

平成 29 年度

学位論文

Long-term outcomes of patients with early gastric cancer found to have lesions for which endoscopic treatment is not indicated on histopathological evaluation after endoscopic submucosal dissection (早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術で病理組織学的に適応外病変であった症例の長期予後の検討)

指導教授名 小泉 和三郎

申請者氏名 矢野 貴史

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨（和文）

背景と目的

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の普及は著しく、内視鏡治療における適応拡大の可能性について検討されている。

適応外病変に対しては、胃癌治療ガイドラインに準じて追加手術が標準治療とされている。しかし、追加手術後の病理診断の結果、リンパ節転移が陽性の頻度は低率である。また、ESD 後の病理診断により適応外病変であった症例を対象に転移・再発のリスク因子を検討した報告は少ない。

そこで我々は、早期胃癌に対して ESD を施行し、病理組織学的に適応外病変と診断された症例を対象に、長期成績ならびに転移・再発のリスク因子について retrospective に検討した。

対象と方法

2002 年 9 月~2015 年 3 月まで、当院で早期胃癌に対して ESD を施行した胃管、残胃を除く、病理組織学的に適応外病変であった 231 症例 231 病変を対象に、追加手術群、経過観察群に 2 群分けし、それぞれの長期成績について Retrospective に検討した。また、転移・再発のリスク因子についても併せて検討を行った(補足率 98.7%)。

結果

観察期間中央値 48 ヶ月間。男性 174 症例/女性 57 症例、年齢中央値 72 歳。追加手術群は 118 症例、経過観察群は 113 症例であった。追加手術群と経過観察群の 5 年疾患特異的生存割合/5 年全生存割合は、100%/92.6%、96.0%/73.3%と追加手術群で有意に良好であった(いずれも $p=0.010$)。原病死は経過観察群で 5 症例(4.4%)に認められた($p=0.021$)。

75 歳以上の高齢者では、疾患特異的生存割合、全生存割合ともに 2 群間に有意差は認めなかった。

基礎疾患などにより手術が回避された症例が、経過観察群 113 症例中で 88 症例(77.9%)に認められた($p<0.001$)。

転移・再発は 16 症例あり、リンパ管侵襲陽性が転移・再発の独立したリスク因子であった($p=0.003$, odds ratio 10.594, 95%CI(2.294-48.927))。

結語

早期胃癌に対する内視鏡治療後の適応外病変においては、耐術能のある症例

は積極的に手術をするべきである。75 歳以上の高齢者や重篤な基礎疾患を有する症例においては、再発リスクを十分に説明した上で同意が得られた場合、経過観察を行うことも選択肢の一つとされる可能性が示唆された。

目 次

	頁
1. 序論	1
2. 患者・方法	
2-1. 患者背景	1
2-2. 内視鏡の粘膜下層剥離術 (ESD)	2
2-3. 病理組織学的評価	2
2-4. 経過観察	3
2-5. 統計解析	3
3. 結果	3
4. 考察	5
5. 結論	7
6. 謝辞	8
7. 参考文献	9
8. 業績目録	14
9. 図と表	19

1. 序 論

本邦における胃癌の死亡数は、肺癌、大腸癌について第3位であり、全世界的にみても胃癌による死亡者数は依然として多い [1]。早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層（ESD）の普及は著しい。

日本消化器内視鏡学会（JGES）と日本胃癌学会（JGCA）が発行したガイドラインでは、病理学的に T1a（粘膜内癌）で潰瘍所見なく腫瘍径 2 cm 以内で組織系が分化型であれば絶対適応病変とされている [2,3]。これらのガイドラインには、以下に示すように早期胃癌の適応拡大病変の分類も含まれている。粘膜内癌（a）潰瘍所見なし、分化型、腫瘍径 2cm<;（b）分化型、潰瘍所見あり、病変径 3cm 以下;（c）潰瘍所見なし、未分化型、腫瘍径 2cm 以下 [4]。（表 1）

今後、更なる早期胃癌に対する ESD における適応拡大の可能性について、検討されている [5-8]。一方で、早期胃癌に対して ESD を施行したところ、病理組織学的に適応外病変と診断された症例を経験する。

適応外病変に対しては、胃癌治療ガイドラインに準じて、追加外科手術が標準治療とされているが、多くの症例で実際にリンパ節転移陽性例の頻度は低率とされている [3, 9]。実際に ESD を施行し適応外病変であった症例を対象に、転移・再発のリスク因子を検討した報告は少ない。

そこで我々は、早期胃癌に対して ESD を施行し、病理組織学的に適応外病変と診断された症例を対象に、長期成績ならびに転移・再発のリスク因子について retrospective に検討した。

また、75 歳以上の患者の大多数は、日常生活に影響を与える複数の疾患および機能障害を有している為、我々はさらに、75 歳以上の患者の長期成績についても検討した [10]。

2. 患者・方法

2-1. 患者背景

本研究は北里大学医学部病院倫理委員会によって承認されたものであり、ヘルシンキ宣言や個人情報保護を保護する法律に基づいて施行された。また患者への同意に関しては、既存資料を用いた連結不可能匿名化によるレトロスペクティブな研究のため、当施設の倫理委員会の疫学研究の指針に添う形で行われた。

2002 年 9 月から 2015 年 3 月まで、北里大学医学部消化器内科にて、早期胃癌に対して連続した 1587 症例 1984 病変に対して ESD を施行した。胃管、残胃を除く早期胃癌は全部で 1547 症例 1919 病変であり、病理組織学的に検討したと

ころ、ガイドライン病変は 922 症例 1092 病変、適応拡大病変 553 症例 596 病変、適応外病変 231 症例 231 病変であった（重複あり）。（表 2）

基本的に耐術能のある患者は原則的に追加手術を勧めている。一方、高齢、Activities of daily living（ADL）低下、基礎疾患などが場合には患者個々の背景因子を考慮し追加手術と経過観察のリスクとベネフィットを考慮して方針を決定している。

方法

病理組織学的に適応外病変であった 231 症例 231 病変を対象に、追加手術群、経過観察群に 2 群に分けて、長期成績と転移再発のリスク因子について、臨床病理学的検討を retrospective に行った（補足率 98.7%）。

臨床病理学的検討項目として、性別、年齢、病変部位（上部/中部/下部）、肉眼型、潰瘍、腫瘍径、組織型、深達度、脈管侵襲(リンパ管侵襲/静脈侵襲)、側方断端/垂直断端、抗血栓薬、基礎疾患、予後（5 年疾患特異的生存割合、5 年全生存割合）とした。

75 歳以上の患者は、若年患者よりも ADL に影響を及ぼす複数の基礎疾患および機能障害をしばしば有する [10,11]。そこで 75 歳以上の症例についても長期成績に関して検討を行った。

患者は、術前検査として上部消化管内視鏡検査および CT 検査を実施した。深達度診断に難渋する場合、必要に応じて超音波内視鏡検査を実施した。また、プロトコールに従い同意を得て実施した。

2-2. 内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）

まず、病変の周囲に針状ナイフでマーキング。粘膜下層にグリセオールを局注した後、マーキングの外側を針状ナイフでプレカットを入れ。IT ナイフをこの切れ目に挿入して、病変の周囲を切開した [12]。次に、IT ナイフを用いて粘膜下層を剥離し、病変を切除した。2007 年 3 月末まで IT ナイフを使用して ESD を実施し、2007 年 4 月以降 IT ナイフ 2 を使用した [13]。

2-3. 病理組織学的評価

組織標本をホルマリンで固定し、病変部に対して垂直に 2mm 幅で切断し、パラフィンに固定した。病理診断医は、胃癌治療ガイドライン [3] に従った。腫瘍の大きさ、浸潤の深さ、潰瘍の存在、リンパ管および脈管侵襲の有無、側方および垂直断端を評価した。浸潤の深さは粘膜内（M）、粘膜下層浅層浸潤（粘

膜筋板より 500 μ m 未満、SM1)、粘膜下層深層浸潤(粘膜筋板より \geq 500 μ m、SM2)で評価した。一括切除は、病変全体を一つの標本として切除した場合と定義した。一括完全切除は、切除断端陰性で、病変全体を一つの標本として切除した場合と定義した。病理組織学的検査で不完全切除を切除断端陽性と定義した。切除断端が高周波ナイフによる熱の伝搬のために病理組織学的に評価することができなかった病変は、切除断端陽性と分類された。絶対適応病変、適応拡大病変と診断されなかった病変を適応外病変と診断した。

2-4. 経過観察

追加手術群では、速やかに上部消化管外科に紹介し、腹腔鏡補助下に胃全摘術または幽門側胃切除術、D2 リンパ節郭清を施行した。術後、最初の2年間は、3ヶ月ごとに診察を行い、6ヶ月ごとにCT検査、1年毎に上部消化管内視鏡検査を行った。術後3年目以降は、1年毎に診察、CT検査、上部消化管内視鏡検査を行った。5年間継続して経過観察を行った。

経過観察群では、ESDの2ヶ月後に上部消化管内視鏡検査を行った。術後、最初の3年間は、6ヶ月毎に診察、上部消化管内視鏡検査、CT検査を行った。術後4年目から、1年毎に診察、上部消化管内視鏡検査、CT検査を行った。5年間継続して経過観察を行った。

2-5. 統計解析

適応外病変であった患者を、追加手術群と経過観察群の2群に分け、 χ^2 検定を用いて、臨床病理学的検討を行い比較した。生存期間は、ESDを施行した日から死亡日または、最終生存確認日までで計算した。生存曲線はKaplan-Meier法を用いて計算し、ログランク検定を用いて評価した。p値は両側検定で、0.05未満を有意差ありとした。転移、再発のリスク因子について単変量解析を行い、そこで $p<0.05$ の項目について、さらに多変量解析を行い評価した。

3. 結 果

表3に追加手術群と経過観察群の臨床病理学的特徴を示す。

経過観察期間の中央値は48ヶ月間(1~154ヶ月間)であった。男性は174例、女性は57例で、年齢中央値は72歳(40~90歳)であった。追加手術群は118例、経過観察群は113例であった。経過観察群の年齢中央値は77歳で追加手術群の年齢中央値69歳に比べて有意に高かった($p<0.001$)。

臨床病理学的特徴として、場所、肉眼型、組織型、リンパ管侵襲陽性、側方断端陽性、垂直断端陽性の項目に関しては追加手術群と経過観察群において有

意差を認めなかった。しかし、経過観察群(31.9%, 36/113)では、追加手術群(17.8%, 21/118)よりも潰瘍が有意に多く認められた ($p = 0.0132$)。腫瘍径の中央値は、追加手術群 (20mm; 2~95mm) により経過観察群 (25mm; 5~84mm) で大きい傾向にあった ($p = 0.036$)。深達度は、追加手術群で M 13 病変 (11.0%)、SM1 19 病変 (16.1%)、SM2 85 病変(72.0%)、筋層 (MP) 1 病変 (5.9%) であり、経過観察群において粘膜内 35 病変 (31.0%)、粘膜下層浅層 19 病変 (16.8%)、粘膜下層深層 57 病変 (50.4%)、筋層 2 病変 (17.7%) であった。病変の深達度は、追加手術群で深い傾向にあった ($P = 0.001$)。脈管侵襲陽性率は追加手術群(38.1%, 45/118)、経過観察群 (24.8%, 28/113) であり追加手術群で高い傾向にあった; ($p = 0.029$)。追加手術群は、深達度が深く、脈管侵襲を有する患者の割合が高い結果となった。経過観察群は、潰瘍が有り、腫瘍径が大きい傾向にあった。

抗血栓療法施行例に関しては追加手術群で 14 例 (11.9%)、経過観察群では 24 例 (21.2%) であった。基礎疾患を有する症例は、追加手術群では 12 例 (10.2%)、経過観察群では 88 例 (77.9%) であった。基礎疾患を有する患者の割合は、経過観察群で有意に高かった ($p < 0.001$)。経過観察群において、耐術能があるにもかかわらず手術を拒否した患者は 25 例 (22.1%) 認め、高齢もしくは ADL 低下、基礎疾患などの要因によって追加手術が出来なかった患者を 88 例 (77.9%) に認めた。様々な基礎疾患が認められたが、主な基礎疾患は、心血管疾患、脳血管疾患、および呼吸器疾患であった (表 4)。

追加手術群では、10.2%(12/118)でリンパ節転移を認めた。しかし、局所再発、リンパ節転移再発、遠隔転移再発は認めなかった。

一方、経過観察群では、局所再発を 2.7% (3/113)、腹部リンパ節再発を 0.9% (1/113)、遠隔転移再発を 2.7% (3/113) に認めた。

局所再発した 3 例に関する後治療として、追加手術 1 例、追加 APC 焼灼術 1 例、経過観察 1 例であったが、追加 APC 焼灼術の症例で ESD 後、15 ヶ月後に原病死した。

腹部リンパ節再発の 1 例は、ESD 後 14 ヶ月後に追加手術を施行したが、ESD 後 25 ヶ月後に多発骨転移を認め、ESD 治療後 36 ヶ月後に原病死した。

遠隔転移再発は胸椎、肺、腹膜であった。胸椎転移は ESD 治療 15 ヶ月後に、腹膜転移再発は、ESD 治療 30 ヶ月後に、肺転移再発は ESD 治療 52 ヶ月後にいずれも原病死した。

追加手術群では原病死はなく、経過観察群では原病死 5 例 (4.4%) 認めた ($p=0.021$)。

5 年疾患特異的生存割合は、追加手術群 100%、経過観察群 92.6%と有意差を認めた ($p=0.010$) (図 1a)。また、5 年全生存割合においても追加手術群 96%、経過観察群 73.3%と有意差を認めた ($p<0.001$) (図 1b)。

表 5 は 75 歳以上の臨床病理学的特徴を示している。追加手術群は 22 例、経過観察群は 67 例であった。年齢中央値は、追加手術群で 77 歳 (75-81 歳)、経過観察群で 79 歳 (75-90 歳) であり、経過観察群で有意に高かった ($p < 0.001$)。基礎疾患を有する患者の割合は、経過観察群で有意に多かった ($p < 0.001$)。

75 歳以上の高齢者では、5 年疾患特異的生存割合に関して追加手術群 (100%)、経過観察群 (91.2%) と有意差を認めなかった ($p = 0.283$) (図 2a)。5 年全生存割合は、追加手術群 (81.8%)、経過観察群 (62.8%) と経過観察群で低い傾向にあったが、有意差は認めなかった ($p = 0.232$)。 (図 2b)

病理組織学的に適応外病変であった 231 例中 16 例 (追加手術群 12 例、経過観察群 4 例) にリンパ節転移または再発を認めた (表 6)。単変量解析の結果、深達度、リンパ管侵襲陽性、および垂直断端陽性が転移または再発の危険因子であることが示され、さらに、多変量ロジスティック回帰分析を施行したところ、リンパ管侵襲が転移または再発の独立した危険因子であることが示された ($p = 0.003$; オッズ比、10.594; 95% 信頼区間、2.294~48.927) (表 7)。

4. 考 察

日本は高齢化社会となり、様々な基礎疾患を持つ高齢患者が増加している。耐術能があれば追加手術を推奨するが、基礎疾患により耐術能がない症例も経験する。本研究では、早期胃癌に対して ESD を施行し適応外病変であった患者の長期予後と転移と再発の危険要因について検討した。追加手術群では 5 年疾患特異的生存割合と 5 年全生存割合ともに経過観察群より有意に良好であった (100% vs 92.6%, 96.0% vs 73.3%; 共に $p = 0.010$)。追加手術群では、手術時にリンパ節転移が 10.2% で認められた。

一般に ESD 後に転移、再発をきたした場合、救済することは難しい。したがって、胃癌治療ガイドライン [3] に従って適応外病変であった患者には、追加手術が推奨されている。

布袋屋ら [14] は、早期胃癌に対し ESD 施行した結果、非治癒切除となった患者を追加手術群と経過観察群の 2 つの群に分けた。経過観察群の多くの患者は高齢者であり、他の疾患で死亡していたが、全生存割合において有意差を認めなかったと報告している。本研究でも、経過観察群の患者は、追加手術群の患者よりも高齢であった。経過観察群の約 80% において高齢や ADL 低下、心臓血管および他の基礎疾患により手術が行われなかった。しかし、75 歳以上に限定した長期成績を検討したところ、追加手術群と経過観察群の間で、5 年疾患特異的生存割合または 5 年全生存割合に有意差を認めなかった。

草野ら [15] は、早期胃癌に対する ESD で非治癒切除となった 75 歳以上の症

例を追加手術群と経過観察群の2つの群に分け、5年全生存割合または5年無再発生存期間に有意差は認められなかったと報告している。

75歳以上の大多数は、基礎疾患によりADL低下を認めている。日本では、少なくとも1つの慢性疾患のために定期的に病院に通う人々の割合は、75から84歳の人々の間で約70%と他の年齢層より高いといわれている[10,11,16,17]。住吉ら[18]は、早期胃癌に対するESDは、75歳以上の高齢者であっても慎重に経過観察することで短期および長期成績に関して有効な治療であると推奨している。その為、75歳以上の高齢者および重篤な基礎疾患を有する患者に対しては、適応外病変に対して追加手術をするのではなく、各々の症例に応じて慎重に治療方針を検討すべきである。

本研究では、早期胃癌に対してESDを受け適応外病変であった患者の転移または再発の危険因子を検討した。本研究では、リンパ管侵襲が転移または再発の独立した危険因子であった。リンパ節転移の危険因子については、様々な研究がなされており、SM2浸潤、リンパ管侵襲、脈管侵襲、低分化腺癌が危険因子であると報告されている[19-23]。石井ら[9]は、cT1aN0M0の早期胃癌に対するESD後に追加手術を受けた患者の病理診断においてSM2浸潤および中等度リンパ管侵襲(ly2)または高度リンパ管侵襲(ly3)がリンパ節転移の予測因子であると報告した。関口ら[24]は、リンパ節転移のリスクに関して早期胃癌に対する外科的切除標本を腫瘍径、浸潤の深さ、組織型、潰瘍の有無、およびリンパ管侵襲、脈管侵襲に応じて点数化する方法を報告した。その中でも、リンパ管侵襲がリンパ節転移の強力な危険因子であると報告している。本研究では、リンパ管侵襲を有する症例の14%(14/94)でリンパ節転移または腹膜播種を認めた。このように、リンパ管侵襲を有する症例では、積極的に追加手術を行うべきである。

当院では病理組織学的に適応外病変と診断された場合、耐術能のある患者は、原則的に追加手術を勧めている。しかし、高齢者や併存疾患のある患者では、併存疾患の予後、手術に伴うQOL低下、転移・再発のリスク、患者やその家族の希望など、個々の患者で、追加手術と経過観察のどちらが良いのか、リスクとベネフィットを考慮して方針を決定する。そのため、治療方針の決定に選択バイアスが少なからず含まれるが、追加手術と経過観察の長期予後は、実臨床に則した結果を反映したものと考えられる。

本研究には2つの制約がある。1つは単施設によるretrospective研究であること、もう一つは、患者の希望や耐術能に応じて追加手術の選択がされたことである。その為、更に多くの病理学的に適応外病変と診断された症例を集積し、今後多施設で前向き研究を検討すべきである。

5. 結 論

早期胃癌に対する内視鏡治療後の適応外病変においては、耐術能のある症例は積極的に手術をするべきである。しかし 75 歳以上の高齢者や重篤な基礎疾患を有する症例においては、再発リスクを十分に説明した上で、経過観察を行うことも選択肢の一つとされる可能性が示唆された。

6. 謝 辞

本研究を進めるにあたり、被験者としてご協力してくださった皆様に深く感謝致します。また、研究に際してご指導頂いた北里大学病院消化器内科 小泉 和三郎教授、田邊 聡教授、石戸 謙次先生、研究に携わって頂いたスタッフ他に心から深謝申し上げます。

7. 参考文献

References

- 1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
- 2) Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc*. 2016;28:3-15.
- 3) Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014(ver.4) Gastric cancer 2016 (Published online).
- 4) Nakata B, Tendo M, Okuyama M, Nakahara K, Ishizu H, Masuda G, Lee T, Hori T, Ohsawa M, Sato H, Ishikawa T. Additional surgical resection after endoscopic mucosal dissection for early gastric cancer: A medium-sized hospital's experience. *Int J Surg*. 2016 ;36:335-341.
- 5) Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3:219-225.
- 6) Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, Eguchi T, Saito Y, Matsuda T, Bhandari P, Emura

- F, Saito D, Ono H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series. *Dig Endosc.* 2005;17:54-58.
- 7) Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, Ohnita K, Mizuta Y, Shiozawa J, Kohno S. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut* 2009;58:331-336.
 - 8) Tanabe S, Ishido K, Matsumoto T, Kosaka T, Oda I, Suzuki H, Fujisaki J, Ono H, Kawata N, Oyama T, Takahashi A, Doyama H, Kobayashi M, Uedo N, Hamada K, Toyonaga T, Kawara F, Tanaka S, Yoshifuku Y. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: Multicenter collaborative study. *Gastric Cancer* 2016 Nov 2 [Epub ahead of print].
 - 9) Ishii S, Yamashita K, Kato H, Nishizawa N, Ushiku H, Mieno H, Moriya H, Hosoda K, Katada N, Kikuchi S, Tanabe S, Koizumi W, Saegusa M, Watanabe M. Predictive factors for lymph node metastasis in additional gastrectomy after endoscopic resection of cT1aN0 gastric cancer. *Surg Today* 2016;46:1031-1038.
 - 10) Kakushima N, Fujishiro M, Kodashima S, Muraki Y, Tateishi A, Yahagi N, Omata M. Technical feasibility of endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms in the elderly Japanese population. *J. Gastroenterol Hepatol.*

2007;22:311-314.

- 11) Chinda D, Sasaki Y, Tatsuta T, Tsushima K, Wada T, Shimoyama T, Fukuda S.
Perioperative complications of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in elderly Japanese patients 75 years of age or older.
Intern Med. 2015;54:267-272.
- 12) Ohkuwa M, Hosokawa K, Boku N, Ohtu A, Tajiri H, Yoshida S. New endoscopic treatment For intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife.
Endoscopy 2001;33: 221-226.
- 13) Ono H, Hasuike N, Inui T, Takizawa K, Ikehara H, Yamaguchi Y, Otake Y, Matsubayashi H. Usefulness of a novel electrosurgical knife, the insulation-tipped diathermic knife-2, for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer.
Gastric Cancer 2008;11:47-52.
- 14) Hoteya S, Iizuka T, Kikuchi D, Ogawa O, Mitani T, Matsui A, Furuhashi T, Yamashita S, Yamada A, Kaise M. Clinicopathological Outcomes of Patients with Early Gastric Cancer after Non-Curative Endoscopic Submucosal Dissection.
Digestion 2016;93:53-58.
- 15) Kusano C, Iwasaki M, Kaltenbach T, Conlin A, Oda I, Gotoda T. Should elderly patients undergo additional surgery after non-curative endoscopic resection for

early gastric cancer? Long-term comparative outcomes.

Am J Gastroenterol.2011;106:1064-1069.

- 16) Centers for Disease Control and Prevention. Public health and aging: trends in aging-United States and worldwide. JAMA 2003; 289:1371–1373.
- 17) Fried L, Barron J. Older Adults. Handbook of Urban Health: Populations, Methods, and Practice. New York, NY: Springer, 2005.
- 18) Sumiyoshi T, Kondo H, Fujii R, Minagawa T, Fujie S, Kimura T, Ihara H, Yoshizaki N, Hirayama M, Oyamada Y, Okushiba S. Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in elderly patients aged 75 years and older. Gastric Cancer 2016 (Epub ahead of print).
- 19) Fidler IJ. Clitical factors in the biology of human cancer metastasis. Am Surg.1995;61:1065-1066.
- 20) Hoteya S, Yamashita S, Kikuchi D, Nakamura M, Fujimoto A, Matsui A, Nishida N, Mitani T, Kuroki Y, Iizuka T, Yahagi N. Endoscopic submucosal dissection for submucosal invasive gastric cancer and curability criteria. Dig Endosc.2011;23:30-36.
- 21) Kim H, Kim JH, Park JC, Lee YC, Noh SH, Kim H. Lymphovascular invasion is an important predictor of lymph node metastasis in endoscopically resected early

gastric cancers. *Oncol Rep.*2011;25:1589-1595.

- 22) Sunagawa H, Kinoshita T, Kaito A, Shibasaki H, Kaneko K, Ochiai A, Ohtsu A, Nishida T. Additional surgery for non-curative resection after endoscopic submucosal dissection for gastric cancer: a retrospective analysis of 200 cases. *Surg Today* 2016 (Epub ahead of print).
- 23) Fujii H, Ishii E, Tochitani S, Nakaji S, Hirata N, Kusanagi H, Narita M. Lymph node metastasis after endoscopic submucosal dissection of a differentiated gastric cancer confined to the mucosa with an ulcer smaller than 30 mm. *Dig Endosc.* 2015;27:159-161.
- 24) Sekiguchi M, Oda I, Taniguchi H, Suzuki H, Morita S, Fukagawa T, Sekine S, Kushima R, Katai H. Risk stratification and predictive risk-scoring model for lymph node metastasis in early gastric cancer. *J Gastroenterol.* 2016;51:961-970.

8. 業績目録

(I) 原 著

1. Yano T, Ishido K, Tanabe S, Wada T, Azuma M, Kawanishi N, Yamane S, Watanabe A, Katada C, Koizumi W. Long-term outcomes of patients with early gastric cancer found to have lesions for which endoscopic treatment is not indicated on histopathological evaluation after endoscopic submucosal dissection. Surg Endosc.2017 [in press]
2. Yano T, Tanabe S, Ishido K, Suzuki M, Kawanishi N, Yamane S, Watanabe A, Wada T, Azuma M, Katada C, Koizumi W: Different clinical characteristics associated with acute bleeding and delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection in patients with early gastric cancer. Surg Endosc.2017 [in press]
3. Yamane S, Katada C, Tanabe S, Azuma M, Ishido K, Yano T, Wada T, Watanabe A, Kawanishi N, Furue Y, Kondo Y, Komori S, Ishiyama H, Hayakawa K, Koizumi W: Clinical Outcomes in Patients with Cancer of Unknown Primary Site Treated By Gastrointestinal Oncologists. J Transl Int Med. 2017;5:58-63.
4. Ishido K, Higuchi K, Azuma M, Sasaki T, Tanabe S, Katada C, Yano T, Wada T, Koizumi W: Aprepitant, granisetron, and dexamethasone versus palonosetron and dexamethasone for prophylaxis of cisplatin-induced nausea and vomiting in patients with upper gastrointestinal cancer: a randomized crossover phase II trial (KDOG 1002). Anticancer Drugs. 2016; 27:884-890.

(II) 著 書

1. 田辺 聡、矢野貴史、河西奈津子、山根早紀子、渡邊晃典. 【消化器内視鏡の基礎知識と基本テクニック】 上部消化管内視鏡 治療 上部消化管内視鏡止血手技. 消化器内視鏡 2017;29: 415-418.
2. 矢野貴史、石戸謙次、佐々木徹. 【肺がん・胃がん・大腸がん-そのファーストラインを終えたら?】 セカンドライン以降の化学療法治療戦略は? 胃がん HER2 陰性胃がん. 臨床腫瘍プラクティス 2016;12:41-47.
3. 田辺 聡、石戸謙次、東 瑞智、堅田親利、和田拓也、矢野貴史、小泉和三郎. 【ここまでできる!消化器内視鏡治療】 上部消化管出血に対する内視鏡的止血. 成人病と生活習慣病 2015; 45:295-302.
4. 田辺 聡、和田拓也、矢野貴史、成毛 哲、石戸謙次、堅田親利、東 瑞智、樋口勝彦、佐々木 徹、小泉和三郎. 上部消化管出血に対する止血

術の進歩. Modern Physician 2014;34: 527-529.

(Ⅲ) 総説・講座

なし

(Ⅳ) 症例・臨床治験・その他

1. Yano T, Tanabe S, Ishido K, Azuma M, Wada T, Suzuki M, Kawanishi N, Yamane S, Sasaki T, Katada C, Mikami T, Katada N, Koizumi W. Delayed perforation after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: Clinical features and treatment. World J Gastrointest Endosc. 2016;8:368-373.
2. 佐野 透、矢野貴史、和田尚久、上原一帆、中目哲平、吉澤奈津子、迎美幸、石黒康浩、村田 東、荒木正雄、佐々木一憲、河野 悟、風間暁男. 消化管出血を伴う小腸 GIST により緊急手術を要した 1 例. Progress of Digestive Endoscopy 2015;87:166-167.
3. 岩崎秀一郎、矢野貴史、上原一帆、中目哲平、迎 美幸、石黒康浩、村田 東、荒木正雄. 解離性大動脈瘤破裂による食道穿破の診断に上部消化管内視鏡が有用であった 1 例. Progress of Digestive Endoscopy 2015;87:90-91.
4. 波多野瑛太、中目哲平、上原一帆、矢野貴史、迎 美幸、石黒康浩、村田 東、荒木正雄、保刈岳雄、河野 悟. 多発 S 状結腸憩室による狭窄部位に PTP が嵌入した 1 例. Progress of Digestive Endoscopy 2015;86:176-177.
5. 矢部健介、石黒康浩、上原一帆、山根敬子、矢野貴史、中目哲平、迎 美幸、村田 東、荒木正雄、風間暁男. Progress of Digestive Endoscopy 2015;85:106-107.
6. 石田奈々、矢野貴史、三島孝仁、山根敬子、長谷川力也、中目哲平、石黒康浩、村田 東、荒木正雄、風間暁男、奥脇興介、宮澤志朗、岩井知久、木田光広、三枝 信. Progress of Digestive Endoscopy 2015;84:202-203.
7. 宮下春菜、矢野貴史、長谷川力也、山根敬子、三島孝仁、中目哲平、石黒康浩、村田 東、荒木正雄、風間暁男. Progress of Digestive Endoscopy 2015;84:106-107.

(Ⅴ) 学会発表

【シンポジウム等】

1. 堅田親利、和田拓也、石戸謙次、矢野貴史、東瑞智、佐々木徹、田辺聡、小泉和三郎: 食道表在癌に対する NBI 拡大観察による術前深達度診断の診断精度の検討, 第 101 回日本消化器内視鏡学会関東地方会, 2015/12/12,

東京.

2. 石橋侑, 矢野貴史, 田辺聡, 和田拓也, 石戸謙次, 東瑞智, 堅田親利, 佐々木徹, 小泉和三郎: 上部 ESD における Trouble shooting この局面こうして乗り越えた ESD 後出血により出血性ショックを来し緊急血管造影(IVR)で止血処置を施行した 1 例, 第 101 回日本消化器内視鏡学会関東地方会, 2015/12/12, 東京.
3. 矢野貴史, 石戸謙次, 田辺聡: 早期胃癌における ESD 治療困難症例に対するダブルスコープ ESD の有用性, 第 91 回日本消化器内視鏡学会総会, 2016/5/12, 東京.
4. Ishido K, Yano T, Tanabe S, Wada T, Azuma M, Kawanishi N, Yamane S, Watanabe A, Katada C, Koizumi W. Long-term outcomes of patients with early gastric cancer diagnosed as pathological extra-indicated lesion after endoscopic submucosal dissection. UEGW 2017, 2017/11/1, Barcelona.

【一般講演等】

1. 矢野貴史, 田辺聡, 石戸謙次, 東瑞智, 堅田親利, 佐々木徹, 樋口勝彦, 小泉和三郎, 三上哲夫: 当院における早期胃癌の内視鏡的胃粘膜下層剥離術(ESD)に伴う穿孔例の検討, 第 84 回日本消化器内視鏡学会総会, 2012/10/12, 神戸.
2. 近藤雄紀, 堅田親利, 田辺聡, 樋口勝彦, 佐々木徹, 東瑞智, 石戸謙次, 和田拓也, 矢野貴史, 小泉和三郎, 横山顕: 消化管がんスクリーニングにおける内視鏡の位置づけ 食道癌リスク検診問診票に基づいた頭頸部・食道内視鏡検診の臨床的有用性, 第 100 回日本消化器内視鏡学会関東地方会, 2015/6/13, 東京.
3. 尾上美恵, 石戸謙次, 田辺聡, 和田拓也, 矢野貴史, 東瑞智, 堅田親利, 佐々木徹, 小泉和三郎, 森谷宏光: 動悸を主訴とした upside down stomach を呈した食道裂孔ヘルニアの一例, 日本内科学会関東地方会, 2015/7/19, 東京.
4. 黒須貴浩, 矢野貴史, 河西奈津子, 鈴木瑞人, 山根早紀子, 和田拓也, 石戸謙次, 東瑞智, 堅田親利, 佐々木徹, 小泉和三郎, 田邊聡, 大部誠: ESDにて胃腺扁平上皮癌と診断した 1 例, 日本消化器病学会関東支部第 336 回例会, 2015/9/26, 東京.
5. 矢野貴史, 石戸謙次, 田辺聡, 小泉和三郎: 当院における早期胃癌に対する ESD の適応外病変の検討, 第 88 回日本胃癌学会, 2016/3/17, 別府.
6. 黒須貴浩, 矢野貴史, 田邊聡, 河西奈津子, 渡辺晃識, 和田拓也, 石戸謙次, 東瑞智, 堅田親利, 佐々木徹, 小泉和三郎, 三重野浩朗, 大部誠: E S

- Dにて胃腺扁平上皮癌と診断した1例, 第88回日本胃癌学会, 2016/3/17, 別府.
7. 石戸謙次, 田辺聡, 和田拓也, 矢野貴史, 東瑞智, 堅田親利, 佐々木徹, 小泉和三郎: 当院における早期胃癌の同時多発・異時多発病変の検討, 第88回日本胃癌学会, 2016/3/17, 別府.
 8. 麻生健一郎, 和田拓也, 石戸謙次, 矢野貴史, 東瑞智, 堅田親利, 佐々木徹, 田辺聡, 小泉和三郎: ESD施行後に胃壁内転移を認めた早期胃癌の1例, 第88回日本胃癌学会, 2016/3/17, 別府.
 9. 北原言, 和田拓也, 矢野貴史, 石戸謙次, 東瑞智, 堅田親利, 田辺聡, 村雲芳樹: 術前深達度診断が困難であった早期胃癌の1例, 第103回日本消化器内視鏡学会関東地方会, 2016/12/17, 東京.
 10. Yano T, Ishido K, Tanabe S. Cinical characteristics associated with bleeding after ESD in patients with early gastric cancer. 第89回日本胃癌学会, 2017/3/8, 広島.
 11. Kubota Yo, Wada T, Tanabe S, Azuma M, Ishido K, Katada C, Yano T, Aso K, Kozumi W. A case of multiple colorectal metastases like LST-NG after surgery for early gastric cancer. 第89回日本胃癌学会, 2017/3/8, 広島.
 12. 近藤雄紀, 堅田親利, 田辺聡, 久保田陽, 古江康明, 和田拓也, 矢野貴史, 石戸謙次, 東瑞智, 小泉和三郎, 横山顕: 食道癌リスク問診票に基づいた内視鏡検診の専門病院における有用性の検討, 第93回日本消化器内視鏡学会総会, 2017/5/11, 大阪.
 13. 古江康明, 田邊聡, 堅田親利, 久保田陽, 近藤雄紀, 和田拓也, 矢野貴史, 石戸謙次, 東瑞智, 小泉和三郎: 食道表在癌に対する内視鏡的吸引粘膜切除術と内視鏡的粘膜下層剥離術の安全性と有効性に関する検討, 第93回日本消化器内視鏡学会総会, 2017/5/11, 大阪.
 12. 岡本旅人, 堅田親利, 一戸昌明, 加納孝一, 細野浩史, 矢野貴史, 和田拓也, 石戸謙次, 東瑞智, 田辺聡, 小泉和三郎, 山下拓: リンパ節転移をきたした頭頸部表在癌の臨床病理学的検討, 第93回日本消化器内視鏡学会総会, 2017/5/11, 大阪.
 13. 細野浩史, 堅田親利, 岡本旅人, 石戸謙次, 加納孝一, 矢野貴史, 和田拓也, 東瑞智, 田辺聡, 小泉和三郎, 山下拓: 喉頭病変の癌・非癌の鑑別診断における NBI 拡大観察の有用性第93回日本消化器内視鏡学会総会, 2017/5/11, 大阪.
 14. 北原言, 田邊聡, 矢野貴史, 和田拓也, 石戸謙次, 東瑞智, 堅田親利, 小泉和三郎: 当院におけるESD後瘢痕近傍の異時多発病変の検討, 第93回日本消化器内視鏡学会総会, 2017/5/11, 大阪.

15. 久保田陽, 矢野貴史, 石戸謙次, 近藤雄紀, 古江康明, 和田拓也, 東瑞智, 堅田親利, 田邊聡, 小泉和三郎: 内視鏡切除困難な早期食道胃癌に対する内視鏡的腫瘍焼灼術(APC)の有効性と安全性に関する遡及的検討, 第93回日本消化器内視鏡学会総会, 2017/5/11, 大阪.
16. 石橋侑, 矢野貴史, 田辺聡, 和田拓也, 石戸謙次, 東瑞智, 堅田親利, 原敏将, 小泉和三郎: 胃 ESD 後出血により出血性ショックを来し緊急血管造影で止血処置を施行した1例, 第104回日本消化器内視鏡学会関東地方会, 2017/6/10, 東京.
17. 矢野貴史, 石戸謙次, 田辺聡: 当院における早期胃癌の ESD 適応外病変の検討, 第94回日本消化器内視鏡学会総会, 2017/10/12, 福岡
18. Wada T, Katada C, Ishido K, Azuma M, Yano T, Moriya H, Yamashita K, Komori S, Tanabe S, Koizumi W. Safety and efficacy of chemoradiotherapy after endoscopic resection in patients with superficial esophageal squamous-cell carcinoma. UEGW 2017, 2017/10/31, Barcelona.

9. 図と表

図 1.

(a) : 5 年疾患特異的生存割合

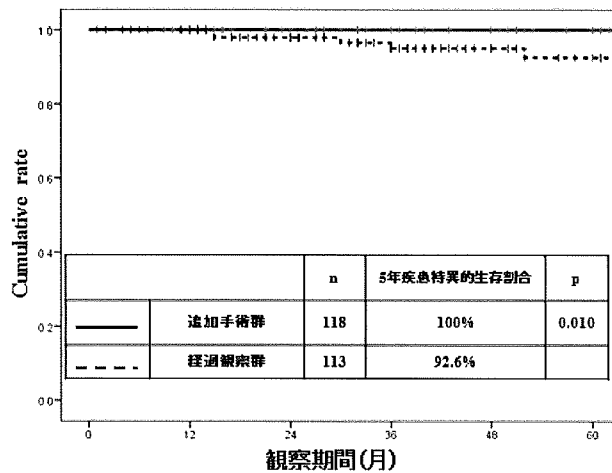
5 年疾患特異的生存期間は、追加手術群で 100%、経過観察群で 92.6%と、追加手術群で有意に良好であった($p=0.01$)。

(b) : 5 年全生存割合

5 年全生存期間は追加手術群で 96.0%、経過観察群で 73.3%と、経過観察群で有意に良好であった($p<0.001$)。

図1

(a) 疾患特異的生存割合



(b) 全生存割合

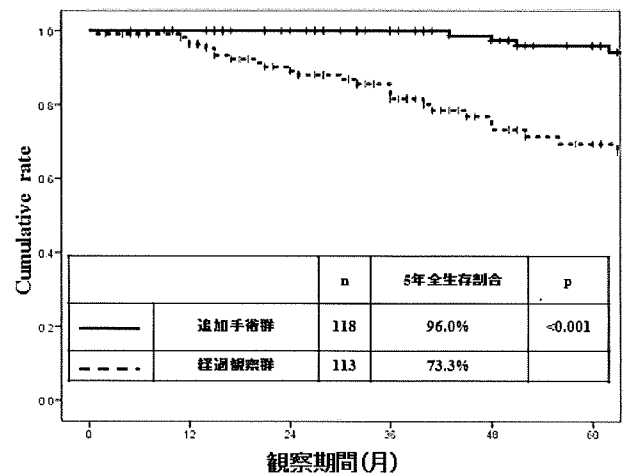


図 2.

(a): 5 年疾患特異的生存割合

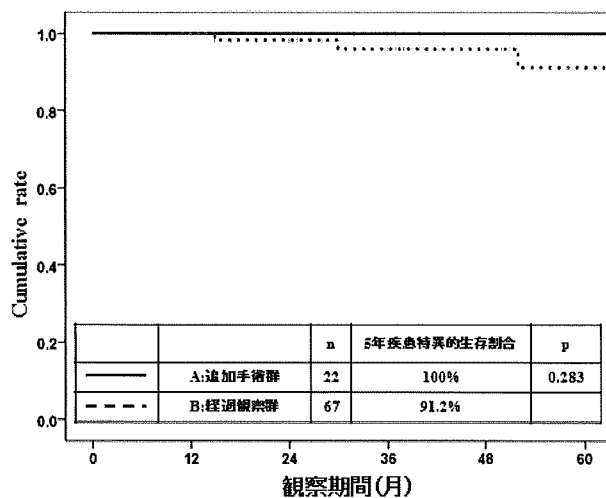
75 歳以上の高齢者では、5 年疾患特異的生存割合は追加手術群で(100%)、経過観察群で(91.2%)と有意差は認めなかった($p = 0.283$)。

(b): 5 年全生存割合

75 歳以上の高齢者では、5 年全生存割合は追加手術群で(81.8%)、経過観察群で(62.8%)であり低い傾向があったが有意差は認めなかった($p = 0.232$)。

図 2

(a) 疾患特異的生存割合
(75 歳以上)



(b) 全生存割合
(75 歳以上)

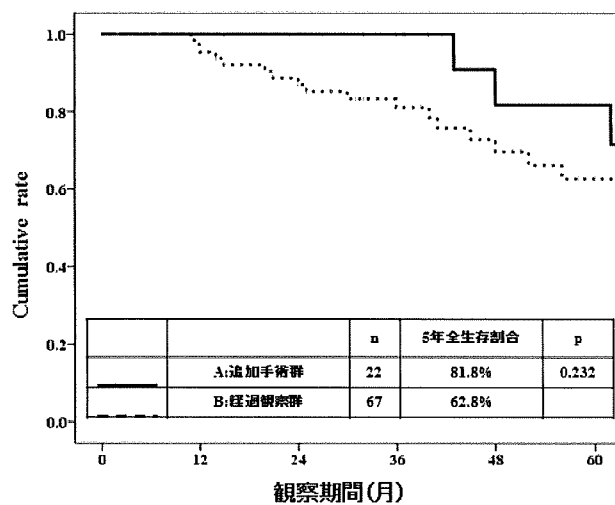


表 1.

早期胃癌に対する ESD における日本消化器内視鏡学会（JGES）と日本胃癌学会（JGCA）が発行したガイドライン

表1

深達度	潰瘍	分化型		未分化型	
臨床診断 cT1a	UL(-)	≤ 2cm	> 2cm	≤ 2cm	> 2cm
		絶対適応病変	適応拡大病変	適応拡大病変	適応外病変
	UL(+)	≤ 3cm	> 3cm	Any size	
		適応拡大病変	適応外病変	適応外病変	
臨床診断 c T1b	UL(-)/(+)	Any size			
		適応外病変			

表2 適応外病変の理由

適応外病変	n=231	%
1. 分化型優位		
(a) 粘膜内、潰瘍あり、腫瘍径>3cm	27	11.7
(b) 粘膜下層浅層(<500 μ m)浸潤、腫瘍径>3cm	16	6.9
(c) 粘膜下層深層(\geq 500 μ m)浸潤	125	54.1
2. 未分化型優位		
(a) 粘膜下層浸潤	21	9.1
(b) 潰瘍あり	6	2.6
(c) 腫瘍径>2 cm	18	7.8
3. リンパ管侵襲あり	91	39.4
4. 静脈侵襲あり	73	31.6

表3 臨床病理学的特徴

		追加手術群	経過観察群	p
病変数		118	113	
性別	男性/女性	95/23	79/34	0.043
年齢(才)	中央値(範囲)	69 (40-81)	77 (46-90)	<0.001
経過観察期間(月)	中央値(範囲)	61 (5-154)	48 (2-140)	—
部位	上部/中部/下部	30(25.4%)/55(46.6%)/33(28.0%)	24(21.2%)/50(44.2%)/39(34.5%)	0.5228
肉眼型	隆起/平坦または陥凹型	35 (29.7%)/83 (70.3%)	38 (33.6%)/75 (66.4%)	0.5168
潰瘍	あり	21 (17.8%)	36 (31.9%)	0.0132
腫瘍径(mm)	中央値(範囲)	20 (2-95)	25 (5-84)	0.036
組織型	分化型/分化型優位/未分化優位/未分化型	71(60.2%)/34(28.8%)/6(5.1%)/7(5.9%)	75(66.4%)/19(16.8%)/12(10.6%)/7(6.2%)	0.2001
深達度	M/SM1/SM2/MP	13(11.0%)/19(16.1%)/85(72.0%)/1(0.8%)	35(31.0%)/19(16.8%)/57(50.4%)/2(1.7%)	0.0012
リンパ管侵襲	あり	50 (42.4%)	44 (38.9%)	0.5953
静脈侵襲	あり	45 (38.1%)	28 (24.8%)	0.0291
側方断端	陽性	6 (5.1%)	7 (6.2%)	0.714
深部断端	陽性	23(19.5%)	19(16.8)	0.598
抗血栓療法	あり	14 (11.9%)	24 (21.2%)	0.1043
基礎疾患	あり	12 (10.2%)	88 (77.9%)	<0.001

表4 経過観察の理由

	症例数(n=113)
基礎疾患なし	25 (22.1%)
手術拒否	25 (22.1%)
高齢者(≥80歳) または performance status低下	36 (31.9%)
基礎疾患あり	52 (46.0%)
心疾患	10 (8.8%)
脳血管疾患	10 (8.8%)
呼吸器疾患	8 (7.1%)
肝疾患	6 (5.3%)
精神神経疾患	6 (5.3%)
重複癌	6 (5.3%)
血液疾患	3 (2.7%)
腎疾患	1 (0.9%)
膠原病	1 (0.9%)
交通障害	1 (0.9%)

表5 臨床病理学的特徴(75歳以上)

		追加手術群	経過観察群	p
病変数		22	67	
性別	男性/女性	17/5	47/20	0.5189
年齢(才)	中央値(範囲)	77 (75-81)	79 (75-90)	<0.001
経過観察期間(月)	中央値(範囲)	40 (9-126)	38 (2-140)	—
部位	上部/中部/下部	5 (22.7%)/7 (31.8%)/10 (45.5%)	24(35.8%)/24(35.8%)/19(28.4%)	0.296
肉眼型	隆起/平坦または陥凹型	9 (40.9%)/13 (59.1%)	22 (32.8%)/45 (67.2%)	0.4904
潰瘍	あり	3 (13.6%)	16 (23.9%)	0.0132
腫瘍径(mm)	中央値(範囲)	27 (11-95)	23(5-84)	0.39
組織型	分化型/分化型優位/未分化優位/未分化型	13(59.1%)/7(31.8%)/1(4.5%)/1(4.5%)	44(65.7%)/13(19.4%)/5(7.5%)/5(7.5%)	0.6445
深達度	M/SM1/SM2/MP	3(13.6%)/5(22.7%)/14(63.6%)/0(0.0%)	19(28.4%)/9(13.4%)/37(55.2%)/2(3.0%)	0.3585
リンパ管侵襲	あり	12(54.5%)	28(41.8%)	0.2967
静脈侵襲	あり	9(40.9%)	18(26.9%)	0.2138
側方断端	陽性	0(0.0%)	7(10.4%)	0.1142
深部断端	陽性	3(13.6%)	14(20.9%)	0.4523
抗血栓療法	あり	6(27.3%)	18(26.9%)	0.9702
基礎疾患	あり	5(22.7%)	62(92.5%)	< 0.001

表6 転移再発の全症例(16症例)

症例数	群	組織型	腫瘍径	深達度	リンパ管侵襲	静脈侵襲	リンパ節転移	再発
1	追加手術	tub2>tub1	16	SM2	2	0	#6	—
2	追加手術	tub2	15	SM2	3	1	#4d	—
3	追加手術	tub1>>tub2	18	SM2	2	0	#6	—
4	追加手術	tub2>por1,tub1	10	SM2	0	0	#4d	—
5	追加手術	tub2>tub1,pap,por	24	MP	2	3	#1,#3	—
6	追加手術	tub1>tub2>>por	17	SM2	1	0	#4d	—
7	追加手術	pap	16	SM2	3	0	#4sb	—
8	追加手術	pap>tub2	9	SM2	3	3	#7	—
9	追加手術	tub1>tub2>pap>por2	40	SM2	1	1	#4sb	—
10	追加手術	tub1>tub2>por>muc	27	SM2	2	0	#4d	—
11	追加手術	pap>tub1>tub2	28	SM2	0	2	#5,6	—
12	追加手術	tub1>pap	26	SM2	1	1	#3	—
13	経過観察	pap>tub1+tub2	37	SM2	2	0	—	リンパ節転移 (#3,#4d,#5,#6,#8a,#14v)
14	経過観察	por1>tub2>por2	13	SM1	1	0	—	肺転移
15	経過観察	por>sig	55	SM2	1	0	—	骨転移
16	経過観察	tub2>>tub1	27	SM2	1	0	—	腹膜播種

表7 転移再発のリスク因子

				単変量解析		多変量解析		
		転移再発あり	転移再発なし	p	オッズ比	p	95%信頼区間	
							最小値	最大値
病変数		16	215					
性別	男性/女性	11/5	163/52	N.S.	-	-	-	-
年齢(才)	中央値(範囲)	72(40-87)	72(45-90)	N.S.	-	-	-	-
腫瘍径(mm)	≤30 mm/>30 mm	13/3	142/73	N.S.	-	-	-	-
潰瘍	あり	4/12	53/162	N.S.	-	-	-	-
組織型	分化型/分化型優位、未分化優位、未分化型	9/7	137/78	N.S.	-	-	-	-
深達度	M+SM1/SM2+MP	1/15	85/130	0.005	-	0.071	-	-
リンパ管侵襲	あり	14	80	< 0.001	10.594	0.003	2.294	48.927
静脈侵襲	あり	6	67	N.S.	-	-	-	-
側方断端	陽性	0	13	N.S.	-	-	-	-
深部断端	陽性	8	34	0.003	2.939	0.063	0.942	9.173