

学位論文

Effectiveness and safety of endoscopic aspiration mucosectomy and endoscopic submucosal dissection in patients with superficial esophageal squamous-cell carcinoma

(表在型食道扁平上皮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)

指導教授名 小泉 和三郎

申請者氏名 古江 康明

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。

Abstract

Background: Endoscopic submucosal dissection (ESD) has been performed in a high proportion of patients with superficial esophageal squamous-cell carcinoma. Endoscopic aspiration mucosectomy (EAM) is a more straightforward technique that is easier to perform. We retrospectively evaluated the safety and efficacy of EAM and ESD to clarify the advantages and disadvantages of each procedure.

Methods: A total of 374 patients (423 lesions) who underwent endoscopic resection were retrospectively studied. The following variables were evaluated: 1) procedure time and adverse events as safety, and 2) en bloc complete resection rate, local recurrence rate, lymph node recurrence rate, overall survival rate, and cause-specific survival rate as efficacy.

Results: EAM was performed in 134 patients (149 lesions), and ESD was performed in 240 patients (274 lesions). The procedure time of EAM and ESD were 31.0 ± 22.4 and 85.7 ± 46.5 min ($p < 0.001$), respectively. The perforation rates were 0 and 6.2% ($p = 0.002$), respectively. The en bloc complete resection rates were 48.3 and 91.6% ($p < 0.001$), respectively. The local recurrence rates

were 5.5 and 0% ($p < 0.001$), respectively. For lesions measuring less than 15 mm in diameter, EAM had a relatively good en bloc complete resection rate (EAM, 76.1% vs. ESD, 100%) and a significantly short procedure time (EAM, 25.2 ± 15.2 min vs. ESD, 62.7 ± 35.2 min; $p < 0.001$).

Conclusions: ESD has a higher en bloc complete resection rate and a better local control rate than EAM. For lesions measuring less than 15 mm in diameter, EAM may be a treatment option.

和文要旨

背景：近年、表在型食道扁平上皮癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD)は広く普及している。一方、内視鏡的吸引粘膜切除術 (EAM)はより簡便に行える治療手技である。我々は後方視的に安全性と有効性を評価して、EAM と ESD の長所と短所を明らかにすることにした。

方法：内視鏡切除が施行された 372 例 421 病変を後方視的に以下の項目について評価した。1) 安全性に関する検討項目を処置時間、有害事象とした。2) 有効性に関する検討項目を一括完全切除率、局所再発率、リンパ節再発率、全生存率、疾患特異的生存率とした。

結果：EAM は 134 例 149 病変、ESD は 240 例 274 病変に施行した。処置時間は EAM が有意に短かった (EAM vs.ESD=31.0±22.4min vs. 85.7±46.5min, $p<0.001$)。穿孔率は ESD に有意に多かった (EAM vs. ESD=0 vs. 6.2%, $p=0.002$)。一括完全切除率は ESD が有意に高かった (EAM vs. ESD=48.3 vs. 91.6%, $p<0.001$)。局所再発率は EAM が有意に高かった (EAM vs. ESD=5.5 vs. 0%, $p<0.001$)。15mm 未満の病変では、EAM の一括完全切除率は比較的良好であり (EAM vs. ESD=76.1 vs. 100%, $p<0.001$)、処置時間は有意に短かった (EAM vs. ESD=25.2±15.2min vs. 62.7±35.2min, $p<0.001$)。

結語:ESD は EAM よりも一括完全切除率が高く、局所制御効果に優れている。

15mm 未満の病変においては、EAM は治療の選択肢の一つとなりうる。

目次

頁

1. 序論.....	1
2. 対象と方法.....	1
2-1. 対象	1
2-2. 評価項目	1
2-3. 治療方法	2
2-4. 治療法の変遷	2
2-5. 治療後のフォローアップ	3
2-6. 用語の定義.....	3
2-7. 解析方法	3
3. 結果.....	4
3-1. 症例フローチャート	4
3-2. 患者背景および病変背景	5
3-3. 層別化した病変の安全性、有効性.....	5
3-4. 局所再発例の臨床転帰	8
3-5. リンパ節転移再発例の臨床転帰.....	9
3-6. 全生存率および疾患特異的生存率	9
4. 考察.....	11
5. 結論.....	12
6. 引用文献.....	13
7. 参考資料.....	18
7-1. 内視鏡的吸引粘膜切除術 (EAM)の治療手技.....	18
7-2. 内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD)の治療手技.....	20
8. 業績項目	22

1. 序論

食道表在癌に対する低侵襲治療として、内視鏡的粘膜切除術（Endoscopic mucosal resection; EMR）や内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic submucosal dissection; ESD）が開発されてきた[1-9]。当院では、2チャンネルEMR[3, 7]、内視鏡的吸引粘膜切除術（Endoscopic aspiration mucosectomy; EAM）[5]、endoscopic submucosal dissection (ESD)[6]の順に導入してきた。EAMはスネアガイドチューブ一体型のアスピレーションムコセクター（トップ社、東京、日本）を用いて病変を吸引し、スネアを用いて切除する治療手技である[5]。

これまで、EMRは一括切除できる大きさに制限があり、局所再発率は高い傾向があると報告されてきた[10-13]。一方、ESDは技術的難度の高い手技であるが、一括完全切除率は高いと報告されてきた[11-16]。しかし、EMRの一つであるEAMとESDの有効性と安全性を比較した報告は少ない。そこで、我々はEAMとESDの長所と短所を明らかにするために、それぞれの安全性と有効性を後方視的に評価することにした。

2. 対象と方法

2-1. 対象

1999年11月～2015年8月に北里大学病院において、以下の全ての基準を満たし、食道表在癌374例423病変を対象にした。

- 1) 病理組織学的に扁平上皮癌と診断された
- 2) 食道癌に対する前治療歴がない
- 3) EAMもしくはESDによる治療が行われた

2-2. 評価項目

EAMとESDの安全性と有効性を評価するために、以下の項目を後方視的に

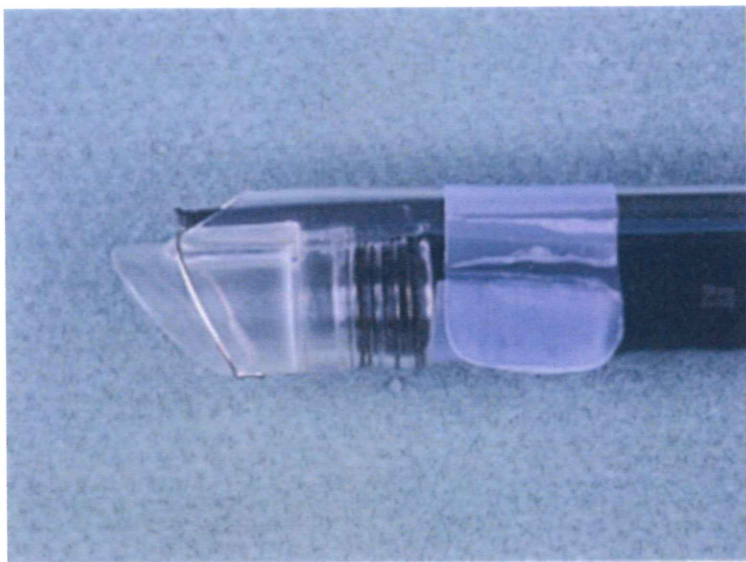
評価した。

- 1) 安全性に関する検討項目：治療時間、有害事象
- 2) 有効性に関する検討項目：一括完全切除率、局所再発率、リンパ節再発率、全生存率、疾患特異的生存率

2・3. 治療方法

EAM の使用デバイスは、内視鏡の先端にスネアガイドチューブ一体型アスピレーションムコゼクター（トップ社、東京、日本）を装着して行われた。病変を視認し適切に吸引しスネアで切除した（Fig. 1）[5]。ESD の使用デバイスは IT ナイフ（オリンパス社、東京、日本）を使用して行われた。病変を視認し粘膜切開および粘膜下層剥離を行い切除した。

Figure 1 スネアガイドチューブ一体型アスピレーションムコゼクターを先端に装着した内視鏡写真



2・4. 治療法の変遷

1999年から2010年までは表在型食道扁平上皮癌に対しEAMが行われた。2005年以降から徐々に表在型食道扁平上皮癌に対しESDが行われた。

2-5. 治療後のフォローアップ

全例において、内視鏡切除後は少なくとも 6 か月ごとに上部消化管内視鏡検査を実施した[17]。病理組織学的深達度が粘膜筋板以深の症例は、少なくとも 6 か月ごとに頸胸腹骨盤部 CT 検査を実施した。

2-6. 用語の定義

内視鏡切除後の瘢痕上に病変が発生した場合を局所再発と定義した。ただし、原発巣が一括切除できており、側方断端が陰性であったにもかかわらず、瘢痕上に病変が発生した場合は、異時性多発癌と定義した。

輸血を要する出血を **Major bleeding** と定義した。通常径の内視鏡が通過しない場合を狭窄と定義した。

2-7. 解析方法

すべての統計分析は、SPSS バージョン 22 (SPSS Japan Inc.、東京、日本) を使用して解析された。カイ二乗検定とマンホイットニーU 検定を使用して 2 群間を比較した。全生存率および疾患特異的生存率は、 Kaplan-Meier 法に従って計算された。 p 値は、0.05 未満であるとき統計的有意性を示すとみなした。本研究は、北里大学医学部・病院倫理委員会に承認された。

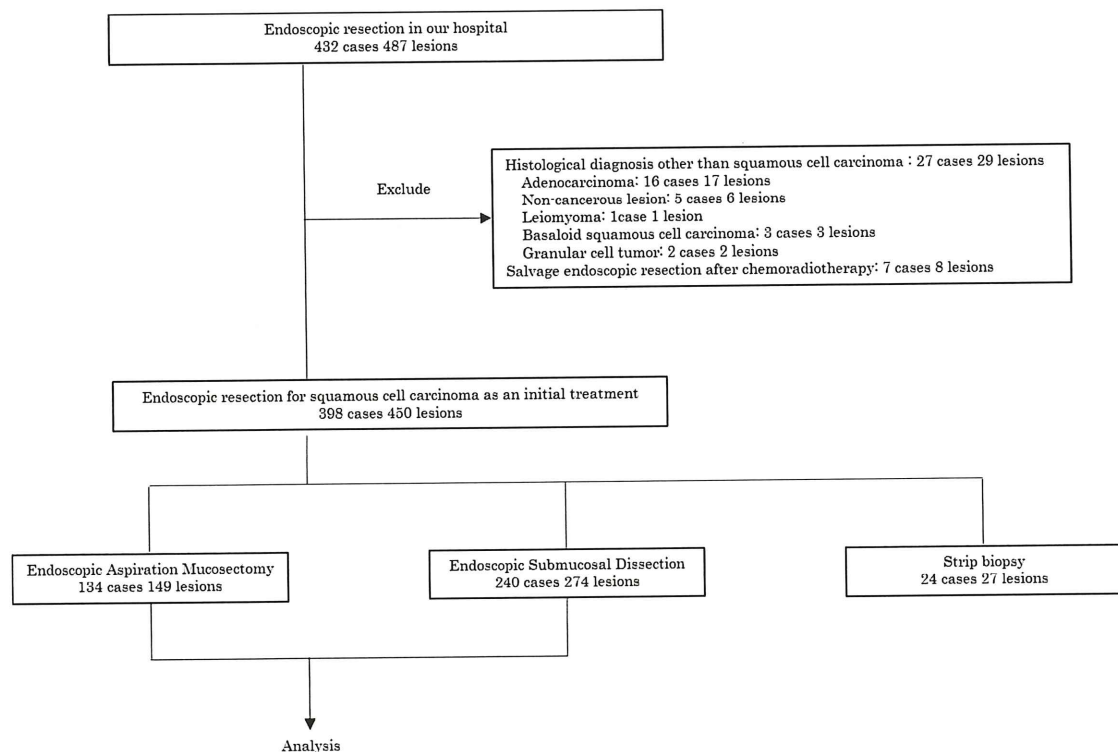
3. 結果

3-1. 症例フローチャート

432 例 487 病変に対して内視鏡切除を施行した。このうち、病理組織学的に扁平上皮癌以外と診断された 27 例 29 病変と化学放射線療法後に救済治療として内視鏡切除が行われた 7 症例 8 病変が除外された。

398 例 450 病変に対して初回治療として扁平上皮癌に対し内視鏡切除が行われた。このうち strip biopsy を施行した 24 例 27 病変以外の 374 例 423 病変を解析対象とした。EAM 群は 134 例 149 病変、ESD 群は 240 例 274 病変であった (Fig. 2)。

Figure 2 症例フローチャート



3-2. 患者背景および病変背景

最大腫瘍径において EAM 群は $16.5 \pm 10.9\text{mm}$ 、ESD 群は $20.7 \pm 12.4\text{mm}$ であった ($p=0.001$)。治療時間において EAM 群は $31.0 \pm 22.4\text{min}$ 、ESD 群は $85.7 \pm 46.5\text{min}$ であった ($p<0.001$)。穿孔率において EAM 群は 0%、ESD 群は 6.2% であった ($p=0.002$)。また、治療関連死はなかった。一括完全切除率において EAM 群は 48.3%、ESD 群は 92.6% であった ($p<0.001$)。局所再発率において EAM 群は 5.5%、ESD 群は 0% であった ($p<0.001$) (Table 1)。

Table 1 患者背景および病変背景

		EAM group	%	ESD group	%	p value
Patients		134		240		
Lesions		149		274		
Sex (male/female)		110/24		204/36		0.354
Age (year, mean \pm SD)		67.6 \pm 7.6		70.2 \pm 7.2		0.001
Size (mm, mean \pm SD)		16.5 \pm 10.9		20.7 \pm 12.4		0.001
Location	Ce/Ut/Mt/Lt	1/6/64/78		8/21/174/71		<0.001
Macroscopic type	Ip/Is/Ia/Ib/Ic/III	1/6/7/5/128/2		0/2/13/41/216/2		0.001
Depth of squamous-cell carcinoma	EP/LPM/MM/SM1/SM2 or deeper	69/31/26/10/13		88/89/56/12/28		0.021
Procedure time (min, mean \pm SD)		31 \pm 22.4		85.7 \pm 46.5		<0.001
En bloc complete resection		72	48.3	251	91.6	<0.001
Additional treatment after EAM and ESD		14	10.4	36	15.1	0.135
	Chemoradiotherapy or irradiation	13	9.7	35	14.7	
	Surgery	1	0.7	1	0.4	
Local recurrence rate		8	6	0	0	<0.001
Lymph node recurrence		3	2.2	8	3.3	0.546
Complications	Major bleeding	0	0	0	0	NA
	Perforation	0	0	17	6.2	0.002
	Stenosis	14	9.4	20	7.3	0.115
Treatment-related death		0	0	0	0	NA

NA not applicable, SD standard deviation, EAM endoscopic aspiration mucosectomy, ESD endoscopic submucosal dissection, Ce cervical esophagus, Ut upper thoracic esophagus, Mt middle thoracic esophagus, Lt lower thoracic esophagus, EP epithelium, LPM lamina propria mucosae, MM muscularis mucosae, SM submucosa

3-3. 層別化した病変の安全性、有効性

治療時間を最大腫瘍径別に検討すると、5-9mm ($p<0.001$)、10-14mm ($p<0.001$)、15-19mm ($p<0.001$)、20mm 以上 ($p<0.001$)において EAM 群は、治療時間は有意に短い傾向にあった (Table 2)。

Table 2 層別化した病変の治療時間

Size (mm)	EAM group (min)	ESD group (min)	p value
1-4	19.1±6.2	41.9±39.7	0.425
5-9	29±9.6	57.3±38.7	<0.001
10-14	31±15.8	70.4±29.9	<0.001
15-19	37.1±20.7	76.1±38	<0.001
≥20	41.8±24.0	108.3±47.4	<0.001
Total	31±22.4	85.8±46.6	<0.001

EAM endoscopic aspiration mucosectomy, ESD endoscopic submucosal dissection

穿孔率および狭窄率を最大腫瘍径別に検討すると、EAM 群と ESD 群に有意差はなかった。しかし、20mm 以上において ESD 群は、穿孔率は高い傾向があった ($p=0.022$) (Table 3)。

Table 3 層別化した病変の合併症

Size (mm)	EAM group	n (%)	ESD group	n (%)	p value
Perforation					
1-4	0/7	0	0/11	0	NA
5-9	0/29	0	1/35	2.9	0.359
10-14	0/31	0	2/54	3.7	0.278
15-19	0/29	0	3/50	6	0.179
≥20	0/49	0	11/124	8.9	0.022
Total	0/145	0	17/274	6.2	0.002
Stenosis					
1-4	0/7	0	0/11	0	NA
5-9	3/29	10.3	0/35	0	0.051
10-14	2/31	6.5	1/54	1.9	0.269
15-19	2/29	6.9	0/50	0	0.06
≥20	7/49	18.4	19/124	15.3	0.87
Total	14/145	9.7	20/274	7.3	0.115

NA not applicable, EAM endoscopic aspiration mucosectomy, ESD endoscopic submucosal dissection

一括完全切除率を最大腫瘍径別に検討すると、5-9mm ($p=0.002$)、10-14mm ($p=0.001$)、15-19mm ($p<0.001$)、20mm 以上 ($p<0.001$)において ESD 群が、一括完全切除率は有意に高い傾向にあった (Table 4)。

Table 4 層別化した病変の一括完全切除率

Size (mm)	EAM group	n (%)	ESD group	n (%)	p value
1-4	6/7	85.7	11/11	100	0.197
5-9	22/29	75.9	35/35	100	0.002
10-14	23/31	74.2	54/54	100	0.001
15-19	13/29	44.8	47/50	94	<0.001
≥20	7/49	14.3	105/124	84.7	<0.001
Total	71/145	49	252/274	92	<0.001

EAM endoscopic aspiration mucosectomy, ESD endoscopic submucosal dissection

局所再発率を最大腫瘍径別に検討すると 20mm 以上において EAM 群が、局所再発率は有意に高い傾向にあった ($p=0.002$) (Table 5)。

Table 5 層別化した病変の局所再発率

Size (mm)	EAM group	n (%)	ESD group	n (%)	p value
1-4	1/7	14.2	0/11	0	0.197
5-9	1/29	3.4	0/35	0	0.268
10-14	0/31	0	0/54	0	NA
15-19	1/29	3.4	0/50	0	0.186
≥20	5/49	10.2	0/124	0	0.002
Total	8/145	5.5	0/274	0	<0.001

EAM endoscopic aspiration mucosectomy, ESD endoscopic submucosal dissection, NA not applicable

15mm 未満の病変において、EAM 群と ESD 群の一括完全切除率、治療時間、穿孔率、狭窄率、局所再発率を比較した。一括完全切除率において EAM 群は 76.1%、ESD 群は 100%であった ($p<0.001$)。治療時間において EAM 群は 25.2 ± 15.2 min、ESD 群は 62.7 ± 35.2 min であった ($p<0.001$)。穿孔率において EAM 群は 0%、ESD 群は 3%であった ($p=0.153$)。

狭窄率において EAM 群は 7.5%、ESD 群は 1%であった ($p=0.028$)。局所再発率において EAM 群は 3%、ESD 群は 0%であった ($p=0.082$) (Table 6)。

Table 6 最大腫瘍径 15mm 未満におけるサブグループ解析

	EAM group	n (%)	ESD group	n (%)	p value
Lesions	67		100		
En bloc complete resection	51	76.1	100	100	<0.001
Procedure time (min, mean \pm SD)	25.2 \pm 15.2		62.7 \pm 35.2		<0.001
Perforation	0	0	3	3	0.153
Stenosis	5	7.5	1	1	0.028
Local recurrence rates	2	3	0	0	0.082

SD standard deviation, EAM endoscopic aspiration mucosectomy, ESD endoscopic submucosal dissection

3-4. 局所再発例の臨床転帰

Table 7 に局所再発をきたした 8 例 8 病変の臨床経過を呈示する。局所再発例はすべて EAM 群から発生した。局所再発期間中央値は 23.5 ヶ月 (範囲 : 2-146 ヶ月) であった。局所再発に対する治療は Argon-Plasma Coagulation (APC) が 6 例、手術が 1 例、化学放射線療法が 1 例であった。局所再発例は他病死を 1 例に認めたが、その他は無病生存中である。

Table 7 局所再発例の臨床転帰

Case no.	Sex	Age	Size (mm)	Location	Depth of primary lesion	Time to recurrence (months)	Procedure for primary lesion	Treatment for recurrence	Survival time (months)	Outcome
1	M	79	4	Lt	EP	3	EAM	APC	31	Survival
2	M	67	6	Mt	EP	40	EAM	APC	182	Survival
3	M	74	15	Lt	EP	36	EAM	APC	36	Survival
4	M	70	30	Mt	MM	24	EAM	APC	59	Death of other disease
5	M	68	32	Lt	MM	3	EAM	APC	19	Survival
6	F	59	35	Mt	EP	2	EAM	APC	189	Survival
7	M	62	48	Lt	EP	146	EAM	Surgery	161	Survival
8	M	67	72	Lt	LPM	23	EAM	Chemoradiotherapy	169	Survival

EAM endoscopic aspiration mucosectomy, APC argon-plasma coagulation

3-5. リンパ節転移再発例の臨床転帰

Table 8 にリンパ節転移再発をきたした 11 例の臨床経過を呈示する。EAM 群は 3 例、ESD 群は 8 例であった。これらのうち、2 例は治療後に追加化学放射線療法が行われた。病理組織学的深達度においては 6 例が粘膜筋板、1 例が粘膜下層浅層 (SM1: 粘膜筋板より 200 μ m までの浸潤)、4 例が粘膜下層深層 (SM2: 粘膜下層 200 μ m 以深)であった[18]。リンパ管侵襲は 5 例、静脈侵襲は 4 例に見られた。深部断端陽性例は 2 例にみられた。再発期間中央値は 46 ヶ月(範囲: 9-101 ヶ月)であった。リンパ節再発に対する治療は、化学放射線療法が 8 例、術前補助化学療法後手術が 2 例、化学療法が 1 例であった。リンパ節転移再発例は原病死を 5 例に認めたが、その他は無病生存中である。

Table 8 リンパ節転移再発例の臨床転帰

Case no.	Sex	Age	Size (mm)	Location	Procedure for primary lesion	Depth of primary lesion†	ly	v	VM	Additional treatment immediately after endoscopic resection	Time to recurrence	Lymph node site of recurrence‡	Treatment for recurrence	Survival time (months)	Outcome
1	M	53	NA	Mt	EAM	MM	-	-	-		101	#113	CT + Surgery	192	Death of esophageal cancer
2	M	52	19	Mt	ESD	MM	-	-	-		22	#106ccR, #16	CRT	54	Survival
3	M	63	18	Lt	EAM	MM	+	-	-		52	#106	CRT	147	Survival
4	M	74	18	Mt	ESD	MM	-	-	-		24	#104R	CRT	30	Survival
5	M	73	30	Mt	ESD	MM	-	-	-		46	#107	CRT	60	Survival
6	M	74	20	Mt	ESD	MM	+	+	-		9	#106ccL	CRT	29	Death of esophageal cancer
7	M	77	7	Lt	ESD	SM1	-	-	-		72	#105	CRT	98	Survival
8	M	69	44	Mt	ESD	SM2	+	+	+		15	#1	CT + surgery	26	Death of esophageal cancer
9	M	71	12	Cc	ESD	SM2	-	+	-	CRT	46	#101	CRT	47	Survival
10	M	61	20	Mt	EAM	SM2	+	-	-	CRT	47	#3	CT	71	Death of esophageal cancer
11	M	79	32	Mt	ESD	SM2	+	+	+	-	20	#3	CRT	31	Death of esophageal cancer

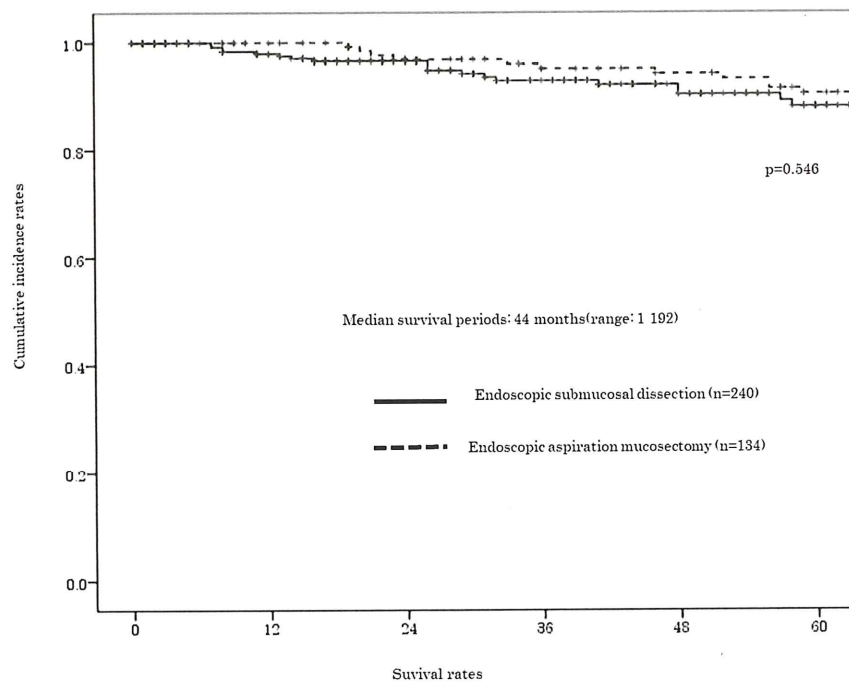
NA not applicable, †Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition, ly lymphatic invasion, v venous invasion, VM vertical margin, EAM endoscopic aspiration mucrosectomy, ESD endoscopic submucosal dissection, CT chemotherapy, CRT Chemoradiotherapy

3-6. 全生存率および疾患特異的生存率

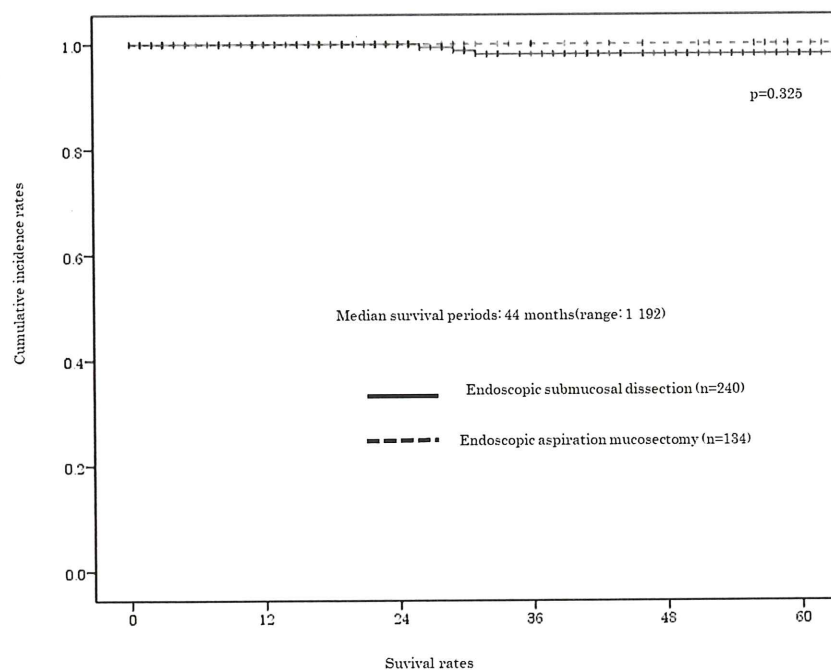
観察期間中央値は EAM 群で 83 ヶ月(範囲: 1-205 ヶ月)、ESD 群で 34 ヶ月(範囲: 1-135 ヶ月)であった。3 年全生存率および 3 年疾患特異的生存率において EAM 群は 96.9/100%、ESD 群は 96.6/100%であった (Fig.3)。

Figure 3 全生存率および疾患特異的生存率

a 全生存率



b 疾患特異的生存率



4. 考察

当院では、1999年11月からEAMを開始し、2005年4月から全例でESDを開始した[11-16]。以前われわれは、食道表在癌に対するESDの第II相試験(KDOG 0901)を実施し、ESDは有効な治療方法であることを報告した[6]。ESDの一括完全切除率は91.6%と良好であり、局所再発を認めなかったが、治療時間は長く、穿孔を6.2%に認めた。最大腫瘍径別のサブグループ解析では、EAMは15mm未満の病変において、一括完全切除率は76.1%と比較的良好であった。局所再発率は3%であったが、全例APCで局所制御可能であった。治療時間の比較では、EAM群は 25.2 ± 15.2 分、ESD群では 62.7 ± 35.2 分であり、EAM群では有意に短い治療時間であった($p < 0.001$)。また、EAM群では1例も穿孔を認めなかった(EAM vs. ESD=0 vs. 3%, $p=0.153$)。EAMは、15mm未満の病変においては、短時間かつ安全に実施可能であり、局所制御効果も比較的良好であったため、治療の選択肢の一つとなりうると考える。

本検討では、EAM群の食道狭窄率がやや高い傾向があった。EAMを実施していた時期は、ステロイド局注療法やステロイド内服療法による食道狭窄に対する予防的治療を実施していなかった。一方、ESDを実施していた時期は、内視鏡切除後の粘膜欠損の周在性が3/4周以上となった際は、ステロイド局注療法やステロイド内服療法による食道狭窄に対する予防的治療を実施しており[19-21]、時代背景から食道狭窄率がやや異なつたと考える。また、EAMは切除範囲の調整が難しいことから、広範に粘膜切除が行われることがあり、15mm未満の病変においても7.5% (5/67)に食道狭窄を来していた。EAMは15mm未満の病変であっても、切除した粘膜欠損の周在性に応じてステロイド局注療法やステロイド内服療法による食道狭窄予防を検討する必要がある。

近年、ESDは広く普及している手技であるが、治療手技の難易度は高いとされる[6, 14-16]。一方、EAMは治療手技の難易度は低く簡便な治療手技である[3, 5, 12]。表在型食道扁平上皮癌に対する内視鏡切除は、追加治療の必要性を検討するために、切除標本の正確な病理組織学的評価を要することから一括

完全切除が求められる。ESD は一括完全切除率が高く、局所制御効果を期待できる優れた治療手技である。しかし、本検討より ESD は治療時間が長く、穿孔を来しやすい治療手技であることが明らかになったため、治療手技を修練した上で実施する必要性があると考ええる。一方、EAM は穿孔を比較的来さず、短時間で実施できるため、治療時間の短縮や安全性を重視すべき症例や、特に 15mm 未満の病変においては、治療の選択肢の一つになりうると考える。

本研究においてリンパ節転移をきたした全症例の組織学的深達度は粘膜筋板以深であり、いずれもリンパ節転移をきたす可能性がある病変であった[20, 21]。したがって、治療手技に関わらず、リンパ節転移をきたす病理組織学的因子を評価することが可能であったと考える。また、4 例の原病死を来した症例のうち、3 例は ESD 群 (3/240, 1.3%)、1 例は EAM 群 (1/134, 0.7%) で治療されており、治療手技別の全生存率および疾患特異的生存率にも有意差はないことから、治療手技は予後に影響しないと考えた。

本研究の制限は単施設の後方視的研究である。今後、15mm 未満の食道表在癌に対して EAM で治療する多施設共同前向き試験または ESD との比較試験を立案し、15mm 未満における EAM の有効性と安全性を検証すべきと考える。

5. 結論

ESD は一括完全切除率が高く、局所制御効果に優れているが、治療時間は長く、穿孔の頻度が高い。EAM は治療時間が短く、穿孔を認めなかったが、一括切除率が低く、局所再発率が高い。一括完全切除率が比較的良好な 15mm 未満の病変においては、短時間かつ安全に施行できる EAM は治療の選択肢の一つとなりうる。

6. 参考文献

1. Makuuchi H. Endoscopic mucosal resection for mucosal cancer in the esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001;11:445-58.
2. Inoue H, Endo M. Endoscopic esophageal mucosal resection using a transparent tube. *Surg Endosc* 1990;4:198-201.
3. Tanabe S, Koizumi W, Mitomi H, Kitamura T, Tahara K, Ichikawa J, et al. (2004) Usefulness of EMR with an oblique aspiration mucosectomy device compared with strip biopsy in patients with superficial esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2004;59:558-63.
4. Yamashita T, Zeniya A, Ishii H, Tsuji T, Tsuda S, Nakane K, et al. Endoscopic mucosal resection using a cap-fitted panendoscope and endoscopic submucosal dissection as optimal endoscopic procedures for superficial esophageal carcinoma. *Surg Endosc* 2011;25:2541-6.
5. Tanabe S, Koizumi W, Higuchi K, Sasaki T, Nakatani K, Hanaoka N, et al. Clinical outcomes of endoscopic oblique aspiration mucosectomy for superficial esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2008;67:814-20.
6. Higuchi K, Tanabe S, Azuma M, Katada C, Sasaki T, Ishido K, et al. A phase II study of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms

(KDOG 0901). *Gastrointest Endosc* 2013;78:704-10.

7. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, Takeuchi Y, Yamamoto S, Yamada T, et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1066-72.
8. Inoue H, Endo M, Takeshita K, Kawano T, Goseki N, Takiguchi T, et al. Endoscopic resection of early-stage esophageal cancer. *Surg Endosc* 1991;5:59-62.
9. Zhang YM, Boerwinkel DF, Qin X, He S, Xue L, Weusten BL, et al. A randomized trial comparing multiband mucosectomy and cap-assisted endoscopic resection for endoscopic piecemeal resection of early squamous neoplasia of the esophagus. *Endoscopy* 2016;48:330-8.
10. Oyama T, Tomori A, Hotta K, Morita S, Kominato K, Tanaka M, et al. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:S67-70.
11. Ishihara R, Iishi H, Takeuchi Y, Kato M, Yamamoto S, Yamamoto S, et al. Local recurrence of large squamous-cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 2008;67:799-804.

12. Urabe Y, Hiyama T, Tanaka S, Yoshihara M, Arihiro K, Chayama K. Advantages of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic oblique aspiration mucosectomy for superficial esophageal tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:275-80.
13. Guo HM, Zhang XQ, Chen M, Huang SL, Zou XP. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:5540-7.
14. Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, et al. Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin Gastroenterol. Hepatol* 2006;4:688-94.
15. Oka S, Tanaka S, Kaneko I, Mouri R, Hirata M, Kawamura T, et al. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2006;64:877-83.
16. Takahashi H, Arimura Y, Masao H, Okahara S, Tanuma T, Kodaira J, et al. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc* 2010;72:255-64.

17. Katada C, Muto M, Tanabe S Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, et al. Surveillance after endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Endosc* 2013;25:39-43.
18. Japan Esophageal Society: Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition. *Esophagus* 2017;14:pp.37-65.
19. Wang W, Ma Z. Steroid Administration is Effective to Prevent Strictures After Endoscopic Esophageal Submucosal Dissection: A Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1664.
20. Mizutani T, Tanaka M, Eba J, Mizusawa J, Fukuda H, Hanaoka N, et al. A Phase III study of oral steroid administration versus local steroid injection therapy for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection (JCOG1217, Steroid EESD P3). *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:1087-90.
21. Sato H, Inoue H, Kobayashi Y, Maselli R, Santi EG, Hayee B, et al. Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone. *Gastrointest Endosc* 2013;78:250-7.
22. Katada C, Muto M, Momma K, Arima M, Tajiri H, Kanamaru C, et al. Clinical outcome after endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell

carcinoma invading the muscularis mucosae-a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy* 2007;39:779-83.

23. Akutsu Y, Uesato M, Shuto K, Kono T, Hoshino I, Horibe D, et al. The overall prevalence of metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 295 patients. *Ann Surg* 2013;257:1032-8.

7. 参考資料

7-1. 内視鏡的吸引粘膜切除術 (EAM) の治療手技

内視鏡的粘膜切除術 (Endoscopic mucosal resection : EMR) とは snare を用いて食道粘膜を切除する方法であり、1990 年代に開発され、世界へ普及した。

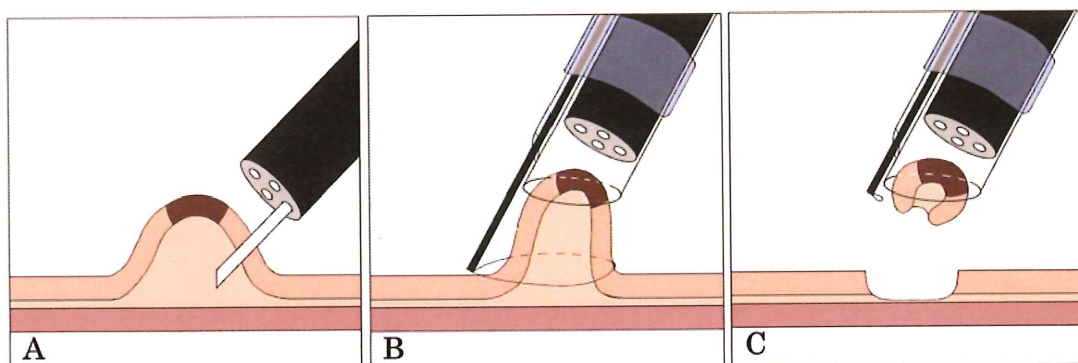
従来の内視鏡的粘膜切除術では、内視鏡と接線方向に存在する病変は切除自体が困難で、切除不能な症例も少なからず経験されてきた。Tanabe らが開発されたスネアガイドチューブ一体型アスピレーションムコゼクターの先端は、斜頸型であり先端角度は 50 度で、切除体積は 1cm^3 に及ぶ。従来の内視鏡的粘膜切除術よりも広い粘膜領域の吸引および切除が容易になるよう設計された。細い管腔臓器である食道において、内視鏡に無理な角度を付けることなく切除することが可能となった [1]。

当院の治療法としては、まず病変部の粘膜下に生理食塩水を局所注射し膨隆させる (Fig. 1A)。続いてスネアガイドチューブ一体型アスピレーションムコゼクターを装着し、病変部を吸引およびスネアリングを行う (Fig. 1B)。切除された標本は吸引しながら回収を行う (Fig. 1C)。

簡便な手技だが、切除範囲に制限があり、また正確な切除ができない。このため、一括完全切除率が低く、局所再発率が高いという弱点がある [2]。

Figure 1 EAM の治療手技の模式図 (文献 1 より引用, 一部改変)

A; 病変部粘膜下への局所注射。B; 病変部の吸引およびスネアリング。C; 病変切除後。



引用文献

1. Tanabe S, Koizumi W, Mitomi H, Kitamura T, Tahara K, Ichikawa J, et al.
Usefulness of EMR with an oblique aspiration mucosectomy device compared with strip biopsy in patients with superficial esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2004;59:558-63.
2. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, Takeuchi Y, Yamamoto S, Yamada T, et al.
Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1066-72.

7-2. 内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD)の治療手技

これまでの EMR は一括完全切除率が低く、局所再発率が高いという弱点があり、この問題を解決するために、病変周囲の粘膜を全周性に切開後に病変直下の粘膜下層を剥離する ESD が開発された[1, 2]。

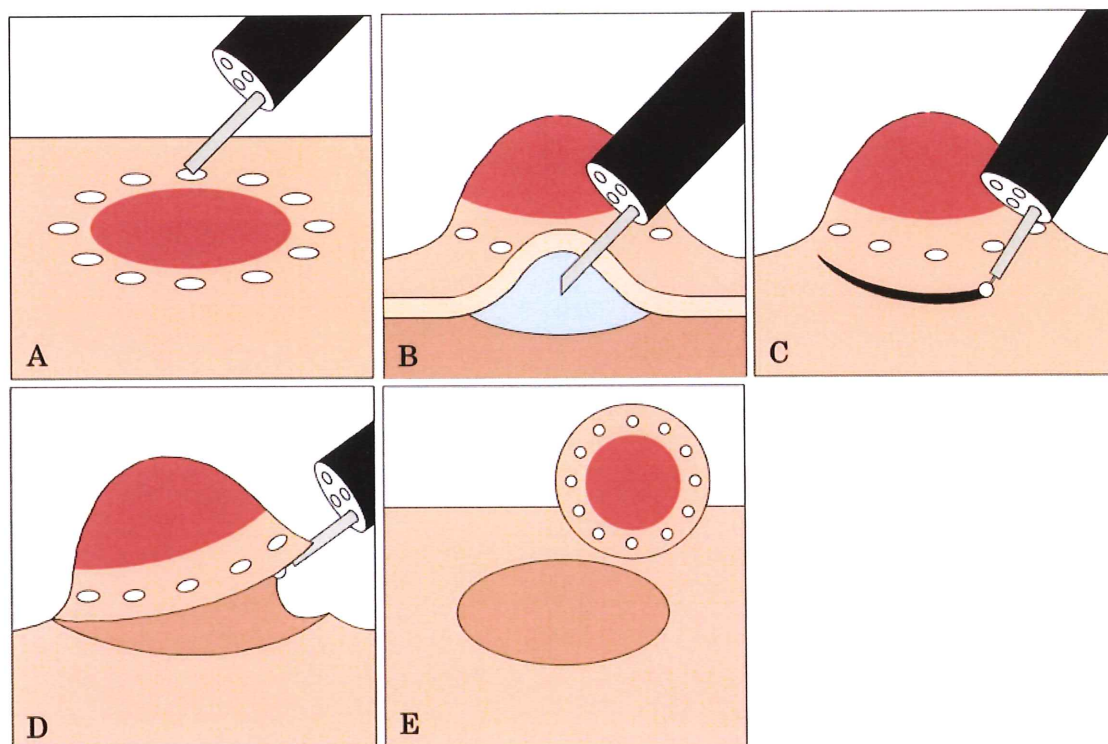
ESD は、内視鏡を用いてがんのある部分の粘膜下層までを剥離し、がんを一括切除する治療法である。胃で最も早く 2006 年より保険収載され、次に食道で 2008 年、大腸で 2011 年より、国が認めた保険治療として現在では標準的に行われるに至っている。

当院における食道での治療法としては、まず病変部境界から 2~3mm 離し針状メスでマーキングを行う (Fig. 1A)。病変部の粘膜下に生理食塩水、少量のインジゴカルミンとエピネフリン (0.02 mg/mL) 混合させた液を局所注射し病変部を膨隆させる (Fig. 1B)。続いて針状メスでプレカットを行った後、IT nano (Olympus, Tokyo, Japan) を用いて粘膜切開を行う (Fig. 1C)。全周切開が完了した後、粘膜下層に混合液を注入し粘膜下層剥離を行い、一括切除となる (Fig. 1D)。切除検体の回収を行う (Fig. 1E)。

胃壁と比べ食道壁は 4mm と薄く、ESD による消化管穿孔のリスクが高いとされていた。粘膜下層剥離を安全に施行する方法として、良好な視野を確保し適切なトラクションを維持することが重要である。治療手技の開発として、Oyama らが報告した Clip with line method が有用である [3]。糸付きクリップを病変口側の粘膜下層に留置し、糸を口側へ引くと、病変は内腔側へ持ち上げられ良好なトラクションが得られる。また、糸付きクリップで病変を固定することができるため、剥離操作は容易となり、良好な視野とトラクションの元でより安全な ESD を継続することができるようになった。

Figure 1 ESD の治療手技の模式図（文献 2 より引用，一部改変）

A; 病変部周囲にマーキング。B; 病変部粘膜下への局所注射。C; 粘膜切開。D; 粘膜下層剥離。E; 病変切除後。



引用文献

1. Oyama T, Tomori A, Hotta K, Morita S, Kominato K, Tanaka M, et al. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:S67-70.
2. Esaki M, Suzuki S, Gotoda T. Early gastric cancer: Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. J Gastroenterol 2006;41:929-42.
3. Oyama T. Counter traction makes endoscopic submucosal dissection easier. Clin Endosc 2012;45:375-8.

8. 業績目録

8-1. 原著

○1. Kumahara K, Ikematsu H, Shinmura K, Murano T, Inaba A, Okumura K, Nishihara K, Sunakawa H, Furue Y, Ito R, Sato D, Minamide T, Okamoto N, Yamamoto Y, Suyama M, Takashima K, Nakajo K, Yoda Y, Hori K, Oono Y, Yano T: Objective evaluation of the visibility of colorectal lesions using eye tracking. Dig Endosc 2019;31:552-7.

○2. Katada C, Tanabe S, Wada T, Ishido K, Yano T, Furue Y, Kondo Y, Kawanishi N, Yamane S, Watanabe A, Azuma M, Koizumi W: Retrospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of the Depth of Invasion by Narrow Band Imaging Magnifying Endoscopy in Patients with Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma. J Gastrointest Cancer 2019;50:292-7.

◎3. Furue Y, Katada C, Tanabe S, Ishido K, Kondo Y, Kubota Y, Kawanishi N, Yamane S, Watanabe A, Moriya H, Yamashita K, Wada T, Yano T, Azuma M, Koizumi W: Effectiveness and safety of endoscopic aspiration mucosectomy and endoscopic submucosal dissection in patients with superficial esophageal squamous-cell carcinoma. Surg Endosc 2019;33:1433-40.

○4. Watanabe A, Katada C, Komori S, Moriya H, Yamashita K, Harada H, Azuma M, Kondo Y, Kubota Y, Furue Y, Kawanishi N, Yamane S, Wada T, Yano T, Ishido K, Tanabe S, Hayakawa K, Koizumi W. Feasibility of definitive chemoradiation therapy with nedaplatin and 5-fluorouracil in elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma: A retrospective study. Adv

Radiat Oncol 2018;3:305-13.

○5. 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.

8-2. 著書

松田尚久、古江 康明、ほか：これだけは読んでおきたい！消化器内視鏡医のための重要論文 200 篇＜消化管腫瘍編＞、1 版、シービーアール、東京、2018.

8-3. 総説・講座

なし

8-4. 症例・臨床治験・その他

1. Furue Y, Hidaka H, Fujii K, Matsunaga K, Koizumi W. Intraperitoneal bleeding after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: a case report. J Med Case Rep 2015;9:62.