

表 題 大腸 ESD における従来法に対するポケット法の有用性について
の後方視的比較検討

論 文 の 区 分 論文博士

著 者 名 竹澤 敬人

所 属 自治医科大学
内科学講座 消化器内科学部門

令和 4 年 4 月 15 日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 専攻科 消化器内科学
職名・氏名 教授 山本 博徳

目次

1 はじめに

2 研究 1

3 研究 2

4 全体考察

5 全体結論

6 謝辞

参考文献

1 はじめに

1.1 大腸癌の疫学

現在、日本では社会の高齢化が進んでおり、2019 年 9 月現在総務省の報告によると約 30% が 65 歳以上の高齢者に当たる。国民の平均寿命も長くなった結果、国民の 2 人に 1 人が一生涯のうちに何らかの癌に罹患すると言われている。国立がん研究センターのがん情報サービスによると、癌による死亡数は高齢化の影響もあり増加し続けており、2012 年では 1985 年の約 2 倍になっている。罹患数も 1985 年以降増加しており、2012 年では 1985 年の約 2.5 倍となっている。消化器癌の中でも胃癌に関しては、胃癌と関連のある *Helicobacter pylori* 感染症の除菌治療の浸透、また上部消化管内視鏡での早期発見、内視鏡も含めた治療の確立により 1985 年と比較して死亡率は顕著に減少しており、罹患率も徐々に減少してきている。一方で大腸癌に関しては罹患率、死亡率ともに横ばいの状態が続いている。2018 年のがん統計予測推計では、全癌罹患数において大腸癌は第 1 位であり、死亡数においては、肺癌について第 2 位となっている[1]。また海外の状況を見ると、例えばアメリカでは 1990 年代初頭に大腸癌の罹患率、死亡率ともに高かったが、2000 年代に入ると、罹患率、死亡率ともに下がっており、日本よりも大幅に改善されている[2]。

1.2 大腸がん検診

アメリカでの大腸癌の罹患率、死亡率が減少している要因として、59%に到達する高い大腸

がん検診の受診率が挙げられる[3]。日本とアメリカの検診の方法の違いとして、日本が便潜血検査だけであるのに対して、アメリカでは便潜血検査のみならず、癌や前癌病変を発見できる大腸内視鏡検査や CT コロノグラフィも条件があれば受けることが望ましいと 2018 年の米国癌学会[4]のガイドラインに記載されている。つまり、より積極的に大腸癌の早期発見に努めているのである[5]。そういった背景のもと、アメリカでは 2000 年から 2010 年の間に大腸内視鏡による大腸がん検診率は、19%から 55%に大幅に増加している。一方、日本での大腸がん検診は便潜血検査のみにもかかわらず、検診受診率が約 40%、精密検査受診率は約 70%といまだ低いのが現状である[6]。

1.3 大腸癌の予防

大腸癌の危険因子として世界がん研究基金[7]および米国がん研究所の報告[8]では赤肉(牛、豚、羊などの肉、鶏肉や魚は含まない)、加工肉(ハム、ソーセージ、ベーコンなど)、アルコール飲料(男性)、肥満、内臓脂肪型肥満、高身長が危険因子、予防因子として身体活動、食物繊維が確実とされている[9]。日本において国立がん研究センターの社会と健康研究センター予防研究グループによる報告[10]では日本人の大腸癌の危険因子として確実なものはアルコール飲料のみにとどまった。これらの危険因子を極力回避することは重要ではあるが、前癌病変となる腺腫の発生に上記危険因子が直接関連しているのかは不明であり、危険因子がなくとも大腸癌が発生することは十分に考えられる。よって、より大腸癌による死

亡率を下げ得るもう一つの方法として大腸内視鏡検査を施行し、前癌病変である腺腫や早期大腸癌をより多く早期発見し内視鏡的に切除することができれば、大腸癌の罹患率は上がるであろうが結果として死亡率を下げる事が可能になると考えられる[11]。

1.4 大腸内視鏡治療の歴史

1968年に丹羽らによって、高周波電流装置を用いた内視鏡治療が開発された[12]。その後常岡らによりスネアが考案された[13]。大腸腫瘍に対するポリペクトミーの最初の臨床報告は、Deyhle らによってなされた[14] (Figure1)。その後、内視鏡による腫瘍切除の方法として、ポリペクトミーは確立され、特に茎を有するポリープがポリペクトミーの良い適応となった。

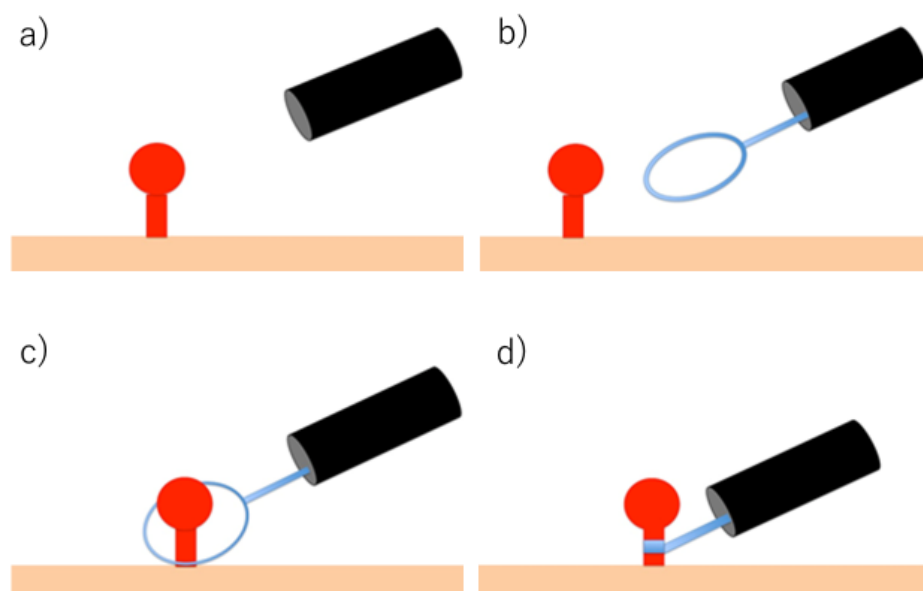


Figure 1. 大腸ポリープに対するポリペクトミーの手順

a) 切除対象となるポリープへ内視鏡でアプローチする。b) 内視鏡先端の鉗子口よりスネアを出す。c) スネアをポリープにかける。d) スネアを絞扼し高周波電流を流して切断する。

ポリペクトミーは有茎性ポリープに対して有用な方法であったが、平坦型腫瘍を断端陰性で切除することに関しては不確実であった。そこで、平坦型腫瘍を確実に断端陰性で切除する方法として内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection: EMR)が考案され、1973年に Deyhle らによって初めて報告された[15]。EMR では腫瘍の下に粘膜下層に生理食塩水を注入することにより腫瘍全体を膨隆させたあとで、ポリペクトミーと同様のスネアを用いて、腫瘍周囲の正常粘膜と腫瘍の下に粘膜下層を絞扼して高周波電流を通電し腫瘍を切除する。EMR が確立されてからは、それまでポリペクトミーでは切除困難であった陥凹型腫瘍や平坦隆起型腫瘍のような無茎性病変の切除が可能になった(Figure 2)。また、EMR の時に粘膜下層に局注する液体は、生理食塩水のみならず、より長時間の粘膜膨隆維持が可能な濃グリセリン[16]や、山本らがはじめて報告したヒアルロン酸ナトリウムも用いられるようになった[17]。しかし、スネア直径や大腸内腔の広さの限界、大腸壁の複雑な起伏のため、スネアで確実に一括切除できる腫瘍は径 20mm までといわれている。

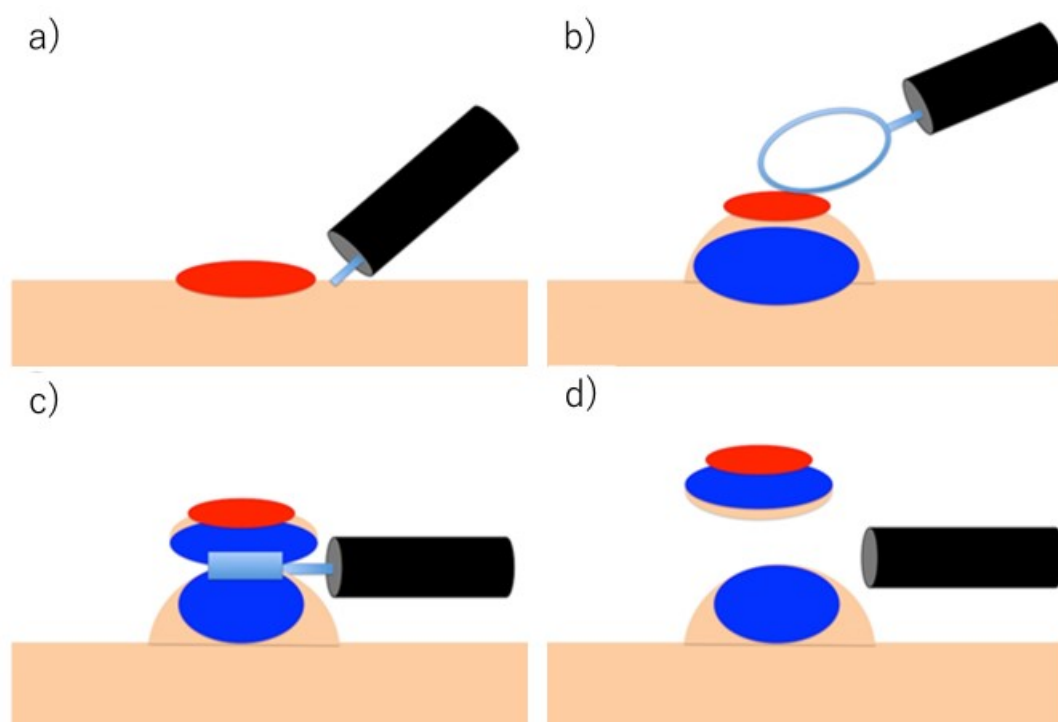


Figure 2. 内視鏡的粘膜切除術 (Endoscopic mucosal resection: EMR) の方法

a) 局注針をもちいて病変下の粘膜下層に生理食塩水を局注する。b) 腫瘍と局注によりできた粘膜膨隆にスネアをかける。c) 腫瘍の側方断端が確実にスネア内に含まれるように調整しながらスネアを絞扼する。d) スネアに高周波電流を流して切断する。

20mm より大きな腫瘍に対しては、計画的な内視鏡的分割粘膜切除術(endoscopic piecemeal mucosal resection: EPMR)が行われてきた。内視鏡治療適応となる表層性の大腸腫瘍の場合、たとえそれが 20mm をこえる大きな腫瘍であったとしても、その腫瘍組織全体が癌で構成されていることは多いわけではなく、むしろ腫瘍組織の主体は腺腫で、癌を含んでいたとしても局所的（腺腫内癌）である場合が多い。また、その腫瘍組織全体が癌であったとしても、その癌の粘膜下層への浸潤は局所的である場合が多い。そして、そのような腫瘍全体における癌の部分や癌の粘膜下層浸潤部分は、多くの場合色素内視鏡や狭帯域光を併用した拡大内視鏡観察によって精密診断が可能である。それらの精密診断を通して、大きな

腺腫内癌のうち癌が含まれている部分や大きな表層性の癌のうち粘膜下層に浸潤している部分といった腫瘍全体における局所の重要部分を精密診断し、最初にその局所の重要部分を一塊として確実に EMR し、その後に残りの重要度の低い部分を数回に分けて EMR し腫瘍全体を切除する方法が EPMR である。しかし、計画的とはいえ分割切除になった場合、ばらばらの切除検体を正確に組み合わせて腫瘍全体を再構築することは容易ではなく、その結果、癌の深達度や切除断端等の病理組織学的評価が困難となる場合がある。特に、計画的 EPMR ではなく、期せずして EPMR になってしまった場合には病理組織学的評価が不可能となるケースも多い。また、一括で EMR できた場合と比較して、EPMR では腫瘍の再発率が高いことも欠点である。Tate らは EPMR 後平均 4.9 ヶ月の観察で 19.4%の再発を報告している[18]。また日本では坂本らにより同様の検討が報告されており、再発率は 19%で、特に 5 分割以上での切除が再発因子として関連していた[19]。

1.5 内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD)

20mm 以上の大きな腫瘍をいかに一括切除するかの試行錯誤より生まれたのが内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic submucosal dissection: ESD)である。1983 年に現在の ESD の原型とも言える方法が平尾らによって報告された[20]。それは、早期胃癌に対してニードルナイフを用いて粘膜を切開し、スネアをかけて切除を施行する ERHSE (endoscopic resection with local injection of hypertonic saline-epinephrine solution)法であ

る。しかし、この方法は手技の困難さより限られた施設でのみ施行されていた。その後、ERHSE を安全に施行すべく工夫が加えられた。細川らは、ERHSE において穿孔の危険性が高いのは、針状に先端の尖ったニードルナイフの形状にあると考え、通電中に切開電流がナイフの先端から胃壁に向かって流れていかないようにする工夫を行った[21]。そうして生まれたのが、ニードルナイフの先端に絶縁体(ガラス)を装着した IT (insulated-tip) ナイフである[22]。その IT ナイフをもとに、細川と同じ国立がんセンターで勤務していた小野、後藤田のその後の尽力により現在の胃 ESD の元となる手技は確立された[23]。一方、大腸 ESD は 1999 年に山本らによってはじめて報告された[24] (Figure 3)。その報告では、直腸の 40mm 大の平坦型腫瘍に対する治療でニードルナイフを用いて切除が行われた。この時に粘膜下層に対する局所注射ではじめてヒアルロン酸ナトリウムが用いられた。そして、その後 ESD 中に粘膜下層を視認しやすくするための先端細径透明 (ST: small-caliber-tip transparent) フードも山本らによって考案された[25]。

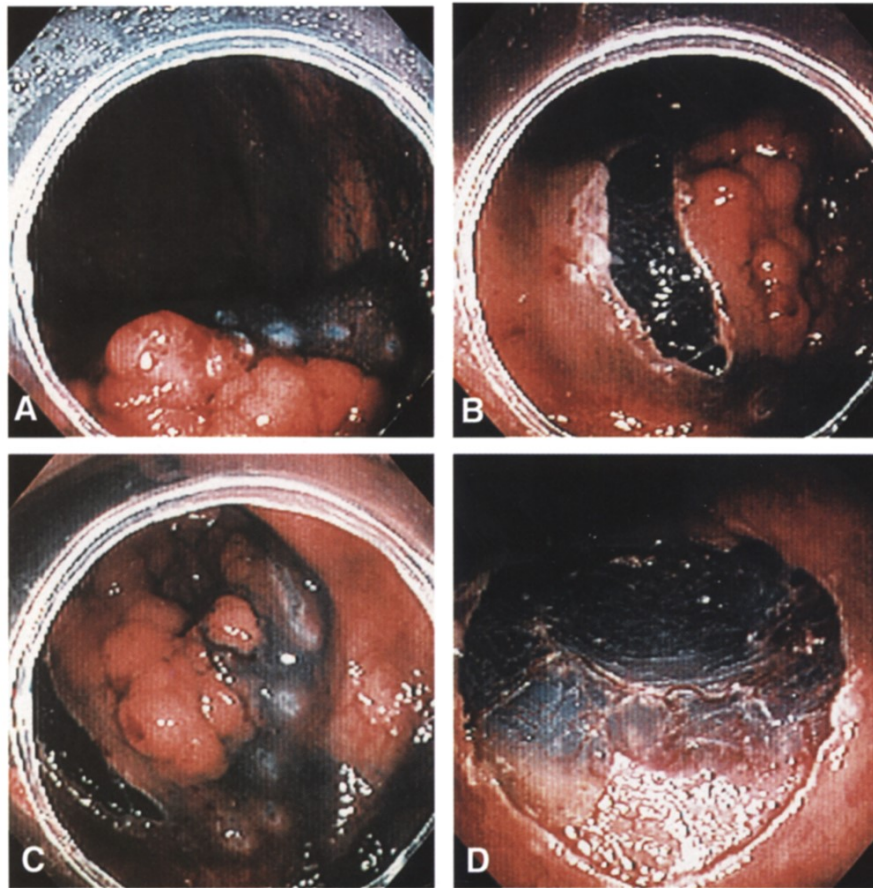


Figure 3. 最初の大腸の内視鏡的粘膜下層剥離術 文献 18 より

A) 0.5%のヒアルロン酸ナトリウムを局注後の内視鏡像。

B, C) 腫瘍の辺縁に沿って粘膜切開を広げていく。D) ESD 後の粘膜欠損部

EMR と ESD は、生理食塩水やヒアルロン酸ナトリウムを粘膜下層に注入する点においては同様であるが、腫瘍の切除方法に違いがある。EMR ではスネアで腫瘍を含めた周囲粘膜を絞扼してから通電し切除する。一方で ESD では電気メスを用いて粘膜下層を少しずつ剥離していく。EMR は円形のスネアの中に腫瘍をとらえて切除を行うため、切除できる腫瘍の大きさには必然的に限界があり、スネアの開口径よりも大きな腫瘍の一括切除はほぼ不可能であ

る。しかし ESD では電気メスを用いて腫瘍全体が切除できるまで粘膜切開と粘膜下層の剥離を繰り返し行っていけばよいので、切除できる腫瘍の大きさに理論上限界はない。

ESD を効率的に行うためには、粘膜下層に局注した液体による粘膜膨隆がいかに長時間保持されているかが ESD の作業効率に大きく影響する。この点は作業時間の短い EMR よりも重要となる。ちなみに、EMR の局注液としてよく用いられる生理食塩水は粘性が低いので、粘膜下層への局注後にできた粘膜膨隆は長時間維持されず、すぐに平坦化してしまいがちである。一方、山本らが用いたヒアルロン酸ナトリウムは粘性が高いため局注後より長時間の粘膜下層の膨隆を保持することができ、ESD を効率的に行うことができる[17]。また、同様に山本らが開発した ST フードは切開した粘膜を効率的に開くことができ、粘膜下層のよりよい視野を保持するために有用である[25] (Figure 4)。また、粘膜下層に入り込んだ後は、ST フードの円錐形状の先端が粘膜下層にトラクション・カウントラクションをもたらし粘膜下層組織を伸展し、最小限の熱エネルギーでの粘膜下層組織の切離を可能にする。その後、このフードはそのままの商品名で ST フード® (DH-15GR、DH-16CR; Fujifilm, Tokyo, Japan) として市販化された。これらの道具を用いつつ初期の ESD 戦略は確立されていった[26] (Figure 5)。

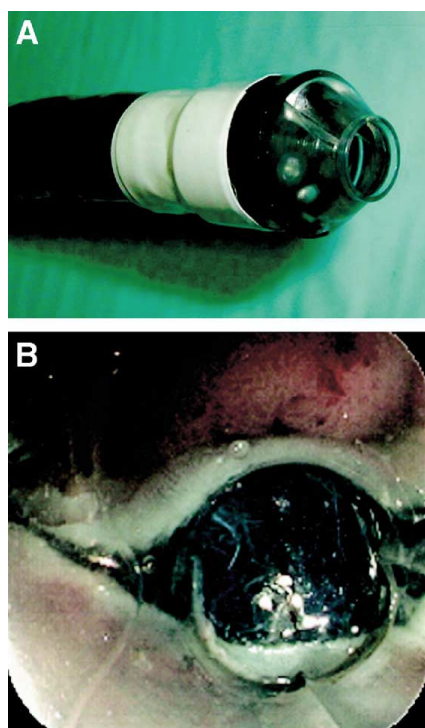


Figure 4. 先端細径透明 (ST: small-caliber-tip transparent) フード 文献 19 より
A) 内視鏡先端に装着した ST フード、B) ST フードを通して視認できる粘膜下層

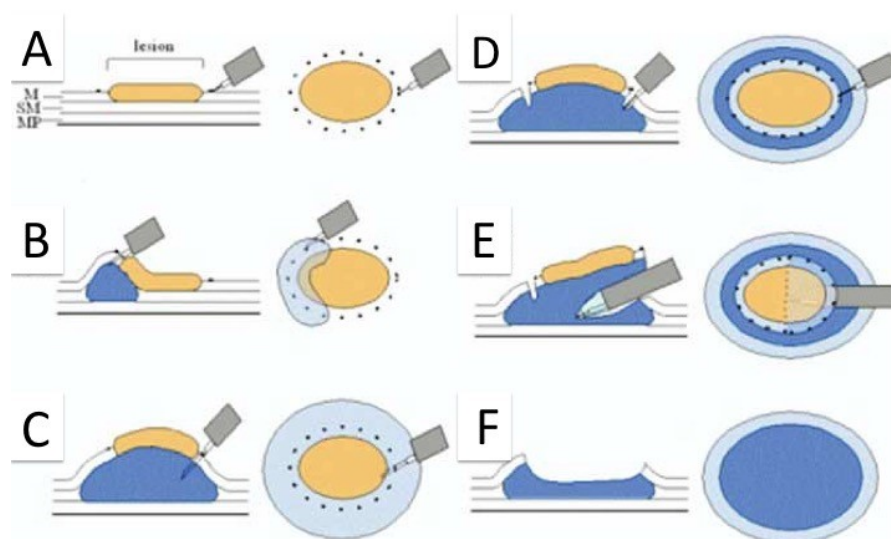


Figure 5. 内視鏡的粘膜下層剥離術の方法 文献 19 より

A) 切開ラインにマーキングを行う。B) 最も離れた境界の粘膜下層にヒアルロン酸ナトリウムを局注する。C. 腫瘍の下と周囲にヒアルロン酸ナトリウムを局注して粘膜を膨隆させる。D. 腫瘍の周囲の全周を切開する。E. 先端細径透明フードを通したニードルナイフを用いて粘膜下層を剥離する。F. 腫瘍の一括切除が終了。

日本をはじめとした東アジアでは早期胃癌が多いこともあり、胃 ESD は次第に普及していた。しかし、大腸では胃に比べて腸壁が薄いこと、また部位によっては安定した内視鏡操作が困難なことなどの理由により、大腸 ESD の偶発症としての穿孔率は高く（単施設の検討で 0～20.4%、多施設の検討で 1.6～18% [27]）、大腸 ESD は胃 ESD よりも高難度であった。よって、当初大腸 ESD は限られたエキスパートの内視鏡医による治療手技としてとらえられていた。しかし、今後も大腸腫瘍が減少することはないと予想され大腸 ESD の必要性は高まっていた。また、大腸腫瘍は欧米諸国も含めた世界中に多くの患者がいるが、早期胃癌は東アジアを中心に偏在しており、その疫学的特徴のため、東アジア以外の内視鏡医は大腸 ESD を始める前により容易な胃 ESD で経験を積めないことも懸念されていた。そういったなかで、世界中の多様な内視鏡経験を背景に持った内視鏡医でも施行することのできる ESD 戦略が必要とされていた。そこで我々が考案した ESD 戦略が、Pocket-creation method: PCM である。PCM は当院で考案され 2013 年 7 月より開始し、2014 年に林らによって報告されている [28]。今までに行われてきた一般的な ESD 戦略を conventional method: CM、通常法として、後ろ向きに PCM と CM 群で比較をし、PCM の有用性を明らかにするのが今回の研究の目的である。

2. 研究 1 [29]

2.1 背景

大腸癌は、2012 年に男性で 2 番目、女性で 3 番目に多く世界で診断されている癌である [30]。EMR やポリペクトミーなどの内視鏡治療が、大腸癌による死亡と発生を減少させるために行われている [11]。しかし、20mm 以上の大きな病変をそれらで一括切除するのは難しい [31]。大腸腫瘍に対する ESD は、近年一般的に行われるようになってきている。2014 年 4 月から 2015 年 3 月までの期間に日本で、18,000 件以上の大腸 ESD が行われた [32]。ESD では EMR と比較して、再発率の少ない一括切除を高い確率で行うことができる [33]。しかしながら大腸 ESD は、大腸壁が胃壁よりも薄いため胃 ESD よりも難しいと考えられている。また、半月ヒダや生理的屈曲の存在、腸管蠕動、呼吸性変動のため、大腸では内視鏡操作性が悪くなりがちである。これらの困難を克服するために様々な技術とデバイスが開発されているにも関わらず、大腸 ESD は東アジアをのぞいて、まだ標準的な治療法にはなっていない [34] [35]。さらに ESD 戦略の標準化もまだ行われていない。簡単で安全な ESD 戦略の確立は、大腸 ESD を世界中に広めていくために必要である。

側方発育型腫瘍 (laterally spreading tumor: LST) の中の非顆粒型 (non-granular type: NG) は、高い確率で癌を含んでおり、癌の粘膜下層浸潤のため線維化を伴っていることも多い [36]。よって LST-NG では ESD による確実な一括切除が行われるべきである [37]。LST-NG に対する大腸 ESD は、癌の存在や粘膜下層線維化のため一般に難易度が高く、十分

な技術と経験を持ったエキスパートの内視鏡医によってのみ行われることが現段階では推奨されている[38] [39]。

PCM は、表在性の大腸腫瘍に対する治療法である ESD のための新しい ESD 戦略である [28] [40]。PCM の最も重要な特徴は、ST フードとニードルタイプナイフを用いて大きな粘膜下層ポケットを作成することである。PCM では ESD 施行中、厚い粘膜下層を維持できる。なぜなら最小限の大きさの粘膜切開が、粘膜下層に注入された局注液の漏れを防いでくれるからである。粘膜下層内に入り込んだ内視鏡先端は粘膜下層組織の牽引を容易にする。そして、結果として筋層に対して水平方向に内視鏡先端を維持することができる[34]。しかし、CM と PCM との間で ESD の安全性、有用性を比較した報告はない。この研究の目的は、ESD 難度が高いといわれている大腸 LST-NG に対する PCM の有用性を CM と比較して評価することである。

2.2 対象と方法

自治医科大学附属病院で 2012 年 4 月から 2015 年 7 月までの間に、大腸 ESD により 460 症例、477 病変が切除された。LST は 10mm 以上の平坦な腫瘍性病変として定義した。LST は内視鏡所見に基づいて 2 つの形態に分けた。一つは、病変内に結節や顆粒を有した側方発育型腫瘍、顆粒結節型(laterally spreading tumor, granular type: LST-G)とし、もう一つは結節や顆粒を有さない平坦な表面をしている LST-NG とした。さらに LST-NG は、2 つのサブタイプに分類した。それらは、偽陥凹型(pseudo-depressed type: LST-NG-PD)と扁平隆起型

(flat-elevated type: LST-NG-F)とした。診療録を調査した結果、118 人 124 病変の非 LST が研究対象外となり、総計 331 人 344 病変について、それらの診療記録を後方視的に調査した。その結果、LST-G を 196 人 200 病変認め除外した。EMR 後の再発病変の患者は今回の研究に含めた。そして、トンネル法で切除した LST-NG の 7 病変とハイブリッド ESD で切除した 2 病変を除外した。5 人の患者それぞれで LST-NG 2 病変が切除され、2 人の患者それぞれで LST-NG が 3 病変切除されていた。2 個以上の病変をもっていた患者については、初めに切除した 1 病変のみを今回の研究対象とした。最終的に 126 人 126 病変の LST-NG が今回の比較研究対象となった (Figure 6)。これらの病変のうち、73 病変が PCM を用いて切除され、53 病変が CM を用いて切除された。大腸腫瘍の ESD に対するインフォームドコンセントは、全ての患者から文書にて取得した。今回の研究は、自治医科大学附属病院の研究倫理審査委員会で承認済みである (臨 A15-178)。

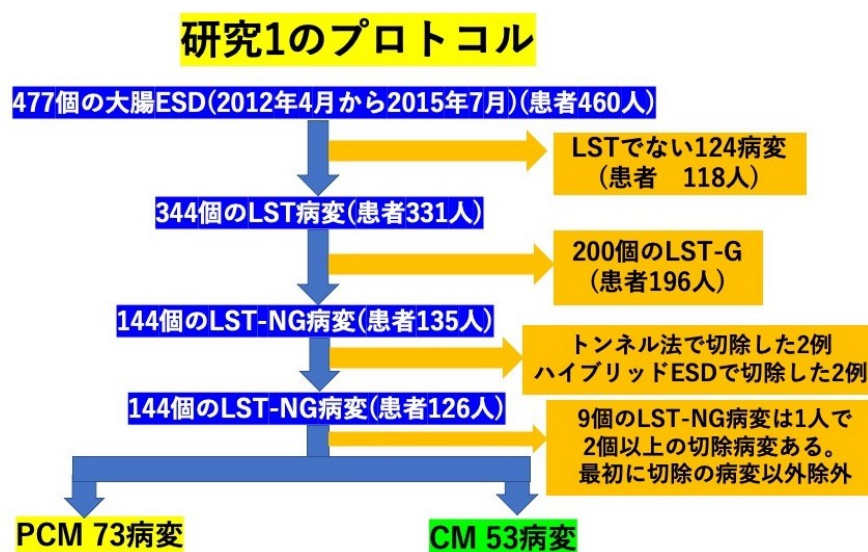


Figure 6. 本研究のフローチャート

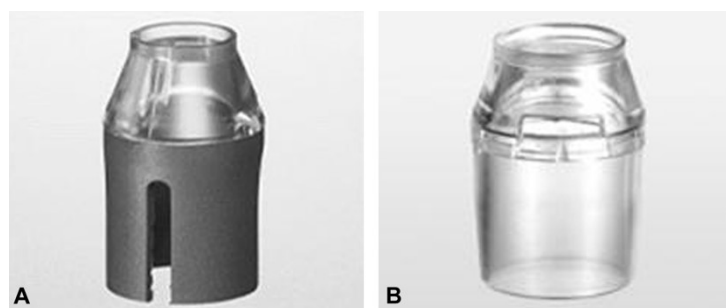
大腸 ESD の方法

全ての患者は入院して大腸 ESD を受けた。大腸の前処置は、ESD 前日に 0.75%のピコスルファートナトリウム液 10mL を内服してもらい、ESD 当日に 2 リットルのポリエチレングリコール電解質製剤を服用してもらった。便が水様透明になれば、2 リットルのポリエチレングリコール電解質製剤を全部飲み終わっていなくても、腸準備は完了とした。2 リットルのポリエチレングリコール電解質製剤を飲んでも便がきれいになっていない場合には、1～2 リットルのポリエチレングリコール電解質製剤を追加するか、0.9～1.8 リットルの等張性クエン酸マグネシウム液を追加した[41]。大腸 ESD 処置の間は鎮静・鎮痛薬としてミダゾラムとペチジンを、腸の蠕動抑制のためにチメピジウム臭化物水和物あるいはグルカゴンを使用した。この研究期間中の 2012 年 4 月から 2013 年 6 月までは、全例が CM を用いて大腸 ESD が行われた。2013 年 7 月に最初の PCM が行われ、その後の大腸 ESD を CM で行うか PCM で行うかは、各術者の嗜好によって決定されていた。もしも初学者が大腸 ESD を行う場合は、少なくとも 20 症例を経験するまでは熟練した経験者の直接指導の下で ESD を行った。

内視鏡機器とその他のデバイス

ウォータージェット送水装置を使用可能なウォータージェットチャンネルを装備した内視鏡(EC-580RD/M; Fujifilm, Tokyo)を使用し、内視鏡先端に ST フード(DH-15GR もしくは DH-28GR、Fujifilm) (Figure7)を装着し、炭酸ガス送気にて ESD を行った。通常内視鏡で適切な

内視鏡操作性が得られない時は、バルーンアシスト内視鏡（バルーン付きオーバーチューブ（TS-13101、Fujifilm）を装着可能な内視鏡（EC-450BI5、Fujifilm））を用いた。粘膜下層への局注液として、0.4%ヒアルロン酸ナトリウム（ムコアップ®; Seikagaku, Tokyo）に0.002%～0.004%のインジゴカルミンと0.001%のエピネフリンを入れたものを使用した。粘膜切開と粘膜下層剥離は、フラッシュナイフ BT（DK2618JB-15; Fujifilm）あるいは、デュアルナイフ（KD-650Q; Olympus, Tokyo）を用いた。高周波止血鉗子（HDB2422W; HOYA, Tokyo）を術中出血コントロールのために用いた。高周波手術装置は VIO300D（ERBE Elektromedizin GmbH, Tübingen, Germany）を用いた。粘膜切開は End-Cut I（effect 1, duration 4, interval 1）で行った。粘膜下層剥離は Swift 凝固（effect 4, 25W）で、術中止血はソフト凝固（effect 4, 80W）で行った[41]。



**Figure 7 ST フード A) DH-15GR（従来型の ST フード）
B) DH-28GR（ショートタイプの ST フード）**

通常法（CM: conventional method）（Figure 8）[42]

始めにインジゴカルミンとエピネフリンを加えたヒアルロン酸ナトリウムを腫瘍と周辺の正常粘膜の下に粘膜下層に局注する。そして、粘膜下層を十分に厚くし、病変を膨隆させ

る。始めに腫瘍の遠位側から約 5mm 離して、約 1/4 周の粘膜切開を行う。次に粘膜下層剥離を腫瘍の遠位側から近位側に向かって行う。最初の粘膜切開をした部位の剥離が全て終わったら、さらに粘膜切開、粘膜下層剥離を近位側に向かって繰り返していく。

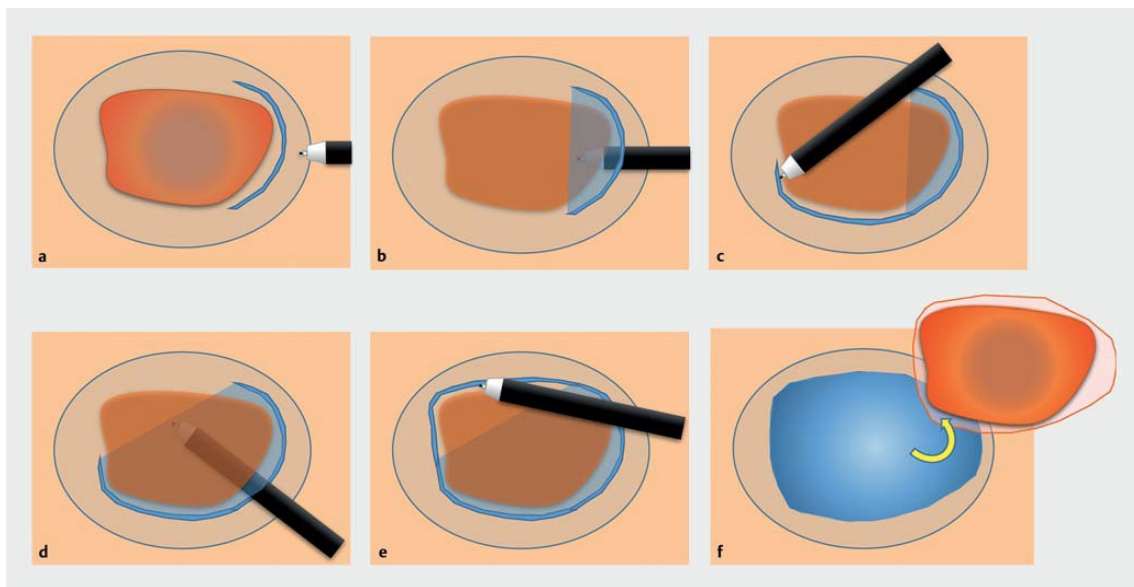


Figure 8. 大腸の内視鏡的粘膜剥離術の通常法の手順

最初に 0.4% のヒアルロン酸を病変と周囲の正常粘膜の下の粘膜下層に局注する。a) 腫瘍の遠位側から約 5mm はなして少なくとも 1/4 周の粘膜切開を行う。b) 粘膜下層剥離を中央から横に向かってナイフを滑らせるようにして行っていく。c) 近位側に向かって段階的に粘膜切開を追加していく。d) 同じ方法で切開部位の剥離を進める。e) 残った部分の切開、剥離を進めていく。f) 最後一括切除完了。

ポケット法 (PCM: Pocket-creation method) (Figure 9) [40]

粘膜下層への局注は、CM と同じ方法で行う。最初に腫瘍の遠位側から約 10mm の距離をおいて、約 20mm 長さの粘膜切開をおく。粘膜下層剥離は、腫瘍の下に ST フードのついた内視鏡先端を潜り込ませて、粘膜下層内にポケットを作ることによって行われる。CM との大き

な違いは、PCM では最小限の粘膜切開で病変下の粘膜下層剥離をすることである。腫瘍の下にポケットを作った後で、重力下側より追加周辺粘膜切開と粘膜下層剥離を、腫瘍の近位側へと段階的に繰り返し、粘膜下層ポケットを開放する。重力上側の粘膜切開と粘膜下層剥離を同じように行い一括切除を完了する。

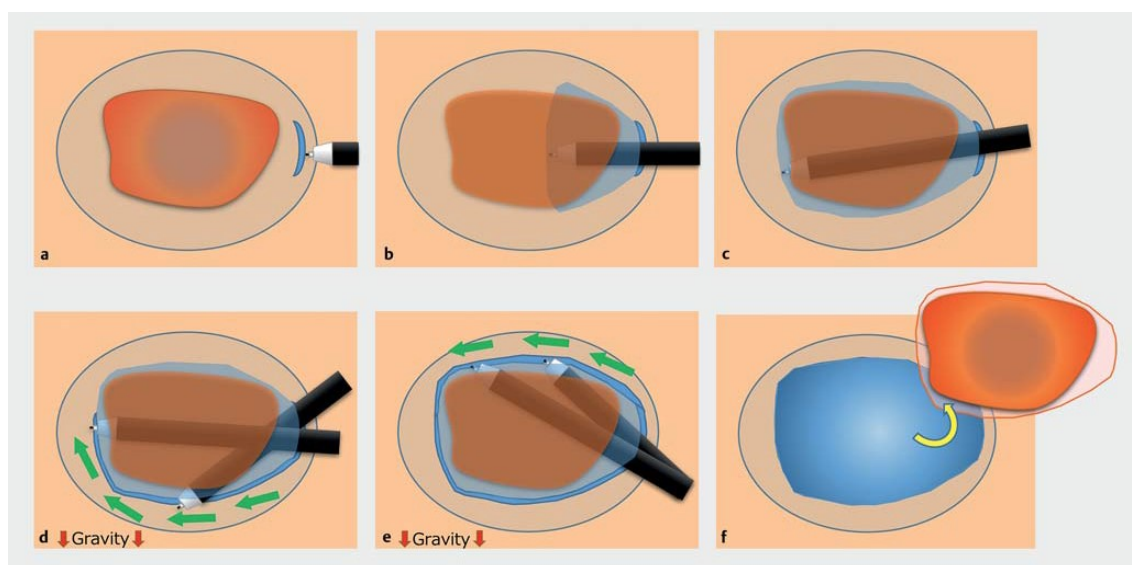


Figure 9 大腸の内視鏡的粘膜剥離術のポケット法の手順

a) 粘膜下層に0.4%のヒアルロン酸ナトリウムの局注し、腫瘍の遠位側から約10mmの距離において、幅約20mmの粘膜切開を行う。b), c) 腫瘍粘膜下層剥離を行い腫瘍領域の大部分に広がる粘膜下層ポケットを完成させる。d) 重力下側から腫瘍の近位側に向かって段階的に粘膜下層ポケットを開放していく。e) 同様に残った部分の粘膜下層ポケットの開放を進めていく。f) 一括切除を完了する。

大腸 ESD の評価

ESD 中の粘膜下層の線維化の程度は、それまでの報告に準じて評価した[43] [44]

[45]。F0は「線維化無し」（青く透明感のある粘膜下層が見える）。F1は「軽度の線維化

がある」(青い粘膜下層の中に白い網目様の構造が見える)。F2は「高度の線維化がある」(筋層と粘膜層の間に青い透明感のある構造はなく、白い組織として認識される。白い組織は、筋層も同様に見えるので、線維化と筋層を区別するのは難しい)。切除後に、一つ一つの病変について大きさ、形態、腫瘍の部位、切除時間、病理の結果を評価した。切除標本の面積(mm²)は次の式で計算した。面積=長径(mm)/2×短径(mm)/2×3.14 [41]。切除時間は、粘膜切開開始から切除終了までの時間と定義した。切除速度は次の計算式で計算した。切除標本の面積(mm²)/切除時間(分) [41]。一括切除は一切片として完全に腫瘍が切除された時と定義した。R0切除は一括切除かつ水平断端および垂直断端が病理学的診断で陰性と定義した。穿孔はESDの術中と術後の穿孔両方ともに含めて定義した。術後出血は、ESD後14日以内に起きた出血で内視鏡的止血術を要したものと定義した[41]。研究1の経験者の定義は大腸ESDを本研究前に50症例以上経験している術者、50未満を初学者と定義した。

統計学的分析

統計学的分析には、EZR(version 1.32, Saitama Medical center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)を用いた[46]。連続変数はStudentのt検定もしくはMann-WhitneyのU検定を用いた。そして名義変数は、Fisherの正確確率検定を用いて比較した。潜在的な交絡因子の影響は、ロジスティック回帰分析を用いて評価した。全ての臨床的に重要な変数を多変量解析に含めた。統計学的有意差は、P<0.05を持って有意とした。

2.3 結果

73 症例が PCM で、53 症例が CM で切除された (Table 1)。全ての病変は始めに選択された方法で完遂されている。PCM グループは、CM グループに比較して患者の年齢が有意に高かった (PCM: 68.9 ± 8.2 歳、CM: 64.8 ± 10.8 歳、 $P=0.02$) バルーンアシスト内視鏡の使用は、両群で差はなかった (PCM: 11% (8/73)、CM: 11% (6/53)、 $P=1.0$)。経験者によって行われた ESD の件数は両群間で差はなかった (PCM: 68% [50/73]、CM: 75% [40/53]、 $P=0.43$) (Table2)。処置前の臨床的特徴についての単変量解析では、LST-NG-PD ではより多くの症例が PCM で行われていた (PCM: 45% 33/73、CM: 26% 14/53、 $P=0.04$)。多変量解析では、LST-NG-PD は PCM において有意な因子であった (Table3)。

一括切除率は CM グループと比較して、PCM グループで有意に高かった (PCM: 100% [73/73]、CM: 92% [49/53]、 $P=0.03$)。F2 の線維化を有する病変の一括切除率は、PCM グループと比較して CM グループで低かった (60%、3/5)。R0 切除率は、2 つのグループ間で有意な差はなかった (PCM: 93% [68/73]、CM: 91% [48/53]、 $P=0.74$)。術後出血は PCM グループで 1 例、CM グループで 2 例あった (PCM: 1% [1/73]、CM: 4% [2/53]、 $P=0.57$)。PCM グループでは 1 例も穿孔はなかったが、CM グループでは 2 例の穿孔があった (PCM: 0% [0/73]、CM: 4% [2/53]、 $P=0.18$)。この 2 例とも内視鏡的クリップ縫縮術と抗生剤の投与で問題なく経過した。一括切除時の、切除速度は PCM グループで有意に速かった (PCM: 19 [13-24] mm^2/min CM: 14 [10-22] mm^2/min 、 $P=0.03$)。

Table 1. 症例と病変の背景と特徴

	PCM		CM		P 値
病変数	73		53		
年齢、平均±標準偏差	68.9±8.2		64.8±10.8		0.02
年齢 65 歳以上、n(%)	50 (68)		30 (57)		0.19
性別、男性:女性、n(%)	53 (73) : 20 (27)		40 (75) : 13 (25)		0.84
腫瘍の存在部位、n(%)					0.83
右側結腸	40 (55)		32 (60)		
左側結腸	25 (34)		16 (30)		
直腸	8 (11)		5 (9)		
腫瘍形態、n(%)					0.04
扁平隆起型 (LST-NG-F)	40 (55)		39 (74)		
偽陥凹型 (LST-NG-PD)	33 (45)		14 (26)		
腫瘍径、平均±標準偏差、mm	27.8±10.2		26.6±10.5		0.40
腫瘍径 30mm 以上、n(%)	26 (36)		17 (32)		0.85
経験者施行数、n(%)	50 (68)		40 (75)		0.43
治療前生検あり、n(%)	31 (42)		16 (30)		0.19
遺残再発病変、n(%)	2 (3)		1 (2)		1.00
粘膜下層線維化、n(%)					0.38
F0(線維化なし)	21 (29)		17 (32)		
F1(軽度線維化)	49 (67)		31 (58)		
F2(高度線維化)	3 (4)		5 (9)		
ヒアルロン酸ナトリウム 使用量、平均 (IQR)、mL	39 (30-56)		34 (27-58)		0.32
バルーンアシスト内視鏡使用 件数、n(%)	8 (11)		6 (11)		1.00
病理学的所見、n(%)					0.40
腺腫	20 (27)	58 (79)	25 (47)	38 (72)	
粘膜内癌	38 (52)		13 (25)		
軽度粘膜下層浸潤癌 (1000 μ m 未満)	11 (15)	15 (21)	10 (19)	15 (28)	
高度粘膜下層浸潤癌 (1000 μ m 以深)	4 (5)		5 (9)		

一括切除率、n(%、95%CI)	73 (100、96-100)	49 (92、82-98)	0.03
R0 切除率、n(%、95%CI)	68 (93、83-98)	48 (91、79-97)	0.74
後出血、n(%、95%CI)	1 (1、0-7)	2 (4、1-13)	0.57
穿孔、n(%、95%CI)	0 (0、0-4)	2 (4、1-13)	0.18
切除速度、平均 (IQR)、 mm ² /min	19 (13-24)	14 (10-22)	0.03

IQR: interquartile range(四分位範囲)、SD: standard deviation(標準偏差)

CI: confidence interval(信頼区間)

Table 2. 各々の内視鏡医の経験数

この研究期間以前の大腸 ESD の経験症例数	内視鏡医の数 (n=13)	研究期間内の PCM 経験症例数 (n=73)	研究期間内の CM 経験症例数 (n=53)
50 以上	6	50	40
10 から 49	3	19	11
10 未満	4	4	2

ESD: endoscopic submucosal dissection(内視鏡的粘膜下層剥離術)

PCM: pocket-creation method(ポケット法)、CM: conventional method(通常法)

Table 3. Pocket-creation method を選択した治療前の要因

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
65 歳以上	1.65	(0.76-3.61)	0.21
女性	1.26	(0.53-3.01)	0.61
部位: 右側結腸	0.80	(0.37-1.74)	0.57
偽陥凹型 (LST-NG-PD)	2.72	(1.18-6.27)	0.02
腫瘍径 30mm 以上	1.43	(0.63-3.22)	0.39
経験者による ESD の施行	0.73	(0.33-1.63)	0.44
治療前の生検	2.14	(0.96-4.80)	0.06
遺残再発病変	1.29	(0.11-15.6)	0.84

ESD: endoscopic submucosal dissection(内視鏡的粘膜下層剥離術)

2.4 考察

この研究結果は、PCM が LST-NG に対する ESD で質が高く安全な大腸 ESD を可能にすることを示した。我々は、PCM を用いることによって、穿孔することなく 100%の症例において一括切除を達成することができた。また、PCM を用いることで ESD を CM より速く行うことができた。

LST-NG はしばしば局所的に複数の粘膜下層浸潤を伴っていることがある。そしてその局所を事前に予測することは難しい[36]。2020 年の大腸癌ガイドラインでは内視鏡による切除検体の病理診断で、次に示すような所見があった場合には、追加外科手術を考慮すべきと記されている [47]。(1) 垂直断端陽性、(2) 粘膜下層の 1,000 μm 以上の浸潤、(3) 静脈やリンパ管侵襲陽性、(4) 低分化腺癌、印鑑細胞癌、粘液癌、(5) 腫瘍最深部の簇出が grade 2 または grade 3 の時[48]。そして、内視鏡切除検体で、これら項目の正確な病理学的評価を行うためには、腫瘍の一括切除が必要とされる。もしも、切除検体の粘膜下層が十分な深さで切除できていない場合や、切除検体が切除時の熱変性によってダメージを受けていた場合には、正確な病理学的評価をするのは難しくなる。PCM は筋層の認識を容易にし、筋層に対する内視鏡先端の接線方向アプローチを容易にする。その結果として、筋層の直上を安全かつ正確に剥離することができるようになる[40]。このことは、厚く熱損傷の少ない粘膜下層のついた、いわゆる質の高い病理標本を得ることに寄与している。

この研究では、CM グループと比較して、切除速度が PCM グループで有意に速かった。切除速度の速さに対する説明の一つは、PCM は部位に関わらず常に内視鏡先端の接線方向アプローチを容易にしてくれることである。今井らは半月ヒダの存在は、一括切除断念や穿孔の独立した予測因子として報告している[49]。半月ヒダが大腸 ESD を難しくする理由の一つは、腸管壁の内視鏡に対する角度が半月ヒダ上で劇的に変化することである。しかし、PCM を用いて ESD を施行する術者は、あたかも上着のポケットに入れた手でそのポケットの向きを自由に変えることができるように、粘膜下層ポケット内では筋層に対して安全な内視鏡先端の接線方向アプローチを常に維持できる。たとえ筋層に対して内視鏡先端アプローチが垂直になるような場面であったとしても、粘膜下層ポケット内に内視鏡先端が入り込むことにより、筋層に対する内視鏡先端の向きを接線方向のアプローチに変えることができる[40]。一旦、内視鏡先端が粘膜下層ポケットに入ってしまったら、内視鏡先端は自然と安定化する。安定化した内視鏡先端の ST フードは容易にその先端部分の粘膜下層組織にトラクション・カウンタートラクションをもたらすことが可能になる。その結果、内視鏡画面内に筋層をはっきりと視認しながらスムーズに粘膜下層剥離が可能になる[34]。

竹内らは粘膜下層への局注後に十分な粘膜膨隆を得られない場合、その大腸 ESD は技術的に困難になり、それは最も有害事象に関連するリスクファクターであると報告している[39]。粘膜が十分に膨隆しないことは、粘膜下層の線維化に関連している。不十分な粘膜膨隆が大腸 ESD を難しくする理由の一つは、ESD を CM で行っている時、大きな粘膜切開を

した後に局注液がその粘膜切開部分から漏れてしまうことである。しかし、PCM で ESD を行えば、長時間粘膜下層の十分な膨隆を保つことができる。なぜなら粘膜切開が最小限と小さいため局注液のそこからの漏れを防いでくれるからである。また、歯状線まで伸びている直腸腫瘍は、狭い管腔と接線方向のアプローチが困難なため内視鏡的に切除することは難しいと考えられている[49]。PCM であれば反転操作することなく、そのような歯状線にかかる直腸腫瘍特有の難しさを克服できる。その場合には、直腸内を十分に脱気して虚脱させて ESD を行うことが重要である。

これまで、食道腫瘍のための内視鏡的粘膜下層トンネル法での ESD の有用性が報告されてきた[50] [51]。トンネル法は円筒形に長く粘膜下層剥離を行っていく方法であるが、粘膜切開の方法と手順をも含んだ完成された（局注から病変切除までの各場面でのやり方と手順が完成されている）ESD 戦略ではない。この方法は食道のような狭くまっすぐな構造をもつ管腔で ESD を施行するのに役立つ。PCM は、最小限の粘膜切開後に腫瘍の下に広いポケットを作る剥離方法というだけでなく、重力方向の低い位置から高い位置に向かって追加の粘膜切開を行なっていくといった ESD の戦略も含まれている。それゆえに胃や大腸のような複雑で広い管腔を持つ臓器で PCM を用いることが可能である。

現在我々は、PCM を用いてあらゆる形態の大腸腫瘍に対して ESD を行っている。そして大腸亜有茎性病変に対する ESD の可能性についてもすでに報告してきた[52]。我々は、LST-G に対して安全に ESD を行い得てきた。しかし、大腸亜有茎性病変と LST-G に対する PCM の有

用性を統計学的に明らかにすることは難しい。これは大腸亜有茎性病変に対する ESD 症例の数が少ないことも影響しているかもしれない。また、LST-G の ESD は、LST-NG の ESD と比較して容易である。なぜなら、一般的に多くの LST-G は粘膜下層の線維化を伴わないからである。

大腸は壁が薄く複雑なヒダを持つため、大腸 ESD を困難にしており、高度な内視鏡技術が必要と考えられている。多くの施設では、大腸 ESD は数人のエキスパートによってのみ実施可能な状態である。しかし、我々の施設では、安全な ESD 戦略としての PCM が確立されているので、初学者でも大腸 ESD を行うことができ、この研究が示すように PCM は初学者が行う LST-NG に対する ESD においても十分良い結果をもたらしている。

しかし、この研究にはいくつかの限界がある。一つめは、この研究が後ろ向き研究であることである。PCM を用いる傾向は、研究期間の後半で多くなっている。内視鏡医それぞれの経験数が増えることにより、手技が改善されていった可能性もある。二つめは、この研究は単施設での研究であることである。この研究における内視鏡医は大腸 ESD について PCM 以外の方法にも多くの経験を持っていたので、この研究の結果は一般的な内視鏡医が実施した場合には当てはまらないかもしれない。また、この研究に参加した ESD 経験の少ない初学者が大腸 ESD を行う時は、経験者が直接指導しながら彼らをアシストした。三つめは、この研究には ESD 後の長期経過における結果の評価は含まれていない。

2.5 結論

PCM を用いた ESD は、LST-NG に対して確実に効果的な切除を成し遂げることができる。

PCM は大腸 ESD の標準戦略になりうる可能性を秘めている。この後ろ向き研究の結果は、将来の PCM を用いた大腸 ESD の前向き多施設協同研究を行うにあたっての根拠となる。

3. 研究 2 [53]

3.1 背景

大腸 ESD は過去 10 年間でアジアからヨーロッパ諸国まで世界中で行われるようになった [34]。日本では大腸癌の罹患率は上昇すると予想され、大腸 ESD の必要性は増加していくと思われる [54]。

しかし、強い屈曲や、半月ヒダ、腸管蠕動、腸管の呼吸性変動、腸管の後腹膜への固定がないなど大腸内視鏡操作性を困難とする要因は、直腸以外の大腸である結腸の ESD 施行を難しいものにしている。一方、直腸 ESD では、これらの要因に伴う処置上の困難性は存在しない。さらに直腸 ESD では、短く操作し易い上部内視鏡を用いて ESD することもできる。たとえば粘膜下層深部浸潤していない病変においてさえも、内視鏡操作性が悪いという理由だけで ESD ができず、外科的手術が結腸病変に対して行われているのが実情である。盲腸から S 状結腸では、上記の大腸内視鏡操作性を困難にする要因起こりうるため、今回の研究で我々は直腸を除外した結腸 ESD に焦点を当てることにした。

研究 2 の目的は、Figure 9 と 10 で示しているような PCM を用いることによって病変の形態、部位、大きさに関わらず CM と比較した PCM の有用性を評価することである。

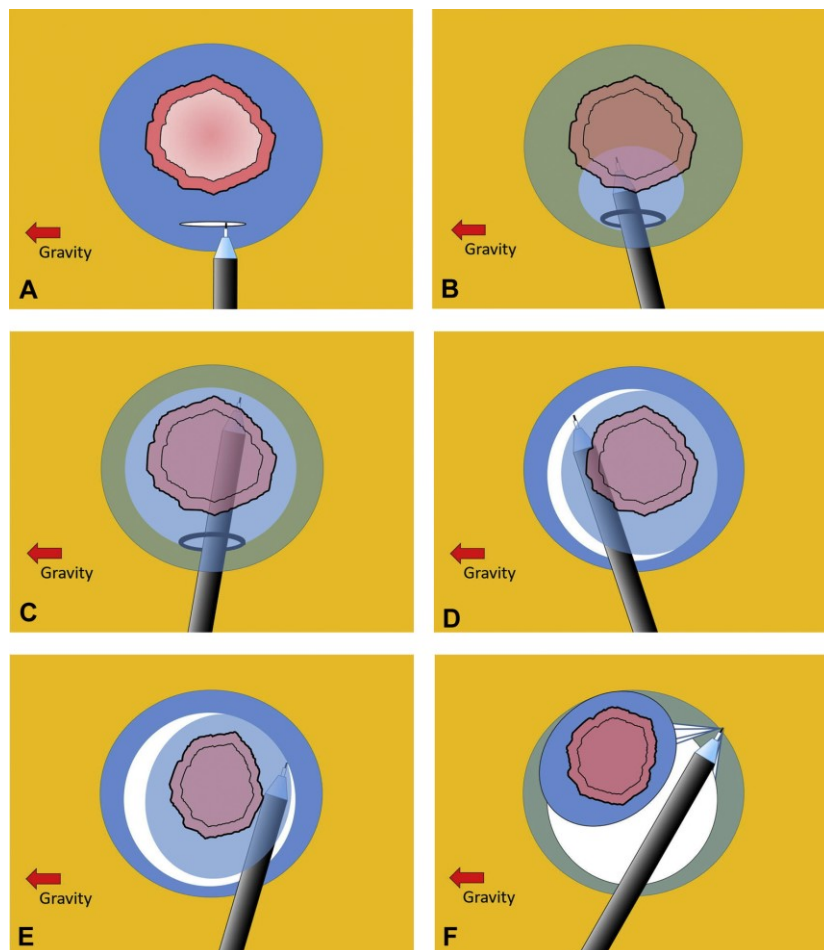


Figure 10. ESDのPocket-creation method (PCM)の手順

PCMを行うためには内視鏡先端にSTフードを装着し、ニードルタイプのESDナイフを使用する。A) 粘膜下層への0.4%のヒアルロン酸ナトリウムの局注のあとで、腫瘍の遠位側約10mmの距離に、約20mmの長さの粘膜切開をする。B, C) 腫瘍の下に粘膜下層ポケットを作成する。D) 重力の下方向から近位側に向かって段階的に粘膜下層ポケットを開放していく。E) 同様に重力の上側も開放し、F) 一括切除完了。

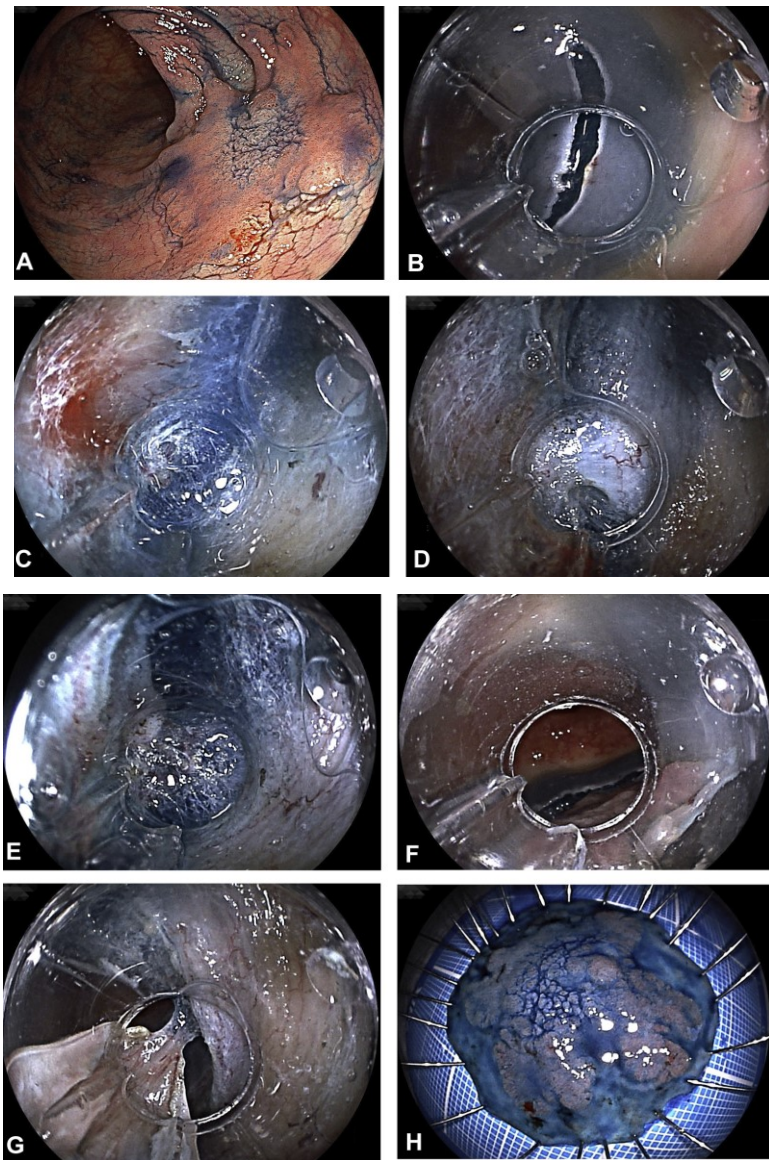


Figure 11. Pocket-creation method の内視鏡画像

A) インジゴカルミン散布後の下行結腸の扁平型の側方発育型腫瘍、 B) 腫瘍の遠位側に粘膜切開を行う。C) 画面右下に白い筋層表面、中央に青い粘膜下層、左上に腫瘍の裏面が見えている。D) 過去の生検後によって生じたと思われる粘膜下層線維化。E) 線維化領域を越えると再び青い粘膜下層が見えるようになる。F) 重力の下方方向から粘膜下層ポケットを開放する。G) 最後の粘膜下層剥離を終えると一括切除完了、切除時間は49分。H) 切除標本、病理結果は粘膜内の高分化腺癌、脈管侵襲なく、側方垂直断端いずれも陰性であった。

3.2 方法

対象

2010 年 4 月から 2017 年 1 月までの間に、自治医科大学附属病院で 887 病変の大腸病変が ESD で切除された。今回の後ろ向き研究は自治医科大学附属病院の研究倫理審査委員会承認されている(臨 A17-139)。後方視的に診療記録を見直し、病歴、内視鏡所見、病理組織の結果を抽出した。今回の研究への適合基準は、ESD で切除された大腸腫瘍である。除外基準は直腸病変、20mm 以下の大きさの病変、非腫瘍性病変とした。対象病変の 887 病変うち、直腸病変 271 病変、大きさ 20mm 以下の 72 病変、非腫瘍性の 1 病変は除外した。最終的に患者 512 人の 543 の結腸病変について解析した。

結腸 ESD

大腸 ESD の適応基準は以下のとおりである。1) 画像強調拡大内視鏡観察で 1,000 μ m 以上の粘膜下層浸潤が示唆されない病変であること、2) EMR では一括切除が困難な病変であること。病変の大きさ、部位、形態に関連した ESD の困難性は、我々の施設では除外基準としていない。

大腸 ESD の方法、定義は研究 1 とほぼ同様である。研究 1 と異なるのは術後出血の定義、経験者の定義である。ヘモグロビン 2g/dL 以上の低下を伴う血便がある場合や、ヘモグロビンが 7g/dL 以下となり輸血が必要になる場合、ESD 後 2 週間以内に内視鏡的止血術を要した場

合のいずれかを術後出血とした。研究 2 の経験者の定義は、この研究期間の始まる以前に 30 症例以上の大腸 ESD を施行している医師を経験者、30 症例未満の ESD 経験者を初学者とした。

本研究の一次評価項目は一括切除率で、二次評価項目は、R0 切除率、偶発症、切除時間(分)、切除速度($\text{mm}^2/\text{min.}$)である。

ポケット法の有用性

PCM を行うときに鍵となる点は、粘膜下層ポケットを作るときの最初の粘膜切開を最小限にとどめることである。この鍵となる作業により、急峻な屈曲でさえも内視鏡の先端が安定化し、そして心拍動や呼吸性変動に内視鏡の動きが同期するようになる。粘膜下層ポケットは局注液の漏れを防ぎ、ESD 施行中を通して粘膜下層膨隆を維持することに寄与する。ST フードの使用は、PCM を行う上での必須要素の一つである。ST フードは先端開口部が 7mm と狭く窄まった円錐形をしている。また、切開した粘膜をひっかけられるように先端には短く突出した縁がついている。ST フードの先端を用いることで粘膜切開部分を開大し内視鏡先端部分の粘膜下層への入り込みが容易になる。また、ESD ナイフの先端が ST フードのへりに近い部分に位置することで筋層直上の正確な粘膜下層剥離層の選択が可能になっている。円錐形の ST フード先端はトラクションを自然に生み出し粘膜下層組織を引き伸ばしてくれるので、ESD ナイフ先端からの最小限の熱エネルギーで組織を切断できるようになる。PCM 中

の ST フード装着時の内視鏡視野においては、筋層の起伏が認識しやすくなり、そのことは筋層直上の安全で適切な剥離層での粘膜下層剥離へとつながっていく。そして、結果として、粘膜下層への熱エネルギー損傷が最小限に抑えられ、分厚い粘膜下層が腫瘍直下について質の高い切除標本を得ることができるようになる。また、PCM は内視鏡先端の筋層へのアプローチを垂直方向から水平方向アプローチに変えることができる[55]。

2010 年 4 月から 2013 年 6 月までの研究期間のはじめのうちは CM のみが行われていた。PCM は 2013 年 7 月に導入され、その後は主に PCM で行われた。切開方法は術者の好みによって選択された。

統計学的分析

正規分布に従わないデータは、Mann-Whitney の U 検定で検定した。名義変数は、カイ二乗検定を用いて検定した。そして期待値が 5 以下のグループでは Fisher の直接確率検定を用いた。多変量解析には単変量解析で $P < 0.1$ の因子を選択した。統計解析ソフトは Statflex version 6.0 software (Artech Co Ltd, Osaka, Japan)を用いた。 $P < 0.05$ の時に有意差があるとした。

3.3 結果

患者背景と結腸病変の存在部位

543 病変を PCM で切除した 280 病変のグループと CM で切除した 263 病変の 2 つのグループに分けた (Table 4)。2 つのグループ間の性別、年齢は同様であった。2 つのグループ間で ESD 前の病変の存在部位、形態、大きさに関して、統計学的に有意な違いはなかった。研究期間の後半で、PCM が ESD 戦略の主体となり、CM は PCM が導入されてから減少していった (Table 5)。移行期に行われていたトンネル法の 33 例は CM グループに入れた。この研究に含まれている 103 病変は以前の非結節型の LST-NG の研究で使用した症例と重複している [29] 。

デバイス

従来型の ST フードは主に PCM グループで使用されていて、ショートタイプの ST フードは主に CM グループで使用されていた (Table 4)。円筒フードは両グループで使用されていたが、その頻度は非常に少なかった。PCM グループでは、デュアルナイフが、フラッシュナイフの約 2 倍の頻度で使用されていた。一方、CM グループでは主にフラッシュナイフが使用されていた。長時間の粘膜膨隆維持のために局注針による 0.4%ヒアルロン酸ナトリウム局注を好んで用いたので、フラッシュナイフの局注機能はほとんど使用しなかった。トラクシ

ョンデバイスはほとんど使われなかったが、糸付きクリップが PCM グループの 2 例で、S-O
クリップが、PCM グループの 1 例で使われていた。

Table 4 患者背景

	PCM	CM	P 値
病変数	280	263	
患者数	268	249	
平均年齢、年、±標準偏差(範囲)	67±9.9(41-90)	67±10(35-86)	0.61 [¶]
性別、男性	155(58%)	144(58%)	0.99*
腫瘍存在部位			
右半結腸	215(77)	200(76)	0.839
左半結腸	65(23)	63(24)	*
肉眼形態			
LST-G	118(42)	136(52)	0.082
LST-NG	116(41)	92(35)	*
隆起型	46(16)	35(13)	
平均腫瘍径、mm、±標準偏差(範囲)	35.3±13.6 (20-97)	35.7±16.2 (20-125)	0.85 [¶]
50mm 以上の大きさの平坦病変	35(13)	31(12)	0.799 *
EMR 後再発病変	6(2)	7(3)	0.156 *
病理学的所見			
腺腫	96(34)	121(37)	0.01*
粘膜内癌	152(55)	107(49)	
粘膜下層軽度浸潤癌 (1000 μ m 未満の浸潤)	18(6)	24(9)	
粘膜下層深部浸潤癌 (1000 μ m 以上の浸潤)	14(5)	11(4)	
脈管侵襲あり(癌症例が対象)	11/184(6)	10/142(7)	0.698*

脈管侵襲なし(癌症例が対象)	173/184(94)	132/142(93)	
リンパ管侵襲あり (癌症例が対象)	3/184(2)	4/142(3)	0.703
静脈侵襲あり(癌症例が対象)	8/184(4)	8/142(6)	0.594*
フード			
円筒フード	1(0)	1(0)	<0.001*
従来型 ST フード	259(93)	129(49)	
ショートタイプ ST フード	20(7)	133(51)	
ESD ナイフ			
ニードルナイフ	0(0)	20(8)	<0.001*
デュアルナイフ	199(71)	42(16)	
フラッシュナイフ	79(28)	187(71)	
セーフナイフ V	1(0)	14(5)	
フックナイフ	1(0)	0(0)	
バルーンアシスト ESD	43(15)	38(14)	0.767*
一括切除	280(100)	253(96)	<0.001
R0 切除	255(91)	224(85)	0.033*
平均切除径、mm、±標準偏差(範囲)(一括切除できた病変が対象)	45.5±13.9 (24-105)	43.2±16.6 (16-138)	0.006 [¶]
平均切除時間、分、±標準偏差(範囲)(一括切除できた病変が対象)	69.5±44.4 (16-316)	78.7±62.6 (7-390)	0.676 [¶]
平均切除速度、mm ² /min、±標準偏差(範囲)(一括切除できた病変が対象)	23.5±11.6 (4.7-74.6)	20.9±13.6 (2.9-88.8)	<0.001 [¶]
穿孔			
術中穿孔	4(1)	9(3)	0.129*
遅発穿孔	1(0)	1(0)	1.00*
術後出血	6(2)	3(1)	0.361

()内の数値は、特別に定義されていなければ n%。

LST-G: Laterally spreading tumor, granular type(側方発育型腫瘍、顆粒型)、LST-NG: Laterally spreading tumor, non-granular type(側方発育型腫瘍、非顆粒型)、

¶:マン・ホイットニーのU検定、*: χ^2 検定、・: フィッシャーの正確検定

Table 5 Pocket-creation method と conventional method が行われた年ごとの割合

	Pocket-creation Method (n=280)	Conventional Method (n=263)	この研究の全症例数 (n=543)
2010 年	0	40	40
2011 年	0	60	60
2012 年	0	72	72
2013 年	25	56	81
2014 年	87	21	108
2015 年	63	7	71
2016 年	98	7	105
2017 年	7	0	7

Table 6 各内視鏡医の ESD 経験数

内視鏡医	この研究期間以前に施行 した大腸 ESD の症例数	PCM (n=280)	CM (n=263)	研究期間中の総症例数 (n=543)
A ★	172	19	27	46
B ★	134	45	45	90
C ★	203	0	11	11
D ★	36	17	31	48
E	0	14	32	46
F	4	10	54	64
G	2	51	22	73
H	0	44	10	54
I	0	2	0	2
J	0	13	19	32
K	0	21	1	22
L	0	4	0	4
M	0	13	0	13
N	0	23	1	24
O	0	1	0	1
P	0	3	1	4

Q	0	0	5	5
R	0	0	4	4

ESD: endoscopic submucosal dissection(内視鏡的粘膜下層剥離術)、PCM: pocket-creation method、CM: conventional method、★ 経験者: この研究期間前に 30 例以上の大腸 ESD を施行している内視鏡医

大腸 ESD の質

PCM グループの切除時間は、CM グループの切除時間とほぼ同等であった ($P=0.676$) (table 4)。しかし、切除標本の大きさは、CM グループと比較して、PCM グループで有意に大きかった ($P=0.006$)。それゆえに切除速度は CM グループと比較して、PCM グループで有意に速かった ($P<0.001$)。PCM グループでは全ての症例で一括切除を達成していた。そして一括切除率は CM グループと比較して PCM グループで有意に高かった ($P<0.001$)。

病理学的評価

腺腫の割合は CM グループで有意に高かった。しかし、粘膜内癌の割合は PCM グループで有意に高かった。粘膜下層深部浸潤癌の割合は 2 つのグループで同様であった (Table 4)。R0 切除率は、CM グループと比較して PCM グループで有意に高かった ($P=0.033$)。

有害事象

術中穿孔率と術後出血率は、2つのグループ間で同様であった (Table 4)。遅発穿孔は全部で2例があり CM グループの1例は手術になった。PCM グループのもう1人の遅発穿孔症例は手術をせずに経過観察のみで改善した。本研究の全症例において、ESD 後粘膜欠損部のクリップ閉鎖は行わなかった。

各内視鏡医の ESD 経験数

543 病変に対して4人の経験者 (A、B、C、D) と14人の初学者 (E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q、R) (Table 6) が ESD を行った。経験者の割合を2つのグループ間で比較した (Table 7)。経験者の割合は CM グループに比して PCM グループで有意に低かった ($P < 0.001$)。PCM グループでは CM グループと比して初学者の割合がより高いにも関わらず、PCM グループの一括切除率と R0 切除率は CM グループよりも有意に高かった。

Table 7 結果への内視鏡医の経験の影響

		PCM	CM	P 値
全症例数		280	263	
	経験者	81/280 (29%)	114/263 (43%)	<0.001*
	初学者	199/280 (71%)	149/263 (57%)	
一括切除		280/280 (100%)	253/263 (96%)	<0.001**
	経験者	81/81 (100%)	108/114 (95%)	
	初学者	199/199 (100%)	145/149 (97%)	

R0 切除		255/280 (91%)	224/263 (85%)	0.033*
	経験者	71/81 (88%)	98/114 (86%)	
	初学者	184/199 (92%)	126/149 (85%)	
穿孔		5/280 (2%)	10/263 (4%)	0.152*
	経験者	2/81 (2%)	3/114 (3%)	
	初学者	3/199 (2%)	7/149 (5%)	

ESD: endoscopic submucosal dissection(内視鏡的粘膜剥離術)、PCM: Pocket-creation method、CM: Conventional Method、経験者: この研究期間より前に 30 例以上の大腸 ESD を施行経験のある内視鏡医、R0 切除: 一括切除かつ病理学的に水平断端・垂直断端で腫瘍が陰性。*: χ^2 検定、 **: フィッシャー正確検定。

R0 切除に影響した因子

R0 切除の関連因子について単変量解析と多変量解析で調べたところ、PCM が R0 切除達成のための陽性因子であることが判明した (Table 8)。

Table 8 R0 切除の予測因子

予測因子	単変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95%信頼区間	P 値	オッズ比	95%信頼区間	P 値
右側結腸の腫瘍	0.991	0.535-1.835	0.978			
隆起型腫瘍	0.570	0.298-1.060	0.089	0.543	0.383-1.044	0.067
腫瘍径 50mm 以上	0.714	0.3441-1.483	0.367			
経験者	0.796	0.467-1.357	0.403			
PCM	1.775	1.041-3.026	0.034	1.827	1.063-3.124	0.027

95%CI: 95%信頼区間 PCM: Pocket-creation method、R0 切除: 一括切除かつ病理学的に水平断端・垂直断端で腫瘍が陰性。

3.4 考察

PCM を用いることにより、結腸 ESD の切除速度は有意に速くなり、CM に比して一括切除率と R0 切除率を有意に改善した。直腸 ESD と違って結腸 ESD では、S 状結腸の易伸展性による不安定な内視鏡操作性や、呼吸性変動、強い屈曲にしばしば直面する。本研究を通して、結腸 ESD に関連したそれらの困難を内視鏡医は PCM を用いることで克服可能なことを示している。我々の知る限りにおいて、本研究は、腫瘍の大きさ、形態、存在部位に関わらず結腸 ESD における PCM の有用性を示した最初の報告である。

我々は以前に表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍[55] と大腸の LST-NG に対する ESD での PCM の有用性を報告している[29]。これらの研究では、薄い筋層、強い屈曲、高度線維化、そして垂直アプローチといった困難を克服するために PCM を用いたと述べている。我々が以前に報告したように、大腸腫瘍が大きいというだけでは ESD 完遂のための陰性予測因子にはならない[41]。本研究では、ESD 困難要因のない病変においてさえ PCM は有用で CM と比して有意に優れていることが示されている。また、腫瘍の大きさ、形態、存在部位が結腸 ESD を行うにあたっての除外基準にはならないことは重要である。それゆえに PCM は ESD の困難性を克服するための方法というだけでなく、様々な状況に適合しうる大きな可能性を持った ESD 戦略なのである。

結腸 ESD は、薄い腸管壁、強い屈曲、半月ヒダの存在のため、胃 ESD と比較して高度な技術が必要と一般的に考えられている。一方、直腸は強い屈曲や半月ヒダがなく骨盤内で固定

されているので結腸 ESD とは状況が異なる。直腸内では内視鏡先端を容易にコントロールでき、短い内視鏡を用いて内視鏡先端を反転させての粘膜下層剥離も可能なので、結腸 ESD 時に操作を困難にしている要因は少なく直腸 ESD では PCM の有用性は限定されてしまう。そこで本研究では直腸 ESD を除外し、結腸 ESD に限定して CM に対する PCM の有用性を証明した。

本研究において、CM は主に研究期間の前半で行われており、PCM は主に後半で行われていた。前もってどちらの方法で施行するかを選択基準はなく、どちらかの方法の選択は各内視鏡医にゆだねられていた。何人かの内視鏡医は以前から慣れていた CM での ESD を継続していたが、その他の特に初学者に ESD を教える立場の内視鏡医は、PCM は困難症例だけではなく、通常症例にも有用で、ESD 完遂能力を会得しようとしている初学者にとって、より容易な方法であろうことに気づいていた。経験者は PCM グループよりも CM グループでより多くの症例を ESD しているが、実際は PCM グループのほうが CM グループよりもよい治療成績であった。結腸 ESD において経験者が術者であることは、R0 切除の有意な予測因子ではなかったことが多変量解析により示された。そして、治療成績の違いは内視鏡医の経験数よりも、どのような方法で切除されるかに多くは依存していた。

切除した病変の水平断端と垂直断端を評価するために結腸 ESD を行うわけであるが、その際の最小要件は病変の一括切除である。特に病理学的垂直断端陰性の確認は、追加切除の要否を決定するために最も重要である。一方、水平断端陽性に起因した局所再発病変なら追加

の内視鏡的切除で救済可能である。本研究では、PCMは内視鏡操作性を改善することにより一括切除率が向上した。さらにPCMはCMに比較して、より速い粘膜下層剥離が可能で、患者と内視鏡医両方の肉体的負担軽減に結びついた。また、粘膜下層ポケット内で固定された内視鏡先端は、心拍動・呼吸性変動のみならず腸管の強い屈曲にも影響を及ぼされることなく安定していた。

大きな表在性の大腸腫瘍を切除しようとする際、内視鏡的分割粘膜切除術は処置時間が短く手技が簡便であることより、ESDを施行しようとする際の代替法として選択可能である[37] [57]。しかし、腫瘍病変の分割標本では、水平・垂直断端や脈管侵襲といった病理学的評価を確実に行うことは難しくなり、リンパ節転移リスクが過小評価される可能性がある。また、内視鏡的分割粘膜切除術後では高い局所再発率が報告されている(7~27%) [18] [19] [33] [58] [59] [60] [61] [62] [63]。それゆえ、内視鏡的分割粘膜切除術を行う際は、内視鏡による拡大画像強調観察に基づいて厳密に適応症例を選択しなければならない。質の高い結腸ESDのためには、分厚い粘膜下層のついた切除標本としてのR0切除は、病理評価を適切に行うために重要である。2016年の大腸癌治療ガイドラインには、内視鏡切除後の粘膜下層浸潤癌(pT1)の治療後の取り扱いについて示されている[54]。ESD後の追加外科手術は次の要件が満たされていれば必要はない。乳頭状腺癌か管状腺癌、粘膜下層への癌の浸潤距離が1,000 μ m未満、リンパ管侵襲および静脈侵襲がなく、簇出がgrade 1。これらの4つの基準のうちの3つは、切除標本の粘膜下層内に含まれる病理学的因子によって決

定されるので、追加外科切除が必要かどうか決定するためには厚い粘膜下層のついた切除標本が必要とされる。PCM は粘膜下層の切除深度の選択を可能にしている。なぜなら PCM は常にトラクションとカウンタートラクションをもたらし粘膜下層をはっきりと視認できるようにしてくれる[55]。この粘膜下層をはっきりと視認できることで、筋層と粘膜下層を正確に見分けることができ、間違っ​​て筋層を損傷することによって生じる術中穿孔のリスクも最小化されている。そのような理由により、PCM は厚い粘膜下層のついた良質の切除標本を得ることができ、ESD 後の方針決定にも寄与するのである。

PCM の有用性は明らかではあるものの、本研究における約 15%の病変はバルーンアシスト内視鏡を用いて ESD が施行された。近位結腸の腫瘍の内視鏡切除は、内視鏡の奇異性運動（内視鏡を挿入していくと目標病変から遠ざかり、内視鏡を引き抜いてくると目的病変に近づく）と病変への垂直アプローチのため、いまだに難度が高いのが実情である。我々は以前に、近位結腸病変の内視鏡切除において、バルーンアシスト内視鏡の有用性について報告した[56]。我々は、近位結腸病変 ESD の難しさの克服のためには、PCM とバルーンアシスト内視鏡の組み合わせを推奨している。

本研究にはいくつかの制約がある。一つ目は、この研究が後ろ向きの単施設での研究であることである。前向きのランダム化比較試験行うことが、これらの結果を確認するためには望ましい。二つ目は、2つのグループで研究期間内に時間的な移行があったこと。三つ目は

本研究では再発を含めた術後長期予後の評価ができていない。今後経過観察目的の内視鏡検査による長期間の研究が求められる。

3.5 結論

結論として、PCM は大きさ、形態、腫瘍の存在部位に関わらず、高い一括切除率と R0 切除率により結腸 ESD の質を改善する。PCM は有害事象を増やすことなく切除速度も速くする。PCM は ESD 関連困難要因を克服し、標準的戦略として結腸 ESD を容易にする。それゆえに、PCM は ESD 関連困難要因を克服できるより良い方法であると同時に、様々な状況に対応可能なより良い ESD 戦略である。

4. 全体考察

胃 ESD と比較して、大腸 ESD は大腸壁の薄さや内視鏡操作性の悪さなどのためより難しい手技と考えられている。大腸 ESD を施行している多くの施設では、限られたエキスパートのみが大腸 ESD を行ってきた。その傾向は 2 つの本研究が示すように、当院でも同様であった。しかし、2013 年 7 月から行っている PCM は、それまでの傾向を大きく変えた。最小限の大きさの粘膜切開から潜り込んで病変下の粘膜下層を剥離していく際に、粘膜下層ポケット内で自然に内視鏡先端が安定化し筋層に対して水平アプローチ方向に誘導される。また、粘膜下層ポケット内では自然に内視鏡先端の ST フードがトラクション・カウントラクションを粘膜下層組織にもたらし、粘膜下層組織を伸展することができる。そのため、大腸 ESD の困難要因である心拍動や呼吸性変動、急峻なヒダなどの ESD 困難要因を克服することができるようになった。当院で PCM が多くの内視鏡医によって行われるようになってからは、初学者も多くの大腸 ESD を施行するようになった点は特筆すべき点である。また、2 つの本研究両方において、PCM による ESD の一括切除率は 100%であった。そして、CM での ESD が一般的であった時期よりも、PCM 導入後の ESD 切除速度はより速くなっていた。PCM では粘膜下層ポケット内のよい視野の中で目視下に筋層直上の深度で粘膜下層を剥離することができる。このことは PCM で初学者によって ESD が行われたにもかかわらず、術中穿孔が増えていることに起因している。今回の研究でラーニングカーブについては言及していない。しかし、後方視的研究であることからラーニングカーブの客観的な検討は困難である。ただ

し、研究 1 の経験者は 50 例以上であるのに対して、研究 2 の経験者は 30 例以上であり、つまり、研究 2 の初学者は 30 未満とより少ない経験数の術者である。にもかかわらず、研究 2 の初学者で PCM で高い一括切除率、R0 切除率が維持されていることは、初学者において PCM でのラーニングカーブが高いことを示唆している可能性が考えられる。

大腸癌の罹患率は高くなりつつある現状においてその死亡率を下げて行くためには、内視鏡切除可能な早期癌や前癌病変である腺腫を確実に内視鏡で治癒的に切除していくことが重要である。そのためには、限られたエキスパートのみならず初学者でも大腸 ESD を安全確実に施行できるようにならなければ、これからの多くの症例には対処できない。PCM はより多くの内視鏡医に安全確実な大腸 ESD の道を開く方法になり得ると考える。

研究 1 で対象とした LST-NG は LST-G と比較して担癌率が高く、特に LST-NG の偽陥凹型では癌の粘膜下層浸潤率も高いといわれている[64]。また、ESD 後の追加外科手術の可否を決定するリスク因子は病理標本の粘膜下層に含まれている。LST-NG についてはそのような質の高い ESD 結果が求められるので PCM は非常に理にかなっている。なぜなら、PCM では粘膜下層の剥離深度を目視下を選択できるので、必要に応じて粘膜下層を筋層直上の深度で熱損傷の少ない状態で剥離でき、確実な垂直断端陰性かつ正確な病理評価のできる厚い粘膜下層のついた病理標本を得ることが可能だからである。

しかしながら 2 つの本研究には問題点もある。これら 2 つの研究ともに後ろ向きの研究である。その後我々は、PCM の前向きのランダム化比較試験も行い、PCM の有用性について報告している [65] 。

また現在トラクションデバイスをを用いた ESD が多くの施設で行われているが、本研究期間中に我々はほとんどトラクションデバイスをを用いていない。トラクションデバイスによるトラクションも有用であり、ESD の剥離速度向上に役立つと考える。しかし線維化を伴う病変ではトラクションデバイスによる牽引で、粘膜下層と共に筋層も吊り上がってしまい、粘膜下層が剥離しづらくなるだけでなく、筋層への不要なダメージを与える可能性もでてくる。その点 PCM であればトラクション・カウントラクションによって粘膜下層組織のみが伸展されるので、伸展された粘膜下層組織を目視下に剥離できる。線維化が粘膜下層にあっても常に同じ方法で剥離を進めていくことのできる点は、PCM の有用性と我々は考えている。

しかしながら、PCM は粘膜下層ポケットを作成するまではよいが、その後の周囲粘膜切開が困難になることがあると、近年 PCM の普及に伴い指摘されるようになっている。現在、粘膜を牽引することによりその切開を容易にする可能性が試行錯誤されつつある。野村らが考案した開閉可能クリップを用いて粘膜を牽引して粘膜下層ポケットの開放を容易にする方法 [66] [67] は、PCM をより簡便な手技へと発展させる可能性を期待させる。開放時には PCM

の利点がなくなるため、開放時のトラクションデバイス併用の有用性を我々は実感しており前向きに研究も進めている。

本研究期間中の中断症例は9例であった。部位は横行結腸4例、上行結腸2例、下行結腸1例、S状結腸1例、直腸1例であった。形態は7例がIs病変で1例がLST病変であった。7例が腫瘍による高度の線維化、筋層への浸潤の疑いによる中断であった。ESD前に我々は精査内視鏡を施行している。EUSを用いても隆起性病変では十分な腫瘍直下の評価困難なことが多いことは、Is病変の中断が多いことに関与していると考ええる。Is病変に関するより正確な術前診断が望まれる。

5. 全体結論

研究 1 では LST-G と比較して担癌率、粘膜下層浸潤率も高く線維化の強い LST-NG でも PCM であれば確実に一括切除できることが示された。研究 2 では CM と比較して PCM では一括切除率が有意に高く、また切除速度も早いことが示された。何より初学者が ESD を施行しても経験者に比して一括切除率と穿孔率に差がないことは重要である。大腸癌の罹患率は高くなりつつある現状においてその死亡率を下げて行くためには、内視鏡切除可能な早期癌や前癌病変である腺腫を確実に内視鏡で治癒的に切除していくことが重要である。それらを実現しうる PCM による ESD は非常に有用な方法であることが示された。そして本論文の主論文にあたる研究 2 は 2022 年 6 月現在 web of science で検索すると 37 の論文で引用されている。また Pubmed で colonic ESD、PCM で検索すると figure12 のグラフのように、PCM の論文も徐々に数を増やしている。エキスパートのみが施行していた大腸 ESD がより多くの内視鏡医にとって手の届く治療にし得たことは本論文の大きな意義と考える。

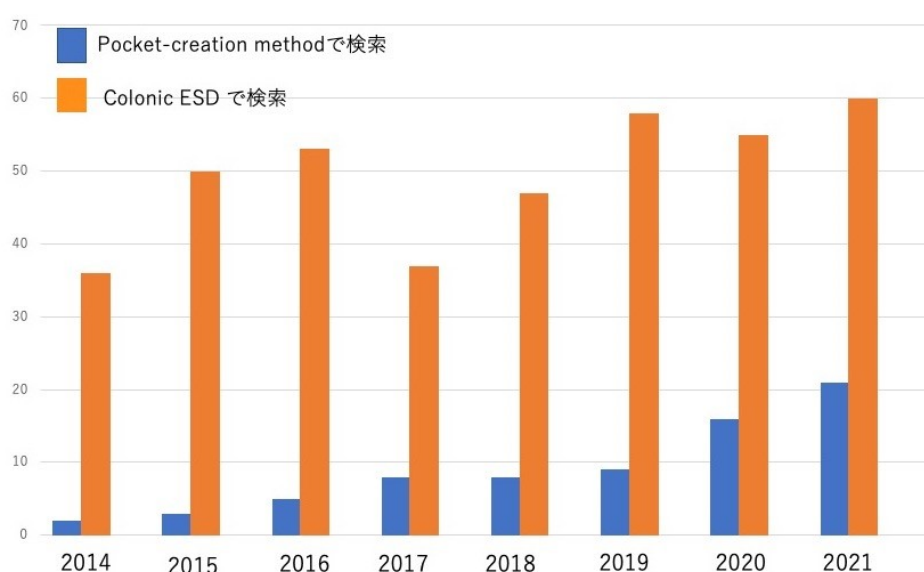


Figure 12. Pubmed での colonic ESD, Pocket-creation method の検索結果の年次推移

6. 謝辞

この学位論文を完成させるにあたり、多大な御指導、御鞭撻を頂きました自治医科大学内科学講座消化器内科部門 教授 山本博徳先生に深く御礼申し上げます。研究論文の投稿にあたりご協力、ご指導頂きました林芳和先生、篠崎聡先生（現、篠崎クリニック）、に深謝いたします。また、本論文症例のデータ集計に御協力をいただきました砂田圭二郎先生、坂本博次先生に感謝いたします。さらに多大な時間と労力を費やし、様々な場において常に協力して下さいました消化器内科医局員、内視鏡スタッフ、病棟看護師等関係者各位の皆様には心よりお礼申し上げます。

参考文献

1. 井上真奈美【胃癌診療 2019-現状と課題】胃癌臨床疫学の動向. 臨床消化器内科, 2019. 34(11): 1321-1328.
2. 雑賀公美子【大腸癌の診療】大腸癌の疫学と基礎 大腸癌罹患率、死亡率の動向 日本と海外の比較. 臨床消化器内科. 2017. 32(7): 766-769.
3. 尾田恭【大腸癌の診療】大腸癌の疫学と基礎 大腸がん検診 日本と海外の現状. 臨床消化器内科. 2017. 32(7): 770-775.
4. American Cancer Society updates its colorectal cancer screening guideline: New recommendation is to start screening at age 45 years. Cancer, 2018. 124(18): 3631-3632.
5. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline

- from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin.* 2008. 58(3): 130-60.
6. 満崎克彦【癌検診の展望】大腸癌検診の現状と大腸 CT 検査の将来展望. 外科. 2019. 81(8): 861-865.
 7. network, W.c.r.f. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. Continuous update project 2018; Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/colorectal-cancer/>.
 8. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res.* 2010. 70(6): 2406-2414.
 9. 笹月 静【大腸癌の診療】大腸癌の疫学と基礎 大腸癌の危険因子 疫学的観点から. 臨床消化器内科. 2017. 32(7): 791-795.
 10. 【社会と健康研究センター】日本人のためのがん予防法. 2017; Available from: https://epi.ncc.go.jp/can_prev/93/7957.html.
 11. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012. 366(8): 687-696.
 12. 工藤進英、武田健一、宮地英行、石田文生、井上晴洋. 【消化器診療-30 年と今後の展望】大腸領域における変遷と展望 癌. 臨床消化器内科. 2014. 30(1): 51-58.
 13. 常岡健二、内田隆也. 我々の考案した内視鏡下の胃ポリープ切断採取法—ポリープ切断器及び採取器について—. *Gastroenterological Endoscopy.* 1969. 11(2): 174-184.
 14. Dehyle P. Reports on new instruments and new method Endoscopic polypectomy on the proximal colon. *Endoscopy.* 1971. 3: 103-105.

15. Dehyle P, Largiader F, Jenney S. A method for an endoscopic electroresection of sessile colonic polyps. *Endoscopy*. 1973. 5: 38-40.
16. Torii A, Sakai M, Kajiyama T, Kishimoto H, Kin G, Inoue K, Koizumi T, Ueda S, Okuma M. Endoscopic aspiration mucosectomy as curative endoscopic surgery; analysis of 24 cases of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 1995. 42(5): 475-479.
17. Yamamoto H, Yube T, Isoda N, Sato Y, Sekine Y, Higashizawa T, Ido K, Kimura K, Kanai N. A novel method of endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc*. 1999. 50(2): 251-256.
18. Tate DJ, Desomer L, Klein A, Brown G, Hourigan LF, Lee EY, Moss A, Ormonde D, Raftopoulos S, Singh R, Williams SJ, Zanati S, Byth K, Bourke MJ. Adenoma recurrence after piecemeal colonic EMR is predictable: the Sydney EMR recurrence tool. *Gastrointest Endosc*. 2017. 85(3): 647-656.e6.
19. Sakamoto T, Matsuda T, Otake Y, Nakajima T, Saito Y. Predictive factors of local recurrence after endoscopic piecemeal mucosal resection. *J Gastroenterol*. 2012. 47(6): 635-640.
20. 平尾雅紀、小林多加志、長谷良志男. 胃の腫瘍性病変に対する内視鏡的切除法. *Gastroenterological Endoscopy*. 1983. 25(12): 1942-1953.
21. 細川浩一、吉田茂昭. 【胃癌の治療 最近の進歩】早期胃癌の内視鏡的粘膜切除術. 癌と化学療法. 1998. 25(4): 476-483.
22. 小野裕之、後藤田卓志、山口肇、神津隆弘、藤井隆広、近藤仁、斉藤大三. 【胃 EMR 後の遺残・再発】IT ナイフを用いた EMR 適応拡大の工夫. *消化器内視鏡*. 1999. 11(5): 675-681.
23. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, Hosokawa K, Shimoda T, Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut*. 2001. 48(2): 225-229.

24. Yamamoto H, Koiwai H, Yube T, Isoda N, Sato Y, Sekine Y, Higashizawa T, Utsunomiya K, Ido K, Sugano K. A successful single-step endoscopic resection of a 40 millimeter flat-elevated tumor in the rectum: endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc.* 1999. 50(5): 701-704.
25. Yamamoto H, Kawata H, Sunada K, Sasaki A, Nakazawa K, Miyata T, Sekine Y, Yano T, Satoh K, Ido K, Sugano K. Successful en-bloc resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small-caliber-tip transparent hood. *Endoscopy.* 2003. 35(8): 690-694.
26. Yamamoto H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers and large flat adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005. 3(7 Suppl 1): S74-76.
27. 岡志郎、田中信治、茶山一彰. 大腸 ESD の適応と実際 現状と今後の展望. *日本消化器病学会雑誌.* 2015. 112(4): 649-660.
28. Hayashi Y, Sunada K, Takahashi H, Shinhata H, Lefor AT, Tanaka A, Yamamoto H. Pocket-creation method of endoscopic submucosal dissection to achieve en bloc resection of giant colorectal subpedunculated neoplastic lesions. *Endoscopy,* 2014. 46 Suppl 1 UCTN: E421-422.
29. Sakamoto H, Hayashi Y, Miura Y, Shinozaki S, Takahashi H, Fukuda H, Okada M, Ino Y, Takezawa T, Sunada K, Lefor AK, Yamamoto H. Pocket-creation method facilitates endoscopic submucosal dissection of colorectal laterally spreading tumors, non-granular type. *Endosc Int Open.* 2017. 5(2): E123-129.
30. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015. 65(2): 87-108.
31. Woodward TA, Heckman MG, Cleveland P, De Melo S, Raimondo M, Wallace M. Predictors of complete endoscopic mucosal resection of flat and depressed gastrointestinal neoplasia of the colon. *Am J Gastroenterol.* 2012. 107(5): 650-654.
32. Central Social Insurance Medical Council, M.o.H. and L.a. Welfare, The Diagnosis Procedure Combination database, a national representative medical database in Japan. 2015. 2016(Available

from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000104146.htm> (Accessed 7 May 2016)).

33. Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, Fukunaga S, Sakamoto T, Uraoka T, Nakajima T, Ikehara H, Fu KI, Itoi T, Fujii T. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. *Surg Endosc*. 2010. 24(2): 343-352.
34. Shinozaki S, Hayashi Y, Lefor AK, Yamamoto H. What is the best therapeutic strategy for colonoscopy of colorectal neoplasia? Future perspectives from the East. *Dig Endosc*. 2016. 28(3): 289-295.
35. Burgess NG, Bourke MJ. Endoscopic resection of colorectal lesions: The narrowing divide between East and West. *Dig Endosc*. 2016. 28(3): 296-305.
36. Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, Ikehara H, Gotoda T, Saito D, Fujii T. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut*. 2006. 55(11): 1592-1597.
37. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Kudo SE, Tsuruta O, Sugihara KI, Watanabe T, Saitoh Y, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T, Sugita A, Sugano K, Fujimoto K, Tajiri H. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc*. 2015. 27(4): 417-434.
38. Toyonaga T, Man-i M, Fujita T, East JE, Nishino E, Ono W, Morita Y, Sanuki T, Yoshida M, Kutsumi H, Inokuchi H, Azuma T. Retrospective study of technical aspects and complications of endoscopic submucosal dissection for laterally spreading tumors of the colorectum. *Endoscopy*. 2010. 42(9): 714-722.
39. Takeuchi Y, Iishi H, Tanaka S, Saito Y, Ikematsu H, Kudo SE, Sano Y, Hisabe T, Yahagi N, Saitoh Y, Igarashi M, Kobayashi K, Yamano H, Shimizu S, Tsuruta O, Inoue Y, Watanabe T, Nakamura H, Fujii T, Uedo N, Shimokawa T, Ishikawa H, Sugihara K. Factors associated with technical difficulties and adverse events of colorectal endoscopic submucosal dissection: retrospective exploratory factor analysis of a multicenter prospective cohort. *Int J Colorectal Dis*. 2014. 29(10): 1275-1284.

40. Hayashi Y, Miura Y, Yamamoto H. Pocket-creation method for the safe, reliable, and efficient endoscopic submucosal dissection of colorectal lateral spreading tumors. *Dig Endosc.* 2015. 27(4): 534-535.
41. Hayashi Y, Shinozaki S, Sunada K, Sato H, Miura Y, Ino Y, Horie H, Fukushima N, Lefor AK, Yamamoto H. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for superficial colorectal tumors more than 50 mm in diameter. *Gastrointest Endosc.* 2016. 83(3): 602-6077.
42. Yamamoto H. Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. In: Mönkemüller K. Wilcox CM. Muñoz-Navas M eds. *Interventional and therapeutic gastrointestinal endoscopy.* Basel: Karger; 2010: 287-295.
43. Matsumoto A, Tanaka S, Oba S, Kanao H, Oka S, Yoshihara M, Chayama K. Outcome of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors accompanied by fibrosis. *Scand J Gastroenterol.* 2010. 45(11): 1329-1337.
44. Higashimaya M, Oka S, Tanaka S, Sanomura Y, Yoshida S, Hiyama T, Arihiro K, Shimamoto F, Chayama K. Outcome of endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm in relationship to endoscopic classification of submucosal fibrosis. *Gastric Cancer.* 2013. 16(3): 404-410.
45. Hayashi N, Tanaka S, Nishiyama S, Terasaki M, Nakadoi K, Oka S, Yoshihara M, Chayama K. Predictors of incomplete resection and perforation associated with endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2014. 79(3): 427-435.
46. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013. 48(3): 452-458.
47. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H,

- Matsuda K, Kotake K, Sugihara K. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020. 25(1): 1-42
48. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004. 127(2): 385-394.
 49. Imai K, Hotta K, Yamaguchi Y, Kakushima N, Tanaka M, Takizawa K, Kawata N, Matsubayashi H, Shimoda T, Mori K, Ono H. Preoperative indicators of failure of en bloc resection or perforation in colorectal endoscopic submucosal dissection: implications for lesion stratification by technical difficulties during stepwise training. *Gastrointest Endosc*. 2016. 83(5): 954-962.
 50. Pioche M, Mais L, Guillaud O, Hervieu V, Saurin JC, Ponchon T, Lepilliez V. Endoscopic submucosal tunnel dissection for large esophageal neoplastic lesions. *Endoscopy*. 2013. 45(12): 1032-1034.
 51. Arantes V, Albuquerque W, Freitas Dias CA, Demas Alvares Cabral MM, Yamamoto H. Standardized endoscopic submucosal tunnel dissection for management of early esophageal tumors (with video). *Gastrointest Endosc*. 2013. 78(6): 946-952.
 52. Yamashina T, Hayashi Y, Fukuda H, Okada M, Takezawa T, Kobayashi Y, Sakamoto H, Miura Y, Shinozaki S, Sunada K, Lefor AK, Yamamoto H. The pocket-creation method may facilitate endoscopic submucosal dissection of large colorectal sessile tumors. *Endosc Int Open*. 2020. 8(8): e1021-e1030.
 53. Takezawa T, Hayashi Y, Shinozaki S, Sagara Y, Okada M, Kobayashi Y, Sakamoto H, Miura Y, Sunada K, Lefor AK, Yamamoto H. The pocket-creation method facilitates colonic endoscopic submucosal dissection (with video). *Gastrointest Endosc*. 2019. 89(5): 1045-1053.
 54. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, Hamaguchi T, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kawano H, Kinugasa Y, Kokudo N,

- Murofushi K, Nakajima T, Oka S, Sakai Y, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Itabashi M, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Shimada Y, Takahashi K, Tanaka S, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yamaguchi N, Tanaka T, Kotake K, Sugihara K. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018. 23(1): 1-34.
55. Miura Y, Shinozaki S, Hayashi Y, Sakamoto H, Lefor AK, Yamamoto H. Duodenal endoscopic submucosal dissection is feasible using the pocket-creation method. *Endoscopy*. 2017. 49(1): 8-14.
 56. Yamashina T, Hayashi Y, Sakamoto H, Yano T, Miura Y, Shinozaki S, Sunada K, Kawai A, Lefor A, Yamamoto H. Balloon-assisted endoscopy facilitates endoscopic submucosal dissection of difficult superficial proximal colon tumors. *Endoscopy*. 2018. 50(8): 800-808.
 57. Tanaka S, Terasaki M, Hayashi N, Oka S, Chayama K. Warning for unprincipled colorectal endoscopic submucosal dissection: accurate diagnosis and reasonable treatment strategy. *Dig Endosc*, 2013. 25(2): 107-116.
 58. Hurlstone DP, Sanders DS, Cross SS, Adam I, Shorthouse AJ, Brown S, Drew K, Lobo AJ. Colonoscopic resection of lateral spreading tumours: a prospective analysis of endoscopic mucosal resection. *Gut*. 2004. 53(9): 1334-1339.
 59. Higaki S, Hashimoto S, Harada K, Nohara H, Saito Y, Gondo T, Okita K. Long-term follow-up of large flat colorectal tumors resected endoscopically. *Endoscopy*. 2003. 35(10): 845-849.
 60. Tanaka S, Haruma K, Oka S, Takahashi R, Kunihiro M, Kitadai Y, Yoshihara M, Shimamoto F, Chayama K. Clinicopathologic features and endoscopic treatment of superficially spreading colorectal neoplasms larger than 20 mm. *Gastrointest Endosc*. 2001. 54(1): 62-66.
 61. Hotta K, Fujii T, Saito Y, Matsuda T. Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis*. 2009. 24(2): 225-230.

62. Terasaki M, Tanaka S, Oka S, Nakadoi K, Takata S, Kanao H, Yoshida S, Chayama K. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for laterally spreading tumors larger than 20 mm. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012. 27(4): 734-740.
63. Buchner AM, Guarner-Argente C, Ginsberg GG. Outcomes of EMR of defiant colorectal lesions directed to an endoscopy referral center. *Gastrointest Endosc*. 2012. 76(2): 255-263.
64. 浦岡俊夫、堀井城一郎、後藤修、石居公之、河原祥朗、岡田裕之、東玲治、水野元夫、塩出純二、山本博、山本和秀、細江直樹、緒方晴彦、下田将之、矢作直久。
【必修!大腸 ESD】ESD が必要とされる大腸病変とは? ESD の適応基準を考える。
消化器内視鏡. 2013. 25(3): 379-387.
65. Yamashina T, Nemoto D, Hayashi Y, Fukuda H, Okada M, Takezawa T, Aizawa M, Sakamoto H, Miura Y, Sunada K, Lefor AK, Togashi K, Yamamoto H. Prospective randomized trial comparing the pocket-creation method and conventional method of colorectal endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*. 2020. 92(2): 368-378.
66. Nomura T, Hayashi Y, Morikawa T, Okada M, Fukuda H, Takezawa T, Sunada K, Lefor AK, Yamamoto H. Colorectal endoscopic submucosal dissection using the pocket-creation method with single clip traction: a feasibility study. *Endosc Int Open*, 2021. 9(5): e653-658.
67. Nomura T, Hayashi Y, Lee RF, Takezawa T, Sunada K, Yamamoto H. Pocket-creation method using a new technique of single-clip traction for colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2020. 52(6): e208-210.