

表 題 pocket-creation method を用いた胃・十二指腸腫瘍に対する内
視鏡的粘膜下層剥離術の有用性と安全性に関する研究

論 文 の 区 分 論文博士

著 者 名 三浦 義正

所 属 自治医科大学
内科学講座消化器内科学部門

2019年10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

1. 研究の背景

1-1. 消化管腫瘍に対する内視鏡治療の意義

消化管腫瘍に対する治療は長きにわたり外科治療が主に行われてきた。内視鏡は「診断の道具」であり、病気が発見されたときには組織診断を行い、癌の診断がつけば外科手術が行われた時代が長くあった。また、粘膜内癌のような早期癌や大型の腺腫に対しても、内視鏡治療では技術的に安全な切除が難しかったため、外科治療が行われることも当然のことであった。

消化管の癌に対する外科手術の最大の利点は腫瘍切除のみならず、管腔外に存在するリンパ節も切除できることである。すなわち管腔外のリンパ節も評価することで癌の進行度の評価、根治度の評価を行うことが可能となる。一方で、局所切除である内視鏡治療はリンパ節郭清を伴わないことから、内視鏡治療で根治できる癌はリンパ節転移がない病変ということになる。言い換えれば、リンパ節転移の極めて低い可能性のある癌が内視鏡治療の適応となる。

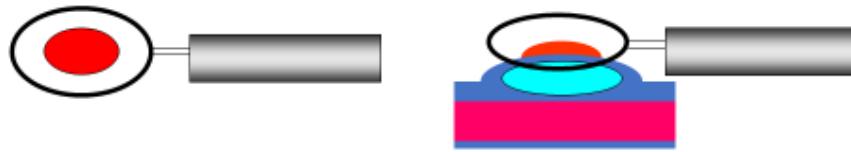
内視鏡治療の進歩に伴い、以前は外科治療に完全に依存していた早期消化管癌の治療の一部は内視鏡治療にて根治が得られる時代となった。しかし、正確な根治性の評価を行うためには正確な病理評価が必要であり、正確な病理評価のためには腫瘍を取り残さなく一つの切片（断端陰性一括切除）で切除することが要求される。内視鏡治療の進歩に伴い高度な技術が要求されるようになったことは、内視鏡治療に伴う偶発症も増加することを意味する。1990 年代後半から現在に至る約 20 年は、内視鏡治療を確立する

ための戦いでもあったともいえる。

1-2. 内視鏡治療の変遷と時代的背景

1-2-1. 内視鏡的粘膜切除術 (Endoscopic mucosal resection: EMR)

多田らは 1984 年にストリップバイオプシー法を発表し¹、これが今日の EMR の原点となっている。粘膜下層に局注を行い、病変を挙上させ、その後スネアという金属の輪を腫瘍または腫瘍周囲の正常粘膜とともに絞扼し通電して切除する方法である (Figure.1)。現在でも大腸腺腫や胃の良性のポリープに対して安全で簡便な治療法として一般的に行われている。しかしスネアの大きさには限界があるため、腫瘍長径が大きくなればなるほど EMR で腫瘍を断端陰性一括切除するのは難しくなり、分割切除を余儀なくされる問題があった。分割切除では癌が浸潤していたのか、リンパ管や血管への微小浸潤があったのか、腫瘍の取り残しがあったかなどの正確な病理評価は極めて難しくなる。大腸腫瘍の EMR では局所再発率が 10.4%とメタアナリシスで報告されており、中でも一括切除と比較して分割切除の局所再発率が高率であることが報告されている (一括切除 3%、分割切除 12%、Odds ratio 3.98: 95% CI: 2.7-5.8)²。したがって、大型の腫瘍に対する安易な分割切除は患者に不利益をもたらすことになる。また潰瘍や高度の線維化を伴った病変では、粘膜下層への局注で腫瘍を挙上させることは不可能であり、EMR で切除できる腫瘍には限界があった。



・粘膜下層に局注し病変を浮かせて、スネアという金属の輪で病変をつかんで通電して腫瘍を切除する方法。切開などは行わず、スネアのみで行う治療手技である。

・簡便で容易である一方、一括切除できる腫瘍の大きさに限界がある。

Figure.1 内視鏡的粘膜切除術
(Endoscopic mucosal resection: EMR)

1-2-2. 内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection: ESD)

外科治療がなされた多くの早期消化管癌症例の詳細な検討から、リンパ節転移の可能性の極めて低い条件が明らかにされた。胃癌においては、2000 年に Gotoda ら³が報告した早期胃癌 5,265 例の外科手術症例の病理組織学的検討により、リンパ節転移の極めて低い条件が明らかとなった。その後、胃未分化癌においても同様にリンパ節転移リスクの極めて低い条件が明らかとなり⁴、内視鏡治療のみで外科切除と同等の治療成績が見込める条件が明らかとなった (Figure.2)。すなわち、腫瘍サイズにかかわらず癌が粘膜にとどまる場合にはリンパ節転移の可能性が最大 1%以下であることが示された。同様に、潰瘍を伴うような腫瘍であっても腫瘍サイズが 3 cm以下であればリンパ節転移のリスクが最大 1%以下であることが示された。このように、リンパ節転移の極めて低い条件が明らかとなり、

内視鏡による局所切除でも癌が根治できる条件が示されたが、そのためには腫瘍の一括切除による正確な病理評価を行う必要性が求められた。しかし、前述したように EMR では大きなサイズの腫瘍や潰瘍を伴うような腫瘍を一括切除することは事実上不可能であった。言い換えれば、本来リンパ節転移は極めて低いとわかっていても、既存の内視鏡治療の方法では技術的な側面から内視鏡治療が困難な症例が多く存在したのである。そこで大型の腫瘍に対し、側方断端の確保を目的に腫瘍周囲の粘膜を全周性に切開し、そのあとにスネアをかけるように試みられた。これが ESD の原型になったが、大型の腫瘍や潰瘍を伴う腫瘍の一括切除を行うことはやはり困難であった。

Depth of invasion	Ulcer or ulcer scar	Differentiated		Undifferentiated	
M	UL (-)	≤ 2cm	> 2cm	≤ 2cm	> 2cm
		0% (0/437)	0% (0/493)	0% (0/310)	2.8% (6/214)
		0~0.7%	0~0.6%	0~0.96%	1.0~6.0%
	UL (+)	≤ 3cm	> 3cm	≤ 2cm	> 2cm
		0% (0/488)	3.0% (7/230)	2.9% (8/271)	5.9 (44/743)
		0~0.6%	1.2~6.2%	1.2~5.7%	4.3~7.9%
SM1		≤ 3cm	> 3cm		
		0% (0/145)	2.6% (2/78)	10.6% (9/85)	
		0~2.6%	0.3~9.0%	5.0~19.2%	
Upper colum: rate of lymph node metastasis, lower colum: 95% confidence interval					

Upper column: rate of lymph node metastasis, lower column: 95% confidence interval

注1：組織型は優勢像、注2：脈管侵襲は陰性（Ly0、V0）

外科治療と同等の治療成績が期待できる
(胃癌の外科手術の5年生存率：M癌約99%、SM癌約97%)

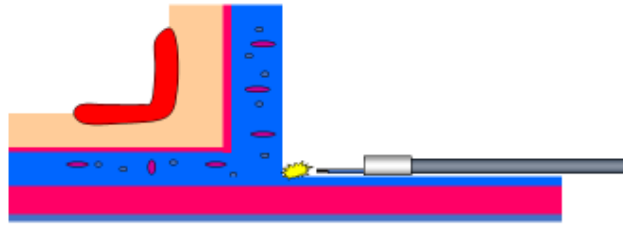
* Gotoda T, et al; Gastric Cancer 3: 219-225, 2000
* Hirasawa T, et al; Gastric Cancer 12: 148-152, 2009

Figure.2 胃癌のリンパ節転移リスク

このような欠点を克服すべく1990年代の後半から2000年初めにかけて、Yamamotoらによりスネアに頼らない大腸腫瘍⁵や早期胃癌⁶に対する腫瘍の一括切除の成功例が

報告された。この画期的な治療手技により EMR では一括切除が不可能であったサイズの大きな腫瘍や潰瘍を伴った腫瘍の一括切除が可能となり、結果として正確な病理学的評価が得られるようになった。その後、内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic submucosal dissection: ESD）と名付けられたこの手法は、ヒアルロン酸ナトリウム溶液の局注剤としての内視鏡治療への使用⁷や、様々なタイプの処置具の開発⁸⁻¹⁰、先端フォードの開発¹¹などにより、さらに安全性と確実性が改善していった。まさに消化管腫瘍に対する内視鏡手術の革命といってもよい治療手技であった（Figure.3）。

一方で、新しい治療手技である ESD の問題は、EMR に比較して穿孔、術中出血、後出血といった手技に伴う偶発症の発生率が高いことであった。様々な処置具の開発や手技の工夫で改善されてきたが、ESD は EMR よりも高度な技術が要求された。日本では保険収載を得るに至った治療手技であるが、施設間での技術的格差は大きな問題であり、海外では安全に施行されているとは言い難い状況である。



専用のナイフを用い、内視鏡下に病変の任意の切開・剥離を行う

ESDの長所

1. EMRでは不可能な大型病変であっても一括切除が可能である。
2. 確実に切除断端の確保ができる。
3. 微小粘膜下層浸潤や脈管侵襲の有無を正確に検討することができる。
4. 粘膜下局注で病変が挙上しない潰瘍を伴う病変でも切除が可能である。
5. EMRで遺残再発した病変でも、ESDで再切除することも可能である。

Figure.3 内視鏡的粘膜下層剥離術
(Endoscopic submucosal dissection: ESD)

1-3. ESD の進化と残された課題

1-3-1. 従来の ESD の方法

ESD の一般的な方法を解説する (Figure4) 。最初に局注液を粘膜下層に注入し、病変全体を挙上させる。引き続き専用のナイフを使用して腫瘍の周囲の粘膜を部分的に切開する。粘膜切開後に粘膜下層に入り込み、その後粘膜下層の剥離を行っていく。基本的には粘膜切開と粘膜下層剥離を繰り返し行い、最終的に病変全体の切除を完遂する。しかし、側方断端の確保のために全周切除を最初におく施設も多くあり、その治療戦略は施設間で大きく異なるのが現状である。胃の ESD においては、2010 年から 2012 年にかけて行われた ESD の先進施設による多施設前向きのコホート研究が行われ¹²、後出血 4.4%、術中穿孔 2.3%、遅発穿孔 0.4%、緊急手術 0.2%と報告された。このように先

進施設では比較的安全に行われるようになった胃 ESD であっても、ときに重大な偶発症が起こることが浮き彫りになり、今でも課題として多くの議論がなされている。

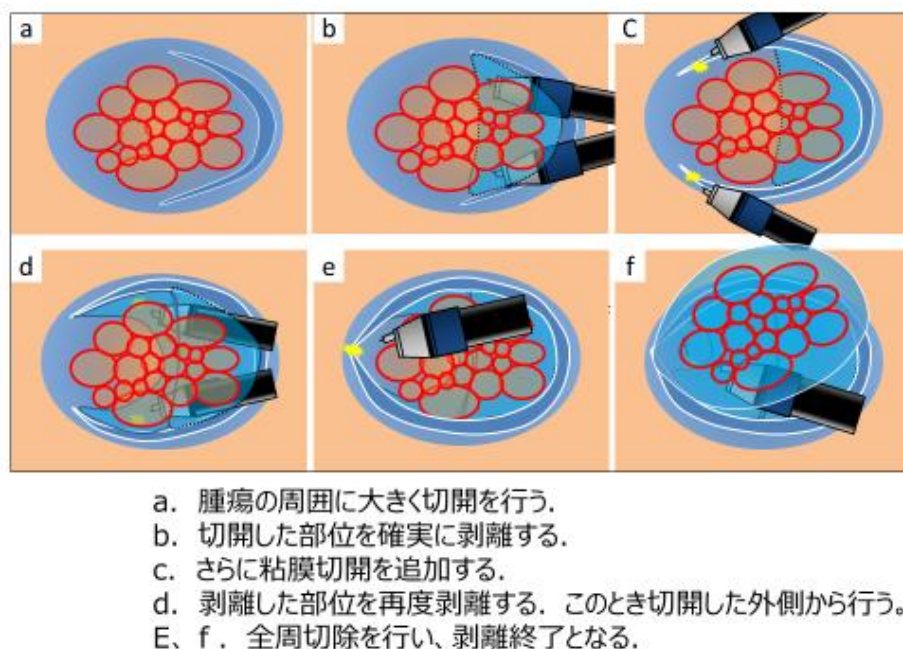


Figure.4 従来のESDの手順

1-3-2. 従来の ESD 方法の問題点

1-2-2 で述べたように、大きな腫瘍の側方断端を確保して切除することが ESD の始まりであったため、最初に腫瘍の周囲を全周性に粘膜切開を行うことは珍しくなかった。また、全周切開を置かなくても、比較的大きな粘膜切開を最初に行い、引き続き粘膜下層を剥離するという手法が一般的であった。この従来の ESD の方法を「従来法」と定義する。この従来法では、剥離が進むほど組織の固定点が減っていくため、切開剥離操作が非常に不安定になっていくことが問題であった。これに呼吸変動、心拍動などが加われば内視鏡操作はさらに不安定になり、その不安定さによって適切に粘膜下層に入り込めなければ盲目的な

剥離操作が増えることとなる。また腫瘍が潰瘍を伴うときや、ナイフが筋層に垂直に対峙するときにも粘膜下層に入り込むのが難しくなるため、結果として盲目的な剥離を強いられることになる。

この盲目的な剥離操作は、予期せぬ血管の損傷を起こし、コントロール不能の大出血を引き起こす。また予期せぬ筋層へのダメージを引き起こし、最終的に術中穿孔、遅発穿孔へとつながり緊急手術の原因となる。また、穿孔を恐れて剥離の層が浅くなると、腫瘍側を粘膜下層側からナイフで傷つけることになる。すなわち、病理学的には最低限の目標である断端陰性一括切除が行えないことになり、技術的側面から患者に不利益を与える事態になる（Figure.5）。このように従来法では難易度が上がるほどに ESD が不成功に終わることを経験するようになり、手技の改良の必要性を感じるようになった。

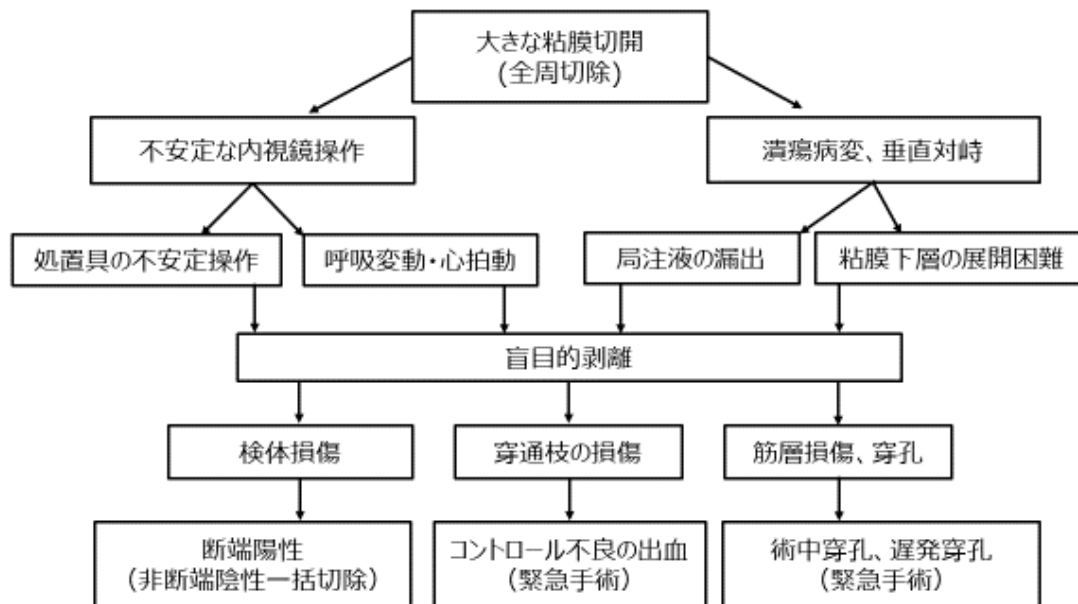
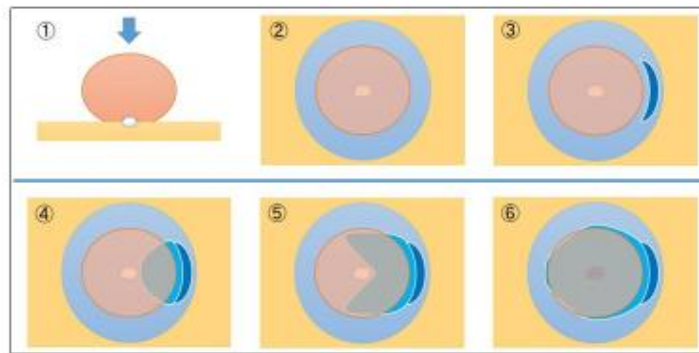


Figure.5 従来のESDの問題点

1-3-3. pocket-creation method の発案

pocket-creation method は我々が提唱した新しい ESD の治療戦略である。その特徴は、粘膜切開は最小限にし、病変直下の粘膜下層剥離を先に行い、あたかもポケットを作成するように行うものである。最初の粘膜切開以外の粘膜切開は、すべて病変直下の剥離後に行うものである。我々はこの pocket-creation method を強固な線維化を伴う大腸の亜有茎性病変の克服の手段として最初に報告した（Figure.6）¹³。この治療戦略は従来の ESD の方法の弱点を克服するために“逆転の発想”で考案されたものであり、従来の ESD とは全く異なる切開・剥離の手順で行われた。すなわち、固定点を減らすことなく、病理学的にも最も重要な腫瘍の直下を先に安定的に完全に剥離してしまうというものがある。その後、pocket-creation method は平坦な大腸腫瘍でも有用な治療戦略として報告された¹⁴。比較的手技の均一化に多くの時間を要した大腸の ESD でも、確実に pocket-creation method で治療成績の向上が自施設のみならず他施設からも報告されており¹⁵⁻¹⁷、海外でもその拡がりを見せている。



我々が提唱したESDにおける新しい治療戦略である。最小限の粘膜切開で粘膜下層に潜り込む。意識的に病変全体の粘膜下層の剥離をポケットを作成するように行う。病変直下の剥離が完了する前に周辺の粘膜切開を行わない。結果として、内視鏡操作が安定し、容易に剥離部位に牽引が得られ、剥離方向の調整が容易になり、安全な剥離が期待される。

(文献13: Hayashi Y, Yamamoto H, et al. Endoscopy 2014より引用)

Figure.6 pocket-creation method: PCM

1-3-4. 胃 ESD に求められる課題

胃の ESD は最も早く 2006 年に保険収載になっている。現在ではすでに標準治療になったといっても過言ではないが、難渋する症例も多く存在する。また、高齢化社会の到来により、外科切除の回避による機能温存と QOL の維持の重要性も議論されるようになった。胃癌ではリンパ節転移のリスク因子をスコア化した eCura system により、内視鏡治療後のリンパ節転移リスクが詳細に推測できるようになっている¹⁸。特に高齢者や重度の併存症を抱えた患者に対しては、外科治療自体が患者にとって負担が大きくなることも想定される。このように risk（年齢、併存症の有無、転移の可能性）と benefit（機能温存、QOL の維持）を比較したときにベネフィットがリスクを上回ると判断されたときには、患者サイドにある程度のリンパ節転移リスクを受け入れてもらい、外科手術を回避し経過観察することも重要

な選択肢となりうる。2018 年 1 月に改訂された胃癌治療ガイドライン第 5 版にもその旨が初めて記載された。このリンパ節転移リスク因子は多くは粘膜下層に存在するため、胃の ESD では粘膜下層をより正確に切除してくるための手技が要求されるようになってきた。しかし、各施設でその手技は大きく異なり、治療成績も異なるため、より手技の安定化・均一化が必要と考えたため、胃における pocket-creation method の有用性を研究 1 で報告することにした。

1-3-5. 十二指腸 ESD に求められる課題

表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍（superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor: SNADET）は、その成因、有病率、癌化のリスクなど多くの事項が未だ明らかにされていないのが現状である。内視鏡治療の対象となるような上皮性腫瘍は稀であり、2006 年に胃の ESD が保険収載になったときに「胃・十二指腸」で同時に保険収載された経緯がある。しかし、古くより家族性大腸腺腫症（Familial adenomatous polyposis: FAP）では高率に SNADET が発生することが知られていた一方で、多くの患者は若年時に大腸全摘術を受けていることが多く、SNADET に対する内視鏡治療は複数回の手術を回避するためにも重要なツールとなる。一方で、散発性の SNADET の発見頻度は他の消化管の上皮性腫瘍と比較すると低く、最近まであまり注目されてはいなかった。しかし近年、内視鏡機器の進歩や対策型内視鏡検診の導入などに伴い SNADET が偶然発見され、治療する機会が増加している¹⁹（Figure.7）。

しかし、十二指腸は消化管で唯一手技の確立がされていない ESD の最難関部位である。今回、我々の考案した pocket-creation method を用いることで十二指腸腫瘍に対する ESD の有用性と安全性を検証することを研究 2 の目的とした。

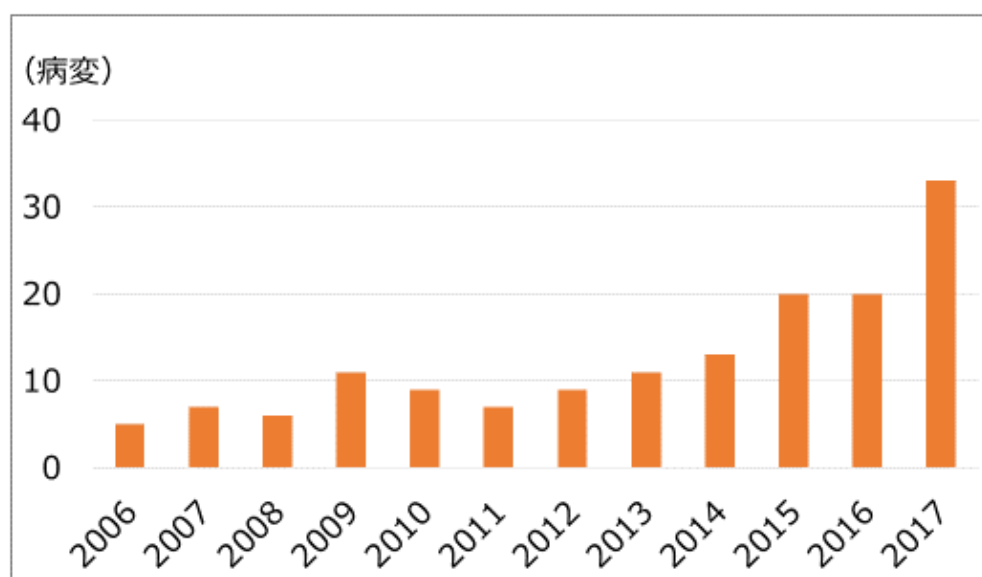


Figure.7 当院におけるSNADETの治療数の変遷

2. 研究 1²⁰

2-1. 研究背景と目的

比較的安全に ESD が施行される胃においても少なからず重大な偶発症をおこす¹²。胃で ESD の対象になるのは胃腺腫、胃癌といった上皮性腫瘍が対象になるが、全世界的にみると実は稀な疾患にあたる。しかし、日本ではヘリコバクター・ピロリ感染率の高さから多くの胃腫瘍が存在し、ESD 技術の確立は胃で行われたといっても過言ではない。胃の ESD は

食道や大腸に先駆けて保険収載され、今では胃腫瘍に対する標準的な内視鏡治療の地位を確立したと言える。

しかし、胃は他の臓器にはみられない独特な困難性が多く存在する。その理由として、大きな内腔を持つ臓器ゆえに腫瘍の存在部位で難易度が大きく異なることが挙げられ、特に体部大彎では筋層に対してナイフが垂直対峙し手技的に困難に直面する。さらに他消化管部位に比べ血管が豊富に存在し、呼吸変動が大きいといった点があげられる。日本において ESD は各施設で治療戦略が異なり、胃 ESD でさえ施設間での治療成績にはかなりの差があることが推測される。大腸の難症例の ESD の克服のために報告された Pocket-creation method であるが、この方法の最大の利点は内視鏡先端の安定性にあり、これを用いることで胃においても治療の標準化（standardization）につながると考え、その有用性を報告することを目的とした。

2-2. pocket-creation method の特徴と実際の方法（Figure.8）

【局注液】 生理食塩水などの既存の局注液では、長時間厚い粘膜下層の膨隆を保つのは難しいため、全例ヒアルロン酸ナトリウムの使用を推奨した。

【フード】 最小の切開で粘膜下層に潜り込むために、開口径が 7 mm と小さくフード長の長い従来型の ST フード（DH-15GR：富士フイルム社）を推奨した。

【ナイフ】 粘膜切開・粘膜下層剥離は FlushKnife BT-S[®]（DK2620JB25S；富士フイルム社）または DualKnife[®]（KD-650Q；オリンパス社）の Needle type knife の使用を推奨した。

【粘膜切開・粘膜下層剥離】 2-3 cm程度の最小の粘膜切開で粘膜下層に入り込む。ポケット入口部が小さいため、一旦内視鏡先端が粘膜下層に入り込んでしまうと、内視鏡先端は非常に安定化する。その後、先端フードで粘膜下層に traction と counter-traction をかけ、筋層直上を狙うように剥離することで効率の良い剥離が可能である。このような作業を繰り返すことで、病変の直下をすべて剥離する。

【ポケットの開放】 その後、ポケットの解放を行う。粘膜切開が小さいので、追加局注で再度十分に膨隆が得られる。粘膜切開と剥離を少しずつ行う。ポケットの内側から胃の内腔へ向かい剥離する。開放時も粘膜切開は大きくはおらず、切開した部位の粘膜下層だけ剥離する。

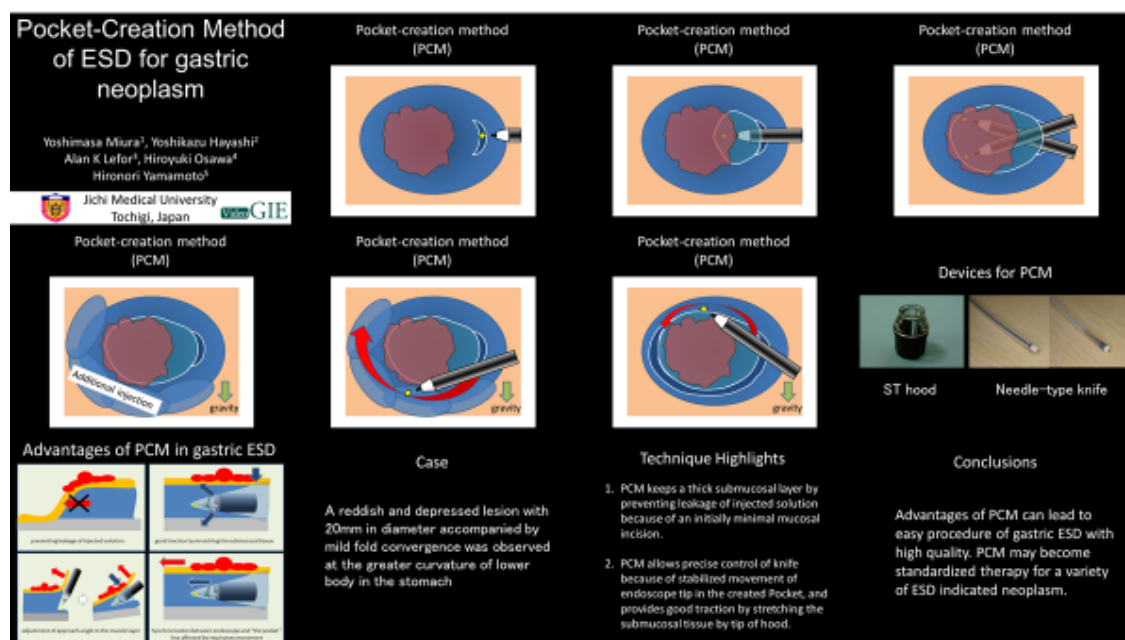
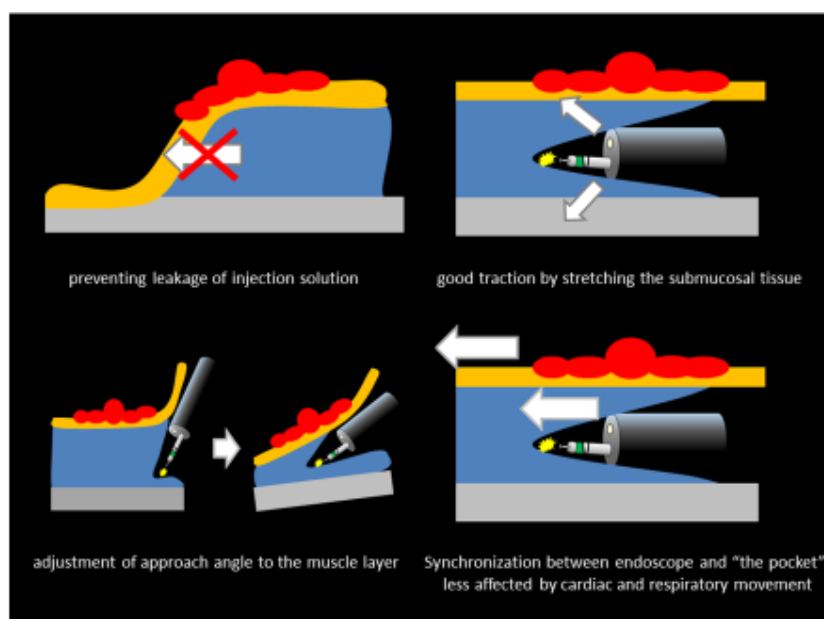


Figure.8 Video GIE “Pocket-Creation Method of ESD for gastric neoplasm”¹⁶⁾の実際

2-3. 研究 1 の考察

本論文では、pocket-creation method を胃の ESD に用いることで、いくつかの利点があることを報告した。既存の ESD の方法と差別化をするために、4 つの利点としてまとめた最初の報告である。すなわち、(A) 粘膜切開を最小限にすることで局注液の無駄な漏出を防止できること、(B) フード先端でトラクションのみならず、カウンタートラクションの両方を効率よく獲得できること、(C) 筋層に垂直に対峙するときでも、剥離の方向を垂直方向から水平方向に強制的に調整できること、(D) 呼吸変動や心拍動の影響をなくすことができること、以上 4 つに集約した (Figure.9) 。この利点からわかるように、pocket-creation method は胃においても安定した治療手技になることが期待され、ESD の標準化に向けた礎になると思われる。



文献20 : Miura Y, Hayashi Y, et al. Gastrointest Endosc. 2016より引用

Figure.9 pocket-creation methodの4つの利点

2-4. 結論

pocket-creation method のその最大の利点は内視鏡先端の安定性である。前述したように、pocket-creation method では最初の切開が最小限でかつ剥離場面をポケットという閉鎖腔で行うことにより、一旦粘膜下層に内視鏡先端が入ると非常に安定化する。さらにポケットという閉鎖腔で得られる 4 つの利点を生かすことで、pocket-creation method が胃においても標準的な治療戦略になる可能性がある。

3. 研究 2²¹

3-1. 研究背景と目的

3-1-1. 十二指腸腫瘍に対する内視鏡治療の意義

Adenoma-carcinoma sequence の概念から、癌の前段階である腺腫の時点で腫瘍を切除する意義は大腸腺腫の治療で既に証明されてきている。大腸腺腫切除により大腸癌による死亡率が 53%減少した National polyp study の最終結果を受けて、現在、大腸腺腫は積極的に切除が行われている²²。FAP では、若年時より腺腫が発生し大腸癌に進展することがわかっており、比較的若年時に大腸全摘術が施行される。一方で FAP 患者 114 症例を対象とした上部消化管の 10 年間の観察研究で、6 症例で十二指腸腺腫が十二指腸癌に進展し、全例十二指腸癌死に至ったと報告されており、そのサーベイランスの重要性も知られている²³。したがって adenoma-carcinoma-sequence の観点から SNADET も大腸と同様に腺腫のうちに積極的な切除が推奨される。実際に微小な腺腫は経験的に大きく変わらない症例も多く存在するが、初回の生検でウィーン分類の

Category3（Low grade dysplasia）と診断された SNADET の 20％は Category4-1（high grade dysplasia）以上に変化すると報告されており²⁴、SNADET も腺腫でかつサイズの小さいうちに切除する必要性があると思われる。

しかし、十二指腸腫瘍に対する ESD はその危険性が周知されるにいたるのに少し時間を要した。なぜなら、食道、胃、大腸の腫瘍に比較して十二指腸腫瘍の頻度は決して高くなく、ESD の黎明期には他部位の消化管腫瘍に対する ESD でも穿孔は珍しくなかったからである。しかし、ESD 手技が徐々に確立していくなかで、従来法で十二指腸 ESD を行えば非常に重篤な偶発症を経験することに内視鏡医が気づき始めた。その困難性は他の消化管腫瘍に対する ESD とは比べ物にならないものであり、穿孔後の臨床経過も重篤であり、十二指腸 ESD にのみ起こりうる病態も明らかになってきた。我々は十二指腸 ESD の治療成績を 2009 年に世界で初めて報告したが、遅発穿孔を含む穿孔率は 22%と非常に高く²⁵、その後の日本の他のハイボリュームセンターからの報告でも非常に高い穿孔率（10%-31.6%）であることが報告され²⁶⁻²⁸、その内視鏡治療自体の是非を問われる状況となった。

3-1-2. 十二指腸の内視鏡治療の困難性

十二指腸 ESD の困難性の要因をまとめてみる²⁹。十二指腸は後腹膜に固定されている内腔の狭い管腔臓器である。内視鏡は、十二指腸に至るまでに固定されていない内腔の大きい胃を通ることになるので、胃内で内視鏡が撓んでパラドキシカルな動きが生じやすく、内視鏡治療に必要不可欠な安定した内視鏡先端の動きを制御することが極めて困難とな

る。一方で、十二指腸自体は後腹膜に固定されており、さらに屈曲部が多く存在するため、病変部位によっては筋層に対して垂直方向のアプローチを余儀なくされ、穿孔のリスクが高まる。また、他の消化管の ESD と比較して、粘膜下局注後粘膜切開を行っても粘膜は収縮せず、粘膜下層に入り込むことが困難である。固有筋層は極めて菲薄で柔らかく、後壁側では漿膜を欠くため、筋層に一瞬通電するだけで容易に後腹膜に穿孔してしまう。粘膜下層の線維は粗く局注液が抜けやすく、たとえ粘調度の高いヒアルロン酸ナトリウム液を局注に用いても粘膜隆起を保つことが困難である。十二指腸の固有腺であるブルネル腺の存在も良好な粘膜膨隆を阻害する。また、十二指腸の粘膜下層は血管が豊富であり、その剥離操作で出血をきたしやすい。そして最も厄介なのが、十二指腸内腔は膵液・胆汁に暴露されることである。術中穿孔こそ起こさなくても、ESD による筋層の露出・損傷は膵液・胆汁による遅発性穿孔のリスクを高め、一旦起こってしまうと高い確率で外科手術を必要とする。この遅発穿孔の存在が、より十二指腸 ESD を困難なイメージにさせる大きな要因である。

3-1-3. pocket-creation method の十二指腸 ESD への試み

大腸腫瘍の難症例の克服のために考案・報告された pocket-creation method であったが、我々はこの新たな治療戦略をその他の臓器にも応用し、全消化管の ESD の標準的な治療戦略にすべく研究を進めてきた。今までの十二指腸腫瘍に対する内視鏡治療の報告は、EMR に焦点を当てたものがほとんどで、ESD に関する報告は小数例でしか検討されていなかった。十二指腸腫瘍の内視鏡的断端陰性一括切除は、結果として膵頭十二

指腸切除のような外科手術を回避できるという大きなメリットがある。他の消化管部位の ESD でも当施設はその pioneer 的の役割を担ってきたが、大きさや部位に制限なく十二指腸 ESD も行ってきた。しかし、従来法では高い穿孔率と遅発穿孔への対応は困難と思われたため²⁵、他臓器の困難病変の克服につながった pocket-creation method が¹³ 最難関の十二指腸 ESD にも応用可能と考えた。本研究の目的は pocket-creation method による十二指腸 ESD の安全性と有用性の検証である。

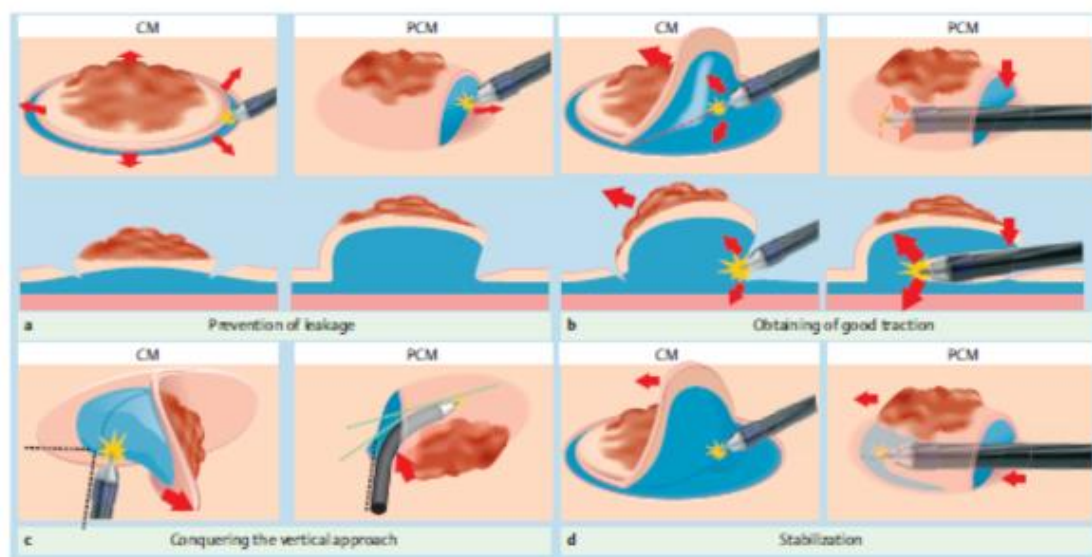
3-2. 対象と方法

2006 年 6 月から 2015 年 10 月まで、当院で治療した連続した 100 病変の十二指腸腫瘍のうち、EMR を行った 47 病変、乳頭部腫瘍 6 病変、有茎性腫瘍 2 病変を除外した、ESD を施行した 43 患者の 45 病変の SNADET を対象にした。当院の倫理委員会の承認を受け、オプトアウトによる情報開示を行った。ESD の適応としたのは 15 mm 以上の病変、または 15 mm 未満でも局注で病変の挙上を得られなかった病変を対象とした。ESD の前日の夜から絶食とし、飲水は内視鏡手術の 1 時間前までとした。手技を安全に行うために、鎮静・鎮痛に pethidine と midazolam を適宜使用した。腸管の蠕動抑制に timopidum bromide hydrate か glucagon を使用した。手技が長時間にわたることが予想されるときには全身麻酔下で ESD を行った。適切な粘膜下層の膨隆を得るために、全例で 0.4% のヒアルロン酸ナトリウムを用いた。内視鏡は鉗子口径が 3.2 mm で送水機能を有した処置用内視鏡 (EG-450RD5; Fujifilm, Tokyo, Japan) と ST フード

(DH-15GR; Fujifilm) を用いた。内視鏡の操作性が著しく悪いときは鉗子口径 2.8 mm のショートタイプのバルーン内視鏡(EC-450BI5; Fujifilm) を用い、送水機能を補うために BioShield irrigator[®] (US Endoscopy, Ohio, USA) を装着した。粘膜下層の剥離には主に Hook knife[®] (Olympus, Tokyo, Japan)を用いたが、Flush knife BT (DK2618JB-15; Fujifilm)、Dual knife[®] (KD-650Q; Olympus) や SAFE knife V[®] (DK2518DV1; Fujifilm) も適宜用いた。高周波装置は VIO300D (ERBE Elektromedizin Ltd, Tübingen, Germany) を使用した。術中出血の止血には Hot hemostasis forceps (HOYA Corporation, Tokyo, Japan)を用いた。十二指腸 ESD は十分経験のある内視鏡医により行われ、従来の ESD で行うか、pocket-creation method で行うかは施行医の判断に委ねられた。pocket-creation method の利点を従来法と比較するように図で示した (Figure.10) 。

切除された SNADET を、切除方法により従来法での ESD (Conventional method : CM 群) と Pocket-creation method での ESD (PCM 群) との 2 つのグループに分けた。検討された項目は、腫瘍の存在部位、腫瘍形態、腫瘍径、切除径、剥離時間、剥離速度、病理学的所見、一括切除率、断端陰性一括切除率、術中穿孔率、遅発穿孔率、有害事象に伴う外科手術率、後出血、全身麻酔の頻度、バルーン内視鏡の使用頻度、観察期間内の局所再発とした。切除面積は長径/2×短径/2×3.14 で計算され、切除時間は最初の切開開始から切除が終了したまでの時間と定義され、剥離速度とは切除面積/切除時間で算出された。穿孔は術中穿孔と遅発穿孔の両方で評価した。

後出血は ESD 後の明らかな出血（吐下血）で、内視鏡的にクリップや凝固処置を必要としたものと定義された。一括切除とは腫瘍を含む一つのブロックで切除できたことと定義し、断端陰性一括切除とは病理学的に水平方向の断端に正常粘膜が確認され、かつ垂直方向の断端に正常粘膜下層組織が確認されたものと定義した。フォローアップ期間は、ESD から最終の内視鏡日までと定義した。データ解析は StatFlex ver. 6.0 software (Artech Co. Ltd., Osaka, Japan)で行われ、2 群間で chi-squared test と Mann-Whitney U test が行われた。P<0.05 を有意とした。



文献21：Miura Y, Shinozaki S, et al. Endoscopy2017より引用

Figure.10 従来のESDと比較したpocket-creation methodの4つの利点

3-3. 結果

43 人の患者の 45 病変の ESD 症例の内訳は PCM 群 28 病変と CM 群 17 病変であった。retrospective に治療成績を比較検討した結果を Figure.11 に示す。難部位で

ある屈曲部（上・下十二指腸角）に存在する比率は PCM 群（54%）で CM 群（22%）より有意に高かった(P=0.048)。切除長径(mm)での比較では PCM 群 37 (25-101) は CM 群 25 (15-55)より有意に大きかった（P=0.007）。剥離速度 (mm²/min) の比較では PCM 群では 9.4 (3.0-15.7)は CM 群 6.5 (1.5-19.7)(P=0.09)より改善していた。一括切除率は PCM 群で 100%、CM 群で 88% (P=0.07)、断端陰性一括切除率は PCM 群で 86%、CM 群で 71% (P=0.22)であり、PCM 群で治療成績の向上が得られた。穿孔率は PCM 群で 7%まで減少し、CM 群 29%と比較して有意に改善した(P=0.046)。CM 群で、1 例遅発穿孔により緊急の外科手術が必要であったが、PCM 群では 1 例も認めなかった。両群間ともに局所再発は認められなかった。また治療後の狭窄は両群間ともに認めなかった。

	Conventional method	Pocket-creation method	p-value
Number of lesions	17	28	
Age, years, median (range)	63 (24-83)	63 (25-77)	0.373
Gender, male: female, n	12:5	16:12	0.367
Tumor location, n			
Bulb (anterior/posterior)	4 (3/1)	3 (2/1)	0.250
SDA (inner curve/outer curve)	2 (1/1)	8 (5/3)	0.189
DP (papilla side/opposite side)	8 (1/7)	6 (2/4)	0.072
IDA (inner curve/outer curve)	2 (1/1)	7 (2/5)	0.282
3rd portion (inner curve / outer curve)	1 (0/1)	4 (2/2)	0.385
Bending part (SDA and IDA), n (%)	4 (22%)	15 (54%)	0.048
Macroscopic type, n (%)			
Flat elevated type	13 (76%)	17 (61%)	0.277
Depressed type	3 (18%)	9 (32%)	0.286
Protruded type	1 (6%)	2 (7%)	0.870
Tumor diameter, mm, median (range)	22 (10-39)	23 (8-91)	0.313
Resected specimen diameter, mm, median (range)	25 (15-55)	37 (25-101)	0.007
Dissection time, min, median (range)	95 (15-253)	106 (37-521)	0.137
Dissection speed, mm ² /min, median (range)	6.5 (1.5-19.7)	9.4 (3.0-15.7)	0.090
Pathological diagnosis, n (%)			
Adenoma	6 (35%)	9 (32%)	0.828
Carcinoma	11 (65%)	19 (68%)	0.828
En bloc resection, n (%)	15 (88%)	28 (100%)	0.071
En bloc R0 resection, n (%)	12 (71%)	24 (86%)	0.219
Perforation, n (%)	5 (29%)	2 (7%)	0.046
Delayed perforation, n (%)	1 (6%)	0 (0%)	0.194
Emergency surgery	1 (6%)	0 (0%)	0.194
Postoperative bleeding, n (%)	3 (18%)	1 (4%)	0.108
General anesthesia	1 (6%)	10 (36%)	0.024
The use of balloon-assisted endoscope, n (%)	2 (12%)	8 (29%)	0.189
Location (Bulb/SDA/DP/IDA/TP)	(0/0/0/1/1)	(0/1/1/2/4)	

文献21：Miura Y, Shinozaki S, et al. Endoscopy2017より引用

Figure.11 Baseline characteristics of patients and therapeutic outcome

3-4. 研究 2 の考察

十二指腸 ESD は他の消化管腫瘍の ESD より熟練された技術が必要とされる。本研究では pocket-creation method を用いた ESD では外科的介入なしに 100%の一括切除率を達成された。この研究により pocket-creation method では従来の ESD よりいくつかの優位性が認められることがわかった。一つ目は上、下十二指腸角部に存在する病変へのアプローチの克服、2 つ目は大きな病変に対する効率の良い剥離速度の獲得、そして 3 つ目は穿孔率の低下である。pocket-creation method を使えば、どの部位に病変が存在しても困難性を克服できると考えた。

従来の報告と比較して、本研究では大きな腫瘍が含まれていたが、穿孔率は低下した。大きな病変はしばしば難しい部位に存在し、結果的に内視鏡操作は難しくなる。たとえ難しい部位に存在しようとも、正確な病理診断のためには一括切除が要求される。後腹膜に固定されている十二指腸では内視鏡の病変に対するアプローチが筋層に対し垂直になるため、腫瘍が上・下十二指腸角に存在するときには内視鏡切除が極めて難しくなる。

pocket-creation method では、一旦内視鏡がポケットに入ってしまうと、内視鏡先端の方向を調整することで接線方向にすることができる。これが、極めて困難とされる状況でも pocket-creation method が ESD を安全に行えることを可能とする理由である。もし操作性の困難が改善されなければ、バルーン内視鏡を用いればナイフのコントロールは改善する。

穿孔は十二指腸 ESD で最も重要な懸念事項である。本研究では、従来の ESD より

pocket-creation method による ESD で有意に穿孔率が改善した。既存の報告では穿孔率は 6-39%と報告されており、それに伴う外科治療介入は 3-14%と報告されていた^{18-21, 27-30}。一方、我々の研究では、穿孔率は 7%に有意に減少し、外科の治療介入は 0%であった (Figure.12)。消化管の他の部位とは異なり、十二指腸穿孔は手術でしかコントロールができない大量の後腹膜への出血やコンパートメント症候群、そして縦隔炎を引き起こす可能性がある。また、十二指腸 ESD 後の遅発穿孔の重要な要因は筋層への熱的損傷であると推測する。この電氣的な筋層のダメージは、変性や壊死を引き起こし、そこに胆汁や膵液の刺激が加わり穿孔すると思われる。仮に ESD 後潰瘍に対しクリップによる粘膜縫縮による完全閉鎖が行われても、土台となる筋層が熱変性してしまい遅発性穿孔が起こる。したがって、筋肉層への熱傷を避けることは十二指腸 ESD には非常に重要である。我々は最大の問題である遅発穿孔を防ぐために、意図的に粘膜下層組織を一層筋層直上に残すように剥離ラインを設定している。この点は胃や大腸に対するアプローチと異なっており、筋層を露出させない剥離が遅発穿孔予防に重要と考えるからである。

pocket-creation method では、内視鏡先端が一旦ポケットに入ってしまうと極めて安定した剥離操作が可能となるため、屈曲部の多い十二指腸 ESD においても剥離層の正確な選択をする余裕が生まれる。たとえ術前の生検による強固な線維化が存在しても

pocket-creation method では正確な剥離層の選択が可能である。このように粘膜下層組織の一部を筋層側に意図的に残すような試みが十二指腸 ESD の成功には不可欠であり、このような正確な剥離は従来法では不可能である。ヒアルロン酸ナトリウムを使用し

た pocket-creation method による ESD には、Hook ナイフと ST フードの相性も関係しており、この相性が非常に良好であることが ESD の成功にも影響している。我々と同様に Hook ナイフと ST フードを用いた十二指腸 ESD を施行している Ishii らは同様の低い穿孔率を報告している³²。

いくつかの施設では SNADET に対する分割切除が行われている。技術的な問題と安全面を考慮すると一般的には分割切除も良性腫瘍には受け入れられる。大腸 ESD の黎明期にはその技術的困難性から分割切除も多く行われてきたが、局所遺残の再発率は非常に高い。大腸であれば再 ESD による再治療が技術的に行えるが、筋層が極めて菲薄な十二指腸での局所遺残再発に対する内視鏡治療は極めて困難となることが予想されるため、大型の癌が疑われる十二指腸腫瘍に対しては安易な分割切除は避けるべきと考えている。

十二指腸 ESD は、迅速な外科治療介入の必要性の判断ができる食道、胃、大腸といった他部位の消化管の ESD に極めて精通したエキスパートのみによって行われるべきである。すなわち、本論文のデータも施行医はエキスパートに限られているものであって、そして単施設の retrospective な解析であることが大きな limitation として挙げられることは否めない。

実際の症例を提示する (Figure.13) 。

a. 上十二指腸角に存在する 50 mm 大の巨大な隆起性病変である

- b. ST フード（DH-15GR）を用い、小さなポケット入口部を作成後にフードで入り込んだところである
- c. 完全にフードで粘膜下層に入り込み、病変直下の粘膜下層剥離を先に行ったところ。
- d. 剥離後の潰瘍底。筋層のダメージはない。網状の血管が筋層上に確認でき、粘膜下層組織が意図的に残されていることがわかる。
- e. 切除後の検体。切除長径58mm。病理診断はintramucosal well-differentiated adenocarcinoma with adenomatous component, no lymphovascular invasion, and negative marginsであり、断端陰性一括切除であった。

Author	Year	n	Median size, mm	Range, mm	En bloc resection, n	Perforation, n	Surgical intervention, n
Honda et al [25]	2009	9	22	12-39	9 (100%)	2 (22%)	1 (11%)
Matsumoto et al [30]	2013	15	13 (mean)	3-60	13 (87%)	3 (20%)	2 (13%)
Jung et al [31]	2013	14	10	IQR = 6-20	11 (78.6%)	5 (36%)	2 (14%)
Hoteiya et al [26]	2013	41	26	20-70	38 (93%)	16 (39%)	4 (9.8%)
Nonaka et al [27]	2014	8	12	3-50	6 (75%)	2 (25%)	1 (13%)
Yamamoto et al [28]	2014	30	14 (mean)	SD = 6	30 (100%)	3 (10%)	1 (3%)
Ishii et al [32]	2015	16	13	5-35	15 (94%)	1 (6%)	1 (6%)
Park et al [33]	2015	6	8	4-35	4 (67%)	2 (33%)	—
Present study	2016	28	23	8-91	28 (100%)	2 (7%)	0 (0%)

QR: interquartile range, SD: standard deviation

文献21 : Miura Y, Shinozaki S, et al. Endoscopy 2017より引用

Figure.12 Previous reports of ESD of SNADET

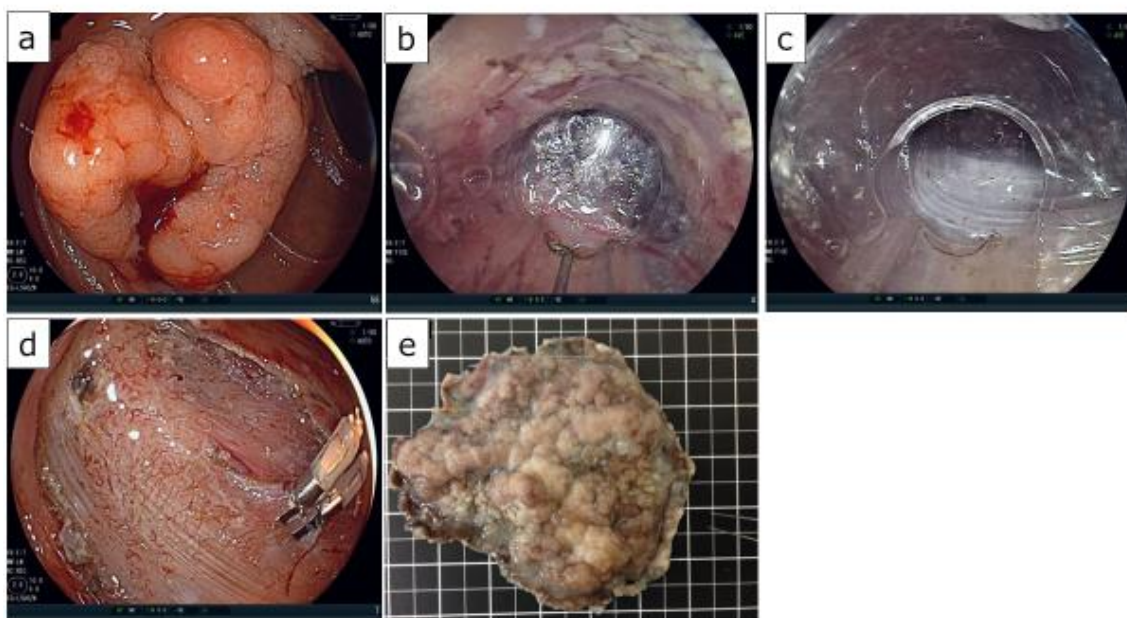


Figure.13 十二指腸ESDの実際

3-5. 結語

表在性十二指腸上皮性腫瘍の ESD は技術的に困難で偶発症のリスクも高いが、Pocket-creation method を用いた ESD は、十二指腸でも術中穿孔を減らし、効率良く、確実な治療を行える可能性がある。

4. 全体の考察

日本では確立された ESD 手技であるが、施設間でその方法にばらつきがみられ、様々な工夫が報告されている。従来法では剥離が進むにつれて固定点が減っていくため安定性が損なわれていくことは前述したが、この問題を解決するために、外的な力によって組織を牽引して安定を得る道具や手法が考案され報告されている^{34,35}。しかし、日本だけでなく世界で ESD が普及していくためには手技の標準化が必要である。pocket-creation method は特殊な道具を必要とするわけではなく、既存の切開・剥離の手順を大幅に変えることで、多くの利点が得られる。今後 ESD で切除された病変の根治性の評価が重要になるが、癌転移の多くのリスク因子は粘膜下層に存在するので、粘膜下層の剥離を安定した状態で行える pocket-creation method は胃でも標準治療として進められるべきである³⁶。

一方で、技術的な問題で長らく内視鏡医を悩ませていた十二指腸 ESD であるが、本論文によって将来的な十二指腸 ESD への光明が差したといえる。既存の報告では、EMR と ESD を比較して ESD の危険性ばかりがクローズアップされていた。しかし、本論文では既

存の ESD の方法と pocket-creation method という新しい ESD の方法を後方視的に比較検討し、その有用性を初めて世界に示すことができた。

十二指腸における ESD の選択には特に慎重にリスク・ベネフィットを考慮した適応判断が重要である。最近では cold snare polypectomy³⁷, underwater EMR³⁸ など、十二指腸における内視鏡治療に有利な手技が普及してきており、計画的分割切除も含めて、患者の年齢、合併疾患の有無など患者側要因と病変側要因（大きさ、腺腫か癌かなど）を良く考慮して治療手技を選択するべきである。腫瘍サイズ、形態から考える当院での治療ストラテジーを提示する（Figure.14）³⁹。以前は 15 mm 以上、または 15 mm 以下でも non-lifting なものを ESD の適応としていたが²¹、できるだけ ESD に頼ることなく、かつ基本的に一括切除を狙うことを基本として、このような治療ストラテジーにしている。しかし、十二指腸は壁が薄いため生検によって容易に線維化を形成され、ESD を施行せざるを得ない症例も存在する。Kinoshita らは十二指腸腫瘍の生検の正診率は 71.6% (95% CI, 61.4-80.4)と決して高くなく、生検で癌と診断されたときの感度、陽性的中率は 30 – 40%程度とさらに低かったとしている。この論文の中で EMR での治療を行う予定であった 24.6%が non-lifting により ESD を施行せざるを得なかったとも報告している⁴⁰。このような症例でも pocket-creation method を用いることで確実な切除が可能となると考える。

SNADET に対する EMR vs ESD のメタアナリシスも報告されており⁴¹、ESD は EMR に比較して、より大きな病変径で、手技時間が長く、高い穿孔率を認め、遅発穿孔に伴っ

て外科手術率が高くなるという結論であった。ESD は EMR と比較して有意に高い一括切除率、完全一括切除率が示されたが、局所再発率に関しては両群間に差はないと報告されている。しかし、局所再発はすべて欧米の報告からであり、ESD の一括切除率がアジアからの報告に比較して極端に低く、局所再発率の高さの要因に低い一括切除率が原因なのは明らかである。大腸 ESD の黎明期にはその技術的困難性から計画的分割切除も多く行われてきたが、局所再発は 1－2 年後でなく数年たってから起こる症例も多く経験する。大腸であれば再 ESD による再治療が技術的に行えるが、十二指腸の局所遺残再発では壁が薄く内視鏡治療でのリカバリーは極めて難しいと予想されるため、腫瘍サイズの増大に伴い担癌率も高くなることを想定し、30mm 以上の十二指腸腫瘍に関しては安易な分割切除は避け ESD による確実な切除を我々は薦めている。

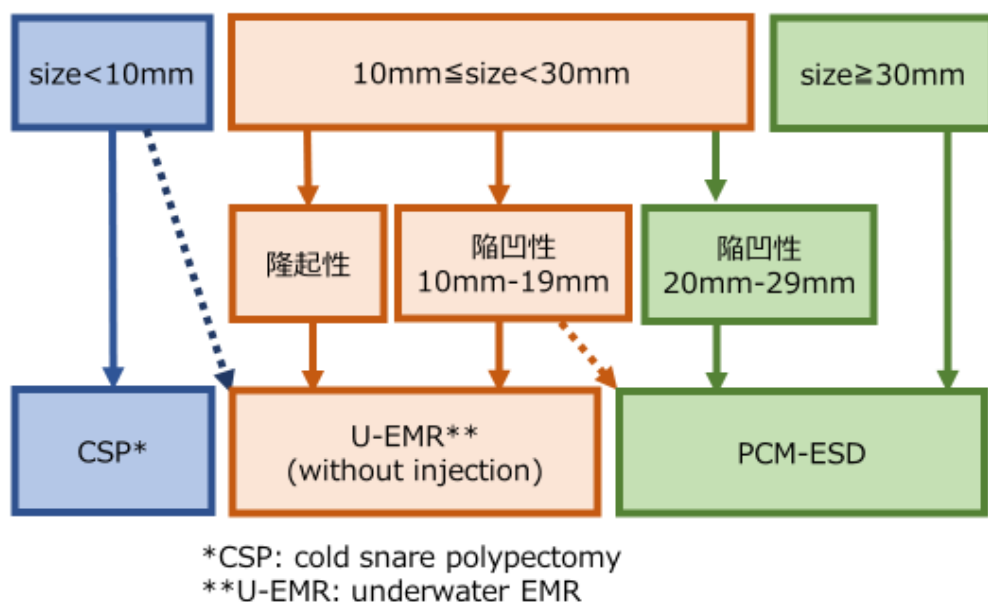


Figure.14 SNADETに対する当科の治療戦略

5. 全体の結論

研究 1 では、pocket-creation method の利点の整理と、ESD の標準化へ向けた提言をすることができた。この ESD という治療手技は、十二指腸を除くと日本では比較的標準的な治療法として位置づけられているが、今でも穿孔をはじめとする大きな偶発症が問題となっている。この日本発の画期的な治療手技は、その難易度から世界ではまだ標準治療になっているとは言い難いが、pocket-creation method は内視鏡先端の安定性を与えることができるため、長らく世界では標準治療とならなかった ESD を標準治療にすることができる可能性がある。

研究 2 では、ESD 手技がほぼ成熟しつつある日本においても、技術的には困難で重大な偶発症を容易にまねく恐れのある十二指腸 ESD において、pocket-creation method を用いることで治療成績の向上を示すことができた。十二指腸腫瘍の内視鏡治療の分野においても、将来的に確実に安全な十二指腸 ESD を行うために pocket-creation method がそのブレイクスルーの一因になることを強く期待する。

6. 謝辞

この学位論文を完成させるにあたり、臨床現場での多大なるご指導、そして論文作成にも多くの御指導、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の山本博徳先生に深く御礼を申し上げます。また、研究論文の投稿にあたりご協力、ご指導頂きました大澤博之教授、林芳和先生、篠崎聡先生、坂本博次先生、アラン・カワライ・レフォー先生にも深謝いたします。また本学位論文の作成過程におきまして多くの助言をいただきました、大澤博之教授、砂田圭二郎教授、林芳和先生に深謝いたします。さらにこの難治療の開発にご協力いただきました、消化器内科医局員、内視鏡スタッフ関係者各位の皆様には心よりお礼申し上げます。また、安定した手技を行うために十二指腸 ESD 症例に全身麻酔管理をしてくださった麻酔科の先生方、偶発症発生の際に緊急の外科手術、また不測の事態のためにバックアップを約束してくださった消化器外科の先生方にも同様に深謝いたします。

7. 参考文献

1. 多田正弘, 村田誠, 村上不二夫. Strip-off biopsy の開発.

Gastroenterological Endoscopy. 26: 833-839, 1984.

2. De Ceglie A, Hassan C, Mangiavillano B, Matsuda T, Saito Y, Ridola L, Bhandari P, Boeri F, Conio M. Endoscopic mucosal resection and

endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 104: 138-55, 2016.

3. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymphnode metastasis from early gastric cancer-estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 3: 219-225, 2000.

4. Hirasawa T, Fujisaki J, Fukunaga T, Yamamoto Y, Yamaguchi T, Katori M, Yamamoto N. Lymph node metastasis from undifferentiated-type mucosal gastric cancer satisfying the expanded criteria for endoscopic resection based on routine histological examination. *Gastric Cancer*. 13: 267-270, 2010.

5. 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. 50: 701-704, 1999.

6. Yamamoto H, Sekine Y, Higashizawa T, Kihira K, Kaneko Y, Hosoya Y, Ido K, Saito K, Sugano K. Successful en bloc resection of a large superficial gastric cancer by using sodium hyaluronate and electrocautery incision forceps. *Gastrointest Endosc.* 54: 629-632, 2001.

7. 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.* 50: 251-256 ,1999.

8. Oyama T, Kikuchi Y. Aggressive endoscopic mucosal resection in the upper GI tract – hook knife method. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 11: 291-295, 2002.

9. Akahoshi K, Akahane H, Motomura Y, Kubokawa M, Itaba S, Komori K, Nakama N, Oya M, Nakamura K. A new approach: endoscopic submucosal dissection using the Clutch Cutter® for early stage digestive tract tumors. *Digestion.* 85(2): 80-4, 2012.

10. 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*. 33(3): 221-226, 2001.
11. 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*. 35: 690-694, 2003.
12. Suzuki H, Takizawa K, Hirasawa T, Takeuchi Y, Ishido K, Hoteya S, Yano T, Tanaka S, Endo M, Nakagawa M, Toyonaga T, Doyama H, Hirasawa K, Matsuda M, Yamamoto H, Fujishiro M, Hashimoto S, Maeda Y, Oyama T, Takenaka R, Yamamoto Y, Naito Y, Michida T, Kobayashi N, Kawahara Y, Hirano M, Jin M, Hori S, Niwa Y, Hikichi T, Shimazu T, Ono H, Tanabe S, Kondo H, Iishi H, Ninomiya M; Ichiro Oda for J-WEB/EGC group. Short-term outcomes of multicenter prospective cohort study of gastric endoscopic resection: 'Real-world evidence' in Japan. *Dig Endosc*. 31(1): 30-39, 2019.
13. 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*. 46 Suppl 1: E421-E422, 2014.

14. 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*. 27(4): 534-535, 2015.

15. Sakamoto H, Hayashi Y, Miura Y et al: Pocket-creation method facilitates endoscopic submucosal dissection of colorectal laterally spreading tumors, non-granular type. *Endoscopy international open*. 5(2): E123-E129, 2017.

16. Kanamori A, Nakano M, Kondo M, Tanaka T, Abe K, Suzuki T, Kino H, Kaneko Y, Tsuchida C, Tsuchida K, Yoshitake N, Tominaga K, Imai Y, Hiraishi H. Clinical effectiveness of the pocket-creation method for colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open*. 5(12): E1299-E1305, 2017.

17. Yoshida N, Naito Y, Yasuda R, Murakami T, Hirose R, Ogiso K, Inada Y, Konishi H, Rani RA, Kishimoto M, Konishi E, Nakanishi M, Itoh Y. The efficacy of the pocket-creation method for cases with severe fibrosis in colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open*. 6(8):

E975-E983, 2018.

18. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, Kawata N, Takahashi A, Yoshifuku Y, Hoteya S, Nakagawa M, Hirano M, Esaki M, Matsuda M, Ohnita K, Yamanouchi K, Yoshida M, Dohi O, Takada J, Tanaka K, Yamada S, Tsuji T, Ito H, Hayashi Y, Nakaya N, Nakamura T, Shimosegawa T. A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: "eCura system". *Am J Gastroenterol*. 112(6): 874-881, 2017.

19. 三浦義正、矢野智則、坂口美織、井野裕治、角田真人、Tsevelnorov Khurelbaatar、小林泰俊、坂本博次、林芳和、砂田圭二郎、大澤博之、福嶋敬宜、山本博徳. 小腸腫瘍・十二指腸腫瘍の EUS 診断. *胃と腸*. Vol.53 NO.13: 1747-1755, 2018.

20. Miura Y, Hayashi Y, Lefor AK, Osawa H, Yamamoto H. Pocket-creation method of ESD for gastric neoplasm. *Gastrointest Endosc*. 83(2):457-8, 2016.

21. Miura Y, Shinozaki S, Hayashi Y, Sakamoto H, Lefor AK, Yamamoto H. Duodenal endoscopic submucosal dissection is feasible using the pocket-creation method. *Endoscopy*. 49(1): 8-14, 2017.

22. 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, Wayne JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 366(8): 687-696, 2012.

23. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut*. 50: 636-641, 2002.

24. Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, Omae M, Kubota M, Hirasawa T, Ishiyama A, Inamori M, Chino A, Yamamoto Y, Tsuchida T, Nakajima A, Hoshino E, Igarashi M. Sporadic nonampullary duodenal adenoma in the natural history of duodenal cancer: a study of follow-up surveillance. *Am J Gastroenterol*. 106(2): 357-364, 2011.

25. Honda T, Yamamoto H, Osawa H, Yoshizawa M, Nakano H, Sunada K, Hanatsuka K, Sugano K. Endoscopic submucosal dissection for superficial duodenal neoplasms: *Dig Endosc*. 21: 270-274, 2009.

26. Hoteya S, Yahagi N, Iizuka T, Kikuchi D, Mitani T, Matsui A, Ogawa O, Yamashita S, Furuhashi T, Yamada A, Kimura R, Nomura K, Kuribayashi Y, Kaise M. Endoscopic submucosal dissection for nonampullary large superficial adenocarcinoma/adenoma of the

duodenum: feasibility and long-term outcomes. *Endosc Int Open*. 1(1): 2-7, 2013.

27. Nonaka S, Oda I, Tada K, Mori G, Sato Y, Abe S, Suzuki H, Yoshinaga S, Nakajima T, Matsuda T, Taniguchi H, Saito Y, Maetani I.

Clinical outcome of endoscopic resection for nonampullary duodenal tumors. *Endoscopy*. 47(2): 129-35, 2015.

28. Yamamoto Y, Yoshizawa N, Tomida H, Fujisaki J, Igarashi M.

Therapeutic outcomes of endoscopic resection for superficial non-ampullary duodenal tumor. *Dig Endosc*. 26 Suppl 2: 50-6, 2014.

29. Yamamoto H, Miura Y: Duodenal ESD: conquering difficulties.

Gastrointest Endosc Clin N Am. 24: 235-244, 2014.

30. Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y. Endoscopic submucosal dissection for duodenal tumors: a single-center experience. *Endoscopy*. 45(2): 136-137, 2013.

31. Jung JH, Choi KD, Ahn JY, Lee JH, Jung HY, Choi KS, Lee GH, Song HJ, Kim DH, Kim MY, Bae SE, Kim JH. Endoscopic submucosal dissection for sessile, nonampullary duodenal adenomas. *Endoscopy*. 45(2): 133-135, 2013.

32. Ishii N, Akiyama H, Suzuki K, Fujita Y. Safety and Efficacy of Endoscopic Submucosal Dissection for Non-Ampullary Duodenal Neoplasms: A Case Series. *ACG Case Rep J.* 2(3): 146-149, 2015.
33. Park SM, Ham JH, Kim BW, Kim JS, Kim CW, Kim JI, Lim CH, Oh JH. Feasibility of endoscopic resection for sessile nonampullary duodenal tumors: a multicenter retrospective study. *Gastroenterol Res Pract.* Article ID 692492, 4 pages, 2015.
34. Suzuki S, Gotoda T, Kobayashi Y, Kono S, Iwatsuka K, Yagi-Kuwata N, Kusano C, Fukuzawa M, Moriyasu F: Usefulness of a traction method using dental floss and a hemoclip for gastric endoscopic submucosal dissection: a propensity score matching analysis (with videos). *Gastrointest Endosc.* 83: 337-346, 2016.
35. Ritsuno H, Sakamoto N, Osada T, Goto SP, Murakami T, Ueyama H, Mori H, Matsumoto K, Beppu K, Shibuya T, Nagahara A, Ogihara T, Watanabe S: Prospective clinical trial of traction device-assisted endoscopic submucosal dissection of large superficial colorectal tumors using the S-O clip. *Surg Endosc.* 28: 3143-3149, 2014.
36. 三浦義正、井野裕治、岩下ちひろ、高橋治夫、山本博徳. 消化器内視鏡の基礎知識と基本テクニック、胃 ESD. 消化器内視鏡. Vol.29 No.3: 441-443, 2017.

37. Hamada K, Takeuchi Y, Ishikawa H, et al. Safety of cold snare polypectomy for duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis: a prospective exploratory study. *Endoscopy*. 50: 511-517, 2018.
38. Binmoeller KF, Shah JN, Bhat YM, et al. "Underwater" EMR of sporadic laterally spreading nonampullary duodenal adenomas (with video). *Gastrointest Endosc*. 78: 496-502, 2013.
39. 三浦義正、井野裕治、林芳和、山本博徳. Pocket-creation method を用いた十二指腸 ESD. *消化器の臨床*. Vol.22 N0.2: 160-165, 2019.
40. Kinoshita S, Nishizawa T, Ochiai Y, et al. Accuracy of biopsy for the preoperative diagnosis of superficial nonampullary duodenal adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 86(2): 329-332, 2017.
41. Pérez-Cuadrado-Robles E, Quénéhervé L, Margos W, Moreels TG, Yeung R, Piessevaux H, Coron E, Jouret-Mourin A, Deprez PH. ESD versus EMR in non-ampullary superficial duodenal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 6(8): E998-E1007, 2018.