

表 題 大腸 ESD に対するポケット法の有用性についての多施設前向きランダム化比較試験

論 文 の 区 分 博士課程

著 者 名 山階 武

担当指導教員氏名 山本 博徳 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科  
地域医療学系 専攻  
消化器疾患学 専攻分野  
消化器内科学 専攻科

令和元年 12 月 12 日申請の学位論文

## 目次

1 はじめに

2 方法

3 結果

4 考察

5 おわりに

6 謝辞

参考文献

## 1 はじめに

### 1.1 大腸ポリープを内視鏡的に切除する意義

大腸癌は腺腫癌連関 (adenoma-carcinoma sequence)が主な発生経路と考えられてきたため、腺腫が疑われた大腸ポリープを内視鏡で摘除することによって大腸癌の予防が可能となると考えられてきた。米国で行なわれた National Polyp Study (NPS)では発見された全ての病変を摘除することにより、大腸癌の発生のみならず大腸癌による死亡が低減できることが示された<sup>1,2</sup>。これによると大腸癌の発生は約 76%から 90%減らすことができ (図 1)、大腸癌死は約 56%減らすことができるとされている (図 2)。

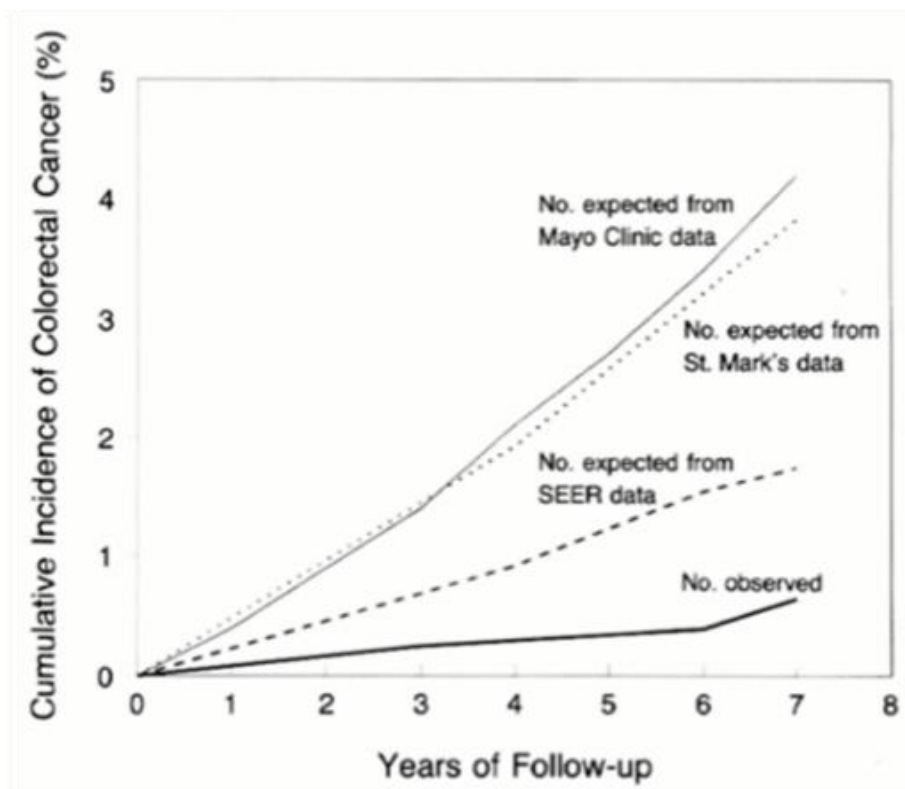


図 1 大腸ポリープ摘除の有無による大腸癌累積発生率の比較 文献 1 より引用

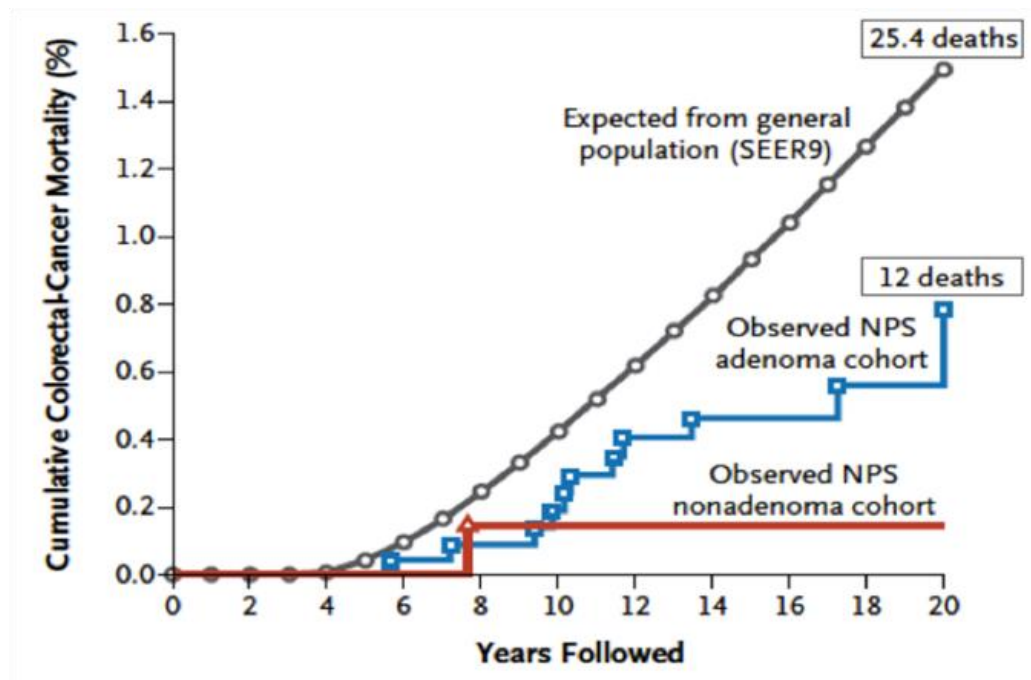


図2 大腸ポリープ摘除の有無による大腸癌累積死亡率の比較 文献2より引用

## 1.2 大腸ポリープに対する内視鏡切除法

大腸ポリープに対する内視鏡切除は、スネアを用いてポリープを絞扼し、高周波電流を流して切除するポリペクトミー (図3) および粘膜下層に局注液を注入し膨隆を形成してからスネアによる絞扼を行う EMR (endoscopic mucosal resection) (図4) が広く一般的に行われている<sup>3,4</sup>。ポリープは分割での切除となると、正確な病理学的評価が困難となったり、遺残再発のリスクが生じたりするため、一括で完全に切除することが望ましい<sup>5-7</sup>。近年は小さなポリープに対しては、ポリープをスネアで絞扼した後に通電を行わずそのまま切除するコールドポリペクトミーが安全で簡便であるため広く行われるようになってきた。しかし通電を行わないため、大きなポリープは切除することができず、10 mm 以下のポリープに対して行うことが一般的である<sup>8-11</sup>。ポリープの長径が大きくなるにつれて、スネアによる一括切除率は低下していくことが知られており、EMR やポリペクトミーによる長径 15 mm 以上のポリープ切除

では 15%以上の遺残再発の可能性が指摘されている<sup>8,12,13</sup>。そこでスネアによる切除が困難な 20 mm 以上の広基性の大腸ポリープに対してはESD (Endoscopic submucosal dissection)による切除が推奨されるようになってきた<sup>8,14</sup> (図 5)。

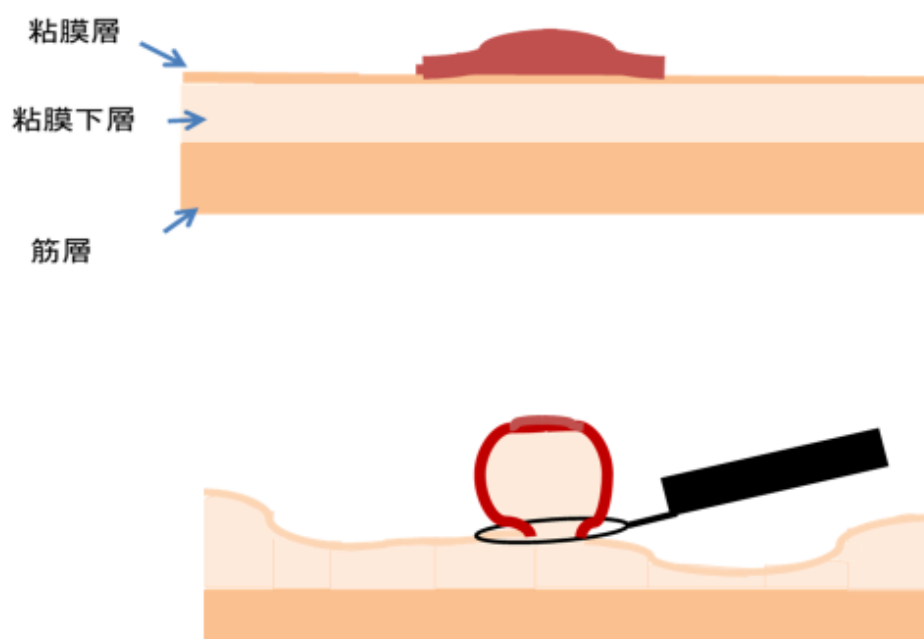


図 3 ポリペクトミーによる大腸ポリープ切除

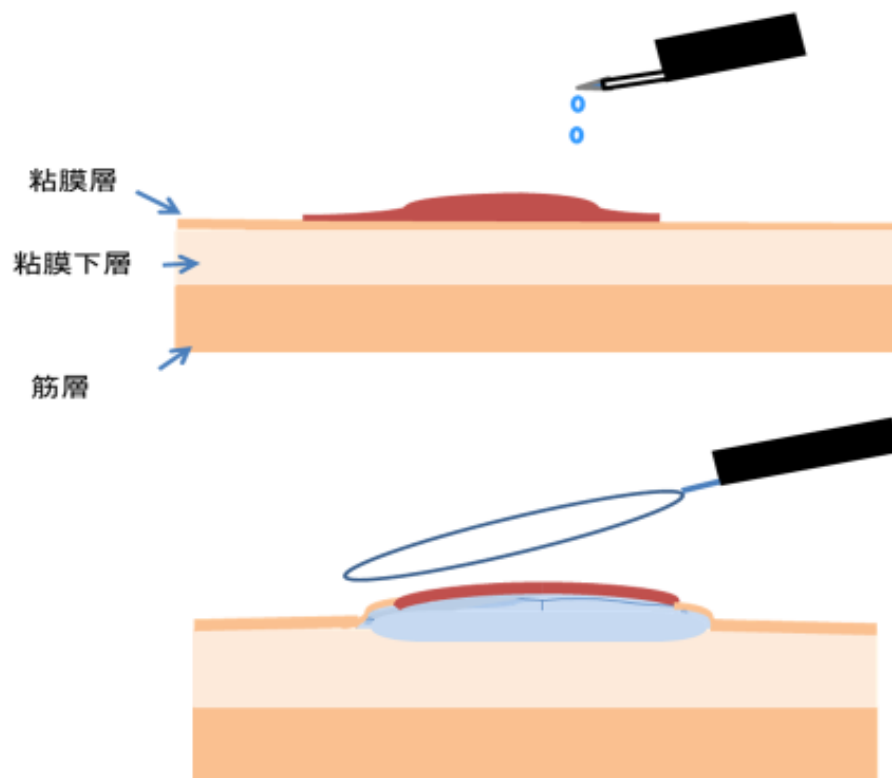


図4 EMRによる大腸ポリープ切除

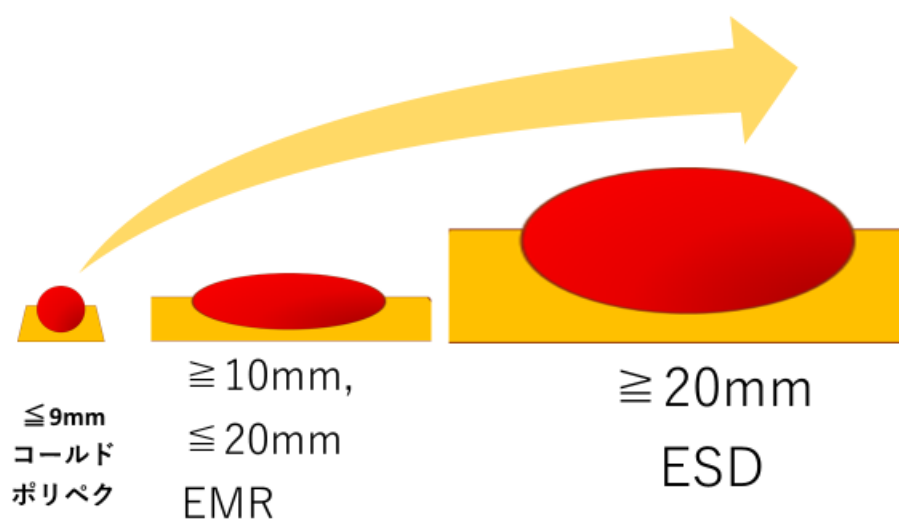


図5 ポリープの大きさによる切除法の使い分け

### 1.3 大腸 ESD

ESD は内視鏡専用の高周波メスを用い病変周囲を切り開いて切除する方法で、これにより 20 mm 以上の大きな大腸腫瘍も一括切除が可能となった。一括で切除された標本を詳細に観察することにより、大腸腫瘍の深達度評価も正確に行えるようになった。しかし大腸壁は胃壁に比べ薄いため、ESD 中に筋層を障害してしまった際の穿孔のリスクが高い。また、胃に比べて内視鏡の操作性が困難な事が多く、大腸 ESD の難易度は高いとされている。これは大腸のひだや生理的屈曲、蠕動や呼吸性変動、また粘膜下層に線維化を来しやすいことが原因であると考えられている。完遂率が一定以上になるには 80 例以上の大腸 ESD の経験が必要と報告されている<sup>15</sup>。そこでより安全かつ効率的な大腸 ESD を可能にするため、これまでに様々な方法や各種処置具が開発されてきた。例えばハサミ型ナイフは切除したい粘膜や粘膜下層を把持し通電するだけで切除でき、内視鏡操作が困難な部位の ESD に有用であると報告されている<sup>16,17</sup> (図 6)。また、クリップによる牽引法では粘膜下層が展開しトラクションをかけられるので効率的な ESD が可能となる<sup>18,19</sup> (図 7)。

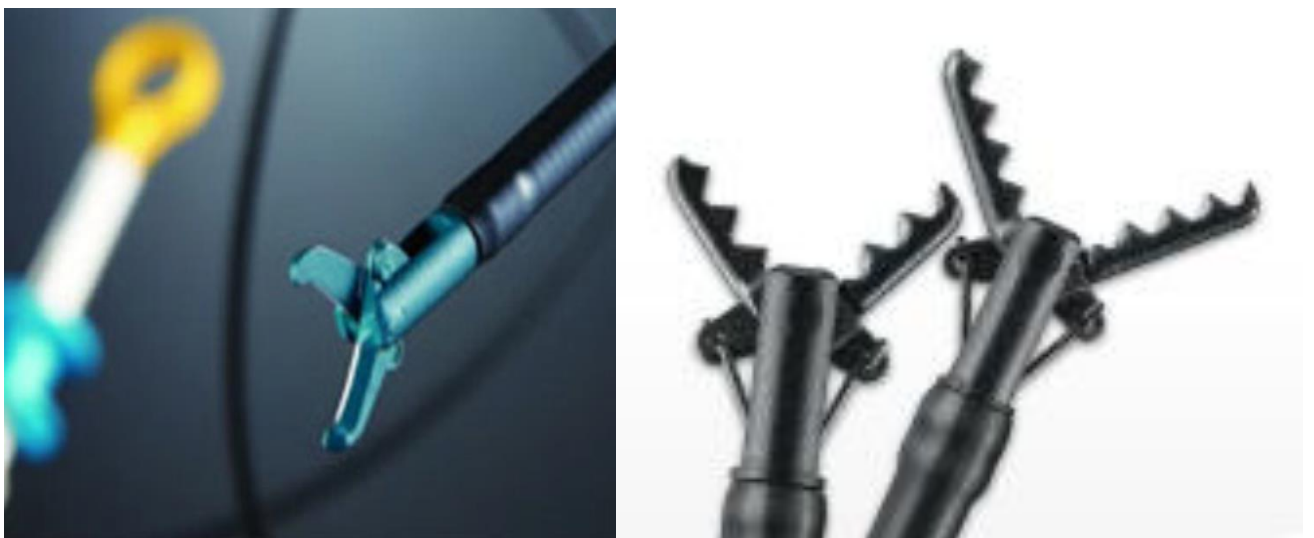


図 6 ハサミ型ナイフ SB ナイフ J r ® (住友ベークライト)と ClutchCutter® (富士フィルム)

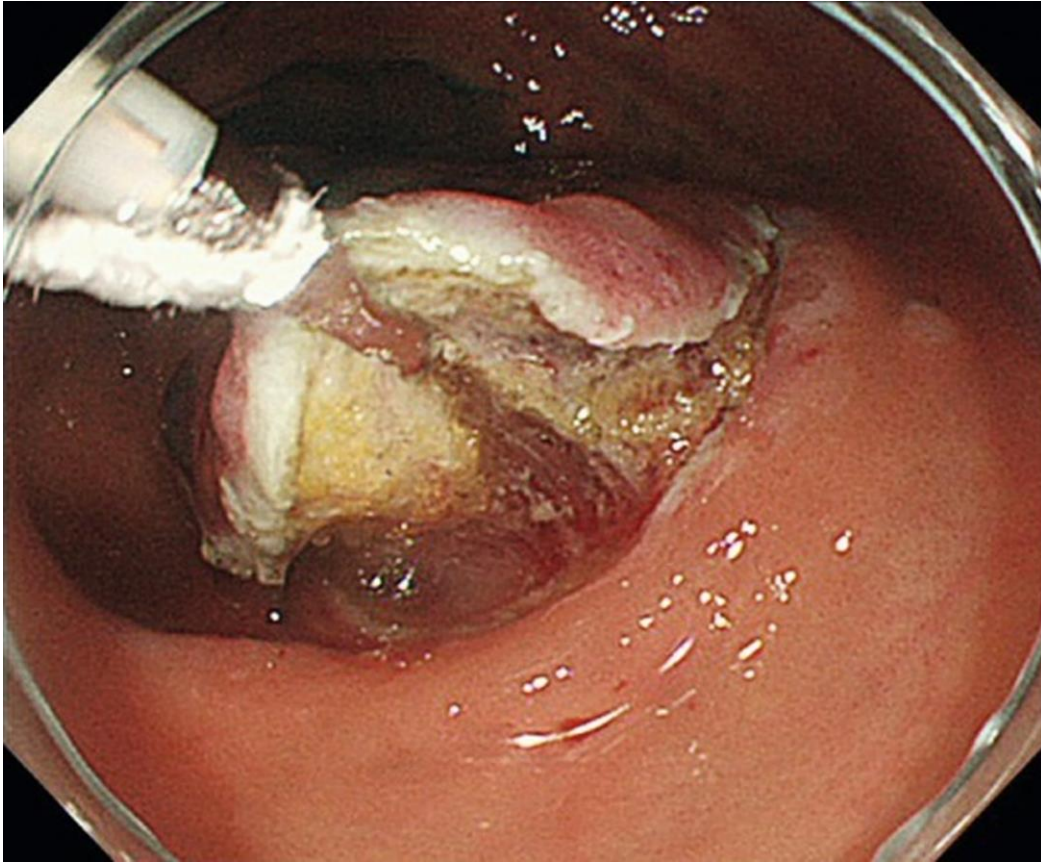


図7 糸付きクリップ法による牽引

#### 1.4 ポケット法による大腸 ESD

当科ではポケット状に粘膜下層を剥離するポケット法 (PCM: Pocket-creation method)を用いると、ESD 困難症例の克服に有用である可能性を報告してきた。PCM を用いると、高度の線維化を伴うことがあり難易度が高い Isp 病変を比較的容易に切除できる可能性や当科で従来施行していた切除方法 (CM: Conventional method)と比べて結腸の Laterally Spreading Tumor (側方発育方腫瘍: LST)の一括切除率や R0 切除率、ESD 施行時間の短縮に有用である可能性も報告してきた<sup>20,21</sup>。CM はある程度病変の周囲切開をおいてから、切開よりも先に進まないように粘膜下層の剥離を行うが、PCM は病変の周囲切開を行う前に粘膜下層に内視鏡先端で潜り込み、粘膜下層を剥離しながら、粘膜下層と筋層の間にポケットを広げていくため、



局注液の流出が抑えられ、粘膜下層の膨隆を保つことができる。また内視鏡がポケット内に入る事でトラクションをかけやすくなり、ナイフが筋層と平行な方向に誘導しやすくなるメリットがある。

### 1.5 ポケット法の誕生

もともと PCM は粘膜下層に潜り込んで剥離を進めるトンネル法から発展したものである。

トンネル法は食道の ESD において小山らが考案し臨床応用した手技で、食道の 2/3 周を超えるような大型病変で有効であると報告されている<sup>22</sup>。食道のトンネル法では直線的に剥離を進めて粘膜下層を口側から肛門側へとトンネル状に貫通させる (図 8)。内視鏡を粘膜下層へ挿入すると先端透明フードにて剥離部の粘膜下層に牽引をかけることができ、効率よく剥離することができる。また、食道の粘膜下層組織は比較的粗なため、内視鏡を潜り込ませるだけで粘膜下層を鈍的にある程度剥離できる。小山らは側方の粘膜切開を行った後、粘膜下層にトンネルを形成していたが、我々は粘膜下層の局注液の膨隆を出来るだけ保てるように側方の粘膜切開はトンネル形成後に行うようにしてきた<sup>23</sup>。我々は、食道のトンネル法を大腸 ESD に応用したが当初は食道のトンネル法同様に、直線的なトンネルを貫通させた後にトンネルを内側から広げるように粘膜下層を剥離していた。しかし食道よりも管腔の広い大腸では、トンネルを病変の口側まで貫通させてから両側にトンネルを広げるよりも、粘膜切開を病変肛門側のみに最小限の大きさで行い、そこから病変領域全体の粘膜下層に口側へと広がる空間 (ポケット)を作るように剥離を進めたほうが効率的であると考えた。これはポケット内では内視鏡が動きやすく、トンネルよりも左右に広く粘膜下層にトラクションをかけることができ、広範囲に剥離することができる。また、トンネルを貫通させてしまうよりも、小

さな粘膜切開からそのように剥離を進めたほうが、局注液の漏出を最小限にすることができ、長時間の粘膜膨隆を維持することができる。また、トンネル終点の粘膜の切開による貫通は時に容易ではない。一方でポケット形成後に側方粘膜を開いていく際はその開放を J 字型に延ばすことにより、遠位端の決定がより容易になることに気付いた。このように粘膜下層をまず直線的なトンネル状に剥離するよりも、ポケットを広げるように剥離を進めるほうがより効率的な大腸 ESD を行うことができる。「トンネル法」から進化した本法は、その実態を最も適切に示す表現としてポケット法と命名した<sup>24</sup>。

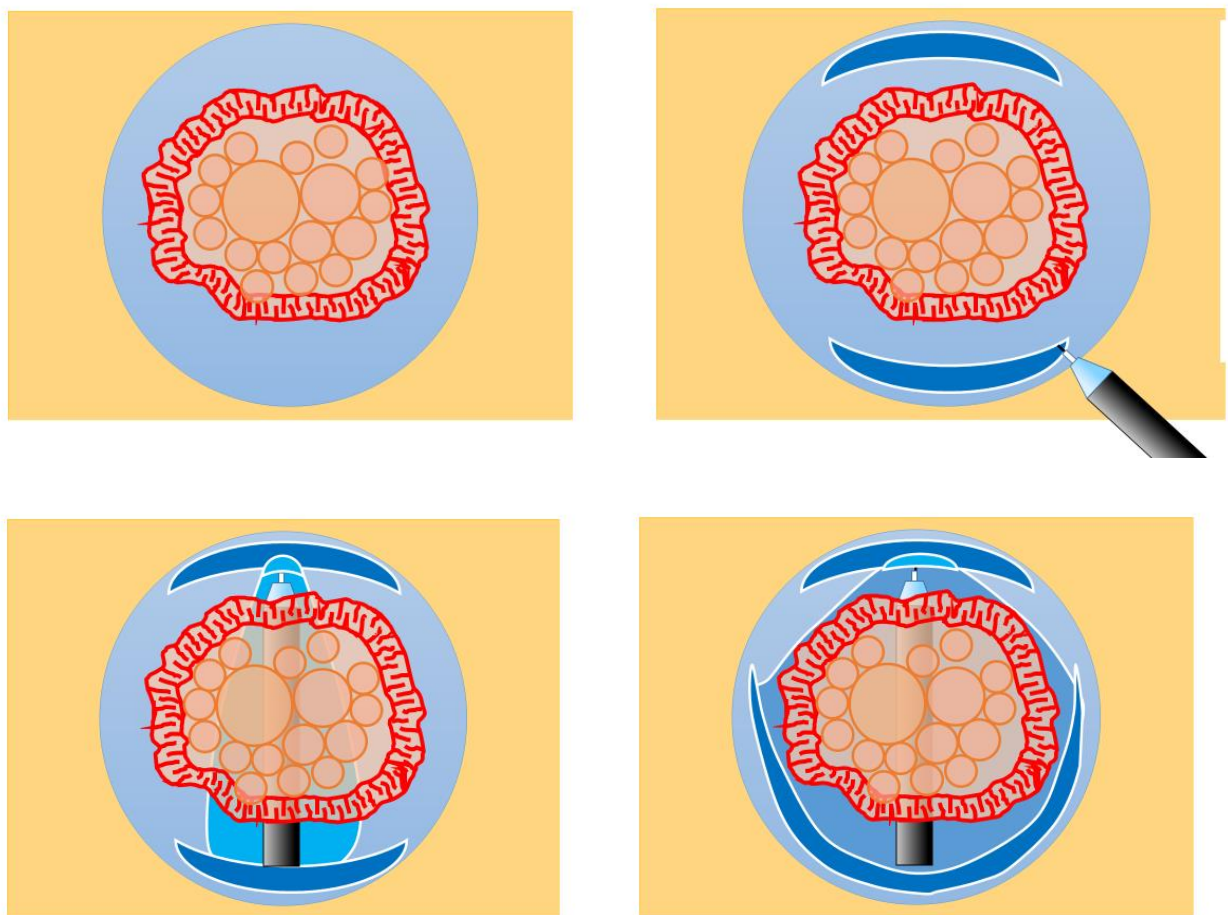


図 8 トンネル法による大腸 ESD

以上により PCM は、広く一般的に行われているポケットを作成しない CM による大

腸 ESD 困難性の原因であった内視鏡操作の不安定性や局注液の漏出を克服できる可能性があると考えられた。しかし PCM は安全性と有効性を前向きに CM と比較検討した報告はない。そこで今回、大腸腫瘍に対する ESD において PCM を行う群と、CM を行う群で治療手技の有効性と安全性を比較検討した。さらに大腸は結腸と直腸で形状が異なること、および腫瘍の形態により難易度が異なる可能性もあり<sup>21</sup>、いずれの方法を選択すべきかの予知因子を同定することとした。

## 2 方法

### 2.1 評価方法

評価方法は過去の同様の ESD 法の比較試験に基づき、多施設の前向き単盲検ランダム化試験とした<sup>17,25-32</sup>。参加施設は自治医科大学消化器内科、大阪赤十字病院消化器内科、会津医療センター小腸大腸肛門科の3施設とした。

### 2.2 対象症例

対象は大腸 EMR/ESD ガイドラインの ESD 対象病変と同じである腫瘍径 20 mm 以上かつ 50 mm 以下の粘膜内もしくは粘膜下層微小浸潤が疑われる大腸腫瘍性病変とした。組み入れ基準の腫瘍径は術前の内視鏡で測定した。深達度診断は拡大機能を併用してインジゴカルミン散布による観察や狭帯域光観察 (narrow-band imaging (NBI) および Blue Light Imaging (BLI)) を行い診断した。粘膜下層浸潤が疑われた場合は必要に応じて Endoscopic ultrasonography (EUS) を併用して診断した。除外基準はバウヒン弁にかかる病変、虫垂開口部にかかる病変、炎症性腸疾患の患者、凝固機能異常や多臓器不全の

患者など、ESD の難しい症例や全身状態の不良な患者とした。多数の適応病変がある場合は最口側の病変のみを登録とした。

### 2.3 術者

参加する術者は熟練医 4 名、修練医 3 名とした。表 1 に PCM および CM のそれぞれの経験数を提示する。熟練医の定義は大腸 ESD の施行経験が 80 症例以上とした。修練医の大腸 ESD 開始基準は単独で下部消化管内視鏡検査を行うことができること、ポリペクトミーや EMR を熟練医の手助け無く完遂できることおよび胃 ESD の施行経験が 20 症例以上とした。

参 加 し た 内視鏡医	本試験前に経験した大腸 ESD の数 (PCM/CM)
A*	239 (50/189)
B*	193 (71/122)
C*	139 (67/72)
D*	123 (48/75)
E	51 (16/35)
F	21 (21/0)
G	12 (12/0)

表 1 本試験開始前の術者別大腸 ESD 経験数 \*: 熟練医

## 2.4 ESD 方法

ESD で使用する下部消化管内視鏡は処置用内視鏡 (EC-580RD/M; 富士フィルムメディカル, 東京または PCF-Q260AZI; オリンパスメディカルシステムズ, 東京)とし先端に ST フード (DH-15GR; 富士フィルム)または ST Hood Short Type (DH-28GR; 富士フィルム)を装着した。全ての症例で CO<sub>2</sub> 送気システム (UCR; オリンパスまたは GW-1; 富士フィルム)、送水システム (OFP-2; オリンパスまたは JW-2; 富士フィルム)、高周波手術装置 (VIO 300D; ERBE Elektromedizin, Tübingen, Germany)を使用し。局注液はヒアルロン酸ナトリウム (ムコアップ; 生化学工業, 東京)を使用した。

対象病変に到達後、割り付けられた PCM または CM にて病変を切除した。PCM 群と CM 群の両群で以下のような ESD 困難な状況が 10 分以上続いた場合は、患者の安全を考慮し“ESD 完遂”不能として介助医と合議の上で理由を記載してその方法から離脱し、術者が最善と考える方法に変更または他の処置具による補助を可能とした。

(1)線維化が強いため粘膜下層が狭小化し、粘膜下層を安全に視認できないまたは安全に剥離できない場合、(2)呼吸性変動、蠕動、屈曲部位や襞の裏側、スコープの不安定性により病変に近づけなかったり粘膜下層に潜り込めなかったりした場合、または活動性の出血が 10 分以上止血困難な場合、(3)穿孔を伴わない 2 箇所以上の筋層損傷をした場合、(4)内視鏡的に明らかな穿孔をきたした場合、(5)処置時間が 3 時間を超えた場合、(6)その他試験担当医が中止と判断した場合とした。既報により<sup>33-36</sup>、“ESD 完遂”不能基準 (1) (2)は ESD が技術的に困難な場合、(3) (4) (5)は患者の安全性を担保するために設定した。病変を切除後はボードにピンで張り付けて固定しサイズを計測した。

## 2.5 CM の定義

従来法は以前当科で報告された方法<sup>21,37</sup>をもとに定義した (図 9)。まず局注液を病変および病変周囲の粘膜下層に注入し (図 9A)、次に 1/4 週ほどの粘膜切開をおく (図 9B)。その後に粘膜下層剥離を行う (図 9C, D)。剥離が粘膜切開の両端にまで達すると適宜粘膜切開を追加しその後に剥離を行う操作を腫瘍が完全に摘出されるまで繰り返す (図 9E, F, G)。剥離は粘膜切開の両端を超えて“ポケット状”にならないように行う。

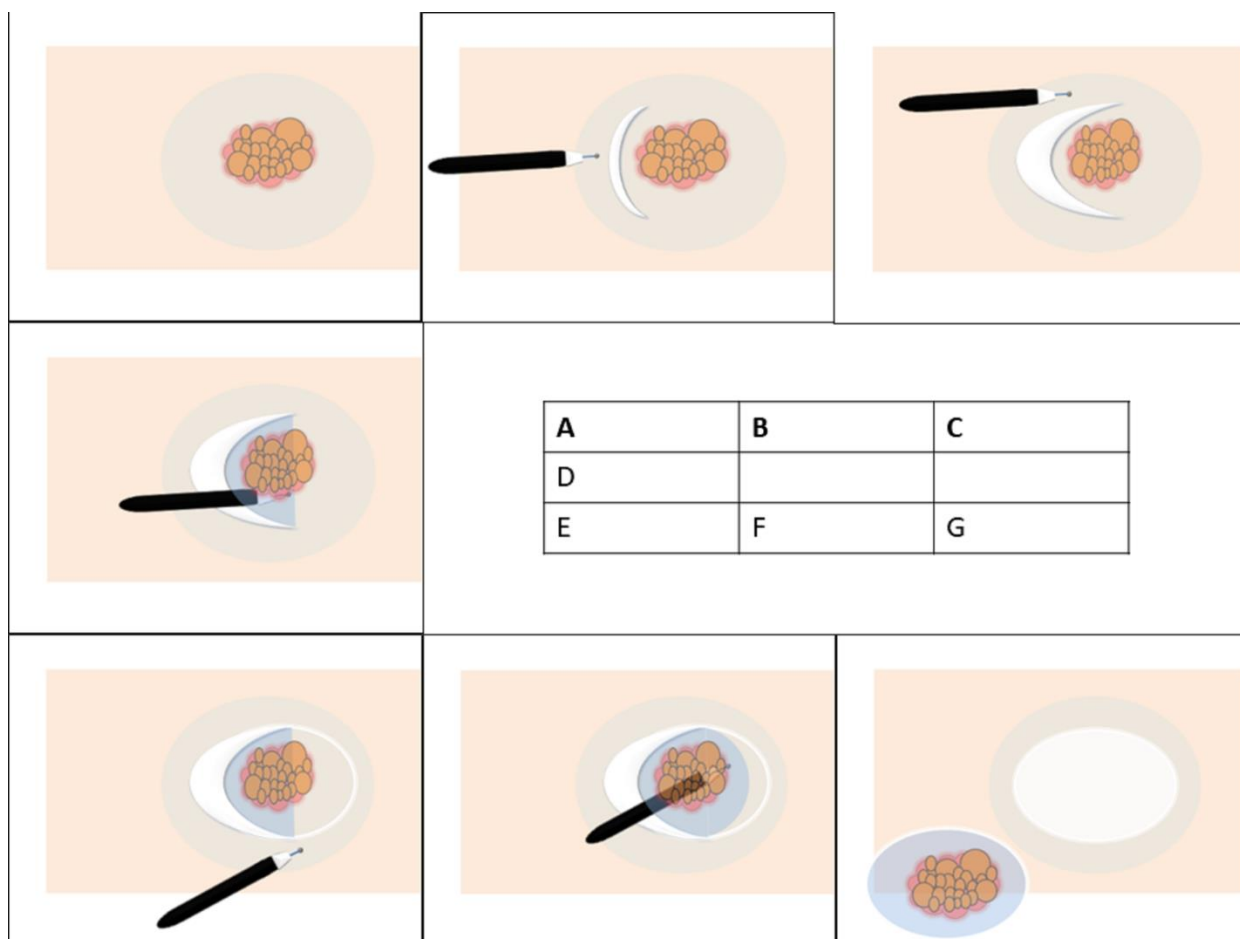


図 9 CM 法

## 2.6 PCM の定義

PCM は以前当科より報告された方法<sup>20,21,24</sup>に準じて行った (図 10)。局注は CM と同様に腫瘍およびその周囲の粘膜下層に十分に行う (図 10A)。その後、病変の手前に 20 mm ほどの粘膜切開を行う。この時の粘膜切開は病変に近接せず、少なくとも 10 mm 以上離れた部位に行う (図 10B)。粘膜切開後に病変側の粘膜直下を数回なぞるように剥離を加えると、ST フード先端が粘膜下層に潜り込めるようになる (図 10C)。この時、腸管内を脱気すると粘膜切開部分がたるんで潜りやすくなる。粘膜下層に潜り込み粘膜下層剥離をすすめ、半透明の粘膜下層越しに白色調の筋層を視認する。そして、その筋層の直上に追加の局注を行っておくと、剥離しにくい脂肪組織や血管枝を粘膜表層側に移動させることができ、そのあとの粘膜下層剥離が容易になる。ポケット内では ST フードの端で常に筋層を押さえ、ナイフ先端と筋層の距離を維持することで、筋層と粘膜下層内の血管を不用意に損傷せずに、安全に粘膜下層剥離を行うことができる。筋層の表層を視認しながら、筋層直上の粘膜下層組織に両側方への剥離ラインを想定し、そのラインに沿って両側方に粘膜下層組織を切離し、粘膜下層ポケットを広げるように剥離を続けていく。この際に粘膜切開の追加は行わない (図 10D)。病変面積の大部分をポケット状に剥離できた後にポケットの開放 (追加の粘膜切開)に移る。まず、粘膜切開部分の重力下側のポケット外側の粘膜下層に粘膜側から局注し粘膜膨隆を作り、局注した部分の粘膜切開を 10 mm 程度行う。粘膜切開した部位の粘膜下層は確実に剥離しておく。次にポケットの中から粘膜の切開創に向かって粘膜下層を剥離する (図 10E)。大腸の場合は体位変換により重力方向の調整が可能である。追加局

注・粘膜切開・粘膜下層剥離を段階的に繰り返し、ポケットの開放が病変の口側に回り込むまで行う。最後に重力反対側も同様に追加局注・粘膜切開・粘膜下層剥離を段階的に繰り返し、病変を摘出する (図 10FG)。

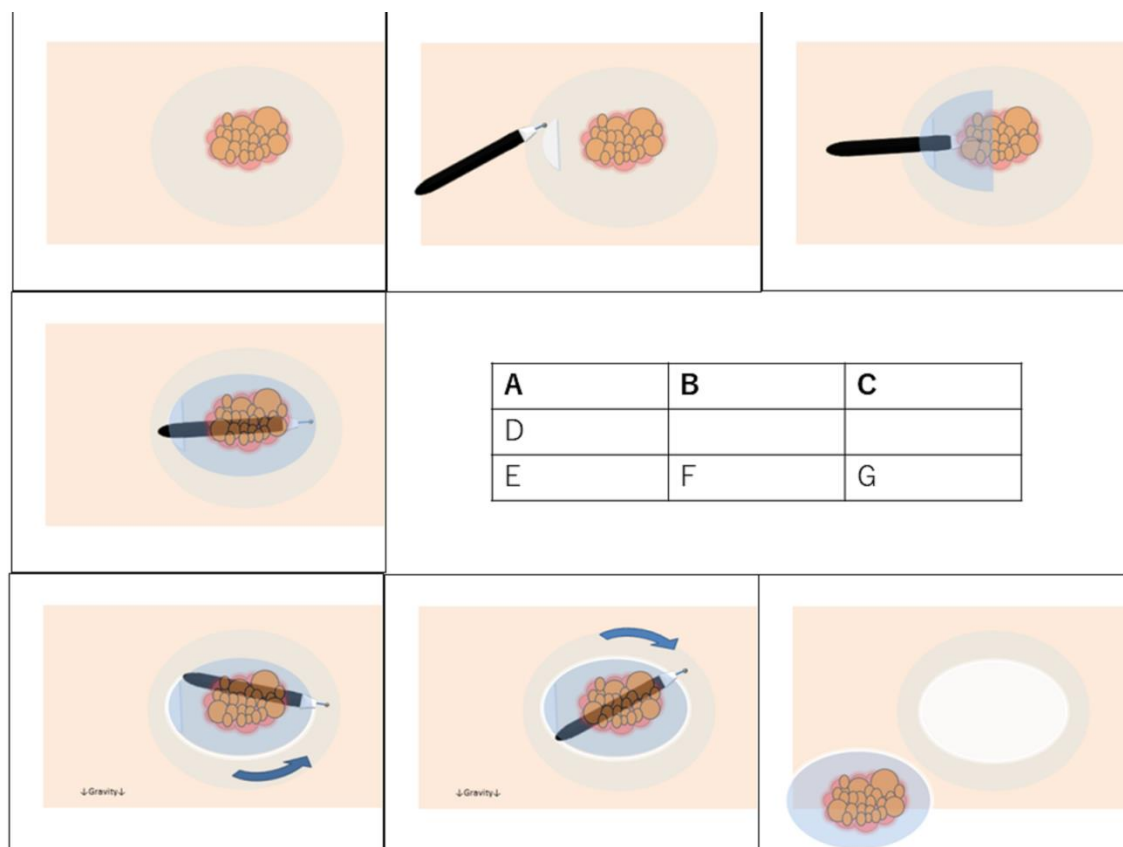


図 10 PCM 法

## 2.7 ランダム化と盲検化

試験のインフォームドコンセントを得た患者は登録後、ESD 施行前に PCM を行う群と CM を行う群の 2 群に無作為で割り付けた (図 11)。割り付け調整因子は既報により術者 (熟練医: 大腸 ESD 経験 80 例以上と非熟練医: 大腸 ESD 経験数 80 例未満)、参加施設 (自治医科大学、大阪赤十字病院、会津医療センター)、腫瘍部位 (結腸と直腸)



と腫瘍形態 (laterally spreading tumor granular type; LST-G と laterally spreading tumor non-granular type; LST-NG)とした<sup>33-36</sup>。割り付け方法は、大阪赤十字病院に研究事務局をおき、ESD に参加しないコーディネーター2 名により最小化法<sup>38</sup>により割り付け表(表 2)用いて PCM 群と CM 群が 1 : 1 になるように割り付けを行った。コーディネーターは術者に PCM か CM かどちらの方法に割り付けられたかを E-mail または電話にて ESD の 2, 3 日前から直前までに伝えた。割り付け表はコーディネーター以外には公表されず、患者および病理医も盲検化し、病理結果が判明するまでどちらの方法に割り付けられたか伏せておいた。

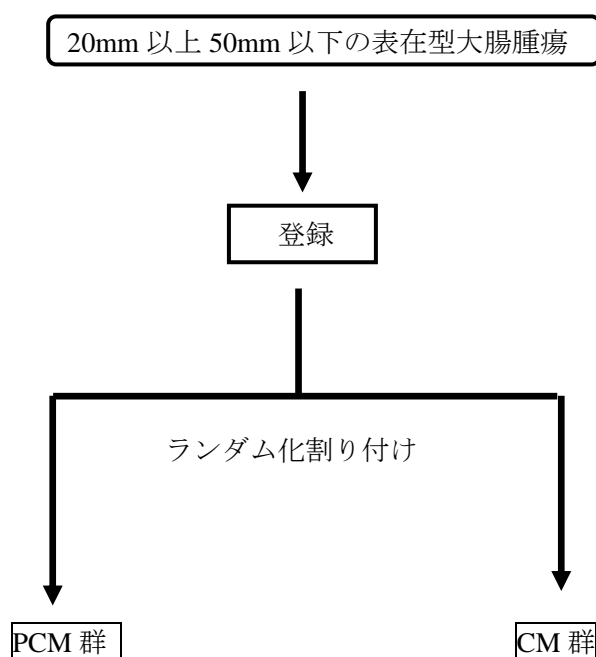


図 11 ランダム化

LST-G			LST-NG		
結腸	PCM 法	CM 法	結腸	PCM 法	CM 法
	2	3		3	4
直腸	PCM 法	CM 法	直腸	PCM 法	CM 法
	2	1		1	0

表 2 最小化法による割り付け例

## 2.8 評価項目

主要評価項目は“ESD 完遂率”とした。副次評価項目は、1) 一括切除率 (病変を一括で切除できた割合)、2) 一括完全切除率 (病変を一括で切除した上で病理診断において切除断端が陰性であった割合)、3) ESD による病変切除時間 (局注開始から切除終了までの時間)、4) 平均剥離速度 (切除標本面積/処置時間)、5) 有害事象発生率とした。“ESD 完遂率”の定義は、下記 2.9 に記載された“ESD 完遂”不能基準を満たさず、かつ割り付けられた方法を変更せず ESD にて病変を一括切除した割合とした。一括切除率は内視鏡的 (2 名以上の内視鏡医による)に一括で切除できた割合、R0 切除率の定義は一括切除かつ病理学的 (2 名以上の病理医による)に垂直断端および側方断端陰性と診断された割合とした。有害事象発生率は主に術中穿孔、術後穿孔、術後出血およびその他重篤な偶発症の発生割合とした。術中穿孔は、ESD 施行中に内視鏡的に腸管外を確認したもしくは ESD 直後にレントゲンまたは CT に

て free air を確認できた症例とした。術後出血は ESD 後 2 週間以内に ESD 後潰瘍から活動性の出血を認め内視鏡的に止血術を要した症例とした<sup>39</sup>。偶発症の重篤度は NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0) に準じて評価した<sup>40</sup>。また、PCM と CM のいずれを選択すべきかの予知因子の評価を行うため、ESD 完遂率に影響を与える因子を用いてサブグループ解析を行った。評価項目は割り付け調整因子であった部位 (結腸または直腸)、形態 (LST-G または LST-NG)、術者経験 (熟練医または非熟練医) に、ESD 難易度に関わると考えられる腫瘍長径<sup>41</sup> (<30 mm または  $\geq 30$  mm) を加え、“ESD 完遂率” について単変量解析を用いて検討した。

## 2.9 “ESD 完遂” 不能基準

両群とも、下記の“ESD 完遂” 不能基準を満たし、術者及び介助の内視鏡医が合議の上割り付けられた方法での ESD 継続が困難と判断した場合は、理由を記載してその方法から離脱し、術者が最善と判断した治療法に変更する。

[“ESD 完遂” 不能基準]

- ・ 10 分以上 ESD 処置継続が困難 (粘膜下層に潜り込めない。呼吸変動、蠕動、スコープの不安定性により近づけない。高度な線維化、筋層の対峙により粘膜下層を完全に正面視できない、または止血困難となった場合)
- ・ 2 箇所以上の筋層損傷 (穿孔を伴わない)
- ・ 内視鏡的に明らかな穿孔をきたした場合
- ・ 処置時間が 3 時間を超えた場合。

- ・その他試験担当医が中止と判断した場合

## 2.10 目標症例数

目標症例数は 120 症例とした。患者数算定の根拠は過去の大腸 CM 法における一括切除率は約 70%-95%程度と報告されており<sup>33,42-44</sup>、自治医大の後ろ向きの検討では PCM 法の一括切除率は 98-100%と報告されている<sup>21,45</sup>。CM 法の一括切除率を 80%とし、PCM 法が 18%程度上昇させると仮定すると、両群で 116 例が必要となり、除外、脱落例も考慮して計 120 例の症例を必要とした。

## 2.11 統計解析

主要評価項目は ITT (intention-to-treat)解析で行った。ITT を全登録例の解析対象集団とし、modified ITT (mITT)解析は ITT の対象集団のうち、ESD を行わなかった症例を除外した対象集団とした。また、PCM および CM の純粋な治療成績を検討するために PP (per-protocol)解析を行った。PP 解析の対象は術後の計測で腫瘍長径が 20 mm $\leq$ かつ $\leq$  50 mm の病変で、割り付けられた方法から変更せず施行された症例のみとした。

カイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定は質的データに対して行った。量的データに対してはマンホイットニーの U 検定を行った。両側検定で P 値<0.05 を有意差ありとした。

# 3 結果

## 3.1 患者登録およびフローチャート

2016 年 11 月から 2018 年 5 月まで 201 症例に対して ESD が施行されたが、80 例は参加拒否または適格基準を満たさなかった。121 症例が登録され、PCM 群に 61 例、CM

群に 60 例が割り付けられた。割り付け後、1 例は同意撤回、1 例は非腫瘍と考えられたため ESD を施行されず、3 例は病変が小さかったため EMR が施行され、2 例は SM 深部浸潤癌と考えられ外科手術となった。よって PCM 群 59 例、CM 群 55 例に対して mITT 解析を行った。次に CM から PCM に変更した 6 例および PCM から CM に変更した 2 例、>50 mm であった 10 例と <20 mm であった 2 例を除外した PCM49 例と CM45 例で PP 解析を行った (図 12)。

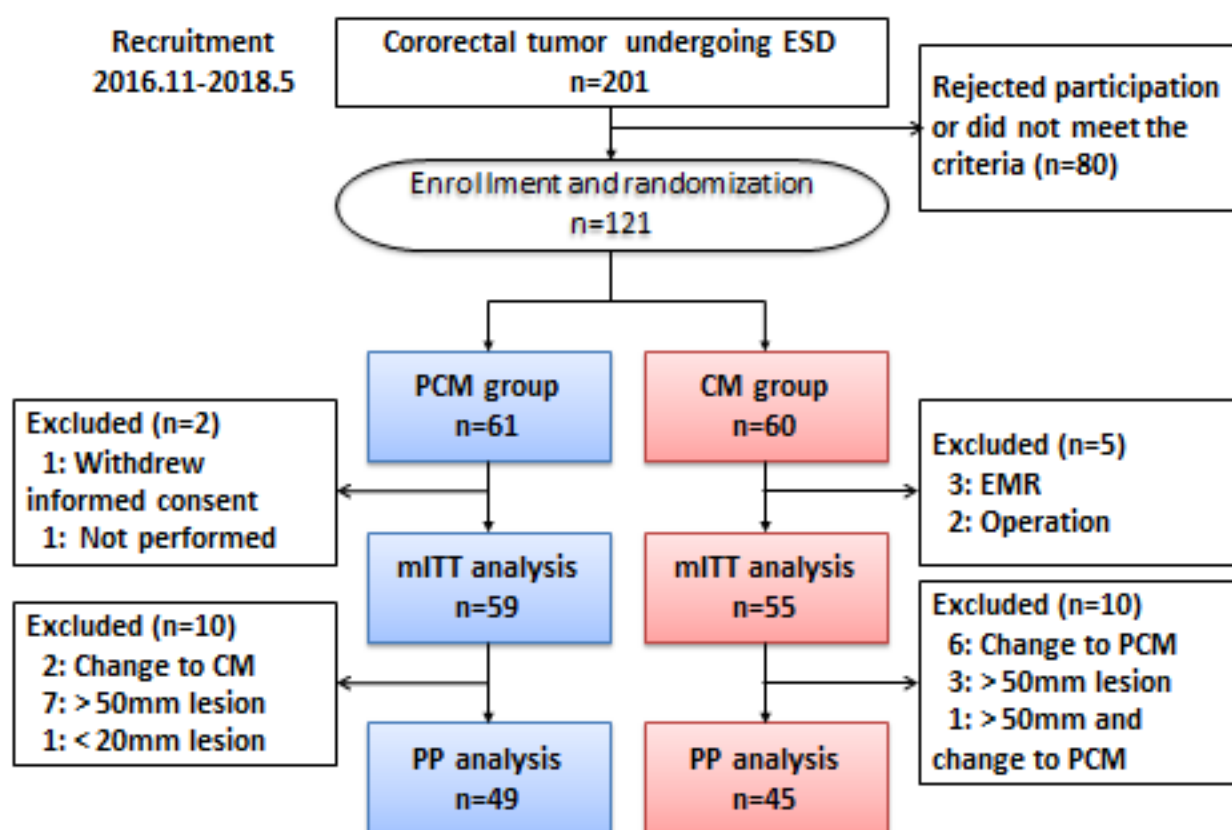


図.12 患者フローチャート

### 3.2 患者背景

試験期間中に男性 67 名、女性 47 名の計 114 名の患者（年齢の中央値 70 歳（42-91 歳））が登録された。

腫瘍の部位、腫瘍長径、腫瘍形態などの患者背景に両群で差は認めなかった（表 3）。

対象の背景			
症例数	PCM 59	CM 55	P-value
性別			
男性/女性	34/25	33/22	0.93
年齢 (中央値:range, years)	70 (41-92)	68 (42-86)	0.27
腫瘍部位 C/A/T/D/S/R	8/19/2/10/11	9/16/9/1/8/12	0.25
腫瘍長径 (中央値:range, mm)	30 (18-75)	30 (20-80)	0.52
腫瘍形態 亜有茎/顆粒型/非顆粒型	3/31/25	6/28/35	0.13

表 3 患者背景 C; 盲腸、A; 上行結腸、T; 横行結腸、D; 下行結腸、S; 状結腸、R; 直腸

### 3.3 主要評価項目

ESD を施行しなかった 7 名を除外した 114 名の患者に mITT 解析を行った。“ESD 完遂率”は PCM 群が CM 群に比べて有意に高くなっていた (93.2% (55/59) vs. 72.7% (40/55); P=0.005) (図 13)。施行時間 (中央値: 51 分 vs. 49 分, P=0.33)および剥離速度 (15.9 vs.

17.4 mm<sup>2</sup>/min, P=0.81) (図 14)は両群で差を認めなかった。一括切除率および R0 切除率も両群で差を認めなかった (一括切除率; 94.9 vs. 94.5 %, P=1.0, R0 切除率; 86 vs. 87.3%, P=1.0)。次に割り付けられた方法のみで“ESD 完遂率”を検討した PP 解析を行った。CM 群では PCM に変更した 6 名を、PCM 群では CM に変更となった 2 名を除外した。他に内視鏡切除後の計測で腫瘍長径が>50 mm であった 10 例と<20 mm であった 2 例を除外し、PCM 群 49 症例、CM 群 45 症例で解析を行った。“ESD 完遂率”は PCM 群が有意に高く、mITT 解析を支持する結果となった (98% vs. 87% P=0.037)。PP 解析で一括切除率および R0 切除率は両群で有意な差は認めなかった (一括切除率; 100 vs. 93 %, P=0.11, R0 切除率; 94 vs. 87%, P=0.3)。

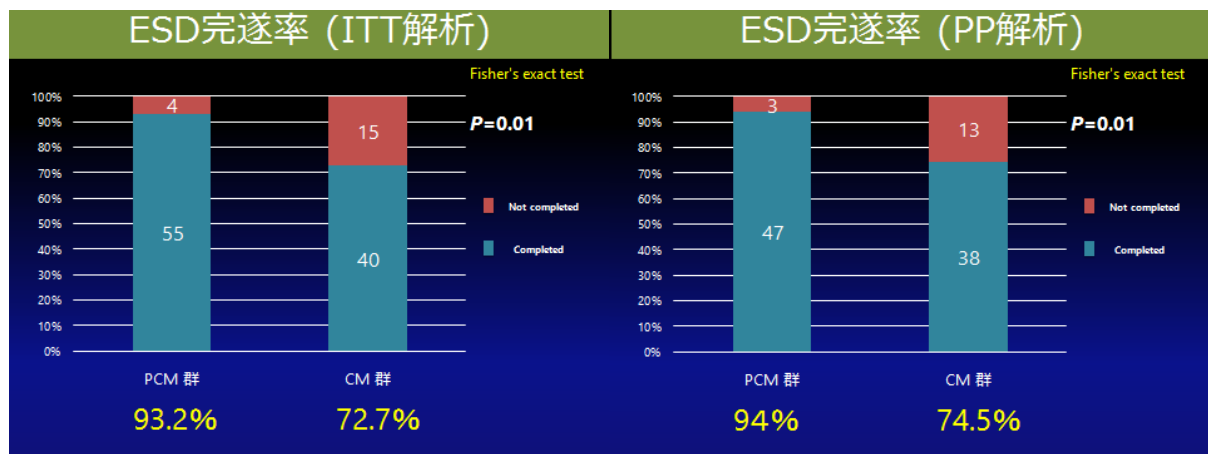


図 13 mITT 解析および PP 解析における主要評価項目

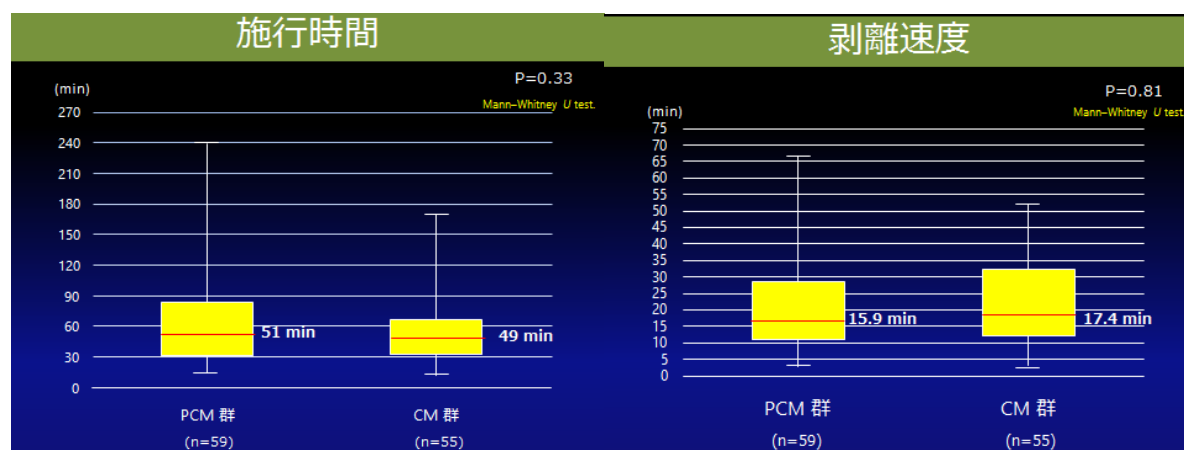


図 14 両群における ESD 施行時間および剥離速度

次に“ESD の完遂“が達成できなかった症例の検討を行った。最も多かったのは内視鏡操作困難による切開または剥離不能で、19 症例のうちの 10 症例を占めていたが PCM 群は 1 例のみであった。次に多かったのは高度な線維化による切開または剥離不能で 7 症例であったが、PCM 群は 2 症例であった (図 15)。この検討においては両群で有意な差は認めなかった。また、CM から PCM に変更した 7 症例は一括切除しえたが、PCM から CM に変更した 2 症例は一括切除できずにスネアで分割切除となった (図 16, 17)



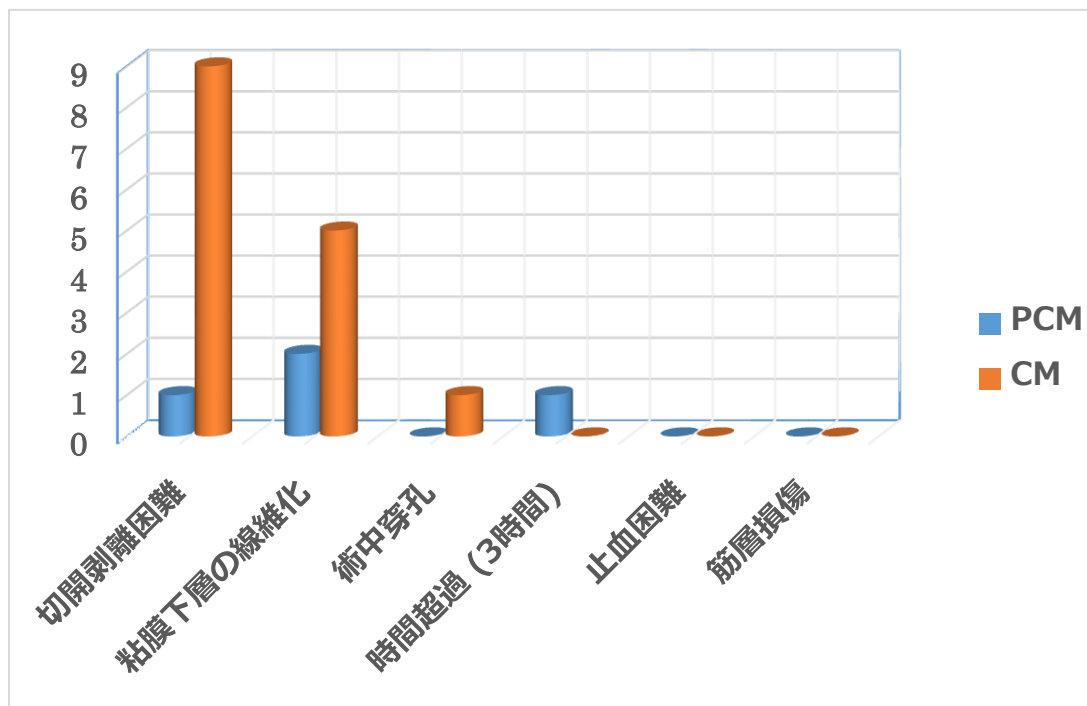


図 15 両群における“ESD 完遂”を達成できなかった理由の検討

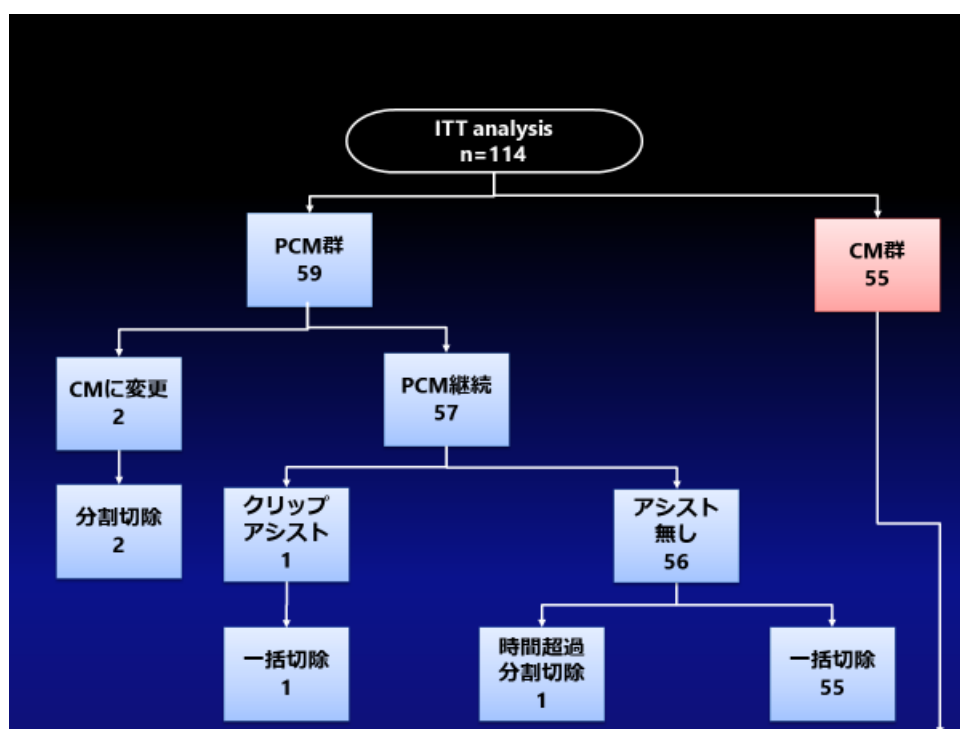


図 16 PCM 群における ESD 終了までの経過

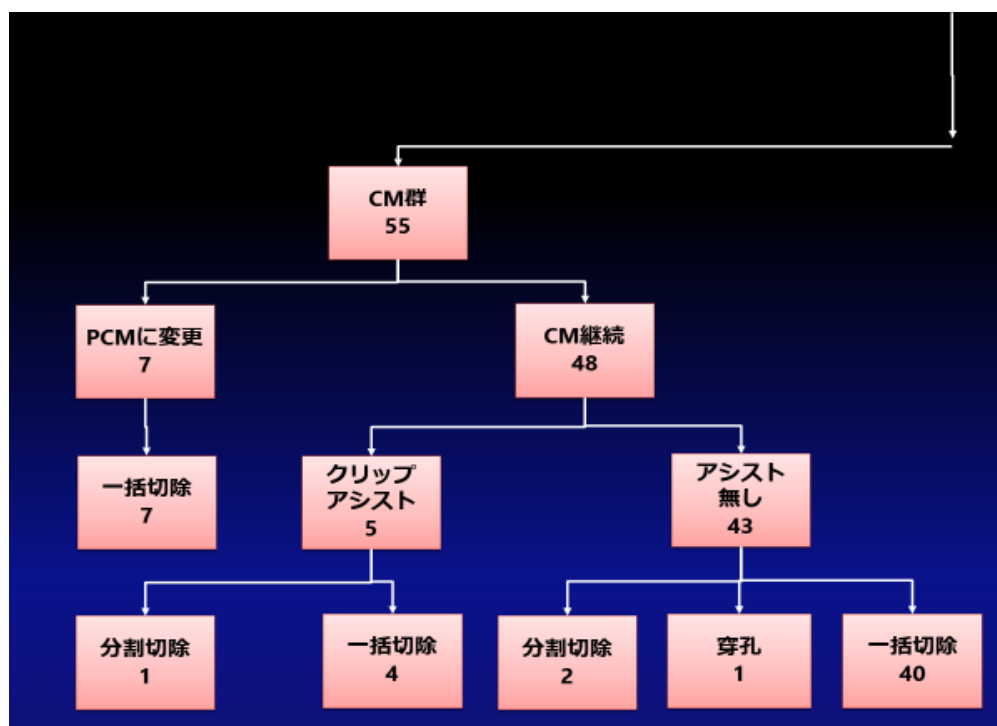
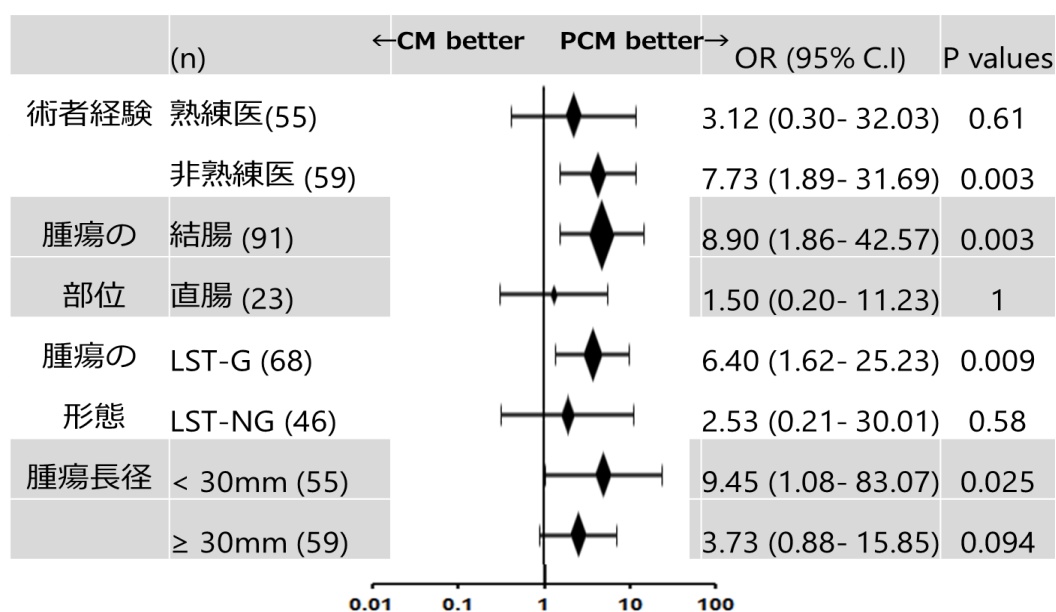


図 17 CM 群における ESD 終了までの経過

### 3.4 サブグループ解析

サブグループ解析では部位が結腸、腫瘍長径が 30 mm 未満、腫瘍形態が隆起型、非熟練医において PCM が有意に高い“ESD 完遂率”となっていた (図 18)。



## 図 18 サブグループ解析

### 3.5 偶発症

偶発症は術後出血を両群で 1 例ずつ認め、また術中穿孔は CM 群で 1 例認めたが有害事象の発生率 (1.6% vs. 3.6%) は両群で差がなかった。いずれの症例も内視鏡処置及び保存的加療で軽快した。遅発穿孔やその他重篤な合併症は両群で認めなかった。

## 4 考察

今回の前向き比較試験では PCM 法は CM 法と比べて、手術時間や偶発症を増やさずに 20% も“ESD 完遂率”を上昇させることができた。一般的に大腸 ESD は胃や食道と比べて管腔内にひだや彎曲が存在し、内視鏡の操作性が悪いことなどの要因により手技の難易度は高い<sup>3,4</sup>。大腸 ESD が不完全に終わると、外科手術を要したり、大腸腫瘍の遺残や再発を来したり問題となる。そのため大腸 ESD の難易度を軽減するために様々な方法や処置具が考案されてきた。CM では ESD 困難な場面ではそれらを併用することがあるが、時間を要したりコストがかかったりすることが問題となる。今回の検討では PCM は他の方法や処置具を併用せずに 90% 以上の症例で“ESD を完遂”することができ、日常診療で有用であることが示された。また、PP 解析では PCM 群の R0 切除率は 94% で、CM 群の 87% と比べて有意差はないものの良好な成績であった。今回のサンプルサイズは以前のヨーロッパでの一括切除率の報告を用いて算出したため、昨今の東アジアでの高い一括切除率の報告を考慮すると R0 切除率で PCM の有意

性を示すためにはより多数例での検討が必要と思われる。

今回のサブグループ解析では PCM が結腸病変において有意に CM よりも“ESD 完遂率”が高かったが、直腸病変では有意性が示せなかった。一般的に直腸は結腸に比べて腸管の管腔が広く直線状であり内視鏡の操作性が良いため<sup>46</sup>、結腸に比べて ESD の難易度が低くなり CM 群においても完遂率が高くなったと考えられる。そのため一般的に非熟練医は直腸から ESD のトレーニングを始め、次に結腸 ESD のトレーニングを行っている<sup>47</sup>。しかし今回の解析では PCM を用いれば非熟練医でも結腸病変を安全に完遂できる可能性が示され、将来的には幅広いトレーニングが可能となるかもしれない。

腫瘍形態別における解析では LST-G において PCM が有意に高い“ESD 完遂率”であったが、LST-NG については両群に差を認めなかった。元来、LST-NG は線維化が多く、ESD が困難な場合が多い<sup>48</sup>。以前の当院での検討では LST-NG に対し PCM が CM よりも一括切除率が有意に高い結果であったが<sup>21</sup>、これは ESD の評価方法が異なっていることと、今回は LST-NG の症例数が少なかったことが影響している可能性が考えられ、これについては多数例での検討を要する。腫瘍長径に関するサブグループ解析では腫瘍長径 30 mm で分けて検討した。長径 30 mm 未満で“ESD 完遂率”は有意に高くなっていたが、30 mm 以上でも有意差は無いものの PCM 群が良好な“ESD 完遂率”であり腫瘍長径に関わらず PCM は ESD 完遂に有用であると考えられた。腫瘍長径については一般的には 50 mm を超えると ESD の難易度があがるとされている<sup>41</sup>。長径が大きくなると病変が襲にまたがったり、切除範囲が広がったりして内視鏡の操作性

の悪い部位が出現する。以前の当院の報告では PCM は長径 50 mm 以上でも良好な ESD 治療成績を示した<sup>49</sup>。大きな病変でもポケットを作成すると内視鏡操作が安定し、襞を超える際も平坦化して剥離をしやすくできるためと考えられる。さらに施行医の経験における解析では、非熟練医が PCM を用いると“ESD 完遂率”が有意に高くなっていた。通常、CM は ESD 中に発生する様々な困難な場面に対応できる技術と知識を要する。例えば今回の検討で“ESD 完遂”が達成できなかった理由のうち高頻度であった二つは、いずれも CM 群に多い傾向にあったが、“内視鏡操作が不安定”が 10 症例 (PCM1 症例、CM9 症例)、“高度な線維化”が 7 症例 (PCM2 症例、CM5 症例)であった。

内視鏡操作が不安定な状況は、腸管の伸展により内視鏡が意図しない方向に動き病変に近づけなかったり、腸管の蠕動や呼吸性変動、心拍動などで適切に切開剥離ができなかったりする状況である。CM であれば腸管内の脱気や体位変換によって腸管の形状を変えたり、内視鏡の硬度変更や内視鏡の上下アングル、左右アングルを用いて内視鏡の方向を変えるなど様々な手法を用いたり組み合わせたりして病変に近づけるような技術と知識が必要となる。PCM であればポケット内に内視鏡を潜り込ませるのみで、これらの状況でも安定した粘膜下層の剥離を行うことができる。このように非熟練医であっても PCM の手順を覚えるだけでよいため、CM で中断したような症例でも“完遂”できたと考えられる。また、もう一つの“高度な線維化”の症例は、線維化により剥離すべき粘膜下層が白濁し視認しにくいことと、局注液が保持できずに粘膜下層が菲薄化してしまうことにより剥離困難となってしまう<sup>50</sup>。CM であれば、狭小化した粘膜下層の中から病変の左右の線維化の少ない粘膜下層を探し出し、その部分を剥離

してから線維化の中心部分の筋層直上の粘膜下層のラインを想定し、わずかな粘膜下層を慎重に剥離する技術を要する (図 19)。PCM では局注液がある程度保てるため粘膜下層が視認しやすくなることと、トラクションおよびカウンタートラクションをかけて視野が得られるため、CM よりも安全で効率的に粘膜下層を剥離できることが高度な線維化症例であっても“ESD の完遂”につながったと考えられる<sup>24</sup>。

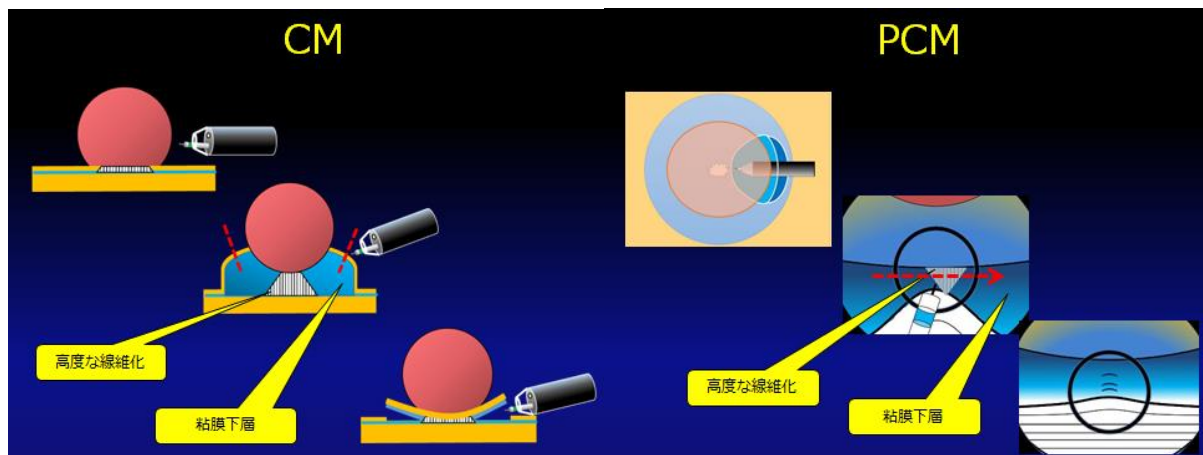


図 19 高度な線維化症例に対する CM と PCM

以上よりサブグループ解析にて結腸病変、腫瘍形態 LST-G、腫瘍長径 30 mm 未満、施行医が非熟練医において PCM の選択が ESD 完遂により有用であることが明らかとなった。

これらの因子は術前に判明するため、ESD 完遂不能となって施行時間が延長したり、他の処置具を併用してコストがかかったりすることが PCM を用いれば避けられる可能性があり、日常診療において一助となりうると考えられる。

PCM の利点としては、1) 小さな粘膜切開のため局注液の漏出が少なく、粘膜の膨隆を長時間維持できること、2) 剥離先進部の粘膜下層組織にフード先端でトラクショ

ンとカウンタートラクションをかけることができ、粘膜下層剥離が速く容易になること、3) ポケット内では筋層の走行を視認できるので、安全に筋層直上での粘膜下層剥離が可能となり粘膜下層が十分についた良質な組織標本を得ることができること、4) 筋層が内視鏡に対して垂直方向に存在していてもポケット内の内視鏡操作で接線方向に調整することができること、5) ポケット内では呼吸変動や心拍動と内視鏡先端が同期し安定した内視鏡操作性を維持できること、6) 追加のデバイス等を必要としないためコストがかからない、7) 手順が決まっているため、非熟練医でも簡単に施行することができるなどが挙げられる。また、今回参加した非熟練医による PCM の使いづらい点としてはポケットの開放がやや困難な点が挙げられた。ポケット内ではトラクションおよびカウンタートラクションがかかるため、粘膜下層剥離は CM と比べて速いと思われるが、ESD 施行時間に差がないのはポケットの開放に時間を要している可能性がある。これについてはハサミ型ナイフの使用が有用である可能性が報告されているが<sup>51</sup>、当科では牽引クリップを使用するとポケット開放が効率的に行える可能性について報告した<sup>52</sup>。図 19 のようにクリップを用いて対側の大腸壁にポケットの入り口を牽引すると容易にポケット開放が行える。今後多施設での検討が期待される。

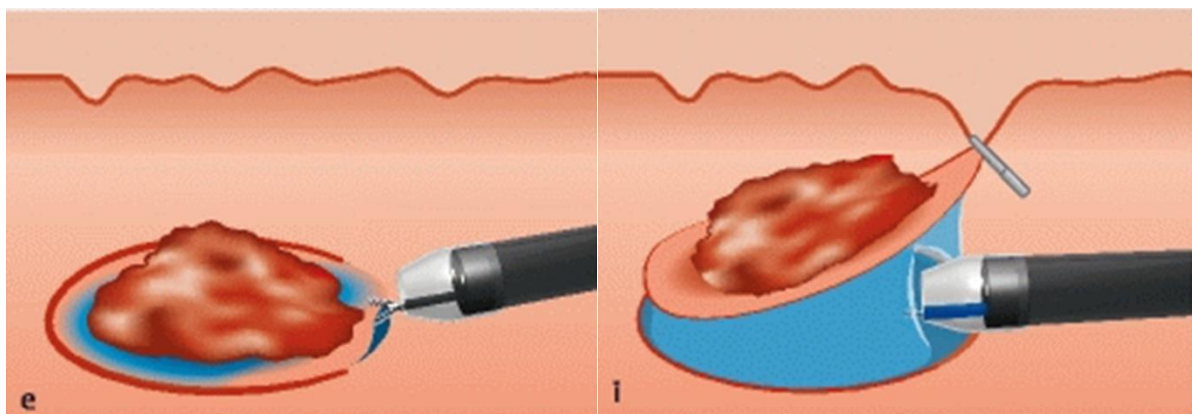


図 19 クリップ牽引によるポケットの開放 文献 50 より引用

今回の検討のリミテーションは、内視鏡の手技の検討であるため、施行医が盲検化できなかったことがまず挙げられる。これにより施行医の好みによる影響が出てしまう可能性があるが、多施設で熟練医と非熟練医を問わず施行医を多く集めることによりバイアスの軽減を図った。実際、一括切除率と R0 切除率は両群で差はなかったことによりこのようなバイアスは影響がなかったと思われる。また、今回は 50 mm 以上の大きな病変や遺残再発病変、虫垂開口部やバウヒン弁にかかるようないわゆるまれな ESD 困難症例は除外されている。困難な症例でも PCM は有効であると考えられるが今回は特殊な症例は除外し、より実臨床に近い状況で試験を行い、PCM が有用であることが示された。このような困難な症例については今後さらなる検討が望まれる。

## 5 おわりに

今回の検討では PCM は CM と比べて有意に大腸の“ESD 完遂率”を上昇させることができた。また、偶発症の発生率や手術時間は CM と比べて遜色がなかった。特に結腸病変、腫瘍長径が 30 mm 未満、腫瘍形態が隆起型、術者が非熟練医である場合は PCM で高い“ESD 完遂率”が期待できる。



## 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、研究プロトコル作成にあたりご指導頂いた林芳和先生、坂本博次先生、三浦 義正先生、砂田 圭二郎先生、久米 晃啓先生に深謝いたします。また研究論文の投稿にあたりご指導頂きました林芳和先生、坂本博次先生、三浦 義正先生、砂田 圭二郎先生、アラン・カワライ・レフォー先生、会津医療センターの富樫一智先生、根本大樹先生にも深謝いたします。さらに本試験の症例集積にご協力いただきました、自治医科大学消化器内科、大阪赤十字病院消化器内科、会津医療センター小腸大腸肛門科の関係者の皆様には心よりお礼申し上げます。

## 7 参考文献

1. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993; 329: 1977–1981.
2. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. N Engl J Med 2012; 366: 687–696.
3. 日本消化器病学会. 大腸ポリープ診療ガイドライン 2014.

4. 田中信治 樫田博史 斎藤 豊 他. 大腸ESD/EMR ガイドライン (第2版). *Gastroenterol Endosc* 2019; 61: 1323-1344.
5. Knabe M, Pohl J, Gerges C, et al. Standardized Long-Term Follow-Up After Endoscopic Resection of Large, Nonpedunculated Colorectal Lesions: A Prospective Two-Center Study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 183-189.
6. Mannath J, Subramanian V, Singh R, et al. Polyp recurrence after endoscopic mucosal resection of sessile and flat colonic adenomas. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2389-2395.
7. Oka S, Tanaka S, Saito Y, et al. Local Recurrence After Endoscopic Resection for Large Colorectal Neoplasia: A Multicenter Prospective Study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 697-707.
8. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270-297.
9. Kawamura T, Takeuchi Y, Asai S, et al. A comparison of the resection rate for cold and hot snare polypectomy for 4-9 mm colorectal polyps: a multicentre randomised controlled trial (CRESCENT study). *Gut* 2018; 67: 1950-1957.
10. Matsuura N, Takeuchi Y, Yamashina T, et al. Incomplete resection rate of cold snare polypectomy: A prospective single-arm observational study. *Endoscopy* 2017; 49: 251-257.
11. Yamashina T, Fukuhara M, Maruo T, et al. Cold snare polypectomy reduced delayed postpolypectomy bleeding compared with conventional hot polypectomy: a propensity score-matching analysis. *Endosc Int Open* 2017; 05: E587-E594.

12. Hurlstone DP, Sanders DS, Cross SS, et al. Colonoscopic resection of lateral spreading tumours: a prospective analysis of endoscopic mucosal resection. *Gut* 2004; 53: 1334–1339.
13. Hotta K, Fujii T, Saito Y, et al. Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 225–230.
14. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2019.
15. Hotta K, Oyama T, Shinohara T, et al. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors. *Dig Endosc* 2010; 22: 302–306.
16. Homma K, Otaki Y, Sugawara M, et al. Efficacy of novel SB knife Jr examined in a multicenter study on colorectal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2012; 24: 117–120.
17. Yamashina T, Takeuchi Y, Nagai K, et al. Scissor-type knife significantly improves self-completion rate of colorectal endoscopic submucosal dissection: Single-center prospective randomized trial. *Dig Endosc* 2017; 29: 322–329.
18. Yamamoto K, Hayashi S, Saiki H, et al. Endoscopic submucosal dissection for large superficial colorectal tumors using the “clip-flap method”. *Endoscopy* 2015; 47: 262–265.
19. Yamasaki Y, Takeuchi Y, Uedo N, et al. Efficacy of traction-assisted colorectal endoscopic submucosal dissection using a clip-and-thread technique: A prospective randomized study. *Dig Endosc* 2018; 30: 467–476.
20. 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: 534–

535.

21. Sakamoto H, Hayashi Y, Miura Y, et al. Pocket-creation method facilitates endoscopic submucosal dissection of colorectal laterally spreading tumors, non-granular type. *Endosc Int Open* 2017; 5: E123–E129.
22. 小山 恒, 友利 彰, 堀田 欣, 森田 周, 田中 雅, 古立 真 et al. 早期癌に対する内視鏡治療 食道 ESD. *胃と腸* 2006; 41: 491-497.
23. Arantes V, Albuquerque W, Freitas Dias CA, et al. Standardized endoscopic submucosal tunnel dissection for management of early esophageal tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 946–952.
24. Hayashi Y, Sunada K, Takahashi H, et al. Pocket-creation method of endoscopic submucosal dissection to achieve en bloc resection of giant colorectal subpedunculated neoplastic lesions. *Endoscopy* 2014; 46: E421–E422.
25. Ritsuno H, Sakamoto N, Osada T, et al. Prospective clinical trial of traction device-assisted endoscopic submucosal dissection of large superficial colorectal tumors using the S–O clip. *Surg Endosc* 2014; 28: 3143–3149.
26. Shariff MK, Bird-Lieberman EL, O'Donovan M, et al. Randomized crossover study comparing efficacy of transnasal endoscopy with that of standard endoscopy to detect Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 954–961.
27. Takeuchi Y, Uedo N, Ishihara R, et al. Efficacy of an endo-knife with a water-jet function (Flushknife) for endoscopic submucosal dissection of superficial colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2010;

105: 314–322.

28. Gotoda T, Oda I, Tamakawa K, et al. Prospective clinical trial of magnetic-anchor-guided endoscopic submucosal dissection for large early gastric cancer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 10–15.
29. Kanzaki H, Ishihara R, Ohta T, et al. Randomized study of two endo-knives for endoscopic submucosal dissection of esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1293–1298.
30. Tatsumi K, Uedo N, Ishihara R, et al. A water-jet videoendoscope may reduce operation time of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2122–2129.
31. Koike Y, Hirasawa D, Fujita N, et al. Usefulness of the thread-traction method in esophageal endoscopic submucosal dissection: randomized controlled trial. *Dig Endosc* 2015; 27: 303–309.
32. Zhou P-H, Schumacher B, Yao L-Q, et al. Conventional vs. waterjet-assisted endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2014; 46: 836–843.
33. Takeuchi Y, Iishi H, Tanaka S, et al. 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: 1275–1284.
34. Sato K, Ito S, Kitagawa T, et al. Factors affecting the technical difficulty and clinical outcome of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. *Surg Endosc* 2014; 28: 2959–2965.
35. Mizushima T, Kato M, Iwanaga I, et al. Technical difficulty according to location, and risk factors for perforation, in endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors. *Surg Endosc* 2015; 29: 133–139.

36. Hayashi N, Tanaka S, Nishiyama S, et al. Predictors of incomplete resection and perforation associated with endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 427–435.
37. Takezawa T, Hayashi Y, Shinozaki S, et al. The Pocket-creation method facilitates colonic endoscopic submucosal dissection (with video). *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 1045-1053.
38. Taves DR. Minimization: A new method of assigning patients to treatment and control groups. *Clin Pharmacol Ther.* 1974; 15: 443-453
39. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 446–454.
40. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.0. Available from URL: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
41. Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, et al. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1217–1225.
42. Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, et al. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. *Surg Endosc* 2010; 24: 343–352.
43. Spychalski M, Dziki A. Safe and efficient colorectal endoscopic submucosal dissection in European settings: is successful implementation of the procedure possible? *Dig Endosc* 2015; 27: 368–373.
44. Coumaros D, Vincent F. Endoscopic Mucosal Resection (EMR) and Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) for Superficial Colorectal Neoplastic Lesions: A European Experience. *Gastrointest*

Endosc 2012; 75: AB427.

45. Yamashina T, Hayashi Y, Sakamoto H, et al. Balloon-assisted endoscopy facilitates endoscopic submucosal dissection of difficult superficial proximal colon tumors. *Endoscopy* 2018; 50: 800–808.
46. Imai K, Hotta K, Yamaguchi Y, et al. 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: 954–962.
47. Iacopini F, Bella A, Costamagna G, et al. Stepwise training in rectal and colonic endoscopic submucosal dissection with differentiated learning curves. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1188–1196.
48. Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, et al. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut* 2006; 55: 1592–1597.
49. Hayashi Y, Shinozaki S, Sunada K, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for superficial colorectal tumors more than 50 mm in diameter. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 602–607.
50. Toyonaga T, Tanaka S, Man-I M, et al. Clinical significance of the muscle-retracting sign during colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open* 2015; 3: E246–E251.
51. Yoshida N, Dohi O, Inoue K, et al. Efficacy of scissor-type knives for endoscopic mucosal dissection of superficial gastrointestinal neoplasms. *Dig Endosc* 2020; 32: 4–15.
52. Nomura T, Hayashi Y, Lee RF, et al. Pocket-creation method using a new technique of single-clip traction for colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2019. [Epub ahead of print]

(背表紙)

大腸ESDに対するポケット法の有用性についての多施設前向きランダム化比較試験

山階  
武



注：冊子にした時に下 5 センチ必ず空けてください。



