

<特集「消化器癌内科的治療の進歩と今後の展望」>

早期胃癌に対する内視鏡治療の進歩と今後の展望

土 肥 統*

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

Current Status and Future Perspective of Endoscopic Resection for Early Gastric Cancer

Osamu Dohi

*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,
Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine*

抄 録

早期胃癌に対する内視鏡治療は、日本で1980年代初頭に内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection; EMR) の開発により一般的化した。1990年代に入り、内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection; ESD) が開発、目覚ましい発展を遂げ、現在、リンパ節転移リスクの極めて低い早期胃癌に対する治療法の第一選択として全国的に普及している。また、適応拡大病変に対するESDの有効性を検証した多施設前向き試験の結果が報告され、2018年1月の胃癌治療ガイドライン第5版において早期胃癌に対するESDの適応が広がった。早期胃癌のESDに関する近年の報告を解説し、ESDの現状と今後の展望につき概説する。

キーワード：早期胃癌，内視鏡的粘膜下層剥離術，適応，長期成績。

Abstract

Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer had been developed from 1980s. In 1990s, endoscopic submucosal dissection (ESD) has been developed and spread rapidly as a standard treatment for early gastric cancer without lymph node metastasis in Japan. It was reported that the long-term outcomes of ESD for expanded criteria of early gastric cancer was efficient in a multicenter prospective study. Therefore, the absolute criteria of ESD is expanded for these lesions at Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (ver.5). In this issue, we look back on the reports of endoscopic treatment for early gastric cancer and outline the current status, and future prospective.

Key Words: Early gastric cancer, Endoscopic submucosal dissection, Indication, Long-term outcome.

はじめに

早期の消化管癌に対する内視鏡治療は、1980年代に主流であった内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection; EMR) から1990年代に入り内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection; ESD) の登場により劇的に変化した。現在、EMR/ESDはリンパ節転移リスクの極めて低い早期胃癌に対する治療法の第一選択として全国的に普及している¹⁾²⁾。また、外科的切除例の検討により、リンパ節転移リスクの極めて低い早期胃癌が明らかとなり、これらを適応拡大病変としてESDが行われるようになった³⁾⁴⁾。2017年に適応拡大病変を対象としたESDの有効性と安全性を評価する多施設前向き試験の結果が報告され⁵⁾、2018年の胃癌治療ガイドライン改訂において、それらの一部が絶対

適応に組み込まれた。本稿では、早期胃癌に対するESDに関する近年の報告を解説し、早期胃癌ESDの現状と今後の展望について概説する。

内視鏡治療の進歩

1. ESDの実際

ESDの技術の進歩は処置デバイスや周辺機器の進歩といっても過言ではない。当科ではナイフの先端にセラミック製の絶縁体が付いており、穿孔の危険性が少ないITナイフ2を主として用いている。また周辺機器は、送水機能を有する処置用内視鏡、高周波切開装置などである。実際の手技を図1に示す。病変は前庭部小弯の2cm大の0-IIc型早期胃癌で病変境界の約5 mm外側に針状ナイフを用いてマーキングを行い(図1a)、次に、ヒアルロン酸ナトリウム液を粘膜下層に局注し、ITナイフ2を用いて粘膜切開を行う

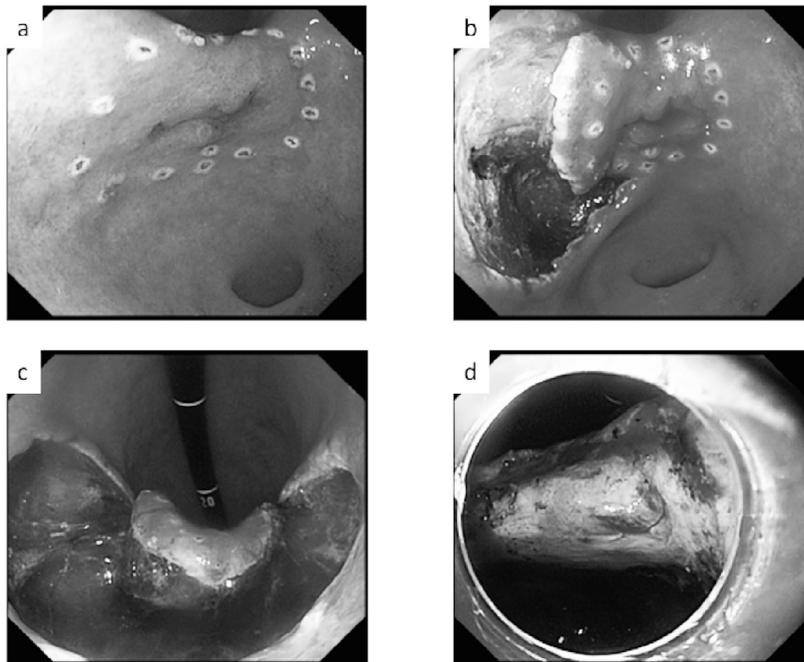


図1 早期胃癌に対するESD施行例

- a. 前庭部小弯の表面陥凹型病変 (0-IIc) に対して周囲マーキング後
- b. 周囲粘膜の部分切開
- c. 周囲粘膜の全周切開と粘膜下層剥離
- d. 粘膜下層を終了し、一括切除

(図1b)．その後、全周切開と粘膜下層を剥離し(図1c)、一括切除が完了する(図1d)．

当科のESD手技については光藤ら⁶⁾が本誌116巻10号で報告しており、参照いただきたい．

2. 内視鏡治療の適応と根治性評価

日本胃癌学会が2010年10月に改訂した胃癌治療ガイドライン第3版によると絶対適応病変は技術的に腫瘍が一括切除でき、かつリンパ節転移のない、大きき2cm以下の肉眼的粘膜癌(cT1a)、分化型、かつ、潰瘍がない病変と明記された．しかし、過去の外科手術例での検討により、①2cmを超える潰瘍がない分化型のcT1a、②3cm以下の潰瘍がある分化型のcT1a、③2cm以下の潰瘍のない未分化型のcT1aがリンパ節転移の可能性が極めて低いことが明らかとなり、またESDの開発・普及により2cmを越える大きな病変や潰瘍を合併する病変も一括切除が可能となったため、2012年の胃癌治療ガイドライン第4版では上記①②③が臨床研究としてのESD適応拡大病変、それ以外は適応外病変と明記された⁷⁾⁸⁾．

さらに、後述するJCOG0607の結果より、胃

癌治療ガイドライン第5版では従来の絶対適応病変(2cm以下のcT1a、分化型、かつ、潰瘍がない病変)は絶対適応病変(EMR/ESD適応病変)となり、①2cmを超える潰瘍がない分化型のcT1a、および②3cm以下の潰瘍がある分化型のcT1aは、一括切除を原則として、適応拡大病変から絶対適応病変(ESD適応病変)として、③2cm以下の潰瘍のない未分化型のcT1aは適応拡大病変として扱われ、それ以外の病変は相対適応病変という名称に変更された⁹⁾(表1)．

根治度評価では、腫瘍が一括切除され、脈管侵襲陰性かつ水平・垂直断端陰性で、絶対適応病変であればeCuraA、適応拡大病変であればeCuraB、上記以外で、水平断端陽性のみの場合をeCuraC-1、それ以外をeCuraC-2と判定し、eCuraC-2であれば追加外科切除が推奨される．

3. ESDの短期治療成績

当科における短期の治療成績を表2に示す．2002年より早期胃癌に対してESDを本格的に導入し、2017年12月までに1600病変のESDを施行してきた．導入初期の治療成績については八木ら¹⁰⁾が本誌巻号で報告しているので参照いた

表1 内視鏡治療の適応

絶対適応病変
EMR/ESD適応病変
2cm以下, cT1a, 分化型, UL(-)
ESD適応病変
2cm超, cT1a, 分化型, UL(-)
3cm以下, cT1a, 分化型, UL(+)
適応拡大病変
2cm以下, cT1a, 未分化型, UL(-)
相対適応病変
上記以外

表2 当院におけるESDの短期成績 (2002年～2017年)

	絶対適応	適応拡大	相対適応
病変数	1253	141	206
R0切除率	96.0%	97.6%	77.2%
治療時間中央値	76分	86分	92分
偶発症			
後出血	4.5%	4.1%	3.8%
穿孔	3.5%	3.0%	5.8%

だきたい。病変の適応条件（胃癌治療ガイドライン第5版）では絶対適応病変、適応拡大病変が87.1%（1394/1600）を占めるが、相対適応病変も12.9%（206/1600）にみられた。R0切除率は、絶対適応病変96.0%、適応拡大病変97.6%と良好な成績であるものの、相対適応病変は77.2%と低率であった。治療時間中央値は絶対適応病変76分、適応拡大病変86分、相対適応病変92分と相対適応病変で長い傾向であった。偶発症としては後出血と穿孔が主たるものであり、（後出血3.8～4.5%、穿孔は3.0～5.8%）、ESD導入初期には術中穿孔後に外科的緊急手術に移行した症例も認められたが、導入2年後以降には緊急手術移行例はなく保存的に治療した。これまで、早期胃癌に対する数多くの良好な短期成績が報告されてきたが、2010年7月から2012年6月に全国41施設において大規模多施設の前向き観察研究（J-WEB/EGC）が行われ、胃癌病変あるいは胃癌疑い病変に対するESD約1万件が集積された。一括切除、一括断端陰性切除は、それぞれ99%、92%、切除時間中央値は76分であった。偶発症については、術中穿孔、遅発性穿孔、穿孔による緊急手術はそれぞれ2.1%、0.4%、0.2%、内視鏡的止血術を要した後出血、輸血、出血による緊急手術はそれぞれ4.3%、0.7%、0.02%と報告され、全国多施設の前向き観察研究においても技術的には安定した良好な

成績が示された¹¹⁾。

4. ESDの長期成績

早期胃癌ESDの長期成績については、治療切除症例、適応拡大治療切除症例ともに5年以上の長期経過における後ろ向き検討がなされ、同様に治療切除症例、適応拡大治療切除症例とも良好なoverall survivalであることが示された¹²⁾¹³⁾。

日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group; JCOG）において、適応拡大病変のうち①2cmを超える潰瘍がない分化型のcT1aおよび②3cm以下の潰瘍がある分化型のcT1aを対象とし、ESDの有効性と安全性を評価する多施設前向き試験（JCOG0607）が行われた⁴⁾。全国29施設から登録された470例の5年生存割合は97.0%（95%信頼区間：95.0～98.2%）と報告され、分化型の適応拡大病変に対するESDの有効性が確認された。この結果より、①2cmを超える潰瘍がない分化型のcT1a、および②3cm以下の潰瘍がある分化型のcT1aは、胃癌治療ガイドライン第5版より絶対適応病変（ESD適応病変）として扱われることとなった⁸⁾。

また、適応拡大病変のうち③2cm以下の潰瘍のない未分化型のcT1aを対象としたESDの有効性と安全性を評価する多施設前向き試験（JCOG1009/1010）が現在進捗中である¹⁴⁾。

5. 今後の展望

JCOG1009/1010の結果により、③2cm以下の

潰瘍のない未分化型のcT1aについても、同様に適応拡大病変より絶対適応病変として扱われる可能性が期待されている。

さらなるESDの適応拡大としては、高齢者に対するESDの適応拡大の研究が期待されている。高齢者では長期的には他病死のリスクが高率であることが予想され、そもそも90%以上の5年生存率が期待できない場合が多い。高齢者の早期胃癌ESD後の予後にCharlson comorbidity indexやPrognostic Nutritional Indexといった患者背景因子が強く関与していたことが報告されており¹⁵⁾¹⁶⁾、これらの基準を用いたESDの適応も検討すべきであると考えられる。

また、適応の拡大とともに重要な課題としてあげられているのが、eCuraC-2であった場合の追加外科切除基準である。当施設を含む全国19施設においてESDを施行し、相対適応だった早期胃癌1,969例を対象として検討した後向き研究¹⁷⁾の結果から、早期胃癌ESD後の根治度を層別化するためのスコアリングシステム (eCura system) が報告されており¹⁸⁾、日常臨床への応

用が期待されている。

一方、内視鏡を用いた非開放性に全層切除する非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術 (non-exposed endoscopic wall-inversion surgery: NEWS) とセンチネルリンパ節ナビゲーションを融合させた縮小手術が考案され局所切除の適応拡大の可能性も期待されている¹⁹⁾²⁰⁾。将来この治療は、胃を温存しリンパ節を廓清する究極の低侵襲治療になることが期待される。

おわりに

早期胃癌ESDに関する近年の報告と当院での治療成績を解説し、早期胃癌ESDの現状と今後の展望につき概説した。ESDの技術の進歩は目覚ましく、着実にエビデンスが蓄積されてきており、現在の適応拡大あるいは相対適応病変においても、今後適応が広がる可能性がある。また、ESDと外科手術の融合による低侵襲治療のさらなる開発、臨床応用が望まれる。

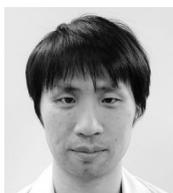
開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Soetikro R, Kaltenbach T, Yeh R, et al: Endoscopic mucosal resection for early gastric cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4490-4498.
- 2) Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al: Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48: 225-229.
- 3) Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al: Incidence of lymph node 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, Gotoda T, Miyata S, et al: Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009; 12: 148-152.
- 5) Hasuike N, Ono H, Boku N, et al: Gastrointestinal Endoscopy Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG-GIESG). A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607). *Gastric Cancer* 2018; 21 (1): 114-123.
- 6) 光藤章二, 片岡慶正. 新しい早期胃癌の内視鏡治療 —内視鏡的粘膜下層剥離術 Endoscopic Submucosal Dissection (ESD). *京府医大誌* 2007; 116: 693-700.
- 7) 胃癌治療ガイドライン (医師用), 第4版, 日本胃癌学会編, 金原出版, 東京, 2014.
- 8) 小野裕之, 八尾建史, 藤城光弘, 他:胃癌に対するESD/EMRガイドライン. *Gastroenterological Endoscopy* 2014; 56: 310-323.
- 9) 胃癌治療ガイドライン (医師用), 第5版, 日本胃癌学会編, 金原出版, 東京, 2018.
- 10) 八木信明, 内藤裕二, 吉川敏一. 早期胃癌・食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の現状と展望. *京府医大誌* 2007; 116: 693-700.
- 11) Takizawa K, Suzuki H, Fujisaki J, et al: Short-Term Outcomes of Japanese Multicenter Prospective Cohort Study of Endoscopic Resection for Early Gastric Cancer Using Web Registry (J-Web/EGC).

- Gastrointest Endosc 2016; 83: AB143.
- 12) Ohnita K, Isomoto H, Shikuwa S, et al: Early and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in a large patient series. *Exp Ther Med* 2014; 7: 594-598.
 - 13) Suzuki H, Oda I, Abe S. et al: High rate of 5-year survival among patients with early gastric cancer undergoing curative endoscopic submucosal dissection. *Gastric Cancer* 2016; 19: 198-205.
 - 14) Takizawa K, Takashima A, Kimura A, et al: Gastrointestinal Endoscopy Study Group (GIESG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Stomach Cancer Study Group (SCSG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). A phase II clinical trial of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of undifferentiated type: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1009/1010. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 87-91.
 - 15) Sekiguchi M, Oda I, Suzuki H, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in gastric cancer patients aged ≥ 85 years undergoing endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2017; 85 (5): 963-972.
 - 16) Iwai N, Dohi O, Naito Y, et al. Impact of the Charlson comorbidity index and prognostic nutritional index on prognosis in patients with early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc.* 2018 Mar 13. [Epub ahead of print]
 - 17) Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2017; 52: 175-184.
 - 18) Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: "eCura system". *Am J Gastroenterol* 2017; 112(6): 874-881.
 - 19) Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, et al: Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multi-center trial in Japan. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3704-3710.
 - 20) Takeuchi H, Goto O, Yahagi N, et al: Function-preserving gastrectomy based on the sentinel node concept in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2017; 20(1): 53-59.

著者プロフィール



土肥 統 Osamu Dohi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・助教

略 歴：2002年3月 島根大学医学部 卒業

2002年4月 京都府立医科大学附属病院 消化器内科 研修医

2004年4月 近江八幡市立総合医療センター 内科 医員

2006年4月～2010年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 大学院生

2010年4月 京都府立医科大学附属北部医療センター 消化器内科 助教

2014年4月～現職

専門分野：消化管内視鏡診断，消化管内視鏡治療

最近興味のあること：AIによる内視鏡診断

- 主な業績：1. Iwai N, Dohi O, Naito Y, et al. Impact of the Charlson comorbidity index and prognostic nutritional index on prognosis in patients with early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection. ***Dig Endosc***, Mar **13**: 2018.
2. Dohi O, Yagi N, Yoshida S, et al. Magnifying Blue Laser Imaging versus Magnifying Narrow-Band Imaging for the Diagnosis of Early Gastric Cancer: A Prospective, Multicenter, Comparative Study. ***Digestion***, **96**: 127-134, 2017.
3. Dohi O, Yagi N, Itoh Y et al. Diagnostic ability of magnifying endoscopy with blue laser imaging for early gastric cancer: a prospective study. ***Gastric Cancer***, **20**: 297-303, 2017.
4. Kimura-Tsuchiya R, Dohi O, Fujita Y, et al. ***Gastroenterol Res and Pract***, **2017**: 8303046, 2017.
5. Dohi O, Yagi N, Itoh Y et al. Linked color imaging improves endoscopic diagnosis of active *Helicobacter pylori* infection. ***Endosc Int Open***, **04**: E800-E805, 2016.
6. Tomie A, Dohi O, Itoh Y et al. Blue Laser Imaging-Bright Improves Endoscopic Recognition of Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ***Gastroenterol Res Pract***, **2016**: 6140854, 2016.
7. Dohi O, Dohi M, Inoue K, et al. Endoscopic transgastric drainage of a gastric wall abscess after endoscopic submucosal dissection. ***World J Gastroenterol***, **20**: 1119-1122, 2014.
8. Dohi O, Yasui K, Gen Y, et al, Tanaka S, Arii S, Yoshikawa T. Epigenetic silencing of miR-335 and its host gene MEST in hepatocellular carcinoma. ***Int J Oncol***, **42**: 411-418, 2013.
9. Dohi O, Yagi N, Wada T, et al. Recognition of Endoscopic Diagnosis in Differentiated-Type Early Gastric Cancer by Flexible Spectral Imaging Color Enhancement with Indigo Carmine. ***Digestion***, **86**: 161-170, 2012.
10. Dohi O, Takada H, Wakabayashi N, et al. Epigenetic silencing of RELN in gastric cancer. ***Int J Oncol***, **36**: 85-92, 2010.

