



Feasibility and safety of endoscopic submucosal dissection for lesions involving the ileocecal valve

吉崎，哲也

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2016-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6696号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006696>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Feasibility and safety of endoscopic submucosal dissection for lesions involving the ileocecal valve

回盲弁上に存在する腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の有効性と安全性

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
消化器内科学
(指導教員: 東 健 教授)

吉崎 哲也

背景

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は早期大腸癌の治療として広く行われるようになってきた。内視鏡的粘膜切除術(EMR)もまた効果的な治療法であるが、20 mmを超える病変では分割切除になる可能性が高いと報告されている。一方で ESD は目標病変の大きさにかかわらず一括切除が可能で、再発率を下げることができる。そのため、大腸 ESD はいろいろな施設、国々で行われるようになってきた。しかし、回盲弁上に存在する腫瘍に対する内視鏡治療の報告は少ない。それは症例数が少ないと考えられる。今まで回盲弁上の腫瘍に対しては手術が標準治療であったが、最近の報告では同部位に対して EMR で治療ができたことが報告されている。また、治療機器や ESD 技術のめざましい進歩によって回盲弁上の腫瘍に対しても ESD が行われるようになってきた。しかし、ESD を行うことの安全性や有効性についての報告は今までなかった。今回われわれは回盲弁上の腫瘍に対して ESD を行うことの安全性、有効性について検討を行った。

方法

神戸大学病院と岸和田徳洲会病院で 2004 年から 2013 年に行われた大腸 ESD1261 病変を対象とし、そのうち回盲弁上に存在した 38 病変について検討をおこなった (ICV 群)。また、回盲弁上の ESD の安全性、有効性を評価するために、回盲部の 132 病変と比較検討を行った (非 ICV 群) (38 の回盲弁上の病変、15 の虫垂開口部を含む病変と症例経験数 100 未満の内視鏡医によつ

て切除された 3 病変を除いた)。治療時間は粘膜下局注の開始から、病変を完全に切除するまでとした。切除スピードは切除病変の面積を治療時間で除算したものであり、切除病変は橢円形と見なし、 $3.14 \times 0.25 \times \text{長軸} \times \text{短軸}$ で計算した。患者の特徴、内視鏡治療の詳細、病変の病理学的特徴や ESD 後の経過について医療記録より後ろ向きに検討を行った。

治療前処置として当日の朝に全ての患者は 2L のポリエチレンゴリコールを内服した。ESD は全てデクスマメトミジン、フルニトラゼパムとベンタジンを使用した意識下鎮静で行われた。ESD 中は 2L/min の酸素を投与しながら、血圧、脈拍、心電図、SPO₂の計測を行っていた。上部消化管内視鏡(CF-Q240I, PCF-Q260AI; Olympus, Tokyo, Japan)と CO₂挿気を使用した。治療の機器として 2005 年までは Flex knife を使用し、以後は FlushKnife もしくは FlushKnifeBT を使用した。止血には止血鉗子を用いた。治療の視野を確保するために内視鏡の先端には透明フード(D-201-11804; Olympus, 16675; TOP)を用いた。

本研究の ESD は 100 症例以上の ESD を経験している 4 人の内視鏡医によって行われた。回盲弁上の ESD は回腸末端部の粘膜下層に 0.4% ヒアルロン酸の局注を行うことから始めた。さらに回腸側の粘膜切開とトリミングを行うことで回腸側と病変を十分に分離し、病変が回腸側へスライドすることを予防した。その後、病変の肛門側へ移動し粘膜切開、剥離を行った。切開は endocut I モード (effect 2, duration 3, interval 3)を使用し、粘膜下層剥離には forced coagulation モード (effect 2, output 50 W)を使用したが、回盲弁は脂肪を豊富に含んでいるため、適宜 endocut I モード や swift coagulation モード (effect 2, output 50 W)も使用した。

術後出血は以下のように定義した①内視鏡的な止血を要する出血②ヘモグロビンが 2g/dl 以上の減少する出血③ESD 後に他の原因がないにもかかわらず続く血便。消化管穿孔は治療中に内視鏡によって、もしくは腹部 CTにおいて Free air が存在することによって診断されるもととした。ESD 後狭窄は消化管閉塞症状を有するものとし、粘膜下層に対するステロイド局所注射のような狭窄予防は行わなかった。

解析は JMP11 (SAS Institute, Cary, NC, USA)と R version 3.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)によって行われた。カテゴリーデータはピアソンのカイ 2 乗検定もしくはフィッシャーの正確検定が行われ、数量データは wilcoxon の順位和検定を行った。ESD 治療時間を延長する因子の解析にはロジスティック回帰分析が用いられた。全ての P 値は両側検定で P<0.05 を統計学的有意とした。

結果

ICV 群 38 症例、非 ICV 群 132 症例を比較した。ICV 群では年齢の中央値は 70 歳 (35-85)、男女比は 21 : 17 であった。腫瘍径、切除径は ICV 群で 36mm (14-120)、46mm (27-125)、非 ICV 群で 33mm (7-110)、43mm (16-114) であった。ICV 群の病変の肉眼型は隆起型と陥凹型がそれぞれ 1 病変ずつ、側方発育型腫瘍の結節型が 25 病変、非結節型が 11 病変であった。病理診断は腺腫 7 病変、粘膜内癌 29 病変、粘膜下層浸潤癌が 2 病変であった。ICV 群の病変で 14 病変は回盲弁の上唇にのみ存在し、12 病変は下唇、12 病変は両唇に存在していた。13 病変 (34%)

は回腸末端へまで浸潤していた。

治療成績において、治療時間の中央値は ICV 群で 110 分 (24-276)、非 ICV 群で 55 分 (6-248)

であり、ICV 群で有意に治療時間が長くかかった。切除スピードは ICV 群で $0.15 \text{ cm}^2/\text{分}$ (0.03-0.62)、非 ICV 群で $0.23 \text{ cm}^2/\text{分}$ (0.02-0.83) であり、ICV 群で有意にスピードが遅かった。一括切除率はともに 97% であった。合併症は ICV 群のうち 2 症例と非 ICV 群の 1 症例で術後出血がみられ、非 ICV 群で 3 例の穿孔があったが、いずれの症例も、輸血や手術は要しなかった。

ICV 群において回盲弁を 3/4 周以上切除した症例は 9 症例で、最大切除は亜全周までであった。

いずれの症例に対してもステロイドの局所注射のような狭窄予防は行わなかったが、術後に閉塞症状を有する症例はみられなかった。

内視鏡的な経過観察ができた症例は 33 例(87%)で、2 例は併存疾患のため内視鏡を受けることができず、1 例は他病死、2 例は通院を中断していた。観察期間内では腫瘍の再発は認めなかった (観察期間中央値 26.4 ヶ月：範囲 4.9-105.1 ヶ月)。

回盲弁上の腫瘍に対し ESD を施行した 38 例について治療時間が 120 分以上の症例が 22 症例、120 分以下が 16 症例であった。治療時間が延長する要因について単変量解析を行ったところ、腫瘍径 40mm 以上と回腸末端へ浸潤していることであった (odds ratio [OR] 8.40, 95% CI 1.53 to 46.10, p=0.01; OR 10.6, 95% CI 2.17 to 51.40, p<0.01,)。

考察

回盲弁上の腫瘍に対する内視鏡治療は内視鏡操作の困難性、豊富に含んだ脂肪組織、構造学的

な違いなどにより技術的に困難となることが多いが、この病変に対する内視鏡治療を評価することは重要である。Nanda らによると回盲弁の腫瘍をもった患者の 80%以上は EMR で治療することができ、最終的に手術を要しなかったと報告されている。しかし、一括切除率は低く (8.5%) や再発率は高い (17%) といった改善すべき問題も残されていた。Conio らもキャップ併用 EMR (EMR-C) において 4 分割以上になったと報告している。一方で、Ishii らは 8 症例と少数ではあるが一括切除率 75%、再発はみられなかつたと報告している。

ESD を施行するにあたって治療時間が長いことは問題となることが多い。しかし、本研究で行われた全ての ESD 症例において 1 度きりの治療で終えることができた。このことは ESD で治療が成功すれば結果的に時間や医療費を削減になることを示唆している。しかし、ESD には十分な訓練を要する高い内視鏡技術が必要である。それ故に、ESD の適応については症例、使用するデバイス、術者の技量や経験などを元に慎重に議論されるべきである。技術的に完全切除が困難な病変であれば手術などの他の治療法も常に考えるべきである。

回盲弁の ESD 後の狭窄は重要な問題となる可能性がある。食道や胃の ESD 後狭窄の割合はそれぞれ、5.7~8.4%、0.7~1.9% であり、また、90%以上の周在性をもった直腸病変の ESD の内 52% で術後狭窄が発生している。食道や胃の ESD での狭窄を生じる危険因子はもうすでに明らかになっており、そのため、狭窄予防として ESD 潰瘍底に対するステロイド局所注射やステロイド内服などが行われている。本研究では消化管閉塞症状があるかどうかによって ESD 後狭窄を定義した。通常、ESD 後狭窄には内視鏡が通過するかどうかを指標としている。しかし、そもそも通常

の下部消化管内視鏡検査でも回腸末端へ挿入できるものは 87.1% しかない。そのため、内視鏡が通過できるかどうかは狭窄の判定には向いていないと考えた。狭窄が生じれば腹痛や腸管閉塞が生じるはずであり、本研究では症状の有無をもって狭窄の判定とした。この基準で狭窄を診断したが、本研究では腫瘍の進展の大きさにかかわらず、狭窄を認めなかった。回盲弁上の内視鏡治療を行った今までの報告でも同様に狭窄は認めなかった。回盲弁において狭窄しなかった理由はいくつか考えられる。一つは弁の通過によって回盲弁が定期的に引き延ばされること、もう一つは他の消化管に比べ豊富な脂肪組織を含んでいることがある。また、回盲弁は回腸と、盲腸が垂直方向に接続されるため、潰瘍治癒過程で回盲弁が開く方向に引き延ばされているのかもしれない。

本研究では 33 症例で経過観察の内視鏡を行っているが、いずれの症例も狭窄は認めなかった。この研究には Limitation が存在する。一つは 2 施設のみの後向き研究であること、もう一つは回盲弁に対しての全周性切除を行った症例がないことである。全周切除を行った場合、術後狭窄が起こるかどうかは不明である。しかし、本研究での経験では狭窄する可能性は低いのではないかと考える。

結語

回盲弁を含む病変に対する ESD は治療に時間要するが盲腸部の病変に対する ESD と比べて、合併症増加することなく、安全、有効に治療できた。また、治療後も狭窄はみられなかった。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2598 号	氏名	吉崎 哲也
論文題目 Title of Dissertation	Feasibility and safety of endoscopic submucosal dissection for lesions involving the ileocecal valve 回盲弁上に存在する腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の有効性と安全性		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner	山村 善博	
	副査 Vice-examiner	井手 吉弘	
	副査 Vice-examiner	伊藤 勝	吉澤 哲也

(要旨は1,000字~2,000字程度)

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は早期大腸癌の治療として広く行われるようになってきた。一方、回盲弁上に存在する腫瘍に対する内視鏡治療については、症例数が少ないことや回盲弁の解剖学的構造の特殊性によって技術的に困難であること、合併症の危険性があるなどの理由で、報告は少なかった。これまで回盲弁上の腫瘍に対しては手術が標準治療であったが、治療機器や ESD 技術のめざましい進歩によって回盲弁上の腫瘍に対しても ESD が行われるようになってきた。しかし、ESD の安全性や有効性についての報告は今までなかった。本研究者らは回盲弁上の腫瘍に対して ESD を行うことの安全性、有効性について後ろ向きに検討を行った。

神戸大学医学部附属病院と岸和田徳洲会病院で 2004 年から 2013 年に行われた大腸 ESD1261 病変を対象とし、そのうち回盲弁上に存在した 38 病変について検討を行った (ICV 群)。回盲弁上の ESD の安全性、有効性を評価するために、回盲部の 132 病変と比較検討を行った (非 ICV 群)。患者の特徴、内視鏡治療の詳細 (治療時間、切除スピード、切除病変)、病変の病理学的特徴や ESD 後の経過について医療記録より後ろ向きに検討を行った。

ICV 群では年齢の中央値は 70 歳 (35-85)、男女比は 21:17 であった。腫瘍径、切除径は ICV 群で 36mm (14-120)、46mm (27-125)、非 ICV 群で 33mm (7-110)、43mm (16-114) であった。ICV 群の病変の肉眼型は隆起型と陥凹型がそれぞれ 1 病変ずつ、側方発育型腫瘍の結節型が 25 病変、非結節型が 11 病変であった。病理診断は腺腫 7 病変、粘膜内癌 29 病変、粘膜下層浸潤癌が 2 病変であった。ICV 群の病変で 14 病変は回盲弁の上唇にのみ存在し、12 病変は下唇、12 病変は両唇に存在していた。13 病変 (34%) は回腸末端へまで浸潤していた。

治療成績において、治療時間の中央値は ICV 群で 110 分 (24-276)、非 ICV 群で 55 分 (6-248) であり、ICV 群で有意に治療時間が長かった。切除スピードは ICV 群で 0.15 cm²/分 (0.03-0.62)、非 ICV 群で 0.23 cm²/分 (0.02-0.83) であり、ICV 群で有意にスピードが遅かった。一括切除率はともに 97% であった。合併症は ICV 群のうち 2 症例と非 ICV 群の 1 症例で術後出血がみられ、非 ICV 群で 3 例の穿孔があったが、いずれの症例も、輸血や手術は要しなかった。

内視鏡的な経過観察ができた症例は 33 例 (87%) で、2 例は併存疾患のため内視鏡を受けることができず、1 例は他病死、2 例は通院を中断していた。観察期間内では腫瘍の再発は認めなかった。

回盲弁上の腫瘍に対し ESD を施行した 38 例について治療時間が 120 分以上の症例が 22 症例、120 分以下が 16 症例であった。治療時間が延長する要因について単変量解析を行ったところ、腫瘍径 40mm 以上と回腸末端へ浸潤していることであった。

ESD を施行するにあたって治療時間が長いことは問題となることが多い。しかし、本研究で行われた全ての ESD 症例において 1 度の治療で終えることができた。このことは ESD で治療が成功すれば結果的に時間や医療費を削減になることを示唆している。しかし、ESD には十分な訓練を要する高い内視鏡技術が必要である。それ故に、ESD の適応については症例、使用するデバイス、術者の技量や経験などを元に慎重に議論されるべきである。技術的に完全切除が困難な病変であれば手術などの他の治療法も常に考えるべきである。回盲弁の ESD 後の狭窄は重要な問題となる可能性がある。しかし、本研究では腫瘍の進展の大きさにかかわらず、狭窄を認めなかった。

本研究より、回盲弁を含む病変に対する ESD は治療に時間を要するが盲腸部の病変に対する ESD と比べて、合併症が増加することなく、安全、有効に治療できることが示された。本研究は回盲弁を含む病変に対する内視鏡的治療に関して重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。