



JDDW 2023 KOBE

JAPAN DIGESTIVE DISEASE WEEK 2023

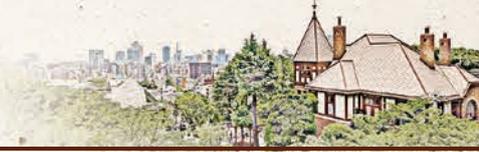
第31回日本消化器関連学会週間

教育講演

2023年11月5日(日)正午-12月15日(金)正午

期間内視聴可能

<https://www.jddw.jp/>



ご挨拶

一般社団法人 日本消化器関連学会機構
理事長 **小池 和彦**

JDDWiは、現在、講演会を原則現地で発表を行うハイブリッド形式で開催し、教育講演はe-ラーニングで行うこととしています。JDDW2022において初めて教育講演にe-ラーニングを採用しましたが、アンケート結果では、多くの方々から好評をいただいております。コロナのパンデミックを契機に学会のあり方が見直されていることの一環なのですが、同時に子育て中の医師や時間の制約の強い医師たちの自己研鑽、学会活動のための一助ともなっており、JDDWでは今後も、この様な支援を続けていく所存です。今回も11月5日の配信に加え、12月15日正午まで講演がオンデマンドでも聴講可能です。各学会の専門医更新のための単位取得や、日本消化器病学会の専門医更新の要件としてもご活用ください。

トピックスには、JDDW構成学会の他の教育講演会のテーマと重ならないよう連絡協議会で話し合い、重要と思われる8課題と演者を選定しています。上部消化管では、早期胃癌治療の最前線、食道表在癌の診断と治療を取り上げています。下部消化管では、進歩の著しい大腸癌ロボット支援手術を取り上げ、また、大腸内視鏡スクリーニングの現状と将来像についても解説をいただきます。肝疾患では、今話題の肝癌・肝内胆管癌に対する薬物治療の進歩、そして門脈圧亢進症の治療の進歩を取り上げました。胆膵領域では、胆膵領域における内視鏡治療の進歩を語っていただき、最近話題の膵・消化管神経内分泌腫瘍の診断と治療についても詳しく解説してもらいます。

8名の講師には、教育講演のためにシラバスの作成やセルフトレーニング問題の作成など、ご尽力をいただきました。この場を借りて篤く御礼申し上げます。この教育講演会が、ご参加の皆様にご消化器領域の最新情報を提供し、これからの診療に役立つことを願っております。



ご挨拶

学術集会委員会
委員長 **考藤 達哉**

JDDWの教育講演会は各分野の疾患の最新情報に触れることが出来る貴重な機会として、毎年多くの方が参加されています。2020年以降は新型コロナウイルス感染症拡大の影響もあり、e-ラーニング形式で開催されています。コロナ禍以前のような会場の熱気を感じることはありませんが、Webで時間の許すときに視聴できるオンデマンド形式は、遠隔地の方や子育て世代の方にも参加しやすいと好評をいただいております。教育講演に関するJDDW連絡協議会では、領域や話題に偏りがなく、直近の講演内容と重複がないように慎重に討議し、上部消化管、下部消化管、肝臓、胆膵の4分野から2演題ずつ、計8人のエキスパートの先生にご講演をお願いしております。食道癌、胃癌、肝癌・胆管癌、膵消化管神経内分泌腫瘍、門脈圧亢進症に関する診断と治療、近年進歩の著しい胆膵領域の内視鏡治療や大腸癌のロボット支援手術など、参加者の方にとって大変魅力的な内容となっています。多くの方に本教育講演会をご視聴いただき、明日からの診療にお役立ていただくことを願っております。

JDDW 教育講演 注意事項

教育講演に関しましては、e-learningでのご視聴ならびに単位の取得となりますことを予めご了承ください。11月5日(日)正午～12月15日(金)正午の期間内はいつでも視聴可能です。

JDDW 2023に参加登録された方は、無料でJDDW 教育講演e-learningを視聴いただけます(事前登録不要)。

視聴可能期間	11/5(日)正午～12/15(金)正午
参加証発行方法	・「教育講演 1～4 参加証」は、教育講演1～4の各セッションを視聴後、セルフトレーニング問題に解答し、すべて正解された方は、ご自身で発行可能となります。 ・「教育講演 5～8 参加証」は、教育講演5～8の各セッションを視聴後、セルフトレーニング問題に解答し、すべて正解された方は、ご自身で発行可能となります。 ※事務局からの再発行は一切行いませんので、必ずご自身で出力ください。
参加証発行期間	11/5(日)正午～12/15(金)正午

- 日本消化器病学会、日本消化器内視鏡学会、日本肝臓学会、日本消化器がん検診学会の専門医・認定医の更新単位が付与されます。
各学会の単位はJDDW 2023ホームページをご参照ください。
- 本冊子は、教育講演e-learning視聴ページからPDFでのダウンロードが可能です。

セルフトレーニング問題について

JDDW 2023教育講演e-learningでは、セルフトレーニング問題を各講演で2題出題いたします。解答および解説は、セルフトレーニング問題解答後、表示されます。

アンケートについて

JDDW 2023教育講演では、今後の学術集会運営の参考に「教育講演に関するアンケート」を実施しております。視聴ページのアンケートフォームより、アンケートにご協力をお願いいたします。

JDDW 2023

教育講演

教育講演1	5
「早期胃癌治療の最前線」	
演者：八田 和久（東北大・消化器内科）	
教育講演2	13
「大腸癌ロボット支援手術の進歩」	
演者：絹笠 祐介（東京医歯大・消化管外科）	
教育講演3	19
「肝癌・肝内胆管癌に対する薬物治療の進歩」	
演者：中川 勇人（三重大大学院・消化器内科学）	
教育講演4	25
「胆膵領域における内視鏡治療の進歩」	
演者：良沢 昭銘（埼玉医大国際医療センター・消化器内科）	
教育講演5	31
「食道表在癌の診断と治療 Updateを含めて」	
演者：阿部 清一郎（国立がん研究センター中央病院・内視鏡科）	
教育講演6	39
「大腸内視鏡スクリーニングの現状と将来像」	
演者：松田 尚久（東邦大医療センター大森病院・消化器内科）	
教育講演7	45
「門脈圧亢進症の治療の進歩」	
演者：吉田 寛（日本医大・消化器外科）	
教育講演8	53
「膵・消化管神経内分泌腫瘍の診断と治療」	
演者：小野 宏晃（東京医歯大・肝胆膵外科）	

教育講演1

「早期胃癌治療の最前線」

演者：八田 和久（東北大・消化器内科）





八田 和久

東北大・消化器内科

【学歴・職歴】

- 2003年 3月 金沢大学医学部医学科卒業
- 2003年 5月 岩手県立胆沢(いさわ)病院内科 医師
- 2011年 3月 東北大学大学院医学系研究科学位取得
- 2011年 4月 福島厚生連白河厚生総合病院第一内科 医長
- 2013年 4月 東北大学東北メディカル・メガバンク機構 助教
- 2019年 4月 東北大学病院消化器内科 助教
- 2023年 4月 東北大学病院消化器内科 病院講師

【委員など】

- Digestion associate editor
- DEN Open associate editor
- 内視鏡診療における鎮静ガイドライン第2版作成委員
- 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡ガイドライン第2版作成委員
- 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第3版改訂委員会委員
- 日本胃癌学会規約委員
- JCOG消化器内視鏡グループ代表委員・医学審査員・胃十二指腸スモールグループリーダー、など

【賞 罰】

- 日本消化器内視鏡学会 学会賞、日本胃癌学会優秀研究賞、日本消化器病学会奨励賞、など(24件)

はじめに

早期胃癌の治療は、ここ10-20年の間に劇的に進歩し、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) 全盛時代となっている。近年の様々な研究により内視鏡治療適応、根治性評価についても発展してきているが、現在の大きな課題の一つとして、胃癌患者の高齢化が挙げられる。本稿では、早期胃癌の治療に関する最新の知見を示すとともに、現在の課題に対する取り組みについて述べていく。

1. 早期胃癌の内視鏡治療適応と根治性評価

ここ10年の間にいくつかの重要な研究があり、これにより内視鏡治療適応と根治性評価の基準が変更となった。現在の内視鏡治療適応と根治性評価基準を図1に示す¹⁾。2017年までは、①分化型、T1a(M)、UL0、>2 cm、②分化型、T1a(M)、UL1、≤3 cm、③未分化型、T1a(M)、UL0、≤2 cm、ではESD適応拡大、そして根治性評価では断端陰性切除、脈管侵襲陰性の場合には適応拡大治療切除と定義されていたが、JCOG0607試験²⁾結果により①②が、JCOG1009/1010試験³⁾により③がESD絶対適応、そして根治性評価では治療切除に当たるeCuraAとなった。したがって、現在ではESD適応拡大病変に合致するカテゴリーはない。一方で、④分化型、T1b(SM1)、≤3 cm、断端陰性切除、脈管侵襲陰性、は現在も適応拡大治療切除に当たるeCuraBであり、内視鏡治療後経過観察する際には、年に1-2回の腹部エコーやCTが内視鏡に追加して推奨されている。多機関共同前向きコホート研究J-WEB/EGC studyではeCuraBの転移再発率が0.5%であったが⁴⁾、95%信頼区間上限がeCuraAの目安となる1%を超えている。また、根治性評価において間違えやすい注意すべき点として2つ挙げられる。一つは、eCuraBに当たる病変でも粘膜下層に未分化成分を認めた際には、転移リスクが高いことからeCuraC-2に分類される。もう一つは、上記①において、未分化成分が混在していても分化型優位であれば「分化型」となるが、未分化成分が長径>2 cmの際にはeCuraC-2に分類される。

A. 内視鏡治療適応

深達度	潰瘍 (瘢痕)	分化型		未分化型	
		≤2 cm	>2 cm	≤2 cm	>2 cm
cT1a(M)*1	UL0				
	UL1				
cT1b(SM)					

EMR/ESD絶対適応 ESD絶対適応
 相対適応

B. 内視鏡治療根治性評価

深達度	潰瘍 (瘢痕)	分化型		未分化型	
		≤2 cm	>2 cm*2	≤2 cm	>2 cm
pT1a(M)	UL0				
	UL1				
pT1b(SM1)					
pT1b(SM2)					

eCuraA*3*4 eCuraB*3*4*5
 eCuraC-2

- * 1 分化型で、初回ESD/EMR時に絶対適応病変かつeCuraC-1でその後IcT1a(M)で局所再発の場合は、ESD適応拡大病変
- * 2 未分化成分が長径>2 cmの際にはeCuraC-2
- * 3 脈管侵襲陰性かつ切除断端陰性
- * 4 分化型で、分割切除もしくは水平断端陽性のみがeCuraA/Bの基準を満たさなかった場合はeCuraC-1
- * 5 SM浸潤部に未分化成分を認めた場合はeCuraC-2

図1. 早期胃癌に対する内視鏡治療適応と根治性評価¹⁾

2. 早期胃癌eCuraC-2への対応

上記根治性基準を満たさない場合、以前の非治癒切除に該当するeCuraC-2と判定され、原則として追加外科切除(D1/D1+郭清)が標準治療である。この場合には、リンパ節転移率が8.0%とメタ解析にて報告されている⁵⁾。また、eCuraC-2の中でもリンパ節転移リスクは異なり、特にリンパ管侵襲はリンパ節転移リスクが高い。多機関共同後方視的研究EAST studyで開発されたeCura systemでは、リンパ管侵襲、pT1b-SM2など5つの病理学的因子の重みづけを行い、低・中・高リスクのリンパ節転移率はそれぞれ2.6%、6.7%、22.7%と報告している⁶⁾(図2)。また、eCuraC-2後追加治療無の場合の5年疾患特異的生存率は、それぞれ99.6%、96.1%、90.1%と報告している。しかし、eCura systemにおける注意すべき点としては、未分化型胃癌の症例数が少ないことである。未分化型胃癌では外科切除が行われることが多く、そのバイアスを排除しきれていないため、eCura systemにおいて未分化型が0点となっているものの、未分化型のリスクについては今後さらなる研究が必要である。現在、未分化型胃癌のリンパ節転移リスクを評価する多機関共同後方視的研究(UNDISCOVER)が行われており、その結果が期待される。また、eCura systemで低リスクだった際に、特に高齢者では追加治療が行われない可能性もあり、実際に80歳以上では80%の患者にて追加治療が行われていない⁷⁾。だが、追加治療を行わずに転移再発を認めた際には、基本的に根治治療が困難であることがわかっている⁸⁾。したがって、実臨床にてeCuraC-2後追加治療無を選択する際には、この旨を十分に患者に説明する必要がある。

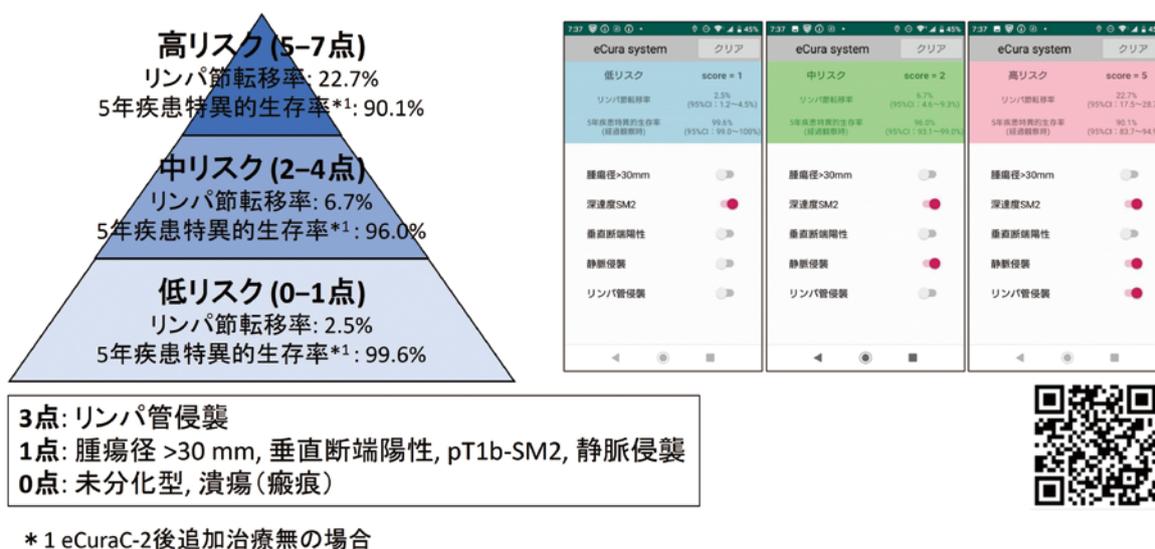


図2. eCura systemとアプリ

3. 高齢早期胃癌患者への対応

高齢早期胃癌患者の治療方針決定に当たっては、治療の侵襲、リンパ節転移・胃癌死リスクだけでなく、他病死リスク、QoLも加味する必要がある。したがって、現在のガイドラインによる推奨を厳格に当てはめることができない症例も多々あり、現在の課題となっている。近年、高齢早期胃癌患者に対する全死亡リスク因子の報告が多くなっている。それらでは、チャールソン併存症指数や予後栄養指数など患者因子が全死亡リスク因子となる、との報告が多い。近年の85歳以上早期胃癌患者eCuraC-2患者に関する多機関共同後方視的研究では、eCura system低・中・高リスク患者における追加外科切除選択率はそれぞれ4.8%、5.3%、25.0%であり、特に低・中リスク患者ではeCuraC-2であってもほとんどの患者で追加外科切除が行われていない現状が明らかになった⁹⁾。さらに、eCuraC-2後追加外科切除無患者では、5年全生存率が65.2%だったのに対して、5年疾患特異的生存率は、eCura system低・中・高リスクでそれぞれ100.0%、97.1%、83.2%であり、低・中リスクでは胃癌死が他病死に比し非常に少ないことが明らかとなった。

一方で、これまで的高齢者に関する報告はいずれも後方視的研究であり、特にQoLの評価などは前向き研

究でなければ困難である。現在、2つの大規模前向き研究が国内で行われている。一つはE-STAGE trialで、早期胃癌は80歳以上患者約900例を収集する前向きコホート研究である。同研究では、QoLを含めた様々な指標を調査し、予後・QoLとの関連を探索することで高齢早期胃癌患者に対する治療選択アルゴリズムの確立を目指している。もう一つは、JCOG1902試験である。同試験は、高齢（男性75歳以上、女性80歳以上）早期胃癌患者に対しての内視鏡治療適応拡大に関する検証的試験で、新たな高齢者内視鏡治療適応を目指している。これらにより、高齢早期胃癌に関する指針が明確化されることが期待される。

4. Liquid biopsyを用いた癌早期診断とリンパ節転移予測の可能性

現在は、eCura systemにてリンパ管侵襲、pT1b-SM2などの病理学的因子からリンパ節転移が算出されているが、その精度はまだ十分とはいえない。近年、liquid biopsyを用いた癌早期診断、リンパ節転移リスク診断への取り組みが行われており、胃に関してはまだ大規模研究の報告はないものの、食道・大腸に関する報告がされている。食道扁平上皮癌ではliquid biopsyによる癌検出システムが開発され、8つのmiRNA (miR-103, miR-106b, miR-151, miR-17, miR-181a, miR-21, miR-25, miR-93) による診断システムが開の識別能はarea under the curve (AUC): 0.80-0.93と良好であったことが報告されている¹⁰⁾。T1大腸癌では、4つのmiRNA (miR-181b, miR-193b, miR-195, miR-411) と5つのmRNA (AMT, FOXA1, PIGR, MMP1, MMP9)、現在の病理学的リスク因子（リンパ管侵襲、簇出グレード、静脈侵襲）を組み合わせたnomogramを用いてのリンパ節転移リスク層別化が報告されており¹¹⁾、その識別能はAUC: 0.90と非常に良好であることが示されている。臨床現場への導入のためには簡便化など課題があるが、将来的にはliquid biopsyによる癌早期診断、liquid biopsyもしくは組織標本におけるmolecular biomarkerを用いた精度の高いリンパ節転移予測が臨床導入されることが期待される。

5. 早期胃癌外科切除後の対応(図3)

早期胃癌に対して外科切除が行われた場合の5年疾患特異的生存率は、pT1a-Mで99.3%、pT1b-SMで96.7%であることが示されている¹²⁾。特に消化器内科医は追加外科切除を行えば再発がないように考えがちであるが、少ないながら早期胃癌外科切除後に転移再発を認めることがある。しかし、基本的には早期胃癌（追加）外科切除後補助化学療法の基準はなく、ガイドラインでも早期胃癌の大部分を占めるpStage Iでは術後経過観察が推奨されている¹⁾。また、T1N2やT1N3はpStageII/IIIに該当するが、ガイドラインでは推奨が定められていないのが現状である。一方で、第91回日本胃癌学会総会の際に行ったアンケート調査では、pStage IにあたるT1N1でも術後化学療法を行う医師が約半数に認められ、残りの半数の医師はT1N2で術後化学療法を行う、と回答していた。

多機関共同後方視的研究EAST studyでは、早期胃癌eCuraC-2にて追加外科切除後も1.3%で再発が認められた¹³⁾。その再発リスク因子としてはリンパ節転移、静脈侵襲(ESD標本にて)が報告され、さらにリンパ節転移をTNM分類で細分類して検討したところ、N1かつ静脈侵襲有、もしくはN2(静脈侵襲の有無を問わず)の場合に転移再発率が急激に高くなる(19.4-42.9%)ことを明らかにした。このように、早期胃癌eCuraC-2後追加外科切除後には転移再発高リスク群が存在する。また、上述のように、早期胃癌外科切除後の化学療法基準に関しては、ガイドラインと臨床現場に乖離のある部分も認められる。症例数が少なく臨床試験が組みにくい問題点はあるものの、今後早期胃癌に対する術後補助化学療法の基準を決めていく必要があると思われる。

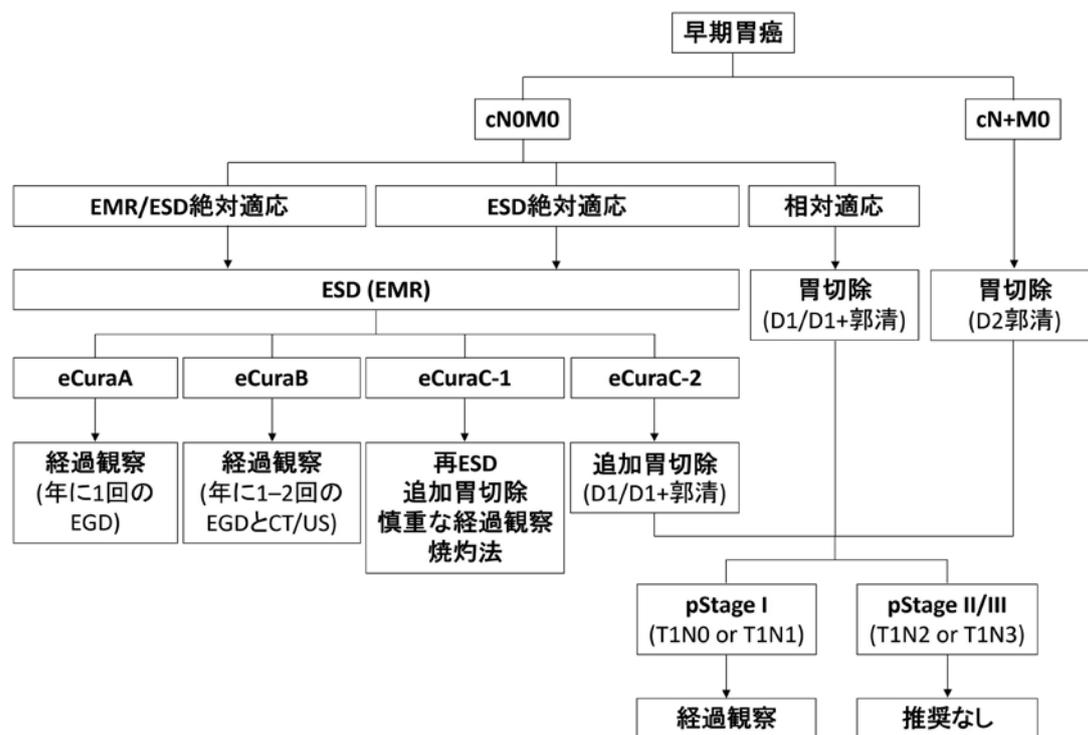


図3. 早期胃癌治療フローチャート(文献1)を基に著者作成
EGD, 上部消化管内視鏡; US, エコー.

おわりに

本稿では、早期胃癌に対する最新の治療と課題について概説した。ここ10年で多くの“unknown”が“known”に変わってきたが、まだ“unknown”は多く残されている。特に、高齢患者への適切な治療基準確立は喫緊の課題であり、今後さらなる研究成果が期待される。

文献

1. 日本胃癌学会 編. 胃癌治療ガイドライン 医師用 第6版. 金原出版. 東京, 2021.
2. Hasuike N, Ono H, Boku N, et al. 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: 114-23.
3. Takizawa K, Ono H, Hasuike N, et al. A nonrandomized, single-arm confirmatory trial of expanded endoscopic submucosal dissection indication for undifferentiated early gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1009/1010). *Gastric Cancer*. 2021; 24: 479-91.
4. Suzuki H, Ono H, Hirasawa T, et al. Long-term Survival After Endoscopic Resection For Gastric Cancer: Real-world Evidence From a Multicenter Prospective Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023; 21: 307-18.
5. Hatta W, Gotoda T, Kanno T, et al. Prevalence and risk factors for lymph node metastasis after noncurative endoscopic resection for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2020; 55: 742-53.
6. 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: 874-81.
7. Esaki M, Hatta W, Shimosegawa T, et al. Age Affects Clinical Management after Noncurative Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer. *Dig Dis*. 2019; 37: 423-33.
8. Takizawa K, Hatta W, Gotoda T, et al. Recurrence Patterns and Outcomes of Salvage Surgery in Cases of Non-Curative Endoscopic Submucosal Dissection without Additional Radical Surgery for Early Gastric Cancer. *Digestion*. 2019; 99: 52-8.
9. Hatta W, Toya Y, Shimada T, et al. Treatment strategy after noncurative endoscopic resection for early gastric cancers in patients aged ≥ 85 years: a multicenter retrospective study in a highly aged area of Japan. *J Gastroenterol*. 2023; 58: 346-57.

10. Miyoshi J, Zhu Z, Luo A, et al. A microRNA-based liquid biopsy signature for the early detection of esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective, prospective and multicenter study. *Mol Cancer*. 2022; 21: 44.
11. Wada Y, Shimada M, Murano T, et al. A Liquid Biopsy Assay for Noninvasive Identification of Lymph Node Metastases in T1 Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2021; 161: 151-62.
12. 笹子三津留, 木下平, 丸山圭一. 早期胃癌の予後. *胃と腸*. 1993 ; 28 : 139-46.
13. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. Is Additional Surgery Always Sufficient for Preventing Recurrence After Endoscopic Submucosal Dissection with Curability C-2 for Early Gastric Cancer? *Ann Surg Oncol*. 2019; 26: 3636-43.

memo

A series of horizontal dashed lines for writing.

教育講演2

「大腸癌ロボット支援手術の進歩」

演者：絹笠 祐介（東京医歯大・消化管外科）





絹笠 祐介

東京医歯大・消化管外科

【学歴・職歴】

- 1998年 東京医科歯科大学医学部医学科 卒業
- 1998年 東京医科歯科大学医学部腫瘍外科学分野
- 2001年 国立がんセンター 中央病院 外科レジデント
- 2005年 札幌医科大学 解剖学第2講座 特別研究生
- 2006年 静岡県立静岡がんセンター 大腸外科 非常勤医師
- 2010年 同 部長
- 2017年 東京医科歯科大学大学院 消化管外科学分野 教授
同 附属病院 大腸・肛門外科 科長
- 2018年 同 低侵襲医療センター センター長 兼任
- 2023年 同 病院長補佐

【所属学会（資格）】

- 日本外科学会(専門医、指導医、代議員)
- 日本消化器外科学会(専門医、指導医、評議員)
- 日本臨床外科学会(評議員)
- 日本大腸肛門病学会(専門医、指導医、評議員)
- 日本内視鏡外科学会(評議員、技術認定医、ロボット支援手術プロクター(結腸・直腸))
- 日本ロボット外科学会(理事、評議員、Robo-Doc Pilot国際A級)
- 日本癌治療学会(代議員)
- 日本腹部救急医学会(腹部救急教育医、腹部救急認定医)

1. はじめに

近年、結腸癌、直腸癌ともに低侵襲手術の普及が著しい。日本内視鏡外科学会アンケート集計結果によると、2021年の大腸癌症例に占める内視鏡下手術の比率は83.8% (35,896/42,850) であり、本邦において広く普及した術式といえる。一方で、腹腔鏡手術は平直線的な鉗子を用いることなどで生じる動作制限による、技術的困難性が問題となっており、この短所を補うもう一つの方法として手術支援ロボットを用いたロボット支援手術が注目され、国内外で手術件数が増加している。da Vinci® surgical systemを用いたロボット手術は、鮮明な三次元ハイビジョン視野の下、モーションスケーリングや手振れ補正機能を有した自由な多関節鉗子による、安定した鉗子操作を特徴とする。より精緻な手術と短いラーニングカーブが特徴となる。本システムを用いたロボット手術は2001年に米国で前立腺癌の手術において初めて行われた。大腸癌においては2002年に米国でright hemicolectomyとsigmoidectomyが行われて以降、国内外で増加している。本邦では、2009年に本邦初のロボット大腸癌手術が行われた以降、2018年までは自由診療のもとでの施行にて、その症例数はほとんどの施設で少なく、手技が安定しない最大の要因となっていたが、2018年度の直腸切除の保険収載を契機に、直腸切除術が急増している。(図1) 2020年度のNDBデータでは、直腸癌の13%が既にロボット支援手術が占めるようになってきている。一方で結腸癌は、2019年に国内初報告がなされた後に、2022年度の診療報酬改定にて保険収載された以降は、直腸癌同様に増加している。最近では国内外の新規企業からの新たな手術支援ロボットも薬事承認され、臨床に用いられるようになってきている。

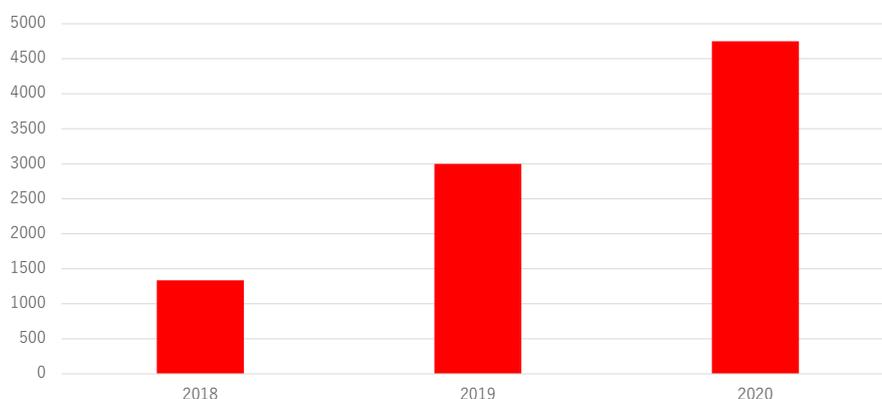


図1. 国内におけるロボット支援直腸切除術数の推移

2. 直腸癌に対するロボット支援手術

海外からの報告では、腹腔鏡手術と比べてのロボット支援手術の利点は、開腹移行率の減少、泌尿生殖器機能障害の減少/早期回復、短いラーニングカーブが挙げられる。大規模なRCTはこれまで2つ報告され、2017年報告のROLARR試験(1)では、主要評価項目である開腹移行率の他、合併症、CRM陽性率、排尿・性機能障害等において、ロボット支援下手術の統計学的優越性は示せなかった。これにはサンプルサイズの不足およびロボット支援下手術群の術者経験が少なかった点が影響した可能性が指摘されている。一方で2022年に報告された中国からのREAL試験(2)では、短期成績において、開腹移行率以外にも肛門温存率や合併症、在院日数やCRM陽性率などにおいて優越性が示された。

国内からはロボット支援手術を最多に行っている施設より、ロボット支援手術は腹腔鏡手術と比較して、有意に開腹移行率、出血量、術後在院日数、術後の尿閉が少ないという良好な短期成績の報告がされている。最近では腹会陰式直腸切断術において、ロボット支援手術が有意に術後合併症ならびに在院日数を減少させたという報告もされている。また同施設からの長期成績の報告においても、局所再発率、全生存期間やがん特異的生存期間において、ロボット支援手術は過去の従来型腹腔鏡手術や開腹手術の長期成績と比較し良好であったと報告されている。2018年10月1日～2019年12月31日にNCDに登録された直腸癌の腹腔鏡下手術17564例、ロボット支援下手術2854例での短期成績を解析した。傾向スコアマッチングで背景因子を調整し、ロボット支援下低位前方切除術と腹腔鏡下低位前方切除術短期成績の比較を行ったところ、ロボット支援下手術は開腹移行率(主評価項目)、術中出血量、在院死亡率、術後在院日数が良好であり、当初計画していた主評価項目を含む複数項目にて優越性を証明された。(3)

3. 結腸癌に対するロボット支援手術

海外からの短期成績についての報告では、ロボット支援手術は手術時間の延長を認めている一方で、入院期間は短く、開腹移行、術後イレウスを始めとした術後合併症発生率、30日以内の再入院が有意に少ないという報告がある。しかしこれらの報告の多くは後方視的研究であり、現在大規模なランダム化比較試験の結果は報告されていない。一方で、先行する米国からの大規模データベースを用いた検討では、既に2019年の時点でも3割以上の症例がロボット支援下に施行されていた。本邦における多施設による前向き試験「切除可能結腸癌に対するロボット支援下結腸切除術の安全性に関する検討」(jRCT1032190036)が施行され、良好な短期成績が報告された。(4)

4. 新しい手術支援ロボット

2023年7月現在で、da Vinci® surgical system以外に、大腸領域で薬事承認されている手術支援ロボットは、米国からのHugo(図2)、国産のHinotori(図3)、Saroa(図4)の3機種で、既に国内において大腸癌手術が施行されている。



図2. Hugo™ RAS システム



図3. hinotori™



図4. Siroa™

文献

1. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al: Effect of RoboticAssisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial. JAMA 318: 1569-1580, 2017.
2. Feng, Q, Yuan W, et al., Robotic versus laparoscopic surgery for middle and low rectal cancer (REAL): short-term outcomes of a multicentre randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022. 7(11): p. 991-1004.
3. Matsuyama T, Endo H, et al. Outcomes of robot-assisted versus conventional laparoscopic low anterior resection in patients with rectal cancer: propensity-matched analysis of the National Clinical Database in Japan. BJS Open. 5(5), 2021.
4. Yamauchi S, Shiomi A et al. Robotic-assisted colectomy for right-sided colon cancer: Short-term surgical outcomes of a multi-institutional prospective cohort study in Japan. Ann Gastroenterol Surg. 2023.

memo

A series of horizontal dashed lines for writing.

教育講演3

「肝癌・肝内胆管癌に対する薬物治療の進歩」

演者：中川 勇人（三重大大学院・消化器内科学）





中川 勇人

三重大大学院・消化器内科学

【略 歴】

- 2000年 3月 三重大学医学部医学科卒業
- 2000年 4月 三井記念病院内科・消化器内科レジデント
- 2005年 4月 東京大学大学院医学系研究科入学
- 2009年 4月 東京大学医学部附属病院消化器内科、検査部医員
- 2011年 6月 カリフォルニア大学サンディエゴ校研究員
- 2013年 4月 東京大学医学部附属病院消化器内科 助教
- 2019年 4月 同 特任講師
- 2021年 8月 三重大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

【主な受賞歴】

- 2012年 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Fellow Research Award (アメリカ肝臓病学会最優秀演題賞)
- 2014年 International Liver Cancer Association (ILCA), Junior Investigator Award
- 2016年 Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), Presidential Award
- 2017年 Japan Digestive Disease Week (JDDW), Rising Star Award

【Editorial Board Membership】

- Hepatology*, Editorial Board Member
- Journal of Hepatology*, Editorial Board Member
- Journal of Gastroenterology*, Associate Editor
- Hepatology Research*, Associate Editor

【資格・所属学会】

日本内科学会総合内科専門医・指導医・学会評議員、日本消化器病学会専門医・指導医・学会評議員、日本肝臓学会専門医・指導医・学会評議員、がん治療認定医、日本消化器内視鏡学会、日本癌学会、日本超音波医学会、AASLD member

肝癌・肝内胆管癌に対する薬物治療の進歩

中川 勇人

三重大大学院・消化器内科学

肝細胞癌に対する薬物療法の進歩

近年肝細胞癌に対する薬物療法は著しく進歩している。2009年のソラフェニブ承認以降、多くの臨床試験が不成功に終わり、長らくソラフェニブ1剤のみの時代が続いたが、2017年のセカンドラインとしてのレゴラフェニブを皮切りに、レンバチニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブが使用可能となった。次いで2020年、PD-L1阻害剤アテゾリズマブと血管新生阻害剤ベバシズマブの併用療法が、ソラフェニブに対して初めて有意な生存期間延長効果を示し¹、肝細胞癌における免疫療法の門を開いた。さらに2022年、抗PD-L1抗体デュルバルマブと抗CTLA-4抗体トレメリムマブの併用療法もソラフェニブに対して優越性を示し²、肝細胞癌治療における免疫療法の重要性がますます高まっている。

肝細胞癌に対する薬物療法の適応

日本肝臓学会編肝癌診療ガイドライン2021年版において、薬物療法は、外科切除や肝移植、穿刺局所療法、TACEなどが適応とならない進行肝細胞癌で、performance status良好かつ肝予備能が良好なChild-Pugh分類A症例に行うことが推奨されている³。そのため薬物療法の主な治療対象は、「脈管浸潤、または肝外転移を有する症例」、および「腫瘍が肝臓内に限局するが、TACEの有効性が期待できない症例」と考えらえる。2020年に発刊された肝癌診療マニュアル2020第4版では、「TACE不適」を、①TACE不応になりやすい病態、②TACE施行によりChild-Pugh分類Bになりやすい状態、③TACEの効果が期待できない病態（TACE抵抗性腫瘍）と定義している⁴。また①のTACE不応になりやすい病態として、up-to-seven（最大腫瘍径（cm）と腫瘍個数の和が7まで）基準外、②のChild-Pugh分類Bになりやすい状態として、up-to-seven基準外（特に両葉多発）やALBI grade 2（アルブミンと総ビリルビンから算出される肝予備能評価法）、③のTACE抵抗性腫瘍として、多結節癒合型～塊状型（浸潤型、びまん型）、低分化型などが示されている。よって、腫瘍が肝臓内に限局し脈管浸潤がないBarcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 病期分類のIntermediate stage (B) の状態でも、上記のような状態の症例では薬物療法を考慮すべきである。

肝細胞癌薬物療法アルゴリズム

2023年5月30日に改訂された肝癌診療ガイドラインの最新薬物療法アルゴリズムを図1に示す。まず複合免疫療法の適応の有無によって判断し、適応ありの場合は、第Ⅲ相試験でソラフェニブに対して全生存期間の優越性を示した、アテゾリズマブ+ベバシズマブ療法とデュルバルマブ+トレメリムマブ療法が一次治療として推奨されている。適応なしの場合は、ソラフェニブ、レンバチニブ、デュルバルマブ単剤療法が選択肢となる。二次治療としては、ソラフェニブの後治療としてレゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブの有効性に関するエビデンスがあるが、最近では一次治療でソラフェニブが使用される症例は非常に少なくなっている。そのためエビデンスはないものの、図1に示されるように、保険適用となっている薬剤を各症例に合わせて選択する形となる。

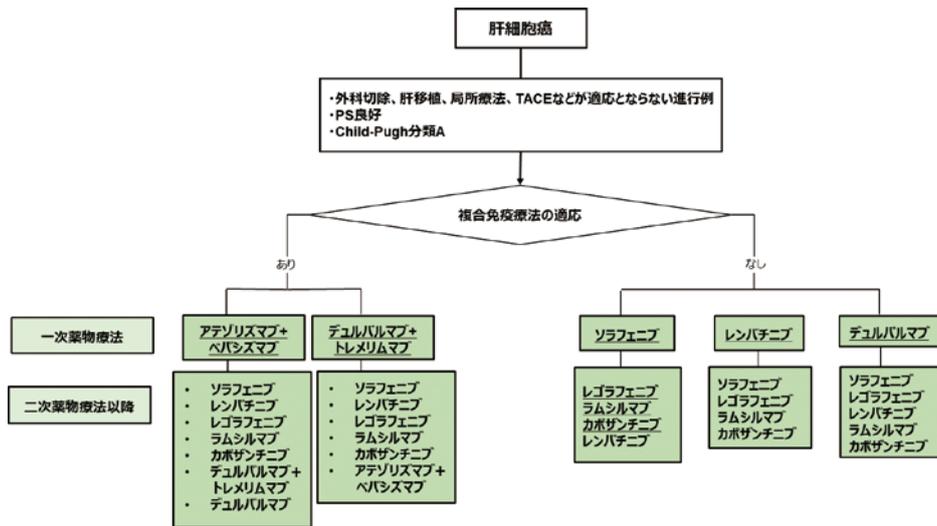


図1. 日本肝臓学会 編：肝癌診療ガイドライン2021年版. 改訂版
肝細胞癌薬物療法アルゴリズム(下線はランダム化比較試験によるエビデンスあり)

切除不能胆道癌に対する薬物療法の進歩

長らくゲムシタピン (GEM) とシスプラチン (CDDP) 併用療法 (GC療法) が中心的役割を担ってきたが、2022年GCと抗PD-L1抗体デュルバルマブの併用療法 (GC+Durva) がGC療法に対して有意な生存予後延長効果を示し、胆道癌領域においても免疫療法が登場した⁵。また昨今次世代シークエンサーを用いた網羅的ゲノム解析技術の進歩に伴い、個々の症例のゲノム異常に基づいて治療法を選択する個別化医療 (precision medicine) が脚光を浴びているが、胆道癌、とりわけ肝内胆管癌では、図2に示すように治療標的となり得る遺伝子異常が多数存在することが明らかとなり⁶、注目を集めている。

肝内胆管癌に対する一次薬物療法

肝内胆管癌診療ガイドライン2021年版では、GC療法、GEMとS-1の併用療法 (GS療法)、GCにS-1を加えたGCS療法の3つが推奨されている⁷。しかしその後GC+Durva療法のGC療法に対する優越性が示されたため、現在では世界的にGC+Durva療法が標準治療として位置づけられている。そのため、免疫チェックポイント阻害剤の適応があればGC+Durva療法、なければGC療法、GS療法、GCS療法のいずれかを選択することが推奨される。GC+Durva療法後の二次治療としては、GS療法、S-1単剤療法、あるいは後述するがん遺伝子パネル検査に基づいて分子標的薬の可否を検討する。海外ではGC療法後の二次治療としてmFOLFOXが位置づけられているが、日本では未承認である。

がん遺伝子パネル検査に基づく肝内胆管癌に対する分子標的治療

がん遺伝子パネル検査の保険適用となる対象患者は、標準治療終了(見込み)もしくは標準治療がない進行・再発固形がん患者で、1症例に対して1回のみとされている。胆道癌の標準治療は一次治療のみであるため、一次治療中に腫瘍増悪傾向を示したタイミングや腫瘍増悪による一次治療終了後に行うこととなる。ただし検査提出から結果説明まで4-6週程度かかるため、適切なタイミングでの検査提出が必要である。現在ゲノム異常に基づく薬物療法として、下記の薬剤が承認されている。

1. FGFR2融合遺伝子

FGFシグナルは細胞増殖、生存、遊走、分化など、多岐に渡る機能を有する経路で、様々な癌種で活性化型遺伝子異常があり、胆道癌では特に肝内胆管癌においてFGFR2融合遺伝子が5-15%と比較的高頻度に認められる。ATP競合的FGFR1-3阻害剤ペミガチニブは、一次治療施行後の切除不能胆道癌患者を対象とした第Ⅱ相試験において、FGFR2融合/再構成遺伝子陽性例に対して優れた効果を示し、2021年3月に国内承認

された⁸。さらに2023年6月には共有結合型FGFR1-4阻害薬フチバチニブも保険承認され⁹、現在FGFR2融合/再構成遺伝子陽性例に対してこの2剤が使用可能である。

2. NTRK融合遺伝子

NTRK遺伝子はトロポミオシン受容体キナーゼ (TRK) をコードする遺伝子であり、様々な癌種でNTRK融合遺伝子が確認されている。2022年10月現在、NTRK融合遺伝子陽性癌に対して癌種横断的にTRK阻害剤エヌトレクチニブとラロトレクチニブが保険承認されている。

3. MSI-High/TMB-High

MSI-High/TMB-High癌では多くの体細胞変異が生じ、腫瘍特異抗原 (ネオアンチゲン) の発現が増加するため抗腫瘍免疫応答を受けやすくなり、免疫チェックポイント阻害剤の効果がより期待できる。現在、MSI-HighもしくはTMB-High症例に対して、癌種横断的にPD-1抗体ペムブロリズマブが保険承認されている。

またこれら以外にも、IDH変異、HER2増幅、BRAFV600E変異など、様々な遺伝子異常に対する薬剤の臨床試験が進行中であり、さらなる進歩が期待される。

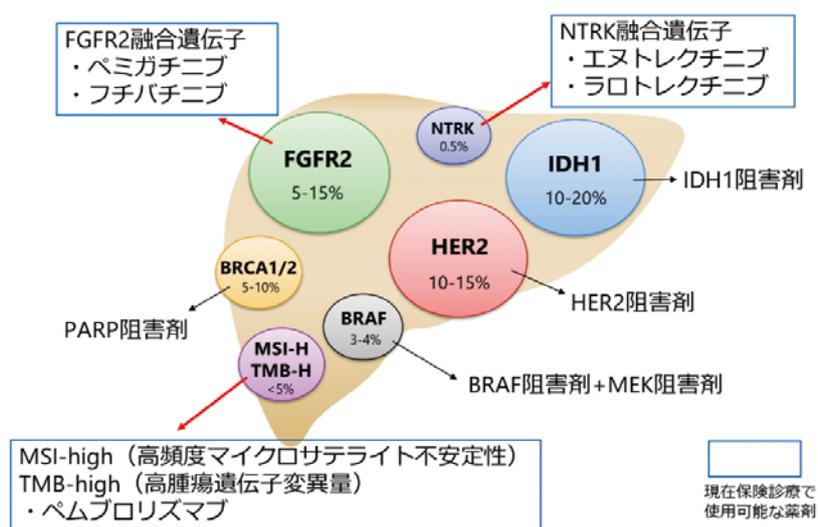


図2. 遺伝子異常に基づく肝内胆管癌薬物療法(文献6より改変)

参考文献

1. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894-1905.
2. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence* 2022; 1: EVIDoa2100070.
3. 日本肝臓学会編 肝癌診療ガイドライン 2021年版: 金原出版; 2021.
4. 日本肝臓学会編 肝癌診療マニュアル第4版: 医学書院; 2020.
5. Oh D-Y, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence* 2022; 1: EVIDoa2200015.
6. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, et al. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. *J Hepatol* 2020; 73: 170-185.
7. 日本肝癌研究会編 肝内胆管癌診療ガイドライン 2021年版: 金原出版; 2020.
8. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 671-684.
9. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med* 2023; 388: 228-239.

memo

A series of horizontal dashed lines for writing.

教育講演4

「胆膵領域における内視鏡治療の進歩」

演者：良沢 昭銘（埼玉医大国際医療センター・消化器内科）





良沢 昭銘

埼玉医大国際医療センター・消化器内科

【略 歴】

- 1991年 山口大学医学部卒業
- 1991年 山口大学医学部第一内科 研修医
- 1994年 新潟大学第一病理学講座国内留学
(指導：渡辺英伸教授)
- 1997年 山口大学大学院卒業
- 2000年 Hamburg大学内視鏡科留学
(指導：Nib Soehendra教授)
- 2003年 山口大学医学部附属病院 第一内科 助手
- 2007年 同 講師
- 2011年 昭和大学横浜市北部病院消化器センター 講師
- 2013年 埼玉医科大学国際医療センター 消化器内科 教授
現在に至る

【所属学会】

日本消化器病学会(財団評議員、学会評議員、関東支部評議員、ICD-11検討委員会委員、利益相反委員会委員、ビッグデータ・AI検討委員会委員)、日本消化器内視鏡学会(理事、社団評議員、学術評議員、関東地方会評議員、総務委員会委員、広報委員会担当理事、JED Projectデータ適正使用委員会委員、データベースシステム管理委員会委員、JGES International準備委員会委員、国際委員会委員)、日本胆道学会(理事、評議員、会則検討委員会委員長、社会保険委員会副委員長)、日本膵臓学会(評議員、改訂ERCP後膵炎ガイドライン作成委員)

胆膵領域における内視鏡治療の進歩

良沢 昭銘

埼玉医大国際医療センター・消化器内科

はじめに

低侵襲医療に対するニーズが高まるなか、胆膵疾患の診療においてERCPやEUS関連手技など、内視鏡手技はますます不可欠のものとなっている(表1)。ERCP関連手技による治療として、内視鏡的結石除去術や、胆膵ドレナージ術、内視鏡的乳頭切除術などがある。これまでアプローチ困難であった術後再建腸管症例に対するERCPでは、バルーン内視鏡を用いたアプローチにより良好な成績が報告されている。さらに、EUS関連手技ではEUSガイド下の胆道ドレナージ術や膵周囲液体貯留に対する経消化管ドレナージ術など各種Interventional EUSが行われている。本講演では、胆膵領域における内視鏡治療の進歩について概説する。

表1. 胆膵領域における内視鏡手技

	ERCP関連手技	EUS関連手技
診断	<ul style="list-style-type: none">・ ERCP・ IDUS・ 細胞診・生検・ 経口胆道鏡・膵管鏡	<ul style="list-style-type: none">・ EUS・ EUS-FNA
治療	<ul style="list-style-type: none">・ 内視鏡的結石除去術・ 胆道・膵管ドレナージ術・ (バルーン内視鏡ERCP)・ 内視鏡的乳頭切除術	<ul style="list-style-type: none">・ EUS-CPN(腹腔神経叢ブロック)・ EUS-TD(経消化管ドレナージ術)・ EUS-BD(胆道ドレナージ術)・ EUS-PD(膵管ドレナージ術)

IDUS, intraductal US; EUS-FNA, EUS-guided fine-needle aspiration

EUS-CPN, EUS-guided celiac plexus neurolysis

EUS-TD, EUS-guided transmural (transluminal) drainage

EUS-BD, EUS-guided biliary drainage

EUS-PD, EUS-guided pancreatic duct drainage

I. ERCP関連手技による治療の進歩

1. 経口胆道鏡による診断と治療

経口胆道鏡は1970年代に開発が始まり、ファイバースコープから電子スコープへと進化してきた。2003年には細径電子スコープが市販され、従来のファイバースコープと比べて格段に優れた画質が得られるようになった。通常の白色光観察のほか、NBI(Narrow band imaging)などの特殊光観察も可能となっている(図1)。さらに2013年には4方向の先端アングル機能を持つディスプレイタイプの電子スコープであるSpyGlassTMDS(ボストンサイエンティフィック社)が開発された(図2a)。鉗子チャンネルポート、吸引ポート、送水ポートの3つのポートで構成されており、より明瞭な術野を確保して画像診断、生検、治療が行える。胆道鏡は、胆道狭窄や腫瘍などに対する直視下診断、進展度診断、直視下生検といった検査に用いられるほかにも、胆道鏡ガイド下に電気水圧衝撃波結石破碎装置(electrohydraulic lithotripter: EHL)やレーザーを使用した碎石術(図2b)などの治療にも用いられている。

a : 胆管内に乳頭状腫瘍を認める。 b : 同部のNBI (narrow band imaging) 観察。

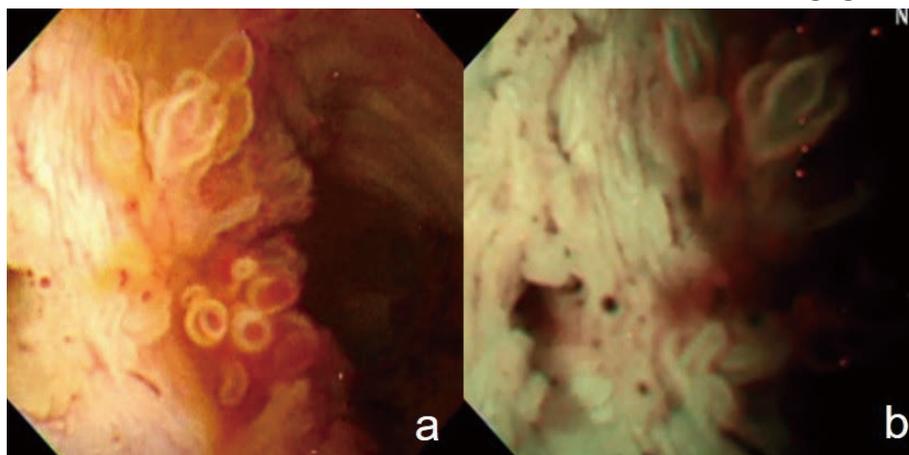


図1. 経口胆道鏡を用いた診断

a : SpyGlass™DS II (ポストンサイエンティフィック社)。 b : 経口胆道鏡ガイド下の胆管結石破砕術。

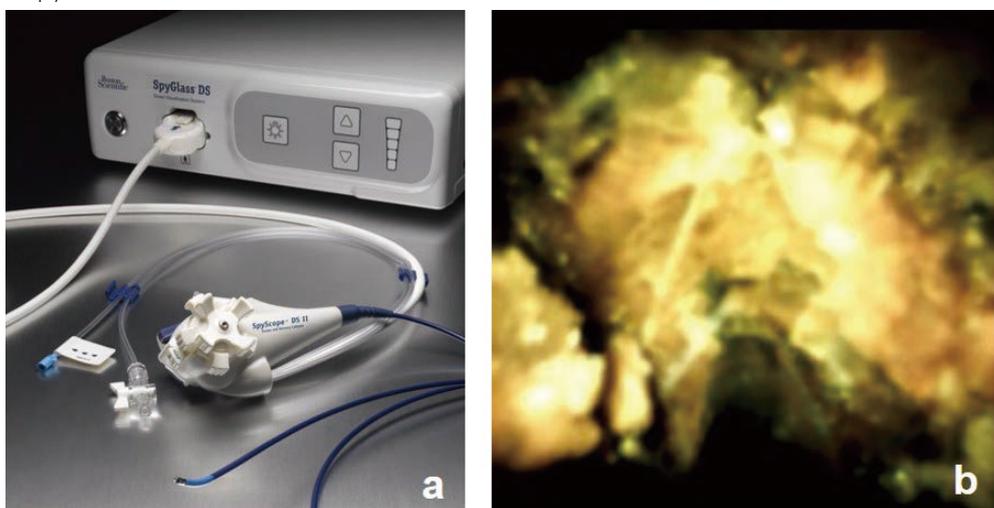


図2. 経口胆道鏡を用いた治療

2. 術後再建腸管に対するバルーン内視鏡による治療

胃切除術後Roux-en-Y法などの術後再建腸管症例は、十二指腸乳頭部に到達するまでに腸管の距離が長くたわみやすいうえに、腸管吻合部における急峻な分岐角や術後癒着の影響により、通常の十二指腸用内視鏡を用いたERCPでは乳頭への到達が困難である。しかし、バルーン内視鏡の開発により術後再建腸管症例に対するERCPが比較的容易となってきた。最近ではより効率的にERCPを行えるショートタイプのバルーン内視鏡が用いており、本邦のハイボリュームセンター8施設との多施設コホート研究でも、目的部位到達率87.9%、胆管挿管成功率87.0%と良好な成績が得られている¹⁾。

3. 内視鏡的乳頭切除術 (endoscopic papillectomy: EP)

EPは本邦で1983年に、乳頭部腫瘍に対する内視鏡治療として報告され²⁾、その後十二指腸乳頭部腺腫に対する治療として、ハイボリュームセンターを中心に行われるようになっていく。その適応については、臍胆管内に進展を伴わない腺腫とするのが一般的である。EPは、ERCP関連手技と内視鏡的切除術の双方におけるスキルを要する高度な手技である。さらに、出血、膵炎、穿孔といった偶発症の発生頻度は6.1～58.3%と高リスクであり、それらに対処できる技能も要する。EPを安全かつ確実に実施するためには基本的な指針が必要であり、2021年に内視鏡的乳頭切除術 (endoscopic papillectomy: EP) 診療ガイドライン³⁾が作成された。EPの術者の条件として、熟練した内視鏡医のもとで、ERCP、IDUS、胆管・膵管ステント留置術な

どのERCP関連手技は勿論のこと、ポリペクトミーや内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection: EMR) などの内視鏡的切除術や内視鏡的止血術などの基本手技を学びトレーニングを受けている必要がある。

II. EUS関連手技による治療の進歩

1. EUSガイド下胆道ドレナージ術(EUS-guided biliary drainage: EUS-BD)

閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージとして、多くの施設では経乳頭的な内視鏡的胆道ドレナージまたは経皮経肝的胆道ドレナージ (percutaneous transhepatic biliary drainage: PTBD) が行われるが、これらの手技が困難な場合もある。近年、このような症例に対しEUS-BDが行われるようになってきた。EUS-BDは、その方法により以下の4つに大別される⁴⁾。すなわち、①経十二指腸的に肝外胆管を穿刺する方法 (EUS-guided choledochoduodenostomy: EUS-CDS)、②経胃的に肝内胆管を穿刺する方法 (EUS-guided hepaticogastrostomy: EUS-HGS)、③EUSガイド下に胆管を穿刺した後に、順行性にガイドワイヤーを乳頭から出して、そのガイドワイヤーを利用して経乳頭的に胆管にアプローチする方法 (EUS-guided rendezvous technique: EUS-RV)、④EUSガイド下に胆管を穿刺した後に、順行性にガイドワイヤーを乳頭から出してステントを留置する方法 (EUS-guided antegrade stenting: EUS-AGS)、である。ERCP困難例に対するEUS-BDとPTBDを比較したメタ解析⁵⁾では、EUS-BDはPTBDと同等の手技成功率が得られ、臨床成功率が高く、偶発症が少ないことから、ERCP困難な症例においては、EUS-BDが代替治療の第一選択となりうることを示されている。

2. 膵周囲液体貯留に対するEUSガイド下経消化管的ドレナージ術 (endoscopic ultrasound-guided transluminal drainage: EUS-TD)

膵周囲液体貯留 (peripancreatic fluid collection: PFC) は、急性膵炎や慢性膵炎、膵外傷、膵外科手術後などに膵周囲に発生する液体貯留の総称である。このPFCに感染を併発し、抗生剤などの保存的治療のみでは感染コントロール不能な場合には、嚢胞内容物のドレナージや、壊死物質除去を行うネクロセクトミーなどのインターベンション治療が必要となる。ドレナージには経皮的、内視鏡的 (経消化管的、経乳頭的)、経腹腔鏡的もしくは開腹手術があり、ネクロセクトミーには経皮的、内視鏡的 (経消化管的)、経腹腔鏡的もしくは開腹手術があるが、近年では低侵襲で良好な成績が期待できる内視鏡的処置が第一選択となっている。

EUS-TDは、1992年のGrimmらの報告から始まった⁶⁾。それ以前の内視鏡的経消化管的ドレナージは、主に胃の内腔への膨隆を伴ったPFCに対してERCP用の処置具を用いて盲目的に穿刺を行い、一次的に内容物を吸引するか、内視鏡的胆道ドレナージ (endoscopic biliary drainage: EBD) 用のプラスチックステントを留置する方法が行われていた。しかしながら、盲目的な穿刺に起因する出血等の偶発症が問題となっていた。EUSを用いることにより、PFCの性状や嚢胞壁の状態の評価が可能になると同時に、リアルタイムに観察しながら穿刺することができるため、より安全、確実に行うことができるようになった。1996年にBaronらはWONに対するEUS-TDを含めた内視鏡治療の成績を報告し、内視鏡的ドレナージに引き続き、生理食塩水による洗浄を繰り返すことにより全例が治癒したと報告している⁷⁾。本邦では2012年に超音波内視鏡下瘻孔形成術が保険収載されたことから、低侵襲で有用な治療として広く行われる手技となった。

おわりに

胆膵領域における内視鏡治療は日々進歩しているが、さらに安全で確実な手技とするための専用デバイスの開発や、手技の標準化、手技の保険収載など解決すべき課題も山積している。

文献

- 1) Tanisaka Y, Ryoza S, Itoi T, et al. Efficacy and factors affecting procedure results of short-type single-balloon enteroscopy-assisted ERCP for altered anatomy: a multicenter cohort in Japan. *Gastrointest endosc* 2021; 95: 310-318.

- 2) 鈴木 賢, 韓 東植, 村上義史ほか. 内視鏡的に摘除しえた十二指腸乳頭部腫瘍の2例. *Prog Dig Endosc* 1983 ; 23 : 236-239.
- 3) 糸井隆夫, 良沢昭銘, 瀧沼朗生ほか. 内視鏡的乳頭切除術 (endoscopic papillectomy:EP) 診療ガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2021; 63: 451-480.
- 4) 伊佐山浩通, 中井陽介, 糸井隆夫ほか. 超音波内視鏡下胆道ドレナージの安全志向への診療ガイドライン. *胆道* 2019; 33: 793-816.
- 5) Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017; 85: 904-914.
- 6) Grimm H, Binmoeller KF, Soehendra N. Endosonography-guided drainage of a pancreatic pseudocyst. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 170-1.
- 7) Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE et al. Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1996; 111: 755-64.

教育講演5

「食道表在癌の診断と治療 Updateを含めて」

演者：阿部 清一郎（国立がん研究センター中央病院・内視鏡科）





阿部 清一郎

国立がん研究センター中央病院・内視鏡科

【職 歴】

2002年 4月～2003年4月	札幌医科大学第四内科
2003年 5月～2005年3月	日鋼記念病院内科
2005年 4月～2007年1月	札幌医科大学第四内科
2007年 1月～2008年9月	斗南病院消化器内科
2008年10月～2009年3月	国立がんセンター中央病院内視鏡部、短期レジデント
2009年 4月～2010年3月	斗南病院消化器内科
2010年 4月～2011年3月	伊達赤十字病院消化器科
2011年 4月～2013年3月	国立がん研究センター消化管内視鏡科 がん専門修練医
2013年 4月～2021年3月	同 医員
2021年 5月～	同 医長

【資 格】

日本消化器内視鏡学会 専門医、指導医、学術評議委員、広報委員会委員、用語委員会委員
日本消化器病学会 専門医、アジアとの国際協力推進委員会委員
日本内科学会 認定医、総合内科専門医
日本がん治療認定機構がん治療認定医
日本消化管学会 専門医、指導医
日本胃癌学会 代議員、患者向けガイドライン作成委員、研究推進委員会委員、教育委員会委員

FJGES: Fellow of Japan Society of Gastroenterological Endoscopy
FASGE: Fellow of the American Society of Gastrointestinal Endoscopy
JCOG消化器内視鏡グループ グループ事務局
Gastrointestinal Endoscopy, Associate editor
DEN Open, Associate editor
Digestion, Associate editor
Endoscopy International Open, Co-editor
Clinical Endoscopy, Associate editor
Frontier of Gastroenterology, Associate Editor
World Endoscopy Organization, EGD committee, Webinar Committee
Digestive Endoscopy, DEN Distinguished reviewer

食道表在癌の診断と治療 Updateを含めて

阿部 清一郎

国立がん研究センター中央病院・内視鏡科

はじめに

本邦では2000年以前に食道表在癌に対する内視鏡的粘膜切除術 (Endoscopic Mucosal Resection: EMR) が導入・開発され、治療後のQOLを大きく向上させた。さらに、内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic Submucosal Dissection: ESD) が導入され、大きさや部位に関わらず病変の一括切除が可能となり、現在の内視鏡的切除の主流となっている。本講演では食道表在癌に対する内視鏡診断・治療について最新の知見を含めて概説する。

1. 食道表在癌の深達度診断 (図1)

食道表在癌に対する深達度診断は治療方針の決定のために重要である。食道癌診療ガイドライン2022年度版では、非拡大内視鏡に加えて拡大内視鏡による精査を行うことが弱く推奨されている [1]。

非拡大内視鏡では、深達度T1a-EP/LPMの浅い癌では送気による伸展が良好で、病変内を縦ひだや畳み目模様が保たれる。一方、T1a-MM、T1b-SM1に浸潤すると厚みが生じ、十分な送気観察下でも伸展不良所見が見られ、縦ひだや畳み目模様の途絶所見を伴う。T1b-SM2に浸潤すると顕著な厚みが生じ、丈の高い結節状隆起、明瞭な辺縁隆起や陥凹内隆起を伴う。拡大内視鏡観察では、日本食道学会拡大内視鏡分類が広く用いられている [2]。食道扁平上皮癌にみられる異常血管は、B1、B2、B3血管に分類され、定義は以下の通りである。

- ・ B1：拡張・蛇行・口径不同・形状不均一のすべてを示すループ様の異常血管
- ・ B2：ループ形成に乏しい異常血管
- ・ B3：高度に拡張した不整な血管 (B2血管の約3倍以上で、血管径が約60 μ mを超える不整な血管)

B1血管であればT1a-EP/LPM、B2血管であればT1a-MM/ T1b-SM1、B3血管であればT1b-SM2以深と診断する。拡大内視鏡観察で深達度を正しく診断できる割合はB1血管、B2血管、B3血管で92.4%、55.7%、90.7%と報告されており、T1a-MM/ T1b-SM1の診断能が不十分であることが課題となっている [2]。近年、「臨床病期IA食道癌の深達度診断における超音波内視鏡の有用性に関する非ランダム化検証的試験 (JCOG1604)」が行われ、非拡大内視鏡・拡大内視鏡による診断にEUSを追加した場合には、深読み診断の割合が21.6%から28.2%へと増加することが報告された [3]。本試験では、この結果よりcT1食道癌の深達度診断において、非拡大内視鏡・拡大内視鏡検査後にEUSを追加施行することを推奨しないと結論づけた。

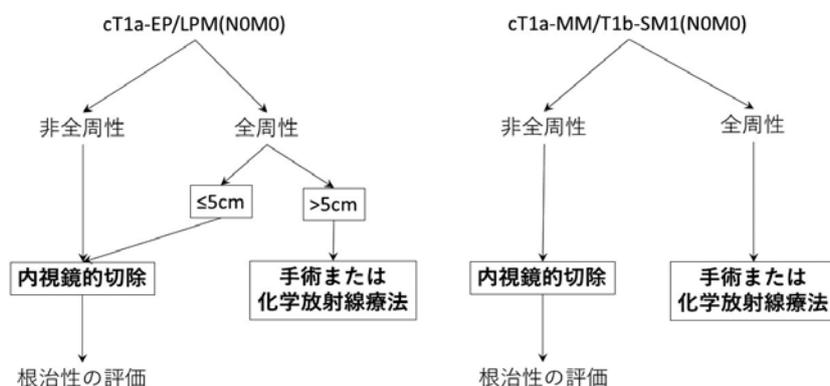


図1. 食道表在癌に対する内視鏡的切除の適応

2. 食道表在癌に対する内視鏡的切除の適応 (図1)

消化管悪性腫瘍に対する内視鏡的切除の適応の原則は、原発巣を完全に切除可能であること、リンパ節転移のリスクが低いことである。食道表在癌におけるリンパ節転移リスクは、癌の壁深達度と相関している。

既報での手術例においては、pT1a-EP、pT1a-LPM、pT1a-MM、pT1b-SM1、pT1b-SM2/3のリンパ節転移の頻度はそれぞれ0%、5.6%、18.0%、53.1%、53.9%と報告されている [4]。本邦ではESDの開発と普及にとともに、病変の一括切除に対する技術的な問題は概ね解決したと考えられる。したがって、内視鏡治療の適応はリンパ節転移リスクと広範な食道表在癌に対するESD後の狭窄のリスクに基づいて決定されている。

a) cT1a-EP/LPM (N0M0)

腫瘍が粘膜上皮あるいは固有層に局限している場合は、リンパ節転移を伴うことは稀であり、内視鏡的切除後に追加治療を必要とせず根治切除が可能である。また、拡大内視鏡観察によりEP/LPMを正確に診断することが可能であり [2, 5]、広範なESD後の狭窄に対するステロイドを用いた狭窄予防も普及し、確立してきた。以上のことにより、食道癌に対するESD/EMRガイドラインでは、周在性が非全周性のcT1a-EP/LPMの食道表在癌に対して内視鏡切除を推奨している [5]。一方で全周性病変では非全周性病変と比してステロイドによる狭窄予防効果が低く、内視鏡的バルーン拡張術 (Endoscopic Balloon Dilation: EBD) の回数が増えることが報告されており、腫瘍長径50mmを超える全周性病変は50mm以下と比較して狭窄解除により多くのEBDを要していた [6]。したがって、食道癌に対するESD/EMRガイドラインでは、ESDのリスクベネフィットのバランスを考慮し、長軸50mm以下の全周性cT1a-EP/LPMの食道表在癌に対して狭窄予防を実施した上でESDを行うことを弱く推奨している [5]。

b) cT1a-MM/T1b-SM1 (N0M0)

cT1a-MM/T1b-SM1 (粘膜筋板からの浸潤距離200 μ m以下) の食道表在癌においては、深達度診断の正診率が不十分であることが現状の課題であり、深達度診断の深読みによりESDで治癒切除が得られるpT1a-EP/LPMの患者がovertreatmentとなってしまうことが懸念される [5]。ESDであれば、一括切除による詳細な病理組織学的検討により追加治療の必要性についても評価が行えること、非全周性病変であれば狭窄予防もおこなえることから、食道癌に対するESD/EMRガイドラインでは臨床的にT1a-MM/T1b-SM1と診断された非全周性の食道表在癌に対して内視鏡的切除を弱く推奨している。一方、cT1a-MM/T1b-SM1の全周性病変に対しては、ESDを支持するエビデンスが乏しく、手術または化学放射線療法が推奨されている [5]。

3. 食道ESDの短期成績・長期成績

これまで諸家により食道ESDの良好な短期成績が報告されている。欧州内視鏡学会 (European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)) のガイドラインでのsystematic reviewにおいては、一括切除率99% (963/790)、一括完全切除率82.8% (719/868) であった。有害事象は、後出血が4.1% (40/970)、穿孔が3.8% (37/970)、ESD関連死亡率が0%であり、術中穿孔や後出血は概ね保存的な治療による臨床対応が可能であることが示されている [7]。

なお、上述のデータは主に本邦の先駆施設からのデータであり、食道ESDは狭い管腔内で適切なトラクションを維持することが難しい、食道壁が薄い穿孔の危険が高いといった点には注意が必要である。このような技術的な困難性を克服するために、糸付きクリップをはじめとするトラクション法が開発、普及してきた。Yoshidaらによる多施設共同ランダム化比較試験の結果、糸付きクリップを用いた食道ESDは従来のESDに比べて処置時間が有意に短く (44.5分 vs 60.5分、 $P < 0.001$)、穿孔率も低かった (0% vs 4.3%、 $p = 0.122$) ことが報告されている [8]。食道癌ESD/EMRガイドラインにおいてもトラクション法を併用したESDが弱く推奨されている (図2) [5]。

ESD後狭窄は、狭い管腔の広範な切除に伴う食道ESD特有の有害事象である。これまでの後ろ向き研究において、ESD後の粘膜欠損が3/4周性以上が狭窄のリスク因子であることが示されている。この危険因子を持つ患者の66-100%は食道ESD後の狭窄が生じて繰り返しの内視鏡的バルーン拡張術を要するが、粘膜欠損部へのステロイド局注やプレドニゾロン内服によるESD後の食道狭窄予防が可能となった。食道がん診療

ガイドライン2022年度版においては、食道ESD後の狭窄予防にプレドニゾロン内服、トリアムシノロン粘膜下局注、または両者併用の実施が推奨されている [1]。これまでプレドニゾロン内服、トリアムシノロン粘膜下局注のいずれがより有効であるかについては十分な検討がなされていなかったが、近年「早期食道癌に対するESD後の狭窄予防を目的とするステロイド内服療法およびステロイド局注療法のランダム化比較第III相試験 (JCOG1217)」の主たる解析結果が報告された。対象はcT1aN0M0、1/2周性以上全周末満、腫瘍長径50mm以下の食道表在癌であり、ESD 12週後無狭窄生存割合は局注群88.5% (95% CI: 81.6-92.9)、内服群94.8% (89.4-97.5) で、内服群の局注群に対する優越性は示されず (HR 0.672 [90% CI: 0.361-1.250]、片側p値=0.1444)、食道ESD後狭窄予防の標準治療は局注法であると結論づけられた [9]。

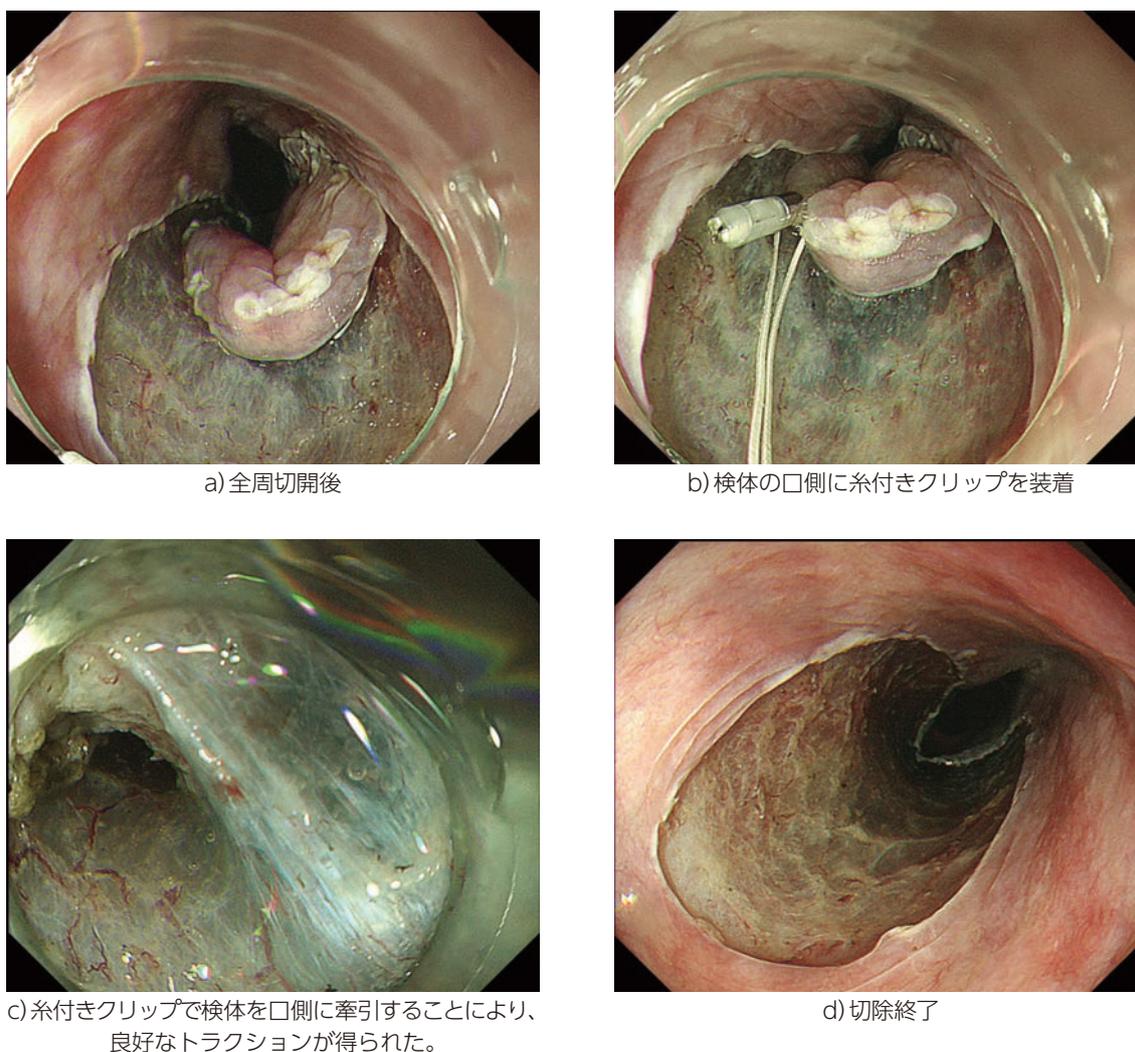


図2. 糸付きクリップによるトラクション法を併用した食道ESD

4. 食道ESD後の根治性評価 (図3)

食道表在癌に対する内視鏡的切除の根治性は病理組織学的所見に基づいて評価される。これまでのガイドラインにおいてはpT1a-EP/LPMでリンパ管侵襲のない病変は転移リスクが低いと見做され、治癒切除として経過観察を行うこと、pT1bあるいはリンパ管侵襲の表在癌に対しては追加治療の利益 (再発の予防) が不利益 (追加治療の有害事象) を上回ると考えられ追加手術または化学放射線療法をおこなうことが推奨されている [1, 5]。なお、pT1a-MMかつ脈管侵襲陰性の症例については、食道癌に対するESD/EMRガイドラインでのsystematic reviewでは、経過観察例の再発割合は5.6% (95%CI: 2.9%-9.5%) であったことが報告されている。これらの報告例の多くは後ろ向きの研究であり、追加治療による再発予防の意義は明らかとはなっていない。従って、ガイドラインではpT1a-MMかつ脈管侵襲陰性の追加治療については科学的根拠に基づいた推奨は

なく、追加治療の必要性を総合的に判断することを提案している [5]。



図3. 食道表在癌に対する内視鏡的切除後の根治性評価

5. 長期成績

諸家により食道表在癌に対する内視鏡的切除の良好な長期成績が報告されている。pT1a-EP/LPMの患者を対象とした後ろ向き研究においては、局所再発リンパ節再発ともに稀であり5年全生存率は81.6～96.6%、5年疾患特異的生存率は99.6～100%と良好である。pT1a-MM/T1b-SM1であった患者を対象としたコホートに関しては、脈管侵襲陽性割合が8.7-25.9%、5年全生存率と疾患特異的生存率は、それぞれ57.3-95.6%と96.9-98.0%であった。長期経過観察例の主な死因は咽頭癌、肺癌、肝細胞癌などといった他臓器の悪性腫瘍であり、共通のリスク因子である喫煙や飲酒が影響している可能性が高い。さらに、予後に関連する因子として、病理組織学的因子のみならずCharlson Comorbidity Index (CCI)、Prognostic Nutritional Index (PNI)といった併存疾患や栄養状態が予後と有意に関連することも報告されている。これらは多くが後ろ向き研究であったが、Odaらにより報告された多施設前向き研究では、pT1a食道表在癌330例396病変の5年全生存率と5年疾患特異的生存率がそれぞれ95.1%と99.1%であり、これまでの後ろ向き研究をサポートする良好な治療成績が報告された[10]。

なお、pT1bあるいはpT1a-MM、脈管侵襲陽性であった患者の追加治療については手術あるいは化学放射線療法が推奨されているが、どちらがより有用であるかはこれまで十分に検討されていなかった。近年、本邦での多施設後ろ向き研究において、患者・病変背景をpropensity matching scoreにて調整した追加手術群、追加化学放射線療法群の5年全生存率がそれぞれ89.1% [95% CI: 84.3%-94.1%]、90.0% [95% CI: 85.5%-94.8%]であり、長期成績に差がなかったことが報告された[11]。

まとめ

食道表在癌の内視鏡診断・治療について概説した。食道ESDは技術的に発展し、本邦では標準治療として広く受け入れられ、良好な短期および長期成績が報告されている。今後はさらなる研究により深達度診断能の向上、狭窄予防および狭窄例に対する治療開発、転移・再発リスクの層別化ならびにリスクに応じた追加治療の選択が望まれる。

文献

- [1] 日本食道学会. 食道癌診療ガイドライン 2022年版 第5版. 金原出版. 2022.
- [2] Oyama T, Inoue H, Arima M, Momma K, Omori T, Ishihara R, et al. Prediction of the invasion depth of superficial squamous cell carcinoma based on microvessel morphology: magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society. *Esophagus*. 2017; 14: 105-12.
- [3] Ishihara R, Mizusawa J, Kushima R, Matsuura N, Yano T, Kataoka T, et al. Assessment of the Diagnostic Performance of Endoscopic Ultrasonography After Conventional Endoscopy for the Evaluation of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Invasion Depth. *JAMA network open*. 2021; 4: e2125317.

- [4] Eguchi, T, Nakanishi Y, Shimoda T, Iwasaki M, Igaki H, Tachimori Y et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases. *Mod Pathol.* 2006; 19: 475-80.
- [5] Ishihara R, Arima M, Iizuka T, Oyama T, Katada C, Kato M, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society.* 2020; 32: 452-93.
- [6] Miwata T, Oka S, Tanaka S, Kagemoto K, Sanomura Y, Urabe Y, et al. Risk factors for esophageal stenosis after entire circumferential endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Surgical endoscopy.* 2016; 30: 4049-56.
- [7] Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015; 47: 829-54.
- [8] Yoshida M, Takizawa K, Nonaka S, Shichijo S, Suzuki S, Sato C, et al. Conventional versus traction-assisted endoscopic submucosal dissection for large esophageal cancers: a multicenter, randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc.* 2020; 91: 55-65. e2.
- [9] Tanaka M, Ono H, Takizawa K, Iwamoto S, Kataoka T, Abe S, et al. A randomized controlled phase III trial comparing oral prednisolone administration and local triamcinolone injection therapy for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection, JCOG 1217 (Abstract). *United European gastroenterology journal.* 2022; 10: 9-184.
- [10] Oda I, Shimizu Y, Yoshio T, Katada C, Yokoyama T, Yano T, et al. Long-term outcome of endoscopic resection for intramucosal esophageal squamous cell cancer: a secondary analysis of the Japan Esophageal Cohort study. *Endoscopy.* 2020; 52: 967-75.
- [11] Yamamoto Y, Ishihara R, Kawakubo H, Nishikawa M, Yamamoto S, Kadota T, et al. Tu1283 COMPARISON OF THE OUTCOMES OF ADDITIONAL SURGERY AND ADDITIONAL CHEMORADIOTHERAPY FOR PT1A-MM WITH LYMPHOVASCULAR INVASION/PT1B ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA AFTER ENDOSCOPIC RESECTION: JAPANESE MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY. *Gastroenterology.* 2023; 164: S-1019-S-20.

memo

A series of horizontal dashed lines for writing.

教育講演6

「大腸内視鏡スクリーニングの現状と将来像」

演者：松田 尚久（東邦大医療センター大森病院・消化器内科）





松田 尚久

東邦大医療センター大森病院・消化器内科

【学歴および職歴】

- 1994年 3月 山形大学医学部卒業
- 1994年 5月 山形県立中央病院 内科研修医
- 1998年 5月 国立がんセンター中央病院 内視鏡部 レジデント
- 2001年 5月 国立がんセンター中央病院 内視鏡部 がん専門修練医
- 2003年 6月 国立がんセンター中央病院 内視鏡部 医員
- 2008年 4月 国立がんセンター中央病院 内視鏡部 医長
- 2015年 4月 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 検診部長
- 2016年 1月 国立がん研究センター中央病院 検診センター長(内視鏡科兼務),
国立がん研究センター社会と健康研究センター 検診開発研究部長 兼務
- 2021年 7月 東邦大学医学部内科学講座 消化器内科学分野 教授,
東邦大学医療センター大森病院 内視鏡部 部長
- 2022年 4月 東邦大学医学部内科学講座 消化器内科学分野 主任教授,
東邦大学医療センター大森病院 消化器センター内科 センター長
(現在に至る)

【所属学会】

日本内科学会(認定医), 日本消化器内視鏡学会(学術評議員・専門医・指導医),
日本消化器病学会(専門医・指導医), 日本消化管学会(代議員・関東支部幹事・胃腸科専門医・指導医),
日本消化器がん検診学会(理事・代議員・総合認定医), 日本がん予防学会(評議員), 日本肝臓学会,
日本大腸肛門病学会, 日本癌学会, 日本癌治療学会, 米国消化器内視鏡学会

【専門領域】

消化管内視鏡診断・治療、大腸がんスクリーニング・サーベイランス

【各種学会委員】

日本消化器内視鏡学会：内視鏡スクリーニング認定医制度委員会(委員長),
大腸内視鏡スクリーニングとサーベイランスガイドライン(委員),
日本消化器がん検診学会：大腸がん検診精度管理委員会(委員長), 編集委員会(委員),
学会賞受賞者選考委員会(委員), 日本消化管学会：国際交流委員・財務委員会(委員),
日本消化器関連学会機構(JDDW)：将来構想委員会(委員)

大腸内視鏡スクリーニングの現状と将来像

松田 尚久

東邦大医療センター大森病院・消化器内科

はじめに

大腸内視鏡検査は、内視鏡機器の開発や腸管洗浄法の改良により短時間で苦痛の少ない検査法となったが、内視鏡挿入法の熟練には、数多くの症例を経験しながら挿入困難例への対応を習得することが必要である。安定した盲腸までのスコープ挿入は、的確な病変の拾い上げのみならず、病変の観察(診断)・治療を行う際の基本となる^{1),2)}。つまり、ループを形成した状態では全大腸をくまなく観察することはもちろん、安定したスコープ状態での詳細な観察や細やかな内視鏡的処置を行うことは困難となる。

他方、スクリーニング大腸内視鏡検査における「病変拾い上げ」に関する様々な試みも行われている。高画素内視鏡はもとより、NBI/ BLI/LCI/TXI等の新規開発された画像強調内視鏡 (Image-Enhanced Endoscopy: IEE)、視野角の広い広角内視鏡、スコープ先端にアタッチメントを装着する手法、人工知能 (Artificial Intelligence: AI) システムの併用などによるスクリーニング検査が実臨床でも用いられるようになってきた。近年注目されている「Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) : 内視鏡検査後発生大腸癌」^{3),4)}を最小限に抑えるためにも、1回の大腸内視鏡検査で可能な限り病変を的確に拾い上げることは極めて重要である。本講演では、PCCRCの定義と臨床病理学的特徴、PCCRCを減らすためのスクリーニング大腸内視鏡検査のあり方について概説する。

大腸内視鏡スクリーニング(観察法)のポイント

早期癌のみならず、前癌状態と考えられる腺腫性病変を内視鏡的に発見し切除することは重要である。スクリーニング大腸内視鏡検査の際に腫瘍を的確に拾い上げる(存在診断)には、良好な腸管前処置が大前提となることは言うまでもない。また、内視鏡画像の高精細化や内視鏡診断学の進歩などにより、大腸病変に対する診断能は向上したものの、依然として腺腫性病変の見落としは15-30%に存在すると言われている^{5),6)}。近年、大腸内視鏡による腫瘍性病変発見の効率化を目的として、様々な画像強調観察法 [Image-Enhanced Endoscopy: IEE; Narrow Band Imaging (NBI), Blue laser Imaging (BLI), Linked Color Imaging (LCI), Texture and Color Enhancement Imaging (TXI) 等]が開発・臨床応用され、より簡便にスクリーニング検査が行えるようになった。また、的確な病変拾い上げ(発見)のポイントとして、大腸の場の特性を十分に理解した観察法が重要である。

① 盲腸へのスコープ到達後、虫垂開口部を確認するとともに、周囲をくまなく観察する。回盲部は、鋸歯状病変 (sessile serrated lesion: SSL) の好発部位であることから、IEEを併用しながら注意深く観察する必要がある。特に回盲弁の裏側は盲点となることが多いため、十分に近接して観察することが重要である。

② 上行結腸は、半月襞が高く死角となる部分が多い。スコープが直線化された状態であることが条件となるが、盲腸内でのスコープ反転を併用し、上行結腸の襞裏を詳細に観察することも見逃しを減らすためのアイデアの一つである(但し、反転操作は細径スコープ使用下で行うことをお勧めしたい)。盲腸と同様にSSLの存在を意識することも大切である。

③ 横行結腸は、盲腸や上行結腸と同様に仰臥位で観察することが一般的である。但し、肝彎曲と脾彎曲の2つの彎曲部は浸潤癌見逃しの多い場所であるため、特別な配慮が必要である。いずれにおいても、患者体位を変えることで(肝彎曲部では第1斜位、脾彎曲部では第2斜位)、同部位の観察が容易となることが多い。表面型腫瘍(平坦型・陥凹型)の好発部位である意識を持つことも大切である。

④ 下行結腸は比較的観察が容易であるが、便汁が残っていることが多いため十分に吸引してから観察し

なければならない。また少ない送気量で挿入した場合には、観察時に下行結腸で送気を追加することも大切である。

⑤ S状結腸の観察は、通常左側臥位で行う。挿入時には十分観察できていない上、抜去時にも短縮されているため、観察には注意が必要である。スコープを前後させながら、折りたたまれた腸管を少しずつ伸展させることによって良好な視野を得る工夫をする。さらに状況に応じて、腸管を伸展する（一時的に腸管を伸ばす）ようにして再挿入の上、再度観察することも見逃し防止のためには必要となる。

⑥ 直腸は内腔が広く、条件によっては観察が不十分となることの多い部位である。十分に便汁を吸引した後、一襲ずつ丁寧に観察していくことが重要である。肛門付近は、抜きながらの観察では接線方向となるため、スコープ反転操作を加えることで病変の見落としを防ぐ努力をする。とくに下部直腸の左後壁側に死角となりやすい部位があり注意が必要である。

Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)

PCCRC (内視鏡検査後発生大腸癌) は、大腸癌の診断がなされなかった大腸内視鏡検査 (total colonoscopy: TCS) 後に発生した大腸癌に対して用いられる。従来、報告ごとにPCCRCの定義・算出方法が異なることからPCCRCの発生率や臨床病理学的特徴の比較検討が困難であったため、それを改善する目的で2018年にWEO (World Endoscopy Organization) からステートメントが提唱された⁴⁾。PCCRCの要因としては、見逃し病変、不完全切除病変、新規発生がんの3つに大別されるが、WEOのステートメントではPCCRCの要因を、①適切なTCSでの見逃し病変、②不適切なTCSでの見逃し病変、③検出されたが切除されなかった病変、④不完全切除病変、⑤新規発生がんの5つに分類することを推奨している (図1)。また上記①～④については、前回のTCSから4年未満に発見されたもの、⑤新規発生がんと類推する際には、4年以上経過していることを条件としている。

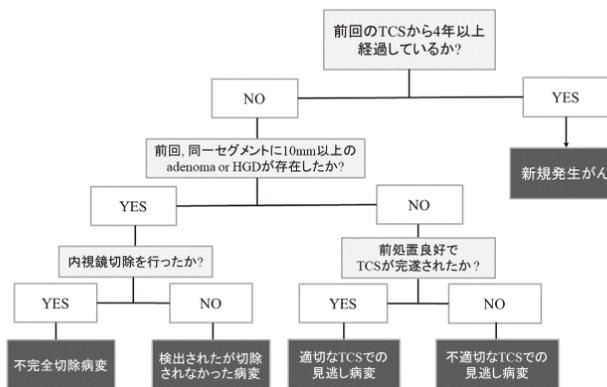


図1. PCCRCの発生要因の類推手順

PCCRCの発生頻度は0.7～1.7症例/1,000人年と推察されている。また、大腸癌全体に占めるPCCRCの割合については、これまでに複数報告されており (表1)⁷⁾⁻¹²⁾、海外からの報告ではPCCRCは大腸癌全体の2.9～7.6%を占め、近位結腸 (盲腸・上行結腸・横行結腸) では5.1～10.6%、遠位結腸 (下行結腸・S状結腸、直腸) では1.7～6.0%と近位結腸において高い割合を示した。日本からはIwatateらが単施設のデータを報告しており、PCCRCの割合は大腸癌全体の1.2% (11/892) と海外からの報告に比べ低く、本邦におけるTCSの質の高さが示唆された⁹⁾。現時点では、PCCRCの要因の内訳は、見逃し病変が50～60%、不完全切除に起因するものが約20%、新規発生がんが約25%と類推されている。

PCCRCの患者背景の特徴については、le Clercq CMらの5,107例 (PCCRC: 147例, non-PCCRC: 4,960例) の検討から⁸⁾、①高齢者、②大腸癌の家族歴あり、③大腸憩室症、④冠動脈疾患ありの4つがPCCRC患者において有意な因子として示された。また、病変の特徴として、①近位結腸、②小型病変、③表面型病

変 (flat morphology) の3つが示され、スクリーニング・サーベイランスTCSの際にはこれらに十分注意を払う必要があると論じている。その他、WEOコンセンサス・ステートメントにおいては、大腸癌を含む大腸advanced neoplasiaや多発大腸ポリープに対する治療歴がある場合や炎症性腸疾患の患者については、PCCRCの高リスク群であることが明記されている。Japan Polyp Study (JPS) Workgroupからも、内視鏡的ポリープ切除後に発生する異時性advanced neoplasiaの主たる病変がlaterally spreading tumor, non-granular type (LST-NG)であることを報告している^{13), 14)}。

表1. 全大腸癌に占めるPCCRCの割合

Author Journal, Year	PCCRCの定義*	PCCRCの割合**
Bressler B, et al Gastroenterology, 2007	3年以内 (6-36 months)	3.4% (429/12,487) 近位結腸: 5.9%, 遠位結腸: 2.1%
le Clercq CM, et al Gut, 2014	5年以内	2.9% (147/5,107) 近位結腸: 5.1%, 遠位結腸: 1.7%
Iwatate M, et al World J Gastroenterol, 2017	3年以内 (7-36 months)	1.2% (11/892) 近位結腸: 2.0%, 遠位結腸: 0.8%
Macken E, et al Endosc Int Open, 2019	3年以内 (6-36 months)	7.6% (2,126/28,100) 近位結腸: 10.0%, 遠位結腸: 6.0%
Chen WY, et al Dig Dis Sci, 2019	5年以内 (6-60 months)	6.9% (1,653/23,822) 近位結腸: 10.6%, 遠位結腸: 5.8%
Forsberg A, et al Clin Gastroenterol Hepatol, 2020	3年以内 (6-36 months)	7.2% (1,386/19,184) 近位結腸: 8.8%, 遠位結腸: 5.6%

* 大腸癌発見前の直近のTCS施行時期

** 対象期間の全大腸癌に占めるPCCRCの割合

近位結腸：盲腸・上行結腸・横行結腸、遠位結腸：下行結腸・S状結腸・直腸

おわりに

大腸内視鏡スクリーニング検査において病変の見落としを減らすためには、1) 良好な腸管前処置、2) 十分な観察時間、3) 場の特性を理解した観察法、4) 新規モダリティの利活用、5) PCCRCの臨床病理学的特徴の把握が肝要である。講演では、腺腫発見割合 (Adenoma detection rate: ADR) を評価指標とした、画像強調観察法 (IEE) や人工知能 (AI) を用いたランダム化比較試験の最新情報についても紹介する。

文献

1. 工藤進英：大腸内視鏡挿入法－ビギナーからベテランまで。医学書院、東京、1997。
2. 藤井隆広、他：大腸内視鏡における腹壁圧迫と体位変換。消化器内視鏡、Vol.8, No.2, 189-93, 1996。
3. Rabeneck L, Paszat LF. Circumstances in which colonoscopy misses cancer. Frontline Gastroenterol. 2010; 1: 52-58.
4. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, et al. World Endoscopy Organization Consensus Statements on Post-Colonoscopy and Post-Imaging Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2018; 155: 909-925. e3.
5. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. Endoscopy. 2008; 40: 284-290.
6. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. Gastroenterology. 1997; 112: 24-28.
7. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, et al. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. Gastroenterology 132: 96-102, 2007.
8. le Clercq CM, Bouwens MW, Rondagh EJ, et al. Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. Gut 63: 957-963, 2014.
9. Iwatate M, Kitagawa T, Katayama Y, et al. Post-colonoscopy colorectal cancer rate in the era of high-definition colonoscopy. World J Gastroenterol 23: 7609-7617, 2017.

10. Macken E, Van Dongen S, De Brabander I, et al. Post-colonoscopy colorectal cancer in Belgium: characteristics and influencing factors. *Endosc Int Open* 7: E717-E727, 2019.
11. Chen WY, Cheng HC, Cheng WC, et al. Lead Time Bias May Contribute to the Shorter Life Expectancy in Post-colonoscopy Colorectal Cancer. *Dig Dis Sci* 64: 2622-2630, 2019.
12. Forsberg A, Widman L, Bottai M, et al. Postcolonoscopy Colorectal Cancer in Sweden From 2003 to 2012: Survival, Tumor Characteristics, and Risk Factors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18: 2724-2733.e3, 2020. Iwatate M, Kitagawa T, Katayama Y, et al. Post-colonoscopy colorectal cancer rate in the era of high-definition colonoscopy. *World J Gastroenterol*. 2017; 23: 7609-7617.
13. Matsuda T, Fujii T, Sano Y, et al. Randomised comparison of postpolypectomy surveillance intervals following a two-round baseline colonoscopy: the Japan Polyp Study Workgroup. *Gut*. 2020; 70: 1469-1478.
14. Sano Y, Hotta K, Matsuda T, et al. Japan Polyp Study (JPS) Workgroup. Endoscopic Removal of Premalignant Lesions Reduces Long-Term Colorectal Cancer Risk: Results from the Japan Polyp Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug 4; S1542-3565 (23) 00588-8.

教育講演7

「門脈圧亢進症の治療の進歩」

演者：吉田 寛（日本医大・消化器外科）





吉田 寛

日本医大・消化器外科

- 1986年 日本医科大学卒業、日本医科大学第1外科(現 消化器外科)入局(研修医)
1992年 日本医科大学大学院(第1外科学)修了
2003年 日本医科大学消化器外科 講師
2005年 日本医科大学消化器外科 准教授
2011年 日本医科大学多摩永山病院外科 部長、病院教授
2016年 日本医科大学多摩永山病院 院長、外科 教授
2018年 日本医科大学消化器外科 主任教授、付属病院副院長
現在に至る

【専門】

肝胆脾門脈外科、肝移植、IVR、超音波を中心とする画像診断学

【評議員・理事】

- 日本門脈圧亢進症学会 理事長、評議員
日本外科系連合学会 理事長、Fellow会員、評議員
日本外科学会 代議員
日本消化器外科学会 評議員
日本肝臓学会 評議員
日本臨床外科学会 幹事、評議員
日本消化器病学会 執行評議員、関東支部監事
日本消化器内視鏡学会 社団評議員
日本超音波医学会 幹事、代議員
日本肝胆脾外科学会 評議員
日本腹部救急医学会 評議員
日本内視鏡外科学会 評議員
日本創傷治癒学会 評議員
日本移植学会 代議員
日本癌治療学会 代議員
日本消化器癌発生学会 代議員
日本医科大学医学会 理事
脾臓研究会 代表世話人

門脈圧亢進症は疾患名ではなく、門脈圧が200mmH₂O以上に亢進し、その結果、様々な臨床症状を呈する臨床概念である。具体的な臨床症状は食道胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、脾腫および脾機能亢進症、腹水、肝性脳症など多彩な症状が認められる。なかでも消化管静脈瘤出血は門脈圧亢進症患者の予後に影響を及ぼす。しかし静脈瘤は門脈圧亢進により生じる門脈大循環シャントの1つであり、亢進した門脈圧を減圧するdrainage veinの役割を担う必要悪である。よって治療によりその働きが阻害され全身状態が悪化する場合もあるため、門脈血行動態に基づいた適切な治療が要求される。

静脈瘤治療は手術療法と保存療法に分類され、保存療法にはInterventional Radiology (IVR)、内視鏡的治療、薬物療法、バルーンタンポナーデ法などがある。

本稿では、門脈圧亢進症(特に静脈瘤)に対する治療の進歩について解説する。

【門脈血行動態と至適門脈圧】

門脈系は大循環系とは別に存在する血行路で、腹腔内臓器(胃・腸管・胆嚢・膵臓・脾臓など)の静脈血が門脈本幹に集まり、肝門部から動脈と並走しながら肝内に入り肝静脈から流出する。

門脈圧亢進症は門脈系に流入する血流量の増加(forward flow theory)と門脈系の流出路血管抵抗の上昇による流出障害(backward flow theory)が複雑に連動して発生している。

本来ならば腹腔内臓器の静脈が門脈に流入する(求肝性血流)が、門脈圧亢進により一部の静脈血流が停滞し(to and fro性血流)、さらに門脈圧が亢進すると逆流(遠肝性血流)する。門脈系には大循環系の静脈と交通している部位があり、門脈圧亢進状態に伴って生理的に存在する門脈-大循環系の交通枝が拡大し、門脈から大循環への遠肝性血流ルートが出来上がる(側副血行路)。側副血行路が渋滞した門脈血流を大循環に逃がしており、食道胃静脈瘤は門脈の渋滞を解消するための側副血行路の1つである¹。

静脈瘤に血液が流入するルートを**供血路**、流出するルートを**排血路**と呼ぶが、治療前に静脈瘤への供血路と排血路を詳細に把握し、その血行動態に即した治療法を選択することが重要である。

門脈圧亢進症をきたす代表的疾患である肝硬変症を例にすると、肝硬変症では全身的に循環亢進状態で、循環血漿量増加、心拍出量増加、動脈圧低下、末梢血管抵抗低下がみられる。硬変肝には門脈血流が流入しにくくなるため、門脈圧を上昇させて門脈血を硬変肝に送り込む必要がある。つまり硬変肝には**至適門脈圧**があり、ある程度の高い門脈圧で門脈血流が維持されている。その圧の主たる調整役が脾臓で、脾動静脈血流を増加させる事で門脈系への流入血流量を増加させ門脈圧を上昇させている。つまり脾動静脈領域は局所循環亢進状態となっている²。至適門脈圧より高くなると鬱血が起これ、腹水が出現するとともに新たな門脈大循環シャントの発達を促して圧を調節する。よって門脈圧は至適門脈圧と同じまたはやや低めが安定した状態である。

食道静脈瘤は左胃動静脈が主な供血路で、奇・半奇静脈が主な排血路である。胃静脈瘤は食道静脈瘤と連続する噴門部静脈瘤と、食道静脈瘤との連続性のない穹窿部静脈瘤(孤立性胃静脈瘤)に分類される。大部分の噴門部静脈瘤は食道静脈瘤と同様に、左胃動静脈が供血路で、奇・半奇静脈が排血路である。穹窿部静脈瘤は短胃・後胃・左胃静脈などが主たる供血路で、主たる排血路は胃腎静脈シャントで、胃横隔膜・胃心囊静脈シャントなどの場合もある。

【静脈瘤に対する治療法】

①手術療法(図1)

肝予備能が比較的保たれている保存療法難治例が適応で、直達手術とシャント手術がある。

食道胃静脈瘤に対する手術療法

1) 直達手術 (Non-shunt operation) (静脈瘤を直接処理)

- ① Hassab手術 Hassab operation
(胃上部血行郭清+脾摘)
- ② 食道離断術 Esophageal transection
(Hassab手術+食道離断+広範囲血行郭清)
- ③ 胃上部切除術 Proximal gastrectomy
(Hassab手術+胃上部切除+広範囲血行郭清)

2) シヤント手術 (Shunt operation)

- ① 門脈一大循環シヤント術 (Non-selective shunt) (門脈圧減圧)
- ② 選択的シヤント術 (Selective shunt) (門脈圧維持し静脈瘤のみ減圧)
 - a) 遠位脾腎静脈吻合術 Distal splenorenal shunt (DSRS)
 - b) 左胃静脈一下大静脈吻合術 Left gastric venacaval shunt

図1. 食道胃静脈瘤に対する手術療法

1) 直達手術 (Non-shunt operation)

直達手術は静脈瘤への供血路・排血路の血管を摘出(血行郭清)する。

血行郭清だけでは門脈圧は更に上昇するため、脾臓を摘出して門脈への流入血流量を減少させて至適門脈圧以下に維持し成績を向上させた。

Hassab手術³(胃上部血行郭清+脾摘)、食道離断術(Esophageal transection: Hassab手術+食道離断+広範囲血行郭清)、胃上部切除術(Proximal gastrectomy: Hassab手術+食道下部胃上部切除+広範囲郭清)等がある。Hassab手術は胃静脈瘤には有効だが食道静脈瘤への効果は乏しい。しかし内視鏡治療を追加すると容易に消失する。近年では腹腔鏡下Hassab手術が行われている。

2) シヤント手術 (Shunt operation)

シヤント手術には門脈圧を減圧する門脈大循環シヤント術 (Non-selective shunt) と、肝内門脈血流を維持して静脈瘤圧のみを減圧する選択的シヤント術 (Selective shunt) がある。

a) 門脈大循環シヤント術

術後高アンモニア血症・肝不全が出現し本術式は衰退した。

b) 選択的シヤント術

遠位脾腎静脈吻合術 (Distal splenorenal shunt: DSRS⁴) や左胃静脈一下大静脈吻合術 (Left gastric venacaval shunt) が開発されたが、手技が難しく本邦では限られた施設でしか行われていない。

c) その他

i) Rexシヤント⁵

肝外門脈閉塞例において、開存している門脈系の血管から肝の臍部の門脈に血管グラフトでシヤントを作成する方法である。

ii) 分流術⁶

自然に形成された脾腎静脈シヤントなどの門脈大循環シヤントは、non-selective shuntと同様に腸間膜静脈血流もシヤントに流出し、高アンモニア血症が出現するとともに門脈血流が減少することがある。そこで門脈からシヤントにつながる静脈を郭清し、静脈瘤の排血路のみシヤントに流出させる方法を分流術と呼ぶ⁶。

3) 肝移植

肝移植は肝臓に門脈圧亢進症の原因がある場合は根本的な治療法となる。

②IVR(図2)

IVRには側副血行路を塞栓する方法(門脈圧上昇)と、門脈圧を減圧する方法とがある。

食道胃静脈瘤に対するIVR

①側副血行路塞栓 → 門脈圧上昇

- a) 門脈側副血行路塞栓術 (Portal venous collateral obliteration)
経皮経肝的静脈瘤塞栓術 (Percutaneous transhepatic obliteration: PTO)
経回結腸静脈的静脈瘤塞栓術 (Transileocolic vein obliteration: TIO)
- b) バルーン下逆行性経静脈的塞栓術
(Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: BRTO)

②門脈圧減圧

- c) 部分的脾動脈塞栓術 (Partial splenic embolization: PSE)
- d) 左胃動脈塞栓術 (Left gastric arterial embolization: LGE)
- e) 経皮的肝内門脈静脈シャント術
(Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: TIPS)

図2. 食道胃静脈瘤に対するIVR

1) 側副血行路塞栓(門脈圧上昇)

a) 門脈側副血行路塞栓術(供血路塞栓)⁷

門脈に直接カテーテルを挿入し側副血行路を塞栓する方法である。アプローチ法により経皮経肝的静脈瘤塞栓術 (Percutaneous transhepatic obliteration: PTO) と経回結腸静脈的静脈瘤塞栓術 (Transileocolic vein obliteration: TIO) に分類される。

難治性食道胃静脈瘤、異所性静脈瘤が適応である。

b) バルーン下逆行性経静脈的塞栓術

(Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: BRTO⁸) (排血路塞栓)

カテーテルを大循環側より門脈系からの排血路に挿入し、バルーンで完全閉塞させ硬化剤を注入して塞栓させる。

胃静脈瘤・異所性静脈瘤が適応である。

2) 門脈圧減圧

a) 部分的脾動脈塞栓術 (Partial splenic embolization: PSE⁹)

脾臓を部分梗塞させて、門脈系への流入血流量を減少させ門脈圧を下げる方法である。塞栓率は50~70%塞栓だが、巨脾の場合は複数回に分けて塞栓する。

b) 左胃動脈塞栓術 (Left gastric arterial embolization: LGE)

左胃動静脈領域も局所循環亢進状態となっているためLGEが開発された。しかし一時的な塞栓に留まるため衰退した。

c) 経皮的肝内門脈静脈シャント術 (Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: TIPS)

内頸静脈からアプローチして右肝静脈と肝内門脈の間にmetallic stentを留置し門脈大循環シャントを作

成する方法である。

難治性食道胃静脈瘤に有用であるが、肝性脳症の出現が問題となる。

(手術療法とIVRの対比)

PTO・TIO、BRTOは手術療法の胃周囲血行郭清、PSEは脾摘、TIPSは門脈大循環シャントに相当する。

側副血行路塞栓により門脈圧が更に上昇した場合には、PSEを併用し元の門脈圧に戻すことで治療効果は持続する。

③内視鏡的治療(図3)

内視鏡的治療法には内視鏡的硬化療法と結紮術とがある。

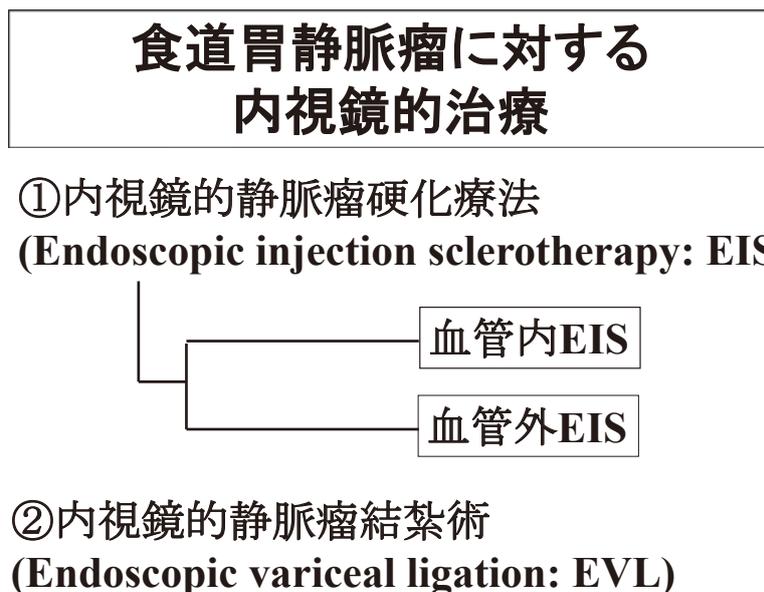


図3. 食道胃静脈瘤に対する内視鏡的治療

1) 内視鏡的硬化療法 (Endoscopic injection sclerotherapy: EIS)

a) 血管内注入法

内視鏡装着口側バルーンにて食道静脈瘤を圧排・怒張させた後、X線透視下で造影剤入り硬化剤を血管内注入する。胃静脈瘤には2022年に保険収載されたcyanoacrylate系薬剤を注入する。特に緊急出血例では有効である。

b) 血管外注入法

Aethoxysklerol(AS)により静脈瘤周囲粘膜の硬化(地固め)を図る。

2) 内視鏡的静脈瘤結紮術 (Endoscopic variceal ligation: EVL)

EVLは主として食道静脈瘤に対して施行され、特に緊急出血例では簡便に止血可能である。静脈瘤早期再発が欠点だが、EVL施行間隔を長くして数回施行する方法(Bi-monthly法)で治療成績は向上した¹⁰。

胃静脈瘤(特に穹窿部静脈瘤)等の太い血管に対しては、脱落時に大出血するためEVL単独治療は危険である。

④薬物療法

薬物療法は、海外では静脈瘤緊急出血時には門脈圧減圧目的に施行されるが、本邦ではあまり普及していない。

【まとめ】

食道胃静脈瘤の治療に際しては、門脈血行動態を把握し1つの治療法に固執せず、その血行動態に即した治療法を選択することが重要である。

【文献】

1. 門脈圧亢進症取扱い規約【第4版】. 第日本門脈圧亢進症学会版, 2022, 金原出版, 東京.
2. Yoshida H., Shimizu T., Yoshioka M.ほか: The Role of the Spleen in Portal Hypertension. J Nippon Med Sch 2023 ; 90 : 20-25.
3. Hassab M. A. : Gastroesophageal decongestion and splenectomy in the treatment of esophageal varices in bilharzial cirrhosis: further studies with a report on 355 operations. Surgery 1967 ; 61 : 169-176.
4. Warren W. D., Zeppa R., Fomon J. J. : Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. Ann Surg 1967 ; 166 : 437-455.
5. Bambini D. A., Superina R., Almond P. S., Whittington P. F., Alonso E. : Experience with the Rex shunt (mesenterico-left portal bypass) in children with extrahepatic portal hypertension. J Pediatr Surg 2000 ; 35 : 13-18; discussion 18-19.
6. 樫田 博史: 門脈大循環分流術、その後の展開. 日本門脈圧亢進症学会雑誌 2006 ; 12 : 141-145.
7. 吉田寛, 真々田裕宏, 谷合信彦, 田尻孝:【食道静脈瘤治療 選択と手技】IVRによる治療 経門脈的静脈瘤塞栓術(PTO, TIO). 消化器の臨床 2006 ; 9 : 421-425.
8. Kanagawa H., Mima S., Kouyama H., Gotoh K., Uchida T., Okuda K. : Treatment of gastric fundal varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. J Gastroenterol Hepatol 1996; 11: 51-58.
9. Yoshida H., Mamada Y., Taniyai N., Tajiri T. : Partial splenic embolization. Hepatol Res 2008; 38: 225-233.
10. Yoshida H., Mamada Y., Taniyai N.ほか: A randomized control trial of bi-monthly versus bi-weekly endoscopic variceal ligation of esophageal varices. Am J Gastroenterol 2005 ; 100 : 2005-2009.

memo

A series of horizontal dashed lines for writing.

教育講演8

「膵・消化管神経内分泌腫瘍の診断と治療」

演者：小野 宏晃（東京医歯大・肝胆膵外科）





小野 宏晃

東京医歯大・肝胆膵外科

【学 歴】

- 2002年 3月 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
- 2011年 3月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科卒業

【職 歴】

- 2012年 5月 米国ミシガン州立大学外科リサーチフェロー
- 2016年 3月 東京医科歯科大学病院疾患バイオリソースセンター／肝胆膵外科 特任助教
- 2017年 4月 東京医科歯科大学病院肝胆膵外科 助教
- 2019年 11月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 肝胆膵外科学 助教
- 2021年 11月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 肝胆膵外科学 講師

【資 格】

- 日本外科学会 専門医
- 日本消化器外科学会 専門医
- 日本消化器外科学会 消化器がん治療認定医
- 日本がん治療認定機構 がん治療認定医
- 日本肝胆膵外科学会 高度技能専門医
- 日本膵臓学会 指導医

【受賞歴】

- 2013年 米国消化器外科学会 Distinguished Poster
- 2014年 米国消化器外科学会 Distinguished Poster
- 2016年 東京医科歯科大学学長裁量優秀若手研究者奨励賞
- 2019年 日本膵臓研究財団 膵臓病研究奨励賞
- 2019年 日本消化器関連学会 国際セッション優秀発表賞
- 2020年 第8回日本内分泌腫瘍研究会学術集会 (JNETS) 最優秀演題賞
- 2021年 第9回日本内分泌腫瘍研究会学術集会 (JNETS) 最優秀演題賞
- 2021年 日本膵臓研究財団 膵臓病研究奨励賞

膵・消化管神経内分泌腫瘍の診断と治療

小野 宏晃

東京医歯大・肝胆膵外科

疫学：

神経内分泌腫瘍 (NEN) は希少疾患に分類されているが、近年は世界的に有病率や発生率が増加傾向にある。事実、本邦では2005年から2010年にかけて膵消化管神経内分泌腫瘍 (GEP-NEN) の患者数は消化管NEN (GI-NEN) が約1.8倍、膵NENで約1.2倍と増加傾向にあり治療が行われた¹。

本邦におけるGEP-NENの年間発症率は3.53人/10万人である。GEP-NENにおいて直腸NENが最も高く1.82人/10万人とGEP-NENの発症頻度の約半数を占める。次いで膵NENが0.70人/10万人と次いで多い。一方で欧米において頻度が高い回腸NENは、本邦におけるGEP-NENにおいてわずか1%にとどまるのが特徴である²。

膵NEN (機能性および非機能性) において臨床症状を呈した症例は40%程度に認められた。初発症状で最も頻度が高かったのは低血糖症状 (48.5%) であり、次いで上腹部痛や背部痛 (17.8%)、下痢 (6.9%) や胃・十二指腸潰瘍 (6.0%) などが認められた。症状発現から診断までに平均21.7ヵ月を要した。最も頻度が多かったのは3~6ヵ月 (14%) 程度であった一方で、診断までに5年以上経過した患者も8%に認められた。無症候性な膵NENは24%が検査により偶然発見された³。

ホルモン症状を有する機能性膵NENと診断された症例は34.5%であった。インスリノーマが20.9%と頻度が最も高く、次いでガストリノーマが8.2%に認められた¹。新規発症の機能性膵NENは2005年で10万人当たり0.50人であったが、2010年においては0.41人とほぼ同水準で推移した。非機能性膵NENに関しては2005年の0.51人から、2010年では0.87人となり約1.7倍と増加したのが特徴であり、非機能性膵NENの診断が増加したことが明らかとなった¹。

GI-NENの初発症状で最も多かったのは腹痛 (27.1%)、次いで便潜血・血便 (24.3%)、便秘 (10.0%) となっている。有症状において、初期症状の発現から病変の発見までに要した期間は平均4.7ヵ月であった³。GI-NEN) の新規発症症例は2005年で10万人当たり2.10人であったが、2010年においては3.51人と1.7倍程度に増加した。その中で前腸NENが2005年0.64人から2010年の1.20人と1.9倍、また後腸NENが2005年1.26人から2010年の2.12人と1.7倍に増加が認められたのに対し、中腸NENは2005年0.20人から2010年の0.15人と新規発症の増加は認められなかった¹。

診断：

機能性膵NENではホルモン産生による臨床症状が存在するため早期診断がなされることが多い。しかし非機能性膵NENでは特徴的な症状は認められない。腹痛が有症状患者の32-50%に生じる最も頻度が高い症状である⁴。その他は体重減少や黄疸を呈することもある。最近では画像検査によって発見されることが多くなっており、診断時に症状を呈する患者は少なくなっている。非機能性膵NENの場合、臨床症状の存在は腫瘍径のサイズ増大による周囲組織への浸潤との関連であるために予後不良となる臨床因子として考えられ、手術可能な病変 (Stage I-III) における疾患特異的な生存率や無増悪生存率の低下と関連している⁴。

膵NENの病変評価においては造影ダイナミックCT/MRIが有用である⁵。典型的には多血性な造影パターンを呈し境界明瞭な腫瘍 (単純結節型) として描出され、乏血性の造影パターンを呈する浸潤性膵管癌とは異なっており質的診断が可能であることも多い。その他の原発巣における肉眼型分類として、単純結節性に一部結節外進展を伴う単純結節周囲増殖型や、連続した小結節からなる多結節性腫瘍である多結節癒合型が考えられる。単純結節型を呈する腫瘍は通常Grade分類において多くはNET-G1にとどまるが、単純結節周囲増殖型病変ではNET-G2が多く認められた。多結節癒合型病変はNECの頻度が上昇しており、原発巣の肉眼系分類は予後を規定する因子として考えられている⁶。膵病変の観察評価にはEUSが有用であり、EUS-FNAにより確定診断を試みる⁵。

GI-NENの内視鏡所見は、腫瘍が主として粘膜深層の内分泌細胞から発生する膨張性腫瘍を呈するために、粘膜面は表面平滑な類円形の粘膜下腫瘍として認められる(図1)。腫瘍増大に伴って粘膜表面に中心陥凹や潰瘍形成を伴うことが多い。GI-NENが疑われた場合は、診断確定のため内視鏡下生検を施行する。必要に応じてポーリング生検やEUS-FNAを行う。治療方針に病変の深達度診断や腫瘍径が重要でありEUSが有用である。EUSでは病変は境界明瞭な低エコー腫瘍として描出される(図2)。粘膜下層までにとどまる病変であれば内視鏡的切除による治療的診断も考慮される⁵。



図1. 直腸NENの内視鏡像

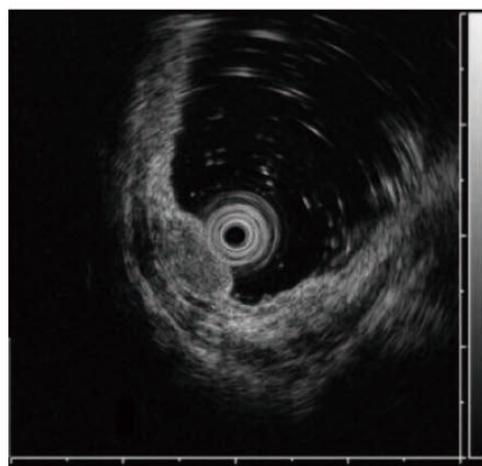


図2. 同一症例のEUS像(文献5より)

GEP-NEN登録データベースを用いた解析では、登録時にGEP-NENの診断がなされた症例の中で同時性転移は39.3%に認められた。膵NEN患者の41.9%に転移を有しており、主な転移部位は肝臓:33.9%であり、リンパ節転移:17.2%の約2倍の頻度であった。一方GI-NENからのリンパ節転移の頻度:30.0%は肝転移の頻度:29.4%とほぼ同等であった⁷。

肝転移病変に関する検出能はEOB-MRIが95%、造影CTが79%とEOB-MRIの検出能が有意に高いと考えられている。FDG-PET/CTに関しては高分化なNETでは腫瘍の多くは糖代謝が亢進しておらず、FDG集積の陽性率は低いとされている。一方で腫瘍増殖能が亢進したNECではFDG集積が上昇し、再発転移巣の検出に有用である。ソマトスタチン受容体シンチグラフィ(SRS)によるソマトスタチン受容体(SSTR)の発現評価はNEN特異性が高い。SRSによるSSTR発現レベルによってNEN病変の確定診断のみならず、PRRT治療の適応が評価できる。SRSは肝外病変に関しては造影CTより検出能が高いとされ、特に骨転移やリンパ節転移など評価に有用である⁵。

GEP-NENの90%以上は孤発性に発生するが、一部の病変には遺伝性疾患の一症状として家族性に発症する神経内分泌腫瘍が認められる。家族性な遺伝的発症パターンを呈する神経内分泌腫瘍の頻度は肺・気管支や胸腺を含めた神経内分泌腫瘍全体の4.3%であった⁷。神経内分泌腫瘍を合併する遺伝性疾患として多発性内分泌腫瘍症1型(Multiple endocrine neoplasia type 1: MEN-1)、フォンヒッペル・リンドウ病(von Hippel-Lindau disease: VHL)、神経線維腫症1型(neurofibromatosis type 1: NF1)、レックリングハウゼン病)、および結節性硬化症(tuberous sclerosis complex: TSC)が知られており、MEN-1型がGEP-NENの合併が最も多い遺伝性疾患である(神経内分泌腫瘍全体の3.5%)⁷。MEN-1関連疾患としてGEP-NEN以外に副甲状腺腫瘍および下垂体腫瘍が知られている⁵。

治療:

GEP-NENでは診断がなされた時点で原則としては全症例に切除による根治治療を行うことが推奨されている。膵NENにおける基本的術式は領域リンパ節郭を伴う定型的膵切除である。膵頭部病変に対しては膵頭十二指腸切除が、膵体尾部病変に対しては膵体尾部脾臓合併切除が行われる。膵NENでは浸潤性膵管癌

に比べて周囲腫瘍血管への浸潤頻度が少なく、腹腔鏡下もしくはロボット下の低侵襲手術が一般的に行われる。また2cm未満の病変で腫瘍の局在や機能性病変(特にインスリノーマ)に対しては年齢や全身状態など総合的な判断のうえで核出術など縮小手術が選択されることもある。特に1cm未満の病変に対しては適切なインフォームドコンセントと十分なサーベイランス(6~12か月ごと)の上で経過観察が選択肢となり、腫瘍径の増大や症状の出現など病勢に変化が認められた場合に手術を行う治療方針も考慮されている⁵⁾。

臨床頻度の高い直腸および治療コンセプトに近い結腸NENに関しては、基本的術式は領域リンパ節郭清を伴う腸管切除術を腹腔鏡下もしくはロボット下にて行う低侵襲手術が一般的である。腫瘍径が1cm以上の病変、術前の画像診断において固有筋層浸潤やリンパ節転移を伴う病変、またNET-G2以上の病変に関しては第一選択として手術が推奨される。1cm未満でかつ粘膜下層以浅にとどまる腫瘍病変に対しては内視鏡的切除も検討される。内視鏡切除後の病理検査にて脈管侵襲陽性、固有筋層浸潤、切除断端陽性、NET-G2以上などの病理因子が認められた場合には追加切除を行い、リンパ節郭清を伴った手術が必要である⁵⁾。

GEP-NENの予後規定因子は肝転移である。GEP-NEN肝転移に関しては従来から積極的な外科切除が行われ、現在NANETSやENETS、E-AHPBAなど欧米における国際ワーキンググループにおいて切除可能な肝転移病変に対する外科切除を推奨するスタンスがとられており、本邦においても転移性肝がん診療ガイドラインや膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドラインでは切除を中心とした集学的治療が推奨されている。

切除不能病変に対してはソマトスタチンアナログ(SSA)に加えてエベロリムス、スニチニブ(膵NENのみ)、ストレプトゾシンが用いられる。カペシタビン/テモゾロミド併用療法は本邦未承認である。2021年6月からは神経内分泌腫瘍の細胞膜に存在するソマトスタチン受容体に結合するソマトスタチンアナログに放射線ラベリングした治療薬を点滴投与する放射線内用療法(PRRT)が投与可能となった。重篤な副作用は少なく新たな治療法として注目を浴びている。

参考文献：

- 1) Ito T et al. J Gastroenterol (2015) 50: 58-64.
- 2) Masui T et al. BMC Cancer (2020) 20: 1104.
- 3) Ito T et al. J Gastroenterol (2010) 45: 234-243.
- 4) Pulvirenti A et al. Frontiers in Medicine (2020) 7: 385.
- 5) 膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン 2019年第2版.
- 6) Oba A et al. J Gastroenterol (2017) 52: 1140-1146.
- 7) Masui T et al. Int J Clin Oncol (2022) 27: 840-849.

memo

A series of horizontal dashed lines for writing.

