

消化器病学

東北支部 第14回教育講演会記録



日本消化器病学会
2012

消化器病学

東北支部 第14回教育講演会記録



日本消化器病学会
2012

日本消化器病学会東北支部 第14回教育講演会

会 長 木村 理

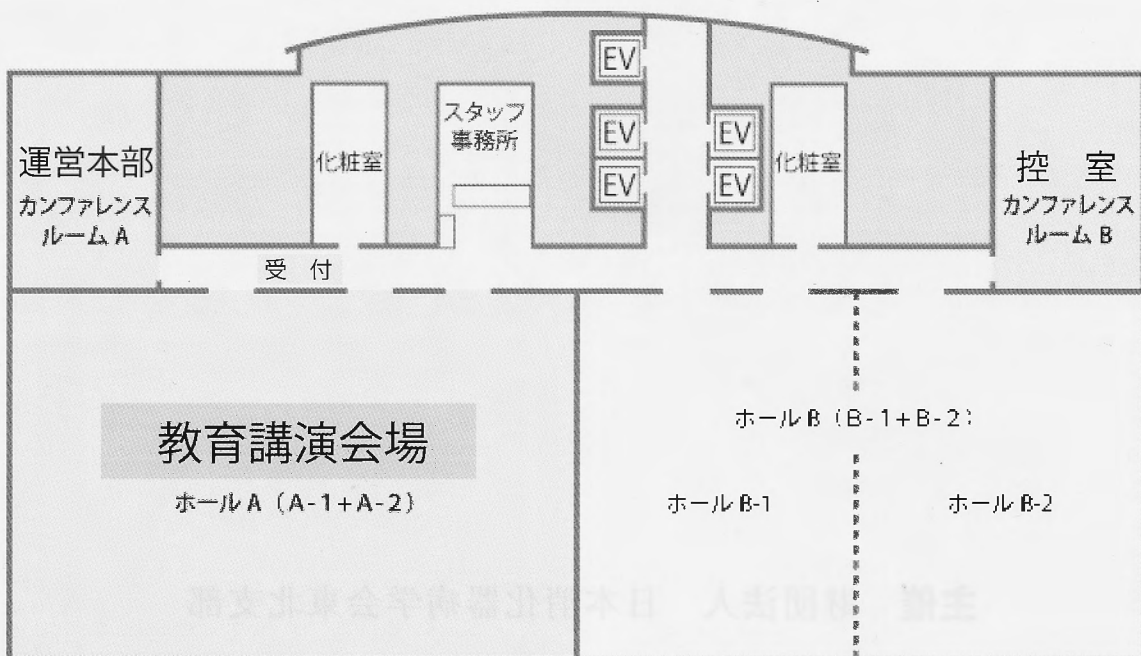
日 時 平成 24 年 11 月 23 日 (金)

会 場 TKP ガーデンシティ仙台 ホール A

主催 財団法人 日本消化器病学会東北支部

参加者の皆様へお知らせとお願い

- ① 参加受付時間：平成 24 年 11 月 23 日（金）8：15～
- ② 場 所：TKP ガーデンシティ仙台 ホール A（AER21 階）
- ③ 参 加 費：5,000 円
- ④ テキストをご持参下さい。テキストをお忘れの方への配布は別途徴収致しますので、ご注意下さい。
- ⑤ 会場に無料駐車場はございません。
- ⑥ 会場内では必ず携帯電話の電源スイッチは切るか、マナーモードに切り替えて下さい。



会場案内

●会場 TKP ガーデンシティ仙台 (AER21階)

〒980-6105 仙台市青葉区中央1-3-1

TEL : 022-217-7126

※ 21階へは、1階左奥の高階層用エレベーターをご利用ください。



(財)日本消化器病学会東北支部 第14回教育講演会

(日時：平成24年11月23日(金) 場所：TKP ガーデンシティ仙台 ホールA (AER21階))

時 間	講演内容および演者	司 会
8:50～9:00	開会の辞 山形大学 外科学第一講座 (消化器・乳腺甲状腺・一般外科) 木村 理	
9:00～9:50	「肝硬変・肝癌の病態解析とその対策」 岩手医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科分野 滝川 康裕	秋田大学 消化器内科 大西 洋英
9:50～10:40	「最新の肝切除術」 獨協医科大学 第二外科 窪田 敬一	
10:40～11:30	「食道癌の外科治療」 三井記念病院 消化器外科 真船 健一	弘前大学 消化器外科・乳腺外科・甲状腺外科 袴田 健一
11:30～12:20	特別講演 「日本の癌医療研究の問題点と展望」 山形大学学長補佐 嘉山 孝正	山形大学 外科学第一講座 (消化器・乳腺甲状腺・一般外科) 木村 理
12:20～12:30	休 憩	
12:30～13:20	ランチョンセミナー 「膵臓の話」 山形大学 外科学第一講座 (消化器・乳腺甲状腺・一般外科) 木村 理	東北大学大学院・消化器病態学 下瀬川 徹
13:20～13:30	休 憩	
13:30～14:20	「胃癌の内視鏡治療」 福島県立医科大学附属病院 内視鏡診療部 小原 勝敏	弘前大学 消化器外科・乳腺外科・甲状腺外科 袴田 健一
14:20～15:10	「早期慢性膵炎診断の確立に向けて」 福島県立医科大学会津医療センター準備室 消化器内科 入澤 篤志	秋田大学 消化器外科 山本 雄造
15:10～16:00	「胆道癌の内視鏡診断・治療」 仙台市医療センター 仙台オープン病院 消化器内科 小林 剛	
16:00～16:50	「大腸癌の治療」 帝京大学 医学部外科学講座 橋口 陽二郎	山形大学 第2内科 上野 義之

消化器病学

— 日本消化器病学会東北支部 第14回教育講演会 —

目 次

1) 肝硬変・肝癌の病態解析とその対策

滝川 康裕 (岩手医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科分野) … 1

2) 最新の肝切除術

窪田 敬一 (獨協医科大学 第二外科) …… 9

3) 食道癌の外科治療

真船 健一 (三井記念病院 消化器外科) …… 17

4) 胃癌の内視鏡治療

小原 勝敏 (福島県立医科大学附属病院 内視鏡診療部) …… 27

5) 早期慢性膵炎診断の確立に向けて

入澤 篤志 (福島県立医科大学会津医療センター準備室 消化器内科) … 35

6) 胆道癌の内視鏡診断・治療

小林 剛 (仙台市医療センター 仙台オープン病院 消化器内科) …… 43

7) 大腸癌の治療

橋口 陽二郎 (帝京大学 医学部外科学講座) …… 53

特別講演

司会：木村 理（山形大学 外科学第一講座（消化器・乳腺甲状腺・一般外科））

日本の癌医療研究の問題点と展望

嘉 山 孝 正

（山形大学学長補佐）

ランチオンセミナー

司会：山本雄造（秋田大学消化器外科）

膵臓の話

木村理

（山形大学 外科学第一講座（消化器・乳腺甲状腺・一般外科））

共催：エーザイ株式会社

肝硬変・肝癌の病態解析とその対策

滝川 康裕

(岩手医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科分野)

御略歴

昭和 57 (1982) 年	岩手医大卒業
昭和 57 (1982) 年	岩手医大 第1内科副手
平成 5 (1993) 年	同助手
平成 11 (1999) 年	メイヨークリニック消化器基礎医学センター留学
平成 13 (2001) 年	岩手医大第1内科(現消化器・肝臓内科)講師
平成 18 (2006) 年	同 助教授
平成 22 (2010) 年	同 嘱託(特任)教授

肝硬変・肝癌の病態解析とその対策

滝川 康裕 (岩手医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科分野)

講習のポイント

1. 肝硬変の予後は代償性に比し非代償性で極端に悪化する。
2. 肝硬変の基本病態は、肝細胞機能不全、門脈圧亢進、腎前性腎不全、hyperdynamic circulation である。
3. 肝硬変の抗ウイルス療法（核酸アナログ、インターフェロンなど）が、発癌のリスク減少のみならず線維化を改善する可能性がある。
4. 肝細胞癌の危険因子に応じて生活習慣の改善、サーベイランスの頻度の調節を行う。

キーワード

1. 非代償性肝硬変
2. 門脈圧亢進
3. HVP
4. Hyperdynamic circulation
5. 癌化の危険因子

1. はじめに

我が国の肝細胞癌による死亡者数は年間約3万人で、悪性腫瘍のうち肺癌、胃癌に次いで第3位となっている。肝細胞癌は慢性肝疾患を発生母地とする場合がほとんどであり、その代表である肝硬変による死亡も死因全体の第10位である¹⁾。従って、慢性肝炎から肝硬変への進展とその非代償化および肝細胞癌の発生は、我が国の健康および社会問題上重要な課題であり、各段階に応じた対策が求められている。

2. 肝硬変の予後と非代償性

肝硬変は、肝のびまん性の線維化と再生結節を特徴とする病理学的な診断名であるが、その臨床症状・症候は無症状から昏睡まで極めて幅広く、予後も大きく異なる。D' Amicoによるシステマティックレビューに²⁾よると、代償性肝硬変の生存期間の中央値は12年以上であるのに対し、非代償性では2年以下と大幅に低下している。また、5年生存率は代償性肝硬変の75%に対し、非代償性肝硬変では25%と低下しており（図1）、経過中も代償性を維持した例と比較するとその差は更に大きくなっている。

また、死亡例のほとんどは、代償性肝硬変から非代償性肝硬変へと移行した後、肝不全で死亡する

という経過をとると言われ、静脈瘤の出現、腹水の出現、静脈瘤出血と非代償化の段階を経るに従い、1年間の死亡率が急激に上昇する(表1)。そして、非代償性の最初の症候は腹水の出現のことが多いと言われる。

このような傾向は、我が国の多施設集計³⁾でも示されており、肝移植の時期を決定する根拠にもなっている。すなわち、肝不全死亡例のChild-Pughスコアの経緯をレトロスペクティブに見ると、スコアは経過とともに緩やかに上昇し、9点を越えた(すなわちクラスCに移行する)辺りから急激な上昇に転じ、6ヶ月後に死亡に至る(図2)。

以上のことから、肝硬変の診療においては、非代償性への移行の阻止が重要なポイントとなり、非代償化の機序とその予防法の理解が重要となる。

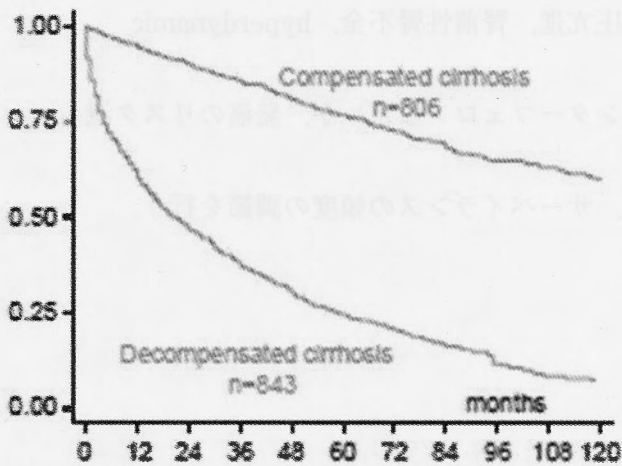


図1 代償性肝硬変と非代償性肝硬変の生存率の比較. 文献2)より引用

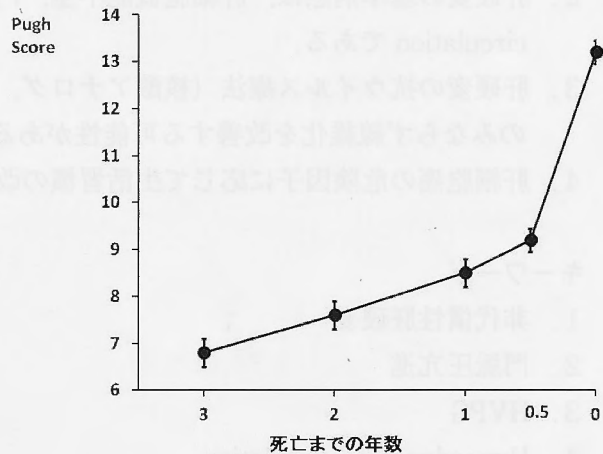


図2 死亡した肝硬変例のPugh scoreの推移. 文献3)より引用

表1 肝硬変の門脈圧亢進症状と予後. 文献2)より改変引用

	静脈瘤	腹水	静脈瘤出血	死亡率1年
Stage 1	—	—	—	1%
Stage 2	+	—	—	3.4%
Stage 3	+	+	—	20%
Stage 4	+	+	+	57%

3. 非代償性肝硬変の基本的病態

1) 腹水の発生病態と非代償性肝硬変

非代償性肝硬変の最初の症候であることの多い腹水を例にとると、その病態生理は概ね図3のようになっている。すなわち、肝硬変に伴う門脈圧亢進（機序は後述）と肝細胞機能の低下およびこれによる末梢血管拡張物質の貯留が基本的病態である。肝硬変における腹水の起源は主に肝リンパ液の肝表面からの漏出と考えられている。リンパ管あるいは類洞からの血漿およびリンパ液の漏出は、門脈圧すなわち漏出圧が膠質浸透圧（主としてアルブミンによる）を上回ったために起こる（Starlingの末梢血管の法則）。従って、肝硬変における門脈圧の亢進と血清アルブミンの低下（肝細胞機能低下）は、腹水形成に対して少なくとも相加的に関与する。一方、初期の軽度門脈圧亢進に伴い、腸管における血管拡張作用物質産生が亢進し、しかも肝によるこれらの物質の代謝・排泄機低下が加わり、末梢血管とりわけ内臓血管の拡張を引き起こす。これにより神経系、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系 (ARRS) などを介した心拍出量および心拍数の増加が起こり、hyperdynamic circulationが形成される。これと同時に、末梢血管の拡張は有効循環血漿量の低下を招き、RAASやバゾプレシンを介したNa、水の貯留が引き起こされる⁴⁾。このようにして腹腔内に肝リンパ液（腹水）の漏出がおこると、更なる有効循環血漿量の減少を招き、悪循環が形成される。

腹水の発生に関する上述の機序は、腹水に限らず、非代償性の肝硬変に共通して認められる病態であり、形成された悪循環は種々の合併症、非代償性症候の発現に繋がる（図4）。

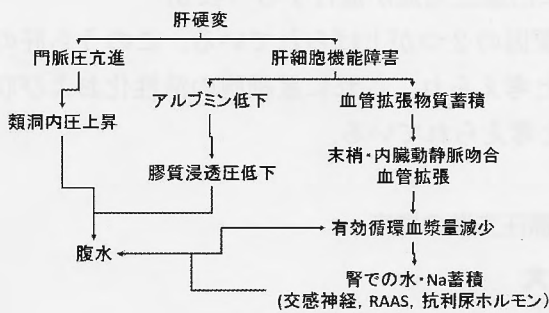


図3 肝硬変における腹水の発症機序

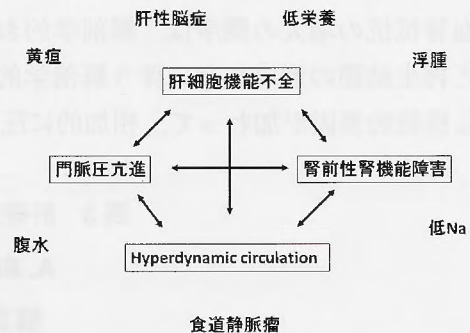


図4 肝硬変の中心的病態と非代償性の症候

2) 肝性腹水の性状

上述のように、門脈圧亢進に伴う腹水は、アルブミンによる膠質浸透圧を門脈圧が凌駕する形で漏出するため、腹水と血清のアルブミン濃度に較差 (SAAG) が生じ、一般に SAAG 1.1 g/dl 以上が門脈圧亢進性腹水の基準とされる。また、正常な類洞は基底膜を欠く上に、内皮に無数の小孔を有するため、肝の類洞から漏出する組織間液（リンパ液）には相当量の蛋白が含まれているのが特徴である。従って、類洞内皮が正常の状態でも漏出する後類洞性門脈圧亢進性腹水（心不全や初期の Budd-Chiari 症候群）では腹水中の蛋白濃度が通常 2.5 g/dl 以上を示す。これに対して、肝硬変では、肝線維化が進行するため、ディッセ腔が消失し、内皮も小孔を閉鎖して、いわゆる毛細血管化が起こるため、形成されるリンパ液は通常の組織と同様に低い蛋白濃度を示し、腹水も 2.5 g/dl 以下となる（表2）。

表2 腹水の発症機構に基づく病態の鑑別

血清-腹水アルブミン較差		
血清-腹水アルブミン較差		
	> 1.1 g/dL	< 1.1 g/dL
蛋白濃度	> 2.5 g/dL 心不全 BCS	< 2.5 g/dL 癌性・結核性
	< 2.5 g/dL 肝硬変	—

4. 肝硬変における門脈圧亢進の機序とその臨床的意義

1) 門脈圧亢進の機序

肝の重量は体重の約 2.0 - 2.5% の容積であるのに、受け取る血流は平均して心拍出量の約 27% 程度である⁵⁾。しかも、肝の血流は体位や食事により大きく変化するため、門脈は血管抵抗をダイナミックに変化させて圧を一定に保っている。すなわち、正常肝は血流に対して大きなコンプライアンスを有している。しかし、肝硬変では上述のように、門脈血流の増大があるにもかかわらず、肝血管のコンプライアンスが低下、肝血管抵抗の増大があるために門脈圧亢進が進行する(表3)。

肝血管抵抗の増大の機序は、解剖学のおよび機能的要因の2つが上げられている。このうち肝の線維化と再生結節の形成などに伴う解剖学的機序が主体と考えられ、これに星細胞の活性化および収縮による機能的要因が加わって、相加的に圧が亢進すると考えられている。

表3 肝硬変における門脈圧亢進の機序

A. 血管抵抗の増大

解剖学的: 70%

- 類洞の毛細血管化
- 細い血管の血栓
- 類洞虚脱
- 肝細胞大型化

機能的: 30%

- 星細胞活性化, 収縮

B. 門脈血流の増加

- 心拍出量の増加
- 内臓血管の拡張
- 脾腫

2) 門脈圧の測定とその臨床的意義

日常臨床での門脈圧の直接的な測定は困難であり、これに変わるものとして肝静脈圧較差 (HVPG) が肝硬変の予後と極めて良く相関することが示されている。HVPG は肝静脈に挿入したカテーテル先端の圧センサーで肝静脈圧とバルーン閉塞したときの圧較差として測定する。HVPG の正常値は、1-5mmHg で、6mmHg 以上が門脈圧亢進と診断される。しかし、食道静脈瘤や腹水発現など臨床的に有意の症状を来しうるのは、10-12 mmHg 以上と言われ、これを "Clinically significant portal hypertension (CSPH)" と呼んでいる。事実、HVPG 10 mmHg 未満と 10 mmHg 以上では、累積非代償化率が有意に異なることが示されている⁶⁾。また、既に HVPG が 12 mmHg を超えた肝硬変においては、治療によって HVPG を 12 mmHg 以下に減少させるか 10%以上の低下を得ることにより、静脈瘤出血や非代償化の危険を有意に低下させようと報告されている⁷⁾。従って、肝硬変において、門脈圧 (HVPG) のコントロールは、予後を改善する重要な治療目標と言える。

しかし、HVPG の測定は侵襲もあり、我が国においては必ずしも普及しているとは言えず、非侵襲的測定あるいは推測の手段の開発が待たれる。その目的で、超音波による肝の弾性度の測定が検討されている。HVPG 10mmHg あるいは 12 mmHg にする弾性度の値は報告によりまちまちであるが、近年、C 型肝硬変を対象とした検討でそれぞれ 13.6 kPa, 17.6 kPa が提唱されている⁸⁾。

3) 門脈圧亢進症に対する治療

肝硬変における門脈圧亢進の機序 (上述) に応じた治療法を図 5 に示す。肝硬変は病理学的、解剖学的に大きな変化を伴うため、肝血管抵抗の増大を標的とした治療に限らず、肝硬変の原因に対する治療が最も重要なことは言うまでもない。これには、抗ウイルス療法 (ウイルス肝炎)、アルコール中止 (アルコール性)、ステロイド (自己免疫性肝炎)、瀉血 (ヘモクロマトーシス)、銅キレート (Wilson 病) などの効果が報告されている。また、肝硬変および門脈圧亢進の増悪因子として、肥満、アルコール摂取が報告されており、食事 (カロリー、塩分制限を含む)、運動、アルコール摂取などのライフスタイルの改善の意義が提唱されつつある。かつて、肝硬変は病理学的に不可逆の病態と言われていたが、原因治療により線維化も含めた病理学的所見の改善が見られることが報告されている⁹⁻¹⁰⁾。

門脈血流の増大に対する治療法としては、古くから非選択的の β 遮断薬であるプロプラノロールの有効性が示されている¹¹⁾。これはアドレナリンの β 1 受容体 (心拍、心筋収縮) および β 2 受容体 (末梢血管拡張) の両者に対する阻害作用が、肝硬変における hyperdynamic circulation を抑制する目的に合致しているためで、欧米を中心に広く使用され、有効性の評価も多数報告されている。しかし、HVPG の目標達成率は必ずしも高くなく、低血圧、気管支喘息など禁忌症例も少なくない。

アンギオテンシン II 受容体阻害薬 (ARB) は、星細胞の活性化および収縮抑制作用により肝類洞血管抵抗と肝線維化を抑制すると言われる。中等度から高度の門脈圧亢進を有する患者の HVPG を losartan が 45%程度低下させるという報告がなされた¹²⁾。その後のシステマティックレビューでは Child A の症例で有効と評価されている¹³⁾。一方では、アンギオテンシン II は腎糸球体の輸出細動脈の収縮作用が強いため、この抑制は GFR を低下させる可能性があることも指摘されている⁴⁾。

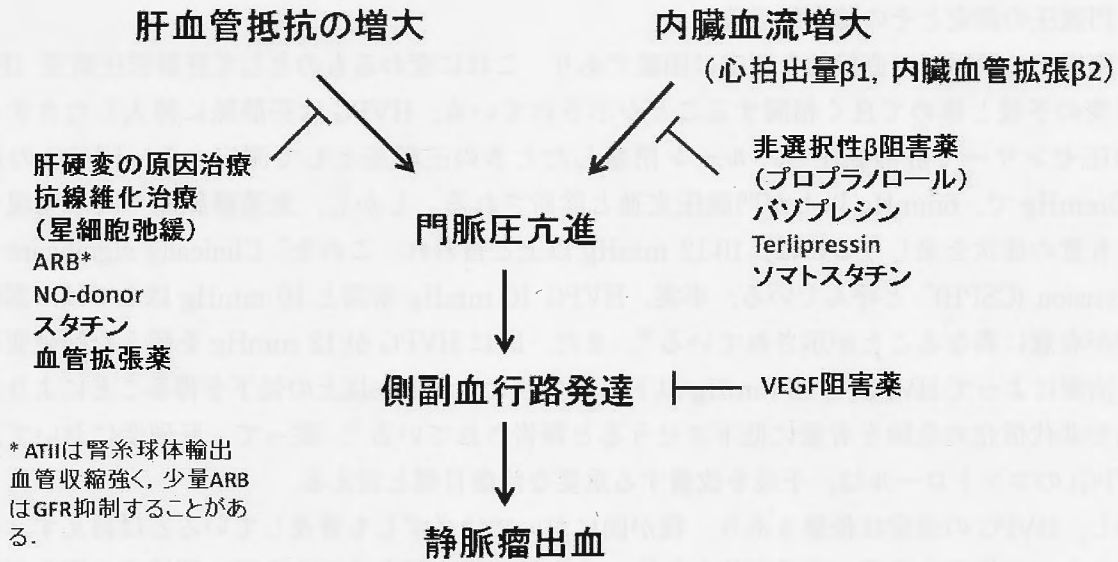


図5 門脈圧亢進に対する薬物治療

5. 肝細胞癌の危険因子と予防対策

わが国における肝細胞癌の約90%がウイルス性慢性肝障害を発生母地とし、そのうち最も多いC型肝硬変においては年約7%程度の率で発生することは周知の事実である。また、近年は非アルコール性脂肪性肝炎からの発癌の増加も指摘されている¹⁴⁾。これまで、肝硬変の成因、性、年齢、肥満など疫学的な観点からの危険因子が明らかにされている一方で、近年ではGWASにより、肝細胞癌の疾患感受性の高いSNPが報告¹⁵⁾されるなど、発癌予測がより精密に行われる可能性が生まれている。さらに、発癌の分子機構に関わる遺伝子異常の研究から、炎症や肝細胞再生、酸化ストレスと発癌との関連が明らかにされつつあり、分子標的治療のみならず発癌予防の標的も示されつつある。

これまで肝細胞癌の発症率を抑制する事が示されている治療法は、B型慢性肝炎に対するインターフェロン療法や核酸アナログ製剤、C型肝炎に対するインターフェロン投与および著効(SVR)、瀉血療法、肝硬変に対するインターフェロン少量長期投与、分岐鎖アミノ酸製剤、非環式 H^+ 拮抗薬(二次予防)などである。

6. 肝細胞癌のサーベイランス

上述のように、肝細胞癌は危険群がほぼ特定されている極めて特殊な癌であることから、これを対象とした頻回のサーベイランスを可能にしている。すなわち、危険群を絞り込み、事前確率を高めた上で、繰り返し検査を行うことにより、癌の検出の精度を高めている。

肝細胞癌の腫瘍体積倍加時間(DT)は報告により開きがあるが、平均で30-600日と報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。腫瘍を球体と仮定した場合、その直径の増大速度は、10mmを起点とした場合、体積2倍で12mm、4倍で16mm、8倍で20mm、16倍で26mmとなる。従って、仮に10mmで見逃したとすると、DTの4倍(4期間)を経過すると26mmに達していることになる。DTが仮に90日(3ヶ月)とすると¹⁷⁾、1年で局所療法を選択をせざるを得なくなる可能性もある。事実、B型肝硬変に対する6ヶ月毎の超音波検査とAFPによるサーベイランスで、有意に死亡率を減少させたと報告されている¹⁹⁾。

日本肝臓学会の「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009 年版」による肝細胞癌診断アルゴリズムを図 6 に示す。基本的には、超音波検査で結節の存在診断を行い、dynamic CT あるいは MRI で質的診断を行う。検査の間隔は、高危険群では 6 ヶ月、超高危険群では 3-4 ヶ月を推奨している。

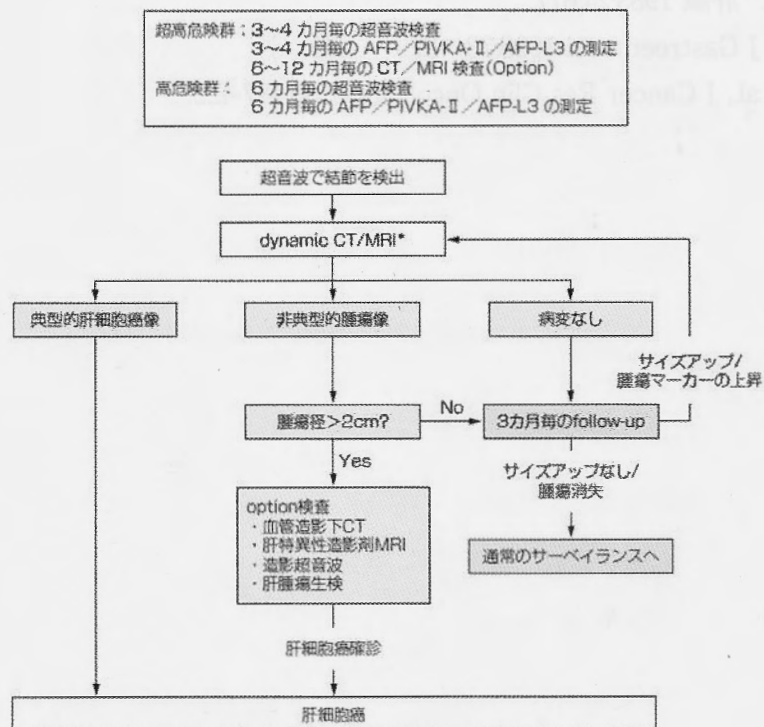


図 6 サーベイランスアルゴリズム・診断アルゴリズム
日本肝臓学会「肝癌診療ガイドライン 2011」

文献

厚生労働省

- 1) 厚生労働省「最近公表の統計資料：平成 23 年人口動態統計月報年計（概数）の概況」
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai11/index.html>.
- 2) D' Amico G., et al. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006;44:217-231.
- 3) 市田文弘, . 谷川久一編, 肝移植適応基準 国際医書出版, 東京, 1991, pp26.
- 4) Møller S, et al. Cardiovascular complications of cirrhosis. Gut 2008;57:268-278.
- 5) Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology 12th Ed pp838
- 6) Ripoll C, et al. Gastroenterology 2007;133:481-488.
- 7) Villanueva C. Et al. Gastroenterology 2009;137:119-128.
- 8) Vizzutti F. et al Hepatology 2007;45:1290-1297.
- 9) D' Ambrosio R, et al. Hepatology 2012;56:532-543.
- 10) Ellis EL, et al. J Hepatol 2012;56:1171-1180.
- 11) Feu F, et al. Lancet 1995;346:1056-1059.
- 12) Schneider AW, et al. Hepatology 1999;29:334-339.

- 13) Tandon P, et al. J Hepatol 2010;53:273-282.
- 14) Yatsuji S. et al. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:248-254.
- 15) Kumar V. et al. Nat Genet 2011;43:455-458.
- 16) Trevisani F. et al. Carcinogenesis 2008;29:1299-1305.
- 17) 真島康雄、他. 肝臓 1983;24:677.
- 18) Saito Y, et al. J Gastroenterol 1998;33 : 229 - 235.
- 19) Zhang BH, et al.. J Cancer Res Clin Oncol. 2004;130:417-422.

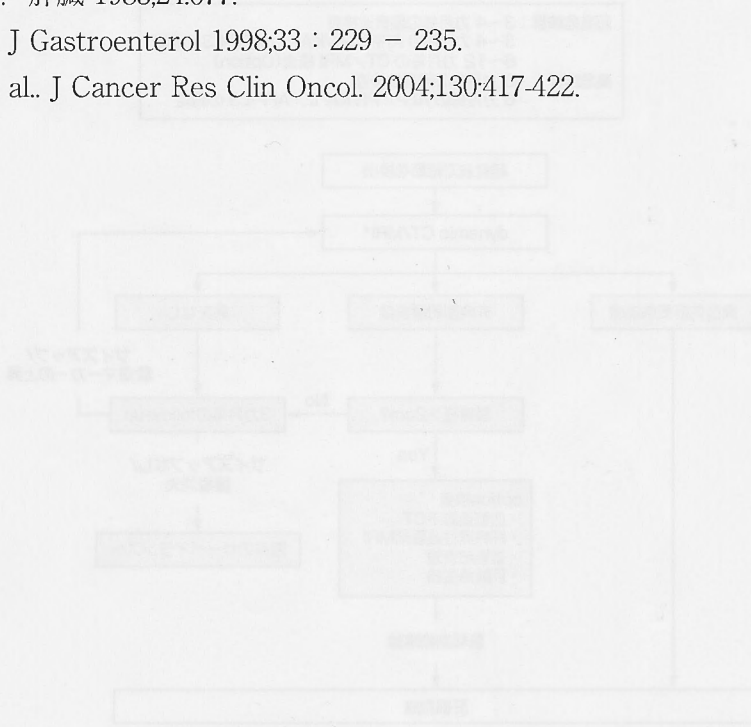


図6 サークロウイルス・HCV・HBV・HDVによる慢性肝炎の分類
日本肝臓学会「肝臓病診療ガイドライン2011」

論文
著者
1) 肝臓病診療ガイドライン2011 (PDF) (閲覧) <http://www.nihp.go.jp/fouken/saiken/hw/jinken/geppo/gergan/1/index.html>

2) D'Amico G, et al. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006;44:217-231.

3) 肝臓病診療ガイドライン2011 (PDF) (閲覧) 東京 1991. pp28

4) Meier S, et al. Cardiovascular complications of cirrhosis. Gut 2008;57:288-298.

5) Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology 12th Ed pp238.

6) Ripoll C, et al. Gastroenterology 2007;133:481-488.

7) Villanova C, et al. Gastroenterology 2009;137:119-128.

8) Vizzutti F, et al. Hepatology 2007;45:1390-1397.

9) D'Ambrasio R, et al. Hepatology 2012;56:532-543.

10) Ellis HL, et al. J Hepatol 2012;56:1171-1180.

11) Felt F, et al. Lancet 1995;346:1055-1059.

12) Schneider AW, et al. Hepatology 1999;29:334-339.

最新の肝切除術

窪田 敬一
(獨協医科大学 第二外科)

御略歴

昭和 56 (1981) 年	東京大学医学部卒業
昭和 56 (1981) 年	東京大学医学部付属病院研修医
昭和 57 (1982) 年	東京警察病院レジデント
昭和 60 (1985) 年	東京大学第二外科医員
昭和 61 (1986) 年	国立国府台病院外科医員
昭和 62 (1987) 年	東京大学第二外科医員
昭和 63 (1988) 年	スウェーデン・カロリンスカ研究所フデインゲ病院移植外科研究員
平成 2 (1990) 年	東京船員保険病院外科部長
平成 4 (1992) 年	東京大学第二外科助手
平成 6 (1994) 年	東京船員保険病院外科部長
平成 7 (1995) 年	東京大学第二外科助手
平成 8 (1996) 年	東京大学肝胆膵外科講師
平成 12 (2000) 年	獨協医科大学第二外科主任教授
平成 23 (2011) 年	獨協医科大学付属病院副院長

最新の肝切除術

窪田 敬 一 (獨協医科大学 第二外科)

講習のポイント

1. ischemic/reperfusion injury の対策を知る。
2. 種々の肝切離手技について習熟する。
3. 新しい用語を習得する。
4. vascular control 手技に習熟する。

キーワード

1. ischemic/reperfusion injury
 2. Parenchymal transection
 3. Liver volumetry
 4. Pringle' s maneuver
 5. Pre-conditioning
-

1. はじめに

1886年 Luisにより初めて肝切除が施行されたが、術直後出血で患者は死亡した。最初の肝切除成功例は1888年 Langenbuchにより施行された症例であるが、やはり、出血で再手術されている。当初より肝切除術では出血のコントロールが大きな問題であったことがわかる。1908年 Pringleにより肝十二指腸間膜遮断による出血コントロールが記載され、この手技は現在も多くの症例で採用され、出血コントロールに役立っている。最初の成功例以来124年が経過し、肝切除成績は飛躍的に改善したが、これは、肝解剖の理解、術前・中・後管理、肝切除手技、などの進歩により、術中出血量の低減、術後肝不全の減少、が得られたことに寄与するところが大きい。本セミナーでは、腹腔鏡下肝切除手技を除いた、肝切除全般に関わる最近の進歩について概説することにする。

2. Brisbane 2000 Nomenclature of Liver anatomy and Resections

2000年 Brisbaneで開催された第4回国際肝胆膵外科学会において Liver anatomy と Resection に関する新しい名称が提唱された(表1)。アメリカ、アジアを中心にして、2006年までの約80%の論文で使用されるようになった^[1]。この terminology はさらに普及する傾向にあり、改めて使用を推奨したい。

表1 Brisbane 2000 Nomenclature of Liver anatomy and Resections

Right hepatectomy (hemihpatectomy)	Resections of segments V-VIII
Left hepatectomy	Resections of segments II-IV
Extended right hepatectomy, right trisectionectomy	Resections of segments IV-VIII, sometimes I
Extended left hepatectomy, left trisectionectomy	Resections of segments II-IV and segments V and VIII
Left lateral sectionectomy	Resections of segments II and III

3. Liver volumetry

肝切除術式は肝機能と予定切除肝容積を照らし合わせて選択される。したがって、肝容積測定は肝切除術前に必須の検査と言える。以前は、2D-CT画像をなぞり、volumeを算出していた。Sectorの容積は正確に測定できるが^[2]、亜区域の測定はできなかった。現在は3D-CT画像に基づき、門脈枝一本一本の支配容積まで semi-automated に測定することができる^[3]。さらに、生体肝移植では、グラフト選択のほか、肝静脈枝のドレナージ領域容積を算定し、枝の再建の必要性を評価することにも役立てられている^[4,6]。術前肝容積測定は保険算定もできるようになっており、各施設で正確に亜区域まで評価できる体制が必須である。

4. 門脈塞栓術

門脈塞栓術は、right hepatectomy, right lobectomyの安全性を増すうえで有用な手技であり、無水エタノールなどを用いて、各施設で工夫して施行されている。最近、門脈結紮術を応用した新しい術式が報告されている。Schnitzbauerら^[7]は、right lobectomyで切除可能な腫瘍を有する症例に対し、体重に対するleft lateral lobe容積の比が0.5以下の場合、初回手術時に門脈右枝を結紮し、in-situに肝鎌状間膜に沿い、肝実質を切離することにより、急速なleft lateral lobeの肥大が得られ、平均9日後に二次的にright lobectomyを安全に施行できた、と報告している。患者は、動脈血で栄養されるright liverと全門脈血を受けるleft lateral lobeで耐術することになる。肝切離しているため、S4の再生・肥大はなく、門脈右枝とP4に対して門脈塞栓術を施行した状態に近似している。その機序は現時点では不明だが、left lateral lobeの急速な肥大が得られ、この二次的肝切除術は残肝容積が小さい症例で有用な可能性がある。

5. Vascular control

出血は肝切除後の予後に影響する最も重要な因子である。肝切除を安全に施行し、出血量を軽減するためには、様々な出血コントロール手技に精通してはならない(表2)。

表2 出血コントロール手技

Pringle's maneuver (intermittent or continuous)
Hemi-hepatic clamping
Glissonian pedicle clamping
Total hepatic vascular exclusion (selective or total)
Hanging maneuver

1) Pringle's maneuver

最も施行されている出血量軽減手技である。15分クランプ、5分解除で施行することが多いが (intermittent clamp)、欧米では肝切離完了までクランプすることもある (continuous clamp)。クランプ解除中に出血量が増すことが危惧されるが、総出血量、輸血頻度に関し、intermittent 群と continuous 群で差がなかったと報告されている^[8]。Continuous Pringleにより、肝切離の中断はなくなるが、手術時間の短縮には繋がらないとも報告されている^[9]。慢性肝障害例では、intermittent Pringleのほうが有用であろう。

2) 片葉阻血

S8切除で前区域と後区域の境界の肝切離をする際、Pringle法を施行しても良いが、右肝を栄養する脈管のみをクランプするだけで肝切離は可能である。Fogarty鉗子を用いて右ないし左を栄養する脈管を一括遮断し肝切離を施行する (30分遮断、5分開放) 手技が片葉阻血である。Pringle法に比較して肝障害を軽減できると考えられている。

3) Glissonian pedicle clamping

高崎らにより開発されたGlissonを一括処理して肝切除を行う手技である^[10]。right paramedian sectorectomy, right lateral sectorectomy、などに有用であると報告されている。

4) Total hepatic vascular exclusion

肝へのinflowとoutflowを完全に遮断する手技である。利点として、肝静脈の逆流による出血および空気塞栓の減少、が挙げられる^[11]。しかし、技術的に難しく、心拍出量、血圧は40-60%に減少し、それに伴い、頻脈などが起こり、約15%の患者しか耐えられないと報告されている。さらに、術後合併症の増加、手術時間の延長、など欠点も多い^[12]。

5) Hanging maneuver

多くの場合、右肝静脈と中肝静脈の間で、下大静脈前面の無血管領域にテープを通し、釣り上げるhanging maneuverにより、肝授動をすることなく、出血量を軽減させ肝切除を施行することができる^[13]。また、深部では肝切離の方向性を確認するうえで有用である。テープを通す部位を適宜変え、工夫することにより様々な肝切除手技に応用可能である。

6. Ischemia reperfusion injury の軽減

肝流入血遮断手技はischemia-reperfusion injury(I/R injury)を併発し、術後肝機能不全に繋がる危険がある。このI/R injuryを軽減するために様々な工夫がなされている。

1) Pre-conditioning

ClavienらはRCTにより、30分間の連続遮断に先立ち、10分間のクランプ、10分間の解除を施行することにより、特に若い症例でI/R injuryを軽減することができたと報告している(図1)^[14]。しかし、

meta-analysisによると、intermittent Pringle に比較して、出血量で差が無かったとも報告されている^[15]。また、肝移植においては、Andreaniらにより preconditioning の効果が検討されている^[16]。彼らは、阻血障害、primary graft non-function、急性拒絶頻度、morbidity, mortality において優位性を見いだせなかった。現時点では、肝移植において、ischemic preconditioning の有意な効果は認められていない。肝臓外科における血流遮断を利用した pre-conditioning 効果については今後も検討する必要がある。

2) Pharmacological preconditioning

Rat を用いた動物実験で、肝阻血前に isoflurane を導入することにより I/R injury から肝細胞を守る効果があることが報告された^[17]。この結果に基づき、isoflurane などの麻酔薬を preconditioning に用いた RCT が報告されている。Beck-Schimmer らは、Propofol を用いた麻酔において、30 分以内の肝阻血前に 3.2 vol % sevoflurane を 30 分導入することにより pharmacological preconditioning の効果が得られ、AST の上昇、合併症率を低減できたと述べている (図 2)^[18]。薬による I/R injury の軽減は新しい概念であり、今後普及する可能性もある。

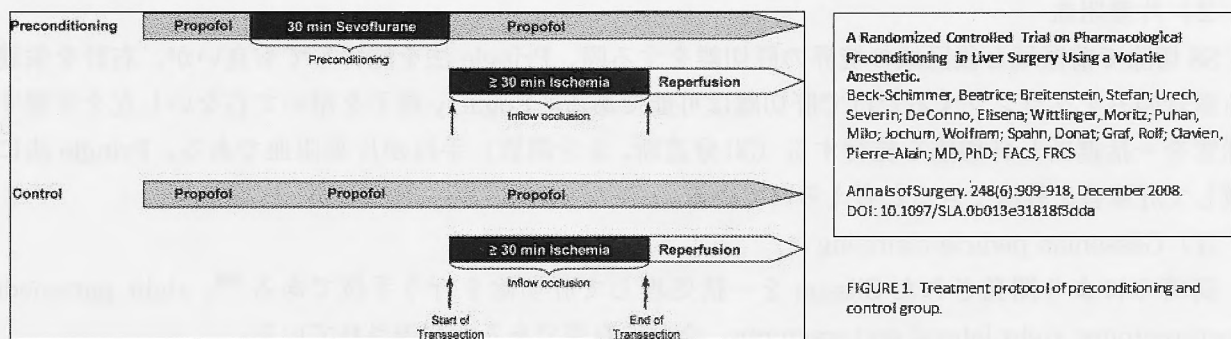


図 1

3) Post-conditioning

Ischemic preconditioning の不十分な点をカバーするため、post-conditioning が考案された。reperfusion 後、灌流、阻血を繰り返し施行し、I/R injury を軽減させる試みである。Zhao らは実験動物モデルで急性心筋梗塞に対する post-conditioning の有用性を示した^[19]。

肝細胞の apoptosis を減少させ、I/R injury を軽減させると考えられているが、人間で臨床応用するほど有用な実験データは得られていない^[20]。

4) Remote ischemic preconditioning

体の広範囲の組織で一過性の虚血を起こさせることにより、全身に I/R injury に対する防御能を起こさせる概念である。小児先天性疾患の心臓手術では既に臨床応用されている^[21]。

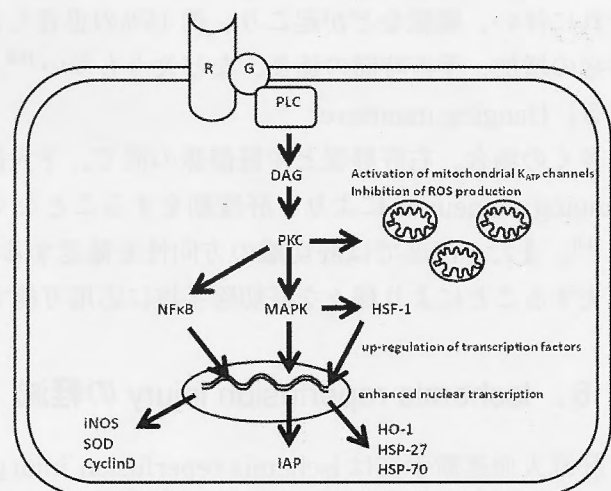


図 2

7. Parenchymal transection

肝実質切離は出血量に直結する重要な手技である。様々な手技が採用されており(表3)、どの手技を用いるにしても、肝要なのは、麻酔医との協力のもと中心静脈圧を5cmH₂O以下に抑えておくことである。

表3 肝実質切離手技

Crush-clamp technique

Ultrasonic dissection

Sealing devices

TissueLink

Radiofrequency-assisted liver resection

Water jet dissection

Vascular stapler technique

1) Crush-clamp technique

最も基本的な肝実質切離手技である。ペアンなどを用いて肝実質を破碎し、残った細い脈管を結紮・切離する。Pringle法下に施行し、電気メスを用いれば、肝実質の硬度にもよるが、効果的に切離が可能である。

2) Ultrasonic dissection

CUSAは肝実質を破碎・吸引し、2mm以上の脈管を露出させ、結紮・切離することにより、出血、胆汁漏を軽減させるうえで有用である^[22]。CUSAは肝硬変の有無に関わらず有効であるが、crush-clamp法に比較して、切離に時間はかかる。

同様な原理を用いたHarmonic Scalpelは55500/秒で振動するはさみではさむことにより、3mmまでの脈管をsealし、切離することが可能である。蛋白変性を起こすことにより止血効果が得られるとされている。特に腹腔鏡下肝切除術における肝実質切離に有効である。しかし、harmonic scalpelの使用は、手術時間短縮、出血量軽減、に繋がるが、術後胆汁漏が増加すると報告されている^[23]。

3) Sealing devices

Sealing装置は切離前に細い血管をsealして肝実質を切離するのに使用される。Ligasure Vessel Sealing System (Covidien, Mansfield, MA, USA)はbipolar電気メスの原理を応用したseal装置であり、7mmまでの血管をsealできる。Crus-clamp法に比較して、出血量、結紮回数の減少に繋がったという報告もあるが^[24]、手術時間、出血量は減少しなかったという報告もあり、その有用性に関し今後の検討を要する^[25]。

4) TissueLink

円錐状の先端に水滴を滴下しながらradiofrequencyのエネルギーを伝えることにより、鈍的に実質切離するとともに、止血効果を得る装置である。Gellerらは、Tissue Linkの使用により、輸血率、胆汁漏、合併症率が減少したと報告している^[26]。

5) Radiofrequency-assisted liver resection

ラジオ波のプロローベを使用して、前凝固し、肝実質切離する方法である。2本のプロローベを付けた装置など開発されており、面で前凝固し切離していく。しかし、術後の膿瘍形成、胆汁漏などの頻度が高いと報告されている^[27]。

6) Water jet dissection

高圧の water jet で肝実質を破碎し、血管・胆管のみ剥離・結紮し、その結果、出血量を減らすことを目的としている。剥離してから結紮する点で、seal 装置より時間がかかるが、切離面を明瞭に露出できる、熱ダメージがない、血管を露出させるのに有用である、などの利点もある。Rauらは、CUSAなどと比較して、出血量、切離時間を減らすことができたと報告している^[28]。

7) Vascular stapler technique

Vascular stapler は主要血管の切離に使用されていたが、肝実質切離にも使用されるようになった。切離予定ラインを大きな鉗子で圧挫した後、連続的にファイアーすることにより肝実質を切離する。Crush-clamp法に比較して、手術時間、出血量、輸血率が減少したと報告されている^[29]。

8) 肝下部大静脈クランプ

肝実質切離に際し、中心静脈圧を5cmH₂Oに下げることが出血量を減らすうえで重要であることは前述した。輸液量を減らす、などの方法の他、肝下部大静脈クランプは中心静脈圧を下げるのに有用であり、ほとんどの患者で施行可能である。中心静脈圧が5cmH₂O以上の症例で施行する意義あり、5cmH₂O以下の症例では施行する必要はない^[30]。

8. まとめ

肝切除にまつわる最近の進歩について概略した。一見、変化、進歩が無いように思われる領域でも、日進月歩で進歩が得られていることを肝に銘じて、日々の臨床に臨んでいただきたい。

References

- [1] Strasberg SM, Phillips C. Use and dissemination of the Brisbane 2000 nomenclature of liver anatomy and resections. *Ann Surg* 2012 Aug 14 [Epub ahead of print]
- [2] Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997; 26: 1176-1181.
- [3] Itoh S, Shirabe K, Taketomi A, et al. Zero mortality in more than 300 hepatic resections: validity of preoperative volumetric analysis. *Surg Today* 2012; 42: 435-440.
- [4] Kim BW, Xu W, Wang HJ, et al. Volumetry-based selection of right posterior sector grafts for adult living donor liver transplantation. *Liver Transplant* 2011; 17: 1046-1058.
- [5] Luciani A, Rusko L, Baranes L, et al. Automated liver volumetry in orthotopic liver transplantation using multiphase acquisitions on MDCT. *Am J Roentgenol* 2012; 198: W568-574.
- [6] Mochizuki K, Takatsuki M, Soyama A, et al. The usefulness of a high-speed 3D-image analysis system in pediatric living donor liver transplantation. *Ann Transplant* 2012; 17: 31-34.
- [7] Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended

- right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255: 405-414.
- [8] Gurusamy KS, Sheth H, Kumar Y, et al. Methods of vascular occlusion for elective liver resections. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD007632. [Pubmed]
- [9] Belghiti J, Noun R, Malafosse R, et al. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg* 1999; 229: 369-375.
- [10] 高崎 健. グリソン鞘一括処理法による肝門血管処理(肝中区切除). *手術* 1997; 51: 9-13.
- [11] Aragon RJ, Solomon NL. Techniques of hepatic resection. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 28-40.
- [12] Belghiti J, Noun R, Zante E, et al. Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. *Ann Surg* 1996; 224: 155-161.
- [13] Belghiti J, Guevara OA, Noun R, et al. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 109-111.
- [14] Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg* 2000; 232: 155-162.
- [15] Rahbari NN, Wente MN, Schimmer P, et al. Systematic review and meta-analysis of the effects of portal triad clamping on outcome after hepatic resection. *Br J Surg* 2008; 95: 424-432.
- [16] Andreani P, Hoti E, de la Serna, et al. Ischaemic preconditioning of the graft in adult living related right lobe liver transplantation: impact on ischaemia-reperfusion injury and clinical relevance. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 439-446.
- [17] Schmidt R, Trischler E, Hoetzel A, et al. Heme oxygenase-1 induction by the clinically used anesthetic isoflurane protects rat livers from ischemia/reperfusion injury. *Ann Surg* 2007; 245: 931-942.
- [18] Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, et al. A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic. *Ann Surg* 2008; 248: 909-918.
- [19] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic preconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H579-588.
- [20] Selzner N, Boehnert M, Selzner M. Preconditioning, postconditioning, and remote conditioning in solid organ transplantation: basic mechanisms and translational applications. *Transplantation Rev* 2012; 26: 115-124.
- [21] Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE, et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2277-2282.
- [22] Poon RT. Current techniques of liver transection. *HPB (Oxford)* 2007; 9: 166-173.
- [23] Kim J, Ahmad SA, Lowy AM, et al. Increased biliary fistula after liver resection with the harmonic scalpel. *Am Surg* 2003; 69: 815-819.
- [24] Saiura A, Yamamoto J, Koga R, et al. Usefulness of LigaSure for liver resection: analysis by randomized clinical trial. *Am J Surg* 2006; 192: 41-45.
- [25] Ikeda M, Hasegawa K, Sano K, et al. The vessel sealing system (LigaSure) in hepatic resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2009; 250: 199-203.

- [26] Geller DA, Tsung A, Maheshwari V, et al. Hepatic resection in 170 patients using saline-cooled radiofrequency coagulation. *HPB (Oxford)* 2005; 7: 208-213.
- [27] Lupo L, Gallerani A, Panzera P, et al. Randomized clinical trial of radiofrequency-assisted versus clamp-crushing liver resection. *Br J Surg* 2007; 94: 287-291.
- [28] Rau HG, Duessel AP, Wurzbacher S. The use of water-jet dissection in open and laparoscopic liver resection. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 275-280.
- [29] Reddy SK, Barbas AS, Gan TJ, et al. Hepatic parenchymal transection with vascular staplers: a comparative analysis with the crush-clamp technique. *Am J Surg* 2008; 196: 760-767.
- [30] Kato M, Kubota K, Kita J, et al. Effect of infra-hepatic vena cava clamping on bleeding during hepatic dissection: A prospective, randomized, controlled study. *World J Surg* 2008; 32: 1082-1087.

食道癌の外科治療

真 船 健 一

(三井記念病院 消化器外科)

御 略 歴

- | | |
|----------------|------------------------------|
| 昭和 54 (1979) 年 | 東京大学医学部医学科卒業 |
| 昭和 54 (1979) 年 | 東京大学医学部附属病院第 2 外科系研修医 |
| 昭和 56 (1981) 年 | 国立国府台病院外科厚生技官 (医師) |
| 昭和 57 (1982) 年 | 東京大学医学部附属病院第 2 外科医員 |
| 昭和 58 (1983) 年 | 埼玉県立がんセンター腹部外科医員 |
| 昭和 61 (1986) 年 | 東京大学医学部第 2 外科文部教官助手 |
| 昭和 63 (1988) 年 | ハーバード大学医学部外科研究員 |
| 平成 2 (1990) 年 | エール大学医学部外科外科腫瘍学研究室長 |
| 平成 3 (1991) 年 | 埼玉県立がんセンター腹部外科医長 |
| 平成 10 (1998) 年 | 東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科学講師 |
| 平成 12 (2000) 年 | 東京大学大学院医学系研究科消化管外科学助教授 |
| 平成 17 (2005) 年 | 国際医療福祉大学三田病院教授・消化器センター長・外科部長 |
| 平成 19 (2007) 年 | 国際医療福祉大学三田病院副院長併任 |
| 平成 22 (2010) 年 | 三井記念病院消化器外科部長 |

食道癌の外科治療

真 船 健 一 (三井記念病院 消化器外科)

講習のポイント

1. 食道癌手術の適応
2. 食道癌手術の実際
3. 補助化学療法・補助化学放射線療法
4. サルベージ手術

キーワード

1. 3領域リンパ節郭清
 2. 術前化学療法
 3. 胸腔鏡補助下食道切除
 4. 食道外科専門医
-

1. 食道癌の概説

わが国における食道の悪性新生物による死亡数は、2007年には総数11,699人(男性9,900人、女性1,769人)であり、人口10万人あたりの死亡率は9.3人(男性16.1人、女性3.7人)となっている。¹⁾(参考:胃癌の死亡率は40.1人)食道の悪性新生物による死亡数は、全悪性新生物による死亡数の約3.5%であり、悪性新生物のなかで総数では第9位、男性に限ると第6位となっている。食道悪性新生物の死亡率の近年の年次推移は、女性はほぼ横ばい、男性はわずかに増加していることから、全体としてはわずかではあるが増加傾向が認められている。

2. 食道癌の手術適応

食道癌の深達度がT1aのうちEP(M1), LPM(M2)のリンパ節転移率は5%以下であり、内視鏡治療の適応とされている。MM(M3), SM1(200 μ m以内)では、約9~20%のリンパ節転移があり、内視鏡治療は相対的適応となっている。SM2以深では50%以上のリンパ節転移率があり、進行癌と同様に取り扱い必要がある。したがって、手術適応はT1a-MM以深の食道癌となる。もちろん、全身状態に大きな問題はないこと、本人・家族の同意、承諾が得られることなどの条件がクリアされることはいままでもない。

近年、化学療法の発達は各臓器において目覚ましいものがある。日本でも、食道癌に対する治療として、欧米で多く施行されている化学放射線療法に高い期待が寄せられ、数年前までは根治的放射線療法をまず行い、根治できなかった患者さんのみに手術をすればよい考える医師が多数いたのも

事実である。しかし、その後、晩期合併症が無視できないものであること、根治的化学放射線療法の後には手術を行うサルベージ手術が非常にリスクの高いものであることが認識されるようになり、再び「切除可能な食道癌の標準治療は手術である」という意見が主流となっている。

3. 食道癌の手術

食道癌の手術は、主病変のある食道切除とリンパ節郭清、さらに再建からなる。食道癌の存在部位によって、切除範囲や郭清部位、そして再建方法も異なってくる。

1) 胸部食道癌の外科治療

胸部食道癌の外科治療の原則は、食道亜全摘、3領域リンパ節郭清である。すなわち頸部食道以外の食道はほとんど切除し、頸部・縦隔・腹部のリンパ節を郭清する術式である。

① 到達術式

a. 右開胸・開腹・頸部切開

従来、右開胸は後側方切開で多く行われてきたが、近年では quality of life も考慮し、前側方切開によって胸筋温存したり、肋骨切離を控えたりするような工夫も行われている。そのために比較的大きな開胸でも、胸腔鏡を補助的に用いることも多い。

b. 胸腔鏡・腹腔鏡手術

近年、胸腔鏡を用いた手術が多く行われるようになってきた(図1)。手術そのものは通常開胸の手術と変わりなく、郭清程度も変わらないため、侵襲そのものはあまり変わらないといわれている。しかし、実際、胸部の創痛が少ないことで呼吸抑制も少なく、術後の立ち上がり、日常生活動作への復帰も早いのは確かである。

イ. 左側臥位：従来から行われていた通常開胸の延長として行われている。通常開胸を行ってから、胸腔鏡手術に移行する場合にわかりやすいことと、急な出血にも対処しやすいなどが利点である。また、胸腔鏡でも開胸手術と同じような視野となるため、教育的には良いと考える。

ロ. 腹臥位：縦隔が重力でシフトするため、下縦隔の郭清スペースが保たれること、出血した血液が前方に貯留するため、血液が郭清部位の妨げにならないこと、少ない人数で手術が可能であることなどが利点であるが、通常の開胸の視野と異なるので解剖に十分注意する必要がある。

② 切除術式

基本的に頸部食道を除いた食道および噴門部および胃小彎を切除する。後縦隔経路で胸腔内吻合をする場合は、胸部上部の切除をやや控えることになる。

③ 郭清術式

3領域郭清：胸部食道癌は広範囲にリンパ節転移を起こすことから、本邦では頸部・縦隔・腹部の領域にわたる3領域リンパ節郭清が広く行われている。これによって良好な成績が発表され、2002年のガイドライン作成以降、日本の標準郭清術式として認められている。

しかし、3領域郭清の evidence は、無作為比較試験を行っていないため低くみられ、リンパ節郭清をあまり重視していなかった欧米ではあまり受け入れられていない。ただし、Altorkiら²⁾はSkinnerらが提唱した en bloc esophagectomy に頸部郭清を加えて報告し、さらに日本と同様の3領域リンパ節郭清として郭清の有用性を報告している³⁾。Udagawaら⁴⁾

は、転移度と郭清症例の5年生存率からリンパ節部位ごとに efficacy index を計算し、郭清の有用性、とくに3領域郭清の意義を示した⁴⁾。(表1) これは比較的均一の手術方法で広範囲の郭清を行っている施設であることから、信頼性があるデータといえよう。

④ 再建術式

a. 再建臓器

イ. 胃:原則的には、胃を用いて再建することが標準的に行われている。左右の噴門リンパ節、小彎リンパ節を郭清するように胃管を作成する。比較的太い胃管を作成する場合と大彎側の細経胃管を作成する場合がある。

ロ. 結腸:胃切除後や胃癌を合併して胃が用いられない場合などは、結腸を用いることが多い。一般的であるが、縫合不全の頻度が高い。

1. 回結腸:回結腸動脈を切離し、中結腸動脈を栄養血管茎として、右側の回結腸を拳上する方法。
2. 横行結腸(左結腸動脈):中結腸動脈を切離し、左結腸動脈を栄養血管として、上行結腸から横行結腸を拳上する方法。
3. 空腸:有茎空腸を用いるが、血管吻合が必要なこともある。

b. 再建経路

- イ. 胸壁前経路
- ロ. 胸骨後経路
- ハ. 後縦隔経路

従来は、美容上の外観、手術の安全性などの理由から、胸骨後経路が多く行われてきたが、近年は後縦隔経路の頻度が増加している。嚥下に有利であるとの理由であるが、逆流が起きやすいことや再発時や胃管病変の処理などに難渋すること、縫合不全の際に重篤になる可能性があることなど、他の方法に比較して一概に優れているとはいいがたい。それぞれの再建経路の利点・欠点は表1にあげるとおりである(表2)。

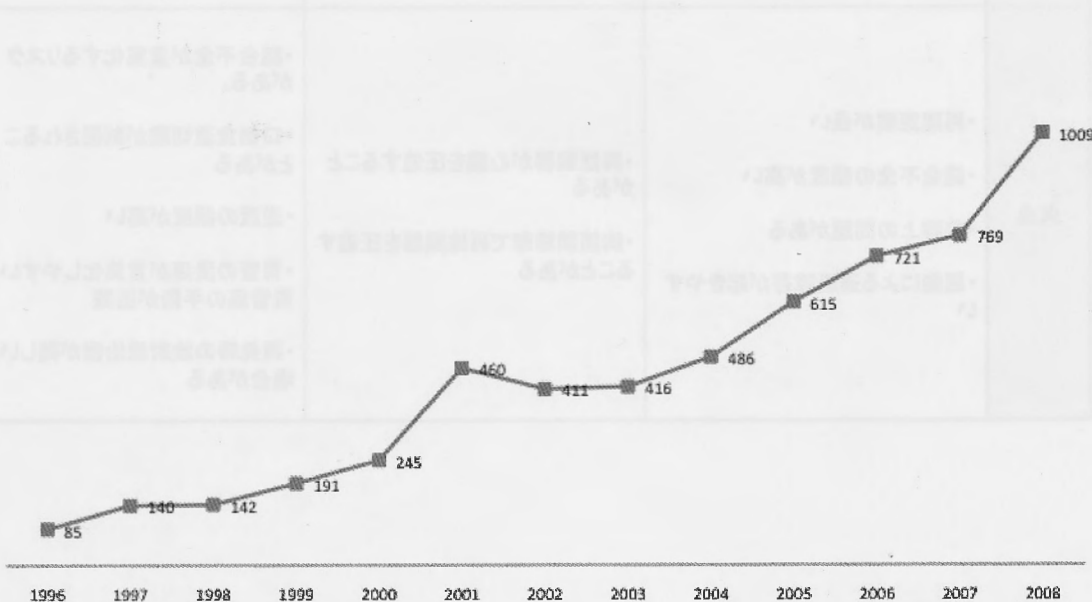


図1 胸腔鏡補助下食道切除術 - 症例数の推移 -

表1 食道癌リンパ節郭清の郭清効果指標

主病変部位	領域	転移率(%)	5年生存率(%)	郭清効果指標
胸部上部食道 (144例)	頸部	41.7	48.7	20.3
	縦隔	50.0	47.4	23.7
	腹部	13.2	15.2	2.0
胸部中部食道 (504例)	頸部	29.0	36.2	10.5
	縦隔	52.2	42.7	22.3
	腹部	36.1	38.8	14.0
胸部下部食道 (258例)	頸部	22.1	16.3	3.6
	縦隔	51.6	36.8	19.0
	腹部	65.9	38.6	25.4

文献4)より改変

表2 食道切除後再建経路の利点・欠点

経路	胸壁前	胸骨後	後縦隔
利点	<ul style="list-style-type: none"> ・口側食道切除が高位まで可能 ・吻合操作が容易 ・縫合不全への対処が容易 ・再建臓器の病変に対処しやすい 	<ul style="list-style-type: none"> ・口側食道切除が高位まで可能 ・再建距離が胸壁前より短い ・後縦隔経路より縫合不全への対処がしやすい 	<ul style="list-style-type: none"> ・再建距離が最も短い。 ・生理的ルートに最も近い ・縫合不全の頻度が少ない
欠点	<ul style="list-style-type: none"> ・再建距離が長い ・縫合不全の頻度が高い ・美容上の問題がある ・屈曲による通過障害が起きやすい 	<ul style="list-style-type: none"> ・再建臓器が心臓を圧迫することがある ・胸鎖関節部で再建臓器を圧迫することがある 	<ul style="list-style-type: none"> ・縫合不全が重篤化するリスクがある。 ・口側食道切除が制限されることがある ・逆流の頻度が高い ・胃管の潰瘍が重篤化しやすい 胃管癌の手術が困難 ・再発時の放射線治療が難しい場合がある

2) 頸部食道癌の外科治療

頸部食道癌は進行癌が多く、リンパ節転移の頻度も高いが、頸部に限局することが多い。

① 到達術式

頸部切開：襟状切開、U字切開などの切開を置く。広頸筋 Platysma まで切開した後、皮膚を上方に翻転し、頸部の術野を展開する。まれに胸部上部に大きな横切開を置いて、大きな術野を確保することもある。

胸骨縦切開：頸部切開に加え、胸骨を縦切開したり、逆 T 型に切離し、観音開きにして、上縦隔の術野を得ることもある。

縦隔鏡：近年では、縦隔鏡や胸腔鏡を用いて、上縦隔の郭清を追加することも行われている。

② 切除術式

イ. 喉頭温存手術：喉頭、気管に浸潤なく、腫瘍口側が食道入口部より下方にとどまる症例が適応。

a. 喉頭温存頸部食道切除

b. 喉頭温存食道全摘

ロ. 咽頭喉頭食道切除（喉頭合併切除）

a. 咽頭喉頭頸部食道切除

b. 咽頭喉頭食道全摘：胸部食道まで癌が伸展している場合は食道を全摘する。また、食道全体に異型上皮が存在し、いわゆるヨードの斑不染が認められる場合などは考慮される場合がある。

③ 郭清術式

頸部食道癌の第1群リンパ節は101、106rec、第2群リンパ節は102、104、105であり、T1b 以深の頸部食道癌では頸部郭清に加え、上縦隔リンパ節（106rec、105）のリンパ節郭清が必要である。

④ 再建術式

頸部操作のみの手術では、遊離空腸再建が原則である。

食道を全摘した場合は、通常、後縦隔経路に胃管を拳上し、咽頭まで届かない場合は、遊離空腸を間置する。

3) 腹部食道癌の外科治療

通常は、下部食道・噴門側胃切除を行う。食道胃接合部癌と同様で、開腹・経食道裂孔によるか、左開胸・開腹によるアプローチが多い。経食道裂孔的に下縦隔の郭清を行う方が、左開胸よりも予後が良いという食道浸潤胃癌に対する臨床試験 JCOG9502 の結果もあるが、腹部食道癌に対してはいずれのアプローチも使用されている。

縦隔・下部食道へ進展しているようなら、胸部下部食道癌に準じた右開胸・開腹の食道亜全摘手術と郭清が必要となる場合もある。胃への浸潤が大きい場合は、食道浸潤胃癌に準じて胃全摘・脾合併切除を行う。

① 到達術式

a. 左開胸・開腹

b. 経食道裂孔的

c. 右開胸・開腹

- ② 切除術式
 - a. 下部食道・噴門側胃切除
 - b. 下部食道・胃全摘
 - c. 食道亜全摘
- ③ 郭清術式
 - a. 下縦隔郭清+胃 D1+
 - b. 下縦隔郭清+胃 D2
 - c. 上中下縦隔郭清+ D1+/2
- ④ 再建術式
 - a. 食道・胃管吻合
 - b. 有茎空腸間置
 - c. 空腸 Roux-en-Y 再建
 - d. 結腸再建

4. 偶発症

食道癌の手術は、術後に多くの偶発症（いわゆる合併症）が起こる危険性が高いとされている。Andoら⁵⁾は、術後の偶発症では呼吸器合併症が19.5%と高く、在院死亡の40～60%が呼吸器偶発症であったことを報告している。またGriffinら⁶⁾によると、食道癌根治手術後の偶発症発生率は45%であり、うち呼吸器関連は17%、心血管系は7%であり、やはり呼吸器偶発症が最も問題であった。

- 1) 呼吸器偶発症：無気肺、肺炎、肺水腫、呼吸不全など。食道癌術後には最も高頻度に起こる偶発症である。
- 2) 不整脈：頻脈、心房細動など。虚血性心疾患や心不全などに結びつくこともあり、注意を要する。
- 3) 縫合不全：頸部の食道皮膚瘻なら自然に軽快するが、縦隔炎を起こすと重篤化する可能性がある。リンパ節転移のためなどで切離した場合を除き、通常は半年以内に回復することが多い。
- 4) 吻合部狭窄：器械吻合を行った場合には高頻度に起こることも指摘されているが、手縫いでも器械でも縫合不全や狭窄の頻度に差がないという報告もある。いずれにせよ、狭窄の多くは内視鏡下にバルーン拡張で対処可能である。ただし、頸部や胸部上部に吻合部あるため、嚥下の際につかえや誤嚥をしないように注意深く嚥下させる必要がある。
- 5) 反回神経麻痺（嗄声）：反回神経周囲のリンパ節郭清を行う際に損傷すると神経の麻痺が起こり、声帯麻痺が起こる。片側ならば嗄声で済むが、両側だと気道閉塞の可能性もある。また誤嚥を起こしやすいので、注意を要する。
- 6) 乳び胸：術中胸管損傷によって、乳び胸が発生する。保存的に経過観察したり、胸膜の癒着療法で軽快することが多いが、手術が必要とすることもある。
- 7) 術死・在院死亡：30年以上前には、食道切除手術は非常に危険な手術とされ、Akiyamaらの術死率3%という良好な報告は世界的に驚かれた歴史がある。その後、Andoら⁵⁾は術死（手術直接死亡）(30日死亡)率1.7%、在院死亡率7.9%と報告している。近年は、欧米でも、術死率2%、在院死亡率4%という極めて良好な報告がなされている⁹⁾。また胸部外科学会の全国調査によると、術死率は、2007年1.2%、2008年1.2%、在院死亡率は、2007年3.4%、2008年2.8%であり、従来に比較すると、また欧米と比較するとはるかに安全に手術が可能となっている。

5. 補助療法

1) 補助化学療法

JCOG 9204 試験では、術後補助化学療法としてシスプラチン (CDDP) /5-FU 群が対照群に比べて、全生存率では有意の差は認められなかったが、無再発生存率で有意に良好な成績を示しており⁷⁾、その結果より、2007 年度版のガイドラインでは、リンパ節転移を有する症例における CDDP/5-FU の術後化学療法を推奨されていた。

しかし、JCOG9907 試験によって、術前化学療法が術後化学療法より効果的であることが示され⁸⁾、Stage II/III 食道癌に対して、術前の CDDP/5-FU 投与が標準治療とされている (食道癌診断治療ガイドライン 2012 年版)²⁾。また、Stage III では術前化学療法の予後上乗せ効果はほとんど認められないため、その効果は十分とはいえなかった。したがって、近年はより強力な Docetaxel/CDDP/5-FU (DCF) などの化学療法を術前に施行する試みがなされている。

なお欧米では多くの無作為比較試験がなされているが、これらを基にしたメタアナリシスの結果からは、切除可能例に対する術前化学療法の有効性は明確ではない。

また、JCOG9907 試験では、術前と比較して術後の化学療法完遂率が低いことが成績の差となった可能性が指摘され、一概に術後化学療法が無効とは結論できない。

2) 補助化学放射線療法

欧米では、術前化学放射線療法を用いた比較試験が多く行われているが、化学放射線療法の術後生存率への上乗せ効果ははっきりしていない。化学放射線療法によって高い pCR が得られ、よく効いた症例では、さらに手術を追加しても生存率は向上しないという主張もある。術前化学放射線療法群と手術単独群を比較したメタアナリシスも数多く行われているが、はっきりとした結論は出ていない。3 年生存率をエンドポイントとするメタアナリシスでは、術後 90 日以内の手術関連死亡が上昇するものの、局所再発率を低下させ、3 年生存率を有意に上昇させることが報告されている^{11),12)}。

術後に施行する予防的な放射線治療に関しては、1980 年代後半には積極的に行われていた。無作為試験ではないが術後予防照射による生存率の改善や局所再発の頻度を低下させる効果も報告され⁹⁾、また JCOG の無作為比較試験でも術後放射線療法が生存率を改善することが報告された¹⁰⁾。しかし、海外で行われた 4 つの無作為比較試験にいずれにおいても、術後照射による局所再発は有意に低下するものの、生存率の向上はみとめられなかった。CDDP 導入による化学療法の進歩とともに、予防的な放射線療法はあまり行われなくなっている。

非治癒に終わった症例に対しては、遠隔転移がなければ化学放射線療法は広く行われており、有効であるとの報告も散見されるが、無作為比較試験は行われていない。

6. サルベージ手術

根治的 (化学) 放射線療法後の癌遺残または再発に対する手術をサルベージ手術と定義されている。根治的放射線量はわが国では一般に 60Gy 以上としている施設が多いが、欧米では、INT0123 試験の結果より 50.4Gy が標準となっている。したがって、50Gy 以上の放射線照射を行った症例に対する食道切除を一般にサルベージ手術としている。

サルベージ手術の術後 5 年生存率は 25 ~ 35% であり、予想以上に良好な成績を示している。しかし、サルベージ手術は決して容易ではなく、目標とする R0 を達成できないことも多い。非治癒切除率は 15 ~ 35% であり、非治癒の場合の予後は極めて不良である。

さらにサルベージ手術では、呼吸器偶発症や縫合不全など術後偶発症の頻度が高いことが指摘されている。気管壊死・穿孔などの組織虚血による重篤な偶発症が多いのも特徴である。したがって、在院死亡率も7～22%と極めて高率であり、決して安全な手術ではないことに留意しなければならない。以上より、サルベージ手術によって長期生存が期待できる症例はあるが、リスクが高い手術であることに留意して、慎重に適応を決定する必要がある。

7. その他の食道癌に対する手術

1) 非開胸食道抜去

頸部食道癌の胸腹部食道切除、胸腹部食道癌で癒着・低肺機能で開胸困難例、高齢者、郭清が不要な表在癌症例などが適応とされてきた。現在は、化学放射線療法やEMR/ESDの普及でその適応が限られている。しかし、一方、内視鏡手術の発達により、縦隔鏡下で従来不能であった郭清操作が可能になってきている。

2) バイパス手術

切除不能食道癌で手術以外の治療でも狭窄が改善しない場合、食道気管瘻など経口摂取が不能な症例を適応として、バイパス手術を行うことがある。サルベージ手術時に切除不能と判断された時の姑息的手術として行われることもある。食道ステント挿入術の普及でその頻度は従来と比較すると減少している。

8. 食道外科専門医制度

食道癌の手術治療は難しく、かつ手術によって手術成績が大きく異なる可能性がある。また術後も十分な管理が必要であり、生死に関わる偶発症も多い。手術数の多い病院ほど術後偶発症が少ないことが指摘されている。米国における全国的な解析調査から食道切除と肺切除でその傾向が強いことが示されている。英国でも、National Health Serviceのガイドラインでは、食道切除は大病院で行うことが推奨されている。一方、食道癌治療で生存率を左右するのは病院の手術症例数ではなく、個々の外科医の手術症例数であるとの報告もある。また同じような手術を行っても、術後管理を行うチームによって差が出ることも事実であり、術後管理を行うチームの経験も重要な要素である。

そういう意味でも、食道癌の外科治療ではきちんとした教育や資格が必要な分野であると考えられる。そこで、2010年度より日本食道学会の食道専門医制度がスタートした。最初の2年間のみ食道外科暫定専門医を認定し、2011年度からは暫定専門医による食道外科専門医の認定作業が始まっている。したがって、暫定専門医は、暫定という名称ではあるが、実際は食道手術100例以上、筆頭論文10篇以上という日本の食道外科をリードする指導医である。現在までに、暫定を含め166人の食道外科専門医が認定されており、今後は食道外科医選択の参考にしていただければと考える。

参考文献

- 1) 厚生労働省：人口動態統計年報（死亡）第15表 悪性新生物の主な部位別にみた性別死亡数の年次推移、（死亡）第16表 悪性新生物の主な部位別にみた性別死亡率（人口10万対）の年次推移。
- 2) 日本食道学会編：食道癌診断・治療ガイドライン 2012年4月版。金原出版

- 3) Altorki N, et al. Three-field lymph-node dissection for squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 236 (2): 177-183, 2002.
- 4) Udagawa H, et al. The importance of grouping of lymph node stations and rationale of three-field lymphadenectomy for thoracic esophageal cancer. *J Surg Oncol* published online. DOI 10.1002/jso.23122
- 5) Ando N, et al. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous cell carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 232(2): 225-232, 2000.
- 6) Griffin SM, et al. Early complications after Iver Lewis subtotal esophagectomy with two-field lymphadenectomy: risk factors and management. *J Am Coll Surg* 194 (3): 285-297, 2002.
- 7) Ando N, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. a Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *J Clin Oncol* 21(24): 4592-4596, 2003.
- 8) Ando N, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 19 (1): 68-71, 2012.
- 9) 真船健一, 他. 食道癌術後予防照射の評価. *日本癌治療学会誌* 22 (9):2175-2181, 1987.
- 10) Iizuka T, et al. Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma. Tandomized evaluation trial in eight institutions. *Chest* 93 (5): 1054-1058.
- 11) Fiorica F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and metaanalysis. *Gut* 53 (7): 925-930, 2—4.
- 12) Urschel JD, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 185 (6): 538-543, 2003.

胃癌の内視鏡治療

小 原 勝 敏

(福島県立医科大学附属病院 内視鏡診療部)

御 略 歴

昭和 50 (1975) 年	福島県立医科大学卒
昭和 50 (1975) 年	福島県立医大第 2 内科医員
昭和 52 (1977) 年	福島県立本宮病院内科
昭和 55 (1980) 年	福島県立医大第 2 内科助手
昭和 56 (1981) 年	太田総合西ノ内病院消化器科
昭和 57 (1982) 年	福島県立医大第 2 内科助手
平成 2 (1990) 年	福島県立医大第 2 内科講師
平成 10 (1998) 年	福島県立医大第 2 内科助教授
平成 17 (2005) 年	福島県立医大附属病院視鏡診療部・部長
平成 19 (2007) 年	福島県立医大附属病院 教授・内視鏡診療部長

胃癌の内視鏡治療

小原 勝 敏 (福島県立医科大学附属病院 内視鏡診療部)

講習のポイント

1. ESD の登場に伴い、胃癌の内視鏡診断が著しく進歩した。
2. 内視鏡治療適応の原則は、リンパ節転移の可能性がきわめて低く、腫瘍が一括切除できる大きさと部位にあることである。
3. ESD の適応拡大病変の問題点を十分に把握しておくことが大切である。
4. ESD 後の根治性の評価と切除後の治療方針が重要である。
5. ESD の偶発症として穿孔、術後出血などが重要であり、適切な対応と防止対策が必要である。

キーワード

1. 早期胃癌
2. EMR
3. ESD
4. 胃癌治療ガイドライン
5. 適応拡大病変

1. はじめに

わが国の胃癌診療は検診システムの整備・発展や内視鏡機器の進歩により、早期癌が多数発見されるようになり急速な進歩を遂げた。その中で、機能温存かつ根治性を追究した内視鏡治療が広く行われている。

内視鏡治療は、1960年代の胃ポリペクトミーに始まり、1980年代には多田ら¹⁾が strip biopsy 法を開発し、これが内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection : EMR) の原点となった。EMR では、平坦な病変に対しても病変部の一括切除が可能となり、病理組織学的検討が行えるようになった。しかし、EMR では一括切除できる大きさに限界があり、分割切除になることもあり、正確な病理診断は困難になり、さらには再発率が高くなるという問題があった。そのような状況の中で病変を一括切除する方法として、平尾ら²⁾は高張性食塩水局注法 (endoscopic resection with local injection of hypertonic saline-epinephrine solution : ERHSE)、すなわち針状ナイフを用いて全周切開を行い、スネアで切除する方法である。しかし、本法では大きな病変の切除が困難であることや、穿孔の危険性が高いことより、一部の施設にとどまった。その後、EMR に際して一括切除の重要性が腫脹されるようになり、1990年代後半より、細川・小野らにより IT ナイフを用いた、粘膜切開後さらに粘膜下層を剥離する内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection : ESD) が提唱された^{3,4)}。

その後 Hook ナイフ、フレックスナイフなどが次々と発表され、広く普及しつつある。ここでは、胃癌の内視鏡治療として EMR, ESD を中心に述べる。

2. 内視鏡治療の適応 (図1)

日本胃癌学会が発表した「胃癌治療ガイドライン改訂第3版」⁵⁾によれば、内視鏡治療適応の原則は、「リンパ節転移の可能性がきわめて低く、腫瘍が一括切除できる大きさと部位にあること」とある。

1) 絶対的適応病変

- ・ 2 cm 以下の肉眼的粘膜内癌 (cT1a) と診断される分化型癌 (pap, tub)。肉眼型は問わないが、UI(-)に限る。

2) 適応拡大病変

- ・ cT1a, 2 cm 超、UI(-) の分化型癌
- ・ cT1a, 3 cm 以下、UI(+) の分化型癌
- ・ cT1a, 2 cm 以下、UI(-) の未分化型癌 (por, sig)
- ・ 内視鏡治療遺残再発病変: cT1a, UI(-) の分化型癌

3) 適応病変からみた治療手技

- ・ 絶対適応病変では病変の性状や術者の技量により、EMR または ESD が選択されるが、適応拡大病変では EMR では一括切除は困難であり ESD が行われている。
- ・ 適応拡大病変に対する標準治療は外科切除であることを留意したうえで行う
- ・ UI(+) 病変は技術的に難しいことが多く、手技や器機の進歩必要である。

深達度 組織型	粘膜層 (M)				粘膜下層 (SM)	
	UI (-)		UI (+)		SM1*	SM2
	≤2cm	>2cm	≤3cm	>3cm	≤3cm	any size
分化型	絶対的 適応病変	適応拡大 病変	適応拡大 病変		適応拡大 病変	
未分化型	適応拡大 病変					

転移のリスクなし
 転移のリスクあり
 *粘膜筋板から500 μm未満

図1 早期胃癌に対する ESD の適応

3. 術前検査

内視鏡治療の適応基準である組織型、腫瘍径、深達度、潰瘍瘢痕 (UI) の有無について、術前検査で厳密に診断する必要がある。とくに、病変の範囲や深達度を診断するために、詳細な通常観察に加え、画像強調観察 [色素法、光デジタル法 (NBI)、デジタル法 (FICE, i-scan)]、拡大観察などを用いて、内視鏡治療の適応病変 (ガイドライン病変または適応拡大病変) に入るかどうかを検討する。病変の境界が不明瞭な場合は、癌の境界の外側で正常と思われる部位から生検し、病理学的に境界を決定しておく。なお、超音波内視鏡は必須ではないが、深達度や潰瘍瘢痕所見の補助診断として有用なこともある。

4. 内視鏡治療の実際

- ・EMR, ESD で使用する医療器機、医療材料としては、高周波発生装置、電子スコープ (前方送水機能付き) (病変部位により Multi-bending スコープ)、止血用処置具 (ホットバイオプシー鉗子、止血鉗子、クリップ、APC など)、局注針 (25G)、局注液 (生理食塩水、グリセオール、ヒアルロン酸製剤など)、CO₂ 送気装置、EMR 用処置具 (ワニ口把持鉗子、半月形スネア、爪付きキャップ、EVL 用キットなど)、ESD 用処置具 (IT 系ナイフ、針状ナイフを改良した先端系ナイフ、ハサミ系ナイフなど)、ESD 時のカウンタートラクション用処置具 (先端アタッチメント、先端細径透明フード、エンドリフター、外付け把持鉗子、糸付きクリップ) などがあり、施行する治療手技に応じて準備しておく。

1) EMR

EMR の手技としては、Strip biopsy 法、透明プラスチックキャップ法 (EMRC 法)、内視鏡的吸引粘膜切除法 (EAM)、食道静脈瘤に対する結紮術を応用した EMR-L 法など様々な方法が開発されたが、ESD の登場により EMR の施行頻度は減少している。しかしながら、EMR は簡便で安全性の高い手技であるので、病変によって ESD と使い分けることが望ましい。

2) ESD

① 前処置および術中管理

- ・抗血栓薬服用中の場合は、内服薬に応じて、治療前に一定期間の休薬が必要である。
- ・降圧剤や冠血管拡張剤など、内服が望ましい薬剤以外の内服薬は当日朝より中止する。
- ・前日から術後 1 ヶ月間、PPI の投与を行う。
- ・ESD 前に静脈確保を行い、鎮痙薬、鎮静薬などの静注を行う。当内視鏡診療部では、ソセゴン (15mg) 1A を静注し、ドルミカム 1A + 生理食塩水 18ml の溶液を呼びかけに応じなくなるまで 5ml ずつ静注する。治療中に体動があれば適宜追加する。終了後、フルマゼニルで覚醒させる。
- ・術中モニタリングは必須であり、血圧、酸素飽和度、心電図、脈拍はモニターし記録に残しておく。

② ESD の手技 (図 2)

a. 病変の観察

- ・術前検査で決定した切除範囲を確認、再度範囲診断を行う。

b. マーキング

・病変の辺縁より約5mm程度外側に、針状ナイフやAPCを用いて2-3mm間隔で全周性にマーキングを凝固波で行う。切除標本の口側と肛側の位置関係がわかるようにいずれかに目印を付けておく。

c. 局注

・マーキングのやや外側局注針を穿刺し粘膜下層に局注を行い、十分な粘膜膨隆を形成させる。

d. 全周切開および粘膜下層剥離

・各種デバイスで粘膜を全周性に切開する。粘膜下層に局注を追加しながら、粘膜下層の剥離を進めていく。

・当内視鏡診療部では、ESDの工夫の1つとして、2011年10月からカルボキシメチルセルロースナトリウム (sodium carboxymethylcellulose:SCMC) を局注剤として用い、粘膜下層の剥離を施行している。SCMC注入により粘膜下層が浮き上がり、良好な視野のもとに粘膜下層の剥離が行えるようになった(図3)。

e. 標本回収と粘膜欠損部の処置

標本を回収後、再度スコープを挿入し、露出血管の確認を行い、止血鉗子などで処置しておく。

f. 内視鏡安全チェックリストとタイムアウト

当内視鏡診療部では、ESDを安全に行うためにチェックリストを用いて、治療直前にスタッフ間での前処置の確認、患者確認、抗血栓薬服用の有無、禁忌薬剤の確認を行い、さらにタイムアウト(モニターが患者に装着され作動しているか、すべてのチームメンバーの名前と役割を確認する、内視鏡治療の方法や予定時間の確認、各種ライン・輸液の確認、予想される重要なイベントの確認など)を行い、ESDを開始する。治療後にサインアウト(検体・標本の氏名と患者氏名が一致しているかを確認、患者の回復および管理について注意すべき問題点を確認)し、最後にそれぞれ署名して終了する(図4)。

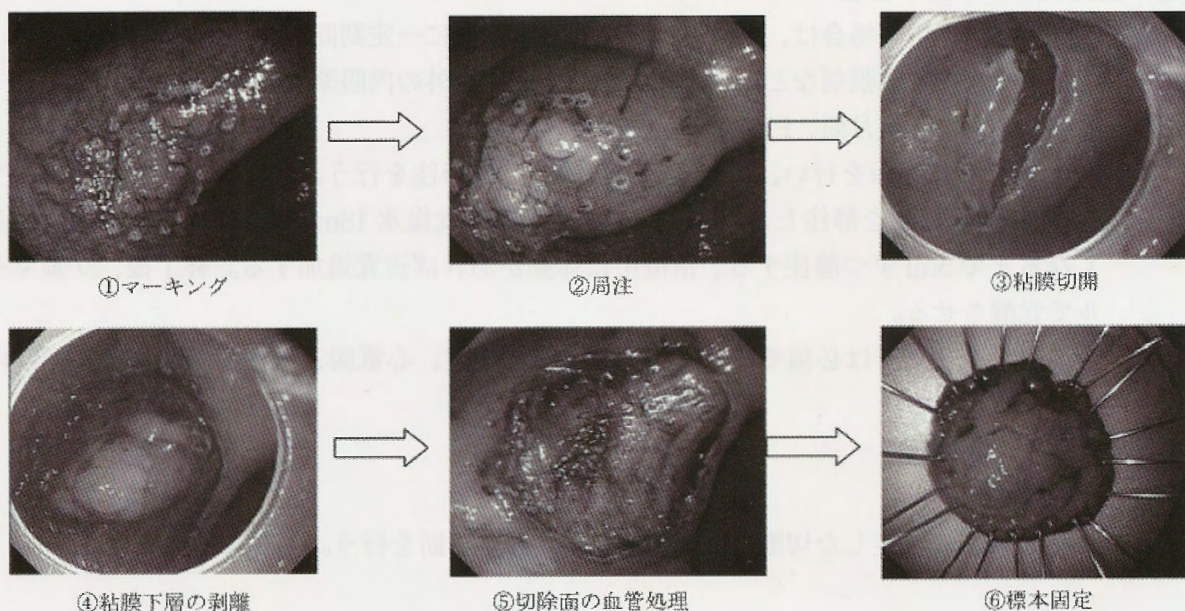


図2 早期胃癌に対するESDの手技

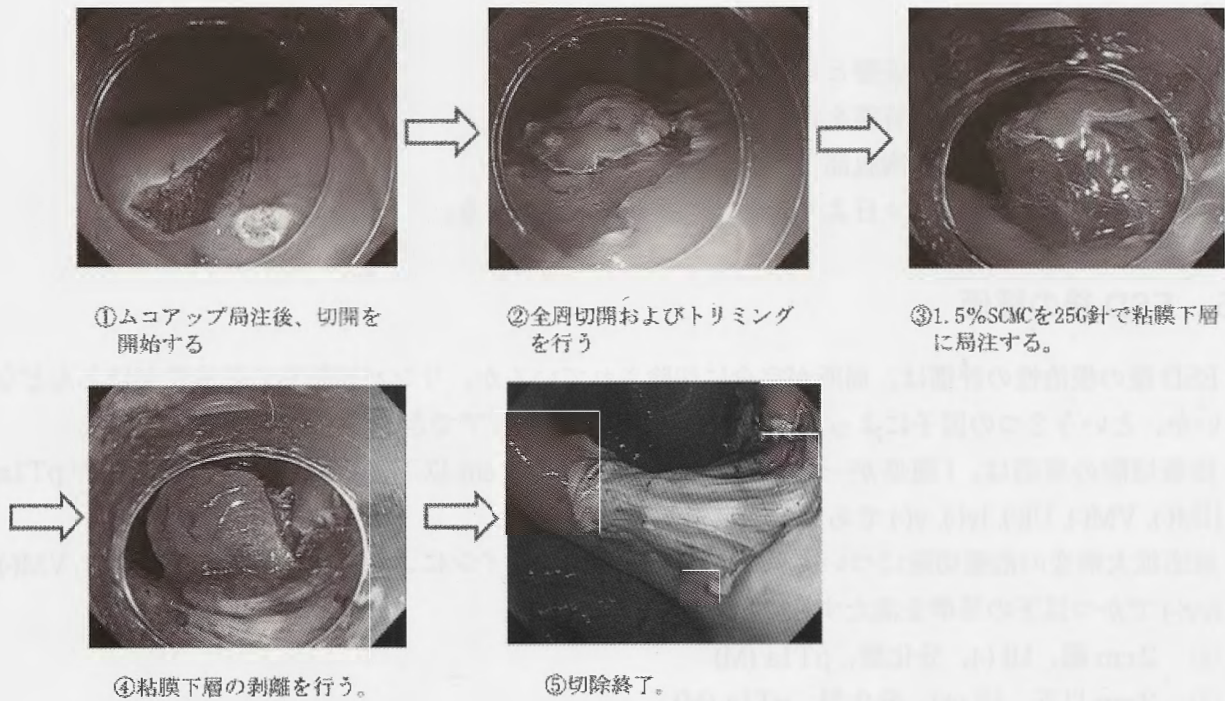


図3 ESDの工夫—SCMCを用いた粘膜下層剥離法—

改訂内視鏡安全チェックリスト

年 月 日

ID() 患者氏名()

<p>前処置</p> <p>患者確認</p> <p><input type="checkbox"/>氏名 <input type="checkbox"/>生年月日 <input type="checkbox"/>リストバンドの特参 <input type="checkbox"/>血液型</p> <p><input type="checkbox"/>承諾書の確認</p> <p><input type="checkbox"/>歯の有無() <input type="checkbox"/>指輪などの装飾品の有無</p> <p><input type="checkbox"/>輸液の確認(G、部位:)</p> <p><input type="checkbox"/>各種ライン()</p> <p>抗凝薬・抗血小板薬の有無の確認</p> <p><input type="checkbox"/>無 <input type="checkbox"/>有()</p> <p>薬品薬剤の確認</p> <p><input type="checkbox"/>無</p> <p><input type="checkbox"/>有 (<input type="checkbox"/>バドリン <input type="checkbox"/>グルカゴン <input type="checkbox"/>キシロカイン)</p> <p><input type="checkbox"/>その他()</p> <p>プロナゼの内服 <input type="checkbox"/>済み <input type="checkbox"/>指示なし</p>	<p><input type="checkbox"/>各種ライン・輸液の確認</p> <p>予想される重要なイベント</p> <p><input type="checkbox"/>治療中に起こりうるトラブルはあるか?</p> <p><input type="checkbox"/>合併症などの患者に特有な問題はありますか?</p>
<p>タイムアウト ※治療に当たるスタッフが揃ったところで実施すること!</p> <p><input type="checkbox"/>モニターが患者に装着され作動しているか?</p> <p><input type="checkbox"/>すべてのチームメンバーが名前と役割を自己紹介したことを確認する</p> <p>医師、看護師が言葉で確認する</p> <p><input type="checkbox"/>患者氏名 <input type="checkbox"/>手術法 <input type="checkbox"/>予定手術時間</p>	<p>サインアウト</p> <p>検体・標本の氏名と患者の氏名が一致しているか確認</p> <p><input type="checkbox"/>済み <input type="checkbox"/>後で確認</p> <p>患者の回復および管理について注意すべき問題</p>
<p>署名</p> <p>看護師(前処置:) 介助:)</p> <p>医師()</p>	

図4 内視鏡安全チェックとタイムアウト

③ 術後の処置

- ・治療当日はベット上安静とし、絶食とする。
- ・必要最低限の内服（胃薬を含む）のみ可とする。
- ・治療翌日に、採血、胸腹部 XP 施行する。
- ・治療翌日あるいは翌々日より流動食や粥食から開始する。

5. ESD 後の評価

- ・ESD 後の根治性の評価は、局所が完全に切除されているか、リンパ節転移の可能性がほとんどないか、という2つの因子によって決定され、これらがクリアできて治癒切除と評価できる。
- ・治癒切除の原則は、「腫瘍が一括切除され、腫瘍径が2 cm 以下、分化型癌で、深達度が pT1a, HM(-), VM(-), UI(-), ly(-), v(-) である」と定義されている。
- ・適応拡大病変の治癒切除については、胃癌治療ガイドラインによれば、一括切除で HM(-), VM(-), lyv(-) がかつ以下の基準を満たすものとされている。

- ① 2 cm 超、UI (-)、分化型、pT1a (M)
- ② 3 cm 以下、UI (+)、分化型、pT1a (M)
- ③ 2 cm 以下、UI (-)、未分化型、pT1a (M)
- ④ 3 cm 以下、分化型、pT1b (SM1: 500 μ m 未満)

ただし、①で未分化成分が2 cm 超、②で未分化成分のあるもの、④で SM 浸潤部に未分化成分のあるものは、非治癒切除とする。

6. ESD の治療成績

当内視鏡診療部にて2003年7月から2012年9月まで施行した胃 ESD 症例は571例であった。平均年齢71.9歳(41-86歳)で、平均標本径42.1mm(15-1150mm)、平均腫瘍径18.6mm(2-75mm)、一括切除率96.8%(553/571)、完全一括切除率89.6%(493/571)、治癒切除率86.3%(493/571)であった。

7. 偶発症とその対策 (図5)

当内視鏡診療部で施行した胃 ESD 症例571例における偶発症は、穿孔16例(2.8%)、術後出血27例(4.7%)、誤嚥性肺炎10例(1.8%)などであった。

1) 穿孔

- ・一般に術中穿孔は1-5%程度と報告されている。当院では2.8%であった。
- ・手術時間が長くなったり、U領域(体上部、体部大弯)の病変、大きな病変、潰瘍瘢痕を伴う病変など、難易度の高い病変が多い。
- ・穿孔した場合は、クリップで閉鎖し、経鼻胃管による持続減圧吸引、抗生剤の投与、PPI または H2 受容体拮抗薬の静脈内投与を行う。クリップ閉鎖の方法には、孔をクリップで完全に閉じるいわゆる縫縮術(simple closure)と小網もしくは大網を充填する omental patch と呼ばれる方法がある。ほとんどの場合は保存的に治療可能であるが、重篤な腹膜炎をきたした場合は、緊急外科手術の適応を考慮する。

- ・遅発性穿孔は0.1%以下とされているが、保存的に治療できないことが多く、原則は開腹手術の適応である。

2) 術後出血

- ・治療後2週間までの術後出血の報告がある。
- ・切除後の潰瘍面の露出血管を、止血鉗子やホットバイオプシー鉗子、APCなどで凝固処置することで術後出血のリスクが減少する。
- ・術後出血防止のためにPPIの投与や生活制限を行う。

	予 防	治 療
穿 孔	CO2送気で治療、胸部X線でfree airのチェック、3日間の絶食、PPI内服	Clipで縫縮、経鼻胃管挿入、PPI静注、抗生剤投与、外科に相談（脱気・手術）
術後出血	切除面の止血処置、3日間の絶食、PPI内服、抗血栓薬の休薬、抗血栓薬服用者では翌日も内視鏡で確認	内視鏡的止血術、PPI静注
誤嚥性肺炎・無気肺	オーバーチューブ使用、口腔内吸引、長時間では体位変換、術後の胸部X線	酸素投与、抗生剤投与
深部静脈血栓症・褥瘡	スネーククッション、徐圧マット、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫装置（IPC：SCDエクスプレス）などを使用し、予防に努める。	

図5 偶発症に対するリスクマネジメント

8. ESD 後の治療方針

1) 治癒切除の場合

- ・年1-2回の内視鏡による経過観察を行い、とくに適応拡大病変では、腹部エコー検査やCT検査を併用することが望ましい。
- ・治癒切除の場合、ヘリコバクターピロリ感染の有無を検査し、陽性者では除菌を行う。

2) 非治癒切除の場合

① 追加外科手術を必須としないもの

分化型癌を一括切除したが、水平断端（HM）が陽性であった、または分割切除になったものの、HMのみが非治癒因子であるという場合である。このような場合は転移の危険性が低く、患者へのインフォームドコンセント後に、再ESD、切除時の焼灼効果（burn effect）を期待した厳重な経過観察、焼灼法（APC, レーザーなど）の追加、あるいは追加外科切除を選択する。

② 追加外科手術を必須とするもの

上記以外は非治療切除として追加外科手術を選択する。

おわりに

EMR から ESD への内視鏡治療の発展に伴い、消化管癌の内視鏡診断が著しく進歩している。ESD のさらなる先には、NOTES 関連手技として腹腔鏡補助下内視鏡的胃全層切 (laparoscopy-assisted endoscopic full-thickness resection : LAEFR)⁶⁾ や内視鏡的全層切除術 (endoscopic full-thickness resection : EFTR)⁷⁾ が期待されている。

(文献)

- 1) 多田正広、他：新しい胃生検法 “Strip biopsy” の開発. 胃と腸 19 : 1107-1116, 1984.
- 2) 平尾雅紀、他：胃の腫瘍性病変に対する内視鏡的切除法. Gastroenterol Endosc 25 : 194-195, 1983.
- 3) 細川浩一、他：早期胃癌の内視鏡的粘膜切除. 癌と化学療法 25(4) : 476-483, 1998.
- 4) 小野裕之、他：IT ナイフを用いた EMR- 適応拡大の工夫. 消化器内視鏡 11(2) : 675-681, 1999.
- 5) 日本胃癌学会 (編)：胃癌治療ガイドライン改訂第3版. 金原出版、東京 : 17-20, 2010.
- 6) Abe N et al : Successful treatment of early-stage gastric cancer by laparoscopic-assisted endoscopic full-thickness resection with lymphadenectomy. Gastrointest Endosc 68 : 1220-1224, 2008.
- 7) 池田圭一、他：早期消化管悪性腫瘍に対する内視鏡的全層切除 (EFTR) および内視鏡的欠損部完全閉鎖術 (ECDC) の開発に関する基礎的ならびに臨床的研究. 慈恵医大誌 115 : 787-797, 2000.

早期慢性膵炎診断の確立に向けて

入 澤 篤 志

(福島県立医科大学会津医療センター準備室 消化器内科)

御 略 歴

- | | |
|----------------|-----------------------------------|
| 平成 元 (1989) 年 | 獨協医科大学医学部卒業 |
| 平成 元 (1989) 年 | 福島県立医科大学医学部内科学第二講座 研修医 |
| 平成 5 (1993) 年 | 同 副手 |
| 平成 9 (1997) 年 | 同 助手 |
| 平成 12 (2000) 年 | フロリダ大学超音波内視鏡センター Visiting faculty |
| 平成 13 (2001) 年 | 福島県立医科大学医学部内科学第二講座 助手 |
| 平成 14 (2002) 年 | 同 講師 |
| 平成 19 (2007) 年 | 同 准教授 |
| 平成 21 (2009) 年 | 福島県立医科大学附属病院教授・低侵襲先端治療科部長 |
| 平成 22 (2010) 年 | 福島県立医科大学会津医療センター準備室 (消化器内科) 教授 |

早期慢性膵炎診断の確立に向けて

入澤 篤志 (福島県立医科大学会津医療センター準備室 消化器内科)

講習のポイント

1. 2009年に慢性膵炎診断基準が改定され、早期慢性膵炎という概念が加えられた。
2. 早期慢性膵炎の診断には、膵実質の微細な変化を捉えられるEUSの役割が大きい。
3. 慢性膵炎への早期医療介入のためにも、早期慢性膵炎の臨床徴候および画像所見を理解しておく事は重要である。

キーワード

1. 早期慢性膵炎
2. 超音波内視鏡

1. はじめに

慢性膵炎の予後は悪く、慢性膵炎の予後調査¹⁾によれば、慢性膵炎患者の死亡率は一般人口の死亡率の約2倍とされ、1993年の世界的な疫学調査²⁾では、膵癌の発生率は年齢・性別・国を調整した予想発症数の26倍にもものぼることが明らかにされた。このようなことから、慢性膵炎を早期に診断し、適切な治療を行うことの重要性が認識されていたが、2009年に慢性膵炎診断基準が改定され³⁾、この中で早期慢性膵炎という概念が世界に先駆けて提唱された。これは、慢性膵炎に対するより早期からの医療介入のためにも画期的な改訂であった。早期慢性膵炎の診断においては、微細な膵実質・膵管異常を示す画像が重要視されており、非侵襲的に高解像度で至近距離から膵臓を観察できる超音波内視鏡 (endoscopic ultrasound: EUS) の役割が大きい。本稿では、早期慢性膵炎の診断のポイントについて記す。

2. 早期慢性膵炎診断基準

「早期慢性膵炎」とは、膵炎を疑わせる臨床症状や検査値異常、飲酒歴などの複数の因子を有し、EUSや内視鏡的逆行性膵管造影 (Endoscopic retrograde pancreatography: ERP) で早期慢性膵炎に合致する軽微な膵実質・膵管異常を呈する疾患群である。早期慢性膵炎診断基準を表に示した。なお、体表からの超音波検査やCTでは早期慢性膵炎の特徴的な画像の描出はできないため、検査法からは除外されている。早期慢性膵炎が通常の慢性膵炎に進展するか否かについては、現在国内でも検討が進められているが、Catalanoら⁴⁾はEUSで早期慢性膵炎 (mild chronic pancreatitis: CTやセクレチン試験では慢性膵炎所見が陰性) と診断された37症例を5年間経過観察した結果を報告し、20例でEUS所見の増悪が観察されたとしている。また、このうちの18例ではCTでも慢性膵炎を示唆す

る所見が出現・16例ではセクレチン試験で異常値を示したと報告しており、EUSで捉えられた微細な膵実質・膵管変化は、まさに慢性膵炎の初期像である可能性が高いことが示されている。

表 早期慢性膵炎診断基準

早期慢性膵炎：臨床徴候のいずれか2項目以上＋早期慢性膵炎の画像所見	
臨床徴候	1) 反復する上腹部痛発作 2) 血中または尿中膵酵素値の異常 3) 膵外分泌障害 4) 1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴
画像所見 (a,bのいずれか)	a. EUS所見7項目のうち、(1)～(4)のいずれかを含む2項目以上。 (1) 蜂巣状分葉エコー (Lobularity, honeycombing type) (2) 不連続な分葉エコー (Nonhoneycombing lobularity) (3) 点状高エコー (Hyperechoic foci; non-shadowing) (4) 索状高エコー (Stranding) (5) 嚢胞 (Cysts) (6) 分枝膵管拡張 (Dilated side branches) (7) 膵管辺縁高エコー (Hyperechoic MPD margin) b. ERCP像で、3本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。
臨床徴候の1)または2)の1項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは「早期慢性膵炎の疑い」があり、注意深い経過観察が必要である。	

3. 早期慢性膵炎の臨床徴候

早期慢性膵炎診断基準では、臨床徴候として以下の4項目：1) 反復する上腹部痛、2) 血中・尿中膵酵素値の異常、3) 膵外分泌障害、4) 一日80g以上の大量飲酒歴、が挙げられている。以下に各徴候と早期慢性膵炎を念頭に置いた考え方について具体的に記す。

1) 反復する上腹部痛

慢性膵炎の腹痛の特徴は「反復する腹痛」である。胃潰瘍などの消化管由来の腹痛の性状とは異なり、痛みの性状の詳細な問診も診断に役立つことが多い。また、上部消化管内視鏡検査や腹部超音波検査を施行しても有意な所見がなく、痛みの原因となる様な器質的な疾患の存在が考え難い場合は早期慢性膵炎も鑑別診断として考えておく必要がある。また、PPIの試験的投与も早期慢性膵炎診断過程においては試みてよい方法である。

2) 血中・尿中膵酵素値の異常

膵酵素異常とは、血中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇あるいは正常下限未満に低下、もしくは尿中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇することとされている。しかし、早期慢性膵炎では膵酵素異常が認められない場合も少なくない。

3) 膵外分泌障害

臨床診断基準においては、膵外分泌障害はBT-PABA試験で明らかな低下を複数回認めることとされており、確実な再現性が求められている。膵外分泌障害の特徴的な症状としては、脂肪便、下痢、体重減少、栄養障害などがあるが、組織学的にも軽微な変化である慢性膵炎早期の段階で機能障害に関連した顕著な症状を呈する事は少ない。

4) 一日80g以上の大量飲酒歴

前述の反復する上腹部痛を訴える患者を診察する際には、飲酒歴の詳細な問診は不可欠である。純

エタノール換算で一日 80g の飲酒量とは、概ねビール大瓶 3 本、日本酒 3 合、25%焼酎 2 合、である。飲酒と慢性膵炎 EUS 所見との関連について、Thuler ら⁵⁾は、アルコール多飲者と非多飲者間で慢性膵炎の EUS 所見の差異について検討しており、アルコール多飲者で有意に EUS 異常所見が観察されたとしている。また、Sahai ら⁶⁾は、1157 人の飲酒量と EUS 所見を解析し、飲酒量に比例して慢性膵炎の EUS 所見数が多くなったと報告している。それほどの自覚症状がなくとも、相当量の飲酒をする患者に対しては EUS での精査が推奨される。なお、女性は男性に比してアルコールによる膵障害は起きやすいとされている。原因がはっきりしない上腹部痛を訴える女性の場合は、飲酒量が必ずしも 80g/日でなくとも早期慢性膵炎も念頭に診療にあたることは重要と考える。一方、Petroni ら⁷⁾は、飲酒のみならず喫煙、および年齢も加味した検討を行っており、年齢に伴う膵実質や膵管異常を考慮しても、長期の喫煙とアルコール摂取は慢性膵炎 EUS 所見 (hyperechoic foci や hyperechoic ductal margin) の発現リスクが明らかに高いことを報告している。飲酒のみならず喫煙についても慢性膵炎のリスクファクターであることを認識して問診を行うことは求められる。

4. 早期慢性膵炎の画像診断

1) 基本的事項

早期慢性膵炎の診断基準では、画像診断として EUS と ERP が取り上げられている。いずれも専門施設での特殊検査の類に入るものではあるが、早期慢性膵炎は膵実質の微細な変化を主体とするため、その診断の確実性といった点からこれらの検査が要求されている⁸⁾。一般に施行されている体表からの腹部超音波検査では、EUS で描出される微細な膵実質変化を捉える事は困難であり、前述の臨床徴候から早期慢性膵炎が疑われる場合は、積極的な専門施設への紹介が望ましい。特に EUS は非侵襲的な検査であり、ERP に比してそのハードルは明らかに低い。筆者らの検討では、ほぼ同時期に腹部超音波検査と EUS を施行した患者の所見を比較してみると、腹部超音波検査で正常範囲内と考えられた患者のうち、その約半数で EUS では早期慢性膵炎像を呈していた。すなわち、先述の臨床徴候が 2 項目以上ある患者 (特に大量飲酒者) においては、腹部超音波検査が問題なくとも EUS は施行しておいてよい。

2) 超音波内視鏡 (EUS) 所見

EUS は高解像度で至近距離から膵臓を観察できるため、早期慢性膵炎の画像診断に極めて有用な検査法である⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。正常膵実質は肝臓とほぼ同等かやや高エコーで均一に描出され、fine reticular pattern を呈しており、その膵実質エコー内には拡張・蛇行した主膵管や、不整拡張分枝膵管は観察されない (図 1)。主膵管壁は膵実質に比してわずかに高輝度の均一線状エコーとして観察され、その径は頭部で 2.4mm、体部で 1.8mm、尾部で 1.2mm 程度である。これらの所見を基本とし、表に示した様な異常所見が定義されている。

早期慢性膵炎診断基準においては、慢性膵炎の重症度が考慮され、表に示した 7 項目が挙げられており、特にその中でも蜂巢状分葉エコー、不連続な分葉エコー、点状高エコー、索状高エコーの 4 項目は特に重要とされている。以下に、正常像も含めた早期慢性膵炎の EUS 画像について解説する。なお、各所見の定義は Rosemont 分類¹³⁾ (2009 年に提唱された、以前から定義されてきた各 EUS 所見をその重要度に応じて格付けすることによる新しい EUS 診断基準) に則り記載した¹⁴⁾。

① 分葉エコー (Lobularity)

- i) 蜂巢状分葉エコー (Lobularity, honeycombing type) (図 2)
- ii) 不連続な分葉エコー (Nonhoneycombing lobularity) (図 3)

分葉エコーは、膵実質が高エコーの線で分葉状に区切られ網目の様に見えるもので、その線で囲まれた一分葉の大きさは5mm以上であり、膵体尾部に少なくとも3つは見られるものである。3つ以上のLobularが連続性に見られるものが蜂巢状分葉エコーであり、分葉状のパターンに連続性がないものは不連続な分葉エコーと定義される。

② 点状高エコー (Hyperechoic foci: non-shadowing) (図4)

少なくとも3つ以上の、陰影を伴わない径3mm以上の点状高エコーである。陰影を伴う点状高エコーは石灰化であり早期慢性膵炎所見からは排除される。

③ 索状高エコー (Stranding) (図5)

膵体尾部に3mm以上の線状高エコーが3つ以上見られる所見である。索状高エコーはアーチファクトとしても観察される事があり、有意な索状高エコーはその方向性にばらつきがみられる。また、高エコーを呈する膵管壁との区別にも注意しなくてはならない。

④ 嚢胞 (Cysts)

短径が2mm以上の円形または長円形を呈する膵実質内の無エコー構造物である。その個数に規定はない。

⑤ 分枝膵管拡張 (Dilated side branches)

主膵管と交通のある1mm以上の径を持つ分枝膵管拡張であり、少なくとも3本以上の不整拡張分枝膵管が見られる場合を有意所見とする。

⑥ 膵管辺縁高エコー (Hyperechoic MPD margin) (図6)

膵体尾部でみられる主膵管の半分以上の範囲で、その壁が高エコーに観察される所見である。

3) 内視鏡的逆行性膵管造影 (ERP)

早期慢性膵炎診断におけるERP所見は、主膵管には大きな変化を認めないが3本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められるものである(図7)。適切に分枝膵管の拡張を評価するためには、ある程度主膵管内に圧をかけて画像を得る必要がある。



図1 正常の膵実質 (円で囲った部分)。

膵実質はFine reticular patternを呈し均一に観察される。内部に見られる膵管壁は強い高エコーを呈さず、蛇行拡張はない。また、拡張した分枝膵管は観察されない。

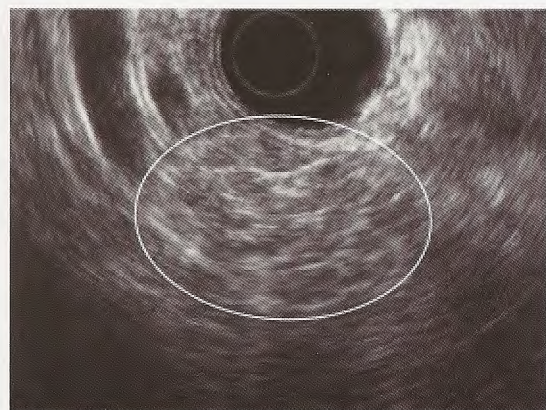


図2 蜂巢状分葉エコー。

連続性のある分葉エコーが観察されている (円で囲った部分)。

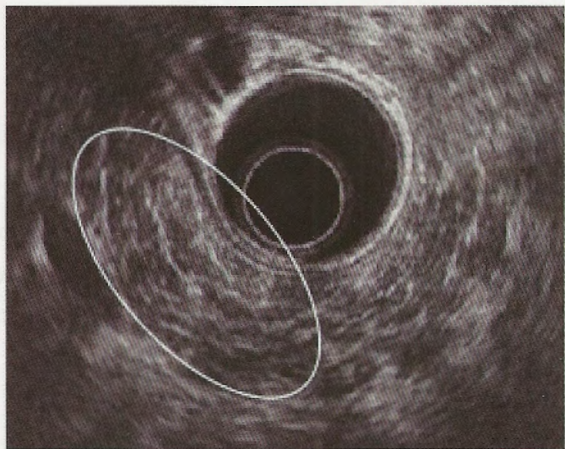


図3 不連続な分葉エコー。

分葉エコーには明らかな連続性は見られない（円で囲った部分）。



図4 点状高エコー。

陰影を伴わない点状高エコーが観察されている（円で囲った部分）。



図5：索状高エコー。

不規則な線状の高エコーが観察されている（円で囲った部分）。

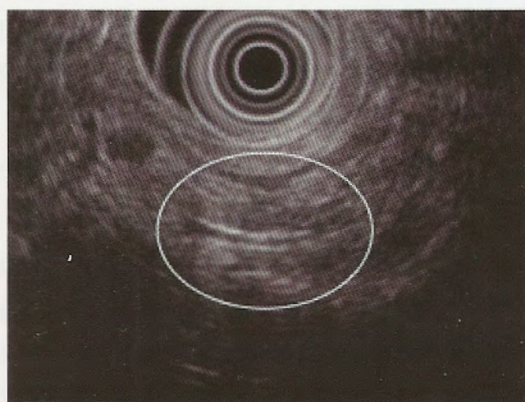


図6：膵管辺縁高エコー。

描出されている体部主膵管の半分以上の範囲で壁が高エコーに観察されている（円で囲った部分）。



図7 膵管像。

主膵管には明らかな蛇行拡張はみられず、矢印で示した部分で3本以上の分枝膵管の軽度不整拡張がみられている。

5. おわりに

早期慢性膵炎診断のポイントとしては、1) 原因の同定が出来ない上腹部痛を訴える患者では、早期慢性膵炎の可能性を念頭に置く。2) 飲酒歴がある患者や検診等で膵酵素上昇/低下を指摘された患者に対しては、症状がなくともEUSでの精査を勧める。

このような事を念頭に消化器診療にあたることにより、早期慢性膵炎確定の診断は出来なくとも早期慢性膵炎疑いの患者を拾い上げる事は可能であり、この事は長期的に見ても患者にとっては大きな福音になる。EUSやERPによる膵画像診断においては、腫瘍診断という観点だけではなく、早期慢性膵炎診断といった観点からも取り組んでいただければ幸いである。

参考文献

- 1) 厚生省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班(班長:小川道雄). 慢性膵炎予後調査. 平成10年度研究業績 1999:56-60.
- 2) Lowenfels AB, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med.* 1993;20:1433-1437.
- 3) 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会, 日本消化器病学会. 慢性膵炎臨床診断基準 2009. *膵臓* 2009;24:645-646.
- 4) Catalano MF, et al. Long-Term Outcome of Endosonographically Detected Minimum Criteria for Chronic Pancreatitis (MCCP) When Conventional Imaging and Functional Testing Are Normal. *Gastrointest Endosc.* 2007, 65:Page AB120.
- 5) Thuler FP, et al. Endoscopic ultrasonography and alcoholic patients: can one predict early pancreatic tissue abnormalities? *JOP* 2005;6:568-74.
- 6) Sahai A. HOW MUCH ALCOHOL IS REQUIRED TO PRODUCE EUS CHRONIC PANCREATITIS? A PROSPECTIVE, BLINDED, QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECT OF ALCOHOL INTAKE IN 1157 PATIENTS. *Gastrointestinal Endosc* 2002;55:AB241.
- 7) Petrone MC, et al. Chronic Pancreatitis-Like Changes Detected by Endoscopic Ultrasound in Subjects without Signs of Pancreatic Disease: Do These Indicate Age-Related Changes, Effects of Xenobiotics, or Early Chronic Pancreatitis? *Pancreatology.* 2010;10:597-602.
- 8) 入澤篤志, 他. 慢性膵炎診断における超音波内視鏡の役割 -特に早期慢性膵炎診断について-. *膵臓* 2011;26:29-36.
- 9) Catalano MF, et al. Diagnosis of chronic pancreatitis by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1998;30 Suppl 1:A111-115.
- 10) Wiersema MJ, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 1993;25:555-564.
- 11) Bhutani MS. Endoscopic ultrasound in pancreatic diseases. Indications, limitations, and the future. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28: 747-770.
- 12) Irisawa A, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound to diagnose the severity of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007;42 (Suppl 17):90-94.

- 13) Catalano MF, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1251-61.
- 14) 入澤篤志. Rosemont 分類と早期慢性膵炎 EUS 所見. *膵臓* 2009; 24: 685-693.

胆道癌の内視鏡診断・治療

小 林 剛

(仙台市医療センター 仙台オープン病院 消化器内科)

御 略 歴

昭和 59 (1984) 年	聖マリアンナ医科大学卒業
昭和 59 (1984) 年	仙台市医療センター内科勤務
平成 2 (1990) 年	東北大学第三内科大学院研究生兼務
平成 6 (1994) 年	仙台市医療センター内科医長
平成 7 (1995) 年	東北大学医学部医学博士授与
平成 18 (2006) 年	仙台市医療センター内科副部長

胆道癌の内視鏡診断・治療

小林 剛 (仙台市医療センター 仙台オープン病院 消化器内科)

講習のポイント

1. 胆道癌の治療方針の決定には MRCP、MDCT が有用である。
2. 胆嚢癌では EUS、胆管癌では ERCP が診断の基本となる。
3. 胆管癌では側方進展の診断が重要で、IDUS、胆道鏡と生検が有用である。
4. 化学療法導入のための減黄には、開存期間が長い metallic stent が有用である。
5. ERCP 下胆道ドレナージが困難な場合には、経消化管的な EUS 下穿刺ドレナージが用いられようになってきた。

キーワード

1. ERCP : Endoscopic retrograde cholangiopancreatography
2. EUS : Endoscopic ultrasonography
3. IDUS : Intraductal ultrasonography
4. EBD : Endoscopic biliary drainage
5. ESD : Endoscopy-guided biliary drainage

はじめに

本邦の人口動態調査によると、胆道癌の死亡数は 2007 年度、癌死亡の第 6 位で全体の 5.0% を占めていた。罹患数は年間 19000 人程度で、癌死亡数と差が少ないことから、胆道癌が予後不良であることがわかる。特に欧米に比べて本邦では胆道癌の発生頻度が高く、高度で着実な対応が望まれる。胆道癌の根治治療は外科手術であるが、本稿では診断のポイントと内視鏡治療に関して述べて行きたい。

1. 胆道癌の診断

【胆道癌の拾い上げ】

胆道疾患は胆管拡張などを US で拾い上げ、病因検索には簡便な MRCP が有用である^{1,2)}。MRCP は静止水を画像化するため、黄疸時の閉塞部位と全体像の把握に適している。すなわち拡張した胆管枝の情報からドレナージの適応、方法、ルートを選択など治療の strategy を組み立てることができる (図 1)。

MRCP による悪性胆管狭窄の質的診断能を、胆道ドレナージ施行前に検討すると、胆管癌 100%、膵癌 86%、乳頭部癌 63% と総じて高いレベルにあった³⁾。MRCP の診断で注意を要するのは、下部胆管狭窄で直下の胆管虚脱を伴う場合や、乳頭部癌例である。その他の pitfall としては、右肝動脈の

圧排による偽狭窄像、Oddi 筋収縮による下部胆管偽狭窄像、flow artifact などが挙げられる。いずれ MRCP で胆管閉塞が確認されればさらなる精査、加療に進む。

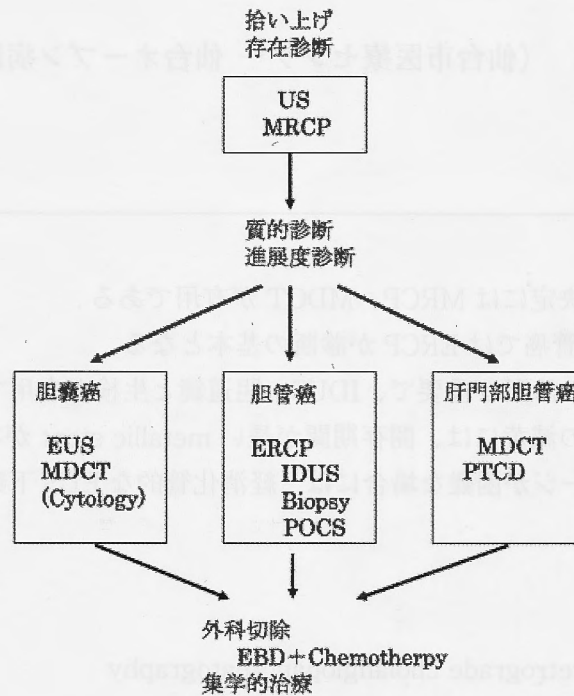


図1 胆道癌の診療体系

【胆管癌の部位別診断ポイント】(図2)

- ・上部胆管 (Bs) 癌では右肝動脈浸潤の有無は、肝右葉切除もしくは切除不能の判断根拠ともなる重要な因子である。この判定には ERCP に引き続き、管腔内超音波検査 (以下、IDUS) が有用である。
- ・中部胆管 (Bm) 癌は三管合流部となることが多く、予後不良な胆嚢管癌との鑑別が問題となる。胆嚢管癌の画像は MRCP、ERCP とともに片側性の狭窄、平滑、ふた瘤状の圧排像を呈する。
- ・下部胆管 (Bi) 癌は膵癌の他、良性胆管狭窄として慢性膵炎、自己免疫性膵炎 (AIP) によるものの鑑別が必要である。
- ・肝門部胆管癌 (Bp) の局在は、胆管と周囲脈管が複雑な解剖学的位置を示すため、進展度診断には再構成画像の情報量が多い MDCT が有用である。鑑別診断には原発性硬化性胆管炎 (PSC) が挙げられるが、AIP における多発胆管狭窄例の 86% が肝門部に狭窄を伴っており、血清、組織学的な IgG4 検索が必要である。
- ・広範囲胆管癌は、表層進展が肝内にみられても顕性黄疸を発現しにくい点や、画像でも腫瘤像として描出されにくいことから発見が遅れることがあり注意を要する。

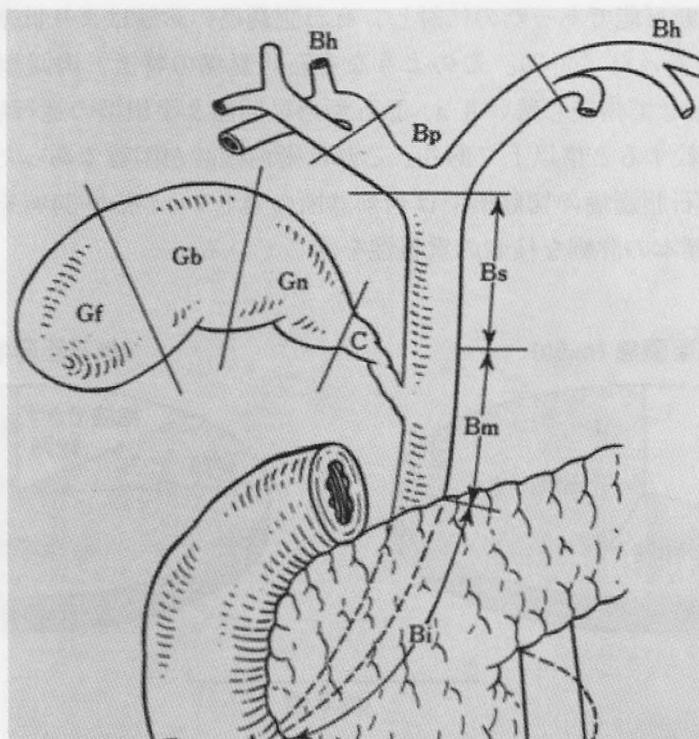


図2 胆道癌取り扱い規約による肝外胆道系の区分

【胆管癌の進展度診断】

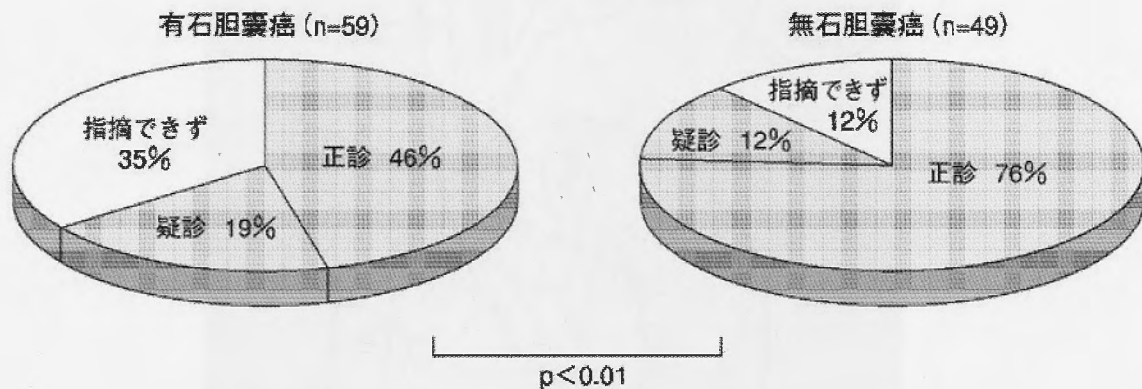
胆管癌は側方進展(表層進展、壁内進展)を伴いやすいという特徴を有し、手術適応や術式の決定にはその診断が重要である。基本は ERCP や経皮経肝的胆管造影による直接造影であるが、引き続き IDUS や胆管生検、胆道鏡(POCS)など精密検査が必要となる。胆管癌切除例から IDUS の側方進展の診断能を検討すると、正診率は上流側 78%、下流側 70%であった。これらは胆管壁への影響を考慮してドレナージ前に評価することが重要である⁴⁾。また、IDUS による隣浸潤、十二指腸浸潤の正診率はそれぞれ 90%、90%と良好な成績を報告している⁵⁾。超音波による胆管壁の深達度診断は、内側低エコー層に ss 浅層(線維組織)も含まれるため、厳密な意味では早期癌(T1)と進行癌(T2)との鑑別は困難である。診断基準として低高エコー境界が整である所見を m-ss (Tis-T2)、不整のものを ss(T2)、外側高エコーが断裂、消失したものを se 以深(T3)としたとき、IDUS の正診率は 83%であり、EUS の正診率 79%を上回っていた⁵⁾。これまでの報告でも IDUS の正診率は 85-87%と良好とされている。

【胆石と胆嚢癌との関係】

胆石と胆嚢癌の因果関係は明らかにされていない。当センターの切除例をみると、切除例という bias はあるが、胆石からみた胆嚢癌の合併率は 2.2%、胆嚢癌からみた胆石の合併率は 55%であった⁶⁾。無症状胆石の胆嚢癌発生率は、画像診断の発達した近年の報告をみると、長期観察群の 0.5%以下とするものが多い。これは超音波検診で発見される胆嚢癌の頻度が 0.02%前後であることから、検診例の長期逐年群に相当する可能性がある。一方、全国胆石症調査では胆石症からみた胆嚢癌の合併率は 0.81%と高率であることが報告されている。

胆嚢癌切除例では胆石を有していても(有石胆嚢癌)、症状がみられたのは 76%であり、4人に1人は無症状であった。胆嚢癌の術前診断能は、胆石を合併していない胆嚢癌(無石胆嚢癌)では隆起型

が84%で、約90%が診断可能であったのに対し、有石胆嚢癌の診断はより低率で、強く胆嚢癌を疑った例は65%にとどまっていた(図3)。このような有石胆嚢癌の特徴、肉眼型を把握しておくことが重要で、肉眼型は隆起として指摘し難いⅡa、Ⅱb型の早期癌と平坦型の進行癌が37%を占めており、無石胆嚢癌の16%と比較すると倍以上であり、これは術前確診が困難であった症例の分布とよく相関していた⁶⁾。また、有石胆嚢癌の切除例では術前診断の難しいm癌が34%を占め、術後に初めて発見されることが多く、標本の詳細な検索の重要性を示している。



小林 剛、ほか. 成人病と生活習慣病 8, 2002 より引用

図3 胆嚢癌の有石例と無石例の術前診断能の比較

【胆嚢癌の診断】

胆嚢癌の質的診断や深達度診断に際してはEUSによる形態評価⁷⁾、MDCTでのviabilityを含めたdynamic studyが有用である。胆嚢癌の予後規定因子を切除例の多変量解析からみると、壁深達度が最も重要な因子と報告されている。深達度がm、mp (pT1a, pT1b)までの早期癌は切除により完治が見込まれるが、se、siの癌の多くは予後不良である。ss癌の診断は、進展度に応じた適切な手術が選択されれば予後が期待できるため临床上重要である。

EUSで表面が小結節状、平滑で内部が実質様のI p型であれば胆嚢癌の深達度はmと判断される⁸⁾。また、表面不整で実質エコーからなる広基性腫瘤や限局性壁肥厚であっても、10mm以下で外側高エコー層が保たれていれば早期胆嚢癌(I s、Ⅱa、Ⅱa+Ⅱb)である可能性が高い。外側高エコー層が不整であればss浸潤癌であり、断裂していればse、si、hinflb以上となる⁹⁾。一方、外側高エコー層には組織学的にssの一部も含まれているため、保たれていてもss浸潤は否定できない。胆嚢動脈の造影にて2-3次分枝に閉塞やencasementがあればss浸潤癌の診断が可能であるが、最近では非侵襲的な検査が優先され、MDCTや造影エコーなどでのdynamic studyが用いられる。

II. 胆道癌の内視鏡治療

【内視鏡治療の注意点】

胆膵の内視鏡的診断、治療の基本はERCPである。ERCPは1968年にMc Cuneらによって施行され、本邦では1969年に大井、高木らによって初めて報告された。ESTは1973年にKawaiら、1974年にClassenらによって報告されて以来、その有用性、安全性は長期予後も含め確立されている。現在ではこれを応用した各種診断法と、特に内視鏡治療が大きな発展を遂げている。一方、消化器内視鏡実施による医療過誤訴訟では、ERCP関連手技による事例が多いとされている^{10,11)}。実際にERCP施行

時に起こりうる症状とその発症機序を表1に示す¹²⁾。

ERCPに伴う偶発症の頻度は、prospectiveな多施設研究では、4.0%、6.7%という報告がある。また、EST後の偶発症に対する多施設研究では、偶発症の頻度は9.8%であり、膵炎が5.4%、出血は2.0%との報告がみられる^{13,14)}。

術前

- ・ 脱水、虚血性疾患の悪化---絶飲絶食、内服薬中止の負担
- ・ 低酸素脳症---sedationによる呼吸抑制
- ・ ショック---薬物アナフィラキシー

術中

- ・ ショック---cholangio-vagal reflex：胆管造影、胆管内処置に伴う徐脈や血圧低下
- ・ 疼痛---過度な肝内胆管内圧の上昇
- ・ 脳出血---術中血圧上昇

術後

- ・ 出血、穿孔の重症化---術後早期把握の不備
- ・ 急性膵管閉塞、胆管閉塞---十二指腸乳頭部への負担、浮腫
- ・ 急性膵炎---膵管への負担、膵腺房造影、消化液、airの先行注入
- ・ 胆嚢管閉塞、膵仮性嚢胞内感染---急性粘膜浮腫、covered EMS、逆行性感染

小林 剛、ほか、胆道 20,2006 より引用

表1 ERCP 施行時に起こりうる症状と機序

【EBD：Endoscopic biliary drainage】

悪性胆道閉塞に対する stenting で、plastic stent の問題点は clogging であり¹⁵⁾、改善策として大口径化を目指した self-expandable metal stent (SEMS) が登場した¹⁶⁾。一方、SEMS の欠点はメッシュ間隙からみられる tumor ingrowth であり、カバータイプ (CMS：covered expandable metal stent) の出現により改善されている¹⁷⁾。SEMS の問題点は抜去、再挿入などの自由度の低い点、高価である点、胆管や十二指腸粘膜の損傷のリスクなどが挙げられる。また、CMS は胆嚢管の閉塞による胆嚢炎、逸脱、迷入などが指摘されている¹⁸⁾。

これまでの報告による plastic stent の開存期間の中央値は、10F 以上に限定して検索すると 3-6 ヶ月であり、これに対し SEMS の開存期間の報告は 6-9 ヶ月の成績が得られている (表2)。

悪性肝門部狭窄では複数本の stenting が必要となることが多い。切除不能な肝門部胆管癌を中心とした内視鏡治療を検討した。SEMS (Niti-S) 2本を用いて Y字型に留置を施行した 20例 (YMS群) と、Plastic stent 2本を用いて両葉ドレナージを施行した 37例 (PS群) を比較すると、YMS群の stent 開存期間は平均 250日であり PS群の 115日 を有意に上回っていた (P = 0.0061) (図4)¹⁹⁾。

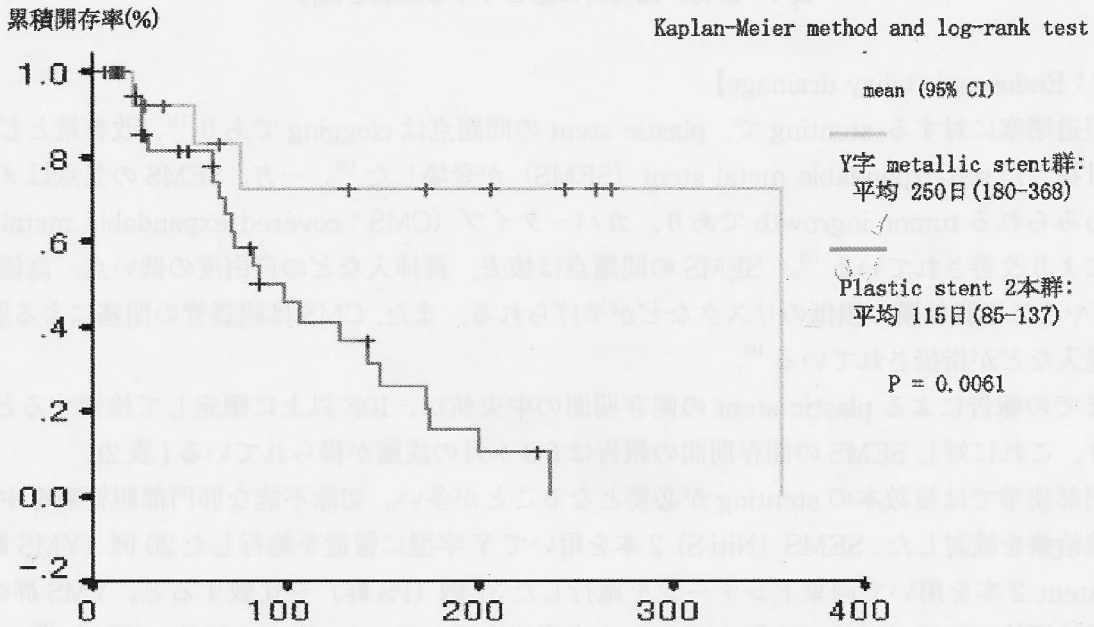
閉塞性黄疸で発症した切除不能膵癌では化学療法の前に減黄術が必須であり、最適な stent を選択することが重要である。減黄後に Gemcitabine 化学療法 (GEM) を施行した 36例と historical control を比較すると、CMS-GEM群の stent 開存期間の中央値は 13.6 ヶ月であり、Plastic stent-GEM群より長い結果であった (図5)。GEM 施行群では生存期間の延長が確認され、継続投与や患者の QOL 改善のためには長期開存の期待できる CMS を選択するべきである²⁰⁾。

表2 悪性胆道狭窄に対する plastic stent と metallic stent に関する RCT

報告者 (報告年)	Plastic stent Metallic stent	(n) (n)	MST	Median stent patency
Davids (1992)	10-Fr PE	(56)	147d	126d
	Wall	(49)	175d	273d
Knyrim (1993)	11.5-Fr PE	(28)	n.m.	4.6+/-0.7m
	Wall/Strecker	(28)	n.m.	6.2+/-1.9m
Lammer (1996)	12-Fr straight	(49)	98+/-23d	96d
	Wall	(52)	123+/-30d	272d
Prat (1998)	11.5-Fr PE	(33)	4.8m	3.2m
	Wall	(34)	4.5m	4.8m
Kassis (2003)	10-Fr Tannenbaum	(59)	3.3m	5.5m
	Wall	(59)	5.1m	not reached

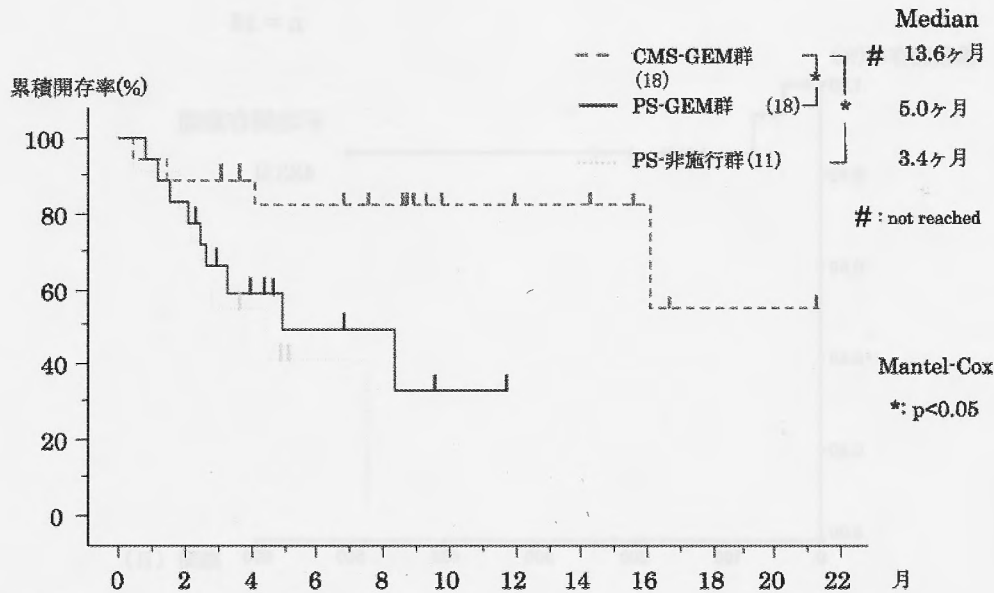
PE: polyethylene, Wall: Wallstent, MST: median survival time, d: days, n.m.: not mentioned, m: months

藤田直孝、ほか. 胆道 21, 2007 より引用



Kanno Y, et al., DEN 23,2011 より引用

図4 非切除悪性肝門部狭窄に対する Stent 開存期間



Takasawa O et al. World J Gastroenterol 12,2006 より引用

図5 膵癌の化学療法と Stent 開存期間 (50%開存期間)

【ESBD : Endosonography-guided biliary drainage】

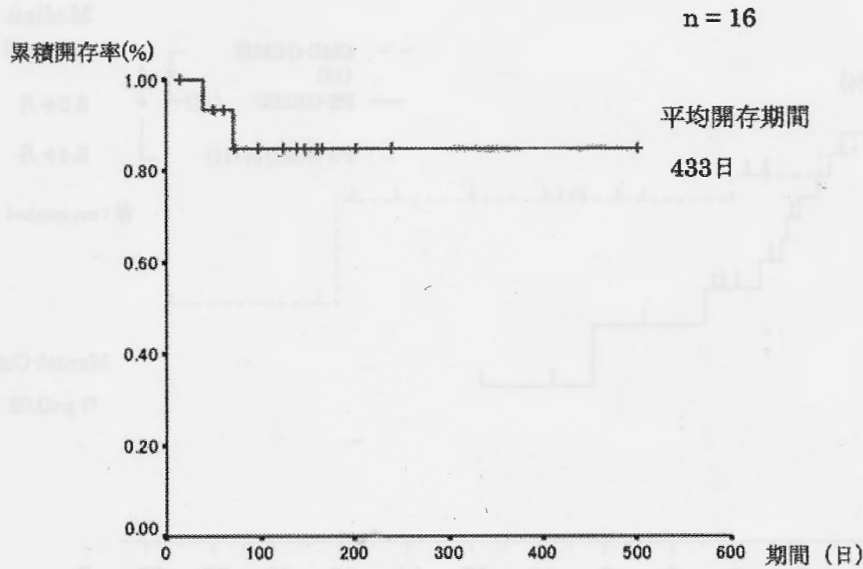
十二指腸狭窄や乳頭部浸潤などで、ERCP 自体が施行できない場合は、経皮経肝的な穿刺ドレナージが行われてきた。近年、EUS 下に行く穿刺機器や処置具が発達し、経消化管的な胆道穿刺ドレナージが可能になった²¹⁾。方法はEUSを使用して穿刺後、ガイドワイヤーで胆管内腔を確保し、テーパードや拡張用バルーンを用いてstentを留置する方法である。偶発症としては胆汁漏出、出血、穿孔、ワイヤーの逸脱などが報告されている(表3)²²⁾。

当センターで非切除悪性胆道狭窄にESBDを施行したのは42例であった²³⁻²⁵⁾。このうちSEMSを21例に留置し、16例は内視鏡的胆管腸管吻合を目的とし施行し、5例は腫瘍を介して順行性に留置した。One-stepでSEMSを留置したのは7例で²⁶⁾、最終的にplastic stent留置後2期的にSEMSを留置したのは14例であった。標的胆管は肝外胆管80%、肝内胆管20%であり、手技は全例で成功した。内視鏡的胆管腸管吻合を目的とした16例の長期経過は良好で、2例にstent閉塞、1例に逆行性胆管炎がみられたが、平均開存期間は433日であった(図6)²⁷⁾。

表3 悪性胆道狭窄に対する Endosonography-guided biliary drainage

Year	Author	n	Drainage route	Success rate (%)	Complication rate (%)
2001	Giovannini ¹⁾	1	TD	100	0
2003	Burmester ¹⁰⁾	4	2 TD, 1 TG, 1 TJ	75	25 (1, biliary peritonitis)
2004	Mallery ¹¹⁾	2	TD	100	50 (1, guide-wire dislodgment)
2005	Puspok ⁴⁾	6	5 TD, 1 TJ	83	0
2006	Kahaleh ²⁾	23	5 TD, 18 TG	91	17 (2, perforation; 1, biliary peritonitis; 1, bleeding)
2006	Yamao ¹²⁾	2	TD	100	0
2007	Fujita ⁶⁾	1	TD	100	0
2007	Bories ¹³⁾	11	TG	91	18 (1, stent obstruction; 1, biliary peritonitis)
2007	Will ¹⁴⁾	8	1 TE, 4 TG, 3 TJ	90	25 (1, cholangitis; 1, cholangitis)
2008	Tarantino ¹⁵⁾	9	8 TD	89	0
2008	Itoi ⁷⁾	4	TD	100	25 (1, peritonitis and bleeding)
2008	Yamao ¹⁶⁾	5	TD	100	20 (1, pneumoperitoneum)
2009	Brauer ¹⁷⁾	12	TD	92	17 (1, pneumoperitoneum; 1, cardiac and respiratory failure)
2009	Horaguchi ³⁾	16	2 TE, 8 TD, 6 TG	100	6 (1, peritonitis)
2009	Park ⁵⁾	14	9 TG, 5 TD	100	0

TD, transduodenal approach; TE, transesophageal approach; TG, transgastric approach; TJ, transjejunal approach.

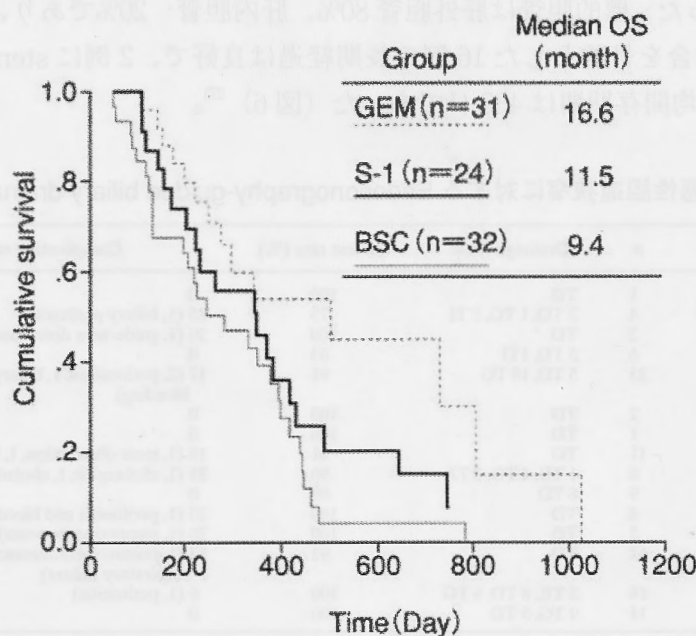


Horaguchi J, et al. DEN (in press),2012 より引用

図6 Metallic stent によるESBDの開存期間

【胆道癌に対する化学療法】

当センターにおいて切除不能の胆道癌に対する化学療法の成績を retrospective に検討した²⁸⁾。切除例・非切除例に対して、GEM 単剤療法を基本として 53 例、S-1 単剤療法を 61 例に施行していた。1 ケール以上遂行できた非切除胆道癌 55 例で 1 次治療の有効性を検討すると、奏功評価可能であった GEM 群 21 例、S-1 群 17 例では奏効率 (CR+PR) はそれぞれ、10%、18%、病勢コントロール率 (CR+PR+SD) は、81%、88%であった。生存期間中央値は historical control である BSC 群 9.4 ヶ月に比較すると、GEM 群 16.6 ヶ月、S-1 群 11.5 ヶ月 と長かった (図7)。原発部位別に生存期間を検討すると、肝外胆管癌の GEM 群は median-OS が 24.1 ヶ月、肝内胆管癌では S-1 群が 25.5 ヶ月と長かった。また、胆道癌では GEM 投与後の S-1 投与にて生存期間延長の上乗せ効果が期待できた。



越田真介, ほか. 消化器内科 52, 2011 より引用

図7 非切除胆道癌に対する化学療法治療成績

【最後に】

近年、胆道癌に対する各種画像診断の発展は目覚ましい。原発部位に応じた診断、治療の strategy が必要で、可能な限り患者負担の軽減を計ることが重要である。また、胆道癌に対する術前や化学療法施行時には、適切な内視鏡的ドレナージが必須となることが多く、その後の対応も迅速に行えるようにしなければならない。

【文献】

- 1) Wallner B, Schumacher K, Friedrich J, et al. Dilatated biliary tract : evaluation with MR cholangiography with a T2-weighted contrast-enhanced fast sequence. Radiology 181: 805-8, 1991.
- 2) 小林 剛、藤田直孝、野田 裕、ほか：胆道癌 ERCP, MRCP. 臨床消化器内科 20: 951-960, 2005.
- 3) 伊藤 啓、藤田直孝、野田 裕、ほか. 悪性胆道狭窄における MRCP の意義. 胆道 18 : 477-82, 2004.
- 4) Noda Y, Fujita N, Kobayashi G, et al: Intraductal ultrasonography before biliary drainage and transpapillary biopsy in assessment of the longitudinal extent of bile duct cancer. Dig Endosc 20: 73-78, 2008.
- 5) 野田 裕、藤田直孝、小林 剛, ほか：細径超音波プローブによる胆道癌の進展度診断. 消化器内視鏡 13: 1035-1042, 20005.
- 6) 小林 剛、藤田直孝、野田 裕、ほか：胆嚢胆石は放置か、胆摘か？ 成人病と生活習慣病 8: 1001-1003, 2002.
- 7) Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, et al: Diagnosis of the depth of invasion of gallbladder carcinoma by EUS. Gastrointest Endosc 50: 659-663, 1999.
- 8) 木村克巳：有茎性胆嚢隆起性病変の超音波内視鏡診断. 日消誌 94 : 248 - 260, 1997.
- 9) Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, et al: Analysis of the layer structure of the gallbladder wall delineated by endoscopic ultrasonography using the pinning method. Dig Endosc 7:250-254, 1995.
- 10) 小林 剛、藤田直孝、野田 裕、ほか：胆膵内視鏡—検査の前に—消化器内視鏡 16 : 412-15, 2004.
- 11) 日本消化器内視鏡学会 ERCP 関連偶発症対策小委員会（金子 榮蔵, 小越 和栄, 明石 隆吉, ほか）：内視鏡的逆行性膵胆管造影検査（ERCP）の偶発症防止のための指針. Gastroenterol. Endosc. 2000; 42: 2294-2301
- 12) 小林 剛、藤田直孝、野田 裕、ほか：ERCP 関連手技の指導. 胆道 20 : 597-603, 2006 .
- 13) Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complication of biliary endoscopic sphincterotomy. N Eng J Med 335: 909-918, 1996.
- 14) 日本消化器内視鏡学会偶発症対策委員会（金子榮蔵、原田英雄、春日井達造、小越和栄、丹羽寛文）：消化器内視鏡関連の偶発症に関する第3回全国調査報告—1998年より2002年までの5年間. Gastroenterol. Endosc. 46: 54-61, 2004.
- 15) 小林 剛：悪性胆道狭窄の内視鏡治療-double-layer stents の左右肝管への内瘻術：消化器内視鏡 New Procedure 肝胆膵（編集、山中恒夫）診断と治療社：74-75, 2000.
- 16) 小林 剛、藤田直孝、野田 裕、ほか：下部胆管狭窄にコイル型 expandable-metallic stent を使用した膵癌の2症例：Gastroenterol Endoscopy 41 : 1223-1229, 1999.

- 17) Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, et al. Aprospective randomized study of “covered” versus “uncovered” diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 53: 729-734, 2004.
- 18) 藤田直孝；胆道疾患の内視鏡診療．胆道 21；7-17, 2007.
- 19) Kanno Y, Ito K, Fujita N, et al. Single-session endoscopic bilateral y-configured placement of metal stents for hilar malignant biliary obstruction. *Dig Endosc.* 23: 91-6, 2011
- 20) Takasawa O, Fujita N, Kobayashi G, et al. Endoscopic biliary drainage for patients with unresectable pancreatic cancer with obstructive jaundice who are to undergo gemcitabine chemotherapy. *World J Gastroenterol* 12: 7299-303, 2006.
- 21) Wiersema MJ, Scandusky D, Carr R, et al. Endosonography- guided cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc.* 43: 102-6, 1996.
- 22) Horaguchi J, Fujita N, Noda Y, et al. Endosonography-guided biliary drainage in cases with difficult transpapillary endoscopic biliary drainage. *Dig Endosc.* 21: 239-44, 2009.
- 23) 高澤 麿、藤田直孝、野田 裕、ほか：経胃経 Endosonography- guided biliary drainage (ESBD) を施行した3例．胆道 22: 536-543, 2008.
- 24) Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, et al. Endosonography-guided biliary drainage. *Dig Endosc* 20:55-60, 2008.
- 25) Ito K, Fujita N, Horaguchi J, et al. Current issues regarding endosonography-guided biliary drainage for biliary obstruction. *Dig Endosc.* 22 s132-6, 2010.
- 26) Horaguchi J, Fujita N, Noda Y, et al. One-step placement of a fully-covered metal stent in endosonography-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction.
- 27) Ito K, Fujita N, Horaguchi J, et al. Metallic stent deployment in endoscopy-guided biliary drainage : long -term follow-up results in patients with bilio-enteric anastomosis. *Dig Endosc.* (in press) 2012.
- 28) 越田真介, 藤田直孝、野田 裕、ほか．非切除胆道癌に対する Gemcitabine および S-1 を用いた治療成績 *消化器内科* 52：407-414, 2011.

大腸癌の治療

橋 口 陽 二 郎

(帝京大学 医学部外科学講座)

御 略 歴

昭和 60 (1985) 年	東京大学医学部卒業
昭和 60 (1985) 年	東京大学医学部附属病院 臨床研修医
昭和 61 (1986) 年	日立製作所日立総合病院 外科 医員
平成 元 (1989) 年	東京大学医学部附属病院 第1外科 医員
平成 4 (1992) 年	東京大学医学部附属病院 第1外科 助手
平成 5 (1993) 年	米国ニューヨーク州立大学ストーニーブルック校 客員研究員
平成 8 (1996) 年	埼玉県立がんセンター 腹部外科 医長
平成 11 (1999) 年	防衛医科大学校 第1外科学講座 助手
平成 12 (2000) 年	防衛医科大学校病院 第1外科 講師
平成 19 (2007) 年	防衛医科大学校病院 外科 講師
平成 23 (2011) 年	防衛医科大学校 外科学講座 准教授
平成 24 (2012) 年	帝京大学医学部外科学講座 教授

大腸癌の治療

橋 口 陽 二 郎 (帝京大学 医学部外科学講座)

講習のポイント

1. 大腸早期癌のリンパ節転移の危険因子は、SM 浸潤度 1,000 μ m 以上、脈管侵襲陽性、低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌、浸潤先進部の簇出 (budding) Grade 2/3 である。
2. 直腸癌では、腫瘍の局在により腸管の切除範囲およびリンパ節の郭清範囲が異なってくる。
3. 大腸癌の分子標的治療薬として、bevacizumab、cetuximab、panitumumab があり、それらのうち cetuximab と panitumumab は Kras 野生型の症例にのみ適応がある。

キーワード

1. SM 癌
 2. 腹腔鏡下手術
 3. 側方郭清
 4. 分子標的治療薬
-

1. はじめに

高齢化と食事の欧米化を背景に、大腸癌は増加の一途を辿っており、2001年には、大腸癌の罹患数は毎年10万人を超えるようになっており¹⁾、2020年には、胃癌、肺癌を抜き、男女をあわせた日本人の癌罹患数、罹患率でともに1位になると予測されている²⁾。大腸癌の臨床は日進月歩であり、近年では診断の面ではPETなどの画像診断技術の進歩、治療の面では腹腔鏡下手術の普及、新しい抗癌剤の導入が顕著である。大腸癌の標準的治療方針を提示し、大腸癌治療における施設間格差を是正するために、大腸癌研究会によって大腸癌治療ガイドラインが作成され、治療の均てん化がはかられている³⁾。しかし、腹腔鏡下手術の適応、遠隔転移に対する治療方針、大腸癌術後補助化学療法、進行・再発大腸癌への化学療法の選択などにおいて、施設間較差は依然として大きい。本講演では、大腸癌に対する現時点における治療法選択および治療の原則について解説する。

2. 大腸癌治療における基本方針

大腸癌の治療は、外科的切除が第一選択である。大腸癌の病期(進行度)は、壁深達度、リンパ節転移の有無とその範囲、および遠隔転移の有無によって決定される。切除可能な遠隔転移をもつ患者には、原発巣と遠隔転移巣の切除を同時あるいは分割して施行する。切除不能の遠隔転移をもつ患者に対しても、有症状の原発巣に対しては外科的切除を施行することを原則としているが、病状および患者の全身状態により施行しない場合もある。近年では分子標的治療薬 (bevacizumab、cetuximab、

panitumumab) の導入により切除不能の大腸癌に、まず化学療法を行い、切除可能とした上で外科的切除を行う、いわゆる conversion therapy が注目を集めている⁴⁾。いずれの治療法の選択においても、ほぼ全例において癌の告知と病状、治療法の詳細な説明を行い、その上で患者本人の選択を最優先して施行されるべきである。大腸癌における治療法選択のアルゴリズムを図1に示した。アルゴリズムにおける適応決定の基準の詳細を以下に示し、解説する。

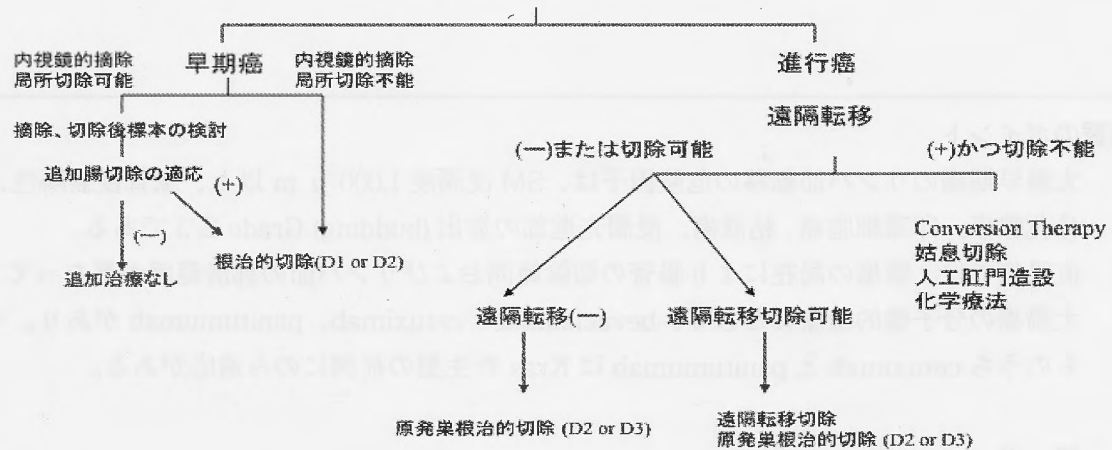


図1 大腸癌の治療法選択

3. 外科的切除における術式選択基準

1) 大腸早期癌の治療

内視鏡的摘除、外科的局所切除の適応

大腸内視鏡検査、注腸、EUS、直腸指診による壁深達度診断を総合し、壁深達度がSMまでで内視鏡的切除が可能と判断された病変に対しては、内視鏡的摘除を施行する。内視鏡的摘除が不能な早期直腸癌に対しては、可能なら経肛門的切除などの局所切除が施行される。完全に切除された標本に対して病理組織学的な検索を行い、垂直切除断端陽性の場合、および完全摘除がなされている場合でもリンパ節転移の危険因子を有する場合には追加腸切除を行う。大腸癌治療ガイドラインでは、リンパ節転移の危険因子として、①SM浸潤度1,000 μ m以上、②脈管侵襲陽性、③低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌、④浸潤先進部の簇出(budding) Grade 2/3⁵⁾を取り上げ、ひとつでも認めれば、追加腸切除の適応としている(表1)

2) 大腸癌のリンパ節郭清

大腸癌手術におけるリンパ節郭清度は、術前および術中所見における腫瘍の壁深達度とリンパ節転移度から決定される。

- ・リンパ節転移を認める場合は、D3郭清を行う。
- ・リンパ節転移を認めない場合は、壁深達度によって郭清度が異なる。

M癌はリンパ節転移がなく、リンパ節郭清を要しない。SM癌は約10%のリンパ節転移頻度であり、2群までにとどまることが多いため、D2郭清の対象となる。MP癌もD2郭清が基本となるが、D3郭清を行う施設も多い。SS以深の場合はD3郭清を行う。直腸癌では、腫瘍の局在により腸管の切除範囲およびリンパ節の郭清範囲が異なってくる。Rs, Ra癌では肛門側直腸間膜を3cm, Rb癌では2cm切除することが望ましいとされる。また、腹膜翻転部より肛門側に下縁を持つ進行癌の場合には側方郭清が必要となる(図2)。

3) 腹腔鏡下手術と開腹手術

大腸癌治療ガイドラインにおいては、手術チームの習熟度に応じた適応基準を個々に決定すべきであると規定しており、施設によるばらつきがかなり見られる。腹腔鏡下手術は、結腸癌およびRS癌に対するD2以下の腸切除に適しており、Stage 0～Stage Iがよい適応であるとされているが、年々拡大傾向にあり、D3を伴う腹腔鏡下結腸切除術もかなり一般的になりつつある。一方、直腸癌に対する腹腔鏡下手術も行われるようになってきているが、下部直腸癌に対して腹腔鏡下に側方郭清を行うことはかなりの習熟度を必要とするため、術前化学放射線治療等によって側方郭清の省略が可能かどうか注目されている。

海外の大規模RCTにおいて、結腸癌およびRS癌に対する腹腔鏡下手術の有用性が開腹手術との比較で検討され、短期成績の優越性、合併症発生率および長期予後の同等性が報告されている⁹⁾。

表1 内視鏡的摘除、局所切除後の追加治療の適応基準

標本の組織学的検索にて以下の条件をひとつでも認めれば、リンパ節郭清を伴う腸切除を考慮する。

- ①SM断端陽性(垂直断端陽性)
- ②SM浸潤度1,000μm以上
- ③脈管侵襲陽性
- ④低分化腺癌, 印環細胞癌, 粘液癌
- ⑤浸潤先進部の簇出(budding) Grade 2/3

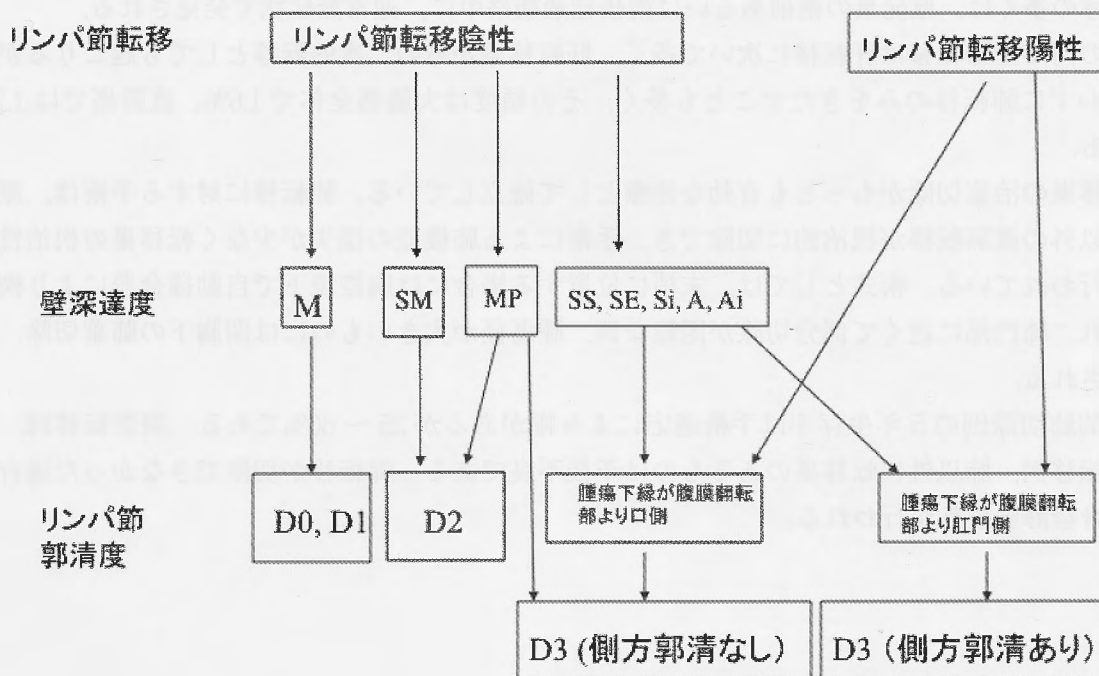


図2 Stage0～Stage III大腸癌の郭清範囲選択

4. Stage IV 大腸癌の治療

大腸癌の遠隔転移好発部位は頻度の高い順に、肝、肺、腹膜播種、骨、脳である。肝、肺転移、腹膜播種の一部については切除により根治が期待できる場合もあるが、腹膜播種、骨、脳転移の多くは、全身的な多発転移の一環であり根治は期待しにくい。治療法選択について、図3に示した。

1) 肝転移

肝転移は大腸癌の同時性遠隔転移のなかで最も頻度の高い転移形式であり、その頻度は大腸癌全体で10.7%、直腸癌では9.5%とされている。治療法としては肝切除、肝転移巣のラジオ波凝固、全身化学療法、肝動注療法が行われている。非切除例では、無治療の場合の50%生存期間は1年未満であるが、近年の分子標的治療薬を含む有効な化学療法が施行された場合では2年を突破してきている。

治療法としては、肝切除術が最も効果的な治療として確立しており、治癒切除された場合は40%前後(5年生存率は手術適応の違いにより幅があるが25~50%)の長期生存が期待できる。肝切除術の適応基準としては、肝転移が肝に限局しているか、肝外病巣があってもそれが根治的に切除可能であること。肝転移巣の完全な切除が可能で、残肝機能が十分であることが重要である。術式としては、肝部分切除と系統的肝切除があるが、転移性肝癌に対しては、現在、一般的には部分切除が選択される場合が多くなっている。切除後の再発は残肝再発と肺転移再発が多く、肝切除後の補助療法の工夫が必要と考えられる。

手術適応がないと判断された症例には、全身化学療法を施行するのが一般的である。肝動注療法は、全身静脈投与に比べて奏効率では優るが延命効果は少ないとされている。

切除不能例を全身化学療法や肝動注による縮小効果で切除可能とし、肝切除を施行したConversion therapyの場合の予後は通常肝切除例と同等か⁷⁾若干劣る⁸⁾とされるものの、非切除例と比較すれば有意に良好であり、注目されている。

2) 肺転移

肺転移の多くは、原発巣の術前あるいは術後経過観察中に、通常無症状で発見される。

大腸癌の同時性肺転移は肝転移に次いで多く、肝転移巣からの二次的転移としても起こりうるが、肝転移を伴わずに肺転移のみをきたすことも多く、その頻度は大腸癌全体で1.6%、直腸癌では1.7%とされている。

肺転移巣の治療切除がもっとも有効な治療として確立している。肺転移に対する手術は、原発巣および肺以外の遠隔転移が根治的に切除でき、手術による肺機能の損失が少なく転移巣の根治性が高い場合に行われている。術式としては、末梢に位置する場合には胸腔鏡下で自動縫合器により楔状切除が行われ、肺門部に近くて部分切除が困難な例、腫瘍径が大きいものには開胸下の肺葉切除、肺切除が選択される。

根治的肺切除例の5年生存率は手術適応により幅があるが25~60%である。両側転移例、縦隔リンパ節転移例、肺以外に転移巣のあるものは予後不良である。肺転移が切除できなかった場合、抗癌剤の全身経静脈投与が行われる。

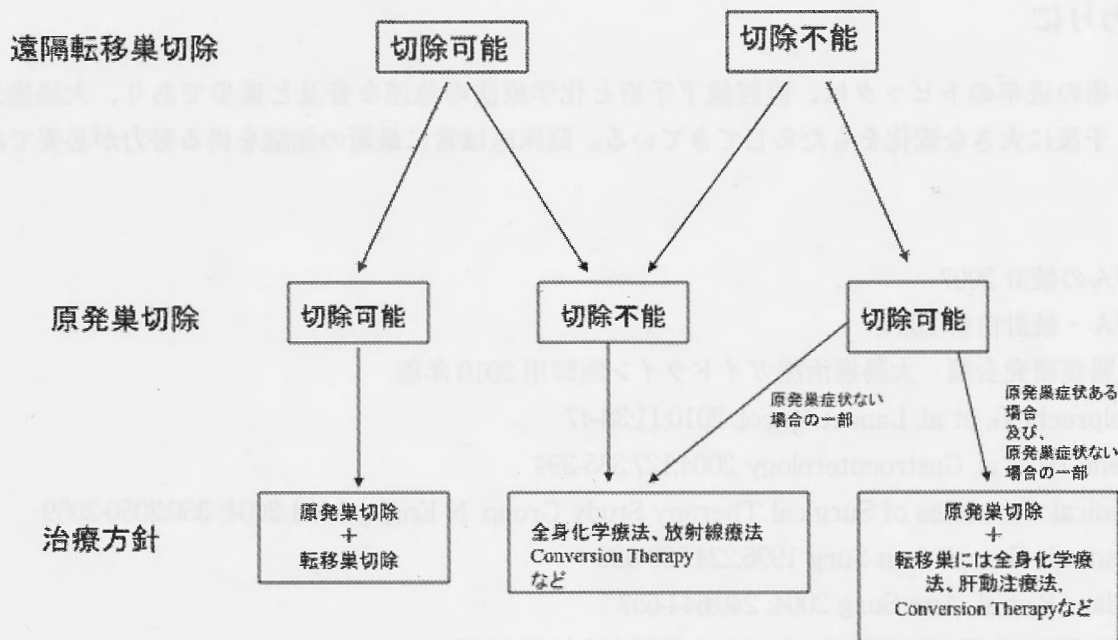


図3 Stage IV大腸癌の治療法選択

5. 大腸癌の抗癌剤補助化学療法

病理組織学的病期が stage IIIa, stage IIIb の症例については抗癌剤による術後補助化学療法を施行するのが一般的である。stage II の症例については、ハイリスクのものを選別して施行してよいこととなっているが、ハイリスクのコンセンサスは確立していない。

推奨される術後補助化学療法：投与期間 6 カ月を原則とする

- ・ 5 - FU / LV 療法
- ・ UFT / LV 療法
- ・ capecitabine 療法
- ・ FOLFOX4 療法または mFOLFOX6 療法

6. Stage IV 大腸癌の化学療法

切除不能とされた Stage IV 大腸癌については腫瘍増大の遷延。症状のコントロールと延命効果を期待して抗癌剤による化学療法が施行される。国内外の第 III 相試験により、生存期間の延長が検証され、現在国内で使用可能な一次治療レジメンとしては以下のものがあげられる。ただし、cetuximab, panitumumab は KRAS 野生型の患者に適応がある⁹⁾。

- ・ FOLFOX 療法 ± bevacizumab,
- ・ CapeOX 療法 ± bevacizumab
- ・ FOLFIRI 療法 ± bevacizumab
- ・ FOLFOX 療法 ± cetuximab / panitumumab
- ・ FOLFIRI 療法 ± cetuximab / panitumumab
- ・ 5 - FU+LV 療法 ± bevacizumab または UFT + LV 療法

おわりに

大腸癌の近年のトピックは、腹腔鏡下手術と化学療法の急速な普及と進歩であり、大腸癌患者のQOL、予後に大きな変化をもたらしてきている。臨床医は常に最新の知識を得る努力が必要である。

文献

- 1) がんの統計 2007
- 2) がん・統計白書 2004
- 3) 大腸癌研究会編 大腸癌治療ガイドライン医師用 2010年版
- 4) Folprecht G. et al. Lancet Oncol. 2010;11:38-47
- 5) Ueno H, et al. Gastroenterology 2004;127:385-394
- 6) Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. N Engl J Med 2004; 350:2050-2059
- 7) Bismuth H. et al. Ann Surg 1996;224:509-520
- 8) Adam R. et al. Ann Surg 2004; 240:644-657
- 9) Van Cutsem E. et al. N Engl J Med 2009;360:1408-1417

協 賛 一 覧

旭化成ファーマ株式会社
アステラス製薬株式会社
エーザイ株式会社
大鵬薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
鳥居薬品株式会社
日本化薬株式会社
一般社団法人日本血液製剤機構（株式会社ベネシス）
ノバルティスファーマ株式会社

（2012年10月30日現在 50音順）

ご協賛をいただき、厚く御礼申し上げます。

消化器病学

東北支部 第14回教育講演会記録

2012年11月12日 発行

編集 日本消化器病学会東北支部
第14回教育講演会会長
山形大学 外科学第一講座
(消化器・乳腺甲状腺・一般外科)

木村 理

〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2

TEL : 023-628-5336

制作 株式会社 仙台共同印刷

〒983-0035 仙台市宮城野区日の出町 2-4-2

TEL : 022-236-7161



各位

謹啓

晩秋の候、先生におかれましては益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

この度、日本消化器病学会東北支部 第14回教育講演会（2012年11月23日（金）TKP ガーデンシティ仙台）のテキスト集が完成いたしましたのでご送付させていただきます。

末筆ですが、先生の益々のご発展とご健勝をお祈りいたします。

敬具

平成24年11月吉日

日本消化器病学会東北支部
第14回教育講演会
会長 木村 理
山形大学医学部外科学第一講座
消化器・乳腺甲状腺・一般外科

