

## 内 容 要 旨 目 次

### 主 論 文

#### Metachronous Neoplasia and Local Recurrence after Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection

(大腸腫瘍に対する内視鏡粘膜下層剥離術後の異時多発及び局所再発に関する検討)

竹井大介, 原田馨太, 高嶋志保, 井口俊博, 半井明日香, 杉原雄策, 高原政宏, 平岡佐規子, 岡田裕之

Acta Medica Okayama (掲載予定)

# 主論文

## Metachronous Neoplasia and Local Recurrence after Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection

(大腸腫瘍に対する内視鏡粘膜下層剥離術後の異時多発及び局所再発に関する検討)

### 【緒言】

大腸癌は世界でも主要な死因の 1 つであり、その死亡数は増加傾向にある。早期大腸癌に対する内視鏡的治療は、大腸癌の発生率や大腸癌死亡率の軽減に有効であることが明らかにされてきた。内視鏡的治療はスネアによるポリペクミーから始まり、内視鏡的粘膜切除術(EMR)まで進歩した。EMRは消化管腫瘍に対する低侵襲かつ効果の高い治療法ではあるが、20mm以上の大きさの病変、屈曲部や半月襞にまだがる病変、また局所再発病変などでは、一括切除は困難であった。従来これらの病変は分割EMRによる切除がなされていたが、分割EMRは局所再発率が高いことが知られている。内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は、2000年代に早期胃癌に対して施行されるようになり、次に大腸腫瘍にも応用されるようになった。ESDは前述のEMRで切除困難な病変においても治癒切除率の改善に貢献している。内視鏡治療後の大腸内視鏡サーベイランスのガイドラインは幾つか存在する。しかしそれらのガイドラインは主にEMR後のサーベイランスに関して述べられており、ESD後の適切な経過観察の方針に関しては言及されていない。大腸ESDの治療成績に関する報告は増えてきているが、多くは一括切除率、局所再発率、合併症率などの短期成績に関する報告である。今回我々は、ESD後の適切なサーベイランスを確立する目的で、腺腫性病変再発のリスク評価を行った。

### 【材料と方法】

#### 患者背景と適応基準

当院での大腸ESDの適応は日本の大腸ESD標準化検討部会の適応基準に準じている。2008年2月から2014年7月の間、岡山大学病院で大腸ESDを受けた225人の患者の内、12か月以上の経過観察を行った116人の患者を対象とした。この116人中、ESD目的の病変が内視鏡治療後の遺残再発ないしは局所再発であった症例(7人)、ESD後に追加手術を受けた症例(2人)、家族性大腸腺腫症の症例(2人)、serrated polyposisの症例(2人)、潰瘍性大腸炎の症例(1人)の合計15人を除外した101症例101病変に関して、臨床病理学的特徴を遡及的に分析した。検討項目は、患者の性別、年齢、病変部位、病変径、肉眼型、組織型、ESDと同時に治療を要した腺腫性病変(同時多発病変)の個数、ESD後の経過観察期間、経過観察中の局所再発の有無、経過観察中の他部位再発(異時多発)の個数とした。病変部位は盲腸から横行結腸までを右側結腸、下行結腸からS状結腸までを左側結腸、及び直腸に分類した。病変径は切除標本を施行医が測定した数値を参考にした。肉眼型はParis-Japanese分類に基づいて判断し、側方発育型腫瘍顆粒型(LST-G)、ないしは側方発育型腫瘍非顆粒型(LST-NG)に分類した。組織型は病理報告書を参考とし、低異型度管状腺腫、高異型度管状腺腫、管状絨毛状腺腫、sessile serrated adenoma/polyp(SSA/P)、上皮内癌、粘膜下層浸潤癌に分類した。そして101症例を経過観察中の内視鏡検査にて異時多発を認めた群と認めなかった2群に分け、臨床病理学的特徴において比較検討し、解析を行った。

#### 定義

同時多発病変とは、ESD施行と同時にないしは術前に指摘され内視鏡的に切除された6mm以上の腺腫性ポリープと定義した。日本消化器内視鏡学会から発表された大腸ESD/EMRガイドラインでは6mm以上の腺腫性ポリープは摘除することを推奨されており、本検討では該当する病変を全て内視鏡的に切除している。またESD後の経過観察中、1年以内に同様のポリープを認めた場合は見落とし病変と考え、同時多発病変として扱った。

異時多発とは、ESD後1年以上経過してから指摘され内視鏡的に切除された6mm以上の腺腫性ポリープであり、局所再発病変は含めないものとした。

#### ESD手順

全症例で、精度の高い術前内視鏡検査が施行され、30例以上のESD施行経験を有する熟練した岡山大学病院の内視鏡専門医によって施行された。鎮静剤としてミダゾラム、鎮痛剤としてペチジンを使

用。送気は CO<sub>2</sub> を使用し、スコープは上部消化管内視鏡用スコープ(GIF260、260J、Q240Z)と下部消化管内視鏡用スコープ(PCF260AI、260J、260AZI、H260ZI)を使用した。高周波装置は ICC200 または VIO300 を使用。局注液はグリセオール、ムコアップを使用。処置具は B ナイフ、デュアルナイフ、ムコゼクトーム、SB ナイフを使用した。

#### 大腸内視鏡による経過観察

経過観察目的の大腸内視鏡検査は、ESD 施行の半年から 1 年後に初回検査を施行し、以降は 1~2 年ごとに検査を行った。次回検査までの期間に関しては、施行医が症例の組織学的所見を参考にして決定した。局所再発、異時多発の有無を確認し、また病変の位置と大きさを記載し、色素内視鏡、**narrow banding imaging** や色素拡大内視鏡を併用し精査した。6mm 以上の腺腫性ポリープを認めた場合、内視鏡的切除を行い、組織学的評価を行った。

#### 組織学的評価

切除標本を 10%ホルマリンで固定、ヘマトキシリン・エオシン染色後に組織学的精査を行った。2 mm毎に分割し、切除断端の状態、腫瘍の大きさ、組織型、深達度、脈管浸潤を含めた所見を評価した。組織学的診断は WHO 分類に基づいて行われ、深達度は日本大腸癌研究会 (JSCCR) のガイドラインに基づいて評価した。

#### 統計学的評価

異時多発の有無で分けられた 2 群間の比較検討ではカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いた。多変量解析は比例ハザード分析を行った。有意水準は  $p<0.05$  に設定し、統計学的解析ソフトは、JMP10.0 を用いた。

### **【結果】**

観察期間は中央値 30.1 ヶ月 (12.0-82.9 ヶ月)、経過観察目的の大腸内視鏡の件数は中央値 2 回 (1-5 回)、平均年齢  $68.2 \pm 10.0$  歳、61 症例 (60.4%) が男性で、40 症例 (39.6%) が女性であった。主病変の部位は、48 病変 (47.5%) が右側結腸、25 病変 (24.8%) が左側結腸、28 病変 (27.7%) が直腸にあった。主病変の大きさは中央値で 35 mm (15-95mm) であった。肉眼型では 66 病変 (65.4%) が LST-G に、35 病変 (34.6%) が LST-NG に分けられた。組織学的所見では、低リスク群 (内訳: 低異型度管状腺腫のみ) が 30 病変: 29.7%、高リスク群 (内訳: SSA/P が 2 病変: 1.9%、高異型度管状腺腫が 18 症例: 17.8%、上皮内癌が 33 症例: 32.6%、SM1 浸潤癌が 6 症例: 5.9%) であった。初回内視鏡検査時の同時多発病変数の中央値は 2 個 (1-13 個) であり、61 症例 (61.4%) で同時多発病変を認めた。その内の 19 症例は ESD 施行 1 年以内に同時多発病変を認めており、見落とし症例と考えられた。異時多発は 21 症例 (20.8%) で認められたが、局所再発は 1 症例のみ (0.99%) であった。異時多発の累積発生率は 3 年で 23%、5 年で 39% であった。

異時多発の有無にて症例を 2 群に分類し比較検討したところ、異時多発を認めた群では、同時多発病変の個数が有意に多く ( $p=0.02$ )、LST-NG の割合が有意に高い ( $p<0.01$ ) が示された。2 群間の単変量解析では、腫瘍型 < 35 mm 未満であること (HR: 2.49, 95%CI: 1.03-6.57,  $p=0.042$ )、肉眼型が LST-NG であること (HR: 2.49, 95%CI: 1.04-6.32,  $p=0.039$ )、初回内視鏡検査時の同時多発病変の個数が 3 個以上であること (HR: 3.08, 95%CI: 1.29-7.83,  $p=0.001$ ) が、異時多発の発生と有意に関連していることが確認された。次に多変量解析では同時多発病変の個数のみが異時多発と有意に関連することが示された (HR: 2.54, 95%CI: 1.04-6.52,  $p<0.05$ )。

### **【考察】**

従来の研究では、大腸内視鏡的治療後における異時多発の発生に関するリスク因子としては、初回検査時の主病変径、病理所見、同時多発病変の個数、男性、右側結腸、高齢であることなどが挙げられているが、本検討では、同時多発病変の個数のみが明らかなリスク因子となった。

病理所見と異時多発の発生に有意な関連性は確認できなかったが、組織学的高リスク群では、異時多発の発生が高い傾向にはあり、今後の症例の集積にて結果も変動すると予想される。

主病変径に関しても、大きな病変で異時多発が発生しやすいといった従来報告とは異なる結果となった。その理由として本検討では従来の EMR では切除できなかった LST-NG pseudo-depressed type の様に小さくとも SM 浸潤を来す悪性度の高い病変が含まれており、主病変径の大きさが異時多発の発生に与える影響が低下したものと考えられた。

我々の検討では異時多発は中央値で 20 カ月後に認めており、その病理結果は殆どが腺腫であり、悪

性所見を認めた2例の症例も粘膜内癌までの診断であった。また局所再発は1例のみであった。局所再発、異時多発を含めて全ての再発病変は内視鏡的に治癒切除可能であった。これらの結果を考慮に入れ、経過観察目的の大腸内視鏡検査は大腸ESD後の20か月後で妥当であると考えられた。

大腸ESDに関する従来報告は短期成績に言及したものが多かった。しかしESD後の局所再発率は、EMR、EPMR後のそれと比較して非常に低く、また異時多発は局所再発に比較して高率に認められる。そのためESD後の経過観察目的の大腸内視鏡検査を施行する際には、局所再発よりも異時多発に注意を払うべきと思われる。

なお、本検討には、単一施設の後ろ向き分析であること、患者の生活習慣や併存疾患(高血圧、糖尿病や高脂血症など)の情報が収集されていないこと、外科的治療を必要とする粘膜下浸潤癌が検討に含まれていないこと、といったlimitationが存在しており、今回の結果を検証するためにはより多くの症例を対象とした前向き無作為化研究が必要と考える。

#### **【結論】**

大腸ESD後の再発病変においては局所再発よりも他部位に生じる異時多発により注目する必要があると考える。大腸ESD後の大腸内視鏡検査によるサーベイランスは、術後20カ月以内には行われるべきであり、同時多発病変を3個以上認めた症例ではより注意を要する。