

ESD 適応外早期胃癌に対する腹腔鏡内視鏡合同手術

北方 秀一^{1)*}, 木南 伸一²⁾, 伊藤 透¹⁾

¹⁾ 金沢医科大学医学部消化器内視鏡学

²⁾ 金沢医科大学医学部一般・消化器外科学

要約: 内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の登場により早期胃癌の治療は大きく変化した。胃粘膜内癌の多くは内視鏡治療可能となり, 胃を温存でき食事関連愁訴から解放され, QOLの向上につながった。一方, 粘膜下層浸潤癌は胃癌治療ガイドラインではリンパ節郭清を伴う胃切除術が標準治療となっている。粘膜下層浸潤癌の約8割はリンパ節転移を認めないにもかかわらず, 過剰なリンパ節郭清・胃壁切除が行われているのが現状である。術中センチネルリンパ節生検によりリンパ節転移の診断が可能であり, 転移陰性の症例は縮小手術が可能となる。腹腔鏡内視鏡合同手術では, 内視鏡で腫瘍の位置を確認しながら最適な切除範囲で腫瘍を切除できるため, 胃壁の過剰な切除やそれに伴う狭窄や変形が回避できる。我々は漿膜をシリコンシートで被覆し胃の虚脱や胃液の流出を防ぎ, 内視鏡下に胃壁全層切除を行う sealed EFTRを開発した。腹腔鏡内視鏡合同手術はESD適応外早期胃癌に対する縮小手術として期待される。

キーワード: 早期胃癌, ESD, 腹腔鏡内視鏡合同手術 (LECS), センチネルノードコンセプト

ESDの開発と胃粘膜内癌に対する治療の現状

内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection; ESD) は, 早期胃癌の内視鏡的切除において大きな革新をもたらした(1)。従来のEMRでは切除できないような大きな病変に対しても一括切除が可能となり, 内視鏡的切除の可能性を大きく拡大した。高周波メスの改良や牽引のためのデバイスの登場によりESDの技術はさらに進歩し, 病変の部位やサイズによる技術的制約はほとんどなくなってきた。

日本胃癌学会による胃癌治療ガイドライン(2)では, 内視鏡的切除の適応の原則は, リンパ節転移の可能性がほとんどなく, 腫瘍が一括切除可能である大きさや部位であることとされている。外科切除例によるリンパ節転移頻度の検討(3)により, 腫瘍径2cm以下の潰瘍を伴わない分化型粘膜内癌(M癌)にはリンパ節転移を認めないことが示され, ESDの適応病変とされた。

その後ESDの普及と技術の向上により2cmを越える病変や潰瘍を合併する病変も一括切除が可能となってきたため, 2014年の胃癌治療ガイドライン第4版(4)では, リンパ節転移の可能性が極めて低い ① 2cmを越える潰瘍がない分化型のM癌,

② 3cm以下の潰瘍がある分化型のM癌, ③ 2cm以下の潰瘍のない未分化型のM癌が臨床研究としてのESD適応拡大病変とされた。

さらに, ESDの有効性と安全性を評価する多施設前向き試験(JCOG0607)の結果をもとに, 2018年の胃癌治療ガイドライン第5版(2)から①②はESD適応病変として扱われるようになった(5, 6)。

胃粘膜下層浸潤癌に対する治療の現状と縮小手術の可能性

一方, 粘膜下層浸潤癌(SM癌)はリンパ節転移を認めるため, 胃癌治療ガイドライン(2)では, D1+もしくはD1のリンパ節郭清を伴う胃切除術が推奨されている。

しかし, SM癌のリンパ節転移率は約20%であり(3, 7), 多くのSM癌はリンパ節転移がないにも関わらず, 広範囲な郭清を伴う胃切除術が行われている。リンパ節郭清の際, 迷走神経の損傷が起きるため, 早期膨満感・ダンピング症候群・体重減少など食事関連愁訴の原因となり得る(8)。そのため, リンパ節転移陰性症例に対しては根治性を保ちつつ, 郭清範囲, 切除範囲を縮小し, 機能温存を目指した縮小手術が望まれる(9)。

リンパ節転移の診断には術中センチネルリンパ節生検が不可欠である。センチネルリンパ節は, がん細胞がリンパ流の流れて最初に到達するリンパ節と定義され, リンパ節転移はセンチネルリンパ節から始まるという考えが, センチネルノードコン

* 金沢医科大学医学部消化器内視鏡学
石川県河北郡内灘町大学1-1
Tel: 076-218-8415, Fax: 076-218-8416,
E-mail: kitakata@kanazawa-med.ac.jp
2021年2月24日受理

セプト (SN理論) である (10)。言い換えると、センチネルリンパ節に転移がなければ他のリンパ節にも転移はないと判断できる。「胃癌センチネルリンパ節生検に関する多施設共同試験」により、cT1N0で4cm以下の胃癌にはセンチネルノードコンセプトが成立することが示され、転移陰性例ではリンパ流域以外の郭清は省略可能となり、低侵襲・機能温存手術が可能となると考えられた (11)。

腹腔鏡内視鏡合同手術による局所全層切除術

リンパ節陰性の早期胃癌に対し、機能温存の観点から腹腔鏡下楔状切除 (12, 13) など局所切除が行われたことがかつてあったが、腹腔側から病変の位置を正確に認識することはできないため、腫瘍径に比べ切除範囲が大きくなり機能が損なわれる、切除範囲を小さくすると断端陽性となり再発例が見られるなど問題点が指摘され、この術式は次第に行われなくなった (13)。

消化管間質腫瘍 (gastrointestinal tumor; GIST) など粘膜下腫瘍に対し正確にかつ必要最小限の切除を行うために比企ら (14) が考案した腹腔鏡内視鏡合同手術 (laparoscopic and endoscopic cooperative surgery; LECS) は、内視鏡で病変を確認しながら正確に切離線を決め、ある程度全層切開を行った後、腹腔鏡で切離と縫合を行うという、比較的簡便な手技で正確に切除ができるため、広く普及した。しかし、上皮性腫瘍やdelleのあるGISTでは、病変が腹腔側へ反転し播種の危険性があるため、適応とはならなかった。

腹腔への露出を避け、胃を解放させず腫瘍を切除する手技として、CLEAN-NET (combination of laparoscopic and endoscopic approaches to neoplasia with non-exposure technique) (15) やNEWS (non-exposed endoscopic wall-inversion surgery) (16) が考えられた。これらの手技では、まず、内視鏡で病変の位置を確認しながら漿膜にマーキングを行い、漿膜側から腹腔鏡の高周波メスで切開を行う。そのため、切開を行う際、腫瘍が確認できないデメリットがある。粘膜下腫瘍のように厚みのある腫瘍の場合は、鉗子で把持する際の感触で腫瘍の存在を確認することは可能であるが、厚みのない上皮性腫瘍を切開する場合、腫瘍を視認せず切開することは切除断端陽性となるリスクをはらんでいる。

病変を視認しながら切開するためには、ESDの技術を応用した内視鏡的局所全層切除術 (endoscopic full-thickness resection; EFTR) が適している (17)。EFTRでは、内視鏡下に病変の位置を確認しながら全層切除を行うので、過不足のない切除が可能となる。しかし、胃を切開すると胃内の空気が漏出するため胃が縮み、視野が不良となる欠点がある。また、胃液の流出による感染や腫瘍の逸脱による腹腔内播種を起ささないための対策が必要となる。そこで我々はブタを用いシミュレーションを行い、視野を維持するため、胃内容物の流出を防ぐための手技について検討し、胃壁にシリコンシートを接着させ被覆し切開を行う被覆法 (sealed EFTR) を考案した (18, 19)。

Sealed EFTR

適応

EMR, ESDの適応外の早期胃癌のうち、SN理論が成り立つ4cm以下、cT1N0胃癌が対象となる。具体的には、①潰瘍瘢痕や局所再発のためESDが困難なM癌、②UI(+)で3cmを超える分化型M癌、③UI(+)もしくは2cmを超える未分化型M癌、④分化型SM癌が対象と考えられる。

術中にセンチネルリンパ節生検を行い、転移陰性と診断された症例が適応となる。転移陽性の場合、定型的リンパ節郭清を追加し、定型手術を行う。

準備

漿膜を被覆するために、シリコンシート、PGAシート (ネオパール[®], グンゼ)、フィブリン・トロンビン液を準備する。シリコンシートは、血管縫合などで組織を保護するために用いられるものを、病変径より数cm大きな円形にカットし使用する。PGAシートはポリグルコール酸で作られた不織布で、シリコンシートより3,4cm大きくカットする。シリコンシートとPGAシートは中心に糸をかけ、漿膜に結紮するためのリングを作っておくと、漿膜の被覆の際、中心を合わせるのが容易になる。

手技

1. 粘膜・粘膜下層切開

ESDに準じて粘膜全周切開を行う (図1. a, b)。局注液はボスミン加生食を用いる。局注量はESDの場合と比べ少なくてもよい。ヒアルロン酸は、術後長期間にわたり停滞し、一過性狭窄の原因となると考えられ使用しない。切開は、筋層が露出する程度まで深く、可能な限り均等に行う。

2. 腹腔鏡操作による漿膜被覆

切開線上の漿膜側に4箇所マーキング (図1. c, d) を行ったのち、マーキングを指標に、シリコンシートとPGAシートをおく。シートがずれないように、リングと漿膜を結紮し固定する (図1. e, f)。PGAシート全体にフィブリン・トロンビン混合液を散布し、漿膜に接着させる (図1. g, h)。数分で接着すると、表面にゲル状の膜が張っているように見える。シリコンシートのサイズは切開線が完全に覆われるように、腫瘍径より一回り大きく設定する。PGAシートはシリコンシートより直径で3, 4cm大きく設定する。シリコンシートの外側部分が、漿膜との接着部分となる。

3. 内視鏡による漿筋層切開

フックナイフで漿膜に孔を開け、フックナイフを挿入する。シリコンシートの上を滑らせるように、シースが筋層の表面にあたる深さでフックナイフを進め、漿筋層を切開する (図1. i, j)。10分程度で全周性に切開可能である。

粘膜下層切開の際に筋層を十分に露出させておくことが重要となる。切開の順序は、最後に重力の上方向が残るように進めるのがポイントとなる。上方向から切開を行うと、腫瘍の重みのため下方向の切開線が見えにくくなるためである。

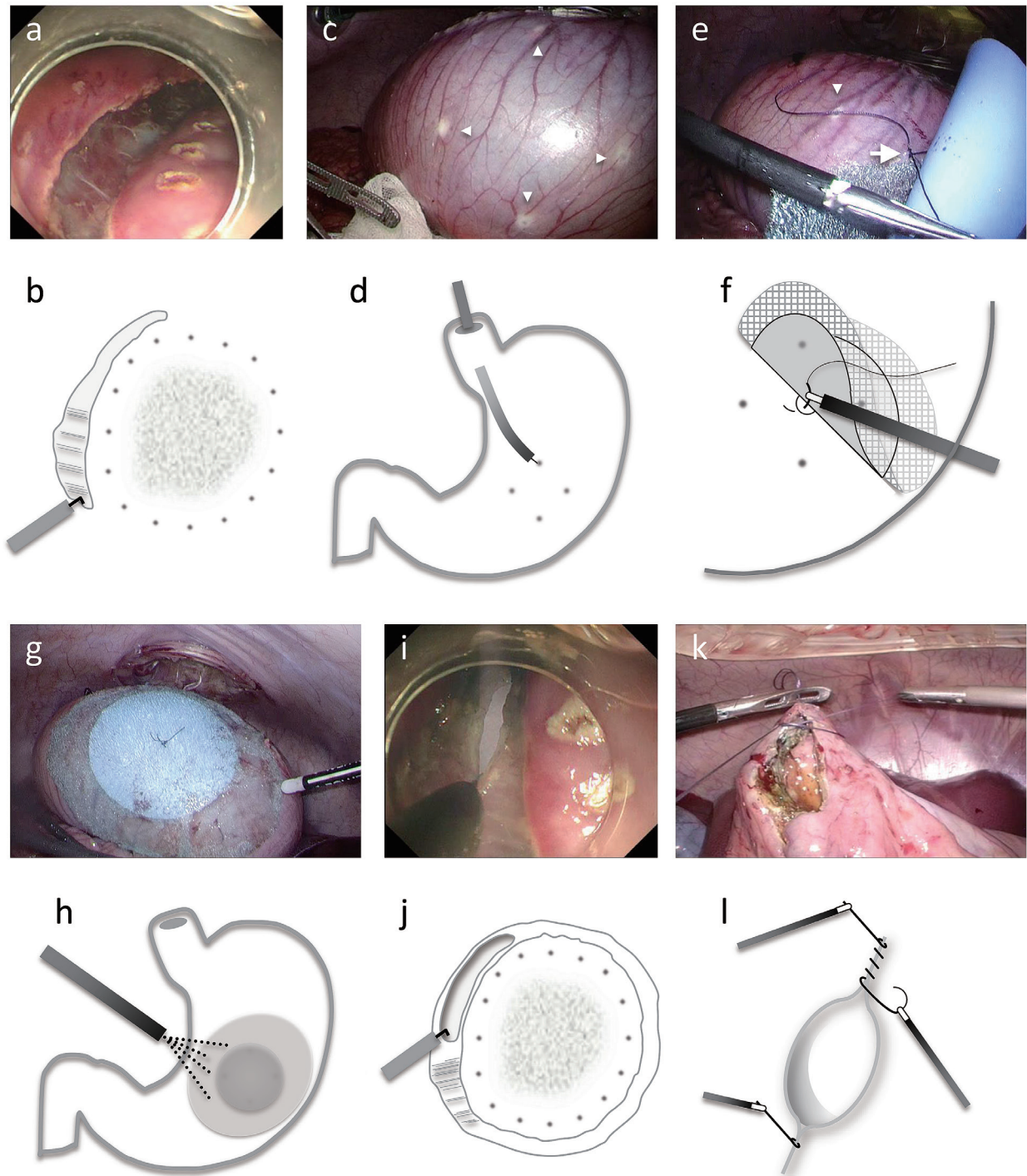


図1. sealed EFTR の実際

- a, b. 粘膜・粘膜下層の全周切開：筋層が露出するまで深く、均等に切開を行う。
- c, d. 漿膜へのマーキング：粘膜・粘膜下層切開のライン上にフックナイフを押しあて、4箇所マーキングをおく。漿膜は穿孔させず、焼灼痕がつく程度でよい。(△：漿膜側マーキング)
- e, f. シリコンシートの固定：漿膜のマーキングを指標にシリコンシートをおく。シリコンシートの中心に作成した結紮用リングがマーキングの中心に一致するように、リングと漿膜を結紮し固定する。(△：漿膜側マーキング, 矢印：リングの結紮部)
- g, h. 漿膜被覆：PGAシートにフィブリン・トロンビン液を散布し、漿膜に貼り付ける。
- i, j. 漿筋層切開：フックナイフで漿筋層を切開する。重力の上方向が残るように切開を進める。
- k, l. 創閉鎖：シリコンシートとPGAシートをはがし口から回収後、腹腔鏡下で全層縫合を行う。

4. 切除病変の回収

シリコンシートを固定した糸をフックナイフで切断し、切除標本を口から回収する。標本回収後、シリコンシートとPGAシートを漿膜からはがし、胃の中に押し込む。このとき、腹腔鏡鉗子で胃を把持し、胃液の流出がおきないように留意する。シリコンシートとPGAシートは口から回収する。

5. 腹腔鏡による切開閉鎖

切除創は腹腔鏡下で外科的に手縫い縫合にて閉鎖する。胃の変形がなるべく起きないようにデザインして縫合閉鎖する (図 1. k, l)。層別縫合を基本とし、V-Loc[®] (コヴィディエン) で連続縫合する。閉鎖後、約 1L の生理食塩水で腹腔内洗浄を行い、手術を終了する。

治療成績

JCASE 研究会倫理委員会および当院倫理委員会における審査、承認を得たのち、臨床治験を行った。

ESD の適応外と診断された 4cm 以下の cT1 胃癌を対象に、術中センチネルリンパ節生検を行い、転移陰性と診断された症例に対し内視鏡的全層切除術 (EFTR) を施行した。転移陽性の場合にはリンパ節郭清を伴う定型的な胃切除術を行った。

対象となる早期胃癌 16 例のうち、術前 EUS で深達度 SM と診断された症例は 12 例、深達度 M であるが強度の潰瘍瘢痕を伴う ESD 適応外と判断された症例は 1 例、20mm 以上の未分化型で ESD 適応外の症例は 3 例であった (表 1)。センチネルリンパ節転移陰性であった症例は 12 例 (75%) であり、そのうち 11 例に EFTR を行った。1 例はセンチネルリンパ節転移陰性であったが、リンパ流域が 3 領域にわたり術後の血流不全が起こる可能性があったため EFTR を断念し、分節切除を行った。センチネルリンパ節転移陽性であった 4 例は腹腔鏡下幽門側胃部分切除術 (LADG) を行った。

肉眼型は 0-IIc, 0-IIa+IIc が多く、腫瘍径は 20 ~ 30mm が多く見られた。20mm 以上の未分化型の症例および強度の瘢痕を有する症例以外はすべて SM2 であり、術前の深達度診断は妥当であった。部位は M 領域が多く、大弯、前壁側が多く見られた (表 2)。

他癌死した 1 名を除き、平均観察期間 6 年 (2-9 年) の経過観察中、転移、再発を認めていない。

今後の課題

病変の部位により操作の難易度が変化する。前壁および大弯の病変は漿膜被覆などの腹腔鏡による操作が容易で、sealed EFTR の良い適応となる。一方、後壁側の病変の場合は胃を脱転させて行う必要があり、操作に難渋することが見られ、今後の課題と考えられた。また、胃角小弯や、噴門、幽門近傍は胃の形状が複雑で平坦なシリコンシートでは被覆できないため、素材の改良や手技の工夫が求められる。

表 1. 症例の内訳

| | |
|--------------------------|----------|
| ESD 適応外となった理由 | |
| cT1b (SM), diff. | 12 |
| cT1a (M), undiff., >20mm | 3 |
| cT1a (M), diff., UL(+) | 1 |
| センチネルリンパ節生検 | |
| SN(-) | 12 (75%) |
| SN(+) | 4 |

表 2. EFTR を施行した症例の臨床病理学的特徴 (n=11)

| | | | |
|-----------|-------------------|---------|----|
| 年齢 | 59 - 88 (平均 75.9) | | |
| 性別 | M:F = 7:4 | | |
| 肉眼型 | | 腫瘍径 | |
| 0-IIc | 4 | ~ 20 | 3 |
| 0-IIa+IIc | 4 | 21 ~ 30 | 7 |
| 0-IIc+III | 1 | 31 ~ 40 | 1 |
| 0-III | 1 | | |
| 0-IIa | 1 | 組織型 | 1 |
| | | pap | 1 |
| 胃の 3 領域区分 | | tub1 | 6 |
| U | 8 | tub2 | 1 |
| M | 2 | por | 2 |
| L | | sig | |
| 胃の断面区分 | 3 | 深達度 | 4* |
| GC. | 2 | M | 0 |
| LC. | 5 | SM1 | 7 |
| ant. | 1 | SM2 | |
| post. | | | |

*: うち 3 例は未分化型, 1 例は強度の UL(+)

GC. 大弯, LC. 小弯, ant. 前壁, post. 後壁

結 語

粘膜下層浸潤癌を含め ESD 適応外の早期胃癌に対する新たな治療手技の開発について、当科で行っている治験を交えて概説した。現在、粘膜下層浸潤癌の標準治療はリンパ節郭清および胃部分切除術であるが、リンパ節転移陰性症例に対して腹腔鏡内視鏡合同手術による局所全層切除を行えば、胃の切除範囲を最小限にとどめることができ、術後の食事関連愁訴を減らすことが可能となると考えられる。センチネルノードコンセプトと組み合わせることで、根治性を保ちつつ過不足のない個別化治療が可能になると考えられる。

利益相反の開示

本論文に関する著者の利益相反はない。

文 献

1. Gotoda T, Kusano C, Moriyasu F: Future perspective of gastric cancer endotherapy. *Ann Transl Med* 2014; **2**: 25.
2. 日本胃癌学会編: 胃癌治療ガイドライン, 第5版, 東京, 金原出版, 2018.
3. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M et al: Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; **3**: 219-25.
4. 日本胃癌学会編: 胃癌治療ガイドライン, 第4版, 東京, 金原出版, 2014.
5. 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.
6. 小野裕之, 八尾建史, 藤城光弘ほか: 胃癌に対するESD/EMRガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2014; **56**: 310-23.
7. Ito H, Inoue H, Ikeda H et al: Clinicopathological characteristics and treatment strategies in early gastric cancer: a retrospective cohort study. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; **30**: 117.
8. 木南伸一, 藤村隆, 伏田幸夫ほか: 幽門温存手術のpitfallとその対策. *外科治療* 2007; **96**: 1067-74.
9. Itoh T, Kitakata H, Kinami S et al: New treatment strategy for submucosa-infiltrating gastric cancer without sentinel node metastasis: a pilot study of laparoscopy-assisted endoscopic full-thickness resection in an in vivo porcine model. *ENDOSC FORUM digest dis* 2015; **31**: 17-26.
10. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; **127**: 392-9.
11. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y et al: Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 3704-10.
12. Kitano S, Shiraishi N: Minimally invasive surgery for gastric tumors. *Surg Clin North Am* 2005; **85**: 151-64.
13. Ohgami M, Otani Y, Kumai K et al: Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: five years experience. *World J Surg* 1999; **23**: 187-92.
14. Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T et al: Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc* 2008; **22**: 1729-35.
15. Inoue H, Ikeda H, Hosoya T et al: Endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, and beyond: full-layer resection for gastric cancer with nonexposure technique (CLEAN-NET). *Surg Oncol Clin N Am* 2012; **21**: 129-40.
16. Goto O, Mitsui T, Fujishiro M et al: New method of endoscopic full-thickness resection: a pilot study of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery in an ex vivo porcine model. *Gastric Cancer* 2011; **14**: 183-7.
17. Abe N, Mori T, Takeuchi H et al: Successful treatment of early stage gastric cancer by laparoscopy-assisted endoscopic full-thickness resection with lymphadenectomy. *Gastrointest Endosc* 2008; **68**: 1220-4.
18. 北方秀一, 伊藤透, 木南伸一ほか: 腹腔鏡・内視鏡合同手術 (LECS) の最新手技 早期胃癌に対するセンチネルノードナビゲーション sealed EFTR 手術 2015; **69**: 1465-71.
19. Kitakata H, Itoh T, Kinami S et al: Sealed endoscopic full-thickness resection for gastric cancer: a pilot study in an ex vivo and in vivo porcine model. *Endosc Int Open* 2019; **7**: E36-42.

Laparoscopic and Endoscopic Cooperative Surgery for Early Gastric Cancer without ESD Indication

Hidekazu Kitakata ^{1)*}, Shinichi Kinami ²⁾, Tohru Itoh ¹⁾

¹⁾ *Department of Gastroenterological Endoscopy, Kanazawa Medical University*

²⁾ *Department of General and Digestive Surgery, Kanazawa Medical University*

Abstract: The development of ESD has significantly changed the treatment of early gastric cancer. Most intramucosal gastric cancers can be treated endoscopically, which saves the stomach and avoids postoperative diet-related complaints, leading to improved quality of life. On the other hand, for submucosal invasive gastric cancer, gastrectomy with lymph node dissection is the standard treatment according to the guidelines of the Japanese Gastric Cancer Association. Although about 80% of submucosal invasive cancers do not have lymph node metastasis, excessive lymph node dissection and gastric wall resection are performed. Intraoperative sentinel lymph node biopsy is useful for diagnosing the

presence or absence of lymph node metastasis, and reduction surgery is possible in cases with negative metastasis. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) are used to avoid excessive resection of the gastric wall and subsequent postoperative complications, such as stenosis or deformity. In this procedure, the tumor can be confirmed endoscopically to determine the appropriate resection line. We have developed sealed EFTR technique in which the serosa is covered with a silicone sheet to prevent collapse of the stomach and outflow of gastric juice. It is expected to be a useful procedure of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for early gastric cancer without ESD indication.

Key Words: early gastric cancer, endoscopic submucosal dissection (ESD), laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS), sentinel node concept

* Department of Gastroenterological Endoscopy, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada, Kahoku, Ishikawa 920-0293, Japan
Tel: +81-76-218-8415, Fax: +81-76-218-8416
E-mail: kitakata@kanazawa-med.ac.jp