

食道癌に対する内視鏡的粘膜切除法の適応と限界

都立駒込病院内科, 同 外科*

門馬久美子 吉田操*

食道癌切除例の検討から, ep~mm 癌症例は, リンパ節転移がほとんどなく予後良好なため, 局所治療のみにて根治が可能な疾患と考えられた。しかし, 局所治療を行うには, ep~mm 癌の正確な深達度診断が必要であり, この点から, 上皮内癌と粘膜癌の深達度診断と局所治療を目的に, ep 癌 7 例と mm 癌 3 例, 異型上皮 2 例に内視鏡的粘膜切除を行った。ep 癌 7 例中 1 例は再生性の変化のみであり, 癌巢は存在しなかった。異型上皮 2 例中 1 例に ep 癌が診断された。内視鏡的粘膜切除法は, 切除組織の病理組織学的検討ができることから, ep・mm 癌の正確な深達度診断と局所根治の判定, および追加治療の必要性が検討でき, 診断困難な食道異型病変の確定診断にも有用な方法であった。

Key words: endoscopic mucosectomy, intraepithelial cancer, mucosal cancer

はじめに

外科切除例の検討から, 上皮内癌 (ep 癌) と大部分の粘膜癌 (mm 癌) は, リンパ節転移がなく予後良好な疾患といわれており, この点から, ep 癌と一部の mm 癌は侵襲の大きい食道切除ではなく食道を温存する局所治療にて癌が根治できると考えられる。われわれは, この目的のため内視鏡的粘膜切除法¹⁾を開発して実施している。これまでに外科的治療を行った表在癌症例の検討から, 本法の適応を検討した。また, 内視鏡的粘膜切除症例について, その方法, 治療成績と限界について検討を加えた。

対象と方法

1. 対象症例

駒込病院にて, 1978年から1990年までに外科切除された表在食道癌51例と, 1988年から1990年までに内視鏡的粘膜切除を行った12例を対象とした。表在食道癌外科切除51例の内訳は, ep 癌 7 例, mm 癌 11 例, sm 癌 33 例であった。内視鏡的粘膜切除施行12例 (14病変) (Table 1) の内訳は, 内視鏡および狙撃生検にて食道癌と診断された10例 (12病変) と, 異型上皮と診断された2例 (2病変) であった。粘膜切除を施行した食道癌12病変の内視鏡病型は, IIb 8 病変, IIc 4 病変であり, 粘膜切除前の深達度診断は, ep 癌 9 病変, mm

Table 1 Cases for endoscopic esophageal mucosectomy

Cases	Endoscopic Diagnosis	Types	Size of lesions (mm)
1) 43 M	esophageal ca.(ep)	II b	20 × 25
2) 80 M	esophageal ca.(ep)	II b	10 × 10
3) 61 M	esophageal ca.(ep)	II b	10 × 5
4) 69 M	esophageal ca.(ep)	II b	20 × 10
5) 55 M	esophageal ca.(ep)	II b	20 × 15
	esophageal ca.(ep)	II b	5 × 8
	esophageal ca.(ep)	II b	20 × 10
6) 71 M	esophageal ca.(ep)	II c	5 × 10
7) 55 M	esophageal ca.(ep)	II b	5 × 5
8) 47 M	esophageal ca.(mm)	II c	10 × 10
9) 61 M	esophageal ca.(mm)	II c	15 × 15
10) 64 F	esophageal ca.(mm)	II c	10 × 5
11) 74 M	atypical epithelium	II b	8 × 8
12) 70 M	atypical epithelium	II b	15 × 5

1991.2.TMKH

癌 3 病変であった。これらの病変の大きさは, 最小5×5mm, 最大20×25mmであった。

2. 方法

外科切除症例は, 切除標本の組織学的検索から, リンパ節転移と深達度診断の精度について, 粘膜切除症例は, 狙撃生検を含めた術前診断と切除標本の組織学

*第37回日消外会総会シンポジウム・Endoscopic Surgeryの適応と限界

<1991年7月3日受理>別刷請求先: 門馬久美子

〒113 文京区本駒込3-18-22 都立駒込病院内科

的診断の両面から、確定診断と深達度診断の精度について検討した。また、粘膜切除標本の検討も行った。

粘膜切除の方法は、多田ら²⁾の方法を応用し、2チャンネルのファイバースコープを使用して行った。(1)病変部にヨード染色を行い、病変部の位置と大きさを確認後、病変部を中心に盛り上げるように、粘膜下層に生理食塩水を注入し、粘膜筋板を粘膜下層から剝離した。(2)ヨード不染域を中心に病巣辺縁に把持鉗子をかけ、病巣全体を把持して持ち上げスネアを閉じ、ポリペクトミーに準じて高周波を用い切除した。(3)病変が大きく分割切除を行う場合は、同様の方法にて追加切除した。

結 果

1. 食道表在癌根治切除例の検討

1) 深達度とリンパ節転移および予後

表在食道癌外科切除51例における、深達度別リンパ節転移の検討 (Table 2) では、ep~mm 癌18例においてリンパ節転移を認めた症例は、mm 癌1例 (5.5%)のみであった。これに対し、sm 癌症例では33例中16例49%の症例でリンパ節転移があり、その大部分は第2群以上のリンパ節転移であった。予後に関しては、外科切除後5年以上経過例における生存率 (Table 3) を

検討した。ep~mm 癌7例は全例生存し予後良好なのに対し、sm 癌は50%であり予後不良であった。

2) 深達度と内視鏡病型

ep~mm 癌18例の内視鏡病型 (Table 4) は、0-II 典型病巣の中に含まれる症例が17例94%であり、1例のみが0-Iの混合型であった。Iibは100%ep, Iiaの60%はmmで、残り20%ずつがepとsm₁, Iicの50%はmmで、38%がepであった。0-II病型の中で、n (+)の症例はなかった。

3) 深達度診断の精度

術前の深達度診断の正診率はep癌57%、mm癌77%であった。しかし、粘膜切除に最低限必要な深達度mmまでの診断は、正診率85%であった。深達度診断を誤った症例は、食道壁の構造を大きく破壊しない程度の浸潤、例えば、病巣の大部分がepでごく一部でmmに浸潤するもの、大部分はmmであるがごく一部でsmに浸潤する症例であった。

2. 内視鏡的粘膜切除法の成績

1) 生検診断と切除組織診断との比較

粘膜切除例における切除前の生検診断と切除組織における最終診断との比較検討 (Table 5) では、ともに

Table 2 Incidence and grade of lymph node metastasis in resected esophageal cancer cases (308 cases, TMKH; 1991. 2)

Depth of Invasion	No. of Cases	n (+)	Grade of Lymph Node Metastasis			
			(n1)	(n2)	(n3)	(n4)
ep-mm	18	1 (5.5%)		1		
sm	33	16 (49%)	2 12.5%	3 19%	5 31%	6 37.5%
pm	32	24 (75%)	4 17%	8 33%	8 33%	4 17%
a1	38	25 (66%)	2 8%	7 28%	10 40%	6 24%
a2	124	106 (84%)	10 10%	40 38%	29 28%	25 24%
a3	63	54 (86%)	7 13%	19 35%	18 33%	10 19%
Total	308	224 (73%)	25 11%	78 35%	70 31%	51 23%

Table 3 Esophageal cancer 5-year survival rate following esophagectomy

Depth of Invasion	No. of Cases	Survived Cases (Survival Rate %)				
		1	2	3	4	5years
ep-mm	7	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)
sm	18	18 (100%)	14 (78%)	12 (67%)	10 (56%)	9 (50%)
pm	19	17 (89%)	9 (47%)	5 (26%)	4 (21%)	3 (16%)
a1	31	24 (77%)	15 (48%)	13 (42%)	13 (42%)	9 (29%)
a2	74	46 (62%)	20 (27%)	14 (19%)	12 (16%)	11 (15%)
a3	29	13 (45%)	8 (28%)	3 (10%)	2 (7%)	1 (3%)
Total	178	125 (70%)	73 (41%)	54 (30%)	48 (27%)	40 (22%)

Including cervical esophageal cancer.
178 cases toralated esophagectomy and more than 5 years elapsed.

Table 4 Superficial esophageal cancer endoscopic estimation of mucosal cancer

endoscopic classification	depth of invasion		
	ep	mm	sm ₁
0-I combined type		1	
0-IIa	1	3	1
0-IIb	2		
0-IIc	3	4	1
0-IIs		1	
0-II combined type		3	

Table 5 Histological diagnosis of endoscopic esophageal mucosectomy

Conventional Endoscopy	Mucosectomy	Cases	Lesions
epidermoid ca. (ep)	epidermoid ca. (ep)	6	8
epidermoid ca. (mm)	epidermoid ca. (mm)	3	3
atypical epithelium	atypical epithelium	1	1
epidermoid ca. (ep)	regenerative epithelium	1	1
atypical epithelium	epidermoid ca. (ep)	1	1

扁平上皮癌であった症例が9例、異型上皮であった症例が1例であった。診断の不一致例は2例あり、1例は術前ep癌の診断で切除したが、切除標本中に癌は存在せず、再生性的変化のみを認めた。他の1例は、異型上皮に粘膜切除を行ったが、病巣の一部に癌が診断された。

2) 深達度診断

粘膜切除前の色素内視鏡を中心とした深達度診断と粘膜切除後の組織学的な深達度診断との比較検討では、食道癌9例(11病変)中、粘膜切除前にepと診断した症例が6例(8病変)、mmと診断した症例が3例(3病変)であるが、深達度診断に相違のあった症例はなかった。

3) 切除標本の検討

(1) 1回に切除可能な組織の大きさ

粘膜切除した切除組織の大きさの検討(Fig. 1)では、最小7×4mmから最大22×17mmであり、1つの切除標本で完全切除可能な病変の大きさは、直径15mmまでであった。

(2) 分割切除の対象と方法

病変を完全切除するには、周囲に正常粘膜を含めて切除することが必要であり、1回に切除できる大きさを考慮に入れば、病変の大きさが10mmを超える場合は分割切除する必要があった。その方法は、まず、深達度が最も深いと考えられる部位を最初に切除す

る。次からは、病巣の取り残しがないように切除を周囲へ広げ、最終的には、病変周囲の正常部も含めて全て切除する。分割切除では、1日で全て切除する方法と、数日に分けて切除する2通りの方法を行った。

粘膜切除例(Table 6)において、1回の粘膜切除で治療が終了した症例は9例であり、このうち、病巣全体を1つの切除組織で取り切れた症例は2例、他の7例は分割切除法により病巣を切除した。また、1度の治療で完全に切除できずに、病巣全体の切除に至るまでに日数がかかった症例は3例であった。このうち、病巣の大きさが25mmと最も大きかった1例で、分割切除6か月後に癌の再燃を認め、直ちに食道切除術を行った。組織学的診断はep癌であった。

(3) 切除可能な深さ

粘膜切除された組織はすべて粘膜下層まで切除されており、外科切除例における検討でも、粘膜切除施行部は粘膜筋板が断列していた。

4) 粘膜切除後の成績

粘膜切除施行例において、癌巣の残存、再燃、および再発の有無検討の内視鏡は、切除後1か月、3か月、6か月、12か月目に施行した。粘膜切除施行12例中、分割切除に日数がかかり不完全切除に終わった1例で、癌の再燃を認めた。完全切除11例において、最長経過観察は3年であるが、現在まで再発、転移はない。

5) 粘膜切除後の食道潰瘍の治癒経過

切除後1日目は、潰瘍底に白苔を伴う症例と、白苔がなく発赤調でほぼ平滑な潰瘍底を示す症例があったが、いずれも明らかな出血はなかった。切除後7日目には、潰瘍底に帯状に再生上皮による発赤を認め、辺縁の盛り上がりも低くなった。切除後11日目には、潰瘍は徐々に縮小し、切除後16~19日目には、潰瘍は瘢痕を形成し治癒した。治癒経過において、潰瘍部が狭窄を起こすことはなかった。

6) 粘膜切除による合併症

本法の合併症として、出血と穿孔が考えられる。出

Fig. 1 Size of Lesion in endoscopic esophageal mucosectomy cases

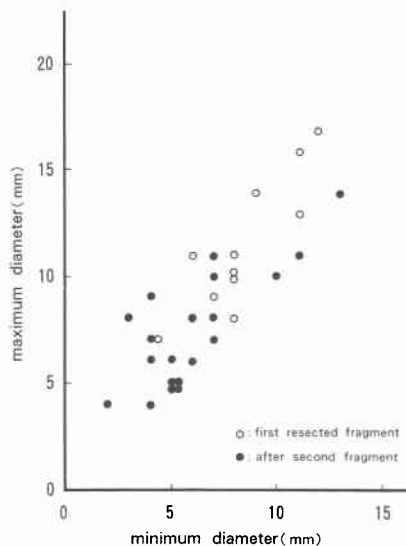


Table 6 Piece meal resection cases

Session	Resection	Cases	Recurrent Case
single	one	2	0
	several	7	0
repeated	several	3	1

血は分割切除の施行中および切除直後に起こる可能性がある。また、食道潰瘍を増悪させる要因として、食物の通過と胃酸による影響が挙げられる。このため、切除後2日間は絶食とし、H₂ブロッカーと粘膜保護剤の投与を行った。自験例において、切除後5日目に強い嘔吐反射のために出血した症例が1例あるが、内科的治療にて止血治癒した。

食道壁が4mmと薄いことから、穿孔や縦隔気胸などが起こる危険性がある。したがって、粘膜切除前後には必ず胸部X線を施行し比較検討するとともに、切除後の呼吸苦や胸痛の有無を良く観察することが必要であった。

考 察

1. 外科切除例から見た粘膜切除の適応

リンパ節転移および予後の点から、ep~mm癌とsm癌の間には明らかな境界線があり、sm癌はリンパ節郭清を含めた外科的治療が必要であるが、ep~mm癌の95%はリンパ節転移がないため、リンパ節郭清は不要であり局所治療の適応であった。ep~mm癌の5%に当たる1例は、リンパ節転移を伴うmm癌症例であり、この症例は広範なmm浸潤を示す病変であった。リンパ節転移の術前診断は、現況では不確実であり、明らかなmm浸潤を考えさせる病変では、リンパ節転移の可能性を考え、リンパ節郭清を伴う外科治療を行う必要があった。従って、深達度診断の精度を考慮に入れ、局所治療の適応を考える場合、その適応をやや安全側に設定する必要がある。内視鏡的粘膜切除法の適応症例を、次の3つに設定すべきと考えられる。(1) ep癌あるいは病巣の大部分がepであり、一部でmm浸潤の可能性がある症例。(2) 何らかの理由で外科治療の適応とならないmm癌症例。(3) 狙撃生検にて高度異型上皮と診断された症例。

2. 内視鏡的粘膜切除の目的

1) 確定診断目的

内視鏡検査の普及と色素内視鏡³⁾の発達に伴い、食道の微細病変が拾い上げられ、詳細な検討ができるようになった。これに加え、狙撃生検を行うことで確実な診断を行っている。しかし、病変によっては癌と異型上皮が混在したり、1病巣内での異型度が異なる症例があり、これらの病変の診断確定までには、ヨード染色や狙撃生検が繰り返される。このような病変の深さは、主に粘膜内に限局するため、生検などの処置を加えることにより、上皮が脱落したり、再生上皮が病巣内に入り込んだりするため、病巣の形が変化し小病巣

では病変の存在診断すらできなくなることがある。したがって、このような病変は、発見早期の段階で病巣全体を切除し組織学的に診断することが必要である。

2) 深達度診断

食道 ep~mm癌とsm癌の鑑別診断には、色素内視鏡、食道造影、超音波内視鏡⁴⁾が有用であるが、ep癌とmm癌の鑑別診断は、現在のところ、色素を併用した内視鏡診断⁵⁾が最も適確に深達度を診断できる。しかし、ごく一部でsmに浸潤するような病巣では、適確な深達度診断が困難である。したがって、病変の正確な深達度診断を行うためには、病巣全体の切除を行い組織学的に深達度を決定することが必要である。

3) 内視鏡的粘膜切除の利点

外科切除例におけるリンパ節転移の有無と5生率の点から、ep癌とmmにわずかに浸潤する程度の癌は、局所治療の適応と考えられる。局所治療法には幾つかの方法があるが、レーザー治療や放射線治療では組織学的な検索が出来ない。内視鏡的粘膜切除法が局所治療として優れているのは、切除組織の組織学的検討ができる点であり、局所治療の判定および、予想より深い癌に対しての追加治療の必要性を早期に決定できるからである。

4. 内視鏡的粘膜切除の限界

自験例12例中、粘膜切除6か月後に癌の再燃を認めた不完全切除例が1例あった。組織学的には基底層を這う形の癌であり、このような基底層型の上皮内癌は、色素法を用いても病変範囲が不明瞭なのが特徴である。病巣固有の条件として、基底層型のep癌は、追加治療が必要となることもあり、粘膜切除単独で治癒を狙うことには限界があると考えられた。

5. 分割切除と完全切除について

現在まで数施設⁶⁾⁷⁾において幾つかの方法で粘膜切除が行われているが、これらに共通する問題として、次の2点が挙げられる。(A) 1回に切除できる病変の大きさが限られている。(B) 病変を分割切除した場合に、病理組織学的に完全切除の判定ができない。1回に切除できる組織の大きさは限られており、現在のところ直径1.5cmである。したがって、周囲に正常粘膜を含めることを考慮すれば、1cm以上の病変を切除する場合は、分割切除を行うことになる。分割切除を行う場合には、確実な深達度診断ができ、内視鏡的な完全切除の判定ができるようにする必要がある。まず、深達度が最も深いと考えられる部位を最初に切除し、引き続いて、病巣の取り残しがないように切除を周囲

へ広げ、最終的には、病変周囲の正常部も含めてすべて切除することである。自験例の検討から、分割切除を行う場合、1度の治療で完全に切除できずに、病巣全体の切除に至るまでに日数がかかる場合は、切除部に瘢痕を形成するため、再切除時に残存する病巣を完全に切除できないことが判明した。したがって、癌の局所根治を目標とするためには、1度の治療で病巣を完全に切除をすることが必要であった。侵襲の大きい食道切除に比べた場合、治療後の患者の quality of life にはかなりの違いがあり、局所治療にて根治しうる病変は、大きくても積極的に粘膜切除にて治療することが望ましい。

6. 内視鏡的粘膜切除の完全切除の条件

粘膜切除における完全切除の条件は、水平方向と垂直方向の2方向の切除断端が cancer free でなければならない。粘膜切除された組織が、すべて粘膜下層まで切除されていた点から、リンパ節転移を考慮した局所治療法の適応を深達度 mm までの症例に限定したことは、十分にその適応を満たしていた。

分割切除の場合、病変の完全復元は難しいことから、病理組織学的に完全切除の判定が困難なため、内視鏡的に切除の完全さを判定することを試みている。すなわち、粘膜切除施行時に必ずヨード染色を行い、各切

除組織部分間に島状に病巣を残存させず、不染域周囲のヨード染色される正常部分を含めて全て切除することにした。また、分割切除は、必ず1回の治療ですべて切除することを原則とした。切除後1か月目には、必ずヨード染色と狙撃生検を行い、癌残存の有無を確認している。

文 献

- 1) 門馬久美子, 榊 信廣, 加藤久人ほか: 食道上皮内癌, 異型病変の診断と治療. 胃と腸 26: 197-208, 1991
- 2) 多田正弘, 村田 誠, 村上不二夫ほか: Strip-off biopsy の開発. Gastroenterol Endosc 26: 833-839, 1984
- 3) 吉田 操: 色素内視鏡を用いた食道病変の微細観察に関する研究. Gastroenterol Endosc 23: 1691-1703, 1981
- 4) 村田洋子: 超音波と超音波内視鏡による食道表在癌の進行度診断. 日消外会誌 22: 195-204, 1989
- 5) 幕内博康, 三富利夫: 早期食道癌の内視鏡診断の進歩. Gastroenterol Endosc 32: 1489-1491, 1990
- 6) 幕内博康, 町村貴郎, 杉原 隆ほか: 食道粘膜癌の内視鏡診断と治療. 消内視鏡 2: 447-452, 1990
- 7) 井上晴洋, 遠藤光夫, 竹下公矢ほか: 透明チューブを用いた内視鏡的食道粘膜切除術(EMRT). Gastroenterol Endosc 32: 37-42, 1990

Indications and Results of Endoscopic Mucosectomy for Intraepithelial and Mucosal Cancer of the Esophagus

Kumiko Momma and Misao Yoshida*

Departments of Internal Medicine and Surgery*, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

We developed an endoscopic mucosectomy technique for removal of the mucosa and the submucosa of the esophagus. Indications for endoscopic mucosectomy for treatment of superficial esophageal cancer were studied by clinical and pathological analysis of patients with superficial esophageal cancer who had undergone radical esophagectomy at our hospital. Results of endoscopic mucosectomy in mucosal cancer cases were studied, and conditions for endoscopic decision for radical treatment of mucosal cancer of the esophagus were discussed. Indications for endoscopic mucosectomy: The incidence of lymph node metastasis that determined the prognosis of superficial esophageal cancer showed a close relation to the depth of cancer invasion into the esophageal wall. Lymph node metastasis was found in only 5.5% of patients with intraepithelial and mucosal cancer and they had an excellent outcome (the 5-year-survival rate was 100%). On the other hand, patients with submucosal cancer showed frequent lymph node metastasis (49%) and recurrence (the 5-year-survival rate was 50%). It was suggested that patients with intraepithelial and most of them with mucosal cancer could be treated by endoscopic mucosectomy technique. It was suggested that patients with typical 0-II lesions probably have no lymph node metastasis, for almost 95% of their tumors were reported as intraepithelial or mucosal cancer of the esophagus. Results of endoscopic mucosectomy: Endoscopic mucosectomy was carried out on 12 patients with intraepithelial cancer (7 cases), mucosal cancer (3) and severe atypical epithelial changes (2). Mode of resection: A single session could remove the whole lesion in 9 cases. Mucosectomy sessions were repeated in 3 cases. The largest dimension of removed specimen was 15 mm. Any mucosal lesion with dimensions over 10 mm was probably removed by dividing

it into several pieces. Only one resection achieved complete removal of the lesion in 2 cases, several resections were required in 10 cases. Histological evaluation of resected specimens: All resected specimens contained the mucosa and submucosa. Histological studies revealed intraepithelial cancer in 7 cases, mucosal cancer in 3, atypical epithelium in 1 and only regenerative esophageal epithelial in 1 case although the biopsy specimen showed intraepithelial cancer before the endoscopic mucosectomy. Depth of removal was sufficient in all specimens. Histological evaluation of the margin of resection was difficult in cases in which the specimen was divided into several pieces. Complete removal by endoscopic mucosectomy: Complete removal of any mucosal lesion of the esophagus could be decided by endoscopic findings: The whole lesion should be removed in a single session. The margin of the resection should contain the normal mucosa. Iodine staining facilitates delineating the border of the lesion. No mucosal island should be left in the resection field. There was no relapse in patients with complete resection, but there was one relapse among three patients with incomplete resection. In one patient who underwent esophagectomy, histological studies revealed an intraepithelial cancer in the resected specimen. Complications of the mucosectomy: There were no major complications. In one patient there was a small amount of bleeding from the ulcer after the resection that could be controlled promptly by conservative treatment. Conclusions: Twelve patients with intraepithelial and mucosal cancer were treated by endoscopic mucosectomy. Relapse of the cancer was avoided by complete removal of the lesion. The whole lesion should be removed in one session and iodine staining facilitates this. Mucosal cancers with lymph node metastasis are rare, but their precise evaluation is not sufficient at present. Endoscopic mucosectomy for esophageal cancer is indicated for intraepithelial cancer and intraepithelial cancer with minimal invasion into the mucosa.

Reprint requests: Kumiko Momma Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital
3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN
