

上部消化管疾患 ～最近の話題と当科の取り組み～

はじめに

皆様にはますますご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、今回のGutsでは上部消化管疾患の話題として、早期胃癌ESD後の異時性胃癌と生活因子の関連性の研究および上部消化管神経内分泌腫瘍（カルチノイド）に対する当科の取り組みをご紹介しますとともに、トピックスとして『早期胃癌ESD非治療切除病変のリスクスコアリングシステム（eCura system）』について、ご紹介いたします。

早期胃癌ESD後の異時性胃癌発生と生活因子の関連性の研究

早期胃癌に対して内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）後に「治療切除」と判定された際には、定期的な内視鏡での経過観察が行われています。内視鏡にて経過観察を行う目的の一つは新たな胃癌である「異時性胃癌」を検索することで、異時性胃癌は5年で約10%発生することが報告されており、早期胃癌ESD後の問題となっています。

異時性胃癌の抑制のためには、ヘリコバクター・ピロリの除菌が有用であることがこれまでに報告されています。一方、喫煙などの生活因子については、初発胃癌発生に関連することがこれまでに報告されていますが、異時性胃癌発生との関連性についてはこれまでに報告されておりました。

そこで、当科における早期胃癌ESD患者539例を対象として、年齢（60歳以上）、性別、body mass index、喫煙、飲酒などと異時性胃癌発生との関連性を後方視的に検索いたしました。その結果、年齢60歳以上に加えて、喫煙が異時性胃癌発生の独立危険因子となることが明らかとなりました（図1）（Ami R, et al. J Clin Gastroenterol. 2017 [Epub ahead of print]）。さらに喫煙に関しては、喫煙総量（pack-yearsを用いて算出、1日の喫煙パッケ数（1パッケ20本）×年数）が異時性胃癌発生に関連することも明らかになりました（図2）。

しかし、本研究では、禁煙と異時性胃癌発生との関連性を調べることが困難であったことなど後方視的研究であることでの限界もあり、東北大学と関連施設あわせて26施設からなる「異時性胃癌・食道癌発生関連因子についての多施設共同前向きコホート研究（東北GI study）」を行うこととなり、2016年8月より試験開始となりました。現在、東北医科薬科大学病院、みやぎ県南中核病院、宮城県立がんセンター、大

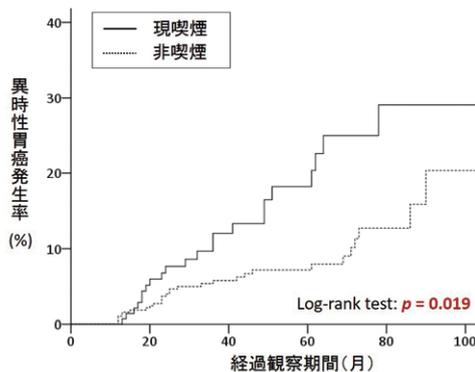


図1. 早期胃癌 ESD 後の異時性胃癌発生と喫煙の関連性

	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95% CI	p値	ハザード比	95% CI	p値
喫煙量 ⁺ (PY)						
なし	1	Reference		1	Reference	
<20	1.36	0.57-3.24	0.49	1.31	0.52-3.32	0.57
≥20	1.39	1.01-1.90	0.044	1.52	1.03-2.23	0.035
p trend			0.040	p trend		0.042

図2. 早期胃癌 ESD 後の異時性胃癌発生と喫煙総量との関連性

崎市民病院、仙台市立病院、JR仙台病院、仙台赤十字病院、東北労災病院、石巻赤十字病院、気仙沼市立病院、栗原市立栗原中央病院、塩竈市立病院、国立病院機構仙台医療センターを始め、多くの施設の先生方のご協力により試験進行しております。この結果が判明すれば、喫煙の詳細も含めた生活因子と異時性胃癌発生との関連性が検証されることが期待されています。

上部消化管神経内分泌腫瘍（カルチノイド）に対する当科の取り組み

胃・十二指腸カルチノイドは、現在では神経内分泌腫瘍（NET）と呼ばれており、比較的稀な腫瘍ですが、臨床現場では時に遭遇することのある疾患でもあります。

十二指腸非乳頭部NET（図3）については、径20mmを超えるものは外科手術が推奨されておりますが、径20mm以下の病変では、その症例数の少なさからこれまで詳細な検討が行われておらず、治療方針に一定の見解はありませんでした。そこで、径20mm以下の十二指腸非乳頭部NET患者の詳細を明らかにするために、12施設（帯広第一病院、八戸市民病院、岩手県立中央病院、岩手県立中部病院、岩手県立磐井病院、大崎市民病院、JR仙台病院、塩竈市立病院、山形市立病院済生館、白河厚生総合病院、磐城共立病院、東北大学病院）の先生方に御協力頂き、十二指腸非乳頭部NET患者49例を集積、解析を行いました。その結果、5年疾患特異的生存率が97.2%と良好であることが判明し、転移危険因子が、脈管侵襲（オッズ比12.5）、多発例（同9.75）、WHO分類G2（同7.13）、腫瘍径11-20mm（同6.67）であることが明らかとなりました（図4）（Hatta W, et al. Digestion. 2017; 95: 201-9）。

一方、胃NETでは古くより背景疾患から分類するRindi分類が用い



図3. 十二指腸 NET 症例

	オッズ比	95% CI	p値
年齢 (>60歳)	0.42	0.082-2.12	0.29
性別 (女性)	0.37	0.041-3.41	0.38
多発腫瘍	9.75	1.46-65.4	0.019
機能性腫瘍	8.00	0.91-70.0	0.060
多発神経内分泌腫瘍1型	3.33	0.26-42.7	0.36
腫瘍径 (11-20 mm)	6.67	1.21-36.6	0.029
深達度 (固有筋層以深)	3.80	0.55-26.4	0.18
WHO grade (G2)	7.13	1.16-43.9	0.034
脈管侵襲陽性	12.5	2.01-77.9	0.007

図4. 腫瘍径 20mm 以下の十二指腸非乳頭部 NET における転移危険因子

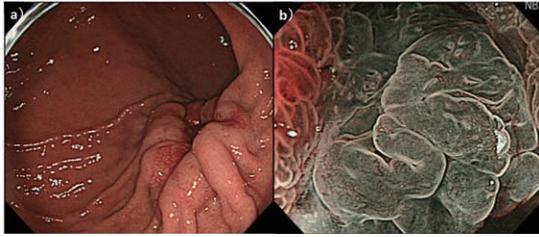


図5. Type 3 胃 NET 内視鏡像 a. 通常白色光 b. NBI 拡大

2 (多発神経内分泌腫瘍1型を背景)、Type 3 (特異性) に分類されます。このうち、Type 3 胃NETでは悪性度が高く、外科手術での加療が推奨されています。当科では、胃NETに対してもNarrow band imaging (NBI)、超音波内視鏡を含めた詳細な内視鏡観察を行った上で治療を行っており、本邦では非常に稀な腫瘍径2cmを超えるType 3 胃NETに対して詳細な観察を行った一例の症例報告もしております(図5a, 5b) (乗田ら. Gastroenterol Endosc. 2017; 59: 177-83.)。

このように、当科では上部消化管NETに対して積極的に取り組んでおり、また、集学的治療が必要な場合には他科との連携も行っているため、ご紹介頂けますと幸いです。

られており、Type 1 (A型胃炎などの慢性萎縮性胃炎を背景)、Type

トピックス 早期胃癌ESD非治療切除病変のリスクスコアリングシステム (eCura system)

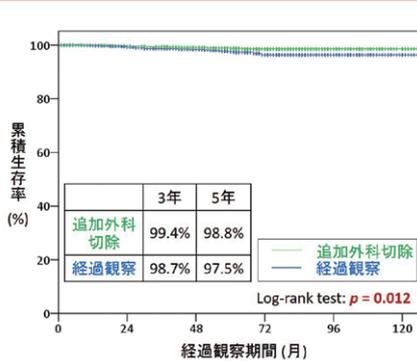


図6. 早期胃癌 ESD 非治療切除病変の疾患特異的生存

リスク分類	合計ポイント	患者 (n = 1,101)	リンパ節転移 (n = 94)	リンパ節転移率 (%)
低リスク	0-1	403	10	2.5
中リスク	2-4	465	31	6.7
高リスク	5-7	233	53	22.7

3点: lv(+)
1点: 腫瘍径>30mm, SM2, v(+), VM(+)
0点: 未分化型優位, UL(+)

図7. eCura system (早期胃癌 ESD 非治療切除病変リスクスコアリングシステム)

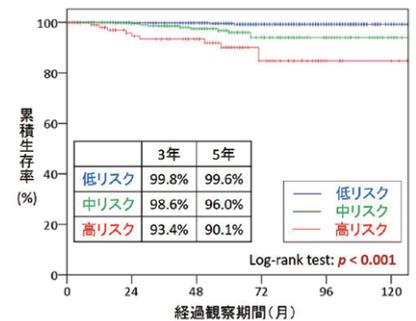


図8. 早期胃癌 ESD 非治療切除後経過観察患者における eCura system 各リスク群の疾患特異的生存

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は今や日本全国に普及し、盛んに行われていますが、ESD後「非治療切除病変」への対応が現在問題となっております。胃癌診療ガイドラインでは、リンパ節転移のリスクがほとんどないと考えられている内視鏡的切除「絶対適応病変」「適応拡大病変」と転移リスクのある「適応外病変」が定められており、ESD後には術前の適応外病変にあたる「非治療切除」と判定された場合には、リンパ節転移のリスクがあることから追加外科切除が必須とされており、非治療切除病変のリンパ節転移率は5-10%程度とされており、非治療切除病変の中でも場合によっては経過観察を許容できる可能性があります。これらに関するデータは症例数の少なさからこれまでにありませんでした。

そこで、東北大学を統括施設とした全国19施設での早期胃癌ESD非治療切除病変に関する多施設共同遡及的研究 (EAST study) (研究代表者: 下瀬川徹教授) を行いました。その結果、約2000例の早期胃癌ESD非治療切除病変が集積され、早期胃癌ESD後に追加治療を行わずに経過観察をした場合に5年疾患特異的生存率が97.5%と高いことを明らかにしました(図6) (Hatta W, et al. J Gastroenterol. 2017; 52: 175-84.)。しかし、追加外科手術をした場合に有意に疾患特異的生存率が高いことも明らかとなり、非治療切除病変をさらにリスク分類することが必要と考えられました。

このためEAST studyでは更なる検討・統計学的解析を行い、リンパ節転移のリスクとなる臨床病理学的因子5因子から成る合計7点の早期胃癌ESD非治療切除病変リスクスコアリングシステム (eCura system) (3点: リンパ管侵襲、1点: 腫瘍径>30mm・深達度SM2・垂直断端陽性・静脈侵襲) を確立しました (Hatta W, et al. Am J Gastroenterol. [Epub ahead of print])。eCura systemでは、低リスク (0-1点、リンパ節転移率2.5%)、中リスク (2-4点、同6.7%)、高リスク (5-7点、同22.7%) に分類し(図7)、早期胃癌ESD後に追加外科切除を行わずに経過観察した場合の5年疾患特異的生存率が低・中・高リスク患者においてそれぞれ99.6%、96.0%、90.1%であることを

明らかにしました(図8)。EAST studyはこれまでで最大の症例数からの解析であり、本研究結果は日常臨床にも還元できるものと考えております。

今後も更なる検討を行っていく予定としておりますが、早期胃癌における内視鏡治療対象症例や治療方針に悩む症例などございましたら御紹介頂けますと幸いに存じます。

「上部消化管内視鏡外来」への御紹介について

- 上部消化管内視鏡外来: 月曜日、火曜日、木曜日
- 消化器内科 新患外来: 火曜日、金曜日
- 連絡先: 東北大学病院消化器内視鏡センター
- TEL 022-717-7767

月、火、木曜日の上部消化管内視鏡外来に絶食(飲水は可)で御紹介頂けますと、当日内視鏡検査を施行し、診断結果を御報告致します。火・金曜日の新患外来に御紹介頂いても結構ですが、金曜日は緊急時を除き検査の予約のみの対応とさせて頂いておりますので、御留意いただけますと幸いです。内視鏡治療目的の御紹介の場合は、通常内視鏡検査に加えて必要に応じて超音波内視鏡、NBI 拡大内視鏡、CTなどを施行後に治療方針を決定し、患者さんに十分説明の後、当科入院予約や他科紹介を行います。また、遠方のため外来受診が難しい場合は、外来受診なしで直接入院して診断治療することも可能ですので、上部消化管グループ医師に御相談頂けますようお願い致します。

お問い合わせ

- 東北大学病院 地域医療連携センター ●電話 022-717-7131
- 消化器内科外来 ●電話 022-717-7731
- ホームページ <http://www.gastroente.med.tohoku.ac.jp/>