

<特集「消化器がん 診断・治療の進歩①」>

ESD の歴史と展望

小 野 裕 之*

静岡県立静岡がんセンター内視鏡科

The History of ESD and Future Perspective

Hiroyuki Ono

Endoscopy Division, Shizuoka Cancer Center

抄 録

消化器癌，特に消化管の癌に対する内視鏡治療は，わが国で発展し，世界をリードしてきた。1980年代初頭にEMR（endoscopic mucosal resection）が開発され，早期胃癌に対する内視鏡治療が一般的に行われるようになった。しかしEMRは切除可能な病変サイズが小さいため分割切除が多く，遺残再発率が高いという問題点があった。ESD（Endoscopic Submucosal Dissection）はそれらを克服するために開発された，先人たちの努力の結晶を基盤に現在があること，また今後の展望はどうあるべきかについて述べる。

キーワード：ESD，歴史，展望。

Abstract

Endoscopic treatment for cancer of the digestive tract, the development in our country, has been leading the world in particular. EMR started in 1980's and is good procedure to remove small cancers. However, it is difficult to remove large or ulcerative lesions in single fragment. To solve these problems, ESD was developed. The author mentioned the history of endoscopic treatment and future perspectives.

Key Words: ESD, History, Future Perspective.

はじめに

消化器癌，特に消化管の癌に対する内視鏡治療は，わが国で発展し，世界をリードしてきた。その理由の一つに，検診をはじめとする癌の診

断のシステム，さらに胃カメラの時代から現在の電子スコープに至る機器の進歩により，早期癌の頻度が著増し，内視鏡治療で根治可能な癌が増加していることがある。患者のQOL (quality of life) に関しては，外科的な開腹手術に比べて，

平成24年5月7日受付

*連絡先 小野裕之 〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007

E-mail: h.ono@scchr.jp

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

明らかに内視鏡治療は優れており、その適応も拡大される傾向にある。

1980年代初頭にEMR (endoscopic mucosal resection)が開発され、早期胃癌に対する内視鏡治療が一般的に行われるようになった。しかしEMRは切除可能な病変サイズが小さいため分割切除が多く、遺残再発率が高いという問題点があった。ESD (Endoscopic Submucosal Dissection)はそれらを克服するために開発された、粘膜および粘膜下層を切開・剥離し、一括で切除する方法である。報告されて以来、本邦で瞬く間に広がり、早期胃癌の内視鏡治療の大半を占めるようになった。また、胃癌のみならず食道表在癌や大腸腫瘍に対しても広がりつつあり、アジアを中心とした海外でも行われるようになってきている。

本稿では、まず内視鏡治療の歴史を述べ、先人たちの努力の結晶を基盤に現在があること、また今後の展望はどうあるべきかについても述べる。

ポリペクトミーからEMRまで

1960年代後半から1970年代前半にかけて、直視下に、処置具を鉗子孔から挿入することができる内視鏡が開発された。最初は生検から始まったが、より大きな組織を内視鏡的に採取したい、内視鏡的に病変を切除したい、というのは内視鏡医にとって必然であり、この時期から多くの試みがなされた。丹羽によると、当時の

わが国では原著論文以上に学会発表が重視されており、状況を知るためには論文の他に学会抄録を調べるべきとされている¹⁾。従って、表1に主な歴史の流れを提示するが、発表年については必ずしも原著論文に基づいていない。

内視鏡治療のはじまりは胃病変に対するアプローチであった。まず機械的な、次に高周波電流を用いたポリペクトミーの手法が開発された。しかし、ポリペクトミーはI型のごとき隆起型のみが対象であり、同時期に開発されたレーザー治療も組織の回収ができず腫瘍の深達度や組織型を病理組織学的に判定できないこと、治療効果が不明であることが大きな難点であった。比較的平坦な病変に対して2チャンネルスコープと把持鉗子を用いた切除が1980年までに試みられていたが、臨床研究の段階であった²⁻⁷⁾。

早期胃癌の治療の先駆けとして、平尾らは1983年に針状ナイフを用いて粘膜を切開し、スネアをかけて切除するERHSE (endoscopic resection with local injection of hypertonic saline-epinephrine solution)法を発表した⁸⁾。ERHSE法は、現在のESDの原型とも言える方法であるが、その手技の困難さからごく限られた施設でのみ行われていた。

現在のEMRの原点となったのは多田らが発表したストリップバイオプシー法であり⁹⁾、本邦では他にEMRC法などの透明キャップを用いた方法を含め、いわゆる牽引・吸引法として

表1 内視鏡治療の歴史 (ポリペクトミーからEMRまで)

1968	内視鏡的機械的ポリペクトミー (胃)	常岡2)
1969	高周波電流での内視鏡的ポリペクトミー (胃)	丹羽3)
1971	無茎性ポリープに対する局注下摘除 (大腸)	Dehyle4)
1972	2チャンネルスコープによるSMTの粘膜切除	倉俣5)
1973	2チャンネルスコープによる平坦病変の粘膜切除	Ottenjann6)
1980	Double snare polypectomy (胃)	竹腰7)
1983	早期胃癌に対するERHSE法 (胃)	平尾8)
1984	Strip biopsy (胃)	多田9)
1992	透明キャップによるEMRC (食道)	井上10)
1993	食道静脈瘤のEVLを応用したEMRL (胃)	増田11)
1994	腹腔鏡補助下幽門側胃切除術 (胃)	北野14)
1994	クリップを用いた4点固定法 (胃)	稲土12)

() 内の臓器は初出時の臓器

広く行われるようになった¹⁰⁻¹²。それまですべて外科切除で治療されていた早期胃癌を、その一部とはいえ内視鏡的に治癒させることができるようになり、内視鏡医にとって大きな喜びであり、内視鏡の持つ力について自信をつける一つのトピックであった。一方で、ストリップバイオプシーをはじめとする牽引・吸引法では、大きな病変や潰瘍瘢痕のある病変を一括切除することが困難であり、しばしば多分割切除となってしまうことが問題であった。表2は国立がんセンター中央病院（現国立がん研究センター中央病院）におけるEMRの切除切片の個数と再発率を示したものである¹³。3個以上の切片で切除した場合には2割を超える局所再発を来していた。せっかく内視鏡治療のみで治癒可能な病変を、あたら再発せしめ結局外科切除になってしまうのを目の当たりにし、多くの内視鏡医たちはligationを行ったり、クリップで固定したり、と一括切除に向けて様々な工夫を行った。しかし、EMRの手法を追求するだけではbreak throughは難しく、ESDが考案されることになったわけである。

この時期に外科領域では腹腔鏡下の胃切除が始められ¹⁴、現在広く行われるようになってきている。

ESDの歴史

先述したように、平尾らのERHSE法は針状ナイフで全周切開するため、穿孔のリスクが高いこと、スネアの大きさ以上の切片を切除できないことから、広く普及せず、多くの施設ではEMRが行われていた。1995年に国立がんセンター中央病院チーフレジデントの細川は高周波

針状ナイフの先端に絶縁体であるセラミック製の小球を接続することで穿孔のリスクを下げ、安全に切開すべくITナイフ（insulation-tipped diathermic knife）を考案し（図1）、レジデントだった小野とともに、基礎実験の後、1995年の12月に第一例のITナイフを用いた切除が行われた。しかし、当時はESDのための止血デバイスや高周波電源装置、スコープなどが未開発であり、毎日毎日、出血、穿孔、分割切除ばかり、ときに緊急手術という状況であった。その後チーフレジデントとなった小野とレジデントの後藤田がITナイフによる切除法の開発を続けていたが、あるとき筆者が全周切開でITナイフが粘膜下層に深く切り込みすぎたときに、粘膜が収縮し離開したので、そのまま粘膜下層を剥離し続けたところきれいに一括切除ができた。現在の粘膜下層剥離術の嚆矢となったときであり、後藤田と一緒に「これだ！」と興奮した記憶が鮮明に残っている。1998年頃には手技がほぼ確立したが、オリジナルのITナイフは先端が絶縁されているため、操作法に習熟が必要であり、2006年に絶縁チップの背面に3本の短部レートを装着したITナイフ2を開発、現在メインで用いている。一方、小山らは針状ナイフの先端を直角に曲げたHookナイフを、矢作らは細径スネア（後に改良したFlexナイフ）を開発し、山本らはショートフードを用いるとともに局注液にヒアルロン酸ナトリウムを

表2 EMRにおける分割個数と再発率

	治癒切除 (292)	判定不能 (81)	非治癒切除 (47)	再発率 (21)
一括	(244) 81%	10%	9%	2%
2個	(134) 61%	28%	11%	6%
3個	(24) 46%	33%	21%	26%
4個以上	(18) 17%	55%	28%	24%

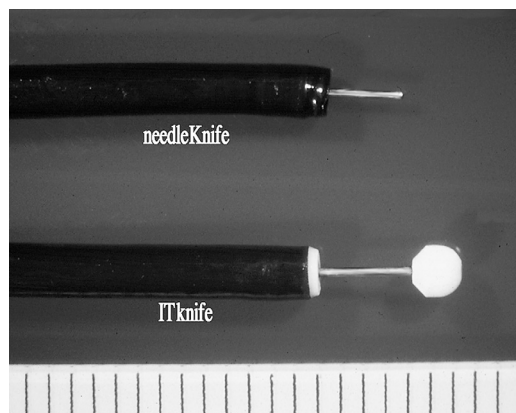


図1 針状ナイフとITナイフ

用いることで粘膜下層の膨隆を長時間保てることを報告した。表3に主なESDデバイスの開発の歴史を示す(年は論文発表時)。現在ではそれぞれ特色のある多くのESDデバイスが発表・発売されている。また高周波 generator 装置も急速に進化し、病変周囲の粘膜切開と粘膜下層を直接剥離するという治療手技が確立し大きな病変を正確に一括切除することが可能となった。

また、ESDという用語であるが、2003年1月の第5回消化管内視鏡治療研究会において、それまでIT-EMR, cutting EMRやexfoliative EMRなど様々な名称で呼ばれていた本法が、切開・剥離法の名称で統一された。さらに2003年4月に行われた早期消化管がんに対する内視鏡治療法の開発と評価に関する研究会において、Submucosal dissection methodという英名が提案され、最終的に現在のESDという名称で統一された。そして2006年4月に保険収載されたことにより全国的に広がり現在に至っている。

今後の展望

ESDのためのデバイスやスコープ、周辺機器もほぼ出そろった現在、必要なことは何であろうか。胃ESDは手技も確立し、難易度の高い病変でなければ専門施設以外で行うことも十分可能となった。しかし、管腔が狭く、また壁の薄い食道や大腸、十二指腸のESDを早く、確実に、そして安全に行う方法はまだ確立されていない。胃穿孔の場合は多くが保存的に治療することが可能であるが²⁵⁾²⁶⁾、食道や大腸、十二指腸の場合には緊急手術や保存的治療に長期間を要する場合が珍しくない。これらの臓器のESD

のためのデバイスは、小型のITナイフやはさみ型ナイフなどが登場してはいるものの十分ではなく、課題の一つである。

胃癌に関しては、合併症などで定型手術不能なSMやMP微小浸潤例に対する試みがいくつか見られている。われわれは、転移の明らかでない上記症例に対してESDを行った後、切除後潰瘍にPhotodynamic therapyを行い、8割程度の局所制御が可能であった²⁷⁾。また腹腔鏡手術とのコラボレーションも近年進んでいる。阿部らは転移リスクのある患者のESD後に腹腔鏡下でリンパ節のみ郭清する全胃温存術を報告し²⁸⁾、また、全層部分切除も報告している²⁹⁾。あくまで臨床研究として行われるべきものであるが、期待が持てる手技の一つである。比企らはGISTに対して胃内視鏡下に全層切除し、腹腔鏡下で縫縮と検体回収を行うLECS(Laparoscopic and Endoscopic Cooperative surgery)を提唱している³⁰⁾。術後の胃の変形が最小限ですむことから導入する施設が増えている手技である。

おわりに

癌治療は、根治のための外科的な拡大切除中心の時代から、次第に可能な限り患者のQOLを考慮した機能温存の考え方に変化しつつある。その潮流の中で、内視鏡治療は機能を温存しつつ、根治を目指す治療として確立されてきた。

外科とのコラボレーションが進んでいるが、消化器内科医としては、今のESDが時代遅れになるような、breakthroughする機器や手法を開発し、外科医の手助けなしに早期胃癌の治療は内視鏡医が全て行うことができるようになる未来を期待している。

表3 ESDデバイス開発の歴史

1998	ITナイフによるESDの臨床応用	細川、小野、後藤田15)-18)
2001	Hookナイフの開発	小山19)
2001	ショートフードとヒアルロン酸によるESD	山本20)
2002	細径スネアによるESD	矢作21)
2004	三角ナイフの開発	井上22)
2005	フラッシュナイフの開発	豊永23)
2005	ムコゼクトームの開発	河原24)

文 献

- 1) 丹羽寛文. 消化管内視鏡の歴史. 日本メディカルセンター, 2010.
- 2) 常岡健二, 内田隆也. われわれの考案した内視鏡下の胃ポリープ切断採取法—ポリープ切断器及び採取器について. *Gastroenterol Endosc* 1969; 11: 174-184.
- 3) 丹羽寛文. 第8回日本内視鏡学会関東地方会追加口演. *Gastroenterol Endosc* 1969; 11: 437.
- 4) Deyhle P, Seuberth K, Jenny S, Demling L. Reports on new instruments and new method-Endoscopic polypectomy on the proximal colon. *Endoscopy* 1971; 2: 103-105.
- 5) 倉俣英夫, 宇南山史郎, 衛藤繁男, 坪井 晟, 風戸計民. 胃粘膜下腫瘍の生検診断 (TGF-S Olympus 処置用ファイバースコープの経験例) について. *Prg Dig Endosc* 1972; 1: 27-30.
- 6) Ottenjann R, Lux G, Henke M, Strauch M. Reports on new instruments and new methods. *Endoscopy* 1973; 5: 139-143.
- 7) 竹腰隆男. 早期胃癌に対する根治的な内視鏡的治療を求めて 内視鏡的切除を中心に. *ENDOSC FORUM digest dis* 1994; 10: 1-8.
- 8) 平尾雅紀, 小林多加志, 長谷良志男, 池田由弘, 松浦侯夫, 奥山 敬, 仲 紘嗣. 胃の腫瘍性病変に対する内視鏡的切除法. *Gastroenterol Endosc* 1983; 25: 194-195.
- 9) 多田正弘, 村田 誠, 村上不二夫, 嶋田正勝, 水町宗治, 有馬巧三良, 柳井秀雄, 重枝正樹, 荻野昌昭, 相部 剛, 岡崎幸紀, 竹本忠良, 木下善二, 木下久美子, 飯田洋三. Strip-off biopsy の開発. *Gastroenterol Endosc* 1984; 26: 833-839.
- 10) 井上晴洋, 遠藤光夫, 竹下公也. 内視鏡的食道粘膜広範囲切除術 (extensive EMRT). *Gastroenterol Endosc* 1990; 32: 37-42. 井上晴洋, 遠藤光夫, 竹下公也他. 透明プラスチックキャップを用いた内視鏡的食道粘膜切除術 (EMRC). *Gastroenterol Endosc* 1992; 34: 2378-2390.
- 11) 増田勝紀, 藤崎順子, 鈴木博昭. Ligating device を利用した内視鏡的粘膜切除術 (EMR-L). *消内視鏡* 1993; 5: 1215-1219.
- 12) 稲土修嗣, 田中三千雄. Strip biopsy における4点固定法の開発と胃病変に対する臨床的評価. *Gastroenterol Endosc* 1994; 36: 939-948.
- 13) Ono H. Early gastric cancer: diagnosis, pathology, treatment techniques and treatment outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 863-6.
- 14) Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth 1 gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 4: 146-148.
- 15) 細川浩一, 吉田茂昭. 早期胃癌の内視鏡的粘膜切除術. 癌と化療 1998; 25: 476-483.
- 16) 小野裕之, 後藤田卓志, 近藤 仁他. IT ナイフを用いたEMR—適応拡大の工夫—. *消内視鏡* 1999.5; 11: 675-681.
- 17) Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, Hosokawa K, Shimoda T, Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer 2001; *Gut* 48: 225-9.
- 18) Ono H, Hasuie N, Inui T, Takizawa K, Ikehara H, Yamaguchi Y, Otake Y, Matsubayashi H. Usefulness of a novel electrosurgical knife, the insulation-tipped diathermic knife-2, for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2008; 11: 47-52.
- 19) 小山恒男, 菊池勇一, 宮田佳典他. 食道癌に対するEMRの選択方法: 新しいEMR手技—Hooking EMR methodの有用性. *臨消内科* 2001; 16: 1609-1615.
- 20) Yamamoto H, Sekine Y, Higashizawa T, et al. Successful en bloc resection of a large superficial gastric cancer by using sodium hyaluronate and electrocautery incision forceps. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 629-32.
- 21) 加藤真子, 矢作直久, 藤城光弘他. 細径スネアとICC200を用いたexfoliative EMRにて一括切除しえたハウストラ上の径40mmLSTの一例: 消化器内視鏡の進歩 2002; 61: 73.
- 22) 井上晴洋, 佐藤嘉高, 加澤玉恵他. 切開・剥離法の工夫—わたしはこうしている: 三角ナイフを用いた切開・剥離法. *胃と腸* 2004; 39: 53-56.
- 23) 豊永高史. ESD 手技の工夫 送水機能付きショートニードルナイフ (FlushKnife). *臨消内科* 2005; 21: 27-129.
- 24) 河原祥朗. ESD 手技の工夫 ムコゼクトーム. *臨消内科* 2005; 20: 1338-1339.
- 25) 小野裕之. 胃・十二指腸疾患に対するEMR施行時の穿孔の治療: 消内視鏡 2002; 14: 187-192.
- 26) Minami S, Gotoda T, Ono H, Oda I, Hamanaka H. Complete endoscopic closure of gastric perforation induced by endoscopic resection of early gastric cancer

- using endoclips can prevent surgery (with video). *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 596-601.
- 27) Ono H. Combination of photodynamic therapy and endoscopic submucosal dissection for submucosal gastric cancer. *The Journal of Japan Society for Laser Surgery and Medicine* 2005; 26: 139-139.
- 28) 阿部展次, 竹内弘久, 長友亜津子, 泉里友文, 長尾玄, 柳田 修, 正木忠彦, 森 俊幸, 杉山政則, 跡見裕. 早期胃癌に対するESDと腹腔鏡下手術の接点 先行ESD+腹腔鏡下リンパ節郭清術. *消内視鏡* 2007; 19: 663-669.
- 29) Abe N, Mori T, Takeuchi H, Ueki H, Yanagida O, Masaki T, Sugiyama M, Atomi Y. Successful treatment of early stage gastric cancer by laparoscopy-assisted endoscopic full-thickness resection with lymphadenectomy. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1220-1224.
- 30) Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Tokunaga M, Miki A, Ohyama S, Seto Y. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gas-trointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc* 2008; 22: 1729-35.

著者プロフィール



小野 裕之 Hiroyuki Ono

所属・職：静岡県立静岡がんセンター内視鏡科部長兼副院長

略 歴：1987年3月 北海道立札幌医科大学 卒業

1987年4月 同大学 第四内科学講座 入局

1991年4月 国立がんセンター中央病院研修医

1992年6月 国立がんセンター中央病院内視鏡部レジデント

1995年6月 国立がんセンター中央病院内視鏡部チーフレジデント

1997年6月 国立がんセンター中央病院内視鏡部医員

2002年4月 静岡県立静岡がんセンター内視鏡部長着任

2012年4月 静岡県立静岡がんセンター内視鏡部長兼任副院長

現在に至る

専門分野：消化器病学, 消化器内視鏡学

- 主な業績：1. Ono H, Kondo H, Saito D, et al.: Rapid diagnosis of gastric malignant lymphoma from biopsy specimens: detection of immunoglobulin heavy chain rearrangement by polymerase chain reaction. *Jpn J Cancer Res.* 1993 Jul; 84: 813-7.
2. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, Hosokawa K, Shimoda T, Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut.* 2001; 48: 225-9.
3. Ono H.: Early gastric cancer: diagnosis, pathology, treatment techniques and treatment outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18: 863-6.
4. Ono H, Hasuike N, Inui T, et al. Usefulness of a novel electro-surgical knife, the insulation-tipped diathermic knife-2, for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2008; 11: 47-52.
5. Ono H., Seewald S., Soehendra N.: Endoscopic Resection, Ablation, and Dissection Gastroenterological Endoscopy, second edition. Thieme, Stuttgart-New York, 2010.