

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591023

研究課題名(和文) 分子生物学的手法を用いた大腸腫瘍内視鏡的切開剥離術の安全性の検討

研究課題名(英文) Evaluation by the molecular biological method of the complications for Colorectal endoscopic submucosal dissection.

研究代表者

長田 太郎 (Osada, Taro)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：00338336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：大腸ESD後の発熱の頻度と菌血症の関与を検討した。発熱は全体で46.5%に認められた。多変量解析では病変の大きさと年齢が発熱の有意な危険因子であった。血液培養およびPCR法による検討では細菌は検出されなかった。

牽引法の有用性をランダム化比較試験を行い検討した。S-0 clipを用いた27例は用いなかった23例に比べ切除時間が有意に短かった。

ESD後の潰瘍を内視鏡クリップを用い縫縮し、4週後の縫縮効果と治癒過程を検討した。1週間後には7人中5人でクリップの残存を認め潰瘍面積は78.8%縮小していた。4週間後には7人中2人に残存を認めたが1または2個の付着のみで潰瘍面積は99.8%縮小していた。

研究成果の概要(英文)：We examined the incidence of and factors associated with fever, as well as the frequency of bacteremia, in patients with colorectal ESD. The incidence of post-ESD fever in the entire cohort was 46.7%. Multivariate analysis for post-ESD fever found that age and lesion size were closely associated. Bacteria were not detectable.

We evaluate the efficacy of traction device-assisted ESD. Patients were randomized into two groups. The mean procedure time for the S-0 clip-assisted ESD group (n=27) was significantly shorter than for the conventional ESD group (n=23).

We evaluate how long the endoscopic clips exert an effect on closure of mucosal defects after ESD. At one week after ESD (n=7), there were clips that were still attached at the repaired lesions in five patients. The defect area indicated a reduction of about 78.8%. At four weeks after ESD (n=7), only one or two clips were still attached at the repaired lesions in two patients. The defect area showed a reduction of about 99.8%.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床 消化器内科学

キーワード：大腸腫瘍 内視鏡治療 菌血症 合併症

1. 研究開始当初の背景

研究を開始した 2011 年には ESD(内視鏡的切開剥離術)は早期胃癌と表在型食道癌を対象にそれぞれ保険収載されていたが、大腸腫瘍に関しては大学病院など一部の施設で高度先進医療として行われていた。原因として食道や胃に比べ大腸はひだや屈曲が多くまた腸管壁が菲薄であるという解剖学的特徴を併せ持ち、さらに内視鏡操作が困難で、穿孔した際は汚物や膨大な数の大腸腸内細菌により腹膜炎になり長期入院を強いられることもある。また、ESD を完遂出来ても、腸管内腔にむき出しとなった広範な粘膜損傷から細菌感染や露出血管から後出血などの合併症を併発することが想定される。実際に穿孔を認めない症例でも術後約 40%に発熱および炎症反応の上昇を認めており、その原因として腸内細菌の関与が考えられるが、約 8 割の腸内細菌は培養困難で因果関係は解明されていない。近年、細菌の DNA を抽出し 16S rRNA を PCR し直接原因菌を同定する手法が開発され少数の腸内細菌の検出も可能となってきた。本研究により大腸 ESD の術中には病変へのアプローチを容易にさせ、術後は合併症を減らすことが可能になれば安全性の確立した治療として広く認知されたいと考え本研究を構想した。

2. 研究の目的

消化器内視鏡治療の進歩はめざましく、これまで一括切除困難とされていた 20mm を越える大腸腫瘍まで ESD の技術により一括切除が可能になってきた。しかし大腸腫瘍の ESD は内視鏡操作が困難、腸管壁が菲薄、汚物や腸内細菌の存在などにより難易度が高く、合併症の多い手技とされている。我々はこの問題を解決すべく病変剥離を容易にする traction デバイスである "S-0 Clip" および術後潰瘍を容易に縫縮させる "loop clip" を開発した。"S-0 Clip"は術中操作性の向上に、"loop clip"は術後合併症の減少および術後潰瘍の修復にどれだけ貢献するか、実臨床で有用性を確認しているが臨床研究を行い客観的に有用性を示す必要がある。症例をランダム化し両デバイスを用い、その有用性および安全性を前向きに検証する。

また、技術的に ESD を容易に行うことが可能になっても、術後に大きな合併症が生じてしまうと、意味のないものとなる。大腸 ESD で多くみられる術後発熱の程度と原因を科学的に解明することは、大腸 ESD が大腸平坦型腫瘍の標準的な治療として確立するために重要な意味を持つことになる。大腸 ESD を行った症例の術後体温の変化と血液を採取し、大腸内の細菌の菌血症への関与を従来通りの血液培養と比較し解明する。

3. 研究の方法 大腸 ESD

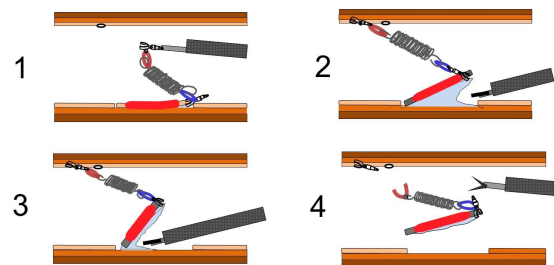
20mm 以上の大腸腫瘍性病変を有し内視鏡的切除の適応があり、同意を文書で得られた症例を対象とした。前処置は通常の大腸内視鏡検査同様に検査前日は禁酒とし、眠前に下剤(センノシド)2錠内服し、検査当日は腸管洗浄液(洗浄状態により適宜追加処置を施す)を適量摂取する。検査直前または検査中は鎮痙剤及び必要に応じ鎮痛・鎮静剤を使用する。

大腸腫瘍の内視鏡的切除後における分子生物学的手法を用いた菌血症の解析

大腸 ESD 終了後、体温が 37.0 以上に上昇した症例を発熱群、体温が 37.0 未満であるものを非発熱群と定義し、患者の性別、年齢、病変の形態、局在、大きさ、術中穿孔の有無に関し発熱群と非発熱群とで比較検討した。さらに 50 名に対し術後約 1 6 時間後(翌朝)に血液採取を行い血液培養とユニバーサル プ ラ イ マ - 27F (5' -AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3') または 350F (5' -TACGGGAGGCAGCAG-3') と 1492R (5' -GGCTACCTTGTACGACTT-3') または 920R (5' -GTCAATTCMTTGTAGTTT-3') で細菌の DNA を増幅し 16S rRNA の解析に用いた。

大腸粘膜下層剥離術における牽引法の有用性に関する研究

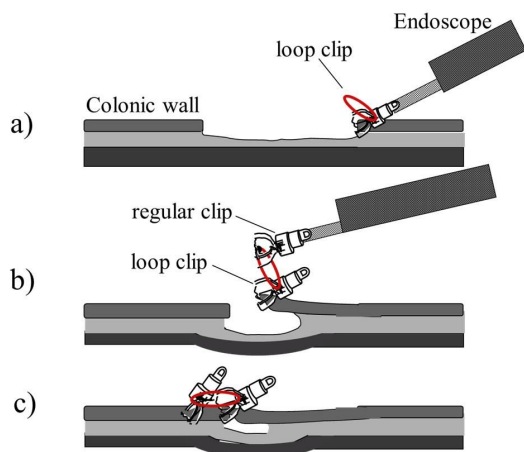
"S-0 Clip" は通常の内視鏡クリップにゴムまたはパネを取り付けた装置で、通常の内視鏡の鉗子孔を通過するため大腸病変の局在に関わらず使用することが可能である。大腸腫瘍の周囲を全周切開し、下図の通り病変の肛門側に "S-0 Clip" を装着する。装着したクリップを反対側の大腸壁に牽引、装着し、剥離すべく粘膜下層を展開させることにより剥離操作を容易に行うことが可能となる。術前にランダムに "S-0 Clip" 使用群と非使用群に分け ESD を行う。2 群間において患者の性別、年齢、腫瘍の形態、腫瘍径、部位、一括切除率、切除時間、穿孔、遅発性出血、病理所見を検討した。



大腸腫瘍性病変に対する内視鏡的切除後の広範な粘膜欠損部に対する縫縮の有用性に関する研究

"loop clip" は通常の内視鏡クリップにナイロン糸を装着させた装置で "S-0 Clip" 同様、通常の内視鏡の鉗子孔を通過するため大腸病変の局在に関わらず使用することが可能である。大腸 ESD 後に生じる潰瘍(人工粘膜欠損)の肛門側の中心に装着する。ナイ

ロンループを、新たに挿入した内視鏡クリップで把持し、潰瘍の同側口側に装着させ潰瘍の長径を短縮させる。”loop clip”の近傍から通常の内視鏡クリップで残りの潰瘍面が見えなくなるまで縫縮を行う。2cm以上の平坦型腫瘍(LST)症例にESDを施行し、術後潰瘍に通常の内視鏡クリップまたは”loop clip”を用い縫縮を行った後、1か月以内に創部を観察し、縫縮に用いたクリップの残存率、術後潰瘍の面積と1週間後、1か月後の残存潰瘍との面積比、潰瘍の形態について検討した。



4. 研究成果

大腸腫瘍の内視鏡的切除後における分子生物学的手法を用いた菌血症の解析(成果)

大腸ESD後の発熱は2cm以上の平坦型大腸腫瘍(LST)199例で解析を行った。非発熱群は106例(男:女=70:36)、発熱群は93例(男:女=50:43)で、46.7%に37以上の発熱を認めた。

発熱に関する要因はロジスティック回帰分析でodds比(95% C.I.)は性別1.75(0.93-3.28 p=0.08), 年齢1.04(1.01-1.07 p=0.009) 病変の形態0.87(0.44-1.70 p=0.67), 局在1.42(0.75-2.73 p=0.28), 大きさ1.05(1.03-1.08 p=0.0002), 術中穿孔3.28(0.76-14.1 p=0.11)であり、年齢と病変の大きさのみ術後発熱に影響をおよぼし、他の要因は影響をおよぼさなかった。さらに年齢80才以上では17例中12例(70.6%)、病変60mm以上では14例中10例(71.4%)と高率に発熱を認めた。血液培養およびPCRを行った50例のうち発熱を認めた症例は22例(44.0%)だったが細菌を検出したものはいなかった。今回大腸ESDを行った症例の検討では年齢と病変の大きさが術後発熱に影響をおよぼすことが明らかとなった。高齢者や病変が大きい場合は術後に発熱をきたすことを念頭に診療する必要があると考えられた。しかし、発熱の原因として菌血症の可能性は少ないことが示された。

大腸粘膜下層剥離術における牽引法の有用性に関する研究(成果)

大腸粘膜下層剥離術で牽引法の有用性に関する研究において、同意が得られかつ本研究に適合した50症例を以下の2群に無作為割付を行った。S-0クリップ使用群27例、使用しなかった群23例であった。2群間において患者の性別、年齢、腫瘍の形態、腫瘍径、部位、一括切除率、切除時間、穿孔、遅発性出血、病理所見を検討した。サブグループ解析では、多変量解析で切除時間を従属変数として多重ロジスティック回帰分析を行った。S-0クリップ群では、全例合併症なく一括切除が可能であった。切除時間は 37.4 ± 32.6 (mean \pm SD)であった。S-0クリップを使用しなかった群では1例微小穿孔を認めしたが外科的治療は必要とせず保存的に軽快した。残りの22例は、合併症なく一括切除された。平均切除時間は、 67.1 ± 44.1 minであった。平均切除時間はS-0クリップを使用した群が使用しなかった群より有意に短かった(p<0.05)。他の因子では有意差は認めなかった。多変量解析では、切除時間の延長に寄与する因子として腫瘍径が大きくなることとS-0クリップを使用していないことが示唆された。

大腸腫瘍性病変に対する内視鏡的切除後の広域な粘膜欠損部に対する縫縮の有用性に関する研究(成果)

大腸ESDを行い術後創部を内視鏡クリップを用い完全縫縮を行い、創部を術後1週間目に観察した症例は7例(男:女=5:2)で縫縮に用いたクリップの数 median(range)は10(6-16)個であり1週間後観察時7例中4例にクリップの残存を3(0-10)個認めた。潰瘍面積は直後 $565.2(353.3-1263.9)$ mm²が1週間後に $78.5(47.1-384.7)$ mm²で、面積比22.1(11.1-53.0)%であった。術後1か月後に観察した症例は7例(男:女=4:3)で縫縮に用いたクリップの数は7(5-10)個であり1か月後観察時全例でクリップは脱落していた。潰瘍面積は $530.7(235.5-1570.0)$ mm²が1か月後に $0(0-15.7)$ mm²に縮小し、面積比0.02(0-10.0)%で5例が完全治癒を認めていた。潰瘍の形態による検討では潰瘍縫縮を行うことにより腸管の長軸方向に潰瘍が短縮し修復していく傾向を認めた。今回大腸ESD後に縫縮を行った症例の検討では術後1週間はクリップが残存し縫縮効果が持続しているものと考えられた。またクリップで縫縮することで多くの症例が約1か月で治癒することが明らかとなった。

まとめ

大腸ESDの合併症として最も頻度の高い発熱の原因は細菌感染に由来するものではなく、病変の大きさや年齢が関与していることからESD施行におけるナイフや局注に伴う物理的な刺激が影響していることが予想された。またtractionデバイスである”S-0 Clip”を用いることによりESDを短時間に行

うことが可能となり、縫縮デバイスである "loop clip" を用いることにより術後潰瘍を容易に縫縮することが出来、その縫縮効果は1週間程度持続することが示された。これらのツールを補助的に用いることにより大腸ESDの難易度を下げ、多くの施設で行うことが可能となることが示された。また大きな病変や高齢者にESDを行う際には術後発熱の頻度が上がることも明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計18件)

1. Izumi K, Osada T, Sakamoto N, Kodani T, Higashihara Y, Ritsuno H, Shibuya T, Nagahara A, Ogihara T, Kikuchi K, Watanabe S. Frequent occurrence of fever in patients who have undergone endoscopic submucosal dissection for colorectal tumor but bacteremia is not a significant cause. *Surg Endosc.* (in press)

2. Ritsuno H, Sakamoto N, Osada T, Goto S, Murakami T, Ueyama H, Mori H, Matsumoto K, Beppu K, Shibuya T, Nagahara A, Ogihara T, Watanabe S. Prospective clinical trial of traction device-assisted endoscopic submucosal dissection of large superficial colorectal tumors using the S-0 clip *Surg Endosc.* (in press)

3. Takeda T, Murakami T, Sakamoto N, Goto SP, Ritsuno H, Ueyama H, Mori H, Matsumoto K, Shibuya T, Osada T, Nagahara A, Ogihara T, Watanabe S. Traction device to remove an adenoma in the appendiceal orifice by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy.* 45 Suppl 2 UCTN:E239-40. 2013

4. Osada T, Sakamoto N, Ritsuno H, Murakami T, Ueyama H, Shibuya T, Matsumoto K, Nagahara A, Ogihara T, Watanabe S. Process of wound healing of large mucosal defect areas that were sutured by using a loop clip-assisted closure technique after endoscopic submucosal dissection of a colorectal tumor. *Gastrointest Endosc.* 78:793-8. 2013

5. Matsumoto K, Nagahara A, Ueyama H, Konuma H, Morimoto T, Sasaki H, Hayashi T, Shibuya T, Sakamoto N, Osada T, Ogihara T, Yao T, Watanabe S. Development and clinical usability of a new traction device "medical ring" for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Surg Endosc.* 27:3444-51. 2013

6. Shibuya T, Osada T, Nomura O, Fukuo Y, Watanabe S. The origin of hyperamylasemia

associated with peroral double-balloon endoscopy. *J Clin Gastroenterol.* 46(10):888-9. 2012

7. Shibuya T, Mori H, Takeda T, Konishi M, Fukuo Y, Matsumoto K, Beppu K, Sakamoto N, Osada T, Nagahara A, Otaka M, Ogihara T, Watanabe S. The relationship between physical activity level and completion rate of small bowel examination in patients undergoing capsule endoscopy. *Intern Med.*; 51:997-1001. 2012

8. Kodani T, Osada T, Matsumoto K, Kato J, Higashihara Y, Morimoto T, Ogata C, Taniguchi G, Mizui T, Matsumura Y, Yoshizawa T, Nagahara A, Mitomi H, Yao T, Watanabe S. Endoscopic mucosal resection using a cap-fitted panendoscope as a diagnostic procedure in a case of scirrhous gastric carcinoma. *Dig Endosc.* 24:190. 2012

9. Osada T, Arakawa A, Sakamoto N, Ueyama H, Shibuya T, Ogihara T, Yao T, Watanabe S. Autofluorescence imaging endoscopy for identification and assessment of inflammatory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 14;17:5110-6. 2011

10. Mori H, Sakamoto N, Osada T, Ritsuno H, Hidaka Y, Nakae K, Matsumoto K, Beppu K, Shibuya T, Yoshizawa T, Nagahara A, Otaka M, Ogihara T, Arai F, Watanabe S. The 'Loop Clip' is useful for closing large mucosal defects after colorectal endoscopic submucosal dissection: a preliminary clinical study. *Dig Endosc.* 23:330-1. 2011

11. Ritsuno H, Sakamoto N, Mitomi H, Namihisa A, Mori H, Nakae K, Matsumoto K, Beppu K, Shibuya T, Osada T, Nagahara A, Otaka M, Terai T, Ogihara T, Yao T, Watanabe S. Advanced colorectal cancer with double-hump camel-like appearance. *Dig Endosc.* 23:329. 2011

12. Kodani T, Osada T, Terai T, Ohkusa T, Shibuya T, Sakamoto N, Beppu K, Kato J, Nagahara A, Watanabe H, Watanabe S. Successful endoscopic mucosal resection of a solitary extramedullary plasmacytoma in the sigmoid colon. *Endoscopy.* 43 Suppl 2 UCTN:E298-9. 2011.

〔学会発表〕(計22件)

1. 長田太郎. 小谷知弘. 東原良恵. 坂本直人. 別府加寿子. 澁谷智義. 立之英明. 森広樹. 松本健史. 永原章仁. 荻原達雄. 渡辺純夫. 大腸ESD術後発熱におよぼす因子の検討および菌

血症の可能性 .
JDDW2011 (第 19 回日本消化器関連学会週間)
2011 年 10 月 20-23 日 福岡

2. 坂本直人. 長田太郎. 渡辺純夫.
ESD 困難例の克服 - Traction device を用
いた大腸 ESD の工夫 -
第 81 回日本消化器内視鏡学会総会 2011 年
8 月 17-19 日 名古屋

3. 立之英明. 坂本直人. 長田太郎. 中江弘三郎.
森広樹. 別府加寿子. 澁谷智義. 松本健史. 永
原章仁. 大高道郎. 荻原達雄. 渡辺純
夫. Double traction 法を用いた新たな大腸内
視鏡的粘膜剥離術の試み 第 81 回日本消化器
内視鏡学会総会 2011 年 8 月 17-19 日 名古屋

4. Osada T. Sakamoto N. Izumi K. Kodani
T. Shibuya T. Matsumoto K. Nagahara
A. Ogihara T. Watanabe S. Analysis of
factors contributing to fever and the
frequency of bacteremia in patients after
endoscopic submucosal dissection of
colorectal tumor. "Digestive Disease Week
2012 (DDW2012)" 2012 年 5 月 19-22 日 San
Diego

5. 長田太郎. 坂本直人. 澁谷智義. 上山浩也.
村上敬. 立之英明. 森広樹. 松本健史. 永原章
仁. 荻原達雄. 渡辺純夫. 大腸 ESD における潰
瘍縫縮術の役割について - 内視鏡観察症例
からの検討 - JDDW2012 (第 20 回日本消化器
関連学会週間), 第 84 回日本消化器内視鏡学
会総会 2012 年 10 月 10-13 日 神戸

6. 坂本直人. 長田太郎. 渡辺純夫. 大腸
EMR/ESD の現状と適応. JDDW2012 (第 20 回日
本消化器関連学会週間), 第 84 回日本消化器
内視鏡学会総会 2012 年 10 月 10-13 日
神戸

7. 立之英明. 坂本直人. 長田太郎. 竹田努. 村
上敬. 上山浩也. 森広樹. 松本健史. 別府加寿
子. 澁谷智義. 永原章仁. 荻原達雄. 渡辺純夫.
大腸 ESD における牽引法の有用性に関する検
討. 第 83 回日本消化器内視鏡学会総会
2012 年 5 月 12-14 日 東京

8. Ritsuno H. Sakamoto N. Osada T. Goto
Shingo P. Ueyama H. Murakami T. Mori
H. Matsumoto K. Beppu K. Shibuya T. Nagahara
A. Ogihara T. Terai T. Watanabe S. Usefulness
of Counter Traction Device During
Endoscopic Submucosal Dissection for
Large Superficial Colorectal Tumors.
"Digestive Disease Week 2012 (DDW2012)"
2012 年 5 月 19-22 日 San Diego

9. 泉健太郎. 長田太郎. 坂本直人. 小谷知弘.

東原良恵. 別府加寿子. 澁谷智義. 立之英明.
森広樹. 松本健史. 永原章仁. 荻原達雄. 菊池
賢. 渡辺純夫. 大腸 ESD における術後菌血症の
可能性. 第 83 回日本消化器内視鏡学会総会
2012 年 5 月 12-14 日 東京

10. 長田太郎. 坂本直人. 渡辺純夫. 大腸内視
鏡検査からみた高齢者における大腸腫瘍有
病率の 10 年の変遷と内視鏡治療における合
併症とその特徴. 第 99 回日本消化器病学会総
会 2013 年 3 月 21-23 日 鹿児島

11. 長田太郎. 坂本直人. 渡辺純夫. 大腸 ESD
における偶発症を予防するための施術 ト
ラクションデバイスを用いた病変剥離と縫
縮デバイスを用いた潰瘍 完全縫縮による偶
発症予防の可能性. 第 85 回日本消化器内視鏡
学会総会 2013 年 5 月 10-12 日 京都

12. Osada T. Sakamoto N. Ritsuno H.
Murakami T. Ueyama H. Shibuya T. Matsumoto
K. Nagahara A. Ogihara T. Watanabe S.
Process of wound healing of mucosal defect
areas that were sutured using endoscopic
clips after endoscopic submucosal
dissection of colorectal tumor. Digestive
Disease Week 2013 (DDW2013) 2013 年 5 月
18-21 日 アメリカ

[図書] (計 3 件)

1. 消化管疾患 診療マニュアル
消化管画像検査 腹部単純 X 線検査 p482
2014 日本医学館

2. 消化管疾患 診療マニュアル
消化管画像検査 小腸内視鏡検査 p528
日本医学館

3. 消化管疾患 診療マニュアル
消化管画像検査 消化管狭窄に対するステ
ント留置 p555 日本医学館

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長田 太郎 (OSADA Taro)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 3 3 8 3 3 6

(2) 研究分担者

坂本 直人 (SAKAMOTO Naoto)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 1 0 4 2 0 8 4 5