

主論文の要旨

**An evaluation of resectability among endoscopic
treatment methods for rectal neuroendocrine
tumors <10 mm**

〔 10mm未満の直腸神経内分泌腫瘍における
内視鏡的切除方法に関する検討 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：川嶋 啓揮 教授)

鳥山 和浩

【緒言】

近年、膵消化管神経内分泌腫瘍(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm: GEP-NEN)の患者数が増加している。GEP-NENの中でも特に消化管神経内分泌腫瘍(gastrointestinal neuroendocrine tumor: GI-NET)に関しては、欧米では小腸原発病変が多いのに対して、日本を含む東アジアにおいては、後腸、特に直腸原発病変が多いと報告されている。日本では、下部消化管内視鏡検査で直腸 NET が診断される事が多く、そのほとんどは腫瘍径 5-10mm 程度の病変である。

本邦ガイドラインでは、10mm 未満、粘膜下層までに限局、リンパ節転移を認めない直腸 NET に対しては内視鏡的切除を推奨しているが、内視鏡的切除方法において、従来の内視鏡的粘膜切除術(conventional endoscopic mucosal resection: cEMR)、fitted cap を用いた EMR (EMR using a fitted cap: EMR-C)、ligation band device を用いた EMR (EMR with a ligation band device: EMR-L)、内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection: ESD)などの切除方法の選択における明確な基準は述べられていない。そこで、本研究では、10mm 未満の直腸 NET の最適な切除方法を探索する事を目的として後方視的に検討を行った。

【対象及び方法】

対象は 2003 年 5 月から 2019 年 11 月に名古屋大学医学部附属病院で内視鏡的切除術を施行した直腸 NET 61 症例、61 病変。対象病変を cEMR 群、EMR-C と EMR-L を合わせた modified EMR 群(mEMR)、ESD 群の 3 群に分け比較検討した。本検討では完全一括切除を内視鏡的一括切除かつ切除検体における病理学的評価において、側方および垂直断端浸潤陰性と定義した。本検討の主要評価項目は、cEMR 群、mEMR 群、ESD 群間の完全一括切除率とし、副次的評価項目は、手技時間や合併症発生率などの臨床病理学的項目とした。

【結果】

症例は、cEMR 群 10 例、mEMR 群 27 例、ESD 群 24 例(Table1)。性別、年齢、主占拠部位、Grading(WHO2019)、脈管侵襲、垂直・側方断端浸潤、術後合併症において 3 群間で差は認めなかった。切除時間中央値(cEMR/mEMR/ESD 3.9/8.4/49.6 分、 $P < 0.001$)、内視鏡的一括切除率(cEMR/mEMR/ESD 70.0/100/100%、 $P = 0.003$)、完全一括切除率(cEMR/mEMR/ESD 60.0/96.3/91.7 %、 $P = 0.016$)、腫瘍径中央値(cEMR/mEMR/ESD 3.8/4.0/5.5 mm、 $P = 0.014$)、各群における腫瘍径が 5mm 以上の症例の割合(cEMR/mEMR/ESD 30/33.3/75 %、 $P = 0.005$)において 3 群間で有意差を認めた(Table2)。

3 群間で多重比較を行い(Bonferroni 法により $P = 0.017$ を cut-off)、切除時間では ESD 群が cEMR 群、mEMR 群よりも有意に長く(cEMR vs ESD、 $P < 0.001$; mEMR vs ESD、 $P < 0.001$)、内視鏡的一括切除率では mEMR 群が cEMR 群と比べ有意に高い切除率を示し、ESD 群が cEMR 群より高い切除率を示す傾向にあり、mEMR 群と ESD 群で差は認めなかった(cEMR vs mEMR、 $P = 0.015$; cEMR vs ESD、 $P = 0.02$; mEMR vs

ESD、 $P=1.00$)。完全一括切除率では mEMR 群が cEMR 群と比べ有意に高い切除率を示し、ESD 群が cEMR 群より高い切除率を示す傾向にあり、mEMR 群と ESD 群で差は認めなかった (cEMR vs mEMR、 $P=0.014$; cEMR vs ESD、 $P=0.048$; mEMR vs ESD、 $P=0.46$)。腫瘍径では、ESD 群が mEMR 群と比べ有意に大きく (mEMR vs ESD、 $P=0.006$)、腫瘍径が 5mm 以上の症例の割合においても、ESD 群が mEMR 群と比べ有意に高かった (mEMR vs ESD、 $P=0.003$)。

mEMR 群と ESD 群で腫瘍径 5mm を cut-off として比較を行い、内視鏡的一括切除率は 5mm 未満、5mm 以上 10mm 未満いずれにおいても両群共に 100%と差は認めなかった。完全一括切除率においても、5mm 未満では両群共に 100%で差は認めず、5mm 以上 10mm 未満では mEMR 群 88.9%、ESD 群 88.9%と差は認めなかった (mEMR vs ESD、 $P=0.72$) (Table3)。

切除後の観察期間の中央値は、全病変、cEMR 群、mEMR 群、ESD 群でそれぞれ 30.2 カ月、34.8 カ月、24.9 カ月、31.3 カ月で再発症例は認めなかった。

【考察】

直腸 NET に関しては、腫瘍径 10mm 未満の病変はリンパ節転移のリスクが低いと報告されており、各種ガイドラインでは 10mm 未満の病変には内視鏡的切除術が適応とされている。本研究と同様に、cEMR は 65.5% - 82.1%と低い切除率であることが報告されており、これは腫瘍の増殖形式が関連していると考えられる。直腸 NET は粘膜層深部に由来する上皮性腫瘍で、膨張性発育を呈することから粘膜下層に容易に浸潤する。そのため、cEMR を用いて十分な垂直断端を確保することが困難となることも少なくない。

cEMR に代わる内視鏡的切除術として、EMR-C、EMR-L、ESD が用いられ、その切除率は 90%を超えていると報告されている。本研究でも、EMR-C と EMR-L からなる mEMR 群、ESD 群は、それぞれ 96.3%、91.7%と高い完全一括切除率を示し両群で差は認めなかった。また、両群間で合併症発症リスクにおいても差は認めないことから、どちらの切除方法も腫瘍径 10mm 未満の直腸 NET に対して有用であると考えられた。しかし、mEMR 群と ESD 群を比較した場合、ESD 群で切除時間が有意に長く、また、腫瘍径が有意に大きい結果であった。そこで、本研究では mEMR 群と ESD 群で腫瘍径 5mm を cut-off にして内視鏡的一括切除率、完全一括切除率の比較を行ったが、内視鏡的一括切除率、完全一括切除率いずれにおいても両群間で差は認めなかった。以上の結果より両切除術の使い分けにはさらなる検討が必要と考えられたが、切除時間を考慮すると、第一選択として mEMR を検討して良いのではないかと考えられた。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究は単施設、少数例での後方視的研究である。次に、腫瘍径は病理検体で測定したことである。最後に、本研究は切除法の選択にバイアスがかかっている可能性があり、本邦では 5mm 以上の病変に対して ESD が選択されることが多い傾向にある。

【結語】

直腸 NET における内視鏡的切除術として ESD、mEMR は、完全一括切除に適していると考えられた。また、完全一括切除率と術後合併症において、mEMR 群と ESD 群の間に差は認めず、切除時間が ESD 群で有意に長いことから、10mm 未満の病変においては mEMR の適応を第一に考慮すべきであると考えられた。

Table 1. Clinicopathological characteristics of patients.

Variable		Total (N=61)
Sex	Male	44
	Female	17
Age (years)	median(range)	57(32-87)
Tumor location	RS	2
	Ra	5
	Rb	54
WHO 2019 classification	G1	60
	G2	1
Endoscopic treatment method	cEMR	10
	EMR-C	14
	EMR-L	13
	ESD	24
Procedure Time(min)	median(range)	13(3-122.5)
En bloc resection n(%)		58(95.1)
Tumor size(mm)	median(range)	4(1.8-9)
Depth of tumor invasion	Submucosal layer	61
Vascular invasion	Positive	4
	Negative	57
Lymphatic invasion	Positive	2
	Negative	59
Vertical margin involvement	Positive	4
	Negative	57
Lateral margin involvement	Positive	1
	Negative	60
Complete en bloc resection n(%)		54(88.5)
Complication n(%)		4(6.6)
Postoperative bleeding n(%)		2(3.3)
Intraoperative perforation n(%)		2(3.3)

Abbreviations: cEMR: conventional endoscopic mucosal resection; EMR-C: EMR using a cap-fitted; EMR-L: EMR with a ligation band device; ESD: endoscopic submucosal dissection; RS: rectosigmoid; Ra: upper rectum; Rb: lower rectum.

Table 2. Clinicopathological characteristics among the resection methods.

Variable		cEMR (n=10)	mEMR (n=27)	ESD (n=24)	P value
Sex	Male	7	22	15	0.32**
	Female	3	5	9	
Age (years)	median	64.5	56	59	0.147*
	(range)	(49-76)	(34-87)	(32-81)	
Tumor location	RS	0	2	0	0.5***
	Ra	1	1	3	
	Rb	9	24	21	
Procedure Time(min)	median	3.9	8.4	49.6	<0.001*
	(range)	(3.0-42.0)	(3.1-17.4)	(12.5-122.5)	
En bloc resection n(%)		7(70.0)	27(100)	24(100)	0.003***
Complication n(%)		0(0)	3(11.1)	1(4.2)	0.51***
Postoperative bleeding n(%)		0(0)	2(7.4)	0(0)	0.646***
Intraoperative perforation n(%)		0(0)	1(3.7)	1(4.2)	1***
WHO 2019 classification	G1	10	27	23	1**
	G2	0	0	1	
Tumor size(mm)	median	3.8	4	5.5	0.014*
	(range)	(2-8)	(1.8-8)	(3-9)	
Tumor size \geq 5mm n(%)		3(30)	9(33.3)	18(75)	0.005***
Depth of tumor invasion	submucosal layer	10	27	24	NA
Vascular invasion	Positive	0	2	2	1***
	Negative	10	25	22	
Lymphatic invasion	Positive	0	0	2	0.454***
	Negative	10	27	22	
Vertical margin involvement	Positive	1	1	2	0.653***
	Negative	9	26	22	
Lateral margin involvement	Positive	0	1	0	1***
	Negative	10	26	24	
Complete en bloc resection n(%)		6(60.0)	26(96.3)	22(91.7)	0.016***

*Kruskal-Wallis test, **Chi-squared test, ***Fisher's exact test

Abbreviations: cEMR: conventional endoscopic mucosal resection; mEMR: modified endoscopic mucosal resection; ESD: endoscopic submucosal dissection; RS: rectosigmoid; Ra: upper rectum; Rb: lower rectum NA: not available

Table 3. Resection rate by tumor size among the resection methods.

Variable	mEMR(n=27)	ESD(n=24)	<i>P</i> value*
En bloc resection rate %(n/N)			
<5mm	100%(18/18)	100%(6/6)	NA
≥5 mm-<10 mm	100%(9/9)	100%(18/18)	NA
Complete en bloc resection rate (n/N)			
<5mm	100%(18/18)	100%(6/6)	NA
≥5 mm-<10 mm	88.9%(8/9)	88.9%(16/18)	0.72

*Fisher's exact test

Abbreviations: mEMR: modified endoscopic mucosal resection; ESD: endoscopic submucosal dissection; NA: not available