

学位論文の要約

Conventional versus traction-assisted endoscopic
submucosal dissection for gastric neoplasms:
a multicenter, randomized controlled trial (with video)
(胃上皮性腫瘍に対する従来法 ESD および牽引法 ESD の
多施設共同無作為化比較試験)

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系消化器内科学専攻

吉田 将雄

指導教員：後藤田 卓志

(日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学分野 教授)

学位論文の要約

Conventional versus traction-assisted endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms: a multicenter, randomized controlled trial (with video)
(胃上皮性腫瘍に対する従来法 ESD および牽引法 ESD の多施設共同無作為化比較試験)

Gastrointestinal Endoscopy, Vol.87, No.5, p.1231~p.1240, 2018

1. 研究の背景と目的

早期胃癌に対する内視鏡的切除は、外科手術と比較して低侵襲な治療法であり、術後の臓器機能を温存することができるため、術後の患者の QOL を高く保つことができる。1990年代後半から粘膜下層剥離術(ESD, endoscopic submucosal dissection)が登場し、高い一括切除割合による病理組織学的な評価の確実性や根治性の点から徐々に普及し、現在では日本や韓国をはじめとした胃癌の多いアジアの地域を中心に日常臨床として行われており、良好な成績が報告されている[1-6]。しかしながら、ESD は手技難易度が高く、治療に時間がかかるためことが課題である[7]。さらに、剥離のための粘膜下層の正確な視野展開には専門知識が必要である。特に、U/M 領域の病変は胃内に貯留する液体で病変が水浸してしまい、さらに病変自体の重さで粘膜下層が押しつぶれてしまうため、長時間の処置となる高リスク因子とされる[8、9]。したがって、初学者におけるにおける ESD の段階的なトレーニングは、L 領域の病変からトレーニングを開始し、U/M 領域の病変を徐々に行っていくことが推奨されている。

手術において外科医は自身の左手もしくは助手のサポートにより、切開したい部位に適切なテンションをかけて切除することが可能である。一方、ESD においては、いわゆる“外科医の左手”は存在しないため、それ以外の方法でテンションをかける必要がある。病変にかかる適度なテンションと安定した粘膜下層の視野を確保することは、スムーズに手技を完遂するための要点である。病変にかかる重力の方向を考慮し、必要に応じて患者を体位変換しながら、重力の方向へと病変を剥離していく方法を従来行ってきたが、それでも十分なテンション、粘膜下層の視野確保ができずに治療に難渋する症例も存在する。これまでに病変にかかるテンションが十分に得られない場面でもテンションをかける様々な試みがなされてきた[10-17]。近年、糸をクリップに結びつけたものを病変に装着し、意図的に病変を牽引しテンションをかける牽引法 ESD は、粘膜下層の視野を安定させ、無理なスコープ操作を行わずとも、簡単に剥離することができると報告され[18、19]、その良好な治療成績も報告されはじめている[20、21]しかしながら、現在のところ胃の分野においては従来法 ESD との無作為化比較試験はなく、エビデンスレベルの高い報告はない。そこで、我々は手技時間を短縮する可能性のある有望な治療法である牽引法 ESD を試験治療として選択し、従来

法 ESD との無作為化比較試験(CONNECT-G)を計画した。

2. 研究の方法

2-1. 研究デザイン

CONNECT-G は、日本国内の 14 施設で実施された多施設無作為化対照試験であり、胃上皮性腫瘍に対する ESD 施行患者を対象に、従来法 ESD を行う群（標準治療群）と牽引法 ESD を行う群（試験治療群）に分け、牽引法 ESD の有用性を検討する、前向き、多施設共同、無作為動的割付、2 群間比較試験である。主要評価項目は ESD 処置時間とし、副次的評価項目は経験数別(初学者 or 熟練者)の ESD 施行時間、病変部位別 (L 領域 or U/M 領域)の ESD 施行時間、腫瘍径別 (20mm 以下 or 20mm 超)の ESD 施行時間、内視鏡的潰瘍有無別の ESD 施行時間、施設ボリュームによる ESD 時間、牽引法による検体損傷の割合、一括切除割合、組織学的評価、有害事象発生割合（後出血、穿孔など）とした。なお、本試験は UMIN-CTR (www.umin.ac.jp/ctr/; 識別番号：UMIN000018266) に事前登録して実施した。

2-2. 患者選択規準

適格規準は以下の 1)~7)とした。1) 治療前診断で、胃腺腫または早期胃癌と組織診断されており、早期胃癌の場合は胃癌治療ガイドライン 2014 (第 4 版) [23、24]に基づき以下の①~③のいずれか満たすものとする。①UL(-)の分化型、cT1a (サイズを問わない)、②3cm 以下の UL(+)の分化型、cT1a、③2cm 以下の UL(-)の未分化型、cT1a。2) 1 病変に対する ESD 予定である。3) あらゆる胃切除の既往、食道がんに対する胃管再建術の既往がない。4) 登録時の患者年齢が 20 歳以上である。5) PS (ECOG)が 0、1、2 のいずれかである。6) ESD 後の狭窄の可能性が低いと判断される。7) 試験参加について十分な説明を受け、患者本人から文書で同意が得られている。また、除外規準は以下の 1)~9)ものに設定した。1) ESD のための一時的な抗血小板薬や抗凝固薬の中断が不可能である。または抗凝固薬中止のためにヘパリン化を必要とする。2) 全身的治療を要する感染症を有する。3) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性。4) 精神病、精神症状、認知症を合併しており試験への参加が困難と判断される。5) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。6) 不安定狭心症（最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。7) 持続酸素投与を要する呼吸器疾患を合併している。8) コントロール不良の高血圧症を合併している。9) インスリンの継続的使用により治療中、またはコントロール不良の糖尿病を合併している。

2-3. ランダム化とデータ収集

ランダム化は UMIN インターネットデータセンターによって一元管理され、本試験の評価

項目である ESD 術時間に影響のある 1) 施設 2) ESD 術者経験数 (初学者: 40 例以下 vs. 熟練者: 41 例以上)、3) 病変部位 (L vs M または U)、4) 病変サイズ (20mm 以下 vs. 20mm を超える) を調整因子とする最小化法を用いて、従来法 ESD または牽引法 ESD のいずれかに 1:1 に割り付けた。また、匿名化された試験データは UMIN データセンターに登録され、保管された。

2-4. 従来法 ESD および牽引法 ESD の手順

従来法 ESD は既報のとおり行った[25-27]。病変の外側にマーキングを施行した後、粘膜下組織に局注を行った。次に、粘膜下切開を追加した後に、粘膜下層を剥離し、病変を切除した。従来法 ESD 群では、手技継続が技術的に困難であると思われる場合、または重度の出血や穿孔を含む有害事象が発生した場合には、牽引法 ESD への変更を許容した。

牽引法 ESD についても既報どおりに行った[20, 21]。周囲切開後に粘膜切開部の粘膜下組織をトリミングした後、内視鏡を一度患者から抜去して牽引クリップを装着した。その後、内視鏡を胃に再挿入し、牽引クリップを病変部に装着し、口から出ている牽引糸を約 10 グラムの重さで持続的に牽引した。

初学者が ESD を行う場合には患者の安全を確保するために、指導医は①ESD 時間が 60 分以上経過している、②5 分以上、止血に時間を要している、③術中穿孔、④指導医が術者の変更が望ましいと判断した場合のいずれかが該当するときには、初学者から術者を変更した。術者変更した場合にも初学者症例として解析を行った。

2-5. 定義

ESD 施行時間は、粘膜下局注から腫瘍切除が完了するまでの時間とした。ESD 経験が 40 以下の場合には初学者、41 例以上を熟練者とし、試験中に 41 例を超えた場合には熟練者として扱った。施設のボリュームは、年間に 200 件を超える胃 ESD を実施したかどうかに基づいて、ハイボリュームセンターまたはローボリュームセンターと分類した。

2-6. 症例数設計

事前に調査された静岡がんセンターのデータによると、本試験の主評価項目である ESD 施行時間は、従来法 ESD では 52 ± 30.3 分(平均値 \pm SD)であったのに対し、DF クリップ ESD では 42 ± 21.8 分と、平均の点推定値の比をとると 19%の処置時間の短縮を認めた。熟練者に限定したデータでは、従来法 ESD が 52 ± 35.3 分であったのに対し、DF クリップ ESD は 40 ± 26.3 分と 23%の処置時間の短縮を認め、初学者に限定したデータでは、従来法 ESD が 53 ± 20.4 分であったのに対し、DF クリップ ESD は 45 ± 12.4 分と 15%の時間短縮が認められた。一方、東京医科大学のデータでは従来法 ESD では 103 ± 58.8 分であったのに対し、DF クリップ ESD では 72 ± 46.2 分と 30%の処置時間の短縮が認められた。各施設間での ESD 技術差、熟練者・非熟練者の割合は異なり、ESD 施行時間もばらつきが

あると考えられ、本試験では DF クリップ ESD により少なくとも 15% の ESD 施行時間の短縮が望めると仮定した。グループ内でも 15% の時間短縮は臨床的に意味のある群間差であることに同意が得られた。したがって、静岡がんセンターにおける従来法 ESD の処置時間である 52 分から 15% (8 分) の時間を短縮した 44 分が DF クリップ ESD の処置時間であると仮定し、両側 α エラーを 0.05、検出力 90% として、対応のない不等分散に基づく検定を用いて必要症例数を求めたところ、一群あたりの必要症例数は 303 例であった。

なお、不適格例など 5% 程度の脱落を考慮し、1 群あたり 320 例 (合計 640 例) の症例集積が必要であると算出した。

2-7. 統計解析

統計解析は試験グループと独立した統計部門で生物統計家が行った。試験前に研究グループで事前に承認された統計計画に従って、両側 P 値は <0.05 を優位とし、per-protocol 解析を行った。

主評価項目は Welch の t 検定を使用して、群間差を分析した。副次的評価項目については、連続変数は主評価項目と同様に計算し、カテゴリー変数に関してはフィッシャーの検定を使用して比較した。すべての解析は、JMP (バージョン 11.2.1; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて実施した。

3. 結果

3-1. 患者背景

2015 年 7 月 21 日から 2016 年 9 月 11 日までに、合計 640 人の患者が登録され、そのうち 319 人が従来法 ESD、321 人が牽引法 ESD に割り付けられた。治療を受けなかった患者 (従来法 ESD 3 人、牽引法 ESD 2 人) を除外した後、最終的に 635 人に対して解析を行った。

ベースラインの患者背景は両群間でバランスが取れており、ランダム性は保たれていると思われた。初学者が術者であった割合は従来法 ESD 群、牽引法 ESD 群それぞれ 25.0%、26.0% であった。

3-2. ESD の結果

従来法 ESD 群では、切除困難を解決するために、316 人中 4 人の患者 (1.3%) が牽引法 ESD に変更となった。これらの牽引法 ESD への変更例は熟練者が術者の症例で、ESD 処置時間の延長のために牽引法 ESD へ変更されていた。

ESD 平均処置時間は、従来法 ESD、牽引法 ESD でそれぞれ 60.7 分、58.1 分で統計学的有意差は認められなかった ($P = 0.45$)。従来法 ESD と比較して牽引法 ESD は穿孔の頻度が有意に低かった (従来法 2.2%、牽引法 0.3%、 $P = 0.04$)。牽引法 ESD グループでは、

クリップ脱落が 42 例 (13.2%)、検体損傷が 10 例 (3.1%) 観察された。クリップ脱落の原因は、過度の牽引 (26 例、61.9%)、内視鏡と牽引糸の間の摩擦 (10 例、23.8%)、クリップの誤動作 (3 例、7.1%)、その他 (3 例、7.1%) であった。組織学的評価において、水平断端および垂直断端は両群間に有意な差はなかった (従来法 1.6%、牽引法 1.3%、 $P = 0.75$)。

3-3. 術者の熟練度、病変の部位、潰瘍の有無、病変の大きさ、施設ボリュームごとのサブグループ分析

ESD 施行時間は、腫瘍の位置と関連しており、特に U/M 領域の大彎の病変では平均 ESD 施行時間が、牽引法 ESD は従来法 ESD よりも 45.1%ほど短縮されていた (牽引法 ESD 57.2 分、従来法 ESD 104.1 分、 $P = 0.01$)。また、ハイボリュームセンターでは、ESD 施行平均時間は、従来法 ESD よりも牽引法 ESD が 17.6%ほど短かった (従来法 ESD 57.5 分、牽引法 ESD 47.4 分、 $P = 0.02$)。また、術者経験、腫瘍の大きさ、および潰瘍の有無に関して統計学的な有意差は認められなかった。

3-4. 施設ボリュームごとの牽引法 ESD の事後分析

ESD 施行平均時間は、ローボリュームセンターとハイボリュームセンターでそれぞれ 69.8 分と 47.4 分であった ($P < 0.01$)。また、初学者に限定した解析においても同様の関係性がみられた (67.5 分、46.3 分、 $P < 0.01$)。さらに、クリップ脱落例がローボリュームセンターで頻繁に発生していた (ローボリュームセンター 22.4%、ハイボリュームセンター 4.8%、 $P < 0.01$)。

4. 考察

本試験では牽引法 ESD は従来法 ESD よりも処置時間が短いという仮説を論証することができなかった。既報の遡及的研究では牽引法 ESD の有効性が複数報告されていたが、研究のデザイン、単施設、症例の選択的バイアスなど、潜在的なバイアスがあったことが今回の試験結果と違いが生じた原因であると考えられた[20、21]。しかしながら、牽引法 ESD は、組織学的評価に影響を与えることなく、穿孔のリスクを低下させており、さらに U/M 領域の大彎病変という治療困難の高リスク病変に対して、約 50%の処置時間短縮に寄与することが示された。この知見は、牽引法 ESD が治療困難因子のひとつである病変部位という因子を克服したと考えられ、臨床診療に大きな影響を与えると思われる。牽引法 ESD は病変を噴門方向に牽引するため、U/M 領域の大彎病変では、粘膜下層に直接垂直に牽引力を加え、剥離ラインの視野を良好化させると考えられた。

ひとたび術中穿孔が起こると、内視鏡的閉鎖術に時間を要する。さらに、術後の腹膜炎を引き起こし、ときに緊急手術を必要とすることもある。本研究では、牽引法 ESD の発生率

は0.3% (95%信頼区間:0.01–1.7%)であり、これは本研究での従来法 ESD の値よりも低
いだけでなく、過去の研究での値よりも極めて低い [29、30]。この結果は、牽引法の技術
的特性によって説明できる。病変の下の粘膜下層の視野を確保し、ブラインド操作による切
開を最小限に抑えるからであると考えられる。

追加解析により、ハイボリュームセンターでは、従来法 ESD よりも牽引法 ESD の手順
時間が大幅に短く、クリップ脱落が少ないことが明らかとなった。興味深いことに、これは
初学者が実施した ESD にも同様の関係がみられた。ハイボリュームセンターでは牽引法
ESD が手順時間を20分ほど短縮し、安全性を損なうことなく ESD の難易度を下げている。
この知見は、初学者に牽引法 ESD を効果的に使用方法を経験豊富な指導医がいるかど
うかによって説明できる可能性がある。本研究では、牽引するクリップを病変のどの部分に
装着するかを事前に決めておらず、術者の裁量よることがこの結果を生じた可能性がある。
今後は腫瘍の位置と使用するデバイス、最適なアプローチ方法、適切な牽引力、最適な牽引
クリップの装着位置に関するさらなる研究が求められる。

この研究の Limitation としては、術者を盲検化することができなかったことがあげられ
る。しかし、本試験の ESD 平均施行時間は、日本の多施設研究で報告された施行時間と遜
色なく [29]、非盲検化によるバイアスの影響は最小限であったと思われる。さらに、本研究
で認められた低い穿孔率は、両グループでプロトコール治療を慎重に行ったということを示
していると思われる。また、他のバイアスとしては初学者の数が比較的少数であったこと
があげられる。初学者の ESD 結果に関して、両群に統計学的有意差はなかったが、ESD 施
行時間と自己完結率は牽引法 ESD 群で改善される傾向がみられたため、より多くの初学者
が含まれる場合には、異なる結果をもたらした可能性がある。しかし、初学者が行う症例は
L 領域が多く、治療困難となるリスクは低く、臨床で真に知りたい集団と異なってしまう可
能性もあり、U/M 領域の病変のみに絞って、初学者の ESD 成績を臨床研究で調べることは
倫理的にも問題がある。3つ目の Limitation は、ESD の手技において局注液、ナイフ、止
血鉗子などが統一されていないことであるが、牽引法 ESD はこれらのさまざまなデバイス
について施行可能であることを示しているとも考えられる。

5. 結論

牽引法 ESD がより迅速な ESD を可能にするという仮説は、登録例全体では実証するこ
とができなかった。しかしながら、牽引法 ESD は、術中穿孔のリスクを低減し、治療困難
の高リスク病変である U/M 領域の大彎病変において ESD 施行時間を大幅な短縮すること
が示された。

引用文献

- [1] Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut*. 2009;58:331-6.
- [2] Chung I-K, Lee J, Lee S-H, Kim S-J, Cho J, Cho W, et al. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:1228-35.
- [3] Pyo J, Lee H, Min B-H, Lee J, Choi M, Sohn T, et al. Long-Term Outcome of Endoscopic Resection vs. Surgery for Early Gastric Cancer: A Non-inferiority-Matched Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:240-9.
- [4] Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno R. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2006;41:929-42.
- [5] Choi K-S, Jung H-Y, Lee G, Song H, Kim D, Lee J, et al. EMR versus gastrectomy for intramucosal gastric cancer: comparison of long-term outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:942-8.
- [6] Gotoda T, Yang H-K. The desired balance between treatment and curability in treatment planning for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2015;82:308-10.
- [7] Rösch T, Sarbia M, Schumacher B, Deinert K, Frimberger E, Toermer T, et al. Attempted endoscopic en bloc resection of mucosal and submucosal tumors using insulated-tip knives: a pilot series. *Endoscopy*. 2004;36:788-801.
- [8] Imagawa A, Okada H, Kawahara Y, Takenaka R, Kato J, Kawamoto H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: results and degrees of technical difficulty as well as success. *Endoscopy*. 2006;38:987-90.
- [9] Nagata S, Jin Y-F, Tomoeda M, Kitamura M, Yuki M, Yoshizawa H, et al. Influential factors in procedure time of endoscopic submucosal dissection for gastric cancer with fibrotic change. *Dig Endosc*. 2011;23:296-301.
- [10] Kondo H, Gotoda T, Ono H, Oda I, Kozu T, Fujishiro M, et al. Percutaneous traction-assisted EMR by using an insulation-tipped electrosurgical knife for early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:284-8.
- [11] Kobayashi T, Gotohda T, Tamakawa K, Ueda H, Kakizoe T. Magnetic anchor for more effective endoscopic mucosal resection. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34:118-23.
- [12] Imaeda H, Iwao Y, Ogata H, Ichikawa H, Mori M, Hosoe N, et al. A new technique for endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using an external grasping forceps. *Endoscopy*. 2006;38:1007-10.
- [13] Hijikata Y, Ogasawara N, Sasaki M, Mizuno M, Masui R, Tokudome K, et al. Endoscopic submucosal dissection with sheath-assisted counter traction for early gastric cancers. *Dig*

Endosc. 2010;22:124-8.

[14] Ueki M, Ikebuchi Y, Matsuoka H, Otani H, Yasugi A, Koda M, et al. Endoscopic submucosal dissection assisted by novel "clip fishing method" (with video). *Endoscopy*. 2010;42 Suppl 2:E277-8.

[15] Imaeda H, Hosoe N, Kashiwagi K, Ohmori T, Yahagi N, Kanai T, et al. Advanced endoscopic submucosal dissection with traction. *World J Gastrointest Endosc*. 2014;6:286-95.

[16] Oyama T. Counter traction makes endoscopic submucosal dissection easier. *Clin Endosc*. 2012;45:375-8.

[17] Fukami N. What we want for ESD is a second hand! Traction method. *Gastrointest Endosc*. 2013;78:274-6.

[18] Jeon W, You I, Chae H, Park S, Youn S. A new technique for gastric endoscopic submucosal dissection: peroral traction-assisted endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:29-33.

[19] Li C-H, Chen P-J, Chu H-C, Huang T-Y, Shih Y-L, Chang W-K, et al. Endoscopic submucosal dissection with the pulley method for early-stage gastric cancer (with video). *Gastrointest Endosc*. 2011;73:163-7.

[20] Suzuki S, Gotoda T, Kobayashi Y, Kono S, Iwatsuka K, Yagi Kuwata N, et al. Usefulness of a traction method using dental floss and a hemoclip for gastric endoscopic submucosal dissection: a propensity score matching analysis (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2016;83:337-46.

[21] Yoshida M, Takizawa K, Ono H, Igarashi K, Sugimoto S, Kawata N, et al. Efficacy of endoscopic submucosal dissection with dental floss clip traction for gastric epithelial neoplasia: a pilot study (with video). *Surg Endosc*. 2016;30:3100-6.

[22] Health UDo, Services H. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. National Institutes of Health, National Cancer Institute. 2009;4.

[23] Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017;20:1-19.

[24] Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc*. 2016;28:3-15.

[25] Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut*. 2001;48:225-9.

[26] Gotoda T. A large endoscopic resection by endoscopic submucosal dissection procedure for early gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:S71-S3.

[27] Bhatt A, Abe S, Kumaravel A, Vargo J, Saito Y. Indications and Techniques for Endoscopic Submucosal Dissection. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:784-91.

- [28] Japanese Gastric Cancer A. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011;14:101-12.
- [29] Akasaka T, Nishida T, Tsutsui S, Michida T, Yamada T, Ogiyama H, et al. Short-term outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric neoplasm: multicenter survey by osaka university ESD study group. *Dig Endosc*. 2011;23:73-7.
- [30] Sugimoto T, Okamoto M, Mitsuno Y, Kondo S, Ogura K, Ohmae T, et al. Endoscopic submucosal dissection is an effective and safe therapy for early gastric neoplasms: a multicenter feasible study. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:124-9.