総 説

表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍に対する内視鏡診断と内視鏡治療成績

石田紹敬，米倉伸彦，片山政伸，保田宏明，重松　患

済生会滋賀県病院　消化器内科

要　旨

十二指腸の腫瘍は，全消化管腫瘍の約１～２％といわれており，リンパ管腫，脂肪腫，異所性膵などの治療を要しないものと，腺腫，癌，神経内分泌腫瘍，消化管間質腫瘍（GIST），悪性リンパ腫などの治療を必要とするものがある．近年，内視鏡技術の向上に伴い，腺腫や癌といった十二指腸上皮性腫瘍に対する内視鏡診断・治療が積極的に行われるようになってきており，これらに対する内視鏡診断・治療に関する重要性が高まっている．今回当院での診断・加療について検証し，報告する．

背　景

全臨床病期での十二指腸癌の５年生存率は23～40％と予後不良であるのみならず[1,2]，外科的手術治療は膵頭十二指腸切除術が選択される頻度が高く，その侵襲度は非常に大きい．そのため進行癌に進展する前に，精密な内視鏡検査を行い，腫瘍を早期発見し，正確な診断・治療方針を決定していくことが必要である．十二指腸上皮性腫瘍のうち，表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍（Superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor：SNADET）は，スクリーニング内視鏡での発見率は0.3%程度とされ，比較的稀な疾患である．しかし，近年十二指腸腫瘍の臨床病理学的特徴が徐々に明らかにされつつあり，その発見率は増加傾向にある．SNADETの診断，治療のストラテジーを構築することは，これからの内視鏡診療の重要な課題とされ，早期発見により，その後の正確な診断・低侵襲な治療に繋げていく必要がある．

図１に当院で発見されたSNADETを例示する．いずれも20㎜程度の腫瘍であるが，無症状であり，健診などのスクリーニング検査で発見された症例である．当院では年間約7,000件の上部消化管内視鏡検査を行なっており，そのうち0.2％程度にSNADETが指摘されており，スクリーニング検査の重要性が伺える．当院でも食道，胃や大腸に加え，2022年度からSNADETに対する内視鏡治療も導入し，既に12例の内視鏡治療を実施しており，その診断，治療成績について報告する．

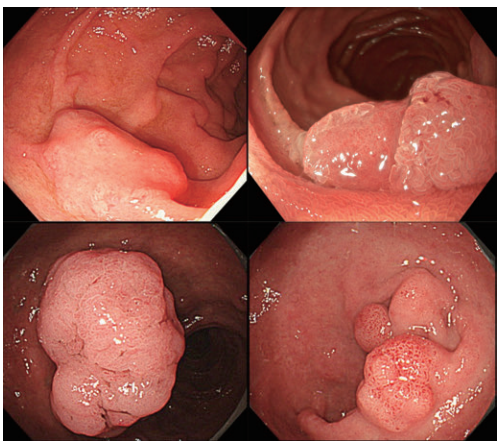

図１　当院内視鏡センターで精査，加療されたSNADET

十二指腸の解剖学的特徴

まず十二指腸は，その走行から球部，下行部，水平部と上行部に分類されるが，発生学的な観点からは，乳頭部付近を境界として，前腸に由来する近位十二指腸（乳頭口側）と中腸に由来する遠位十二指腸（乳頭肛門側）に分類される．十二指腸は解剖学的には小腸の一部に区分され，粘膜表層は空腸，回腸と同様に小腸型の絨毛・陰窩上皮に被蓋されているが，特に重要なのが，空腸・回腸とは異なり，十二指腸の固有腺であるBrunner腺が存在することである．Brunner腺は近位十二指腸では粘膜下層を主座に密在しているが，遠位十二指腸では散在程度となる．

Brunner腺は，機能的にはアルカリ性の粘液を分泌し，十二指腸管腔内の胃酸の中和に関与しているが，組織学的には胃幽門腺，頸部粘液腺に酷似し，粘液形質の観点からも胃型（MUC6陽性）に分類される．このように，近位十二指腸は，粘膜表層は小腸型上皮に被蓋されているが，胃の一部とも言えるBrunner腺が粘膜下層を主座として密在していることから“小腸の皮を被った胃”の状態にあると表現される[3]．また，Brunner腺の分布が胃型腺腫・癌の分布とほぼ相関することが知られている．Brunner腺の大部分は粘膜下層に存在するが，一部は粘膜固有層にも存在する．Brunner腺は通常，陰窩内に開口しているが，びらん･潰瘍などの修復過程で管腔内に直接開口し，表層方向に向かって胃腺窩上皮へと分化（胃腺窩上皮化生）して，十二指腸表層を胃腺窩上皮で置換・被覆する[4]．この胃腺窩上皮化生はMUC5AC陽性となる．また近年，十二指腸の粘膜深部からBrunner腺内にも胃底腺型細胞が観察され，十二指腸粘膜，特にBrunner腺が胃底腺細胞に分化する性質を有していることが報告されている[5]．十二指腸の腫瘍発生母地となる粘膜は，こうした腸型上皮や胃型上皮が複雑に混在して存在しており，そうした発生学的素地を熟知して診断していく必要がある．さらに，十二指腸癌の発癌は，腸型腫瘍では大腸と同様にadenoma-carcinoma sequenceが存在するとされ，家族性大腸腺腫症患者ではそういった腸型腺癌が発生する．胃型では，胃腺窩上皮化生／異所性胃粘膜，胃型腺腫，胃型腺癌に共通してGNASやKRASの変異がみられることが報告されており，少なくとも胃型腫瘍の一部にはこうした多段階の発癌経路が存在するものと考えられている[6]．

十二指腸上皮性腫瘍の内視鏡診断と組織診断

病変の腫瘍／非腫瘍の鑑別は，明瞭な境界線（demarcation line）と，明らかに異なった構造があるかどうかがポイントとなる．吉村らが不明瞭な微細粘膜構造とネットワークを伴う微小血管模様はVienna分類のCategory 4（C4）以上の腫瘍で有意な所見であること，さらに絨毛の白色化（milk-white mucosa）が病変全体にみられるentire typeと，辺縁あるいは部分的にみられるmarginal typeに分け，C4ではmarginal typeの割合が高いことを報告している[7]．稲土らも粗大な絨毛様構造と不正な微小血管構築像がHigh grade adenoma以上に多いことを報告している一方，菊池らは複数の粘膜構造が混じる病変（mixed type）がC4以上であること，単一の粘膜構造を有する病変（mono type）でもirregular vascular patternを呈する病変はC4が多いことを報告している[8]．さらに角嶋らは，病変に２つ以上のNarrow Band Imaging（NBI）パターンもしくはdisappeared-irregularパターンがみられる場合にC4以上とするNBIパターン診断を作成したところ，感度76％，特異度63％，正診率は72％であったと報告している[9]．

また病理組織学的診断では，これまで体系化されてきた胃癌の病理組織学的診断に胃型，腸型，胃腸混合型形質が含まれていたように，十二指腸の腫瘍の発生母地となる粘膜には腸型上皮（主に小腸型）以外にも胃型上皮（胃上皮化生や，異所性胃粘膜，Brunner腺）が存在し，実際に発生した腫瘍は腸型や胃型形質を示すものが存在してい

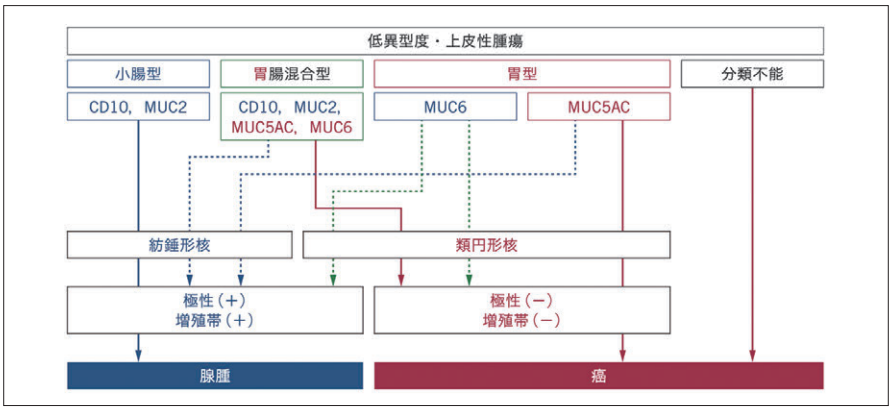

図２　SNADET診断アルゴリズム

胃・十二指腸の低異型度・上皮性腫瘍の形質発現と細胞増殖動態を加味し，腺腫と癌を診断する．
八尾隆史　胃と腸　医学書院　2019 54(8)：1090より一部改変して引用

ることから，基本的には胃癌と同様の診断基準を用いればよいと考えられている．さらに多種多様な腫瘍を網羅できるように，腫瘍の細胞分化と増殖細胞の分布を考慮して改定された胃・十二指腸の低異型度・上皮性腫瘍の診断アルゴリズムが提唱されている（図２）．その中でも高異型度のものは腺腫と判定されても取り扱いは癌に準ずるため，臨床的には大きな問題とはならないが，低異型度の場合には腺腫か癌かの診断の違いで治療方針が異なるため，これらの鑑別は重要である．しかしながら，低異型度の腫瘍の場合にはしばしばHE染色のみでの鑑別が困難であり，細胞形質や細胞増殖動態を免疫染色にて確認することで客観的な判定が可能となる．

十二指腸上皮性腫瘍の内視鏡治療

SNADETは外科治療例が少なく，正確なリンパ節転移率が明らかになっていないが，2021年に発刊された十二指腸癌診療ガイドラインでは，粘膜内癌のリンパ節転移率はきわめて低いことから，腺腫や粘膜内癌については基本的に内視鏡治療でよいとされている[10]．一方，わが国の施設による後向き検討では粘膜下層浸潤癌のリンパ節転移率は10％とされており[11]，リンパ節郭清を含めた外科手術が標準治療と考えられる．

十二指腸腫瘍に対する内視鏡的治療においては，十二指腸は管腔が狭く屈曲部が多いため内視鏡の操作性が他の消化管と比較して不良であり，また他の消化管に比べて壁が薄く，内視鏡治療後潰瘍への胆汁・膵液暴露の影響も大きいため，治療の偶発症リスクが高いことが知られている．腺腫を治療すべきかどうか，いまだに議論されているが，そもそも術前の生検病理診断と術後病理診断の一致率が68％，またSNADETの担癌率は，腫瘍径＜６㎜で35.7％，≧６㎜で73.4％と報告されており[11]，小病変でも癌の割合が高く，腺腫と診断しても内視鏡治療の適応と考えられている．

内視鏡的治療法として，cold snare polypectomy（CSP），内視鏡的粘膜切除術（endoscopic mucosal resection：EMR），underwater EMR（UEMR），内視鏡的粘膜下層剝離術（endoscopic submucosal dissection：ESD）や腹腔鏡内視鏡合同手術（laparoscopic and endoscopic cooperative surgery：LECS）などがある．腫瘍径≦20㎜であればUEMRが，＞20㎜であれば（U）EMRでの一括切除は困難が予想されるため，ESDが一般的な治療選択と考えられ，11～20㎜であれば施設によって偶発症のリスクなどを勘案し，（U）EMRもしくはESDを選択する．しかし，偶発症，特に遅発性穿孔の発生は重篤となるため，その対応策が必要である．EMR，ESDいずれの治療法にして

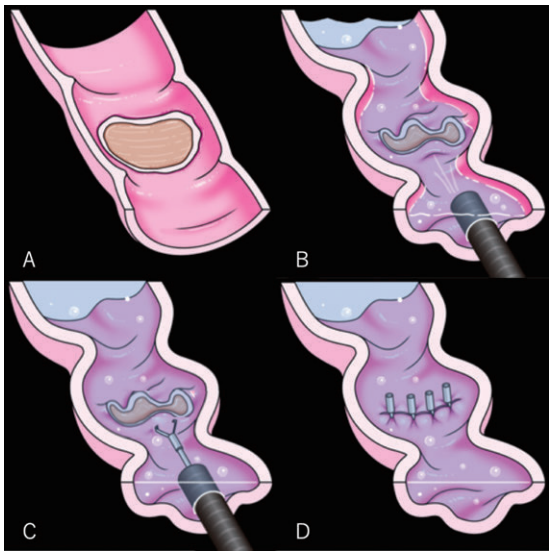

図３　浸水下十二指腸腫瘍内視鏡的切除術，縫縮法のシェーマ

A．送気下での十二指腸管腔と上皮性腫瘍
B．十二指腸管腔内に内視鏡より注水し，浸水させることで腫瘍径が縮小する
C．内視鏡より剥離デバイスにて粘膜切除，粘膜下層剥離を行う
D．浸水下のまま縫縮することで，潰瘍底も縮小し，容易に縫縮可能となる

も，術後の潰瘍縫縮が遅発性穿孔のリスクを減らすことに有用であり[12]，著者らも浸水下縫縮法やOver-the-scope-clip（OTSC）を用いた方法を報告している[13]．また潰瘍底への胆汁暴露予防に胆管ドレナージチューブの留置を行うなどの工夫も行われている．

近年，従来の送気下でのEMRではなく，浸水下で病変を切除するUEMRやGel下でESDを行うGel immersion ESDがSNADETに対する有効な治療法として注目されており[14]，その方法を概説する．図３は浸水下での内視鏡的切除法のシェーマである．送気下観察（図3A）に比べ，内視鏡を用いて十二指腸管腔内に注水することにより（図3B），腫瘍は縮小して観察される．浸水させることにより筋層の張力は保ったまま粘膜上皮の腫瘍や潰瘍底が縮小し，容易に内視鏡的切除（図3C），内視鏡的潰瘍底縫縮（図3D）が可能となる．

十二指腸UEMR

UEMRは2012年にBinmoellerら[15]が初めて報告した処置法で，図３に示したように，消化管の管腔内を水で満たした状態で粘膜下層局注を行わずに病変をスネアで絞扼し，通電・切除する方法である．局注をせずに腸管内に水を貯めることで粘膜・粘膜下層が管腔内に突出し，それに伴い病変が水中に浮かんだような状態となり，従来のEMRでは困難であった大きな病変でも，スネアでの絞扼が容易となる．また腸管内の水の重力により固有筋層は緊張が保たれるため，スネアで絞扼する際に筋層を巻き込み穿孔をきたすリスクを減じることが出来る．また局注を行わないため線維化を伴うような病変であっても，スネアで絞扼可能なサイズの病変であれば比較的安全に切除可能である．

十二指腸ESD

十二指腸ESDは技術的難易度がきわめて高く，術中の穿孔や遅発性の偶発症の発生頻度はきわめて高いと報告されているが，デバイスや治療ストラテジーの進歩により，以前より安全な治療になってきている．特に重要な手法が，先端が細径になっているアタッチメントを用いて，浸水下にウォータージェットの水圧を利用して粘膜フラップをめくりながら剥離を行うwater pressure methodである[16]．この方法ではESDにおいて最も技術的に難しい粘膜下層剥離の初期段階での視認性と粘膜下層への侵入を容易にする．いったん粘膜下層への侵入ができればスコープは安定し，良好な視野のもとに粘膜下層の剥離が可能になる

表１　当院で内視鏡治療を行なったSNADET12例の臨床病理学的特徴と治療成績

平均年齢	62.8歳	治療法		術中出血	0（0%）
男／女	10／2	UEMR	9	術中穿孔	1（8.3%）
H. pylori感染		ESD	3	後出血	0（0%）
既感染	6	平均腫瘍径	8.1㎜	遅発性穿孔	0（0%）
未感染	6	一括切除率	100%	誤嚥性肺炎	0（0%）
部位		R0切除率	100%	限局性腹膜炎	1（8.3%）
球部	2	完全縫縮率	100%		
下行部	10	組織型			
肉眼型		腺腫	9		
隆起型	9	非腫瘍	3		
平坦／陥凹型	3				

ため，処置の安全性向上に寄与するものと考えられ，当院でもその方法を採用している．

当院におけるSNADETに対する内視鏡診断，治療成績

最後に，当院で施行されたSNADETに対する内視鏡診断，治療成績を検証した．

2022年４月から2023年５月までの期間に，当院で十二指腸に腫瘍性病変を指摘され，内視鏡治療を行なった12症例について，その臨床病理学的特徴，治療成績について検討を行った（表１）．男性10名，女性２名，平均年齢は62.8歳で，治療内容はUEMR９例，ESD３例であった．*Helicobacter pylori*（HP）未感染６例，HP除菌後６例であった．臨床病理学的特徴として，腫瘍存在部位は球部２例，下行部10例，肉眼型は隆起型９例，平坦／陥凹型３例，一括切除率100%，R0切除率100%であり，平均腫瘍径8.1㎜，腺腫９例，非腫瘍３例であった．術後病理組織結果で非腫瘍と診断された症例が３例あり，正診率は75%であったが，いずれもmilk-white mucosaの沈着による白色調変化があり表面構造や血管構造の視認が困難であったこと，また１例は最近報告された大腸のsessile serrated lesionと類似した病変と似ており，十二指腸腫瘍の病理学的診断にまだ不明瞭な点があることが診断率に影響しており，このような症例は今後詳細な検討が必要であると考えられる．治療成績では，全例で完全縫縮可能であり，術中出血，後出血，遅発性穿孔例はなく，術中穿孔とそれによる限局性腹膜炎をESD例で１例（8.3%）認めたものの，縫縮により保存的加療で軽快された．High volume centerでの既報[17]と比較しても治療成績に差はなく，安全な治療を提供できていると考えられる．

結　　語

当院では年間7,000件程度の上部消化管内視鏡検査を行なっており，治療適応と判断したSNADETだけでも約0.1%の発見率であった．また比較的若年層に多く，HP感染症例だけでなく，未感染例でもSNADETは発見されている．上部消化管内視鏡検査スクリーニングは主に食道癌，胃癌検索として行われているが，十二指腸腫瘍検索としてはHP感染，未感染を問わず，あらゆる患者に対して必要な検査であると考えられる．今後は，十二指腸腫瘍に対する診断，治療を地域開業医，診療所，病院へと広く啓発し，地域住民にも知っていただくことで，より多くの受診，そして早期の発見へとつなげ，住民が安心・安全な生活を送ることができるよう，最善の医療を提供していきたい．

患者データの収集と処理は済生会滋賀県病院倫理委員会指針に従った．

参 考 文 献

1）Howe JR, Karnell LH, Menck HR et al: The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985–1995. Cancer 86: 2693–2706, 1999

2）Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D et al: Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. Am J Surg 179: 37–41, 2000

3）九嶋亮治．十二指腸非乳頭部における腫瘍様病変と腫瘍の組織発生．日消誌　115：160–167, 2018

4）Kushima R, Manabe R, Hattori T, et al: Histogenesis of gastric foveolar metaplasia following duodenal ulcer: a definite reparative lineage of Brunner's gland. Histopathology 35: 38–43, 1999

5）Hashimoto T, Sekine S, Matsubara A, et al: Frequent presence of gastric-type epithelial cells in the duodenal bulb: an immunohistochemical study. Pathol Int 64: 631–633, 2014

6）Matsubara A, Ogawa R, Suzuki H, et al: Activating GNAS and KRAS mutations in gastric foveolar metaplasia, gastric heterotopia, and adenocarcinoma of the duodenum. Br J Cancer 112: 1398–1404, 2015

7）Yoshimura N, Goda K, Tajiri H et al: Endoscopic features of nonampullary duodenal tumors with narrow-band imaging. Hepatogastroenterology 57: 462–467, 2010

8）Kikuchi D, Hoteya S, Iizuka T et al: Diagnostic algorithm of magnifying endoscopy with narrow band imaging for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. Dig Endosc 26: 16–22, 2014

9）Kakushima N, Yoshida M, Yamaguchi Y et al: Magnified endoscopy with narrow-band imaging for the differential diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. Scand J Gastroenterol 54: 128–134, 2019

10）十二指腸癌診療ガイドライン2021年版, 第１版, 十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会編, 金原出版，東京，2021

11）Goda K, Kikuchi D, Yamamoto Y, et al: Endoscopic diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors in Japan: Multicenter case series. Dig Endosc. 2014 Apr; 26 Suppl 2: 23–9.

12）Kato M, Ochiai Y, Fukuhara S, et al: Clinical impact of closure of the mucosal defect after duodenal endoscopic submucosal dissection. Gastrointest Endosc. 2019 Jan; 89(1): 87–93.

13）Dohi O, Yoshida N, Naito Y, et al: Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection using a scissors-type knife with prophylactic over-the-scope clip closure for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. Dig Endosc. 2020 Sep; 32(6): 904–913.

14）Yano T, Nemoto D, Ono K et al: Gel immersion endoscopy: A novel method to secure the visual field during endoscopy in bleeding patients (with videos) Gastrointest Endosc. 2016; 83: 809–811.

15）Binmoeller KF, Shah JN, Bhat YM, Kane SD: "Underwater" EMR of sporadic laterally spreading nonampullary duodenal adenomas (with video). Gastrointest Endosc 2013; 78: 496–502.

16）Yahagi N, Nishizawa T, Sasaki M, et al: Water pressure method for duodenal endoscopic submucosal dissection. Endoscopy 2017; 49: E227–8.

17）Kato M, Takeuchi Y, Hoteya S, et al: Outcomes of endoscopic resection for superficial duodenal tumors: 10 years' experience in 18 Japanese high volume centers. Endoscopy. 2022 Jul; 54(7): 663–670.

論文受付：2023年６月16日　論文受理：2023年８月３日