



3

消化器診療 40 年の進歩と次のステージ

(3) 十二指腸腫瘍内視鏡診療

— 40 年を振り返って

角嶋 直美^{*,**} 三浦 裕子^{**} 大木 大輔^{**}
水谷 浩哉^{**,3} 辻 陽介^{**,3} 藤城 光弘^{**}

はじめに

「臨牀消化器内科」の 1986 年からの特集テーマを見ると、「十二指腸」というキーワードが出てくるのは、1986 年 10 月の「十二指腸潰瘍の診断と治療」が初めてであった。その後 1992 年に「小腸の潰瘍性病変」、1994 年の「知っておくべき疾患—小大腸」、1995 年の「小腸腫瘍」、1996 年に「十二指腸の炎症」が取り上げられるが、「十二指腸腫瘍」が小腸から独立して初めて取り上げられたのは 1997 年であった。その後 2000 年に「知っておくべき疾患—十二指腸」が特集され、その後だいたい期間が空き、2014 年の「十二指腸腫瘍性病変に対する診療の進歩」、2018 年の「十二指腸上皮性非乳頭部腫瘍の診療を巡って—現状と課題」、2023 年の「非乳頭部十二指腸腺腫・癌の診療方針」と続く。近年では学会の主題やセミナーにおいて十二指腸腫瘍の内視鏡診断・マネジメントは必ずといっていいほど取り上げられるようになった。この 40 年

の間には *Helicobacter pylori* の除菌に伴う消化性潰瘍の減少、そして地域・職域検診における上部消化管内視鏡検査(EGD)の普及により無症状で発見される十二指腸腫瘍性病変は増加し、十二指腸をめぐる診療は様変わりした。

筆者は 2013 年に開催された Endoscopy Forum Japan というクローズドセミナーにおいて、「十二指腸非乳頭部上皮性腫瘍の診断と治療」に関連した多施設検討(座長：現 獨協医科大学 郷田憲一教授)に参加させていただいたことをきっかけに、十二指腸の世界へ足を踏み入れることになった。

本稿では、十二指腸腫瘍の内視鏡診療に焦点を当て、その軌跡について述べたい。

I 本邦・世界初の「十二指腸癌診療ガイドライン」発刊への道のり

十二指腸腫瘍への関心が徐々に高まってきてはいたが、その頻度の低さゆえ診断・治療に関するコンセンサスは得られていないところで、Endoscopic Forum Japan 2013 において全国 10 施設の 6 年分の症例集積解析を行った。十二指腸癌の取扱い規約もないため、この会合で腺腫と粘膜下層までにとどまる腺癌を表在性非乳頭

*東京大学医学部附属病院光学医療診療部 **同 次世代内視鏡開発講座

(〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1)

**東京大学大学院医学系研究科消化器内科

部十二指腸上皮性腫瘍(superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor ; SNADET)と用語を定義した。全体で396例が集積され、前半の3年間に診断・治療された125例から後半の3年間は271例へと症例数が増加していた。また、SNADETのうち6 mm以上で発赤主体のものでは高異型度腺腫や癌の割合が高いことも判明した。内視鏡治療例だけでなく外科治療例も集積したが、粘膜下層浸潤癌は10/396しかなく、粘膜下層浸潤癌の割合が非常に低いことが明らかとなった。さらには、術前の内視鏡診断のほうが生検診断よりも正診率が高い結果が示されたが、確立した内視鏡診断基準がないのが課題であった¹⁾。

十二指腸癌の標準治療は膵頭十二指腸切除術であるが、十二指腸の解剖学的特性から至適術式やリンパ節郭清範囲の決定は必ずしも容易でなく、また切除不能症例における化学療法レジメンの選択も定まったものがなかった。そこで、がん対策推進総合研究事業「希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上」における研究代表者である名古屋大学 小寺泰弘名誉教授の発案で、日本胃癌学会および日本肝胆膵外科学会のメンバーによる十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会が2018年8月に発足した^{2),3)}。筆者は診断・内視鏡治療グループ委員として参加したが、文献検索から本邦での疫学データがないことがわかり、まずは疫学調査から開始することとした。

II 十二指腸腫瘍の疫学

小腸は他の消化管と比べ悪性腫瘍の頻度が低く、癌・リンパ腫・内分泌腫瘍が発生する。小腸癌のなかでは十二指腸発生のものが最も多く、欧米では100万人当り3~4人で緩徐な増加傾向が報告されている。内視鏡スクリーニング

で発見される十二指腸腺腫、十二指腸癌の頻度はそれぞれ0.15~0.4%、0.05~0.07%と報告されている^{4)~6)}。2016年から始まった本邦の全国がん登録データにおける2016~2020年の解析データによると、年間約3,000人の非乳頭部十二指腸癌患者が新規に診断され、年齢調整罹患率では100万人当り12人で、欧米と比較してだいぶ高い。しかし、欧米ではほとんどが進行癌で発見されているのに対し、本邦では半数が局所に留まっている状態で発見され、27%において内視鏡切除が行われており、多くの症例が早期発見されていることが特徴的である^{2),3)}。

III 十二指腸の観察

スクリーニングEGDにおける十二指腸の観察法・撮影枚数に関しては、とくに定まったものがなく、本邦では元来胃癌発生頻度が高いことから胃の観察に重点がおかれてきた。胃に関しては20枚法や40枚法などが報告されているが、十二指腸に関しては球部、下行部それぞれで1枚というのが多いのではないだろうか。2018年にWorld Endoscopy Organizationの上部消化管部門においてスクリーニングEGDにおける撮影枚数に関して国際的なアンケートを行ったところ、十二指腸は平均3(2~10)枚という結果であった。欧米はセリアック病や家族性大腸腺腫症(FAP)などの頻度が本邦よりも高いことから、地域によっては十二指腸の撮影枚数が胃よりも多かった。一方で、十二指腸の球部から水平部までを定まった手順で7枚撮影すると、十二指腸腺腫が0.7%と非常に高い頻度で診断されたことが報告されている⁷⁾。十二指腸癌のリスクとしてFAPはよく知られており、一般集団と比較してリスク比は330、累積発生率は50歳時点で7.7%、生涯リスクは18%と報告されている⁸⁾。また、SNADETの好発部位は

下行部乳頭付近から球部であり、頻度と好発部位からすると一般集団におけるスクリーニングEGDの十二指腸撮影は7枚も必要なくて球部前・後壁、上十二指腸角そして乳頭を含めた下行部の4枚で十分だと思われる。

IV 十二指腸腫瘍性病変の内視鏡診断

1 SNADETの鑑別診断

SNADETと鑑別すべき腫瘍様病変としては、腺窩上皮化生過形成性ポリープ、異所性胃粘膜、Brunner腺過形成、異所性腺などが挙げられる⁹⁾。球部に見られる単発または多発する丈の低い小隆起で胃に見られる腺窩上皮に類似した構造が均一に見られる場合には、過形成性ポリープ、異所性胃粘膜の診断は容易である。しばしば鑑別に迷うのは、有茎または垂有茎のBrunner腺過形成で、球部や下行部に存在する立ち上がりは粘膜下腫瘍様だが、頭部に炎症・びらんが併存し粘膜構造の判断が難しくなる場合である。

2 SNADETの診断

SNADETの診断では、肉眼型が隆起または陥凹・複合型なのか、隆起型であれば分葉構造の有無、分葉が均一か不均一なのか、について観察する。色調は周囲粘膜と比し発赤あるいは褪色(白色)、正色調なのか、均一な色調なのか、また絨毛の白色化の有無も重要な所見である。白色光内視鏡(WLI)観察における五つの所見〔腫瘍径10 mm未満/以上、色調(赤/正/褪色)、陥凹の有無、分葉の有無、肉眼型〕に0/1/2の点を割り付けるスコアリングで、総合点が3以上を癌または高異型度腺腫(HGA)とした場合の正診率は86%であった¹⁰⁾。

3 拡大観察

十二指腸における拡大観察に関しては、非腫瘍粘膜については、稲土らが実体顕微鏡を用いた検討により、健常者における十二指腸の絨毛外形は、指状・葉状・尾根状・旋回状の4型が混在して見られると報告している¹¹⁾。また絨毛外形の分布は部位や年齢、男女でも異なり、十二指腸炎や潰瘍例ではさらに萎縮型絨毛が見られる。背景の絨毛においても多様性があることを認識したうえで、病変の腫瘍/非腫瘍の鑑別は、明瞭な境界線(demarcation line)があり、明らかに異なった構造があるかどうかのポイントとなる。拡大内視鏡検査による腫瘍性病変の観察は、2003年に田中らが腺腫を対象として検討を行っており、絨毛の白色化が特徴的で、その原因としては吸収上皮細胞内の脂肪粒の蓄積によるもので、腫瘍化によるカイロミクロンの過剰な合成・分泌が要因であろうと推察している¹²⁾。

4 NBI併用拡大観察

Narrow Band Imaging (NBI)を併用した拡大観察においては、不明瞭な微細粘膜構造と不整な微小血管模様はHGA/癌に優位な所見である。さらに絨毛の白色化を病変全体に見られるentire typeと辺縁あるいは部分的にのみ見られるmarginal typeに分けると、HGA/癌はmarginal typeの割合が高い。また、NBI併用拡大観察において複数の粘膜構造パターンが混じる病変(mixed type)もHGA/癌が多い。それぞれの細かいパターンを覚える必要はなく、また蠕動の多い十二指腸において困難な強拡大観察をしなくても二つ以上の粘膜構造パターンが認識できればHGAを疑うことができる。最近の系統的レビューおよびメタアナリシスにより、WLIとNBI併用拡大観察による低異型度腺腫(LGA)とHGA/癌の鑑別診断が生検診断

よりも感度および診断精度が高いことが明らかとなった¹³⁾。十二指腸では、治療前の生検組織による HGA/癌の正診率は 67~74%と低いうえ、生検後に粘膜下層の線維化をきたし、その後の内視鏡切除が困難となる可能性のあることから、内視鏡治療を考慮するような病変ではできれば生検に頼らない内視鏡診断が望まれる^{2),3)}。

5 SM 癌

十二指腸粘膜下層浸潤癌(SM 癌)の症例数は 8%程度と少ないため、深達度診断に関する研究は少ない。粘膜内癌との比較では、SM 浸潤癌は乳頭よりも口側に存在し、発赤隆起が目立つもの、粘膜下腫瘍様に立ち上がりなだらかな形態をとることが報告されている。十二指腸表在性腫瘍の深達度診断に超音波内視鏡(EUS)が有用とする報告もあるが^{14),15)}、WLI 診断と比較して正診率が低いという報告もある¹⁶⁾。EUS では深読みが多く、その一因としては粘膜下層における Brunner 腺内への腫瘍進展などが挙げられている。球部に存在する丈の高い病変や粘膜下腫瘍様隆起を呈する病変はしばしば腫瘍・非腫瘍の鑑別が困難な病変もあり、まれに SM 癌があることから生検や EUS を含めた総合的な診断が必要である。

V 十二指腸腫瘍に対する内視鏡治療

十二指腸癌における早期癌の定義は 2025 年 9 月現在確立されていないが、外科手術症例における粘膜内癌の転移頻度は 2%、SM 癌では 14%と報告されている¹⁷⁾。そのため、内視鏡治療の対象となるのは腺腫/粘膜内癌である。

1 さまざまな手技の登場

十二指腸腫瘍に対する内視鏡治療の歴史をひも解くと、1975 年に Moulinier らが良性十二指腸腫瘍に対する polypectomy の有用性を、1992 年には Obata らが十二指腸球部の粘膜内癌に対し Strip biopsy 法を用いた内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection ; EMR)の 1 例を報告している¹⁸⁾。以降、スネア EMR, cap 法 EMR などが普及したが、EMR は分割切除が多いため、EMR による腫瘍の制御率は 55~100%と報告され、局所遺残・再発病変は再 EMR やアルゴンプラズマ焼灼などによる内視鏡治療が行われていた。2006 年、胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の保険償還とともに十二指腸 ESD も保険適用となったが、その手技の難易度および偶発症頻度の高さからなかなか普及しなかった。2013 年に Binmoeller による十二指腸腫瘍に対する underwater EMR が報告され¹⁹⁾、2015 年には Choksi らが十二指腸腫瘍に対する cold snare polypectomy (CSP)の有用性を報告した²⁰⁾。

2 EMR/ESD の成績と手技選択について

2011 年に静岡県立静岡がんセンターを中心に国内 13 施設の 2002 年 9 月~2011 年 6 月の十二指腸 EMR/ESD の成績をまとめた際には²¹⁾、非乳頭部十二指腸腫瘍 421 例(神経内分泌腫瘍を含む)のうち EMR が 60%、ESD が 40%に対し行われ、手技選択の施設間差が大きく、すべて EMR、またはすべて ESD が行われている施設までさまざまであった。偶発症頻度は全体として後出血が 6.7%、穿孔が 12%に生じたと報告している。同じ 13 施設で 5 年後に再度集計した際には、治療総数は 1,397 例となり、2011 年 12 月までを前期、2012 年 1 月~2016 年 7 月を後期として比較すると後期の 5 年間で症例数は 1.8 倍へ増加し、ESD は前期の 41%から後期

27%へ施行例が減少し、代わりにCSPやunderwater EMRなどが増加した。治療法の選択肢が増えたことで、病変の特性や部位により治療法が選択されるようになったことがわかる²²⁾。

3 治療法別成績と治療選択について

SNADET に対する非通電性の内視鏡切除法としてcold forceps polypectomy (CFP)またはCSPがある。本邦での前向き多施設研究において、6 mm以下のLGAに対するCFPにより1カ月に遺残を認めたのが10%、遺残病変に対し再度CFPを繰り返すことにより最終的に1年後の局所無再発は97%であった²³⁾。10 mm以下のLGAに対するCSPの多施設前向き検討では、一括切除率90%、後出血率0.7%、穿孔率0%、1年後の局所再発率は3.8%と報告された²⁴⁾。20 mm以下の十二指腸腺腫に対するunderwater EMRの多施設前向き研究では、1年後の無再発率は97%、また後出血(1.2%)や穿孔(0%)といった偶発症頻度も低く、その有用性と安全性が報告された²⁵⁾。

さらに、日本消化器内視鏡学会の附置研究会として、2017～2019年に開催された「十二指腸腫瘍の診断および低侵襲治療に関する研究会」(代表世話人：慶應義塾大学 矢作直久教授)で行われた3,000例を超える大規模多施設後ろ向き研究によると、各内視鏡的切除法の一括切除率はEMR 87%、underwater EMR 79%で、術中穿孔率はそれぞれ0.8%、0.5%であった²⁶⁾。十二指腸ESDによる成績は、治療法や偶発症予防策の工夫により、一括切除率95%、術中穿孔率9%、遅発性穿孔率2%、後出血率5%と報告されている。腹腔鏡・内視鏡合同手術(LECS)研究会で行った十二指腸腫瘍に対するLECSの多施設後ろ向き研究では、R0切除率95%、術中および術後偶発症率はそれぞれ7%、回復術移行例は5%であった²⁷⁾。

EMR/ESDやLECSの治療選択については、各施設の内視鏡治療の実情に合わせて治療が選択されている。

おわりに

欧米では非乳頭部十二指腸癌は進行癌で発見されることが多いのに比べ、本邦では多くの症例が前癌状態および早期の状態で見られるため、その内視鏡像の詳細解析が可能であるのは内視鏡大国である本邦の最大のメリットと考えられる。NBI併用拡大観察により腫瘍の悪性度だけでなく、細胞形質の診断に応用することも試みられている。また、日本消化器内視鏡学会主導で、内視鏡診断・治療に重点をおいた「非乳頭部十二指腸腫瘍内視鏡診療ガイドライン」が近日中に発刊予定である。ここ数年でエビデンスがどんどん出ている領域であり、今後ますます発展していくことが期待される。

文 献

- 1) Goda K, Kikuchi D, Yamamoto Y, et al : Endoscopic diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors in Japan : Multicenter case series. *Dig Endosc* 2 ; 23-29, 2014
- 2) 十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会 編：十二指腸癌診療ガイドライン2021年版。金原出版、東京、2021
- 3) 十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会 編：十二指腸癌診療ガイドライン2025年版。金原出版、東京、2025
- 4) Jepsen JM, Wewer A, Andersen IB, et al : Prospective study of prevalence and endoscopic and histopathologic characteristics of duodenal polyps in patients submitted to upper endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 29 ; 483-487, 1994
- 5) Yoshimizu S, Hirasawa T, Horiuchi Y, et al : Differences in upper gastrointestinal neoplasm detection rates based on inspection time and esophagogastroduodenoscopy training. *Endosc Int Open* 6 ; E1190-E1197, 2018
- 6) Romańczyk M, Ostrowski B, Marek T, et al : Composite detection rate as an upper gastrointestinal endoscopy quality measure correlating with detection of

- neoplasia. J Gastroenterol 56 ; 651-658, 2021
- 7) Kozuka K, Kobara H, Matsui T, et al : Novel endoscopic duodenal observation protocol based on Seven Pictures Rule for detecting duodenal neoplasms during esophagogastroduodenoscopy : Prospective observational study. Dig Endosc 36 ; 154-161, 2024
 - 8) Yabuuchi Y, Yoshida M, Kakushima N, et al : Risk Factors for Non-Ampullary Duodenal Adenocarcinoma : A Systematic Review. Dig Dis 40 ; 147-155, 2022
 - 9) 藤城光弘, 山本頼正, 遠藤昌樹, 他 編 : 十二指腸内視鏡 ATLAS. 日本メディカルセンター, 東京, 2017
 - 10) Kakushima N, Yoshida M, Iwai T, et al : A simple endoscopic scoring system to differentiate between duodenal adenoma and carcinoma. Endosc Int Open 5 ; E763-E768, 2017
 - 11) 稲土修嗣, 田中三千雄, 佐々木博 : ヒト十二指腸の絨毛形態に関する研究—正常例における実体顕微鏡的観察. 日消誌 83 ; 1444-1454, 1986
 - 12) 田中三千雄, 薄田勝男, 大倉康男, 他 : 十二指腸における隆起性病変の拡大観察とその診断学的意義. 胃と腸 38 ; 1709-1720, 2003
 - 13) Yoshida M, Toya Y, Notsu A, et al : White-light imaging and image-enhanced endoscopy with magnifying endoscopy for the optical diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors : A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 40 ; 379-386, 2025
 - 14) Tio TL, Sie LH, Verbeek PC, et al : Endosonography in diagnosing and staging duodenal villous adenoma. Gut 33 ; 567-568, 1992
 - 15) Perez A, Saltzman JR, Carr-Locke DL, et al : Benign nonampullary duodenal neoplasms. J Gastrointest Surg 7 ; 536-541, 2003
 - 16) Matsuda N, Hirose T, Kakushima N, et al : Comparison of Endoscopic Ultrasonography and Conventional Endoscopy for Prediction of Tumor Depth in Superficial Nonampullary Duodenal Epithelial Tumors. Digestion 103 ; 319-328, 2022
 - 17) Nakagawa K, Sho M, Fujishiro M, et al : Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021. J Gastroenterol 57 ; 70-81, 2022
 - 18) Obata S, Suenaga M, Araki K, et al : Use of strip biopsy in a case of early duodenal cancer. Endoscopy 24 ; 232-234, 1992
 - 19) Binmoeller KF, Shah JN, Bhat YM, et al : “Underwater” EMR of sporadic laterally spreading nonampullary duodenal adenomas (with video). Gastrointest Endosc 78 ; 496-502, 2013
 - 20) Choksi N, Elmunzer BJ, Stidham RW, et al : Cold snare piecemeal resection of colonic and duodenal polyps ≥ 1 cm. Endosc Int Open 3 ; E508-E513, 2015
 - 21) 小野裕之, 野中 哲, 上堂文也, 他 : 十二指腸における非乳頭部腫瘍に対するEMR, ESDの現状と問題点. 胃と腸 46 ; 1669-1677, 2011
 - 22) 小野裕之, 貝瀬 満, 野中 哲, 他 : 十二指腸非乳頭部腫瘍に対する内視鏡治療と偶発症の現状. 胃と腸 51 ; 1585-1592, 2016
 - 23) Kanzaki H, Horii J, Takenaka R, et al : Prospective multicenter study of the efficacy and safety of cold forceps polypectomy for ≤ 6 -mm non-ampullary duodenal low-grade adenomas. Endosc Int Open 10 ; E712-E718, 2022
 - 24) 滝沢耕平 : 十二指腸 cold snare polypectomy (D-CSP) の適応とコツ. Gastroenterol Endosc 64 ; 1490-1498, 2022
 - 25) Yamasaki Y, Uedo N, Akamatsu T, et al : Nonrecurrence Rate of Underwater EMR for ≤ 20 -mm Non-ampullary Duodenal Adenomas : A Multicenter Prospective Study (D-UEMR Study). Clin Gastroenterol Hepatol 20 ; 1010-1018, e3, 2022
 - 26) Kato M, Uedo N, Yamasaki Y, et al : Outcomes of endoscopic resection for superficial duodenal tumors : 10 years’ experience in 18 Japanese high volume centers. Endoscopy 54 ; 663-670, 2022
 - 27) Nunobe S, Ri M, Yamazaki K, et al : Safety and feasibility of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for duodenal neoplasm : a retrospective multicenter study. Endoscopy 52 ; 1015-1022, 2021

Endoscopic Management of Duodenal Tumors : 40-year Retrospective

Naomi Kakushima^{*,**}, Yuko Miura^{**},
Daisuke Ohki^{**}, Hiroya Mizutani^{*,**,*3},
Yosuke Tsuji^{*,**,*3} and Mitsuhiro Fujishiro^{**}

^{*}Department of Endoscopy and Endoscopic Surgery,
^{*,*3}Next-Generation Endoscopic Computer Vision, The
University of Tokyo Hospital, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8655, Japan

^{**}Department of Gastroenterology, Graduate School of
Medicine, The University of Tokyo