

胃粘膜下腫瘍の内視鏡治療

万波 智彦

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 消化器内科

【要旨】胃粘膜下腫瘍は、胃の表面粘膜よりも深部に存在する壁内病変のために隆起を形成する病変で、内視鏡検査中に偶然発見されることが多い。本稿では、胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡を用いた治療法を中心に解説する。治療方針は『GIST 診療ガイドライン 第4版』に基づき、病変の大きさや性状により決定される。治療法については、従来の外科治療に比べて低侵襲である、内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD)、腹腔鏡内視鏡合同手術 (laparoscopic and endoscopic cooperative surgery: LECS)、および内視鏡的全層切除術 (endoscopic full-thickness resection: EFTR) について、各々の方法、利点と課題を提示した。ESD は固有筋層に達していない胃粘膜下腫瘍の一括切除が可能で、診断と治療を同時に行える一方、組織学的完全切除率には課題が残る。LECS は内視鏡と腹腔鏡の技術を融合し、腫瘍学的根治性と低侵襲性を両立する手法である。EFTR は粘膜下腫瘍ごと胃壁を全層切除したのち胃壁欠損部の閉鎖を行うという過程を内視鏡のみで完結する手法であり、胃周囲組織の損傷を最小限に抑え、腹壁切開も不要な点で注目される。これらの治療法の選択は、病変の特性に応じて慎重に行う必要があるが、EFTR は将来の低侵襲治療における重要な選択肢となる可能性がある。

【キーワード】GIST、ESD、LECS、EFTR、内視鏡的胃局所切除術

1. はじめに

胃粘膜下腫瘍は、腫瘍性病変のみならず非腫瘍性病変を含む多様な病変を指す広義の概念である。その中でも、消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor: GIST) は小さな病変であっても malignant potential を有するとされ、その診断と治療には依然として多くの課題が存在する。近年、内視鏡技術の進展により、従来の外科手術に加え、低侵襲治療が次々と開発されてきた。本稿では、胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡を用いた新しい治療法を中心に解説する。

2. 胃粘膜下腫瘍とは

胃粘膜下腫瘍は、内視鏡検査中に偶然発見されること

が多い病変である。日本消化器内視鏡学会編集の『消化器内視鏡用語集 第5版』では、粘膜下腫瘍を「粘膜より深部に存在する壁内病変により粘膜が挙上されて生じた隆起の総称」と定義している¹⁾。この病変は、胃の粘膜固有層より深い層、すなわち粘膜筋板、粘膜下層、固有筋層などから発生し、表面粘膜を覆ったまま消化管内腔に隆起を形成することが特徴である。

胃粘膜下腫瘍は、その由来組織や病因が多岐にわたる病変である。腫瘍性病変に加えて炎症性腫瘍や嚢胞などの非腫瘍性病変も含まれるため、「腫瘍」という名称が用いられているにもかかわらず、必ずしも真の新生物 (neoplasm) であるとは限らない。この点から、粘膜下腫瘍は厳密には「粘膜下腫瘍様隆起」と呼称されるべきである

	壁内での位置	好発部位	形態	色調	硬さ	エコー輝度
間葉系腫瘍 (GIST、筋原性腫瘍、神経原性腫瘍)	粘膜筋板、固有筋層	胃体部	急峻~なだらか	同色調	弾性硬	低
神経内分泌腫瘍 (NET)	粘膜固有層、粘膜下層	胃体部	半球状	同色調	弾性硬	低
悪性リンパ腫	粘膜固有層、粘膜下層、固有筋層	胃体部	多彩	同色調	軟	低
転移性腫瘍	粘膜固有層、粘膜下層、固有筋層	胃体部	多彩	同色調	やや軟	等~低
glomus腫瘍	固有筋層	前庭部	なだらか	同色調	軟	高
迷入臍	粘膜下層、固有筋層	前庭部	なだらか	同色調	やや軟	低
脂肪腫	粘膜下層	前庭部	なだらか	黄色調、同色調	軟	高
炎症性線維性ポリープ (IFP)	粘膜固有層、粘膜下層	前庭部	有茎性~垂有茎性	同色調	弾性硬	低
血管腫	粘膜固有層、粘膜下層	前庭部	なだらか	青色調、同色調	弾性硬	等~高
壁外性圧排	胃壁外	—	なだらか	—	軟	—

GIST: gastrointestinal stromal tumor, NET: neuroendocrine tumor, IFP: inflammatory fibroid polyp

表 1 代表的な胃粘膜下腫瘍の特徴

という指摘もなされている²⁾。一方で、東アジア圏以外では、subepithelial lesion (SEL) という用語が広く使用されている。SELは、米国消化器病学会のガイドラインにおいては壁外性圧排も鑑別診断として含んでおり、脊椎、胸骨、胆嚢などによる外部からの圧迫もその範疇に含められている³⁾。

3. 胃粘膜下腫瘍の内視鏡診断

胃粘膜下腫瘍の診断には、通常の内視鏡、超音波内視鏡、およびX線造影、CTやMRIなどの画像診断が組み合わせて使用される。その中でも、特に通常内視鏡検査は、胃粘膜下腫瘍の発見および初期観察において、最も基本的かつ重要な診断手段である。

まず、通常内視鏡で観察される胃粘膜下腫瘍は、表面が周囲と同様の正常粘膜に覆われ、なだらかに隆起した病変として認められることが多い。また、隆起の辺縁には架橋ひだ(bridging fold)がしばしば形成される。このように、胃粘膜下腫瘍は、表面が粘膜に覆われており病変が露出していないため、通常の内視鏡のみでは質的診断が困難なことも多い。しかしながら、腫瘍の性状に応じて所見が異なるため、観察所見に基づき腫瘍の種類を類推することも可能である。具体的には、形状、占拠部位、大きさ、色調、表面性状、陥凹や潰瘍の有無、硬さ(生検鉗子で押した際の感触)、多発性の有無などの要素を総合的に評価することが望ましい⁴⁾。さらに、超音波内視鏡は胃粘膜下腫瘍の診断にとっては不可欠な検査である。通常の内視鏡が胃内腔の表面しか観察することができないのに対し、超音波内視鏡では病変の断層画像を描出し、腫瘍の大きさ、主座(病変が存在する層)、内部エコーの輝度やパターン、全体の形状などを詳細に評価することが可能である⁵⁾。表1は、代表的な胃粘膜下腫瘍における通常

内視鏡および超音波内視鏡所見の特徴を示す。

胃粘膜下腫瘍の組織診断では、腫瘍が粘膜深部に存在するため、通常の鉗子生検では十分な組織が得られないことが多い。この問題に対処するため、様々な工夫が試みられてきた。従来は、簡便な方法としてボーリング生検(穴を掘るように、同じ部位から深部に向かって生検を繰り返す方法)が用いられていたが、その組織採取率は高いとは言えず限界が指摘されていた^{6,7)}。その結果、現在では超音波内視鏡を応用した超音波内視鏡下穿刺吸引法(EUS-guided fine needle aspiration biopsy: EUS-FNAB)が主流となりつつある⁸⁻¹⁰⁾。一方で、粘膜切開生検(粘膜表面を内視鏡用の電気メスで切開して、その下層の病変を露出させて生検を行う手法)の有用性も高く評価されている¹¹⁻¹³⁾。したがって、組織診断に際しては、病変の大きさ、局在や形状などの特性に応じて最適な手技を選択することが望ましい。

4. 胃粘膜下腫瘍の治療方針

胃粘膜下腫瘍の治療は、『GIST 診療ガイドライン2022年4月改訂 第4版』¹⁴⁾に基づいて行われる。このガイドラインでは、転移を伴わず切除可能な病変の治療方針について、「アルゴリズム4 切除可能な限局性消化管粘膜下腫瘍の治療方針」に詳細が記載されている(図1)。治療方針は病変の大きさによって分類されており、無症状であれば2cm未満の病変は経過観察、2~5cm未満の病變は組織採取を含む精査、5cm以上の病變では切除が推奨される。注目すべきは、組織採取によりGISTと診断された場合には、2cm未満であっても手術適応となりうることである。

GISTは、消化管の固有筋層間に存在し、神経と筋の間で信号を伝達する「カハールの介在細胞」が腫瘍化したものである¹⁵⁾。この腫瘍形成は、カハールの介在細胞の増殖に関与するKITタンパクをコードするc-kit遺伝子の変異

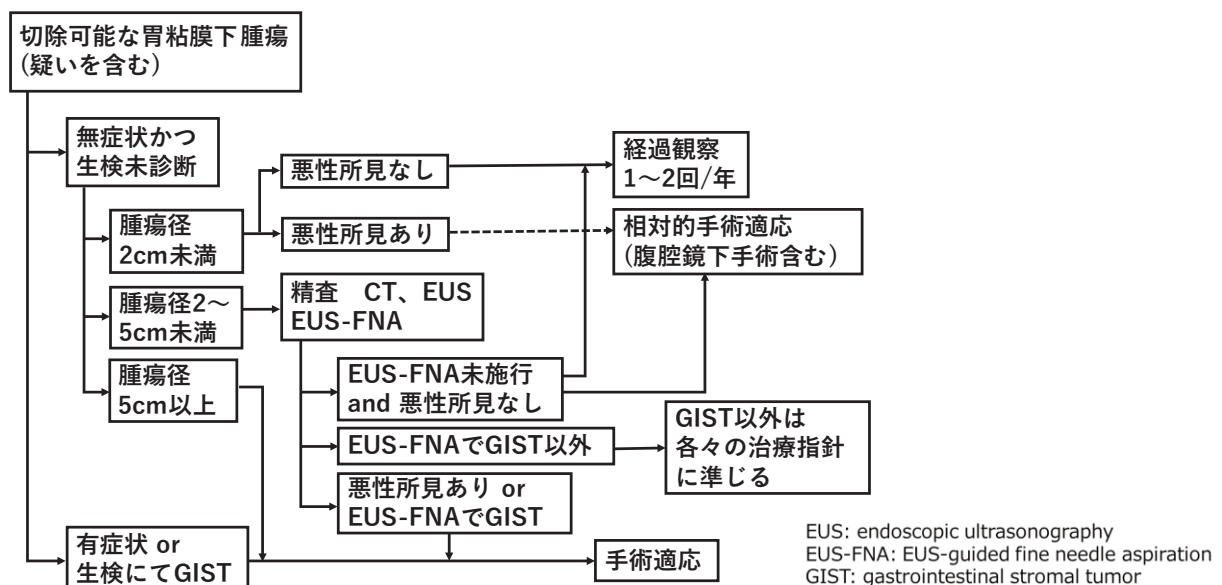


図1 胃粘膜下腫瘍の治療方針(金原出版『GIST 診療ガイドライン 2022年4月改訂第4版』を元に作成)

によって引き起こされる。実際、病理組織に対して免疫染色を行うと、ほとんどの症例でKITが陽性を示すことが確認されている¹⁶⁾。すべてのGISTはmalignant potentialを有するとされ、腫瘍が増大または転移するリスクを有する¹⁷⁾。このため、GISTと他の粘膜下腫瘍を正確に鑑別し、適切に治療を施すことが極めて重要であり、この点は、ガイドラインの治療方針にも明確に反映されている。

さらに、「悪性所見」が重要な指標とされている点にも注目が必要である。悪性所見とは、内視鏡や超音波内視鏡、CTなどで観察される、潰瘍形成、増大傾向、辺縁不整、実質不均一などの特徴であり、悪性を示唆する胃粘膜下腫瘍の所見として従来から報告されている^{18, 19)}。胃粘膜下腫瘍の組織診断には、上述の様に診断能に限界がある。このため、できるだけGISTを見逃さないことを目的に、組織学的診断が確定できない場合にもこれらの所見を補完的に利用して治療適応を決定できるための重要な判断基準として考慮されている。

5. 胃粘膜下腫瘍の内視鏡治療

胃粘膜下腫瘍に対する標準療法は外科手術である。

GISTを代表とする胃粘膜下腫瘍はリンパ節転移率が低いことから¹⁴⁾、系統的リンパ節郭清を必要とせず、再建を伴わない消化管局所切除で治療が完結することが多い。このため、低侵襲アプローチを通じて臓器機能の温存に努めることが望まれる²⁰⁾。現在では、腹腔鏡下手術が広く普及しており、その有効性と安全性について多数の報告がなされている²¹⁻²³⁾。さらに、腹腔鏡手術よりも一層低侵襲な切除法の開発が進められており、以下では、その代表的な3つの治療法について概説する。

(1) 内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) (図2)

ESDは、1990年代後半に日本で開発された内視鏡治療である^{24, 25)}。本手技は当初、早期胃癌の治療を目的としていたが、その後の技術の進歩や内視鏡機器の発展に伴い、食道、十二指腸、大腸の病変にも適用が拡大した²⁶⁾。

ESDの手技は以下の手順で行われる²⁷⁾。

※文献27のリンク先から動画の視聴が可能です。

- ①マーキング: 腫瘍やその周囲の表面を精密に観察し、腫瘍の境界のすぐ外側に、焼灼による点状のマーキングを病変を取り囲むように施す。
- ②局注: 注射針付きカテーテルを用いて、粘膜下層に生理食塩水やグリセリンなどの液体を注入する。この操作により、粘膜下層が膨隆し、切除中に高周波電流が固有筋層に影響を及ぼすリスクを軽減する。さらに、膨隆によって粘膜下層が視認しやすくなるため、剥離の精度が向上する。
- ③粘膜切開: 専用のESDナイフを用い、高周波電流を利用して粘膜を切開する。この過程で粘膜弁が作成され、粘膜下層への潜り込みが可能になり、後述の剥離

操作を効率的に行える状態になる。

- ④粘膜下層剥離: 内視鏡の先端を粘膜下層に潜り込ませ、適宜局注を行いながら、ESDナイフで粘膜下層を順次切開し、最終的に病変を固有筋層から剥離させる。

ESDの利点は、従来の内視鏡治療法では治療困難であった大きな腫瘍でも一括切除 (en bloc resection) が可能となる点にある。さらに、切開ラインを視認しながら操作を進められるため、切除断端が陰性 (R0切除) となる可能性が高まる。この技術的進歩により、以前は外科的切除が必要とされていた早期胃癌の多くが、内視鏡的治療の適応となった。

しかし、ESDには外科的切除と比較していくつかの限界が存在する。最大の違いは、ESDではリンパ節郭清が行われない点である。そのため、ESDの適応は、リンパ節転移のリスクがほとんどない病変、あるいはリンパ節転移のリスクが外科的切除による合併症や死亡率のリスクを上回らない病変に限定される。

胃粘膜下腫瘍に対しても、ESDは適用可能な治療法の一つである²⁸⁾。特に、超音波内視鏡により病変が粘膜下層までにとどまり、固有筋層と連続していないことが確認された症例が対象となる。また、繰り返し組織採取を試みても十分な診断組織が得られなかった症例において、ESDは根治的治療と診断を同時に行える有用な手法である。過去の報告では、ESDは病変の一括切除率が96-98%と非常に高く、事前に確定診断が得られていなかった症例でも全例で診断が可能であった^{29, 30)}。一方で、対象の全例が悪性病変ではないことを考慮しても、R0切除率が65~67%にとどまる点が課題として挙げられる。従って、病変の特性や部位に応じて適応を慎重に検討する必要がある。

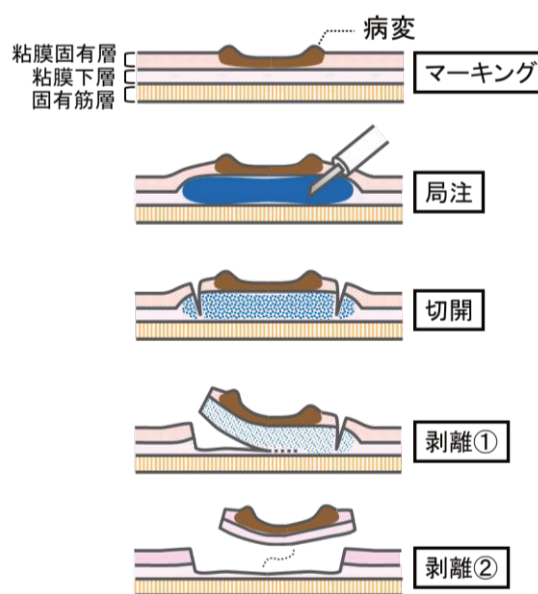


図2 内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection: ESD) (筆者作成)

(2) 腹腔鏡内視鏡合同手術 (laparoscopic and endoscopic cooperative surgery: LECS) (図3)

LECSは、2006年にHikiらによって初めて報告された手技であり、ESDと同様、日本発の治療法である³¹⁾。

開発の背景には、胃粘膜下腫瘍において、従来の開腹手術や腹腔鏡手術が抱える問題を克服する必要性があったことが挙げられる。まず、従来の手術法では、腫瘍の位置を胃の漿膜面から正確に診断することが難いため、結果的に理想的な切離ラインの設定ができず、一定の割合で局所再発が認められた。また、腫瘍を胃壁外からのアプローチで切除するため、腫瘍を胃壁で包み込むような形で切除することになり、正常な胃壁が過剰に切除されるほか、腫瘍の占居部位によっては胃壁の変形や通過障害を引き起こすリスクが高かった。

一方で、ESDを用いて固有筋層由来の胃粘膜下腫瘍を切除する場合には、胃壁全層の切開が必要となり、結果として穿孔という重大な合併症を伴う可能性が高いという問題もあった。

LECSは、内視鏡の高い診断能力や緻密な操作性と、腹腔鏡による外科的操作の利点を融合させるとい、いわば両者の「良いとこ取り」をした治療法として提案された。

実際の手順は次のようになる。なお、Hikiらが最初に報告したLECSは「Classical LECS」と呼ばれるが、それを後にupdateした「Inverted LECS with Crown Method」が現在の主流となっており、当院でもこの手技を採用している。ここでは、この手技について解説する。^{32, 33)}

- ①内視鏡で胃の管腔側(胃内)から、腹腔鏡で腹腔内(漿膜側)からと、胃壁の内外から観察することで、腫瘍の正確な位置や大きさを把握する。
- ②腹腔鏡下で、切離ラインにかかりそうな漿膜面の血管や間膜の切離・焼灼を行う。
- ③内視鏡を用いて、ESDの際と同様に腫瘍の基部の周囲にマーキングを施す。
- ④内視鏡を用いて、ESDのテクニックを用い、腫瘍の周囲で全周性に、粘膜固有層および粘膜下層を切開する。

- ⑤腹腔鏡下で切開線の外側に数本の糸針を掛け、腹壁側へ向かってボウル状(クラウン状)に胃壁を吊り上げる(Crown法)。この操作により、以降の処置に伴って胃内容物が腹腔内へ漏出することを防止する。
- ⑥内視鏡でESDナイフにより意図的に筋層および漿膜を穿孔させ(=全層切開)、そこから全周性に全層切開を進める。
- ⑦最終的には、腹腔鏡下操作により腫瘍を胃壁から切離し、その後、胃壁の欠損部を縫合閉鎖する。

この手技では、胃壁を全層切開する操作を伴うため、胃内容物が腹腔内に漏出するリスクや、潰瘍を伴う腫瘍の場合に腫瘍成分が腹腔内に播種する可能性が懸念される。そのため、non-exposing LECSと総称される、胃壁の開放を伴わない変法(LECS関連手技)がいくつか開発されている³⁴⁻³⁶⁾。

LECS及びLECS関連手技の適用症例は、一般的に50mm以下の粘膜下腫瘍であるが、切除検体を経口的に回収する場合には30mm以下の腫瘍が対象となることが多い。

当施設を含む国内21施設による多施設共同研究では、201例のLECS症例が解析された³⁷⁾。平均手術時間は188分、推定出血量は平均23g、治療を要する術後合併症率は5.0%であった。腫瘍の平均サイズは30.7mmで、全例で切除断端陰性が確認された。さらに、平均51か月のフォローアップ期間中、再発例は1例(0.8%)に留まり、縫合不全やダンピング症候群などの術後晩期合併症は認められなかった。LECSおよびその関連手技が胃粘膜下腫瘍における安全かつ有効な治療法であり、短期および中期予後のいずれにおいても良好な結果を示していることが明らかになった。

LECSは、腫瘍学的な根治性を担保しつつ、従来の手術法に比べて正常な胃壁の切除を最小限に抑える手法である。これにより、術後の胃変形やそれに伴う胃内容物停滞、排泄遅延などの胃切除後障害を予防し、術後の生活の質(QOL)の向上が期待される。2014年に胃粘膜下

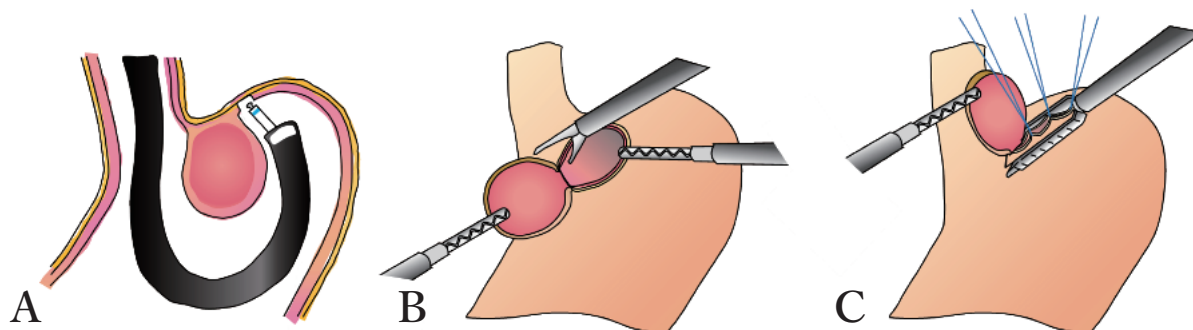


図3 腹腔鏡内視鏡合同手術 (laparoscopic and endoscopic cooperative surgery: LECS) (筆者作成)

- A. 内視鏡で胃粘膜下腫瘍の周囲を切開する。
- B. 内視鏡側と腹腔鏡側の両方から病変のみを切除する。
- C. 胃壁の欠損部を腹腔鏡で縫って閉鎖する。

腫瘍に対する腹腔鏡下胃局所切除の亜型としてLECSが保険収載されて以来、その低侵襲性と良好な成績により多くの施設で導入されている。現在では、国内の大規模施設において胃粘膜下腫瘍治療の第一選択肢となりつつある。

(3) 内視鏡的全層切除術 (endoscopic full-thickness resection: EFTR) (図4)

EFTRは、腹腔鏡を用いずに内視鏡のみで胃粘膜下腫瘍を含む胃壁を全層性に切除し、その後、内視鏡により欠損部の閉鎖を行う手技である。2005年に日本で豚モデルを用いて初めて報告されたが、日本では臨床応用の進展は限られていた³⁸⁾。一方で、海外では、2011年のZhouらの報告を契機に、主に中国を中心に多数の報告がなされている³⁹⁻⁴¹⁾。その後、日本においても技術の開発が進み、2020年にはEFTRが「内視鏡的胃局所切除術」という名称で先進医療Aとして承認された⁴²⁻⁴⁴⁾。

EFTRの主な利点は、胃壁欠損の範囲のみならず、周囲組織への損傷を最小限に抑えられる点である。LECSでは腫瘍切除が内視鏡を用いて管腔側(胃内)から行われる一方、切除後の胃壁欠損の閉鎖には腹腔側(漿膜面)からの操作が必要となる。特に、小彎側や噴門付近に病変がある場合には、血管および迷走神経枝を含む小網の広範な剥離が求められることがあり、迷走神経枝切除による胃運動機能障害のリスクも指摘されている^{34, 45)}。そのため、このような部位に存在する比較的小さな粘膜下腫瘍の治療においては、LECSを用いた場合でも治療侵襲が過剰となる可能性がある。EFTRでは、これらの問題を回避できる可能性があり、さらに腹腔鏡のためのポート挿入が不要であるため、腹壁切開に伴う創部の疼痛が軽減される点も大きな利点である。

EFTRは次のような手順で行なわれる。全身麻酔下、手術室で行うことが原則である。

- ①ESDの際と同様に、腫瘍の立ち上がりの周囲にマーキングを施す。
- ②ESDの際と同様に、周囲粘膜を全周性に切開し、ある

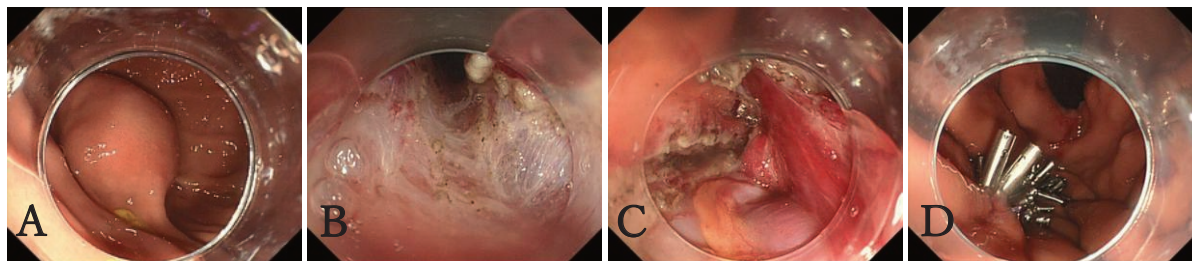


図4 内視鏡的全層切除術 (Endoscopic full-thickness resection: EFTR)

- A. 胃体上部大彎後壁寄りの、約3cmの胃粘膜下腫瘍。
- B. 病変の周囲粘膜を切開・剥離し、固有筋層を露出させた。
- C. 病変を噴門側方向に牽引しながら、筋層・漿膜層の全層切開を行っているところ。下方に胃の外の腹腔内臓器が、右方に胃の最外層である漿膜面が見える。
- D. 「reopenable-clip over the line method (ROLM)」により胃壁の欠損部を閉鎖した。

程度の粘膜下層剥離も行う。

- ③糸付きクリップなどの牽引デバイスを用いて腫瘍を口側に牽引しながら、さらに粘膜下層剥離を進め、腫瘍が固有筋層に付着している部位を全周性に露出させる。
- ④病変の肛門側で意図的に筋層および漿膜を穿孔させ、その全層切開を口側に向かって広げていく。同時に、適宜、腹膜側に付着している間膜や血管の焼灼・剥離を進める。
- ⑤腫瘍を切除後、回収用のデバイス(回収ネットなど)を用いて検体を経口的に取り出す。
- ⑥胃壁の欠損部を縫合閉鎖する。

国内7施設による前向き臨床試験では、2020年から2023年にかけて46症例が登録された⁴⁶⁾。腫瘍の平均サイズは18.8mmで76%がGISTであった。手術の平均時間は約87分であり、その内訳は、切除操作が平均54分、欠損部の閉鎖が平均33分であった。内視鏡的完全切除率(ER0)は全例で達成されたが、組織学的完全切除率(R0率)は77%にとどまった。また、1例で遅発性穿孔が発生したものの、内視鏡的再閉鎖により管理可能であり、他の重篤な合併症は報告されなかった。

EFTRには依然として解決すべき課題が存在する。その中でも特に、胃壁欠損部の閉鎖法の標準化がなされていない点が挙げられる。現在、通常のクリップによる閉鎖法、留置スネアとクリップを組み合わせた巾着縫合法、全層縫合に特化して開発されたOTSC(Over-The-Scope Clip)システムなど、複数の方法が報告されており、施設ごとに使用される手法が異なっている。当施設では、連続した多数のクリップで欠損部を全層で把持して縫縮する、reopenable-clip over the line method (ROLM)という方法を採用しているが⁴⁷⁾、非常に有用であると感じている。

加えて、気腹の管理も重要な課題である。胃壁穿孔後に発生する気腹は、内視鏡の視野確保のために持続的送気が必要な状況下で、筋層欠損部を通じて腹腔内に漏れた空気が原因となって引き起こされる。この問題に対し、当施設ではSawadaらが提案したendoscopic resection

with one-port placement (EROPP)を採用している。この手技では、腹腔鏡の観察用ポートのみを臍部に一つだけ挿入し、切除および縫縮を内視鏡で完結させる⁴⁸⁾。この方法により、腹腔内圧を安定的に管理できるほか、仮に手技継続が困難な状況が生じた場合でも、迅速にLECSへ移行でき、安全性が大きく向上する。

EFTRは、胃壁外組織への損傷を最小限に抑え、腹壁切開を伴わない低侵襲な治療法である。手技の標準化や合併症管理という課題が残されているものの、胃粘膜下腫瘍の治療における最も安全かつ効果的な選択肢となる可能性が期待される。

6. おわりに

本稿では、胃粘膜下腫瘍に対する治療について、内視鏡を用いた手法を中心に解説した。当施設では、2024年8月に中国四国地方で初めてEFTRを先進医療Aとして実施する承認を得た。今後も、より低侵襲でより安全性の高い医療を地域に提供し続けるために、技術のさらなる向上と知見の蓄積に努めていきたい。

【利益相反】

なし

【引用文献】

- 1) 日本消化器内視鏡学会用語委員会(編). 消化器内視鏡用語集 第5版. 医学図書出版, 2023.
- 2) 海崎 泰治. 粘膜下腫瘍様隆起(submucosal tumor-like protrusion). 胃と腸 2017 ; 52 : 682.
- 3) Jacobson BC, Bhatt A, Greer KB, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Gastrointestinal Subepithelial Lesions. Am J Gastroenterol 2023 ; 118 : 46-58.
- 4) 小澤 広, 門馬 久美子, 吉田 操, 他. 消化管粘膜下腫の内視鏡診断:通常内視鏡所見からみた鑑別診断 1)上部消化管. 胃と腸 2004 ; 39 : 446-456.
- 5) 岩城 智之, 平澤 大, 長南 明道, 他. 胃粘膜下腫瘍の通常内視鏡・超音波内視鏡診断. 胃と腸 2017 ; 52 : 1283-1290.
- 6) 吉永 繁高, 後藤田 卓志. 胃粘膜下腫瘍の診断と治療方針. 消化器内視鏡 2016 ; 28 : 209-216.
- 7) Facciorusso A, Crinò SF, Ramai D, et al. Comparison between endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy and bite-on-bite jumbo biopsy for sampling of subepithelial lesions. Dig Liver Dis 2022 ; 54 : 676-683.
- 8) Wiersema MJ, Wiersema LM, Khusro Q, et al. Combined endosonography and fine-needle aspiration cytology in the evaluation of gastrointestinal lesions. Gastrointest Endosc 1994 ; 40 : 199-206.
- 9) Giovannini M, Seitz JF, Monges G, et al. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography:

results in 141 patients. Endoscopy 1995 ; 27 : 171-177.

- 10) Facciorusso A, Sunny SP, Del Prete V, et al. Comparison between fine-needle biopsy and fine-needle aspiration for EUS-guided sampling of subepithelial lesions: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2020 ; 91 : 14-22.e12.
- 11) Ihara E, Matsuzaka H, Honda K, et al. Mucosal-incision assisted biopsy for suspected gastric gastrointestinal stromal tumors. World J Gastrointest Endosc 2013 ; 5 : 191-196.
- 12) Osoegawa T, Minoda Y, Ihara E, et al. Mucosal incision-assisted biopsy versus endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with a rapid on-site evaluation for gastric subepithelial lesions: A randomized cross-over study. Dig Endosc 2019 ; 31 : 413-421.
- 13) Facciorusso A, Crinò SF, Fugazza A, et al. Comparative diagnostic yield of different endoscopic techniques for tissue sampling of upper gastrointestinal subepithelial lesions: a network meta-analysis. Endoscopy 2024 ; 56 : 31-40.
- 14) 日本癌治療学会(編). GIST 診療ガイドライン 2022年改訂 第4版. 金原出版, 東京, 2022.
- 15) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998 ; 279 : 577-580.
- 16) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006 ; 23 : 70-83.
- 17) Sharzei K, Sethi A, Savides T. AGA Clinical Practice Update on Management of Subepithelial Lesions Encountered During Routine Endoscopy: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol 2022 ; 20 : 2435-2443.e2434.
- 18) von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Gastrointestinal stromal tumors, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw 2014 ; 12 : 853-862.
- 19) Nishida T, Goto O, Raut CP, et al. Diagnostic and treatment strategy for small gastrointestinal stromal tumors. Cancer 2016 ; 122 : 3110-3118.
- 20) Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, et al. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. Ann Surg 1993 ; 217 : 72-77.
- 21) Lian X, Feng F, Guo M, et al. Meta-analysis comparing laparoscopic versus open resection for gastric gastrointestinal stromal tumors larger than 5 cm. BMC Cancer 2017 ; 17.
- 22) Ye L, Wu X, Wu T, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs. open resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. PLoS One 2017 ; 12 : e0177193.
- 23) Cui JX, Gao YH, Xi HQ, et al. Comparison between laparoscopic and open surgery for large gastrointestinal stromal tumors: A meta-analysis. World J Gastrointest Oncol

- 2018 ; 10 : 48-55.
- 24) Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001 ; 48 : 225-229.
- 25) Gotoda T. A large endoscopic resection by endoscopic submucosal dissection procedure for early gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 3 : S71-73.
- 26) Bhatt A, Abe S, Kumaravel A, et al. Indications and Techniques for Endoscopic Submucosal Dissection. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 784-791.
- 27) Mannami T, Tanaka T, Fujiwara N. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type with two closely located lesions endoscopically resected en masse. *Endoscopy* 2022 ; 54 : E413-E414.
- 28) 枝廣 暁, 万波 智彦, 藤原 延清, 他. 胃海綿状血管腫の1例. *胃と腸* 2016 ; 51 : 1245-1248.
- 29) Kobara H, Miyaoka Y, Ikeda Y, et al. Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Subepithelial Lesions Localized Within the Submucosa, Including Neuroendocrine Tumors: A Multicenter Prospective Study. *J Gastrointest Liver Dis* 2020 ; 29 : 41-49.
- 30) Santos-Antunes J, Marques M, Morais R, et al. Retrospective analysis of the outcomes of endoscopic submucosal dissection for the diagnosis and treatment of subepithelial lesions in a center with high expertise. *Ann Gastroenterol* 2022 ; 35 : 68-73.
- 31) Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, et al. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc* 2008 ; 22 : 1729-1735.
- 32) Nunobe S, Hiki N, Gotoda T, et al. Successful application of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) for a lateral-spreading mucosal gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012 ; 15 : 338-342.
- 33) Hiki N, Nunobe S. Laparoscopic endoscopic cooperative surgery LECS for the gastrointestinal tract: Updated indications. *Annals of Gastroenterological Surgery* 2019 ; 3 : 239-246.
- 34) Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, et al. Endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, and beyond: full-layer resection for gastric cancer with nonexposure technique (CLEAN-NET). *Surg Oncol Clin N Am* 2012 ; 21 : 129-140.
- 35) Goto O, Takeuchi H, Kawakubo H, et al. First case of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery with sentinel node basin dissection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015 ; 18 : 434-439.
- 36) Kikuchi S, Nishizaki M, Kuroda S, et al. Nonexposure laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (closed laparoscopic and endoscopic cooperative surgery) for gastric submucosal tumor. *Gastric Cancer* 2017 ; 20 : 553-557.
- 37) Hashimoto Y, Abe N, Nunobe S, et al. Outcomes of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastric submucosal tumors: A retrospective multicenter study at 21 Japanese institutions. *Annals of Gastroenterological Surgery* 2024 ; 8 : 778-786.
- 38) Ikeda K, Fritscher-Ravens A, Mosse CA, et al. Endoscopic full-thickness resection with sutured closure in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2005 ; 62 : 122-129.
- 39) Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, et al. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011 ; 25 : 2926-2931.
- 40) Zhang Y, Mao XL, Zhou XB, et al. Long-term outcomes of endoscopic resection for small (≤ 4.0 cm) gastric gastrointestinal stromal tumors originating from the muscularis propria layer. *World J Gastroenterol* 2018 ; 24 : 3030-3037.
- 41) Li DM, Ren LL, Jiang YP. Long-term Outcomes of Endoscopic Resection for Gastric Subepithelial Tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2020 ; 30 : 187-191.
- 42) Abe N, Takeuchi H, Ohki A, et al. Comparison between endoscopic and laparoscopic removal of gastric submucosal tumor. *Dig Endosc* 2018 ; 30 Suppl 1 : 7-16.
- 43) Shichijo S, Uedo N, Yanagimoto Y, et al. Endoscopic full-thickness resection of gastric gastrointestinal stromal tumor: a Japanese case series. *Ann Gastroenterol* 2019 ; 32 : 593-599.
- 44) Shichijo S, Abe N, Takeuchi H, et al. Endoscopic resection for gastric submucosal tumors: Japanese multicenter retrospective study. *Dig Endosc* 2023 ; 35 : 206-215.
- 45) Yamamoto Y, Uedo N, Abe N, et al. Current status and feasibility of endoscopic full-thickness resection in Japan: Results of a questionnaire survey. *Dig Endosc* 2018 ; 30 Suppl 1 : 2-6.
- 46) Shichijo S, Uedo N, Sawada A, et al. Endoscopic full-thickness resection for gastric submucosal tumors: Japanese multicenter prospective study. *Dig Endosc* 2024 ; 36 : 811-821.
- 47) Nomura T, Sugimoto S, Nakamura H, et al. Reopenable clip over line method for the closure of full-thickness defect after gastric endoscopic full-thickness resection. *Endoscopy* 2022 ; 54 : E808-E809.
- 48) Sawada A, Hirasawa K, Sato C, et al. Endoscopic Resection with One-Port Placement: A Newly Developed Technique for the Safe Management of Advanced Endoscopic Resection for Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Digestion* 2023 ; 104 : 460-467.