

氏 名	たけざわ たかひと 竹澤 敬人
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 834 号
学位授与年月日	令和 4 年 8 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	大腸 ESD における従来法に対するポケット法の有用性についての後方視的比較検討
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 堀 江 久 永 (委 員) 教 授 眞 嶋 浩 聡 准教授 松 本 吏 弘 教 授 矢 作 直 久

論文内容の要旨

1 研究目的

大腸癌の患者数は非常に増えている。外科的な手術の他に、内視鏡治療の適応となる病変もある。しかしこれまで 20mm 以上の腫瘍に対する内視鏡での一括切除は困難であった。一括切除の利点は、病理学的評価をより正確に行うことができ、分割切除と比較して再発率も低い。そこで考案されたのが内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic submucosal dissection: ESD)である。ESD は胃でも行われるが、大腸は胃と比較して、壁の薄さや構造上の性質より手技的難易度が高く、一部のエキスパート内視鏡医が大腸の ESD を行っていた。そこで我々はより安全かつより確実に大腸の ESD を行う方法として Pocket-creation method: PCM を開発した。今回の研究で通常法(conventional method: CM)と比較した PCM の大腸 ESD における有用性を研究した。

2 研究方法

10mm 以上の平坦な腫瘍性病変は、Laterally spreading tumor: LST と称されている。LST は病変内に結節や顆粒を有した側方発育型腫瘍、顆粒結節型(laterally spreading tumor, granular type: LST-G)と結節や顆粒を有さない平坦な表面をしている非顆粒型(LST, nongranular type: LST-NG)に分類される。

研究 1 では LST-G と比較して、線維化を伴い ESD 困難である LST-NG を対象としている。当院で 2012 年 4 月から 2015 年 7 月までに大腸 ESD が行われた LST-NG126 症例、126 病変が対象となった。そのうち PCM で施行されたのは 73 病変で、53 病変が CM で施行された。大きさ、腫瘍の部位、切除時間、線維化の程度、病理の結果、偶発症、内視鏡医の熟練度について解析した。PCM で施行した ESD と CM で施行した ESD を比較検討した。

研究 2 では、強い屈曲や、半月ヒダ、腸管蠕動、腸管の呼吸性変動、腸管の後腹膜への固定がない等の要因による大腸内視鏡の操作性を困難とする結腸での大腸 ESD における PCM と CM についての比較検討をした。対象は 2010 年 4 月から 2017 年 1 月の期間において当院で大腸 ESD を施行された 543 症例で解析を施行した。一次評価項目は一括切除率で、二次評価項目は R0 切除率、偶発症、切除時間(分)、切除速度(mm²/min.)である。

3 研究成果

研究 1 において、PCM 群と CM 群を比較すると一括切除率、高度の線維化を伴っている病変の一括切除率は有意に PCM 群で高かった。偶発症である穿孔は、PCM 群ではなかったが、CM 群で 2 例に見られた。切除速度に関しては CM 群より PCM 群で有意に速かった。

研究 2 において PCM 群では全て一括切除できており、CM 群と比較して有意に PCM 群で一括切除率は高かった。切除時間に有意差はなかったが、PCM 群では大きさ、切除速度は CM 群に比べて有意差を有していた。術中穿孔、遅発穿孔、術後出血において有意差はなかった。本研究期間前に大腸 ESD を 30 例以上施行している経験者と 30 例未満の初学者では、CM 群と比較して PCM 群で有意に初学者が ESD を行った割合高かったが、PCM 群での一括切除率、R0 切除率(腫瘍が一括切除できておりかつ腫瘍が水平断端、垂直断端で病理学的に陰性)は、CM 群と比較して有意に高かった。R0 切除の関連因子について単変量解析と多変量解析で調べたところ、PCM が R0 切除達成のための独立した予測因子であったが、術者の経験度は予測因子にはならなかった。

4 考察

胃 ESD と比較して、大腸 ESD は大腸壁の薄さや内視鏡操作性の悪さなどのためより難しい手技と考えられている。大腸 ESD を施行している多くの施設では、限られたエキスパートのみが大腸 ESD を行ってきた。その傾向は 2 つの本研究が示すように、当院でも同様であった。しかし、2013 年 7 月から開始した PCM による ESD は、それまでの傾向を大きく変えた。最小限の大きさの粘膜切開から潜り込んで病変下の粘膜下層を剥離していく際に、粘膜下層ポケット内で自然に内視鏡先端が安定化し、内視鏡先端の ST フードがトラクション・カウントラクションを粘膜下層組織にもたらししてくれる。そのため、大腸 ESD の困難要因である心拍動や呼吸性変動、急峻なヒダなどの ESD 困難要因を克服することができるようになった。当院で PCM が多くの内視鏡医に行われるようになってからは、初学者も多くの大腸 ESD を施行するようになった点は特筆すべき点である。また、2 つの本研究両方において、PCM による ESD の一括切除率は 100%であった。そして、CM による ESD が一般的であった時期よりも、PCM 導入後の ESD 切除速度はより速くなっていた。PCM では粘膜下層ポケット内のよい視野の中で目視下に筋層直上の深度で粘膜下層を剥離することができる。このことは PCM で初学者によって ESD が行われたにもかかわらず、術中穿孔が増えていない要因になっている。ESD で切除する病変には粘膜下層まで浸潤している癌も含まれており、質の高い病理標本が求められる。その点においても PCM では粘膜下層の剥離深度を目視下に選択できるので、必要に応じて粘膜下層を筋層直上の深度で熱損傷の少ない状態で剥離でき、確実な垂直断端陰性かつ正確な病理評価のできる厚い粘膜下層のついた病理標本を得ることができ理にかなっている。大腸癌の罹患率は高くなりつつある現在、限られたエキスパートのみならず初学者でも大腸 ESD を安全確実に施行できるようになれば、これからの多くの症例には対処できない。その一つの方法として PCM はより多くの内視鏡医に安全確実な大腸 ESD の道を開く方法になり得ると考える。

しかしながら本研究には問題点もある。これら 2 つの研究ともに後ろ向きの研究であり、また単施設での研究である点である。また PCM は粘膜下層ポケットを作成するまではよいが、その後の周囲粘膜切開が困難になることがある。これに対して考案された開閉可能クリップを用いて

粘膜を牽引し、ポケットの開放を容易にする方法は、PCM の残された課題を解決する糸口となるかもしれない。

5 結果

研究 1 では LST-G と比較して担癌率、粘膜下層浸潤率も高く線維化の強い LST-NG でも PCM であれば確実に一括切除できることが示された。研究 2 では CM と比較して PCM では一括切除率が有意に高く、また切除速度も早いことが示された。何より初学者が ESD を施行しても経験者に比して一括切除率と穿孔率に差がないことは重要である。大腸癌の罹患率は高くなりつつある現状においてその死亡率を下げて行くためには、内視鏡切除可能な早期癌や前癌病変である腺腫を確実に内視鏡で治癒的に切除していくことが重要である。それらを実現しうる PCM による ESD は非常に有用な方法であることが示された。そして PCM による ESD は広く全国に普及し、本論文の主論文にあたる研究 2 は多くの ESD の論文で引用されておりエキスパートのみが施行していた大腸 ESD が、より多くの内視鏡医にとって手の届く治療にし得たことは大きな意義と考える。

論文審査の結果の要旨

本学位論文は自治医科大学消化器内科で開発された大腸 ESD の新しい手技であるポケット法の有用性について、従来法と後方視的比較検討を行い、一括切除率と剥離速度が優れていること、ESD 経験の少ない初心者が行っても経験者と同等に安全に施行できることを明らかにした。ポケット法は新規性、独創性のある ESD 手技であり、その有用性を客観的に評価した本論文の学術的意義は高いと考えられた。

審査委員より下記の修正指導があった

- 今回は ESD 断念症例に触れていない。審査の際には数例とのことであったが、断念症例についても述べていただきたい。
- エキスパートと非エキスパートで比較されているが、本研究では learning curve が考慮されていない。審査会で指摘されたように、表現を経験者と初学者とすることと、learning curve についても考察頂きたい。
- 牽引デバイスの普及により当科でも切除速度が格段に向上している。PCM でも ST フードによりトラクションがかかるが、牽引デバイスのトラクションには及ばないのではないかと考える。したがって大腸 ESD における牽引デバイスの有用性についても考察で述べていただきたい。
- 研究 1，研究 2 で共通する部分はまとめて読みやすい論文にして下さい。
- PCM の普及率を示す一つの方法として、「PCM」の論文数/「大腸 ESD」の論文数の年次推移をグラフにすればある程度わかるかもしれません。

その他細かい字句の修正指導については省略する。

上記指摘は適切に修正され本論文は学位論文とふさわしいと判断され全員一致で合格と判断した。

試問の結果の要旨

申請者は、大腸 ESD におけるポケット法の有用性について従来法と後方視的比較検討を行い、一括切除率と剥離速度が優れていること、ESD 経験の少ない初心者が行っても経験者と同等に安全に施行できることを簡潔にわかりやすく発表した。

以下の質疑が行われた。

質疑 1) ポケット法が有用な腫瘍形態は？

応答) Is 病変で繊維化の強い病変

質疑 2) 本研究において初心者に ESD の容易な病変があたっているため経験者と比較して差が出なかったのでは？

応答) 前向き試験では無いためそのようなバイアスは否定できない。

質疑 3) ESD を途中断念した症例は何例ありどのような病変か？

応答) ほとんどが Is 病変で、従来法で行った症例であった。途中断念症例は本研究の対象外。

質疑 4) ポケット法から従来法に途中変更する症例はあるか？

応答) 今のところ経験していない。

質疑 5) ポケット法とトラクションクリップを使用した従来法ではどちらが早い？

応答) 比較したことがないので分からない。

質疑 6) ポケット法の国内および海外での普及度はどの程度か？

応答) ポケット法に関する論文の引用件数が増えてきていることから徐々に普及していると考えている。

質疑 7) ポケット法の普及の妨げになっている要因は何か？

応答) ポケットを解放した後の手技が比較的難しい点。

質疑 8) ポケット法で生じた穿孔と従来法で生じた穿孔に違いや特徴はあるのか？

応答) 明らかな違いや特徴は無い。

質疑応答は簡潔に適切に行われ、審査員全員一致で合格と判断した。