

氏 名	森 川 昇 玲
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	甲第 714 号
学位授与年月日	令和 6 年 3 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Pocket-creation method による早期大腸悪性腫瘍内視鏡的粘膜下層剥離術の課題とクリップ牽引追加の有用性の検討
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 堀江 久永 (委 員) 教授 宮谷 博幸 准教授 松本 吏弘

論文内容の要旨

1 研究目的

内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) は早期大腸癌の治療に有効であるが依然として難しい処置である。特に高度線維化を病変粘膜下層に伴うようなものは治療に難渋する。林らは Pocket-creation method(PCM)を考案し高度線維化病変の ESD を克服した。また、腫瘍形態・腫瘍局在・腫瘍径などを問わず有効な治療法として、現在では世界中で PCM が ESD に用いられている。しかし、PCM において粘膜下層をポケット状に剥離したあとの PCM 後半においては、粘膜下層ポケット周辺の粘膜切開・粘膜下層剥離する際に内視鏡操作が不安定になり手技に難渋することがある。その克服のため野村らは内視鏡処置用の開閉可能クリップを使用し PCM 後半に牽引力を加える Pocket-creation method with single clip traction(PCM-CT)を考案した。今回 PCM と PCM-CT を前向き比較しその治療成績を評価した。

2 研究方法

2021 年 5 月から 2023 年 5 月にかけて日本の 4 施設で研究に同意が得られた 100 人の表在型大腸腫瘍患者を PCM 群と PCM-CT 群に無作為に割付け ESD を実施し手技成績を評価した。主要アウトカムは剥離速度とし、副次アウトカムは処置時間、ポケット開放時間、一括切除率、断端陰性一括切除率、偶発症発生率とした。術者については、ESD 経験数に伴う治療技術によるバイアスを可能な限り除去するため、大腸 ESD の経験が 20~100 例であり、胃 ESD を独立して完遂可能な医師を術者として、4 施設 7 名を選出した。

3 研究成果

100 人の患者に ESD を行い、途中中断した 1 名を除く 99 名、PCM-CT 群 48 名、PCM 群 51 名についてまず Intention to treat 解析を行った。PCM-CT は PCM と比較し剥離速度が向上し (PCM-CT, PCM: 27.0 ± 14.5 , 21.4 ± 10.8 mm²/min, 95% confidence interval(CI) [0.5, 10.7], $p=0.031$)、処置時間とポケット開放時間を短縮した (PCM-CT, PCM: 64.8 ± 47.6 , 81.8 ± 57.9 min, 95%CI [-38.2, 4.3], $P=0.116$, 30.0 ± 28.9 , 37.8 ± 33.0 , 95%CI [-20.2, 4.6], $P=0.217$)。一括切除率、断端陰性切除率に差を認めなかった (PCM-CT、PCM : 100% vs 100%, 100% vs 96%)。偶発症発

生率に差はなかった。致命的な有害事象は両群ともに認めなかった。また、ESD 完遂を術者交代なく割り付け通りに ESD が行われたものと定義し、ESD 完遂であった PCM-CT 群 44 名 (44/49=90%)、PCM 群 44 名 (44/51=86%) に対して per protocol 解析を実施し、同解析でも剥離速度 (PCM-CT、PCM : 28.3 ± 14.3 、 22.8 ± 10.6 mm²/min. 95%CI [0.1, 10.8], $P=0.045$)、処置時間 (PCM-CT、PCM : 58.3 ± 39.8 、 70.3 ± 42.7 min. 95%CI [-29.5, 5.4], $P=0.113$)、ポケット開放時間 (PCM-CT、PCM : 27.1 ± 25.1 、 31.8 ± 25.5 min. 95%CI [-15.4, 6.0], $P=0.388$) と、Intention to treat 解析と同様の結果を得た。

4 考察

本研究は PCM-CT と PCM を比較し、PCM-CT がより速い剥離速度を示すことを明らかにした。PCM-CT は開閉可能クリップのみを使用する非常にシンプルな方法であるため、効率的かつ従来の PCM の課題を解決する可能性がある。また、PCM は質の高い ESD を行うための効果的な方法とされており、PCM-CT も同様に質の高い ESD を行うことが可能である。本研究でも PCM-CT、PCM とともに高い一括切除率、R0 切除率を担保した。

5 結論

新規手法である PCM-CT は PCM と比較し剥離速度を向上した。また、一括切除率、R0 切除率は PCM-CT、PCM とともに高く質の高い大腸 ESD を実施できていた。PCM-CT は PCM の課題を克服し大腸 ESD をより効率よく行える方法である。PCM-CT は大腸 ESD のさらなる普及につながる可能性があり、大腸癌死の予防に寄与する可能性がある。

論文審査の結果の要旨

・内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の方法の 1 つである Pocket-creation method (PCM) において粘膜下層をポケット状に剥離したあとの PCM 後半においては、粘膜下層ポケット周辺の粘膜切開・粘膜下層剥離する際に内視鏡操作が不安定になり手技に難渋することがある。その克服のため内視鏡処置用の開閉可能クリップを使用し PCM 後半に牽引力を加える Pocket-creation method with single clip traction (PCM-CT) が考案された。本学位論文では PCM と、PCM の弱点を克服するために考案された PCM-CT の治療成績を多施設協同前向き臨床試験により評価し、PCM-CT が PCM より速い剥離速度を示すことを明らかにした。

・著者は日本の 4 施設で研究に同意が得られた 100 人の表在型大腸腫瘍患者を PCM 群と PCM-CT 群に無作為に割り付け ESD を実施し手技成績を評価した。しっかりした研究デザイン (多施設共同研究、RCT、十分な症例数) により、目的とする PCM-CT 法の有用性が客観的に評価することが可能であり学問的意義および臨床的意義も高いと考えられた。

・審査委員からは、論文表題の検討、術者に関する詳細な記載の追加、患者背景に関する記述の追加、ポケット作成時間やポケット解放時間の定義や解釈、クリップ固定時間の追加記載などが指摘されたが、適切に修正がなされていた。よって審査員全員一致で合格と判断した。

最終試験の結果の要旨

学位申請者の森川医師は、大腸癌の現状から内視鏡切除術の歴史と変遷、そして ESD の問題点を説明した後、現在の PCM 法の課題を明らかにし、PCM 法の弱点を克服するために考案された PCM-CT の有用性を示すため、しっかりした研究デザイン（多施設共同研究、RCT、十分な症例数）により施行された臨床研究の結果を発表した。臨床研究の結果から PCM-CT が PCM より速い剥離速度を示すことが明らかになった。

審査委員からは術者に関するバイアスや、論文記載の追加、患者背景に関する記載の追加、ポケット作成時間やポケット解放時間の定義や解釈、クリップ固定時間の追加記載の必要性などに関する質問がなされたが、森川医師より適切な応答がなされた。

よって審査員全員一致で合格と判断した。