

氏 名	三浦 義正
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 784 号
学位授与年月日	令和 2 年 2 月 27 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	pocket-creation method を用いた胃・十二指腸腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の有用性と安全性に関する研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 細 谷 好 則 (委 員) 教授 宮 谷 博 幸 准教授 宮 倉 安 幸

論文内容の要旨

1 研究目的

内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection: ESD) は早期消化管腫瘍に対する内視鏡治療手技であり、胃においては 2006 年に保険収載されている。しかしその手技は比較的難易度が高く、コントロール不良の出血のため緊急の手術を要することもあり、今なお施設間での成績の格差が問題となっている。一方で、表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍 (superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor: SNADET) に対する ESD は極めて困難で偶発症も多く、内視鏡治療の進んだ日本の先進施設ですら治療成績は悪く、安全に確立された方法がなかった。SNADET に対する内視鏡治療の報告は、内視鏡的粘膜切除術 (Endoscopic mucosal resection: EMR) にフォーカスを当てたものがほとんどで、ESD に関する報告も少数例での検討しかなく、我々は pocket-creation method という新しい ESD の治療戦略を考案し、大腸 ESD でその有用性を報告してきた。今回の研究の目的は pocket-creation method による胃 ESD の手技の標準化の提言、及び従来の ESD と比較したときの十二指腸 ESD の安全性と有用性を検証することである。

2 研究方法

研究 1

胃における pocket-creation method の方法を具体的に解説し、その利点を 4 つの利点として集約し Video presentation として報告した。

研究 2

2006 年 6 月から 2015 年 10 月まで当院で治療した連続した表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍 (SNADET) の 100 病変のうち、EMR を行った 47 病変、乳頭部腫瘍 6 病変、有茎性腫瘍 2 病変を除外した、ESD を行った SNADET の 43 患者の 45 病変を対象にした。当院の倫理委員会の承認を受け、オプアウトによる情報開示を行った。ESD の適応としたのは 15 mm 以上の病変、または 15 mm 未満でも局注で病変の挙上を得られなかったものを対象とした。全例で 0.4% のヒア

ルロン酸ナトリウムを用い、内視鏡の操作性が著しく悪いときはショートタイプのバルーン内視鏡(EC-450BI5; Fujifilm)を用いた。十二指腸 ESD は十分経験のある内視鏡医により行われ、施行医の判断で従来の ESD で行うか、pocket-creation method で行うかは委ねられた。切除方法により、従来の ESD (conventional method: CM) で行った群 (CM 群) と PCM で ESD を行った群 (PCM 群) とに分別し retrospective に検討した。検討された項目は、腫瘍の存在部位、腫瘍形態、腫瘍径、切除径、剥離時間、剥離速度、病理学的所見、一括切除率、断端陰性一括切除率、術中穿孔率、遅発穿孔率、有害事象に伴う外科手術率、後出血、全身麻酔の頻度、バルーン内視鏡の使用頻度、観察期間内の局所再発とした。フォローアップ期間は、ESD から最終の内視鏡日までと定義した。データは 2 群間で chi-squared test と Mann-Whitney U test が行われた。P<0.05 を有意とした。

3 研究成果

研究 1 では、pocket-creation method の具体的な手技をビデオで解説した。この手技の最大の特徴は小切開で病変の重要な部分を先に剥離してしまうことであり、その結果作成されるポケットの内部では内視鏡先端は非常に安定化し、比較的経験のない内視鏡医にも安定した手技を提供できると考えられ、日本のみならず海外でも ESD の普及の礎になることが期待される。またこの安定化を最大限生かすことで、様々な方法で行われている胃 ESD においても ESD 治療手技の標準化を提言できたものとする。

研究 2 では最難関の十二指腸 ESD における従来の ESD と比較した時の pocket-creation method による ESD の優位性を示すことができた。具体的には 1) 難部位として認識される屈曲部にかかる大型の腫瘍の克服 (屈曲部の腫瘍の存在: PCM 群 54%で CM 群 22% (P=0.048)、腫瘍サイズ: PCM 群 37 mm (25-101)、CM 群 25 mm (15-55) (P=0.007))、2) 剥離効率の改善 (剥離速度 (mm²/min) は PCM 群 9.4 (3.0-15.7)、CM 群 6.5 (1.5-19.7) (P=0.09))、3) 穿孔率の有意な低下 (PCM 群 7%、CM 群の 29% (P=0.046)) の 3 点である。そして腫瘍の一括切除率は PCM 群で 100%を達成し、CM 群の 88%に比較して改善していた (P=0.07)。既存の ESD の報告では穿孔率は 6-39%と報告されており、それに伴う外科治療介入は 3-14%と報告されていた。一方、我々の研究では、穿孔率は 7%に有意に減少し、外科の治療介入は 0%であった。既存の報告では、EMR と ESD を比較し、ESD の危険性ばかりがクローズアップされるものであった。本論文は、既存の ESD の方法と、pocket-creation method による新しい ESD の方法を後方視的に検討し、その有用性を初めて世界に示すことができた。Pocket-creation method だと正確な剥離層の選択が可能であり、粘膜下層組織を意図的に筋層の上に残すような ESD が可能となったことで最も問題であった遅発穿孔の克服にもつながることを報告した。ながらも内視鏡医を悩ませていた十二指腸 ESD であるが、本論文によって将来的な十二指腸 ESD への光明が差したといえる。

4 考察

胃の ESD は、日本ではすでに早期悪性腫瘍に対する標準治療になったといっても過言ではないが、施設間での技術格差の問題や、その難しさから海外での拡がりにはなお制限があるものと考ええる。今後さらなる手技の成熟には手技の標準化が重要であり、pocket-creation method の最大

の特徴である内視鏡先端の安定化を活かすことで、胃でも **pocket-creation method** による ESD が治療の標準化につながることを提言できた。

十二指腸の内視鏡治療はその操作性や屈曲部の多さに伴う術中穿孔だけでなく、最も懸念される大きな問題は遅発穿孔である。十二指腸は胆汁・膵液の暴露があるため、より正確な剥離を行わなければならない。言い換えれば、筋層に少しでもダメージを与えてしまうと遅発性穿孔をきたし、高率に外科手術に移行する。**pocket-creation method** では、内視鏡先端が一旦ポケットに入ってしまうと極めて安定した剥離操作が可能となるため、たとえ術前の生検でできた強固な線維化が存在しても意図的に粘膜下層組織を一層筋層直上に残すように剥離することが可能であり、これが既存の ESD の方法と大きく異なる点であり、遅発穿孔予防につながると考える。また、屈曲部も多い十二指腸でも、同方法ではできるだけ筋層に対し水平方向を保ち剥離操作ができる点も従来の ESD とは大きく異なる点であり、**pocket-creation method** が与えるインパクトは非常に大きいものである。今後の展望としては ESD 以外のスネアを用いた治療法との住み分けである。具体的には腫瘍径 30 mm 以下の SNADET に対してはできるだけスネアを使った治療法を推奨する。特に近年注目されている有望な治療法である **underwater EMR** により、特に 20 mm 以下の SNADET に対しては確実で安全な治療法になりうる可能性があり、現在症例を集積中である。しかし腫瘍径が大きくなると担癌率は上がり、安易な分割切除は局所再発率が増加することはメタアナリシスでも報告されており、患者に不利益を与えてしまうことになる。よって一括切除が困難な 30 mm 以上の SNADET に対しては ESD による一括切除を我々は推奨している。技術的要因で制限が大きかった大型の十二指腸腫瘍の治療は、**pocket-creation method** による ESD の優位性を示せたことで実現可能なものになると考える。

5 結論

研究 1 では、**pocket-creation method** の利点の整理と、ESD の標準化へ向けた提言をすることができた。**pocket-creation method** は内視鏡先端の安定性を与えることができるため、長らく世界では標準治療とならなかった ESD を標準治療にすることができる可能性がある。

研究 2 では、ESD 手技がほぼ成熟しつつある日本においても、技術的には最難関で重大な偶発症をまねく恐れのある十二指腸 ESD において、**pocket-creation method** を用いることで手技の効率化、安全性向上の両方を示すことができた。最難関の十二指腸腫瘍の内視鏡治療の分野においても、将来的に確実で安全な十二指腸 ESD を行うために **pocket-creation method** がそのブレイクスルーの一因になることを強く期待する。

論文審査の結果の要旨

申請者が所属する消化器内科学講座は大腸での内視鏡的粘膜切除において **pocket-creation method**（以下 **PCM**）の有用性を報告してきた。申請者は胃腫瘍の **PCM** について 2016 年に **Gastrointestinal Endoscopy** 誌に報告した。本学位論文では、まず胃・十二指腸、特に十二指腸粘膜腫瘍の内視鏡的粘膜切除の現状と問題点を示した。問題点は一括切除の困難さと穿孔率が高いことであることが判明した。本研究の成果は、大腸・胃での **PCM** の経験と有用性に基づいて、十二指腸の内視鏡粘膜切除に **PCM** を用いることで問題点を克服できる可能性について示したことである。申請者は十二指腸腫瘍の **PCM** についての有用性を 2017 年に **Endoscopy** 誌に同様に報告した。本施設で開発された手技の報告であり、独自性が高いと判断される。また、単独施設からの後ろ向き報告という制限はあるが、今後の発展は期待でき、実臨床での有用性が期待できる。

試問の結果、下記修正点が審査委員より指摘された。

1. 学位論文には頁を記載。
2. 参考論文のビデオ部分をスライドにして資料を追加する。
3. 1-2-1. **EMR** の局所再発率に整合性をもたせる。
4. 3-2. 使用した器具で商標・商品名であるものは®をつける。
5. 3-2. 「垂直方向の---正常粘膜が確認」は不適切。訂正を。
6. 3-4 投稿論文の考察に記載した本研究のリミテーションについて追記をする

これに対して申請者は、適正に訂正した。

独自性・有用性がある成果と判断し、本学学位論文として「合格」は審査委員全員一致の意見であった。

試問の結果の要旨

申請者の発表は十二指腸の内視鏡的粘膜切除の問題点をわかりやすく説明した。内視鏡的粘膜切除における **pocket-creation method**（以下 **PCM**）の方法論、利点、についての説明も明確であった。十二指腸の内視鏡粘膜切除の問題点を **PCM** で克服できる臨床成果であった。

審査委員からは、本研究の本質に対する疑義はなかった。「参考論文のビデオ部分をスライドにして資料を追加する」、「**EMR** の局所再発率に整合性をもたせる」、「垂直方向の病理学的診断の記載の訂正」、などの細かい部分の指摘にとどまった。

申請者が **PCM** を含めた胃・十二指腸の内視鏡的粘膜切除の熟達者であることは明らかであり、審査委員への説明・返答も説得力があった。

本学で開発された **PCM** を難度の高い十二指腸に応用し、問題点を克服できる可能性を示した研究成果であり、試問の結果は審査委員全員一致で合格とした。