

氏 名	山 階 武
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	甲第 603 号
学位授与年月日	令和 2 年 3 月 16 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	大腸 ESD に対するポケット法の有用性についての多施設前向きランダム化比較試験
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 鈴 木 浩 一

論文内容の要旨

1 研究目的

ESD(Endoscopic Submucosal Dissection)により径 20mm 以上の大きな大腸腫瘍も一括切除が可能となったが、食道や胃 ESD に比べると大腸管腔内にはひだや彎曲の存在などの要因により手技の難易度は高い。そこで、より確実に大腸 ESD を行うために、各種の内視鏡ナイフや牽引デバイスなど様々な方法が開発されてきた。当科では粘膜切開を最小限にし、そこに内視鏡を潜り込ませてポケット状に粘膜下層を剥離するポケット法(PCM: Pocket-creation method)を用いると、ESD 困難症例の克服に有用である可能性を報告してきた。しかし、PCM についてはその安全性と有効性を通常法と前向きに比較検討した報告はない。そこで今回我々は大腸腫瘍に対する ESD において、PCM を行う群と通常法(CM: Conventional method)を行う群で治療手技の有効性と安全性を比較し、いずれを選択すべきかの予知因子を同定することとした。

2 研究方法

評価方法は過去の同様の ESD 法の比較試験に基づき、前向き単盲検ランダム化試験とした。試験に登録後、ESD 施行前に PCM を行う群と CM を行う群の 2 群に無作為で振り分け、治療成績を比較した。対象は大腸 EMR/ESD ガイドラインの ESD 対象病変と同じである腫瘍径 20mm 以上かつ 50mm 以下の粘膜内もしくは粘膜下層微小浸潤が疑われる大腸腫瘍性病変とした。主要評価項目は割り付けられた方法による ESD 完遂割合とし大腸 ESD 完遂不能基準は以下の 5 項目を設定した。

1. 10 分以上 ESD 処置継続が困難(粘膜下層に潜り込めない。呼吸変動、蠕動、スコープの不安定性により近づけない。高度な線維化、筋層の対峙により粘膜下層を安全に正面視できない、または止血困難となった場合、2. 穿孔を伴わない 2 箇所以上の筋層損傷、3. 内視鏡的に明らかな穿孔をきたした場合、4. 処置時間が 3 時間を超えた場合、5. その他試験担当医が中止と判断した場合とした。これらの大腸 ESD 完遂不能基準を満たし、術者及び介助の内視鏡医が合議の上割り付けられた方法での ESD 継続が困難と判断した場合は、理由を記載してその方法から離脱し、術者が最良と判断した治療法に変更する。

3 研究成果

2016 年月から 2018 年 5 月まで 121 病変が登録され、PCM 群に 61 例、CM 群に 60 例が割り付けられた。割り付け後、7 例は ESD が施行されず、PCM 群 59 例、CM 群 55 例に対して解析を行った。腫瘍の部位、腫瘍長径、腫瘍形態などの患者背景に両群で差は認めず、Primary endpoint の ESD 完遂率は PCM 群が CM 群に比べて有意に高くなっていた (93% vs. 73 %; $P = 0.01$)。施行時間 (中央値: 51 分 vs. 49 分) および剥離速度 (15.9 vs. 17.4 mm²/min) は両群で差を認めなかった。偶発症は術後出血を両群で 1 例ずつ認め、また術中穿孔は CM 群で 1 例認めたが発生割合 (1.6% vs. 3.6%) は両群で差がなかった。いずれの症例も内視鏡処置及び保存的加療で軽快した。サブ解析では部位が結腸、腫瘍長径が 30mm 未満、腫瘍形態が隆起型、非熟練医において PCM が有意に高い ESD 完遂率となっていた。

4 考察

今回の前向き比較試験では PCM 法は CM 法と比べて、手術時間や偶発症を増やさずに 20% も ESD 完遂率を上昇させることができた。一般的に大腸 ESD は胃や食道と比べて管腔内にひだや彎曲が存在し、内視鏡の操作性が悪いことなどの要因により手技の難易度は高い。特に初級者は完遂できるようになるには食道や胃の ESD がある程度できるようになった後に大腸 ESD の経験が数十例必要とされている。大腸 ESD が不完全に終わると、外科手術を要したり、大腸腫瘍の遺残や再発を来したり問題となることがある。そのため大腸 ESD の難易度を軽減するために様々な方法やデバイスが考案されており、CM ではそれらを併用することがあり、時間を要したりコストがかかる要因となっている。今回の検討では PCM は他のデバイスを併用することなく 90% 以上の症例で ESD を完遂することができ、日常診療で有用であることが示された。

今回の研究で完遂できなかった症例を検討したところ、最も多かった理由の二つは“内視鏡操作が不安定”が 10 症例 (PCM1 症例、CM9 症例)、“高度な線維化”が 7 症例 (PCM2 症例、CM5 症例) で CM 群に多い傾向にあった。内視鏡操作が不安定な状況では内視鏡が逆方向に動いたり、腸管の蠕動や呼吸性変動、心拍動などで適切に切開剥離ができない場合が多い。PCM はポケット内に内視鏡を潜り込ませることによってこれらの状況でも安定した粘膜下層の剥離を行うことができるため、完遂できたと考えられる。また、高度な線維化の症例に関しては、線維化により粘膜下層では局注液が保てず菲薄化してしまい CM では剥離困難となってしまうが、PCM では局注液が保てることと、カウントラクションをかけられるため、安全で効率的に粘膜下層を剥離することができると考えられる。

今回の検討のリミテーションは、内視鏡の手技の検討であるため施行医がブラインドできなかったことがまず挙げられる。しかし、患者さんと病理医は盲検化し、また多施設で熟練医と非熟練医を問わずに術者を多く集めたことにより対応した。実際、一括切除率と R0 切除率は両群で差はなかったことにより結果に大きな影響はなかったと考えられる。また、他のリミテーションとして 50 mm 以上の大きな病変や遺残再発病変、虫垂開口部やバウヒン弁にかかるようないわゆる ESD 困難症例は除外されていることが挙げられる。このような困難な症例でも PCM は有効であると考えられるが、このような症例は頻度が少ないため、今回は実臨床に近い状況で PCM の評価ができたと思われる。困難な症例についてはさらなる検討が望まれる。

5 結論

PCM は CM と比べて有意に ESD 完遂率を上昇させた。また、偶発症の発生率や手術時間は CM と比べて遜色がなかった。特に結腸病変、腫瘍長径が 30 mm 未満、腫瘍形態が隆起型、術者が非熟練医である場合は PCM で高い“ESD 完遂率”が期待できる。

論文審査の結果の要旨

本学位論文は大腸腫瘍に対する ESD (Endoscopic submucosal dissection) において当院の消化器内科学教室で開発された PCM (Pocket-creation method)を行う群と、当院の消化器内科学教室でそれ以前に行っていた従来法 CM (Conventional method)を行う群で治療手技の有効性と安全性を比較し PCM は偶発症や手術時間の延長を来すこと無く ESD 完遂率”を上昇させることを明らかにした。また PCM と CM のいずれの方法を選択すべきかの予知因子が、結腸病変、腫瘍長径が 30 mm 未満、腫瘍形態が隆起型、術者が非熟練医である場合であることを明らかにした。

PCM (Pocket-creation method)の 有用性についてはすでに同教室より論文報告がなされているが、本論文の意義は PCM の有効性と安全性を多施設の前向き単盲検ランダム化試験にてより客観的に示した点であると考えられる。さらにサブグループ解析を行い PCM と CM のいずれの方法を選択すべきかの予知因子を示し得たことも意義が高いと考えられた。

本臨床試験は症例数も十分であり結果に関しても客観性が保たれており大筋で問題無かったが以下の修正を指示した。

1. PCM と CM の有効性と安全性の比較に関する統計解析方法の記載の修正
2. PCM と CM のいずれの方法を選択すべきかの予知因子の解析方法の記載
2. 予知因子に関する考察の追記
3. 図表のカラー化
4. 論文表記上の問題点（文献の引用方法、誤字脱字など）の修正

これらは全て適切に修正された。修正論文に問題はなく、合格と判定する。

最終試験の結果の要旨

プレゼンテーションは ESD の歴史から PCM 開発の経緯そして多施設の前向き単盲検ランダム化試験の目的と方法についてわかりやすく筋道をたてて発表することができた。しかし PCM と CM の有効性と安全性の比較に関する統計解析方法とその目的に関する理解が不十分に感じた。また、PCM と CM のいずれの方法を選択すべきかの予知因子に関する考察も不十分な印象をうけ残念であった。しかし修正論文では上記の不十分と感じられた部分はすべて適切に修正されており審査員一同問題なしと判断した。

以上から、提出された修正論文、プレゼンテーションを総合的に判断し、合格と判定する。