

博士論文（要約）

ポリグリコール酸シートとフィブリン糊による
食道上皮性腫瘍内視鏡切除後の狭窄予防についての
検討

坂口 賀基

論文の内容の要旨

論文題目 ポリグリコール酸シートとフィブリン糊による食道上皮性腫瘍内視鏡切除後の狭窄予防についての検討

氏名 坂口 賀基

食道上皮性腫瘍に対する広範な内視鏡切除を施行した際には術後狭窄が発生し、しばしば治療後の患者様の QOL 低下を来すため大きな課題となっている。特に 3/4 周以上に及ぶ内視鏡的切除では 66-88% の頻度で狭窄が起こると報告されており、狭窄予防が必要である。現在日本において広く臨床応用されている術後狭窄予防方法は主にステロイド局注法とステロイド内服法であり、それぞれ臨床的有用性が示されている。しかしステロイド局注法においては遅発性穿孔、そしてステロイド内服法においては免疫力低下に伴う全身感染症など重篤な医原性偶発症のリスクを伴う。これらの頻度は高くないものの、致命的な経過をたどる可能性もあり、より安全かつ有効な狭窄予防方法が望まれる。

また狭窄予防の機序という観点からは、食道術後狭窄の主な原因は創傷治癒過程における筋線維芽細胞の活性化であると考えられているが、その詳細な機序及び現在臨床応用されている方法がそれぞれこの過程にどのように影響するかはまだ明らかにされていない。今回学位論文テーマとして、ポリグリコール酸(PGA)シートとフィブリン糊に注目した。それぞれ外科領域において術創補強目的で以前から使用され、安全性が確認されている。また近年口腔外科領域において術後収縮予防効果が報告され、食道においても術後狭窄予防効果が期待できると考えられた。

本検討の目標は広範囲食道内視鏡切除後狭窄の予防法としての被覆法の有効性・安全性について検討するとともに、狭窄発症と狭窄の機序についても明らかにすることである。

第 II 章では、食道内視鏡的切除後の「PGA シートとフィブリン糊による被覆法」の単独使用の臨床的有効性について検討した。食道上皮性腫瘍に対して 3/4 周以上に及ぶ内視鏡切除が予想される症例を対象に、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)施行後に「PGA シートとフィブリン糊による被覆法」を施す前向き探索的研究を行い、当院における 2004 年から 2013 年の Historical control と比較した。その結果、術後狭窄率減少効果(36.4% vs 55.6%、 $p=0.281$ 、内視鏡的バルーン拡張術減少効果(1.2 ± 2.2 vs 5.5 ± 7.7 、 $p=0.125$)を示した。症例数の少ない探索的研究の結果であり有意差は得られなかったものの、狭窄予防効果及び狭窄軽減効果があることを示した。

また食道内視鏡切除後狭窄の機序に関しては、今回の検討を開始した時点では既報が少なく狭窄発症の原因が明らかにされていなかった。第III章では、「PGAシートとフィブリン糊による被覆法」が狭窄を予防する機序について生体ブタモデルを用いて検討した。生体ブタに対して全周5cmの食道ESDを施行した後に同様に「PGAシートとフィブリン糊による被覆法」を施し、経時的变化を病理組織学的に評価した。その結果、全検体で術後狭窄が起これ、狭窄予防機序については解明することができなかった。その一方、今まで食道狭窄との明確な関連が示されていなかった筋線維芽細胞が狭窄に強く関与している可能性を初めて見出した。

第II章と第III章のいずれでも、「PGAシートとフィブリン糊による被覆法」単独では狭窄を完全に予防することができず、更なる工夫が必要と考えられた。既存のステロイド局注方法は抗炎症作用が期待できる一方、遅発性穿孔のリスクを伴うこと、そしてPGAシートとフィブリン糊による被覆法は遅発性穿孔予防効果が期待されている一方、炎症誘発の可能性が示唆されていることから、この両手法を併用することにより、それぞれの欠点を補いつつ狭窄予防効果を増加できる可能性が考えられた。

第IV章では、「ステロイド局注法」及び「PGAシートとフィブリン糊による被覆法」を3/4周以上に及ぶ食道ESD後に併用することの有効性と安全性を評価すべく前向き探索的臨床検討を行い、さらに第II章同様に介入群における亜全周ESD症例を当院における亜全周ESDのHistorical controlと比較した。その結果、本手法を用いることにより全周ESD後の狭窄を1症例で予防し得た。また亜全周症例のサブ解析においては、有意に狭窄を予防できること(11.1% vs 55.6%、 $p=0.014$)、さらにバルーン拡張回数減少効果(1.8 ± 5.3 vs 5.5 ± 7.7 , $p=0.045$)が得られることを示した。安全性評価のためには更なる検討が必要である。

本研究の最大の意義は、食道ESD後の「PGAシートとフィブリン糊による被覆法」の臨床的有用性について初めて示したことにある。第II章において我々は世界で初めて食道ESD後狭窄予防目的での「PGAシートとフィブリン糊による被覆法」の臨床的有用性につき公表した(Sakaguchi et al. “Polyglycolic acid sheets with fibrin glue can prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection,” *Endoscopy*, vol. 47, no. 4, pp. 336-40, Apr, 2015.)。さらに第IV章における「ステロイド局注法」及び「ポリグリコール酸シートとフィブリン糊による被覆法」併用の臨床的有用性については現在までに既報がなく、同様に今回が世界で初めての発表である。

現在食道狭窄予防治療の大きな流れとして、物理的な拡張を目的としたステント挿入法と創部表面の保護を目的とした被覆法についての研究が進んでいる。ステント拡張に関して

は金属ステントと生体吸収式ステントのそれぞれが研究されてきたが、ともに有効性が限られていることが知られており、また逸脱・穿孔などのリスクがあることも報告されている。よりリスクが少ない被覆法が今後主流になることが予想される。また、この被覆法は大きく分けると Ohki et al.が提唱する「Cell シート」などにより代表される再生医療が応用されたもの、そして「PGA シート」などにより代表される生体吸収性素材があり、この2つが現在最も注目されている。

現在広く臨床応用されている他の手法などと比較すると、第II章において確認された

「PGA シートとフィブリン糊による被覆法」単独の有効性は「ステロイド局注法」単独と同等と考えられる。また安全面においては「PGA シートとフィブリン糊による被覆法」において重篤な偶発症のリスクが少ないことが想定される一方、現時点においてまだ PGA シートのデリバリー方法とフィブリン糊による固着法における技術的な課題が残されており、総合的な優劣は判断しがたい。本被覆法の確実性および再現性を向上させ、より広い臨床応用を可能にするためにはより簡便な方法の開発が望まれる。

ステロイド内服法と比較すると、本被覆法の狭窄予防効果に関しては既報よりやや劣っているものの、ステロイド内服法においては致死的な偶発症の報告もある。食道術後狭窄は重篤な偶発症ではあるものの、それ自体は致死的な経過をたどることはないことから、狭窄予防のためにそのようなリスクを伴う治療法を標準的予防治療とすることは困難と思われる。

Cell シートなどによる再生医療をもとにした被覆法は理論的には最も安全性・有効性ともに高い治療法となる潜在的な可能性を秘めているが、現在まだ「PGA シートとフィブリン糊による被覆法」同様に探索的研究段階であり、3/4 周以上の広範囲食道 ESD 後の有効性については既報がない。また今後費用・生着率という点で課題が残されている。PGA シートなどの自己吸収式製剤は安価であり、安定した有効性を示すことが長所と言える。

近年のレビュー (M. Barret et al., “Systematic review: the prevention of oesophageal stricture after endoscopic resection,” *Aliment Pharmacol Ther*, May 17, 2015.)でも同様の考察がなされており、食道内視鏡切除後の狭窄予防法として安全性、さらに一定の有効性を呈する「PGA シートとフィブリン糊による被覆法」が今後標準治療として推奨される可能性も考慮されたとしている。

しかしながら、この systematic review の後に行った第IV章において「PGA シートとフィブリン糊による被覆法」と「ステロイド局注法」を併用することでさらに高い有効性が得られる可能性が示された。この併用法の臨床応用を促し、続いては標準治療とするために

は、まずは前向き比較試験によるエビデンスレベルの高い医療を確立する必要がある。そして今回前向き探索的検討は、既に確立された治療方法である「ステロイド局注法」単独との前向き比較試験を行う上での重要な基盤になると考えられる。

また本検討において使用したPGAシート、フィブリン糊はそれぞれ「消化管内の脆弱な組織の縫合部の補強」と「組織の接着・閉鎖」という適応では保険収載されており、さらにトリアムシノロン局注液も食道術後の狭窄予防という適応で保険収載されている。そのため本研究において使用した手法は全て保険収載されているが、今後さらにPGAシート、フィブリン糊の使用適応として食道術後狭窄予防も含まれるようになることでさらに広く臨床応用されるようになることが期待される。

「PGAシートとフィブリン糊による被覆法」と「ステロイド局注法」併用の有効性をさらに向上させるためには、これらの手法がどのような作用を呈するかを確認しつつ、その作用をより顕著なものとするための工夫を検討することも課題である。

結論として、「ポリグリコール酸シートとフィブリン糊による被覆法」は食道上皮性腫瘍内視鏡切除後の狭窄予防法として安全かつ有効な手法として期待される。この手法と「ステロイド局注法」の併用は、さらに有効性の高い手法として期待される。今後これらの手法の有効性と安全性を確認するためによりエビデンスレベルの高い前向き比較試験を行いつつ、狭窄予防の機序につき動物実験モデルを用いて研究を継続していく予定である。