

論文の内容の要旨

論文題目 胃上皮性腫瘍内視鏡的粘膜下層剥離術におけるポリグリコール酸
シート・フィブリン糊併用被覆法の後出血予防効果についての検討
氏名 片岡 陽佑

胃上皮性腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) は、1990 年代に従来の内視鏡的粘膜切除術(EMR)を改良した先進的技術として開発された。本邦では 2006 年に保険収載され、理論的に転移リスクの無い胃上皮性腫瘍に対する低侵襲かつ根治的な治療法として広く普及している。ESD により、線維化・瘢痕を伴う病変、長径 20mm を超える病変など、従来の内視鏡的粘膜切除術 (EMR) では一括切除の困難であった病変に対しても一括切除が可能になった。すなわち従来外科手術を要していた上皮性腫瘍病変を内視鏡で低侵襲かつ根治的に治療することを可能にした点が ESD の最大の利点と考えられる。一方で、ESD では比較的偶発症のリスクが高いことが報告されている。ESD の主な偶発症としては穿孔、出血が挙げられるが、ESD 後出血は時に輸血や緊急手術を要する重篤な出血性ショックを来す可能性もあり、その予防法の確立はきわめて重要である。ESD 後出血予防法として確立されている手法としてはプロトンポンプ阻害薬 (PPI) またはヒスタミン 2 受容体拮抗薬(H2RA)の投与、および ESD 後創部の露出血管に対する予防的凝固処置があげられる。これらの予防法を用いてもなお、胃 ESD 後出血の頻度は約 5%と報告されており、これまでのところ胃 ESD 後出血を完全に予防する方法は確立されていない。さらに、今後は術後出血高リスクと思われる抗血栓薬内服者に対する ESD、広範囲切除となる ESD が増加していくことも予想され、新規の ESD 後出血予防法の開発が望まれる状況である。

今回学位論文のテーマとして、ポリグリコール酸(PGA)シートとフィブリン糊により ESD 後の創部を被覆する手法に着目した。PGA シートは吸収性縫合補強材で、フィブリン糊を用いて創部へ接着させて使用する。以前から外科領域で縫合部や組織欠損部の補強材として用いられておりその有効性、安全性が確認されている。近年、この PGA シート・フィブリン糊併用被覆法は内視鏡治療分野に応用され、術後出血など ESD 後偶発症を予防する可能性が期待されている。しかし、本被覆法の効果については、まだ小数例の症例報告や前向き探索研究による検討のみであり、ESD 後潰創部に対する作用機序についても解明されていない。そこで本研究では、胃 ESD における術後出血予防効果を中心に PGA シート・フィブリン糊併用被覆法の有用性の検討を目的に、動物実験および臨床試験を施行した。

第 II 章では、PGA シート・フィブリン糊併用被覆法の術後出血予防機序および内視鏡治療後潰瘍の治癒過程に及ぼす作用について、生体ブタを用いた動物実験で検討を行った。生体ブタ 2 頭に対して、それぞれ胃内に 6ヶ所ずつ EMR を施行した。そのうち 3ヶ所の EMR 後創部に対して本被覆法を施行し(PGA 創)、残り 3ヶ所の EMR 後潰瘍には処置を行わずコントロールとした(Control 創)。EMR 1 週間後、2 週間後それぞれの段階で内視鏡観察施行後に sacrifice し、EMR 後潰瘍の治癒過程における継時的な肉眼的形態変化および病理学的変化について評価した。その結果、EMR 後偶発症については、術後出血は発生しなかったが、EMR 1 週間後に sacrifice を

行った検体で、Control 創の 1ヶ所に遅発性穿孔を認めた。EMR 後出血が発生しなかったため、本被覆法の術後出血予防効機序についての検討は行えなかった。しかし PGA 創と Control 創の比較では、本被覆法の EMR 後創部に対する作用を両創部の肉眼所見・病理所見の違いとして捉えることに成功した。まず EMR1 週間後の評価では、Control 創が凹凸不整な潰瘍を呈していたのに対し PGA 創は均一な白苔に覆われた表面平滑な潰瘍であり、両創部の肉眼型は明らかに異なっていた。病理評価においても、Control 創では PGA 創に比して壊死組織(necrotic debris)がより広範に観察されており、これらの所見から、本被覆法の創保護効果が示唆された。また Control 創で穿孔が生じたことから、本被覆法が遅発性穿孔を予防する可能性が示唆された。EMR2 週間後の評価では、PGA 創は潰瘍底が一部開存していたのに対し、Control 創は概ね癒痕化していた。病理所見では、Control 創が膠原線維に置換されているのに対して、PGA 創では血管新生を伴う肉芽組織を認め、以上の所見から、本被覆法が膠原線維の増生を抑制し創部の癒痕収縮を予防する可能性が考えられた。

第Ⅲ章では、PGA シート・フィブリン糊併用被覆法の胃 ESD 後出血予防効果検証のための多施設前向きランダム化比較試験(RCT)を行った。まず本試験が施行される以前に、当院の Tsuji らが Pilot study を施行し、本被覆法の胃 ESD 後出血予防効果について検討が行われた(Tsuji, Y, et al. “Polyglycolic acid sheets and fibrin glue decrease the risk of bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms (with video),” *Gastrointest Endosc*, vol. 81, no. 4, pp. 906-12, Apr, 2015.)。この Pilot study では、胃 ESD 後出血高リスク群である抗血栓薬内服症例または切除径 40mm 以上見込みの広範囲切除症例を前向きに集積し、PGA シート・フィブリン糊併用被覆法を施行した。同条件の historical control との比較により、本被覆法の ESD 後出血予防効果の可能性が示された(PGA 群術後出血率; 6.7% vs historical control 群術後出血率; 22.0%, $P=0.041$)。この結果を踏まえ、よりエビデンスレベルの高い RCT による検討が必要と考え、本試験を計画した。

本試験は、切除長径が 40mm 以上見込みまたは抗血栓薬内服症例(ヘパリン化症例を除く)の ESD 後出血高リスク症例 140 例を、胃 ESD 後に PGA シート・フィブリン糊併用被覆法による処置を行う群(PGA 群)と、被覆処置無しの Control 群(PGA 無し群)にランダム化割付を行い、それぞれの ESD 後出血率について比較検討した。その結果、5 例が除外症例となり、最終的に PGA 群 66 例、Control 群 69 例に対して解析を行った。主要評価項目である ESD 後出血率は、PGA 群で 4.6%(3/66)、Control 群で 5.8%(4/69)と両群に有意差は認められなかった($P=1.000$)。副次評価項目の ESD 後出血リスク因子解析では、多剤抗血栓薬内服($P=0.033$)と小弯病変($P=0.044$)の 2 つの要素がリスク因子として抽出された。ESD 後出血症例の詳細については、Control 群の 1 例で輸血が施行されたが、全例で内視鏡的止血が得られた。PGA 群と Control 群の ESD 後出血の比較では、出血時期が PGA 群で術後 3.0 ± 3.6 日(0~7 日)、Control 群で術後 11.7 ± 2.6 日(8~14 日)と、Control 群の ESD 後出血は全て術後 1 週間以降に発生していた。Control 群の ESD 後出血は PGA 群よりも遅い時期に発生する傾向を示し、出血時期の違いという興味深い結果が得られた。断定的なことは述べられないが、PGA シート・フィブリン糊併

用被覆法により後期 ESD 後出血が予防される可能性が考えられる。また、本被覆法に関連する偶発症は認めず、処置の安全性が確認された。以上より、本試験では主要評価項目である ESD 後出血率について有意差を認めず、本被覆法の ESD 後出血予防効果は証明されなかった。本試験開始時には PGA シートを被覆できる施設は限られていたが、現在では本被覆法を導入している施設も増えており、穿孔予防の可能性などその他の効果についても、さらなる検討が望まれる。

本研究の最大の意義として以下の 2 点が挙げられる。動物実験において PGA シート・フィブリン糊併用被覆法の創保護効果を確認することに成功し、遅発性穿孔予防および創部拘縮予防の可能性が示唆された。さらに臨床試験においては、ESD 後出血予防効果の証明には至らなかったが、本被覆法に関する初の前向きランダム化比較試験を施行し、その効果を検証したことに価値があると考えられた。PGA シート・フィブリン糊併用被覆法は多くの医療分野でその有効性が知られており、内視鏡治療分野においても ESD 後出血予防以外に、狭窄予防や穿孔予防、さらに最近では穿孔部の治療など様々な有効性が報告されている。今後、本被覆法を内視鏡治療に活用していくためにも、作用機序および効果についてさらなる検討が必要である。