論文の内容の要旨

論文題目：胃内視鏡的粘膜下層剥離術後早期の内視鏡介入が

術後出血へ与える影響についての検討

望月　暁

［背景・目的］

胃癌の年齢調整死亡率は2012年においては男性では肺癌に次いで2番目に高く (人口10万対21.6)、女性でも大腸癌、乳癌、肺癌に次いで4番目に高い (人口10万対9.6)。中でも早期胃癌の割合が高く、胃癌全体の中で占める早期胃癌の割合は5割強に達している。そのため現状においては、早期胃癌に対する治療は大いに重要視されている。

早期胃癌のリンパ節転移頻度は、粘膜癌で3%、粘膜下層浸潤癌でも20%程度であり、リンパ節転移のない患者が大多数を占めていることが判明した。以前は外科手術の適応となっていたが、2006 年に内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection: ESD) が早期胃癌に対する内視鏡治療として保険適応となった。それ以来、ESD はますます普及するようになった。2012 年 4 月から 2013 年 3 月における Diagnosis Procedure Combination（DPC）対象病院の退院患者統計によれば、本邦 500 を超える医療機関で胃腫瘍に対して内視鏡治療が行われており、年間約 40000 件に及ぶようになった。

また、ESD の主要な偶発症の一つとして ESD 術後出血が挙げられ、約 5%の頻度で発生するとされている。ESD 術後出血の予防策として、ESD 最終段階での潰瘍底の露出血管に対する予防的止血術 (post-ESD coagulation: PEC)、ESD 周術期の抗潰瘍薬投与、ESD 術後の Second-look 内視鏡検査 (2nd-look 内視鏡) が一般的に行われている。その中で、PEC に関しては、Takizawa らは早期胃癌に対する ESD 約 1000 例の遡及的検討において PEC 施行群で有意に ESD 術後出血割合が低下したと結論している。また、ESD 周術期の抗潰瘍薬投与に関しては複数の前向き比較試験が行われており、プロトンポンプインヒビターの投与により胃内 pH を十分に高く維持することが ESD 術後出血割合の低下および ESD 術後潰瘍の治癒促進に寄与することが示唆されている。PEC および ESD 周術期の抗潰瘍薬投与においては、ESD 術後出血に対する有効性に一定のコンセンサスが得られているといえる。

一方、ESD 術後の 2nd-look 内視鏡の是非については現時点では十分な検討が行われておらず、一定

の見解が得られていない。消化性出血性胃潰瘍に対する 2nd-look 内視鏡による再出血予防効果を示した前向き比較試験は、以前より報告されていた。そのため、ESD 術後潰瘍に対しても当院も含め多くの施設で 2nd-look 内視鏡を慣習的に施行してきたが、その有効性についてのエビデンスは乏しい。Goto らは 454 例の胃 ESD 患者を遡及的に解析し、2nd-look 内視鏡を施行された症例においては、2nd-look 内視鏡施行前後で ESD 術後出血割合に有意差を認めなかったことから、2nd-look 内視鏡が ESD 術後出血予防にほとんど寄与しない可能性があると指摘した。2nd-look 内視鏡を施行するか否かは依然として各施設、各術者の主観に頼らざるを得ないというのが現状である。

今回、我々は、PEC および周術期のプロトンポンプインヒビター投与を前提として、胃 ESD 術後に 2nd-look 内視鏡を施行することが ESD 術後出血割合を低下させるか否かについて、前向きランダム化比較試験を計画した。当研究が計画された時点では 2nd-look 内視鏡施行群 (施行群) と 2nd-look 内視鏡非施行群 (非施行群) の両群を比べる前向きランダム化比較試験の報告はなく、本研究の結果は慣習的に行われている ESD 術後 2nd-look 内視鏡の是非に対し明確なエビデンスを与えるものとしてきわめて重要である。

［方法］

本邦 5 施設にてランダム化オープンラベル非劣性試験を行った。リンパ節転移を伴わない単発早期胃癌および胃腺腫を対象とし、胃切除術、胃管再建術もしくは上腹部放射線治療既往例、抗血栓薬、ステロイドもしくは NSAIDs 投与例、胃穿孔例、PEC 未施行例は除外した。ESD 術後当日に Web 登録システムより施行群と非施行群にランダム化割付し、層別因子は胃前庭部病変、術前腫瘍長径が 20mm を超える症例、潰瘍所見を伴う症例および実施医療施設とした。施行群では ESD 術後翌日に 2nd-look 内視鏡を行い、ESD 術後潰瘍底に活動性出血、露出血管もしくは凝血塊付着を認めた場合、同部位に対して予防的止血術を施行した。全症例に対して、ラベプラゾール (10 ㎎/日) を術前日から術後 4 週間まで投与した。ESD 術中出血によらない吐血または下血を認める、もしくは、2g/dl 以上のヘモグロビン低下を伴う血圧変化 (収縮期血圧が 100mmHg 未満かつ脈拍が 100 回/分を超える) を認める場合には、緊急上部消化管内視鏡検査を行った。緊急上部消化管内視鏡検査にて胃内の血液貯留もしくは ESD 術後潰瘍底からの出血を認めた場合は、ESD 術後出血と判定した。主要評価項目は術後出血割合 (ESD

術後翌日から術後 28 日目まで) とし、intent-to-treat 解析にて施行群に対する非施行群の非劣性 (マージン 7%) を検証した。探索的研究目的にて、後期 ESD 術後出血割合 (ESD 術後 2 日目から術後 28 日目まで)、病変部位別・腫瘍長径別・潰瘍所見別の ESD 術後出血割合、輸血施行割合、ESD 術後出血のリスク因子、施行群における止血処置割合を副次的評価項目として設定した。

［結果］

2012年2月から2013年2月まで、262例に対してランダム化割付を行い、施行群に130例、非施行群に132例を割り付けした。262例全例において、ESD後4週間経過観察可能であり、全例をintent-to-treat解析の対象とした。層別因子である胃前庭部病変、術前腫瘍長径が20mmを超える症例、潰瘍所見を伴う症例および実施医療施設のすべてにおいて、両群間では有意差認めず、良好なランダム化割付ができたことが示された。全例ESDにて病変を一括切除でき、治癒切除 (腫瘍断端陰性かつリンパ節転移リスクほぼなし) は施行群では110例 (84.6%)、非施行群では113例 (85.6%) であった。

両群における ESD 術後合併症は、ESD 術後出血は 262 例中 12 例 (4.6%) に認め、遅発性穿孔は 1 例 (0.4%) に認めた。ESD 術後出血例および遅発性穿孔例の全例が保存的治療にて改善し、輸血および外科的手術を要する症例は認めなかった。

主要評価項目である ESD 術後出血の群間比較検討では、施行群では 7 例 (5.4%)、非施行群では 5 例 (3.8%) に認めた。施行群に対する非施行群の ESD 術後出血リスク差は-1.6％ (両側 95%CI -6.7～3.5％) であった。試験前設定された 7%の非劣性マージンのもとで、施行群に対する非施行群の非劣性が示された (片側非劣性 p=0.0003)。

ESD 術後出血時期についての検討では、ESD 術後出血症例は全例 14 日以内に認め、うち 24 時間以内の出血は両群に 2 例ずつ認め、全体として 12 例中 4 例 (33.3％) であった。後期 ESD 術後出血は、非施行群では 3 例 (2.3%)、施行群では 5 例 (3.9%) に認めたが、両群に有意差は認めなかった。後期 ESD 術後出血のうち ESD 術後 6 日以降の出血については、非施行群では 1 例 (0.8％) のみであったのに対して、施行群では 5 例 (3.9%) 全例と多い傾向にあったが、両群に有意差を認めなかった。

2nd-look 内視鏡時の予防的止血術効果の検討では、2nd-look 内視鏡施行時に予防的止血術を施行した

症例は 126 例中 42 例 (33.3%) であった。予防的止血術効果の指標となる後期 ESD 術後出血については、予防的止血術施行あり群 42 例中 3 例 (7.1%)、予防的止血術施行なし群 84 例中 2 例 (2.4%) に認め、有意差ないものの予防的止血術施行あり群において後期 ESD 出血割合が高い傾向にあった。また、予防的止血術施行あり群と 2nd-look 内視鏡非施行群での 2 群間比較でも同様な結果であった。

ESD 術後出血のリスク因子解析では、単変量解析の結果、有意ではないが高脂血症合併例 (p=0.0771) および粘膜病変例 (p=0.0609) において、ESD 術後出血率が高い傾向にあった。切除標本長径が 40mm を超える例 (p=0.0477) および治癒切除例 (p=0.0469) において ESD 術後出血率が高かった。割付層別因子および単変量解析で p 値＜0.1 となった高脂血症、粘膜病変、切除標本長径、根治度で多変量解析を施行した結果では、切除標本長径のみが独立リスク因子であることが示された (p=0.0063)。

2nd-look 内視鏡による介入効果の比較検討では、ESD 術後出血リスク因子である切除標本長径を含めていずれの背景因子においても、2nd-look 内視鏡の介入効果を認めなかった。

［結論］

本研究では、ESD術後出血を予防する観点から、2nd-look内視鏡施行群に対する非施行群の非劣性が示された。また、ESD術後出血において切除標本長径 (＞40mm) が出血リスク因子と思われる。胃ESD後における2nd-look内視鏡はESD術後出血の予防に有用とはいえず原則不要である。