

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Prophylactic clip closure for mucosal defects is associated with reduced adverse events after colorectal endoscopic submucosal dissection: a propensity-score matching analysis

大腸内視鏡的粘膜下層剥離術後の粘膜欠損に対する予防的クリップ閉鎖は有害事象の低減と関連する：傾向スコアマッチング法による解析

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野
研究生 大森 順

BMC Gastroenterology 第22巻 第1号 (2022) 掲載
doi: 10.1186/s12876-022-02202-3.

内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）は、低侵襲性でかつ高い一括切除率から早期大腸癌の治療に広く受け入れられているが、技術的困難性や有害事象発生などの課題がある。具体的には、大腸 ESD 後の一般的な主要有害事象である後出血と遅発性穿孔の発生率はそれぞれ 0.7%-3.1%と 0.3%-0.7%である。遅発性穿孔は、固有筋層の熱凝固に関連していると提唱されているが手術に移行することもある重篤な有害事象である。後出血は、内視鏡的治療を必要とする場合だけでなく、軽微であっても入院期間の延長や再入院の原因となることがある。従っていずれも予防を目指すべき有害事象である。

内視鏡的切除後に内視鏡的クリップを用いて粘膜欠損を閉鎖することにより、遅発性出血の発生率を低下させることが期待される。既報で 2cm を超える病変に対する予防的なクリップ閉鎖は、内視鏡的粘膜切除術（EMR）後の遅発性出血の予防に有益であることが示された。一方で大腸 ESD 後粘膜欠損に対する予防的クリップ閉鎖の術後有害事象における有効性に関するエビデンスは十分ではない。そこで、傾向スコアマッチングを用いた後ろ向き観察研究を行い、大腸 ESD 後の予防的クリップ閉鎖の有害事象予防効果を検討した。

2018年1月～2020年8月に当院で施行した大腸 ESD 連続 259 病変のうち、多発性 ESD 病変および非腺腫性病変を除外した 219 病変 219 症例を対象とし、背景因子および治療成績についてクリップ縫縮群と非縫縮群で後方視的に比較検討を行った。さらに抗血栓薬、病変部位、肉眼径、切除時間、病変径、切除径を共変量として傾向スコアマッチングを行い同様の比較検討を行った。結果として 219 病変のうち、97 病変が縫縮群に、122 病変が非縫縮群に割り付けられた。患者の平均年齢は、縫縮群 69.8±10.7 歳、非縫縮群 69.7±11.3 歳であった。背景因子の比較検討では、抗血栓薬の内服患者（26% vs. 15%、P=0.041）が縫縮群で有

意に多く、0-IIa 病変 (78% vs 89%、 $P=0.041$)、直腸病変 (12% vs. 31%、 $P=0.001$) が非縫縮群で有意に多かった。切除径 (40.1 ± 12.1 vs. 47.7 ± 16.1 mm、 $P<0.001$)、病変径 (26.8 ± 11.3 vs. 34.8 ± 16.6 mm、 $P<0.001$) は非縫縮群で有意に大きく、ESD 処置時間 (61.0 ± 29.0 vs. 85.3 ± 48.7 min、 $P<0.001$) も非縫縮群で有意に長かった。一括切除率は、縫縮群と非縫縮群でそれぞれ 100%と 98%であり、両群間に有意差はなかった。クリップ縫縮に要した平均時間は 12.4 ± 5.2 分、平均クリップ数は 9.8 ± 3.2 個であった。遅延穿孔や ESD 後の出血など、大腸 ESD 後の有害事象の総数は、縫縮群より非縫縮群で有意に多かった (28% vs. 6%、 $P<0.001$)。同様に、発熱を伴う患者の割合は、非縫縮群で縫縮群より有意に高かった (12% vs. 2%、 $P=0.019$)。しかし、腹痛、白血球数、CRP 値、食欲不振の患者の割合は、両群間に有意差はなかった。次に単変量解析で両群間に有意差のあった抗血栓薬服用患者、病変部位、肉眼型、切除径、病変径、ESD 施行時間を共変量として傾向スコアマッチングにより作成された 61 組のマッチングペアを比較検討した。有害事象については、非縫縮群では ESD 後の遅発性穿孔が 2 例認められたが、縫縮群では ESD 後の遅延穿孔は認めなかった。後出血や遅発性穿孔を含む有害事象の発生率は、縫縮群で非縫縮群より有意に低かった (8% vs. 28%、 $P=0.008$)。さらに、後出血の発生率は、縫縮群では非縫縮群に比べ有意に低かった (8% vs. 25%、 $P=0.025$)。一方、腹痛、発熱、白血球数、CRP 値、食欲不振の患者の割合には、両群間に有意差はなかった。

第二次審査においては、①今後の大きな病変に対する縫縮方法について、②縫縮群における後出血の対処法と改善策、③遅発性穿孔に対する対応、④縫縮群での術者の違いによる結果への影響、⑤長期的な合併症、⑥今後の抗血栓薬内服者における ESD 後出血の減少への展望、などについての質問があったが、いずれも本研究から得られた知見や過去の文献学的考察からの確かな回答を得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

本研究では、術後有害事象として内視鏡介入の必要な後出血、および内視鏡介入の不要な後出血、遅発性穿孔を取り上げ、予防的クリップ縫縮がこれら予期せぬ有害事象を防ぐ可能性があることを明らかにした。近年急速に普及している内視鏡治療において有害事象の予防は大変重要であり、今後の展開を期待できる研究成果を得た。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。