



Timing of pyloric stenosis and effectiveness of endoscopic balloon dilation after pyloric endoscopic submucosal dissection

高山, 弘志

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8494号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482242>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Timing of pyloric stenosis and effectiveness of endoscopic
balloon dilation after pyloric endoscopic submucosal dissection

幽門内視鏡的粘膜下層剥離術後の幽門狭窄タイミングと
内視鏡的バルーン拡張術の効果

神戸大学大学院医学研究科内科学講座
消化器内科学分野
(指導教員：児玉裕三教授)

高山 弘志

【背景】

内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）はリンパ節転移のない早期癌に対する内視鏡治療である。ESD には出血や穿孔などの早期合併症があるが、遅発合併症としては狭窄が知られている。狭窄は食道で周在性の大きな ESD を行った際に発症しやすいが、胃では幽門における ESD を行った際に発症しやすいことが知られている。幽門狭窄のリスク因子として幽門の周在性 3/4 周以上の粘膜下層剥離が報告されており、狭窄に対しては内視鏡的バルーン拡張術（EBD）が行われている。

しかし、これらのリスク症例に対しての適切な管理方法は確立されていない。現状では ESD 後狭窄が発症するタイミングがわかっていないため、術後の内視鏡フォローのタイミングは術者の判断や患者の自覚症状に委ねられている。そのため早い段階での狭窄を発見することができずに、患者の状態が悪化した段階で発見されることがある。また、幽門 ESD 後の EBD の治療効果や安全性についても不明瞭である。

今回の研究の目的は幽門 ESD 後狭窄のタイミングと EBD の治療効果を評価することで、リスク症例に対しての適切な管理方法を検討することである。

【方法】

2003 年から 2020 年までの間に胃 ESD を施行した 3833 症例を後ろ向きに調査した。その中で 193 症例の幽門 ESD 症例を選択した。幽門 ESD 症例の定義は、幽門輪に粘膜切開ラインがかかった症例とした。非治療切除で外科手術となった症例と自院で術後の経過を確認できなかった症例を除外し、最終的に 159 症例の幽門 ESD 症例を対象症例とした。幽門 ESD 後の狭窄の定義は通常の内視鏡スコープが通過しない状態とした。

まずこれらの症例の ESD 後狭窄リスク因子を多変量解析で再評価した。リスク因子が連続変数であった場合は、ROC 曲線で求めたカットオフ値以上の症例をリスク群とした。主要評価項目はリスク群における幽門 ESD 後の狭窄タイミングとした。狭窄タイミングを判断するためにカプランマイヤー曲線にて ESD 後の累積非狭窄率を評価した。副次評価項目は狭窄症例に対しての EBD による狭窄解除率、合併症率、狭窄解除に要した EBD 回数、EBD 期間、最大 EBD 拡張径とした。さらに、リスク因子を持つ症例のなかで幽門全周切除症例と幽門非全周切除症例における狭窄率と EBD 成功率、EBD 回数、EBD 期間、最大 EBD 拡張径を比較評価した。

【結果】

幽門 ESD 後の 159 症例のうち 25 症例（16%）に ESD 後狭窄を認めた。狭窄のリスク因子は幽門切除の周在性のみであり（オッズ比=1.10；95%信頼区間=1.06-1.15； $p<0.001$ ），リスク群は 76%以上の幽門周在性切除症例となっ

た(感度=0.93, 特異度=0.84, 曲線下面積=0.91). カプランマイヤー曲線での追跡期間中央値は731日(四分位範囲98-1877日)であり, リスク群は有意に非リスク群よりも累積非狭窄率が小さかった($p<0.001$). リスク群におけるESD後の累積非狭窄率はESD1週間後で97%(95%信頼区間: 79-100%), 2週間後で94%(95%信頼区間: 76-98%), 3週間後で85%((95%信頼区間: 66-93%)であった. その後非狭窄率は1週間毎に小さくなり, 8週以降から明らかな変化を認めなかった.

保存的治療で改善した症例を除いた23症例の狭窄症例に対してEBDが行われ, 全症例で狭窄が解除された. EBDに伴う穿孔や出血などの合併症は認めなかった. 狭窄解除に要したEBD回数(回)は中央値4(四分位範囲2-6), EBD期間(日)は中央値21(四分位範囲14-44), 最大EBD拡張径

(mm)は中央値18(四分位範囲15-18)であった. 幽門全周切除群(周在性=100%)と幽門非全周切除群($76\% \leq$ 周在性 $<100\%$)の狭窄率に有意差は認めなかった[86%(6/7症例) vs 63%(15/24症例), $p=0.37$]. 両群のEBD回数(回)[中央値6(四分位範囲5-6) vs 3(2-5), $p=0.15$], EBD期間(日)[中央値40(四分位範囲37-43) vs 16(14-50), $p=0.69$], 最大EBD拡張径(mm)[中央値17(四分位範囲16-18) vs 17(15-18), $p=0.86$]に有意差は認めなかった.

【考察・結論】

幽門ESD後狭窄のリスク因子は76%以上の周在性切除症例であり, これらにおける狭窄の多くは3-8週目に発症した. したがって, 狭窄リスクのある症例に対しての内視鏡フォローのタイミングは3-8週目の間が重要であることがわかった. また幽門狭窄に対してのEBDは全ての狭窄症例に対して穿孔や出血の合併症なく効果的であった. 胃全体における狭窄に対するEBDの穿孔率は7.8-8.3%という報告もあるが, 今回の研究で幽門狭窄に対しては安全にEBDを行うことができることがわかった. この理由としては, 幽門では他の部位よりも強靱な幽門括約筋が存在するからだと考える. さらに, 幽門全周切除後の狭窄症例は幽門非全周切除後の狭窄症例と同様の拡張方法で狭窄解除できることもわかった. 今回の研究の結論は以下の通りである. 幽門ESD後狭窄の多くは術後3-8週間目に発症した. 幽門全周切除症例も含めた全ての幽門ESD後狭窄症例はEBDにより合併症なく解除できた.

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3238 号	氏 名	高山 弘志
論文題目 Title of Dissertation	<p>Timing of pyloric stenosis and effectiveness of endoscopic balloon dilation after pyloric endoscopic submucosal dissection</p> <p>幽門内視鏡的粘膜下層剥離術後の幽門狭窄タイミングと 内視鏡的バルーン拡張術の効果</p>		
審査委員 Examiner	<p>主 査 福本 巧 Chief Examiner</p> <p>副 査 溝渕 知司 Vice-examiner</p> <p>副 査 丹生 健一 Vice-examiner</p>		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【目的】

内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の遅発合併症としては狭窄が知られている。胃の幽門における ESD を行った際に狭窄が発症しやすく、そのリスク因子として幽門の周在性 3/4 周以上の粘膜下層剥離が報告されており、これに対して内視鏡的バルーン拡張術（EBD）が行われている。しかし、これらのリスク症例に対しての適切な管理方法は確立されていない。また、幽門 ESD 後の EBD の治療効果や安全性についても不明瞭である。今回の研究の目的は幽門 ESD 後狭窄のタイミングと EBD の治療効果を評価することで、リスク症例に対しての適切な管理方法を検討することである。

【方法・成績】

2003 年から 2020 年までの間に胃 ESD を施行した 3833 症例を後ろ向きに調査した。その中で 193 症例の幽門 ESD 症例を選択した。非治癒切除で外科手術となった症例と自院で術後の経過を確認できなかった症例を除外し、最終的に 159 症例の幽門 ESD 症例を対象症例とした。まずこれらの症例の ESD 後狭窄リスク因子を多変量解析で再評価した。リスク因子が連続変数であった場合は、ROC 曲線で求めたカットオフ値以上の症例をリスク群とした。主要評価項目はリスク群における幽門 ESD 後の狭窄タイミングとした。狭窄タイミングを判断するためにカプランマイヤー曲線にて ESD 後の累積非狭窄率を評価した。副次評価項目は狭窄症例に対しての EBD による狭窄解除率、合併症率、狭窄解除に要した EBD 回数、EBD 期間、最大 EBD 拡張径とした。さらに、リスク因子を持つ症例のなかで幽門全周切除症例と幽門非全周切除症例における狭窄率と EBD 成功率、EBD 回数、EBD 期間、最大 EBD 拡張径を比較評価した。

幽門 ESD 後の 159 症例のうち 25 症例（16%）に ESD 後狭窄を認めた。狭窄のリスク因子は幽門切除の周在性のみであり（オッズ比=1.10; 95%信頼区間=1.06–1.15; $p<0.001$ ）、リスク群は 76%以上の幽門周在性切除症例となった（感度=0.93, 特異度=0.84, 曲線下面積=0.91）。カプランマイヤー曲線での追跡期間中央値は 731 日（四分位範囲 98–1877 日）であり、リスク群は有意に非リスク群よりも累積非狭窄率が小さかった（ $p<0.001$ ）。リスク群における ESD 後の累積非狭窄率は ESD1 週間後で 97%（95%信頼区間: 79–100%）、2 週間後で 94%（95%信頼区間: 76–98%）、3 週間後で 85%（95%信頼区間: 66–93%）であった。その後非狭窄率は 1 週間毎に小さくなり、8 週以降から明らかな変化を認めなかった。

保存的治療で改善した症例を除いた 23 症例の狭窄症例に対して EBD が行われ、全症例で狭窄が解除された。EBD に伴う穿孔や出血などの合併症は認めなかった。狭窄解除に要した EBD 回数（回）は中央値 4（四分位範囲 2–6）、EBD 期間（日）は中央値 21（四分位範囲 14–44）、最大 EBD 拡張径（mm）は中央値 18（四分位範囲 15–18）であった。幽門全周切除群（周在性=100%）と幽門非全周切除群（76% ≤ 周在性 < 100%）の狭窄率に有意差は認めなかった [86%（6/7 症例）vs 63%（15/24 症例）、 $p=0.37$]。両群の EBD 回数（回） [中央値 6（四分位範囲 5–6）vs 3（2–5）、 $p=0.15$]、EBD 期間（日） [中央値 40（四分位範囲 37–43）vs 16（14–50）、 $p=0.69$]、最大 EBD 拡張径（mm） [中央値 17（四分位範囲 16–18）vs 17（15–18）、 $p=0.86$] に有意差は認めなかった。

【統括】

幽門ESD後狭窄のリスク因子は76%以上の周在性切除症例であり、これらにおける狭窄の多くは3-8週目に発症した。したがって、狭窄リスクのある症例に対しての内視鏡フォローのタイミングは3-8週目の間が重要であることがわかった。また幽門狭窄に対してのEBDは全ての狭窄症例に対して穿孔や出血の合併症なく効果的であった。胃全体における狭窄に対するEBDの穿孔率は7.8-8.3%という報告もあるが、今回の研究で幽門狭窄に対しては安全にEBDを行うことができることがわかった。この理由としては、幽門では他の部位よりも強靱な幽門括約筋が存在するからだと考えた。さらに、幽門全周切除後の狭窄症例は幽門非全周切除後の狭窄症例と同様の拡張方法で狭窄解除できることもわかった。今回の研究の結論は以下の通りである。幽門ESD後狭窄の多くは術後3-8週間目に発症した。幽門全周切除症例も含めた全ての幽門ESD後狭窄症例はEBDにより合併症なく解除できた。

本研究は、幽門ESD後狭窄の管理法を研究したものであるが、従来行われていなかった幽門ESD後の狭窄タイミングとEBDの効果を検討し、狭窄タイミングは3-8週目であることと幽門全周切除症例も含めた全ての幽門ESD後狭窄症例はEBDにより合併症なく解除できることを初めて明らかにした報告である。幽門ESD後の狭窄は適切な内視鏡フォローとEBDにより管理可能であることを示した点で価値ある業績と認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。