



Risk of stricture after endoscopic submucosal dissection for large rectal neoplasms

Ohara, Yoshiko

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2016-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6541号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006541>

※ 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

Risk of stricture after endoscopic submucosal dissection for large rectal neoplasms

直腸の広範囲腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後の狭窄リスク

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
消化器内科学
(指導教員：東健教授)

小原佳子

【背景】

内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の技術は進歩してきており、ESDにより切除される表在性食道癌、早期胃癌、早期大腸癌の数も増加してきている。ESDは内視鏡的粘膜切除術と比べて、腫瘍のサイズによらず一括切除でき、正確な病理診断が得られ、治療後再発率の低下につながるという利点がある。特に大きな表在性腫瘍はESDのよい適応であり、近年直腸や食道、胃において全周ないし亜全周のESDが行われるようになった。いくつかの研究により、ESD後の狭窄リスクが検討されてきた。例えば、食道においては3/4周以上の切除、粘膜下層深部浸潤癌、3cm以上の長さの切除は、狭窄のリスクファクターとされている。胃の噴門部、前庭部では3/4周以上の切除や5cm以上の長さの切除がリスクファクターとされている。しかし、直腸の広範囲腫瘍に対する全周、亜全周ESD後の臨床経過についてはこれまで報告例に乏しい。本研究は巨大直腸腫瘍に対するESD後の狭窄リスクについて検討した。

【患者、方法】

<患者>

2005年4月から2014年5月の間に、1357患者の1485大腸病変が神戸大学医学部附属病院および岸和田徳洲会病院においてESDにて切除された。そのうち、406患者の418病変が直腸症例だった。巨大直腸腫瘍の定義は、周在性75%以上の粘膜切除を必要とした症例とした。337患者の349病変は周在性75%以下の粘膜切除となり、術後狭窄は認めなかったため、検討から除外した。75%以上の粘膜切除を必要とした症例のなかで、術後内視鏡フォローアップ、あるいは追加外科手術において狭窄の有無を評価できた症例を検討に含めた。

<ESD>

ESDは100例以上のESD経験のある内視鏡医が行った。治療時間は、粘膜下層への局所注射の開始から剥離が終了するまでと定義した。

<ESD後の狭窄の評価>

ESD後直腸が10.5mmの内視鏡が通過しない程度の狭窄をESD後狭窄と定義した。狭窄は術後フォローアップ内視鏡時に評価した。内視鏡フォローアップはそれぞれの患者に対して主治医の判断で行った。非治癒切除により追加手術を施行した患者では、手術標本で狭窄の有無を判断した。

<ESD後狭窄のリスクファクター>

下記の因子を術後狭窄のリスクファクターの可能性があると考え、検討項目に含めた：性別、年齢、腫瘍深達度、腫瘍長径、切除長径、粘膜切除の周在性、粘膜切除の長軸径、

剥離時の筋層損傷の有無、狭窄予防のためにステロイド治療を行ったかどうか。これらの項目を統計学的に検討した。

<ESD後狭窄を予防するためのステロイド治療>

ESD後狭窄を予防するため、主に周在性90%以上の粘膜切除となった患者の一部にステロイド治療（潰瘍底へのステロイド局所注射、ステロイド座薬、ないしステロイド内服）が行われていた。また腸蠕動を促進するために、ほとんどの患者に下剤が投与されていた。

【結果】

術後狭窄の評価を行うことができた61患者の61病変を検討した。

<患者と病変の内訳>

患者の年齢の中央値は68歳（範囲：45-90歳）で、男女はそれぞれ26/35例だった。治療時間の中央値は141分（範囲 33-596分）だった。全症例で一括切除が可能で、治療切除の割合は86.9% (53 /61)だった。標本径と腫瘍径の中央値はそれぞれ90mm（範囲 43-254mm）、82mm（範囲 20-245mm）だった。粘膜切除の周在性については、38病変が75%以上90%未満の切除となり、16病変が90%以上全周未満の切除となり、7病変が全周切除であった。2例で穿孔が起こり、1例で術後出血が起きたが、いずれも保存的に治療できた。

<ESD後狭窄>

術後狭窄は61例中12例（19.7%）で生じた。一例のみ便秘の増悪の訴えがあった。狭窄と診断されるまでの期間の中央値は1カ月だった（範囲：0.5-2.0カ月）。狭窄を生じた症例はいずれも90%以上の粘膜切除を必要とした症例だった。狭窄の長さはいずれも膜様ないし10mm未満だった。90%未満の切除症例では狭窄は生じなかったが、2例で便秘の悪化の訴えがあった。

<ESD後狭窄のリスクファクター>

狭窄群は非狭窄群と比較し、腫瘍径（中央値：104mm vs 75mm）、切除径（中央値：122.5mm vs 85mm）、粘膜欠損の周在性（75-90%/90-100%/全周：0/7/5 vs 38/9/2）が大きく、治療時間（中央値：259.5分 vs 129分）が長い傾向があった。また予防的ステロイドの使用割合が多く（5/12 vs 6/49）、ESD後フォローアップの内視鏡施行までの期間が短い（中央値：1ヶ月 vs 8か月）傾向があった。狭窄率は、90%未満の切除症例で0%、90%以上100%未満の切除症例で43.8%、全周切除症例で71.4%だった。術後狭窄のリスクファクターを同定するため、ロジスティック回帰分析を行ったところ、

周在性90%以上の切除のみが狭窄のリスクファクターであった。

<狭窄の治療>

狭窄を起こした患者のうち、症状を有したのは一例のみだった。しかし、全狭窄症例において、狭窄診断時にESD後潰瘍底の上皮化が完成していなかったため、狭窄増悪のリスクを軽減するため、内視鏡的拡張術を行った。拡張術は狭窄が改善し、潰瘍底の上皮化が完成するまで繰り返した。拡張術に伴う合併症は認めず、全例で狭窄は解除された。狭窄が改善するまでに要した拡張術の回数は中央値で3回（範囲 1-20回）だった。周在性90%以上100%未満の切除症例における拡張回数の中央値は2回（範囲 1-6回）で、全周切除症例では5回（範囲 3-20回）だった。初回拡張術から狭窄改善まで、中央値で2.5カ月（範囲 一日～半年）有し、周在性90%以上100%未満の切除症例では2か月（範囲 一日～三カ月）、全周切除症例では2.5カ月（二か月～半年）だった。狭窄改善後は、再狭窄は認めなかった。90%未満の切除で術後便秘の増悪を訴えた患者二人のうち、一人は内視鏡的拡張術を行った。もう一人は非治療切除で手術が予定されていたため、手術まで絶食にて様子を見た。

【考察】

今回の検討において、周在性75%以上の切除を要した直腸のESDでは61例中12例（19.7%）で術後狭窄が起きた。狭窄例はいずれも周在性90%以上の切除を要した症例で、90%未満の切除では狭窄は生じなかった。別の研究で、周在性75%以上の切除を要した食道、胃噴門部、幽門部のESD後に高率に狭窄を起こしたと示されている。これらの差は、組織の違いによるものだろう。例えば直腸の内径は食道や胃噴門部、幽門部より大きいことや、直腸は排便時まで硬い便を有しており、持続的に物理的な圧を加えて内腔を広げている可能性がある。全周切除では90%以上全周未満の切除例に比べて狭窄率が高く、必要とした拡張回数も多かった。これは、狭窄の定義を10.5mmの内視鏡が通過しないとされた点にあるかもしれない。周在性10%の粘膜が残存していれば、10.5mmの直径を維持することは可能と考えられる。さらに、残存粘膜が上皮細胞を供給し、狭窄を予防した可能性も考えられる。今回の検討結果により、狭窄リスクを減らすために、また拡張術の回数を減らすためにも、全周切除は可能な限り避けるべきと考えられる。狭窄症状を呈した患者は一名のみだった。これは90%以上となるような広範囲切除を行った患者では、中央値1カ月で拡張術が行われていたため、狭窄の悪化や症状の出現を予防できた可能性が理由としてあげられるかもしれない。ほとんどの患者に下剤が投与されていたことも狭窄症状の予防につながったと考えられる。狭窄を起こさなかった二名の患者も便秘の悪化を訴えたが、排便コントロールが不十分だった可能性は考えられる。周在性90%未満の患者では術後狭窄は認めなかったものの、

排便コントロールは重要と考えられる。

術後狭窄は全例拡張術にて改善した。これはいずれも狭窄長が短かったことや、直腸は内視鏡の挿入および操作性が容易であることなどが関与しているだろう。

狭窄群と非狭窄群において、フォローアップの内視鏡時期（中央値 1か月 vs 8か月）に差が見られた。この差は、担当医が広範囲切除を要した症例ではより一層狭窄を危惧していたためと考えられる。拡張術なしで経過観察されていたとしても、狭窄は8か月以内に解除されていた可能性は考えられる。このフォローアップ内視鏡の時期の非統一性は、今回の検討において大きなlimitationである。しかし、10.5mmの内視鏡が通過しない狭窄を放置しておくことは、患者をさらなる狭窄の悪化の危険にさらす可能性があった。少なくとも、今回の結果で90%未満の切除では狭窄に関連した合併症は起こさないことが示唆された。一方で、90%以上の切除症例を治療介入なしで経過観察してよいかどうかは定かではない。他のlimitationとして、本検討は2施設での後ろ向き検討であり、患者数も限られていたことなどがあげられる。今後我々の結論を確証するためにも、多施設での前向き検討が望まれる。ESDは、手術と比較し侵襲が低く、肛門機能も温存できることから、広範囲直腸腫瘍の患者に対する有用な治療法と考えられる。我々は、今回の結果が今後内視鏡医にとって、直腸ESD後の術後狭窄のリスクの予測や狭窄時の対応に役立つことを期待する。

結論として、周在性90%未満の直腸ESDでは術後狭窄は起こさず、90%以上の切除が狭窄のリスクとなる。特に全周切除ではリスクが高く、より密な術後のフォローアップが望まれる。また内視鏡的拡張術は狭窄術の解除に有用である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2567号	氏名	小原 佳子
論文題目 Title of Dissertation	Risk of stricture after endoscopic submucosal dissection for large rectal neoplasms 直腸の広範囲腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後の狭窄リスク		
審査委員 Examiner	主 査 掛地 吉久 Chief Examiner 副 査 平岡 達一 Vice-examiner 副 査 伊藤 智雄 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【背景】
 内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の技術は進歩してきており、ESDにより切除される表在性食道癌、早期胃癌、早期大腸癌の数も増加してきている。直腸の広範囲腫瘍に対する全周、亜全周ESD後の臨床経過についてはこれまで報告例に乏しい。本研究は巨大直腸腫瘍に対するESD後の狭窄リスクについて検討した。

【患者、方法】
 2005年4月から2014年5月の間に、1357患者の1485大腸病変が神戸大学医学部附属病院および岸和田徳洲会病院においてESDにて切除された。そのうち、406患者の418病変が直腸症例だった。巨大直腸腫瘍の定義は、周在性75%以上の粘膜切除を必要とした症例とした。ESD後直腸が10.5mmの内視鏡が通過しない程度の狭窄をESD後狭窄と定義した。性別、年齢、腫瘍深達度、腫瘍長径、切除長径、粘膜切除の周在性、粘膜切除の長軸径、剥離時の筋層損傷の有無、狭窄予防のためにステロイド治療を行ったかどうか。これらの項目を統計学的に検討した。
 ESD後狭窄を予防するため、主に周在性90%以上の粘膜切除となった患者の一部にステロイド治療が行われていた。また腸蠕動を促進するために、ほとんどの患者に下剤が投与されていた。

【結果】
 術後狭窄の評価を行うことができた61患者の61病変を検討した。全症例で一括切除が可能で、治癒切除の割合は86.9% (53/61)だった。粘膜切除の周在性については、38病変が75%以上90%未満の切除となり、16病変が90%以上全周未満の切除となり、7病変が全周切除であった。2例で穿孔が起り、1例で術後出血が起きたが、いずれも保存的に治療できた。
 術後狭窄は61例中12例 (19.7%) で生じた。一例のみ便秘の増悪の訴えがあった。狭窄を生じた症例はいずれも90%以上の粘膜切除を必要とした症例だった。狭窄の長さはいずれも膜様ないし10mm未満だった。90%未満の切除症例では狭窄は生じなかったが、2例で便秘の悪化の訴えがあった。
 狭窄群は非狭窄群と比較し、腫瘍径 (中央値: 104mm vs 75mm)、切除径 (中央値: 122.5mm vs 85mm)、粘膜欠損の周在性 (75-90%/90-100%/全周: 0/7/5 vs 38/9/2) が大きく、治療時間 (中央値: 259.5分 vs 129分) が長い傾向があった。狭窄率は、90%未満の切除症例で0%、90%以上100%未満の切除症例で43.8%、全周切除症例で71.4%だった。
 術後狭窄のリスクファクターを同定するため、ロジスティック回帰分析を行ったところ、周在性90%以上の切除のみが狭窄のリスクファクターであった。
 狭窄を起こした患者のうち、症状を有したのは一例のみだった。しかし、全狭窄症例において、狭窄診断時にESD後潰瘍底の上皮化が完成していなかったため、狭窄増悪のリスクを軽減するため、内視鏡的拡張術を行った。周在性90%以上100%未満の切除症例における拡張回数の中央値は2回 (範囲 1-6 回) で、全周切除症例では5回 (範囲 3-20 回) だった。

【考察】

今回の検討において、周在性75%以上の切除を要した直腸のESDでは61例中12例(19.7%)で術後狭窄が起きた。狭窄例はいずれも周在性90%以上の切除を要した症例で、90%未満の切除では狭窄は生じなかった。直腸の内径は食道や胃噴門部、幽門部より大きいことや、直腸は排便時まで硬い便を有しており、持続的に物理的な圧を加えて内腔を広げている可能性がある。

全周切除では90%以上全周未満の切除例に比べて狭窄率が高く、必要とした拡張回数も多かった。今回の検討結果により、狭窄リスクを減らすために、また拡張術の回数を減らすためにも、全周切除は可能な限り避けるべきと考えられる。

狭窄症状を呈した患者は一名のみだった。これは90%以上となるような広範囲切除を行った患者では、中央値1カ月で拡張術が行われていたため、狭窄の悪化や症状の出現を予防できた可能性が理由としてあげられるかもしれない。ほとんどの患者に下剤が投与されていたことも狭窄症状の予防につながったと考えられる。

狭窄を起こさなかった二名の患者も便秘の悪化を訴えたが、排便コントロールが不十分だった可能性は考えられる。周在性90%未満の患者では術後狭窄は認めなかったものの、排便コントロールは重要と考えられる。

術後狭窄は全例拡張術にて改善した。少なくとも、今回の結果で90%未満の切除では狭窄に関連した合併症は起こさないことが示唆された。一方で、90%以上の切除症例を治療介入なしで経過観察してよいかどうかは定かではない。ESDは、手術と比較し侵襲が低く、肛門機能も温存できることから、広範囲直腸腫瘍の患者に対する有用な治療法と考えられる。我々は、今回の結果が今後内視鏡医にとって、直腸ESD後の術後狭窄のリスクの予測や狭窄時の対応に役立つことを期待する。

結論として、周在性90%未満の直腸ESDでは術後狭窄は起こさず、90%以上の切除が狭窄のリスクとなる。特に全周切除ではリスクが高く、より密な術後のフォローアップが望まれる。また内視鏡的拡張術は狭窄術の解除に有用である。

本研究は、直腸の広範囲腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後の狭窄リスクについて重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。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。