



Optimization of steroid injection intervals for prevention of stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection: A randomized controlled trial

Wakahara, C

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2016-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6712号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006712>

※ 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。



論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2615 号	氏 名	若原 ちか
論文題目 Title of Dissertation	Optimization of steroid injection intervals for prevention of stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection: A randomized controlled trial 食道内視鏡的粘膜下層剥離術後狭窄の 予防的ステロイド至適注射間隔についての検討： 無作為化比較試験		
審査委員 Examiner	主 査 寺 師 浩 人 Chief Examiner 副 査 掛 地 吉 弘 Vice-examiner 副 査 伊 藤 智 雄 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

背景と目的:
 食道内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は、広範な表在型食道癌に対する一括切除を可能としたが、治療後に重篤な食道狭窄が起こる場合がある。治療後粘膜欠損の周在が75%以上の場合、狭窄率は高率(68-100%)^{3,6)}である。ステロイドの局所注射は粘膜切除後の狭窄予防に効果的である事が知られているが、治療期間に及ぼす影響を検討した研究は報告されていない。本研究の目的は、治療期間を減らし、食道ESD後の狭窄予防のための毎週または隔週ステロイド注射の効果を評価する事である。

患者と方法:
 我々は毎週または隔週のトリウムシノロン(TR)局所注射を比較する無作為化比較試験を行った。2010年9月から2011年12月に神戸大学医学部附属病院において、表在型食道癌に対しESDを施行された患者のうちESD後の粘膜欠損の周在が75%(3/4周)以上に及ぶ患者を対象とし、33名が登録された。

ESD後、患者を無作為に2群(毎週群、隔週群)に割り付け(Fig.1)、両群ともにTRをESD当日、1週間後に局注し、その後毎週群では7日ごと、隔週群では14日ごとに局注した。TR局注量は40mgとし、ESD後潰瘍底の粘膜下層に2mgずつ計20回行った(Fig.2)。直径11mmの内視鏡が通過しない場合は食道狭窄と診断し、内視鏡的バルーン拡張術(EBD)を施行した後に局注を行った。プライマリーエンドポイントはステロイド局所注射の治療期間、セカンダリーエンドポイントは狭窄率、EBD回数、ステロイド注射回数、及び合併症の割合とした。

結果:
 両群の患者背景には有意差はなかった(Table I)。治療期間の中央値は、毎週群では37.0日、隔週群では34.2日であった($P = 0.059$ Table II)。粘膜欠損の長軸方向の距離が50mm以上の患者における解析(Table III)では、毎週群と隔週群の治療期間中央値に有意差を認めた(42.5日 vs 29.0日, $P = 0.013$)。

ステロイドの注射回数は、全患者での解析(Table II)、粘膜欠損の長軸方向の距離が50mm以上の患者における解析(Table III)ともに、隔週群において有意に減少した($p < 0.001$)。狭窄率、EBD回数、合併症率については、いずれの解析でも有意差はなかった。

考察
 TRは局所組織で3-4週間有効¹⁵⁾な長時間作用型コルチコステロイド¹⁴⁾であり、Vivo dataではコラーゲン成熟の破壊に効果があり、理論的には線維化を減少¹³⁾させる。TR局所注射はESD後食道狭窄予防に有効だと報告されたが、注射間隔は様々(2回/1週⁹⁾、3回/2週¹⁰⁾で、今回我々は至適注射頻度を検討した。

全患者の解析では、隔週群の治療期間が短くなる傾向はあるものの有意差はなかったが、

粘膜切除長径が 50mm 以上と広範囲な患者で検討すると統計学的に有意となった。これはステロイドの潰瘍治癒の遷延によるもの¹⁶であろう。重要なのは、両群で狭窄率に差を認めなかった点である。これは、頻回なステロイド注射は、狭窄形成の予防という利点なく、潰瘍治癒を遷延させうる可能性があることを示している。

これまでの報告では、狭窄率は 10-38%⁹⁻¹¹とされ、本研究では狭窄率 36.7%と比較的高率である。しかし、鼻岡ら¹¹の ESD 直後の TR100 mg 単回投与方法では、狭窄率はわずか 10%である。1 回あたりの TR 局注量は我々の場合 (40 mg) より多く、潰瘍治癒の早い段階での TR 量の違いが狭窄率に影響した可能性がある。

今回の研究では重篤な合併症は認めなかったが、ブタの研究では、粘膜下層への TR 注射による食道周囲膿瘍¹⁷が、また、筋層への TR 注射後に遅発性穿孔を来した症例も報告されている¹⁸。この報告では TR が固有筋層での筋芽細胞の発現と分化を修飾する事で、狭窄形成を阻害する可能性について述べており、固有筋層へのステロイド注射は避けるべきである。

ESD 後食道狭窄予防の代替治療として、プレドニゾン (PSL) の全身投与の報告があり¹⁹、狭窄率は著しく低い (PSL 群 5%、EBD 群 32%) が、PSL 総投与量は、ステロイド関連の副作用を引き起こすレベル¹⁴である 1000 mg 近くに及び、食道 ESD 後の PSL 内服治療中に播種性ノカルジア感染症をきたした症例が報告されている²⁰。局所注射では、TR 局注量は約 54-500 mg (PSL 換算 67.5-625 mg) であり⁹⁻¹¹、全身への作用が少ないと考えられる。食道狭窄予防として、ステロイドを全身投与するのか局所投与するのかの選択は、患者ごとに慎重に決めるべきであろう。

結論: 広範囲な病変においては、ステロイド注射の隔週プロトコールでは、毎週の注射と比較し、治療期間が有意に短縮した。本結果により、治療頻度は毎週から隔週に減らさう事が示された。

=====

本研究は、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) 後の食道狭窄に対する予防的ステロイド局所注射について、その至適投与間隔を検討したものである。隔週のトリウムシノロン (TR) 局所注射は、粘膜欠損の長軸長が 50mm 以上の患者において治療期間を短くする事、また、頻回な TR 注射は、狭窄形成の予防という利点なく、潰瘍治癒を遷延させうる可能性がある事を示すという重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は博士の学位を得る資格があると認める。

学位論文の内容要旨

Optimization of steroid injection intervals for prevention of stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection: A randomized controlled trial

食道内視鏡的粘膜下層剥離術後狭窄の
予防的ステロイド至適注射間隔についての検討：
無作為化比較試験

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

若原 ちか

はじめに

食道内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）は、腫瘍径に関わらず病変の一括完全切除を可能とした^{1,2}が、主な合併症の一つとして食道狭窄があげられる。これまで、食道狭窄の予測因子は、治療後粘膜欠損の周在性が75%（3/4周）以上とされ、狭窄率が68-100%だと報告されてきた³⁻⁶。

良性食道狭窄に対しては、内視鏡的バルーン拡張術（EBD）が行われ、EBDは著明な出血（0.4%）や穿孔（0.1-1.1%）という重篤な合併症を起こす場合がある⁶⁻⁸。高度な狭窄では、頻回にEBDを要し合併症のリスクが高くなるため、狭窄予防治療が重要となる。

これまで、ESD後の食道狭窄予防にはステロイド局所注射が有効であると報告された⁹⁻¹²。トリアムシノロン（TR）は組織に長期間留まり¹³、局所注射のない場合の食道狭窄率（66-75%）と比較し、局注を行う場合では10-38%とその狭窄予防効果は顕著である⁹⁻¹¹。従って、本邦では食道ESD後粘膜欠損が広範囲な場合、TR局注が一般的に受け入れられてきたが、治療期間や局注頻度を検討した報告はない。本研究では、ESDを施行された患者のTR局注の至適投与間隔を検討した。

患者・方法

2010年9月から2011年12月に神戸大学医学部附属病院において、表在型食道

癌に対し ESD を施行された患者のうち、以下の基準を満たした 33 名を対象とした。1) 術前深達度診断 EP-SM1、2) CT 検査でリンパ節転移および遠隔転移がない、3) ESD 後切除粘膜が周在性 3/4 周 (75%) 以上。除外基準は、1) 血糖コントロール不良、又は副腎機能不全、2) 鬱血性心全、3) 肝不全・腎不全、4) 同時性他臓器癌である。

ESD 後、患者は乱数表により無作為に 2 群 (毎週群、隔週群) に割り付けた (Fig. 1)。両群ともに、腫瘍径に関わらず TR40 mg を ESD 当日、1 週間後に局所注射し、その後毎週群は 7 日ごと、隔週群は 14 日ごとに局注した。局注は、ESD 後潰瘍が完全に治癒するまで継続し、副作用評価のため血液検査を ESD 前と ESD 後 4 週目、8 週目に行った。

サンプルサイズ

先行研究として、我々は食道 ESD 後に毎週または隔週の TR 注射を行った患者の治療期間を検討した。狭窄率は両群で有意差はなく ($p=0.182$)、治療期間は毎週群で 43.2 ± 9.7 日、隔週群で 30.8 ± 8.4 日であった。従って、我々は TR 隔週群では治療期間が 30%短くなると仮定し、有意水準 5%、検出率 90%、両側検定で計算すると、必要症例数は各群 15 名以上であった。

ESD 手技

ESD では、内視鏡は GIF Q240 又は Q260J (オリンパス社)、剥離デバイスは Flush

knife 又は Flush knife BT (針長 1.5 又は 2 mm : フジノン) を用い、内視鏡先端にアタッチメントを装着した。高周波装置は VIO300D (ERBE) を使用し、粘膜下層への局所注射は、ヒアルロン酸 又は生理食塩水を使用した。

ステロイド注射

40 mg TR を生理食塩水に 1 : 3 で溶解し、筋層損傷を避けるため ESD 後潰瘍底に残された粘膜下層に、25G 内視鏡針で 0.2ml (2mg) ずつ計 20 回局注した (Fig. 2)。食道狭窄を来した場合は EBD 施行後、局注を行った。

EBD

食道狭窄の診断は、嚥下障害を来した場合、または直径 11mm の内視鏡が通過しない事とした。EBD 拡張は最大径 18mm までとし、患者が強い疼痛を訴える場合、筋層露出を認めた場合は加圧を中止した。最終拡張径は内視鏡医の判断に委ねた。

エンドポイント

プライマリーエンドポイントは狭窄なく潰瘍が上皮化されるまでの治療期間、セカンダリーエンドポイントは狭窄率、EBD 回数、ステロイド注射回数、及び合併症の割合とした。

統計分析

データ解析には Stata version 10 を使用した。P 値は両側検定とし、連続変数は

Mann-Whitney U test、非連続変数は Fisher's exact test を用いた。P 値<0.05 の場合を統計学的に有意であるとした。

倫理

プロトコールは神戸大学病院倫理委員会により承認をうけ、臨床試験オンライン登録 (UMIN) に登録した。無作為割り付けの前に患者から同意書を取得した。

結果

本研究では、登録基準を満たす 33 名の患者が登録された。毎週群に 17 名、隔週群に 16 名が割り振られ (Fig. 3)、3 名が脱落した。両群の患者背景には有意差はなかった (Table I)。

全患者の治療結果を Table II に示す。治療期間は毎週群では 37.0 [27-57]日、隔週群では 34.2 [8-50]日であった。両群で治療後狭窄数は同程度 (毎週群 6 名、隔週群 5 名)、EBD 回数に有意差はなかった。毎週群では隔週群より有意にステロイド注射回数が多かった ($p<0.001$)。2 群とも重篤な合併症は認めず、毎週群での治療が必要ない無症候性カンジダ食道炎 (2 名) であった。

さらに、Table III に粘膜切除長径 50mm 以上の患者の結果を示す。狭窄率、EBD 回数、合併症率には有意差はなかった。しかし、治療期間は、毎週群 (42.5 [29-57]日) と比較し隔週群 (29.0 [8-50]日) で有意に短く ($p=0.022$)、ステロイド注射回数も、毎週群 (6.5 [5-13]回) と比較し、隔週群 (4.0 [2-5]回) では有意に減少し

た ($p<0.001$)。

考察

TR はヒドロコルチゾンの 5 倍の力価がある長時間作用型コルチコステロイド¹⁴で、TR は Vivo data ではコラーゲン成熟の破壊に効果があり、理論的には線維化を減少¹³させる。これまでの、TR 局所注射は ESD 後食道狭窄予防に有効だと報告されたが、注射の間隔は様々で、竹内ら⁹は 1 週間に 2 回、橋本ら¹⁰は 2 週間で 3 回であった。TR は局所組織で 3-4 週間有効¹⁵であるため、我々は注射療法の間隔を変える事で至適注射頻度を検討した。

全登録患者の解析では、毎週群と比較し、隔週群は治療期間が短くなる傾向は認めたが有意ではなかった。この差は、粘膜切除長径が 50mm 以上と広範囲な患者で検討すると統計学的有意となり、隔週群では治療期間は短くなった。これはステロイドの潰瘍治癒の遷延によるもの¹⁶であろう。重要なのは、両群で狭窄率に差を認めなかった点である。これは、頻回なステロイド注射は、狭窄形成の予防という利点なく、潰瘍治癒を遷延させうる可能性があることを示している。

これまでの報告では、狭窄率は 10-38%⁹⁻¹¹とされている。一方、本研究では狭窄率 36.7%と比較的高率である。今回の TR 使用量は 40mg/回で、これまでの報告の範囲内、総投与量も類似する。しかし、鼻岡ら¹¹の ESD 直後の TR100mg

単回投与方法では、狭窄率はわずか 10%だと報告した。1 回あたりの量は我々の場合より多く、潰瘍治癒の早い段階での TR 量の違いが狭窄率に影響した可能性がある。また、我々の研究では食道狭窄を来した患者は全て、粘膜切除の周在性が 83%以上であり、全登録患者の中で 83%以上の周在を有する患者は 46.7%であった(データは示していない)。これまでの報告では、粘膜切除の周在性が 75%以上の患者が対象であるが、より詳細な周在性の程度は不明である。従って、本研究で狭窄率が高い原因として、粘膜切除が広範囲な患者がより多かったという可能性も考えられる。

今回の研究では、重篤な合併症は認めず、隔週群の無症候性カンジダ食道炎のみであった。しかし、ブタの研究では、粘膜下層への TR 注射による食道周囲膿瘍¹⁷が報告されている。この問題はヒトでの報告はないが、局所免疫を障害する危険性がある事に注意すべきである。

筋層への TR 注射後に遅発性穿孔を来した 1 例が報告されている¹⁸。TR 注射後の遅発性穿孔に対する確かな機序は解明されていないが、この報告では TR が固有筋層での筋芽細胞の発現と分化を修飾する事で、狭窄形成を阻害する可能性について述べており、固有筋層へのステロイド注射は避けるべきである。とはいえ、ESD 後の食道壁は非常に薄いため、厳重な注意を払ったとしても、予期せず深い層に穿刺する可能性がある。このリスクを減らすため、注射回数を減

らす必要がある。

ESD 後食道狭窄予防の代替治療には、プレドニゾン (PSL) の全身投与がある¹⁹。ある報告での狭窄率は、TR 局注療法と比較すると著しく低い (PSL 群で 5%、EBD 群で 32%) が、この結果は慎重に注視すべきである。PSL 総投与量は、ステロイド関連の副作用を引き起こすレベル¹⁴である 1000 mg 近くに及び、この暴露により高血糖や易感染性などのリスクを増加させる可能性がある。また、食道 ESD 後の PSL 内服治療中に播種性ノカルジア感染症をきたした症例も報告されている²⁰。

これまで報告の TR 局注量は約 54-500 mg (PSL 換算では 67.5-625 mg) であり⁹⁻¹¹、全身への作用が少ないと考えられる。食道狭窄予防として、ステロイドを全身投与するのか局所投与するのかの選択は、患者ごとに慎重に決めるべきであろう。

その他の溶解ステント^{21,22}や自家口腔粘膜シート²³を使用した治療も狭窄予防の可能性があるとされているが、臨床的なエビデンスはまだ確立されていない²⁴。

本研究は、比較的症例数が少なく単施設研究だが、我々の知るかぎり、これは ESD 後狭窄予防の TR 注射の頻度・間隔について検討した初めての報告である。この結果を確認するため、より大きな無作為比較試験が望まれる。

結論

広範囲な病変においては、ステロイド注射の隔週プロトコルでは、毎週の注射と比較し、治療期間が有意に短縮した。本結果により、治療頻度は毎週から隔週に減らしうる事が示された。