



The performance of a novel ball-tipped Flush knife for endoscopic submucosal dissection: a case-control study

Toyonaga, T

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2015-09-16

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙第3290号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003290>

※ 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。



(論文博士関係)

学位論文の内容要旨

The performance of a novel ball-tipped Flush knife for endoscopic submucosal dissection: a case-control study

内視鏡的粘膜下層剥離術における新規ボールチップフラッシュナイフの有用性：症例対照研究

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科医科学専攻 東健教授)

豊永 高史

<背景>

内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の登場により、内視鏡的粘膜切除術では一括切除が困難だった症例も内視鏡的に一括切除することが可能となった。しかし ESD の課題として、治療時間が長いこと、技術的な難易度が高いこと、出血や穿孔といった合併症が挙げられる。多くの施設で安全かつ効果的に ESD を行うため、様々なナイフが開発されてきた。の中には我々が開発した送水機能を有するフラッシュナイフも存在し、これまでに 1000 例以上の症例で使用し、良好な治療結果を収めている。しかし針状ナイフは止血効果が低いという難点があるため、今回我々はボールチップ型の新しいフラッシュナイフ（フラッシュナイフ BT）を開発した。

<目的>

早期消化管癌に対する従来のフラッシュナイフとフラッシュナイフ BT を用いた ESD の治療成績について、特に止血能に主眼を置いて、症例対照研究として比較検討を行うこと。

<方法>

2008 年 3 月から 6 月まで岸和田徳洲会病院において通常のフラッシュナイフとフラッシュナイフ BT を用いて ESD にて切除した早期癌 60 症例の治療成績を比較した。

ESD の難易度は胃の病変の部位や大腸病変の形態によって異なるため、同一臓器・部位、同一の大きさの病変を 2 病変ずつ抽出し、フラッシュナイフ群（F 群）とフラッシュナイフ BT 群（BT 群）に割り振った。食道 11 人 12 病変、胃 27 人 32 病変、大腸 14 人 16 病変を含む、52 人 60 病変が対象となった。粘膜内癌および粘膜下層微小浸潤癌が疑われる症例を対象とし、潰瘍瘢痕や治療歴のある症例、重篤な臓器障害や抗血小板薬・抗凝固薬内服患者は除外した。

治療は 5 年以上・2000 例以上の ESD 経験をもつ一術者にて行われた。内視鏡フォローアップは食道・胃病変では 3 か月後およびその後一年ごとに、大腸病変では一年ごとに行われた。

フラッシュナイフは直径 0.5mm で従来の針状ナイフ（0.4mm）より大きく、長さは 1、1.5、2、2.5、3mm の 5 種類がある。直視下で組織にわずかにテンションをかけながら、切開・剥離を進めていく。先端は鈍なため、電流密度が低くなり、出血を起こしにくく、湧出型の出血の止血効果は従来の針状ナイフより高い。ナイフは送水機能も有するため、洗浄だけでなく、粘膜下層にも局所注入が可能であり、デバイスの入れ替えの手間を省くことができる。

フラッシュナイフ BT は先端に球状の 0.9mm のチップを有し、長さは 1.5、2、2.5mm の 3 種類がある。理論的にはチップを大きくすることで電流密度は低下する。ボールチップとナイフの間に血管をはさみ、より広範囲に放電することでプレ凝固能を向上させた。胃では 2.5mm タイプを、食道では 2mm タイプを、大腸では 1.5mm タイプを使用した。

評価項目

主要評価項目は止血能とし、術中出血回数と止血鉗子を必要とした出血回数をカウントした。二次評価項目は止血鉗子によるプレ凝固の回数、治療時間（粘膜下層への局注開始から切除終了まで）、治療スピード（切除標本面積/治療時間）、一括切除率、一括完全切除率（一括かつ切除断端陰性）、穿孔率、後出血率とした。

＜結果＞

両群において、患者の年齢、性別、組織学的診断、腫瘍径中央値、切除径中央値に有意差はなかった。術中出血回数と止血鉗子を必要とした出血回数はそれぞれF群で8回、3回、BT群で4回、0回 ($P < 0.0001$) と有意にBT群で少なかった。止血鉗子によるプレ凝固の回数の中央値はF群で0回（範囲0-3回）、BT群で0回（範囲0-2回）だった ($P = 0.094$)。臓器別にみてもいずれも出血回数はBT群で有意に少なかった。また胃を部位別にみても、下部領域では統計学的有意差まではでなかったものの、上部・中部領域では有意にBT群で出血回数が少なかった。治療時間はF群に比べてBT群で短い傾向はあったが有意差はなかった (32 vs 28.7 min, $P=0.13$)。しかし治療スピードはBT群で有意に速かった (1.2 vs 1.59 cm²/min, $P=0.0078$)。一括切除率、完全一括切除率はいずれも100%で、穿孔や後出血も認めなかった。フォローアップ内視鏡にて、切除後潰瘍は完全に瘢痕化していた。一年間のフォローアップ中、再発症例は認めず、治癒過程において狭窄も認めなかった。

＜考察＞

ESDにおいて、術中出血の予防と効果的な止血は安全な処置を行うために非常に重要である。電流密度が減少すれば凝固能は上昇し、止血効果も向上する。理論的には、電流密度を減少し止血効果を高めるためにはナイフの直径を大きくする必要がある。そこで我々はポールチップを有するフラッシュナイフを開発した。これにより止血効果は向上し、術中出血回数と止血鉗子を有した出血回数は有意にBT群で低下していた。この止血効果はすべての臓器で認められ、症例数が少ないものの、特に太い血管の密集している胃の上部・中部で著明に認められた。また止血能のほか、ポールチップで組織をすくい上げることができることから操作性が向上し、効率的な切開が可能となった。

フラッシュナイフ BT の先端は絶縁体ではないため、筋層部付近の操作にて穿孔のリスクは存在する点は注意が必要であるが、今回の検討では穿孔例は認めなかった。また止血力が上がることで同時に切除標本の断端が焼灼されることも危惧されたが、ダメージはわずかであり、F群とBT群において差は見られなかった。

BT群ではF群と比較して治療時間は短くなる傾向があり、治療スピードも有意に速かった。これらはいずれも止血能の向上と操作性の改善によるものと考えられた。

ポールチップの形状により送水機能が妨げられる可能性も危惧されたが、追加局注の際のバックフローは増加する傾向にあったが、送水機能自体に問題はなかった。

本検討の limitation として、症例対照研究であるためランダム化トライアルほどの信頼性はないことや、潰瘍瘢痕や前治療歴のある患者を含んでいなかったことがあげられるが、2群における病変のマッチングは行った。著明な線維化のある症例ではポールチップ型のナイフでは切開能が低下し、治療に難渋する可能性がある。そのような症例では、エンドカットモードを使用したり、通常のフラッシュナイフなど針状のナイフを併用することも必要と考えられる。また本検討におけるESDは全て一人の熟練した内視鏡医にて行われたため、普遍性が乏しい可能がある。フラッシュナイフ BT の有用性と今回得られたような治療成績をさらに立証するためには、ランダム化多施設検討が望まれるところである。

＜結論＞

フラッシュナイフ BT は通常のフラッシュナイフと比較し、止血能及び治療スピードを向上させた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 2144 号	氏名	豊永 高史
論文題目 Title of Dissertation	<p>The performance of a novel ball-tipped Flush knife for endoscopic submucosal dissection: a case-control study</p> <p>内視鏡的粘膜下層剥離術における新規ボールチップフラッシュナイフの有用性：症例対照研究</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 Chief Examiner 手代吉弘</p> <p>副査 Vice-examiner 平岡健一</p> <p>副査 Vice-examiner 丹羽哲也</p>		
(要旨は1,000字～2,000字程度)			

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の登場により、内視鏡的粘膜切除術では一括切除が困難だった症例も内視鏡的に一括切除することが可能となった。しかしESDの課題として、治療時間が長いこと、技術的な難易度が高いこと、出血や穿孔といった合併症が挙げられる。多くの施設で安全かつ効果的にESDを行うため、様々なナイフが開発されてきた。その中には我々が開発した送水機能を有するフラッシュナイフも存在し、これまでに1000例以上の症例で使用し、良好な治療結果を収めている。しかし針状ナイフは止血効果が低いという難点があるため、今回我々はボールチップ型の新しいフラッシュナイフ(フラッシュナイフBT)を開発した。

本研究の目的は早期消化管癌に対する従来のフラッシュナイフとフラッシュナイフBTを用いたESDの治療成績について、特に止血能に主眼を置いて、症例対照研究として比較検討を行うことである。

2008年3月から6月まで岸和田徳洲会病院において通常のフラッシュナイフとフラッシュナイフBTを用いてESDにて切除した早期癌60症例の治療成績を比較した。ESDの難易度は胃の病変の部位や大腸病変の形態によって異なるため、同一臓器・部位、同一の大きさの病変を2病変ずつ抽出し、フラッシュナイフ群(F群)とフラッシュナイフBT群(BT群)に割り振った。食道11人12病変、胃27人32病変、大腸14人16病変を含む、52人60病変が対象となった。

フラッシュナイフは直径0.5mmで従来の針状ナイフ(0.4mm)より大きく、長さは1、1.5、2、2.5、3mmの5種類がある。直視下で組織にわずかにテンションをかけながら、切開・剥離を進めていく。先端は鈍なため、電流密度が低くなり、出血を起こしにくく、湧出型の出血の止血効果は従来の針状ナイフより高い。ナイフは送水機能も有するため、洗浄だけでなく、粘膜下層にも局所注入が可能であり、デバイスの入れ替えの手間を省くことができる。

フラッシュナイフBTは先端に球状の0.9mmのチップを有し、長さは1.5、2、2.5mmの3種類がある。理論的にはチップを大きくすることで電流密度は低下する。ボールチップとナイフの間に血管をはさみ、より広範囲に放電することでプレ凝固能を向上させた。胃では2.5mmタイプを、食道では2mmタイプを、大腸では1.5mmタイプを使用した。

主要評価項目は止血能とし、術中出血回数と止血鉗子を必要とした出血回数をカウントした。二次評価項目は止血鉗子によるプレ凝固の回数、治療時間(粘膜下層への局注開始から切除終了まで)、治療スピード(切除標本面積/治療時間)、一括切除率、一括完全切除率(一括かつ切除断端陰性)、穿孔率、後出血率とした。

両群において、患者の年齢、性別、組織学的診断、腫瘍径中央値、切除径中央値に有意差はなかった。術中出血回数と止血鉗子を必要とした出血回数はそれぞれF群で8回、3回、BT群で4回、0回($P < 0.0001$)と有意にBT群で少なかった。止血鉗子によるプレ凝固の回数の中央値はF群で0回(範囲0-3回)、BT群で0回(範囲0-2回)だった($P = 0.094$)。臓器別にみてもいずれも出血回数はBT群で有意に少なかった。また胃を部位別にみても、

下部領域では統計学的有意差まではでなかったものの、上部・中部領域では有意に BT 群で出血回数が少なかった。治療時間は F 群に比べて BT 群で短い傾向はあったが有意差はなかった(32 vs 28.7 min, P=0.13)。しかし治療スピードは BT 群で有意に速かった(1.2 vs 1.59 cm²/min, P = 0.0078)。一括切除率、完全一括切除率はいずれも 100%で、穿孔や後出血も認めなかった。フォローアップ内視鏡にて、切除後潰瘍は完全に瘢痕化していた。

ESDにおいて、術中出血の予防と効果的な止血は安全な処置を行うために非常に重要である。電流密度が減少すれば凝固能は上昇し、止血効果も向上する。理論的には、電流密度を減少し止血効果を高めるためにはナイフの直径を大きくする必要がある。そこで我々はボールチップを有するフラッシュナイフを開発した。これにより止血効果は向上し、術中出血回数と止血鉗子を有した出血回数は有意に BT 群で低下していた。この止血効果はすべての臓器で認められ、症例数が少ないものの、特に太い血管の密集している胃の上部・中部で著明に認められた。また止血能のほか、ボールチップで組織をすくい上げることができることから操作性が向上し、効率的な切開が可能となった。

フラッシュナイフ BT の先端は絶縁体ではないため、筋層部付近の操作にて穿孔のリスクは存在する点は注意が必要であるが、今回の検討では穿孔例は認めなかった。また止血力が上がることで同時に切除標本の断端が焼灼されることも危惧されたが、ダメージはわずかであり、F 群と BT 群において差は見られなかった。

BT 群では F 群と比較して治療時間は短くなる傾向があり、治療スピードも有意に速かつた。これらはいずれも止血能の向上と操作性の改善によるものと考えられた。

フラッシュナイフ BT は通常のフラッシュナイフと比較し、止血能及び治療スピードを向上させた。

以上、本研究は、筆者らが開発したフラッシュナイフ BT が通常のフラッシュナイフと比較し、止血能及び治療スピードを向上させたことを明らかにしており、内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）が安全かつ効果的に行える重要な知見を得たものと認める。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。