

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	佐藤 裕樹
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 581 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal for dissection esophageal carcinoma: oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone (全周性食道内視鏡的粘膜下層剥離術後におけるステロイド経口投与-狭窄予防の有用性-)
論文審査委員	主査 教授 若井 俊文 副査 講師 小杉 伸一 副査 教授 青柳 豊

博士論文の要旨

1. 背景

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の登場により、これまで内視鏡治療困難であった広範な病変や癒痕合併病変が治療可能となった一方で、重篤な偶発症・合併症が発生する可能性がある。食道 ESD 後狭窄はその一つで、表層拡大型癌の切除・亜全周切除(周在性 3/4 周)などがリスクとなる。その際は、内視鏡的バルーン拡張術を行うが、治療難渋している現状がある。近年、バルーン拡張術に加えて、ステロイド療法(「ステロイド内服」「ステロイド局注」)を行うことが食道狭窄に有用であるという報告がされるようになった。「ステロイド内服」は簡便であるが全身投与であることからその副作用に注意が必要である。「ステロイド局注」は局所投与であり全身投与の副作用の心配がない反面、穿孔リスクや、効果的な局注のための高度技術が要求されるという側面をもつ。

2. 目的・方法

2010 年～2012 年に昭和大学横浜市北部病院消化器センターで早期食道癌に対して全周性 ESD を施行した症例を対象にステロイド療法(ステロイド内服)を施行した。術後翌日に感染症やその他 ESD 関連偶発症のないこと・経口摂取が問題なく開始できることを確認し、術後 2 日目より prednisolone 0.5mg/kg/day の内服を開始した。prednisolone 内服開始から 4 週目までは 2 週間毎 5mg ずつ漸減、4 週以降は 1 週間毎 5mg ずつ漸減し約 8 週間の投与とした。

内視鏡的バルーン拡張術は 2010 年以前と同様のプロトコールで施行した。すなわち、術後 1 週間から内視鏡検査を開始、外径 9.8mm のスコープ(Olympus GIF Q260J)を用いて狭窄の有無・程度を評価し、スコープに抵抗を感じた場合、またはスコープが不通であった場合に拡張術を施行した。狭窄の程度に応じ順次拡張術を繰り返した。バルーンは特定の種類を用い、最大気圧までの拡張、あるいは粘膜裂創を拡張終了の目安とした。

「バルーン拡張術」に加えて「ステロイド療法」を行うことで、狭窄解除までの期間・バルーン拡張術回数に与える影響を調べることを本研究の目的とした。

3. 結果

当センターにおいて2007年から2012年3月にかけて269病変の早期食道癌に対してESDが施行された。うち23例が全周性切除であり、すべて一括完全切除がなされ、術中偶発症・合併症はみられなかった。しかしながら、全23症例で術後狭窄をみとめた。

2010年以降に施行された「バルーン拡張術+prednisolone内服:n=10」と、2007年～2010年に行われた「バルーン拡張術単独:n=13」との比較で、バルーン拡張回数・期間はそれぞれ、 13.8 ± 6.9 vs. 33.5 ± 22.9 回; $P < .001$, 4.8 ± 2.3 vs. 14.2 ± 15.7 月; $P = .005$ と「バルーン拡張術+prednisolone内服療法」の群で良好な結果が得られた。また、バルーン拡張単独群(n=13)の中には狭窄の治療に難渋し、late phase(中央値:術後158日)にprednisolone内服を開始した症例が3例みとめたが(「prednisolone内服療法」プロトコル導入以前)、拡張回数 46.3 回 ± 30.0 回、拡張期間 17.5 ± 13.0 月であり、ステロイド投与によるバルーン拡張回数減少・拡張期間短縮はみられなかった。なお、本研究において、prednisolone全身投与に伴う合併症はみられなかった。

4. 考察

本研究において食道全周ESD後狭窄は全症例(100%)に生じており、この結果は先行研究同様であった。ステロイドは狭窄に対して予防的に働くというよりはむしろ治療的に作用しているといえる。また、本研究は食道全周ESD後狭窄において、バルーン拡張術単独と比較し、prednisolone内服の併用が有意にバルーン拡張回数・拡張期間を減じることを示した。そして、prednisolone内服は、術後早期が効果的であった。ステロイドの作用機序は依然不明であるが、遅延しての開始は既に膠原線維が増生し線維化が完成していることが予想され、効果不良の一因であったと考えられる。

バルーン拡張に加え、ステロイド投与を行うことによって狭窄治療期間を短縮・症状軽減できる見込みである。しかしながら、全周切除の中でも長径が大きいものは術後狭窄のコントロールに難渋する傾向がある。また、深達度・脈管侵襲などにより術後、化学放射線療法など追加治療が必要となった場合に、狭窄治療に難渋し治療開始が遷延することはあってはならない。そのためには、術前、病変の範囲診断・深達度診断が重要であることはいままでもない。また、狭窄治療のため患者様には頻回に通院してもらうこととなるため、その旨治療前に十分に説明しておく必要がある。

審査結果の要旨

早期食道癌に対する全周性内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を施行した際の合併症に食道狭窄がある。本研究は全周性ESD後食道狭窄に対するステロイド療法の効果を検証した。「バルーン拡張術」に加えて「ステロイド療法」を行うことで、狭窄解除までの期間・バルーン拡張術回数に与える影響を調べることを本研究の目的とした。早期食道癌に対して全周性ESDを施行した23例を対象とした。全23症例で術後狭窄を認めた。「バルーン拡張術+prednisolone内服:n=10」と「バルーン拡張術単独:n=13」との比較で、バルーン拡張回数・期間は各々 13.8 ± 6.9 vs. 33.5 ± 22.9 回; $P < .001$, 4.8 ± 2.3 vs. 14.2 ± 15.7 月; $P = .005$ と「バルーン拡張術+prednisolone内服療法」の群で良好な結果が得られた。ステロイドの作用機序は依然不明であるが、遅延しての開始は既に膠原線維が増生し線維化が完成していることが予想され、効果不良の一因であったと考えられる。バルーン拡張に加え、ステロイド投与を行うことによって狭窄治療期間を短縮・症状軽減できる可能性がある。

早期食道癌の全周性 ESD 後食道狭窄に対するステロイド投与の効果について GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY に誌上発表しており、学位論文として価値のある研究成果であると判断した。