

氏名	いわした ひでゆき 岩下 英之		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第1794号		
学位授与の日付	令和1年10月3日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（論文博士）		
学位論文題目	Safety and efficacy of cold polypectomy compared to endoscopic mucosal resection and hot biopsy polypectomy （大腸ポリープにおける cold polypectomy は、EMR や hot biopsy と比較して安全かつ有効である）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	長谷川 傑
	（副査） 福岡大学	教授	八尾 建史
	福岡大学	講師	濱田 義浩

内容の要旨

【目的】

近年、大腸ポリープ切除の方法として、通電しない新しい方法の cold polypectomy (CP) の有用性についていくつかの報告がある。従来から腺腫性の大腸ポリープは放置すると癌化することが知られており、スクリーニングの下部消化管内視鏡検査でポリープを発見した場合は、肉眼的に腺腫が疑われれば切除が推奨されている。もしくは生検にて腺腫と診断されれば後日切除が推奨されている。National Polyp Study では腺腫のない clean colon を達成すると、大腸癌を有意に減少させることができると示している。切除の方法として CP は安全であり、かつ簡易的に小さなポリープを切除することができる。CP と、従来からある通電して切除する Endoscopic mucosal resection (EMR) との比較検討は近年いくつか報告があるが、通電する hot biopsy (HB) との3群間の比較検討はない。これらの安全性と有効性を比較検討した。

【対象と方法】

2015年4月から2016年7月までに、当院で切除した10mm未満の1713ポリープ、731症例で比較検討をおこなった。内訳はCP群が476ポリープ、EMR群が997ポリープ、HB群が240ポリープで、後ろ向きに比較検討した。CP群は、ジャンボ鉗子で切除する cold forceps polypectomy (CFP) の288ポリープと、スネアで切除する cold snare polypectomy (CSP) の188ポリープをまとめて476ポリープとした。これらのポリープの存在部位、サイズ、形態、後出血、クリップ数、病理組織、抗血栓療法、切除時間、

費用、遺残について比較検討した。さらに 10mm 未満のポリープのサイズをさらに 1-4mm と 5-9mm にわけて比較検討した。

【結果】

大腸ポリープ切除に伴う最も多い合併症である後出血は、CP 群は 0 例、EMR 群が 7 例、HB 群が 3 例であった。CP 群は HB 群と EMR 群と比較して有意に後出血率が低かった。出血した 10 例の中で、抗血栓薬内服症例は 7 症例であった。各群ともに、大腸ポリープ切除後の重大な合併症である切除後の腸管穿孔の症例はなかった。クリップ数は HB 群と CP 群で有意に少なかった。CP 群の平均治療時間は 91.3 秒であり、HB 群が 66.6 秒で、EMR 群の 290.1 秒と比較すると CP 群と HB 群は有意に治療時間が短かった。また CP 群は切除面の縫縮にクリッピングを行うケースが少なく、EMR 群と比較してコストが安かった。HB 群では使用する hot biopsy 鉗子が高価であり、結論として CP 群は HB 群と EMR 群と比較して有意に治療費が安かった。CP は通電しないため、腫瘍残存の可能性も考慮したが、下部消化管内視鏡検査で follow up できた 267 ポリープで肉眼的遺残の評価をおこなったが、CP 群は遺残においても他群に劣っていなかった。サイズに関しては 1-4mm で CP 群が多く、5-9mm で EMR 群が多かった。病理組織学的には 1-4mm には高度異型は存在せず、5-9mm では 10 例の高度異型が存在し、それらはすべて EMR で切除されていた。

【結論】

本研究では CP は後出血がなく、穿孔も起こさない安全な治療法であると考えられる。また切除後の遺残も他群に劣らず、費用対効果もある。切除時間も短く、各症例への負担も少ないと考える。CP は大腸ポリープ切除に有効な治療法であると考えた。

審査の結果の要旨

本論文は、大腸ポリープの内視鏡的切除において、コールドポリペクトミーCP と内視鏡的粘膜切除術 EMR とホットバイオプシーHB の 3 種類の切除方法で比較対象試験をおこなった研究である。その結果、CP 群は他群と比較して有意に出血率が低く、安全性が高い治療法であることが証明された。また切除時間は EMR 群と比較して有意に短く、医療費に関しては EMR 群、HB 群と比較して安く、患者への負担や医療費削減に関しても有効であることが証明された。

1. 斬新さ

内視鏡的切除における CP の有効性が近年報告され始めたが、過去の研究において CP 群と EMR 群と HB 群の 3 群間での比較対象試験の報告はない。また、切除時間および医療費まで検討した報告はみられない。

2. 重要性

大腸癌は、正常粘膜から大腸腺腫を介して多段階発現する仮説が主流となっている。また、米国の National Polyp Study で、大腸腺腫性ポリープをすべて切除することで、大腸癌発生を 76-90%抑制し、死亡率を 53%低下させる報告されている。しかし、内視鏡的大腸ポリープ切除術の二大偶発症は後出血と穿孔である。特に、後出血は臨床で度々遭遇する偶発症であり、治療において後出血を起こさないことが重要である。本論文では、通電処置をしない CP は、通電処置を行う EMR や HB と比較して後出血が少なく、今後広く普及していく治療法と考えられる。

3. 研究方法の正確性

本研究は単一施設において、計 9 名の消化器内科医が切除術を施行し、うち 5 名は十分に修練を積んだ日本消化器内視鏡学会専門医が施行した。非専門医は専門医の指導のもと内視鏡的切除を施行された。また、解析には JMP 統計ソフトウェア、Windows 版バージョン 9 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて 2 群間の統計的差異は χ^2 乗、t 検定を用い、3 群間の統計的差異は分散分析を用いて、 $P < 0.05$ を有意差とした。

4. 表現の明確さ

本論文は英語論文で、目的、方法、結果、考察いずれも明確に記載されている。専門分野の国際 Journal である Scandinavian Journal of Gastroenterology (IF : 2.629) に掲載済みである。

5. 主な質疑応答

Q : adenoma には管状腺腫と鋸歯状腺腫がはいるが、その区別はどのようにしたのか？

A : 管状腺腫、管状絨毛腺腫、絨毛腺腫、SSA/P のすべてを腺腫とした。

Q : 低異型度と高異型度の区別は？

A : 腺腫内癌を high grade dysplasia とした。

Q : 「The pathological evaluation for the complete removal of polyps was performed in 84.4% of cases (1446/1713)」は、病理診断をしたポリープか、もしくは断端陰性と病理診断をしたポリープした数なのか？

A : 病理診断をした数。

Q：遺残の確認はどのようにしたのか？

A：内視鏡 follow にて、切除後癒痕部にポリープが見つかった場合、生検もしくは切除の標本にて病理学的に腺腫の遺残を確認した。

Q：この研究の primary endpoint は？

A：主要評価項目については、内視鏡治療後の後出血の発生率、副次項目に切除時間、医療費など。

Q：後出血の定義は？輸血を要するぐらいの出血であったのか？

A：切除後に血便を主訴に来院された患者で、内視鏡下で活動性出血を確認した。輸血を要する出血はなかった。

Q：後ろ向き試験は制限があるが、今後はどのような前向き試験を考えているか？

A：治療前に患者に informed consent を行い、断端の評価を前向きに、CP でも断端陰性が劣っていないことを証明したい。かつ、前向きでも CP で出血が少なく安全であることを証明したい。

Q：外科で止血といえば焼灼が常識であるが、CP は切除したままでよいのか？

A：CSP も CFP も生検と同様に、ほぼ全例すぐに止血がみられている。

Q：切除の適応は？細かいポリープもとるのか？

A：6mm 以上は切除推奨で、5mm 以下でも表面が陥凹しているものや、患者が希望されれば切除する。

Q：今後の使い分けは？

A：大腸ポリープが取りにくい場所や操作性の難しいところにある際は、HB は非常に簡便で有用な治療法である。

Q：EMR との使い分けは？

A：肉眼的に陥凹を伴うものや、高度異型の疑われる症例を EMR する。

本論文は、大腸ポリープの内視鏡的切除において CP が安全かつ有効であることを証明し、また Scandinavian Journal of Gastroenterology にも掲載されており、学位論文に値すると評価された。