

氏名	坏 大輔		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 8690 号		
学位授与年月	平成 30年 3月 23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	大腸憩室出血に対する留置スネアを用いた新規内視鏡的止血術 の有用性の研究		
主査	筑波大学教授	医学博士	大河内 信弘
副査	筑波大学教授	医学博士	松崎 一葉
副査	筑波大学教授	博士（医学）	市村 秀夫
副査	筑波大学講師	博士（医学）	榎本 剛史

論文の内容の要旨

坏大輔氏の博士学位論文は、大腸憩室症における留置スネアを用いた内視鏡的止血術の有効性を臨床試験で検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

大腸憩室出血は下部消化管出血の 20-42%を占め、最も頻度の高い疾患である。内視鏡的止血術としてクリップ法や EBL（Endoscopic Band Ligation）法が行われている。EBL 法は内視鏡先端に装着した透明フード内に出血憩室を吸引・反転させた後、ゴムバンドにて憩室基部を結紮する方法である。その再出血率は約 11%とクリップ法の約 30%よりも低いが、責任憩室を同定後、スコープ先端に止血用バンドを装着するため、一旦内視鏡を抜去する必要があるため時間を要する。そこで著者はバンドの代わりに留置スネア（内視鏡用ループ結紮器）を用いて止血治療する留置スネア法（Endoscopic detachable snare ligation : EDSL）を考案した。本法では留置スネアは内視鏡鉗子孔から挿入が可能で、スコープを出血憩室部位に維持し観察を継続したまま、直ちに結紮止血が可能である。予備研究として 8 例の患者に EDSL を行い、有害事象はなく、再出血は 1 例のみであることを明らかにしている。以上から、EDSL は短時間で効率よく止血効果が得られると考えられ、著者は本法の有効性及び安全性を確認するため多施設共同臨床試験を行っている。

（対象と方法）

本臨床試験は筑波大学附属病院を含め 11 の筑波大学関連病院で実施されている。著者は、重篤な全身疾患のない大腸憩室出血が疑われる消化管出血（下血）患者を対象としている。主要評価項目は、EDSL で治療した患者の早期（30 日以内）再出血率としている。期待値と閾値はそれぞれ 12.5%と 33%とし目標症例数を 103 例と見積もっている（ $\alpha=0.05$ と $\beta=0.2$ ）。副次的評価項目は、憩室出血患者全体の早期再出血率、総内視鏡施行時間、EDSL の処置時間、有害事象、憩室出血の検出率としている。試験プロトコールは全施設の倫理委員会の審査・承認を受け、臨床試験の内容を全ての患者へ十分に説明の

上、文書による同意を得て実施されている。本試験は University Hospital Medical Information Network (No. UMIN000001858)に臨床試験登録し、著者本人が protocol を作成している。

(結果)

2015年6月から2017年3月までに205人の下部消化管出血患者が登録されている。著者は、そのうち184例(90%)に大腸憩室を認め、憩室出血と診断されたのは123人であったとしている(検出率60%)。EDSLは101例(82%)で行われ、EDSLができなかった患者のほとんどはクリップ法で止血されている(n=20/22)。著者が解析したところ、EDSLで治療した患者の再出血率は7.9%(95%信頼区間:2.6-13.2%,n=8/101)で、憩室出血を呈した全患者の再出血率は8.9%(95%信頼区間:3.8-15%,n=11/123)であることを明らかにしている。総内視鏡施行時間およびEDSLの処置時間の中央値は、それぞれ40(4分位範囲15-71)分および4(1-7)分であることを明らかにしている。有害事象は、憩室炎および結紮時の一過性の腹痛の2例であった。憩室炎は抗生物質の投与で治癒し、腹痛は無処置で消失したことを明らかにしている。

(考察)

著者は今回の臨床試験により、我々の考案したEDSLが安全で再出血率の低い有効な治療であることを明らかにしている。EDSLの早期再出血率は7.9%であり、これまでクリップ法の再出血率は20-30%、熱焼灼や凝固療法では15-40%、EBL法では11-16%と報告されており、従来の内視鏡的止血術の再出血率より低く、良好な結果であるとしている。著者はEDSLの止血の機序は結紮するという点でEBL法と同一であるとしているが、しかし、EDSLではEBL法で必要なバンド装着のための内視鏡の抜去および再挿入が不要であるため、その分、止血処置時間はEBL法より短いと考察している。著者はEDSLが、常にスコープを挿入した状態で迅速に止血処置を行うことができ、内視鏡抜去に伴う出血部位を見失う危険性もない、加えて、従来のクリップ法などの非結紮法では止血が難しい憩室の頸部または基部からの出血でも効果的に止血できると述べている。EDSL後の早期再出血に関する患者背景因子の多変量解析では、抗血栓薬の定期使用がその危険因子として同定されている。抗血小板薬または非ステロイド系抗炎症剤、高血圧、および動脈硬化症は大腸憩室出血の危険因子であることが報告されている。またEBLでは、早期再出血の危険因子として活動性出血が報告されている。著者はこれらの因子は、本研究の再出血群において、やや多い傾向は見られたが有意差は認めなかったと考察している。本臨床試験においては再出血率が低く、EDSL後の再出血リスクを明確にするためには、さらに症例を増やして検討する必要があるとも述べている。有害事象は2例に認められ、いずれも軽度なものであり、1例はEDSL後の憩室炎であり、抗生物質投与で治癒し、もう1例は、留置スネアで結紮中の一時的な腹痛であったと述べている。著者は穿孔や過度な絞扼による切開などの結紮関連の重大事象は経験しなかったことを報告している。同じ結紮法であるEBL法では、止血術後の遅延性穿孔および結腸憩室炎が報告されており、今回の著者の行った臨床試験では、高用量のステロイド患者や透析患者は除外したが、これら感染や創傷治療遅延をきたしやすい症例においては、EDSLにおいても、これらの合併症に十分な注意を払う必要があると思われるとのべている。著者は以上の結果からEDSLは大腸憩室出血の止血術として有効かつ安全な治療法であり、新たな治療選択肢の一つと考えられたと結論付けている。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文は、著者が新たに開発した大腸憩室出血に対する留置スネアを用いた止血方法の臨床試験のプロトコルを著者自身が作成し、多施設臨床試験を行いその有効性を明らかにした点で、独創性並びに新規性が高く、臨床試験の結果からその有効性が極めて高いと評価される。著者が行った臨床試験において、新規治療法は術者の経験年数を問わず、簡便かつ安全に行うことができ、かつ止血を確実に、また費用も安価である点からも本法が医療に今後貢献することが非常に大きいと考えられる。これらの内容は雑誌 *Endoscopy* 電子版(2015年)に発表されている。以上の理由から、本論文において著者により有効性、安全性を明らかにされた大腸憩室出血に対する新規治療法が早急に保険収載されることが望まれる。

平成30年1月11日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。