

学位論文審査の結果の要旨

令和 3 年 2 月 10 日

審査委員	主査	杉元 幹史		杉元 横見 南野
	副主査	横見 雅 裕保		
	副主査	南野 哲 男		
願出者	専攻	医学	部門	
	学籍番号	17D709	氏名	合田 康宏
論文題目	Long-term outcomes of Over-The-Scope Clip for refractory gastrointestinal diseases			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			

〔要旨〕

本研究に関する学位論文審査委員会は令和3年2月3日に行われた。

本研究は、難治性消化管疾患に対する Over-The-Scope clip (OTSC) の治療実績に関して、短期のみならず長期観察の必要性を指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、長期観察における有効性と安全性を示したものであり、学術的意義が高い。本論文は医学博士の学位論文に値するものと判定した。審査においては、以下に示す質疑応答が行われた、それぞれに発表者より適切な回答が得られた。

1. 長期観察する事のストロングポイントは？

長期観察することで1例の長期合併症が初めて確認できました。これまで細い管腔(食道・小腸)における狭窄やクリップのツメの擦過による裂傷、穿孔、逸脱など短期合併症の報告はあったものの長期合併症の報告はありませんでした。OTSCクリップの脱落についての観察もできました。1年後には7割ほどのクリップが脱落していました。このクリップの素材は、ナイチノールで心臓血管ステントと同様です。ただし、本素材は、血管系には長期留置の安全性のエビデンスがあるものの、腸管における長期的安全性を示した報告はなく、本研究のデータが初めてになります。つまり、長期的な腸管滞留による生体内異物反応が起こらなかったことの証明ができたことになります。また、OTSC体内滞留時の3テラ以上のMRI撮像の安全性は確立されていないため、もし脳血管MRAなどの撮像が必要になった場合に備えても時系列でクリップ逸脱率をみることは、臨床的に重要です。以上のようにOTSCを使用する上での臨床上の疑問点に答えることができたと考えています。

2. 疾患別にみた生存曲線の統計手法の信頼性は？

統計ソフトで算出した値ですが専門家分析では症例数が少ないためデータの信頼性がやや欠けるといった指摘がありました。今後、症例数を増やし、データの信頼性を高めたいと思います。

3. 倫理審査および患者同意取得については？

本研究は、後ろ向き観察研究として当院倫理委員会承認(受付番号:2019-187)の上で研究を行いました。患者同意取得については、電話での研究同意の確認を行いその旨をカルテ記載としております。

4. 本研究で解析対象となった患者が緊急手術になった詳細および件数は？

OTSC使用全47例のうち緊急手術となった症例はありませんでした。手技的不成功は5例ありましたが、その他の止血術などの内視鏡治療または保存的治療で改善しました。緊急手術を要する疾患群は、難治性出血や穿孔であります。一方、慢性経過の瘻孔は、バイタル安定期に属しOTSC使用に伴う腸管裂創や大出血による重

篤な合併症（既報なし）が発生しないかぎり緊急手術の対象となりません。従って、救命治療が必要な難治性出血や穿孔は、OTSC導入による低侵襲内視鏡治療でマネジメントできていることが証明できております。

5. 緊急手術になるものとそうでないものの基準は？また OTSC の位置付けは？
 欧州消化器内視鏡学会の最新のステートメントでは、穿孔症例においては発症から 12 時間以内であり腹膜炎がなければ内視鏡的な閉鎖が試みられます。10mm 未満の穿孔では従来のクリップ、10mm 以上であれば OTSC が推奨されております。全身状態の悪化や CT で大量腹水を認めるなど腹膜炎を示唆する所見があれば手術治療が選択されます。一方、日本ではまだ、OTSC を含めた内視鏡的縫合のストラテジーは未提唱であります。本邦では 2011 年より薬事認可された OTSC が高価なデバイスであったため普及に時間を要したことが挙げられます。2018 年 4 月より内視鏡的縫合手技の保険収載点数が新たに加えられたことで本邦でも拡散普及しており近い将来に欧州と同様のステートメントが確立されていくものと考えています。
6. クリップが残存してもしなくても異物反応のような生体への影響はなくクリップ残存をみる意義はあるのか？
 質問 1 でお答えしたようにクリップ逸脱率をみることは、臨床的に重要です。加えて、重要な意義が 2 点あります。1 点目は、患者自体に解剖学的な消化管走行屈曲異常や潰瘍瘢痕に伴う消化管狭窄を併存していた場合に、狭窄部でクリップ滞留による腸閉塞のリスクが想定される。2 点目は、腫瘍の内視鏡切除後に遺残の有無をフォローする上で留置した OTSC が同部の評価に影響を及ぼす可能性も想定されました。これらの観点からも長期観察の意義がありました。
7. 観察において抗血栓剤の影響はあったのか？
 難治性出血における患者背景として抗血栓薬服用症例の比率は検討項目に加えておりません。しかし、難治性出血は、抗血栓薬が要因であることが多く、その因子も踏まえて OTSC 選択となった症例が多く含まれていました。結果については抗血栓薬の有無に関係なく OTSC で止血効果が得られております。長期的にも OTSC で完全止血が得られた部位の再発性出血例はなく、抗血栓剤の影響はなかったものと考えています。
8. OTSC 施行後経過がよければ短期で抗血栓剤内服再開してもよいか？
 我々の症例では、約 1 週間後の内視鏡検査で止血の有無を確認した上で抗血栓剤内服再開を原則としております。2 度以上の出血を繰り返した難治性出血ですので、1 週間で短期と捉えるかは難しい点です。しかしながら、心血管イベントリスクの高い患者には治療 3 日後前後での早期再開も可能と考えています。今後、難治性出血例における OTSC 施行例での適切な抗血栓剤内服再開時期も検討していく必要があります。
9. 偶発症の cavity はどうしてできたのか？
 我々は以下の仮説的機序を考えています。憩室は筋層が欠くため、クリップで憩室周囲の粘膜を噛み合わせた粘膜縫合となった。限局的な粘膜虚血と炎症を起し、粘膜が脱落后、全層の欠損ひいては壁外と交通を有し cavity を形成したという機序を推察しました。腹膜炎に進展しなかった理由は、腸間膜に裏打ちされた穿通であったため炎症が最小限に留められ、重篤な病態に至らなかった可能性を考えています。OTSC 長期経過の偶発症としては本例が初であります。解剖学的特徴を有する憩室への OTSC の indication は慎重にすべきと考えられます。
10. 導入後 10 年経過にも関わらず長期の使用実績がなかったのはなぜか？
 OTSC の価格が高いため、使用が躊躇されていた背景があり、各施設で十分な症例蓄積がなされていなかったと推察されます。2018 年 4 月より内視鏡的縫合手技の保険収載点数が新たに加えられたことで本邦でも拡散普及しており近い将来に欧州と同様の長期成績も集積されていくものと考えています。この点において症例数は限定的ですが、本論文の新規性を見出しております。
11. 世界での普及状況と今後の展望はどうか？
 欧州消化器内視鏡学会の最新のステートメントでは OTSC が急性期の 10mm 以上の穿孔例に対し第一選択肢になっております。一方で、全世界的な普及には機器の高コストの問題が解消されなければ難しいのが現状です。本邦では、近年、保険手技点数が付加されたことで OTSC 使用におけるハードルが下がり本邦でも全国的に普及してきております。現在、当大学も主導的立場で参画している本邦での OTSC 多施設研究データが集積されれば欧州に準じたガイドラインが作成されていくものと期待しています。

以上質問に対し申請者は明確に回答し、学位授与に値すると認められた。

掲 載 誌 名	Minimally Invasive & Allied Technology 第 卷, 第 号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2020年 12月	出版社 (等) 名	Taylor & Francis

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。