

氏 名	金岡 秀晃
(ふりがな)	(かなおか ひであき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第9号
学位審査年月日	令和3年7月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Is a proton-pump inhibitor necessary after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms? A propensity score analysis (表在性食道腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後にプロトンポンプ阻害剤は必要か? 傾向スコア解析)
論文審査委員	(主) 教授 内山 和久 教授 中村 志郎 教授 田中 慶太郎

### 学位論文内容の要旨

《緒言》

食道表在扁平上皮癌の増加とともに、それに対する内視鏡切除も実臨床で一般的に行われている。特に内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection ; ESD) は早期胃癌や食道表在癌に対する低侵襲かつ高い根治度が得られる治療法として最も浸透している。その術後管理においては出血などの合併症予防の観点から、これまで先行して行われていた早期胃癌に対する内視鏡切除後のマネジメントに準じて行うことが多かった。しかし、胃と異なり食道においては胃酸に曝露される機会はそれほど高くなく、プロトンポンプ阻害剤 (proton pump inhibitor ; PPI) の投与によるメリットや経済的観点から、PPI

投与の必要性に関しては検討する必要がある。

#### 《目的》

表在性食道腫瘍に対する ESD 後の潰瘍治癒に与える PPI の影響について検討することを目的とした。

#### 《対象》

2005 年 4 月より 2015 年 8 月までに大阪医科大学にて ESD を施行した食道癌および食道 dysplasia の症例 199 例を対象とした。除外基準は、1) 組織型が腺癌の症例、2) 複数病変に対して ESD を行った症例、3) ESD 施行中に合併症を来した症例、4) 潰瘍治癒評価のための内視鏡フォローが行われていない症例、5) ESD 施行前より H2 受容体拮抗薬や PPI が投与されていた症例、とした。

#### 《方法》

食道 ESD を行った全症例において、治療後経過が良好な場合は術後 3 日目から食事を再開した。治療期間中は主治医の判断により PPI の投与を行った。PPI 投与を行う場合は ESD 直後から開始し、内視鏡的に潰瘍癒着を確認できた時点で終了した。全ての症例で ESD の 4 週間後に内視鏡検査を行い、潰瘍が残存している場合は癒着化を確認するまで内視鏡フォローを継続した。主要評価項目は治療 4 週間後における食道 ESD 後潰瘍の潰瘍残存率とした。

対象となる症例を PPI 投与群および PPI 非投与群に分けた後、潰瘍治癒に影響を及ぼす可能性のある 15 個の因子を共変量として設定し、プロペンシティブスコア (propensity score ; PS) を作成した。その後、PS を用いた逆確率重み付け (inverse probability of treatment weighting ; IPTW) 法を用いて両群間の背景因子を調整し、疑似ランダム化を行った。

## 《結 果》

合計 88 例に対して解析を行った。PPI 投与群（47 例）と PPI 非投与群（41 例）においてそれぞれの背景因子に有意差は見られなかった。4 週間後の ESD 後潰瘍残存率は、PPI 投与群と PPI 非投与群でそれぞれ 25.5%（12/47）と 14.6%（6/41）であり、PPI 投与と潰瘍残存率の関連性は認められなかった（OR = 1.92, 95% CI: 0.64–5.80, p = 0.21）。また、IPTW 法を用いた単変量解析、および PS を共変量とした多変量解析においても PPI 投与と潰瘍残存率の間に有意な関連性は認められなかった（OR = 2.42, 95% CI: 0.73–7.97, p = 0.15、OR = 2.40, 95% CI: 0.69–8.32, p = 0.15）。

## 《考 察》

今回我々が行なった PS を使用した解析方法では、PPI 投与と食道 ESD 後の潰瘍残存率の間に関連性は認められなかった。胃 ESD 後潰瘍に対しては酸分泌抑制薬の有効性について多数の報告がある一方、食道 ESD 後潰瘍に対して調査した研究は Kakushima らによる無作為化比較試験（randomized controlled trial ; RCT）のみである。この研究においても PPI 投与と ESD 後の潰瘍治癒率の間に関連性は見られず、本研究の結果を支持するものであった。これは両研究とも食道扁平上皮癌を対象としていることが一因と考えられる。食道扁平上皮癌の好発部位は胸部中部食道であり、ESD 後潰瘍の治癒過程で酸逆流の影響を受ける可能性は低いと考えられる。欧米で頻度の高い Barrett 食道腺癌の場合は扁平上皮癌に比して酸逆流の影響を強く受けていると考えられ、これらに対する PPI の有効性については今後の検討課題である。

本研究においては以下のような幾つかの限界があり、結果の解釈には注意を要する。1 つ目に、これは単施設の後方視的研究である。2 つ目はサンプルサイズが小さいことである。3 つ目に、解析から腺癌の症例を除外したことである。4 つ目に、標準容量の PPI のみを使用していることである。5 つ目は高周波装置の設定モードの違いが検証できていないことである。これらの限界はあるものの今回の検討では食道 ESD 後の潰瘍治癒に対して PPI 投与の有効性は証明されなかった。食道 ESD 後に漫然と PPI を投与することは避け、

追加併用の必要性については慎重に判断すべきと考えられる。

#### 《結 論》

表在性食道腫瘍に対する ESD 後の潰瘍治癒と PPI 投与に関連性は見られなかった。胃 ESD 後の潰瘍治療と異なり、食道 ESD 後潰瘍には費用対効果の面から PPI 投与は推奨されない。

## 論文審査結果の要旨

申請者らは、表在性食道腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）後の潰瘍治癒に対する PPI の有効性について後方視的検討を行った。本検討において、表在性食道腫瘍に対する ESD 後の潰瘍治癒に対し、PPI の有効性は認められなかった。本研究は後方視的研究であるため、選択的バイアスを考慮し、PS を用いた解析手法により可能な限り選択バイアスを排除した。まず、共変量と考えられる因子に対してプロペンシティブスコア（propensity score ; PS）を算出し、2通りの解析手法を行なった。1つ目に、逆確率重み付け（inverse probability of treatment weighting ; IPTW）法により PPI 投与群と PPI 非投与群の背景因子の調整を行い、PPI 投与に対する疑似ランダム化を行った上で潰瘍残存率に対するリスクについて単変量解析を行った。2つ目に、PS を用いた多変量解析により潰瘍残存率に対する PPI 投与の関連性を評価した。これらの解析の結果、いずれにおいても PPI 投与は潰瘍治癒に対して影響を与えなかった。

実臨床においては胃 ESD 後の潰瘍に対し、合併症予防のために PPI などの酸分泌抑制薬の投与は必須とされている。食道 ESD 後の潰瘍に対する検討としては過去に1つの RCT が報告されているが、本研究の結果同様に PPI の有効性は証明されなかった。2020 年に日本消化器内視鏡学会から発表された食道 ESD/EMR ガイドラインによると、この RCT の結果を踏まえて食道 ESD 後潰瘍には PPI 投与を行わないことが弱く推奨されている。しかし、他に同様の研究がないことからガイドラインの提言としては低いエビデンスレベルに位置付けられており、今回の研究結果はこれを支持する形となった。

本検討においては対象が食道扁平上皮癌に限られていることが影響している可能性があり、解釈には注意を要する。本邦の 9 割以上の食道癌は扁平上皮癌であり、好発部位は胸部中部食道である。一般的に健常人でも僅かに食道への胃酸逆流があるとされるが、胸部食道まで曝露される可能性は低く、今回の結果を欧米で主体の Barrett 食道腺癌に外挿できるかどうかは慎重に判断する必要がある。

食道 ESD 後潰瘍に対する PPI 投与の必要性はクリニカルクエスションであるが、本研究によって PPI は必要でないことが示唆され、今後の治療方針の決定に寄与することが期待される。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Therapeutic Advances in Gastroenterology 13: 1-9, 2020 Nov

doi: 10.1177/1756284820974908