

【7】

氏 名	あべ けいいちろう 阿部 圭一朗
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第803号
学位授与の日付	令和4年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（消化器）)
学位論文題目	Safety and efficacy of nonanesthesiologist-administrated propofol during endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial tumors (胃上皮腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術における非麻酔医によるプロポフォール投与の安全性および有効性の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 濱 口 眞 輔 (副査) 教授 豊 田 茂 教授 辰 元 宗 人

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

Endoscopic submucosal dissection (ESD) は低侵襲な治療法であり、一括切除率が高く、早期消化器癌の標準的治療として広く普及した。一方で、良好な鎮静が得られない状況でのESDは患者苦痛度が増すばかりか、予期せぬ体動により穿孔などの重篤な偶発症を引き起こしかねない。それ故、安全なESDの遂行には安定した鎮静が不可欠である。American Society of Anesthesiologists (ASA) Physical Status Classificationは術前リスクを判断する手段として用いられている。しかし、ASA Physical Status Classification別のプロポフォール以外の鎮静薬を用いた報告はあるが、プロポフォールを用いた報告は現在までにない。この研究では、われわれはASA Physical Status Classificationに従って、プロポフォール下での胃ESDの有用性や安全性について検討した。

【目 的】

併存疾患のある患者に内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) を行う際のプロポフォール投与については、コンセンサスが得られていない。本研究の目的は、米国麻酔科学会 (ASA) の身体的ステータスに基づいて分類された併存疾患を有する患者において、胃がんのESDを行う際に麻酔科医以外がプロポフォールによる鎮静を行った場合の安全性と有効性を評価することとした。

【対象と方法】

2011年4月から2017年10月までに獨協医科大学病院でプロポフォール鎮静下にて胃腺腫・早期胃癌

に対して胃ESDを施行した522症例（551病変）の対象を後ろ向きに検討した。ASA Physical Status Classificationは全ての患者で記録された。ESDの治療結果に対する併存疾患の影響を評価するために、ASA Physical Status Classificationに従って、3つのグループに分けて検討した：class 1、健常者；class 2、軽度の全身性疾患（糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、虚血性心疾患、不整脈、慢性肝障害、慢性腎障害、糖尿病、高血圧）、class 3、重度の全身性疾患（血管合併症を持つ糖尿病、透析中の慢性腎不全、心筋梗塞や肺気腫の既往、コントロール不良の高血圧）。高リスク疾患をもつ患者での意識下鎮静は禁忌であるため、class 4・5・6に分類された患者はいない。卵、大豆、プロポフォールアレルギーのある患者は除外した。検討項目は患者背景、内視鏡診断治療結果、プロポフォール投与量、偶発症とした。

【結 果】

患者背景はASA 1 (n=182)、ASA 2 (n=273)、ASA 3 (n=67) であった。3群における患者年齢の中央値は、ASA 1 63.5歳 (38-89)、ASA 2 72.0歳 (51-93)、ASA 3 72.0歳 (49-95) であった。高血圧、心疾患、呼吸器疾患は最も多い併存疾患であった。年齢、BMI、抗凝固薬/抗血小板薬、ヘパリン化で有意な差を認めた。抗凝固薬/抗血小板薬は併存疾患をもつグループでより多く投与されていた (ASA 1, 4.94%；ASA 2, 27.4%；ASA 3, 58.2%； $P<0.001$)。抗凝固薬/抗血小板薬のうちアスピリン製剤が最も投与されていた。病変部位は3群間において有意差を認めなかった ($P=0.141$)。

処置時間に関しては3群間で有意差を認めなかった (ASA 1, 122 ± 68.9 ；ASA 2, 114 ± 66.8 ；ASA 3, 109 ± 45.1 min； $P=0.216$)。また、プロポフォールの総投与量 (mg/kg)、導入量 (mg/kg/h)、維持量 (mg/kg/h)、覚醒時間 (min) についても3群間で有意差はなかった。

プロポフォール関連合併症については、全症例522例のうち血圧低下 (収縮期血圧 <90 mmHg) は113例 (21.6%)、呼吸抑制 ($SpO_2<90\%$) は265例 (50.8%)、脈拍低下 (脈拍 <50 bpm) は39例 (7.47%) に生じた。また、プロポフォール導入期では各群で合併症の有意差はなかった。また、プロポフォール維持期・回復期でも各群で合併症の有意差はなかった。血圧低下や脈拍低下を生じた症例はプロポフォール投与量の調整でいずれも速やかに改善した。呼吸抑制は導入期に起こりやすい傾向にあり、半数近くの症例で認めたが、各群で有意差は認めなかった。いずれの症例も酸素投与で SpO_2 の改善を認めた。プロポフォール投与による再鎮静の状態になった患者は認めなかった。

ESD関連合併症は、全症例522例のうち後出血を41人 (7.85%)、2人 (0.38%)、6人 (1.14%) に認めた。穿孔は各群で有意差を認めなかった。後出血は有意差を認めなかったが、より高いASA gradesであれば後出血を起こす傾向にあった。誤嚥性肺炎は3群間で有意差なくASA 1で1例 (0.55%)、ASA 2で5例 (1.83%) 認めた。いずれの症例も抗菌薬投与等の保存的治療で軽快した。腫瘍径 ($P=0.678$)。切除標本径 ($P=0.967$)、一括完全切除率 ($P=0.775$) に関しては3群間で有意差は認めなかった。

入院期間は併存疾患を有する群で長く、有意差 (ASA 1, 8days (6-25)；ASA 2, 9days (6-21)；ASA 3, 9days (7-35)； $P=0.003$) を認めた。

【考 察】

われわれの検討では、プロポフォール関連合併症は各群では有意差を認めなかった。既報では呼吸抑制は20%程で起こり、導入期に頻度が高いとの報告がある。本研究では呼吸抑制は導入期に半数以上に認め既報より多く認めたが、いずれの症例も酸素投与で改善を認めた。原因としてわれわれは呼吸抑制が発症していることを確認するためにSpO₂ 90%未満まで低下してから酸素投与を行ったことが原因として考えられた。

【結 論】

併存疾患を有するリスクの高い患者でもプロポフォール鎮静下で安全にESDを施行することが可能である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic Submucosal Dissection：ESD）施行時の鎮静に関して、プロポフォール以外の鎮静薬に関する安全性を示した報告は多いが、これまでに、術前リスクを考慮した非麻酔科医によるプロポフォール投与による鎮静の安全性を検討した報告はない。本研究では、胃ESD施行時の非麻酔科医によるプロポフォールを用いた鎮静について、米国麻酔学会術前状態（ASA-PS）分類に則って患者を群分けし、有効性や安全性を後方視的に比較検討した。本研究は獨協医科大学病院生命倫理委員会の承認を得ており、書面によるインフォームドコンセントは行わず、研究内容を公開してオプトアウトの機会を設けて行った。対象患者は2011年4月から2017年10月までに獨協医科大学病院でプロポフォール鎮静下にて胃上皮性腫瘍に対して胃ESDを施行した522症例（551病変）であり、患者をASA-PS分類に従って以下の①併存疾患のない182名（ASA 1）、②軽度の併存疾患273名（ASA 2）、③重度の併存疾患67人（ASA 3）の3群に振り分け、その他の患者を対象から除外した。主要評価項目をASA分類に準じた合併症を有する患者に対する非麻酔科医によるプロポフォール投与による鎮静の安全性とプロポフォールの有害事象である低血圧（収縮期血圧90mmHg未満）、呼吸抑制（SpO₂<90%）、徐脈（脈拍50bpm未満）の発生状況とした。そして、副次的評価項目をESDの技術的・臨床的成功、ESD手技に関する有害事象、在院日数とした。結果として、ASA 2群または3群の患者の年齢中央値は、ASA 1群の患者より有意に高かったが、腫瘍の特徴、プロポフォールの総使用量、ESDの手技時間に関しては3群間で有意差を認めなかった。また、プロポフォールに関連する有害事象は、低血圧が113例（21.6%）、呼吸抑制が265名（50.8%）、徐脈が39名（7.47%）であったが、ASA分類区分別の3群間で有意差はみられなかった。また、鎮静の導入期、維持期、回復期の3群間における有害事象の発現率においても有意差はみられず、本研究調査対象で重篤な有害事象の発生はみられなかった。以上のことから、ASA分類における術前リスクの高い患者に対しても、胃ESD施行時の非麻酔科医によるプロポフォール投与による鎮静は安全で効果的であると結論した。

【研究方法の妥当性】

申請論文は後方視的コホート研究であり、倫理委員会で承認されたものである。

本研究では非麻酔科医による胃ESD施行時のプロポフォールによる鎮静の有効性と安全性について、各症例を米国麻酔学会術前状態（ASA-PS）分類に準じてリスク別に分けて有害事象発生率等の比較検討を行っている。522症例（551病変）に対する客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

本邦では胃ESDの鎮静にはベンゾジアゼピン系が使用されてきたが、近年プロポフォールの有用性を述べた報告が増加している。しかし、非麻酔科医によるプロポフォールを用いた胃ESD時の鎮静の有効性・安全性について、術前リスク別に検討された報告はないため、研究者はASA-PS分類において重度のリスクを有する患者群に対しても非麻酔科医による胃ESD時のプロポフォール鎮静が安全であることを明らかにした。この点において、本研究は新奇性・独創性を有する研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を対象として確立された統計解析を用いて検討している。そこから導き出された結論は論理的に矛盾するものではなく、関連領域におけるその他の知見とも矛盾せず、極めて妥当なものと判断できる。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、ASA-PS分類でASA 1～ASA 3に該当する患者に対する胃ESD時の非麻酔科によるプロポフォール鎮静が安全で有用であることを明らかにしている。欧米では胃ESD施行時のプロポフォール鎮静は麻酔科医が担当するが、今回の申請論文に示した結果は消化器内科医による鎮静が主流である本邦や他国の実臨床において有益な情報を示す、非常に有意義な研究であると評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、消化管疾患の診断および治療を学び実臨床に携わった上で、適切なクリニカルクエスチョンを設定し仮説を立てて臨床研究を立案した。その上で、適切に本研究を遂行して貴重な知見を得ている。その研究成果は消化器病関連の著名な国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Gastroenterology Research and Practice

(2019 : 5937426, 2019)