



Title	膵管閉塞を伴わない遠位悪性胆管狭窄に対する金属ステント留置時の膵炎発症予防における内視鏡的乳頭括約筋切開術の効果に関する多施設共同後方視的研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	加藤, 新
Description	配架番号 : 2516
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14052号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77966
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shin_Kato_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 加藤 新

審査担当者	主査	准教授	神山	俊哉
	副査	教授	平野	聡
	副査	教授	本間	明宏
	副査	教授	高橋	誠

学位論文題名

膵管閉塞を伴わない遠位悪性胆管狭窄に対する金属ステント留置時の膵炎発症予防における内視鏡的乳頭括約筋切開術の効果に関する多施設共同後方視的研究
(Efficacy of endoscopic sphincterotomy in prevention of post-ERCP pancreatitis after transpapillary metallic stent placement in patients without main pancreatic duct obstruction, multicenter retrospective observational study)

申請者は、膵管閉塞を伴わない遠位悪性胆管狭窄に対し、内視鏡的に金属ステントを留置する際に、膵炎発症を予防する目的で乳頭括約筋切開を付加することの効果を検討する研究を行った。多施設共同研究として 160 症例（切開群 82 例、非切開群 78 例）をエントリーし、propensity score stabilized inverse probability of treatment weighting method (IPTW 法)で両群間の背景因子の調整を行った。解析の結果、ERCP 後膵炎の発症率は両群間で有意差はなく、乳頭括約筋切開の付加が膵炎発症抑制に寄与しないことを示した。

審査会では、4 人の審査担当教官と申請者の間で以下の質疑応答がなされた。

高橋副査より、ERCP 後膵炎の発症率をどのように下げていくかという臨床的課題が本質にあると思うが、乳頭括約筋切開の意義が否定的であるならば、なにか他に対策はありうるのか、との質問があった。これに対し申請者は、非ステロイド性抗炎症薬の挿肛など有効性が示唆される報告はあるが、現状で確立された予防手法はない。今後臨床および基礎の両面からの研究が望まれるが、例えば临床上では、金属ステント留置時に膵管ステントを併用することで抑制につながるのかなど、いくつかのクリニカルクエッションが存在し、今後検討していきたいと回答があった。

本間副査より、乳頭括約筋切開は膵炎予防のためだけに行われるのではなく、どうしても必要な症例もあるのではないかと、との質問があった。これに対し申請者は、乳頭括約筋切開は排石や太径デバイスの挿入の際には不可欠であり、その意義は否定しない。一方で深刻な偶発症を引き起こし得る手技でもあり、本当に必要な症例のみに行うべきであると回答した。また、使用する金属ステントの種類により膵炎発症への影響はあるのかとの質問があった。これに対し申請者は、ステントが uncovered か covered かで膵炎発症に差があるとする報告は存在するがエビデンスとして確立はしていない。本検討では使用したス

テントの種類に両群間で大きな偏りはなく、結果に影響を与えてはいないと思う、と回答した。さらに、IPTW法を用いる利益について質問があった。これに対し申請者は、IPTW法は因子毎に傾向スコアを算出してその逆数を取り、症例毎に重み付け操作を行って両群間の背景因子の統一を行う手法であり、プロペンシティスコアマッチングと異なり、マッチングしない症例が省かれて調整後の症例数が減ることがない点が大きな利点である、と回答した。

平野副査より、緒言で、黄疸解除における ERCP の位置づけや金属ステントの優位性に関しさらに詳述したほうがよい。重症膵炎をなんとか避けなければいけないというメッセージを強く織り込むべきだ、との指摘があった。申請者は、そのように加筆する旨返答した。また、金属ステントを留置することで膵炎発症が起きやすいという機序をきちんと説明したデータや既報はあるのか、との質問があった。これに対し、既報では金属ステントの強い直線化力が膵炎発症の有意な因子であることが示されている、と回答した。当該回答に対し平野副査より、乳頭切開で直線化力による膵管口圧排は解除されるのではないかと、との再質問があった。これに対し申請者は、今回の検討のデータからも、通常の中切開では十分な圧排減弱が得られないということだと思われる、と回答した。加えて、膵炎の重症度判定に米国内視鏡学会の偶発症診断基準を用いているのは適当なのか、との質問があった。これに対し申請者は、入院期間の延長や集中治療の期間、外科的ないし IVR の介入の有無など複数の項目とグレードで重症度判定を行う内容であり、偶発症膵炎の重症判定基準としても概ね妥当と考えられる、と回答した。

神山主査より、本検討では括約筋切開術の施行は術者判断とされており、結果的に膵炎リスクの高い症例に対して切開術が付加されやすい傾向があるかもしれない。これはアウトカムに影響を与えうる要素ではないか、と質問があった。これに対し申請者は、指摘の通りであり、それが後方視的研究である本検討の大きなリミテーションである。そのような選択バイアスを完全に除外するためには無作為割付試験の施行が必須であり今後の課題である、と回答した。当該回答に対し神山主査より、その点は既に考察で言及されているが、より詳細に記載した方がよい旨コメントがあった。申請者は、加筆する旨返答した。また、偶発症で穿孔例はなしとの結果だが、乳頭括約筋切開の状況によってはしばしば穿孔を来し、時に重篤な転帰を辿り得る。経験上大切開をすると穿孔しやすいと思うがその理由は如何、と質問があった。申請者は、乳頭外の腸管粘膜に切開が及ぶことによる穿孔であり、日常臨床において原則として大切開が選択されない理由のひとつである旨回答した。

本件審査会において、申請者はいずれの質問に対しても適宜先行研究に言及しながら誠実かつ適切な回答を行った。本検討は後方視的研究の限界はあるものの、膵管非閉塞の遠位胆管狭窄に対する金属ステント留置時の乳頭括約筋切開術付加の効果に関する新たな知見を提示しえた研究であり、今後の前向き介入研究への先鞭となりうる学術的成果であると思料する。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。