

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：石山 晃世志

専攻分野：消化器内科学

指導教授：立石 敬介

主論文の題目：

Effect of Spraying L-menthol on Peristalsis Resumption during Endoscopic Submucosal Dissection of Gastric Tumors

(胃腫瘍のESDにおける再蠕動に対するL-メントール噴霧の有効性の検討)

共著者：

Ken Namikawa, Yoshitaka Tokai, Shoichi Yoshimizu, Yusuke Horiuchi, Toshiyuki Yoshio, Toshiaki Hirasawa, Tomohiro Tsuchida, Fumio Itoh, Junko Fujisaki.

緒言

ペパーメントオイルの消化管蠕動抑制効果は上部消化管内視鏡検査および治療において報告されており、L-メントールとして商品化された。ペパーメントオイルの主成分はペパーメントであるため副作用が少なく、抗コリン剤およびグルカゴンなどの抗蠕動薬に比べ、投与時の安全性が高い。上部消化管腫瘍における Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) 中の L-メントールは、胃壁平滑筋のカルシウムチャンネルに作用し、筋弛緩作用を引き起こすことで蠕動抑制効果を発現すると報告された。ESD 中の再蠕動により治療が続行困難になる事をしばしば経験する。ESD 中の再蠕動時に L-メントールを噴霧すると、切開剥離面の平滑筋に直接作用するため効果が即時に発現されると推察される。今回我々は胃腫瘍の ESD における再蠕動に対する L-メントール噴霧の有効性につき検討した。

方法・対象

当院で 2017 年 1 月から 2017 年 12 月に施行された 482 症例 501 病変のうち ESD 中の再蠕動に対して L-メントールが噴霧された 116 症例 127 病変の胃腫瘍（胃がんもしくは胃腺腫）を対象とした。ESD は当院の 5 人の日本消化器内視鏡学会専門医が行い、全症例でマーキング開始時から治療終了時までの動画を保存した。噴霧後明らかに蠕動が抑制された症例を効果ありとした。動画検討は 3 人の専門医が後方視的に行い、3 人の専門医の評価が一致した症例を効果ありと判定した。

なお本研究は、公益財団法人がん研究会倫理審査委員会（承認番号 2019-1129）の承認を得たものである、統計は Fisher 直接確率検定または Mann-Whitney 検定を用いた。

結果

L-メントールを噴霧した群の病変部位は、U(上部)領域 2 病変、M(中部)領域 36 病変、L(下部)領域 89 病変であり、一方、非噴霧群は、それぞれ 66 病変、215 病変、93 病変で、噴霧群の割合は U/M/L=2.9%、14.3%、48.9%で、L 領域が M 領域および U 領域より有意に多かった ($P<0.05$)。127 病変のうち 117 病変 (91.5%) で効果ありと判定された。特に U 領域 (100%)、L 領域 (93.3%)、および後壁以外 (前壁/小弯/大弯=97.4%、92.9%、91.75%) での効果が高く、噴霧から蠕動抑制発現までの平均時間は 5.3 ~ 10.5 秒であり、部位による発現までの差は見られなかった ($P=0.70$)。L-メントール噴霧の有無による有害事象発生に有意差は認められなかった ($P=0.793$)。

考察

胃腫瘍に対する ESD は日本で開発され、胃がんの発生率が高い中国や韓国で広く普及している治療法である。ESD が開発される以前は外科手術が行われていた病変も、現在では ESD で切除可能な病変が多く、ESD での胃がんの治療割合が増加している。胃がんの有病率が高齢者にシフトしており、高齢者の治療の増加に伴い心臓疾患や前立腺肥大症などの合併症を持つ患者が増加している。消化管蠕動抑制作用を持つ薬剤としては、抗コリン薬やグルカゴンなどがあるが、これらの薬剤は副作用を伴うため心臓疾患、前立腺疾患、緑内障などを持つ患者には禁忌となる場合がある。先行研究によると、ESD 開始時に L-メントールを噴霧したところ、15 分間胃壁の蠕動が抑制され、有害事象発生がなかったと報告された。ESD は時間を要する手技であり、最適な条件を整えることが重要である。また、高齢者患者の増加に伴い、処置中の安全性の担保も

重要になる。L-メントールはカルシウムチャンネルに直接作用し、胃壁平滑筋を弛緩させる作用がある。噴霧を要した病変はL領域に多い結果だったが、胃角から胃前庭部にかけての領域は、蠕動運動の開始に重要な役割を果たすと考えられており、M-U領域はESD治療中の蠕動運動による影響が小さいと考えられた。これによりL-メントールを噴霧群は、L領域病変に多い理由が説明できる。先行研究では蠕動運動への影響を観察するため、L-メントール噴霧は粘膜で覆われた状態で行われたのに対して、本研究では粘膜切開後に粘膜下層を露出させた状態での再蠕動時にL-メントールを噴霧した点で違いがあり、この段階での噴霧による胃平滑筋への直接作用について検討した。また、本研究によりL-メントールの再蠕動抑制への効果発現までの時間が短いことが示された。この結果は、治療を迅速に遂行するために有用である。また、L-メントール噴霧の有無による有害事象発生に有意差は認められなかった。ESD患者の高齢化に伴い、有害事象なく治療を完遂することは非常に重要である。本研究では、胃腫瘍のESDにおける再蠕動に対するL-メントール噴霧の有効性を示した。特に、蠕動運動の影響を受けやすいL領域のESDにおいて本薬剤は有効と考えられた。