



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_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 加藤 新

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)

【背景と目的】

遠位悪性胆管狭窄（malignant biliary obstruction: MBO）に対する胆管ドレナージ手技として、近年は内視鏡的逆行性胆膵管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP）の手法を用いた内視鏡的胆管ステント留置術（endoscopic biliary stenting: EBS）が主流となっている。EBS には、ERCP 後膵炎（post-ERCP pancreatitis: PEP）発症のリスクがあり、時に致死である。特に、腫瘍による主膵管閉塞を伴わない症例に口径の大きい胆管金属ステント（metallic stent: MS）を留置する場合の PEP 発症率はより高いとする既報もある。日常臨床においては MS 留置に先立ち内視鏡的乳頭括約筋切開術（endoscopic sphincterotomy: ES）を付加し、ステント留置による膵管口への圧力を減らして PEP の予防を試みることが多い。しかし、膵管非閉塞の遠位 MBO に対して MS 留置の際に ES を付加することが、真に PEP の予防に寄与するのかについて十分な先行研究はなく、学術的な結論は未だ確立していない。本研究の目的は、膵管非閉塞の遠位 MBO に対して経乳頭的に MS を留置するのに先立ち ES を付加することが、PEP 発症のリスクを低減しうるのかを、多施設共同後方視的研究によって解明することである。

【対象と方法】

2010 年 1 月から 2018 年 3 月までの間に、研究参加 11 施設において膵癌以外の遠位 MBO に対して MS を留置した 292 症例のうち、過去に ES 施行歴のある 109 症例を除外した 183 例を各施設の前向き症例登録データベースより抽出し仮登録した。そのうち、主膵管閉塞（体外式腹部超音波検査、超音波内視鏡検査またはコンピュータ断層撮像検査で腫瘍により主膵管が閉塞し、主膵管径が 3mm 以上に拡張している状態）が確認された 14 症例、データ欠損のある 9 症例を除外した 160 例を解析対象として本登録した。160 例中、MS 留置直前に ES を付加した症例は 82 例（ES 群）、ES を付加しなかった症例は 78 例（非 ES 群）であった。これらの適格対象患者につき、施設毎に患者背景、手技内容、偶発症、血液検査結果、MS 開存期間および打ち切り要因に関する細目をデータシートに入力し、症例集積を行った。本研究における内視鏡手技は、鎮静、鎮痛下に X 線透視室にて施行した。十二指腸鏡を十二指腸下行脚まで挿入し、十二指腸乳頭部を正面視したうえで胆管挿管した。挿管後、造影剤の注入で狭窄部を確認した後、術者判断により ES が施行された症例ではこの時点で中切開程度の ES が付加された。この後、MS デリバリーシステムを胆管内に挿入し、X 線透視下に展開して留置した。

主要評価項目は、PEP の発症率とした。副次評価項目は、出血、胆管炎、穿孔、MS 逸脱迷入の発症率、MS 閉塞までの時間、および MS 閉塞の発症率とした。Propensity score stabilized inverse probability of treatment weighting method (IPTW 法)にて両群間背景因子の調整を行った。偶発症診断および重症度判定は、米国消化器内視鏡学会の内視鏡偶発症診断基準に準拠した。

【結果】

膵管非閉塞の遠位 MBO 症例において、MS 留置後の PEP 発症率は、ES 群で 26.8% (22/82 例)、非 ES 群で 23.1% (18/78 例) であった。両群間の背景因子を IPTW 法で調整後の検討で、PEP 発症について両群間に有意差を認めなかった (adjusted odds ratio [95%CI]: 1.23, [0.53-2.81], $p = 0.63$)。手技に関する交絡を除外する目的で PEP を depending variable としてロジスティック回帰分析を行ったが、ES、初回乳頭、非ステロイド性消炎鎮痛薬挿肛、企図しない膵管造影および膵管へのガイドワイヤー進展はいずれも PEP 発症に寄与しなかった。PEP の重症度は、ES 群；軽症 17 例、中等症 4 例、重症 1 例、非 ES 群；軽症 11 例、中等症 7 例であった。ES 群の中等症 1 例、重症 1 例、非 ES 群の中等症 1 例で追加の内視鏡治療 (内視鏡的 MS 抜去) を要した。その他の症例はいずれも保存的加療で軽快した。出血、胆管炎、穿孔、ステント逸脱・迷入の発症についても、ES 群、非 ES 群で差はなかった。MS 留置後の閉塞発症率は、ES 群では 22 例 (26.8%)、非 ES 群で 23 例 (29.5%) であり両群で差はなかった。MS 開存期間も ES 群で中央値 131 日 (2-465 日)、非 ES 群中央値 200 日 (4-864 日) で有意差はなかった ($p = 0.215$)。

【考察】

本研究の結果、PEP 発症は ES 群で 22 例 (26.8%)、非 ES 群で 18 例 (23.1%) であり、IPTW 法で背景調整後の検討でも、PEP 発症について両群間に有意差を認めなかった。この結果は、膵管非閉塞の遠位 MBO に対する MS 留置において、ES 付加が PEP 発症を抑制しないことを示唆している。ゆえに膵管非閉塞症例においても、MS 留置に先立つ ES 付加は経常的には行わず、胆道鏡挿入やデバイス挿入などのために必要な症例に限り付加するなど謙抑的な適応とすべきと考えられる。副次評価項目に設定したその他の偶発症 (胆管炎、出血、穿孔、迷入・逸脱) については両群間で有意差はなかったが、出血は ES 群のみで 1 例認めた。出血は ES に固有の偶発症であり、ES を付加しなければ回避しうる点に留意すべきである。また、MS 留置後の閉塞発症率、開存期間ともに両群間で有意差はないことから、ES の有無は MS 閉塞および MS 開存期間に影響を与えないことも示された。

本研究は前向きは無作為割付研究ではないため、選択バイアスなどの影響は避けられない。ゆえに、今後多施設共同前向き介入試験での追加検討が望まれる。また、本研究での PEP 発症率は 25% と既報 (9.7%) と比べても高いが、これまでも膵管非閉塞症例に限って PEP の発症を検討した報告では同様に高い発症率が報告されており、これは大口径である MS の力学的特性による膵管口への強い圧排閉塞の影響によると思われる。さらに、MS 留置後の PEP 発症がプラスチックステントと比べ高率で、ES 付加により PEP 発症の減少が見込めないのであれば、そもそも膵管非閉塞の遠位 MBO 症例に MS を留置するべきではないのではとする疑問も生じうる。しかし、MS の開存期間はプラスチックステントと比較して有意に長期であることは既に明らかであり、本研究結果が直ちに MS 留置の利益を棄損するまでには至らないものと思料する。

【結論】

本研究は、多施設共同後方視的観察研究により、膵管非閉塞の遠位 MBO に対して MS の留置に先立ち、ES を付加することの PEP 発症抑制効果を検討した初めての報告である。本知見からは、ES 付加は PEP 発症を抑制しないことが示された。今後、大規模前向き介入研究で追加の検討を行っていくことが課題となる。