HOKKAIDO UNIVERSITY

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［全文の要約］
Author(s)	加藤, 新
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2516 他
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/2115/77967
Type	doctoral thesis
File Information	Shin_Kato_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文　（　要　約　）

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)

2020 年 3 月

北 海 道 大 学

加　藤　　新

緒　　言

遠位悪性胆管狭窄（malignant biliary obstruction: MBO）とは，悪性腫瘍により遠位胆管が閉塞し胆汁が鬱滞することで，黄疸，肝機能異常，胆管炎などの臨床像を呈する病態である．閉塞の解除のために，十二指腸乳頭部への内視鏡的アプローチが可能な場合は，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）が第一選択となる．

EBS は一期的な内瘻化が可能であるうえ，経皮経肝処置や外科的ドレナージと比べ侵襲度も低く，短期間の入院で処置可能である．患者の quality of life の向上に資する優れた手法であるが，一方で重篤な偶発症を引き起こす可能性があることが知られている．中でも ERCP 後膵炎（post-ERCP pancreatitis: PEP）は重篤化すると時に致死的な転帰を辿り得る．その発症率は最近の systematic review によれば 9.7%であり，重症化率は 0.4%，死亡率は 0.11%であった．特に腫瘍による主膵管閉塞を伴わない症例に金属ステント（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がある．

ひとたび PEP を発症すれば，患者に与える不利益は大きい．それゆえ, PEP 発症を予防する目的で, EBS に先立ち内視鏡的乳頭括約筋切開術 （endoscopic sphincterotomy: ES）を付加し，ステントによる膵管口への圧力を減らして膵液の流出障害を回避する試みが日常臨床において行われている．しかしながら，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. PEP 予防目的での ES 付加の有用性はないとする先行研究も存在するものの，これらはいずれも膵管閉塞を伴った遠位 MBO 症例を検討の対象としているからである．膵管閉塞を来している場合，尾側の膵実質が委縮していることが多く, PEP の発症リスクも低くなることは自明である．

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 発症のリスクを減らしうるのかを，多施設共同後方視的研究によって解明することである．本研究は，未だ学術的に結論が出ていない主題へ新たな知見を提示しうる研究であると考える．

研　究　方　法

【研究デザイン】

多施設共同後方視的観察研究

【対象】

2010 年 1 月から 2108 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, 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, 画像上主膵管閉塞が確認された 14 例およびデータ欠損のある 9 例を除外し, 最終的に 160 例を本登録した. 尚, 160 例中, 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. これらの症例につき, 患者背景, 手技内容, 偶発症, 血液検査結果, 再発性胆管閉塞（recurrent biliary obstruction: RBO)に関し細目データを採取した。

【内視鏡手技】

経乳頭的に胆管挿管後, 造影し狭窄部を評価した. ES が施行された症例ではこの時点で切開が付加された. この後, X線透視下に MS 留置を行った.

【偶発症の定義および重症度判定】

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.

【評価項目】

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, RBO までの時間および発症率とした.

【統計解析】

Propensity score stabilized by inverse probability of treatment weighting method (IPTW 法）にて両群間背景因子の調整を行った。また, 手技に関する交絡を除外する目的でロジスティック回帰分析を行った. ステント開存期間の解析については log-rank test を用いた. Categorical data の解析は, χ^2 検定を行った. P 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意であると判断した.

研　究　結　果

【患者および手技背景】

平均年齢は ES 群 74.52 歳, 非 ES 群 76.33 歳（standardized difference, std diff; 13.2）であり, 男女比は ES 群 33:49, 非 ES 群 36:42 (std diff; 11.9）であった. 先行するプラスティックステントないし経鼻胆管ドレナージチューブの留置歴なし（ES 群 57 例, 非 ES 群 35 例, std diff; 51.1), NSAIDs 挿肛（ES 群 6 例, 非 ES 群 13 例, std diff; 28.9), 乳頭部癌（ES 群 4 例, 非 ES 群 9 例, std diff; 24.3）は両群間でばらつきが目立つ. IPTW 法にて背景調整を行い, 良好に両群間の背景が調整された.

【偶発症；PEP 発症率】

PEP の発症は, ES 群で 26.8% (22/82 例), 非 ES 群で 23.1% (18/78 例）であった. 背景非調整下で, 両群間に有意な差を認めなかった（unadjusted odds ratio [95%CI]: 1.22 [0.60–2.51]). IPTW 法で背景因子調整後の検討でも, PEP 発症について両群間に有意差を認めなかった（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 dependent variable としてロジスティック回帰分析を行った. PEP 発症への影響が予想される因子‘ES’, ‘初回乳頭’, ‘NSAIDs 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。

【偶発症；出血, 胆管炎, 穿孔および MS 逸脱・迷入】

出血は ES 群でのみ 1 例（1.2%）認めた. 胆管炎は ES 群で 4 例（4.9%), 非 ES 群で 3 例（3.9%）であった. 穿孔は両群とも認めなかった. MS 逸脱・迷入は両群とも 3 例（ES 群；3.7%, 非 ES 群 3.8%）であった. いずれも, 両群間で有意な差はみられなかった.

【再発性胆管閉塞】

RBO は ES 群では 22 例（26.8%), 非 ES 群で 23 例（29.5%）であった.

RBO までの期間の中央値は ES 群で 131 日（2-465 日), 非 ES 群で 200 日(4–864 日)であった. 各群症例の RBO, 打ち切りまでの期間について Log-rank 検定を行ったが, 有意差は認めなかった（$p = 0.215$).

考　　察

PEP の予防法について, 現状では決め手となる手法は未だ確立していない. 解剖学的に十二指腸乳頭部の膵管口および胆管口は極めて近接しており, 胆管にステントを挿入することは膵管口圧排による膵液流出障害を惹起し PEP 発症につながり得る. ゆえに日常臨床おいては胆管ステント留置に先立ち ES を付加し, 乳頭部への負荷を軽減することで流出障害を回避して PEP を予防しようとする試みが行われてきた. ES は PEP 予防の為のみならず, 胆管内に胆道鏡や特殊な生検デバイスを挿入する際には必要不可欠な処置であり臨床上の意義は大きい. 一方で, 後出血や穿孔などの重篤な偶発症を引き起こし得る手技であり, その適応は厳密なエビデンスに基づき検討されるべきである.

Hayashi らは, 前向き介入研究で膵癌による遠位 MBO に対して MS を留置する際の ES 付加の効果を検討し, PEP 発症を抑制しないと報告している. また Sofi らは, 胆道閉塞への MS を含む内視鏡的ドレナージに関する既報 9 報に対して systematic review・meta-analysis を行い検討した結果, 同様に ES 付加は PEP 発症を抑制しないとした. 但し, これらの検討は主として膵癌による主膵管閉塞症例を対象としており, 膵管非閉塞の MBO での効果を検討したわけではない.

本研究の検討では, IPTW 法で背景因子調整後でも, 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], $p = 0.63$). この結果は, 膵管非閉塞の遠位 MBO に対する MS 留置においても, 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である.

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 RBO 発症率と MS 開存期間についても両群で有意差はなく, ES の有無は RBO および MS 開存期間に影響を与えないことが示された.

本研究の限界および課題について, 以下に示す.

第一に, 本研究は前向きの無作為割付研究ではない. 後方視的研究ゆえのバイアスの影響は避けられず, 例えば ES の施行の有無に関しても術者に一任されている点や, 施設間の処置方針の不統一などによる選択バイアスがあげられる. 今後, 多施設共同前向き介入試験を行い, バイアスを排除した状況下での追加検討が望まれる.

第二に, 本研究における PEP の発症率が高い点である. しかし, 主膵管閉塞を伴わない症例に MS を留置する場合の PEP 発症率は, プラスティックステントを留置する場合より高いとする既報が複数存在し, 本研究のみ特段 PEP 発症率が高すぎるというわけではない. Isayama らは MS 特有の垂直方向への強い直線化力（axial force）は有意な PEP 発症のリスク因子であることを示しており, MS 留置例では, 通常の ES で十分な開口部への圧力軽減を得ることが困難であることに言及している.

第三に, 本研究の結果からすれば, 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が生じうる点である. しかし, MS の開存期間はプラスティ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, PEP 発症例でも多くは軽症例である背景からも, 本結果が膵管非閉塞例での 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 を留置するのに先立ち, 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. 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.

本研究は後方視的観察研究であることから, 今後大規模前向き介入研究で追

加の検討を行うべきである．また，膵管非閉塞遠位 MBO での MS 留置で高率に発症する PEP の予防法として，新たなの手法の探索が課題となる．