

博士論文

乳頭バルーン拡張術を用いた総胆管結石の内視鏡的治療の検討

秋山 大

目次

1. 要旨	3
2. 序	4
3. 方法	14
3-1. 研究デザイン	14
3-2. 対象	14
3-2-1. データ収集の方法	14
3-2-2. 選択基準	18
3-2-3. 除外基準	19
3-3. EPBDによる総胆管結石除去術の実際	19
3-4. 評価項目	28
3-4-1. 総胆管結石除去の成績	28
3-4-2. 短期偶発症	28
3-4-3. 長期偶発症	31
3-5. 統計学的方法	33
4. 結果	34
4-1. EPBDで治療した総胆管結石全症例の背景	34
4-2. 10mm EPBD群及び8mm EPBD群の患者背景	39

4-3. 治療成績	41
4-4. 短期偶発症	43
4-5. 長期偶発症	45
4-6. 胆道偶発症再発の危険因子の検討	51
5. 考察	55
6. 結論	61
7. 引用文献	62
8. 謝辞	74

1. 要旨

総胆管結石の治療として、内視鏡的乳頭切開術と並んで、内視鏡的乳頭バルーン拡張術(EPBD, endoscopic papillary balloon dilation)が広く施行される。総胆管結石 869 症例を対象に、10mm 径バルーンによる EPBD と従来の 8mm 径バルーンによる EPBD の結石除去の成績・合併症を、後ろ向き研究で比較した。10mm EPBD で、内視鏡 1 回での結石完全除去率は高く、破碎術の必要性は低かった。EPBD 後膵炎や胆道偶発症の再発率は有意差を認めなかった。胆管径 10mm 以上の症例への EPBD では、10mm EPBD が第一選択になり得る。

2. 序文

胆石症は胆嚢や胆管を含む胆道系に結石が形成される疾患の総称である。胆石症は存在する場所により胆嚢結石、総胆管結石、肝内結石に分類され、いずれの結石も男女比は僅かに男性の方が多く、成分によりコレステロール結石、ビリルビン結石、黒色石、混合石、混成石に分類される。胆嚢結石ではコレステロール結石の割合が多く、総胆管結石ではビリルビン結石の割合が多い。

総胆管結石の原因としては、1) 総胆管原発の結石、2) 胆嚢結石の総胆管への落石、3) 肝内結石が総胆管へ落ちたことによるものがある(図 1)。総胆管結石の十二指腸乳頭部への陥頓により胆汁の流出が障害された場合には、上昇した胆管内圧により、胆汁は膵洞へ逆流し、大循環に流入するため黄疸を生じる(閉塞性黄疸)。さらに感染を起こした場合には急性胆管炎を来し、菌血症から敗血症に至る危険性があるため、速やかな胆管ドレナージを必要とする。急性胆管炎が改善した後、原因の治療として総胆管結石の除去を行う必要がある。その他、腹痛発作や急性膵炎を併発する総胆管結石があり、このような症候を伴った総胆管結石は、内視鏡的結石除去術の適応となる。

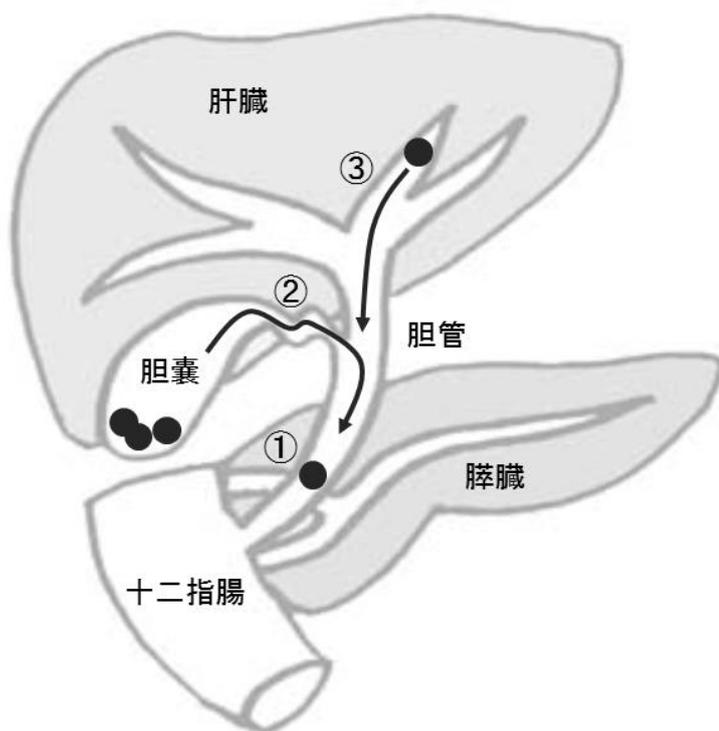


図 1. 総胆管結石の分類

総胆管結石の成因には、総胆管原発の結石(図中①)、胆嚢結石の落下によるもの(②)、肝内結石の落下によるもの(③)がある。

総胆管結石の治療は主として内視鏡的除去術[1-4]、経皮経肝的除去術[5-7]、開腹や腹腔鏡による外科的胆管切開術[8,9]があるが、内視鏡的手技や処置具の進歩を認め、近年では侵襲性が低いため、第一選択は内視鏡的胆管結石除去術となっている[4]。内視鏡的胆管結石除去術は、内視鏡下に胆管の開口部である十二指腸乳頭部から造影剤を注入する内視鏡的逆行性胆道膵管造影法(ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography)に引き続き、胆管内に処置具を挿入して結石を除去する方法である。内視鏡的胆管結石除去術を行う際には、総胆管結石の嵌頓を防ぎ、ERCP後膵炎を予防する目的で、先行して胆管の開口部に存在する十二指腸乳頭括約筋の部位を広げる必要がある。方法としては内視鏡的乳頭切開術(EST, endoscopic sphincterotomy)、内視鏡的乳頭バルーン拡張術(EPBD, endoscopic papillary balloon dilation)があり、先に開発され世界的に広く使用されるようになった乳頭処置法はESTである(図 2)[10-15]。しかし、ESTが十二指腸乳頭括約筋を電気メスで切開する手技であるが故に、出血や穿孔を起こす危険性が相応にあり[16-18]、技術的な難易度はやや高い。さらに、長期的に考慮すると、本来生体に備わっている乳頭括約筋機能が弱体化・廃絶し[19,20]、腸液の胆道への逆流による胆管炎や結石形成、さらには胆道系悪性腫瘍の発生が懸念される[21-23]。臨床的には、EST後に高頻度に見られる、胆道気腫(十二指腸からの空気の逆流が胆道内に認められる状態)が乳頭括約筋機能の低下・廃絶を示す所見である[20]。

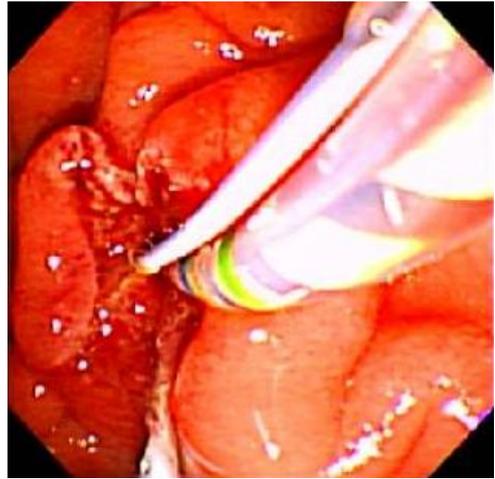
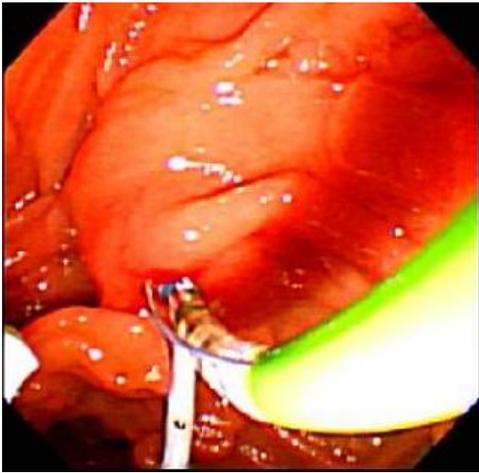


図 2. 内視鏡的乳頭切開術(EST)

(左図) 十二指腸乳頭部から総胆管に高周波ナイフを挿入している。

(右図) 弓状に張ったカテーテルの弦に当たるナイフ部分に高周波を流すことで、切開を行う。図では、十二指腸乳頭 11 時方向に張られたナイフにより胆管方向への切開している。

それに対して、EPBD は十二指腸乳頭括約筋を切開せずに径 6-8mm のバルーンカテーテルで拡張し、胆管開口部を広げる手技であり、1983 年に Startiz により初めて報告された(図 3) [24]。十二指腸乳頭括約筋を切開する EST と比較して、切開方向などを設定する必要はなく技術的に容易であり、出血や穿孔の危険性が極めて低いため、血液透析中[25]や肝硬変[26,27]などの易出血性の背景因子を有する症例や抗血栓薬を内服している症例[28-30]についても安全に処置可能である。更に、十二指腸乳頭括約筋を切開しないことにより、治療後の乳頭機能温存が期待でき、上述した様な EST の欠点を回避できる手技として有用性が報告されてきた[31-34]。

また、近年、EPBD で標準的に使用する乳頭拡張用バルーン(6-8mm)より大口径のバルーン(径 12-20mm)で胆管開口部を拡張する内視鏡的乳頭大口径バルーン拡張術(EPLBD, endoscopic Papillary large-balloon dilation)が臨床に導入され、大結石に対しても低頻度の破砕で除去が可能となり、ERCP1 回での結石完全除去率も高く、短期偶発症も EST と同等と報告されている(図 4) [35-38]。しかし、EPLBD は胆管が使用するバルーン径以上に拡張した症例にのみしか適応できず、術後の乳頭機能廃絶による胆道気腫も頻繁に経験される。



図 3. 内視鏡的乳頭バルーン拡張術(EPBD)

(左図) 十二指腸乳頭部に円筒状の 10mm 径のバルーンカテーテルを胆管内に挿入し拡張している。

(右図) バルーンカテーテルで拡張中は、十分な拡張が得られていることを透視画面で確認する。

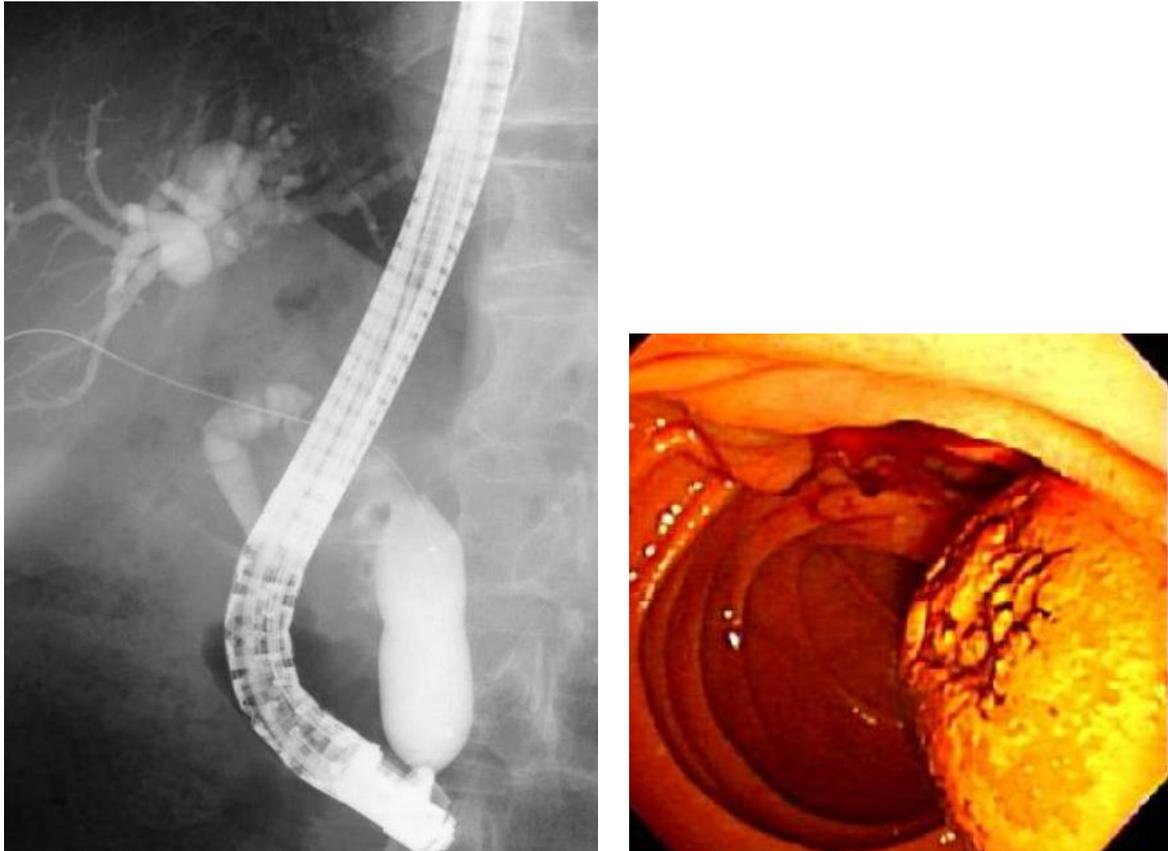


図4. 内視鏡的乳頭大口径バルーン拡張術

(左図) 十二指腸乳頭部から18mmの大口径バルーンカテーテルを胆管内に挿入し、拡張している。

(右図) 大きな結石が容易に除去されている。この症例では15mmを超える大結石であったが、結石を破碎することなく1回の内視鏡治療で除去できている。

EPBD と EST の相違について、表 1 にまとめた。EPBD は手技的には EST よりも容易であるが、胆管開口部は EST のように大きくは開大しないため、結石除去のための処置具の挿入は EST よりも難しく、胆管内で破砕術を行った後に除去を必要とする頻度が高い。そのため、膵管開口部への負荷が大きくなり、術後の膵液流出障害から、ERCP 後膵炎の危険性が高いとされている[39-41]。しかし、EPBD の最大の長所は処置後の乳頭機能が温存されることであり、術後の結石再発、胆管炎の発生率も EST より低いと報告され、患者の生活の質を保つことができる手技である[31-34]。

Fujita らの報告[39]は、本邦における EST と EPBD の無作為化比較試験で(EST 群 144 例、EPBD 群 138 例)、両方法とも 90%以上の高い結石完全除去率が得られており、治療回数もほぼ同等であった。一方、短期偶発症に関しては EPBD 群 における急性膵炎が 11%、EST 群 における出血が 1%とそれぞれ高いと報告されている。この患者群を長期に経過観察した、Yasuda らの報告[31]では、長期偶発症発生率は EST 後よりも EPBD 後で有意に低く、EPBD での総胆管結石除去術は、乳頭の機能が保持されることで、結石再発を抑制できると考察された。

表 1. 内視鏡的乳頭バルーン拡張術(EPBD)と内視鏡的乳頭切開術(EST)の長所と短所の比較

	EPBD	EST
手技の難易度	容易	やや難
施行後の胆管開口部	小さい	大きい
処置具の挿入	やや難	容易
破碎術の必要性	高い	低い
危惧する偶発症	膵炎	出血、穿孔
術後の乳頭機能	温存される	廃絶される

従来の EPBD では 6-8mm 径のバルーンが使用されてきたが、より口径の大きいバルーンを用いることで、EPBD 後に行う結石除去が容易になり、結石完全除去率を上げることが期待され、近年では 10mm 径のバルーンによる EPBD が臨床に導入された。しかし、バルーンの大口径化によって乳頭への負荷が大きくなり、ERCP 後膵炎のリスクを増加させる危険性や EPBD 最大の長所である乳頭機能温存が担保されなくなるのではないかという危険性もあった。現在までに、バルーン径による EPBD の成績の違いについてはほとんど検討されていなかったため、10mm 径のバルーンによる EPBD (10mm EPBD)の安全性・有用性を 8mm 径バルーンによる従来の EPBD (8mm EPBD)と比較・検討を行うために、今回の研究を行った。

3. 方法

3-1. 研究デザイン

東京大学医学部附属病院と関連施設である日本赤十字社医療センターで行われた後ろ向き研究である。10mm EPBD の有用性について総胆管結石除去の成績を、安全性について EPBD に関連した短期偶発症を、8mm EPBD と比較して検討した。また、経過観察期間中の胆道偶発症の再発率を比較し、乳頭機能温存の指標として胆道気腫の発生率を比較した。

10mm EPBD 群と 8mm EPBD 群の間には、治療の選択バイアスのために、背景因子・結石因子に不均衡を認めたため、臨床的に重要な因子を考慮したマッチングを行って比較・検討した。

3-2. 対象

3-2-1. データ収集の方法

まず、東京大学医学部附属病院と日本赤十字社医療センターで前向きに症例登録がされている ERCP データベースより、総胆管結石治療に EPBD を行った症例を抽出。このデータベースは、Microsoft 社 Access ソフトウェアで両施設に共通のフォーマットで作成され、各施設内のインターネットに接続しないパソコン端末で管理されているデータファイルであり、症例 ID、診断名、治療日、治療内容が入力されている。

その後、個々の症例のカルテを閲覧し、患者背景、治療内容について、以下の選択基準に該当し、除外基準に該当しない症例を解析の対象とした。解析した症例について、治療内容の詳細、治療前後の入院経過、退院後の受診状況に関するデータを詳細に収集した。該当する腹部超音波検査、CT、MRCP、超音波内視鏡検査などの画像及び所見用紙、EPBD については ERCP 所見シートをカルテ上で閲覧し、データを収集した。短期偶発症については、特に EPBD 前・EPBD3 時間後・EPBD 翌日の症状・膵酵素(アミラーゼ・リパーゼ)などのデータを収集した。長期偶発症については、外来カルテから症状・血液検査・画像所見を確認して、偶発症の発症日・種類・治療内容を評価した。外来通院が途切れている症例については、電話により胆道偶発症の有無、他院での治療内容について、可能な範囲内で聴取した。データシートの概要を表 2 に示す。各施設におけるデータ収集が全て完了した時点で、ID・生年月日などを消去し、匿名可した上でデータを統合し、解析した。

表 2. 総胆管結石に対する内視鏡的乳頭バルーン拡張術(EPBD)に関する収集データ

分類	データ項目
患者背景	施設、性別、年齢、American Society of Anesthesiologists score、併存疾患
既往歴の有無	胃切除術及び腸管再建法、胆嚢摘出術、胆嚢結石、急性膵炎、ERCP 後膵炎
術前合併症の有無	発熱、黄疸、急性膵炎、急性胆管炎
EPBD 及び結石除去	施行日、治療時間、傍乳頭憩室の有無、最大結石径(mm)、結石数、総胆管径(mm)、膵管造影の有無、EPBD バルーンの径、EPBD の拡張時間及び拡張圧、機械的破碎具の使用、結石完全除去成功の有無、ERCP 回数
短期偶発症	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 短期偶発症の有無及び種類 <ul style="list-style-type: none"> 出血、穿孔、急性膵炎、急性胆管炎、急性胆嚢炎、バスケット嵌頓 カルテ記載及び下記の項目に着目して評価 ✓ 症状の有無 ✓ EPBD 前・EPBD3 時間後・EPBD 翌日の以下の検査項目 <ul style="list-style-type: none"> 膵酵素：アミラーゼ・膵型アミラーゼ・リパーゼ 肝胆道系酵素：ALT、AST、γ-GTP、ALP、直接及び間接ビリルビン 腎機能：BUN、クレアチニン 血算：WBC、RBC、Hb、Hct、Plt 炎症反応：CRP
長期経過	✓ 最終フォロー日(外来受診日あるいは電話での確認によ

る日付)

✓ EPBD 後の胆嚢の方針

計画的胆嚢摘出術、有石胆嚢放置、無石胆嚢放置

✓ 長期偶発症の有無と種類、有の場合は診断日

胆管結石の再発、急性胆嚢炎、逆行性胆管炎、肝膿瘍

カルテ記載及び下記の項目に着目して評価

✓ 腹部超音波検査、CT、MRCP、超音波内視鏡検査など

の画像所見

✓ 膵酵素：アミラーゼ・膵型アミラーゼ・リパーゼ

肝胆道系酵素：ALT、AST、 γ -GTP、ALP、直接及び間

接ビリルビン

腎機能：BUN、クレアチニン

血算：WBC、RBC、Hb、Hct、Plt

炎症反応：CRP

3-2-2. 選択基準

1999年4月から2014年1月に腹部超音波検査、CT、MRCP、超音波内視鏡検査などの画像検査で総胆管結石が確認され、10mm EPBD あるいは8mm EPBD を施行した上で結石を除去した患者を対象とした。EPBD のバルーン径は胆管径より大きいサイズのものを選択しないため、原則として8mm EPBD は胆管径8mm以上の症例、10mm EPBD は胆管径10mm以上の症例に使用した。

10mm径、8mm径のバルーンカテーテルでEPBDを行った患者について年齢、性別、結石径、結石数、胆管径、米国麻酔学会術前分類スコア(ASA score, American Society of Anesthesiologists score)、胆嚢摘出術の有無の7個の因子を考慮してマッチングを行った。全ての患者からEPBD前に内視鏡的総胆管結石除去術と経過観察中のデータを使用する旨を説明文書を用いて説明し、了承・同意を得た。

ASA score の定義は、以下の通りである[42]。

- 1：器質的、生理的、生化学的あるいは精神的な異常がない。手術の対象となる疾患はあっても、全身的（系統的）な障害がないもの。
- 2：軽度～中程度の障害がある。その原因としては外科的治療の対象となった疾患または、それ以外の原因によるもの。
- 3：重症の系統的疾患があるもの。この場合、系統的な障害を起こす原因は問わず、はっきりした障害の程度を決められない場合であっても差し支えない。

4：それによって生命が脅かされつつあるような高度な疾患があつて、手術により、その病変を治療できるとは限らないもの。

5：瀕死の状態の患者で助かる可能性は少ないが、手術をしなければならないもの。

3-2-3. 除外基準

以下のいずれかの項目に該当する対象は解析から除外した。

1. ESTあるいはEPBDの施行歴のある症例
2. 針状メスやESTナイフによる乳頭切開を併用してEPBDを行った症例
3. 胃切除術後でRoux-en-Y法やBillroth-II法で腸管再建をされている症例
4. 急性膵炎を合併している症例
5. 胆道癌、膵癌を併存している症例

3-3. EPBD による総胆管結石除去術の実際

ERCP 後の急性胆管炎の予防のため、静注抗菌薬(第 2 世代セフェム系)を ERCP 当日と翌日に投与した。鎮痙剤(ブチルスコポラミン 20-40mg、あるいはグルカゴン 1 mg)の筋肉注射および鎮静剤・鎮痛剤(ジアゼパム 5-20 mg および塩酸ペチジン 35mg)の静脈注射の後に、十二指腸内視鏡を挿入した(JF-240, JF-260V, TJF-260V; オリンパス株式会社)を挿入。造影用カニューラで胆管挿管を行い、造影することで結石と胆管

の径を確認し、8mm 径あるいは 10mm 径の乳頭拡張用バルーンカテーテルを胆管内に挿入して、希釈した造影剤を 1-2 分間かけてバルーン内に注入し、乳頭括約筋に相当するバルーンの括れが消失するまで拡張した(図 5)。その後、当初は 2 分間維持していたが、当科の研究により有用性が示された 15 秒間の拡張を導入した[43]。さらに、2010 年からは、ERCPC 後膵炎低下の報告があった 5 分間で拡張を維持した[44,45]。

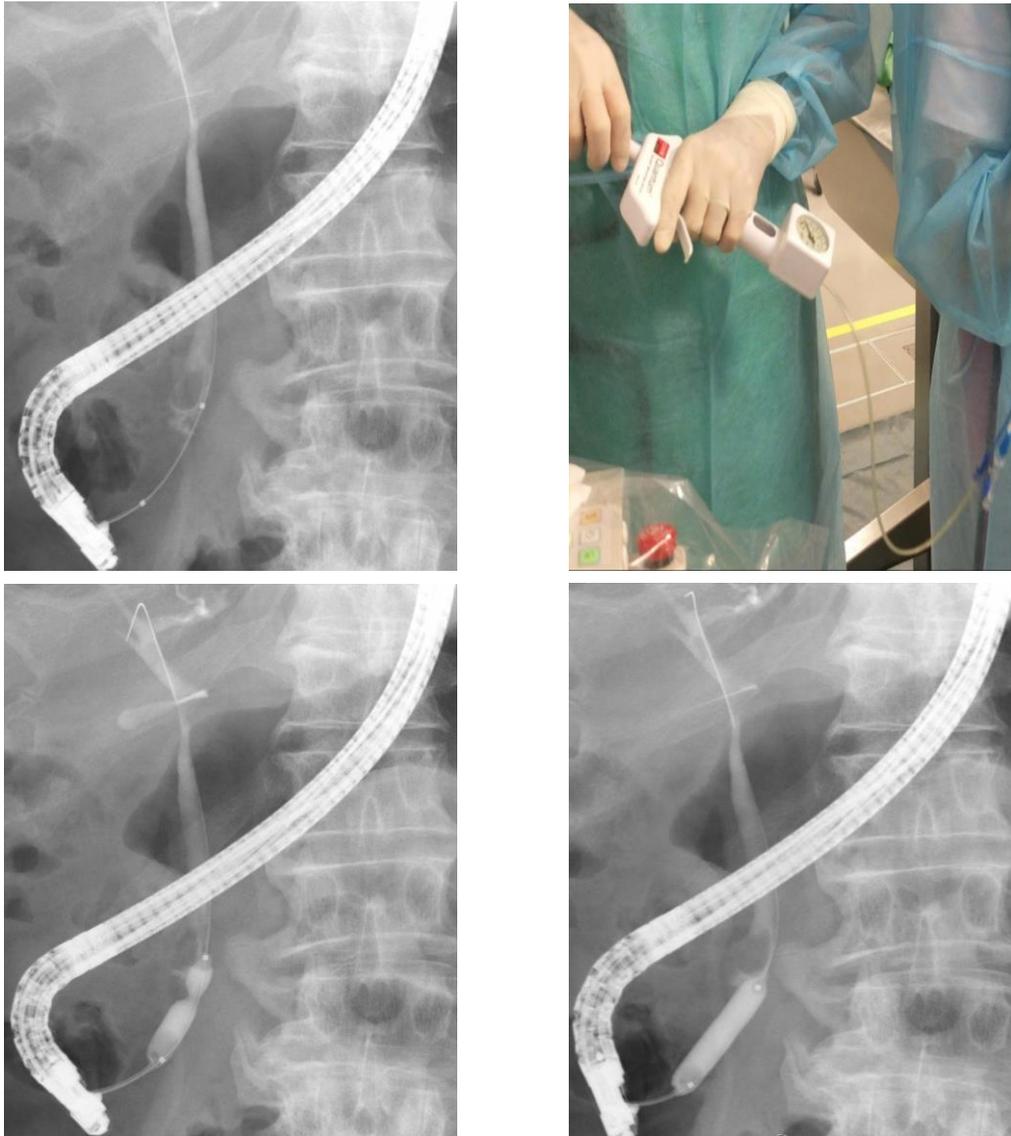


図 5. 内視鏡的乳頭バルーン拡張術(EPBD)の実際

(左上図) バルーン部の遠位端及び近位端にある X 線不透過マーカを指標にしなが
ら、十二指腸乳頭部にバルーンカテーテルのバルーン部を留置する。

(右上図) バルーンカテーテルに接続した加圧器のハンドルを時計方向に回転させ、加
圧する。

(左下図) 十二指腸乳頭括約筋部でバルーンカテーテルの括れを認める。8atm を上限
として、括れが消失するまで緩徐に加圧する。

(右下図) バルーンカテーテルの括れが消失し、良好な拡張を認めている。

EPBD後は4線あるいは8線バスケットカテーテル(図6)と結石除去用バルーンカテーテル(図7)を用いて結石除去を行い、嵌頓の危険があると判断される場合や上記処置具で排出が困難である場合には、機械的破砕具(EML, endoscopic mechanical lithotripsy)を使用した(図8)。EMLで有効に破砕できない結石に対して内視鏡的電気水压破砕術(EHL, endoscopic mechanical lithotripsy)、体外衝撃波破砕術(ESWL, extracorporeal shockwave lithotripsy)を使用して破砕した。

結石の完全除去の評価は、結石除去用バルーンを使用した造影で行った。バルーンを拡張させた状態で、先端から造影剤を注入することにより、十二指腸側に造影剤が流出せず、良好な胆管造影が得られる。この造影において透亮像の消失を確認した(図9)。そして、乳頭の開大が大きいため胆道気腫を起こして超音波による評価が難しい症例を除き、ガイドワイヤー下に胆管内へ挿入可能な管腔内超音波を使用して結石がないことを調べた(図10)。

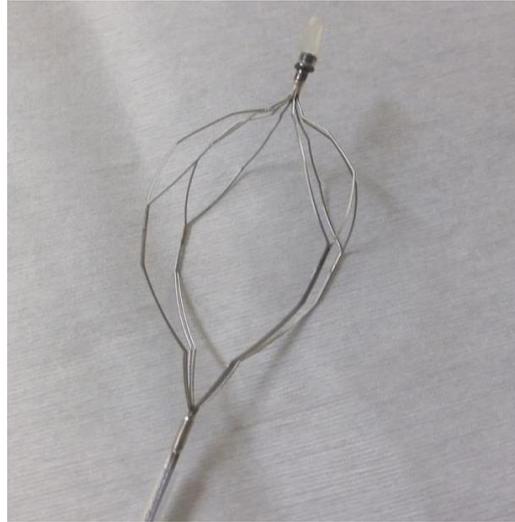
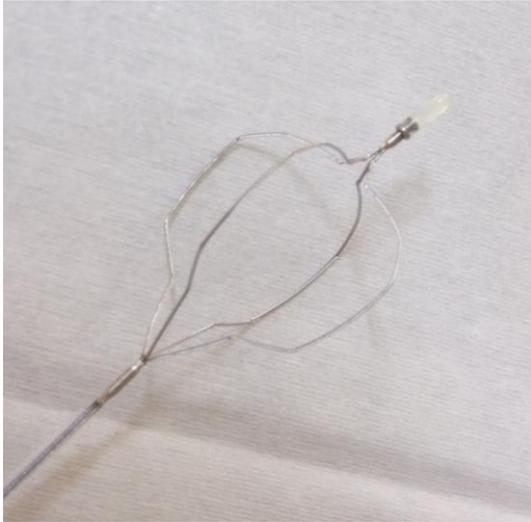


図 6. 内視鏡的結石除去術に使用するバスケットカテーテル

(左図) 4 線バスケットカテーテル：4 本のワイヤー部分を胆管内で展開し、結石を把持して、十二指腸へ除去する。

(右図) 8 線バスケットカテーテル：上流側が 8 本のワイヤーで構成されており、より小さな結石の把持に有効である。



図 7. 内視鏡的結石除去術に使用する結石除去用バルーンカテーテル

拡張させたバルーンを胆管上流部から十二指腸まで引くことで、小さな結石や胆泥の除去を行なう。同時に造影剤注入を行うことができ、透視上での結石の有無を評価することも可能である。

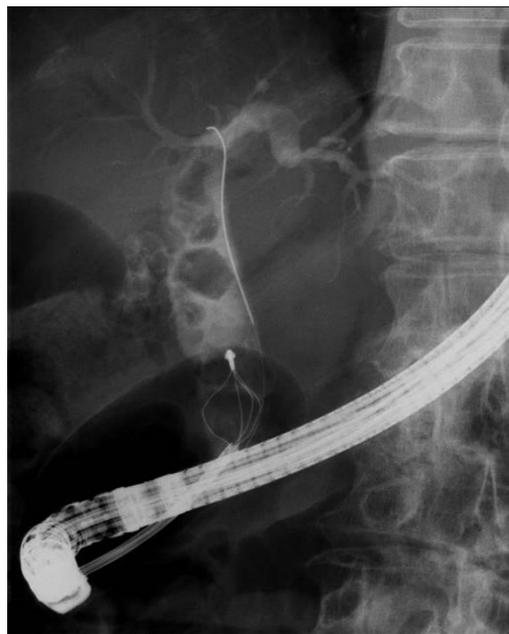
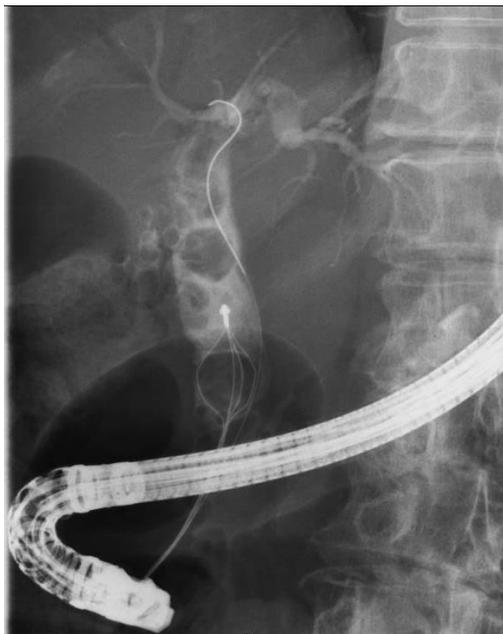


図 8. 機械的破碎具(EML, endoscopic mechanical lithotripsy)の使用の実際

(左上図) 透視画面を見ながら、バスケット部で結石を把持する。

(右上図) 外筒の金属シース部を先進させ、把持した結石に接着させる。

(左下図) ハンドルを回転させることにより、金属シース内に結石を引き込む形で、硬い結石も破碎することが可能である。

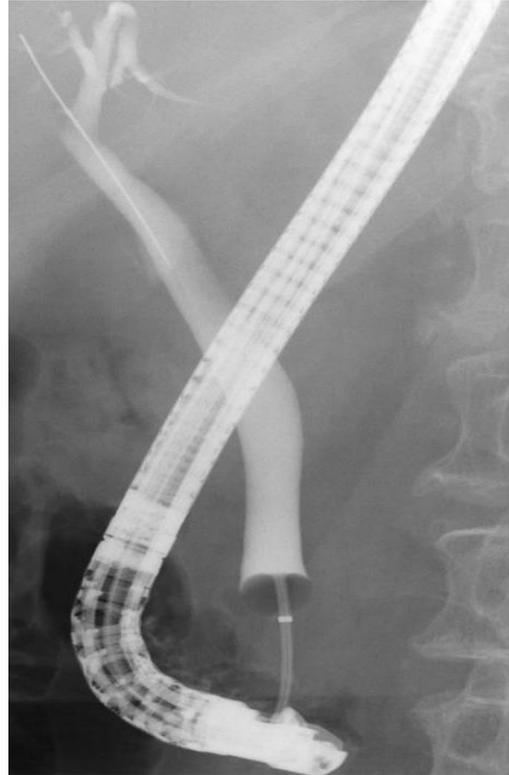


図 9. 総胆管結石除去後のバルーン造影による結石の確認

(左図) 初回の胆管造影で、複数の透亮像を認めた総胆管結石症例。

(右図) 結石除去用バルーンを拡張させたまま十二指腸側へ引き、同時に先端部から造影することで、透亮像の消失を確認した。

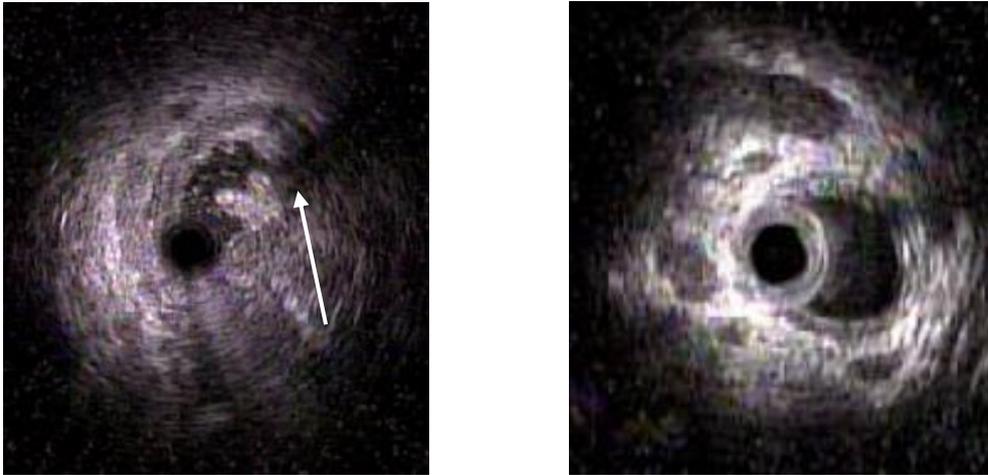


図 10. 総胆管結石除去後の管腔内超音波による結石確認

(左図)総胆管結石除去後、バルーン造影施行したが、管腔内超音波で結石は遺残していた。図は、管腔内超音波により、総胆管の横断像が得られており、無エコーの総胆管内に音響陰影（矢印）を伴う結石を認めている。

(右図) 結石除去用バルーンカテーテルによる総胆管のクリーニングを数回追加し、管腔内超音波でも遺残結石を認めなくなった。

3-4. 評価項目

3-4-1. 総胆管結石除去の成績

1. ERCP1 回での結石完全除去率

完全な結石除去はバルーンカテーテルによる造影もしくは管腔内超音波で総胆管内に結石が残っていない状態とし、ERCP1 回のみで完全結石除去に至った症例の割合を ERCP1 回での結石完全除去率と定義した。

2. 結石破砕術の有無

総胆管からの結石除去が困難で、EML、EHL、ESWL のどれかを行った場合、結石破砕術を行った症例と定義した。

3. ERCP の施行回数

入院中に施行した ERCP の施行回数 (通常は完全結石除去を認めた後に退院する) を評価した。

3-4-2. 短期偶発症

EPBD で治療を行った患者は原則として、術後 2 日目までは入院して短期偶発症の発症の有無について確認した。発熱や腹痛などの症状の出現に注意して、翌日に膵酵素を含めた血液検査を施行した。必要に応じて、腹部超音波検査、CT、超音波内視鏡検査などの画像検査を行った。短期偶発症の重症度については EST の短期偶発症の定

義および重症度判定基準として世界的に用いられている Cotton らの基準[16] (表 3)に基づいて行い、治療後 30 日以内に発生した偶発症を短期偶発症と定義した。

表 3. 内視鏡的処置に伴う偶発症の定義と重症度分類 (Cotton らの分類[16])

	軽症	中等症	重症
出血	3g/dL 以内の Hb 低下	4 単位以内の赤血球輸血	5 単位以上の赤血球輸血あるいは血管造影や手術などの治療
穿孔	3 日以内に軽快 軽度の液体の流出	4-10 日の保存的治療	11 日以上の治療
急性膵炎	治療後 1 日以上続く腹痛で血清アミラーゼ正常上限 3 倍以上 3 日以内の入院	4-10 日の入院	11 日以上入院
胆管炎 胆嚢炎	38 度を超える発熱で 48 時間以内に軽快	4 日以上入院 あるいは内視鏡や経皮的治療	敗血症性ショックあ るいは開腹手術
バスケット 鉗頓	内視鏡的に解除	経皮的治療	開腹手術

3-4-3. 長期偶発症

総胆管結石の完全除去ができた症例において長期成績を評価した。EPBDを行った施設の外来で6か月～1年毎の診察、血液検査、腹部の画像検査(主に腹部超音波検査)を施行し、可能な限りフォローを継続とした。この際、胆道偶発症、特に結石再発が疑われる場合に、CT、MRI、超音波内視鏡検査を適宜施行し、再発を認め、患者の希望や症候がある場合、ERCPによる再治療を行った。胆道偶発症は胆管結石再発(無症候であるが画像検査で診断されたもの、肝胆道系酵素上昇のみのももの、胆管炎を合併したもの、全て含む)、急性胆嚢炎、逆行性胆管炎、肝膿瘍が発生した場合とした。また、乳頭機能温存の指標として胆道気腫や逆行性胆管炎を評価した。胆道気腫は、図11のように十二指腸からの空気の逆流が胆道内に認められる状態と定義し[20]、逆行性胆管炎は、発熱や肝胆道系酵素上昇を認めるが、画像検査あるいはERCPで結石を認めないものと定義した。

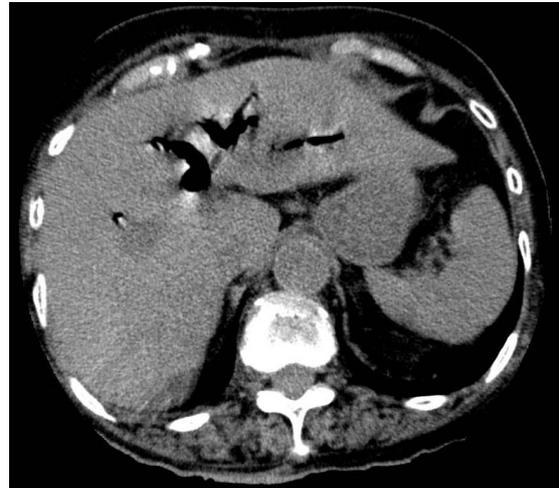


図 11. 胆道気腫の画像所見

(左図) 腹部超音波検査で、胆管内の空気が高輝度の線状エコーとして認められる。

(右図) CT 検査では、明瞭な air density を認める。

3-5. 統計学的方法

連続変数は中央値と 4 分位範囲で示し、名義変数は人数と割合 (%) で示した。患者マッチングに考慮した 7 個の因子の群間比較では、連続変数にはウィルコクソンの順位和検定、名義変数にはカイ 2 乗検定あるいはフィッシャーの直接確率検定を使用した。その他の変数の群間比較では、連続変数にはウィルコクソンの符号付き順位検定、名義変数にはマクネマー検定を使用した。長期偶発症が起こるまでの期間を、カプラン・マイヤー法により推定し、ログ・ランク検定で比較した。長期偶発症の危険因子は、コックス比例ハザードモデルを使用して検討を行った。まず、各変数で単変量解析を行い、P 値 0.20 以下の変数を多変量解析に投入して解析し、ハザード比及び 95% 信頼区間を算出した。10mm EPBD 群と 8mm EPBD 群のマッチングは最適化マッチングにより行った。解析については R ソフトウェア (バージョン 2.15.1、R Development Core Team: <http://www.r-project.org>) を用いた。全ての統計解析は両側検定で、P 値 0.05 未満を統計学的有意差とした。

4. 結果

4-1. EPBD で治療した総胆管結石全症例の背景

15年間の試験期間中、1227人の治療歴の無い総胆管結石症例にEPBDを実施した。その内、10mmあるいは8mm以外のバルーン径によるEPBDを施行した症例（6mm EPBDは106例）、胃術後症例(Roux-en-Y法やBillroth-II法での腸管再建症例)を除外し、869例が選択基準を満たした。全症例の背景ならびに8mm EPBDの胆管径が10mm未満か以上かで分けた背景を表4-6に示し、患者選択からマッチングまでのフローチャートを図12に示した。男女比は3:2であり、年齢中央値は73歳(範囲12-100歳)と人口の高齢化を反映して高齢者が多く、85歳以上の高齢者が13%であった。当科では、高齢者に対しても、治療に耐えうる体力がある際は、有症状の総胆管結石を積極的に除去してきた。73%が胆嚢結石を有しており、胆嚢結石からの落下による総胆管結石が多いと考えられた。

選択基準を満たした869例中、10mm EPBDが61例、8mm EPBDが808人であり、前述した7因子を考慮したマッチングにより、10mm EPBDの61例と同数の8mm EPBDの症例がマッチングされた(図12)。

表 4. 10mm あるいは 8mm 径のバルーンを使用した EPBD による内視鏡的結石除去術を施行した総胆管結石症例の背景(当科及び日本赤十字社医療センター、15 年間、869 例)

性別 男/女	525/344 (60%/40%)
年齢(歳)	73 (63-80)
ASA score, 1/2/3/4/5	272/405/179/13/0 (31%/47%/21%/1%/0%)
傍乳頭憩室、有	368 (42%)
胃切除後 B- I 再建	50 (6%)
胆嚢、有	727 (84%)
胆嚢結石、有	528 (73%)
急性膵炎の既往	51 (9%)
最大結石径(mm)	7 (5-10)
結石数	2 (1-3)
総胆管径(mm)	10 (9-13)

人数(%)あるいは中央値 (4 分位範囲)で記載。

表 5. 8mm 径のバルーンを使用した EPBD による内視鏡的結石除去術を施行した、胆管径が 10mm 未満の総胆管結石症例の背景(当科及び日本赤十字社医療センター、15 年間、281 例)

性別 男/女	193/88 (69%/31%)
年齢(歳)	63(57-76)
ASA score, 1/2/3/4/5	94/129/57/1/0 (33%/46%/20%/1%/0%)
傍乳頭憩室、有	90(32%)
胃切除後 B- I 再建	7 (2%)
胆嚢、有	256(91%)
胆嚢結石、有	189 (67%)
急性膵炎の既往	20 (7%)
最大結石径(mm)	5 (4-7)
結石数	1 (1-3)
総胆管径(mm)	8 (7-9)

人数(%)あるいは中央値 (4 分位範囲)で記載。

表 6. 8mm 径のバルーンを使用した EPBD による内視鏡的結石除去術を施行した、胆管径が 10mm 以上の総胆管結石症例の背景(当科及び日本赤十字社医療センター、15 年間、527 例)

性別 男/女	294/233 (56%/44%)
年齢(歳)	75(66-82)
ASA score, 1/2/3/4/5	153/249/115/10/0 (29%/46%/20%/1%/0%)
傍乳頭憩室、有	368 (42%)
胃切除後 B- I 再建	42(8%)
胆嚢、有	433(82%)
胆嚢結石、有	288 (54%)
急性膵炎の既往	28 (5%)
最大結石径(mm)	8 (5-12)
結石数	2 (1-4)
総胆管径(mm)	12(11-15)

人数(%)あるいは中央値 (4 分位範囲)で記載。

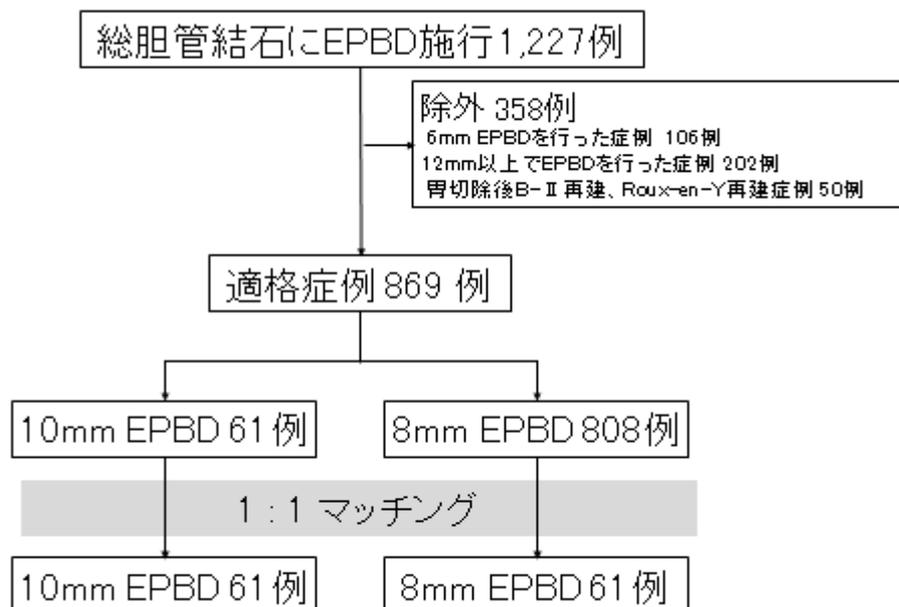


図 12. 患者選択からマッチングまでのフローチャート

年齢、性別、結石径、結石数、胆管径、米国麻酔学会術前分類スコア(ASA score, American Society of Anesthesiologists score)、胆嚢摘出術の有無の 7 個の因子を考慮して、10mm EPBD 群の各症例について、8mm EPBD 群の症例を 1:1 でマッチングした。

4-2. 10mm EPBD 群及び 8mm EPBD 群の患者背景

全 869 症例での比較では、治療の選択バイアスを反映して、10mm EPBD 群の年齢は、中央値 77 歳(4 分位範囲 : 69-85 歳)であり、8mm EPBD 群の中央値 72 歳(4 分位範囲 : 63-79 歳)と比較し高齢だった($P<0.001$)。

結石径については 10mm EPBD 群で中央値 10mm(4 分位範囲 : 8-11mm)、8mm EPBD 群で中央値 7mm(4 分位範囲 : 5-10mm)と 10mm EPBD 群の方が結石径は大きかった($P<0.001$)。結石数についても 10mm EPBD 群で中央値 3 個(4 分位範囲 : 1-6 個)、8mm EPBD 群で中央値 2 個(4 分位範囲 1-3 個)と結石数も多かった($P<0.001$)。

10mm EPBD 群の患者 61 例全例を 8mm EPBD 群の患者とマッチングさせることができた(表 7)。マッチング後は重要な因子における両群の分布の有意差は認めなくなった。なお施行された時期については、マッチング後の症例において、10mm EPBD 群は全て 2010 年以降に施行され、8mm EPBD 群は 56 例が 2010 年以前に施行されたものであった。

表 7. マッチング後の 10mm EPBD 群(n = 61)と 8mm EPBD 群(n = 61)の患者背景

	10mm EPBD	8mm EPBD	P 値
性別 男/女	38/23 (62%/38%)	38/23 (62%/38%)	1.000
年齢(歳)	77 (69-85)	75 (69-82)	0.205
ASA score	25/27/7/2/0	22/30/8/1/0	0.862
1/2/3/4/5	(41%/45%/11%/3%/0%)	(36%/49%/13%/2%/0%)	
傍乳頭憩室、有	30 (49%)	32 (52%)	0.874
胃切除後 B- I 再建	2 (3%)	8 (13%)	0.114
胆嚢、有	48 (79%)	49 (80%)	0.825
胆嚢結石、有	39 (64%)	36 (59%)	0.663
急性膵炎の既往	3 (5%)	5 (8%)	0.683
最大結石径(mm)	5/16/23/17	5/16/23/17	1.000
≤6/7-8/9-10/≥11	(8%/26%/38%/28%)	(8%/26%/38%/28%)	
結石数	20/16/25	23/18/20	0.643
1/2-3/≥4	(33%/26%/41%)	(37%/30%/33%)	
総胆管径(mm)	2/45/14	2/43/16	0.915
≤8/9-12/≥13	(3%/74%/23%)	(3%/71%/26%)	
拡張時間	50/0/11	50/11/0	
15 秒/2 分/5 分	(82%/0%/18%)	(82%/18%/0%)	

人数(%)あるいは中央値 (4 分位範囲)で記載。

4-3. 治療成績

10mm EPBD、8mm EPBD による結石除去の成績を表 8 に示した。

結石完全除去率は 10mm EPBD 群で 97%、8mm EPBD 群で 100%と有意差は認めなかったが($P = 0.480$)、ERCP1 回の結石完全除去率は 10mm EPBD 群 69%、8mm EPBD 群 44%と、10mm EPBD 群で有意に高かった($P < 0.001$)。破碎術施行は 10mm EPBD 群で 23%、8mm EPBD 群は 56%と 10mm EPBD 群で有意に少なかった($P < 0.001$)。結果的に、10mm EPBD 群の方が ERCP の施行回数が少なかった($P < 0.001$)。

10mm 群の 2 症例で結石の完全除去が不可能であり、1 例は胆管ステント留置、もう 1 例は患者の希望で外科的に総胆管切開術を施行し、結石除去した。

表 8. マッチング後の 10mm EPBD 群と 8mm EPBD 群の治療成績

	10mm EPBD (n = 61)	8mm EPBD (n = 61)	P 値
結石完全除去率	59 (97%)	61 (100%)	0.480
ERCp 施行回数			0.002
1 回	46 (76%)	28 (46%)	
2 回	13 (21%)	28 (46%)	
3 回	2 (3%)	5 (8%)	
結石破碎術施行	14 (23%)	34 (56%)	<0.001
EML	13 (21%)	34 (56%)	
ESWL	1 (2%)	0	
EHL	0	0	

人数(%)で記載。

4-4. 短期偶発症

短期偶発症について、表 9 に示した。EPBD 後の全ての短期偶発症を含んだ発症率は、10mm EPBD 群で 18%、8mm EPBD 群で 13%であり有意差は認めなかった。ERCP 後膵炎は 10mm EPBD 群で 11%、8mm EPBD 群で 8%と、10mm EPBD による ERCP 後膵炎の有意な上昇は認めなかった。また、ERCP 後膵炎はいずれの群でも重症例は認めず、全て保存的治療で軽快を認めた。両群とも出血や穿孔を認めなかった。

表 9. マッチング後の 10mm EPBD 群と 8mm EPBD 群の短期偶発症

	10mm EPBD (n = 61)	8mm EPBD (n = 61)	P 値
急性膵炎	7 (11%)	5 (8%)	0.724
軽症/中等症/重症	5/2/0 (8%/3%/0%)	3/2/0 (5%/3%/0%)	1.000
胆管炎	5 (8%)	3 (7%)	0.724
軽症/中等症/重症	4/1/0(6%/2%/0%)	2/1/0(3%/2%/0%)	1.000
胆嚢炎	0	1 (2%)	1.000
出血	0	0	
穿孔	0	0	
バスケット嵌頓	0	0	
その他	0	1 (2%)、膵管狭窄	1.000

人数(%)で記載。

4-5. 長期偶発症

10mm EPBD 群 2 例で完全結石除去ができなかったため、この 2 例にマッチングされた 8mm EPBD 群の 2 例と合わせた 2 組を除外し、59 組で長期偶発症を解析した。

EPBD 前後の胆嚢の状況については表 10 に示す。10mm EPBD 群の 47 例で EPBD 施行時に胆嚢を有していたが、EPBD 後に 17 例が胆嚢摘出術を行った。有石胆嚢を放置した例は 24 例であった。8mm 群では EPBD 施行時に 49 例が胆嚢を有し、EPBD 後に 16 例が胆嚢摘出術を実施した。有石胆嚢を放置した例は 16 例であった。EPBD 後に有石胆嚢を残した症例は 10mm EPBD 群で 51%、8mm EPBD 群で 33 %と 10mm EPBD 群の方が多かった($P<0.001$)。有石胆嚢放置の理由としては全身状態、合併症から耐術能がないと判断された症例であった。

長期偶発症の詳細を表 11 に示す。長期偶発症の頻度は 10mm EPBD 群で 24%、8mm EPBD 群で 20%と有意差は認めなかった($P = 0.823$)。結石再発は 10mm EPBD 群で 12 例(20%)、8mm EPBD 群で 10 例(17%)と有意差はなかった($P = 0.814$)。胆管結石再発時の症状は表 9 の通りである。10mm EPBD 群と 8mm EPBD 群のそれぞれで、8%と 10%の急性胆管炎での再発を認めたが、全例で内視鏡的に胆管炎及び総胆管結石治療を行って軽快しており、致命的な転帰は認めていない。しかし、乳頭機能を温存し、長期的な結石再発率が EST に比較して低い EPBD 後であっても、定期的な血液検査・画像検査のフォローアップは必要と考えられた。いずれの群でも逆行性胆管炎は認めなかった。カプラン・マイヤー法で推定した胆道偶発症非再発率は有意差がなく、1 年

時で 10mm EPBD 群 88%、8mm EPBD 群で 94%、2 年時で 10mm EPBD 群で 69%、8mm EPBD 群で 80%であった(図 13)。ただし、フォローアップ期間は 10mm EPBD 群で中央値 2 年、8mm EPBD 群で中央値 2.8 年であり、10mm EPBD 群で短かった。胆管結石再発例は無症候のものは経過観察とし、有症候のものは全て ERCP で結石除去に成功した。

表 10. EPBD 施行前後における、胆嚢、胆嚢結石の状態

	10mm EPBD (n = 59)	8mm EPBD (n = 59)	P 値
EPBD 前既胆嚢摘出	12(20%)	11(19%)	
EPBD 時胆嚢有	47(79%)	48(81%)	
EPBD 後胆嚢摘出術施行	17(36%)	19(40%)	
EPBD 後無石胆嚢放置	6(13%)	13(27%)	
EPBD 後有石胆嚢放置	24(51%)	16(33%)	<0.001

人数(%)で記載。

表 11. マッチング後の 10mm EPBD 群と 8mm EPBD 群の長期偶発症、
胆管結石再発時の症状、EPBD 後の乳頭機能温存の指標

	10mm EPBD (n = 59)	8mm EPBD (n = 59)	P 値
長期偶発症			
総胆管結石再発	12 (20%)	10 (17%)	0.814
逆行性胆管炎	0	0	
急性胆嚢炎	2 (3%)	2 (3%)	1.000
肝膿瘍	0	0	
計	14 (24%)	12(20%)	0.823
再発時の症状			
急性胆管炎	5 (8%)	6 (10%)	
肝胆道系酵素上昇	4 (7%)	1 (2%)	
無症候	3 (5%)	3 (5%)	
計	12 (20%)	10 (17%)	
乳頭機能温存の指標			
胆道気腫 ^a	2 (5%)	3 (8%)	0.671
逆行性胆管炎	0	0	

人数(%)で記載。

^a 胆道気腫の有無は、EPBD 後に腹部の画像検査が施行された、10mm EPBD 群 39 例、8mm EPBD 群 37 例で評価。

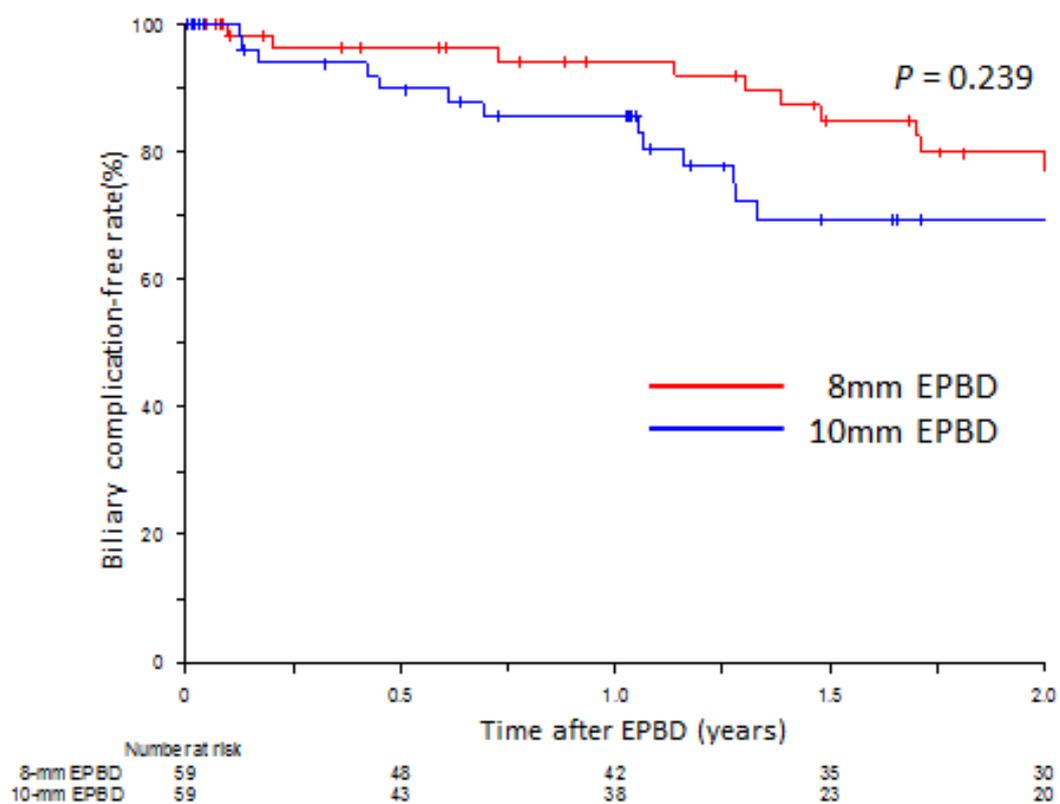


図 13. 10mm EPBD 群と 8mm EPBD 群の胆道偶発症非再発率のカプラン・マイヤー曲線

両曲線の比較はログ・ランク検定で行い、統計学的有意差は認めなかった。曲線上の縦棒は打ち切り症例を示す。

EPBD 後の乳頭機能温存の指標として、胆道気腫及び逆行性胆管炎の頻度を比較した(表 11)。腹部の画像検査が施行されていた 10mm EPBD 群と 8mm EPBD 群の 66%と 63%の症例で、胆道気腫の有無を評価したところ、10mm EPBD 群と 8mm EPBD 群の 5%及び8%の症例において胆道気腫を認め、頻度に有意差を認めなかった($P = 0.671$)。逆行性胆管炎は両群とも認めなかった。

4-6. 胆道偶発症再発危険因子の検討

EPBD による内視鏡的胆管結石除去術後の経過観察期間中の胆道偶発症再発の危険因子を検討した。単変量ならびに多変量解析の結果について表 12 に示した。コックス比例ハザードモデルの単変量解析でハザード比に影響を与える傾向がある因子(P 値 0.20 以下)を投入した多変量解析では、高齢者、EPBD による治療後の有石胆嚢放置、総胆管径が大きいものが、危険因子として独立したものだった。

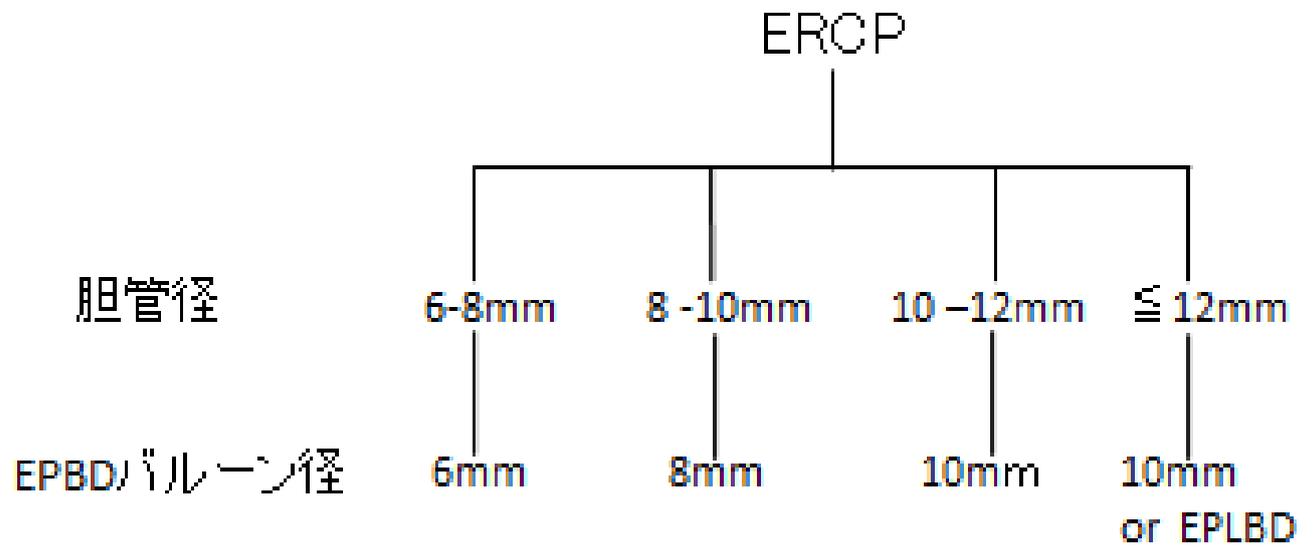
10mm EPBD は 8mm EPBD と比較して、胆道偶発症再発のリスクが、ハザード比 1.82 (95%信頼区間: 0.95–3.48)と高い傾向を認めたが、統計学的有意とは至らなかった。

表 12. 経過観察期間中の胆道偶発症再発の危険因子を検討したコックス比例ハザードモデル

	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
性別 男	1.06 (0.74–1.52)	0.735		
年齢 73 歳以上	2.07 (1.44–2.97)	<0.001	1.70 (1.13–2.56)	0.012
ASA score, 1	1		1	
2	1.11 (0.73–1.67)	0.635	0.78 (0.50–1.22)	0.281
3 以上	1.64 (1.01–2.67)	0.044	1.06 (0.62–1.82)	0.823
傍乳頭憩室	1.15 (0.81–1.64)	0.441		
胃術後 B- I 再建	2.03 (1.16–3.54)	0.012	1.70 (0.95–3.02)	0.074
EPBD 後有石胆嚢放置	1.77 (1.25–2.50)	0.001	1.88 (1.30–2.73)	<0.001
最大結石径(mm)、≤6	1		1	
7–8	1.16 (0.71–1.89)	0.548	0.93 (0.55–1.59)	0.797
9–10	1.35 (0.78–2.31)	0.281	0.67 (0.35–1.30)	0.240
≥11	1.60 (1.03–2.48)	0.035	0.63 (0.29–1.35)	0.235
結石数、1	1		1	
2–3	1.14 (0.72–1.79)	0.575	0.89 (0.56–1.42)	0.614
≥4	1.99 (1.32–3.00)	0.001	1.45 (0.92–2.28)	0.106
総胆管径(mm)、≤8	1		1	
9–12	3.30 (1.68–6.46)	<0.001	2.99 (1.49–6.00)	0.002
≥13	4.96 (2.53–9.72)	<0.001	5.05 (2.43–10.51)	<0.001
ERCP2 回以上施行	1.35 (0.95–9.72)	0.097	1.02 (0.65–1.60)	0.931

結石破碎施行	1.45 (1.00–2.09)	0.047	1.32 (0.69–2.51)	0.402
10mm EPBD (vs. 8mm EPBD)	2.13 (1.19–3.80)	0.011	1.82 (0.95–3.48)	0.071

図 14. 胆管径と EPBD の選択方法



5. 考察

本研究は、連続的に集積された総胆管結石の EPBD 治療コホートにおいて、10mm EPBD 群と患者・結石因子をマッチングさせた 8mm EPBD 群を比較・検討した後ろ向き研究である。本研究では変数の数が多くなく、サンプル数も少ないため、propensity score による解析では妥当性を保つことができず、サンプル数を維持するため、1:1 マッチングにより解析を行った。

10mm EPBD 群では、ERCP1 回での結石完全除去率が有意に高く、破碎術の使用頻度も低かった。また、バルーンの大口径化に伴い危惧されていた短期偶発症、特に ERCP 後膵炎の増加は認めず、経過観察期間中の胆道偶発症の発生率も両群で同等であった。また、乳頭機能の観点では、10mm EPBD 後であっても、経過観察期間中の胆道気腫の発生率は増加せず、逆行性胆管炎は認めなかったため、従来の 8mm EPBD と同様に乳頭機能は温存され、EST と比較した EPBD の長所は保持できると考えられた。

バルーンの拡張時間の違いにより成績に影響を与えるかについても調べた。10mm EPBD と 8mm EPBD で比較した両群とも 50 例が拡張時間 15 秒であった。10mm EPBD は 11 例が 5 分間、8mm EPBD は 11 例が 2 分間であった。5 分、2 分とも完全結石除去できており、早期偶発症の急性膵炎は認めなかった。今回の研究においては拡張時間の違いが治療成績に与えた影響はほとんどないと考えられた。

これまで、EPBD で使用するバルーン径と臨床的アウトカムを検討した報告はほ

とんどなかった。Li らによる 208 例の後ろ向き研究[46]では、最大結石径に応じたバルーン径を使用して EPBD を施行した結果、バルーン径を大きくしても ERCP 後膵炎は増加せず、結石完全除去が可能であったと報告している。しかし、この報告では EST を施行してから EPBD を行っているため、十二指腸乳頭に対する手技としては EST に類似した影響が想定されるため、EPBD 単独でのバルーン径によるアウトカムの検討ではないこと、患者背景の群間調整は行っておらず、同じ条件下でのバルーン径比較ではない点が今回の研究と異なる。そのため、10mm と 8mm 径のバルーンを使用した EPBD について手技的成功と偶発症のバランスを考慮して比較したものはこれまで報告がなかった。

今回の研究で、10mm EPBD は 8mm EPBD と比較して、ERCP1 回での結石完全除去率を向上させ、破碎術の使用頻度を減らすことが示された。臨床的な観点からも胆管結石除去に先行して乳頭部をより大きく拡張した方が、処置具の挿入性を向上させ、より大きな結石でも十二指腸までの排出を可能にするが、12mm 以上の大口径バルーンを使用した EPLBD には至らない範囲内でバルーンの大きさと手技的成功率を比較した研究は、初めてである。EST を付加しない EPLBD で報告されているが[38,47,48]、より大きなバルーンで開口部を拡張することで効果的に処置を行うことが可能となり内視鏡的処置具の胆管内の出し入れが容易になる。後述する様に、8mm から 10mm にバルーン径を大きくすることで、短期・長期の偶発症が増加しないことを考慮する

と、10mm EPBD は胆管径が 10mm より大きな総胆管結石症例に対する第一選択の EPBD 法となり得ると考えられる。また、破砕術を施行した結石除去の後は、微小な破砕片が胆管内に遺残し易く、特に EST と比較して胆管開口部が大きくない EPBD では、総胆管結石の再発リスクとなることが考えられ[49]、破砕術を要する頻度が有意に低い 10mm EPBD の総胆管結石再発抑制に対する有用性も期待される。

ERCP 後膵炎は内視鏡的結石除去術の最も危惧する短期偶発症である[50-52]。この偶発症の原因は解明されていないが、EPBD 自体や引き続いて行われる結石除去操作により、乳頭部の浮腫やオッディ括約筋の攣縮より、膵液の流出障害が惹起されるためではないかと考えられている。口径の大きいバルーンによる EPBD の方がこれらの乳頭部の術後変化は大きいと考えられるが、今回の研究では、10mm EPBD 群で ERCP 後膵炎の増加は認めなかった。その理由としては、より大きなバルーンによる乳頭拡張により、結石除去を容易にし、EML の使用頻度を少なくしたことが、逆にこのような術後変化を減らしたと考察した。また、EST を付加しない EPLBD が安全に施行可能であると報告されていることを考慮すると[38,47,48]、バルーン径を大きくしても出血や穿孔は大きく増加しないと考えられるが、必ず下部胆管径を超えないバルーン径を選択した方が望ましい。今回の 10mm EPBD 群、8mm EPBD 群に関して、両群に発生率の差こそ認めなかったものの、11%と 8%の ERCP 後膵炎を認めた。致死的にもなる可能性のあるこの合併症の重要性を考慮すると、手技的な向上のみならず、薬

理学的な予防法[53,54]や予防的膵管ステント[55]などの対応策を考慮しなければならない。発生後には、急性膵炎治療ガイドライン[56]に準じた対応を速やかに開始することが重要である[57-61]。

EPBD の最大の長所は治療後の乳頭機能温存である。乳頭機能が温存されることで、正常の生体内と同様に、十二指腸液の胆管内への逆流が防止され、胆管内での細菌増殖による結石の再発が抑制される[19,20,62,63]。この点で、口径の大きなバルーンでの EPBD を施行すると、EPBD の最大の長所である乳頭機能が温存されない可能性が危惧される。実際に前述した Li らの報告[46]では、バルーン径が大きくなるに従い、術後の胆道気腫を認める頻度は高いものとなる。しかし、本研究では、10mm EPBD 後についても、経過観察中の胆道気腫の発生は 5%と低率であり、逆行性胆管炎は認めなかった。そのため、10mm EPBD 後も、従来の 6-8mm 径バルーンによる EPBD と同様に、乳頭機能は温存されると考えられた。しかし、生存解析の手法で両群での長期の胆道偶発症の発生率を比較すると、統計学的有意差は認めないものの、10mm EPBD 群で、長期の胆道偶発症の発生率が高い傾向があった。本研究は比較的少数例での比較であり、統計学的検出力が低くなっている可能性はあり、乳頭機能が保持されるバルーン径の閾値については、多数例における前向き研究が必要である。

本研究を踏まえての EPBD のバルーン径の選択方法であるが、図 14 で示すように、胆管径より大きなバルーンの選択は避け、胆管径が 6-8mm であれば 6mm EPBD、

8-10mm であれば 8mm EPBD、10mm 以上であれば 10mm EPBD もしくは EPLBD を選択することが望ましいと考えた。

EPBD を使用した内視鏡的胆管結石除去術後の胆道偶発症再発の危険因子について検討した研究は少ない[49,64,65]。EPBD 後に結石を有する胆嚢を放置したとすると、当科の以前行った検討と同様に[49]、胆嚢結石の総胆管への再落下による再発を高率に認めた。そのため、全身状態が良好な有石胆嚢症例では、胆嚢摘出術を積極的に勧めている。また、拡張が目立つ総胆管は、胆道偶発症再発の独立した危険因子であった[64,65]。総胆管に拡張のある症例は、微小な結石の存在の有無を透視で評価することが難しく、結石が遺残し易いことが想定されている。特に、胆管開口部が EST と比較して大きくない EPBD での結石除去後は、透視像のみでなく、内視鏡を通して挿入可能な管腔内超音波検査で総胆管内に遺残結石を認めないことを確認することが重要である[65]。しかし、当科では 80%以上の症例で管腔内超音波検査を行っていることを考慮すると、胆汁鬱滞を起こし易い結果として胆管拡張が起こっているような症例では、EPBD 後も胆汁鬱滞から結石再発の危険性は高いと考えられる[64-66]。

本研究の限界としては、後ろ向きデザインで無作為化比較試験でないために、マッチングを行って両群間の背景の違いを調整したが、交絡因子全てを調整できていないことがある。また、比較的少数例の比較・検討であり、統計学的な検出力が低い可能性がある。10mm EPBD 群で経過観察期間が短かったことも限界である。さらに限ら

れた胆管径の症例に対する検討である。今後、症例数を増やした前向きな臨床試験により EPBD で使用するバルーン径が臨床的アウトカムに与える影響、及び術後の乳頭機能温存へ与える影響について検証すべきである。

6. 結論

10mm EPBD は 8mm EPBD と比較して効率的に結石を除去することができ、バルーンの大口径化により危惧された ERCP 後膵炎や穿孔などの短期偶発症の増加は認めず、長期の経過観察中の胆道偶発症も 8mm EPBD と同等であった。乳頭機能の温存の程度も両群で有意差は認めなかった。そのため、EPLBD の適応とはならない比較的小さな結石に対しては、10mm EPBD が有用であり、今後は症例数を増やした前向きな臨床試験によりこれらの結果を確証する予定である。

7. 引用文献

1. Sivak MV, Jr. Endoscopic management of bile duct stones. *Am J Surg.* 158:228-240:1989.
2. Sauerbruch T. Endoscopic management of bile duct stones. *J Gastroenterol Hepatol.* 7:328-334:1992.
3. Park AE, Mastrangelo MJ, Jr. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of choledocholithiasis. *Surg Endosc.* 14:219-226:2000.
4. Buxbaum J. Modern management of common bile duct stones. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 23:251-275:2013.
5. Abd el Ghany AB, Holley MP, Cuschieri A. Percutaneous stone clearance of the gallbladder through an access cholecystostomy. Laparoscopic-guided technique. *Surg Endosc.* 3:126-130:1989.
6. Stokes KR, Falchuk KR, Clouse ME. Biliary duct stones: update on 54 cases after percutaneous transhepatic removal. *Radiology.* 170:999-1001:1989.
7. Yeh YH, Huang MH, Yang JC, Mo LR, Lin J, Yueh SK. Percutaneous trans-hepatic cholangioscopy and lithotripsy in the treatment of intrahepatic stones: a study with 5 year follow-up. *Gastrointest Endosc.* 42:13-18:1995.
8. Berci G, Morgenstern L. Laparoscopic management of common bile duct stones. A multi-institutional SAGES study. *Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons.*

Surg Endosc. 8:1168-1174; discussion 1174-1165:1994.

9. Huang SM, Wu CW, Chau GY, Jwo SC, Lui WY, P'Eng F K. An alternative approach of choledocholithotomy via laparoscopic choledochotomy. Archives of surgery. 131:407-411:1996.

10. Safrany L. Endoscopic treatment of biliary-tract diseases. An international study. Lancet. 2:983-985:1978.

11. Escourrou J, Cordova JA, Lazorthes F, Frexinos J, Ribet A. Early and late complications after endoscopic sphincterotomy for biliary lithiasis with and without the gall bladder 'in situ'. Gut. 25:598-602:1984.

12. Leese T, Neoptolemos JP, Carr-Locke DL. Successes, failures, early complications and their management following endoscopic sphincterotomy: results in 394 consecutive patients from a single centre. The British journal of surgery. 72:215-219:1985.

13. Vaira D, D'Anna L, Ainley C, Dowsett J, Williams S, Baillie J, Cairns S, Croker J, Salmon P, Cotton P, et al. Endoscopic sphincterotomy in 1000 consecutive patients. Lancet. 2:431-434:1989.

14. Sherman S, Ruffolo TA, Hawes RH, Lehman GA. Complications of endoscopic sphincterotomy. A prospective series with emphasis on the increased risk associated with sphincter of Oddi dysfunction and nondilated bile ducts. Gastroenterology.

101:1068-1075:1991.

15. Cotton PB, Geenen JE, Sherman S, Cunningham JT, Howell DA, Carr-Locke DL, Nickl NJ, Hawes RH, Lehman GA, Ferrari A, Slivka A, Lichtenstein DR, Baillie J, Jowell PS, Lail LM, Evangelou H, Bosco JJ, Hanson BL, Hoffman BJ, Rahaman SM, Male R. Endoscopic sphincterotomy for stones by experts is safe, even in younger patients with normal ducts. *Annals of surgery.* 227:201-204:1998.

16. Cotton P, Lehman G, Vennes J, Geenen J, Russell R, Meyers W, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 37:383-393:1991.

17. Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis. *Journal of clinical gastroenterology.* 19:283-287:1994.

18. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med.* 335:909-918:1996.

19. Minami A, Nakatsu T, Uchida N, Hirabayashi S, Fukuma H, Morshed SA, Nishioka M. Papillary dilation vs sphincterotomy in endoscopic removal of bile duct stones. A randomized trial with manometric function. *Digestive diseases and sciences.* 40:2550-2554:1995.

20. Yasuda I, Tomita E, Enya M, Kato T, Moriwaki H. Can endoscopic papillary balloon

dilation really preserve sphincter of Oddi function? *Gut*. 49:686-691:2001.

21. Seifert E. Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy (EST). *Endoscopy*. 20 Suppl 1:232-235:1988.

22. Bergman JJ, van Berkel AM, Groen AK, Schoeman MN, Offerhaus J, Tytgat GN, Huibregtse K. Biliary manometry, bacterial characteristics, bile composition, and histologic changes fifteen to seventeen years after endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc*. 45:400-405:1997.

23. Kurumado K, Nagai T, Kondo Y, Abe H. Long-term observations on morphological changes of choledochal epithelium after choledochenterostomy in rats. *Digestive diseases and sciences*. 39:809-820:1994.

24. Staritz M, Ewe K, Meyer zum Buschenfelde KH. Endoscopic papillary dilation (EPD) for the treatment of common bile duct stones and papillary stenosis. *Endoscopy*. 15 Suppl 1:197-198:1983.

25. Takahara N, Isayama H, Sasaki T, Tsujino T, Toda N, Sasahira N, Mizuno S, Kawakubo K, Kogure H, Yamamoto N, Nakai Y, Hirano K, Tada M, Omata M, Koike K. Endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol*. 47:918-923:2012.

26. Kawabe T, Komatsu Y, Tada M, Toda N, Ohashi M, Shiratori Y, Omata M. Endoscopic

papillary balloon dilation in cirrhotic patients: removal of common bile duct stones without sphincterotomy. *Endoscopy*. 28:694-698:1996.

27. Park DH, Kim MH, Lee SK, Lee SS, Choi JS, Song MH, Seo DW, Min YI. Endoscopic sphincterotomy vs. endoscopic papillary balloon dilation for choledocholithiasis in patients with liver cirrhosis and coagulopathy. *Gastrointest Endosc*. 60:180-185:2004.

28. Ito Y, Tsujino T, Togawa O, Yamamoto N, Isayama H, Nakata R, Kawabe T, Omata M. Endoscopic papillary balloon dilation for the management of bile duct stones in patients 85 years of age and older. *Gastrointest Endosc*. 68:477-482:2008.

29. Committee ASoP, Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, Fisher L, Harrison ME, Fanelli RD, Fukami N, Ikenberry SO, Jain R, Khan K, Krinsky ML, Lichtenstein DR, Maple JT, Shen B, Strohmeyer L, Baron T, Dominitz JA. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 70:1060-1070:2009.

30. Boustiere C, Veitch A, Vanbiervliet G, Bulois P, Deprez P, Laquiere A, Laugier R, Lesur G, Mosler P, Nalet B, Napoleon B, Rembacken B, Ajzenberg N, Collet JP, Baron T, Dumonceau JM, European Society of Gastrointestinal E. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 43:445-461:2011.

31. Yasuda I, Fujita N, Maguchi H, Hasebe O, Igarashi Y, Murakami A, Mukai H, Fujii T,

Yamao K, Maeshiro K, Tada T, Tsujino T, Komatsu Y. Long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 72:1185-1191:2010.

32. Doi S, Yasuda I, Mukai T, Iwashita T, Uemura S, Yamauchi T, Nakashima M, Adachi S, Shimizu M, Tomita E, Itoi T, Moriwaki H. Comparison of long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation: a propensity score-based cohort analysis. *J Gastroenterol.* 48:1090-1096:2013.

33. Natsui M, Saito Y, Abe S, Iwanaga A, Ikarashi S, Nozawa Y, Nakadaira H. Long-term outcomes of endoscopic papillary balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for bile duct stones. *Dig Endosc.* 25:313-321:2013.

34. Lu Y, Wu JC, Liu L, Bie LK, Gong B. Short-term and long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 26:1367-1373:2014.

35. Heo JH, Kang DH, Jung HJ, Kwon DS, An JK, Kim BS, Suh KD, Lee SY, Lee JH, Kim GH, Kim TO, Heo J, Song GA, Cho M. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile-duct stones. *Gastrointest Endosc.* 66:720-726; quiz 768, 771:2007.

36. Misra SP, Dwivedi M. Large-diameter balloon dilation after endoscopic sphincterotomy

for removal of difficult bile duct stones. *Endoscopy*. 40:209-213:2008.

37. Itoi T, Itokawa F, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Moriyasu F. Endoscopic sphincterotomy combined with large balloon dilation can reduce the procedure time and fluoroscopy time for removal of large bile duct stones. *Am J Gastroenterol*. 104:560-565:2009.

38. Kogure H, Tsujino T, Isayama H, Takahara N, Uchino R, Hamada T, Miyabayashi K, Mizuno S, Mohri D, Yashima Y, Kawakubo K, Sasaki T, Yamamoto N, Nakai Y, Hirano K, Sasahira N, Tada M, Koike K. Short- and long-term outcomes of endoscopic papillary large balloon dilation with or without sphincterotomy for removal of large bile duct stones. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 49:121-128:2014.

39. Fujita N, Maguchi H, Komatsu Y, Yasuda I, Hasebe O, Igarashi Y, Murakami A, Mukai H, Fujii T, Yamao K, Maeshiro K, Group JS. Endoscopic sphincterotomy and endoscopic papillary balloon dilatation for bile duct stones: A prospective randomized controlled multicenter trial. *Gastrointest Endosc*. 57:151-155:2003.

40. Baron TH, Harewood GC. Endoscopic balloon dilation of the biliary sphincter compared to endoscopic biliary sphincterotomy for removal of common bile duct stones during ERCP: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 99:1455-1460:2004.

41. Kozarek RA. Balloon dilation of the sphincter of Oddi. *Endoscopy*. 20 Suppl

1:207-210:1988.

42. American Society of Anesthesiologists, New classification of physical status. *Anesthesiology*. 24:111:1963.

43. Tsujino T, Kawabe T, Isayama H, Sasaki T, Kogure H, Togawa O, Arizumi T, Ito Y, Matsubara S, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Komatsu Y, Tada M, Yoshida H, Omata M. Efficacy and safety of low-pressured and short-time dilation in endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stone removal. *J Gastroenterol Hepatol*. 23:867-871:2008.

44. Liao WC, Lee CT, Chang CY, Leung JW, Chen JH, Tsai MC, Lin JT, Wu MS, Wang HP. Randomized trial of 1-minute versus 5-minute endoscopic balloon dilation for extraction of bile duct stones. *Gastrointest Endosc*. 72:1154-1162:2010.

45. Liao WC, Tu YK, Wu MS, Wang HP, Lin JT, Leung JW, Chien KL. Balloon dilation with adequate duration is safer than sphincterotomy for extracting bile duct stones: a systematic review and meta-analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 10:1101-1109:2012.

46. Li NP, Liu JQ, Zhou ZQ, Ji TY, Cai XY, Zhu QY. Ampulla dilation with different sized balloons to remove common bile duct stones. *World J Gastroenterol*. 19:903-908:2013.

47. Jeong S, Ki SH, Lee DH, Lee JI, Lee JW, Kwon KS, Kim HG, Shin YW, Kim YS. Endoscopic large-balloon sphincteroplasty without preceding sphincterotomy for the removal

of large bile duct stones: a preliminary study. *Gastrointest Endosc.* 70:915-922:2009.

48. Chan HH, Lai KH, Lin CK, Tsai WL, Wang EM, Hsu PI, Chen WC, Yu HC, Wang HM, Tsay FW, Tsai CC, Chen IS, Chen YC, Liang HL, Pan HB. Endoscopic papillary large balloon dilation alone without sphincterotomy for the treatment of large common bile duct stones. *BMC gastroenterology.* 11:69:2011.

49. Tsujino T, Kawabe T, Komatsu Y, Yoshida H, Isayama H, Sasaki T, Kogure H, Togawa O, Arizumi T, Matsubara S, Ito Y, Nakai Y, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Tada M, Omata M. Endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stone: immediate and long-term outcomes in 1000 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 5:130-137:2007.

50. Tsujino T, Isayama H, Komatsu Y, Ito Y, Tada M, Minagawa N, Nakata R, Kawabe T, Omata M. Risk factors for pancreatitis in patients with common bile duct stones managed by endoscopic papillary balloon dilation. *Am J Gastroenterol.* 100:38-42:2005.

51. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, Ryan M, Parker H, Frakes JT, Fogel EL, Silverman WB, Dua KS, Aliperti G, Yakshe P, Uzer M, Jones W, Goff J, Lazzell-Pannell L, Rashdan A, Temkit M, Lehman GA. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 101:139-147:2006.

52. Nakai Y, Isayama H, Sasahira N, Kogure H, Sasaki T, Yamamoto N, Saito K, Umefune G, Akiyama D, Kawahata S, Matsukawa M, Saito T, Hamada T, Takahara N, Mizuno S,

Miyabayashi K, Mohri D, Hirano K, Tada M, Koike K. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in wire-guided cannulation for therapeutic biliary ERCP. *Gastrointest Endosc.* 81:119-126:2015.

53. Tsujino T, Komatsu Y, Isayama H, Hirano K, Sasahira N, Yamamoto N, Toda N, Ito Y, Nakai Y, Tada M, Matsumura M, Yoshida H, Kawabe T, Shiratori Y, Omata M. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 3:376-383:2005.

54. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, Hayward RA, Romagnuolo J, Elta GH, Sherman S, Waljee AK, Repaka A, Atkinson MR, Cote GA, Kwon RS, McHenry L, Piraka CR, Wamsteker EJ, Watkins JL, Korsnes SJ, Schmidt SE, Turner SM, Nicholson S, Fogel EL, Endoscopy USCfORi. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med.* 366:1414-1422:2012.

55. Choudhary A, Bechtold ML, Arif M, Szary NM, Puli SR, Othman MO, Pais WP, Antillon MR, Roy PK. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc.* 73:275-282:2011.

56. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriya S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K.

Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015.

Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. 22:405-432:2015.

57. Seta T, Noguchi Y, Shimada T, Shikata S, Fukui T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 16:1287-1293:2004.

58. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. Am J Surg. 171:394-398:1996.

59. Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, Okuno J, Kataoka Y, Kida Y, Soma K, Saigenji K. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. Pancreas. 28:369-373:2004.

60. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. The British journal of surgery. 84:1665-1669:1997.

61. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. Bmj. 328:1407:2004.

62. Sato H, Kodama T, Takaaki J, Tatsumi Y, Maeda T, Fujita S, Fukui Y, Ogasawara H, Mitsufuji S. Endoscopic papillary balloon dilatation may preserve sphincter of Oddi function

after common bile duct stone management: evaluation from the viewpoint of endoscopic manometry. *Gut*. 41:541-544:1997.

63. Isayama H, Komatsu Y, Inoue Y, Toda N, Shiratori Y, Tsujino T, Yamada H, Saitou K, Kawabe T, Omata M. Preserved function of the Oddi sphincter after endoscopic papillary balloon dilation. *Hepato-gastroenterology*. 50:1787-1791:2003.

64. Ueno N, Ozawa Y, Aizawa T. Prognostic Factors for Recurrence of Bile Duct Stones after Endoscopic Treatment by Sphincter Dilation. *Gastrointestinal Endoscopy*. 58:336-340:2003.

65. Ohashi A, Tamada K, Wada S, Hatanaka H, Tomiyama T, Tano S, Nakazawa K, Sugano K. Risk factors for recurrent bile duct stones after endoscopic papillary balloon dilation: long-term follow-up study. *Dig Endosc*. 21:73-77:2009.

66. Pereira-Lima JC, Jakobs R, Winter UH, Benz C, Martin WR, Adamek HE, Riemann JF. Long-term results (7 to 10 years) of endoscopic papillotomy for choledocholithiasis. Multivariate analysis of prognostic factors for the recurrence of biliary symptoms. *Gastrointest Endosc*. 48:457-464:1998.

8. 謝辞

今回の研究を遂行する機会及び御指導、御鞭撻を賜りました東京大学消化器内科、小池和彦教授に厚く御礼申し上げます。また、今回の研究を遂行するにあたり、貴重な御助言・御指導を頂いた伊佐山浩通先生、中井陽介先生、濱田毅先生に厚く御礼申し上げます。