

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 秋山 大

要旨

総胆管結石の治療には、内視鏡的除去術、経皮経肝的除去術、開腹や腹腔鏡による外科的胆管切開術があるが、内視鏡手技や処置具の進歩に伴い、近年では低侵襲である内視鏡的胆管結石除去術が第一選択として使用される。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 cholangiopanceatography**)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。この内視鏡的胆管結石除去術を行う際には、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り、内視鏡的乳頭切開術(EST, **endoscopic sphincterotomy**)、あるいは内視鏡的乳頭バルーン拡張術(EPBD, **endoscopic papillary balloon dilation**)により行われる。現在の第一選択の乳頭処置法は EST であるが、乳頭部を電流により切開する手技であるため、出血や穿孔の危険性が比較的高く、また、乳頭括約筋の機能が廃絶するために、術後の経過観察中に十二指腸内容物の逆流から、総胆管結石再発や胆管炎などの胆道偶発症の発症率が高いことが問題とされている。一方で、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る。技術的に EST より容易であり、出血や穿孔の危険性が極めて低いため、血液透析中や肝硬変などの易出血性の背景因子を有する症例や抗血栓薬内服中の症例に対しても、安全に行うことが可能である。また、EST の問題点であった、術後の乳頭機能についても温存が期待でき、長期の胆道偶発症の減少から、患者の **quality of life** を保持できる手技として有用性が報告されてきた。逆に EPBD の短所としては、胆管開口部を大きく開大しないため、処置具の挿入は難しく、大きい結石に対しては、胆管内で破碎術を行ってからの除去を要する可能性が高い。そのため、胆管開口部に合流する膵管開口部の浮腫状変化から術後の膵液流出障害に至り、EST と比較して ERCP 後膵炎の危険性が高いと報告されている。

従来、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使用することにより、乳頭機能温存という EPBD の長所を保持したまま、結石除去の成績を向上することへの期待から近年 10mm 径のバルーンが EPBD へ導入された。しかし、バルーンの大口徑化により乳頭部への負荷の増大から、ERCP 後膵炎の危険性を増加させたり、EPBD の最大の長所である乳頭機能温存が担保されなくなる可能性について危惧されていた。このようにバルーンの大口徑化に伴う長所・短所を包括的に評価した研究はなかったため、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・検討をする目的で、今回の研究を行った。

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。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（年齢、結石径、結石数、胆管径、米国麻酔学会術前分類スコア、胆嚢摘出術の有無）を考慮したマッチングを行って比較・検討した(matched case-cohort study)。

患者の選択基準・除外基準は、以下の通りである。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 を施行した上で内視鏡的に結石を除去した患者を対象とした。除外基準は、EST あるいは EPBD の施行歴のある症例、針状メスなどによる乳頭切開を併用して EPBD を行った症例、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、急性膵炎を併発している症例、胆道癌、膵癌を併存している症例とした。

評価項目は、以下の通りに設定した。

- 1) 10mm EPBD の有用性として、総胆管結石除去の成績（結石完全除去率・破碎術の施行率・結石完全除去までの ERCP 施行回数）を評価した。EPBD 後は 4 線あるいは 8 線バスケットカテーテルと結石除去用バルーンカテーテルを用いて結石除去を行い、造影による透亮像の消失あるいは管腔内超音波結石で遺残結石を認めない場合に、結石完全除去と定義してその達成率を比較した。結石の乳頭部における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、機械的破碎具を使用した。機械的破碎具で有効に破碎できない結石に対して内視鏡的電気水圧破碎術、体外衝撃波破碎術を使用して破碎した。いずれかの破碎術を施行した場合に、破碎術施行例と定義した。
- 2) 安全性として EPBD に関連した短期偶発症（膵炎など）を、8mm EPBD と比較して検討した。短期偶発症のついては 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使用されている Cotton らの基準により行い、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。総胆管結石の完全除去が可能であった症例を対象に、外来で 6 か月～1 年毎にフォローアップを施行し、長期の胆道偶発症（胆管結石再発、急性胆嚢炎、逆行性胆管炎、肝膿瘍）を評価した。特に総胆管結石の再発が疑われる場合には、画像検査を適宜施行し、再発が確認された場合には、患者の希望や症候に応じて、ERCP による再治療を行った。乳頭機能温存の指標として胆道気腫（十二指腸内の空気が胆管内に逆流している所見で、乳頭機能廃絶の指標となる）、逆行性胆管炎の発生率を比較した。

15 年間の試験期間中、治療歴の無い総胆管結石症例に対して EPBD を 1227 人に施行し、869 例が選択基準を満たした（10mm EPBD が 61 例、8mm EPBD が 808 人）。上述の 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。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。

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 回で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($P<0.001$)。破碎術の施行は 10mm EPBD 群で 23%、8mm EPBD 群は 56%と 10mm EPBD 群で有意に少なかった($P<0.001$)。結果として、10mm EPBD 群の方が ERCP の施行回数が少なかった($P<0.001$)。

EPBD 後の全短期偶発症の発症率は、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($P=0.724$)。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した。いずれの群でも出血や穿孔は認めなかった。

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、各群 59 人で長期偶発症を評価した。長期偶発症の頻度は 10mm EPBD 群で 24%、8mm EPBD 群で 20%と有意差は認めず($P=0.823$)、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。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。10mm EPBD は 8mm EPBD と比較して、胆道偶発症再発の多変量調整ハザード比は 1.82 (95%信頼区間: 0.95–3.48)と高い傾向があった。

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、機械的破碎術の使用頻度を少なくしたことが、逆に乳頭部への障害を軽減に繋がったと考察した。しかし、統計学的有意差は認めないものの、10mm EPBD 群、8mm EPBD 群で、11%と 8%の ERCP 後膵炎を認めており、致命的にもなり得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、予防薬や予防的膵管ステントなどの対応策も十分に検討していく必要がある。

EPBD の最大の長所は術後の乳頭機能の温存であるが、10mm EPBD 後も、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、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で 10mm EPBD 群の方が観察期間は短かった。10mm EPBD 群で経過観察期間が短く、胆道偶発症の発生率が過小評価されている可能性があり、症例数を増やした前向きな検討が必要である。

今回の研究は後ろ向きで比較的少数例の比較・検討であり、偶発症の両群差に関しては、検出力が低い可能性がある。今後は症例数を増やし観察期間を増やして前向き臨床試験を検討してい

く予定である。

本研究では、10mm EPBD の導入により、結石除去の成績は向上し、膵炎を含めた短期偶発症や長期の乳頭機能廃絶は増加しない結果であった。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いため、医療資源使用の低減・患者への負担の点で優位性を確認できた。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 EPBD で問題視される 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。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・逆行性胆管炎の発生率は増加せず、従来の 8mm EPBD と同様に乳頭機能は温存され、EPBD の長所は保持できると考えられた。以上の点を考慮すると、胆管径が 10mm より大きな総胆管結石症例に対しては、10mm EPBD が第一選択の EPBD の手技となり得ると考えられる。