

中下部悪性胆道閉塞に対する内視鏡的金属ステントの  
開存における十二指腸胆管逆流の影響の検討

所属：内科学専攻

指導教員名：小池 和彦 教授

申請者名：濱田 毅

## 目次

1. 要旨	3
2. 序文	4
3. 研究①	10
3-1. 目的	10
3-2. 対象と方法	10
3-3. 結果	15
4. 研究②	27
4-1. 目的	27
4-2. 対象と方法	27
4-2-1. 使用した逆流防止ステント	27
4-2-2. 登録基準	30
4-2-3. 除外基準	30
4-2-4. ステント留置の実際	30
4-3. 結果	33
5. 考察	37
6. 結論	45
7. 謝辞	46
8. 参考文献	47

## 1. 要旨

悪性胆道閉塞は、悪性腫瘍による胆管狭窄で閉塞性黄疸に到った病態のため胆道ドレナージが必要であり、内視鏡的に留置する金属ステントが第一選択で使用されている。研究①では切除不能悪性胆道閉塞に金属ステントを留置した 317 例を対象に、早期に金属ステントが dysfunction する危険因子を検討し、腫瘍の十二指腸浸潤が唯一の危険因子であった（オッズ比 2.35、P 値 0.001）。腫瘍浸潤により増悪した十二指腸胆管逆流が要因と考えられた。

この結果をもとに研究②として、十二指腸胆管逆流を防ぐことで開存期間延長が期待される逆流防止弁付きステントの前向き試験を行い、金属ステント閉塞症例での有用性が確認された。

## 2. 序文

悪性胆道閉塞は、悪性腫瘍の直接浸潤あるいは転移により胆管が狭窄し、肝臓からの胆汁排泄が妨げられた結果、閉塞性黄疸に到った病態である。放置すれば肝不全となり、さらに胆管炎を合併すると容易に菌血症から敗血症へ移行し、致命的な病態となるため、胆道閉塞の速やかな解除が必要となる。

しかし、悪性胆道閉塞はその原因疾患の悪性度が高いため、診断された時点で既に切除不能な進行癌であることが多く、閉塞性黄疸の治療としては根治切除ではなく姑息的な胆道ドレナージ術が行われることが多い。また、非切除悪性胆道閉塞症例では有効な化学療法が少なく一般的な予後は短いため、患者の Quality of Life (QOL) を保持することが重要で、低侵襲かつ合併症が少ない胆道ドレナージ術が要求される。

胆道ドレナージ術には開腹下に胆管空腸吻合術などのバイパス手術を行う外科的ドレナージ術と、内視鏡的胆道膵管造影 (ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography) や経皮経肝胆道ドレナージ術 (PTBD: percutaneous transhepatic biliary drainage) を施行してチューブを留置する内科的ドレナージ術があるが、無作為化比較試験<sup>1,2</sup>で内科的ドレナージ術はバイパス手術と比較して手技関連死が少なく、入院期間が短いという利点が報告され、適応可能症例では低侵襲かつ合併症が少ない内科的ドレナージ術が主に行われるよ

うになった。

内科的ドレナージ術には、鬱滞した胆汁を体外に排出する外瘻術と、腸管に流入させる内瘻術があるが、内瘻術は胆汁の生理的な腸肝循環の状態を保つことができ、さらには外瘻術を施行した場合に QOL 低下を引き起こす体外のドレナージチューブがないため、QOL 保持の点でも有用である。このことから、現在では内瘻術の方法としては、内視鏡的に（経乳頭的に）ステントを留置して胆汁を腸管へドレナージする方法が第一選択とされている。内瘻術に使用するステントとして最初に開発されたプラスチックステントは、平均開存期間が約 3 ヶ月程度であり、ステント閉塞時には高率に胆管炎を併発しステント交換などの処置が必要となるため、開存期間延長を期待して、より口径の大きいプラスチックステントが開発されてきた。しかし、内視鏡のチャンネル径のサイズの問題からプラスチックステントの径は最大でも 11.5Fr までに制限されてしまうため、径を大きくすることでの開存期間延長効果は不十分なものであった<sup>3</sup>。そこで、さらなる開存期間延長を目的として、プラスチックステントの 3 倍程度の口径を持つ自己拡張型の金属ステントが開発された。この金属ステントは、プラスチックステントとの無作為化比較試験<sup>4,7</sup>で、開存期間が有意に長いことが示された。細く畳まれた状態でデリバリーシステムに入っている金属ステントは留置されると自己拡張力により、胆管内で 8-10mm まで拡張す

る。さらに、この金属ステントのメッシュ構造の間隙から腫瘍が浸潤してステントが閉塞する tumor ingrowth を防ぐ目的で、金属ステントに薄い膜を張ったカバー付き金属ステント<sup>8-10</sup>が開発され、閉塞率は低下し、開存期間はさらに延長した。しかし、カバー付き金属ステントでも、胆泥などによる非腫瘍性の閉塞や、金属ステントが腫瘍により固定されないために逸脱という dysfunction が増えることが報告されてきた。

悪性胆道閉塞は、胆管閉塞部位が乳頭側に近く肝門部から 2cm 以上の距離がある「中下部」悪性胆道閉塞と肝門部に近い「肝門部」悪性胆道閉塞に分類されるが、前者に対しては内視鏡的に留置する金属ステントが第一選択の胆道ドレナージ術として、広く行われるようになった。しかし、金属ステントはプラスチックステントの 5-6 倍とコストが高いため、4-6 ヶ月以上の予後が見込める症例でのみ適応が望ましいとされ、それより予後の不良な症例はプラスチックステントの管理で十分であるとされている<sup>11-13</sup>。同様に 3 ヶ月以内の早期に閉塞などの stent dysfunction を起こしてしまう症例では、プラスチックステントを上回る、金属ステントの長所は得られないことになる。金属ステント閉塞の危険因子として、留置後ステント拡張までに時間がかかるものや ERCP 時に胆管狭窄部に処置具を通すのが容易でなかったものなどの要因が報告されているが<sup>14</sup>、コスト面を考慮した 3 ヶ月以内の早期 dysfunction の危険因子は明ら

かにされていない。そこで、当科及び関連病院において、中下部悪性胆道閉塞に対して金属ステントを留置した 317 例を対象に、金属ステントの早期 dysfunction の危険因子を同定する目的で後ろ向き研究を行うこととした。

上記のように、開存期間が長いとされているカバー付き金属ステントでは、腫瘍による tumor ingrowth は防がれるが、胆泥や食物残渣による非腫瘍性の閉塞が問題点である。プラスチックステントでは、ステント閉塞に十二指腸胆管逆流によるステント内側への bacterial biofilm や食物繊維の付着が大きな原因とされている<sup>15-18</sup>。カバーの無い金属ステントでは、留置後に胆管粘膜上皮がメッシュの間隙からステント内を被覆するのに対して、カバー付き金属ステントの内腔は胆管粘膜上皮で被覆されず人工物であるカバーが露出しているため、カバー付き金属ステントの閉塞にも同様の機序が想定されている。さらに、中井らの研究では、十二指腸からの食物残渣や腸液の逆流による stent dysfunction は dysfunction の中でも早期に認める傾向があった<sup>9</sup>。本来、乳頭括約筋の機能のために胆管内への十二指腸からの逆流は認めないが、乳頭部を横切る形で金属ステントを留置すると、この乳頭括約筋機能が及ばなくなり、十二指腸胆管逆流が発生する<sup>19</sup>。理論的には十二指腸胆管逆流を低減することで、ステントの開存期間を延長することが期待されるが、中下部悪性胆道閉塞は胆管狭窄部位が十二指腸に近い場合、ステントの遠位端は十二指腸内腔に突出させなければなら

ないことがほとんどである(図1)。そこで十二指腸胆管逆流を防ぐ試みとして、プラスチックステントの十二指腸端に、十二指腸からの逆流を防止するための弁を付加した逆流防止弁付きプラスチックステントが開発され、従来のプラスチックステントとの無作為化比較試験で有意に長い開存期間を得られることが報告された<sup>20,21</sup>。これに続いて、逆流防止弁付き金属ステント(以下、「逆流防止ステント」)が開発され、悪性胆道閉塞への初回金属ステントとして逆流防止ステントを留置する前向き試験において、留置手技の安全性と共に良好な開存期間が報告された<sup>22</sup>。理論上は、中下部悪性胆道閉塞に対して留置した金属ステントが十二指腸胆管逆流により閉塞した、いわば閉塞のハイリスク症例に対する再インターベンションにおいて、逆流防止ステントの有用性をより認める可能性がある。そこで今回、前向きパイロット試験として金属ステント閉塞症例に対する逆流防止ステントの有用性を検討する自主臨床試験を実施した。



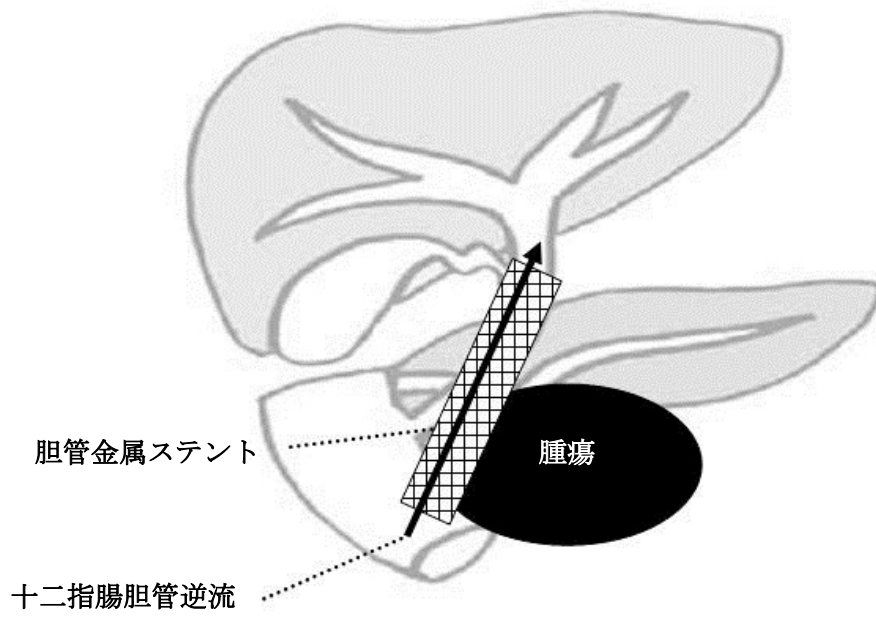


図1. 中下部悪性胆道閉塞に対する金属ステント留置後の十二指腸胆管逆流

### 3. 研究① 中下部悪性胆道閉塞に対する金属ステント症例における金属ステントの早期 dysfunction の危険因子の検討

#### 3-1. 目的

中下部悪性胆道閉塞に対して留置した金属ステントが 3 ヶ月以内の早期 dysfunction してしまう危険因子を同定し、その病態について検討すること。ステント閉塞やステント逸脱に加えて急性胆管炎は stent dysfunction と定義され、この dysfunction が起きた際には ERCP などの再インターベンションを要し、入院療養が必要となる。そのため、患者の QOL を考慮すると、早期 dysfunction の危険因子を同定し、その病態を検討することは、金属ステントの成績向上のために重要である。本研究では、腫瘍の十二指腸浸潤の影響を検討するため、解剖学的に十二指腸浸潤を高率に認める膵癌症例を対象とした。

#### 3-2. 対象と方法

1994 年 4 月から 2010 年 8 月までに、当院および関連 4 施設（日本赤十字社医療センター、三井記念病院、JR 東京総合病院、関東中央病院）において、切除不能膵癌による中下部悪性胆道閉塞に対して、金属ステント初回留置を施行した 343 例のうち、3 ヶ月以上のフォローアップができた 317 例を対象に検討。膵癌の診断は、病理学的検査か典型的な画像検査と臨床経過に基づいて行った。

早期 dysfunction をアウトカムとして、危険因子となる患者の背景因子を検討した。

腫瘍の十二指腸浸潤を、腫瘍によると考えられるびらん、潰瘍性病変、十二指腸狭窄を、金属ステント留置時に内視鏡で認めるものと定義し、病理学的確定診断の有無は問わないとした。金属ステントの下端留置位置（十二指腸あるいは胆管内）については、狭窄部下端の位置によって決定することを基本とした。狭窄部から十二指腸乳頭の距離が 2cm 以上ある症例では、狭窄部より 1cm 以上長く金属ステントを留置した場合でも、胆管内に金属ステント下端を埋め込む形で留置可能である。これによって、十二指腸胆管逆流の防止が期待できる一方で、胆管の走行が屈曲している場合は、金属ステント下端での胆管の折れ曲がりが発生し胆汁鬱滞の原因となるため、最終的には、胆管像に基づいて、術者の判断により金属ステント下端の位置を決定することとした。狭窄部から十二指腸乳頭の距離が 2cm 未満の症例では、腫瘍の overgrowth による閉塞を防ぐために、金属ステント下端の位置は十二指腸に留置することとした。

dysfunction は下記のいずれかを認めたものと定義し、原因に基づいて分類した。これらの dysfunction を認めた症例は、どの原因によるものであっても、内視鏡的あるいは経皮的な処置を要したり、入院を要するなど、患者の QOL を低下させる点で共通しているため、今回の検討のために新たに定義して使用した。

・閉塞・・・ステント閉塞を疑う肝胆道系酵素上昇と、超音波検査やCTなどの画像検査で胆管拡張を認め、再インターベンションとして施行したERCPにおいてステント閉塞の所見を認めたもの。再インターベンション時には、閉塞原因についても内視鏡所見や生検結果から同定するようにした（図2）。

・逸脱・・・stent dysfunctionに対するERCPによる再インターベンション時に逸脱したステントを認めたもの（図2）。

・閉塞のない胆管炎（逆行性胆管炎）・・・発熱・軽度の肝胆道系酵素上昇を認めるが、ERCPによる再インターベンション時の所見では、閉塞とは言えなかったもの。

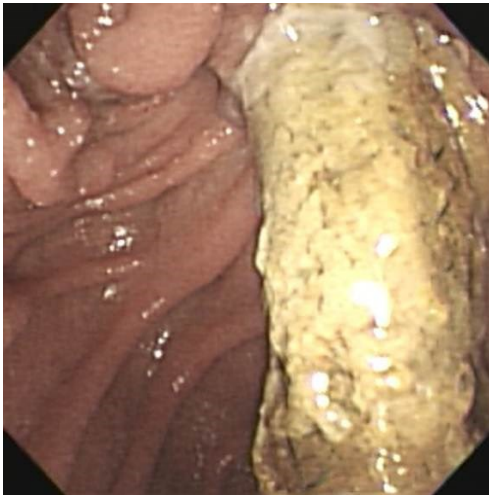
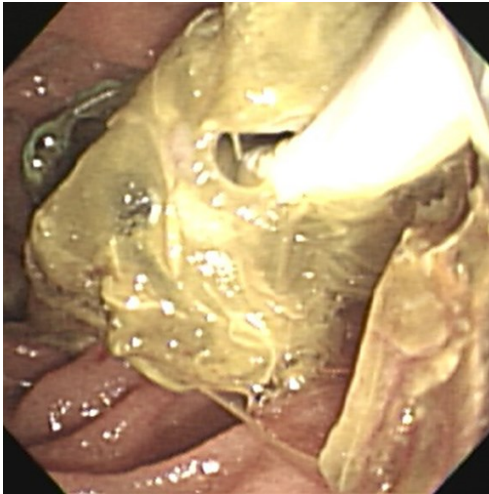


図 2. 金属ステントの閉塞、逸脱を認めた症例

(左上図) 食物残渣の逆流による閉塞例でステント内腔に多量の食物線維を認める。

(右上図) 胆泥による閉塞例でステント内腔に多量の胆泥付着を認める。

(左下図) ステント逸脱の症例で、金属ステントが十二指腸側へ 4cm 以上逸脱してきている。

早期 dysfunction の危険因子の同定には、早期 dysfunction を目的変数、患者の背景因子を説明変数とした、ロジスティック回帰分析を行った（表 3）。まず単変量解析を行って P 値が 0.25 未満の因子を多変量解析に投入して解析した。

### 3-3. 結果

全317例の患者背景を表1に示す。男性が177人（56%）で、年齢中央値は70歳であった。背景因子としては、肝転移、腹水、腫瘍の十二指腸浸潤を、106人（33%）、45人（14%）、118人（37%）に認めた。84%とほとんどの金属ステントは内視鏡的に留置され、その遠位端が十二指腸内腔に位置したものが95%と大部分であった。金属ステントのうち82%はカバー付きであった。抗腫瘍療法は201人（63%）に対して施行された。Kaplan-Meier法で推定した生存期間中央値は194日で、フォローアップ期間中に283人（89%）が死亡した。

表 1. 患者背景 (317 人)

性別 男/女	177/140 (56/44)
年齢 (歳)	70 (62-77)
Performance status 0-1/≥2	250/67 (79/21)
腫瘍最大径、mm	35 (30-40)
胆管狭窄長、mm	25 (15-30)
肝転移 有	106 (33)
腹水 有	45 (14)
腫瘍の十二指腸浸潤 有	118 (37)
金属ステントのカバー 有/無	261/56 (82/18)
金属ステントの径 10/8mm	304/13 (96/4)
金属ステントの留置経路	
内視鏡的	265 (84)
経皮経肝的	35 (11)
内視鏡的と経皮経肝的併用	17 (5)
留置前の乳頭拡張あるいは切開 有	194 (61)
金属ステント遠位端の位置 十二指腸/総胆管内	302/15 (95/5)
抗腫瘍療法 有	201 (63)
ビリルビン、mg/dL	6.0 (2.5-11.8)
白血球、/μL	6100 (4900-7800)
CRP、mg/dL	1.0 (0.4-2.7)
CA19-9、 U/mL	600 (86-3690)

人数 (%) あるいは中央値 (4 分位範囲)で記載。



付表. Performance status の定義 (Eastern Cooperative Oncology Group)

Grade	Performance status
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座 っての作業は行うことが出来る。
2	歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが作業は出来 ない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしか出来ない。 日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

Stent dysfunction は計 174 人 (55%) で認め、早期 dysfunction は 97 人 (31%) であった。Kaplan-Meier 法で推定した dysfunction までの期間の中央値は 170 日であった。早期 dysfunction と、金属ステント留置 3 ヶ月以降の後期 dysfunction の原因について、表 2 にまとめた。早期 dysfunction では、食物残渣 (21%) と閉塞のない胆管炎 (21%) が dysfunction の主な原因で、後期 dysfunction では、胆泥による閉塞 (29%) と閉塞のない胆管炎 (23%) が主な原因であった。食物残渣によるステント閉塞の占める割合は、後期 dysfunction の 4%に対して、早期 dysfunction では 21%と有意に多かった (P 値 0.003、フィッシャーの正確検定)。

また、Kaplan-Meier 法で推定した食物残渣による閉塞までの期間中央値は 15 日であり、その他の原因による dysfunction までの期間中央値 90 日と比較して有意に短く (P 値 0.003、ログランク検定)、食物残渣による閉塞が早期 dysfunction に大きく寄与していることが明らかとなった。

表 2. 金属ステントの早期及び後期 dysfunction の原因

	計	早期 dysfunction	後期 dysfunction	P 値
人数	174	97	77	
閉塞	102 (59)	54 (56)	48 (62)	0.464
食物残渣	23 (13)	20 (21)	3 (4)	0.003
胆泥	36 (21)	14 (14)	22 (29)	0.036
Tumor ingrowth	24 (14)	12 (12)	12 (16)	0.697
Tumor overgrowth	14 (8)	6 (6)	8 (10)	0.464
その他	5 (3)	2 (2)	3 (4)	0.656
閉塞のない胆管炎	38 (22)	20 (21)	18 (23)	0.801
十二指腸胆管逆流	12 (7)	6 (6)	6 (8)	0.767
胆泥	3 (2)	2 (2)	1 (1)	1.000
ステントによる	8 (5)	5 (5)	3 (4)	1.000
胆管の折れ曲がり				
胆道出血	2 (1)	1 (1)	1 (1)	1.000
不明	13 (7)	6 (6)	7 (9)	0.665
ステント逸脱	27 (16)	17 (18)	10 (13)	0.542
その他	7 (4)	6 (8)	1 (1)	0.135

各項目は人数 (%) で記載。Tumor overgrowth は金属ステントの端から腫瘍が浸潤すること。

ステントの早期 dysfunction の危険因子について検討した。肝転移、十二指腸浸潤、抗腫瘍療法、白血球低値が、単変量解析で 0.25 未満であり、多変量解析では腫瘍の十二指腸浸潤のみが有意因子であった（オッズ比 2.35、95%信頼区間 1.43-3.90、P 値 0.001）。抗腫瘍療法を受けている症例では、早期 dysfunction が多い傾向があった（オッズ比 1.69、95%信頼区間 0.99–2.91、P 値 0.051）。

表 3. 胆管金属ステントの早期 dysfunction の危険因子の検討 (ロジスティック回帰分析)

	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比	P 値	オッズ比	P 値
	(95%信頼区間)		(95%信頼区間)	
性別 男	1.26 (0.78–2.06)	0.345		
年齢 >70 歳	0.80 (0.49–1.29)	0.362		
Performance status $\geq 2$	0.80 (0.43–1.43)	0.451		
腫瘍最大径 >35 mm	1.28 (0.80–2.07)	0.308		
胆管狭窄長 >25 mm	0.92 (0.56–1.47)	0.702		
肝転移 有	1.35 (0.82–2.22)	0.241	1.33 (0.79–2.25)	0.285
腹水 有	1.16 (0.58–2.24)	0.670		
腫瘍の十二指腸浸潤 有	2.38 (1.46–3.89)	0.001	2.35 (1.43–3.90)	0.001
金属ステントのカバー 有	1.01 (0.55–1.94)	0.965		
金属ステントの径 10mm (vs. 8mm)	0.99 (0.31–3.73)	0.989		
金属ステントの留置経路	0.90 (0.40–1.90)	0.781		
経皮経肝的				
金属ステント遠位端の位置	1.81 (0.56–8.06)	0.343		
十二指腸 (vs. 胆管内)				
抗腫瘍療法 有	1.64 (0.99–2.78)	0.055	1.69 (0.99–2.91)	0.051
白血球 >6100	0.73 (0.45–1.18)	0.196	0.79 (0.47–1.32)	0.372
CRP >1	0.96 (0.59–1.55)	0.869		
ビリルビン >6	1.04 (0.64–1.68)	0.874		
CA19-9 >600	1.07 (0.66–1.73)	0.773		

Performance status の定義は、表 1 付表を参照。

次に、腫瘍の十二指腸浸潤と stent dysfunction との関連について検討した。腫瘍の十二指腸浸潤を認める症例では、認めない症例に対して、有意に Kaplan-Meier 法で推定した stent dysfunction までの期間が短かった (中央値 94 日 vs. 219 日、Kaplan-Meier 法、P 値 <0.001、ログランク検定、図 2)。また、早期 dysfunction の割合も有意に多かった (42% vs. 24%、P 値 <0.001、カイ 2 乗検定)。

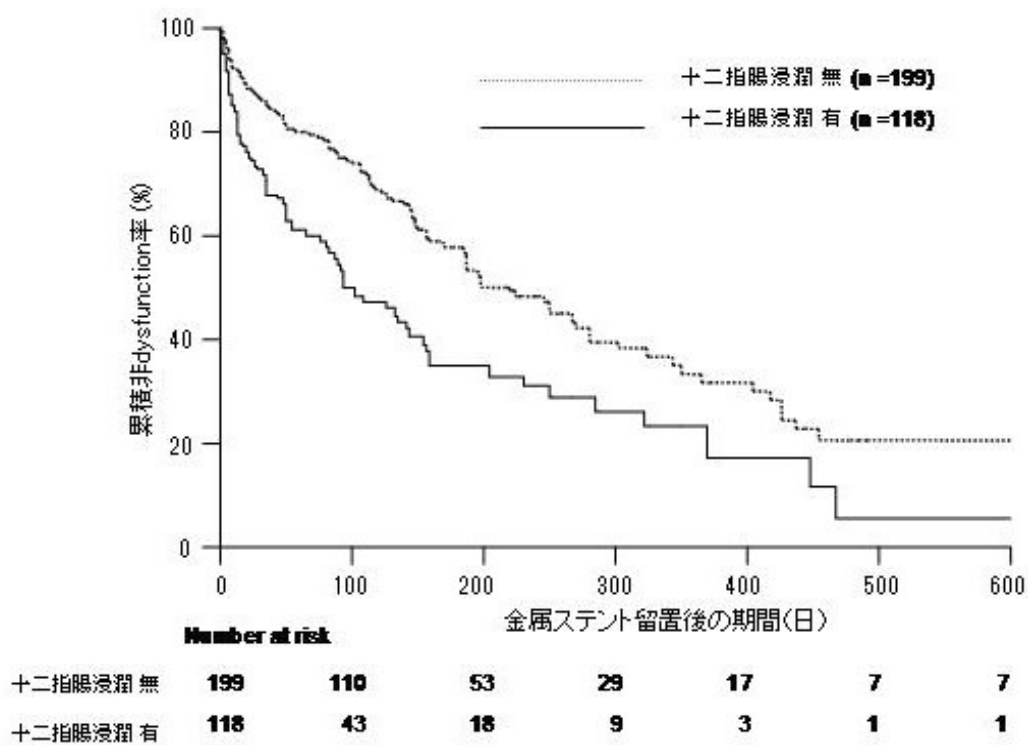


図3. 腫瘍の十二指腸浸潤の有無別での、Kaplan-Meier法による胆管金属ステントの dysfunction までの期間

早期 dysfunction の原因としては、腫瘍の十二指腸浸潤を認める症例では、食物残渣の逆流による閉塞を多く認める傾向があった（10% vs. 4%、P 値 0.053、カイ 2 乗検定、表 4）。



表 4. 腫瘍の十二指腸浸潤の有無での胆管金属ステントの早期 dysfunction 原因

腫瘍の十二指腸浸潤	有 (118 人)	無 (199 人)	P 値
早期 dysfunction	50 (42)	47 (24)	<0.001
閉塞	29 (25)	25 (13)	0.009
食物残渣	12 (10)	8 (4)	0.053
胆泥	4 (3)	10 (5)	0.688
Tumor ingrowth	5 (4)	7 (4)	0.767
Tumor overgrowth	6 (5)	0	0.002
その他	2 (2)	0	0.138
閉塞のない胆管炎	10 (9)	10 (5)	0.326
ステント逸脱	8 (7)	9 (5)	0.546
その他	3 (3)	3 (2)	0.674

各項目は人数 (%) で記載。

## 4. 研究② 悪性中下部胆道閉塞に対して留置した金属ステント閉塞例における逆流防止ステントの有用性の検討

### 4-1. 目的

悪性中下部胆道閉塞に対して留置したカバー付き金属ステントが十二指腸胆管逆流により閉塞したハイリスク症例に対する、逆流防止弁付きカバー付き金属ステントの有用性の検討。

### 4-2. 対象と方法

この研究は、2010年3月から2012年1月までに、当院および日本赤十字社医療センターにおいて、中下部悪性胆道閉塞に対して留置したカバー付き金属ステントが十二指腸胆管逆流により閉塞した症例に対して、逆流防止ステントの留置成功率、合併症、閉塞した金属ステントと比較した開存期間延長効果を検討するために行った前向きパイロット試験である。この研究は、自主臨床試験として、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認(承認番号2687)、及び日本赤十字社医療センター臨床研究倫理委員会の承認(整理番号299)を受け、UMIN登録を行った上で実施した(Clinical trial registration number: UMIN000003568)。

#### 4-2-1. 使用した逆流防止ステント

今回検討した逆流防止ステント（図 3）は、韓国 TaeWoong Medical 社製で、金属ワイヤーで編んだカバー付き金属ステントの十二指腸端に 10mm 長のスカート型の逆流防止弁を付加した構造になっている（図 3 中の矢印）。逆流防止弁の捲くれ上りを防ぐため、弁には縦軸方向に 5mm 長のバーが 4 本入っている。骨格となっているカバー付き金属ステントは、本邦でも市販されている同社のカバー付き胆管金属ステントと同一で、ナイチノール（チタンとニッケルの合金）製の金属ワイヤーによるメッシュ構造となっている。径は 10mm で、長さは 6cm と 8cm の 2 種類が開発されている。

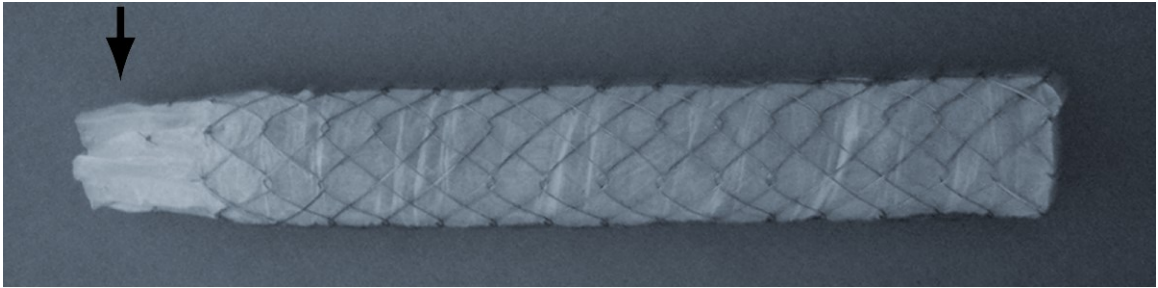


図4．逆流防止弁付きカバー付き胆管金属ステント（韓国 TaeWoong Medical 社製）

図は、10mm 径、60mm 長のもの。十二指腸端に 10mm 長のスカート型の逆流防止弁が付加されている（矢印）。

#### 4-2-2. 登録基準

1. 非切除中下部悪性胆道閉塞症例
2. 悪性胆道閉塞に対してカバー付き胆管金属ステント留置を受けており、十二指腸胆管逆流による stent dysfunction で入院、胆道ドレナージで改善した症例
3. インフォームドコンセントが得られた症例

#### 4-2-3. 除外基準

1. 胆管への内視鏡的アプローチが困難な症例
2. 肝門部胆管閉塞症例
3. Performance statusが4以上
4. 他臓器に重篤な合併症を有する症例
5. インフォームドコンセントが得られない症例
6. 十二指腸乳頭より肛門側腸管の狭窄を認める症例
7. 胆嚢管への腫瘍浸潤を認める症例
8. 多量の腹水が貯留している症例

#### 4-2-4. ステント留置の実際

中下部悪性胆道閉塞に対してカバー付き胆管金属ステントを留置した後、経

過観察中に胆管炎や黄疸再発を認め、超音波検査やCTなどの画像検査によりステント閉塞を疑った場合、胆管炎や黄疸を改善させる目的、及び閉塞原因解明の目的で ERCP を行い、胆道ドレナージ（経鼻胆管ドレナージ）を施行する。

その閉塞原因が胆泥や食物残渣などの十二指腸胆管逆流によるものと考えられた場合、同意説明文書を用いてインフォームドコンセントを得た後、本試験に登録する。胆管炎・黄疸が改善した時点で、再度、ERCP を行い、可能であれば閉塞した金属ステントを抜去し、必要に応じてバルーンカテーテルで胆管内をクリーニングして、逆流防止ステントを留置した。留置の手技自体は通常の胆管金属ステントと同様である。ERCP で胆管狭窄部を確認してガイドワイヤーで狭窄部を通過し、そのガイドワイヤーに沿わせて、ステントのデリバリーシステムを挿入し展開・留置する。金属ステントの下端を十二指腸に 5-10mm 程度出して、さらにそこから逆流防止弁が十二指腸内に展開されるように留置する（図 4）。

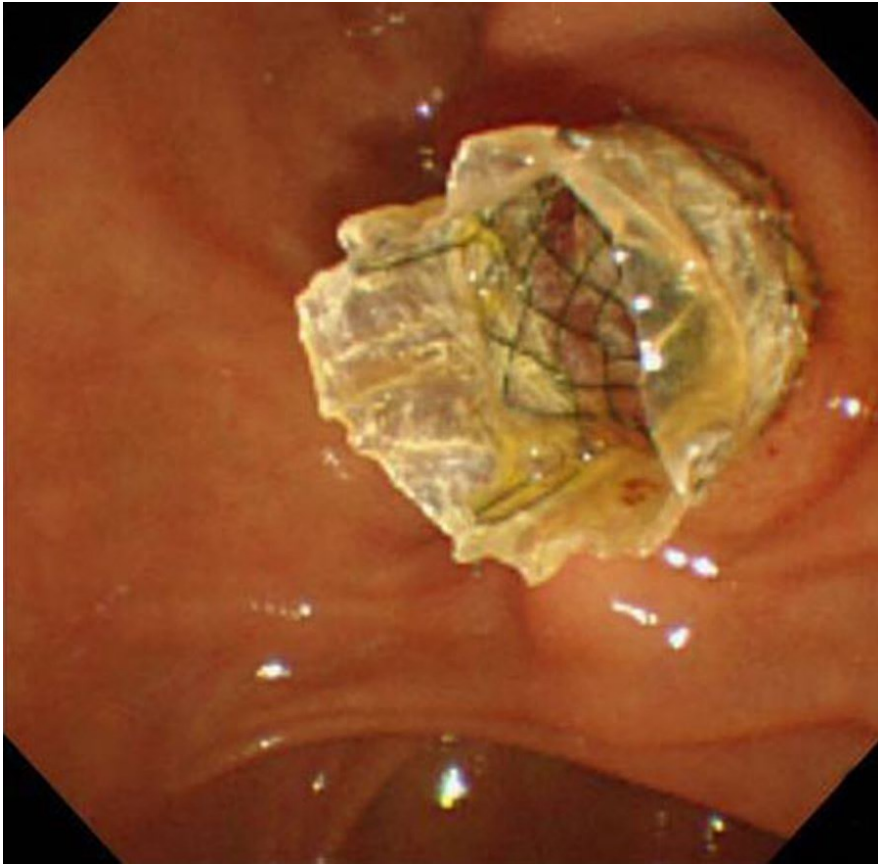


図5. 逆流防止ステント留置後の内視鏡像

#### 4-3. 結果

試験期間中に 13 症例を登録した。患者背景は表 5 の通りである。男/女 10/3 人、年齢中央値 65 歳。胆道閉塞の原因は、膵癌/リンパ節転移/胆管癌、8/2/3 人であった。閉塞したカバー付き胆管金属ステントの閉塞原因は、胆泥が 10 人、食物残渣が 3 人であり、Kaplan-Meier 法で推定した平均開存期間は 58 日であった。



表 5. 患者背景 (13 人)

性別 男/女	10/3 (77/23)
年齢 (歳)	65 (62–77)
胆道閉塞の原因 膵癌/リンパ節転移/胆管癌	8/2/3 (62/15/23)
腫瘍最大径、mm	30 (25–39)
胆管狭窄長、mm	25 (20–28)
肝転移 有	8 (62)
腹水 有	5 (38)
腫瘍の十二指腸浸潤 有	6 (46)
抗腫瘍療法 有	8 (62)
ビリルビン、mg/dL	3.9 (1.0–6.0)
白血球、/ $\mu$ L	4700 (4000–5600)
CRP, mg/dL	1.1 (0.3–2.4)
CA19-9, U/mL	1900 (130–4400)

人数 (%) あるいは中央値 (4 分位範囲)で記載。

13例全例において1回のERCPで留置に成功し、手技成功率は100%であった。使用した逆流防止ステントは10mm径、長さは8/6cm 10/3例であった。留置時には、12例(92%)で閉塞したカバー付き金属ステントを抜去した。残る1例は初回に留置された金属ステントの下端が胆管内に留置されており、抜去不可能なため、1本目のステント内から十二指腸まで逆流防止ステントを留置した。ERCP手技に関連した合併症は認めなかった。

Kaplan-Meier法で推定した観察期間中央値は241日で、11(85%)例は観察期間中に原病の悪化により死亡した。逆流防止ステントのdysfunctionは6例(46%)に認めた。Dysfunctionの原因としての閉塞は2例(15%)で、閉塞原因は1例が胆泥で、1例は原因不明(原病の悪化による全身状態不良のため、再インターベンションは施行しなかった)。その他のdysfunctionとしては逸脱を4例(31%)に認めたが、Kaplan-Meier法による開存期間は、同じ患者群の以前に留置し閉塞した胆管金属ステントに対して有意に延長し(P値0.039、ログランク検定)、3ヶ月開存率は83 vs. 38%、6ヶ月開存率は83 vs. 30%と延長効果を認めた(図5)。

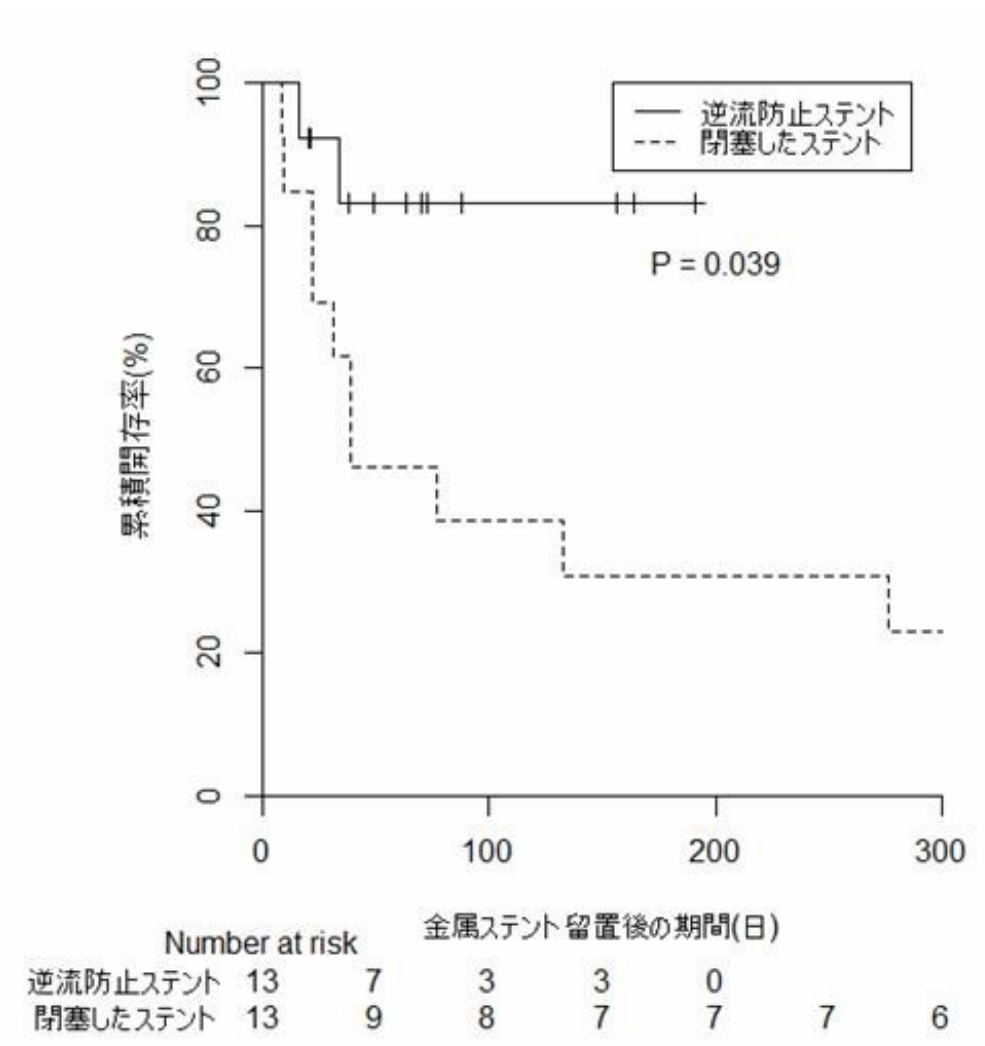


図 6. 逆流防止ステントと同一患者群での閉塞した胆管金属ステントの、Kaplan-Meier 法による dysfunction までの期間の比較

## 5. 考察

中下部悪性胆道閉塞に対して第一選択の胆道ドレナージ法として広く使用されている金属ステントは、**tumor ingrowth**を防ぐカバー付き金属ステントが開発され、長い開存期間が得られるようになった。しかし、胆泥・食物残渣などによる早期 **dysfunction** を経験することも時にあり、さらなる金属ステントの成績向上には、この病態の解明と対策が必要である。

研究①では、切除不能膵癌による中下部悪性胆道閉塞における胆管金属ステントの早期 **dysfunction** の危険因子を検討した。金属ステントのアウトカムの評価としては、開存期間<sup>8,9</sup>や、閉塞と逸脱のいずれかを認めるまでの期間<sup>23</sup>などが用いられてきたが、この研究では患者の QOL を重視して **dysfunction** というアウトカムを定義して使用した。結果、腫瘍の十二指腸浸潤が有意な危険因子であり、腫瘍の十二指腸浸潤を有する症例では有さない症例に対して、早期 **dysfunction** の発生率は有意に高く、**dysfunction** までの期間は有意に短かった。金属ステントの早期 **dysfunction** の主な原因は食物残渣及び閉塞のない胆管炎（それぞれ 21%）であり、十二指腸胆管逆流が早期 **dysfunction** の大きな要因と考えられた。

胆管金属ステントの遠位端を十二指腸内腔に突出させる形で留置した場合、本来十二指腸から胆管への逆流防止機能を担っている乳頭括約筋機能が及ばなくなり、食物残渣・腸液などの十二指腸内容物が胆管内に逆流し<sup>19</sup>、胆管内に

bacterial biofilm や sludge を形成することが知られており、これがステント閉塞や胆管炎を引き起こすとされている<sup>15-18</sup>。しかし、膵癌による悪性胆道閉塞症例では、解剖学的位置関係から胆管閉塞部位が十二指腸近傍に発生することが多く、胆管狭窄部を十分にバイパスしようとする、金属ステントの遠位端を十二指腸に置かざるを得ないことが多い。実際に本研究では、5%でしか胆管内に埋め込む形での留置を行えていないが、これらの症例では食物残渣による閉塞は認めておらず、十二指腸胆管逆流はステント遠位端を十二指腸に出した場合に特有の現象であることを示唆する。このように、金属ステント遠位端を十二指腸に出した場合には、十二指腸胆管逆流を認めることは良く知られた現象であるが<sup>19</sup>、金属ステントの口径は大きいため通常の十二指腸内圧では、自然に胆管から十二指腸に戻り、胆管内に留まらないため必ず胆管炎を生じる訳ではない。腫瘍の十二指腸浸潤を認める症例では、十二指腸内腔の狭小化や低下した腸蠕動により上昇した腸管内圧のために、胆管内に逆流した食物残渣や十二指腸液が胆管内で鬱滞し易くなり、ステントの閉塞や胆管炎を生じるものと思われる（図6）。

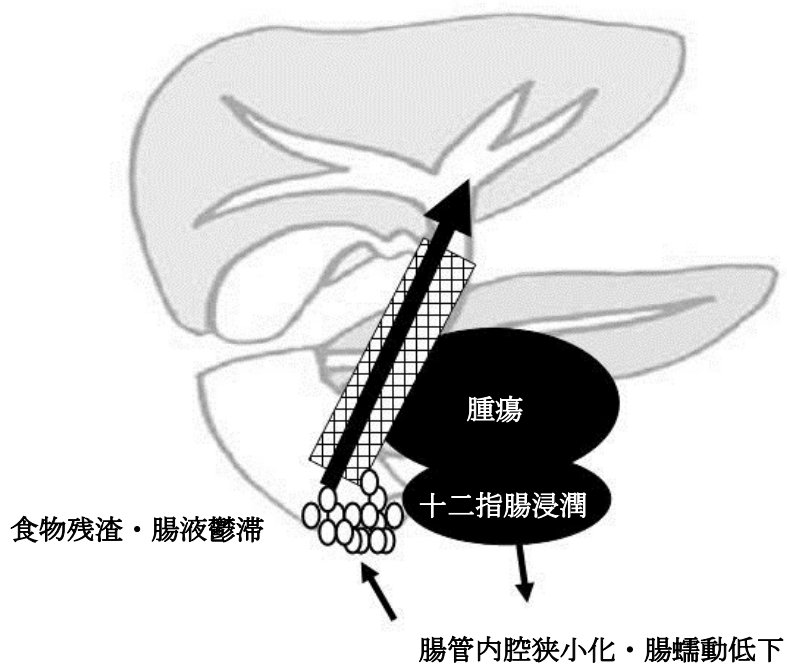


図7. 中下部悪性胆道閉塞に対する金属ステント留置後の十二指腸胆管逆流に、腫瘍の十二指腸が与える影響

腫瘍の十二指腸浸潤を認める症例以外では、抗腫瘍療法を受けている症例で、有意ではないものの、早期 dysfunction を多く認める傾向があった。今回の研究では、各群での生存期間の差が早期 dysfunction の差に影響しない様に 3 ヶ月以上のフォローアップが可能である症例のみを対象に解析した。そのため、抗腫瘍療法を施行しない群で死亡打ち切りが多く早期 dysfunction が過小評価されているためではなく、抗腫瘍療法を施行する群で早期 dysfunction が増加している結果となる。その原因として、化学療法による好中球減少により、胆管内の細菌の増殖から胆泥形成や胆管炎を来たしやすくなる可能性が考えられる。また放射線療法の場合は、十二指腸粘膜の浮腫から十二指腸内腔の狭小化や低下した腸蠕動から十二指腸胆管逆流が増強することも考えられる。ただし今回集積したデータにはこれらの化学療法による骨髄抑制などは含まれておらず、原因を明らかにすることはできなかった。近年積極的に導入されている抗腫瘍療法により生存期間は延長してきており、患者の QOL を低下させないため、また黄疸を改善し抗腫瘍療法を継続するため、胆道ドレナージの役割は重要となっている。抗腫瘍療法の金属ステントへの影響の解明が患者マネジメントの向上には重要である。

本研究の限界としては、まず consecutive な患者群を対象としてはいるものの後ろ向き試験であることが挙げられる。また、腫瘍の十二指腸浸潤の程度ある

いは進行と金属ステントの dysfunction の関係は考察できないことが挙げられる。腫瘍の十二指腸浸潤の診断は、胆管ステント留置時にのみ行っており、その後の定期的なフォローアップ内視鏡は行ってない、また許容されないためである。また、腫瘍の十二指腸浸潤は内視鏡的診断に基づいており必ずしも病理学的診断が確定しておらず、さらにはその程度について定量的に規定する方法がないことも問題である。また、十二指腸閉塞を伴わない軽度の十二指腸浸潤例において、食物残渣の胃十二指腸での滞留時間が実際に長くなり、十二指腸胆管逆流が生じることは証明されていない。

上記の後ろ向き研究の結果をもとに、研究②では、胆管金属ステントの dysfunction に強く影響する十二指腸胆管逆流に対する対策として逆流防止ステントの有用性を検討した。胆管金属ステントが十二指腸胆管逆流で閉塞した症例では、再度 ERCP を施行して処置具を用いた胆泥・食物残渣除去を行い金属ステントを再開通させても、早期に再閉塞を生じることをしばしば経験するため、十二指腸胆管逆流への対策が殊更重要となる。このような十二指腸胆管逆流によるステント閉塞のハイリスク症例を対象とした前向きパイロット試験を行った。Hu B ら<sup>22</sup>は、中下部悪性胆道閉塞の初回胆管金属ステントとして、本試験と同様の逆流防止ステントの有用性を報告した。非対照のパイロット試験で 23 例を対象に安全に留置ができることを確認し、開存期間中央値 14 ヶ月と



良好な結果を報告した。当科で行った十二指腸胆管逆流による金属ステント閉塞症例を対象とした検討（研究②）では、同じ患者群の以前に留置し閉塞した胆管金属ステントに対して平均開存期間を有意に延長し、3ヶ月後・6ヶ月後の開存率も高かった。また、留置後の再閉塞率も15%と低率であった。この結果からは、十二指腸胆管逆流による閉塞の高危険群においては、十二指腸胆管逆流の低減が効果的であることが示された。今後は、今回の研究において金属ステント早期 dysfunction の危険因子であった腫瘍の十二指腸浸潤を認める症例に対する初回ドレナージとしての逆流防止ステントの有用性を検討する前向き試験を予定している。研究②では十二指腸胆管逆流が問題となる症例で、逆流防止ステントによる開存期間の延長を認めたものの、逸脱が問題となったため、最近開発されている逸脱防止の工夫を加えた逆流防止ステントの feasibility を単群でのパイロット試験で確認し、その後、腫瘍の十二指腸浸潤を認める症例で、通常型金属ステントと逆流防止ステントの無作為化比較試験を検討したいと考えている。

一方で、今回検討した逆流防止ステントの問題点として、ステント逸脱が挙げられる。逆流防止ステントを留置した13例で、ステント逸脱による dysfunction を4例（31%）に認め、他のカバー付き金属ステントの報告（2-9%）と比較して高かった<sup>8, 9, 23, 24</sup>。カバー付き胆管金属ステントの場合、カバーのためにステ

ントが胆管壁に保持されないために逸脱が多く見られる点が問題である。しかし、近年では、カバー付き金属ステントでも、遠位端がやや広がる構造をしている金属ステントが開発され、ストレート型よりも逸脱が減るなど、ステント逸脱への対策がされてきている。今回の逆流防止ステントはストレート型であったが、遠位端が広がるデザインを導入することで逸脱率を低下させ、**dysfunction** までの期間延長が期待できる。

この研究②については、少数例の検討であり、**historical control** を含めて対照群がないことが限界として挙げられる。また、逆流防止ステントを留置した後、原疾患進行からの死亡により観察期間打ち切りを高率に認めており、逆流防止ステントの開存率が過大評価されている可能性がある。

最後に、本研究において腫瘍の十二指腸浸潤と定義したものの中には、腫瘍によるびらんや潰瘍性病変の程度のものから、十二指腸閉塞を認めているものまで含まれている。悪性十二指腸閉塞の症例では、これまでは胃空腸吻合術などの姑息的手術が行われてきたが、本邦でも内視鏡的に挿入可能な十二指腸金属ステントが保険適応となり、低侵襲な治療として積極的に行われている。しかし、当科の検討では、通常の胆管金属ステントは、十二指腸ステントを留置した状態でも、十二指腸胆管逆流が原因と考えられる **dysfunction** を多く認めた<sup>25</sup>。このような十二指腸ステントの留置が必要な症例においても、逆流防止ステ

ントの有用性が期待される。また、これまでは十二指腸胆管逆流が高度なため、内視鏡的に経乳頭的に留置する金属ステントによる胆管炎のコントロールが難しくなった場合には、PTBDを行うことが通常であった。これに対して、近年、超音波内視鏡ガイド下で、胆管胃吻合術や胆管十二指腸吻合術<sup>26-30</sup>が行われるようになった。これらの手技による胆道ドレナージは、体外へのドレナージがないためQOLが保たれると同時に、胆汁排出経路と十二指腸閉塞の部位との距離が離れるために、十二指腸胆管逆流の影響を受けにくい可能性があり、胆管十二指腸同時閉塞例で有用な可能性が報告され、逆流防止ステント同様に今後さらなる研究が期待される。

## 6. 結論

中下部悪性胆道閉塞に対する金属ステント留置症例において、腫瘍の十二指腸浸潤は、金属ステントの早期 dysfunction の危険因子であった。十二指腸への腫瘍浸潤により増悪した十二指腸胆管逆流が大きな要因と考えられ、十二指腸胆管逆流を防ぐ逆流防止ステントはこのような症例においても開存期間の延長が得られる可能性が示唆された。

## 7. 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教授 小池和彦先生に厚く御礼申し上げます。

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、中井陽介先生に厚く御礼申し上げます。

## 8. 参考文献

1. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut*. 1989;30:1132-5.
2. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet*. 1994;344:1655-60.
3. Pereira-Lima JC, Jakobs R, Maier M, Benz C, Kohler B, Riemann JF. Endoscopic biliary stenting for the palliation of pancreatic cancer: results, survival predictive factors, and comparison of 10-French with 11.5-French gauge stents. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:2179-84.
4. Davids P, Groen A, Rauws E, Tytgat G, Huibregtse K. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet*. 1992;340:1488-92.
5. Knyrim K, Wagner H, Pausch J, Vakil N. A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. *Endoscopy*. 1993;25:207-12.
6. Lammer J, Hausegger K, Flückiger F, Winkelbauer F, Wildling R, Klein G, Thurnher

S, Havelec L. Common bile duct obstruction due to malignancy: treatment with plastic versus metal stents. *Radiology*. 1996;201:167-72.

7. Isayama H, Yasuda I, Ryozaawa S, Maguchi H, Igarashi Y, Matsuyama Y, Katanuma A, Hasebe O, Irisawa A, Itoi T, Mukai H, Arisaka Y, Okushima K, Uno K, Kida M, Tamada K. Results of a Japanese Multicenter, Randomized Trial of Endoscopic Stenting for Non-Resectable Pancreatic Head Cancer (Jm-Test): Covered Wallstent Versus Doublelayer Stent. *Dig Endosc*. 2011;23:310-5.

8. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Nakai Y, Yamamoto N, Tada M, Yoshida H, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut*. 2004;53:729-34.

9. Nakai Y, Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Toda N, Sasahira N, Yamamoto N, Hirano K, Tada M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Efficacy and safety of the covered Wallstent in patients with distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:742-8.

10. Saleem A, Leggett CL, Murad MH, Baron TH. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2011.

11. Yeoh KG, Zimmerman MJ, Cunningham JT, Cotton PB. Comparative costs of metal versus plastic biliary stent strategies for malignant obstructive jaundice by decision analysis. *Gastrointest Endosc.* 1999;49:466-71.
12. Arguedas MR, Heudebert GH, Stinnett AA, Wilcox CM. Biliary stents in malignant obstructive jaundice due to pancreatic carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:898-904.
13. Kaassis M, Boyer J, Dumas R, Ponchon T, Coumaros D, Delcenserie R, Canard JM, Fritsch J, Rey JF, Burtin P. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:178-82.
14. Kim HS, Lee DK, Kim HG, Park JJ, Park SH, Kim JH, Yoo BM, Roe IH, Moon YS, Myung SJ. Features of malignant biliary obstruction affecting the patency of metallic stents: a multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:359-65.
15. Coene P, Groen A, Cheng J, Out M, Tytgat G, Huibregtse K. Clogging of biliary endoprotheses: a new perspective. *Gut.* 1990;31:913-7.
16. Weickert U, Venzke T, König J, Janssen J, Remberger K, Greiner L. Why do bilioduodenal plastic stents become occluded? A clinical and pathological investigation on 100 consecutive patients. *Endoscopy.* 2001;33:786-90.



17. Leung J, Liu Y, Chan R, Ling T, Cheng A. Effects of adherence factors and human bile on bacterial attachment and biliary stent blockage: an in vitro study. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:72-7.
18. van Berkel AM, van Marle J, Groen AK, Bruno MJ. Mechanisms of biliary stent clogging: confocal laser scanning and scanning electron microscopy. *Endoscopy.* 2005;37:729-34.
19. Misra S, Dwivedi M. Reflux of duodenal contents and cholangitis in patients undergoing self-expanding metal stent placement. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:317-21.
20. Reddy D, Banerjee R, Choung O. Antireflux biliary stents: are they the solution to stent occlusions? *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;8:156-60.
21. Dua K, Reddy N, Rao V, Banerjee R, Medda B, Lang I. Impact of reducing duodenobiliary reflux on biliary stent patency: an in vitro evaluation and a prospective randomized clinical trial that used a biliary stent with an antireflux valve. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:819-28.
22. Hu B, Wang TT, Shi ZM, Wang SZ, Lu R, Pan YM, Huang H, Wang SP. A novel antireflux metal stent for the palliation of biliary malignancies: a pilot feasibility study (with video). *Gastrointest Endosc.* 2011;73:143-8.
23. Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, Poneros JM, Bounds BC, Kelsey PB,

Schapiro RH, Huang CS, Lichtenstein DR, Jacobson BC, Saltzman JR, Thompson CC, Forcione DG, Gostout CJ, Brugge WR. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:907-14.

24. Kullman E, Frozanpor F, Söderlund C, Linder S, Sandström P, Lindhoff-Larsson A, Toth E, Lindell G, Jonas E, Freedman J, Ljungman M, Rudberg C, Ohlin B, Zacharias R, Leijonmarck CE, Teder K, Ringman A, Persson G, Gözen M, Eriksson O. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:915-23.

25. Hamada T, Isayama H, Nakai Y, Togawa O, Kogure H, Kawakubo K, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Yamamoto N, Arizumi T, Ito Y, Matsubara S, Sasaki T, Yagioka H, Yashima Y, Mohri D, Miyabayashi K, Mizuno S, Nagano R, Takahara N, Toda N, Tada M, Omata M, Koike K. Duodenal invasion is a risk factor for the early dysfunction of biliary metal stents in unresectable pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:548-55.

26. Kahaleh M, Hernandez AJ, Tokar J, Adams RB, Shami VM, Yeaton P. Interventional EUS-guided cholangiography: evaluation of a technique in evolution. *Gastrointest*

Endosc. 2006;64:52-9.

27. Horaguchi J, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Ito K, Obana T, Takasawa O, Koshita S, Kanno Y. Endosonography-guided biliary drainage in cases with difficult transpapillary endoscopic biliary drainage. *Dig Endosc.* 2009;21:239-44.

28. Park do H, Song TJ, Eum J, Moon SH, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim MH. EUS-guided hepaticogastrostomy with a fully covered metal stent as the biliary diversion technique for an occluded biliary metal stent after a failed ERCP (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2010;71:413-9.

29. Itoi T, Isayama H, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Tsuji S, Ishii K, Ikeuchi N, Tanaka R, Umeda J, Moriyasu F, Kawakami H. Stent selection and tips on placement technique of EUS-guided biliary drainage: transduodenal and transgastric stenting. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences.* 2011;18:664-72.

30. Kawakubo K, Isayama H, Nakai Y, Sasahira N, Kogure H, Sasaki T, Hirano K, Tada M, Koike K. Simultaneous Duodenal Metal Stent Placement and EUS-Guided Choledochoduodenostomy for Unresectable Pancreatic Cancer. *Gut Liver.* 2012;6:399-402.