

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目 切除不能悪性胆道閉塞に対する
Covered Metallic Stent の有用性に関する検討

指導教官 小俣政男 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成9年4月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 伊佐山浩通

[研究の背景および目的]

胆膵領域の悪性腫瘍は高率に閉塞性黄疸を呈し、根治切除可能な症例が少なく、予後、患者 quality of life (QOL) とともに不良な疾患群である。切除不能悪性胆道閉塞症例（高度進行癌で根治切除が不能な症例、または高齢や合併症のために耐術不能な症例の両方を含む）では、内瘻術を施行し、tube free とし、死亡時まで再閉塞を起こさないことが理想である。従来の plastic stent を用いた内瘻術では、経皮的挿入では tube free を達成できず、内視鏡的挿入では鉗子チャンネルサイズによる制限のため長期開存の期待できる大口徑ステントは挿入できなかった。Expandable metallic stent (EMS) は、経皮的にも内視鏡的にも tube free が可能であり、細い introducer に収納でき、留置後は大口徑 (30Fr) が得られる。EMS と plastic stent を比較した主な randomized study では、EMS の方が閉塞率が低く、累積開存率に有意差を認めた。EMS 閉塞の主原因は腫瘍組織が金属メッシュの間隙から stent 内へ増殖する tumor ingrowth である。Covered EMS は tumor ingrowth を防止し、更に閉塞率を改善することを目的に開発された。その有用性を検討するために我々は自作の covered EMS を用いて pilot study を施行し、その結果をもとに prospective randomized study を計画した。

[Pilot study : 方法と結果]

対象は1997年8月から1998年6月の期間に当科に来院した全ての切除不能悪性胆道閉塞21例（膵癌16例、胆管癌3例、胆嚢癌1例、乳頭部癌1例）。7.5%のpolyurethane溶液を用いてpolyurethane covered Wallstentを作製し、両端5mmをuncoverとした。Covered EMSは内視鏡的挿入を基本としたが、内視鏡的挿入不能例や、患者希望例は経皮的挿入でも構わないこととした。

Kaplan-Meier法を用いた累積生存率は3、6、12ヶ月でそれぞれ88%、53%、18%、累積開存率は3、6、12ヶ月でそれぞれ94%、94%、66%であった。平均生存期間は233日（60 - 498日）で、EMSの平均開存期間は206日（54 - 498日）であった。EMSの閉塞は3例（14%）に認め、その平均開存期間は188日（54 - 287日）であった。Tumor

ingrowth による閉塞は認めず、閉塞原因は 2 例で EMS を超えた腫瘍増殖 (overgrowth)、もう 1 例で食物残渣の逆流であった。早期合併症 (EMS 挿入 30 日以内) は胆嚢炎 2 例 (10%)、膵炎 1 例 (5%) であった。胆嚢炎の 2 例は胆嚢管が癌浸潤により不完全に閉塞していた症例であり、EMS 挿入翌日に発症し、経皮経肝的胆嚢穿刺吸引術を施行した。1 例は速やかに改善したが、もう 1 例は再増悪したため 2 週間の持続ドレナージを要した。膵炎は軽症、保存的治療で改善した。剖検し得た 10 例中 9 例で tumor ingrowth を認めず、polyurethane cover は保たれていた。1 例のみ polyurethane cover にかいた pin-hall 状の小孔から腫瘍が侵入増殖しているのを認めたが、閉塞はしていなかった。

[Randomized study : 方法と結果]

対象は当該施設に来院した全ての切除不能悪性胆道閉塞症例で、covered EMS 群、uncovered EMS 群に無作為に割り付けた。背景を揃えるために 1. 膵癌、2. 胆管癌、3. 胆管周囲リンパ節転移、4. その他 (胆嚢癌、乳頭部癌、など) の 4 つの疾患群に対し層別 randomization を行った。Covered EMS の有効性を統計学的に検証するのに必要な症例数を各群 70 例ずつ、計 140 例と設定した。Pilot study の結果 (閉塞率 14%) と uncovered EMS を用いた Davids らの報告 (閉塞率 33%) から covered EMS により期待される閉塞率の減少を 20% とし、第一種過誤 (α エラー) を 5%、第二種過誤 (β エラー) を両側 20% (検出力 80%) に設定して必要症例数を算出した。登録症例数が各群 50 例ずつに達した時点で中間解析を行い、この時の解析で累積開存率に有意差がある場合には試験への症例登録を終了することとした。また有意差がない場合には各群 10 例ずつ増加する毎に解析を行うこととした。使用した EMS は Diamond stent で、Wallstent よりも delivery system が太く、cover を厚くすることができる。pilot study と同様に covered EMS を作製し、挿入した。本 study の endpoint は EMS の閉塞と患者の死亡とした。

登録は 1998 年 8 月より開始し、2001 年 8 月に各群 50 例ずつとなったため中間解析を施行、累積開存率に有意差を認めたため登録を covered EMS 群 57 例、uncovered EMS 群 55 例、計 112 症例で終了した。原疾患は膵癌 66 例、胆管癌 11 例、胆管周囲リンパ節転移 23 例、その他 12 例 (胆嚢癌 9 例、乳頭部癌 3 例) であった。累積生存率は両群間で有意差を認めず、平均生存期間は covered EMS 群で 208 日 (11-790 日)、uncovered EMS 群で 196 日 (12-669 日) であった。累積開存率は covered EMS 群、uncovered EMS 群で 3 ヶ月 (100%、80%)、6 ヶ月 (90%、67%)、12 ヶ月 (70%、46%) であり、有意差 ($p=0.0016$) を認めた。Covered EMS 群と uncovered EMS 群それぞれの平均開存期間は 181 日 (11-600 日)、154 日 (1-669 日) であった。Subgroup analysis で covered EMS の累積開存率が有意に良好だったのは膵癌 ($p=0.0363$) と胆管周囲リンパ節転移 ($p=0.0354$) の 2 群であった。

EMS の閉塞は covered EMS 群 7 例 (12%)、uncovered EMS 群 20 例 (36%) に認め、閉塞した EMS の平均開存期間は 239 日 (90-434 日)、118 日 (1-530 日) だった。Covered EMS 群の閉塞原因は 4 例が overgrowth、2 例が胆泥、1 例は原因不明で、tumor ingrowth は認めなかった。Uncovered EMS の閉塞原因は tumor ingrowth 16 例、overgrowth 2 例、食物残渣の逆流 2 例であった。

早期合併症例は、covered EMS 群で 10 例 (18%)、uncovered EMS 群で 7 例 (14%) であった。Covered EMS 群では胆嚢炎 3 例 (5%)、膵炎 6 例 (11%)、EMS の迷入 1 例 (2%) であった。胆嚢炎の 3 例はいずれも膵癌で、経皮経肝的胆嚢穿刺吸引術で速やかに改善した。2 例は胆嚢管が癌浸潤により不完全に閉塞していた症例で、胆嚢結石の合併はなく、発症は EMS 挿入翌日であった。もう 1 例は胆嚢管に癌浸潤を認めず、胆嚢炎の既往が有る有石胆嚢を保有し、発症は EMS 挿入 1 ヶ月後であった。胆嚢炎の発症率は胆

囊管を cover した 42 例のうち 5 %、そのうち胆嚢管に癌浸潤を認めた 8 例では 25 %、癌浸潤を認めなかった 34 例では 3 %であった。6 例の膵炎は全例軽症で、禁食期間は平均 4.8 日 (2-8 日)。膵炎の発症率は膵管口を cover した 49 例で 12%、主膵管閉塞 33 例で 9 %、主膵管閉塞のない 16 例で 19%であった。更に主膵管閉塞の無い症例のうち乳頭部にバルーン拡張 (endoscopic papillary balloon dilation : EPBD) か乳頭切開術 (endoscopic sphincterotomy : EST) を付加しなかった 4 例では 50%と高率であった。Uncovered EMS の早期合併症は EMS 閉塞 4 例 (7 %)、膵炎 1 例 (2 %)、胆道出血 2 例 (4 %) であった。EMS 閉塞 4 例のうちの 3 例は tumor ingrowth であった。

[考察]

Pilot study では covered EMS の閉塞率は 14%であり、既存の study の閉塞率 (22%-33%) よりも低かった。Randomized study では covered EMS 群の閉塞率は uncovered EMS 群の閉塞率よりも低く、累積開存率の検討でも有意差 ($p=0.0016$) を認めた。疾患群別では膵癌、胆管周囲リンパ節転移で累積開存率に有意差を認めた。閉塞原因の検討から polyurethane cover が tumor ingrowth を防止し、閉塞率を低下させたと考えられる。一方、covered EMS を用いた既存の study では tumor ingrowth を防止できず、有用では無かったと報告している。これらの study で使用した polyurethane cover の厚さは $15\mu\text{m}$ であり、我々の作製した cover の方が約 $50\mu\text{m}$ と厚かったため、tumor ingrowth 防止効果が高かったと考えられる。低下した閉塞率は患者 QOL の向上に寄与したと考えられる。Covered EMS の主な合併症は胆嚢炎と膵炎である。胆嚢炎は胆嚢管に癌浸潤がある症例で高率に発症するが一時的な経皮的ドレナージで対処可能である。膵炎は重症例はなく、全例保存的に改善した。主膵管非閉塞症例が高危険群であり、挿入時に乳頭に対し EPBD もしくは EST を付加することで防止することが可能である。このように合併症に留意して用いれば、切除不能悪性胆道閉塞症例に対し polyurethane covered EMS は有用であると考えられる。