

学 位 論 文 題 名

Expandable Metallic Stent の
胆道系への臨床応用に関する研究

－ 第 1 編 初期成績 －

学位論文内容の要旨

I. 研究目的

手術不能な閉塞性黄疸に対する経皮的完全内瘻術として PTBE や ERBD などが行われている。しかし、多発狭窄例や肝内胆管閉塞例では十分な減黄効果が得られず、また、逸脱、閉塞、胆道感染、胆道出血など未解決な問題が多い。Expandable Metallic Stents (EMS) は、管状器官の狭窄性病変の拡張と、その後の開存性を得る目的で臨床応用が進められている。1) 小口径で挿入でき大口径が得られる、2) 自ら拡張しようとする作用を有する、3) 表面積が小さい、4) wire 間隙により留置部の分枝の開存が保たれるなどの特徴を有する。このため、EMS を用いた胆道内瘻術 (Expandable Metallic Biliary Endoprosthesis, EMBE) は従来の Biliary Endoprosthesis (BE) の問題点を解消する方法と期待されている。しかし、併用療法の必要性、反応性浮腫、超早期の再閉塞の原因、機序など解明されていない点が多い。本研究の目的は本法の初期成績の検討を行うことによりこれらの問題点を解明し、EMS の有用性を評価することにあった。

II. 研究方法

EMS を用いて胆道内瘻術を施行した58例（肝外胆管癌41例、胆管細胞癌 1 例、胆嚢癌 3 例、膵頭部癌 3 例、乳頭部癌 2 例、転移性肝腫瘍 1 例、胃癌術後リンパ節転移 6 例、術後良性狭窄 1 例）を対象とした。悪性腫瘍による胆道閉塞57例中53例（93%）には、放射線療法を主体とした併用療法後に EMS を留置した。観察期間は外瘻抜去までの期間とし、留置成績、EMS 径と胆管径の推移、外瘻チューブ抜去率、PTCS による胆管内腔の評価、合併症について検討した。EMS 径と胆管径の推移は、PTBD 造影による病変部位における EMS 径および胆管径の最小径を留置直後、留置 1 週後、外瘻チューブ抜去時にフィルム上で測定し、径の経時的变化を比較検

討した。

Ⅲ. 研究結果および考察

(1) EMS 留置成績

58例全例で予定部位への留置に成功し、31例では左右両胆管に、14例には肝内胆管 2 次分枝にも留置し得た。下部胆管狭窄例 5 例では Vater 乳頭部を越えて十二指腸へ、肝門部空腸吻合術後例 3 例では肝門部胆管から空腸内へ EMS を留置した。小さな径の introducer (7 - 9 Fr) で大きな径 (6 - 10mm) の EMS の留置が可能であり、また、従来ドレナージの効果が不十分であった肝門部、肝内胆管狭窄例でも有効なドレナージが得られた。さらに右後枝が総胆管から分岐する症例、後下枝が左胆管から分岐する例にも留置可能で、あらゆる胆管の分岐形態に対応可能であった。

(2) EMS 径および胆管径の変化

径10mmの EMS は、留置直後閉塞部において 4 - 10mm, 6.0 ± 1.3 mm に拡張し、1 週後には最大径の 90% (8.4 ± 1.5 mm), 外瘻抜去時には 9.2 ± 1.4 mm となり、以後その径が保持された (外瘻維持時期 2.6 ± 1.3 週)。これは EMS が持続的な拡張力を有していることを示し、さらに最大拡張径は作成時よりも約 10% 小さかった。このため、逸脱が防止でき、さらに胆管外からの圧排性狭窄の場合では、腫瘍の増大による再狭窄を遅らせ得る可能性がある。

一方、留置直後 1 - 9 mm, 5.5 ± 1.4 mm であった胆管径は、一週後には、 4.4 ± 2.1 mm と減少し、外瘻抜去時には再び 5.5 ± 2.0 mm と拡大したが、胆管径は EMS 径よりも平均 3.8mm 小さかった。PTCS では狭小部位には白苔の付着が強く認められ、組織学的には好中球主体の壊死物質および炎症細胞浸潤であった。この胆管径の狭小化は急性の炎症反応であり、EMS による持続性の胆管上皮の圧迫による乏血性浮腫と考えられた (reactive stricture)。このため乏血性浮腫が軽減されるまでの期間は、外瘻チューブを留置し胆汁うっ滞を軽減させる必要がある。その時期は留置後の胆管径の推移から 2 週間が適当である。また、浮腫による胆管閉塞は生じなかったとの報告もあるが、本研究では 3 例に乏血性浮腫による閉塞が認められ (reactive obstruction), 閉塞部には前述の白苔が著明であったことから、乏血性浮腫が高度になると閉塞の原因となると考えられた。この場合、EMS を留置することにより再開通可能であるが、十分な拡張径が得られれば強すぎない拡張力の EMS が望ましいと考えられる。

(3) 外瘻チューブ抜去率

外瘻チューブの抜去は 58 例中 51 例 (87.9%) で可能であった。抜去し得なかった 7 例中 6 例は胆管開存性は良好であったが、外瘻維持期間 (1 - 13 週) に死亡しており、併用療法を施行、

していない膵癌 1 例で開存性が得られなかった。また、腫瘍再燃に伴う再閉塞例に EMS を追加留置した場合、直後の開存性は良好であったが、1 週間には内腔は腫瘍組織で充満していた。短期間に腫瘍が急速に増殖してきたとは考えにくく、胆管粘膜に腫瘍が存在する場合の超早期再閉塞は、次のように考えられる。腫瘍は留置直後は一時的に外方へ圧排されるが、時間の経過とともに復元する。この時、腫瘍の一部は EMS により支えられるが、残りの腫瘍は wire で切断されながら内腔に復元し再閉塞に至ると考えられた (rebound obstruction)。胆管粘膜に腫瘍が存在する場合でも rebound obstruction が起こらないこともあるが、その相違は腫瘍の volume によると考えられた。

(4) EMS 留置後の胆管内腔の状態

胆管上皮による EMS の被覆は、2 週間には 70% の症例で観察された。4 週以降では全例に認め、55% では EMS のほぼ全体が被覆されていた。この被覆は、癌組織が存在しない部位にのみ生じ、癌組織が存在する部位では EMS は単に腫瘍組織に埋没しているように観察された。胆管粘膜に癌組織が存在しない状態では、EMS は胆管上皮の被覆により胆管の一部となり、感染の機会が減少し生理的な BE となると考えられた。

(5) 合併症

軽度の合併症として発熱 12 例 (20.7%)、腹痛 6 例 (10.3%)、腹部不快感 4 例 (6.9%)、胆道出血 1 例 (1.7%) が認められた。いずれも保存的治療にて数日以内に軽快し、重篤な合併症はなく、安全な手技と考えられた。

IV. 結 語

EMBE の初期成績を向上させるためには、留置後 2 週間以内にみられる超早期再閉塞 (rapid obstruction) を克服する必要がある。この再閉塞には eractive obstruction と rebound obstruction の二つの機序が考えられる。胆管粘膜に腫瘍が存在しない症例では、EMS の持続的拡張力による乏血性浮腫のため reactive obstruction が生ずる可能性があるため、留置後は外瘻を維持し、症例によっては EMS の追加留置が必要となる。また、胆管粘膜に腫瘍が存在する症例では、EMS は単に腫瘍内に埋没し胆管の開存性は得られない可能性がある (rebound obstruction)。また、開存性が得られたとしても、EMS 間隙から腫瘍が胆管内腔に進展するため早期の再閉塞が起こることが予想される。このため胆管内腔の腫瘍 volume を減少させる併用療法が不可欠で、また、併用療法終了時点で治療効果を十分に検討する必要がある。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 古 館 正 從

副 査 教 授 内 野 純 一

副 査 教 授 宮 坂 和 男

I. 研究目的

Expandable Metallic Stents (EMS) は、管状器官の狭窄性病変の拡張と、その後の開存性を得る目的で臨床応用が進められている。1) 小口径で挿入でき大口径が得られる、2) 自ら拡張しようとする作用を有する、3) 表面積が小さい、4) wire 間隙により留置部の分枝の開存が保たれるなどの特徴を有する。しかし、併用療法の必要性、反応性浮腫、超早期の再閉塞の原因、機序など解明されていない点が多い。本研究の目的は本法の初期成績の検討を行うことによりこれらの問題点を解明し、EMS の有用性を評価することにあった。

II. 研究方法

EMS を用いて胆道内瘻術を施行した58例を対象とした。悪性腫瘍による胆道閉塞57例中53例(93%)には、放射線療法を主体とした併用療法後に EMS を留置した。観察期間は外瘻抜去までの期間とし、留置成績、EMS 径と胆管径の推移、外瘻チューブ抜去率、PTCS による胆管内腔の評価、合併症について検討した。EMS 径と胆管径の推移は、PTBD 造影による病変部位における EMS 径および胆管径の最小径を留置直後、留置1週後、外瘻チューブ抜去時にフィルム上で測定し、径の経時的変化を比較検討した。

III. 研究結果および考察

- (1) EMS 留置成績：58例全例で予定部位への留置に成功し、31例では左右両胆管に、14例には肝内胆管2次分枝にも留置し得、あらゆる胆管の分岐形態に対応可能であった。
- (2) EMS 径および胆管径の変化：口径10mmのEMSは、留置直後閉塞部において4-10mm、 6.0 ± 1.3 mmに拡張し、1週後には最大径の90% (8.4 ± 1.5 mm)、外瘻抜去時には 9.2 ± 1.4 mmとなり、以後その径が保持された(外瘻維持期間 2.6 ± 1.3 週)。一方、留置直後1-9mm、 5.5 ± 1.4 mmであった胆管径は、1週後には、 4.4 ± 2.1 mmと減少し、外瘻抜時には再び 5.5 ± 2.0 mmと拡大したが、胆管径はEMS径よりも平均3.8mm小さかった。この胆管径の狭小化は急性の炎症反応であり、EMSによる持続性の胆管上皮の圧迫による乏血性浮腫(反応性狭窄)。

- と考えられた。このため乏血性浮腫が軽減されるまでの期間は、外瘻チューブを留置し胆汁うっ滞を軽減させる必要がある。乏血性浮腫が高度になると閉塞の原因となると考えられた。この場合、EMS を留置することにより再開通可能であるが、十分な拡張径が得られれば強すぎない拡張力の EMS が望ましい。
- (3) 外瘻チューブ抜去率：外瘻チューブの抜去は58例中51例（87.9%）で可能であった。胆管粘膜に腫瘍が存在する場合の超早期再閉塞は、腫瘍は留置直後は一時的に外方へ圧排されるが、時間の経過とともに復元し、腫瘍の一部は EMS により支えられ、残りの腫瘍は wire で切断されながら内腔に復元し再閉塞に至ると考えられた。
- (4) EMS 留置後の胆管内腔の状態：胆管上皮による EMS の被覆は、2 週後には70%の症例で観察された。4 週以降では全例に認め、55%では EMS のほぼ全体が被覆されていた。胆管粘膜に癌組織が存在しない状態では、EMS は胆管上皮の被覆により胆管の一部となり、感染の機会が減少し生理的な内瘻となると考えられた。
- (5) 合併症：軽度の合併症として発熱12例（20.7%）、腹痛 6 例（10.3%）、腹部不快感 4 例（6.9%）等が認められた。いずれも保存的治療にて数日以内に軽快した。

IV. 結 語

胆道内瘻術の初期成績を向上させるためには、留置後 2 週間以内にみられる超早期再閉塞を克服する必要がある。胆管粘膜に腫瘍が存在しない症例では、EMS の持続的拡張力による乏血性浮腫のため反応性閉塞が生ずる可能性があるため、留置後は外瘻を維持し、症例によっては EMS の追加留置が必要となる。また、胆管粘膜に腫瘍が存在する症例では、EMS は単に腫瘍内に埋没し胆管の開存性は得られない可能性があるため、胆管内腔の腫瘍容量を減少させる併用療法が不可欠でまた、併用療法終了時点で治療効果を十分に検討する必要がある。

本研究の価値判断：EMS 法の初期成績の検討を行ない、超早期再閉塞の原因、機序などの問題を解明し、EMS の有用性を評価し得た。よって、本研究は学位授与に値すると考えられる。