

氏 名	河合 淳一
(ふりがな)	(かわい じゅんいち)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第71号
学位審査年月日	令和6年1月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Prospective multicenter evaluation of moving cell metallic stents in endoscopic multiple stent deployment for hepatic hilar obstruction (肝門部悪性胆道閉塞に対する内視鏡的複数ステ ント留置におけるムービングセル金属ステントの多 施設前方視的試験)
論文審査委員	(主) 教授 星賀 正明 教授 李 相雄 教授 根本 慎太郎

学位論文内容の要旨

《目的》

内視鏡的逆行性胆道膵管造影法(endoscopic retrograde cholangiopancreatography : ERCP)下胆管ステント留置術は、肝門部悪性胆道閉塞(malignant hilar biliary obstruction : MHBO)に対する治療法として確立されている。MHBOでは、胆管内に複数本のステント留置が必要である。留置法として、胆管内に自己拡張型金属ステント(self-expandable metallic stent : SEMS)を隣合わせに留置する side-by-side(SBS)と胆管内に SEMS を留置し、その SEMS のメッシュ間隙からもう 1 本 SEMS を留置する stent-in-stent(SIS)がある。SBS は留置手技が簡便であるものの、SIS に比し、ステントの開存期間が短いことが示唆されている。一方、SIS は、留置した SEMS のメッシュ間隙

を、まずガイドワイヤーを通過させた後、ステントを挿入するために、メッシュ間隙の拡張操作が必要であることが多く、手技は煩雑であるが、SIS に比しステント開存期間が長いことが示唆されている。近年、これらの問題を解決することを目的とした HILZO Moving Cell Stent(MCS)が上市された。本ステントは、メッシュ間がステントデリバリーシステム挿入時に干渉した場合、メッシュ間隙の大きさが変化する特性を有し、拡張操作を要することなく、2 本目の SEMS 留置が容易であるため、SIS 手技成功率の向上が期待されているが、前方視的試験での検討は未だなされていない。そこで本研究では、多施設前方視的試験として MHBO 症例に対する MCS を用いた SIS の手技成功率を明らかにすることを目的とした。

《対象と方法》

対象は、2019 年 6 月から 2020 年 1 月までに大阪医科薬科大学病院、近畿大学病院、神戸大学病院にて、病理組織学的に悪性と診断された、MHBO 患者 27 例である。手技の手順は、ERCP 下にガイドワイヤーを胆管に挿管し肝門狭窄部を超え、一方の肝内胆管に MCS を留置する。続いて対側の肝内胆管へ MCS のメッシュ間隙を通してガイドワイヤーを挿入する。その後、メッシュを拡張することなく、2 本目の MCS 留置を留置する。

本研究における主要評価項目は、手技成功率とした。手技成功の定義は、拡張器具を用いることなく SIS にて MCS を 2 本以上留置できたこととした。また臨床的奏成功率、閉塞までの SEMS 開存期間(time to recurrent biliary obstruction : TRBO)、再治療の手技成功率、偶発症についても検討した。臨床的奏功は血中のビリルビン値が 50%以下に改善したこと、または 14 日以内にビリルビン値が正常値(<1.3 mg/dL)に改善したものと定義した。

《結果》

MHBO27 例(男性 17 例、女性 10 例：平均年齢は 75 歳)の原疾患の内訳は、胆管癌が 17 例、胆嚢癌が 4 例、大腸癌や胃癌による転移性の狭窄が 6 例であった。このうち、4 例で 3 本留置を、23 例で 2 本留置が試みられた。手技成功率は 85.2% (23/27)であった。不成

功に終わった4例では、2本目あるいは3本目のステント留置の際に、ステントデリバリーシステムのメッシュの突破が困難であったため、メッシュ間隙をバルーンカテーテルにて拡張することで、MCSを留置することが可能となり、最終的な手技成功率は100%(27/27)であった。なお、臨床的奏成功率は88.9%(24/27)であった。TRBOの平均日数は271日であった。ステント機能不全が44.4%(12/27)で生じ、その理由の内訳は、胆泥による閉塞が1例でバルーン搔爬を施行した。腫瘍のステント内浸潤により閉塞が11例に生じ、うち10例で内視鏡による再治療が試みられた。再治療の手技成功率は、70%(7/10)であった。不成功に終わった3例ではメッシュ間隙の突破が困難であったため、メッシュ間隙にバルーンカテーテルを用いて拡張することで、MCSを留置することができ、最終的な再治療における手技成功率は100%(10/10)であった。残る1例は全身状態から内視鏡治療を追加せず、緩和治療となった。偶発症は7.4%(2/23)で生じ、1例は急性膵炎、1例は急性胆管炎であったが、これらは保存的な加療で軽快した。

《考察と結論》

SISは、1本目のステントを留置後に、そのメッシュ間隙を通して、ガイドワイヤーやステントのデリバリーシステムを対側の胆管に挿入することが最も難易度が高いとされている。この問題を解決するため、様々なSISに特化したSEMSが開発され、その有用性が報告されている。メッシュの拡張操作なしにSISでSEMS留置に成功した割合の報告は、cross-wired SEMS法では78.6%(66/84)であり、open-cell-SEMSではわずか73%(19/26)であった。一方、MCSによるSIS法を評価する本研究では、2本のMCSを試みた症例では、わずか8%(2/25)のみ拡張操作を必要としただけであり、既報に比し手技成功率が高い結果であった。以上より、MCSを用いたSISは、拡張操作を要しないことが多い点を考慮すると、容易な手技、手技時間の短縮、そして複数のデバイス使用に伴う高額な医療費の削減にも寄与できることが示唆された。また、ステント開存期間に関しては、cross-wired SEMSは平均238日、open-cell-SEMSは平均157日で、我々のMCSの開存期間が271日であり、いずれに比しても良好であると考えられる。しかし、本研究は比較対象がなく、

今後の課題と考えられた。

さらに、再治療においても同様の結果が得られ、MHBO に対して SIS 法による SEMS 実施の際には MCS が有用であることが示唆された。今後は他の SMES との無作為比較試験による検証が必要である。

論文審査結果の要旨

内視鏡的逆行性胆道膵管造影法(endoscopic retrograde cholangiopancreatography : ERCP)下胆管ステント留置術は、肝門部悪性胆道閉塞(malignant hilar biliary obstruction : MHBO)に対する治療法として確立されている。MHBOでは、胆管内に複数本のステント留置が必要であり、胆管内に自己拡張型金属ステント(self-expandable metallic stent : SEMS)を隣合わせに留置する side-by-side(SBS)法と胆管内に SEMS を留置し、その SEMS のメッシュ間隙からもう 1 本 SEMS を留置する stent-in-stent(SIS)法がある。SIS 法は、留置した SEMS のメッシュ間隙を通し、もう一つの SEMS を挿入する際に、メッシュ間隙の拡張操作が必要であることが多く、手技は煩雑であり、従来のステント材の使用では、その成功率が 70-80%に留まっていた。しかしながら SBS 法に比較し SIS 法でのステント開存期間が長い報告から、ステント材の改良が望まれる。よって従来のステント材の問題を解決すべく、2 本目の SEMS 留置の際にメッシュ拡張操作を必要としない HILZO Moving Cell Stent(MCS)が新しく上市された。この MCS の有効性と安全性を検討するために、申請者らは、多施設前方視的試験を実施した。2019 年 6 月から 2020 年 1 月までに大阪医科薬科大学病院、近畿大学病院、神戸大学病院にて、MHBO 患者 27 例に対して、ERCP 下に MCS を用いて SIS 法による複数の SEMS 留置を実施し、手技成功率、臨床的奏功率(血清ビリルビン値の低下)、閉塞までの開存期間(TRBO)、再治療の手技成功率、偶発症について検討した。その結果、手技成功率は 85.2% (23/27)、臨床的奏功率は 88.9%(24/27)、TRBO の平均日数は 271 日であった。SEMS 閉塞 11 例のうち 10 例で内視鏡による再治療を試み、手技成功率は、70%(7/10)であった。また、偶発症は 7.4%(2/23)で生じた。MCS を使用することで、SIS 手技の成功率向上、手技時間短縮に寄与できる可能性が示唆された。本研究では他の SEMS 製品との比較検討は行われていなかったが、MHBO に対する SIS 法で MCS が新たな治療デバイスとして有用であることを示唆するものである。以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2022 Nov;29(11):1195-1203.
doi: 10.1002/jhbp.1009.