

(様式 甲5)

氏 名	山本 嘉太郎
(ふりがな)	(やまもと よしたろう)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第32号
学位審査年月日	令和4年1月12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	Risk factors for adverse events associated with bile leak during EUS-guided hepaticogastrostomy (超音波内視鏡下胆管胃吻合術における胆汁性腹膜炎のリスク因子の解析)
論文審査委員	(主) 教授 大須賀 慶悟 教授 田中 慶太郎 教授 中村 志郎

## 学位論文内容の要旨

### 《背景と目的》

超音波内視鏡下胆管胃吻合術(EUS-HGS)は、現在、悪性閉塞性黄疸に対する新規ドレナージ法として普及しつつある。しかし、EUS-HGSは偶発症の頻度が高く、特に胆汁性腹膜炎は最も頻度の高い偶発症の一つであるが、そのリスク因子に関する報告はない。そこで本研究では、EUS-HGSの有害事象である胆汁性腹膜炎に関するリスク因子を後方視的に明らかにすることを目的とした。

### 《対象と方法》

2016年3月から2018年11月に大阪医科大学附属病院で金属ステントを用いてEUS-HGSを施行した患者68名を対象とした。胆汁性腹膜炎のリスク因子として、患者背

景・穿刺回数や瘻孔形成の方法・処置時間などの臨床的因子について分析した。また、ROC 曲線によって介在する肝実質距離と胆汁性腹膜炎との関連を評価し、胆汁性腹膜炎のリスク因子に対して最適な判定値を定めた。ロジスティック回帰分析による多変量解析によって胆汁性腹膜炎のリスク因子を検出した。

#### 《結 果》

全ての患者において、胆汁性腹膜炎を除いたステントの逸脱や出血といった有害事象は起こらなかった。胆汁性腹膜炎は 24% (16/68) に認められた。介在する肝実質距離は、平均 3.03cm であった。胆汁性腹膜炎と介在する肝実質距離の関連性を ROC 曲線で算出すると、2.50cm 以下がリスク因子として算出された (感度 90.3%、特異度 87.5%)。さらに、関連する臨床的因子を加えロジスティック回帰分析にて解析を行うと、単変量解析では「穿刺回数 (>1、オッズ比 8.33、95%信頼区間 1.36-50.95、P=0.022)」、「手技時間 20 分以上 (>20 min、ハザード比 3.86、95%信頼区間 1.06-13.98、P=0.040)」、「介在する肝実質距離 2.50cm 以下 (<2.50 cm、ハザード比 65.80、95%信頼区間 11.49-376.73、P<0.001)」、「急性胆管炎を有する (有、ハザード比 3.72、95%信頼区間 1.10-12.60、P=0.035)」が有意なリスク因子として検出されたが、多変量解析では「介在する肝実質距離が短い (<2.50cm)」が有意なリスク因子として検出された (<2.50 cm、ハザード比 96.98、95%信頼区間 10.12-929.12、P<0.001)。

#### 《考察と結果》

Roux-en-Y 法再建後や十二指腸狭窄を持つ悪性閉塞性黄疸の患者において、内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)での十二指腸 Vater 乳頭へのアプローチは時々困難を極める。代替法として、超音波内視鏡的アプローチ(EUS-BD：超音波内視鏡下ドレナージ術)または経皮的アプローチ(PTBD：経皮経肝胆道ドレナージ術)の 2 種類がある。個々の患者の状態によってアプローチ方法は選ばれるべきであるが、EUS-BD は ERCP のドレナージ技術の代替法として施行例が増加している。しかし、様々なデバイスの改良にも関わらず EUS-BD

の有害事象の頻度は依然として高い。さらに、EUS-HGS は進行がんの患者に施行されることが多いため、有害事象が発生すると生活の質(QOL)を含めた患者の状態に大きな影響を与える。中でも、胆汁漏を含めた胆汁性腹膜炎は最も頻発する有害事象であるが、その予防策についての研究報告はない。我々は、EUS-BD 後の胆汁漏を防ぐためにカバー金属ステントを用いた EUS-HGS を導入したが、その後も胆汁漏は発生した。その理由として、EUS-HGS では、ステントを留置する前にガイドワイヤーの挿入や肝実質の瘻孔拡張などの操作で様々なデバイスを交換している間に、瘻孔を通じて胆汁漏が生じる可能性が考えられる。超音波内視鏡下胆管十二指腸吻合術(EUS-CDS)や超音波内視鏡下胆嚢ドレナージ(EUS-GBD)と比較すると、EUS-HGS は肝実質の圧迫効果により胆汁漏は少ないと考えられる。しかし、介在する肝実質距離が短いとこの圧迫効果が不十分となる可能性もある。実際、本研究において、介在する肝実質距離が 2.50cm より短いと胆汁性腹膜炎の合併率が高かった。このカットオフ値は ROC 曲線により感度 90.3%、特異度 87.5%と高い値を示した事から求められた。加えて、ロジスティック回帰による多変量解析によって胆汁性腹膜炎の独立したリスク因子として介在する肝実質距離が短い(<2.50cm)ことが示された。したがって、適度な圧迫効果を得るために介在する肝実質距離を 2.50cm 以上確保できる穿刺位置を選択すべきである。以上より、EUS-HGS では胆汁性腹膜炎防止の観点から 2.50cm 以上の肝実質を介した穿刺が重要であることが示唆された。しかし、我々の研究は後方視的な研究デザインであるので今後は前向き臨床研究でさらに検証が必要と考える。

## 論文審査結果の要旨

超音波内視鏡下胆管胃吻合術(EUS-HGS)は、現在悪性閉塞性黄疸に対する新規ドレナージ法として普及しつつある。しかし、偶発症の頻度は高く特に胆汁性腹膜炎は最も頻度の高い偶発症の一つとされているが、そのリスク因子に関する報告はなかった。そこで、申請者らは当院で行った EUS-HGS 症例を後方視的に解析し、胆汁性腹膜炎に関するリスク因子を明らかにすることとした。対象は、詳細に検討が可能であった 68 症例とした。胆汁性腹膜炎は 24% (16/68)に見られた。介在する肝実質距離は、平均 3.03cm であった。胆汁性腹膜炎と、介在する肝実質距離の関連性を ROC 曲線で算出すると、2.50cm 以下がリスク因子として算出された (感度 90.3%、特異度 87.5%)。さらに、関連する臨床的因子を加え、ロジスティック回帰分析にて解析を行うと、単変量解析では、穿刺回数(>1, OR 8.33, 95%CI 1.36 to 50.95, P=0.022)、手技時間 20 分以上(>20 min, HR 3.86, 95%CI 1.06 to 13.98, P=0.040)、介在する肝実質距離 2.50cm 以下(<2.50 cm, HR 65.80, 95%CI 11.49 to 376.73, P<0.001)が有意な因子として検出された。さらに、多変量解析では介在する肝実質距離が有意な因子として検出された(<2.50 cm, HR 96.98, 95%CI 10.12 to 929.12, P<0.001)。以上から、EUS-HGS では、胆汁性腹膜炎防止の観点から、2.50cm 以上の実質を介した穿刺が重要であることが示唆された。

今後、更なる症例集積や前向き試験による検証の必要性があると思われるが、本研究の結果は、EUS-HGS 後の偶発症として比較的頻度の高い胆汁性腹膜炎の防止において有用な指針となることが期待できる。

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)

Endoscopic Ultrasound 9(2): 110-115, 2020 Apr In press

doi: 10.4103/eus.eus\_68\_19