

Technical Spotlight Vol.9

For Our Customer



悪性胆道閉塞に対する内視鏡的胆道メタリックステント留置術

財団法人仙台市医療センター
仙台オープン病院
消化器内科 医長
伊藤 啓 先生

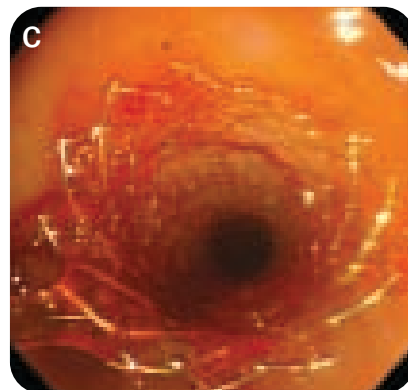
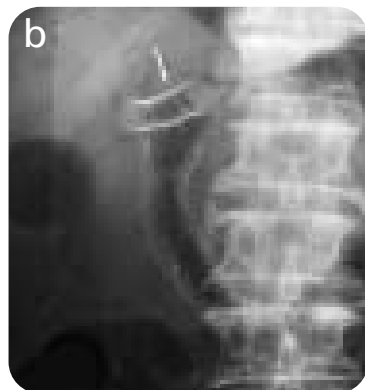
1. 内視鏡的胆道メタリックステント (MS) 留置術の適応と禁忌

1) 適応

内視鏡的胆道メタリックステント (MS) 留置術 (stenting) の適応疾患は、非切除悪性胆道閉塞 (胆管癌、膵頭部癌、胆嚢癌、リンパ節転移) である。膵頭部癌については切除の可否に拘らず留置するという報告がある (Kahaleh Endoscopy 2007)。乳頭部癌では、非切除例に対する適切なstentingが確立していない。covered metal stent (以下CMS) の場合migrationの可能性が高く、またuncovered metal stent (以下UMS) ではtumor

ingrowthが問題となるため、一般的にはplastic stent (以下PS) の留置が推奨される。当科では経乳頭的胆道ドレナージが困難な非切除悪性胆道閉塞例に対し、胃や十二指腸、腹部食道から超音波内視鏡下に胆管を穿刺してドレナージを行う、超音波内視鏡下胆管ドレナージ (ESBD) を行っている (Fujita WJG 2007, 洞口 Gastroenterological Endoscopy 2008, Fujita J Gastroenterol 2008)。この手技は腫瘍や膵を貫通せずに胆管へアプローチできるため、乳頭部癌や膵頭部癌などの非切除例に対する有用なドレナージ方法と考えられる (写真1-a、b、c)。膵頭十二指腸切除術後などの術後症例や経乳頭的stentingで閉塞を繰り返す例などに対してもESBDは有効である。

● 写真1 膵頭部癌症例



a, b: レントゲン像。癌の十二指腸狭窄により経乳頭的アプローチが不可能であった。EUS下に肝外胆管を穿刺した。胆管を造影すると下部胆管に狭窄像を認めた (a矢印)。瘻孔部をバルーンで拡張しCovered Wallstent™ を留置した (b矢印)。

c: 内視鏡像。

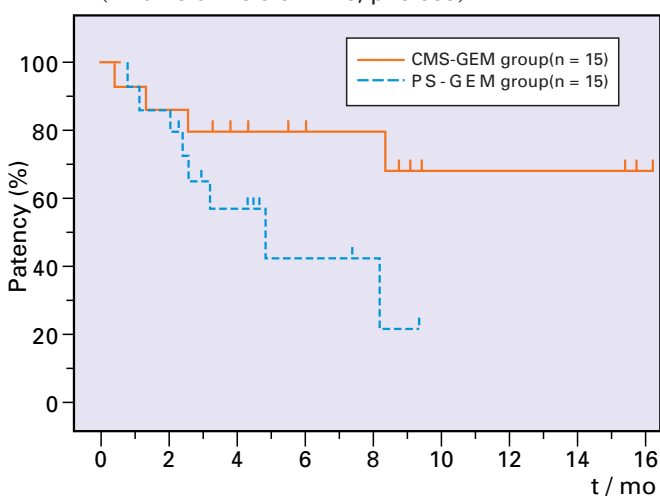
Boston
Scientific

Delivering what's next.™

非切除膵癌例において化学療法により生命予後の延長が期待される。当センターでもGemcitabineの登場により、平均生存期間は化学療法施行群9.87ヶ月、非施行群6.23ヶ月と前者で有意に長い結果を得ている(Takasawa WJG 2006)。胆管閉塞による黄疸発症例では化学療法実施前に胆道ドレナージが必要であるが、PS留置例ではステントのcloggingが懸念される。化学療法施行群の平均ステント開存期間をみると、PSの5ヶ月に対しCMSでは7.49ヶ月と有意に長かった。従って化学療法を施行する非切除膵癌症例ではCMSによるドレナージが推奨される(図1, Takasawa WJG 2006)。

近年、慢性膵炎による胆道狭窄や術後胆道狭窄などの良性疾患に対するCMSを用いた一時的stentingの有用性が報告されている(Kahaleh GIE 2008, Kahaleh GIE 2007)、その実施のためには更なる症例の集積と確実かつ安全に抜去できるCMSが必要である。

● 図1 Stent Patency in CMS-GEM and PS-GEM groups (7.49±0.82 vs 5.0±2.26, p=0.003)



2) 禁忌

EMSの禁忌には胆道ドレナージの適応外の症例で、肝門部高度進展例や広範囲進展例などが挙げられる。これ以外の症例では、現在市場には様々なタイプのMSが存在することから、適切に使用すればほぼ全症例でMSの留置が可能である。

2. 胆道ドレナージの手法と閉塞部位によるステントの使い分け

胆道ドレナージは外科的、経皮的、経内視鏡的の3つに大別されるが、いずれの方法を選択するか、どのデバイスを選択するかは、原疾患や切除の可否、患者背景、施設の特性などにより異なる。2007年に発行された『胆道癌診療ガイドライン』では、閉塞部位に拘らず経皮経肝的、内視鏡的、観血的ドレナージのいずれを用いても良い。ただし各施設の設備、技術に応じた安全で習熟した方法で確実にドレナージを行える手技を用いる(推奨度B:行うよう勧められる)とされている。1987年に発表された論文(Speer Lancet)によると、非切除悪性胆道狭窄に対する内視鏡的胆道ドレナージ(以下EBD)と経皮経肝的胆管ドレナージ(以下PTCD)のRandomized Controlled Trial(以下RCT)では、手技的成功率および偶発症発症率の点でEBDが有用と報告されている。当センターでも、悪性胆道閉塞に対する胆道ドレナージ方法としてはEBDを原則として第一選択としている。

1) 肝門部胆管閉塞

非切除肝門部胆管狭窄の胆道ドレナージではPSよりMSの開存期間が長い(Wagner Endoscopy 1993, 向井 胆道 2008, 久保田 胆道 2008)。一方で片葉ドレナージと両葉ドレナージの間には開存期間に差は無いとされている(向井 胆道 2008, 久保田 胆道 2008)。RCTによる検討では、両葉ドレナージは片葉ドレナージに比較し成功率が低く偶発症発生率が高いと報告されている(Palma GIE 2001)。近年のmetal stentは改良が進み手技的成功率の向上が期待されるため、更なる比較試験が必要である。当センターのデータでは非切除悪性胆道狭窄に対するMSの2本留置は、平均ステント開存期間が259日とPSの108日に比較し有意に長い結果であった(菅野 JDDW 2008)。

近年肝門部胆管閉塞のドレナージ方法に関する報告が追加されている。retrospectiveな検討ではあるが、経皮的ドレナージの成功率が93%と内視鏡的ドレナージの77%より高いと報告された(Paik GIE 2008)。またRCTによる検討にて、胆嚢癌による肝門部狭窄でも内視鏡的ドレナージに比して経皮的ドレナージの成功率が高く、さらに偶発症の発症率が低く、QOLも良好であったとする報告もある(Saluja Clin Gastroenterol Hepatol 2008)。肝門部胆管閉塞における適切な胆道ドレナージについては更なる比較検討が必要である。

2) 肝外胆管閉塞

悪性肝外胆管閉塞に対するステント選択について、PSとMSを比較したRCTは5報告あり、そのうち4つでMSが有意にステント開存期間が長いとしている。これらの報告のステント開存期間や費用対効果の観点から、生命予後5ヶ月以内ならPS、6ヶ月以降ならMSが推奨される(表1, Ito Dig Endosc 2004)。膵・胆管合流異常(AAPB)合併例においても、UMSは安全に留置施行可能であり(Kogure Surg Endosc 2008)、またERCP困難例に対しては前述のESBDでMSを留置することも可能である。

費用対効果を加味しなければ全例でMSの留置が可能であり、本邦ではそれが許容されている。これは、本邦では国民皆保険および出来高払いの制度により諸外国と比して患者および医療関係者において医療費削減意識が低く、そのため費用対効果を考慮した診療が普及していないことに起因する。正確に生存期間を予想する方法は確立されていないが、米国等では生存期間が6ヶ月以上の症例に対するMSの留置が推奨されている。欧米では本邦よりMSの販売価格が低く、ERCP関連手技料は極めて高いという違いがあることより、欧米での費用対効果の成績をそのまま本邦に適用することは困難であり、今後本邦独自の費用対効果を含めたステント選択の検討が望まれる。

● 表1 Plastic stent versus metal stent for malignant extrahepatic biliary obstruction

Year Author	Plastic stent(n) Metal stent(n)	Median survival period	p	Median stent patency	P
1992 Davids	10-Fr polyethylene(56) Wallstent(49)	147d 175d	0.45	126d 273d	0.0006
1993 Knyrim	11.5-Fr polyethylene(31) Wall or Strecker stent(31)	n.m. n.m.	n.m.	4.6+/-0.7m 6.2+/-1.9m	
1998 Prat	11.5-Fr polyethylene(33) *11.5-Fr polyethylene(34) Wallstent(34)	4.8m 5.6m 4.5m	n.s.	3.2m — 4.8m	<0.05
2003 Kaassis	10-Fr Tannenbaum(59) Wallstent(59)	3.3m 5.1m	n.s.	5.5m not reached	0.007
2006 Soderlund	10-Fr polyethylene(51) Covered Wallstent(49)	3.9m 5.3m	0.2776	1.8m 3.6m	0.0020

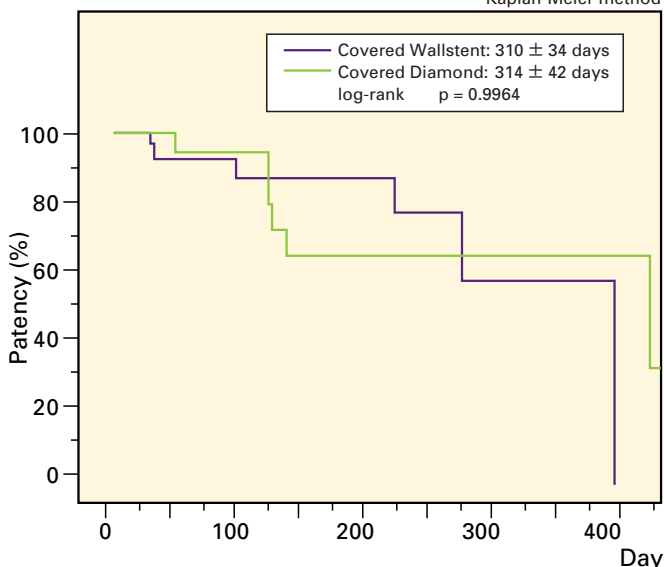
*plastic stent to be exchanged every 3 months; d,day; m,months; n.m., not mentioned; n.s.: not significant

3. Boston社製のMSの成績と特性

ステントの種類による開存期間の比較は、Uncovered Diamond™ とUncovered Wallstent™ のステント開存期間が同等であり (Dumonceau AJG 2000)、またRCTでCovered DiamondがUncovered Diamondに比して有意に開存期間が長いと報告された (Isayama Gut 2004)。当科でCovered Diamond (19例) とCovered Wallstent (30例) を比較したところ、50%開存期間は前者が314日、後者が310日と有意差は認められなかった (図2、Ito UEGW 2005)。Uncovered Wallstent とCovered Wallstentの比較については、retrospectiveな検討で開存期間に差が無いとされており (Park Clin Gastroenterol Hepatol 2006, Yoon GIE 2006)、平均開存期間はUncoveredで202日、Coveredで245日であった (Yoon GIE 2006)。多施設のRCTによる最新の報告でも、WallstentのUncoveredとCoveredで開存期間に差は無く、tumor ingrowthは両群で発症していない (Gonzalez-huix DDW 2008)。

以上のようなDiamondとWallstentにおけるcovered typeとuncovered typeの開存期間の差は、ステントの構造に起因すると考えられる。すなわち、Diamondはメッシュ間の間隙が大きいですが、Wallstentの場合は反対にメッシュ間の間隙が狭いためUncovered typeであってもtumor ingrowthが起こりにくいと考えられる。当科では、tumor ingrowthを予防するため悪性胆道閉塞に対して使用するMSはCMSであるCovered Wallstentを第一選択としているが、Uncovered typeでも同等の成績となる可能性があり、今後の検討課題と考えている。

● 図2 Stent patency in Covered Wallstent and Covered Diamond Kaplan-Meier method



Covered Wallstentの利点は、自己拡張力が強く、シリコーンカバーの張り強度が強いため、内腔が平滑で結石が生じにくいことが挙げられる。一方で直線化する力も強いと強く屈曲した胆管への留置には適さない。Uncovered Wallstentを経皮的に抜去したという報告があるものの (Itoi Dig Endosc 2002)、一般的にUMSは内視鏡的に抜去するのは困難である。Covered Wallstentに関しては内視鏡的な抜去も報告されており一時的stentingとして用いることも可能とされている (Kahaleh GIE 2004)。

4. CMS留置による偶発症と対策

1) 早期偶発症

CMSを留置すると膵管口閉塞による膵炎の発症リスクが高まる可能性がある。これを予防する手段としては、ESTによる胆管口と膵管口の分離、蛋白分解酵素阻害剤やNSAIDなどの薬剤の投与、膵管ステントの留置等が推奨される。CMS留置の特徴的な偶発症として急性胆嚢炎が挙げられる。胆嚢管に癌浸潤のある症例にCMSを留置すると急性胆嚢炎の発症リスクが高くなり (Suk GIE 2006)、その判定にIDUSが有用であるとされている (Nakai GIE 2008)。しかし、急性胆嚢炎の大部分は経皮的なドレナージで改善できるため、当科では胆嚢管への癌浸潤の有無によってCMSとUMSの使い分けは行っていない。出血や穿孔についてはESTやERCP関連手技の偶発症として考えられるが、特にMS留置に起因するものとしては稀である。

2) 晩期偶発症

MS留置の晩期偶発症として最も問題となるのがステント閉塞による胆管炎である。内視鏡的なステント洗浄やPSもしくはMSの追加留置で大多数は対処可能である。ステント閉塞に対する危険因子としては、乳頭をまたぐステントの留置が挙げられている (Okamoto GIE 2006)。肝門部や上部胆管では胆管内にMSを埋め込むため、Wallstentではステントの鋭利なedgeにより肉芽等を形成しステント閉塞の原因となることが懸念される。ESTを併施しないことが逆行性感染を予防するか否かについては十分なエビデンスが無い。

MSが閉塞した場合、追加stentingにどのタイプのステントが最適かについては、現時点ではまだ結論が出ていない。以前はUncovered Wallstentの閉塞に対しては、費用対効果の観点からPS留置が推奨されていた (Tham Gut 1998)。最近ではretrospective studyでMS閉塞にはPSと比してMS再留置が開存期間、費用対効果の観点より望ましいという報告や (Rogart GIE 2008)、UMS閉塞に対してCMSの追加留置を推奨する報告がある (Togawa J Clin Gastroenterol 2008)。費用対効果の条件も含め、本邦でのRCTによる検証や新しいステントによる追試が望まれる。

5. CMS留置手技の実際

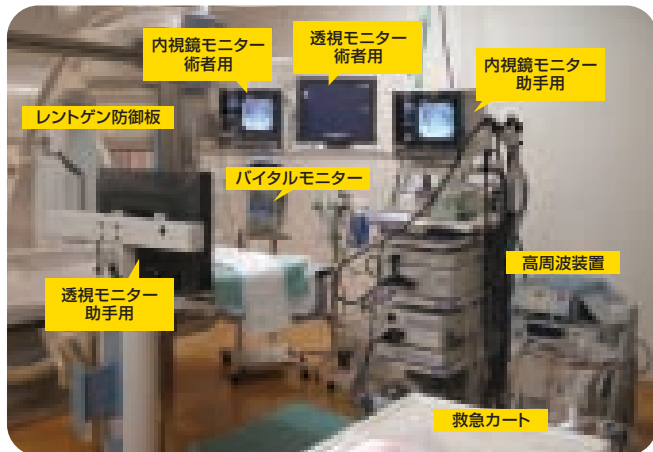
1) 準備物品、インフォームドコンセント

内視鏡はJF/JF260V (オリンパス社製) を使用する。留置するMSは主に10mm径 (10mmより細い胆管には8mm) を使用し、migrationを予防するため狭窄を中心に十二指腸側および肝側になるべく長く留置できる長さを選択する。その他、必要な物品であるカニューラ、ガイドワイヤーなどを準備する。インフォームドコンセントについては、ステント留置の必要性や方法、起こり得る偶発症を説明し同意を得る。

2) 手技の流れ

初回ドレナージ術施行時に非手術例と判断されれば、一期的にMS留置を行う。チーム体制は術者、第一助手、第二助手とセデーション、助手介助の看護師各1名の合計5名で手技を施行している (写真2、3)。手技手順はERCPでステントを留置する場合は以下の通りである。胆管を造影後、狭窄を越えてガイドワイヤーを留置し、ガイドワイヤーにステントのデリバリーデバイスが被せられたゲン下に確認しながらステントを展開する。

● 写真2 処置室配置



● 写真3 人員配置



3) セデーションと手技時間

当科ではERCP関連手技のセデーションに鎮痛としてペンタゾシン、鎮静としてジアゼパムまたはミダゾラムを使用している。現在のERCPは治療手技が多く、通常の内視鏡検査より多めの鎮静・鎮痛を行い患者の負担軽減に努めている。欧米ではプロポフォールや全身麻酔下で施行されることが多い。

手技時間は難易度や手技内容により異なるが、当科ではおおよそ10～90分で施行している。60分を超えると手技を中止する施設もあるが、60分以降を境に偶発症発生率が高率となるエビデンスはない。現在は複雑な治療手技が多く必然的に時間を要することから、心肺機能や予想される偶発症等を考慮した上で90分程度までは許容範囲内と考える。

4) 留置のコツと注意点

ガイドワイヤーは目的とする管腔へ選択的に挿管できるようにアングルタイプを使用する。目的とする管腔への挿管が困難な例では、親カテーテルをテーパーやSwing Tip catheter™ (オリンパス社製)に変更する。また、RADIFOCUS® ガイドワイヤー (テルモ社製)も有用である。適切なステント長を決めるため、レントゲン下にステント留置範囲をガイドワイヤーを用いて設定し、手元をメジャーで実測する。

CMSを留置する際は、前述のように狭窄の十二指腸側、肝側に十分な距離を保った位置でバランス良くステントを留置することで、migrationとtumor overgrowthを予防できると考える。CMS留置の場合、膵炎予防のためにカバー部分が膵管口にかからないように留置することが多いが、狭窄が乳頭直上の場合にはステントのshorteningとともに胆管内へmigrationした症例を経験した。したがってこのような症例では、ステントのshorteningを考慮しステント下端をある程度十分に十二指腸内に出すように留置している。ステントの位置決めはステント下端の位置を内視鏡画像で確認しながら展開し、レントゲンは補助的に用いている。Wallstent™ では限界マーカまでの展開であれば再度デバイス内に格納し、留置位置を修正することが可能である(詳細は使用添付書を参照)。

5) 術後管理と生活指導

MS留置後の術後管理は、前述した偶発症の発生に注意する。3～4時間後に膵逸脱酵素(アミラーゼ、リパーゼなど)を測定し膵炎発症の可能性を検討する。上昇がみられた場合には更に6時間後測定することで膵炎発症の推測が可能である(Ito WJG 2007)。CMS留置の際には、急性胆嚢炎発症に注意し、疑われた場合には腹部超音波検査を行い診断する。急性胆嚢炎を発症し、保存的加療にて改善の乏しい場合には経皮的胆嚢ドレナージ術やEUS下胆嚢ドレナージ(Takasawa Dig Endosc 2008)を考慮する。

原疾患、予後を加味してQOLを低下させない程度に栄養指導(脂肪の制限等)を行い、ウルソデオキシコール酸(UDCA)を投与が推奨される。発熱、黄疸等ステント閉塞の兆候がみられたら早期の受診を指導する。

6. まとめ

悪性胆道閉塞におけるMS留置においては、適切な適応のもとに実施し、患者のQOLを重視したfollow up planを策定することが重要である。現在用いられてるMSは種々の問題点を有しており、今後の更なる改善と新規製品の日本での早期承認が待たれる。

Boston Scientific

Delivering what's next.™

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
本社 東京都新宿区西新宿1-14-11 日廣ビル
www.bostonscientific.jp

0809-32010-5 / PSST20080922-0478