



紹介の理由

約25年前、大学院生だった私は、当時鳥取大学に赴任してこられた澤田 敏先生に師事させていただくことができた。先生は、教室にIVRのエビデンスとともにステントの作成方法を伝授された。当時、本邦ではまだ認可された市販のステントは存在せず、ガイドワイヤーの芯をジグザグに折り曲げて回転させストラットにハンダ付けするという作業に、医局員は連日没頭していた。その後、COOK社よりZ-STENTが発売され、当時島根県内の某病院に赴任していた私は県内で初めて経皮経肝胆管ステント挿入術を行うことができた。臍癌症例であったと思うが、随分と苦労した記憶がある。この頃はまだステント留置前のバルーン拡張は必要か? というような議論もあった。

その後、より細く柔軟なmetallicステントが開発され、さらには腫瘍のingrowthを防ぐことが可能なcovered metallicステントも使用可能となるとともに、内科医による内視鏡的胆管ステント留置術が行われるようになった。いまや当院でも胆管ステントはほとんどが消化器内科医によって行われている。

しかし、悪性腫瘍による総胆管閉塞(以下、悪性総胆管閉塞)に対するmetallicステントが、ベアーステント(以下、uncoveredステント)がよいのかカバードステント(以下、coveredステント)がよいのか、一定した見解は得られていない。本論文は、どちらかというところcoveredステントの優位性が報告されている中で、反対の結果が得られたランダム化比較試験であり、そういう意味では非常に興味深いと思われたので紹介させていただいた。

前文のステント温故知新がやや文章調となったがご容赦いただきたい。

原 著

Shin JL, Man DK, Myung SL, et al

Comparison of the Efficacy of Covered versus Uncovered Metallic Stents in Treating Inoperable Malignant Common Bile Duct Obstruction:

A Randomized Trial

J Vasc Interv Radiol 25: 1912-1920, 2014.

目 的

切除不能悪性胆管閉塞症例に対する経皮経肝的あるいは内視鏡的アプローチによる胆管ステント留置術は、現在、標準的な治療法となっている。胆管閉塞の改善により、疼痛や胆管炎を改善し、患者のQOLを向上させる。しかし、留置したステントの閉塞が生じると、reinterventionが必要となり、QOLに与える影響も大きい。

現在、プラスチックステント、uncovered metallicステントやcovered metallicステントとも多くのタイプのステントが発売されている。悪性肝外胆管閉塞症例に対する開存期間は、プラスチックステントはmetallicステントに比較して有意に短いことが報告されている。また、uncoveredステントはcoveredステントに比し、短縮率が少なく留置も容易だが腫瘍のingrowthによるステント閉塞をきたし得る一方、coveredステントはuncoveredステントに比し、理論的には腫瘍のingrowthを避けることによって長い開存期間が得られると考えられるが、ステントの逸脱をきたしやすいことも報告されている。

悪性肝外胆管閉塞に対する治療効果が、uncoveredステントとcoveredステントとでどちらが有用なのか、現時点での結論はいまだに得られていない。開存期間はcoveredステントの方が長いとする論文もあれば、uncoveredステントに対するcoveredステントの優位性はないとする報告もある。

そこで今回、切除不能悪性肝外胆管閉塞症例に対するステントの開存期間および全生存期間を、coveredステントとuncoveredステントとで比較するランダム化試験を行った。

対象と方法

患者選択

2012年1月から2013年7月の間に適正であると判断された症例は108症例存在し、その内、手術適応症例25例や肝内胆管あるいは肝門部胆管浸潤を伴う35例または予測予後3ヵ月以内等の68例を除く40例の切除不能悪性肝外胆管閉塞症例が対象となった。出血傾向のある患者は改善後に、大量腹水貯留のある患者は腹腔ドレナージ後に経皮経肝胆道ドレナージ(以下、PTBD)が行われた。Uncoveredステントグループ20例とcoveredステントグループ20例とに分類され、経過観察および評価が行われた。脱落症例は両グループともに存在しなかった。

Uncoveredグループとcoveredグループの両グループの内訳は、平均年齢が63.2歳と62.1歳 ($p=0.74$)、男女比はともに男性が9例と女性が11例、原疾患は膵癌が6例と12例、胃癌が7例と6例、胆嚢癌が3例と0例、総胆管癌が1例と1例、その他が3例と1例であった。血清ビリルビン値は、ステント留置前の平均が8.0mg/dlに比し6.2mg/dl ($p=0.34$)で留置2週後の平均は1.2mg/dlに比し1.1mg/dl ($p=0.87$)であった。40症例全例が経皮経肝的に留置されたが、Vater乳頭を超えての留置はuncoveredグループが15例でcoveredグループが18例 ($P=0.41$)であった。

ステント

Uncoveredグループには全例Zilver stentが使用され、coveredグループには全例ステント両端に5mmのベア一部を有するNiti-S stentが使用された。ステント径は両グループの全ての症例が10mm径で、ステント長は5cmから10cm長のものが使用された。

手 技

超音波ガイド下もしくは透視下、および局所麻酔下にPTBDが行われた。10年以上のIVRの経験を有する複数の医師が行ったが、アプローチが右側か正中側かは医師の判断に任せられた。Two-step法にて、uncoveredグループには8.5Fr.の、coveredグループには10.2Fr.のドレナージカテーテルが挿入された。PTBD後の胆管炎の改善と減黄が得られた後、ステントの留置が行われた。ステント挿入用のシースはuncoveredグループが8.0Fr.でcoveredグループが10.0Fr.であり、腫瘍が下部総胆管におよんでいる場合にはVater乳頭を超えての留置が行われた。

ステント留置後はuncoveredグループには8.5Fr.の、coveredグループには10.2Fr.のドレナージカテーテルが留置され、クランプされた。ステント留置5~7日後に胆管造影が行われ、ステントの全拡張と胆管の開存が確認された後に抜去された。ステント留置時には前後でのバルーン拡張はルーチンでは行っていないが、留置後の確認胆管造影上ステント拡張が不良で胆汁流出も不十分な症例にはバルーン拡張を追加した。

逸脱なく正確なステント留置が行われ、胆管狭窄径が30%以下のステント全拡張が確認され、ステント内の良好な造影剤の通過が確認できたものを手技的成功と判断した。

経過観察

ステント留置後の外来経過観察中に、胆管炎の症候もしくは黄疸をきたし、画像上胆管拡張が認められた場合はステント閉塞と診断され、経皮的あるいは内視鏡的にreinterventionが行われた。ステント閉塞の原因は内視鏡像、胆管造影像あるいは横断像にて判断された。ステント閉塞を示唆させるいかなる症候もなく、経過観察目的での画像上胆管拡張が認められなければ、ステント開存と判断された。

エンドポイントは、手技的成功、ステント開存、患者生存期間および合併症である。

統 計

Uncoveredグループとcoveredグループ間のステント開存期間と生存期間との比較は、Kaplan-Meier法およびログランク検定にて行われた。その他の2グループ間のデータ比較はStudent-t検定もしくは χ^2 検定にて行われた。 $P<0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

結 果

全症例において、ステントの展開が可能であったが、留置直後の胆管造影上狭窄残存と判断されバルーン拡張が追加された症例は、uncoveredグループで3例とcoveredグループで2例存在した。

留置後600日間の経過観察中に、uncoveredグループの6例とcoveredグループの3例の計9症例が死亡したが、Kaplan-Meier法による2グループ間の累積生存期間には有意差は認められなかった(平均359日 vs 平均350日, $p=0.271$)。ともにステント留置後30日以内の死亡例は存在しなかった。

Uncoveredグループの4例とcoveredグループの10例がステント再閉塞をきたし ($p=0.47$)、Kaplan-Meier法による累積開存期間はuncoveredグループがcoveredグループに比し有意に長かった(平均413日 vs 平均207日, $p=0.041$)。ステント閉塞の原因は胆泥、ingrowth, overgrowthおよびステント逸脱に分類されたが、uncoveredグループが各々1例と2例と1例と0例であったのに比しcoveredグループは各々4例と0例と4例と2例で認められた。2グループ間でステント留置後から閉塞までの期間を比較すると、3ヵ月以内の再閉塞は、uncoveredグループでは胆泥による1例(5%)のみであったが、coveredグループでは4例の胆泥と1例のovergrowthと2例の逸脱を含む7例(35%)に生じた ($p=0.044$)。

ステント再閉塞をきたした14例中12例に対してreinterventionが行われたが、ステント再留置の2例を含む11例にPTBDが行われ、1例には内視鏡的ドレナージが行われた。14例中の2例は予後が厳しいと判断されたためreinterventionは行われなかった。

合併症は、uncoveredグループには生じなかったがcoveredグループの1例に急性胆嚢炎を生じた。膵炎を含むその他の重篤な合併症はともに認められなかった。

考 察

Uncovered metallicステントは、その開存期間においてプラスチックステントに比し有用であることが証明されているが、腫瘍のingrowthあるいはovergrowth、胆泥、胆道上皮の過形成、胆石、血塊あるいは逸脱をきたしていずれは閉塞することが報告されている。Ingrowthを防ぐ目的で種々のcoveredステントが使用されてきたが、metallicステントの内、uncoveredとcoveredのどちらが有用であるのかはいまだに意見が分

かれるところである。いくつかのランダム化比較試験においても、coveredステントは腫瘍のingrowthの頻度が少ない一方で逸脱の頻度が高いため、uncoveredステントに対する優位性は一定していない。

今回の検討では、ステント閉塞はuncoveredステント(20%)に比しcoveredステント(50%)において有意に高率に生じており、胆泥と腫瘍のovergrowthが原因であった。これは、coveredステントはuncoveredステントに比し、胆泥、腫瘍のovergrowthや逸脱による閉塞を生じやすい傾向があるとする過去の報告と一致している。さらに今回の検討では、ステント留置後3ヵ月以内の閉塞も、coveredステントはuncoveredステントに比し有意に多く、原因の多くは胆泥と逸脱であった。Coveredステントのカバーの小孔は、カバー表面での細菌の繁殖をきたし、異物や胆塩のステント内腔への進入を促し、結果、胆泥の形成をきたすとされている。一方、uncoveredステントは、メッシュが胆管壁内に埋没し胆汁と接触しないため、胆泥の形成が少ないと言われており、同様にメッシュの胆管壁内への埋没によって逸脱しにくいと考えられる。我々は、両端がベアとなっているcoveredステント(Niti-S ComVi)を使用し、ベアの部が逸脱を予防するアンカーとなることを期待した。統計学的有意差はないものの、Vater乳頭を超えての留置はuncoveredステントグループの75%に比しcoveredステントグループでは90%と多く、その結果十二指腸側のベア部のアンカー効果が得られなかったと考えられる。しかし、Vater乳頭を超えての留置はステントの開存期間に影響しないとの過去の報告も認められる。

また今回の検討では、uncoveredグループとcoveredグループとで生存期間の有意差は認められなかった。過去の報告でも、coveredグループがuncoveredグループよりも有意に生存期間が長かったとする1編の報告を除くと、ほとんどの報告はcoveredグループのステント開存期間は長いものの、生存期間における有意性は報告されていない。

合併症については、従来、胆嚢管あるいは膵管の開口部をカバーすることによって生じ得るとされてきた胆嚢炎と膵炎に関しては、coveredグループの内の1例に急性胆嚢炎を生じたが両グループとも膵炎は生じなかった。

結語

切除不能悪性胆管閉塞症例に対する胆管ステント留置術においては、uncovered metallicステントの方がcovered metallicステントに比し開存期間が優れていた。また、coveredステントは胆泥と逸脱による留置後3ヵ月以内の早期の閉塞もきたした。しかし、両グループ間での生存期間に有意差は認められなかった。

コメント

著者は、悪性総胆管閉塞に対してuncoveredあるいはcovered metallicステントが留置された過去のランダム化比較試験の7編をレビューしている。ステントの開存期間での比較では、4編はcoveredステントが有意に長く、2編はuncoveredステントが長い傾向にあったが有意差はなく、1編は全く有意差が認められなかったと論評している。

悪性総胆管閉塞に対して、ステントを用いることによって患者のQOLが改善することは論をまたないと考えるが、その開存と有害事象についてはいまだに論じられている。最近のランダム化試験やメタアナリシスでは、ステントの開存期間についてはuncovered metallicステントに比較してcoveredステントの優位性を報告しているものが多い。また、coveredステントによる胆嚢管や膵管の閉塞に伴って生じ得る急性胆嚢炎や膵炎の併発も、ステントデザインの工夫により予防できるようになった。Vater乳頭を超えての留置の是非も含め、本邦では最も長い歴史を有するステントであるが、まだまだ検証が必要とされる手技であると思われる。