

## 主 論 文

Endoscopic balloon dilatation for benign hepaticojejunostomy anastomotic stricture using short double-balloon enteroscopy in patients with a prior Whipple's procedure: a retrospective study

(膵頭十二指腸切除後の良性胆管空腸吻合部狭窄に対するダブルバルーン内視鏡を用いた吻合部バルーン拡張術に関する後ろ向き観察研究)

### 【諸言】

膵頭十二指腸切除 (Pancreatoduodenectomy:PD) 後の良性胆管空腸吻合部狭窄 (Hepaticojejunostomy anastomotic stricture :HJAS)は、時に起こりうる偶発症である。近年、PD の治療手技の向上により、術後の予後が延長し、慢性膵炎や膵管内乳頭粘液性腫瘍などの良性疾患に対する適応症例も増加し、それに伴い HJAS の頻度も増加することが危惧される。HJAS により胆管炎、閉塞性黄疸、肝不全などが起こるため、HJAS に対する治療は臨床上重要である。

従来は、胆管空腸吻合部までの内視鏡による到達が困難であったため、経皮的な処置や再手術による拡張術が行われてきたが、これらの治療は侵襲が大きく、胆管穿孔や肝不全などの重篤な合併症が問題であった。一方、近年ダブルバルーン内視鏡 (Double-balloon enteroscope:DBE) の普及により胆管空腸吻合部への到達が可能となり、DBE による HJAS に対する治療が行われるようになった。しかしながら、内視鏡的吻合部バルーン拡張術の長期予後や治療後の狭窄再発因子については明らかになっていない。そのため、今回我々は PD 後の良性 HJAS に対する DBE を用いた内視鏡的吻合部バルーン拡張術について検討を行った。

### 【対象と方法】

2008 年 12 月から 2014 年 12 月に当院にて PD 後の良性 HJAS に対し DBE を用いて内視鏡的吻合部バルーン拡張術を施行した 46 例を対象とし、1. 治療成績、2. 偶発症、3. 長期治療成績、4. 再発因子について後ろ向きに検討を行った。

良性 HJAS の定義としては、胆管炎などの臨床症状を有し、CT、MRI などで胆管拡張を認め、内視鏡的に吻合部の狭窄を認め、狭窄部に乳頭状の隆起性病変などの悪性を疑う所見のないものとした。手技は、Short type DBE を用い、胆管挿管や胆道造影などは通常の ERCP で使用している器具を用いた。拡張術は 6-8mm の拡張バルーンにて行い、拡張後は術後の吻合部の浮腫による胆管炎を予防するため、ENBD(endoscopic nasobiliary drainage)チューブを留置した。合併症は、ASGE(American Society for Gastrointestinal Endoscopy)ガイドラインに基づいて評価を行った。開存率については Kaplan-Meier 曲線を用いて算出した (GraphPad Prism 6.0 (Graph Pad Software, San Diego, CA))。また、再発因子の検討は、COX 比例ハザードモデルにて解析

を行った(JMP software (ver.11; SAS Institute, Cary, NC, USA))。

### 【結果】

1. 患者背景は、男女比 27:19、年齢中央値 69(50-82)歳、原因疾患(悪性疾患 25 例(54%) (膵癌/乳頭部癌/胆管癌/その他 12/4/4/5 例)、良性疾患 21 例(46%) (膵嚢胞性腫瘍/神経内分泌腫瘍/慢性膵炎/その他 14/2/3/2 例)であった。手術から HJAS 発症までの期間中央値 (IQR) は 1.1(0.2-18)年であった。吻合部到達率、処置成功率は共に 100%であり、吻合部到達時間中央値 13(3-119)分、処置時間中央値 54(26-210)分、入院期間中央値 7(3-37)日であった。ENBD チューブ留置は、38 例(83%)で施行され、留置期間中央値は、2(2-4)日であった。

2. 偶発症は 3 例(7%)で認め、いずれも胆管炎のみであり、保存的加療で改善した。

3. 観察期間中央値 3.5(0.01-8.1)年で、1 年以上経過が追えた 42 例の内、24 例(57%)に HJAS 再発を認めた。再発期間中央値は 379(17-2230)日であり、1 年/2 年/3 年吻合部開存率は 73%(95%CI, 58-84)/55%(95%CI, 39-69)/49%(95%CI, 32-63)であった。再発症例に対する再治療は、全症例で内視鏡的処置にて治療が可能であった。治療内容としては、内視鏡的バルーン拡張術のみ 9 例(38%)、プラスチックステント(Plastic Stent:PS)留置のみ 1 例(4%)、内視鏡的バルーン拡張術と PS 留置両方 14 例(58%)であった。

4. 再発に関する危険因子として、年齢、性別、術前因子(BMI、総胆管径、CRP)、術後因子(胆管炎、胆管結石、胆汁漏、膵液漏の有無、アルブミン値、狭窄期間)、内視鏡処置時の因子(拡張時の Notch 消失、採石術施行の有無)について解析したところ、単変量解析では、早期狭窄症例(365 日以内)が、再発因子であった(P=0.043)。P 値が 0.2 以下の因子(性別、総胆管径、早期再発症例、胆汁漏有無)について、多変量解析を行ったところ、有意な再発因子は認めなかった。

### 【考察】

HJAS の治療の目的は、吻合部の拡張と胆汁流出路の確保であり、方法としては、経皮的処置、手術や内視鏡的処置がある。

経皮処置の処置成功率は高く、既報では 91-100%である。また、一度経皮的にドレナージチューブを留置するとアプローチルートを確保できるため、その後の再処置は容易であり、繰り返し行うこともできる。しかし外瘻化を行った場合は、患者の QOL を損なう。また、胆管空腸吻合部の狭窄部をガイドワイヤーにて突破することが困難な場合や、十分なドレナージを行うには複数カ所からの経皮的穿刺を必要とすることもある。

内視鏡処置の手技成功率について既報では、従来の通常の直視鏡や十二指腸鏡、大腸用スコープを用いたものでは 69-86%であるが、DBE を用いた内視鏡処置では、処置成功率は 95-97%であり、DBE によって処置成功率は上昇している。

HJAS に対する治療としては、経皮処置ではバルーン拡張術と内外瘻ステント留置の併用が一般的であり、10mm の拡張用バルーンによる拡張術と 14-Fr PS の中央値 8 ヶ月の留置により、1 年/4 年/6 年開存率が 97/96/96%であったとの報告がある。他にも報告があるが、拡張バルーンの径や拡張圧、拡張時間、留置する内外瘻ステントの Fr 数、留置期間について検討したものはなかった。内視鏡的処置に関しては、DBE を使用した治療に関する報告はあるが、その長期経過

について検討したものはなかった。今回の検討では、1年/3年開存率が73/49%と十分と言える結果ではなかったが、手技成功率は高く、重篤な偶発症もなく、安全に行える処置であった。

長期開存率改善のために、処置内容の検討が必要であると考え。我々の検討では、生体肝移植後のHJASに関しては、内視鏡的バルーン拡張とPS留置を行った群がバルーン拡張単独の群と比較して、有意に開存期間が長かった(P=0.017) (Surg Endosc. 2016;30:5338-44)。PD後のHJASに対しても内視鏡的バルーン拡張術にPS留置を併用することで、開存期間の向上が望める可能性がある。しかしPS留置には、定期的なPS交換のための再処置やPS閉塞による胆管炎発症の可能性も伴うため、これら併用療法の必要性については、さらなる検討が必要である。

内視鏡的バルーン拡張術後の再発因子について検討した報告はない。今回の検討では、単変量解析では、早期狭窄症例(365日以内)が再発因子として抽出されたが、多変量解析では有意な再発因子は認めなかった。

Limitationとしては、単施設の後ろ向き研究であること、サンプルサイズが小さいこと、PS留置した症例は除外しているため開存率が過大評価となっている可能性があること、全例で定期診察、検査を行っていないため、再発について過小評価となっている可能性があることが挙げられた。

#### 【結論】

PD後の良性HJASに対するDBEを用いた内視鏡的バルーン拡張術は、成功率が高く、安全に行える手技である。しかし長期開存率は必ずしも高くはないため、長期開存を得るための治療手技の改良が望まれる。