

超音波内視鏡下胆管胃吻合術における胆汁漏出の危険因子の検討

大阪医科大学 第二内科
西岡 伸

1. 緒言

膵胆道癌の罹患率は年々増加傾向にあることが知られている。しかし、症例は手術不能な進行度で診断されることが多く、化学療法が治療の主軸となる。遠隔転移のない、いわゆる局所進行膵癌では、手術を念頭においた放射線化学療法が行われる。近年では、手術成績の向上のため、手術適応症例でも術前放射線化学療法が行われつつある。しかしながら、膵胆道癌は閉塞性黄疸を合併することが多く、前述の恩恵を受けるためには黄疸の解除が必須である。このような悪性胆管閉塞では内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査（endoscopic retrograde cholangiopancreatography：ERCP）による胆道ドレナージ術が必要であり、その需要も増加している。しかし、癌による十二指腸閉塞症例や、術後再建腸管症例では、十二指腸乳頭部まで内視鏡の挿入が困難なため、ERCPは施行不能である。こういった症例に対し、近年超音波内視鏡下胆管胃吻合術（endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy：EUS-HGS）が開発され、本邦でも急速に普及してきている¹⁻⁷⁾。しかし、偶発症の頻度は高く^{8,9)}、特に胆汁漏出に関連した偶発症がもっとも多いとされている。本偶発症は保存的に奏功することが多く、重篤になることは少ない。しかしながら、EUS-HGS自体は、進行癌症例に適応となることが多く、胆汁漏出が時として重篤になること、経口摂取開始が延期されること、抗がん剤治療の開始が遅れること、入院期間が延長するなど、患者にとって時として非常に不利益を被る。

EUS-HGSは、肝内胆管から胃に、腹腔内を介してステントを留置する手技（超音波内視鏡を挿入し、胃内から肝内胆管を19G針で穿刺、胆汁を吸引後にガイドワイヤーを留置する。その後ステントを肝内胆管から胃内にかけて留置する）であり、手技中少なからず胆汁漏出が生じる。しかし、実臨床では、手技が滞りなく完遂しても重篤な胆汁漏出に関連した偶発症をきたす症例もあれば、手技困難例でも偶発症をきたさない症例が存在し、胆汁漏出に関連した偶発症の危険因子は明らかになっていないことが現状である。

危険因子を明らかにすることで、胆汁漏出に関連した偶発症の防止法が確立する可能性が期待される。さらには、より安全なEUS-HGS手技遂行に寄与できる可能性や、早期の化学療法導入、入院期間短縮など、患者にとって利益が大きいものと考えられる。

2.方法

対象は当院で EUS-HGS を施行した症例を後方視的に検討する。本研究では、EUS-HGS 後の偶発症、特に胆汁漏出の有無について検討を行った。具体的には、データベースより対象症例の抽出を行い、診療録を参照した。年齢、性、原疾患、穿刺前の胆管径、肝実質距離、術前胆管炎の有無、血液検査所見（白血球、CRP、AST、ALT、ビリルビン）、手技時間などを抽出した。肝実質距離とは、穿刺直後の超音波内視鏡上から測定を行った。胆汁漏出と肝実質距離との相関性を、ROC 曲線を用い、最も感度、特異度が良好である距離を Cut-off 値とし、各種因子を複合し、ロジスティック回帰分析にて危険因子を明らかにした。手技時間は、穿刺直後からステント留置までの時間とした。また、胆管炎の診断は、Tokyo ガイドライン 2018 に従って行った。

3.結果

2016 年 3 月から 2018 年 11 月までに当院で EUS-HGS が施行された患者 68 例（術後再建腸管 35 例、十二指腸狭窄 32 例、ERCP 困難例 1 例）を後方視的に検討した。患者背景は、平均年齢 75 歳（50-94 歳）、男性 35 例、女性 33 例、悪性疾患による閉塞性黄疸の原因は、膵癌 20 例、胆道癌 13 例、胃癌 15 例、その他の悪性疾患 4 例であった。良性疾患による閉塞性黄疸の原因は、胆管空腸吻合部狭窄 11 例、胆管結石 5 例であった。EUS-HGS 施行前の血液検査の中央値データは、WBC $6,514.8 \pm 2457.5$ /mm³、総ビリルビン 6.64 ± 6.25 mg/dL、CRP 4.25 ± 4.34 mg/L であった。EUS-HGS 施行前の胆管炎の合併は 16%（11/68）、肝実質と胃壁間に腹水が存在したのは 24%（16/68）であった。68 例のうち、最初の肝内胆管穿刺でガイドワイヤーが胆管内に誘導できなかったのは 6 例であり、そのうち 5 例は 2 回目の穿刺で胆管内へのガイドワイヤーの誘導に成功、残りの 1 例は 3 回目の穿刺で成功した。瘻孔部の拡張は、46 例でバルーンカテーテルを使用、21 例でダイレーターを使用、1 例で通電ダイレーターを使用した。最終的に、肝内胆管から胃内への金属ステント留置は全例で成功した。EUS-HGS 後、胆汁性腹膜炎は 24%（16/68）でみられた。

肝実質距離の平均は 3.03cm（1.19～5.68 cm）であった。ROC 曲線では、この距離が胆汁漏出による腹膜炎（胆汁性腹膜炎）の有意な危険因子であり、2.5 cm が胆汁性腹膜炎発症の予測因子として重要な基準であった。さらに多変量解析でも結果的に有意な危険因子であった。単変量解析では、穿刺回数（> 1、OR 8.33、95%CI 1.36～50.95、P=0.022）、処置時間（> 20 分間、HR 3.86、95%CI 1.06～13.98、P=0.040）、肝実質距離（< 2.50 cm、HR 65.80、95%CI 11.49～376.73、P<0.001）、EUS-HGS 前の胆管炎合併例（HR 3.72、95%CI 1.10～12.60、P=0.035）が胆汁性腹膜炎と有意な関連があった。一方、多変量解析では、肝実質距離が胆汁性腹膜炎と関連する因子であった（< 2.50 cm、HR 96.98、95%CI 10.12～929.12、P<0.001）。

4.考察

ERCP は十二指腸狭窄や術後再建腸管などの症例でしばしば困難とされる。その際、主に 2 つ

の手法があり、EUS ガイド下もしくは経皮的アプローチとなる。アプローチルートは患者の状態によって選択されるべきであるが、超音波内視鏡下胆道ドレナージ (endoscopic ultrasound-guided biliary drainage : EUS-BD) と経皮的胆道ドレナージ (percutaneous transhepatic biliary drainage : PTBD) を比較した Sharaiha らの報告¹⁰⁾では、483 の患者において、EUS-BD と PTBD の有用性や安全性が比較され、252 人に EUS-BD が、231 人に PTBD が施行された。両群で手技成功率に有意差は認められなかったが、EUS-BD 群で有意に臨床的奏効率を認め、偶発症や再処置がほとんど認められなかった。さらには、処置後の入院期間に有意差を認めなかったものの、EUS-BD 群でコスト面に優れていたと報告しており、熟練した内視鏡専門医がいて十分なデバイスが使用できる状況なら EUS-BD は PTBD より有用である可能性が示唆される。

EUS-BD は ERCP の代替法として胆道ドレナージとして普及しつつあるが、様々デバイスの発展にも関わらず、その偶発症の頻度は未だ高いものとされている。特に、EUS-HGS における重篤な偶発症は、腹腔内へのステントの迷入とされている^{8,9)}。Wang らによる報告¹¹⁾では、42 研究、1192 人の患者において、一般的な偶発症は出血 (4.03%)、胆汁漏 (4.03%)、腹腔内気腫 (3.02%)、ステント迷入 (2.68%)、胆管炎 (2.43%)、腹痛 (1.51%)、腹膜炎 (1.26%) とされ、Khashab らの超音波内視鏡下胆管十二指腸吻合術 (endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy : EUS-CDS) と EUS-HGS を比較した国外の多施設研究¹²⁾では、60 人に EUS-CDS、61 人に EUS-HGS が施行され、偶発症はそれぞれ 13.3% (8/60)、14% (9/61) であり、腹膜炎と胆汁漏がもっとも多かったと報告している (EUS-CDS : 35% (7/20)、EUS-HGS : 41.7% (5/12))。これらの報告によると、胆汁漏を含めた胆汁性腹膜炎が頻度の高い偶発症と考えられる。ステント迷入に対してはさまざまな予防法の報告があるが、胆汁漏を含めた胆汁性腹膜炎の予防に対する研究はほとんどない。Kawakubo らは、胆汁漏を含めた胆汁性腹膜炎は EUS-BD 処置の間もしくはステント留置後に起こるものとして、多施設での悪性胆道閉塞に対する EUS-BD における後方視的研究で報告している¹³⁾。この報告では、26 人で金属ステントが使用され、35 人でプラスチックステントが使用された。金属ステント使用群ではわずか 1 人 (4%) でしか胆汁漏は認められず、プラスチック使用群では 4 人 (11%) に認められた。よって、EUS-BD 後の胆汁漏予防に関して金属ステントを使用することが一つの手段と考えられる。

しかしながら、私たちの研究では、金属ステントを留置しても胆汁漏出をきたした。この事実は、EUS-HGS において、ガイドワイヤー挿入や瘻孔拡張のようなステント留置前に必要なデバイスの交換の際の処置の間に、瘻孔部から腹腔内に胆汁が漏れている可能性を示唆しているのかもしれない。EUS-CDS や胆嚢ドレナージと比べ、EUS-HGS で胆汁漏出が少ないのは、肝実質によるタンポナーデ効果の影響とする報告がある¹⁴⁾。しかしながら、肝実質が少ない場合、この効果が明らかではない。したがって、私たちの研究では、ROC 曲線のカットオフ値より、肝実質距離が 2.5 cm より短いことが胆汁性腹膜炎をきたしやすいくことを示した。さらには、多変量解析でも肝実質距離 2.5 cm 未満が胆汁性腹膜炎の有意な危険因子と示された。ゆえに、穿刺部位は、2.5 cm 以上を確保できる肝実質を選択するべきであると考えられる。しかしながら、

後方視的研究であるため、前向き研究での評価が必要であると考えられる。

5. 結語

本研究より、EUS-HGS の際に肝実質距離が短いことが胆汁性腹膜炎の危険因子になる可能性があると考えられる。

6. 文献

- 1) Guo J, Giovannini M, Sahai AV, Saftoiu A, Dietrich CF, Santo E, et al. A multi-institution consensus on how to perform EUS-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Endosc Ultrasound* 2018;7:356-365
- 2) Boulay BR, Lo SK. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018;28:171-185
- 3) Uemura RS, Khan MA, Otochi JP, Kahaleh M, Montero EF, Artifon ELA. EUS-guided choledochoduodenostomy versus hepaticogastrostomy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:123-130
- 4) Teoh AYB, Dhir V, Kida M, Yasuda I, Jin ZD, Seo DW, et al. Consensus guidelines on the optimal management in interventional EUS procedures: results from the Asian EUS group RAND/UCLA expert panel. *Gut* 2018;67:1209-1228
- 5) Téllez-Ávila FI, Herrera-Mora D, Duarte-Medrano G, Lopez-Arce G, Lindoro-Barraza S, Casanova I, et al. Biliary drainage in patients with failed ERCP: Percutaneous versus EUS-guided drainage. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2018;28:183-187
- 6) Baars JE, Kaffes AJ, Saxena P. EUS-guided biliary drainage: A comprehensive review of the literature. *Endosc Ultrasound* 2018;7:4-9
- 7) Dhir V, Isayama H, Itoi T, Almadi M, Siripun A, Teoh A, et al. Endoscopic ultrasonography-guided biliary and pancreatic duct interventions. *Dig Endosc* 2017;29:472-485
- 8) Martins FP, Rossini LG, Ferrari AP. Migration of a covered metallic stent following endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy: fatal complication. *Endoscopy* 2010;42:126-127
- 9) Okuno N, Hara K, Mizuno N, Hijioka S, Imaoka H, Yamao K. Stent migration into the peritoneal cavity following endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy. *Endoscopy* 2015;47 UCTN:E311
- 10) Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, Tyberg A, Tombazzi CR, Ali B, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017;85:904-914
- 11) Wang K, Zhu J, Xing L, Wang Y, Jin Z, Li Z. Assessment of efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2016;83:1218-1227
- 12) Khashab MA, Messallam AA, Penas I, Nakai Y, Modayil RJ, De la Serna C, et al. International

multicenter comparative trial of transluminal EUS-guided biliary drainage via hepaticogastrostomy vs. choledochoduodenostomy approach. *Endosc Int Open* 2016;4:E175-E181

13) Kawakubo K, Isayama H, Kato H, Itoi T, Kawakami H, Hanada K, et al. Multicenter retrospective study of endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction in Japan. *J hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:328-334

14) Ogura T, Higuchi K. Technical tips for endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy. *World J Gastroenterol* 2016;22:3945-3951