

氏名	つち だ こう へい 土 田 幸 平
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第747号
学位授与の日付	平成27年10月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項

学位論文題目	Comparison of the usefulness of endoscopic papillary large-balloon dilation with endoscopic sphincterotomy for large and multiple common bile duct stones
--------	--

（大結石、多発結石における内視鏡的乳頭ラージバルーン拡張術と内視鏡的乳頭筋切開術の有用性についての比較検討）

論文審査委員	（主査）教授 窪 田 敬 一 （副査）教授 大 類 方 巳 教授 今 井 康 雄
--------	--

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

現在、内視鏡的乳頭筋切開術（endoscopic sphincterotomy：EST）が総胆管結石に対する内視鏡治療の標準処置として広く認知されている。しかしながら、巨大結石や多発結石、狭小型の総胆管、屈曲した胆管ではEST単独での採石が困難となることが多い。1982年にmechanical lithotripter（ML）を用いた結石の破碎治療（endoscopic mechanical lithotripsy：EML）が提唱され、困難症例に対するML併用の有用性が広く認知されるようになった。一方、MLの使用による総胆管結石の再発率の上昇が危惧されている。2003年に採石困難症例に対する内視鏡的乳頭ラージバルーン拡張術（endoscopic papillary large-balloon dilation：EPLBD）が報告され、EPLBDの有用性が示されつつあり、ESTに並ぶ総胆管結石に対する新たな内視鏡治療の手技として期待されている。しかしながら、現在EST単独例やEML併用例と比較したEPLBDの有用性については一致した見解は得られておらず、研究の積み重ねによるエビデンスの確立が望まれている。今回我々はEST単独では比較的難渋することが多いとされる巨大結石例（ $\geq 15\text{mm}$ ）、総胆管結石多発例（ ≥ 3 個）に対するESTとEST + EPLBDの有用性と偶発症を検討した。

【目 的】

EST群とEST + EPLBD群間における採石成功率、採石施行回数、初回採石成功率、術時間、MLの併用状況、偶発症をそれぞれ検討した。

【対象と方法】

本研究は全ての症例において治療前に治療内容・偶発症・術後の経過について説明しインフォームド・コンセントを取得した。2011年4月から2013年10月の間に獨協医科大学病院消化器内科において単発15mm以上もしくは3個以上の総胆管結石多発例に対し内視鏡治療を施行した70例（男性37例、女性33例：EPLBD 34例、EST 36例）を対象とした。当施設では2012年9月にEPLBDを導入しており、それ以前では大結石や多発結石に対してESTを総胆管結石の第一選択としていたが、導入後は若年者や下部胆管の拡張が十分でない場合を除いてEPLBDを第一選択とし治療を行った。EST単独での治療群とEPLBDでの治療群に分け後ろ向きに検討を行った。それぞれの項目に対して χ^2 -test、Fisher's exact test、もしくはStudent's *t*-testを用いて統計処理を行った。*P* 値が <0.05 を統計学的に有意差があると規定した。

【結 果】

EPLBD群とEST群の患者背景では性別、年齢に加え平均結石数、平均結石径、平均胆管径、傍乳頭憩室の有無、胆嚢摘出の既往について評価したが、2群間に統計学的差は認めなかった。EPLBD群では全例で結石の完全除去を得ることが出来たが、EST群の4例で結石の完全除去を得られなかった。完全結石除去率はEPLBD群で100% (34/34)、EST群で88% (32/36) と2群間で統計学的優位差は認めなかった ($p=0.115$)。初回セッションでの結石の完全除去率 (88.2vs 55.6 %; $p=0.003$)、完全結石除去までに要した平均セッション数 (1.47vs 1.12; $p=0.002$) はいずれもEPLBD群で優れていた。さらに、EST+EPLBD群でMLの併用は少ない結果であった (94.4vs 50.0%; $p<0.001$)。平均術時間はEST群66.6分、EPLBD群42.3分でありEPLBD群で有意に短かった ($p=0.011$)。偶発症については出血、術後膵炎、穿孔について2群間に統計学的有意差は認めなかった。膵炎についてはEST群で1例Cotton基準の中等症の膵炎を合併したが、その他はいずれも軽症膵炎であった。

【考 察】

2003年にEPLBDが報告されて以降、ESTと EPLBDを比較したいくつかの手技の有用性に対する検討が報告されている。これらの報告ではESTとEPLBDで治療成績に有意差はないとするものや、EPLBDはESTに比較して術時間短縮や初回のセッションでの採石成功率の上昇、ML使用率の低下が期待出来ると報告しているものがあり、議論の余地を残している。今回我々の成績ではEPLBD群はEST単独群と比べて結石の完全除去率に差は認めなかったが、初回のセッションでの完全結石除去率はEPLBD群がEST単独群と比較して有意に高かった。同時に完全結石除去までのセッション数もEPLBD群がEST単独群と比べ有意に少なかった。EPLBDとESTで差が無いとする報告があり、過去の研究結果との相違は、おそらく、それぞれの研究に含まれる症例の結石の大きさや数の違いが影響したと考えられる。

通常、大結石に対しては従来のESTに加えてMLにて結石を分割することにより、より安全で確実に結石の除去を行うことが出来る。しかしながら、MLの使用は、結石再発の危険因子になるとされている。今回の我々の成績ではML使用率はEPLBD群でEST単独群と比較し有意に低かった。この結果から大きな結石や多発結石に対しEPLBDはMLの使用頻度が減少し、内視鏡的逆行性胆管造影で

は確認出来ないような小結石片の遺残が少なくなることが示唆された。またEPLBD群では術時間もEST単独群と比較して短かった。これは、初回のセッションでの結石の完全除去成功率とML使用率の結果を考慮すると妥当な結果と思われる。これら全ての結果からEPLBDはEST単独では難渋していた結石の除去を容易にしていることが示唆された。

偶発症発生率については、EST単独群とEPLBD群との間に統計学的有意差を認めなかった。我々のEPLBDの成績でも重症膵炎の発生はなく、全ての偶発症の発生率は8.8%であり、過去の報告と同等であった。

ESTによる治療は、Oddi括約筋の機能を低下させその胆管結石の再発や繰り返す逆行性胆管炎等の長期的な問題がある。理論的に考えてEPLBDはESTよりもより大きな胆管開口部の拡張を得られることから、術後のOddi括約筋の機能低下はESTと比較して同等以上と考えられる。それゆえ、今後の課題として、長期的な予後に対する検討が必要である。

【結 論】

今回の成績からEPLBDは大結石（ $\geq 15\text{mm}$ ）や多発結石の治療において、ESTと比較して偶発症の発生を増加させることなく、より少ないセッションとより短い施行時間で結石の完全除去が可能であった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

総胆管結石に対する内視鏡治療として内視鏡的乳頭筋切開術（EST）が広く普及しているが、EST単独では治療困難となる症例が一定数存在する。EST単独治療にかわる内視鏡治療として内視鏡的乳頭ラージバルーン拡張術（EPLBD）の有用性が報告されている。EPLBDの有用性を明らかにするために、EST単独では治療困難となることが多い、大結石、多発結石症例を対象にEST単独群と治療成績・偶発症について比較検討を行った。結石除去成功率はEPLBD, ESTともに同等の成績であったが、EPLBD群では初回採石成功率が高く、少ないセッション数での採石成功が得られた。さらに、EPLBD群でより短い時間で採石が完了しており、mechanical lithotripter（ML）併用率も低い結果となった。また、偶発症について両群間に有意な差がなかった。これらの結果からEPLBDは大結石（ $\geq 15\text{mm}$ ）や多発結石の治療において、ESTと比較して最終的な採石成功率に差は認めないものの、偶発症の発生を増加させることなく、より少ないセッションとより短い施行時間で結石の完全除去が可能であり、さらにMLの併用率も低いことから結石の再発を抑制する可能性がある結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文ではEST群とEPLBD群の患者背景に差は認めず、マッチした2群間での解析がなされている。内視鏡治療も保険診療に則り施行されており、不成功症例に対しても適切な治療がなされている。対照群と統計解析も適切であり、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

EPLBDによる総胆管結石治療の有用性についてEST単独治療と比較した検討は多くなく、一定の結論も得られていない。申請論文ではその対象を通常のESTでは困難となることが多い、大結石と多発結石症例に限定し、そのような困難症例に対してEPLBDが有用となることを明らかにしている。この点において本研究は新奇性、独創性に優れた研究であると評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を、適切な対照群の設定の下、確立された統計解析を用いて、EST単独での治療が困難となる総胆管結石症例におけるEPLBD治療の有用性について検討している。導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、消化器病学、消化器内視鏡学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では総胆管結石に対するEPLBDの有用性について、治療困難例を対象に従来法であるEST単独治療と比較検討した。初回採石成功率、採石施行回数、ML併用率、術時間においてEPLBDによる治療が優れていることを明らかとしている。これは、これまで治療困難とされてきた症例に対する、新たな治療選択の可能性を示唆するものであり、今後の診療に役立つ興味深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は消化器病学や消化器内視鏡学の理論を学び、実践した上で研究計画を立案し、適切に遂行することで、貴重な知見を得ている。その研究結果は当該領域の国際誌に掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

BMC Gastroenterology

15 : 59, 2015