

【9】

氏 名	井 澤 直 哉 <small>い ざわ なお や</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第805号
学位授与の日付	令和4年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（消化器）)
学位論文題目	Factors affecting technical difficulty in balloon enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy (再建腸管患者に対するバルーン内視鏡下ERCPにおける不成功因子について)
論文審査委員	(主査) 教授 玉 野 正 也 (副査) 教授 小 嶋 一 幸 教授 青 木 琢

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

内視鏡的逆行性胆道膵管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography：ERCP）は膵胆道の疾患に対する標準的な内視鏡の手技となっている。しかし、胃切除術または膵頭十二指腸切除術（pancreaticoduodenectomy：PD）を受けた患者では、解剖学的構造が再構築されて乳頭アプローチによる内視鏡検査が困難になるため、経皮的または外科的手技がしばしば選択されている。小腸精査のため開発されたバルーン内視鏡を用いたERCP（balloon enteroscopy-assisted ERCP：BE-ERCP）は、腸管が再建された胆膵疾患の患者に広く使用されてきた。術後に再建された腸管を有する患者におけるERCPに特化した短いタイプのバルーン内視鏡の最近の開発は成功率を改善させたが、それでも依然として成功率は低いままである。この内視鏡操作は腸穿孔などの有害事象を引き起こす可能性がある。BE-ERCPの実施の難しさを事前に予測できる場合、経皮的胆管ドレナージ、手術、超音波内視鏡ガイド下胆管ドレナージなど、ERCPの代替方法を準備できる。

【目 的】

術後に再建された腸を有する患者の膵臓および胆道疾患に対するBE-ERCPの失敗に関連する要因を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

本研究は後方的研究であり、獨協医科大学病院倫理委員会に承認（R-5-2）されている。獨協医科

大学病院消化器内科で2012年4月から2019年1月の間にERCPを受けた2778人の患者のうちBE-ERCPを受けた91人をこの研究の対象とした。検討項目としては年齢、性別、再建方法、原疾患（良性または悪性）、バルーン内視鏡のタイプ（シングルまたはダブル）、術者のスキル（エキスパートまたはトレイニー）、緊急処置（到着から24時間以内に処置）、乳頭／吻合に到達するのに必要な時間、胆管もしくは膵管へのカニューレーションの可否、治療の可否、および有害事象の発生とした。

一次エンドポイントは、ERCPカニューレーションの失敗に関連する要因とした。二次エンドポイントは、乳頭／吻合に到達する速度、乳頭／吻合に到達できなかった原因、カニューレーション成功率、臨床的成功率、および有害事象の割合とした。

【結 果】

対象患者は91例であり、平均年齢は72.6歳（標準偏差10.13歳）、69例（75.8%）が男性であった。76例の患者が悪性腫瘍のために外科手術を受けていた。腸の再建法はRoux-en-Y（R-Y）胃全摘術（32例）、R-Y部分胃切除術（26例）、Billroth II法（B-II）再建術（8例）、PD（18例）、小児期の総胆管空腸吻合術（1例）、Billroth I法再建術と総胆管空腸吻合術（1例）、および総胆管空腸吻合術（5例）だった。また、58例の患者は総胆管結石症または肝内結石、24例は胆管狭窄、3例は吻合部狭窄、3例は膵管内乳頭粘液性新生物、2例は膵液ろう、1例は膵嚢胞であった。シングルバルーン内視鏡は45例、ダブルバルーン内視鏡は46例に使用された。術者は47例がエキスパート、44例がトレイニーだった。患者に対して行った処置は、54例でステント留置術、14例で結石摘出術であった。乳頭の治療を必要としたすべての患者は、バルーン拡張を受けた。

乳頭または吻合部への到達率は92.3%（84/91）だった。再建方法ごとの到達率はR-Y胃全摘術、96.8%（30/31）、R-Y胃部分切除術、92.3%（24/26）、B-II、87.5%（7/8）、PD、88.8%（16/18）、その他、83.3%（5/6）であった。

乳頭／吻合に達した患者のうちカニューレーションの成功率は90.5%（76/84）であった。再建方法ごとのカニューレーションの成功率は、R-Y胃全摘術、96.8%（30/31）、R-Y胃部分切除術、75%（18/24）；B-II、100%（7/7）；PD、100%（16/16）；その他、83.3%（5/6）であった。カニューレーションが不成功した症例のうち、腫瘍浸潤が原因だった症例が3例、腫瘍浸潤や癒着がなかった症例が4例であった。多変量解析において年齢（オッズ比 0.832；95%信頼区間 0.706-0.982； $p = 0.001$ ）およびR-Y部分胃切除術（オッズ比 54.9；95%信頼区間 1.09-2763； $p = 0.045$ ）は、カニューレーション挿入の失敗に対する独立した因子であった。

カニューレーション挿入成功のうち臨床的成功したのは71例（78.0%）であった。再建方法ごとの臨床的成功率はR-Y胃全摘術、87.1%（27/31）、R-Y胃部分切除術、65.4%（17/26）、B-II、87.5%（7/8）、PD、83.3%（15/18）、その他、83.3%（5/6）であった。単変量解析では、臨床的不成功と関連した因子は認められなかった。

91例のうち、5例（5.6%）に有害事象が発生した。4例の患者は中等度の術後急性膵炎を発症し、1人は軽度の腹腔内穿孔を発症した。すべての有害事象は保存療法で改善し、重篤な有害事象は発生しなかった。

【考 察】

本研究は、乳頭／吻合に成功した患者では、若い年齢とR-Y部分胃切除術がカニューレーション失敗の危険因子であることを示した。若い年齢がBE-ERCPの失敗の危険因子である理由は不明であるが、癒着が原因である可能性が考えられた。Liuらによる報告では、胆道閉鎖症の葛西手術などの小児手術を受けた患者の成功率が最も低く、術後経過が一般的に若い人の方が長いため、癒着が起りやすいと推測した。

またR-Y胃部分切除患者への処置が困難であった理由としては、内視鏡が胃の残骸内で曲がりやすく、内視鏡の支持が困難であるためと推察された。

【結 論】

再建された腸管を有する患者におけるBE-ERCPの失敗に関連する要因は、若い年齢とR-Y胃部分切除術であった。R-Y胃部分切除術後に腸管が再建された患者でBE-ERCPの実施が非常に困難な場合は、他の代替手順を早期に検討することが必要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

内視鏡的逆行性胆道膵管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography：ERCP）は膵胆道の疾患に対する標準的な内視鏡の手技とされている。しかし、胃切除術または膵頭十二指腸切除術を受けた患者では、解剖学的構造が再構築されて乳頭アプローチによる内視鏡検査が困難となる。小腸精査のため開発されたバルーン内視鏡を用いたERCP（balloon enteroscopy-assisted ERCP：BE-ERCP）は、腸管が再建された胆膵疾患術後の患者に広く使用されてきたが、その成功率はあまり高くない。申請論文は、術後再建腸管を有する患者における、膵臓および胆道疾患に対するBE-ERCPの不成功に関連する要因を明らかにすることを目的としている。主要評価項目は、ERCPカニューレーションの不成功に関連する因子、副次的評価項目は、乳頭／吻合に到達する速度、乳頭／吻合に到達できなかった原因、カニューレーション成功率、臨床的成功率、および有害事象の割合としている。解析にあたっては、年齢、性別、再建方法、原疾患（良性または悪性）、バルーン内視鏡のタイプ（シングルまたはダブル）、術者のスキル（エキスパートまたはトレイニー）、緊急処置（到着から24時間以内に処置）、乳頭／吻合に到達するのに必要な時間、胆管もしくは膵管へのカニューレーションの可否、治療の可否、および有害事象の発生、を検討項目とした。91例の患者を対象として検討を行っている。乳頭または吻合部への到達率は92.3%であり、乳頭／吻合に達した患者でのカニューレーション成功率は90.5%であり、最終的に78.0%の患者で臨床的成功が得られた。不成功因子について多変量解析をおこなったところ、年齢（オッズ比 0.832；95%信頼区間 0.706-0.982； $p = 0.001$ ）およびRoux-en-Y（R-Y）部分胃切除術（オッズ比 54.9；95%信頼区間 1.09-2763； $p = 0.045$ ）がカニューレーション挿入不成功に対する独立した因子と示された。なお、臨床的不成功に関連した因子は検出されなかった。5.6%に有害事象が発生したが、いずれも軽症であり保存的に軽快した。本研究では、再建腸管症例において、バルーン内視鏡が乳頭／吻合部に到達できた患者においては、若年とR-Y部分

胃切除術がカニュレーション不成功の危険因子であることを示している。若年もしくはR-Y胃部分切除術後患者へのBE-ERCPの実施が非常に困難な場合は、他の代替手順を早期に検討することが必要であると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、1施設における後方視的コホート研究であり、倫理委員会で承認されたものである。適格基準に合致する再建腸管を有する91名の患者を対象として、BE-ERCP処置における治療成績について検討を行った。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、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】

近年、バルーン内視鏡を用いたERCPの報告は多いが、多くは、シングルバルーン内視鏡もしくはダブルバルーン内視鏡を用いた手技であり、我々の検討のように、使用したバルーン内視鏡がシングルもしくはダブルといった検討はほとんど無く、また初回のERCPに限定したものは報告がない。申請論文では、若年とR-Y胃部分切除術が不成功因子となり得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象群の設定の下、確立された統計解析を用いて検討している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、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、再建腸管を有する患者において、胆管膵管治療を行うERCPにおける不成功因子を明らかにしている。これは研究領域だけではなく、実臨床における術後再建腸管症例に対する胆膵疾患診療にも大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、胆膵疾患を専門として学び実臨床に携わった上で、クリニカルクエスションから仮説を立て、臨床研究を立案し、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は消化器内視鏡関連の著明な国際誌へ掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で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)

Journal of Clinical Medicine

(10 : 1100, 2021)