

氏名 (本籍) 安田 一朗 (岐阜県)  
 学位の種類 博士 (医学)  
 学位授与番号 乙第 1295 号  
 学位授与日付 平成 14 年 2 月 20 日  
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当  
 学位論文題目 Can endoscopic papillary balloon dilation really preserve sphincter of Oddi function?  
 審査委員 (主査) 教授 森 脇 久 隆  
 (副査) 教授 森 田 啓 之 教授 佐 治 重 豊

### 論 文 内 容 の 要 旨

総胆管結石は、多くが無症状で経過する胆嚢結石と異なり、有症状化する頻度が高く、発熱・黄疸・腹痛などを呈する。特に急性閉塞性化膿性胆管炎を併発した重症例では、ショック・意識障害を伴う重篤な状態に陥るため、その死亡率は1970年代以前においては20-40%に昇った。しかし1974年、内視鏡下に高周波ナイフを用いて十二指腸乳頭部の胆管開口部を切開・拡張し、胆管内の結石を摘出する内視鏡的乳頭切開術 (endoscopic sphincterotomy: EST) が開発されたことから、低侵襲下に短時間で総胆管結石症の治療が可能となり、近年この方法が総胆管結石治療の第一選択として広く認識されるようになった。一方、ESTの欠点として出血・十二指腸穿孔といった術中合併症が低頻度ながら起こることや、手技に熟練を要することなどが挙げられ、また、術後乳頭機能を廃絶してしまうことによる長期予後への影響についての懸念もあった。これに対して、1994年MacMathunaらによって報告された内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (endoscopic papillary balloon dilation: EPBD) は、胆管開口部をバルーンで拡張する方法であることから、出血・十二指腸穿孔といった合併症発生の危険がなく、安全かつ簡便な方法として注目を浴びるようになった。さらにこの方法は、乳頭括約筋機能も温存できると考えられ、この点にも付加的価値が期待された。しかし、これまで実際にこの治療法が真に乳頭機能を温存できるかどうか、あるいはこの温存が果たして臨床的に意義のあるものか否かについて検討した報告はみられない。そこで、申請者はESTとEPBDの治療前後の乳頭機能を比較評価するとともに、その長期予後への影響について検討した。

#### 対象および方法

(1) 1998年1月から1999年1月までに岐阜大学医学部附属病院第一内科および岐阜市民病院消化器内科において内視鏡的逆行性膵胆管造影 (endoscopic retrograde pancreaticholangiography: ERCP) によって総胆管結石症と診断された95例のうち、再発結石例、全身状態不良例、悪性疾患合併例を除いた70例について無作為にEST治療群とEPBD治療群に振り分け、治療前後の乳頭機能を評価した。乳頭機能評価は治療前、治療1週後および治療1年後において行い、4Frの圧測定用カテーテル (Gaeltec Ltd, Scotland, UK) を内視鏡的に十二指腸乳頭から総胆管内へ挿入し、引き抜きながら総胆管内圧、乳頭部における基礎圧・収縮圧・収縮回数、十二指腸圧を測定し、十二指腸圧を0点とし各圧の実測値から引き算して測定値とした。EPBDの方法は直径8mmのバルーンを乳頭部において6気圧で1分間、2回拡張した後、採石用バスケットカテーテルあるいは採石用バルーンカテーテルによって結石を摘出した。ESTの方法はpull型スフィンクテロトームを用いて鉢巻ヒダの途中までを切開する、いわゆる「中切開」とした。

(2) 長期予後の比較については、対象数が少ないことから統計解析上type IIエラーが生じる可能性が高いと考えられたため、1995年6月から2000年1月までに対象期間を広げたretrospectiveな検討を追加した。この検討における対象数はEST治療群126例、EPBD治療群235例であった。

統計解析は、治療前後の一連の乳頭機能の比較についてはpaired t検定を、両群間の背景因子、乳頭機能の比較についてはMann-Whitney U検定あるいはFisherの直接確率検定を、retrospectiveな長期予後の比較についてはKaplan-Meier法を用いてlog rank検定によって2群間の差を検討した。いずれも $p < 0.05$ を有意水準とした。

## 結果

(1) EST治療例、EPBD治療例とも全例において結石の摘出に成功し、両群の背景因子に有意差はみとめなかった。1週後の乳頭機能評価は各群35例全例において可能であり、両群を比較すると(データはEST後、EPBD後の順)、総胆管内圧 $0.2 \pm 0.1$ mmHg,  $2.0 \pm 0.4$ mmHg, 乳頭基礎圧 $0.6 \pm 0.3$ mmHg,  $3.3 \pm 0.5$ mmHg, 乳頭収縮圧 $13.0 \pm 3.6$ mmHg,  $58.3 \pm 5.5$ mmHg, 収縮回数 $2.5 \pm 0.7$ 回/min,  $7.4 \pm 0.5$ 回/minと全てのパラメーターにおいてESTの方がEPBDよりも有意に障害が高度であり、EST後においては35例中23例において収縮波の消失をみとめた。また、乳頭機能廃絶に伴う腸管から胆管へのガス逆流を示唆する胆管気腫像の出現頻度は術後1年において各々40%, 8.6%であり、有意にEST後で高率であった。しかし、術後1年間の合併症の発生頻度は結石再発が各々8.6%, 5.7%, 胆嚢炎が3.8%, 3.3%と有意な差をみとめなかった。治療1年後の乳頭機能評価はEST治療群27例、EPBD治療群28例において可能であり、その経時的变化を検討したところ、EPBD群では乳頭基礎圧および収縮圧が1週後に比し1年後で有意に回復していた。しかし、それでも治療前値と比較するとまだ有意に低下したままであった。一方EST群では1年後においても全く機能の回復はみられず、最終的に1年後の乳頭機能を比較すると、総胆管内圧 $0.7 \pm 0.3$ mmHg,  $2.1 \pm 0.5$ mmHg, 乳頭基礎圧 $1.6 \pm 0.6$ mmHg,  $4.2 \pm 0.6$ mmHg, 乳頭収縮圧 $16.9 \pm 4.9$ mmHg,  $74.6 \pm 6.1$ mmHg, 収縮回数 $2.7 \pm 0.8$ 回/min,  $7.2 \pm 0.5$ 回/minとなった。

(2) 長期予後の検討においても両群の背景因子に有意差はみとめず、平均観察期間はEST群37.4ヶ月、EPBD群36.3ヶ月で、胆管気腫像の出現率は40%, 8.9%と前述のprospective studyと同程度であった。後期合併症の発生頻度は結石再発が14%, 10%, 胆管炎が3.2%, 0%, 胆嚢炎発生は胆嚢保有例68例, 150例(有石胆嚢保有例48例, 110例)中8.8%, 2.0% (10%, 2.7%)であった。この発生率をKaplan-Meier法によって比較検討すると、結石再発・胆管炎の発生、胆嚢炎の発生ともに有意差をもってEPBD群に比しEST群で高率であった。

## 結語

今回の検討の結果、EPBDにおいても術後乳頭機能を完全に温存することは困難と考えられた。しかし、その障害の程度はESTと比較すると明らかに軽度であり、一定の機能維持は図れるものと考えられた。また、乳頭機能温存の臨床的意義については、prospectiveな検討では対象数が少なく、また経過観察期間も短いことから後期合併症の出現頻度に差を見出せなかった。しかし、対象数を増やし経過観察期間をより長期としたretrospectiveな検討では、結石再発、胆管炎、胆嚢炎といった後期合併症の発生頻度に有意な差をみとめた。すなわち、EPBDを用いて乳頭機能を温存することにより後期合併症の発生を抑制できる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 安田一朗は、EST・EPBDが乳頭機能に及ぼす障害の程度を比較し、さらにそれぞれの長期予後を検討することにより、術後乳頭機能障害の臨床的意義について明らかにした。これらの知見は、今後総胆管結石症の治療体系を確立していく上で極めて有用であり、消化器病学の進歩に大きく寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Can endoscopic papillary balloon dilation really preserve sphincter of Oddi function?

Gut 2001;49:686-691.