

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 石井 研

横浜市立大学大学院医学研究科 肝胆膵消化器病学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 呼吸器病学 主任教授 金子 猛

副査 横浜市立大学附属病院 消化器外科 准教授 秋山 浩利

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学 准教授 梅村 将就

博士の学位論文審査結果の要旨

学位論文

The Efficacy and Safety of EUS-Guided Gallbladder Drainage as a Bridge to Surgery for Patients with Acute Cholecystitis

(急性胆嚢炎患者に対する手術への橋渡しとしての超音波内視鏡下胆嚢ドレナージの有効性と安全性の検討)

学位論文の審査にあたり審査冒頭で以下の様に学位研究の要旨が説明された。申請者は上記表題について発表を行った。

1. 背景

胆嚢摘出術は、急性胆嚢炎の根治的治療である。しかし、急性胆嚢炎に対する緊急胆嚢摘出術は重大な併存疾患を有する患者においては高い死亡率（6～30%）を伴う。手術リスクが高い患者にとって緊急手術は安全ではない可能性がある。経皮経肝胆嚢ドレナージ（PTGBD）は、外科的リスクが高い患者における外科的治療への橋渡しとして行われてきた。しかしドレーン逸脱等で有害事象のリスクが 16.2%～25%増加する可能性があると言われている。また、施設によっては緊急で腹腔鏡下胆嚢摘出術が施行できないところも多い。外科医や麻酔科の人手不足や手術室の空きがない等で緊急の腹腔鏡下胆嚢摘出術の施行が困難なことの因子である。そのような際には腹腔鏡下胆嚢摘出術ではなく胆嚢ドレナージが選択されることも多い。PTGBDは前述のようにこれまで多くの症例の蓄積により安全性と有効性が確立されている標準的な胆嚢ドレナージ方法である。処置の難易度としてもそこまで高くない。しかし、外瘻であるがためにドレーンの逸脱が問題となったり、刺入部の疼痛の訴えが出てきたりと煩わしさも多い。また、外瘻になると瘻孔形成を待たなければいけないため2週間はドレーンが抜去できないことが多い。近年、超音波内視鏡下胆嚢ドレナージ（EUS-GBD）が盛んに行われるようになってきた。EUS-GBDはEUSインターベンションに精通した内視鏡医の存在が必須で処置後の疼痛等の有害事象もあるが、基本的に内瘻となり逸脱の危険もなく、PTGBDと違い瘻孔形成するまでドレーンを体外に置いておく必要もない。PTGBDを手術までの橋渡し（BTS）として行った後の腹腔鏡下胆嚢摘出術は今までも数

多くの症例の集積があるが、EUS-GBD の腹腔鏡下胆嚢摘出術までの BTS として PTGBD と比較した研究はまだない。

そこで本研究では BTS としての胆嚢ドレナージにおいて PTGBD と EUS-GBD の有効性、安全性を比較した。

2. 対象と方法

本研究は 2016 年 4 月から 2021 年 7 月までの間に実施された後ろ向き研究である。この研究プロトコールは、NTT 東日本関東病院の倫理委員会 (ID18-313) によって承認されたものである。本研究はヘルシンキ宣言の倫理原則に従って実施され、すべての患者から書面によるインフォームドコンセントを得た上で研究を行なった。

2016 年 4 月から 2021 年 7 月までに NTT 東日本関東病院に入院した、急性胆嚢炎の診断を受けた患者をデータベースから遡及的に特定した。急性胆嚢炎の診断は、患者の病歴、身体検査、臨床検査分析、画像検査（腹部超音波検査、コンピューター断層撮影、磁気共鳴画像法）を組み合わせ、東京ガイドライン 2018 に基づいて行われた。総胆管結石を有する患者は胆管炎を併発しているため除外された。患者は、2019 年 4 月から 2021 年 6 月までの期間に EUS-GBD 後に胆嚢摘出術を受けたグループと、2016 年 4 月から 2018 年 6 月までの期間に PTGBD 後に胆嚢摘出術を受けたグループの 2 つのグループに分けられた。

3. 結果

胆嚢ドレナージの臨床的成功は、EUS-GBD グループの患者 100%、PTGBD グループの患者の 81.8% で達成された。PTGBD グループの 2 人の患者はカテーテルの逸脱を来した。ドレナージから胆嚢摘出術までの期間に関して、2 つのグループ間で有意差はみられなかった ($p = 0.512$)。

胆嚢摘出術の技術的成功は、両グループの患者全例 100% で達成された。EUS-GBD グループの患者は全員が腹腔鏡下胆嚢摘出術を受け、開腹手術への移行が必要となったのは 1 名 (2.9%) のみであった。PTGBD グループでは、8 人の患者 (72.7%) が腹腔鏡下胆嚢摘出術を受け、3 人の患者 (27.3%) が開腹胆嚢摘出術を受け、1 人の患者 (12.5%) が開腹手術への移行を必要とした。変換を必要とした患者の数は、2 つのグループ間で統計的に差はなかった ($p = 0.400$)。2 つのグループ間で、手術時間 ($p = 0.707$)、出血量 ($p = 0.493$)、または手術から退院までの期間 ($p = 0.541$) に関して有意差は認めなかった。

術後の有害事象は、EUS-GBD グループでは 4 人の患者 (11.4%)、PTGBD グループでは 1 人の患者 (9.0%) においてみとめた。2 つのグループ間に有意差は見られなかった ($p = 0.472$)。

EUS-GBD グループでは、4人の患者が腹腔内膿瘍を来したが、手術の際に留置したドレーンの位置を調整することで対処可能であった。PTGBD グループでの唯一の有害事象は術後心不全であり、薬物療法で管理可能であった。

4. 考察

EUS-GBD 群も PTGBD 群も胆嚢摘出術における技術的成功率は 100%であったため EUS-GBD は PTGBD に対して術前ドレナージとしては遜色ないと考える。

EUS-GBD 群の患者 35 人中 6 人 (17.1%) でドレナージ後の有害事象が発生した。保存加療で対処可能な腹膜炎が 6 人全員で発症した。以前の報告によると、胆汁漏はプラスチックステントを留置した患者 8 人に 1 人 (12.5%) で発生するとされている。本研究における胆汁漏の割合 (17.1%) は以前の報告に比較すると高かった。本研究ではすべての患者において瘻孔拡張の際に 4mm のバルーンカテーテルが使用されたが、このカテーテルの使用により高率の胆汁漏出が発生した可能性があると考えた。また、PTGBD 群では 11 人中 3 人 (27.2%) でドレナージ後の有害事象が発生し、そのうち 2 人ではドレーンの逸脱が見られた。EUS-GBD 群と PTGBD 群のドレナージ後の有害事象を比較すると 17.1% と 27.2% で EUS-GBD 群の方が有意差はないが、少ない傾向であった。しかし、PTGBD 群におけるドレーン逸脱は再処置が必要になる可能性もあるが、EUS-GBD 群の腹膜炎は全例で保存加療可能であった。そのため、有害事象においては EUS-GBD の方が臨床現場では患者の負担も比較的大きくないと考えられた。

また、困難な LC (DLC) に関しては、DLC の割合が以前の論文と比較して相対的に高かった (45.7% vs. 26.3%)。他の報告では、12 人中 3 人 (25% の患者と 23 人中 2 人 (9%) の患者が開腹手術への移行を必要とした。本研究では、開腹手術移行が必要な患者は 35 人中 1 人 (2.9%) のみであった。したがって、EUS-GBD は、DLC 患者に対して安全に腹腔鏡下胆嚢摘出術を行える可能性があると考えられた。

急性胆嚢炎に対する BTS としての EUS-GBD は、急性胆嚢炎患者に対する PTGBD の代替手段になりうる可能性があると考えられる。ただ、全例に EUS-GBD が適していると言うのには無理があり症例を選ぶ必要もあると考えられる。また、本研究には制限がありそれは、サンプルサイズが小さいことと、治療法の選択バイアスが存在したことである。今後、多施設、前向きでのさらなる研究が必要である。

審査にあたり，論文要旨の説明の後に，質疑応答が行われた。

梅村副査より以下の質問がなされた。

1. EUS-GBD 群で腹膜炎の合併症が多いが，どのような対策をしているか。
2. 腹膜炎はどの程度なのか。
3. EUS-GBD がふさわしいのはどのような患者か。
4. EUS-GBD をしてから手術待機までに症状が出たりはしないのか。

これらの質問に対して下記の回答がなされた。

1. 胆嚢と消化管との瘻孔形成時に本研究では 4mm のバルーンカテーテルを用いた。7Fr のステントを留置するにあたり，7Fr は 2.3mm であり 4mm のバルーンカテーテルとの口径差が胆汁漏出を引き起こし，腹膜炎を起こしていると考えている。そのため現在は 3mm のバルーンカテーテルを用いており，このことで腹膜炎の予防を行っている。
2. 腹膜炎の程度としては呼吸が困難になるほどの患者もいる。ただ、腹膜炎による症状はステロイド投与で 5 分程度で治まることがほとんどであり，数日後には症状はほぼ消失している。
3. EUS-GBD は内瘻化できるので認知機能が低下して自己抜去してしまう患者で胃術後等の EUS-GBD が困難な因子がなく緊急手術が何らかの理由で困難な患者には最適と考えられる。
4. 本研究では手術待機中に症状が出現した症例はいなかった。基本的に手術までの待機中に疼痛を含め有害事象が出現した症例はいなかった。

続いて、秋山副査から以下の質問がなされた。

- 1.ドレナージから手術までの期間はどれくらいがいいのか.
- 2.EUS-GBD で膿瘍が形成される症例が多い. これはなぜなのか.
- 3.PTGBD 群の胆摘後の合併症の心不全の原因はドレナージなのか.

これらの質問に対して下記の回答がなされた.

- 1.手術までの期間に関しては様々な報告があり,一概には言えない. 10 日程度が良いという報告や 3 か月以上が良いという報告まで多岐に渡る. 本研究では術者の裁量で期間が決められた. 胆汁漏出による腹腔内の炎症が落ち着くのが 8 週程度かかると考えられ, 本研究では 60-80 日程度の期間となった.
- 2.術者にも聞いたが, これに関してははっきりとはわからない. やはり, 消化管と胆嚢とに瘻孔を形成する際に胆汁が漏出しなんらかの炎症が引き起こされ, 胆嚢摘出術の際に膿瘍を形成してしまうのではないかと考えられた. このことに関しても瘻孔拡張の際に用いるバルーンカテーテル径を 4mm から 3mm にすることで予防できると考える.
- 3.心不全は PTGBD の影響でのものではなく, 胆嚢摘出術中の補液の量が多かったりと言ったドレナージとは独立した因子での有害事象と考えた.

最後に金子主査より下記の質問がなされた。

- 1.PTGBD のドレーンは手術前に抜去するのか.
- 2.今後 EUS-GBD は一般的になっていくのか.
- 3.研究前の仮説はどうだったのか.
- 4.今後の研究の目標は.

これらの質問に対して下記の回答がなされた.

1.ドレーンは基本的には抜去し,手術に臨む.

2.EUS-GBD は熟練した内視鏡医の存在が不可欠であり、市中病院ではまだまだ PTGBD が選択されることが多い。横浜市立大学の関連病院ではドレナージとしておそらく EUS-GBD が 50%ぐらいかと思われ他の地域と比較すると比較的多いと思われる。

3.研究前はもう少し PTGBD のドレーン逸脱等の有害事象が多く EUS-GBD の有害事象は少ない結果になり EUS-GBD の有意性も言えるのではないかと考えていた。しかし実際に検討してみると PTGBD の有害事象が少なく、EUS-GBD の腹膜炎の有害事象も比較的多く PTGBD に対して EUS-GBD が非劣勢であるとの結果に留まった。基礎研究ではなく、実臨床での検討なので仮説との乖離が生まれた。

4.EUS-GBD の安全性と有効性をさらに証明したい。そのためには有害事象対策として瘻孔拡張のデバイスのサイズ径を小さくする等の対応を行い、症例を積み重ねる必要があると考える。治療の性質上、前向き研究というのは困難と思われるのでシングルアームでの症例の蓄積が望ましいと考える。

審査員による協議の結果、本研究は急性胆嚢炎に対する外科的治療への橋渡しのドレナージとしての EUS-GBD が PTGBD に対して遜色ない成績で安全であることを明らかにした研究である。また、今後の急性胆嚢炎に対する治療方針の決定に関して EUS-GBD の有用性を明らかにし、エビデンスとなる可能性がある重要な研究であり、博士（医学）の学位論文に値すると判断された。

以上