

CQ6-1 閉塞性黄疸を伴う非切除例に胆道ドレナージは推奨されるか？

【推奨】

切除不能膵癌に対する胆道ドレナージは、推奨される。(グレードB)

切除不能膵癌に対する胆道ドレナージは、開腹による外科的減黄術より内視鏡的減黄術が推奨される。(グレードB)

【エビデンス】

1. 胆道ドレナージによる予後の改善効果

閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌症例の多くは、化学療法を行うため胆道ドレナージによる減黄を必要とする。ただし、減黄術による予後の改善や臨床上的利点を述べた論文は少ない。胆道ドレナージによる予後への効果を記載した論文は、1960年代から1980年代に報告されている。いずれも画像診断が発達していない頃の論文で、黄疸症例に対し開腹術を施行し膵癌と診断され切除を行わなかった場合、胆道ドレナージ施行群と非施行群で予後を比較した論文が多い。Sarr ら¹⁾は、1965年から1980年までの報告から45論文8571例を集積し、切除不能膵癌患者の姑息的手術を検討した(レベルV)。胆道バイパスに関しては、10論文912例が解析された。各論文の症例を集積し、胆道バイパス群と単開腹群に分けて生命予後を比較検討したところ、5.4 vs 3.5ヶ月で胆道バイパス群の方が予後良好であった。また、胆道バイパス群をさらに胆管ドレナージ群と胆嚢ドレナージ群に分け比較検討したところ、6.5 vs 5.3ヶ月と胆管ドレナージ群でやや予後が良好であった。

2. 胆道ドレナージによるQOLの改善効果

切除不能膵癌の黄疸改善の目的の一つに症状やQOLの改善が挙げられるが、それらの検討を行った論文はほとんどない。Ballinger ら²⁾は閉塞性黄疸を伴う膵頭部癌患者に対し、内視鏡的もしくは経皮経肝的に胆道ドレナージを施行し、症状への影響をretrospectiveに検討した(レベルIVb)。胆道ドレナージを施行した19例全例で黄疸は改善し、11例(57.9%)で皮膚搔痒感が改善、16例(84.2%)で食思不振も改善した。一方、疼痛や嘔気は改善しなかった。

3. 外科的胆道ドレナージと内視鏡的胆道ドレナージの比較

外科的胆道ドレナージと内視鏡的胆道ドレナージの比較をした論文は多数あるが、RCTは5報^{3),4),5),6),7)}(レベルII)、メタアナリシスが2報^{8),9)}ある(レベルI)。Moss ら⁸⁾はこのうちRCT3編を用いたメタアナリシスを報告している。このメタアナリシスにおける外科的胆道ドレナージと内視鏡的胆道ドレナージ(plastic stent)の比較では、合併症のrelative riskは内視鏡的胆道ドレナージ群で有意に低く(p<0.0007)、30日後の死亡率は内視鏡的胆道ドレナージ群で低い傾向にあったが、

有意差を認めなかった($p=0.07$)。再閉塞の relative risk は内視鏡的胆道ドレナージ群の方が有意に高かったが($p<0.00001$)、両群で予後や QOL に差を認めなかった。Taler ら⁹⁾は RCT3 編を用いたメタアナリシスを報告している。内視鏡的胆道ドレナージ群と外科的胆道ドレナージ群の両群間において、減黄不成功、重症合併症、30 日死亡率 (OR=0.522, 95%CI, 0.263 to 1.036) に関しては有意な差がなかった。一方、内視鏡的胆道ドレナージ群は外科的胆道ドレナージ群と比較し、有意差をもって追加治療を必要とした (OR=7.23, 95%CI, 3.73 to 13.98)。

Watanapa ら¹⁰⁾は、1971-90 年に発表された外科的胆道ドレナージに関する 23 論文 1,807 例と経皮経肝的胆道ドレナージ (PTBD) に関する 7 論文 490 例、および内視鏡的胆道ドレナージ (EBS) に関する 9 論文 689 例を比較し、術前診断の方法、減黄処置の比較、十二指腸狭窄に対する方法、疼痛、補助療法などについてまとめた (レベル V)。切除不能膵癌の減黄について、早期合併症は外科的胆道ドレナージ群で多かったが、胆管炎、チューブ閉塞などの後期合併症は PTBD 群と EBS 群で多いことから、切除不能膵癌に対し緩和目的のために長期的な減黄を期待する場合には外科的胆道ドレナージが良い方法であると述べている。

Raikar ら¹¹⁾は、切除不能膵癌患者に内視鏡的胆道ドレナージを施行した 34 例と外科的胆道ドレナージを施行した 32 例にわけ、retrospective に減黄の効果と胆道ドレナージにかかる費用を比較した (レベル IVb)。術後合併症は外科的胆道ドレナージ群 33%、内視鏡的胆道ドレナージ群 21% と差はなかった。最初の在院日数は外科的胆道ドレナージ群 14 日、内視鏡的胆道ドレナージ群 7 日 ($p<0.001$) と有意差をもって内視鏡的ドレナージ群で短く、費用は \$ 18,325 と \$ 9,663 であり内視鏡ドレナージ群の方が少なかった。

Brandabur ら¹²⁾は、黄疸を伴う非切除膵癌症例に対する外科的胆道ドレナージ群 (外科群) と非外科的胆道ドレナージ群 (非外科群: 17 例は内視鏡的胆道ドレナージ、15 例は経皮経肝的胆道ドレナージ) の在院日数、合併症、死亡率、費用について調べており、在院日数、合併症、死亡率に差を認めなかったが、費用は非外科群の方が少なかったと報告している (レベル IVb)。

【明日への提言】

閉塞性黄疸を伴う非切除膵癌に対する胆道ドレナージは、化学療法前の減黄目的のみならず、予後や QOL の改善が期待できるため、積極的に行うべきである。外科的胆道ドレナージは長期開存が期待でき、内視鏡的胆道ドレナージを含む非外科的胆道ドレナージは合併症の発現率が低く、費用が少ないという結果だったが、その報告は過去のものが多く、現在の医療状況を反映していない。ステントの性能や内視鏡的技術の進歩は著しいため、現在の医療レベルに即した胆道ドレナージの有用性の検討が必要である。

【引用文献】

- 1) Sarr MG, Cameron, JL. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1982; 91: 123-133.0
- 2) Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clark ML. Symptom relief and quality of life for malignant bile duct obstruction. *Gut* 1994; 35: 467-470.
- 3) Van der Bosch RP, Van der Schelling GP, Klinkenbijnl JHG, Mulder PGH, Van Blankenstein M, Jeekel J. Guidelines for the application of surgery and endoprotheses in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas. *Ann of Surg* 1994; 219: 18-24.
- 4) Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994; 344 : 1655-1660.
- 5) Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 1988; 75: 1166-1168.
- 6) Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, Dupont A, Filho FM, Hondo FY, Ishioka S, Raju GS. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2031-2037.
- 7) Andersen JR, Sørensen SM, Kruse A, Rokkjer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989; 30: 1132-1135.
- 8) Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and Meta- analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 213-221.
- 9) Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2000; 6: 302-308.
- 10) Watanapa P, Williamson RCN. Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades. *Br J Surg* 1992; 79: 8-12.
- 11) Raikar GV, Melin MM, Ressa A, Lettieri SZ, Poterucha JJ, Nagorney DM, Donohue JH. Cost-Effective Analysis of Surgical Palliation Versus Endoscopic Stenting in the Management of Unresectable Pancreatic Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 1996; 3: 470-475.
- 12) Brandabur JJ, Kozarek RA, Ball TJ, Hofer BO, Ryan Jr JA, Traverso LW, Freeny PC, Lewis GP. Nonoperative versus Operative Treatment of Obstructive Jaundice in Pancreatic Cancer: Cost and Survival Analysis. *Am J Gastroenterology* 1988; 83: 1132-1139.

CQ6-2 胆道ドレナージのアプローチルートは経皮的と内視鏡的のどちらが良いか？

【推奨】

非切除膵癌に対する胆道ドレナージは内視鏡的ドレナージを行うことが奨められる (グレードB) .

【エビデンス】

局所進行非切除膵癌のみに限定した経皮的ドレナージおよび内視鏡的ドレナージの選択に関するRCTはないが、悪性胆道閉塞に対するRCT¹⁾ (レベルII) では内視鏡的ドレナージが経皮的ドレナージに比べて手技成功率は同等(89% vs 76%)だが、減黄率(81% vs 61%, P=0.017)は有意に優れていた。また偶発症発生率は19% vs 67%と経皮的ドレナージで高く、30日以内死亡率(15% vs 33%, P=0.016)も有意に経皮的ドレナージで高く、特に高齢の患者には内視鏡的ドレナージが奨められている。1987年に発表された本論文以降、症例集積研究も含めた経皮的ドレナージおよび内視鏡的ドレナージの選択に関する報告はなかったが、2002年に非切除悪性胆道閉塞例に対する8-10mm径の自己拡張型メタリックステントを用いた経皮的ドレナージと12Frのプラスチックステントを用いた内視鏡的ドレナージのRCT¹⁾ (レベルII) が報告された。手技成功率は同等で(75% vs 58%, P=0.29)、減黄率(71% vs 42%, P=0.03)、生存期間中央値(3.7ヶ月 vs 2.0ヶ月, P=0.02)は有意に経皮的ドレナージで優れていた。一方、偶発症は経皮的ドレナージで多く見られたが(61% vs 35%, P=0.09)、30日以内死亡率(36% vs 42%, P=0.83)は変わらなかった。この中で筆者らも述べているが、近年非切除膵癌に対してメタリックステントを用いた内視鏡的ドレナージは標準的な治療となっており、同一のステントを用いた場合の比較試験が望まれる。

【引用文献】

- 1) Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. Lancet 1987;2:57-62.
- 2) Pinol V, Castells A, Bordas JM, et al. Percutaneous Self-expanding Metal Stents versus Endoscopic Polyethylene Endoprostheses for Treating Malignant Biliary Obstruction: Randomized Clinical Trial. Radiology 2002;225:27-34.

CQ6-3 膵癌による閉塞性黄疸に対するステントの種類は何が推奨されるか？

【推奨】 膵癌非切除例による閉塞性黄疸に対してはプラスチックステント (plastic stent : PS) よりも開存期間の長い自己拡張型金属ステント (self-expandable metallic stent : SEMS) が推奨される (グレード C1)。SEMS の中では被覆型 (covered type) の開存期間は uncovered type より長いことが報告されている (グレード C1)。施設ごとの技術、診療体制、患者の状態によって uncovered type や PS) の選択を考慮してもよい。

【エビデンス】

ステントの種類には大きく分けてプラスチックステント (plastic stent : PS) と自己拡張型金属ステント (self-expandable metallic stent : SEMS) がある (図 1)。SEMS は金属ワイヤーで編んだ網目状の構造をしており、細く畳んだ状態での収納が可能であり、内視鏡の鉗子チャンネルを通過可能で、かつ胆管閉塞部において拡張すると 10mm 程度の内腔が確保できる (図 2)。しかし、SEMS は網目状のため、閉塞部で癌組織が侵入して再閉塞することが知られており、これを防ぐために被覆型の covered type が開発された (図 3)。このため従来型の網目状の SEMS は uncovered type と呼称されている。

ステントの臨床試験は通常中部胆管閉塞例と肝門部胆管閉塞例は区別されて施行されているが、原発巣を特定して検討した臨床試験はきわめて少ない。中下部胆管閉塞に対する臨床試験の多くは、膵癌が 60-80% を占めているが、試験ごとにその比率は異なる。原発巣を限定していない非切除悪性中下部胆管閉塞に対する RCT は幾つか報告されている。まず、uncovered type の SEMS と PS の比較では uncovered SEMS の方が有意に成績良好とする無作為化比較試験 (Randomized study: RCT) が報告されており^{1,2}、covered SEMS vs PS も 2 編ある^{3,4}。いずれも SEMS の開存期間が長く、非切除悪性中下部胆管閉塞では合併症、コストの面からも SEMS の方が推奨される (レベル II)。このうち膵癌に限定した報告は covered SEMS vs PS の 1 編であった⁴。しかし、SEMS の留置には専門的な知識と技術が要求され、特に閉塞時、合併症発生時やその対策には難渋することもある。そのため、専門的な知識や技術を有さない術者では、開存期間よりも安全性を優先して PS を選択肢の一つとして考慮することもやむを得ない。そのため、PS と SEMS の選択に関しての推奨度を Grade C1 とした。また、SEMS のタイプに関しても、膵癌に限った比較試験が少なく、エビデンスがやや不足していると考えられ、現在の推奨度を Grade C1 とした。初回ドレナージ時には PS を使用し、二期的に SEMS を留置している施設もあるので、あくまでも長期留置を念頭に置いた選択であることを追加しておく。

SEMS の中では covered type と uncovered type があり、これらを比較した RCT は 6 編あり、covered type の優位性を統計学的に示したものは 4 編ある⁵⁻¹⁰。膵癌に限

定した RCT は 2 編しかなく、いずれも covered SEMS の成績が良好であった^{6, 7}。疾患別の層別化がなされている RCT が 1 編あり、sub-group 解析で膵癌では有意に covered SEMS の開存期間が長いという結果であった⁵。また、メタアナリシスが 2 編報告されており、covered SEMS の開存期間が有意に長いというものと、差がないという解析であったが、いずれも疾患を膵癌に限定していない報告である^{11, 12}。Kitano らは、対象を膵癌に限定した多施設共同無作為化比較試験の成績を 2012 年の ASGE で発表した⁷。本邦の 22 施設で行われた RCT であり、現在国内で使用可能なステントを用いて統計学的に Covered type の開存期間が Uncovered type よりも長いことを示しており、現状に最も即したエビデンスを提供しているものと考えられる。以上より、SEMS の種類では、膵癌に限定した報告は少ないものの、開存期間の長い covered type が推奨される。

ステントを使用する際に重要なのは閉塞・開存期間だけでなく、合併症を含めた安全性である。主な合併症は逸脱、胆嚢炎、膵炎である。PS ではステント閉塞が多く、次いで逸脱である。SEMS では胆嚢炎、膵炎、covered type では逸脱が危惧される。胆嚢炎、膵炎は covered type で多いとされていたが、メタアナリシスでは差がないことが示された (レベル I)。また、胆嚢炎高危険群についての研究が 2 編報告されている^{13, 14}。いずれの報告でも胆嚢管が総胆管に合流する部位に癌性狭窄、癌浸潤があるものが高危険群と考えられており、1 編では胆嚢結石も高危険群であると報告されている。しかし、予防法に関しての有用な報告はない (レベル IVa)。膵炎に関しては膵癌では少ないことが示されている¹⁵。予防法としては乳頭括約筋切開術 (endoscopic sphincterotomy; EST) が有用という報告もあるが¹⁶、RCT による検討はなく、retrospective な解析では、必ずしもその有用性は示されていない¹⁷ (レベル IVa)。SEMS の物理学的特性である radial force と axial force が検討されており¹⁸、axial force が膵炎発生¹⁹に関係していることが最近の論文で示唆されている。逸脱は covered type に特有の合併症であり、Fin を装着した covered SEMS で少ない事が報告されている (図 1)⁶。また、axial force の違う covered SEMS の比較から、逸脱への関与を臨床試験の結果から示唆している論文も発表されており²⁰、逸脱の防止には SEMS の物理学的特性の改良と Fin に代表される防止装置の工夫が求められる。以上から、合併症の面からも SEMS および covered type の推奨は妥当と考えられる。

化学療法、化学放射線療法施行例に対するステント治療の安全性

化学療法施行中のステント治療の成績は十分に検討されているとはいえない。Hoffman らは膵癌に対する術前化学放射線療法の前向き試験において、減黄手技に関連した重篤な合併症が高率に認められたと報告²¹ (レベル IVa) している。その後 Pisters らは術前化学放射線療法の前向き試験において、ステントに関連した有害事象の発生頻度はむしろ低かったと報告²² (レベル IVa) している。Nakai らの

retrospective な検討では、金属ステント留置はゲムシタビンによる毒性発現や胆道感染を除く感染症の頻度に影響しなかったと報告²³ (レベル IVa) している。化学療法がステントの成績に与える影響は明らかではなく、今後症例の集積が必要と考えられる。

明日への提言

多くの臨床試験が原疾患を限定せずに施行されており、今後膵癌に対象を絞った臨床試験が必要である。また、合併症の病態解明、予防法がまだ十分ではない。化学療法、化学放射線療法の進歩とともに膵癌非切除例の予後も延長してきており、これらの治療がステントの成績に与える影響の研究も十分ではない。また、延長した予後に対するステント治療の改良すべき点も明らかにはなっていない。今後、これらの研究が進むことが望まれる。

【引用文献】

- 1) Davids PHP, Groen AK, Rauws EAJ, et al. Randomized trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992; 340: 1488-1492.
- 2) Knyrim K, Wagner HJ, Pausch J, Vakil N. A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile-duct. *Endoscopy* 1993;25:207-12.
- 3) Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63(7): 986-95.
- 4) Isayama H, Yasuda I, Ryozaawa S, Maguchi H, Igarashi Y, Matsuyama Y, Katanuma A, Hasebe O, Irisawa A, Itoi T, Mukai H, Arisaka Y, Okushima K, Uno K, Kida M, Tamada K. Results of a Japanese multicenter, randomized trial of endoscopic stenting for non-resectable pancreatic head cancer (JM-TEST): Covered Wallstent versus DoubleLayer stent. *Dig Endosc.* 2011;23(4):310-315.
- 5) Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Nakai Y, Yamamoto N, Tada M, Yoshida H, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004; 53:729-734.
- 6) Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. Percutaneous palliation of pancreatic head cancer: randomized comparison of ePTFE/FEP-covered versus uncovered nitinol biliary stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34:352-61.
- 7) Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, Konishi H, Yazumi S, Nakai Y, Nishiyama O, Uehara

- H, Mitoro A, Sanuki T, Takaoka M, Koshitani T, Arisaka Y, Shiba M, Hoki N, Sato H, Sasaki Y, Sato M, Hasegawa K, Kawabata H, Okabe Y, Mukai H. Drastic Improvement of Patency of Covered Self-Expandable Metal Stents for Distal Biliary Obstruction Caused by Pancreatic Carcinomas: A Randomized Multicenter Study Comparing Covered and Uncovered Stents. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: AB123
- 8) Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, Bezzi M, Passariello R, Hatzidakis A. Percutaneous Treatment of Malignant Jaundice Due to Extrahepatic Cholangiocarcinoma: Covered Viabil Stent Versus Uncovered Wallstents. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 2010;33:97-106.
 - 9) Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010;72:907-14.
 - 10) Kullman E, Frozanpor F, Soderlund C, et al. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010;72:915-23.
 - 11) Saleem A, Leggett CL, Murad MH, Baron TH. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011;74:321-7 e1-3.
 - 12) Almadi MA, Barkun AN, Martel M. No Benefit of Covered vs Uncovered Self-Expandable Metal Stents in Patients With Malignant Distal Biliary Obstruction: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012.
 - 13) Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, et al. Cholecystitis after metallic stent placement in patients with malignant distal biliary obstruction. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:1148-53.
 - 14) Suk KT, Kim HS, Kim JW, et al. Risk factors for cholecystitis after metal stent placement in malignant biliary obstruction. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;64:522-9.
 - 15) Nakai Y, Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Toda N, Sasahira N, Yamamoto N, Hirano K, Tada M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Efficacy and safety of the covered Wallstent in patients with distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2005; 62: 742-8.
 - 16) Tarnasky PR, Cunningham JT, Hawes RH, et al. Transpapillary stenting of proximal biliary strictures: does biliary sphincterotomy reduce the risk of postprocedure pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 1997;45:46-51.
 - 17) Cote GA, Kumar N, Ansstas M, et al. Risk of post-ERCP pancreatitis with placement of self-expandable metallic stents. *Gastrointest Endosc* 2010;72:748-54.
 - 18) Isayama H, Nakai Y, Toyokawa Y, Togawa O, Gon C, Ito Y, Yashima Y, Yagioka H,

- Kogure H, Sasaki T, Arizumi T, Matsubara S, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Toda N, Tada M, Kawabe T, Omata M. Measurement of Radial and Axial Forces of Biliary Self-Expandable Metallic Stents. *Gastrointest Endosc.* 2009; 70: 37-44.
- 19) Kawakubo K, Isayama H, Nakai Y, et al. Risk factors for pancreatitis following transpapillary self-expandable metal stent placement. *Surg Endosc.* 2012;26(3):771-6.
- 20) Isayama H, Mukai T, Itoi T, Maetani I, Nakai Y, Kawakami H, Yasuda I, Maguchi H, Ryozaawa S, Hanada K, Hasebe O, Ito K, Kawamoto H, Mochizuki H, Igarashi Y, Irisawa A, Sasaki T, Togawa O, Hara T, Kamada H, Toda N, Kogure H. Comparison of partially covered nitinol stents with partially covered stainless stents as a historical control in a multicenter study of distal malignant biliary obstruction: the WATCH study. *Gastrointest Endosc.* 2012 Jul;76(1):84-92
- 21) Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, Weese JL, Solin L, Benson AB, 3rd. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:317-23.
- 22) Pisters PW, Hudec WA, Lee JE, Raijman I, Lahoti S, Janjan NA, Rich TA, Crane CH, Lenzi R, Wolff RA, Abbruzzese JL, Evans DB. Preoperative chemoradiation for patients with pancreatic cancer: toxicity of endobiliary stents. *J Clin Oncol* 2000;18:860-7.
- 23) Nakai Y, Isayama H, Kawabe T, Tsujino T, Yoshida H, Sasaki T, Tada M, Arizumi T, Yagioka H, Kogure H, Togawa O, Ito Y, Matsubara S, Hirano K, Sasahira N, Omata M. Efficacy and safety of metallic stents in patients with unresectable pancreatic cancer receiving gemcitabine. *Pancreas* 2008;37:405-10.

図の説明

図1：プラスチックステント (plastic stent : PS)。ステントの推奨については本文を参照のこと

a: ストレート型 (アムステルダム型ともいう)、Flexima; Boston Scientific 社製
両端にフラップを有し、フラップ作成部位にも孔が開いている。

b: ダブルピッグテール型、クック社製

両端がピッグテール状になっており、逸脱を防ぐ構造になっている。通常丸まった部分の内側に側孔を有している。

c: タネンバウム型、Double Layer stent: Olympus 社製

両端にフラップを有しているが側孔がない。

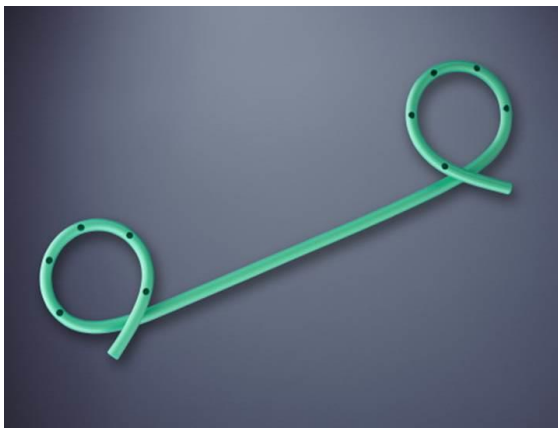
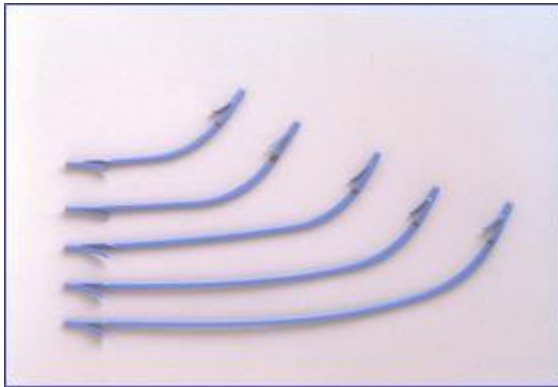


図2：自己拡張型金属ステント (self-expandable metallic stent : SEMS)、非被覆型 (Uncovered type)、WallFlex stent: Boston Scientific 社製
網目状の構造で、細く折りたためる。自己拡張力を有しており、閉塞部で拡張すると10mm位の内腔確保が可能である。



図3：自己拡張型金属ステント (self-expandable metallic stent : SEMS) の被覆型 (Covered type)、SUPUREMO stent: TaeWoong 社製、Century Medical 社販売
被覆されているため癌組織の網目から侵入による再閉塞が防げる。抜去が可能な利点を有する。

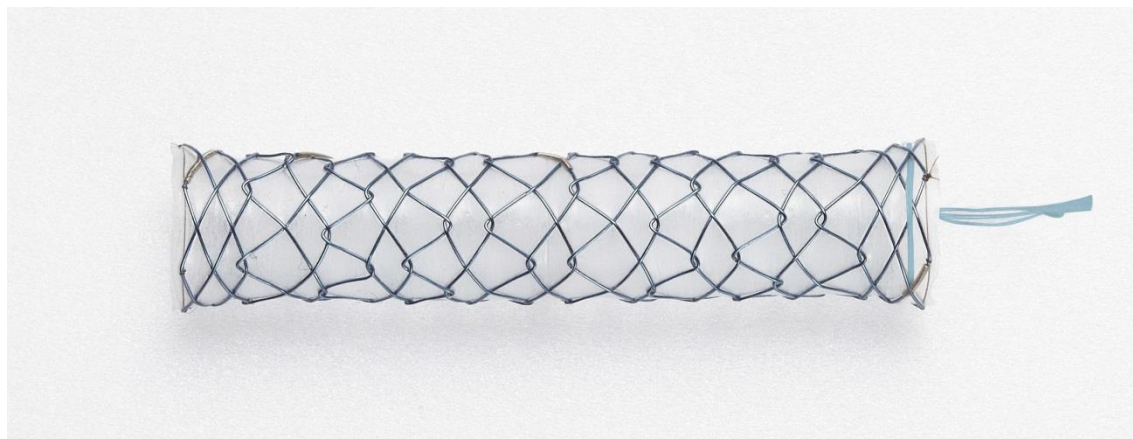
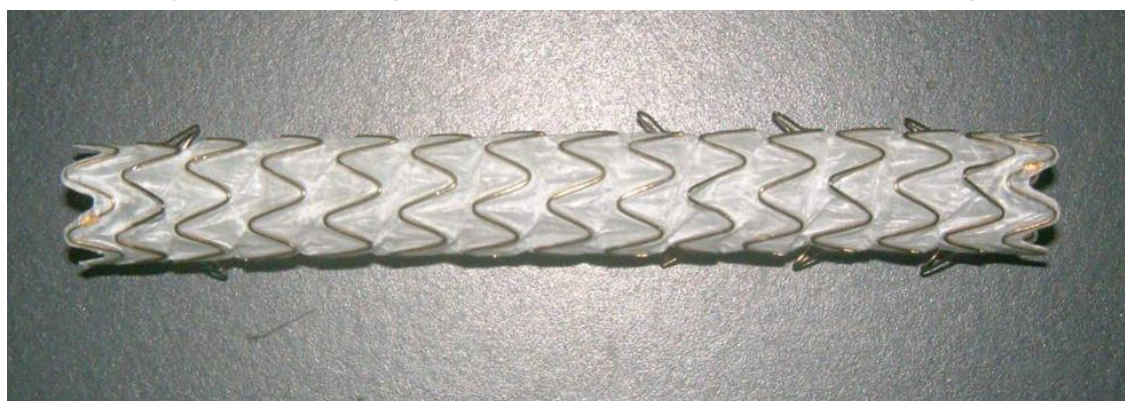


図 4 : Viabil biliary stent (Gore, Flagstaff, AZ)。現在本邦では販売されていないが、海外では販売されている。Covered type でステントの外側に逸脱防止のための Fin が装着されている。現在のところ本邦での販売予定はない。



CQ6-4. 胃十二指腸閉塞を来した非切除例に対する治療法は何が推奨されるか？

【推奨】

全身状態が良好で比較的長期の予後が期待される症例には外科的胃空腸吻合術、それ以外の症例には内視鏡的十二指腸ステント挿入術が推奨される（グレードB）。

【エビデンス】

1. 切除不能膵癌では70～80%に胆道閉塞を、20%に十二指腸閉塞を来すと報告されている（レベルV）¹⁾。膵頭部癌では十二指腸球部から下行脚、膵鉤部癌では下行脚から水平脚、体部から尾部癌では水平脚以遠に閉塞を来しやすい。膵癌では外科的切除を目的として開腹しても非切除となることがしばしばあり、その際の予防的胃空腸吻合は意義があるとされている（レベルII）²⁾。

2. 一方、1990年前半から十二指腸ステントの報告例がみられ、内視鏡を用いた成績における安全性と有効性が報告されている（レベルIV）³⁾⁻⁶⁾。胃空腸吻合術との比較では、後ろ向きの検討において、手技成功率、食事摂取可能率はほぼ同等、十二指腸ステントの長所として、症状の改善が迅速、経口摂取開始までの時間の短縮、入院期間の短縮、死亡率の低下、医療コストの削減があげられている。一方、短所として逸脱、閉塞、再治療、腸管壁の損傷の問題が挙げられている（レベルIV）⁷⁾⁻⁹⁾。ステント留置後に発生する overgrowth は約4%であり、十二指腸狭窄例、長期生存例、消化管閉塞または狭窄の長さが危険因子とされている（レベルIV）¹⁰⁾。また、ステント留置後の化学療法が経口摂取期間の延長に寄与する可能性も報告されている（レベルV）¹¹⁾。

3. 本邦では内視鏡的十二指腸ステント挿入術が2010年4月に保険収載された。膵癌を含む胃・十二指腸閉塞症例における前向きな検討では、GOOSS (Gastric outlet obstruction scoring system) の継続的改善、手技成功率は94～96%、手技関連の入院期間中央値は2日、開存期間の中央値は270日、生存期間中央値は82～99日と報告されている。また合併症は21～23%で、主なものは疼痛、逸脱、腸管穿孔、貧血、overgrowth または ingrowth であった。また、ステント挿入後の化学療法が開存期間の延長に寄与する可能性も報告されている（レベルIII）^{12), 13)}。胃空腸吻合術群と内視鏡的十二指腸ステント群の前向き比較試験では、経口摂取開始可能までの期間は内視鏡的十二指腸ステント群が有意に早く、長期の症状改善効果は胃空腸吻合群が優る。重篤な合併症および閉塞症状の再発、再治療は内視鏡的十二指腸ステント群に有意に多い。生存期間には差がなく、治療に関する医療コストは胃空腸吻合がやや高い傾向にあるが差はわずかであり、治療法の決定に大きな影響を与えないと報告された（レベルII）^{14), 15)}。以上の結果から、全身状態が良好で予後が数ヶ月程度期待できる症例には胃空腸吻合術、それ以外の症例には内視鏡的十二指腸ステント挿入術が推奨される（レベルI）¹⁶⁾。

【明日への提言】

2010年4月に国内で認可された内視鏡的十二指腸ステント挿入術は、胃空腸吻合と並んで十二指腸閉塞を来した膵癌非切除症例に対する新たな治療選択肢である。現在までに報告されている胃空腸吻合術と内視鏡的十二指腸ステント群の比較試験の成績は対象がすべて膵癌ではなく、胃癌を一定の割合で含んで検討されていることに注意すべきであり、今後非切除膵癌のみを対象とした胃空腸吻合術と内視鏡的十二指腸ステント挿入術を前向きに比較した多施設共同研究が望まれる。また、十二指腸ステントは axial force、挿入後の短縮の有無などがステントの種類によって大きく異なるため、用いるステントの種類によって大きく成績が異なる可能性があることに留意すべきである。ステント留置後の化学療法が開存期間に影響を与えるかどうかの論証は十分なされておらず今後の課題である。

【引用文献】

- 1) Andtbacka RHI, Evans DB, Pisters PWT. Surgical and endoscopic palliation for pancreatic cancer. *Minerva Chir* 2004; 59: 123-126.
- 2) Van Heek NT, De Castro SM, van Geenen RC, Hesselink EJ, Breslau PJ, Tran TC, Kazemier G, Isser MR, Busch OR, Obertop H, Gouma DJ. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 2003; 238: 894-905.
- 3) Adler DG, Baron TH. Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expanding metal stents: experience in 36 patients. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 72-78.
- 4) KAW M, Singh S, Gagneja H, Azad P. Role of self-expandable metal stents in the palliation of malignant duodenal obstruction. *Surg Endosc* 2003;17: 646-650.
- 5) Graber I, Dumas R, Filoche B, Boyer J, Coumaros D, Lamouliatte H, Legoux JL, Nepoleon B, Ponchon T. The efficacy and safety of duodenal stenting : a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007;39: 784-787.
- 6) Shaw JM, Bornman PC, Krige JE, Stupart DA, Panieri E. Self-expanding metal stents as an alternative to surgical bypass for malignant gastric outlet obstruction. *Br J Surg* 2010;97: 872-876.
- 7) Wong YT, Brams DM, Munson L, Sanders L, Heiss F, Chase M, Birkett DH. Gastric outlet obstruction secondary to pancreatic cancer: surgical VS endoscopic palliation. *Surg Endosc* 2002; 16: 310-312.
- 8) Maetani I, Tada T, Ukita T, Inoue H, Sakai Y, Nagao J. Comparison of duodenal stent

- placement with surgical gastrojejunostomy for palliation in patients with duodenal obstructions caused by pancreaticobiliary malignancies. *Endoscopy* 2004;36: 73-78.
- 9) Piano MD, Ballare M, Montino F, Todesco A, Orsello M, Magnani C, Garello E. Endoscopy or surgery for malignant GI outlet obstruction? *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 421-426.
 - 10) Jang JK, Song HY, Kim JH, Song M, Park JH, Kim EY. Tumor overgrowth after expandable metallic placement: experience in 583 patients with malignant gastroduodenal obstruction. *AJR* 2011;196: 831-836.
 - 11) Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, Tringali A, Parsons WG, Gabbrielli A, Costamagna G. Palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction with the enteral Wallstent : outcomes from a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 916-920.
 - 12) Kim JH, Song HY, Shin JH, Choi E, Kim TW, Jung HY, Lee GH, Lee SK, Kim MH, Ryu MH, Kang YK, Kim BS, Yook JH. Metallic stent placement in the palliative treatment of malignant gastroduodenal obstruction: prospective evaluation of results and factors influencing outcome in 213 patients. *Gastrointest Endosc* 2007;66: 256-264.
 - 13) Van Hooft JE, van Montfoort MI, Jeurnink SM, Bruno MJ, Dijkgraaf MG, Siersema PD, Fockens P. Safety and efficacy of a new non-foreshortening nitinol stent in malignant gastric outlet obstruction (DUONITI study) : a prospective, multicenter study. *Endoscopy* 2011; 43: 671-675.
 - 14) Jeurnink SM, Steyberg EW, van Hooft JE, van Eijck CH, Schwartz MP, Vleggaar FP, Kuipers EJ, Siersema PD, for the SUSTENT Study Group. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT Study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2009;71: 490-499.
 - 15) Jeurnink SM, Polinder S, Steyberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Cost comparison of gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for malignant gastric outlet obstruction. *J Gastroenterol* 2010;45: 537-543.
 - 16) Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2007;7:18.