

主論文の要旨

**Endoscopic sphincterotomy and endoscopic biliary
stenting do not affect the sensitivity of transpapillary
forceps biopsy for the diagnosis of bile duct
adenocarcinoma**

〔内視鏡的乳頭括約筋切開術および内視鏡的胆管ステント留置術は
胆管癌の診断における経乳頭的鉗子生検の感度に影響を与えない〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：川嶋 啓揮 教授)

青木 聡典

【緒言】

画像診断が発達した今日においても胆管癌の画像診断は困難であることが多い。確定診断が得られるのは病理学的検査のみであり、ERCP 施行時に同時に行う経乳頭の胆管生検 (transpapillary bile duct biopsy; TB) が一般的だが、感度は 30–88% と報告にばらつきがあり十分な結果とは言えない。

ハイボリュームセンターで胆管癌例に対して TB を行う症例では、既に前医で内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST) や内視鏡的胆管ステント (EBS) 留置を施行されていることが多い。EST、EBS は十二指腸胆管逆流により胆管炎の危険因子と報告されており、胆管炎を起こしている上皮は組織学的診断が困難となると一般的に考えられているが、実際に EST の既往や EBS が TB の感度に与える影響についての報告はない。一方、黄疸症例の方が TB の感度が高いとの報告がある。本研究の主要評価項目は、胆管癌例における EST 歴、EBS、黄疸の有無が TB の病理組織学的診断の感度に影響を与えるかを明らかにすることとし、副次評価項目は、これらの因子と ERCP の偶発症との関係を明らかにすることとした。

【方法】

対象

EST、EBS、黄疸の条件の有無で TB の病理診断の感度に有意差がない (非劣性である) と仮定して、それを証明するために必要な最小検体数を算出した。そして、2020 年 7 月以前に名古屋大学医学部附属病院 (NUH) で TB を受けた、最終診断が肝外胆管癌の症例を後方視的に遡り、各因子の有無による感度が有意差を示す、あるいは各群の検体数が非劣性を証明するのに必要な最低検体数以上となるまで蓄積した。本研究 (UMIN000025631) は NUH の生命倫理審査委員会の承認を得て実施した。

治療介入

ERCP は 200 例以上の ERCP 施行経験のある複数の内視鏡医により施行された。ERCP 中に胆管病変から TB で 1 つ以上の検体を採取し (Fig. 1)、採取順に全ての検体に番号をつけた。ERCP と TB はそれぞれ十二指腸鏡 (JF-260V、TJF-260V、Olympus Medical) と鉗子 (Radial Jaw 4P、Boston Scientific) で行われた。2 名の経験豊富な病理医が各サンプルを病理組織学的に adenocarcinoma、suspected adenocarcinoma、atypical tissue、no malignancy、insufficient material のいずれかに分類して診断した。2 人の病理医の間で診断が異なる場合は、協議により診断した。病理診断が臨床所見と異なる場合、必要に応じて TB を目的とした ERCP を繰り返し施行した。

定義

胆管癌の肉眼型は ERCP 時の管腔内超音波検査で鑑別した。病理診断は、adenocarcinoma、suspected adenocarcinoma を陽性、それ以外を陰性とした。最終診断は、手術検体による病理診断もしくは CT や MRI などの画像診断を含む 6 ヶ月以上の臨床経過で行っ

た。黄疸は ERCP 直前に測定した血清総ビリルビン値 3mg/dL 以上と定義した。ERCP 後偶発症は米国消化器内視鏡学会のガイドラインに則った。ERCP 後出血は、術後 7 日以内に出血の臨床所見があり Hb \geq 2 g/dL 低下するものと定義した。ERCP 後膵炎は Cotton らによる定義と分類を使用した。ERCP 後胆管炎は ERCP 後の新規発症の胆管炎と定義し、胆管炎は Tokyo Guidelines 2018 に則った。

統計解析

TB の感度を 60%、 α エラーを 5%、検出力を 80%、非劣性マージンを 10% として非劣性を統計学的に証明する必要検体数を算出した。解析は SAS9.4 で行った。統計学的比較には χ^2 検定を用い、 $P < 0.05$ は有意差あり、 $P \geq 0.05$ は非劣性もしくは有意差なしとした。解析は SPSS Statistics ver. 27 で行った。

【結果】

解析の結果、必要検体数は各群最低 280 検体であり、2012 年 1 月から 2020 年 7 月に TB を行い最終診断が肝外胆管癌であった 437 例、792 検体、総 ERCP 施行回数 472 回が調査対象となった。臨床的特徴は、年齢中央値 72 歳 (25-90 歳)、性別：男 309 例、女 128 例、腫瘍の局在は、肝門部 349 例 (631 検体)、遠位 90 例 (161 検体) (症例数は重複を含む)、症例毎の生検個数 1 個：215 例、2 個：161 例、3 個 32 例、4 個以上：29 例、肉眼型は乳頭型・結節型が 199 例 (342 検体)、平坦型が 236 例 (447 検体)、判別不能 2 例 (3 検体) であった。EST 歴ありは 172 例 (308 検体)、なし (未処置乳頭) は 253 例 (462 検体) であった。EST は全例前医で施行されており、NUH で施行された症例はなかった。内視鏡的乳頭バルーン拡張術を施行した歴のある 12 例は EST の検討からは除外した。ERCP 回数を対象として EBS ありは 275 回 (475 検体)、EBS なしは 189 回 (303 検体) であった。使用された EBS は全例 7Fr もしくは 8.5Fr のプラスチックステントであった。EBS 逸脱例、経皮経肝胆道ドレナージ (PTBD) 留置例の ERCP が 8 回あり EBS の検討からは除外した。EBS ありの 275 回の ERCP の内、152 回は EST 歴も有する症例であった。総ビリルビン中央値は 1.3mg/dL (range : 0.1-33.1) であった。未測定例が 2 例あり除外した (Table 1)。

患者を対象とした TB の感度は 63.6% (陽性 278 例)、生検検体を対象とした感度は 59.6% (陽性 472 検体) であった (Table 2)。偽陽性の症例はなかった。生検検体を対象として、EST 歴あり、EBS ありの TB の感度は、それぞれ EST 歴なし、EBS なしと比較して非劣性 (EST 歴 $P = 0.952$ 、EBS $P = 0.065$) であった。黄疸の有無での TB の感度の比較では、既報と同様に黄疸ありの方が有意に感度は高かった ($P = 0.008$)。腫瘍の局在においては遠位の方が肝門部に比べて有意に感度は高かった。肉眼型においては乳頭型・結節型の方が平坦型に比べて有意に感度は高かった。ERCP 施行時に胆管炎を有さない患者の方が胆管炎を有する患者より TB の感度が高い傾向にあったが有意差は認めなかった (Table 3)。

ERCP 後偶発症は、膵炎、胆管炎、胆嚢炎を認めた。偶発症全体の発症率は EST 歴

あり群と EBS あり群がなし群と比較してそれぞれ有意に少なかった (EST 歴 $P = 0.017$ 、EBS $P = 0.005$)。特に膵炎は、EST 歴ありの群と EBS ありの群で有意に少なかった。一方、ERCP 後胆管炎は EBS ありの群で有意に多く認めた。黄疸の有無では偶発症発症率に有意差を認めなかった (Table 4-6)。

【考察】

本研究の TB の感度は既報と比べて大きな違いはないと考えられた。TB の感度に影響を与える因子として、腫瘍の局在、黄疸の有無、腫瘍の肉眼型が報告されているが、EST、EBS の有無で比較した報告はなく本研究が初めての研究である。EST、EBS は十二指腸から胆管への逆流を起こしやすくなり、どちらも胆管炎の危険因子とされる。エビデンスはないが、炎症による胆管上皮の非定型変化は病理組織学的診断を困難にすると一般的に考えられている。本研究では、胆管の炎症を惹起し、TB の感度が低下すると予想される EST 歴ありの群、EBS ありの群は EST 歴なしの群、EBS なしの群と比べ非劣性であることが証明された。他方、遠位胆管癌の群、黄疸を有する群、乳頭型・結節型の群では、既報と同様に生検の感度が有意に高かった。

偶発症について、偶発症全体及び ERCP 後膵炎の発症率は EST 歴ありの群、EBS ありの群の方が、なしの群と比べて有意に少なかった。既報では、複数回の胆管へのカニューレションの施行や膵管造影が ERCP 後膵炎の危険因子と報告され、本検討において EST 歴あり、EBS ありの群の方が、胆管へのカニューレションが容易であることが多く、それら危険因子を回避し易くなることで ERCP 後膵炎が有意に少なくなったと推察される。一方、ERCP 後胆管炎は EBS ありの群の方が、なしの群に比べて有意に多かった。従って、特に胆管のカニューレションが困難な症例など ERCP 後膵炎のリスクが高い症例では、EST 後に TB を実施した方が安全で望ましいと考えられる。

本研究の limitation として、後方視的で単一施設の研究である点、特異度の検討がなされていない点が挙げられる。

【結語】

胆管癌に対する TB の感度は EST や EBS を先んじて行うことで下がることはなく、偶発症の発症率が有意に低かった。胆管癌の診断目的の TB を安全・確実に行うには、状況に応じて EST の施行や EBS を先行するなど計画的に行うことが重要である。