



抗腫瘍療法と胆管ステント治療 — UMS を用いた悪性中下部胆道狭窄に対する Stenting Strategy —

千葉県がんセンター 内視鏡科
原 太郎 先生

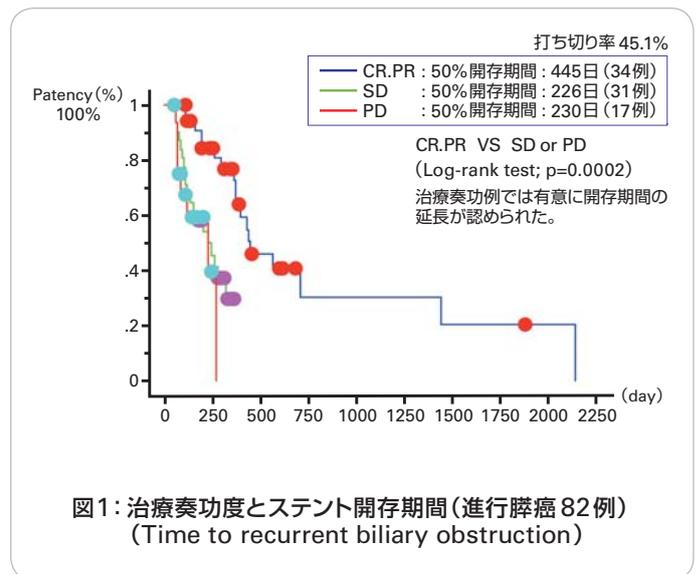
はじめに

中下部悪性胆道狭窄に対するステント治療は Covered Metallic Stent:CMS が推奨され、CMS を第一選択としている施設も多い¹⁾。しかし抗腫瘍療法の向上による生存期間の延長に伴い、長期留置による CMS 閉塞も多く経験されるようになり、閉塞時の対応を含めた長期的なステント治療戦略が必要となって来ている²⁾。一方、癌に対する有効な治療とともに Uncovered Metallic Stent:UMS の閉塞原因である tumor ingrowth は抑制可能となりつつあり、UMS の開存期間の延長が認められている。このように癌の治療成績向上により、胆管ステント治療の状況は大きく変化していると言える。本稿では抗腫瘍療法を前提とした中下部胆道狭窄に対する Stenting Strategy を解説する。

1. 進行膵癌治療成績の進歩とステント選択 (CMSかUMSか?)

中下部悪性胆道狭窄に対するステント治療は tumor ingrowth 予防の観点から CMS が推奨されている¹⁾。しかし、最近欧米から報告された2つのランダム化比較試験(RCT)の結果では、CMSとUMSのステント開存期間に有意差はなく、CMSの優位性は示されていない³⁾⁴⁾。一方、中下部胆管閉塞の原因疾患の約8割を占める進行膵癌の治療成績は GEM、S-1の登場により向上し、膵癌の治療背景は大きく変貌している。実際、近年報告されている進行膵癌の治療成績は Stage IV a: MST 16.8 ~ 23ヶ月、Stage IV b: MST 10.1 ~ 13.5ヶ月と、以前に比べ良好な成績が示されている。このような生存期間の延長に伴い胆管ステント留置も長期化の傾向にあり、閉塞率が低いとされるCMSの閉塞も高率にみられている。一方、有効な抗腫瘍療法により UMS の閉塞原因の多くを占める tumor ingrowth は抑制可能となりつつあり、それに伴い UMS の開存期間の延長が得られている。我々の検討では治療奏功度別 UMS 開存期間中央値は、完全奏効 (complete response; CR)、部分奏効 (partial response;PR) : 445日、安定 (stable disease;SD) : 226日、進行 (progressive disease;PD) : 230日と、奏功例では非奏功例に比べ有意に開存期間の延長が認められ (CR.PR vs SD,PD;p=0.0002・**図1**)、CMSを上回る開存期間も期待できるようになってきた。中井らも進行膵癌の化学療法群を対象としたCMSとUMSとの比較では両者の開存期間に差が認められないこと (CMS426日 UMS435日)を報告している⁵⁾。このように、

抗腫瘍療法を施行された膵癌患者における CMS と UMS のステント開存期間はほぼ同等であると言える。したがって、現在の中下部胆道狭窄に対するステント選択においては合併症頻度、閉塞時の対応 (セカンドステント) など、長期的なステント治療を考慮したステント選択が必要である。



2. スtent留置に伴う合併症

Stent留置に伴う合併症はCMSでは胆嚢炎(5-10%)、migration(2-17%)が比較的多く、合併症全体で15-30%と報告されている¹⁾²⁾。一方、UMSはStent留置に伴う合併症が低率であり、自験例での検討では胆嚢炎1.2%、軽度の急性膵炎2.4%、migrationが1.2%と、早期、晩期合併症共にきわめて低率であった。UMS、CMSで胆嚢炎、急性膵炎の発生率に差はないとする報告もみられるが³⁾⁴⁾、migrationなど晩期合併症を含めた合併症はUMSがCMSに比べ低率とする報告がほとんどである。従って、初回Stent時には合併症の少ないUMSを用いて速やかに減黄を行い、抗腫瘍治療を開始することが実際の臨床では有効な治療戦略と考えられる。

3. Stent閉塞時のreintervention

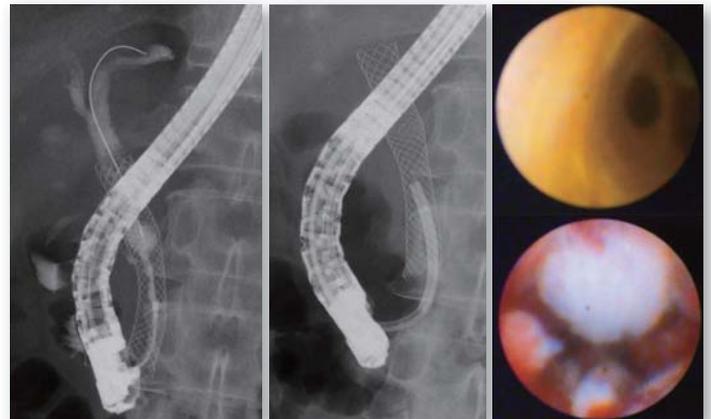
UMSとCMSは閉塞原因となる機序が異なっているため、reinterventionについてはその原因となる病態を理解した上で対応する必要がある(図2)。まずUMSの主な閉塞原因はtumor ingrowth、すなわち腫瘍閉塞であり(図3)、初回閉塞時と類似した閉塞機序であるため、再閉塞に対してはstent in stentにより容易に対応可能である。我々は予後が3ヶ月未満と予想される症例に対してはチューブStentによるreinterventionを行い、一方3ヶ月以上の予後が期待される例ではCMSによるstent in stentを行っている(図4)。

腫瘍自体のコントロールが困難となったreinterventionではingrowth予防効果を有するCMSの有効性は明らかであり、UMS閉塞に対するセカンドStentにはCMSの使用が望ましい⁵⁾。一方、CMS閉塞のほとんどは治療困難な胆泥閉塞であり、UMSとは閉塞原因が異なっている。CMSはStent内面が人工膜によって覆われているためStent特性としては大口径のチューブStentに近い構造といえる。したがって、長期留置例ではチューブStentと同様に胆泥閉塞を高率に合併する。胆泥閉塞は時に鑄型状となるため(図5)、Stentクリーニングやstent in stentではその効果が不十分であり、早期に胆泥による再閉塞がみられることが多い⁶⁾。このような状況から、CMS閉塞時はStent自体を抜き再留置する方法をすすめる報告がみられる。しかしCMSは本来抜去を目的として開発されたStentではなく、長期留置されたStentではcoverの破損や抜去時の出血など予想外の合併症が懸念される。剖検例の検討では1年以上留置されたCMSのTumor ingrowthの合併率は80%以上とも報告されており⁷⁾、安全性や、成功率の面からもCMS抜去は標準的な対処法とはいえない。

Covered	Uncovered
sludge 閉塞	tumor ingrowth 閉塞 > sludge 閉塞
Stent内面は人工膜に覆われている。 生体内とは大きく異なる。	Stent内面は膜に覆われていない。 自浄作用を有する胆管粘膜が存在。

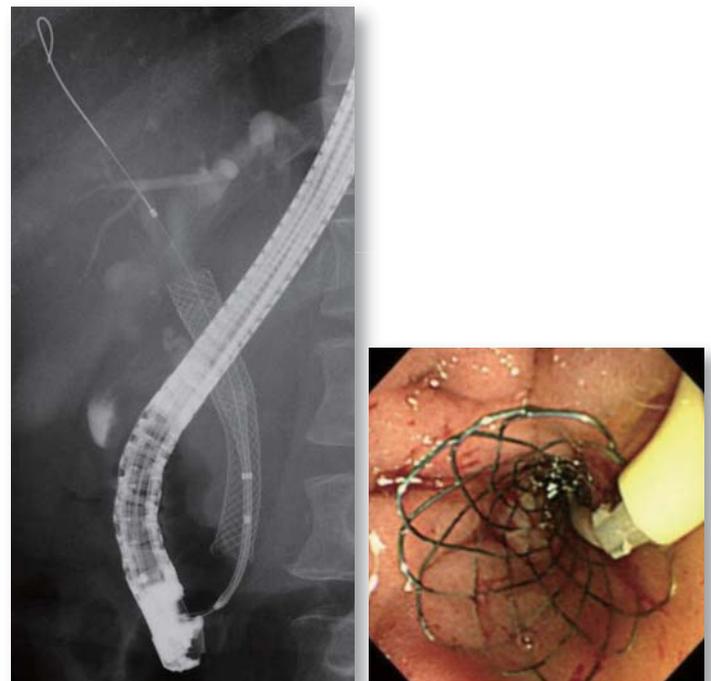
CMS: sludge 形成されるまでの期間 ≒ tumor ingrowth までの期間

図2: CoveredとUncoveredの閉塞原因の違い



Tumor ingrowth: Stent内面は自浄作用を有する生きた胆管粘膜が存在。
→Sludge 形成は少ない。初回治療時と同様の腫瘍閉塞であるため対応は容易。

図3: SpyGlass™ 観察: 腫瘍閉塞
UMS閉塞 Tumor ingrowth閉塞
Stent留置後9ヶ月



Stent in Stentによるreinterventionで対応可能。
Tumor ingrowth例ではCMSを使用する。

図4

経鼻内視鏡による CMS 内の観察 (抜去前)

(抜去後)



Sludge が多量に認められ一部では鑄型状となっている。

図5: CMS閉塞:胆泥閉塞 スtent留置後8ヵ月 migration+胆泥閉塞により抜去

4. 原疾患、病態に応じた Stenting Strategy

中下部胆管 Stent 治療においては原疾患や抗腫瘍療法など治療背景を考慮した上で Stent 選択を行う必要がある。進行膵癌に対しては CMS と同等以上の開存期間が期待でき、かつ合併症が少なく、reintervention も容易な UMS を First stent として使用することが望ましいと考えられる。一方、胆嚢癌、乳頭部癌など抗腫瘍療法の効果が低い疾患や、UMS 使用後の tumor ingrowth 症例、BSC (Best Supportive Care) の症例では、tumor ingrowth による早期の Stent 閉塞を予防する意味から CMS の使用が推奨される。中下部胆道狭窄に対する Stenting Strategy は UMS、CMS のそれぞれの利点、欠点、原疾患、病態を良く理解し reintervention など長期的治療戦略を考慮した安全、かつ効果的な Stent 選択を行うことが望ましい。

UMSの種類と特徴

UMS は Stent 形状から主に編み込み型タイプ (Braided type) とレーザーカットタイプ (Laser cutting type) に分類される (図6)。それぞれの特徴は以下の通りである。

ブレイデッドタイプとレーザーカットタイプの使い分け

Braided type

Lasercut type

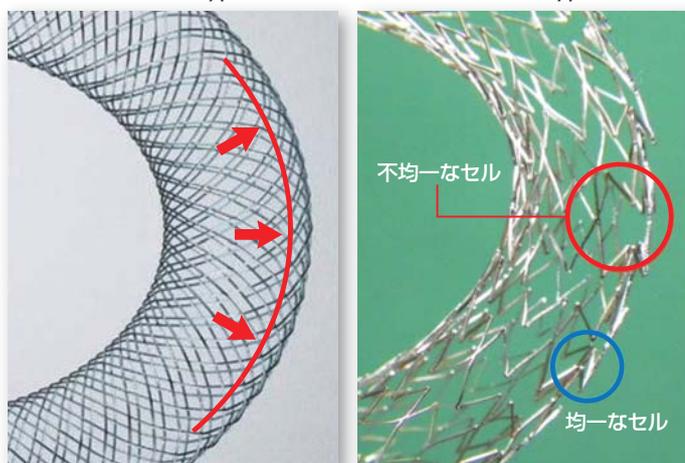


図6: Stent形状による違い

Braided typeの特徴 (WallFlex™)

- 狭窄部位 (外圧) に対して一体性の均一な面で押さえる。
- Stent 内面の形状が smooth で凹凸が少ないため sludge が形成しにくい。
- レーザーカットタイプに比べてセルが細かく一体型であるため、屈曲部においてもセルの形状は均一に保たれている (クローズドセルのため ingrowth が生じにくい)。
- 欠点: レーザーカットに比べ Shortening が多い。
- デリバリーシステム径がレーザーカットに比べ太い。

* WallFlex では再収納機能とトラジションマーカーが備わっているため正確な Stenting が容易。

Lasercut stentの特徴

- 狭窄部位をセル単位で押さえる。
- ほとんど Shortening しない
- Flexibility が高いため肝門部狭窄などの複雑な分枝形態に適合しやすい (partial stent in stent による multi-stenting が容易)。
- 欠点: Stent 内面に凹凸が形成されやすい (セルが内面に立つため sludge 形成の原因となりやすい)。
- 狭窄をセル単位 (点) で支えるため強い狭窄部ではセル間隙が不均一となる。(不均一なセル間からの tumor ingrowth を合併しやすい)

ブレイデッドタイプとレーザーカットタイプでは Stent 特性が異なるため、それぞれの特徴を良く理解した上で Stent 選択を行う必要がある。我々は進行膵癌患者 (中下部胆道狭窄) を対象 (n=82) にブレイデッドタイプ (WallStent™、WallFlex™) とレーザーカットタイプの開存期間を検討した結果、開存期間中央値は Braided type 中央値 433 日、Lasercutting type 315 日と Braided type で開存期間の延長傾向が認められた (p=0.0428、多変量解析 p=0.074・図7)。以上の結果から、我々は中下部胆管閉塞に対する First stent はブレイデッドタイプの UMS を使用することを推奨している。一方、複雑な形態をとり Multi-stenting を必要とする肝門部閉塞に対してはレーザーカットタイプを使用することが望ましい。

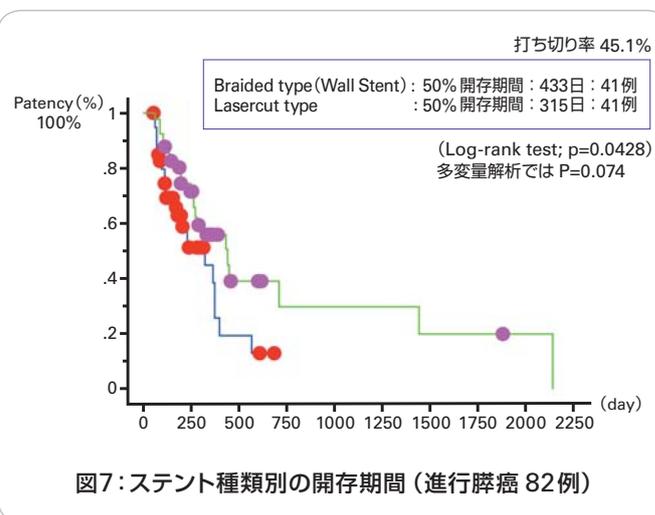


図7: Stent種類別の開存期間 (進行膵癌 82例)

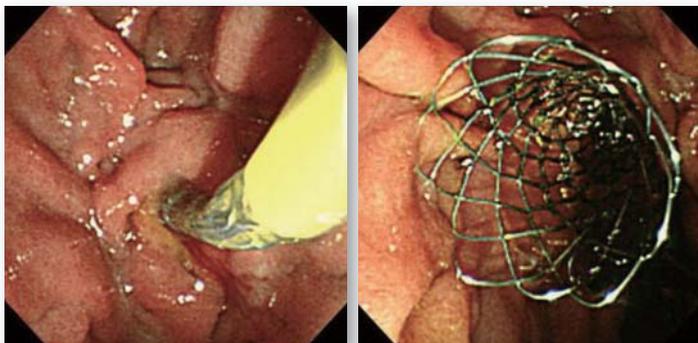
UMSの留置法と実際のコツ

UMS 留置時のコツとしては、胆管キックを予防する目的でやや長めのステントを使用する。

(上部胆管から乳頭部まで留置):UMSはCMSに比べ肝門部や胆嚢管への影響が少ないため、長めのステント選択がしやすい。

<留置時注意点>

ブレイデッドタイプのステントはショートニング率(15-35%)がレーザーカットステントに比べて大きいので、ショートニングを考慮した正確なステンティングが重要である。通常はある程度ステント展開を開始してから位置調整が可能であるため、予定位置よりやや肝門側で展開を始めデリバリー全体を引きながら位置を微調整していくことがポイントである。ブレイデッドタイプのステントはレーザーカットステントに比べセルが立たないためステント展開後の微調整が容易である(図6参照)。X線透視下にステント展開を開始した後は、主に内視鏡画面でトランジションマーカの位置を確認しながら、乳頭合わせとして徐々にステント展開を行う(図8・図9 X線は補助的に用いる)。乳頭側からステントの下端まではショートニングを考慮し約10mm程度とする。WallFlex™ Stentは75%までの展開であれば再収納が可能なので、目的位置に正確なステンティングが行われなかった場合には、再収納し再度ステント留置を行うことが可能である。

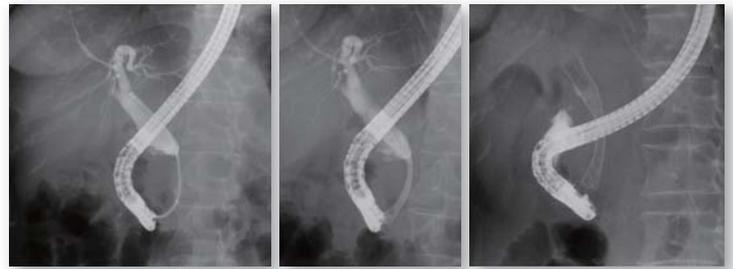


内視鏡下にトランジションマーカを目印としてステント展開を行う。

図8

参考文献:

- 1) Isayama H, Komatsu Y, Tsuchino T, et al. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. Gut. 2004 May;53(5):729-34.
- 2) Kida M, Miyazawa S, Iwai T, et al. Endoscopic management of malignant biliary obstruction by means of covered metallic stents: primary stent placement vs. re-intervention. Endoscopy. 2011 Dec;43(12):1039-1044.
- 3) 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 Nov;72(5):907-14.
- 4) Kullman E, Frozanpor F, Söderlund 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 Nov;72(5):915-23.
- 5) 中井陽介, 伊佐山浩通, 小俣政男. 閉塞性黄疸を伴う進行膵癌に対する Interventional Oncology. 消化器科, 2009 48(6):625-629.
- 6) Togawa O, Kawabe T, Isayama H, et al. Management of occluded uncovered metallic stents in patients with malignant distal biliary obstructions using covered metallic stents. J Clin Gastroenterol. 2008 May-Jun;42(5):546-9.
- 7) 花田敬士, 飯星知博, 平野巨通. 切除不能中下部胆道閉塞に対する Stenting Strategy- UMS と CMS の使い分け - 胆と膵 vol.31 2010:947 ~ 954



X線不透透マーカーを目印として乳頭側へ一定のテンションを保ちながら徐々にステント展開を行う。

図9

想定される偶発症: リスク回避のための工夫

ステントが狭窄部より遠位へずれる(ジャンプイン)ことがあるため、ステント展開時は10mm程度のストロークで徐々に展開を行う。留置位置がずれた場合には再収納機能により再度ステンティングを行う。

5. まとめと今後の展望

現在使用可能なCMSの有用性に関する報告は少なく、中下部胆道狭窄に対するステント治療は、抗腫瘍療法を含めた長期成績の検討が必要である。現状では、抗腫瘍療法を前提とした進行膵癌の場合、初回胆管ステンティングでは合併症の低率なUMSを行い、tumor ingrowth 閉塞時にCMSを再挿入するという方針が、安全かつ効率的なステント治療戦略と考えられる。

販売名:ウォールフレックスピリアルリー ノンカバード ステント
医療機器承認番号:22100BZX00001000

販売名:スパイグラス内視鏡セット
医療機器承認番号:222ABBZX00005000

**Boston
Scientific**

Defining tomorrow, today.™

製品の詳細に関しては添付文書等でご確認いただくか、弊社営業担当へご確認ください。
© 2012 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.
WallFlex™, SpyGlass™ は Boston Scientific Corporation のトレードマークです。

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
本社 東京都新宿区西新宿1-14-11 日廣ビル
www.bostonscientific.jp

1203-32209-5 / PSST20120209-0070