



Risk Factors for Recurrence of Cholangitis After Pancreaticoduodenectomy and Comparison of Stents in Hepaticojejunostomy

福岡, 裕貴

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8756号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100489981>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Risk Factors for Recurrence of Cholangitis After Pancreaticoduodenectomy and Comparison of Stents in Hepaticojejunostomy

膵頭十二指腸切除後胆管炎再発のリスクファクターと胆管空腸吻合部ステントの比較

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

肝胆膵外科学

(指導教員：福本 巧 教授)

Hiroataka Fukuoka

福岡 裕貴

初めに

膵頭十二指腸切除術(PD)は膵疾患に対する一般的な手術であり、様々な術後合併症を伴う。膵液瘻や胃排出遅延などの術後早期合併症はよく研究されており、ここ数十年で発生率は減少している。対照的に、胆管炎は術後経過のどの時点でも起こり、依然として一般的な合併症である。たとえ重度でなくても頻回の胆管炎は、度重なる入院、医療費の増加、QOLの低下につながる。PD後の胆管炎の発生率とその危険因子を示した研究はいくつかあるが、胆管炎を繰り返す患者の特徴や危険因子については不明な点が多い。

本研究では胆管炎の再発を1年以内に少なくとも2回発生した胆管炎の反復と定義し、PD後の胆管炎再発の危険因子とその臨床的特徴を調査した。

方法

2015年1月～2019年12月に神戸大学医学部附属病院でPDを受けた患者(n=244)を対象とした。術後1年以内にフォローアップを中止した患者(n=34)、過去に胆管空腸吻合術を受けた患者(n=2)、他の悪性腫瘍を有する患者(n=1)は除外した。本研究はヘルシンキ宣言の原則に従って実施され、神戸大学医学部附属病院の審査委員会の承認を得た

(B220039)。手術は亜全胃温存膵頭十二指腸切除術で再建はBraun吻合を行わずChild変法で行った。膵空腸吻合はBlumgart変法で行われた。胆管空腸吻合は、吸収性5-0糸を用いた単層断続縫合で行った。胆管切離の際に胆管の直径を測定した。胆管空腸吻合のステント留置の必要性和ステントの種類は、各症例の執刀医の判断でおこなわれた。2.5mmのポリエチレンチューブを胆管切開部から挿入し、胆管内2～3cmの位置に留置し、外瘻または内瘻ステントとした。チューブの一端は、外瘻ステント群では空腸を貫通して腹腔外に出され、内瘻ステント群では胆管空腸吻合部の遠位の小腸に留置された。外瘻ステントは術後1～2ヵ月以内に通常抜去される。患者は術後2年間は3ヵ月ごとに、その後は6ヵ月ごとにフォローアップCT検査を受けた。一部の患者は必要に応じて追加CT検査を受けた。フォローアップCTは、腎機能障害やアレルギーのない患者には造影剤を使用した。すべてのCT検査を調べ、胆管気腫、肝結石、残存胆管ステントの有無を確認した。ステントが胆管空腸吻合部に存在する最後のフォローアップCTまでの間隔をステントの残存期間と定義した。

胆管炎は東京ガイドライン2018(TG18)の診断基準に基づいて診断され、確定診断だけでなく、疑診を含んだ。

結果

合計 207 例（男性 123 例、女性 84 例）、年齢中央値 68 歳（範囲：27-89 歳）であった。疾患は膵管腺がん（n=111、53.6%）、脾臓がん（n=30、14.4%）、膵管内乳頭粘液性腫瘍（n=26、12.5%）、胆管がん（n=21、10.1%）、神経内分泌腫瘍（n=12、5.8%）、およびその他の良性疾患であった。悪性腫瘍は膵癌、胆管癌、乳頭部癌と定義した。術前の胆道ドレナージは 106 例（51.2%）に施行された。追跡期間中央値は 32 カ月（範囲：12-80 カ月）であった。術後胆管炎は 87 例（43%）に発症し、そのうち 40 例（45.9%）に胆管炎の再発がみられた。胆管炎を再発した 4 例（10%）は内視鏡検査で良性の胆道狭窄と診断された。単変量解析では、固い膵臓（リスク比（RR）：2.34；95%信頼区間（CI）1.093-5.008；P=0.025）、内瘻ステント（P=0.009）、術後総ビリルビン高値（RR：3.07；95%CI 1.506-6.269；P=0.013）、便秘（OR：2.59；95%CI 1.09-6.13；P=0.025）は、胆管炎の再発と有意に関連していた。胆管径、術前の胆道ドレナージ、膵液瘻、腹腔内膿瘍については、2 群間に有意差はなかった。内瘻ステント留置が胆管炎再発の危険因子であることから、各ステントの患者背景で有意差を示した術前の胆管ドレナージ有無と胆管径も多変量解析に含めた。多変量解析の結果、固い膵臓（RR：3.10；95%CI 1.298-7.427；P=0.011）、内瘻ステント（/外瘻ステント RR：2.52；95%CI 1.012-6.296；P=0.047、/なし RR：5.47；95%CI 1.303-22.99；P=0.020）、便秘（RR：3.75；95%CI 1.41-9.99；P=0.008）、および術後総ビリルビン高値（RR：3.18；95%CI 1.405-7.229；P=0.006）は、胆管炎再発の独立したリスク因子となった。内瘻ステント留置が胆管炎再発のリスク因子であることから、さらに内瘻ステント残存期間と胆管炎との関係を分析した。内瘻ステントを留置した 54 例中 47 例では、術後 CT 検査で吻合部からステントの脱落が確認された。図 1 は吻合部から脱落した内部ステントの累積発生率を示したもので、術後 5 カ月の脱落率は 50%であった。内瘻ステントを留置した患者のうち、ステント残存期間が 5 カ月を超える患者では、胆管炎の再発頻度が高いことが判明した（>5 カ月、75%；<5 カ月、30%）。

考察

本研究では、PD を受けた患者の 42.0%が術後胆管炎を経験し、そのうち 45.9%（総患者数の 19.3%）が胆管炎を再発したことが示された。さらに、胆管空腸吻合部の内瘻ステント留置、硬い膵臓、便秘、および術後総ビリルビン高値は、術後胆管炎再発のリスク因子であった。特筆すべきは、吻合部に 5 カ月以上留置された内瘻ステントは 5 ヶ月未満の場合と比べ、胆管炎再発の発生率が有意に高いということである。われわれの知る限り、これは胆管空腸吻合部のステント留置と PD 後胆管炎との関連を明らかにした最初の研究である。

胆管空腸吻合部のステントは、術後吻合部狭窄と胆汁漏出を予防するために用いられている。ステントには外瘻と内瘻の 2 種類があり、施設や外科医の判断で使い分けられている。

外瘻ステントはステント閉塞を認識でき、ステント抜去のタイミングをコントロールできるが、不慮の抜去や捻れ、胆汁の体外への喪失、管が体外にあるための患者ストレスなどの欠点がある。内瘻ステントは胆汁が腸管へ流れ生理的であり、患者へのストレスが少ない。しかし、外科医がステント閉塞を認識することができないし、ステントの脱落時期をコントロールすることができない。今回の研究で、内瘻ステントを留置した患者は胆管炎の再発が有意に多かった。選択バイアスを疑い、表 2 のステントごとに異なる背景を持つ胆管径と術前ドレナージを多変量解析に含めたが、内瘻ステントは変わらず有意な因子であった。胆管径が狭い患者 (<8mm) だけを見ても、胆管炎再発は外瘻ステントやステントを留置しなかった群よりも内瘻ステント群で発生頻度が高い傾向があった。閉塞性黄疸の治療において、長期間のステント留置はステント閉塞とステント結石複合体形成を引き起こし、胆管炎の発生率を増加させることが報告されている。同様のメカニズムが胆管空腸吻合部の内瘻ステントにおける胆管炎の発生の上昇に関与している可能性がある。外瘻ステントは通常、PD 後 2 ヶ月以内に抜去されるが、内瘻ステントはより長期に吻合部に残存する。さらに吻合部に 2 年以上内瘻ステントが残っている症例が 2 例、3 年以上残った症例が 1 例あった。吻合部の結石により、追加の内視鏡的介入を必要とした症例が 3 例あった。内瘻ステントは長期に吻合部に残存し、胆管炎の再発を増加させる可能性がある。本研究では、胆管空腸吻合のステントの有益性は認められず、内瘻ステントを使用した場合の胆管炎の再発率は高いことが示された。したがって、胆管空腸吻合部に内瘻ステントを使用することは避けるべきである。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3327 号	氏 名	福岡 裕貴
論 文 題 目 Title of Dissertation	膵頭十二指腸切除後胆管炎再発のリスクファクターと 胆管空腸吻合部ステントの比較 Risk Factors for Recurrence of Cholangitis After Pancreaticoduodenectomy and Comparison of Stents in Hepaticojejunostomy		
審 査 委 員 Examiner	主 査 掛 地 吉 弘 Chief Examiner 副 査 菱 本 明 豊 Vice-examiner 副 査 小 谷 穂 治 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【目的】

膵頭十二指腸切除術(PD)は膵疾患に対する一般的な手術であり、様々な術後合併症を伴う。膵液瘻や胃排出遅延などの術後早期合併症はよく研究されており、ここ数十年で発生率は減少している。対照的に、胆管炎は術後経過のどの時点でも起こり、依然として一般的な合併症である。たとえ重度でなくても頻回の胆管炎は、度重なる入院、医療費の増加、QOLの低下につながる。PD後の胆管炎の発生率とその危険因子を示した研究はいくつかあるが、胆管炎を繰り返す患者の特徴や危険因子については不明な点が多い。本研究では胆管炎再発を1年に少なくとも2回発生した胆管炎と定義し、PD後の胆管炎再発の危険因子とその臨床的特徴を調査した。

【方法ならびに結果】

2015年1月～2019年12月に神戸大学医学部附属病院でPDを受けた患者(n=244)を対象とした。術後1年以内にフォローアップを中止した患者(n=34)、過去に胆管空腸吻合術を受けた患者(n=2)、他の悪性腫瘍を有する患者(n=1)は除外した。手術は亜全胃温存膵頭十二指腸切除術で再建はBraun吻合を行わずChild変法で行った。膵空腸吻合はBlumgart変法で行われた。胆管空腸吻合は、吸収性5-0糸を用いた単層断続縫合で行った。胆管切離の際に胆管の直径を測定した。胆管空腸吻合のステント留置の必要性和ステントの種類は、各症例の執刀医の判断でおこなわれた。患者は術後2年間は3ヵ月ごとに、その後は6ヵ月ごとにフォローアップCT検査を受けた。一部の患者は必要に応じて追加CT検査を受けた。胆管炎は東京ガイドライン2018(TG18)の診断基準に基づいて診断され、確定診断だけでなく、疑診を含んだ。合計207例(男性123例、女性84例)、年齢中央値68歳(範囲:27-89歳)であった。疾患は膵管腺がん(n=111、53.6%)、脾臓がん(n=30、14.4%)、膵管内乳頭粘液性腫瘍(n=26、12.5%)、胆管がん(n=21、10.1%)、神経内分泌腫瘍(n=12、5.8%)、およびその他の良性疾患であった。

術後胆管炎は87例(43%)に発症し、そのうち40例(45.9%)に胆管炎の再発がみられた。胆管炎を再発した4例(10%)は内視鏡検査で良性の胆道狭窄と診断された。単変量解析では、固い膵臓、内瘻ステント、便秘は、胆管炎の再発と有意に関連していた。胆管径、術前の胆道ドレナージ、膵液瘻、腹腔内膿瘍については、2群間に有意差はなかった。内瘻ステント留置が胆管炎再発の危険因子であることから、各ステントの患者背景で有意差を示した術前の胆管ドレナージ有無と胆管径も多変量解析に含めた。多変量解析の結果、固い膵臓(RR:3.10;95%CI 1.298-7.427;P=0.011)、内瘻ステント(/外瘻ステント RR:2.52;95%CI 1.012-6.296;P=0.047、/なし RR:5.47;95%CI 1.303-22.99;P=0.020)、便秘(RR:3.75;95%CI 1.41-9.99;P=0.008)が胆管炎再発の独立したリスク因子となった。内瘻ステント留置が胆管炎再発のリスク因子であることから、さらに内瘻ステント残存期間と胆管炎との関係を分析した。内瘻ステントを留置した54例中47例では、術後CT検査で吻合部からステントの脱落が確認された。術後5ヵ月の内部ステント脱落率は50%であった。内瘻ステントを留置した患者のうち、ステント残存期間が5ヵ月を超える患者では、胆管炎の再発頻度が高いことが判明した(>5ヵ月、75%;<5ヵ月、30%)。

【総括】

本研究では、PD を受けた患者の 42.0%が術後胆管炎を経験し、そのうち 45.9%（総患者数の 19.3%）が胆管炎を再発したことが示された。さらに、胆管空腸吻合部の内瘻ステント留置、硬い膵臓、便秘は、術後胆管炎再発のリスク因子であった。特筆すべきは、吻合部に 5 ヶ月以上留置された内瘻ステントは 5 ヶ月未満の場合と比べ、胆管炎再発の発生率が有意に高いということである。内瘻ステント留置を避けることで、PD 後胆管炎を減らせる可能性がある。

本研究は、PD 後胆管炎再発について、そのリスク因子を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった胆管空腸吻合部ステントと PD 後胆管炎の関連について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。