



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Comparison of long-term outcomes after
endoscopic sphincterotomy versus endoscopic
papillary balloon dilation: a propensity
score-based cohort analysis

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2015-07-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 土井, 晋平 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/48078

[]	
氏名（本籍）	土 井 晋 平（大阪府）
学 位 の 種 類	博 士（医学）
学位授与番号	乙第 1465 号
学位授与日付	平成 25 年 3 月 19 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Comparison of long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation: a propensity score-based cohort analysis
審 査 委 員	（主査）教授 永 田 知 里 （副査）教授 吉 田 和 弘 教授 石 塚 達 夫

論 文 内 容 の 要 旨

総胆管結石に対する治療は、近年においては内視鏡的治療が第一選択となっている。内視鏡的乳頭括約筋切開術(endoscopic sphincterotomy; ES)は、十二指腸乳頭部の胆管開口部を高周波ナイフで切り払って胆管内の結石を取り出す手技であるが、すでに開発から 40 年を経ており、確立された治療法として広く普及している。しかし、ES 後においては乳頭括約筋機能が恒久的に障害されるため、腸管から胆管内への腸液の逆流に伴う逆行性感染や新たな結石形成など、長期予後への影響が懸念されてきた。これに対して、内視鏡的乳頭バルーン拡張術(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)は 1990 年代半ばに開発された手技であり、胆管開口部を切開するのではなく、バルーンで拡張して結石を取り出すため ES に比べて乳頭機能の温存が期待できる。これまでに ES 後と EPBD 後の長期予後の比較検討はいくつか報告されているが、いずれも両者の長期予後の違いを決定づけるには不十分な観察期間やサンプルサイズであった。そこで本研究では、より多数例での長期間の観察による長期予後の比較検討を行った。

【対象と方法】

1991 年 10 月から 2011 年 12 月までに岐阜大学医学部附属病院および岐阜市民病院において内視鏡的治療を施行した総胆管結石初回治療例 1,086 例（ES 733 例/EPBD 353 例）を対象とした。まず、ES/EPBD 両群の背景因子の差による結果への影響を取り除くため、propensity score を用いて両群における対象例のマッチングを行った。一次評価項目は、ES/EPBD 後の長期偶発症（結石再発・胆管炎・胆嚢炎・胆道癌）の発生率とし、サブ解析として総胆管結石治療後の胆嚢の状態別（胆嚢摘出術既往群・総胆管結石治療後胆嚢摘出術施行群・有石胆嚢温存群・無石胆嚢温存群）の結石再発率の比較を行った。

【結果】

Propensity score を用いたマッチングにより各群 246 例ずつのペアを抽出した。観察期間中央値は ES 群 90 ヶ月（42-139.3 ヶ月）、EPBD 群 93.5 ヶ月（46.8-129.2 ヶ月）であった。胆管炎・胆嚢炎・胆道癌の発生率には有意な差はみられなかったが、総胆管結石再発は ES 群 15.0%、EPBD 群 8.5%（ $P=0.044$ ）と有意な差を認め、ハザード比（95%信頼区間）0.577（0.338-0.986）であった。Kaplan-Meier 法による比較でも、累積結石再発率は EPBD 群の方が ES 群よりも有意に低かった（ $P=0.041$ ）。治療後の胆嚢の状態別解析では、内視鏡治療後に胆嚢摘出術を行った場合においてのみ両群間の結石再発率に顕著な差を認め、ES 群 17.6%、EPBD 群 4.2%（ $P=0.013$ ）、ハザード比（95%信頼区間）0.218（0.062-0.774）であった。

【考察】

ES と比較した EPBD の最大の利点は乳頭機能が温存できることであるが、EPBD/ES 後の乳頭機能の差が長期予後にどう影響するかについて、両者を前向きに比較した無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial: RCT) はこれまでに報告されていない。この理由として、総胆管結石の術後再発は長期にわたり累積して認められるため、真の予後を評価するためには術後数十年にわたって観察する必要があるが、実際にこのような長期間の RCT を行うことは困難であり、観察研究に頼らざるをえないという背景がある。

今回の検討では、われわれの施設において約 20 年間に治療された 1,086 例の総胆管結石症例を対象としたが、観察期間における治療方針の変遷などにより、ES 群と EPBD 群の背景因子に差がみられたため、治療選択バイアスを軽減するため propensity score を用いたマッチングを行った。Propensity score によるマッチングは観察研究における共変量調節法の一つであり、症例ごとの複数の共変量を多重回帰解析によりひとつの変量に集約することで、マッチングで生じる恣意性やバイアスの影響を軽減する統計手法である。マッチングによって各群 246 例を抽出した結果、両群間の背景因子に有意な差はなくなった。解析の結果、結石再発率は ES 群より EPBD 群の方が有意に低いとの結果であり、術後の乳頭機能が長期予後に影響を与える可能性を示唆した。今回の検討は、過去の報告と比較しても観察期間・サンプルサイズともに最大規模のものであり、臨床的に大きな意義をもつエビデンスを残したと考えられる。また、総胆管結石には、はじめから胆管に発生した原発結石と胆嚢に発生した結石が胆管に落下した二次結石があり、一般に原発結石例では結石形成の原因の一つとして乳頭機能の異常が疑われているが、二次結石例では乳頭機能は正常と考えられている。臨床的に両者を正確に区別することは困難であるが、乳頭機能と予後の因果関係を検討するうえでは、胆嚢の状態は明らかな交絡因子となるため、胆嚢の状態別にグループ分けをして評価を行う必要があると考えた。結果、今回の検討では、ES/EPBD 後に有石胆嚢を摘出した場合において、術後の結石再発率に特に顕著な差がみられた。二次結石例では総胆管結石治療後に胆嚢摘出術を行うことにより結石再発の原因が排除されるため、乳頭機能が温存できる EPBD を選択することにより結石再発を効果的に抑制することができると考えられた。

【結論】

本研究では、総胆管結石治療後の長期予後における EPBD の ES に対する優位性が示された。特に、総胆管結石治療後に有石胆嚢に対して胆嚢摘出術を行う予定である場合には、EPBD を選択することにより、ES よりも著しく良好な長期予後が期待できる。したがって、総胆管結石の内視鏡的治療 (ES/EPBD) を選択するにあたっては、それぞれの症例の総胆管結石の成因についても考慮する必要がある。

論文審査の結果の要旨

申請者 土井晋平は、総胆管結石に対する内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD) と内視鏡的括約筋切開術 (ES) の長期予後について、1086 名の大規模患者データベースから propensity score matching 法によって 246 ペアを抽出し、比較検討した。その結果、中央値 90 ヶ月以上の観察期間において、総胆管結石再発率が ES に比べ EPBD で有意に低く、その差は EPBD/ES 後胆嚢摘出例でとくに大きいことを見出した。またその理由について、EPBD と ES の間で術後十二指腸乳頭括約筋機能の保存程度に差があることから説明した。これらの知見は消化器病学、消化器内視鏡治療学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Doi S, Yasuda I, Mukai T, Iwashita T, Uemura S, Yamauchi T, Nakashima M, Adachi S, Shimizu M, Tomita E, Itoi T, Moriwaki H: Comparison of long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation: a propensity score-based cohort analysis J Gastroenterol 48, 1090-6 (2013)