

# 消化器疾患診療の最前線

## 16. 胆膵疾患に対する 内視鏡診断・治療の最前線

北海道大学病院 光学医療診療部/消化器内科  
助教 葉谷 将城  
北海道大学大学院医学研究科消化器内科学分野  
講師 河上 洋  
北海道大学大学院医学研究科消化器内科学分野  
教授 坂本 直哉

### はじめに

胆膵疾患に対する内視鏡診断・治療は、十二指腸内視鏡を用いた、経乳頭的アプローチによる内視鏡的逆行性胆膵管造影（ERCP）関連手技を中心にこれまで発展してきた。近年、新たなデバイスの開発や技術の進歩、convex (linear) 型超音波内視鏡（EUS）やバルーン内視鏡の普及により、胆膵疾患における内視鏡診療の対象は大きな広がりをみせている。

convex型EUSを用いた関連手技は、膵腫瘍に対する超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-guided fine-needle aspiration: EUS-FNA）に始まり、その後、応用手技であるinterventional EUSが積極的に行われるようになった。現在、癌性疼痛に対するEUSガイド下腹腔神経叢ブロック術や腹腔神経節ブロック術（EUS-guided celiac plexus neurolysis: EUS-CPN・EUS-guided celiac ganglia neurolysis: EUS-CGN）、EUSガイド下胆道ドレナージ術（EUS-guided biliary drainage: EUS-BD）、EUSガイド下局所治療など、さまざまな手技が行われている。

術後再建腸管症例に対する胆膵管へのアプローチは、バルーン内視鏡の登場により格段に向上し、EUSガイド下処置を相補的に用いることによって、経皮的処置あるいは侵襲性の高い外科的処置の頻度が低減されている。

本稿では、臨床試験のもたらした結果やinterventional EUSの現状を中心に胆膵疾患における内視鏡診療の最前線について概説する。

### 1. 経乳頭的胆道ドレナージ術

(endoscopic biliary drainage: EBD)

切除不能膵癌・遠位胆管癌に対する胆道ドレナージ術は、化学（放射線）療法の実施継続と高いQOLの維持のためには必須の手技であり、後者を重視すると内視鏡的処置による内瘻化が第一選択である。

EBDに際して使用するステントは閉塞によるre-interventionを可能な限り避けるためにも、長期開存を期待できる自己拡張型金属ステント（self-expandable metallic stent: SEMS）が広く用いられている。SEMSはuncovered SEMS (USEMS) とcovered SEMS (CSEMS) (polytetrafluoroethylene, polyurethane、特殊シリコン製などのcover付ステント)の双方が使用可能である。

2004年、Isayamaら<sup>1)</sup>によりUSEMSとpartially CSEMS (PCSEMS)の無作為化比較試験(RCT)が行われ、PCSEMSの優越性、すなわち、PCSEMSの良好な開存期間が報告された( $P=0.0066$ )。以降、欧米においても同様のRCTが行われたが、依然としてcontroversialな結果である<sup>2-5)</sup>。その理由として、使用したSEMSが統一されていないことやサンプルサイズなどの問題点があげられる。2011年のSaleemら<sup>6)</sup>によるRCTsのメタ解析では、CSEMSの優越性が示されたが、2016年のLiら<sup>7)</sup>による最新のメタ解析では、CSEMSとUSEMSは同等のステント開存期間を示した。

CSEMSはPCSEMSの他、腫瘍のovergrowth予防や抜去簡易化の目的にfully CSEMS (FCSEMS)も開発・市販化されているが、一方で逸脱しやすいという欠点を有する。現在、逸脱に対しては、bumpy typeやanchoring “flap”付きなど、さまざまな形態のFCSEMSが開発されている。

また、SEMSは大口径であるがゆえに食物残渣の逆流が問題となりうる。この問題を解決すべく、十二指腸内容物の胆管内への逆流防止用antireflux “valve”付きのFCSEMS (ARMS)が本邦においても、2013年12月より市販化されている。2014年、Hamadaら<sup>8)</sup>は本邦における悪性中下部胆道狭窄・閉塞に対するARMSのpilot studyを行っており、conventional SEMS留置後の胆泥あるいは食物残渣閉塞に対してARMSを留置した結果、ARMSはconventional SEMSと比較して開存期間が有意に長かった (median, not available vs. 58日;  $P=0.039$ )と報告した。しかし、単施設からの少数例での検討であることから、今後、さらなる大規模なRCTを必要とする。

### 2. EUS-FNA

1992年、Vilmannら<sup>9)</sup>によって導入されて以降、正診率や安全性の高さに関する多くの報告とともに、急速に普及した。

2014年、Weilertら<sup>10)</sup>は充実性膵腫瘍に対するEUS-FNAと経乳頭的ブラシ細胞診および生検との前向き単盲検比較試験を行い、感度 (88% vs. 38%;  $P<0.0001$ )、正診率 (100% vs. 42%;  $P<0.0001$ )ともにEUS-FNAの有意性を報告した。

EUS-FNA組織検体を用いた研究に関しては、分子生物学的解析も導入されはじめ、現在、主に化学

療法の薬剤感受性に関する遺伝子解析が行われている。膵癌のkey drugであるgemcitabine (GEM) 関連では、細胞内取り込みに関与するとされているhuman equilibrative nucleoside transporter 1 (*hENT1*)<sup>11,12)</sup>、human equilibrative nucleoside transporter 2 (*hENT2*)<sup>11)</sup>、細胞内活性化に関与するとされるdeoxycytidine kinase (*dCK*)<sup>11,12)</sup>、耐性獲得に関与するとされるribonucleoside reductase 1 (*RRM1*)<sup>11,12)</sup>、ribonucleoside reductase 2 (*RRM2*)<sup>11-13)</sup>、Notch3<sup>12)</sup>が報告されており、S-1関連では、5-FU異化代謝酵素遺伝子であるdihydropyrimidine dehydrogenase (*DPD*)<sup>12)</sup>が報告されている。このなかでも、治療成績に関して有意差がみられたのは、*hENT1*<sup>12)</sup>、*dCK*<sup>11)</sup>、*RRM2*<sup>13)</sup>である。また、GEM関連タンパク質として、Heat shock protein27 (HSP27)<sup>14)</sup>の発現量と臨床効果や予後も検討されている。

これまで本分野は外科切除検体を用いた報告が中心であったが、今後はEUS-FNA検体の臨床応用によるさらなる発展が期待される。

### 3. EUS-CPN、EUS-CGN

EUS-CPNはEUSガイド下に腹腔神経叢およびその周囲に薬液を注入して腹部内臓神経を遮断し、内臓痛を軽減および緩和する治療法である。1996年にWiersemaら<sup>15)</sup>によってはじめて報告された。

EUS-CPNの適応は、WHOの鎮痛に関するガイドラインに準拠して、非ステロイド系消炎鎮痛薬や麻薬性鎮痛薬の効果が不十分な例に対する補助的手段、あるいは麻薬性鎮痛薬による有害事象に対する麻薬減量である。

2009年、Puliらによるメタ解析<sup>16)</sup>では、切除不能膵癌に対する有効率は80.1%と報告された。

近年、腹腔神経節に直接薬液を注入するEUS-CGNが行われるようになった<sup>17)</sup>。2013年、Doiら<sup>18)</sup>は本邦のEUS-CPNとEUS-CGNを比較した多施設共同RCTを行い、除痛効果はEUS-CGN群が有効率(73.5% vs. 45.5%;  $P=0.026$ )、完全奏効率(50.0% vs. 18.2%,  $P=0.010$ )ともにEUS-CPN群を上回り、偶発症は両群ともに有意差はみられなかったと報告した。

その他、上腸間膜動脈を越えた足側の神経叢に薬液を注入するEUSガイド下広範囲腹腔内神経叢ブロック術(EUS-guided broad plexus neurolysis: EUS-BPN)の試みが2010年、Sakamotoら<sup>19)</sup>により報告されている。EUS-BPN群がEUS-CPN群に比較して除痛効果に優れ、特に、腫瘍が上腸間膜動脈を越えている広範囲進展症例では、EUS-BPN群において有意に除痛効果の持続が得られたと報告した。

今後、EUS-BPNとEUS-CGNとのRCTによる有効性、安全性に関するさらなる検討が望まれる。

### 4. EUS-BD

2001年にGiovanniniら<sup>20)</sup>によって初めてEUSガイド下胆管十二指腸吻合術が報告され、関連手技として2004年にMalleryら<sup>21)</sup>によってEUSガイド下ランデブー法(EUS-guided rendezvous procedure: EUS-RV)が報告された。いずれもこれまでに報告例が散見されるが、その適応をERCP不成功、困難例としていることより、少数例の報告が多い。前向き観察研究は本邦のHaraらの2報(2011、2013年)を含め、4報のみである<sup>22-25)</sup>。

本手技は、EUSガイド下に胆管を穿刺した後に、直接ドレナージチューブを胆管内に留置するdirect access techniqueとEUSガイド下に胆管を穿刺した後、ガイドワイヤーを十二指腸乳頭部や再建腸管吻合部を越えて誘導し、十二指腸内視鏡やバルーン内視鏡下にこのガイドワイヤーをガイドとして胆管内にドレナージチューブを留置するEUS-RV<sup>26-28)</sup>に大別される。

Direct access techniqueは、主な穿刺アプローチルートとして、十二指腸球部前壁(肝外胆管)、胃体上部小弯後壁(肝内胆管:B<sub>3</sub>(ときにB<sub>2</sub>)穿刺)の2つがあげられる。

切除不能膵癌の中でも、膵頭部癌は中下部胆管狭窄・閉塞を呈することが多いことから、主に経十二指腸球部ルート、すなわち、EUS-guided choledochoduodenostomy (EUS-CDS)を選択することが多い(図1)。これまでに報告されたEUS-CDSの臨床成績のpooled analysisによると、手技成功率91%(191/209)、臨床的成功率98%(182/186)、偶発症15%(32/209)と報告されている。偶発症の多くは胆汁性腹膜炎(6.3%)であり、いずれも軽症例であった<sup>29, 30)</sup>。2013年、Kawakuboら<sup>31)</sup>は本邦における多施設共同後方視的研究を行い、CSEMSを用いることによって胆管穿刺後の胆汁漏出に伴う胆汁性腹膜炎の発生頻度が低下することを報告した。



図1 超音波内視鏡ガイド下胆管十二指腸吻合術(EUS-CDS)(左) Convex型EUSにより十二指腸球部より総胆管を長軸に描出した後、穿刺針を刺入し胆汁吸引後、胆管造影を行う。その後、ガイドワイヤーを留置する。瘻孔拡張後、CSEMSを展開する。(右) CSEMS留置後は胆汁の排泄と胆道気腫像によりCSEMSの留置位置を確認する。



これらの報告は、いずれもhigh volume centerからの報告であり、referral filter bias (healthcare access bias)を考慮するべきであるが、その適応の大部分がERCP不成功、困難例であることを考慮すると、おおむね良好な成績と考えられる。EUS-CDSの利点は、EBDと比較して手技時間が短いことや偶発症として急性膵炎の発症がないことである。本邦で行われているEUS-CDSと経乳頭的ドレナージ術の多施設共同RCTの結果が近い将来に公表され、両者の利点・欠点が明らかになる予定である。

十二指腸狭窄・閉塞により、EBDやEUS-CDSが困難な場合には、経胃的(B<sub>3</sub>穿刺)アプローチからのEUSガイド下肝胃吻合術(EUS-guided hepaticogastrostomy: EUS-HGS)や経胃的(B<sub>3</sub>穿刺)・経食道的(B<sub>2</sub>穿刺)アプローチからのEUSガイド下順行性ステント留置術(EUS-guided antegrade stenting: EUS-AGS)が選択される。EUS-HGSはEUS-CDSと比較して手技成功率が低く、偶発症発生率が高い<sup>32)</sup>ことから、現在、欧米では一部の施設を除いてEUS-AGSが優先される。EUS-AGSはEUS-RV同様にガイドワイヤーを十二指腸内腔に誘導し、同一の穿刺ルートより狭窄・閉塞部に対してステントを留置する方法である(図2)。スコープの安定性や穿刺後のガイドワイヤー操作を考慮した場合、屈曲が少なく、十二指腸乳頭部に対して直線的なアプローチが可能となるB<sub>2</sub>からの穿刺が望ましい。しかし、B<sub>2</sub>アプローチは食道穿刺となることが多いため、瘻孔部(穿刺部～肝内胆管)の拡張を避けるために、ステント

留置の際には細径デリバリーシステムを有するステントの使用が望ましい。瘻孔部の拡張操作は、食道経由の場合には縦隔気腫や縦隔気腫に伴う緊張性気胸などの重篤な偶発症を生じる可能性があり、注意を要する<sup>33)</sup>。

EUS-BDやEUS-RVは専用処置具の開発が遅れている。手技の標準化の確立のためには専用処置具開発が急務である。

## 5. EUSガイド下局所治療

### 5-1 微小組織内照射線源 (brachytherapy)

2005年にSunら<sup>34)</sup>が、2008年にJinら<sup>35)</sup>が、いずれも局所進行膵癌に対して<sup>125</sup>I線源による組織内照射と抗癌剤の併用療法を報告した。前者は、GEM+5-FU併用によりpartial response (PR) 27%が得られたと報告され、後者はGEM単剤併用によりPR 13%であり、生存期間はGEM単剤群と有意差は認められなかったが、高い除痛効果が報告された。2012年、Wangら<sup>36)</sup>は局所進行膵癌に対して腹腔神経節に<sup>125</sup>Iを埋め込み、1週間後と2週間後の比較検討を行い、VAS scoreの改善(6.09 vs. 4.48;  $P<0.05$ )とmorphine sulfate使用量の減量(71.74 mg/日 vs. 55.22mg/日;  $P<0.05$ )を報告した。抗腫瘍効果のみならず、疼痛治療としても注目すべき効果が認められている。

### 5-2 ラジオ波焼灼療法

局所進行膵癌に対してもラジオ波焼灼療法(RFA)が臨床応用されつつある。

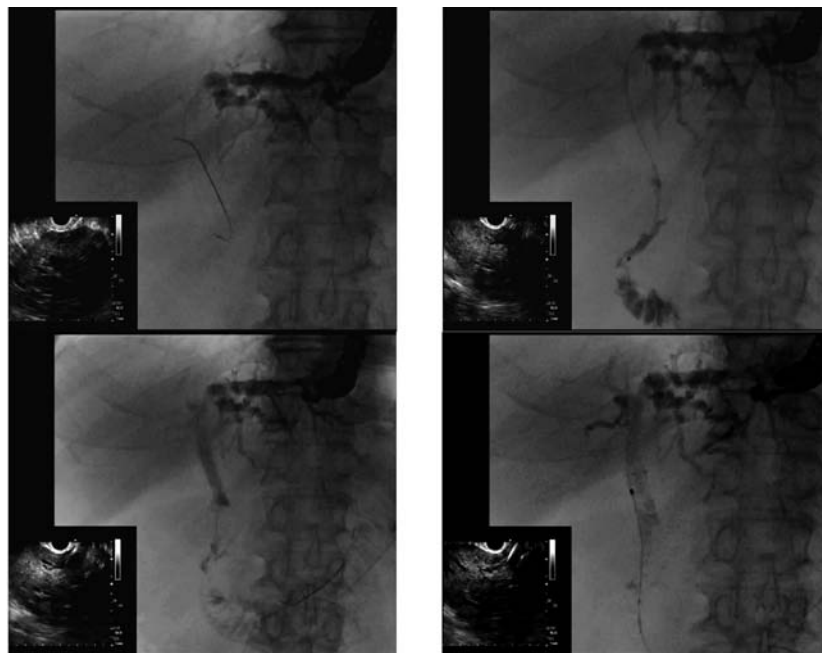


図2 超音波内視鏡ガイド下順行性胆管ステント留置術(EUS-AGS)  
(左上) Convex型EUSにより食道あるいは胃噴門部より肝内胆管を描出した後、穿刺針を刺入し胆汁を吸引、胆管造影を行い、ガイドワイヤーを胆管内に挿入する。(右上) 穿刺針を造影カテーテルに入れ替え、胆管全体の造影を行い、狭窄部の位置を確認する。(左下) ガイドワイヤーを狭窄部を越えて十二指腸内腔に留置する。(右下) 最終的に狭窄部に対して順行性にSEMSを留置する。

これまでに冷却システムを有する針型のバイポーラRFAが開発され、EUSガイド下局所治療として、化学療法施行例に対して72.8% (16/22) に有用であったと報告されている。施行不能例では、消化管粘膜や病変部に対してプローブの刺入困難がその理由として報告されている。RFA施行後の急性膵炎はなく、重篤な有害事象の報告はされていないものの、早期偶発症として疼痛 (18.8% ; 3/16)、十二指腸出血 (6.3% ; 1/16)、高アミラーゼ血症 (18.8% ; 3/16) が報告されている<sup>37)</sup>。現在、新たに細径RFAプローブが開発され、EUSガイド下19G穿刺針を介したブタのリンパ節に対する焼灼効果が報告されている<sup>38)</sup>。今後、細径プローブの安全性が担保されれば、切除不能膵癌に対するinterventional EUSは、さらなる発展、普及が期待される。

### おわりに

今後は、ERCP関連手技に加えて、EUSガイド下局所治療のさらなる発展が期待されるが、本邦においては欧米とのデバイスラグや専用処置具開発へのハードルが存在する。産学共同による速やかな開発が急務であり、難治性膵胆道癌に対するbreakthroughを目指したinterventionの確立が望まれる。

### 参考文献

1. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, et al. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004;53:729-34.
2. Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. Percutaneous treatment of malignant jaundice due to extrahepatic cholangiocarcinoma: Covered viabil stent versus uncovered wallstents. *Cardiovasc. Intervent. Radiol* 2010;33:97-106.
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;72:907-14.
4. 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.
5. 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.
6. Saleem A, Leggett CL, Murad MH, et al. 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.
7. Li J, Li T, Sun P, et al. Covered versus Uncovered Self-Expandable Metal Stents for Managing Malignant Distal Biliary Obstruction: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0149066.
8. Hamada T, Isayama H, Nakai Y, et al. Novel antireflux covered metal stent for recurrent occlusion of biliary metal stents: A pilot study. *Dig Endosc* 2014;26:264-9.
9. Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, et al. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1992;38:172-3.
10. Weilert F, Bhat YM, Binmoeller KF, et al. EUS-FNA is superior to ERCP-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: results of a prospective, single-blind, comparative study. *Gastrointest Endosc.* 2014;80:97-104.
11. Ashida R, Nakata B, Shigekawa M, et al. Gemcitabine sensitivity-related mRNA expression in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of unresectable pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:83.
12. Eto K, Kawakami H, Kuwatani M, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 and Notch3 can predict gemcitabine effects in patients with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2013 Apr 16;108(7):1488-94.
13. Itoi T, Sofuni A, Fukushima N, et al. Ribonucleotide reductase subunit M2 mRNA expression in pretreatment biopsies obtained from unresectable pancreatic carcinomas. *J Gastroenterol.* 2007;42:389-94.
14. Mori-Iwamoto S, Kuramitsu Y, Ryozaawa S, et al. Proteomics finding heat shock protein 27 as a biomarker for resistance of pancreatic cancer cells to gemcitabine. *Int J Oncol* 2007;31:1345-50.
15. Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography-guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc* 1996;44:656-62.
16. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic

- pancreatitis or pancreatic cancer pain: a metaanalysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009;54: 2330-7.
17. Levy MJ, Topazian MD, Wiersema MJ, et al. Initial evaluation of the efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided direct Ganglia neurolysis and block. *Am J Gastroenterol* 2008;103:98-103.
  18. Doi S, Yasuda I, Kawakami H, et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial. *Endoscopy* 2013;45:362-9.
  19. Sakamoto H, Kitano M, Kudo M, et al. EUS-guided broad plexus-neurolysis over the superior mesenteric artery using a 25 gauge needle. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2599-606.
  20. Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, et al. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy* 2001;33:898-900.
  21. Mallery S, Matlock J, Freeman ML. EUS-guided rendezvous drainage of obstructed biliary and pancreatic ducts: Report of 6 cases. *Gastrointest Endosc* 2004;59:100-7.
  22. Park do H, Koo JE, Oh J, et al. EUS-guided biliary drainage with one-step placement of a fully covered metal stent for malignant biliary obstruction: a prospective feasibility study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2168-74.
  23. Hara K, Yamao K, Niwa Y, et al. Prospective clinical study of EUS-guided choledochoduodenostomy for malignant lower biliary tract obstruction. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1239-45.
  24. Hara K, Yamao K, Hijioka S, et al. Prospective clinical study of endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy with direct metallic stent placement using a forward-viewing echoendoscope. *Endoscopy* 2013;45:392-6.
  25. Artifon EL, Loureiro JF, Baron TH, et al. Surgery or EUS-guided choledochoduodenostomy for malignant distal biliary obstruction after ERCP failure. *Endosc Ultrasound* 2015;4:235-43.
  26. Isayama H, Nakai Y, Kawakubo K, et al. The endoscopic ultrasonography-guided rendezvous technique for biliary cannulation: a technical review. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:413-20.
  27. Kawakubo K, Isayama H, Sasahira N, et al. Clinical utility of an endoscopic ultrasound-guided rendezvous technique via various approach routes. *Surg Endosc*. 2013;27(9):3437-43.
  28. 川久保和道, 河上 洋, 伊佐山浩通, 他. カニューレーション困難例に対するEUS-guided rendezvous technique. *Gastroenterological Endoscopy* 56巻3号 Page504-514.
  29. Itoi T, Isayama H, Sofuni A, et al. Stent selection and tips on placement technique of EUS-guided biliary drainage: transduodenal and transgastric stenting. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18:664-72.
  30. 原 和生, 山雄健次, 脇岡 範, 他. 非切除例に対するEUS-guided choledochoduodenostomy (EUS-CDS). *胆と膵* 2013;34:833-840.
  31. Kawakubo K, Isayama H, Kato H, et al. Multicenter retrospective study of endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Sep 11. doi: 10.1002/jhbp.27. [Epub ahead of print].
  32. Vila JJ, Pérez-Miranda M, Vazquez-Sequeiros E, et al. Initial experience with EUS-guided cholangiopancreatography for biliary and pancreatic duct drainage: a Spanish national survey. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(6):1133-41.
  33. 河上 洋, 羽場 真, 川久保和道, 他. ERCP胆管挿管困難例におけるEUSガイド下ランデブー法. *肝胆膵*. 2013;66(1):107-15.
  34. Sun S, Xu H, Xin J, et al. Endoscopic ultrasound-guided interstitial brachytherapy of unresectable pancreatic cancer: results of a pilot trial. *Endoscopy*. 2006;38(4):399-403.
  35. Jin Z, Du Y, Li Z, et al. Endoscopic ultrasonography-guided interstitial implantation of iodine 125-seeds combined with chemotherapy in the treatment of unresectable pancreatic carcinoma: a prospective pilot study. *Endoscopy*. 2008;40(4):314-20.
  36. Wang KX, Jin ZD, Du YQ, et al. EUS-guided celiac ganglion irradiation with iodine-125 seeds for pain control in pancreatic carcinoma: a prospective pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(5):945-52.
  37. Arcidiacono PG, Carrara S, Reni M, et al. Feasibility and safety of EUS-guided cryothermal ablation in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;76:1142-51.
  38. Sethi A, Ellrichmann M, Dhar S, et al. Endoscopic ultrasound-guided lymph node ablation with a novel radiofrequency ablation probe: feasibility study in an acute porcine model. *Endoscopy* 2014;46:411-5.