

巻頭言

消化器ステントの現況と課題

前谷 容*

消化器領域におけるステントの歴史は長く、食道では1800年代から木材や骨で作製されたステントの留置が試みられたが、ほとんど留置に成功していなかった。今日の発展はステントテクノロジーの進歩によるところが大きく、いくつかの段階を経て現在に至っている(表)。なかでも中心的役割を果たしたのはself-expandable metallic stent(SEMS)であり、その開発により狭窄治療は大きく変貌した。さらにさまざまな改良が図られ、ステント治療は著しく容易かつ安全に行えるようになった。現在では悪性狭窄に対する治療として優れた成績が示されているが、一方でその問題点も浮き彫りになってきた。消化器各領域のステントの各論の前に、まず現在直面している消化器系ステントにおけるおもな課題について整理してみたい。なおステントは瘻孔閉鎖や静脈瘤止血などさまざまな目的でも用いられているが、本稿では狭窄治療に限定して述べる。

1. Covered SEMS の意義

メタルメッシュデザインである SEMS はセル間隙からの組織増殖による閉塞が避けられず、covered SEMS(CSEMS)の有用性が示されている。とくに食道では CSEMS は第一

表 消化器領域におけるステントの breakthrough

時 期	年 代	詳 細
第1期	1970年後半	1977年 Rigid plastic stent による経口的食道ステント留置の報告 1979年 胆管への plastic stent 留置の報告
第2期	1990年頃	1989年 胆管への SEMS 留置の報告 1990年 食道への SEMS 留置の報告
第3期	2000年頃	1998年 十二指腸、大腸用の TTS stent の FDA 承認
第4期	2000年後半	2007年 食道用 biodegradable stent の CE マーク取得
第5期	2010年頃	Interventional EUS の確立、普及

TTS : through the stent, FDA : Food and Drug Administration

Iruru Maetani

*東邦大学医療センター大橋病院消化器内科(〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-22-36)

選択としてコンセンサスが得られている。一方で、胃・十二指腸では uncovered SEMS (USEMS) との比較研究のメタ解析も報告されているが、閉塞は減少するものの逸脱が多くなり明らかな優位性は示されていない。大腸ではさらに逸脱率が高いため一般的ではなく、本邦においても CSEMS は市販されていない。

胆管はもっとも議論のある領域であり、USEMS との比較研究のメタ解析でも相反する結果が得られている。ただステントの基本構造によっても影響されるため、メタ解析といえどもカバーの有用性を客観的に比較するにはやや問題がある。本邦では大規模 RCT で CSEMS の有用性が報告されており、抜去性というメリットもあるため概ね第一選択として用いられている。いずれの臓器でも CSEMS はステントの閉塞防止には有用であるが、一方で逸脱発生リスクが高くなる欠点があり、USEMS と遜色ない逸脱率を有する CSEMS の開発が待たれる。

2. 化学療法/化学放射線療法とステント治療

食道では化学療法(CT)、化学放射線療法(CRT)の前後でのステント留置は大変議論がある問題である。食道癌では CRT が比較的奏効するためよく用いられるが、その前のステント留置は偶発症発生が多いとされ、ガイドラインでは推奨されていない¹⁾。CRT 後のステント留置も慎重に検討すべきとされるが、最近の報告ではそのリスクについて相反する結果が示されており²⁾、コンセンサスは得られていない。

胃・十二指腸ステントにおいてはとくに CT による問題点はなく、むしろ胃癌例では CT を行うことで、生存期間に加え、ステント開存期間を延長するとの報告³⁾がある。大腸では CT 併用による問題はないとされるが、最近の強力な CT により生存期間の延長が期待できるようになり、長期的にはステントの偶発症発生の可能性も増えると報告されている。ガイドラインでは CT の併用は問題ないとしているが、血管新生阻害薬を使用している場合にはステント留置は避けるべきとしている。胃癌においても血管新生阻害薬が使われるようになっているが、その安全性についてはまだ知見がない。

胆管においては CT との関連を示唆する報告は少ない。USEMS を使用した膵癌例における CT 奏効例ではステント開存期間が有意に延長したとの報告がある一方で、CSEMS 留置例での研究では、抗腫瘍療法(とくに CT)の使用はステント開存期間を短縮したという報告があり、CT の影響は USEMS と CSEMS とで異なる可能性も示唆される。

3. 手術とステント治療

Ⅱ～Ⅲ期の食道癌では、標準治療として術前に補助化学療法(NAC)や補助化学放射線療法(NACRT)が行われる。術前ステント留置は閉塞症状の改善は得られるものの、NAC ないし NACRT 中の栄養状態はあまり改善されず、さらに逸脱などの偶発症発生が増加することが示されているため、NAC/NACRT 前のステント留置は行うべきではないと

ESGE ガイドラインには示されている¹⁾。胃・十二指腸では、conversion 手術が行えたという報告がわずかにあるものの、術前減圧は実臨床ではほとんど行われていない。一方で、大腸では開始当初から術前減圧が広く行われており、二期的手術や人工肛門の回避における有用性が示されてきた。しかし最近になり術前のステント留置は oncologic outcome を悪化させるという報告が散見されたため、ESGE ガイドラインでは術前減圧目的のステント留置は原則として推奨しないとしている⁴⁾。この重要な問題を明らかにするために、本邦において現在大規模な前向き試験が施行中である。

胆管では、一般的な遠位胆管閉塞における術前減圧は日本と海外で大きく状況が異なる。海外では術前胆管ドレナージ(PBD)は原則として行わない方針となっている。ESGE ガイドラインでは、胆管炎合併、強い瘙痒感がある例、術前 NAC 例、手術予定の遅い症例以外では、原則として PBD は行うべきでないとしている⁵⁾。また plastic stent (PS) の偶発症発生率が高いため、PBD を行う場合には SEMS の留置を推奨している⁶⁾。本邦では海外と医療環境が異なることもあり、黄疸例における PBD は原則として行われており、用いられるステントも大半が PS である。しかし NAC 例も増加傾向にあり、将来的には本邦でも SEMS が標準となるかもしれない。肝門部閉塞例においては、海外では遠位胆管閉塞例と同様に行わない傾向にあるが、例外として胆管炎例や残肝容積の少ない症例がガイドラインに挙げられている⁵⁾。

4. ステント長期留置の問題

ステントは迅速に閉塞症状を改善する優れた緩和的治療であるが、長期的には偶発症発生が増加することから、最近では予後によって他の治療との使い分けを推奨する報告が散見される。食道では、腔内照射はステントと比較して偶発症発生が低率で生存期間が長いことが報告されており、ESGE ガイドライン¹⁾では長期生存が期待できる症例では腔内照射を推奨している。ただ腔内照射はあまり普及していないため行い難い。胃・十二指腸においても胃空腸バイパス術との比較において短期的成績では優れるものの、長期的にはステント閉塞や逸脱などの偶発症発生が多くなることから、長期生存が期待できる例ではバイパス術を推奨する報告が増えつつある。大腸でも同様であり、緩和手術との比較研究におけるメタ解析⁴⁾で、在院期間など短期的成績では優れるものの、晩期偶発症はむしろステント群で多いことが示されている。胆管については、現時点ではステント治療が第一選択である。胆管消化管バイパスとの比較において、長期的偶発症(黄疸再発率など)はステント治療群でより高率にみられるが、外科的治療のほうが早期の手技関連偶発症発生率や 30 日死亡率が不良であったことがメタ解析⁶⁾でも示されている。

ステントは迅速な効果発現というメリットはあるが、異物であるため時間経過とともに偶発症発生リスクが高まることは避け難い。将来より強力な CT が開発され生存期間が大幅に延長すれば、さらに問題となる可能性がある。心血管領域では、冠動脈の薬剤溶出性

ステント (drug-eluting stent ; DES) によっても血管内に残存するステント構造物による血栓形成などのトラブルが防止できないという問題から生体吸収性スキャフォールド (bio-resorbable scaffold) の方向へ向かいつつある。悪性消化管閉塞とは疾患背景は大きく異なるが、ステント構造物の長期間体内残留は問題であり、この点も踏まえてステントの治療戦略は今後さらに検討する必要があると思われる。

5. 新コンセプトのステント

現在、胆管や食道で radioactive stent や DES の開発が進んでいる。すでに臨床応用も始まっており、胆管、食道ともステント開存期間と生存期間が延長したことが示されている。ただいずれも小規模の研究であり、今後さらに検証が必要である。

抗腫瘍薬を溶出する DES は消化管ではほとんど使われていないが、胆管では臨床研究が数件報告されている。パクリタキセルがおもに用いられているが、今のところ明らかな有用性を示すような報告はない。

Biodegradable stent は、食道ステントがすでに 2008 年 1 月から海外で市販されている。本邦には導入されていないが現在治験が行われている。また self-expandable type ではないが、胆管ステントもすでに海外では薬事承認されている。交換の必要性のないステントのメリットは大きく、今後この分野は急速に発展していくものと思われる。

文 献

- 1) Spaander, M. C., Baron, T. H., Siersema, P. D., et al. : Esophageal stenting for benign and malignant disease : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 48 ; 939-948, 2016
- 2) Homs, M. Y., Hansen, B. E., van Blankenstein, M., et al. : Prior radiation and/or chemotherapy has no effect on the outcome of metal stent placement for oesophagogastric carcinoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 16 ; 163-170, 2004
- 3) Park, C. I., Kim, J. H., Lee, Y. C., et al. : What is the ideal stent as initial intervention for malignant gastric outlet obstruction? *Dig. Liver Dis.* 45 ; 33-37, 2013
- 4) van Hooft, J. E., van Halsema, E. E., Vanbiervliet, G., et al. : Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 46 ; 990-1053, 2014
- 5) Dumonceau, J. M., Tringali, A., Papanikolaou, I. S., et al. : Endoscopic biliary stenting : indications, choice of stents, and results : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline-Updated October 2017. *Endoscopy* 50 ; 910-930, 2018
- 6) de Lima, S. L., Bustamante, F. A., de Moura, E. G., et al. : Endoscopic palliative treatment versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction : a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Hepatobiliary Pancreat. Dis.* 5 ; 35-46, 2015