

腫瘍性尿管閉塞に対する初期治療としての 全長型金属尿管ステント留置の有用性

鶴崎 俊文, 浅井 昭宏, 今里 祐之*

日本赤十字社長崎原爆病院泌尿器科

INDWELLING OF FULL-LENGTH METALLIC URETERAL STENTS AS AN INITIAL TREATMENT FOR PATIENTS WITH UNTREATED MALIGNANT URETERAL OBSTRUCTION

Toshifumi TSURUSAKI, Akihiro ASAI and Yushi IMASATO

The Department of Urology, the Japanese Red-Cross Nagasaki Genbaku Hospital

To examine the efficacy and safety of a full-length metallic ureteral stent (MS), Resonance[®], we retrospectively evaluated 16 cases (22 ureteral units) with indwelling MS as the initial treatment for patients with untreated malignant ureteral obstruction (MUO). All patients had undergone MS insertion by the retrograde approach without cystoscopy, with indirect stent placement under fluoroscopy, as a new method that can be performed even if the number of medical staff is one less than that required. Both serum creatinine and estimated glomerular filtration rate values in all cases improved significantly ($p < 0.001$). Moreover, MS failure occurred in only one patient and the stent patency rate was 93.8%. Stent-related complications were observed in four patients. Two patients experienced stent dislodgement, and one each had fever and acute pyelonephritis, although none of the complications were life-threatening. After the introduction of MS in our hospital, the rate of percutaneous nephrostomy in MUO patients excluding those not suited for indwelling MS, clearly decreased from 80% to 20%. This is the first report on the clinical evaluation of indwelling MS as the initial treatment of MUO in Japan, and this report indicates that MS is a very useful choice in terms of effectiveness, safety, medical cost, and reduction in the workload of medical staff. We believe that the indwelling MS will become a standard initial treatment for patients with untreated MUO in the future.

(Hinyokika Kiyo 64 : 35-39, 2018 DOI: 10.14989/ActaUroJap_64_2_35)

Key words : Malignant ureteral obstruction, Metallic ureteral stent

緒 言

腫瘍性尿管閉塞（以下、MUO）は、さまざまな腫瘍性病変が管外性に尿管を圧迫し、尿路通過障害をきたし、1. 腎機能悪化、2. 水腎症とそれによる疼痛や尿路敗血症の危険性、3. QOL 低下を主とした病態¹⁾である。その生存期間は通常3～7カ月程度で、ほとんどの症例が1年以内に死亡する予後不良な疾患である²⁾。また泌尿器科医が対応・診療しなければならない oncologic emergency の1つである。

MUO の治療は、治療介入せず経過観察することもあるが、経皮的腎瘻や尿管ステント留置などの尿路ドレナージを行うことが多い。また化学療法、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの最近の薬物療法の進歩・開発により、症例によっては腎不全を改善することでさまざまな薬剤による治療が可能となり、さらに生存期間が延長することも期待される。それに

伴い MUO に対してより積極的に治療を行う症例が増加している。

2014年12月より全長型金属製尿管ステント Resonance[®] (Cook Medical, Bloomington, Indiana, USA) が保険適応となり、わが国でも金属製尿管ステント (MS) が MUO の新たな治療手段に加わった。この MS は、従来のポリマー製ステント (PS) と比べ、より強い外圧下でも開存性を保つ³⁾ことと、交換までの最大留置期間も12カ月と長い点が主な特徴である。

全長型 MS の有用性を検討した報告は数多くあるが、未治療 MUO の初期治療としての全長型 MS の有用性を検討した報告はわが国では今までない。そこで今回われわれは、未治療 MUO の初期治療として全長型 MS 留置を行った症例に対し、レトロスペクティブに臨床的検討を行った。

対 象 と 方 法

2015年6月～2017年2月の期間に、未治療 MUO の全17症例に対し、初期治療として水腎症を認める患

* 現 : 佐世保市総合医療センター

側のみに全長型 MS を留置し、術後 1 カ月以上経過し解析可能であった 16 例を対象にした。なお 1 例は観察期間が 2 日と短いため除外した。また全長型 MS 留置を試みて、一側も留置できず、経皮的腎瘻などの治療に変更した症例はなかった。

麻酔方法は、全身麻酔 2 例、腰椎麻酔 5 例、無麻酔 9 例であり、女性は無麻酔で施行した。

手術は、全例逆行性操作にて行った。まず膀胱鏡を用い、透視下に 5 Fr 先穴尿管カテーテルを尿管口に

挿入し、腎盂まで到達後、逆行性尿路造影を施行し、腎盂の位置や形態を確認。その後、ガイドワイヤーに替え、尿管カテーテル・膀胱鏡を抜去。次にガイドワイヤーに被せ尿管シース (Fig. 1 (A)) を挿入、腎盂尿管移行部より少し中枢側にシース外筒の先端を配置し、ガイドワイヤー・シース内筒を抜去。シース内腔に、MS を挿入、MS が腎盂内でループ形成するまでプッシャーで押す (Fig. 1 (B))。MS の位置を保持・確認しながら、尿管シースを少しずつ引き抜き、恥骨結合部下縁までプッシャー先端が到達した時点で、尿管シースを全部抜去。透視で膀胱内に MS 下縁がループ形成していることを確認し、手術を終了した。また MS 挿入時に抵抗があり、シースが屈曲し挿入できない場合は、膀胱鏡の外筒を利用し、膀胱内でシースを直線化することで挿入可能となった (Fig. 1 (C))。

今回、MUO のタイプ、留置成功率 (MS 留置数 / MS 留置を試みた数)、治療前後の腎機能の推移、16 例のステント開存率、合併症、MS 導入前後の MUO 症例の経皮的腎瘻数に対する MS 不適応症例を除いた経皮的腎瘻数の割合の変化、の各項目について検討を行った。ステント開存とは水腎症の有無にかかわらず、血清 Cre 値の明らかな上昇を認めず、経皮的腎瘻などの MUO に対する追加治療を必要としない状態と定義した。治療前後の腎機能の推移は Wilcoxon 符号付き順位検定を用いて統計学的解析を行い、ステント開存率は Kaplan-Meier 法を用いた。

結 果

16 例の患者背景は、Table 1 に示す。年齢の中央値

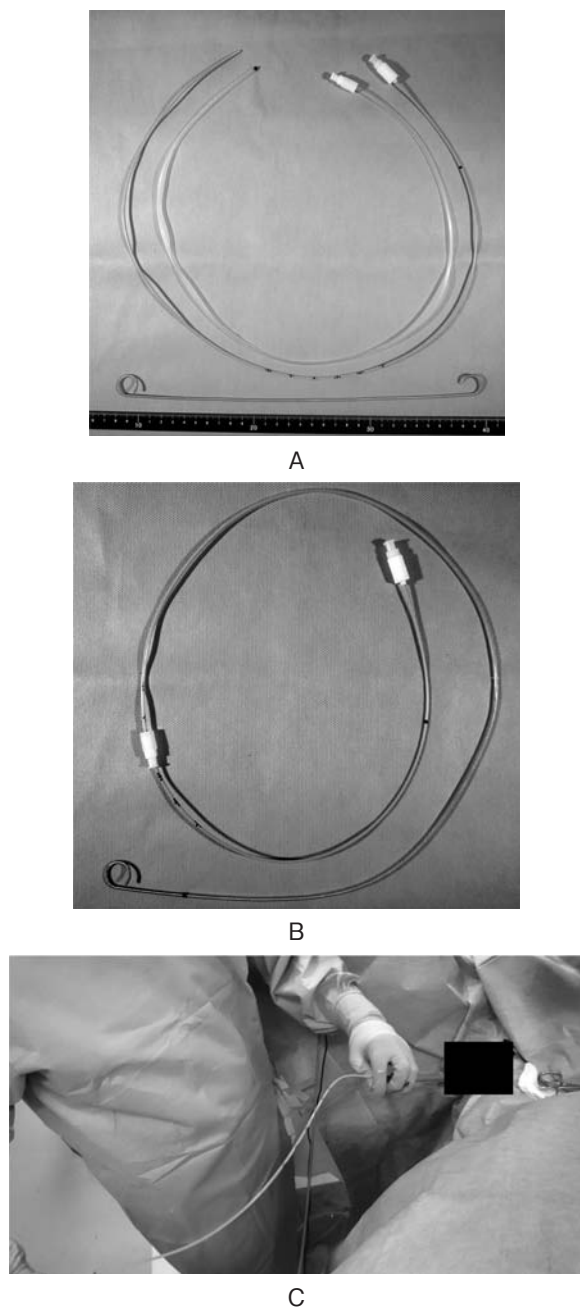


Fig. 1. (A) A set of full-length metallic ureteral stent. Upper inside: ureteral sheath. Upper outside: pusher. Lower: full-length metallic ureteral stent. (B) Pushing the metallic ureteral stent using a pusher. (C) Intra-operative photograph during metallic ureteral stent placement.

Table 1. Patient characteristics

No of patients	16
Age at operation (median)	66.7 (44-84)
Gender	
Male	6
Female	10
Type of malignancy	
Colorectal	5
Lymphoma	3
Cervical	2
Breast	2
Urothelial	1
Prostate	1
Gastric	1
Multiple Myeloma	1
Type of MUO	
Renal failure (Cre ≥ 2 mg/dl)	9
Hydronephrosis (Cre < 2 mg/dl)	6
Hydronephrosis + UTI	1

は66.7歳(範囲44~84歳), 性別は男性6例, 女性10例であった。原疾患は大腸癌5例(うち直腸癌3例), 悪性リンパ腫3例の順に多く, 尿管周囲に放射線療法を行った症例は子宮頸癌1例, 尿路上皮癌1例の2例であった。また全症例中に占める消化器癌の割合は38%であった。

MUOのタイプを, タイプI: 腎後性腎不全(血清Cre値 ≥ 2 mg/dl)の重症例, タイプII: 腎機能障害が軽度で水腎症(血清Cre値 < 2 mg/dl)を呈する軽症例, タイプIII: 上部尿路感染を合併した症例の3つに分類すると, 今回の16例ではタイプIが9例, タイプIIが6例, タイプIIIが1例であった。

手術において, 同時に両側留置した症例が6例, 右側のみが6例, 左側のみが4例の計22尿管にMSを留置した。しかし実際, 25尿管に挿入を試みており3尿管は留置できず, 全体としての留置成功率は88%であった。MUOのタイプ別では, タイプIの9例(16尿管)では, 両側留置を試みたが一側しか留置できなかった症例が2例あり, 計14尿管に留置できた。よって留置成功率は87.5%であった。タイプIIの6例(7尿管)では, 留置成功率は100%であった。タイプIIIの1例(2尿管)では, 両側留置を試みたが一側(1尿管)にしか留置できず, 留置成功率は50%であった。

手術時間は, 中央値25分(範囲9~70分)であった。留置したMSのステント長は, 原則男性は26 cm, 女性は24 cmであったが, 女性でも腫瘍が大きい2例は26 cmを使用した。

手術前後の腎機能の推移は, 平均血清Cre値が3.40 mg/dlから1.07 mg/dl, eGFR値が20.8 ml/min/1.73 m²から58.4 ml/min/1.73 m²といずれも有意に改善(いずれも $p < 0.001$)した(Fig. 2 (A), (B))。また観察期間(中央値134.5日, 範囲27~542日)内でのステント機能不全は1例のみで, ステント開存率は93.8%であった(Fig. 3)。最長542日の症例は全身状態不良にてステント交換していないが, ステント機能不全なく経過観察中である。その1例をのぞいてはいずれも1年以内の観察期間であり, 16例中9例はすでに原疾患にて死亡していた。

術後合併症は, 16例中4例に認めた。ステント移動が2例あり, うち1例がステント機能不全でMS交換を要した。他に一過性の発熱が1例, 急性腎盂腎炎が1例あったが, いずれも抗菌薬投与など保存的治療で軽快した。またClavien-Dindo分類(ver 2.0)グレードIIIa以上の重篤な合併症はなかった。

当科において, MS導入の前後22カ月間でのMUO症例に対する経皮的腎瘻がそれぞれ10例ずつあった。そのうち全長型MSの不応症例(膀胱内に腫瘍・浸潤病変がある症例, 回腸導管・代用膀胱の症例, 尿

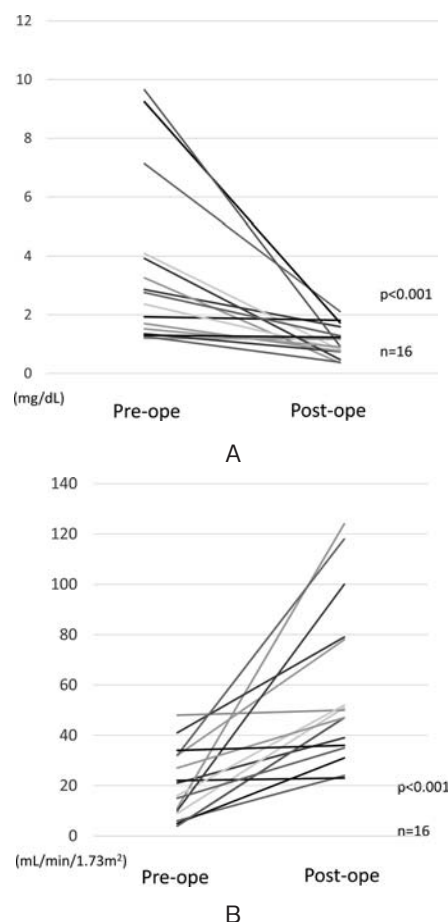


Fig. 2. (A) Change in serum creatinine value before and after surgery. (B) Change in eGFR value before and after surgery.

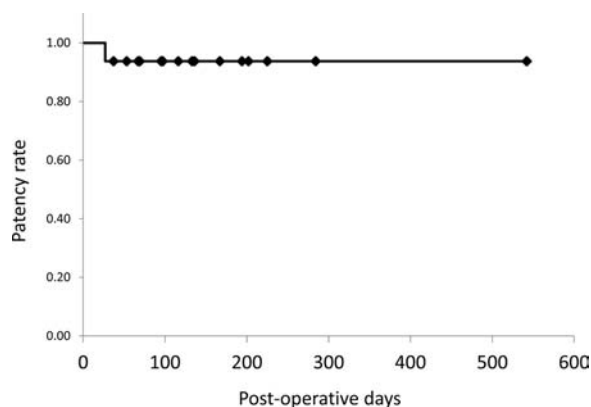


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves show metallic stent patency with time.

路結石合併症例, 放射線療法後の症例, 小児の症例)を除いた症例数は, MS導入前では, PS機能不全から移行した3例と未治療MUO症例の5例の計8例(80%)であった。一方, MS導入後では, PS機能不全から移行した例はなく, 未治療MUO症例の2例(20%)のみであり, MS導入後に経皮的腎瘻例は明らかに減少した。

考 察

MUO の治療は、尿管ステント留置、経皮的腎瘻、尿管皮膚瘻（チューブレス、臍部など）⁴⁾、腸管利用尿路変更、血液透析、腎膀胱皮下バイパス⁵⁾などがある。通常ではまず尿管ステント留置を試み、留置不可やステント機能不全の症例に対し経皮的腎瘻を施行することが多く、尿管ステント留置は MUO の初期治療の中心的存在である。

今回の全長型 MS の留置は順行性や逆行性のいずれでも可能である。Cook Medical 社のホームページにある手技の動画では、逆行性の膀胱鏡直視下での留置を推奨しているが、われわれは新たな方法として、膀胱鏡非直視下にステントを留置した。膀胱鏡直視下で留置する方法では、内視鏡とレントゲン透視の2つのモニターを観察しながら操作を行う必要があり煩雑である。一方、新しい方法ではレントゲン透視のモニターだけを見ながら MS 留置を行うことができ、手技が容易である。さらに執刀医と介助の看護師などのスタッフ1名の計2名で手術可能で、少ないマンパワーで済む点で優れていると考えている。留置中にステントを直視しないため、ステントの尿管内迷入が危惧されるが、プッシャーを解剖学的に尿管口の位置より下方にある恥骨下縁付近で固定し、尿管シースを抜去することで、迷入がおこることはないと考えている。

この全長型 MS の主な特徴は、しっかりと巻かれた金属製コイルで作られていることで他の MS・PS に比べ外因性の圧排に強く³⁾、さらに最大留置期間が12カ月と長いことが挙げられる。ブタを用いた実験において、正常時の尿流は全長型 MS より PS で良好であったが、結紮による尿管閉塞モデルでは、PS では完全閉塞したのに対し、全長型 MS では開存したままで、良好な尿流を保てたという報告⁶⁾や、全長型 MS は PS に比べ6～12倍程度の重量まで圧排に耐える³⁾など外因性の圧排に強いという基礎的研究が数多く報告⁷⁾されている。臨床においても、全長型 MS のステント開存率は37～100%と良好な成績⁸⁾であることや、PS と比べ留置期間やステントが機能している期間が有意に延長したとの報告⁹⁾もある。しかしながら、全長型 MS と PS との前向き比較試験はなく、いずれも PS 機能不全例に対し MS 留置した症例が含まれている。本報告では全例未治療の MUO 症例であり、ステント開存率は93.8%と上記の諸家の報告と比べて比較的良好な成績である。これは PS 機能不全からの移行例が含まれていないことが要因と考えている。

全長型 MS において、①膀胱内に腫瘍がある場合（婦人科癌・前立腺癌などの膀胱浸潤や膀胱癌）、②回

腸導管、代用膀胱などの尿管腸管吻合の症例、③尿路結石合併側、④放射線療法後、⑤小児例、の5つの場合にステント開存率が悪いと言われている。おのおのについてその要因や対処法を説明すると、①の場合、管外性圧迫に加え、ステント内に腫瘍が侵入し、管内性閉塞もおこるため開存率が悪いと言われている。②の場合、PS より高頻度に MS の移動がおこり¹⁰⁾、ステント機能不全になりやすい。このため経皮的腎瘻や PS 留置が適切である。③の場合、MS と PS の比較試験はないが、一般的に MS・PS 共に結石増大や機能不全を起こしやすい。このため経皮的腎瘻が適切な場合も多い。閉塞や感染を合併する症例において、経皮的腎瘻と尿管ステントのいずれを選択するかは、個々の症例ごとに判断すべきとされる¹¹⁾。また MS 留置下での体外衝撃波碎石術は可能である¹²⁾。④の場合、MS 留置中に放射線療法を施行可能であるが、放射線療法後のステント機能不全の発生率は50%と高いと報告¹³⁾されている。また同様に PS においてもステント機能不全を起こしやすいため、経皮的腎瘻の方が適切である。⑤の場合、小児2例（1例は放射線療法後）とも短期間でステント機能不全となったという報告¹⁴⁾があり、現時点では勧められない。

この全長型 MS は、PS（最大留置期間1～12カ月）と比べて長期留置が可能である¹⁵⁾。また PS の多くは3カ月程度で交換している実情を考えると、PS のような頻回の交換が不要である。さらにほとんどの MUO 症例が12カ月以内に死亡すると言われ²⁾、機能不全などがない限り12カ月間交換が不要の全長型 MS は非常に有用と思われる。

今回の全長型 MS はわが国では1本136,000円と高価であり、コストが高いことが欠点とされている。しかしながら、手術時の麻酔を考慮せずかつカテーテルトラブルもなく順調に経過したと仮定した場合、一側に行った経皮的腎瘻、PS 留置、MS 留置のおおのの1年間の医療費は以下のように試算される。経皮的腎瘻では手術＋カテーテル代140,930円、それに加え1カ月ごとのカテーテル交換＋腎盂洗浄の11回分36,630円で合計177,560円（透視下に交換を行うとさらに増額）、また PS 留置では手術＋標準型ステント代52,100円が3カ月ごとの計4回必要で合計208,400円、MS 留置では手術＋ステント代のみ170,000円であり、全長型 MS 留置がもっとも安価であると考えられる。

ステント関連合併症は、血尿、膀胱刺激症状、排尿困難、疼痛、ステント閉塞、尿路感染などがあり、その頻度は PS と同程度と言われている⁹⁾。今回の症例でも発熱や急性腎盂腎炎が1例ずつ認めたが、通常の PS と比べて遜色ないと思われた。しかし Goldsmith らの報告¹⁶⁾ではステント移動が8.1%に発生し、PS

より高頻度におけるとされ, 今回のわれわれの検討でも22尿管中2尿管(9.1%)に発生している. この原因としてMSはPSより重いため下方に移動しやすいのではないかと考えられる. また尿管ステント留置と経皮的腎瘻での合併症を比較した場合, 尿管ステント留置ではカテーテルトラブルや急性腎盂腎炎が少なく, 疼痛や膀胱刺激症状が高頻度とされる. また敗血症の合併や患者QOLは同程度と言われている^{17,18)}.

今回の検討で, ステント開存率の悪い上記の①~⑤をのぞくMUO症例において, MS導入によって経皮的腎瘻の症例数が明らかに減少した. その要因として, MSを使用することでPS機能不全から経皮的腎瘻へ移行した症例が減少したことや, 以前であれば経皮的腎瘻を選択した症例に対しステント開存率の良好なMSを主治医が初期治療として選択した2点が考えられる.

医療スタッフから見たMSの利点として, ①経皮的腎瘻の症例数の減少によって手術やカテーテル交換・管理などの労力が減ること, ②泌尿器癌以外の原疾患では腎機能悪化するまで再診することがほとんどないため, 術後の定期フォローが不要であること, ③今回用いた膀胱鏡非直視下でのMS留置法を行うことで手術時にスタッフが1名少なくて済むことの3点が挙げられる. MSは医療コストのみならず医療スタッフにおける業務量の削減にも寄与していると考えられる.

結 語

未治療MUOの初期治療として全長型MSを留置した症例に対し, レトロスペクティブ検討を行ったわが国初めての報告であり, さらに未治療MUOにおける全長型MS留置は, その有効性, 安全性, 医療コストや医療スタッフの業務量削減の点においても非常に有用な選択であることが示された.

今後, われわれは未治療MUO症例における初期治療として, MS留置が標準治療になると考えている.

本論文の要旨は第105回日本泌尿器科学会総会のランチョンセミナーで発表した.

文 献

- 1) 前田雄司, 栗林正人, 泉 浩二, ほか: 腫瘍性尿管閉塞に対する全長型金属尿管ステントの治療成績. *Jpn J Endourol ESWL* **23**: 244-249, 2010
- 2) Wong LM, Cleeve LK, Milner AD, et al.: Malignant ureteral obstruction: outcomes after intervention. have things changed? *J Urol* **178**: 178-183, 2007
- 3) Christman MS, L'Esperance JO, Choe CH, et al.: Analysis of ureteral stent compression force and its role in malignant obstruction. *J Urol* **181**: 392-396, 2009
- 4) 鶴崎俊文, 竹原浩介: 臍部チューブレス両側尿管皮膚瘻術の試み. *泌尿紀要* **53**: 789-793, 2007
- 5) Wang Y, Wang G, Hou P, et al.: Subcutaneous nephrovesical bypass: treatment for ureteral obstruction in advanced metastatic disease. *Oncol Lett* **9**: 387-390, 2015
- 6) Blaschko SD, Deane LA, Krebs A, et al.: In-vivo evaluation of flow characteristics of novel metal ureteral stent. *J Endourol* **21**: 780-783, 2007
- 7) Pedro RN, Hendlin K, Kriedberg C, et al.: Wire-based ureteral stents: impact on tensile strength and compression. *Urology* **70**: 1057-1059, 2007
- 8) Kallidonis PS, Georgiopoulos IS, Kyriazis ID, et al.: The full metallic double-pigtail ureteral stent: review of the clinical outcome and current status. *Indian J Urol* **31**: 8-14, 2015
- 9) Chow PM, Chiang IN, Chen CY, et al.: Malignant ureteral obstruction: functional duration of metallic versus polymeric ureteral stents. *PLoS One* **10**: e0135566, 2015
- 10) Garg T, Guralnick ML, Langenstroer P, et al.: Resonance metallic ureteral stents do not successfully treat ureteroenteric strictures. *J Endourol* **23**: 1199-1202, 2009
- 11) Hsu L, Li H, Pucheril D, et al.: Use of percutaneous nephrostomy and ureteral stenting in management of ureteral obstruction. *World J Nephrol* **5**: 172-181, 2016
- 12) Liatsikos EN, Kallidonis P, Kyriazis I, et al.: Metallic double pigtail ureteral stent usage during extracorporeal shock wave lithotripsy in the swine model: is there any effect on the ureter? *J Endourol* **23**: 685-691, 2009
- 13) Li CC, Li JR, Huang LH, et al.: Metallic stent in the treatment of ureteral obstruction: experience of single institute. *J Chin Med Assoc* **4**: 460-463, 2011
- 14) Bishoy A, Gayed MD, Abhijith D, et al.: Resonance metallic stents do not effectively relieve extrinsic ureteral compression in pediatric patients. *J Endourol* **27**: 154-157, 2013
- 15) 高橋 聡, 麦谷荘一: 尿管ステント・ガイドワイヤーの種類. *Jpn J Endourol ESWL* **27**: 48-55, 2014
- 16) Goldsmith ZG, Wang AJ, Banez LL, et al.: Outcomes of metallic stents for malignant ureteral obstruction. *J Urol* **188**: 851-855, 2012
- 17) Monsky WL, Molloy C, Jin B, et al.: Quality-of-life assessment after palliative interventions to manage malignant ureteral obstruction. *Cardiovasc Intervent Radiol* **36**: 1355-1363, 2013
- 18) Ku JH, Lee SW, Jeon HG, et al.: Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stents in the management of extrinsic ureteral obstruction in advanced malignancies: are there differences? *Urology* **64**: 895-899, 2004

(Received on May 8, 2017)
(Accepted on September 26, 2017)