

肝門部悪性胆道閉塞に対する胆道ドレナージに関する検討

木暮 宏史

目次

| | |
|---|----|
| 1. 緒言 | 3 |
| 2. 研究① 肝門部悪性胆道閉塞に対する初回胆道ドレナージに関する検討 | 6 |
| 2-1. 目的 | 6 |
| 2-2. 対象 | 6 |
| 2-3. 方法 | 6 |
| 2-4. 検討項目 | 7 |
| 2-5. 結果 | 10 |
| 2-5-1. 原疾患、Bismuth 分類からみたアプローチルートを選択 | 10 |
| 2-5-2. 手技的成功率 | 10 |
| 2-5-3. 減黄成功率および減黄に要する期間 | 15 |
| 2-5-4. 偶発症 | 15 |
| 3. 研究② 非切除肝門部悪性胆道閉塞に対する恒久的ドレナージに関する検討 | 23 |
| 3-1. 目的 | 23 |
| 3-2. 対象 | 23 |
| 3-3. 方法 | 23 |
| 3-4. 統計解析 | 24 |
| 3-5. 結果 | 30 |
| 3-5-1. 恒久的ドレナージ内訳 | 30 |
| 3-5-2. 内視鏡的 metallic stent vs. 経皮的 metallic stent | 30 |
| 3-5-3. 片葉 metallic stent vs. 両葉 metallic stent | 38 |
| 3-5-4. metallic stent の開存期間に関与する因子 | 44 |
| 3-5-5. metallic stent 症例の生存期間に関与する因子 | 46 |
| 4. 考察 | 51 |
| 5. 結語 | 58 |
| 6. 謝辞 | 59 |
| 7. 参考文献 | 60 |

1. 緒言

悪性胆道閉塞の原因は原発の胆道系悪性腫瘍の他、膵癌、原発・転移性肝腫瘍、胆管周囲リンパ節転移などが知られている。これらの疾患では、原疾患の病態とともに、いわゆる閉塞性黄疸の病態にも注意して診療を行う必要がある。切除、非切除にかかわらず、ほとんどの例で胆道ドレナージが必須であり、減黄後に原疾患の治療を施行する。切除例では、術前胆道ドレナージの成否により手術までの期間が異なったり、術式の変更を余儀なくされたりすることもある。非切除例では、ドレナージの成否が QOL や抗腫瘍療法の進行に影響を与え、しばしば診療の中心となる。胆道ドレナージは悪性胆道閉塞症例にとって、非常に重要な技術であり、確実性と QOL の向上を求めて検討が積み重ねられてきた。

肝外悪性胆管閉塞に対するドレナージに関しては、外科的バイパス手術と非手術的ドレナージ術の無作為化比較試験で、非手術的ドレナージ術で入院期間が短く¹⁻³、特に経皮的ドレナージ術（percutaneous transhepatic biliary drainage; PTBD）と比べ内視鏡的ドレナージ術では術関連死が少ない^{4,5}、という報告がされ、内視鏡的ドレナージ術が第一選択として行われることが多い。

しかし、肝門部胆管閉塞では、内視鏡的ドレナージは非ドレナージ領域の胆管炎を惹起する可能性が高いため、禁忌に近い扱いを受けていた⁶⁻⁸。即ち、

造影にて、胆管の分岐形態、閉塞部位を把握してからドレナージチューブを留置するが、非ドレナージ領域の胆管枝にも腸内細菌を持ち込むことで、胆管炎が惹起されると考えられていた⁹。しかし、画像診断の進歩に伴い、ドレナージ前に多列検出器型 CT (multidetector-row CT; MDCT) や核磁気共鳴胆管膵管撮像法 (magnetic resonance cholangiopancreatography; MRCP) で腫瘍の進展度診断や胆管走行を把握することや¹⁰⁻¹⁵、処置具の開発により、造影せずにガイドワイヤーのみで目的の胆管枝を選択し、ドレナージすることが可能になり¹⁶⁻¹⁸、先述の胆管炎のリスクは回避し得る可能性も出てきた¹⁹。一方、PTBD では、選択的な胆管ドレナージを行うことは可能ではあるが、一過性の菌血症の合併はしばしば経験し、また、門脈血栓の合併や胆汁漏出に伴う瘻孔再発・播種などの危惧があり²⁰⁻²²、偶発症によっては肝切除術が不能となることもある。tube 逸脱などの偶発症や患者 QOL への影響も大きな問題である。

非切除例に対しては、恒久的なステンティングとして、肝外胆管閉塞では自己拡張力を持ち、plastic stent の 3 倍程度の口径を持つメッシュ構造の金属ステント (metallic stent) が有意に開存期間を延ばすことが示され^{23, 24}、現在では metallic stent を留置するケースがほとんどである。さらに、メッシュ間隙からステント内腔への腫瘍増殖によるステント閉塞を予防するために、カバーを装着した金属ステント (covered metallic stent) が開発され²⁵⁻²⁹、従来の

metallic stent よりも長期の開存が得られることが報告された³⁰。これまで当科でも肝外悪性胆管閉塞に対して積極的に covered metallic stent を留置し、その有効性を報告してきた²⁹⁻³¹。

しかし、肝門部閉塞では胆管側枝を閉塞するため、covered metallic stent は使用不能であり、長期の開存を得るために、高度に分断された胆管枝のどの胆管にどのようなステントをどのように留置すればよいか、コンセンサスは得られていない^{9, 18, 32-35}。

このように、Strategy が整理されている肝外胆管閉塞と異なり、肝門部胆管閉塞では、初回ドレナージ、恒久的ドレナージの双方で、アプローチルート（内視鏡か経皮か）、ドレナージ領域（両葉ドレナージか片葉ドレナージか）、に関してのエビデンスは得られていない。

本研究では、肝門部胆管閉塞症例の胆道ドレナージを、初回ドレナージと恒久的ドレナージに分けて解析し、内視鏡的ドレナージと経皮的ドレナージの成績の比較を中心に、安全性と有効性について検討した。

2. 研究① 肝門部悪性胆道閉塞に対する初回胆道ドレナージに関する検討

2-1. 目的

切除、非切除にかかわらず、初回ドレナージの成否、偶発症の有無はその後の治療に大きな影響を与えるため、非常に重要である。アプローチルートに関して内視鏡と経皮の成功率、偶発症発症率について比較検討する。

2-2. 対象

1995年10月から2008年8月までに当科で治療を行った肝門部悪性胆道閉塞症例141例のうち、初回胆道ドレナージから当科で施行した92例を対象とした。肝門部胆管閉塞は、metallic stentを留置すると想定した場合、閉塞を十分に解除するためにはステント上端を総肝管内に留めることができないもの、と定義した（左右肝管分岐部から狭窄部上端までが概ね15mm以内の症例）。

2-3. 方法

腹部超音波検査、MDCT、MRCPで原疾患の診断、stagingを行い、胆管の閉塞部位と走行を確認し、外科医にコンサルテーションの上、切除追求か非切除かを決定した。切除追求例では、残存予定肝のみの片葉ドレナージで減黄を図り、基本的には経皮的ドレナージを第一選択としたが、2003年以降は

Bismuth 分類を参考にし（図 1）³⁶、Bismuth I，II であれば内視鏡的ドレナージも併用した。非切除例では、2003 年以前は経皮的ドレナージを第一選択とされていたが、2003 年以降は内視鏡的ドレナージを優先した。

内視鏡的ドレナージでは、初回は経鼻胆管ドレナージチューブ（endoscopic nasobiliary drainage; ENBD tube）を原則使用した。しかし、高齢者で自己抜去の恐れがある場合や、全身状態が悪くなるべく処置回数を減らしたい場合には、初回から plastic stent や metallic stent を使用した。内視鏡的乳頭バルーン拡張術（endoscopic papillary balloon dilation; EPBD）や内視鏡的乳頭切開術（endoscopic sphincterotomy; EST）といった乳頭処置は原則として行わなかった。初回ドレナージ時に管腔内超音波検査（intraductal ultrasonography; IDUS）を行い、病変の水平方向の進展度診断を行った。また、胆管狭窄部の生検や擦過細胞診などによる病理学的検索を行い、可能な限り病理学的に悪性の確定診断を行った。

経皮的ドレナージでは、初回は原則 7Fr あるいは 8Fr の外瘻チューブを留置し、逸脱が懸念される場合は狭窄部を突破して内外瘻チューブを留置した。

2-4. 検討項目

以下の項目について検討を行った。

手技的成功率*

* 目的の胆管枝にドレナージチューブを留置できたものを手技的成功と定義した。

減黄成功率[†]と減黄成功に関与する因子

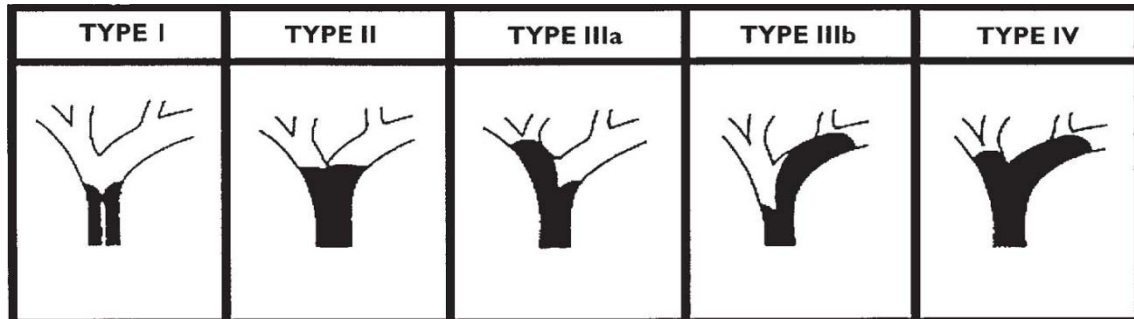
[†] 減黄成功は以下のように定義した。

ドレナージ前総ビリルビン値が 3.0mg/dl 以上の症例では、総ビリルビン値が 3.0mg/dl 以下あるいは2週間でドレナージ前値の 50%以下に低下³⁷。

ドレナージ前総ビリルビン値が 3.0mg/dl 以下の症例では、総ビリルビン値が 3.0mg/dl 以下を維持。

偶発症発症率

図 1. Bismuth 分類 (文献 38 より引用)



Type I : 腫瘍が左右肝管合流部まで浸潤していない

Type II : 腫瘍が左右肝管合流部まで浸潤

Type IIIa : 腫瘍が右肝内胆管の二次分岐まで浸潤

Type IIIb : 腫瘍が左肝内胆管の二次分岐まで浸潤

Type IV : 腫瘍が左右肝内胆管の二次分岐まで浸潤

2-5. 結果

2-5-1. 原疾患、Bismuth 分類からみたアプローチルートを選択

全体では、有意差をもって Bismuth I, II で内視鏡的ドレナージ、Bismuth IV で経皮的ドレナージが選択される割合が高かった (表 1)。疾患ごとにみると、肝門部胆管癌では内視鏡的ドレナージと経皮的ドレナージはほぼ半々であったが、胆嚢癌では Bismuth I ～ III まで内視鏡的ドレナージが選択される傾向にあり、肝内胆管癌では Bismuth IV で他疾患に比べ経皮的ドレナージの割合が高い傾向にあった (表 2)。

2-5-2. 手技的成功率

初回ドレナージの手技的成功率は内視鏡群 46 例中 41 例 (89.1%)、経皮群 46 例中 44 例 (95.7%) であり、統計学的有意差は認めなかった (表 3)。内視鏡的ドレナージ不成功 5 例中 4 例が経皮的ドレナージに移行し、全例ドレナージに成功した。1 例はさらなるドレナージは施行されなかった。経皮的ドレナージ不成功 2 例は、再度経皮的ドレナージが試みられ、ともにドレナージに成功した。最終的に内視鏡的ドレナージは 41 例、経皮的ドレナージは 50 例に施行された。フローチャートを図 2 に示す。

表 1. ドレナージ法選択時の背景

| | 内視鏡 (n=46) | 経皮 (n=46) | <i>P</i> 値 |
|---------------|-----------------|----------------|------------|
| 平均年齢(歳) | 68±11 | 65±10 | 0.2050 |
| 性別(男/女) | 26/20 | 28/18 | 0.8325 |
| 切除追求例(%) | 8 (17.4%) | 14 (30.4%) | 0.2212 |
| 総ビリルビン(mg/dl) | 10.0 (0.4-36.6) | 7.7 (0.9-28.4) | 0.1860 |
| CRP(mg/dl) | 2.3 (0.1-23.5) | 1.2 (0.1-18.2) | 0.1261 |
| 胆管炎 | 4 (8.7%) | 4 (8.7%) | 0.9999 |
| Bismuth 分類 | | | 0.0174 |
| I | 13 (28.3%) | 6 (13.0%) | |
| II | 8 (17.4%) | 3 (6.5%) | |
| III | 8 (17.4%) | 5 (10.1%) | |
| IV | 17 (37.0%) | 32 (69.6%) | |
| 原疾患 | | | 0.0699 |
| 肝門部胆管癌* | 12 (26.1%) | 13 (28.3%) | |
| 胆嚢癌 | 15 (32.6%) | 7 (15.2%) | |
| 肝内胆管癌† | 3 (6.5%) | 13 (28.3%) | |
| リンパ節転移 | 8 (17.4%) | 8 (17.4%) | |
| 肝細胞癌‡ | 5 (10.9%) | 4 (8.7%) | |
| 膵癌§ | 3 (6.5%) | 1 (2.2%) | |

* 2 例肝硬変合併

† 1 例肝硬変合併

‡ 全例肝硬変合併

§ 1 例肝硬変合併

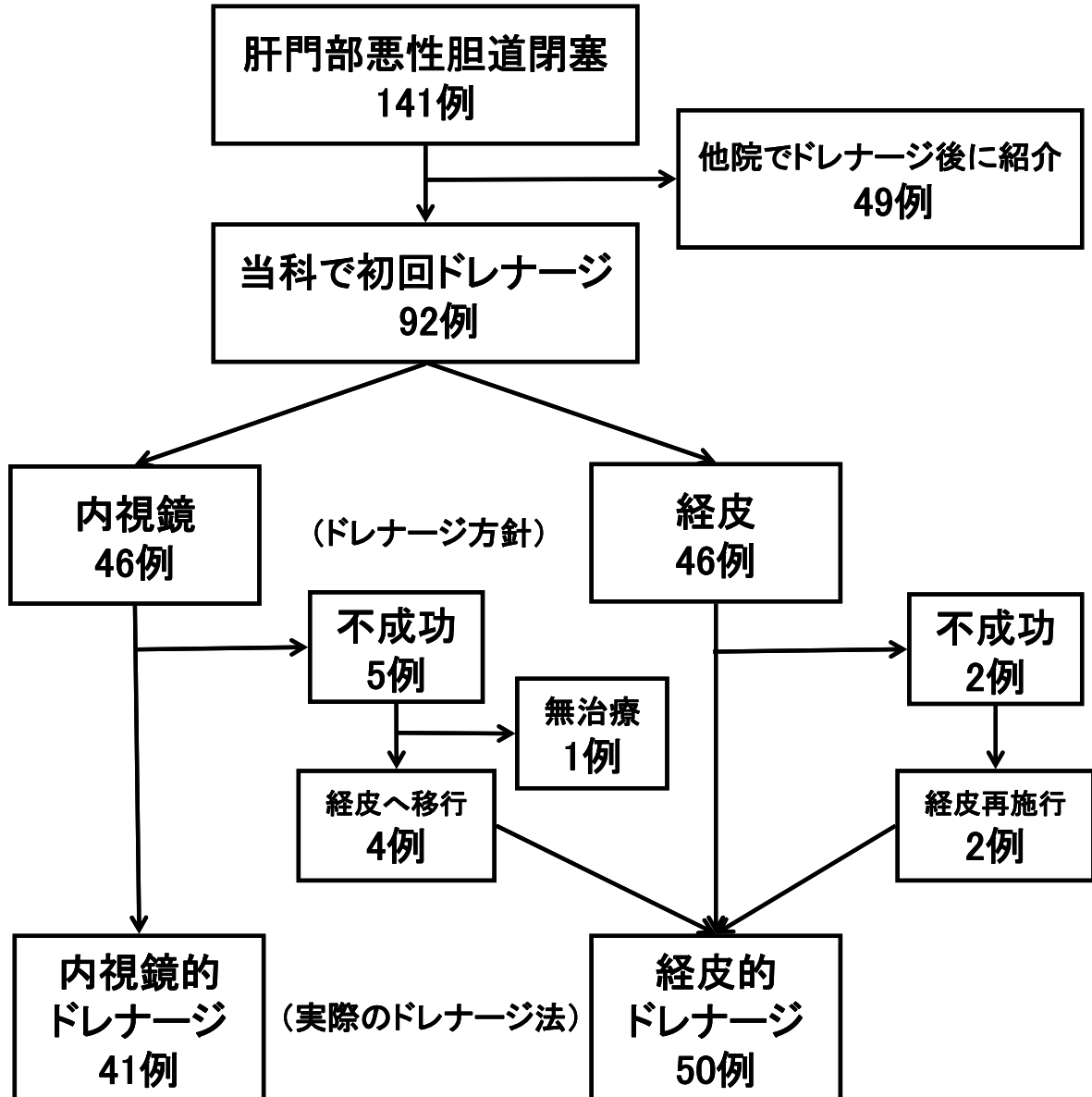
表 2. 原疾患、Bismuth 分類別のアプローチルート

| | Bismuth 分類（内視鏡 / 経皮） | | | | |
|--------|----------------------|-------|-------|---------|---------|
| | I | II | III | IV | 計 |
| 肝門部胆管癌 | 0 / 0 | 2 / 0 | 3 / 3 | 7 / 10 | 12 / 13 |
| 胆嚢癌 | 6 / 3 | 5 / 1 | 2 / 0 | 2 / 3 | 15 / 7 |
| 肝内胆管癌 | 0 / 1 | 0 / 0 | 1 / 1 | 2 / 11 | 3 / 13 |
| リンパ節転移 | 6 / 2 | 0 / 1 | 1 / 1 | 1 / 4 | 8 / 8 |
| 肝細胞癌 | 1 / 0 | 1 / 1 | 1 / 0 | 2 / 3 | 5 / 4 |
| 膵癌 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 3 / 1 | 3 / 1 |
| 計 | 13 / 6 | 8 / 3 | 8 / 5 | 17 / 32 | |

表 3. 初回ドレナージ手技の成功率

| | 内視鏡 (n=46) | 経皮 (n=46) | <i>P</i> 値 |
|-------------|---------------|--------------|------------|
| 成功 | 41 (89.1%) | 44 (95.7%) | 0.4345 |
| 不成功 | 5 (10.9%) | 2 (4.3%) | |
| 経皮的ドレナージに移行 | 4 (8.7%) | | |
| 再度経皮的ドレナージ | | 2 (4.3%) | |
| 無治療 | 1 (2.2%) | | |

図 2. 初回ドレナージの内訳



2-5-3. 減黄成功率および減黄に要する期間

減黄成功率は内視鏡的ドレナージ 41 例中 35 例 (85.4%)、経皮的ドレナージ 50 例中 39 例 (78.0%) であり、統計学的有意差を認めなかった (表 4)。

減黄成功に関与する因子を検討するために、年齢 (70 歳以上/未満)、性別、肝硬変 (あり/なし)、Bismuth 分類 (Ⅲ,Ⅳ/Ⅰ,Ⅱ)、ドレナージ前総ビリルビン値、アプローチルート (経皮/内視鏡)、ドレナージ領域 (両葉/片葉) を変数としてロジスティック回帰分析を実施したところ、肝硬変、ドレナージ前総ビリルビン値のみが統計学的に有意な因子であり (表 6, 7)、アプローチルートやドレナージ領域は減黄成功に影響を及ぼさなかった。さらに、ドレナージ前の総ビリルビン値が 3.0mg/dl 以上の症例のみを対象として、減黄に要する期間について検討したところ、アプローチルートは総ビリルビン値が 3.0mg/dl 以下になるまでの期間に影響を及ぼさなかった (表 8)。

2-5-4. 偶発症

初回ドレナージに関連した偶発症は内視鏡的ドレナージで 8 例 (19.5%)、経皮的ドレナージで 7 例 (14.0%) に認めたが、統計学的有意差は認めなかった。内視鏡的ドレナージで胆管炎を 4 例 (9.8%) に認めた。1 例は肝門部胆管癌、Bismuth Ⅳ症例で、右後区域枝に ENBD 施行後、非ドレナージ領域の胆管炎

を発症し、9 日後に左葉に PTBD の追加を要した。1 例は肝内胆管癌、Bismuth III 症例で、plastic stent による内瘻直後にステント閉塞による胆管炎を合併し、翌日に ENBD tube への交換を要した。1 例は肝細胞癌、Bismuth III 症例で plastic stent 逸脱による胆管炎で翌日に ENBD tube への交換を要した。1 例は乳癌リンパ節転移、Bismuth III 症例で、ドレナージ前より胆管炎を合併しており、ENBD 後も胆管炎が一時的に悪化したが、保存的治療で改善した。

また、急性胆嚢炎を 2 例に認め、1 例は初回ドレナージ 2 日後に経皮経肝胆嚢吸引穿刺術（percutaneous transhepatic gallbladder aspiration; PTGBA）を施行、1 例は保存的治療で改善した。

内視鏡的ドレナージに特有の偶発症としては、急性膵炎を 2 例に認めたが、いずれも軽症であり、保存的治療で改善した。また、ENBD tube の接触による食道胃接合部の潰瘍出血を 1 例に認めたが、plastic stent に交換し、保存的治療で改善した。

経皮的ドレナージでは非ドレナージ領域の胆管炎を 3 例（6.0%）に認め、全て Bismuth IV 症例であったが、いずれも保存的治療で改善した。

経皮的ドレナージに特有の偶発症としては、tube の逸脱を 2 例（6.0%）に認め、いずれも再穿刺を要した。また、胆道出血による tube 閉塞を 1 例に認め、tube 交換を要した。門脈血栓や瘻孔再発・播種は認めなかった。

Bismuth 分類別にみると、偶発症は Bismuth I,II 症例では内視鏡的ドレナージで 2 例 (11.1%) に認めたが、経皮的ドレナージでは認めず、Bismuth III, IV 症例では内視鏡的ドレナージで 6 例 (26.1%)、経皮的ドレナージで 7 例 (18.4%) に認めたが、統計学的有意差は認めなかった。

胆管炎は Bismuth I,II 症例では内視鏡的ドレナージ、経皮的ドレナージともに認めず、Bismuth III,IV 症例では内視鏡的ドレナージで 4 例 (17.4%)、経皮的ドレナージで 3 例 (7.9%) に認めたが、統計学的有意差は認めなかった。

初回ドレナージ後の胆管炎に関与する因子を検討するために、年齢 (70 歳以上/未満)、性別、肝硬変 (あり/なし)、Bismuth 分類 (III,IV/ I,II)、ドレナージ前総ビリルビン値、ドレナージ前胆管炎 (あり/なし)、アプローチルート (経皮/内視鏡)、ドレナージ領域 (両葉/片葉)、非ドレナージ領域の造影 (あり/なし) を変数としてロジスティック回帰分析を実施したところ、ドレナージ前総ビリルビン値のみが統計学的に有意な因子であり (表 9, 10)、アプローチルートやドレナージ領域は影響しなかった。

表 4. 初回ドレナージ成績

| | 内視鏡 (n=41) | 経皮 (n=50) | <i>P</i> 値 |
|---------|--|--------------|------------|
| ドレナージ法 | ENBD tube 25 plastic stent 12 metallic stent 4 | | |
| 片葉/両葉 | 37 / 4 | 40 / 10 | 0.2459 |
| 減黄成功 | 35 (85.4%) | 39 (78.0%) | 0.4270 |
| 偶発症 | 8 (19.5%) | 7 (14%) | 0.5744 |
| 胆管炎 | 4 (9.8%) | 3 (6.0%) | 0.6967 |
| 胆嚢炎 | 2 (4.9%) | 0 | 0.2002 |
| 急性膵炎 | 2 (4.9%) | | |
| 潰瘍出血 | 1 (2.4%) | | |
| tube 逸脱 | | 3 (6.0%) | |
| tube 閉塞 | | 1 (2.0%) | |

表 5. 初回ドレナージ偶発症 (Bismuth 分類別)

| | Bismuth I, II | | Bismuth III, IV | |
|---------|---------------|--------------|-----------------|--------------|
| | 内視鏡 (n=18) | 経皮 (n=12) | 内視鏡 (n=23) | 経皮 (n=38) |
| 偶発症 | 2 (11.1%) | 0 | 6 (26.1%) | 7 (18.4%) |
| 胆管炎 | 0 | 0 | 4 (17.4%) | 3 (7.9%) |
| 胆嚢炎 | 2 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 急性膵炎 | 1 (5.6%) | | 1 (4.3%) | |
| 潰瘍出血 | | | 1 (4.3%) | |
| tube 逸脱 | | | | 3 (7.9%) |
| tube 閉塞 | | | | 1 (2.6%) |

表 6. 減黄成功に関与する因子 (単変量解析)

| 因子 | | オッズ比 | 95%信頼区間 | P値 |
|------------------------------|----------------|-------|-------------|--------|
| 年齢 | 70 歳未満 (n=54) | 1 | | |
| | 70 歳以上 (n=37) | 0.974 | 0.334-2.844 | 0.9616 |
| 性別 | 女性 (n=38) | 1 | | |
| | 男性 (n=53) | 0.518 | 0.166-1.618 | 0.2574 |
| 肝硬変 | なし (n=78) | 1 | | |
| | あり (n=13) | 0.126 | 0.035-0.452 | 0.0015 |
| Bismuth 分類 | I, II (n=30) | 1 | | |
| | III, IV (n=61) | 0.568 | 0.168-1.921 | 0.3628 |
| ドレナージ前総ビリルビン (1mg/dl 上昇毎) | | 0.895 | 0.831-0.964 | 0.0035 |
| アプローチルート | 内視鏡 (n=41) | 1 | | |
| | 経皮 (n=50) | 0.608 | 0.203-1.816 | 0.3725 |
| ドレナージ領域 | 片葉 (n=77) | 1 | | |
| | 両葉 (n=14) | 0.332 | 0.095-1.166 | 0.0853 |

表 7. 減黄成功に関与する因子 (多変量解析)

| 因子 | | オッズ比 | 95%信頼区間 | P値 |
|------------------------------|-----------|-------|-------------|--------|
| 肝硬変 | なし (n=78) | 1 | | |
| | あり (n=13) | 0.153 | 0.039-0.601 | 0.0071 |
| ドレナージ前総ビリルビン (1mg/dl 上昇毎) | | 0.906 | 0.838-0.979 | 0.0129 |
| ドレナージ領域 | 片葉 (n=77) | 1 | | |
| | 両葉 (n=14) | 0.590 | 0.140-2.486 | 0.4717 |

表 8. 減黄期間に関する検討
(ドレナージ前総ビリルビン値が 3.0mg/dl 以上の症例)

| | 内視鏡 (n=26) | 経皮 (n=28) | <i>P</i> 値 |
|----------------------|---------------|--------------|------------|
| ドレナージ前総ビリルビン(mg/dl) | 13.2±7.8 | 8.2±4.8 | 0.0072 |
| ドレナージ領域 (片葉/両葉) | 23 / 3 | 23 / 5 | 0.7058 |
| T.B<3.0mg/dl まで期間(日) | 18.7±14.6 | 13.4±17.0 | 0.2228 |
| T.B<3.0mg/dl まで処置回数 | 1.8±0.9 | 2.0±1.6 | 0.5263 |

T.B; total bilirubin

表 9. 初回ドレナージ後の胆管炎に關与する因子（単変量解析）

| 因子 | | オッズ比 | 95%信賴区間 | P値 |
|------------------------------|----------------|-------------------------|--------------|--------|
| 年齢 | 70 歳未満 (n=54) | 1 | | |
| | 70 歳以上 (n=37) | 1.103 | 0.232-5.245 | 0.9020 |
| 性別 | 女性 (n=38) | 1 | | |
| | 男性 (n=53) | 4.732 | 0.544-40.982 | 0.1590 |
| 肝硬変 | なし (n=78) | 1 | | |
| | あり (n=13) | 5.550 | 1.081-28.505 | 0.0401 |
| Bismuth 分類 | I, II (n=30) | 1 | | |
| | III, IV (n=61) | 5.191 × 10 ⁵ | | 0.9713 |
| ドレナージ前総ビリルビン (1mg/dl 上昇毎) | | 1.116 | 1.015-1.227 | 0.0238 |
| ドレナージ前胆管炎 | なし (n=83) | 1 | | |
| | あり (n=8) | 5.200 | 0.827-32.685 | 0.0787 |
| アプローチルート | 内視鏡 (n=41) | 1 | | |
| | 経皮 (n=50) | 0.590 | 0.124-2.804 | 0.5073 |
| ドレナージ領域 | 片葉 (n=77) | 1 | | |
| | 両葉 (n=14) | 2.400 | 0.417-13.813 | 0.3268 |
| 非ドレナージ領域の造影なし | (n=78) | 1 | | |
| | あり (n=13) | 1.000 | 0.110-9.058 | 0.9999 |

表 10. 初回ドレナージ後の胆管炎に關与する因子（多変量解析）

| 因子 | | オッズ比 | 95%信賴区間 | P値 |
|------------------------------|-----------|-------|--------------|--------|
| 肝硬変 | なし (n=78) | 1 | | |
| | あり (n=13) | 3.620 | 0.593-22.104 | 0.1633 |
| ドレナージ前総ビリルビン (1mg/dl 上昇毎) | | 1.110 | 1.002-1.231 | 0.0461 |
| ドレナージ前胆管炎 | なし (n=83) | 1 | | |
| | あり (n=8) | 5.224 | 0.579-47.166 | 0.1408 |

3. 研究② 非切除肝門部悪性胆道閉塞に対する恒久的ドレナージに関する検討

3.1 目的

恒久的ドレナージを施行した症例の成績をアプローチルート別（内視鏡／経皮）、ドレナージ領域別（片葉／両葉）に分けて比較検討する。

3-2. 対象

1995年10月から2008年8月までに当科で治療を行った肝門部悪性胆道閉塞症例141例のうち、切除例29例、非ドレナージ例1例を除く非切除肝門部悪性胆道閉塞111例を対象とした。

3-3. 方法

当科や他院で初回ドレナージが施行された後、非切除の診断で減黄効果が得られた症例を、**metallic stent**を用いた恒久的ステンティングの適応と判断した。減黄不良例や感染コントロール不良例は、**metallic stent**の適応外とし、PTBD 外瘻で経過観察とした。肝細胞癌は動脈血の豊富な腫瘍で出血のリスクがあり、**metallic stent**の適応外とした。また、全身状態が悪く予後不良と思われた症例に対しては、初回アプローチルートにより、経皮的な内外瘻チューブによる外瘻クランプや、内視鏡的な **plastic stent**での経過観察とした。それ以

外の、全身状態良好例を **metallic stent** の適応とし、その挿入ルートは初回アプローチルートを用いることを原則とした（図 3, 4）。ドレナージ領域の選択は、症例ごとに検討し、2005 年以前は片葉ドレナージを基本としていたが、2005 年以降は複数本留置に適した新しい **metallic stent** が開発されたため、**Bismuth III,IV**症例に対しては積極的に両葉ドレナージを行った。複数本の **metallic stent** 留置に際しては、**T**字型（図 5）もしくは**Y**字型（図 6）に留置した。また、ステントの下端は下部胆管内に留め、極力乳頭機能の温存を図った。

ステント閉塞の原因は内視鏡的もしくは経皮的胆道造影で以下のように診断した。①ステント内へ腫瘍が浸潤しステント内の胆管造影に途絶所見を認めた場合はバルーンカテーテルにて排出を図り、胆管像に変化がない場合は **tumor ingrowth** と診断した。②ステントの上端もしくは下端を越えて腫瘍が進展し新たな狭窄を認めた場合は **tumor overgrowth** と診断した。③胆道造影においてステント内に浮遊する典型的な陰影欠損を認めた場合や、内視鏡画面で胆泥の排出を認めた場合に、胆泥による閉塞と診断した。

3-4. 統計解析

ステントの開存期間はステント留置からステント閉塞までの期間とし、生存期間はステント留置から死亡時までの期間とした。死亡時まで臨床的に明ら

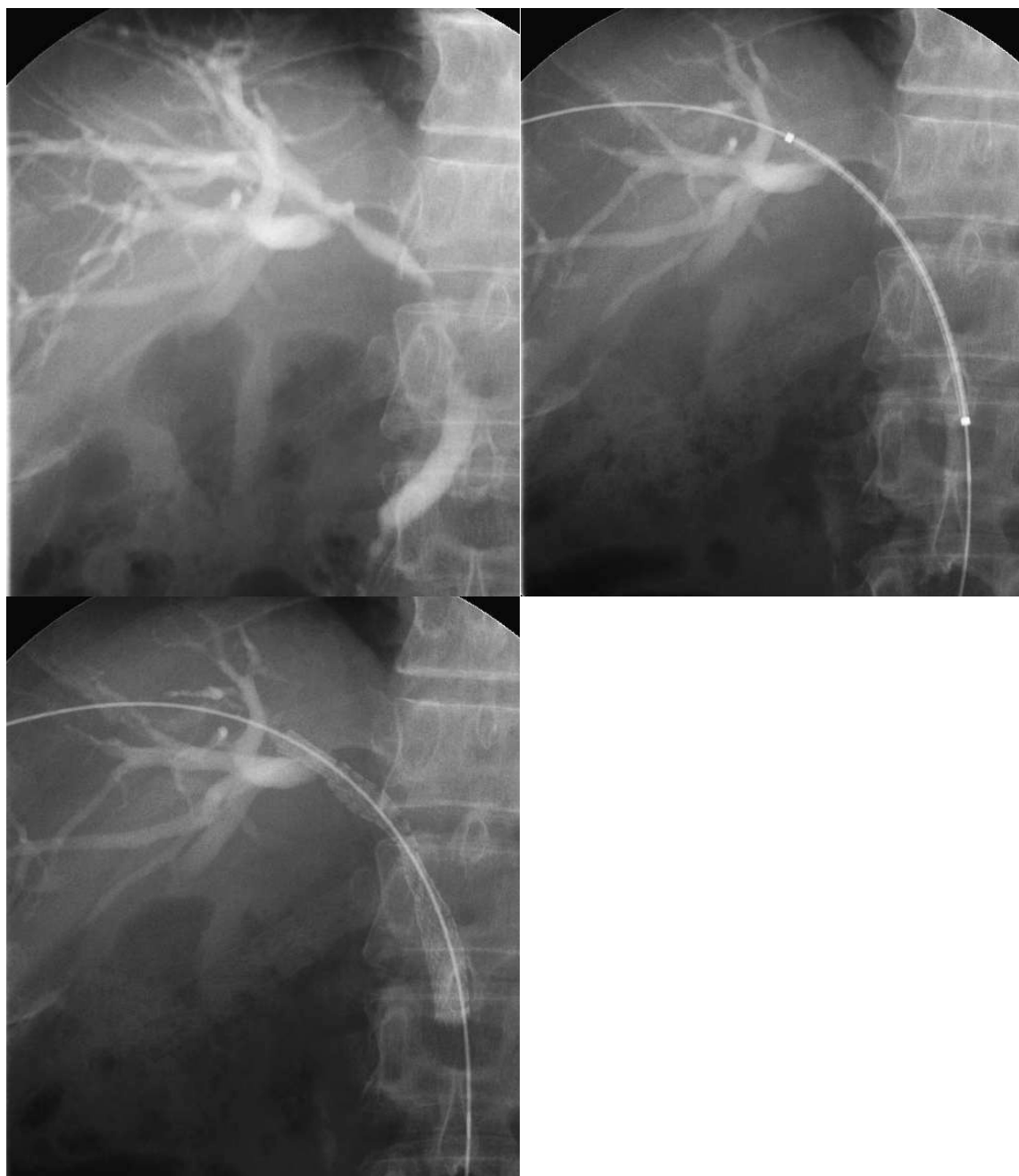
かなステント閉塞の徴候を認めなかった症例は、ステント留置から死亡時までを開存期間とし、累積開存率の解析では打ち切り例とした。本研究の終了時（2008 年 9 月 30 日）の時点で生存していた場合は、累積開存率・生存率の解析とも研究終了時で打ち切りとした。

ステントの閉塞率の比較は、Fisher's exact test を用い、平均開存期間の比較は、Mann-Whitney U-test を用いて検定した。

累積開存率および累積生存率を Kaplan-Meier 法を用いて比較し、開存期間、生存期間の差を Log-rank test で検定した。

metallic stent の開存期間および metallic stent 症例の生存期間に關与する因子の解析のために、Cox 比例ハザードモデルを用いた。

図 3. 経皮的片葉 metallic stent 留置



肝門部胆管癌、Bismuth IV症例。経皮的に右肝内胆管から総胆管にステントを留置した。

図 4. 内視鏡的片葉 metallic stent 留置



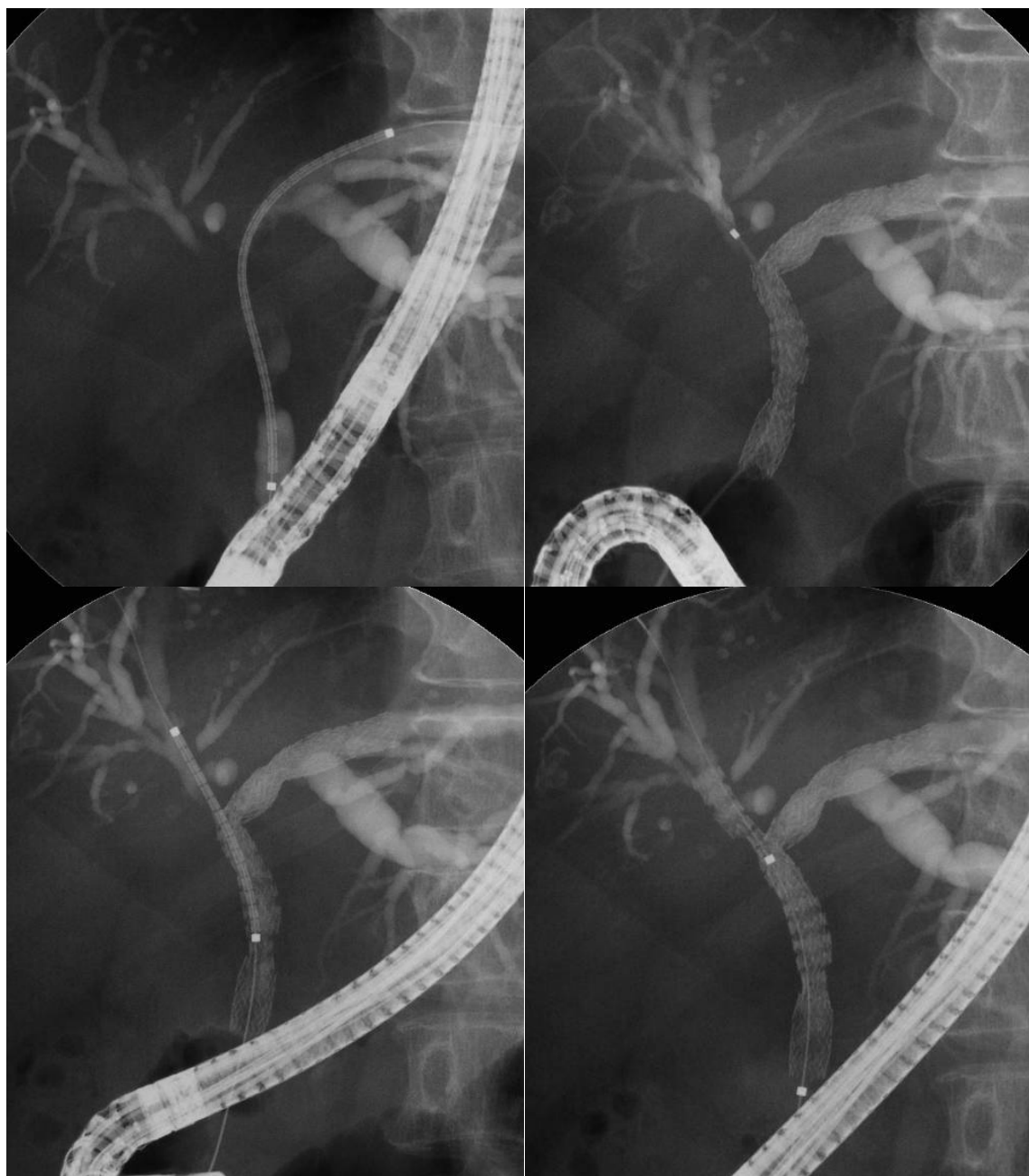
乳癌リンパ節転移、Bismuth III症例。(左上) ドレナージ前 MRCP 像。内視鏡的に左肝内胆管から総胆管にステントを留置した。

図 5. 経皮的両葉 metallic stent 留置 (T 字型)



肝内胆管癌、Bismuth IV症例。左肝内胆管から右肝内胆管に橋渡しした1本目のステントのメッシュ間隙を通して partial stent-in-stent 法で肝門部胆管から総胆管に2本目のステントを留置した。

図 6. 内視鏡的両葉 metallic stent 留置 (Y 字型)



胆嚢癌、Bismuth IV症例。左肝内胆管から総胆管に留置した1本目のステントのメッシュ間隙を通して partial stent-in-stent 法で右肝内胆管から総胆管に2本目のステントを留置した。

3-5. 結果

3-5-1. 恒久的ドレナージ内訳

非切除肝門部悪性胆道閉塞 111 例中、初回ドレナージのアプローチルートは内視鏡 46 例、経皮 65 例であり、恒久的ドレナージは内視鏡的 metallic stent 40 例、経皮的 metallic stent 29 例、内視鏡的 plastic stent 10 例、PTBD 外瘻 32 例であった（表 11）。フローチャートを図 7 に示す。

初回内視鏡的ドレナージから PTBD 外瘻に移行した 3 例はいずれも他院で内視鏡的ドレナージ施行後に胆管炎、肝膿瘍を発症し、複数の PTBD tube および経皮経肝膿瘍ドレナージ（percutaneous transhepatic abscess drainage; PTAD）を要した症例であった。

予後不良と判断し、plastic stent や PTBD 外瘻で経過をみた症例の 50%生存期間はそれぞれ 65 日、76 日と短く、metallic stent を留置した症例の 50%生存期間は 238 日であった（図 8）。

3-5-2. 内視鏡的 metallic stent vs. 経皮的 metallic stent

内視鏡的 metallic stent（MS）群と経皮的 metallic stent（MS）群で、患者背景において Bismuth 分類、原疾患で統計学的有意差を認めた（表 11）。

50%ステント開存期間は内視鏡的 MS 群 358 日、経皮的 MS 群 486 日（図

9)、平均ステント開存期間は内視鏡的 MS 群 149 日、経皮的 MS 群 235 日であり、いずれも統計学的有意差を認めなかった。50%生存期間は内視鏡的 MS 群 238 日、経皮的 MS 群 232 日であり (図 10)、統計学的有意差を認めなかった。

偶発症全体では内視鏡的 MS 群で 21 例(52.5%)、経皮的 MS 群で 18 例(62.1%)に生じたが、統計学的有意差を認めなかった (表 12)。

ステント閉塞は内視鏡的 MS 群で 13 例 (32.5%)、経皮的 MS 群で 9 例 (31.0%) に生じ、閉塞までの期間はそれぞれ 110.9 日、183.7 日であった。閉塞原因は内視鏡的 MS 群では胆泥 2 例、tumor ingrowth 8 例、ステント拡張不良 2 例、腫瘍出血 1 例、経皮的 MS 群では胆泥 2 例、tumor ingrowth 4 例、tumor overgrowth 2 例、ステント拡張不良 1 例であり、ステント閉塞率や閉塞原因に統計学的有意差を認めなかった (表 13)。

ステント閉塞以外の偶発症は内視鏡的 MS 群で 14 例 (35.0%)、経皮的 MS 群で 9 例 (31.0%) に認め、内視鏡的 MS 群で胆管炎 8 例、胆嚢炎 3 例、肝膿瘍 3 例、経皮的 MS 群で胆管炎 3 例、胆嚢炎 3 例、肝膿瘍 3 例であったが、統計学的有意差を認めなかった (表 12)。

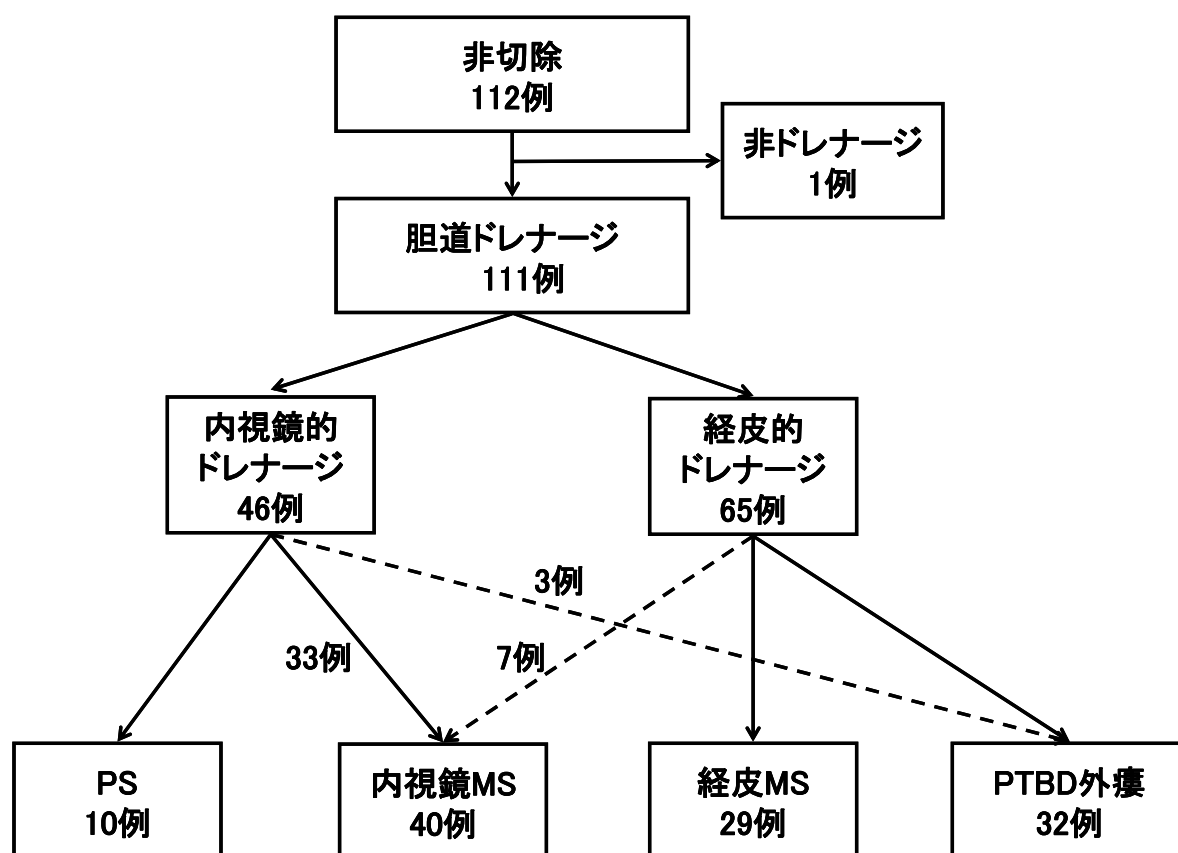
表 11. 恒久的ドレナージ患者背景

| | 内視鏡 PS (n=10) | 内視鏡 MS (n=40) | 経皮 MS (n=29) | PTBD 外瘻 (n=32) |
|----------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| 平均年齢(歳) | 68±11 | 67±10 | 69±9 | 63±11 |
| 性別(男/女) | 7/3 | 18/22 | 10/19 | 25/7 |
| 前 T.B(mg/dl)* | 10.2 (0.4-20.0) | 9.5 (0.8-36.6) | 6.2 (1.3-21.6) | 9.7 (1.9-28.4) |
| 後 T.B(mg/dl)† | 5.7 (0.5-25.3) | 2.3 (0.4-25.1) | 1.5 (0.3-16.4) | 6.2 (1.0-27.0) |
| Bismuth 分類 | | | | |
| I | 1 (10.0%) | 9 (22.5%) | 3 (10.3%) | 6 (18.8%) |
| II | 4 (40.0%) | 9 (22.5%) | 1 (3.4%) | 2 (6.3%) |
| III | 2 (20.0%) | 5 (12.5%) | 6 (20.7%) | 3 (9.4%) |
| IV | 3 (30.0%) | 17 (42.5%) | 19 (65.5%) | 21 (65.6%) |
| 原疾患 | | | | |
| 肝門部胆管癌 | 1 (10.0%) | 11 (27.5%) | 12 (41.4%) | 8 (25.0%) |
| 胆嚢癌 | 2 (20.0%) | 17 (42.5%) | 3 (10.3%) | 5 (15.6%) |
| 肝内胆管癌 | 1 (10.0%) | 6 (15.0%) | 11 (37.9%) | 5 (15.6%) |
| リンパ節転移 | 0 | 4 (10.0%) | 2 (6.9%) | 9 (28.1%) |
| 肝細胞癌 | 5 (50.0%) | 0 | 0 | 4 (12.5%) |
| 膵癌 | 1 (10.0%) | 2 (5.0%) | 1 (3.4%) | 1 (3.1%) |
| 胆管炎(初回ドレナージ以降) | 2 (20.0%) | 10 (25%) | 4 (13.8%) | 6 (18.8%) |

PS; plastic stent, MS; metallic stent, PTBD; percutaneous transhepatic biliary drainage, T.B; total bilirubin

* 初回ドレナージ前の総ビリルビン値、† 恒久的ドレナージ前の総ビリルビン値

図 7. 恒久的ドレナージ内訳



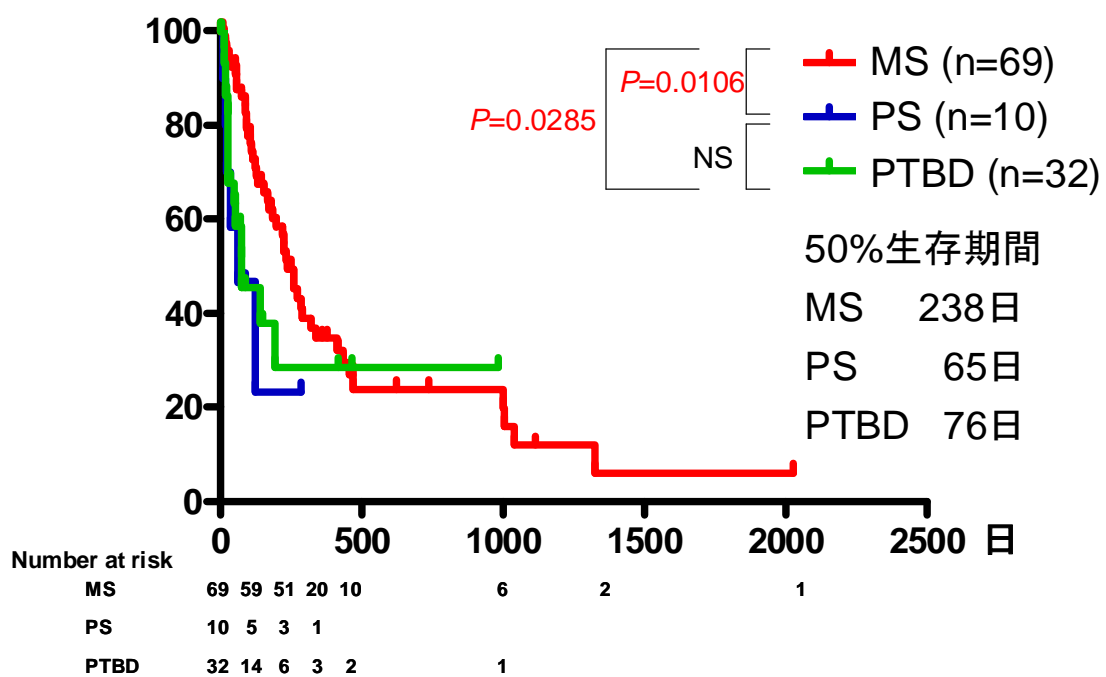
PS; plastic stent

MS; metallic stent

PTBD; percutaneous transhepatic biliary drainage

図 8. 累積生存率 (MS vs. PS vs. PTBD)

累積生存率(%) (Kaplan-Meier法 Log-rank test $P=0.0254$)



MS; metallic stent, PS; plastic stent, PTBD; percutaneous transhepatic biliary drainage

図 9. metallic stent 累積開存率（内視鏡 vs.経皮）

累積開存率(%)（Kaplan-Meier法 Log-rank test $P=0.2744$ ）

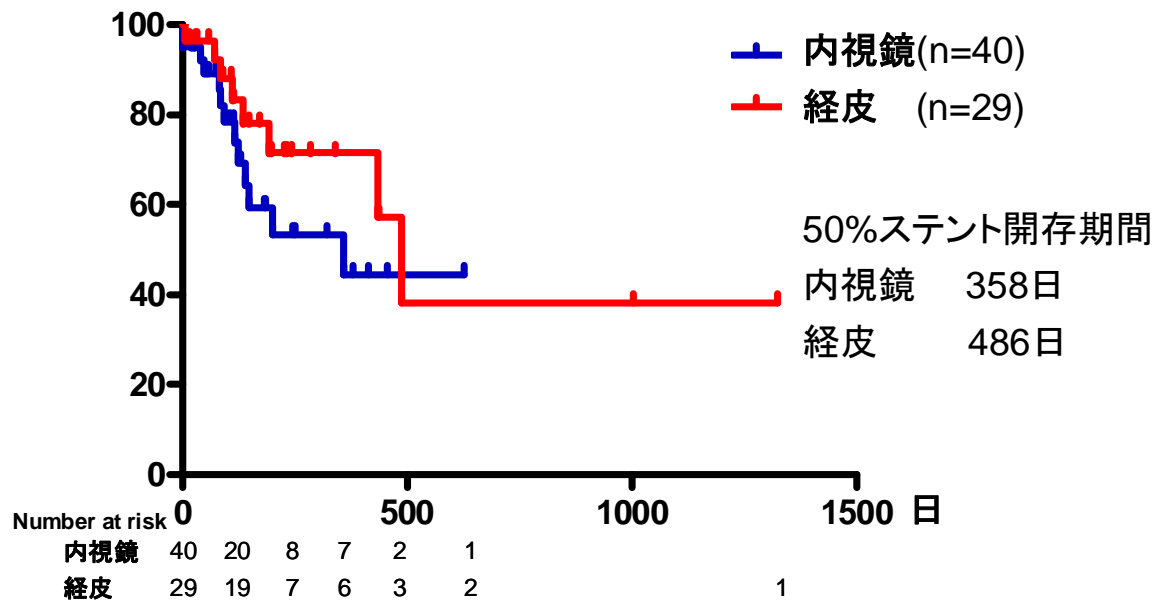


図 10. 累積生存率（内視鏡 MS vs.経皮 MS）

累積生存率(%)（Kaplan-Meier法 Log-rank test $P=0.8142$ ）

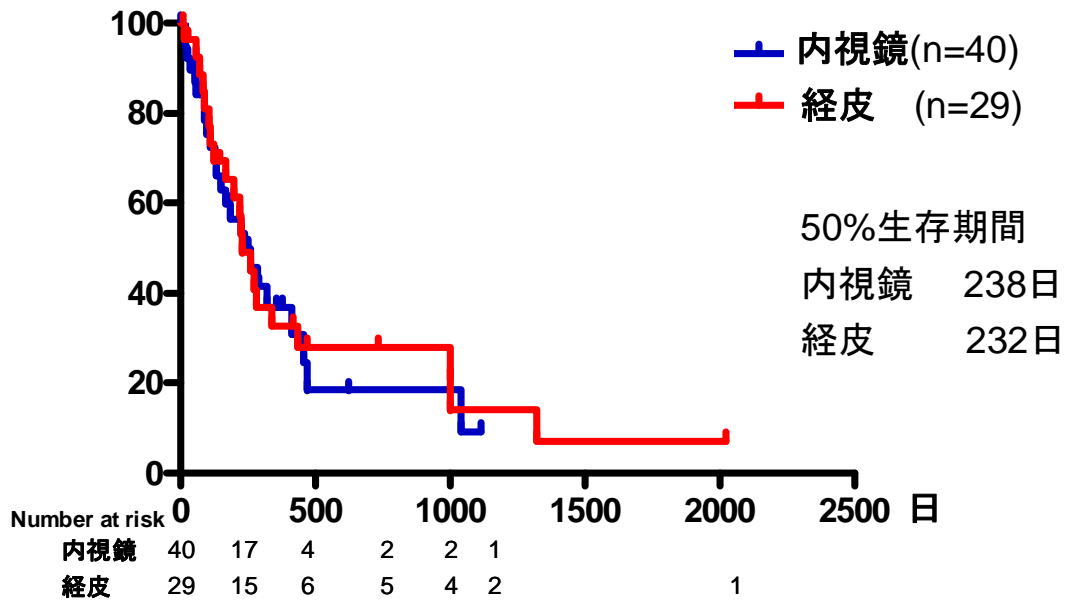


表 12. アプローチルート別 metallic stent の成績

| | 内視鏡 (n=40) | 経皮 (n=29) | <i>P</i> 値 |
|------------------|---------------|--------------|------------|
| 手技的成功 | 40 (100%) | 29 (100%) | |
| 減黄成功 | 37 (92.5%) | 28 (96.6%) | 0.6337 |
| 偶発症 | 21 (52.5%) | 18 (62.1%) | 0.4694 |
| ステント閉塞 | 13 (32.5%) | 9 (31.0%) | 0.9999 |
| 閉塞原因 | | | |
| 胆泥 | 2 (5.0%) | 2 (6.9%) | 0.9999 |
| Tumor ingrowth | 8 (20.0%) | 4 (13.8%) | 0.7488 |
| Tumor overgrowth | 0 | 2 (6.9%) | 0.1731 |
| その他 | 3 (7.5%) | 1 (3.4%) | |
| 閉塞までの期間 | 110.9 日 | 183.7 日 | 0.2032 |
| 胆管炎 | 8 (20.0%) | 3 (10.3%) | 0.3359 |
| 胆嚢炎 | 3 (7.5%) | 3 (10.3%) | 0.6905 |
| 肝膿瘍 | 3 (7.5%) | 3 (10.3%) | 0.6905 |

3-5-3. 片葉 metallic stent vs. 両葉 metallic stent

片葉 MS 群は 44 例、両葉 MS 群は 25 例で、片葉 MS 群では両葉 MS 群より有意に内視鏡的アプローチの割合が高かった。また、片葉 MS 群で Bismuth I, II 症例、両葉 MS 群で Bismuth IV 症例の割合が高い傾向にあった (表 13)。

ステント累積開存率に統計学的有意差は認めず (図 11)、平均ステント開存期間は片葉 MS 群 163.0 日、両葉 MS 群 223.4 日であり、統計学的有意差を認めなかった。50%生存期間は片葉 MS 群 260 日、両葉 MS 群 220 日であり、統計学的有意差を認めなかった (図 12)。

偶発症全体では片葉 MS 群で 22 例(50.0%)、両葉 MS 群で 16 例(64.0%)に生じたが、統計学的有意差を認めなかった (表 14)。

ステント閉塞は片葉 MS 群で 16 例 (36.4%)、両葉 MS 群で 6 例 (24.0%) に生じ、閉塞までの期間はそれぞれ 164.8 日、76.5 日であった。閉塞原因は片葉 MS 群では胆泥 4 例、tumor ingrowth 9 例、tumor overgrowth 1 例、ステント拡張不良 2 例、両葉 MS 群では tumor ingrowth 3 例、tumor overgrowth 1 例、ステント拡張不良 1 例、腫瘍出血 1 例であり、ステント閉塞率や閉塞原因に統計学的有意差を認めなかった (表 14)。

ステント閉塞以外の偶発症は片葉 MS 群で 12 例 (27.3%)、両葉 MS 群で 11 例 (44.0%) に認め、片葉 MS 群で胆管炎 6 例、胆嚢炎 2 例、肝膿瘍 4 例、

両葉 MS 群で胆管炎 5 例、胆嚢炎 4 例、肝膿瘍 2 例であり、統計学的有意差を認めなかった（表 14）。

表 13. ドレナージ領域別患者背景

| | 片葉 (n=44) | 両葉 (n=25) | <i>P</i> 値 |
|------------|--------------|--------------|------------|
| 平均年齢(歳) | 68±10 | 68±8 | 0.9738 |
| 性別(男/女) | 17/27 | 11/14 | 0.7994 |
| 内視鏡/経皮 | 30/14 | 10/15 | 0.0413 |
| Bismuth 分類 | | | |
| I | 11 (25.0%) | 1 (4.0%) | 0.0564 |
| II | 7 (15.9%) | 3 (12.0%) | |
| III | 8 (18.2%) | 3 (12.0%) | |
| IV | 18 (40.9%) | 18 (72.0%) | |
| 原疾患 | | | 0.4806 |
| 肝門部胆管癌 | 13 (29.5%) | 10 (40.0%) | |
| 胆嚢癌 | 15 (34.1%) | 5 (20.0%) | |
| 肝内胆管癌 | 9 (20.5%) | 8 (32.0%) | |
| リンパ節転移 | 5 (11.4%) | 1 (4.0%) | |
| 膵癌 | 2 (11.4%) | 1 (4.0%) | |

図 11. metallic stent 累積開存率（片葉 vs.両葉）

累積開存率(%) (Kaplan-Meier法 Log-rank test $P=0.1767$)

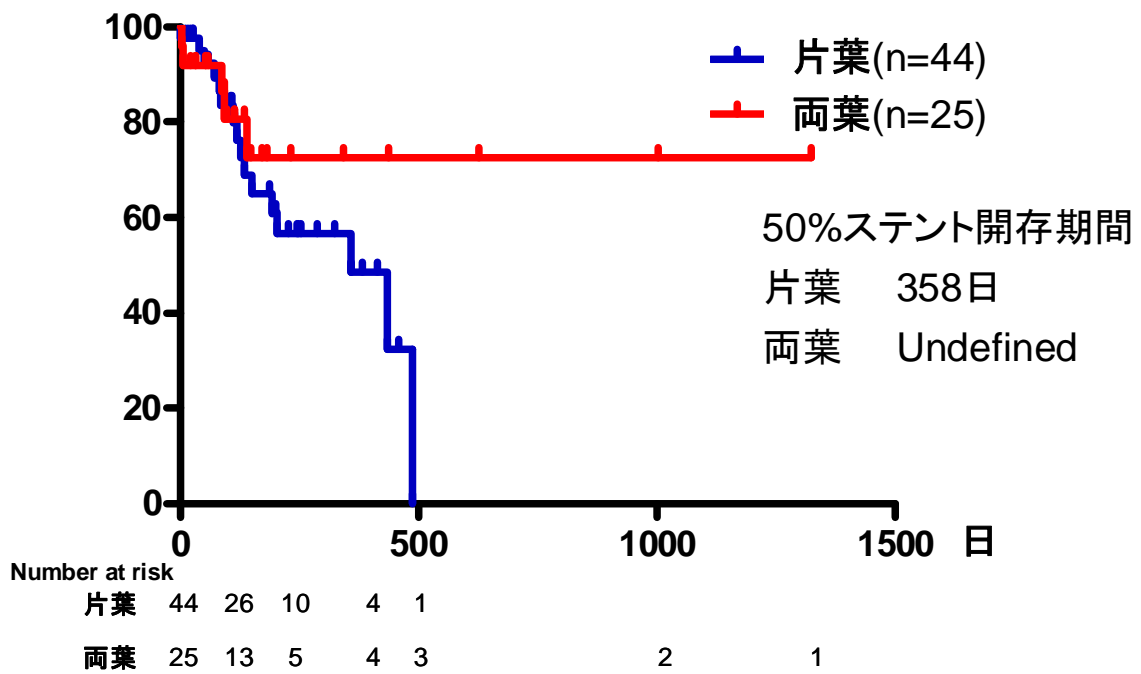


図 12. 累積生存率（片葉 vs.両葉）

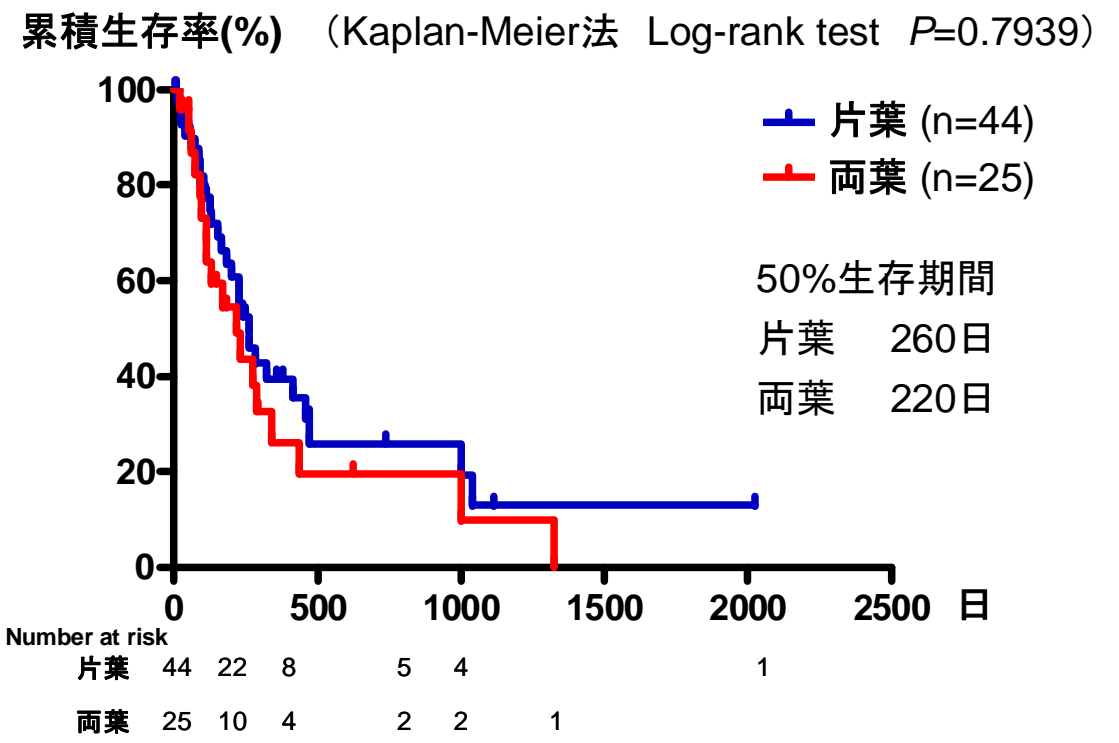


表 14. ドレナージ領域別 metallic stent の成績

| | 片葉 (n=44) | 両葉 (n=25) | <i>P</i> 値 |
|------------------|--------------|--------------|------------|
| 手技的成功 | 44 (100%) | 25 (100%) | |
| 減黄成功 | 40 (90.9%) | 25 (100%) | 0.2887 |
| 偶発症 | 22 (50.0%) | 16 (64.0%) | 0.3187 |
| ステント閉塞 | 16 (36.4%) | 6 (24.0%) | 0.4209 |
| 閉塞原因 | | | |
| 胆泥 | 4 (6.8%) | 0 | 0.5486 |
| Tumor ingrowth | 9 (20.5%) | 3 (12.0%) | 0.5147 |
| Tumor overgrowth | 1 (2.3%) | 1 (4.0%) | 0.9999 |
| その他 | 2 (4.5%) | 2 (8.0%) | |
| 閉塞までの期間 | 164.8 日 | 76.5 日 | 0.1601 |
| 胆管炎 | 6 (13.6%) | 5 (20.0%) | 0.5107 |
| 胆嚢炎 | 2 (4.5%) | 4 (16.0%) | 0.1797 |
| 肝膿瘍 | 4 (9.1%) | 2 (8.0%) | 0.9999 |

3-5-4. metallic stent の開存期間に関与する因子

metallic stent の開存期間に関与する因子を、年齢(70 歳以上/未満)、性別、原疾患、Bismuth 分類(Ⅲ,Ⅳ/Ⅰ,Ⅱ)、初回ドレナージからステント留置までの胆管炎(あり/なし)、アプローチルート(経皮/内視鏡)、ドレナージ領域(両葉/片葉)、抗腫瘍療法(あり/なし)を変数として検討した。年齢(70 歳以上)のみが統計学的に有意な因子であり、アプローチルートやドレナージ領域は開存期間に影響を及ぼさなかった(表 15, 16)。

表 15. metallic stent 開存期間に関与する因子（単変量解析）

| 因子 | | ハザード比 | 95%信頼区間 | P値 |
|------------|----------------------|-------|--------------|--------|
| 年齢 | 70 歳未満 (n=37) | 1 | | |
| | 70 歳以上 (n=32) | 0.342 | 0.137-0.852 | 0.0213 |
| 性別 | 女性 (n=41) | 1 | | |
| | 男性 (n=28) | 1.093 | 0.444-2.689 | 0.8461 |
| 原疾患 | 肝門部胆管癌 (n=23) | 1 | | |
| | 胆嚢癌 (n=20) | 0.773 | 0.285-2.101 | 0.6138 |
| | 肝内胆管癌 (n=17) | 6.146 | 0.785-48.153 | 0.0838 |
| | リンパ節転移 (n=6) | 2.439 | 0.311-19.131 | 0.3963 |
| | 膵癌 (n=3) | 0.674 | 0.141-3.211 | 0.6203 |
| Bismuth 分類 | I, II (n=22) | 1 | | |
| | III, IV (n=47) | 2.098 | 0.846-5.204 | 0.1098 |
| 胆管炎の既往 | なし (n=51) | 1 | | |
| | (ステント留置まで) あり (n=18) | 0.908 | 0.351-2.351 | 0.8431 |
| アプローチルート | 内視鏡 (n=40) | 1 | | |
| | 経皮 (n=29) | 1.639 | 0.670-4.011 | 0.2789 |
| ドレナージ領域 | 片葉 (n=44) | 1 | | |
| | 両葉 (n=25) | 2.007 | 0.717-5.613 | 0.1844 |
| 抗腫瘍療法 | なし (n=14) | 1 | | |
| | あり (n=51) | 2.089 | 0.748-5.833 | 0.1595 |

表 16. metallic stent 開存期間に関与する因子（多変量解析）

| 因子 | | ハザード比 | 95%信頼区間 | P値 |
|-----|---------------|-------|--------------|--------|
| 年齢 | 70 歳未満 (n=37) | 1 | | |
| | 70 歳以上 (n=32) | 0.381 | 0.147-0.988 | 0.0471 |
| 原疾患 | 肝門部胆管癌 (n=23) | 1 | | |
| | 胆嚢癌 (n=20) | 0.759 | 0.278-2.069 | 0.5897 |
| | 肝内胆管癌 (n=17) | 4.532 | 0.564-36.404 | 0.1552 |
| | リンパ節転移 (n=6) | 2.456 | 0.312-19.346 | 0.3936 |
| | 膵癌 (n=3) | 0.472 | 0.095-2.339 | 0.3576 |

3-5-5. metallic stent 症例の生存期間に関与する因子

metallic stent 症例の生存期間に関与する因子を、年齢（70 歳以上/未満）、性別、原疾患、Bismuth 分類（Ⅲ,Ⅳ/Ⅰ,Ⅱ）、ドレナージ後総ビリルビン（total bilirubin; T.B）（ $\leq 3\text{mg/dl}$ / $> 3\text{mg/dl}$ ）、アプローチルート（経皮/内視鏡）、ドレナージ領域（両葉/片葉）、抗腫瘍療法（あり/なし）を変数として検討した。原疾患（肝門部胆管癌と比較し胆嚢癌、肝内胆管癌で短い）、ドレナージ後 T.B（ $> 3\text{mg/dl}$ と比較し $\leq 3\text{mg/dl}$ で長い）が統計学的に有意な因子であり、アプローチルートやドレナージ領域は生存期間に影響を及ぼさなかった（表 17, 18）。さらに減黄良好例（T.B $\leq 3\text{mg/dl}$ ）に限って検討したところ、原疾患（肝門部胆管癌と比較し胆嚢癌、肝内胆管癌で短い）、ドレナージ後 T.B（T.B 正常化で長い）が統計学的に有意な因子であった（表 19, 20）。

表 17. metallic stent 症例の生存期間に関与する因子（単変量解析）

| 因子 | | ハザード比 | 95%信頼区間 | P値 |
|-----------------------------|----------------|---------|-------------|---------|
| 年齢 | 70 歳未満 (n=37) | 1 | | |
| | 70 歳以上 (n=32) | 1.262 | 0.695-2.292 | 0.4452 |
| 性別 | 女性 (n=41) | 1 | | |
| | 男性 (n=28) | 1.521 | 0.819-2.827 | 0.1844 |
| 原疾患 | 肝門部胆管癌 (n=23) | 1 | | |
| | 胆嚢癌 (n=20) | 0.366 | 0.165-0.810 | 0.0132 |
| | 肝内胆管癌 (n=17) | 0.356 | 0.157-0.807 | 0.0133 |
| | リンパ節転移 (n=6) | 0.491 | 0.154-1.565 | 0.2291 |
| | 膵癌 (n=3) | 0.535 | 0.118-2.436 | 0.4188 |
| Bismuth 分類 | I , II (n=22) | 1 | | |
| | III, IV (n=47) | 1.165 | 0.617-2.198 | 0.6373 |
| ドレナージ後 T.B(mg/dl) > 3 (n=4) | | 1 | | |
| | ≤ 3 (n=63) | 119.238 | 12.844-1107 | <0.0001 |
| アプローチルート | 内視鏡 (n=40) | 1 | | |
| | 経皮 (n=29) | 1.074 | 0.591-1.952 | 0.8144 |
| ドレナージ領域 | 片葉 (n=44) | 1 | | |
| | 両葉 (n=25) | 0.763 | 0.419-1.388 | 0.3748 |
| 抗腫瘍療法 | なし (n=14) | 1 | | |
| | あり (n=51) | 1.816 | 0.863-3.824 | 0.1161 |

T.B; total bilirubin

表 18. metallic stent 症例の生存期間に関与する因子（多変量解析）

| 因子 | ハザード比 | 95%信頼区間 | <i>P</i> 値 |
|-----------------------------|---------|-------------|------------|
| 原疾患 | | | |
| 肝門部胆管癌 (n=23) | 1 | | |
| 胆嚢癌 (n=20) | 0.377 | 0.168-0.848 | 0.0183 |
| 肝内胆管癌 (n=17) | 0.304 | 0.133-0.698 | 0.0050 |
| リンパ節転移 (n=6) | 0.422 | 0.131-1.358 | 0.1477 |
| 膵癌 (n=3) | 0.464 | 0.101-2.129 | 0.3229 |
| ドレナージ後 T.B(mg/dl) > 3 (n=4) | 1 | | |
| ≤ 3 (n=63) | 163.101 | 15.905-1673 | <0.0001 |

T.B; total bilirubin

表 19. 減黄良好 (T.B \leq 3mg/dl) 症例の生存期間に関与する因子 (単変量解析)

| 因子 | | ハザード比 | 95%信頼区間 | P値 |
|------------|----------------|--------|--------------|---------|
| 年齢 | 70 歳未満 (n=33) | 1 | | |
| | 70 歳以上 (n=30) | 1.310 | 0.700-2.454 | 0.3982 |
| 性別 | 女性 (n=37) | 1 | | |
| | 男性 (n=26) | 1.331 | 0.704-2.518 | 0.3789 |
| 原疾患 | 肝門部胆管癌 (n=22) | 1 | | |
| | 胆嚢癌 (n=16) | 0.396 | 0.168-0.931 | 0.0337 |
| | 肝内胆管癌 (n=16) | 0.313 | 0.135-0.725 | 0.0067 |
| | リンパ節転移 (n=6) | 0.433 | 0.134-1.404 | 0.1630 |
| | 膵癌 (n=3) | 0.475 | 0.103-2.192 | 0.3403 |
| Bismuth 分類 | I , II (n=20) | 1 | | |
| | III, IV (n=43) | 1.238 | 0.638-2.403 | 0.5278 |
| T.B 正常化 | No (n=8) | 1 | | |
| | Yes (n=55) | 14.113 | 4.474-44.512 | <0.0001 |
| アプローチルート | 内視鏡 (n=35) | 1 | | |
| | 経皮 (n=28) | 1.016 | 0.544-1.897 | 0.9595 |
| ドレナージ領域 | 片葉 (n=38) | 1 | | |
| | 両葉 (n=25) | 0.642 | 0.345-1.192 | 0.1602 |
| 抗腫瘍療法 | なし (n=11) | 1 | | |
| | あり (n=49) | 1.312 | 0.545-3.159 | 0.5441 |

T.B; total bilirubin

表 20. 減黄良好 (T.B \leq 3mg/dl) 症例の生存期間に関与する因子 (多変量解析)

| 因子 | | ハザード比 | 95%信頼区間 | <i>P</i> 値 |
|---------|---------------|--------|--------------|------------|
| 原疾患 | 肝門部胆管癌 (n=22) | 1 | | |
| | 胆嚢癌 (n=16) | 0.402 | 0.170-0.952 | 0.0383 |
| | 肝内胆管癌 (n=16) | 0.404 | 0.167-0.976 | 0.0439 |
| | リンパ節転移 (n=6) | 0.395 | 0.121-1.287 | 0.1232 |
| | 膵癌 (n=3) | 0.675 | 0.141-3.232 | 0.6231 |
| T.B 正常化 | No (n=8) | 1 | | |
| | Yes (n=55) | 11.903 | 3.600-39.358 | <0.0001 |

T.B; total bilirubin

4. 考察

悪性胆道閉塞において、肝外胆管閉塞では、内視鏡的ドレナージと経皮的ドレナージの無作為化比較試験で、内視鏡的ドレナージで減黄成功率が高く、術関連死が少ないという結果が示されており⁴、内視鏡的ドレナージが第一選択となっている。一方、肝門部胆管閉塞では、初回、恒久的ドレナージともに内視鏡的ドレナージと経皮的ドレナージを比較した研究は少なく、未だコンセンサスが得られていない。

肝門部胆管閉塞に対する胆道ドレナージで問題となるのは、非ドレナージ領域に生じる区域性胆管炎である。区域性胆管炎は切除例において肝切除後肝不全の危険因子の一つであり³⁸、手術成績を悪化させる要因となる^{39, 40}。以前は、肝門部胆管閉塞に対する内視鏡的ドレナージは区域性胆管炎を惹起する可能性が高いことを理由に、切除例の術前ドレナージ法としては禁忌に近い扱いを受けており、PTBD が推奨されていた⁶⁻⁸。ドレナージ予定胆管にドレナージチューブを挿入する際に、分断されドレナージされない他の胆管枝に造影とともに腸内細菌を持ち込んでしまうからと考えられている。このとき、分岐部をドレナージチューブが通るため、かろうじて保たれていた胆汁流出が完全閉塞となることも原因と考えられている。PTBD では選択的なドレナージが可能で、分岐部にはチューブが通らないために、区域性胆管炎は起き難いと考えられて

いる。しかし、PTBD にも、門脈血栓により術式の変更を余儀なくされる、瘻孔再発や胆汁漏出に伴う播種の可能性が増加する、などの問題点があった²⁰⁻²²。最近では、画像診断の進歩に伴い、ドレナージ前に MDCT や MRCP で胆管走行を把握することが可能となり¹⁰⁻¹⁵、以前は 10-38%^{9, 33, 41-43}であったドレナージ後胆管炎の発症率が 0-6%^{16-18, 34}と低下しており、内視鏡的ドレナージが見直されつつある¹⁹。

初回ドレナージにおける内視鏡的ドレナージと経皮的ドレナージの比較研究は本研究が初めてであるが、内視鏡的ドレナージと経皮的ドレナージで手技的成功率に差は認めず (89.1% vs. 95.7%)、減黄成功率 (85.4% vs. 78.0%) や減黄期間についてもアプローチルートによる差を認めなかった。また、偶発症についてもアプローチルートによる差を認めず、特に問題となる胆管炎に関しても内視鏡的ドレナージと経皮的ドレナージで発症率に差はなかった (9.8% vs. 6.0%)。本研究での胆管炎の発症率は最近の報告より若干高かったが、切除追求例のうち結果的に非切除となった症例で、ドレナージ後胆管炎が非切除の理由となった例はなく、術前ドレナージを含め、肝門部胆管閉塞においても内視鏡的ドレナージは第一選択になりうる。内視鏡的ドレナージには plastic stent による内瘻と ENBD tube による外瘻の 2 つの方法があり、その選択については議論がある。plastic stent は閉塞や逸脱による胆管炎の問題があり、術前ドレナ

ージにおいては ENBD tube が望ましいとされている¹⁹。本研究においても、初回ドレナージで plastic stent は 12 例に用いられたが、2 例（16.7%）で閉塞、逸脱を来した。しかし、ENBD tube 挿入後に非ドレナージ領域の胆管炎を発症した場合、ENBD tube を複数本挿入するのか、plastic stent を用いるのか、あるいは PTBD を追加するのかという課題は残る。

Bismuth 分類別の検討では、アプローチルートによらず Bismuth I, II 症例より Bismuth III, IV 症例で、有意差は認めないものの偶発症全体の発症率、胆管炎の発症率が増加する傾向にあった。Bismuth III, IV 症例における 20% 前後の偶発症発症率は決して低いとはいえず、手術や抗腫瘍療法を順調に施行するために、いかに初回ドレナージの偶発症を減らしていくかが今後の課題である。

非切除例に対する恒久的ステンティングは、切除例と異なり、狭窄が解除されていないので、死亡時まで胆管狭窄をコントロールし続けなければならない。胆管炎や肝膿瘍などの感染性の合併症は、患者の QOL のみならず、生存期間にも影響を与える。肝門部胆管閉塞に対する恒久的なステンティングにおいては、これまでの文献等では、ステントの種類、アプローチルート、ドレナージ領域に関してコンセンサスは得られていない。

ステントの種類については、plastic stent に対する metallic stent の優位性は対象 20 例の無作為化比較試験で報告されたのみで³⁵、metallic stent を推奨

するエビデンスは不足していたが、最近の多施設前向き研究で **metallic stent** が **plastic stent** に比べ偶発症が少なかった（11.8% vs. 39.3%）と報告され⁴⁴、**metallic stent** が選択されつつある。

アプローチルートについては、経皮的アプローチの優位性を示す報告が若干見られる^{37, 45}。経皮的 **plastic stent** と内視鏡的 **plastic stent** を比較した無作為化比較試験で、ステント開存期間や生存期間に差はないが、経皮的 **plastic stent** で減黄成功率に優れ（89% vs. 41%）、胆管炎が有意に少なかった（11% vs. 48%）、とされている⁴⁵。この報告は他の報告と比較し、内視鏡的アプローチの成績が著しく不良なため一概には論じられないが、肝門部胆管閉塞例に対する内視鏡的アプローチの難しさを表している。また経皮的 **metallic stent** と内視鏡的 **metallic stent** を比較した後ろ向き研究では、減黄成功率が経皮的 **metallic stent**（92.7% vs. 77.3%）で有意に高く、偶発症の発症率は変わらないものの、内視鏡的 **metallic stent** 群で胆管炎に起因する敗血症で死亡例を1例認めたことから、経皮的 **metallic stent** が推奨されている³⁷。このように内視鏡的なステントニングでは胆管炎などの胆道感染症の発生が危惧されており、安全性、有効性は確立していないと位置付けられていた。

しかし、本研究では、内視鏡的 **metallic stent** と経皮的 **metallic stent** で減黄成功率に差を認めず（92.5% vs. 96.6%）、生存期間、ステント開存期間、偶発

症においても差を認めなかった。前述の無作為化比較試験では、ドレナージ前の胆管炎合併が内視鏡群で 48%、経皮群で 41%と高率であり（本研究では 7.5%と 3.4%）、詳細は不明であるが、かなり対象群の背景が異なる可能性がある。確かに胆管炎合併例では感染コントロールの点で経皮的アプローチが優れている可能性がある。

また本研究では、内視鏡的ドレナージの際に ENBD tube や plastic stent で減黄効果を確認してから metallic stent を留置しているのに対し、前述の後ろ向き研究では初回ドレナージから metallic stent を留置していることが、減黄成功率の違いにつながっている可能性がある。

片葉ドレナージか両葉ドレナージかについては、plastic stent では片葉ドレナージと両葉ドレナージの無作為化比較試験でドレナージ効果に差がないと報告されているが³³、metallic stent では比較試験の報告はなく、症例集積研究での検討でも賛否両論であり、定まった見解はない^{9, 18, 32, 34, 35}。後ろ向き研究ではあるが、肝門部胆管閉塞に対する metallic stent の片葉ドレナージと両葉ドレナージを比較したのは本研究が初めてである。

本研究では、metallic stent の片葉ドレナージと両葉ドレナージで手技的成功率、減黄成功率に差を認めず、生存期間、ステント開存期間、偶発症においても差を認めなかった。metallic stent を複数本留置する際の手技の煩雑さ、ス

テント閉塞時の再ドレナージの際の手技の容易さを考慮すると、片葉ドレナージと両葉ドレナージで効果に差がないのであれば、両葉ドレナージの必要はなく、片葉ドレナージでよいと考えられる。

偶発症に関しては、やはり肝外胆管閉塞に比べ、胆管炎、肝膿瘍といった胆道感染症が高頻度にみられる。肝外胆管閉塞に対し covered metallic stent を用いた前向き試験では胆管炎の合併は 7.2%で、肝膿瘍は認めなかったのに対し³¹、本研究では胆管炎を 11 例（15.9%）、肝膿瘍を 6 例（8.7%）に認めた。肝膿瘍はアプローチルートやドレナージ領域によらず、ステント留置当初から高度に胆管枝が分断された症例、原病の進行に従い胆管枝が分断されていった症例に生じた。胆道感染症のマネージメントは肝門部胆管閉塞において未だ解決されない課題である。

metallic stent の開存期間に関与する因子の検討で、年齢（70 歳以上で 70 歳未満より閉塞しやすい）が有意な因子であった。症例数が少ないため統計学的有意差が生じた可能性が高いが、本研究では sludge による閉塞は全て 70 歳以上の症例であり、高齢者では胆泥を形成してステント閉塞を来しやすいのかもしれない。

非切除例において、初回ドレナージと恒久的ステンティングは一連のものである。内視鏡的な片葉ドレナージとその後の metallic stent が他法と差がなけ

れば、特に侵襲の面で非切除肝門部胆管閉塞の第一選択とされるべきであろう。

5. 結語

肝門部悪性胆道閉塞に対する初回胆道ドレナージにおいて、内視鏡的ドレナージの安全性と有効性が確認された。

非切除例に対する **metallic stent** を用いた恒久的ステンティングにおいては、内視鏡的な片葉 **metallic stent** 留置が第一選択となりうる。

6. 謝辞

今回の研究を遂行する機会およびご指導、ご鞭撻を賜りました、東京大学医学部消化器内科 小俣政男教授に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり、有意義な助言、ご指導を頂いた、伊佐山浩通先生、笹平直樹先生、中井陽介先生、多田稔先生、川邊隆夫先生に深く感謝いたします。

7. 参考文献

1. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989;30:1132-5.
2. Bornman PC, Harries-Jones EP, Tobias R, Van Stiegmann G, Terblanche J. Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis versus bypass surgery for incurable carcinoma of head of pancreas. *Lancet* 1986;1:69-71.
3. Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 1988;75:1166-8.
4. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, MacRae KD, Houghton J, Lennon CA. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987;2:57-62.
5. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 1994;344:1655-60.
6. Liu CL, Lo CM, Lai EC, Fan ST. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic endoprosthesis insertion in patients with Klatskin tumors. *Arch Surg* 1998;133:293-6.
7. Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1999;134:261-6.
8. Silva MA, Tekin K, Aytakin F, Bramhall SR, Buckels JA, Mirza DF. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: a 10 year experience of a tertiary referral centre in the UK. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:533-9.
9. Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998;47:354-62.
10. Masselli G, Manfredi R, Vecchioli A, Gualdi G. MR imaging and MR cholangiopancreatography in the preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings. *Eur Radiol* 2008;18:2213-21.
11. Kim HJ, Kim AY, Hong SS, Kim MH, Byun JH, Won HJ, Shin YM, Kim PN, Ha HK, Lee MG. Biliary ductal evaluation of hilar cholangiocarcinoma: three-dimensional direct multi-detector row CT cholangiographic findings versus surgical and

- pathologic results--feasibility study. *Radiology* 2006;238:300-8.
12. Lee HY, Kim SH, Lee JM, Kim SW, Jang JY, Han JK, Choi BI. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria. *Radiology* 2006;239:113-21.
 13. Watadani T, Akahane M, Yoshikawa T, Ohtomo K. Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma using multidetector-row CT: correlation with histopathological findings. *Radiat Med* 2008;26:402-7.
 14. Park HS, Lee JM, Choi JY, Lee MW, Kim HJ, Han JK, Choi BI. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:396-405.
 15. Cho ES, Park MS, Yu JS, Kim MJ, Kim KW. Biliary ductal involvement of hilar cholangiocarcinoma: multidetector computed tomography versus magnetic resonance cholangiography. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:72-8.
 16. Singh V, Singh G, Verma GR, Singh K, Gulati M. Contrast-free unilateral endoscopic palliation in malignant hilar biliary obstruction: new method. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:589-92.
 17. Hintze RE, Abou-Rebyeh H, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Felix R, Wiedenmann B. Magnetic resonance cholangiopancreatography-guided unilateral endoscopic stent placement for Klatskin tumors. *Gastrointest Endosc* 2001;53:40-6.
 18. Freeman ML, Overby C. Selective MRCP and CT-targeted drainage of malignant hilar biliary obstruction with self-expanding metallic stents. *Gastrointest Endosc* 2003;58:41-9.
 19. Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, Osanai M, Nakahara K, Matuzaki S, Urata T, Iwano H. Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:441-6.
 20. Hatfield AR, Tobias R, Terblanche J, Girdwood AH, Fataar S, Harries-Jones R, Kernoff L, Marks IN. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. *Lancet* 1982;2:896-9.
 21. Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, Mann LL, Deutsch LS, Longmire WP, Jr. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? *Ann Surg* 1985;201:545-53.
 22. Uenishi T, Hirohashi K, Inoue K, Tanaka H, Kubo S, Shuto T, Yamamoto T, Kaneko M, Kinoshita H. Pleural dissemination as a complication of preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma: report of a case. *Surg Today* 2001;31:174-6.
 23. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of

- self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992;340:1488-92.
24. Knyrim K, Wagner HJ, Pausch J, Vakil N. A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. *Endoscopy* 1993;25:207-12.
 25. Shim CS, Lee YH, Cho YD, Bong HK, Kim JO, Cho JY, Kim YS, Lee JS, Lee MS, Hwang SG, Shin KM. Preliminary results of a new covered biliary metal stent for malignant biliary obstruction. *Endoscopy* 1998;30:345-50.
 26. Hausegger KA, Thurnher S, Bodendorfer G, Zollikofer CL, Uggowitz M, Kugler C, Lammer J. Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered Wallstents. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:403-8.
 27. Rossi P, Bezzi M, Salvatori FM, Panzetti C, Rossi M, Pavia G. Clinical experience with covered wallstents for biliary malignancies: 23-month follow-Up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20:441-7.
 28. Miyayama S, Matsui O, Terayama N, Tatsu H, Yamamoto T, Takashima T. Covered gianturco stents for malignant biliary obstruction: preliminary clinical evaluation. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:641-8.
 29. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Yoshida H, Tada M, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M. Polyurethane-covered metal stent for management of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2002;55:366-70.
 30. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Nakai Y, Yamamoto N, Tada M, Yoshida H, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004;53:729-34.
 31. Nakai Y, Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Toda N, Sasahira N, Yamamoto N, Hirano K, Tada M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Efficacy and safety of the covered Wallstent in patients with distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2005;62:742-8.
 32. Cheng JL, Bruno MJ, Bergman JJ, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: efficacy of self-expandable metallic Wallstents. *Gastrointest Endosc* 2002;56:33-9.
 33. De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc* 2001;53:547-53.

34. De Palma GD, Pezzullo A, Rega M, Persico M, Patrone F, Mastantuono L, Persico G. Unilateral placement of metallic stents for malignant hilar obstruction: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003;58:50-3.
35. Wagner HJ, Knyrim K, Vakil N, Klose KJ. Plastic endoprotheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial. *Endoscopy* 1993;25:213-8.
36. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992;215:31-8.
37. Paik WH, Park YS, Hwang JH, Lee SH, Yoon CJ, Kang SG, Lee JK, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc* 2008.
38. Nagino M, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Sasaki R, Hamajima N. Logistic regression and discriminant analyses of hepatic failure after liver resection for carcinoma of the biliary tract. *World J Surg* 1993;17:250-5.
39. Kanai M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Miyachi M, Goto Y. Preoperative intrahepatic segmental cholangitis in patients with advanced carcinoma involving the hepatic hilus. *Surgery* 1996;119:498-504.
40. Melendez J, Ferri E, Zwillman M, Fischer M, DeMatteo R, Leung D, Jarnagin W, Fong Y, Blumgart LH. Extended hepatic resection: a 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality. *J Am Coll Surg* 2001;192:47-53.
41. Deviere J, Baize M, de Toeuf J, Cremer M. Long-term follow-up of patients with hilar malignant stricture treated by endoscopic internal biliary drainage. *Gastrointest Endosc* 1988;34:95-101.
42. Polydorou AA, Chisholm EM, Romanos AA, Dowsett JF, Cotton PB, Hatfield AR, Russell RC. A comparison of right versus left hepatic duct endoprosthesis insertion in malignant hilar biliary obstruction. *Endoscopy* 1989;21:266-71.
43. Polydorou AA, Cairns SR, Dowsett JF, Hatfield AR, Salmon PR, Cotton PB, Russell RC. Palliation of proximal malignant biliary obstruction by endoscopic endoprosthesis insertion. *Gut* 1991;32:685-9.
44. Perdue DG, Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Overby CS, Ryan ME, Bochna GS, Snady HW, Moore JP. Plastic versus self-expanding metallic stents for malignant hilar biliary obstruction: a prospective multicenter observational cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1040-6.
45. Saluja SS, Gulati M, Garg PK, Pal H, Pal S, Sahni P, Chattopadhyay TK. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for gallbladder cancer: a randomized trial and

quality of life assessment. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:944-950 e3.