

主論文の要旨

**Pleural dissemination of cholangiocarcinoma caused by
percutaneous transhepatic biliary drainage during the
management of resectable cholangiocarcinoma**

胆道癌切除例における、経皮経肝胆道ドレナージ後の
癌性胸膜炎に関する検討

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学分野
(指導：江畑 智希 教授)
山下 浩正

【緒言】

閉塞性黄疸に対する術前の経皮経肝胆道ドレナージ(PTBD)は、カテーテル瘻孔再発や癌性腹膜炎などの播種性再発を起こし、切除可能な胆道癌患者や膵癌患者の術後生存率を低下させることが報告されてきた。このことから、内視鏡的ドレナージと比べて PTBD は腫瘍学的に劣る方法であることが明らかになってきている。癌性腹膜炎や穿刺部の瘻孔再発は PTBD に関連した再発形式の典型部位であるが、癌性胸膜炎との関連についての検討は少ない。本研究の目的は胆道癌の術前処置として施行した PTBD の左右局在と癌性胸膜炎再発との関連を検討することである。

【対象及び方法】

名古屋大学附属病院第一外科において、2001 年から 2015 年の間に PTBD による減黄処置後に切除術を施行した肝門部領域・遠位胆管癌を後方視的に検討した。造影 CT を施行し術前病期診断を行った後に、放射線透視下または超音波ガイド下で PTBD を施行した。原則 1 本だが、必要に応じ複数本の PTBD を施行した。遠位胆管癌に対しては、膵頭十二指腸切除術を施行し、肝門部領域胆管癌に対しては肝切除術を施行した。その術後は、腫瘍マーカーの測定、CT 撮影などを定期的に少なくとも 5 年間行った。術後治療として、外科切除断端の陽性患者には同部位への放射線治療を行い、2007 年以降のリンパ節転移陽性患者には術後補助化学療法を行った。再発診断は、細胞診または画像診断を用いて行ない、再発形式は癌性胸膜炎(胸膜播種)と癌性腹膜炎(腹膜播種)と PTBD 瘻孔再発に注目し、その危険因子を解析した。

【結果】

患者背景は、遠位胆管癌 28 例、肝門部領域胆管癌 284 例の計 312 例であった。男性 197 例、女性 115 例で年齢中央値は 66 歳(30-85 歳)であった。術後在院死は 7 例であった。遠隔転移症例は本研究に含めなかった。施行術式は、肝外胆管切除を伴う肝切除術が 234 例(87.8%)、肝切除兼膵頭十二指腸切除術が 44 例(14.1%)、膵頭十二指腸切除術が 28 例(9.0%)、肝外胆管切除術が 6 例(1.9%)であった。

PTBD 本数と穿刺部位の関係を表 1 に示す。1 本が 175 例、2 本が 90 例、3 本以上が 47 例であった。PTBD 留置期間の中央値は 39 日(7-376 日)で留置部位は左肝内胆管が 100 例(32.1%)、右肝内胆管が 117 例(37.5%)、両側が 95 例(30.4%)であった。右肝内胆管に PTBD が留置された患者は 212 例(67.9%)であった。

312 例のうち 12 例(3.8%)で癌性胸膜炎再発を来し、全例が右胸腔に発生した。さらに全例が右側留置例(12/212; 5.7%)であり、右胸腔を PTBD カテーテルが全例通過していた(図 2)。12 例の臨床病理学的特徴を表 2 に示す。癌性胸膜炎再発を来した 12 例は術後 381 日(中央値)に診断された。12 例のうち 7 例は最初の再発部位が癌性胸膜炎で、残りの 5 例は 2 番目の再発であった。12 例のうちほとんどが 3 年以内に原病死しており、中央生存期間は 516 日であった(図 1)。癌性胸膜炎以外の再発患者の中央生存期間は 594 日であり、有意差を認めないものの($p=0.919$)、癌性胸膜炎再発患者の

生存期間は短かった。

癌性腹膜炎再発は 91 例 (29.2%) に認めしたが、癌性腹膜炎と留置部位との間に有意差を認めなかった (右側 : 29.9%、左側 : 25.0%、両側 : 32.6%、 $p=0.491$)。癌性腹膜炎再発患者の中央生存期間は 409 日であった。

PTBD 瘻孔再発は 15 例 (4.8%) に認めしたが、PTBD 瘻孔再発と留置部位との間に有意差を認めなかった (右側 : 4.2%、左側のみ : 3.1%、 $p=0.605$)。癌性胸膜炎、癌性腹膜炎、PTBD 瘻孔再発の関係性を図 3 に示す。

癌性胸膜炎再発の危険因子を明らかにするために、年齢、性、PTBD 留置部位 (左右)、PTBD 本数、PTBD 留置期間、術前胆管炎の有無、原発部位、手術時間、出血量、術後胆汁漏の有無、組織型・リンパ管侵襲の有無・静脈侵襲の有無・神経周囲浸潤の有無・深達度・リンパ節転移の有無・癌遺残度などの病理組織学的所見の単変量解析を行うと、右側留置だけが癌性胸膜炎発生の有意な危険因子であった ($p=0.011$)。単変量解析で $p<0.25$ であった性、PTBD 留置部位、出血量の 3 つの因子を Mantel-Haenszel 検定を用いて解析すると、PTBD 穿刺部位 ($p=0.014$) と性 ($p=0.042$) が独立した危険因子であった。

【考察】

本研究では、以下の 3 点が明らかになった。①癌性胸膜炎再発は PTBD を施行した患者の 3.8% で発生し稀ではなかった。②癌性胸膜炎再発はすべて右胸腔再発し、術前に右側から PTBD を施行されていた。③単変量解析と Mantel-Haenszel 検定では右側留置は癌性胸膜炎再発の危険因子であった。これまで、PTBD 後の癌性胸膜炎再発の報告は 3 例の症例報告を認めるのみであった。1 例目は、右側 PTBD 施行後、18 ヶ月で癌性胸膜炎再発を来し、4 ヶ月後に原病死した。2 例目は右側 PTBD 施行後、肝左葉尾状葉切除術を施行し、術後 14 ヶ月後に癌性胸膜炎再発を来し、9 ヶ月後に原病死した。3 例目は、右側 PTBD 後、右葉切除術を施行し、術後 18 ヶ月で癌性胸膜炎再発を来し、18 ヶ月後に原病死した。これらの報告と本研究の結果から、右側 PTBD 後に生じる癌性胸膜炎は、カテーテルが右胸腔を通過するために発生すると考えられ、PTBD 手技に直接関連する有害事象であることを強く示唆している。一方で、術前に内視鏡的ドレナージを施行し、術後 18 ヶ月に右癌性胸膜炎再発を来した患者を経験した。また、症例 1 (図 1) は、術後 7 年以上たって癌性胸膜炎再発を来したが、他の症例と比較すると明らかに発生時期が遅かった。これらの再発は、PTBD と関係ない可能性が高いと考えている。まとめると、右側 PTBD 後の右側癌性胸膜炎再発のほとんどが、PTBD に起因する医原性晩期合併症である。

PTBD に関連する播種性再発のリスクが増加するため、日本では術前減黄処置は内視鏡的ドレナージが一般的であり、胆道癌診療ガイドラインでも内視鏡的ドレナージを強く推奨している。しかし、欧米では術前胆道ドレナージとして PTBD は依然として行われている。PTBD 関連の癌性胸膜炎のリスクを認識し、可能であれば左側からの PTBD を施行するべきである。PTBD カテーテルの交換とカテーテルを腫瘍内に貫

通させることは、瘻孔に癌細胞を定着させる主な原因と考えられる。可能であればこれらの手技も避けるべきである。

本研究の限界は、後方視的研究であり、イベントである癌性胸膜炎患者が少なく、単一施設での検討である点である。大規模研究は困難であり、PTBD を現在試行している施設からの報告を期待している。

【結語】

右肝内胆管への PTBD は右胸腔、右横隔膜を経由するため、術後に右側に発生する癌性胸膜炎の有意な危険因子である。本症は PTBD 手技関連の有害事象であり、その予後は不良である。以上より、可能であれば PTBD は右側を避けて左側から留置すべきである。