

主論文の要旨

**Randomized controlled trial on timing and number of
sampling for bile aspiration cytology**

〔 胆汁細胞診におけるサンプリングの間隔と回数に関する
無作為化比較試験 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：椰野 正人 教授)

土屋 智敬

【緒言】

胆管癌は閉塞性黄疸、肝機能障害を主訴とする場合が多く、内視鏡的経鼻胆道ドレナージ(Endoscopic Naso Biliary Drainage : ENBD)あるいは経皮経肝胆道ドレナージ(Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage : PTBD)が行われることが多い。胆汁は外瘻化されるため、胆汁を採取することは容易であり、ここから細胞診を行うことは古くから行われている手技である。経乳頭的な胆道生検や、胆道の擦過細胞診は有用であるが、技術的な面から見れば、毎回十分な検体が得られるとは限らない。今日でも胆汁中に剥脱して出てくる細胞を吸引して行う胆汁細胞診は、胆道狭窄の診断において重要であることに変わりはない。以前われわれは、胆汁細胞診において、ドレナージカテーテルから胆汁原液を吸引する方法が、最も効果的で優れており、吸引細胞診を3回繰り返すことにより正診率が向上することを報告した(Hattori M, et al. Br J Surg, 2010)。しかしながら、効果的なサンプリングの時間間隔や採取の回数に関してはいまだ不確定である。本研究では、至適な胆汁細胞診の回数と時間間隔を定めることを目的として、無作為化比較試験を行った。

【対象と方法】

胆管癌疑いにて手術予定であり、外瘻カテーテル(ENBD あるいは PTBD)が挿入された患者を本研究に登録した。画像による術前診断が、胆嚢癌、膵頭部癌、十二指腸乳頭部癌など他疾患であった症例は本研究から除外した。登録患者は少なくとも胆道ドレナージ後3日以内に2群に無作為に割り付けた。1つの群(10日間群)は1日1回の胆汁採取を合計10日間施行した。もう1つの群(2日間群)は1日5回の胆汁採取を行い(各々8、10、12、14、16時)、翌日にも同様の採取を行った。両群ともに胆汁採取はENBD あるいは PTBD のカテーテルを吸引して胆汁の原液を採取した。最終的に両群とも10回の胆汁採取(各々約3ml)がなされ、細胞診を施行した。細胞診の陽性率、陽性になるまでの回数、陽性率に影響を与える可能性のある臨床病理学的因子について前向きに検討した。

胆汁は採取された後、30分以内に遠心分離し、スメアを作成、パパニコロウ染色を行い、を光学顕微鏡で評価した。細胞診の結果は腺癌(adenocarcinoma)、強い異型(suggestive of malignancy)、弱い異型(atypical)、良性(benign)の4つに分類したが(Figure 1)、後3者はまとめて陰性(negative)とし、腺癌のみを陽性(positive)として統計学的な比較を行った。結果は、平均±標準偏差(SD)で表示し、統計分析は、Student の t 検定、 χ^2 検定、Fisher の直接確率計算法を使用し、0.05未満のP値をもって統計学的有意とした。

【結果】

2011年7月から2013年2月までの期間で、ENBD あるいは PTBD 挿入後に切除手術が予定された104例の胆管癌疑いの症例を本研究に登録した。無作為化の前に画像診断から胆管癌でないと術前診断した4例(3例が胆嚢癌、1例が膵頭部癌)を研究か

ら除外した。残る 100 例が無作為化割り付けされ、49 例が 2 日間群、51 例が 10 日間群となった。10 日間群の 1 例が手術の予定が早まったために胆汁採取の継続が不可能となった。その他 10 例(4 例が 2 日間群、6 例が 10 日間群)が、腫瘍の進展、肝機能不良のために開腹手術を受けられず、研究から除外された。残りの 89 例に開腹手術が施行され、うち 74 例に腫瘍の切除が行われたが、残る 15 例は肝転移、腹膜播種、遠隔リンパ節転移のため、試験開腹のみとなった。切除手術を受けた 74 例のうち 2 日間群の 1 例が良性病変、10 日間群の 1 例が胆嚢癌の最終病理診断結果であったため、解析から除外した。非切除 15 例は術前の組織診や術中迅速病理検査から胆管癌であることが確認されたので解析対象とした。最終的には 2 日間群 44 例と、10 日間群 43 例を解析した (Figure.2)。

解析対象となった 87 例は、男性 53 例、女性 34 例、平均年齢 68 ± 9 歳(39~82 歳)であった。胆道ドレナージとして 76 例に ENBD が挿入され、11 例に PTBD が挿入された。年齢、性別、主病巣の腫瘍の部位、手術前のドレナージ方法、施行された手術術式について両群間に統計的に有意差は認めなかった (Table 1)。

単回の採取での陽性率(1 回陽性率)は 2 日間群で $17.0 \pm 3.7\%$ (13.6 - 25.0%)、10 日間群は $20.7 \pm 3.5\%$ (16.3 - 25.6%) であった。10 日間群において 2 日間群より有意に高い結果であった (Figure 3)。

サンプリングの回数が増加すると累積陽性率は増加し、両群とも 4 回目の採取までで約 40%、8 回目までの採取で約 50%とほぼ同率であった。両群ともに 5 回または 6 回目以降の累積陽性率の増加はわずかであった。10 回目の胆汁細胞診までの最終的な累積陽性率は、2 日間群で 52.3%、10 日間群で 51.2%であった (Figure 4)。解析 87 例のうち、42 例(各群 21 例)は、全 10 回の細胞診が陰性であった。一方、両群とも 7 例は、5 回以上の陽性であった (Figure 5)。

全陽性率(10 回の採取のうちの少なくとも 1 回は陽性になる率)に影響を及ぼしている可能性がある臨床病理学的要因を検討したが、統計的に有意な要因は見いだせなかった。(Table 2)。

【考察】

一般に胆汁細胞診は、擦過細胞診と比較して鋭敏でなく、診断能が低いとされている。しかし、本研究では外瘻チューブから採取した胆汁の細胞診を繰り返して行うことで約 50%にまで陽性率を増加させることを証明した。この陽性率はこれまで報告されている内視鏡的擦過細胞診の感受性(平均 52%、20~82%)とほぼ同程度であった (Table 3)。

今回の研究で最も重要な知見は、胆汁細胞診は採取する時間間隔に影響を受けそうにないということである。単回採取の陽性率の平均は 10 日間群が有意に高率であったが、累積陽性率は 5 回目の採取までで 2 日間群が 45.5%、10 日間群が 46.5%とほぼ同率であった。したがって、同じ累積陽性率になるためには 2 日間群ではわずか 1 日であるのに対し、10 日間群では 5 日が必要となる。この知見は、効果的な胆汁のサン

プリングを考えるうえで有用である。

採取する回数に関しては 5 回または 6 回以降の累積陽性率はわずかしか増加しないことから、5 回なし 6 回が至適な細胞診の回数と言える。

【結語】

胆汁細胞診陽性率はサンプリングの時間間隔に影響されることはなく、5 ないし 6 回程度で十分である。日常的臨床では、1 日 3 回を 2 日間あるいは 1 日 2 回を 3 日間の計 6 回のサンプリングが実用的であり、推奨される。