

主論文の要旨

Percutaneous biliary drainage is oncologically inferior to endoscopic drainage: a propensity score matching analysis in resectable distal cholangiocarcinoma

経皮経肝胆道ドレナージは内視鏡的ドレナージよりも
腫瘍学的に劣る：切除可能な遠位胆管癌における
プロペンシティスコアマッチング分析

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：榑野 正人 教授)

駒屋 憲一

<緒言>

膵頭十二指腸切除術前の胆道ドレナージは、術後感染性合併症を増加させ有益ではないと近年報告されている。しかし、長期間の胆汁鬱滞・急性胆管炎・凝固障害・栄養障害・術前化学療法・併存症の有無や、手術室の制限により、術前胆道ドレナージが必要とされることは多い。経皮経肝胆道ドレナージ (Percutaneous transhepatic biliary drainage; PTBD) は胆汁鬱滞を解消するための確立された手技であるが、門脈血栓・腹腔内出血・胆汁漏・気胸などの重篤な合併症を 0.5-2.5% の頻度で引き起こし、外瘻化したチューブは患者の QOL を低下させる。内視鏡的胆道ドレナージ (Endoscopic biliary drainage; EBD) は膵炎やドレナージチューブを原因とする胆管炎と関連するにも関わらず、近年の内視鏡手技の発達とともに PTBD と置き換わってきた。しかし、手技の成功率・減黄速度・チューブトラブルなどは、EBD よりも PTBD のほうが優れている。つまり、PTBD と EBD のどちらが術前胆道ドレナージに適しているかは、いまだ議論となっている。PTBD には、胆汁中に浮いた癌細胞が生着することによる瘻孔再発のリスクが存在する。PTBD は腹腔/胸腔経路で挿入されるため、腹膜/胸膜播種の頻度が増加し術後生存率が悪化するとわれわれは仮定した。本研究はこの仮定を遠位胆管癌で証明することである。

<対象及び方法>

2001 年 1 月より 2010 年 12 月までに名古屋大学と 29 施設で、計 441 名が遠位胆管癌に対して膵頭十二指腸切除術を施行した。術前胆道ドレナージ未施行 41 名、外科的ドレナージ 3 名、遠隔転移 7 名、在院死 14 名が除外された。残る 376 名が本研究の対象となった。病理学的所見は胆道癌取扱い規約第 5 版と AJCC 第 7 版によって記載された。術前診断と胆道ドレナージの方法は各施設に委ねられた。患者は術前胆道ドレナージ形態によって、PTBD 群 (n=189, 50.3%) と EBD 群 (n=187, 49.7%) に分類された。PTBD と EBD の両者を施行した 21 名は PTBD 群に含まれた。

遠位胆管癌術後のフォローアップ

画像検査は術後 5 年間、半年に 1 度施行された。再発は画像診断または細胞診断によって行われた。本研究では PTBD 瘻孔再発・腹膜播種・右側胸膜播種を播種性再発と定義した。累積再発率は初回再発部位のみが考慮された。

統計学的分析

連続データは中央値と範囲で示された。連続変数では Mann-Whitney *U* 検定、カテゴリー変数ではカイ二乗検定によって、PTBD 群と EBD 群は比較された。術後生存期間は Kaplan-Meier 法で計算され、2 群間の比較は log-rank 検定が行われた。

2 群間の背景因子調整のため、プロペンシティスコアマッチング分析が行われた。プロペンシティスコアは 5 つの術前因子 (年代・年齢・性・総ビリルビン値・腫瘍の主部位) で計算され、1 対 1 のマッチングが行われた。

<結果>

背景因子は Table1 に示す。年代・総ビリルビン値・リンパ節転移・補助化学療法において、2 群間に統計学的有意差が存在した。

全生存と予後因子

376 名の対象患者のうち、241 名 (64.1%) が死亡した。3 年生存率は 52.9%，5 年生存率は 41.3%，10 年生存率は 26.9%，生存期間中央値は 3.4 年であった。PTBD 群は EBD 群と比較し、有意に予後不良であった (5 年生存率, 34.2% vs. 48.8%, $p=0.003$)。多変量解析では、術前胆道ドレナージ法・年齢・神経周囲浸潤・腓浸潤・リンパ節転移・切除縁が予後不良因子であった (Table 2)。

再発

PTBD 群は 123 名 (65.1%)，EBD 群は 95 名 (50.8%) に再発を認めた ($p=0.005$)。播種性再発の全発生率は PTBD 群が EBD 群よりも有意に高値であった ($n=38, 20.1\%$ vs. $n=13, 7.0\%$; $P<0.001$)。播種性再発の累積発生率は PTBD 群が EBD 群よりも有意に高値であった (術後 5 年, 27.7% vs. 9.5%; $P<0.001$) (Fig. 2a)。非播種性再発は 167 名の患者で認められた。非播種性再発の全発生率は PTBD 群と EBD 群で有意差を認めなかった ($n=85, 45.0\%$ vs. $n=82, 43.9\%$; $P=0.827$)。非播種性再発の累積発生率についても 2 群間に有意差を認めなかった ($P=0.494$) (Fig. 2b)。Table 3 は播種性再発の危険因子を単変量・多変量解析で示したものである。多変量解析では PTBD は播種性再発の独立した危険因子であった ($P=0.001$)。

プロペンシティスコアマッチング分析

PTBD 群と EBD 群の患者背景に存在する統計学的な有意差を軽減するために、1:1 のプロペンシティスコアマッチングを施行した。それぞれの群で 82 名の患者が抽出された (Table 4)。PTBD 群は EBD 群よりも有意に予後不良であった (5 年生存率, 34.7% vs. 52.5%, $p=0.017$) (Fig. 3a)。播種性再発の累積発生率は PTBD 群が EBD 群よりも有意に高値であった (術後 5 年, 30.7% vs. 10.7%; $P=0.006$) (Fig. 3b)。非播種性再発の累積発生率は 2 群間に有意差を認めなかった ($P=0.579$) (Fig. 3c)。

<考察>

PTBD と EBD を比較した過去の研究と異なり、本研究は長期予後に焦点をおいたものである。本研究の最も着目すべきは以下である。第一に、PTBD は播種性再発の独立した危険因子であること。第二に、PTBD は EBD と比較し、術後 5 年での播種性再発率を約 20%増加させること。第三に、PTBD は播種以外の再発に対して影響を与えないこと。最後に、PTBD は 5 年生存率を約 20%低下させるということである。これらの結果は、PTBD は播種性再発を増加させ、予後を悪化させるというわれわれの仮説を支持するものであった。PTBD は EBD が不成功であった際の救済手段として使用

されるべきである。

本研究は後方視的な分析であり，完全にバイアスの除外をすることは困難である。しかし，本研究は最も多くの遠位胆管癌患者を対象としたものであり，バイアスとして結論づけるには2群間に大きな差が存在する。最終的な結論には，無作為化試験が必要かもしれない。しかし，PTBDが予後を悪化させることをわれわれが証明したことや，EBDはすでに広く浸透しているのが現状である。日本において，そのような無作為化試験は倫理的に施行可能か疑問である。

< 結語 >

遠位胆管癌術後において，PTBDはEBDと比較し播種性再発を増加させ，術後生存率を悪化させた。術前胆道ドレナージを考慮する際には，この知見を十分に考慮すべきである。