

主論文の要旨

**Ethanol ablation for refractory bile leakage after
complex hepatectomy**

〔 肝切除後の難治性胆汁瘻に対するエタノール焼灼療法 〕

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：椰野 正人 教授)

伊藤 哲

【緒言】

胆汁瘻は肝切除後の主な合併症の一つであるが、時に長期化し、いわゆる難治性胆汁瘻となり治療に苦慮する場合がある。当教室では、Kyokane らが 2001 年にラットモデルにて無水エタノールの胆管内注入による選択的肝葉萎縮を報告し、さらに 2002 年にエタノール焼灼療法による胆汁瘻治療の症例報告をした。無水エタノールは肝切除前の門脈塞栓術など広く臨床的に使われているが、胆管エタノール焼灼による胆汁瘻の治療報告はごく少数の症例報告があるのみで、臨床的意義を詳細に検討した報告はない。

【目的】

当教室で肝切除後難治性胆汁瘻に対してエタノール焼灼療法を行った症例を検討し、その臨床的意義を明らかにすること。

【対象と方法】

2007 年から 2016 年に肝外胆管切除・胆管空腸吻合を伴う肝切除術を施行した 609 例を対象とし、後方視的に胆汁瘻とエタノール焼灼療法に焦点をあて検討した（臨床研究倫理委員会承認番号 2017-0157）。肝切除の既往のあるものや胆道再建を伴わない肝切除は除外した。黄疸例には内視鏡的経鼻胆管ドレナージや経皮経肝胆管ドレナージを施行し、血清総ビリルビン値が 2mg/dl 以下で手術を行った。胆道再建は後胃後結腸経路で空腸を拳上し Roux-en-Y 吻合で施行し、胆管ステントは可及的に留置した。術後は 1、3、7 日目にドレーン排液の総ビリルビン値を測定し、術後 3 日目以降のドレーン排液/血清の総ビリルビン値の比が 3 以上を胆汁瘻とした。瘻孔造影およびドレーン交換は基本的に 1-2 回/週の頻度で施行した。経過中ドレナージ不良を疑う場合は、CT/US など画像検査をし、必要に応じ CT/US ガイド下のドレナージを施行した。胆汁瘻の Grade は、International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) 定義に準じて Grade A-術後 7 日目以内にドレーン抜去、Grade B-術後 8 日目以降にドレーン抜去 (Grade B1-interventional Radiology (IVR) なし、Grade B2-IVR あり)、Grade C-開腹手術を要するものと定義した。

エタノール焼灼療法：胆管空腸吻合部の縫合不全は適応外とした。透視下に経カテーテル的に無水エタノールを胆汁瘻責任胆管に注入した (Fig.2)。標的胆管の太さに応じてカテーテルを選択し、無水エタノールの注入量は胆管描出に必要な造影剤量を目安とした。複雑瘻孔で責任胆管にカテーテル挿入ができない場合は、経皮経肝胆管造影下に無水エタノールを胆管に注入した (Fig.3)。

【結果】

対象は全部で 609 例。年齢中央値は 68 歳 (22-89 歳) で男性 403 人、女性 206 人であった。診断は胆管癌 512 例、胆嚢管 57 例、肝細胞癌 6 例、他の悪性腫瘍は 9 例で

良性疾患は 25 例であった。肝切除術式は Table 1 に示した。肝左葉切除 164 例、肝左 3 区域切除 139 例、肝右葉切除 220 例、肝右 3 区域切除 67 例、肝中央 2 区域切除 9 例、その他 10 例であった。尾状葉切除を 584 例 (95.9%)、動脈・門脈合併切除再建を 235 例 (38.6%)、膵頭十二指腸切除を 106 例 (17.4%)に併施した。手術時間中央値は 583 分、術中出血量の中央値は 1196mL であった。胆汁瘻に着目した臨床経過は Figure 1 に示した。対象 609 例中合計 237 例 (38.9%)に胆汁瘻を認め、その内訳は Grade A 33 例 (5.4%)、Grade B1 18 例 (3.0%)、Grade B2 186 例 (30.5%)で、Grade C は認めなかった。臨床的に問題となる Grade B2 では、肝左 3 区域切除が他の肝切除よりも有意に多かった (44.6%=62/139 vs 26.4%=124/470, P<0.001)。術後 90 日以内死亡した 13 例 (2.1%)のうち 10 例は胆汁瘻を認めなかった。残る 3 例は Grade B2 胆汁瘻を認めたが、全身状態に影響をあたえるものではなく、いずれもエタノール焼灼療法は施行していない。また、同期間に当教室で行った胆道再建を伴わない初回肝切除 329 例では 45 例に Grade B2 の胆汁瘻を認めた。初回肝切除のうち、胆道再建の有無で比較すると胆道再建を伴わないほうが Grade B2 胆汁瘻が有意に少ない結果であった (13.7% vs 30.5%, P<0.001)。

エタノール焼灼療法の結果：186 例の Grade B2 胆汁瘻のうち 31 例にエタノール焼灼療法を施行した。Grade B2 胆汁瘻のうちエタノール焼灼療法の有無で比較すると、焼灼群のほうが有意に肝左 3 区域切除が多く、術後ドレーン抜去までの所要日数と、術後在院日数は焼灼群のほうが有意に長いという結果であった (Table 2)。28 例は経カテーテル的に無水エタノールを注入し、3 例は経皮経肝的にエタノール焼灼療法を施行した。初回焼灼治療の術後日数の中央値は 34 日 (15-122 日)で、胆汁瘻治癒までに要した治療回数は中央値は 3 回 (1-7 回)、1 症例あたりの無水エタノール使用量は 15mL (3-71mL)であった。合併症として一過性の発熱 27 例 (87.1%)、軽度の痛み 13 例 (41.9%)、ほろ酔い 2 例 (6.5%)、腹腔内膿瘍 2 例 (6.5%)がみられたが重篤なものは認めなかった。約半数の 16 例で初回治療から 1 ヶ月以内に胆汁瘻が治癒したが、5 例は初回治療からドレーン抜去まで 2 ヶ月以上を要した。初回治療から drain 抜去まで所要日数中央値は 28 日 (1-154 日)であった。長期化する場合もあったが、エタノール焼灼治療を行った全症例において胆汁瘻は治癒した。

【考察】

本研究では胆道再建を伴う肝切除を対象としており、胆汁瘻の頻度が高く、特に臨床的に問題となる Grade B2 が 30%程度に及んだが、胆道再建を伴わない場合の頻度は低かった。この差は肝切除の難度が高い (たとえば左 3 区域切除)ものが多い、尾状葉や胆管の合併切除、或いは肝十二指腸間膜郭清といった施行術式が大きく違うことが関係していると考えられる。今回、50%以上で胆汁瘻を認めた肝左 3 区域切除が胆汁瘻のリスクであることがわかった。肝左 3 区域切除の特徴として、肝離断面に解剖学的目印がなく、その離断面が平面ではないこと、肝離断面が最も広いことなどが挙

げられる。無水エタノールは細胞膜融解とタンパク質変性をきたす特徴を持ち、充実性および嚢胞性病変の治療、動脈や門脈の塞栓術などで使用されている。しかし、これまでに胆汁瘻で無水エタノール焼灼による治療報告は、当教室報告を含め5つしか症例報告されていない。エタノール焼灼療法は、初回治療から28日（中央値）で全例胆汁瘻が治癒しており、副作用も重篤なものがみられなかった。しかし、本研究では対象症例が少ないため、難治性胆汁瘻の治療として経過観察のみという従来通りの治療法と、エタノール焼灼療法との優劣は明らかにできていない。また、エタノール焼灼療法の適応や無水エタノールの適切な注入量と治療間隔やまだ経験的なものである。しかし、一部の症例では非常に効果的であったことから、経過観察に比べて胆汁瘻の治療期間を短くする可能性が示唆された。

【結論】

肝切除後の難治性胆汁瘻に対するエタノール焼灼療法は重篤な合併症なく安全に施行でき、治療手段の一つとして考慮すべき治療法である。