

肝門部胆管癌に対する補助照射療法の意義 —術後密封¹³⁷Cs管による胆管腔内照射の効果—

富山医科薬科大学第2外科

伊藤 博 阿部 要一 鈴木修一郎
桐山 誠一 榑淵 統一 藤田 敏雄
藤巻 雅夫

THE ROLE OF ADJUVANT-RADIOTHERAPY FOR CARCINOMA OF THE BILE DUCT AT THE LIVER HILUS.—POSTOPERATIVE INTRALUMINAL RADIOTHERAPY WITH ¹³⁷-CS TUBE—

Hiroshi ITO, Yoichi ABE, Shuichiro SUZUKI,
Seiich KIRIYAMA, Toichi KUSHIBUCHI,
Toshio FUJITA and Masao FUJUMAKI

Second Department of Surgery, Toyama Med. and Pharmaceut. University

過去3年半の間に扱った肝門部胆管癌11例の治療成績を分析し、切除後の補助療法の必要性を中心に検討した。11例中5例に切除を行ったが、全例で肝合併切除が必要であった。切除例5例中3例が肝不全や早期再発で死亡した。他の2例に対し、術後密封¹³⁷Cs管をsplint catheterを介して胆管断端に挿入し、3500~7600radの胆管腔内照射を併用したところ、それぞれ1年7ヵ月および1年4ヵ月経過した現在健在で職場復帰しており、補助療法としての有用性を認めた。なお、非切除6例中4例に体外照射や開創照射を行ったが、著効例はなかった。

索引用語：肝門部胆管癌，経皮経肝胆道造影，肝切除，癌補助療法，開創照射

I. はじめに

左右肝管合流部を中心に発生するいわゆる肝門部胆管癌は外科的治療の困難な疾患である。近年これに対し積極的な切除が試みられるようになったが、しかしその遠隔成績は期待されたほど良くはない。その原因の1つとして、胆管癌では壁内浸潤が強いにもかかわらず肝側の切除範囲に限界があり、「根治的切除」と思われた後にも高率に再発を来すことがあげられている^{1)~4)}。著者らはこの癌遺残による局所再発の対策こそ当面の最大の課題と考え、切除後胆管断端を中心に¹³⁷Cs管による胆管腔内照射の併用を2例に試みた。その結果、術後1年7ヵ月および1年4ヵ月経過した現在2例ともに健在で、完全に職場復帰せしめることができた。これは予後不良の肝門部胆管癌の治療を考える上で貴重な症例である。そこで自験例の概要を述べ、とくにこの2例を中心にして肝門部胆管癌における補助療法の必要性と照射療法の意義について検

討する。

II. 対象および治療の概要

1979年10月開院以来、11例の肝門部胆管癌を扱った(表1)。ここで述べる肝門部胆管癌は肝管合流部癌を指し、cholangiomaの肝門型、胆嚢癌の肝門部浸潤は除外した。胆道癌取扱い規約による進行度では、

表1 肝門部胆管癌症例(1979. 10~1983. 2)

No.	局 在	進行度	治 療	予 後
1	Br-s1	IV	拡大右葉切除	2ヶ月(肝不全死)
2	Bs-lr	IV	左葉切除	9ヶ月(再発死亡)
3	Bs-r1	III	拡大右葉切除	42日(腎不全死)
4	Bsrl	III	右葉切除+胆管腔内照射	1年7ヶ月(生存)
5	Br-s1	III	右葉切除+胆管腔内照射	1年4ヶ月(生存)
6	BsrlmC	IV	腫瘍貫通T-チューブドレナージ	11ヶ月(癌死)
7	BsrlmC	IV	試験開腹(PTCD)	3ヶ月(癌死)
8	BsrlmC	IV	腫瘍貫通T-チューブドレナージ*	3ヶ月(肝臓癌)
9	BsrlmC	IV	腫瘍貫通T-チューブドレナージ**	5ヶ月(癌死)
10	Bsrlm	IV	腫瘍貫通T-チューブドレナージ***	3ヶ月(肝臓癌)
11	BsmlC	IV	腫瘍貫通T-チューブドレナージ***	4ヶ月(生存)

* 術後外部照射追加
** 開創照射+術後外部照射追加
*** 開創照射

stage III が3例で、他の8例はすべて stage IV であった。

これら11例のうち切除可能であったものは5例で、全例に肝切除を加えて en-block に切除した。初期の症例1～3では根治性を重視して積極的に拡大切除を行ったが、成績不良であったため、後半の症例4、5では過大侵襲を避けて肝2区域切除にとどめ、根治性を補う目的で術後¹³⁷Cs管による胆管腔内照射を併用した(詳細は後述)。

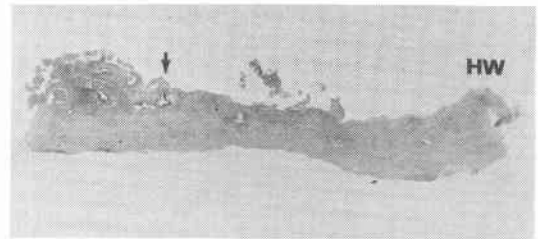
切除不能の6例に対しては、5例に姑息的に腫瘍貫通式 T-tube drainage を行い、このうち4例に開創照射(3000rad)や体外照射(200rad×20回)、あるいはこれを組合せた照射療法を行った。すなわち非切除例における照射総線量は3000～7000radであった。

III. 治療成績

切除例のうち積極的に拡大肝切除を加えた初期の3例の予後は不良であった。すなわち症例1は肝吸虫症による胆管炎のため術後57日目に死亡、症例2は再発により9カ月で死亡、症例3は硬化性腎炎による腎不全で42日目に死亡した。この3例について術前後の肝機能をみると、症例1および2では術前から胆管炎が存在し、術後もその治療に難渋した。retrospective に術前の肝予備能検査成績(表2)を検討すると、Ch-E, PT, K-ICG など比較的良好であったが、耐糖能や glucagon 負荷による血中 c-MAP の上昇が不良であり、拡大肝切除は過大侵襲であったと思われる。また癌に対する根治性の面からみると、症例1は絶対治癒切除で、剖検時にも癌の遺残は認めなかった。症例2は切除断端に癌浸潤を認め、絶対非治癒切除であったため強力に抗癌剤の投与を行ったが結局9カ月で死亡した。症例3は術中生検を参考に追加切除を行い、組織学的に断端より9mmの範囲に腫瘍組織を認めず(図1)、絶対治癒切除と判定したが、術後42日目の剖検時には肝内胆管壁内の浸潤巣が発見された。結局早期死亡例3例中2例が非治癒切除であった。

これに対し、後半の2例(症例4および5)で、肝

図1 症例3の胆管断端のルーベ像。癌先進部(↑印)より肝側断端(HW)まで9mmあり、根治的切除と判定したが、剖検で残存肝に癌遺残を認めた。



2区域切除に術後¹³⁷Cs管による胆管腔内照射を併用したところ、それぞれ1年7カ月、1年4カ月生存中で、現在社会復帰している。

非切除6例の予後は3月から11カ月で、主な死因は癌性腹膜炎と肝膿瘍であった。なお自験例の非切除照射4例では、胆道造影上での著効例はなく、長期生存例も得られなかった。

IV. 術後胆管腔内照射症例について

切除後に補助療法として密封¹³⁷Cs管による選択的胆管壁照射を行った2例(表1の症例4および5)において最も良好な結果を得たので、この2例について細述する。

症例4: 51歳、男性。

主訴: 食欲不振、黄疸。

現病歴: 入院4カ月前に全身倦怠、食欲不振と共に黄疸出現。某医院にて急性肝炎を疑われて副腎皮質ホルモン投与などの治療を受けた。黄疸は一旦消失したが、3カ月後再度出現し、諸検査の結果肝門部胆管癌と診断された。

検査所見: 当科初診時血清総ビリルビン値34mg/dl。PTCにて左右肝管合流部を中心に高度の狭窄を認めたため、直ちに両側のPTC-Dを行った(図2)。減黄後の造影では、右肝管に優位の浸潤を認めた。手術直前の肝機能検査成績は表2のごとくで、Ch-E値やK-ICGなど正常であったが、glucagon負荷後のc-AMPの上昇阻害率が高く、50g-OGTTで糖尿病型を示し、肝予備能の低下がみられた。

手術所見: 1981年7月手術施行。肝右葉切除を加えて en-block に切除し、Roux-en-Yにて肝空腸吻合を行い、主たる2本の胆管に経空腸性に splint catheter を挿入した(図3)。

切除標本および組織所見: 肉眼的に腫瘍は結節浸潤型を呈し、右肝管壁にそって深く肝内にまで浸潤して

表2 切除例の術前肝機能検査所見

症 例	1	2	3	4	5
T-Bilirubin(mg%)	5.8	4.4	1.8	1.9	3.8
Al-pase (KU)	21.6	11.3	45.1	19.6	17.5
Ch-E (ΔPH)	0.58	0.56	0.53	0.66	0.52
PT (%)	100	70	100	100	85
KICG (min ⁻¹)	0.055	0.087	0.119	0.075	0.110
50g-OGTT (L.I.)	1.01	1.36	1.97	1.03	0.71
c-AMP阻害率 (%)	+77	+66	...	+77	+62

図2 症例4のPTC像。左右肝管合流部に高度の狭窄を認め、両側のPTC-Dを行った。

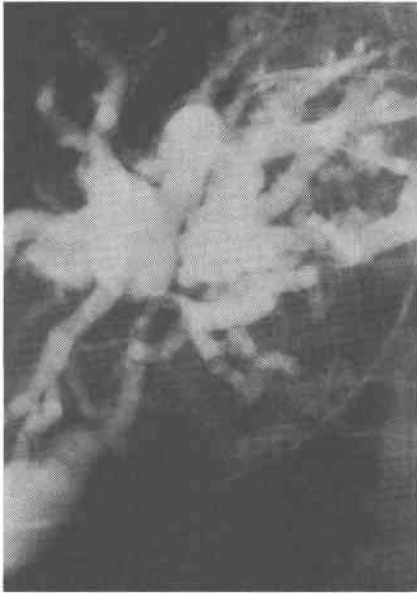


図3 症例4の手術シエーマ

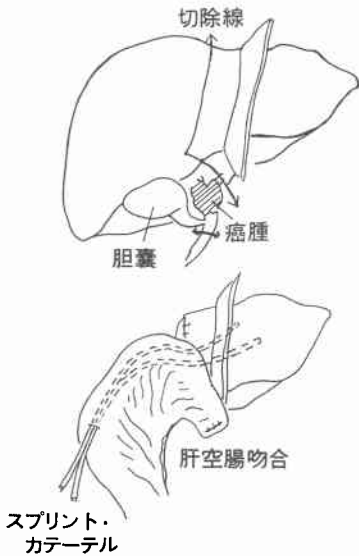


図4 症例4の切除標本

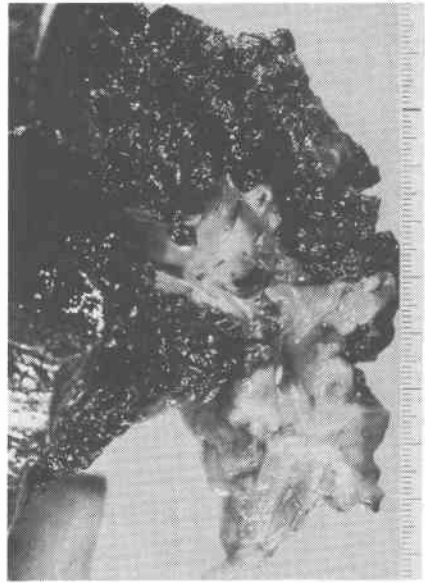


図5 症例4の切除標本のシエーマ。斜線部分は癌浸潤範囲を示す。



いた(図4, 5)。組織学的には perineural invasion を伴う管状腺癌で(図6), $s_0, v_0, hinf_2, n_0$ 、stage III であった。切除断端より5 mmの部に浸潤巣を認め(hw_1)、絶対的非治癒切除であった。

術後経過と胆管腔内照射：術後肝機能の推移と治療の概略は図7のごとくである。胆管断端の癌遺残・再

発を防止する目的で、術後約3カ月目に第1回胆管腔内照射を行った。すなわち、胆管断端においた金属マークを目標に splint catheter 内に密封 ^{137}Cs 管(60mci, 外径2.3mm, 長さ21mm)を挿入して胆管壁を選択的に照射した(図8)。小線源(0.66MeV)であるため γ 線の到達距離は短かく、8時間の留置照射で、線源より5 mmのA点での吸収線量は3800rad, 1 cmのB点で1400radと算出された。第1回照射後 catheter を留置したまま退院し、術後6カ月目に再度同様の方法で追加照射した。結局、胆管壁における総吸収線量は

図6 症例4の組織像, 線維性に肥厚した胆管壁内に浸潤性の強い管状腺癌を認める. PNI; perineural invasion.

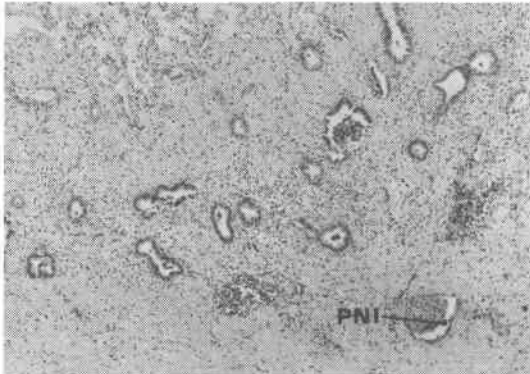
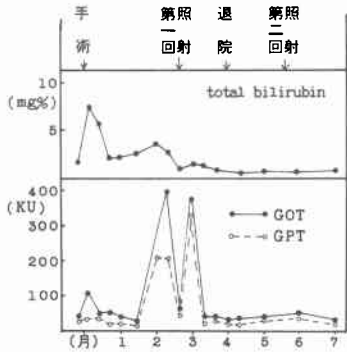


図7 症例4の術後経過



7600radであった. 第2回目照射後には職場復帰し, 術後1年7カ月経過した現在健在である. 図9は1年2カ月目の胆道シンチグラムである.

症例5: 35歳, 男性.

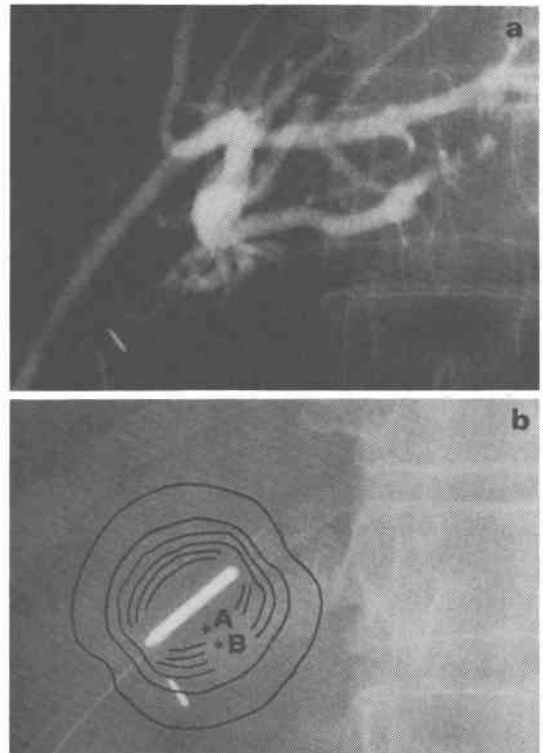
主訴: 黄疸.

現病歴: 入院2カ月前に黄疸出現, 某病院にてT-tube drainageが行われたが, 減黄不良で化膿性胆管炎を繰り返すため当科に紹介され入院した.

検査所見: 当科入院時血清総ビリルビン値8.9mg/dl, 白血球数25500/mm³で化膿性胆管炎を併発していたため, 直ちに両側のPTC-Dを行った(図10). 手術直前の肝機能検査で若干の予備能の低下がみられた(表2).

手術所見: 1981年11月手術施行. 右肝管に優位に浸潤していたため前記症例と同様に肝右葉切除を加えてen-blockに切除し, Roux-en-Yにて肝空腸吻合を行い, 経空腸性にsplint catheterを肝内胆管に挿入し

図8 (a) splint catheterからの胆管造影像. (b) 密封¹³⁷Cs管による胆管腔内照射の線量分布. 吸収線量; A点(5mm)=3800rad, B点(10mm)=1400rad.



た.

肉眼および組織学的所見: 腫瘍は結節浸潤型で, 浸潤は右肝管は第2次分枝に及んでいたが, 左肝管では第1枝内にとどまっていた. 組織学的には乳頭腺癌であるが, 切除肝において癌先進部近傍の高度の異型上皮巢の存在が注目された(図11). 組織学的にs₂, v₀, hinf₂, n₀, stage IIIであり, hw₀(8mm)で絶対治療切除であった.

術後経過と胆管腔内照射: 肝空腸吻合部の治療をまち, 術後約3カ月目に密封¹³⁷Cs管による胆管腔内照射を1回のみ行った. 照射時間は7時間で, 胆管壁における吸収線量は3500radであった. 照射による肝障害などの副作用は全く認めず, 術後1年4カ月経過した現在も健在で職場復帰している. 図12は術後1年目の胆道シンチグラムである.

V. 考 察

左右肝管合流部を中心に発生する肝門部胆管癌の治療成績は現在なお不良といわざるをえない. その主な

図9 症例4の術後胆道シンチグラム(1年2ヵ月目).

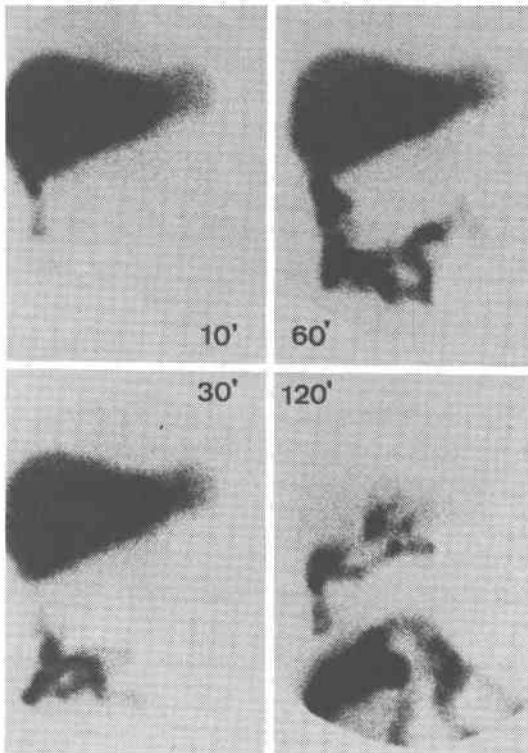


図10 症例5のPTC像. 右肝管は第2次分枝まで浸潤が及んでいる.

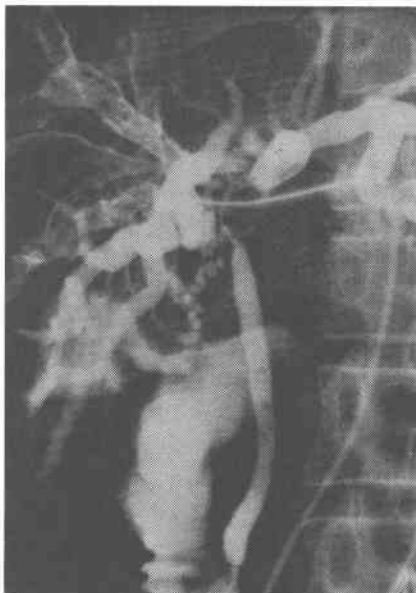


図11 症例5の組織像.(a) 主病巣は比較的高分化型の乳頭腺癌である.(b) 癌先進部近旁に認めた異型上皮巣.

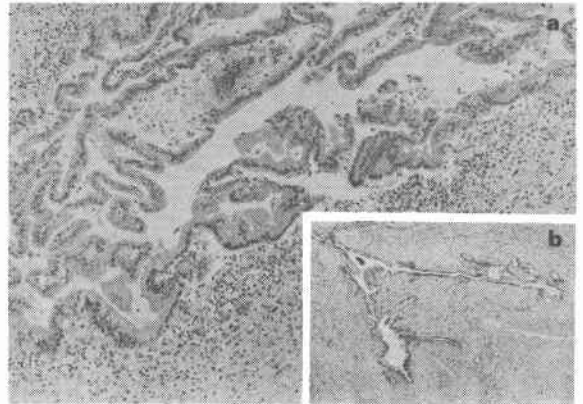
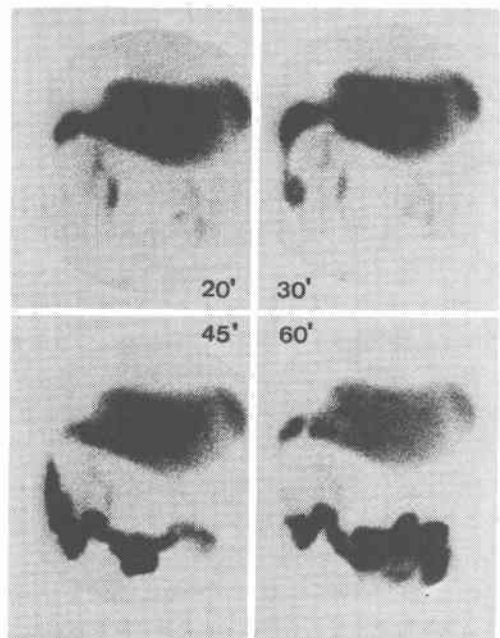


図12 症例5の術後胆道シンチグラム(1年目).



理由としては、1) 切除可能例が少ないこと、2) 手術riskが高く、手術死亡が多いこと、3) 切除後の局所再発の頻度が高いことなどあげられる。そこで以上の3点を中心に考察し、とくに局所再発に対する補助療法の必要性とその対策についての著者らの考えを述べる。

従来、肝門部あるいは上部胆管癌の切除率は10%前後とされて低率であった^{2)5)~8)}。これは門脈や肝動脈に

浸潤しやすいなどの解剖学的制約の他に、ときに slow growing なものがあり⁹⁾、姑息的処置で長期生存するものもあるため、risk をおかしての切除に対してやや消極的であったことも否めない。しかし最近術前の減黄技術や術後管理の進歩を背景に積極的な切除が試みられる方向にあり、切除率も格段に向上し^{3)4)10)~13)}、50%以上の報告もみられる。勿論切除率は癌腫の浸潤傾向の差による局所的条件によって異なり、土屋ら¹⁴⁾によれば、胆管癌における乳頭型、結節型、浸潤型の切除率はそれぞれ100%、65%、73%となっている。肝門部胆管癌においても当然乳頭型は切除率、予後とも良好であるが、その占める割合は20%以下で¹³⁾¹⁵⁾、他の大部分は浸潤型を呈し、これが切除率不良の大きな因子となっている。自験例11例も全例が結節浸潤型であったが、今後切除率の向上はこの浸潤型にいかに対処するかにかかっているといえよう。一つの方策としては、外科的切除の限界を越えた非治癒切除例に対し、開創照射や胆管腔内照射などの補助療法を加え、少しでも根治的切除に近づけることが実質的な切除率の向上につながる道と考える。

次に肝門部胆管癌の切除に際しては、癌腫の局所的条件と手術 risk を考慮して、慎重な術式の選択が必要である。肉眼的に乳頭状の発育を示す特殊な場合は手術侵襲の少ない肝外胆管切除 (central hepatectomy も含む) が適応となり、これで長期生存の期待も持たれるが⁴⁾、一般的には左右いずれかの肝管壁にそって肝内に深く浸潤していることが多いため、肝合併切除の必要性が強調されている^{6)10)11)16)~18)}。著者らも切除例5例について組織学的に検索した結果、肉眼的判定をはるかに越えて肝内に深く浸潤していることが判明し、今後とも肝合併切除を基本的術式としていく考えである。ただし、黄疸あるいは胆管炎などの悪条件のため肝門部胆管癌の手術死亡率は20~30%と高く、とくに肝切除を加える場合には注意を要する¹⁰⁾¹¹⁾。著者らは初期には根治性を重視し、拡大肝切除を試みたが、術後の肝不全の治療に難渋し、この経験から最近肝2区域切除にとどめているが、術後管理の難易に明らかかな差がみられた。50g-OGTT や glucagon 負荷による c-AMP の変動などの各種負荷試験を行い、胆管炎による潜在的な肝予備能の低下に注意し、症例に応じて過大侵襲にならぬよう心がけている¹⁹⁾。

次に肝門部胆管癌の治療成績不良の大きな原因は再発率が高いこと^{1)~4)}、“根治的切除”と思われた後にも高率に再発がみられることである^{6)11)13)~15)}。再発の

形式としては肝側断端の癌遺残による局所再発が最も問題になるが、腫瘍から十分余裕をもった切除ができないこと、術中肉眼的に浸潤範囲を判定することが困難で、術中生検をもってしても癌遺残の有無を判定することが必ずしも容易でないこと⁷⁾、さらに脈管侵襲による非連続性進展¹⁸⁾や多中心性発癌²⁰⁾の可能性もあり、癌の遺残する危険性が極めて高い。今までの趨勢として外科的切除に主眼がおかれてきたが、およその成績が明らかになった現時点で、この癌遺残に対するなんらかの対策を真剣に考える必要があると思われる。

さて、著者らは術後の補助療法として照射療法を選択したが、胆管癌に対して照射が有効かどうかについてはいろいろ議論されている^{8)21)~24)}。著者らは非切除4例に3000~7000rad の体外照射あるいは開創照射を行ったが著効例はなく、基本的には radioresistant と考えざるをえなかった。ただし、胃癌では6000rad の照射が目標とされているので²⁵⁾、胆道癌に対して6000~8000rad の大量照射が可能であればその効果も期待される。しかしこれを体外照射で行うことは消化管障害や肝障害などの点から実際には困難で、開創照射あるいは radium needle²⁶⁾ や ¹⁹²Ir-wire²⁷⁾ を使用した胆管腔内照射などの選択的照射方法の工夫が必要である。

ところで胆管癌の切除後の補助療法としての照射療法についての文献は極めて少ない。岩崎ら²⁾は切除と同時に2000~3500rad の開創照射を併用しているが、安全で有効な照射線量については今後の問題としている。著者らは補助療法の場合も可求的に大線量を胆管断端を中心に選択的に照射すべきと考え、splint catheter を介して密封 ¹³⁷Cs 管を挿入して照射を行った。0.66MeV の小線量であるのため γ 線の到達距離は短かく、胆管壁における総吸収線量が3500~7600rad であったが、周囲臓器には全く影響なく、勿論白血球減少などの副作用も認めなかった。Conroy ら²⁶⁾は非切除例に対し、radium needle を使用して20000rad 以上の照射を行っており、著者らは実験的に正常胆管は1回6000~8000rad の胆管腔内照射に耐えることを確認しているので、今後はさらに大量の照射を試みたいと考えている。本療法についてはいまだ2例の経験で、真の評価はこれからの問題であるが、2例とも現在社会復帰しており、胆門部胆管癌の治療に関する将来の一つの指針を示す貴重な症例と考えている。

IV. 結 語

肝門部胆管癌11例について治療成績を分析し、補助療法の必要性と密封¹³⁷Cs管による胆管腔内照射の効果について検討した。

1) 11例中5例に切除を行ったが、いずれも結節浸潤型で、胆管壁断端に癌の遺残する可能性が高く、根治的切除の困難さがうかがわれた。

2) 潜在的胆管炎のため肝予備能が低下していることが多く、拡大肝切除は過大侵襲となる危険性があり、根治性にも限界があった。

3) 肝2区域切除に術後密封¹³⁷Cs管による胆管腔内照射を併用した2例は現在も生存中で、良好な結果が得られた。

4) 密封¹³⁷Cs管による胆管腔内照射法は、胆管壁に対して選択的に大線量の照射が可能で、副作用も認めず、合理的な補助療法と思われた。

5) なお、非切除照射群では胆管造影上の著効例はなく、生命の予後も不良であった。

本論文の要旨は第20回日本癌治療学会総会(東京, 1982年9月)で発表した。

文 献

- 1) El-Domeiri AA, Brasfield RD, O'Quinn JL: Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Ann Surg* 169 : 525-532, 1969
- 2) Andersson A, Bergdahl L, van der Linden W: Malignant tumors of the extrahepatic bile ducts. *Surg* 81 : 198-202, 1977
- 3) 都築俊治, 松原 了, 笠島 学ほか: 上部胆管癌と放射線治療法. *胆と脾* 1 : 865-875, 1980
- 4) 中山和道, 吉田晃治: 肝門部胆管癌切除例の治療成績と治療上の問題点. *日消外会誌* 14 : 1375-1380, 1981
- 5) Klippel AP, Shaw RB: Carcinoma of the common bile duct. *Arch Surg* 104 : 102-103, 1972
- 6) Longmire WP Jr, McArthur MS, Bastounis EA et al: Carcinoma of the extrahepatic bile duct. *Ann Surg* 178 : 333-345, 1973
- 7) Ross AP, Braasch JW, Warren KW: Carcinoma of the proximal bile ducts. *Surg Gynecol Obstet* 136 : 923-928, 1973
- 8) Ingis DA, Farmer RG: Adenocarcinoma of the bile ducts. *Dig Disease* 20 : 253-261, 1975
- 9) Klatskin G: Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation with the porta hepatis. *Am J Med* 38 : 241-256, 1965
- 10) Fortner JG, Kallum BO, Kim DK: Surgical management of carcinoma of the junction of the main hepatic ducts. *Ann Surg* 184 : 68-73,

1976

- 11) Launois B, Campion JP, Brissot P et al: Carcinoma of the hepatic hilus—Surgical management and the case for resection. *Ann Surg* 190 : 151-157, 1979
- 12) 岡村隆夫, 岩崎洋治, 轟 健ほか: 肝門部胆管癌の治療—とくに切除例を中心として—. *外科* 38 : 867-873, 1976
- 13) 小山研二, 佐藤寿雄, 松代 隆: 肝門部胆管癌治療上の問題点. *日消外会誌* 14 : 1381-1385, 1981
- 14) 土屋涼一, 角田 司, 原田 昇ほか: 外科からみた胆道癌. *胃と腸* 12 : 733-743, 1977
- 15) Todoroki T, Okamura T, Fukao K et al: Gross appearance of carcinoma of the main hepatic duct and its prognosis. *Surg Gynecol Obstet* 150 : 33-40, 1980
- 16) 木南義男, 高島茂樹, 永川宅和ほか: 肝門部胆管癌の手術成績と型分類. *日消外会誌* 11 : 379-383, 1978
- 17) 都築俊治, 尾形佳郎: 肝門部胆管癌治療上の問題点. *日消外会誌* 14 : 1386-1391, 1981
- 18) 岡村隆夫, 岩崎洋治, 西村 明: 肝門部胆管癌に対する外科的治療成績向上のための諸問題. *日消外会誌* 14 : 1368-1374, 1981
- 19) 藤田敏雄, 伊藤 博, 鈴木修一郎ほか: 肝予備能判定としてのグルカゴン負荷後の血中c-AMP値の意義について. *新潟医会誌* 96 : 175-179, 1982
- 20) Tompkins RK, Johnson J, Storm FK et al: Operative endoscopy in the management of biliary tract neoplasms. *Am J Surg* 132 : 174-182, 1976
- 21) 高田忠敬, 小林誠一郎, 内田泰彦ほか: 切除不能胆道癌の治療に関する検討. *外科* 38 : 53-60, 1976
- 22) Hodgins PT, Meoz RT: Radiation therapy for obstructive jaundice secondary to tumor malignancy. *Int J Rda Oncol Biol Phys* 1 : 1195-1198, 1976
- 23) Kopelson AB, Harisiadis L, Tretter P et al: The role of radiation therapy in cancer of the extra-hepatic biliary system. *Int J Rad Oncol Phys* 2 : 882-894, 1977
- 24) Pilepich MV, Lambert PM: Radiotherapy of carcinomas of the extrahepatic biliary system. *Radiology* 127 : 767-770, 1978
- 25) 浅川 洋, 小田和浩一, 山田章吾: 胃癌の高エネルギーX線治療成績. *日医放線会誌* 38 : 120-127, 1978
- 26) Conroy RM, Shahbazian AA, Edwards KC et al: A new method for treating carcinomatous biliary obstruction with intracatheter radium. *Cancer* 49 : 1321-1327, 1982
- 27) 池田 恢, 黒田知純, 打田日出夫ほか: 肝門部胆管癌に対する¹⁹²Irワイヤによる胆道腔内照射. *日医放線会誌* 39 : 1356-1358, 1979
- 28) 岩崎洋治, 轟 健: 肝門部胆管癌と術中照射療法. *胆と脾* 1 : 857-863, 1980