

症 例

経皮経肝胆道ドレナージチューブより OK-432腫瘍内注入を 施行した切除不能肝門部胆管癌の 1 例

大阪大学医学部第2外科, 同放射線科*

中森 正二 大鶴 実 門田 守人 後藤 満一
上林 純一 岡村 純 森 武貞 黒田 知純*

A CASE OF HILLAR BILE DUCT CARCINOMA TRAEATED WITH INTRATUMORAL INJECTION OF OK-432 THROUGH PERCUTANEOUS TRANSHEPATIC BILIARY DRAINAGE TUBE

Shoji NAKAMORI, Minoru OTSURU, Morito MONDEN,
Mitsukazu GOTO, Junichi KANBAYASHI, Jun OKAMURA
Takesada MORI and Tomosumi KURODA*

The 2nd Department of Surgery, Osaka University Medical School

*The Department of Radiology, Osaka University Medical School

索引用語：経皮経肝胆道ドレナージ, OK-432腫瘍内注入, 肝門部胆管癌

はじめに

肝門部胆管癌の治療は難渋することが多く、根治手術が行なえず姑息的な減黄術や経皮経肝胆道ドレナージ(以下PTBD)のみにおおることも少なくない。しかし、これらの姑息的減黄処置も不十分なことが多く、肝門部胆管癌の予後をいっそう不良なものとしている。

今回、われわれは、左右肝管への2本のPTBD後も減黄効果の得られない切除不能肝門部胆管癌に対して、PTBDチューブより、OK-432の腫瘍内注入(以下局注)を試み、閉塞胆管の再開通に成功し減黄効果が得られた症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例：64歳。男性

主訴：黄疸

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：40歳時肝炎

現病歴：昭和57年9月頃より右季肋部痛出現し、近医受診したところ黄疸を指摘された。その後、黄疸が急速に増強したため、10月20日、精査治療のため当科

へ入院した。

入院時現症：意識清明、体格中等度、全身皮膚、眼球結膜に高度黄染を認めた。右鎖骨中線上にて肝を2横指触知、弾性、辺縁鈍、表面平滑。表在リンパ節は触知せず、その他部位には異常を認めなかった。

入院時検査成績：表1に示すように、血清総ビリルビン(以下T. Bil)が高値であり、尿中ビリルビンも陽性であった。胆道系酵素は軽度上昇していた。止血検査でPT, HPTが低値であった。CEAはやや高値を示していた。その他の検査では特に異常を認めなかった。

超音波検査：左右肝管合流部より末梢肝内胆管の著明な拡張と胆嚢の腫大を認めた。肝内および肝門部に明瞭な腫瘍像は認められなかった。

表1 入院時検査成績

Hematological exam	Blood chemistry	Coagulation test
RBC 402 ×10 ⁴ /mm ³	T. Bil 21.0 mg/dl	PTT 33 sec
Ht 38.2 %	D. Bil 13.5 mg/dl	PT 64 %
Hb 13.3 g/dl	GOT 23 u/l	HPT 46 %
WBC 5300 /mm ³	GPT 24 u/l	ATIII 130 %
Platelet 15.7 ×10 ⁴ /mm ³	γ-GTP 71 u/l	Fibrinogen 418mg/dl
Urinalysis	ALP 408 u/l	Serological test
Protein (±)	LDH 366 u/l	HBs ag (-)
sugar (+)	BUN 28 mg/dl	Hbs ab (-)
Bil (+)	Creatinine 1.3 mg/dl	CEA 6.8 ng/ml
	T.P 7.0 g/dl	AFP <5.0 ng/ml
	Alb 52 %	NH ₄ 34 μg/dl
ESR 25 /hr	Na 138 meq/l	
	K 4.1 meq/l	

<1985年9月11日受理> 別刷請求先：中森 正二

〒553 大阪市福島区福島1-1-50 大阪大学医学部第2外科

CT検査：左肝管から左右肝管合流部，3管合流部にかけて，胆道は狭窄一部閉塞し，造影CTにて，この部位に一致してわずかにenhancementが認められた。狭窄部から末梢の肝内胆管は著明な拡張を認めた。肝内に限局性病変は認められなかった（図1）。

経皮経肝胆道造影（PTBD造影）：右肝管より3管合流部にかけて高度狭窄像を認め，末梢の肝内胆管は拡張していた。左肝内胆管は造影されなかった。PTBDチューブは，狭窄部をかろうじて通過し，内瘻化を行った（図2）。

胆汁細胞診：PTBD 排液細胞診にて，核小体の明瞭な大小異なる異型細胞塊が認められ，class v. adenocarcinoma と診断した（図3）。

図1 入院時CT像（矢印は腫瘍部）

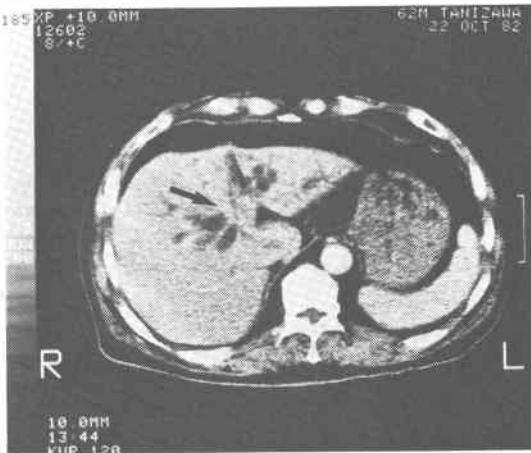


図2 入院時PTBD造影

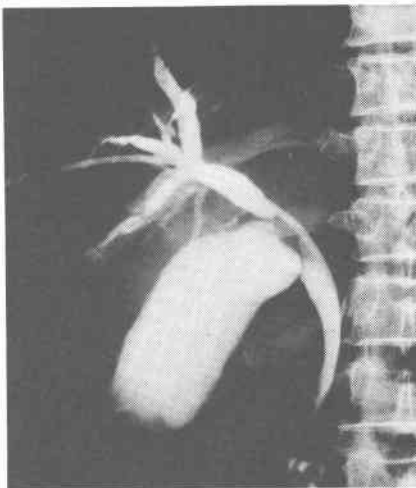
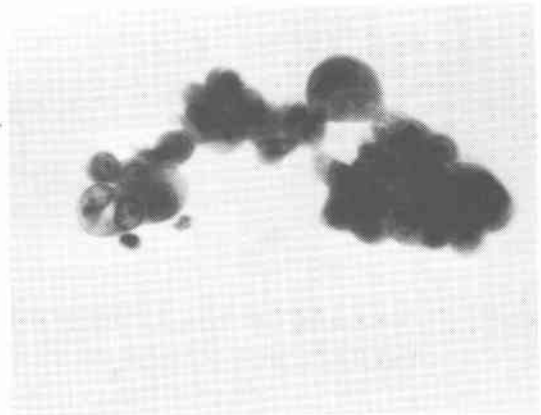


図3 PTBD 排液胆汁細胞診 (Pap. ×600)



以上所見より，左右肝管合流部直上から3管合流部にかけての肝門部胆管癌と診断した。腫瘍存在範囲および検査所見上根治手術は不可能と判断し，PTBDによる減黄処置を行うことにした。

PTBD 後経過（図4）：昭和57年10月22日右肝内胆管よりPTBD内瘻化を施行した。5日後の造影では，右肝内胆管の拡張は改善していたが，T. Bil は依然上昇傾向を示し，左肝内胆管よりPTBDを行った（図5）。しかし，その後もT. Bil は上昇した。放置すれば腫瘍進展により胆道閉塞がさらに進行し，黄疸の軽減も得られないものと考え，腫瘍縮小効果による胆道狭窄および閉塞の改善，宿主免疫能向上による腫瘍増殖の抑制を目的としてPTBDチューブよりOK-432の局注を試みた。

方法は，透視下に，右PTBDチューブを胆道狭窄部直上まで引き戻し，チューブ内より30cm23G エラスター針を挿入，腫瘍の存在すると考えられる狭窄部および閉塞部に刺入し局注を行なった。1回投与量は，

図4 PTBD 後経過（皮内反応：SU-ポリサッカライド皮内反応）

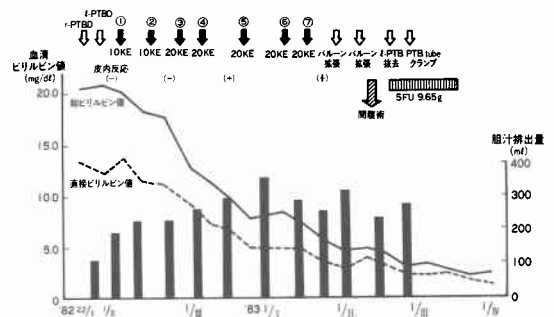
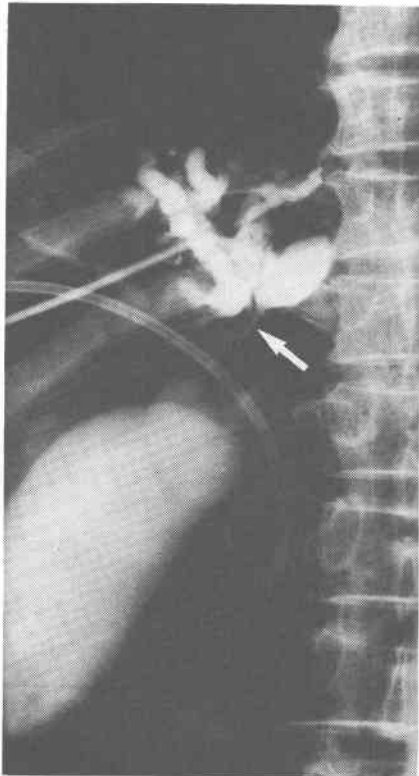


図5 左肝内胆管よりの PTBD 造影(矢印は左肝管の狭窄および閉塞部位)

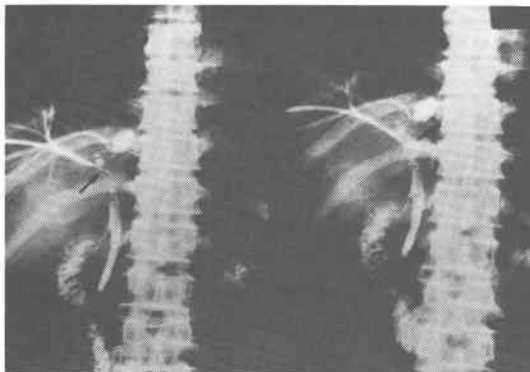


OK-432 10~20KE を生理食塩水1ml に溶解し, 60%ウログラフィン1ml と混和し, 0.5~0.7ml ずつ数カ所に局注した。なお, 局注時, 透視にて薬剤浸潤範囲を確認し, 血管内や腹腔内への注入を防いだ (図6 a, b)。

図6, a, b OK-432 腫瘍内注入, a: エラスター針を刺入したところ (矢印: エラスター針) b: 造影剤混和OK-432 浸潤部位 (矢印)

(a)

(b)



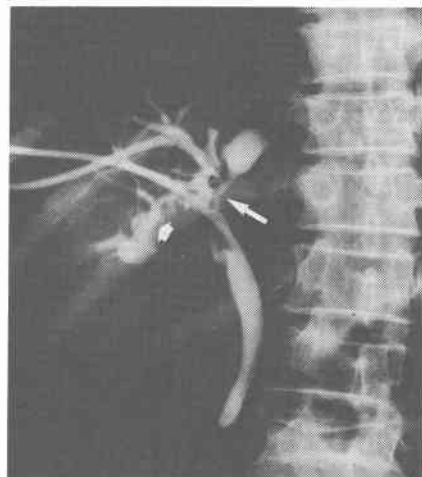
投与間隔は1~3週に1回で計7回(OK-432総投与量120KE)局注した。2回局注後より, T. Bil は低下し始め, PTBD よりの排液中に腫瘍壊死物質が認められるようになり, PTBD 造影でも, 左肝内胆管と総胆管の交通が認められ, 入院時造影されなかった肝内胆管枝も造影されるようになった(図7)。また, 宿主免疫能の指標であるSU-ポリサッカライド皮内反応¹⁾も, 局注前は陰性であったものが陽性化した。

7回局注後, バルーンカテーテルにて狭窄部拡張術を施行したが, その頃より嘔吐が出現, 上腹部消化管造影にて幽門部の外部からの圧迫狭窄像を認めたため, 昭和58年2月7日, 胃腸吻合を目的として開腹した。開腹時, 幽門部は転移リンパ節により狭窄しており, 小腸間膜付着部には逆行性リンパ行性転移と思われる小結節が無数認められた。ダグラス窩, 腹壁にも転移巣と思われる硬結が認められた。肝門部は大網が癒着しており触診のみであったが, 硬い腫瘍を触れた。試験開腹術にとどめ, 5-FU の全身投与を行なった。この間も, T. Bil は低下し, 左 PTBD 抜去, 右 PTBD 閉鎖後も T. Bil の上昇は認められず, 皮膚黄染も消失したため, 昭和58年4月3日退院した。退院後1カ月目に肺炎にて死亡したが, 黄疸は最後まで認められなかった。

III. 考 察

切除不能肝門部胆管癌に対して, PTBD などの減黄処置後化学療法や放射線療法が行われるが, 減黄効果

図7 OK-432 5回局注後 PTBD 造影 (細い矢印: 再開通した左肝管, 太い矢印: 新たに造影されてきた肝内胆管)



が不十分な症例では、これらの治療を充分に行いえず、予後は不良である²⁾。今回、われわれが経験した症例も腫瘍による高位肝内胆管狭窄のため左右肝管 PTBD 後も減黄効果が得られず、腫瘍縮少→胆道狭窄改善→黄疸軽減を目的として、cytotoxic な効果³⁾を持つ免疫療法剤である OK-432 を PTBD チューブより局注した。

これまで、PTBD チューブよりの治療としては、胆道内への抗癌剤注入療法⁴⁾や腔内照射⁵⁾⁶⁾が報告されてきたが、前者は、薬効の問題で、後者は、取扱いの制約や照射範囲が小範囲である点で、治療効果が充分得られなかった。今回のわれわれの方法はこれらより有効性が得られるものと思われる。

OK-432腫瘍内注入は、各種悪性腫瘍において、直視下⁷⁾、内視鏡下⁸⁾、エコー下¹⁰⁾に試みられており、その安全性、治療効果ともにほぼ確立されている。本症例でも、OK-432に造影剤を混和させ透視下に注入することにより、穿刺部位や薬剤浸潤範囲の確認が可能であり、血管内や腹腔内に注入することなく安全に広範囲に局注が可能であった。また、治療効果の点でも、PTBD 排泄中に腫瘍壊死物質が認められ、造影にて、胆道の再開通や狭窄の改善が認められ黄疸も消失した。副作用としては、他の OK-432局注の報告と同様、局注時の疼痛と発熱が認められたが、鎮痛剤、解熱剤の投与により軽減可能であった。

今後検討すべき点は、PTBD チューブを介しての局注であるため局注範囲に制約がある点であるが、PTBD 部位の変更や、注射針の工夫により改善が可能と考えられる。さらに1回投与量、投与間隔などの検討も必要であろう。今回は、他の報告を参考にして、1回投与量を10~20KE とし、投与間隔は、局注後2~3日間の発熱があるため、1週間以上の間隔で局注した。この他に、化学療法や放射線療法との併用、OK-432前感作¹¹⁾などの問題点もあり、今後症例を増し検討していくつもりである。

IV. まとめ

PTBD チューブより OK-432の腫瘍内注入を行い、

胆道閉塞が改善し、減黄処置に成功した肝門部胆管癌の1症例を報告した。本手技は今後、切除不能肝門部胆管癌の有力な新しい1治療法と考えられる。

文 献

- 1) 渡辺洋宇, 山田哲司, 小林弘明ほか: OK-432による免疫療法に際してのSU-ポリサッカライド皮膚反応の意義. 癌と化療 8: 1076-1083, 1981
- 2) 高田忠敬, 磯辺孝司: PTCDと放射線療法一肝門部胆道癌を中心に. 内科 45: 443, 1980
- 3) Hojo H, Hashimoto Y: Cytotoxic cells induced in tumor bearing rats by a streptococcus preparation (OK-432). GANN 72: 692-699, 1981
- 4) 高橋雅俊, 熊谷文昭, 上林正昭ほか: 胆道内 MMC 投与方法とその問題点の検討. 日消外会誌 17: 503, 1984
- 5) 池田 恢, 黒田純, 門田守人ほか: 肝門部胆管癌に対する¹⁹⁸Iγワイヤによる胆道腔内照射. 日医放射線会誌 39: 1356-1359, 1979
- 6) Robert M, Armen A, Keith C et al: A new method for treating carcinoma biliary obstruction with intracatheter radium. Cancer 49: 1321-1327, 1982
- 7) 滝野啓郎, 三沢信一, 門野昭博ほか: OK-432の腫瘍内局注注入療法. 薬物療法 8: 2431-2438, 1975
- 8) 今岡真義, 佐々木洋, 松井征雄ほか: 肝細胞癌に対する免疫賦活剤 (OK-432) 腫瘍内注入療法. 日癌治療会誌 17: 1957-1962, 1982
- 9) 黒沢元博, 田中哲治, 木村 徹ほか: 肺癌に対する OK-432の経気管支鏡的腫瘍内注入療法の試み. 癌と化療 8: 1091-1097, 1981
- 10) 堀田彰一, 村島義男, 長谷川厚子ほか: 超音波映像下 OK-432腫瘍内局注法. 診断と新薬 20: 852-856, 1983
- 11) 穀内勇夫, 森 武貞, 弥生恵司ほか: OK-432に対する Delayed Hypersensitivity と抗腫瘍効果第2報. OK-432腫瘍内投与による抗腫瘍効果と遅延型過敏反応との関連について. 日外会誌 86: 258-265, 1985