日消外会誌　32（1）：86～90，1999年

卒後教育セミナー　4

上部・肝門部胆管癌の治療
―名古屋方式の実験的・臨床的背景―

名古屋大学医学部第1外科
二　村　　雄　次

上部・肝門部胆管癌の外科治療は特に我が国で最近急速な発展を示しているが，ここでは著者の教室の基礎的・臨床的研究の流れを紹介しながらその治療方針について述べる．

術前管理の基本方針は尾状葉を除いた肝内全区域の選択的経皮経肝胆管ドレナージを行って障害肝の再生を促すと共に，選択的胆管造影，時には経皮経肝胆道鏡検査で詳細な癌の進展度診断を行う．区域性胆管炎の診断と治療には特に注意を要する．広範肝切除が予定された場合には経皮経肝門脈枝塞栓術（PTPE）を行う．予定残肝機能評価を行ってから尾状葉切除を伴う肝区域切除を行う．肝動脈神経叢郭清は必須である．門脈合併切除は予後の改善につながるので積極的に行う．術後は静脈栄養よりも経腸栄養をすべきであり，術前・術後を通して外瘻胆汁は積極的に腸管内へ返却して肝再生の促進を計る．PTPE 後，手術後にカラードプラによる肝血流動態のチェックをすることも必須である．

Key words：　hilar cholangiocarcinoma, percutaneous transhepatic biliary drainage, hepatectomy

はじめに

上部・肝門部胆管癌は今や日本が世界をリードする代表的な消化器癌のうちの一つとなっている．その背景には我国で発展した肝区域切除などの肝臓外科の進歩と並行して，肝門部および肝内区域脈管の外科解剖に関する臨床的ならびに基礎的研究さらに閉塞性黄疸肝の病態生理あるいはそれに関連した肝再生に関する基礎的・臨床的研究が我国の外科医によって非常に積極的に行われてきた努力の跡を見ることができる．

本稿では，著者が現在行っている上部・肝門部胆管癌に対する外科治療の現状，その中でも特に患者の術前管理，術前診断法，手術術式および術後管理法などについて，その治療方針の根拠となる教室の基礎的・臨床的研究の歴史を紹介しながら述べる．

術前管理

1．経皮経肝胆管ドレナージ（PTBD）

肝門部胆管癌患者の大部分は閉塞性黄疸の発症を契機に癌の存在診断を受けることが多いが，発見までの経緯がさまざまであるので胆管閉塞による肝細胞障害の程度もそれぞれ異なる．癌の病期も1例ごとに異なり，胆管上流側への癌進展が高度なために肝内区域胆管枝が数本に分断されている症例もかなりある．このような症例では胆管炎，特に区域性胆管炎を併発して高度肝障害あるいは敗血症を併発する危険にさらされていることがある[1)~3)]．このような肝門部胆管癌に特有の病態に対して行うべき術前処置の基本原則はPTBD による減黄処置である．著者の施設では，閉塞して分離した肝内の区域・亜区域胆管枝に徹底的に選択的 PTBD を行うようにしている[4)5)]．その理由は，(1) 全区域の選択的 PTBD を行って初めての癌の進展範囲を診断できる[6)]．(2) 胆汁うっ滞区域・亜区域の存在は減圧肝区域の肝再生機能に不利に作用するという事実である[7)]．また，区域性胆管炎の予防・治療には選択的 PTBD が必須であるからである[3)]．

徹底的な胆汁外瘻処置の行われた患者の病態生理特に肝胆道の生理機能変化に関してはいまだ未知の部分も多くあるが，黄疸肝の再生を促進するためにはいかなる術前管理をすべきか実験的な研究を重ねた後[8)~15)]，臨床的にもさまざまな生理学的変化を観察し[16) 17)]，外瘻処置をされて回収された胆汁は肝再生機能を促進させるためには腸管内へ返納すべきであるとの結論に達した[12) 18)]．そして術前，術後の全経過を通

＊第33回・胆管癌治療の進歩
＜1998年11月13日受理＞別刷請求先：二村　雄次
〒466-8550　名古屋市昭和区鶴舞町65　名古屋大学医学部第1外科

して患者には胆汁の経口摂取を勧め，それができない場合は経鼻胃管かあるいは腸瘻チューブを通して腸管内へ注入している．

2．術前診断

術前診断の主体はPTBDカテーテルからの選択的胆管造影により区域・亜区域胆管枝への癌進展範囲を1本ごとに詳細に読影する．浸潤型・結節浸潤型の腫瘍の場合は胆管X線像で認められるテーパリングの所見が癌の胆管壁内浸潤の範囲とほぼ一致している[19]．一方，限局型の胆管癌特に結節型か乳頭型の場合には，主病巣から連続する癌の表層拡大進展の所見を呈することがあるので，経皮経肝胆道鏡検査（PTCS）を行い，かつ胆道鏡直視下生検を行うことにより術前に癌の進展範囲のマッピングを行って切除術式を確立しておくことが必要である[20)～22)]．

ダイナミックCTでは時に主病巣をmassとして描出することができ，それが主要血管特に門脈に接しているかあるいは浸潤しているかなどを診断できることがある．しかし，もっと有益な所見として発見できるのはPTBD後に依然として残存する非ドレナージ領域の胆管拡張の所見であろう．このPTBD後の遺残拡張胆管は区域性胆管炎を発生する危険病巣であるとの認識の下に厳重に経過観察をする必要がある[3]．

血管造影は肝動脈・門脈枝への癌浸潤の診断に加えて，それらの分枝形態を知る上で必須である．左右の肝動脈のどちらかにencasementを認める場合は狭窄肝動脈切除を含めた肝葉切除術を行う必要がある．左右の肝動脈の両方共あるいは固有肝動脈に所見を認める場合には，肝動脈の合併切除・再建を伴う肝葉切除術を行うか否かは現在意見の分かれるところである．しかし，門脈合併切除に関しては予後の向上に貢献できるので，門脈合併切除が予定される場合には経皮経肝門脈造影をさまざまな体位で行い，その画像所見に基づいて門脈の切除範囲，再建法などを決定する[23]．

3．経皮経肝門脈枝塞栓術（PTPE）

術前画像診断を進めて行く過程で，切除術式が肝右葉切除以上の広範肝切除術（尾状葉切除を伴う肝右葉切除，拡大右葉切除，右三区域切除，左三区域切除など）が予定された場合にはPTPEを行う．PTPEを安全になおかつ区域門脈枝，亜区域門脈枝を選択的に塞栓するためにTriple lumen balloon catheterを用いたipsilateral法を開発した[24)25)]．この方法を用いれば右3区域塞栓術や左3区域塞栓術を安全に行うことができる[26]．塞栓物質は通常フィブリン糊とリピオドールを混入したものを用いる．この際，左内側区域枝や尾状葉枝の細い枝でもできるだけ塞栓するようにした方がよいが，特にほとんどの症例で尾状葉切除を行うので[27]，細い尾状葉門脈枝には細いカテーテルを超選択的に挿入し，無水エタノールを用いて塞栓している．

PTPEを行う時期に関してはいまだ確実な根拠を持ち合せていないが，従来はPTBD後血清総ビリルビン値が5mg/dl以下になってから行ってきた．しかし，最近では血清総ビリルビン値が10mg/dl以下に下がればPTPE後に肝障害が増悪するような合併症の発生はないことが判明し，その安全性が確認されてきた．糖尿病合併例[28]や肝膵十二指腸切除術[29]を予定した際にはPTPEは必須の術前処置となる．PTPE後の非塞栓葉の肝細胞にはさまざまな機能亢進を示す変化が認められることは実験的に確認されているものの[30)～34)]，PTPE後何日間待ってから肝切除を行うかについては定説はなく，各症例ごとに待機時間が異なると言った方が正確であろう．しかし，PTPE後ICG検査やCTによるVolumetric studyを行って予定する残肝の形態学的な容積変化ばかりでなく機能容量をも計算した上で，最短でも2週間目を目処に手術日の計画を立てる[35)～37)]．

手術の要点

1．肝切除

大部分の症例で尾状葉（S1）切除が必要である[27]．肝左葉切除では中肝静脈（MHV）を温存する．右肝内区域胆管枝の露出・切離に際し，そのすぐ背側を走行する肝動脈・門脈枝を損傷しないように注意する．肝右葉切除では左内側区域はできるだけ温存し，肝切離線はCantile線から肝門板の腹側約10mmのところを水平に左へ延長して，門脈臍部（UP）の右縁で左肝管を切離する．左内側枝（B4），左外側前枝（B3），左外側後枝（B2）の切離線は術前に必ず予測しておく．右3区域切除の場合は，B2, B3の切離予定線により門脈内側枝（P4）をどこまで処理するかが決まる．P4の背側枝（P4c）まで完全に切離をすれば，UPを完全に授動して，鎌状間膜の左側で肝および，B3, B2を切離することができる．S1単独切除は限局型で壁外浸潤のない症例に適応されるべきである[27)38)39)]．しかし，胆管癌の中には胆管上皮内を表層拡大進展をする特殊な症例があり，PTCSによる術前のマッピングでさまざまな特殊な肝区域切除が必要となることがあるので，術前の詳細な進展度診断に基づいて線密に切除術式を立案することが大切である[40]．肝胆道切除手術中の注意事項は

通常の肝切除と同様の部分が多いが，手術時間が長いため，まず術中の胆道減圧を十分に行うことである．そのために術前PTBDチューブをすべて術野の中に房し，術中も胆汁流出を確認し，また術野が感染胆汁で汚染されないようにすることが大切である．次に肝十二指腸間膜の徹底したリンパ節および神経叢郭清を行うために[41]，肝動脈のスパスムとか門脈のねじれなどによる予想外の肝阻血が生じる可能性があることを念頭に置いて手術を行う必要がある[42)~44)]．術中の肝血流モニタリングとしては肝静脈血の酸素飽和度の測定が有益である[45]．

2．胆道再建

近接した区域・亜区域胆管枝は胆管形成を行ってから空腸と吻合する．モノフィラメントの吸収糸の結節一層縫合で，針は必ず粘膜を密着させるように全層を通す．また，吻合した亜区域枝のすべてにドレナージカテーテルを留置する．残肝にあるPTBDカテーテルは術後も留置しておくが，カテーテルの先端は吻合部の上流におく．経空腸的に留置したカテーテルは後壁縫合糸で固定する．

3．血管合併切除再建

門脈合併切除後の再建は5-0非吸収糸を用いて連続縫合を行う．側壁の部分切除の際は必ず横縫合を行い血管径の狭小化を防ぐ．管状切除の際は一点支持で後壁はintraluminal，前壁はover and overで連続縫合する．上流側をdeclampして吻合部を拡張させた後に下流側をdeclampし，吻合口の状態を確認した後，縫合糸をゆるめに結紮する．Growth factorは置かない[23]．

動脈の血行再建はリンパ節郭清が終了後に血管外科の専門医が施行する，右前枝，後枝までのレベルではルーペを用いて，一点支持連続縫合で行っている．

4．補助手術

糖尿病，肝膵十二指腸切除[29]など術後肝再生を危惧する場合にはインスリンの門脈内注入用カテーテルを回結腸静脈より挿入する．さまざまな原因による肝動脈血行不良例には回結腸動静脈吻合を行う．空腸瘻を造設し，術後早期の経腸栄養や胆汁の再注入により肝再生を有利に導く[12)18)46)47)]．

術後管理上の要点

1．栄養管理

通常の肝切除後と同等の経静脈栄養を行うが，排ガスが見られたら経腸栄養を開始し，外胆汁瘻から得られた胆汁も同時に注入する[12)18)46)]．

2．ドレーン管理

腹腔内ドレーンの管理は通常通りであるが，胆汁量，胆汁中ビリルビン濃度は肝再生状態を知る大まかな目安となる．

3．肝血流のチェック

カラードプラを用いて門脈血流速度，肝動脈抵抗指数(RI)，肝静脈波形などを術直後を含めて術後毎日経時的に検査する．無症状で発見された門脈閉塞（ねじれや血栓症）を緊急手術で再建した経験がある[48]．

4．最も多い合併症である創感染は肝不全の原因となるので，早期の抜糸開創ドレナージが必要である．

上部・肝門部胆管癌の外科治療に関して教室の基礎的・臨床的研究の流れを紹介しながら特に術前・術後の患者管理法，手術法について述べた．

肝門部胆管癌の外科治療の国際競争は我国がリードしているものの，1)神経叢郭清の是非とその範囲，2)大動脈周囲リンパ節郭清の是非，3)肝動脈合併切除・再建の意義の3点は，国際的なコンセンサスを得るために，日本の外科医に残された宿題であろう．

文　献

1）Kato S, Nagano I, Nimura Y et al：Hepatic recovery after biliary drainage in experimental obstructive jaundice complicated by biliary infection. Hepato-Gastroenterology **41**：217―221, 1994

2）Nagano I, Kato S, Nimura Y et al：Hepatic mitochondrial changes in experimental obstructive jaundice complicated with biliary infection. Hepato-Gastroenterology **41**：432―437, 1994

3）Kanai M, Nimura Y, Kamiya J et al：Preoperative intrahepatic segmental cholangitis in patients with advanced carcinoma involving the hepatic hilus. Surgery **119**：498―504, 1996

4）Nagino M, Hayakawa N, Nimura Y et al：Percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction of the hepatic hilus. Hepato-Gastroenterology **39**：296―300, 1992

5）Nimura Y, Kamiya J, Kondo S et al：Technique of inserting multiple biliary drains and management. Hepato-Gastroenterology **42**：323―331, 1995

6）Nimura Y：Surgical anatomy of the biliary ducts. Edited by Rossi P. Biliary Tract Radiology. Springer-Verlag GmbH & Co. KG, Heidelberg, 1996, p21―30

7）Kanai M, Tanaka M, Nimura Y et al：Mitochondrial dysfunction in the non-obstructed lobe of rat liver after selective biliary obstruction. Hepato-Gastroenterology **39**：385―391, 1992

8）Miyazaki Y, Nimura Y, Tanaka M et al：Delayed

recovery of rat liver microsomal function after relief of biliary obstruction. J Clin Bioch Nutr **6**：127—134, 1989
9) Terasaki M, Kuriki H, Nimura Y et al：Induction of DNA replication and cell growth in rat liver by obstructive jaundice. Jpn J Cancer Res **82**：170—175, 1991
10) Kanai M, Tanaka M, Nimura Y et al：Mechanism of adaptive increase of respiratory enzymes in rat liver mitochondria during obstructive jaundice. Biochm Int **23**：1165—1173, 1991
11) Iyomasa S, Terasaki M, Kuriki H et al：Decrease in regeneration capacity of rat liver after external biliary drainage. Eur Surg Res **24**：265—272, 1992
12) Suzuki H, Iyomasa S, Nimura Y et al：Internal biliary drainage, unlike external drainage, does not suppress the regeneration of cholestatic rat liver after partial hepatectomy. Hepatology **20**：1318—1322, 1994
13) Kitagawa Y, Nimura Y, Kanda H et al：The effects of intravenously infused catecholamines on hepatic blood flow in conscious dogs with experimental obstructive jaundice. Surg Today **26**：21—28, 1996
14) Kanda H, Nimura Y, Yasui A et al：Hepatic blood flow after acute biliary obstruction and drainage in conscious dogs. Hepato-Gastroenterology **43**：235—240, 1996
15) Machiki Y, Nimura, Y,Kanda H et al：Effects of prostaglandin E1 on hepatic blood flow in conscious dogs with chronic biliary obstruction. Eur Surg Res **30**：115—124, 1998
16) Kanda H, Nimura Y, Yasui A et al：Recovery of portal blood flow after percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with obstructive jaundice. Surg Today **27**：120—123, 1997
17) Nagino M, Nimura Y, Yamamoto H et al：Insulin metabolism after relief of obstructive jaundice：intravenous glucose tolerance test with portal blood sampling. Surgery **119**：445—451, 1996
18) Takeuchi E, Nimura Y, Nagino M et al：Human hepatocyte growth factor in bile：an indicator of posthepatectomy liver function in patients with biliary tract carcinoma. Hepatology **26**：1092—1099, 1997
19) Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N et al：The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma. A histologic analysis of 62 resected cases. Ann Surg **227**：405—411, 1998
20) Nimura Y, Shionoya S, Hayakawa N et al：Value of percutaneous transhepatic cholangioscopy (PTCS). Surg Endosc **2**：213—219, 1988
21) Nimura Y, Kamiya J, Hayakawa N et al：Cholangioscopic differentiation of biliary strictures and polyps. Endoscopy **21**：351—356, 1989
22) Nimura Y：Staging of biliary carcinoma：Cholangiography and cholangioscopy. Endoscopy **25**：76—80, 1993
23) Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J et al：Combined portal vein and liver resection for carcinoma of the biliary tract. Br J Surg **78**：727—731, 1991
24) Nagino M, Nimura Y, Hayakawa N：Percutaneous transhepatic portal embolization using newly devised catheters：Preliminary report. World J Surg **17**：520—524, 1993
25) Nagino M, Nimura Y, Kamiya J et al：Selective percutaneous transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection：the ipsilateral approach. Radiology **200**：559—563, 1996
26) Nagino M, Nimura Y, Kamiya J et al：Right or left trisegment portal vein embolization before hepatic trisegmentectomy for hilar bile duct carcinoma. Surgery **117**：677—681, 1995
27) Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J et al：Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. World J Surg **14**：535—544, 1990
28) Nagino M, Nimura Y, Hayakawa N et al：Logistic regression and discriminant analyses of hepatic failure after liver resection for carcinoma of the biliary tract. World J Surg **17**：250—255, 1993
29) Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J et al：Hepatopancreatoduodenectomy for advanced carcinoma of the biliary tract. Hepato-Gastroenterology **38**：170—175, 1991
30) Katoh T, Tanaka M, Nimura Y et al：Enhancement of rat liver mitochondrial function by portal branch ligation secures subsequent extended hepatectomy. Biochem Int **24**：107—116, 1991
31) Shimizu Y, Suzuki H, Nimura Y, et al：Elevated mitochondrial gene expression during rat liver regeneration after portal vein ligation. Hepatology **22**：1222—1229, 1995
32) Mizuno S, Nimura Y, Suzuki H, et al：Portal vein branch occlusion induces cell proliferation of cholestatic rat liver. J Surg Res **60**：249—257, 1996
33) Onoue S, Suzuki H, Nimura Y et al：Increase of mtDNA-binding proteins and mitochondrial mRNAs in regenerating liver. J Surg Res **62**：172—178, 1996
34) Takeuchi E, Nimura Y, Mizuno S et al：Ligation

of portal vein branch induces DNA polymerase α, δ,and ε in nonligated lobes. J Surg Res **65**：15—24, 1996
35) Nagino M, Nimura Y, Kamiya J et al：Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization. Hepatology **21**：434—439, 1995
36) Uesaka K, Nimura Y, Nagino M：Changes in hepatic lobar function after right portal vein embolization：An appraisal by biliary indocyanine green excretion. Ann Surg **223**：77—83, 1996
37) Goto Y, Nagino M, Nimura Y：Doppler estimation of portal blood flow after percutaneous transhepatic portal vein embolization. Ann Surg **228**：209—213, 1998
38) Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J et al：Hilar cholangiocarcinoma-Surgical anatomy and curative resection. J Hep Bil Pancr Surg **2**：239—248, 1995
39) Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J et al：Hepatectomy for hilar bile duct cancer. Asian J Surg **19**：94—100, 1996
40) Bhuiya MMR, Nimura Y, Kamiya J et al：Carcinoma of the hepatic hilus with superficial spreading to the intrahepatic segmental bile ducts：Report of a case. J Hep Bil Pancr Surg **1**：22—26, 1993
41) Bhuiya MMR, Nimura Y, Kamiya J et al：Clinicopathological studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. Ann Surg **215**：344—349, 1992
42) Kato M, Nimura Y, Miyachi M et al：Intravenous catecholamines alter hepatic blood flow in conscious dogs with experimental hepatic denervation. J Surg Res **66**：179—184, 1996
43) Ogiso S, Matsumoto T, Nimura Y：The role of polymines in liver regeneration after hepatectomy with ischemic injury. Surg Today **27**：833—839, 1997
44) Akiyama H, Nimura Y, Miyachi M et al：Hepatic denervation induces supersensitivity to terbutaline of the hepatic arterial system in conscious dogs. J Surg Res **68**：67—72, 1997
45) Kainuma M, Nakashima K, Sakuma I et al：Hepatic venous hemogrobin oxygen saturation predicts liver dysfunction after hepatectomy. Anesthesiol **76**：379—386, 1992
46) Kameoka N, Nimura Y, Sato T et al：Postprandial responses of liver blood flow prior to and following hepatectomy in conscious dogs. J Surg Res **61**：437—443, 1996
47) Sato T, Yasui A, Kondo S et al：Changes in liver blood flow after hepatectomy in conscious dogs. Surg Today **26**：688—693, 1996
48) Kin Y, Nimura Y, Hayakawa N et al：Doppler analysis of hepatic blood flow predicts liver dysfunction after major hepatectomy. World J Surg **18**：143—149, 1994

Treatment of Proximal Bile Duct Cancer
—Experimental and Clinical Background of Nagoya Strategy—

Yuji Nimura
1 st Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine

Surgical treatment of proximal bile duct cancer have been developed in our country. In this article, the surgical strategy of Nagoya University is described while introducing experimental and clinical experiences with this difficult disease. Basic strategies of perioperative managements are as follows. 1.Multiple selective percutaneous transhepatic biliary drainage which leads to take selective cholangiography with or without percutaneous transhepatic cholangioscopy to diagnose the cancer extension and to treat segmental cholangitis. 2.Percutaneous transhepatic portal vein embolization to increase safety of major hepatobiliary resection. 3. Hepatic segmentectomy with caudate lobectomy should be performed after careful estimation of the functional capacity of the future remnant liver segment. 4.Combined portal vein and hepatobiliary resection can be advisable. 5.Externally drained bile should be ingested into the gastrointestinal tract together with elental diet during pre and postoperative managements of the patient. 6.Color doppler ultrasonography is helpful to estimate the liver blood flow and to predict the liver function of the patients who underwent portal vein embolization and hepatobiliary resection.

Reprint requests：Yuji Nimura First Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466-8550 JAPAN