

原 著

切除不能・再発胆管癌・胆嚢癌・膵癌に対する expandable metallic stent 症例の予後に関する検討

奈良県立医科大学第1外科, 同 放射線科*

青松 幸雄 中島 祥介 金廣 裕道 久永 倫聖
高 濟峯 長尾美津男 小林 経宏 穴井 洋*
打田日出夫* 中野 博重

悪性胆道閉塞に対する減黄処置としての expandable metallic stent (EMS) は, 患者の QOL の改善を目的として使用されてきた。今回, 我々は切除不能または再発胆管癌・胆嚢癌・膵癌においてその有用性を予後および退院可能患者数に関して検討した【対象と方法】1988年より1999年3月までに当科を受診し, EMS による胆道内瘻術を施行した, 切除不能または再発胆管癌17例・胆嚢癌10例・膵癌10例の EMS 挿入後の生存期間, 退院可能率に関して検討した【結果】膵癌・胆嚢癌・胆管癌における生存期間の中央値は, それぞれ2.0月, 4.7月, 7.3月であり, 膵癌・胆嚢癌・胆管癌の順に有意に予後が不良であった。膵癌の退院可能患者率は20%と有意に低かった【結語】EMS 挿入後の胆管癌・胆嚢癌に対しては良好な QOL が得られるものの, 膵癌の生存期間は短く退院率が低いことより, 原疾患の進行度に応じた治療法が選択されるべきである。

はじめに

膵・胆道悪性腫瘍は, 画像診断の向上や手術手技の進歩にかかわらず, 切除不能症例は少なくなく, また手術後の再発率が高く, その予後は極めて厳しいのが現状である。それらの悪性胆道閉塞に対する非観血的内瘻術としての expandable metallic stent (以下, EMS) は, 患者の quality of life (以下, QOL) の改善を目的として使用され, 近年増加傾向にある。EMS の有用性は報告されているが¹⁾, 黄疸を呈した切除不能または再発胆管癌・胆嚢癌・膵癌症例に限った検討は行われてない。今回, 我々は消化器外科の立場より, それらにおいて EMS の有用性を長期予後を中心に検討した。

対象と方法

1. 対象

1988年1月より1999年3月までに奈良県立医科大学第1外科を受診し, 切除不能または術後再発と診断され, EMS による胆道内瘻術を施行した, 胆管癌17例・胆嚢癌10例・膵癌10例を対象とした。年齢は33歳から81歳, 中央値は63歳であった。男21人, 女16人であ

た。それぞれの内訳は, 胆管癌では, 試験開腹術および姑息術症例が5例, 非開腹症例が11例, 再発症例が1例であった。胆嚢癌では, それぞれ2例, 5例, 3例であった。膵癌では, それぞれ3例, 5例, 2例であった。試験開腹術および姑息術となった10症例の主な原因として, 腹膜転移によるもの6例, 高度の腫瘍局所進展によるもの2例, 大動脈周囲リンパ節転移によるものが1例であった。非開腹となった21症例の主な原因として, 高度の腫瘍局所進展によるもの7例, 多発性肝転移によるもの6例, 大動脈周囲リンパ節転移によるもの3例, 腹膜転移によるもの1例, 高齢によるもの3例, 全身状態不良によるもの1例であった。再発は6症例あり, 再開腹および画像診断 腫瘍マーカーにより診断した。腹膜転移によるものが2例, 多発性肝転移によるものが2例, 大動脈周囲リンパ節転移によるものが1例, 局所再発によるものが1例であった。一方, 疾患群別の高度リンパ節転移陽性例数, 肝転移陽性例数, 癌性腹膜炎陽性例数はそれぞれ, 胆管癌では17例中9例, 7例, 6例, 胆嚢癌では10例中5例, 2例, 5例, 膵癌では10例中5例, 6例, 4例であった (Table 1)。

2. EMS 挿入の方法

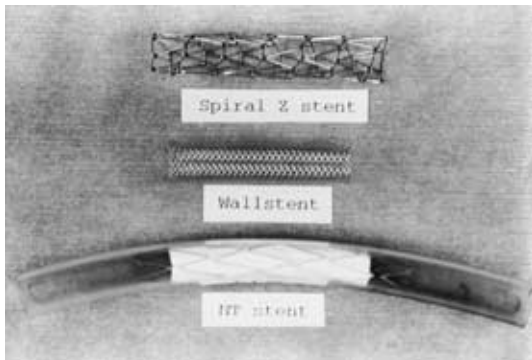
当院放射線科にて, 経皮経肝的に細径のイントロ

<2000年10月31日受理> 別刷請求先: 青松 幸雄
〒634 8522 橿原市四条町840 奈良県立医科大学第1外科

Table 1 Patient and tumor status at the EMS implantation

	cholangiocarcinoma	gallbladder cancer	pancreatic cancer
patient status			
no laparotomy	11	5	5
exploratory laparotomy or palliative surgery	5	2	3
recurrent disease	1	3	2
tumor status			
lymph node involvement	9	5	5
liver metastasis	7	2	6
peritonitis carcinomatosa	6	5	4
total numbers	17	10	10

Fig. 1 Several types of expandable metallic stents used in this study



デューサーを用いて、EMS留置が行われた。外瘻チューブは、3日間解放後閉鎖し、EMSの開存性、血清ビリルビン値の正常化を確認した後に抜去した。EMSの種類はspiral型あるいはmodified型のZ stent、またはWallstent、NT stentなどを単独あるいは組み合わせて用いた（Fig. 1）。肝門部胆管閉塞に対しては主にZ stentを、総胆管閉塞に対してはWallstentやカバースtentのNT stentなどを用いた。

3. 抗癌剤・放射線治療の方法

放射線療法は、Liniacによる照射を行い、内照射線量は総量で30Gyから100Gy、外照射線量は総量で20Gyから30Gyであった。全身化学療法はマイトマイシン、5FU、シスプラチンの組み合わせによる静脈内投与、肝動脈注入用リザーバーよりのアドリアマイシン投与、腹腔内シスプラチンの投与が行われた。

4. 検討項目

EMS留置後の合併症、EMS留置後の入院期間・減黄期間・生存期間と、生存期間に及ぼす諸因子、退院

に及ぼす諸因子を検討した。初回EMS挿入後の退院患者数および、各群の退院患者数を全症例数で割り算出した退院率に関して検討した。

5. 統計学的処理の方法

各群間における分散分析は、Fisher法にて検定した。各群間の生存率は、Kaplan-Meier法にて算出し、Logrank法にて検定した。多変量解析は、生存期間に関してはCox比例ハザードモデルにて、退院に関してはロジスティック回帰分析にて行い検定した。各群間の比率の分析はSteel法にて検定した。それぞれの検定で、 $p < 0.05$ のとき、統計学的有意差ありとした。

結 果

1. 抗癌剤・放射線治療

胆管癌、胆嚢癌、膵癌に対し、抗癌剤あるいは放射線治療を施行した症例はそれぞれ、17例中12例、10例中5例、10例中4例であった（Table 2）。胆管癌では、内照射が2例、外照射が1例、内外照射が9例であり、内照射線量は30Gyから100Gy、外照射線量は20Gyから30Gyであり、内照射の1例に対し肝動注が行われた。胆嚢癌では、内照射が0例、外照射（30Gy）が2例、内外照射（32Gy/57.5Gy）が1例であり、外照射の1例に対し全身化学療法が、全身化学療法のみが1例に、腹腔内抗癌剤投与が1例に行われた。膵癌では、外照射（30Gy）が1例、全身化学療法のみが3例に行われた。

2. 合併症

胆管炎・肝膿瘍を胆管癌群の4例に認めしたが、経皮経肝的にドレナージ術を行い軽快した。そのほか、重篤な合併症は認められなかった。

3. 入院期間、減黄期間、生存期間

胆管癌群・胆嚢癌群・膵癌群におけるEMS挿入から退院までの平均入院期間はそれぞれ、18日、21日、

Table 2 Patient numbers and treatments received after the EMS implantation

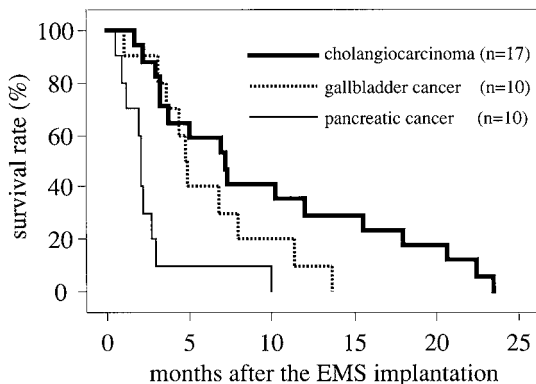
	cholangiocarcinoma	gallbladder cancer	pancreatic cancer
no irradiation therapy /no chemotherapy	5	5	6
irradiation therapy only	11	1	1
chemotherapy only	0	2	3
irradiation therapy and chemotherapy	1	2	0
total	17	10	10

Table 3 Admission, jaundice-reduced and survival period in the each group after the EMS implantation

	admission period (d) (means ± SD)	jaundice-reduced period (m) (means ± SD)	survival period (m) (means ± SD)
cholangiocarcinoma	18 ± 24 ^a	6.9 ± 5.5 ^d	9.6 ± 7.7 ^f
gallbladder cancer	21 ± 26 ^b	4.8 ± 3.9	6.1 ± 3.9
pancreatic cancer	47 ± 25 ^c	2.2 ± 2.5 ^e	2.6 ± 2.7 ^g

^a vs ^c (p = 0.007), vs ^c (p = 0.028), ^e vs ^f (p = 0.013), ^g vs ^f (p = 0.005).

Fig. 2 Cumulative patient survival curves of cholangiocarcinoma, gallbladder cancer and pancreatic cancer after the EMS implantation



47日であり、膵癌群は、胆管癌群、胆嚢癌群に比べ有意に入院期間は長かった。胆管癌群・胆嚢癌群・膵癌群における平均減黄期間はそれぞれ、6.9か月、4.8か月、2.2か月であり、胆管癌群は、膵癌群に比べ有意に減黄期間は長かった。胆管癌群・胆嚢癌群・膵癌群における平均生存期間はそれぞれ、9.6か月、6.1か月、2.6か月であり、膵癌群は、胆管癌群に比べ有意に生存期間は短かった (Table 3)。胆管癌・胆嚢癌・膵癌における EMS 挿入後の生存曲線を示した (Fig. 2)。全例24か月

以内に死亡した。胆管癌・胆嚢癌・膵癌における生存期間の中央値は、それぞれ7.3か月、4.7か月、2.0か月であり、膵癌・胆嚢癌・胆管癌の順に予後が不良であった。膵癌群は、胆管群、胆嚢癌群に対し、それぞれ $p < 0.001$, $p = 0.011$ と有意に予後が不良であった。胆管群は胆嚢癌群に対し、 $p = 0.11$ と有意差は認めなかった。

4. 生存期間に及ぼす因子の多変量解析

疾患群、放射線照射、抗癌剤投与、EMS 挿入前の患者の status、高度リンパ節転移の有無、肝転移の有無、癌性腹膜炎の有無の 7 因子を生存期間に及ぼす因子として多変量解析すると、疾患群、放射線照射、肝転移の 3 因子において有意差が認められた (Table 4)。胆管癌、胆嚢癌は膵癌に対し有意に予後良好であった。放射線照射群は非照射群に対し有意に予後良好であった。肝転移群は肝転移のない群に対し有意に予後不良であった。

5. 退院に及ぼす因子の多変量解析

疾患群、高度リンパ節転移の有無、肝転移の有無、癌性腹膜炎の有無の 4 因子を退院に及ぼす因子として多変量解析すると、疾患群においてのみ有意差が認められた。膵癌群は、胆管癌群、胆嚢癌群に対し、有意に退院ができなかった。

6. 退院可能患者数および退院率

胆管癌・胆嚢癌・膵癌の退院患者数 (退院率) は、それぞれ、17例中16例 (94%)、10例中8例 (80%)、

Table 4 Multivariate analysis of prognostic factors for the patient survival after the EMS implantation

		P	relative risk	95% CI	
group	pancreatic cancer		1.00		
	cholangiocarcinoma	0.001	0.125	0.039	0.398
	gallbladder cancer	0.090	0.345	0.101	1.181
irradiation therapy	no		1.00		
	yes	0.012	0.319	0.130	0.780
liver metastasis	no		1.00		
	yes	0.001	13.129	3.799	45.373

Table 5 The numbers and the percentage of patients discharged from the hospital after the EMS implantation

	cholangiocarcinoma	gallbladder cancer	pancreatic cancer
patient numbers discharged from the hospital	16	8	2
total numbers	17	10	10
percentage (%)	94 #	80 ##	20 *

* vs # (p < 0.001), * vs ## (p = 0.026)

10例中2例(20%)であった。膵癌患者の退院率は、胆管癌患者および胆嚢癌患者の退院率に対しそれぞれ $p < 0.001$, $p = 0.023$ と有意に低かった。胆管癌患者と胆嚢癌患者の退院率には有意差は認めなかった (Table 5)。

考 察

胆道癌・膵臓癌における治療法は外科的切除法が第1選択とされている。しかしながら、他の消化器癌と比べ、診断時には高度進行例が多く、切除率が低く、切除可能であっても非根治的治癒切除となる場合が多く、予後が不良である。このようなことより、治癒切除術をめざした門脈塞栓術を併用した拡大肝葉切除術、肝葉・肝十二指腸間膜・膵頭十二指腸切除術、拡大膵頭十二指腸切除術などの拡大術式が考案され施行されてきたが、期待されたほどの予後の改善は得られていない^{2,3)}。さらに、再発癌に対する根治的外科治療法は皆無に近い。一方、切除不可能な癌や再発癌に対しても化学療法や放射線療法が試みられているが、有効なものは開発されていない。

閉塞性黄疸に対する姑息的減黄術として、胆管空腸吻合術などの外科的内瘻術が以前より行われてきた。Shepherdら⁴⁾やAndersonら⁵⁾の報告によると、姑息術としての外科的胆道内瘻術と endoprosthesis による非観血的胆道内瘻術の間には、患者の生存率などにおいて両者間に有効性の差は認めなかった。このような

ことを踏まえ、minimal invasive therapy の観点より、悪性腫瘍による閉塞性黄疸に対し、endoprosthesis による胆道内瘻術が行われるようになってきた。

悪性疾患による胆道閉塞に対する endoprosthesis による種々の胆道内瘻術方法が考案されている。1985年にWrightら⁶⁾によって考案された expandable metallic stent を胆道内瘻術に応用することにより、長期間にわたり大口径で良好な開存性を有する EMS が開発、使用されるようになった。非手術的な interventional radiology の手法を用い、日本においても汎用されるようになった。使用する endoprosthesis の材質は、ポリエチレン製やテフロン製の plastic stent と金属製の expandable metallic stent に大別される。plastic stent は、挿入法が簡便であり抜去や再挿入が容易であることや、費用が安価であることなどの長所があるが、チューブ内胆泥付着による閉塞が問題となり、平均開存期間は3か月から6か月とされている。一方、expandable metallic stent は、メッシュ状構造によるステント内面の胆管上皮の被覆によるバイオフィルム形成を抑え、大口径のステント内腔がえられ、平均開存期間は12か月から14か月と延長した⁷⁾。この報告と比べ、われわれの検討した症例の平均開存期間は、切除不能・再発癌を対象としたことにより、胆管癌で6.9か月、胆嚢癌で4.8か月、膵癌で2.2か月と短かった。EMS 挿入の問題点としては、費用が高価であることや

ステント内腔への腫瘍の ingrowth や overgrowth などによる再閉塞がある。後者への対策としてステント内へのステントの再留置や複数個のステント留置、材質の改良などが挙げられ、更なる開存期間の延長や、合併症の軽減が図られている。

一方で、材質面での改良に伴い、EMS 挿入患者の長期予後をめざした。局所療法の併用が試みられるようになってきた。体外照射内腔照射による放射線療法、全身化学療法や肝動注化学療法、マイクロ波凝固療法などの局所併用療法の有用性が報告されている。吉岡ら⁷⁾は肝門部および肝内閉塞症例に対し開存率のみならず生存率向上にも寄与した。池田¹⁾は放射線療法とマイクロ波凝固療法との併用療法により生存期間の延長に寄与したことから、積極的な併用療法を推奨している。しかしながら、本研究において多変量解析をしたところ、併用療法別では放射線療法は統計的な有意差は認められたが、抗癌剤投与は予後に及ぼす因子とはなりえなかった。この理由として、対象症例の違いや、単変量と多変量による解析方法の違いが反映されたのかもしれない。

本研究における対象患者は、閉塞性黄疸を呈する切除不能あるいは再発した胆道癌・膵癌とした。この理由として、消化器外科疾患を扱っているものが必要としているのは、このような根治術は不可能であるが、姑息的治療は必要である患者の EMS 留置後の長期予後などの検討である。EMS 治療の有用性は、吉岡ら⁷⁾により多数報告されているものの、対象症例は、Stage I や Stage II などの手術可能症例も含まれているものと考えられる。切除不能あるいは再発患者を対象とした報告はないことより、外科的立場に立った interventional radiology としての EMS の有用性の検討を行った。

EMS 挿入後の生存期間の中央値は、胆管癌が 7 か月、胆嚢癌が 5 か月、膵癌が 2 か月と、胆管癌、胆嚢癌、膵癌の順に、統計学的に有意に予後は良好であった。このことはそれぞれの癌が有する、局所進展の速さや転移能などの悪性度を反映しているものと考えられた。EMS 挿入後の長期予後に関して、吉岡ら⁷⁾は、胆管癌が 6 か月、胆嚢癌が 4 か月、膵癌が 4 か月と、池田¹⁾は胆管癌が 6 か月、胆嚢癌が 4 か月、膵癌が 3 か月と報告しており、われわれの結果とほぼ同様であった。

生存期間に影響を与える因子の多変量解析において、疾患群、肝転移、放射線照射に有意差を認めた。一方、抗癌剤による化学療法、EMS 挿入前の患者の

status、高度リンパ節転移、癌性腹膜炎などの因子は、多変量解析において予後に及ぼす因子とはなりえなかった。

EMS 留置の主たる目的は、内瘻化することにより、患者から外瘻チューブ管理の煩雑さより解放することにある。このことより患者の QOL の改善に寄与するというものである。この指標として、挿入後の外瘻チューブの抜去率、開存期間や再閉塞率などの検討が行われてきた⁸⁾。しかしながら、これらのみでは十分ではなく、簡便かつ全体的な QOL 評価法として、EMS 挿入後の退院が可能であったかどうかを検討した。興味深いことに、各疾患群間で検討すると、膵癌群では 80% の症例で EMS 挿入後も退院が可能とはならず、胆管群や胆嚢群と比べ退院率が有意に低かった。退院に及ぼす因子の多変量解析においても、疾患群においてのみ有意差が認められた。この理由として、膵癌患者では減黄のみではその他の症状や病状の改善が期待できないことが考えられ、結果的に退院不能となってしまう。これらのことより、EMS 挿入後の生存期間も加味すると、胆管癌・胆嚢癌においては EMS 挿入後の予後は比較的良好で退院も可能となる症例が多く、良い適応と考えられた。一方、膵癌においては、肝転移の有無など、個々の症例を慎重に検討した上で EMS 以外の処置を含めた適切な減黄方法を選択することが肝要と考えられた。

切除不能または再発胆管癌に対しては良好な QOL がえられ、切除不能または再発胆嚢癌に対しては比較的良好な QOL がえられるものの、切除不能または再発膵癌の EMS 挿入後の生存期間は短期であることより、原疾患の進行度に応じた治療法が選択されるべきである。

文 献

- 1) 池田靖洋：切除以外の治療 特にステンティングなど。日消外会誌 32：75-79, 1999
- 2) Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K et al: Improved surgical results for cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg* 230: 663-671, 1999
- 3) 吉川達也, 大田岳洋, 新井田達雄ほか：胆嚢癌に対する肝膵同時切除 (HPD) の適応と治療成績。日外会誌 99: 717-721, 1998
- 4) Shepherd H, Royle G, Ross A et al: Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 75: 1166-1168, 1988

- 5) Anderson JR, Sorenson SM, Kruse A et al : Randomized trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 30 : 1132-1135, 1989
- 6) Wright KC, Wallace S, Charnsangavej C et al : Percutaneous endovascular stents : An experimental evaluation. *Radiologe* 156 : 69-72, 1985
- 7) 吉岡哲也, 打田日出夫, 阪口 浩ほか : Expandable metallic biliary endoprosthesis 悪性胆道閉塞190症例の検討. *胆と膵* 18 : 877-882, 1997
- 8) 鐘撞一郎, 吉岡哲也, 打田日出夫ほか : 悪性胆道閉塞に対する Wallstent を用いた胆道内瘻術. *胆と膵* 16 : 1167-1174, 1995

Expandable Metallic Stent to Patients with the Locally Advanced or Recurrent Cholangiocarcinoma, Gallbladder Cancer and Pancreatic Cancer

Yukio Aomatsu, Yoshiyuki Nakajima, Hiromichi Kanehiro, Michiyoshi Hisanaga, Saiho Ko, Mitsuo Nagao, Tsunehiro Kobayashi, Hiroshi Anai*, Hideo Uchida* and Hiroshige Nakano
First Department of Surgery, Department of Radiology*, Nara Medical University

An expandable metallic stent (EMS) for the palliation of malignant biliary obstruction has been used for improving the quality of life. In this study, we examined its long-term efficacy in cases with the locally advanced or recurrent carcinomas of the bile duct, gallbladder and pancreas. From January 1988 to March 1999, EMSs were placed in 37 patients who had been diagnosed as having locally advanced or recurrent cholangiocarcinoma (n=17), gallbladder carcinoma (n=10) and pancreatic carcinoma (n=10). The median survival of the patients with cholangiocarcinoma (7 months) and gallbladder carcinoma (4 months) was significantly longer than that of those with pancreatic carcinoma (2 months) after EMS implantation. The discharged percentage of patients of the pancreatic carcinoma (20%) was significantly lower than that of those with cholangiocarcinoma (94%) and gallbladder cancer (80%) discharged from the hospital. In conclusion, EMS is a relatively low-invasive therapy that offers a better quality of life to patients with locally advanced or recurrent cholangiocarcinoma and gallbladder cancer. We should consider whether the EMS or a plastic stent is the better choice in patients with the locally advanced or recurrent pancreatic carcinoma.

Key words : expandable metallic stent, malignant biliary obstruction, quality of life

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 34 : 15-20, 2001]

Reprint requests : Yukio Aomatsu First Department of Surgery, Nara Medical University
840 Shijocho, Kashihara, 634-8522 JAPAN