

論文題目 肝細胞癌に対する経皮的局所療法の経過中に生じる閉塞性黄疸
に対するインターベンションの有用性に関する検討

指導教官 小俣 政男 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 11 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 笹平 直樹

1. 序論

肝細胞癌(hepatocellular carcinoma; HCC)による死亡者は年間約 3 万人で、本邦の悪性疾患の中で死因の第 3 位を占め、一般にはウイルス性肝硬変を背景として発生する。治療法として、外科的切除とともに、近年、経皮的エタノール注入療法(percutaneous ethanol injection therapy; PEIT)やマイクロ波(percutaneous microwave coagulation therapy, PMCT)、ラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation; RFA)といった、経皮的局所療法(percutaneous tumor ablation; PTA)も、より低侵襲な治療法として普及してきたが、同時に、PTA による胆管損傷を始め、腫瘍の胆管内進展や圧排・浸潤、腫瘍出血、胆管結石などによる閉塞性黄疸といった、胆道系の諸問題も認識されるようになった。また、時に肝移植後に見られる”Biliary Cast”と同様の、胆管内を占める鑄形状の構造物に遭遇することがあるが、これまで HCC に対する PTA 後の Biliary Cast の報告はなく、これらが、どのような経過で形成され、いかなる臨床的特徴をもつのか、検討することとした。

元来、肝硬変を合併している HCC 患者においては、これらの病態に応じて適切な治療を行わねば、肝不全に移行し、致命的になることもある。肝外胆管の閉塞は結石、Biliary Cast、胆道出血からなり、これらは内視鏡除去の適応となる。除去に際して、通常は内視鏡的乳頭切開術(endoscopic sphincterotomy, EST)が標準的に行われるが、出血傾向を有する HCC 患者では、EST に伴う出血を回避するために、内視鏡的乳頭バルーン拡張術(endoscopic papillary balloon

dilation, EPBD)がよい適応となる。一方、肝門部の胆管閉塞は、主として腫瘍の胆管内進展や、肝門部浸潤、穿刺に伴う瘢痕狭窄によることが多く、経皮経肝胆道ドレナージ(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)の適応となる。しかしながら、HCC が高度に進行した時点で発症する肝門部閉塞は、肝不全との鑑別が困難で、適応に迷うところでもある。

このように、HCC に対する低侵襲的治療法として PTA が普及するにつれ、その合併症を含めた胆道疾患に対しても、より低侵襲で安全かつ確実な治療法が望まれるようになった。そこで、今回 HCC の経過中に生じる胆道系の諸問題に対する Intervention の有用性について検討することとした。

2. 胆道系疾患の頻度と特徴

1995年1月より2002年12月までにPTAを施行したHCC 1043例中47例(4.5%)に計52回の閉塞性黄疸を合併した。主な閉塞原因は、肝外胆管閉塞として、胆管結石11例、Biliary Cast 10例、胆道出血11例、肝門部胆管閉塞として、胆管内腫瘍栓が9例、肝門部胆管狭窄が8例であった。PTAと関連した胆道出血は、血小板減少やプロトロンビン時間延長などの出血傾向と関連があり、その早期診断には胆嚢内に充満するエコー像(Haemobilia sign)が有用である。一方、PTAと関係なく生じる胆道出血は、腫瘍の肝門部進展によることが多く、EPBDによる内視鏡的ドレナージのみではコントロールのつかないことが多いため、肝門部胆管閉塞と同様の対処が必要になる。初回PTAから閉塞性黄疸までの期間は、この遅発性胆道出血を含めた肝門部閉塞群で約4年と長く、よりHCCが進行した時点で、肝門部閉塞が起こるものと思われた。また、肝外胆管閉塞は黄疸が進行する前に腹痛などの症状を有することが多く、逆に肝門部胆管閉塞では、高度に黄疸が進んだ時点で診断がつくことが多かった。

3. Biliary Cast の特徴

PTAの経過中に見られるBiliary Castは、胆泥が胆管の形状に合わせて鋳型状に固まったもので、病理学的には、細胞成分を持たない胆汁を混じた物質で、胆管上皮の断片や線維組織が混じたような組織であり、肝移植後のBiliary Castと同様のものであった。症例としても3cm以上の大型HCCの症例に多く、治療としては、PTAの中でもPEIT後に多いことから、虚血に加えて、治療により注入されたエタノールが一部胆管内に漏れることにより、胆管上皮の障害を引き起こし、それらが契機となって形成される可能性が考えられた。また、90%に胆管狭窄を合併し、50%で肝膿瘍も合併することから、逆に肝膿瘍の症例では膿瘍のドレナージのみならず、その原因として、胆道の評価が必要であると思われた。

4. 内視鏡的乳頭バルーン拡張術(EPBD)の成績

EPBDは、肝外胆管閉塞32例全例で成功した。合併症はEPBD後に石槍状の硬い結石を除去する際に結石端で乳頭部に裂傷をきたし、経カテーテル的動脈塞栓術を要した出血が1例で、急性膵炎は軽症1例のみであった。肝硬変症例において、通常の内視鏡的乳頭括約筋切開術

(endoscopic sphincterotomy, EST)による死亡率が20%程度との報告もあるが、今回の検討では、手技と関連した死亡は1例も見られなかった。安全性を確認するために、EPBDを行った、肝硬変非合併総胆管結石例との間でCase Control studyを行った。Control群と比べ、血小板やプロトロンビン時間、血清ビリルビン値が有意に悪かったが、胆管挿管困難の原因とされる傍乳頭憩室の合併は低く、処置時間を含めた検査の難易度も特に差は認めなかった。また、偶発症に関しても、Control群と同等であり、全身状態の悪いHCC症例でも、通常の胆管結石症例と同様に安全で確実なEPBDが可能と思われた。

5. 経皮経肝胆道ドレナージ(PTBD)の成績

PTBDは肝門部胆管閉塞17例で成功し、出血や胆汁性腹膜炎などの合併症は認めなかった。しかしながら、ドレナージにより速やかに減黄が進む症例は少なく、一旦血清ビリルビン値が低下するもののすぐに再上昇し始めて肝不全に至る症例が多く見られ、この時点でPTBDを追加しても効果は認めなかった。しかしながら、著効例では、特に胆管内腫瘍栓の場合、肝動脈塞栓術やその後の手術が可能となり、長期予後が望めた。このドレナージ効果を予測するために、著効例と無効例で背景因子の検討を行ったところ、閉塞性黄疸発症前のChild-Pughスコアが、著効群で有意に低く、背景肝機能の関与が示唆された。実際、ドレナージ後の50%生存期間は、胆管内腫瘍栓で13.0ヶ月、肝門部胆管狭窄で4.2ヶ月であり、1年生存率は、それぞれ、63%及び11%であった。

6. まとめ

HCCに対するPTAの経過中に生じる胆道系の諸問題は、①PTA直後の胆道出血、②PTA、特にPEITの3ヵ月後に発症するBiliary Cast、③HCCの進行に伴って初回治療から4-5年後に発症する肝門部腫瘍進展や肝門部穿刺に伴う瘢痕狭窄、④HCCと関係なく発症する胆管結石に区別できた。

PTA後出血に関してはエコーで見られるHaemobilia signが早期診断の重要な手がかりになる。また、Biliary Castは胆管狭窄や肝膿瘍を合併することが多く、逆に肝膿瘍から診断にたどり着ける可能性も高い。これらの肝外胆管の閉塞に対しては、EPBDを用いた治療は、通常の総胆管結石の症例と同様に安全に施行可能であった。

一方、HCCの進行とともに発症する肝門部胆管閉塞は、背景肝機能次第でドレナージの適応を判断し、特に胆管内腫瘍栓の場合には、その後のTAEや手術が奏功する可能性も高く、より早期にドレナージを行う必要があるが、背景肝機能の悪い胆管狭窄例では、QOLを考えてドレナージの適応を慎重に判断するべきであると思われた。