

## 論文の内容の要旨

### 切除不能悪性胆道閉塞に対する胆道ドレナージ

#### ー 緩和医療の観点からみた有用性と適応 ー

指導教員 小池 和彦 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 19 年 4 月入学

医学博士課程

消化器内科学専攻

伊藤 由紀子

【目的】悪性胆道閉塞は膵・胆道癌では高率に発症するが、他臓器悪性腫瘍からの直接胆管浸潤、リンパ節転移、肝転移からの胆管浸潤などでも起きる。胆道閉塞では黄疸それ自体も食欲不振・倦怠感・掻痒感等の原因となり患者の Quality of life (QOL) を低下させるが、胆管炎・胆嚢炎・肝膿瘍等の胆道感染を伴うことが多く、敗血症・播種性血管内凝固症候群 (DIC) に移行すると致死的な場合も少なくない。また、腸管循環が失われるために脂肪吸収障害がおこることや、黄疸の遷延により腎不全になることなども人体にとって望ましくないことである。膵・胆道癌の治療においては、胆道ドレナージは重要な位置を占めており、根治は望めないが QOL を高め、抗腫瘍療法の施行を可能にする集学的治療の一環を担っている。

膵・胆道癌、他臓器癌いずれの場合も、胆道閉塞は切除不能な進行した状態で発症することが多く、全身状態も不良であることが多い。そのため、理想的な胆道ドレナージとは、①低侵襲な手技 ②早期および長期偶発症が低頻度 ③短期間の入院で施行可能、の 3 つの条件が求められる。従来はバイパス手術が主に行われていたが、手術に変わる方法として、1980 年代終わりから経皮的ドレナージや内視鏡的ドレナージが施行されるようになった。各種デバイスの改良や手技の発展による治療成績の向上により、現在では内視鏡治療が第 1 選択となっている。ステント留置術は、術前胆道ドレナージでは一時的であるが、非切除例では死亡

時まで必要であり、長期の開存が重要である。そのため、使用するステントは Plastic stent (PS)から Metallic stent (MS)へ、さらに Uncovered MS から Covered MS へと発展した。これらの非切除症例に対する胆道ドレナージの報告は多数存在しているが、ほとんどが手技の成功率、開存期間、生存期間に焦点を当てており、緩和医療の観点から患者の QOL に焦点を当て、QOL 非改善例や減黄不良例について詳細な検討をした報告はほとんどない。胆道ドレナージによって減黄、QOL 改善が得られない症例は胆道ドレナージの非適応症例であるが、具体的にどのような症例で減黄、QOL 改善が期待できないかを示した報告はない。そこで本研究では“胆道ドレナージの適応“を示すべく、胆道ドレナージによる減黄及び QOL 改善に関わる因子を解析し、胆道ドレナージの適応を示すことを第 1 の目的とした。

一方、Prat 等は 1990 年代後半に、使用するステントの種類を Cost 面から検討し、予後 3 ヶ月以内症例には PS を、それ以上の予後が見込める症例には MS を推奨すると報告した。しかしその後の報告も含めて、どのような症例で 3 ヶ月以上の予後が見込まれるか、という検討はなされていないにも拘わらず、MS の適応基準として 3 か月以上の予後が見込まれる症例と記載されている論文が散見される。本研究では、予後 3 ヶ月と判断する基準を、我々の症例検討から導き出し、今後の Stent 選択の指標になるよう明らかにすることを第 2 の目的とした。

**【対象と方法】**2005 年 1 月から 2009 年 12 月までの間に東京大学医学部附属病院および日本赤十字社医療センターで、非切除悪性胆道狭窄に対し胆道ドレナージを施行した 335 例。胆道閉塞の原因は膵胆道癌 287 例、他臓器癌 48 例。膵胆道癌では膵癌 163、肝内胆管癌 28、肝外胆管癌 46（中下部胆管癌 18、肝門部胆管癌 28）、胆嚢癌 46、乳頭部癌 4。他臓器癌としては胃癌 18、大腸癌 15、肝細胞癌 5、食道癌 3、乳癌 6、子宮癌 1。年齢は 30～96 歳で平均 69.4 歳、男性 196、女性 139。

初回のドレナージ術については内視鏡的アプローチを第 1 選択としたが、術後例や癌浸潤による十二指腸狭窄でアプローチ困難な症例は経皮ドレナージとした。全例内瘻化を目指し、Stent の長期開存が期待できる Metallic stent を可能な限り留置した。最終的には EMS 292 (CMS 184, UMS 108)、PS 21、PTBD (外瘻) 22 例であった。

QOL の評価は Edmonton Symptom Assessment System(ESAS)を用いた。本研究は Retrospective study であり、カルテを詳細に参照し 10 項目の評価項目 1 つ 1 つについて点数化し評価した。

**【結果】**胆道ドレナージにより QOL 改善は 335 例中 276 例 (82.4%)、黄疸改善は 301 例 (89.9%) で得られた。検討した QOL の項目の中では搔痒感・疼痛・食欲不振・吐気・倦怠感・不安が有意に改善していた。またその安全性については、

重篤な偶発症や死亡は 1 例も認めず、全身状態が不良な症例についても安全な治療と考える。

QOL 改善予測因子を単変量、多変量解析にて検討したところ、Performance states (PS)  $\geq 3$ 、多発肝転移、胸腹水が有意な非改善因子であった。

一方、減黄についても同様の検討を行ったところ、非改善因子は PS  $\geq 3$ 、多発肝転移、T.Bil 値  $\geq 10\text{mg/dl}$  および肝門部閉塞症例であった。肝硬変等肝臓の基礎疾患を有することは減黄不良の因子にはなっていなかった。

平均生存期間は 249 日 (1-1397 日) であり、平均在宅期間は 180 日、平均在宅率は 55.0% であった。ドレナージ後に QOL 改善、減黄により 199 例 (59.4%) で抗腫瘍療法が施行可能であった。背景の異なる集団ではあるが、抗腫瘍療法施行群と未施行群の生存期間の比較では、有意に施行群が長かった。また生存期間が 3 ヶ月未満の症例は 335 例中 99 例 (29.5%) であったが、それに関連する要因の検討では PS  $\geq 3$  ( $P < .0001$ )、多発肝転移 ( $P = .0001$ )、胸腹水貯留 ( $P < .0001$ ) の 3 因子が有意であり、QOL 非改善と同様であった。この 3 因子と平均生存期間、QOL 改善率、黄疸改善率の関係を検討したところ、因子数 0 (203 例:332 日、94%、99%)、1 (71 例:168 日、79%、90%)、2 (35 例:63 日、54%、80%)、3 (26 例:33 日、46%、39%) であった。Kaplan-Meier 法による生存分析では、因子数により有意差を認めた。

【考察】内視鏡や経皮的ドレナージが始まった当初は、手技に伴う死亡率が 10-14%、合併症も 30% 近い高率で認めていたが、今回の検討では手技に伴う重篤な合併症や死亡は 1 例も認めず、安全性については満足 of いく結果であった。これはデバイスの開発とドレナージ技術の向上によるものと考ええる。

膵胆道系悪性腫瘍の緩和医療については、その病態から、他の悪性腫瘍とは異なることが強調されている。すなわち胆道閉塞が原因で惹起される倦怠感・食欲不振・気分不快等が高率に出現し患者の QOL を低下させる。よって胆道ドレナージにより改善が期待できる病態であり本研究において QOL は 82.4%、黄疸は 89.9% の症例で改善が得られ、全身状態の改善に寄与したと考えられる。一方、QOL 改善や減黄が期待できない症例も存在する。

本研究では、①PS  $\geq 3$ 、②多発肝転移、③胸腹水貯留の 3 因子は、QOL 改善不良のみならず生命予後にも関係しており、胸腹水以外の 2 因子も減黄不良に関連があった。これらの因子の存在は、病期が高度に進行した状態と言い換えることができる。①PS  $\geq 3$  については PS 不良の原因が、黄疸やそれに伴う症状のみに起因するものではなく、腫瘍の進行に伴う全身状態不良にも起因しているため、QOL が改善しないと考える。また黄疸の原因が胆道閉塞のみではなく、広範な腫瘍進展により門脈塞栓 (腫瘍栓・血栓) や門脈圧排で血流障害を引き起こし肝機能低下も加わり、減黄を妨げていると推測される。②多発肝転移については、病状の進行した症例で、なおかつ正常肝組織が減少した状態と考えられる。転移腫

瘍による末梢胆管閉塞も影響を与えていると考えている。③胸腹水貯留の原因としては2つ考えられる。1つは癌性胸腹膜炎、もう1つは低 Alb 血症や電解質バランスの崩壊、門脈血流の障害である。いずれの病態でも腫瘍が広範に広がり、全身状態が低下している状況である。胆道ドレナージでは胸腹水が改善することもなく、よって QOL 改善は期待できず、また生命予後は厳しくなる。本研究で QOL 評価 tool として ESAS を用いたが、ESAS は 1991 年 Bruera らが開発した進行癌患者の QOL を評価する Tool で、カナダから始まり世界的に広く使われている。その妥当性については多数の論文で評価され、医師・看護師による代理評価の妥当性についても評価されているため、Retrospective 解析でも使用可能と判断し使用した。

既報では高度黄疸例(T.Bil >13mg/dl)では減黄、QOL とともに改善不良であったと報告されており、今回の我々の検討でも T.Bil  $\geq$ 10mg/dl は減黄不良因子であった。高度黄疸症例は正常に復するまでに時間がかかるのは当然であるが、黄疸発症からドレナージまでの時間が長いケースが多く、細胆管レベルまで胆汁鬱滞性に肝機能が障害された可能性がある。また肝門部閉塞も減黄不良因子であったが、特に高度分断症例では、肝内に非ドレナージ領域が残存することが要因と推察される。今回の検討でも Bismuth I ~ III の減黄率 89-96% に対し Bismuth IV では 74% と不良であり、複数本のステント留置を要した症例が 61% と多かった。最近の報告でも肝臓のドレナージ領域が正常肝の 50% 以下の場合には減黄不良とされている。

【結語】切除不能悪性胆道閉塞に対する胆道ドレナージは安全で QOL 改善・減黄に有効である。しかし PS  $\geq$ 3、多発肝転移、胸腹水貯留例では、効果が期待できない可能性が示唆された。これら 3 因子は予後 3 ヶ月未満となる因子でもありステント選択の際の指標になると考える。