

肝外胆管癌に対する術前胆道ドレナージ法としての 経皮経肝胆道ドレナージと内視鏡的ドレナージとの比較

石川 博補・坂田 純・廣瀬 雄己
大橋 拓・滝沢 一泰・高野 可赴
小林 隆・皆川 昌広・若井 俊文

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野（第一外科）

Comparative Analysis of Preoperative Biliary Decompression Procedures for Extrahepatic Cholangiocarcinoma: Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage Versus Endoscopic Biliary Drainage

Hirosuke ISHIKAWA, Jun SAKATA, Yuki HIROSE, Taku OHASHI,
Kazuyasu TAKIZAWA, Kabuto TAKANO, Takashi KOBAYASHI,
Masahiro MINAGAWA and Toshifumi WAKAI

*Division of Digestive and General Surgery, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

【目的】手術部位感染（SSI）の発生率，術前胆汁培養検査の陽性率，経皮経肝胆道ドレナージ（PTBD）瘻孔部播種の発生率の観点から，肝外胆管癌における術前胆道ドレナージ法としてPTBDと内視鏡的胆道ドレナージ（EBD）のどちらが優れているかを明らかにする。

【対象と方法】EBDが導入普及してきた2001年1月以降，2011年7月までの間に，術前胆道ドレナージ施行後に当科で根治切除を施行された肝外胆管癌68例を対象とした。PTBDが32例，EBDが36例で施行された。68例中63例で術前胆汁培養検査が実施された。

【結果】PTBD施行群，EBD施行群のSSI発生率は，各々59%（19/32例），61%（22/36例）であり，両群で有意な差を認めなかった（ $P > 0.999$ ）。術前胆汁培養検査が実施された63例中48例（76%）で合計23種類の細菌が検出された。Streptococcus属が最多で，次いで，Staphylococcus属，Klebsiella属，Enterococcus属の順であった。術前胆汁培養検査陽性でSSIを発症した28例中15例（54%）で，術前胆汁とSSI発生部位の両者で少なくとも1種類の共通の細菌が検出された。PTBD施行群31例中22例（71%），EBD施行群32例中26例（81%）で術前胆汁培養検査が陽性であった（ $P = 0.387$ ）。EBD施行群ではPTBD施行群と比較して，口腔内や上部消化管常在のStreptococcus属の検出頻度が高かった（ $P = 0.003$ ）。PTBD施行群32例中2例（6%）でPTBDの瘻孔部播種を認めた。いずれの症例も播種巣と原発巣とを同時に切除したが早期に再発をきたした。

【結論】肝外胆管癌において，SSIの発生率や術前胆汁細菌培養検査の陽性率の観点からは，

Reprint requests to: Hirosuke ISHIKAWA
Division of Digestive and General Surgery
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・
一般外科学分野（第一外科）

石川 博 補

PTBD 施行群と EBD 施行群とで術前胆道ドレナージ法としての優劣は認められなかった。一方、PTBD の瘻孔部播種の発生は決してまれではなく、腫瘍学的な観点からは、肝外胆管癌に対する術前胆道ドレナージ法は EBD の方が優れている。

キーワード：肝外胆管癌，術前胆道ドレナージ，手術部位感染，術前胆汁培養検査，瘻孔部播種

緒 言

肝外胆管癌では外科切除が唯一の根治的治療法である¹⁾²⁾。多くの肝外胆管癌患者は、発見時に閉塞性黄疸を伴っている³⁾⁴⁾。閉塞性黄疸は、肝機能障害、脂肪や脂溶性ビタミンの消化吸収障害、凝固障害、免疫機能低下、胆道感染、腎機能障害などを引き起こす、あるいはその準備状態にあると考えられている³⁾⁴⁾。したがって、肝外胆管癌患者では術前に胆道ドレナージが必要となることが多い。

胆道ドレナージ法には、主として経皮経肝胆道ドレナージ (percutaneous transhepatic biliary drainage ; PTBD) と内視鏡的胆道ドレナージ (endoscopic biliary drainage ; EBD) とがある³⁾⁴⁾。本邦の胆道癌診療ガイドラインでは、各施設の設備、技術に応じた安全で習熟した方法で確実にドレナージを行える手技であれば、閉塞部位に係わらず、胆道癌の術前ドレナージとしていずれのドレナージ法を用いても良いとしている³⁾。また、肝外胆管癌に対する術前胆道ドレナージ法として PTBD と EBD のどちらが優れているかを比較した報告は少ない。肝外胆管癌に対する適切な術前胆道ドレナージ法の選択に関しては、未だ議論がある。

今回、われわれは手術部位感染 (surgical site infection ; SSI) の発生率、術前胆汁細菌培養検査の陽性率、PTBD の瘻孔部播種の発生率の観点から、PTBD と EBD とを比較した。本研究の目的は、肝外胆管癌における術前ドレナージ法として PTBD と EBD のどちらが優れているかを明らかにすることである。

対象と方法

対象症例

EBD が導入普及してきた 2001 年 1 月以降 2011 年 7 月までの間に、術前胆道ドレナージ施行後に当科で根治切除を施行された肝外胆管癌 68 例を対象とした。男性 46 例、女性 22 例で、年齢の中央値は 69 歳 (範囲 ; 50 ~ 86 歳) であった。

腫瘍の局在は、肝門部胆管癌 24 例 (Bismuth - Corlette 分類²⁾ ; type I : 5 例, type II : 3 例, type IIIa : 4 例, type IIIb : 6 例, type IV : 6 例)、中部胆管癌 19 例、下部胆管癌 17 例、胆嚢管癌 8 例であった。本研究では、AJCC Cancer Staging Manual 第 6 版⁵⁾ に従って、胆嚢管癌を肝外胆管癌に含めた。

手術術式

腫瘍の局在、進展度に応じて手術術式を決定した。26 例で肝切除術 (肝葉切除以上)、肝外胆管切除術、胆嚢摘出術が実施された。その肝切除術の内訳は、拡大肝右葉切除術 17 例、肝左葉切除術 5 例、拡大肝左葉切除術 3 例、左 3 区域切除術 1 例であった。27 例で膵頭十二指腸切除術 (Whipple 法 3 例、幽門輪温存 24 例) が、9 例で肝外胆管切除術、胆嚢摘出術が実施された。6 例で肝切除術 (肝葉切除以上) と膵頭十二指腸切除術が併施された。その肝切除術の内訳は拡大肝右葉切除術が 4 例、拡大肝左葉切除術が 2 例であり、膵頭十二指腸切除術の内訳は幽門輪温存が 5 例、亜全胃温存が 1 例であった。

全例で所属リンパ節郭清⁶⁾ が実施された。12 例で門脈合併切除・再建が、1 例で右肝動脈の切除・再建が併施された。

術前胆道ドレナージ

当科では、原則、悪性胆道閉塞に対しては胆道ドレナージを実施している⁷⁾⁸⁾。肝切除を伴う場合は切除側の片葉ドレナージを基本としている⁷⁾⁸⁾。胆汁外瘻とした際には、胆汁の一部または全量を経口的あるいは経腸栄養チューブを介して腸内に還元している⁷⁾⁸⁾。黄疸を血清総ビリルビン値が3mg/dL以上の病態と定義した。根治切除は通常、血清総ビリルビン値が3mg/dL未満まで下がった後に実施された⁷⁾⁸⁾。

当科では、2001年頃より肝外胆管癌の術前胆道ドレナージ法としてEBDが導入され始め、現在では、腫瘍の局在や進展度にもよるが、原則、EBDが第一選択となっている。本研究では、PTBDが31例、EBDが36例、その両者が1例で実施されていた。両者を実施された1例はPTBD施行例として扱った。EBDの内訳は、内視鏡的経鼻胆道ドレナージが34例、胆道ステントが2例であった。

68例中63例において、術前に胆道ドレナージカテーテルより吸引した胆汁を細菌培養検査に提出した⁸⁾。

用語の定義

胆管炎の定義は、38℃以上の発熱、肝機能検査

異常、胆汁細菌培養検査陽性、黄疸の遷延・増悪を認め、他の感染巣の除外のできる病態と定義した⁸⁾⁹⁾。SSIに関しては、Center for Disease Control and Preventionのガイドラインの定義に準拠して診断した¹⁰⁾。術後在院死亡の定義は、根治切除後の入院期間における死亡とした。PTBDの瘻孔部播種は、ドレナージチューブの皮膚刺入部から肝内胆管までの瘻孔部において組織学的に癌細胞が証明されたものとした¹¹⁾。

術後経過観察

患者は根治切除後、外来で1～6か月毎に定期的に経過観察された。術後経過観察期間の中央値は52か月（範囲；1～132か月）であった。予後調査の時点で29例が原病死し、7例が他病死していた。残りの32例は、29例が無再発生存中、2例が再発巣切除後生存中、1例が再発後生存中（化学療法施行中）であった。

統計解析

患者背景因子として、年齢、性別、術前総ビリルビン値、術前胆管炎の有無、腫瘍の局在、術式、手術時間、出血量をドレナージ法別に比較した。SSIの発生率をドレナージ法別に算出し、比較した。術前胆汁細菌培養検査の実施例において、そ

表1 肝外胆管癌68例における術前胆道ドレナージ法別にみた患者背景因子

	経皮経肝胆道ドレナージ (n=32)	内視鏡的胆道ドレナージ (n=36)	P 値
年齢*	69 (50-86)	69 (50-86)	0.995
性別 (男/女)	22/10	24/12	>0.999
黄疸 (有/無)	29/3	26/10	0.069
術前総ビリルビン値 (mg/dL) *	1.6 (0.6-12.3)	1.2 (0.5-4.0)	0.122
術前胆管炎 (有/無)	4/28	10/26	0.144
腫瘍の局在 (肝門部/中下部/胆嚢管)	10/18/4	14/18/4	0.805
術式 (肝葉切除以上/膵頭十二指腸切除/その他)	13/12/7	13/15/8	0.921
血管合併切除 (有/無)	6/26	7/29	>0.999
手術時間 (分) *	540 (335-805)	547 (297-774)	0.941
出血量 (mL) *	1279 (340-3970)	1332 (185-5000)	0.400

*中央値 (最小値-最大値) で表した。

の陽性率と検出菌についてドレナージ法別に比較した。また、術前胆汁細菌培養検査からの検出菌と SSI 発生部位における細菌培養検査からの検出菌とを比較した。

連続変数値に対しては Mann - Whitney 検定を用い、カテゴリ変数値に対しては Fisher の正確検定を用いて比較した。累積生存率を Kaplan - Meier 法により算出した。他病死は、打ち切り例として扱った。すべての統計解析は、Windows 版 PASW Statistics 17 software (SPSS Japan (株), 東京) を用いて行った。両側 P 値を用い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意であると判定した。

結 果

全 68 例の累積 5 年生存率は 49 %、生存期間の中央値は 59 か月であった。術後在院死亡を 4 例で認めた。術後在院死亡の原因は、腹腔内出血/感染からの多臓器不全が 3 例、脳出血が 1 例であった。腹腔内出血/感染が原因で術後在院死亡した 3

例は、いずれも 2006 年以前の手術症例であった。

術前胆道ドレナージ法別の患者背景因子

年齢、性別、黄疸の有無、術前総ビリルビン値、術前胆管炎の有無、腫瘍の局在に関して、PTBD 施行群と EBD 施行群との間で有意な差を認めなかった (表 1)。また、術式、血管合併切除の有無、手術時間、出血量といった手術関連因子に関しても、両群間で有意な差を認めなかった (表 1)。

術前胆道ドレナージ法別の SSI の発生率

合計 47 件の SSI が 68 例中 41 例 (60 %) で発生した。SSI の内訳は、表層切開創 SSI が 7 件、深層切開創 SSI が 3 件、臓器/体腔 SSI が 37 件であった。PTBD 施行群、EBD 施行群の SSI 発生率は、各々 59 % (19/32 例)、61 % (22/36 例) であり、両群間で有意な差を認めなかった ($P > 0.999$)。

表 2 術前胆汁細菌培養検査を実施された肝外胆管癌 63 例における胆道ドレナージ法別にみた検出菌種

検出菌種	経皮経肝胆道ドレナージ (n=31)	内視鏡的胆道ドレナージ (n=32)	P 値
Streptococcus species	5 (16.1%)	17 (53.1%)	0.003
Staphylococcus species	7 (22.6%)	13 (40.6%)	0.177
Klebsiella species	6 (9.4%)	9 (28.1%)	0.556
Enterococcus species	7 (22.6%)	7 (21.9%)	>0.999
Enterobacter species	3 (9.7%)	5 (15.6%)	0.708
Stenotrophomonas species	3 (9.7%)	5 (15.6%)	0.708
Escherichia species	6 (19.4%)	1 (3.1%)	0.053
Acinetobacter species	4 (12.9%)	2 (6.3%)	0.426
Citrobacter species	1 (3.2%)	5 (15.6%)	0.196
Pseudomonas species	1 (3.2%)	4 (12.5%)	0.355
Candida species	3 (9.7%)	2 (6.3%)	0.672
Aeromonas species	3 (9.7%)	1 (3.1%)	0.355
Bacillus species	0 (0%)	3 (9.4%)	0.238
Others	11 (35.5%)	2 (6.3%)	-

術前胆道ドレナージ法別の術前胆汁細菌培養検査結果

68例中63例で術前に胆汁細菌培養検査が実施され、そのうち48例(76%)で合計23種類の細菌が検出された(表2)。最も多く検出されたのはStreptococcus属で、次いで、Staphylococcus属、Klebsiella属、Enterococcus属の順であった(表2)。術前胆汁細菌培養検査が陽性で術後にSSIを発生した28例中15例(54%)において、術前胆汁とSSI発生部位の両者で、少なくとも1種類の共通の細菌が検出された。

術前胆汁細菌培養検査が陽性であったのは、PTBD施行群31例中22例(71%)、EBD施行群32例中26例(81%)であり、両群間で有意な差を認めなかった($P=0.387$)。術前胆道ドレナージ法別に術前胆汁細菌培養検査の検出菌を比較すると、PTBD施行群よりもEBD施行群では、上部消化管に常在するStreptococcus属の検出頻度が有意に高かった($P=0.003$)(表2)。また、EBD施行群では、PTBD施行群よりもEscherichia coliの検出頻度が低い傾向にあった($P=0.053$)(表2)。その他の細菌の検出頻度は、両群間で有意な差を認めなかった。

PTBDの瘻孔部播種の頻度

PTBDが施行された32例中2例(6%)でPTBDの瘻孔部への癌細胞の播種を認めた。いずれの症例も術中に瘻孔部播種が確認され、播種巣を含めて瘻孔部を完全に切除した。予後に関しては、1例は局所再発および多発肝転移にて術後11か月で原病死した。もう1例は腹壁および腹腔内に播種巣が出現し、術後24か月が経過した現在、化学療法を施行して生存中である。

考 察

肝外胆管癌に対する術前胆道ドレナージや進展度診断において、以前はPTBDがその中心的役割を果たしてきた¹²⁾。しかし、近年の画像診断、内視鏡技術、周術期管理の進歩や術式の定型化に伴い、現在では、肝外胆管癌に対する術前胆道ドレ

ナージはEBDが第一選択として行われるようになってきた^{12)–14)}。当科においても、2001年頃よりEBDが占める割合が漸増し、2007年以降、ほとんどの症例でEBDが第一選択として実施されている。一方、肝外胆管癌に対する根治手術は、その解剖学的局在から肝葉切除や膵頭十二指腸切除といった侵襲度の高い手術が多く、SSIの頻度は決して低くはない⁸⁾¹⁵⁾。また、術前胆道ドレナージ症例における胆汁中細菌とSSIとの関連も報告されている⁸⁾¹⁵⁾。しかしながら、PTBDとEBDをSSIの発生率や術前胆汁細菌培養検査結果の観点から比較した研究は少なく、本研究を立案した。

本研究では、いくつかの研究と同様に、PTBD施行群とEBD施行群との間でSSIの発生率に関して明らかな差を認めなかった¹⁵⁾¹⁶⁾。肝外胆管癌の根治手術では、胆道再建時に術野への胆汁の漏出は必発であり、胆汁中に細菌が存在する場合、それによる術野の汚染は免れない。この汚染が、肝外胆管癌における高いSSI発生率に関連しているとされる⁸⁾¹²⁾¹⁵⁾。本研究では、PTBD施行群とEBD施行群との間で術前胆汁細菌培養検査の陽性率に差を認めなかったため、両群間でSSIの発生率に明らかな差を認めなかったものと推測される。

術前胆汁細菌培養検査の検出菌をPTBD施行群とEBD施行群との間で比較した研究は、これまでに報告されていない。本研究では、EBD施行群ではPTBD施行群と比較して、口腔内や食道の常在菌であるStreptococcus属の術前胆汁細菌培養検査における検出頻度が高かった(表2)¹⁷⁾。このEBD施行群におけるStreptococcus属の高い検出率は、EBDのほとんどを占める内視鏡的経鼻胆道ドレナージのチューブを介した逆行性感染が原因である可能性が高いと考えられる。

PTBDの合併症として瘻孔部への癌細胞の播種が発生し、その頻度は5–10%と報告されている¹¹⁾¹²⁾¹⁸⁾。本研究でもPTBD施行群の6%で瘻孔部播種が発生しており、決してまれな合併症ではない。また、瘻孔部播種を認めた症例の予後は一般に不良であり、播種巣の切除は生存期間の延長に寄与しないとの報告がある¹⁸⁾。本研究の瘻

孔部播種をきたした2症例も初回手術時に播種巣を原発巣と同時に切除したにも関わらず、早期に再発をきたした。以上より、腫瘍学的な見地からは、肝外胆管癌の術前胆道ドレナージ法としてPTBDよりもEBDが優れている。

結 語

肝外胆管癌において、SSIの発生率やSSI発症に影響を与える術前胆汁細菌培養検査の陽性率の観点からは、PTBDとEBDとで術前胆道ドレナージ法としての優劣は認められなかった。一方、PTBDの瘻孔部播種の発生は決してまれではなく、その予後は不良であるので、腫瘍学的な観点からは、術前胆道ドレナージとしてPTBDよりEBDの方が優れている。EBD施行例では口腔内や食道に常在するStreptococcus属が術前胆汁細菌培養検査で高頻度に検出され、ドレナージチューブを介した逆行性感染が原因と考えられる。

文 献

- 1) Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ and Cameron JL: Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 224: 463 - 473, 1996.
- 2) Bismuth H, Nakache R and Diamond T: Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 215: 31 - 38, 1992.
- 3) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会(編): エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン. 第1版, 医学図書出版, 東京, 2007.
- 4) Nagino M, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Kondo S, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Yoshikawa T, Ohta T, Kimura F, Ohta T, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Amano H and Miura F; Japanese Association of Biliary Surgery; Japanese Society of Hepato - Biliary - Pancreatic Surgery; Japan Society of Clinical Oncology: Preoperative biliary drainage for biliary tract and ampullary carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15: 25 - 30, 2008.
- 5) Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG and Morrow M (eds): American Joint Committee on Cancer staging manual. 6th ed, Springer - Verlag, New York, 2002.
- 6) 日本胆道外科研究会(編): 胆道癌取扱い規約. 第5版, 金原出版, 東京, 2003.
- 7) Wakai T, Shirai Y, Moroda T, Yokoyama N and Hatakeyama K: Impact of ductal resection margin status on long - term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 103: 1210 - 1216, 2005.
- 8) Sakata J, Shirai Y, Tsuchiya Y, Wakai T, Nomura T and Hatakeyama K: Preoperative cholangitis independently increases in - hospital mortality after combined major hepatic and bile duct resection for hilar cholangiocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 394: 1065 - 1072, 2009.
- 9) Nomura T, Shirai Y and Hatakeyama K: Bacteribilia and cholangitis after percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Dig Dis Sci* 44: 542 - 546, 1999.
- 10) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC and Jarvis WR: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20: 250 - 278, 1999.
- 11) Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Nomura T, Sakata E and Hatakeyama K: Catheter tract implantation metastasis associated with percutaneous biliary drainage for extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 11: 7024 - 7027, 2005.
- 12) Iacono C, Ruzzenente A, Campagnaro T, Bortolasi L, Valdegamberi A and Guglielmi A: Role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreatoduodenectomy or hepatic resection: highlights and drawbacks. *Ann Surg* 257: 191 - 204, 2013.
- 13) Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, Haba S, Eto K, Ehira N, Yamato H, Kudo T, Tanaka E, Hirano S, Kondo S and Asaka M: Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoper-

- ative drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 46: 242 - 248, 2011.
- 14) Arakura N, Takayama M, Ozaki Y, Maruyama M, Chou Y, Kodama R, Ochi Y, Hamano H, Nakata T, Kajikawa S, Tanaka E and Kawa S: Efficacy of preoperative endoscopic nasobiliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 16: 473 - 477, 2009.
- 15) Sugawara G, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Takahashi Y, Takara D and Nagino M: The effect of preoperative biliary drainage on infectious complications after hepatobiliary resection with cholangiojejunostomy. *Surgery* 153: 200 - 210, 2013.
- 16) 高屋敷吏, 清水宏明, 加藤 厚, 吉留博之, 大塚 将之, 吉富秀幸, 古川勝規, 竹内 男, 久保木知, 鈴木大亮, 中島正之, 木村文夫, 宮崎 勝: SSI 発症予防からみた適切な胆道癌術前胆道ドレナージ法の検討. *日外感染症会誌* 9: 97 - 103, 2012.
- 17) Norder Grusell E, Dahlén G, Ruth M, Ny L, Quiding - Järbrink M, Bergquist H and Bove M: Bacterial flora of the human oral cavity, and the upper and lower esophagus. *Dis Esophagus* 26: 84 - 90, 2013.
- 18) Takahashi Y, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Igami T and Nimura Y: Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangio - carcinoma. *Br J Surg* 97: 1860 - 1866, 2010.

(平成 26 年 2 月 24 日受付)
