Original

悪性胆道閉塞に対する内視鏡的マイクロ波凝固治療：腸管長期開存の工夫

眞栄城兼清 濱田義浩 緒方賢司 笠普一朗 安波洋一 池田靖洋

Endoscopic microwave coagulation therapy for the malignant biliary obstruction

Kensei Maeshiro, Yoshihiro Hamada, Kenji Ogata, Shinichiro Ryu, Yoichi Yasunami and Seiyo Ikeda

Abstract

Recently, endoscopic stenting for the malignant biliary obstruction have contributed to improvement in quality of life (QOL) patients with unresectable pancreato-biliary carcinoma. However, the early occlusion of the stent, due to a bile encrustation, the tumor ingrowth and overgrowth are a major prognostic factor in patients under palliative treatment. In the attempt to prolong the patency of the bile duct, we performed endoscopic microwave coagulation therapy (EMCT) for the malignant biliary obstruction.

There were 26 cases (13 men, 13 women ; mean age 72 years, range 30 to 96 years) including 20 of bile duct carcinoma, 2 cases of the carcinoma of the Vater papilla and 2 cases of the recurrence of the post operative biliary tract carcinoma. The microwave irradiation of 50 W/10-second or 40 W/15-second was delivered to the carcinoma under cholangioscopy or duodenoscopy.

There were no severe complications associated with this procedure. The long-term patency (mean 18 months) of the biliary obstruction was achieved in all cases after the treatment ; An 1 year-patency rate were 38.5%. There out of 19 cases (73%) survived for more than one year without jaundice. The EMCT has a beneficial effect on maintaining patency of the bile duct for the treatment of malignant biliary obstruction, resulting in prolonging the patient survival.

Key words : endoscopic microwave coagulation therapy, malignant biliary obstruction, endoscopic surgery, pancreato-biliary carcinoma

Accepted on June 24, 2004

福岡大学医学部第一外科 〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1

First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University
Address : 7-45-1, Nanakuma, Johnan-ku, Fukuoka, 814-0180, Japan

緒 言

膵胆道癌に伴う胆道閉塞例の多くが非切除となる現状において、胆汁流出障害に起因する黄疸への対策は治療の最も重要な位置を占める。近年普及してきた非観血的胆道内瘻化（胆道ステント治療）は切除不能例の quality of life (QOL) の向上に大きく貢献し、悪性胆道閉塞に対する集学的治療のなかで中心的な役割を果たしている。しかし、ステント治療は直接的な癌治療ではなく、あくまでも機械的な胆汁流出障害の解除であることから、自ずから限界があり、長期的な観点からステントの弊害もみられるようになった。これらステント治療の限界及び問題点の多くは、癌の増殖進展が直接的ないし間接的に関連している。したがって、悪性胆道閉塞例の QOL と予後の更なる向上には、ステント治療だけでなく、癌の増殖進展を抑制する手段が不可欠になってきたといえる。このような考えに基づき、我々は切除不能胆道閉塞に対し、ステント治療に付加した局所抗癌治療の併用を試みてきた¹⁾。本研究では、悪性胆道閉塞における癌局

所治療として、内視鏡的マイクロ波凝固治療（endoscopic microwave coagulation therapy：EMCT）による胆管長期開存の工夫について検討した。

I. 対象と方法

教室では1992年4月～2003年3月までに切除不能と判定した悪性胆道閉塞273例に対し、外科的内瘻化術（72例）と非観血内瘻化術（201例）を行った。本研究では非観血内瘻化術201例のなかから、胆管の閉塞解除を目的にEMCTを施行した26例を対象とした。原疾患別内訳は、胆管癌20例（肝門部13例、肝外7例）と胆嚢癌1例、乳頭部癌2例、膵頭部癌1例、胆道癌切除後の胆管壁癌遺存もしくは胆管再発2例であった。年齢は30～96歳（平均72歳）であり、80歳以上が27%を占めた（表1）。

全例、治療前に閉塞性黄疸や胆管炎症状を認め、乳頭部癌2例を除く23例に経皮経肝的胆道ドレナージ（percutaneous transhepatic biliary drainage：PTBD）、

表1 非切除悪性胆道閉塞に対する内視鏡的マイクロ波凝固治療（EMCT）施行例

症例	年齢/性	疾患名（占拠部位）	非切除理由	施行回数	ステント	併用治療	転 帰
1	76 F	胆管癌（Bp）	脳梗塞、多次手術後	2	—	RAL	168ヵ月 死亡（脳梗塞）
2	86 F	乳頭部癌	老人性痴呆、脳梗塞	2	—	内視鏡的切除	15ヵ月 死亡（脳梗塞）
3	86 M	乳頭部癌	多臓器癌、高齢	2	—	内視鏡的切除	60ヵ月 死亡（前立腺癌）
4	71 F	胆管癌（Bpl）	手術拒否、高血圧	6	→EMS	IHT	12ヵ月 死亡（癌性腹膜炎）
5	30 F	胆管癌（Bpl）	肝切除後	3	→EMS	RAL	6ヵ月 死亡（癌性腹膜炎）
6	76 M	胆管癌（Bi）	心筋梗塞、脳出血後	4	→TS	—	53ヵ月 死亡（癌性腹膜炎）
7	73 F	膵癌（Bi）	高度進展（門脈PV3）	2	→EMS	IHT	13ヵ月 死亡（癌性腹膜炎）
8	76 F	胆嚢癌	肝転移、リンパ節転移	2	→EMS	—	12ヵ月 死亡（肝転移）
9	67 M	胆管癌（Bsp）	肝硬変、糖尿病	3	TS→—	IHT	26ヵ月 死亡（肝転移）
10	77 F	吻合部再発	PpPD術後再発	3	→TS	—	3ヵ月 死亡（肝転移）
11	65 M	胆管癌（Bplr）	肝硬変、肝内高度進展	4	TS→—	外照射	12ヵ月 死亡（肝転移）
12	67 M	胆管癌（Brp）	肝転移、TAE後	3	EMS→TS	外照射、TAE	6ヵ月 死亡（肝転移）
13	82 F	胆管癌（Bi）	高齢、手術拒否	6	EMS→TS	IHT	11ヵ月 死亡（癌性腹膜炎）
14	66 M	胆管癌（Bi）	高度進展（動脈浸潤）	2	EMS→TS	IHT+RAL	12ヵ月 死亡（癌性腹膜炎）
15	73 M	胆管癌（Bpl）	心弁膜症、心不全	2	→EMS	外照射	6ヵ月 死亡（肝転移）
16	79 F	胆管癌（Bms）	高齢、喘息	3	→EMS	IHT	12ヵ月 死亡（肝転移）
17	74 M	胆管癌（Bpl）	動脈、門脈浸潤	4	→EMS	IHT	18ヵ月 死亡（癌性腹膜炎）
18	67 F	胆管癌（Bpl）	肝内高度進展	2	→EMS	—	25ヵ月 死亡（肝転移）
19	69 F	胆管癌（Bpl）	肝内高度進展	2	→EMS	IHT	17ヵ月 死亡（肝転移）
20	79 F	胆嚢癌再発	肝内高度進展	5	—	IHT	16ヵ月 生存
21	62 M	胆管癌（Bms）	肝内高度進展	3	→EMS	IHT	17ヵ月 死亡（肝転移）
22	58 M	胆嚢癌術後	動脈、門脈浸潤	1	→TS	IHT	1ヵ月 死亡（癌性腹膜炎）
23	73 M	胆管癌（Bi）	不整脈	3	→TS	—	20ヵ月 死亡（心筋梗塞）
24	81 M	胆管癌（Bpl）	高齢	4	EMS→	IHT	14ヵ月 死亡（癌性腹膜炎）
25	96 M	胆管癌（Bms）	高齢	4	EMS→	IHT	23ヵ月 死亡（肝転移）
26	76 F	胆管癌（Bpl）	動脈、門脈浸潤	4	TS→	—	2ヵ月 生存

1例に開腹胆管切開・Tチューブドレナージ術が行われていた。病変の進展状況と切除可能性については、減黄後や炎症消退後にPTBDや内視鏡的胆管膵管造影(ERCP)による胆管充満造影と血管造影、腹部CT、内視鏡的超音波(EUS)、胆道鏡検査(PTCS)などを実施し、これらの画像所見を参考のうえ詳細に検討した。また、EMCTを予定する閉塞部位はあらかじめ管腔内超音波(IDUS)により、腫瘍断面積と血管系との位置関係を観察した。

II. 手技と機器

治療手技としてPTBDないしTチューブが既に設置されている症例では、経皮的に瘻孔を16Frサイズまで拡張した後、4方向アングル胆道鏡(CHF-P20Q, オリンパス社製)下に行った。一方、乳頭部癌に対しては経乳頭的に十二指腸内視鏡(JF240, オリンパス社製)を介して実施した。凝固装置は2,450MHzのマイクロ波を発生させるマイクロターゼ®(OT-110M, アズウェル社製)に胆道鏡用長球型(TE-18BL, 直径1.8mm, アズウェル社製)あるいは十二指腸内視鏡用ボール型(TE-24BS, 直径2.4mm, アズウェル社製)電極を接続した。凝固方法は病変を内視鏡直視下に電極を腫瘍に接触させ、40～50W・10～20秒の条件で通電を繰り返し、凝固部位が白色調に変色するまで行った。施行間隔1～2回/週として、胆管内腔の開存が十分得られるまで治療を継続した。

治療終了後、ステント留置は病態に応じて適時選択したが、再治療に備え一定期間、瘻孔確保用チューブ(キャップ付き)を体表一肝内胆管間に留置した。

III. 結果(表1, 2)

非切除となった理由は、10例が重度の心肺疾患合併や80歳以上の高齢、手術拒否などの全身的要因、残り16例が大血管浸潤や肝内高度進展、胆道癌術後の癌残遺、局所再発などの局所要因によるものであった。

EMCT 1セッションの施行回数は平均3.3回(2～6回)、計90回を要した。そのうち26回はステント留置後に閉塞した7例に対して施行され、閉塞要因として7例中5例に金属ステント(expandable metallic stent: EMS)内への腫瘍増殖(ingrowth)が認められた(図

表2 EMCTの治療成績

年齢 (median)	30～96歳 (72歳)
施行回数 (計)	90回
平均開存期間 (median)	18ヵ月 (14ヵ月)
6ヵ月以上無閉塞例	15例
平均生存期間 (median)	23ヵ月 (14ヵ月)
12ヵ月以上生存例	19例

1)。15例には治療後にステントを留置した。他方、7例(うちEMS 5例)では既に留置されていたステントを交換もしくは除去した。また、肝門部閉塞においてステント留置数はほとんど1個以内にとどまった。

本治療以外の制癌治療として、26例中21例には放射線治療や温熱治療などが併用された。そのなかで早期乳頭癌2例では内視鏡的乳頭切除術を併施したが、他病死するまでの全期間を通じて胆汁の流出障害を認めず、生検材料においても腫瘍の完全消失が得られた。

EMCTの治療効果を初回治療から再閉塞までの期間(開存期間)は平均18ヵ月(中央値14ヵ月)が得られ、開存率は6ヵ月で61.5%(15例)、1年で38.5%(12例)を示した(図2)。ちなみに、EMCTの初回セッションにより死亡するまで開存が維持できた症例は、治療直後に癌死した1例を除くと16例(64%)に認められた。なお、経過中に再閉塞した9例中4例に対しては再度同治療を行い、ステント交換や追加することなく内瘻化を継続した。また、腫瘍からの持続的な胆道出血があり、貧血と黄疸を認めたEMSの長期留置2例ではEMCTによる止血が可能であった。したがって、死因としては原疾患の進行に伴う癌性腹膜炎や肝転移がほとんどを占め、胆道閉塞を要因とする死亡例を経験していない。予後についてみると、治療開始から死亡までの期間(生存期間)は症例1(乳頭型肝門部胆管癌)の168ヵ月を最長に平均23ヵ月を示し、1年以上生存も19例(73%)にみられた。

合併症としては、2例に造影剤の胆管外漏出(微量)がみられ胆管穿孔を疑ったが、いずれも外瘻チューブによる1週間程度の胆汁ドレナージで対処し、治療予定を大きく変更することなく完遂できた。また、膵炎を乳頭部癌と下部胆管癌の各1例に認めたが、2～3日の絶食、輸液管理で治癒した。合併症による重症化例はなく、治療終了後は全例内瘻化で外来通院となった。

図1 症例25

96歳，男性，胆管癌．EMS留置2ヵ月後にingrowth（矢印）により閉塞，23ヵ月後に肝転移により死亡．

A：EMS閉塞時，B：EMCT前，C：EMCT後，D：閉塞解除後．

図2 EMCT 1回の試技による累積胆管開存率

IV. 考察

胆道ステントの開存維持には様々な工夫がなされている．一般的にステントの開存期間はステント口径に比例して長くなるため，最も簡便な工夫として，細径のアクセスルートから大きなステント内腔を得ることの可能なEMSがしばしば用いられる．しかし，EMSはいったん留置すると交換できず，その構造特性からステント内腔

へのtumor ingrowthにより容易に閉塞する欠点を有している²⁾．ingrowthの防止策として，メッシュ間隙を人工膜で被覆したEMS（covered-EMS）が考案されているが³⁾⁴⁾，ステント長を超えるtumor overgrowthには無効であり，肝門部閉塞例や正常膵管例に適さない．新たなステントを追加する手技（stent-in-stent）も考案されているが，留置本数が増すにつれて開存期間が短く，トラブルの増加を招いている．

ステント閉塞の機序には，胆汁の組成とステントの構造特性のほかに，原疾患の病態が密接に関連している．なかでも胆管内腔での増殖速度の速い組織型や腫瘍ポリウムのような大きな癌ではステントの閉塞や機能不全に陥りやすい．このことから，胆道ステントの長期開存には腫瘍制御の手段が不可欠な要素と考えられている^{5)~7)}．従来，膵胆道癌に対する局所癌治療は手段が限定され，効果も疑問視されていたため，悪性胆道閉塞の非観血的治療といえばステント治療だけに終始していた感があった．ところが近年，悪性閉塞における病態の解明が進むにつれ，癌局所治療に有効な疾患や組織型のあることが判明し，各種治療法の開発も相俟って，制癌治療の併用に対してにわかに関心が高まってきた．とりわけ局所進展を主とした胆管癌は局所癌治療に奏功することが示され，ステント治療への併用が試みられている⁶⁾⁸⁾⁹⁾．このような背景から，我々は切除不能の胆道閉塞例に対し，積極

図3 症例19

69歳，女性，胆管癌．EMS留置後に持続的な胆道出血をきたす．EMCTにより止血後，肝転移にて死亡するまで出血はなかった．A：矢印の部位より出血する，B：出血時の胆道鏡像，C・D：EMCTによる止血直後の胆管内腔．

的に各種の局所制癌治療を行ってきた．そのなかで今回検討したEMCTは放射線照射や化学療法に比べて即時的に閉塞解除できる利点をもつ．自験例の成績より，その効果は内瘻化率，開存期間，ステント留置個数の減少及びステントフリーとなった症例数に示されている．また，EMCTは肝門部閉塞例に対する経皮的アプローチにおいて，速やかな閉塞解除により単一ルートからの左右胆管ドレナージを可能にした．穿刺ルートの減少はPTBEの合併症や胆汁漏出に伴う癌細胞の播種を減少させる意味でも重要である．

遠隔成績からみると，死亡したほとんどの症例の死因は原疾患による癌死亡であり，胆汁流出障害に伴う死亡例がないという結果に反映されている．更にQOLの観点から見た場合，EMSではingrowthやovergrowthにより胆道出血や肝膿瘍などの長期留置に伴う弊害も指摘されるようになった．自験例からは腫瘍からの胆管内出血に対しても止血効果のあることが示され（図3），また腫瘍に埋没したEMSの抜去は出血の危険もあり，本来不可能とされたEMSを抜去し得た¹⁰⁾．その結果，平均21ヵ月の観察期間において，ステントの長期留置に伴う肝膿瘍などの重篤な胆道感染症は1例も経験していない．胆管内の凝血塊や腫瘍壊死物，産生物の制御が細菌増殖を抑制し，ステントの長期開存と感染予防に好影響をもたらしたと推察している．

EMCTの治療方法は病変部位への接触凝固であるため，胆汁の存在という特殊な胆管内環境にあっても凝固条件が左右されない．また，高周波装置やレーザー照射に比べ，温度上昇が緩やかであり，組織炭化が少ないため，胆管壁損傷の程度は低いと考えている．自験例では再治療を含むのべ98回のEMCTを実施しているが，重

篤な合併症は経験していない，ただし確証は得ていないが，EMCT施行中に造影剤の腹腔内漏出がみられ，胆管穿孔の疑われた肝門部閉塞2例を経験した．幸い，胆汁の外瘻処置だけで治療計画に全く支障なかったが，2例とも肝外胆管移行部付近の屈曲の強い部位で発生を見たことから，凝固深度と胆道鏡操作が関与したのではないかと推測している．それ以降，肝門部閉塞例ではあらかじめガイドワイヤーを通過させ，その誘導下に胆道鏡操作とプローブの接触角度に注意を払いながら凝固を行っている．この2例を除けば，96歳の高齢者や重度の合併症をもつハイリスク例に問題なく施行できていることから，凝固条件の安全性に関しては妥当なものと考えている．

マイクロ波の抗腫瘍効果については肝腫瘍に対する穿刺法で実証済みであり¹¹⁾¹²⁾，EMCTも同様な腫瘍壊死効果を期待したものである．しかし，集学的治療における位置づけと治療のend pointは両者で全く異なる．悪性胆道閉塞における胆管の内腔確保は切除不能例のQOLを左右する重要な要素である．EMCTは生存率の改善に寄与している面も否定し得ないが，生存期間の延長はあくまでも副次的なものと認識しなければならない．胆管内腔からの治療法であるEMCTの治療目標は，胆汁の流出障害の改善によるQOLの向上を主眼とすべきである．適応に関して言えば，①長期のステント留置が予想される内腔増殖型の症例，②胆汁中に出血壊死物の混在が多い，ステント機能不全例，③複数のステント留置が必要な肝門部閉塞例，などがよい対象と言える．また，腫瘍からの持続的出血にも止血法としてEMCTは有効である（図3）．乳頭部癌では潰瘍型を除けば，内視鏡的切除術との併用により，腫瘍からの出血や胆管・消化

管の通過障害を防止する効果がある。他方、3 ヶ月以上の生存期間が望めない症例、肝転移や腹膜播種などの遠隔転移のある症例、多数の胆管枝に分断された肝内高度進展例などは適応から除外されるべきであろう。

結 語

EMCTは機器や手技にまだ改善の余地が数多く残されているが、悪性胆道閉塞の集学的治療における局所癌制御法としての役割が期待される。

※本研究は、財団法人・内視鏡医学研究振興財団の平成15年度研究助成を受けた。

References

- 1) 眞栄城兼清, 濱田義浩, 池田靖洋: 悪性胆道狭窄の治療法の選択. 消化器科 **28**: 390-397, 1999
- 2) Huibregtse K, Carr-Locke DL, Cremer M, Domschke W, Fockens P, Foerster E, Hagenmuller F, Hatfield AR, Lefebvre JF, Liquori CL, et al (European Wallstent Study Group): Biliary stent occlusion—a problem solved with self-expanding metal stents? Endoscopy **24**: 391-394, 1992
- 3) 川瀬芳人, 本山 新, 竹村俊哉, 井垣直哉, 山崎富生, 北村英雄, 橋本利彦, 松尾秀樹: 悪性胆道狭窄に対する内瘻化—極薄ポリウレタンを使用した expandable metal Z stent の有用性. Gastroenterol Endosc **36**: 1255-1259, 1994
- 4) Silvis SE, Sievert CE, Vennes JA, Abeyta BK, Brennecke LH: Comparison of covered versus uncovered wire mesh stent in the canine biliary tract. Gastrointest Endosc **40**: 17-21, 1994
- 5) 玉田俊明, 吉村 均, 吉岡哲也, 岩田和朗, 大石 元, 打田日出男: 閉塞性黄疸合併進行胆道癌に対する 60Co-RALS 高線量率腔内照射の研究. 日放腫会誌 **4**: 251-263, 1991
- 6) 斎藤博哉, 桜井康雄, 高邑明夫: 経皮経肝胆管ステントによる胆道狭窄の遠隔治療成績. 胆と膵 **18**: 529-534, 1997
- 7) 眞栄城兼清, 濱田義浩, 安波洋一, 池田靖洋: 膵胆道癌に対する内視鏡的マイクロ波凝固療法. J Microwave Surg **17**: 213-218, 1999
- 8) 眞栄城兼清, 浜田義浩, 池田靖洋: 経皮経肝的ステント療法. 藤田力也, 池田靖洋 編. 東京, 金原出版, 147-158, 2000
- 9) 吉岡哲也, 打田日出夫, 阪口 浩, 玉田俊明, 吉村 均, 田岡俊昭, 明楽 恵, 吉村佳子, 廣橋里奈, 大石 元: Expandable metallic biliary endoprosthesis —悪性胆道閉塞190例の検討—. 胆と膵 **18**: 877-882, 1997
- 10) 眞栄城兼清, 笠普一郎, 浜田義浩, 中島啓輔, 安波洋一, 池田靖洋: 内視鏡的マイクロ波凝固治療と腔内温熱療法. 胆と膵 **22**: 277-285, 2001
- 11) 才津秀樹, 馬場祐二, 谷脇 智, 奥田康司, 中山和道, 大石喜六, 吉田晃治: 5 cm 以下の肝細胞癌に対してマイクロ波凝固療法を行った21例の検討. 日外会誌 **94**: 359-365, 1993
- 12) Shibata T, Niinobu T, Ogata N, Takami M: Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastasis from colorectal carcinoma. Cancer **89**: 276-284, 2000