教 育 講 演

内科診療の進歩 胆石症と胆道癌の内科的治療*

東京慈恵会医科大学内科学第一講座 亀田治男

近年、超音波検査法、直接胆道造影法などの画像診断法の発展に伴って、胆道疾患の診断は目覚ましい飛躍を遂げているが、一方、胆石症と胆道癌の治療について、種々の注目すべき進歩がみられている¹⁾。ここでは、これらの胆石症と胆道癌に関する内科的治療とその最近の進歩について概説する。

胆石症の内科的治療

内科的治療とは、外科的治療すなわち手術療法に対するものであるが、近年、種々の新しい術式の開発、普及により、開腹手術によらない観血的方法、たとえば内視鏡的乳頭括約筋切開法などが導入されている。またこれらの新しい治療法には内科医ばかりでなく、外科医もまた積極的に関与している。したがって、内科的あるいは非侵襲的、非観血的の考え方や範囲も、従来とは異なった意味をもってきたこととなる。そこで、ここでは、開腹手術に対して非手術的な胆石症の治療法を総括して、内科的治療法として述べることにする(表1)。

手術適応

胆石症の治療にあたっては、まず決定しなければならないのは、手術すべきか否か、すなわち手術適応の決定である。これには、胆石の種類、所在、大きさ、数などの胆石の特徴、胆嚢や胆管、肝、膵などの状態、症状、年齢、合併症など種々の患者の条件を総合して決めるが、胆石症のnatural history、各治療法の効果、手術後の経過などの検討結果、医師の経験も重要な判断の根拠とな

表1. 胆石症の治療法

(I) 一般の治療
1. 对症治疗：鎮痛薬、鎮痙薬
2. 利胆薬
3. 十二指腸ゾンデ療法(Meltzer-Lyon法)
4. 食事療法、生活指導
(II) 胆石溶解・破砕法
1. 経口的胆石溶解療法(CDCA, UDCA)
2. 内視鏡的胆石摘出術・乳頭切開術
3. 内視鏡的胆石破砕法
1) 機械的
2) レーザー
3) 電気水圧
4) 高周波電流
4. 体外衝撃波胆石破砕法(ESWL)
(III) 手術療法：胆嚢摘出術、胆管切開術

る。

胆道の合併症や症状のつよいもの、症状が軽く、あるいは無症状であっても胆嚢病変のつよいものなどが手術適応である²⁾。

経口的胆石溶解療法

1972年Mayo ClinicのDanzingerら³⁾は、胆嚢内のコレステロール胆石にケノデオキシコール酸(CDCA)を経口投与し、胆石が溶解したことを報告したが、世界各国でその成績が確かめられた。わが国でも、1日400mgの2分割投与で35.3%の例で消失、減少、縮小効果を得ている。

その後、わが国においてCDCAの立体異性体で、古くから利胆薬として用いられてきたウルソデオキシコール酸(UDCA)にも同様の作用があることが認められ⁴⁾、教室の投与量別の成績では、適応を守ることにより、29.3%の減少、縮小例をみて

* 本講演は、1988年4月1日、仙台市桜ヶ丘公園4-1、仙台市民会館にて行なわれた。

Educational lecture: Medical treatment of cholelithiasis and bile duct cancer.

Haruo KAMEDA, The First Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

いる、とくに直径10mm以下の21例については38.9%の消失率であり、20mm以上の例では28.6%に縮小、減少効果を認めたのみである。CDCA 200mgとUDCA 300mgの併用療法では7例中1例消失、4例縮小・減少効果を得ている。

しかし、胆汁酸薬による胆石溶解については、なお解決を要する問題が残されている。その1つは、溶解後の再発である。欧米では30.8～45.3%に再発があり得ると報告されているが⁵⁾、わが国では13.5～16.1%とするものが多い。また、再発胆石は胆汁酸薬の再投与によって、容易に溶解する傾向があり、これは短期間に形成された胆石は、長期にわたり胆嚢内に存在した胆石とは、その性状を異にすることをうかがわせるものである⁶⁾。

胆汁酸薬による経口的胆石溶解療法は、胆石症の分野における画期的な治療であるが、適応を的確に選択し、効果のない症例に漫然と長期に至る投与を続けることなく、とくに本療法に期待して、手術適応症例について手術の時期を失うことのないように注意せねばならない。

特殊治療法

最近、胆道鏡、十二指腸ファイバースコープ、超音波検査法などの進歩に伴い、これらを応用した治療法が著しく進歩し、胆石の破碎あるいは摘出を目的として、種々の新しい治療法が導入された。それらの多くは、なお限られた施設において検討され、応用されているものであり、またその適応にも種々の制限があるが、そのなかには、将来、胆石の治療法として極めて重要な役割を果し、広く応用される可能性のあるものもあり、注目すべきことである。

1. 内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST, Endoscopic sphincterotomy, Endoscopic papil-lotomy)

胆管内の胆汁うっ滞、胆管胆石などに対して、十二指腸ファイバースコープを応用してファーター乳頭部を正視し、高周波電流装置と特殊な切開用ナイフを用いて、乳頭括約筋を切開し、胆汁の流出を円滑にし、胆石を排出させる試みである。

1973年⁷⁾に開発され、当時は遺残総胆管胆石、緊

急ドレナージ、high riskを伴う胆管胆石に限られていたが、最近是有胆嚢例や碎石法の前段階として用いられているが、なお問題を残している。

2. 内視鏡的胆石摘出術 (Endoscopic cholelithotomy)

外科手術時または胆嚢摘出術後に、胆道鏡を用いて、胆管内あるいは肝内の胆石を摘出する方法は広く行なわれているが、胆嚢摘出後の遺残あるいは再発胆石を十二指腸ファイバースコープにより挿入したバスケットカテーテルにより摘出し、体外に取り出す方法もかなり普及した。内視鏡的乳頭括約筋切開術を併用することが多い⁸⁾。

3. 内視鏡的胆石破碎法 (Endoscopic cholelithotripsy 碎石法)

十二指腸ファイバースコープや胆道鏡を用いて胆石を破碎する方法であり、種々の破碎法が応用されている。すなわち、機械的胆石破碎法⁹⁾、レーザー胆石破碎法¹⁰⁾、電気水圧胆石破碎法¹¹⁾、高周波電波胆石破碎法¹²⁾、および超音波誘導下胆嚢穿刺胆石破碎法、などが試みられている。

4. 体外衝撃波胆石破碎法 (ESWL, Extracorporal shock wave lithotripsy)

体外から衝撃波をあて¹³⁾、尿路結石を破碎する試みは、1980年Münchenにおいて臨床的に応用されたが、胆石に対しては1985年に実施された¹⁴⁾。これは、電極よりの放電により生じた衝撃波により高圧を短時間反覆して胆石に与えて破碎するものである。

胆嚢コレステロール胆石の症状が軽く、胆石最大径が3cm以下、4個以内、石灰化がなく胆嚢機能や胆嚢壁が正常であることなどが適応となる。

本法の施行前後には通常CDCAあるいは、UDCAを投与し、胆石の完全な破碎、溶解をはかる。したがって本法は溶解療法の補助療法としての効用も有している。

無症状胆石の治療

近年、健康診断あるいは人間ドックに際して、超音波による胆道の検査が行なわれ、無症状胆石の発見される機会が増えており、4%から6%におよび、東京では9%を超えるとする報告もある。

図1. 無症状胆石の経過

東京の病理解剖例について、最近は15～16%の胆石保有率であるが、その50.3%は無症状胆石であった。無症状胆石を積極的に治療するか否かについては、種々の考え方があるが¹⁵⁾、原則的には有症状例と同様であり、胆石の胆嚢内充満、変形、萎縮など胆嚢病変の高度のものは手術適応とし、胆石溶解薬の適応に合致するものは、その応用をすすめることとしている(図1)。

高令者の胆石

胆石は中年以後高令になるに従って保有率が高くなるが¹⁶⁾、近年、わが国の平均寿命の延長、高令者の増加に伴い、高令者の胆石症がとくに増加している。高令者の胆石には無症状胆石が多く、症状も現われにくい、すでに胆嚢病変が進行しており、急性閉塞性化膿性胆管炎や多発性肝膿瘍、また種々の他の疾患を有していることが多いため、一旦発症すると、急激に増悪し、悪循環を形成して進行する例が多い。したがって、迅速に治療方針を画定、対応することが必要である。

胆道癌の内科的治療

胆嚢癌や胆管癌などの胆道癌の治療での、根治性をもっとも期待できるのは手術による切除術であり、その予後は根治手術可能な時期に、いかに早期に診断しうるかに左右される。従来から、胆道癌の診断は極めて困難であり、術後成績は極めて悪く、予後不良な症例が大多数を占めていた。

しかし、近年、超音波検査法、腹部CT、直接胆道造影法、血管造影法など画像診断法の進歩普及

に伴い、その診断が迅速且つ的確に行ないうることがになり、手術の方針も早く確立できるようになった。しかし、なお、その5年生存率は高くない¹⁷⁾。厚生省がん研究班“胆のう・胆管がんの治療成績向上をめざした集学的治療法の確立に関する研究”において検討した5年生存率は、非切除切除の胆嚢癌では11.0%、肝門部・上部胆管癌19.0%、中・下部胆管癌44.3%である¹⁸⁾。

切除率の向上がみられているものの、手術の治療切除率には著しい改善は認められていない。とくにstageが進むにしたがって遠隔成績は不良となり、stage IVの5年生存率は2～6%にすぎない。胆嚢癌は肝をはじめ周囲臓器への直接浸潤をきたしやすく、胆管癌では肝動脈、門脈、肝などへの浸潤が容易に起こり、なお切除不能の進行癌症例は多く、とくに胆嚢癌の治療成績では不良である。

したがって、多くの非根治切除例、非手術例に対しては、それぞれの状態に応じて、他の治療法を適用し、あるいは併用することが必要となる(表2)。

化学療法

胆嚢癌、胆管癌に対する化学療法には現在一定の方式はなく、薬物の選択、投与スケジュール、投与経路などに多くの試みが重ねられている。しばしば用いられる抗癌薬は5-Fluorouracil (5FU)、Adriamycin (ADM)、Mitomycin (MMC) などであり¹⁹⁾、全身投与では単薬より多薬併用療

表2. 胆嚢癌・胆管癌の治療法

A. 手術療法
治癒切除, 非治癒切除, 姑息的手術
B. 非手術的療法
(1) 化学療法: 全身投与, 局所注入 5-FU, MMC, ADMなど
(2) 免疫療法 免疫賦活薬(OK-432など)
(3) 放射線療法: ^{60}Co , ^{192}Ir など 体外照射, 体内照射
(4) 温熱療法 体外加温, 腔内加温
(5) 胆道ドレナージ PTCD, ERCD, PTBE

表3. 胆道癌症例の治療別平均生存期間

治 療 法	例数	平均生存期間(月)
特殊治療なし	5	2.1 $\pm$ 1.9
化学・免疫・放射線療法, PTCD (単独または併用)	28	5.7 $\pm$ 4.7
化学・免疫・放射線療法, PTCD 温熱療法 (単独または併用)	12	11.3 $\pm$ 7.7

法が行なわれることが多い。

免疫療法

OK 432, PSKなどの免疫賦活薬を用いた非特異的免疫療法は, 単独では明らかな効果は得られていないが, 放射線療法や化学療法などにより低下する免疫能を強化させるために, 併用療法として用いられることが多い。

放射線療法

胆嚢癌, 胆管癌の多くは腺癌であるため, 放射線感受性は低いとみなされてきた。しかし, 近年照射方法や照射線量などに工夫が重ねられ, 放射線療法の有用性が支持されるようになった²⁰⁾。照射方法には体外照射, 術中照射, 胆管腔内照射などがあるが, 体外照射は30~50Gyとするものが多い。

胆管腔内照射は内瘻化したPTCDチューブなどを介して ^{192}Ir などの密封小線源によって行なわれる²¹⁾²²⁾。

温熱療法 (Hyperthermia)

近年悪性腫瘍に対する温熱療法が注目されつつある。とくに放射線療法と併用することにより, 細胞致死効果が増強されるといわれている²³⁾。体表面からの局所加熱が用いられることが多いが, 胆管癌に対してはPTCDによる内瘻化を利用した胆管腔内からのmicro waveによる加熱も試みられている²⁴⁾。温熱療法を実施した胆道癌12例について, 他の群と平均生存期間を比較したが, 平均生存期間の延長を認めた(表3)²⁵⁾。

さらに, 教室で樹立した培養ヒト胆嚢癌細胞であるNOZAWA株を, 温熱下でAdriamycin, Mitomycin C, 5FUで処理すると, 温熱または抗癌薬単独処理に比べて, 強い細胞抑制効果がみられることを確認した²⁶⁾。

胆道ドレナージ

胆道系の悪性腫瘍は早期発見が困難な症例が多く, このような症例に対する治療法として, 近年, 胆道ドレナージによる減黄療法が行なわれている。

胆道ドレナージの方法として, 経皮経肝胆道ドレナージ(PTCD)²⁷⁾, 内視鏡的逆行性胆道ドレナージ(ERBD)²⁸⁾, 経皮経肝胆道内瘻術(PTBE, Endoprosthesis)²⁹⁾, 超音波誘導下経皮胆嚢ドレナージ(PTGBD, PTCCD)³⁰⁾などがある。

教室でのPTCD施行胆管癌例の減黄効果についてみると, PTCD前の総ビリルビン値の平均は22.6mg/dlであり, PTCD後は4.6mg/dl, その生存期間の平均は6.4か月で, 十分その役割を果たしている。

集学的治療 (Multidisciplinary treatment)

胆道癌の非手術的治療としては, 上述のような種々の術式が行なわれているが, 対象となる大部分の例は非治癒切除ないし非手術例であり, これによる根治的な効果は期待できない。しかし, 腫瘍の縮小, 黄疸の減退による延命効果を期待することはできる。したがって, それぞれの効果の増強をはかり副作用が少なく, 全体像を悪化させないためにも, 応用可能な複数の治療法を組み合わせる治療が行なわれており, そのためには各治療法についての専門家が, グループを作って検討し, 協調しながら1人の患者の治療を進める集

学的治療が進められている。

むすび

胆石症および胆道癌の内科的治療について、現状と臨床的な問題点について概説した。それぞれについて、手術療法に加えて、最近種々の新しい非手術的治療が現われている。患者の診療にあたっては、在来からの治療とともに、これらの治療の進歩の現状を理解しながら診療に当てる必要がある。

文 献

- 1) 亀田治男, 他: 胆石症の診断・治療体系の進歩, 日本臨牀 45: 1423, 1987.
- 2) 亀田治男: 胆石症の手術適応, 総合臨牀 21: 2982, 1972.
- 3) Danzinger RG, et al: Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. New Engl J Med 286: 1, 1972.
- 4) Tokyo Cooperative Gallstone Study Group: Efficacy and indications of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. Gastroenterology 78: 542, 1980.
- 5) Northfield TC, et al: Gallstone dissolution rate and recurrence rate during and after bile acid therapy. Recent Advances in Bile Acid Research, Barbara L. ed. Raven Press, New York, 1985, p289.
- 6) Einarrson K, Grundy SM: Effects of feeding cholic acid and chenodeoxycholic acid on cholesterol absorption and hepatic secretion of biliary lipids in man. J Lipid Res 21: 23, 1980.
- 7) Kawai K, et al: Preliminary report on endoscopic papillotomy. J Kyoto Pref Univ Med 82: 353, 1973.
- 8) Classen M, Demling L: Endoskopische Sphinkterotomie der Papilla Vateri and Steinextraktion aus dem Ductus Choledochus. Dtsch Med Wschr 99: 496, 1974.
- 9) Demling L, et al: A mechanical lithotripter. Endoscopy 14: 100, 1982.
- 10) 岩崎洋治, 折居和雄: 内視鏡的截石法—レーザー截石—, 肝胆膵 7: 971, 1983.
- 11) 田中雅夫, 他: 内視鏡下電気水圧破碎法に関する基礎的検討と臨床経験, Gastroenterol Endosc 24: 1544, 1982.
- 12) 笹嶋唯博, 久保良彦: 高周波電流碎石法, 日本臨牀 45: 1512, 1987.
- 13) Brendal W: Shock waves: A new physical principle in medicine. Europ Surg Res 18: 177, 1986.
- 14) Sauerbruch T, et al: Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock waves. New Engl J Med 314: 818, 1986.
- 15) Gracie WA, et al: The natural history of silent gallstones. New Engl J Med 307: 798, 1982.
- 16) Andersson A, et al: Non-malignant gallbladder disease in the aged. Acta Chir Scand 140: 242, 1974.
- 17) 斉藤洋一, 他: 胆道癌長期生存例の全国集計, 胆と膵 8: 1249, 1987.
- 18) 水本龍一, 小倉嘉文: 癌の集学的治療—胆道—, 第22回日本医学会総会会誌, 227, 1987.
- 19) Hall SW, et al: Adriamycin, BCNU, 5-Fluorouracil chemotherapy of pancreatic and biliary tract cancer. Cancer 44: 2008, 1979.
- 20) Pilepich MV, Lambert PM: Radiotherapy of carcinomas of the extrahepatic biliary system. Radiology 127: 767, 1978.
- 21) 池田 恢, 他: 肝門部胆管癌に対する¹⁹²Irワイヤによる胆道腔内照射, 日医放会誌 39: 1356, 1979.
- 22) Flecher MS, et al: Treatment of high bile duct carcinoma by internal radiotherapy with iridium-192 wire. Lancet 1: 172, 1981.
- 23) Kim SH, et al: The enhanced killing of irradiated Hela cells in synchronous culture by hyperthermia. Radiat Res 66: 337, 1976.
- 24) 唐沢英偉, 他: 胆管腔内加温療法の検討, 肝胆膵 14: 421, 1987.
- 25) 永森静志, 他: 胆道系癌の温熱療法(局所温熱療法), 肝胆膵 14: 413, 1987.
- 26) 山秋拓司, 他: 培養ヒト胆嚢癌に対する各種抗癌剤の温熱増感効果に関する基礎的研究, 胆道 2: 44, 1988.
- 27) 高田忠敬, 他: 影像下直達法による経皮経肝ドレーナージ(手技を中心に), 手術 28: 528, 1974.
- 28) Wurbs D, Classen M: Transpapillary long standing tube for hepatobiliary drainage. Endoscopy 9: 192, 1977.
- 29) 島口晴耕, 他: 経皮経肝胆道エンドプロテーゼ(PTBE)による閉塞性黄疸の治療, 日消誌 82: 1724, 1985.
- 30) 渡辺義二, 他: 超音波誘導下経皮経肝胆管ドレーナージ法, 日臨外誌 45: 9, 1984.