



### 紹介の理由

閉塞性黄疸の術前ドレナージは、日本においてもほぼ型通りに行われているが、術後合併症の観点から行うほうがいいのか否かの議論がある。紹介する論文は最新の多施設共同無作為比較試験である。

Niels A. van der Gaag, et al : Preoperative Biliary Drainage for Cancer of the Head of the Pancreas. *N Engl J Med* 362 ; 2 ; 129-137, January 14, 2010

### 目的

閉塞性黄疸は乳頭近傍および膵頭部領域の癌の最も一般的な症状であるが、黄疸が併存する場合の手術において、術後合併症のリスクが増大すると考えられており、術後経過改善のため術前胆道ドレナージが導入されている。幾つかの実験的研究や後ろ向き研究において、術前胆道ドレナージが術後合併症率や死亡率を低下させると報告がある。しかし、無作為比較試験ならびに2つの記述的研究の系統的レビュー・メタアナリシスでは、術前ドレナージを行った患者の合併症率は、ドレナージをせずに直接外科手術を行った患者よりも高いとされている。この原因の一部として術前ドレナージ関連合併症があげられている。しかし、術前ドレナージは多くの施設で膵頭部癌手術と一体化している。術前ドレナージによる重大な合併症や関連死、在院期間を評価するために、術前ドレナージを行って手術する群と手術単独群の多施設共同無作為比較試験を行った。

### 対象・方法

対象は18～85歳。総ビリルビン値が40～250 $\mu\text{mol/l}$  (2.3～14.6 $\text{mg/dl}$ )の範囲内で、CTにて遠隔転移が無く、周囲門脈などの局所脈管浸潤が無い事が条件。CT検査からランダム化までは4日以内。CTで診断がつかない場合には超音波内視鏡(EUS)が施行された。重篤な併存症状(KPSスコア<50)、手術適応外、進行する胆管炎、以前に内視鏡的胆道ドレナージ(EBD)や経皮経肝胆道ドレナージ(PTBD)が施行されている場合は除外とした。また、術前化学療法施行例や重篤な消化管閉

塞のある患者も除外された。EBD施行後4～6週で手術が施行される群と、診断1週間以内にドレナージをせず手術をする群に無作為に割り当てられた。EBDは経験のある消化器内科医が内視鏡的にプラスチックステント留置を行った。EBD手技不成功の場合には、PTBDによるステント留置がなされた。ドレナージ不良時には胆管炎の有無にかかわらず、新しいステントが再留置された。

プロトコールに従って早期手術が可能な5大学と8基幹病院が承認された(参加施設は少なくとも年に膵頭部癌手術を10例施行していることが条件)。標準的な手術は幽門輪温存膵頭十二指腸切除術(PPPD)である。十二指腸近位や幽門への伸展が疑われる場合には古典的なWhipple(遠位の胃が切除される)が施行された。門脈や上腸間膜静脈に限局的な進展がある場合には楔状切除がなされた。黄疸患者には、肝管空腸吻合術を造設するなど特別な手術手技変更はされなかった。転移や局所進行により手術が延期された場合には腫瘍生検が施行され、肝管空腸吻合術など姑息的な治療がなされた(あわせて一般的なバイパス術や腹腔神経叢破壊術をする場合もあり)。肝管空腸吻合術が無効の場合には、術後にメタリックステントが留置された。

主要評価項目は無作為化120日までの深刻な合併症の発生率である。合併症には術前ドレナージ関連や手術に関するものは何でも含まれ、追加的投薬、内視鏡的・外科的インターベンションを施行したもの、再入院や死に至ったもの、など入院日数を延長させるにいたったものと定義される。第2の評価項目は死亡率と入院日数である。

### 結果

2003年11月から2008年6月まで計202人の患者が無作為に割り当てられた。そのうち6例が解析から除外された(2例が拒否、4例がプロトコールにあわないビリルビン値のため)。2つの群の背景や臨床像は、性別とBMI以外の年齢、有病期間、体重減少、総ビリルビン値閉塞の原因(腺癌がともに90%以上、NET、嚢胞性腫瘍、総胆管結石、慢性膵炎など少数)は類似した。早期手術群の5例が術前ドレナージとなった(3人;手術が期間内にできなかったため、1人;ERC後に胆管炎となったため、1人;高血糖のため)。最初の試みで77人(75%)が適切にドレナージが行われた。大学病院と関連病院の成功率は83%と69%で有意な差はなかった( $P=0.13$ )。ドレナージ良好の場合には10日以内に閉塞性黄疸が改善した。ステント留置の失敗の理由として、胆管へのカニューレシオン不能が12例、乳頭までの腫瘍進展が8例、B-II法再建後で乳頭まで内視鏡が到達できないものが1例だった。2回目の試みではERC、もしくはPTCが96人(94%)で適切になされた。3例がドレナージ不能だった(2例;総胆管結石があったため、1例;腺腫の内視鏡的切除術が施行されたため)。他の3例は技術的な失敗だった(1例;ERC、PTCともに失敗、1例;ERC後に総胆管が穿孔し緊急腹腔鏡手術を施行、1例;乳頭切開関連出血により不能(こ

の患者は18日後に結果的に循環動態不全、心不全の併発した胆管炎による敗血症で亡くなった)。手術までの平均期間は早期手術群で1.2週(95% CI: 0.9~1.4週)、術前ドレナージ群で5.2週(95% CI: 4.8~5.5週)だった。早期切除群で2例が手術未施行となった(1例;胆嚢炎, 1例;期間中に既往の乳癌からの肺転移が発見)。術前ドレナージ群では手術が施行されなかったのは7例である(2例;胆管炎, 1例;内視鏡的ポリペク, 1例;前述のERC後死亡, 2例;CTで切除不能と判定, 1例;手術拒否)。2群間で切除率に有意な違いはなく、早期切除群で63人(67%),ドレナージ群で57人(56%)だった(P=0.11)。

手術群の術前ドレナージ関連合併症は2人(2%)だった(ともに胆管炎でEBD施行。2例共にステント交換あり。そのうち1例はステント閉塞あり)。一方、術前ドレナージ群では47人(46%)だった(胆管炎27, 膵炎7, 消化管穿孔2, 出血2:チューブ閉塞15, チューブ交換30)。無作為化からドレナージ関連の合併症発症までの平均期間は13日だった(95% CI: 10~16日)。早期手術群の手術関連合併症は35人(37%)で見られた。術前ドレナージ群では48人(47%)だった。手術関連合併症の内訳は、膵空腸吻合部リーク, 出血, 胃内容停滞, 胆汁リーク, 胃空腸吻合部・十二指腸空腸吻合部リーク, 創感染, 門脈血栓, 肺炎, 胆管炎, 心筋梗塞, などで両群にほぼ相違は見られなかった。早期手術群の相対リスクは0.79(95% CI: 0.57~1.11)だった。大学と基幹施設では手術結果に有意な差はなかった(P=0.21)。最終的に、重篤な合併症の観察期間中の蓄積数は、早期手術群で37人(39%),術前ドレナージ群で75人(74%)だった。早期手術群における相対リスクは0.54(95% CI: 0.41~0.71)だった。早期手術群において術後合併症が増加するという帰無仮説が否定された(P<0.001)。優位性の判定試験でも早期手術群が術前ドレナージ群より合併症発生の可能性が低いことが示された(P<0.001)。早期手術群と比較して、術前ドレナージ群では有意に合併症関連の再入院が多く、平均2日間ほど在院期間が延長した。死亡率に有意な差はなかった。術前ドレナージ群において姑息的なバイパス術を受けた患者のうち、周術期合併症は33人中18人(55%)だが、早期手術群では28人中5人(18%)だった(P=0.003)。

## 考 察

本研究にて、術前ドレナージ後に手術をした群と比べて、術前ドレナージがない早期手術群は合併症のリスクを上昇させないことがわかった。

早期の無作為比較試験と異なって、本研究は術前ドレナージが必ずしも在院日数を延長させないことを示した。以前の報告による在院日数延長は、PTBDを行った場合による。ところが本研究に使用されたように、現在では内視鏡的ドレナージが外来で行われることが多い。

術前ドレナージは術後の死亡率には影響しなかった。本研究では粗死亡率が7%であり(ドレナージ後の死亡も含む)、有意に2群間で差はなかった。

術前ドレナージの最適期間は確立されていない。術

前ドレナージの有用性が示されなかった4つのRCTではドレナージ期間は7~18日である。本研究では4~6週間としたが、長期間ドレナージでさえもいい結果を示さなかった。かえってステント閉塞や胆管炎を惹起、増加させる。

症例数が少く、方法論が不完全な早期の非無作為比較試験においては、術前ドレナージの優位性が示されている。しかし、5つのRCTのうち4つでPTBDが術前ドレナージの標準となっており、さらに胆道の遠位、近位閉塞の腫瘍を区別していない。腫瘍の部位により異なる病態と考えられ治療法が変わる。

癌治療の成績改善目標に、切除不能膵癌に対しては術前化学療法が考えられるようになった。このため、術前胆道ドレナージの議論は臨床的に重要性を増している。本研究でのプラスチックステントの成績不良を考えると、術前補助化学療法期間中のドレナージとして、プラスチックよりも高い開存率を示すことで手術成績に影響をあたえないメタリックステントが最も注目されるのかもしれない。

## コメ ント

膵頭部領域の閉塞性黄疸にはほぼ型通りに経乳頭アプローチでのEBDが行われる。この有用性に対する疑問からの多施設無作為比較試験である。

栄養状態改善や腸管バリア機能確保のため胆汁を腸管に戻すことが重要とされており、これがEBDが施行される理由の一つである。また、術前EBD施行されるもう一つの要因として、高度な手術を要する場合には手術が待期的にならざるをえない状況があるであろう。さらに、術前に型通りにERCP, EUSなど一連の検査が行われ、手術までに時間がかかることもあげられる。

本研究のように早期に手術が可能であればドレナージは不要であろう。ただ、ドレナージなしで長期的な閉塞性黄疸状態での手術には問題が残ることが予想され、この場合には術前ドレナージは意義のあることかもしれない。ただし、MDCTによる術前診断が発達した近年、一連の術前検査が必ずしも必要でない場合には手術までの時間が短縮される。手術がすぐに可能であれば本研究が指摘するように術前ドレナージの意義はないであろう。

術前ドレナージは化学放射線療法や化学療法の際には必要な手技であるし、本研究でも言及しているが、術前補助化学療法や術前化学放射線療法で長期的な手術待期が必要な場合には施行されるべきである。この場合にはメタリックステントに注目しているが、重篤な胆管炎や閉塞があっても抜去できない問題があり、プラスチックステントより有用性があるかどうかは不明である。

最後に、肝門部胆管癌術前でも同様に術前ドレナージの非有用性の報告が散見される。胆管閉塞の部位により病態や治療法が違うためドレナージの意義も異なる。これに関しては本研究の様な信頼性の高い報告を待ちたい。