

消化器難治癌シリーズ ②

胆道癌



[編集] 一般財団法人 日本消化器病学会

巻頭言

本シリーズは、消化器系の難治癌診療の最先端を知ってもらい、これを克服しようということで企画されたものである。その企画の第一弾が『消化器難治癌シリーズ—膵癌』であったことに、誰も異論を差し挟むことはないであろう。しかしながら、世の中の目からは膵癌の陰に隠れてもいるが、胆道癌の予後も極めて不良である。地域がん登録によるがん生存率データでは、2006～2008年診断例における「胆嚢・胆管」癌の5年生存率は22.5%と、肺癌(31.9%)や肝および肝内胆管癌(32.6%)よりもわるく、膵癌に続いて下から2番目である。胆道癌による年間死亡数は、2018年において男女合わせて約18,200人と第6位であり、減少傾向はみられていない。

胆道癌の問題点の1つは、特定の職業や地域との関連以外に高危険群の設定ができておらず、囲い込みができないことである。印刷業におけるジクロロプロパン、タイ国イサーン地方におけるオピストルキス吸虫症(淡水魚生食による)と胆管癌の関連性についてはエビデンスがあるが、その他としては飲酒+喫煙など発癌において一般的ナリスクが知られる程度である。膵・胆管合流異常は明確ナリスクであるが、発癌前に認識されていることは多くない。胃癌や肝細胞癌のような高リスク患者の囲い込みが困難である。また、症状が出にくく、黄疸がもっとも多い自覚症状とされており、発見された時にはかなり進行している例が多い。このあたりが、膵癌に続いて胆道癌がこのシリーズに取り上げられた理由といえよう。

消化器病学で扱われる疾患は、食道～直腸までの消化管、肝臓、胆膵の3つの領域に大別されている。むろん、消化性潰瘍、急性肝炎や胆石症などの非悪性疾患も多くあるが、消化器の広範囲にわたる3領域のすべてにおいて上皮由来の癌が好発することは知っておくべきことである。癌による年間死亡数ランキング(2018年)をみると、2位(大腸癌)、3位(胃癌)、4位(膵癌)、5位(肝癌)、6位(胆嚢・胆管癌)と、2～6位を消化器由来の癌が占めている。すなわち、消化器病を扱う消化器内科・消化器外科は最大の「腫瘍診療科」なのである。これらの難治癌と戦って、絶対に勝利しなくてはならない。

「胆道癌を何とかしなくてはいけない」と熱く思う消化器病の専門医たちがこの冊子を作り上げた。日本消化器病学会会員が、この難治癌に立ち向かっていくための道しるべとなることを期待している。



消化器難治癌シリーズ ②

胆道癌

目次

巻頭言	小池 和彦	1	
I 総論	疫学・リスクファクター	海野 倫明	4
II 画像診断	菅野 敦	7	
III 治療			
①内視鏡治療	脇岡 範	13	
②外科治療	遠藤 格	20	
③化学療法：遠隔転移	尾阪 将人	24	
④化学療法：分子標的治療薬の開発と癌ゲノム医療の現状	上野 誠	27	
コラム	IPNB	古川 徹	30
おわりに	海野 倫明	32	

総論 疫学・リスクファクター

東北大学大学院 消化器外科学分野／日本胆道学会理事長 海野倫明

ポイント

- 胆道癌は胆管癌・胆嚢癌・乳頭部癌の3つの癌の総称である。
- わが国の胆道癌の死亡者は約22,000人であり、肝癌の次の第6位に位置する。
- 発癌のリスクファクターは、膵・胆管合流異常、原発性硬化性胆管炎、肝内結石、有機溶媒などの化学物質である。

① はじめに

胆道癌は、胆汁の通り道である“胆道”にできる癌であり、胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌の3つの癌の総称である。胆汁の通り道を発生源とする癌をすべて胆道癌と定義すると肝内胆管癌も含まれることになるが、臓器別に分類をした場合、肝内胆管癌は肝臓に発生していることから肝癌の取り扱いになる。また乳頭部癌を独立させた統計は少ないため、全国がん登録では十二指腸癌として小腸癌に含まれている可能性も高い。

さて、日本の胆道癌であるが、最新のデータ¹⁾によると、2019年の胆嚢・胆管癌の死亡者数は17,924例であるが、この数字に肝内胆管癌および乳頭部癌が含まれているかどうかは定かではない。肝内胆管癌は肝癌の約5%を占めることから、肝癌死亡者数25,263例のうち約1,200例が肝内胆管癌の死亡者数と概算される。一方、乳頭部癌は統計がなく詳細は不明であるが、後述する胆道癌登録によると胆道癌の約15%を占めていることから、死亡者数は約2,800例と算出され、これらの総和である胆道癌の死亡者数は、約22,000例となる(表1)。この数は、わが国の部位別癌死亡者数において、1位：肺癌、2位：大腸

癌、3位：胃癌、4位：膵癌、5位：肝癌の次の6位に位置している(図1)。

また、日本肝胆膵外科学会が行っている全国胆道癌登録であるが、この最新のデータ²⁾によると、2008～2013年の6年間で、13,192例が登録され、その内訳は胆嚢癌が4,534例(34%)、遠位胆管癌が4,091例(31%)、肝門部領域胆管癌が2,406例(18%)、乳頭部癌が2,161例(17%)であった(図2)。この胆道癌登録であるが、ハイボリュームセンターを中心とした日本全国の一部の施設からなる登録であること、胆嚢癌の切除率が72.9%、肝門部領域胆管癌が87%、遠位胆管癌が92.9%、乳頭部癌が95%と実際の臨床と比較して著しく切除率が高く、外科切除対象症例を中心とした数字であり、切除対象とならない進行胆道癌の多くが登録されていないことを念頭に置く必要がある。実際には、切除率が低いと思われる肝門部領域胆管癌や胆嚢癌の罹患者数は、この数よりも大幅に多いものと推測される。

② リスクファクター

胆管癌、胆嚢癌のリスクファクターは、膵・胆管合

表1 胆道癌 2019年の死亡者数

	死亡者数(例)		概数(死亡者)
肝癌	25,263	5%が肝内胆管癌	1,200
胆嚢・胆管	17,924	→	18,000
乳頭部癌	?	胆道癌の約15%	2,800
胆道癌総数	?		22,000

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」より作成
https://ganjoho.jp/reg_stat/

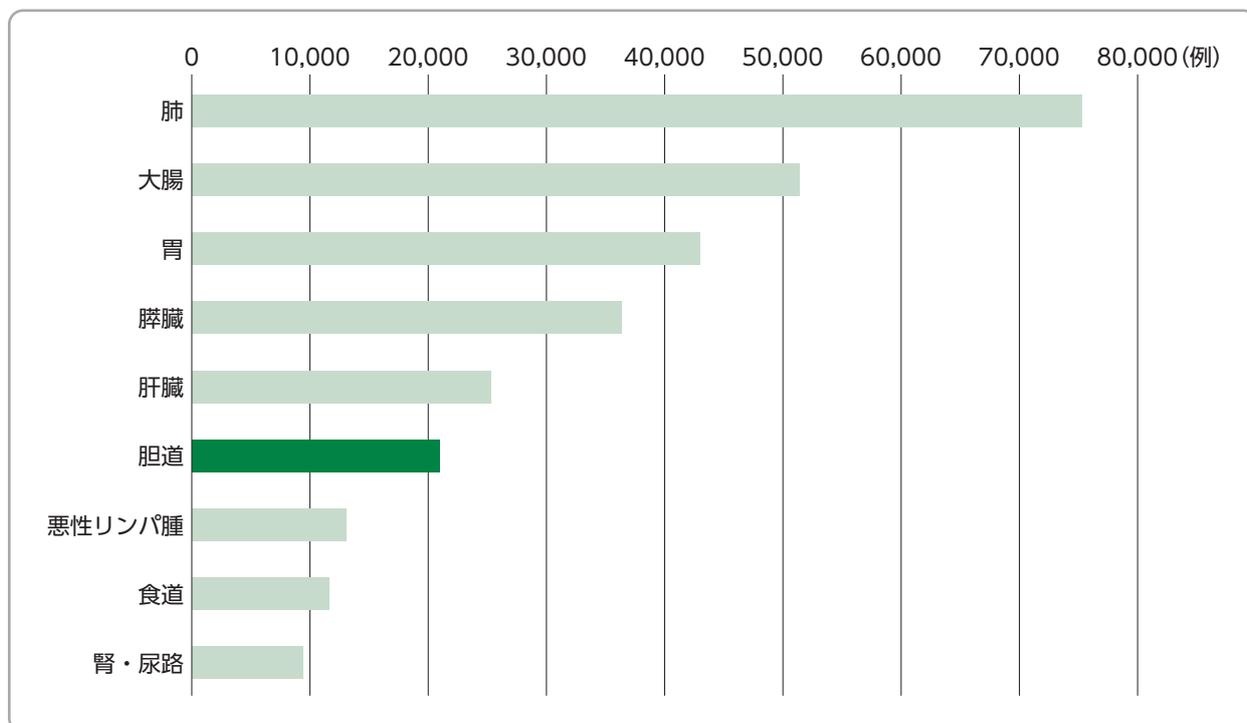


図1 2019年癌部位別死亡者数

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」より作図 https://ganjoho.jp/reg_stat/

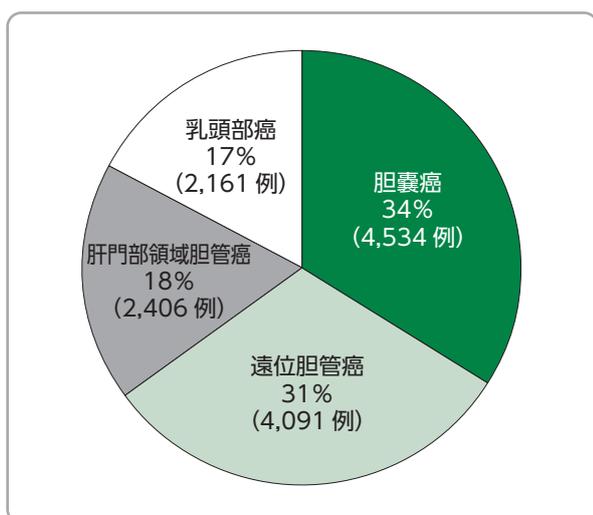


図2 部位別全国胆道癌登録

Ishihara S, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016; 23: 149-157. より作図

表2 50歳未満発症胆道癌の関連する因子

	774例(100%)
膵・胆管合流異常	10.6%
総胆管嚢腫	4.7%
胆嚢結石	10.5%
ヘビースモーカー	10.5%
癌の既往	4.8%
B型肝炎	4.2%
有機溶媒	2.5%
アルコール多飲	2.3%
C型肝炎	2.2%
総胆管結石	1.8%

Ariake K, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2020; 27: 571-580. より作図

流異常, 原発性硬化性胆管炎, 肝内結石, 有機溶媒などの化学物質, 肝吸虫, などがあげられる。日本肝胆膵外科学会が行った「若年者胆道癌のプロジェク研究」³⁾によると, 1997~2011年の15年間の50歳未満発症の胆道癌774例の関連する因子では, 膵・胆管合流異常を有するもの: 10.6%, 総胆管嚢腫: 4.7%, 胆嚢結石: 10.5%, 1日30本以上の喫煙: 10.5%, 癌の既往: 4.8%, B型肝炎: 4.2%, 有機溶媒: 2.5%, アルコール多飲: 2.3%, C型肝炎: 2.2%であった(表2)。このことから, 現状において

は, 膵・胆管合流異常とそれに関連する総胆管嚢腫が最も注意すべきリスクファクターであると考えられる。

乳頭部癌のリスクファクターは明らかではないが, 十二指腸乳頭腺腫が前癌病変と考えられている。また, 家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis)に乳頭部腺腫を合併する頻度が高いことが知られており, adenoma-carcinoma sequenceの存在が示唆されている⁴⁾。

③ 最後に

日本における胆道癌を概説した。胆道癌登録であるが、悉皆性を向上させるために、2022年よりNCD (national clinical database) を用いた登録方法に変更の予定である。これにより日本全国から多くの胆道癌の登録がなされ、疫学的検討がさらに容易になり、病因解明や治療成績解析などが進むことを期待している。

⚠️ ピットフォール

●現在の全国胆道癌登録は外科症例が中心であり、今後、非切除症例の集積と解析を行う必要がある。

●参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス：がん登録・統計(人口動態統計)．https://ganjoho.jp/reg_stat/
- 2) Ishihara S, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016; 23: 149-157.
- 3) Ariake K, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2020; 27: 571-580.
- 4) 日本肝胆膵外科学会胆道癌診療ガイドライン作成委員会編：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン改訂第3版．医学図書出版，東京，2019.

II 画像診断

自治医科大学消化器肝臓内科 菅野 敦

ポイント

- 『胆道癌診療ガイドライン』の診断アルゴリズムに従って診断を行う。
- 原発臓器に応じて適切な順番で必要な検査を行う。
- 可能なかぎり減黄処置を行う前に画像診断を行う。

① はじめに

胆道癌は、主に胆管癌、胆嚢癌、十二指腸乳頭部癌（乳頭部癌）に分類される。胆道癌の治療成績はいまだに十分とはいえないことから、いかに正しい診断を行い、速やかに適切な治療に導けるかが重要である。2019年に『胆道癌診療ガイドライン』¹⁾が改訂され、前版同様、胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌に分類されアルゴリズムに基づく診断過程が明示された(図1)。本稿では、胆道癌診療ガイドラインの診断アルゴリズムに従って、胆道癌の診断について概説する。

② ハイリスク症例・臨床症状

胆管癌、胆嚢癌の危険因子として膵・胆管合流異常があげられる。膵・胆管合流異常は、将来的な発癌の危険性から胆管拡張型には分流手術（肝外胆管切除＋胆道再建術）、胆管非拡張型には胆嚢摘出術の施行が推奨されている。原発性硬化性胆管炎は胆管癌の危険因子としても考えられていることから、胆管炎のコントロールや肝硬変への進行とともに、胆管癌の発生にも注意する必要がある。その他、肝内結石やオフセット印刷業で用いられる化学物質なども胆管癌の危険因子としてあげられており、因子ごとに対応することが望ましい。

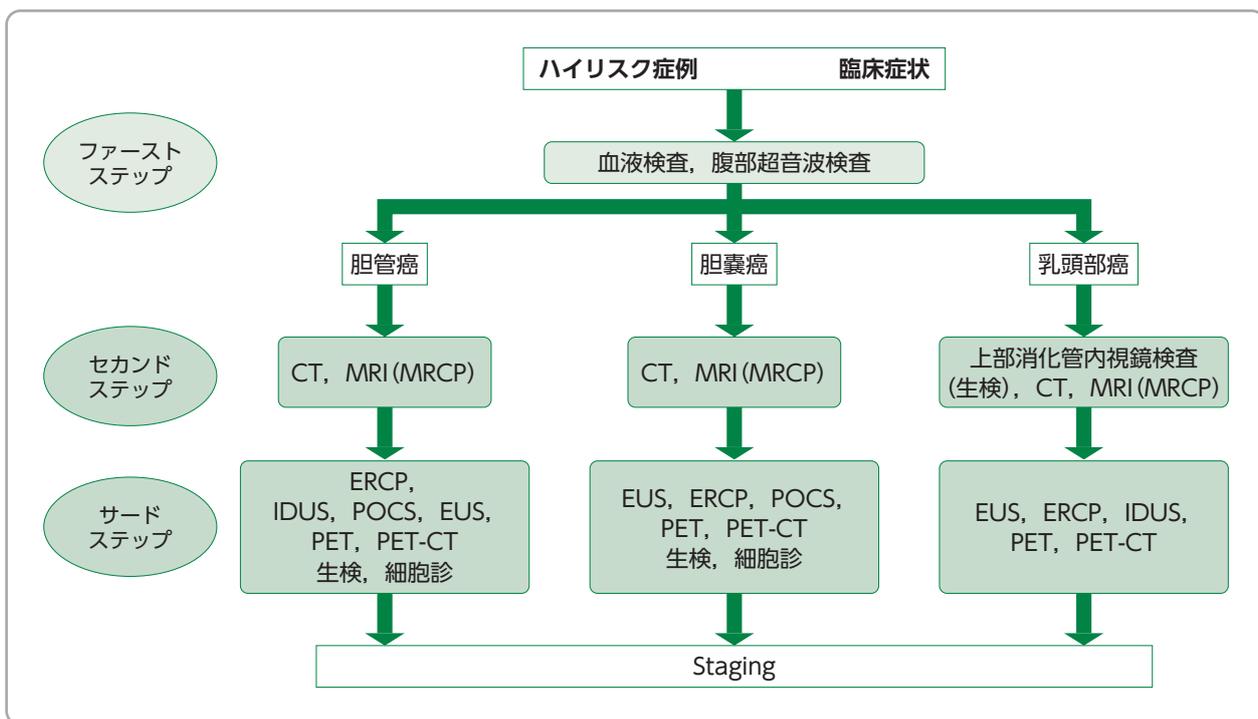


図1 胆道癌診断アルゴリズム(一部改変)

日本肝胆膵外科学会 胆道癌診療ガイドライン作成委員会：胆道癌診療ガイドライン第3版。医学図書出版，東京，2019。

胆道癌は、黄疸、腹痛、発熱といった胆道閉塞に伴う臨床症状をきたす。特に黄疸は胆管癌の約90%に認められる。

胆嚢癌は、発生部位によって症状が異なり、胆嚢管や胆嚢頸部は胆管閉塞をきたすことが多いが、胆嚢体部や底部から発生した胆嚢癌は、容易に壁外へ浸潤し腹膜播種や肝浸潤をきたすため、進行した状態で発見されることが多い。

乳頭部癌は、黄疸や発熱など胆管閉塞の症状に加え、膵管閉塞による腹痛、背部痛などの膵炎症状をきたすことがある。乳頭部癌の黄疸は消長することが特徴とされている。胆道癌の症状は閉塞部位によって異なることを認識する必要がある。

③ 診断アルゴリズムのファーストステップ



胆道癌のハイリスク症例や症状を有する症例に対して、最初に行うべき検査は、侵襲の少ない血液検査と体外式超音波検査(ultrasonography : US)である。

胆道閉塞をきたした患者は、肝胆道系酵素の上昇、血性ビリルビンの上昇をきたす。十二指腸乳頭部癌は膵管が閉塞することも多く、膵酵素の上昇も認められることがある。さらに、CA19-9などの腫瘍マーカーが上昇することもある。

USは、非侵襲的でX線被曝もないため、スクリーニングに用いられる。胆管癌は黄疸をきたし胆管拡張が認められることが多いが、胆嚢癌の約30%は無症状であるため^{2,3)}、US検診による発見が期待される。USで胆管拡張とともに膵管拡張も認められる場合には、膵癌とともに乳頭部癌も念頭に置く必要がある。

閉塞性黄疸症例に対して安易に胆道ドレナージを行うと、腫瘍の進展度診断に影響を及ぼすために、患者の状態が許すかぎり診断アルゴリズムに従って腹部コンピュータ断層撮影法(computed tomography : CT)や腹部核磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging : MRI)、超音波内視鏡(endoscopic ultrasonography : EUS)を施行後に胆道ドレナージを行うことが重要である。

④ 診断アルゴリズムのセカンドステップ



1) 腹部CT(図2)

腹部CTは、患者の体型や消化管ガスの有無に影響

されず、腹部全体の情報を短時間で得ることができる画像診断法である。近年、multi detector-row CT (MDCT)の普及に伴い、短時間で正確にさまざまな疾患の診断が可能になった。MDCTは、得られたボクセルデータから三次元構築することも可能である⁴⁾。

胆管癌は、発生部位によって遠位胆管癌と肝門部領域胆管癌に分類される。MDCTは、横断像に加え、多断面再構成画像(MPR像)によりさまざまな方向から診断することが可能となり、胆管狭窄部のみならず腫瘍による血管浸潤の評価等にも有用である。特に肝門部領域胆管癌は、腫瘍の進展範囲とあわせ、CTのデータをもとに肝容積を測定することで、術式や切除可能性が決定される。

胆嚢癌の診断では、CTは周囲臓器への浸潤の評価など局所進展度診断に有用である一方、粘膜や固有筋層にとどまる胆嚢癌では、CTによる進展度診断は困難である。

乳頭部癌の診断において、CTは胆嚢癌と同様に膵浸潤の有無など周囲臓器への局所進展や肝臓、リンパ節への遠隔転移の評価に有用であるが、乳頭部粘膜内やOddi筋内にとどまる乳頭部癌では、CTによる病変の同定は難しい。CTの診断能の限界を認識しつつ、EUSなど他の画像診断との併用が重要である。

2) 腹部MRI(図3)

腹部MRIは、3テスラの高い磁力を用いて精密な画像を得ることが可能になり⁵⁾、胆管癌の画像診断における有用性が報告されている。MRIには、T1強調像、T2強調像、ガドリウム造影剤を用いた造影MRIのほかに、拡散強調像(diffusion weighted image : DWI)やMR胆管膵管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography : MRCP)などの撮像法がある。DWIは水分子の拡散を画像化する方法であり、多くの悪性腫瘍では拡散が低下することを用いて腫瘍を検出することができる。MRCPでは、胆管の構造を立体的に描出することにより、腫瘍による狭窄部位を把握することが可能になる。ガドリニウムやガドキセト酸ナトリウム(Gd-EOB-DTPA : EOB)などを用いた造影MRIは、CT同様腫瘍の進展度診断には有用であり、特にCTのヨード造影剤アレルギー患者などに積極的に行われる。EOBを用いた造影MRIは、造影CTと同様にダイナミックMRIを可能にするのみならず、EOBが正常肝細胞に取り込まれる特徴を利用し、肝細胞相における肝転移の同定に有用である⁶⁾。胆嚢癌や十二指腸乳頭部癌でも同様にMRIは重要である。CTとMRIは、相補的な役割を担う

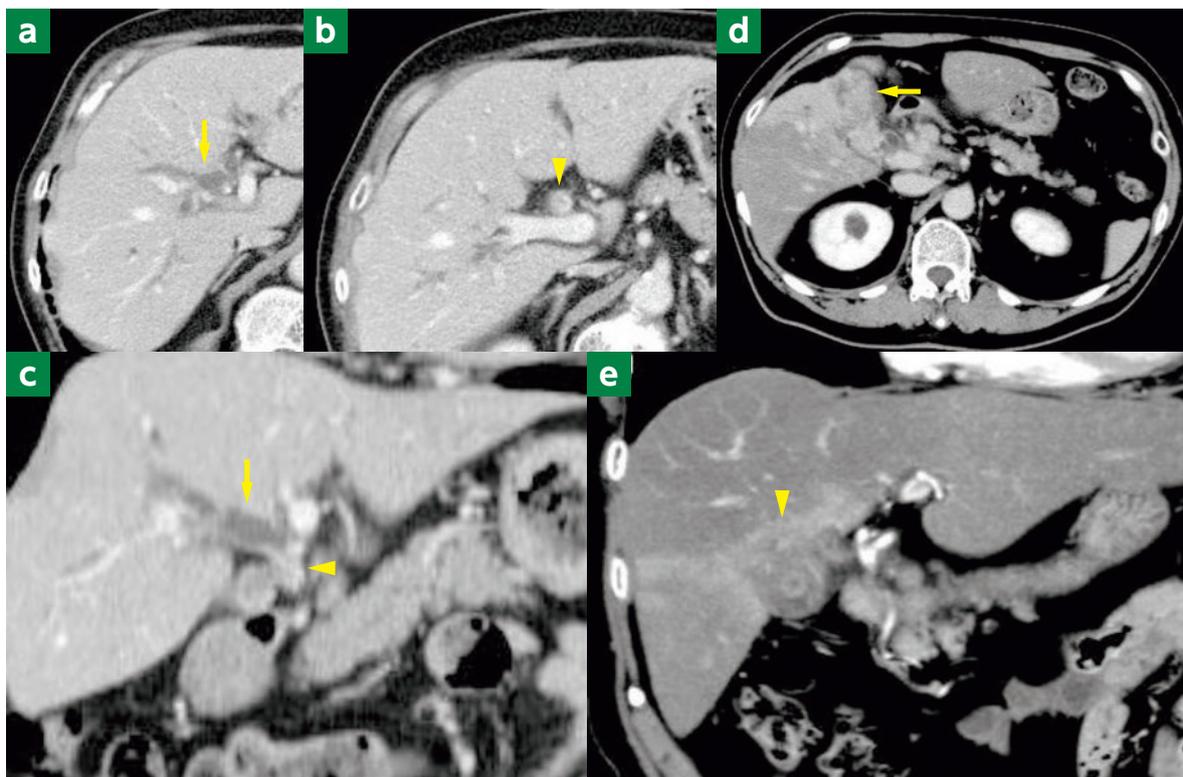


図2 腹部CT

- a. 肝門部領域胆管癌：水平断で肝内胆管の拡張を認める(矢印)。
- b. 肝門部領域胆管癌：水平断で肝門部に腫瘤を認める(矢頭)。
- c. 肝門部領域胆管癌：冠状断で肝内胆管の拡張(矢印)と腫瘤(矢頭)の関係が明瞭になる。
- d. 胆嚢癌：水平断で胆嚢腫瘍の肝浸潤を認める(矢印)。
- e. 胆嚢癌：冠状断で胆嚢腫瘍の頭尾方向への浸潤が明瞭となる(矢頭)。

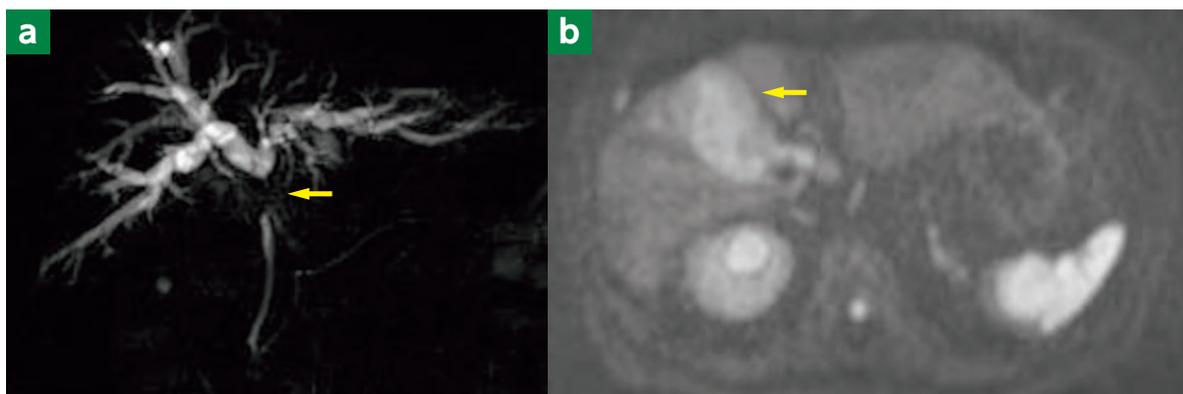


図3 腹部MRI

- a. 肝門部領域胆管癌
MRCPで肝門部の狭窄が認められる(矢印)。
- b. 胆嚢癌
拡散強調画像で拡散信号の低下が認められる(矢印)。

ことから、可能な限り両検査を施行することが望ましい。

3) 上部消化管内視鏡検査

乳頭部癌は、上部消化管内視鏡検査によって存在診断が可能な場合が多い。肉眼形態で潰瘍型や混在型などは進行癌が多く、ほとんどの場合内視鏡所見のみで癌を強く疑うことができる。一方、腫瘤型は腺腫との鑑別が困難であり、生検を施行しても良悪性診断能は高くない。さらに非露出腫瘤型は乳頭部に腫瘍が埋没しており、通常の上部消化管内視鏡による生検診断は困難である。安易な乳頭部の生検は瘻炎をきたす可能性もあることから、無理をせずに診断アルゴリズムのサードステップにおけるEUSや内視鏡的逆行性胆管膵管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography: ERCP)などの精査で確定診断を得ることが肝要である。

⑤ 診断アルゴリズムのサードステップ

1) EUS(図4)

EUSは、高周波の超音波を用いて消化管から各臓器を詳細に観察することができるため、消化管ガスの影響を受けやすいUSの弱点を補いながら、詳細に胆道腫瘍の存在診断、および深達度診断を可能にする画像診断である。

胆嚢壁および胆管壁は、粘膜、粘膜下層、筋層(胆嚢:固有筋層、胆管:線維筋層)と漿膜下層線維層を含む内側低エコーと漿膜下層脂肪層以深の外側高エコーの2層に描出され、腫瘍と2層構造との関係から壁深達度を診断する^{7,8)}。ほかの画像診断と比較し、詳細に観察できる一方、USと同様に胆石合併例などの描出不能例も存在し、全体の正診率は70~80%である。さらに、粘膜と筋層、および筋層と漿膜の境界を診断することは困難であることから、正確

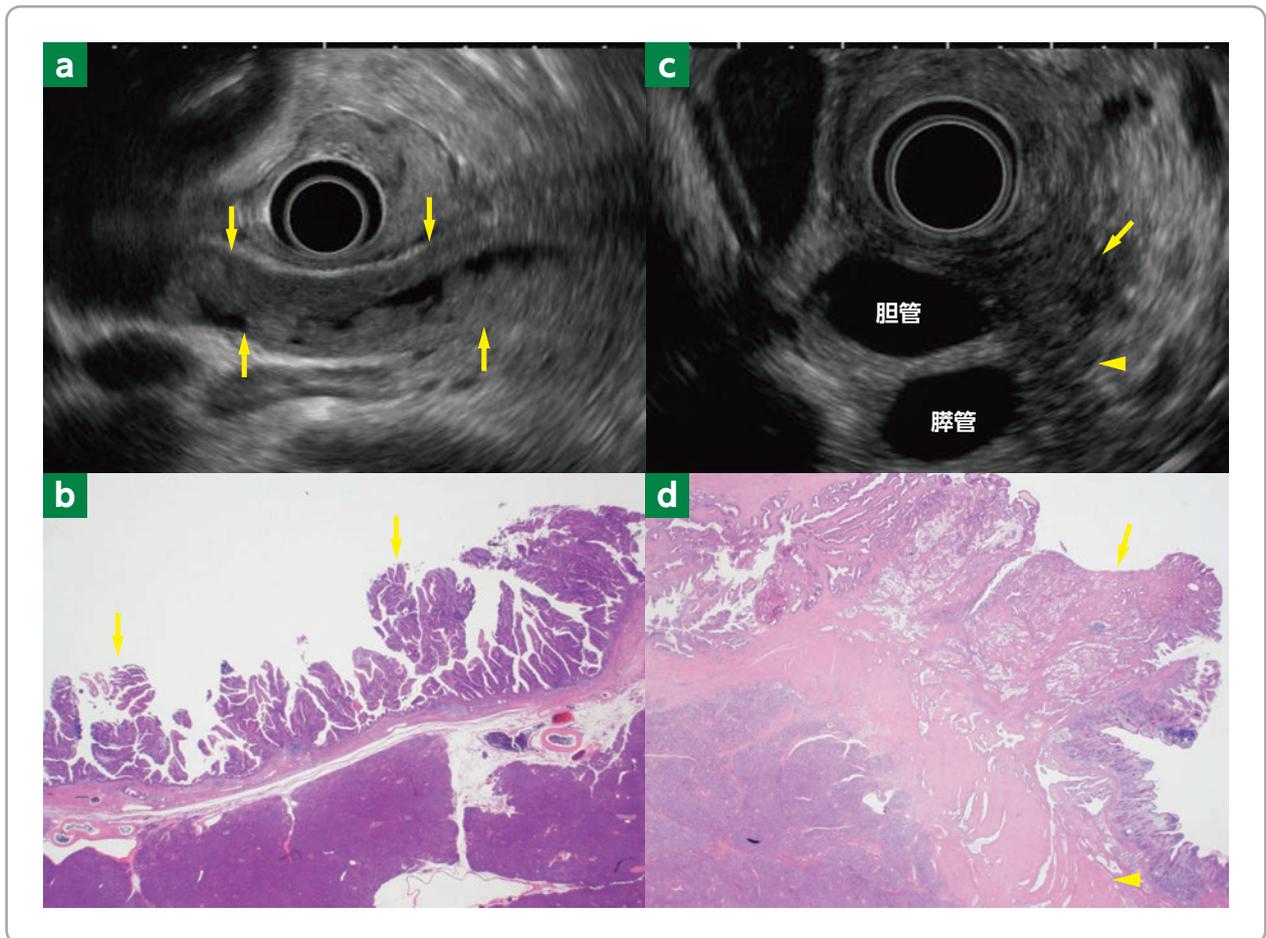


図4 EUS

- a. 胆管癌: 胆管内に乳頭状の腫瘍が明瞭に描出されている(矢印)。
- b. 病理組織学的にも乳頭状腺癌と診断された(矢印)。
- c. 乳頭部癌: 乳頭部の腫瘍(矢印)と胆管膵管の拡張を認める。瘻浸潤も疑われた(矢頭)。
- d. 病理組織学的に乳頭部癌と診断された(矢印)。瘻浸潤も認められた(矢頭)。

な深達度診断が難しい場合がある。

EUS による乳頭部癌の診断は、乳頭部における腫瘍の存在診断、十二指腸筋層や膵実質への浸潤、胆管・膵管への水平方向進展、および腫大リンパ節の診断が重要である。

近年、造影超音波内視鏡や elastography などの新しい手法による報告も散見され、今後の診断能向上が期待される。さらに、超音波内視鏡下穿刺吸引法 (endoscopic ultrasound fine needle aspiration : EUS-FNA) による胆道癌診断の報告も認められる⁹⁾。EUS-FNA を用いた胆道癌の診断能は比較的高く有用であるが、播種や胆汁瘻などの合併症が危惧されることから、適応も含めさらなる検討が必要である。

2) ERCP, IDUS, POCS (図 5)

胆道癌の画像診断において、ERCP は重要な役割を担う。ERCP の胆管癌における役割は、直接胆道造影による病巣の存在診断、範囲診断、病理組織学的診断と、引き続いて施行される胆道ドレナージである。胆管癌は遠位胆管もしくは肝門部領域の発生部位により診断や治療のアプローチが異なること、また水平方向へ進展しやすい性質を有していることから、良悪性診断のみならず、病巣の進展範囲診断も極めて重要になる。しかし、ERCP による胆管癌の組織学的診断能の感度は高くはない。また、管腔内超音波検査 (intra-

ductal ultrasonography : IDUS) や経口胆道鏡 (peroral cholangioscopy : POCS) を用いた進展度診断の正診率も高いとはいえ、すべてを総合して診断する必要がある。

胆嚢癌の診断における ERCP は、胆管 (肝十二指腸間膜) 側浸潤 (Binf) をきたした症例に対する減黄処置、ならびに病理学的診断を得るために施行されることが多い。胆嚢体部や底部に発生した胆嚢癌の病理学的診断は、内視鏡的経鼻胆管ドレナージ (endoscopic nasobiliary drainage : ENBD) や内視鏡的経鼻胆嚢ドレナージ (endoscopic nasogallbladder drainage : ENGBD) を用いた胆汁細胞診により行われることがある^{10,11)}。ENGBD により採取された胆汁細胞診の感度は 71.4~96% と高く^{10,11)}、平坦型胆嚢癌においても有用と報告されている。しかし、胆嚢内へのチューブ挿入成功率は 78.5~81.9% と低いこと¹¹⁾、また ERCP 後膵炎などの偶発症を考慮し、その適応を慎重に選択する必要がある。

乳頭部癌に対する ERCP の役割は、腫瘍の存在診断と病理組織学的診断、黄疸症例に対する減黄と進展度診断である。特に膵管や胆管への水平方向進展診断は、EUS の所見と ERCP を用いた直接造影に加え、IDUS を用いることで診断率の向上が期待される。生検結果が腺腫の場合には、浸潤や膵管胆管への進展が

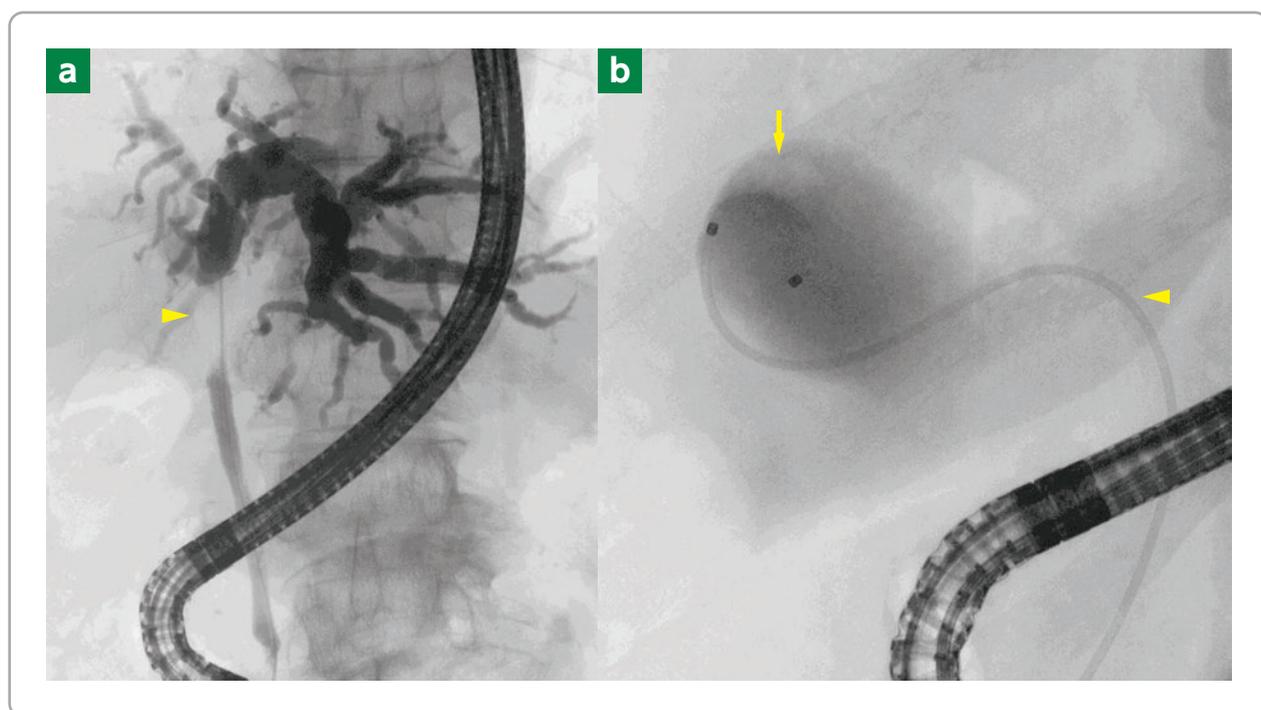


図 5 ERCP

- a. 肝門部領域胆管癌。Bismuth II の胆管狭窄を認める (矢頭)。
- b. 胆嚢癌。胆嚢底部に腫瘍による陰影欠損を認め (矢印)、ENGBD (矢頭) を挿入し細胞診を施行した。

ないことを確認の上、total biopsy の意味も含めて内視鏡的乳頭切除術の施行が考慮される。

3) PET, PET-CT

FDG-positron emission tomography (PET) は、ブドウ糖の誘導体である ^{18}F -FDG (18-fluorop-2-D-glucose) を用いて、糖代謝が亢進している腫瘍細胞への取り込みを視覚化した機能診断法である。 ^{18}F -FDG は細胞内に取り込まれるが、細胞内から排出されず停滞するためこれを画像化することができる。胆道癌は高い FDG の集積が認められることが多いことから、FDG-PET による胆道癌の存在診断に FDG-PET は有用である¹²⁾。さらに、リンパ節や肝臓などへの転移診断や重複癌発見に有用と報告している¹²⁾。PET は施行可能施設が限定されるが、可能ならば積極的に FDG-PET を施行したい。

⑥ おわりに

胆道癌は、発生部位によって解剖学的・生物学的特性が異なることから、いくつかの診断法を用いて多角的に診断することが重要である。閉塞性黄疸症例に

対して、安易に胆道ドレナージを行い、進展度診断が困難になることがないように、診断アルゴリズムに従って、広い視野で全体像を把握してから詳細に診断を行う心がけが求められる。

▲ピットフォール

●安易な胆道ドレナージは行わず、引き続き行われる治療を念頭に検査の予定を組み立てる。

●参考文献

- 1) 日本肝胆膵外科学会 胆道癌診療ガイドライン作成委員会編：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン改訂第3版。医学図書出版、東京、2019。
- 2) Cubertafoond P, et al: Ann Surg. 1994; 219: 275-280.
- 3) Misra S, et al: Lancet Oncol. 2003; 4: 167-176.
- 4) Uchida M, et al: AJR Am J Roentgenol. 2005; 184: 1572-1577.
- 5) Shin SS, et al: J Magn Reson Imaging. 2011; 33: 1080-1085.
- 6) Vogl TJ, et al: Radiology. 1996; 200: 59-67.
- 7) Fujita N, et al: Dig Endosc. 1995; 7: 353-356.
- 8) Fujita N, et al: Gastrointest Endosc. 1999; 50: 659-663.
- 9) Hijioka S, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012; 19: 650-655.
- 10) Yoshimitsu K, et al: AJR Am J Roentgenol. 2002; 179: 423-428.
- 11) Jang JY, et al: Ann Surg. 2009; 250: 943-949.
- 12) 又木雄弘, 他：胆道. 2011; 25: 72-78.

MEMO

「早期」胆道癌について

『胆道癌取扱い規約第5版』まで「早期胆道癌」が定義されていた。早期胆管癌は組織学的深達度が粘膜(m)内または線維筋層(fm)内にとどまる胆管癌、早期胆嚢癌は粘膜(m)内または固有筋層(mp)内にとどまる胆嚢癌、早期乳頭部癌は粘膜(m)内またはOddi筋(od)内にとどまる乳頭部癌で、いずれもリンパ節転移の有無は問わないとされていた。2013年に『胆道癌取扱い規約』が改定され第6版が発刊されたが、UICCのTNM分類と整合性をとるために局所深達度診断(T因子)が変更され、この早期胆道癌の規約は設けられなかった。

III 治療

①内視鏡治療

国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科 脇岡 範

ポイント

- 胆道ドレナージ前には切除可能性，狭窄部位，胆管走行，門脈閉塞の有無などしっかり把握することが重要である。
- 感染を伴わない場合の胆管癌の術前ドレナージは，CT，IDUS，POCS などの必要な精査を行ったあとに施行する。
- 切除可能な肝門部領域胆管癌は，必ず外科医と協議し，手術術式を確認したうえで温存肝への片葉ドレナージが基本。

①はじめに



胆管癌は，胆管閉塞による黄疸をきたしやすい疾患である。切除可能な胆管癌に対しては安全な手術を行うために，切除不能な胆管癌に対しては適切に化学療法を行うために，減黄処置が必要となる。近年の内視鏡機器や技術の発達により，胆管癌に対しての減黄処置は内視鏡的胆道ドレナージが第一選択となっている。

胆管癌に対する内視鏡的ドレナージは，切除可能か，遠位胆管閉塞か肝門部胆管閉塞か，肝門部胆管閉塞であれば Bismuth 分類はどうか，胆管走行や合流形態(図 1)，門脈閉塞の有無など多くの患者背景を把握(表 1)したうえで，ドレナージ方法(形態，領域，ステントの種類など)(表 2)を検討する必要がある。また，特に切除不能肝門部胆管閉塞に対するドレ

ナージ方法はコンセンサスが得られていない領域も多いため，画一的な説明は困難であるが，胆管癌に対する内視鏡治療について基本的なコンセプトについて説明する。

②胆管ステントの種類と選択



胆管ステントは材質の違いで plastic stent (PS) と自己拡張型金属ステント (self-expandable metal stent : SEMS) に大きく分けられる(表 3)。PS はステント径が 5~11.5 Fr (約 2~6 mm) のものがある。またステントの迷入や逸脱予防のために straight 型の他，pigtail 型などさまざまな形状をしているものが市販されている。PS の利点としては，安価である点や留置，交換が容易である点であるが，閉塞をき

バリエーション	後区域の走行	北周り		南周り
	合流	右肝管(+)	右肝管(-)	右肝管(-)
頻度		約 70%	約 20%	約 10%
シェーマ				

図 1 胆管の走行と合流形態のバリエーション

表1 悪性胆管閉塞に対する内視鏡的ドレナージ前に把握すべき患者背景

把握すべき背景	詳細
切除可能性	・ 切除可能(手術術式) ・ 切除不能(化学療法の内容, 予後)
狭窄部位	・ 遠位胆管 ・ 肝門部胆管(Bismuth-Corlette 分類)
胆管走行と合流形態	・ 北周り ・ 南周り
門脈閉塞	・ 有(その領域に対するドレナージの必要性) ・ 無

表2 悪性胆管閉塞に対する内視鏡的ドレナージの方法

方法	詳細
ドレナージ領域	・ 片葉 ・ 両葉
ステントの種類	・ PS(plastic stent) ・ UCSEMS(uncovered SEMs) ・ CSEMS(covered SEMs)
ドレナージ形態	・ 経乳頭 ・ 経消化管(EUS-HGS など)
経乳頭の場合のステントの位置	・ 十二指腸内(below the papilla) ・ 胆管内留置(above the papilla/inside stent)
UCSEMS 複数留置の留置法	・ PSIS 法(partial stent in stent method) ・ SBS 法(side by side method)

表3 胆管ステントの種類

ステント	利点	欠点
PS	・ 安価 ・ 留置/交換が比較的容易	・ 閉塞しやすい ・ 基本的には定期交換が必要
CSEMS	・ PS に比し開存期間が長い ・ 抜去可能	・ 高価 ・ Bismuth III以上の肝門部狭窄には留置不可
UCSEMS	・ PS に比し開存期間が長い ・ Bismuth III以上の肝門部狭窄にも留置可能	・ 高価 ・ 抜去ができない

たしやすく、通常は3~4カ月程度での交換が必要となる。

一方、SEMSはその内腔は6~12mmとPSに比して大口径である。ステントを覆うカバーの有無で大きくcovered SEMs(CSEMS), uncovered SEMs(UCSEMS)に分けられる。PSに比して開存期間が長いという利点がある一方、高価であること、UCSEMSの場合には抜去不可能である点が欠点である。

PSとSEMSの選択は、一般的には、切除可能性の面、コストベネフィットの面、予後と開存期間を考慮してステントが選択される。

③ 内視鏡的胆道ドレナージの方法



内視鏡的胆道ドレナージ術には、経乳頭的胆道ドレナージ術(図2a)と超音波内視鏡ガイド下胆道ドレナージ術(endoscopic ultrasound guided biliary drainage: EUS-BD)(図2b~d)がある。手技の難易度や偶発症率の点からまずは経乳頭的なドレナージが試みられるのが一般的である。

EUS-BDはEUSを用いて胃や十二指腸などの消化管を経由して胆管を穿刺し、胆管ステントを留置する減黄処置である。主に、十二指腸球部から穿刺する超音波内視鏡下胆管十二指腸瘻孔形成術(EUS choledochoduodenostomy: EUS-CDS)と、胃から肝内

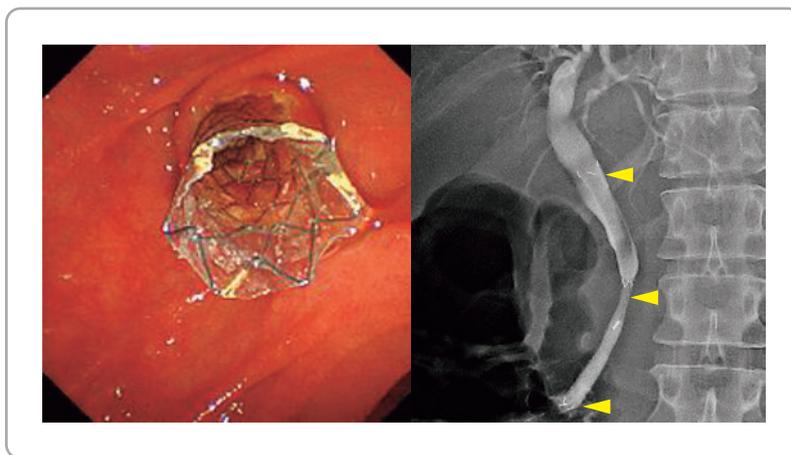


図 2a 経乳頭的胆道ドレナージ
遠位胆管癌に対する FCSEMS による経乳頭的ドレナージ

胆管を穿刺する超音波内視鏡下肝胃瘻孔形成術 (EUS hepaticogastrostomy : EUS-HGS) がある。2012 年より本邦においても保険適用となり近年急速に発達している低侵襲治療の一つである。しかし、合併症としては腹膜炎とステント逸脱が重大で致死的な場合もあり、いまだ high volume center に限られた高度な技術である。

④ 遠位胆管癌に対するドレナージ



1) 切除不能胆管癌

切除不能胆管癌の場合には、安全に化学療法を行うため、また閉塞性黄疸の放置は肝不全、腎不全へと進展するため、胆道ドレナージが必要となる。

切除不能遠位胆管閉塞に対する胆道ドレナージは、経乳頭的ドレナージが第一選択となる。胆道癌診療ガイドラインにおいて、切除不能遠位胆管閉塞に対しては、PS よりも開存期間の長い SEMS が推奨されている¹⁾。SEMS の種類については、胆道癌における CSEMS と UCSEMS の比較試験が少なく、費用対効果や偶発症に関する十分なエビデンスがないため、SEMS を推奨するにとどめられている¹⁾。しかし近年では re-intervention を考慮し、抜去可能な FCSEMS が第一選択とされる傾向にある。

注意すべきは後区域が南周りの胆管走行で右肝管を形成せず合流する形態の場合において、南周りの後区域枝を認識せずに FCSEMS を留置し、後区域枝を閉塞させてしまう場合がある。遠位胆管閉塞であっても後区域胆管の走行と合流形態は必ず確認することが肝要である。

腫瘍による乳頭浸潤や十二指腸狭窄を伴う場合で経

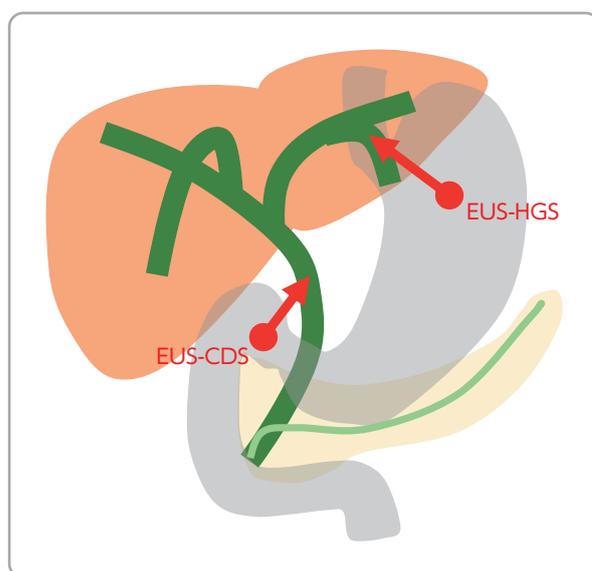
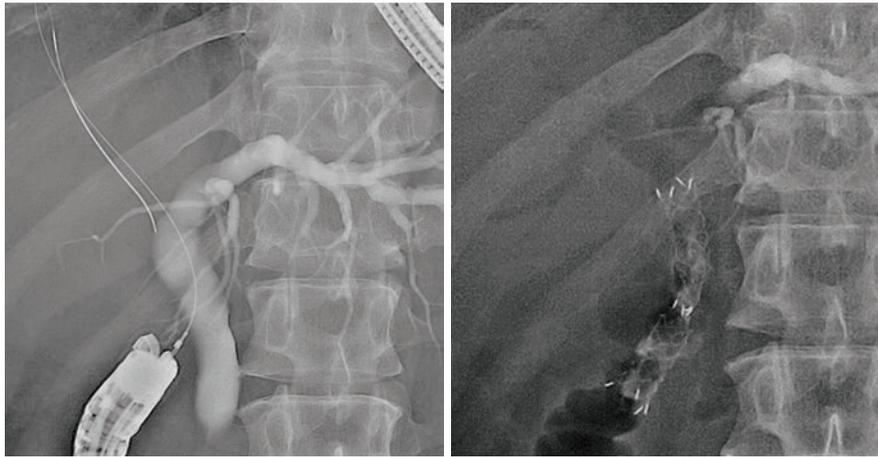


図 2b EUS-BD
主に十二指腸球部から穿刺する EUS-CDS と胃から肝内胆管を穿刺する EUS-HGS が行われる。

乳頭アプローチが困難な場合には、EUS-BD も選択肢となる (図 2b~d)。

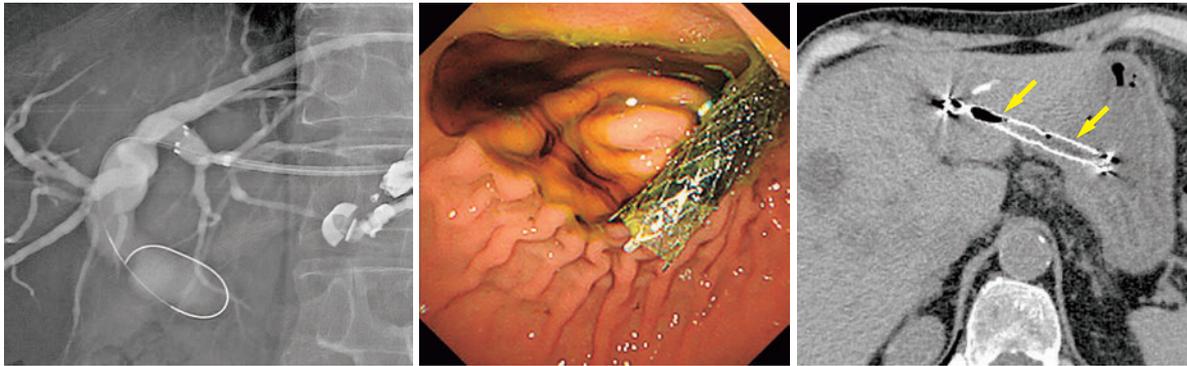
2) 切除可能胆管癌

術前胆道ドレナージ術の目的は、手術までの待機期間における良好な胆道ドレナージの維持により感染や肝機能低下をきたさないようにし、予定手術を滞りなく行うことである。また、遠位胆管閉塞の場合は、広範肝切除を伴うことは少ないため、軽度の黄疸で非感染状態であれば術前胆道ドレナージは施行しないという選択肢もある。このためドレナージの必要性については、手術までの待機期間、黄疸の程度により判断される。



超音波内視鏡下に FNA 針を用いて十二指腸球部より総胆管を穿刺造影 同部位に金属ステントを留置した

図 2c EUS-CDS



超音波内視鏡を用いて胃より B3 を穿刺、造影し金属ステントを留置

胃内視鏡

CT 像

図 2d EUS-HGS

膵癌と異なり、現時点では切除可能胆管癌に対する術前化学療法の有用性に関する科学的根拠はなく、upfront surgery が基本であることから、手術までの待機期間は比較的短く、一般的には PS が選択されることが多い。

注意点としては、胆管癌は表層進展も多く、ドレナージチューブ留置後には胆管に炎症性変化が加わり、癌による壁肥厚との鑑別が困難となることから、胆道ドレナージは CT の撮影後に行うべき²⁾である。また、EUS、管腔内超音波 (intraductal ultrasonography : IDUS) や経口胆道鏡 (peroral cholangioscopy : POCS) などの胆道精査も必要に応じてドレナージの前に行うことが望ましい^{3,4)}。

⑤ 肝門部領域胆管癌に対するドレナージ

1) 切除可能肝門部領域胆管癌

切除可能な肝門部領域胆管癌に対するドレナージは周術期感染および術後肝不全予防の観点から非常に重要である。切除可能な肝門部領域胆管癌に対するドレナージは、2000 年代前半までは、経皮経肝胆道ドレナージ (percutaneous transhepatic biliary drainage : PTBD) が主たる治療法で、ドレナージ領域も可能な限り全肝ドレナージを行うことが推奨され、PTBD の複数本留置が一般的であった。しかし腹膜播種や瘦孔部再発などの問題が懸念されるようになったことから、近年では内視鏡的胆道ドレナージが一般的となった。

また、ドレナージ領域に関しても、術前門脈塞栓術 (preoperative portal vein embolization : PVE) による広範囲肝切除術が確立したことから、切除予定肝は非ドレナージとし、温存肝のみをドレナージする片葉ドレナージが推奨されている。これは、切除予定肝に対する PVE に加えて胆管も非ドレナージとすることで、温存肝の代償性肥大がさらに期待できるためである。このため、ドレナージ前には外科医と十分に協議し、予定術式を確認した上で、ドレナージを行うことが重要である。

ドレナージ法は、周術期感染および術後肝不全予防の観点から、残肝領域への内視鏡的経鼻胆道ドレナージ (endoscopic naso-biliary drainage : ENBD) が推奨されている (図 2a~d)。ただし、減黄や PVE 後の残肝容量増大のために手術待機時間が長期に及ぶ場合には、ENBD の長期留置が身体的負担となることから、PS を用いた内瘻法も考慮される。近年では、

十二指腸からの逆行性胆管炎を防ぐために、ステント下端を胆管内に留置する胆管内留置法 (inside stenting : IS) が報告されており、PS の十二指腸内留置に代わるドレナージ法として注目されている^{5,6)} (図 3)。

2) 切除不能肝門部領域胆管癌

切除不能肝門部領域胆管癌においては、門脈閉塞による肝実質性黄疸や、グリソン浸潤や広範囲胆管浸潤による高度分断例など胆道ドレナージによる黄疸の改善が期待できない場合も少なくないため、その適応判断は慎重を要する。

切除不能な悪性肝門部胆管閉塞は、Bismuth-Corlette 分類 type III もしくは IV であることが多い (図 4)。ドレナージ領域については、片葉ドレナージにすべきか両葉ドレナージにすべきかについては、以前より多くの議論が重ねられているが、最近に meta-analysis においてもいずれかの優位性は見られず、いまだにコンセンサスが得られていない⁷⁾。しか

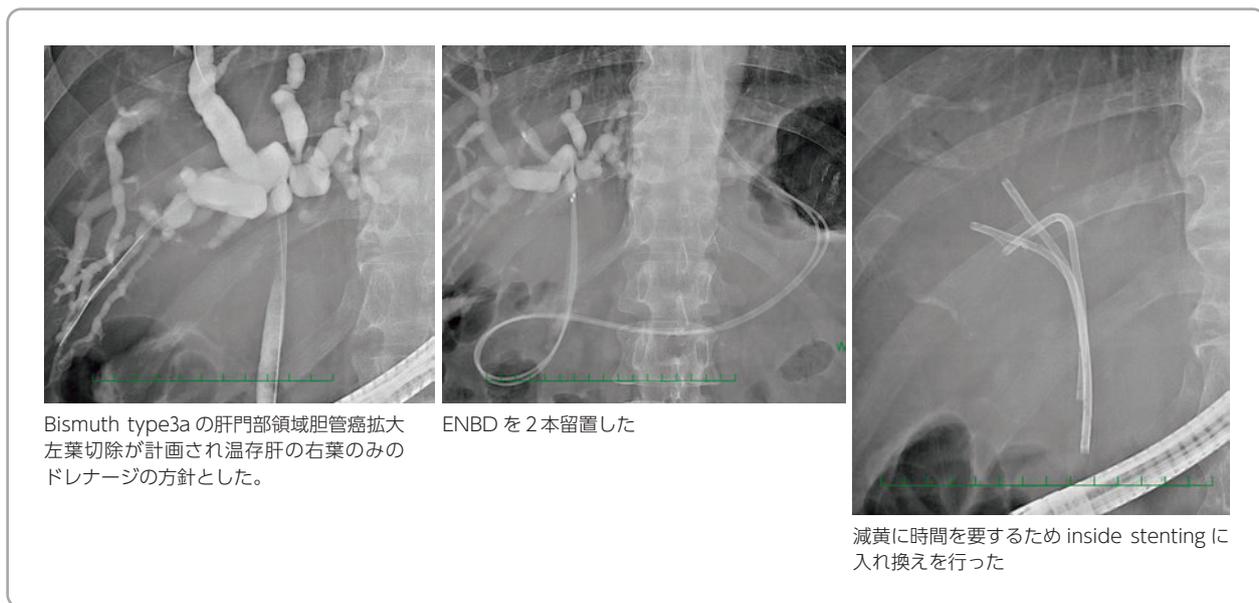


図 3 切除可能肝門部領域胆管癌

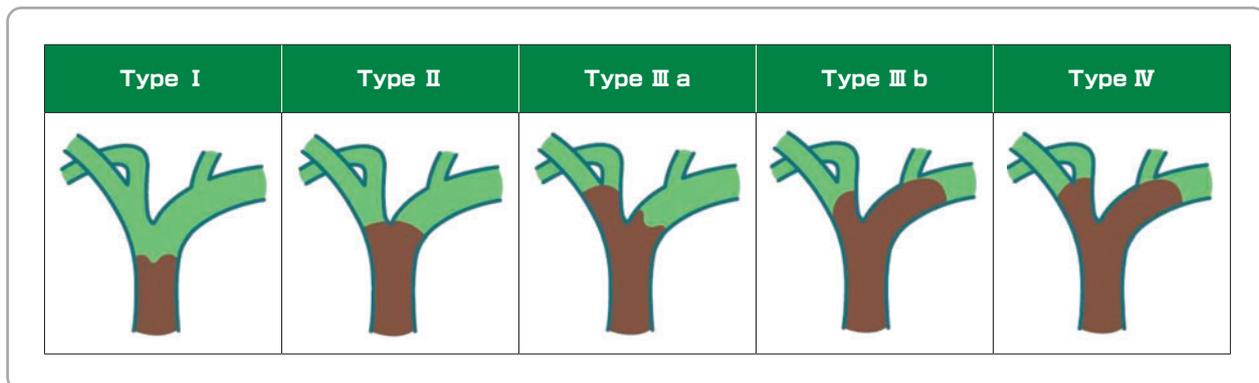


図 4 Bismuth 分類

し、肝臓の体積の50%以上をドレナージすることが、患者の予後延長に繋がる⁹⁾ことが報告されているため、近年では、肝両葉ドレナージが行われる傾向にある。

留置ステントとしては、PSは従来から使用されて

おり、高い利便性が特徴的である一方、開存期間が短いことが欠点である(図5)。一方、UCSEMSはPSより長い開存期間を有するステントとして汎用されている。UCSEMSの複数本留置法には、ステントのメッシュを通して2本目以降のステントを留置する

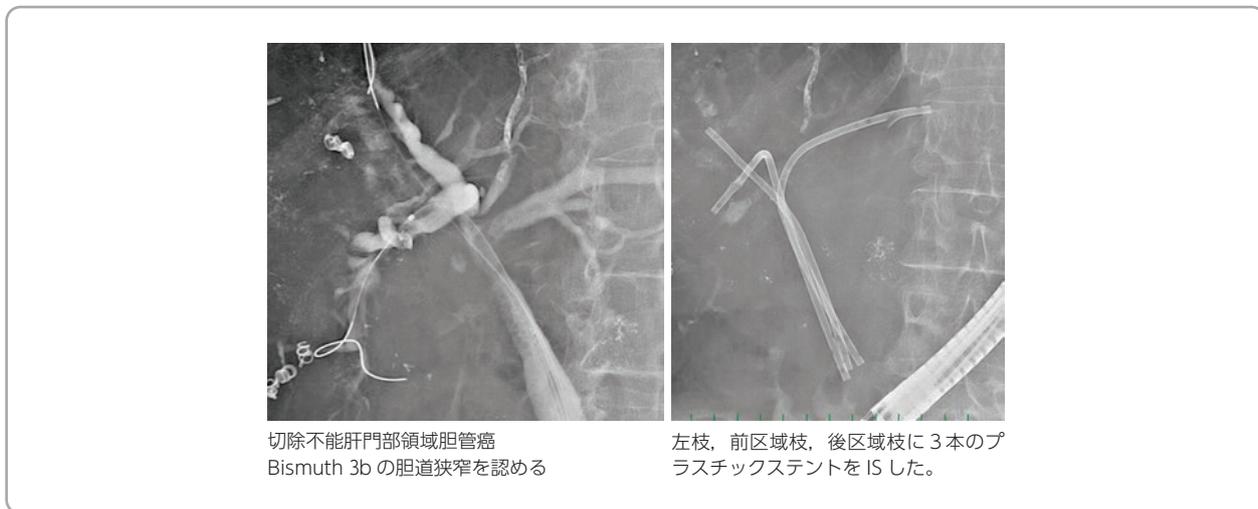


図5 切除不能肝門部領域胆道癌に対するPS留置

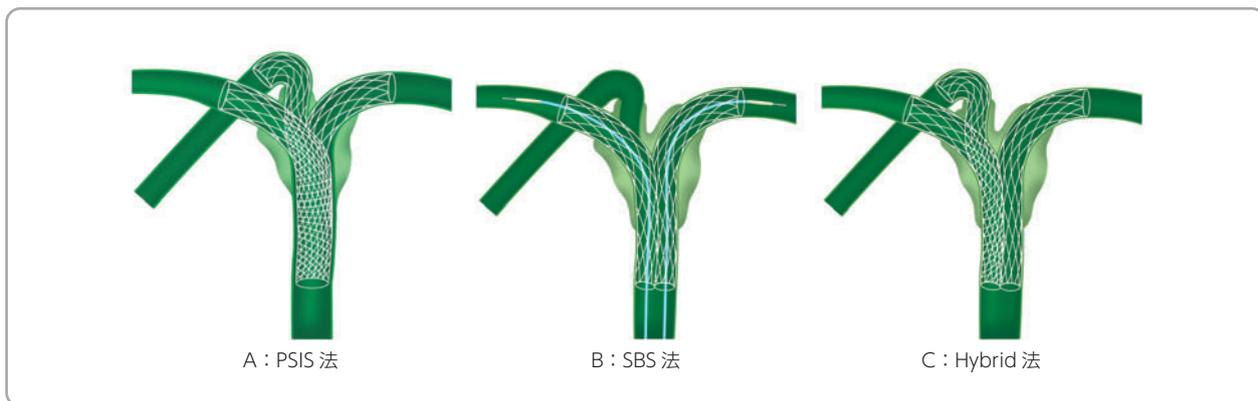


図6 切除不能肝門部領域胆道癌に対するPS留置

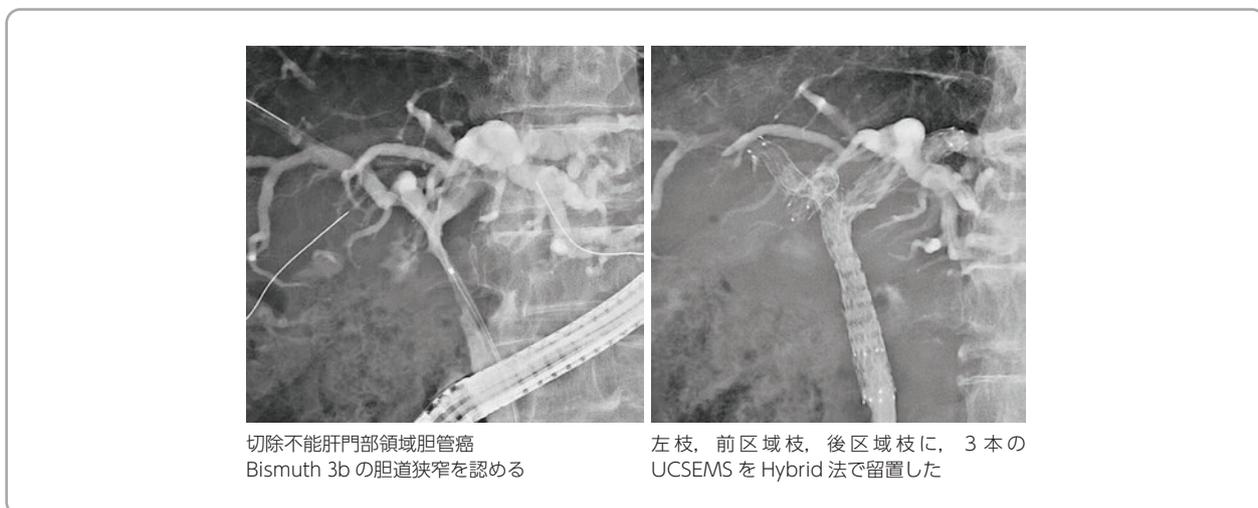


図7 切除不能肝門部領域胆道癌に対するUCSEMS留置

partial stent-in-stent (PSIS) 法と、ステントを並列に留置する side-by-side (SBS) 法がある (図 6A, B)。近年、3 本以上のステント留置に対して、この SBS 法に PSIS 法を組み合わせた、新しい留置方法である Hybrid 法が報告されている⁹⁾ (図 6C, 図 7)。UCSEMS を使った留置法の欠点は、抜去不能なことである。このため切除不能胆管癌と考えられても、切除可能境界 (隣癌でいう borderline resectable) 症例や、化学療法により conversion surgery に移行できる可能性に関しては、UCSEMS が理由で切除できなくなる可能性があるため、UCSEMS の使用は控えるほうが望ましい。

CSEMS の SBS 法による留置は、総胆管の過拡張や胆管側枝閉塞に対する懸念から肝門部胆管閉塞に用いられることは稀であった。しかし、6 mm 径 CSEMS の登場により、悪性肝門部胆管閉塞に対する SBS 法による CSEMS 留置が可能となった。本方法は、特に Bismuth type I もしくは II に対してよき適応と考える。SBS 法による CSEMS の留置の利点は、fully-covered のため抜去／交換が可能である点、PS より大口径で長期の開存期間が得られる点であり、注目を集めている。

▲ ピットフォール

- 切除不能肝門部領域胆管癌に対する UCSEMS 留置は抜去不能であるため、切除可能境界 (隣癌でいう borderline resectable) 症例や、化学療法により conversion surgery に移行できる可能性がある症例に関しては、UCSEMS の使用は控えるほうが望ましい。
- 後区域胆管の走行と合流形態は必ず確認することが肝要である。特に遠位胆管閉塞の場合は、南周り後区域枝を認識しないで FCSEMS を留置してしまうリスクがあり、要注意である。

● 参考文献

- 1) 日本肝胆膵外科学会, 胆道癌診療ガイドライン作成委員会編: 胆道癌診療ガイドライン 改訂第 3 版. 医学図書出版, 東京, 2019.
- 2) Unno M, et al: J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007; 14: 434-440.
- 3) Kanno Y, et al: Endosc Int Open. 2018; 6: E1349-e1354.
- 4) Kawakami H, et al: Endoscopy. 2009; 41: 959-964.
- 5) Kobayashi N, et al: BMC Gastroenterol. 2015; 15: 8.
- 6) Nakai Y, et al: J Gastroenterol Hepatol. 2018; 33: 1146-1153.
- 7) Aghaie Meybodi M, et al: Endosc Int Open. 2020; 8: E281-E290.
- 8) Vienne A, et al: Gastrointest Endosc. 2010; 72: 728-735.
- 9) Maruki Y, et al: Gastrointest Endosc. 2020; 92: 763-769.

治療

②外科治療

横浜市立大学医学部 消化器・腫瘍外科学 遠藤 格

ポイント

- 外科的切除は胆道癌で長期生存が期待できる唯一の治療法である。
- 治癒切除が可能で所属リンパ節転移がみられなければ60～70%の5年生存率が期待できる。
- 手術死亡率が高い術式が多いため安全性の確保が重要である。
- 周術期補助療法は、いまだ有効なものが確立されていないがメタ解析では再発までの期間を延長する効果が期待される。

①外科治療の適応

わが国のがん統計では、2018年の胆嚢・胆管癌の死亡者数は18,237人で、癌腫別死亡者数の第6位、2015年の罹患数は22,281人で第9位である¹⁾。罹患数・死亡者数ともに最近30年間で2倍に増加している。

胆道は肝内から始まり、十二指腸乳頭部に至る管腔臓器であるため、癌腫の発生部位によって大きく進展様式・切除術式・予後が異なる。胆道癌は解剖学的占拠部位によって、肝門部領域胆管癌、遠位胆管癌、十二指腸乳頭部癌、胆嚢癌の4つに分類されている。肝門部領域胆管癌は早期発見が困難なことが多く、自覚症状が出現し、医療機関を受診したときにはすでに進行していることが多い。T1(m癌)で発見されることはまれで、T2～4切除例の5年生存率は20～40%程度である²⁾。遠位胆管癌も同様にT2/3切除が多く、5年生存率は30～50%である。十二指腸乳頭部癌は比較的症状が出やすく、十二指腸内腔に突出するという解剖学的特徴を有しており、臍浸潤やリンパ節転移率もそれほど高くないため、切除後の5年生存率は50～60%と最も良好である。胆嚢癌は胆嚢結石の診断で胆嚢摘出術を受けた際に偶然発見される早期症例(T1)の予後は良好なことが多いが、進行して胆管浸潤をきたして来院する症例(T3, 4)の5年生存率は5～20%と不良である。その中間に位置する漿膜下層までの浸潤にとどまるT2胆嚢癌は外科手術によって60%ほどの5年生存率が期待できる。

外科治療の適応は、施設によって共通する部分と異なる部分がある。たとえば、遠隔転移を有する患者は

ストレートに切除する適応とはならない点では共通している。しかし、長期化学療法のものちに切除すると長期生存が得られたという報告があるため、施設によっては切除を行う場合もある。このように進行癌のどこまでを切除の適応とするかは施設によって異なるため、初療時に切除不能と断定することは避けるべきである。すなわち、化学療法前に金属ステントを挿入してしまうと化学療法が奏効しても切除が不可能になることがあるため、初療にあたってはconversion surgeryの可能性を常に念頭においておくことが肝要である。胆道ドレナージを行い、減黄を待つあいだに複数の施設でセカンドオピニオンを得るほうがよい。

癌腫別の局所因子について外科治療のコンセンサスは得られていない³⁾。それでも癌取扱い規約⁴⁾のT4は切除困難と考える外科医が多いと思われる。部位別に述べると、肝門部領域胆管癌では「浸潤が両側肝内胆管2次分枝に及び」、「門脈本幹あるいは左右分枝への浸潤；左右肝動脈、固有肝動脈、総肝動脈浸潤；浸潤が片側肝内胆管2次分枝に及び、対側の門脈あるいは肝動脈へ浸潤する」、がT4と定義されている。海外では切除は行われなことが多いが、わが国では手術手技のたゆまぬ進歩によってT4はおおむね切除可能と認識されている。それゆえ肝門部領域胆管癌の切除不能とは、両側3次分枝以上、門脈・肝動脈再建が不可能なもの、予定残肝が過少なもの、高齢・併存疾患で臓器障害が存在するもの、と思われる。最近ではT4症例に対して術前化学療法を施行したのちに切除するという方針も報告されているが、いまだ一般的ではない。

遠位胆管癌は「総肝動脈浸潤、腹腔動脈浸潤、上腸

間膜動脈浸潤」がT4と定義されており、このような症例は切除不能と考えられるが、遠位胆管癌でここまで進展している症例は実際には少ない。

胆嚢癌では「肝臓以外の2か所以上の周囲臓器浸潤」, 「門脈本幹あるいは総肝動脈, 固有肝動脈浸潤」がT4と定義されている。胆管浸潤が高度で閉塞性黄疸をきたすものは、外科的切除を施行できたとしても高い在院死亡率の割に遠隔成績が極めて悪い。そのため、最近では術前化学療法を施行したのちの切除も試みられている⁵⁾。

十二指腸乳頭部癌では「隣を越える浸潤あるいは周囲臓器浸潤」がT4と定義されているが、このような症例はまれである。

② 手術手技

肝門部領域胆管癌では、腫瘍の水平方向の進展と垂直方向の進展に注目して切除術式を決める。まず水平浸潤では、Uポイント(門脈水平部から臍部への変曲点), Pポイント(門脈前後区域枝分岐点)をランド

マークとした胆管切離限界点が提唱されている。門脈臍部の左縁(①), Uポイントの右縁(②), Pポイントの左縁(③), Pポイントの右縁(④)が各術式の胆管切離の限界とされている(図1)⁶⁾。すなわち、腫瘍先端部がUポイント, Pポイントを越えていなければ肝右葉切除(図1②, 図2), あるいは肝左葉切除(図1③, 図3)を選べばよい。問題となるのは両側でU, Pポイントを越えている場合である。この場合、程度によっては右あるいは左三区域切除(図1; ①, ④)でぎりぎり切除可能となることもある。すなわち胆管と肝動脈, 門脈が剥離できれば外側区域あるいは後区域は温存可能である。これには当然個人差があるが、およそUポイントの外側9mm, Pポイントの外側7mmまでは胆管と肝動脈を取り巻く弾性線維が密ではなく、剥離が可能とする報告もある⁷⁾。両側でこれを超えた症例は切除不能と考えられる。垂直浸潤では、肝動脈・門脈への浸潤が問題となる。予定残肝側の門脈・肝動脈の合併切除は熟練した施設ならば安全に施行可能である。肝動脈の再建は顕微鏡下で施行する施設が多く、形成外科医に依頼している施設もある。ただし、肝動脈・門脈に浸潤した胆管癌は技術的には切除・再建可能であっても、進行例であることは間違いがなく、必ずしも予後が良好とはいえない。

肝門部胆管から膵内胆管まで広範囲に広がる胆管癌や、右肝動脈浸潤と膵内胆管浸潤陽性の胆嚢癌には、肝膵同時切除(hepato-pancreatoduodenectomy: HPD)が行われてきた。ただし、胆嚢癌に対するHPDは手術成績が不良である。このため一部の施設ではHPDを必要とする胆嚢癌には術前化学療法を勧めている。HPDにおいて、肝切除範囲が過大な場合は残肝の肝動脈・門脈の再建によって肝切除範囲を縮小することが可能な場合がある(図4, 5)。

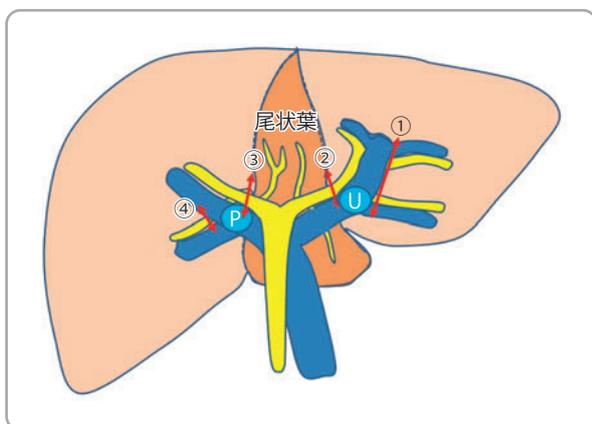


図1 胆肝切除限界点

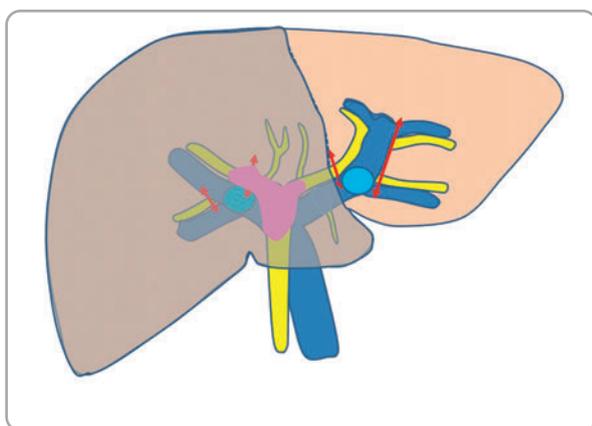


図2 肝右葉+尾状葉切除

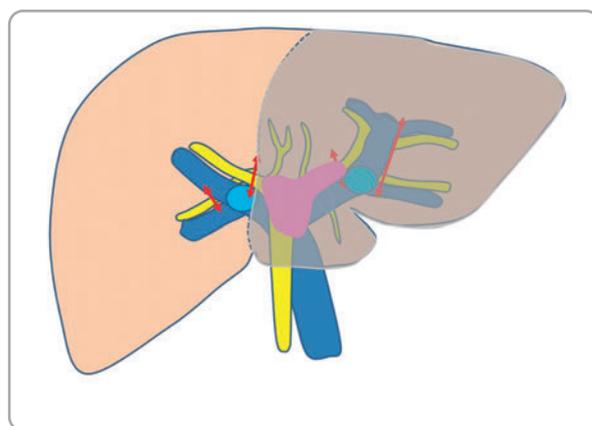


図3 肝左葉+尾状葉切除

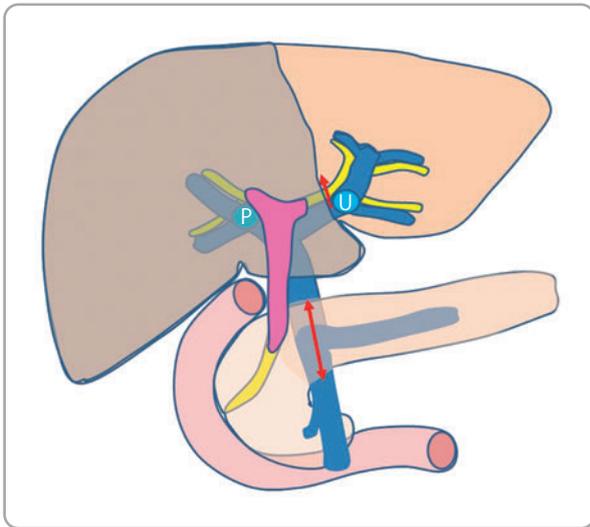


図4 肝切除範囲が過大と判断されたHPD

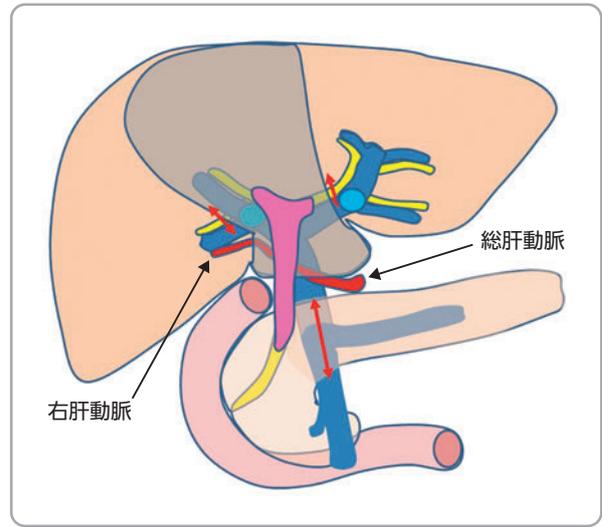


図5 残肝(後区域)の肝動脈・門脈を再建することによって肝切除範囲の縮小が可能

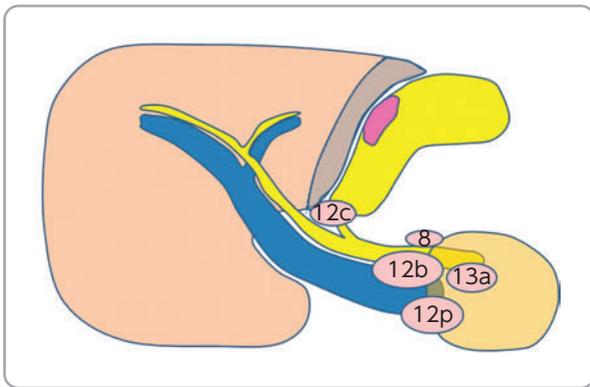


図6 胆嚢癌における胆嚢床切除+D2リンパ節郭清

胆嚢癌は生検が難しいため、癌の診断が確定していないことが多い。さらに深達度についても粘膜までなのか筋層浸潤があるのか漿膜下層までの浸潤なのか確定できないこともしばしばある。ポリープ状でT1a(粘膜癌)を強く疑う場合は全層胆嚢摘出術でよい。T1b(筋層浸潤癌)とT2(漿膜下層浸潤)は鑑別が困難なこともあり、T2に準じて5~10mm程度の胆嚢床切除と胆管を温存したD2リンパ節郭清を行う施設が多い(図6)。明らかな胆嚢床浸潤が認められればS4+S5切除を行う(図7)。胆管浸潤陽性の場合、右肝動脈が浸潤を受けることが多いため、肝門部胆管癌と同様に拡大肝右葉+尾状葉切除が行われる。胆管浸潤が膵内胆管に及び場合にはHPDとなるが、前述したとおり、切除単独の予後は不良である。術前に胆嚢癌と診断されずに良性疾患(慢性胆嚢炎、黄色肉芽腫性胆嚢炎など)として胆嚢摘出術が施行され術後病理診断で胆嚢癌と判明することがある。この場合、T1では追加切除を要さないが⁹⁾、T1bでT2と深達

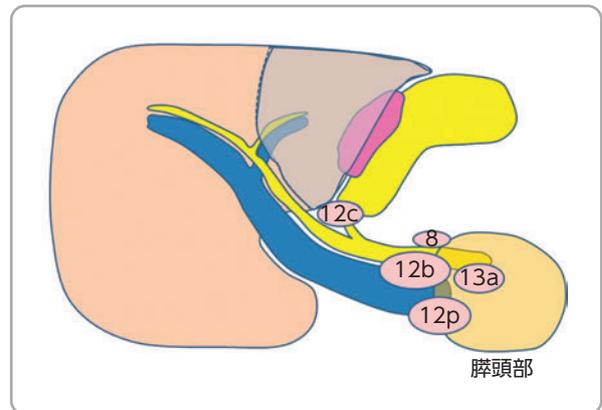


図7 胆嚢癌におけるS4+S5切除+D2リンパ節郭清

度の鑑別が困難なときには追加切除を勧めている。T2では二期的に肝切除とリンパ節郭清を追加することが推奨されている。

遠位胆管癌では膵頭十二指腸切除術+D2リンパ節郭清が標準術式である。胆管癌は水平方向に表層進展をきたすことがあり、乳頭型胆管癌では20~40mmに及ぶことがある⁹⁾。

そのため肝側の胆管断端は術中迅速診断に提出すべきである。中部胆管に及び場合、右肝動脈が浸潤を受け合併切除・再建を要することがある。あるいは術前に右肝動脈のコイルリングを行い、肝門板内の左右の側副動脈路を発達させておくという方法もある。

十二指腸乳頭部癌では膵頭十二指腸切除術+D2リンパ節郭清が標準術式である。最近、限られた施設ではあるが、わが国でも腹腔鏡下で施行されるようになりつつある¹⁰⁾。また、適応は限定されるが併存疾患のために耐術困難な症例では経十二指腸的乳頭切除が行われることがある。

③ 術前・術後管理法

胆道癌では初期，中期の胆嚢癌以外の多くが閉塞性黄疸あるいは胆管炎を併発するため，胆道ドレナージが施行されていることが多い。術前の胆道ドレナージは胆汁汚染をきたすことが多く，ときに耐性菌が検出される。それゆえ術後感染性合併症の発生頻度が高くなるという報告が多い。海外では黄疸があっても，手術が1～2週間以内に施行できる場合は胆道ドレナージを行わずに施行することもある。しかしわが国では，診断時(造影・細胞診)に消化器内科でドレナージが施行されてから外科に紹介されることが多い。肝切除を予定する症例では，予定残肝側に内視鏡的経鼻胆道ドレナージ(endoscopic nasobiliary drainage: ENBD)を施行することが第一選択である(例：右葉切除を予定している症例では左葉にドレナージチューブを挿入する)。プラスチックステントよりはENBDのほうが胆汁汚染が少ないという意見が多い。胆管炎がコントロールできないときには，切除予定側の胆道ドレナージを追加する。

肝切除を伴う術式が必要なときには肝予備能評価が必須である。肝予備能評価はICG検査を軸として，各施設の好みでさまざまな指標が用いられている。当院ではremICGK値(ICG値を予定残肝の体積%で案分した値)をアジアロシンチで補正した数値を用いている。安全閾値をどこに設定するかは施設によって異なる。経験の多い施設ほど低い値に設定している。なお肝右葉切除以上の肝切除を必要とする場合は術前に切除予定肝の門脈塞栓術を行う施設が多い。

ENBDにした場合は排出される自己胆汁を飲用/返還することが腸管免疫や腸管粘膜のintegrityの保持の観点から推奨されている。また乳酸菌製剤(シンバイオティクス)や漢方薬(インチンコウトウ)の服用によって術後感染性合併症の発生や肝不全の発生が低減したという報告もみられる^{11,12)}。

④ 周術期補助療法

2000年以降に行われたランダム化試験は4つで，BCAT(GEM vs observation)，PRODIGE-12/ACCORD-18(GEMOX vs observation)，ACTIC-CA-1(GEM+CDDP vs Cape)，BILCAP(Capcitabine vs observation)である。このうちACTIC-CA-1は途中で研究デザインが変わったためまだ結果が出ていないが，それ以外の3つのうちでは介入群

が勝ったのはBILCAPのみであった。2020年にこれらの3つのRCTのメタ解析が報告された¹³⁾。それによるとOSには差がなかったが，RFSには有意差がみられた。サブグループでは，リンパ節転移陽性症例には効果がみられる傾向があったが(p=0.165)，R1には無効という結果であった。単施設の報告ではSeitaらのリンパ節陽性症例に対するS-1補助療法は3年OSが50%，5年OSが35.0%，3年5年RFSが32.0%，22.4%でOSMST=34.6カ月であった¹⁴⁾。興味深いことに，これらの効果はN1(1～3個)の症例に認められたが，N2(4個以上)は補助療法にかかわらず非常に予後不良であった。MurakamiらはGEM+S-1を用いたところ，OSは3年生存率57%，5年生存率57%と非常に良好な成績を示している¹⁵⁾。

胆道癌は切除できても予後不良な癌腫である。今後有効な補助療法の開発のため多施設共同研究による前向き試験を行っていく必要がある。

▲ピットフォール

- 他の癌腫と比較すると発生数も多くないため，患者は専門施設に集まる傾向がある。切除/非切除の判定は専門施設のセカンドオピニオンを受けてから決めたい。
- 胆道再建を伴う肝切除術は手術死亡率が高い。十分なインフォームドコンセントが必要である。
- 切除できてもリンパ節転移やR1切除の場合は予後が不良である。引き続き術前・術後の補助化学療法の開発が必要である。

●参考文献

- 1) 国立がん研究センター がん情報サービス がん登録・統計 http://gdb.gan.joho.jp/graph_db/gdb4
- 2) Ishihara S, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016; 23: 149-157.
- 3) 日本肝胆膵外科学会，胆道癌診療ガイドライン作成委員会編：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン 改訂第3版。医学図書出版，東京，2019.
- 4) 日本肝胆膵外科学会編：胆道癌取り扱い規約 第6版。金原出版，東京，2013.
- 5) Chaudhari VA, et al: HPB. 2018; 20: 841-847.
- 6) 近藤 哲，他：消画像。2004；6：337-343.
- 7) Kikuchi Y, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2019; 26: 159-168.
- 8) Kim HS, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018; 25: 533-543.
- 9) 瀧本 篤，他：日消外会誌。1997；30：2074-2078.
- 10) Nagakawa Y, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018; 25: 498-507.
- 11) Sugawara G, et al: Ann Surg. 2006; 244: 706-714.
- 12) Ogasawara T, et al: Hepatol Res. 2008; 38: 818-824.
- 13) Caprica R, et al: Crit Rev Oncol Hematol. 2020; 149: 102940.
- 14) Seita K, et al: Ann Surg Oncol. 2020; 27: 2348-2356. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08364-2>
- 15) Murakami Y, et al: Ann Surg. 2009; 250: 950-956.

治療

③化学療法：遠隔転移

がん研有明病院肝胆膵内科 尾阪将人

ポイント

- 胆道癌化学療法はここ数年で分子標的薬の開発が進んでいるが治療の中心は依然、殺細胞抗癌剤治療である。
- その中心はゲムシタビン，シスプラチン，S-1 である。
- 2次治療のエビデンスが作られつつある。

①はじめに

胆道癌は膵癌とともに予後不良な悪性腫瘍の代表であり，特に遠隔転移を有する症例や術後再発症例では，いまだに有効な治療手段がないと思われる状況である。

薬物治療開発の中心であった欧米諸国では希少癌であるため，新規薬剤開発が進みにくい分野であったが，最近では国内外より有効な化学療法のエビデンスが報告されている。

この項では，遠隔転移を有する胆道癌に対する化学療法の現状と展望について解説する。

② 切除不能胆道癌に対し化学療法はどのくらい効くようになったのか？

切除不能胆道癌(肝内胆管癌，肝外胆管癌，胆嚢癌，乳頭部癌)に対するゲムシタビン単独療法とゲムシタビンとシスプラチン併用療法(GC療法)とを比較するランダム化第Ⅲ相試験(ABC-02試験)¹⁾と，国内で行われたランダム化第Ⅱ相試験(BT-22試験)²⁾の結果を(表1)に示す。奏効割合(30%以上縮小した患者の割合)はゲムシタビンが15.5%であるのに対し，

GC療法は26.1%と大きく改善した。また，長期成績(全生存期間)の結果は，ゲムシタビン単独療法の実生存期間中央値は約8カ月であるに対し，GC療法は約1年と有意に良好であることが示されている[ABC-02試験における生存期間中央値：11.7カ月対8.1カ月 ハザード比0.64(95%信頼区間：0.52-0.80)， $p < 0.001$]。

これらの結果より，切除不能胆道癌遠隔転移を有する胆道癌に対する化学療法は，まだまだ予後不良であるものの，進歩していることがわかる。

③ 1次治療の標準治療

国内外のガイドラインではGC療法が全身状態良好な患者における第一選択治療として推奨されている。

国内においては上述のGC療法のほかに，経口抗癌剤S-1が胆道癌に対し保険承認されており，ゲムシタビンとS-1の併用療法(GS療法)や，ゲムシタビン，S-1，シスプラチン併用療法(GCS療法)も標準治療の1つとして用いられている。

1)GC療法とは

ゲムシタビン，シスプラチン併用療法である(図1)。上述のように，それまでの標準治療であったゲ

表1 ゲムシタビン単独療法とGC療法の有効性

試験名	年	レジメン	治験数(人)	奏効率(RR)	生存期間中央値(MST)(月)	ハザード比(HR)	無増悪生存期間(PFS)(月)	ハザード比(HR)
ABC-02 ¹⁾	2010	ゲムシタビン単独	206	15.5%	8.1		5	
		GC	204	26.1%	11.7	0.64	8	0.63
BT-22 ²⁾	2010	ゲムシタビン単独	42	11.9%	7.7		3.7	
		GC	41	19.5%	11.2	0.69	5.8	

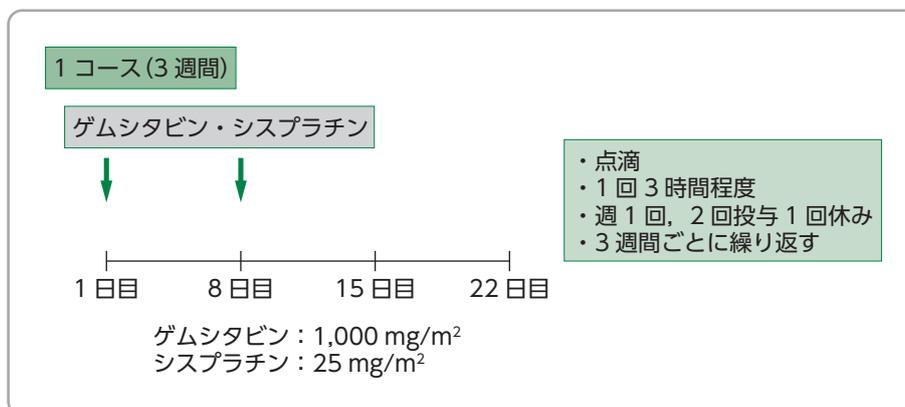


図1 GC療法

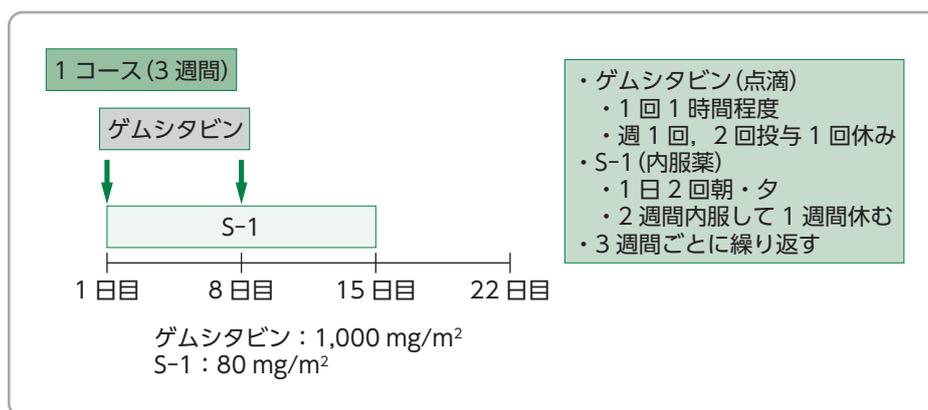


図2 GS療法

表2 GC療法とGS療法の比較

試験名	年	レジメン	治験数 (人)	奏効率 (RR)	生存期間中央値 (MST)(月)	ハザード比 (HR)	無増悪生存期間 (PFS)(月)	ハザード比 (HR)
JCOG11113 ³⁾	2019	GC	175	32.4%	13.4		5.8	
		GS	179	29.8%	15.1	0.945	6.8	0.864

ムシタビンと比較し、高い治療効果が証明されている。シスプラチンが使用されているが、25 mg/m²と比較的少量投与のため有害事象、特に消化器毒性は軽度である。

GC療法の主な副作用は、好中球減少(25.3%)、倦怠感(37%)、血小板減少(17%)、ヘモグロビン減少(17%)、胆管炎(8%)である。

2)GS療法とは

ゲムシタビン+S-1併用療法である(図2)。国内において標準治療であるGC療法に対する非劣性を検証する比較第Ⅲ相試験³⁾が行われ、GC療法に対する非劣性が証明されているレジメンである(表2)。S-1は経口剤であるため、シスプラチン投与時のような長時間の点滴が不要であることがメリットとなる。

GS療法の主な副作用は、好中球減少(59.9%)、悪

心(31.6%)、口内炎(28.8%)、下痢(20.9%)である。

3)GCS療法とは

ゲムシタビン+S-1+シスプラチン併用療法である(図3)。国内において標準治療であるGC療法に対する優越性を検証する比較第Ⅲ相試験⁴⁾が行われ、GC療法に対する優越性が証明されているレジメンである(表3)。3剤併用による高い腫瘍縮小効果が認められ、局所進行非切除例においてconversion切除を行った症例が報告されている。

4)GC療法, GS療法, GCS療法の使い分けは?

これら3つのレジメンを使い分ける明確な基準はない。

GS療法は、シスプラチン投与時のような長時間の点滴が不要であることがメリットである一方、GC療法に比べて下痢や口内炎、皮疹が多くみられる。

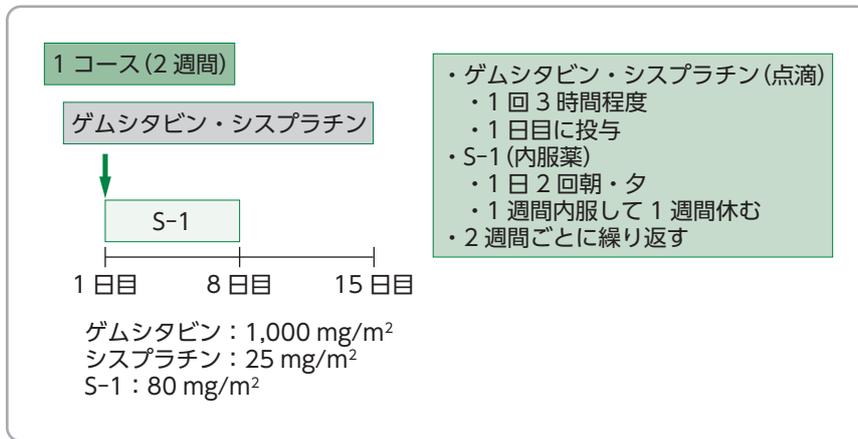


図 3 GCS 療法

表 3 GC 療法と GCS 療法の比較

試験名	年	レジメン	治験数 (人)	奏効率 (RR)	生存期間中央値 (MST)(月)	ハザード比 (HR)	無増悪生存期間 (PFS)(月)	ハザード比 (HR)
KHBO1401 ⁴⁾	2018	GC	123	15.0%	12.6		5.5	
		GCS	123	41.5%	13.5	0.791	7.4	0.748

GCS 療法は高い奏効割合を示し、奏効例では切除を企図できるメリットがある一方、現在保険承認されている薬剤をすべて使用するレジメンであるため、非奏効例では 2 次治療の選択肢がなくなってしまう。腫瘍状況、患者の全身状態、主要臓器機能、通院のしやすさなどから総合的に判断する。

④ 胆道癌化学療法— 2 次治療

国内においては S-1 が暫定的に 2 次治療として用いられているが、大規模な第Ⅲ相試験は行われていない。

一方、海外では大腸癌で用いられている FOLFOX (5FU, レボホリナート, オキサリプラチン併用療法) の有効性が報告されている (国内未承認)。胆道癌では、さまざまな遺伝子異常とその変異に基づいた治療開発が試みられ、すでに有効性が報告されている薬剤も出てきている。このように、胆道癌 2 次治療においても治療選択が拡がりつつあり、今後の治療成績の向上が期待される。

⑤ 免疫療法は？

胆道癌に対する免疫療法の有効性が期待されており、現在 1 次治療、2 次治療ともに臨床試験が行われている。さらに、上述した標準治療への上乗せ効果を検証する臨床試験も行われている。

また、全胆道癌患者の約 1% では、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) と呼ばれる DNA 複製時の複製ミスに対する修復機構の機能低下状態にあるとされている。この状態の患者は、抗 PD-1 抗体であるペンブロリズマブが有効であると報告されている。

⑥ まとめ

予後不良の悪性腫瘍である遠隔転移を有する胆道癌であるが、化学療法が着実に進歩してきている。新たな治療開発も進んでおり、今後の治療成績の向上に期待したい。

●参考文献

- 1) Valle J, et al: N Engl J Med. 2010; 362: 1273-1281.
- 2) Okusaka T, et al: Br J Cancer. 2010; 103: 469-474.
- 3) Morizane C, et al: Ann Oncol. 2019; 30: 1950-1958.
- 4) Sakai D, et al: Ann Oncol. 2018; 29 (Supplement 8) viii205-viii270.

III 治療

④化学療法：分子標的治療薬の開発と癌ゲノム医療の現状

神奈川県立がんセンター消化器内科 上野 誠

ポイント

- 胆道癌では、大腸癌や胃癌と異なり、全体での分子標的治療薬の開発は進まなかった。
- 胆道癌では、癌遺伝子異常が認められ、治療標的となりえる。胆嚢癌，肝外胆管癌，肝内胆管癌，乳頭部癌で癌遺伝子異常の発現種類，割合が異なる。

① はじめに

近年，他癌種では，上皮細胞増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor：EGFR)や血管内皮細胞増殖因子(vascular epidermal growth factor：VEGF)を標的とした分子標的治療薬が日常に多く導入され，また免疫チェックポイント阻害薬の登場で大きく癌薬物療法は変化した。さらに最近は，癌に発現した遺伝子変異を解析し，その遺伝子異常別の分子標的治療薬の開発も盛んに行われるようになってきた。胆道癌でも，ゲムシタビン+シスプラチン(GC)が標準治療として確立後¹⁾，分子標的治療薬の開発に目が向けられてきた。近年は，さらに癌ゲノム医療の時代となり，癌遺伝子変異に基づく治療戦略も注目されている。本稿では，その開発の現状，今後の展望について，紹介する。

② EGFR 阻害薬の開発

肺癌ではエルロチニブ，ゲフィチニブなどのEGFRチロシンキナーゼ阻害薬が，大腸癌ではセツキシマブ，パニツムマブなどの抗EGFR抗体が用いられている。胆道癌では67～100%にEGFRの過剰発現が認められ，厳しい予後と相関するとの報告がある。そのため，胆道癌でもGC療法へのさらなる上乗せを目指し，セツキシマブとの併用が注目された。早期試験では，ゲムシタビン+オキサリプラチン(GEMOX)療法+セツキシマブの奏効割合58%，無増悪生存期間中央値9.0カ月として注目された。そのため，BINGO試験と呼ばれるGEMOXにセツキシマブを上乗せしたランダム化第Ⅱ相試験が行われたが，無増悪生存期間，全生存期間両者で上乗せ効果を認めなかった²⁾。

チロシンキナーゼ阻害薬としては，韓国から，GEMOXにエルロチニブを加えた第Ⅲ相比較試験が報告された。268人の患者が登録され，主要評価項目であるPFSは，GEMOX群4.2カ月，GEMOX+エルロチニブ群5.8カ月(p=0.0796)であり，有意な延長を認めなかった。生存期間中央値についても，GEMOX群9.5カ月，GEMOX+エルロチニブ群9.5カ月(p=0.6110)であり，同様に有意な延長を認めなかった³⁾。その後は，大規模なEGFR阻害薬の開発は行われていない。

③ VEGF 阻害薬の開発

ソラフェニブは，腫瘍細胞でのRAS/RAF/MEK/ERK経路のシグナル伝達を阻害するとともに，血管内皮細胞でPDGFRやVEGFRをブロックして血管新生を阻害する。本剤は肝細胞癌では標準治療に位置付けられるが，胆道癌においては奏効率0%，生存期間中央値9カ月と報告され有効性を示せなかった。英国のグループは，cediranibというVEGFR阻害薬をGC療法に上乗せした第Ⅱ相ランダム化試験を行ったが，無増悪生存期間の改善を認めなかった⁴⁾。その後，二次治療での血管新生阻害薬の開発が探索的に行われているが，有望な結果は得られていない。

④ 個別化医療の時代へ

上記のように分子標的治療薬の胆道癌全体を標的とした開発は進んでいない中，各胆道癌での遺伝子変異が注目されるようになった。海外では，肝内胆管癌が多く，その変異が中心であるが，MET，IDH，HER2増幅など複数の遺伝子異常が報告された(図1)⁵⁾。そのため，頻度は限定的であるが，各分子標的別の治療

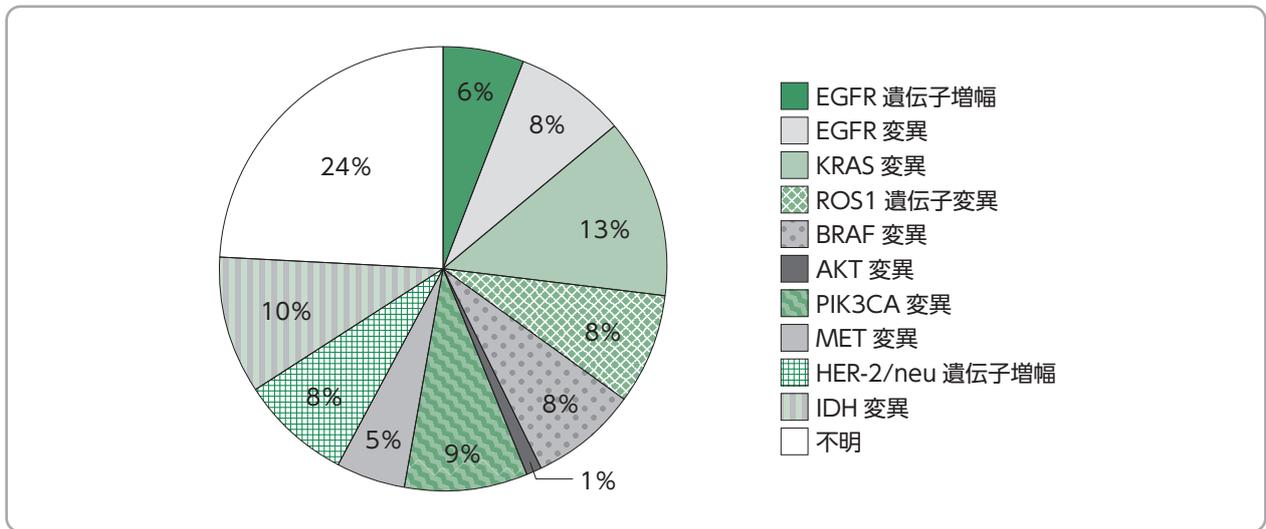


図1 胆道癌における癌遺伝子異常

Geynisman DM, et al: Discov Med. 2012; 14: 41-57. より引用改変

開発が急激に進んでいる。遺伝子変異の解析には、組織、あるいは血液を用いた癌遺伝子パネル検査が中心に行われているが、より少ない組織量で検査可能な、*in situ* ハイブリダイゼーションも、特定の遺伝子に限定する形で行われている。以下に、胆道癌領域で注目される遺伝子変異を紹介する。

1) BRAF 変異

BRAF V600E 変異は、肝内胆管癌の5~7%に出現する。BRAF V600E 変異を有する悪性黒色腫では、同変異を標的とする dabrafenib と MEK 阻害薬である trametinib の併用療法が標準治療に位置付けられている。胆道癌においても、同様の奏効が期待され、ROAR 試験と呼ばれる固形癌に対する dabrafenib+trametinib 併用療法の第Ⅱ相試験が行われ、2019年1月、ASCO GI 2019にて、胆道癌コホートの結果が報告された。BRAF V600E 変異陽性率は、肝内胆管癌で約9%であり、35人が登録。奏効割合は42%(施設判定)であり、無増悪生存期間(PFS)中央値は9.2カ月、生存期間(OS)中央値は11.7カ月であった。現在、本邦で dabrafenib+trametinib 併用療法の承認は得られていないが、早期の承認が待たれる治療である。

2) IDH1 変異

IDH1 変異は、DNA ヒストン脱メチル化を阻害し、細胞の癌化を誘導する。急性骨髄性白血病では10~40%の頻度で変異が認められるとされ、IDH1 阻害薬 ivosidenib は、FDAでも承認されている薬剤である。肝内胆管癌においても15%程度の IDH1 変異が報告され、ESMO 2019で ClarIDHy 試験と呼ばれる第Ⅲ相試験の結果が報告された。本試験では、

IDH1 遺伝子変異を有する肝内胆管癌を対象に、ivosidenib とプラセボ群に対し、主要評価項目を無増悪生存期間として比較試験が行われた。中央判定による PFS は、ハザード比 0.37(95% CI : 0.25-0.54, $p < 0.001$)。PFS 中央値 2.7 カ月 vs. 1.4 カ月であった。クロスオーバーが許容されており、OS の ITT 解析では、ハザード比 0.69(95% CI : 0.44-1.10, $p = 0.06$)と差を認めなかったものの、クロスオーバーの影響を考慮した OS での解析(RPSFT 法)では、ハザード比 0.46(95% CI : 0.28-0.75, $p < 0.001$)で有意差を認めた⁶⁾。現在のところ、同薬剤の開発は国内では進んでいない。今後、海外で本薬剤が承認されるのか、国内で同様の標的をターゲットとした開発が進むのか、注目していく必要がある。

3) FGFR2 融合遺伝子

肝内胆管癌の約8%に線維芽細胞増殖因子受容体(fibroblast growth factor receptor : FGFR) 融合遺伝子・再構成遺伝子変異が認められる。ペミガチニブは、FGFR1-3 を選択的に阻害する薬剤であり、その安全性、有効性を評価する第Ⅱ相試験が報告された。対象は、化学療法歴を有する進行肝内胆管癌であり、コホート A では、FGFR2 融合遺伝子/遺伝子再構成を有する100例に投与が行われた。主要評価項目は、奏効割合であり35.5%、不変を含む病勢制御割合は82%であった。PFS 中央値 6.9 カ月、OS 中央値 21.7 カ月と報告され⁷⁾、希少フラクションであることから、本試験により既にペミガチニブは、FGFR 融合遺伝子変異を有する肝内胆管癌に米国で承認されている。本邦を含め、世界で複数の FGFR 阻害薬の開発が行われており、今後の承認が待たれる。

4) HER2 変異

胆道癌においても、乳癌や胃癌で報告される HER2 遺伝子増幅が認められる。胆道癌では、各部位で発現率に違いがあり、胆嚢癌 16%、肝外胆管癌 11% の頻度で報告されている⁸⁾。近年、抗 HER2 抗体とトポイソメラーゼ I 阻害薬を結合した抗体薬物複合体であるトラスツズマブデルクステカンが、次世代の抗 HER2 薬として注目されている。本薬剤を用いた HER2 陽性胆道癌の医師主導試験も本邦で進行中である。

5) KRAS 変異

KRAS 遺伝子変異に対する分子標的治療薬の開発は難しく行われていなかったが、最近 KRAS G12C に対する AMG510 を代表とする分子標的薬の開発が進行中である。KRAS は GTP が結合し、下流へのシグナル伝達が活性化する。AMG510 は、GDP が結合した不活型の高次構造を保持することにより、特異的かつ不可逆的に KRAS12C を阻害する低分子化合物である。肺癌、大腸癌の開発がメインであるが、胆道癌でも数%に患者が存在し、今後の展開が注目される。

6) ROS1 遺伝子変異

ROS1 遺伝子と別の遺伝子が融合し、ROS1 再構成が生じると、癌細胞増殖のドライバー遺伝子となることが知られている。胆道癌、特に肝内胆管癌で 10% 程度 ROS1 遺伝子変異が存在すると報告されている。胆道癌での開発は進んでいないが、肺癌では ROS1 に対し、エヌトレクチニブやクリゾチニブが保険承認されている。近年は胆道癌単独だけでなく、臓器横断的な遺伝子変異別の開発が行われる可能性もある。

⑤ 免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント阻害薬の代表である programmed death receptor-1 (PD-1) 抗体、programmed death ligand-1 (PD-L1) 抗体は、従来の

分子標的薬と抗腫瘍効果の機序は異なり、T 細胞免疫システムの活性化が主な作用であるが、広義には、分子標的治療薬といえる。胆道癌においては、ニボルマブ、パンプロリズマブをはじめ、複数の薬剤の第Ⅲ相試験を中心とした開発が進んでいるが、保険承認にはいたっていない。

⑥ おわりに

胆道癌の分子標的治療薬の開発は、全領域を対象とした開発ではうまくいかなかったが、癌ゲノム時代に入り、再度、癌遺伝子別の開発が注目されている。胆道癌として、あるいは癌遺伝子異常別の臓器横断的な開発、両者の方向性がある。さまざまな開発が進んでおり、現在承認されている薬剤はないが、今後の進展が待たれる。

▲ ピットフォール

- 組織での癌遺伝子パネル検査には、十分な組織量が必要で、手術検体、肝腫瘍生検は可能だが、胆管生検や内視鏡的穿刺吸引検体では、難しい場合がある。
- 癌遺伝子異常に基づく開発は、胆道癌として行われる場合もあるが、臓器横断的な開発として行われることも多い。発現頻度は少ないながらもその治療機会を逃さないように、癌遺伝子異常のスクリーニングを行うことが重要である。

● 参考文献

- 1) Valle J, et al: N Engl J Med. 2010; 362: 1273-1281.
- 2) Malka D, et al: Lancet Oncol. 2014; 15: 819-828.
- 3) Lee J, et al: Lancet Oncol. 2012; 13: 181-188.
- 4) Valle JW, et al: Lancet Oncol. 2015; 16: 967-978.
- 5) Geynisman DM, et al: Discov Med. 2012; 14: 41-57.
- 6) Abou-Alfa GK, et al: Lancet Oncol. 2020; 21: 796-807.
- 7) Abou-Alfa GK, et al: Lancet Oncol. 2020; 21: 671-684.
- 8) Zehir A, et al: Nat Med. 2017; 23: 703-713.

IPNB

東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野 古川 徹

Intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)とは胆道内乳頭状腫瘍をさし、拡張胆管内に細線維血管茎をもって発達した乳頭状増殖をみる腫瘍で、『胆道癌取扱い規約』にはIPNBの定義として以下のように記載されている。

「肉眼的に同定される乳頭状腫瘍性病変であり、病変部胆管は拡張し、嚢胞状の拡張を示す例もある。粘液の過分泌、粘液貯留を伴う例がある。肝外胆管では肝外胆管内乳頭状腫瘍、胆嚢では胆嚢内乳頭状病変と呼ばれる。胆道癌肉眼分類の乳頭型の形態を示す。顕微鏡的には、狭い線維性血管芯を伴う上皮の乳頭状の増殖であり、管状成分も混在する。腫瘍性上皮として、胆管固有上皮、化生腸上皮、オンコサイト型上皮、胃型上皮があり、また異型度により、軽度異型～中等度異型(境界病変)、高度異型(高分化型腺癌、上皮内癌)に分類され、胆管壁内外あるいは胆嚢壁内外への浸潤を示す例は浸潤性胆道内乳頭状腫瘍と呼ばれる。浸潤部は粘液癌あるいは通常の胆道癌(管状腺癌)の形態を示す。高分化型腺癌、上皮内癌および壁内外への浸潤を示す胆道内乳頭状腫瘍は胆道癌、胆嚢癌の乳頭型に分類される。」¹⁾

この記述はIPNBの特徴をよく捉えており、この記述に沿って解説を加える。

IPNBの最も重要なポイントは、「病変部胆管は拡張し、嚢胞状の拡張を示す例もある」で、この場合の胆管拡張は腫瘍を入れた拡張であって、胆道下流側が腫瘍で狭窄あるいは閉塞することによる拡張ではない。すなわち、拡張胆管内に腫瘍が認められるのがIPNBであり、拡張胆管外下流側に腫瘍が認められるもの多くは通常型胆管癌とみなされる(図1)。IPNBで粘液貯留を認めるのは1/3程度であり、粘液の有無は診断の必須項目ではない。

組織学的特徴、すなわち「顕微鏡的には、狭い線維性血管芯を伴う上皮の乳頭状の増殖であり、管状成分も混在する」は、IPNBの核心的所見となる。特に、「狭い線維性血管芯を伴う上皮の乳

頭状の増殖」は重要で、図2のように、IPNBでは拡張胆管内腔によく発達した乳頭状増殖を呈する腫瘍性上皮をみるが、その腫瘍性上皮を支える間質は狭いこと、上皮の丈に比べて幅が狭いことが特徴となる。ときに、分岐を伴って乳頭の構造が複雑化するが、その際も上皮の間質は狭い。丈が低い乳頭状増殖で明瞭な線維性血管芯を欠く腫瘍性上皮はbiliary intraepithelial neoplasia (BillIN)に相当すると考えられる。丈の高さの目安として、5mmを超えるのがIPNBで、5mm以下のものはBillINであることが多いとされる²⁾。

IPNBの乳頭状増殖には種々のバリエーションがあり、それは、胃型/gastric、腸型/intestinal、膵胆道型/pancreatobiliary、オンコサイト型/oncocyticに分けられる³⁾。胃型IPNBは胃腺窩あるいは幽門腺に類似し、腸型IPNBは絨毛状で大腸腫瘍に類似し、膵胆道型IPNBは複雑なシダの葉状を呈し、オンコサイト型は好酸性細胞が葉状に増殖する³⁾。幽門腺型は管状を呈する。粘液を伴うものは腸型に多い。また、これら垂型は特徴的な浸潤病変とも関連し、胃型、膵胆道型は管状腺癌、腸型は粘液癌、オンコサイト型はオンコサイト型癌を伴うことが多い。さらに、これら垂型は予後とよく関連し、胃型、オンコサイト型、

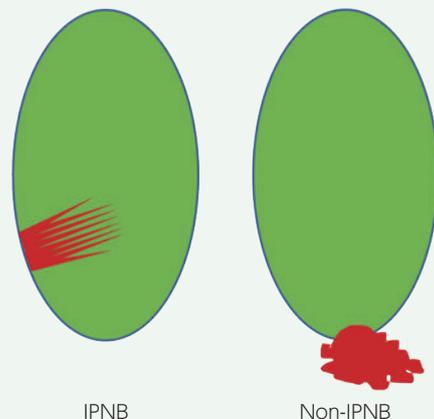


図1 IPNBの概念

IPNBは拡張した胆管内腔に腫瘍を認める(IPNB)が、通常型胆管癌は拡張胆管の下流に腫瘍がある(non-IPNB)。

腸型，臍胆道型の順に予後は悪くなる⁴⁾。

IPNBは種々の程度の異型を呈し，また，非浸潤性病変と浸潤性病変に分けられる。軽度異型～中等度異型腫瘍は腺腫に，高度異型腫瘍は腺癌に相当し，胆管壁内外あるいは胆嚢壁内外への浸潤を示す例は浸潤性胆道内乳頭状腫瘍と呼ばれる。

2018年に日韓の病理，外科研究者のグループより，IPNBを病理組織学的に，狭い線維性血管芯を伴う乳頭状腫瘍をtype 1 IPNB，やや幅広く不整な乳頭状を呈する腫瘍をtype 2 IPNBとする分類が発表された²⁾(**図2, 3**)。この分類は，従来からの分類にある「乳頭状胆管癌」とされる腫瘍とIPNBの異同についての検討から出てきた概念である。乳頭状胆管癌とは肉眼的に乳頭状を呈する腫瘍と定義されており，それにはIPNBのように微細乳頭状を呈するものから，ゴツゴツした不整な乳頭状を呈するものまで含まれる，より包括的な分類枠となっていた。それを概念的に整理するため，乳頭型胆管癌をtype 1 IPNB，type 2 IPNB，それ以外と分けるのが適切であるとするコンセンサスが形成された。よって，type 1 IPNBは従来からいわれていたclassical IPNBであり，type 2 IPNBはatypical IPNBとみなすことができる。分子異常の比較で，type 1 IPNBには*KRAS*，*GNAS*変異が多く，type 2 IPNBには*TP53*，*SMAD4*，*KMT2C*変異が多く認められることが⁵⁾，また，日韓の694例を集積した大規模観察研究の5年生存率比較で，type 1 IPNBは75.2%，type 2 IPNBは50.9%と，type 1 IPNBが有意に予後のよいことが示されている⁴⁾。

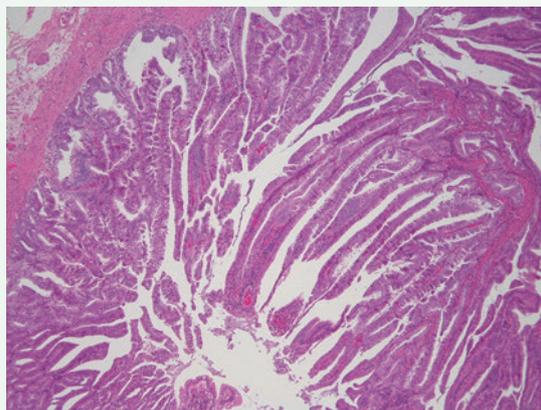


図2 type 1 IPNBの病理組織像

微細な線維性血管芯を有する乳頭状腫瘍。Hematoxylin-eosin 染色。原図40倍。

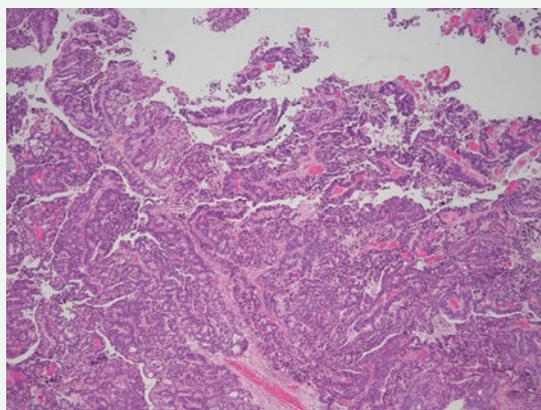


図3 type 2 IPNBの病理組織像

不整で間質の幅が広い不整な乳頭状増生を示す。Hematoxylin-eosin 染色。原図40倍。

●参考文献

- 1) 日本肝胆膵外科学会編：胆道癌取扱い規約 第6版．金原出版，東京，2013．
- 2) Nakanuma Y, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018; 25: 181-187.
- 3) Furukawa T, et al: Virchows Arch. 2005; 447: 794-799.
- 4) Kubota K, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2020; 27: 581-597.
- 5) Aoki Y, et al: J Pathol. 2020 ; 251 : 38-48.

おわりに

日本消化器病学会難治癌対策委員会が発行する難治癌シリーズ第2弾として今回は「胆道癌」を取り上げた。「胆道癌」も第1弾で取り上げた膵癌と同様、治療成績が不良な代表的な癌であり、治療成績向上は喫緊の課題である。

現在、日本胆道学会理事長をさせていただいているが、日本は、胆道癌の罹患率が欧米と比べて高い上に、消化器内科医、消化器外科医、腫瘍内科医のレベルも極めて高く、世界をリードすべき立場にある。今後、新しい診断法、治療法などがわが国から発信されることを期待している。

本冊子は、胆道癌を専門としていない学会員の先生が、診療の合い間にさっと読めるように工夫している。勤務医、開業医、研究医など、幅広い先生に読んでいただくことで、一人でも多くの胆道癌患者が発見され、最善の治療を受けることができれば存外の喜びである。

東北大学大学院 消化器外科学分野 教授
日本消化器病学会「難治癌対策委員会(胆道癌)」担当理事

海野倫明

消化器難治癌シリーズ 一胆道癌

2021年2月

発行： 日本消化器病学会

編集： 日本消化器病学会 難治癌対策委員会(胆道癌)

担当理事： 海野 倫明

委員： 上野 秀樹

上野 誠

尾阪 将人

菅野 敦

小松 嘉人

竹内 裕也

寺島 雅典

肱岡 範

制作協力： 株式会社 協和企画

