

表 1 BT-22 試験における有効性

投与群	抗腫瘍効果					1年生存率	PFS 中央値
	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	NE n (%)	MST (95%CI)	6 M-PFS rate (95%CI)
GC (n=41)	0 (0.0)	8 (19.5)	20 (48.8)	9 (22.0)	4 (9.8)	39.0% (23.7~54.4%)	5.8 M (4.1~8.2 M)
		RR 19.5% DCR 68.3%	(95%CI : 8.8~34.9) (95%CI : 51.9~81.9)			11.2 M (9.1~12.5 M)	47.4% (31.4~63.4%)
GEM (n=42)	0 (0.0)	5 (11.9)	16 (38.1)	17 (40.5)	4 (9.5)	31.0% (17.0~44.9%)	3.7 M (2.1~5.3 M)
		RR 11.9% DCR 50.0%	(95%CI : 4.0~25.6) (95%CI : 34.2~65.8)			7.7 M (6.1~11.0 M)	27.7% (14.0~41.5%)

CR : Complete response, PR : Partial response, SD : Stable disease, PD : Progression of disease, MST : Median survival time, PFS : Progression free survival, M : months, RR : Response rate, DCR : Disease control rate (病勢コントロール率)

表 2 試験中に胆管炎を発症した症例

項目		症例数	GC	GEM
試験開始時の減黄処置の有無	あり なし	12 5	5 2	7 3
減黄処置例の閉塞部位	下部胆管 中部胆管 肝門部胆管 肝門より上流側	2 9 3 2	1 4 1 0	1 5 2 2
減黄処置の種類	EBD PTBD EBD および PTBD	6 6 0	4 1 0	2 5 0
減黄処置の経路	内ろう 外ろう 内外ろう	6 4 2	4 1 0	2 3 2
ステントの材質	EMS プラスチック ステントによる処置なし	6 5 2	2 3 1	4 2 1

GC : gemcitabine/ cisplatin, GEM : gemcitabine EBD : 内視鏡的胆管ドレナージ, PTBD : 経皮経肝胆道ドレナージ, EMS : Expandable metallic stent

いてGC群がGEM群を上回っていた(表1)。一方有害事象については、好中球減少、血小板減少などがGC群に多く認められたが重篤なものは認めなかった。

## II. 減黄処置との関連性について

胆道癌の化学療法において、閉塞性黄疸に対する減黄処置はきわめて重要となってくる。BT-22 試験では、胆道癌化学療法における減黄処置と有効性および安全性との関連についても検討されている。

試験開始時の減黄処置の有無での試験期間中の胆管炎の発現状況は、GEM群、GC群ともに試験開始時に減黄処置を行っていた群で高い傾向にあった(表2)。しかし胆管炎の発症頻度と胆管の閉塞部位、減黄処置の種類(内視鏡的あるいは経皮的)、内外瘻の別、留置

されたステントの材質との間には一定の傾向は認められなかった(表2)。生存期間は試験開始時に減黄処置を実施した群と実施しなかった群の両群において、ともにGC群がGEM群を上回っていた(図3)。有害事象については、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン低下などはGC群に多くみられたが、減黄処置の有無による差はなかった(表3)。

これらの結果より進行胆道癌患者において、黄疸例においても胆道ドレナージを行い、ステント閉塞などによる胆管炎に対しても速やかなステントの交換など、適切に対処することで十分に化学療法の効果を導き出せることを意味している。

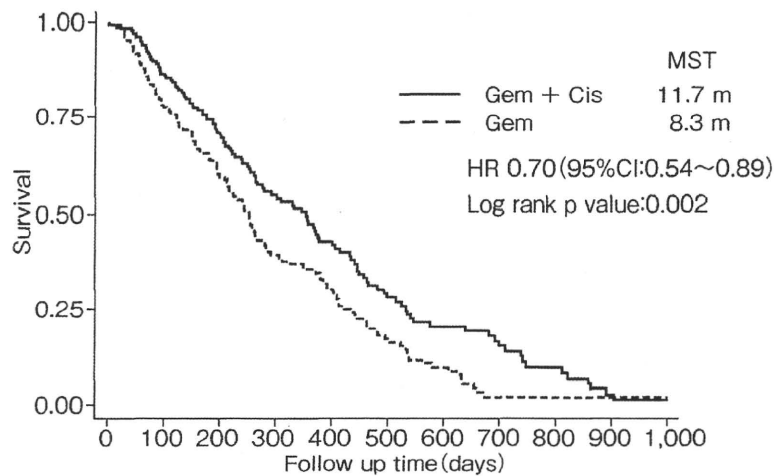


図 1 ABC-02 試験における生存期間

Gem : gemcitabine, Cis : cisplatin, MST : median survival time,  
HR : hazard ratio, CI : confidence interval

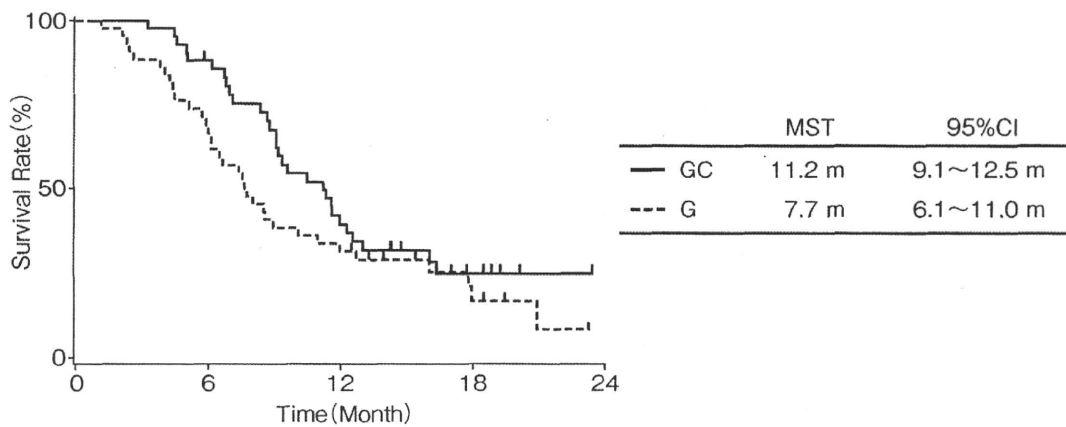
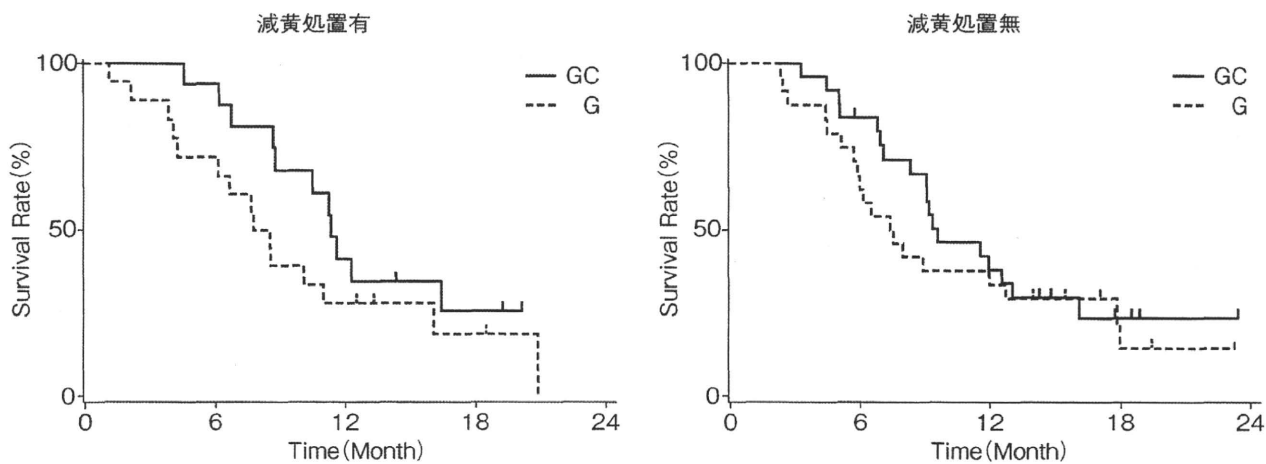


図 2 BT-22 試験における生存期間

G : gemcitabine, GC : gemcitabine + cisplatin, MST : median survival time



	MST	
	減黄有	減黄無
GC	11.3 m	9.6 m
G	8.1 m	7.5 m

図 3 BT-22 試験における減黄処置有無別の生存期間

G : gemcitabine, GC : gemcitabine + cisplatin,  
MST : median survival time

表 3 減黄処置有無別にみた Grade 3/4 の有害事象

有害事象, n (%)	減黄処置あり		減黄処置なし	
	GC N=16	GEM N=18	GC N=25	GEM N=24
Neutropenia	7 (43.8)	8 (44.4)	16 (64.0)	8 (33.3)
Thrombocytopenia	6 (37.5)	1 (5.6)	10 (40.0)	2 (8.3)
Hemoglobin decrease	7 (43.8)	1 (5.6)	8 (32.0)	6 (25.0)
RBC decrease	6 (37.5)	1 (5.6)	8 (32.0)	5 (20.8)
WBC decrease	4 (25.0)	5 (27.8)	8 (32.0)	3 (12.5)
γ-GTP increase	6 (37.5)	7 (38.9)	6 (24.0)	8 (33.3)
ALT increase	4 (25.0)	5 (27.8)	6 (24.0)	2 (8.3)
Anemia	2 (12.5)	0	2 (8.0)	2 (8.3)
Interstitial pneumonia	0	0	1 (4.0)	1 (4.2)
Anorexia	0	0	0	2 (8.3)
Acute renal failure	1 (6.3)	0	0	0
Cholangitis	2 (12.5)	5 (27.8)	0	1 (4.2)

GC : gemcitabine/ cisplatin, GEM : gemcitabine

## おわりに

ABC-02 試験同様に BT-22 試験より GEM+CDDP 併用療法が日本人の進行・再発胆道癌にも有効であることが確認された。同じプラチナ系薬剤である oxaliplatin も GEM との併用で同等以上の成績が報告されており<sup>10,11)</sup>。ヨーロッパでは GEM+oxaliplatin (Gemox) が広く行われているようである。つまり胆道癌の化学療法は GEM+プラチナ系薬剤が標準的治療法と位置づけられている。また BT-22 試験からは、胆道癌特有の閉塞性黄疸や胆管炎に対しても適切なドレナージュ処置を加えることで、十分に治療効果が期待出来ることが示された。今後は他の併用療法の開発や、分子標的薬の導入などにより、胆道癌に対する治療成績のさらなる向上が期待される。

## 参考文献

- 1) Eckel F, Schmid RM : Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma : a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* **96** : 896-902, 2007.
- 2) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, et al. : Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **57** : 647-653, 2006.
- 3) Furuse J, Okusaka T, Boku N, et al. : S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer : a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* **62** : 849-855, 2008.
- 4) Furuse J, Takada T, Miyazaki M, et al. : Guidelines for

- chemotherapy of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **15** : 55-62, 2008.
- 5) Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, et al. : Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* **98** : 418-425, 2008.
- 6) Yoshikawa D, Ojima H, Kokubu A, et al. : Vandetanib (ZD6474), an inhibitor of VEGFR and EGFR signaling, as a novel molecular-targeted therapy against cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* **100** : 1257-1266, 2009.
- 7) Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours : a multicentre randomised phase II study-The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer* **101** : 621-627, 2009.
- 8) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* **362** : 1273-1281, 2010.
- 9) Furuse J, Okusaka T, Miyazaki M, Group eaS : A randomized study of gemcitabine/ cisplatin versus single-agent gemcitabine in patients with biliary tract cancer. *J Clin Oncol* **27** suppl : 221s (abstr 4579), 2009.
- 10) Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. : Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma : a GERCOR study. *Ann Oncol* **15** : 1339-43, 2004.
- 11) Harder J, Riecken B, Kummer O, et al. : Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer* **95** : 848-852, 2006.

\* \* \*

## 胆膵 EUS—FNA のエビデンス 2010

## 胆道疾患に対する EUS-FNA \*

脇岡 範<sup>1)</sup>・原 和生<sup>1)</sup>・水野 伸匡<sup>1)</sup>・澤木 明<sup>1)</sup>・田近 正洋<sup>2)</sup>  
 河合 宏紀<sup>2)</sup>・近藤 真也<sup>2)</sup>・佐伯 哲<sup>1)</sup>・小倉 健<sup>1)</sup>・羽場 真<sup>1)</sup>  
 清水 怜<sup>1)</sup>・友野 輝子<sup>1)</sup>・赤羽 麻奈<sup>1)</sup>・千田 嘉毅<sup>3)</sup>・佐野 力<sup>3)</sup>  
 清水 泰博<sup>3)</sup>・丹羽 康正<sup>2)</sup>・山雄 健次<sup>1)</sup>

要約：本稿では胆嚢，胆管，乳頭部病変の三つに分け，それぞれの EUS-FNA 診断に関する論文を PubMed にて “Gallbladder cancer (or mass, tumor)” “xanthogranulomatous cholecystitis” “Bile duct cancer (or mass, tumor)” “Bile duct stenosis” “amupillary (or papillary) cancer (or mass, tumor)” “sphincter of Oddi dysfunction” と EUS-FNA を key word に検索し，それら論文を紹介した。胆嚢は 4 編，胆管は 9 編（うち総説 2 編），乳頭部は 1 編と膵腫瘍やリンパ節に対する EUS-FNA 診断の論文と比較し報告数は少なかった。診断精度に関しては，感度は胆嚢病変に関しては 83%~100% と高いが，胆管病変は 25~89% と報告者によりばらつきがあった。しかしこれらの報告に共通して言えることは合併症が 1 例も認められておらず，胆道病変に対する EUS-FNA は安全に実施可能と考えられた。胆道病変に対する EUS-FNA による病理診断は閉塞性黄疸を有する症例では ERCP 下細胞診で診断不能時に，あるいは ERCP に先行して，また閉塞性黄疸のない症例では EUS による進展度診断と同時にを行うべき検査法であると言える。

Key words : EUS-FNA, 胆嚢癌, 胆管癌, 乳頭部癌

## はじめに

Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) は，膵腫瘍に対する生検法として 1992 年に Vilmann ら<sup>1)</sup>によって報告され，以降，膵病変，リンパ節病変に対しては比較的安かつ容易に病理検体採取が可能となった。一方，胆道病変に対する EUS-FNA の報告は遅れること 11 年，2003 年に胆嚢病変に対する EUS-FNA が報告され，以降も散見されるようになってはいるが，膵疾患と比較して報告数も各症例数も非常に少ない。しかし日本においても，本年より EUS-FNA に対する保険診療点数が認可され，

今後，本手技の普及が加速度的に進み，胆道疾患に対しても EUS-FNA が広く行われるようになると考えられる。

本稿では，胆道疾患に対する EUS-FNA に関する 14 編の報告を解説する。

## I. 胆嚢に対する EUS-FNA

現在においても胆嚢癌は術前に組織を得ることが困難な疾患であり，良悪性の鑑別は画像診断が中心となっている。CT，EUS あるいは FDG-PET などの画像診断技術が確立し，現在の胆嚢病変の診断体系はほぼ完成され，胆嚢癌の多くはこれら modality により比較的容易に診断できるようになったが，それでもなお，良悪性の判断に悩む症例も少なくない。

胆嚢病変の病理診断に関するこれまでの報告では，胆嚢癌に対する経皮経肝的胆嚢穿刺針生検の報告が比較的多くみられ<sup>2,3)</sup>，その感度は 88% 以上，特異度はお

\* The Role of EUS-FNA for Biliary Disease

1) 愛知県がんセンター中央病院消化器内科 (〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1)  
 2) 同 内視鏡部  
 3) 同 消化器外科

表 1 胆嚢病変に対する EUS-FNA

著者	雑誌/発行年	症例数 (内訳)	組織採取率 (%)	感度 (%)	特異度 (%)	正診率 (%)	合併症 (%)
Jacobson et al <sup>5)</sup>	GIE/2003	6 (胆嚢癌 5 XGC 1)	100	83.3	100	83.3	0
Varadarajulu et al <sup>6)</sup>	Endoscopy/2005	6 (胆嚢癌 5, 慢性胆嚢炎 1)	83.3	100	N/A	N/A	0
Meara et al <sup>7)</sup>	Cytopathology/2006	7 (胆嚢癌 7)	100	80	100	85.7	0
Hijioka et al <sup>8)</sup>	GIE/2010	15 (胆嚢癌 10 XGC 5)	86.6	90	100	93.3	0

N/A : not applicable XGC : Xanthogranulomatous cholecystitis

およそ 100% と比較的良好であるが、それらの報告では進行例が中心で、また合併症として腹痛が 4.5%、胆汁性腹膜炎も 1~6% の頻度と報告され<sup>2,3)</sup> 安全性に問題があり、また播種の危険性も考えられる。ERC もしくは PTC 下の胆汁細胞診も有用であるが、当科の 121 例の胆嚢癌に対する胆汁細胞診の成績 (未発表データ) では閉塞性黄疸を伴っている症例 (57 例) だけに限っても、49.1% (28/57)、胆管生検と組み合わせても 55.5% (15/27) の陽性率であり、決して満足のいくものではない。しかし、Itoi ら<sup>4)</sup> の経乳頭的胆嚢胆汁細胞診における胆嚢癌の診断能に関する報告では pT<sub>2</sub> までの比較的早期の胆嚢癌に対し、感度 100%、正診率 99% と優れた成績を報告している。ただし、熟練した技術を有している施設をもってしても ENGBD の成功率は 90% 弱であり、その手技の困難さが問題点として残る。

一方、胆嚢病変に対する EUS-FNA による生検法に関する論文はこれまでに 4 編 (表 1) が報告されているにすぎない。

胆嚢病変に対する EUS-FNA の主な目的としては、①胆嚢癌と考えられる症例に対する組織学的なエビデンスの取得、②画像上、胆嚢癌か慢性胆嚢炎、特に黄色肉芽腫性胆嚢炎 (xanthogranulomatous cholecystitis: XGC) か鑑別困難な症例に対する確定診断があげられる。Jacobson ら<sup>5)</sup> は 6 例 (胆嚢癌, n=5; XGC, n=1) の胆嚢病変に対して EUS-FNA を行い正診率は 83.3% (5/6) で、1 例が偽陰性であったとしている。Varadarajulu ら<sup>6)</sup> も同様に 6 症例 (胆嚢癌, n=5; 慢性胆嚢炎, n=1) に対して EUS-FNA を試みているが、胆嚢癌の 1 例は介在する血管を避けることが出来ずに胆嚢自体の穿刺が不可能であった症例を除いて全例に正診が得られたと報告している。Meara ら<sup>7)</sup> は 7 例の胆嚢癌に対して EUS-FNA を行い、感度 80%、特異度 100%、正診率 85.7% であった。著者ら<sup>8)</sup> は、15 例の胆嚢病変 (胆嚢癌, n=10; XGC, n=5) に対して EUS-FNA を行い、組織採取率 86.6% (13/15)、感度 90%、特異度 100%、正診率 92.3% であった。

著者らの胆嚢病変に対する EUS-FNA のアプロー

チは、胆嚢癌に対する組織学的エビデンスの取得目的と、黄色肉芽腫性胆嚢炎との鑑別を目的とする場合とは異なる。前者の場合は、穿刺可能な腫大リンパ節を認めた場合にはまずこれを穿刺し、それで癌陰性であった場合には胆嚢病変自体を穿刺する。後者の場合には、最初から胆嚢病変を穿刺し、可能であればリンパ節も穿刺する。リンパ節も含めて癌陰性であり、かつ胆嚢病変より foamy cell が認められたら、胆嚢癌よりも XGC として経過観察 (ただし念のため 1 ヶ月後の再検をするなどの厳重な経過観察) を行う方針をとっている。

胆嚢病変に対する EUS-FNA が膵臓やリンパ節病変に比べて普及していない理由の一つに合併症への危惧がある。胆嚢は管腔臓器であるため、胆嚢癌であった場合に穿刺針先端が胆嚢内腔に入り胆汁が漏出すると、膵粘液性嚢胞性腫瘍と同様<sup>9)</sup> に腹膜播種を起こす危険性があることは想像に難くない。また胆嚢壁の薄さからも胆汁性腹膜炎も危惧されるところである。実際、前述のように経皮経肝的胆嚢穿刺針生検の場合は胆汁性腹膜炎の頻度が 1~6% も報告<sup>2,3)</sup> されている。しかしながら、EUS-FNA を実施したこれまでの四つの報告からは合併症は 1 例も報告されていない。この差は EUS を用いることで、経胃、経十二指腸など多くのルートからの穿刺が可能であり、病変までの距離が短く、かつ胆嚢内腔に誤穿刺することなく正確な穿刺が可能であるからと思われる。

またもう一つの理由として、EUS-FNA で XGC の診断根拠となる foamy cell を認めた場合、この所見をもって胆嚢癌を否定してよいかとの疑問が残る。実際、XGC と胆嚢癌の合併例の報告<sup>10~12)</sup> もあり、その頻度は 2~15%<sup>10,11)</sup> にのぼるとされている。しかしながら、多くの XGC に合併した胆嚢癌は胆嚢頸部に存在し、これによる胆嚢内圧の上昇により胆嚢粘膜の損傷や Rokitsansky-Ashoff sinus (RAS) の破綻が XGC と胆嚢癌との合併の機序であると考えられている<sup>11,13)</sup>。このため胆嚢病変の観察には XGC そのものの観察だけでなく、胆嚢頸部、胆嚢管の詳細な観察も不可欠であり、EUS ではこれら両方の詳細な観察が可能

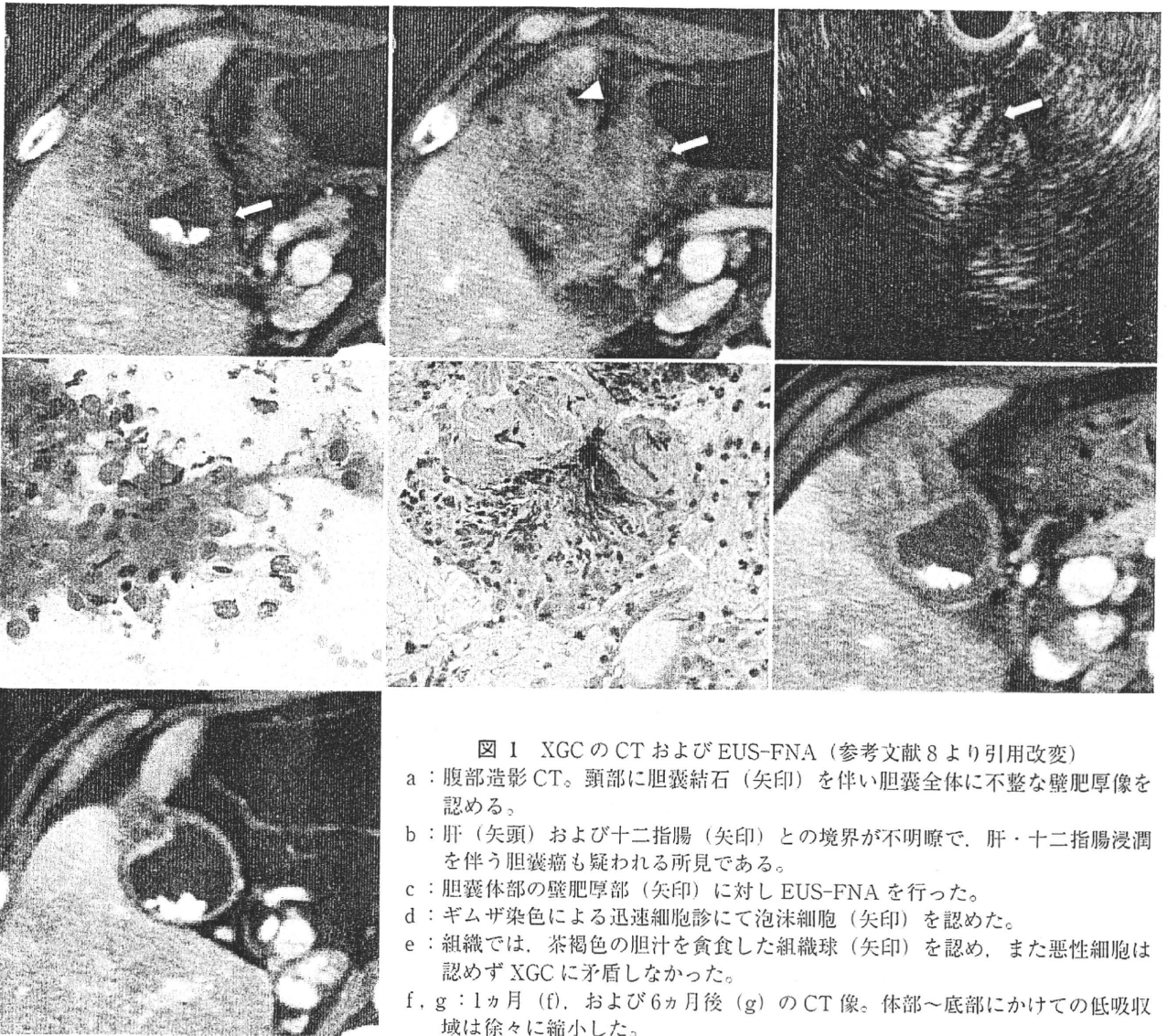


図1 XGCのCTおよびEUS-FNA (参考文献8より引用改変)  
 a: 腹部造影CT。頸部に胆嚢結石(矢印)を伴い胆嚢全体に不整な壁肥厚像を認める。  
 b: 肝(矢頭)および十二指腸(矢印)との境界が不明瞭で、肝・十二指腸浸潤を伴う胆嚢癌も疑われる所見である。  
 c: 胆嚢体部の壁肥厚部(矢印)に対しEUS-FNAを行った。  
 d: ギムザ染色による迅速細胞診にて泡沫細胞(矢印)を認めた。  
 e: 組織では、茶褐色の胆汁を貪食した組織球(矢印)を認め、また悪性細胞は認めずXGCに矛盾しなかった。  
 f, g: 1ヵ月(f)、および6ヵ月後(g)のCT像。体部～底部にかけての低吸収域は徐々に縮小した。

a	b	c
d	e	f
g		

であり、XGC併存胆嚢癌を見落とすリスクは軽減され  
ると考えられる。

症例1: 図1にEUS-FNAにて診断できた胆嚢癌類似のXGC症例を呈示する。57歳、女性。食欲不振にて近医を受診し胆嚢に腫瘍性病変を認め紹介となった。腹部CTでは頸部に胆嚢結石(図1a)を伴い胆嚢全体に不整な壁肥厚像を認め、肝および十二指腸(図1b)との境界が不明瞭で、肝・十二指腸浸潤を伴う胆嚢癌もしくはXGCが疑われた。鑑別診断目的に胆嚢体部の壁肥厚部に対しEUS-FNA(図1c)を施行したところ、ギムザ染色による迅速細胞診にて泡沫細胞を認めた(図1d)。組織所見でも茶褐色の胆汁を貪食した組織球を認め、悪性細胞はなくXGCに矛盾しない所見であった(図1e)。患者の希望もありXGCとして厳重に経過観察を行った。1ヵ月後、および6ヵ月後のCT像(図1f, g)では体部～底部にかけての低吸収域は徐々に縮小した。

## II. 胆管に対するEUS-FNA

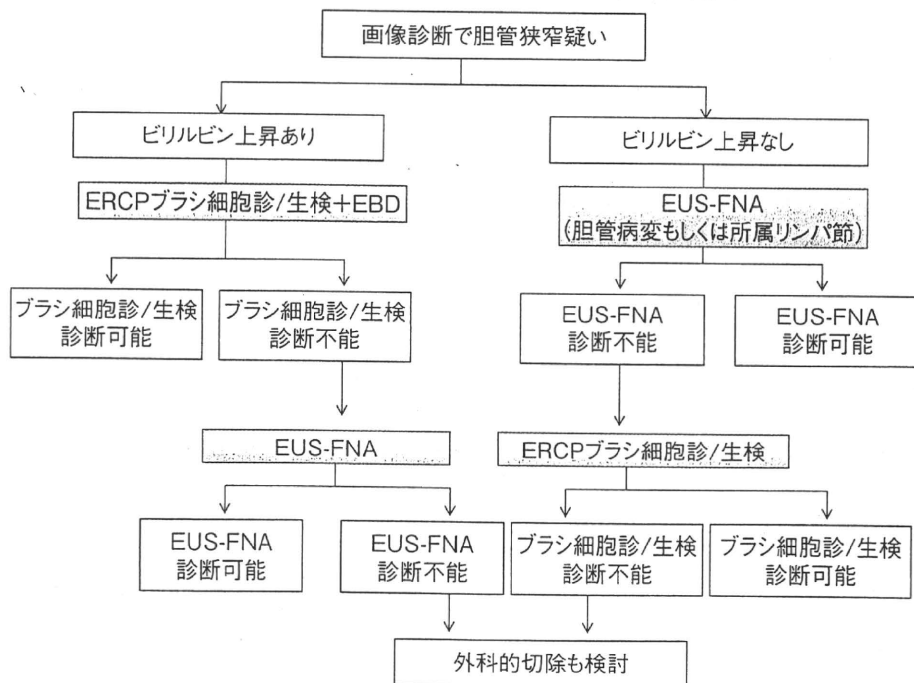
胆管系には種々の疾患や異常所見がみられる。その中で胆管の狭窄像は最もよく経験される所見の一つであるが、その原因として大きく悪性腫瘍によるものと良性病変によるものに分けることができる。後者の良性胆管狭窄は炎症や外傷に起因するが、多くの症例は硬化性胆管炎の範疇に属する<sup>14)</sup>。胆管の狭窄性病変に対する良悪性の鑑別は難渋する例も多く、これまでの手術症例の報告をみても、Nakayamaら<sup>15)</sup>は、悪性を疑った肝門部胆管狭窄99例の切除例で、71例が胆管癌、14例が胆嚢癌、14例が良性と最終診断され、誤診率は14.1%(14/99)であったと報告している。一方、菅原ら<sup>16)</sup>の報告では308例中、誤診率は3.2%(10/308)と他の報告に比べかなり低率ではあるが、high volume centerである所以のバイアス(すでに診

表 2 胆管病変に対する EUS-FNA

著者	雑誌/発行年	対象疾患	症例数 (内訳)	組織採取率 (%)	感度 (%)	特異度 (%)	正診率 (%)	合併症 (%)
Fritscher-Ravens et al <sup>28)</sup>	Am J Gastroenterol /2003	ERCP-BC で陰性もしくは診断不能であった肝門部胆管狭窄	44 (胆管癌 26, その他悪性 5, 良性 12)	97.7	89	100	91	0
DeWitt J et al <sup>29)</sup>	GIE/2006	ERCP-BC で陰性もしくは診断不能であった上部・肝門部胆管狭窄	24 (悪性 17, 良性 7)	100	77	100	79	0
Lee et al <sup>30)</sup>	Am J Gastroenterol /2004	ERCP-BC で診断不能であった胆管狭窄	28 (悪性 7, 良性 21)	100	47	100	N/A	0
Eloubeidi et al <sup>31)</sup>	Clin Gastroenterol Hepatol/2004	胆管癌を疑い BC 陰性であった胆管狭窄	25 (悪性 21, 良性 4)	100	86	100	88	0
Meara et al <sup>7)</sup>	Cytopathology /2006	胆管癌を疑った症例 (12 例は BC 施行し感度 13%)	43 (悪性 30, 良性 13)	97.7	87	100	90.6	0
Byrne et al <sup>32)</sup>	Endoscopy /2004	胆管腫瘍もしくは胆管狭窄を来した症例	35 (悪性 16, 良性 12, 良悪最終診断困難 7)	100	45	100	73.9	0
Rösch et al <sup>26)</sup>	GIE/2004	胆道癌 (膵癌による胆道狭窄は著者により除いた)	12 (胆管癌 12)	N/A	25	100	N/A	0

N/A : not applicable BC (Brushing cytology プラシ細胞診)

表 3 ERCP と EUS-FNA による胆管狭窄の診断体系

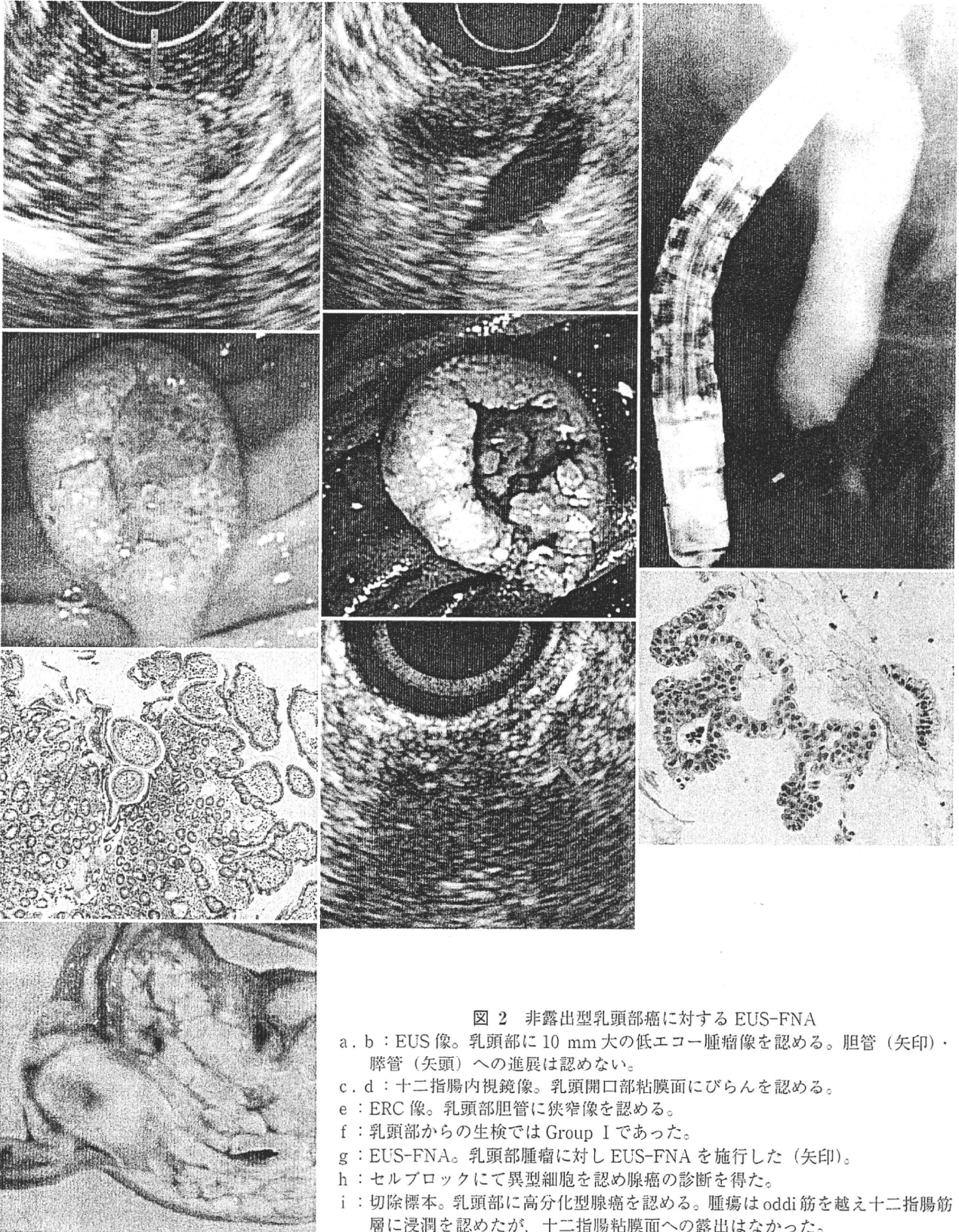


(参考文献 31 より改変)

断がついて紹介となるケースが多い) によるものかもしれないと述べている<sup>17)</sup>。

これまでに胆管狭窄に対する術前病理学的診断の正診率の向上に向けた工夫は数多く報告されている。病理診断のための Conventional modality としては PTC もしくは ERC 下の胆汁細胞診, プラシ細胞診, 生検があり, まずこれらの成績について触れてみたい。胆管癌に対する胆汁細胞診の成績としては, 6~100%と

され, かなりのばらつきが認められる<sup>18~20)</sup>。これは検体採取の方法や回数が異なっていることによるものと考えられる。胆管癌に対する ERC 下のプラシ細胞診の陽性率は約 44~80%とされている<sup>21,22)</sup>。胆管生検の陽性率は 41~92%<sup>23~25)</sup>とプラシ細胞診より高い陽性率が報告されている。Rösch ら<sup>26)</sup>は, 多数の文献を解析し, 2,472 例 (22 文献) の平均陽性率は, プラシ細胞診で 49%, 胆管生検で 66%と報告している。プラシ



a	b	e
c	d	
f	g	h
i		

図 2 非露出型乳頭部癌に対する EUS-FNA

- a, b : EUS 像。乳頭部に 10 mm 大の低エコー腫瘤像を認める。胆管 (矢印)・膵管 (矢頭) への進展は認めない。
- c, d : 十二指腸内視鏡像。乳頭開口部粘膜面にびらんを認める。
- e : ERC 像。乳頭部胆管に狭窄像を認める。
- f : 乳頭部からの生検では Group I であった。
- g : EUS-FNA。乳頭部腫瘤に対し EUS-FNA を施行した (矢印)。
- h : セルブロックにて異型細胞を認め腺癌の診断を得た。
- i : 切除標本。乳頭部に高分化型腺癌を認める。腫瘍は oddi 筋を越え十二指腸筋層に浸潤を認めたが、十二指腸粘膜面への露出はなかった。



細胞診と胆管生検での組み合わせをすることで、その陽性率は62~82%に上昇する<sup>19,27)</sup>と報告しているが陰性適中率は39%と低く<sup>27)</sup>決して満足できる数値ではない。胆管生検では、生検鉗子が胆管に接線方向となり採取困難な場合も多く存在することなど技術的な面に加え改良すべきデバイスの問題もある。

一方、EUS-FNAによる胆管病変に対する組織採取は新しいmodalityとして2003年以降報告されている。胆管狭窄に対するEUS-FNAの論文は7編の原著論文と2編の総説が報告されており、それらを紹介する。上部/肝門部胆管狭窄に限定した論文は2編報告されている。Fritscher-Ravensら<sup>28)</sup>はERCPブラシ細胞診で陰性もしくは診断不能であるが画像診断上で胆管癌が疑われる肝門部胆管狭窄44例に対しEUS-FNAを行い、組織採取率97.7%、感度89%、特異度100%、正診率91%と報告している。同様にDewittら<sup>29)</sup>は胆管癌が疑われるもブラシ細胞診で陰性もしくは診断不能であった24例の上部/肝門部胆管狭窄症例に対しEUS-FNAを行い、組織採取率100%、感度77%、特異度100%、正診率79%と報告しており、ERCPにて診断不能な症例はEUS-FNAによる組織採取を推奨している。Lee<sup>30)</sup>、Eloubeidi<sup>31)</sup>、Mearaら<sup>7)</sup>はブラシ細胞診陰性の胆管癌(肝門部~下部胆管含む)に対しEUS-FNAを施行し、感度はそれぞれ47%、86%、87%、特異度は全て100%と報告した。

一方、Byrneら<sup>32)</sup>、Röschら<sup>26)</sup>はERCに先行またはERC細胞診併用でEUS-FNAを行い報告している。Röschら<sup>26)</sup>は50例の胆管狭窄病変(腺癌16例、胆管癌12例、良性狭窄22例)に対してEUS-FNAを行い、全体では正診率70%であるが、胆管癌に限ると正診率は25%と低値である一方で、ERCPでの正診率は75%であったとし、胆管癌を疑う場合にはERCPを最初に行うのが現実的であると報告している。

これらの報告において特記すべきは合併症が1例も認められていないことであり、胆道病変に対してもEUS-FNAは安全に実施可能な手技であると思われる。

これら七つの報告のreviewをしたPaveyら<sup>33)</sup>、Conwayら<sup>34)</sup>は、胆道疾患に対するEUS-FNAは、画像上は胆管癌を疑うがERCP細胞診で診断不能時のレスキューに特に有用であると述べている。胆道疾患におけるエビデンス取得の診断体系としては表3に示したように黄疸症例はまずERCP下の細胞組織診を行い、診断不能時にEUS-FNAを行う。無黄疸時には胆管病変もしくは所属リンパ節からのEUS-FNAを第一に試み診断不能時にERCP下の細胞診・組織診を試みるのが欧米のスタンダードとなっている。

### III. 乳頭部病変に対するEUS-FNA

乳頭部癌は黄疸、発熱などの症状が出現するが、近年の検診の普及に伴い、症状なしに内視鏡検査にて乳頭部腫瘍が疑われ、精査される例も増加している。診断のセカンドステップは癌か否かの鑑別診断であるが、前癌病変と考えられている腺腫や、一部に癌が存在する腺腫内癌、またそれらとの鑑別が困難な乳頭炎の症例も多く、生検による病理学的診断は必ずしも容易ではない<sup>35)</sup>。乳頭括約筋切開(EST)を付加しての生検<sup>36)</sup>もその正診率は80%程度との報告もある。診断困難時には内視鏡的乳頭切除術による診断的治療<sup>37)</sup>なども行われているが、EUS-FNAを用いて乳頭部病変の病理学的確定診断を試みている施設は数少ないと思われる。

Pubmedにて“papilla/amupulla/amupullary (or papillary) cancer/amupullary (or papillary) tumor/SOD (sphincter of Oddi dysfunction)”と“EUS-FNA”で検索を行ったがヒットしたのはわずか1件のみであった<sup>38)</sup>。これはHigh volume centerであるUniversity of Californiaからのinvited paperであるが、27例の乳頭部腫瘍の症例中、20例にEUS-FNAを行い、35%(7/20)が診断可能であり、その内訳は腺癌5例、腺腫1例、内分泌腫瘍1例であったと報告している。ただしこれは2000年DDW abstractの引用でT stageなどの詳細も不明で、肝転移症例などの進行例も含まれており、その評価には問題も残る。実臨床で、EUS-FNAが乳頭部病変に対して有用性を発揮するのは、ERCP下の生検で良悪鑑別困難な症例、T1/T2等の小病変であると思われるが、このような論文は認められなかった。

当院で経験したEUS-FNAが有用であった非露出腫瘤型乳頭部癌症例を提示する。

症例2:74歳、男性。軽度の肝機能障害を認めたために腹部USを行ったところ総胆管の拡張を認めたため精査目的に入院となった。EUS(図2a)では乳頭部に10mm大の低エコー腫瘤像を認めた。内視鏡像(図2b,c)では口側隆起の腫大は認めないものの乳頭開口部に発赤調のびらん面を認めた。ERC(図2d)では乳頭部胆管は軽度不整狭窄像を認めた。乳頭部生検、胆管ブラシ細胞診を行うもそれぞれgroup I(図2e), class Iであった。このため乳頭部腫瘍に対しEUS-FNA(図2f)を施行したところ、組織診(図2g)にてadenocarcinomaの結果であり腭頭十二指腸切除術を施行した。乳頭部に中分化型腺癌を認め、腫瘍は

oddi 筋を越え十二指腸固有筋層に僅かに浸潤を認めしたが、十二指腸粘膜面への露出はなかった(図 2h)。最終診断は非露出型乳頭部癌(pT<sub>2</sub>, Ac, 13×7 mm, Panc<sub>0</sub>, Du<sub>2</sub>, tub<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, N<sub>1</sub>, M<sub>0</sub>, stage III) の診断であった。

## ま と め

胆道疾患診断に対する EUS-FNA の報告は未だ非常に少ないが、胆道疾患は悪性ととの鑑別が困難な炎症性疾患が多数存在し、また手術となると患者さんには大変侵襲が大きくなるため、胆道疾患に対しても比較的確実、かつ安全性の高い EUS-FNA は ERC による確定診断不能時の強力なツールになり得ると考えられた。

## 参 考 文 献

- 1) Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, et al. : Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 38 : 172-173, 1992.
- 2) Zargar S, Khuroo M, Mahajan R, et al. : US-guided fine-needle aspiration biopsy of gallbladder masses. *Radiology* 179 : 275-278, 1991.
- 3) Wu S, Lin K, Soon M, et al. : Ultrasound-guided percutaneous transhepatic fine needle aspiration cytology study of gallbladder polypoid lesions. *Am J of Gastroenterol* 91 : 1591-1594, 1996.
- 4) Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, et al. : Preoperative diagnosis and management of thick-walled gallbladder based on bile cytology obtained by endoscopic transpapillary gallbladder drainage tube. *Gastrointestinal Endoscopy* 64 : 512-519, 2006.
- 5) Jacobson B, Pitman M, Brugge W : EUS-guided FNA for the diagnosis of gallbladder masses. *Gastrointest Endosc* 57 : 251-254, 2003.
- 6) Varadarajulu S, Eloubeidi M : Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the evaluation of gallbladder masses. *Endoscopy* 37 : 751-754, 2005.
- 7) Meara R, Jhala D, Eloubeidi M, et al. : Endoscopic ultrasound-guided FNA biopsy of bile duct and gallbladder : analysis of 53 cases. *Cytopathology* 17 : 42-49, 2006.
- 8) Hijioka S, Mekky MA, Bhatia V, et al. : Can EUS-guided FNA distinguish between gallbladder cancer and xanthogranulomatous cholecystitis? *Gastrointest Endosc* 72 : 622-627, 2010.
- 9) Yamao K : Complications of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB) for pancreatic lesions. *Journal of Gastroenterology* 40 : 921-923, 2005.
- 10) Benbow E : Xanthogranulomatous cholecystitis associated with carcinoma of the gallbladder. *Postgrad Med J* 65 : 528-531, 1989.
- 11) Lee H, Joo K, Kim D, et al. : A case of simultaneous xanthogranulomatous cholecystitis and carcinoma of the gallbladder. *Korean J Intern Med* 18 : 53-56, 2003.
- 12) Krishnani N, Dhingra S, Kapoor S, et al. : Cytopathologic diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis and coexistent lesions. A prospective study of 31 cases. *Acta Cytologica* 51 : 37, 2007.
- 13) 豊川秀吉 : 黄色肉芽腫性胆嚢炎の診断と治療. *胆道* 23 : 649-653, 2009.
- 14) 中沼安二, 原田憲一, 佐藤保則, ほか : 良性胆管狭窄の病理. *肝胆膵画像* 12 : 287-295, 2010.
- 15) Nakayama A, Imamura H, Shimada R, et al. : Proximal bile duct stricture disguised as malignant neoplasm. *Surgery* 125 : 514-521, 1999.
- 16) 菅原 元, 西尾秀樹, 江畑智希, ほか : 癌との鑑別が問題となった良性胆管狭窄切除例の検討—肝門部胆管癌疑診例. *肝胆膵画像* 12 : 349-359, 2010.
- 17) 棚野正人 : 鑑別が困難な良性胆管狭窄. *肝胆膵画像* 12 : 283-286, 2010.
- 18) 川井俊郎, 藤井丈士, 櫻井信司, ほか : 胆管病変に対する PTCD 胆汁細胞診の陽性率に関与する因子について. *日臨細胞会誌* 37 : 156-161, 1998.
- 19) de Bellis M, Sherman S, Fogel E, et al. : Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 2). *Gastrointestinal Endoscopy* 56 : 720-730, 2002.
- 20) Parasher V, Huibregtse K : Endoscopic retrograde wire-guided cytology of malignant biliary strictures using a novel scraping brush. *Gastrointestinal Endoscopy* 48 : 288-290, 1998.
- 21) Harewood G, Baron T, Stadheim L, et al. : Prospective, blinded assessment of factors influencing the accuracy of biliary cytology interpretation. *Am J Gastroenterol* 99 : 1464-1469, 2004.
- 22) Selvaggi S : Biliary brushing cytology. *Cytopathology* 15 : 74-79, 2004.
- 23) Kubota Y, Takaoka M, Tani K, et al. : Endoscopic transpapillary biopsy for diagnosis of patients with pancreaticobiliary ductal strictures. *Am J Gastroenterol* 88 : 1700-1704, 1993.
- 24) Tamada K, Tomiyama T, Wada S, et al. : Endoscopic transpapillary bile duct biopsy with the combination of intraductal ultrasonography in the diagnosis of biliary strictures. *Gut* 50 : 326, 2002.
- 25) Domagk D, Poremba C, Dietl K, et al. : Endoscopic transpapillary biopsies and intraductal ultrasonography in the diagnostics of bile duct strictures : a prospective study. *Gut* 51 : 240, 2002.
- 26) Rösch T, Hofrichter K, Frimberger E, et al. : ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A pro-

- spective comparative study. *Gastrointestinal Endoscopy* **60** : 390-396, 2004.
- 27) Jailwala J, Fogel E, Sherman S, et al. : Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointestinal Endoscopy* **51** : 383-1390, 2000.
  - 28) Fritscher-Ravens A, Broering D, Knoefel W, et al. : EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. *Am J Gastroenterol* **99** : 45-51, 2004.
  - 29) DeWitt J, Misra V, LeBlanc J, et al. : EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results. *Gastrointestinal Endoscopy* **64** : 325-333, 2006.
  - 30) Lee J, Salem R, Aslanian H, et al. : Endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration of unexplained bile duct strictures. *Am J Gastroenterol* **99** : 1069-1073, 2004.
  - 31) Eloubeidi M, Chen V, Jhala N, et al. : Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of suspected cholangiocarcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatol* **2** : 209-213, 2004.
  - 32) Byrne M, Gerke H, Mitchell R, et al. : Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of bile duct lesions. *Endoscopy* **36** : 715-719, 2004.
  - 33) Pavey D, Gress F : The role of EUS-guided FNA for the evaluation of biliary strictures. *Gastrointestinal Endoscopy* **64** : 334-337, 2006.
  - 34) Conway J, Mishra G : The role of endoscopic ultrasound in biliary strictures. *Current Gastroenterology Reports* **10** : 157-162, 2008.
  - 35) DeOliveira ML, Trivino T, de Jesus Lopes Filho G : Carcinoma of the papilla of Vater : are endoscopic appearance and endoscopic biopsy discordant? *J Gastrointest Surg* **10** : 1140-1143, 2006.
  - 36) Menzel J, Poremba C, Dietl KH, et al. : Tumors of the papilla of Vater--inadequate diagnostic impact of endoscopic forceps biopsies taken prior to and following sphincterotomy. *Ann Oncol* **10** : 1227-1231, 1999.
  - 37) Bohnacker S, Soehendra N, Maguchi H, et al. : Endoscopic resection of benign tumors of the papilla of vater. *Endoscopy* **38** : 521-525, 2006.
  - 38) Chang K : State of the art lecture. endoscopic ultrasound (EUS) and FNA in pancreatico-biliary tumors. *Endoscopy* **38** : 56, 2006.

\* \* \*

## 座談会 特集●胆管癌の進展度診断と治療戦略

### 胆管癌診療の現状と課題

久津見 弘	神戸大学大学院地域医療ネットワーク 分野・消化器内科学分野
力山 敏樹	東北大学肝胆膵外科
祖父尼 淳	東京医科大学消化器内科
味木 徹夫	神戸大学肝胆膵外科
井岡 達也	大阪府立成人病センター検診部消化器 検診科

日時：平成 22 年 3 月 29 日 (月)

場所：日本消化器病学会事務局

久津見 皆さんご存じのように、胆道癌は現在、肺癌、胃癌、大腸癌、肝癌、膵癌に次いで6番目に死亡数の多い癌であり、近年増加傾向にあります。また、進行した場合は一般的に予後不良であり、外科的切除以外に根治が期待できる治療法はありません。胆道癌取扱い規約では、その発生部位に応じて肝内胆管癌と肝外胆管癌、乳頭部癌、胆嚢癌に区別され、それらの進展様式や予後はそれぞれ特色があります。本座談会では胆管癌に焦点を当てて、その診断と治療についてディスカッションをしたいと思います。よろしくお願ひします。

最初に診断から入りたいと思います。病変の局所診断は、胆管壁に沿った水平方向と、壁外に向かう垂直方向の2つの診断があります。垂直方向の深達度が比較的浅いものでも水平方向に進展が広く及んでいる場合には切除が難しくなったりするということが胆管癌の特徴です。特に肝門部は極めて複雑で、さまざまな因子が外科切除の可否および切除術式にかかわるため、正確な進展度診断が治療方針の決定に重要となります。そこで各モダリティーの診断能について述べていただきたいと思っています。この点について、祖父尼先生と力山先生にお願いできればと思います。まず祖父尼先生、各モダリティーを用いた診断の概略についてお話しいただけますか。

祖父尼 胆道癌の患者さんは黄疸か肝機能障害で受診されることが多いと思います。画像診断の進め方としては、まず最初にUS (Ultra Sonography; 腹部超音波検査) が多くの施設で行われると思います。そこで胆管癌が疑われるのであれば、MDCT (Multi Detector-row Computed Tomography), MRI (MRCP; Magnetic Resonance Cholangiopancreatography), EUS (Endoscopic Ultrasoundscopy) といった精査に進んでいきますが、上部～肝門部ではMRCPがその後の治療戦略を練る上で重要なインフォメーションを与えてくれます。最も重要となるのはドレナージ前にMDCTやMRCPをとることだと思います (Figure 1)。さらにMDCTでは、あとで再評価あるいは3Dアンギオを確認できるように、thin sliceの画像をCD-Rに作成しておくことが大事です。胆管癌の診断では、先ほどもありましたが、垂直方向、水平方向の診断となります。垂直方向の診断は、MDCTで十分評価できると思いますが、水平方向の診断はMDCTのみでは難しいのではないかと思います。垂直方向の診断ではMDCTで腫瘍の局在、広がり、膵、十二指腸浸潤などが評価できると思いますが、水平方向ではその後のERCP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography) 関連手技、IDUS (Intraductal Ultrasonography) やPOCS (Peroreal Pancrea-

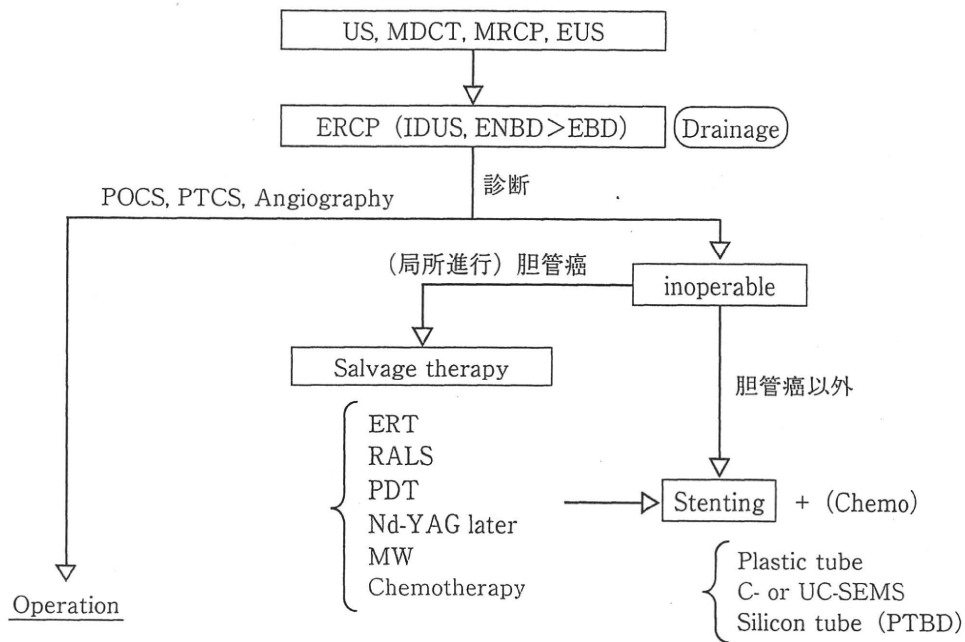


Figure 1. 悪性胆道疾患に対する診断治療のアルゴリズム.

toscopy) を含めた評価が必須となるでしょう。あと施設によっては EUS です。EUS で腫瘍の進展の程度、膵や十二指腸浸潤といったものを評価できます。あとはどの程度まで壁進展をしているかは壁肥厚で評価していきます。

久津見 いま祖父尼先生に診断のストラテジーについてお話いただきました。その中で、ダイナミック CT での水平方向診断は難しいのではないかとのお話でしたが、この点については力山先生どうでしょうか。

力山 私たちは、何回か学会や論文で発表させていただいているのですが、「まず MDCT ありき」ということを大原則にしています。99 年にわれわれのところに初めて MDCT が入り、症例を集めて 2000 年頃から発表し始めたときには、「絶対に無理だ」と散々叩かれたのですが、5 年くらいしてようやくいろいろな施設に広まって、今は 0.5mm くらいのボクセルで作れますので、相当細かい画像がえられるようになってきて、特に外科系の先生たちは、まず減黄前に MDCT というところは、ほぼすべての方が同意してくださっているのではないかなと思います。垂直進展に関してはほぼ 100% 近い診断がえられると思っておりますが、確かに、先生がおっしゃるように水

平進展に関してはディスカッションがあるところです。組織学的な診断がついていて、かつ壁肥厚があるものに関する進展範囲はほぼ 100% 水平方向も診断可能と思っています。ただし、IgG4 関連の硬化性胆管炎ですとか、質的診断がついていないものに関しては難しいと思っています。水平方向進展度診断に関しシリーズとして 3~4 回同じような検討を行っているのですが、過大評価はほぼなく、ほとんどが過小評価です。その過小評価も、ほぼすべてが上皮内進展とか粘膜進展といわれているようなものなので、壁肥厚があって造影増強効果をとまなうような部分までは少なくとも浸潤しているという診断をわれわれはしています。ですから、過大評価がなく過小評価がありうるというのは逆をいえば、非切除症例の選択にはそれだけで十分かなと考えています。MDCT で水平方向を診断して、上皮内進展とか乳頭状の増殖をするようなものに関しては POCS とか IDUS も内科の先生にお願いしてやっていただいているという形です。基本スタンスとしては、最初に MDCT ありきというところです。

久津見 上皮内進展に関してですが過小評価、つまり、切除したけれども、MDCT の読みより末梢側に進展していた症例は何%くらいあるので

しょうか。

カ山 シリーズでちょっと違うのですが、だいたい20~25%は過小評価になります (Figure 2)。アーチファクトがない、いわゆるチューブが入ってない症例だけをピックアップすると8%程度ですが、トータルでいうとだいたい20~25%くらいですね。

久津見 ドレナージをされている症例を含めて20~25%ですね。

カ山 はい。正診率が75%と78%という2つのシリーズがあるものですから、だいたい25%くらいが過小評価かなと。

久津見 ドレナージをされていないと10%を切る正診率はよい成績ですね。

カ山 そうですね。

久津見 ドレナージはなしで、とにかくまずMDCTを撮ってしまうことが先生のところでは原則ですね。ただ、紹介されてくる中でドレナージされているものも多いと思いますが…。

カ山 そうですね。

久津見 井岡先生のところはどうか。

井岡 内視鏡的胆道ステント留置術が広く行われるようになっていきますので、CT撮影前でも、まず減黄してあげようという現場の先生方のお考えは十分に納得できます。しかし、ステント留置によって胆管の壁肥厚がおこって、きちんとした診断がされ難くなってしまうことが懸念されます。

味木 MDCTに関しては、ドレナージチューブが入って何日目くらいまで癌の進展範囲の診断に役立つかという点はどうか？1週間まではある程度可能、という意見もありますが。

カ山 私たちにはそれはわからないですね。残念ながらまだ検討したことがないので。

祖父尼 われわれも検討はしていませんが、ドレナージチューブが留置され、黄疸が解除され、ある程度経つと相対的に壁が厚くみえてしまったり、二次的な炎症の修飾なのか、悪性部分ではなくても厚くなったり、壁が造影されてくる場合もあり、診断が困難になってきます。さらにチューブで光ってよくわからなくなりますし、組織型に



久津見 弘

よっても変わってきますが、MDCTの造影動態で壁進展の程度をみますのでMDCTはドレナージ前に行うのがベストと思います。

カ山 PTBD (Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage) だとちょっと引き抜いて撮影したり、ENBD (Endoscopic Naso Biliary Drainage) の場合は抜いていただいて、撮影してもう1回入れ直すということもやるのですが、CTでは拡張した胆管と狭窄部位とのコントラストというのも非常に大事ですので、一度減黄が効いてペシヤコになったドレナージの効いた胆管は、壁肥厚や造影効果も修飾されますので、炎症との鑑別は困難ですよ。

味木 壁が硬いかどうかというのは、胆管造影をしながらCTを撮って作成した3D胆管構築像も参考にしています。しかし、壁の硬化像というのは癌の壁内進展の診断であって、上皮内の進展は画像では一切わかりませんので、そのあたりは非常に問題だと思っています。

祖父尼 僕らも、生理食塩液 (生食) を注入してENBDチューブを抜いて撮ったりもしますが、やはり難しい場合が多いですね。

久津見 要するに、チューブが入ってしまうと、拡張部、非拡張部のコントラスト情報と、チューブによる慢性刺激にともなう壁の二次的な肥厚があって診断が難しい。極力チューブを入れる前にCTを撮りましょうということですよ。

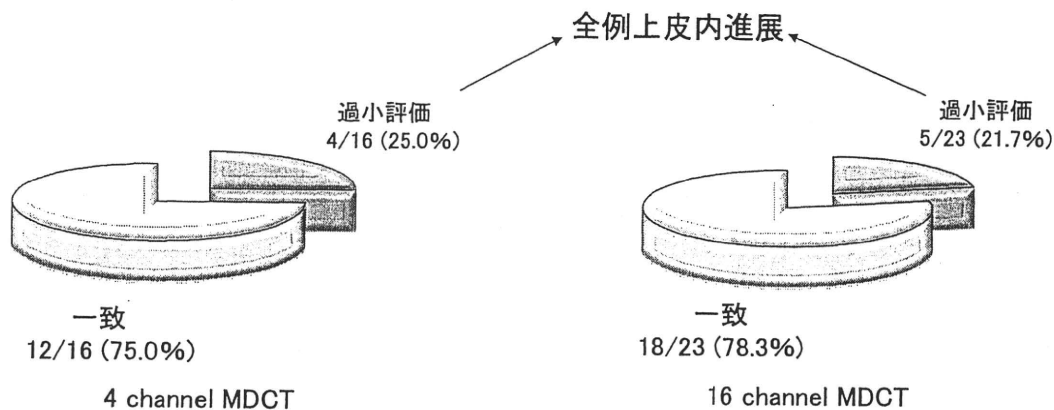


Figure 2. MDCTの長軸進展様式検出能.

祖父尼 胆管癌は待てる場合が多いと思います。炎症を併発していなければドレナージは待てますから、しっかりと診断をするためにはMDCTをとってからドレナージでよいと思います。炎症があればドレナージを考えなければいけないと思いますが、そのときは最低でもENBDくらいにとどめておいたほうがよいと思います。

久津見 感染がともなわなければ、なるべくそのまま紹介していただくということですね。現状は難しいかもしれませんね。

井岡 そうですね。ただ、画像診断だけでなく、ドレナージチューブを入れてしまうと細胞診の結果も、炎症によって修飾されるという報告もありますので、当科では、細胞診による確定診断をえてから、ドレナージ術を行う順序を守るようにしています。しかし、一般的には、どの医療機関でも細胞診断では苦勞されていると聞いています。今後は、膵癌だけではなく胆道癌の診断の際にも、病理組織検体の採取も検討していきたい課題です。十分な検体採取と病理細胞診断は、画像診断とともに大事なところではないかと考えています。

久津見 この点だけでも1時間しゃべれるくらいですね(笑)。

井岡 もう1つ、リンパ節診断がありますよね。胆道癌は、膵癌と比較して転移性リンパ節が多いと思いますが、果たしてその腫大したリンパ節は、転移性リンパ節なのか？炎症性なのか、それとも正常腫大なのかということが、ステージ

診断では非常に大きな問題です。転移性リンパ節の診断については、味木先生が多くの情報を持っていらっしゃると思いますが、術前のPET/CT (Positron Emission Tomography CT) 検査も期待されていましたが、私の経験ではその信頼性は十分ではないと思います。CT検査などにて、形態学的に長径が10mm以上のリンパ節でも扁平なリンパ節は転移性ではないことが多い印象があります。短径が10mm近いような楕円形または球形のリンパ節は、転移性リンパ節を強く疑っています。残念ながらこのへんの数値は、全国的な基準はなく、今のところはっきりしていません。当センターでは、PET/CT検査を参考にしつつ、CT検査にて短径が10mm以上のリンパ節は、転移性リンパ節と診断しています。

久津見 各施設その点についてどう判断しているのでしょうか。祖父尼先生のところはEUSを多くされているのもっと小さいものも沢山みつかりますよね。われわれも、それをどう判断するか難しいと思っています。5mmでも転移があるわけですし。

味木 以前に胆管癌で、ROC曲線を使って転移リンパ節のサイズカットオフを調べたのですが、それは長径で7.5mmでした。ただし、大きなものでも転移がないものもありますし、非常に小さい3~4mmのものでも転移があるものもありました。組織と画像を対比してみましたが、画像でのリンパ節のサイズは転移の有無の判断には信頼性が低いと思います。北海道大学から

も同じような報告があります。

井岡 それは大動脈周囲リンパ節でも同様ですか。

味木 大動脈周囲リンパ節でも一緒です。

井岡 そうですか。治療法の選択に当たって、大動脈周囲リンパ節への転移の有無が一番重要だと思っています。

味木 そうですね。現時点ではリンパ節がリングエンハンスされるとか、明らかに転移を疑わせるような所見がなければ、CTだけでは転移の診断が難しいというのが、私たちの施設のデータもそうですし、一般的な考えではないかと思うのですけれども、力山先生はいかがですか。

力山 われわれも全くそのとおりでと思います。大動脈周囲リンパ節がPET/CTで光っていればあきらめようという施設も一般的にはあると思いますが、偽陽性もときどきあるものですから…。偽陰性がたくさんあることはわかっているのですけれども…。結局、PETも信用できないということになってしまいます。

井岡 PET/CT検査におけるSUV (Standardized Uptake Value) について、どこから転移と判断するのか絶対的基準値はありませんね。SUV値は相対的な数値で、診断医の判断に大きく左右されます。そういった意味で、転移性リンパ節診断におけるPET/CT検査の実用度は、これから改善されると期待しています。

味木 胆道癌の場合は最近まで保険適用にもなっていなかったです。

力山 4月からようやく。

味木 正診率も胆道癌では主腫瘍自体でだいたい7~8割といわれていますよね。ですから、診断力はなかなか難しいところです。

祖父尼 僕らはPETを持っていないので、MDCTの他、MRIの拡散強調を撮っており、PETと同等の診断能という報告もあるので、これで代用しています。あとは小さくて転移かどうか判断に迷う場合は、外科の先生の判断にお任せしているような状況です。場合によってはEUS-FNA (Endoscopic Ultrasound-guided Fine-Needle Aspiration) で組織採取を行います。いずれにして

も難しいと思います。

久津見 難しいですね。結局、16番がCTで明らかに同定できて、PETを行ったら光っているけれども、手術を施行することもあるわけですね。

力山 そういうこともありますね。

味木 肝門部胆管癌で16番の転移があっても切除すれば比較的良好な成績が出るという報告もあります。胆嚢癌は16番があるとだめなのですから。当科でも、肝門部胆管癌では、PETで16番転移の疑いがあっても、それが明らかに累々としていなければ開腹して積極的に切除をしています。

井岡 先生方の経験では、術後に転移性リンパ節と診断されても、その転移性リンパ節のサイズが小さければ、術後の成績はそんなに悪くないという報告をされていましたね。

味木 そうです。多い例数ではないですけども、小さなリンパ節で病理で初めて転移が判明した例で比較的長期に生存している例があります。

井岡 明らかに大きい転移性リンパ節でない限り、大動脈周囲リンパ節に転移が疑われる症例への手術は仕方ない部分があるというところはあるのですよね。

味木 一旦開腹して、肉眼的に明らかな転移がなければ切除にいくという施設が多いのではないのでしょうか。

力山 われわれのところも基本的には、多少転移がありそうだと思っても開けて、迅速であってもいくこともあります。

井岡 術中迅速診断で転移と診断されてもですか。

力山 そうですね。

井岡 それは、原発巣が胆嚢癌でもですか。

力山 肝門部胆管癌の場合です。下部肝外胆管癌の場合は、われわれは隣癌と一緒に、16番郭清を隣頭部と一塊にして切除するものですから、そこで分けて郭清するという作業をしないので、16番がプラスだろうがマイナスだろうが術式は変わらないというスタンスで切除してしまいます。





力山 敏樹

井岡 それは欧米でも一緒ですか。

力山 わかりません。欧米では、Regional 以外の N がプラスになったら遠隔転移ですから。

井岡 大動脈周囲リンパ節への転移が陽性なら、UICC (Unio Internationalis Contra Cancru : International Union Against Cancer ; 国際対癌連合) ステージが IV なので、欧米の医師は手術をやらないと思いますけれども、これについては、もう少し症例集積が必要だと思います。

力山 比較的ハイボリュームといわれる施設が N3 いわゆる 16 番プラスで何例か長期生存を持っているというレベルだと思いますが、そもそも非切除という施設もたくさんあるので、大動脈周囲リンパ節陽性症例の正確な評価は難しいですよ。

久津見 この点に関しては、リンパ節転移が疑われても手術を行う症例は現実にありますので、そのような症例のデータを蓄積することで、術前診断の向上が今後期待されると思います。

もう一度表層進展に関する話題に戻りますが、POCS に関して表層進展の診断能はどうでしょうか。祖父尼先生お願いします。

祖父尼 基本的に初回の ERCP 時に必ず IDUS を行い、腫瘍の主座と壁肥厚がどこまでいっているかを評価します。POCS を行うときにはまず EST (Endoscopic Sphincterotomies) が必要になります。EST をして、狭窄部の手前と後ろを観察します。まず手前を観察しておいて、そのとき

には狭窄部を越えて胆道鏡が入らないので、10FR のステントを入れておいて、後日改めて胆道鏡を挿入して狭窄部の上流部を観察します。症例によっては、一期的にいけるものもあります。診断能では、正確にデータとして出してはいたませんが、だいたい 8 割くらいの印象でしょうか。もちろんバイオプシーも併せればそれ以上になると思います。肝門部になると細い胆管までスコープが入らないので観察は難しいですね。上部、中部が主体、下部すぎると少し難しい部分が出てきますね。さらに NBI (Narrow Band Imaging) での観察も加えるようにしてします。腫瘍血管だけではなく、コントラストをつけて表層の微細な変化やその範囲もみるようにしています。

久津見 POCS で狭窄の末梢側 (肝臓側) を観察する場合、チューブか何かで拡張しておいて観察されるということですが、その場合チューブなどの影響と病変の違いは直接みると区別できるのでしょうか。

祖父尼 わからない場合もありますが、NBI や経験則での判断も加味されますね。

久津見 IDUS の診断能はどうでしょう。

祖父尼 IDUS でも実際に難しい場合があります。だいたい 7 割台といったところでしょうか。

久津見 それは表層進展ではなくて壁内進展を診断する場合の診断能ですね。

井岡 それはドレナージチューブの入る前のデータですか。

祖父尼 そうですね。

井岡 チューブが入ったあとの診断能はどうですか。

祖父尼 チューブ留置前後で施行した症例がありますが、チューブが入ったあとはやはり修飾がかかっています。チューブによる反応性の壁肥厚との鑑別は難しいので、もっと落ちると思います。やはり IDUS を行う場合もドレナージ前のインシナルの胆管で行うことが大事だと思います。

久津見 はい、ありがとうございます。診断に関しては、あと MRI についてディスカッションしていませんけれども、どうでしょう。MRI だけで手術の可否を決めることは可能でしょうか。

外科サイドから意見ををお願いします。

力山 われわれのところは、あまり画質が微細ではないので、MRIだけで決めるということはないと思います。

味木 MRIと直接造影との比較をしますと、MRI (MRCP) のほうが有用だった症例のほうが少ないです。ですからMRIだけでというのはほとんどないと思います。

祖父尼 僕らもそうです。MRCPで有用と思っているのは、上部～肝門部胆管癌でのドレナージ前にイニシャルで行うMRCPです。これはPACE-MRCPという高解像度のMRCPで、胆管の分枝1つ1つまで綺麗にみえます。腫瘍の局在や進展度がある程度わかります。ERCPを行う前に左右のどちらをドレナージするかといった判断の手助けとなり有用と思っています。

久津見 ほかに診断に関することでご意見はないでしょうか。

井岡 DPC (Diagnosis Procedure Combination; 診断群分類包括評価) が導入されて以降、医療にコストパフォーマンスが要求されてきています。より短時間、より数少ない検査で、確定診断に至らなければなりません。私は、基本的には最短距離でやるようにしています。個人的にはIDUSや胆道鏡などは非常に興味があるのですが、まず、ERCPを施行し、MDCTをきちんと撮影するというだけで、十分に診断できる可能性があると思います。しかし、4月以降EUSが保険適用になりましたので、EUSをもっと頑張りたいと思っています。特に、今後は、癌の遺伝子情報をえて抗癌剤を患者さん個別に調整する時代が到来しますから、EUSは観察するだけでなく、あらゆる病変から十分な組織検体を採取することが期待されると思います。

久津見 EUSも期待はできますが、ただ細胞や組織を採取するにあたってはおそらく胆汁が漏れますから、播種の危険がありますね。

井岡 はい、やはり患者さんのために安全を第一にしていかなければいけないと思います。

久津見 ERCPは膵炎という重大な合併症があるので、EUSで危険なく診断できるものは当然



祖父尼 淳

EUSで行うようになっていくのだろうと思います。

では、次の話題に移りたいと思います。胆道癌においてはドレナージが重要な役割を担うわけですが、その方法として経皮的ドレナージと経乳頭的ドレナージがあります。先ほど、播種の話が出ましたので最初にPTBDについてお伺いします。PTBDは播種の報告がありますが、現状はどうでしょうか。

味木 PTBDは、やはり瘻孔部の再発ですね。名古屋大学の報告でもその率は高いようです。われわれの施設でも瘻孔部再発の経験がありますし、できれば胆道ドレナージは経乳頭的にいきたいというのが本音ですね。

久津見 井岡先生のところは如何でしょうか。

井岡 当科では、内視鏡的ドレナージ術を優先しているので、内視鏡的に2回失敗したら、PTBDをトライしています。経乳頭的な手技では、播種の危険は皆無だと思っています。日本におけるERCPは、欧米のそれと比較して、一般的に合併症が少ないと思います。最近、合併症のリスクを過大評価して、ERCPに関連する検査や治療を避ける風潮がありますが、普段ERCPをきちんと行っている施設では、今後とも益々地域での需要が高まると予想しています。播種についてももう1つ話題提供しますが、当科では、膵癌において体外US下腫瘍生検を行っていますが、その生検を数百例経験しても1例の播種も経験していません。や



味木 徹夫

はり腫瘍穿刺においては、ニードルの穿刺技術を向上させることは重要だと思っています。

味木 播種の話なのですが、膵癌に比べますとやはり胆管癌、胆嚢癌というのは播種しやすい性格があると思いますね。たとえば胆嚢癌で、胆石だと思って手術をして、胆汁をまいて播種になったとかですね。そういう例を各施設で経験しておられると思いますし、生物学的な特性が膵癌と胆道癌で違うのではないかと思います。

祖父尼 膵癌の腫瘍を直接、針で刺したときの播種と、胆道癌での胆汁と一緒に漏れて播種する仕方とは違うのでしょうか。

井岡 胆汁が漏出するからですか。

祖父尼 その可能性があると思います。

味木 多分、まだ解明されていないと思いますけれども。

力山 私たちも膵癌を刺して細胞をとって癌性腹膜炎(PC)という経過はほとんどないのですが、胆汁に関しては瘻孔播種やPCが比較的多い印象です。

井岡 やはり内圧が高いところに穿刺するので、胆汁がドッと逆流して…というわけですか。

味木 わからないですね。

祖父尼 EUS-FNAで膵癌をかなり刺していますが、播種は今のところありません。胆道系では以前、ほとんどにPTBDを行って、PTCS(Percutaneous Transhepatic Cholangioscopy)を行っていた時代がありました。PTCSで進展範囲がよくわ

かりましたから、そのときにやはり、腹膜播種や瘻孔部の播種がありましたね。

久津見 要するにPTBDルートで拡張してPTCSをすれば、末梢側の進展は非常によく診断できるという報告がいままでたくさんあるのですが、いま議論された点と患者さんのQOLを考え合わせて、あまりPTBDは選択されなくなっているというのが現状だろうと思います。

ではそろそろ次のテーマに移りたいと思います。胆道癌に対し根治の望める唯一の治療法は外科治療ですが、肝門部の手術適応、中・下部胆管癌の手術適応、それぞれどうされているか力山先生からお願いします。

力山 手術適応は非常に難しいのですが、年齢はあまり定めていません。ただし、80歳以上で右葉切除以上プラス尾状葉切除が3例ほどあるのですが、早期再発の在院死1例を含め2例耐術せず、ようやく去年80歳ちょうどの方が耐術1例目になったので、やはり80歳というのは肝門部胆管癌の手術としては1つ大きな年齢の壁かなと思っています。中・下部に関しては年齢制限を設けていません。水平進展範囲としては、年齢その他とのバランスもありますけれども、肝門部に関しては3区域で治癒切除が難しい症例は手を出さない。治癒切除可能なら葉切除+PD(Pancreatoduodenectomy)も積極的に行う。それから、左優位で右肝動脈浸潤という症例に関しては、いまは動脈再建で左葉切除というスタンスでやっています。門脈浸潤に関しては、病理学的な門脈浸潤があった症例は明らかに予後が悪いのですが、剥離面を陰性にするという意味では門脈合併切除は積極的に行っており、門脈浸潤は基本的には非切除因子とはならないと考えています。

久津見 味木先生は如何でしょう。

味木 力山先生とそんなには変わらないと思います。われわれも肝切に関しては同じで、PDは最高齢が88歳です。80歳以上では、全身状態とか栄養状態との兼ね合いになりますね。動脈浸潤に関しては、狭い範囲で動脈を切除して再建できるような症例には積極的切除の方針ですけど、広範囲浸潤例などでは化学療法を先行して縮小で

きたら切除の方針を現実的にはとっています。

久津見 右肝動脈の浸潤の有無がすごく重要になる症例が多いということですね。

力山 そうですね。

久津見 その診断は、力山先生のところはMDCTでされているのですね。

力山 基本的にはMDCTです。そこに主腫瘍があると、IDUSが入らなかったり観察困難なこともあるので、右肝動脈進展に関してはMDCTでよいと思っています。

久津見 ERCPをする立場からしますと、IDUSはすごくよくみえますがその点如何でしょうか、祖父尼先生。

祖父尼 そうですね。IDUSでみると、右肝動脈との関わりがよくわかると思います。最外層が不鮮明になっていると浸潤していると判断します。ただ、本当にそこが浸潤なのか、ただ炎症で癒着しているだけなのかということがわからないときも結構あります。開腹したら「浸潤していて剥がせなかった」、「全く問題なく、ツルンと剥がせたよ」という場合もあって、本当にどこまでIDUSで右肝動脈の評価が正確にできるのかわからない部分があるというのが内科側の本音です。

力山 ツルンといけたよというの、実は外膜をむいて剥がしていることも十分ありうるのですよね。その外膜周囲の神経叢まで浸潤しているのかとか、そのへんは非常に難しいのではないかなと思います。

祖父尼 MDCTにIDUSも加えて評価できれば理想というところでしょうか。

味木 MDCTでいろんな方向から角度を変えてみえますから、血管浸潤に関してはそれでほとんどわかるのではないかなと思っています。IDUSは、確認診断に用いているのが実情で内科の先生には異論もあるかもしれませんが、そんなスタンスで捉えています。

久津見 いまお話を伺っていると、判断がつかないときにIDUSを行うという考えでよいのかもしれませんが、IDUSは睥炎のリスクファクターであり、あえて睥炎の危険を冒す必要はないかもしれませんね。もちろん壁内進展などの評価のため



井岡 達也

行った場合は右肝動脈の観察を忘れてはいけません。

祖父尼 そうですね。今はMDCTが昔と違って本当によくなりましたから、役割も、評価基準も変わってくるかもしれませんね。

久津見 では次に術前の減黄についてお伺いしたいと思います。手術に際しての総ビリルビン値の基準についてお話しいただけますか。

味木 われわれは、PDでは5mg/dl以下、肝切の場合は2mg/dl以下にしています。

力山 うちも全く一緒です。おそらく肝切に関しては、名古屋大学の過去の報告で2mg/dl以下だと安全と発表されて、各施設がそれに倣ったのだと思います。

味木 そうですね。

力山 PDのほうも、先ほど井岡先生とお話したのですけれども、もしかしたらもっと高くてもよいのかもしれませんが、個人的には減黄による逆行性胆管炎のことを考えると、7~8mg/dlで減黄しないで手術しても変わらないのかもしれないと思います。

久津見 術前の片葉ドレナージをしていて、いつまで経ってもビリルビン値が下がらないから、もう1本ドレナージを追加することがときどきありますが、かえって区域性の胆管炎を誘発してしまうという危険性もあるので、減黄なしで手術ができるととても望ましいと思いますが、

味木 やはりちょっと難しいのではないでしょ