

のうえで、肝、肺等の他臓器転移、腹膜転移、遠隔リンパ節転移（大動脈周囲リンパ節、腹腔外リンパ節など）を伴う場合は、手術による予後の改善は期待できず、通常、切除不能と判断される。局所進展因子としては、胆管、門脈、肝動脈への進展範囲が問題となるが、その判断は施設間での差が大きく、明らかなコンセンサスが得られていないのが現状である。

#### b) 術式

胆嚢癌の術式は、壁浸達度、周囲への進展範囲により決定する。

胆嚢粘膜から固有筋層までの浸達度であれば、肝浸潤はなく、また、リンパ節転移や肝十二指腸間膜浸潤を認めることもほとんど無いことから、肝実質を露出する層での剥離を行う胆嚢全層切除が適応となる。しかし、術前の画像診断による壁浸達度の診断は完全なものではないので、本術式の適応は慎重であるべきであり、また、術後、病理学的に漿膜下層までの浸潤が認められるものに対しては追加切除を考慮すべきである。議論のあるところであるが、腹腔鏡下胆嚢摘出術では、これらの層を確実に切除することが難しいことや、術中の胆汁漏出の頻度が高く、癌細胞の腹腔内への散布の可能性があることから、通常、癌が強く疑われる胆嚢隆起性病変に対する本術式は推奨されない。

胆嚢癌に対する標準的な術式は議論のあるところだが、我々は漿膜下層を超えて浸潤をしている胆嚢癌に対して肝中央下区域(S4a, S5)切除+肝外胆管切除、胆管空腸吻合術を標準術式としている。胆嚢癌は肝床部を介し直接、肝浸潤をきたすことが多く、その門脈灌流域への転移を起こしやすいとされる。そのため、胆嚢の付着領域である肝S4a, S5亜区域をen blocに切除する必要がある。また、我々の胆嚢癌切除標本の詳細な検討では<sup>3)</sup>、

肝十二指腸間膜浸潤の頻度が高く、漿膜下層までの深達度の症例でも15%に微小転移が見られたことから、肝外胆管切除を伴う肝十二指腸間膜の郭清が必要と考えられる。

胆嚢癌は進展すると周囲の胆管、血管への浸潤をきたす。特に右肝動脈、門脈右枝を含むグリソン鞘への浸潤が進行癌では頻繁に見られる。我々をはじめ<sup>4)</sup>、多くの施設から、このような進行癌に対しても積極的な外科切除を行うことで、治療成績の改善が期待できるとの報告がある。このような症例では、根治切除のためにはグリソン鞘の支配領域である肝右葉全体を含めた肝拡大右葉切除+胆管切除術が必要になる。しかし、この術式では肝切除量が大きく、術後肝不全の発症率が高い。そのため、このような術式が適応になる症例に対しては、切除後の残肝容積を大きくすることでより安全に切除を行うため、術前に門脈塞栓術を行う必要がある。加えて、このような進行癌ではしばしば、胆管への浸潤に伴う閉塞性黄疸をきたすことが多い。このような症例に対しては術前に経内視鏡的もしくは経皮経肝的に胆道ドレナージ術を施行し、減黄をはかることで、術後肝不全の予防を行う必要がある。

## 2 化学療法

胆嚢癌に対する化学療法としては、現在、ゲムシタビンが標準治療として使用されることが多い。加えて、5-FUのprodrugであるTS-1もその高い奏効率から、有用性が報告されている。最近、ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法が胆嚢癌を含む胆道癌におけるゲムシタビン単独療法に比べて有用性が高いことが示され、今後、期待される治療法である。

近年、各種の癌において術後補助化学療法の有用性が報告されている。胆嚢癌に対しても、特にゲムシタビンを使用した術後補助化

学療法の有用性が、高いレベルのエビデンスは無いものの、報告されている。現在、本邦においてゲムシタピンの術後補助化学療法の有用性を検討する第Ⅲ相臨床試験が行われており、その結果が待たれる。

## 処方例



### ゲムシタピンによる化学療法

- 処方 ①生食 100mL + 5-HT受容体拮抗型  
制吐剤（セロトーン、カイトリル、  
アロキシ等）1アンプル
- ②生食 100mL + ジェムザール  
(1,000mg/m<sup>2</sup>) 30分で投与
- ③生食 100mL + プリンペラン (10  
mg) 1アンプル  
1コース：週1回，3週連続投与  
1週間休薬

## 専門医に紹介するタイミング



胆嚢癌の診断，治療はその進行度により治療法が大きく異なり，加えて，胆嚢炎や胆嚢腺筋症，コレステロールポリープなどの良性疾患との鑑別が難しい時がある。胆嚢に1センチ以上の隆起性病変を認め，その診断に迷う場合は，経験豊富な専門医の下での診療を

行うべきである。

## 専門医からの

one point

## ワンポイントアドバイス

胆嚢癌の治療法の中心は外科切除であるが，その適応，術式選択は経験を持つ専門医の下での詳細な術前検査が必要である。よって，胆嚢の隆起性病変に対し，十分な検査を行わずに安易に腹腔鏡下手術を行うといったことは絶対に避けるべきである。

### 文献

- 1) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会 編：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン。医学図書出版，2007
- 2) Takada T：Clinical practice guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15：1, 2008
- 3) Shimizu Y, Ohtsuka M, Ito H et al：Should the extrahepatic bile duct be resected for locally advanced gallbladder cancer? Surgery 136：1012-1017, 2004
- 4) Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H et al：Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on Japanese Society of Biliary Surgery classification. J Hepatobiliary Pancreat Surg 14：358-365, 2007



## 見直される胆道がん診療の新展開

(司会) 宮崎 勝 (千葉大学) (臓器制御外科学) 山雄 健次 (愛知県がんセンター) (消化器内科)  
森実 千種 (国立がん研究センター) (肝胆膵内科) 太田 岳洋 (東京女子医科大学) (消化器外科)

(発言順)



(2011年4月1日 都内にて)

宮崎 本日はお忙しいところお集まりいただきましてありがとうございます。今日は「見直される胆道癌治療の新展開」ということで胆道癌診療における診断、化学療法、外科治療、さらに最近ではinterventionalな治療の進歩もみられてずいぶん変わってきたという印象があります。今日はそういう観点から3人のエキスパートの先生にお集まりいただきました。国立がんセンター中央病院・肝胆膵内科の森実先生、愛知県がんセンター・消化器内科の山雄先

生、外科からは東京女子医科大学・消化器外科の太田先生、私も外科です。この4人で座談会を開きたいと思います。よろしくお願いいたします。最初に胆道癌診断。2007年に診断ガイドラインができました。今年で4年目に入りました。あのガイドラインも少し古くなってきたかという感じがしないでもありません。特に数年前までは胆道癌の癌診断、進展度診断に直接造影というのが主体だったと思いますが、最近では直接造影はどうか。もちろん必要という

ころもありますが、診断面では違うアプローチ、フローチャートも違って来たという気がします。このへんについて山雄先生、最近の変遷、あるいは進歩という点でお願いいたします。

山雄 そうですね。MDCTとMRCPという画像診断法が非常に発達してきました。このことが1つの基本になると思います。胆道癌のほとんどの患者さんは黄疸があるわけですが、その場合にはMRCPをみて、どの部位が閉塞、狭窄しているかということをもまず理解することが重要だと思います。MRCPは診断あるいは治療のstrategyを計画するうえでも時間的余裕があればMRCPをまずさせていただく。あとは分解能などに問題がありますので、同時にMDCTを必ず行って腫瘍の有無、胆道癌ですと胆管内外の腫瘍、あるいは胆管壁の肥厚、リンパ節の腫大、さらに肝・腹膜その他の転移の有無といった進展度診断を行う。この際のポイントとして黄疸があるとドレナージを減黄のために実施するわけですが、チューブを入れる前にMDCTとMRCPを行っていただくことが非常に重要です。ドレナージをしますと壁の肥厚とかいったことがでて進展度診断で間違えることがありますので、そういったことが必要だと思います。

宮崎 先生のところでは原則としてはMRCPを撮って、同時にMDCTを撮って進展度診断をして、もし必要があればその後にドレナージをするということですか。

山雄 MRCPは省略することもあります。さらに最近ではドレナージの前に中下部胆管癌、あるいは最近では肝門部胆管癌でもですが、もし可能であれば超音波内視鏡を行い進展度診断をすることもあります。

宮崎 いわゆる、EUSですね。

山雄 はい。

宮崎 胆道内の超音波ということではなく…

山雄 胆管内超音波検査(IDUS)ではなく、EUSです。

宮崎 森実先生、今、山雄先生がお話された手順というのは先生のところも同様ですか。

森実 うちの病院では私たち内科医はadvanced stageの患者さんを扱っているので、直接内科医が術前の患者さんの診断に携わることはいまありませんが、うちの外科ではやはりMDCTを非常に重要視していると思います。

宮崎 太田先生のところもそうだと思いますが、いかがでしょうか。

太田 われわれのところでもまずはMDCTを撮る。MRCPに関してはもちろん撮れればいいですが、うちの施設の特長でMRCPがなかなか撮れない場合があります。

宮崎 Waitingの状況によってはスキップすることもあるわけですね。

太田 そうですね。MRCPとMDCTとどちらに重きをおくかということ、私はまちがいはなくMDCTだと思います。MRCPに関しては撮れるときに撮るというスタンスでやっています。中下部ですとどちらをドレナージするというのはあまり関係ないですが、肝門部ですと右葉をドレナージするか、左葉をドレナージするかということをもMDCTで判断しています。

宮崎 以前はまずドレナージをして直接造影を撮って癌であるかどうか。そして進展度診断をしていくのが基本でした。特にMDCTは皆さんおっしゃるように画像の質の向上がここまできて、そちらが診断のファーストチョイスであるというのを多くの方が感じていると思います。山雄先生が指摘されましたように胆道ドレナージの前でないといろいろな変化が出てきて診断に迷う場合があって、先生方の施設でも他院でドレナージをされていて

紹介されるということが多いと思います。そういう場合にはどうされていますか。抜いてから撮り直したらだめなのですか。

山雄 そういう場合は致し方ないですが、他院でもドレナージの前に少なくともMDCTを撮ってくださいと是非お願いしたいと思います。

宮崎 CTのクオリティも病院によって多少の違いがありますね。その問題はないですか。

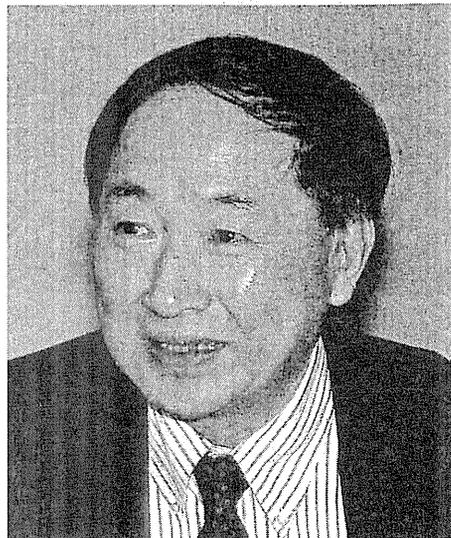
森実 おそらくスライス幅と、ダイナミックCTなどでさまざまなタイミングでコントラストをつけながら撮れていないと胆管癌の微妙な診断は難しくなると思います。山雄先生がおっしゃるように紹介されてきたときにはすでにステントが入っていたという症例で、ひどい場合にはoperableだったかもしれない患者さんがメタリックステントが入ってきて、それが原因でオペがやりにくくなることもあるので、啓蒙活動が大事ではないかと思えます。

宮崎 もっといいますと閉塞性黄疸で胆道癌を疑われた場合は余計なことはしないで即専門の施設に紹介して診断の段階から委ねることが大事ですね。そういう意味での啓蒙活動と理解してよいですね。そうやって診断をしていって、多くの場合はドレナージをきかすと思いますが、MDCT、MRCPで9割方は切除可能と読んでドレナージをしないという施設はありますか。

山雄 稀ですが、黄疸がなくて胆管炎がなかったらドレナージはしない。それこそ余計なことはしないですね。

宮崎 狭窄があって、黄疸はないというのは顕性黄疸ということですか。

山雄 高度の肝機能障害、顕性黄疸、胆管炎などを合併していない症例です。



(宮崎 勝 先生)

宮崎 具体的にはビリルビンはどれくらいまでしないですか。

山雄 それは外科の先生の判断にもよると思います。総ビリルビン値で3 mg/dl以上とかでしょうか？

宮崎 先生のところではしばしばそういう症例がありますか。

山雄 しばしばではありません。胆道癌の患者さんはほとんど黄疸がありますので多くはありません。人間ドックなどで発見される肝内胆管の限局性の拡張を有する肝門部や肝内胆管癌ではEBDをして逆行性感染を起こすというような余計なことはしてはいけないという意味です。

宮崎 森実先生はいかがですか。

森実 末梢型の肝内胆管癌とか、胆嚢癌などでは黄疸を合併しない症例がありますので、そうなったときにドレナージしないことによって細胞診などができないという問題もあって、術前診断が重要になってくる、MDCTが重要になってくるのではないかと思います。

宮崎 確かにプラスチックステントを入れて炎症を起こしやすくなって胆管炎を起こす。手術後の合併症も増えるというデータは最近報告されていますね。そういうことをしないで根治手術ができるのであればそれにこしたことはないですね。在院期間も短くなるのでいいだろうと思います。原則としてほとんどの症例が閉塞性黄疸ですからドレナージをやっている。

森実 海外では黄疸があってもそのままオペにいくというような論文がありますが、そういうことはうちではやっていません。

宮崎 太田先生のところはでしょうか。

太田 われわれはほとんどの症例に胆管造影を行っています。われわれが重要視しているのは直接造影で胆管にアプローチすることで組織を得ることができるという点ですね。細胞診なり、生検というのは採っておくべきではないかと思っています。そういう意味で直接胆管にアプローチした結果として、ドレナージもしますということになります。

宮崎 ドレナージによって胆管炎を誘発するという話がありますね。ドレナージはしなければいけない方がいいのではないかと。診断さえ確定していればですね。診断した後にチューブを留置する必要があるかどうか。留置するとしたらどういう留置がいいのか。

太田 黄疸がなくて肝側の胆管の拡張がなければ留置しないで組織だけ採ってそのまま終わりにしてしまおう。

宮崎 そうしますと、内視鏡的胆道鏡なり、またその際に胆道造影なりをやってそのままドレナージチューブをおかずに終わるということもありますか。

太田 そういう症例であればチューブ留置は行いませんが、症例としては少ないと思います。

山雄 黄疸の患者さんがほとんどですので、私どもは直接造影をしないということではありません。黄疸がなくて胆管炎を危惧しないでいいような症例はドレナージはしませんが、黄疸があったり、黄疸がなくても胆管炎を危惧するような症例はENBDをします。以前はEBDでしたが、逆行性感染とかいろいろなトラブルが術前に多いという報告がありますので、ENBDをやるようになりました。特に肝門部胆管癌ですと残す方に入れるということが原則です。直接胆道造影はもちろん必須だと思います。

宮崎 今はほとんどの施設では部位別、上部・中・下部に分けてもまずは内視鏡的なドレナージを優先するという考えでいらっしゃいますか。

山雄 PTCDはどうかということですね。

宮崎 そうですね。

山雄 基本的にはPTCDはもうしない、以前はPTCD、PTCSで切除範囲を決めてやっていくということがありました。しかし癌の播種の問題もありますし、切除範囲の決定といっても観察できた所だけにとどまります。診断に限られますから…

宮崎 先生のところでは中下部はあまり問題ないと思いますが、肝門部近くでもほとんどやらないでいっているということですか。

山雄 基本的には経乳頭的にいけますが、どうしてもコントロールができない胆管炎を生じた場合にはPTCDということで症例がかなり限定されると思います。

宮崎 太田先生のところも同じですか。

太田 そうですね。われわれのところではほとんど内視鏡的なドレナージが主体になっていきます。PTCDを全くやらないということではないですが、肝門部胆管癌などで複数のドレナージチューブが必要な際に1本は入っ

たけれど、2本目が上手く入らなかつたりする  
ようなときですね。

宮崎 内視鏡的に2本必要だけれども、2本  
目が上手く入らないときにハイブリッドにす  
るとのことですね。

太田 そうですね。そういう際にPTCDを  
使うことはあります。現在は技術的に向上し  
てきたこともあってかなりの症例では複数の  
EWBD留置も可能です。また切除側はドレ  
ナーゼずに術前は1本だけで済ませている  
ことも多いです。

宮崎 1本で済めばいいですが、肝門部の場  
合どうしても2本必要。場合によっては上手く  
いなくて3本必要というときには鼻からだ  
すのですか。EBDで3本やるのですか。

山雄 そういう場合には、手術を前提とす  
るのであれば残す方に1本入れて、どうしても  
胆管炎がコントロールできなければ、EBDを  
乳頭の中に入れ込む形で2本入れることはあ  
ります。

宮崎 森実先生はいかがでしょう。

森実 うちの病院はPTCDの上手なドク  
ターがいますので、少なくとも肝門部の胆管  
癌などで2～3本入れるときには、まずPTCD  
からのアプローチになります。山雄先生がおっ  
しゃるように乳頭部の中に入れ込む。そうい  
う処置でもしない限りは鼻からだすのも大変  
だし、ERBDにすると腸液の逆流のリスクも  
考えて逆にPTCDのほうが安全かなと思いま  
す。期間限定であればPTCDがいいかと思いま  
す。

宮崎 まだまだPTBDも使うところもある  
ということですね。

森実 得意とする手技が何かによって選択  
が大分変わってくるのではないかと思います。

宮崎 内視鏡的なことを中心にやっておら  
れる山雄先生のほうでも乳頭部の中に押し込



(山雄 健次 先生)

むような形でというダブルので工夫をされた  
うえですね。

山雄 はい。そうです。

宮崎 うちでも内視鏡的なドレナーゼを主  
体としてやっていますが、しばしば進行して  
いる症例があって、胆管炎などを併発してく  
るときに内視鏡的だけではアプローチできな  
くて経皮経肝アプローチを追加することは結  
構あります。その技術の担保というのも大事  
ですね。

山雄 そうですね。

森実 乳頭に入れたあとに結果的にインオ  
ペになってしまったという症例などは、入れ  
替えしたいというときに抜去する必要がでて  
きますよね。確かに技術的な担保がないとな  
かなかできないと思います。

山雄 そうですね。とってくることもでき  
ます。

太田 中に押し込んでしまったチューブと  
いうのは何か糸のようなものを付けたりする  
のですか。

山雄 糸という工夫もありますが、ちょう



(森実 千種 先生)

ど良い内視鏡のデバイスがありますのでそれで引っっこ抜いてくることは可能です。

宮崎 わかりました。最近は胆道鏡、それと腔内超音波検査。この2つの検査というのはもうスタンダードな検査として確立されているのでしょうか。もしくは内視鏡検査は必要ないというようになってきているのか。内科の先生方の発表をみていて一時ほど強調されなくなったような印象がしますがどうですか。

山雄 症例に限られますね。IDUSはドレナージの前の直接胆道造影のときに比較的容易にできます。壁内進展や門脈、右肝動脈への浸潤を診断するうえでは重要なツールだと思います。特殊な粘液産生胆管癌の症例に対してはPOCSも積極的にやっています。

宮崎 原発巣がわかりにくいような粘液産生の腫瘍の場合ですね。

山雄 原発巣と胆管の水平進展がどこからどこまであるかというようなときはPOCSもIDUSも非常に有用だと思います。POCSをNBIで見ると見事に切離線、表層進展がわかったりします。POCSはある程度胆管が太くない

となかなか入らないのですが、最近は極細径のファイバースコープがあります。これの画像は満足いかないところもありますが、直視下に生検鉗子で採ることも可能です。盲点があるときには透視下で生検鉗子を用いマッピングすることも行っています。

宮崎 うちの場合は内科の方で結構、経口胆道鏡をやりますが、生検材料が非常に少なく、診断に確定的でないことがありますね。外科側から依頼するときにここまで進展度範囲をお願いしますとって上手くいく時はいいですが、なかなか上手くサンプリングができなくて的確な診断が思ったほどできない症例があります。その辺は森実先生はどうですか。

森実 うちの、POCSとかIDUSは術前にはやっていません。うちの施設は病理医が外科で切除検体が出るのを待ち構えていて術中迅速診断で断端陽性か陰性かを判断するというやりかただと思います。

宮崎 術中診断に委ねてということですね。

森実 術前の進展度診断、深達度診断はMDCTで行いそれを迅速診断で確認しながら手術をすすめているということです。

宮崎 太田先生のところの術前診断に胆道内視鏡というのはどれくらい使われていますか。

太田 われわれはほとんどやっていません。意義があるのはIPNBとか、乳頭状腫瘍に対するPOCSだけではないでしょうか。壁内進展はMDCTでかなり読めますね。上皮内進展に対してはPOCSの意味があるだろうと思いますが、実際に浸潤癌で断端のcisがどれくらい予後に関係しているかというのを調べてみるとほとんど断端陰性と変わらないというデータがあります。

宮崎 そうですね。最近そういうデータが

多くありますね。

太田 ですから、IPNBとか乳頭状腫瘍など長期の予後が期待できるような症例はそこまで気を遣って上皮内進展範囲の診断をやらなくてはいけないと思いますが、通常の浸潤癌に関してはあまり意味はないのではないかと思います。あと、ちょっとお聞きしたいのですが、POCSやるとしばしばscopeが壊れる。1回やると壊れるのですがそういうものなのでしょうか。

山雄 技術的にはかなり難しいですね。非常に壊れやすいです。術者の技量にもよりますが、以前はよく折っていました。

宮崎 それはなんでもそういうところがありますね。胆道内視鏡はこの辺にして、従来ほど必要性がなくなってきたと思われるようなところでしょうか。全例にというより、有用性が本当に確認される症例を患者選択していくという姿勢でよろしい感じがします。ありがとうございます。診断の最後に最近IgG4関連硬化性胆管炎というものがentityとして明確になってきたということで、血清IgG4の測定が胆道癌の診療で役立つのではないかと、いろいろな施設で発表があると思います。先生方は実感されるところでどのくらい使えますか。森実先生いかがでしょうか。

森実 うちの病院は内科的疾患としては先ほど申しあげた通りadvanced stageの方で、advancedにならてきますと針生検で癌の診断がつけられるような症例が多いので、めったにこのIgG4関連胆管炎との鑑別が必要になる患者さんはいませんが、それでも壁内進展が主体で、刺じどころがみつからなくて癌細胞がどうしても証明できないという患者さんができます。そういうかたの場合には確かにIgG4関連胆管炎かどうかの鑑別が重要で

す。ステロイドなどで寛解してしまう可能性がある疾患ですので、そういう人に抗がん剤を投与するのは問題です。癌を疑って癌細胞を検出できない症例に関しては意義が高いのではないかと思います。

宮崎 山雄先生はどうでしょうか。

山雄 私の経験では膵臓に腫瘤のある症例で自己免疫性膵炎なのか、膵癌なのかの鑑別が必要な時にはIgG4はルーチンに測ります。ただ、IgG4硬化性胆管炎が初発という症例は今までほとんど経験がないです。膵臓に腫瘤があり自己免疫性膵炎の診断のもとに経過を追っていくうちに、肝門部胆管癌、あるいは下部胆管癌ではないかと思うような狭窄を起こしてきた症例はありますが、これが初発というのは経験ないです。ありますか？

森実 黄疸で発症してエコーをあててみると膵臓の体部がびまん性に腫脹していて自己免疫性膵炎様の像を呈しているけれど、それ自体が原因ではないのに黄疸と胆管炎を起こしていたという症例、つまり両方同時で最初は黄疸でみつかったという症例を1人だけ経験しています。

山雄 自己免疫性膵炎といっても胆管壁は結構肥厚します。胆管癌と間違えることは十分あり得ると思います。そういった意味では、IgGを測定する意義があるかもしれませんね。

宮崎 保険適応にもなっていますね。もちろん硬化性胆管炎という診断のもとです。

森実 進行癌全例にルーチンで測っているものではないような印象がありますね。

宮崎 太田先生は測りますか？外科は癌の診断をつけられた患者さんが送られてくるわけですから。

太田 われわれの施設の場合は診断材料からやることが多いです。IgG4関連のAIPでCTの画像所見、ERCPの膵管像などで典型的なも



(太田 岳洋 先生)

のはわかると思います。私の経験した範囲でも3例ほどAIPに伴う胆管狭窄と診断して手術から外した症例があります。

宮崎 それはAIPを合併している？

太田 AIPを合併していました。そこで画像からAIPは外せるだろうと思っていたら、膵臓には全然変化がなくて肝門部の胆管が狭窄していて、生検では癌はでなかったけれど、癌を否定できないだろうということで肝門部胆管癌という診断でオペした患者さんが結果としてIgG4関連胆管炎でした。

宮崎 切除標本でみたらですね。

太田 そういう症例があっからうちの若手の連中は必ずIgG4を測定するようにしています。

宮崎 その症例は術前のIgG4は高かったですか。

太田 術前は測定していなかったのが術後に採りましたが高値でした。それと病変部の免疫染色で形質細胞内にIgG4陽性が多く認められました。

宮崎 癌でも高値がでるとい報告がしば

しばありますので、どこを癌の診断基準にするか、AIPの場合は血清IgG4の値が明確にだされていますね。今後胆管でも本当に有用であるならその辺の値はだしていく必要性はあるでしょうね。次は外科切除について伺いたいと思います。これは太田先生にお聞きしたいと思います。胆道癌の外科切除、中下部胆管癌ではあまり変化はないと思いますが、上部では門脈塞栓術というのが一般化され、かなりいろいろな施設で行われるようになってきて、それに伴って術式の変化がみられる。それが功罪としてどうかという問題があると思います。門脈塞栓術の普及に伴う術式の変化、それに伴ういろいろな問題はどうかお考えですか。

太田 日本全体という話でしますと、門脈塞栓術が普及することによって右葉切除、右三区域、左三区域といった拡大切除の数が増えてきているという印象がします。ただわれわれのところでは、あまり行っていません。これは前教授の高崎先生が門脈塞栓術を行わずにどんどん手術されて、それがsurvivalするのを実際に経験していたためです。高崎先生は昔からご自分でつくったICG15分値を用いた残肝機能評価法に基づいて多くの肝切除を行ってこられ、われわれは現在でも原則それにのっとってやっています。結果として全国のhigh volume centerのなかでは、門脈塞栓術の施行は非常に少ない方だと思います。しかし手技としては有意義だと思いますし、肝機能が悪い症例ではわれわれも行ってきます。

宮崎 先生のところもやられておられますが全例ではないということですね。

太田 日本では適応を少し拡大し過ぎているというようなイメージは持っています。

宮崎 切除後の予測肝重量が全肝の40%、50%という施設もありますね。それくらいの

範囲ですね。

太田 残肝が40%あればわれわれでは門脈塞栓なしで全く問題ないと判断します。

宮崎 そのときの肝機能にもよるでしょうね。術前門脈塞栓を行うと、例えば右葉切除で右を詰める。左葉切除で左を詰めるという術式は確定しますね。これに関する問題はありますか。

太田 それも非常に問題だと思います。私も手術をするときに右から、左からと決められるような症例はいいですが、術中に替えたいとなることもあるわけですね。どちらかを詰めてしまうと術式の選択の幅が狭くなってしまふことになるので、迷う症例というのがあります。

宮崎 ありますよね。特に脈管浸潤のところ術前の予想と必ずしも一致しないで少しずれることがあって、そこで切り替えられない。

太田 術前診断はすべてではありませんので。

山雄 術式を替えるという場合は先生が今おっしゃるように血管浸潤で替わるということが多いのですか。

宮崎 ほとんどそうだと思います。そこでポイントになるのは右の肝動脈になると思います。肝内の病変が明らかであれば左右迷うことは少ないですが、肝門部で胆嚢癌などのとき、動脈浸潤で右から胆管浸潤から余裕があるときに右を詰めて、それが思ったよりも左側にも動脈浸潤があることになって左から攻めて、右肝動脈の奥だったら再建、もしくは外れたのかもしれないというような症例、一度詰めたならその時点では切り替えられないです。この間フランスのストラスブールから千葉へこられた教授とお話しをする機会がありました。彼らもその辺は危惧されていて、

本来は術前に診断をきちんとしてその通りできるのが理想ですが、そうでない症例がやはりあるという認識を持っていて、日本ほど門脈塞栓術を多用していないと話されていました。

次に外科切除では術式がどんどん進歩して技術も安定してきています。いろいろな適応拡大をして局所進行の癌に対しては拡大の血管合併切除とかいろいろなことが行われてきています。この辺に関しては太田先生どうでしょうか。

太田 そうですね。血管というのは門脈と肝動脈とになりますが、門脈の合併切除に関してはほとんどトラブルは生じていない状態です。積極的に行ってよいと思います。門脈に浸潤していますからそれなりにadvancedですので、浸潤のない症例と単純に成績比較するわけにはいきませんが、治癒切除ができればいい成績が得られています。

宮崎 内科の先生にはどんどん紹介していただきたいということですね。

太田 肝動脈に関してはわれわれはまだ症例数が少ないということがありますが、5年前ぐらいに2例ほど肝動脈再建例が再建で合併症が生じて最終的に亡くなるということがありましたので、ちょっとひいていた時期がありました。今はまた少しずつ始めていまして、3年前に手術した再建例が3年生存というのが出てきていますので、今後に期待しています。ただ、どこでもできる安全な手技というわけではないと思います。

宮崎 そうなんです。日本の外科のある病院で、胆道癌を手術している病院で全部において門脈合併切除が安全かということそこはまだ慎重にしたほうがいい。ハイポリウムでは確立した術式で安全性が担保されている。それでも臍癌のときと違って、肝門部は奥に

入ると肝内門脈も相当細くなりますから、やはり限界はあるわけです。そこは用心して適応を考えたほうがいいと思います。そこでうまくいかないと手術死になりますからね。うちでも動脈の血管合併切除ですが2007年に『Surgery』に書かせてもらったことがあります。あのときのデータを振り返ると動脈はあまりよくないですね。門脈単独切除再建では予後はある程度認められています。最近、Annalsに名古屋の榎野先生のところからだされた論文が一番新しい動脈合併切除のデータだと思います。それでは動脈も結構いいということです。やはり症例をセクションしたうえで動脈合併切除でないといけないという印象があります。榎野先生のところの症例は上手い症例をきちんと選んでやっておられるという感じがします。

山雄 先生、むずかしいというのは術後合併症のことですか？あるいは予後でしょうか。

宮崎 Oncologicalに予後です。もちろん合併症の問題も先ほど太田先生おっしゃるようにハイボリュームでさえようやくきちんとできるようになってきたところですから、門脈合併切除再建以上に動脈合併切除再建というのはテクニカルに担保されていないといけない。一般の施設でのみ慎重にやっていくべきだと思います。最近ようやく手術直後のearly deathが少なくなった。それでもゼロではありません。

山雄 それに加えて、動脈に浸潤がいつているような症例はやはり予後が悪いということですか。

宮崎 そうですね。今腫瘍の垂直浸潤度による予後というのがどうであるか。胆道癌取り扱い規約の検討でも進めています。それが一緒にとれてしまうところ。右肝動脈に動脈浸潤があって右葉切除すると浸潤のところは再建

云々は関係ない。そういうものに予後がどう影響しているか。そういうデータはまだはっきりとだされていません。切除側の浸潤度がどの程度か。Tの全体ではできていますがその辺を今後明らかにしていったうえでいい適応症例があればもっと成績はあがってくると思います。

さて次は、胆道癌は切除できない症例が圧倒的に多く、いろいろ苦勞をしているわけです。まず、interventionのお話からしたいと思います。切除できない。画像診断できないとなった場合、やはりドレナージして、胆管炎は回避しよう。患者さんのQOLを良くするための試みはせざるを得ないと思います。ドレナージの方法で従来は内視鏡的ドレナージ、それも経乳頭的、経皮経肝でいくという2本立てでしたが、新たなものとしてEUS下の方法がいろいろ試みられているようです。山雄先生、これについてお願いいたします。

山雄 EUS下の胆道ドレナージというのは、EBDが困難な症例で、次善の策としてPTCDに移行せざるを得ないような症例に対して今までは行ってきました。そういった症例に対して有効な症例は結構あります。標準的な手技というのがまだ確立されていないことと、超音波内視鏡に用いることのできるデバイスの問題があって、やれる施設はまだ限られています。例えばEBDができないような症例で、PTCDも困難なような場合にはEUS下に胃内から左の肝内胆管に向けてドレナージするか、あるいはランデブー法といひまして左肝内胆管から乳頭部さらに十二指腸内腔にガイドワイヤーを通して、そのガイドワイヤーを生検鉗子でつかみ、乳頭から逆行性にステントを挿入する方法があります。経乳頭では左肝内胆管への通過がどうしてもガイドワイヤーでいかないといった場合にレスキューと

してEUSガイド下の胆道ドレナージは使えるかと思っています。今行っていることは、EUSガイド下胆道ドレナージがPTCDはもちろん、EBDにも取って代わられるような内視鏡手技に将来的にはなるかもしれないということで臨床試験を行っています。前二者に比べ開存期間が延長できるのではないかということです。

宮崎 EBDが可能な症例でもそちらのほうがよるしいというのがちよとわからないです。そういうのができない症例というのはよくわかりますけど、これからエビデンスがだされていくのでしょうか、どういったところにそういった可能性があるのですか。

山雄 EBDといいますが腫瘍による狭窄の中をステントが通っていきます。そういう意味ではステントが、ingrowthやovergrowthで詰まりやすいということがあります。

宮崎 癌そのものの本体を通っていくわけですから。

山雄 EUS下の手技は狭窄部位より少し離れたところでドレナージをしますので、PTCDが詰まらない理屈と合うのかと思っています。この成績は前向きの臨床試験を行っていますので、いずれ成績を皆様にお示ししたいと思います。

宮崎 なるほど、それならわかりやすいですね。山雄先生、ドレナージして長期に瘻孔を作ったあとに現在ではステントを置いてチューブを抜去していくというかたちになっているわけですね。

山雄 本当は抜いても大丈夫だと思いますが、道を確保するという意味では何かあったときのために置いておきます。最近ではメタルステントを入れて長期の開存が得られるというデータも少しずつできています。

森実 それはカバードですか。

山雄 カバードです。まだまだこれから試

験が必要だと思います。

宮崎 先生はご専門なのであえて伺いますが、合併症で難しいということはないでしょうか。

山雄 ご指摘のとおりでして、EBDと比較するとまだまだ合併症が高いです。致命的な合併症というのはほとんどありませんが、重篤な合併症を除けばEBDに比べるとEUSガイド下ドレナージというのは高率に発生しますし、まだ標準的方法ではありません。デバイスの問題もありまして合併症がかなり高いということをご承知おきいただきたいと思います。

宮崎 発展途上の手技ということですね。これからより工夫していただいて、先生のように先駆的な方が結果をだされたうえで一般にも広まっていくかもしれないということですね。

山雄 是非そういうようにお願いしたいと思います。

宮崎 次は癌の化学療法についてです。以前に比べたらずいぶん効くようになったというのが外科医からの印象です。2007年の診療ガイドラインでもGemcitabineとTS1を乗せられるようになった。それだけの効果が現れていると私自身も実感します。胆道癌の化学療法でGemcitabine、TS1、その他を含めてどうでしょうか。

森実 進行癌を対象とした化学療法の話をお聞かせいただきますと、最近あった胆道癌領域で明るい話題としては2006年にGemcitabineが、2007年にはTS1がそれぞれ日本で使えるようになったことがすごく大きいですが、何よりも初めて第Ⅲ相試験でsurvival benefitが得られた試験としてGemcitabine単剤に対し、Gemcitabine+Cisplatinの併用療法の方がsurvival benefitがあった、これはABC-02試験

という名前が付いています。その結果、胆道癌で初めて標準治療が確立したということで一番明るい話題ではないかと思います。

宮崎 そうですね。非常にインパクトのある論文です。CDDPですけど、日本ではどうなっていますか。

森実 日本ではその結果がでたところで学会から有望だということで要望が厚労省にあげられていますが、残念ながら2011年4月1日時点ではまだ保険適応になっていません。

宮崎 せっかくいいデータがでて胆道癌に朗報をもたらしてくれたのにそれを国内で使えないというのは残念ですね。

森実 そうです。一刻も早く使えるようになってほしいと思っています。

宮崎 先生のところで実際治療の現場ではどうされているのですか。

森実 うちの病院の特殊な事例かもしれませんが、適応外だけれど使っているかという申請を病院側にだして、許可をもらって患者さんに使わせてもらっているのが現状です。

宮崎 山雄先生のところはどうでしょう。

山雄 私どもも適応外申請を病院にして、それでGEM+CDDPをやっています。

宮崎 実際の感触はどうですか。

山雄 GEMと、GEM+CDDPを自施設できちんと比較したわけではありません。外国でエビデンスはでていまして行っています。

森実 日本でもGEMと、GEM+CDDPでABC-02試験ほどの規模ではありませんが、ランダム化第Ⅱ相というセッティングで行われています。ABC-02と同じように生存期間の中央値も大体11カ月、8カ月前後と似たような成績が再現されていますので、海外のデータが日本で該当するという意味ではやりやすいのではないかと思いますし、日本にも通用するデータだと思います。

宮崎 今それが最も新しいエビデンスとして、保険の問題がありますが使い始めておられるということですね。最近いろいろな癌で外科切除に向けての適応拡大といいますが、ボーダーラインケースとか、膵癌などがそうですが術前に局所進行の切除不能例に対して化学療法を使って切除率をあげていくという試みがされていると思います。胆道癌に対してようやく有効といわれる薬が出てきて、太田先生、そういうかたちで使うという試みはどうでしょう。

太田 Gemcitabine+Cisplatin治療が有効だというデータがでて、われわれも切除不能の症例に対して投与するようになってきています。残念ながらそれをやって切除に行ったという症例は今のところありません。1例だけ、Gemcitabine+S-1を使った症例で多発肝転移があった胆嚢癌でしたが、肝転移が消えて、胆嚢の局所にだけPETで染まる場所があって、そこを切除してみたところ、そこに癌があった症例がありました。その患者は手術して1年ぐらいですが術後も治療を行って生存しています。

宮崎 その方は手術のときに肝臓がもともとあったと思われる部位は切除されていないのですか。

太田 そのときは切除していません。

宮崎 もう消えてしまってみえないわけですね？

太田 そうです。わからなかったです。

宮崎 転移性肝癌ではそういう消えてわからなくなってみえるところだけとって、多発肝転移が残ってその後でないというのがありますね。そういう症例がでてきた。

太田 そういう症例があるので、今後に期待したいと思います。

宮崎 私のところでもそれは積極的にやっ

ています。何回か発表させてもらっています。結構効くのです。うちは結構症例を持っています。どういうものを切除不能としているかというと、肝内胆管癌です。肝内胆管癌の肝静脈3つが浸潤されているようなもの。それは難しいですから、Gemcitabineでやって、右肝静脈だけ腫瘍から離れたので左3区域でとって5年を超えています。そういう症例を何例か持つようになって、以前では考えられなかったアプローチだと思っています。確かにGemcitabineにしる、TS1にしる、上手く使うと結構効く症例がある。ただ、どれくらいの頻度かというのは外科でも症例数はまだこれからだと思います。down stagingのneoadjuvantとして使う可能性がでてきたということですね。

山雄 Down stagingのchemotherapyについては、どういう薬剤が実際に効きますか。

宮崎 外科ではGEM+CDDPは副作用のことがあって私はあまり使いません。太田先生はGEM+TS1ですか。

太田 そのときはGEM+TS1です。

宮崎 うちはGem単独です。

森実 いまのところ胆道癌でGem+TS1は大規模な研究はないですが、2割ぐらいの奏効率、かなりいい線でも3割ぐらい。昔と比べればかなり良くなってきているでしょうけれど、まだ標準治療として術前に縮めて取るということができないという状況にはなっていないと思います。最近の報告で奏効率が高いのは『Lancet Oncology』に載ったGemシタピンとオキサリプラチン(GEMOX)+セツキシマブの併用で63%というのがありますが患者数は30例だったと思います。患者さんの数もそれほど多くないのでどこまで信頼していいデータかわかりません。そのため、術前化学療法は研究段階の位置づけとして試みるという治療ではないかと考えています。

宮崎 なるほど。うちでもlocally advancedの切除不能胆道癌、胆嚢癌、肝内胆管癌を含めて切除に持っていったのは約25%です。それはPRではないです。外科的切除限界を超えたのが、外科的切除限界に入ればいいわけです。PRまでいなくても、切除限界のところさえクリアにしてくれば外科医としてはいけるわけです。PRまでいかないものでも外科的には使えると私は考えています。

森実 Marginal unresectableと、marginal resectableというのは非常に似ていて違う。Marginal unresectableのものに関してはどのみち抗がん剤を投与しなくてはならないのでそれをやって縮んだら、結果的にとれましたというのは問題ないですが、ぎりぎり切除できる人に抗がん剤を先行して効果がなかった場合にみすみす切除できる機会を逃してしまうのは問題ではないかと思っています。

宮崎 そうです。それは現在のエビデンスからいったら問題があるでしょうね。Down stagingというより、down sizeが適切かもしれませんね。

森実 日本の外科医は非常に器用で上手いので、海外でmarginal unresectableとっているのと日本でいっているのでは全然レベルが違っているのが国際的な標準的な定義ができないという問題もあると思います。

宮崎 これは日本でも切除限界が特に胆道癌のような領域では胆膵も含めて違いますね。indicationだけでなく切除のスキル面からも国際的に差があるというのは外科医はよくわかります。私は永久にこの問題は解決しないと思っています。

森実 臨床試験など組むとすると標準化ですが、皆が同じ物差しでと必ずいいですが、この領域は外科の先生たちと話せば話すほど術式などを標準化するのは無理な世界だなと思

います。そこをどうエビデンスを形にしてい  
くかというのはすごく難しいと問題だと思  
います。

宮崎 ご理解いただきありがとうございます  
です。胆道癌の化学療法では新しい薬がでて  
きてpromisingなことがいえそうだと  
いうことで、さらには分子標的。例えば  
膵癌などもそうですし、neuroendocrine  
tumorなどでもラパマイシンがでて  
きています。胆道癌に対する分子標的  
治療。現在はしっかりしたデータ  
はないと思いますが、可能性としてどう  
でしょうか。

森実 今のところは、さまざまな作用機  
序の薬剤が開発中ですが、中でもEGFR  
やVGFをターゲットとした薬剤への関  
心が高いようです。ただ、今のところ  
エビデンスとしてちゃんと結果をだ  
したものはなくて、あれが良さそう、  
これが良さそうと、良さそうだから  
大規模な治験に着手したという、ところ  
ですね。ABC-02試験でちゃんとデータ  
がでたということからグローバルの製  
薬会社も胆道癌の領域に少しずつ注  
目し始めているのは確かです。日本は  
胆道癌が多い国ですからリーダーシ  
ップをとっていかなくてはいけないと  
考えています。

宮崎 先生がその中心として是非国内  
で臨床試験をやっていただきたいと思  
います。山雄先生は分子標的について  
いかがでしょうか。

山雄 分子標的治療、あるいは癌ワ  
クチンなど臨床試験は森実先生を中  
心にやっていたいて、私どもの施設  
も参加させていただいています。胆道  
癌といいますが膵癌と違って非常に  
難しい面がありますね。特に胆管炎  
のコントロール。登録できる症例が  
限られてくるわけです。イギリスに  
比べて圧倒的に胆管癌が多いので、  
是非この分野でもいろいろな薬が  
でてくるのを期待しますが、その辺の

ところもクリアしないといけないと思  
います。

宮崎 分子標的というのは可能性はあ  
るけれど今後の展開を期待したいとい  
うところでしょうか。

森実 臨床試験がやりづらいジャンル  
であって、一番ネックにあるのは胆管  
炎のコントロールのinterventional  
なアプローチ、日本人は器用だとい  
う話を先ほどしましたが、山雄先生  
が中心になってされているintervention  
alなものに関して日本人はかなり  
得意な分野に入ると思います。ここ  
が進歩しないと逆に抗がん剤の進  
歩もあり得ないと思います。

宮崎 しっかりしたドレナージをして  
患者さんの状態を良くしなくては  
抗がん剤も投与できないということ  
ですね。分子標的の今後の可能性  
ということに触れていただきました。  
太田先生。外科領域で今後の可能性  
という意味では肝移植がMayo  
Clinicからだされていると思  
います。その辺はどうですか。

太田 私自身は肝移植にあまりタッチ  
していませんが、論文で読むところ  
ではMayo Clinicで肝門部胆管癌  
に対してケモラディエーションを  
先行させてその後肝移植した結果が  
1年生存で確か90%ぐらい、5年  
生存でも80%と非常に良い成績  
ですね。前提としてかなり患者  
さんをセレクトして、遠隔転移が  
ないのは当然のこととして、リン  
パ節転移がある症例もカットして  
いるという形ですから、conventional  
なsurgeryといいますか、肝移植  
以外のsurgeryでもそれに近い  
データがだせると思いますが、80%  
という数字はすごいと思います。

宮崎 そうですね。局所進展で広  
範囲胆管癌で深達度が進んでい  
ないというような症例には非常に  
いいですね。下部まで及んでいる  
と今度はPDが必要になってき  
ますから、ドイツのベルリンの  
ピーター・ノイハウスのグルー

プがだしていますが、あまり成績は良くないですね。彼らは手術侵襲も大きいし、合併症率、死亡率も高いので最近の論文でも否定的に書いています。肝門部のところで広範囲で右からも左からもとれなくて、深達度もたいしたことなくてリンパ節転移がないというような症例にはいいですね。

太田 そうですね。症例をセレクトすれば非常にいい治療のオプションになる可能性があります。

宮崎 ひとつの治療オプションとしてわれわれが持ち得るということですね。incidentalにPSCの患者さんで肝移植手術をしたら肝内胆管癌があった、いわゆる「incidental cholangiocarcinomaについて」の症例が欧米でだされていますが、それくらいでみつけれられた肝内胆管癌の肝移植データにおいても意外と予後が良いですね。本当にがんが局限していないと、「進んだものには大変難しい」、MayoもPreliminaryとしてやっている、と。今後の問題だと常にディスカッションで書かれています。症例を選べば今後の可能性はあると思いますが、注意深く適応としていかないといけないだろうという感じがします。

今日は胆道癌治療の新展開ということで、診断から外科切除、化学療法、interventionといろいろなお話を先生方からいただきました。最後にお一人ずつ今後の胆道癌診療を大きく展開する、特に治療成績を向上させるため、患者さんのQOLを良くするためにここを是非やって展開したいという夢といいますか、そういう点を一言ずつお話しただきたいと思います。太田先生からお願いします。

太田 論文を読むと移植というのは大きな希望があるのではないかと考えています。もうひとつは抗がん剤との併用ですね。今まで切除不能とされていた、あるいは切除しても

すぐ再発するような腫瘍。胆管癌は比較的きちんと切除できれば予後はいいですが、胆嚢癌は肉眼的には取りきれたつもりでも、すぐ再発することが多いです。そういうものにneoadjuvantを行って、その後に切除を行うことで成績が向上できないかということを考えています。

宮崎 森実先生、お願いします。

森実 日本で使えるS-1単剤もしくはGEM+S1併用療法が現在の標準治療であるGEM+CDDPに勝てるのか、というのをひとつの研究課題として全国のグループで研究をやってきています。それ以外にも国内ではいろいろな多施設の研究が行われています。実際に100例ぐらいの患者さんが1年強で集まってくるような多施設研究の地盤が固まりつつあります。日本で胆道癌は患者さんが多いということと、このように予後の悪い癌の場合は抗がん剤の治療成績があがらない限りはクリアできないということ、さらには薬物治療の開発の地盤も固まってきている、ということで、今後リーダーシップをいかにとっていくか、国際的にどうアピールしていくかというのが大事なことではないかと思います。

宮崎 最後に山雄先生、お願いします。

山雄 私は診断面について話させていただきますと、胆道癌はまだまだ黄疸でみつける症例が圧倒的多数です。無黄疸、かつ早期の胆道癌がみつけるような指標が何かみつからないか、ハイリスクグループといわれるようなものが確かに胆道癌ではありますがそれは少数ですので、合流異常、胆石以外の、何かbreakthroughがないか。血清マーカーでチェックできるようなものがあれば、今の診断技術を駆使すれば必ずみつかると思います。もうひとつは胆道のドレナージに関しては今後、新たな手技を前向き試験で確立していきたい

と思っています。

宮崎 ありがとうございます。胆道癌の症例数は私が知っている範囲では欧米などでも肝外胆管癌はあまり変化ないですが、肝内胆管癌は増えているというデータがあり、そのリスクグループも徐々にわかってきているようです。今、山雄先生がおっしゃたようにもう少し早い段階でみつけたり、さらには予防までいければ素晴らしいと思いますし外科

医の役割もまだまだ多いと思います。内科、外科協調して胆道癌診療に取り組まなくてはならない課題はいっぱい残されていることを今日改めて認識されました。しかし、最近5～10年では胆道癌診療も変わってきて、適応も拡大されて患者さんもある程度の期待が持てるようになってきつつあることを感じさせていただけただけの今日の座談会でした。どうもありがとうございました。

\* \* \*

— [お知らせ] —

### 第 65 回手術手技研究会 会期延期のお知らせ

5月13日(金)夕方～14日(土)の開催を予定しておりました第65回手術手技研究会ですが、今般の震災を受け、以下のとおり会期と場所を変更して行います。

会 長：塩崎 均 (近畿大学 医学部長)  
当 番 世 話 人：宇田川 晴司 (虎の門病院 消化器外科)  
会 期：2011年9月9日(金)夕方～10日(土)  
会 場：東京ファッションタウンビル (〒135-8071 東京都江東区有明3-6-11)  
主 題：Ⅰ 各種エネルギーデバイスを用いた郭清術、その是非と手技  
主 題：Ⅱ 私の推奨する吻合手技、ここにはこれがお奨めです  
ホームページ：<http://www.procomu.jp/jsast2011/>

第65回手術手技研究会事務局  
虎の門病院 消化器外科 (〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2)  
事務担当：上野 正紀  
TEL：03-3588-1111 FAX：03-3582-7068  
E-mail：jsast65@tora.email.ne.jp

# Similarities and Differences Between Intraductal Papillary Tumors of the Bile Duct With and Without Macroscopically Visible Mucin Secretion

Masayuki Ohtsuka, MD, PhD,\* Fumio Kimura, MD, PhD,\* Hiroaki Shimizu, MD, PhD,\*  
 Hiroyuki Yoshidome, MD, PhD,\* Atsushi Kato, MD, PhD,\* Hideyuki Yoshitomi, MD, PhD,\*  
 Katsunori Furukawa, MD, PhD,\* Dan Takeuchi, MD, PhD,\* Tsukasa Takayashiki, MD, PhD,\*  
 Kosuke Suda, MD, PhD,\* Shigetsugu Takano, MD, PhD,\* Yoichiro Kondo, MD, PhD,†  
 and Masaru Miyazaki, MD, PhD\*

(*Am J Surg Pathol* 2011;35:512–521)

**Abstract:** Intraductal papillary neoplasms of the bile duct (IPNB) have been recently proposed as the biliary counterpart of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN-P). However, in contrast to IPMN-P, IPNB include a considerable number of the tumors without macroscopically visible mucin secretion. Here we report the similarities and differences between IPNB with and without macroscopically visible mucin secretion (IPNB-M and IPNB-NM). Surgically resected 27 consecutive cases with IPNB were divided into IPNB-M (n = 10) and IPNB-NM (n = 17), and their clinicopathologic features were examined. Clinically, both tumors were similar. Pathologically, the most frequent histopathologic types were pancreatobiliary in IPNB-NM and intestinal in IPNB-M. Various degrees of cytoarchitectural atypia within the same tumor were exhibited in 8 IPNB-M, but only 3 in IPNB-NM. Although the tumor size was similar, 9 IPNB-NM were invasive carcinoma, whereas all but 1 IPNB-M with carcinoma were in situ or minimally invasive. Immunohistochemically, positive MUC2 expression was significantly more frequent in IPNB-M than in IPNB-NM, whereas MUC1 tended to be more frequently expressed in IPNB-NM compared with IPNB-M. Among IPNB-NM with positive MUC1 expression, 3 had negative MUC2 and MUC5AC expressions. These tumors showed a tubulopapillary growth with uniform degree of cytoarchitectural atypia. All IPNB-M were negative for p53, and the frequency of positive p53 protein in IPNB-NM was at the middle level of that in IPNB-M and nonpapillary cholangiocarcinoma. In conclusion, IPNB-M showed striking similarities to IPMN-P, but IPNB-NM contained heterogeneous disease groups.

**Key Words:** bile duct neoplasm, pathology, mucins, p53, cholangiocarcinoma

From the Departments of \*General Surgery; and †Pathology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan.

Correspondence: Masayuki Ohtsuka, MD, PhD, Department of General Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuoh-ku, Chiba, 260-8670, Japan (e-mail: ohtsuka-m@faculty.chiba-u.jp).

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

Bile duct tumors with macroscopically visible mucin secretion are a rare form among bile duct neoplasms. These tumors show predominantly papillary or, rarely, flat growth within the dilated bile duct lumen, and secrete a large amount of mucin, which is often seen draining from a patulous orifice of the duodenal papilla. As these features are similar to those in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN-P), it is speculated that this type of tumor is a biliary counterpart of IPMN-P.<sup>11,17,19</sup> Microscopically, both types of tumor are composed of papillary fronds with fine vascular cores. Neoplastic epithelial cells of both tumors can be of the pancreatobiliary type or can show gastric or intestinal differentiation, and show a spectrum of cytoarchitectural atypia ranging from none to borderline to marked and can be associated with invasive carcinoma as well. On the basis of these results, the nomenclature, “intraductal papillary mucinous tumor of the bile ducts” has been used for such tumors.<sup>12</sup>

In contrast, biliary intraductal tumors without macroscopically visible mucin secretion are also encountered more frequently than tumors with mucin secretion. Similar to tumors with macroscopically visible mucin secretion, these tumors have a macroscopically recognizable papillary or granular structure, but no clinically visible mucin secretion. As certain morphologic features of these tumors, especially intraductal papillary growth patterns, are also similar to those of IPMN-P, Zen et al<sup>24</sup> recently proposed that they, together with tumors with macroscopically visible mucin secretion, may belong to a single tumor entity, “intraductal papillary neoplasms of the bile duct” (IPNB). Not only tumors with mucin secretion, but also those without macroscopically visible mucin secretion, may be the biliary counterpart of IPMN-P. However, this hypothesis is still speculative, as one tumor produces and secretes a large amount of mucin and the other tumor does not. Among IPNB, there are a considerable number of the tumors without macroscopically

visible mucin secretion, whereas among IPMN-P, tumors with little mucin secretion are rare. Furthermore, in the pancreas, intraductal tubulopapillary neoplasms (ITPNs) have been recently reported as new intraductal pancreatic neoplasms.<sup>22</sup> These neoplasms were characterized by the appearance of a solid nodular tumor obstructing dilated ducts without visibly secreted mucin on macroscopic examination and predominant tubulopapillary growth with uniform high-grade atypia throughout the neoplasm on microscopic examination.

The aim of this study was to clarify the similarities and differences between intraductal tumors of the bile duct with and without macroscopically visible mucin secretion, with regard to their clinical course and pathologic findings, including mucin immunophenotype and p53 protein accumulation.

## MATERIALS AND METHODS

From January 1990 until March 2008, 274 patients with intrahepatic or extrahepatic bile duct tumors were treated surgically at the Chiba University Hospital. Among them, 27 patients (9.9%) were diagnosed as having intraductal papillary neoplasms of the intrahepatic or extrahepatic bile duct. IPNB are defined as tumors that are characterized by macroscopically recognizable papillary and/or granular growth within the bile duct lumen, according to earlier studies.<sup>10,24</sup> Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma, and any papillary lesions of Vater ampulla or gallbladder as well, were excluded from this study. IPNB were divided into 2 groups, that is tumors with and without macroscopically visible mucin secretion, which was judged by not only pathologic but also preoperative clinical examinations. Ten patients were diagnosed with the former (IPNB-M) and 17 patients with the latter (IPNB-NM). Clinical and pathologic information on these patients were retrospectively reviewed.

The following clinical variables were examined: age, sex, symptoms, history of biliary diseases, preoperative serum levels of carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), location of the main tumor, surgical procedures, and outcome. The follow-up periods ranged from 12 to 134 months, with a median of 61 months. The surgically resected specimens were investigated, and macroscopic tumor size and morphology were recorded. After fixation in 10% buffered formalin, multiple sections transverse to the longitudinal axis of the bile duct were made at approximately 5-mm intervals. Histologic sections, stained with hematoxylin and eosin, were examined for histopathologic types, cytoarchitectural atypia, and mode of spreading. As there are no established criteria as to histopathologic types and cytoarchitectural atypias among IPNB, we identified them in accordance with the consensus criteria for IPMN-P.<sup>6,9</sup> Histopathologic types were classified as gastric, intestinal, pancreatobiliary, and oncocytic types, which were also applied for some earlier studies regarding IPNB.<sup>10,19,21,24</sup> Degrees of cytoarchi-

tectural atypia were characterized as adenoma, borderline, and carcinoma.

In addition to conventional staining, immunohistochemical studies were carried out using an Envision<sup>+</sup>-Horseradish Peroxidase system (DakoCytomation, Glostrup, Denmark). Eight consecutive cases with IPNB-M and 16 consecutive cases with IPNB-NM in the last 10 years were used in this study. As disease controls, 10 cases of nonpapillary cholangiocarcinoma randomly obtained from the disease files of our department were also provided for this assessment. All nonpapillary cholangiocarcinoma were located in the extrahepatic bile duct (6 cases) or intrahepatic large bile ducts (4 cases), appearing as the nodular or sclerosing type, and histologically, as invasive tubular adenocarcinoma. From each case, 1 or 2 paraffin blocks with tumor tissue were selected. The following monoclonal antibodies were used as primary antibodies: MUC1 glycoprotein (clone Ma695; 1:100, Novocastra Laboratories Ltd, Newcastle upon Tyne, UK), MUC2 (clone Ccp58; 1:100, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA), MUC5AC (clone CLH2; 1:100, Novocastra Laboratories Ltd), human gastric mucin (clone 45M1; 1:100, Novocastra Laboratories Ltd), MUC6 (clone CLH5; 1:100, Novocastra Laboratories Ltd), and p53 (clone DO-7; 1:100, DakoCytomation). In addition, Ki-67 (clone MIB-1; 1:50, DakoCytomation) was assessed in cases with IPNB-M and IPNB-NM to compare proliferative activity. Antigen was retrieved from deparaffinized and rehydrated tissues by autoclave treatment (121°C, 15 min) in a Target Retrieval Solution, pH 6.0 (DakoCytomation), for mucins, and in a Target Retrieval Solution, pH 9.0 (DakoCytomation), for p53 and Ki-67. Diaminobenzidine was used as the chromogen and the sections were counterstained with hematoxylin. As a negative control, nonimmunized mouse immunoglobulin was substituted for the primary antibody. The criteria for determining positive staining of mucin antigens was labeling of any intensity in > 10% of the cells. An accumulation of p53 was considered to be present if > 10% of tumor cells showed nuclear staining. For Ki-67, nuclear labeling index was manually counted among 1000 cells in each tumor. These criteria are based on several earlier studies.<sup>1,2,14</sup>

All anonymous histologic specimens were reviewed by 1 author (M.O., with > 5y of experience in pathology), under the supervision of 1 expert pathologist (Y.K.).

Statistical analysis was carried out using the  $\chi^2$  test, Fisher exact test, and the Mann-Whitney *U* test. *P* < 0.05 was considered to be statistically significant. Patient survival was calculated by the Kaplan-Meier method.

## RESULTS

### Clinical Features and Pathologic Findings

Age and sex distributions were not significantly different between patients with IPNB-NM (mean age, 65.4 y; 8 men/9 women) and IPMN-M (mean age, 64.3 y; 8 men/2 women) on the basis of statistical analyses (*P* = 0.51 and *P* = 0.12, respectively). Intermittent