

図 4 胆道癌診療ガイドラインのインターネット上での公開

Liver (BASL) が中心となり作成されたもの¹⁴⁾、米国の National Cancer Institute が提供する Physician Data Query (NCI PDQ)^{15,16)} (先端医療振興財団による翻訳版の公開有り)、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) がまとめた Clinical practice guideline in oncology¹⁷⁾ があげられる。

そこで、これらの欧米のガイドラインと本ガイドラインのどちらが有用かについて質問したところ、79.9%の回答者が本邦の方が有用であるとし、同等との回答が 16.9%、欧米のガイドラインが有用との回答が 3.2%であったのに比較して、圧倒的に本邦のガイドラインが支持された。その理由として、欧米と本邦の医療に対する考え方、医療事情の違いをあげるものが多かった。加えて、本邦のガイドラインの方がより具体的できめ細かい内容であるとの意見もあった。一方、欧米のガイドラインの利点として、アルゴリズムがはっきりしていて、より簡潔で推奨が明確であることをあげる意見が多かった。また、インターネット上の公開を利用した頻繁な更新が行われている点を評価する意見もあった。

5. ガイドライン改定に向けた課題 (図 5)

次にガイドライン改定に関する問題についての質問を行った。まず、初版出版から改訂までの期間として適切なものへの質問に対しては、4~5年との意見が半数を占め、2~3年との回答をあわせるとほとんどとなり、少なくとも5年以内の改訂を望む声が多かった。また、欧米のガイドラインのようにインターネットを利用して部分的にでも頻繁な改訂を望む意見があった。

前述のように本ガイドラインは外科 14 名、内科 3 名、放射線科 1 名、計 18 名の委員によって作成されたが、この構成について適切との回答は約 4 割にとどまり、内科、放射線科の割合を増やした方がよいとの意見が半数以上を占めた。その他、これまで参加していない病理医、緩和ケア医、薬剤師、患者団体代表、医療経済学者など種々の専門領域からの参加を希望する意見がみられた。加えて、作成委員については固定せず、改訂ごとに適当数を交代することにより、新しい意見を積極的に取り入れやすい状況を作る方がよいとの意見があった。

IV. 改訂に向けた課題

このようなアンケート調査の結果を踏まえ、改訂に向けた課題としては以下があげられる。

推奨、推奨度についての意見が多く寄せられた。本疾患の診療に対するレベルの高いエビデンスが圧倒的に不足しているのが現状である。そのため、推奨度としてはインパクトの低い CI、すなわち、“高いレベルの科学的根拠はないが、行うことを考慮してもよい”が多くなっている。このため、推奨がはっきりしないことに対する不満の意見が認められた。ただ、一方で、一般的に行われているという理由だけで、エビデンスレベルを無視して推奨度を決定すると、ガイドラインが本来あるべき、Evidence based の精神からは大きく逸脱してしまう可能性もあり、一部の専門家の意見のみが強調されてしまう危険性もはらんでいる。このため、作成委員の総意の元に明らかに推奨される項目に

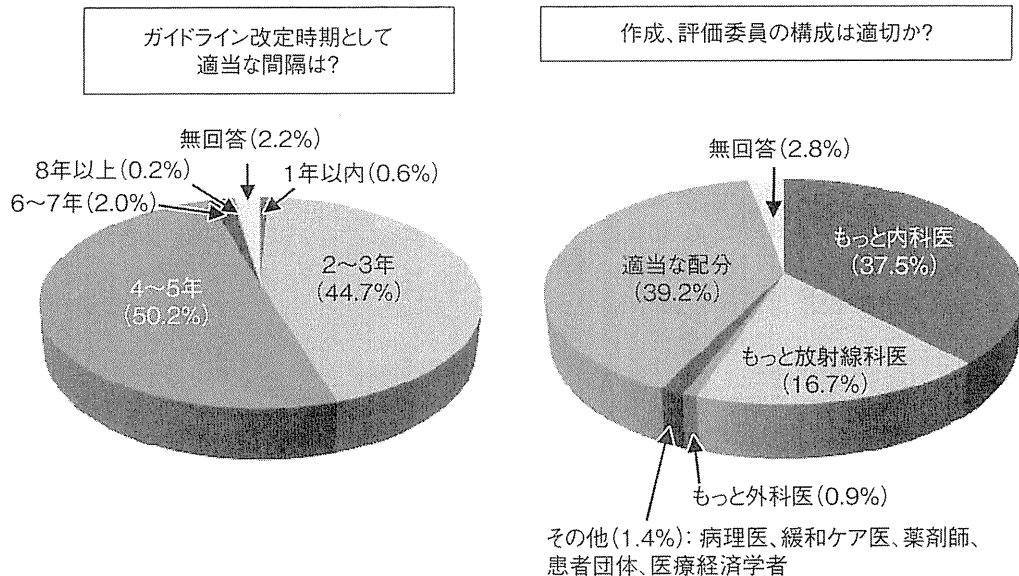


図 5 ガイドライン改訂作業に関する問題

対しては推奨度を上げることにより、よりわかりやすいものにすることは許容されると思われるが、そのためには後述のように作成委員の構成の適切さなどの条件が整っている必要がある。また、エビデンスレベルは、無作為割り付けをしているかどうかなど、試験の形態のみで決定されるため、実際は高いエビデンスレベルのものでも、その試験のデザインなどに問題があり、その結果を素直に受け入れることができないものも存在する。このようなことから、GRADE system など、近年はエビデンスの形態だけでなく、その内容にまで踏み込んでエビデンスレベルを決定する方法もあり、一考に値すると思われる。

また、クリニカルクエスション自体も新たなものを取り入れながら、その時代に合ったものにしていく必要もある。そのために、アンケートなどのように広く意見を拾い上げる仕組みを持つ必要があると同時に、作成委員も改訂のたびに一定の人数を入れ替え、新しい意見を組み込んでいく必要がある。

作成委員の構成に関しては、本邦では、本疾患の治療の中心が外科切除になることが多いことを反映し、作成委員 18 名中 14 名が外科医であった。医療事情の違いがあるので、一概に比較することはできないものの、2009 年の NCCN ガイドラインのパネルメンバーは外科医が多いものの、その数は 28 名中 11 名 (39%) であり、一方で、腫瘍内科医、内科医をあわせると 9 名 (32%) と、本邦よりその比率は多い。アンケート調査の意見でも内科医や放射線科医を増やす方がよいとの意見もあり、今後の課題であると思われる。

改訂の時期に関しては、5 年以内との意見が圧倒的

であり、その期待に応える必要がある。また、新しい重要なエビデンスが出た時点で、インターネットを使用するなどして適宜、改訂をするという意見も寄せられた。

胆道癌は依然、治療成績も十分ではなく、今後、よりよい診断、治療方法を求め、進歩していく必要がある。そのためにもガイドラインの記載で満足することなく、われわれは、既存の診断、治療方法を超える新しい方法を生み出していかなければならない。そのためにも学会主導の新たな臨床試験などを通し、しっかりとしたエビデンスの構築を行っていく必要がある。一方で、今までの視点と違った新しい考え方の芽をつぶさずに育てていくことも重要である。

ま と め

胆道癌診療ガイドラインの利用状況などの現況と、利用アンケート調査の結果を中心に、改訂に向けた課題を検討した。今後、これらの問題点を踏まえ、よりよいガイドラインの改訂に向けて努力していく必要がある。

参考文献

- 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，第1版，医学図書出版，2007.
- 2) Field MJ, Lohr KN, eds : Institute of Medicine. Clinical practice guidelines : Directions for a new program, National Academy Press, Washington D. C., 1990.
- 3) 平田公一, 沖田憲司, 成田 茜, ほか：最近のがん診療ガイドラインの動向. 臨外 65 : 17-28, 2010.
- 4) Takada T : Clinical practice guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15 : 1, 2008.
- 5) Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, et al. : Purpose, use and preparation of clinical practice guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15 : 2-6, 2008.
- 6) Miyakawa S, Ishihara S, Takada T, et al. : Flowcharts for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15 : 7-14, 2008.
- 7) Miyazaki M, Takada T, Miyakawa S, et al. : Risk factors for biliary tract and ampullary carcinomas and prophylactic surgery for these factors. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15 : 15-24, 2008.
- 8) Nagino M, Takada T, Miyazaki M, et al. : Preoperative biliary drainage for biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15 : 25-30, 2008.
- 9) Tsukada K, Takada T, Miyazaki M, et al. : Diagnosis for biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15 : 31-40, 2008.
- 10) Kondo S, Takada T, Miyazaki M, et al. : Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas : surgical treatment. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15 : 41-54, 2008.
- 11) 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.
- 12) Saito H, Takada T, Miyazaki M, et al. : Radiation therapy and photodynamic therapy for biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15 : 63-68, 2008.
- 13) Tsuyuguchi T, Takada T, Miyazaki M, et al. : Stenting and interventional radiology for obstructive jaundice in patients with unresectable biliary tract carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15 : 69-73, 2008.
- 14) Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. : Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma : consensus document. Gut (Suppl VI) : vi1-vi9, 2002.
- 15) National Cancer Institute : Extra bile duct cancer treatment (PDQ[®]). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/bileduct/healthprofessional>
- 16) National Cancer Institute : Gallbladder cancer treatment (PDQ[®]). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gallbladder/healthprofessional/>
- 17) National comprehensive cancer network : NCCN Clinical practice guidelines in oncologyTM Hepatobiliary cancers, V. 2.2010 <http://www.nccn.org>

* * *

胆 嚢 癌

よしとみひでのき¹⁾ きむらふみお²⁾ みやざき まさる³⁾
吉富秀幸¹⁾、木村文夫²⁾、宮崎 勝³⁾

¹⁾千葉大学大学院医学研究院 臓器制御外科学、
²⁾同 准教授、³⁾同 教授

ガイドラインの現況

胆嚢癌は未だ予後不良の疾患であるが、その診断、治療は独自の経験に基づいた診療が行われることが多く、施設間でのばらつきが大きいのが現状である。このような背景のもと、旧日本胆道外科研究会から日本肝胆膵外科学会が事業を引き継ぎ、胆管癌、十二指腸乳頭部癌も含めた胆道癌に対する本邦初の診療ガイドラインが2007年に発刊された¹⁾。本ガイドラインは、クリニカルクエスチョン方式を採用し、臨床現場で問題になる疑問点に対し、推奨、推奨度、解説を加えて本疾患に関わる医療従事者の一助になるように作成されている。また、その簡略版が日本癌治療学会 (<http://www.jsco-cpg.jp/>) や日本医療機能評価機構 Minds (<http://minds.jcqh.or.jp/>) のホームページ上で公開されている。レベルの高いエビデンスが少ない本疾患を診療するうえで、世界をリードする本邦の専門家が初めてその指針を示した意義は大きく、加えて英文発表も行っており²⁾、本ガイドラインは高く評価されている。

どういう疾患・病態か



胆管・胆嚢癌は地域集積性があり、世界の中でも日本をはじめとした東アジア、インドは罹患者数が多い。本邦における年間罹患者数は約18,000人とされ、その中でも胆嚢癌は特に女性に多いという特徴を持つ。膵・胆管合流異常は胆嚢癌を含む胆管癌の極めて高い危険因子である。また、胆嚢癌には胆石症を合併する頻度が高く、危険因子とする報告もある。しかし、胆石症の長期観察の結果では、その有無により胆嚢癌発生頻度に差がないとの報告も多く、本症が胆嚢癌のリスクファクターであるかどうかははっきりしていない。

初発症状としては右上腹部痛、悪心嘔吐を多く認めるものの、本疾患に特異的な症状は少ない。また、無症状で発見される症例も罹患者数の約1/3をしめる。

胆嚢癌は胆嚢の解剖学的な特徴のため、進展すると肝臓や肝動脈、門脈といった脈管への浸潤をきたしやすく、それにより、治療方針が大きく異なってくる。また、遠隔転移をきたしやすく、進行癌では依然、予後不良の疾患である。一方で、ステージⅠ症例の外科切除後5年生存率は約90%と良好であり、早期発見が治療成績の向上に重要である。

治療に必要な検査と診断



前述のように、胆道癌ではその進行度、浸潤範囲により治療方針が大きく異なる。そのため、壁進達度、浸潤範囲、遠隔転移の有無をできるだけ正確に診断することが重要となる。また、胆嚢腺筋症や黄色肉芽腫性胆嚢炎等の良性疾患との鑑別が困難なことも多く、経験を持った専門医が診断に関わることが必

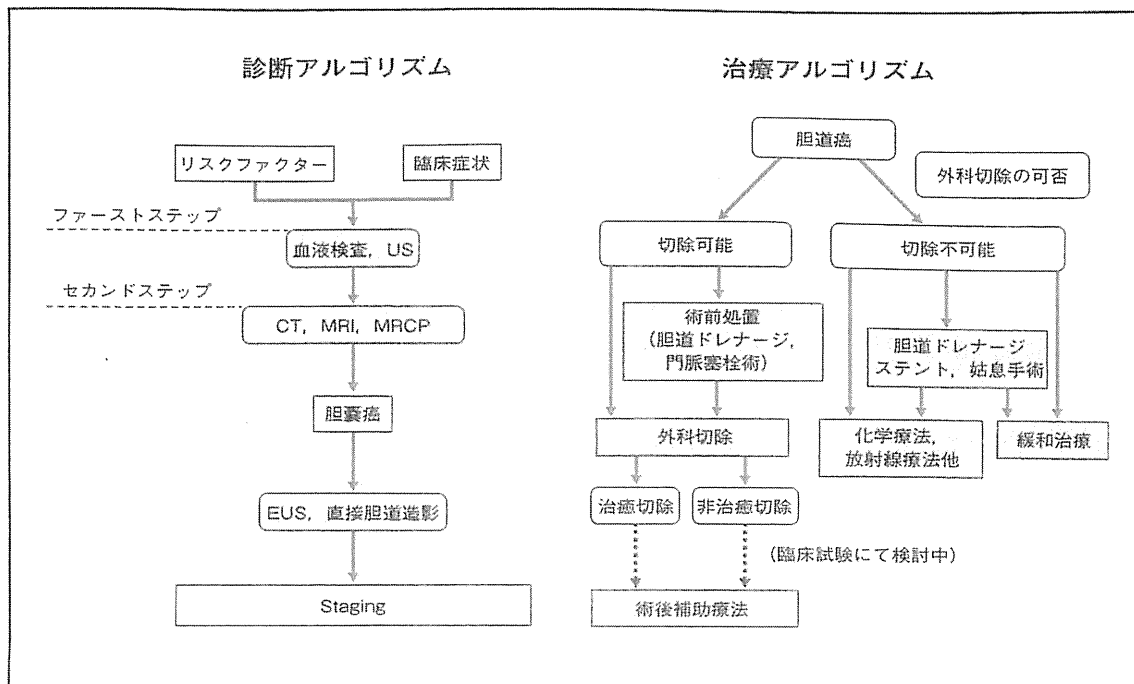


図1 診療アルゴリズム (文献1:胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会, 2007を参照して作成)

要である。

診断のファーストステップは血液検査と腹部超音波検査である。ただ、血液検査では特異的な所見はなく、補助的な役割となる。一方、腹部超音波検査は胆嚢癌症例の50%以上を腫瘍として描出することができるとされ、その簡便性、非侵襲性から、まず施行すべき検査である。

進展度診断にはCT、超音波内視鏡(EUS)が有効である。特に近年、multi detector row CT (MDCT)の進歩が著しく、これによる造影CTは、遠隔転移診断だけでなく、肝直接浸潤や、血管、胆管への浸潤範囲の診断に大いに役立つ。EUSは良性疾患との鑑別における感度が95%前後と高く、また、壁進達度診断においては、他の検査と比較し最も正診率が高い検査であり、本疾患の診断に欠かすことができない。これらの検査に加え、MRI、MRCPは胆道閉塞、胆管浸潤の部

位や膵・胆管合流異常の合併の有無の診断に有効である。診断アルゴリズムを図1に示す。

治療の実際



胆嚢癌に対しては外科切除が唯一、治癒を見込める治療法であり、本疾患の治療の根幹をなす。よって、可能であれば積極的に外科切除を行う。切除不能症例に対しては化学療法を行うことが一般的である。放射線治療は胆嚢癌に対しては報告が少なく、その臨床的意義は定まっていない。以下に、外科切除、化学療法の詳細について解説する。

1 外科切除

a) 適応

胆嚢癌に対する外科切除は、ごく初期の症例を除き、肝切除を伴うことが多く、心肺機能を含む全身状態がmajor surgeryに耐術可能かどうかを慎重に判断する必要がある。そ

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、壁進達度、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進達度であれば、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進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³⁾

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⁴⁾、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、ゲムシタピ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、ゲムシタピ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ピ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、特にゲムシタピ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/m²) 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

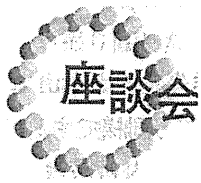
one point

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あまりないですが、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、うちの施設の特異性で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。

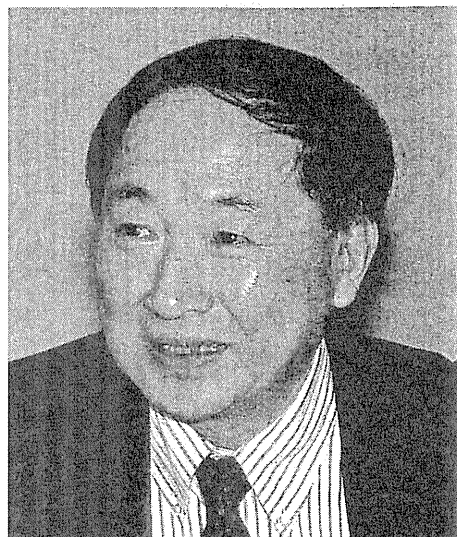
森実 おそらくスライス幅と、ダイナミックCTなどでさまざまなタイミングでコントラストをつけながら撮れていないと胆管癌の微妙な診断は難しくなると思います。山雄先生がおっしゃるように紹介されてきたときにはすでにステントが入っていたという症例で、ひどい場合にはoperableだったかもしれない患者さんがメタリックステントが入ってきて、それが原因でオペがやりにくくなることもあるので、啓蒙活動が大事ではないかと思えます。

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といことが大事ですね。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らっしゃる。

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ほうがいいのではないか。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。診断が限られますから…

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ったりする
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
るということですね。

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
ナーをせずに術前は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か。

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ジを主
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 症例が限られますね。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、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ならないと思いますが、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ということで、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ですので、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、刺し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てきます。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、つまり両方同時に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 ▶そういう症例があつて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で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ふ報告がしば

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 ▶先生のところもやっ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

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。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うことになるので、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で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、動脈浸潤で右からで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、一度詰めたらその時点では切り替えられません。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し、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 内科の先生にはほとんど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ところはまだ慎重にしたほうがいい。ハイボリュー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良いと思います。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に名古屋の榑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。やはり症例をセレクト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。榑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ません。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。切除側の浸潤度などの程度か。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えます。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ことです。

宮崎 EBDが可能な症例でもそちらのほうがよろしいというのがちやうとわかりません。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といいますと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ティング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えます。

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えます。

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見せていただきますと、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えます。

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 せつ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 先生のところでは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 GEMsistabine+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、GEMsistabine+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、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ことができるとい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とが、皆が同じ物差しだと必ずいいですが、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