

recommend careful observation of the GB neck region and of the cystic duct by EUS in such circumstances, and adequate sampling from such regions will greatly reduce the incidence of false-negative findings for coexisting carcinomas. We reported sensitivity, specificity, and accuracy of 90%, 100%, and 93.3%, respectively. This level of accuracy might be attributable to immediate cytological analysis and repeated needle passage to acquire adequate samples. We were also concerned about the possibility of puncturing cystic structures like the GB, and, in turn, spilling its contents. Thus, our operators attempted to avoid puncturing the GB mass through any intervening layer of fluid or potential space and targeted the mass by enfacing the probe simply through changing the position of the echoendoscope. The strength of the present study is that relatively more patients with GB mass lesions were recruited than in published reports. We also selected patients who had undergone EUS-FNA for a GB mass itself, regardless of whether an LN had been punctured beforehand. However, the retrospective design and the patient selection algorithm might have led to selection bias. In conclusion, we believe that EUS-FNA is a safe, feasible, and accurate method of detecting malignancies among GB mass lesions, and we recommend its incorporation into diagnostic work-up algorithms.

REFERENCES

- Jacobson B, Pitman M, Brugge W. EUS-guided FNA for the diagnosis of gallbladder masses. *Gastrointest Endosc* 2003;57:251-4.
- Varadarajulu S, Eloubeidi M. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the evaluation of gallbladder masses. *Endoscopy* 2005;37:751-4.
- Pandey M, Sood B, Shukla R, et al. Carcinoma of the gallbladder: role of sonography in diagnosis and staging. *Ultrasound* 2000;28:227-32.
- Venkataramu N, Sood B, Gupta S, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of gall bladder malignancies. *Acta Radiologica* 1999;40:436-9.
- Das D, Tripathi R, Bhambhani S, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology diagnosis of gallbladder lesions: a study of 82 cases. *Diagn Cytopathol* 1998;18:258-64.
- Kumar A, Aggarwal S, Berry M, et al. Ultrasonography of carcinoma of the gallbladder: an analysis of 80 cases. *J Clin Ultrasound* 1990;18:715-20.
- Zargar S, Khuroo M, Mahajan R, et al. US-guided fine-needle aspiration biopsy of gallbladder masses. *Radiology* 1991;179:275-8.
- Wu S, Lin K, Soon M, et al. Ultrasound-guided percutaneous transhepatic fine needle aspiration cytology study of gallbladder polypoid lesions. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1591-4.
- Wiersema M, Vilmann P, Giovannini M, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997;112:1087-95.
- Yamao K, Mizuno N, Takagi T, et al. How I do it and when I use (and do not use) EUS-FNA. *Gastrointest Endosc* 2009;69:134-7.
- Bhutani M, Logroño R. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for diagnosis above and below the diaphragm. *J Clin Ultrasound* 2005;33:401-11.
- Al-Haddad, M, Wallace MB, Woodward TA, et al. The safety of fine-needle aspiration guided by endoscopic ultrasound: a prospective study. *Endoscopy* 2008;40:204-8.
- Yamao K, Sawaki A, Mizuno N, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB): past, present, and future. *J Gastroenterol* 2005;40:1013-23.
- Hawes R, Fockens P. *Endosonography*, 1st ed. Philadelphia: Saunders; 2006.
- Meara R, Jhala D, Eloubeidi M, et al. Endoscopic ultrasound-guided FNA biopsy of bile duct and gallbladder: analysis of 53 cases. *Cytopathology* 2006;17:42-9.
- Shuto R, Kiyosue H, Komatsu E, et al. CT and MR imaging findings of xanthogranulomatous cholecystitis: correlation with pathologic findings. *Eur Radiol* 2004;14:440-6.
- Uchiyama K, Ozawa S, Ueno M, et al. Xanthogranulomatous cholecystitis: the use of preoperative CT findings to differentiate it from gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:333-8.
- Spinelli A, Schumacher G, Pascher A, et al. Extended surgical resection for xanthogranulomatous cholecystitis mimicking advanced gallbladder carcinoma: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2006;12:2293-6.
- Enomoto T, Todoroki T, Koike N, et al. Xanthogranulomatous cholecystitis mimicking stage IV gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1255-8.
- Makino I, Yamaguchi T, Sato N, et al. Xanthogranulomatous cholecystitis mimicking gallbladder carcinoma with a false-positive result on fluorodeoxyglucose PET. *World J Gastroenterol* 2009;15:3691-3.
- Benbow E. Xanthogranulomatous cholecystitis associated with carcinoma of the gallbladder. *Postgrad Med J* 1989;65:528-31.
- Lee H, Joo K, Kim D, et al. A case of simultaneous xanthogranulomatous cholecystitis and carcinoma of the gallbladder. *Korean J Intern Med* 2003;18:53-6.
- Krishnani N, Dhingra S, Kapoor S, et al. Cytopathologic diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis and coexistent lesions: a prospective study of 31 cases. *Acta Cytologica* 2007;51:37-41.

HOW I DO IT

ENDOSCOPIC ULTRASOUND-GUIDED CHOLEDOCHODUODENOSTOMY

KAZUO HARA,¹ KENJI YAMAO,¹ NOBUMASA MIZUNO,¹ AKIRA SAWAKI,¹ TADAYUKI TAKAGI¹ AND VIKRAM BHATIA²

¹Department of Gastroenterology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Aichi, Japan; and ²Department of Medical Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences, Delhi, India

Endoscopic biliary drainage (EBD) may be unsuccessful in some patients, because of failed biliary cannulation or tumor infiltration, limiting endoscopic access to major papilla. The alternative method of percutaneous transhepatic biliary drainage carries a risk of complications, such as bleeding, portal vein thrombus, portal vein occlusion and intra- or extra-abdominal bile leakage. Recently, endoscopic ultrasonography (EUS)-guided biliary stent placement has been described in patients with malignant biliary obstruction. Technically, EUS-guided biliary drainage is possible via transgastric or transduodenal routes or through the small intestine using a direct access or rendezvous technique. We describe herein a technique for direct stent insertion from the duodenal bulb for the management of patients with jaundice caused by malignant obstruction of the lower extrahepatic bile duct. We think transduodenal direct access is the best treatment in patients with jaundice caused by inoperable malignant obstruction of the lower extrahepatic bile duct when EBD fails.

Key words: endoscopic biliary drainage, endoscopic ultrasonography (EUS)-guided biliary drainage, EUS-guided choledochoduodenostomy (EUS-CDS), EUS-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA), interventional EUS.

INTRODUCTION

Endoscopic ultrasonography (EUS) has become an indispensable diagnostic procedure using endoscopy along with intraluminal ultrasonography. EUS provides high-resolution images of gastrointestinal malignancies such that depth of tumor invasion can be accurately determined. It also visualizes lesions outside of the gastrointestinal tract, particularly those in the pancreas and bile ducts. In 1992, EUS-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) of lesions in the pancreas head was made possible using a curved linear array echoendoscope. Since then, many researchers expanded the indication of EUS-FNA to various types of lesions as well as to a variety of therapeutic purposes even in the field of biliary diseases.^{1–17} In the present paper, we present our experience and technique of EUS-guided choledochoduodenostomy (EUS-CDS).

METHODS

Technique for EUS-guided choledochoduodenostomy

The method of EUS-CDS in our hospital is as follows.

- Insert a convex-type ultrasound endoscope (GF-UCT240; Olympus Optical, Tokyo, Japan) into the duodenum, and place the top of the endoscope in the duodenal bulb.
- Carry out endoscopic observation to confirm the absence of any lesions in the duodenal bulb.

- Visualize the extrahepatic bile duct along the long axis from the duodenal bulb. At this stage, adjust the location of the scope so that the puncture needle is toward the hepatic hilum, and confirm a lack of vessels in the punctured region by using color and power Doppler mode.
- Puncture the bile duct under EUS guidance using a 22-G FNA needle (NA-200H-8022; Olympus Optical, Tokyo, Japan) and confirm the aspiration of bile juice (Fig. 1).
- Inject contrast medium through the needle to visualize the intra- and extrahepatic bile ducts (Fig. 2).
- After removal of the needle, insert a needle knife (Zimmon papillotomy knife; Cook Endoscopy, Winston-Salem, NC, USA) into the bile duct while setting the output current to the incision mode under real-time EUS guidance.

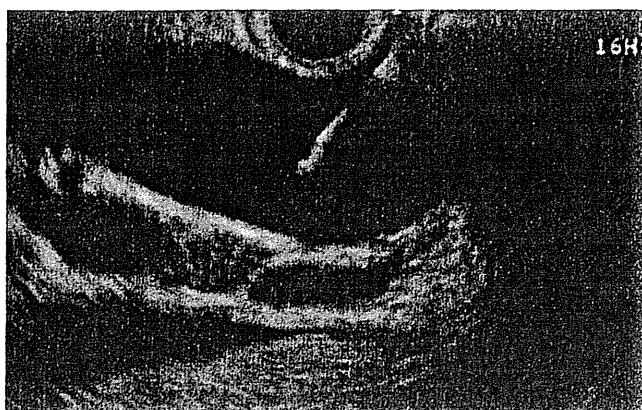


Fig. 1. Convex echoendoscope, located in the apex of the duodenal bulb, clearly displays the extrahepatic bile duct and the puncture needle.

Correspondence: Kazuo Hara, Department of Gastroenterology, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan. Email: khara@aichi-cc.jp

Received 4 April 2009; accepted 2 November 2009.

© 2010 The Authors

© 2010 Japan Gastroenterological Endoscopy Society

- Remove the needle and insert a 0.35-inch guidewire (length, 450 cm, Jagwire; Microvasive Endoscopy, Boston Scientific, Natick, MA, USA) through the outer sheath deep into the intrahepatic bile duct (Fig. 3).
- Remove the outer cover of the needle knife and maintain the position of the guidewire.
- Dilate the fistula (punctured point) using tapered biliary dilation catheters of 6 Fr, 7 Fr and 9 Fr in size. Soehendra biliary dilation catheters 6, 7 and 9 Fr (Wilson-Cook) are used to sequentially dilate the fistula over the guidewire (Figs 4,5).
- Finally, insert an 8.5-Fr straight biliary stent (Tannenbaum; Wilson-Cook or Flexma; Microvasive Endoscopy, Boston

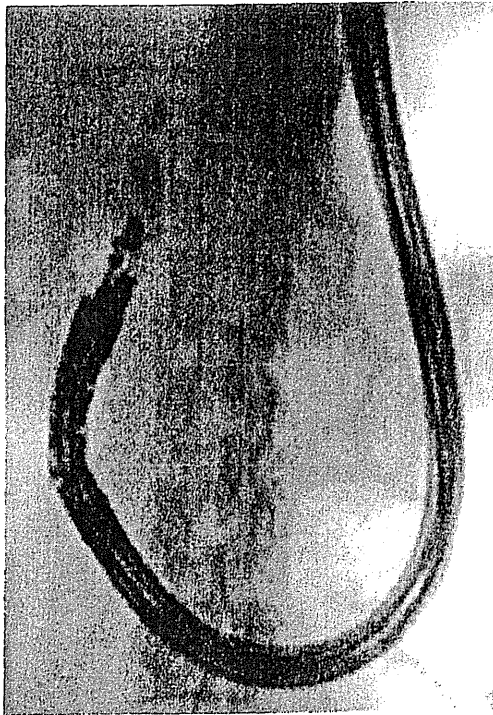


Fig. 2. Cholangiogram obtained by endoscopic ultrasonography-guided puncture.

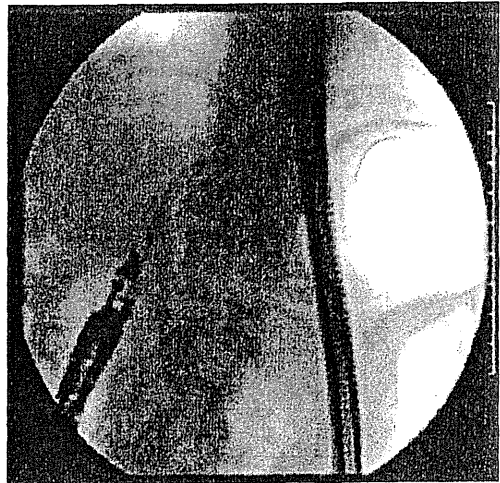


Fig. 4. X-ray image of Soehendra biliary dilation catheter for dilation of the bile duct and the duodenum.

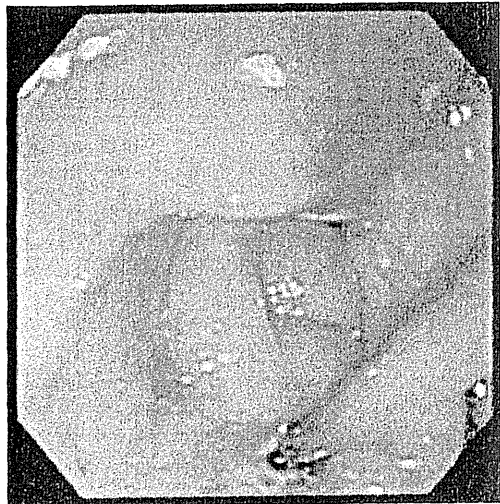


Fig. 5. Endoscopic image of Soehendra biliary dilation catheter for dilation of the bile duct and the duodenum.

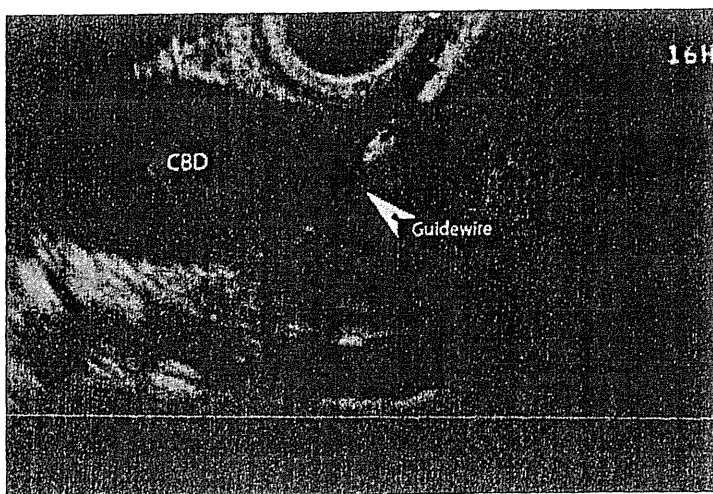


Fig. 3. Convex echoendoscope displaying the guidewire in the extrahepatic bile ducts. CBD, common bile duct.

© 2010 The Authors

© 2010 Japan Gastroenterological Endoscopy Society

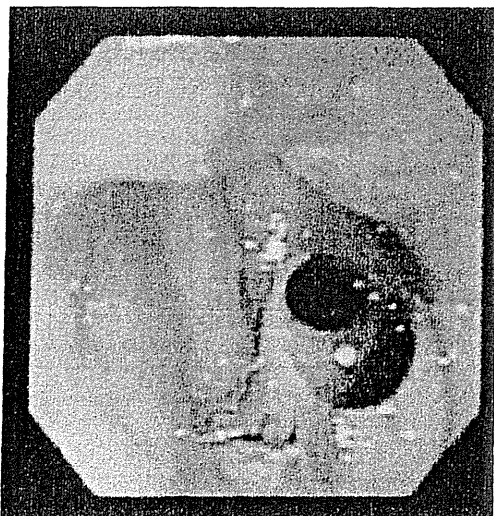


Fig. 6. Biliary stent placed from the first portion of the duodenum to the extrahepatic biliary duct.

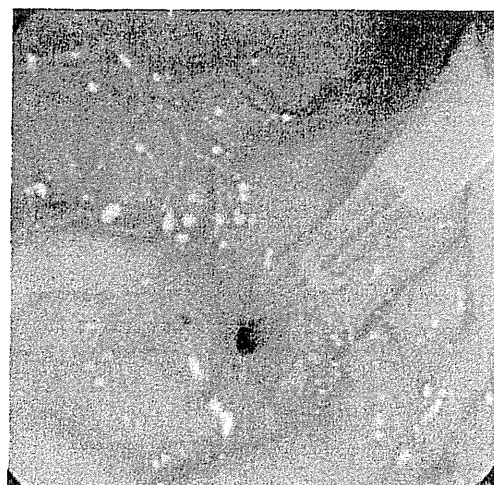


Fig. 7. Guidewire-loaded endoscopic retrograde cholangiopancreatography catheter inserted from the choledochoduodenal fistula, which shows a sufficiently wide opening.

Scientific) through the choledochoduodenal fistula into the extrahepatic bile duct (Fig. 6).

- Confirm the absence of intra-abdominal leakage of contrast medium on X-ray fluoroscopy.
- Confirm tube position and lack of bleeding, and complete drainage.

The modified method of EUS-CDS is as follows:

- Insert a 19-G needle (EchoTip; Wilson-Cook) transduodenally into the bile duct under EUS guidance.
- Aspirate the bile and insert the contrast medium into the bile duct for cholangiography.
- Insert a 450-cm long, 0.035-inch guidewire into the outer sheath.
- Dilate the choledochoduodenal fistula using a biliary catheter for dilation (Soehendra biliary dilator; Wilson-Cook), or papillary balloon dilator (Maxpass; Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan).
- Insert a 5-Fr to 10-Fr biliary plastic stent or self-expandable metallic stent through the choledochoduodenostomy site into the extrahepatic bile duct.

Method for exchanging occluded stents in EUS-CDS (guidewire-assisted stent exchange)

The method for exchanging an occluded stent in our hospital is as follows.

- Remove the occluded stent using a dormia basket through a duodenoscope when the stent has been *in situ* for a sufficient period of time. The choledochoduodenal fistula is usually mature 2 or 3 weeks after stent insertion.
- After stent removal, insert an ERCP catheter (Tandem 3-lumen ERCP catheter; Microvasive Endoscopy, Boston Scientific) through the choledochoduodenal fistula into the bile ducts, followed by placement of a 0.035-inch guidewire (450 cm, Jagwire; Microvasive Endoscopy, Boston Scientific) deep into the intrahepatic biliary ducts (Fig. 7).
- Insert a new 8.5-Fr straight biliary stent (Tannenbaum stent; Wilson-Cook) over the guidewire into the bile ducts.

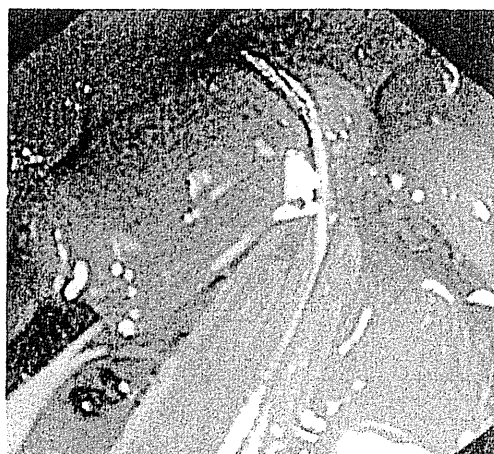


Fig. 8. Removal of the occluded stent using a snare with the guidewire in place.

The modified technique in our hospital for exchanging the occluded stent for EUS-CDS is as follows.

- Insert a 0.035-inch guidewire into the bile duct through an occluded stent using an ERCP catheter when the stent has not been *in situ* for a long enough time for a mature choledochoduodenal fistula to have formed.
- Remove the occluded stent using a snare with the guidewire in place, through the biopsy channel of the duodenoscope (Fig. 8).
- Insert a new 8.5-Fr straight biliary stent into the bile ducts over the guidewire.

DISCUSSION

Up to now, EUS-CDS for patients with malignant biliary duct obstruction has been reported to be technically successful without any serious complications, offering clinically effective drainage in all patients with a comparatively long patency period.^{18,19} As more experience is gained, we have to

determine which of the following is more effective: (i) transduodenal approach versus transgastric approach; (ii) direct access versus rendezvous technique; (iii) fistulotome versus fine needle for biliary duct puncture; (iv) tapered biliary dilators versus balloon dilation; (v) plastic stent versus (covered) metal stent; (vi) straight stent versus pigtail stent; and (vii) 8.5-Fr stent versus greater or smaller sized stents, and troubleshooting for early and late complications.

Our opinions on the above-mentioned questions are as follows.

1. The transduodenal approach allows easy access to extrahepatic bile ducts and it is easy to dilate the fistula compared with the transgastric approach.

2. The rendezvous technique is complicated and needs much more time compared with the direct access technique. In case of patients with many ascites or in operable cases, the rendezvous technique may be better than the direct access technique.

3. We prefer to use the needle knife to puncture extrahepatic bile ducts, because a site punctured by the needle knife is easy to dilate compared with the 19-G FNA needle. Sometimes, it is very difficult for us to dilate the gastrointestinal wall and it takes too much time.

4. If a balloon is used to dilate the gastrointestinal wall, we have to pull back the echoendoscope. So, the transduodenal approach has the possibility of the scope slipping out from the duodenum to the stomach.

5. Because the transgastric approach needs a large-sized stent diameter to prevent stent occlusion by food, a metal stent may be effective for the gastric approach.

6. It is difficult or impossible to use the guidewire-assisted stent exchange method for the pigtail stent *in situ*, when the stent is occluded.

As the above issues are resolved, we envisage that the technique of EUS-CDS will be gradually standardized and new dedicated endoscopic devices will be developed.

REFERENCES

1. Winick AB, Waybill PN, Venbrux AC. Complications of percutaneous transhepatic biliary interventions. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2001; **4**: 200–6.
2. Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, Bories E, Lelong B, Delperro JR. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: A new technique for biliary drainage. *Endoscopy* 2001; **33**: 898–900.
3. Giovannini M, Dotti M, Bories E *et al.* Hepaticogastrostomy by echo-endoscopy as a palliative treatment in a patient with metastatic biliary obstruction. *Endoscopy* 2003; **35**: 1076–8.
4. Burmester E, Niehaus J, Leineweber T, Huetteroth T. EUS-cholangio-drainage of the bile duct: Report of 4 cases. *Gastrointest. Endosc.* 2003; **57**: 246–51.
5. Mallery S, Matlock J, Freeman ML. EUS-guided rendezvous drainage of obstructed biliary and pancreatic ducts: Report of 6 cases. *Gastrointest. Endosc.* 2004; **59**: 100–7.
6. Kahaleh M, Yoshida C, Kane L, Yeaton P. Interventional EUS cholangiography: A report of five cases. *Gastrointest. Endosc.* 2004; **60**: 138–42.
7. Puspok A, Lomoschitz F, Dejaco C, Hejna M, Sautner T, Gangl A. Endoscopic ultrasound guided therapy of benign and malignant biliary obstruction: A case series. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; **100**: 1743–7.
8. Lai R, Freeman ML. Endoscopic ultrasound-guided bile duct access for rendezvous ERCP drainage in the setting of intradiverticular papilla. *Endoscopy* 2005; **37**: 487–9.
9. Kahaleh M, Wang P, Shami VM, Tokar J, Yeaton P. EUS-guided transhepatic cholangiography: Report of 6 cases. *Gastrointest. Endosc.* 2005; **61**: 307–13.
10. Kahaleh M, Hernandez AJ, Tokar J, Adams RB, Shami VM, Yeaton P. Interventional EUS-guided cholangiography: Evaluation of a technique in evolution. *Gastrointest. Endosc.* 2006; **64**: 52–9.
11. Yamao K, Sawaki A, Takahashi K, Imaoka H, Ashida R, Mizuno N. EUS-guided choledochoduodenostomy for palliative biliary drainage in case of papillary obstruction: Report of 2 cases. *Gastrointest. Endosc.* 2006; **64**: 663–7.
12. Ang TL, Teo EK, Fock KM. EUS-guided transduodenal biliary drainage in unresectable pancreatic cancer with obstructive jaundice. *JOP* 2007; **9**: 438–43.
13. Bories E, Pesenti C, Caillol F, Lopes C, Giovannini M. Transgastric endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage: Results of a pilot study. *Endoscopy* 2007; **39**: 287–91.
14. Will U, Thieme A, Fueeldner F, Gerlach R, Wanzar I, Meyer F. Treatment of biliary obstruction in selected patients by endoscopic ultrasonography (EUS)-guided transluminal biliary drainage. *Endoscopy* 2007; **39**: 292–5.
15. Yamao K, Bhatia V, Mizuno N *et al.* EUS-guided choledochoduodenostomy for palliative biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction: Results of long-term follow-up. *Endoscopy* 2008; **40**: 340–2.
16. Tarantino I, Barresi L, Repici A, Traina M. EUS-guided biliary drainage: A case series. *Endoscopy* 2008; **40**: 336–9.
17. Kitano M, Sakamoto H, Komaki T. Present status and future perspective of EUS-guided drainage. *Dig. Endosc.* 2009; **21** (Suppl 1): S66–70.
18. Itoi T, Yamao K, EUS 2008 Working Group. EUS 2008 Working Group document: Evaluation of EUS-guided choledochoduodenostomy (with video). *Gastrointest. Endosc.* 2009; **69** (2 Suppl): S8–12.
19. Yamao K. EUS-guided choledochoduodenostomy. *Gastrointest. Endosc.* 2009; **69** (2 Suppl): S194–9.

膵・胆道癌に対する外科的治療の現状と問題点

中森 正二

国立病院機構大阪医療センター統括診療部長

はじめに

がんによる死亡が、わが国における死亡原因の第1位になって久しい。そのなかでも膵癌および胆道癌による死亡は、「がんの統計'09」¹⁾に基づく、がんによる死亡数のそれぞれ第5位と第6位に位置する。また、最近1年間の膵・胆道癌の罹患者数は4万人を超え、毎年ほぼ同数の患者を膵・胆道癌で失っており、難治がんの代表とされる。このような膵・胆道癌において、唯一根治的な治療を望めるのが外科的切除であることに現在のところ異論はなく、膵・胆道癌と診断されたすべての患者に対してまず外科的切除の可能性を検討することが重要となる。しかしながら、膵癌登録報告2007²⁾によると、1980年代に20%台であった切除率は最近では30%台後半と向上してきてはいるものの、代表的な消化器癌である胃癌や大腸癌に比べると非常に低い。しかも、膵癌登録は専門的な施設に偏った集計であり、実際の切除率はさらに低いものと考えられる。胆道癌登録に関する最近の公表はないが、胆道癌でも同様の切除率と推測される。また、切除された場合でも、膵癌登録における5年生存率は十数%²⁾であり、膵癌を専門とした大規模施設であっても20~30%程度と考えられる。

外科的切除のみでは太刀打ちできない癌であることをしっかり認識して対応していくことが望まれる。

本稿では、誌面の都合上、外科術式の紹介は専門書に譲り、膵・胆道癌の外科的治療の現状と問題点について、最近公表された診療ガイドライン^{3,4)}を中心に紹介する。

膵癌に対する外科的治療

1) 外科的切除の適応と血管合併切除

膵癌に対する外科的切除の術式は癌の局在により異なり、膵頭部癌に対しては膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy, PD) が、膵体尾部癌に対しては膵体尾部切除術が基本術式となる (図1)。腫瘍が膵頭部から体部・尾部に進展した場合には、膵全摘術が適応となる場合もある。一般的に、固形癌の外科的治療上最も重要なことはR0(癌遺残を認めない)手術を行うことであり、外科的切除対象となる膵癌においても癌遺残の有無は重要な予後因子の一つである。膵癌診療ガイドライン³⁾における膵癌治療のアルゴリズム (図2) に基づくと、膵癌取扱い規約第6版 (日本膵臓学会編) のstage分類でI~IVaの症例が外科的切除の対象となる。しかしながら、

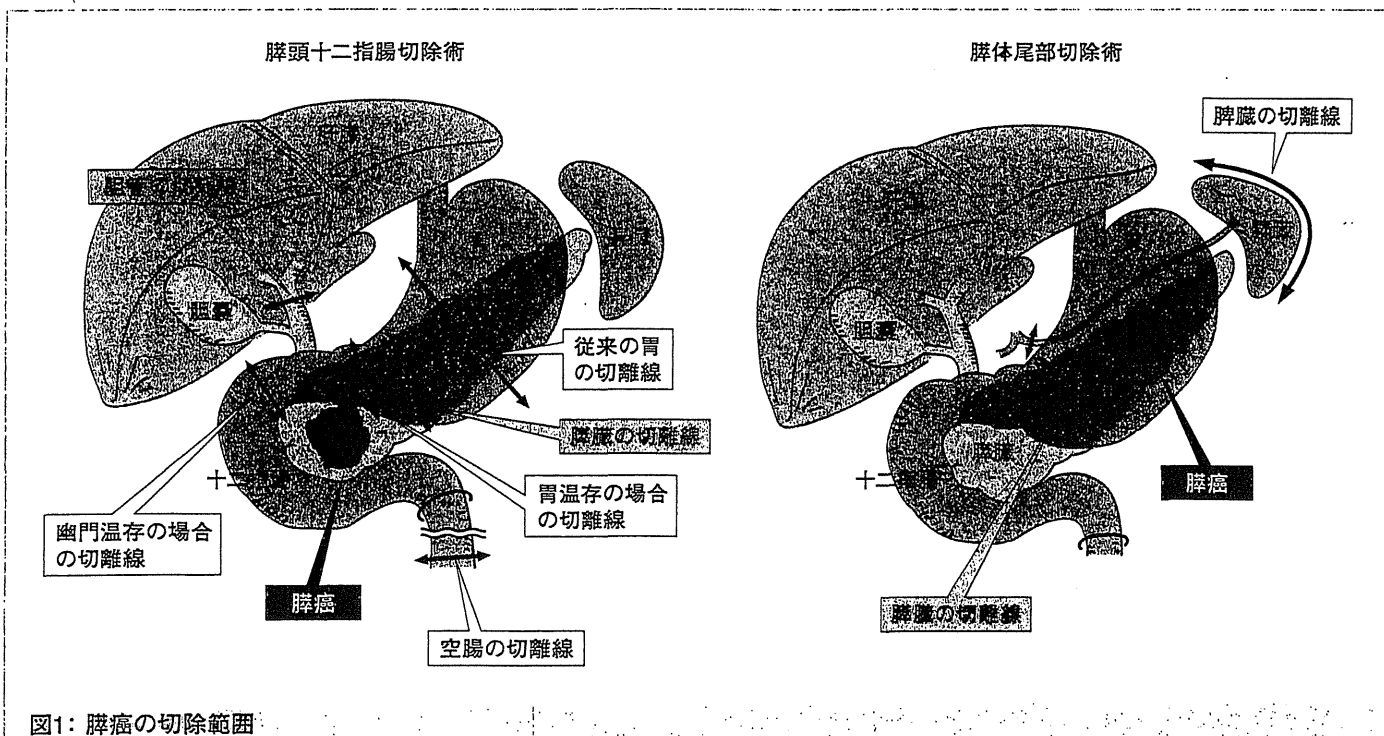


図1: 膵癌の切除範囲

膵切除のような侵襲を伴う手術では、手術リスクとこれに見合うアウトカムとのバランスが適応を決定する重要条件となっている。遠隔転移がなく、肝動脈、上腸間膜動脈、大動脈などの合併切除によりR0手術を行うことができる場合でも、術後合併症リスク、再発率の高さ、予後改善への効果が認められないといった点から、こうした大血管に浸潤を認めるようなstage IVaの症例は「局所進行切除不能膵癌」とされ、現時点では外科手術の対象となっていない。なお、癌が門脈や上腸間膜静脈へ浸潤したstage IVa症例の場合には、門脈などの再建が可能な場合は外科的切除の適応とされている。しかしながら、根治を目指して行われる予防的な門脈合併切除の意義は明らかになっていない。

2) 拡大リンパ節郭清・神経叢郭清

これまでわが国では、局所制御率の向上を目的として、大動脈周囲リンパ節を含む拡大リンパ節郭清や、腹腔動脈、上腸間膜動脈全周囲の神経叢郭清などの拡大手術が盛んに行われてきたが、欧米やわが国で行われた標準手術と拡大手術の無作為化比較試験の結果、拡大手術では合併症発生率のみ高くなり、生存期間は標準手術と同等であることが示されたことから、現時点ではR0手術を目指した切除を行えばよいという考え方に変わりつつある。

3) PDにおける胃温存

膵頭部癌に対しては、当初は胃の3分の2切除を伴うPDが一般的であったが、臓器機能温存の考えから、近年では幽門輪と胃を温存する幽門輪温存PD (pylorus-preserving PD; PPPD) が広く行われるようになってきている。多数の無作為化比較試験の結果、両者の長期生存率に差はない。早期の合併症や術後の栄養状態の評価から違いが論じられることが多いが、その評価はまだ定まっていない。最近では、両者を折衷した亜全胃温存PD (subtotal stomach-preserving PD; SSPPD) も行われている (図1)。少なくとも、残胃の大きさが

長期予後に影響を与えないことは確かなようである。

4) 術中放射線療法の意義

局所制御率の向上を目指して、切除範囲に放射線照射を行う術中放射線療法も盛んに行われてきたが、局所再発率の改善はみられるものの生存期間には寄与しないという報告も多く、評価は定まっていない。最近、国内で行われた多施設無作為化試験の結果からも有用性は認められなかったことから、切除例に対する術中放射線療法は今後行われなくなっていくものと思われる。

胆管癌に対する外科的治療

1) 外科的切除の適応と術式

胆道癌は取扱い規約によると、その発生部位に応じて、肝内胆管癌、肝外胆管癌、(十二指腸)乳頭部癌、胆嚢癌に区分されており、進展様式もそれに基づいた術式も様々である。切除の適応、術式の選択に関する大前提は、他の癌と同様にR0手術を目指した手術であるが、科学的な前向き解析などの研究はほとんど行われておらず、個々の施設の経験に基づいて術式が決められることが多い。また、早期胆嚢癌の場合を除けば、胆道癌の術式として、侵襲性の高い大量の肝切除やPD、またはその両方が選択される場合もあるが、R0手術の可能性だけでなく、全身状態が外科手術に耐え得るか否かの判断が手術適応の決定に占める割合も大きい。当然ながら、肝臓、肺などの遠隔臓器転移、腹膜播種、大動脈周囲などの遠隔リンパ節転移が認められる場合は手術適応としないが、胆嚢癌では肝浸潤だけでなく肝転移を認めた場合でも、系統的な肝切除を加えることによってR0手術が可能であれば切除手術が行われることもある。また、R0手術を目指した切除を予定しながらも、術中の診断で追加切除が必要となったにもかかわらず耐術性などから切除範囲が制約され、追加切除ができず断端陽性となって終了することも少なくない。

2) 血管合併切除およびリンパ節郭清

腫瘍部位により、肝臓、胆管、膵頭十二指腸などが合併切除の対象となる。さらに、肝門部胆管癌や中下部胆管癌、胆嚢癌に関しては門脈や肝動脈の合併切除の報告もなされている。これらの血管への進展は切除不能因子とはなっていないが、血管合併切除の適応範囲についてのコンセンサスは得られていない。リンパ節や神経叢の郭清に関しては、膵癌の場合と同様に拡大郭清よりもR0を目指した過不足ない郭清が基本となりつつある。なお、胆嚢癌などの場合、肝十二指腸間膜や膵頭部のリンパ節郭清を行うために、胆管合併切除やPDが行われることもあるが、リンパ節転移を

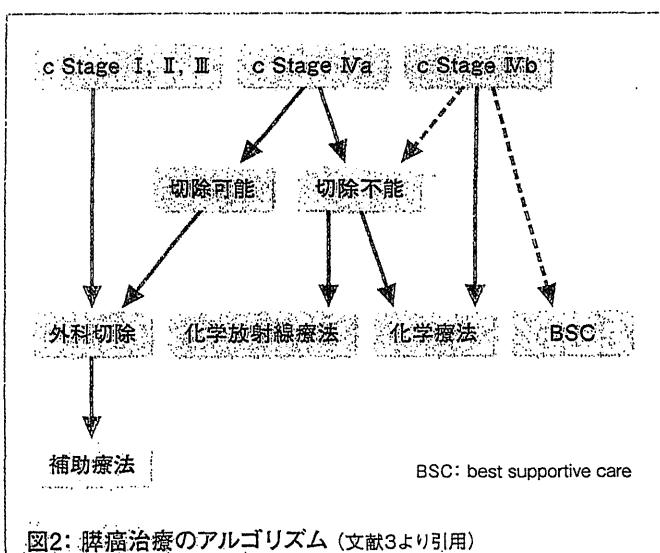


図2: 膵癌治療のアルゴリズム (文献3より引用)

これらの部位に認めた場合の予後は不良であり、リンパ節郭清だけのために予防的にこうした合併切除を行うことの意義についてはまだ明らかでない。

3) 術前黄疸に対する減黄ドレナージ

膵頭部癌も含め、胆道癌では閉塞性黄疸を合併する 경우가多い。欧米で行われた無作為化試験では、術後の合併症発生率や死亡率に対して術前減黄の有無が影響を及ぼさないことを示した報告が多いが、これらの試験では対象に姑息的手術症例が多く含まれており、切除術症例を対象とした無作為化試験による成績は得られていない。ガイドラインでは、後ろ向き研究の結果から、胆管炎や肝機能不良を併発する閉塞性黄疸症例に対しては術前減黄のためのドレナージが現在のところ推奨されている⁴⁾。

遠隔転移巣切除

大腸癌の肝転移や肺転移の場合では、症例の選別後、積極的に外科的切除が行われ、比較的良好な成績が得られている。膵・胆道癌においては、肝転移や肺転移再発巣の切除の報告も散見されるが、まとまった成績の報告はなく、現状では肝転移や肺転移は外科的切除の対象となっていない。

その理由として、大腸癌と比べて原発巣の制御が容易でないことや、単独臓器にのみ転移し、その転移巣を遺残なく切除できるような転移形式でないことがあげられる。したがって、本領域においては、大腸癌のように積極的な転移巣の手術は行われていないのが現状であるが、症例の選別を慎重に行うことによって、転移巣切除の適応となるケースも出てくるかもしれない。

おわりに

膵・胆道癌において、唯一根治的な治療を望めるのは外科的切除であることは誰もが認めるところである。しかしながら、ガイドラインはあるものの、すべての外科的切除が科学的根拠に基づいたコンセンサスが得られたものではないのが現状である。また、早期癌の診断が困難であることから、外科的切除のみの遠隔成績も満足できるものではない。最近になって、膵・胆道癌に対する化学療法においてエビデンスレベルの高い臨床試験の成績が報告されている^{5,6)}。膵・胆道癌の治療成績向上のためには、外科的切除と、早期癌診断技術や術前術後の補助化学療法などを組み合わせた集学的治療の開発が急がれる。

参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター. がんの統計 '09. (http://www.ganjoho.jp/public/statistics/backnumber/2009_jp.html)
- 2) 日本膵臓学会. 膵癌登録報告2007. 膵臓2007, 22: e1-e427. (日本膵臓学会ホームページ: <http://www.suizou.org/>)
- 3) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2009年版. 金原出版, 2009.
- 4) 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.
- 5) Oettle H, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007, 297: 267-277.
- 6) Valle J, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010, 362: 1273-1281.

特集 胆道がん治療の最新知識

3. 胆道がん手術—切除適応となるのはどこまでか？

中森正二^{*1)}・宮本敦史^{*}・浅岡忠史^{*}

^{*}国立病院機構大阪医療センター外科 ¹⁾統括診療部長

View Points !

- ▶ 肝内胆管がん、肝外胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんの区分によって基本術式が異なる。
- ▶ 遠隔転移症例は手術適応ではない。
- ▶ R0手術が可能かが局所進展の手術適応だがエビデンスのあるコンセンサスはない。
- ▶ 耐術性と予後を考慮した手術適応の決定が重要。
- ▶ 門脈や肝動脈合併切除等の積極手術の適応はまだ明らかでない。

胆道がん外科治療の現状

- がんによる死亡がわが国における死亡原因の第1位になって久しい。その中でも胆道がんによる死亡は、「がんの統計'10」¹⁾によると、年間1.6万人を超え、臓器別で第6位に位置する。
- また、1年間の胆道がんの罹患者数は2万人弱であることから、罹患すれば8割以上が死亡することになり、難治がんのひとつとされる。
- 胆道がんで、唯一根治的な治療が望めるのが外科的切除であることは現在異論のないところであり、胆道がんと診断されたすべての患者に対して、まず第一に外科的切除の可能性を検討することが重要となる²⁾。
- 過去の胆道がん登録の集計³⁾に基づくと、難治がんの代表である膵がんほどではないが、胆道がんの切除率は、代表的な消化器がんである胃がんや大腸がんに比べて劣っていると考えられる。
- また、切除された場合でも、全国胆道癌登

録調査報告³⁾によれば、5年生存率は、十二指腸乳頭部がんで51%、胆嚢がんで42%、胆管がん26%と外科的切除だけでは太刀打ちできないがんであることをしっかり認識して対応しておくことも重要であろう。

- 本稿では、誌面の都合上、外科術式の詳細は専門書に譲り、胆道がんにおける外科的切除術の適応と問題点を、最近公表された診療ガイドライン²⁾を中心に紹介する。

胆道がんにおける基本切除術式

- 胆道癌診療ガイドライン²⁾における胆道癌治療のアルゴリズム(図1)に基づけば、外科的切除の可否が第一の選別基準となる。
- 胆道がんは解剖学的にも複雑で、胆道癌取扱い規約においてもその発生部位に応じて、肝内胆管がん、肝外胆管がん、(十二指腸)乳頭部がん、胆嚢がんに区分されており、進展様式も多様であり、選択される術式も様々である²⁾。
- 基本術式は当然、占拠部位や進展範囲に

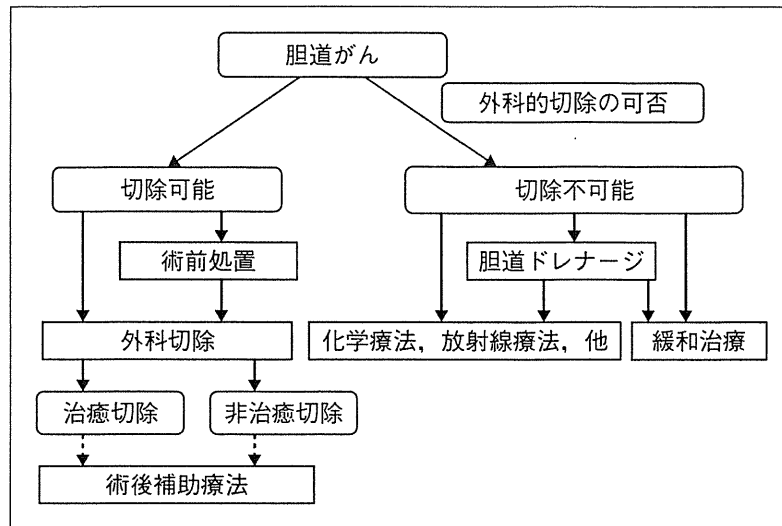


図1 胆道がん治療アルゴリズム。(文献2)より改変)

よって異なるが、大きく分けて、肝内胆管がんに対しては肝切除が、肝外胆管がんや(十二指腸)乳頭部がんに対しては膵頭十二指腸切除術が、胆嚢がんに対しては胆嚢摘出術が基本術式となる。

- この基本術式をもとにして、肝内胆管がんでは、がんの進展が肝門部に及ぶ場合は胆管切除とそれに伴う再建手術が行われる場合もあり、肝外胆管がんでは、腫瘍の部位により膵頭十二指腸切除まで行わずに胆管切除(胆嚢摘出も含まれる)のみで手術が終わる場合もある。
- 乳頭部がんでは、腺腫内癌であれば、外科的切除によらず内視鏡的粘膜切除のみで治療可能な場合もある。
- 胆嚢がんでは、粘膜癌であれば腹腔鏡下手術による胆嚢摘出術のみでよい場合もあるが、進展が進めば、簡単な肝切除から拡大肝葉切除や胆管切除、膵頭十二指腸切除が必要になってくることもある。
- いずれにせよ、胆道がんでは切除適応の可否と術式を決定するためには、がんの部位と進展度の把握が最重要となる。

胆道がんにおける切除適応の特異性

- 一般的に固形癌の外科治療上最も重要なことはR0(がん遺残を認めない)手術を行うことであり、外科的切除対象となる胆道がんにおいても、がん遺残の有無は重要な予後因子のひとつである。
- 胆道がんに対する基本的術式である膵頭十二指腸切除術や拡大肝切除のような大きな侵襲を伴う手術は、手術リスクと予後を含めたこれに見合うアウトカムとのバランスが適応を決定する重要条件のひとつとなる。したがって、胆道がんにおける手術適応として、全身状態が外科手術に耐術可能か否かの判断だけでなく、個々のがんの進展度把握による予後予想も外科手術適応の決定に占める割合は大きい。
- 要するに、「大変難しい手術で長い時間かかりましたが、がんはすべて摘出できました。しかし、残肝予備能評価が不十分であったためか、術後肝不全を予測できず亡くなりました」とか、「当院でも年間1例か2例しかしらないような技術的に難しい手術でしたが、どうにかがんを摘出することができました。しかし、縫合不全により長期

入院となり、その間に局所の再発を認めました」と言うようなことにならない術前評価能と手術習熟度も重要な切除適応の要素であるのが胆道がんの切除適応の特性といえよう。

局所進展度と切除適応

- 胆道がんの領域では、これまで術式やリンパ節郭清程度について科学的な前向き分析などの研究はほとんど行われておらず、個々の施設の経験に基づき、耐術能とがんの進展度に合わせた適応や術式が決められてきた。当然のことながら、他の消化器がんと同様に肝転移や肺転移、腹膜転移、大動脈周囲リンパ節転移や腹腔外リンパ節転移などいわゆる遠隔転移が認められる場合は胆道がんでも切除適応とならない。
- 胆道がんにおける切除適応の判断では、局所進展程度も重要な要素である。
- 肝門部胆管がんや胆嚢がんでは、Jarnaginら⁴⁾が提唱した、①がんが両側胆管の二次分岐まで浸潤、②門脈本幹の狭窄や閉塞、③肝片葉に萎縮と対側門脈枝の狭窄または閉塞、④肝片葉の萎縮と対側胆管二次分岐までの浸潤、⑤片側胆管二次分岐までの浸潤と対側門脈枝に狭窄または閉塞ということがすべてなければ、切除適応とされることが一般的と考えられるが、最近では、門脈、肝動脈合併切除再建⁵⁾や肝3区域切除⁶⁾などの積極的な外科切除の報告もあり、門脈や動脈などへの血管への進展は必ずしも局所進展の切除不能因子とはなっていない。
- したがって、血管合併切除の適応範囲も含め、胆道がんの切除適応について、胃がんや大腸がんのように一定のコンセンサスが得られていないのが実情であり、実情は、進展度判断能力と手術能力による施設間差

が手術適応に反映していると思われる。

遠隔転移巣切除の適応

- 大腸がんでは、肝転移や肺転移は、症例の選別を行った上、積極的に外科的切除が行われ、比較的良好な成績が得られている。
- 胆道がんにおいては、肝転移や肺転移再発巣の切除の報告も散見され、胆嚢がんにおいては、肝浸潤だけでなく肝転移を認めた場合でも系統的な肝切除を加えることによってR0手術が可能な場合は切除手術が行われる場合もあるが、まとまった成績の報告はなく、肝転移や肺転移は今のところ外科的切除の対象とはなっていない。
- その理由として、大腸がんのように原発巣の制御が容易でないことや単独臓器にのみ転移し、また、その転移巣を遺残なく切除できるような転移形式でないことが考えられる。
- 胆道がんにおいては、大腸がんのように積極的な転移巣の手術は行われていないのが現状であるが、症例の選別を慎重に行うことによって、転移巣切除の適応となる場合も出てくるかもしれない。

胆道がん外科治療の現状と今後

- 胆道がんにおいて、唯一根治的な治療を望めるのが外科的切除であることは、誰もが認めるところではあるが、ガイドラインはあるものの、その適応や術式は科学的根拠に基づいてコンセンサスが得られたものでないのが現状である。
- 特に胆道がんでは解剖学的な特異性、手術侵襲の大きさ、手術の難易度から、手術適応の決定は個々の施設の経験に基づいて決定されることが多いと思われる。
- 胆道がんの早期癌の診断は困難であり、外科切除のみの遠隔成績も満足するものでな

い。最近になって、胆道がんでも化学療法による遠隔成績改善を認める根拠の高い臨床試験成績が報告されてきている⁷⁾。

- 胆道がんの治療成績向上のためには、早期癌診断技術や術前術後の補助化学療法などと組み合わせた集学的治療法の開発とともに、進行した胆道がん症例を高度技能医修練施設⁸⁾といった high volume センターに集中し、質の高い外科手術を行っていくことが、治療成績向上のためには重要と思われる。

文 献

- 1) がんの統計 '10. 国立がん研究センター癌対策室情報センターホームページ：<http://ganjoho.jp/public/statistics/>
- 2) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン 第一版. 医学図書出版, 東京 (2007)
- 3) 全国胆道癌登録調査報告 1988-1997年. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9 : 569-575 (2002)
- 4) Jarnagin WR et al: Staging, respectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 234 : 507-517 (2001)
- 5) Kondo S et al: Forty consecutive resection of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study. *Ann Surg* 240 : 95-101 (2004)
- 6) Nagino M et al: "Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 243 : 28-32 (2006)
- 7) Valle J et al: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362 : 1273-1281 (2010).
- 8) 高度技能医制度 修練施設. 日本肝胆膵外科学会ホームページ：<http://www.jshbps.jp/shiset/su/>

今月のテーマ 肝内胆管癌診療のトピックス

肝内胆管癌に対する化学療法の進歩

井岡 達也 片山 和宏¹⁾

要旨：肝内胆管癌の非切除治療は、胆道癌の一部として治療開発されてきたが、いまだに十分な成績ではない。また、外科切除後の再発も多く、抗がん剤化学療法の寄与すべき部分も多い。英国からの報告により、ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法が切除不能胆道癌の標準治療となったが、胆道癌の術後補助療法については定まった見解がない。また、全身化学療法に比較し、肝動注療法などの肝内胆管癌独自の治療についてのエビデンスは絶対的に不足している。今後は、多施設共同研究によって、より多くの症例をスピーディーに集積できる体制を一刻も早く整え、肝内胆管癌のみを対象にした臨床試験が実施できることを期待したい。

索引用語：肝内胆管癌、胆道癌、化学療法、ゲムシタビン、シスプラチン

はじめに

肝臓から分泌された胆汁が、十二指腸に排泄される経路を胆道と呼び、肝内胆管、肝外胆管、胆嚢、十二指腸乳頭部を含み、これらの臓器から発生する癌を胆道癌と総称した。肝内胆管癌は胆道癌の一部であるが、本邦では術式などの関係で、「胆道癌取扱い規約」ではなく、「原発性肝癌取扱い規約」により扱われてきた。

肝内胆管癌も、他の胆道癌と同様に外科的切除のみが根治を期待できる治療方法であるが、肝内胆管癌の30～40%が診断時に既に切除不能な進行癌として発見される¹⁾。また、胆道癌は、根治切除後でもその50～80%が再発する癌であり^{2)~4)}、抗がん剤化学療法を中心とする非切除治療の寄与する部分も多い。

1 分類と臨床病理

肝内胆管癌は、その肉癌分類から、腫瘤形成型

mass forming type, 胆管浸潤型 periductal infiltrating type, 胆管内発育型 intraductal growth type に分類される⁵⁾。腫瘤形成型は、肝実質に明瞭な類円形の限局性腫瘤を形成しているもので、癌部と非癌部の境界は明瞭である。胆管浸潤型は、胆管周囲の血管や結合組織を巻き込みつつ、胆管の長軸方向へ樹枝状進展を示しているもので、しばしば末梢胆管の拡張が認められる。胆管内発育型は、胆管内腔へ乳頭状または顆粒状の発育を示すが、時に表層拡大進展をしたり、胆管内腫瘍栓の形態を示すことがある。

肝内胆管癌の病期分類には、UICC分類（第6版）と日本の「原発性肝癌取扱い規約（第5版）」がある。本邦の臨床試験では、どちらの分類も良く用いられており、どちらの分類を用いた検討かを常に確認する必要がある。

肝原発の上皮性悪性腫瘍のほとんど（94%）が

1) 大阪府立成人病センター 検診部 消化器検診科

The progress of chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma

Tatsuya IOKA and Kazuhiro KATAYAMA¹⁾

1) Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

Corresponding author : 井岡 達也 (ioka-ta@mc.pref.osaka.jp)

Table 1. 胆道癌を対象とした抗がん剤単剤療法の臨床試験

薬剤	患者数	奏功割合	OS*(カ月)	報告年	報告者
Gemcitabine	23	26%	13.1	2005	Park ⁷⁾
Gemcitabine	40	18%	7.6	2006	Okusaka ⁸⁾
Gemcitabine	24	13%	7.2	2003	Lin ⁹⁾
UFT	19	5%	8.8	2005	Ikeda ¹⁰⁾
S-1	19	21%	8.3	2004	Ueno ¹¹⁾
S-1	40	35%	9.4	2008	Furuse ¹²⁾
Capecitabine	26	19%	8.1/9.9	2004	Patt ¹³⁾
Erlotinib	42	8%	7.5	2006	Philip ¹⁴⁾
Lapatinib	17	0%	5.2	2006	Ramanathan ¹⁵⁾
Mitomycin C	34	10%	4.5	1993	Taal ¹⁶⁾
Cisplatin	13	8%	5.5	1994	Okada ¹⁷⁾
Irinotecan	25	8%	10	2001	Sanz-Altamira ¹⁸⁾
Paclitaxel	15	0%	NA*	1996	Jones ¹⁹⁾
Docetaxel	25	20%	8	2001	Papakostas ²⁰⁾

*OS ; Overall survival time, NA ; No applicable.

肝細胞癌で、4%のみが肝内胆管癌に分類される。そして、肝内胆管癌は腺癌と特殊型に細分される。なお、肝細胞癌と胆管細胞癌の混在する混合型肝癌は0.7%を占める。

II 切除不能の定義

切除不能の定義として、①転移因子、②脈管浸潤因子、③胆管内進展因子が挙げられる。遠隔転移因子と肝両葉の肝内転移については、切除不能として意義のないところであろうが、脈管浸潤因子や胆管内進展因子については、各施設で切除基準が大きく異なる場合がある。

①転移因子には、a) 肝内転移以外の遠隔転移を認める場合、b) 傍大動脈リンパ節転移を認める場合、c) 肝十二指腸間膜や膈頭部周囲リンパ節に塊状転移 (bulky metastasis) を認める場合、d) 肝の両葉に多発性腫瘍を認める場合がある。

②脈管浸潤因子には、a) 固有肝動脈、総肝動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈のいずれかに浸潤を認める場合、b) 左右両側の肝動脈枝に浸潤を認める場合、c) 門脈本幹への強い浸潤や閉塞、あるいは左右両側の門脈枝に浸潤を認める場合がある。

③胆管内進展因子として、a) 肝の片葉の脈管 (門脈もしくは動脈) への浸潤もしくは肝の片葉の萎縮を認め、かつその反対側への胆管内進展を

2次分枝レベルまで認める場合、b) 両側の胆管の2次分枝レベルまで胆管内進展を認める場合がある。

III 切除不能または再発胆道癌に対する抗がん剤化学療法

胆道癌に対する抗がん剤化学療法の治療開発は、他癌と比較して非常に遅れていたが、生物学的に類似する膵癌の治療開発が進むにつれて、最近になって新規抗がん剤のラインナップが揃ってきた (Table 1, 2)^{6)~25)}。

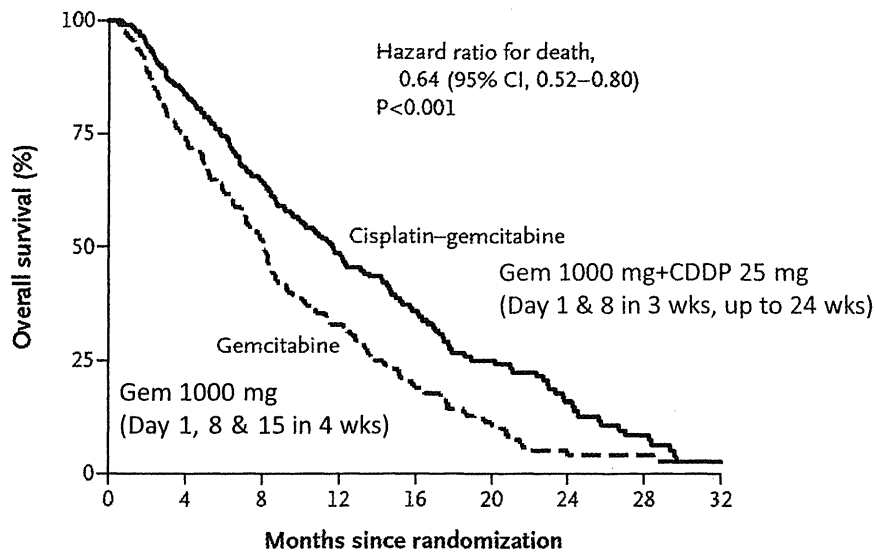
1. 効果予測因子

Yonemotoら²⁶⁾は、2000年4月から2003年3月までに非切除治療を行った304例の胆道癌を対象に多変量解析を行い、125例のBSC (best supportive care) を受けた患者と比較し、ゲムシタビン (Gem) による治療を受けた患者 (hazard ratio (HR) 0.53 : 95% CI 0.34~0.82) や、シスプラチンを含む化学療法を受けた患者 (HR 0.49 : 95% CI 0.36~0.99) の予後が良好であることについて報告した。この検討では、肝内胆管癌は31%を占めていた。Ikezawaら²⁷⁾は、2006年から2009年までに非切除治療を行った403例の胆道癌を対象にした多変量解析を行い、術後再発例に比して切除不能例の予後が不良であることなど、4つの予後不良因子について報告した。この検討では、

Table 2. 胆道癌を対象とした抗がん剤化学療法のランダム化比較試験

Regimen	患者数	奏効率	OS(カ月)	P-value	報告年	報告者
5FU	18	0%	NA	Not significant	1994	Takada ²¹⁾
5FU + ADR + MMC	18	0%	NA			
5FU + LV + Etoposide	18	NA	6.5	0.1	1996	Glimelius ²²⁾
BSC	19	NA	2.5			
5FU + LV + MMC	20	25%	9.5	NA	1999	Raderer ²³⁾
GEM	19	16%	6.5			
GEM + MMC	25	20%	6.7	NA	2004	Kornek ²⁴⁾
Capecitabine + MMC	26	31%	9.3			
5FU	29	7%	5.0	NA	2005	Ducreux ²⁵⁾
5FU + CDDP + LV	29	19%	8.0			
GEM + CDDP	204	26.1%	11.7	P<0.001	2010	Valle ⁶⁾
GEM	207	15.5%	8.4			

GEM : Gemcitabine, CDDP : Cisplatin, ADR : Doxorubicin, MMC : Mitomycin C, LV : Leucovorin.



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32
Gemcitabine	206	151	97	53	28	15	4	3	2
Cisplatin-gemcitabine	204	167	120	76	51	28	17	8	2

Figure 1. 全生存期間 (ABC-02 試験).

術後再発例 192 例中 38 例 (19.8%) および切除不能例 211 例中 50 例 (23.7%) が、肝内胆管癌であった。

2. Gem+シスプラチン療法 (GC 療法)

本邦と比較して、決して胆道癌の疾患頻度の多くない英国において、胆道癌の標準治療を生み出す臨床試験 (ABC-02 試験) が実施された⁶⁾。ABC-02 試験における生存期間中央値 (median survival time : MST) について、胆道癌全体では、Gem

単独療法 8.1 カ月に対して GC 療法 11.7 カ月であり、統計学的有意に優れていた (HR 0.64 : 95% CI 0.52~0.80 ; P<0.001) (Figure 1)。また、GC 療法の無増悪生存期間中央値 (progression free survival time ; PFS) は 8.0 カ月であり、Gem 単独療法の 5.0 カ月より統計学的有意に優れていた (HR 0.63 : 95% CI 0.51~0.77 ; P<0.001)。抗腫瘍効果は、GC 療法 26.1% に対し Gem 単独療法 15.5% で、GC 療法が優れており、また、RECIST

Table 3. グレード 3/4 の血液毒性

Variable	Gemcitabine (N=199)	Cisplatin plus gemcitabine (N=198)	P-value
	Number (percent)		
Hematologic toxic effects			
Decreased white-cell count	19 (9.5)	31 (15.7)	0.07
Decreased platelet count	13 (6.5)	17 (8.6)	0.44
Decreased hemoglobin level	6 (3.0)	15 (7.6)	0.04
Decreased neutrophil count	33 (16.6)	50 (25.3)	0.03
Any hematologic toxic effect	47 (23.6)	64 (32.3)	0.05
Liver function			
Increased alanine aminotransferase level	34 (17.1)	19 (9.6)	0.03
Other abnormal liver function	39 (19.6)	26 (13.1)	0.08
Any abnormal liver function	54 (27.1)	33 (16.7)	0.01

Table 4. グレード 3/4 の非血液毒性

Nonhematologic toxic effects	Gemcitabine (N=199)	Cisplatin plus gemcitabine (N=198)	P-value
	Number (percent)		
Alopecia	0	2 (1.0)	0.16
Anorexia	5 (2.5)	6 (3.0)	0.75
Fatigue	33 (16.6)	37 (18.7)	0.58
Nausea	7 (3.5)	8 (4.0)	0.78
Vomiting	11 (5.5)	10 (5.1)	0.65
Impaired renal function	2 (1.0)	3 (1.5)	0.83
Infection			
Without neutropenia	23 (11.6)	12 (6.1)	0.05
With neutropenia	14 (7.0)	20 (10.1)	0.28
Biliary sepsis	8 (4.0)	8 (4.0)	0.99
Any type	38 (19.1)	36 (18.2)	0.82
Deep-vein thrombosis	1 (0.5)	4 (2.0)	0.18
Thromboembolic event	3 (1.5)	7 (3.5)	0.20

評価にて stable disease (SD) 以上) については、GC 療法 81.4% に対し Gem 単独療法 71.8% で、統計学的に有意差を証明した (P=0.049)。肝内胆管癌を含めた胆管癌と十二指腸乳頭部癌についてのサブ解析では、腫瘍制御率について GC 療法 79.0% に対し Gem 単独療法 68.6% で、統計学的有意差を証明できなかった。

本試験の中で肝内胆管癌が占める割合について記載はないが、肝内胆管癌と肝外胆管癌を合わせた胆管癌については記載がある。GC 療法を受けた 204 例中 122 例 (59.8%) および Gem 単独療法を受けた 206 例中 119 例 (57.8%) が胆管癌で

あった。

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) によるグレード 3 または 4 以上の重篤な有害事象について着目すると (Table 3, 4), GC 療法では、好中球減少 (25.3%), 疲労 (18.7%), 白血球減少 (15.7%), 好中球減少をともなう感染 (10.1%), 肝機能異常 (9.6%) などが認められ、Gem 単独療法では、肝機能異常 (17.1%), 好中球減少 (16.6%), 疲労 (16.6%), 白血球減少 (9.5%), 好中球減少をともなう感染 (7.0%) などが認められた。以上から、標準療法のなかった胆道癌に、GC 療法という世界標準の

治療法が誕生した。

なお、シスプラチンの蓄積毒性から、ABC-02試験では、GC療法を6カ月間投与した後は、Gem単独療法などに変更するように規定されていた。

ABC-02試験を受けて、本邦でもGC療法(41例)とGem単独療法(42例)を比較したBT-22試験が実施された²⁸⁾。本試験の中で肝内胆管癌が占める割合は83例中28例(33.7%)で、本試験におけるMSTは、胆道癌全体において、GC療法11.2カ月に対しGem単独療法では7.7カ月であり、本邦でもABC-02試験の結果と同様の傾向が確認できた。BT-22試験では、胆嚢癌以外の肝内胆管癌・肝外胆管癌・十二指腸乳頭部癌のMSTを算出しており、GC療法13.0カ月で、Gem単独療法8.0カ月であったと報告している。次に、PFSについては、GC療法5.8カ月に対しGem単独療法3.7カ月で、抗腫瘍効果は、GC療法19.5%に対しGem単独療法11.9%で、GC療法の方が優れていた。グレード3または4以上の重篤な有害事象について、GC療法では、好中球減少(56.1%)、血小板減少(39.0%)、貧血(36.6%)、白血球減少(29.3%)、肝機能異常(17.1~24.4%)と、ABC-02試験の報告と比較して、血液毒性や肝機能障害が多く認められたが、疲労や好中球減少をとまなう感染は認めなかった。一方、Gem単独療法では、肝機能異常(17.1%)、好中球減少(38.1%)、白血球減少(19.0%)、貧血(16.6%)、血小板減少(7.2%)、肝機能障害(16.7%)、疲労(2.4%)であった。有害事象の発症頻度については、ABC-02試験とBT-22試験の間に相違が認められたが、いずれも許容範囲であった。

3. Gem+S-1療法(GS療法)

S-1は本邦で開発された経口フッ化ピリミジン製剤で、多くの癌に臨床応用されている。GS療法は、胆道癌のみならず、膵癌でもその効果が期待され、Gem単独療法との第III相試験が実施されたが、膵癌ではGS療法の有意な生存利得が証明されなかった²⁹⁾。

JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)により、GS療法とS-1単独療法の1年生存率を比較するランダム化比較第II相試験が実施され、Ikedaら

によって報告された³⁰⁾。101例の切除不能または再発胆道癌が、GS療法(51例)とS-1単独療法(50例)に割り付けられた。主評価項目である1年生存率について、GS療法では52.9%に対しS-1単独療法は40.0%で、GS療法が優れていた。MSTについては、GS療法12.5カ月に対しS-1単独療法では9.0カ月であり、統計学的有意差を認めなかった(HR 0.86, 95% CI: 0.54~1.36)。一方、PFSについては、GS療法7.1カ月に対しS-1単独療法では4.2カ月であり、統計学的有意にGS療法が優れていた(HR 0.44, 95% CI: 0.29~0.67, P<0.0001)。グレード3または4以上の重篤な血液毒性について、S-1単独療法では、好中球減少(4.0%)、血小板減少(4.0%)、白血球減少(2.0%)、貧血(2.0%)と軽微だったのに対し、GS療法では、好中球減少(60.8%)、白血球減少(29.4%)、血小板減少(11.8%)、貧血(11.8%)と、重篤な血液毒性の頻度が多かった。また、GS療法を受けた患者に薬剤性間質性肺炎と心筋梗塞の治療との関連が否定できない死亡が2例認められた。なお、本試験に登録された101例中35例(34.7%)が、肝内胆管癌であった。

4. 肝内胆管癌に対する特殊な治療

Nakachiらは、進行した肝内胆管癌に対してシスプラチン肝動注化学療法の多施設共同第II相試験を行い、その結果を報告した³¹⁾。2007年6月から2010年7月までに登録した35例中6例(17.1%, 95% CI: 6.6~33.7%)にpartial response(PR)を認め、15例のSD症例と合わせて60%の腫瘍制御率であったと報告した。一方、グレード3または4以上の重篤な有害事象は、好中球減少(5.7%)、血小板減少(11.4%)、肝機能障害(20.0~28.6%)、食欲不振(5.7%)および疲労(8.6%)で、これらは一過性かつ許容範囲であると報告した。本試験でも、15例(42.9%)が何らかの前治療を受けており、標準的治療が効果不十分であった肝内胆管癌に対して、一定の効果が期待できると考えられた。

5. 切除不能または再発肝内胆管癌に対するその他の化学療法

臨床試験のデータベース(UMINまたは

ClinicalTrials.gov) を検索すると、さまざまな治療が行われている。本邦では、イリノテカン+S-1併用療法 (UMIN000007573), S-1とシスプラチンを併用した化学放射線療法の第I/II相試験 (UMIN000007473), Gemにペプチドワクチンを併用した治療 (UMIN000002500) の他, Gem, シスプラチンにS-1を加えた3剤併用化学療法の第I/II相試験が企画実施されており (NCT01284413), これらの試験にも肝内胆管癌が含まれていることが予想され, その結果について期待したい。

IV 肝内胆管癌術後の補助化学療法

胆道癌術後の補助療法の多くが, 胆嚢癌または肝外胆管癌についての検討で, 肝内胆管癌についての検討は少ない。Nakeebら³²⁾は, 肝内胆管癌と肝外胆管癌を合わせた患者の術後補助療法について報告しているが, この研究でも肝内胆管癌の占める割合は10%未満であり, 十分なデータではなかった。

臨床試験のデータベース (UMINまたはClinicalTrials.gov) を検索すると, 米国 National Cancer Instituteにより肝内胆管癌を含めた胆道癌術後の術後補助療法として, Gemとオキサリプラチンを併用した化学療法と手術単独を比較した第III相試験が企画実施中である (NCT01313377)。また, 関西を中心にした日本のグループが, 肝葉切除をともなう胆道癌術後の術後補助療法の第I相試験を企画実施しており, この試験を占める疾患には肝内胆管癌が多く含まれると予想される (NCT01291615)。また, 東京大学にてGemと免疫細胞 (活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞) 治療を組み合わせた術後補助療法の単アーム試験も企画実施されている (UMIN000001417)。

V 今後の展望

欧米に比較すれば, 本邦における肝内胆管癌または胆道癌の罹患数は決して少なくないが, 十分な臨床試験が実施されているかといえば, 多くの試験が小規模で, 新しい標準治療を輩出するだけのパワーがないのが現実である。そこで, 多くの医師に, 胆道癌の臨床試験について興味を持っていただき, 胆道癌全体で臨床試験を計画するので

はなく, 胆道癌の中でも外科術式や特性が違う肝内胆管癌などを個別にした臨床試験が計画できるようにしていきたい。

本論文内容に関連する著者の利益相反
: 井岡達也 (株式会社ヤクルト本社)

文 献

- 1) 日本肝癌研究会 : 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告, 2010
- 2) Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al : Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 234; 507-517 : 2001
- 3) Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, et al : Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma : implication for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 98; 1689-1700 : 2003
- 4) Weber SM, Jarnagin WR, Klimstra D, et al : Intrahepatic cholangiocarcinoma : resectability, recurrence pattern, and outcomes. *J Am Coll Surg* 193; 384-391 : 2001
- 5) 日本肝癌研究会 : 原発性肝癌取扱い規約, 第5版補訂版, 金原出版, 東京, 2009
- 6) 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
- 7) Park JS, Oh SY, Kim SH, et al : Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers : a phase II study. *Jpn J Clin Oncol* 35; 68-73 : 2005
- 8) 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
- 9) Lin MH, Chen JS, Chen HH, et al : A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas. *Chemotherapy* 49; 154-158 : 2003
- 10) Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, et al : A phase II trial of Uracil-tegafur (UFT) in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 35; 439-443 : 2005
- 11) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al : Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 91; 1769-1774 : 2004
- 12) 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
- 13) Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al : Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 101 ; 578-586 : 2004
 - 14) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al : Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 24 ; 3069-3074 : 2006
 - 15) Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al : Phase II study of lapatinib, a dual inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 1 and 2 (Her2/Neu) in patients (pts) with advanced biliary tree cancer (BTC) or hepatocellular cancer (HCC). A California Consortium (CCC-P) Trial. ASCO Annual Meeting Proceedings ; Part I. Vol. 24 (No. 18S, June 20 Supplement), 4010 : 2006
 - 16) Taal BG, Audisio RA, Bleiberg H, et al : Phase II trial of mitomycin C (MMC) in advanced gallbladder and biliary tree carcinoma. An EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group Study. *Ann Oncol* 4 ; 607-609 : 1993
 - 17) Okada S, Ishii H, Nose H, et al : A phase II study of cisplatin in patients with biliary tract carcinoma. *Oncology* 51 ; 515-517 : 1994
 - 18) Sanz-Altamira PM, O'Reilly E, Stuart KE, et al : A phase II trial of irinotecan (CPT-11) for unresectable biliary tree carcinoma. *Ann Oncol* 12 ; 501-504 : 2001
 - 19) Jones DV Jr, Lozano R, Hoque A, et al : Phase II study of paclitaxel therapy for unresectable biliary tree carcinomas. *J Clin Oncol* 14 ; 2306-2310 : 1996
 - 20) Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, et al : First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. *Eur J Cancer* 37 ; 1833-1838 : 2001
 - 21) Takada T, Kato H, Matsushiro T, et al : Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Oncology* 51 ; 396-400 : 1994
 - 22) Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al : Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7 ; 593-600 : 1996
 - 23) Raderer M, Hejna MH, Valencak JB, et al : Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology* 56 ; 177-180 : 1999
 - 24) Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al : Mitomycin C in combination with capecitabine or bi-weekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 15 ; 478-483 : 2004
 - 25) Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL, et al : A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial. *Eur J Cancer* 41 ; 398-403 : 2005
 - 26) Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, et al : A multicenter retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37 ; 843-851 : 2007
 - 27) Ikezawa K, Ioka T, Kanai M, et al : Retrospective analysis of the difference of prognosis between unresectable and recurrent biliary tract cancer (KHBO 1001). JSMO, Abstract # MIS5-5 : 2012
 - 28) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer : a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 103 ; 469-474 : 2010
 - 29) Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, et al : Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (Gem) in unresectable advanced pancreatic cancer in Japan and Taiwan : GEST study. ASCO, Abstract # 4007 : 2011
 - 30) Ikeda M, Okusaka T, Mizunuma J, et al : Randomised phase II trial of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus S-1 in advanced biliary tract cancer : Results of the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0805). JSMO, Abstract # IS1-1 : 2012
 - 31) Nakachi K, Okusaka T, Iguchi H, et al : A multicenter phase II study of intra-arterial chemotherapy of a fine-powder formulation of cisplatin in patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. JSMO, Abstract # 02-055 : 2012
 - 32) Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al : Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 224 ; 463-473 ; discussion 473-475 : 1996

{ 論文受領, 2012年9月20日 }
 { 受理, 2012年10月1日 }

8章 胆道がんにおける新しい予後予測因子と その臨床応用及び求められる治療薬像

井口 東郎

国立病院機構 四国がんセンター 消化器内科 臨床研究センター長 MD、PhD

浅木 彰則

国立病院機構 四国がんセンター 消化器内科

(株)技術情報協会

書籍「新しいバイオマーカー/予測因子による個別化医療時代に求められる抗がん剤開発」
(2011.6.30 発刊) 抜刷