

臨床トピックス

胆管がんの現状と展望

江畑 智希*

内容紹介

本邦における胆道がんの罹患数は、がん全体で13位、死亡数では6位のがん腫であり、各種がん腫の中で比較的稀な難治性がんとして位置づけられる。本稿では肝外(肝門部領域、遠位)胆管がんに焦点を当て、その治療方針、外科治療、化学療法、肝移植などを概説する。本疾患は、胆管狭窄や壁肥厚による閉塞性黄疸を主徴候とし、胆汁うっ滞性肝障害と胆道感染症の性格を併せもつ。このため、胆道ドレナージを準緊急的に考慮する必要があり、多職種によるチーム医療が必要な疾患である。本疾患の予後は不良であり、中央生存期間は、無治療例では約4カ月、化学療法で約1年である。切除可能症例は約4年であるが、周術期死亡率が5~10%程度と高いことが問題である。

はじめに

厚生労働省の2019年予測によると、日本人のがん罹患数は約100万人、がん死亡数は約38万人と推定されている。がんに罹患することは日常的問題である。部位別では、予測罹患数が多い順に、大腸、胃、肺、乳房、前立腺、膵、肝が上位7つである。胆道(胆嚢・胆管)は、リンパ節、腎、皮膚、子宮、口腔・咽頭に続き13位である。推定

罹患数は22万人、人口10万人当たりでは18人となる。なお、1位の大腸は同15.5万人、124人である。大まかに言うと、一般診療で胆道がんに遭遇する頻度は、大腸がんの1/8となる。死亡者数の観点から見ると、肺の7.6万人をはじめ、大腸、胃、膵、肝に続き、胆道1.9万人と6位に浮上する。罹患率と死亡率のグラフ(図1)を見ると、生存率が低い順に、膵がん、胆道がん、肝がんである。消化器がんの中でも肝胆膵がんが左下領域に集中しており、難治性(発生者と死亡者の数が近い)であることを示している。

さて、このような稀少かつ難治な胆管がんであるが、その実情はなかなかわかりにくい。本稿では、胆管がんの基礎から最新事項までを通読できるように努めた。実地医家の先生方の臨床のお役に立てることを期待している。

I. 胆管がんの基礎

胆道とは、解剖学的には、肝細胞のあいだにある毛細胆管にはじまり、左右肝管が肝門レベルで合流し1本となり、Vater乳頭部で十二指腸に至る。機能的には、肝臓が産生した胆汁を十二指腸内に運ぶ。胆汁は界面活性作用により、脂肪をミセル化して吸収することが基本的な生理作用である。

胆道がんはその局在(発生部位)から、肝内、肝門部領域、遠位胆管がんの3種類に区別される²⁾。肝内胆管がんは肝腫瘍を形成することが特徴であり、肝細胞がんとの異同が問題になる。一方、後者2つは胆管狭窄(壁肥厚)を呈し、閉塞性黄疸を特徴とする胆管がんである(図2)。前者は肝がん

— Key words —
胆道がん, 胆管がん

* Tomoki Ebata: 名古屋大学大学院医学系研究科

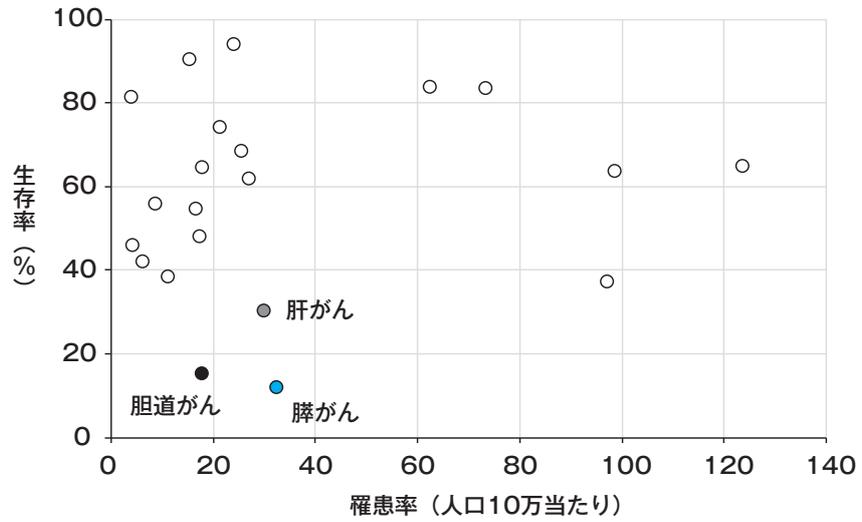


図1 各種がんの罹患率と生存率(2019年予想)
黒丸；胆道がん，青丸；膵がん，灰丸；肝がん

(文献1より筆者作成)

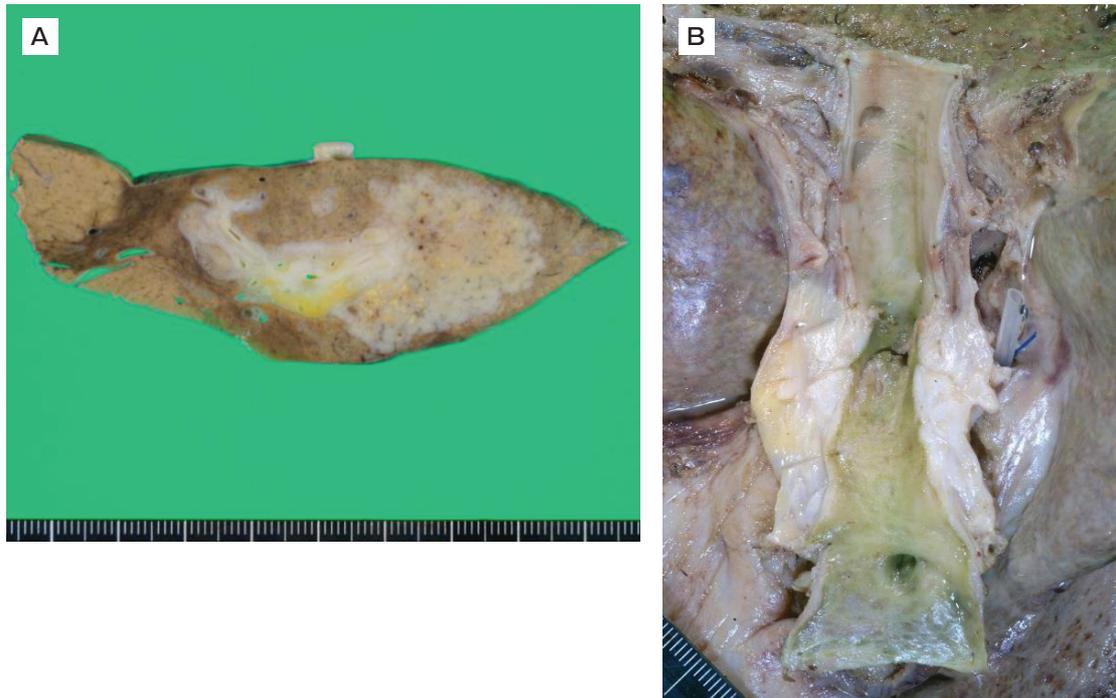


図2 胆管がんの肉眼像

A：肝内胆管がん。肝腫瘍の形態を呈する。B：肝門部領域胆管がん。胆管の壁肥厚の形態を呈する。

(筆者提供)

の1種として肝がん取扱い規約で扱われ、後者は胆道がん取扱い規約で扱われる。これは、臨床的にも、病理診断的にも、病期分類的にも異なることを意味する。本稿では、胆管がんとしての特徴が強く表現される後者2つを取り扱う。

胆管がんと関係する病態がいくつか知られている。アジア圏、特にタイ北東部やラオス(メコン川流域)では、肝吸虫による胆管がんが有名である。人口10万人当たり50~100人以上の罹患率であり、世界でもっとも多い原因である。ほかに、肝内結石症、膵・胆管合流異常、原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis : PSC)も危険因子である。欧米ではPSC患者の約10%に胆管がんが発生し、逆に、胆管がん全体の約10%程度がPSC関連である。一方、本邦の胆管がんの多くは、これら危険因子を認めないことが多い。

2012年5月に、大阪の印刷工場の(元)従業員5名に胆管がんが発生し、うち4名が死亡している事実が報告された。全員が校正印刷部門に勤務し、塩素系有機溶剤の使用歴があった。溶媒に含まれる1, 2-ジクロロプロパンとジクロロメタンの長期間、高濃度曝露がその原因である可能性が高いとされ、新たな職業がんとして認識された。2014年には、国際がん研究機関によって上記2種類は発がん性化学物質に分類された。

II. 胆管がんの病像と診断

1. 病 像

肝臓の75%の領域の胆管が閉塞すると肉眼的に黄疸が生じる。それまでは無症状であり、超音波検査での胆管拡張や、採血における γ -GTP, ALP, ALT, ASTなどの上昇などが契機になることが多い。その後、褐色尿、皮膚の黄染、灰白便などの胆汁色素(ビリルビン)排泄に関連する臨床兆候が出現する。自覚症状としては、上腹部不快感、食欲不振、倦怠感、皮膚の掻痒感などである。総ビリルビン $>20\text{mg/dL}$ になると、胆汁うっ滞性の肝機能障害が高度になり、脂肪吸収障害による低栄養、凝固障害(ビタミンK低下による)、肝腎症候群、免疫機能低下を呈する。

胆汁は基本的に無菌であるため、胆管がんによ

る閉塞性黄疸において胆管炎症状(発熱)が初発になることは少ない。しかし、腸内細菌の逆行性感染により閉塞性化膿性胆管炎へと進展する。Raynaudの5徴(発熱、腹痛、黄疸、ショック、意識障害)に代表される諸症状を呈し、放置すれば早い経過で菌血症性ショックにより死亡する。

先に述べたように、胆管系の最上流は肝細胞の毛細胆管にはじまる。肝細胞は類洞にも接し、中心静脈(大循環系)へと連なる。全肝に大小の肝膿瘍が多発(胆管炎性肝膿瘍)し、重篤な菌血症になりやすい。抗生剤の胆汁移行は肝細胞が健常であることが前提であるため、その効果も期待できない。胆道がんは、このような事態を招く前に手を打つべき(準)緊急疾患でもある。

2. 診 断

典型的な流れは、①胆管拡張(閉塞性黄疸)の存在、②胆管閉塞(狭窄)の性状の診断、③組織学的所見の順に進め、④臨床病期診断と解剖学的特徴の把握を行った上で、⑤暫定的に治療方針を決定する。

腎機能が許されるならば、高度黄疸であっても胸腹部の造影CTを撮影する。上記の③を除くすべてが可能である。その後閉塞性黄疸を解除する目的で、内視鏡的な胆管ドレナージが施行される³⁾。

現在、内視鏡的膵胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography : ERCP)における直接胆管造影の診断的意義は弱まり、胆道ドレナージおよび組織学的確証を得ることが本検査の主な目的である。鉗子生検は主病巣のみならず、一見健常に見える周囲の部位からも採取することが、正確な進展度診断につながる。ただし、胆管生検では陽性診断が得にくい病態があることは銘記しておく必要がある。胆嚢管がん、肝内胆管がんなどによる胆管壁外からの二次的浸潤の場合である。胆管生検陰性の場合には、このような偽陰性と、さらには良性疾患の場合がある。後者には、IgG4硬化性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、肝内・胆嚢結石症に伴う胆管狭窄、胆石症術後の良性胆管狭窄などを含む⁴⁾。胆管上皮が採取されているか否か、壁内の炎症細胞浸潤の程度などを

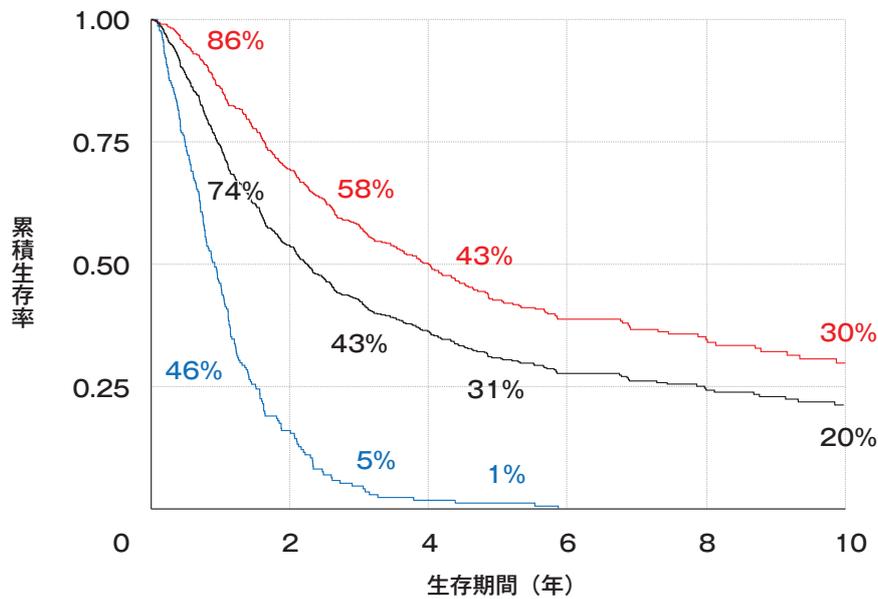


図3 2006～2016年の肝門部胆管がんの生存曲線

黒線：全例(n=729)，赤線：切除例(n=513)，青線：非切除例(n=216)

(文献6より引用)

総合的に考慮し、再生検の必要性を考慮する必要がある。

このように、胆管がんでは臨床(画像)診断のみで治療方針を決定することが少なからず存在する。その結果、切除例では切除標本の病理学的検索で良性(炎症性変化)であることが判明し、非切除例では抗がん剤治療での長期生存する事例が混入する。後者の場合は、無意味な抗がん剤治療が行われた(ている)ことになる。組織学的診断の有無はきわめて重要な情報であることがわかる。

Ⅲ. 胆管がんの治療方針

胆管がんの治療方針を一言で表すと、“可能なら切除”である⁵⁾。その可能ならの部分に多様な問題が存在する。もっとも重要な腫瘍因子の点では、診断時点で遠隔転移がない(M0)ことと、リンパ節転移が1～3個(N1)であること、CA19-9<1万などが条件である(施設差あり)。さらには、急速増大がない、血管浸潤が再建可能な範囲に留まること、胆管浸潤も切除限界点に及ばないことなどの主腫瘍の因子が加わる。患者因子では、全身状態(食事、運動、認知機能)が良好、かつ肝切

除の場合は肝予備能が良好である必要がある。後述するが、胆管がんの手術は高侵襲・高リスク・高難度手術と認識されており、手術適応はやや厳しいと考えられる。さらに医療者側因子として、外科・非外科チームの経験と人数が必要であり、すべての病院で行える手術ではない。

胆管がんの代表として、肝門部領域の胆管がんを用い、2006～2016年のあいだに名古屋大学医学部附属病院で診療した729名(切除513人、非切除216人)の生存曲線を図3に示す⁶⁾。中央生存期間は、非切除で0.9年、切除で4.0年であり、両者の背景は異なるものの、その差は明らかである。切除例の症例数が非切除例の2倍強あるため、両群を合わせた成績はやや切除側に近く、その中央生存期間は2.3年となる。切除をすれば治るとまでは言い難く、切除例で治癒(cure)を期待できるのは30%程度である。さらに注目すべきは、切除例の1年時点での生存率は86%、すなわち14%が死亡したという事実である。この中には手術関連死と早期再発死が含まれる。結果論であるが、これら患者群は切除の利益は少ないとも言える。

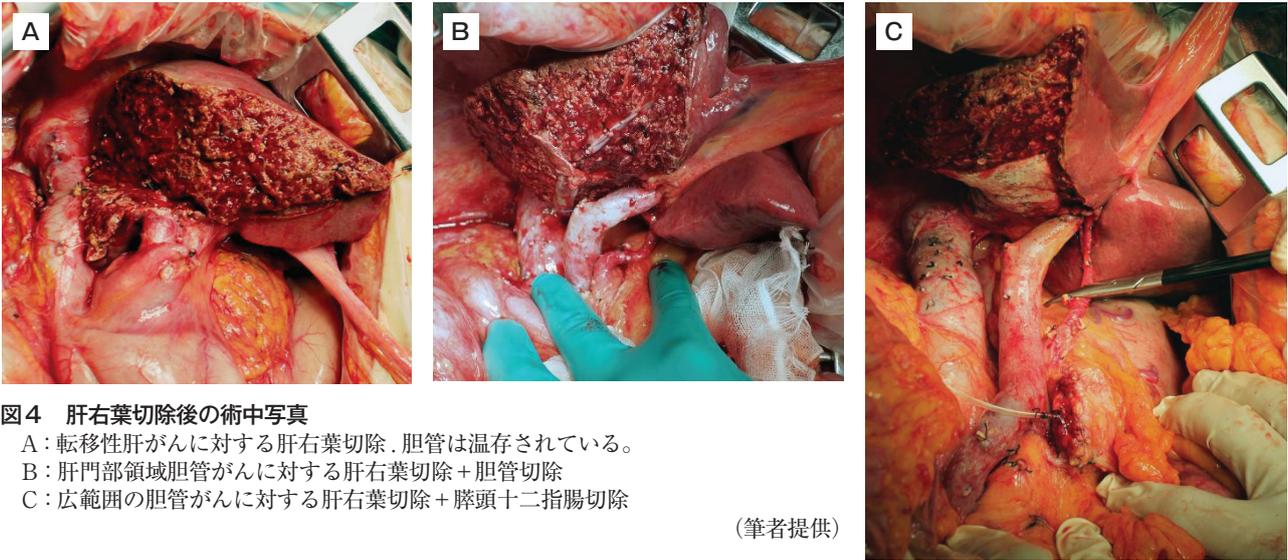


図4 肝右葉切除後の術中写真

- A：転移性肝がんに対する肝右葉切除，胆管は温存されている。
 B：肝門部領域胆管がんに対する肝右葉切除+胆管切除
 C：広範囲の胆管がんに対する肝右葉切除+膵頭十二指腸切除

(筆者提供)

このように胆管がんは，たとえ手術を施行しても予後不良であることを改めて認識する必要がある。その上で，手術リスクと臨床的効果とのバランスを考慮し，手術適応を決める必要がある。

IV. 胆管がんの切除治療

肝門部領域胆管がんに対する切除は，肝葉+尾状葉切除+胆管切除を基本とし，遠位胆管がんに対する切除は，膵頭十二指腸切除である(図4)。必要に応じ，血管(多くは門脈)合併切除が併施される⁷⁾。胆管に広く浸潤する胆管がん(広範囲胆管がん)は，肝外胆管をすべて切除する必要があるため，上記2つの術式を組み合わせ，肝切除+膵頭十二指腸切除を施行する⁸⁾。この肝膵同時切除は，肝胆膵外科手術の中でももっとも高侵襲である。これら3つの術式が胆管がんに対する標準手術である。ほかに縮小手術として胆管切除があるが，全身状態不良例や小型腫瘍に限られるため，実際に施行する頻度は低い。最近の検討では，標準手術と比較し予後不良であるため，基本的には施行すべきではないとされている⁹⁾。

本邦の手術症例は日本外科学会が主導するNational Clinical Databaseに登録されているため，さまざまな臨床統計を知ることができる。肝切除

内容を統一して俯瞰すると，肝がんなどに対して行われる肝右葉切除は2019年に910例施行され，その手術死亡率は1.3%であった。胆管がんなどに行われる肝右葉切除+胆管切除(n=430)の死亡率は6.7%と上昇し，さらに広範囲胆管がんに行われる肝右葉+膵頭十二指腸切除(n=72)の死亡率は6.9%であった。

このように，肝の切除量は同一でも，胆管がんに対する肝切除は高リスク手術とされている¹⁰⁾。その理由は，技術的に高難度であること，閉塞性黄疸に伴う潜在的肝障害の存在，胆道ドレナージに伴う胆道感染による肝再生力の低下や感染性合併症の発生など複合的である¹¹⁾。術後管理や注意点は多岐にわたり，肝不全を基盤に多種多様な合併症が発生し得る。医療資源の集中的投入がしばしば必要になる。専門病院もしくはHigh-volume centerでは，この体制が構築されているため，死亡率が低くなることも判明している。

V. 胆管がんの化学療法

本邦では胆道がんの化学療法として，2006年にゲムシタビン(GEM)が，2007年にS-1が，さらに2011年にシスプラチン(GC)が保険適用となっている。化学療法の代表的な成績を表1¹²⁾に示す。GEM単剤，S-1単剤の治療効果は弱く，奏

表 1 進行・再発胆道がんに対する化学療法の効果

報告者	Okusaka	Furuse	Okusaka		Valle		Mizusawa		Sakai	
試験名/相	/II	/II	BT-22/II		ABC-02/III		JCOG1113/III		MITSUBA/III	
レジメ	G	S-1	G	GC	GC	GS	G	GC	GC	GCS
症例数	40	41	42	42	175	179	206	204	123	123
奏効率(%)	18	35	12	20	32	30	16	26	15	42
腫瘍制御率(%)	55	73	50	68	82	83	72	81	62	80
無増悪生存期間(月)	2.6	3.7	3.7	5.8	5.8	6.8	5.0	8.0	5.5	7.4
全生存期間(月)	7.6	9.4	7.7	11.2	13.4	15.1	8.1	11.7	12.6	13.5

G: ゲムシタピン, GC: ゲムシタピン+シスプラチン, GS: ゲムシタピン+S-1, GCS: ゲムシタピン+シスプラチン+S-1
(文献 12 より引用改変)

効率はそれぞれ 10%, 20% である。現在の標準治療である GEM + GC の奏効率は約 30%, 横ばいを含んだ腫瘍制御率は約 80% であり, 残り 20% は腫瘍が増大する。中央無増悪期間は 6~8 カ月, 中央全生存期間が 12 カ月である。全体的に胆道がんの化学療法は, 治療強度および延命効果共に穏やかである点は否めない。

2018 年の欧州臨床腫瘍学会で, 3 剤併用レジメ GC + S-1 (GCS) の GC に対する優越性が報告された。全生存期間は GC が 12.6 カ月に対し, GCS は 13.5 カ月 ($p=0.046$) である。わずか 1 カ月の差であるが, 統計学的に有意差を認めた。無増悪期間も同様に, 5.5 カ月 vs. 7.4 カ月 ($p=0.015$) と有意に GCS 群が良好な結果であり, GCS 療法は新たな標準治療となる可能性が示唆された。外科的に注目すべき所見は奏効率であり, GC 群 15.0% に対し, GCS 群で 62.0% と明らかな差を認めた。局所進行による切除不能例などは, 化学療法後の切除を意図するという治療方針が現在検討されており, そのレジメは GC よりも縮小率が良好な GCS が使用されている。

VI. 肝門部領域胆道がんに対する肝移植

2005 年に米国 Mayo Clinic から, 肝門部領域胆道がん(原発性硬化性胆管炎関連, または切除不能症例) 38 例に対し, 化学放射線療法の後に肝移植を行い, 5 年生存率 85% という驚異的な成績が報告された¹³⁾。原発性硬化性胆管炎に発生した

胆道がんは胆管浸潤範囲が不明瞭であり, 切除範囲の計画が困難である。肝移植手術では全肝が摘出され, 胆管切除断端を気にする必要がないことは有利な点である。また, 同時期の切除例($n=24$) の 5 年生存率は 21% と不良であったため, 肝門部領域胆道がんに対する肝移植は広く受け入れられた。その適応は, 原発性硬化性胆管炎合併例または切除不能, 腫瘍径 3cm 以下, リンパ節転移がないなどである。海外(特に北米)では, 肝移植は胆道がんの治療選択肢のひとつである。

本邦の検討では, 進行がんの 70% は病理学的リンパ節転移を伴うことから, 肝移植の適応は限定的と考えられる。本邦でも肝移植専門施設で肝移植に対する臨床試験が計画されており, 原発性硬化性胆管炎合併例, 広範囲の肝内進展例, 肝予備能不良例などは, その対象になると推定される。

おわりに

胆道がんの現状と今後の可能性について概説した。その稀少性ゆえに大規模臨床試験が実施困難な領域であり, 各知見のエビデンスレベルが低いことが胆道がんの特徴である。最近, 胆道がん関連のガイドラインが改訂されたので^{14, 15)}, さらに知識を深めるには一読をお勧めする。実地診療で胆道がんが疑われる場合は, 胆道ドレナージ, 化学療法, 外科治療などを含む, 多職種によるチーム医療が展開できる病院への紹介が望ましい。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) Nakeeb A, et al : Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996 ; **224** : 463-473 ; discussion 73-75.
- 3) Kawashima H, et al : Preoperative endoscopic nasobiliary drainage in 164 consecutive patients with suspected perihilar cholangiocarcinoma: a retrospective study of efficacy and risk factors related to complications. *Ann Surg* 2013 ; **257** : 121-127.
- 4) Otsuka S, et al : Benign hilar bile duct strictures resected as perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2019 ; **106** : 1504-1511.
- 5) Nagino M, et al : Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg* 2013 ; **258** : 129-140.
- 6) Ebata T, et al : Predictive performance of Blumgart T staging for perihilar cholangiocarcinoma in a Japanese center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020 ; **27** : 132-140.
- 7) Ebata T, et al : Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg* 2003 ; **238** : 720-727.
- 8) Toyoda Y, et al : Cholangiographic tumor classification for simple patient selection prior to hepatopancreato-duodenectomy for cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2019 ; **26** : 2971-2979.
- 9) Jikei K, et al : Oncologic reappraisal of bile duct resection for middle-third cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2020 ; **28**(4) : 1990-1999.
- 10) Takagi T, et al : A clear difference between the outcomes after a major hepatectomy with and without an extrahepatic bile duct resection. *World J Surg* 2017 ; **41** : 508-515.
- 11) Kawakatsu S, et al : Mild prognostic impact of postoperative complications on long-term survival of perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2020 Sep 1. doi : 10.1097/SLA.0000000000004465. Online ahead of print.
- 12) 山口和也ほか：進行消化器癌の conversion surgery. *臨床外科雑誌* 2018 ; **80**(1) : 851-858.
- 13) Rea DJ, et al : Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005 ; **242** : 451-458 ; discussion 8-61.
- 14) 日本肝胆膵外科学会：胆道癌診療ガイドライン改訂第3版. 胆道癌診療ガイドライン作成委員会編. 2019.
- 15) 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改訂出版委員会：急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2018 [第3版]. 医学図書出版, 東京. 2018.