

## 臨床トピックス

## 肝門部領域胆管癌の内視鏡的診断とドレナージ

川嶋啓揮\* 石川卓哉\* 山雄健太郎\*\*  
水谷泰之\* 飯田忠\* 中村正直\*\*

## 要約

画像診断，医療機器の進歩にも関わらず，肝門部領域胆管狭窄の診断・ドレナージは困難であることが多く，解決すべき問題が山積している。胆管狭窄病変の良悪性鑑別診断は生検診断に頼ることが多いが，感度が低いことが問題である。また，手術前の精査では進展範囲診断も重要である。膵炎など偶発症の観点からも，肉眼型，想定術式など症例に応じて生検すべき場所・個数などメリハリをつけた経乳頭的胆管生検の施行が必要である。術前胆道ドレナージは，播種転移の可能性を考慮し，経皮経肝胆道ドレナージから内視鏡的経鼻胆道ドレナージに移行した。また，経鼻チューブによる患者の不快感を考慮し，乳頭を超えて胆管内にstentを留置するinside stentが行われるようになってきた。切除不能症例のドレナージについては，化学療法の進歩による予後の改善から，re-interventionを考慮した戦略が必要である。また，従来の経乳頭的アプローチに加え，超音波内視鏡ガイド下でのアプローチも導入され，両者の併用も提案されている。患者の生活の質と予後を改善

するために，内視鏡医はさまざまな内視鏡管理法を理解し，使いこなす必要がある。

## はじめに

肝門部領域胆管癌の診断は，悪性のエビデンスを得ることに加え，術前症例では進展範囲診断が必要となる。胆管狭窄症例の良悪性鑑別診断は，症例を経験すればするほど困難になるというのが実感である。当科では画像診断として multidetector-row CT (MDCT)によるダイナミックCTと内視鏡的逆行性胆管膵管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography；ERCP)，管腔内超音波検査(intraductal ultrasonography；IDUS)を主に行っているが，画像のみでは診断困難な症例が多く，経乳頭的胆管生検の病理診断に頼ることが多い。しかし，胆管生検の特異度は高いが感度については決して満足のいく成績ではない。ERCP後膵炎など検査の偶発症も考慮しながら，手術の可否，術式，肉眼型などを加味してメリハリのある診断体系を構築するべきである。

また肝門部領域胆管癌のドレナージは，内視鏡的ドレナージが主流となっている。化学療法の進歩による予後の改善により，ドレナージの果たす役割は今後ますます大きくなっていくことが予想され，経乳頭的アプローチに加え，超音波内視鏡(endoscopic ultrasonography；EUS)を用いた経胃的なアプローチも盛んにおこなわれるようになってきている。今回は肝門部領域胆管癌の診断とドレナージの現状について概説する。

## —Key words—

肝門部領域胆管癌，経乳頭的胆管生検，マッピングバイオブシー，経鼻胆道ドレナージ

\* Hiroki Kawashima, Takuya Ishikawa, Yasuyuki Mizutani, Tadashi Iida：名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学

\*\* Kentaro Yamao, Masanao Nakamura：名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部

## I. 肝門部領域胆管癌の診断

胆道癌診療ガイドラインによると、胆管癌では局所進展による切除不能因子については明確なコンセンサスは得られておらず、切除不能胆管癌の定義は遠隔転移のみであるとされている<sup>1)</sup>。よって切除適応、切除方法を定めるためには、外科医にコンサルトの上、検査を効率よく組み合わせるか否かの質的診断、癌であれば遠隔転移がなく切除可能な範囲にとどまっているか否か、とどまっているのであれば、どのような術式がふさわしいかを定める進展範囲診断をすることになる。胆管癌が疑われる症例の場合は、ドレナージ施行前にダイナミック CT を施行し、きれいな画像を得てドレナージすべき胆管枝を確定してから ERCP を施行するべきである。

### 1. 鑑別診断のポイント

胆管癌と鑑別を要する代表的な良性疾患として原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis;PSC)と IgG4 関連硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis ; IgG4-SC)が挙げられる。PSC の特徴的な画像所見としては、band-like structure, diverticulum-like outpouching などの胆管所見が挙げられる。EUS や IDUS で描出される肥厚した胆管壁内の無エコー域は PSC に特徴的な画像所見である。IgG4-SC の特徴的な画像所見としては、EUS や IDUS で描出される胆管狭窄部以外の胆管壁肥厚像が挙げられるが、ドレナージ後には胆管癌症例でも病変部以外の部位でも均一な壁肥厚所見が出現するので評価不能になる点に注意が必要である。これらの画像所見と PSC における ALP 高値と炎症性腸疾患合併の有無、IgG4-SC における血清 IgG4 高値や他の IgG4 関連疾患合併の有無など、それぞれの疾患の診断基準を照らしあわせて診断する。これらの良性胆道狭窄疾患の診断基準を満たせば鑑別診断が可能であるが、実際の臨床では診断基準を満たさない症例が多く、PSC に胆管癌が合併している症例もあるので、癌の確定診断のためには生検による病理診断か細胞診に頼らざるを得ない。

## 2. 生検と細胞診

胆管狭窄病変の代表的な生検方法としては、経乳頭的胆管生検が挙げられる。しかし、胆管生検の特異度は 90% 以上との報告が多いが、感度は 45% 程度と決して満足いく数字が報告されているわけではない<sup>1)</sup>。超音波内視鏡下穿刺吸引法(endoscopic ultrasound fine needle aspiration; EUS-FNA)では経乳頭的胆管生検より高い診断率の報告が認められるが<sup>2)</sup>、この報告は膵癌による胆管狭窄症例を含んだ検討であり、胆管癌の診断率は経乳頭的生検と差異はない。また、本邦では穿刺による癌細胞の播種を考慮して手術可能症例には EUS-FNA は推奨されていない。

当院における経乳頭的胆管生検の成績(良悪性診断の成績)は 155 例(最終診断, 胆管癌 144 例, 良性胆管狭窄 11 例)の検討にて、感度 63.9%, 特異度 100%, 正診率 66.5% であった。病変部を 3 個以上生検した 16 例に限ると感度 92.3%, 特異度 100%, 正診率 93.8% と良好な成績になっていた。胆管癌の肉眼型別では、結節型・乳頭型の感度は生検個数が 1 個でも 70.7% と高いが、平坦型では 1 個では感度 51.8% と低く、3 個採ってようやく 83.3% という結果であった。これらの結果から、表層進展の頻度が低いと報告されており、画像診断による質的診断が困難な平坦型胆管癌症例では病変部を 3 個以上生検するべきである<sup>3)</sup>。表層進展の頻度が高く、画像による質的診断が比較的容易な結節型・乳頭型症例は病変部の生検は 1 個でもよく、そのかわりに進展範囲診断目的のマッピングバイオプシーに重きを置くべきである。マッピングバイオプシーにおいて重要な点は、胆管像、IDUS 所見など画像診断で進展がないと考えられ、もし画像で診断不能な表層進展があれば術式に影響する部位の生検をすることである。また、肝切除が想定されている肝門部領域胆管狭窄症例であれば、膵上縁部にあたる胆管壁の生検も膵頭十二指腸切除術の付加の必要性を探るために必要である<sup>4)</sup>。

また、近年では、生検や細胞診の診断感度をあげる研究の報告も認められる。ブラシ細胞診で得られた検体について、*HOXA1* と *NEUROG1* 遺伝

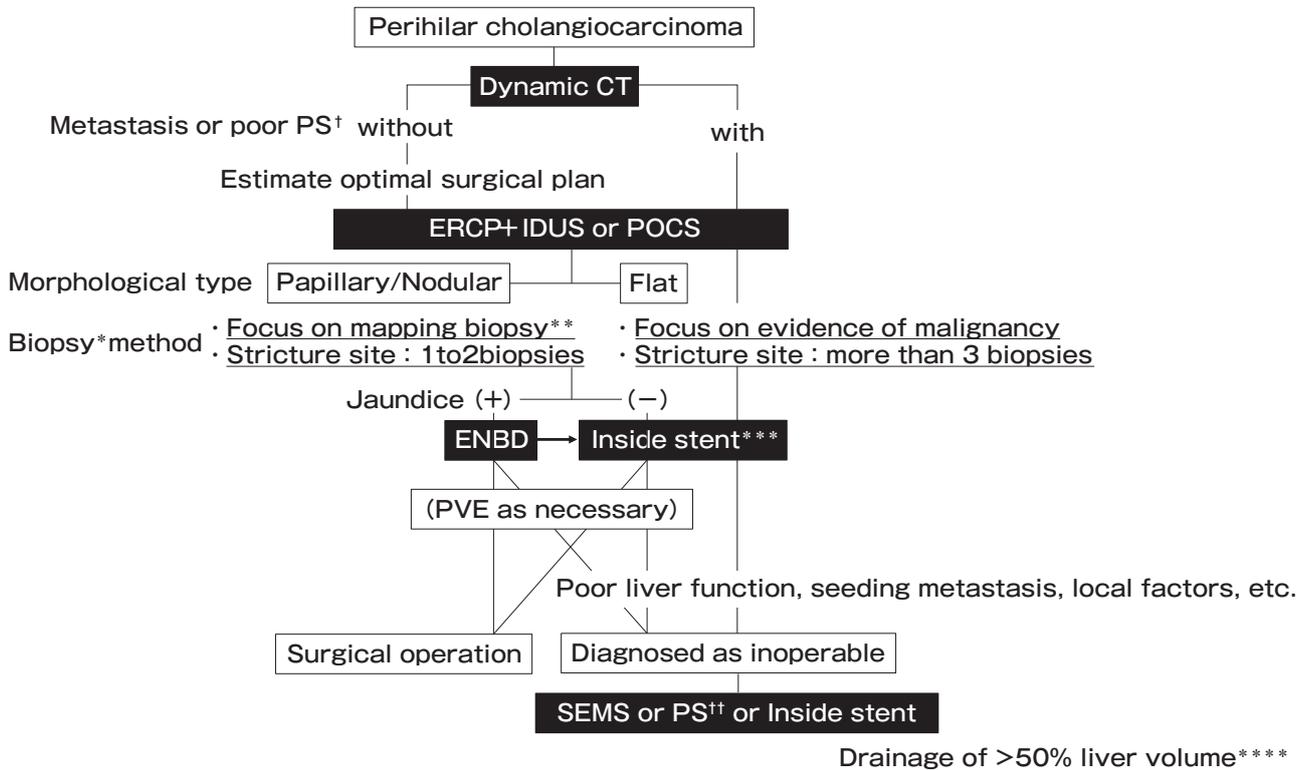


図1 肝門部領域胆管狭窄の診療体系(文献4より抜粋)

\* 生検で癌の確診が得られない時は、生検を繰り返す、細胞診を追加する、あるいはIgG4関連硬化性胆管炎が疑われる場合はステロイドトライアルを施行する。

\*\* マッピングバイオプシーはいわゆる早期の胆管癌(T2, N0, M0までの症例)では強く推奨する。

\*\*\* Inside stent; プラスチックステントを乳頭をこえて胆管内に留置すること。

\*\*\*\* 肝機能良好例では35%以上の肝体積をドレナージする。

CT: computed tomography, PS<sup>+</sup>: performance status, ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, IDUS: intraductal ultrasonography, POCS: peroral cholangiography, ENBD: endoscopic nasobiliary drainage, PVE: portal vein embolization, SEMS: self-expandable metallic stent, PS<sup>††</sup>: plastic stent

子プロモーターのメチル化指標を用いた研究では、従来の細胞診のみの場合の感度61.5%に対して、*HOXA1* 95.1%, *NEUROG1* 90.2%と上昇すると報告されているほか<sup>5)</sup>、生検組織のinsulin-like growth factor II mRNA binding protein 3 (IMP3)の免疫染色が有用であることが報告されている<sup>6)</sup>。

## II. 肝門部領域胆管癌の診断体系

当科における診療体系を図1に示す。肝門部領域胆管狭窄診断ではじめに施行すべき画像診断は、MDCTによるダイナミックCTである。胆管病変のみではなく門脈、動脈と病変の関係、肝葉の大きさなど診断のみならず想定術式を決定するのに非常に有用である。IgG4SCを鑑別するために

脾腫大や後腹膜肥厚、腎実質の楔状造影不良域などの有無も確認できる。

胆管原発の病変と診断されたら、次に施行するのはERCPになる。ERCP施行時には胆管癌であった場合の手術の可否、可能であれば想定術式は何かといった情報を外科医の意見を聞いた上である程度確定させて臨むべきである。明らかに手術不能な症例の場合は、肝体積の50%以上をドレナージする様にドレナージ方法を考慮する。手術可能と考えられる症例には想定術式に応じた予想残肝枝の精査・ドレナージを施行する。IDUSは簡便に施行可能であり、胆管像だけでは得られない軽度進展所見や右肝動脈浸潤の有無、脾実質と腫瘍との関係などの情報を与えてくれる。電子

スコープとなり画像が格段にきれいになった経口胆道鏡(peroral cholangiography; POCS)は表層進展診断に有用であり、直視下の生検が可能であるなど利点があるが、施行がやや煩雑という難点がある。

経乳頭的生検については EST 施行の可否、生検すべき数、生検すべき場所を考慮する必要がある。肝門部領域胆管癌の術前内視鏡的経鼻胆道ドレナージ(endoscopic nasobiliary drainage; ENBD)において内視鏡的乳頭括約筋切開術(endoscopic sphincterotomy; EST)は、胆管炎の独立した危険因子であり施行するべきではないと当科から報告している<sup>7)</sup>が、tube stent を乳頭を越えて胆管内に留置する inside stent では EST は胆管炎の危険因子にはならないことがわかってきた<sup>8)</sup>。また、EST やドレナージチューブの挿入は胆管壁に炎症を惹起し生検病理診断の感度を下げることが危惧されるが、当科における 400 例以上の後方視的検討で EST やドレナージの有無は生検病理診断の感度に影響を及ぼさないこともわかった<sup>9)</sup>。

これらの結果から ERCP 後瘵炎の予防も考慮し、最近では当科でも必要に応じて EST を付加することもある。進展範囲診断は想定術式によって生検場所は決まる。進展範囲診断においても生検診断の感度が低いことを意識して、重要な部位の生検は 2 個採取するなどの工夫も必要である。また平坦型胆管癌と IgG4-SC の鑑別診断は困難であることが多い。生検で悪性所見が出ない時にはステロイドの有効性を確認するステロイドトライアルを施行してみる価値はある。しかし、2 週間以内には必ず胆管像を確認する必要がある。IgG4-SC であればステロイドにより明らかな改善が得られるので、それ以外の時には胆管生検を再検するか high-volume center (手術症例数が一定以上の専門医のいる施設)への紹介が望ましい。

### Ⅲ. 肝門部領域胆管癌の術前ドレナージ

日本では肝門部領域胆管癌の術前ドレナージとして経皮経肝胆道ドレナージ(percutaneous transhepatic biliary drainage; PTBD)がひろく行

われてきた。しかし、PTBD に伴う癌細胞の播種の潜在的なリスクから、胆道ドレナージを行う流れは PTBD から ENBD へと移行した<sup>7)</sup>。また、切除可能な肝門部領域胆管癌症例において、PTBD は内視鏡的ドレナージより術後生存期間を有意に短縮する( $p=0.018$ )と報告された<sup>10)</sup>。そのため、日本のガイドライン<sup>1)</sup>では、大規模な肝切除を予定している患者には、ENBD による残肝葉の片側ドレナージが最も適切な術前ドレナージ方法として推奨されている。術前胆道ドレナージとして片側 ENBD を施行した連続 PHCC 患者 164 例を対象とした我々の研究<sup>7)</sup>では、技術的成功率は 93.3%、臨床的成功率は 83.3%であった。ENBD 後の胆管炎は 28.8%に、ENBD 後の瘵炎は 20.1%に発生した。PTBD と比較して ENBD は合併症が少なく、腫瘍学的にも優れているが<sup>10)</sup>、経鼻チューブによる患者の不快感や胆汁内服の必要性は依然として大きな問題である。

これらの問題を解決するため、術前ドレナージ法として、inside stent が行われるようになってきた<sup>11)</sup>。Inside stent は ENBD と比べ、胆道閉塞再発までの時間(time to recurrent biliary obstruction; TRBO)が有意に長く、術後の偶発症率に差がないことが報告されている。鼻咽頭の不快感がなく、手術を待つ間の患者の生活の質を制限しないため、ENBD よりも優れていると考えられる。しかし、これらの研究は後方視的なものであり、多くの場合、ENBD は inside stent 前に実施され、inside stent 施行時には多くの症例が非黄疸であるため、inside stent と ENBD のドレナージ能力を正確に比較することはできていない。今後、大規模な前方視的な研究を実施する必要がある。

### Ⅳ. 手術不能肝門部領域胆管癌のドレナージ

切除不能症例の内視鏡的管理は複雑であり確立されていないのが実情である。肝容積の 50%以上のドレナージは、それより少ない量のドレナージより優れていることや、肝機能正常例では肝容積の 35%以上のドレナージで十分だが、肝機能障害例では 50%以上のドレナージが必要であることな

どが報告されている<sup>12)</sup>。肝葉の片側あるいは両側のドレナージ戦略の比較では、両側ドレナージの方がTRBOが長いと報告されている。日本および米国<sup>1,13)</sup>のガイドラインでは、切除不能症例に対して、プラスチックステントまたはカバーなし自己拡張型メタリックステント(covered self-expandable metallic stent: UCSEMS)を用いたドレナージを推奨している。化学療法の進歩により、肝門部領域胆管癌の予後は延長すると予想されるため、ドレナージ戦略を決定する際には、将来のre-interventionを考慮する必要がある。無計画に抜去不能なUCSEMSを挿入してしまうと、閉塞時の追加ドレナージが困難になることがある。術前ドレナージのみならず、切除不能症例に対しても、交換可能なinside stentが使用される頻度が高まってきている<sup>14)</sup>。さらに最近、切除不能症例に対してEUS-guided biliary drainage(EUS-BD)が報告され<sup>15,16)</sup>、技術的成功率は90%以上、臨床的成功率は70%以上とされている。ERCPとEUS-BDの技術を組み合わせ、将来のre-intervention方法を考慮してドレナージ方法を決定していく必要がある。

## おわりに

肝門部領域胆管癌の診断とドレナージに関する機器や技術は、今後も進化していくことが予想される。患者の生活の質や予後を改善するために、内視鏡医は様々な内視鏡管理方法を理解し、使いこなす必要がある。

## 利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 胆道癌診療ガイドライン第3版作成委員会：胆道癌診療ガイドライン第3版。医学図書出版，埼玉，2019。
- Weilert F, et al : EUS-FNA is superior to ERCP-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction : results of a prospective, single-blind, comparative study. *Gastrointest Endosc* 2014 ; 80 : 97-104.
- Kawashima H, et al : Transpapillary biliary forceps biopsy to distinguish benign biliary stricture from malignancy : how many tissue samples should be obtained? *Dig Endosc* 2012 ; 24 (Suppl 1) : 22-27.
- Kawashima H, et al : Endoscopic management of perihilar cholangiocarcinoma. *Dig Endosc* 2022 ; 34 : 1147-1156.
- Prachayakul V, et al : Diagnostic power of DNA methylation markers suggestive of cholangiocarcinoma in ERCP-based brush cytology. *Gastrointest Endosc* 2022 ; 95 : 123-130.
- Kawashima H, et al : Diagnostic and prognostic value of immunohistochemical expression of S100P and IMP3 in transpapillary biliary forceps biopsy samples of extrahepatic bile duct carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013 ; 20 : 441-447.
- Kawashima H, et al : Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2013 ; 257 : 121-127
- Mori H, et al : Comparison of an inside stent and a fully covered self-expandable metallic stent as preoperative biliary drainage for patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2022 ; 2022 : 3005210.
- Aoki T, et al : Endoscopic sphincterotomy and endoscopic biliary stenting do not affect the sensitivity of transpapillary forceps biopsy for the diagnosis of bile duct adenocarcinoma. *BMC Gastroenterol* 2022 ; 22 : 329.
- Komaya K, et al : Verification of the oncologic inferiority of percutaneous biliary drainage to endoscopic drainage : A propensity score matching analysis of resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 2017 ; 161 : 394-404.
- Takahashi Y, et al : The role of stent placement above the papilla (inside-stent) as a bridging therapy for perihilar biliary malignancy : an initial experience. *Surg Today* 2021 ; 51 : 1795-1804.
- Takahashi E, et al : Biliary drainage strategy of unresectable malignant hilar strictures by computed tomography volumetry. *World J Gastroenterol* 2015 ; 21 : 4946-4953.
- Qumseya BJ, et al : ASGE guideline on the role of endoscopy in the management of malignant hilar obstruction *Gastrointest Endosc* 2021 ; 94 : 222-234.
- Ishiwatari H, et al : Newly designed plastic stent for endoscopic placement above the sphincter of Oddi in patients with malignant hilar biliary obstruction. *Dig Endosc* 2013 ; 25 : 94-99.
- Minaga K, et al : Rescue EUS-guided intrahepatic biliary drainage for malignant hilar biliary stricture after failed transpapillary re-intervention. *Surg Endosc* 2017 ; 31 : 4764-4772.
- Nakai Y, et al : Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for unresectable hilar malignant biliary obstruction. *Clin Endosc* 2019 ; 52 : 220-225.