

肝内胆管癌

診療ガイドライン

2021年版

LCSGJ ICC Guidelines 2021

日本肝癌研究会
Liver Cancer Study Group of Japan

編



肝内胆管癌 診療ガイドライン

2021年版

LCSGJ ICC Guidelines 2021

日本肝癌研究会

Liver Cancer Study Group of Japan

編

●肝内胆管癌診療ガイドライン作成委員会

委員長	久保 正二	大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学	病院教授
	浅岡 良成	帝京大学医学部内科学講座	准教授
委員	井岡 達也	山口大学医学部附属病院腫瘍センター	准教授
	井垣 浩	国立がん研究センター中央病院放射線治療科	病棟医長
	泉 並木	武蔵野赤十字病院消化器科	院長
	糸井 隆夫	東京医科大学消化器内科	主任教授
	海野 倫明	東北大学大学院消化器外科学	教授
	大塚 将之	千葉大学大学院臓器制御外科学	教授
	奥坂 拓志	国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科	科長
	角谷 眞澄	丸の内病院放射線科	科長
	工藤 正俊	近畿大学医学部消化器内科学	主任教授
	熊田 卓	岐阜協立大学看護学部	教授
	國土 典宏	国立国際医療研究センター	理事長
	坂元 亨宇	慶應義塾大学医学部病理学	教授
	阪本 良弘	杏林大学医学部附属病院肝胆膵外科	診療科長
	櫻井 英幸	筑波大学医学医療系放射線腫瘍学	教授
	高山 忠利	日本大学医学部消化器外科	主任教授
	中島 収	久留米大学病院臨床検査部	部長・教授
	永田 靖	広島大学大学院放射線腫瘍学	教授
	波多野悦朗	兵庫医科大学病院肝胆膵外科	主任教授
	原田 憲一	金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学	教授
	村上 卓道	神戸大学大学院医学研究科放射線診断学分野	教授
	山本 雅一	東京女子医科大学消化器・一般外科	教授
実務委員	有泉 俊一	東京女子医科大学消化器・一般外科	准教授
	尾島 英知	慶應義塾大学医学部病理学	准教授
	金子 俊	武蔵野赤十字病院消化器科	
	小林 省吾	大阪大学大学院医学系研究科外科系臨床医学専攻外科学講座	消化器外科学 准教授
	佐藤 保則	金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学	准教授
	渋谷 圭	群馬大学医学部附属病院放射線科	講師
	新川 寛二	大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学	病院講師
	末岡 英明	兵庫医科大学病院肝胆膵外科	助教
	杉本 勝俊	東京医科大学消化器内科	准教授
	鈴木 裕	杏林大学医学部消化器・一般外科	准教授
	竹中 亮介	東京大学医学部附属病院放射線科	助教
	内藤 嘉紀	久留米大学病院病理診断科・病理部	准教授

藤永 康成 信州大学医学部画像医学教室 教授
緑川 泰 日本大学医学部消化器外科 准教授
南 康範 近畿大学医学部消化器内科 講師

●肝内胆管癌診療ガイドライン外部評価委員会

委員長	永野 浩昭	山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学 教授
委員	相島 慎一	佐賀大学医学部病因病態科学 教授
	加藤 直也	千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 教授
	吉満 研吾	福岡大学医学部放射線医学教室 教授

(五十音順)

前 文

2005年に肝臓診療ガイドラインが公表され、その後、第2版（2009年版）、第3版（2013年版）、第4版（2017年版）と改訂されてきた。この肝臓診療ガイドラインでは原発性肝臓のうち肝細胞癌のみが対象とされている。一方、胆道癌診療ガイドラインは2007年に初版が公表され、その後、第2版（2014年）、第3版（2019年）と改訂されてきた。この胆道癌診療ガイドラインはいわゆる肝外胆管癌、胆嚢癌、十二指腸乳頭部癌が対象とされている。したがって、これまで肝内胆管癌に対する診療ガイドラインは作成されてこなかった。その理由として、原発性肝臓患者のうちで肝内胆管癌患者の占める割合が少なく、さらにエビデンスとなる科学論文が少ないことが挙げられる。また、従来、肝内胆管癌の肉眼型分類には腫瘍形成型、胆管浸潤型および胆管内発育型が含まれてきたが、このうち胆管浸潤型および胆管内発育型の患者数が少なく、加えて病態、診断や治療法がそれぞれ異なることが知られている。それらを踏まえ、本ガイドラインでは肝内胆管癌のうち、腫瘍形成型およびその優越型を対象とした。

今回、日本肝臓研究会において、肝内胆管癌診療ガイドライン作成委員会が設置され、日本肝臓病学会および日本胆道学会のご協力、ご支援のもとに、2018年6月からガイドライン作成作業が開始された。作成委員は外科、内科、放射線科、病理の専門家が参加した。本ガイドラインでは、肝臓診療ガイドラインの作成方法に準拠し、EBMの方法論を尊重するものの、エビデンスとコンセンサスの間をつなぐために一部GRADEシステムを導入して推奨文および推奨度を決定した。また、各領域ごとに委員および実務委員からなるグループを編成し、逐次討議を行いつつ、ステージング、疫学および危険因子、病理に関してはbackground statementを、臨床診断、外科的治療、穿刺局所治療、薬物療法、放射線治療に関してはclinical questionを設定し、文献検索を行った。background statementについては要約および解説を、clinical questionについては推奨文および解説を作成した。それらをもとに2019年7月3日の全体会議において推奨度を決定した。

本ガイドラインの草稿は日本肝臓研究会のホームページにおいて内容を公開し、パブリックコメントを求めるとともに、第56回日本肝臓研究会（当初、2020年7月11日開催予定）において公聴会を開催する予定であった。しかしCOVID-19の影響のため公聴会の開催が困難となったため、期間を延長したパブリックコメントでいただいたご意見をもとに修正を加え、最終稿を確定した。さらに、外部評価委員会による第三者評価を加え、肝内胆管癌診療ガイドライン（初版）の完成をみた。

本ガイドラインの作成は、日本肝臓研究会の限られた資金で行われ、各委員や実務委員の先生方には多大な労力をかけていただきました。また、日本肝臓病学会および日本胆道学会からは委員として参加していただくとともに、ご指導にあたっていただきました。心より感謝いたします。また、編集・校正作業にご尽力いただいた金原出版 須之内和也氏、中川茜氏に厚く御礼申し上げます。

2020年11月

肝内胆管癌診療ガイドライン作成委員会 委員長
大阪市立大学大学院医学研究科肝胆臓外科学
久保 正二

目 次

肝内胆管癌診療ガイドライン 2021 年版 委員の利益相反に関して	1
---	---

Background Statements/Clinical Topics/ Clinical Questions 一覧	3
---	---

本ガイドラインについて	7
-------------	---

総論	8
----------	---

各論	9
----------	---

アルゴリズム	11
--------	----

肝内胆管癌治療アルゴリズム	12
---------------------	----

肝内胆管癌治療アルゴリズムの解説	13
------------------------	----

Background Statements/Clinical Topics	15
---------------------------------------	----

BS ① 全世界における肝内胆管癌の罹患率の変動と地域特性	16
-------------------------------------	----

BS ② 肝内胆管癌発生の危険因子	18
-------------------------	----

BS ③ 本邦と欧州における肝内胆管癌の進行度（Stage）分類の相違点	22
--	----

BS ④ 肝内胆管における前癌・早期癌病変	27
-----------------------------	----

BS ⑤ 肝内胆管における腫瘍類似病変	30
---------------------------	----

CT ① 肝門部胆管癌と肝内胆管癌の肝門部浸潤の区別は可能か？	33
---------------------------------------	----

Clinical Questions	37
CQ 1 有効なスクリーニング法はあるか？	38
CQ 2 診断に有用な臨床検査は何か？	40
CQ 3 診断に有用な画像検査は何か？	42
CQ 4 腫瘍の進展範囲（T 因子）の診断に有用な検査は何か？	45
CQ 5 リンパ節転移の診断に有用な画像検査は何か？	48
CQ 6 遠隔転移の診断に有用な画像検査は何か？	50
CQ 7 腫瘍生検はどのような症例に行われるべきか？	52
CQ 8 腫瘍条件からみた外科治療の適応は？	54
CQ 9 安全で合理的な手術術式は？	57
CQ 10 リンパ節郭清に意義はあるのか？	58
CQ 11 穿刺局所療法の適応となる症例は？	60
CQ 12 切除不能肝内胆管癌に推奨される薬物療法は何か？	62
CQ 13 術前化学療法は推奨されるか？	66
CQ 14 術後補助化学療法は推奨されるか？	68
CQ 15 切除不能肝内胆管癌に定位放射線治療は推奨されるか？	71
CQ 16 切除不能肝内胆管癌に粒子線治療は推奨されるか？	73
肝内胆管癌診療ガイドライン 2021 年版 外部評価の結果	74
略語一覧	76
索引	77

肝内胆管癌診療ガイドライン 2021 年版 委員の利益相反に関して

開示期間：2017～2019 年

A：自己申告者自身

1. 企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額（年間 100 万円以上）：なし
2. 株の保有と，その株式から得られる利益（年間 100 万円以上，あるいは当該株式の 5% 以上を保有）：なし
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（年間 100 万円以上）：なし
4. 企業や営利を目的とした団体より，会議の出席（発言，助言など）に対し，研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当，講演料などの報酬（年間 50 万円以上）：
EA ファーマ株式会社，MSD 株式会社，エーザイ株式会社，大鵬薬品工業株式会社，田辺三菱製薬株式会社，中外製薬株式会社，日本イーライリリー株式会社，バイエル薬品株式会社，メルクバイオファーマ株式会社
5. 企業や営利を目的とした団体が作成するパンフレット，座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料（年間 50 万円以上）：なし
6. 研究費・助成金などの総額（年間 100 万円以上）：
MSD 株式会社，アストラゼネカ株式会社，インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社，エーザイ株式会社，シャイアー・ジャパン株式会社，大日本住友製薬株式会社，大鵬薬品工業株式会社，タカラバイオ株式会社，立山マシン株式会社，中外製薬株式会社，日本イーライリリー株式会社，日本臓器製薬株式会社，ハーモナイズ株式会社，株式会社日立製作所ヘルスケアビジネスユニット，ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
7. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金（年間 100 万円以上）：
EA ファーマ株式会社，MSD 株式会社，旭化成ファーマ株式会社，アステラス製薬株式会社，アッヴィ合同会社，エーザイ株式会社，大塚製薬株式会社，株式会社大塚製薬工場，小野薬品工業株式会社，ギリアド・サイエンシズ株式会社，ゲルベ・ジャパン株式会社，塩野義製薬株式会社，社会医療法人社団さつき会袖ヶ浦さつき台病院，第一三共株式会社，大日本住友製薬株式会社，大鵬薬品工業株式会社，武田薬品工業株式会社，中外製薬株式会社，株式会社ツムラ，テルモ株式会社，日本イーライリリー株式会社，日本メジフィジックス株式会社，ファイザー株式会社，富士製薬工業株式会社，富士フイルム RI ファーマ株式会社，富士フイルム富山化学株式会社，富士フイルムメディカル株式会社，メルクセローノ株式会社，株式会社ヤクルト本社
8. 企業などが提供する寄附講座（年間 100 万円以上）：なし
9. その他の報酬（年間 5 万円以上）：なし

B：申告者の配偶者、一親等親族、または収入・財産的利益を共有する者の申告事項

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額（年間 100 万円以上）：なし
2. 株の保有と、その株式から得られる利益（年間 100 万円以上、あるいは当該株式の 5% 以上を保有）：なし
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（年間 100 万円以上）：なし

C：申告者の所属する組織・部門の長に関する申告事項

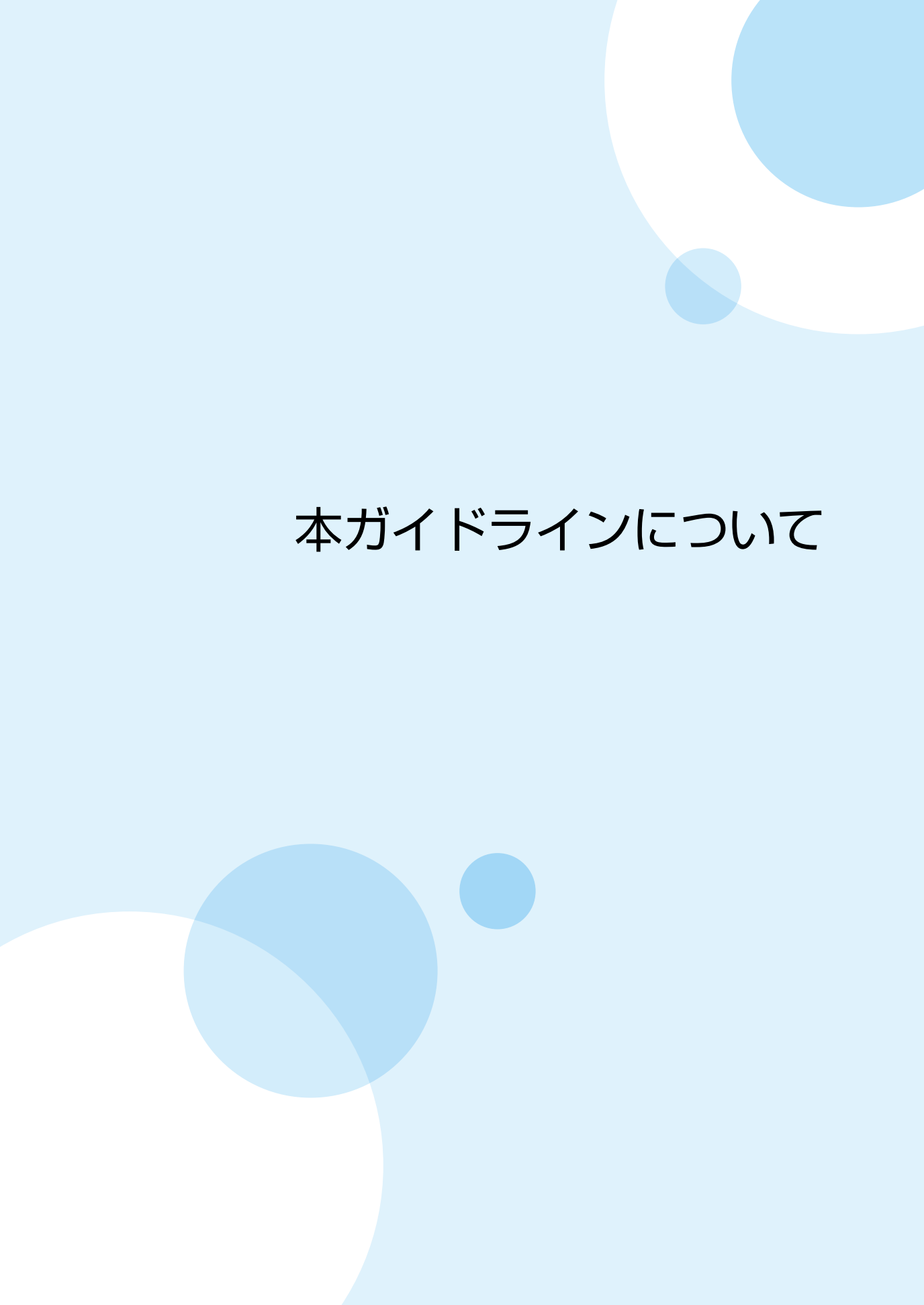
1. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（年間 1,000 万円以上）：なし
2. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金（年間 200 万円以上）：
アステラス製薬株式会社、大鵬薬品工業株式会社、ファイザー株式会社

Background Statements
Clinical Topics
Clinical Questions 一覽

Background Statements/Clinical Topics/Clinical Questions 一覧

	NO.	BS/CT/CQ
Background Statements	1	全世界における肝内胆管癌の罹患率の変動と地域特性
	2	肝内胆管癌発生の危険因子
	3	本邦と欧州における肝内胆管癌の進行度（Stage）分類の相違点
	4	肝内胆管における前癌・早期癌病変
	5	肝内胆管における腫瘍類似病変
Clinical Topics	1	肝門部胆管癌と肝内胆管癌の肝門部浸潤の区別は可能か？
Clinical Questions	1	有効なスクリーニング法はあるか？
	2	診断に有用な臨床検査は何か？
	3	診断に有用な画像検査は何か？
	4	腫瘍の進展範囲（T 因子）の診断に有用な検査は何か？
	5	リンパ節転移の診断に有用な画像検査は何か？
	6	遠隔転移の診断に有用な画像検査は何か？
	7	腫瘍生検はどのような症例に行われるべきか？
	8	腫瘍条件からみた外科治療の適応は？
	9	安全で合理的な手術術式は？
	10	リンパ節郭清に意義はあるのか？
	11	穿刺局所療法の適応となる症例は？
	12	切除不能肝内胆管癌に推奨される薬物療法は何か？
	13	術前化学療法は推奨されるか？
	14	術後補助化学療法は推奨されるか？
	15	切除不能肝内胆管癌に定位放射線治療は推奨されるか？
	16	切除不能肝内胆管癌に粒子線治療は推奨されるか？

要約/推奨	推奨の強さ	ページ
世界的にみると、東アジアや東南アジアでの罹患率が高い。 本邦での罹患率は漸増傾向にあり、欧米諸国でも罹患率が近年増加傾向にある。	—	16
肝内胆管癌の危険因子として肝硬変、B型肝炎、C型肝炎、飲酒、糖尿病、肥満、喫煙、非アルコール性脂肪肝炎、肝吸虫や、胆管病変である原発性硬化性胆管炎、肝内結石症、先天性胆道拡張症（総胆管嚢腫）、カロリー病と炎症性腸疾患が報告されている。化学物質ではトリウム-232、1,2-ジクロロプロパンとジクロロメタンが危険因子である。	—	18
原発性肝癌取扱い規約第6版における肝内胆管癌の進行度分類は、本邦切除例の予後因子の多変量解析の結果に基づいて改訂された。UICC第8版の進行度分類とは相違がある。	—	22
肝内胆管癌の前癌・早期癌病変として下記の病変が挙げられる。 1) Biliary intraepithelial neoplasia (BillIN) 2) Intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) 3) Mucinous cystic neoplasm (MCN)/Mucinous cystadenoma・cystadenocarcinoma	—	27
肝内胆管における腫瘍類似病変として、主に下記の病変などが挙げられる。 原発性硬化性胆管炎、IgG4関連硬化性胆管炎、二次性硬化性胆管炎、炎症性偽腫瘍、肉芽腫、感染症・肝膿瘍、孤立性凝固壊死結節、細胆管反応、bile duct adenoma (peribiliary gland hamartoma)、von Meyenburg complex、multicystic biliary hamartoma、peribiliary cyst、肝内結石症、異所性組織（異所性脾、異所性胃粘膜）	—	30
肝門部胆管癌と肝内胆管癌の肝門部浸潤の区別は少なくとも病理学的に可能と考える。	—	33
有効なスクリーニング法は確立されていない。ただし、明らかな危険因子を背景にした集団に対しては肝機能検査、腫瘍マーカー、腹部超音波検査によるスクリーニングを考慮する。	弱い推奨	38
ビリルビン値や胆道系酵素の持続的上昇は悪性胆道狭窄の可能性を示唆する。	弱い推奨	40
肝内胆管癌の補助診断に有用な腫瘍マーカーとして、CA19-9とCEAが推奨される。	強い推奨	
腹部超音波検査、CT、MRIが診断に有用な画像検査である。	強い推奨	42
造影CT、Gd-EOB-DTPA造影MRI（EOB-MRI）が用いられる。胆管浸潤が疑われる場合には胆管を評価する画像検査が有用である。	強い推奨	45
CT、MRI、FDG-PETがリンパ節転移の診断に有用である。ただし、正診率は必ずしも高くないことに留意する。	強い推奨	48
肺転移の診断には、CTが有用である。	強い推奨	50
骨転移を疑う場合には骨シンチグラフィやFDG-PETが有用である。	強い推奨	
非切除例において、鑑別診断が困難で薬物療法の選択に関わる場合には腫瘍生検が考慮される。	強い推奨	52
単発でリンパ節転移のない場合は外科的切除の最も良い適応である。腫瘍の大きさについての制限はない。	強い推奨	54
肝内胆管癌に対する術式は、サージカルマージンと残肝機能を考慮した肝切除範囲を決定することが望ましい。	強い推奨	57
現時点では、リンパ節郭清の意義は明確ではない。	推奨なし	58
穿刺局所療法は、肝予備能低下や併存疾患により外科的切除または薬物療法適応外となった肝内胆管癌に対する局所治療として考慮される。	弱い推奨	60
切除不能肝内胆管癌に推奨される薬物療法は、ゲムシタビン+シスプラチン+S-1併用療法、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法、またはゲムシタビン+S-1併用療法である。	強い推奨	62
術前化学療法の有用性を支持するエビデンスはない。	推奨なし	66
忍容性が確認され、有効性が示唆されるレジメンがあることから術後補助化学療法を考慮してもよい。	弱い推奨	68
直径5cm以下で転移病巣のない切除不能肝内胆管癌に対しては定位放射線治療を考慮してよい。	弱い推奨	71
転移病巣のない切除不能肝内胆管癌に対しては粒子線治療を考慮してよい。	弱い推奨	73

The background is a solid light blue color. It features several overlapping circles: a large white circle in the top right corner, a medium blue circle overlapping its bottom edge, a large blue circle in the bottom left corner, and a small blue circle to its right.

本ガイドラインについて

総 論

1. 目 的

エビデンスとコンセンサスに基づき、肝内胆管癌（腫瘍形成型およびその優越型）に対する本邦における基本となる情報、診断法と治療法を提示する。

2. 使用法

本ガイドラインは系統的文献検索で得られたエビデンスを尊重するとともに、本邦の医療保険制度や診療現場の実情にも配慮した肝内胆管癌診療の専門家のコンセンサスに基づいて作成されており、診療現場において肝内胆管癌の診療を実践する際のツールとして利用することができる。本ガイドラインは肝内胆管癌に対する診療方針を立てるための一つの目安を示すものであり、記載されている以外の治療方針や治療法を規制したり、医師の裁量権を制限したりするものではない。患者、施設・地域に特有の条件・事情により、診療方針が変わり得ることもできるだけ勘案した推奨を挙げており、その点を考慮して、推奨内容を参照していただきたい。

また、本ガイドラインは医療訴訟などでの参考資料となることを想定していない。本ガイドラインの記述内容については日本肝癌研究会が責任を負うものとするが、個々の治療結果についての責任は直接の治療担当医に帰属すべきで、日本肝癌研究会およびガイドライン作成委員会は責任を負わない。

3. 対 象

原則として、肝内胆管癌の診療に携わる肝臓専門医・一般医師を含むすべての臨床医を対象とする。

4. 公 開

本ガイドラインが日本全国の診療現場で広く活用されるために書籍として出版し、日本肝癌研究会などのホームページで公開する。

5. 資 金

本ガイドライン（初版）の作成に要した資金は日本肝癌研究会の支援によるものであり、その他の組織や企業からの支援は一切受けていない。

6. 利益相反

すべての委員・実務委員から利益相反（COI）を日本肝癌研究会事務局に提出していただいた。利益相反の詳細は p.1 に掲載した。

各 論

1. 作成法

(1) 作成の基本方針

本ガイドラインは系統的文献検索で得られたエビデンスを尊重するとともに、患者の益と害のバランスや本邦の医療保険制度、診療現場の実情にも配慮した肝内胆管癌診療の専門家のコンセンサスに基づいて作成した。また COI を明記し、外部評価を行うこととした。

(2) 作成委員会

日本肝癌研究会において、日本肝癌研究会の会員を中心に肝内胆管癌診療の専門家によって作成委員会を構成した。その際、日本肝胆膵外科学会および日本胆道学会からも理事長を含めて委員として参加した。外科医 8 名、内科医 7 名、放射線科医 5 名、病理医 3 名の計 23 名の委員、および必要に応じて委員を補佐する実務委員 15 名が参加した。

(3) Background statements, Clinical questions, Clinical topics の設定

肝内胆管癌に関する疫学、危険因子、進行度分類および病理学的事項などの基本的事項は background statement (BS) として設定した。診断や治療に関する clinical question (CQ) は、診断、外科治療、穿刺局所療法、薬物療法、放射線治療の各領域の専門委員および実務委員が中心となり、最終的に全体会議で設定した。なお、肝門部胆管癌と肝内胆管癌の肝門部浸潤の区別については、clinical topics (CT) として記載した。

(4) 作成委員会（推奨決定会議を含む）

準備会	2018 年 1 月 12 日	パシフィコ横浜 会議センター
第 1 回委員会	2018 年 6 月 27 日	第 54 回日本肝癌研究会, 久留米シティプラザ
第 2 回委員会	2018 年 11 月 2 日	JDDW 2018, 神戸国際会議場
第 3 回委員会	2019 年 5 月 31 日	第 55 回日本肝臓学会, 新宿ワシントンホテル
第 4 回委員会	2019 年 7 月 3 日	第 55 回日本肝癌研究会, ホテル椿山荘東京

2. 文献検索と選択の方法

設定された BS と CQ について、各項目を担当する専門委員と実務委員から構成されるグループを作成した。各グループにおいて BS および CQ について数個のキーワードを設定し、主として PubMed を用いて 2019 年末までの文献検索を行った。本邦の全国集計や重要な論文については、必要に応じて医学中央雑誌を用いつつ、和文論文を参考文献として使用した。また、必要に応じてハンドサーチによる文献検索を行った。最終的に作成委員会および推奨決定会議で、参考文献を決定した。なお、文献検索時に学会抄録であった文献はできるだけ

出版された論文に変更した。

文献検索式は書籍には掲載せず，日本肝癌研究会ホームページ（<http://www.nihon-kangan.jp/>）に掲載したのでご参照いただきたい。

3. エビデンスレベルの評価

エビデンスレベルは，GRADE システムの考え方を参考にし，研究デザイン，その内容，質，バイアスリスクを含めて評価した。最終的にエビデンスレベルは high, moderate, low の3段階評価とした。なお，論文ごとにレベルを決定するのではなく，種々の論文を包括的に判断した。

4. 推奨の決定

各グループが中心となり各 CQ の推奨文および解説を作成し，委員会および推奨決定会議において決定された。推奨の程度は，推奨文と解説の推敲を重ねた後，「強く推奨」「弱く推奨」「強く推奨しない」「弱く推奨しない」の4つのカテゴリーのいずれかに決定した。ただし，臨床的に設定する必要がある重要な CQ でありながら，推奨の決定ができない場合に限り，「推奨なし」と表記した。なお，意見が分かれて結論に至らない場合，voting により決定することとしていたが，voting までに至った CQ はなかった。

5. 本文執筆

BS, CQ, CT について各グループで推奨文，解説，参考文献からなる原案を作成し，作成委員会および推奨決定会議において修正，加筆した。BS と CT については要約と解説，CQ については推奨と解説を記載した。

6. パブリックコメント

2020 年 6 月 1 日～6 月 26 日の期間，日本肝癌研究会ホームページに治療アルゴリズム，BS, CQ, CT の内容を掲載し，パブリックコメントを公募した。その内容を本ガイドライン作成委員会で検討し，最終稿を決定した。

7. 外部評価

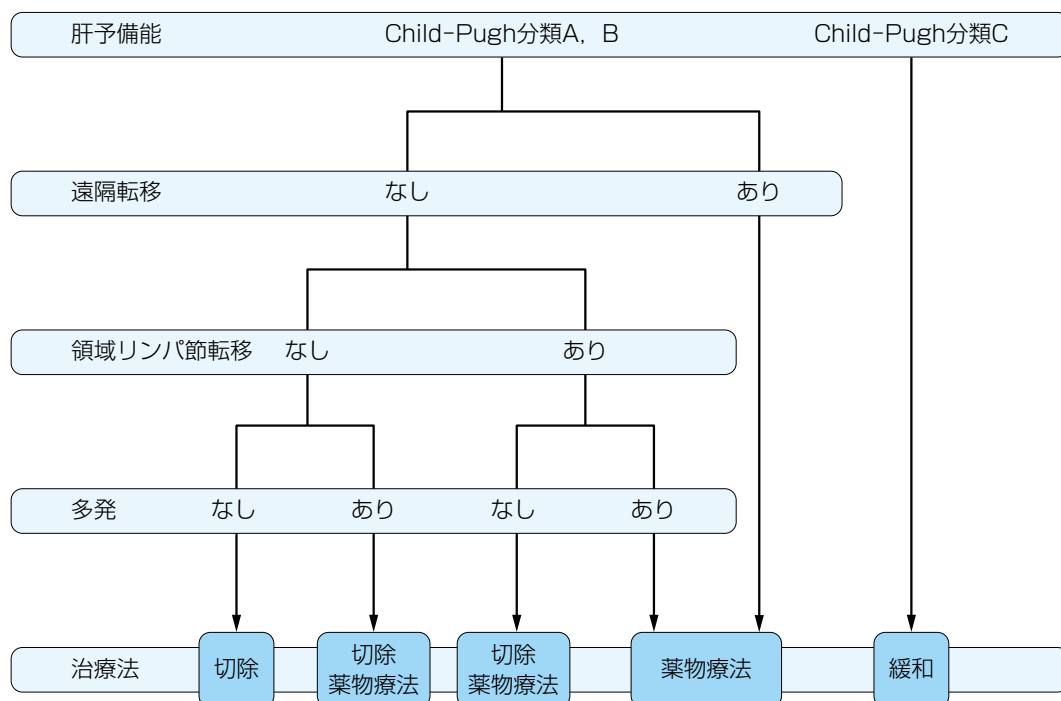
山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学の永野浩昭教授を委員長とした外部評価委員会を設置し，外部評価を実施していただいた。その際，「対象と目的」「利害関係者の参加」「作成の厳密さ」「提示の明確さ」「適用可能性」「編集の独立性」および「ガイドライン全体の評価」から構成される AGREE II を用い，委員の合意によって評価された。外部評価の結果は巻末（p.74）に掲載した。

The background is a solid light blue color. It features several overlapping circles of different sizes and colors. In the top right corner, there is a large white circle that overlaps with a smaller blue circle. In the bottom left corner, there is a large white circle that overlaps with a medium-sized blue circle. In the center, there is a small blue circle.

アルゴリズム

● 肝内胆管癌治療アルゴリズム ●

(腫瘍形成型, 腫瘍形成優越型)



穿刺局所療法は肝予備能低下や併存疾患により、外科的切除または薬物療法適応外症例に対して考慮される。

肝外転移のない切除不能肝内胆管癌に対して、定位放射線治療（5 cm以下）または粒子線治療（大きさの制限なし）が考慮される。

肝内胆管癌治療アルゴリズムの解説

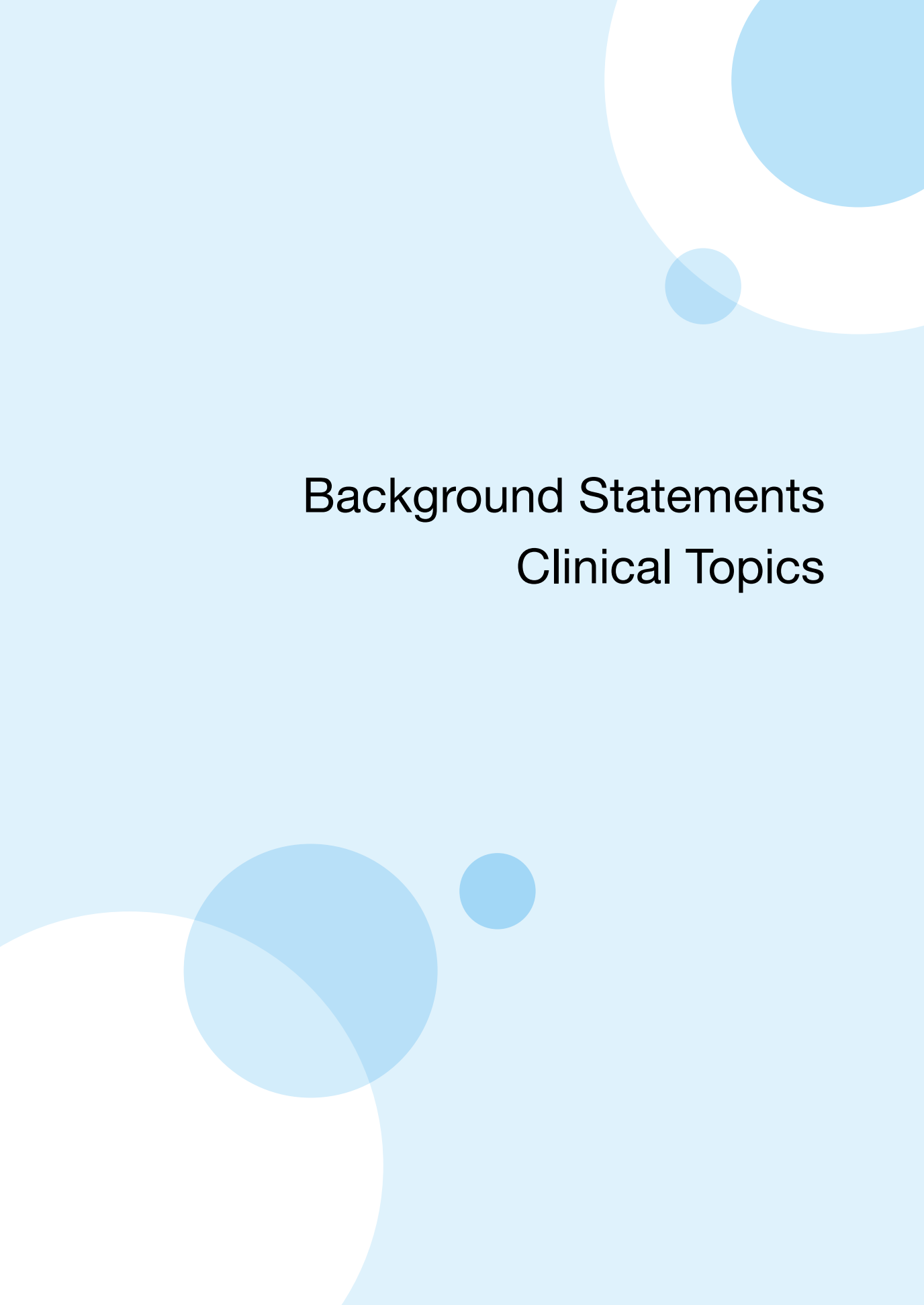
肝内胆管癌の治療に関するアルゴリズムを、肝予備能・遠隔転移・領域リンパ節転移・多発（腫瘍数）の4因子を基に設定した。

肝内胆管癌の危険因子には肝硬変、B型肝炎やC型肝炎などが含まれ、肝障害を伴う症例がみられるため、肝予備能の評価が必要となる。

現時点においては、Child-Pugh分類AまたはBの症例に対しては外科的切除と薬物療法が治療の中心となる。Child-Pugh分類AまたはBの症例において、遠隔転移（領域外リンパ節転移を含む）が認められない場合、領域リンパ節転移の有無と腫瘍数（単発あるいは多発）によって治療法が選択される。領域リンパ節転移がなく、単発の場合、切除が選択される（CQ8参照）。領域リンパ節転移あるいは多発の両因子が認められる場合は薬物療法が選択される（CQ12参照）。領域リンパ節あるいは多発のいずれかの因子が認められる場合、その程度に応じて個別に切除（CQ8参照）あるいは薬物療法が選択される。遠隔転移が認められる場合は薬物療法が選択される。

穿刺局所療法は肝予備能低下や併存疾患により外科的切除または薬物療法適応外症例に対して考慮される（CQ11参照）。また、肝外転移のない切除不能肝内胆管癌に対して定位放射線治療（5 cm 以下）や粒子線治療（大きさの制限なし）が考慮される（CQ15, 16参照）。

肝内胆管癌は一般的に肝移植の適応とならず、Child-Pugh分類Cの症例では緩和ケアが推奨される。



Background Statements Clinical Topics



全世界における肝内胆管癌の罹患率の変動と地域特性

世界的にみると、東アジアや東南アジアでの罹患率が高い。
本邦での罹患率は漸増傾向にあり、欧米諸国でも罹患率が近年増加傾向にある。

▶ 解 説

世界的にみると、胆管癌全体の罹患率は東アジアや東南アジアで高く、最も高いタイ東北部での罹患率は男性では10万人あたり85人と報告されている¹⁾。

年齢調整罹患率は基準人口によって値が変わるため単純な比較は適切ではないが、同一国内での動向をみると肝内胆管癌の罹患率は全世界的に上昇の傾向を示している(表1)。アジアでの報告をみると、台湾における肝内胆管癌の年齢調整罹患率は2.19/10万人年(2008年)であり、1998年からの10年間で約3倍に増加している²⁾。韓国における年齢調整罹患率は7.8/10万人年(2015年)であり2010年までは上昇傾向にあったが、2010年から2015年は低下傾向にある³⁾。タイにおける年齢調整罹患率は男性で62/10万人年、女性で25.6/10万人年(2009年)であり、1985年からそれぞれ約4倍、5倍に増加している⁴⁾。

一方、欧米諸国での罹患率も近年増加傾向にある。アメリカ合衆国における年齢調整罹患率は1.18/10万人年(2012年)であり、1973年から4.36%増加している⁵⁾。オランダにおける年齢調整罹患率は0.35/10万人年(2009年)であり、2000年から9.4%増加している⁶⁾。オーストリアにおける年齢調整罹患率は男性で2.16/10万人年、女性で1.52/10万人年(2009年)であり、1990年からそれぞれ約5倍、7倍に増加している⁷⁾。2000年に国際疾病分類腫瘍学が第3版に改訂され、第1、2版では肝内胆管癌として分類されていたKlatskin腫瘍(肝門部胆管癌)が正確な局在部位登録によりその多くが肝内胆管癌から除外されたが、その影響を考慮しても肝内胆管癌の罹患率は全世界的に上昇の傾向を示している¹⁾。

日本における年齢調整罹患率は男性で1.25/10万人年、女性で0.77/10万人年(1999～2001年平均)であり、男性は1985年から2007年の間で9.1%増加、女性は1985年から1998年の間で12.9%増加している⁸⁾。また、年齢調整死亡率においても男性で0.9/10万人年、女性で0.5/10万人年(1985～2011年平均)であり、男性は1996

表1 肝内胆管癌の罹患率の動向

傾向変動	国名
上昇	アメリカ合衆国 ⁵⁾ 、イタリア ¹²⁾ 、オーストラリア ¹²⁾ 、オーストリア ⁷⁾ 、オランダ ⁶⁾ 、カナダ ¹¹⁾ 、タイ ⁴⁾ 、台湾 ²⁾ 、日本 ⁸⁾ 、フランス ¹²⁾
低下	韓国 ³⁾ 、デンマーク ¹²⁾

年から 2011 年の間で 1.8% 増加，女性は同時期に 1.2% 増加している⁸⁾。厚生労働省の報告によると，肝内胆管癌の年齢調整死亡率は近年，上昇している⁹⁾。第 20 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2008～2009) によると，原発性肝癌のうち肝内胆管癌は 4.77% を占めると報告されている¹⁰⁾。

▶ 参考文献

- 1) Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 1268-89. PMID: 24681130
- 2) Lee TY, Lin JT, Kuo KN, et al. A nationwide population-based study shows increasing incidence of cholangiocarcinoma. *Hepatol Int* 2013; 7: 226-32. PMID: 26201637
- 3) Kim BW, Oh CM, Choi HY, et al. Incidence and overall survival of biliary tract cancers in South Korea from 2006 to 2015: using the National Health Information Database. *Gut Liver* 2019; 13: 104-13. PMID: 29938462
- 4) Kamsa-ard S, Wiangnon S, Suwanrungruang K, et al. Trends in liver cancer incidence between 1985 and 2009, Khon Kaen, Thailand: cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 2209-13. PMID: 22296358
- 5) Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, et al. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the U. S.: intrahepatic disease on the rise. *Oncologist* 2016; 21: 594-9. PMID: 27000463
- 6) Witjes CD, Karim-Kos HE, Visser O, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in a low endemic area: rising incidence and improved survival. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 777-81. PMID: 23043667
- 7) Pinter M, Huckle F, Zielonke N, et al. Incidence and mortality trends for biliary tract cancers in Austria. *Liver Int* 2014; 34: 1102-8. PMID: 24119058
- 8) Utada M, Ohno Y, Tamaki T, et al. Long-term trends in incidence and mortality of intrahepatic and extrahepatic bile duct cancer in Japan. *J Epidemiol* 2014; 24: 193-9. PMID: 24614916
- 9) 厚生労働省ホームページ，人口動態集計： <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002njbj-att/2r9852000002njg7.pdf>
- 10) Kudo M, Izumi N, Kubo S, et al. Report of the 20th Nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2020; 50: 15-46. PMID: 31655492
- 11) Flemming JA, Zhang-Salomons J, Nanji S, et al. Increased incidence but improved median overall survival for biliary tract cancers diagnosed in Ontario from 1994 through 2012: A population-based study. *Cancer* 2016; 122: 2534-43. PMID: 27183133
- 12) Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, et al. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007. *Int J Cancer* 2016; 139: 1534-45. PMID: 27244487

肝内胆管癌発生の危険因子

肝内胆管癌の危険因子として肝硬変，B型肝炎，C型肝炎，飲酒，糖尿病，肥満，喫煙，非アルコール性脂肪肝炎，肝吸虫や，胆管病変である原発性硬化性胆管炎，肝内結石症，先天性胆道拡張症（総胆管嚢腫），カロリー病と炎症性腸疾患が報告されている。化学物質ではトリウム-232，1,2-ジクロロプロパンとジクロロメタンが危険因子である。

▶ 解 説

肝内胆管癌の危険因子に関する疫学的調査は地域がん登録データなどを用いた症例対照研究から導かれる報告が多く，研究対象となった地域や集団の選択バイアスが内在している可能性を考慮しなければならない。また，国際疾病分類腫瘍学の改訂が，危険因子に関する疫学的調査結果に影響している可能性も指摘されている。肝内胆管癌の罹患率は国際がん研究機関が出版している Cancer Incidence in Five Continents で公開されているが，男性の罹患率が女性に比べて高いと報告されている¹⁾。ただし，男女比は国や地域によってさまざまである。人種による罹患率の差はアメリカ合衆国の白人と黒人間で大きな違いは認められないが，ハワイ在住の中国人とフィリピン人は，アメリカ合衆国本土とハワイ在住の白人に比べて罹患率が高く，東洋人の肝内胆管癌の罹患率は他の人種に比べて高い可能性が考えられる¹²⁾。このような人種間差は生活習慣，食事，地域特有の疾患が影響していると考えられる。

一般的に，肝内胆管癌の危険因子は持続性の胆管炎を基盤とする疾患や化学物質が挙げられるが，近年では肝炎などによる肝障害も肝内胆管癌の危険因子であると考えられている³⁾。ウイルス性肝炎と肝内胆管癌との関連については過去に多く報告されており，B型慢性肝炎と肝内胆管癌の発生率を検討した26編の論文を用いて行ったメタアナリシスではオッズ比が3.1倍と報告されている⁴⁾。また，台湾で行われた妊婦の血液検査を用いたコホート研究でも，B型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原陽性患者では肝内胆管癌の累積発生率がHBs抗原陰性患者と比べて高く，ハザード比は4.8倍であった⁵⁾。

本邦ではKobayashiら⁶⁾やYamamotoら⁷⁾の報告以来，C型慢性肝炎は肝内胆管癌の危険因子として認識されてきたが，C型慢性肝炎と肝内胆管癌の発生率を検討した16編の論文を用いて行ったメタアナリシスにおいてもオッズ比3.3倍と報告されている⁸⁾。なお，日本肝癌研究会による第20回全国原発性肝癌追跡調査報告（2008～2009）では，肝内胆管癌症例のうち8.2%がHBs抗原陽性，14.9%がC型肝炎ウイルス（HCV）抗体陽性と報告されている⁹⁾。また，成因にかかわらず肝硬変は肝内胆管癌の危険因子であり，11編の論文を用いたメタアナリシスではオッズ比は22.9倍であった¹⁰⁾。糖

尿病や肥満などのメタボリック因子、飲酒も肝内胆管癌の危険因子とする報告も多く、オッズ比はそれぞれ 1.8 倍, 1.5 倍, 2.8 倍であった¹⁰⁾。喫煙と肝内胆管癌の関連性はアメリカ合衆国で行われた 1,518,741 例の前向きコホート研究において報告されており、喫煙者のハザード比は 1.4 倍であった¹¹⁾。また、本邦で行われた 48,367 例の男性と 54,776 例の女性の前向きコホート研究では男性のみで喫煙者のハザード比が 2.2 倍と高くなっていた¹²⁾。最近、肝内胆管癌を含めた胆管癌の危険因子として非アルコール性脂肪肝炎が注目されている¹³⁾。

肝内胆管癌と関連する肝吸虫は *Clonorchis sinensis* と *Opisthorchis viverrini* の 2 種類である。これまで胆管癌に対する肝吸虫のメタアナリシスでは、*Clonorchis sinensis* のオッズ比は 4.7 倍、*Opisthorchis viverrini* のオッズ比は 6.4 倍であったと報告されている^{14,15)}。

肝内結石症と肝内胆管癌の関連性は中国¹⁶⁾、台湾¹⁷⁾、韓国¹⁸⁾、イタリア¹⁹⁾から症例対照研究で報告されており、オッズ比は 4.8～50 倍であった。本邦でも肝内結石症と肝内胆管癌の関連が以前より報告され^{20,21)}、その合併率は 1.3～11%と報告されている²²⁾。

原発性硬化性胆管炎は欧米に多く、肝内胆管癌の重要な危険因子である。830 例の原発性硬化性胆管炎患者の前向きコホート研究で 54 例 (6.5%) に胆管癌が発生し、肝内胆管癌は 18 例 (2.1%) に発生したと報告されている²³⁾。また、原発性硬化性胆管炎におけるクローン病と潰瘍性大腸炎の炎症性腸疾患の合併率は高く、炎症性腸疾患と肝内胆管癌発生の関連性を示した報告もある²⁴⁾。

先天性胆道拡張症 (総胆管嚢腫; choledochal cyst)/膵・胆管合流異常やカロリー病の胆管嚢胞性疾患と肝内胆管癌との関連を示す報告があり、アメリカ合衆国における症例対照研究で総胆管嚢腫とカロリー病のオッズ比はそれぞれ 15.6 倍, 38.1 倍であった²⁵⁾。トリウム-232 は血管造影剤で現在は使用されていないが、肝内胆管癌の危険因子となることが知られており、オッズ比は 23.3～316 倍と報告されている²⁶⁾。近年、印刷事業場の従業員に肝内胆管癌を含む胆管癌患者が多発したことが明らかとなり、そのなかで塩素系有機溶剤である 1,2-ジクロロプロパンとジクロロメタンの高濃度、長期間曝露と胆管癌の発生の因果関係が確認され、高頻度に遺伝子変異がみられることが判明している²⁷⁻²⁹⁾。1,2-ジクロロプロパン曝露による胆管癌の標準化発生率は 1,002.8/10 万人年、1,2-ジクロロプロパンとジクロロメタン曝露による標準化発生率は 1,319.9/10 万人年であった³⁰⁾。

▶ 参考文献

- 1) Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. eds. Cancer incidence in five continents, Volume X. International Agency for Research on Cancer; Distributed by WHO Press, World Health Organization, Lyon: Geneva, 2014.
- 2) 尾島英知. 肝内胆管癌の疫学と危険因子. 肝胆膵 2008; 57: 9-17.
- 3) Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis 2004; 24: 115-25. PMID: 15192785

- 4) Zhang H, Zhu B, Zhang H, et al. HBV infection status and the risk of cholangiocarcinoma in Asia: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 3417976. PMID: 27999794
- 5) Fwu CW, Chien YC, You SL, et al. Hepatitis B virus infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma and non-Hodgkin lymphoma: a cohort study of parous women in Taiwan. *Hepatology* 2011; 53: 1217–25. PMID: 21480326
- 6) Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, et al. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer* 2000; 88: 2471–7. PMID: 10861422
- 7) Yamamoto S, Kubo S, Hai S, et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2004; 95: 592–5. PMID: 15245596
- 8) Li H, Hu B, Zhou ZQ, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a systematic review and meta-analysis of 16 case-control studies. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 161. PMID: 25903488
- 9) Kudo M, Izumi N, Kubo S, et al. Report of the 20th Nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2020; 50: 15–46. PMID: 31655492
- 10) Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 69–76. PMID: 22420979
- 11) Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer* 2018; 118: 1005–12. PMID: 29520041
- 12) Makiuchi T, Sobue T, Kitamura T, et al. Smoking, alcohol consumption, and risks for biliary tract cancer and intrahepatic bile duct cancer. *J Epidemiol* 2019; 29: 180–6. PMID: 29760302
- 13) Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 149. PMID: 29216833
- 14) Shin HR, Oh JK, Lim MK, et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1011–6. PMID: 20592891
- 15) Kamsa-ard S, Kamsa-ard S, Luvira V, et al. Risk factors for cholangiocarcinoma in Thailand: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19: 605–14. PMID: 29579789
- 16) Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 632–5. PMID: 18203300
- 17) Lee CH, Chang CJ, Lin YJ, et al. Viral hepatitis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma shares common disease processes with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2009; 100: 1765–70. PMID: 19436294
- 18) Lee TY, Lee SS, Jung SW, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1716–20. PMID: 18557716
- 19) Donato F, Gelatti U, Tagger A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 959–64. PMID: 11808716
- 20) Nakanuma Y, Terada T, Tanaka Y, et al. Are hepatolithiasis and cholangiocarcinoma aetiologically related? A morphological study of 12 cases of hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985; 406: 45–58. PMID: 2986349
- 21) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 1995; 19: 637–41. PMID: 7676713
- 22) Suzuki Y, Mori T, Yokoyama M, et al. Hepatolithiasis: analysis of Japanese nationwide surveys over a period of 40 years. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 617–22. PMID: 24824191
- 23) Ali AH, Tabibian JH, Nasser-Ghods N, et al. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2018; 67: 2338–51. PMID: 29244227
- 24) Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the

- United States: a case-control study. *Gastroenterology* 2005; 128: 620–6. PMID: 15765398
- 25) Petrick JL, Yang B, Altekruse SF, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based study in SEER-Medicare. *PLoS One* 2017; 12: e0186643. PMID: 29049401
 - 26) Sharp GB. The relationship between internally deposited alpha-particle radiation and subsite-specific liver cancer and liver cirrhosis: an analysis of published data. *J Radiat Res* 2002; 43: 371–80. PMID: 12674201
 - 27) Kumagai S, Sobue T, Makiuchi T, et al. Relationship between cumulative exposure to 1,2-dichloropropane and incidence risk of cholangiocarcinoma among offset printing workers. *Occup Environ Med* 2016; 73: 545–52. PMID: 27371662
 - 28) Kubo S, Nakanuma Y, Takemura S, et al. Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 479–88. PMID: 24420816
 - 29) Mimaki S, Totsuka Y, Suzuki Y, et al. Hypermutation and unique mutational signatures of occupational cholangiocarcinoma in printing workers exposed to haloalkanes. *Carcinogenesis* 2016; 37: 817–26. PMID: 27267998
 - 30) Sobue T, Utada M, Makiuchi T, et al. Risk of bile duct cancer among printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *J Occup Health* 2015; 57: 230–6. PMID: 25739336

本邦と欧州における肝内胆管癌の進行度（Stage）分類の相違点

原発性肝癌取り扱い規約第6版における肝内胆管癌の進行度分類は、本邦切除例の予後因子の多変量解析の結果に基づいて改訂された。UICC第8版の進行度分類とは相違がある。

▶ 解 説

現時点で最新の代表的な進行度分類は、日本肝癌研究会による原発性肝癌取り扱い規約第6版補訂版¹⁾とUICCのTNM Classification of Malignant Tumours第8版である²⁾。歴史的に、肝内胆管癌は本邦では原発性肝癌取り扱い規約において、肝臓に原発する悪性腫瘍の一つとして肝内胆管癌（胆管細胞癌）と定義されてきたが、その進行度分類が肝細胞癌とは独立して記載されたのは第4版（2000年）からである。第5版（2008年）、第5版補訂版（2009年）までは、肝細胞癌の進行度分類に倣い、腫瘍数（単発 vs. 多発）、腫瘍径（ ≤ 2 cm, > 2 cm）、脈管侵襲（門脈、肝静脈、動脈）あるいは

表2 原発性肝癌取り扱い規約第5版による肝内胆管癌の進行度分類

Stage \ 因子	T 因子	N 因子	M 因子
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
Stage IVA	T4	N0	M0
Stage IVB	T1, T2, T3, T4 T1, T2, T3, T4	N1 N0, N1	M0 M1

T 因子：癌腫の「個数」、「大きさ」、「血管侵襲（Vp, Vv, Va）・漿膜浸潤（S）」の3項目によって規定される。

肝内胆管癌のT因子

	T1	T2	T3	T4
①腫瘍個数 単発 ②腫瘍径 2 cm 以下 ③血管侵襲・漿膜浸潤なし (Vp ₀ , Vv ₀ , Va ₀ , S ₀)	① ② ③ すべて合致	2 項目合致	1 項目合致	すべて 合致せず

N 因子：

N0：リンパ節転移を認めない

N1：リンパ節転移を認める

M 因子：

M0：遠隔転移を認めない

M1：遠隔転移を認める

〔文献3より引用〕

表 3 原発性肝癌取り扱い規約第 6 版補訂版による肝内胆管癌の進行度分類

Stage \ 因子	T 因子	N 因子	M 因子
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
Stage IVA	T4 Other than T4	N0 N1	M0 M0
Stage IVB	T4 Any T	N1 N0, N1	M0 M1

T 因子：

TX：肝内病変の評価が不可能

T0：肝内病変が明らかでない

T1～T4：癌腫の「個数」，「大きさ」，「血管侵襲（Vp, Va）・主要胆管（胆管一次分枝または総肝管）への浸潤（B₃ または B₄）」の 3 項目によって規定される。

肝内胆管癌の T 因子

	T1	T2	T3	T4
①腫瘍個数 単発 ②腫瘍径 2 cm 以下 ③血管侵襲・主要胆管への浸潤なし (Vp ₀ , Va ₀ , B ₀₋₂)	① ② ③ すべて合致	2 項目合致	1 項目合致	すべて合致せず

N 因子：

N0：リンパ節転移を認めない

N1：リンパ節転移を認める

M 因子：

M0：遠隔転移を認めない

M1：遠隔転移を認める

〔文献 1 より引用〕

は漿膜浸潤の有無の 3 要素によって T 因子を定義したうえで、リンパ節転移陽性例を一律に Stage IVB に分類していた（表 2）³⁾。しかし、第 6 版の改訂にあたり、日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査（第 14～18 回）で収集した外科的切除症例のうち腫瘍形成型が中心でデータ脱落のない 419 例を対象に、T 因子を構成する因子を見直し、T 因子を定義する脈管侵襲の構成因子から漿膜浸潤を省き、主要胆管への浸潤の有無を追加した⁴⁾。また、進行度分類においてリンパ節転移陽性症例は T1～3, M0 であれば Stage IVA, T4 であれば Stage IVB に分類し直した（表 3）。この提案は日本肝胆膵外科学会のプロジェクト研究で発表された進行度分類改訂の試みでも提案されていたものである⁵⁾。これらの改訂により新進行度分類を用いて 419 例の生存曲線を描くと、隣り合う病期の曲線がより有意な差異をもつようになった（図 1）。

肝内胆管癌の T 因子分類に用いる腫瘍径のカットオフ値は 2 cm だが、2 cm 以下とそれ以上のコホートで予後に明確な差を認めた。一方、カットオフ値 5 cm では予後に差を認めなかった。また、本検討の 419 例のなかで 2 cm 以下の小型の肝内胆管癌

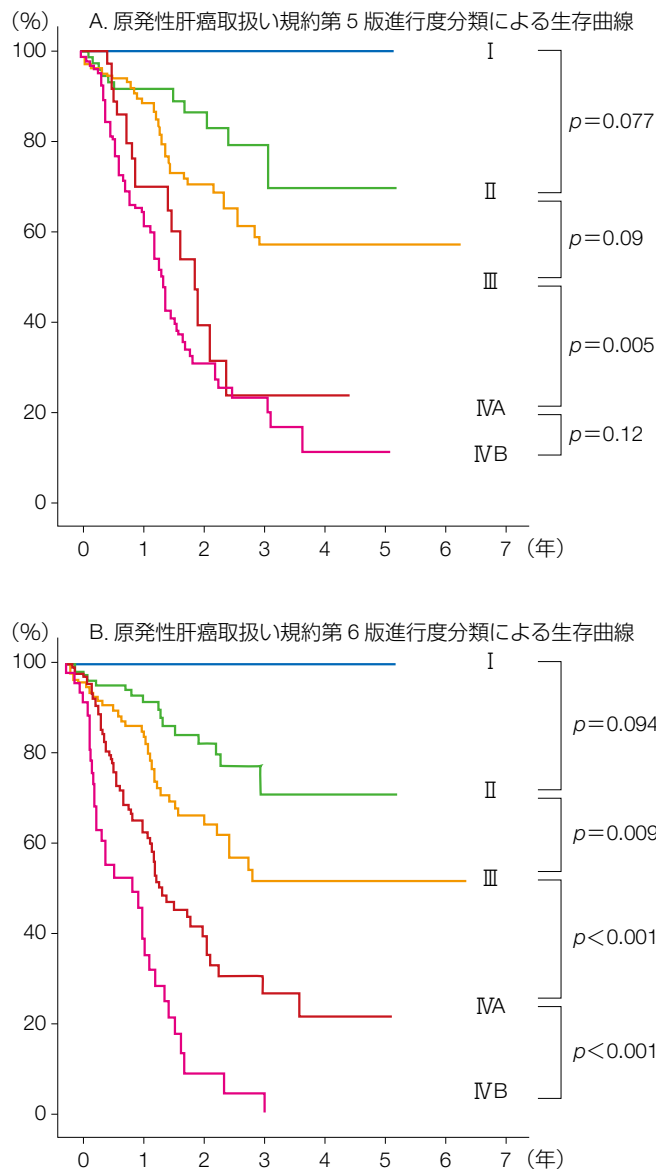


図1 肝内胆管癌切除419例の進行度分類によるStage別生存曲線
(文献4より引用)

は27例(6.4%)認められ、このうちリンパ節転移や門脈侵襲のない15例の5年生存率は100%で、切除によって治癒が期待できる一群である。肝細胞癌の進行度分類にも2cmという腫瘍径が用いられている点も参考に2cmをT因子に組み入れることになった。これは以下に述べるUICC第8版のT因子に5cmが再度組み入れられたことと対照的である。

また、新たにT因子に組み入れられた「主要胆管への浸潤の有無」であるが、これは全国原発性肝癌追跡調査の病理診断の記載において胆管浸潤がb₀からb₄まで分類されていることを用いて綿密に検討された。リンパ節転移や遠隔転移のない267例に

表 4 UICC 第 8 版による肝内胆管癌の進行度分類

Stage \ 因子	T 因子	N 因子	M 因子
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage I A	T1a	N0	M0
Stage I B	T1b	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III A	T3	N0	M0
Stage III B	T4 Any T	N0 N1	M0 M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

T 因子：

- TX Primary tumour cannot be assessed
原発腫瘍の評価が不可能
- T0 No evidence of primary tumour
原発腫瘍を認めない
- Tis Carcinoma in situ (intraductal tumour)
上皮内癌（胆管内腫瘍）
- T1a Solitary tumour 5 cm or less in greatest dimension without vascular invasion
血管侵襲を伴わず、最大径が 5 cm 以下の単発腫瘍
- T1b Solitary tumour more than 5 cm in greatest dimension without vascular invasion
血管侵襲を伴わず、最大径が 5 cm をこえる単発腫瘍
- T2 Solitary tumour with intrahepatic vascular invasion or multiple tumours, with or without vascular invasion
肝内血管侵襲を伴う単発腫瘍、または血管侵襲の有無に関係なく多発腫瘍
- T3 Tumour perforating the visceral peritoneum
臓側腹膜を貫通する腫瘍
- T4 Tumour involving local extrahepatic structures by direct hepatic invasion
直接的な肝浸潤により局所的肝外構造に浸潤する腫瘍

N 因子：

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
領域リンパ節の評価が不可能
- N0 No regional lymph node metastasis
領域リンパ節転移なし
- N1 Regional lymph node metastasis
領域リンパ節転移あり

M 因子：

- M0 No distant metastasis
遠隔転移なし
- M1 Distant metastasis
遠隔転移あり

〔文献 2 より引用〕

において、 b_0 , b_1 , b_2 群と b_3 , b_4 群の予後を単変量および多変量解析で検討すると b_3 , b_4 が独立した有意な予後因子となることを根拠としている。これは、胆管一次分枝ないし総胆管（主要胆管）に浸潤を認めるようになると肝内胆管癌の予後が不良となることを示している。臨床的には、いわゆる「肝門浸潤型の肝内胆管癌」が末梢型の肝

内胆管癌に比較して予後が不良となることに一致し、また肉眼分類では腫瘍形成型 (mass forming type) + 胆管浸潤型 (periductal infiltrating type) の肝内胆管癌は腫瘍形成型に比較して予後が不良であるとする既報⁶⁾にも合致した。肝内胆管癌の肝門浸潤例は黄疸を伴い、外科治療には肝外胆管切除・リンパ節郭清を伴う拡大肝切除を必要とする病態である。この病態を広義の肝門部領域胆管癌と呼称しようとする主張もあるようだが、肝内胆管癌の進展様式を鑑みた客観的な進行度分類を行うことはこのような進行癌の治療を行ううえでも非常に重要であると考えられ、本進行度改訂に組み入れることになった。

一方、UICC の TNM Classification of Malignant Tumours では、第 6 版 (2002 年) までは肝内胆管癌は肝悪性腫瘍に含められており、独立して扱われていない。第 7 版 (2009 年) で初めて liver-intrahepatic bile ducts として進行度分類が定義され、腫瘍数 (単発 vs. 多発)、脈管侵襲・他臓器浸潤・periductal invasion の有無により T 因子を定義した。第 8 版 (2017 年) では T 因子は腫瘍数 (単発 vs. 多発)、腫瘍径 (≤ 5 cm vs. > 5 cm)、脈管侵襲・漿膜面や他臓器への浸潤の有無により T 因子が定義され、第 7 版では T4 にしていた periductal invasion が T 因子の定義から消失している²⁾ (表 4)。UICC 第 8 版で組み入れられた漿膜面への浸潤の有無は本邦の切除例の検討では独立した予後因子ではなかった。また T2 には単発脈管侵襲陽性例と多発例をひとくくりに行っているが、本邦の切除例では後者が明らかに予後不良であった。このように UICC 第 8 版による分類は本邦の患者を対象とした分類ではなく、本邦と欧米では肝内胆管癌の治療にも差異があるため、UICC 分類をそのまま本邦の実地臨床に外挿することは難しい。

▶ 参考文献

- 1) 日本肝癌研究会編. J. 進行度分類 (Stage). 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約第 6 版補訂版, p27, 金原出版, 東京, 2019.
- 2) Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. ICD-O-3 C22.1 Intrahepatic bile ducts. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed, pp83-84, Wiley Blackwell, Oxford, 2017.
- 3) 日本肝癌研究会編. H. 進行度分類 (Stage). 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約第 5 版, p25, 金原出版, 東京, 2008.
- 4) Sakamoto Y, Kokudo N, Matsuyama Y, et al. Proposal of a new staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of surgical patients from a nationwide survey of the Liver Cancer Study Group of Japan. Cancer 2016; 122: 61-70. PMID: 26430782
- 5) Uenishi T, Ariizumi S, Aoki T, et al. Proposal of a new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014; 21: 499-508. PMID: 24519806
- 6) Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T, et al. Does gross appearance indicate prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma? J Surg Oncol 1998; 69: 162-7. PMID: 9846503



肝内胆管における前癌・早期癌病変

肝内胆管癌の前癌・早期癌病変として下記の病変が挙げられる。

- 1) Biliary intraepithelial neoplasia (BiIN)
- 2) Intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)
- 3) Mucinous cystic neoplasm (MCN)/Mucinous cystadenoma・cyst-adenocarcinoma

▶ 解 説

顕微鏡下に同定される胆管上皮ディスプラジアや胆管上皮異型病変として知られていた病変、また従来、胆管乳頭腫（症）、粘液産生胆管腫瘍、胆管腔と交通を示す胆管嚢胞腺腫/腺癌が、2010年WHO消化器腫瘍分類¹⁾で、以下の1と2の病変に分類された。

また、肝内胆管癌症例では時として背景胆管上皮に biliary intraepithelial neoplasia (BiIN) の併存を認めることや、intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) や mucinous cystic neoplasm (MCN) に微小浸潤を伴う症例では浸潤部において粘液癌あるいは通常型の管状腺癌を示すことが経験されることから、これらは肝内胆管癌の前癌・早期癌病変とみなされ、2019年WHO消化器腫瘍分類²⁾では、上皮細胞の異型度の区分やIPNBの新たな亜型分類が整備されるに至った。

1) 胆管内上皮内腫瘍 Biliary intraepithelial neoplasia (BiIN)¹⁻⁵⁾

顕微鏡下で同定される大型胆管上皮の腫瘍性病変であり、平坦型あるいは微小乳頭状の形態を示し、異型度により BiIN-1, BiIN-2, BiIN-3 に分類される。BiIN-1 は、軽度ディスプラジア、BiIN-2 は中等度ディスプラジア、BiIN-3 は高度ディスプラジア（上皮内癌を含む）に相当し、細胞周期蛋白の発現や遺伝子変異が段階的に認められるとされる。2019年WHO消化器腫瘍分類²⁾では、BiIN-1, BiIN-2 は low-grade BiIN とし、BiIN-3 を high-grade BiIN に分類することが推奨された。肝内結石症などの慢性胆管炎例や肝内胆管癌の背景胆管でみられることが多い。

2) 胆管内乳頭状腫瘍 Intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)^{1-3,6)}

肉眼的に同定される乳頭状腫瘍性病変であり、腫瘍部胆管は拡張し、嚢胞状あるいは瘤状の拡張を示す例もある。2019年WHO消化器腫瘍分類では、日韓合同会議より報告された組織学的特徴をベースに Type 1 と Type 2 に分類された⁷⁾。ほとんどの例で胆管との交通が証明される。粘液の過分泌、粘液貯留を伴う症例が少なくない。顕微鏡的には、狭い線維性血管芯を伴う上皮の乳頭状の増殖であり、管状成分も混在す

る。腫瘍性上皮として、膵管・胆管固有上皮，化生腸上皮，オンコサイト型上皮，胃型上皮があり，また異型度により，軽度異型～中等度異型（境界病変），高度異型（上皮内癌）があり，それらは時として混在する。なお，2019年WHO消化器腫瘍分類²⁾では，軽度異型～中等度異型（境界病変）をIPNB with low-grade intraepithelial neoplasia，高度異型（上皮内癌）をIPNB with high-grade intraepithelial neoplasiaに分類している。BiINと同様に細胞周期蛋白の発現や遺伝子変異が段階的に認められるとされる。病変部胆管では，乳頭状腫瘍に接して胆管粘膜面に沿って腫瘍性上皮細胞が上皮内進展を示す例が少なくなく，また胆管壁内外への浸潤像を示す例もある（浸潤性胆管内乳頭状腫瘍）。浸潤部は，粘液癌あるいは通常の肝内胆管癌（管状腺癌）を示す。肉眼的には，肝内胆管癌の胆管内発育型の形態を示す。肝粘液囊胞性腫瘍との鑑別点として，壁に卵巣様間質がない点，胆管と交通している点が重要である。

3) 粘液囊胞性腫瘍 Mucinous cystic neoplasm (MCN)¹⁻³⁾

（粘液囊胞腺腫 Mucinous cystadenoma/粘液囊胞腺癌 Mucinous cystadenocarcinoma）

明瞭な線維性被膜をもつ単房性あるいは多房性の囊胞性腫瘍で，囊胞壁内に囊胞形成を有する例が多い。水様あるいは出血性あるいは粘液性の内容物を有する。肝左葉に多くみられ，女性に好発する。胆管との交通は一般的にはないとされているが，手術標本で交通が証明される例がある。顕微鏡的に，囊胞内面は乳頭状あるいは平坦な腫瘍性の立方～円柱上皮で覆われ，胞体は淡明で粘液染色ではしばしば陽性となる。特徴的所見として上皮下囊胞壁に卵巣様の間質があり，間質細胞にプロゲステロン受容体やエストロゲン受容体の発現をみる。上皮細胞の異型度により，軽度～中等度異型，高度異型（上皮内癌を含む）があり，壁内外への浸潤像（腺癌）を示す例もあり，浸潤例では囊胞内面に乳頭状あるいは充実性の腫瘤をみる。軽度～中等度異型例を粘液囊胞腺腫，高度異型および壁内外浸潤例を粘液囊胞腺癌と呼ぶが，2019年WHO消化器腫瘍分類²⁾ではBiINやIPNBと同様に軽度～中等度をMCN with low-grade intraepithelial neoplasiaとし，上皮内癌を含む高度異型をMCN with high-grade intraepithelial neoplasiaとしている。また両成分は時として混在する。

従来，胆管囊胞腺腫/腺癌 biliary cystadenoma, cystadenocarcinomaと呼ばれていた腫瘍で，胆管壁に卵巣様間質を認める例に相当する。

参考：肝囊胞性腫瘍の鑑別診断として，腫瘍性病変としては，胆管内乳頭状腫瘍の囊胞形成型 cystic type of intraductal papillary neoplasm of bile duct，漿液囊胞性腫瘍 serous cystic neoplasm (microcystic adenoma)，肝囊胞から発生した肝内胆管癌 cholangiocarcinoma arising in hepatic cysts，囊胞形成を示す肝内胆管癌 intrahepatic cholangiocarcinoma showing cystic change などがある³⁾。

その他，下記の疾患から胆管癌が発生したとする論文が症例報告レベルで少数ある。

4) Von Meyenburg complex⁸⁾

5) Bile duct adenoma (BDA/peribiliary gland hamartoma)⁹⁾

6) Biliary adenofibroma (BAF)^{10,11)}

▶ 参考文献

- 1) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th ed. IARC, Lyon, 2010.
- 2) WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. WHO Classification of Tumours, 5th ed., Vol. 1, Digestive System Tumours. IARC, Lyon, 2019.
- 3) 日本肝癌研究会編. 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約第6版補訂版, 金原出版, 東京, 2019.
- 4) Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, et. al. Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 2007; 20: 701-9. PMID: 17431410
- 5) Sato Y, Sasaki M, Harada K, et al. Hepatolithiasis subdivision of intractable hepatobiliary diseases study group of Japan (Chairman, Hirohito Tsubouchi). Pathological diagnosis of flat epithelial lesions of the biliary tract with emphasis on biliary intraepithelial neoplasia. *J Gastroenterol* 2014; 49: 64-72. PMID: 23616173
- 6) Kubota K, Nakanuma Y, Kondo F, et al. Clinicopathological features and prognosis of mucin-producing bile duct tumor and mucinous cystic tumor of the liver: a multi-institutional study by the Japan Biliary Association. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 176-85. PMID: 23908126
- 7) Nakanuma Y, Jang KT, Fukushima N, et al. A statement by the Japan-Korea expert pathologists for future clinicopathological and molecular analyses toward consensus building of intra-ductal papillary neoplasm of the bile duct through several opinions at the present stage. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 181-7. PMID: 29272078
- 8) Bhalla A, Mann SA, Chen S, et al. Histopathological evidence of neoplastic progression of von Meyenburg complex to intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2017; 67: 217-24. PMID: 28823571
- 9) Hasebe T, Sakamoto M, Mukai K, et al. Cholangiocarcinoma arising in bile duct adenoma with focal area of bile duct hamartoma. *Virchows Arch* 1995; 426: 209-13. PMID: 7757293
- 10) Thai E, Dalla Valle R, Evaristi F, et al. A case of biliary adenofibroma with malignant transformation. *Pathol Res Pract* 2016; 212: 468-70. PMID: 26778388
- 11) Kaminsky P, Preiss J, Sasatomi E, et al. Biliary adenofibroma: a rare hepatic lesion with malignant features. *Hepatology* 2017; 65: 380-3. PMID: 27631648



肝内胆管における腫瘍類似病変

肝内胆管における腫瘍類似病変¹⁾として、主に下記の病変などが挙げられる。

- ・ 原発性硬化性胆管炎²⁾
- ・ IgG4 関連硬化性胆管炎³⁾
- ・ 二次性硬化性胆管炎⁴⁾
- ・ 炎症性偽腫瘍⁵⁾
- ・ 肉芽腫⁶⁾
- ・ 感染症、肝膿瘍⁷⁻¹⁸⁾
- ・ 孤立性凝固壊死結節¹⁹⁾
- ・ 細胆管反応²⁰⁾
- ・ Bile duct adenoma (peribiliary gland hamartoma)²¹⁾
- ・ Von Meyenburg complex²²⁾
- ・ Multicystic biliary hamartoma²³⁾
- ・ Peribiliary cyst²⁴⁾
- ・ 肝内結石症²⁵⁾
- ・ 異所性組織（異所性膵，異所性胃粘膜）^{26,27)}

▶ 解 説

肝内胆管癌と鑑別すべき腫瘍類似病変には上記の疾患が挙げられるが，硬化性胆管炎には原発性硬化性胆管炎，IgG4 関連硬化性胆管炎，二次性硬化性胆管炎（結核，濾胞性胆管炎，好酸球性胆管炎など）が含まれる。また炎症性疾患として原因の特定できない炎症性偽腫瘍や肉芽腫（サルコイドーシス，異物肉芽腫），肝膿瘍を含む感染症として結核，肝蛭症，肝吸虫症，アクチノミセス症，クリプトコッカス症，ムコール症，パラコクシジオイデス症，エキノコックス症などが挙げられる。孤立性凝固壊死結節には陳旧性の血管腫や感染性肉芽腫などが含まれる。

小結節病変として細胆管反応や bile duct adenoma(peribiliary gland hamartoma)，嚢胞性病変として von Meyenburg complex, multicystic biliary hamartoma, peribiliary cyst などが挙げられる。その他にも肝内結石症，異所性組織（異所性膵，異所性胃粘膜）などがある。

▶ 参考文献

- 1) Kassahun WT, Jonas S. Spectrum of benign lesions mimicking a malignant stricture at the liver hilum. Rev Recent Clin Trials 2009; 4: 185-94. PMID: 20028331
- 2) Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis 2006; 26: 42-51. PMID: 16496232
- 3) Erdogan D, Kloek JJ, ten Kate FJ, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in

- patients resected for presumed malignant bile duct strictures. *Br J Surg* 2008; 95: 727-34. PMID: 18418862
- 4) Zen Y, Ishikawa A, Ogiso S, et al. Follicular cholangitis and pancreatitis—clinicopathological features and differential diagnosis of an under-recognized entity. *Histopathology* 2012; 60: 261-9. PMID: 22211284
 - 5) Zen Y, Fujii T, Sato Y, et al. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2007; 20: 884-94. PMID: 17571078
 - 6) Suzuki K, Morise Z, Furuta S, et al. Hepatic sarcoidosis mimicking hilar cholangiocarcinoma: case report and review of the literature. *Case Rep Gastroenterol* 2011; 5: 152-8. PMID: 21552437
 - 7) Lange CM, Hofmann WP, Kriener S, et al. Primary actinomycosis of the liver mimicking malignancy. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 1062-4. PMID: 19809957
 - 8) Li KW, Wen TF, Li GD. Hepatic mucormycosis mimicking hilar cholangiocarcinoma: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1039-42. PMID: 20180248
 - 9) Kim BG, Kang DH, Choi CW, et al. A case of clonorchiasis with focal intrahepatic duct dilatation mimicking an intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Endosc* 2011; 44: 55-8. PMID: 22741114
 - 10) Yalav O, Yağmur Ö, Ülkü A, et al. A rare cause of obstructive jaundice: Fasciola hepatica mimicking cholangiocarcinoma. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 604-7. PMID: 23161310
 - 11) Cai X, Liu K, Liang Y, et al. Isolated biliary cryptococcosis manifesting as obstructive jaundice in an immunocompetent adult. *Int J Med Sci* 2012; 9: 200-6. PMID: 22408568
 - 12) Kang BK, Jung BK, Lee YS, et al. A case of Fasciola hepatica infection mimicking cholangiocarcinoma and ITS-1 sequencing of the worm. *Korean J Parasitol* 2014 ; 52 : 193-6. PMID: 24850964
 - 13) Steinbrück K, Fernandes R, Campos CF, et al. Intrahepatic biliary paracoccidioidomycosis mimicking cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2014; 23: 239. PMID: 25267947
 - 14) Losada H, Hirsch M, Guzmán P, et al. Fascioliasis simulating an intrahepatic cholangiocarcinoma—case report with imaging and pathology correlation. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015; 4: E1-7. PMID: 25713810
 - 15) Şenates E, Doğan A, Şenates BE, et al. An incidental case of biliary fascioliasis mimicking cholangiocellular carcinoma. *Infez Med* 2014; 22: 313-6. PMID: 25551848
 - 16) Park JI. Primary hepatic tuberculosis mimicking intrahepatic cholangiocarcinoma: report of two cases. *Ann Surg Treat Res* 2015; 89: 98-101. PMID: 26236700
 - 17) Pohnan R, Ryska M, Hytych V, et al. Echinococcosis mimicking liver malignancy: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2017; 36: 55-8. PMID: 28531871
 - 18) Kwon H. Hepatic abscess with biliary obstruction mimicking cholangiocarcinoma—a case report. *J Gastrointest Cancer* 2019; 50: 328-30. PMID: 28990136
 - 19) 中島 収, 渡辺次郎, 田口 順, 他. 肝の凝固壊死を呈する肉芽性結節に関する臨床病理学的研究. *肝臓* 1994; 35: 527-35.
 - 20) Sempoux C, Fan C, Singh P, et al. Cholangiolocellular carcinoma: an innocent-looking malignant liver tumor mimicking ductular reaction. *Semin Liver Dis* 2011; 31: 104-10. PMID: 21344355
 - 21) Bhathal PS, Hughes NR, Goodman ZD. The so-called bile duct adenoma is a peribiliary gland hamartoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 858-64. PMID: 8669534
 - 22) Karahan OI, Kahrman G, Soyuer I, et al. Hepatic von Meyenburg complex simulating biliary cystadenocarcinoma. *Clin Imaging* 2007; 31: 50-3. PMID: 17189849
 - 23) Zen Y, Terahata S, Miyayama S, et al. Multicystic biliary hamartoma: a hitherto undescribed lesion. *Hum Pathol* 2006; 37: 339-44. PMID: 16613329
 - 24) Lee KB. Histopathology of a benign bile duct lesion in the liver: morphologic mimicker or precursor of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22: 400-5. PMID: 27729636
 - 25) Senda Y, Nishio H, Ebata T, et al. Hepatolithiasis in the hepatic hilum mimicking hilar cholangiocarcinoma: report of a case. *Surg Today* 2011; 41: 1243-6. PMID: 21874423
 - 26) Biswas A, Husain EA, Feakins RM, et al. Heterotopic pancreas mimicking cholangiocarcinoma.

Case report and literature review. JOP 2007; 8: 28-34. PMID: 17228130

- 27) Fukuda S, Mukai S, Shimizu S, et al. Heterotopic gastric mucosa in the hilar bile duct mimicking hilar cholangiocarcinoma: report of a case. Surg Today 2013; 43: 91-5. PMID: 22706785



肝門部胆管癌と肝内胆管癌の肝門部浸潤の区別は可能か？

肝門部胆管癌と肝内胆管癌の肝門部浸潤の区別は少なくとも病理学的に可能と考える。

▶ 解 説

腫瘍の原発臓器を病理学的に同定することは、病理診断学の基本事項の一つである。しかし、2010年WHO消化器腫瘍分類¹⁾やUICC分類²⁾、胆道癌取扱い規約第6版³⁾にて肝門部領域癌という概念が導入された。これらにより、肝門部胆管癌と肝内胆管癌の肝門部浸潤の鑑別は行わない方向となった。実際、臨床的には肝門部に生じた腫瘍の予後・術式はほとんど変わらず、臨床病理学的にも狭い領域に複数の隣接臓器をもつ肝門部領域に生じた腫瘍は、肝外胆管原発か肝原発かの同定に迷うことは少なくない。しかも、現時点では原発巣を病理学的に決定するだけの免疫組織学的鑑別方法が確立されていない。

しかし、病理医が非常に丁寧な切り出しと詳細な病理学的検索を行い、狭窄部位の同定、腫瘍量の多さや浸潤・増殖の程度、上皮内病変の有無、門脈域周囲を取り囲む弾性線維が染色されるエラスチカ・ワンギーソン染色の染色像、さらに臨床所見や画像所見をも考慮し、病理総論に基づいた病変の主座を決定することで（図2）、肝門部胆管癌と肝内胆管癌の肝門部浸潤の区別は少なくとも病理学的に可能と考える⁴⁾。

一方で、上記の病理学的判断手法は、膵内胆管周囲に生じた腫瘍（胆道癌取扱い規約第5版の下部胆管癌）を、膵臓原発か胆道原発か判断する際にも用いている。さらに、臨床側からも“膵内領域癌”とせず膵癌の胆道浸潤と胆道癌の膵浸潤を病理学的に鑑別することが強く求められており、実際に病理医はこの鑑別を行っている。

そもそも、肝臓と肝外胆管は発生学的にも異なる。さらに、近年、胆道領域癌の臨床病理学的研究は形態学的側面だけでなく、遺伝子解析による癌の増殖の鍵となり得るドライバー遺伝子異常やドライバー分子経路の解明と、それらを標的とした分子標的治療の開発が行われている。国際共同ゲノムプロジェクト「国際がんゲノムコンソーシアム（ICGC）」の一環として行われた胆道癌260例のゲノム（DNA）およびトランスクリプトーム（RNA）解析では、新しい分子標的治療の対象となり得る32個の重要なドライバー遺伝子が同定され、加えて胆道領域癌の発生部位別に特徴があることが報告された（図3）⁵⁾。

したがって、病理学的に肝門部胆管癌と肝内胆管癌の肝門部浸潤の区別は不可能でないばかりか、原発臓器を病理学的に極限まで区別する病理診断学の大原則を失うことは避けるべきである。また、このような分類を行っていても国際分類に変換することは容易である。

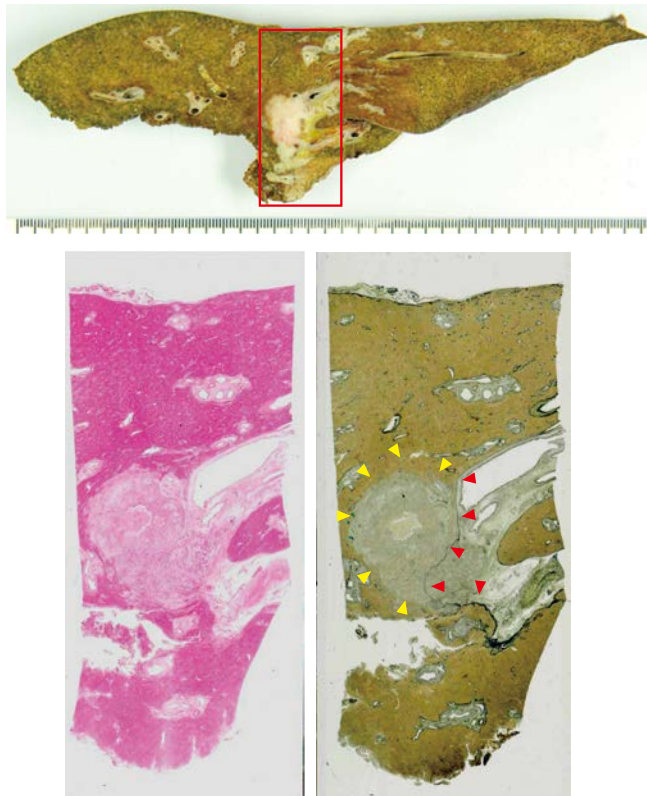


図2 肝門部胆管癌と肝内胆管癌の肝門部浸潤の区別例

一見すると肝門部胆管癌の肉眼所見を示す（上段）。しかし、組織学的に検討すると（上段赤枠内）、腫瘍はHE染色（下段左）ではわかりにくい、エラスチカ・ワンギーソン染色（下段右）を行うことで腫瘍の主座が弾性線維（赤矢頭）の外側、つまり肝実質（黄色矢頭）に腫瘍を形成していることがわかり、肝内胆管癌の肝門部浸潤と診断できる。

（文献4より引用）

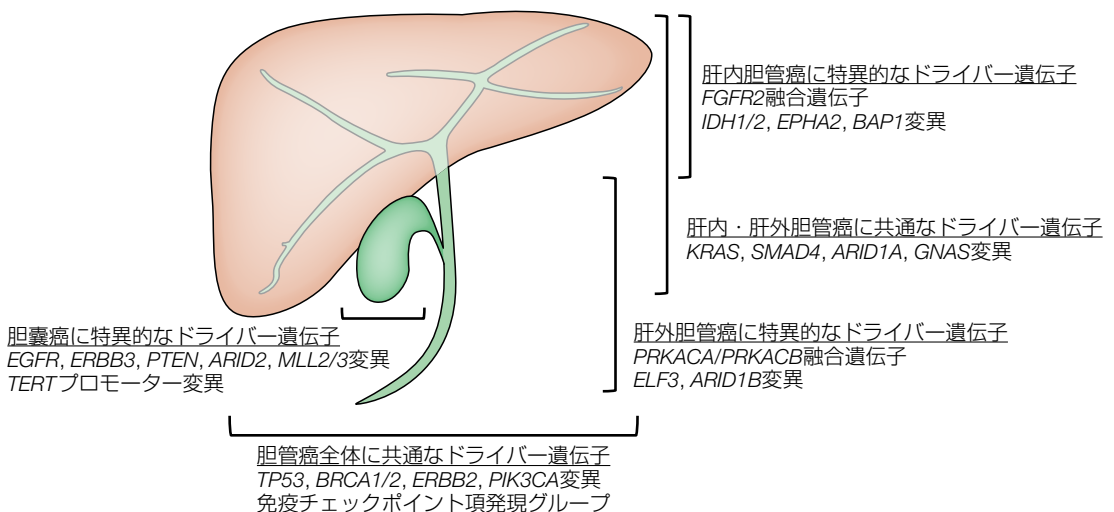
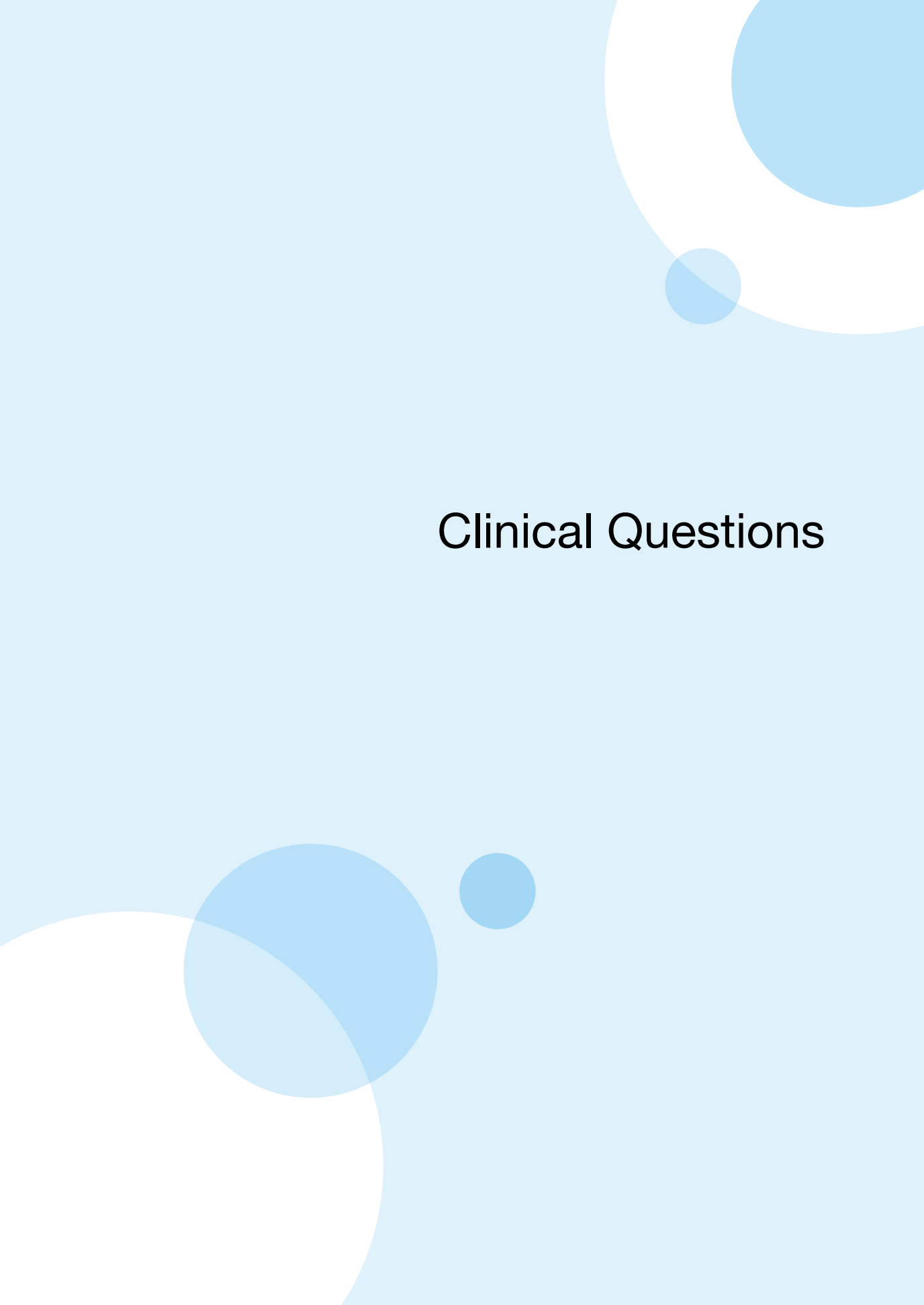


図3 胆道領域癌の発生する場所と遺伝子異常

（文献5より引用改変）

▶ 参考文献

- 1) Bosman FT, Carneiro E, Hruban RH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th ed. IARC, Lyon, 2010.
- 2) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. TNM Classification of Malignant Tumors, 7th ed. Wiley Blackwell, Oxford, 2009.
- 3) 日本肝胆膵外科学会編. 臨床・病理 胆道癌取り扱い規約第6版. 金原出版, 東京, 2013.
- 4) 尾島英知. 肝内胆管癌をいかに分類するか? 肝胆膵 2016; 72: 39-49.
- 5) Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. Nat Genet 2015; 47: 1003-10. PMID: 26258846



Clinical Questions



有効なスクリーニング法はあるか？

推奨

有効なスクリーニング法は確立されていない。ただし、明らかな危険因子を背景にした集団に対しては肝機能検査、腫瘍マーカー、腹部超音波検査によるスクリーニングを考慮する。(弱い推奨)

▶ 解説

早期の胆管癌の多くは無症状だが、癌の進展によってさまざまな症状を引き起こす。胆管癌全体の初発症状として、黄疸（84～90%）、体重減少（35%）、腹痛（30%）、悪心・嘔吐（12～25%）、発熱（10%）が挙げられる^{1,2)}。また、肝内胆管癌に限った場合での報告は少ないものの、第20回全国原発性肝癌追跡調査報告（2008～2009）³⁾によると肝内胆管癌の症状として黄疸（33.2%）、腹水（7.0%）、脳症（0.6%）があり、臨床症状だけで肝内胆管癌を拾い上げることは難しい。

効果的にスクリーニングを実施するには、肝内胆管癌の危険因子を同定し効率良く患者の囲い込みを図ることが重要である。例えば、本邦の肝癌診療ガイドライン⁴⁾では、対象者のリスク評価からB型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変を肝細胞癌の高危険群とし、3～6カ月間隔での画像検査〔主に腹部超音波検査（腹部US）〕と腫瘍マーカー測定を用いたスクリーニングを推奨している。また、タイ東北部では生の淡水魚を使った料理から感染する肝吸虫が胆管癌の原因とされ、同地方は胆管癌のハイリスク地域（胆管癌発症：タイ東北部85人/10万人、日本3人/10万人）である。Siripongsakun ら⁵⁾の報告では、タイ北部の30～60歳代の4,225例の村民に腹部USを半年ごとに5年間行ったところ48例が胆管癌と診断され、そのうち手術可能であったのが77.1%であった。一方、通常診療で胆管癌と診断された群（非サーベイランス）では11.5%しか手術可能なstageではなく、定期的に腹部USを行ったサーベイランス群で有意に生存が良好であったと報告した。しかしながら、上記のような特異な地域を除いて肝内胆管癌の拾い上げに有効とされるサーベイランス・プログラムは提唱されていないのが現状である⁶⁾。

ただし、BS2で取り上げられているように肝内胆管癌の危険因子は既に知られている。我々が日常診療において診察する機会の多いB型肝炎⁷⁾、C型肝炎⁸⁾、肝硬変⁹⁾、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）⁹⁾、糖尿病⁹⁾などを背景に有する患者に乏血性の肝占拠性病変を認めた場合には肝内胆管癌を鑑別診断に加えることは賢明である。また、原発性硬化性胆管炎¹⁰⁾、肝内結石症¹¹⁾も発癌の危険因子である。さらに、高濃度のジクロロメタンや1,2-ジクロロプロパンの長期間曝露が原因となったいわゆる職業性胆管癌については、肝機能検査、腫瘍マーカー、腹部USによるスクリーニングが有用と考えられ¹²⁾、現在、高濃度の1,2-ジクロロプロパンを2年以上取り扱っていた

従業員に対して、厚生労働省より「健康管理手帳」が交付され、血清 γ -GTP や CA19-9 などの測定と腹部 US などの画像検査による健康診断を、6 カ月に 1 回、指定医療機関において無料で受けることができるようになっている¹³⁾。

本 CQ では、肝内胆管癌の危険因子に関するエビデンスの集積がまだ途上であることから「弱い推奨」とする。

▶ 参考文献

- 1) Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, et al. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 134-47. PMID: 19228515
- 2) DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007; 245: 755-62. PMID: 17457168
- 3) Kudo M, Izumi N, Kubo S, et al. Report of the 20th Nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2020; 50: 15-46. PMID: 31655492
- 4) 日本肝臓学会編. 肝癌診療ガイドライン 2017 年版. 金原出版, 東京, 2017.
- 5) Siripongsakun S, Vidhyarkorn S, Charuswattanakul S, et al. Ultrasound surveillance for cholangiocarcinoma in an endemic area: a prove of survival benefits. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1383-8. PMID: 29247982
- 6) Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 1268-89. PMID: 24681130
- 7) Zhang H, Zhu B, Zhang H, et al. HBV infection status and the risk of cholangiocarcinoma in Asia: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 3417976 PMID: 27999794
- 8) Li H, Hu B, Zhou ZQ, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a systematic review and meta-analysis of 16 case-control studies. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 161. PMID: 25903488
- 9) Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 69-76. PMID: 22420979
- 10) Ali AH, Tabibian JH, Nasser-Ghods N, et al. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2018; 67: 2338-51. PMID: 29244227
- 11) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 1995; 19: 637-41. PMID: 7676713
- 12) Kubo S, Takemura S, Tanaka S, et al. Screening and surveillance for occupational cholangiocarcinoma in workers exposed to organic solvents. *Surg Today* 2016; 46: 705-12. PMID: 26228355
- 13) <https://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/roudou/gyousei/anzen/dl/151027-1.pdf>

CQ
2

診断に有用な臨床検査は何か？

推奨

ビリルビン値や胆道系酵素の持続的上昇は悪性胆道狭窄の可能性を示唆する。

(弱い推奨)

肝内胆管癌の補助診断に有用な腫瘍マーカーとして、CA19-9 と CEA が推奨される。

(強い推奨)

▶ 解説

1) 血液生化学検査

胆管狭窄・閉塞例では肝機能障害を来しビリルビン値や肝胆道系酵素（ALP, γ -GTP, AST, ALT など）の上昇を伴う場合もあるが、これらの異常値の肝内胆管癌における陽性的中率が必ずしも高くないために予測精度が良好とはいえない。しかし、ビリルビン値や胆道系酵素が持続的に上昇する場合には悪性疾患を有する可能性が増し¹⁻⁴⁾、特にビリルビン値の上昇傾向と胆道癌との強い関連性が示されている⁵⁾。また、検査値異常が精査（画像検査）へのプロセスに進むきっかけにもなることから臨床的意義は決して少なくない。

2) 腫瘍マーカー

腫瘍マーカーは一般的に悪性腫瘍が進行するに従って陽性率が上がる傾向であり、早期癌の発見にはその有効性が乏しい。そのため、腫瘍マーカーの臨床的意義は画像検査や病理検査との組み合わせによる補助的診断としての活用である。また、担癌患者の腫瘍マーカー上昇には、①生物学的悪性度の予測、②癌進展度の予測、③治療法の選択、④化学療法の薬剤選択、⑤治療後経過のモニタリング、⑥予後予測、⑦再発癌の早期発見などに有用性が認められる。

本邦の保険診療で認められている胆道癌の腫瘍マーカーは、CEA, CA19-9, DUPAN-2, SPan-1, NCC-ST-439, TPA である（※ CA125 は適応疾患として記載されていない）。胆道癌全体に関する腫瘍マーカーの検討では、CA19-9の感度は80.2%、特異度が79.6%であり、CEAの感度は74.2%、特異度が81.7%であった⁶⁾。また、CA19-9とCEAの組み合わせでは感度は87.4%、特異度が75.6%、area under the curve(AUC) 0.869であった⁶⁾。また、肝内胆管癌に限った場合での報告は少ないが、第20回全国原発性肝癌追跡調査報告（2008～2009）によれば、肝内胆管癌における腫瘍マーカーの上昇はCA19-9（カットオフ値 37 U/mL）で54.1%、CEA（カットオフ値 5 ng/mL）で33.6%に認められた⁷⁾。ただし、日常診療においては日本人の約1割がルイス陰性者であることは留意すべきである。ルイス陰性の担癌患者ではCA19-9が測定下限に近い低値であるためSPan-1の併用が必要になる。

本検討に関して、胆道癌の腫瘍マーカーとしてエビデンスの集積が進んでいる CA19-9 と CEA が推奨される。

▶ 参考文献

- 1) Pasanen P, Pikkarainen P, Alhava E, et al. Value of serum alkaline phosphatase, aminotransferases, gamma-glutamyl transferase, leucine aminopeptidase, and bilirubin in the distinction between benign and malignant diseases causing jaundice and cholestasis: results from a prospective study. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 35-9. PMID: 8095735
- 2) Bain VG, Abraham N, Jhangri GS, et al. Prospective study of biliary strictures to determine the predictors of malignancy. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 397-402. PMID: 10851279
- 3) Al-Mofleh IA, Aljebreen AM, Al-Amri SM, et al. Biochemical and radiological predictors of malignant biliary strictures. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1504-7. PMID: 15133862
- 4) Saluja SS, Sharma R, Pal S, et al. Differentiation between benign and malignant hilar obstructions using laboratory and radiological investigations: a prospective study. *HPB* 2007; 9: 373-82. PMID: 18345322
- 5) Garcea G, Ngu W, Neal CP, et al. Bilirubin levels predict malignancy in patients with obstructive jaundice. *HPB* 2011; 13: 426-30. PMID: 21609376
- 6) Qiu Y, He J, Chen X, et al. The diagnostic value of five serum tumor markers for patients with cholangiocarcinoma. *Clin Chim Acta* 2018; 480: 186-92. PMID: 29438681
- 7) Kudo M, Izumi N, Kubo S, et al. Report of the 20th Nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2020; 50: 15-46. PMID: 31655492



診断に有用な画像検査は何か？

推奨

腹部超音波検査，CT，MRI が診断に有用な画像検査である。

(強い推奨)

▶ 解説

肝内胆管癌の肉眼分類は，腫瘍形成型 (mass forming type)，胆管浸潤型 (periductal infiltrating type)，胆管内発育型 (intraductal growth type) に大別される^{1,2)}。末梢型肝内胆管癌の多くが腫瘍形成型の形態を示すことから，以下に腫瘍形成型について解説を行う。

病変の辺縁は不整で，境界は比較的不明瞭な腫瘍性病変であり，しばしば末梢胆管の拡張を伴う²⁾。腹部超音波検査（腹部 US）では八つ頭状もしくは分葉状を呈し，内部が不均一な腫瘍として認められる³⁾。造影 US では動脈優位相で腫瘍辺縁の不均一な濃染と，後期相での著明な欠損像が特徴であり³⁾，造影 US による肝内胆管癌の診断能は，感度 60～90%，特異度 65～98%とされる^{4,5)}。ただし，3 cm 未満の腫瘍では腫瘍全体が濃染を呈する症例があり，肝細胞癌との鑑別が問題となる⁶⁾。

単純 CT では低吸収を示し，造影 CT での早期相におけるリング状濃染の感度は 60%，特異度は 65.5%とされる^{7,8)}。ただし，3 cm 未満の肝内胆管癌での早期濃染パターンはリング状から均一まで多様であることに留意しなければならない^{8,9)}。また，後期相での特徴的所見である遷延性濃染は 67%で認められる⁷⁾。この遅延性濃染は腫瘍中心部にある豊富な間質成分が影響している⁹⁾。

MRI では T1 強調画像にて低信号，T2 強調画像にて高信号を呈し，細胞外液性造影剤を用いた dynamic MRI の所見は CT と類似している¹⁰⁻¹²⁾。肝細胞性造影剤である Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (EOB-MRI) でも，造影早期では細胞外液性造影剤と同様の所見を呈するが，移行相 (transitional phase) では病変周囲の肝細胞に造影剤が取り込まれることによる pseudo washout pattern を示す¹³⁾。したがって，肝細胞癌との鑑別に有用な washout の評価は移行相でなく門脈相 (portal venous phase) で行うのが望ましい⁷⁾。また，肝内胆管癌には OATP1b3 のトランスポーターがないことから，EOB-MRI の肝細胞相で低信号を呈する。しかし，線維化が顕著な一部の腫瘍では中心部に淡い濃染を示すことがあり^{13,14)}，このような同心円状で中心部の淡い濃染は肝内胆管癌の特徴でもある¹⁵⁻¹⁹⁾。また，拡散強調画像 (diffusion-weighted imaging) では 29～52%で同心円状の高信号を示す^{15,19,20)}。ただし，肝硬変を背景に有する肝腫瘍について肝細胞癌と肝内胆管癌との鑑別が必要になるが，類似する所見を呈する場合には鑑別診断が困難となる⁸⁾。MRI による肝細胞癌との鑑別能は，感度 68.8～93.5%，特異度 86.2～97.7%とされる^{15,21-23)}。

肝内胆管癌では FDG の良好な集積を高い頻度で示すことが知られており，特に 1

cm以上の腫瘍形成型におけるPETの感度は100%，特異度が85～90%とされる²⁴⁻²⁷⁾。ただし，PETの有用性は良悪性診断について高いものの，肝腫瘍の鑑別には有効な情報が少ない。そのため，臨床現場におけるPETの実施については費用対効果も併せて考慮する必要がある。

さらに，肝内胆管癌は混合型肝癌との鑑別にも苦慮することが多い。ただし，肝内胆管の拡張，肝被膜の牽引，背景肝の性状などの所見が鑑別の手がかりとなり得る^{22,28)}。

▶ 参考文献

- 1) Seo N, Kim DY, Choi JY. Cross-sectional imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: development, growth, spread, and prognosis. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209: W64-75. PMID: 28570102
- 2) Chung YE, Kim MJ, Park YN, et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2009; 29: 683-700. PMID: 19448110
- 3) Terminology and diagnostic criteria committee, Japan Society of Ultrasonics in Medicine. Ultrasound diagnostic criteria for hepatic tumors. *J Med Ultrason* (2001). 2014; 41: 113-23. PMID 27277644
- 4) Chen LD, Xu HX, Xie XY, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma: differential diagnosis with contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2010; 20: 743-53. PMID: 19760416
- 5) Furuse J, Nagase M, Ishii H, et al. Contrast enhancement patterns of hepatic tumours during the vascular phase using coded harmonic imaging and Levovist to differentiate hepatocellular carcinoma from other focal lesions. *Br J Radiol* 2003; 76: 385-92. PMID: 12814924
- 6) Shin SK, Choi DJ, Kim JH, et al. Characteristics of contrast-enhanced ultrasound in distinguishing small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma. *Medicine* 2018; 97: e12781. PMID: 30313099
- 7) Choi SH, Lee SS, Kim SY, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis: differentiation from hepatocellular carcinoma by using gadoxetic acid-enhanced MR imaging and dynamic CT. *Radiology* 2017; 282: 771-81. PMID: 27797675
- 8) Kim SJ, Lee JM, Han JK, et al. Peripheral mass-forming cholangiocarcinoma in cirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 1428-34. PMID: 18029881
- 9) Kim SA, Lee JM, Lee KB, et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern—correlation with clinicopathologic findings. *Radiology* 2011; 260: 148-57. PMID: 21474703
- 10) Maetani Y, Itoh K, Watanabe C, et al. MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1499-507. PMID: 11373220
- 11) Manfredi R, Barbaro B, Masselli G, et al. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin liver Dis* 2004; 24: 155-64. PMID: 15192788
- 12) Zhang Y, Uchida M, Abe T, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 670-7. PMID: 10524843
- 13) Jeong HT, Kim MJ, Chung YE, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinomas: imaging-histologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: W603-11. PMID: 24059399
- 14) Peporte AR, Sommer WH, Nikolaou K, et al. Imaging features of intrahepatic cholangiocarcinoma in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur J Radiol* 2013; 82: e101-6. PMID: 23159401
- 15) Kim R, Lee JM, Shin CI, et al. Differentiation of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma on gadoteric acid-enhanced liver MR imaging. *Eur Radiol* 2016; 26: 1808-17. PMID: 26373763

- 16) Park MJ, Kim YK, Park HJ, et al. Scirrhou hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging: emphasis on the differentiation of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37: 872-81. PMID: 24270108
- 17) Hwang J, Kim YK, Park MJ, et al. Differentiating combined hepatocellular and cholangiocarcinoma from mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 881-9. PMID: 22730271
- 18) Huang B, Wu L, Lu XY, et al. Small intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers may share similar enhancement patterns at multiphase dynamic MR imaging. *Radiology* 2016; 281: 150-7. PMID: 27077381
- 19) Park HJ, Jang KM, Kang TW, et al. Identification of imaging predictors discriminating different primary liver tumours in patients with chronic liver disease on gadoxetic acid-enhanced MRI: a classification tree analysis. *Eur Radiol* 2016; 26: 3102-11. PMID: 26634931
- 20) Lewis S, Besa C, Wagner M, et al. Prediction of the histopathologic findings of intrahepatic cholangiocarcinoma: qualitative and quantitative assessment of diffusion-weighted imaging. *Eur Radiol* 2018; 28: 2047-57. PMID: 29234913
- 21) Wengert GJ, Baltzer PAT, Bickel H, et al. Differentiation of intrahepatic cholangiocellular carcinoma from hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver using contrast-enhanced MR imaging. *Acad Radiol* 2017; 24: 1491-500. PMID: 28756085
- 22) Choi SY, Kim YK, Min JH, et al. Added value of ancillary imaging features for differentiating scirrhou hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma on gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2018; 28: 2549-60. PMID: 29335868
- 23) Hwang J, Kim YK, Min JH, et al. Capsule, septum, and T2 hyperintense foci for differentiation between large hepatocellular carcinoma (≥ 5 cm) and intrahepatic cholangiocarcinoma on gadoxetic acid MRI. *Eur Radiol* 2017; 27: 4581-90. PMID: 28500365
- 24) Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 57-65. PMID: 18155569
- 25) Kim YJ, Yun M, Lee WJ, et al. Usefulness of ^{18}F -FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1467-72. PMID: 14579085
- 26) Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, et al. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 90-7. PMID: 14746840
- 27) Moon CM, Bang S, Chung JB, et al. Usefulness of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differential diagnosis and staging of cholangiocarcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 759-65. PMID: 17931372
- 28) Sammon J, Fischer S, Menezes R, et al. MRI features of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma versus mass forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Imaging* 2018; 18: 8. PMID: 29486800



腫瘍の進展範囲（T 因子）の診断に有用な検査は何か？

推奨

造影 CT, Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (EOB-MRI) が用いられる。胆管浸潤が疑われる場合には胆管を評価する画像検査が有用である。 **(強い推奨)**

▶ 解説

原発性肝癌取扱い規約による肝内胆管癌の T 因子は、肝細胞癌と同様に腫瘍個数と腫瘍径、脈管侵襲の有無によって規定されることから、これらを画像的に評価することが求められる。

1) 腫瘍局在の診断

肝内胆管癌（腫瘍形成型）における腫瘍自体の肉眼所見は、境界明瞭な灰白色の充実性腫瘍である。しかし、線維性被膜を有しないことから画像検査（単純 CT, 単純 MRI, 非造影 US）では腫瘍境界がしばしば不明瞭であるため、造影検査が必須である。

簡便性、普及性、コストなどの観点から、造影 CT は肝内胆管癌の鑑別診断および局在評価に広く行われており^{1,2)}、門脈相および平衡相での不整形の低吸収域の広がりをもって局在評価がなされる。そして、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (EOB-MRI) では肝細胞相で腫瘍が明瞭な低信号域として描出されることから肝内の局在診断に有用である³⁾。造影 US の Kupffer 相では明瞭な欠損像として腫瘍が描出され、その検出感度は高いことが報告されている⁴⁾。しかし、造影 US は死角領域の存在や再現性の観点から造影 CT/MRI の補助的役割にとどまる。また、胆管浸潤型についてはグリソン鞘の肥厚具合や造影所見が乏しいことから通常の造影 CT/MRI では診断することが難しいが、PET や MRI の拡散強調画像が局在の同定に有用な場合がある⁵⁾。

2) 脈管侵襲の診断

メタアナリシス⁶⁾からも「脈管侵襲」は予後規定因子（pooled hazard ratio 1.87, 95%信頼区間 1.44-2.42）の一つであり、脈管侵襲の有無を正確に判定することは重要である。

高い分解能を有する MDCT を用いた場合での門脈侵襲の感度は 89%、特異度は 92%で、肝動脈浸潤の感度は 84%、特異度は 93%との報告がある⁷⁾。さらに、multiplanar reconstruction (MPR) 像や maximum intensity projection (MIP) 像を用いると視認性が向上されることから脈管侵襲の評価が容易となる。また、造影 MRI による脈管侵襲の評価は CT とほぼ同等とされ⁸⁾、脈管侵襲の診断に同じく有用である。一方、造影 US ではその高い空間分解能から造影 CT/MRI で捉えることができない末

梢レベルの脈管侵襲の描出について報告⁹⁾がある。しかし、その優位性はまだ証明されていない。

3) 胆管浸潤の診断

肝門部近傍の肝内胆管癌では肝門部胆管癌に準じて胆管浸潤の範囲を詳細に診断する必要がある。EUSは肝門部胆管癌の診断に優れ、特に非切除例の予測に有用である¹⁰⁾。直接胆道造影検査は空間分解能が良好であり、癌の胆管浸潤の範囲を診断する際に有用である¹¹⁾。さらに引き続き、水平方向の進展度診断を目的とした mapping biopsy も行うことで、切除断端陽性例を減らし得る¹²⁾。MDCTと mapping biopsy を比較した検討では、MDCTの正診率が79.7%、mapping biopsy が73.0%とMDCTの方が優れるが、両者を組み合わせることで正診率は向上する¹³⁾。しかし、X線透視下で行う生検では鉗子の操作に制限があり、目的部位に鉗子を誘導するのが困難な場合がある。たとえ目的部位に鉗子を誘導できても、滑って適切に組織採取できないこともある。その場合には、胆道鏡を胆管内に挿入し、直視下生検を行うのが有用である¹⁴⁾。

▶ 参考文献

- 1) Asayama Y, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Delayed-phase dynamic CT enhancement as a prognostic factor for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiology* 2006; 238: 150-5. PMID: 16304089
- 2) Kim SA, Lee JM, Lee KB, et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern—correlation with clinicopathologic findings. *Radiology* 2011; 260: 148-57. PMID: 21474703
- 3) Chen L, Zhang J, Zhang L, et al. Meta-analysis of gadoxetic acid disodium (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of liver metastases. *PLoS One* 2012; 7: e48681. PMID: 23144927
- 4) Sugimoto K, Shiraishi J, Moriyasu F, et al. Improved detection of hepatic metastases with contrast-enhanced low mechanical-index pulse inversion ultrasonography during the liver-specific phase of sonazoid: observer performance study with JAFROC analysis. *Acad Radiol* 2009; 16: 798-809. PMID: 19394876
- 5) Fábrega-Foster K, Ghasabeh MA, Pawlik TM, et al. Multimodality imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2017; 6: 67-78. PMID: 28503554
- 6) Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, et al. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2014; 149: 565-74. PMID: 24718873
- 7) Ruys AT, van Beem BE, Engelbrecht MR, et al. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2012; 85: 1255-62. PMID: 22919007
- 8) Park HS, Lee JM, Choi JY, et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 396-405. PMID: 18212225
- 9) Nicolau C, Vilana R, Brú C. The use of contrast-enhanced ultrasound in the management of the cirrhotic patient and for detection of HCC. *Eur Radiol* 2004; 14 Suppl 8: 63-71. PMID: 15700334
- 10) Mohamadnejad M, DeWitt JM, Sherman S, et al. Role of EUS for preoperative evaluation of cholangiocarcinoma: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 71-8.

PMID: 21067747

- 11) Tsukada K, Takada T, Miyazaki M, et al. Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 31–40. PMID: 18274842
- 12) Yao S, Taura K, Okuda Y, et al. Effect of mapping biopsy on surgical management of cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2018; 118: 997–1005. PMID: 30196565
- 13) Ito K, Sakamoto Y, Isayama H, et al. The impact of MDCT and endoscopic transpapillary mapping biopsy to predict longitudinal spread of extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 1528–37. PMID: 29766443
- 14) Ogawa T, Ito K, Koshita S, et al. Usefulness of cholangioscopic-guided mapping biopsy using SpyGlass DS for preoperative evaluation of extrahepatic cholangiocarcinoma: a pilot study. *Endosc Int Open* 2018; 6: E199–204. PMID: 29399618

CQ
5

リンパ節転移の診断に有用な画像検査は何か？

推奨

CT, MRI, FDG-PET がリンパ節転移の診断に有用である。ただし、正診率は必ずしも高くないことに留意する。(強い推奨)

▶ 解説

第20回全国原発性肝癌追跡調査報告(2008～2009)によれば、初回診断時における肝内胆管癌のリンパ節転移は約15%に認められ¹⁾、リンパ節転移の有無が治療方針を大きく左右することから、N因子の画像的診断は非常に重要である²⁾。CTやMRIの画像検査で描出されたリンパ節について反応性腫大と転移リンパ節を鑑別するポイントとして、①大きさ、②造影所見および③辺縁の性状(節外浸潤)が挙げられる。

一般的に、リンパ節が大きくなるにつれてリンパ節転移の頻度が増加する傾向のため、“リンパ節の大きさ”がリンパ節転移の診断基準として使用される。特に、「短径が1 cm以上のリンパ節腫大を転移陽性」と診断する基準が臨床的に広く用いられている。しかし、この大きさによる診断基準では感度20～61%、特異度86.4～88%³⁾と診断能は必ずしも高くない。

また、転移リンパ節ではMRIの拡散強調画像で高信号を呈することから良悪性の鑑別が可能である⁴⁾。しかし、小さなリンパ節は描出困難であり、解像度に関して課題が残る。

転移リンパ節は造影剤の投与によって増強効果を有する類円形もしくは楕円形の腫瘤を呈し、リンパ節内部の不均一な造影効果やリング状濃染は転移リンパ節を示唆する所見である。“造影所見”による診断能について、感度50%、特異度83.3～89%とされる^{5,6)}。

FDG-PETによるリンパ節転移の感度は33～87.5%、特異度は75.0～92.3%であり、CTやMRIよりも良好とされる^{3,6,7)}。ただし、胆管炎などを併存する場合には偽陽性になり得ることから、FDG-PETやPET/CTにおいても診断限界は存在する。

転移リンパ節の節外浸潤は、リンパ節の不明瞭な境界と間質への毛羽立ち所見などから陽性と判断でき、一般的に節外浸潤はリンパ節の大きさと正の相関がある⁸⁾。しかし、悪性度の高い腫瘍では比較的小さなリンパ節でも節外浸潤を来す場合もある。

以上、①大きさ、②造影所見および③節外浸潤を鑑別点としたリンパ節転移の画像検査は高い特異度を示す一方で、感度の低さが難点である。その理由として、転移のないリンパ節で画像所見を呈することは稀だが、腫大を示さない小さなリンパ節転移や微小な転移巣(micrometastasis)を画像的に指摘することは困難だからである。このため、N因子診断の正診率は必ずしも高くないことに留意する必要がある。

► 参考文献

- 1) Kudo M, Izumi N, Kubo S, et al. Report of the 20th Nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2020; 50: 15-46. PMID: 31655492
- 2) Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 669-80. PMID: 26172134
- 3) Park TG, Yu YD, Park BJ, et al. Implication of lymph node metastasis detected on ¹⁸F-FDG PET/CT for surgical planning in patients with peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2014; 39: 1-7. PMID: 24335565
- 4) Holzapfel K, Gaa J, Schubert EC, et al. Value of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with cholangiocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 1937-41. PMID: 27271285
- 5) Songthamwat M, Chamadol N, Khuntikeo N, et al. Evaluating a preoperative protocol that includes magnetic resonance imaging for lymph node metastasis in the Cholangiocarcinoma Screening and Care Program (CASCAP) in Thailand. *World J Surg Oncol* 2017; 15: 176. PMID: 28931405
- 6) Jiang L, Tan H, Panje CM, et al. Role of 18F-FDG PET/CT imaging in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2016; 41: 1-7. PMID: 26402131
- 7) Ma KW, Cheung TT, She WH, et al. Diagnostic and prognostic role of 18-FDG PET/CT in the management of resectable biliary tract cancer. *World J Surg* 2018; 42: 823-34. PMID: 28905105
- 8) Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 961-9. PMID: 1566697



遠隔転移の診断に有用な画像検査は何か？

推奨

肺転移の診断には、CT が有用である。

(強い推奨)

骨転移を疑う場合には骨シンチグラフィや FDG-PET が有用である。

(強い推奨)

▶ 解説

肝内胆管癌の肝外再発の頻度は、第 20 回全国原発性肝癌追跡調査報告（2008～2009）¹⁾によると 17.5%（164/936）であり、再発臓器はリンパ節 37.8%、肺 25.0%、腹膜 16.5%、骨 11.6%、脳 0.6%とされる。また、アメリカ合衆国の SEER（Surveillance Epidemiology and End Results）program において 2010 年から 2012 年までに肝内胆管癌と診断された 986 例のうち、遠隔転移を来した臓器は肺 27.6%、骨 18.9%、（遠隔の）リンパ節 11.4%と報告されている²⁾。そのため、以下に転移臓器として重要である肺転移および骨転移について解説する。

1) 肺転移

肺転移の検索法として、胸部 CT が標準的に用いられている³⁾。その理由として、比較的短い撮影時間や高い空間分解能が挙げられる。また、腹部 dynamic CT に加えて胸部撮像も実施すれば、肝内病変と併せて肺転移を評価できるとのメリットもある。一方、MRI による肺結節の診断は CT より劣るとされる³⁾。MRI は CT に比べて空間分解能がやや劣ること、比較的長い撮像時間、単純および造影 MRI による信号強度の上昇率だけでは肺腫瘍の良悪性鑑別に限界があること、通常のスピン・エコー法では安静呼吸下の撮像から呼吸性変動の影響を受けること、などが起因している。また、FDG-PET による診断について、周囲組織とのコントラストを視覚的に判定することが基本であるため CT との画像対比が欠かせない⁴⁻⁶⁾。また、standardized uptake value (SUV) を用いることで半定量的評価も可能である。しかし、良悪性疾患でオーバーラップを示すことも多いため、その値の評価には注意が必要である。ただし、PET-CT では病変検出に高い感度を有することから、他の画像検査で描出されなかった転移巣を指摘し得たとの報告^{7,8)}もある。

2) 骨転移

骨転移病変の骨破壊像は癌細胞の直接浸潤ではなく、破骨細胞の骨融解によって引き起こされる間接的所見である。そのため、X 線や CT による形態診断では局所の骨吸収あるいは骨形成を反映した異常陰影によって診断がなされる³⁾。MRI では骨皮質の信号が得られにくいために X 線や CT と比べて骨構造の破壊像の描出が難しいとい

う欠点があるものの、拡散強調画像では骨転移の検出感度が高く、病変の進展範囲も把握しやすい³⁾。また、X線やCT、MRIでは撮像範囲内でしか観察が行えないが、骨シンチグラフィやFDG-PETは1回の検査によって全身検索できることが大きなメリットである。ただし、骨シンチグラフィやFDG-PETは代謝反応を反映することから、代謝の亢進した良性病変では偽陽性、不活発な腫瘍では偽陰性を示すことがあるため注意が必要である。一方、FDG-PETでは骨以外の予期せぬ転移巣や重複癌の検出も可能であり、そのような所見から治療方針が変更となる事例^{7,8)}もある。

▶ 参考文献

- 1) Kudo M, Izumi N, Kubo S, et al. Report of the 20th Nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2020; 50: 15-46. PMID: 31655492
- 2) Wu W, He X, Andayani D, et al. Pattern of distant extrahepatic metastases in primary liver cancer: a SEER based study. *J Cancer* 2017; 8: 2312-8. PMID: 28819435
- 3) Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB* 2015; 17: 669-80. PMID: 26172134
- 4) Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2006; 45: 43-50. PMID: 16690156
- 5) Kim JY, Kim MH, Lee TY, et al. Clinical role of ¹⁸F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1145-51. PMID: 18177454
- 6) Lee SW, Kim HJ, Park JH, et al. Clinical usefulness of ¹⁸F-FDG PET-CT for patients with gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2010; 45: 560-6. PMID: 20035356
- 7) Moon CM, Bang S, Chung JB, et al. Usefulness of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differential diagnosis and staging of cholangiocarcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 759-65. PMID: 17931372
- 8) Kim YJ, Yun M, Lee WJ, et al. Usefulness of ¹⁸F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1467-72. PMID: 14579085



腫瘍生検はどのような症例に行われるべきか？

推奨

非切除例において、鑑別診断が困難で薬物療法の選択に関わる場合には腫瘍生検が考慮される。(強い推奨)

▶ 解説

1) 最終診断

肝内胆管癌（腫瘍形成型）では辺縁のリング状の早期濃染と中心部の遅延性濃染が特徴的であり、典型例では画像所見から最終診断に至ることが可能である。したがって、特に切除可能な症例においては腫瘍生検による病理学的精査は基本的に不要である。ただし、肝内胆管癌では不均一な早期濃染を呈する非典型例^{1,2)}が知られており、その場合に肝細胞癌との鑑別が問題となる。また、切除不能な程度に進行した肝腫瘍に関して、最終診断が肝細胞癌、肝内胆管癌、その他とでは選択される薬物療法が当然ながら異なっている。そのため、薬物療法におけるレジメンを検討する場合には、腫瘍生検による組織型の確認は非常に重要である³⁻⁵⁾。

2) 合併症

針生検における早期合併症として出血が重要である。肝腫瘍性病変の診断目的として行われた肝生検に関する報告では⁶⁾、合併症は0.5%（11/2,091）で認められ、その多くは出血に関連するもの（腹腔内出血6例、肝内血腫1例、胆道出血1例）であった。また、注目される晩期合併症として腹膜播種がある。肝内胆管癌を対象とした報告は見当たらないものの、肝細胞癌を対象としたメタアナリシスでは生検後の播種は全体で2.7%、年率0.9%との報告がある⁷⁾。

3) 肝生検の診断精度

肝生検による肝腫瘍性病変の診断能に関して、肝細胞癌での感度は89.6～97.5%、転移性肝癌での感度は92.7～95.8%とされる⁶⁾。そこでは、少ない偽陽性率（0.08%）の一方で、6.4%の偽陰性の事例が報告されている。そのため、肝生検の病理結果については偽陰性の可能性について留意することが大切である。

▶ 参考文献

- 1) Asayama Y, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Delayed-phase dynamic CT enhancement as a prognostic factor for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiology* 2006; 238: 150-5. PMID: 16304089
- 2) Kim SA, Lee JM, Lee KB, et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern—

- correlation with clinicopathologic findings. *Radiology* 2011; 260: 148–57. PMID: 21474703
- 3) Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 1268–89. PMID: 24681130
 - 4) Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB* 2015; 17: 669–80. PMID: 26172134
 - 5) Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 313–8. PMID: 20047862
 - 6) Buscarini L, Fornari F, Bolondi L, et al. Ultrasound-guided fine-needle biopsy of focal liver lesions: techniques, diagnostic accuracy and complications. A retrospective study on 2091 biopsies. *J Hepatol* 1990; 11: 344–8. PMID: 2290025
 - 7) Silva MA, Hegab B, Hyde C, et al. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 1592–6. PMID: 18669577

腫瘍条件からみた外科治療の適応は？

推奨

単発でリンパ節転移のない場合は外科的切除の最も良い適応である。腫瘍の大きさについての制限はない。(強い推奨)

▶ 解説

肝切除を基本とする外科治療が肝内胆管癌に対する唯一の根治的治療法である。原発性肝癌取り扱い規約によると、肝内胆管癌は、腫瘍形成型、胆管浸潤型、胆管内発育型に肉眼的に分類される¹⁾。この肉眼分類により頻度や発生部位、病理組織像、進展形式などの臨床像が異なることが知られ、切除成績も異なる²⁻⁸⁾。胆管内発育型の切除成績は極めて良好であり肝切除の良い適応である^{2,5,7,8)}。胆管浸潤型のうち肝門への浸潤がなく黄疸がない場合も切除成績が良好である⁹⁾。しかし、腫瘍形成型では根治切除後も再発率が高く、5年生存率は30～40%と報告されている^{2,5,7,8,10-15)}。本CQでは、腫瘍形成型および腫瘍形成優越型の肝内胆管癌に対する外科治療の適応について述べる。

腫瘍形成型に対する外科治療の最も良い適応は、単発で転移のない症例である。腫瘍形成型の重要な予後因子として腫瘍数やリンパ節転移の有無が知られている^{7,8,10,15-19)}。単発でリンパ節転移がない場合が最適手術適応であり外科治療を推奨する。多発（肝内転移を含む）かつリンパ節転移陽性の場合は切除後の予後は不良であり、長期生存を期待することは困難である^{11,20)}。ただし、腫瘍数やリンパ節転移の有無を術前に正確に予測することは困難であり（CQ 5参照）、諸検査を行ったうえで、慎重に手術適応を決定する必要がある。

腫瘍数について、単発であれば5年生存率は良好（46.8%）であるが、2個（33.6%）、3個（11.1%）と増加するにつれて5年生存率は低下する¹⁹⁾。その他にも多発例の5年生存率は不良であるとする結果が数多く報告されている^{7,8,15,18,20-22)}。

腫瘍の大きさについて切除適応に関する制限はない。2 cm 以下であれば良好な5年生存率（63.4%）であり¹⁹⁾、特に2 cm 以下でリンパ節転移（N0）や門脈侵襲・胆管浸潤のない場合は5年生存率100%であることから、完治が望めるという報告がある²¹⁾。また一方で2～5 cm の5年生存率（45.9%）、5～10 cm（30.7%）、10 cm 以上（32.3%）と差を認めていない¹⁹⁾。

脈管侵襲や胆管浸潤例の手術適応に関しては、脈管侵襲陽性例は陰性例と比較して予後が不良であり、門脈および動脈浸潤の有無はStage分類のT因子に組み込まれている^{1,21)}。胆管浸潤のなかでも、主要胆管となる肝門の胆管への浸潤を認める場合（B₃、B₄）は予後が不良となるため、同様にT因子に組み込まれている。脈管侵襲陽性例や胆管浸潤陽性例は予後不良群であるものの、切除適応を直ちに損なう条件ではない。

ただし、安全な切除が困難となるような肝門浸潤例はこの限りではない。

肝内胆管癌の切除例のおよそ3分の1の症例にリンパ節転移が認められ、リンパ節転移例では5年生存率が著しく低下する^{7,18,21)}。日本肝胆膵外科学会による多施設共同研究によるとリンパ節転移陽性例の5年生存率は7%で、実際の5年生存例は139例中3例のみであった⁷⁾。その後の日本肝癌研究会による419例の切除例の解析では、リンパ節転移陽性例の5年生存率は11.1%であり²¹⁾、第20回全国肝癌追跡調査報告(2008～2009)ではリンパ節転移例(N1)の5年生存率は19.4%と報告されている¹⁹⁾。少数のリンパ節転移陽性例では長期予後が得られたとする報告が認められ²²⁾、また、日本肝胆膵外科学会の多施設共同試験によるStage分類の試み¹⁸⁾や、原発性肝癌取扱い規約第6版¹⁾におけるStage分類においても、T3までの症例におけるリンパ節転移症例はStageⅣAに組み入れられており、第5版の取扱い規約では全例StageⅣBとされていたリンパ節転移陽性例に対して、その一部に切除適応があることが示唆されている。実際、T1～T3N1M0症例の生存期間中央値(MST)は16.6カ月で、T4N0M0症例の22.5カ月と有意差を認めていない($p=0.95$)²¹⁾。後述のリンパ節郭清の意義に関するCQ10も併せて、リンパ節転移陽性例に対する詳細な手術適応の決定は今後の課題である。

肝内胆管癌に対する肝移植の報告は少ないが、術前に肝細胞癌と診断され、肝移植後の病理検査で2 cm以下の肝内胆管癌と診断された場合の成績(5年再発率18%、5年生存率65%)が良好との報告がある²³⁾。しかし肝移植の適応に関しても今後さらなる検討が必要である。

▶ 参考文献

- 1) 日本肝癌研究会編. 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約第6版補訂版. 金原出版, 東京, 2019.
- 2) Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T, et al. Does gross appearance indicate prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma? J Surg Oncol 1998; 69: 162-7. PMID: 9846503
- 3) Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2003; 10: 288-91. PMID: 14598147
- 4) Lim JH. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. AJR Am J Roentgenol 2003; 181: 819-27. PMID: 12933488
- 5) Morimoto Y, Tanaka Y, Ito T, et al. Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2003; 10: 432-40. PMID: 14714164
- 6) Nakanuma Y, Harada K, Ishikawa A, et al. Anatomic and molecular pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2003; 10: 265-81. PMID: 14598145
- 7) Uchiyama K, Yamamoto M, Yamaue H, et al. Impact of nodal involvement on surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2011; 18: 443-52. PMID: 21132443
- 8) Yamamoto M, Ariizumi S. Surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma. Surg Today 2011; 41: 896-902. PMID: 21748603
- 9) Imai K, Yamamoto M, Ariizumi S. Surgery for periductal infiltrating type intrahepatic cholangiocarcinoma without hilar invasion provides a better outcome than for mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma without hilar invasion. Hepatogastroenterology 2010; 57: 1333-6.

PMID: 21443080

- 10) Okabayashi T, Yamamoto J, Kosuge T, et al. A new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of preoperative and postoperative variables. *Cancer* 2001; 92: 2374-83. PMID: 11745293
- 11) Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, et al. Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 2016-22. PMID: 17687597
- 12) Paik KY, Jung JC, Heo JS, et al. What prognostic factors are important for resected intrahepatic cholangiocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 766-70. PMID: 17868336
- 13) Shimada K, Sano T, Nara S, et al. Therapeutic value of lymph node dissection during hepatectomy in patients with intrahepatic cholangiocellular carcinoma with negative lymph node involvement. *Surgery* 2009; 145: 411-6. PMID: 19303990
- 14) Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World J Surg* 2009; 33: 1247-54. PMID: 19294467
- 15) Ariizumi S, Kotera Y, Takahashi Y, et al. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma with marked enhancement on arterial-phase computed tomography reflects favorable surgical outcomes. *J Surg Oncol* 2011; 104: 130-9. PMID: 21448898
- 16) Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, et al. Clinicopathological prognostic factors and impact of surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2002; 26: 687-93. PMID: 12053220
- 17) Nathan H, Aloia TA, Vauthey JN, et al. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 14-22. PMID: 18987916
- 18) Uenishi T, Ariizumi S, Aoki T, et al. Proposal of a new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 499-508. PMID: 24519806
- 19) Kudo M, Izumi N, Kubo S, et al. Report of the 20th Nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2020; 50: 15-46. PMID: 31655492
- 20) Uenishi T, Kubo S, Yamazaki O, et al. Indications for surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 417-22. PMID: 18670844
- 21) Sakamoto Y, Kokudo N, Matsuyama Y, et al. Liver Cancer Study Group of Japan. Proposal of a new staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of surgical patients from a nationwide survey of the Liver Cancer Study Group of Japan. *Cancer* 2016; 122: 61-70. PMID: 26430782
- 22) Nakagawa T, Kamiyama T, Kurauchi N, et al. Number of lymph node metastases is a significant prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2005; 29: 728-33. PMID: 15880276
- 23) Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: international retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* 2016; 64: 1178-88. PMID: 27481548



安全で合理的な手術術式は？

推奨

肝内胆管癌に対する術式は、サージカルマージンと残肝機能を考慮した肝切除範囲を決定することが望ましい。(強い推奨)

▶ 解説

肝内胆管癌では、肝切除時のサージカルマージンが予後因子となる¹⁻⁴⁾。肝切除断端や胆管断端のサージカルマージンが陰性となる肝切除が推奨される。腫瘍形成型は慢性肝炎や肝硬変からの発生も多くみられるため、肝細胞癌と同様に残肝機能を考慮した肝切除範囲を決定することが望ましい。肝切除範囲に関しては、major hepatectomy（片肝切除またはそれ以上）とminor hepatectomy（区域切除またはそれ以下）で生存率や無再発生存率に差がなく、むしろmajor hepatectomyで術後合併症が有意に多いと報告された⁵⁾。肝内胆管癌が末梢に存在し腫瘍径が小さく肉眼的脈管侵襲が陰性で腫瘍マーカーが陰性であれば腹腔鏡下肝部分切除の良い適応との報告がある⁶⁾。肝門に近い胆管浸潤型や腫瘍形成+胆管浸潤型では、肝門部胆管癌と同様の手術（片肝切除、尾状葉切除に加え肝外胆管切除再建）を要することが多く、肝断面のみならず胆管断端のサージカルマージンと残肝機能を考慮した肝切除範囲を決定する。

▶ 参考文献

- 1) Farges O, Fuks D, Boleslawski E, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group. *Ann Surg* 2011; 254: 824-9. PMID: 22042474
- 2) Uchiyama K, Yamamoto M, Yamaue H, et al. Impact of nodal involvement on surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 443-52. PMID: 21132443
- 3) Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, et al. The impact of surgical margin status on long-term outcome after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4020-8. PMID: 25762481
- 4) Li MX, Bi XY, Li ZY, et al. Impaction of surgical margin status on the survival outcome after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res* 2016; 203: 163-73. PMID: 27338547
- 5) Zhang XF, Bagante F, Chakedis J, et al. Perioperative and long-term outcome for intrahepatic cholangiocarcinoma: impact of major versus minor hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1841-50. PMID: 28744741
- 6) Kinoshita M, Kanazawa A, Takemura S, et al. Indications for laparoscopic liver resection of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Asian J Endosc Surg* 2020; 13: 46-58. PMID: 30924307



リンパ節郭清に意義はあるのか？

推奨

現時点では、リンパ節郭清の意義は明確ではない。

(推奨なし)

▶ 解説

肝内胆管癌におけるリンパ節転移の頻度は、腫瘍形成型では約 30～53%¹⁻⁴⁾、胆管浸潤型や腫瘍形成＋胆管浸潤型では 60%以上と報告されている¹⁻⁵⁾。一方、胆管内発育型でのリンパ節転移は稀である^{2,4,5)}。リンパ節転移は肝十二指腸間膜内、総肝動脈周囲や脾頭後部リンパ節に高頻度に見られるが、左肝内に肝内胆管癌がある場合には胃小弯リンパ節転移を認めることがある。

術前画像検査および開腹所見においてリンパ節転移陰性と診断した場合、予防的リンパ節郭清の意義は明らかではない。単発でリンパ節転移が陰性であった症例において、リンパ節郭清群と非郭清群で予後に差はみられなかったとする報告がある⁶⁾。郭清リンパ節個数が 3 個以上の場合は、3 個未満の場合に比べて郭清効果が高いとする後ろ向き研究結果が得られており⁷⁾、また、リンパ節郭清は肝内胆管癌の外科治療において考慮すべきであるとする国際的なコンセンサス会議における提言⁸⁾や、その結果をステージングや術後補助療法の適応に役立てることが可能であるとする意見もみられる⁸⁻⁹⁾。一方、リンパ節郭清を控え、ステージングなどを目的としたサンプリングにとどめるのがよいとの意見もみられる¹⁰⁻¹³⁾。なお、肝硬変併存例での予防的リンパ節郭清は術後合併症が有意に多いことが報告され、その適応は慎重にすべきである¹⁴⁾。

近年、リンパ節郭清の意義に関する報告が増加する傾向にあり、後ろ向き研究であるものの、新たな解析方法によってリンパ節郭清の予後改善効果を示す報告がみられる¹⁵⁻¹⁷⁾。リンパ節郭清の意義に関する今後の検討が望まれる。

▶ 参考文献

- 1) Liver Cancer Study Group of Japan, ed. General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, 2nd English ed. Kanehara & Co., Ltd., Tokyo, 2003.
- 2) Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T, et al. Does gross appearance indicate prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma? J Surg Oncol 1998; 69: 162-7. PMID: 9846503
- 3) Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. World J Surg 2009; 33: 1247-54. PMID: 19294467
- 4) Uchiyama K, Yamamoto M, Yamaue H, et al. Impact of nodal involvement on surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2011; 18: 443-52. PMID: 21132443
- 5) Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, et al. Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma. World J Surg 2007; 31: 2016-22. PMID:

17687597

- 6) Shimada K, Sano T, Nara S, et al. Therapeutic value of lymph node dissection during hepatectomy in patients with intrahepatic cholangiocellular carcinoma with negative lymph node involvement. *Surgery* 2009; 145: 411–6. PMID: 19303990
- 7) Sahara K, Tsilimigras DI, Merath K, et al. Therapeutic index associated with lymphadenectomy among patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: Which patients benefit the most from nodal evaluation? *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 2959–68. PMID: 31152272
- 8) Weber SM, Ribero D, O'Reily EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB* 2015; 17: 669–80. PMID: 26172134
- 9) Zhang XF, Lv Y, Weiss M, et al. Should utilization of lymphadenectomy vary according to morphologic subtype of intrahepatic cholangiocarcinoma? *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 2242–50. PMID: 30927194
- 10) Kim DH, Choi DW, Choi SH, et al. Is there a role for systematic hepatic pedicle lymphadenectomy in intrahepatic cholangiocarcinoma? A review of 17 years of experience in a tertiary institution. *Surgery* 2015; 157: 666–75. PMID: 25682172
- 11) Li DY, Zhang HB, Yang N, et al. Routine lymph node dissection may be not suitable for all intrahepatic cholangiocarcinoma patients: results of a monocentric series. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9084–91. PMID: 24379635
- 12) Morine Y, Shimada M. The value of systematic lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma from the viewpoint of liver lymphatics. *J Gastroenterol* 2015; 50: 913–27. PMID: 25833009
- 13) Hu J, Chen FY, Zhou KQ, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma patients without indications of lymph node metastasis not benefit from lymph node dissection. *Oncotarget* 2017; 8: 113817–27. PMID: 29371948
- 14) Bagante F, Spolverato G, Weiss M, et al. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis: impact of lymphadenectomy on peri-operative outcomes. *World J Surg* 2018; 42: 2551–60. PMID: 29299649
- 15) Kim SH, Han DH, Choi GH, et al. Oncologic impact of lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score-matched study. *J Gastrointest Surg* 2019; 23: 538–44. PMID: 30112702
- 16) Vitale A, Moustafa M, Spolverato G, et al. Defining the possible therapeutic benefit of lymphadenectomy among patients undergoing hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2016; 113: 685–91. PMID: 26936676
- 17) Zhang XF, Chakedis J, Bagante F, et al. Trends in use of lymphadenectomy in surgery with curative intent for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2018; 105: 857–66. PMID: 29656380

穿刺局所療法の適応となる症例は？

推奨

穿刺局所療法は、肝予備能低下や併存疾患により外科的切除または薬物療法適応外となった肝内胆管癌に対する局所治療として考慮される。 **(弱い推奨)**

解説

肝予備能が比較的保たれた症例で腫瘍進展により切除適応外となった肝内胆管癌の基本的治療は薬物療法である。ただし、局所制御が望めるものの、合併症の存在や肝予備能の低下から肝切除や薬物療法が行えない状況があり、このような症例について穿刺局所療法が考慮され得る^{1,2)}。肝内胆管癌に対する穿刺局所療法の報告は2002年のSlakey³⁾による経皮的ラジオ波焼灼療法(RFA)治療に始まるが、治療対象を「切除不能例」や「再発肝内胆管癌」とするものがほとんどである⁴⁻⁶⁾。また、第20回全国原発性肝癌追跡調査報告(2008~2009)によれば、肝内胆管癌への初回治療として穿刺局所療法が選択されたのは3.6%⁷⁾、アメリカ合衆国のSEERデータベースから肝内胆管癌に対して穿刺局所療法が単独で行われたのが5.2%²⁾であることから、実地臨床における穿刺局所療法の実施は限定的といえる。

Kolarichら⁸⁾によると、2004~2015年におけるNational Cancer Database(NCDB)を用いた観察研究(肝内胆管癌6,140例から非切除となった4,374例のうち、追跡・解析が可能であった2,222症例を検討)からRFAを行った群ではUICC Stage I(単発、脈管侵襲なし)の条件において無治療群と比べて有意に生存期間が延長した(2.1年 vs. 0.7年, $p=0.012$)。特に、Charlson-comorbidity scores(チャールソン併存疾患指数)が2以上の比率は、他の治療法と比べてRFAで有意に多かった(無治療12.1%, 放射線外部照射8.2%, 放射性同位元素による内部照射9.0%, RFA 23.3% : $p=0.001$)。また、肝内胆管癌の腫瘍径がRFAの効果および生存率に影響を及ぼし^{9,10)}、術後再発の症例では「腫瘍径3 cm以内」の状況に限って穿刺局所療法が再肝切除と同等の治療成績を示したとする報告¹¹⁾もあるが、腫瘍径・個数に関する穿刺局所療法の適応基準に関する報告は少なく、適応基準に関する検討が今後の課題である。

肝内胆管癌に対する穿刺局所療法のエビデンスの蓄積に関しては、例えば肝内胆管癌を対象に穿刺局所療法と外科的切除を比べた場合で約1/10(穿刺局所療法:外科的切除=154:1,533)、穿刺局所療法において肝細胞癌と比べた場合で約1/20(肝内胆管癌:肝細胞癌=154:3,148)である。また、穿刺局所療法の報告ではRFAに関するものが中心でありマイクロ波凝固療法(MWA)ではさらに少ない。現時点では、切除適応外の肝内胆管癌に対する穿刺局所療法はRFAが第一に検討される。

以上から、併存疾患や肝予備能低下のため肝切除および薬物療法が適応外の症例に対して穿刺局所療法が許容される可能性を示唆している。しかし、検索できた論文の

ほとんどが後ろ向き研究であることも踏まえると、エビデンスの集積は十分とはいえないため、引き続き検証が必要である。

▶ 参考文献

- 1) Tan JCC, Coburn NG, Baxter NN, et al. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma—a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 600–8. PMID: 17987347
- 2) Amini N, Ejaz A, Spolverato G, et al. Temporal trends in liver-directed therapy of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based analysis. *J Surg Oncol* 2014; 110: 163–70. PMID: 24676600
- 3) Slakey DP. Radiofrequency ablation of recurrent cholangiocarcinoma. *Am Surg* 2002; 68: 395–7. PMID: 11952256
- 4) Shindoh J. Ablative therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2017; 6: 2–6. PMID: 28261590
- 5) Simo KA, Halpin LE, McBrier NM, et al. Multimodality treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: a review. *J Surg Oncol* 2016; 113: 62–83. PMID: 26797780
- 6) Han K, Ko HK, Kim KW, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 943–8. PMID: 25899049
- 7) Kudo M, Izumi N, Kubo S, et al. Report of the 20th Nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2020; 50: 15–46. PMID: 31655492
- 8) Kolarich AR, Shah JL, George TJ Jr, et al. Non-surgical management of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States, 2004–2015: an NCDB analysis. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9: 536–45. PMID: 29998019
- 9) Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: W205–9. PMID: 21257864
- 10) Carrafiello G, Laganà D, Cotta E, et al. Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 835–9. PMID: 20411389
- 11) Zhang SJ, Hu P, Wang N, et al. Thermal ablation versus repeated hepatic resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3596–602. PMID: 23715967

CQ
12

切除不能肝内胆管癌に推奨される薬物療法は何か？

推奨

切除不能肝内胆管癌に推奨される薬物療法は、ゲムシタビン+シスプラチン+S-1 併用療法、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法、またはゲムシタビン+S-1 併用療法である。
(強い推奨)

▶ 解説

肺癌化学療法と比較して、胆道癌に対する抗癌剤化学療法の開発は遅れている。胆道癌といっても、腺癌である以外、外科手術の術式も生物学的悪性度も相違する胆道癌をまとめて化学療法は開発されてきており、肝内胆管癌に限定して、化学療法が開発されることはなかった。したがって、本CQでも肝内胆管癌に対する化学療法ではなく、胆道癌全体に対する化学療法についてのエビデンスを参照した。ただし、肝内胆管癌の割合が明らかにされた報告を採用した。

英国では切除不能胆道癌に対するゲムシタビン単独療法とゲムシタビン+シスプラチン併用療法（GC療法）を比較する第Ⅲ相試験（ABC-02試験）¹⁾が実施された。GC療法群（204例）の生存期間中央値（MST）は、ゲムシタビン単独療法群（206例）のMSTと比較して有意に良好であることが報告された（MST：11.7カ月 vs. 8.1カ月，ハザード比0.64，95%信頼区間：0.52-0.80）。以上より，GC療法は，切除不能胆道癌の標準治療となった。なお，ABC-02試験における肝内胆管癌の割合は80/410(19.5%)であった。

本邦でも，84例の切除不能胆道癌に対するランダム化第Ⅱ相試験（BT22試験）²⁾が行われ，ABC-02試験と同様の傾向であることが報告された（MST：11.2カ月 vs. 7.7カ月，ハザード比0.69，95%信頼区間：0.42-1.13）。なお，BT22試験における肝内胆管癌の割合は，28/83（33.7%）であった。

また，ABC-02試験とBT22試験の個々の情報を用いた統合解析の結果³⁾，肝内胆管癌についてのサブグループ解析でも，ゲムシタビン単独療法と比較してGC療法のMSTが優れている傾向を示していた（ハザード比0.54，95%信頼区間：0.36-0.81）。

日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group：JCOG）の臨床試験として，GC療法に対するゲムシタビン+S-1併用療法（GS療法）の非劣性と優越性を検証する第Ⅲ相試験であるJCOG1113（FUGA-BT）試験が実施された（UMIN000010667）⁴⁾。その結果，GC療法（175例）に対するGS療法（179例）の非劣性が証明されたが，優越性は証明されなかった（MST：15.1カ月 vs. 13.4カ月，ハザード比0.945，90%信頼区間：0.777-1.149）。なお，JCOG1113（FUGA-BT）試験における肝内胆管癌の割合は，94/354（26.6%）であった。両群の奏効率および有害事象に大きな差は認めなかった。GS療法は，GC療法と比べて点滴時間が短縮され，外

来化学療法室での拘束時間も短縮されるため、患者の利便性は高い。一方、シスプラチンも S-1 も、腎機能障害合併患者には減量などの対応が必要であるため、腎機能障害合併の有無は、治療選択の際の指標にはなりにくい。以上から、GS 療法は切除不能胆道癌に対する選択肢の一つとなった。

ゲムシタビンとオキサリプラチンとの併用療法（GEMOX 療法）やその他の複数のレジメンについてランダム化比較試験が行われているが⁵⁻¹³⁾、現在までに第Ⅲ相試験において、GC 療法に対して統計学的有意に優れた延命効果を示した治療はなかった。

関西肝胆道オンコロジーグループ（Kansai Hepatobiliary Oncology Group：KHBO）の臨床試験として、GC 療法に対するゲムシタビン＋シスプラチン＋S-1 併用療法（GCS 療法）の MST における優越性を検証した第Ⅲ相試験である KHBO1401-MIT-SUBA 試験が実施された（NCT02182778）¹⁴⁾。その結果、GC 療法（123 例）に対する GCS 療法（123 例）の優越性が証明され（MST：13.5 カ月 vs. 12.6 カ月、ハザード比 0.79, 90%信頼区間：0.628-0.996）、GCS 療法は、切除不能胆道癌に対する新たな標準治療となった。なお、KHBO1401-MITSUBA 試験における肝内胆管癌の割合は、78/246（31.7%）であった。GC 療法の奏効率は 15.0%であるのに対し、GCS 療法の奏効率は 41.5%と優れていた一方、NCI-CTC（ver4.0）で規定されたグレード 3 以上の有害事象として、GCS 療法では口内炎、下痢、皮疹が有意に多く、GC 療法では末梢神経障害が多かった。また、GCS 療法は、3 剤併用である一方、隔週投与であることを考慮すると、患者の負担は軽減される。

以上より、切除不能の肝内胆管癌に推奨される化学療法（一次治療）として、ゲムシタビン＋シスプラチン＋S-1 併用療法、ゲムシタビン＋シスプラチン併用療法、またはゲムシタビン＋S-1 併用療法が挙げられる。

次に、標準治療不応後の二次治療についての推奨であるが、大規模なランダム化比較試験は少なく、推奨する根拠となるエビデンスに乏しい。本邦では、切除不能胆道癌に対して、S-1 が承認されており、ゲムシタビン不応の胆道癌に対する奏効率は、4.0～22.7%と報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。

また、2018 年 12 月に癌化学療法後に増悪した進行・再発のマイクロサテライト不安定性の高い（MSI-High を有する）固形癌に対して、ヒト化抗ヒト PD-1 抗体であるペムブロリズマブが適応拡大された。前治療で進行を認めた MSI-High 固形癌におけるペムブロリズマブ単独療法の第Ⅱ相試験では、胆管癌 4 例、乳頭部癌 4 例を含む 12 癌種 86 例が登録され、MST は未到達、2 年生存割合は 64%、奏効割合は 58%とされている¹⁸⁾。なお、胆管癌 4 例中 1 例に完全奏効が得られた（奏効割合 25%）と報告されており、標準的な治療が困難な場合に限り、推奨される。

NTRK（neurotrophic tyrosine receptor kinase）融合遺伝子を有する固形癌患者を対象として TRK 阻害薬のエヌトレクチニブを評価した第Ⅰ相試験と第Ⅱ相試験の統合解析では、肝内胆管癌 1 例を含む 10 臓器、19 の組織型の 54 例が解析された。MST は 21 カ月、奏効期間 10 カ月、無増悪生存期間は 11 カ月、奏効率は 57%、うち完全

奏効4例(7%)であった¹⁹⁾。エヌトレクチニブは2019年6月に*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に本邦でも保険適用が承認された。なお、肝内胆管癌28例のうち*NTRK*融合遺伝子の発現頻度は1例(3.6%)との報告があり²⁰⁾、その発現頻度は極めて低いが、標準治療の効果が期待できない状況でも有効性が期待できることからエヌトレクチニブによる治療が考慮される。

2019年欧州臨床腫瘍学会年次総会にて、既治療の*IDH1* (isocitrate dehydrogenase-1) 遺伝子変異を有する進行胆道癌において、*IDH1* 阻害薬 ivosidenib はプラセボに対し、無増悪生存期間(PFS)における優越性を示すことが報告された。なお、胆道癌の約20%の症例で、*IDH1* 遺伝子変異を有することが報告されている²¹⁾。

▶ 参考文献

- 1) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-81. PMID: 20375404
- 2) 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* 2010; 103: 469-74. PMID: 20628385
- 3) Valle JW, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomized trials. *Ann Oncol* 2014; 25: 391-8. PMID: 24351397
- 4) Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Ann Oncol* 2019; 30: 1950-8. PMID: 31566666
- 5) Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4581-6. PMID: 20855823
- 6) Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 1984; 54: 965-9. PMID: 6235908
- 7) 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* 1994; 51: 396-400. PMID: 8052479
- 8) Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593-600. PMID: 8879373
- 9) 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* 1999; 56: 177-80. PMID: 10202270
- 10) Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2004; 15: 478-83. PMID: 14998852
- 11) 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* 2005; 41: 398-403. PMID: 15691639
- 12) Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1650-4. PMID: 15856037
- 13) Lee J, Park SH, Chang HM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet*

- Oncol 2012; 13: 181-8. PMID: 22192731
- 14) Sakai D, Kanai M, Kobayashi S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 (GCS) versus gemcitabine, cisplatin (GC) for advanced biliary tract cancer (KHBO1401-MITSUBA). *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 8) : viii205-70.
 - 15) Kobayashi S, Ueno M, Ohkawa S, et al. A retrospective study of S-1 monotherapy as second-line treatment for patients with advanced biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 800-6. PMID: 22826349
 - 16) Katayose Y, Ohtsuka H, Kitamura Y, et al. An analysis of a second-line S-1 monotherapy for gemcitabine-refractory biliary tract cancer. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 691-5. PMID: 22469710
 - 17) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al. Multicenter phase II study of S-1 monotherapy as second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine. *Invest New Drugs* 2012; 30: 708-13. PMID: 20924641
 - 18) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-13. PMID: 28596308
 - 19) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21: 271-82. PMID: 31838007
 - 20) Ross JS, Wang K, Gay L, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist* 2014; 19: 235-42. PMID: 24563076
 - 21) Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 796-807. PMID: 32416072

CQ
13

術前化学療法は推奨されるか？

推 奨

術前化学療法の有用性を支持するエビデンスはない。

(推奨なし)

▶ 解 説

術前化学療法には、外科的切除成績の向上を目的とした切除可能例を対象とした術前化学療法（狭義の術前化学療法）と、化学療法が奏効した場合の外科的切除（conversion）を目的とした切除不能例を対象とした化学療法（広義の術前化学療法）が存在する。現時点では前者の報告はほとんどなく、本稿では、広義の術前化学療法も含めて解説するが、今後は膵癌のように肝内胆管癌においても borderline と unresectable の定義を明らかにする必要がある。

切除可能例を対象とした術前化学療法のエビデンスは存在しない。ただし、今後の治療成績向上のためには、切除成績が不良であるリンパ節転移症例や多発症例を対象とした術前化学療法が期待される。その際、予後因子として注目されるリンパ節転移の有無、肝内転移の有無、脈管侵襲の有無、腫瘍マーカーを選択基準として用いる必要がある¹⁾。また、切除可能例を対象とするために、術前化学療法後に切除不能となる可能性が存在する。まずは、安全性と治癒切除率を評価項目とした臨床試験の実施が期待される。

切除不能と判断された症例においても、化学療法により腫瘍径の縮小、脈管侵襲の軽減、FDG-PET における所属、遠隔リンパ節の異常集積所見の消失を認め、切除不能から切除可能への conversion の報告も散見される^{2,3)}。本邦では、切除不能胆道癌に対する化学療法後（ゲムシタビン単独療法）の conversion 率は 36.4%と報告されているが、肝内胆管癌以外の胆道癌も含む後ろ向き解析である⁴⁾。なお、肝内胆管癌症例における初回非切除の理由は 3 例が広範囲脈管侵襲、1 例が切除後残肝容積の不足である。一方、最近の肝内胆管癌のみを対象とした検討では、conversion 率は 53% (39/74) で、初回切除可能症例 (82 例) の MST 25.7 カ月に対して conversion 症例の MST は 24.1 カ月 ($p=0.391$) であり、無再発生存期間においても両群間で統計学的有意差はない⁵⁾。これらの報告は、切除不能肝内胆管癌に対する化学療法の有効性を示唆するものではあるが、後ろ向き解析であり術前化学療法の意義を明らかにしたものではない。

今後、術前化学療法を確立するためには、外科的切除成績の向上を目的とした切除可能例を対象とした術前化学療法と、conversion を目的とした切除不能例を対象とした化学療法を区別したうえで、前向き試験による検証が必要である。

▶ 参考文献

- 1) Luo X, Yuan L, Wang Y, et al. Survival outcomes and prognostic factors of surgical therapy for all potentially resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a large single-center cohort study. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 562-72. PMID: 24395070
- 2) 加茂直子, 森 章, 新田隆士, 他. 術前化学療法が著効し原発巣切除が可能となった肝内胆管癌の2例. *癌と化療* 2011; 38: 305-8.
- 3) 加藤 厚, 清水宏明, 大塚将之, 他. 切除困難例に対するNeoadjuvant downsizing chemotherapyによるconversion surgery. *肝胆膵* 2016; 72: 85-90.
- 4) Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 318-24. PMID: 23149849
- 5) Le Roy B, Gelli M, Pittau G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2018; 105: 839-47. PMID: 28858392

CQ
14

術後補助化学療法は推奨されるか？

推奨

忍容性が確認され、有効性が示唆されるレジメンがあることから術後補助化学療法を考慮してもよい。(弱い推奨)

▶ 解説

肝内胆管癌に対する手術後の治療成績の向上に、周術期補助療法が期待されている。本稿においては、術後補助療法について述べる。肝内胆管癌に対する術後補助療法の研究は、ほとんどが後ろ向き解析で、癌種として肝外胆管癌や胆嚢癌を含む胆道癌に対する研究と、肝内胆管癌のみを対象として行った研究に大別される。胆道癌を対象として研究を行った場合は、肝内胆管癌としての層別解析は行われていないことが多い。術後補助療法は、化学療法、放射線治療、化学放射線療法、経肝動脈化学塞栓療法、免疫療法、光線力学的療法の6つに分類されるが、化学療法以外はほとんどエビデンスがないため、術後補助化学療法を中心に述べる。

術後補助化学療法においては、ゲムシタビンを基軸とした治療法が最も多く、ついでフッ化ピリミジン系製剤が使用されている。ほとんどが後ろ向き解析で、生存期間延長効果については賛否あり、選択バイアスなどが調整された報告を検討しても、有効性について結論めいたことを論じるのは難しい^{1,2)}。後ろ向き解析を集めたシステマティックレビュー³⁾においては、術後補助化学療法の有効性が示唆されているものの、肝内胆管癌を対象とした解析ではなく、システマティックレビューで採用された論文も背景因子などにバイアスが生じるような解析であり、エビデンスとしては弱い。

少ないながら前向き試験や前向き比較試験も行われている。前向き試験のなかには術後補助化学療法の忍容性や薬物動態を検討した報告もある⁴⁻⁹⁾。検討されたレジメンは、ゲムシタビン単独療法、S-1単独療法、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法(GC療法)である。一部のレジメンにおいては、術後補助化学療法では減量が必要と報告されているが、ほとんどのレジメンにおいて術後補助化学療法としての忍容性は確認されている。前向き比較試験では、肝内胆管癌のみを対象とした報告はなく、胆道癌の一領域として検討されている¹⁰⁻¹⁵⁾。まず、術後補助化学療法としてのカペシタビン単独療法が手術単独と比較して生存期間が延長することを示す目的で検討された臨床研究(BILCAP試験)においては、胆道癌を対象として行い、主要評価項目であるintention-to-treat解析の集団における生存期間の延長は認められなかったが、per protocol setにおいてハザード比0.75で生存期間の延長が認められた¹³⁾。胆道癌に対する術後補助化学療法における標準治療となる可能性があり、海外におけるガイドラインでも推奨された¹⁶⁾。ただし、執筆時点で本邦における保険適用はない。なお、肝内胆管癌における効果について言及すると、本研究における肝内胆管癌は登録症例全

体の約 20%であり、層別解析ではハザード比は 1 未満であったものの、統計学的有意差は得られていない。続いて、ゲムシタビン+オキサリプラチン併用療法の、手術単独と比較した場合の、無再発生存期間の延長を示す目的で実施された臨床研究 (PRODIGE 12-ACCORD 18) においては、ゲムシタビン+オキサリプラチン併用療法の優位性は示されなかった¹⁴⁾。本研究では約 45%が肝内胆管癌であったが、層別解析でも優位性は示されなかった。他の前向き比較試験としては、第Ⅱ相試験ではあるが、KHBO1208 試験で、ゲムシタビン単独療法と S-1 単独療法が比較されている¹⁵⁾。 $P<0.1$ を有意とする仮説で検討症例数が設定された。S-1 単独療法群はゲムシタビン単独療法群と比較して全生存はハザード比 0.477 であった ($p=0.0606$)。ただし、第Ⅱ相試験であること、肝内胆管癌の症例数は 40%であったことを考慮する必要がある。

なお、胆道癌に含まれる胆管癌・胆嚢癌・乳頭部癌を対象としてマイトマイシン C+5-FU の有効性を検証した Takada らの報告¹⁰⁾、肝外胆管癌・乳頭部癌を中心とする傍乳頭部領域癌に対し 5-FU+フォリン酸もしくはゲムシタビンの有効性を検証した ESPAC-3 試験¹¹⁾、肝外胆管癌を対象としてゲムシタビンの有効性を検証した BCAT 試験¹²⁾においては、いずれも intention-to-treat 解析での有効性は示されなかったものの、肝内胆管癌を対象に含めておらず、その解釈には注意が必要である。

以上の報告をまとめると、肝内胆管癌を含めた胆道癌において、術後カペシタビン単独療法が、前向き比較試験の per protocol set の解析においてのみ生存期間の延長を示せたこと、術後ゲムシタビン+オキサリプラチン併用療法の有効性が示せなかったことが、最も信頼性の高いエビデンスである。また、術後補助化学療法を行うことが望ましい症例群の選出に関する報告はいずれも選択バイアスなどが大きく、質の高いエビデンスは存在しなかった。

現在進行中の臨床試験として術後 S-1 単独療法と手術単独を比較する ASCOT 試験¹⁷⁾や、術後 GC 療法と手術単独を比較する ACTICCA-1 試験¹⁸⁾があり、いずれも結果をまつ必要がある。

以上から、肝内胆管癌術後における術後補助化学療法の忍容性は明らかであり、前向き比較試験を含む一部の報告で術後補助化学療法により生存期間が延長することが示されているため、術後補助化学療法の実施は考慮してよいものとする。ただし、明らかに intention-to-treat 解析で生存期間を延長することを示したレジメンは存在しないため、現時点では臨床研究として行うことが望ましい。

▶ 参考文献

- 1) Reames BN, Bagante F, Ejaz A, et al. Impact of adjuvant chemotherapy on survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 901-9. PMID: 28728891
- 2) Luvira V, Eurboonyanun Ch, Bhudhisawasdi V, et al. Patterns of recurrence after resection of mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 4735-9. PMID: 27893205
- 3) Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer:

- a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1934–40. PMID: 22529261
- 4) Kobayashi S, Nagano H, Sakai D, et al. Phase I study of adjuvant gemcitabine or S-1 in patients with biliary tract cancers undergoing major hepatectomy: KHBO1003 study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 699–709. PMID: 25074036
 - 5) Kainuma O, Miura F, Furukawa D, et al. Feasibility and efficacy of gemcitabine plus cisplatin combination therapy after curative resection for biliary tract cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 789–94. PMID: 26234468
 - 6) Fujiwara Y, Kobayashi S, Nagano H, et al. Pharmacokinetic study of adjuvant gemcitabine therapy for biliary tract cancer following major hepatectomy (KHBO1101). *PLoS One* 2015; 10: e0143072. PMID: 26633034
 - 7) Siebenhüner AR, Seifert H, Bachmann H, et al. Adjuvant treatment of resectable biliary tract cancer with cisplatin plus gemcitabine: a prospective single center phase II study. *BMC Cancer* 2018; 18: 72. PMID: 29325521
 - 8) Woo SM, Yoon KA, Hong EK, et al. DCK expression, a potential predictive biomarker in the adjuvant gemcitabine chemotherapy for biliary tract cancer after surgical resection: results from a phase II study. *Oncotarget* 2017; 8: 81394–404. PMID: 29113399
 - 9) Nakachi K, Konishi M, Ikeda M, et al. Feasibility study of postoperative adjuvant chemotherapy with S-1 in patients with biliary tract cancer. *Int J Clin Oncol* 2018; 23: 894–9. PMID: 29705976
 - 10) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685–95. PMID: 12365016
 - 11) Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected perampullary adenocarcinoma the ESPAC-3 perampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 147–56. PMID: 22782416
 - 12) Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg* 2018; 105: 192–202. PMID: 29405274
 - 13) Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al.; BILCAP study group. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP) : a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 663–73. PMID: 30922733
 - 14) Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI) : a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 658–67. PMID: 30707660
 - 15) Kobayashi S, Nagano H, Tomokuni A, et al. A prospective, randomized phase II study of adjuvant gemcitabine versus S-1 after major hepatectomy for biliary tract cancer (KHBO 1208) : Kansai Hepato-Biliary Oncology Group. *Ann Surg* 2019; 270: 230–7. PMID: 30339627
 - 16) Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1015–27. PMID: 30856044
 - 17) Ikeda K, Nakachi M, Konishi S, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 vs. surgery alone in patients with resectable biliary tract cancer: JCOG 1202 (ASCOT). *J Clin Oncol* 2017; 35 suppl: TPS4144.
 - 18) Stein A, Arnold D, Bridgewater J, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) —a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. *BMC Cancer* 2015; 15: 564. PMID: 26228433

CQ
15

切除不能肝内胆管癌に定位放射線治療は推奨されるか？

推奨

直径 5 cm 以下で転移病巣のない切除不能肝内胆管癌に対しては定位放射線治療を考慮してよい。(弱い推奨)

▶ 解説

切除不能肝内胆管癌に対しては化学療法が推奨されている。化学療法に放射線治療を追加することの優越性を示した前向き比較試験はこれまでにないが、遠隔転移を有さない症例や局所病変による症状が問題となる症例を対象に局所治療としての放射線治療が選択肢の一つとなる。定位放射線治療は多方向から放射線を照射し病変部に線量を集中させることで正常肝への線量を抑えて有害事象を低減しながら抗腫瘍効果を高めることができる照射方法であり、画像誘導放射線治療や呼吸移動対策技術の進歩によって近年注目されている¹⁾。

肝内胆管癌に対する定位放射線治療についての過去の報告は、いずれも少数症例での第 I / II 相試験や後ろ向き研究ではあるが、概ね 80% 程度の局所制御率を示している¹⁻⁶⁾。線量増加による腫瘍縮小効果の改善を示した報告もみられ、生物学的等価線量 (biologically equivalent dose) が、80~100 Gy ($\alpha/\beta = 10$ の場合、1 回 2 Gy の通常分割照射における 67~83 Gy に相当) を超えた場合にそれ以下よりも良好であったとしている^{3,4)}。また腫瘍径の小さなものほど局所制御率が良好とする報告もある⁶⁾。本邦においては原発性肝癌に対する定位放射線治療の保険適用が、直径 5 cm 以下であり転移病巣のない病変となっていることにも留意が必要である。また、肝細胞癌や転移性肝腫瘍に対する治療の経験から、5 cm を超える大きめの腫瘍に対する定位放射線治療は加療後の残存肝機能の点でリスクが高い場合が多く、このような場合には、粒子線治療を検討するのが妥当である。

▶ 参考文献

- 1) Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 2008; 26: 657-64. PMID: 18172187
- 2) Kopek N, Holt MI, Hansen AT, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. Radiother Oncol 2010; 94: 47-52. PMID: 19963295
- 3) Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, et al. Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis. J Clin Oncol 2016; 34: 219-26. PMID: 26503201
- 4) Shen ZT, Zhou H, Li AM, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of stereotactic body radiation therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. Oncotarget 2017; 8: 93541-50. PMID: 29212171

- 5) Weiner AA, Olsen J, Ma D, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies—report of a phase I / II institutional study. *Radiother Oncol* 2016; 121: 79–85. PMID: 27566894
- 6) Jung DH, Kim MS, Cho CK, et al. Outcomes of stereotactic body radiotherapy for unresectable primary or recurrent cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol J* 2014; 32: 163–9. PMID: 25324988

切除不能肝内胆管癌に粒子線治療は推奨されるか？

推奨

転移病巣のない切除不能肝内胆管癌に対しては粒子線治療を考慮してよい。

(弱い推奨)

▶ 解説

切除不能肝内胆管癌に対しては化学療法が推奨されている。しかし、治療効果が十分とはいえず、さらなる薬剤の開発とともに、有効な局所療法の開発が望まれている。粒子線治療は、肝細胞癌に対して本邦を中心に多くの論文が認められ、特に大型の腫瘍や腫瘍塞栓などの理由で、他の治療法が適応困難な状態でも、高い局所効果と安全性が報告されている。

切除不能肝内胆管癌に対する粒子線治療の報告は、いずれも少数例での第Ⅰ/Ⅱ相試験や後ろ向き研究であるが、大きさにかかわらず局所制御率は良好であり、長期生存例も報告されている¹⁻⁵⁾。科学的根拠をもって推奨可能な粒子線治療の線量分割方法や総線量は定まっていないが、多くの報告でX線治療と比較して高線量が投与されており、高線量群でより局所制御割合が良好であったとする報告がある⁴⁾。有害事象として消化管障害や胆管炎が認められているが、重篤な有害事象の頻度は低率である¹⁻⁵⁾。

今後、より高いエビデンスレベルの研究が必要であるが、現時点では肝内胆管癌に対する粒子線治療は、大型の腫瘍でもおおよそ安全に施行可能で、有用性が期待される治療であると考えられる。なお、2020年現在、本邦では肝内胆管癌に対する粒子線治療は先進医療として実施されている。

▶ 参考文献

- 1) Ohkawa A, Mizumoto M, Ishikawa H, et al. Proton beam therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2015; 30: 957-63. PMID: 25376272
- 2) Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 2016; 34: 460-8. PMID: 26668346
- 3) Abe T, Shibuya K, Koyama Y, et al. Initial results of hypofractionated carbon ion radiotherapy for cholangiocarcinoma. Anticancer Res 2016; 36: 2955-60. PMID: 27272810
- 4) Makita C, Nakamura T, Takada A, et al. Clinical outcomes and toxicity of proton beam therapy for advanced cholangiocarcinoma. Radiat Oncol 2014; 9: 26. PMID: 24422711
- 5) Kasuya G, Terashima K, Shibuya K, et al. Carbon-ion radiotherapy for cholangiocarcinoma: a multi-institutional study by and the Japan carbon-ion radiation oncology study group (J-CROS). Oncotarget 2019; 10: 4369-79. PMID: 31320991

肝内胆管癌診療ガイドライン 2021 年版 外部評価の結果

AGREE II の評価結果

領域	No.	評価項目	評価
1. 対象と目的	1	ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている。	1 2 3 4 5 ⑥ 7
	2	ガイドラインが取り扱う健康上の問題が具体的に記載されている。	1 2 3 4 5 ⑥ 7
	3	ガイドラインの運用が想定される対象集団（患者、一般市民など）が具体的に記載されている。	1 ② 3 4 5 6 7
2. 利害関係者の参加	4	ガイドライン作成グループには、関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている。	1 2 ③ 4 5 6 7
	5	対象集団（患者、一般市民など）の価値観や希望が調べられた。	1 2 ③ 4 5 6 7
	6	ガイドラインの利用者が明確に定義されている。	1 2 3 4 5 6 ⑦
3. 作成の厳密さ	7	エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている。	1 2 3 4 5 ⑥ 7
	8	エビデンスの選択基準が明確に記載されている。	1 2 3 4 ⑤ 6 7
	9	エビデンス総体（body of evidence）の強固さと限界が明確に記載されている。	1 2 3 4 ⑤ 6 7
	10	推奨を作成する方法が明確に記載されている。	1 2 3 4 5 ⑥ 7
	11	推奨の作成にあたって、健康上の利益、副作用、リスクが考慮されている。	1 2 3 4 ⑤ 6 7
	12	推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である。	1 2 3 4 ⑤ 6 7
	13	ガイドラインの公表に先立って、専門家による外部評価がなされている。	1 2 3 4 5 6 ⑦
	14	ガイドラインの改訂手続きが示されている。	① 2 3 4 5 6 7
4. 提示の明確さ	15	推奨が具体的であり、曖昧でない。	1 2 3 4 ⑤ 6 7
	16	患者の状態や健康上の問題に応じて、異なる選択肢が明確に示されている。	1 2 3 4 ⑤ 6 7
	17	重要な推奨が容易に見つけられる。	1 2 3 4 5 6 ⑦
5. 適用可能性	18	ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因が記載されている。	1 2 3 ④ 5 6 7
	19	どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している。	1 2 3 4 ⑤ 6 7
	20	推奨の適用に対する、潜在的な資源の影響が考慮されている。	1 2 ③ 4 5 6 7
	21	ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている。	1 ② 3 4 5 6 7

領域	No.	評価項目	評価
6. 編集の独立性	22	資金提供者の見解が、ガイドラインの内容に影響していない。	1 2 3 4 5 ⑥ 7
	23	ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記録され、適切な対応がなされている。	1 2 3 4 5 ⑥ 7
ガイドライン全体の評価	24	このガイドラインの全体の質を評価する。	1 2 3 ④ 5 6 7
	25	このガイドラインの使用を推奨する。	推奨する
			推奨する（条件付き）
			推奨しない

1：全くあてはまらない, 2, 3, 4, 5, 6, 7：強くあてはまる（No. 1～23）

1：最も低い, 2, 3, 4, 5, 6, 7：最も高い（No. 24）

略語一覧

BiIN	biliary intraepithelial neoplasia	胆管内上皮内腫瘍
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
EUS	endoscopic ultrasound	超音波内視鏡検査
FDG	^{18}F -fluorodeoxyglucose	^{18}F -フルオロデオキシグルコース
GC 療法	gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy	ゲムシタビン+シスプラチン併用療法
GCS 療法	gemcitabine/cisplatin/S-1 combination chemotherapy	ゲムシタビン+シスプラチン+S-1 併用療法
Gd-EOB-DTPA	gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid	肝細胞特異性 MRI 造影剤
GS 療法	gemcitabine and S-1 combination chemotherapy	ゲムシタビン+S-1 併用療法
HBs 抗原	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
ICGC	International Cancer Genome Consortium	国際がんゲノムコンソーシアム
IPNB	intraductal papillary neoplasm of bile duct	胆管内乳頭状腫瘍
MCN	mucinous cystic neoplasm	腓粘液性嚢胞性腫瘍
MDCT	multi-detector row CT	マルチスライス CT
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴撮像法
MST	median survival time	生存期間中央値
MWA	microwave ablation	マイクロ波凝固療法
NASH	nonalcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪肝炎
PET	positron emission tomography	陽電子放出型 CT
RFA	radiofrequency ablation	ラジオ波焼灼療法
US	ultrasonography	超音波検査

和文索引

あ

アクチノミセス症 30

い

胃型上皮 28
胃小弯リンパ節 58
異型度 28
遺伝子変異 28
飲酒 18

え

エキノコックス症 30
エストレクチニブ 63
エビデンス 8
エビデンスレベル 10
エラスチカ・ワンギーソン染色 33
疫学 9
炎症性偽腫瘍 30
炎症性腸疾患 18
遠隔転移 12, 13, 25

お

オキサリプラチン 63
オッズ比 18
オンコサイト型上皮 28
悪心 38
黄疸 38
嘔吐 38

か

カットオフ値 23
カロリー病 18
下部胆管癌 33
化学療法 40
化生腸上皮 28
潰瘍性大腸炎 19
外部評価 10
拡散強調画像 48
肝移植 13, 55
肝吸虫 18
肝硬変 18
肝細胞癌 42
肝細胞相 45

肝十二指腸間膜 58

肝切除 54
肝臓専門医 8
肝胆道系酵素 40
肝蛭症 30
肝動脈浸潤 45
肝内血管侵襲 25
肝内血腫 52
肝内結石症 18, 30
肝内胆管癌 8
肝粘液囊胞性腫瘍 28
肝膿瘍 30
肝門部浸潤 9, 33
肝門部胆管癌 9, 16, 33
肝門部領域胆管癌 26
肝予備能 12
感染性肉芽腫 30
管状腺癌 28
緩和 12

き

危険因子 9, 18
喫煙 18
局所制御 60, 71

く

クリプトコッカス症 30
クローン病 19

け

ゲムシタビン 62
外科治療 9
経皮的ラジオ波焼灼療法 60
血管侵襲 25
結核 30
健康管理手帳 39
原発腫瘍 25
原発性肝癌取扱い規約 22
原発性硬化性胆管炎 18, 30

こ

コホート研究 19
コンセンサス 8
孤立性凝固壊死結節 30

好酸球性胆管炎 30
後期相 42
硬化性胆管炎 30
国際疾病分類腫瘍学 16
骨シンチグラフィ 51
混合型肝癌 43

さ

サージカルマージン 57
サルコイドーシス 30
サンプリング 58
再発 40, 60
細胆管反応 30
細胞外液性造影剤 42
残肝機能 57

し

シスプラチン 62
ジクロロメタン 18, 38
主要胆管 23
腫瘍径 22
腫瘍縮小効果 71
腫瘍数 22
腫瘍マーカー 38
腫瘍類似病変 30
腫瘍形成型 8, 12
腫瘍形成優越型 12
術後再発 60
術後補助化学療法 68
術前化学療法 66
漿膜 26
上皮内癌 25, 27
上皮内進展 28
浸潤性胆管内乳頭状腫瘍 28
進行度分類 9
腎機能障害 63

す

スクリーニング法 38
膵管・胆管固有上皮 28
膵頭後部リンパ節 58

せ

生存期間中央値 62

生存曲線 23
 生物学的悪性度 40
 生物学的等価線量 71
 切除不能 62, 66
 節外浸潤 48
 先進医療 73
 先天性胆道拡張症 18, 19
 穿刺局所療法 9, 60
 腺癌 28
 遷延性濃染 42
 線維性血管芯 27
 全国原発性肝癌追跡調査報告 17

そ

奏効期間 63
 奏効率 63
 総胆管囊腫 18
 造影 CT 42
 造影 US 42
 臓側腹膜 25

た

多変量解析 22
 体重減少 38
 単純 CT 42
 胆管癌 16
 胆管細胞癌 22
 胆管上皮異型病変 27
 胆管上皮ディスプラジア 27
 胆管浸潤 54
 胆管浸潤型 26
 胆管内発育型 42
 胆管乳頭腫 27
 胆管囊胞腺腫/腺癌 27
 胆道癌取扱い規約 33
 胆道鏡 46
 胆道出血 52
 胆囊癌 68

ち

遷延性濃染 52
 直視下生検 46

て

ディスプラジア 27
 定位放射線治療 12, 71
 —, 保険適用 71

と

トリウム-232 18
 ドライバー遺伝子 33

—, 肝外胆管癌 34
 —, 胆囊癌 34
 ドライバー分子経路 33
 糖尿病 18
 動脈浸潤 54
 動脈優位相 42

に

二次性硬化性胆管炎 30
 日本肝癌研究会 8
 日本肝胆膵外科学会 9
 日本胆道学会 9
 肉芽腫 30
 乳頭状腫瘍性病変 27
 乳頭部癌 69
 忍容性 68

ね

年齢調整罹患率 16
 粘液 27
 粘液産生胆管腫瘍 27
 粘液囊胞性腫瘍 28
 粘液囊胞腺癌 28
 粘液囊胞腺腫 28

の

脳症 38
 囊胞性腫瘍 28

は

パラコキシジオイデス症 30
 発熱 38
 針生検 52

ひ

ヒト化抗ヒト PD-1 抗体 63
 ビリルビン値 40
 肥満 18
 非アルコール性脂肪肝炎 18
 微小乳頭状 27
 標準化発生率 19
 標準治療 68
 病理学的事項 9

ふ

フォリン酸 69
 腹腔鏡下肝部分切除 57
 腹腔内出血 52
 腹水 38
 腹痛 38
 腹部超音波検査 38

腹膜播種 52
 分葉状 42

へ・ほ

ペムプロリズマブ 63
 平衡相 45
 平坦型 27
 放射線治療 9

ま

マイクロサテライト不安定性 63
 マイクロ波凝固療法 60
 末梢型 42
 慢性胆管炎 27

み・む

脈管侵襲 22, 54
 ムコール症 30
 無増悪生存期間 64

め・も

メタアナリシス 18
 メタボリック因子 19
 モニタリング 40
 門脈侵襲 24
 門脈相 42

や・よ

八つ頭状 42
 薬物療法 9, 12
 予後因子 57
 予後予測 40

ら

卵巣様間質 28

り

リング状濃染 48
 リンパ節郭清 58
 リンパ節転移 23
 罹患率 16
 粒子線治療 12, 71, 73
 —, 有害事象 73
 領域リンパ節転移 12

る・ろ

ルイス陰性 40
 濾胞性胆管炎 30

欧文索引

B

bile duct adenoma 28, 30
 biliary adenofibroma 28
 biliary intraepithelial neoplasia (BillIN) 27
 B型肝炎 18
 B型肝炎ウイルス表面 (HBs) 抗原 18

C

CA19-9 39, 40
 CEA 40
 Charlson-comorbidity scores 60
 Child-Pugh 分類 13
Clonorchis sinensis 19
 conversion 66
 C型肝炎 18

D

DUPAN-2 40
 dynamic MRI 42

E

EOB-MRI 45
 EUS 46

F

FDG-PET 48
FGFR2 融合遺伝子 34

G

γ -GTP 39

GCS 療法 63
 GC 療法 62
 Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 42, 45
 GEMOX 療法 63
 GRADE システム 10
 GS 療法 63

I

IgG4 関連硬化性胆管炎 30
 intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) 27
 ivosidenib 64

K

Klatskin 腫瘍 16
 Kupffer 相 45

M

major hepatectomy 57
 mapping biopsy 46
 maximum intensity projection (MIP) 像 45
 MDCT 45
 micrometastasis 48
 minor hepatectomy 57
 MRI 42
 MSI-High 63
 mucinous cystic neoplasm (MCN) 27
 multicystic biliary hamartoma 30

multiplanar reconstruction (MPR) 像 45

N

NCC-ST-439 40
NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase) 融合遺伝子 63
 N 因子 48

O・P

Opisthorchis viverrini 19
 Peribiliary cyst 30

S

S-1 62, 63
 SPan-1 40
 Stage 分類 54
 standardized uptake value (SUV) 50

T

TNM 22
 TPA 40
 T 因子 54

U・V・X

UICC 分類 22, 26, 33
 von Meyenburg complex 28, 30
 X 線 50

数字

1,2-ジクロロプロパン 18, 38

肝内胆管癌診療ガイドライン 2021 年版

定価(本体 3,000 円＋税)

2020 年 12 月 25 日 第 1 版 (2021 年版) 第 1 刷発行

編 者 日本肝癌研究会

発行者 福村 直樹

発行所 金原出版株式会社

〒113-0034 東京都文京区湯島 2-31-14

電話 編集 (03)3811-7162

営業 (03)3811-7184

FAX (03)3813-0288

© 日本肝癌研究会, 2020

振替口座 00120-4-151494

検印省略

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

Printed in Japan

ISBN 978-4-307-20422-4

印刷・製本／三報社印刷㈱

 <出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構（電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。

乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。

ISBN978-4-307-20422-4
C3047 ¥3000E

定価（本体3,000円＋税）



9784307204224



1923047030009



肝内胆管癌

診療ガイドライン

2021年版