

悪性胆道狭窄における組織・細胞診の意義

八木岡 浩

目次

第Ⅰ章 緒言	4
第Ⅱ章 対象と方法	9
1. 対象	9
2. 方法	13
1) E R C P	13
2) 検体の採取	14
3) 病理学的診断	15
4) 早期偶発症の評価	23
5) 統計解析	23
6) 倫理面への配慮	23
第Ⅲ章 結果	26
1. 全体の感度・特異度	26
2. 疾患別の比較	26
3. E N B D胆汁細胞診	32
4. E R C P関連早期偶発症	36

5. 減黄効率	39
第IV章 考察	42
第V章 結語	50
謝辞	51
参考文献	52

第 I 章 緒言

様々な良悪性疾患により胆管の狭窄が生じうるが、腹部超音波、CTなどの非侵襲的な画像診断のみでは良悪性の鑑別が困難な場合がある。悪性胆道狭窄の原因としては胆管癌および膵癌が大部分を占めるが、胆管壁に沿って進展するタイプの胆管癌は胆管狭窄をきたすのみで、画像上、明らかな腫瘍として認識されず、良性胆管狭窄との鑑別が困難なことがある。また膵癌は腫瘍形成性膵炎や自己免疫性膵炎などの良性疾患との鑑別が問題になる。これらの悪性腫瘍はともに非常に進行が速く、早期診断がなされなければ根治手術は不能でその予後は非常に不良である。根治手術可能な段階で早期診断するために、また根治手術不能でも早期に抗腫瘍療法（化学療法、放射線療法）を導入するためにも、病理組織学的な診断が必須である。

胆道狭窄の病理組織学的診断法としては、内視鏡的逆行性膵胆管造影（ERCP）を利用した以下の4つの方法が日常臨床で行われている：①吸引した胆汁の細胞診、②狭窄部のブラシ擦過細胞診、③狭窄部の鉗子生検組織診、④内視鏡的経鼻胆管ドレナージ（ENBD）からの胆汁排液の細胞診、である。ブラシ細胞診および胆管鉗子生検組織診の有用性に

については多くの報告があるものの^{1, 3-12}（表 1、表 2）、胆管狭窄をきたす様々な疾患に応じた適切な検体採取法についての検討はなされていない。また、ENBD は本来は急性胆管炎や閉塞性黄疸の内視鏡的治療として行われているが、同時にドレナージチューブから採取した胆汁を細胞診に利用することができる。しかもブラシ擦過細胞診や鉗子生検組織診、吸引細胞診は何度か検体を採取するためにはその度に ERCP を施行しなければならないのに対して、ENBD 胆汁細胞診は一旦チューブが留置されれば ERCP を施行することなく日を変えて繰り返し検体を採取することが可能である。しかしながら過去の報告では 1 回ごとの ENBD 胆汁細胞診の感度は他の検体採取法と比べて低く¹⁴、近年までその成績についてはあまり議論されてこなかった。最近になり、ENBD 胆汁からの細胞診を繰り返すことによりその感度が向上すると報告されたが¹⁵、他の検体採取法に追加した場合の ENBD 細胞診の付加的意義や疾患に応じた有用性の検討は未だなされていない。ENBD の欠点としては、ドレナージチューブが常時、鼻から出ているため患者にとっては不快かつ苦痛であることと、胆汁をチューブを通して体外に出すために非生理的であり体液電解質バランスを崩す危険性があることである。急性胆管炎や閉塞性黄疸に対するドレナージ効果のみであれば ENBD と内視鏡的

胆管ステント留置術（EBD）は同等との報告もなされているため^{16, 17}、ENBD を留置することに付加的な価値があるのかを検討することは重要と考えられる。

本研究では胆道狭窄に対する ERCP 下での検体採取の有用性および特徴を検体採取法別、疾患別に評価すると同時に、胆管狭窄の病理組織学的診断における ENBD の意義を明らかにすることを目的とした。

表 1 胆道狭窄症例における ERCP 下ブラシ細胞診の感度・特異度の報告

著者	年	症例数	悪性腫瘍	感度(%)	特異度(%)
Fouth et al. ¹	1991	30	17	33	100
Lee et al. ¹²	1995	149	106	37	100
Ponchon et al. ^{11, 13}	1995	204	127	35	97
Pugliese et al. ¹⁰	1995	94	64	54	100
Glasbrenner et al. ⁶	1999	78	57	56	90
Mansfield et al. ⁸	1997	43	41	42	100
Jailwala et al. ⁵	1999	133	104	30	100
Macken et al. ⁴	2000	106	62	57	100
全体		837	578	42	98

表 2 胆道狭窄症例における ERCP 下胆管鉗子生検の感度・特異度の報告

著者	年	症例数	悪性腫瘍	感度(%)	特異度(%)
Kubota et al. ³	1992	41	32	81	100
Pugliese et al. ¹⁰	1994	52	36	53	100
Ponchon et al. ¹¹	1995	128	82	43	97
Sugiyama et al. ⁹	1996	45	31	81	100
Schoefl et al. ⁷	1997	103	58	65	100
Jailwala et al. ⁵	1999	133	104	43	90
全体		502	343	56	97

第Ⅱ章 対象と方法

1. 対象

1999年1月から2008年9月までの間に、東京大学医学部附属病院消化器内科において288例の胆道狭窄に対してERCP下にドレナージを行った。このうち、内視鏡的に検体（狭窄部鉗子生検、狭窄部ブラシ擦過、胆汁）を採取した251例の初回ERCPを本研究の対象とし、retrospectiveに検討を行った（図1）。ERCP下に検体採取を行わなかった37例の検体非採取理由の内訳は以下の通りであった：病歴・画像から診断 16例、その他の方法で確定診断（肝生検、開腹生検、PTBD）12例、ERC不成功 5例、ERC中止（急変）1例、PTBD不成功後のドレナージ1例、不明2例。

対象群の背景を表3に示す。251例の男女比は159:92で、平均年齢は67.7歳であった。胆道狭窄は、血液生化学検査成績（胆道系酵素上昇）および各種画像検査（腹部超音波、CT、MRI）所見を総合して診断した。胆道狭窄の原因疾患の良性・悪性の鑑別は、手術検体の病理組織学的所見あるいは臨床経過から確認した（手術検体による確認 77例、臨床経過から確認 174例）。疾患の内訳は、悪性胆道狭窄214例（膵

癌 71 例、肝外胆管癌 50 例、肝門部胆管癌 19 例、胆嚢癌胆管浸潤 32 例、乳頭部癌 15 例、その他悪性胆道狭窄 27 例)、良性胆道狭窄 37 例(慢性膵炎 11 例、IgG4 関連硬化性胆管炎 8 例、炎症性胆管狭窄 9 例、PSC7 例、術後胆管狭窄 2 例)であった(表 3)。手術検体および病理解剖のない症例の最終診断は、経過中の画像所見および臨床経過から行った。

図 1 対象症例

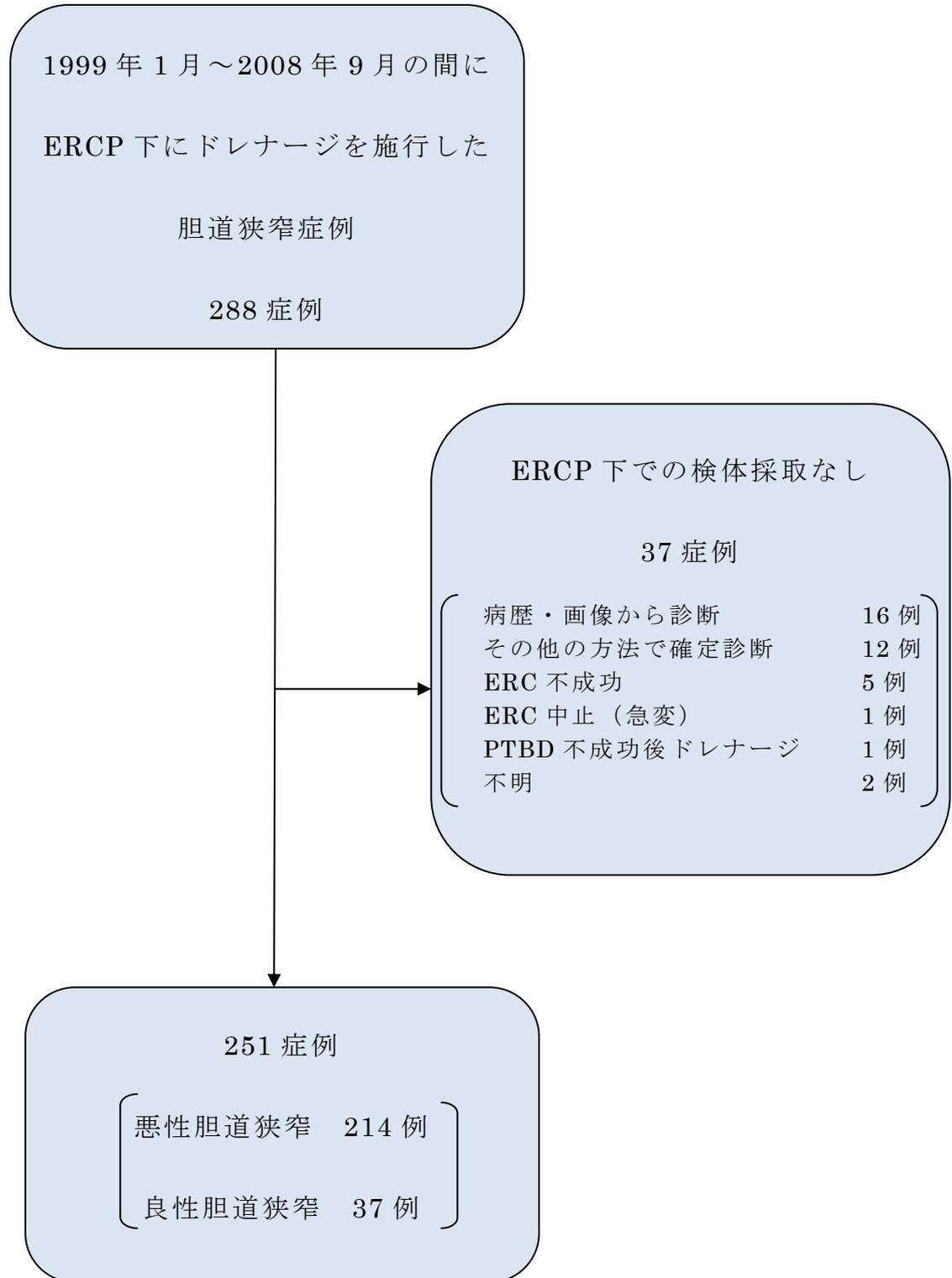


表 3 対象の背景

男女比(男:女)	159:92
年齢(歳)(範囲)	67.7(33-89)
悪性胆道狭窄	
膵癌	71
肝外胆管癌	50
肝門部胆管癌	19
胆嚢癌胆管浸潤	32
乳頭部癌	15
その他	27
肝細胞癌	10
肝転移	11
リンパ節転移	3
CML	1
膵転移	2
良性胆道狭窄	
慢性膵炎	11
IgG4 関連硬化性胆	8
炎症性狭窄	9
PSC	7
術後胆管狭窄	2

2. 方法

1) ERCP

ERCP 施行前に、ERCP および胆管狭窄部からの検体採取についてのインフォームドコンセントを全例から文書にて得た。術前の評価として肝胆道系酵素、膵酵素、腫瘍マーカー（CEA, CA19-9）等の血液生化学的検査および画像検査（腹部超音波および/または腹部 CT）を全例で施行した。ERCP 後胆道感染症および急性膵炎予防のため、ERCP 開始直前より抗生剤および蛋白分解酵素阻害剤を点滴投与した。

血圧および酸素飽和度のモニター下に、鎮痙剤（scopolamine butylbromide 20 mgもしくはglucagon 1 IU）を筋注してから鎮静剤（diazepam 10 mg）および鎮痛剤（pethidine hydrochloride 35 mg）を静注してからERCPを開始した。十二指腸鏡（JF-230, -240, -260V, TJF, Olympus Co. Ltd., Tokyo, Japan）を十二指腸の2nd portionまで挿入し、十二指腸乳頭を十分に観察してから造影カテーテル（Contour®/Tandem®/Autotome®(Boston Scientific Corp., Natick, MA), CleverCut®(Olympus Co. Ltd., Tokyo, Japan)) を用いて選択的な胆管

カニューレーションを行った。X線透視下に下部胆管からゆっくりと造影剤を注入し狭窄部の位置を確認してから（図 2 A）、0.035インチの親水性狭窄突破用ガイドワイヤー(Radifocus®(Terumo Co. Ltd., Tokyo, Japan))を用いて狭窄部を突破し、肝内胆管へと進めた。

2) 検体の採取

狭窄突破用ガイドワイヤーに被せて造影カテーテルを狭窄部上流まで進めて胆道内圧の減圧と胆汁細胞診のため胆汁を吸引した後（図 2 B）、造影剤を注入して造影上の狭窄部の診断を行った。そしてカテーテル交換のガイドワイヤー（Jagwire®(Boston Scientific Corp., Natick, MA)/ Revowave®(Olympus Co. Ltd., Tokyo, Japan))に交換してから、カテーテルを抜去した。吸引した胆汁は滅菌スピッツ内に常温にて保存し、E R C P 手技終了直後に細胞診を行った。

ガイドワイヤーを留置した状態で以下に記すように狭窄部の鉗子生検およびブラシ細胞診を行い（図 2 C、図 2 D）、最後に胆管ドレナージとして 7Fr ENBD チューブ、8.5Fr または 7Fr プラスチックステント、金属ステントを術者判断により選択し、留置した（図 2 E、図 2 F）。ブラシ細胞診、鉗子生検については抗血小板剤・抗凝固剤内服中の症例や

凝固能異常症例に関しては全例施行しなかった。その他の症例に関しては、各検体採取法の選択は術者の判断により決定された。

・ブラシ細胞診：すでに胆管内に挿入してあるガイドワイヤーに被せて擦過ブラシ（図 3 A）を胆管内に挿入し、胆管狭窄部を越えるまで進めてから、ブラシにて狭窄部を 10~20 回擦過した後にブラシを回収した。回収されたブラシは生理食塩水 10cc の中で振って付着した細胞を落とし、さらに先端のブラシ部分を切断して生理食塩水内に入れた状態で検体の処理を行い（後述）、細胞診を行った。また残ったブラシチューブ内を生理食塩水 10cc で洗浄し、この洗浄液も検体とした。

・胆管鉗子生検：透視下に生検鉗子（図 3 B）を狭窄部を越えて進めた後に引き戻して開いたカップを狭窄部に押し当て、組織を採取した。採取組織は濾紙に移してただちにホルムアルデヒド溶液に浸し、検体処理を行った（後述）。

・ENBD 胆汁細胞診：ENBD チューブを留置した症例では、胆汁細胞診のため留置後数日間にわたって ENBD チューブ（図 3 C、図 3 D）から 10cc~20cc の胆汁を採取し、細胞診を行った。

3) 病理学的診断

提出された検体は下記の如く処理を行い、熟練した病理医により診断された。

- ・ブラシ細胞診

ピンセットでブラシの柄の部分を摘み、試験管壁にブラシを擦り細胞を剝離させた。試験管を遠心後、沈渣をスライドガラスに塗抹し、95%アルコールにて湿固定を行った。パパニコロー染色を行った後に鏡検し、class1 から class5 の 5 段階にて判定を行った。

- ・胆管鉗子生検

ホルマリン固定後、アルコールによる脱水、クロロホルムによる脱アルコールを行い、パラフィンにて包埋した。その後、ブロックの薄切を行い、HE 染色した後に鏡検し、診断した。

- ・胆汁細胞診

粘稠検体のため、試験管に生理食塩水を入れて希釈後、攪拌を行い粘性を切った。水様性の検体を遠心後、沈渣をスライドガラスに塗抹し、95%アルコールにて湿固定を行った。パパニコロー染色を行った後に鏡検し、class1 から class5 の 5 段階にて判定を行った。

いずれの場合においても、今回の検討にあたっては細胞診の結果は

class4, class5 のみを陽性とし、組織診についても groupIV以上を陽性とした。



図 2 A
胆道造影を行い、狭窄部を確認する。



図 2 B
カテーテルを狭窄上流まで進め、胆汁を吸引して細胞診検体とする。

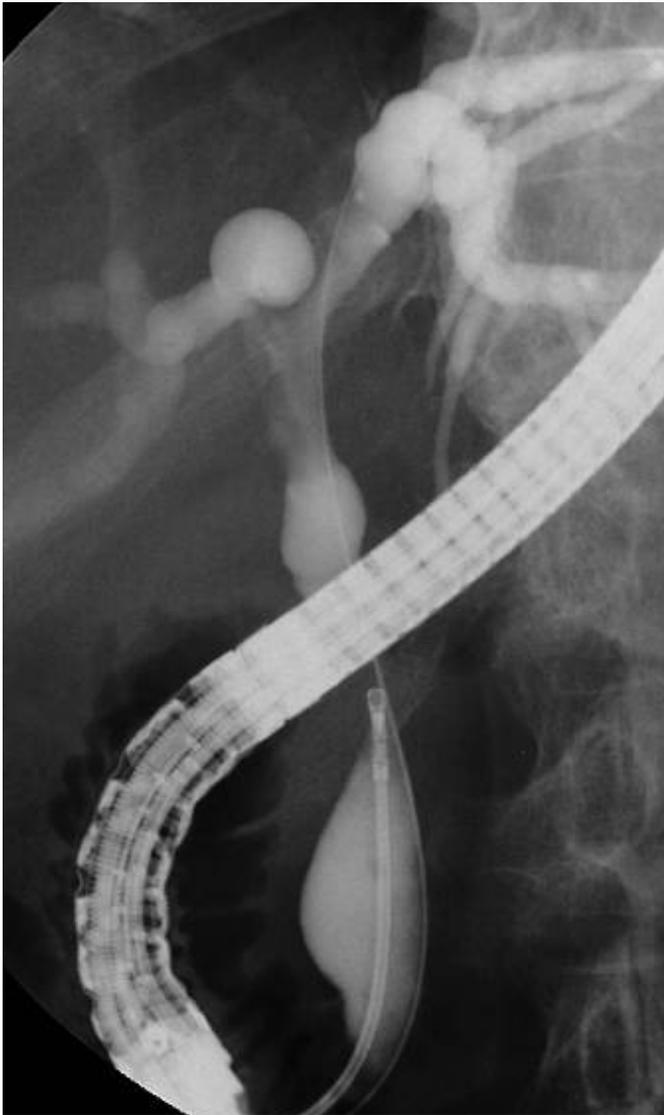


図 2 C
生検鉗子を狭窄部に押し当て、組織を採取する。

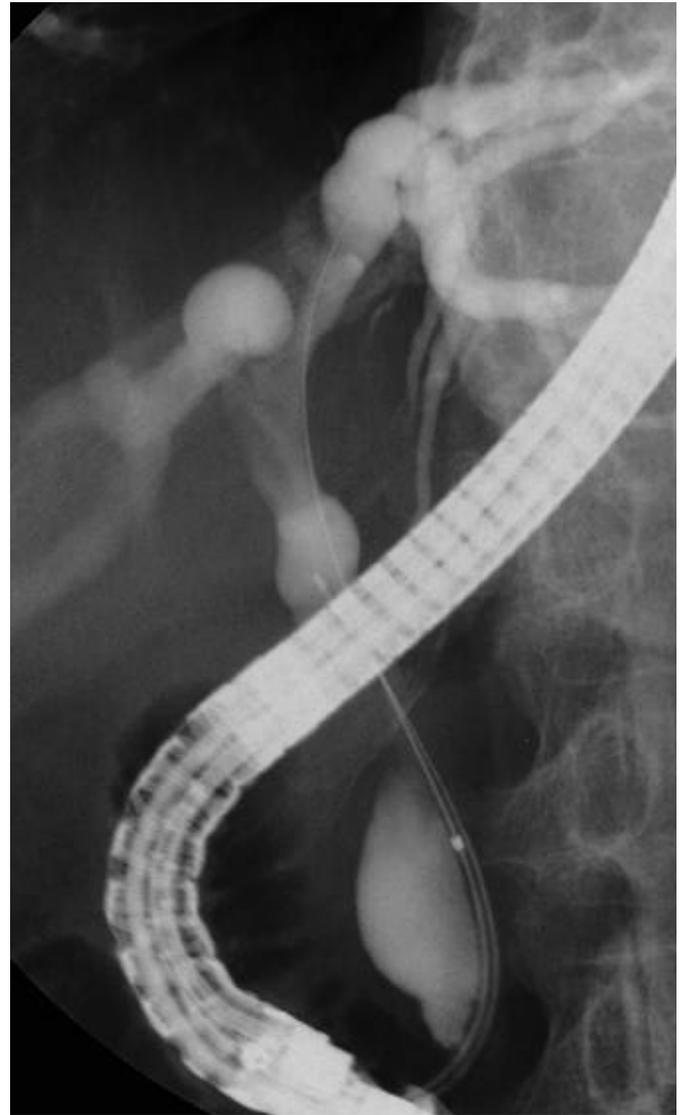


図 2 D
ガイドワイヤーに被せて擦過ブラシを狭窄部まで挿入し、狭窄部を 10~20 回擦過する。



図 2 E
胆道ドレナージとして α 型 ENBD チューブを留置する。症例に応じて逆 α 型チューブや pigtail 型チューブを使用する場合もある。

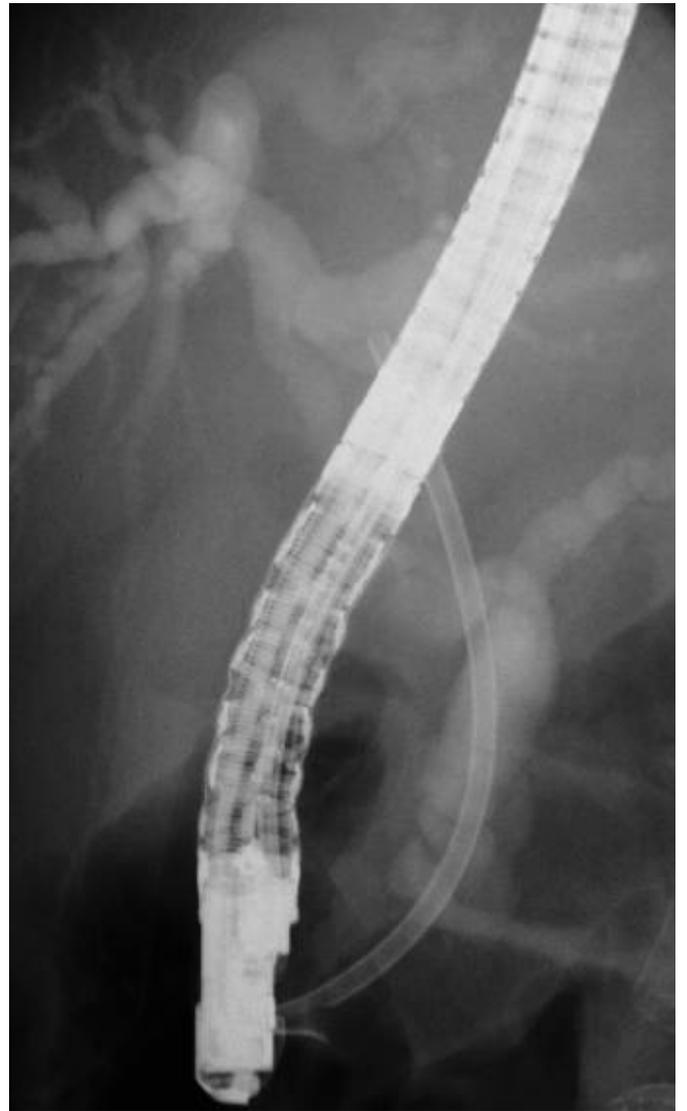


図 2 F
ENBD が適応とならない場合は EBD (7Fr または 8.5Fr Flexima®) を留置する。

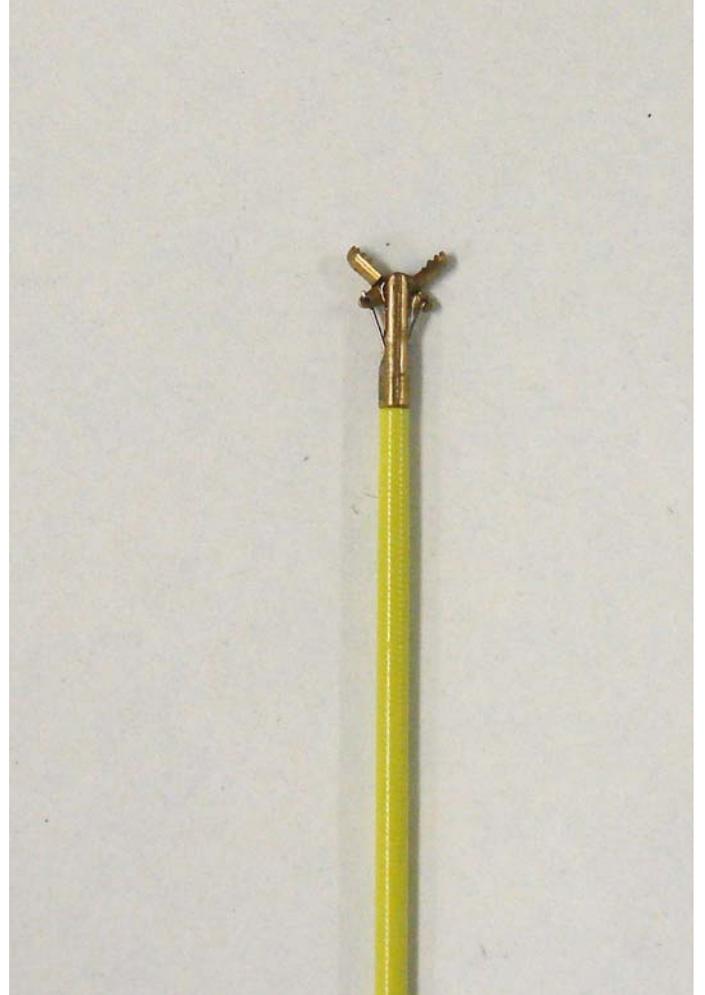
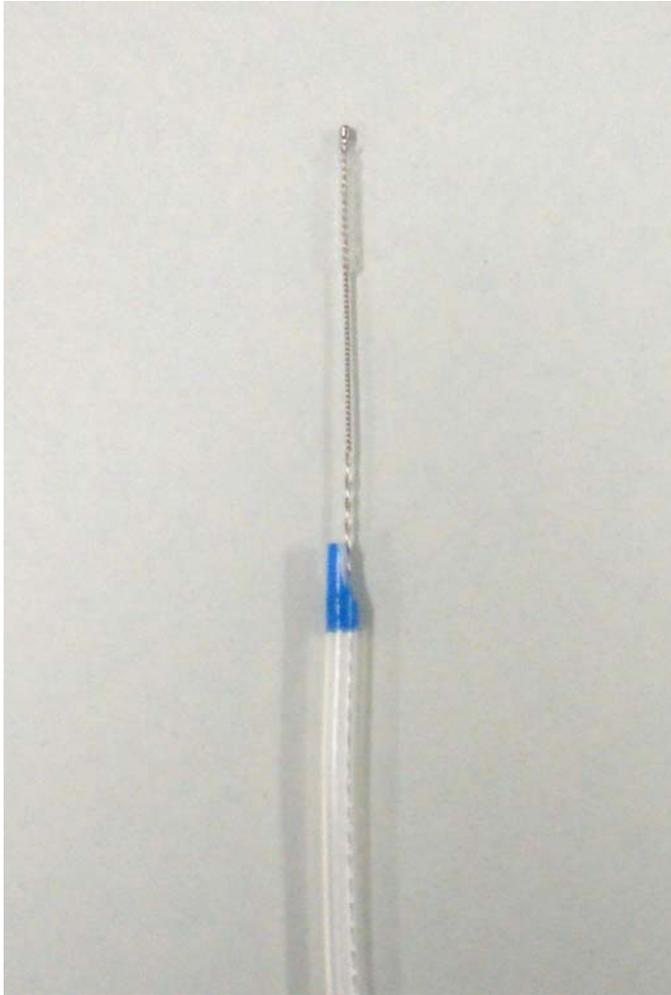


図 3 A 擦過ブラシ (RX cytology brush®
(Boston Scientific Corp., Natick, MA))

図 3 B 生検鉗子 (Radial Jaw3® (Boston
Scientific Corp., Natick, MA))



図 3 C 経鼻胆管ドレナージチューブ

7Fr pigtail 型 (Wilson-Cook Medical Inc.,
Winston Salem, NC)

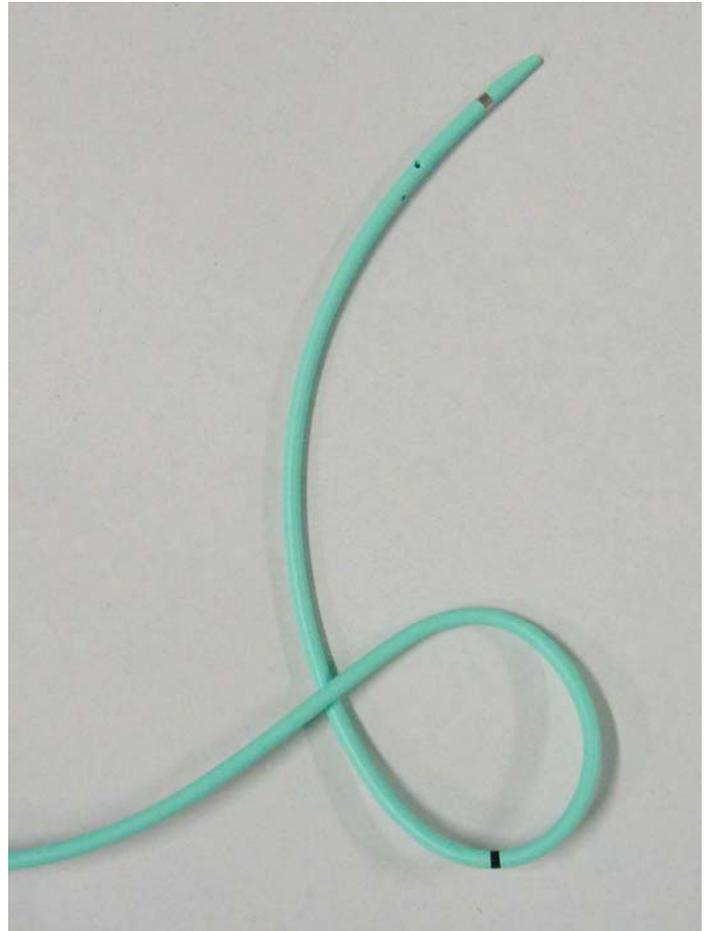


図 3 D 経鼻胆管ドレナージチューブ

7Fr long α 型 (Create Medic Co., Ltd,
Kanagawa, Japan)

4) 早期偶発症の評価

ERCP は全例入院観察下に施行した。ERCP 術後 3 時間後および 18 時間後（翌朝）に炎症反応、肝胆道系酵素、膵酵素を含む血液検査と身体診察を行い、術後偶発症の有無を評価した。ERCP 後の偶発症の評価は一般的に 1991 年の Cotton らによる Consensus guideline²に基づいて行われており（表 4）、本研究でも同基準に従って評価を行った。

5) 統計解析

2 群の感度の差および 2 群の減黄効率の差の検定に関しては、それぞれ母比率の差の検定および t 検定を行った。多変量解析に関しては多重ロジスティック回帰分析を行った。ENBD 胆汁細胞診追加による陽性率向上の検定に関しては相関係数の検定を行った。有意水準はいずれも 5%とした。母比率の推定には 95%信頼区間を用いた。統計解析には Microsoft Excel (Microsoft Co. Ltd., Redmond, WA) およびエクセル統計 (SSRI Co. Ltd., Tokyo, Japan) を使用した。

6) 倫理面への配慮

本研究の対象症例は全例 ERCP につき説明を受け、文書による同意を取得した。同時に匿名化された形での血液検査や検査結果の使用についても同意を得た。また、胆道・膵疾患患者の診療情報の retrospective な調査に関しては本学医学部倫理委員会において承認を受けている（承認番号 5841-3557 胆道・膵疾患の治療成績・長期予後に関する研究）。

本報告を含め、結果を公表する際は被験者を特定できる情報を含まないように配慮した。

表 4 ERCP 後の偶発症の判定基準 (Cotton の基準より 2)

	軽症	中等症	重症
出血	Hb 低下(3g 以内)	4 単位以内の輸血	5 単位以上の輸血 血管造影、手術などの intervention を要すもの
穿孔	3 日以内に軽快する軽度 の fluids の流出	4 日から 10 日の保存的治 療を要すもの	11 日以上の治療期間 経皮的治療、手術などの intervention を要すもの
膵炎	治療後 24 時間以上続く 腹痛で血清 Amylase 値が 正常上限の 3 倍以上 3 日以内の絶食	4 日から 10 日の絶食を要す もの	11 日以上 of 絶食期間 出血性膵炎 壊死性膵炎 仮性のう胞
胆管炎	38 度を超える発熱で 48 時 間以内に軽快するもの	Septic で 4 日以上 of 絶食を 要すもの 内視鏡的、経皮的 intervention を要すもの	Septic shock 手術を要すもの
バスケット鉗頓	内視鏡的に解除可能なも の	経皮的 intervention を要す もの	手術を要すもの

第Ⅲ章 結果

1. 全体の感度・特異度

胆道狭窄 251 例のうち、ブラシ細胞診は 130 例、鉗子生検は 115 例、吸引胆汁細胞診は 95 例、ENBD 胆汁細胞診は 83 例で施行された。ENBD 胆汁細胞診は複数回の採取が可能のため、全体で 159 回の採取が行われ、1 例あたりでは 1 回～4 回、平均 2.0 回の検体採取が行われていた。また鉗子生検検体は 1 例あたり 1 回～6 回、平均 2.6 回の採取が行われていた。

対象症例全体での感度はブラシ細胞診で 46.4%、鉗子生検で 41.1%、吸引胆汁細胞診で 29.8%、ENBD 胆汁細胞診で 15.0%であり、特異度はいずれの検体採取法でも 100%であった（図 4）。ブラシ細胞診および鉗子生検の感度は ENBD 胆汁細胞診に比べて有意に高かった（ $p < 0.05$ ，図 4）。

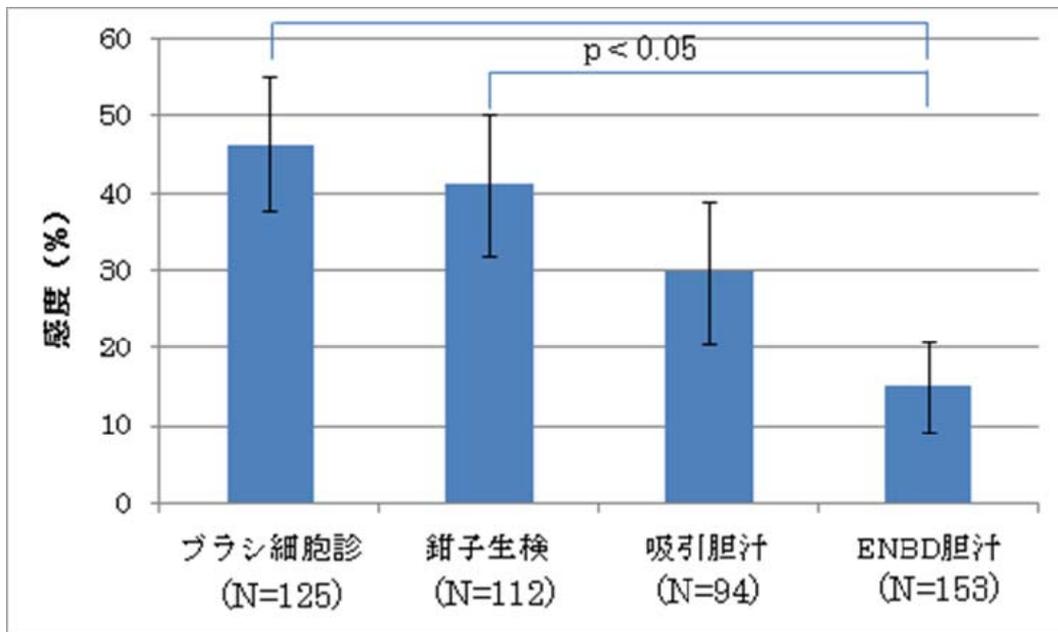
2. 疾患別の比較

悪性胆道狭窄症例の疾患別、検体採取法別の感度を表 5 に示す。悪性胆道狭窄の中で、肝外胆管癌および肝門部胆管癌は胆管原発腫瘍であり、

膵癌および胆嚢癌胆管浸潤は胆管外原発腫瘍の胆管浸潤であるといった差異があるため、両群間で各検体採取法別に感度を比較した（図 5 A~D）。

いずれの検体採取法においても両群間で感度に 5% 有意水準での有意差は認めなかったが、鉗子生検、ENBD 胆汁細胞診の感度はともに膵癌・胆嚢癌胆管浸潤症例に比べ肝外胆管癌・肝門部胆管癌症例で高い傾向にあった（鉗子生検 $p = 0.0789$, ENBD 細胞診 $p = 0.090$ ）。

図4 各検体採取法の感度



対象症例全体における各検体採取法の感度を示す。ブラシ細胞診および鉗子生検の感度は ENBD 胆汁細胞診に比較して有意に高い。

表 5 悪性胆道狭窄症例における疾患別、検体採取法別感度

	ブラシ細胞診	鉗子生検	吸引胆汁	ENBD 胆汁	全体
膵癌(N=71)	46.3%(25/54)	32.0%(16/50)	19.2%(5/26)	8.7%(4/46)	47.9%(34/71)
肝外胆管癌(N=50)	59.4%(19/32)	50.0%(15/30)	42.1%(8/19)	17.5%(7/40)	62.0%(31/50)
肝門部胆管癌(N=19)	30.0%(3/10)	50.0%(2/4)	20.0%(2/10)	22.2%(4/18)	42.1%(8/19)
胆嚢癌胆管浸潤(N=32)	57.9%(11/19)	30.0%(3/10)	34.8%(8/23)	8.7%(2/23)	46.9%(15/32)
乳頭部癌(N=15)	14.3%(1/7)	45.5%(5/11)	0.0%(0/4)	16.7%(3/18)	46.7%(7/15)
その他(N=27)	50.0%(4/8)	60.0%(6/10)	38.4%(5/13)	21.4%(3/14)	51.9%(14/27)
肝細胞癌(N=10)	100.0%(1/1)	100.0%(3/3)	25.0%(1/4)	20.0%(1/5)	50.0%(5/10)
肝転移(N=11)	50.0%(2/4)	25.0%(1/4)	37.5%(3/8)	28.6%(2/7)	54.5%(6/11)
リンパ節転移(N=3)	100.0%(1/1)	100.0%(2/2)	100.0%(1/1)	0%(0/0)	100.0%(3/3)
CML(N=1)	0%(0/1)	N/A	N/A	N/A	0%(0/1)
膵転移(N=2)	0.0%(0/1)	0%(0/1)	N/A	0%(0/1)	0.0%(0/2)
全体(N=214)	48.5%(63/130)	40.9%(47/115)	29.5%(28/95)	14.5%(23/159)	50.9%(109/214)

図 5 - A ブラシ細胞診の感度

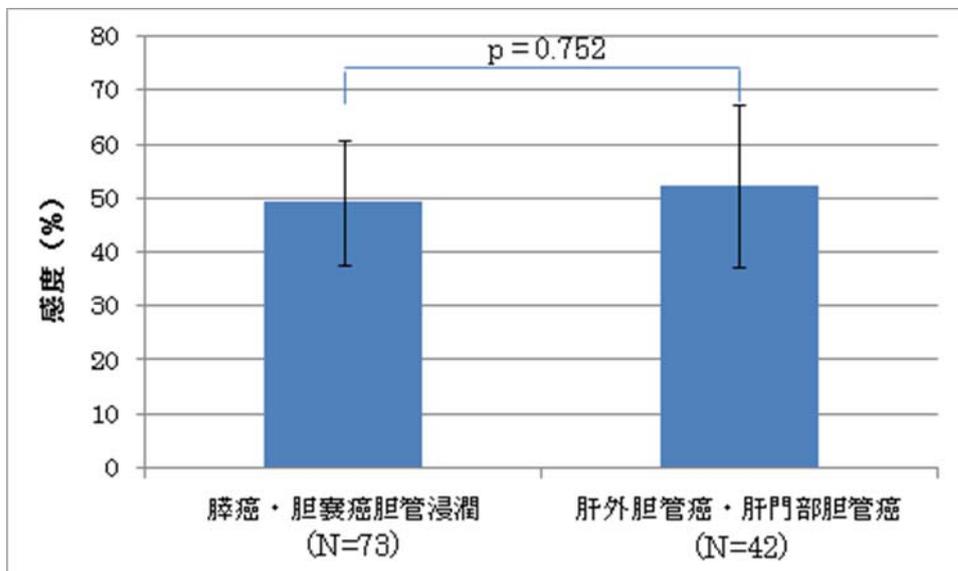


図 5 - B 鉗子生検の感度

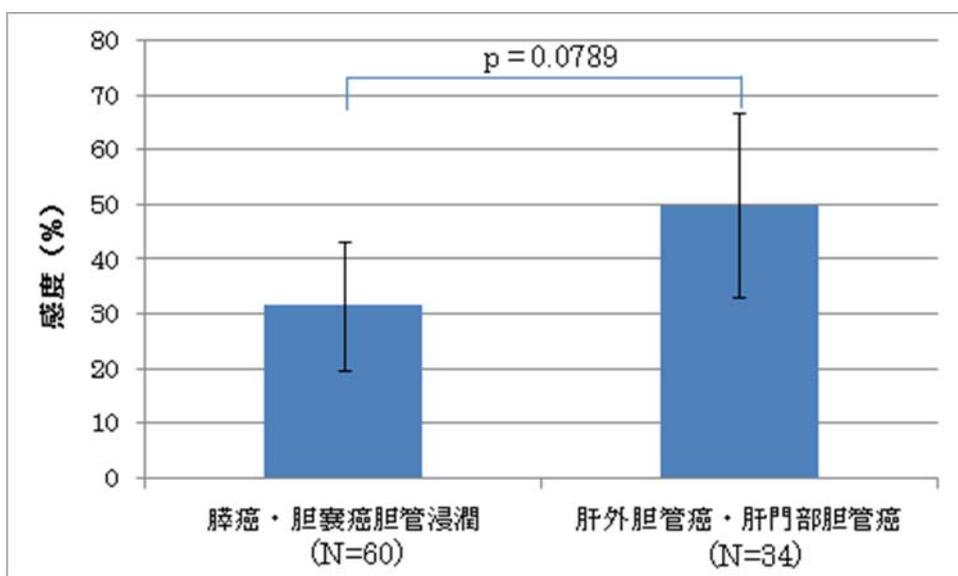


図 5 A, B

膵癌・胆嚢癌胆管浸潤症例（胆管外原発腫瘍症例）と肝外胆管癌・肝門部胆管癌症例（胆管原発腫瘍症例）でのブラシ細胞診、鉗子生検の感度を比較する。有意差はないものの、鉗子生検での感度は肝外胆管癌・肝門部胆管癌症例で高い傾向があった（ $p=0.0789$ ）。

図 5 - C 吸引胆汁細胞診の感度

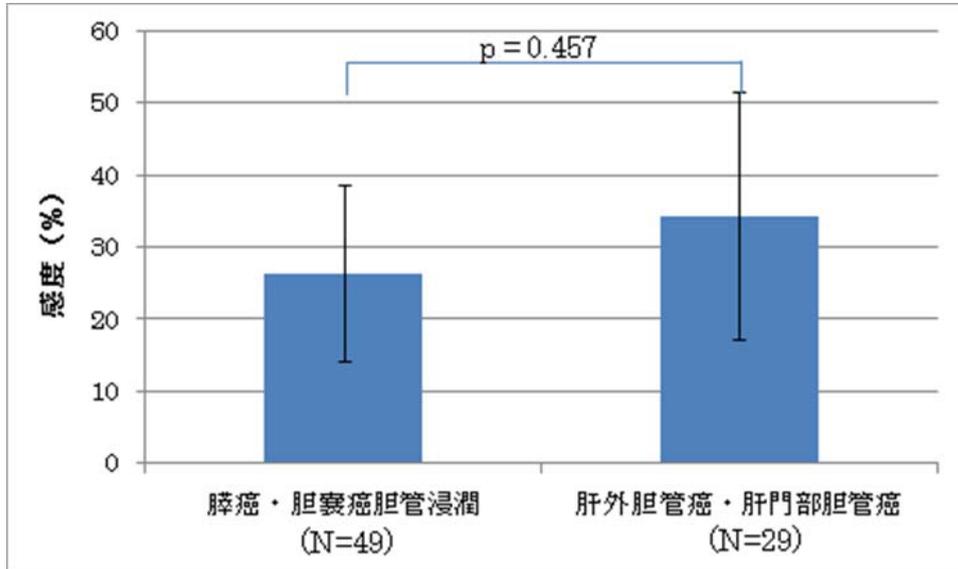


図 5 - D ENBD 細胞診の感度

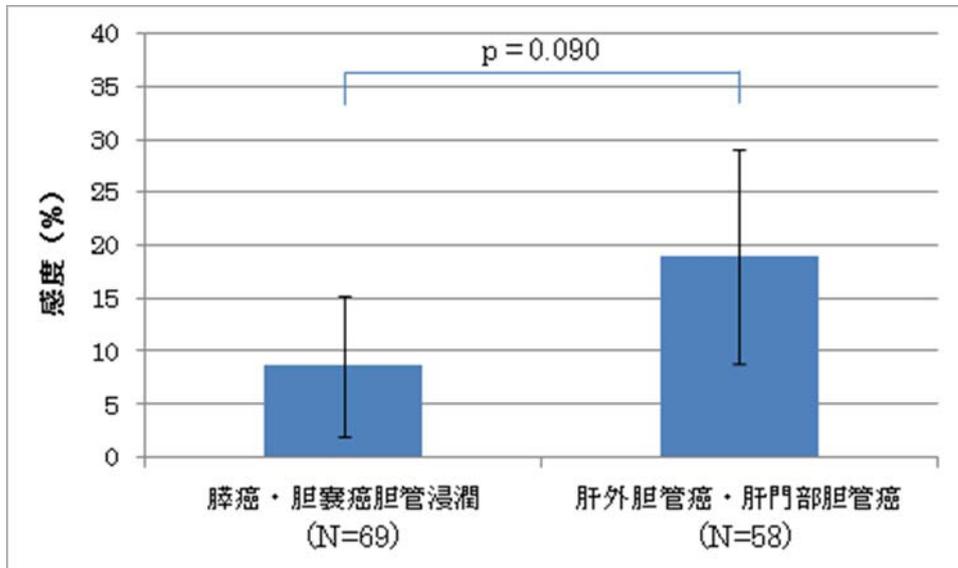


図 5 C, D

膵癌・胆嚢癌胆管浸潤症例（胆管外原発腫瘍症例）と肝外胆管癌・肝門部胆管癌症例（胆管原発腫瘍症例）での吸引胆汁細胞診、ENBD 胆汁細胞診の感度を比較する。やはり有意差はないものの、ENBD 胆汁細胞診での感度は肝外胆管癌・肝門部胆管癌症例で高い傾向があった（ $p=0.090$ ）。

3. ENBD胆汁細胞診

図 6-A は対象症例の中で ERCP 中に施行した検体採取法による感度と、その後数日間にわたって ENBD 胆汁の細胞診を追加した場合の累積陽性率（ERCP 時の採取検体による陽性例に、経時的な ENBD 胆汁採取による陽性例を追加していった感度）を示したものである。「ERCP 当日」が ERCP 施行当日の病理検査陽性率であり、「ENBD1 回目」以降は術後に ENBD 細胞診を 1 回ずつ追加していった場合の累積陽性率を示している。ENBD 細胞診 1 回目～4 回目の施行時期は、1 回目が術後平均 2.4 日後、2 回目が平均 3.8 日後、3 回目が平均 5.8 日後、4 回目が 8.6 日後に施行されていた。

ERCP 時に吸引胆汁細胞診のみ行った症例では、「ENBD4 回目」までで累積陽性率は 29.8% から 35.9% へと有意な感度の向上を認めた ($p=0.024$)。ERCP 時にブラシ細胞診を行った症例においても 47.7% から 50.6% へと有意な感度の向上を認めたが ($p=0.035$)、ブラシ細胞診と胆管鉗子生検を行った症例では、陽性率の変化は 52.3% から 52.8% と上昇幅は小さく、有意差も認めなかった ($p=0.182$)。

次に、疾患別に ENBD 胆汁細胞診の有用性を検討した(図 6-B、図 6-C)。

膵癌、胆嚢癌胆管浸潤のような胆管外原発腫瘍による胆管浸潤症例に ENBD 胆汁細胞診を追加した場合の陽性率の変化を図 6-B に示す。 ERCP 時に吸引胆汁細胞診のみを施行した場合(27.7%→27.7%)、ブラシ細胞診と鉗子生検を施行した場合(49.0%→49.0%)のいずれの場合も ENBD 胆汁細胞診の追加による陽性率の向上は認められなかった。

次に、肝外胆管癌・肝門部胆管癌といった胆管原発腫瘍症例に同じく ENBD 胆汁細胞診を追加した場合を図 6-C に示す。これらの疾患群でもブラシ細胞診と鉗子生検を施行した場合は ENBD 胆汁細胞診による感度の向上は小さかったが(60.7%→62.1%、 $p=0.1817$)、吸引胆汁細胞診のみを行った場合には感度は 34.5%から 47.7%へと有意な上昇を認めた($p=0.0159$)。

図 6 - A ENBD 胆汁細胞診の累積陽性率（検体採取法別）

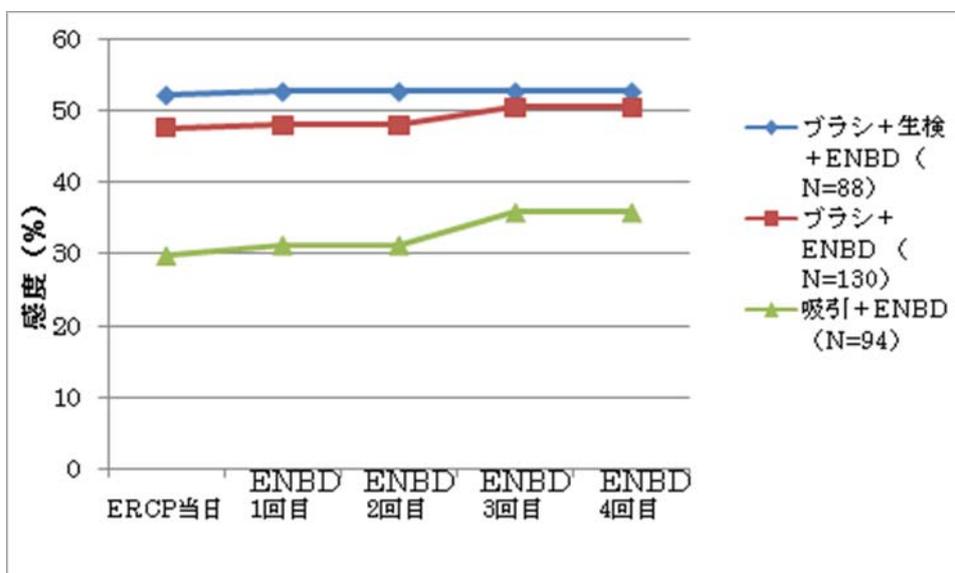


図 6 ERCP 翌日以降に ENBD 胆汁細胞診を追加していった場合の累積陽性率を示す。

A) ERCP 時に吸引胆汁細胞診のみ施行した場合、ブラシ細胞診を施行した場合、ブラシ細胞診と生検を施行した場合を比較した。吸引細胞診のみ、またはブラシ細胞診のみ施行した場合、術後に ENBD 胆汁細胞診を追加することで感度の向上が図れる。(p=0.024, p=0.035)

図6-B ENBD胆汁細胞診の累積陽性率（膵癌、胆嚢癌胆管浸潤症例）

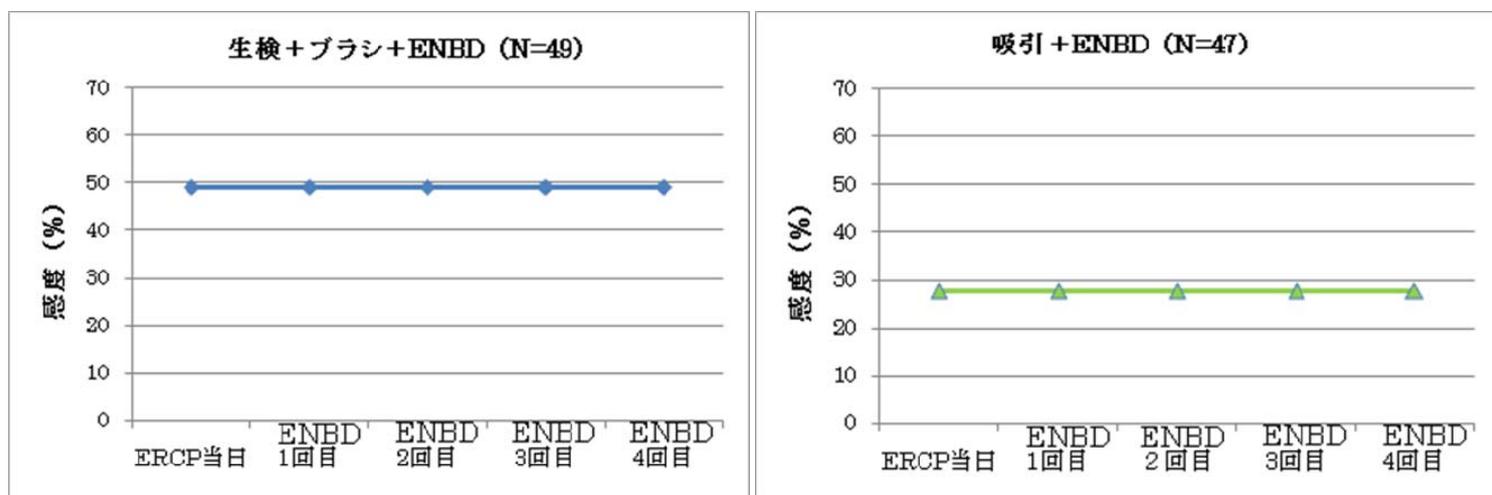


図6-C ENBD胆汁細胞診の累積陽性率（肝外胆管癌、肝門部胆管癌）

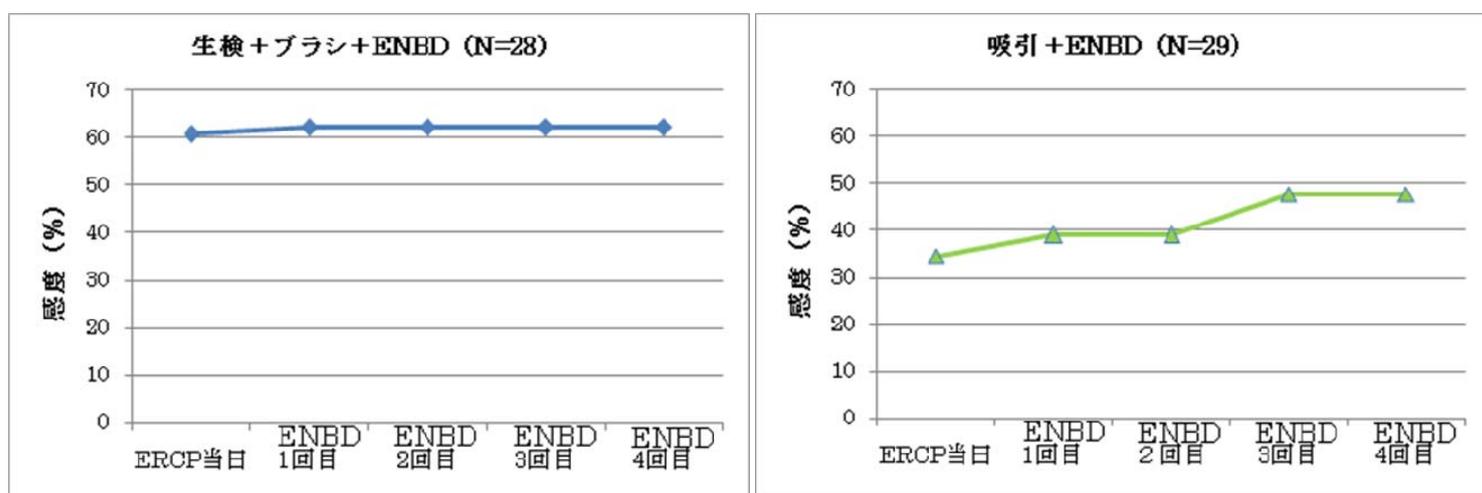


図6 ERCP翌日以降にENBD胆汁細胞診を追加していった場合の累積陽性率を示す。

B) 膵癌、胆嚢癌胆管浸潤などの胆管外からの浸潤症例では、ERCP時の検体採取法によらず、ENBD胆汁細胞診を追加しても感度の向上は認めない。

C) 肝外胆管癌、肝門部胆管癌などの胆管原発腫瘍症例では、吸引胆汁細胞診のみ施行した場合、ERCP後にENBD胆汁細胞診を追加することで陽性率の向上を図ることができる。
($p=0.0159$)

4. ERCP 関連早期偶発症

251 例の中で 19 例(7.6%)に ERCP 関連早期偶発症を認めた(表 6)。ERCP 後急性膵炎は 16 例(6.4%)に生じ、軽症 11 例、中等症 4 例、重症 1 例であった。全例保存的に軽快しており、死亡例・手術例は認めなかった。

またガイドワイヤーによる胆管損傷および造影剤の胆管外漏出を 1 例に認めたが、ENBD 留置により保存的に改善した。

最も多い早期偶発症である ERCP 後急性膵炎に関して、患者背景(年齢、性別)、基礎疾患(膵疾患か否か)、ERCP 手技ごとに偶発症の頻度の比較を行った(表 7)。多変量解析にて危険因子の解析を行ったが、いずれの項目に関しても統計学的な有意差は認めなかった。

表 6 ERCP 関連早期偶発症

膵炎	16 (6.4%)
軽症	11 (4.4%)
中等症	4 (1.6%)
重症	1 (0.4%)
胆管炎	
軽症	1 (0.4%)
呼吸抑制	1 (0.4%)
胆管損傷	1 (0.4%)

※偶発症の評価は Cotton の基準（表 4）に基づいて行った

表 7 ERCP 後膵炎の危険因子の解析（多変量解析）

	膵炎	非膵炎	多変量解析 (p 値)
年齢(歳)	69.7	67.6	0.6066
性別(男:女)	8:8	151:84	0.2319
膵疾患(有:無)	4:12	78:157	0.7001
膵管造影(施行:非施行)	7:9	94:141	0.6921
ENBD(施行:非施行)	12:4	117:118	0.5086
EBD(施行:非施行)	2:14	90:145	0.2632
ブラシ細胞診(施行:非施行)	11:5	155:80	0.4506
鉗子生検(施行:非施行)	8:8	123:112	0.8990

患者背景（年齢・性別）、疾患（膵疾患の有無）、ERCP 手技（膵管造影の有無、ドレナージ法、検体採取の有無）に関して多変量解析を行ったが、有意な危険因子はなかった。

5. 減黄効率

251 例のうち、ERCP 後のドレナージとして ENBD または EBD 留置を行った 218 例を対象として、ENBD と EBD の減黄効果を比較した (ENBD124 例、EBD94 例)。除外された 33 例の内訳は、EMS を留置された症例 8 例、経皮ドレナージを施行した症例 7 例、ドレナージ非施行例 18 例であった。両群の背景を表 8 に示す。EBD 群で膵癌症例が多い傾向があったが、その他については両群の背景に有意な差は認めなかった。

ドレナージ直前とドレナージ 7 日後の血清ビリルビン減少値は、ENBD 群では平均 3.03mg/dl/week, EBD 群では 3.70mg/dl/week であり、両者の間に有意差は認められなかった ($p = 0.333$ 、図 7)。

表 8 ENBD 群、EBD 群の背景

	ENBD 群	EBD 群	p 値
年齢(歳)	67.8	66.2	0.068
性別(男:女)	81:42	60:32	0.923
ドレナージ前 Tbil 値	6.97	5.97	0.268
背景疾患			
肝外胆管癌	30	16	0.199
胆嚢癌	14	8	0.500
膵癌	26	34	0.013
乳頭部癌	7	6	0.820
肝門部胆管癌	12	3	0.061
その他悪性狭窄	18	7	0.105
良性狭窄	17	20	0.141

図7 ENBD群、EBD群の減黄効率の比較

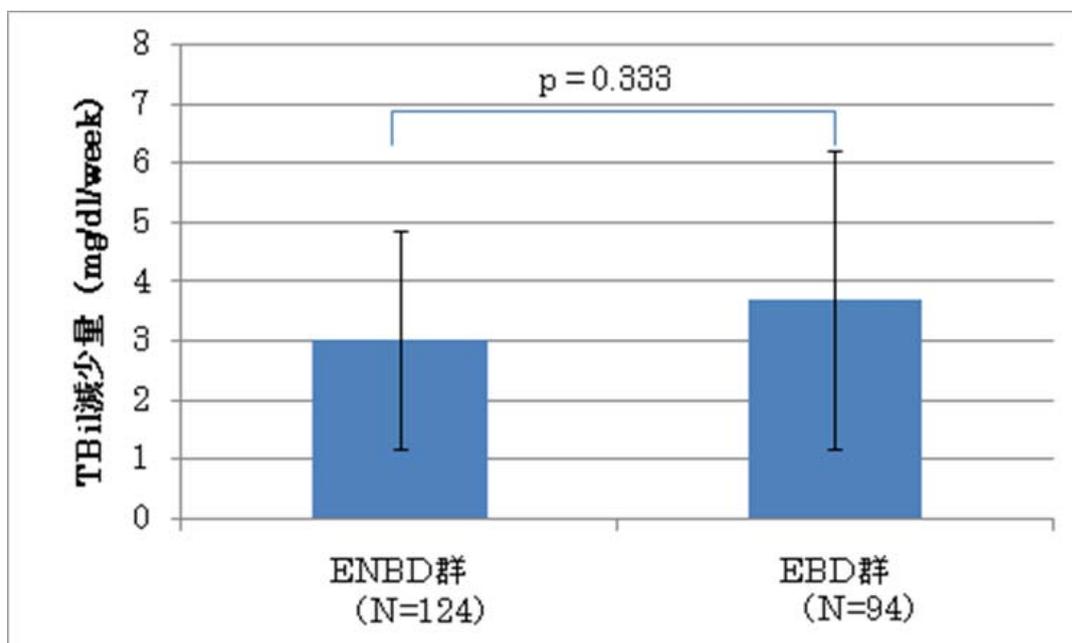


図7 ENBD留置群およびEBD留置群での、留置前～留置7日後のTBil減少量の比較を行った。両群間に有意差は認めなかった (p=0.333)

第IV章 考察

迅速かつ的確に胆道狭窄の原因疾患を診断するためには、狭窄部の病理組織学的検査が必須である。このための方法として、狭窄部からのブラシ細胞診と鉗子生検組織診が一般的に行われているが、陽性率はそれぞれ 33-57%, 43-81%と決して高くない^{1, 3-12}。今回の検討でも感度はブラシ細胞診 46.4%, 鉗子生検 41.1%であり他報告と同等であった。日常臨床の間ではこのように術前病理診断の感度が不十分であるということ踏まえ、他の所見から悪性腫瘍が否定できない場合には十分な説明を行った上で同意を得て治療に踏み切る場合もあるが、当然ながら良性疾患に不必要な治療を行う危険性を伴う。Logrono らの検討では、false negative の原因としては sampling error が全体の 67%を占めていた¹⁸。このことは経乳頭的な検体採取の困難性を示していると思われる。すなわち内視鏡画面での狙撃生検が可能な胃や大腸と異なり、胆管狭窄からのブラシ細胞診や鉗子生検は一般的に X線透視画面で行われるため正確に狭窄部から検体が採取できているか確認することが困難である。さらに胆管狭窄部では生検鉗子が十分に開くことができず、どうしても狭窄部の手前付近からしか検体を得ることができないことも陽性率が低い

ことに関係していると考えられる。これまでに様々なタイプの生検鉗子が開発されてきたが、その診断能はいずれも満足のいくものではない^{19, 20}。

ERCP 下細胞診での感度向上のため、いくつかの報告がなされている。Farrell らは胆管狭窄部の拡張を施行してからブラシ細胞診を行うことで、感度が 57%から 85%に向上すると報告している²¹。また、DuMonceau らは胆管拡張に加えて特殊な形状のバスケット鉗子を利用して検体採取を行うことにより、感度が 52%から 86%に向上すると報告している²²。一方、より多数例での検討 (de Bellis ら²³) では拡張前後でブラシ細胞診の感度に差がなかった (34.5% vs 31.0%) とする報告もあり、狭窄部の拡張による胆管穿孔などの重篤な偶発症の危険も危惧されるため、今後の症例集積とさらなる検討が必要である。

また、細胞診検体に対する付加的な処置として、Ryan らは採取された細胞の Flow cytometry を行い、DNA 量の変化 (aneuploidy) を測定することで感度が 42%から 63%へと向上するとの報告を行っている²⁴。ただし、特異度に関してはブラシ細胞診のみの場合の 92%から 69%へとむしろ低下しており、今後は特異度を向上させる工夫がなされなければならない。

胆汁細胞診は、その検体採取自体はブラシ細胞診や鉗子生検組織診と比べて特別な器具を必要とせず、また技術的にも容易である。胆汁を採取する方法としては、ERCP 施行時に造影カテーテルから胆汁を用手吸引する方法と ENBD チューブを留置して胆汁を採取する方法がある。これまで吸引細胞診と ENBD 胆汁細胞診の陽性率を検討した報告はなく、本研究が初めてである。両者で採取される検体は同じ胆汁ではあるが、ENBD チューブからの方が分量の胆汁を採取できるため、陽性率は両者で同等か、ENBD 胆汁細胞診で高いことが予想された。しかし今回の検討では ENBD 胆汁細胞診のほうがむしろ陽性率が低かった。短時間(1分程度)で検体を採取できる吸引胆汁細胞診に比べ、ENBD 胆汁細胞診ではチューブ内を時間をかけて流出してくる胆汁を採取するため、胆汁による細胞変性が進みやすいことがこの原因と考えている。Itoi らは胆嚢癌の疑いのある症例に対して ERCP 施行時に胆嚢内に経鼻ドレナージチューブを留置し、チューブ洗浄を繰り返すことで良好な診断感度が得られることを報告している²⁵。チューブ先端が病変そのものが存在する胆嚢内に位置する場合と狭窄胆管の上流に位置する場合では条件が異なるため本研究の結果と単純に比較することはできないが、新鮮な細胞を採取することが可能であれば感度の向上が得られる可能性がある。

鉗子生検組織診は細胞診と比べて十分量の検体を採取することができ組織学的な診断が可能である。しかし先端の硬い生検鉗子を経乳頭的に胆管内に挿入することは、ブラシ擦過や胆汁採取よりも技術的に困難で手技の習熟を要する²⁶。さらに前述したように、胃や大腸のポリープや腫瘍を直視下に生検するのとは異なり、透視下での採取のため腫瘍部に生検鉗子が正確に当たっていない可能性があり、それが陽性率を下げ原因の一つと考えられる。今回の検討では、胆管上皮から直接発生した胆管癌・肝門部胆管癌と比較して外部からの浸潤で胆管狭窄を来した膵癌・胆嚢癌胆管浸潤症例で鉗子生検組織診の陽性率が低い傾向が認められた。胆管鉗子生検の感度が胆管癌と膵癌とで異なる（胆管癌の場合に高い）ことは、これまでの報告と一致する^{3, 9, 11}。膵癌や胆嚢癌胆管浸潤症例では腫瘍が胆管内腔に露出している部位が限られており、しかも腫瘍による引き付けのため胆管が屈曲していることが多く、そのため正確な部位から鉗子生検検体を得ることが困難なことが、胆管癌や肝門部胆管癌に比べて膵癌・胆嚢癌胆管浸潤症例において鉗子生検組織診の陽性率が低かった一因と考えている。また、今回の検討で対象群全体の鉗子生検の感度が既報と比較してやや低めであったことも、対象群の中で胆管外原発腫瘍の占める比率が既報では0~44%程度であるのに対し、

本研究では 61%と高めであることが一因と考えられる。

狭窄部鉗子生検と異なりブラシ擦過細胞診の場合は狭窄の内面を一樣に擦過するため、腫瘍が狭窄の一部しか露出していない場合であっても検体を採取することができ、また狭窄部にガイドワイヤーを通すことさえできれば胆管の屈曲に関係なく技術的にも容易に検体を採取することが可能である。このことが本研究において胆管癌・肝門部胆管癌と膵癌・胆嚢癌胆管浸潤症例とでブラシ擦過細胞診の陽性率に比較的差がなかった要因と考えた。

ENBD 細胞診の陽性率が胆管癌や肝門部胆管癌に比べ膵癌・胆嚢癌胆管浸潤症例で低かったという今回の結果は、前者は腫瘍そのものが広範に胆管表面に露出しているのに対し、後者では腫瘍の外部からの浸潤による狭窄のため、胆汁と接する腫瘍の表面積が相対的に小さく胆汁内の腫瘍細胞が少ないことが関与していると思われる。ENBD 胆汁細胞診での報告ではないが、複数の報告において細胞診の陽性率（胆汁およびブラシ細胞診）は胆管癌の方が膵癌よりも高くなる傾向にあり^{8, 27}、今回の結果はこの傾向を裏付けるものであった。

今回の検討では、胆管癌、肝門部胆管癌などの胆管原発腫瘍症例において、特に出血傾向や抗血小板剤内服中などの理由で吸引胆汁細胞診の

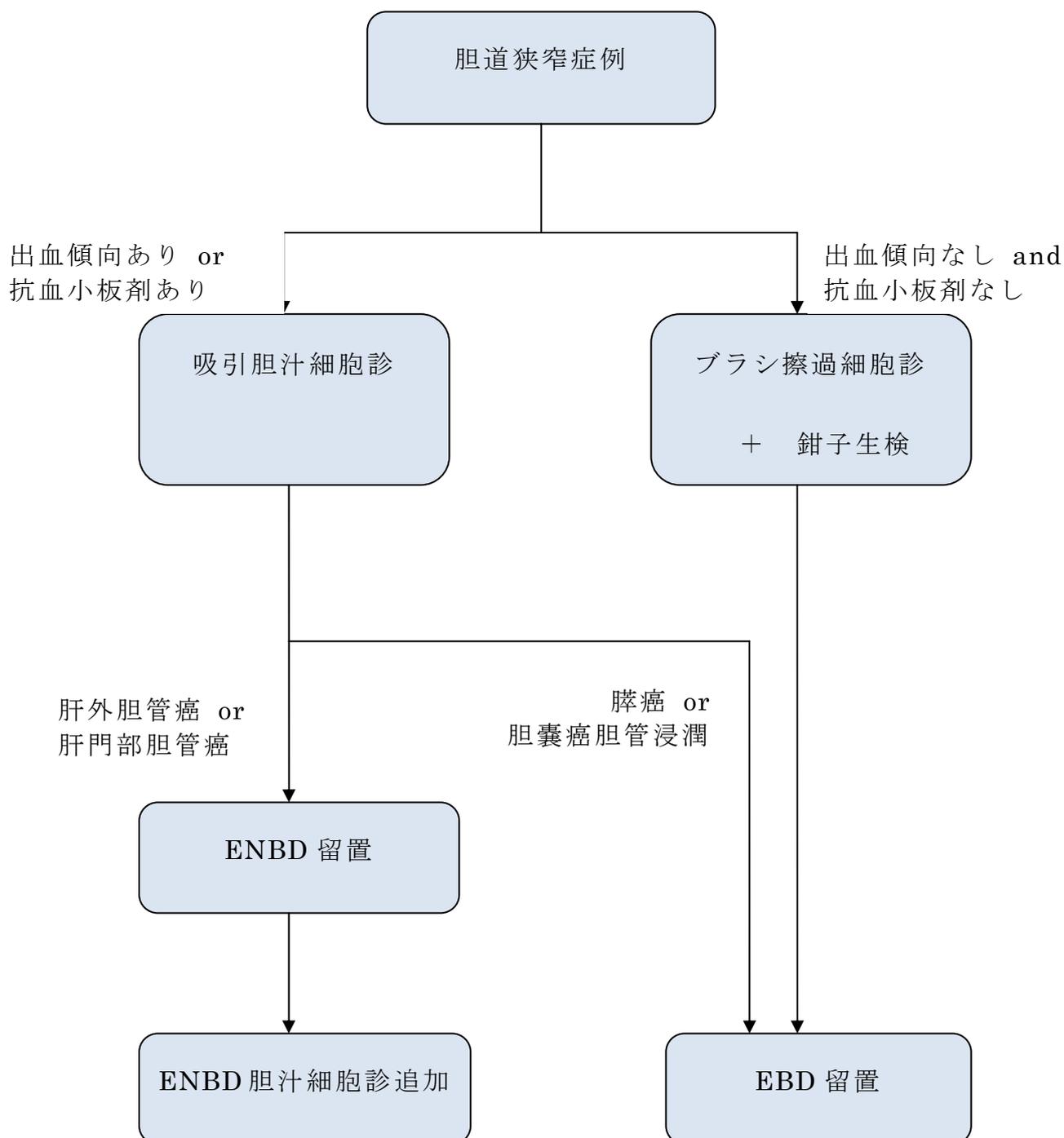
み施行された場合には、術後に ENBD 胆汁細胞診を追加することで陽性率を有意に向上させ得ることが明らかとなった。

ENBD と EBD の比較に関して、Sharma らは胆管炎症例 150 例に対するドレナージ法としての ENBD と EBD を比較し、臨床所見の改善期間 (2 days vs 2 days)、血液検査所見の改善期間 (6 days vs 7 days) ともに両者で差がないことを報告している¹⁶。また、Lee らは同じく胆管炎症例 79 例に対するドレナージ効果を比較して両者の間に差がないことを示し、同時に患者の苦痛が EBD 群で有意に低い ($p=0.02$) ことを報告している¹⁷。本研究ではドレナージ効果に関して ENBD と EBD の比較を行ったが、両者の間に有意な差はなく ($p=0.333$ 、図 7)、また両者とも偶発症の有意な危険因子とはなっていなかった (表 8)。患者の苦痛を考慮すると、ENBD 胆汁細胞診による感度向上が期待される症例以外では EBD 留置が適切と考えられる。

本研究の結果をふまえ、胆道狭窄症例における的確な検体採取法を図 8 に示す。出血傾向などの禁忌がない場合、ERCP 時の検体採取法としてはブラシ細胞診が感度の高さおよび疾患毎の陽性率のばらつきの少なさから第 1 に選択される。胆管鉗子生検は膵癌・胆嚢癌胆管浸潤症例において感度が劣るものの、ブラシ細胞診に追加して施行することで感

度の向上が図れることが示されており 5, 7, 10, 28、可能な限り同時に施行すべきである。出血傾向症例や抗血小板剤内服中の症例など、観血的な検体採取が行えない症例で、かつ胆管原発腫瘍を疑う場合には吸引胆汁細胞診施行の後に ENBD チューブを留置し、術後に胆汁排液の細胞診を追加することで感度の向上が期待できる。逆に、胆管外腫瘍の浸潤例（膵癌、胆嚢癌胆管浸潤症例）やブラシ細胞診・鉗子生検が共に施行可能であった症例に対しては ENBD 胆汁細胞診追加の効果は低く、ドレナージ法として EBD を考慮すべきである。

図8 胆道狭窄症例における検体採取法の提案



第V章 結語

悪性胆道狭窄症例での病理学的診断法としてはブラシ擦過細胞診が有用である。ENBD胆汁細胞診は肝外胆管癌、肝門部胆管癌症例で、かつERCP時にブラシ細胞診、鉗子生検が行えなかった症例では有用であるが、その他の症例での有用性は低く、ドレナージ法としてEBDを検討すべきである。

謝辞

今回の研究を遂行する機会および御指導、御鞭撻を賜りました、東京大学消化器内科 小俣政男教授に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり、有意義な御助言、御指導を頂きました辻野武先生、笹平直樹先生、平野賢二先生、伊佐山浩通先生、多田稔先生、吉田晴彦先生、福島敬宣先生に深く感謝いたします。

参考文献

1. Foutch PG, Kerr DM, Harlan JR, Kummert TD. A prospective, controlled analysis of endoscopic cytotechniques for diagnosis of malignant biliary strictures. *Am J Gastroenterol* 1991;86:577-80.
2. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37:383-93.
3. Kubota Y, Takaoka M, Tani K, Ogura M, Kin H, Fujimura K, Mizuno T, Inoue K. Endoscopic transpapillary biopsy for diagnosis of patients with pancreaticobiliary ductal strictures. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1700-4.
4. Macken E, Drijkoningen M, Van Aken E, Van Steenberghe W, Ruymann FW, Cibas ES, Carr-Locke DL. Brush cytology of ductal strictures during ERCP. *Acta Gastroenterol Belg* 2000;63:254-9.
5. Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, Gottlieb K, Flueckiger J, Bucksot LG, Lehman GA. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary

- obstruction. *Gastrointest Endosc* 2000;51:383-90.
6. Glasbrenner B, Ardan M, Boeck W, Preclik G, Moller P, Adler G.
Prospective evaluation of brush cytology of biliary strictures during
endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy*
1999;31:712-7.
 7. Schoefl R, Haefner M, Wrba F, Pfeffel F, Stain C, Poetzi R, Gangl A.
Forceps biopsy and brush cytology during endoscopic retrograde
cholangiopancreatography for the diagnosis of biliary stenoses. *Scand J*
Gastroenterol 1997;32:363-8.
 8. Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Matthewson K. A prospective
evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut* 1997;40:671-7.
 9. Sugiyama M, Atomi Y, Wada N, Kuroda A, Muto T. Endoscopic
transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing
biliary strictures: a prospective comparative study with bile and brush
cytology. *Am J Gastroenterol* 1996;91:465-7.
 10. Pugliese V, Conio M, Nicolo G, Saccomanno S, Gatteschi B. Endoscopic
retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: a
prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:520-6.

11. Ponchon T, Gagnon P, Berger F, Labadie M, Liaras A, Chavaillon A, Bory R. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:565-72.
12. Lee JG, Leung JW, Baillie J, Layfield LJ, Cotton PB. Benign, dysplastic, or malignant--making sense of endoscopic bile duct brush cytology: results in 149 consecutive patients. *Am J Gastroenterol* 1995;90:722-6.
13. Boberg KM, Jebsen P, Clausen OP, Foss A, Aabakken L, Schrumpf E. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:568-74.
14. Pugliese V, Barone D, Saccomanno S, Conio M, Aste H, Santi L. Tissue sampling from the common bile duct through endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoscopic papillo(sphincter)otomy and drainage in juxtapapillary malignancies. *Surg Endosc* 1987;1:83-7.
15. Uchida N, Kamada H, Ono M, Aritomo Y, Masaki T, Nakatsu T, Kuriyama S. How many cytological examinations should be performed for the diagnosis of malignant biliary stricture via an endoscopic nasobiliary drainage tube? *J Gastroenterol Hepatol* 2007.

16. Sharma BC, Kumar R, Agarwal N, Sarin SK. Endoscopic biliary drainage by nasobiliary drain or by stent placement in patients with acute cholangitis. *Endoscopy* 2005;37:439-43.
17. Lee DW, Chan AC, Lam YH, Ng EK, Lau JY, Law BK, Lai CW, Sung JJ, Chung SC. Biliary decompression by nasobiliary catheter or biliary stent in acute suppurative cholangitis: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2002;56:361-5.
18. Logrono R, Kurtycz DF, Molina CP, Trivedi VA, Wong JY, Block KP. Analysis of false-negative diagnoses on endoscopic brush cytology of biliary and pancreatic duct strictures: the experience at 2 university hospitals. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:387-92.
19. Tamada K, Higashizawa T, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Satoh Y, Ido K, Sugano K. Ropeway-type bile duct biopsy forceps with a side slit for a guidewire. *Gastrointest Endosc* 2001;53:89-92.
20. Lin LF, Siau CP, Ho KS, Tung JN. Guidewire technique for endoscopic transpapillary procurement of bile duct biopsy specimens without endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 2003;58:272-4.
21. Farrell RJ, Jain AK, Brandwein SL, Wang H, Chuttani R, Pleskow DK. The

- combination of stricture dilation, endoscopic needle aspiration, and biliary brushings significantly improves diagnostic yield from malignant bile duct strictures. *Gastrointest Endosc* 2001;54:587-94.
22. Dumonceau JM, Casco C, Landoni N, Frossard JL, Hadengue A, Pache JC, Genevay M, Morel P, Kumar N, Bongiovanni M. A new method of biliary sampling for cytopathological examination during endoscopic retrograde cholangiography. *Am J Gastroenterol* 2007;102:550-7.
23. de Bellis M, Fogel EL, Sherman S, Watkins JL, Chappo J, Younger C, Cramer H, Lehman GA. Influence of stricture dilation and repeat brushing on the cancer detection rate of brush cytology in the evaluation of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2003;58:176-82.
24. Ryan ME, Baldauf MC. Comparison of flow cytometry for DNA content and brush cytology for detection of malignancy in pancreaticobiliary strictures. *Gastrointest Endosc* 1994;40:133-9.
25. Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Moriyasu F, Yamagishi T, Serizawa H. Preoperative diagnosis and management of thick-walled gallbladder based on bile cytology obtained by endoscopic transpapillary gallbladder drainage tube. *Gastrointest Endosc* 2006;64:512-9.

26. Lee JG. Brush cytology and the diagnosis of pancreaticobiliary malignancy during ERCP. *Gastrointest Endosc* 2006;63:78-80.
27. Vandervoort J, Soetikno RM, Montes H, Lichtenstein DR, Van Dam J, Ruymann FW, Cibas ES, Carr-Locke DL. Accuracy and complication rate of brush cytology from bile duct versus pancreatic duct. *Gastrointest Endosc* 1999;49:322-7.
28. Bardales RH, Stanley MW, Simpson DD, Baker SJ, Steele CT, Schaefer RF, Powers CN. Diagnostic value of brush cytology in the diagnosis of duodenal, biliary, and ampullary neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1998;109:540-8.