

5-FU 併用 chemoradiation と Gemcitabine で根治手術が 可能となった局所進行膵頭部癌の 1 例

東北大学医学部消化器外科学分野, 同 分子病理学分野

乙供 茂 砂村 眞琴 元井 冬彦
阿部 忠義 福山 尚治 江川 新一
武田 和憲 古川 徹 松野 正紀

症例は 64 歳の女性で, 糖尿病の悪化と体重減少が出現し, 精査にて膵頭部癌として当科紹介となった。術前画像評価にて血管浸潤などから根治切除術は困難と判断された。術中所見においても総肝動脈・固有肝動脈への腫瘍浸潤を認め, 手術診断は Stage IVa, 胆道・消化管バイパス術を施行した。術後 5-FU 併用放射線療法 (Chemoradiation; 以下, CRT と略記) を施行し, その後外来にて Gemcitabine (以下, GEM と略記) 投与を行った。その結果, 原発腫瘍の縮小と CA19-9 の著明な減少を認め, 初回手術から 9 か月後に膵頭十二指腸切除術を施行した。さらに外来での GEM 投与を継続し, 初回手術から 1 年 7 か月経過した 2003 年 4 月現在, 画像上再発は認めていない。根治切除術が施行できない局所進行膵癌に対し, down staging を視野に入れて CRT と GEM の併用を行うことも選択肢の一つと考えられた。

はじめに

膵癌は, 本邦統計¹⁾によると全癌死の第 5 位に位置しており, 欧米の統計も同様な傾向を示している。通常型膵癌は全上皮性膵腫瘍の 93% を占め, 5 年生存率は 9.7% であり, 消化器系悪性腫瘍の中でも最も予後不良な疾患である。治療別の生存率では, 切除例で 5 年生存率が 12.2% であるのに対し, 姑息手術・非切除で 5 年生存率は 0~2% であり, 切除が長期生存を可能にする唯一の方法であることを示している²⁾。

膵癌の治療成績が不良である原因として, 幾つかの点が指摘できる。第 1 に, 特異的な初発症状に乏しく, 有効なスクリーニング法が確立していないため, 早期診断が困難であることが挙げられる (Stage I・II の比率は 4.1%)。その結果, 治療対象となる症例の大部分は Stage IV の高度進行癌となる。予後不良な第 2 の原因として, 切除可能であったとしても, 切除後高頻度に局所再発・

肝転移などを来すことが挙げられる。治療の対象となる高度進行膵癌は, 手術時既に周囲大血管や後腹膜に浸潤を来している症例が多く, 癌遺残手術 (R1 手術) が非常に多くなる。また手術時に既に微小な肝転移が存在している場合がある, との報告もある³⁾。さらに, 治療成績が改善されない第 3 の原因として, 有効な補助療法が確立されていないことが挙げられる。膵癌は多彩な遺伝子異常を持ち⁴⁾, 代表的な治療法である化学療法や放射線療法に対しても感受性に乏しく, 再発例に対する治療も確立されていない。

すなわち, 膵癌外科治療成績を改善するために, 対象の多くを占める Stage IV 症例を根治切除可能とするための新たな治療戦略の開発が, 重要課題の一つとなっている。

今回我々は根治切除が不能と判断した局所進行型膵頭部癌に対し, 姑息的バイパス術を施行した後, 5-FU 併用放射線療法 (Chemoradiation; 以下, CRT と略記) および塩酸 Gemcitabine (以下, GEM と略記) による補助療法を行い, その結果原発腫瘍が縮小して根治切除術を施行しえた症例を

< 2003 年 10 月 29 日受理 > 別刷請求先: 乙供 茂
〒980 8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 東北大学医学部消化器外科学

Table 1 Laboratory data upon admission

WBC	3,500 × 10 ³ / μl	T. bil	3.1 mg/dl	S. Amy	48 mg/dl
RBC	336 × 10 ⁴ / μl	D. bil	2.3 IU/dl	HbA _{1c}	9.5 %
Hb	10.8 g/dl	GOT	96 IU/l	FBS	436 mg/ml
Ht	31.3 %	GPT	11 IU/l	CEA	6.1 ng/ml
Plt	29.2 × 10 ⁴ / μl	ALP	1,211 IU/l	CA19-9	13,080 U/ml
		LDH	44 IU/l		
		Ch-E	218 mg/dl		

経験したので報告する。

症 例

患者：64 歳，女性

主訴：体重減少，黄疸

既往歴：糖尿病

家族歴：同胞に膵癌の発症あり。

現病歴：平成 13 年 8 月から糖尿病の悪化と体重減少が出現し，腹部超音波，腹部 CT 上，膵頭部に径 2.5 cm の腫瘍を指摘され，当科紹介となった。

入院時現症：眼球結膜に軽度黄疸を認めた。体表リンパ節の腫脹は無く，腹部は平坦にて腫瘍は触知しなかった。

入院時検査所見：血液生化学的検査では，閉塞性黄疸，肝・胆道系酵素の軽度上昇と，空腹時血糖・ヘモグロビン A_{1c}の上昇を認められた他は正常範囲であった。腫瘍マーカーは，CA19-9 が 13,080 U/ml と異常高値であった (Table 1)。

腹部 CT 所見：膵頭部に最大径 5 cm の辺縁不整な腫瘍があり，総肝動脈・門脈に接しており，同部への浸潤が強く疑われた。腫瘍より尾側の主膵管拡張を認めた (Fig. 1A, B)。

腹部血管造影所見：胃十二指腸動脈への浸潤と門脈圧排像を認めた (Fig. 2A)。

上部消化管内視鏡にて十二指腸粘膜への浸潤を認めた。

初回姑息手術所見：2001 年 9 月 20 日，初回手術を施行した。腫瘍は総肝動脈・固有肝動脈を取り囲み，同部に浸潤していたため，根治切除不能と判断し，総肝管空腸吻合術・胃空腸吻合術を施行した。手術時の肉眼所見から，膵癌取扱い規約⁵⁾により，Ph TS3 infiltrative type T4 CH (+) DU

(+) S (-) RP (+) PVp (+) Ach (+) PL (-) OO (-) N1 M0 Stage IVa と判定した。手術中に施行された針生検の病理組織診断は，中分化型管状腺癌であった (Fig. 3)。

初回手術後の治療：術後第 22 病日より，1 日 1.8 Gy の体外照射と同時に 5-FU 250 mg/day の持続静注を併用し，40 回，計 36 Gy の CRT を施行できた。退院後外来にて GEM 1,000 mg/body/回を約 6 か月間に渡り計 15 回施行した。その結果，CA19-9 の著明な減少 (Fig. 4)，および CT 上，原発腫瘍の著明な縮小を認めた (Fig. 1C, D)。腹部血管造影でも，門脈圧排像はほぼ消失した (Fig. 2B)。原発腫瘍の縮小と CT-AP により肝転移巢の出現がないことを確認できたため，初回手術から 9 か月間経過した時点で根治切除可能と判断した。

第 2 回手術所見：2002 年 6 月 13 日，膵頭十二指腸切除術を施行した。原発腫瘍は膵頭部に径約 1 cm，弾性硬に触知し，初回手術時所見の総肝動脈・固有肝動脈・門脈への浸潤は認めなかったものの，周囲組織への強い線維性癒着を認めた (Fig. 5)。膵癌取扱い規約により，Ph TS1 infiltrative type T1 CH (-) DU (-) S (-) RP (-) PV (-) A (-) PL (-) OO (-) N0 M0 Stage I PD-IIA-1 PCM (-) BCM (-) DPM (-) D1 R0 と判定された。

病理組織学所見：膵頭部全体の線維化を認め，その中に散在する中分化型管状腺癌の診断であった (Fig. 6)。規約によると，pCH (+) pDU (+) pS (-) pRP (-) pPV (-) pPL (-) pOO (-) pPCM (-) pBCM (-) pDPM (-) Scirrhoust type INF-γ ly0 v0 ne0 R0 n (-)，病理組織学的に

Fig. 1 Representative abdominal CT aspects. Large mass located on pancreatic head measuring 5cm, entrapping the main pancreatic duct, the common hepatic artery and the portal vein. Apparently no liver metastases or lymph nodes were involved (A, B). After chemoradiation and GEM, the mass has considerably shrunk. The main pancreatic duct dilatation was persistent (C, D)

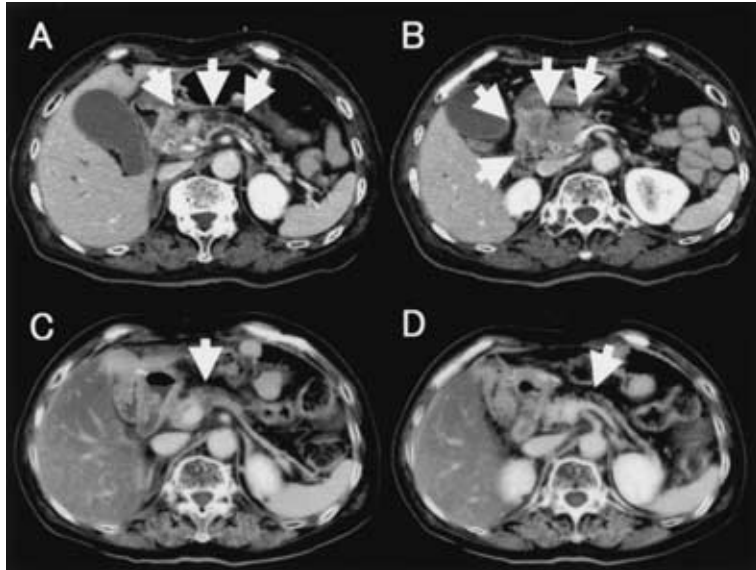
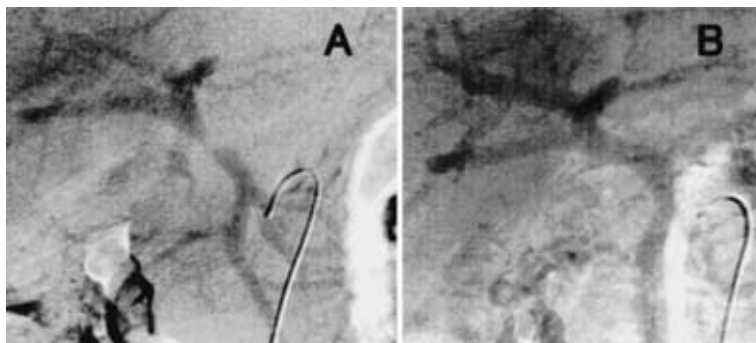


Fig. 2 The abdominal angiography showed external compression in the portal vein (A) And after chemoradiation and GEM, the portal vein stenosis was significantly diminished (B)



も癌遺残を認めなかった。

術後経過：術後は特に合併症なく経過し，退院後，再び外来で GEM 投与を開始し現在も継続中である．初回手術から 1 年 7 か月経過した 2003 年 4 月現在，CA19-9 の軽度高値(100 U/ml)を認めるが画像上の再発・転移の兆候は無く，quality

of life は良好である．

考 察

これまで遠隔転移を伴わない根治切除ができない局所進行型膵癌に対しては，5-FU を併用した体外照射や術中照射などの放射線療法が施行され⁶⁾⁻⁸⁾，延命効果や徐痛効果が確認されるものの

Fig. 3 The histological findings of the biopsy showed tubular adenocarcinoma with moderate differentiation.

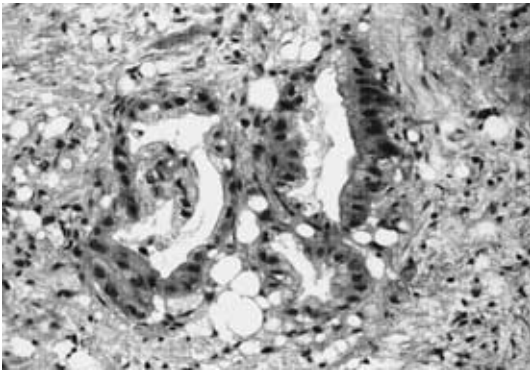
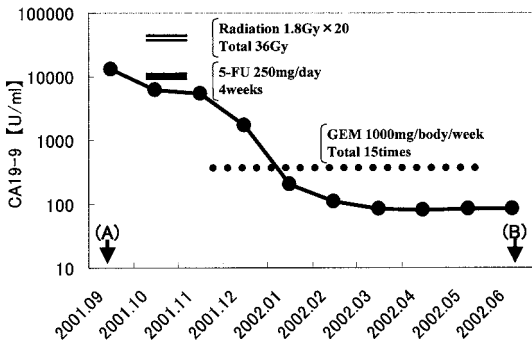


Fig. 4 Clinical course (Chemoradiation and GEM) and transition of the CA19-9. (A) is the day of the first bypass operation (20 September, 2001) and (B) is the day of the second curative operation (13 June, 2002)



いまだ満足できる成績が得られていない^{9,10)}。膵癌全国登録によれば、単開腹あるいは姑息手術施行後に、制癌剤治療や術中放射線療法を施行することにより、有意に予後が改善されることが報告されているが、生存期間の中央値はいずれも5~6か月、5年生存率は0~2%である。対象とする症例が異なるので単純な比較はできないが、切除可能な症例では5年生存率10~18%が得られており、膵癌で長期生存が期待できる治療法は、依然として切除を中心とした集学的治療のみであるといえる²⁾。

Fig. 5 The resected specimen. A fibrotic tumor measuring 1.0/1.0 cm in size located on the pancreatic head.

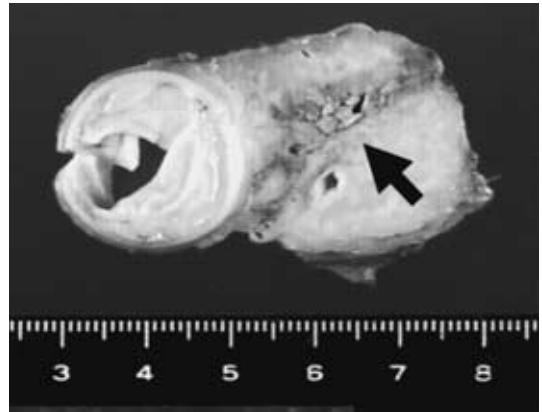
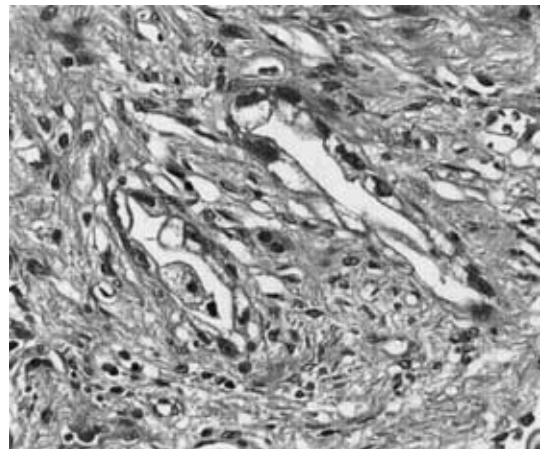


Fig. 6 Histological findings on routine H&E staining. Tubular adenocarcinoma with moderate differentiation invading the main pancreatic duct.



化学療法初回例の膵癌患者を対象とし、GEM単独投与群と5-FU単独投与群の2群で比較試験が行われ、その結果、症状緩和効果において5-FU群の有効率4.8% (3/63) に対し、GEM群の有効率は22.2% (14/63) と有意にGEM群が良好であったうえに、1年生存率はGEM群で18%、5-FU群で2%であり、生存期間もGEM群で有意に延長していたことが明らかとなった¹¹⁾。GEMはいまだ予後の厳しい膵癌患者の quality of life 向

上に大きく寄与していると考えられる。2001年4月に本邦において膵癌に対するGEMの保険適応が認められ、現在は膵癌に対する第1選択薬となっている¹²⁾。少ないながらも、著効を示した症例も報告され始めており¹³⁾、今後症例の蓄積で、その治療効果がより明らかになっていくと考えられる。また、GEM単独による臨床的効果の限界から、放射線療法や他の抗癌剤との併用療法も多く検討されているが、第III相試験における併用療法がGEM単剤投与を上回るとの報告は得られていない^{14)~19)}。

局所進行型膵癌に対するCRTの有効性はこれまでも示されてきたが、長期生存が得られたという報告はない²⁰⁾²¹⁾。これはCRTの治療効果は原発巣にのみ限定されており、肝転移などの遠隔転移によって予後が規定されることが原因と考えられている。CRTによる治療効果が生存期間の延長に反映されるためには、局所コントロールを最大限に延長させると同時に、遠隔転移を制御する必要がある。当科では1998年より局所進行膵癌治療としてCRTを開始し、2002年4月までに19例に施行している。median survivalは14.2か月である。CRTにて腫瘍が縮小し、切除が可能になった報告も存在するが²²⁾、本症例のように動脈系・門脈系の広範囲に渡って浸潤している原発腫瘍がほぼ消失し、切除により組織学的にその効果が確認できた症例はこれまで報告されていない。本症例では、CRTによる局所制御とGEMの遠隔転移の予防が切除に結びついたと考えられ、初回手術後1年7か月、切除後10か月を経た現在でも、再発の兆候はなく生存中である。

GEMを含めた集学的治療は、今後の膵癌治療の標準的治療となると考えられる。その際、集学的治療が著効を示して根治切除が可能な状態になった時、切除に踏み切る時期が問題になる。今回、手術に踏み切った理由として、1) 主病巣に対して治療が著効し、癌遺残のない切除が可能と考えられ、2) 治療中に遠隔転移の出現がなかったこと、しかしその一方で、3) 腫瘍マーカーは完全には正常化せず、正常域の2倍以上の値で推移しGEMによる効果が限界と考えられた、が挙げら

れる。過去の報告からも非手術療法だけでは腫瘍の根治は困難であり、切除により腫瘍を根治的に切除しえたことは妥当であったと思われる。現在当科では、局所進行膵癌に対しCRTとGEMを用いたレジメンを作製し、症例を集積している。CRTとGEM併用による抗腫瘍効果の評価とともにdown stagingの可能性についても明らかとしたいと考えている。

文 献

- 1) がんの統計編集委員会：がんの統計 01 財団法人がん研究振興財団、東京、2001、p42-43
- 2) 江川新一、松野正紀：日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括。膵臓 18：101-169, 2003
- 3) Amikura K, Kobari M, Matsuno S：The time of occurrence of liver metastasis in carcinoma of the pancreas. Int J Pancreatol 17：139-146, 1995
- 4) 堀井 明：膵癌の遺伝子診断。日消病会誌 100：292-297, 2003
- 5) 日本膵臓学会編：膵癌取り扱い規約。第5版。金原出版、東京、2002
- 6) Mortel CG, Childs DS, Reitmeier RJ et al：Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet 2：865-867, 1969
- 7) Mortel CG, Frytak S, Hann RG et al：Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma：a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-Fluorouracil), and high dose radiation + 5-Fluorouracil. Cancer 48：1705-1710, 1981
- 8) Gastrointestinal Tumor Study Group：Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas：comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. J Natl Cancer Inst 80：751-755, 1988
- 9) 仁尾義則、田村勝弘：膵癌の化学療法。外科治療 79：41-49, 1998
- 10) 砂村真琴、江川新一、松野正紀ほか：膵癌切除後再発の対策と治療。日外会誌 100：200-205, 1999
- 11) Burris III HA, Moore MJ, Anderson J et al：Improvements in survival and clinical benefit patients with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer；a randomized trial. J Clin Oncol 15：2403-2416, 1997
- 12) Okada S, Ueno H, Okusaka T et al：Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancre-

- atic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 31 : 7 12, 2001
- 13) 辻江正徳, 中森正二, 中水流正一ほか : Gemcitabine 投与により肝転移が消失した膵癌術後肝転移再発の 1 例 . *癌と化療* 30 : 297 301, 2003
- 14) Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S et al : Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 81 : 138 143, 2002
- 15) Poggi MM, Kroog GS, Russo A et al : Phase I study of weekly gemcitabine as a radiation sensitizer for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 : 670 676, 2002
- 16) Wang X, Ni Q, Jin M et al : Gemcitabine or gemcitabine plus cisplatin for in 42 patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 24 : 404 407, 2002
- 17) Colucci G, Giuliani F, Gebbia V et al : Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma ; a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell 'Italia Meridionale. *Cancer* 94 : 902 910, 2002
- 18) Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J et al : A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 87 : 161 167, 2002
- 19) Berlin JD, Catalano P, Thomas JP et al : Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma ; Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 20 : 3270 3275, 2002
- 20) Mawdsley S, Hall M, Glynne-Jones R : Locally advanced pancreatic cancer treated with radiation and 5-fluorouracil. *Clin Oncol* 14 : 308 312, 2002
- 21) Douglas BE, James LA : Chemoradiation for localized pancreatic cancer ; Another perspective. *Ann Surg Oncol* 6 : 4 7, 1999
- 22) Christopher HC, James LA, Douglas BE et al : Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 : 1293 1302, 2002

Curatively Resected Locally Advanced Pancreatic-Head Cancer by Down-Staging
with 5-FU-Based Chemoradiotherapy and Gemcitabine : A Case Report

Shigeru Ottomo, Makoto Sunamura, Fuyuhiko Motoi, Tadayoshi Abe, Shouji Fukuyama,
Shinichi Egawa, Kazunori Takeda, Toru Furukawa and Seiki Matsuno

Division of Gastroenterological Surgery and Molecular Pathology , Tohoku University Medical School

A 64-year-old woman with a history of diabetes and worsening weight loss was diagnosed with locally advanced pancreatic cancer based on radiological examination including computed tomography (CT) and angiography. At surgery, we found that the common hepatic artery and portal vein had been invaded by a pancreatic-head tumor. She underwent a course of chemoradiotherapy with a total of 40 Gy directed to the tumor and continuous systemic infusion of 5-FU after palliative surgery. Intravenous administration of gemcitabine was instituted after chemoradiotherapy, and the tumor dramatically shrank, relieving major vessel stenosis. Serum CA19-9 also decreased. Pancreatoduodenectomy was successful, with no residual tumor and a high probability of cure 9 months after initial surgery, and the woman has shown no sign of recurrence in 19 months. In conclusion, chemoradiotherapy with 5-FU followed by systemic administration of gemcitabine is effective in down-staging for unresectable pancreatic cancer.

Key words : pancreatic cancer, chemoradiotherapy, gemcitabine

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 37 : 434 439, 2004]

Reprint requests : Shigeru Ottomo Division of Gastrointestinal Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

1 1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, 980 8574 JAPAN