

症例報告

Gemcitabine が著明に奏功した切除不能胆嚢癌の1例

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座腫瘍制御学・消化器外科学, 同 腫瘍病態学 (発生病理学)¹⁾,

鹿児島大学フロンティアサイエンス研究推進センター先端医療開発分野²⁾

樋渡 清司 新地 洋之 前村 公成 梅北 善久¹⁾
久保 文武 迫田 雅彦 上野 真一 島田麻里緒
高尾 尊身²⁾ 愛甲 孝

症例は63歳の女性で、肝転移を伴う胆嚢癌の術前診断で手術を施行した。術中所見では胆嚢頸部は硬化しており、肝床部には40mm大の腫瘍を形成していた。肝床部の腫瘍生検の結果、腺癌の診断であった。広範な肝十二指腸間膜浸潤を認め、根治術は困難と判断し閉腹した。術後 gemcitabine 500mg/m² (800mg/body) の投与を、3週投与1週休薬で1クールとして施行した。3クール施行後に腫瘍は画像上ほぼ消失したため、胆嚢摘出目的に再手術を施行した。しかし、周囲組織との強固な癒着を認め、胆嚢摘出は施行できなかった。肝床部の生検で腫瘍細胞を認めなかった。現在24クール終了し、画像上腫瘍を確認しえず、術後4年の現在も生存中である。胆嚢癌は抗癌剤感受性が低く、一般的に予後不良であるが、gemcitabine が著効し長期生存中のまれな症例を経験したので報告する。

はじめに

日本胆道癌登録統計の結果によると胆嚢癌における全体の切除率は69.8%、切除された中での5年生存率は42%である¹⁾。さらに、胆道癌取扱い規約第4版²⁾におけるStage IV胆嚢癌の5年生存率は9%で、非治癒切除症例においては2%となっている。また、山口ら³⁾による胆嚢癌非切除16例の検討では、最長生存例は1年2か月となっており、非治癒切除ならびに非切除症例での長期予後は不良である。そのような症例に化学療法が数多く施行されてきたが、近年では gemcitabine を柱とする regimen で治療効果の改善を認めた報告が散見されている⁴⁾⁵⁾。

今回、我々は肝臓および肝十二指腸間膜浸潤により、切除不能と診断した胆嚢癌に対し、gemcitabine が著効し、画像上3年9か月腫瘍を確認しえず、生存している症例を報告する。

症 例

患者：63歳、女性

主訴：右背部痛

既往歴：45歳時より高血圧にて内服加療。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2001年8月下旬、上記主訴にて前医を受診した。右季肋部にも圧痛を認めた。胸部X線写真検査ならびに腹部超音波検査で胆嚢結石症を指摘された。同日同院入院となり、腹部CT、腹部超音波検査で高度の肝浸潤を伴う胆嚢癌が疑われたため、2001年9月下旬当科紹介入院となった。

当院入院時現症：身長145cm、体重64.7kg、パーセントIBW142%と肥満を認めた。貧血、黄疸はなし。軽度の左背部痛と、右季肋部に圧痛を認めた。表在リンパ節を触知しなかった。

入院時検査所見：末梢血液検査では特に異常を認めず、生化学検査ではCRP 1.6mg/dlと軽度上昇していた。腫瘍マーカーはCEA 1.7ng/ml、CA19-9 18.4U/mlと基準値内であった。

腹部超音波検査：胆嚢内には胆泥を認め、胆嚢

<2006年2月22日受理>別刷請求先：樋渡 清司
〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座腫瘍制御学・消化器外科学

Fig. 1 a : Abdominal CT showed a stone diameter in 13mm and wall thickness of gall bladder and low density area which had ring enhancement in liver. b : Abdominal CT after 3 cycles chemotherapies didn't obviously point out tumorous lesion in gall bladder and liver.

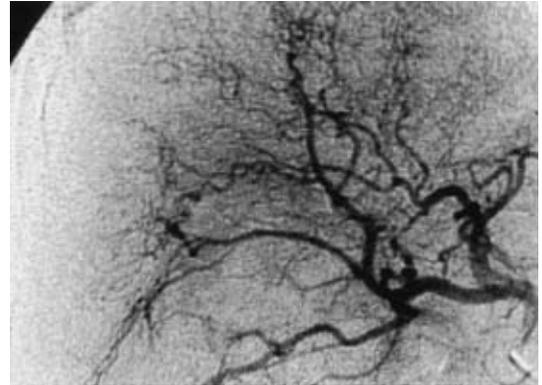


頸部に径 13mm の結石を認めた。胆嚢底部から肝床部に不均一な低エコー域を認め、胆嚢壁と肝実質との境界は不明瞭であった。

腹部 CT : 径 13mm の結石が胆嚢頸部に陥頓し、胆嚢の壁肥厚を認め、それより肝床部に連続するように、内部にリング状の造影効果を有する低吸収域を認めた。また、肝内胆管後区域枝は総胆管に直接合流していた (Fig. 1a)。

CT during arteriportography (CTAP) : 胆嚢底部に壁肥厚部から肝床部にかけて辺縁部を中心

Fig. 2 Angiographies revealed that there is no occlusive lesion at cystic artery and no abnormality such as vascular encasement in hepatic artery and portal vein.



に強い造影効果を認めた。壁の一部に小嚢胞性病変を認めた。

MRI : 胆嚢頸部の結石と胆嚢の壁肥厚を認め、胆嚢底部から肝 S4 にリング状の造影効果を有する 41×33mm の辺縁不整な病変を認めた。

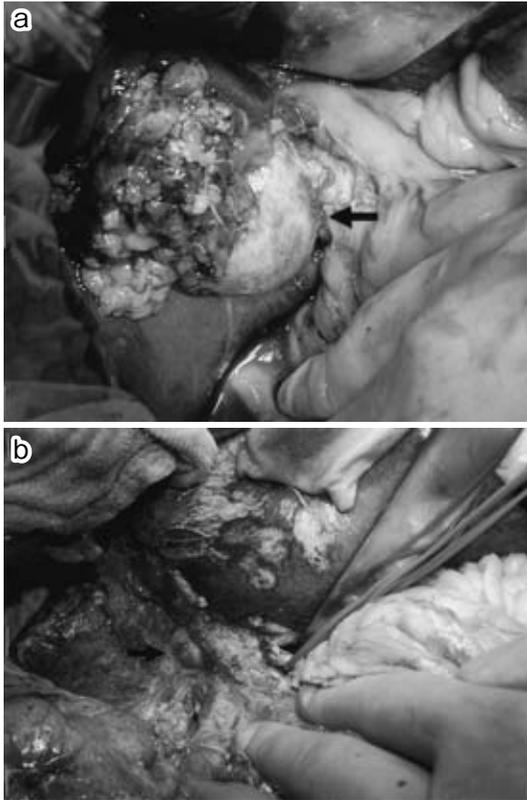
血管造影検査 : 胆嚢周囲の肝実質は濃染されていたが、胆嚢動脈の途絶はなく、肝動脈や門脈に明らかな encasement を認めなかった (Fig. 2)。

いずれの検査でも明らかなリンパ節腫大や、他臓器の腫瘍性病変はなかった。

胆嚢の病変は壁肥厚が中心で、明らかな隆起成分を認めず、胆嚢壁の一部に小嚢胞性病変を認めるなど、黄色肉芽腫性胆嚢炎に肝膿瘍が合併したものと診断したが、平坦型胆嚢癌とそれに伴う肝浸潤との鑑別は困難であった。

第 1 回目手術所見 : 2001 年 9 月下旬に手術を施行した。開腹所見では、胆嚢体部から頸部にかけて表面は一部白色調を呈し、著明な壁の硬化と腫大を認めた (Fig. 3a)。胆嚢頸部には結石が陥頓していた。肝床部から肝 S4 に径 40mm の硬結として触知し、診断確定のために BSC バイオプシーシステム 14G (Boston Scientific Corporation) で肝 S4 の生検を行った。術中迅速組織診断で異型細胞が腺管構造を呈しており、腺癌と診断された。胆嚢頸部には結石が陥頓し、頸部から肝十二指腸間膜にかけて高度の浸潤所見を認めた。さらに、

Fig. 3 a : Intraoperative findings at the first operation revealed that the gall bladder was much hard and swelling (arrow), turned white and there was a mass diameter in 40mm at liver. b : Intraoperative findings after chemotherapy revealed that the gall bladder atrophied and adhered around tissue (arrow).

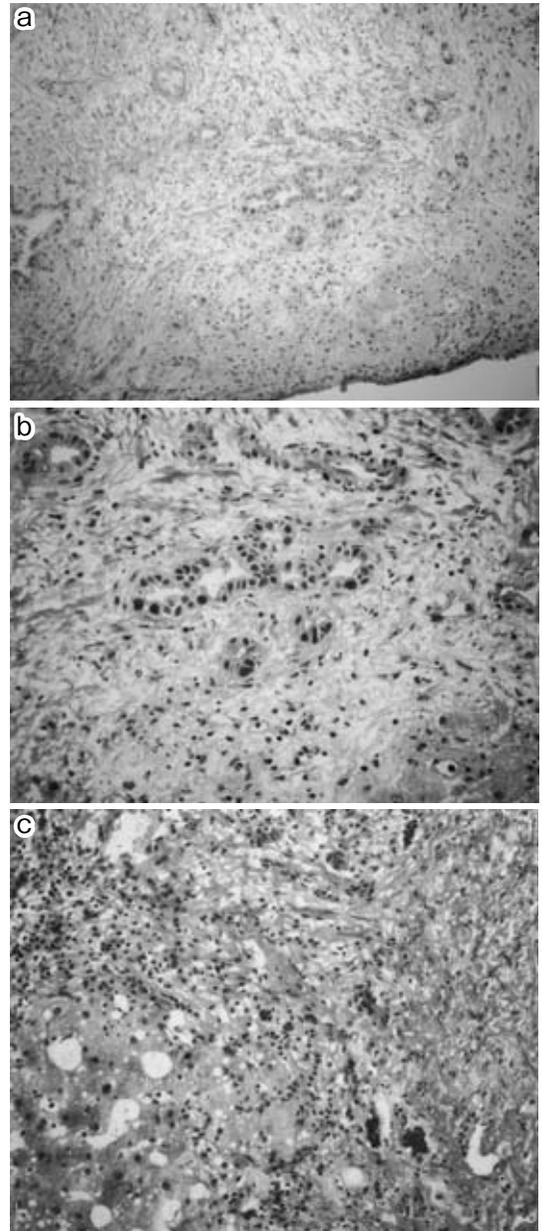


右門脈, 右肝動脈, 胆管後区域枝は胆嚢と強固に癒着しており, 姑息的な胆嚢摘出さえ不可能と判断し, 手術不能症例と考え閉腹した. 平坦浸潤型 S₂, Hinf₃, Binf₃, PVp₂, Aph₂, H0, P0, Nx, Stage IVaであった.

病理組織学的検査所見: 核の腫大した異型細胞が不規則な小型腺管を形成しながら線維性間質を伴って増生しており, 腺癌と診断された (Fig. 4 a, b).

化学療法: Gemcitabinを通常量の半量である 500mg/m² (800mg/body) を3週投与 (第1, 8, 15日) 1週休薬の組み合わせを1クールとして, 術後第13病日より治療を開始した. 副作用は特に

Fig. 4 a, b: Liver biopsy specimen at the first operation showed that atypical cells increased in forming irregular small ducts with fibrous framework and was diagnosed as adenocarcinoma by gall bladder cancer invasion (a : H.E.stain, ×200) (b : H.E.stain, ×400). c : Liver biopsy specimen after chemotherapy showed increased pseudobileduct and infiltration of lymphocytes. No tumor cell was detected.



認めず、第31病日に自宅退院となった。

以後は紹介医で同治療を継続した。3クール投与終了後の2001年12月下旬の腹部CTで、肝臓の造影効果を有する部位は3.1×1.2cmで縮小率72%と著明な縮小効果を認めた。原発巣の胆嚢癌の評価は術前同様、軽度の壁肥厚を認めるのみで、不能であった。5クール目終了後の腹部CTでは肝内、胆嚢含め明らかな腫瘍性病変を指摘しえなかった(Fig. 1b)。その後もgemcitabineの投与は計17クール(総投与量40.8g)行われ、経過中腫瘍の再燃はなく、副作用も認められなかった。2003年8月下旬、CTおよび血管造影を施行したが腫瘍は指摘しえず、肝臓への浸潤も著明な退縮を認めており、前回手術所見で問題となった肝十二指腸間膜への浸潤も明らかでなかったことにより、切除による根治が可能と考え、再度切除目的に同年11月初旬当科入院となった。

腹部超音波検査：胆嚢頸部には結石が数個認められ、胆嚢は著明に萎縮していた。腫瘍性病変や胆嚢壁肥厚を認めなかった。

腹部CT：胆嚢は萎縮しており、数個の結石を認めた。胆嚢頸部は軽度の壁肥厚を呈していた。胆嚢体部、底部に所見はなかった。リンパ節腫脹、他臓器転移は認められなかった。

第2回目手術所見：2003年11月中旬に再手術を施行した。腹水は認めなかった。胆嚢は高度に萎縮し、肝内に埋没していた。周囲組織との剥離は強固な線維性癒着により不可能であった。また、胆管後区域枝は、3管合流部直上より分岐していた。胆嚢頸部からcallot三角にかけて高度の癒着により剥離不可能であった(Fig. 3b)。前回腫瘍を触知した肝床部からS4には腫瘍を認めず、化学療法の効果を確認する目的で初回と同部位の肝S4を生検し、術中迅速組織診断を行ったが、癌細胞は認められなかった。12p, 12aリンパ節を郭清し、術中迅速診断に提出したが、やはり癌細胞は認められなかった。胆道癌取扱い規約第5版に基づき、T1, N0, H0, P0, M0 s Stage Iと診断し閉腹した。

病理組織学的検査所見：偽胆管の増生と炎症細胞の浸潤を認め、腫瘍細胞は認められなかった

(Fig. 4c)。これらの所見は、化学療法の効果により癌細胞および肝細胞がアポトーシスあるいは壊死を起し、炎症細胞が関与している過程ならびに再生反応を反映しているものと考えられる。

術後経過：特に問題はなく、術後第7病日よりgemcitabine 800mg/bodyの投与を術前同様のregimenで再開した。第11病日紹介医に転院となった。Gemcitabineは、2004年11月まで、24クールtotal 57.6gの投与を施行した。投与中副作用はなく、2回の手術直後の投与を除いて、すべて外来で投与可能であった。外来通院も1人で行っており、quality of lifeも保たれていた。2004年11月からUFT内服に変更したが、嘔気が強く中止となった。現在、化学療法は施行していない。初回手術後、約4年経過し、画像上再発は認められていない。

考 察

胆嚢癌は、その解剖学的特性ならびに、腫瘍の悪性度により、発見時にはすでに手術不能となっていることも少なくない予後不良な疾患である。本症例は、術前、黄色肉芽腫性胆嚢炎と胆嚢癌の鑑別に苦慮した。諸報告においても両者の術前の鑑別は困難とされ、並存することもまれではない^{6,7)}。本症例では、CT, US上、胆嚢の部分的壁肥厚、同部位における壁内の嚢胞性病変の存在、胆嚢結石の頸部陥屯を指摘され、特に壁内の嚢胞性病変の存在より術前は黄色肉芽腫性胆嚢炎が疑われた。しかしながら、術中迅速診断で肝浸潤、肝十二指腸間膜浸潤を伴った胆嚢癌と診断された。

日本胆道癌登録統計¹⁾によると胆嚢癌4,774例中、切除率は69.8%、さらに切除症例の5年生存率は42%である。当科での1987年から2002年までの根治切除施行38症例における進達度別の5年生存率は、m, mpでは80.0%、ssでは52.9%、se, siでは20.0%であった⁸⁾。胆道癌取扱い規約第4版²⁾において、本症例のようなStageIV胆嚢癌の切除後の5年生存率は9%、さらに非切除症例では、2%と極めて予後不良である。

手術不能胆嚢癌に対する化学療法も種々試みられているが、確立した有効な化学療法は報告され

ていない。Gemcitabine は本邦では1999年に非小細胞肺癌の治療薬として承認され、膵癌に対しては、2001年4月に承認された新しい抗腫瘍薬である。抗腫瘍効果は非小細胞肺癌、膵癌のみにとどまらず、肝胆道系、腎臓、胸膜、卵巣など広範囲の悪性腫瘍に対し認められるとの報告がある^{9)~11)}。

Gemcitabine は代謝拮抗剤に分類され、癌細胞内で3リン酸化物に代謝され、DNA合成を阻害する。さらに、その代謝物は細胞への高い蓄積効果を持ち、抗腫瘍効果を発揮する¹²⁾。Pub Medにより「gallbladder cancer」,「gemcitabine」をキーワードに2001年から2005年で検索した結果、Gallardoら⁴⁾は、切除不能胆嚢癌に対して、Gemcitabine 1,000mg/m²を26症例に使用し、奏効率は36%で、平均生存期間は30週であったと報告している。Malikら⁵⁾はgemcitabineとcisplatinの併用療法を11症例に施行し、奏効率は64%であり、うち1例にCRを得られたと報告している。Gemcitabine以外の抗癌剤では、同様に「gallbladder cancer」,「chemotherapy」で検索した文献の検討で、Pattら¹³⁾が5FUとINF α の併用療法により34%、Ellisら¹⁴⁾が5FU、epirubicine, cisplatinの併用療法で40%、Ducreuxら¹⁵⁾が、5FUとcysplatinで24%の奏効率をそれぞれ報告している。

本症例はgemcitabineを通常の半量投与で、まったく副作用が出現することもなく、長期間継続投与することができた。3クール終了時点で著明な腫瘍縮小効果が得られ、5クール終了時点で、画像上ほぼ腫瘍が消失したことから、gemcitabineに対し感受性が強い腫瘍であったことが推定されるが、1回投与量を減らし、長期間継続投与できたことも著明な効果が継続できている一因と思われる。

胆嚢癌に対する化学療法はさまざまに試みられているが、効果に乏しく、現在のところ定まったregimenはない。今回、我々はgemcitabineを使用し、著明な効果をあげることができた。胆嚢癌に対するgemcitabineの使用については、文献上もまだ少なく、それぞれの臨床試験の母集団も小さ

いため、定まった投与方法はないが、本症例のように著明な効果を示す場合も存在する。

現在、初回手術後4年が経過し、画像上は腫瘍の消失が継続しているが、2回目の手術における肝生検では、必ずしも治療効果による腫瘍細胞の変性が示されたものではない。いまだ完全寛解とは言いきれず、今後も慎重な経過観察が必要である。

今後さらなる症例の蓄積が望まれるが、胆嚢癌に対する化学療法として、gemcitabineの使用も有用な選択薬の一つとして考慮されるべきである。

文 献

- 1) Nagakawa T, Kayahara M, Ikeda S et al : Biliary tract cancer treatment : results from the biliary tract cancer statistics registry in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **9** : 569—575, 2002
- 2) 日本胆道外科研究会編 : 胆道癌取扱規程. 第4版. 金原出版, 東京, 1997
- 3) 山口晃弘, 磯谷正敏, 原田 徹ほか : 進行胆嚢癌の非治癒切除・非切除例の手術成績. *消画像* **1** : 701—706, 1999
- 4) Gallardo JO, Rupio B, Fodor M et al : A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* **12** : 1403—1406, 2001
- 5) Malik IA, Aziz Z, Zaidi SHM et al : Gemcitabine and cisplatin is a highly effective combination chemotherapy in patients with advanced cancer of the gallbladder. *Am J Clin Oncol* **26** : 174—177, 2003
- 6) 北川 晋, 中川正昭, 山田哲司ほか : 黄色肉芽腫性胆嚢炎の臨床病理学的検討. *日外会誌* **91** : 1001—1010, 1990
- 7) 門野 潤, 浜田信男, 海江田衛ほか : 黄色肉芽腫性胆嚢炎と胆嚢癌が並存した1例. *日消外会誌* **34** : 605—609, 2001
- 8) 又木雄弘, 高尾尊身, 新地洋之ほか : 臨床病理学的因子に基づいたss胆嚢癌に対する肝切除術式の検討. *日消外会誌* **37** : 274—282, 2004
- 9) 川真田修, 宇田征史, 森 雅信ほか : GemcitabineにてQOL改善と延命が得られたび慢性悪性胸膜中皮腫の1例. *癌と治療* **30** : 551—554, 2003
- 10) 伊藤公彦, 安達 進, 飯島隆史ほか : Gemcitabine, Docetaxel 併用療法が奏功した再発卵巣癌の2例. *癌と治療* **30** : 141—144, 2002
- 11) 高梨訓博, 本間久登, 女澤慎一ほか : Gemcitabine/5FU 併用化学療法が奏功した胆管細胞癌の1例. *肝臓* **44** : 301—306, 2003
- 12) Huang P, Chubb S, Plunkett W et al : Action of 2', 2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* **51** : 6110—6117, 1991

- 13) Patt YZ, Jones DV Jr, Hoque A et al : Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* **14** : 2311—2315, 1996
- 14) Ellis PA, Norman A, Hill A et al : Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. *Eur J Cancer* **31** : 1594—1598, 1995
- 15) Ducreux M, Rougier P, Fandi A et al : Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* **9** : 653—656, 1998

A Case Report of an Unresectable Gall Bladder Cancer which Showed Great Response by Gemcitabine

Kiyokazu Hiwatashi, Hiroyuki Shinchi, Kose Maemura, Yoshihisa Umekita¹⁾,
Fumitake Kubo, Masahiko Sakoda, Shinichi Ueno, Mario Shimada,
Sonshin Takao²⁾ and Takashi Aikou

Department of Surgical Oncology and Digestive Surgery, Department Tumor Pathology¹⁾ and Frontier Science Research Center Section of Frontier Medicine²⁾, Kagoshima University School of Medicine

A 63-year-old woman diagnosed with gall bladder cancer and liver invasion was found in intraoperative findings to have a hard gall bladder neck was hard and a mass 40mm in diameter in the liver bed. Pathological diagnosis of the tumor biopsy specimen was adenocarcinoma. The patient was inoperable due to gall bladder cancer having invaded a wide range of the hepatoduodenum ligament. After surgery, she underwent treatment with Gemcitabine 500mg/m² (800mg/body) on days 1, 8, and 15 over 28 days. The tumor disappeared on CT and US examination 5 cycles later, so we reoperated to remove the gall bladder, but were unsuccessful due to strong gall bladder adhesion. The biopsy specimen of the liver bed did not show any malignancy. The patient has undergone 24 cycles of Gemcitabine and remains well after 4-year follow up.

Key words : gall bladder cancer, gemcitabine, unresectable

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **39** : 1397—1402, 2006]

Reprint requests : Kiyokazu Hiwatashi Department of Surgical Oncology and Digestive Surgery,
Kagoshima University School of Medicine
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8520 JAPAN

Accepted : February 22, 2006