

症例報告

非治癒切除肝硬変合併胆嚢癌に術後補助化学療法として 低用量 Gemcitabine 投与を行い長期無再発生存中の1例

浜松医科大学第2外科, 同 放射線診断部¹⁾, 同 病理部²⁾

福本 和彦 鈴木 昌八 森田 剛文 大石 康介
鈴木 淳司 稲葉 圭介 坂口 孝宣 竹原 康雄¹⁾
馬場 聡²⁾ 今野 弘之

症例は55歳の男性で、心窩部痛を主訴とし、当科入院後の検査で肝内直接浸潤と大網浸潤を有する胆嚢癌と診断された。また、B型肝炎ウイルスによる肝硬変を合併していた。癌浸潤のある大網とともに肝S4a+S5部分切除術を行い、肝外胆管切除・胆道再建術を併施した。少量の腹水貯留を認め、リンパ節郭清はD₁郭清に留めた。病理組織学的には高～中分化管状腺癌から成るpT₄, pN₀, pM(-), fStage IV aの胆嚢癌であり、pHM₂のため非治癒切除となった。再発を危ぐし、補助化学療法として低用量Gemcitabine(以下、GEM)療法を施行した。術後1年目はGEM 400mg/回/週、3週投与1週休薬を継続し、以後は隔週投与とした(総投与量48,800mg)。5年経過した現在、再発なく社会復帰している。胆道癌切除例に対する低用量GEM化学療法は、quality of lifeを損なうことなく継続可能な補助療法の一つとして期待できる。

はじめに

胆嚢壁は薄く、粘膜筋板がないため、容易に漿膜下組織に進展し、周囲臓器に浸潤する¹⁾。進行胆嚢癌の唯一の根治的治療法は外科切除であるが、肉眼的に治癒切除術が行いえたとしても、満足すべき治療成績がえられていないのが現状である²⁾。このため、胆嚢癌の治療成績を向上させるためには、切除術後の補助化学療法を含めた集学的治療の必要性が指摘されている。Gemcitabine hydrochloride(以下、GEM)は膀胱癌に対する化学療法剤として、従来の治療薬に比し、優れた治療効果が報告されている。一方、胆道癌切除例に対する補助化学療法として有効な化学療法剤や多剤併用によるレジメンとして確立されたものはない^{3,4)}。

我々は肝硬変を合併していたため、局所の制御を重点に置いた切除術を施行したが、病理組織学的検査の結果、非治癒切除となった進行胆嚢癌症例に対し、術後早期から低用量のGEM投与を継

続した。その結果、癌再発なく、長期生存が得られている症例を経験したので報告する。

症 例

患者：55歳，男性

主訴：心窩部痛

既往歴：43歳，B型慢性肝炎。45歳，狭心症。

現病歴：2002年11月下旬，心窩部痛がみられ，近医での精査で肝浸潤を伴う進行胆嚢癌と診断され，当科外来を受診した。

入院時現症：貧血，黄疸を認めず。体表リンパ節や腹部腫瘍を触知せず。腹水はなかった。

血液検査所見：HBs抗原陽性であり，血清総ビリルビン値(1.2mg/dl)と肝酵素(AST, 43U/l; ALT, 51U/l)は軽度上昇していた。血清アルブミン値は正常であり，血小板数は16.5万/μlであった。CEA値が16.2ng/dlと上昇していた。ICG15分値は12.5%であった。

腹部超音波検査：腹水は認めず。肝辺縁は鈍。胆嚢底部に腫瘍を認め，肝実質への浸潤が疑われた。

腹部CT：肝表面には著明な結節様変化を認め

<2008年1月30日受理>別刷請求先：福本 和彦
〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1 浜松医科大学第2外科

なかったが、肝辺縁は鈍で右葉には軽度の萎縮がみられた。胆嚢底部から胆嚢床にかけて、周囲が造影され、肝臓との境界が不鮮明な径5cm大の腫瘍を認めた。胆嚢に付着している大網への浸潤も疑われた。胃体上部背側には胃静脈瘤がみられた (Fig. 1)。

MRCP 検査：胆嚢管は描出されなかったが、総胆管に狭窄なく、肝内胆管にも異常所見はみられなかった (Fig. 2)。隣胆管合流異常はなかった。

腹部血管造影検査：胆嚢底部の腫瘍に一致して淡い染まりがみられた。胆嚢動脈、右肝動脈、門脈への encasement は認めなかった。

以上より、肝浸潤および大網浸潤を伴う進行胆嚢癌と診断し、2002年12月に開腹術を施行した。

手術所見：両側肋弓下切開で開腹すると、肝周囲に少量の腹水を認めたが、腹膜播種はなかった。肝表面には結節様変化がみられ、肝硬変の状態と考えられた。大網への直接浸潤のため、胆嚢底部全体にわたり大網が強固に癒着していた。術中超音波検査で肝転移を認めず、肝内直接浸潤の程度は Hinf₂ と診断した。結腸間膜前葉を含めて癌浸潤が疑われる大網を切離した後、総肝管および十二指腸上縁のレベルで剥離された胆管を切離した。肝十二指腸間膜内に腫大したリンパ節はなかった。迅速病理組織学的検査で肝側および十二指腸側の胆管断端に癌組織を認めなかった。肝 S4a+S5 部分切除術を行い、腫瘍を一塊として摘出した。肝硬変があり、広範囲リンパ節郭清による大量の腹水漏出を懸念し、本症例に対するリンパ節郭清は D₁ に留めた。総肝管—十二指腸吻合による胆道再建を行った。

摘出標本肉眼検査所見：胆嚢底部を主占居部位とする径6×5cmの黄白色調の結節浸潤型の腫瘍が肝内および大網へ不規則に浸潤していた (Fig. 3)。切除肝には再生結節がみられ、肝硬変の状態であった。

病理組織学的検査所見：腫瘍は高～中分化管状腺癌から成り、胆道癌取扱い規約による pT₄(si, pHinf₂, pBin₀, pPV₀, pA₀), pN₀, pM(-), fStage IVa の胆嚢癌と診断された。胆管側の断端や剥離面には癌浸潤を認めなかった (pBM₀,

pEM₀) もの、腫瘍の最深部で肝切離面に組織学的に癌浸潤がみられた (pHM₂) ことから、総合的根治度は fCur C であった。背景肝には組織学的にも軽度の肝硬変の所見がみられた (Fig. 4)。

術後経過：術後合併症なく、経過良好で術後16日目に退院した。全身状態や肝機能が十分に回復したと考えられた術後1月目より外来での1回投与量400mgの低用量GEM (253mg/m²) 療法を開始した。術後1年は3週投与1週休薬のペースで継続したが、その後は隔週投与とした。4年経過後は月1回の投与となっている。これまでに総計122回の投与 (GEM 総投与量48,800mg) を行った。投与延期は19回あり、その理由は Grade2 の白血球減少 (3,000/μl 未満) 16回、Grade1 の悪心2回、Grade1 の全身倦怠感1回であり、骨髄抑制によるものが中心であった。Grade3 以上の有害事象は認めず、常に Karnofsky performance scale は90～100% が維持されており、quality of life (以下、QOL) を損なうことなく継続可能であった。術後5年経過した現在、CEA 値や CA19-9 値の上昇なく、癌再発の所見もみられず、社会復帰している。

考 察

胆嚢癌に対する根治が期待できる治療法は外科切除であるが、fStage IV a 進行胆嚢癌の予後は不良であり、PubMed を用いて「gallbladder cancer/carcinoma」, 「hepatectomy」をキーワードとして1998年～2007年で検索したところ、術後5年生存率は9.1～15.0%、3年生存率でも16.7～19.0%に過ぎない²⁾⁵⁾⁶⁾。我々が経験したような肝硬変合併進行胆嚢癌の報告は同期間中に、検索しえたかぎりではなかった。進行胆嚢癌の治療成績の向上には術後の化学療法を含めた有効な集学的治療の確立が急務である。

本症例は進行胆嚢癌であったにもかかわらず、肝硬変合併のため、リンパ節郭清を D₁ に控えたこと、残肝側に癌遺残の可能性があることから、補助化学療法を術後早期から計画した。切除不能進行胆道癌に対する化学療法として、我が国では5-FU や CDDP による治療法が中心であり、欧米では GEM や Capecitabine による治療も行われて

Fig. 1 Abdominal CT. a : showing the presence of a 5-cm mass in the fundus of the gallbladder at the sagittal section (arrows), b : showing cancer invasion to the omentum adhering the gallbladder (arrow heads).

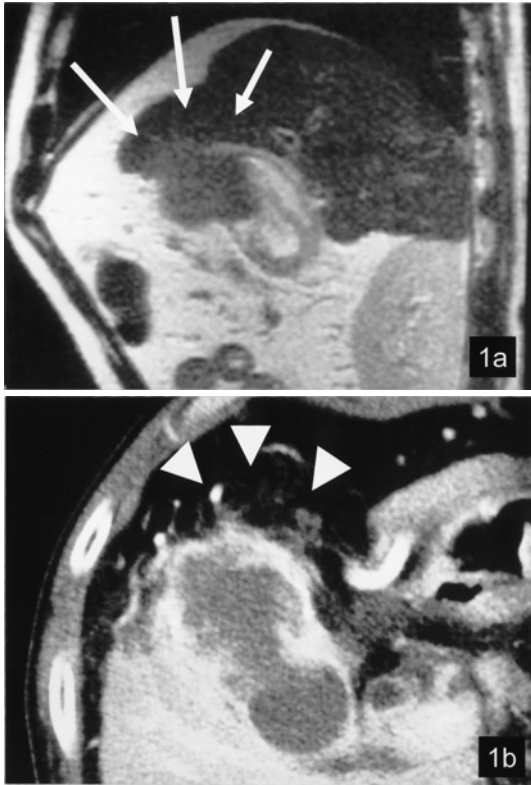


Fig. 2 MRCP showing no visualization of the gallbladder and cystic duct and no biliary stenosis and pancreaticobiliary maljunction.

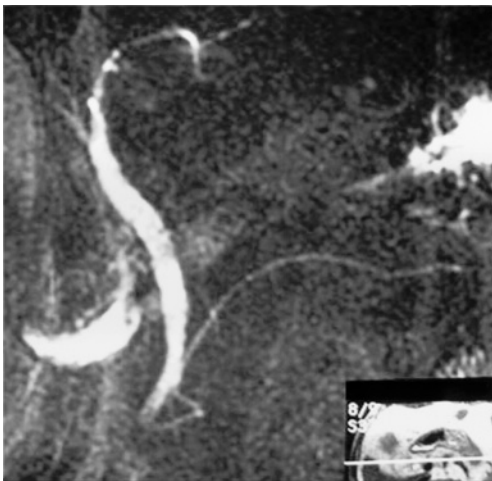


Fig. 3 Gross appearance of cut surface of fixed specimen showing the invasion of the gallbladder carcinoma to the liver (arrow heads) and omentum (arrows).

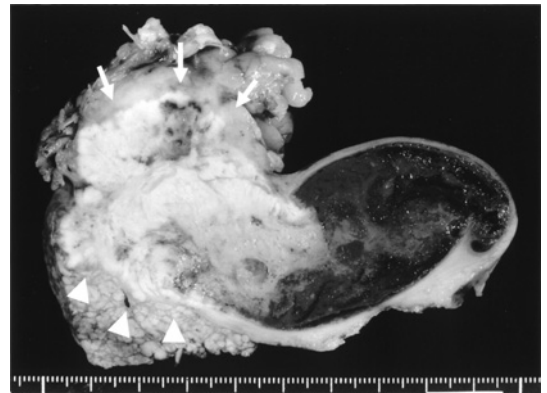
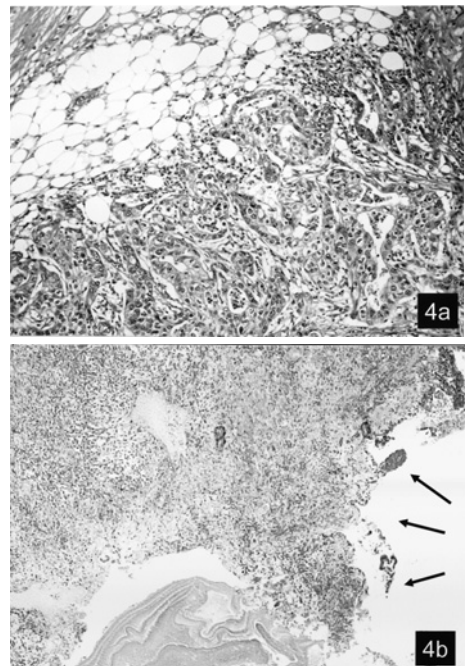


Fig. 4 Histological findings. a : showing well to moderately differentiated tubular adenocarcinoma of the gallbladder invading to the omentum. b : revealing the presence of positive cancer tissue at surgical margin of the liver (arrows). (H&E stain, $\times 200$)



いる⁷⁾。一方、膵胆道癌の術後補助化学療法に関しては、Takadaら⁸⁾による5-FU単剤と5-FU, Doxorubicin, Mitomycin Cの組み合わせによる比較試験では多剤併用療法の有効性が示されたが、進行胆嚢癌に対して、治療成績の向上のためにどの

ような化学療法を行うべきか定まった意見はない⁹⁾。

GEMは切除不能膵癌に対して、現在最も効果が期待できるFirst lineの化学療法剤として広く使用されている³⁾⁷⁾¹⁰⁾。GEMの標準的な投与法は1,000mg/m²/回で3週投与1週休薬を1クールとして行われている。しかし、この標準法は腫瘍の縮小を目標とした最大耐用量(maximum tolerated dose; MTD)から決定されたものであり¹¹⁾、生存期間の延長や再発予防を目標とする術後補助化学療法では必ずしも当てはまらなると考える。このため、個々の症例に見合った、長期にわたり投与可能な用量設定を考える必要がある。

GEM投与に起因する有害事象としては血液毒性が最も多くみられるが、重篤な肝障害の発生¹²⁾やB型活動性肝炎の再燃¹³⁾がみられたという報告がある。投与前にこのような有害事象の発生を予測する手段は今のところなく、肝障害の発生が1回投与量に起因するのか、総投与量に起因するのか不明である。B型肝硬変を併存した本症例ではこのような肝障害の発症を考慮し、標準投与量の約1/4~1/3より開始することとした。

近年、癌化学療法にはtumor dormancy therapyやmetronomic therapyといった概念が生まれ、有害事象の発生を可能なかぎり少なくし、かつ再発予防に十分な投与量を考慮した投与法が模索されている¹⁴⁾。高齢者や合併症をもつ切除不能膵癌に対するGEM投与において、1回投与量を800mg/m²に減量し、毎週投与する方法や個別化最大継続可能量(individual maximum repeatable dose; 以下、iMRD)を決定し、有害事象を軽減する試みも報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。澄井ら¹⁷⁾は切除不能膵癌18例でのiMRDは平均258mg/m²/週であり、iMRD法は標準法と同等の生存曲線が得られたという興味ある報告を行っている。自験例でのGEM投与量は253mg/m²に相当し、このような低用量であっても症例によっては十分な制癌効果を得られる可能性を示す一つの証になると思われる。

本症例はpHM₂のため非治癒切除と判定され、GEMを用いた補助化学療法を施行した。術後5

年、無再発生存が得られているものの、計測可能な遺残病変はなかったため、GEMの効果を客観的に評価することはできない。非治癒切除に終わったStage IV胆嚢癌の予後は厳しく、平均生存期間で0.5年とされている⁶⁾本症例で良好な治療効果が得られた理由として、第1に癌の進展度と肝硬変の状態を考慮した術式を選択したことがあげられる。第2に、pHM₂であったが、実際には残肝側に癌遺残がなかった可能性、または長期にわたる低用量GEM投与によって微小な癌遺残が制御できた可能性があげられる。

非治癒切除となった肝硬変合併進行胆嚢癌症例に対し、低用量GEM化学療法により良好な治療効果が得られた。術後に再発が危ぐされる胆道癌切除例に対する低用量GEM化学療法は、QOLを損なうことなく継続可能な補助化学療法として期待できる。

文 献

- 1) 佐藤光史, 大宮東生, 吉田宗紀ほか: 胆嚢癌の進展に関する臨床的病理学的検討 胆嚢癌の肉眼的進展形式からみた分類. 日消外会誌 14: 1452-1458, 1981
- 2) Nakamura S, Suzuki S, Konno H et al: Outcome of extensive surgery for TNM stage IV carcinoma of the gallbladder. Hepatogastroenterology 46: 2138-2143, 1999
- 3) 塚越 茂: 進行胆道癌に対してGemcitabineが有効である. 癌と化療 33: 1365-1369, 2006
- 4) Misra S, Chaturvedi A, Misra NC et al: Carcinoma of the gallbladder. Lancet Oncol 4: 167-176, 2003
- 5) Chijiwa K, Kai M, Nagano M et al: Outcome of radical surgery for stage IV gallbladder carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 14: 345-350, 2007
- 6) Nishino H, Nagino M, Ebata T et al: Aggressive surgery for stage IV gallbladder carcinoma; what are the contraindications? J Hepatobiliary Pancreat Surg 14: 351-357, 2007
- 7) Eckel F, Schmid RM: Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. Br J Cancer 96: 896-902, 2007
- 8) 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 51: 396-400, 1994
- 9) Aretxabala XD, Roa I, Berrios M et al: Chemotherapy in gallbladder cancer. J Surg Oncol 93:

- 699—704, 2006
- 10) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A et al : Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **57** : 647—653, 2006
- 11) 福岡正博, 野田起一郎, 長谷川和男ほか : 塩酸 Gemcitabine (LY188011) の初期第 II 相試験. *癌と化療* **23** : 1813—1824, 1996
- 12) Saif MW, Shahrokni A, Cornfeld D : Gemcitabone-induced liver fibrosis in a patient with pancreatic cancer. *JOP* **8** : 460—467, 2007
- 13) Cheong K, Li J, Karpets CS : Gemcitabine and Reactivation of hepatitis B. *Med Oncol* **20** : 385—388, 2003
- 14) 漆崎一朗 : 低用量持続化学療法—Tumor Dormancy Therapy から Metronomic Therapy—. *総合臨* **52** : 1599—1605, 2003
- 15) Tsravaris N, Kosmas C, Gouveris P et al : Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* **22** : 193—198, 2004
- 16) Takahashi Y, Mai M, Sawabu N et al : A pilot study of individualized maximum repeatable dose (iMRD), a new dose finding system, of weekly gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Pancreas* **30** : 206—210, 2005
- 17) 澄井敏彦, 藤森 尚, 中村太一ほか : Gemcitabine の個別化最大継続可能量を考慮した進行膵癌に対する化学療法の検討. *癌と化療* **33** : 1261—1265, 2006

A Long-Term Survivor of Advanced Gallbladder Carcinoma Accompanied by Liver Cirrhosis Received Repeated Low-Dose Gemcitabine Administration as Adjuvant Chemotherapy Following Non-Curative Resection

Kazuhiko Fukumoto, Shohachi Suzuki, Yoshifumi Morita, Kosuke Oishi,
Atsushi Suzuki, Keisuke Inaba, Takanori Sakaguchi, Yasuo Takehara¹,
Satoshi Baba² and Hiroyuki Konno

Second Department of Surgery, Department of Radiology¹ and Department of Pathology²,
Hamamatsu University School of Medicine

A 55-year-old man referred for epigastralgia under a diagnosis of advanced gallbladder carcinoma complicated by liver cirrhosis related to HBV infection was found in abdominal computed tomography to have cancer invasion to the liver and omentum. We conducted partial hepatectomy and removal of the extrahepatic bile duct with biliary tract reconstruction. Lymphadenectomy was conducted on the cystic duct and pericholedochal nodes due to the presence of a small amount of ascites associated with liver cirrhosis. The histological diagnosis was well-to-moderately differentiated adenocarcinoma of the gallbladder with cancer invasion to the liver and omentum (stage IVa : pT4, pN0, pM (-)), and tissue at the surgical margin of the liver was positive for cancer. Based on these findings, the surgical outcome was judged to be non curative resection. Low-dose gemcitabine (GEM : 400mg/body) was administered repeatedly in postoperative adjuvant chemotherapy for a total dosage of 48.8g. The patient is doing well without disease recurrence 5years after surgery. Low-dose GEM therapy is thus a promising for adjuvant chemotherapy for biliary tract carcinoma.

Key words : gallbladder cancer, low-dose Gemcitabine, adjuvant chemotherapy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **41** : 1599—1603, 2008]

Reprint requests : Kazuhiko Fukumoto Second Department of Surgery, Hamamatsu University School of Medicine

1-20-1 Handayama, Hamamatsu, 431-3192 JAPAN

Accepted : January 30, 2008