

症例報告

膵癌局所再発に対して化学放射線療法が有効であった1例

東京医科歯科大学肝胆膵・総合外科, 秀和総合病院外科*

中村 典明 中島 和美* 五関 謹秀* 有井 滋樹

症例は49歳の女性で、閉塞性黄疸を契機に膵癌と診断され、2002年8月膵頭十二指腸切除を施行した。2005年3月、CA19-9の上昇が認められ、腹部CTにて上腸間膜付近の局所再発と診断。外科的切除は困難と判断し、ゲムシタピン（以下、GEM）を用いた化学放射線療法（GEM 400mg/m²/week（5週連続投与）、および2.0Gy×25回（50Gy））を施行。有害事象は見られなかった。CA19-9は速やかに低下、CT上腫瘍の縮小が認められた。以降、外来にてGEM（1,000mg/m²）を隔週で投与しているが、初回治療より5年が経過した現在、再燃の兆候は認めていない。膵癌術後補助療法の報告は多いが、再発巣に対する積極的な治療報告は少ない。今回、報告した化学放射線療法は、再発巣に対しても有効な治療法と考えられた。

はじめに

膵癌による死亡者数は、年間2万人以上に達し、癌による死亡原因の第5位を占めている¹⁾²⁾。一方で、膵癌は消化器系癌の中でも難治性癌と考えられ、日本膵臓学会膵癌登録²⁾によれば、5年生存率は9.7%と1割にも達していない。2001年よりGEMが保険適応となり、切除不能膵癌、術前化学療法、術後補助療法など治療の選択の幅が広がってはきているものの、膵癌を根治させる唯一の手段は依然として外科的切除である。一方、外科的切除がなされた場合でもその再発率は高く、再発した場合有効な治療法もなく、難渋することも多い。今回、我々は膵頭部の浸潤性膵管癌切除後約2年6か月後に生じた局所再発癌に対し、放射線化学療法を施行し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

症例：49歳、女性
主訴：皮膚掻痒感、褐色尿
既往歴：特記すべきことなし。
家族歴：特記すべきことなし。
現病歴：2002年7月に、皮膚掻痒感と褐色尿が

出現した。近医を受診し肝機能異常と閉塞性黄疸を指摘され、当院に精査加療目的に紹介入院となった。

入院時身体所見：皮膚・眼球結膜に黄染を認める以外には特記すべきことはなかった。

入院時検査所見：血液データでは、総ビリルビンの上昇（10.6mg/dl）と肝胆道系酵素の上昇が（GOT 182IU/l, GPT 313IU/l, γ -GTP 1,260IU/l, ALP 1,224IU/l）がみられた。また、腫瘍マーカーは、CEA 3.1ng/mL, CA19-9 450U/mL, DUPAN-2 340U/mLと異常高値であった。

腹部超音波検査では、両側肝内胆管から総胆管の拡張を認めたが、膵頭部に腫瘍性病変や結石像は指摘できなかった。

腹部CTでは、下部胆管壁が淡く造影されるのみであり、膵頭部に腫瘍性病変は認められなかった（Fig. 1A）。主膵管の拡張はなかった。

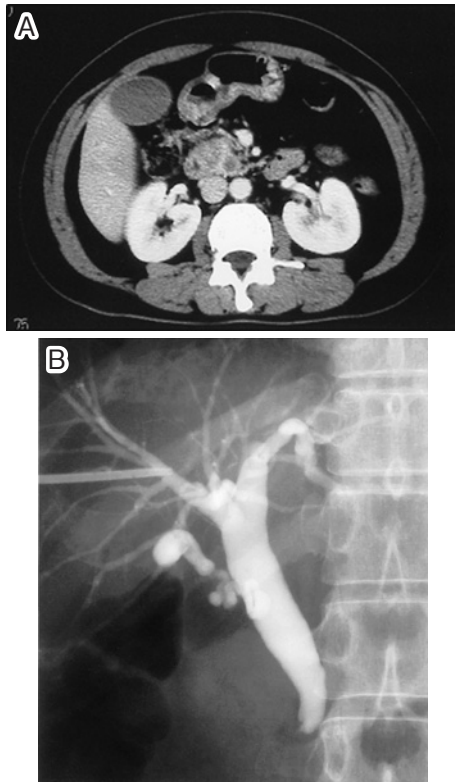
入院後経過：閉塞性黄疸に対し、経皮経肝胆道ドレナージ（以下、PTCD）を施行した。PTCDからの胆汁細胞診では悪性細胞は見られず、PTCD造影検査では、造影剤は十二指腸に流出せず完全閉塞の所見であった（Fig. 1B）。

MRCPでもCT同様、下部胆管の閉塞を認めるのみで、主膵管の拡張はなく、膵内に腫瘍性病変は見られなかった。

<2008年2月20日受理>別刷請求先：中村 典明
〒113-8519 文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学
肝胆膵・総合外科

Fig. 1

- A : Contrast enhanced CT shows slightly enhanced common bile duct. No tumorous lesion is seen.
 B : Percutaneous transhepatic cholangiography shows the obstruction of the distal bile duct.



腹部血管造影検査では、膵頭部領域に腫瘍濃染像はなく、主要脈管に口径不整像を認めなかった。したがって、膵頭部領域に腫瘍陰影を認めないこと、下部胆管に造影効果を認めること、主膵管の拡張を認めないことなどから、下部胆管癌疑いとして2002年8月、膵頭十二指腸切除術を施行した。

切除標本では、腫瘍は膵頭部に存在し、肉眼的には、十二指腸への浸潤を認めたが、明らかな胆管内への腫瘍の露出は見られず、わずかに主膵管に接するのみであった。

病理組織学的には、高分化型管状腺癌であり、TS2, pT3, pN0, M0 fStage III の膵管癌と診断した。

術後経過：CA19-9は術前の450U/mLから正常化し、術後補助化学療法を施行することなく、

外来経過観察とした。術後2年目の2004年7月には、CT (Fig. 2A)、腫瘍マーカーともに再発を疑う所見は認められなかったが術後約2年6か月後の、2005年2月、CA19-9は256U/mLへと上昇を認め、再発を疑いCTを施行した (Fig. 2B)。CT上、上腸間膜動脈周囲に軟部陰影の増生を認め、2004年7月には見られない所見であり、膵癌の局所再発と診断した。また、これに伴って、上腸間膜静脈から門脈は造影不良であった。その他、肝臓、肺には再発を認めなかった。したがって、局所再発のみと診断、放射線化学療法目的に2005年3月、第2回入院となった。

第2回入院後経過：放射線化学療法のレジメンを Fig. 3 に示した。GEMは、400mg/m²を第1, 8, 15, 22, 29日目に、約30分で静脈内投与した。放射線照射は、1回2.0Gyを25回照射とし計5週間のレジメンとして行った。有害事象は認められず、2005年4月退院となった。退院後は、外来にてGEMを、1,000mg/m²で隔週投与を継続した。

化学放射線療法前に上昇していた腫瘍マーカー (CA19-9)は正常化し、またCT上みられた、上腸間膜動脈周囲の軟部陰影は、わずかに縮小、門脈の造影不良は消失し良好に造影されるようになった (Fig. 2C)。

2007年11月現在、初回治療から約5年3か月、化学放射線療法後約2年8か月経過しているが、腫瘍マーカーの再上昇なく、外来にてGEMを投与している (Fig. 4)。

考 察

膵癌の根治治療として手術が唯一の治療法であるとの認識から、本邦でも積極的に手術が施行されてきた。2003年に発行された「膵癌登録20年間の総括」によれば、約6,000例以上が切除され、切除率は約40%以上である²⁾。さらに、周術期管理の進歩などにより、術後の死亡率も低下し³⁾、拡大手術を含めた積極的な外科的治療^{4)~8)}がなされてきた。しかし、外科切除のみでは治療成績には限界があり、術後補助療法の必要性が検討されてきた。1985年 gastrointestinal tumor study group (GITSG)⁹⁾¹⁰⁾は、手術単独群と、術後化学放射線療

Fig. 2 Time course of contrast enhanced CT

- A : Two years after primary operation. No recurrence is seen.
- B : Two years and seven months after operation. Recurrence is seen around superior mesenteric artery and the flow of portal vein is obstructed.
- C : Two years after chemoradiotherapy. Recurrence is decreased in size and portal vein is patent.

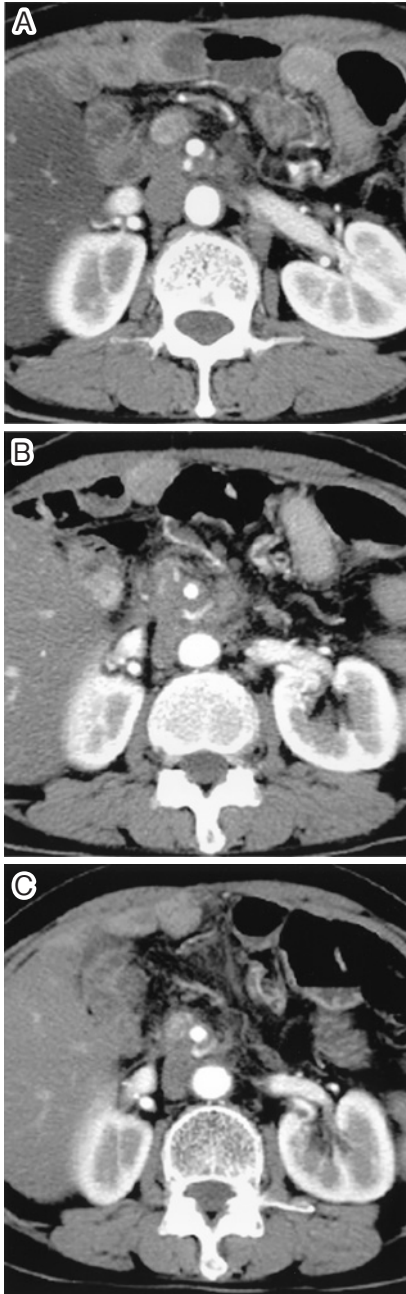


Fig. 3 Regimen of chemoradiotherapy

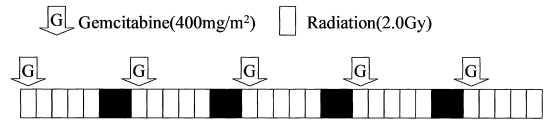
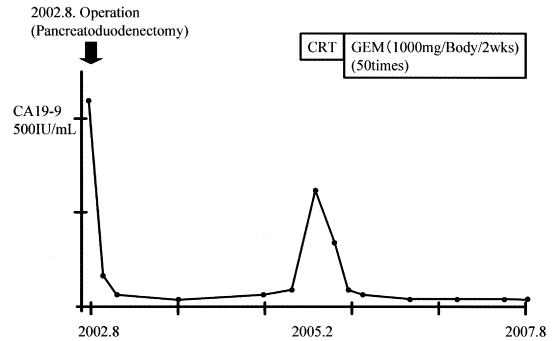


Fig. 4 Trend of tumor marker. Serum CA19-9 level decreased after primary surgical resection and chemoradiotherapy.



法併用群との無作為比較試験により、後者が生存期間の延長に有効であることを示し、米国における膵臓切除後の標準治療として、5-FUをベースとした化学放射線療法を推奨した。一方、EORTCの1999年の報告¹¹⁾では、術後の化学放射線療法群と対照群では有意差がなかったと異なる報告をしているものの、術後補助療法の重要性では一致していた。これら従来からの膵臓の化学療法は、5-Fluorouracil (以下、5-FU)を中心に行われてきたが、1997年に Barris ら¹²⁾により、GEMが1年生存率や症状緩和効果において有意に優れていることが報告されて以来、GEMは膵臓化学療法の第1選択となった。

切除不能膵臓ではなく、術後補助療法としてのGEMの有効性に関しては、1998年から2004年までの368例が対象となったCONKO-001の報告¹³⁾がある。これによれば、GEMによる術後補助療法群と、未施行群では、生存期間には寄与しないものの、無再発生存期間に有意差が見られたとしており、GEMの術後補助療法における有効性が示されている。

しかし、術後再発前の補助療法の有効性に加え、本例のように再発病変が明らかになった後にどの

ように治療するかも重要な問題である。Westerdahl ら¹⁴⁾の74例の報告によれば、64例で局所再発を認め、68例に肝転移が見られたとしている。同様に、Sperti ら¹⁵⁾の78例の検討によれば、局所再発を71.8%に肝転移を61.5%に認め、これらはほとんどにおいて術後2年以内に見られたとしている。また、Shibata ら¹⁶⁾は分化度と門脈浸潤が再発の危険群と報告している。切除後再発例における、外科治療として報告^{17)~20)}はあるものの、あまり一般的ではなく、治療法に難渋していることが多い。自験例は術後再発巣にして化学放射線療法が有効であった症例である。

本例では、術後2年目の腹部CTにて、上腸間膜動脈周囲に軟部陰影の増生がみられ、また同時期にCA19-9も上昇し、臨床的に膵癌の再発と診断した。上腸間膜動脈周囲に軟部陰影の増生は術後の変化として見られることもあるが、腫瘍マーカーの上昇を伴っており、臨床的に再発と判断した。上腸間膜動脈周囲の再発と判断した場合、良くみられる再発形式ではあるものの、治療方針として、一定の見解はない。自験例では上腸間膜動脈周囲のみであることより、切除不能局所進行膵癌に準じて、化学放射線療法を選択した。術後の補助療法としての化学放射線療法は大規模研究がなされているが、術後再発巣に対する検討は少ない。医学中央雑誌で「膵癌」、「再発」、「放射線化学療法」をキーワードとして1983年から2007年までについて検索したところ同様の症例報告は認めなかった。Poggi ら²¹⁾は、19例の切除不能膵癌に対するGEM併用化学放射線療法の安全性について示しており、我々も²²⁾切除不能膵癌に対して、平均生存期間の延長を報告してきた。切除後再発巣に対する補助化学放射線療法としては、PubMedで「pancreas cancer」、「local recurrence」、「chemoradiotherapy」をキーワードに1991年から2007年まで検索すると、Wilkowski ら²³⁾の膵癌切除後の局所再発例に対する化学放射線療法の有効性を示した報告が唯一の報告であった。それによると、化学療法が5-FU、GEMなど一定ではないものの、再発後17.5か月の平均生存期間が得られたと有効性を報告している。本例のような、上腸間膜

周囲の再発巣に対して、外科切除は困難であり、有効な治療法もあまりないのが現状であり、症例によっては化学放射線療法も選択肢となりうると考えられたので報告した。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会編：膵癌診療ガイドライン 2006年度版。金原出版。東京、2006
- 2) 松野正紀：日本膵臓学会膵癌登録20年程の総括。膵臓 18：101—169, 2003
- 3) Gauma DJ, Geenen van RCI, Gulik van TM et al：Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy：risk factors and the impact of hospital volume. Ann Surg 232：786—795, 2000
- 4) Nagakawa T, Kurachi M, Konishi K et al：Translateral retroperitoneal approach in radical surgery for pancreatic carcinoma. Jpn J Surg 12：229—233, 1982
- 5) Imaizumi T, Hanyu T, Harada N et al：Extended radical whipple resection for cancer of the pancreas head：operative procedure and results. Dig Surg 15：299—307, 1998
- 6) Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F et al：Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. Cancer 77：640—645, 1996
- 7) Manabe T, Oshio G, Baba N et al：Radical pancreatic resection for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. Cancer 64：1132—1137, 1989
- 8) Imamura M, Doi R, Imaizumi T et al：A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for respectable locally invasive pancreatic cancer. Surgery 136：1003—1111, 2004
- 9) Kalsner MH, Ellenberg SS：Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch surg 120：899—903, 1985
- 10) Gastrointestinal Tumor Study Group：Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following resection of pancreatic cancer. Cancer 59：2006—2010, 1987
- 11) Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmound T et al：Adjuvant radiotherapy and 5-Fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region：phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 230：776—784, 1999
- 12) Barris HA 3rd, Moore MJ, Anderson J et al：Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer：a randomized trial. J Clin Oncol 15：2403—2413, 1997
- 13) Oettle H, Post S, Neuhaus P et al：Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. JAMA 297：267—277, 2007

- 14) Westerdahl J, Andren-Sandberg A, Ihse I et al : Recurrence of exocrine pancreatic cancer-local or hepatic? *Hepatogastroenterology* **40** : 384—387, 1993
- 15) Sperti C, Pasquali C, Piccoli A et al : Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J surg* **21** : 195—200, 1997
- 16) Shibata K, Matsumoto T, Yada K et al : Factors predicting recurrence after resection of pancreatic ductal carcinoma. *Pancreas* **31** : 69—73, 2005
- 17) Lindell G, Ohlsson B, Saarela A et al : Liver resection of noncolorectal secondaries. *J Surg Oncol* **69** : 66—70, 1998
- 18) Takamatsu S, Ban D, Irie T et al : Resection of a cancer developing in the remnant pancreas after a pancreaticoduodenectomy for pancreas head cancer. *J Gastrointest Surg* **9** : 263—269, 2005
- 19) Valle RD, Mancini C, Crafa P et al : Pancreatic carcinoma recurrence in the remnant pancreas after pancreaticoduodenectomy. *J Pancreas* **7** : 473—477, 2006
- 20) Kleef J, Reiser C, Hints U et al : Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* **245** : 566—572, 2007
- 21) 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
- 22) 中村典明, 野口典男, 工藤 篤ほか : 進行膵癌に対する集学的治療 放射線併用ジェムザール (GEM) 化学療法の有効性の検討. *日外会誌* **107** : 560, 2006
- 23) Wilkowski R, Thoma M, Bruns C et al : Combined chemoradiotherapy for isolated local recurrence after primary resection of pancreatic cancer. *J Pancreas* **7** : 34—40, 2006

Local Recurrence after Surgical Resection of Pancreatic Cancer Effectively Treated with Combined Chemoradiotherapy ; A Case Report with 5-Year Survival

Noriaki Nakamura, Kazumi Nakajima*, Narihide Goseki* and Shigeki Arii

Department of Hepato-Pancreatic Biliary Surgery, Tokyo Medical and Dental University

Department of Surgery, Shuwa General Hospital*

Despite many reports of pancreatic cancer resection followed by postoperative adjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy, few reports consider the treatment of locally recurrent lesions following primary surgery. We report a 49-years-old woman diagnosed with pancreatic head cancer due to obstructive jaundice. Pancreatoduodenectomy (R0 pT3, pN0, M0 fStageIII) was conducted in August 2002 without postoperative adjuvant therapy. Two years and seven months after primary surgical resection, her serum tumor marker (CA19-9) increased and local recurrence was diagnosed around the superior mesenteric artery was diagnosed by upper abdominal computed tomography scan in March 2005. Due to the difficulty of surgical resection, we combined chemoradiotherapy-chemotherapy with 5 times of Gemcitabine (400mg/m²/week) and radiation with 50 Gy divided into 25 times at 2.0 Gy/day-conducted without severe adverse events. Serum CA19-9 decreased immediately and the local tumor was found in CT to have shrunk. GEM (1,000mg/m²) was administered biweekly for over two years after chemoradiotherapy. No sign of tumor progression has been in the five years since the first surgical resection of pancreatic head cancer. The combined chemoradiotherapy is thus feasible and an effective treatment option in local recurrence after primary pancreatic cancer surgery.

Key words : pancreatic cancer, local recurrence, chemoradiotherapy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **41** : 1610—1614, 2008]

Reprint requests : Noriaki Nakamura Department of Hepato-Pancreatic Biliary Surgery, Tokyo Medical and Dental University
1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, 113-8519 JAPAN

Accepted : February 20, 2008