
 症 例 報 告

Gemcitabine + cisplatin 併用療法が奏効した 胆管癌術後肝転移の 1 例

北見 智恵・河内 保之・須藤 翔・牧野 成人
西村 淳・川原聖佳子・新国 恵也
新潟県厚生農業協同組合連合会
長岡中央総合病院外科

A Case of Liver Metastatic Recurrence of Biliary Tract Cancer Completely Responding to Gemcitabine - cisplatin Combination Therapy

Chie KITAMI, Yasuyuki KAWACHI, Natsuru SUDO, Shigeto MAKINO,
Atsushi NISHIMURA, Mikako KAWAHARA and Keiya NIKUNI

Division of Digestive and General Surgery, Nagaoka Chuo General Hospital

要 旨

症例は 81 歳の女性で、中部胆管癌の診断で幽門輪温存臍頭十二指腸切除術が施行された。病理組織学的所見は低分化型腺癌，pT3aN0M0：stageIIA であった。術後補助化学療法は行わず経過観察を行っていた。術後 5 ヶ月目に CEA が上昇し，CT で肝 S4 に 35mm 大の肝転移を認めた。Gemcitabine + cisplatin 併用療法を開始，CEA は 3 ヶ月後に正常化し，6 ヶ月後の CT で病変は消失した。11 コース施行後は投与間隔を 2 投 1 休から隔週投与に変更し，10 回施行した。化学療法開始から 1 年で Grade1 の末梢神経障害が出現し，完全奏効（Complete response：CR）を維持していたため，化学療法を中止した。中止後 6 ヶ月経過した現在無再発生存中である。胆道癌に対する化学療法で CR が得られる症例はめずらしい。CR 症例の化学療法継続期間，治療中止時期など，さらに症例を集積して検討する必要があると考えられた。

キーワード：Gemcitabine + cisplatin 併用療法，胆管癌，肝転移

はじめに

切除不能胆道癌に対しては Gemcitabine (GEM) と cisplatin (CDDP) 併用療法 (GC 療法) が標

準治療とされ，近年，治療効果が得られた報告が散見されるようになってきた^{1)–3)}。今回われわれは胆管癌術後肝再発に対して GC 療法を行い，画像上完全奏効 (Complete response：CR) が

Reprint requests to: Chie KITAMI
Nagaoka Chuo General Hospital,
Department of Surgery,
2014 Kawasaki-cho, Nagaoka City,
Niigata 940-8653, Japan.

別刷請求先：〒940-8653 長岡市川崎町 2041
新潟県厚生農業協同組合連合会
長岡中央総合病院外科

北見 智恵

得られた症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：81歳, 女性.

主 訴：皮膚掻痒感.

既往歴：関節リウマチでステロイド内服中.

現病歴：2014年9月初旬, 皮膚掻痒感あり, 近医を受診し, 黄疸を指摘されて当院に紹介となった.

初診時血液生化学検査：腫瘍マーカーはCEA 2.4ng/mL, CA19-9 1.0IU/mL以下と正常範囲内であった.

初診時画像所見：ENBD造影で胆嚢管合流直下から2cm長の陰影欠損を認めた(図1). 胆汁細胞診はclassVであった. 腹部造影CT検査で肝内胆管の拡張を認めたが, 肝内に転移を疑う所見は認めなかった(図2). 以上より遠位胆管癌

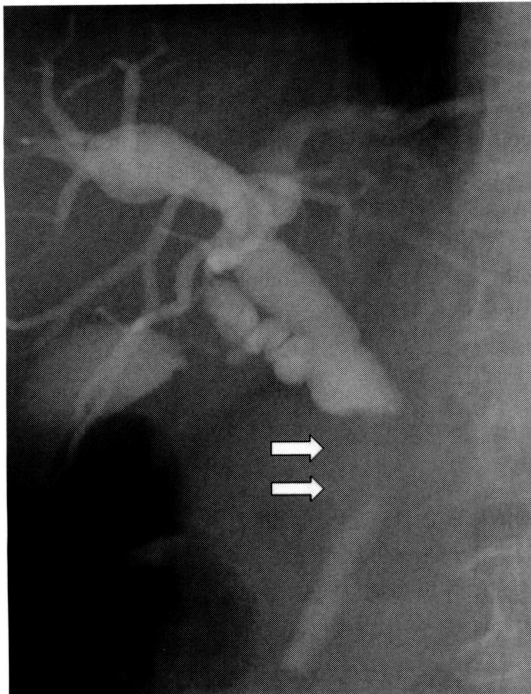


図1 ENBD造影所見
胆嚢管合流直下から2cm長の陰影欠損を認めた(矢印).

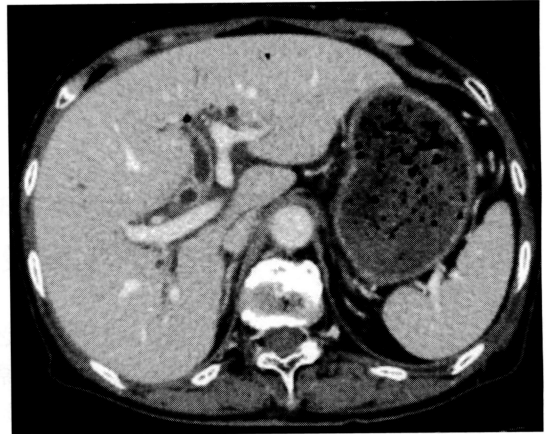


図2 初診時腹部造影CT検査
肝内胆管の拡張を認めたが, 肝内に転移を疑う所見は認めなかった.



図3 切除標本肉眼所見
中部胆管に18×12mm大の結節膨張型の腫瘍を認めた.

[Bd]T3aN0M0 : stageIIA (癌取扱い規約第6版)の術前診断で手術を施行した.

手術所見：幽門輪温存脾頭十二指腸切除術を施行した. 肝側胆管は左右分岐部直下で切離し, 迅速組織病理検査で断端陰性の診断であった.

病理組織学的検査所見：中部胆管に18×12mm大の結節膨張型の腫瘍を認め(図3), 病理組織診断では por1 > tub1, tub2, int, INF β , ly0,

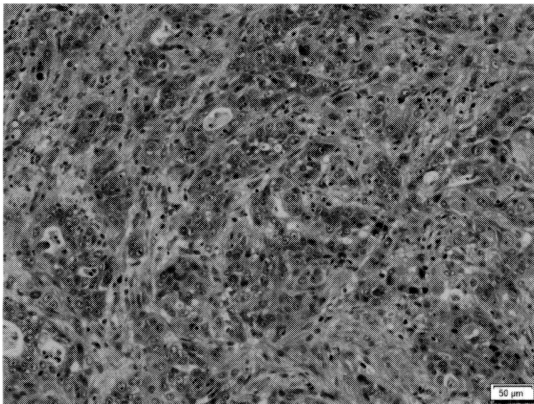


図4 病理組織学的所見 (HE 染色)

低分化型腺癌～中分化腺癌の像を認め、リンパ管侵襲、静脈侵襲、神経侵襲は認めなかった。

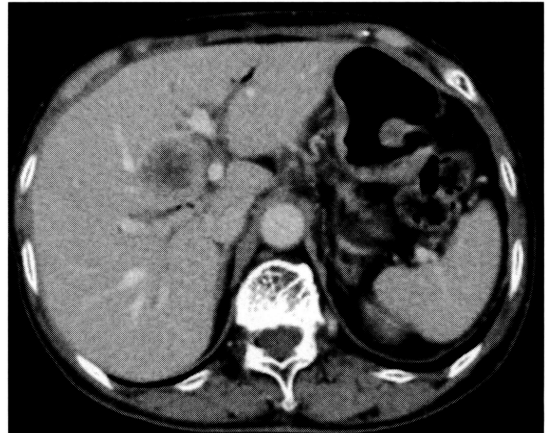


図5 再発時 CT 検査所見

肝 S4 に辺縁が造影される 35mm 大の低濃度腫瘍を認めた。

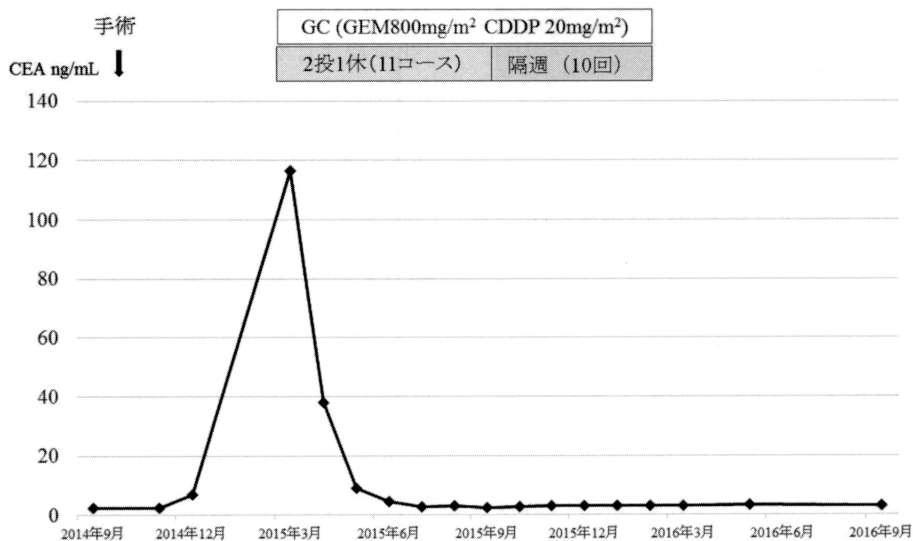


図6 CEA の推移と臨床経過

v0, ne0, v0, pn0, DM0, HM0, EM0, R0, pT3a (panc) N0M0 : p Stage IIA (胆道癌取扱い規約第6版)であった(図4)。

経過1 : 術後補助化学療法は行わずに経過観察を行っていた。術後5ヶ月目にCEAが上昇し、CTで肝S4に低吸収域が出現し、肝再発と診断した。

再発時CT検査所見 : 肝S4に辺縁が造影される35mm大の低濃度腫瘍が出現、転移性肝腫瘍と診断した(図5)。

血液生化学検査所見 : CEAが116.4ng/mLと上昇していた以外、異常所見は認めなかった。eGFR74ml/min/1.73m²と正常であったが、クレ

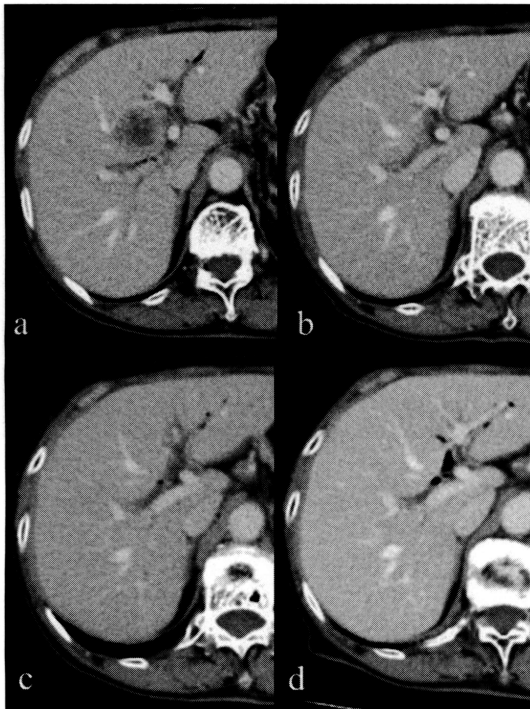


図7 腹部CT検査所見の推移

a: 化学療法前 b: 治療開始6ヶ月 c: 治療開始1年 d: 治療開始1年6ヶ月(化学療法中止後6ヶ月). 治療開始6ヶ月目で腫瘍は消失した.

アチニククリアランス推定値 47 ml/min と軽度低下を認めた.

経過 2 (図 6, 7): 81歳と高齢であったが, Performance status (以下PS) 0であり, 20%減量したGEM 800mg/m², CDDP 20mg/m²を2週投与1週休薬のスケジュールで開始した. CEAは1コース投与後には37.9 ng/mL, 2コース終了後9.0 ng/mL, 3コース終了時には4.6 ng/mLと正常化した. 治療開始から6か月, 7コース終了時のCTで腫瘍は消失し, CRと判定した. 治療開始から8か月11コース2回目投与時にGrade 2の白血球減少, Grade 3の好中球減少を認めた. 投与間隔を延長したのみで, 保存的に軽快した. 以降, 投与間隔を隔週とし, 計10回投与した. 化学療法開始から1年経過したCTで病変はCRを維持し, CEAも正常化のままであり, Grade 1の末

梢神経障害が出現したため, 化学療法を中止した. CDDPの総投与量は640mg (533mg/m²)であった. 中止後6ヶ月経過した現在無再発生存中である. なお, 副作用の評価はNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria Ver.4.0で行った.

考 察

切除不能, 術後再発胆道癌に対する化学療法はABC-02試験⁴⁾, およびBT-22試験⁵⁾の結果により, GC療法群のGEM単独療法群に対する全生存期間における優越性が示され, GC療法が標準治療と位置づけられている. また本邦からはS-1単剤またはGEM+S-1併用療法(GS療法)の良好な治療成績が報告されている⁶⁾. しかしながら, CRが得られる症例は少なくABC-02試験で200例中1例のみであった⁴⁾. また, 医学中央雑誌で1986~2016年9月までの期間で「胆道癌」「化学療法」「奏効」をキーワードに, PubMedで「biliary tract cancer」, 「chemotherapy」, 「complete response」をkey wordに検索し, 切除不能または術後再発胆道癌でCRが得られた症例は16例であった⁷⁾⁻¹⁸⁾(表1). 胆嚢癌8例, 遠位胆管癌5例, 肝内胆管癌2例, 十二指腸乳頭部癌1例であった. 化学療法のレジメンはS-1単剤6例, GEM単剤4例, GC3例, GS1例, CDDP+S-11例, Cisplatin, Epirubicin, 5-Fluorouracil併用療法1例であった. 遠隔転移, または再発部位は肝8例, リンパ節4例, 腹膜2例, 局所1例(重複あり)であった.

CRが得られた場合, いつまで化学療法を継続するのかが問題となる. 胆道癌においては化学療法の選択肢が限られていることから, 病勢が制御され, かつ有害事象が許容範囲内であれば, 治療が継続されることが多いと思われる. 一般にCDDPの総投与量が300-700mg/m²までは腎機能障害の発現頻度は低いとされている¹⁹⁾. しかし, 一旦腎障害が出現すると, CDDPを減量しても腎障害は進行するとされ¹⁹⁾, 2次治療の導入の妨げになる. GC療法において, 24~48週以上の長期投与については十分なエビデンスはなく, 24

表1 化学療法が著効しCRとなった切除不能、再発胆道癌の報告例

報告者	報告年	診断	遠隔転移・再発部位	化学療法
新田 ⁷⁾	2007	肝内胆管癌	リンパ節	GEM
新田 ⁷⁾	2007	胆嚢癌	-	GEM
古瀬 ⁸⁾	2007	胆嚢癌	肝 リンパ節	S-1
Kitajima ⁹⁾	2008	胆嚢癌	腹膜	S-1
Morimoto ¹⁰⁾	2008	胆嚢癌	肝	GEM
金治 ¹¹⁾	2009	肝内胆管癌	腹膜	S-1
大野 ¹²⁾	2009	十二指腸乳頭部癌	肝	GS
門野 ¹³⁾	2009	遠位胆管癌	リンパ節	S-1
西村 ¹⁴⁾	2009	胆嚢癌	肝	S-1, CDDP(+Rt)
吉田 ¹⁵⁾	2010	胆嚢癌	-	CEF
Oshiro ¹⁶⁾	2013	遠位胆管癌	肝	GEM
脇屋 ¹⁾	2013	遠位胆管癌	肝	GC
長瀬 ²⁾	2015	遠位胆管癌	肝	GC
Rho ³⁾	2015	胆嚢癌	-	GC
山道 ¹⁷⁾	2015	遠位胆管癌	局所	S-1 (+Rt)
衛藤 ¹⁸⁾	2016	胆嚢癌	肝 リンパ節	S-1

CEF: Cisplatin, Epirubicin, 5-Fluorouracil 併用療法, Rt: Radiation therapy

週8サイクルをひとつの目安とし、GC療法の継続について考えるべきと報告されている¹⁹⁾。しかし、高原らはGC療法の最長投与例は17ヶ月、22サイクルでgrade1の末梢神経障害のみで腎機能障害は生じなかったとしている¹⁹⁾。安全かつ長期投与が可能な症例も存在するため、奏効例の化学療法継続期間、CR症例の治療中止時期など、さらに症例を集積して検討する必要があると考えられた。

一方、高齢者に対する化学療法についての臨床試験はなく、大規模なデータも少ない。高齢者に対しては個々の症例ごとに検討し化学療法を施行しているのが現状である。高齢になるほど生物学的年齢の個人差が大きくなることにより、予想のつかない有害事象に遭遇することがあり、主な薬物代謝経路である肝、腎機能の正確な評価が必要とされる。佐藤らは、80歳以上の進行、再発膵胆道癌症例における化学療法について検討し、高齢者は副作用が発現しやすく、初回から投与量を減量することが必要であるが、副作用の発現を抑えさえすれば、抗癌剤投与で若年者と同様かそれ以上

上の延命効果が得られる可能性があるとしている²⁰⁾。本症例は幽門輪温存膵頭十二指腸切除術術後の高齢者であったが、PSが良好で、20%減量で11コースまでは血液学的毒性、非血液学的毒性ともに出現することなく安全に施行することができた。またそれ以降も投与間隔を2投1休から隔週投与に変更したのみで重篤な有害事象なくCRを維持することができた。高齢者においてもPSが良好な患者に対しては適切な治療方針の選択が延命につながる。各患者のPSを十分考慮したうえでバランスのとれた治療を積極的に行うことが大切である。

本論文に関連し、開示すべき利益相反はなし。

文 献

- 脇屋太一, 豊木嘉一, 石戸圭之輔, 工藤大輔, 木村憲央, 矢越雄太, 石黒 敦, 高畑武功, 佐藤温, 袴田健一: 肝転移を伴う切除不能胆管癌に対して化学療法が著効した1例. 癌と化学療法

- 40: 1753 - 1755, 2013.
- 2) 長瀬勇人, 豊木嘉一, 石戸圭之輔, 工藤大輔, 木村憲央, 堤伸二, 袴田健一: 多発肝転移を伴う切除不能胆管癌に対して化学療法が著効し切除し得た1例. 胆道 29: 800 - 807, 2015.
 - 3) Rho YS, Barrera I, Metrakos P and Kavan P: Complete Resolution of Metastatic Gallbladder Cancer after Standard Gemcitabine - Cisplatin Combination Therapy. *Cureus*. 17; 7: e415, 2015.
 - 4) Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M and Bridgewater J: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362: 1273 - 1281, 2010.
 - 5) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, Nagino M, Kondo S, Nagaoka S, Funai J, Koshiji M, Nambu Y, Furuse J, Miyazaki M and Nimura Y: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer. a comparative multicenter study in Japan. *Br J Cancer* 103: 469 - 474, 2010.
 - 6) Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Takashima A, Ueno M, Ikeda M, Hamamoto Y, Ishii H, Boku N and Furuse J: Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 versus S-1 in advanced biliary tract cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0805). *Cancer Sci* 104: 1211 - 1216, 2013.
 - 7) 新田沙由梨, 永山和郎, 酒井義法, 草野史彦, 田沢潤一: Gemcitabine 単剤化学療法のみで完全寛解を得た高齢者胆道癌の2症例. 癌と化学療法 34: 941 - 943, 2007.
 - 8) 古瀬純司, 仲地耕平, 鈴木英一郎, 清水 怜, 石井 浩, 吉野正曠: S-1 単剤投与により完全奏効を示した肝転移, リンパ節を有する切除不能進行胆嚢癌の1例. 癌と化学療法 34: 1679 - 1682, 2007.
 - 9) Kitajima K, Kobayashi S, Shiba H, Uwagawa T, Ishida Y, Aiba K, Kawakami M and Yanaga K: Successful treatment of advanced gallbladder cancer with an anticancer drug S-1: assessment based on intratumoral gene. *Int J Clin Oncol* 13: 545 - 551, 2008.
 - 10) Morimoto H, Ajiki T, Takase S, Fujita T, Matsumoto T, Mita Y, Matsumoto I, Fujino Y, Suzuki Y, Kuroda Y and Ku Y: Resection of gall-bladder cancer with hepatic metastasis after chemotherapy with gemcitabine. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15: 655 - 658, 2008.
 - 11) 金治新悟, 小林 巖, 藤田敏忠, 川崎健太郎, 大野伯和, 藤田敏忠, 大澤正人, 上野公彦, 藤野泰宏, 土田 忍, 富永正寛, 中村 毅: S-1 が著効し根治切除可能となった腹膜播種陽性胆管癌の1例. 癌と化学療法 36: 1337 - 1339, 2009.
 - 12) 大野智義, 高口裕規, 三浦亜紀, 田中義人, 遠藤雅之, 松永誠治郎, 長谷川 泉, 加藤功大, 徳田泰司, 榊原健治: Gemcitabine + S-1 が有効であった十二指腸乳頭部がんの1例. 癌と化学療法 36: 999 - 1002, 2009.
 - 13) 門野賢太郎, 河本和幸, 朴 泰範: 下部胆管癌術後再発に S-1 が奏効した1例. 癌と化学療法 36: 2661 - 2663, 2009.
 - 14) 西村健志, 鈴木信親, 三浦泰朗, 片山原子, 平田勝, 田中 潔: 胆嚢癌術後肝再発に対し, 放射線治療と S-1, シスプラチン併用化学療法により CR が得られた1例. 日臨外会誌 70: 170 - 173, 2009.
 - 15) 吉田 直, 東風 貢, 舟田知也, 間宮孝夫, 海賀照夫, 大久保 力, 高山忠利: Cisplatin, Epirubicin, 5-Fluorouracil 併用療法 (CEF) が奏効した高齢者の胆嚢癌肝転移の1例. 癌と化学療法 35: 2421 - 2423, 2008.
 - 16) Oshiro Y, Takahashi K, Sasaki R, Kondo T, Sakashita S and Ohkohchi N: Adjuvant surgery for advanced extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 19: 6934 - 6938, 2013.
 - 17) 山道啓吾, 末吉裕之, 田中義人, 坂口達馬, 菱川秀彦, 植田愛子, 松浦 節, 尾崎 岳, 齊藤卓也: S-1 による化学放射線療法が奏効した下部胆管癌術後肝門部再発の1例. 癌と化学療法 42: 1576 - 1578, 2015.
 - 18) 衛藤隆一, 中津宏基, 小佐々博明, 清水良一: 胆嚢癌術後多発肝転移リンパ節転移に対し S-1 の隔日投与を行い画像検査上転移巣が消失した1例. 癌と化学療法 43: 111 - 113, 2016.
 - 19) 高原楠晃, 伊佐山浩通, 中井陽介, 石垣和祥, 梅舟仰胤, 秋山 大, 高木 馨, 渡邊健雄, 内野里枝, 水野 卓, 木暮宏史, 松原三郎, 山本夏代,

多田 稔, 小池和彦: 切除不能胆道癌に対する
ゲムシタビン+シスプラチン併用療法 いつま
で行うか? 耐性後の治療選択は? 胆と膵 37:
561 - 566, 2016.

太, 加藤博孝: 超高齢者 (80 歳以上) の進行・
再発膵, 胆道癌症例における化学療法の検討.
癌と化学療法. 39: 567 - 570, 2012.

20) 佐藤耕一郎, 伊藤 靖, 阿部隆之, 赤田徹弥, 武
藤 亮, 中西 史, 田頭真実, 小澤洋平, 坂下啓

(平成 28 年 11 月 7 日受付)
