

高度局所進展を呈する肝内胆管癌に 対する術前化学療法の効果

廣瀬 雄己・坂田 純・大橋 拓・滝沢 一泰
新田 正和・高野 可赴・小林 隆・野上 仁
皆川 昌広・小杉 伸一・小山 諭・若井 俊文

新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野（第一外科）

Efficacy of Neo - adjuvant Chemotherapy for Patients with Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Yuki HIROSE, Jun SAKATA, Taku OHASHI, Kazuyasu TAKIZAWA,
Masakazu NITTA, Kabuto TAKANO, Takashi KOBAYASHI, Hitoshi NOGAMI,
Masahiro MINAGAWA, Shinichi KOSUGI, Yu KOYAMA and Toshifumi WAKAI

*Division of Digestive and General Surgery, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

【目的】本研究の目的は、局所進展が高度な肝内胆管癌に対する術前化学療法の効果と周術期に及ぼす影響を明らかにすることにある。

【方法】当科で2009年1月から2012年8月までに術前の画像診断で根治切除が困難・不能と判断された症例に対して術前化学療法を行った5例を対象とした。根治切除が困難・不能と判断した因子は、高度局所進展（腹壁・胃への浸潤、腹膜播種）が4例、高度局所進展十大動脈周囲リンパ節転移が1例であった。術前化学療法としては、gemcitabine（GEM）が2例、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（S-1）が1例、GEM＋S-1が1例、GEM＋S-1からGEM＋cisplatinに変更が1例であった。抗癌剤効果判定基準（RECISTガイドライン）に準じて術前化学療法の効果を判定した。

【成績】標的病変の抗癌剤効果判定は、部分奏功（PR）が1例（GEM＋S-1を施行し腫瘍縮小率68%）、安定（SD）が3例、進行（PD）が1例であり、奏功率は20%であった。Grade3の有害事象を1例に認めたが、全例で術前化学療法前に立案していた術式の遂行が可能であった。全例にR0切除が行われ、pStage Iが1例、pStage IVAが3例、pStage IVBが1例であった。術後合併症を3例に認めた。その内訳は、腹腔内膿瘍2例、仮性動脈瘤破裂1例、腸炎1例、リンパ漏1例（重複あり）であった。術後在院死亡は認めなかった。術前化学療法の効果判定がPRとSDであった2例が、各々術後9か月、14か月に原病死したが、残り3例は生存中であっ

Reprint requests to: Yuki HIROSE
Division of Digestive and General Surgery
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・
一般外科学分野（第一外科） 廣瀬 雄己

た。全症例の累積1年生存率は75%、累積2年生存率は50%、生存期間中央値は14か月であった。

【結論】局所進展が高度な肝内胆管癌に対する術前化学療法は安全に施行でき、化学療法前に立案していた術式を遂行可能である。ただし、術前化学療法の奏功率が低いこと、奏功しないPD症例が存在することが臨床上的の問題点として挙げられる。

キーワード：肝内胆管癌、術前化学療法、手術

緒 言

肝内胆管癌は、外科的切除が唯一の根治治療である。本疾患は自覚症状に乏しく、発見時には高度に進行していることが多い。近年、術前化学療法の有効性についての報告が散見されるようになり¹⁾²⁾、当科では、2009年から高度局所進展を呈する肝内胆管癌に対して術前化学療法を併用し、根治切除を施行してきた。本研究の目的は、局所進展が高度な肝内胆管癌に対する術前化学療法の効果と周術期に及ぼす影響を明らかにすることにある。

方 法

当科で2009年1月から2012年8月までに、術前の画像診断で根治切除が困難・不能と判断された5例を対象とした。根治切除が困難・不能と判断した因子は、高度局所進展（腹壁・胃への浸潤、腹膜播種）が4例、高度局所進展＋大動脈周囲リンパ節転移が1例であった。術前化学療法の説明を行い、承諾を得られた患者に対して施行してきた。

対象とした患者の年齢は31歳～74歳（中央値62歳）で、全例男性であった。術前化学療法のレジメンは、gemcitabine（GEM）が2例、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（S-1）が1例、GEM＋S-1が1例、GEM＋S-1からGEM＋cisplatin（CDDP）に変更が1例であった。

肝内胆管癌の病型分類は、Union for International Cancer Control (UICC) TNM classification³⁾

に準じて行った。術前化学療法の効果判定は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ガイドライン⁴⁾に準じて行った。術前化学療法による有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)⁵⁾を用いて評価した。

成 績

1. 術前化学療法

標的病変の抗癌剤効果判定は、部分奏功（PR）が1例（GEM＋S-1を施行し腫瘍縮小率68%、図1）、安定（SD）が3例、進行（PD）が1例であり、奏功率は20%であった。

有害事象を1例に認めた。GEM＋S-1を施行した1例に潰瘍性大腸炎の悪化による出血性大腸炎を認め、Grade 3の有害事象と判定された。

2. 根治切除

全例で術前化学療法前に立案していた術式の遂行が可能であった。術式の内訳は、胆道再建を伴う拡大肝左葉切除が2例、胆道再建を伴う肝左葉切除が2例、肝左葉切除が1例であった。全例にR0切除が行われ、pStage Iが1例、pStage IVAが3例、pStage IVBが1例であった。

3. 術後合併症

術後合併症を3例に認めた。その内訳は、腹腔内膿瘍2例、仮性動脈瘤破裂1例、腸炎1例、リンパ漏1例（重複あり）であった。術後在院死亡は認めなかった。

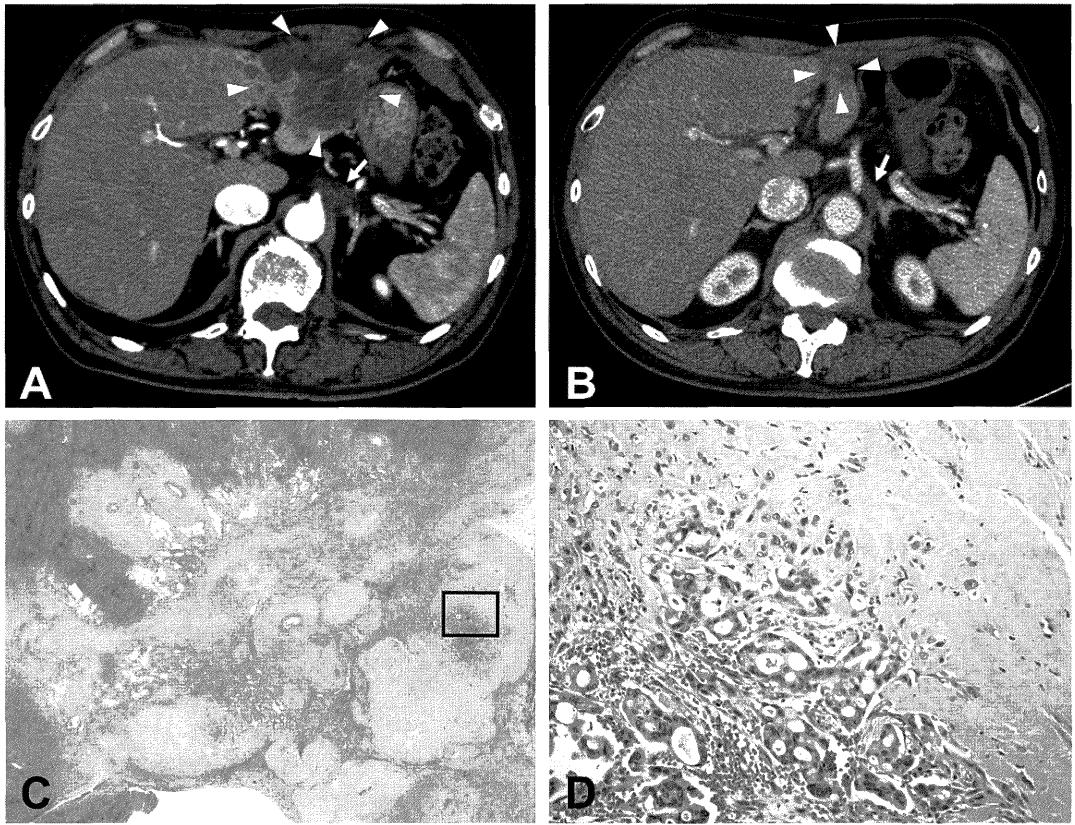


図1 術前化学療法により著明な縮小効果を認めた症例の造影CT画像および組織像

- (A) 術前化学療法前の造影CT検査では、辺縁不整で造影効果を伴わない腫瘍(矢頭)を認める。腫瘍の最大径は7.3cmで、腹壁および胃に浸潤している。また、大動脈周囲リンパ節の腫大(矢印)を認める。
- (B) 術前化学療法後の造影CT検査では、腫瘍(矢頭)の最大径は2.3cmと、図1Aに比べて著明に縮小し、大動脈周囲リンパ節(矢印)も縮小している。
- (C) 残存腫瘍の弱拡大組織像(HE染色)。
- (D) 図1Cの黒ボックス内の強拡大組織像。図1D左下に残存腫瘍を認め、周囲には腫瘍壊死後の硝子変性を認める。

4. 術後成績

術前化学療法の効果判定がPRとSDであった2例が、各々術後9か月、14か月に原病死したが、残り3例は生存中であった。全症例の累積1年生存率は75%、累積2年生存率は50%、生存期間中央値は14か月であった。

考 察

肝内胆管癌は比較的稀な悪性腫瘍であるが、近年その罹患率は上昇傾向にある⁶⁾⁷⁾。肝内胆管癌の唯一の根治治療は外科的切除である⁸⁾。しかし、高度局所進展を呈する肝内胆管癌の外科治療成績は、満足のいくものではない^{9)–12)}。2011年にUchiyamaら¹¹⁾は、リンパ節転移陽性であった肝

内胆管癌 121 例に対する根治切除後の生存期間中央値は 12.2 か月であり、術後 4 年以上生存したのは 7 例のみであったことを報告した。リンパ節転移陽性の場合、外科切除は可能であっても術後成績は不良であることから、外科切除のみでは、高度に進行した肝内胆管癌を完全には制御できないことを示唆している。

近年、高度に進行した肝内胆管癌に対する術前化学療法の効果に関する報告が散見されるようになってきている¹⁾²⁾。大塚ら¹⁾は、高度に局所進展を呈し切除不能と判断された肝内胆管癌 5 例に対して術前化学療法を施行し、2 例で腫瘍の縮小効果を認め根治切除を施行できたと報告している。また加茂ら²⁾は、切除不能と判断された肝内胆管癌 2 例に対して術前化学療法を施行し、いずれの症例も腫瘍の縮小効果を認め、根治切除を施行できたと報告している。したがって、術前化学療法は切除不能例を切除可能とする効果を認め、切除率の向上に寄与する可能性があると考えられる。術前化学療法は、高度に進行した肝内胆管癌の遠隔成績まで改善させる効果があるのか、今後明らかにしていく必要がある。

自験例における術前化学療法の奏功率は 20 % と低く、5 例中 1 例では術前化学療法の効果判定が PD であった。大塚ら¹⁾は、術前化学療法を施行した 5 例中 2 例で腫瘍の増大を認め、手術を施行することができなかったと報告している。現在のところ、肝内胆管癌に対する術前化学療法についての明確なエビデンスはなく、今後、より奏功率の高いレジメンの検討が必要である。また、術前化学放射線療法が有効であるとの報告もあり¹³⁾¹⁴⁾、今後、高度局所進展を呈する肝内胆管癌に対する集学的治療の確立が望まれる。

結 論

局所進展が高度な肝内胆管癌に対する術前化学療法は安全に施行でき、化学療法前に立案していた術式を遂行可能である。ただし、術前化学療法の奏功率が 20 % と低いこと、奏功しない PD 症例が存在することが臨床上の問題点として挙げら

れる。

文 献

- 1) 大塚将之, 木村文夫, 清水宏明, 吉富博之, 加藤厚, 吉富秀幸, 竹内 男, 古川勝規, 高屋敷 吏, 須田浩介, 高野重紹, 宮崎 勝: 切除不能肝内胆管癌に対する術前 down - staging chemotherapy 後の外科切除. 肝胆膵 59: 943 - 948, 2009.
- 2) 加茂直子, 森 章, 新田隆士, 波多野悦朗, 光吉博則, 池田一毅, 上本伸二: 術前化学療法が著効し原発巣切除が可能となった肝内胆管癌の 2 例. 癌と化療 38: 305 - 308, 2011.
- 3) Sobin L, Gospodarowicz M and Wittekind C: TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed, John Wiley & Sons, Ltd., Hoboken, NJ, pp114 - 117, 2009.
- 4) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D and Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1. 1). Eur J Cancer 45: 228 - 247, 2009.
- 5) Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0. National Cancer Institute. Available from URL: http://ctep.Cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- 6) Patel T: Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. Hepatology 33: 1353 - 1357, 2001.
- 7) Ikai I, Kudo M, Arii S, Omata M, Kojiro M, Sakamoto M, Takayasu K, Hayashi N, Makuuchi M, Matsuyama Y and Monden M: Report of the 18th nationwide follow - up survey of primary liver cancer in Japan. Hepatol Res 40: 1043 - 1049, 2010.
- 8) Lang H, Soritopoulos GC, Fruhauf NR, Domland M, Paul A, Kind EM and Broelsch CE: Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): when is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5 - year period. Ann Surg 241:

- 134 - 143, 2005.
- 9) Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Togawa A, Yoshidome H and Miyazaki M: Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. *Br J Surg* 89: 1525 - 1531, 2002.
- 10) Uenishi T, Kubo S, Yamazaki O, Yamada T, Sasaki Y, Nagano H and Monden M: Indications for surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15: 417 - 422, 2008.
- 11) Uchiyama K, Yamamoto M, Uamaue H, Ariizumi S, Aoki T, Ebata T, Nagino M, Ohtsuka M, Miyazaki M, Tanaka E, Kondo S, Uenishi T, Kubo S, Yoshida H, Unno M, Imura S, Shimada M, Uemoto M and Takada T: Impact of nodal involvement on surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato - Biliary - Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18: 443 - 452, 2011.
- 12) Shen WF, Zhong W, Xu F, Kan T, Geng L, Xie F, Sui CJ and Yang JM: Clinicopathological and prognostic analysis of 429 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *World Surg Gastroenterol* 15: 5976 - 5982, 2009.
- 13) 志摩泰生, 古北由仁, 西村公男, 齊坂雄一, 田中公章, 渋谷祐一, 中村敏夫, 堀見忠司, 西岡 豊, 尾崎和秀, 福井康雄, 濱田 円, 岡林孝弘, 谷木利勝, 岩田 純, 森田莊二郎: 放射線化学療法が有効で切除し得た肝内胆管癌の1例. *胆と膵* 29: 567 - 571, 2008.
- 14) Kato H, Tabata M, Kobayashi M, Osawa I, Kishiwada M, Mizuno S, Usui M, Sakurai H and Isaji S: Aggressive surgical resection after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin J Gastroenterol* 2: 351 - 354, 2009.

(平成25年2月19日受付)