

臨床病理検討会報告

GEM+TS-1 による化学療法が奏効し 長期生存し得た膵頭部癌の1例

臨床担当：佐々木夢美（研修医）・大和 弘明（消化器内科）

病理担当：工藤 和洋（臨床病理科）・下山 則彦（臨床病理科）

A case of long survival of caput pancreatic cancer by chemotherapy.

Yumemi SASAKI, Hideaki YAMATO, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : pancreatic cancer — chemotherapy — Gemcitabine — metal stent

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】80歳代 男性

【主 訴】発熱，黄疸，上腹部痛

【現病歴】12年前に早期胃癌に対し手術施行後，当院消化器内科通院中であつた。3年前に腹部超音波検査にて主膵管拡張と膵頭部腫瘤を認め，消化器内科入院。精査の結果，膵頭部癌，StageIVaの診断でゲムシタビン（GEM）による化学療法を2コース施行。2年後GEM+TS-1併用のレジメンに変更し，15コース施行。翌年発熱，黄疸，上腹部痛をきたし，消化器内科外来受診。腹部造影CT検査にて肝内胆管拡張を認め，精査目的に入院。内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）にて膵頭部癌の下部胆管侵潤による閉塞性黄疸と診断，胆管メタリックステント（EMS）を留置。その後軽快し一旦退院するも，4ヶ月後，再び発熱，黄疸，上腹部痛をきたし救急外来を受診。EMSの再開塞疑いにて，消化器内科入院。

【既往歴】右膝人工関節置換術。早期胃癌（幽門側胃切除術，B-I吻合後）。心筋梗塞（経皮経管の冠動脈形成術施行）。

【生活歴】飲酒：日本酒一合を毎日×47年間。喫煙：なし。
アレルギー：そばアレルギー。

【家族歴】特記事項なし。

【入院時現症】

JCS 0 身長152cm，体重59.1kg，体温38.4℃，血圧132/68mmHg，脈拍90/min。

頭部：眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染あり

胸部：肺音清，心雑音なし

腹部：上腹部正中に手術痕あり

腹部平坦・軟，上腹部圧痛あり

四肢：麻痺なし，浮腫なし

皮膚：黄染あり

神経：神経学的異常所見なし

【入院時検査所見】

<血算>

WBC 8400/ μ l RBC 324×10^4 / μ l Hb 11.0g/dl
Ht 31.7% Plt 20.5×10^4 / μ l

<生化学>

T-bil 2.3mg/dl TP 7.6g/dl Alb 2.7g/dl
ALP 468IU/l GOT 61IU/l GPT 38IU/l
LDH 220IU/l γ GTP 81IU/l AMY 16IU/l
Na 136mEq/l K 4.5mEq/l Cl 104mEq/l
BUN 20mg/dl Cre 0.6mg/dl Ca 7.9mg/dl
尿酸 2.7mg/dl 血糖 139 CRP 0.71

<凝固系>

PT% 49.8% APTT 34.8秒 INR 1.45
FDP 6 μ g/ml

<腫瘍マーカーの推移>

CEA，CA19-9について経時的にみていくと，化学療法開始とともに下がり始め，汎血球減少を認めGEM・TS-1減量してから再び上昇している。汎血球減少が落ち着いてから再び低下しはじめ，再度上昇し一度目の急性閉塞性胆管炎発症の時にピークとなる。その後は再度徐々に低下。

【画像所見】

<初発時腹部超音波検査>膵頭部に $\phi 43 \times 36$ mm大の形状不整で境界部不明瞭な低エコー領域を認め（図1），主膵管が14mmまで拡張（図2）。

<初発時腹部造影CT検査>膵体尾部主膵管の拡張を認める。膵頭部内の吸収値の異常は明確ではない。

<今回入院時腹部造影CT検査>膵頭部癌は増大しているようで，胃幽門側切除部に浸潤しているようにもみえる。右肺S7，9に転移を疑う小結節を認める。

【診 断】

#1. 膵頭部癌，T4N0M0，StageIVa

#2. EMS閉塞に伴う急性閉塞性化膿性胆管炎

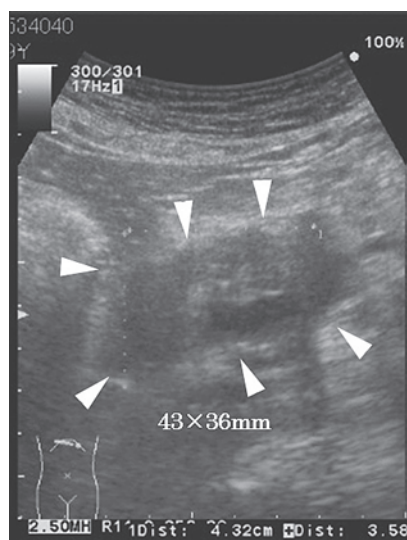


図1 初診時エコー所見 臍頭部に43×36mm大の形状不整な低エコー領域

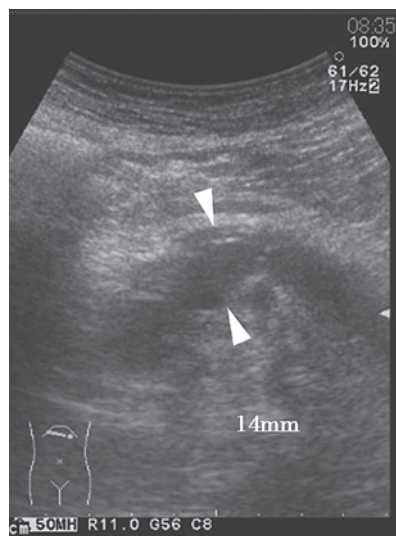


図2 初診時エコー所見 主臍管が14mmまで拡張

【入院後経過】

第1病日：絶食，補液，抗生剤（SBT 1g×2/day）にて治療開始。

第6病日：腹部造影CT撮像。原発巣は増大傾向，右肺転移・胃浸潤の可能性あったが胆管ステントの閉塞は認めず。

第11病日：発熱なく炎症反応も落ち着いていたためTS-1+GEM併用療法を再開。

第21病日：朝より38℃台の発熱・尿量減少あり，黒色吐物を嘔吐。血液検査にて，ビリルビン値上昇・肝胆道系酵素上昇・白血球の著明な減少を認め，G-CSF・抗生剤（CTR 1g×2+MEPM 0.25g×1/day）の投与を開始。夕方でも解熱せず，急性閉塞性化膿性胆管炎と化学療法の影響（汎血球減少）に伴うseptic shockと考えられ，緊急でERCPを施行。緊急ERC+ENBD（内視

鏡的逆行性胆道造影+内視鏡的経鼻胆汁ドレナージ）施行。治療中も暗赤色吐物が見られ，サクションを続けながら治療終了。帰室後SpO₂80%台まで低下，酸素投与開始。一時的に呼吸状態改善したが，酸素量を下げるとSpO₂が低下する状態が続き，SpO₂測定不能となると同時に意識レベルが低下，呼吸停止。脈拍触知不能となり，ACLS開始し救命科コンサルト。

30分後心拍再開し，十二誘導心電図を施行したがST変化などは認めず。血圧70台にてノルアドレナリンの持続投与を開始し，自発呼吸も再開したが意識レベルは改善せず。蘇生開始時に散大していた瞳孔は縮瞳を認めた。その後ICU入室したが，血圧が昇圧剤の持続投与なくして保てない状態となった。

第22病日：血圧・脈拍とも徐々に低下し，永眠された。

Ⅱ. 臨床上の問題点

- 臍頭部癌の診断確定（生前に病理組織学的な確定診断が出来ていない）
- 臍頭部癌の進行度
- 腸液逆流の原因

Ⅲ. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長152cm，体重58.2kg。るいそう著明。腹部陥凹著明。上腹部正中に手術瘢痕 17.5cm。眼球結膜黄疸軽度あり。右膝に17cmの手術瘢痕あり。

腹部切開で剖検開始。腹水は黄色で軽度混濁し110ml。

心臓 460g。心肥大の所見。左肺 630g，25.5×13.5×4cm。右肺 845g，25×16×7cm。左右共にうっ血水腫著明な所見で気管・気管支に炎症所見，吐物様物質を伴っており嚥下性肺炎として矛盾のない所見（図3）。

肝臓 1115g，10×9×3cm。表面，剖面とも顆粒状で慢性肝炎としたが肝硬変も否定できない所見。剖面は黄色味があり脂肪肝を疑う所見。脾臓 135g。脾腫の所見。脾臓では臍頭部に3.0×2.7cm大の境界不明瞭，灰白色で微小な壊死を伴った充実性腫瘤を認め脾癌として矛盾のない所見であった（図4，5）。脾静脈と門脈の合流部に腫瘤が近く肉眼的にPV（+），T4（規約）とした。臍内胆管にはステントが留置され，肝臓側には胆泥が付着しほぼ閉塞状態（図6）。乳頭側には粘液様物質が付着していた。

左腎臓は表面の凹凸が著明で良性腎硬化症とした。右腎臓には7cm大の嚢胞が形成されていた。小腸には空気の貯留が見られ，腸液は乏しい所見であった。腸液の逆流の原因となる器質的疾患は見られなかった。大動脈

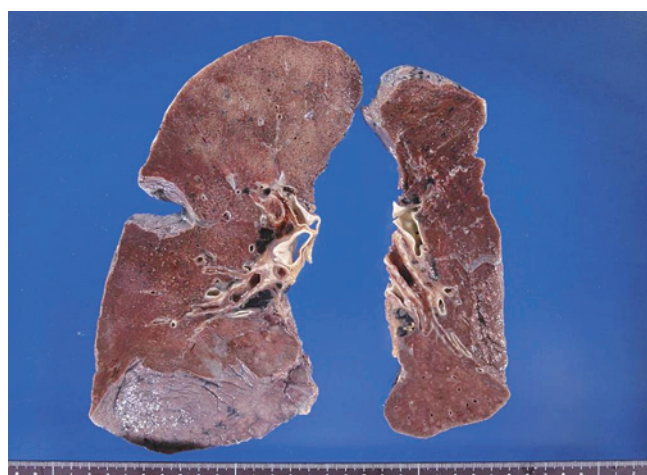


図3 肺肉眼像 嚥下性肺炎として矛盾のない所見

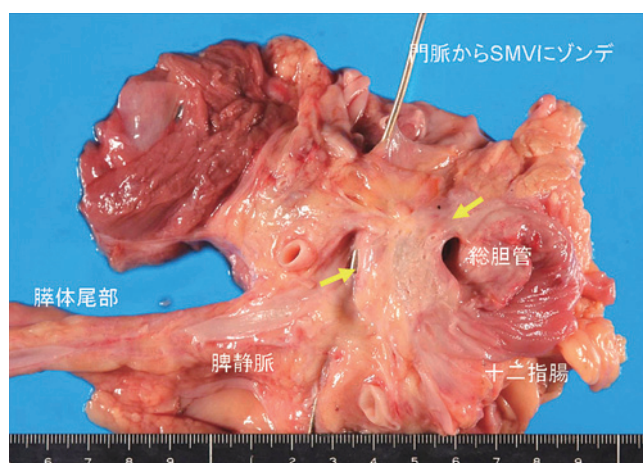


図4 膵腫瘍肉眼像 背側から観察
肉眼的に門脈浸潤ありと考えた

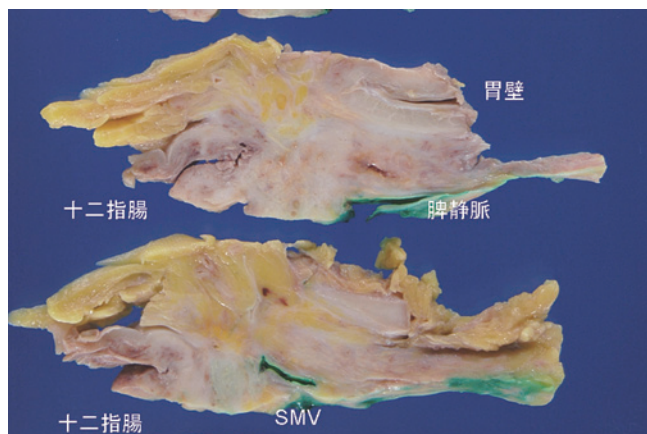


図5 膵腫瘍断面 充実性腫瘍



図6 胆管ステント 肝臓側は胆泥で閉塞していた

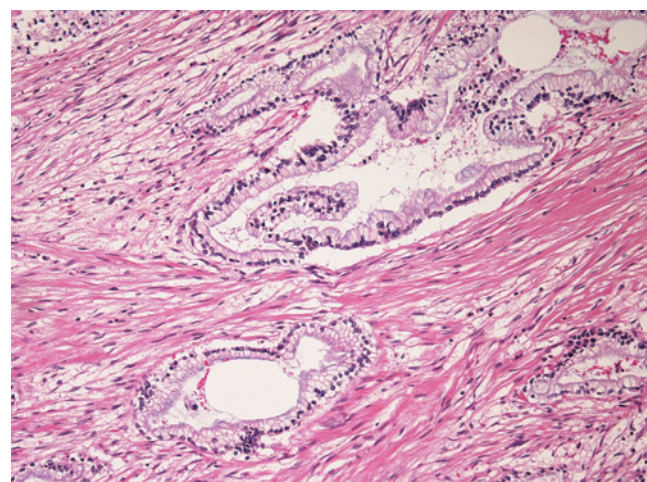


図7 膵腫瘍組織像 高分化型管状腺癌 (HE 対物20倍)

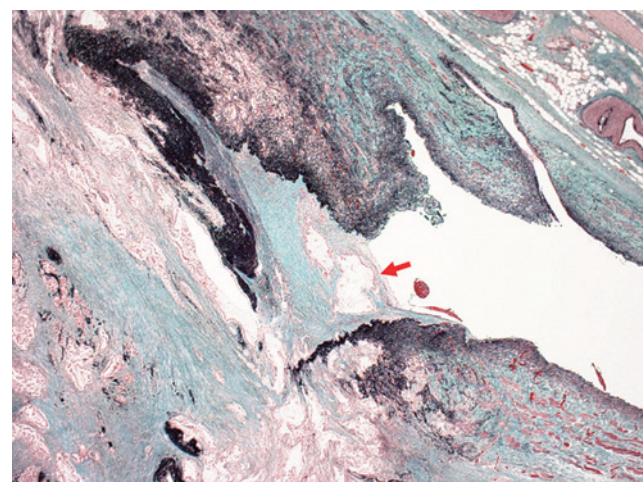


図8 膵癌は門脈の内膜まで浸潤 (矢印)
(Elastica Masson 染色対物2倍)

の粥状動脈硬化は中等度。腹部大動脈に1×15cmの血栓を認めた。左腸腰筋に出血を認めた。

以上、脾癌、化学療法中のるいそう・悪液質の衰弱した状態で、最終的に嚥下性肺炎で死亡したと考えられた。

【病理解剖学的最終診断】

主病変

1. 脾頭部癌 3.0×2.7 cm 高分化型管状腺癌 tub1 aT4N3M1 (規約) CH (+), DU (+), S (+), RP (+), PV (+), OO (+) (胃)

転移 右腎動脈分岐部リンパ節

治療効果 Grade 1b-2 (「増殖し得る」と判断される細胞が3分の1前後)

2. 胃癌術後 再発なし

副病変

1. 嚥下性肺炎 (直接死因)
2. 胆汁うっ滞による慢性肝炎+急性炎症+脂肪肝
3. 脾腫135g
4. 腎嚢胞+良性腎硬化症
5. 左腸腰筋内出血
6. 粥状動脈硬化症+大動脈内血栓
7. るいそう・悪液質

【主要組織所見及び総括】

脾腫瘍部分は明るい胞体を持つ異型細胞が管状に増生する高分化型管状腺癌が主体の所見であり、脾癌として問題のない所見であった (図7)。上腸間膜静脈 (SMV) 右側の内膜まで浸潤を認めた (図8)。胃の漿膜下組織に浸潤があるものとみなした。十二指腸粘膜への浸潤を認めた。脾周囲リンパ節への転移ははっきりしなかったが、右腎動脈分岐部のリンパ節に転移を認めた。上腸間膜動脈 (SMA) への浸潤は確認できなかった。治療効果としては、増殖し得る細胞が3分の1前後とみなし Grade 1b-2とする。

肺はうっ血水腫が高度な所見で、気管支内の膿汁の存在、肺胞腔内への好中球浸潤を伴っており嚥下性肺炎として矛盾のない所見であった (図8)。

肝臓では小葉中心性に全体の約半分の肝細胞への脂肪滴沈着を認める。NASHやアルコール性肝炎を示唆する ballooning degeneration やマロリー体は乏しく脂肪肝とする。門脈域には好中球、リンパ球浸潤、細胆管の増加、細胆管内への好中球浸潤、線維化 (線維性架橋形成) が見られる。胆汁うっ滞に伴う慢性および急性の炎症所見として矛盾のない所見と考える。

腎臓では硬化糸球体が見られた。基底膜が波状であり良性腎硬化症とする。

以上、脾癌、化学療法中のるいそう・悪液質の衰弱した状態で、最終的に嚥下性肺炎で死亡したと考えられた。

Ⅳ. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- 初回の Stage IVa はどのように診断したか？ Stage IVa の治療は通常外科的切除、一部化学療法だが化学療法を選択した理由は？ 化学療法の標準は GEM だが 2 コースで TS-1 を追加した理由は？

今回の主治医が初診から担当していたわけではなく、初回の診断については不明。初診の時点で外科的には手術は可能であったと思われるが、様々な既往があり耐術能や術後の QOL、高齢夫婦で今後インスリン管理することの困難さなどの家庭の背景を考慮して化学療法が選択されたと思われる。TS-1 を追加したのは、当時併用療法に耐えられる体力もあったため強化目的に追加した。

- 化学療法の具体的な内容は？ 年齢的に適切な内容であったのか？

GEM 単剤での 2 コースは 1000mg を 1 日目・8 日目・15 日目に投与、GEM+TS-1 では GEM1000mg を 1 日目・8 日目に、TS-1 (100mg) を 14 日間投与。全身状態や血球減少の程度をみながら、適宜投与量を調節していき、最終的には GEM400mg+TS-1 80mg で行っていた。

- 脾癌の割には運良く長期間黄疸にならなかった原因。

マクロ所見で、線維化が強くあまり expansive になりにくい脾癌の印象があり、そのために胆管を閉塞するのが遅くなったのではないかと。

- 壊死が 3 分の 2 だということだが、画像で経時的に効果判定することはできないか？

癌は通常 apoptosis するが、apoptosis するとすぐに吸収されてしまうため、最終的には評価は困難。画像での判断も難しい。

- 現在の胆管ステントの開存期間はどのくらいか？

胆管ステントの開存期間は人によって異なり、短いと 2 週間、長いと半年開存していることもあり、平均的には 3, 4 ヶ月程度。パーキンソン病などで腸蠕動低下している人では閉塞しやすい印象があるが、そのような因子がなくても閉塞しやすい場合もある。B-I 吻合が閉塞に影響している可能性はあるがそのような報告はない。以前はカバーのないステントを用いており、内方増殖が問題であったが現在はパーシャルカバーにて 8 割カバーされたステントが使用されている。また、逆流防止弁付きのステントが開発中である。本症例は 2 度のステント閉塞があったがいずれも開存期間は 2 ヶ月程度であった。

V. 症例のまとめと考察

膵癌は増加傾向にあり、発生率の割に死亡率が高いことから依然として予後はきわめて不良であり、この状況はあまり変わっていない。2007年の日本膵臓学会膵癌登録の解析結果の報告によると、通常型膵癌の切除例の生存率は、1980年代・1990年代・2000年代（2001～2004年）で平均生存期間（MST）を比較すると2000年代で良好となっており治療の進歩が伺えるが、1年および2年生存率が著しく改善しているが、5年生存率はほとんど変わっておらず、治癒の面からは依然として進歩しているとは言い難い。この理由として膵癌の悪性度の高さ、すなわち進行の速さがあげられる。切除不能膵癌の生存率は、1980年代・1990年代では3～4ヶ月であったMSTが、2000年代には7.8ヶ月と明らかに延長している。1年生存率も26%と1980年代に比し20%近く高くなっており、2001年に承認となったゲムシタビン（GEM）の効果が伺われる。

膵癌の根治治療は切除術であることは異論のないところであるが、切除率は40%程度とされ、近年ではむしろ切除率が減少しているとの報告もある。前述したように切除不能症例の予後は改善してきており、治療の中心と

なる化学療法としてGEMやTS-1が保険適応であり、副作用が多いがGEM+TS-1の併用療法も行われている。GEM+TS-1療法は研究が進められている段階であり、第Ⅱ相試験で良好な奏効割合を示したことからGEM単独に対するGEM+TS-1療法の優越性は検討されているが、生存期間が長い傾向にあったが（とくにPS良好例において）統計学的な有意差は証明されておらず、標準治療には位置づけられていない。

膵癌の合併症である胆管閉塞による黄疸や十二指腸閉塞は、摂食不能をもたらし、患者のQOLを著しく低下させる。切除不能な膵癌症例において、胆管ステント留置や内視鏡的十二指腸ステントは患者のQOL向上のために有用な方法であり、患者の状態・予後などを十分に把握して適切な処置を行うことが重要である。

本症例はStageⅣaの局所進行膵癌であったが、GEM+TS-1療法が奏効し3年という長期生存し得た1例であった。初診の段階で切除術は可能だったと思われるが、耐術能や術後のQOL、患者の社会的背景を考慮すると、積極的に選択するには到らなかった。むしろ治療成績が向上している今、化学療法を選択した方が本症例では良かったといえるのかもしれない。