

## 臨床病理検討会報告

## 転移性膵癌に対して化学療法・支持療法を 施行した1剖検例

臨床担当：有田 皓介 (研修医)・成瀬 宏仁 (消化器内科)  
病理担当：下山 則彦 (病理診断科)

### A case of metastatic pancreatic cancer treated with chemotherapy and supportive care

Kosuke ARITA, Hirohito NARUSE, Norihiko SHIMOYAMA

**Key Words** : metastatic pancreatic cancer – chemotherapy – supportive therapy

### 要 旨

【症例】70歳代男性，X年10月17日，切除不能膵頭部癌の診断で当院消化器内科に入院した。化学療法，支持療法を施行したが，奏功せず全身状態増悪が続きX+1年7月1日に死亡した。【考察】本症例では1次化学療法としてFOLFIRINOX療法，2次化学療法としてGNP療法を選択したが，いずれも奏功しなかった。現段階では切除不能膵癌に対する2次化学療法において，有効性が確立されたレジメンはなく，今後のさらなる臨床研究が必要と思われる。

### I. 臨床経過および検査所見

【症 例】70歳代男性

【主 訴】糖尿病悪化，全身倦怠感

【現病歴】

X年夏頃より糖尿病が悪化したため，近医にてCT撮像し，膵頭部に直径3cmの造影効果に乏しい腫瘤と，膵体尾部膵管の拡張を認めた。X年10月17日，膵頭部癌疑いにて当院消化器内科に紹介され，精査加療目的に同科入院となった。

【既往歴】

2型糖尿病，胃潰瘍。

【入院時現症】

体温 35.9℃，心拍数 63/min，SpO<sub>2</sub> 99%，  
BP 110/63mmHg，腹部平坦，軟，圧痛なし，黄疸なし。

【血液検査所見 (表1)】

血糖 272mg/dL，HbA1c 7.6%と糖尿病の所見であった。膵酵素に関しては，トリプシン，ホスホリパーゼA2，エラスターゼ1の上昇を認めた。腫瘍マーカーに関しては，CEAは正常範囲内であったが，CA19-9，DUPAN-2の上昇を認めた。

【画像所見】

< X年10月初診時 >

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2020年1月10日 受理日：2020年1月28日

表1 入院時血液検査所見

[血算]		[生化学]			
WBC	7200/μL	T-Bil	0.3 mg/dL	eGFR	92.6 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
Neu	62.8 %	TP	6.5 g/dL	Glu	272 mg/dL
Lym	27.4 %	Alb	3.8 g/dL	HbA1c	7.6 %
Mon	6.4 %	ALP	302 U/L	CRP	1.03 mg/dL
Eos	2.8 %	AST	25 U/L	[血清診断]	
Baso	0.6 %	ALT	23 U/L	HBs抗原	(-)
RBC	444 ×10 <sup>4</sup> /μL	LDH	158 U/L	HBs抗体	(+)
Hb	13.2 g/dL	γ-GTP	34 U/L	HBc抗体	(+)
Plt	32.5 ×10 <sup>4</sup> /μL	AMY	91 U/L	HCV抗体	(-)
		Na	140 mEq/L	トリプシン	1050 ng/mL
		K	4.5 mEq/L	ホスホリパーゼA2	502 ng/mL
		Cl	105 mEq/L	エラスターゼ1	998 ng/mL
		Ca	9.8 mEq/L	CEA	4 ng/mL
		BUN	13.2 mg/dL	DUPAN-2	380 mAU/mL
		Cr	0.64 mg/dL	CA19-9	242 U/mL

腹部エコー (図1)：

膵頭部に40×20mmの低エコーの腫瘤あり，主膵管の拡張あり，多発肝転移あり。

腹部CT (図2 水平断，図3 冠状断，矢状断)：

膵頭部に40×20mmの腫瘤，尾側で膵の萎縮と末梢主膵管の拡張を認める。上腸間膜静脈・十二指腸水平脚・門脈・固有肝動脈への浸潤を認める。

腹部CT (図4 門脈相)：

肝内に最大14mm程の増強不良域が散発しており，肝転移が疑われる。

【入院後経過】

X年10月～X+1年3月でFOLFIRINOX療法を計7

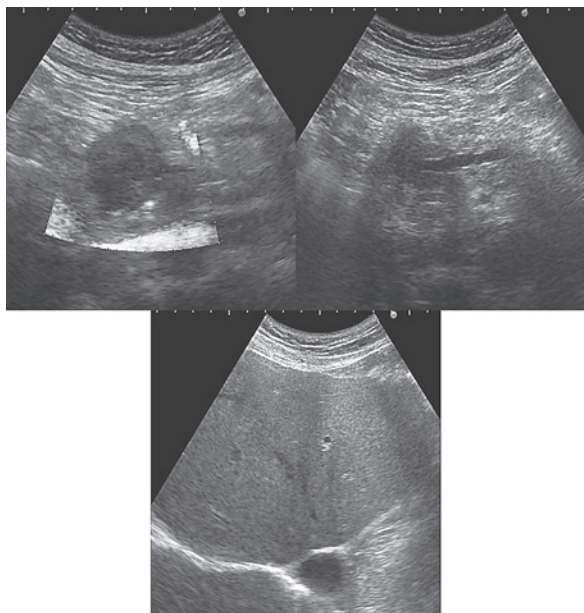


図1 腹部エコー

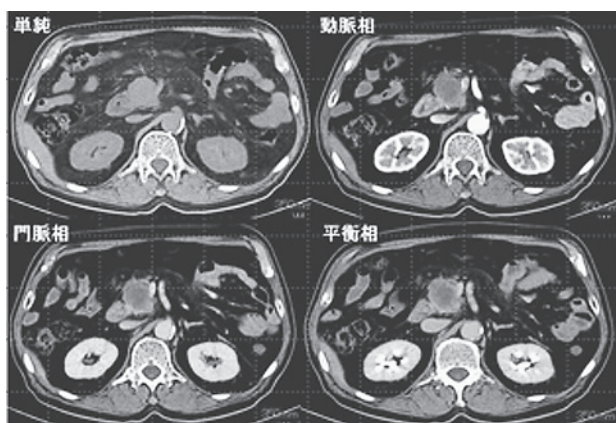


図2 腹部CT

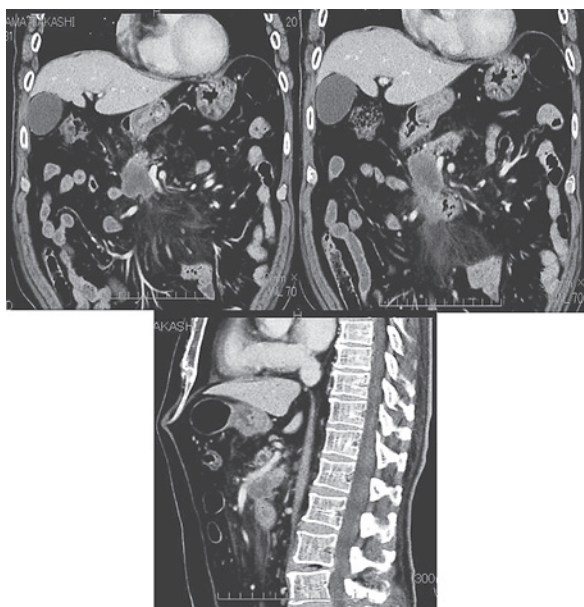


図3 腹部CT (平衡相)

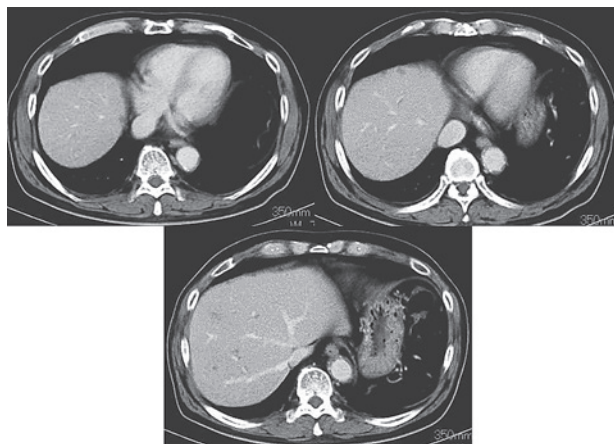


図4 腹部CT

コース施行した。その間にX年12月に膵頭部癌の胆管浸潤による胆管狭窄に対し、胆管ステント挿入術を施行した。X+1年4月に腹部CTにて肝転移巣の増大、新規の肝転移出現を認め、PDの判定となり、FOLFIRINOX療法を中止した。X+1年5月にGNP療法を計2コース施行したが、2コース途中で全身倦怠感増悪を認め、GNP療法を中止した。X+1年6月に十二指腸下行脚浸潤による狭窄に対し、胃・十二指腸ステント留置を施行した。その後栄養状態悪化、腎不全、腹水貯留、黄疸進行など全身状態悪化を来し、X+1年7月1日に永眠された。ご家族の同意が得られ、剖検を施行した。

## II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 1) 経過中にCEAの上昇を認めており、膵頭部癌の形質転換の有無があったか。
- 2) 原発巣と転移巣、診断時と剖検時での分化度、免疫染色の相違があったか。
- 3) 死亡1ヶ月前から黄疸が進行を認めたことについて (X+1年6月3日 T-Bil 0.8→X+1年6月28日 T-Bil 20.2)、十二指腸ステント・胆管ステント閉塞の有無について。

## III. 病理解剖所見

### 【所見】

身長 160cm, 体重 42.3kg. 全身黄疸著明. 瞳孔散大・左右同大. 死後硬直なし. 右鎖骨下ポート設置. 右下腹部斜切開痕 4.5cm. 体表部リンパ節触知せず. 体表部浮腫なし.

腹部切開で剖検開始. 腹水血性混濁, 400ml. 癌性腹膜炎あり. 横隔膜左第4肋骨. 右第4肋骨. 心臓 270g. 左室壁厚 1.2cm, 右室壁厚 0.4cm. 三尖弁弁 10.5cm. 肺動脈弁弁 7.5cm. 僧帽弁弁 8.0cm. 大動脈弁弁 7.2cm.

著変なし。肺左 260g, 肺右 275g. 転移なし。鬱血, 炎症なし。無気肺と軽度の細菌性肺炎を伴っていた。肝臓 25×14×13cm. 黄疸色著明。胆嚢腫大著明。胆汁の流出はあり, ステントの閉塞はない。胆汁うっ滞性黄疸と思われた。膵頭部腫瘍は壊死著明。十二指腸と癒着していた。膵頭部腫瘍は腺管形成が明瞭であり, 高分化型腺癌であったが(図5), 十二指腸浸潤部は低分化であった。EUS穿刺部への浸潤なのか浸潤性の高い clone が十二指腸に浸潤したのかの区別は困難。急性膵炎は確認できなかったが, 膵腺房細胞の脱落と線維化が著明で, 膵線維症とする。腎左 155g. 腎右 165g. 皮質厚両側ともに0.5cm. 黄疸腎の状態。副腎左 10.5g, 副腎右 9.5g で著変なし。大動脈粥状硬化症軽度～中等度。胃～直腸まで腸管壁は edematous. 前立腺, 膀胱に著変なし。肝不全から多臓器不全を来したと思われる。肝不全の原因は薬剤性肝炎による巣状肝細胞壊死であり, その結果として胆汁鬱帯が引き起こされたと考えられる。

#### 【病理解剖学的最終診断】

主病変：

膵癌 膵頭部原発 中分化～低分化腺癌 転移：肝, 十二指腸, 腹膜, リンパ節：肝門部, 気管分岐部

副病変：

1. 腹水 400ml, 血性・混濁
2. 胆汁うっ滞性黄疸(全身) + 薬剤性肝炎
3. 腸管浮腫
4. 無気肺 + 細菌性肺炎(軽度)
5. 膵線維症(慢性膵炎)
6. 黄疸腎

#### IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- 1) 経過中に CEA の上昇を認めており, 膵頭部癌の形質転換の有無があったか。  
→ CEA 上昇を病理組織所見から定量的に説明するのは困難であるが, 原発巣が高分化腺癌であることに對し, 浸潤巣が低分化であることから形質の変化ありと捉えることは可能である(図6, 7)。
- 2) 原発巣と転移巣, 診断時と剖検時での分化度, 免疫染色の相違があったか。  
→膵頭部腫瘍における腫瘍組織は腺管形成が明瞭であったが, 十二指腸浸潤部や総胆管周囲の腫瘍細胞は低分化の部分があり, 相違があった(図6, 7)。
- 3) 死亡1ヶ月前から黄疸が進行を認めたことについて(X+1年6月3日 T-Bil 0.8→X+1年6月28日 T-Bil 20.2), 十二指腸ステント・胆管ステント閉塞の有無  
→十二指腸ステントに関しては病理にて確認されておらず不明, 胆管ステントについては閉塞を認めなかつ

た。組織では不規則な門脈域の拡大, 不規則な肝細胞の変性脱落と肝細胞レベルでの胆汁鬱滞が認められ, 肝細胞障害性機転が最も考えられる所見。化学療法による薬剤性肝炎として矛盾しない所見であった(図8, 9)。

#### V. 症例のまとめと考察

本症例は, 切除不能膵頭部癌に對し, 化学療法(FOLFIRINOX療法を7コース, GNP療法を2コース), 支持療法(胆管ステント挿入, 十二指腸ステント挿入)を施行したが, 最終的には薬剤性肝炎に伴う肝不全から多臓器不全に陥り死亡した1例である。本症例は当院での膵頭部腫瘍精査における各種画像検査にて上腸間膜静脈, 十二指腸水平脚, 門脈への浸潤, 肝転移を認め, 膵頭部腫瘍からのEUS-FNAによる病理組織診断ではadenocarcinomaの診断となったことから, 膵頭部癌(cT3N1aM1, cStage IV, UR-M/UR-LA)と診断された。Stage IVは遠隔転移例であり, 化学療法が第一選択の治療法である。レジメンとしてはFOLFIRINOX療法, またはGNP療法(ゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用)が第一選択の治療として推奨される。これらの治療の適応が適切と判断されない場合は, ゲムシタビン単剤, ゲムシタビン+エルロチニブ併用, またはS-1単剤を用いる<sup>1)</sup>。本症例はcStage IVの切除不能例であり, 1次化学療法としてFOLFIRINOXを施行した。しかし, FOLFIRINOX療法を7コース施行した後にProgressive Diseaseの判定となり, FOLFIRINOX療法は中止となった。1次化学療法が無効となった場合, 全身状態が保たれていれば2次化学療法の実施が勧められる。我が国で実施されたゲムシタビン, S-1, ゲムシタビン+S-1併用療法による大規模な比較試験(GEST試験)でも70%以上の症例で2次化学療法が行われている<sup>2)</sup>。しかし, これまで有用性の確認された標準的2次化学療法は確立していないのが現状である。これまで2次化学療法の比較試験は我が国を含めいくつか行われてきている。Best Supportive Careとオキサリプラチン/5-FU/ロイコボリン(OFF), あるいはOFFと5-FU/ロイコボリン(FF)との比較試験ではOFFの有効性が示唆されている<sup>3)4)</sup>。実際の臨床では, 1次化学療法がゲムシタビンベースのレジメンであればフッ化ピリミジンベースの2次化学療法が適当であり, 1次化学療法がフッ化ピリミジンベースのレジメンであればゲムシタビンベースの2次化学療法を選択する機会が多い。本症例では2次化学療法としてGNP療法を施行したが, 2コース目の途中で全身状態の悪化を認め, 化学療法継続が困難な状況となったため中止となった。また, 本症例では支持療法として胆管



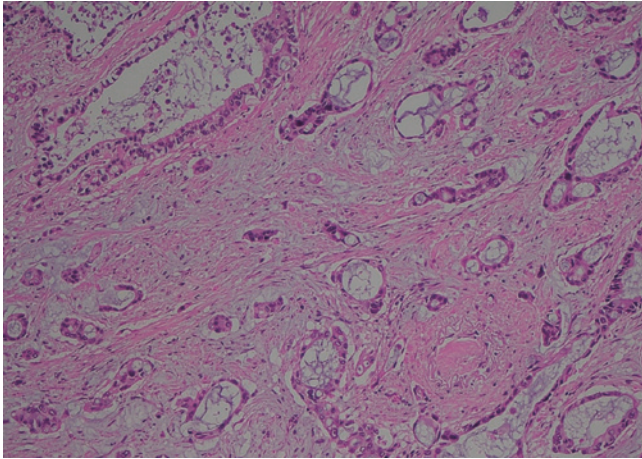


図5 膵頭部：高分化癌組織

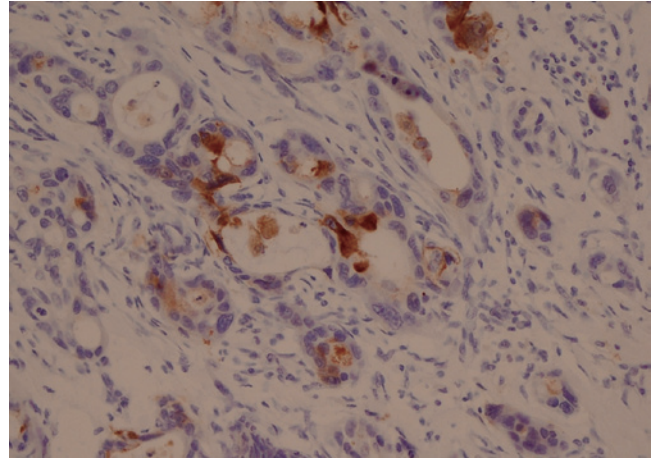


図6 分化型腺癌部 CEA 対物20倍 (総胆管周囲)

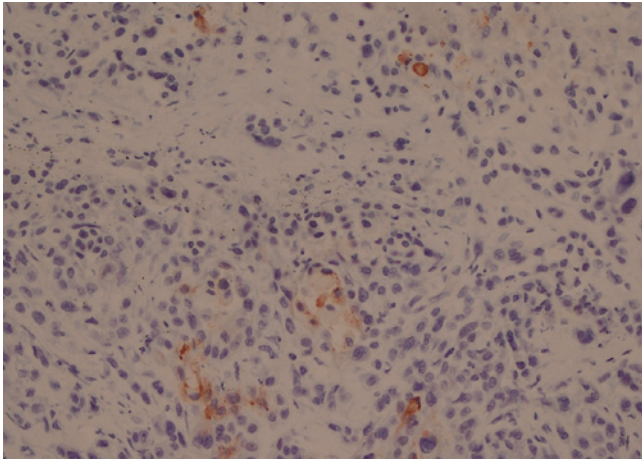


図7 低分化部分 CEA (総胆管周囲)

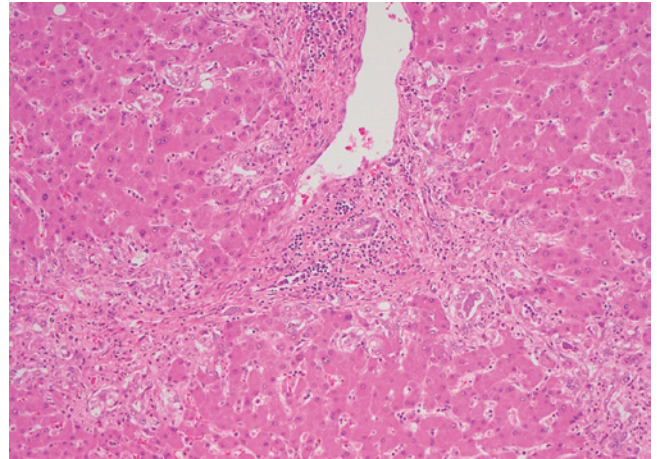


図8 門脈域に不規則な線維化・炎症を認めた

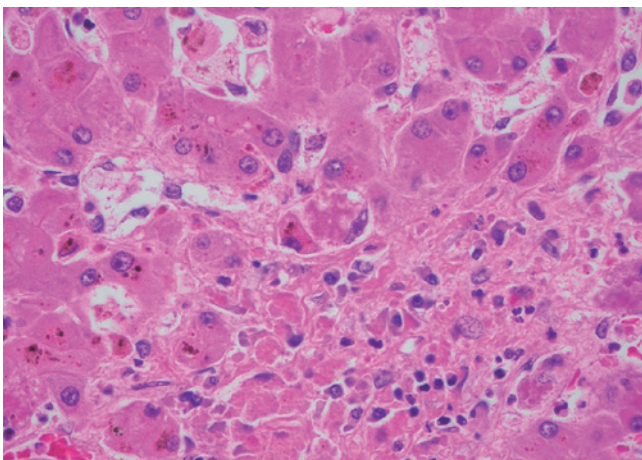


図9 肝細胞内胆汁鬱滞, 肝細胞脱落変性

ステント，十二指腸ステント留置を施行した．ステント留置例ではステントの閉塞などから胆管炎の発症をしばしば認める．化学療法では骨髄抑制もあり，胆管炎の重症化をきたすこともある．本症例では黄疸の進行と採血での T-Bil の推移から胆管ステント，十二指腸ステントの閉塞が疑われたが，剖検では明らかな胆管ステントの閉塞は指摘されなかった．剖検にて，黄疸の進行と採血での T-Bil の上昇は薬剤性肝炎による巣状肝細胞壊死の結果，胆汁鬱滞が引き起こされたことが原因と推測された．

膵癌は自覚症状に乏しく，早期発見困難な癌である．本症例のように診断時には既に切除不能となっており，化学療法が第一選択となる例が多い．今後，1次化学療法が著効しなかった場合の2次化学療法の確立や，新たなレジメンの開発のため，さらなる研究が必要と思われる．

#### 【文献】

- 1) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会 編：膵癌診療ガイドライン2016年版．金原出版．2016．
- 2) Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan : GEST study. J Clin Oncol. 2013 May 1 ; 31(13) : 1640-8.
- 3) Best Supportive Care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer : a phase III -study from the German CONKO-study group. Eur J Cancer. 2011 Jul ; 47(11) : 1676-81.
- 4) Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer : outcomes from the CONKO-003 trial. J Clin Oncol. 2014 Aug 10 ; 32(23) : 2423-9.