症 例

全身化学療法で完全奏効と6年生存が得られた胆嚢癌術後肝再発の1例

弘前大学大学院医学研究科消化器外科学講座¹⁾, 青森市民病院外科²⁾

小田切 理¹⁾ 木村 憲 央¹⁾ 石戸 圭之輔¹⁾
工藤 大輔¹⁾ 豊木 嘉 一²⁾ 袴田 健 一¹⁾

症例は54歳の女性で、胆嚢癌に対し当科で拡大胆嚢摘出術、幽門輪温存脾頭十二指腸切除術を施行した。pT3N0M0 fStage IIIであり、gemcitabine (GEM) による術後補助化学療法を開始した。術後5カ月で肝S5, S7に再発腫瘍が出現し、GEM+S-1併用 (GS) 療法に変更した。GS療法11コース施行後に肝再発は消失した。合計19コース施行後、流涙のためS-1を中止しbiweekly GEM療法に変更した。14コース施行後も再発を認めず、GS療法開始から2年が経過していたためGEMの投与を中止した。術後6年6カ月、化学療法終了後4年1カ月経過の時点で無再発生存中である。胆嚢癌術後再発が全身化学療法によって完全奏効に至り長期生存が得られた症例の報告は稀少であり、再発例に対するGS療法の有用性が示唆された。

索引用語：再発胆嚢癌，化学療法，完全奏効

緒 言

胆嚢癌を治癒させることができる唯一の治療法は外科的根治切除であるが、根治切除後の再発率は高く、再発した場合の予後は不良である¹⁾。今回われわれは、胆嚢癌術後の肝再発に対しgemcitabine (GEM) + S-1併用療法 (GS療法) ならびにbiweekly GEM療法を行い、完全奏効ならびに長期生存を得た症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：54歳，女性。

主訴：上腹部不快感。

既往歴：42歳時 虚血性腸炎。

現病歴：20XX年4月，上腹部不快感を主訴に近医を受診し，精査にて胆嚢癌の診断となった。同年5月，手術目的に当科紹介となった。

入院時現症：身長157cm，体重57kg，腹部は平坦・軟で腫瘍を触知しなかった。

血液検査所見：血算，生化学，腫瘍マーカーはいずれも正常範囲内であった。

腹部造影CT所見：胆嚢底部に最大径46mmの造影

効果を有する辺縁不整な腫瘍を認めた (Fig. 1a)。#12cリンパ節は21mm大に腫大し，転移が疑われた (Fig. 1b)。遠隔転移，腹膜播種を認めなかった。

PET-CT所見：胆嚢底部の腫瘍と#12cリンパ節に一致して陽性集積を認め，悪性腫瘍が疑われた (Fig. 1c, d)。

ERCP所見：臍内胆管に主膵管が合流しており，膵管合流型の膵・胆管合流異常症と診断した。胆嚢管，胆嚢は描出されなかった (Fig. 2)。

手術所見：腹部正中切開で開腹し，肝転移，腹膜播種，傍大動脈リンパ節転移がないことを確認した。拡大胆嚢摘出術を伴った幽門輪温存脾頭十二指腸切除術を施行した (PpPD IIA-1, D2郭清)。肝側胆管は左右肝管分岐部のレベルで切離し，迅速病理組織診断で腫瘍細胞浸潤陰性であることを確認した。手術時間485分，出血量1,760mlであった。

切除標本所見：胆嚢底部に長径40mm大の表面不整な腫瘍を認め，#12cリンパ節と胆嚢管が一塊になっていた (Fig. 3a)。

病理組織学的検査所見：胆嚢底部と胆嚢管に連続性がない別個の腫瘍を認め，底部腫瘍はtub2 > tub1 > pap > muc, pT3，胆嚢管腫瘍はtub2 > muc, pT2であった (Fig. 3b, c)。リンパ節転移を認めず，胆道癌取り扱い規約第5版²⁾に基づく最終病期はpT3N0M0

2017年3月24日受付 2017年5月24日採用

〈所属施設住所〉

〒036-8562 弘前市在府町5

Fig. 1 術前腹部造影CT所見 (a, b), PET-CT所見 (c, d)

- a : 胆嚢底部に最大径46mmの造影効果を有する辺縁不整な腫瘤を認めた (矢頭).
 b : #12c リンパ節は21mm大に腫大し, 転移が疑われた (矢印).
 c, d : 胆嚢底部腫瘤 (矢頭) と #12c リンパ節 (矢印) に一致して陽性集積を認めた.

Fig. 2 術前ERCP所見：膵内胆管に主膵管が合流しており, 膵管合流型の膵・胆管合流異常症と診断した (矢頭). 胆嚢管, 胆嚢は描出されなかった.

fStage IIIであった.

術後経過：進行胆嚢癌症例であり, インフォームドコンセントを得たうえで, 術後2カ月経過の時点から術後補助化学療法として, 28日間を1コースとするGEM療法 (1,000mg/m², day 1, 8, 15) を開始した. 3コース施行後にCA19-9が179U/mLと上昇し, 腹部造影CT検査・PET-CT検査で肝S5, S7に再発腫瘍を認めたため (Fig. 4), 28日間を1コースとするGS療法 (GEM : 1,000mg/m², day1, 15. S-1 : 70mg/m², day1-14) 療法に変更した. 11コース施行後にCA19-9は正常化し, CTにて肝再発も消失したため完全奏効と判断した (Fig. 5). 合計19コース施行したところでS-1の有害事象であるGrade 3の流涙を認め, bi-weekly GEM療法 (1,000mg/m²) に変更し14コース施行した. この時点でGS療法開始から2年が経過し,

Fig. 3 切除標本所見 (a), 病理組織学的検査所見 (b, c)

a : 胆嚢底部に長径40mm大の表面不整な腫瘍を認め (矢頭), #12cリンパ節が胆嚢管と一塊になっていた (矢印).

b : 胆嚢底部腫瘍 (H.E. $\times 100$). tub2 > tub1 > pap > muc, pT3であった.

c : 胆嚢管腫瘍 (H.E. $\times 200$). tub2 > muc, pT2であった.

Fig. 4 術後5カ月経過時腹部造影CT所見 (a, b), PET-CT所見 (c, d)

a, b : 肝S5 (矢頭), S7 (矢印)に再発腫瘍を認めた.

c, d : 肝S5腫瘍には陽性集積を認めたが, 肝S7腫瘍には有意な陽性集積を認めなかった.

腫瘍マーカーの再上昇はなく, 画像上の完全奏効も維持されていたため, biweekly GEM療法を中止した (Fig. 6). その後も当科外来で経過観察を継続しており, 術後6年6カ月, 化学療法終了後4年1カ月経過

の時点で無再発生存中である.

考 察

胆嚢癌を治癒させることができる唯一の治療法は外科的根治切除であるが, Margonisらは根治切除が施

Fig. 5 術後1年4カ月経過時腹部造影CT所見

a, b : 肝S5, S7の再発腫瘍は消失し、完全奏効を得た.

Fig. 6 術後2年5カ月経過時腹部造影CT所見 (a, b), PET-CT所見 (c, d)

a, b : 肝S5, S7の再発腫瘍は消失したままであり、完全奏効を維持していた.

c, d : 有意な陽性集積を認めなかった.

行された胆嚢癌217例のうち76例 (35.0%) に再発を認め、再発群が非再発群と比べて有意に予後不良 (5年生存率: 16.0% vs. 75.9%, $p < 0.001$) であったこ

とを報告している¹⁾. 胆嚢癌における根治切除後の高い再発率と再発後の予後が不良であることは、克服すべき喫緊の課題である.

Table 1 再発胆嚢癌に対し化学療法を施行し完全奏効に至った症例

報告者	報告年	年齢	性別	初回術式	組織型	最終病期 胆道癌取り扱い規約 第5版	術後(補助) 化学療法	再発部位	再発までの期間	化学療法	完全奏効 までの期間	化学療法 施行期間	初回手術後 生存期間	転帰
泉ら ¹⁾	1995	45	女	EXC+BDR	pap	pT2N3M0 fStage IVa	5-FU	リンパ節	12カ月	CDDP+MMC+UFT +VP-16	2カ月	2年6カ月	4年2カ月	生存
塚田ら ²⁾	1996	70	女	EXC+PD	tub2	pT4N3M0 fStage IVb	なし	リンパ節	5カ月	5-FU+MMC	1年	1年3カ月	5年	生存
松田ら ³⁾	2011	76	男	EXC	tub1	pT2N1M0 fStage III	S-1	肝	1年10カ月	GEM+CDDP	1年	1年5カ月	3年3カ月	生存
Suzukiら ⁴⁾	2012	64	女	EXC+PH	記載なし	pT2N1M1 fStage IVb	GEM	肝	初回：4カ月(切除) 2回目：4カ月	GEM+S-1	6カ月	1年3カ月	1年11カ月	生存
衛藤ら ⁵⁾	2016	86	女	C	pap	pT1N0M0 fStage I	なし	肝, リンパ節	7カ月	S-1	7カ月	3年6カ月	4年1カ月	生存
自験例	2017	54	女	EXC+PpPD	tub2	pT3N0M0 fStage III	GEM	肝	5カ月	GEM+S-1→GEM	11カ月	2年	6年6カ月	生存

EXC：拡大胆嚢摘出術, BDR：肝外胆管切除術, PD：膵頭十二指腸切除術, PH：肝部分切除術, C：胆嚢摘出術, PpPD：膵門輪温存膵頭十二指腸切除術, pap：乳頭腺癌, tub1：高分化型腺癌, tub2：中分化型腺癌, CDDP：cisplatin, MMC：mitomycin-C, VP-16：etoposide, GEM：gemcitabine.

現在, 胆道癌診療ガイドラインでは切除不能胆道癌に対してGC療法が推奨されている³⁾. そして, その根拠の一つとなったABC-02試験⁴⁾には再発症例も含まれており, 再発胆道癌に対する標準治療もGC療法と認識されている. 自験例の肝再発はGC療法が推奨される以前に判明したものであり, 当時は国内第II相試験^{5)~7)}の結果からGEMおよびS-1が進行胆道癌に対するkey drugと考えられていたためGS療法を選択した. 現在, GS療法は国内第II相試験^{8)~10)}において奏効率30~36%, 生存期間中央値11.6~12.7カ月とGC療法と遜色ない数値が得られており, GC療法との第III相比較試験(JCOG1113)が継続中である. CDDPの高い催吐性に起因する有害事象ならびに長期投与に伴う蓄積毒性を回避できる点や, 点滴静注時間の短縮により患者の外来滞在時間を短縮できる点においてGS療法は有用な治療法であり, 切除不能胆道癌に対するファーストラインの化学療法において, 新たな選択肢となる可能性を秘めている.

医学中央雑誌で1977年から2016年12月の期間で「再発胆嚢癌」もしくは「胆嚢癌」「再発」と「化学療法」をキーワードとして検索(会議録を除く)した結果, 再発胆嚢癌に対して化学療法を施行し完全奏効が得られた症例は自験例も含め6例存在した(Table 1)^{11)~15)}. 再発後の化学療法としてcisplatin (CDDP) + mitomycin-C (MMC) + UFT + etoposide療法が1例, 5-fluorouracil + MMC療法が1例, GEM + CDDP療法(GC療法)が1例, S-1単剤療法が1例, GS療法が自験例を含め2例で施行され, 5年以上の長期生存が得られた症例は自験例を含め2例であった.

自験例ではCA19-9の上昇と, 腹部造影CTならびにPET-CTの所見から胆嚢癌の肝再発と診断したものの, 炎症性偽腫瘍でも同様の所見を呈することがあり, 両者の鑑別は臨床上重要である. EOB-MRIは転移性肝腫瘍診断の主流であり, 自験例でも施行を検討すべきであったと考えられる. 一方で, 炎症性偽腫瘍はEOB-MRI肝細胞相において取り込み欠損を呈し^{16)~18)}, 拡散強調画像においてもしばしば転移巣と同様に高信号を呈することが報告されている¹⁶⁾¹⁹⁾. 両者の鑑別におけるMRIの有用性については, 更なる症例蓄積を経た検討を要するものと思われる. また, 当科ではneedle tract seedingや腹膜播種の危険性を考慮して, 肝悪性腫瘍が疑われる症例では基本的に経皮的肝生検を施行しない方針としている. Ngamruengphongらは根治目的の手術を受けた膵癌患者2,034

例を対象とした研究で、術前endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) 施行群と未施行群との間でoverall survivalとcancer-specific survivalに有意差を認めず、術前EUS-FNAが生存率に悪影響を及ぼすことはない結論付けている²⁰⁾。肝生検においてもEUS-FNAが診断に足る量の組織を採取でき安全に施行できる手法として注目を集めている²¹⁾。現状では肝悪性腫瘍に対するEUS-FNAが予後に及ぼす影響は不明であるが、今後標準的な肝悪性腫瘍生検法として確立が期待される手技の一つである。

自験例ではGS療法開始から2年が経過した時点で腫瘍マーカーの再上昇がなく、CTで完全寛解が1年1カ月間維持できており、PET-CTでもGS療法施行前に存在していた陽性集積が消失していたことと、長期間の化学療法による身体への影響を考慮し、十分なインフォームドコンセントのもとに化学療法を中止した。Zhuらは化学療法を施行した進行胆道癌症例において、長期生存例はPET-CTの原発巣standardized uptake value最大値の減少量が有意に大きかったことを報告している²²⁾。したがって、化学療法の効果判定には画像上の病巣消失のみならず、腫瘍生物学的な評価も重要であると考えられる。完全奏効例に対する化学療法継続期間については明確なコンセンサスがないものの、画像上の評価と腫瘍生物学的な評価を組み合わせより確実な効果判定を行うことが、化学療法中止時期決定の一助となるものと思われる。

結 語

胆嚢癌術後肝再発に対して全身化学療法を施行し、完全奏効ならびに長期生存が得られた1例を経験した。

利益相反：なし

文 献

- 1) Margonis GA, Gani F, Buettner S, et al : Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gallbladder cancer : a multi-institution analysis from the US Extra-hepatic Biliary Malignancy Consortium. *HPB (Oxford)* 2016 ; 18 : 872-878
- 2) 日本胆道外科研究会/編：外科・病理 胆嚢癌取扱いい規約. 第5版, 金原出版, 東京, 2013, p30-39
- 3) 日本肝胆膵外科学会日本胆道癌診療ガイドライン作成委員会/編：胆道癌診療ガイドライン. 改訂第2版, 医学図書出版, 東京, 2013, p104-106
- 4) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1273-1281
- 5) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al : Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 1769-1774
- 6) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, et al : Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006 ; 57 : 647-653
- 7) Furuse J, Okusaka T, Boku N, et al : S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer : a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 ; 62 : 849-855
- 8) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al : Multi-center, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010 ; 65 : 1101-1107
- 9) Kanai M, Yoshimura K, Tsumura T, et al : A multi-institution phase II study of gemcitabine/S-1 combination chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011 ; 67 : 1429-1434
- 10) Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al : 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* 2013 ; 104 : 1211-1216
- 11) 泉 俊昌, 嶋田貞博, 嶋田 紘他 : PMUE療法にて術後リンパ節再発巣が3年間完全寛解中のss, n4 (+) 胆嚢癌の1例. *胆と膵* 1995 ; 16 : 621-625
- 12) 塚田一博, 黒崎 功, 角南栄二他 : 拡大手術後のリンパ節再発に対する化学療法で長期生存が得られた胆嚢癌の1例. *癌の臨* 1996 ; 42 : 852-856
- 13) 松田正道, 渡邊五郎, 橋本雅司他 : Clinical Report 胆嚢癌術後再発例に対し, GEM+CDDPを投与しCRが得られた1例. *膵胆道癌Frontier* 2011 ; 1 : 54-55
- 14) Suzuki S, Harada N, Suzuki M : A Case of Re-

- current Gallbladder Cancer with Complete Response to Gemcitabine plus S-1 Combination Chemotherapy. 日外科系連会誌 2012 ; 37 : 120 - 123
- 15) 衛藤隆一, 中津宏基, 小佐々博明他: 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. 癌と治療 2016 ; 43 : 111 - 113
 - 16) 田島 拓, 赤井宏行, 桐生 茂他: EOB造影MRIの肝細胞造影相で低信号を示した肝炎症性偽腫瘍および微小肝膿瘍炎症性病変の2例. 臨放 2009 ; 54 : 1141 - 1145
 - 17) 清水篤志, 青木 琢, 竹村信行他: 術前画像診断でGlisson鞘浸潤を伴う肝内胆管癌との鑑別が困難であった肝炎症性偽腫瘍の1切除例. Liver Cancer 2009 ; 15 : 164 - 170
 - 18) 富永理人, 曹 博信, 佐藤勝廣他: 臍島腫瘍の肝転移と鑑別困難であった肝inflammatory pseudotumorの1例. 肝胆脾画像 2009 ; 11 : 332 - 335
 - 19) 上田博文, 米田浩二, 井上善博他: 転移性肝癌に対する3回の肝切除後に認められた肝炎症性偽腫瘍の1例. 日消外会誌 2016 ; 49 : 285 - 292
 - 20) Ngamruengphong S, Swanson KM, Shah ND, et al: Preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration does not impair survival of patients with resected pancreatic cancer. Gut 2015 ; 64 : 1105 - 1110
 - 21) Diehl DL, Johal AS, Khara HS, et al: Endoscopic ultrasound-guided liver biopsy: a multicenter experience. Endosc Int Open 2015 ; 3 : E210 - E215
 - 22) Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, et al: Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. Lancet Oncol 2010 ; 11 : 48 - 54

A CASE OF GALLBLADDER CARCINOMA WITH POSTOPERATIVE HEPATIC RECURRENCE MAINTAINING A COMPLETE REMISSION FOR 6 YEARS BY CHEMOTHERAPY

Tadashi ODAGIRI¹⁾, Norihisa KIMURA¹⁾, Keinosuke ISHIDO¹⁾,
Daisuke KUDO¹⁾, Yoshikazu TOYOKI²⁾ and Kenichi HAKAMADA¹⁾

Department of Gastroenterological Surgery, Hirosaki University¹⁾

Department of Surgery, Aomori City Hospital²⁾

A 54-year-old woman was diagnosed as having gallbladder carcinoma and underwent pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy with extended cholecystectomy at our department. She received adjuvant chemotherapy with gemcitabine (GEM). The chemotherapy was changed to GEM plus S-1 (GS regimen) when hepatic recurrences (S5 and S7) were identified at five months postoperatively. These hepatic recurrences disappeared when we completed 11 courses of GS regimen. We discontinued S-1 due to an adverse event of lacrimation after 19 courses of GS regimen and switched to GEM every two weeks. After 14 courses of biweekly GEM, any recurrences were not identified and we discontinued the adjuvant chemotherapy. She has been alive with no signs of recurrence as of 6 years and 6 months after the surgery or 4 years and 1 month after the end of chemotherapy. Although patients with recurrent gallbladder carcinoma usually have a poor prognosis, the present case suggests the efficacy of GS regimen for these patients.

Key words : recurrent gallbladder carcinoma, chemotherapy, complete response