症 例

出血性ショックに陥った遠隔転移を伴う原発性十二指腸第4部癌の1例

大船中央病院外科

浅井 聖子 畑山 純 真船 健一

症例は70歳、男性。黒色便を主訴に近医を受診し、貧血を指摘され、精査目的に当院紹介入院となった。上部消化管内視鏡検査と胸腹部骨盤部造影CT検査で多発肺、リンパ節転移を伴う十二指腸第4部癌と診断した。検査入院中に出血性ショックに陥り、開腹・小腸部分切除術を行い救命した。分子標的治療薬を併用した化学療法を施行継続し、1年以上経過した現在も無増悪生存中である。

原発性十二指腸第4部癌は比較的まれで、予後不良な疾患ある。至適術式や化学療法の確立のために症例の蓄積が必要と考え、文献的考察を加えて報告する。

索引用語：十二指腸第4部癌、部分切除術、化学療法

はじめに

原発性十二指腸癌は全消化管悪性腫瘍の0.3%¹⁾と比較的まれな疾患だが、半数以上は第2部に発生し第4部の癌は十二指腸癌の8%程度である²⁾。症例数が少ないことに加え、進行した状態での発症が多いため、至適術式や化学療法に関して統一した見解は得られていない。

今回われわれは、黒色便で発症し出血性ショックに陥った多発肺、リンパ節転移を伴う原発性十二指腸第4部癌に対し、十二指腸空腸部分切除術を行い救命した。分子標的薬を併用した化学療法を継続し、術後1年以上を経た現在も無増悪生存中である。症例の蓄積が必要な貴重な1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：70歳、男性。

主訴：黒色便。

既往歴：高血圧症、逆流性食道炎。

現病歴：前日からの黒色便のために近医を受診し、貧血を指摘され当院消化器内科に緊急搬送された。

入院時現症：身長167cm、体重65kg、体温36.6℃、血圧142/89mmHg、脈拍112回/分、眼瞼結膜に貧血を認めた。腹部は軟らかく、圧痛はなく腫瘍も触知され

なかった。

入院時検査所見：WBC 11,900/ μ l, RBC 278×10^4 / μ l, Hb 8.6g/dl, Ht 25.7%, BUN 30mg/dl, Cr 0.77mg/dlと貧血が認められた。腫瘍マーカーのCEAとCA19-9は正常値であった。

上部消化管内視鏡検査所見：十二指腸下降脚よりも遠位に半周性の2型腫瘍が認められた。活動性の出血はなかった (Fig. 1)。

胸腹部骨盤部造影CT検査所見：十二指腸上行部に造影効果を伴い腸管内への血管外漏出を疑う腫瘍性病変が認められた。腫瘍に隣接するリンパ節と上腸間膜

Fig. 1 上部消化管内視鏡検査：十二指腸遠位に半周性の2型腫瘍を認めた。活動性の出血はなかった。

2018年12月27日受付 2019年1月26日採用

〈所属施設住所〉

〒247-0056 鎌倉市大船6-2-24

Fig. 2 入院時胸腹部造影CT検査

- a : 十二指腸第4部の内腔に血流を伴う腫瘤性病変を認めた. 近傍のリンパ節と上腸間膜動脈リンパ節は腫脹していた.
b : 両側肺に多発する結節性腫瘤影を認めた.

$\frac{a}{b}$

Fig. 3 切除標本：腫瘍径35×30mmで環周率50%の2型腫瘍を認めた.

動脈周囲のリンパ節の腫大も認められた (Fig. 2a). また, 両側肺に小結節が散在していた (Fig. 2b).

したがって, 多発肺転移・リンパ節転移を伴う十二指腸第4部癌の診断と診断し, 輸血と腸管安静で経過観察をしていたが, 第3病日未明に下血し, ショック状態に陥り外科転科となった. 緊急での血管内治療の対応が難しかったため, 緊急手術の方針となった.

手術所見：上中腹部正中切開で開腹した. 腹水や腹膜播種を疑わせる所見はなかった. Treitz靱帯付近にリンパ節と一塊となった腫瘤を触知したが, 腫瘤の主座は靱帯より近位側であった. 根治手術は不可能であり, 上腸間膜動脈を損傷することのないように腫瘍近傍のリンパ節のみを可及的に合併切除し, 十二指腸空腸部分切除術を施行した. 再建は自動吻合器を用い端側吻合とした.

切除標本：切除標本に35×30mm, 環周率50%の2

Fig. 4 病理組織的所見：漿膜下層に浸潤する高中分化腺癌を認めた.

a : H.E.染色×4, b : H.E.染色×40.

Fig. 5 術後経過

型腫瘍を認めた (Fig. 3).

病理組織学的検査所見：漿膜下まで浸潤する高中分化腺癌であった。pT3(SS), int, INFb, ly2, v2, PN1aの所見だった。傍十二指腸リンパ節2個はいずれも転移陽性だった。RAS遺伝子変異は陰性で野生型だった (Fig. 4)。

以上より、原発性十二指腸第4部癌、UICCのTNM分類でT3N1M1 Stage IVと診断した。

術後経過：周術期に輸血を要したが、術後第15病日に軽快退院した。CT検査で転移巣に変化のないことを確認後、術後1カ月からS-1+oxaliplatin+bevacizumab (SOX+Bmab)での化学療法を開始した。1カ月ごとの腫瘍マーカー測定と2～3カ月ごとの造影CT検査で治療効果を判定した (Fig. 5)。末梢神経障害のために5回目からoxaliplatinを減量したが、症状が増悪し13回で中止した。レジメンをoxaliplatinから

irinotecan併用に変更し、遺伝子検索の結果から減量した投与量で施行したが消化器症状のため1回で中止した。術後1年1カ月の現在、外来で経過観察をしているが、CEAは正常範囲内となり、CT検査でも上腸間膜動脈周囲のリンパ節に明らかな変化はなく (Fig. 6a)、両側肺の陰影も一部は縮小または消失し (Fig. 6b)、無増悪生存中である。

考 察

原発性十二指腸癌は全消化管悪性腫瘍の0.3%と比較的まれな疾患で¹⁾、半数以上が第2部に発生する。原発性十二指腸癌に関する26文献6,438例のシステマティックレビューでは、原発部位記載のある1,050例のうち第1部発生は9.4%、第2部は62.9%、第3部は19.1%で第4部原発は90例、8.6%だった²⁾。医学中央雑誌で「十二指腸癌」をキーワードに、その引用文献を含め検索した限り、本邦での原発性十二指腸第4部

Fig. 6 術後1年胸腹部造影CT検査

- a : 上腸間膜動脈リンパ節に明らかな増大はなかった。
b : 両側肺の結節影の一部は縮小し不明瞭になったものもあった。

$\frac{a}{b}$

癌の報告例は丸山ら³⁾のまとめに本例を加えた20例に留まっていた(1983年～2018年10月, 会議録を除く)。通常の内視鏡検査で観察されない位置のため, 出血や閉塞などの症状が出現してから診断され, 深達度は漿膜下以深が16例とほとんどが進行癌となっている。

十二指腸第4部癌に対する術式としては, 膵頭十二指腸切除術と小腸部分切除術が検討される。同部位が下膵十二指腸動脈と上部空腸動脈の支配を受けるため, 根治性の面からは膵頭十二指腸切除術を要する⁴⁾。鈴木ら⁵⁾は漿膜面に露出する十二指腸第4部癌に対し, 口側断端の陰性化と膵頭部周囲リンパ節郭清の必要性から幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を行ったことを報告した。その際, 実際に膵頭後部リンパ節と上腸間膜動脈近位リンパ節に転移が認められ, その後2年間再発なく経過したことから, 完全なリンパ節郭清を行う膵頭十二指腸切除術が重要と結論している。また, 水間ら⁶⁾は上腸間膜動脈リンパ節転移陽性の2例に幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を行った結果, いずれも

術後5年間無再発生存を得たとしている。しかし, 本邦報告20例のうちリンパ節転移陽性を8例にみたものの, 膵頭十二指腸切除術を要する膵頭後部リンパ節への転移陽性例は1例のみであった。また, 第3部に発生した十二指腸癌本邦23例の検討でも, 膵頭部周囲のリンパ節転移陽性例はいずれも膵頭部へ直接浸潤していたものであったことを考慮すると⁷⁾, 第4部の十二指腸癌に対しては上腸間膜動脈リンパ節郭清を伴う小腸部分切除で十分であることも示唆される。原発性十二指腸癌に関するレビューでは, リンパ節転移の有無による5年生存率に有意差を認めるものの, 膵頭十二指腸切除術と部分切除術とでは予後に差がなかったとしている²⁾。報告が少なく進行例が多いために至適術式の確立は難しいが, 本例に対する小腸部分切除術は肉眼的遺残を認めるも, 十分な手術であったと考える。

十二指腸癌の予後は不良で5年生存率36%, 全生存中央値31カ月とされている²⁾。十二指腸癌を含む小腸

癌に対しては胃癌や大腸癌に準じた化学療法が行われているが、本邦では2018年にoxaliplatinが小腸癌の治療適応として保険収載された。進行・再発小腸癌132例に対する本邦の41施設での共同研究では、fluoropyrimidineにoxaliplatinを併用した化学療法の奏効率は42%で、fluoropyrimidine単独での無増悪生存期間中央値5.4カ月、全生存期間中央値13.9カ月を、それぞれを8.2カ月、22.2カ月に有意に延長した⁸⁾。これに対し、fluoropyrimidine/cisplatin併用では各々3.8カ月と12.6カ月、fluoropyrimidine/irinotecan併用では5.6カ月と9.4カ月の結果であった。海外でもoxaliplatinを用いた化学療法での奏効率は34~61%と良好な成績を示している^{9~11)}。今後はfluoropyrimidineに加えoxaliplatinを中心とした化学療法を標準とすべきと考える。また、近年ではこれに分子標的薬を加えた報告も散見する。Nagarajら¹²⁾はリンパ節転移陽性の十二指腸第3部癌に対し臍頭十二指腸切除術とoxaliplatinを使用した補助化学療法を行い、術後30カ月で局所再発が出現したものの、Bmab併用の化学療法で2年後に完全奏効となり、8年間の無再発生存を得たとしている。さらには、抗EGFR抗体薬を併用した化学療法を術後再発した小腸癌に施行し、6週間後には画像上で完全奏効を得た報告も認める¹³⁾。予後不良な疾患ではあるが、分子レベルの解析が進むことで治療選択肢も増え、症例を集積することが治療の確立につながるものと考ええる。

本例は黒色便で発症したが、十二指腸第4部癌と診断した時点で既に多発のリンパ節転移と肺転移を伴っていた。精査中に出血性ショックに陥り、緊急の血管内治療が困難な体制であったために救命目的の手術として小腸部分切除術を施行した。仮に血管塞栓術で止血し次いで待期的な手術をしたとしても、遠隔転移を伴うために術式に大きな変更はなかったと考える。しかし、塞栓術での止血後に根治性がないことを理由に切除を行わなければ、再出血や閉塞症状の出現の危険性も含め、1年以上の生存期間を得られなかったはずである。術後SOX+Bmabでの化学療法で無増悪生存をみているが、現在は患者の希望で経過観察中である。今後もfluoropyrimidineとBmabの併用や、抗EGFR抗体薬の使用など検討しえる治療法は存在し、全身状態を考慮しつつ検討していく方針である。遠隔転移を伴い根治切除が不可能な十二指腸第4部癌であったが、小腸部分切除術による局所のコントロールと分子標的薬を併用した化学療法での集学的治療により、良好な予後が得られたと考える。

結 語

黒色血で発症し出血性ショックをきたした多発肺、リンパ節転移を伴う原発性十二指腸第4部癌に対し、部分切除術での局所コントロールと引き続き化学療法で1年以上の無増悪生存を得た。至適術式や化学療法に関して統一した見解が得られていないため、症例を蓄積したうえで個別に検討することが重要と考え報告した。

利益相反：なし

文 献

- 1) Alwmark A, Anderson A, Lasso A: Primary carcinoma of the duodenum. *Ann Surg* 1980; 191: 13-18
- 2) Meijer LL, Alberga AJ, de Bakker JK, et al: Outcomes and treatment options for duodenal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 2681-2692
- 3) 丸山智宏, 中野雅人, 須田和敬: 十二指腸空腸部分切除術を施行した第4部原発十二指腸癌の1例. *日臨外会誌* 2016; 77: 833-838
- 4) 高室 雅, 村上 弦, 平田公一: 十二指腸第I・III・IV部の動脈支配一同領域縮小手術の解剖学的考察一. *日消外会誌* 1998; 31: 825-835
- 5) 鈴木 亮, 松井則親, 西健太郎他: 幽門輪温存臍頭十二指腸切除術を施行した第4部原発十二指腸癌の1例. *日消外会誌* 2005; 38: 429-434
- 6) 水間正道, 石山秀一, 山内淳一郎他: 十二指腸第4部に発生した原発性十二指腸癌4切除例の検討. *日消外会誌* 2011; 44: 684-691
- 7) 山内康平, 塩見正哉, 高木健司他: 水平部に発生した原発性十二指腸癌の1例. *日臨外会誌* 2011; 72: 2025-2030
- 8) Tsushima T, Taguri M, Honma Y, et al: Multi-center retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. *Oncologist* 2012; 17: 1163-1170
- 9) Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al: Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla Vater. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2598-2603

- 10) Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, et al : A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs* 2012 ; 23 : 2598 – 2603
- 11) Zaanen A, Costes L, Gauthier M, et al : Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma : a multicenter AGEO study. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1786 – 1793
- 12) Nagaraj G, Zarbalian Y, Flora K, et al : Complete response and prolonged disease-free survival in a patient with recurrent duodenal adenocarcinoma treated with bevacizumab plus FOLFOX6. *J Gastrointest Oncol* 2014 ; 5 : E1 – E6
- 13) 山口由美, 西土井英昭, 柴田俊輔他 : 抗EGFR抗体薬とS-1の併用療法が奏効した再発小腸癌の1例. *癌と化療* 2013 ; 40 : 2577 – 2579

A RESECTED CASE OF PRIMARY ADENOCARCINOMA OF THE FOURTH PORTION OF THE DUODENUM WITH MULTIPLE LUNG AND LYMPH NODE METASTASES

Kiyoko ASAI, Jun HATAYAMA and Kenichi MAFUNE

Department of Surgery, Ofuna Chuo Hospital

A 70-year-old man was admitted to our hospital due to severe anemia. Upper gastrointestinal endoscopy showed a type 2 tumor at the distal part of the duodenum. Computed tomography demonstrated an enhanced mass at the fourth portion of the duodenum, with enlarged adjacent lymph nodes and multiple small nodules in bilateral lung fields. He developed hypovolemic shock because of tumor bleeding, and emergent surgery was performed. The duodenum was segmentally resected with the periduodenal lymph nodes. Histological findings showed well to moderately differentiated adenocarcinoma invading into the sub-serosa and positive lymph nodes. He recovered successfully, and chemotherapy with S-1/oxaliplatin + bevacizumab was continued sequentially. The number and size of multiple lung and lymph node metastases were almost stable, and he survived more than one year after surgery.

Key words : duodenal adenocarcinoma, segmental resection, chemotherapy