症 例

Low dose CDDP + 5-FU 療法が著効した非切除膵頭部癌長期生存の 1 例

恵寿総合病院外科・胃腸科

鎌 田 徹 森 田 晃 彦 大 西 一 朗
竹 田 利 弥 小 矢 崎 直 博 神 野 正 博

症例は49歳男性で、肝転移を伴う膵頭部癌の診断にて手術施行するも大動脈周囲リンパ節転移が著明なため、非切除となった。術後、黄疸に対しては内瘻チューブ挿入し、また週に1度 low dose CDDP + 5-FU 療法 (CDDP 20mg/body, 5-FU 250mg/body をそれぞれ第1日目に静注) を施行した。その結果4クール後には原発巣、肝転移巣ともPRとなり、また高値であったCA19-9, DUPAN-2は正常範囲内となった。内瘻チューブ抜去後も黄疸は認めず、10クール後には原発巣も肝転移巣もCRとなり、患者は退院した。外来にて2週に1回、low dose CDDP + 5-FU 療法を続け、計38クール投与したが、CDDP によると思われる蕁麻疹が出現し、以降5-FU 150mg/day の経口投与に切り替えた。しかし再燃はみられず、現在5年経過するも元気に通院中である。

索引用語：非切除膵癌，化学療法，長期生存

緒 言

非切除通常型膵癌の5年生存例はこれまで本邦では6例が報告されているにすぎない^{1)~6)}。この中で化学療法が奏効し5年以上生存した例は2例のみである⁴⁾⁵⁾。今回われわれはlow dose CDDP + 5-FU (low dose FP) 療法が著効し、5年生存した肝転移、大動脈周囲リンパ節転移を伴う非切除膵頭部癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：49歳，男性。

主訴：上腹部痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1994年11月初旬より、上腹部痛を認め、近医にて膵頭部腫大を指摘され、同11月19日紹介入院となった。

入院時現症：体格・栄養良好。眼球結膜に貧血，黄疸なく，表在リンパ節の腫脹はなかったが，上腹部に軽度の圧痛を認めた。

入院時検査成績：血清アミラーゼ2398IU と血清リパーゼ925U/l の高値を認め，また腫瘍マーカーではCA19-9 と DUPAN-2 がそれぞれ456IU/ml, 450IU/

ml と上昇していた。

腹部 CT 検査所見：肝 S7 に転移を伴う膵頭部癌を認める (図1 a, 図2 a)。

入院後経過 (図3)：1994年12月6日膵頭十二指腸切除および肝部分切除目的にて開腹したが，大動脈周囲リンパ節転移が著明のため，胆嚢摘出術のみを施行した。大動脈周囲リンパ節転移巣の病理組織学的所見は低分化型管状腺癌であった (図4)。術後早期に黄疸を認めたため，内瘻チューブを経皮経肝的に総胆管から十二指腸内に留置した。さらに CDDP 20mg/body, 5-FU 250mg/body を週に1回投与する low dose FP 療法を開始した。low dose FP 療法4クール後肝転移巣，原発巣，大動脈周囲リンパ節は縮小し，CA19-9, DUPAN-2 は正常範囲内となり，さらに黄疸は内瘻チューブ抜去しても悪化せず，10クール後には原発巣も肝転移巣も CR となり (図1 b, 図2 b)，1995年6月4日退院した。外来にてさらに2週に1回，low dose FP 療法を続け，計38クール投与 (総投与 CDDP 量：1140mg, 総投与 5-FU 量：9500mg) したが，CDDP によると思われる蕁麻疹が出現したため，以降は5-FU 150mg/day の経口投与に切り替えた。しかし再燃はみられず，現在5年経過するも従来の仕事を続けながら元気に通院中である。化学療法施行中蕁麻疹以外の grade 2 以上の吐き気や骨髄抑制などの副作用は

図1 a 術前の腹部単純 CT 検査所見：膵頭部を中心に径約 6 cm の腫瘤を認める。

b 化学療法10クール後の腹部造影 CT 検査所見：腫瘤は著明に縮小し、CR と判定した。胆管十二指腸内に内瘻チューブが挿入してある。

図2 腹部造影 CT 検査所見：肝 S7 に転移を認める(a)が、化学療法10クール後には消失し、CR と判定した(b)。

いっさい認めなかった。

考 察

これまで進行膵癌に対する延命効果が確認された多剤併用療法はほとんどなく⁷⁾⁸⁾、また切除不能な根治度 C 膵癌の予後は極めて不良で、化学療法による効果も期待できないとされている⁹⁾。Janes ら⁹⁾は16942例の膵癌について検討し、その中で stage IV の膵癌の 1 年生存例は13%と報告した。また本邦での膵癌全国登録調査報告によれば非切除膵癌の 1 年生存例は10数%である¹⁰⁾。このような極めて予後不良の癌腫に対しては強力な化学療法や放射線療法はむしろ副作用のみを増大させ、ひいては QOL を低下させると思われる。

これまで報告された非切除膵癌の 5 年生存例は 6 例のみであり、そのうち主に放射線療法が奏効したのは 4 例、化学療法が奏効したのは 2 例である(表 1)。本症例は肝転移があり、放射線療法は今回施行しなかった。化学療法にて 5 年生存した 2 例は Adriamycin (ADM)、Mitomycin C (MMC)、5-FU などが投与されているが、これらの薬剤の有効性は必ずしも一定していない⁷⁾。

近年、消化器癌に対して biochemical modulation を用いた化学療法が注目され、奏効率が高い報告も多い。その中で、low dose FP 療法は多くの施設で施行されてきた。一口に low dose FP 療法といっても、数

表1 5年以上生存した非切除肝癌の本邦報告例

No.	報告年	報告者	年齢・性	生存期間	治療法
1	1990	Shimamoto ¹⁾	記載なし	5年生存中	放射線療法
2	1992	Kawamura ²⁾	記載なし	5年死亡	放射線療法
3	1993	平間 ³⁾	71・女性	5年死亡	放射線療法
4	1994	福原 ⁴⁾	76・男性	5年生存中	化学療法(5-FU,ADM,MMC)
5	1995	剣持 ⁵⁾	76・女性	7年11ヵ月死亡	化学療法(MMCの動注、門注)
6	1996	瀬尾 ⁶⁾	54・女性	5年生存中	放射線療法+化学療法(MMC,カモフル)
7	1999	自験例	49・男性	5年生存中	化学療法(low dose FP療法)

図3 症例の経過

日間の持続5-FU投与を施行するものや週に数回のCDDP投与を行うものなど多くの投与方法があるが、これらの方法は入院を要することが多く、予後不良な肝癌症例のQOLを考えた場合好ましいことではない。また入院中に強力な化学療法を行い、PRを得られても外来でPRを維持するのに有効な化学療法がない現在、入院中でしか行えない化学療法はあまり意味がないことと思われる。実際に奏効率が高くても、MSTの延長が認められないのは、有効な化学療法であっても、数ヵ月にわたる継続的な投与ができないためと考えられる。

肝癌に対してRothmanら¹¹⁾は5-FU 300mg/m²/dayを10週間投与し、さらに週に1度CDDP 20mg/m²を投与する方法を56例に対して行い、奏効率は16%、CR 2例(4%)であったが、median survival time (MST)は5.8月、1年生存率は26%で、他の報告よりもMSTと1年生存率は高く、有用な治療法であると報告した。本邦でも切除不能肝癌に対してlow dose

図4 病理組織所見：大動脈周囲リンパ節に低分化型管状腺癌の転移を認める (H. E.染色, ×132)

FP療法などを施行し、有効であった症例が数例ではあるが報告されている¹²⁾¹³⁾。5-FUは時間依存性薬剤であるため長時間癌細胞と接触させることが重要である。しかし今回、外来での投与を可能にするために5

-FU を第 1 日目のみ点滴静注した。本症例が長期間奏効した理由は CDDP の 5-FU 効果増強に加え、副作用がないため長期にわたり継続的に投与可能であったことより、結果的に CDDP の総投与量 (1140mg) が増加したことなどによるものと思われる。

今回、肝転移と大動脈周囲リンパ節転移を伴った非切除膵頭部癌 1 例に対し、主に外来にて 2 週に 1 回投与する low dose FP 療法を計 38 クール行い、5 年間無再燃の長期生存例を経験したので報告した。

結 語

長期間の継続的な週に 1 回または 2 週に 1 回の low dose FP 療法は予後のきわめて不良な膵癌に対して著効することがあり、また副作用がなく外来での投与が可能なことから、今後試みる価値があると考えられた。

文 献

- 1) Shibamoto Y, Manabe T, Baba N, et al: High dose, external beam and intraoperative radiotherapy in the treatment of resectable and unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 605—611, 1990
- 2) Kawamura M, Kataoka M, Fujii T, et al: Electron beam intraoperative radiation therapy (EBIORT) for localized pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 751—757, 1992
- 3) 平間才智夫, 渡辺 浄, 川居重信他: BRM にて 5 年間経過観察しえた膵癌の 1 例. *日消病会誌* 90: 1331, 1993
- 4) 福原 孝, 斉藤敦彦, 成田則正他: 化学療法単独で 5 年以上長期生存中の高齢者膵癌症例. *日消病会誌* 91: 1856, 1994
- 5) 剣持雅一, 遠藤 徹, 石井 博他: 動注・門注化学療法により 7 年 11 カ月の長期生存した切除不能

膵癌の 1 例. *癌と化療* 22: 1983—1985, 1995

- 6) 瀬尾洋介, 若杉英之, 松岡秀夫他: 放射線治療を主とした集学的治療により 5 年以上生存中の切除不能膵癌の 1 例. *膵臓* 11: 316—321, 1996
- 7) 市川 度, 仁瓶芳郎, 杉原健一: 膵癌・胆道癌の化学療法. *臨外* 54: 121—125, 1999
- 8) Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al: A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma: fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 253: 2061—2067, 1985
- 9) Janes RH, Niederhuber JE, Chmiel JS, et al: National Patterns of care for pancreatic cancer—results of a survey by the commission on cancer. *Ann Surgery* 223: 261—272, 1996
- 10) 松野正紀: 膵癌全国登録調査報告 (1997 年度症例の要約). *膵臓* 14: 163—195, 1999
- 11) Rothman H, Cantrell JE, Lokich J, et al: Continuous infusion 5-fluorouracil plus weekly Cisplatin for pancreatic carcinoma. A mid-Atlantic Oncology Program Study. *Cancer* 68: 264—268, 1991
- 12) 小林 中, 山口峰生: 5-FU 持続点滴静注+少量連日 CDDP+CPT-11 間欠投与併用化学療法が有効であった進行膵癌肝転移の 2 症例. *癌と化療* 25: 1755—1759, 1998
- 13) 清野影好, 須郷貴和, 三上勝也他: 切除不能膵癌に対する少量 Cisplatin および 5-fluorouracil 連日持続投与が有効であった 1 例. *癌と化療* 24: 1027—1030, 1997

A CASE OF UNRESECTABLE PANCREAS CANCER TREATED WITH LOW DOSE CISPLATIN AND 5-FLUOROURACIL REGIMEN FOLLOWED BY A LONG SURVIVAL

Toru KAMATA, Akihiko MORITA, Ichiro ONISHI,
Toshiya TAKEDA, Naohiro KOYASAKI and Masahiro KANNO
Department of Surgery and Gastroenterology, Keiju Medical Center

This paper presents a case of pancreatic cancer with liver and para-aortic lymph nodes involvement which was unresectable for prominent lymph node metastasis and well responded to chemotherapy with low dose cisplatin and 5-fluorouracil. This patient was a 49-year-old man. After the unresectable operation, he was treated with chemotherapy of low dose cisplatin (CDDP) and 5-fluorouracil (5-FU) with low dose FP therapy which was given weekly by i. v. drip infusion at the first day. The combination of intravenous infusion of 5-FU (250mg/body) and CDDP (20mg/body) administered weekly. At 10 weeks, the serum CA19-9 and DUPANII level decreased within normal limits and the metastatic liver tumor and pancreatic cancer disappeared. The patient was discharged from the hospital and was given the low dose FP therapy biweekly on outpatient setting. Urticaria which is side effect of CDDP appeared after 38 courses of the low dose FP therapy, and thereafter only 5-FU (150mg/day oral) was given. After that, the tumor stopped to grow. The patient has been doing well as of 5 years after the admission. The low dose FP therapy for patients with unresectable pancreatic cancer is recommended for selected cases.