

遠隔リンパ節転移を伴う十二指腸乳頭部・早期直腸同時性重複癌に対して 抗癌剤感受性試験に基づいた化学療法が奏効した1例

新地 洋之¹⁾, 又木 雄弘¹⁾, 蔵原 弘¹⁾, 前田 真一¹⁾, 野間 秀歳¹⁾, 前村 公成¹⁾,
馬場 研二¹⁾, 北蘭 正樹¹⁾, 石神 純也¹⁾, 夏越 祥次¹⁾, 高尾 尊身²⁾

¹⁾鹿児島大学腫瘍制御学・消化器外科, ²⁾鹿児島大学フロンティアサイエンス研究推進センター先端医療開発分野
(原稿受付日 2008年6月17日)

A Case of Effective Treatment with Chemosensitivity Test-guided Chemotherapy for Advanced Duodenal and Rectal Cancer with Distant Lymph Nodes Metastasis

Hiroyuki Shinchi¹⁾, Yuko Matak¹⁾, Hiroshi Kurahara¹⁾, Shinichi Maeda¹⁾, Hidetoshi Noma¹⁾, Kosei
Maemura¹⁾, Kenji Baba¹⁾, Masaki Kitazono¹⁾, Sumiya Ishigami¹⁾, Shoji Natsugoe¹⁾, and Sonshin Takao²⁾

¹⁾Department of Surgical Oncology and Gastroenterological Surgery,

²⁾Frontier Science Research Center, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

Abstract

A 52-year-old woman with obstructive jaundice was diagnosed as advanced duodenal cancer with distant lymph node metastasis and early rectal cancer based on computed tomography (CT) and gastrointestinal series. We performed pancreaticoduodenectomy with D3 lymph node dissection. Metastatic lymph node tissue was submitted to chemosensitivity test. Based on the chemosensitivity test, FOLFOX (Leucovorin + 5-FU + Oxaliplatin) was administered intravenously. The patient received 3 cycles of FOLFOX chemotherapy until appearance of grade 4 leucopenia and grade 3 vomiting. After the FOLFOX, she received 12 cycles of TS-1 + CDDP chemotherapy without serious complications.

She remained well without any symptoms and pursued normal activity for 27 months. Chemosensitivity test-guided chemotherapy seems to be an effective regimen as an individualized chemotherapy for advanced duodenal cancer.

Key words: duodenal cancer, chemosensitivity test, lymph node metastasis

緒 言

十二指腸乳頭部癌（以下、乳頭部癌）は膵胆道系悪性腫瘍の中では比較的良好な疾患とされるが、大動脈周囲

などの遠隔リンパ節を伴う進行例での予後は通常1年以内と不良であり、いまだ有効な標準的治療法は確立されていない¹⁻³⁾。今回、遠隔リンパ節を伴う乳頭部癌・早期直腸癌の同時性重複癌に対して、抗癌剤感受性試験に

校正者連絡先：新地洋之
鹿児島大学腫瘍制御学・消化器外科
〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1
Tel : 099-275-5361 Fax : 099-265-7426
E-mail: shinchi@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp

Corresponding author: Hiroyuki Shinchi, M.D.
Department of Surgical Oncology and Gastroenterological
Surgery, Kagoshima University Graduate School of
Medical and Dental Sciences,
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8520 JAPAN
E-mail: shinchi@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp

基づいた化学療法が奏功した1例を経験したので報告する。なお本研究はヘルシンキ宣言に基づいて倫理的に行われた。

症 例

患 者：52歳，女性

主 訴：黄疸

既往歴，家族歴：特記事項なし

現病歴：2006年1月黄疸が出現し近医受診。精査の結果乳頭部癌および直腸癌の診断を受け，閉塞性黄疸に対して経皮経肝胆道ドレナージ（以下，PTCDと略す）施行。加療目的にて同年2月当科紹介入院となった。

入院時現症：眼球結膜に黄疸を認めず。腹部は平坦・軟で腫瘤を触知せず。2か月で4kgの体重減少を認めた。Karnofsky performance status (KPS) 80であった。

入院時検査所見：血液生化学所見ではALP878IU/L， γ GTP163IU/Lと胆道系酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカーはCA19-9 249U/mLと中等度上昇，CEAは88ng/mLと著明な上昇を認めた。

入院時画像所見：十二指腸内視鏡検査で十二指腸乳頭部に潰瘍型の腫瘤を認め，生検の結果高分化型乳頭部癌と診断された（図1 a）。MR胆管膵管撮影（magnetic resonance cholangiopancreatography，以下MRCPと略

す）で下部胆管の閉塞と総胆管の著明な拡張を認めた（図1 b）。腹部CTにて十二指腸乳頭部に造影効果の乏しい2.5cm大の辺縁不整な腫瘤像を認めた（図1 c）。また，多発性に腸間膜リンパ節転移および大動脈周囲リンパ節転移を認めた（図2 a，b）。

さらに，大腸内視鏡検査で直腸に隆起性病変を認め，生検の結果高分化型腺癌と診断された（図1 d）。超音波内視鏡検査で早期癌と診断された。

手術所見：2006年2月全胃幽門輪温存瘳頭十二指腸切除（pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy，以下，PPPDと略す）および大動脈周囲リンパ節までの3群リンパ節郭清を施行した。肉眼的に癌遺残を認めなかった。広範囲リンパ節郭清により高侵襲手術となったため術後合併症を懸念し，直腸切除は2期的に施行する予定とし，手術を終了した。

病理組織学的所見：腫瘍の肉眼型は潰瘍型で，22×17×15mmであった。胆道癌取扱規程第5版に基づいて，高分化型管状腺癌（図3），pT4（pPanc2，pDu2），pN3（#13a，14v，16a2，273），ly3，v3，pn1，H0，P0，M-，fStage IVb，pEM0，fCur Bと診断した。摘出リンパ節は総数51個あり，うち15個のリンパ節に転移を認めた。転移リンパ節の一部を抗癌剤感受性試験（HDRA法：Histculture Drug Response Assay）に提出した。

術後経過：術後は合併症なく退院した。HDRA法によ

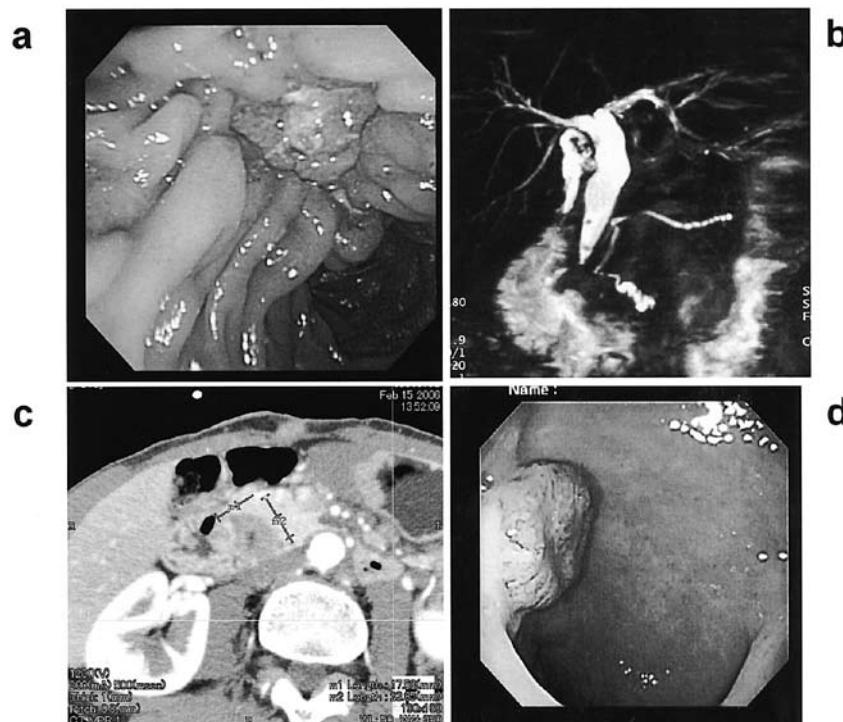


図1. a：十二指腸内視鏡検査で十二指腸乳頭部に潰瘍型の腫瘤を認めた。b：MRCPで下部胆管の閉塞と総胆管の著明な拡張を認めた。c：腹部CTにて十二指腸乳頭部に造影効果の乏しい径2.5cmの腫瘤を認めた。d：大腸内視鏡検査にて直腸に隆起性病変を認めた。

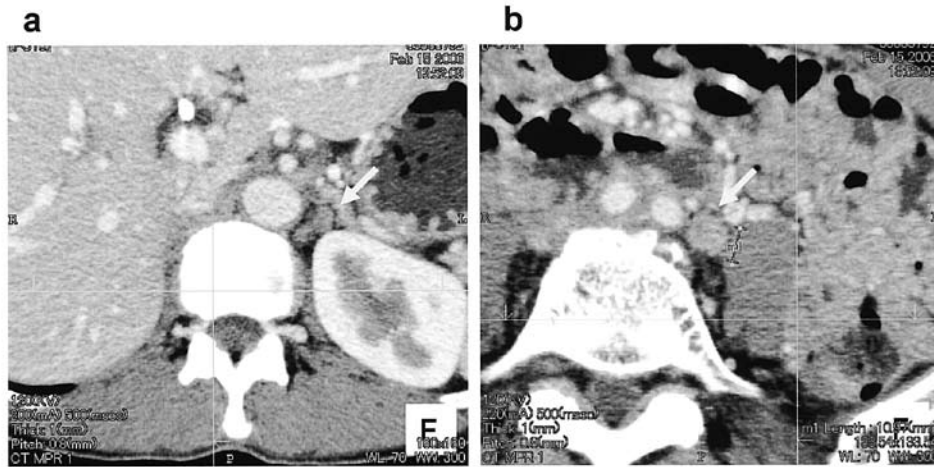


図2. 入院時腹部CT. a, b : 大動脈周囲に多発リンパ節転移を認めた (矢印).

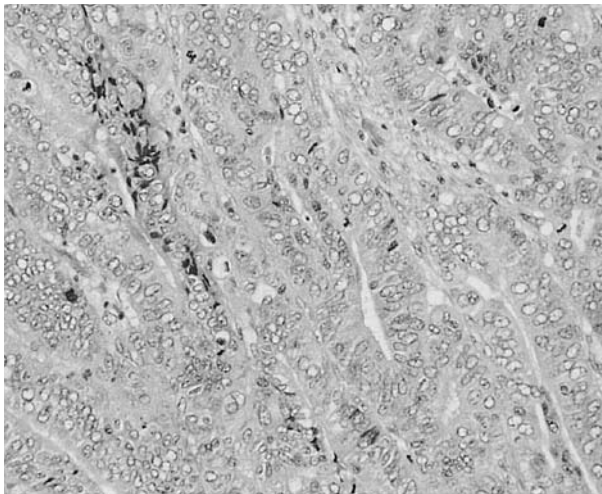


図3. 病理組織学的所見. 組織学的に十二指腸乳頭部原発巣は高分化型管状腺癌であった (HE染色, ×200).

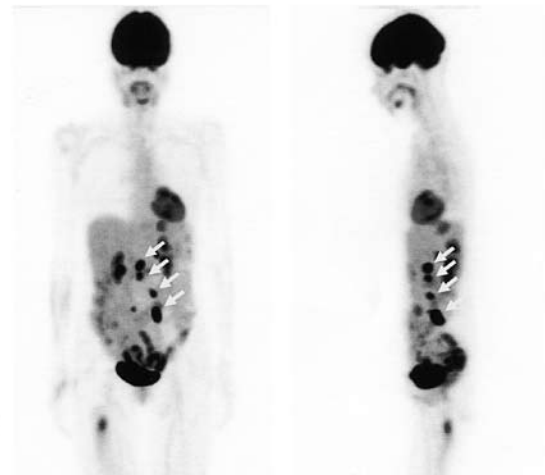


図5. FDG-PET (術後2年3か月). 大動脈周囲～総腸骨動脈に数珠状に連なる多発リンパ節再発を認める (矢印).

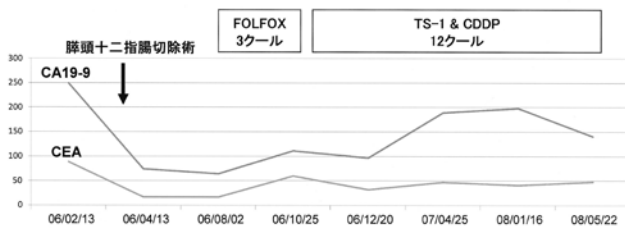


図4. 臨床経過と腫瘍マーカーの推移

る転移リンパ節巣の腫瘍増殖抑制率 (Inhibition Index : I.I. %) はCDDP 75%, paclitaxel 64%, CPT-11 60%, 5-FU 58%, gemcitabine 20%であった. I.I.%が50%以上の場合感受性ありと判定され, さらに直腸癌が残存しているため, 術後補助化学療法として大腸癌に対す

るレジメの一つであるFOLFOX (Leucovorin&5-FU&Oxaliplatin) を開始した. 3クール投与にてgrade 3の骨髄抑制と嘔吐が出現したため, TS-1 (100mg/日, 分2, 2週投与2週休薬を1クール) &CDDP (35mg/body, day 1, 15) に変更した. 変更後とくに副作用もなく, 現在12クール継続中である (図4). 術後2年3か月経過した現在, 直腸癌はSD (stable disease) を維持している. 多発リンパ節再発認めるものの (図5), KPS 90と良好なQuality of life (QOL) 維持しており, 通常の世界生活を営んでいる.

考 察

乳頭部癌は膵胆道系悪性腫瘍の中では比較的予後良好な疾患とされる。乳頭部癌は比較的早期発見が多いこと、浸潤性膵管癌に比較して生物学的悪性度が低いことがその理由として推察される。当科における乳頭部癌切除例全体の5年生存率は60%であり、膵癌切除例全体の15%と比較し、良好である。しかしながら、進行例での予後は依然として不良である。乳頭部癌切除例における予後規定因子は膵臓浸潤とリンパ節転移とされ^{1,2)}、自験例でも同様である。とくに大動脈周囲などの遠隔リンパ節転移が存在する場合、予後は通常1年未満ときわめて不良で長期生存はほとんど皆無である^{1,2)}。また、有効な化学療法も確立されていない^{3,4)}。

今回、遠隔リンパ節転移を伴う乳頭部および早期直腸同時性重複癌に対して広範なリンパ節郭清を伴う膵頭十二指腸切除（以下PDと略す）を施行した。本症例に対する切除の意義は議論の分かれるところであるが、年齢が52歳と比較的若く、PS良好であったため、PDにて原発巣摘出後可及的にリンパ節郭清を行い、術後補助化学療法を効果的に行う目的で、転移リンパ節に対して抗癌剤感受性試験を行った。

抗癌剤感受性試験は個別化治療の一手段として注目されている。近年、術後補助化学療法に関して抗癌剤感受性試験に基づく抗癌剤を投与することで予後が改善するという報告が相次いでいる⁵⁻⁷⁾。本邦における抗癌剤感受性試験では、正診率は74%、真陽性率は47%、真陰性率は93%と報告されている⁸⁾。すなわち、感受性試験で有効とされた薬剤の約半数は臨床的に無効であったが、無効と判定された薬剤の9割以上は無効であることを示しており、感受性試験により無効な薬剤の除外が可能であると述べている。

今回、我々は抗癌剤感受性試験の結果に基づいてFOLFOXおよびTS-1&CDDP療法を行った⁹⁾。本療法後リンパ節再発をみとめるものの直腸癌の増悪を認めず、2年3か月もの間社会復帰し良好なQuality of life (QOL)を維持している。遠隔リンパ節転移を伴う乳頭部癌の生存期間が通常1年未満であることを考慮すると、感受性試験に基づいた化学療法が個別化治療としてきわめて有効に作用したことが示唆された。今後、進行消化器癌に対して、抗癌剤感受性試験に基づいた抗癌剤投与が一つの有用な選択肢となる可能性が示唆された。

文 献

- 1) 羽生富士夫, 新井田達雄, 今泉俊秀. 十二指腸乳頭部癌の外科治療と問題点. 胆と膵 1995; 16: 1041-1045.
- 2) 新井田達雄. 十二指腸乳頭部癌の臨床病理学的研究 - 予後規定因子と再発形式について -. 日消外会誌 1989; 22: 2009-2017.
- 3) 古瀬純司, 石井 浩, 長瀬通隆, 吉野正曠. 胆道癌の化学療法. 肝胆膵 2003; 46: 627-633.
- 4) 横山直行, 白井良夫, 宗岡克樹, 若井俊文, 畠山勝義. 十二指腸乳頭部癌術後の多発肝転移に対しTS-1を用いた時間治療 (chronotherapy) が著効した1例. 日消外会誌 2006; 39: 486-491.
- 5) 久保田哲朗. 抗癌剤感受性試験を用いた個別化化学療法. Surgery Frontier 2006; 13(1): 15-19.
- 6) Abe S, Kubota T, Matsuzaki SW, Otani Y, Watanabe M, Teramoto T, et al. Chemosensitivity test is useful in evaluating the appropriate adjuvant cancer chemotherapy for stage III non-scirrhous and scirrhous gastric cancers. Anticancer Res 1999; 19: 4581-4586.
- 7) Yamaue H, Tanimura H, Nakamori M, Noguchi K, Iwashita M, Tani M, et al: Clinical evaluation of chemosensitivity testing for patients with colorectal cancer using MTT assay. Dis Colon Rectum 1996; 39: 416-422.
- 8) Do TK, Kubota T, Ura HT, Yamaue H, Akiyama S, Maehara Y, et al: Cumulative results of chemosensitivity tests for antitumor agents in Japan. Anticancer Res 2000; 20: 2389-2392.
- 9) 新地洋之, 高尾尊身, 前村公成, 野間秀歳, 又木雄弘, 前田真一, ほか. 腹膜播種を伴った膵体尾部癌に対し膵体尾部切除後TS-1が著効し腹膜播種の消失を認めた1例. 鹿児島大学医学雑誌 2007; 59: 9-12.

1) 羽生富士夫, 新井田達雄, 今泉俊秀. 十二指腸乳頭部癌の外科治療と問題点. 胆と膵 1995; 16: