

琉球大学学術リポジトリ

二度の腫瘍切除を含む集学的治療で，長期生存が得られた肝内胆管癌の1例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2014-02-10 キーワード (Ja): キーワード (En): Intrahepatic cholangiocarcinoma, Gemcitabine, Chemoradiotherapy, Long-term survival 作成者: 上原, 拓明, 長濱, 正吉, 赤松, 道成, 金城, 達也, 白石, 祐之, 西巻, 正, Uehara, Hiroaki, Nagahama, Masayoshi, Akamatsu, Michinaru, Kinjo, Tatsuya, Shiraishi, Masayuki, Nishimaki, Tadashi メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016255

二度の腫瘍切除を含む集学的治療で、長期生存が得られた肝内胆管癌の1例

上原 拓明, 長濱 正吉, 赤松 道成, 金城 達也, 白石 祐之, 西巻 正

琉球大学大学院 消化器・腫瘍外科学講座

(2012年7月4日受付, 2012年8月21日受理)

Long-Term Survival after Multidisciplinary Therapy for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Hiroaki Uehara, Masayoshi Nagahama, Michinaru Akamatsu, Tatsuya Kinjo,
Masayuki Shiraishi and Tadashi Nishimaki

*Department of Digestive and General Surgery, Graduate School of Medicine,
University of the Ryukyus, Okinawa*

ABSTRACT

Intrahepatic cholangiocarcinoma (IHC) has a poor prognosis, and no standard treatments for IHC recurrence after the first hepatectomy has been established to date. Here, we report a case of a patient with recurrent IHC who achieved long-term survival due to multidisciplinary therapy after the first hepatectomy. A 74-year-old woman was initially diagnosed with stage III IHC. A huge mass was detected in the left lobe of her liver, and extended left hepatectomy was performed. Thereafter, she underwent adjuvant chemotherapy with gemcitabine (GEM) for 1 year. However, the lesion recurred in the hilar lymph nodes 23 months after the first hepatectomy. The involved lymph nodes were resected and adjuvant chemotherapy was administered. A second recurrence developed in the caudate lobe of the residual liver 18 months after the lymph nodes resection. Chemoradiotherapy (CRT) with GEM was administered, followed by chemotherapy. As of now, 5 years and 7 months since the completion of CRT, no recurrence has occurred. Thus, we propose that continuous multidisciplinary therapy is necessary to increase the possibility of long-term survival in patients with recurrent IHC. *Ryukyu Med. J., 31(1,2)51 ~ 56, 2012*

Key words: Intrahepatic cholangiocarcinoma, Gemcitabine, Chemoradiotherapy, Long-term survival

諸 言

肝内胆管癌 (Intrahepatic cholangiocarcinoma: 以下, IHC と略す) は予後不良で, 術後再発例に対する治療法は未だ確立されておらず, 治療に難渋することが多い。

今回, IHC 術後再発例に対し外科的切除を含めた集学的治療によって, 診断後8年の長期生存が得られた。治療方針を構築する上で貴重な症例と思われたので報告する。

症 例

患 者: 60歳代. 女性.

主 訴: 右腰背部痛・皮疹.

既往歴: 特記事項なし.

家族歴: 兄・妹が糖尿病, 妹が子宮癌.

現病歴: 上記主訴にて帯状疱疹と診断された。悪性腫瘍のスクリーニング目的で施行された胸腹部CTで肝左葉に腫瘍性病変を指摘され, 2004年4月精査加療目的で紹介となった。

Table 1 The laboratory data on admission

WBC:	8200 /mm ³	T.P.:	7.7 g/dL
RBC:	400 × 10 ⁴ /mm ³	Alb.:	4.3 g/dL
Hb:	13 g/dL	GOT:	20 IU/L
Hct:	37.4 %	GPT:	22 IU/L
Plt:	21.2 × 10 ⁴ /mm ³	AL-P:	229 IU/L
		LDH:	228 IU/L
HBs-Ag:	(-)	Y-GTP:	59 IU/L
HCV-Ab:	(-)	T.Chol:	217 mg/dL
		TG:	144 mg/dL
CEA:	6.4 ng/mL	T.bil.:	0.5 mg/dL
CA 19-9:	95 U/mL	BUN:	15 IU/L
AFP:	22.7 ng/mL	Cre:	0.7 mg/dL
PIVKA-Ⅱ:	24 mAU/mL	Na:	139 mEq/L
		K:	4.4 mEq/L
ICG (R 15):	5.5 %	Cl:	103 mEq/L
		CRP:	0.3 mg/dL

入院時身体所見：左肋弓下より心窩部にかけて肝を3横指触知した。表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：肝・胆道系酵素、ビリルビン値は正常で肝障害度 A, Child-Pugh 分類 A であった。腫瘍マーカーは CEA 6.4 [ng/mL], CA 19-9 95 [U/mL], AFP 22.7 [ng/mL] と高値であった。

術前画像所見：腹部 CT (Fig. 1a) では、肝左葉に径 3 × 6 × 8 cm の腫瘍を認めた。動脈相で周辺部及び内部が一部濃染し、静脈相で辺縁部は消失するが内部が一部造影され、門脈相では造影効果が遷延していた。左門脈および左肝静脈浸潤が疑われた。リンパ節転移や遠隔転移は認めなかった。

以上より原発性肝癌 (cT3 N0 M0) を疑い、2004年6月に手術となった。

初回手術所見：肝左葉に 3 × 6 × 8 cm の硬い腫瘍を認め、肝横隔膜面および臓側面へ露出していた。洗浄細胞診では腫瘍細胞陰性であった。左および中肝静脈、門脈左枝へ浸潤していたが、門脈本幹への浸潤はなく、拡大肝左葉切除術を施行した。

初回手術病理組織所見 (Fig. 1b)：管腔を形成する明瞭な高分化の部分、やや不規則な部分、胞体の淡明な細胞の目立つ部分、充実胞巣状の部分など、多彩な像を呈しており、肝内胆管癌、腫瘍形成型 ig, fc (-), sf (-), s (-), sm (-) と診断された。背景肝は活動性の慢性肝炎と肝線維症であった。進行度は pT3 N0 M0 Stage であった。

初回術後臨床経過 (Fig. 2)：術後20日目から Gemcitabine (以下、GEM と略す) による補助化学

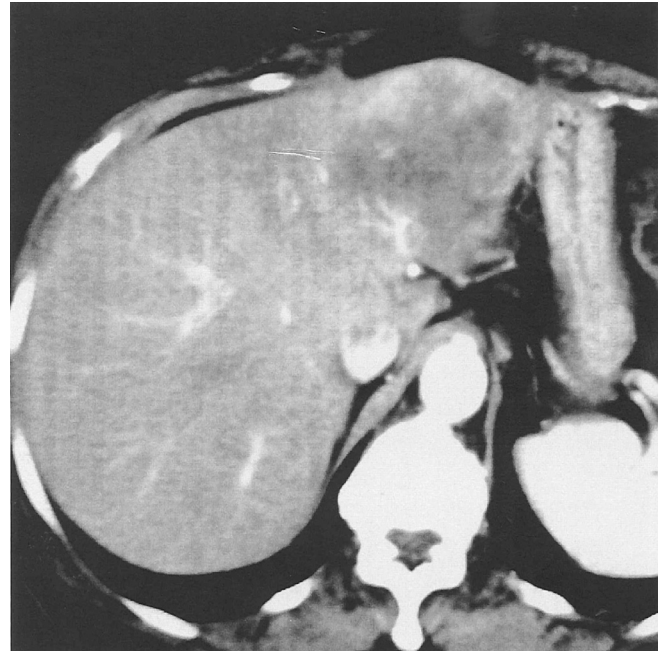


Fig. 1a Abdominal CT before the first hepatectomy A huge mass was found in the left lobe of the liver

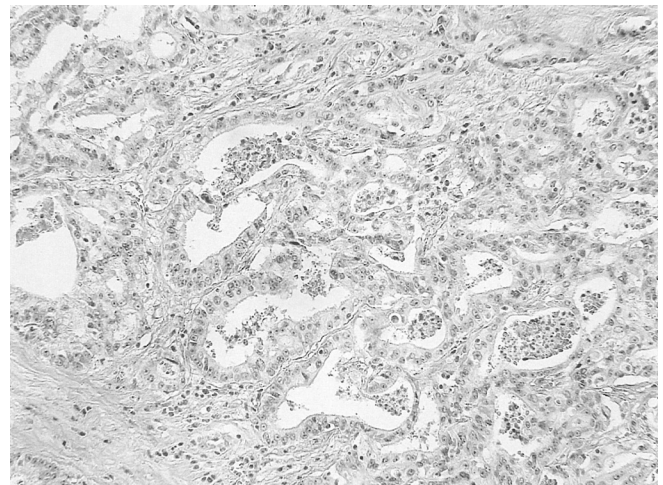


Fig. 1b Histological findings of the first hepatectomy (HE stain, ×10) Histological findings of IHC showed well to moderately differentiated adenocarcinoma

療法 (800mg/body, 2週投与1週休薬) を開始し、1年間継続した。

初回手術後1年11ヶ月の腹部 CT で肝門部に径 4 cm の腫瘍を認めた (Fig. 3a)。肝門部リンパ節再発を疑い、2006年5月に再手術を施行した。

二回目手術所見：肝十二指腸靱帯と下大静脈の間に約 4 cm の硬い腫瘍を触知した。尾状葉に接していたが連続性はなく、肝十二指腸間膜内リンパ節 (No 12 p) と判断し、リンパ節摘出術を施行した。

二回目手術病理組織所見 (Fig. 3b)：大型不整形核を有する癌細胞が不規則な管腔を形成して増殖しており、

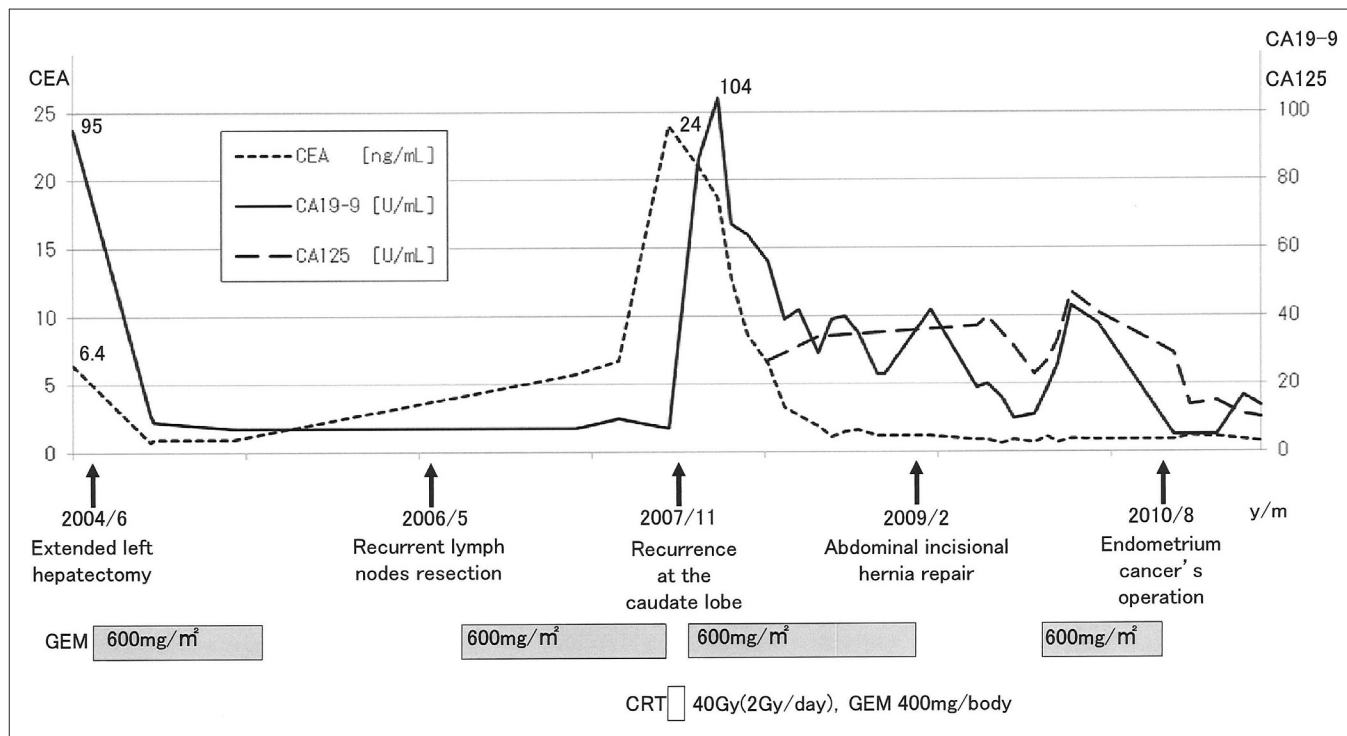


Fig. 2 Clinical course and tumor markers

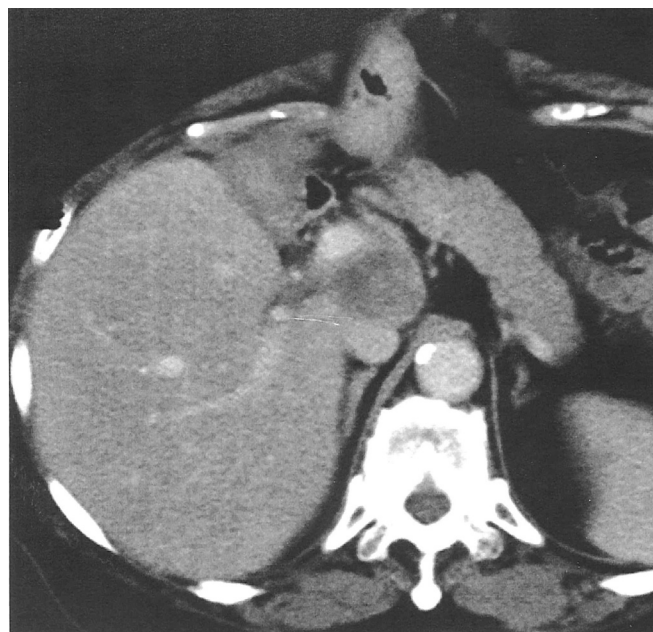


Fig. 3a Abdominal CT 1 year and 11 months after the first hepatectomy A recurrent lesion was found at the hilar lymph nodes

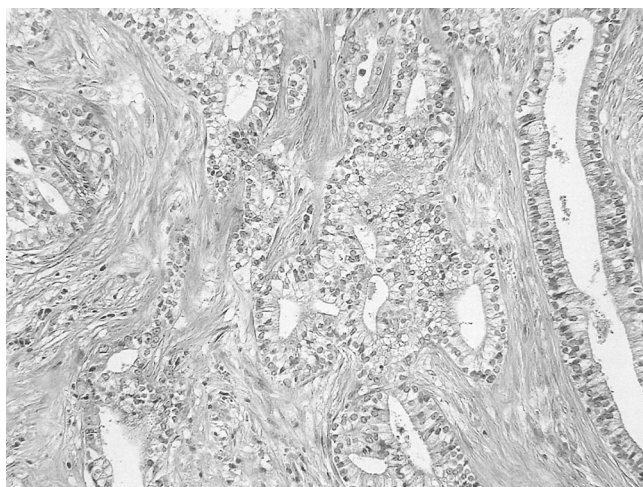


Fig. 3b Histological findings of the lymph nodes resection (HE stain, ×20) Histological examination revealed that findings of the resected lymph nodes were metastasis from IHC

転移性肝癌の診断であった。

二回目術後臨床経過 (Fig. 2) : 術後7日目より, 補助化学療法としてGEM (800mg/body, 2週投与1週休薬) を再開した。

再手術後1年6ヶ月の腹部CTおよびPET-CTで残肝尾状葉内に再発を疑わせる腫瘍性病変を認めた (Fig.

4a, b). 腫瘍マーカー (CEA, CA 19-9) は上昇傾向で, 再々発と診断した. 画像上, 肝動脈浸潤・門脈浸潤が疑われ, 切除困難と判断し, 2006年11月に同時化学放射線療法 (3次元放射線治療40 Gy (2 Gy × 20回) + GEM 400mg/body (2週投与1週休薬), 以下CRT) を追加した。

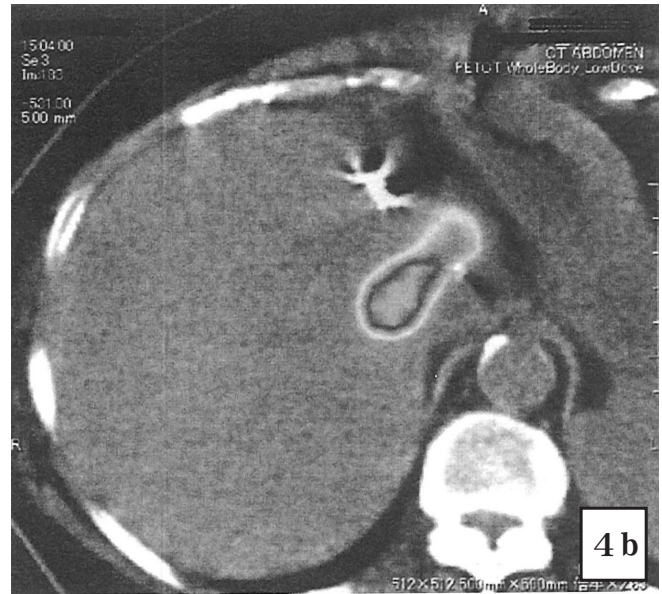
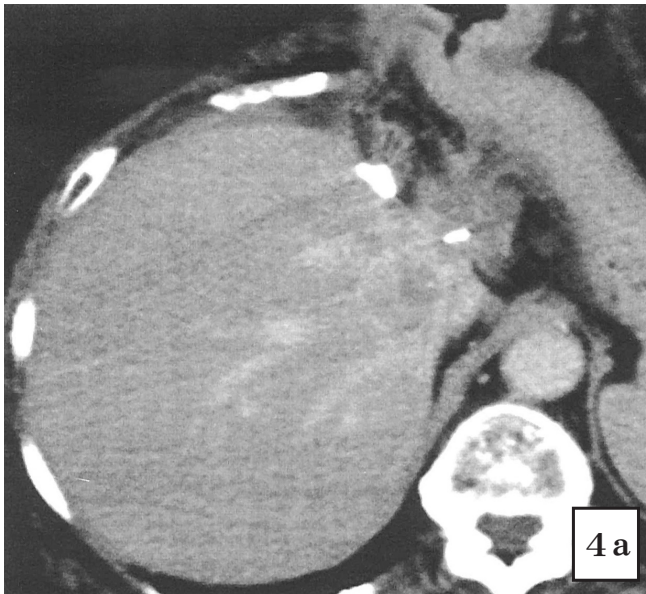


Fig. 4a,b Abdominal CT (4a) and PET-CT (4b) showed a second recurrence in the caudate lobe of the residual liver 1 year and 6 months after the lymph nodes resection

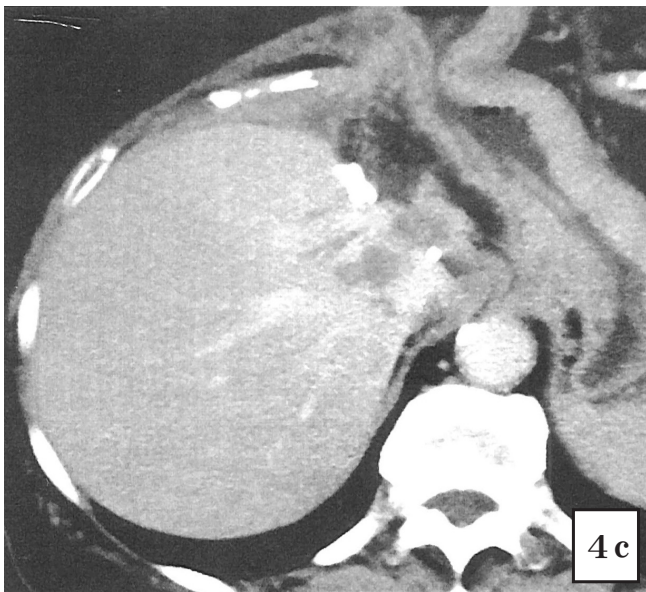


Fig. 4c The recurrent lesion in the caudate lobe had remarkably decreased in size 3 months after CRT

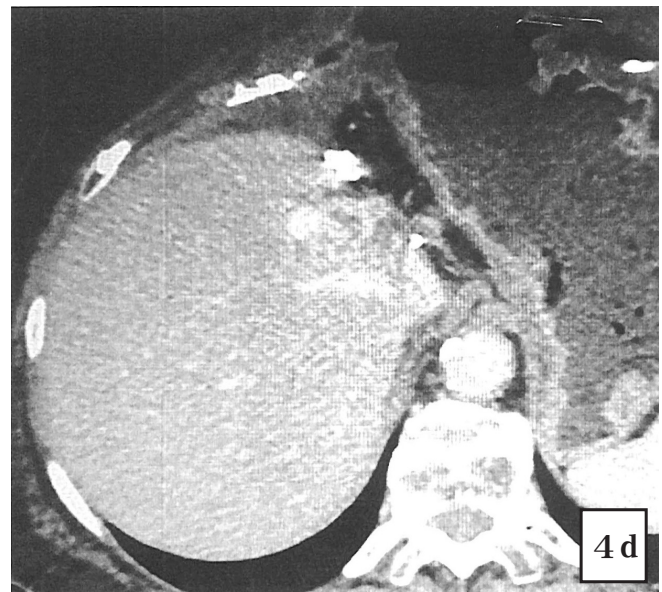


Fig. 4d There was no findings of the lesions in the caudate lobe 3 years and 5 months after CRT followed by GEM

退院後は外来で補助化学療法 (GEM 800mg/body, 2週投与1週休薬) を再開した。途中 Grade 3の汎血球減少症みられた。CRT後3ヶ月のCTで再発腫瘍は縮小していた (Fig. 4c)。

2009年2月に腹壁癒痕ヘルニア根治術が施行され、6ヶ月間は化学療法を休薬し、その後再開した。

CRT後2年4ヶ月に、CA 19-9が再上昇し、IHC再々再発が疑われたが、CTで子宮体癌 (Stage a) を指摘され、2010年8月に根治術が施行された。術後は本人と十分相談し、化学療法は中止しているが腫瘍

増大傾向なく、CRT後3年5ヶ月のCTでは画像上腫瘍は癒痕化していた (Fig. 4d)。初回手術後8年を経過した現在まで、長期生存中である。

考 察

IHCは消化器癌のなかでも予後不良な疾患の一つであり、外科的切除不能例では、長期生存はほとんど望めない。2004-2005年の本邦全国集計によると、IHCの5年生存率は、“肝切除あり”群では31.3%，“肝切除なし”

群では12.2%と有意に“肝切除あり”群の予後が良好である¹⁾。自験例も切除による根治を目指し、二度の外科治療を行えたことが長期生存に寄与したのではないかと考えられた。当教室のIHCに対する治療方針は、手術を第一選択とし、切除困難例に関してはGEMを第一選択として施行している。術後は進行度に関わらず全例、補助化学療法としてGEMを施行している。GEMの投与期間は定めておらず、可能な限り長期的に投与を行い、切除可能となるまで腫瘍縮小みられる、本人からの中止の希望、もしくは有害事象発生などの理由で中止を検討している。術後再発例に関しては切除可能であれば切除術を行い、切除困難例に対しては、限局病変であればGEMを用いたCRTを行い、非限局病変であれば化学療法としてGEMを施行する。GEM投与中に病変の進行を認めれば、第二選択としてS-1へ変更し継続することとしている。当教室のIHC治療成績は、Stage I、II、III症例のうち5年生存を果した症例は自験例のみであり、上記の本邦全国集計と同様に予後不良である。IHCの化学療法については、GEMが本邦で胆道癌に対して2006年より保険適応となり、切除不能胆道癌に対して積極的に使用されている。海外における胆道癌に対する抗癌剤の臨床試験のレビューでは、GEM主体の化学療法の有効性が多く報告され、GEM単独でresponse rate (以下、RR) が3-36%、median overall survival (以下、OS) が6-16ヶ月、併用療法としてはS-1やcapecitabineなどのフッ化ピリミジン系薬剤、およびcisplatinやoxaliplatinなどのプラチナ系薬剤と組み合わせてRRが10-50%、median OSが7.6-15.4ヶ月と高い有効性が報告されている²⁻⁴⁾。さらに国内における後ろ向き研究でも、GEM主体の化学療法が安全性及び有効性の点からも有益であると報告されている⁵⁾。本邦の胆道癌化学療法ガイドラインにおいてもGEMは、切除不能例に対する化学療法としてS-1と並んで推奨されており、現時点でfirst-lineとして位置づけられている⁶⁾。

IHCを含めた胆道癌は高率に局所再発または遠隔転移をきたすため、術後補助療法は無病生存率を改善する手段として評価されてきている⁷⁾。しかしながら術後補助療法の有用性を検証するランダム化比較試験は不足しており、現在報告されている研究は、胆嚢癌のみならず膵癌まで含めた胆道癌に対する小規模後ろ向き研究が大部分であり、胆道癌の術後補助療法の標準化されたレジメンは存在しない。当教室ではIHCの術後補助療法はGEMを第一選択としているが、肝切除後にGEMの毒性が強くなり忍容性が低下する傾向にあるとの報告もあり⁸⁾、その有効性は未だ確立されていない。今後、IHCのみならず胆道癌の術後補助療法に関しても、多施設共同の臨床研究による、質の高いエビデンスの構築が期待される。

IHCにおける3次元放射線治療もエビデンスが少な

く、現在のところ標準的治療ではない。しかし自験例の臨床経過からも、2回目の再発時に行ったCRT後、著明な腫瘍縮小効果を認めたことから、手術や化学療法と同等に、3次元放射線治療が長期生存に寄与したのではないかと考えた。Chenらの後ろ向き研究でも、切除不能IHC患者(N=85)のうち、3次元放射線治療(40-60 Gy)を行った35例の、8.6%でcomplete response (以下、CR)、28.5%でpartial response (以下、PR)が得られ、さらに3次元放射線治療を行わなかった49例と比較して、有意差を持ってOSを改善させたと報告している⁹⁾。またShinoharaらの最近の後ろ向き研究では、3839人のIHC患者を対象として、手術単独群と術後補助放射線療法併用群で比較して、術後補助放射線療法併用群の方がOS rateを改善させ(P=0.014)、放射線治療単独群と無治療群でも有意差をもって、放射線治療単独群の方がOS rateの改善を認めた(P<0.0001)と報告している。さらに術後補助放射線療法併用群(HR: 0.40; 95%のCI: 0.3-0.47)、手術単独群(HR: 0.49; 95%のCI: 0.44-0.54)、放射線単独群(HR: 0.68; 95%のCI: 0.59-0.77)と、無治療群を比較すると、3群ともOSを著明に改善させたと報告している¹⁰⁾。IHCを含めた胆道癌は予後不良で、治療成績向上のためには、手術、化学療法、放射線療法、術後補助療法を含めた集学的治療が必要となり、今後それぞれの治療法におけるさらなるエビデンスの構築が期待される。

IV. 結語

IHCは予後不良で、術後再発例に対する明確な治療方針は存在しない。術後再々発したが、手術、GEMによる化学療法、CRTによる集学的治療で、診断から8年の長期生存が得られたIHC症例を経験した。集学的治療で生存期間の延長するIHCもあり、粘り強い治療が重要であると思われた。

文献

- 1) 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 小俣政男, 神代正道, 坂元亨宇, 高安賢一, 林 紀夫, 幕内雅敏, 松山裕, 門田守人: 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004~2005). 肝臓 51: 460-484, 2010.
- 2) Dingle BH, Rumble RB, and Brouwers MC: Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group: The role of gemcitabine in the treatment of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: a systematic review. Can J Gastroenterol 19: 711-716, 2005.
- 3) Thongprasert S: The role of chemotherapy in

- cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 16: ii 93-ii 96, 2005.
- 4) Hezel AF, and Zhu AX: Systemic therapy for biliary tract cancers. *The Oncologist* 13: 415-423, 2008.
 - 5) Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, Yamao K, Funakoshi A, Ohkawa S, Boku N, Tanaka K, Nagase M, Saisho H, and Sato T: A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37: 843-851, 2007.
 - 6) J Furuse, T Takada, M Miyazaki, S Miyakawa, K Tsukada, M Nagino, S Kondo, H Saito, T Tsuyuguchi, K Hirata, F Kimura, H Yoshitomi, S Nozawa, M Yoshida, K Wada, H Amano, and F Miura: Guidelines for chemotherapy of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15: 55-62, 2008.
 - 7) Murad Aljiffry, Mark J Walsh, and Michele Molinari: Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol* 15: 4240-4262, 2009.
 - 8) 田浦康二郎, 波多野悦朗, 金井雅史, 上本伸二: 胆道癌補助療法の実際. *外科治療* 102: 251-257, 2010.
 - 9) Yi-Xing Chen, Zhao-Chong Zeng, Zhao-You Tang, Jia Zhou, Wei Jiang, Meng-Su Zeng, and Yun-Shan Tan: Determining the role of external beam radiotherapy in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 84 patients. *BMC Cancer* 10: 492, 2010.
 - 10) Shinohara ET, Mitra N, Guo M, and Metz JM: Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 1495-1501, 2008.