

化学放射線療法により conversion surgery を施行し得た膵癌の一例

齋藤 佳南¹⁾、伊神 勲¹⁾、大高 雅文¹⁾、須藤 翔²⁾、村上 高德³⁾、藤原 沙映³⁾
樋口 博之³⁾、佐藤 和則³⁾、西谷 大輔³⁾、真里谷 靖¹⁾

1) 青森労災病院 放射線科

2) 弘前大学大学院医学研究科 消化器血液内科学講座

3) 青森労災病院 消化器内科

A case of pancreatic cancer who could be treated with conversion surgery following chemoradiotherapy

Kana Saito, Isao Ikami, Masabumi Otaka, Sho Suto, Kazunori Sato, Hiroyuki Higuchi
Sae Fujiwara, Takanori Murakami, Daisuke Nishiya, Yasushi Mariya

要 旨

膵癌は一般に予後不良で長期生存を得ることは難しいが、化学療法や化学放射線療法 (chemoradiotherapy ; CRT) の進歩により切除不能と判断された膵癌が切除可能になるケースが近年増加している。今回我々は、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (TS-1) を同時併用した総標的線量 54Gy/30fr の CRT および化学療法 (GEM + nab-PTX 療法 ; GnP 療法) によって conversion surgery 実施に至った症例を経験した。今後も局所進行膵癌に対する積極的な CRT を検討すべきと考えられたため報告する。

索引用語

pancreatic cancer, conversion surgery, borderline resectable cancer, chemotherapy, chemoradiotherapy

緒 言

膵癌は一般に予後不良で、特に切除不能膵癌で長期生存を得ることは難しいが¹⁾、化学療法や CRT の進歩により初診時に切除不能と判断された膵癌が切除可能になるケース (conversion surgery 施行例) が近年増加している (1-2)。今回我々も、CRT が奏功し conversion surgery 実施に至った症例を経験

したため報告する。

症 例

【症例】 65 歳、男性

【主訴】 全身の掻痒感

【現病歴】 2 日前から全身掻痒感があり近医を受診した。血液生化学検査で肝機能異常が指摘され、精査・加療を目的に当院消化器内科へ紹介となった。

【合併症】 前立腺癌

【初診時所見】 球結膜、皮膚に黄染を認め、心窩部右側に弾性硬で圧痛を伴う腫瘤を触知した。T-Bil 6.42mg/dL、D-Bil 5.07mg/dL 等胆道系酵素の上昇および CEA 5.2ng/mL、CA19-9 500.3U/mL 等腫瘍マーカーの上昇を認めた (表 1)。ダイナミック造影 CT にて膵頭部～ groove 領域に造影効果不良な径 30mm 大の腫瘤を認め、十二指腸や上腸間膜静脈など周辺臓器への浸潤が疑われた (図 1)。胆汁細胞診検査にて adenocarcinoma の診断を得た。

表 1. 初診時血液検査結果

WBC	5720/ μ L	CRP	0.75mg/dL
NEUT	64.5%	TP	7.5g/dL
LYMP	24.7%	ALB	3.9g/dL
MONO	9.8%	T-Bil	6.42mg/dL
EOS	0.3%	D-Bil	5.07mg/dL
BASO	0.7%	AST	48 IU/L
RBC	457 $\times 10^4$ / μ L	ALT	107IU/L
HGB	13.6 g/dL	ALP	1301IU/L
PLT	20.5 $\times 10^4$ / μ L	γ -GTP	663 IU/L
PT 活性度	123%	LD	170IU/L
PT INR	0.91	CK	112 IU/L
APTT	22秒	AMY	29 IU/L
Dダイマー	1.1 μ g/mL	BUN	11 mg/dL
CEA 5.2	5.2 ng/mL	Cre	0.79mg/dL
CA19-9	500.3 U/mL	Na	141mmol/L
AFP	3.9 ng/mL	K	3.8mmol/L
		Cl	105 mmol/L

図 1. 初診時腹部造影CT。造影効果不良で不均一な長径30mmの膵頭部充実性腫瘤を認めた（図 1 a）。MRCPでは肝内胆管～総胆管の拡張、および総胆管下部での途絶を認めた（図 1 b）。

【臨床経過】画像所見から膵頭部癌による閉塞性黄疸と診断され入院となった。内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査、内視鏡的胆道ドレナージ、胆管擦過細胞診が施行され、細胞診から adenocarcinoma が検出された。造影CT検査の所見から切除可能境界（borderline resectable；BR-PV）膵癌と診断され、根治手術を目的とした術前化学療法後が検討されたが、患者は当初手術を希望されなかった。局所進行膵癌としてCRTの方針となり、初診 1 ヶ月後に膵頭部原発巣へ放射線治療（RT）を開始、総線量54Gy/30frを投与した（図2）。照射中はTS-1を同時併用した。照射開始4 ヶ月後には腫瘍径が30mmから22mmへ縮小し（図3）、CA19-9も500U/mlから37U/mlへ著明な低下を認めた。照射後はGnP療法を開始した。初診11 ヶ月後にはさらに縮小が得られ、十二指腸浸潤および上腸間膜静脈への浸潤が不明瞭になった。PET-CTではFDG異常集積を認めず、CA19-9も基準範囲内の低値を維持していた（図4）。以上より手術追加の可能性が考慮され、改めて患者へ病状説明が行われconversion surgeryを検討する方針となった。他院消化器外科と相談の上で手術施行の方針となり、初診21 ヶ月後に亜全胃温存膵頭十二指腸切除術門脈合併切除（R0、病理組織型：高分化型管状腺癌）が行われた。CRTによる組織学的治療効果判定はGrade 1b 相当と評価された。術後はTS-1による6か月間の術後補助化学療法の方針となりTS-1単独療法が開始されたが、有害事象のためGEM単独療法に変更し、現在まで継続している。その後の画像診断で明らかな局所再発や遠隔転移はなく、初診30 ヶ月後の現在、無再発で生存している（図4）。

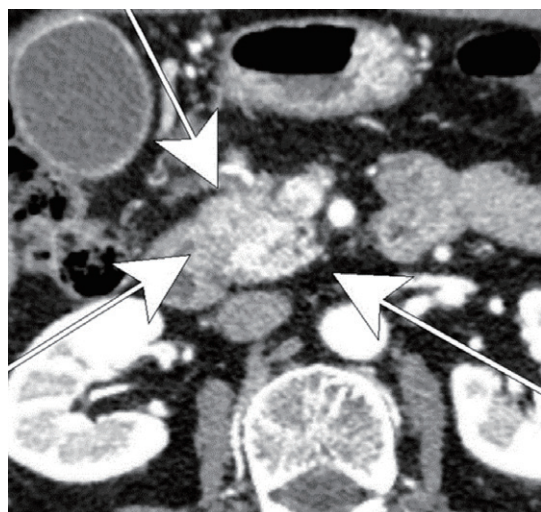


図 1 a.

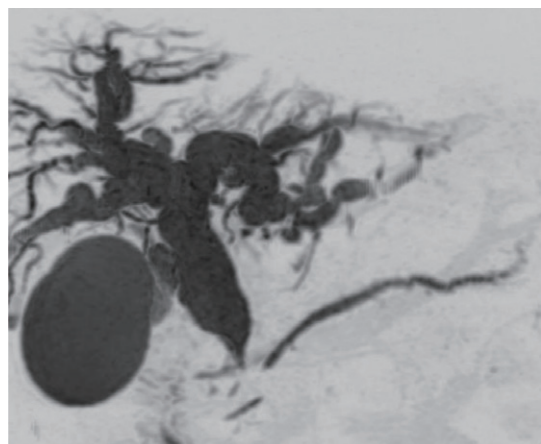


図 1 b.

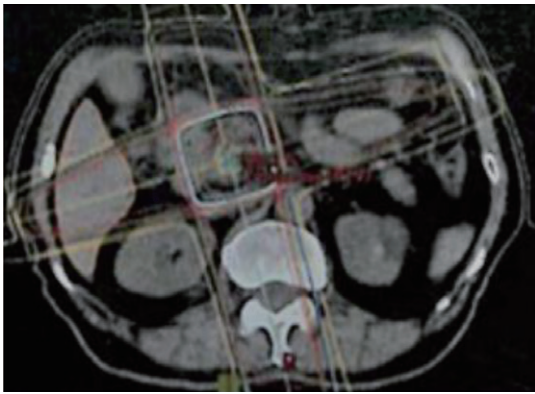


図 2 a.

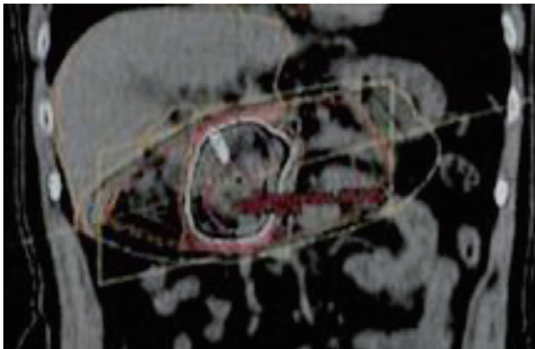


図 2 b.

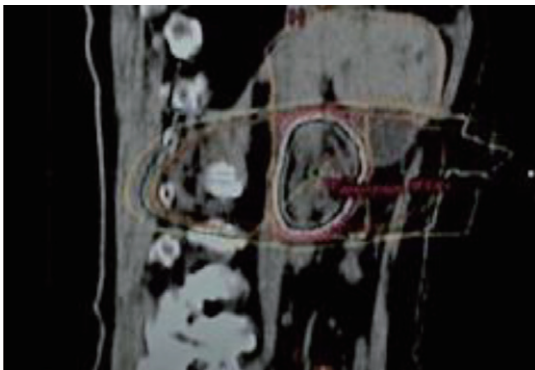


図 2 c.

図 2. 3次元原体照射の線量分布図。軸位断（図 2a）、冠状断（図 2b）および矢状断（図 2c）。ビームレイアウトの工夫により、肝・腎・胃・空回腸など周辺臓器の線量低減を図った。

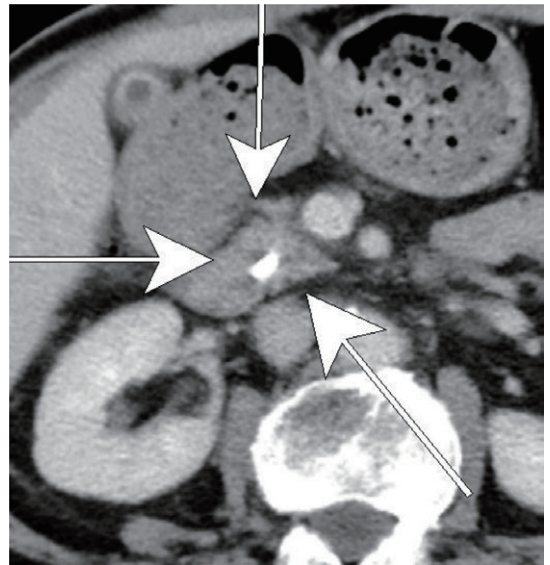


図 3. RCT 後 6 ヶ月目の腹部 CT。腫瘍径が 22mm へ縮小している（矢印参照）。

考 察

近年、国内では FOLFIRINOX 療法をはじめとした化学療法により初診時切除不能局所進行膵癌に対する conversion surgery に至った症例が増加している³⁾。術前治療を施行した手術例の全生存期間（中央値 12.5 ヶ月）は膵癌全症例の生存期間（中央値 10 ヶ月）に比べて長いことが報告されている³⁾。初診時切除不能局所進行膵癌に対する術前治療後の conversion surgery は切除可能膵癌と同等の成績であり、conversion surgery を検討し、切除となった群と切除適応外となった群の比較では切除群で予後が良好とされる⁴⁾。

術前治療としては、本邦ではこれまでのところ化学療法が主体となっている。諸外国では CRT によって conversion surgery まで施行し得た症例数も多く報告されているが、本邦では諸外国に比べ未だ少数に留まっている¹⁻³⁾。国外の報告では⁵⁾、体幹部定位放射線治療も術前化学療法および術前 CRT に代わり得る選択肢として推奨されている。

また、BR 膵癌に関して手術先行群と術前 CRT（GEM + RT）群の比較では術前 CRT 群で 2 年生存率、全生存期間ともに有意に良好であるとの報告や⁶⁾、R0 切除率は手術先行

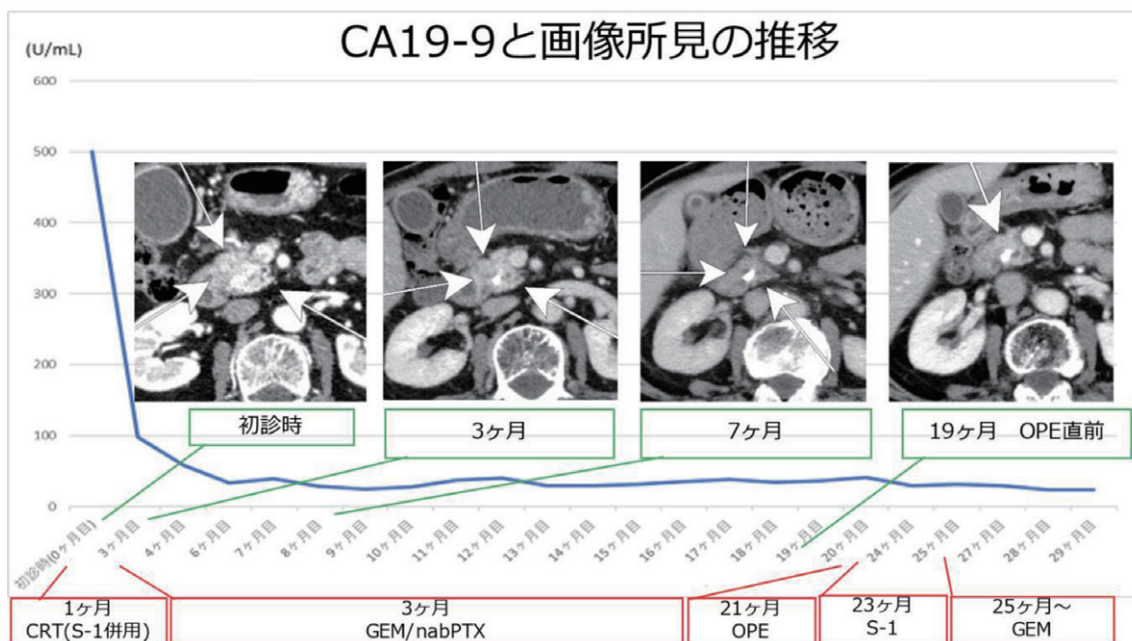


図4. がん治療に伴うCT所見およびCA19-9の経時的変化。CRTとGnP療法により明らかな腫瘍縮小が得られ、手術に至った。

群で26.1 % に対して術前CRT群で51.8 % であり、高いR0切除率が生存に寄与した可能性があるとの報告もある⁷⁾。

しかし、化学療法単独とCRTを直接比較した報告は少なくその優劣の評価は現時点では困難である。海外では切除可能膵癌およびBR膵癌に対する術前FOLFIRINOX療法と術前CRT (GEM+RT) を比較するPROEOPANIC-2試験 (RCT) が、本邦ではBR膵癌に対して術前CRT (TS-1+RT) と術前GnP療法を比較するGABARNANCE試験 (RCT) が進行中である。どのような症例で化学療法よりもCRTが有効であるか、現在まだ一定の見解はないが、本症例のような局所進行膵癌におけるCRTの有効例も報告されており、今後十分に検討されるべき課題であると考ええる。

術後の全生存期間について、先行治療後のCEAあるいはCA19-9正常化、術後補助化学療法の完遂が予後良好因子であったという報告がある⁸⁾。本症例では、CRTとGnP療法により腫瘍マーカーは長期間陰性化したため、切除後の予後は良好と推測され、conversion

surgeryの適格症例と判断される根拠の一つとなった。結果として手術はR0切除となり術後の再発もなく経過している。一方、画像検査でも非切除因子や経時的な増悪を認めず術前の造影CT検査では腫瘍はほぼ消失、PET-CT検査ではFDG集積陰性化があり活動性は抑えられていると判断されたが、切除標本の病理学的評価ではなお腫瘍残存がみられ、組織学的治療効果判定はGrade 1bに留まった。現時点の画像評価の限界を示すと共に、CRTでの著効例であっても全身状態が許す限りconversion surgeryを検討すべきであることが示唆された。

結 語

CRTでの良好な抗腫瘍効果によりconversion surgeryを施行し得た膵癌の一例を報告した。手術不能と判断される膵癌に対する積極的なCRTの適用を検討すべきと考えられた。

参考文献

- 1) Hideyuki Yoshitomi et al. (2019) Conversion surgery for initially unresectable pancreatic cancer: current status and unresolved issues. Springer Nature Singapore Pte Ltd.
- 2) Akashi Fujita et al. (2017) Two patients with stage IVb pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent margin—negative resection after long—term favorable response to gemcitabine monotherapy. 胰臓32 (1) , p78-86
- 3) Hironobu Makino et al. (2015) R0 Resection by Distal Pancreatectomy with En Bloc Celiac Axis Resection after Down-Staging by FOLFIRINOX Therapy in a Case of Pancreas Cancer-Report of a Case. 癌と化学療法 Volume 42, Issue 12, 1644 - 1646
- 4) 日本胰臓学会 胰癌診療ガイドライン改訂委員会 “胰癌診療ガイドライン2022年度版”
- 5) Diego A.S. Toesca et al. (2018) Management of Borderline Resectable Pancreatic Cancer. CLINICAL INVESTIGATION CLINICAL INVESTIGATION, volume 100, issue 5, volume 100, issue 5, p1155-1174
- 6) Jang JY, et al. Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. Ann Surg 2018; 268:215—22.
- 7) 田口ら. 胰癌集学的治療－長期生存を目指す最新知見－. 日本胰臓学会雑誌. 2020 ; 35 (2) : 193-200.
- 8) 山田ら. 当院における切除不能胰癌に対する conversion surgery の治療成績と術後補助化学療法の重要性. 日本消化器外科学会雑誌. 2021 ; 54 (10) : 665-678.