

一症例報告一

急激な経過を辿った若年発症の浸潤性膵管癌の1症例

安田 幹彦 千住 猛士 荒武 良総
中村 太一 堀川 ゆき 横田 昌樹
澄井 俊彦 井口 東郎 船越 顕博¹⁾
西山 憲一²⁾

要旨：症例は17歳男性。上腹部痛で発症。膵尾部に径4cm大の充実性腫瘤、肝内に多発性の乏血性腫瘤、SPan-1、NSEの軽度上昇を認めた。肝腫瘍生検で多角形の好酸性胞体、偏在性の多形核をもつ低分化な腫瘍細胞を認め、膵臓原発上皮由来の悪性腫瘍と診断、抗癌剤治療を開始するも、急激に病勢が進行し、治療開始81日に死亡した。剖検所見は浸潤性膵管癌で、若年発症の膵管癌は極めてまれであり、文献的考察とともに報告する。

索引用語：浸潤性膵管癌、若年発症膵癌、Gemcitabine

はじめに

膵管上皮腺癌は60歳以上をピークとした高齢患者に発症する。わが国の高齢化社会が進むにつれ、高年齢での発症が更に増加する傾向にある¹⁾。一般に20歳以下の膵管上皮腺癌の報告は極めてまれである²⁾。今回筆者らは17歳男性に発症した膵管上皮腺癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

1 症 例

患者：17歳、男性。

主訴：発熱、上腹部痛、全身倦怠感。

家族歴：祖母に肝細胞癌、C型肝硬変、膵癌の家族歴なし。

生活歴：飲酒歴、喫煙歴なし。輸血歴なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：2003年9月下旬より上腹部痛を自覚し、近医を受診。腹部超音波にて膵腫瘤と肝内に多発する腫瘤を認め、精査加療目的に他院に入院した。各種画像検査が施行され、膵尾部に約4cm大の充実性腫瘤と肝内に大小多発する乏血性腫瘤、傍大動脈リンパ節腫大、腹水を指摘された。

DUPAN-2、SPan-1の軽度上昇を認めたが、CA19-9、CEA、 α -fetoprotein (AFP)は正常範囲であった。肝腫瘍生検では低分化癌が疑われたが確定診断には至らず、2003年11月6日精査加療目的に当院に紹介入院した。

現症：身長183cm、体重55kg、意識清明。血圧116/68、脈拍84/分、整、体温36.7℃、眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。頸部リンパ節は触知せず。心音呼吸音は正常。腹部は膨満し、上腹部全体に圧痛あり。右肋骨弓下鎖骨中線上5横指に辺縁やや鈍の肝を触知。背部痛なし。四肢浮腫なし。神経学的異常なし。

入院時検査 (Table 1)：白血球は好中球優位に11000/ μ lと上昇。軽度の貧血を認めた。血液生化学検査では、総蛋白、アルブミンの低下、肝胆道系酵素の軽度上昇を認め、CRPも7.68mg/dlと高値であった。血清膵酵素は正常範囲。腫瘍マーカーはCEA、CA19-9、AFPは正常範囲であったが、DUPAN-2は190U/ml (正常：150U/ml以下)、SPan-1は120U/ml (正常：30U/ml以下)、NSEは45ng/ml (正常：10ng/ml以下)と上昇を認め

1) 国立病院機構九州がんセンター消化器内科

2) 同 病理

Table 1. 入院時検査成績

〈末梢血〉		〈生化学〉		〈酵素〉	
WBC	11760 / μ l	TP	6.0 g/dl	P-amylase	24 IU/l
Neutro	78.2 %	Alb	3.3 g/dl	Trypsin	230 ng/ml
Lymph	10.1 %	T-Bil	0.4 mg/dl	Elastase 1	161 ng/dl
Mono	7.2 %	D-Bil	0.2 mg/dl	Lipase	21 IU/l
Eosino	2.8 %	AST	59 IU/l	PhospholipaseA ₂	198 ng/dl
Baso	0.5 %	ALT	72 IU/l		
RBC	411 万 / μ l	LDH	502 IU/l	〈腫瘍マーカー〉	
Hb	12.0 g/dl	ALP	939 IU/l	CEA	5.0 ng/ml
Ht	35.6 %	γ GTP	275 IU/l	CA19-9	25 U/ml
Plt	38.0 万 / μ l	T-Chol	114 mg/dl	DUPAN-2	190 U/ml
		TG	116 mg/dl	SPan-1	120 U/ml
		FBS	100 mg/dl	NSE	45 ng/ml
〈凝固系〉		BUN	15.0 mg/dl	AFP	1 ng/ml
PT	90 %	Cr	0.56 mg/dl	PIVKA II	18 mAU/ml
APTT	27.8 sec	Na	139 mEq/l		
HPT	68 %	K	4.0 mEq/l		
		Cl	100 mEq/l		
		CRP	7.68 mg/dl		

た。PSTL, トリプシンの遺伝子型の検索では異常は認めなかった。

画像検査：腹部造影CT (Figure 1), MRI では膵尾部に約4cm大の内部不均一に増強される充実性腫瘍, 肝内にはリング状に増強される大小多発性の腫瘍, 腹腔内リンパ節の腫大, 腹水を認めた。FDG-PET では同部位に異常集積を認めるほか, 脾臓, 膀胱背側にも軽度の集積を認めた。ERCP は進行癌のため施行されなかった。

肝腫瘍生検 (Figure 2)：全体に多角形の好酸性胞体, 偏在性の多形核をもつ腫瘍細胞を認め, 免疫組織学的染色では, Pan-cytokeratin, Epithelial Membrane Antigen, Vimentin が陽性であった。以上の結果より, 肉腫やリンパ腫よりも低分化上皮系腫瘍が考えられ, さらに神経内分泌系の腫瘍の可能性は低いと考えられた。膵癌の肝転移として矛盾しない所見である。

臨床経過 (Figure 3)：入院第5病日よりFluorouracil (5-FU) 500mg/day \times 5days/week と Cisplatin (CDDP) 10mg/day \times 5days/week を併用した化学療法を開始した。しかし2週終了後, 腫瘍マーカーが上昇傾向を認めたため, 第15

病日よりさらに Gemcitabine (GEM) 1000mg/body/week を加えた3剤の併用を行った。その後一転, 腫瘍マーカーは減少傾向に転じ, 画像上も膵原発巣, 肝転移巣ともに腫瘍縮小効果を認めた。腹水も明らかに減少した。しかしGEM2週終了後, 全身倦怠感, 口内炎などの症状が強くなったため, 5-FUを中止し, 第47病日GEMとCDDPの2剤を同量にて再開した。その後, 再び腫瘍マーカーは上昇に転じ, 腫瘍は再増大した。徐々に肝機能が悪化し, 抗癌剤投与は不可能となり, 第85病日, 肝不全, 癌性腹膜炎にて死亡した。

剖検結果 (Figure 4)：大量の血性腹水と腹腔内に播種性の腫瘍を多数認めた。臓器間の癒着が著明で癌性腹膜炎の所見であった。膵体部の腫瘍, 肝転移, 腹腔内リンパ節転移のほか, 胃壁への直接浸潤, 両肺転移, 肺門部リンパ節転移も認めた。

組織学的所見では, 腫瘍は大部分が非常に分化の乏しい多角形の悪性腫瘍細胞で構成されていたが, 部分的に明らかな腺腔形成がみられた。粘液産生も著明であり, 低分化型の浸潤性膵管上皮癌と診断した。膵芽腫にみられる squamoid cell nest は認めなかった。

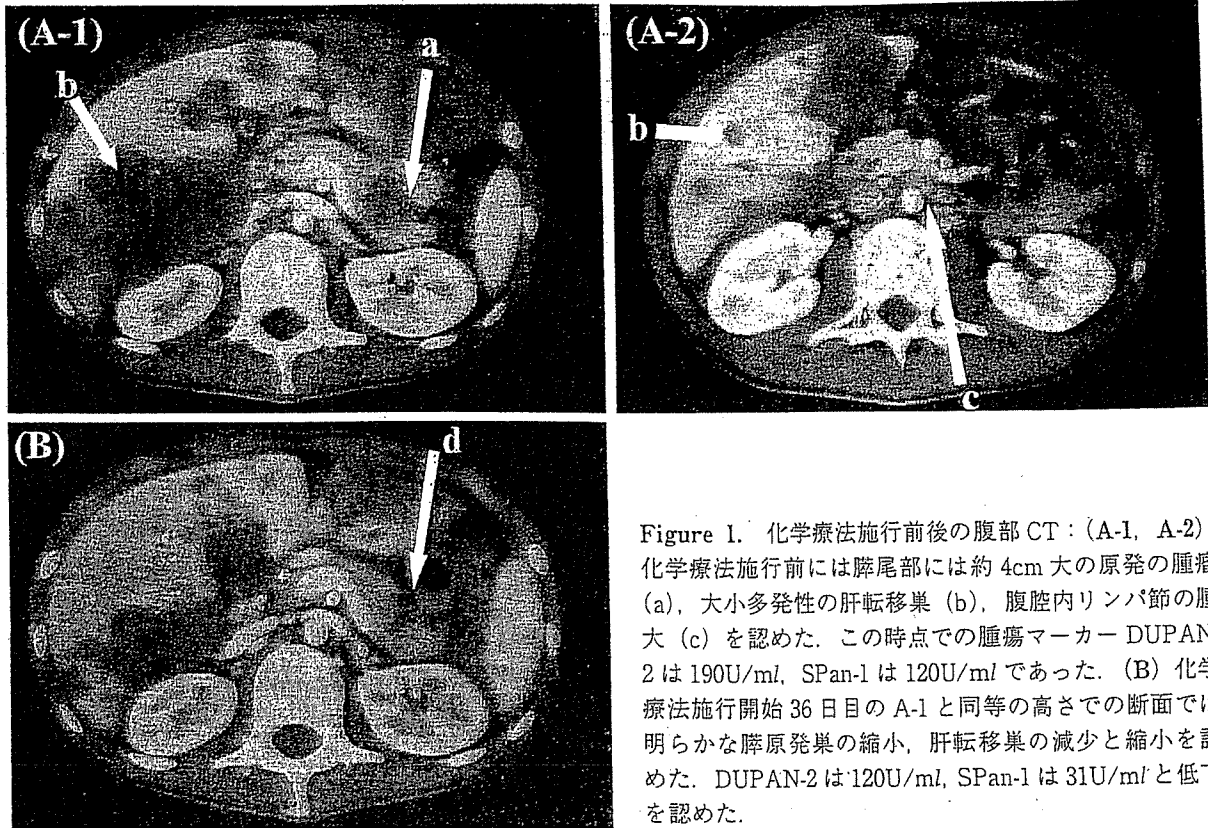


Figure 1. 化学療法施行前後の腹部CT : (A-1, A-2) 化学療法施行前には膵尾部には約4cm大の原発の腫瘍(a), 大小多発性の肝転移巣(b), 腹腔内リンパ節の腫大(c)を認めた. この時点での腫瘍マーカー DUPAN-2は190U/ml, SPan-1は120U/mlであった. (B) 化学療法施行開始36日目のA-1と同等の高さでの断面では明らかな膵原発巣の縮小, 肝転移巣の減少と縮小を認めた. DUPAN-2は120U/ml, SPan-1は31U/mlと低下を認めた.

II 考 察

本症例は17歳男性の膵腫瘍であり, 当初膵芽腫も念頭において検索を進めた. しかし最終的な病理剖検所見においても病巣に squamoid cell nest を認めず膵芽腫は否定され, 浸潤性膵管癌(低分化型管状腺癌)と診断した.

膵管上皮腺癌の人口100000人に対する年齢階級別罹患率について米国 National Cancer Institute (NCI) Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) data (1975~2002年)では30歳未満の報告はなく, 30~34歳において0.4%と極めてまれである³⁾. 本邦での5歳区分の年齢階級別罹患率(対人口100000人)¹⁾において30歳未満の膵悪性新生物についてみると, 25~29歳で男性が0.3, 女性が0.1であり, 25歳未満においては男女とも各々0.3以下である. 更に20歳未満に限れば各年齢層で男女とも0.0~0.1である. 他には本邦での小児における膵腫瘍の罹患率(対人口100000人)は0.01と報告²⁾されているものもある. しかし, この本邦での両者のデータは膵悪性腫瘍のす

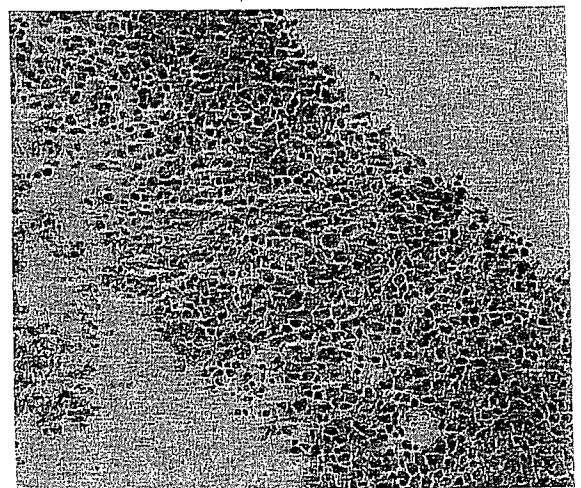


Figure 2. 肝腫瘍生検所見(HE染色×200) 細胞体は多角形, 短紡錘形で核の多形性に富む腫瘍細胞を認めた. 免疫組織生化学的染色では, Pan-cytokeratin, Epithelial Membrane Antigen, Vimentinが陽性で, Chromogranin A, Synaptophysinは陰性であった.

べてが対象で浸潤性膵管癌に限定したものではないので実際の罹患率は更に少ないと考えられる.

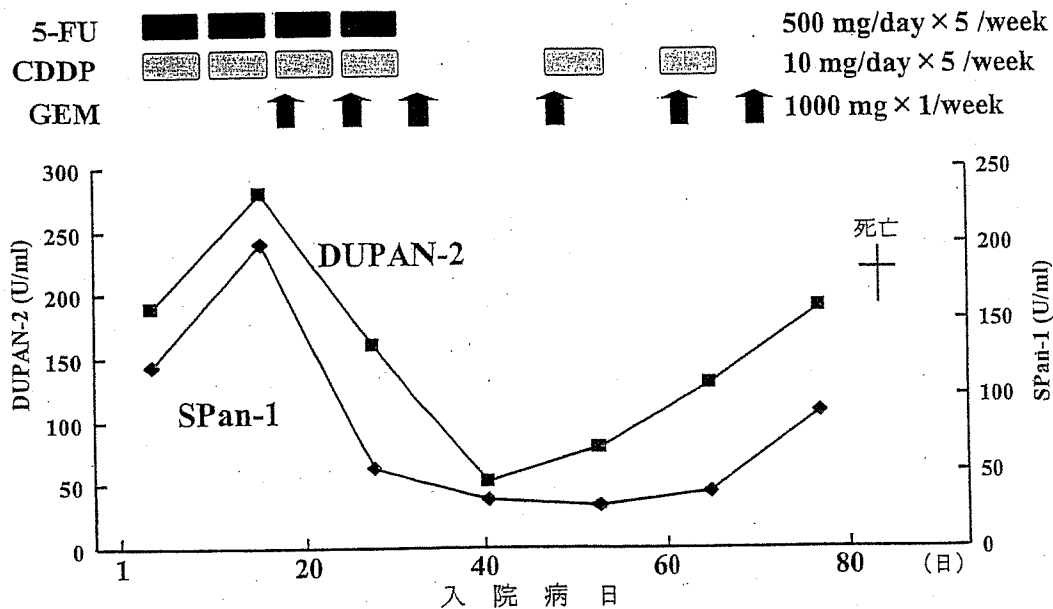


Figure 3. 臨床経過

Vejchoは小児37例の膵管癌を文献的に集積して報告⁵⁾しているが、記載が十分とはいえず、膵管上皮腺癌の診断が妥当かどうかは疑問が残る。この点を踏まえてLuttgesら⁶⁾は、1818~2001年までの40歳未満の膵管上皮腺癌として報告されたものの内、Pancreoblastoma, solid-pseudo-papillary neoplasms, acinar cell carcinoma, endocrine neoplasms, cystic tumorを除外した71例について最近の知見に基づき再検討した結果を報告している。更に71例の臨床データ、形態学的記述、画像から膵管上皮腺癌か否かを判定した結果、71例中膵管上皮腺癌の診断が適当と判定できたものは20例のみであった。その他の症例は、13例がPancreoblastoma, 5例がacinar cell carcinoma, 8例がsolid-pseudopapillary neoplasm, 1例がislet cell carcinomaと診断され、残りの24例は情報が乏しく判定不能であった。また、浸潤性膵管癌と診断された20症例中、20歳以下は僅か7例で、そのうちPeutz-jegher症候群に合併した例を1例、放射線治療後に発症した例を1例認めた。Luttgesらは40歳未満の膵管上皮腺癌は全膵腫瘍の0.3%以下で20歳未満では0.1%と更に低下するとの結論を導いている。

膵癌発症の危険因子として、年齢、性、人種、

喫煙が独立した因子とされる。浸潤性膵管癌の年齢別発症について日本膵臓学会膵癌登録⁹⁾によると、組織型が診断できた上皮性腫瘍11819例中、浸潤性膵管癌は10336例(87.5%)であり、20歳未満の発症例は組織型不明例も含めた全登録症例23302例中、わずかに39例(0.17%)であり、20歳未満の浸潤性膵管癌は極めてまれである。しかも、本邦の膵癌登録¹⁾でも20歳未満の39例をみると21例は男性でしかも10歳未満は全例男性であることが注目される。わが国の膵悪性新生物の年齢階級別罹患率¹⁾でもほとんどの年齢層で女性より男性の方が高率である。最近、家族性膵癌⁷⁾という概念が報告されたが、本症例では1親内での膵癌症例は認めず否定的である。慢性膵炎、特に膵石症では膵癌の発症が高率で、しかも発症年齢が10歳ほど若いとする報告^{8)~11)}が散見される。本症例では膵石は認めず、膵炎発作の既往などもなく、更にPSTI、トリプシンの遺伝子検索でも異常は認めなかったことから慢性膵炎がベースにあって膵癌が発症した¹²⁾とは考えにくいと思われる。

実際に若年の膵腫瘍を診た場合、膵芽腫が鑑別診断に挙がるのが考えられるが、浸潤性膵管癌との鑑別は各種画像検査でも困難で、家族歴や放射線治療の既往、Peutz-jegher症候群の合併など

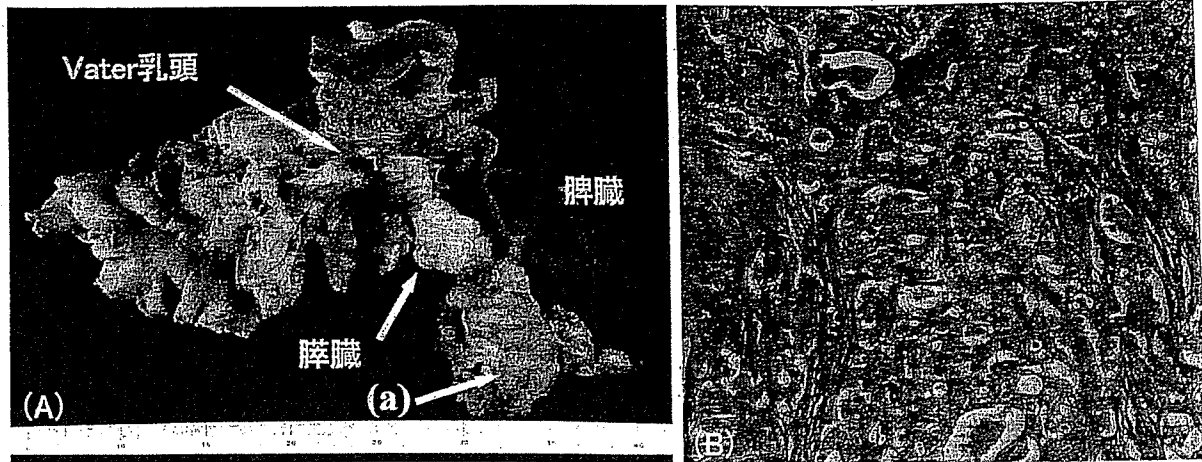


Figure 4. 剖検所見 (A) 肉眼所見: 臓器間の癒着が著明で癌性腹膜炎の所見を呈していた. 膵原発巣は大網を巻き込んで一塊となっていた (a). (B) 組織学的所見 (HE 染色 $\times 400$): Squamoid cell nest は認めず, 腫瘍は非常に分化の乏しい多角形の悪性腫瘍細胞で構成され, 部分的に腺腔を形成し粘液産生も著明であった.

の病歴を注意深く聴取する必要があると思われる. 若年の浸潤性膵管癌は, 高齢者に比べ進行が早いと予想されるので浸潤性膵管癌も念頭に入れ, 血液検査成績, 画像所見, 免疫組織学染色を含めた病理所見などから総合的に診断することが重要である.

現在では進行膵癌に対する化学療法剤として GEM が第一選択剤とされるが, その効果には限界があり, 筆者らは癌性胸水, 腹水が貯留した症例には効果が乏しいことを報告¹³⁾している. 本症例は低分化の膵悪性腫瘍が考えられ, 既に腹水を認めたことから, まず 5-FU と CDDP の併用で治療を開始した. 効果が不十分であったので GEM を加え 3 剤にした後に, 一時的ではあったが急速に著明な臨床的改善を認めた. GEM の症状緩和効果を考える上で興味深い.

おわりに

これまで報告された 20 歳以下の膵悪性腫瘍のうち大部分は Pancreoblastoma や Acinar cell carcinoma, Solid-pseudopapillary neoplasm, islet cell carcinoma であり, 浸潤性膵管癌の報告は極めてまれである. 本症例は基礎疾患や家族歴, 放射線治療歴もない浸潤性膵管癌であり, 貴重な症例であると考え報告した.

謝辞: 貴重な症例を御紹介いただいた宮崎大学医学部

第 2 内科 白土明美先生, 元田みずえ先生, 永田賢治先生
にお礼申し上げます.

文 献

- 1) がんの統計編集委員会: がん統計 '01, 財団法人がん研究振興財団: 2001
- 2) 日本膵臓学会膵癌登録委員会: 日本膵臓学会膵癌登録 20 年間の総括. 膵臓 18; 101-169: 2003
- 3) National Cancer Institute. Pancreas: U.S. racial/ethnic cancer patterns [monograph online]. Available from URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/sections.html
- 4) Tsukimoto I, Tsuchida M: Pancreatic carcinoma in children in Japan-review of the Japanese literature. In: Humphrey GB, Grindey GB, Dehner LP, et al, eds. Pancreatic tumors in children, The Hague: Martinus Nijhoff, 149-157: 1982
- 5) Vejcho S: Carcinoma of the pancreas in childhood: a case report of long term survival. J Med Assoc Thai 76; 177-183: 1993
- 6) Luttges J, Stigge C, Pacena M, et al: Rare ductal adenocarcinoma of the pancreas in patients younger than age 40 years. An analysis of its features and a literature review. Cancer 100; 173-182: 2004
- 7) Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al: BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. J Natl Cancer Inst 95; 214-221: 2003
- 8) 鈴木敏行, 早川哲夫, 野田愛司, 他: 膵石症と膵癌の合併例の検討. 日消誌 72; 1563-1568: 1975
- 9) 加嶋 敬, 片岡慶正, 佐々木敏之: 慢性膵炎 (膵

- 石症)と膵癌の関連. 肝胆膵 22;415-425:1991
- 10) 江里口直人, 中山和道: 膵石症, 慢性膵炎と膵癌. 臨牀と研究 70;2113-2138:1993
- 11) 石黒 洋, 早川哲夫, 近藤孝晴, 他: 膵石症に合併した膵癌の1例. 膵臓 7;77-82:1992
- 12) 大槻 眞: 遺伝性膵炎. 日消誌 99;1173-1185:2002
- 13) 澄井俊彦, 船越顕博, 伊藤鉄英, 他: 進行膵癌に対する gemcitabine による化学療法~多施設による49例の治療成績~. 癌と化学療法 30;971-976:2003

(論文受領, 平成17年3月28日)
 (受理, 平成17年7月29日)

A case of pancreatic ductal adenocarcinoma with rapid progress in young man

Mikihiko YASUDA, Takeshi SENJU, Yoshihisa ARATAKE, Taichi NAKAMURA,
 Yuki HORIKAWA, Masaki YOKOTA, Toshihiko SUMII, Haruo IGUCHI,
 Akihiro FUNAKOSHI¹⁾ and Ken-ichi NISHIYAMA²⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center

²⁾ Department of Pathology, National Kyushu Cancer Center

A 17-year-old man was admitted to hospital because of epigastric pain. Various imaging studies showed a solid tumor (4cm in diameter) in the tail of the pancreas, multiple hypovascular tumors in liver. Serum levels of DUPAN2, SPAN1 and NSE were elevated slightly. Biopsy of hepatic tumor demonstrated that tumor cells had eosinophilic cytoplasm generally and unevenly distributed polymorphic nucleus. These data suggested that this tumor is poorly differentiated pancreatic carcinoma originated from the epithelium. Therefore, we administered 5-fluorouracil and cisplatin, combined with gemcitabine. The clinical status improved temporarily by the treatment, however, worsened rapidly. He died 81 days after the treatment. Final diagnosis of autopsy was pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreatic ductal adenocarcinoma in the young patients is rare, and we reported this case in addition to consideration on literature.

A. 膵 癌 VII. 膵癌の治療
進行・再発膵癌の治療/集学的治療

集学的治療について

Multimodal therapy for advanced
pancreatic cancer

澄井俊彦
船越顕博
井口東郎

Key words

進行膵癌, 化学療法, 放射線化学療法, 集学的治療, 緩和ケア

はじめに

膵癌の治療方針の原則は、日本膵臓学会の膵癌取り扱い規約¹⁾に準じた進行度分類の Stage I-III は手術であり、Stage IVa は手術あるいは放射線化学療法、Stage IVb は全身化学療法である。集学的治療とは手術、放射線療法、化学療法を中心にその他の治療法をうまく組み合わせることで予後の改善を図る治療戦略として位置づけできると思われる。主に切除不可能な進行例に対して行われることが多いが、手術可能な例でもその補助療法としての役割も考えられる。また、1人の患者について時系列的に治療方法をとらえた場合、例えばセカンドラインも含めた化学療法なども集学的療法といえる。多剤併用化学療法や放射線化学療法も広義の集学的療法としてとらえることもできる。つまり症例に応じて外科的治療、化学療法、補助化学療法、動注化学療法、術前照射、術中照射、術後照射あるいは免疫療法のいずれかの複数の治療法を同時あるいは異時的に選択することを集学的治療と称して差し支えないと考える。

本書には個々の治療法について独立した項目が設けられて詳しく記載されているので、本稿では主に手術以外の各治療法を、集学的療法の

中での役割という観点から著者らの施設での経験も交えて解説する。更に best supportive care についても集学的療法の一つと考えて解説を加える。

1. 化学療法

化学療法は手術不可能と診断された進行膵癌の初回治療例、あるいは術後再発例に選択されることが一般的である。第一選択薬剤は Burris ら²⁾の報告以来、gemcitabine (GEM) であることに異論はない。我が国では GEM は 1,000 mg/m² を週に1回の30分で点滴静注を3週行い、1週休薬する投与法を標準としている。Tempero ら³⁾は GEM の定速点滴静注法 (10 mg/m²/分) で良好な成績を報告しており、1,000 mg/m² を30分で点滴静注する標準投与法との比較検討が必要である。

GEM の無効例あるいは無効になった例にどのような治療を行うかというセカンドラインについては、少数例を対象とした報告であり、現在では指針はないといってよい。Ulrich-Pur ら⁴⁾の塩酸イリノテカンと thymidylate synthase inhibitor である raltitrexed の併用療法と raltitrexed 単独療法との無作為化比較第 II 相試験の報告では、併用療法の優位性が示されてい

る。進行肺癌は生存期間が短いこと、全身状態が良好に保てないことがセカンドラインの化学療法を行うに際しての険しい関門となっている。我が国における現状では、5-FUを用いるか、GEMにUFTを加えるなどの方法が試みられているが満足のできる成果は認めていない。我が国では近日中にTS-1と塩酸イリノテカンが保険適応の認可を受ける可能性があり、セカンドラインとしての薬剤が登場することが考えられる。その場合、GEMを含め、どの薬剤を第一選択薬とするのか、あるいは病態で使い分けをする必要があるのか、併用が良いのかなど検討すべき課題が山積している。少なくともTS-1は経口剤なので嘔気・嘔吐が強かったり経口摂取が困難な症例には投与ができないと思われる。

GEMを含んだ多剤併用療法については、分子標的治療薬も含めまだGEM単剤をしのぐ成績は報告されていない。最近、GEMとEGFRチロシンキナーゼ阻害薬erlotinibの併用療法の効果について無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験の報告⁹⁾がなされた。その結果は生存期間、1年生存率、無増悪生存期間のいずれも併用群が有意に良好な成績であったが、今後の更なる検証が待たれる。我が国では現時点でGEMとTS-1との併用の臨床試験が進行中であり、その結果が待たれる。

放射線化学療法後の維持療法としての化学療法についても5-FU系の薬剤よりGEMの方が推奨できるという確たる根拠はない。

遠隔転移のないStage IVaには放射線化学療法を行うことが多いが、治療方針を確定するための病期診断が完璧であるとはいえず、腹膜播種や肝転移を完全に否定することは困難である。放射線化学療法中に肝転移が出現する例なども経験するので放射線化学療法に先立って化学療法を行うという戦略も考えられるが、使用薬剤や投与期間も含めほとんど検討されていない。

術前あるいは術後のアジュバントとしての化学療法の有用性は認知されていないが、もし行うのであれば現時点ではやはりGEMが第一選択であると考えられるがエビデンスはない。施行期間についての検討など参考となる成績もな

い。最近、アジュバント療法に関するrandomized trialのmeta-analysisが報告⁶⁾された。化学療法について、MSTは施行群が19.0カ月(95%CI: 16.4-21.1)、非施行群が13.5カ月(95%CI: 12.2-15.8)、2年生存率、5年生存率は施行群が38%、19%、非施行群が28%、12%であった。一方、放射線化学療法はMSTは施行群が15.8カ月(95%CI: 13.9-18.1)、非施行群が15.2カ月(95%CI: 13.1-18.2)、2年生存率、5年生存率は施行群が30%、12%、非施行群が34%、17%であった。以上より放射線化学療法よりも化学療法の方が有効であるという結果が示された。

ところで、GEMによる治療を集学的治療の一部として位置づけた場合に、他の薬剤を用いた化学療法をはじめ、その他の治療法でも加療することを考えれば、なるべく副作用が小さい方が望まれるのは当然である。そこで、Takahashiら⁷⁾が提唱した各症例ごとに個別化最大継続可能量(individual maximal repeatable dose: iMRD)を決定してその量のGEMを投与する方法の経緯を述べる。方法は第1週目に500 mg/m²で投与し、次回投与日(第2週目)の血液検査の結果で投与量を増減する。つまり血液学的有害事象がNCI-CTC gradeで'0'ならば100 mg/m²増加して600 mg/m²、'1'ならば同量の500 mg/m²、'2'ならば100 mg/m²減量して400 mg/m²とする。第3週も末梢血の状態をみてgrade'0'ならば第2週より100 mg/m²増加、'1'ならば第2週と同量、'2'ならば第2週より100 mg/m²減量し、この第3週目の量をiMRDと考え、原則的に毎週投与する。grade 3の有害事象の場合はスキップする。スキップ基準はWBC 2,000/mm³未満、好中球1,000/mm³未満、血小板5万/mm³未満、Hb 8g/dl未満、その他grade 3の非血液学的有害事象(悪心、嘔吐、脱毛、食欲不振、全身倦怠感を除く)で、これらが回復して投与再開となる。自験では本法でのoverall survivalは標準投与方法との間に全く差を認めなかった。初回から外来での治療も可能であることも利点として紹介されている。放射線化学療法などの化学療法以外の治療法との組み

合わせや他剤との併用にも応用できる有用な投与方法と考えられる。

2. 放射線療法, 放射線化学療法

放射線化学療法は, 通常遠隔転移のない切除不能な局所進行膵癌に対して行われる。抗癌剤は通常放射線の増感剤として用いるため, 化学療法として投与する場合に比べて低用量である。以前は5-FUやシスプラチンが用いられてきたが, 最近ではGEMも用いられているがその投与法は250mg/m²/週の投与, あるいは40mg/m²を週2回投与など一定していない。GEMの通常量(1,000mg/m²/週)と放射線療法を併用するプロトコルは文字どおり化学療法と放射線療法の併用療法と位置づけられる。

放射線化学療法の増感剤について5-FUとGEMのrandomized control trialの成績はないが, 著者らの経験では大きな差はない。GEMを用いた場合は放射線化学療法中の血液学的有害事象が強い印象は否めない。

放射線化学療法は通常40-50日を要するので, 著者らは治療期間の途中でCT検査を行い, 肝転移が出現していないことを確認している。もし, 肝転移を認めたら全身化学療法に移行することも考える。

術中放射線療法については, 予後の改善に結びつくという明らかなエビデンスは示されていない。

その他, 重粒子線(炭素イオン線)での治療も試行されており, その効果が認められれば集学的治療の一環としても重要な地位を担う可能性が期待される。

3. 転移巣に対する治療法

転移巣に対する治療として, 肝転移には肝動注療法があげられる。

全身的化学療法との併用が考えられる。肝動注に用いる薬剤については, GEMかGEM以外が妥当であるのかなど検討の余地がある。

最近, 膵癌でも骨転移を有する症例を経験する機会が増えている。骨転移の治療の目的は延命効果よりも, むしろ疼痛をなくしQOLの改善

を図ることにある。痛みの程度に応じNSAIDs, モルヒネ, 放射線治療を行う。最近, 著者らは膵癌の骨転移のメカニズムにも破骨細胞の活性化による骨吸収亢進が関与している可能性を指摘した⁹⁾。ビスホスフォネート製剤は強力な破骨細胞機能抑制作用を有するので, 当施設では骨転移に対して積極的に投与している。QOLを大きく損なう四肢麻痺などの症状が予想されるような脊椎への転移を認めた場合には早急に放射線治療を行うべきである。

腹膜播種に伴う癌性腹膜炎に対して抗癌剤の腹腔内投与も考えられるが一般に十分な効果は認めない場合がほとんどである。GEMによる全身化学療法が奏効したという報告を散見するが, 著者らの経験では癌性腹膜炎や癌性胸膜炎のある例には効果を認めないことが多い。

4. 免疫学的療法

他稿で述べられるように幾つかの免疫療法も今後期待できる治療法である。ここでは血液悪性疾患や固形腫瘍に対して骨髄非破壊的前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植療法(ミニ移植)について述べる。この治療法は患者のHLAと適合したドナーの末梢血造血幹細胞を患者に投与して, その後に生じるGVT効果を利用したものである。近年, 膵癌にも試験的ではあるが施行されている⁹⁾。集学的治療の面からみるとミニ移植は他の治療との併用は考えにくいと思われる。ミニ移植はレシピエントに前処置として抗腫瘍薬の投与と低線量の全身放射線療法を行う。つまり化学療法, 放射線療法, 免疫療法の組み合わせなので, むしろそれ自体が集学的治療ともいえる。

5. その他の治療

best supportive care, いわゆる緩和ケアにおいて最も重要なことは疼痛のコントロールである。放射線化学療法や化学療法で疼痛が緩和されることも経験するが, 一般にはNSAIDsやオピオイドを投与する。膵癌では原疾患や治療の副作用として経口摂取が困難になる場合が多いが, 最近ではモルヒネの剤型が多彩になったこと

に加え、オキシコドン(経口)やフェンタニル(パッチ、注射)が日常診療に使用できるので比較的早い時期から患者の状態に応じた薬剤の剤型や投与経路を選択し、比較的容易に疼痛のコントロールができるようになった。

腫瘍で消化管閉塞が予想される症例にはバイパス術などの姑息的手術を行い、膵頭部癌で黄疸で発症した例には減黄術を行って、本来の放射線化学療法や化学療法を行うこともある。放射線療法が治療方針となった局所進行切除不能膵癌で、かつバイパス術を行う場合には、術中放射線照射を用いると1回で大線量が照射できるので、術後の体外照射の期間を短縮できるメリットがあり、実施可能な施設では選択肢の一つであろう。当然ながらバイパス術や減黄術は末期のbest supportive careの一環として行われる場合もある。腸閉塞に対して、腸管からの消化液の分泌を抑制する作用をもつソマトスタチンアナログ(オクトレオチド)も効果が期待できる。

また、膵癌では他の臓器の癌に比べ、うつ状態が高頻度に出現するとされ、実際に膵癌診療でそのコントロールに難渋する場合がある。通常のうつ病、うつ状態の治療方針である支持的精神療法と薬物療法が主体となるが、癌患者では少量で効果を認めることが多く過量投与による副作用への注意を明石ら¹⁰⁾は喚起している。

糖尿病を併発している膵癌患者では、膵癌の治療中に経口血糖降下剤やインスリンの投与が必要になることが多い。病気の性格上、あるいは化学療法や放射線療法の有害事象で、経口摂取が困難になり食事摂取量が一定せず、低血糖の危険性が生じたり血糖コントロールが難しくなる場合がある。速効型インスリン分泌促進薬や超速効型インスリン製剤が使用できるので、最近

著者らは、食事摂取可能かどうかを食前に判断して、これらの製剤を投与することで低血糖の危険性を回避しながら血糖コントロールを行っている。膵内分泌機能が荒廃して持続高血糖を生じているような症例には、最近臨床での使用が可能になった24時間の持続作用を有するインスリングルルギン製剤も有効な治療手段であると考えられる。

6. 集学的治療の自験例

最近、著者らは典型的な集学的治療を行った症例を経験したので紹介する。本症例は病期診断で大血管への浸潤が強く疑われたが肝転移は証明できず、Stage IVa 症例と診断した。まず、GEMによる化学療法を標準投与法に準じ1コース行い、その後、GEMを増感剤として総照射線量45 Gyの放射線化学療法を行った。放射線化学療法は150 cGy/Frを2Fr/日行い、15日間で45 Gyの照射を行い、治療期間の短縮を図った。放射線化学療法後のCTで著明な腫瘍の縮小を認め、手術可能と判断し手術に踏み切り治癒切除ができた。各々の治療法の特殊性を考え、患者の全身状態も考慮して適当な治療法を時期を逃すことなく選択し、進行膵癌の治療に当たる必要がある。

おわりに

膵癌の集学的治療について解説したが、ほとんどの治療法についてエビデンスの蓄積が十分とはいえず、標準治療法が確立されていないので、現時点では集学的治療の指針を示すには至らない。しかし、GEMなどの新規抗癌剤の開発、導入により、その取り組み方に何らかの工夫を施す余地が見えてきたというのが実状と思われ、今後の進歩が期待される。

参考文献

- 1) 日本膵臓学会(編): 膵癌取扱い規約(第5版), 金原出版, 2002.
- 2) Burris HA 3rd, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 15: 2403-2413, 1997.
- 3) Tempero M, et al: Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine; Thirty-minutes infusion and fixed dose rate infusion patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 21:

- 3402-3408, 2003.
- 4) Ulrich-Pur H, et al: Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pre-treated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 88: 1180-1184, 2003.
 - 5) Moore MJ, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 1, 2005.
 - 6) Stocken DD, et al: Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92: 1372-1381, 2005.
 - 7) Takahashi Y, et al: A pilot study of individualized maximum repeatable dose (iMRD), a new dose finding system, of weekly gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Pancreas* 30: 206-210, 2005.
 - 8) 井口東郎ほか：膵癌骨転移合併例の臨床的特徴およびその対策. *日消誌* 101(8): 872-878, 2004.
 - 9) 伊藤鉄英ほか：膵臓癌—内科的治療. *日内会誌* 93: 64-69, 2004.
 - 10) 明石哲郎ほか：放射線化学療法中にくつを発症し、抗うつ薬の投与によりパーキンソニズムを認めた膵癌の1例. *膵臓* 16: 109-114, 2001.

特集I

進行消化器癌の予後改善を目指す治療戦略

進行消化器癌における
骨転移対策*井口 東郎^{**1)}横田 昌樹^{**}澄井 俊彦^{**}船越 顕博^{**}

Key Words : bone metastasis, hepatocellular carcinoma, pancreas cancer, bisphosphonates

はじめに

近年、癌の診断、治療の進歩がすべての癌種における生存率の向上をもたらしたが、これにて転移合併例も増加し、その対策が大きな課題となっている。

骨転移は、以前は積極的な治療対象とみなされていなかった感がするが、疼痛、病的骨折、神経症状などで患者QOLあるいはADLを損ない、しかも骨転移合併後も比較的長期生存が見込まれるため、その対策は重要である。骨転移が乳癌、前立癌、肺癌などで高頻度に合併することは衆知の事実であるが、最近ではもっとも予後不良の膵癌においてさえ骨転移合併例に遭遇する機会が増加しており、今や骨転移はすべての癌種における問題としてとらえられねばならない。本項においては、消化器癌の中でもとくに肝細胞癌と膵癌に合併する骨転移について自験成績を紹介し、“予後改善を目指す治療戦略”として骨を標的とした治療法について概述する。

肝細胞癌の骨転移

肝細胞癌の画像診断や治療法の進歩には目を見張るものがあり、これにて著しい生存期間の延長が成し遂げられている。自験肝細胞癌症例を1978~87年(n=269)と1988~97年(n=404)の2群に分け、その50%生存期間を比較したところ、前者で386日および後者で856日となり、後者(1988~97年)で有意な生存期間の延長が認められた($p < 0.0001$) (図1)。この2群間で骨転移合併頻度を比較したところ、前者で12例(4.5%)および後者で52例(12.9%)と、後者で有意な増加が認められた($p < 0.0001$)。これらの成績は、肝細胞癌の生存期間が延長したことで生存中に骨転移と診断される症例が増加したことを物語っている。

肝細胞癌骨転移合併例の臨床的背景因子を表1に示す。骨転移は血行性転移で、肺を越えて大循環にはいった癌細胞が骨に到達し、そこで転移巣を形成すると考えられているが、肝細胞癌骨転移合併例で肺転移を伴っていたのは約25%で、一方、門脈塞栓が約50%に認められた(表1)。この成績は進行した肝細胞癌に骨転移の合併が多いことを示唆するのみならず、骨転移部位として脊椎骨への転移がもっとも多いことを考え合わせると、肝細胞癌の骨転移経路として経門

* Management of bone metastasis in patients with advanced gastrointestinal cancers.

** Haruo IGUCHI, M.D., Ph.D., Masaki YOKOTA, M.D., Ph.D., Toshihiko SUMII, M.D., Ph.D. & Akihiro FUNAKOSHI, M.D., Ph.D.: 九州がんセンター消化器内科(☎811-1395 福岡市野多目3-1-1); Division of Gastroenterology, Kyushu Cancer Center, Fukuoka 811-1395, JAPAN

¹⁾ 現 四国がんセンター臨床研究部(☎790-0007 松山市堀之内13); Clinical Research Institute, Shikoku Cancer Center, Matsuyama 790-0007, JAPAN

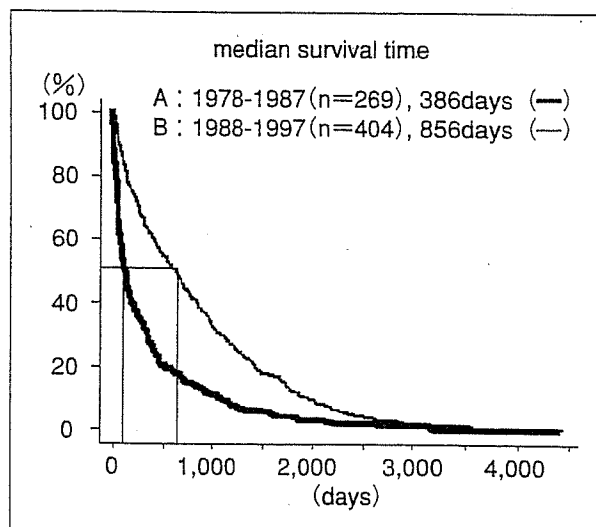


図1 1978-87年(n=269)および1988-97年(n=404)に九州がんセンターにおいて入院治療をうけた肝細胞癌患者の生存曲線

脈性に脊椎静脈叢を經由した脊椎骨への転移経路があることを示唆している。

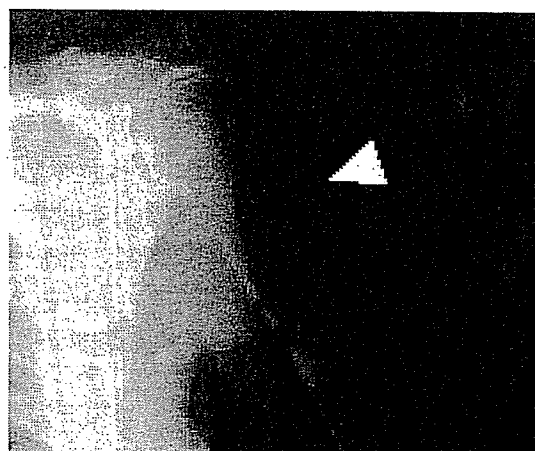
肝細胞癌の骨転移はほとんどが溶骨性で(図2)、溶骨を反映する骨代謝マーカー、1 CTPの血中レベルは骨転移合併例で骨転移のない肝細胞癌に比較して有意に上昇していた($p < 0.0001$)(図3)。骨転移は骨という硬組織で癌細胞が浸潤・増殖するという他臓器の転移ではみられない特徴をもっており、この過程において破骨細胞が重要な役割を担っている。肺癌や乳癌の骨転移は、骨髓腔に生着した癌細胞がPTHrPを産生するこ

表1 骨転移合併肝細胞癌の臨床的背景因子

	1978-1987 (n=269)	1988-1997 (n=404)
Age (M±SD, years)	61±8.8	61±7.7
Sex (male/female)	12/0	42/10
HBs Ag	2(17%)	11(21%)
HCV Ab	ND*	31(60%)
Portal thrombus	6(50%)	21(40%)
Lung metastasis	3(25%)	12(23%)
Lymph node metastasis	1(8%)	13(25%)

* ND : not determined

と破骨細胞が活性化され、その結果、骨吸収の亢進によって癌細胞が増殖するスペースを確保すること、骨基質に豊富に存在する成長因子群(TGF- β , IGFs, BMPs, など)の骨髓腔への放出によって癌細胞の増殖が促進されるといった巧妙な仕組みから成り立っている²¹⁻²³。それでは肝細胞癌骨転移においてどのようなサイトカインが破骨細胞を活性化しているのでしょうか? VEGFは血管新生因子として癌の増殖に深く関わっていることは衆知の事実であるが、破骨細胞による骨吸収を促進する作用も合わせもっている⁴。また、VEGFはもともと肝細胞に発現がみられ、癌化とともにその発現が増強することが観察されている^{5,6}。われわれは肝細胞癌における血中VEGFレベルを測定し、骨転移合併例で非合併例に比較して有意に上昇していることを確認した(図3)。この成績は肝細胞癌骨転移とVEGFの関



骨 X 線写真



骨シンチ

図2 肝細胞癌骨転移の典型画像

骨 X 線写真：左上腕骨に骨破壊と骨外発育性の腫瘍(▲)を認める，骨シンチ：左上腕骨の骨転移部位は“cold”として抽出され(▲)，その周囲に集積がみられる。

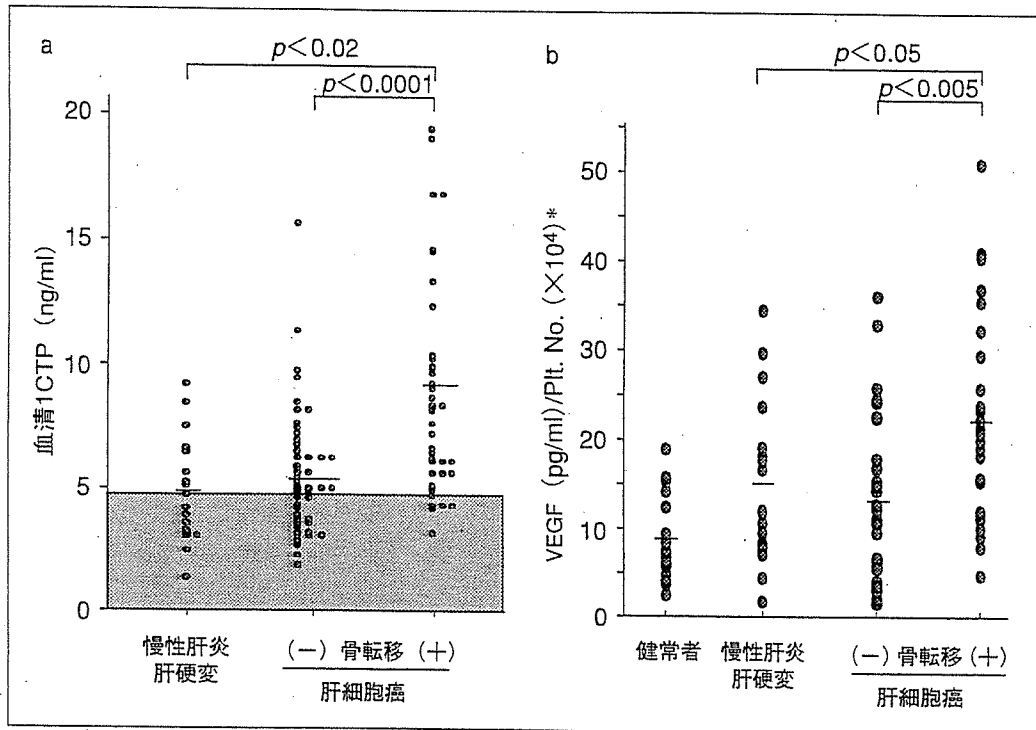


図3 肝疾患患者の血清1CTP(a)およびVEGF値(b)
 * VEGF値は血清検体で測定したので、血小板数による補正を行った。

連を示唆しており、VEGFが血管新生のみならず破骨細胞活性化にも一役買っている可能性を示唆している。

膵癌骨転移

膵癌はもっとも予後不良の癌種であり、以前は骨転移合併例に遭遇することは稀であった。ところが膵癌治療薬としてgemcitabine(GEM)が導入されてからはわずかではあるが生存期間の延長がみられ(図4)、これとともに骨転移合併例が目に見えて増加している。2001~2005年に九州がんセンターで入院治療をうけた通常型膵癌は309例(男性193例, 女性116例)で、このうち17例(5.5%)に骨転移を認めた。この17例の内訳および臨床的背景を表2に示す。男女比は男性10例と女性7例で差がなく、臨床病期は手術後2年経って骨転移を合併したIIの1例以外はすべてIV(IVa3例, IVb13例)であった。膵癌の占拠部位で本来は頭部癌が多いのであるが、膵癌骨転移合併例の特徴として体尾部癌が14例(82%)と頭部癌の3例(18%)に比較して圧倒的に多かった(表2)。また、骨以外の他臓器転移として肝転移が13例(76%)と多いのは当然であるが、肺

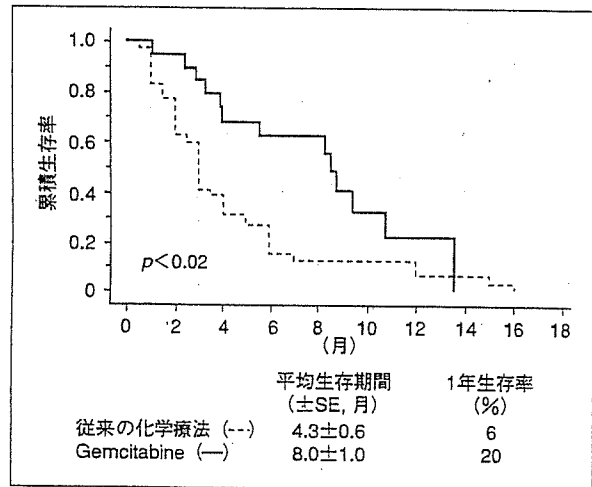


図4 化学療法を施行した膵癌自験症例の生存曲線：Gemcitabine登場前と後の比較

転移は4例(23%)と少なかった(表2)。体尾部癌では脾静脈浸潤が高頻度にみられることから、膵癌の骨転移経路も肝細胞癌の場合と同様、肺を越えて大循環から骨髄へ到達するというよりは経門脈性に脊椎骨へ転移する経路があることを示唆している。骨転移のタイプは溶骨性が大部分を占め、3例で一部に造骨病変を認め混合型と判定した(表2)。膵癌の診断から骨転移出現までの時期については、臨床病期や治療法によっ

表2 骨転移合併膵癌(n=17)の臨床的特徴

症例	年齢	性	臨床病期	占拠部位	骨転移部位	骨転移の型	膵癌診断から骨転移出現までの時期(月)	骨転移に対する治療	骨転移出現後の生存期間(日)	骨以外の遠隔転移
#1	59	女	II	ph	腰椎	溶骨	26	NSAIDs	83	肺
#2	79	男	IVb	pb-pt	胸-腰椎, 肋骨	混合	5	モルヒネ, BP	87	肺, 肝
#3	71	女	IVb	pb-pt	腰椎, 肋骨, 骨盤	溶骨	7	モルヒネ, BP	83	肺, 肝
#4	54	男	IVa	pt	肋骨	溶骨	6	放治, モルヒネ	44	肝
#5	65	男	IVa	pt	肩甲骨	溶骨	4	放治, NSAIDs	73	腹膜
#6	50	男	IVb	pb-pt	胸-腰椎, 肋骨	溶骨	0(同時)	放治, モルヒネ, BP	77	肝, 副腎, 皮膚, 筋肉
#7	52	男	IVa	ph	胸-腰椎	混合	19	モルヒネ	58	腹膜
#8	62	女	IVb	pt	胸椎	溶骨	0(同時)	なし	19	肝, 腹膜
#9	74	女	IVb	pt	胸椎, 骨盤	溶骨	0(同時)	BP	84	肺, 肝
#10	55	男	IVb	pt	胸椎, 肋骨	混合	29	放治, モルヒネ, BP	82	肝
#11	46	女	IVb	ph	腰椎	溶骨	0(同時)	放治, モルヒネ, BP	151	皮膚, 筋肉
#12	68	男	IVb	pt	胸-腰椎, 肋骨	溶骨	12	放治, モルヒネ, BP	31	肝, 腹膜
#13	71	男	IVb	pt	腰椎, 頬骨	溶骨	10	放治, モルヒネ, BP	36	肝
#14	71	女	IVb	pt	頸椎, 腰椎, 肋骨	溶骨	3	BP	143	肝, 腹膜播種
#15	32	女	IVb	pt	腰椎, 骨盤	溶骨	4	放治, モルヒネ, BP	128	肝
#16	64	男	IVb	ph-pt	肩甲骨, 鎖骨	溶骨	10	放治, モルヒネ, BP	77(生存中)	肝
#17	68	男	IVb	pb	頸椎, 胸椎	溶骨	0(同時)	放治, モルヒネ, BP	48	肺, 肝

BP: ビスフォスフォネート, 放治: 放射線治療, ph: 頭部, pb: 体部, pt: 尾部

て異なるのは当然であり, 手術を施行した臨床病期II(表2の#1)とIVa(表2の#7)ならびに放射線化学療法を施行したIVa(表2の#10)の3例だけが19~29か月とその期間が比較的長かったが, 残る14例(IVa1例, IVb13例)では0(同時)~12か月と早期に骨転移の出現がみられている(表2). また, 骨転移出現後の生存期間(M±SD)は88±54日で, 非常に短かったが, 骨転移による疼痛があるにも関わらず“膵癌には骨転移が少ない”といった先入観からその診断が遅れたケースや, 骨シンチで集積がみられなかったために診断が遅れたケースがあり, こういった理由で骨転移診断後の生存期間が短くなったという側面がある. 今後は膵癌においても骨転移が増加していることと, 膵癌骨転移では溶骨が高度であるがために骨シンチが“negative study”になる場合があることを念頭において, 膵癌骨転移の診断が遅れないように留意せねばならない. 最近ではビスフォスフォネートのような骨を標的とした治療薬も選択肢としてあるので, 早期に従来の治療法に加えてこういった新規薬剤を併用することでQOLの低下防止に努めなければならない.

骨代謝マーカーとして溶骨を反映する血清1CTP, 尿NTxならびに造骨を反映する血清骨型

アルカリフォスファターゼ(BAL)を膵癌骨転移合併例において検討した. 各マーカーの平均値(±SD)は1CTP 13.2±7.5ng/ml (n=14)(正常<4.5), NTx 81±39nMBCE/mMCr (n=12)(正常<55)およびBAL 33±13U/L (n=14)(正常10~35)で, 溶骨マーカーである1CTPが14例中13例(93%)と高頻度に上昇していた(図5). また, 破骨細胞活性化に関わるサイトカインとしてPTHrP, IL-6およびVEGFの血清レベルについても検討を加えたが, PTHrPの上昇を示す症例は少なく, 一方, IL-6およびVEGFはほとんどの症例で上昇していた(図5). この成績は, 膵癌骨転移非合併例との比較ではないが, 膵癌骨転移成立における破骨細胞活性化にIL-6やVEGFが関与しているのかもしれないことを示唆している.

骨転移の治療

骨転移の治療にはQOL確保を目的として放射線療法, 手術療法, 鎮痛剤があり, 抗腫瘍効果を目的とした治療として化学療法やホルモン療法が施行されてきた. しかしながら, 骨転移に対しては薬物が到達し難いためか抗腫瘍効果はかばかしくない場合が多く, 従来はQOL確保を目的とした治療が主流であった. 近年, 骨転移の分子機構についての研究が進み, 破骨細胞

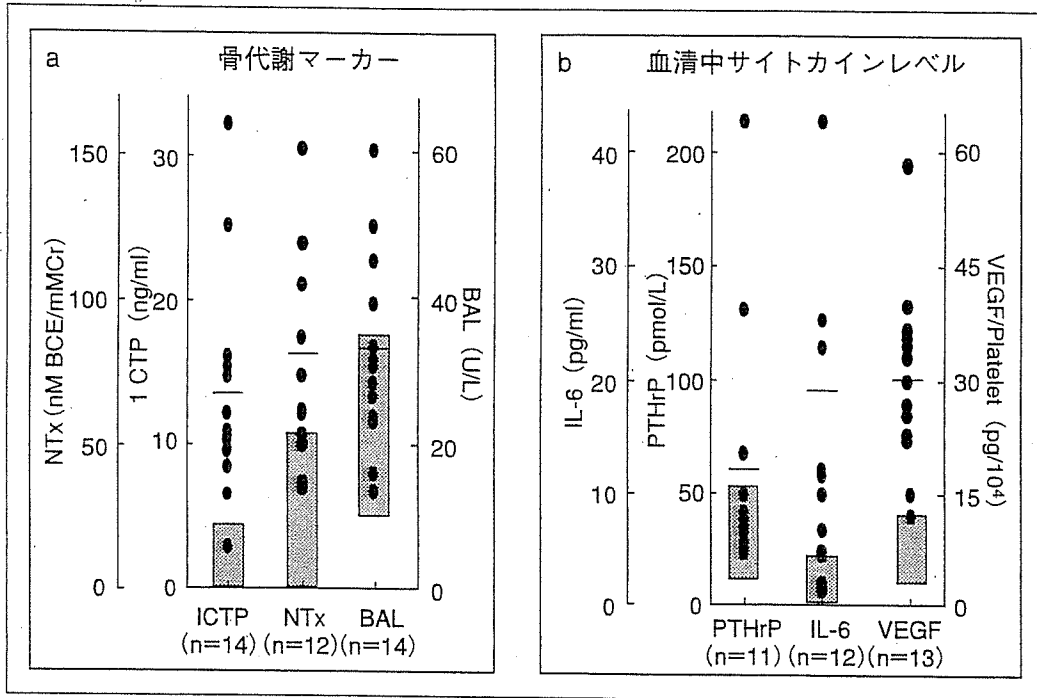


図5 膵癌骨転移合併例における骨代謝マーカー(1-CTP, NTx, BAL)(a)ならびに破骨細胞活性化能を有するサイトカイン(PTHrP, IL-6, VEGF)(b)の血中レベル(NTxのみ尿中レベル)

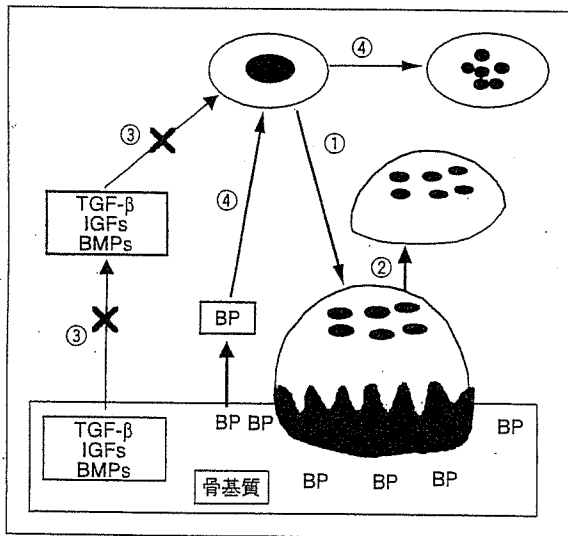


図6 BPの骨転移阻害の分子機構

投与されたBPはほとんどが骨基質に取り込まれ、残りは腎からすみやかに排泄される。癌細胞によって破骨細胞が活性化され骨吸収が亢進すると(①)、骨基質から溶出したBPが破骨細胞に取込まれ、破骨細胞におけるメバロン酸代謝経路の阻害を介してアポトーシスを誘導する(②)。骨吸収の低下によって癌細胞への栄養補給が遮断され癌細胞の増殖が抑制されるとともに(③)、BPの癌細胞への直接作用によって癌細胞においてもアポトーシスが誘導される(④)。

がその成立にとって重要な役割を担っていることが明らかにされた。この破骨細胞を標的とし




表3 N-BP(第2世代以降)の抗腫瘍効果

直接作用	
癌細胞の接着および浸潤	↓
癌細胞の増殖	↓
癌細胞のアポトーシス	↑
間接作用	
破骨細胞の分化・活性化	↓
血管新生	↓
癌細胞, マクロファージのMMP活性を阻害	↓
血管内皮の接着・増殖を阻害→管腔形成阻害	↓
T細胞の抗腫瘍活性	↑

た薬剤としてビスフォスフォネート(BP)が登場し、骨転移治療薬としての効果についてはすでに数多くの報告があるが⁷⁾、われわれもすべての癌種の骨転移に対して使用し、その効果を確認している。BPは破骨細胞による骨吸収を阻害することで、癌細胞への栄養補給を遮断しその増殖を抑制するわけであるが(図6)、癌細胞に対するさまざまな直接作用(アポトーシス誘導、血管新生阻害、接着阻害など)も報告されており(表3)⁸⁾、今後の展開が待たれている。

現在、本邦で骨転移治療薬として使われているBPとしてincadronate(ビスフォナール[®]), alendronate(テイロック[®]), pamidronate(アレ

表4 BP製剤の一覧

基本構造	ピロリン酸		ビスフォスフォネート		
	OH	OH	OH	R_1	OH
	$\text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{P}=\text{O}$	$\text{O}=\text{P}-\text{C}-\text{P}=\text{O}$			
	OH	OH	OH	R_2	OH
世代	R_1	R_2	名称	効力比	投与法
第一世代	$-\text{CH}_3$	$-\text{OH}$	エチドロネート	1	経口
	$-\text{Cl}$	$-\text{Cl}$	クロドロネート	10	
第二世代	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	$-\text{OH}$	パミドロネート (アレディア [®])	100	静注
	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	$-\text{OH}$	アレンドロネート (テイロック [®])	1,000	経口, 静注
第三世代	$-\text{NH}-$ 	$-\text{H}$	インカドロネート (ビスフォナル [®])	1,000	静注
	$-\text{CH}_2-$ 	$-\text{OH}$	リセドロネート	10,000	経口
	$-\text{CH}_2-$ 	$-\text{OH}$	ゾレドロネート (ゾメタ [®])	100,000<	静注

ディア[®])などがあるが、まもなくさらに高力価のzoledronate(ゾメタ[®])が骨転移治療薬として保険適応となる予定である(表4)。ゾメタ[®]は高力価であるため、投与時間が従来のBP剤と比較して15分と短くてすみ、外来化学療法が増加しつつある現在、時代に適合したBP剤と考えられる。骨転移に対する治療効果としてはゾメタ[®]の4mgがアレディア[®]の90mgと同等とする報告が多かったが、最近、ゾメタ[®]の4mgが優れているとの報告がRosenら⁹⁾よりなされ、今後はすべてこのゾメタ[®]に置き換わるものと思われる。骨転移による疼痛に対しては従来どおりまず放射線治療を開始するが、放射線治療単独と放射線治療+BPの比較試験でBP併用群において疼痛が早期に軽減し、その軽減した状態が長期維持されたと2003年のASCOでの報告がみられる¹⁰⁾。また、化学療法とBPの併用で骨転移が相加的に抑制されるとの報告もみられる¹¹⁾。さらに骨転移の疼痛管理にモルヒネを使用する機会が多いが、疼痛はコントロールされたものの吐気、便秘、ふらつきなどの副作用で逆にQOLの低下を招いている症例を経験することがある。こういったケースにおいてBPを併用することで疼痛コントロールに必要なモルヒネの減量が可能となることがあり、QOLの向上に役立つ場合がある。よって、

BPは従来の骨転移治療法との併用においてもその効果増強がみられ、今後は骨転移治療薬の第一選択薬として位置づけられるべき薬剤と考えられる。

以上、進行消化器癌における骨転移対策として肝癌および膵癌の骨転移を中心に自験例を紹介し、骨転移の治療法としてBPの位置づけについて概述した。現在、ヒト型抗RANKL抗体などの骨を標的とした薬剤が開発段階にあり¹²⁾、骨転移の治療においても新しい時代の到来を予感させる。今後は従来の治療法にこういった新現薬剤を併用することが骨転移によるQOL低下の防止につながると思われ、“骨転移は治療対象でない”といった旧態然とした考えは捨てて、積極的に治療に臨むことが患者QOLの向上につながると思われる。

文 献

- 1) Iguchi H, Tanaka S, Ozawa Y, et al. An experimental model of bone metastasis by human lung cancer cells: The role of parathyroid hormone-related protein in bone metastasis. *Cancer Res* 1996; 56: 4040.
- 2) Guise TA, Yin JJ, Taylor SD, et al. Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein

- in breast cancer-mediated osteolysis. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 1544.
- 3) Yin JJ, Selander K, Chirgwin JM, et al. TGF-beta signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 197.
 - 4) Nakagawa M, Kaneda T, Arakawa T, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) directory enhances osteoclastic bone resorption and survival of mature osteoclasts. *FEBS Lett* 2000 ; 473 : 161.
 - 5) Yamane A, Seetharam L, Yamaguchi S, et al. A new communication system between hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in liver through vascular endothelial growth factor and Flt tyrosine kinase receptor family (Flt-1 and KDR/Flk-1). *Oncogene* 1994 ; 9 : 2683.
 - 6) Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998 ; 28 : 68.
 - 7) Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4042.
 - 8) Clezardin P, Ebetino FH, Fournier PGJ. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease : Beyond their antiresorptive activity. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 4971.
 - 9) Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004 ; 100 : 36.
 - 10) Mieke O, Berning D, Schafer U, et al. Combination of ibandronate and radiotherapy in metastatic bone disease - Final results of a randomized phase II trial[abstract]. *ASCO* 2003 ; 21 : 3052.
 - 11) Hiraga T, Ueda A, Tamura D, et al. Effects of oral UFT combined with or without zoledronic acid on distant metastasis in the 4T1/luc mouse breast cancer. *Int J Cancer* 2003 ; 106 : 973.
 - 12) Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 2004 ; 19 : 1059.

*

*

*

ESDにおける偶発症とその対策*

堀 伸一郎** 那須 淳一郎** 今 峰 聡** 仁 科 智 裕**
 森 脇 俊 和** 梶 原 猛 史** 片 岡 淳 朗** 松 原 寛**
 灘 野 成 人** 谷 水 正 人** 井 口 東 郎**

Key Words : ESD (Endoscopic Submucosal Dissection), complication

はじめに

早期消化管腫瘍の治療として内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic Submucosal Dissection : ESD) が開発され普及しつつある。ESDは早期消化管腫瘍に対する局所治療として非常に有用な治療法であり、技術の進歩、処置具の進化によって黎明期と比較し、より安全かつ短時間に施行が可能となってきた。2006年4月より診療報酬改正で胃の悪性腫瘍に対するESDが記載されたこともあり一般臨床の場でますます普及することが予想される。

現時点での当院におけるESDの偶発症について検討した。

検討項目

当院では1996年よりESDを導入したが、より安全性が高く効果的な治療を目指して2002年1月よりESD施行に際してクリニカルパス¹⁾(図1, 2)を導入している。クリニカルパス導入後の治療成績、偶発症の発生頻度について検討した。なお、偶発症は穿孔、出血(ヘモグロビン2g/dl以

上の低下、吐血、輸血を要する場合)に関して検討した。偶発症が発生した際にはパス逸脱とした。なお、当院では内視鏡観察時に潰瘍底に露出血管を認めたり、出血を認め治療を行っても、ヘモグロビン2g/dl以上の低下や吐血がなく、輸血を要さない場合は偶発症としての出血とは取り扱わず、その後の診療もパスを遵守した。

E S D

患者は入院後、血液検査、胸部XPなどの検査、服薬指導を施行する。入院2~3日後にESDを施行する。切除後の潰瘍底に残存した露出血管は、止血鉗子やクリップを用いて処置する。内視鏡抜去前にトロンビン液10,000単位を撒布している。最近では内視鏡の鉗子口に形状をあわせた剤形のものも市販されており、封を切ると簡便に撒布が可能である。ESD施行後は出血を予防するために、こまめに内視鏡観察を行う(ESD施行後2~4時間後、術後第1病日朝)。ESD施行日よりトロンビン、アルサルミン液の内服、プロトンポンプ阻害薬(PPI)の静注(第2病日からは内服)を行う。第2病日より食事摂取を開始、第6

* Management of complications associated with endoscopic submucosal dissection.

** Shinichiro HORI, M.D., Junichiro NASU, M.D., Satoshi IMAMINE, M.D., Tomohiro NISHINA, M.D., Toshikazu MORIWAKI, M.D., Takeshi KAJIWARA, M.D., Junro KATAOKA, M.D., Hiroshi MATSUBARA, M.D., Seijin NADANO, M.D., Masahito TANIMIZU, M.D. & Haruo IGUCHI, M.D.: 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター消化器内科[☎791-0288 松山市南梅本町甲160]; Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama 791-0288, JAPAN

<EMR施行時>

内視鏡治療記録 (内-6)	
	EMR (胃・食道) <input type="checkbox"/> ITナイフ法 <input type="checkbox"/> ストリップバイオブシー法 <input type="checkbox"/> キャップ法
前処置使用薬品	<input type="checkbox"/> ブスコパン 1A <input type="checkbox"/> グルカゴン 1A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> キシロカインビスカス <input type="checkbox"/> 4%キシロカイン液 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 8%キシロカイン液 <input type="checkbox"/> ホリゾン(ml) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ドルミカム(ml)
開始時間 (時 分)	終了時間 (時 分)
Time	
SpO2	BP/P
100	200
90	180
80	160
70	140
60	120
50	100
	80
	60
	40
使用薬品	
処置	<input type="checkbox"/> クリップ止血 (個) <input type="checkbox"/> 高濃液凝固止血 <input type="checkbox"/> APC <input type="checkbox"/> トロンピン1万単位散布 <input type="checkbox"/> 縫縮
出血の有無	<input type="checkbox"/> 通常範囲 <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 多量
血圧	<input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 高い() <input type="checkbox"/> 低い()
脈拍	<input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 頻脈() <input type="checkbox"/> 徐脈()
SpO2	<input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 低い() <input type="checkbox"/> O2使用
腹痛	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
その他の偶発症	<input type="checkbox"/> 穿孔(その可能性も含む) <input type="checkbox"/> その他()
略語	記号
ブ:ブスコパン	V:血圧
ド:ドルミカム	△
ソ:ソセゴン15mg	●:脈拍値
	×:血中酸素濃度
	サイン:内視鏡Ns
	サイン:病棟Ns
	2006/04/15改訂

図 1 上部消化管EMR診療用クリニカルパス 1