

Table 1 原発巣臨床病理組織学的検査所見

症例	年齢	性別	局在	腫瘍径 (mm)	T	N	ly	v	同時性肝転移	Stage	組織型	術式
1	54	男	Pbt	40	2	2	1	3	+	IVb	por	DP
2	39	女	Ph	50	4	1	0	3	+	IVb	por	PPPD+IORT
3	67	女	Pt	35	4	1	0	2	-	IVa	tub1	DP
4	54	男	Pbt	25	2	1	0	2	-	III	tub1	DP
5	61	男	Pbt	80	4	1	0	3	-	IVa	por	DP
6	47	男	Ph	36	2	1	0	2	+	IVb	tub2	SSPPD
7	50	男	Ptb	25	4	0	1	2	-	IVa	tub2	DP

膵癌取り扱い規約第6版に従って表記。  
IORT：術中放射線療法

Table 2 肝転移巣臨床病理組織学的検査所見

症例	肝転移切除時期	肝転移切除前化学療法	原発巣切除後肝転移切除までの期間(月)	肝転移個数	肝転移部位	主腫瘍径 (mm)	肝切除術式	肝転移切除後化学療法
1	同時性	なし	—	2	S5/8, S4	43	部分切除	FP
2	同時性	なし	—	1	S5	10	部分切除	—
3	異時性	なし	11.9	1	S4	25	部分切除	—
4	異時性	なし	23.1	1	S6	34	後区域切除	—
5	異時性	なし	7.9	1	S8	36	部分切除	—
6	同時性	なし	—	1	S1	15	部分切除	Gem
7	異時性	Gem, SOX	41.3	1	S2/3/4	25	左葉切除	Gem

Gem : gemcitabine, SOX : S1 + oxaliplatin, FP : 5FU + cisplatin

見、再発様式と予後について検討した。

### 結 果

#### 1. 原発巣臨床病理組織学的検査所見

膵癌肝転移切除例7例の内訳は男性が5例、女性が2例、原発巣切除時の平均年齢は53.7歳、原発巣の局在は膵頭部が2例、膵体尾部が5例、腫瘍径は中央値36mm(25~80mm)、膵癌取り扱い規約第6版<sup>2)</sup>に従った病理学的所見では膵局所進展度はT2が3例、T4が4例、リンパ節転移はN0が1例、N1が5例、N2が1例、リンパ管侵襲を認めたのは2例で、全7例に中等度以上の静脈侵襲(v2, v3)を認めた。肝転移の時期は、同時性が3例、異時性が4例で、組織型はtub1が2例、tub2が2例、porが3例であった(Table 1)。

#### 2. 肝転移巣臨床病理組織学的検査所見

肝転移巣切除前に化学療法を行っていたのは、最近切除した1例のみで、他の異時性例は gem-

citabineの承認前の症例であり、肝に単発再発であったため切除を行っていた。異時性例の原発巣切除後肝切除までの期間は中央値17.5ヶ月(7.9~41.3ヶ月)、転移個数は6例が単発で、同時性例1例のみ2個であった。主腫瘍径は中央値25mm(10~43mm)、肝切除後に化学療法を行ったのは3例であった(Table 2)。

#### 3. 予 後

肝転移切除後無再発生存期間中央値(RFS)は4.7ヶ月で、同時性例では1.1ヶ月、異時性例では9.4ヶ月であった。最近の症例は無再発生存中で、肝転移再発を来したものは5例で、再発例のうち1例のみが肝外再発で死亡した。また、肝転移切除後生存期間中央値(MST)は8.7ヶ月で、同時性例では7.5ヶ月、異時性例では20.7ヶ月であった。また、原発巣切除後のMSTは32.6ヶ月で、同時性例では7.5ヶ月、異時性例では41.3ヶ月であった(Table 3)。

Table 3 膵癌肝転移切除後の予後

症例	肝転移切除後無再発生存期間(月)	肝転移切除後再発臓器	肝転移切除後生存期間(月)	原発巣切除後生存期間(月)	転帰
1	0.9	肝	8.7	8.7	原病死
2	1.1	肝	2.9	2.9	原病死
3	4.7	肝, 骨	20.7	32.6	原病死
4	9.4	肝	18.2	41.3	原病死
5	9.4	肺, リンパ節	36.4	44.3	原病死
6	2.8	肝	7.5	7.5	原病死
7	5.1	—	5.1	46.4	生存

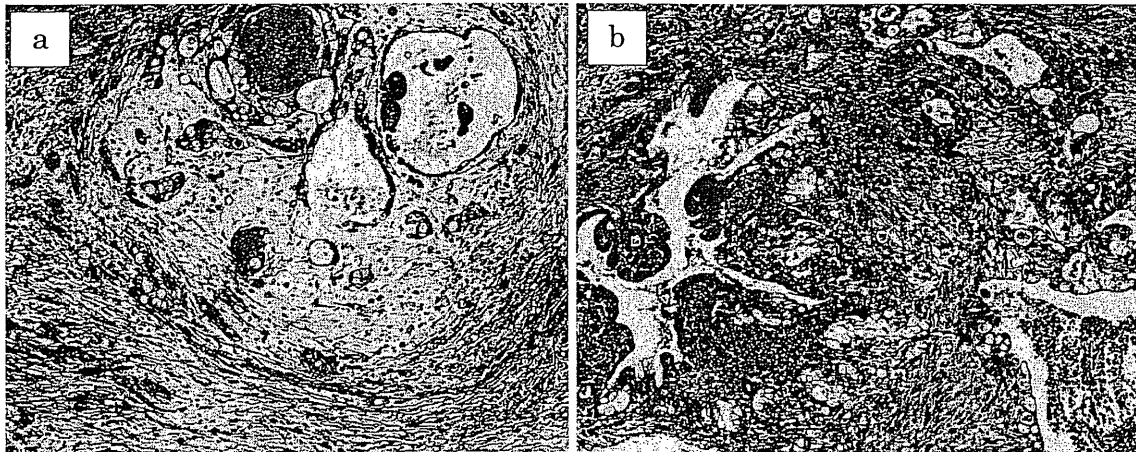


Fig. 1 原発巣病理組織学的所見

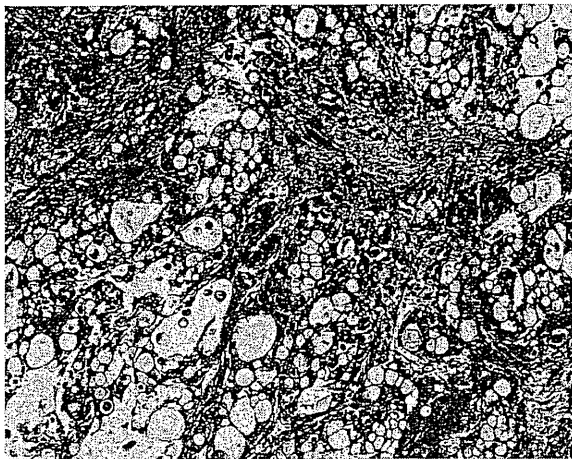


Fig. 2 肝転移巣病理組織学的所見

#### 4. 化学療法後切除例

化学療法後切除した症例は1例で、膵尾部を主座とする foamy gland pattern を含む中分化型管状腺癌 (Fig. 1) で膵体尾部切除術を施行. 補助化学療法を施行後, 経過観察中の術後 29 ヶ月に肝単

発再発を来し, 化学療法を開始. 副作用のために化学療法継続が困難となり, 肝転移巣は単発のまま経過したため切除した. 肝転移巣は, 原発巣同様に foamy gland pattern を含む低分化腺癌であった (Fig. 2).

#### 考 察

Adam らは, 41 例の膵外分泌腫瘍由来の肝転移巣切除症例を含む 1452 例の非大腸癌非内分泌腫瘍の肝転移巣切除例を解析し, 肝切除の安全性と有用性に言及し, 膵癌肝転移切除例の 5 年生存率を 20% と報告している<sup>4)</sup>. また, 2008 年に Michalski らは, 肝転移を有する切除可能な膵癌に対する肝切除の報告 103 例を集計し, morbidity が 24.1~26%, mortality が 0~4% で安全に施行可能で, MST は 5.8~11.4 ヶ月であり, 転移個数が単発または少数例に対する切除は, 肝転移を伴わない膵癌の切除成績に匹敵し, これらの選択的な症例への切除を無作為化比較臨床試験で検討するべ

きであると報告している<sup>3)</sup>。

一方で2010年にSinghらは、同時性単発肝転移例に対する切除は安全に行いうるが、予後改善に対する影響は示すことができなかつたと報告している<sup>5)</sup>。他の局所療法としては、小池が膵管癌5例を含む8例の肝癌肝転移症例に対するラジオ波焼灼療法(RFA)の成績を報告し、morbidity 16.6%, 1年生存率54%, 2年生存無しと報告している<sup>6)</sup>。また、De Jongらは、膵管癌42例を含む、膵頭十二指腸切除と肝局所療法(切除のみ45.2%, 切除とRFA併施11.1%, RFAのみ7.9%, 動脈化学塞栓療法9.5%, 放射線療法22.2%)を施行した126例を検討し、全体のmorbidity 34.1%, mortality 2.4%, 膵管癌症例のMSTを17.7ヶ月(放射線療法を除くと13.6ヶ月)と報告している<sup>7)</sup>。2011年にはConroyらから遠隔転移を有する膵癌に対する全身化学療法(FOLFIRINOX)のMSTが11.1ヶ月であったと報告され<sup>8)</sup>、ASCO2011では井岡らが全身化学療法(gemcitabine+S-1)のMSTを10.1ヶ月と報告しており、2010年以降の報告では膵癌肝転移切除の報告は決して良好とは言えなくなっていると考えられる。

本邦でも、遠隔転移を有する膵癌に対する標準治療は化学療法であり、膵癌診療ガイドライン2009年版でも、化学療法またはbest supportive careをその標準治療としている<sup>1)</sup>。

我々は、国立がん研究センター東病院で過去に切除した症例をretrospectiveに分析し、同時切除症例の予後は極めて不良であった。膵癌肝転移に対する切除と化学療法を比較したランダム化比較試験の報告は無いが、過去の成績を鑑みれば、膵癌手術時に偶発的に発見された肝転移例に対する切除適応は例え転移が単発で切除することは安全に施行可能であっても切除が予後に寄与するとは考えにくいと思われた。

一方で近年、癌薬物療法の進歩に伴い、癌薬物療法中に、肝に限局したまま病勢が制御されるも癌薬物療法継続困難となったような症例に対しては救済手術目的に切除を行うことで長期生存を得られている報告が散見される<sup>9,10)</sup>。病巣の個数、時期にかかわらず、膵癌肝転移症例に対しての標準

治療は癌薬物療法であるが、これら治療を行った後に、副作用等で追加治療が困難となった際に、諸検査で転移巣が肝に単発で切除可能病変である場合には、切除を検討する余地があると考ええる。

このような症例は、癌薬物療法の変化に伴い今後増える可能性もあり、症例を集積し予後延長効果については慎重に見極めていく必要があると考えられた。

## 結 語

今回、我々は膵癌肝転移症例をretrospectiveに検討し、その切除の妥当性について検証した。同時性転移に対する切除適応は無く、癌薬物療法継続困難となった限局性肝転移症例に対する切除は、長期生存例の報告もあり、治療のオプションになり得ると考えられた。

## 文 献

- 1) 日本膵臓学会編. 膵癌診療ガイドライン2009年版. 東京: 金原出版, 2009.
- 2) 日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約. 第6版. 東京: 金原出版, 2009.
- 3) Michalski CW, Erkan M, Hüser N, et al. Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review. *Dig Surg* 2008; 25: 473-80.
- 4) Adam R, Chiche L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244: 524-35.
- 5) Singh A, Singh T, Chaudhary A. Synchronous resection of solitary liver metastases with pancreaticoduodenectomy. *JOP* 2010; 11: 434-8.
- 6) 小池幸広. 大腸癌以外の肝転移に対するラジオ波焼灼療法—国内外の現況と治療成績. *医学のあゆみ* 2009; 231: 205-8.
- 7) De Jong MC, Farnell MB, Sclabas G, et al. Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a dual-center analysis. *Ann Surg* 2010; 252: 142-8.
- 8) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.
- 9) 太田勝也, 山本為義, 松村多恵, 他. 膵癌根治切除術後に孤立性肝転移に対して肝切除を施行した1例. *癌と化学療法* 2009; 36: 2407-9.
- 10) 藤崎 滋, 高階 幹, 櫻井健一, 富田涼一, 高山忠利. 膵癌肝転移に対して肝切除と術後補助化学療法を施行し良好な経過をたどった1例. *癌と化学療法* 2008; 35: 2109-11.

## Hepatic resection for pancreatic cancer liver metastasis

Masayoshi HIOKI<sup>1)</sup>, Naoto GOTOHDA, Yuichiro KATO, Takahiro KINOSHITA,  
Shinichiro TAKAHASHI, Masaru KONISHI, and Taira KINOSHITA<sup>2)</sup>

**Key words:** Pancreatic cancer, Liver metastasis, Hepatic resection, Metastatic resection, Chemotherapy

Chemotherapy is the standard therapy for pancreatic adenocarcinoma with distant metastases. We sometimes experience localized recurrence in the liver after curative resection of pancreatic carcinoma; therefore, there is hesitation regarding surgical resection. We analyzed 7 patients who underwent hepatic resection for liver metastases of pancreatic carcinoma at the National Cancer Center Hospital East. Of these, 3 patients underwent synchronous hepatic resection, while the others underwent metachronous hepatic resection. Liver metastases were solitary in 6 patients and showed 2 metastatic lesions in 1 patient. Median recurrence-free survival after synchronous and metachronous hepatic resection was 1.1 and 9.4 months, respectively. Overall survival after synchronous and metachronous hepatic resection was 7.5 and 20.7 months, respectively. Synchronous hepatic resection should not be performed in pancreatic cancer patients with liver metastases. However, whether metachronous hepatic resection should be performed in such patients is unclear. Currently, chemotherapeutic treatment for patients with liver metastases has become difficult to continue because side effects. Moreover, hesitation regarding surgical resection is high. It is therefore important to collect more data on such cases in order to better address these issues.

---

<sup>1)</sup> Department of Surgery, Fukuyama City Hospital (Hiroshima)

<sup>2)</sup> Department of Digestive Surgery, National Cancer Center Hospital East (Chiba)

## IgG4 関連硬化性胆管炎

## IgG4 関連硬化性胆管炎と胆管癌の併存

藤田 武郎<sup>1,2)</sup>・小嶋 基博<sup>3)</sup>・小西 大<sup>1)</sup>・加藤祐一郎<sup>1)</sup>・後藤田直人<sup>1)</sup>  
木下 敬弘<sup>1)</sup>・高橋進一郎<sup>1)</sup>・大幸 宏幸<sup>2)</sup>・木下 平<sup>1)</sup>

要約：原発性硬化性胆管炎が胆道癌の併発をししばしば伴うのに対して、IgG4 関連硬化性胆管炎と胆道癌の併発に関する報告は少ない。しかしながら、近年の研究結果では血清 IgG4 の上昇が膵癌・胆道癌で確認されるようになり、癌と IgG4 の関連が示唆されている。事実、これらの癌において IgG4 陽性形質細胞の浸潤が腫瘍細胞間に認められることが報告されており、中には IgG4 関連疾患からの発癌を示唆するような著明な IgG4 陽性形質細胞を伴う胆道癌の報告例もある。これらの IgG4 陽性形質細胞の浸潤は、腫瘍細胞の Treg 細胞を介した腫瘍免疫回避に一因することが推測されているが詳細に関しては明らかでない。自己免疫性膵炎においても併存する硬化性胆管上皮に高度の *K-ras* 遺伝子変異が比較的高頻度に認められることが分かってきており、肺癌や大腸癌の併発例も報告されている。IgG4 関連硬化性胆管炎と胆道癌の併発に関する報告は現状では少ないものの、IgG4 陽性形質細胞が比較的新しい疾患概念であることが一因の可能性はある。IgG4 関連疾患ではしばしば硬化性病変や腫瘍形成を伴うことから悪性腫瘍との鑑別が問題になることが多いが、IgG4 関連疾患と発癌についても今後さらなる検討が必要と考えられる。

Key words : IgG4-related sclerosing cholangitis, Cholangiocarcinoma

## はじめに

近年自己免疫性膵炎の研究から IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) という新しい疾患概念が明らかになり、従来の硬化性胆管炎として分類されてきた原因不明の原発性硬化性胆管炎 (PSC) と、胆管結石、炎症腫瘍などに続発する二次性硬化性胆管炎に加え、硬化性胆管炎の新たな分類カテゴリーとして注目されている。PSCと比較して IgG4-SCは胆道癌の併存に関する報告<sup>1,2)</sup>は少なくその頻度に関しては明らかでない点が多い。しかしながら最近の研究では胆道癌細胞の周

囲に IgG4 陽性形質細胞が多く認められる<sup>2,3)</sup>ことが示されており、IgG4 関連疾患からの発癌を示唆するような著明な IgG4 陽性形質細胞を伴う症例も報告されている<sup>4)</sup>。免疫応答が関与しているとされているこれらの現象と IgG4 関連硬化性胆管炎との詳細な関連は不明だが今後の検討が期待される。本稿では IgG4-SC と胆道癌について解説する。

## I. 胆管癌と鑑別が困難な良性胆道狭窄

胆管癌と鑑別が困難な良性の胆管狭窄は古くから報告されてきたが<sup>5)</sup>その病理組織学的な評価・分類に関する報告は多くない (表1)。近年では Erdogan ら<sup>6)</sup>は肝門部胆管癌として手術を施行した185例中実に32例 (17.3%) が良性胆道狭窄で、そのうち18例の胆管に自己免疫性疾患を疑う中等度以上のリンパ球浸潤を認め、その18例中15例に免疫染色を施行し、2例が IgG4 陽性であった (全体の1.1%) と報告している。また Corvera ら<sup>7)</sup>は275例中22例が良性のうち2例 (全体

IgG4-related Sclerosing Cholangitis and Concomitant Cholangiocarcinoma

Takeo Fujita et al

- 1) 国立がん研究センター東病院上腹部外科 (〒277-0882 千葉県柏市柏の葉 6-5-1)
- 2) 同 食道外科
- 3) 同 臨床病理部

表 1 外科的切除された近年の肝門部良性胆管狭窄における IgG4 関連硬化性胆管炎の頻度

	Total number of resected specimen	Number of benign biliary stricture	Autoimmune-like sclerosing cholangitis	IgG4-related sclerosing cholangitis	Incidence of IgG4-related SC in ASC
Corvera <i>et al</i> (2005)	275	22 (8.0%) <sup>#</sup>	13 (59.1%) <sup>†</sup>	2 (9.1%) <sup>†</sup>	15.4%
Erdgan <i>et al</i> (2008)	185	32 (17.3%) <sup>#</sup>	15 (46.9%) <sup>†</sup>	2 (6.2%) <sup>†</sup>	13.3%
Fujita <i>et al</i> (2011)	176	21 (11.9%) <sup>#</sup>	5 (23.8%) <sup>†</sup>	1 (4.8%) <sup>†</sup>	20.0%

<sup>#</sup> : percentage among total number of resected case, <sup>†</sup> : percentage among number of benign biliary stricture, ASC : Autoimmune-like sclerosing cholangitis

の0.7%)がIgG4-SCを疑う所見であったとしている。本邦でも、Fujitaら<sup>8)</sup>は176例中5例が良性で、IgG4陽性例は1例(全体の0.57%)であったとしているが、IgG4陰性例でも2例はIgG4-SCと組織像が似ており、variant typeの存在の可能性を指摘している。また、横山ら<sup>9)</sup>も肝臓部胆管癌と鑑別困難であったIgG4陰性の非特異性慢性胆管炎の2例を報告しているがこれらの良性狭窄の病理組織所見は均一ではなくいくつかのsub groupに分類される可能性がある。当院での検討でも胆道癌と鑑別が困難であった良性胆道狭窄のうちIgG4-SCと考えられる症例はむしろ少数であり、そのほかにIgG4陽性形質細胞陽性所見はないが著明なリンパ濾胞形成が認められるsub groupと、逆に炎症細胞浸潤が乏しく狭窄の大部分が繊維性瘢痕に置換されているsub groupに大別された<sup>8)</sup>。このようなIgG4陽性形質細胞は認めないが著明なリンパ濾胞を形成する良性胆道狭窄の存在は“Follicular cholangitis”として以前より指摘されているが詳細に関しては明らかでない<sup>10-12)</sup>。これらの狭窄像が同一病変の継時的変化をとらえている可能性は否定できないが、少なくとも胆道癌との鑑別を要す良性胆道狭窄においてIgG4-SCのみでは分類が困難と思われる。以上から現段階では、自己免疫機序を疑うリンパ球浸潤を伴う良性胆道狭窄はIgG4関連のもの以外にもいくつかの存在が考えられる。IgG4-SCと異なる組織像を示すこれらの良性狭窄が新たな疾患概念の確立に至るかどうかはその臨床経過も含めて慎重に検討する必要があると思われる。

## II. IgG4 関連硬化性胆管炎と胆管癌の併存

### 1. IgG4 反応を伴う胆管癌

IgG4陽性形質細胞の浸潤は、IgG4-SC以外の胆道系疾患の病変部でも認められる。臨床的に問題となるのは、胆道癌および膵癌においてIgG4陽性細胞を伴う症例、あるいは血中のIgG4が高値を示す症例の存在することがあり、IgG4-SCとの鑑別診断上、重要で

ある。実際、血清IgG4高値を伴う膵癌症例<sup>13-16)</sup>やIgG4関連疾患を背景に発癌した膵癌や胆管癌の症例<sup>2,3)</sup>も報告されており、また胆道癌において再発例ではIgG4値が高値であったという報告<sup>17)</sup>もあり、これまで自己免疫疾患として考えられてきたIgG4は、これらの癌との関連についても注目を集めつつある。IgG4陽性の規準は報告により幅があり、また臓器によっても設定値が異なるためカットオフ値に関しては議論の余地があるが、IgG4陽性形質細胞数が10/HPF以上の症例をIgG4陽性例、10/HPF未満の症例をIgG4陰性例とすると、IgG4陽性例は胆道癌の30.9%に認められたとの本邦での報告<sup>18)</sup>もあり、また海外でも膵癌の7~10%および胆管癌の10%以上にIgG4の上昇を認めたとしており<sup>19)</sup>その頻度は低いとはいえない。この意義については明らかでないが、膵癌や胆道癌では腫瘍細胞がTreg細胞を介して腫瘍免疫回避を起こしておりその結果としてIgG4陽性形質細胞浸潤が随伴しているという機序が推測されており<sup>20)</sup>、そのためIgG4陽性形質細胞浸潤が胆道癌の悪性度の指標となる可能性も示唆されている。

日常診療では胆管癌との鑑別を要す良性胆道狭窄の頻度は決して高いものではないが、中沼ら<sup>18)</sup>の報告によればIgG4陽性形質細胞浸潤は腫瘍の中心部に比し腫瘍辺縁部の間質浸潤部で目立つ傾向があったが、管腔面に露出した癌の固有層内や隣接する非癌部胆道上皮層内にもIgG4陽性形質細胞浸潤を伴う症例もあったとしており、これらの報告からIgG4関連疾患の胆道系疾患の鑑別診断に際し、胆道癌の存在を常に念頭に置くべきであり、とくに生検組織など比較的微小な検体材料の診断では注意が必要と思われる。

### 2. IgG4 関連硬化性胆管炎と胆管癌の併存

PSCでは胆管癌を7~13%と比較的高い割合で合併することが知られている。しかしながら胆道癌や膵癌においてIgG4高値症例の頻度は報告されているものの、これらの癌とIgG4-SCとが併存した症例の報告は極めて少なく明らかでない<sup>1,2)</sup>。一方、自己免疫性膵炎の診断時や経過中に膵癌を合併した症例が近年10数

例報告されている<sup>21,22)</sup>。さらに自己免疫性膵炎と膵癌との関連を検討した報告では、自己免疫性膵炎45%に高度の*K-ras* 遺伝子変異を随伴する硬化性胆管炎上皮に認めている<sup>23)</sup>。自己免疫性膵炎の総胆管上皮における*K-ras* 遺伝子変異の程度は、IgG4陽性形質細胞の密な浸潤と関連し、多数のFoxp3陽性細胞の浸潤が報告されており<sup>22)</sup>また、Foxp3陽性制御性T細胞の浸潤が膵癌や肺癌で増加していること<sup>24,25)</sup>が知られている。実際、神澤ら<sup>23)</sup>の報告では63例の自己免疫性膵炎症例において肺癌5例、前立腺癌1例、食道癌1例、大腸癌1例の合併を発症時あるいは経過観察中に認めていることから、自己免疫性膵炎では十分な全身検索が必要と思われる。IgG4-SCと自己免疫性膵炎が類縁するIgG4関連自己免疫疾患であることを考慮すると、IgG4-SCにおいても悪性疾患とくに胆道癌の併発の報告は現時点では少ないものの決してまれなものではないと想定される。

## おわりに

PSCと胆管癌の併存が臨床的にしばしば認められるのに対して、IgG4-SCと胆管癌の併存に関しては現時点で明らかでない。

胆管癌と鑑別が困難であったIgG4-SCの切除症例の報告ではいずれも詳細な病理組織学的検討がされているが現段階で胆管癌との併存を認めた例は極めて少ない。しかしながら腫瘍細胞がTreg細胞を介して腫瘍免疫回避を惹起し、その結果としてIgG4陽性形質細胞の浸潤が腫瘍周囲で随伴されることが示されており、胆道癌でもIgG4高値症例の存在が比較的高い頻度で示されている。腫瘍組織に対するIgG4陽性細胞の作用に関しては不明な点が多いが今後の研究で明らかになることを期待したい。

## 参考文献

- 1) 原田憲一, 木村 康, 下田慎治, ほか: IgG4陽性形質細胞浸潤を伴う胆道癌の病理学的検討. 消と免疫 47: 131-134, 2011.
- 2) Oh HC, Kim JG, Kim JW, et al.: Early bile duct cancer in a background of sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis. Intern Med 47: 2025-2028, 2008.
- 3) Motosugi U, Ichikawa T, Yamaguchi H, et al.: Small invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas associated with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. Pathol Int 59: 744-747, 2009.
- 4) Deshpande V, Sainani NI, Chung RT, et al.: IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and

- immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. Mod Pathol 22: 1287-1295, 2009.
- 5) Yasuda H, Tanaka T, Kawarada Y, et al.: Unusual cases of acute cholecystitis and cholangitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg 14: 98-113, 2007.
- 6) Erdogan D, Kloek JJ, ten Kate FJ, et al.: Immunoglobulin G4-related cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures. Br J Surg 95: 727-734, 2008.
- 7) Corvera CU, Blumgart LH, Darvishuan F, et al.: Clinical and pathologic features of proximal biliary strictures masquerading as hilar cholangiocarcinoma. J Am Coll Surg 201: 862-869, 2005.
- 8) Fujita T, Kojima M, Gotohda N, et al.: Incidence, clinical presentation and pathologic features of benign sclerosing cholangitis of unknown origin masquerading as biliary carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci 17: 139-146, 2010.
- 9) 横山幸浩, 渡邊真哉, 西尾秀樹, ほか: 肝門部胆管癌と鑑別困難であった肝門部限局性非特異性慢性胆管炎の2手術例. 日消外会誌 43: 160-165, 2010.
- 10) Fujita, T, Kojima M, Gotohda N, et al.: Clinical and histopathological study of "follicular cholangitis": Sclerosing cholangitis with prominent lymphocytic infiltration masquerading as hilar cholangiocarcinoma. Hepatology Res 40: 1239-1247, 2010.
- 11) Aoki T, Kubota K, Oka T, et al.: Follicular cholangitis: another causes of benign biliary stricture. Hepatogastroenterology 50: 639-642, 2003.
- 12) Zen Y, Ishikawa A, Ogiso S, et al.: Follicular cholangitis and pancreatitis-clinicopathological features and differential diagnosis of an under-recognized entity. Histopathology 60: 261-269, 2012.
- 13) Raina A, Krasinskas AM, Greer JB, et al.: Serum immunoglobulin G fraction 4 levels in pancreatic cancer: elevations not associated with autoimmune pancreatitis. Arch Pathol Lab Med 132: 48-53, 2008.
- 14) Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al.: Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 102: 1646-1653, 2007.
- 15) Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, et al.: Pancreatic cancer with a high serum IgG4 concentration. World J Gastroenterol 12: 6225-6228, 2006.
- 16) Dhall D, Suriawinata AA, Tang LH, et al.: Use of immunohistochemistry for IgG4 in the distinction of autoimmune pancreatitis from peritumoral pancreatitis. Hum Pathol 41: 643-652, 2010.
- 17) Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al.: Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 134: 706-715, 2008.

- 18) 中沼安二, 木村 康, 原田憲二 : IgG4 関連硬化性胆管炎と胆管癌. 肝胆膵 62 : 787-793, 2011.
- 19) Park DH, Kim MH, Chari ST : Recent advances in autoimmune pancreatitis. Gut 58 : 1680-1689, 2009.
- 20) Harada K, Shimoda S, Kimura Y, et al. : Significance of IgG4 positive cells in extrahepatic cholangiocarcinoma : Molecular mechanism of IgG4 reaction in cancer tissue. Hepatology, 2012 (Epub ahead of print).
- 21) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. : Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis : III . Treatment and prognosis of AIP. J Gastroenterol 45 : 471-477, 2010.
- 22) Kamisawa T, Tsuruta K, Okamoto A, et al. : Frequent and significant K-ras mutation in the pancreas, the bile duct, and the gallbladder in autoimmune pancreatitis. Pancreas 38 : 890-895, 2009.
- 23) 神澤輝実, 佐々木常雄 : IgG4 関連硬化性胆管炎-発癌との関連を含めて-. 癌と化療 38 : 347-352, 2011.
- 24) Moo-Young TS, Larson JW, Belt BA, et al. : Tumor-derived TGF-beta mediates conversion of CD4+ Foxp3+ regulatory T cells in a murine model of pancreas cancer. J Immunother 32 : 12-21, 2009.
- 25) Granville CA, Memmott RM, Balogh A, et al. : A central role for Foxp3+ regulatory T cells in K-Ras-driven lung tumorigenesis. PLoS One 4 : e5061, 2009.

\* \* \*



## 症例報告

高齢男性にみられた十二指腸浸潤を伴う膵 solid-pseudopapillary neoplasm  
の1例

細川 勇一 加藤祐一郎 小西 大 高橋進一郎  
木下 敬弘 後藤田直人 小嶋 基寛<sup>1)</sup> 木下 平

国立がん研究センター東病院上腹部外科  
同 病理部<sup>1)</sup>

膵 solid-pseudopapillary neoplasm (以下, SPN と略記) は若年女性に好発する比較的まれな腫瘍であり, 高齢の男性例は非常にまれである。今回, 我々は高齢男性の膵 SPN 症例を経験したので報告する。症例は 73 歳の男性で, 上部消化管透視にて異常を指摘され当院受診となった。上部消化管内視鏡検査では, 胃体下部小彎に早期胃癌を認めた。CT では, 膵頭部に液状成分と実質成分が混在する 4.5cm 大の low density mass を認めた。MRI の T1 および T2 強調画像で, 腫瘍内容は high intensity を示した。以上より早期胃癌および膵頭部 SPN と診断し, 膵頭十二指腸切除術を施行した。組織診断では胃病変は高分化型腺癌 (T1N0M0, stage IA) であり, 膵病変は十二指腸壁への浸潤を有する膵 SPN と診断した。術後, 膵液瘻を認めたが保存的に軽快し, 術後 1 年 6 か月現在, 無再発生存中である。

## はじめに

膵 solid-pseudopapillary neoplasm (以下, SPN と略記) は, 若年女性に好発する比較的まれな低悪性度の膵腫瘍である<sup>1)~3)</sup>。しかし周囲臓器浸潤例, 転移および再発例の報告もあり適切な診断, 治療が重要である<sup>1)4)~6)</sup>。今回, 我々は高齢男性にみられた十二指腸浸潤を伴う膵 solid-pseudopapillary neoplasm の症例を経験した。高齢者例, 男性例それぞれの報告は散見されるが, 70 歳以上の高齢かつ男性例の報告は極めて少なく<sup>1)4)~12)</sup>。若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者: 73 歳, 男性

主訴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 検診の上部消化管透視にて異常を指摘され近医を受診した。精査にて早期胃癌および膵腫瘍を指摘され, 精査加療目的に当院紹介入院となった。

入院時現症: 身長 160cm, 体重 56kg, 体温 36.1℃。眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。腹部触診上, 異常所見なし。

入院時血液検査所見: 腫瘍マーカー (CEA: 2.1ng/ml, CA19-9: 9.1U/ml) を含め, 血液生化学所見に異常を認めなかった。

腹部 CT 所見: 膵頭部に 45mm 大の多房性腫瘍を認め, 内部は造影効果を有さない液状成分と, 造影効果を有する充実性成分が混在していた。液状成分は液面を形成しており, 腫瘍内出血が考えられた。

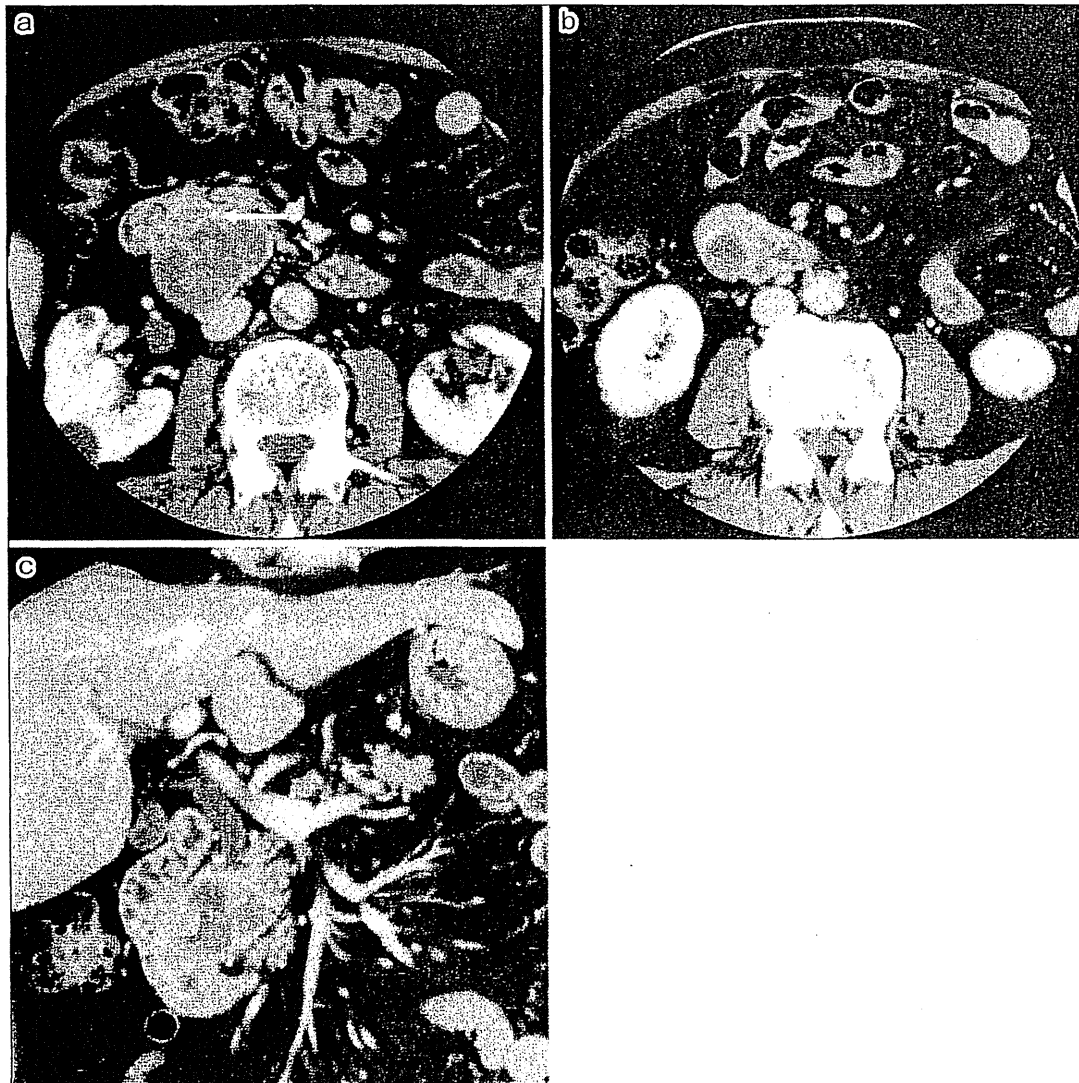


Fig. 1. a, c: Abdominal CT showed a tumor in the head of the pancreas consisting of solid and cystic components. The solid component (arrow) invades the duodenum. b: CT showed the cystic component with a fluid level.

充実性部分と十二指腸壁との境界が一部不明瞭であり、十二指腸浸潤が疑われた。石灰化は認めなかった (Fig. 1a~c)。

腹部 MRI 所見：CT で指摘された膵頭部の腫瘍は、T1 強調画像および T2 強調画像にて high intensity を示し血液成分の貯留が示唆された。MRCP では嚢胞性病変は指摘されず、膵管像および胆管像に異常を認めなかった (Fig. 2)。

以上より、早期胃癌および膵頭部 SPN と診断し膵頭十二指腸切除術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹。膵頭部に弾性やや軟の腫瘍を触知し、十二指腸以外の周囲臓器への浸潤は認めなかった。腹膜播種、肝転移などの明らかな非治癒因子を認めず、膵頭十二指腸切除術を施行した。

摘出標本所見：胃体下部小彎側に 0-IIc 病変を認めた。膵臓の断面では、膵腫瘍の内腔は凝血塊で充填しており、一部に充実性成分を認めた。粘液の貯留は認めなかった (Fig. 3a, b)。

病理組織学的検査所見：胃病変は粘膜固有層に高分化型腺癌、粘膜下層に粘液癌を認め、胃癌 (muc>tub1, pType 0-IIc, 43×20mm, pT1 (sm2), pN0, INFβ, int, ly1, v0, pPM (-), pDM

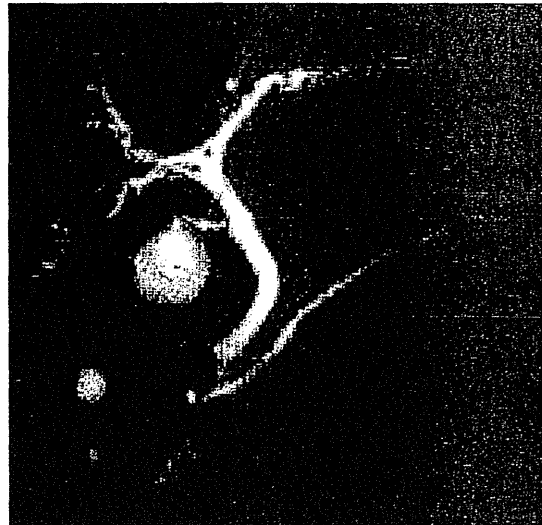


Fig. 2 Magnetic resonance cholangiopancreatography shows normal findings in the pancreatic duct and bile duct.

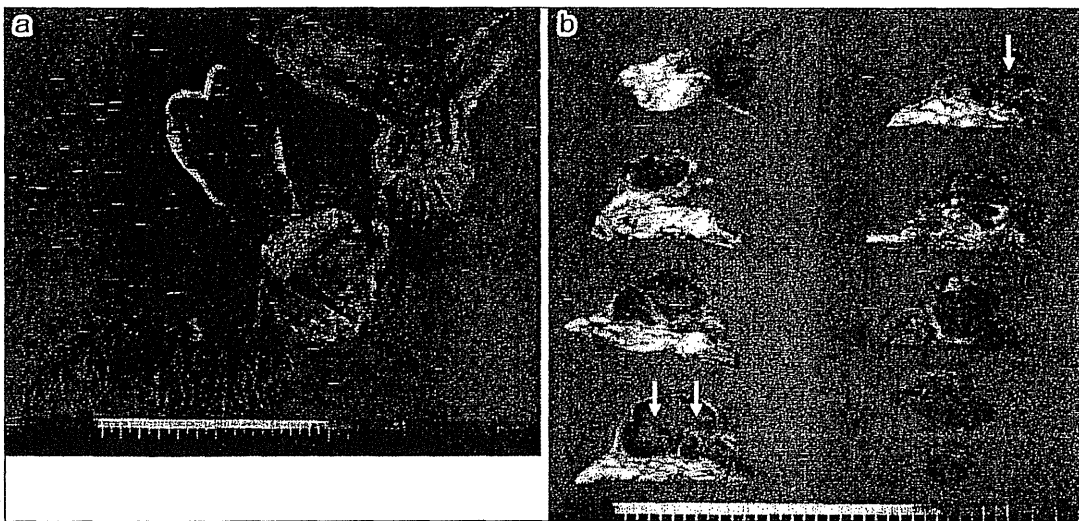


Fig. 3 Macroscopic findings of resected specimen reveals a tumor in the pancreas head with solid component (arrow).

(-)、pStage IA)であった。膵病変は、淡明な胞体を有する立方状の異型細胞が充実に増殖しており、血管間質の茎の周囲に疎結合の腫瘍細胞が配列する、いわゆる偽乳頭状構造を一部に認めた。周囲との境界は明瞭でほとんどの部位で被膜を有するもの、十二指腸固有筋層内への浸潤を認めた。核分裂像や核不整像に乏しく、リンパ節転移を認めなかった。免疫組織染色検査では、chromogranin A(-)、 $\alpha$ 1-antitrypsin (-)、Vimentin (+)、 $\beta$ -catenin (-)、synaptophysin (-)、CD10 (+)、MIB-1 (1%以下)であった (Fig. 4a~c)。 $\beta$ -catenin および  $\alpha$ 1-antitrypsin による免疫染色が陰性であったが、偽乳頭状構造を有しており、膵 SPN および早期胃癌と診断した。

術後経過：膵液瘻を認めたが保存的に軽快。術後1年6か月現在、無再発生存中である。

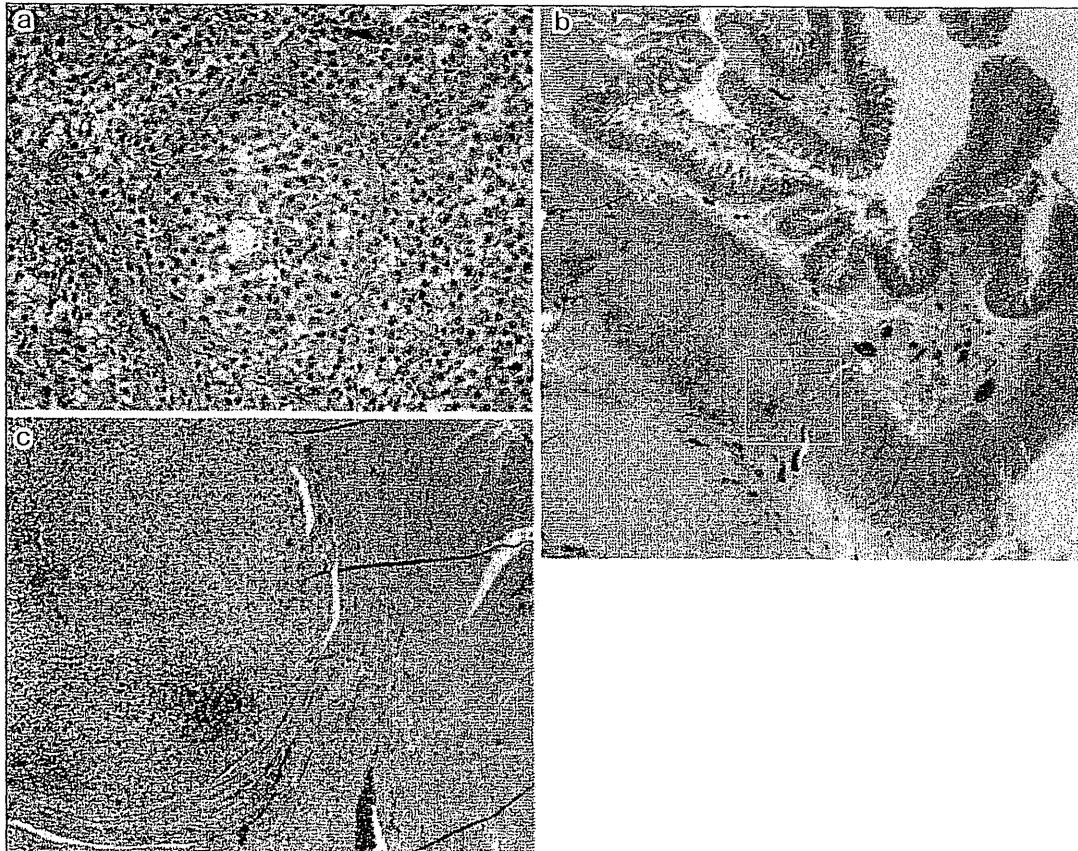


Fig. 4 Histological findings of the resected specimen (HE staining). The tumor consists of loosely cohesive cells between the fibrovascular stalks (a:  $\times 200$ ). The tumor invaded the duodenal wall (arrow) (b:  $\times 40$ , c:  $\times 100$ ).

## 考 察

膵 SPN は若年女性に好発する比較的まれな腫瘍で、1959 年に Frantz らにより初めて報告された疾患である<sup>2)</sup>。Solid and cystic tumor, solid and papillary epithelial neoplasm, solid and cystic acinar cell tumor などさまざまな名称の変遷があり、現在は膵癌取扱い規約 (6 版)<sup>3)</sup>において solid-pseudopapillary neoplasm と呼ばれ、分化方向の不明な上皮性腫瘍として分類されている。

近年の画像診断の進歩に伴いその症例数は増加し、症例数の比較的多い報告が散見され、その臨床病理学的特徴が明らかになりつつある<sup>1)</sup>。典型例は被膜を有する境界明瞭な腫瘍であり、内部には腫瘍内出血や壊死を反映する嚢胞成分と、腫瘍本体である充実成分が混在する。また腫瘍内部に石灰化を認めることも特徴とされているが、その頻度は 30% 程度とも言われる<sup>1)4)</sup>。発生部位は報告によってさまざまであるが、通常型膵癌とは異なり、周囲への浸潤性の増殖を来すことは少ない。そのため発症契機として黄疸を来すことはまれであり、腹痛や心窩部違和感などの症状や健診での発見が多いとされる<sup>1)5)</sup>。

SPN は若年女性に多いとされるが、症例数の増加に伴い、高齢者例や男性例の報告も散見される。吉岡ら<sup>1)</sup>の 302 例の報告では男性例は 13% に認め、年齢別においては 70 歳以上が 23% と少数であった。また、男性例は女性例と比較し平均年齢が若干高く、腫瘍径が小さい傾向にあるとの報告もあり<sup>6)7)</sup>、今回の症例が高齢男性例であることは興味深い。

我々が検索しえた 60 歳以上の男性 SPN の報告例は、自験例を含めて 6 例のみであった<sup>8) -12)</sup>。報告例を Table 1 に示す。70 歳以上の男性例は 1 例しか認めず、自験例はそれに次ぐ 2 番目の高齢男性例であった。腫瘍の平均径は 4.4cm であり、吉岡ら<sup>1)</sup>の報告の平均径 7.5cm と比較すると小さい傾向にあった。石

No	Author (year)	Age	Complain	Location	Size (mm)	Calcification	Cystic lesion	Encapsulation	Invasion	$\beta$ -catenin	$\alpha$ -1 anti-trypsin	Chromogranin A	Vimentin	Synaptophysin	CD-10	Prognosis
1	Kobayashi (2003) <sup>8)</sup>	62	Back pain	Head	60 × 50	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	Unknown	(-)	21 months rec (-)
2	Miyata (2006) <sup>9)</sup>	68	(-)	Head	40 × 35	(+)	(-)	(-)	Perineural, peripancreatic soft tissue	Unknown	(+)	(-)	(+)	(-)	Unknown	Unknown
3	Nasser (2010) <sup>10)</sup>	61	Abdominal pain	Body	70	(+)	Unknown	Unknown	Peripancreatic soft tissue	Unknown	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	Unknown
4	Matsuda (2010) <sup>11)</sup>	76	Hematemesis	Tail	20	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	Unknown	Unknown
5	Imamura (2011) <sup>12)</sup>	66	Abdominal discomfort	Head	30 × 20	(+)	(+)	(-)	Perineural, duodenum, transverse mesocolon	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	16 months rec (-)
6	Our case	73	(-)	Head	45	(-)	(-)	(+)	Deodenum	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	18 months rec (-)

灰化を有する症例、嚢胞成分を認めない症例をそれぞれ5例に認め、SPN全体と比較するとこれらの特徴は頻度が高いと考えられる。また、周囲組織への浸潤を4例に認め、malignant potentialを有する頻度も高いと考えられた。病理学的免疫染色に関しては、通常のSPNと同様の傾向であった。

膵SPNの治療法としては外科的切除が第一選択であり、唯一の根治的治療である。リンパ節郭清は不要であり、完全切除が可能であった場合は95%以上の症例で根治が可能である。

膵SPNは予後良好な疾患と考えられているが、転移、再発を来すこともある。現在のところ明確な悪性度に関する基準が存在しないため、悪性例とされる頻度は8.5%~33.3%と報告によりさまざまである<sup>1)7)13)14)</sup>。吉岡らは、リンパ節および肝への転移例を3.9%、再発例を5.3%に認めたと報告している<sup>1)</sup>。他臓器やリンパ節への転移、再発を来した場合は悪性として異論はない。しかし、周囲臓器浸潤や脈管侵襲などについては、予後との関連性が明確ではなく確定的なことは言えないが、一般的にはmalignant potentialを有すると考えられる。また、悪性度については年齢や大きさ、核分裂像も注目されており、高齢者例、核分裂像の頻度が高い症例は転移や再発などの悪性化傾向が高いとも報告されている<sup>1)14)~16)</sup>。しかし、転移、浸潤などを認めた症例において必ずしも再発率が高いとも言えず、また、転移例や再発例であっても長期生存例が多いとされる<sup>1)</sup>。Leeら<sup>4)</sup>は初回手術時に病理組織学的なmalignant potentialを有していない症例においても再発を認めたと報告している。このためSPNは予後良好な疾患ではあるものの、全症例において再発を考慮した術後経過観察が重要であり、転移および再発が判明した時点で、適切な治療を行うことにより長期生存を期待できる。

転移、再発症例の治療としては、外科的治療が第一選択であり、根治切除可能であれば長期生存が期待できる。しかし手術不能例に対する5-FU、シスプラチン、VP-16、ドキソルピシン、ビンクリスチン、

ゲムシタピンなどによる化学療法施行例の報告<sup>17)-19)</sup>や、多発性肝転移症例に対する肝移植の報告<sup>20)</sup>も見られる。また SPN 再発症例に対する抗腫瘍剤の感受性試験の報告<sup>21)</sup>も見られ、今後の外科的治療以外の治療にも期待が持てる。

今回の症例は、73歳と高齢男性に発症した膵 SPN 症例であり、まれな症例と考えられた。核分裂像、脈管浸襲などは乏しいものの、十二指腸浸潤を認めており malignant potential を有すると考えられる。また高齢者であることも考慮すると、通常の SPN よりも転移や再発により注意が必要であると考えられる。しかし、転移や再発を来した場合においても、的確な治療を行うことにより長期生存が期待できるため、今後の定期的な follow が重要であると考えられた。

文献は医学中央雑誌 (1983年から2010年まで) にてキーワードを「膵」, 「solid pseudopapillary neoplasm」として、PubMed (1950年から2010年まで) にて「pancreas」, 「solid pseudopapillary neoplasm」として検索し、さらに検索文献より引用文献を検索した。

稿を終えるにあたり、病理学的診断においてご指導いただきました昭和大学第一病理部、諸星利男先生に深謝いたします。

## 文献

- 1) 吉岡正智, 江上 格, 前田昭太郎, 片山博徳, 前田 健, 内田英二, ほか. 膵 Solid-Pseudopapillary Tumor の臨床病理学的特徴と外科的治療—本邦報告 302 例と自験例 6 例について—. 胆と膵. 2001;22:45-52.
- 2) Frantz VK. Tumors of the pancreas: Atlas of tumor pathology VII. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1959.
- 3) 日本膵臓学会編. 膵癌取り扱い規約第 6 版. 東京: 金原出版; 2009. p. 21-52.
- 4) Lee SE, Jang JY, Hwang DW, Park KW, Kim SW. Clinical features and outcome of solid pseudopapillary neoplasm: differences between adults and children. Arch Surg. 2008;143:1218-21.
- 5) Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: Review of 718 patients reported in English literature. J Am Coll Surg. 2005;200:965-72.
- 6) Kosmahl M, Seada LS, Janiq U, Harms D, Kloppel G. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: its origin revisited. Virchows Arch. 2000;436:473-80.
- 7) Takahashi Y, Hiraoka N, Onozato K, Shibata T, Kosuge T, Nimura Y, et al. Solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas in men and women: do they differ? Virchows Arch. 2006;448:561-7.
- 8) 小林裕幸, 野崎英樹, 清水 稔, 秀村和彦, 田中千恵, 佐々実穂, ほか. 62 歳男性に発生し、診断に苦慮した膵 solid-pseudopapillary tumor の 1 例. 膵臓. 2003;18:512-6.
- 9) 宮田英樹, 桑原健一, 杉山真一郎, 飯星知博, 芹川正浩, 小林賢惣, ほか. 高年男性に発症した嚢胞成分を認めない solid-pseudopapillary tumor (SPT) の 1 例. 日本消化器病学会雑誌. 2006;11:1288-95.
- 10) Nasser H, Danforth R, Fathallah L. Pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm: report of a case in an elderly man with cytologic-histologic correlation. Acta Cytol. 2010;54:923-7.
- 11) Matsuda I, Hao H, Zozumi M, Koishi K, Matsumoto T, Kaibe N, et al. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas with massive central calcification in an old man. Pathol Res Pract. 2010;15:372-5.
- 12) Imamura N, Chijiwa K, Ohuchida J, Hiyoshi M, Takahashi N, Yorita K, et al. Synchronous solid pseudopapillary neoplasm and intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: report of a case. Surg Today. 2011;41:865-71.
- 13) Peng CH, Chen DF, Zhou GW, Yanq WP, Tao ZY, Lei RQ, et al. The solid-pseudopapillary tumor of pancreas: the clinical characteristics and surgical treatment. J Surg Res. 2006;131:276-82.
- 14) Nishihara K, Nagoshi M, Tsuneyoshi M, Yamaguchi K, Hayashi I. Papillary cystic tumors of the pancreas: Assessment of their malignant potential. Cancer. 1993;71:82-92.
- 15) 松村有美子, 仲田文造, 澤田鉄二. 中年男性に発生した巨大な膵 solid cystic tumor の 1 例. 膵臓. 1997;12:393-8.
- 16) Takenoue T, Kimura W, Ishimaru G, Futakawa N, Han I, Inoue T, et al. Giant solid cystic tumor of the pancreas with a fibrous septum caused by extracapsular growth in middle-aged woman: report of case. Surg Today. 1999;29:1172-6.
- 17) Tipton SG, Smyrk TC, Sarr MG, Thomson GB. Malignant potential of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. Br J Surg. 2006;93:733-7.
- 18) Machado MC, Machado MA, Bacchella T, Jukemura J, Almeida JL, Cunha JE. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: distinct pattern of onset, diagnosis and prognosis for male versus female patients. Surgery. 2008;143:29-34.
- 19) Maffuz A, FdeT B, Silva JA, Torres-Vargas S. Preoperative gemcitabine for unresectable, solid pseudopapillary tumor of the pancreas. Lancet Oncol. 2005;6:185-6.
- 20) Dovigo AG, Diaz MB, Gutierrez MG, Selles CF, Grobas JP, Valladares M, et al. Liver transplantation as treatment in a massive metastasis from Gruber-Frantz pancreatic tumor. Transplant Proc. 2011;43:2272-3.
- 21) Shimizu T, Murata S, Mekata E, Miyake T, Abe H, Kurumi Y, et al. Clinical potential of an antitumor drug sensitivity test and diffusion-weighted MRI in a patient with a recurrent solid pseudopapillary tumor of the pancreas. J Gastroenterol. 2007;42:918-22.

CASE REPORT

## A Rare Case of an Elderly Man with Solid-pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas with Duodenal Invasion

Yuichi Hosokawa, Yuichiro Kato, Masaru Konishi, Shinichiro Takahashi,  
Takahiro Kinoshita, Naoto Gotohda, Motohiro Kojima<sup>1)</sup> and Taira Kinoshita

Department of Digestive Surgery, National Cancer Center Hospital East

Department of Pathology, National Cancer Center Hospital East<sup>1)</sup>

We report a case of solid-pseudopapillary neoplasm (SPN) of the pancreas with duodenal invasion in a 73-year-old man who was admitted for the evaluation and treatment of a gastric tumor and a pancreatic tumor. Upper gastrointestinal endoscopy revealed early gastric cancer at the gastric angle. Enhanced abdominal computed tomography and magnetic resonance imaging showed a tumor in the head of pancreas, which was 4.5 cm in diameter, consisting of cystic components and solid components. Based on a diagnosis of early gastric cancer and SPN of the pancreas head, we conducted pancreatoduodenectomy. Histopathologically, we diagnosed early gastric cancer and SPN of the pancreas with duodenal invasion. The patient is doing well, and shows no signs of recurrence 1.5 years after operation.

**Key Words:** solid-pseudopapillary tumor, pancreas, elderly man

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2012;45(6):630-636]

**Reprint requests:** Yuichi Hosokawa Department of Surgery, University Hospital of Mizonokuchi,  
Teikyo University School of Medicine  
3-8-3 Mizonokuchi, Takatsu-ku, Kawasaki, 213-8507 JAPAN

**Accepted:** January 25, 2012

特集：肝内胆管癌と細胆管細胞癌

### Ⅲ. 治 療

#### 3. 肝内胆管癌の集学的治療

小西 大 高橋進一郎

木下敬弘 後藤田直人 加藤祐一郎



### 3. 肝内胆管癌の集学的治療\*

小西 大 高橋進一郎  
木下敬弘 後藤田直人 加藤祐一郎\*\*

〔要旨〕肝内胆管癌切除例の成績は満足のものではなく、集学的治療の確立が重要である。切除後再発治療においては、単発例を中心に切除療法が良好な成績を示しており、またラジオ波焼灼療法(RFA)も選択肢としてあげられる。切除不能癌に対しては近年全身化学療法が集学的治療の重要な役割を担っており、gemcitabine + cisplatin (GC療法)が第一選択となっている。しかし周術期の補助療法に関してはエビデンスのある成果はみられず、標準治療は確立されていない。

#### はじめに

ほかの胆道系腫瘍と同様に、肝内胆管癌においても根治を期待できる治療法は外科的切除術であることに異論はない。しかし本邦の全国統計をみても、切除率は67.1%と決して高いものではなく、かつ切除例の5年生存率は31.3%と満足のものではない<sup>1)</sup>。したがって、周術期の補助療法や再発後の治療など集学的治療の確立が重要となってくる。本稿では自験例の報告とともに文献的考察を加え、集学的治療法の現況について概説した。

#### I. 外科的切除術以外の治療法

全身化学療法に関しては、近年肝内胆管癌を胆道癌の一つとして位置づけ一定の進歩をみている。GemcitabineとS-1は、胆道癌に対する第Ⅱ相試験で良好な結果が得られたことから保険適用

となった。また現在はABC-02試験<sup>2)</sup>でgemcitabine + cisplatin (GC療法)が切除不能進行癌の標準治療となっている。病変が肝内に限局している場合は肝動注療法も行われているが、標準治療となるまでのエビデンスは示されておらず<sup>3,4)</sup>、本邦においては全身化学療法が一般的に選択されている。

切除以外の局所療法としては、放射線療法やラジオ波焼灼療法(RFA)が報告されている。放射線療法は切除不能例、再発例ともに有効であったとの報告もみられるが<sup>5)</sup>、方法論はいまだ確立されていない。またRFAは初回治療としての報告もみられるが<sup>6)</sup>、本疾患において外科的切除術に対する優越性は示されていない。しかし切除に比較して侵襲が低いことから、再発時やハイリスク例に対しては選択肢の一つになりうると考えられる<sup>7,8)</sup>。

キーワード：肝内胆管癌，集学的治療，再発治療

\* Multimodal therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma

\*\* M. Konishi (科長), S. Takahashi (医長), T. Kinoshita (科長), N. Gotoda (医長), Y. Kato : 国立がん研究センター東病院 上腹部外科 (☎277-8577 柏市柏の葉6-5-1).

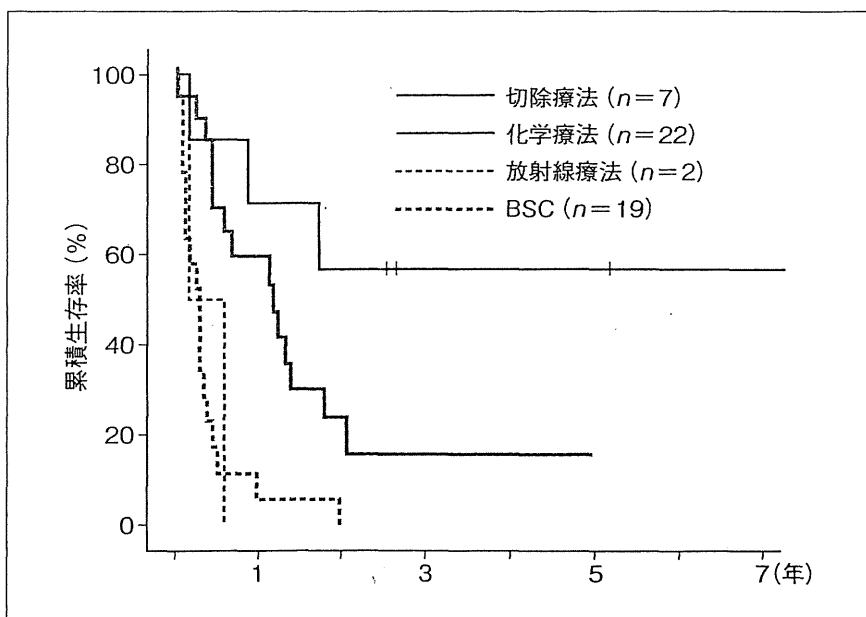


図1. 切除後再発時の初回治療法別成績 (再発時を起点とした生存率)

表1. 再発時期別の治療法

再発時期	n	切除療法	化学療法	放射線療法	BSC
～2005年	19	4 (21%)	2 (11%)	2 (11%)	11 (58%)
2006年～	31	3 (10%)	20 (65%)	0 (0%)	8 (26%)

## II. 術後補助療法

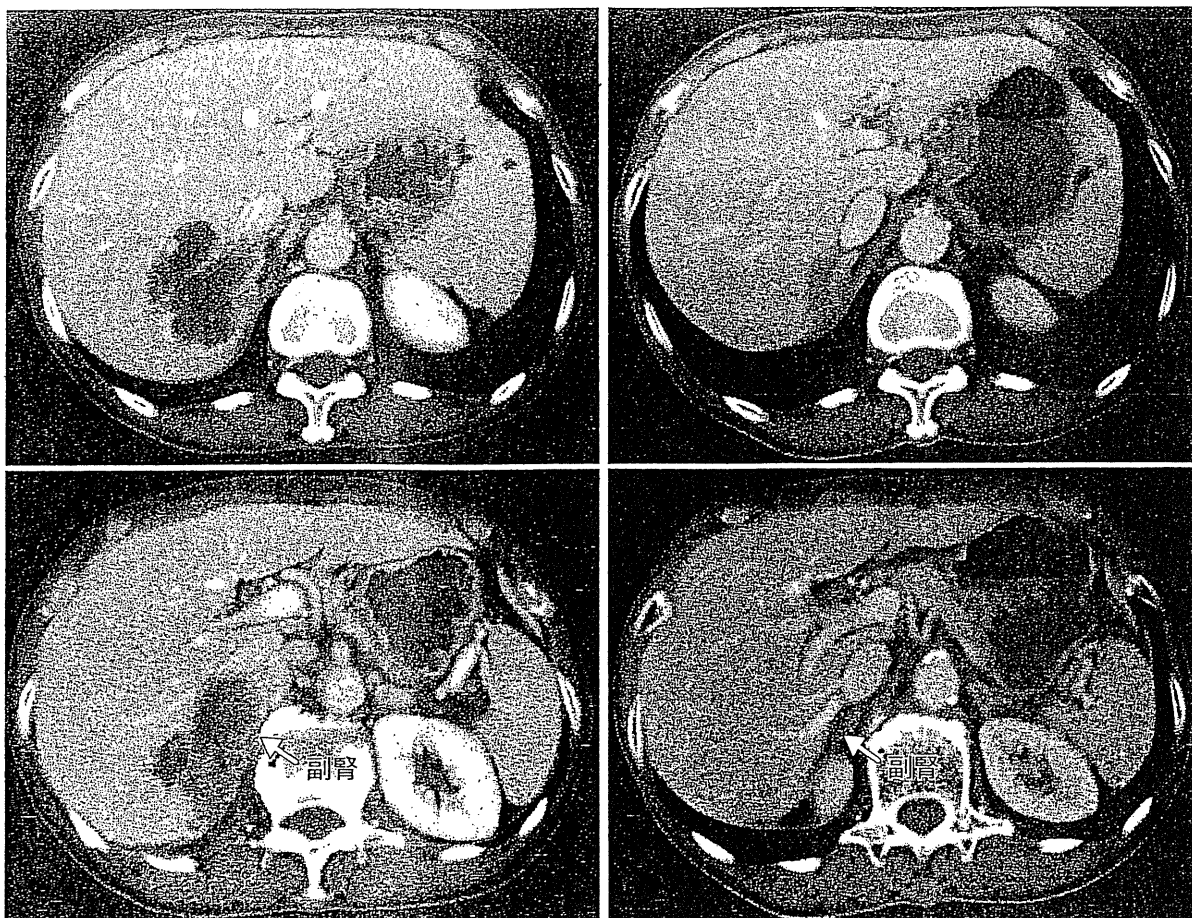
切除後の再発率は高率であるため、これまでもさまざまな術後の補助療法が試みられてきた。放射線療法<sup>9)</sup>や肝動注療法の報告がみられるが、近年は切除不能進行癌と同様に全身化学療法が導入されるようになってきた。しかし、現在までに補助療法の標準治療となりうるエビデンスを示した報告はない。肝内胆管癌は比較的まれな疾患であり、単独で補助療法の大規模比較試験を行うことは困難であり、胆道癌全体として試験を行う必要がある。そして現在、海外や本邦で全身化学療法による補助療法群と手術単独群の第Ⅲ相試験が計画・進行中であり<sup>9)</sup>、今後その成果をまちたい。

## III. 切除後再発治療

まず当院における切除後再発治療の成績を示す。当院で1992～2010年に切除術が行われた78例のうち50例に再発を認めた。再発部位として

は、肝が27例(54%)、リンパ節が19例(38%)と高頻度に認められ、さらに局所7例、腹膜5例、肺5例と続いている。50例中再発治療が行われた症例は31例であり、19例はbest supportive care (BSC)の方針となった。再発後の初回治療方法としては、切除7例、化学療法22例、放射線療法2例であり、それぞれの治療別に再発時を起点とした生存曲線を図1に示す。再発巣切除例の再発後5年生存率は57%と、ほかの治療に比し有意に良好な成績であった。対象となったのは肝再発5例、リンパ節再発1例(横隔膜上リンパ節)、腹膜再発1例(肝離断面近傍)であり、いずれも単発の再発で完全切除が可能と判断された症例である。Saiuraら<sup>10)</sup>も、単発の再発巣切除で良好な成績を示している。またOhtsukaら<sup>11)</sup>は、初回切除から再発までの無病期間が長いほど切除の適応となりうると述べている。

一方、再発巣切除不能例に対しては、2005年以前は放射線治療もしくは無治療がほとんどであっ



a. GC療法前. 55 × 46 mm

b. GC療法10コース後. 23 × 15 mm

図2. 化学療法奏効で切除可能となった症例

たが、2006年以降は全身状態が許容されれば基本的に化学療法が選択されており(表1)、その成績はBSCに比較し有意に( $p < 0.001$ )良好であった。これまでの再発時化学療法の第一選択としてはgemcitabineが主に選択されてきたが(22例中16例: 73%), 現在はGC療法が第一選択となっている。

文献的にも再発後治療可能であった症例で予後延長が認められ<sup>12)</sup>, 再発巣の積極的切除やRFA, 化学療法を組み合わせた集学的治療により長期生存の報告もみられている<sup>7,13)</sup>。

#### IV. 症例提示

近年の全身化学療法の進歩により、切除不能進行癌に化学療法が奏効し切除可能となった症例を経験したので提示する。

症例 73歳, 女性

肝S7に55 × 46 mmの肝内胆管癌を認め、下大静脈浸潤, 副腎浸潤を認めた。虚血性心疾患の合

併もあり切除適応なしと判断され, GC療法を行った結果10クールまでで部分奏効が得られ, 肝拡大S7切除+右副腎切除で根治切除可能となった(図2)。今後同様な症例を積み重ねることにより, 術前治療の方法論が開拓される可能性が示唆された。

#### おわりに

初回のみならず再発時においても, 病変が限局しているという条件がそろえば外科的切除術で良好な成績が示されているが, その適応には今後の検討が必要である。また近年, 胆道癌に対する全身化学療法が進歩し, 本疾患の集学的治療の重要な役割を担っている。初回, 再発時ともに局所治療の適応がない場合は, 全身化学療法が選択されるべきである。さらに今後は, 切除後補助療法や術前治療の確立を図るための研究が必要となっている。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 日本肝癌研究会追跡調査委員会(編) : 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004~2005). 日本肝癌研究会事務局, 大阪, 2009
- 2) Valle J, Wasan H, Palmer DH et al : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362 : 1273-1281, 2010
- 3) Endo I, Gonen M, Yopp AC et al : Intrahepatic cholangiocarcinoma : rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 248 : 84-96, 2008
- 4) Hong K, Geschwind JF : Locoregional intra-arterial therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Semin Oncol* 37 : 110-117, 2010
- 5) Shinohara ET, Mitra N, Guo M et al : Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72 : 1495-1502, 2008
- 6) FU Y, Yang W, Wu W et al : Radiofrequency ablation in the management of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 23 : 642-649, 2012
- 7) Kamphues C, Seehofer D, Eisele RM et al : Recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma : single-center experience using repeated hepatectomy and radiofrequency ablation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 17 : 509-515, 2010
- 8) Kim JH, Won HJ, Shin YM et al : Radiofrequency ablation for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Eur J Radiol* 80 : 221-225, 2011
- 9) Konishi M : Adjuvant chemotherapy for resectable biliary tract cancer : current status and future direction. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19 : 301-305, 2012
- 10) Saiura A, Yamamoto J, Kokudo N et al : Intrahepatic cholangiocarcinoma : analysis of 44 consecutive resected cases including 5 cases with repeat resection. *Am J Surg* 201 : 203-208, 2011
- 11) Ohtsuka M, Kimura F, Shimizu H et al : Significance of repeated resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 56 : 1-5, 2009
- 12) Ercolami G, Vetrone G, Grazi GL et al : Intrahepatic cholangiocarcinoma : primary liver resection and aggressive multimodal treatment of recurrence significantly prolong survival. *Ann Surg* 252 : 107-114, 2010
- 13) Morise Z, Sugioka A, Hoshimoto S et al : Patient with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with long-term survival successfully treated with a combination of surgery and chemotherapy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15 : 545-548, 2008

お知らせ

◆第4回日本レックリングハウゼン病学会学術大会

- 会 期 : 2012年11月4日(日) 9:50~  
 会 場 : 慶應義塾大学三田キャンパス北館ホール(東京都港区三田2-15-45)  
 会 頭 : 倉持 朗(埼玉医科大学皮膚科学教室教授)  
 後 援 : 土田哲也(埼玉医科大学皮膚科学教室教授), 埼玉県皮膚科医会・埼玉県皮膚科治療学会
- 参 加 費 : 5,000円〔学会参加は日本レックリングハウゼン病学会の会員に限ります。非会員の方は当日入会手続(3,000円)のうえ, ご参加お願い申し上げます〕
- テ ー マ : 一扉をあける—
- プログラム : レックリングハウゼン病の基礎と臨床  
 海外招待講演 : Prof. Kathryn North (University of Sydney, Children's Hospital at Westmead, Australia ; NF and the Brain)〔演題は未定〕
- 演題募集 : レックリングハウゼン病に関連する臨床的研究, 基礎的研究を含め, 会員の臨床活動, 研究活動に資するオリジナルの研究を求めます。症例報告(GIST, 褐色細胞腫, 大腸癌, 乳癌ほか)や遺伝相談など, 幅広い研究成果の発表を募ります  
 ※応募方法は本学会ホームページ(<http://www.recklinghausen.jp/>)をご覧ください
- 応募締切 : 募集は締め切りました
- 問 合 先 : ☎350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38  
 埼玉医科大学皮膚科学教室  
 第4回学術大会事務局(事務局長: 難波純英)  
 TEL : 049-276-1247/FAX : 049-295-6104