

## 症例報告

# 外科的切除後にゲムシタビンによる 補助化学療法を行った十二指腸癌の1例

中村宗剛, 西川 潤, 清時 秀, 齋藤真理, 浜辺功一, 岡本健志,  
山崎隆弘<sup>1)</sup>, 坂本和彦<sup>2)</sup>, 岡 正朗<sup>2)</sup>, 権藤俊一<sup>3)</sup>, 坂井田功

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学分野(内科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

山口大学医学部附属病院光学医療診療部<sup>1)</sup> 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学分野(外科学第二)<sup>2)</sup> 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

山口大学医学部附属病院病理部<sup>3)</sup> 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

**Key words** : 十二指腸癌, 術後補助化学療法, ゲムシタビン

### 和文抄録

症例は70歳代の女性。2009年2月, 黒色便と吐血を認めたため, 近医を受診した。上部消化管内視鏡検査で上十二指腸角の狭窄を認め, 生検の結果, 腺癌が検出された。臍頭十二指腸切除を施行し, 切除標本の病理組織学的所見から十二指腸原発腺癌と診断した。一部で臍周囲組織に浸潤し, リンパ節転移も陽性であったことからゲムシタビンによる術後補助化学療法を施行したが, 術後13ヵ月の時点で再発を認め経過中である。

### はじめに

近年, カプセル内視鏡検査やダブルバルーン内視鏡検査が普及し, 小腸腫瘍の報告が増加してきている。原因不明の消化管出血患者の約5-10%に小腸腫瘍が認められたとする報告もある<sup>1)</sup>。しかし, 十二指腸癌は依然として稀で, 治療法や経過観察法, 長期予後についての検討も存在しないため, 各施設において, 他の消化管癌に準じた治療が行われているのが現状である。術後補助化学療法についても胃癌や大腸癌に準じたレジメンを施行する施設が多い<sup>1)</sup>。

今回, 我々は外科的に切除し, ゲムシタビンによる術後補助化学療法を施行したが, 約1年後に再発した十二指腸癌の1例を経験したので, 自験例の報告を含め, 文献的考察を加えて報告する。

### I 症例

**患者** : 70歳代後半, 女性。

**主訴** : 黒色便・吐血。

**既往歴** : 虫垂炎手術 (23歳), 子宮筋腫手術 (33歳), 胆嚢結石症手術 (54歳), 両膝関節置換術 (66歳)。

**嗜好歴** : 喫煙歴なし, 飲酒歴なし。

**家族歴** : 特記事項なし。

**現病歴** : 54歳時の胆嚢摘出後より毎年1回上部消化管内視鏡検査または, 上部消化管造影検査を受けていた。1年前は上部消化管造影検査を施行され, 特に異常を指摘されていなかったが, 2009年2月, 特に誘因なく黒色便と吐血を認めたため近医を受診した。血液検査にて貧血があり, 上部消化管内視鏡検査で十二指腸潰瘍が認められたため, プロトンポンプ阻害薬による治療を開始した。その後, 黒色便は消失したが, 経過観察の上部消化管内視鏡検査で十二指腸の狭窄が認められたため, 2009年4月山口大学第一内科へ紹介となった。

**初診時身体所見** : 身長148cm, 体重44kg, 血圧

141/66mmHg, 脈拍70/min, 整, 顔色不良あり. 眼瞼結膜に軽度貧血あり. 眼球結膜に黄染なし. 胸部聴診上, 特記事項なし. 腹部は平坦・軟で自発痛・圧痛なし. その他, 特記事項なし.

初診時血液検査所見 (表1): 末梢血液検査上, Hbの低下, 総ビリルビンの軽度上昇を認めた. 腫瘍マーカーはCEA, CA19-9, DUPAN-2, Span-1いずれも正常範囲内であった.

上部消化管内視鏡検査 (図1): 十二指腸下行脚に内部に潰瘍形成を伴った全周性狭窄が認められた. 下行脚への内視鏡の挿入は困難であった. 潰瘍部からの活動性の出血は認められなかったため, 潰瘍底より1片生検を施行した. 生検結果は, Group V well-moderately differentiated adenocarcinomaであった.

上部消化管造影検査 (図2): ガストログラフィンによる造影検査で十二指腸下行脚に20mmにわたる全周性の不整狭窄を認めた.

腹部造影CT検査 (図3): 十二指腸下行脚の乳頭部近傍に径22×18mm大の腫瘤を認め, 十二指腸下行脚は全周性に不整狭窄を呈していた. 腫瘍と膵臓との境界は不明瞭であった. その他, 肝転移・肺転移は認めなかった. 膵周囲リンパ節に腫大を認めた. PET-CT: 腫瘍部と膵周囲のリンパ節2ヵ所にFDG集積が認められた.

以上より, 十二指腸癌と診断した. 十二指腸狭窄を伴っており, リンパ節転移が疑われたが, 遠隔転移は認めなかったため, 外科的切除を施行した. 術中, 十二指腸下行脚に腫瘍を触知した. 腫瘍の漿膜への露出は認めなかった. 膵頭十二指腸切除術 (pancreatoduodenectomy: PD) を施行し, 腫瘍を一塊として摘出し, Whipple法で再建を行った.

摘出標本 (図4): 十二指腸下行脚の粘膜面に中心に潰瘍を伴い狭窄した3型進行癌を認めた.

病理組織学的所見 (図5): 十二指腸を主座とする中分化型腺癌を認めた. 腫瘍は十二指腸粘膜から, 粘膜筋板を越え粘膜下層に浸潤し固有筋層に達し, 部位によっては膵周囲組織まで浸潤していた. 膵管・総胆管粘膜および十二指腸乳頭に腫瘍は認めなかった. リンパ節は, #13と#17リンパ節に転移を認めた.

以上より, 病期はInternational Union Against Cancer (UICC) 小腸癌の Staging に準じて

表1 入院時血液検査所見

RBC	415 × 10 <sup>4</sup> /μl	BUN	23 mg/dl
Hb	11.9 g/dl↓	Cre	0.55 mg/dl
WBC	5140 /μl	LDH	218 IU/l↑
Plt	17.5 × 10 <sup>4</sup> /μl	Na	143 mmol/l
TP	7.2 g/dl	K	4.0 mmol/l
Alb	4.3 g/dl	Cl	110 mmol/l
FBS	100 mg/dl		
T.Bil	1.5 mg/dl↑		
AST	22 IU/l	CEA	2.5 ng/ml
ALT	13 IU/l	CA19-9	21.5 U/ml
ALP	173 IU/l	DUPAN-2	25 U/ml
γ-GTP	13 IU/l	SPan-1	6.2 U/ml

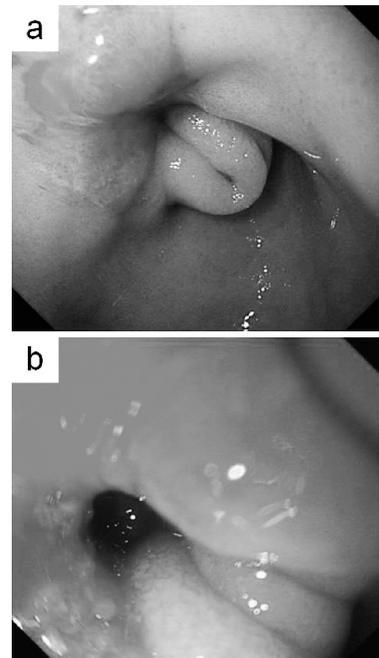


図1 上部消化管内視鏡検査

- a 十二指腸下行脚に潰瘍形成を伴った全周性狭窄が認められる。  
b 潰瘍の肛門側に強い狭窄を認め, 内視鏡の下行脚への挿入は困難である。

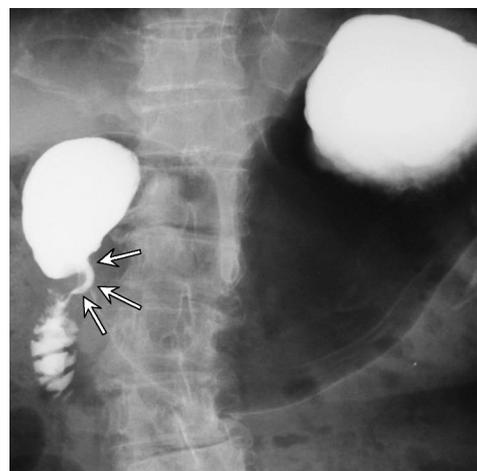


図2 上部消化管造影検査

十二指腸下行脚に全周性不整狭窄を認める (矢印).



図3 腹部造影CT検査

冠状断. 十二指腸下行脚の乳頭部近傍に径22×18mm大の腫瘤を認め, 十二指腸下行脚は全周性不整狭窄を呈している (矢印).

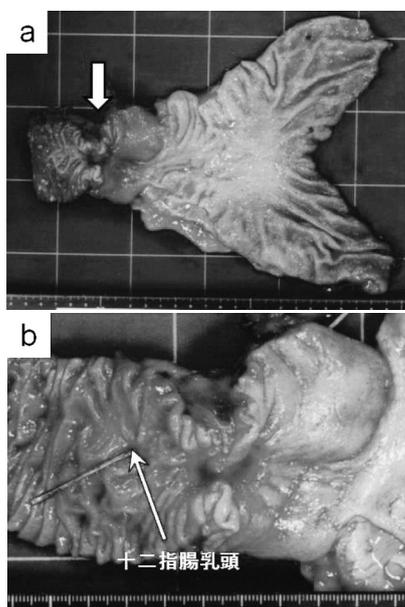


図4 摘出標本

- a 十二指腸下行脚粘膜面に3型進行癌を認める.
- b 腫瘍部拡大. 腫瘍と十二指腸乳頭との連続性は認められない.

T4N1M0 StageⅢと診断した. 術後, 中心静脈カテーテル感染を合併したが, 術後79日目に退院となった. 本例の十二指腸癌は一部で臍周囲組織に浸潤し, リンパ節転移も陽性であったため, 術後補助化学療法として, 1年間のゲムシタビン (1000mg/m<sup>2</sup>) 投与を行った. しかし, 術後13ヵ月の時点で局所再発, 肝転移, 肺転移, 腹膜播種にて再発し, 現在経過中である.

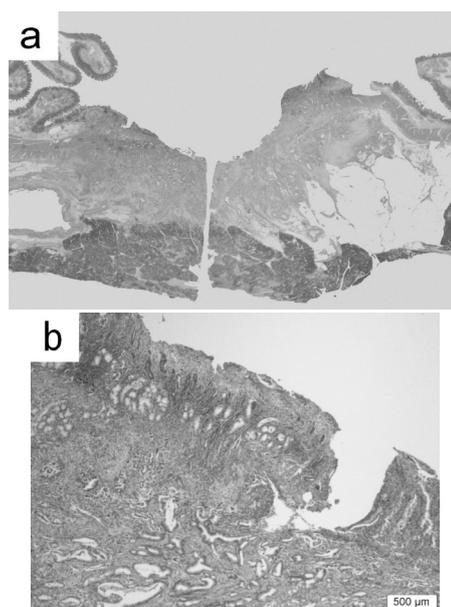


図5 病理組織学的所見

- a ルーベ像. 十二指腸に主座する腫瘍が認められる.
- b H.E.染色 (×40) 粘膜固有層から粘膜下層への浸潤部.

## Ⅱ 考察

十二指腸癌は小腸癌に含まれ, 小腸癌の中では, 十二指腸癌, 空腸癌, 回腸癌がそれぞれ63.2%, 20.2%, 14.8%と十二指腸癌が最多である<sup>2)</sup>. しかし, 小腸癌自体の頻度が全消化管癌の2.4%と少ないため, 十二指腸癌は比較的稀な疾患である. その頻度は, 消化器癌全体の0.35%と報告されている<sup>3)</sup>. 2006年の尾上ら<sup>3)</sup>の集計によれば, 本邦では73例の切除例が報告されているにすぎない. しかし, 十二指腸癌を含めた小腸癌の頻度は, 近年普及しつつあるダブルバルーン内視鏡検査, カプセル内視鏡検査, CTエンテロクリアーシスといった小腸の精査Modalityの開発により変化する可能性が示唆されている<sup>1, 4)</sup>.

十二指腸癌の発育・進展形式は, 大腸癌に類似するとされている<sup>5)</sup>. 癌の浸潤が粘膜内か粘膜下層にとどまる早期のものであれば, 約90%が隆起型であるが, それよりも深達度が深くなると周堤を有する潰瘍を形成し, 十二指腸の全周性狭窄をきたすようになる. 本症例は十二指腸の全周性狭窄を示しており, 進行癌としては一般的な肉眼型を示している. 本症例は, 1年前に上部消化管造影検査を施行されているが, 下行脚に狭窄像は指摘されていない. また, それ以前の上部消化管内視鏡検査では, 同部位

に病変を指摘することは困難であり、本病巣の発育、進展をRetrospectiveに検討することはできなかった。

当院での過去約11年間（1999年1月1日～2010年5月31日）の十二指腸癌の切除症例は、本症例を含めて10症例認められた（表2）。腫瘍の占拠部位は十二指腸でも、上部消化管内視鏡検査により観察可能な球部～下行脚に80%と偏在が認められた。上行脚に認められた症例は、近年我々の施設に導入されたダブルバルーン内視鏡検査によって指摘された病変であった。

十二指腸癌の5年生存率は、一般的にUICCによる病期分類でStage I 100%、Stage II 52%、Stage III 45%、Stage IV 0%であり、大腸癌や胃癌と比較し若干不良である<sup>6)</sup>。症例数は少ないが、表2に示すごとく内視鏡的切除を施行された4症例中3症例では再発を認めず、良好な予後を示している。一方で、Stage II以上の症例では外科的切除が施行され、S-1などによる術後補助化学療法が施行されているが、再発・死亡例が多く予後は不良である。Stage I症例の平均生存期間は28.2ヵ月、Stage II以上症例の平均生存期間は11.6ヵ月であった。よって、病期を

適切に診断し早期に治療を行う必要がある。本症例は、術前精査のPET-CTによってリンパ節転移の可能性が示唆され、摘出標本によって証明された。本症例からは、十二指腸癌のリンパ節転移の検索にPET-CTが有用である可能性が考えられた。

十二指腸癌の治療方針は、いまだコンセンサスに乏しいが、飯田ら<sup>7)</sup>は、腫瘍が粘膜内にあり内視鏡的に切除の可能なものには、内視鏡治療を施行し、粘膜下層に深に浸潤した腫瘍については原則的に外科的切除を施行すべきとしている。術式としては、PDもしくは幽門輪温存膵頭十二指腸切除術（pylorus preserving pancreatoduodenectomy：PpPD）が施行される。鈴木らの集計<sup>8)</sup>では、病変の主座が球部～下行脚の粘膜下層以深症例では16%に胃周囲リンパ節に転移を認めたが、水平部～上行脚の症例では胃周囲リンパ節に転移を認めなかったと報告している。よって、病変の主座が球部～下行脚であれば、胃周囲リンパ節郭清を伴うPDが適応となるが、水平部～上行脚に主座があれば、胃周囲リンパ節郭清を伴わないPpPDが適応となっている。本症例においては、術前精査により腫瘍の主座が下行脚に存在し、PET-CTからリンパ節転移

表2 当院における過去11年間（1999年1月1日～2010年5月31日）の十二指腸癌症例

症例	部位	肉眼型	深達度	分化度	Stage	治療	経過観察方法	生存(ヵ月)	転機
1) 73Female	球部	0-II a	M	well	Stage I	ESD	EGD only	50	無再発
2) 59Male	下行脚	0-II a	M	well	Stage I	PR	EGD only	39	無再発
3) 73Male	球部	0-II a	SM	well	Stage I	ESD後PD	EGD only	38	無再発
4) 74Male	球部	0-II a	M	well	Stage I	EMR	EGD only	5	死亡（下咽頭癌）
5) 75Female	球部	0-II a	M	well	Stage I	ESD	EGD only	9	無再発
6) 79Female	水平部	3	SI	moderately	Stage II	PpPD	S-1	11	再発
7) 66Male	下行脚	3	SI	well	Stage III	PD	UFT,S-1	20	死亡
8) 76Female	下行脚	3	SI	moderately	Stage III	PD	GEM	15	再発
9) 75Male	球部	3	SE	poorly	Stage III	PR	S-1+Taxol	5	死亡
10) 60Male	上行脚	3	SE	moderately	Stage IV	PR	S-1+CPT-11	7	腫瘍残存

M:mucosa, SM:submucosa, SI:invasion to the other organ, SE:penetration of the serosa  
ESD:endoscopic submucosal dissection, PR:partial resection, EMR:endoscopic mucosal resection  
EGD:esophagogastroduodenoscopy, GEM:gemcitabine, CPT-11:irinotecan  
PD:pancreato duo denectomy, PpPD:pylorus preserring PD

表3 進行小腸癌に対する全身化学療法

著者	年度	study	n	chemotherapy	RR (%)	Median OS (month)
Suenaga <sup>14)</sup>	2009	Retrospective study	10	5-FU single agent	10	12
Overman <sup>13)</sup>	2008	Retrospective study	29	5-FU + platinum	41	14.8
			51	various agents	16	12
Overman <sup>12)</sup>	2008	Prospective study	30	CAPOX	50	20.4
Fishman <sup>11)</sup>	2007	Retrospective study	44	various agents	29	18.6

RR:response rate, OS:overall survival, CAPOX:capecitabine+oxaliplatin

の可能性が示唆されたことで、胃周囲リンパ節郭清を伴うPDが施行された。さらに病期が進み、十二指腸における狭窄、閉塞によって食物通過障害を呈する症例に対しては、十二指腸部分切除術や胃空腸吻合といったバイパス術の適応と考えられる。

十二指腸癌の予後不良因子として、リンパ節転移陽性、非切除例が挙げられている<sup>6, 9)</sup>。よって、非切除例や切除例でもリンパ節転移が認められる症例については、補助化学療法が施行されるべきであるが、薬剤の選択については、一定のコンセンサスが得られていない。Swartzら<sup>10)</sup>は十二指腸癌に対する術後補助化学療法は5年生存率を改善しないものの、平均生存期間を延長させようと報告している。化学療法のレジメンは大腸癌、胃癌に準じて5-fluorouracil (5-FU)を中心に使用している施設が多いが、さらに白金製剤であるオキサリプラチンを5-FUと組み合わせることで奏効率を向上させようとの報告も認められる<sup>1)</sup>。一方でFishmanら<sup>11)</sup>は5-FU系単剤治療と比較しゲムシタピンを含むレジメンの奏効率が高かったと報告している。近年施行された小腸癌に対する術後補助化学療法のProspective/Retrospective Study (表3<sup>11, 12, 13, 14)</sup>)によれば、5-FU系に白金製剤を組み合わせたレジメン、もしくはゲムシタピンを含むレジメンを選択することが局所コントロールに有用と報告されている。本症例は、70歳代後半と高齢であり、また、患者が外来での術後補助化学療法を希望されたため、ゲムシタピンによる外来化学療法を施行することにした。十二指腸癌に対する単剤化学療法としてS-1の投与が挙げられるが、当院での経験を含め、S-1を含むレジメンの成績は良好ではない<sup>15)</sup>。

十二指腸癌に対する治療法のコンセンサスはいまだ得られていないが、これまでの文献および自験例の検討から、粘膜内早期癌に対しては内視鏡的切除術を施行し、内視鏡的切除不能例に対しては、外科的切除に術後補助化学療法を追加することが適切であると考えられた。補助化学療法としては、5-FU系に白金製剤を組み合わせたレジメン、もしくはゲムシタピンを含むレジメンの有用性が示唆されているが生命予後改善は不明であるため、長期予後を比較した症例の集積が必要であると考えられた。

### Ⅲ 結 語

外科的に切除し、ゲムシタピンによる術後補助化学療法を追加したが再発を来した十二指腸癌の症例を報告した。

本論文の要旨は、第93回日本消化器病学会中国支部例会(2010年6月, 下関)にて発表した。

### 引用文献

- 1) Overman MJ. Recent Advances in the Management of Adenocarcinoma of the Small Intestine. *GI Research* 2009 ; 3 : 90-96.
- 2) Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. Adenocarcinoma of the small bowel. Review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. *Cancer* 2000 ; 86 : 2693-2707.
- 3) 尾上俊介, 加藤岳人, 柴田佳久, 鈴木正臣, 尾上重巳, 長澤圭一, 吉原 基, 田口泰郎, 安藤晴光, 白井弘明. 原発性十二指腸癌自験例10例の臨床病理学的検討. *日本消化器病学会雑誌* 2006 ; 39 : 1458-1463.
- 4) Pilleul F, Penigaud M, Milot L, Saurin JC, Chayvialle JA, Valette PJ. Possible Small-Bowel Neoplasms: Contrast-enhanced and Water-enhanced Multidetector CT Enteroclysis. *Radiology* 2006 ; 241 : 796-801.
- 5) 生越喬二. B.胃・十二指腸の腫瘍性疾患 28.十二指腸癌. *外科治療* 2007 ; 96 : 473-476.
- 6) Barnes GJ, Romero L, Hess KR, Curley SA. Primary Adenocarcinoma of the Duodenum: Management and Survival in 67 Patients. *Ann Surg* 1994 ; 1 : 73-78.
- 7) 飯田通久, 上野富雄, 吉田 晋, 鈴木伸明, 良沢昭銘, 岡 正朗. 十二指腸悪性腫瘍 治療の実際. *消化器外科* 2009 ; 32 : 787-792.
- 8) 鈴木 亮, 松井則親, 西健太郎, 山下晃正, 松岡隆久, 守田知明. 幽門輪温存瘳頭十二指腸切除を施行した第4部原発十二指腸癌の1例. *消化器外科* 2005 ; 38 : 429-434.
- 9) Struck A, Howard T, Chiorean EG, Clarke JM, Riffenburgh R, Cardenes HR. Non-Ampullary Duodenal Adenocarcinoma: Factors Important

- for Relapse and Survival. *J Surg Oncol* 2009 ; 100 : 144-148.
- 10) Swartz MJ, Hughes MA, Frassica DA, Herman J, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD, Cameron JL, Donehower RC, Laheru DA, Hruban RH, Abrams RA. Adjuvant Concurrent Chemoradiation for Node-Positive Adenocarcinoma of the Duodenum. *Arch Surg* 2007 ; 142 : 285-288.
- 11) Fishman PN, Pond GR, Moore MJ, Oza A, Burkes RL, Siu LL, Feld R, Gallinger S, Greig P, Knox JJ. Natural History and Chemotherapy Effectiveness for Advanced Adenocarcinoma of the Small Bowel: A Retrospective Review of 113 Cases. *Am J Clin Oncol* 2006 ; 29 : 225-231.
- 12) Suenaga M, Mizunuma N, Chin K, Matsusaka S, Shinozaki E, Oya M, Ueno M, Yamaguchi T, Muto T, Konishi F. Chemotherapy for small-bowel adenocarcinoma at a single institution. *Surg Today* 2009 ; 39 : 27-31.
- 13) Overman MJ, Kopetz S, Wen S, Hoff PM, Fogelman D, Morris J, Abbruzzese JL, Ajani JA, Wolff RA. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer* 2008 ; 113 : 2038-2045.
- 14) Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin R, Lin E, Morris JS, Eng C, Abbruzzese JL, Wolff RA. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2598-2603.
- 15) 谷口仁章, 大久保恵太, 大塚正久, 秋武宏規, 前川貴代, 吉岡慎一, 濱直樹, 柏崎正樹, 辻江正樹, 小西宗治, 戎井力, 藤本高義. 再発十二指腸癌に対しPaclitaxel投与が奏効した1例. *癌と化学療法* 2009 ; 36 : 2315-2317.

## A Case of Duodenal Carcinoma Treated by Surgery and Adjuvant Therapy with Gemcitabine.

Munetaka NAKAMURA, Jun NISHIKAWA, Shu KIYOTOKI, Mari SAITO, Kouichi HAMABE, Takeshi OKAMOTO, Takahiro YAMASAKI<sup>1)</sup>, Kazuhiko SAKAMOTO<sup>2)</sup>, Masaaki OKA<sup>2)</sup>, Toshikazu GONDO<sup>3)</sup> and Isao SAKAIDA

Gastroenterology and Hepatology (Internal Medicine I.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 1) Department of Gastroenterological Endoscopy, Yamaguchi University Hospital, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 2) Digestive Surgery and Surgical Oncology (Surgery II.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 3) Department of Surgical Pathology, Yamaguchi University Hospital, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

## SUMMARY

We report a rare case of duodenal carcinoma treated by surgery. A 70-year-old level woman presented blacky stool and vomiting. Esophagogastroduodenoscopy revealed stenosis of duodenum, and she was referred to our hospital for further examination and treatment. Abdominal computed tomography scanning showed a mass that was located in the 2nd portion of the duodenum. Pathological examination by endoscopic biopsy revealed adenocarcinoma. Pancreatoduodenectomy was performed and histological diagnosis was primary duodenal adenocarcinoma. Although we added adjuvant chemotherapy by gemcitabine, metastatic lesions were found in the lung, liver and peritonium 13 months after surgery.