

K-net がん治療の最前線 『膵癌』

手術不能膵癌に対する 内視鏡的診断・治療と 化学療法

広島市立広島市民病院
内科 植木 亨

『膵癌』をインターネットで検索してみると・・・



ウィキペディア
フリー百科事典

ナビゲーション

- メインページ
- コミュニティ・ポータル
- 最近の出来事
- 最近更新したページ
- おまかせ表示
- アップロード (ウィキメディア・コモンズ)
- ウィキペディアに関するお問い合わせ

ヘルプ

- ヘルプ
- 井戸端
- お知らせ
- バグの報告
- 寄付

ログインまたはアカウント作成

本文 ノート 編集 履歴

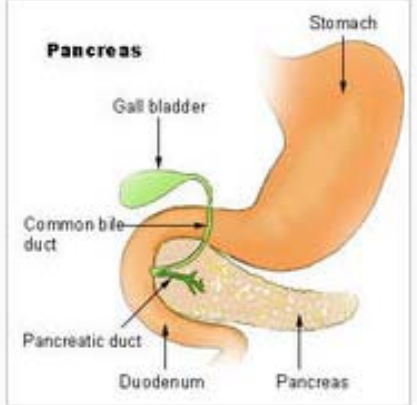
膵癌

出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』



ご自身の健康問題に関しては、専門の医療機関に相談してください。免責事項
もお読みください。

膵癌(すいがん)は**膵臓**から発生した**悪性腫瘍**である。膵臓癌(すいぞうがん)とも呼ぶ。早期発見が非常に困難な上に進行が早く、きわめて予後が悪い。このことから「癌の王様」と言われている。



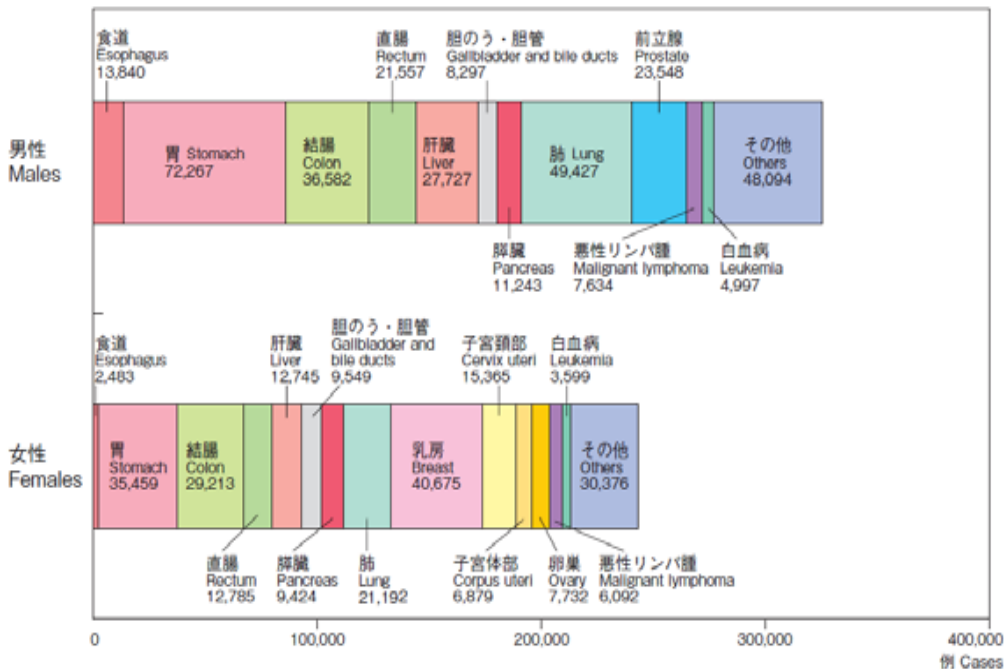
膵臓(Pancreas)の位置。膵頭部に**総胆管(Common bile duct)**が走行しており、これが癌に巻き込まれると**黄疸**が出現する。



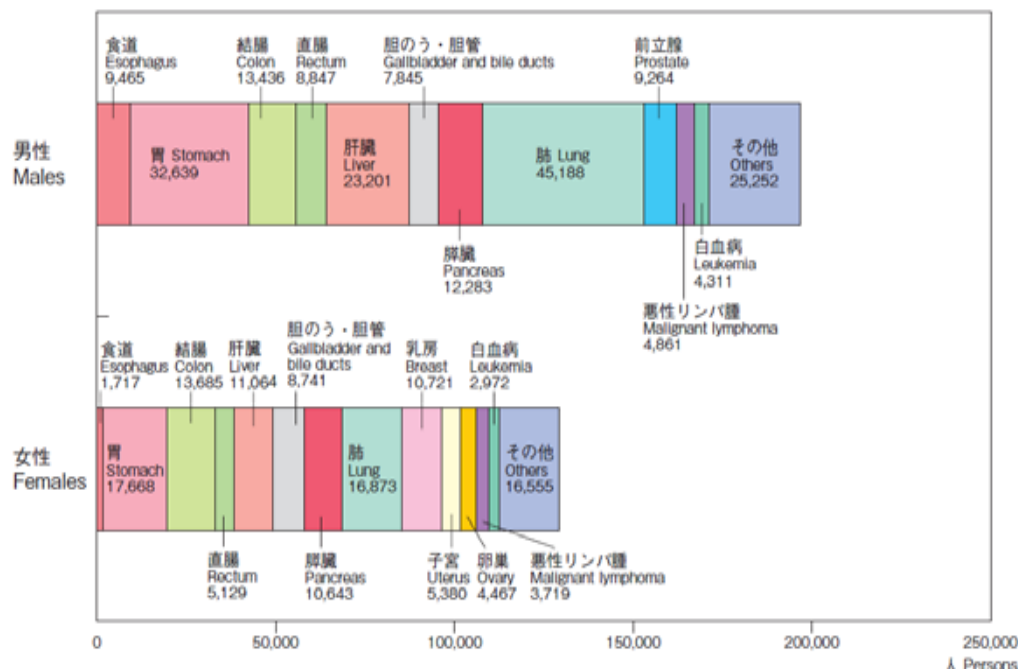
癌の王様？

膵癌の罹患率と死亡率

4 部位別がん罹患数 (2001年)
Number of Incidence by Cancer Site (2001)



1 部位別がん死亡数 (2005年)
Number of Deaths, by Cancer Site (2005)



罹患数20667人(2001年)7位

死亡数22926人(2005年)5位

ちなみに、胃癌は107726人1位

50307人2位

膵癌の自覚症状

- ・ 自覚症状の種類や程度は、腫瘍の発生部位や大きさ、進展度などにより異なる。
- ・ 膵癌の初発症状として最も頻度が高いのは腹痛、腰背部痛などの疼痛であり、最初は鈍痛であるが、腫瘍の進展とともに増強する。
- ・ 膵頭部に癌が発生した場合には黄疸で発見されることも多い。
- ・ その他、食思不振、全身倦怠、腹部膨満感などがよく認められる症状であるが、**膵癌に特異的な症状はなく、症状が出た時には大半が進行がんになっている。**

膵癌初発症状

腹痛	32.0%
黄疸	18.1%
腰背部痛	6.3%
食思不振	6.0%
体重減少	4.0%
全身倦怠	4.0%
嘔吐	1.8%
腫瘍	0.8%
なし	7.4%
不明	13.2%

膵癌登録委員会・膵癌全国登録調査報告
(20年間の総括)・膵臓,18: 97-169, 2003

なぜ膵癌は難治性癌なのか？

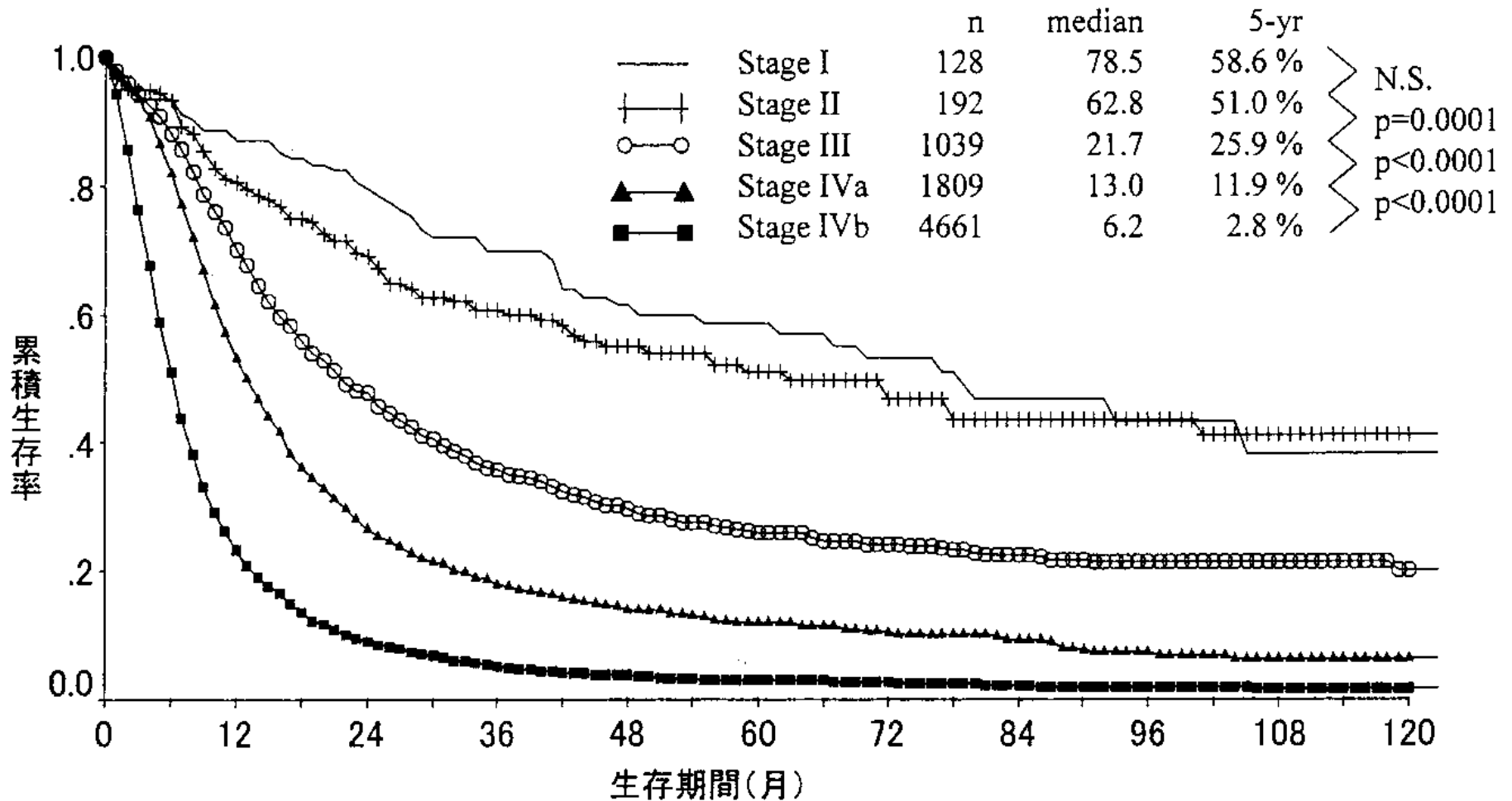
・早期発見が困難！！

- 特有な症状がない
はっきりとしたrisk factorがつかまれていない
有用なスクリーニング検査が存在しない

・進行癌に対する有効な治療がない！！

- 手術以外に長期生存が得られる治療がない
手術例も高率に再燃する
著効する化学療法が存在しない
(GEM, S-1の出現により多少改善)

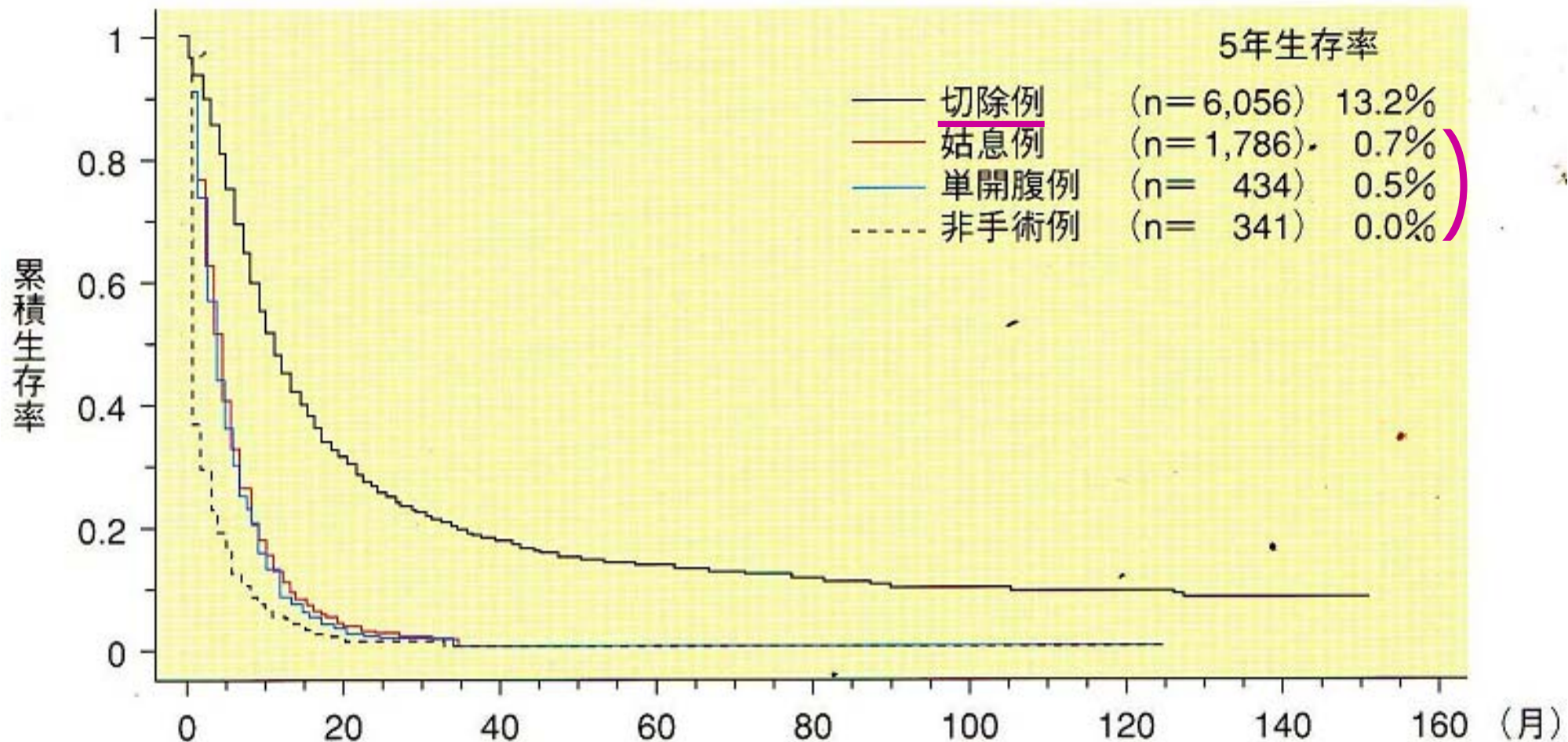
Stageと予後



Stage I は4%と少なく, stage IVb が83%

膵癌登録委員会・膵癌全国登録調査報告
(20年間の総括)・膵臓, 18: 97-169, 2003

治療法と予後



長期生存が期待できるのは切除例のみ

膵癌全国登録調査報告膵臓 16 2001

Hiroshima City Hospital

膵癌に対する胆膵内科医の役割

- ・ 膵癌早期発見のための , high risk群の
設定とfollow up
- ・ 正確な診断 (組織診と進展度) と治療方針
の決定
- ・ 手術不能膵癌における , 閉塞性黄疸や
十二指腸閉塞に対する内視鏡的緩和医療
- ・ 手術不能膵癌に対する化学療法や化学
放射線療法による予後やQOLの改善

膵癌診療の最前線と当科の取り組み

- ・ 膵癌早期発見のための , high risk群の設定とfollow up
 - 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN: intraductal papillary mucinous neoplasma) について
- ・ 正確な診断 (組織診と進展度) と治療方針の決定
 - 超音波内視鏡下穿刺術 (EUS-FNA) による , 膵腫瘤に対する組織診断
- ・ 手術不能膵癌における , 閉塞性黄疸や十二指腸閉塞に対する内視鏡的緩和医療
 - 内視鏡的胆管ステント , 内視鏡的十二指腸ステント , 超音波内視鏡下胆管ドレナージ
- ・ 手術不能膵癌に対する化学療法や化学放射線療法による予後やQOLの改善
 - GEM , GEM + S-1併用療法の検討とGEMを増感剤とした放射線化学療法

膵癌診療の最前線と当科の取り組み

- ・ 膵癌早期発見のための , high risk群の設定とfollow up
 - **膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN: intraductal papillary mucinous neoplasma) について**
- ・ 正確な診断 (組織診と進展度) と治療方針の決定
 - **超音波内視鏡下穿刺術 (EUS-FNA) による , 膵腫瘤に対する組織診断**
- ・ 手術不能膵癌における , 閉塞性黄疸や十二指腸閉塞に対する内視鏡的治療
 - **内視鏡的胆管ステント , 内視鏡的十二指腸ステント , 超音波内視鏡下胆管ドレナージ**
- ・ 手術不能膵癌に対する化学療法や化学放射線療法による予後やQOLの改善
 - **GEM , GEM + S-1併用療法の比較検討とGEMを増感剤とした放射線化学療法**

科学的根拠に基づく

膵癌 診療ガイドライン

2006年版

構造化抄録
CD-ROM付

編集

日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン作成小委員会



金原出版株式会社

膵癌の危険因子 は何か？

1. 家族歴：膵癌(13倍)，遺伝性膵癌症候群(4.46倍)
2. 合併疾患：糖尿病(2.1倍)，慢性膵炎(4-8倍)，遺伝性膵炎(53倍)
3. 嗜好：喫煙(約2倍)
(RCTよりみた膵癌発症の危険率)

Hiroshima City Hospital

病態・治療に迫る肝胆膵専門誌

消化器画像

2007 Vol.9
No.4

Journal of Gastroenterological Imaging

特集

IPMNと通常型膵管癌の合併は稀か？

序／IPMNと通常型膵管癌の合併に関する事実と問題点

IPMNと通常型膵管癌の合併

病理学の立場からみたIPMNの発生した膵の変化—通常型膵管癌の発生母地といえるか

病理医からみたIPMNと通常型膵管癌合併の問題点と鑑別のポイント

主題症例

4年の経過でIPMNに浸潤性膵管癌の合併を認めた1例

分枝型IPMNの頭側主膵管内に併発した小膵癌の1例

副膵管領域に進展する上皮内癌を合併した膵頭部分枝型IPMNの1例

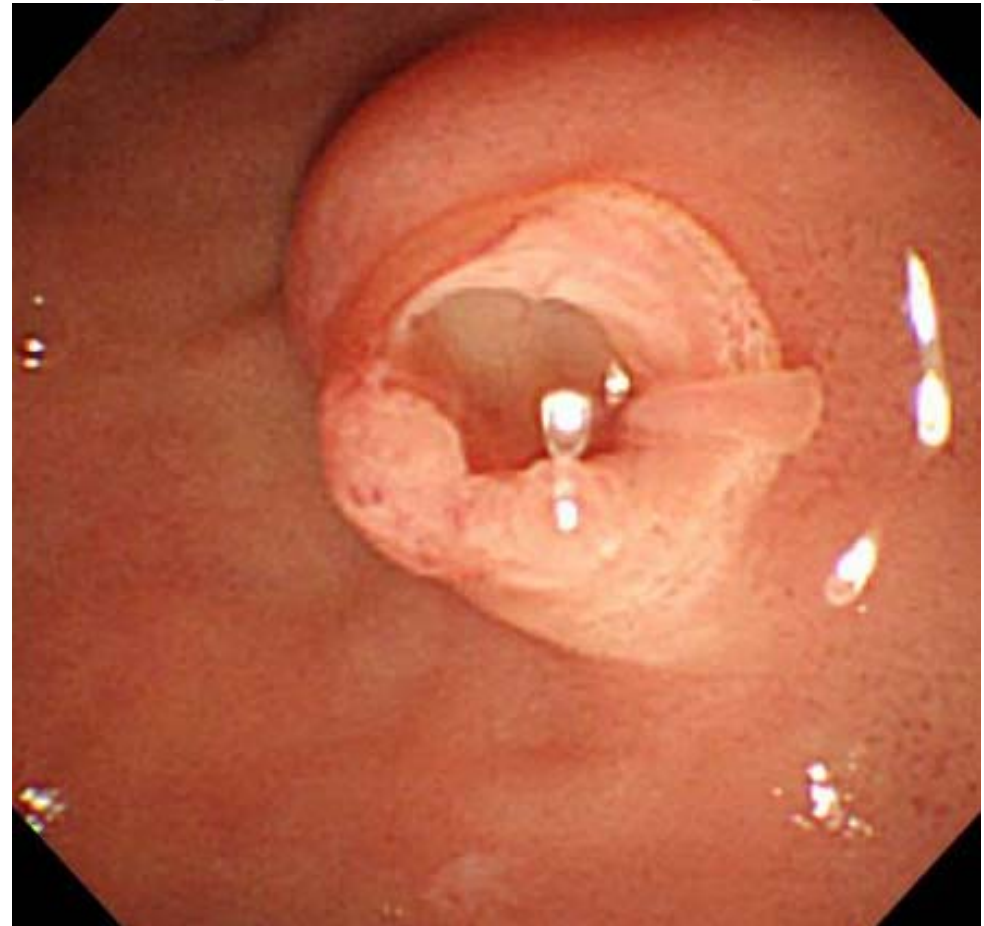
IPMNと通常型膵管癌が隣接して存在した3例—画像所見と病理

座談会

IPMNと通常型膵管癌の合併—病理の抱える問題点 (臨床からの質問)

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN: intraductal papillary mucinous neoplasma) とは？ (以下IPMN)

1996年WHOは、粘液を産生する嚢胞性膵腫瘍をIPMNとMCN (mucinous cystic neoplasma: 粘液性嚢胞腫瘍) の2群に分類。その後、種々の分類を経て、2006年6月国際膵臓学会ワーキンググループにより、IPMN/MCN国際診療ガイドラインが発表され、概念の整理がされた。



International Consensus Guidelines for Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas

Masao Tanaka^a Suresh Chari^b Volkan Adsay^c
Carlos Fernandez-del Castillo^d Massimo Falconi^e Michio Shimizu^f
Koji Yamaguchi^a Kenji Yamao^g Seiki Matsuno^h

^aDepartment of Surgery and Oncology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ^bDepartment of Gastroenterology, Mayo Clinic, Rochester, Minn., USA; ^cDepartment of Pathology, Wayne State University and The Karmanos Cancer Center, Harper Hospital, Detroit, Mich., USA;

^dDepartment of Surgery, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Mass., USA;

^eDepartment of Surgery, Verona University, Verona, Italy; ^fDepartment of Pathology, Saitama Medical School, Saitama, Japan; ^gDepartment of Gastroenterology, Aichi Cancer Center, Nagoya, Japan, and

^hDepartment of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan

International Consensus Guidelines for
Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and
Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas

IPMN/MCN 国際診療ガイドライン

〈日本語版・解説〉

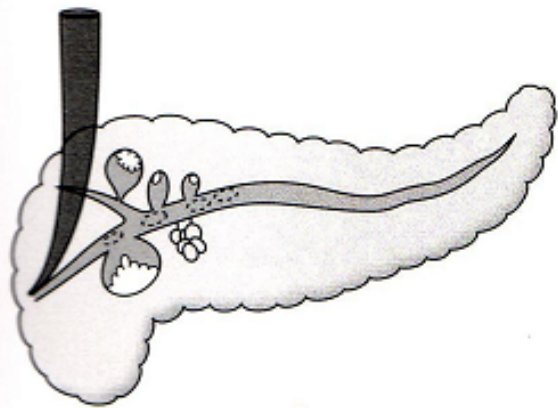
著 国際膵臓学会ワーキンググループ

〔代表：田中雅夫〕

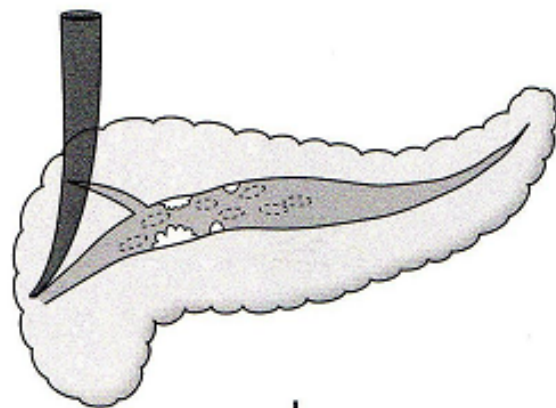
訳・解説 田中雅夫



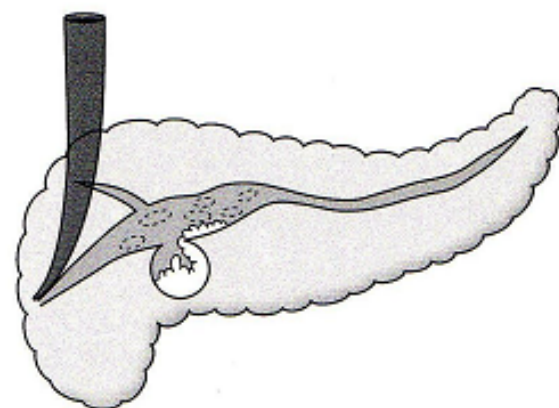
医学書院



a



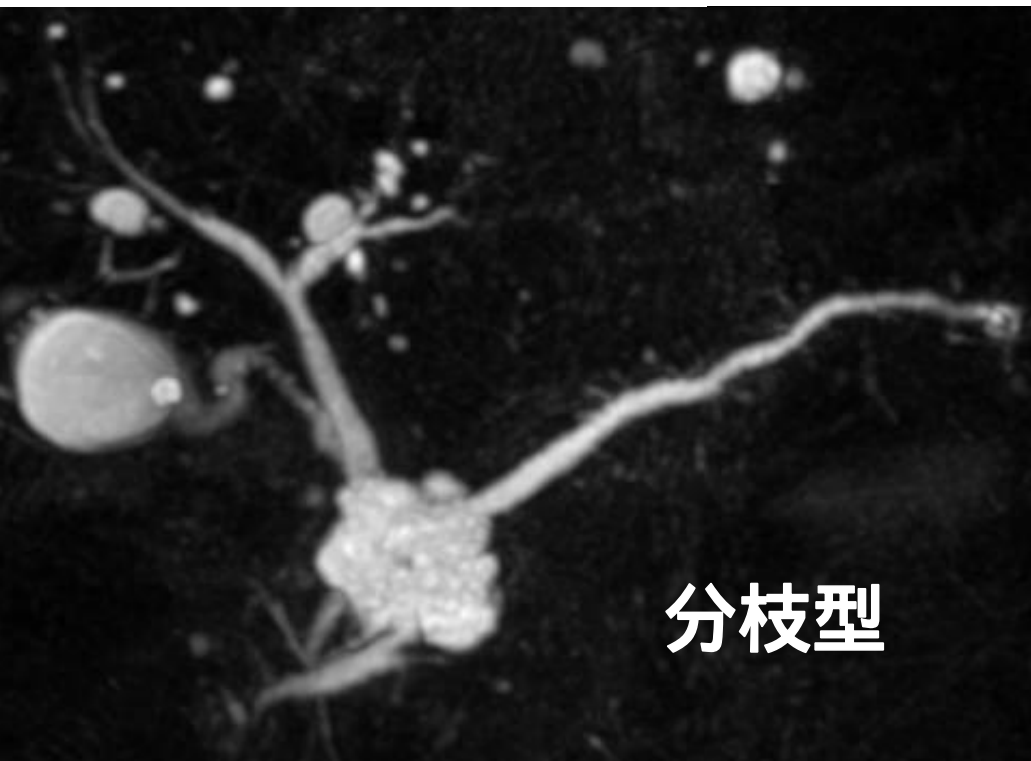
b



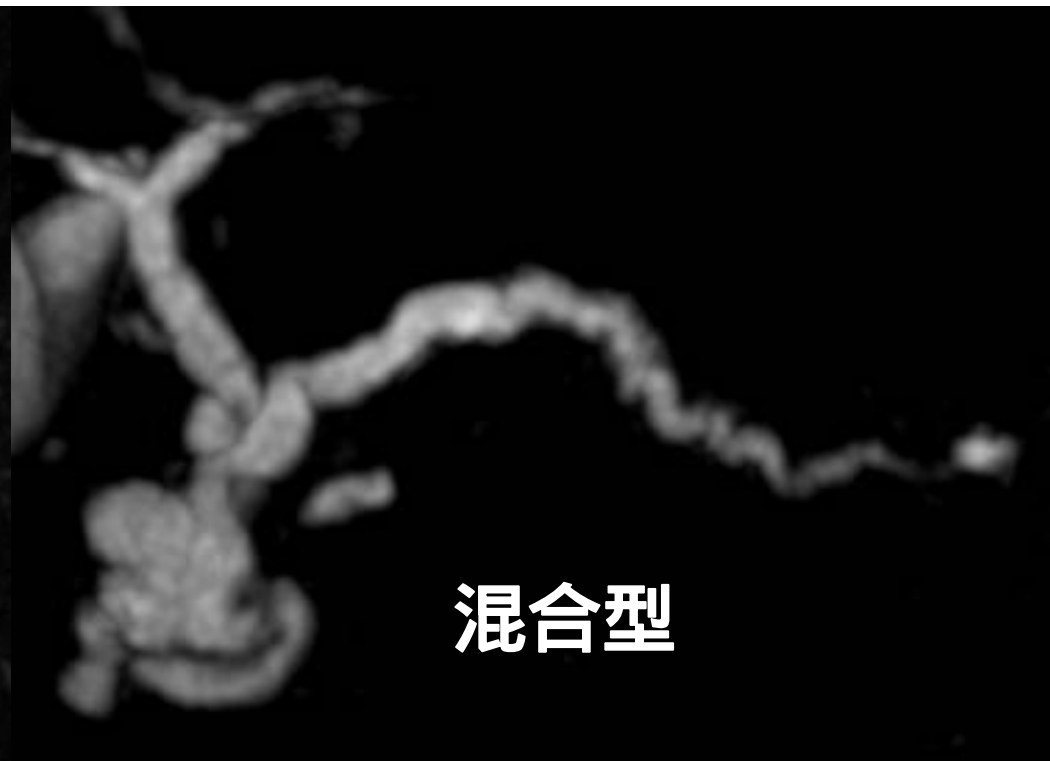
c

図1 IPMNの型分類

a) 分枝型, b) 主膵管型, c) 混合型。



分枝型



混合型

手術例における上皮内癌を含む悪性の頻度

Table 2. Malignancy in main duct IPMNs (including the mixed type IPMN)

主膵管型70%
(浸潤癌43%)
→ 手術

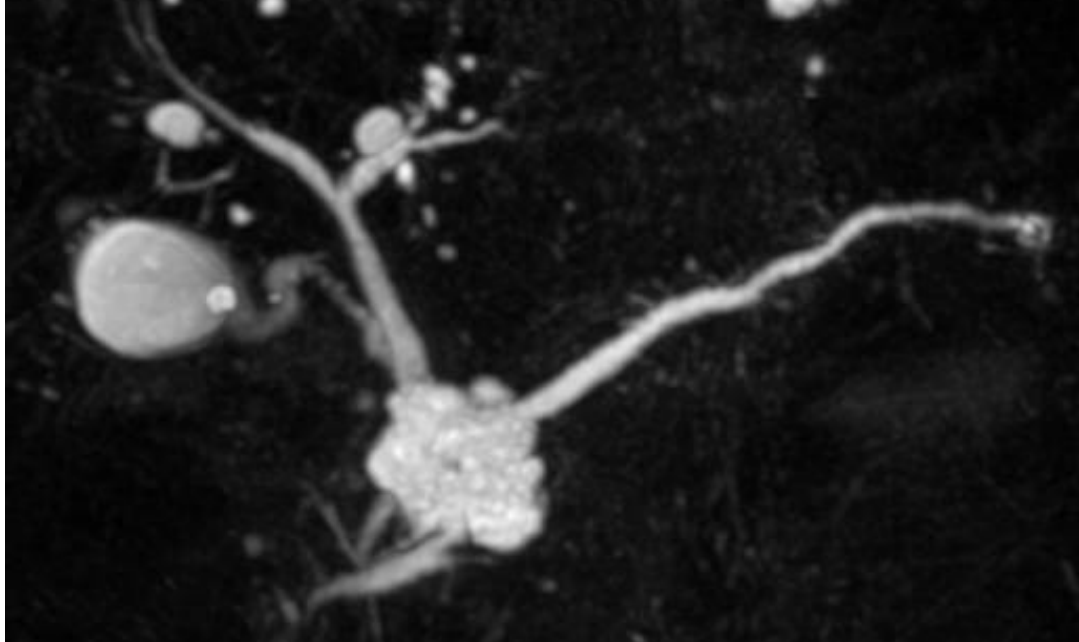
Reference (first author)	Year published	Patients	Malignant including CIS, %	Invasive malignancy, %
Kobari [16]	1999	13	92	23
Terris [17]	2000	30	57	37
Doi [18]	2002	12	83	Not stated
Matsumoto [19]	2003	27	63	Not stated
Choi [20]	2003	34	85	Not stated
Kitagawa [21]	2003	37	65	54
Sugiyama [22]	2003	30	70	57
Sohn [23]	2004	69	Not stated	45
Salvia [24]	2004	140	60	42
Mean of all series			70	43

Table 3. Malignancy in branch duct IPMNs

分枝型25%
(浸潤癌15%)
→ 経過観察？

Reference (first author)	Year published	Patients	Malignant including CIS, %	Invasive malignancy, %
Kobari [16]	1999	17	31	6
Terris [17]	2000	13	15	0
Doi [18]	2002	26	46	Not stated
Matsumoto [19]	2003	16	6	Not stated
Choi [20]	2003	12	25	Not stated
Kitagawa [21]	2003	26	35	31
Sugiyama [22]	2003	32	40	9
Sohn [23]	2004	60	Not stated	30
Mean of all series			25	15

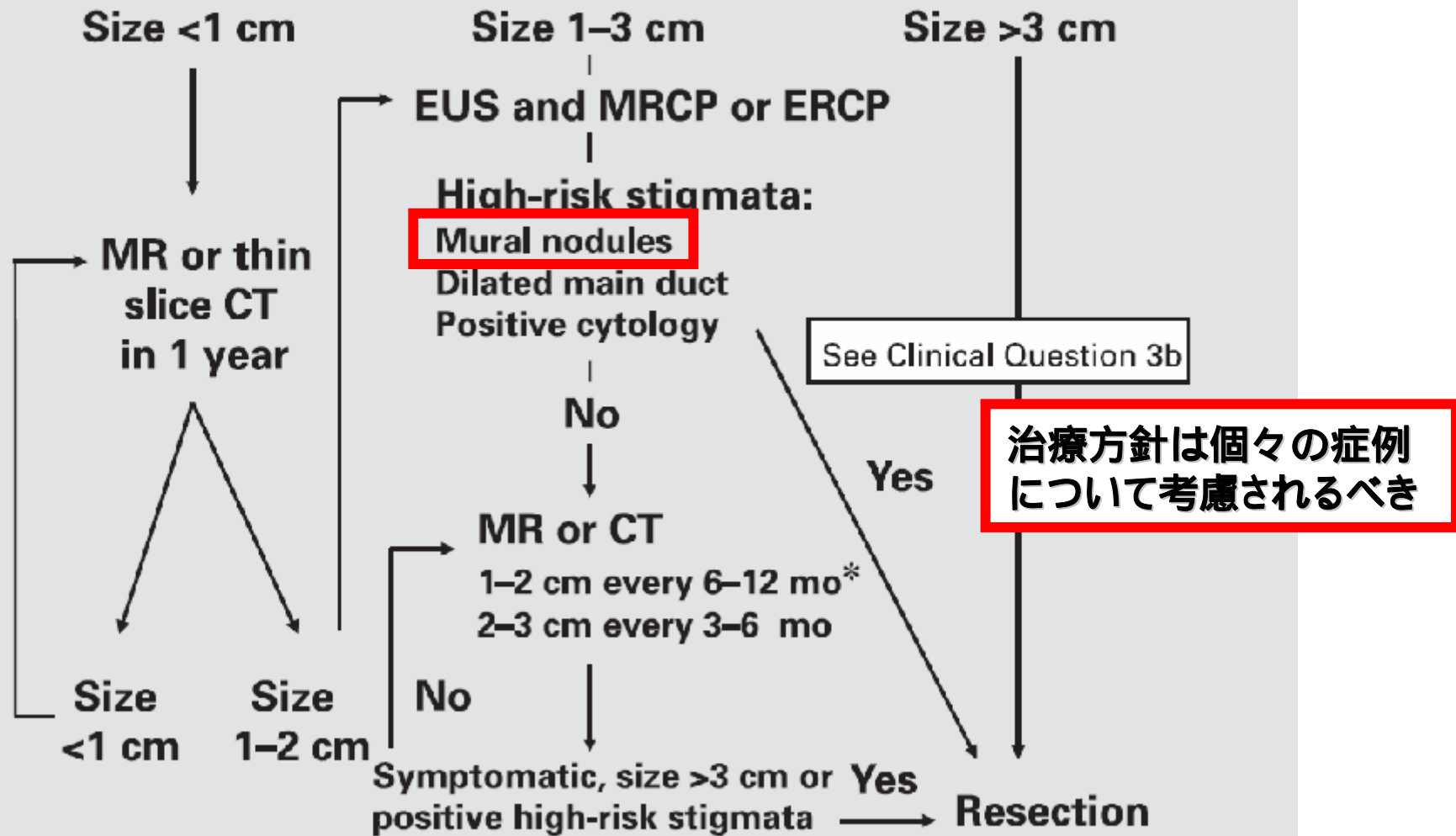
分枝型IPMNの特徴



Characteristic		Branch duct IPMN
Gender (% female)	男性	～30%
Age (decade)	高齢者	6th and 7th
Location (% body/tail)	頭部	～30%
Common capsule	被膜・石灰化なし	No
Calcification		No
Gross appearance		Grape-like
Internal structure	ぶどうの房状	Cyst by cyst
Pancreatic duct communication	主膵管と交通あり	Yes (though not always demonstrable)
Main pancreatic duct		Normal, or if dilated, suggests combined type

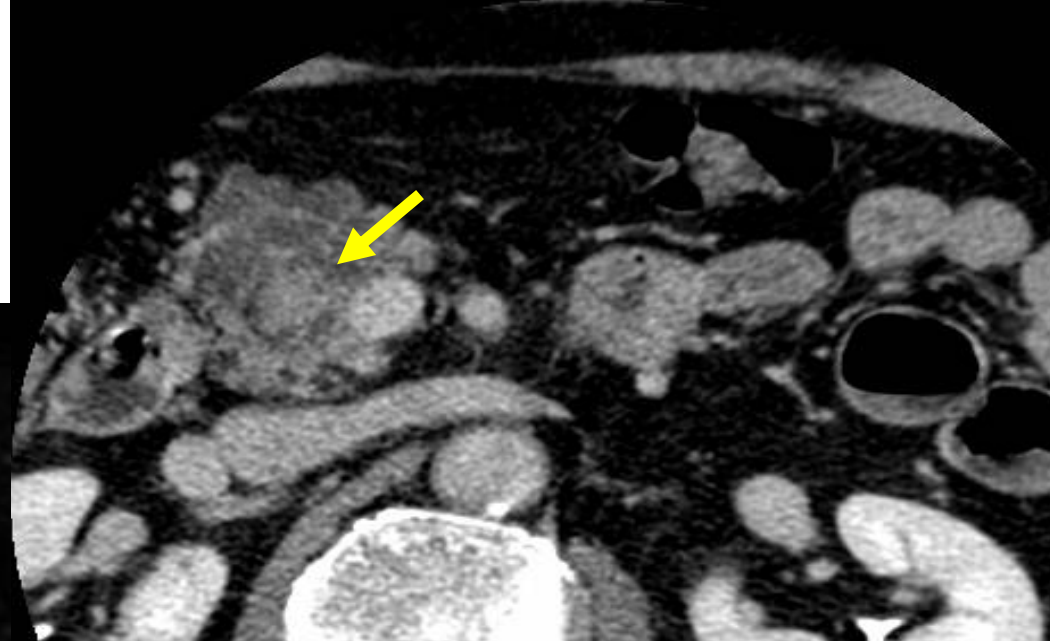
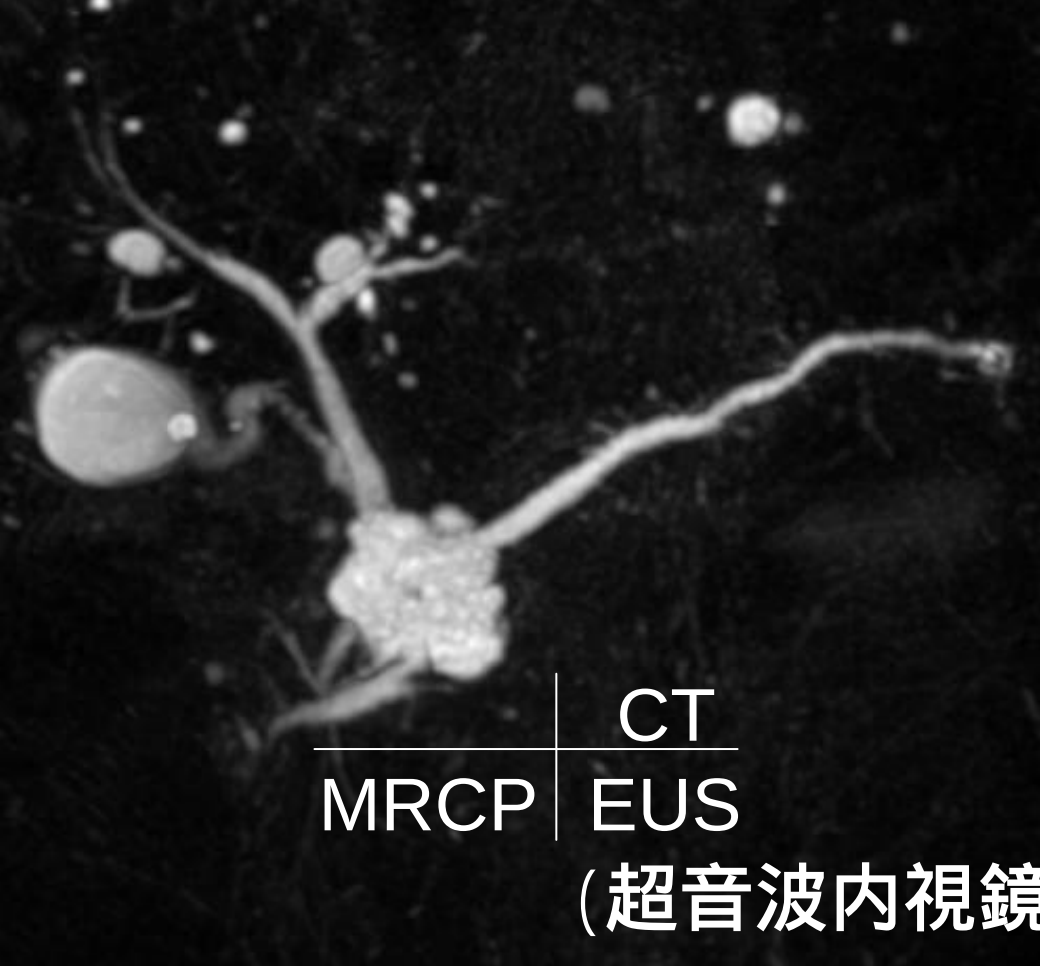


分枝型IPMN経過観察法



分枝型IPMN典型例 手術にて非浸潤癌

62歳 男性 6年前からIPMN



IPMNの経過観察中に悪性腫瘍の発生に 注意する必要があるか？

6c. Should care be taken to the possible occurrence of other malignant neoplasms in patients with IPMNs on follow-up?

There have been several reports in the English literature describing the high prevalence of malignant neoplasms in patients with IPMNs but not in those with MCNs. Yamaguchi et al. [85] reported that 27% of 48 patients with IPMNs had synchronous or metachronous malignant neoplasms in the stomach, colon, rectum, lung, breast, liver, but only in 5% of 21 patients with MCNs. Sugiyama and Atomi [71] also documented that 32% of 42 patients with IPMNs developed extrapancreatic malignant neoplasms. Adsay et al. [72] found a history of another malignancy in 29% or 8 of 28 patients with IPMNs. Osanai et al. [86] gave a 24% prevalence of extrapancreatic malignancies in a large series of 148 patients with IPMNs. Furthermore, Yamaguchi et al. [70] reported synchronous or metachronous occurrence of pancreatic cancer of ordinary type in the pancreas harboring IPMNs. Although there is not yet definitive evidence, care should be taken to the possible occurrence of malignant neoplasms in the pancreas and other organs in patients with IPMNs on follow-up.

IPMNの他臓器癌の合併は、
約20-40%と報告され、さらに
通常型膵癌の合併は10%程
度と報告されている。

明確なエビデンスは蓄積されて
いないが、IPMNの経過観察
中には膵や他臓器の悪性腫
瘍の発生に十分注意する必要
があると言える。

当科にて6ヶ月以上経過観察 した分枝型IPMNの 膵癌および他臓器癌合併 についての検討

広島市立広島市民病院
内科 植木 亨



【当院における現在までの分枝型 IPMNの経過観察法】

- ・初発時，診断のため可能な限り，腹部US，CT，MRCP，EUS（超音波内視鏡），ERCPを施行．
- ・明らかに，手術適応でない症例（嚢胞径＜20mmなど）はERCPは未施行のことも．
- ・経過観察症例は患者負担と被曝を考慮し，
6ヶ月毎の，MRCP 腹部US交互を基本とし，
2-3年に1度程度EUS・MDCTを施行．
- ・経過中変化あれば，ERCP・膵液細胞診．



【対象と方法】

当科において、6ヶ月以上、画像的に経過観察可能であった分枝型IPMN 90例の、患者背景、他臓器癌、膵癌の合併、および予後についてretrospectiveに検討した。



【結果】

膵IPMN分枝型

症例	90例
年齢 [*]	62 (45-86)
男:女	42:48
腫瘍局在 頭部:体尾部:全体	39:37:14
単発:多発	47:43
他臓器癌合併	37例 (41.1%)
膵癌合併	3例 (3.3%)
多重癌	3例 (3.3%)

* 中央値 (range)

他臓器癌合併例詳細

診断時期	IPMN診断時	経過観察中
症例数 (重複例あり)	32例 (35.6%)	6例 (6.7%)
	胃癌9例	胃癌4例
	大腸癌6例	肺癌2例
	膀胱癌5例	胆管癌1例
他臓器癌詳細 (重複例あり)	肝癌4例	→いずれも
	子宮癌4例	治癒切除
	肺癌3例	(胆管癌は再発)
	前立腺癌3例	
	悪性リンパ腫1例	



膵癌合併例詳細 (全例手術施行)

3/90例 (3.3%)	年齢性	観察期間 (月)	膵癌局在	膵癌径 (mm)	嚢胞局在	前回検査	発見理由	stage	予後 (月)
	68 m	18.6	頭部	35	体部	3ヶ月前 US	黄疸	a	死 26
	53 f	60.9	頭部	25	全体	6ヶ月前 MRI	黄疸		生 9.2
	69 m	10.0	頭部	21	体部	6ヶ月前 MRI	胆膵管 拡張		生 4.6

再発あり



【予後】

膵IPMN分枝型90例

経過観察80例

手術10例

(IPMN7例, 膵癌3例)

観察期間(月)

37(7-117)

術後23(19-53)

中央値(range)

3例不明以外

併存胆管癌の再発

予後

全例生存中

と通常型膵癌の再発で
2例死亡, 他は生存中

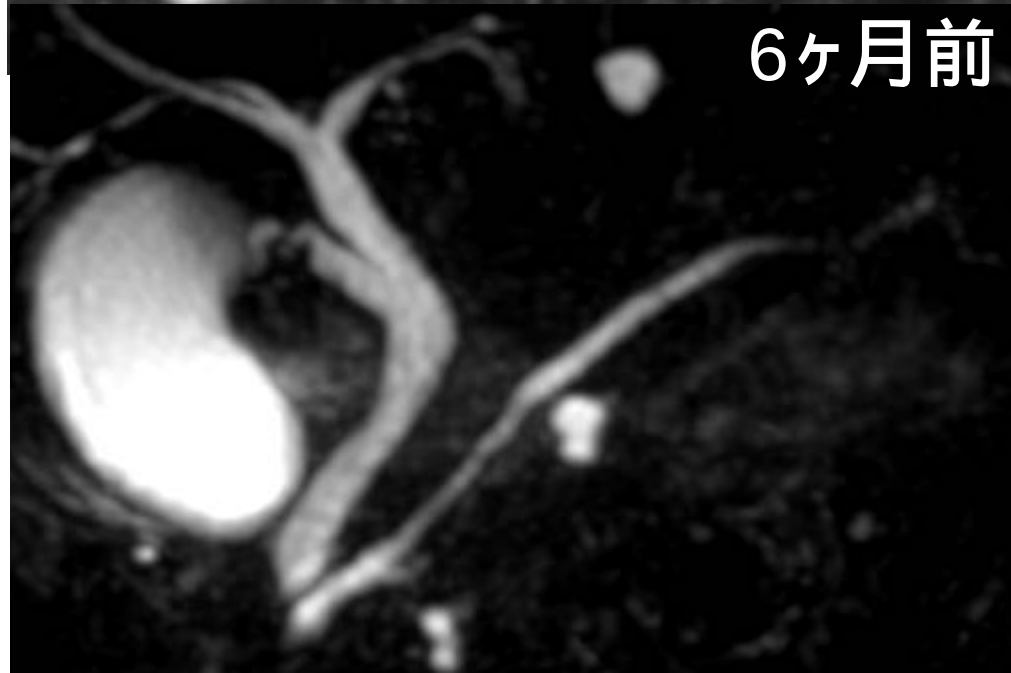
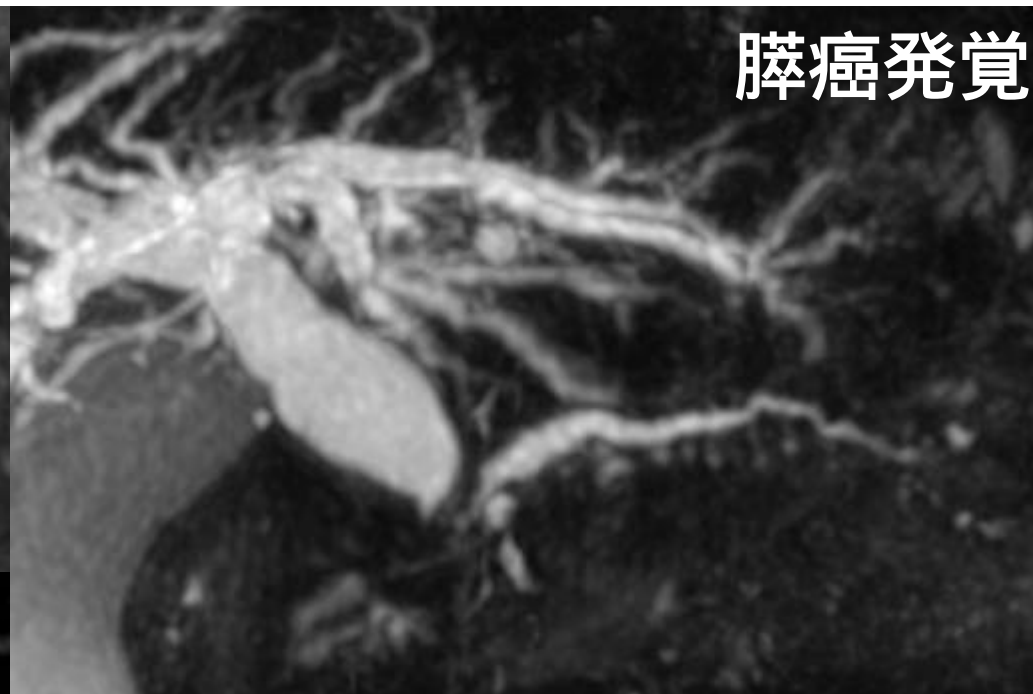
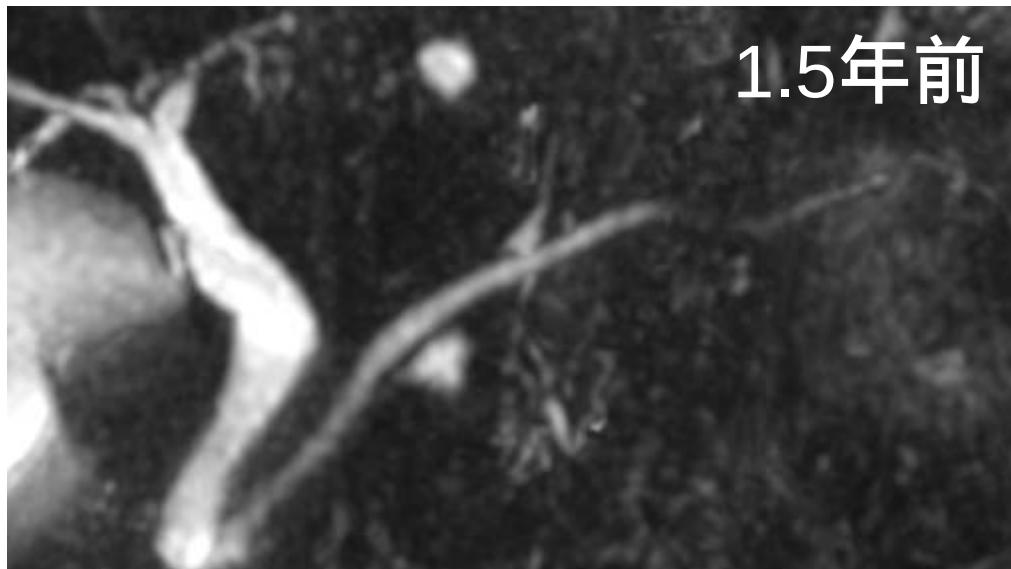


膵癌合併例詳細 (全例手術施行)

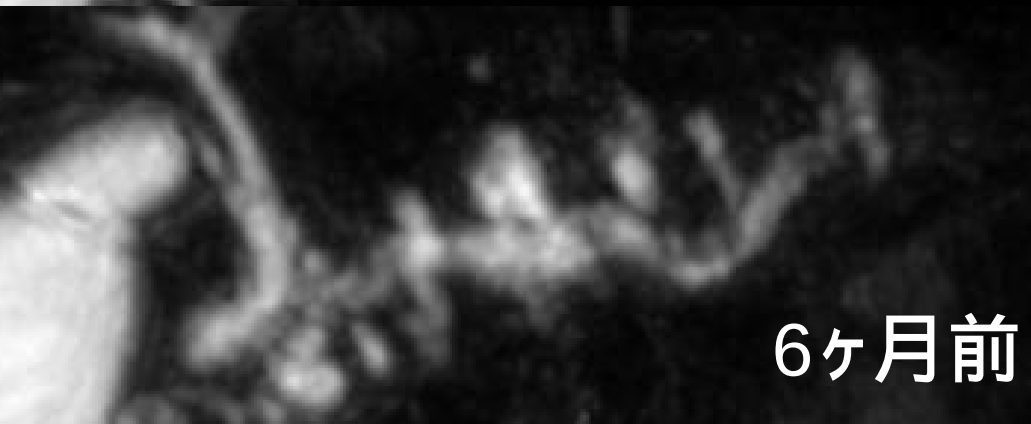
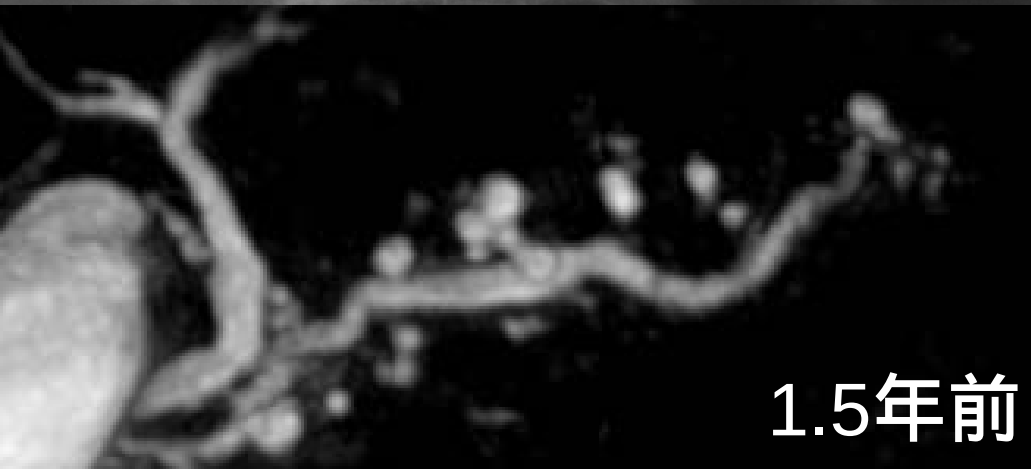
3/90例 (3.3%)	年齢性	観察期間 (月)	膵癌局在	膵癌径 (mm)	嚢胞局在	前回検査	発見理由	stage	予後 (月)
	68 m	18.6	頭部	35	体部	3ヶ月前 US	黄疸	a	死 26
	53 f	60.9	頭部	25	全体	6ヶ月前 MRI	黄疸		生 9.2
	69 m	10.0	頭部	21	体部	6ヶ月前 MRI	胆膵管 拡張		生 4.6

再発あり

症例 68歳 男性 膵頭部癌stage a



症例 53歳 女性 膵頭部癌stage





【まとめ】

- ・ 当科の分枝型IPMNの41.1%に他臓器癌，3.3%に通常型膵管癌の合併を認めた．
- ・ IPMN自体による死亡例は認めていない．
- ・ 予後に関わる通常型膵管癌の早期発見には，USとMRCPのみでは限界があり，積極的にEUSやMDCTの施行が必要であると考えられた．



膵腫瘤性病変診療アルゴリズム

膵内に病変発見(主にUSでLDA)

→ **嚢胞性?** or **充実性?** (CT, MRCP, EUS)

嚢胞性と診断

→ IPMNか否か?

必要あればERCP(粘液の産生, 膵管との交通,
膵液細胞診)

IPMNと診断

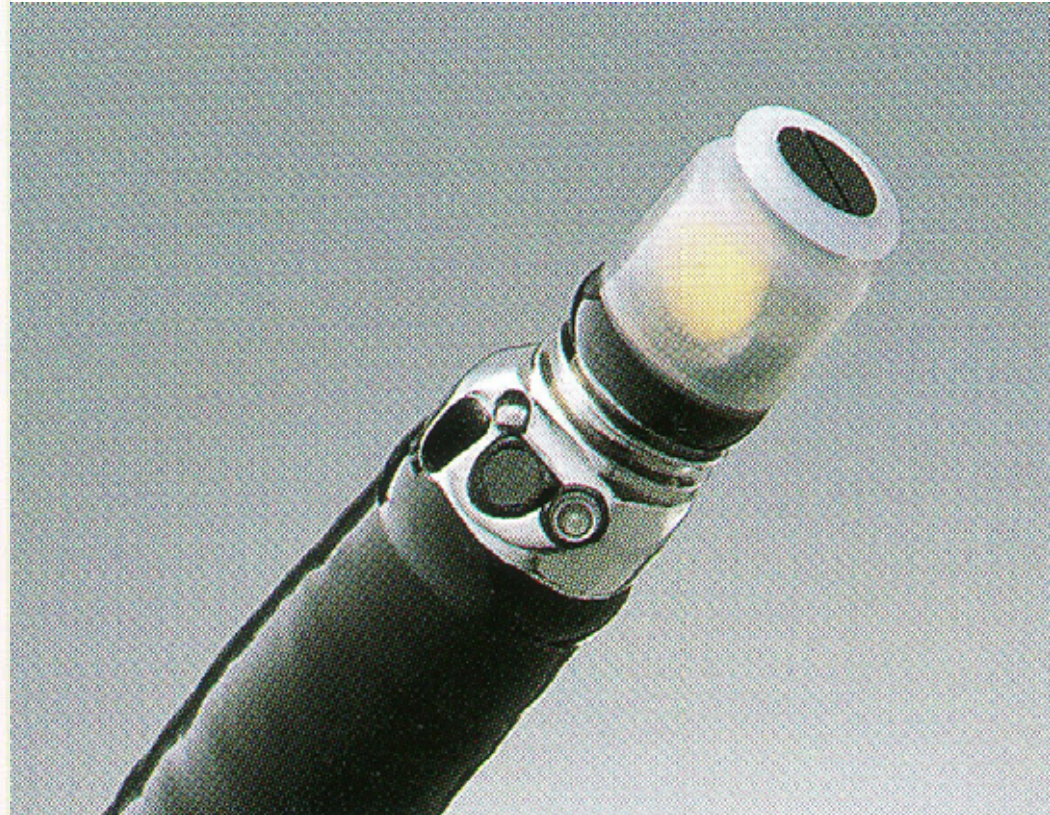
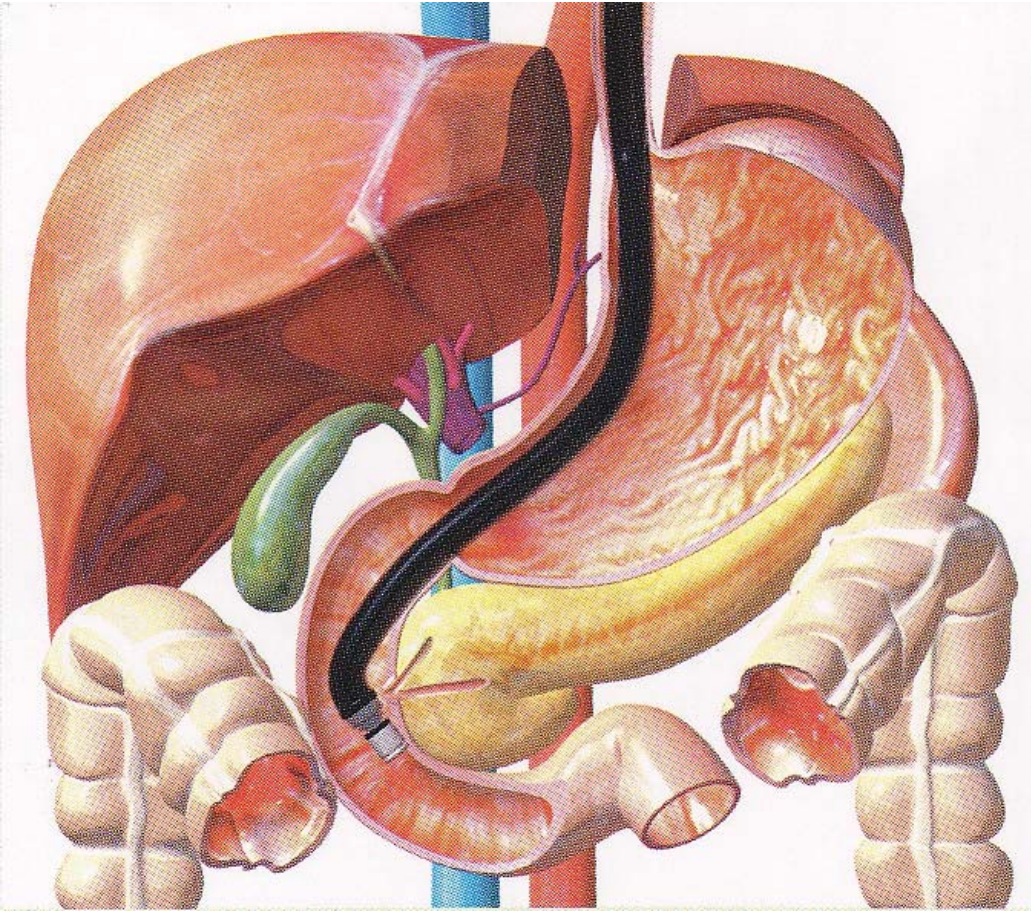
→ 他臓器癌合併を念頭においた全身検索(健診や
人間DOC)

→ 膵癌合併を念頭に置いた, 少なくとも6ヵ月毎の
MDCT, EUS, MRCP, USを個々の症例により施行

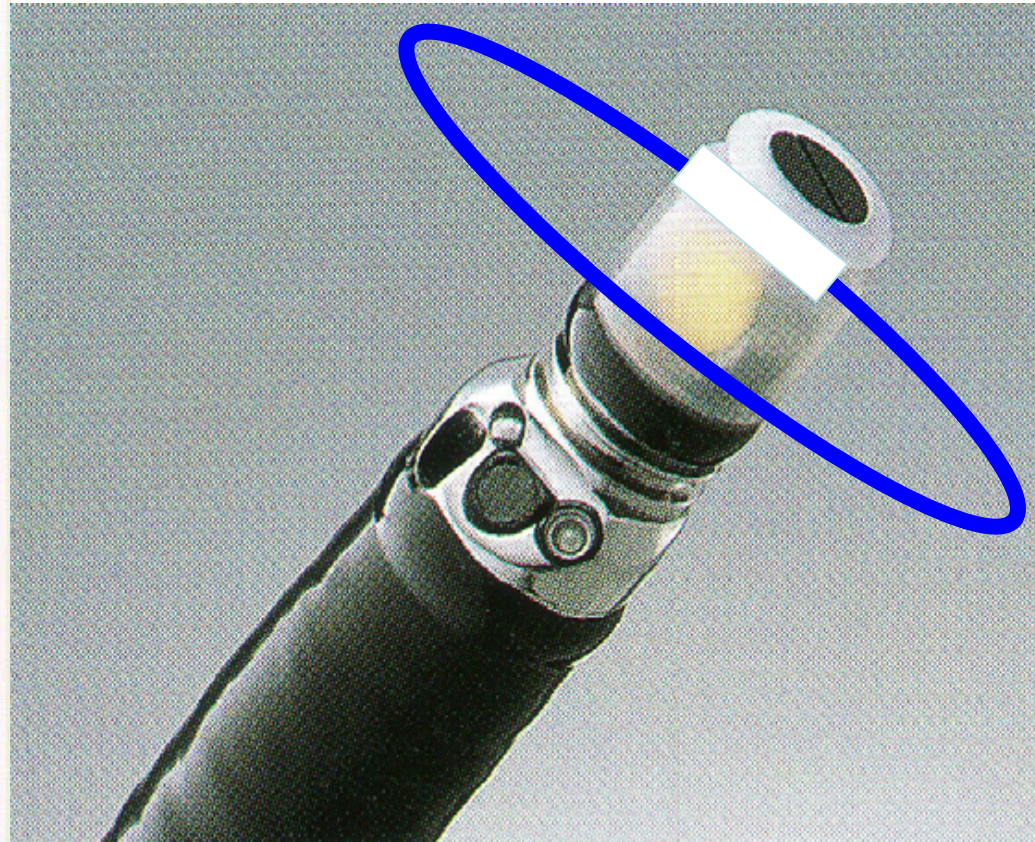
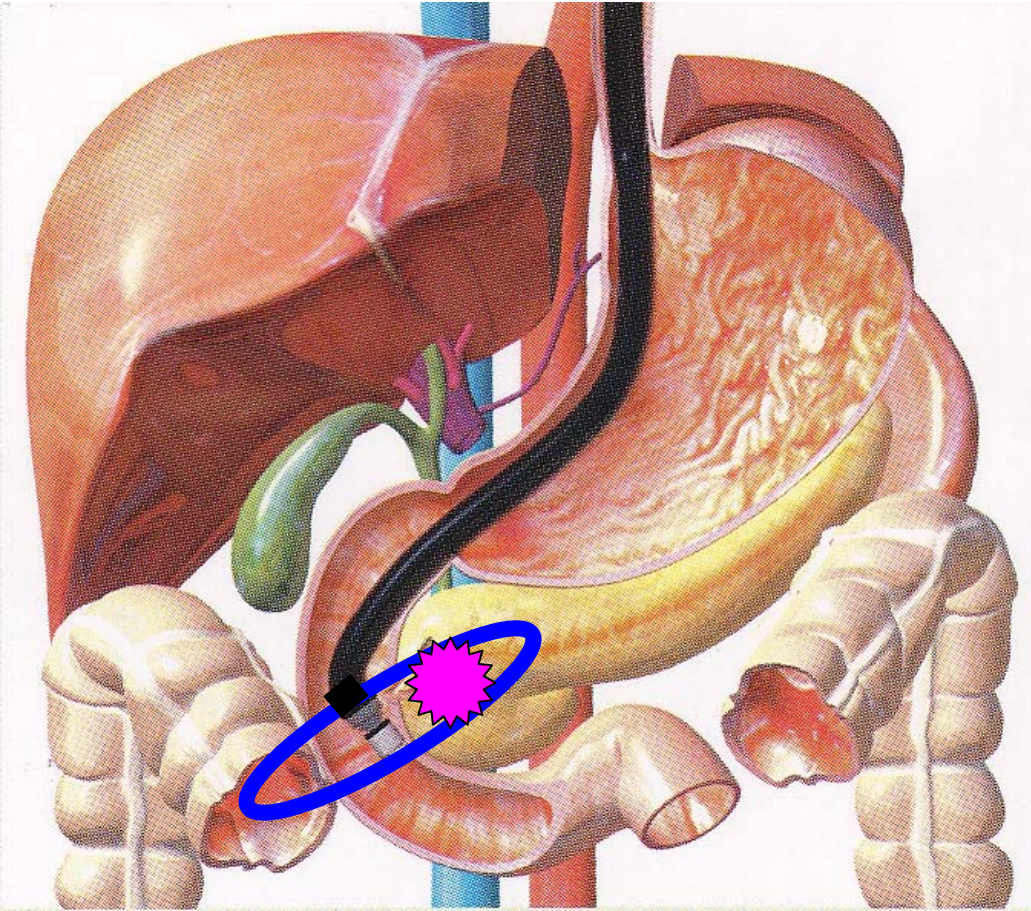
膵癌診療の最前線と当科の取り組み

- ・ 膵癌早期発見のための , high risk群の設定とfollow up
 - 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN: intraductal papillary ncinous neoplasma) について
- ・ 正確な診断 (組織診と進展度) と治療方針の決定
 - **超音波内視鏡下穿刺術 (EUS-FNA) による , 膵腫瘍に対する組織診断**
- ・ 手術不能膵癌における , 閉塞性黄疸や十二指腸閉塞に対する内視鏡的治療
 - 内視鏡的胆管ステント , 内視鏡的十二指腸ステント , 超音波内視鏡下胆管ドレナージ
- ・ 手術不能膵癌に対する化学療法や化学放射線療法による予後やQOLの改善
 - GEM , GEM + S-1併用療法の比較検討とGEMを増感剤とした放射線化学療法

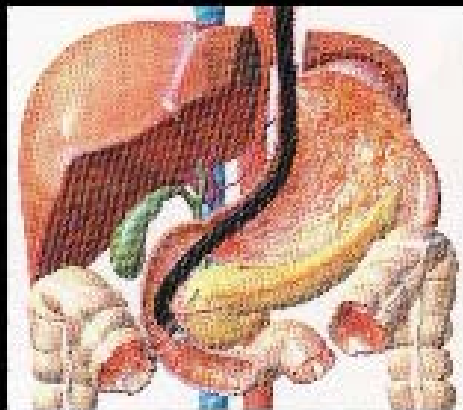
EUS (超音波内視鏡) とは？



EUS (超音波内視鏡) とは？



ラジアル型EUSによるRadial scan



FREQ : C5MHz
RANGE: 8cm
GAIN : 4/19
CONT : 8/ 8
IMAGE: 1
STC ~~none~~

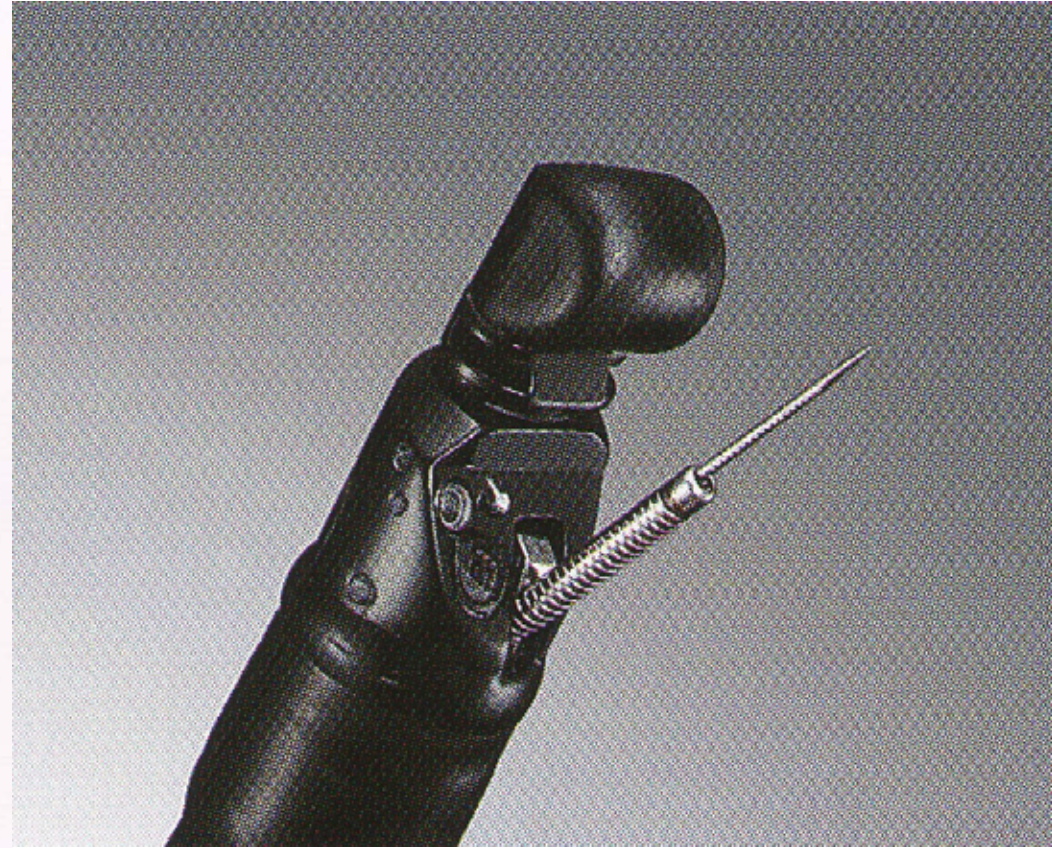
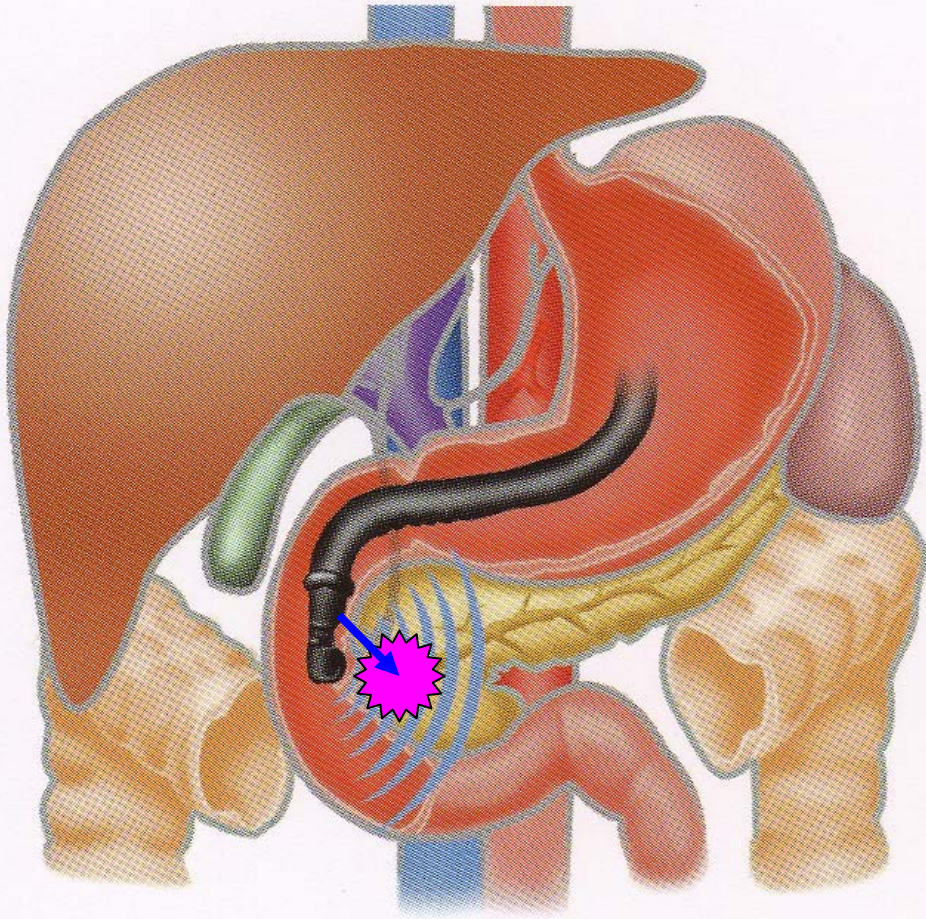
DISTANCE
+: 0.0mm
x: mm

FRAME: 1/100
SCALE: 5mm
DIR : NORMAL



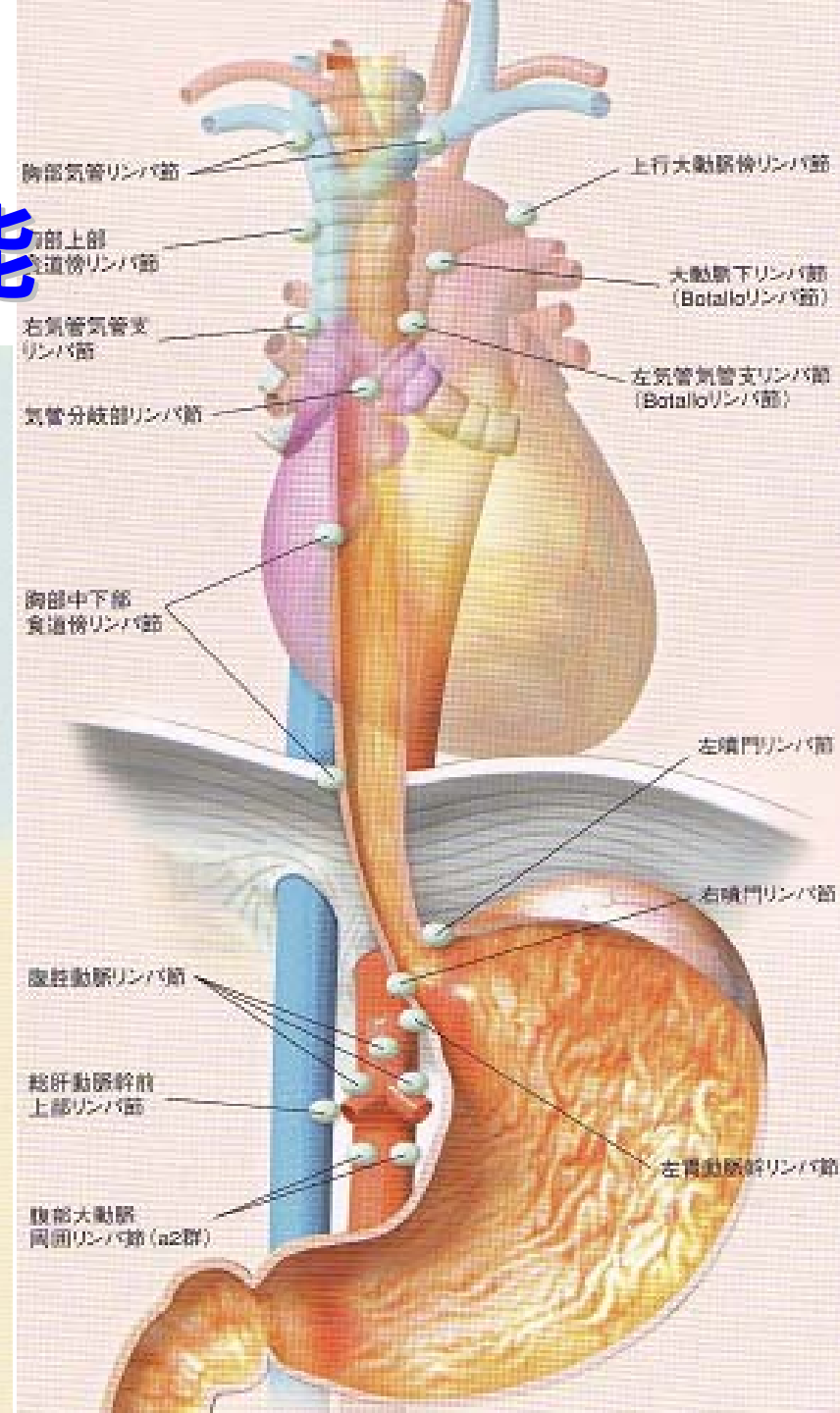
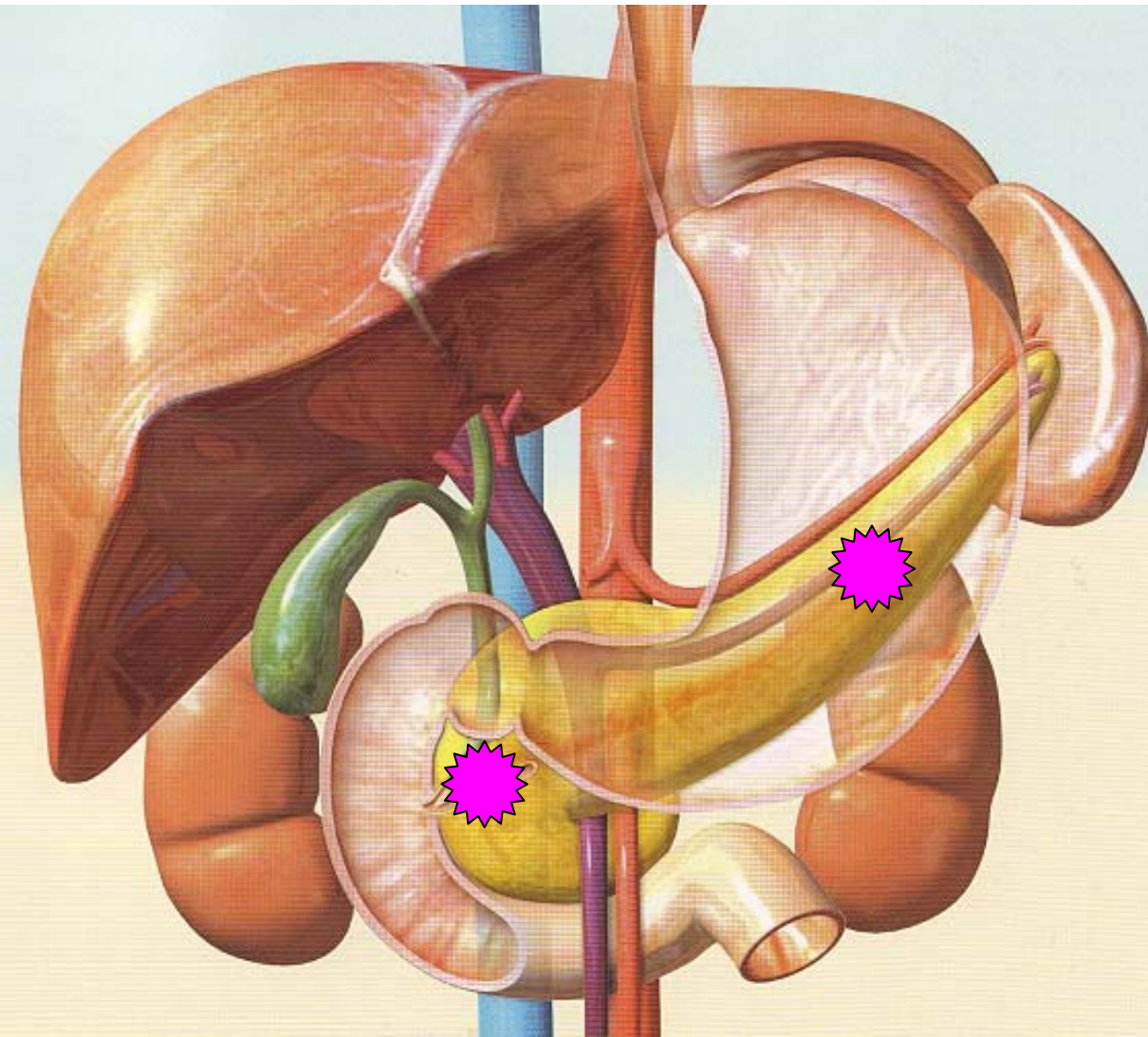
EUS-FNA

(超音波内視鏡下穿刺吸引生検)とは？



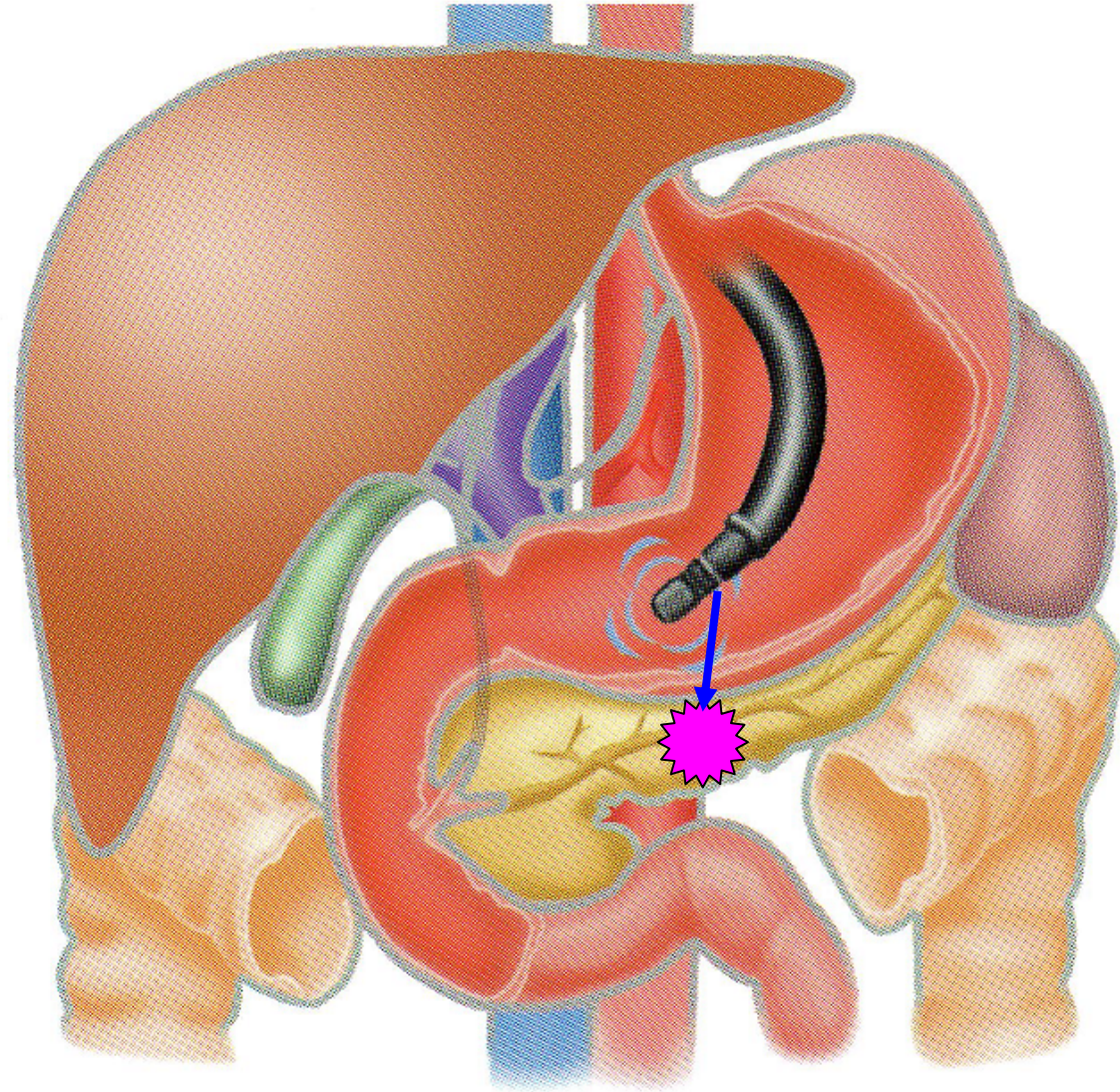
コンベックス型EUSによるLinear scan

EUSにて描出できる臓器・ リンパ節はすべて穿刺可能





73歳男性 膵体部腫瘍



Pancreas divisum
膵管非癒合





GI2



R5



4



3.0
cm

① 1.19cm

②

③

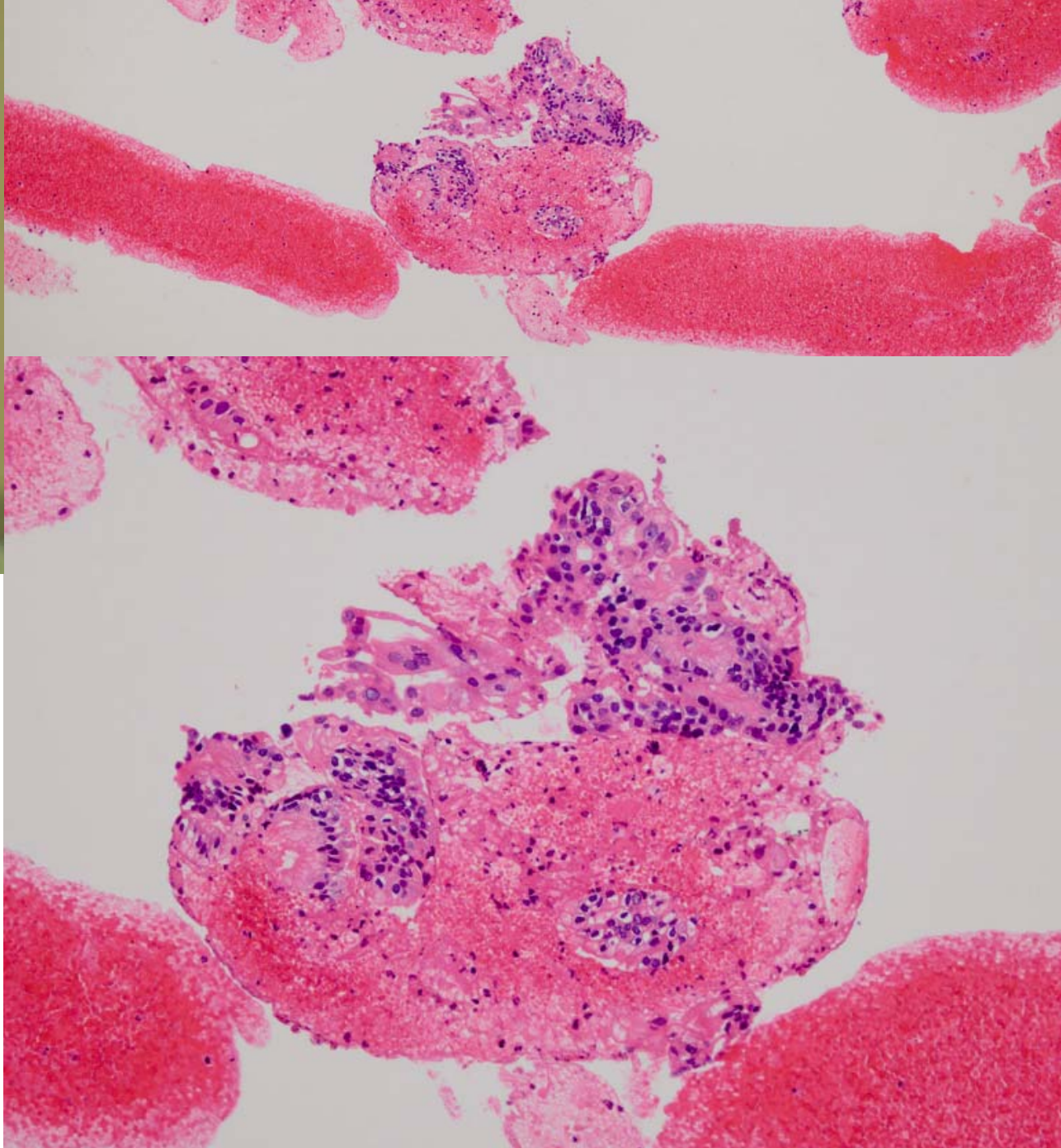
④

⑤



2008Jul08

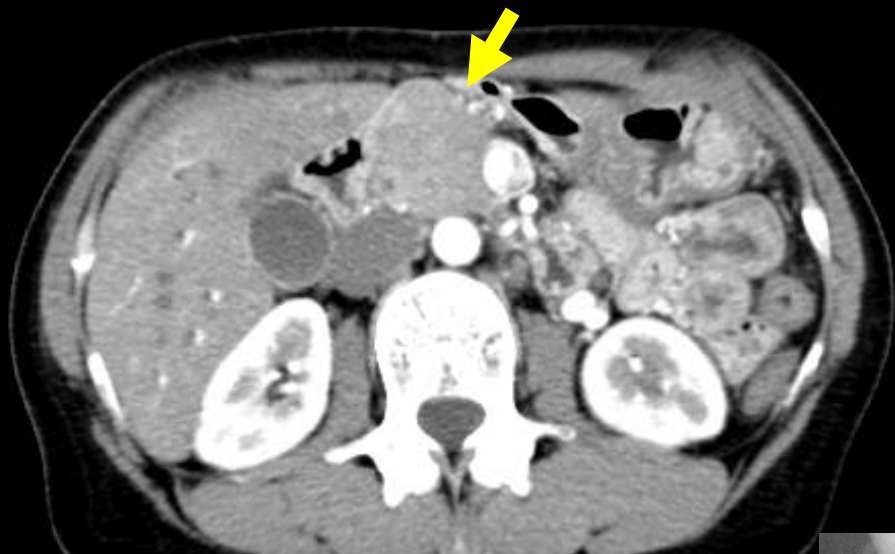
12:08



病理所見

極めて少量ながら
異型を示す円柱上皮の
断片が見られ、背景に
壊死を伴っています。

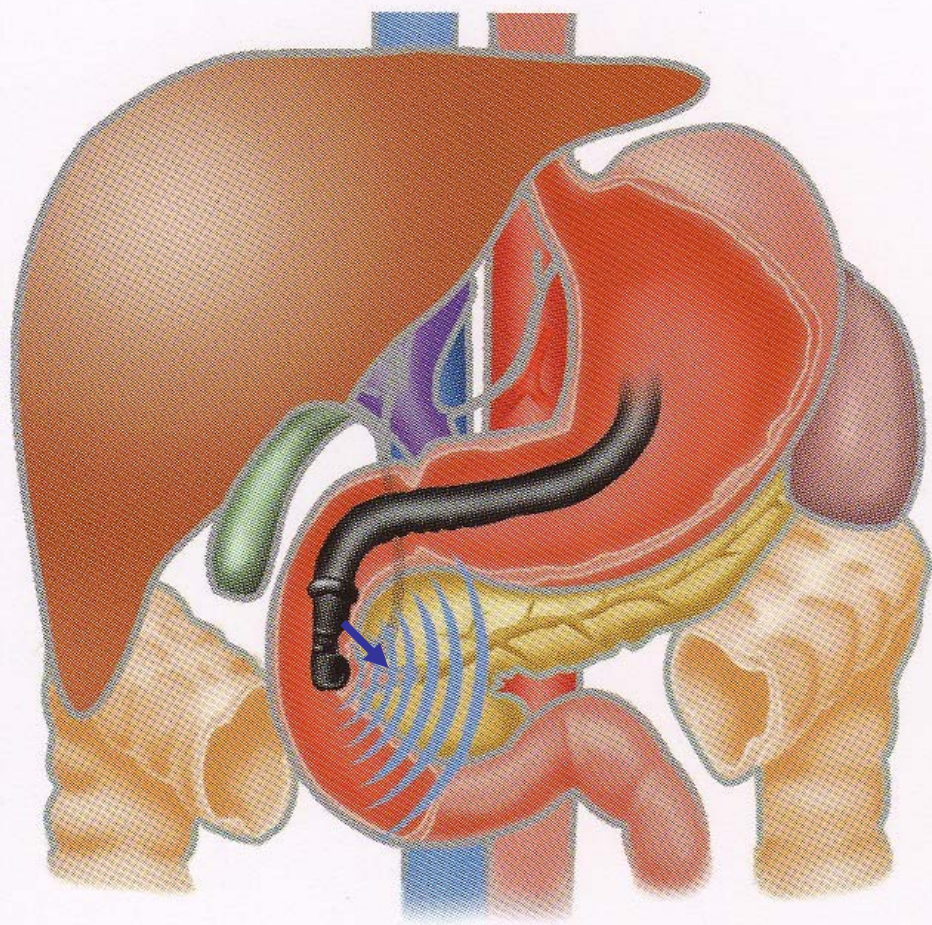
Adenocarcinoma
と考えられます。



**51歳女性 膵頭部腫瘤
+ 胆管狭窄 (肝障害)
血中IgG4 126mg/dl
(cut off値135mg/dl)**

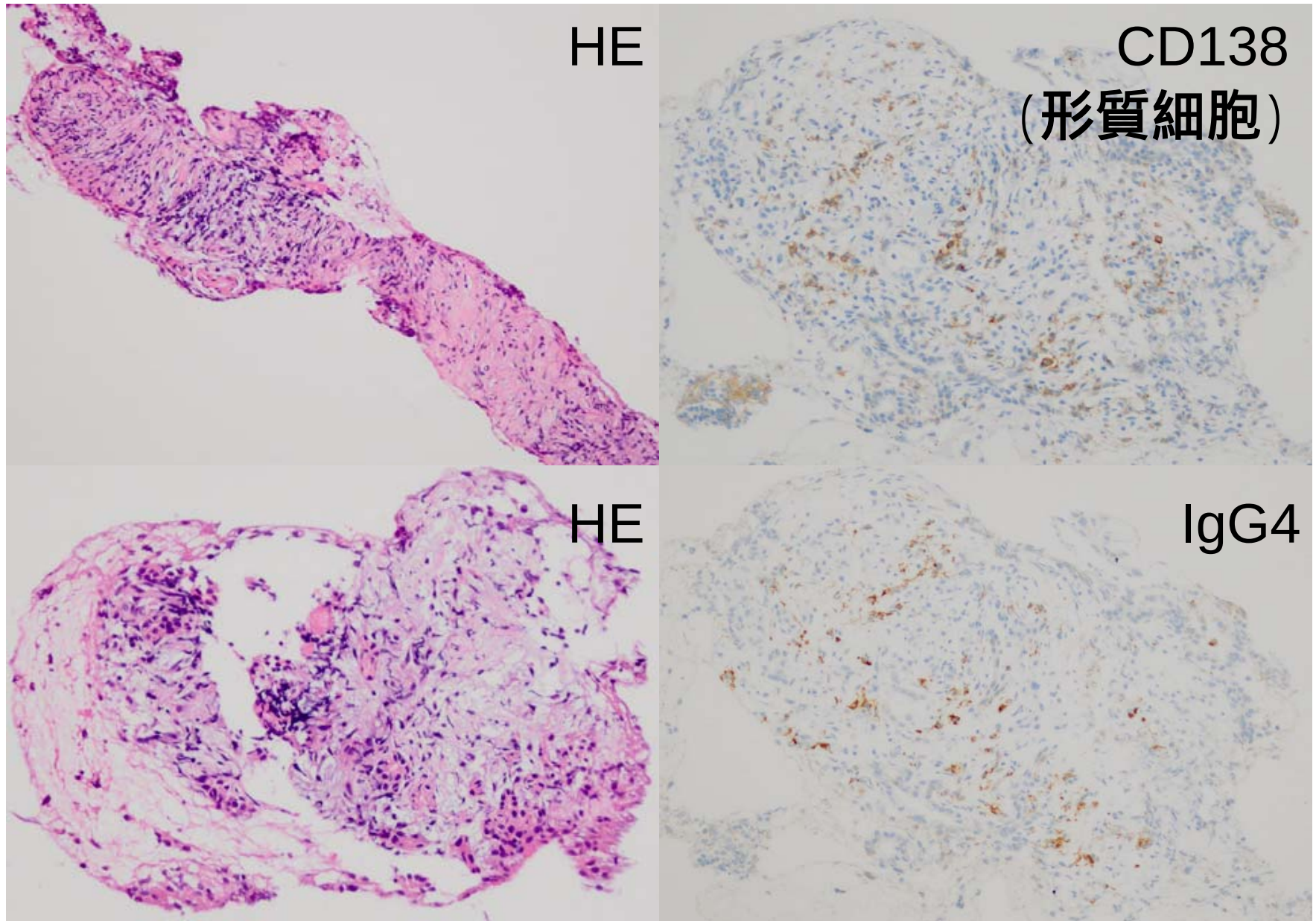


EUS-FNA





診断：自己免疫性膵炎



当科における膵疾患に対する EUS-FNAの現況と成績

広島市立広島市民病院
内科 植木 亨

当院のEUS-FNAの適応

- (1)切除不能膵癌症例における組織学的確証目的 (Histological evidence) .
 - (2)膵腫瘍において、組織採取が手術適応や術式に影響を与える場合 .
 - (3)腫大リンパ節の確定診断目的 .
 - (4)自己免疫膵炎における組織採取目的 .
- 上記を一応の基準とし、個々の症例において検討している .

【膵疾患に対するEUS-FNAの現況】

期間 2005年7月～2008年8月

症例 42例(年齢中央値65.5歳, 男女比22:20)

(2005年6例, 2006年8例, 2007年6例, 2008年22例)

施行目的 全例組織採取(ドレナージは除く)

最終診断 膵癌28例(頭部23, 体部5)

内分泌腫瘍(NET)4例

自己免疫性膵炎4例

腫瘍形成性慢性膵炎2例

その他(Groove膵炎, SPT, 大腸癌転移,
腺房細胞癌? 各1例)

【成績】

施行時期	total	05 ~ 07	08 ~
症例	42	20	22
腭腫瘍：慢性腭炎	35：7	16：4	19：3
検体採取率	76% (32例)	55%	95%
感度	75%	46%	95%
特異度	100%	100%	100%
正診率	71% (30例)	45%	95%

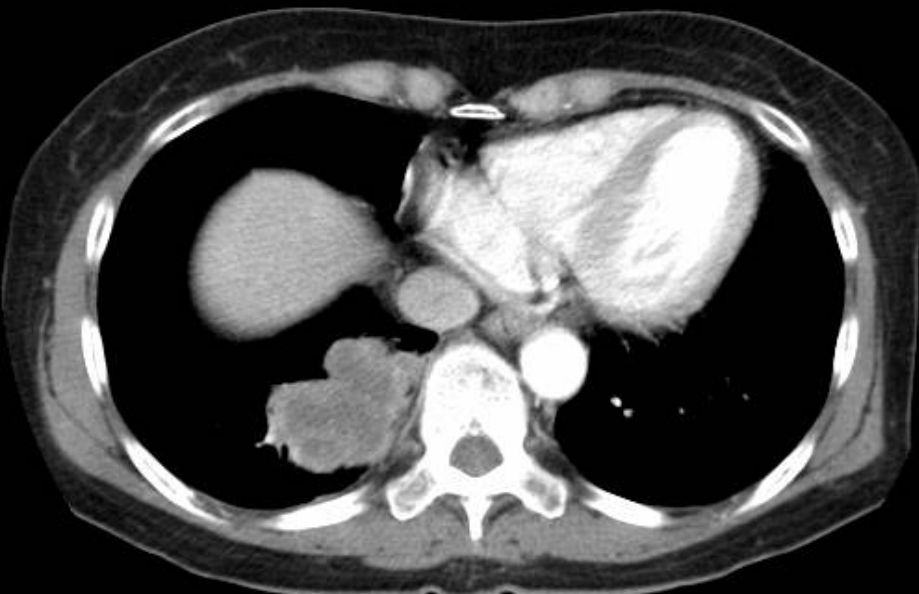
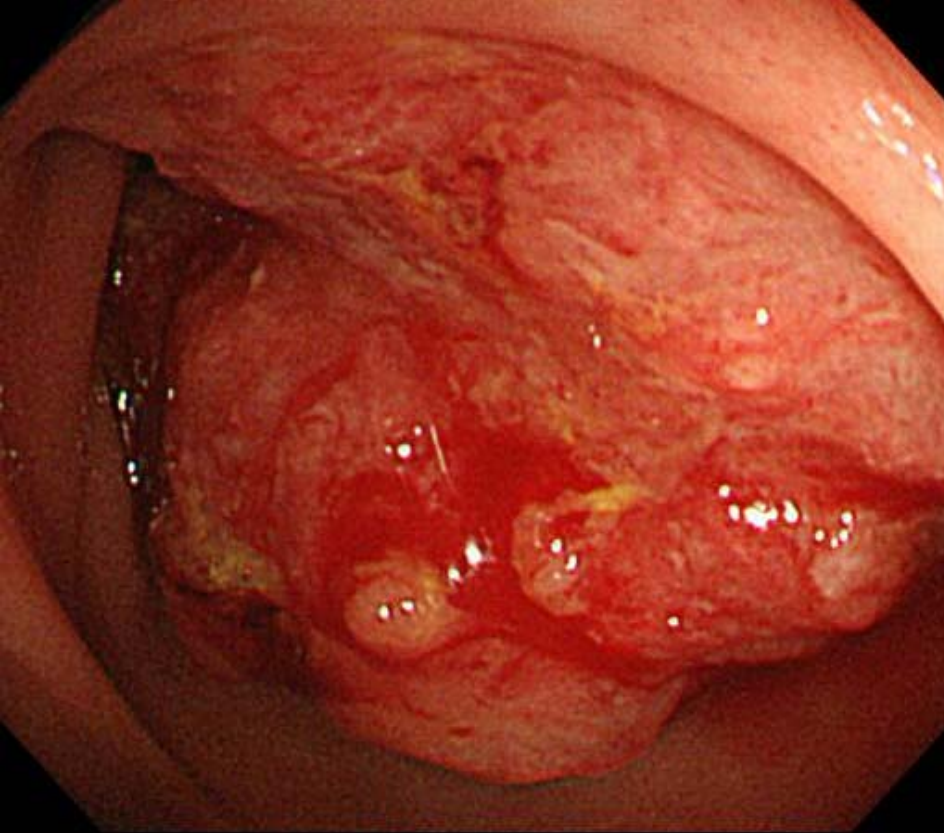
偶発症

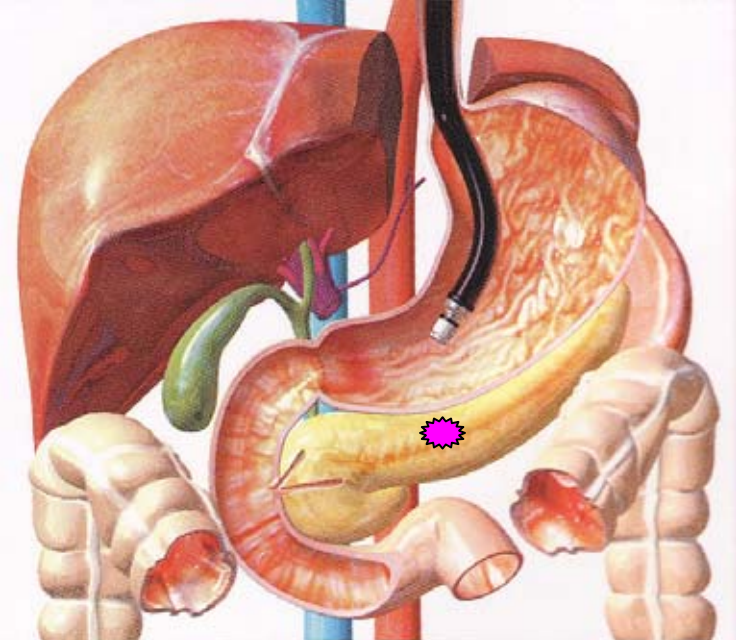
消化器内視鏡ガイドライン(第3版)には
出血・感染・穿孔・ショック・腹膜播種・膵炎が
全体として1%と記載.

当科の今回検討した膵腫瘍42例と,リンパ節
生検6例,膵仮性嚢胞ドレナージ4例,胆管ドレ
ナージ1例の計53例では偶発症なし.

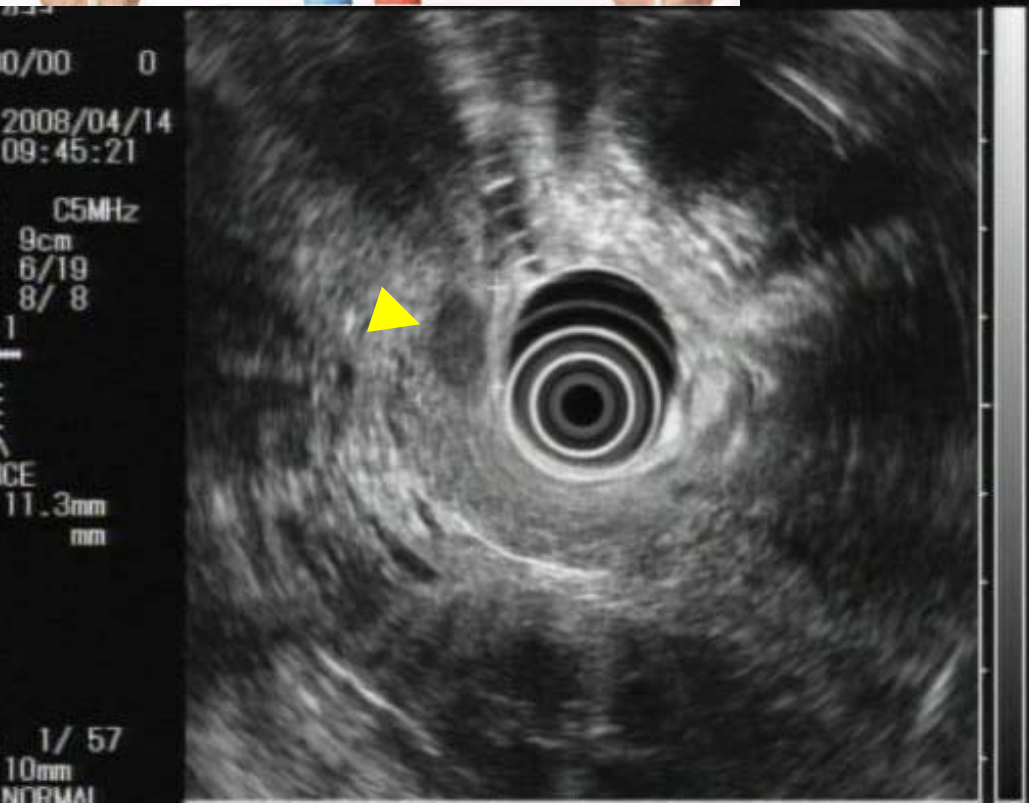
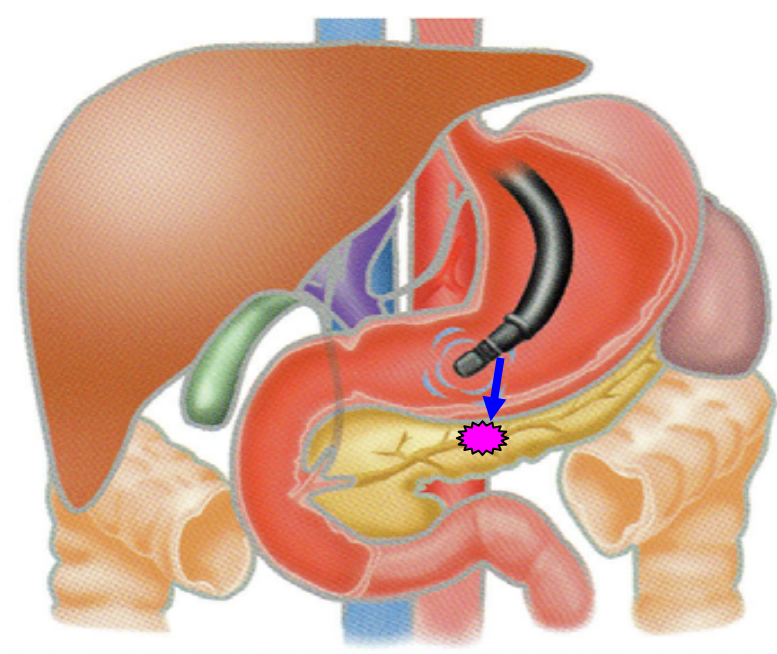
経胃的膵腫瘍穿刺における,腹膜播種に
ついては,IPMN,悪性黒色腫膵転移,各1例と,
膵体部癌で穿刺経路上の胃漿膜への播種が
疑われた3例報告されているのみ.

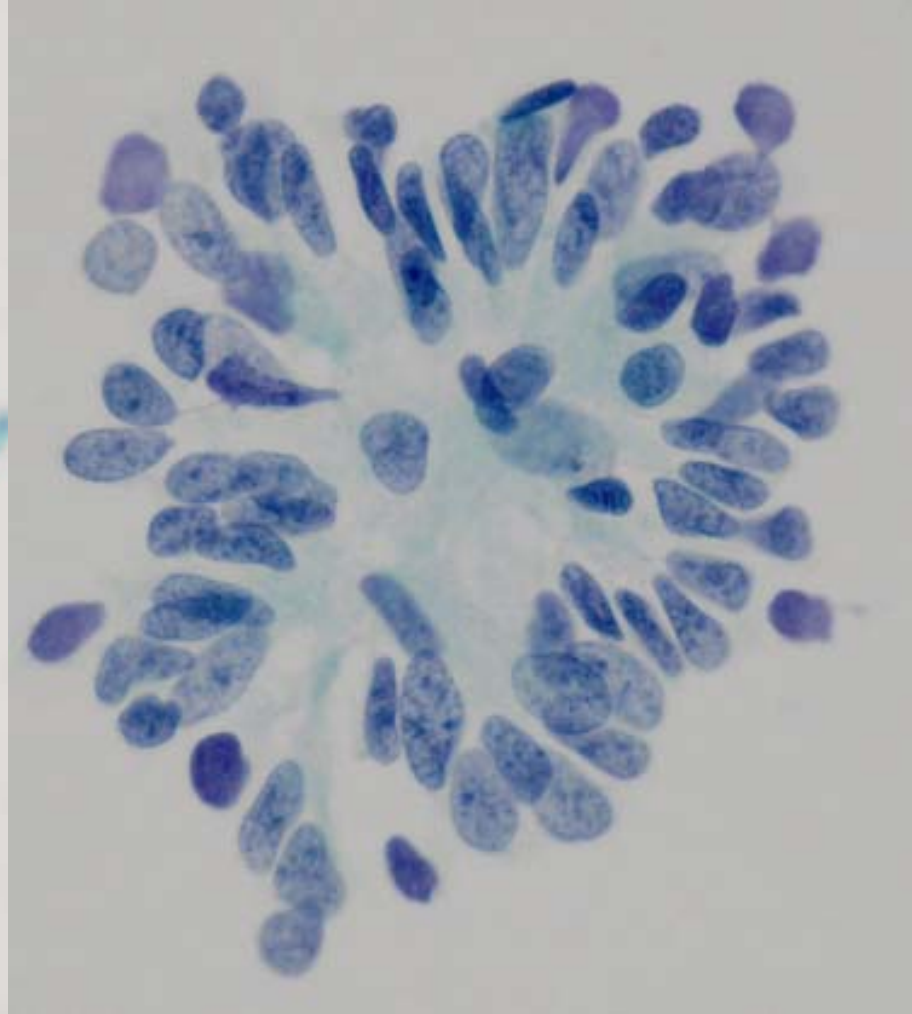
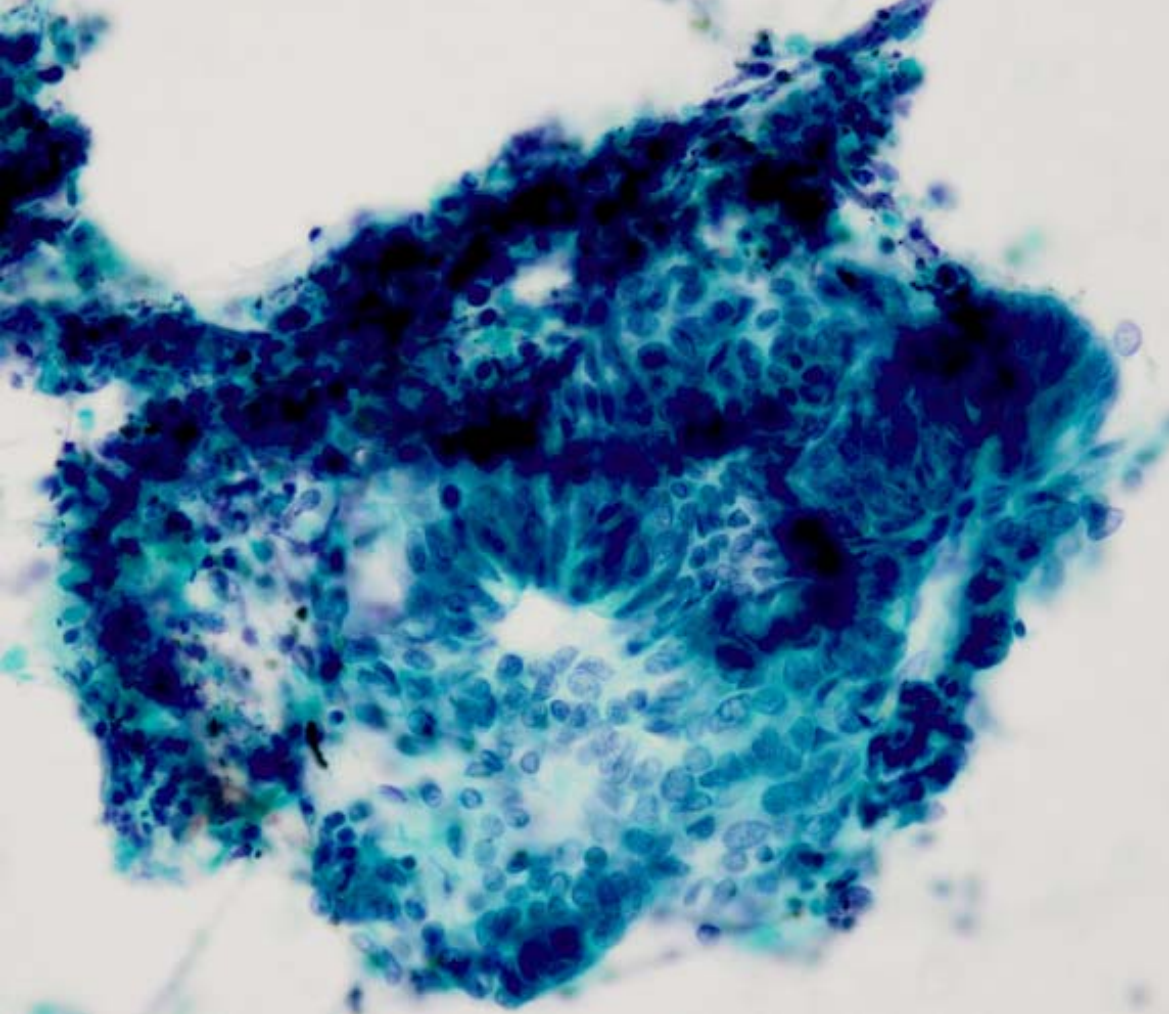
**60歳女性 大腸癌肺転移
脾体部腫瘍**





EUSと EUS-FNA





細胞診所見

壊死物質とともに、核形不整や不規則な配列を伴う異型細胞の集塊を認めます。核は長楕円形で、柵状配列や腺腔様配列を示しており、**直腸癌の転移**として矛盾しない



膵腫瘤性病変診療アルゴリズム

膵内に病変発見(主にUSでLDA)

→ 嚢胞性？ or 充実性？ (CT, MRCP, EUS)

充実性と診断

→ 手術可能かどうか？

MDCT, EUSで遠隔転移と脈管浸襲の精査

手術不能

→ EUS-FNAにて組織学的確定診断後化学療法など
(ERCP後膵炎のrisk低ければ膵液細胞診でも可)



膵腫瘤性病変診療アルゴリズム

膵内に病変発見(主にUSでLDA)

→ 嚢胞性？ or 充実性？(CT, MRCP, EUS)

充実性と診断

→ 手術可能かどうか？

MDCT, EUSで遠隔転移と脈管浸襲の精査

手術可能(外科と相談の上)

→ EUS-FNAにて組織学的確定診断後手術

(自己免疫性膵炎や腫瘤形成性膵炎に注意！)

(ERCP後膵炎のrisk低ければ膵液細胞診でも可)

EUS-FNAの今後: Interventional EUS

治療手技分類	治療内容	臨床応用	実験的検討
1) 直接的な膵癌治療			
● <u>EUS-FNI (薬液注入)</u>			
・ 物理化学的治療	・ 正常膵組織へのエタノール局注		○
	・ 嚢胞性膵腫瘍へのエタノール局注	○	
	・ インスリノーマへのエタノール局注	○	
	・ 膵癌への抗癌剤 (ゲル化パクリタキセル) 局注		○
・ 分子生物学的治療	・ 化学放射線療法の新オアジュバントとしての膵癌への遺伝子 (TNFerade) 注入	○	
	・ 膵癌への腫瘍融解ウイルス (ONYX-015) 注入による遺伝子治療	○	
・ 免疫細胞学的治療	・ 膵癌への活性化リンパ球注入による免疫療法	○	
	・ 膵癌への樹状細胞局注による免疫療法	○	
	・ 膵癌患者への免疫賦活作用 (GM-CSF 遺伝子)	○	
● 特殊デバイスの穿刺・留置			
	・ 正常膵組織のラジオ波による焼灼		○
	・ 正常膵組織に対する光線力学的治療		○
	・ 膵癌への微小照射線源の埋め込み	○	○
2) 補助的な膵癌治療			
	・ <u>癌性疼痛に対する腹腔神経節融解術</u>	○	
	・ <u>黄疸に対する EUS ガイド下胆管ドレナージ術</u>	○	

膵癌診療の最前線と当科の取り組み

- ・ 膵癌早期発見のための , high risk群の設定とfollow up
 - 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN : intraductal papillary ncinous neoplasma) について
- ・ 正確な診断 (組織診と進展度) と治療方針の決定
 - 超音波内視鏡下穿刺術 (EUS-FNA) による , 膵腫瘤に対する組織診断
- ・ 手術不能膵癌における , 閉塞性黄疸や十二指腸閉塞に対する内視鏡的緩和医療
 - 内視鏡的胆管ステント , 内視鏡的十二指腸ステント , 超音波内視鏡下胆管ドレナージ
- ・ 手術不能膵癌に対する化学療法や化学放射線療法による予後やQOLの改善
 - GEM , GEM + S-1併用療法の比較検討とGEMを増感剤とした放射線化学療法



悪性十二指腸狭窄に対する 経内視鏡的に挿入可能な 十二指腸ステントの使用成績 ～ 胃空腸吻合術との比較検討 ～

広島市立広島市民病院
内科 植木 亨

【目 的】

当科では、悪性十二指腸狭窄症例に対しては、胃空腸吻合術を第一選択とし、他法として十二指腸ステントを提示し、患者の
状態と希望により治療法を選択している。
今回、経内視鏡的に、容易に挿入可能な
十二指腸ステント(Niti-S Pyloric Stent:
Taewoong社、国内未承認、院内倫理
委員会承認)を使用する機会を得たので、
その使用成績を、胃空腸吻合術と比較し、
緩和医療における役割を検討した。



【対象と方法】

期間：2003年12月～2008年4月

対象：悪性十二指腸狭窄症例19例

(ステント群) 十二指腸ステント挿入 9例

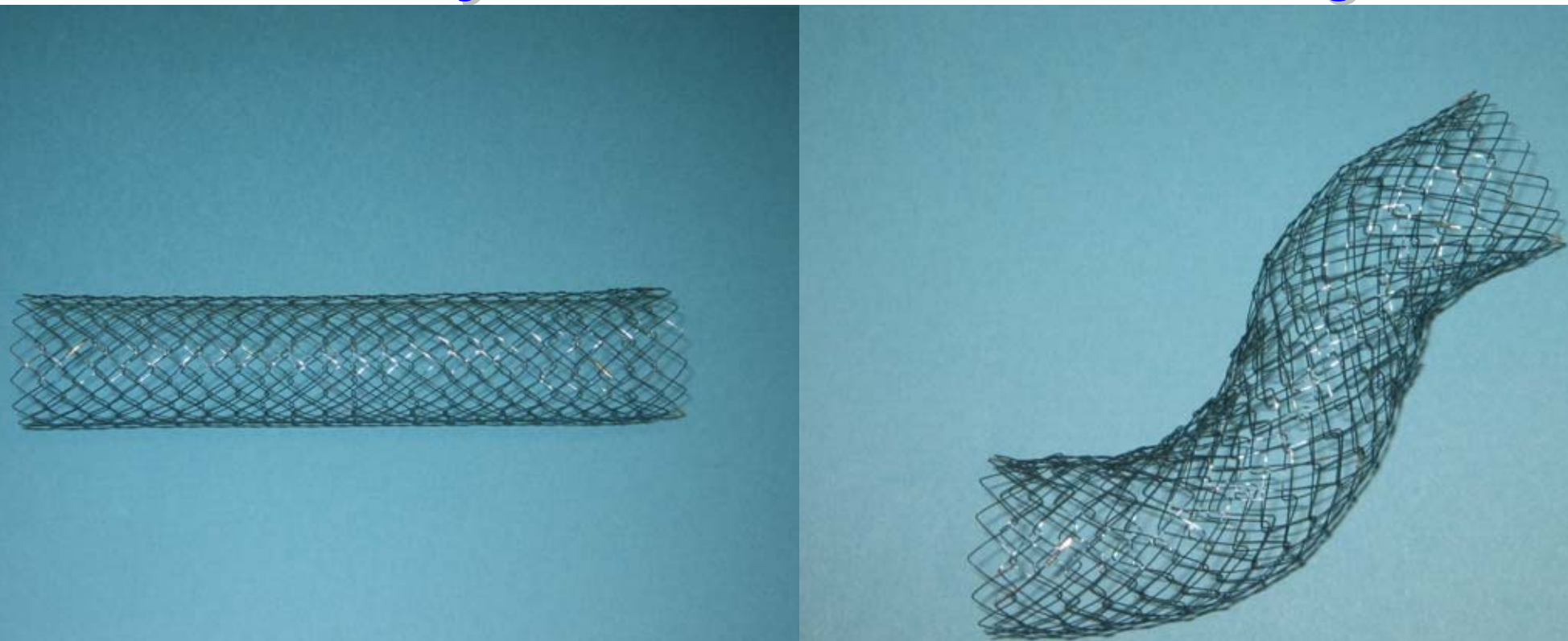
(バイパス群) 胃空腸吻合術施行 10例

全例有症状例で，予防例は除いた．

検討項目：患者背景，食事開始までの期間，
入院期間，合併症，生存期間および死因．



【Niti-S Pyloric Stent : Taewoong社】



ステントデリバリーは径3.5mm, 10.5Frで, 鉗子孔3.7mmの2T240(オリンパス)であれば経内視鏡的に挿入可能. ナイチノール製で比較的flexibilityに富む. 今回は全症例径20mm, ステント長100mmを使用.



【ステント挿入法】

十二指腸閉塞部位

1st:2nd:3rd

2例:4例:3例

ステント挿入

成功率:100%

平均挿入時間

(range):

19.8分(15-30)

挿入時合併症:

特になし





【患者背景】

	ステント群	バイパス群
症例	9例	10例
年齢中央値(range)	69.0歳(56-85)	64.5歳(50-75)
男:女	6:3	4:6
膵癌:胆嚢癌	8:1	10:0
Stage a: b	2:7	4:6
胆管処置 無:ステント:バイパス	1:8:0	2:3:5
KPS 80%	2/9例(22.2%)	7/10例(70.0%)
治療時期 中央値(range)	100日(18-920)	79日(26-248)



【結果 食事】

	ステント群 9例	バイパス群 10例
食事可能率 (5分粥5割目安)	9/9例(100%)	8/10例(80%)
食事開始までの 平均期間(SD)	1.8日(0.7)	10.1日(9.8)

$p < 0.05$



【結果 退院】

	ステント群 9例	バイパス群 10例
退院可能率 (在宅加療)	5/9例 (55.6%)	6/10例 (60%)
退院までの 平均期間(SD)	17.0日 (15.1)	37.3日 (16.3)

$p < 0.05$



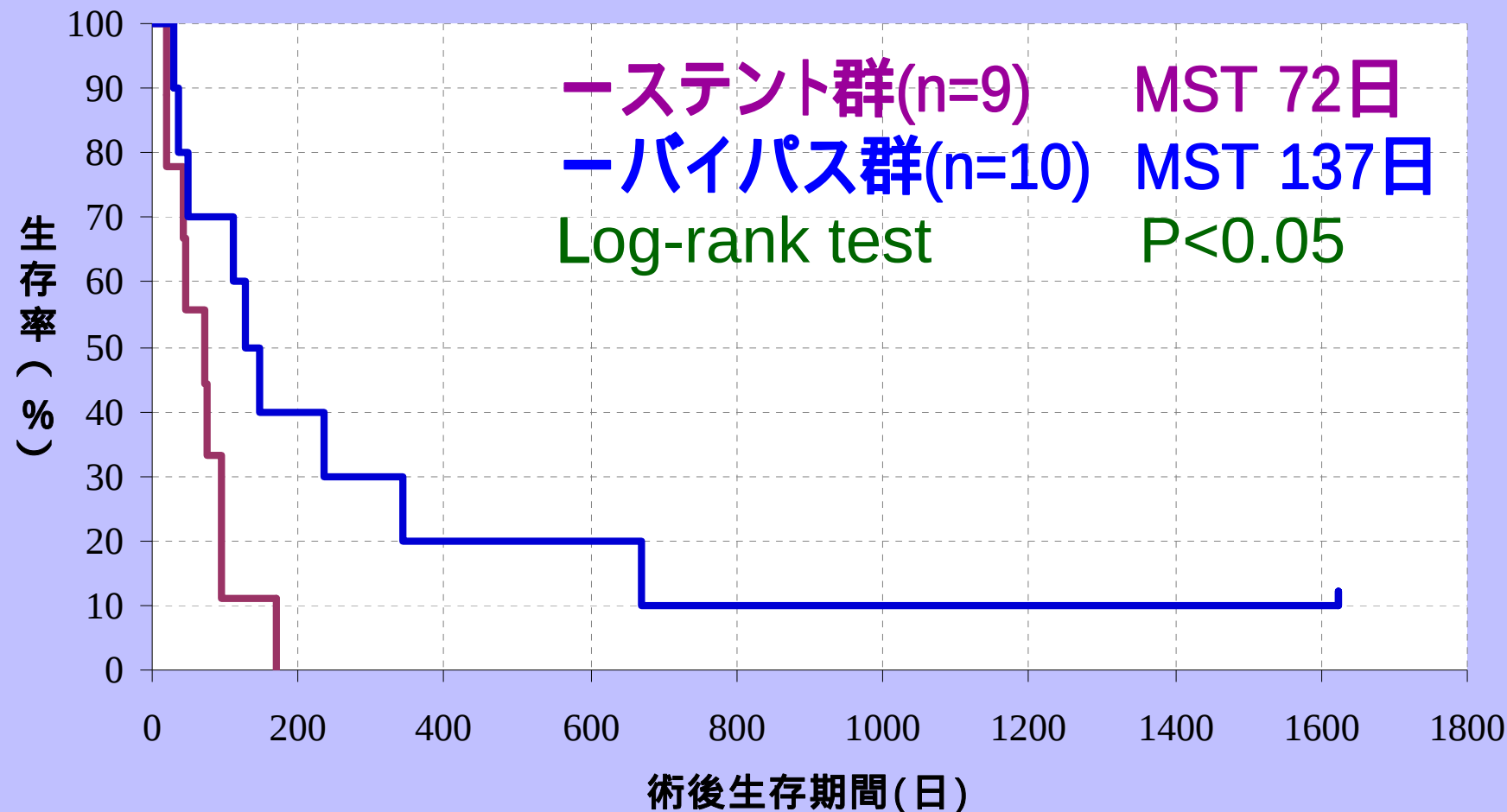
【結果 合併症】

	ステント群 9例	バイパス群 10例
経過観察期間 中央値(range)	72日(19-166)	137日(30-1599)
ステント閉塞	0/9例(0%)	—
ステント逸脱	0/9例(0%)	—
ドレナージを 要する胆管炎	0/9例(0%)	0/10例(0%)
出血	3/9例(33.3%)	1/10例(10%)



【結果 術後生存期間】

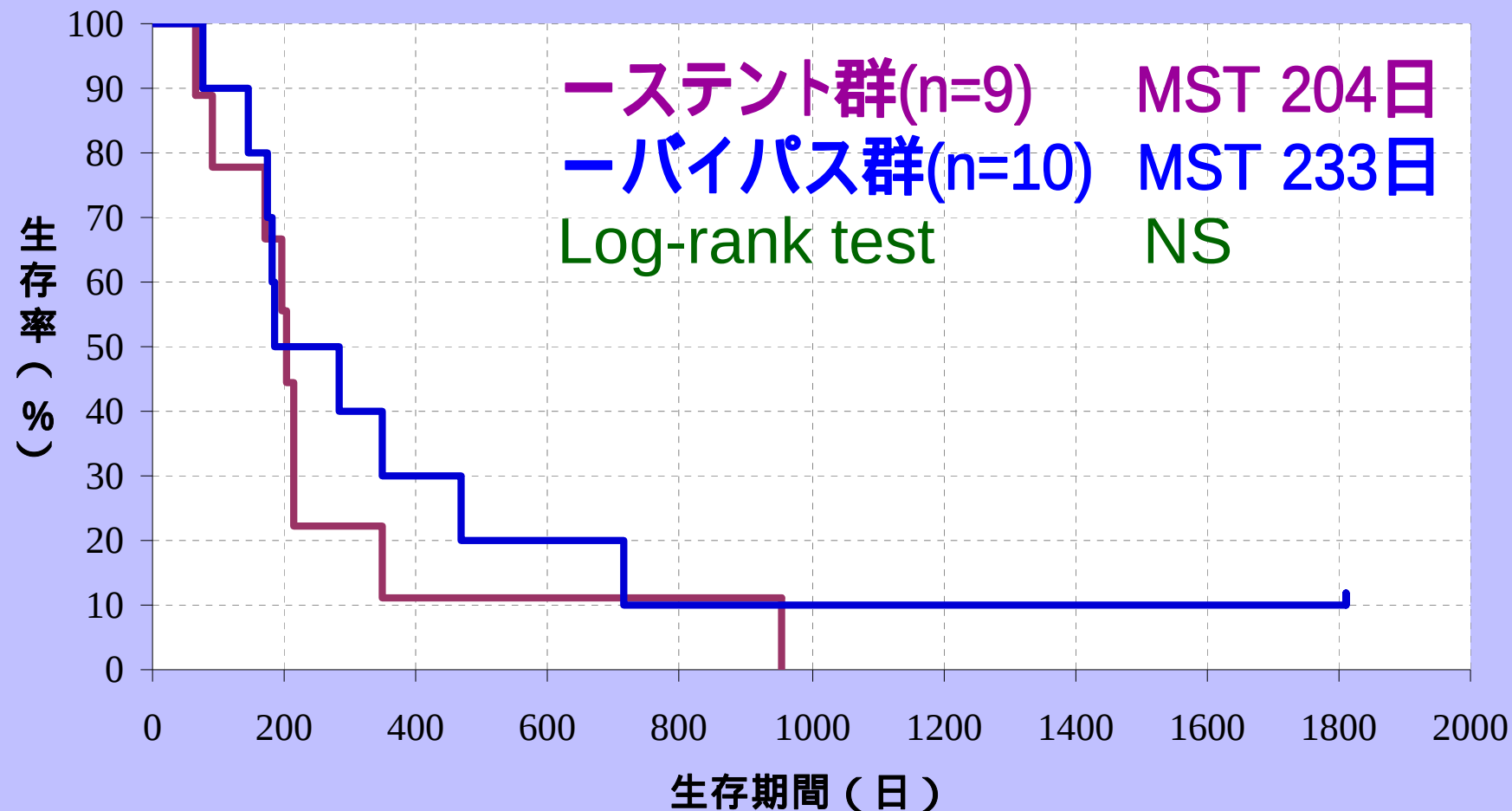
Kaplan-Meier 生存曲線





【結果 生存期間】

Kaplan-Meier 生存曲線





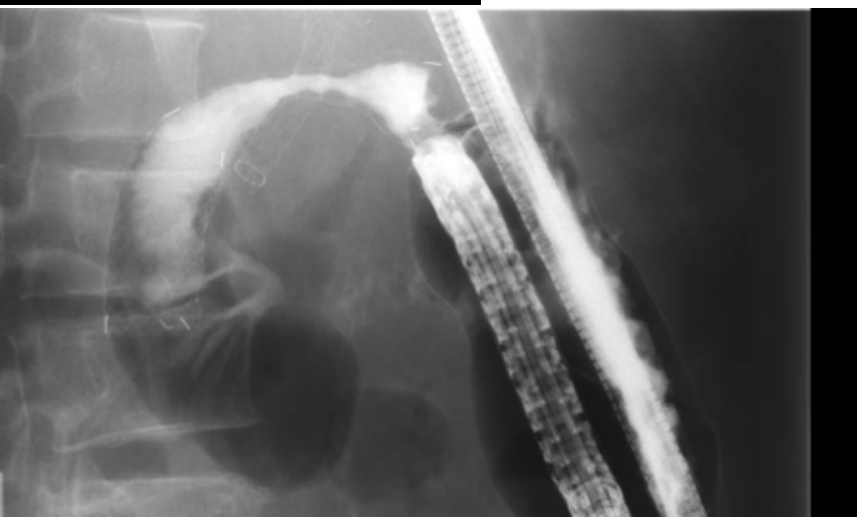
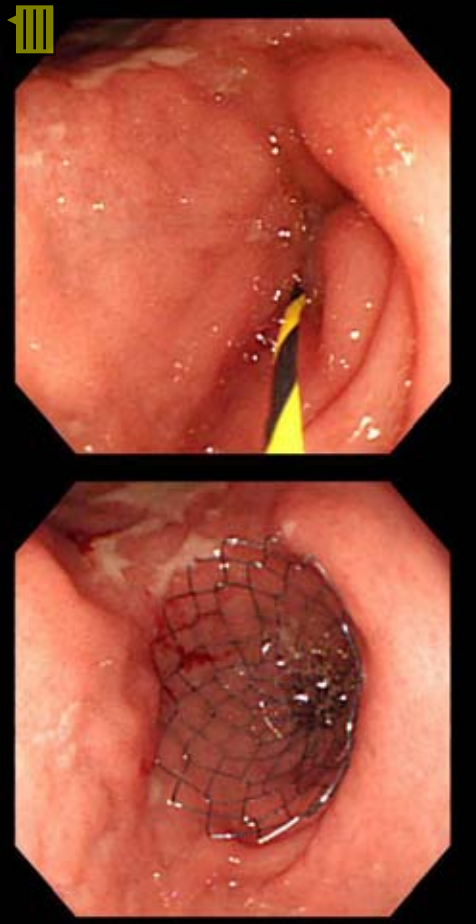
【結果 死因】

	ステント群 9例	バイパス群 10例
死亡例 (2008/5/20現在)	9/9例(100%)	9/10例(90%)
死因 原病死	6例(66.7%)	9例(100%)
出血死	3例(33.3%)	

ステント挿入後21日目, 72日目, 166日目

【有効症例提示】

手術不能膵頭部癌。
発症約4ヶ月後、原発巣の十二指腸浸潤
による通過障害のための嘔吐で緊急入院。
第4病日十二指腸ステント挿入。第5病日
より食事開始。第9病日退院。
退院翌日からの、予定していた沖縄家族
旅行が可能となる。
その後、腹水出現するも死亡
直前まで経口摂取可能で、
発症約7ヵ月後に原病死。





【まとめ】

1. 経内視鏡的に挿入可能な十二指腸ステントは、短時間で挿入可能で、挿入に伴う苦痛はほとんど認められなかった。
2. 胃空腸吻合術と比較しても、食事可能率も同等で、短期間で食事・退院が可能であり、さらに生存期間も同等であった。
3. 十二指腸ステント部からの腫瘍出血死を1/3の症例に認めた。



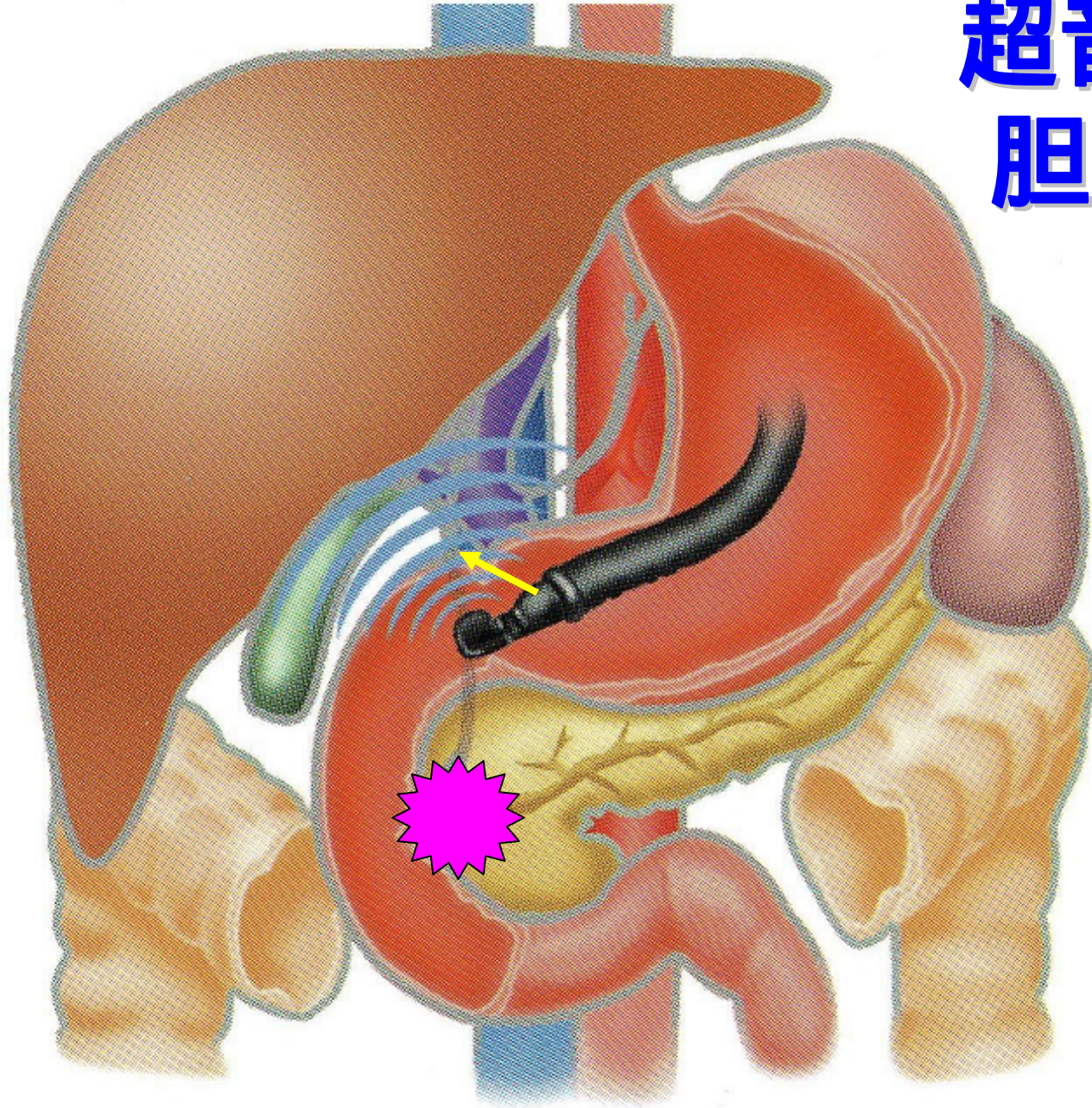
【結論】

1. 経内視鏡的に挿入可能な十二指腸ステントは、短期成績では、緩和医療としての患者の苦痛軽減やQOL維持に極めて有用と考えられた。
2. 今後は、腫瘍出血の対策 (Covered ?) や、長期留置の有効性に対する検討が必要である。

超音波内視鏡下胆管ドレナージ:EUS-BD

・ 膵頭部癌により、閉塞性黄疸を来した際、経乳頭的胆道ドレナージ(EBD:胆管ステント)は確立された治療である。しかし、乳頭部や下部胆管への癌浸潤により、内視鏡的処置が困難な際は、経皮的胆道ドレナージ(PTBD)が施行される。近年、このようなEBD困難例に対し、超音波内視鏡下胆管ドレナージ(EUS-BD)が注目されている。

超音波内視鏡下 胆管ドレナージ



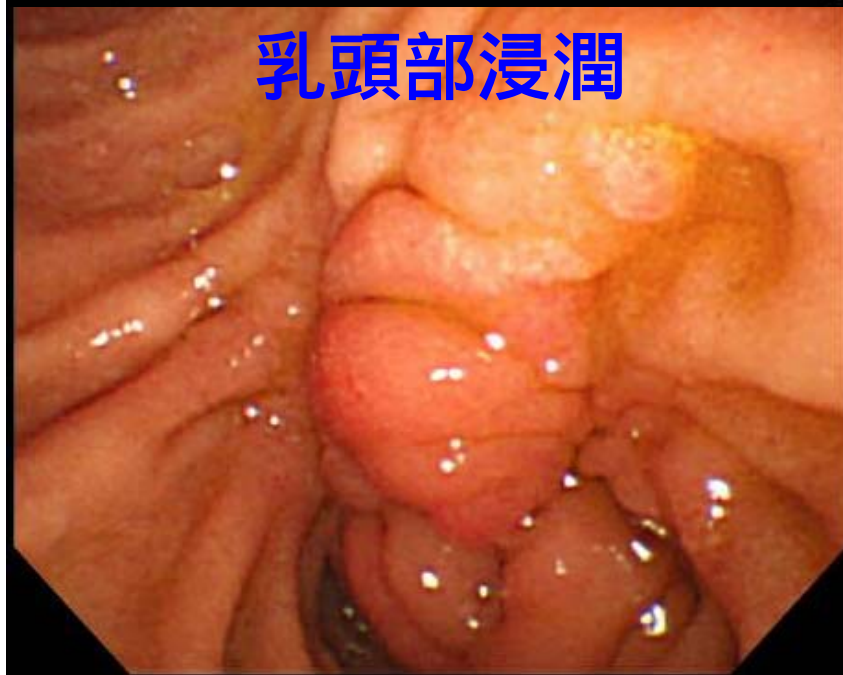
十二指腸または胃より、胆管を穿刺し、ガイドワイヤーを介し、瘻孔拡張後、**プラスチックステント**挿入する。

一期的内瘻化が可能であり、ステントがtumor内を通らないので、**開存期間が長い**。

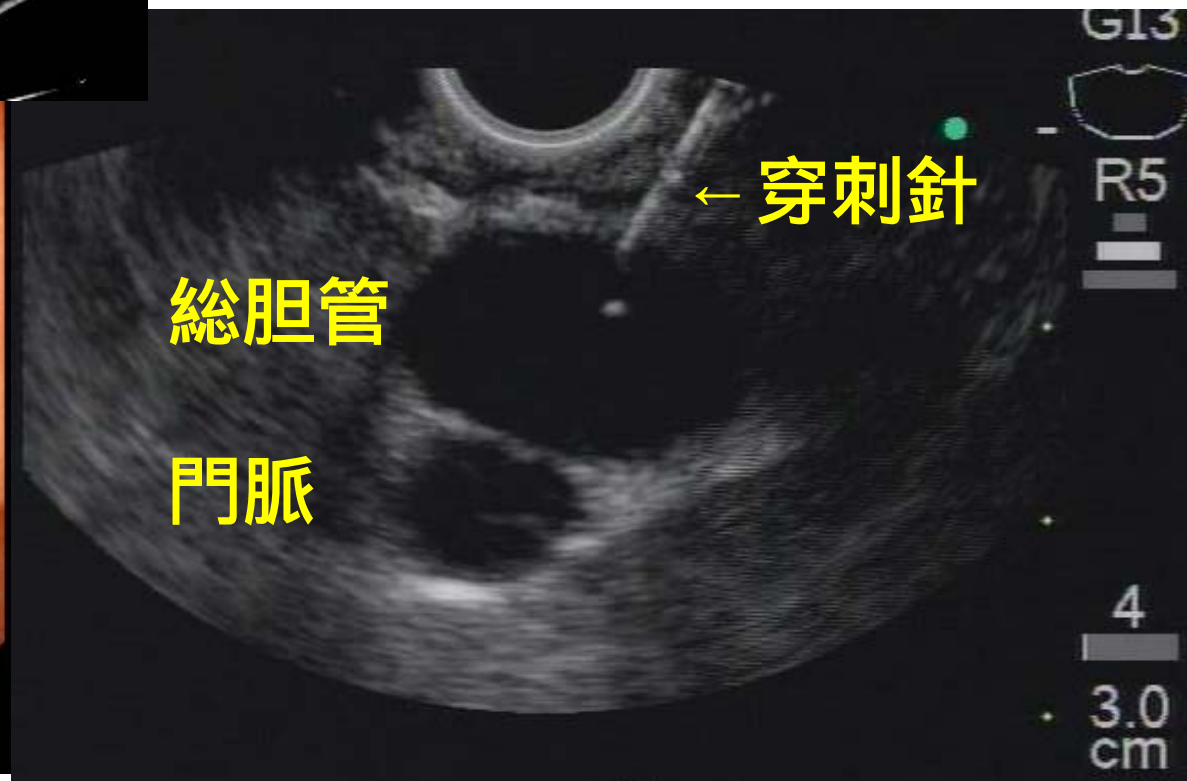
...roshima City Hospital



60歳男性 膵頭部癌
乳頭部浸潤
胃幽門輪付近から，19G
穿刺針にて，中部胆管を
穿刺



乳頭部浸潤



← 穿刺針

総胆管

門脈

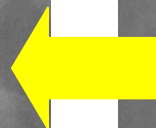
ガイド挿入



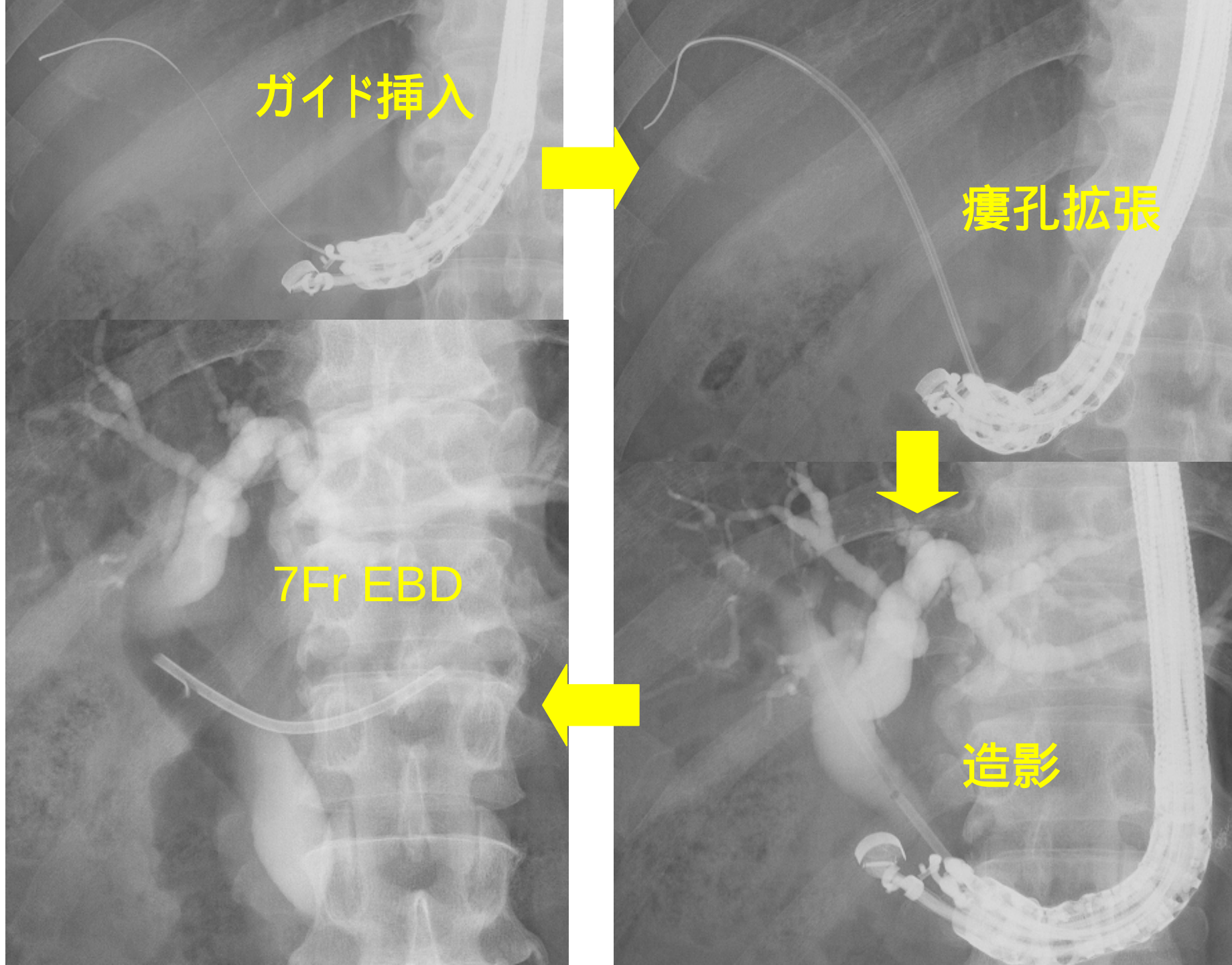
瘻孔拡張



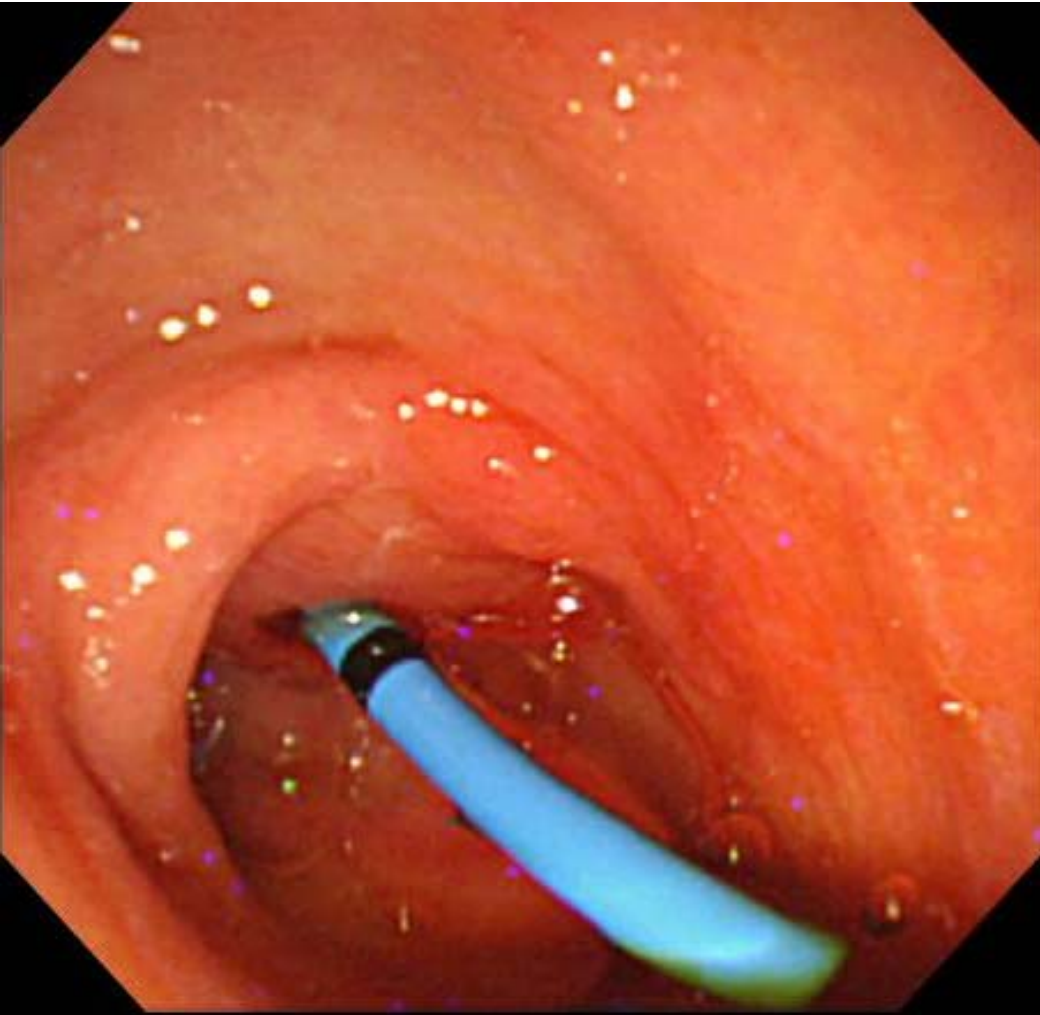
7Fr EBD



造影



7FrEBD挿入, 1ヵ月後8.5Frに交換. その後,
3ヶ月間胆管炎なく
外来化学療法中.



膵癌診療の最前線と当科の取り組み

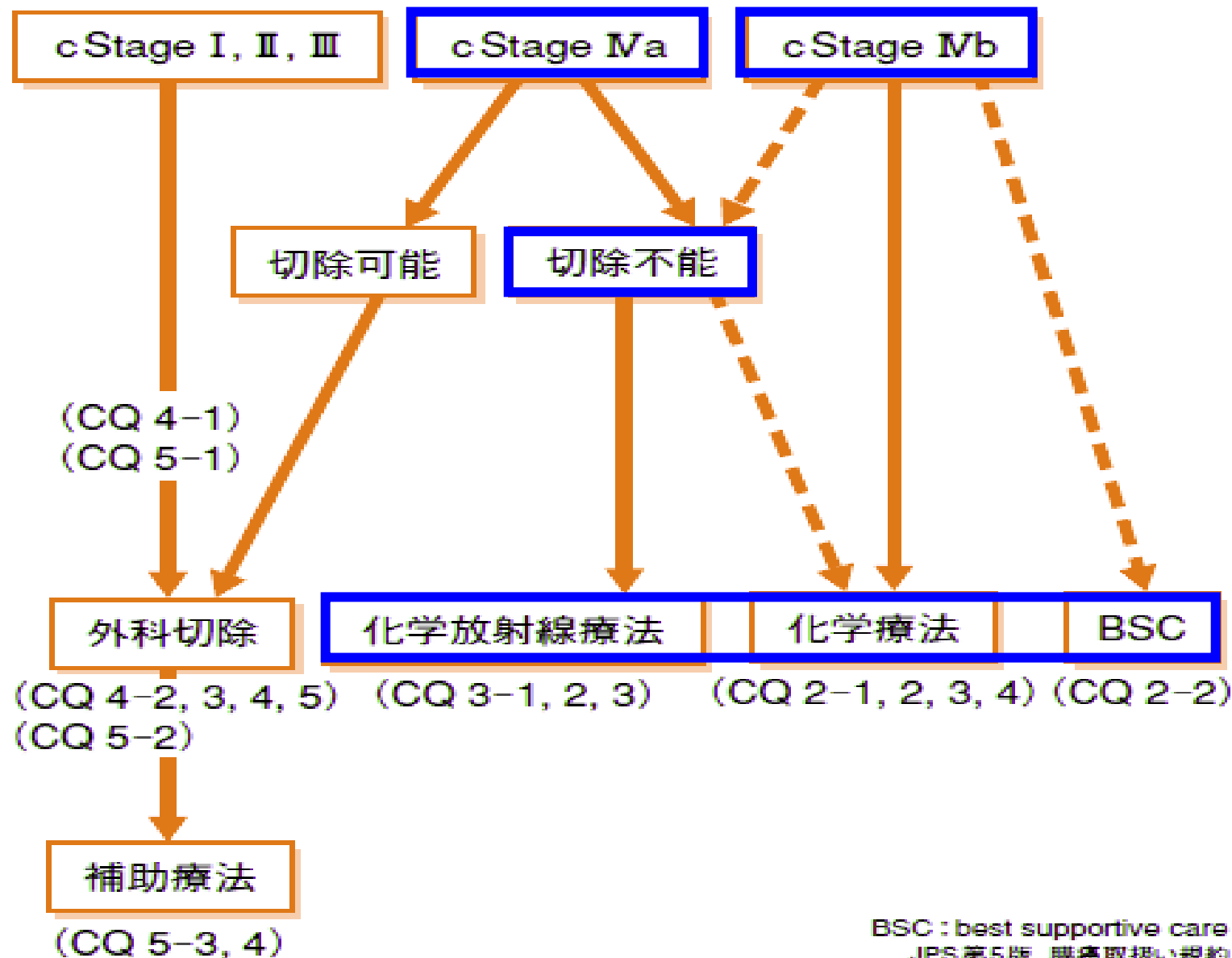
- ・ 膵癌早期発見のための , high risk群の設定とfollow up
 - 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN: intraductal papillary mucinous neoplasma) について
- ・ 正確な診断 (組織診と進展度) と治療方針の決定
 - 超音波内視鏡下穿刺術 (EUS-FNA) による , 膵腫瘤に対する組織診断
- ・ 手術不能膵癌における , 閉塞性黄疸や十二指腸閉塞に対する内視鏡的治療
 - 内視鏡的胆管ステント , 内視鏡的十二指腸ステント , 超音波内視鏡下胆管ドレナージ
- ・ 手術不能膵癌に対する化学療法や化学放射線療法による予後やQOLの改善
 - GEM , GEM + S-1併用療法の比較検討とGEMを増感剤とした放射線化学療法



膵癌の治療方針

局所過進展

遠隔転移



BSC : best supportive care
JPS 第5版 膵癌取り扱い規約



膵癌の化学療法

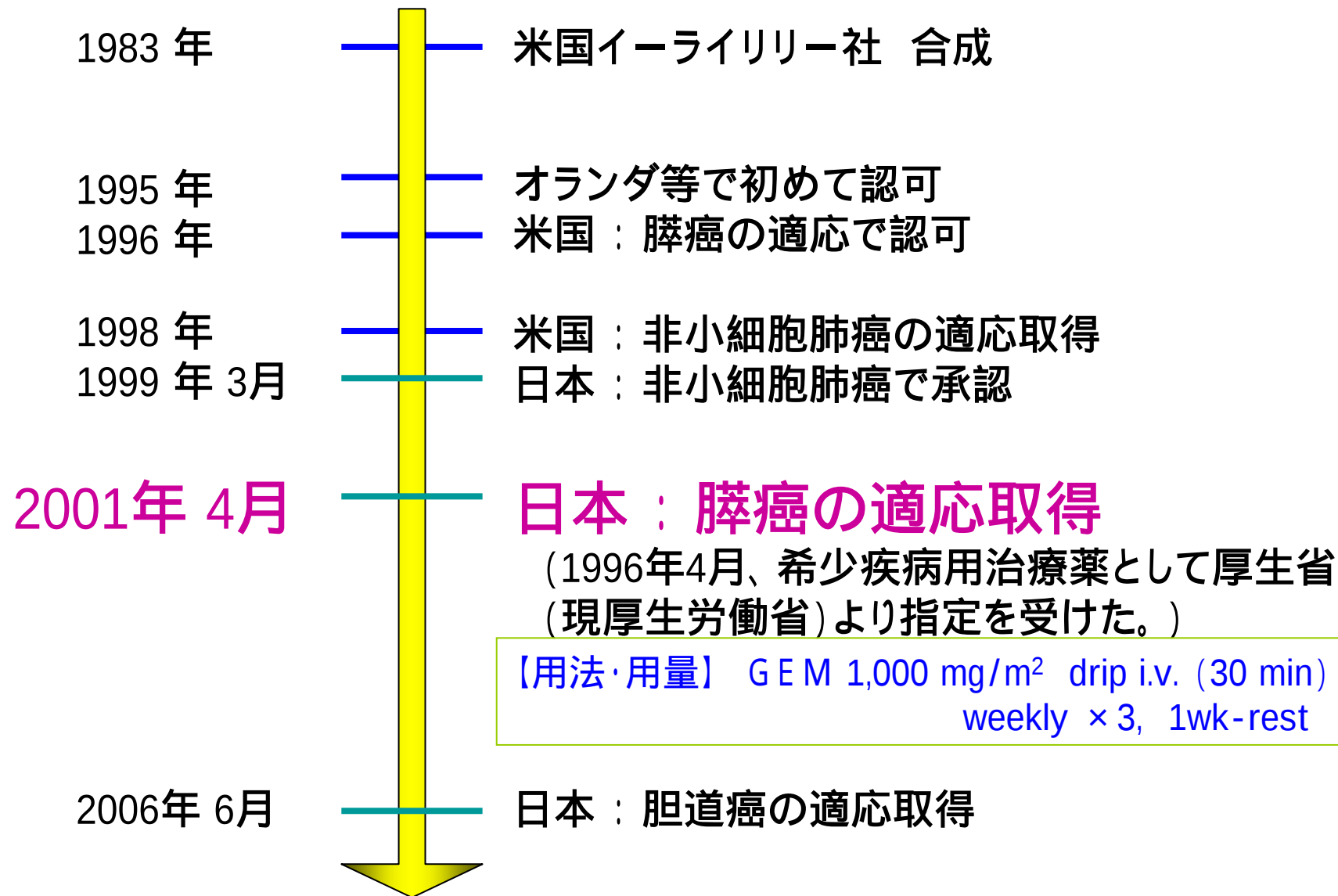
表 1 本邦における膵癌適応抗癌剤

	経口	経口および注射	注射
代謝拮抗剤	Tegafur / Uracil (UFT)		5-Fluorouracil (5-FU) Cytarabine (Ara-C)
	Tegafur / Gimeracil / Oteracil Potassium (S-1)		Gemcitabine (GEM)
抗生物質		Mitomycin C (MMC)	Doxorubicin Hydrochloride (DXR)

塩酸ゲムシタビン(**GEM:ジェムザール®**)と
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム
(**S-1:ティーエスワン®**)がkey drug

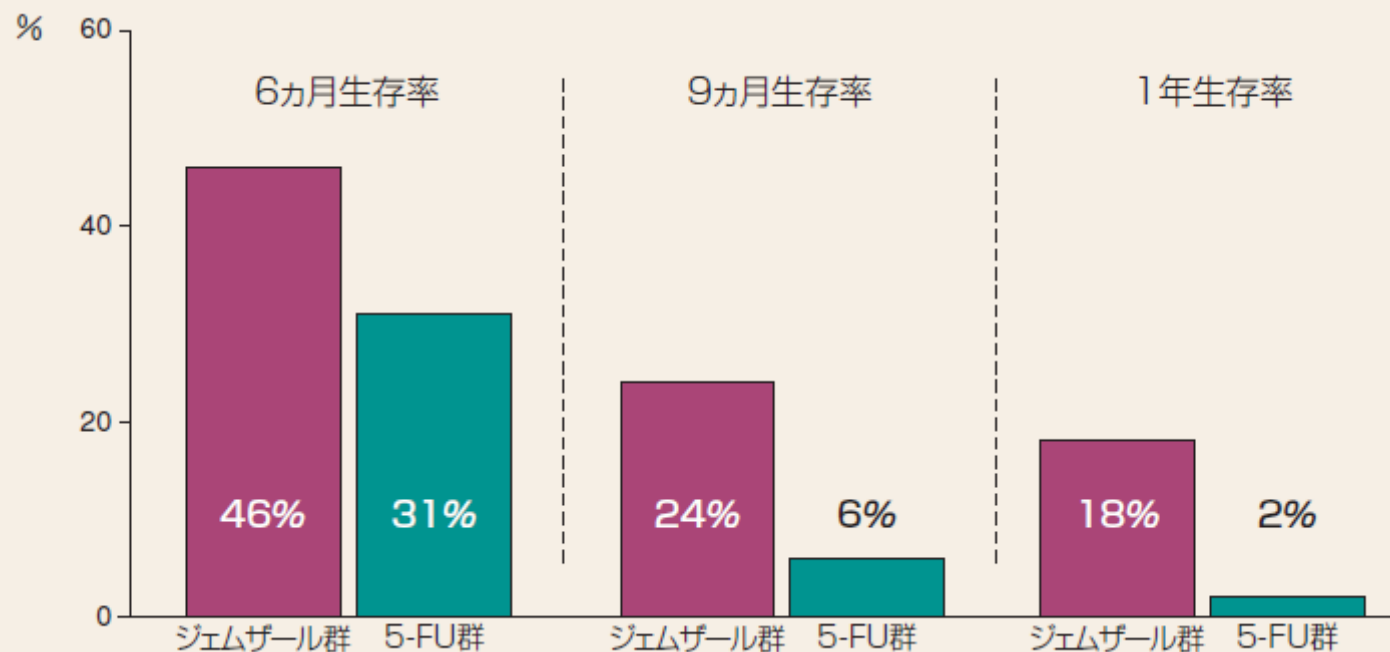
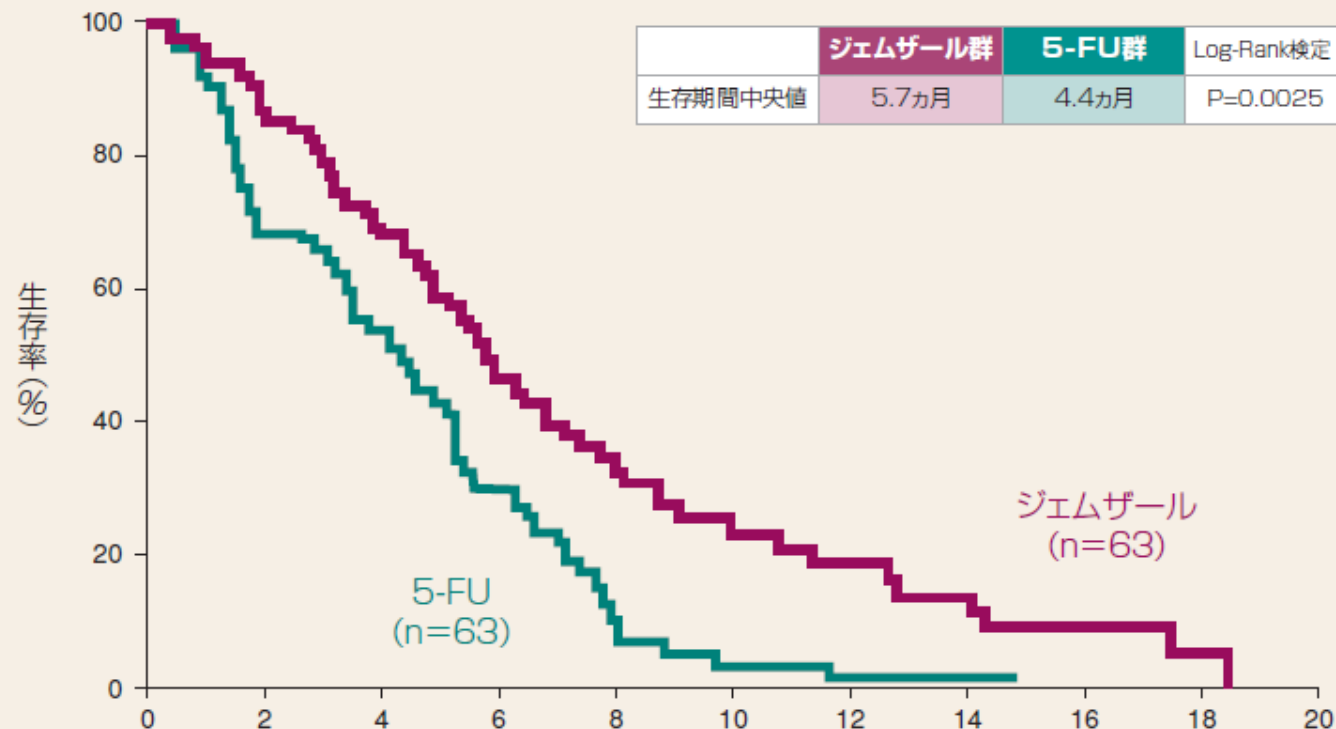


塩酸ゲムシタピン (GEM: ジェムザール®)

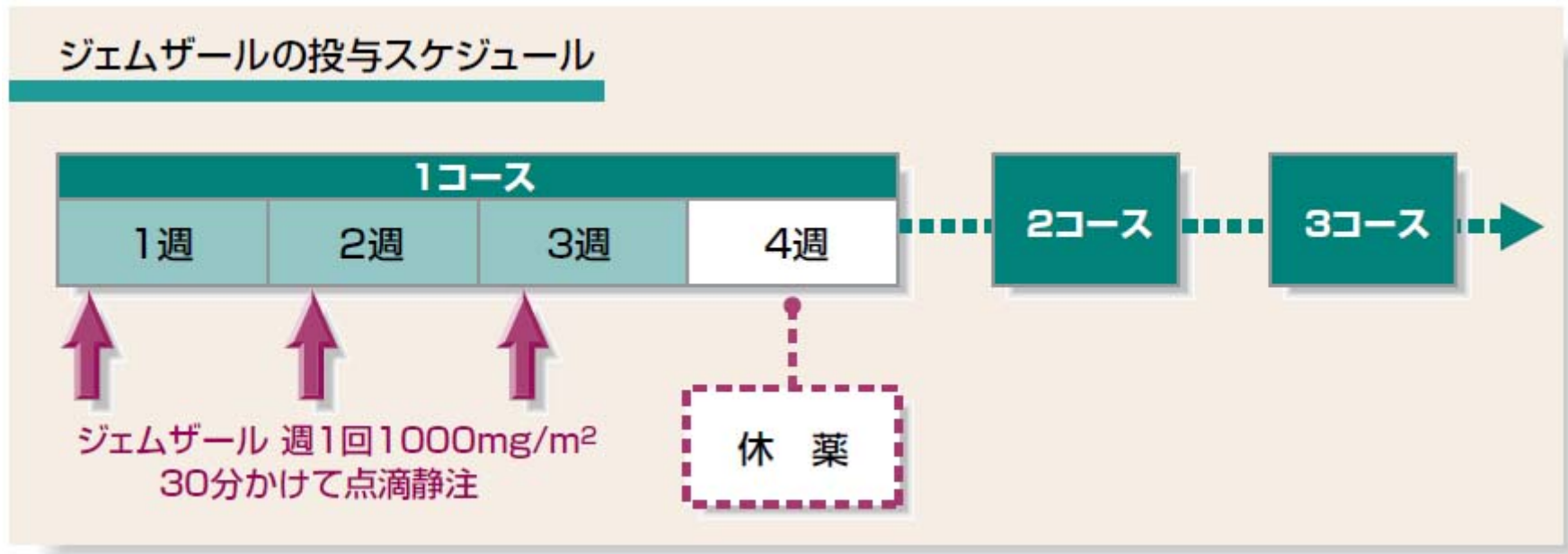


GEMが 手術不能 膵癌の 標準治療 として確立

J. Clin. Oncol. 15 1997.



GEM標準的投与法



基本は3投1休だが、副作用発現時は、2投1休や隔週投与への変更やdose down. 細く長くでも継続することが慣用！

週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行くと、副作用が増強した例が報告されている。

国内第1相試験でのGEMの抗腫瘍効果

投与方法	適格例数	評価対象例数	抗腫瘍効果(症例数)				奏効例数 (CR+PR)	奏効率 (%)
			CR	PR	NC	PD		
レベル1	3	3	0	1	0	2	1	33.3%
レベル2	8	8	0	1	4	3	1	12.5%
合計	11	11	0	2	4	5	2	18.2%

疼痛、鎮痛剤の使用量及びKarnofsky Performance States (KPS) を総合的に評価する**症状緩和効果 (Clinical Benefit Response : CBR)**における有効率は28.6% (2/7例)。

表3-2 膵癌患者(11例)を対象とした国内臨床試験における自他覚的副作用と臨床検査値異常変動⁹⁾

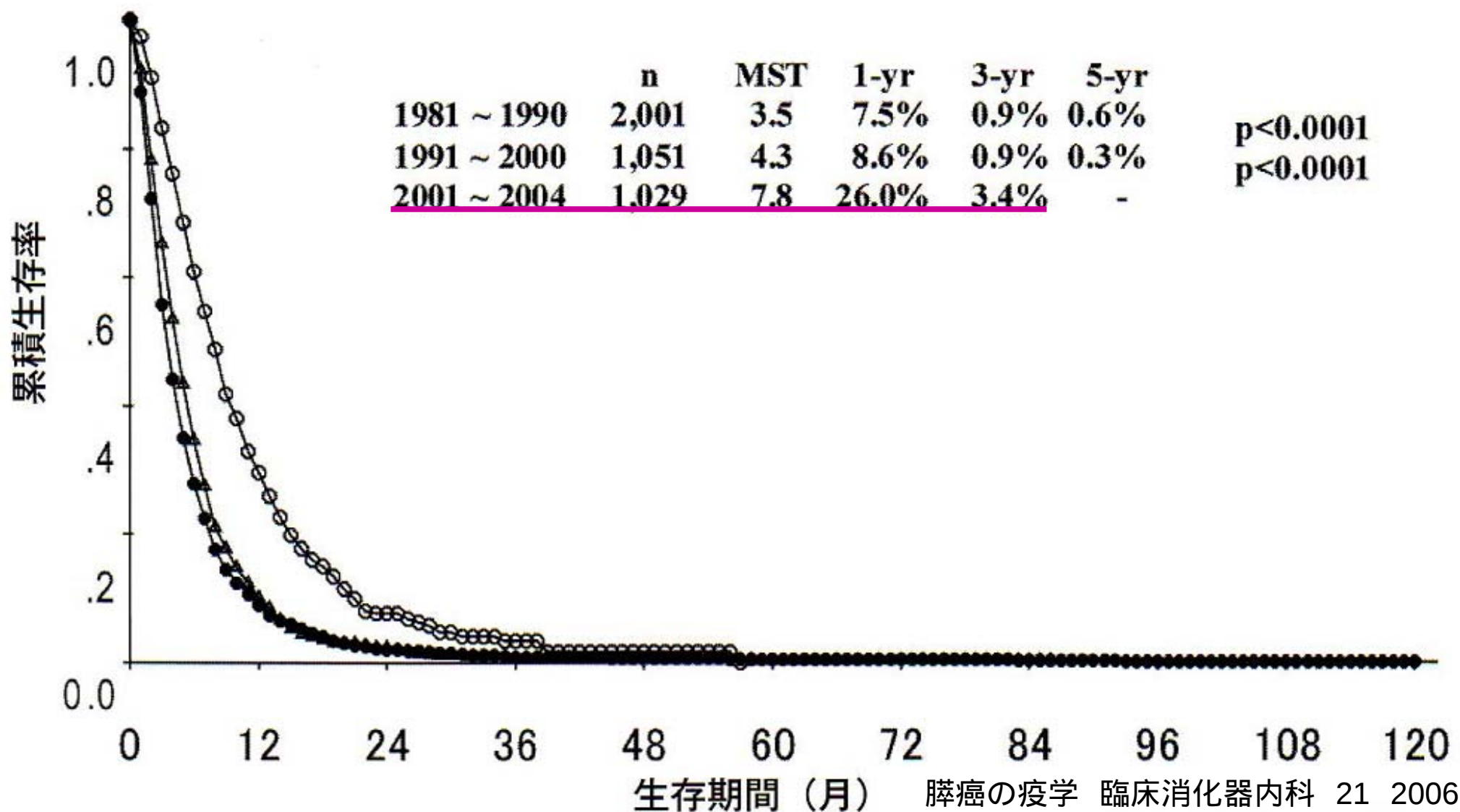
GEM の 副作用

器官分類	副作用項目	評価 例数	発現 例数	発現率 (%)	Grade3以上 の発現率(%)
一般的 全身障害	発熱	11	3	27.3	18.2
	疲労感	11	4	36.4	
	胸部不快感	11	1	9.1	
	体重減少	11	2	18.2	
	頭痛	11	1	9.1	
呼吸器系 障害	低酸素血(症)	11	4	36.4	
	高炭酸ガス血症	11	1	9.1	
	呼吸困難	11	1	9.1	
消化管 障害	食欲不振	11	8	72.7	27.3 9.1
	悪心・嘔吐	11	10	90.9	
	口内炎	11	1	9.1	
	下痢	11	2	18.2	
	歯肉炎	11	1	9.1	
皮膚・皮膚 付属器障害	発疹	11	3	27.3	
視覚障害	眼脂	11	1	9.1	
循環器系 障害	血圧上昇	11	3	27.3	
中枢・末梢 神経系障害	めまい	11	1	9.1	
聴覚・前庭 障害	耳鳴	11	1	9.1	

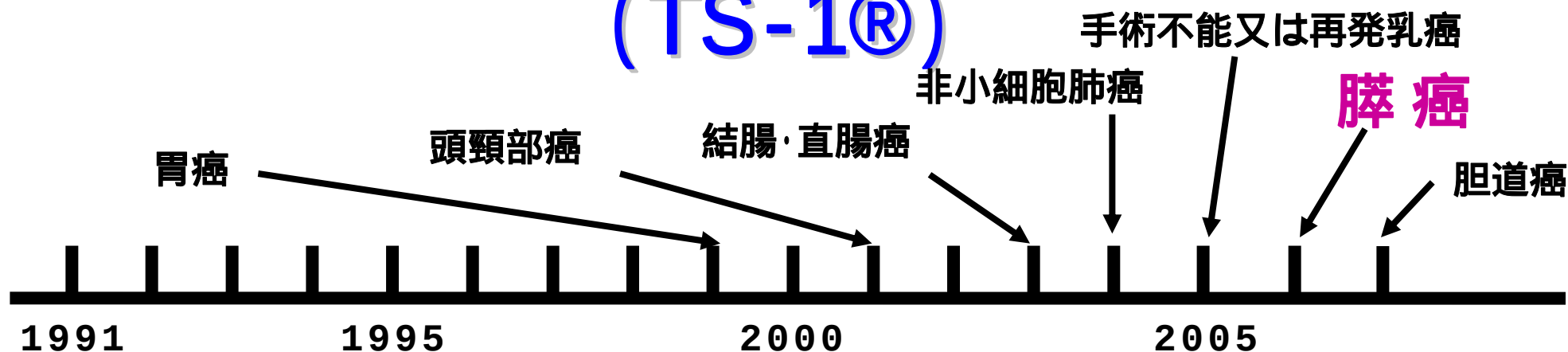
分類	副作用項目	検査 例数	発現 例数	発現率 (%)	Grade3以上 の発現率(%)
血液検査	ヘモグロビン減少	11	7	63.6	9.1
	白血球減少	11	10	90.9	27.3
	好中球減少	11	8	72.7	36.4
	好酸球増多	11	1	9.1	
	血小板減少	11	6	54.5	
	血小板増多	11	4	36.4	
血液生化学 検査	CRP上昇	11	5	45.5	9.1 9.1
	ALT (GPT) 上昇	11	6	54.5	
	AST (GOT) 上昇	11	6	54.5	
	血清ビリルビン上昇	11	2	18.2	
	γ-GTP上昇	11	7	63.6	
	LDH上昇	11	5	45.5	
	総蛋白低下	11	3	27.3	
	Al-P上昇	11	7	63.6	
	アルブミン低下	11	2	18.2	
	Na低下	11	2	18.2	
	K上昇	11	2	18.2	
	Cl低下	11	1	9.1	
尿糞便検査	血尿	11	1	9.1	
	尿蛋白陽性	11	3	27.3	
	尿糖陽性	11	3	27.3	

(膵癌承認時)

切除不能膵癌の年代別生存率



テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (TS-1®)



1991年 基礎的研究開始

1993年 臨床第 相試験開始

2000年6月～2002年4月 膵癌前期臨床第 相試験

2003年1月～2004年9月 膵癌後期臨床第 相試験

2006年8月 膵癌効能追加

S-1の標準的投与法

薬剤名	投与スケジュール
(投与方法・投与量)	1 2 3・・・28 29 30・・・42～(日)
TS-1 (p.o.)	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
(朝夕食後の1日2回)	
体表面積	TS-1投与量
1.25m ² 未満	80mg/日
1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	100mg/日
1.5m ² 以上	120mg/日

臨床試験時は4投2休だが、GEM併用時も含め
2投1休で投与されることが多い

S-1の抗腫瘍効果

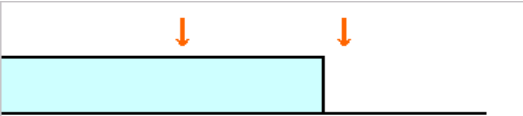
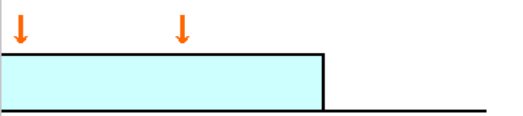
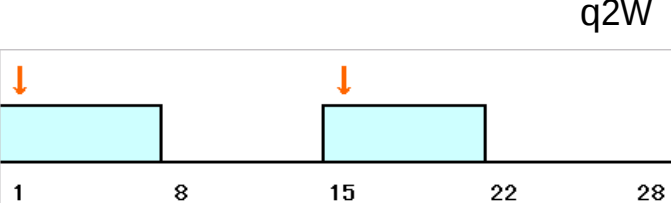
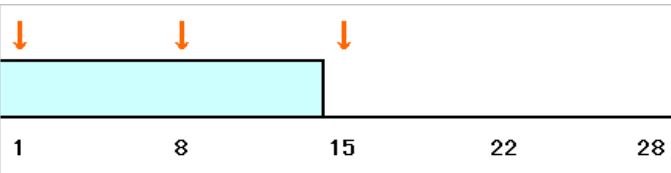
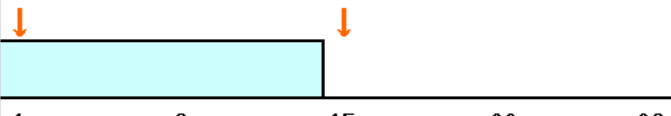
臨床試験	適格例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE*	奏効率(%)
1. 前期臨床第II相試験	19	0	4	2	8	5	0	21.1
2. 後期臨床第II相試験**	40	0	15	2	9	13	1	37.5
膵癌を対象とした 臨床試験(1 + 2)	59	0	19	4	17	18	1	32.2

S-1の副作用

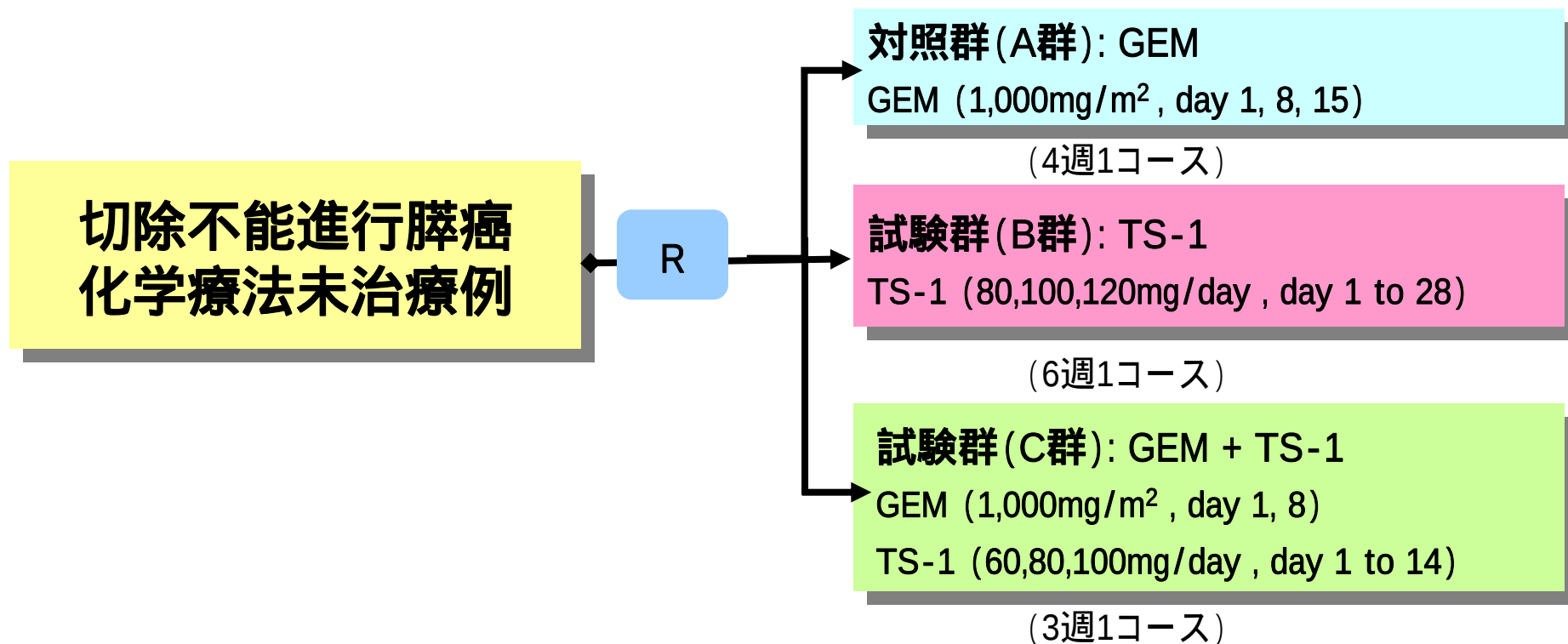
前期臨床第 相試験と後期臨床第 相試験の集計

評価例数	グレード(G)				発現率 (%)	G2 (%)	G3 (%)
	1	2	3	4			
副作用発現例数	9	24	20	5	98.3	83.1	42.4
白血球減少	13	6	0	0	32.2	10.2	0
好中球減少	5	7	4	0	27.1	18.6	6.8
ヘモグロビン減少	10	17	2	1	50.8	33.9	5.1
血小板減少	18	1	1	0	33.9	3.4	1.7
AST(GOT)上昇	7	3	1	0	18.6	6.8	1.7
ALT(GPT)上昇	4	5	1	0	16.9	10.2	1.7
食欲不振	16	12	6	2	61.0	33.9	13.6
悪 心	21	6	6		55.9	20.3	10.2
嘔 吐	11	7	3	0	35.6	16.9	5.1
下 痢	14	4	4	0	37.3	13.6	6.8
全身倦怠感	17	10	1	0	47.5	18.6	1.7
口内炎	14	1	0	0	25.4	1.7	0
色素沈着	21	2	0		39.0	3.4	0
発 疹	8	5	0	0	22.0	8.5	0

GEM + S-1併用の臨床試験

		Phase	Drugs	Dose	Schedule	奏効率	MST
千葉大 BJC 2006			GEM	1000 mg/m ²		q3W 48 % (16/33)	12.5 M
			TS-1	60 mg/m ²			
国立がんC 中央 ASCO GI 2007			GEM	1000 mg/m ²		q3W 44 % (24/54)	10.1 M
			TS-1	80 mg/m ²			
神奈川 がんセンター JSCO 2005 OS43-3			GEM	1000 mg/m ²		q2W 28 % (5/18)	11.0 M
			TS-1	80 or 100 mg			
岩手医大 制癌剤適応研究会 2005			GEM	1000 mg/m ²		q4W 22 % (2/9)	Not reportrted
			TS-1	80 mg/m ²			
東京大学 JSCO 2005 OS43-3	症例検 討		GEM	1000 mg/m ²		q4W 25 % (3/12)	Not reportrted
			TS-1	80 mg/m ²			

GEST (On going study)



- ◆試験の目的: GEM単独療法を対照として、TS-1単独療法の生存期間における非劣性、GEM+TS-1併用療法の生存期間における優越性を検証する
- ◆目標症例数: 600例 (1群 200例)
- ◆主要評価項目: 全生存期間(OS)
- ◆試験実施期間: 2007年7月2日 ~ 2012年6月30日 (2007年7月2日 ~ 2010年6月30日)
- ◆実施体制: 大鵬薬品主導 製造販売後の臨床試験

手術不能膵癌の治療方針

Stage a → 放射線化学療法 > 化学療法

Stage b → 化学療法

高齢 (80) ・ KPS不良 (60%) ・ 拒否 ・ その他
→ BSC(Best supportive care)(個々で検討)

- 放射線化学療法 GEM + RT
塩酸ゲムシタビン (GEM)
250mg/m²/day 週1回 毎週
RT45-50Gy(1回 1.8 ~ 2.0Gy)併用
その後、化学療法で維持



手術不能膵癌の治療方針

Stage a → 放射線化学療法 > 化学療法

Stage b → 化学療法

高齢 (80) ・ KPS不良 (60%) ・ 拒否 ・ その他

→ BSC(Best supportive care)(個々で検討)

● 化学療法

GEM単独

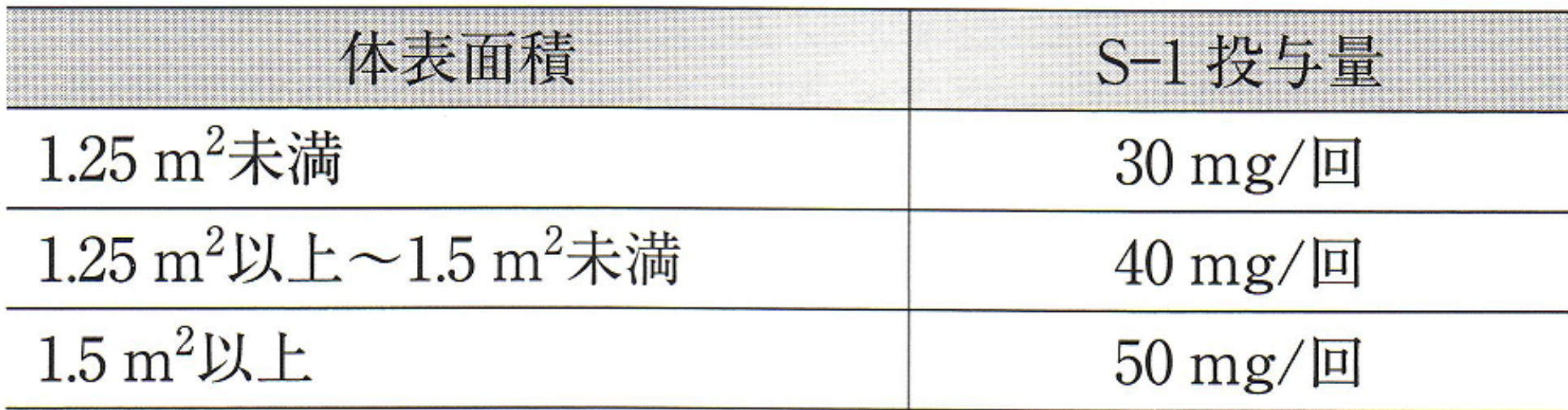
800 ~ 1000mg/m²/day 週1回 3投1休

2nd lineとしてはS-1 , CDDPなど

GEM + S-1併用 (GS療法)

S-1 60mg/m² 2週投与1週休薬

GEM 上記doseをday8 , 15に投与





GEM

S-1

体表面積	S-1 投与量
1.25 m ² 未満	30 mg/回
1.25 m ² 以上～1.5 m ² 未満	40 mg/回
1.5 m ² 以上	50 mg/回

手術不能膵癌に対する 化学療法と放射線化学療法

広島市立広島市民病院
内科 植木 亨

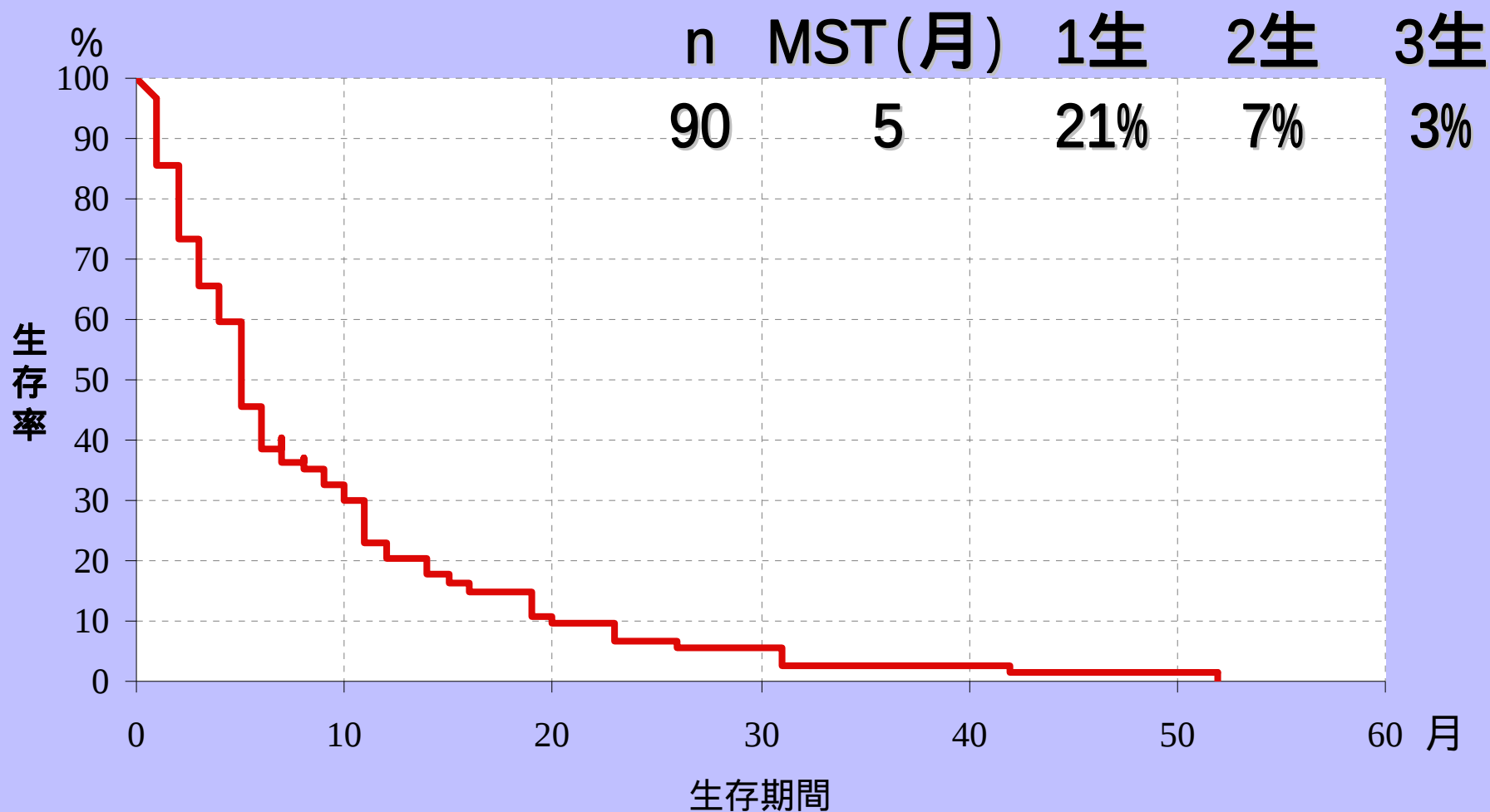
当科における切除不能膵癌症例

観察期間 2002年12月～2008年8月

症例	90
平均年齢	67.7
男:女	52:38
Stage a: b	25:65
KPS 70: < 70	67:23
GEM + RT	12
GEM単独	42
GEM + S-1	8
BSC	28

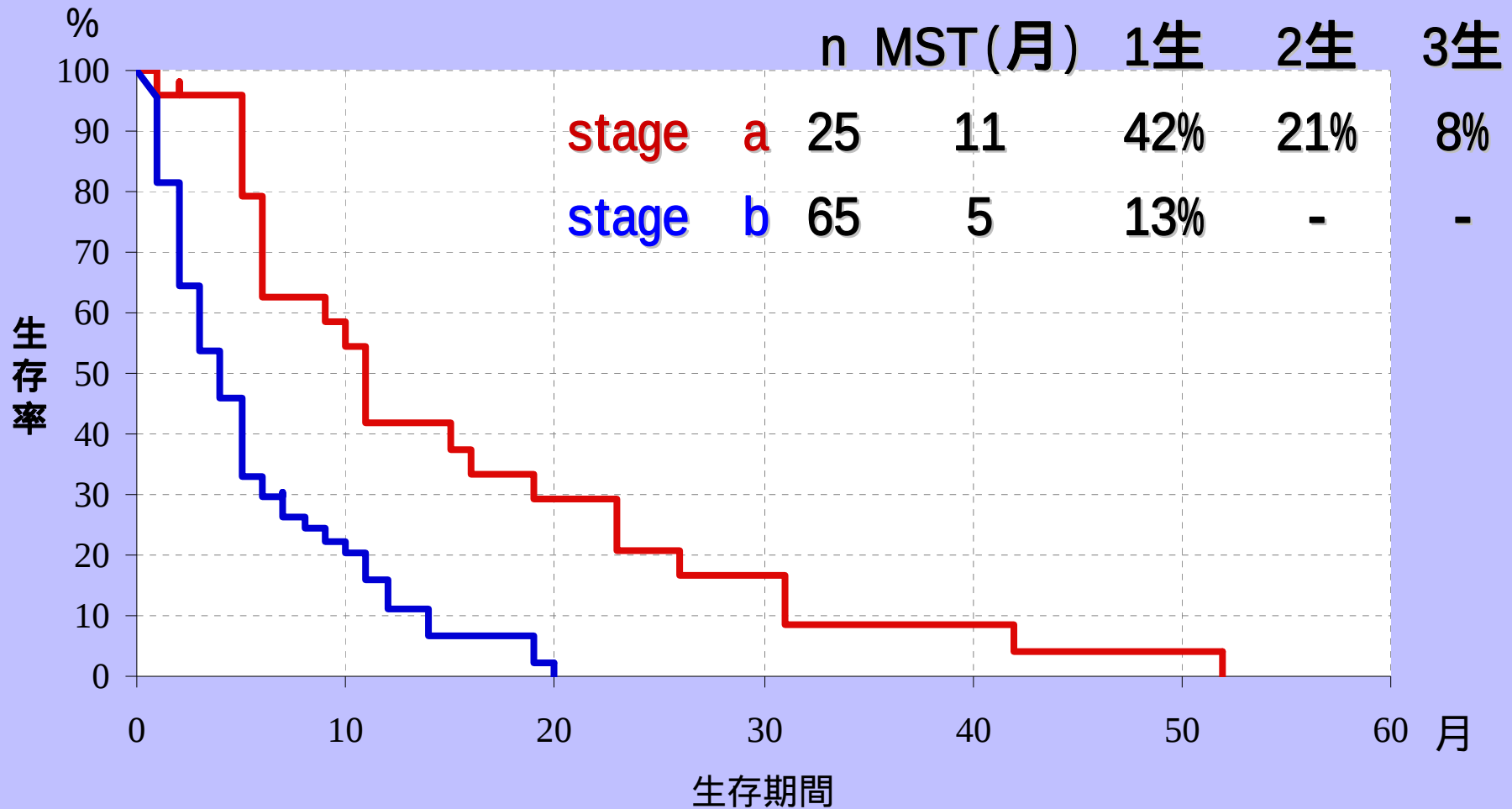
全切除不能胰癌患者生存期間

Kaplan-Meier 生存曲線



Stage別生存期間

Kaplan-Meier 生存曲線



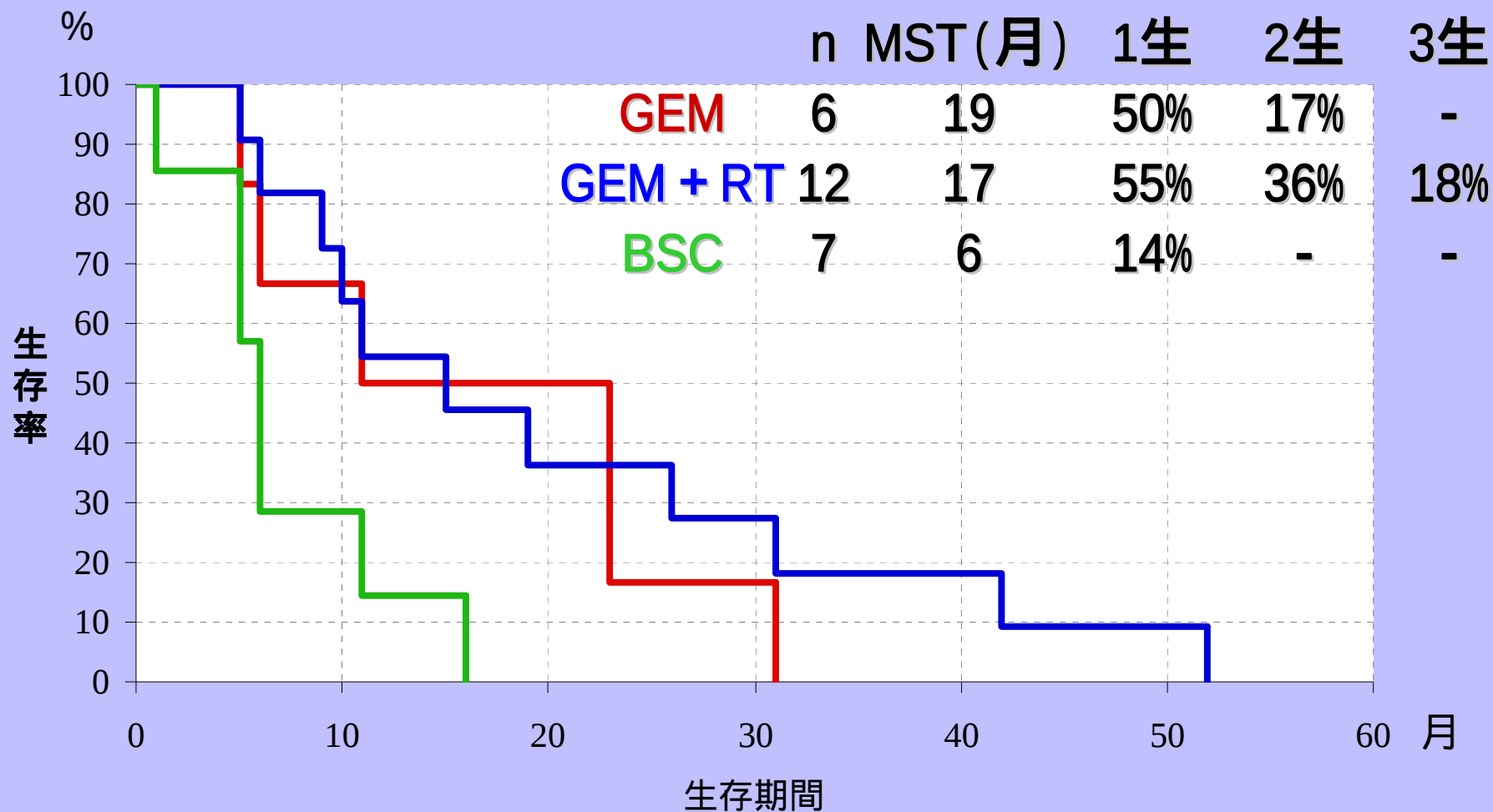
Log-rank検定 $p < 0.001$

Stage別，治療法別症例数

stage	a			b		
治療法	GRT	GEM	BSC	GEM	GS	BSC
症例数	12	6	7	36	8	21
平均年齢						

Stage a 治療法別生存期間

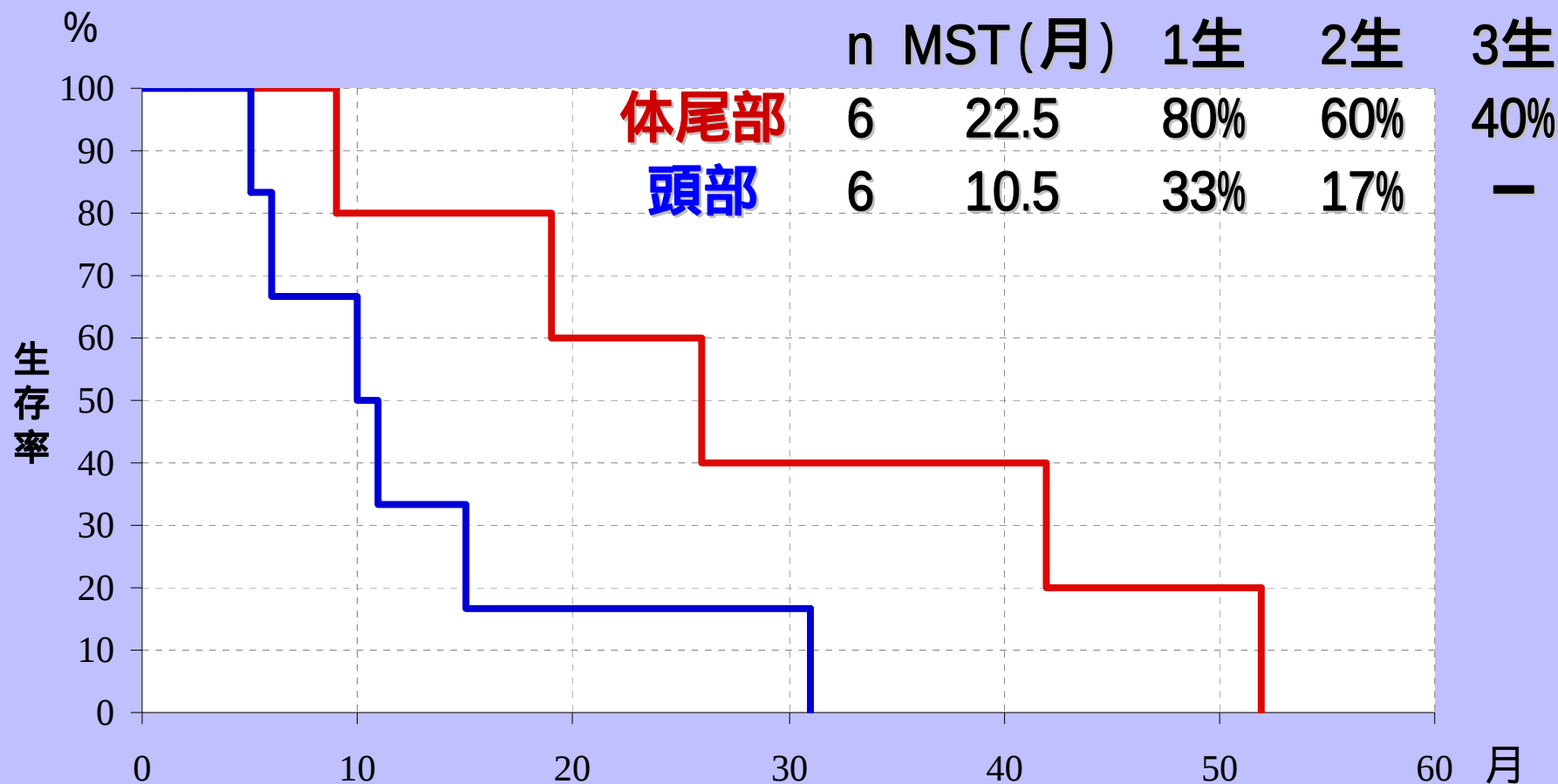
Kaplan-Meier 生存曲線



Log-rank検定 GEM vs. GEM+RT ns

GEM + RT 腫瘍局在別生存期間

Kaplan-Meier 生存曲線



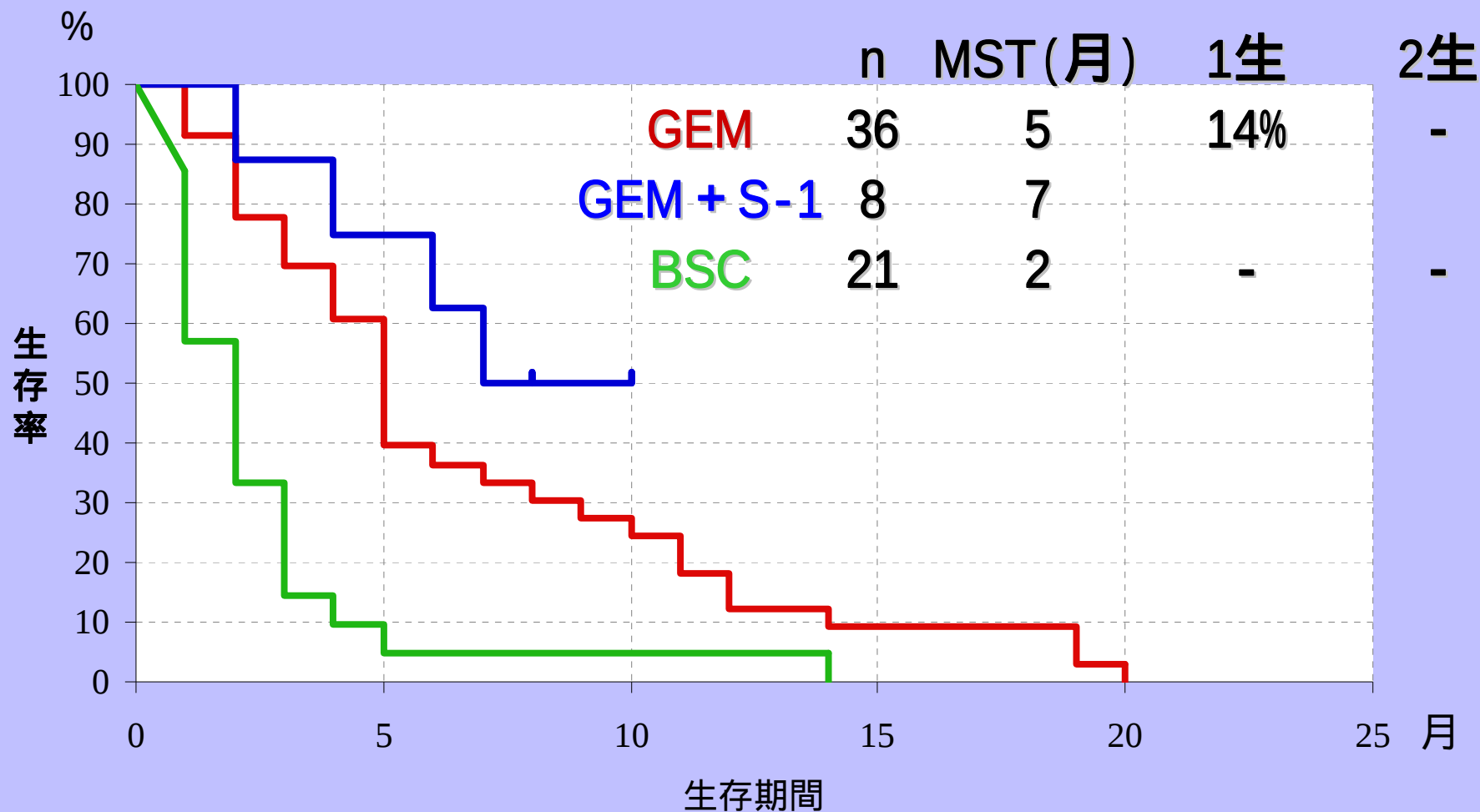
腭頭部癌は全例胆管ステント併用し、
2例は十二指腸ステント併用。また、
2例に出血死あり。

生存期間

Log-rank検定 体尾部 vs. 頭部 $p=0.084$

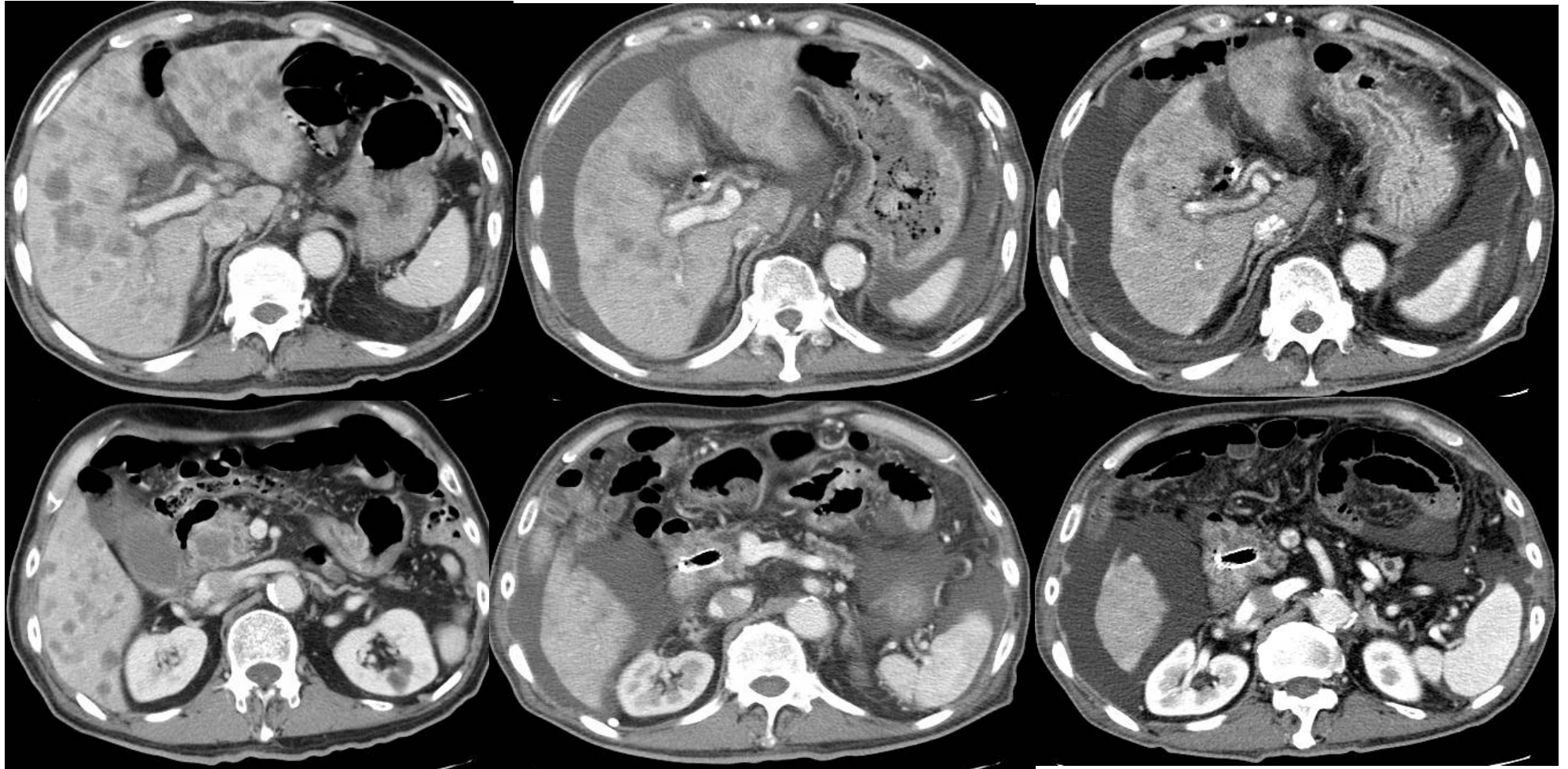
Stage b 治療法別生存期間

Kaplan-Meier 生存曲線



Log-rank検定 GEM vs. GEM+S-1 ns , GEM vs. BSC $p < 0.001$

GS療法有効例



2月

T.Bil 6.8

CA19-9 3909

4月

1.9

1353

7月

1.1

220

9月

手術不能膵癌の治療方針(私見込み)

1. Stage a(局所過進展例)

膵頭部癌: GEM(or +S-1)による化学療法

膵体尾部癌: GEMを増感剤とした放射線化学療法(私見)

→ 厳格なRCTによる評価必要

2. Stage b(遠隔転移例)

GEM, または, GEM+S-1(GS療法)による化学療法

→ GS療法に期待は出来そうだが, 現在進行中のRCTの結果待ち. 2nd lineの治療も問題

膵癌診療の最前線と当科の取り組み

- ・ 膵癌早期発見のための , high risk群の設定とfollow up
 - 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN: intraductal papillary ncinous neoplasma) について
- ・ 正確な診断 (組織診と進展度) と治療方針の決定
 - 超音波内視鏡下穿刺術 (EUS-FNA) による , 膵腫瘤に対する組織診断
- ・ 手術不能膵癌における , 閉塞性黄疸や十二指腸閉塞に対する内視鏡的緩和医療
 - 内視鏡的胆管ステント , 内視鏡的十二指腸ステント , 超音波内視鏡下胆管ドレナージ
- ・ 手術不能膵癌に対する化学療法や化学放射線療法による予後やQOLの改善
 - GEM , GEM + S-1併用療法の検討とGEMを増感剤とした放射線化学療法