

症例報告

十二指腸乳頭部癌術後の多発肝転移巣に対しTS-1を用いた時間治療 (chronotherapy) が著効した1例

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野, 新潟医療センター病院外科*

横山 直行 白井 良夫 宗岡 克樹*
若井 俊文 畠山 勝義

症例は74歳の女性。十二指腸乳頭部癌切除後、最大径8cmまでの多発肝転移巣が出現。TS-1を150mg/日(15時に50mg, 22時に100mg内服)隔日で投与した。TS-1投与日の血清5-FU濃度は夜間高く、午前3時に最高値(539ng/ml)を示し、本療法が時間治療であることを確認した。治療開始後転移巣は徐々に縮小・減少し、4か月後には肝前区域に径2.5cm大の単個を残すのみとなった。骨髄抑制や消化器系の副作用はなく、外来での加療が可能であった。治療開始151日目に多量の吐血を来し、出血性ショックで同日死亡した。病理解剖の結果、死因は肝前区域の残存腫瘍の退縮により、同腫瘍内を貫通する肝動脈が破綻したための胆道出血と診断された。本症例の経験から、TS-1を用いた時間療法が十二指腸乳頭部癌に対し有効である可能性が示唆された。一方、化学療法著効例では腫瘍壊死に伴う動脈性出血にも留意すべきである。

はじめに

十二指腸乳頭部癌(以下、乳頭部癌)の切除成績は他の膵頭部領域癌に比べ比較的良好であるが、切除不能例や再発例の予後は不良である¹⁾²⁾。乳頭部癌切除後の再発様式としては肝転移が多いが、本症の肝転移に対して抗癌化学療法が奏効した報告はまれである³⁾⁴⁾。今回、乳頭部癌の多発肝転移巣に対し、TS-1を用いた時間治療(chronotherapy)が著効した症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 74歳, 女性

主訴: 嘔気

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 嘔気を主訴に当院内科を受診し、黄疸を認めため同日入院した。

入院時現症: 身長150cm 体重41.5kg 血圧

130/80mmHg 脈拍88/分 結膜に黄疸を認めた。腹部は平坦・軟で腫瘍、圧痛を認めなかった。入院時検査所見: 貧血は認めなかった。生化学検査では、総ビリルビン値4.8mg/dl、直接ビリルビン3.6mg/dlと高値であり、胆道系酵素の上昇(ALP 1,977IU/l, γ -GTP 707IU/l)を認めた。肝機能障害(GOT 211IU/l, GPT 211IU/l)もみられた。腫瘍マーカーは、血清CA19-9値が53U/mlと高値であったが、血清CEA値は1.5ng/mlと正常範囲内であった。

入院後経過: 腹部超音波検査で肝内胆管の拡張を認め、閉塞性黄疸の診断で経皮経肝胆道ドレナージ(percutaneous transhepatic biliary drainage; 以下、PTBD)を施行した。

PTBDチューブ造影: 胆管末端部に不整な陰影欠損像を認め、十二指腸へ造影剤は流れず完全閉塞の所見であった。

上部消化管内視鏡検査: Vater乳頭部に径2.5cm大の潰瘍腫瘤型の腫瘍を認めた。生検診断は中分化型腺癌であった。

腹部CT: Vater乳頭部付近に十二指腸の壁肥

<2005年10月19日受理>別刷請求先: 横山 直行
〒951-8510 新潟市旭町通1-757 新潟大学大学院消化器・一般外科学分野

Fig. 1 Contrast-enhanced computed tomography before initiation of TS-1 treatment. Note the multiple tumors throughout the liver.

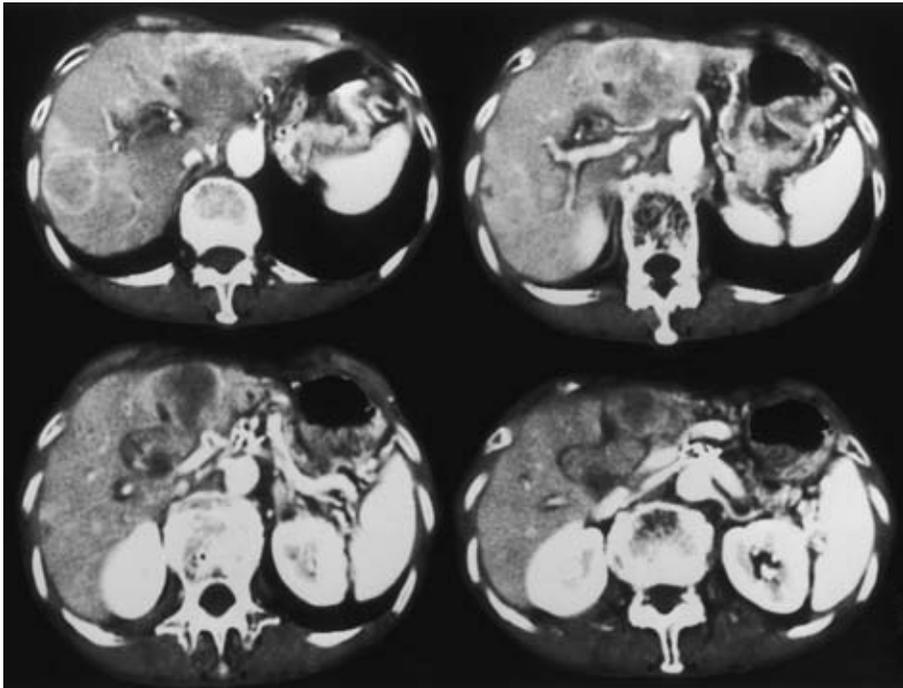
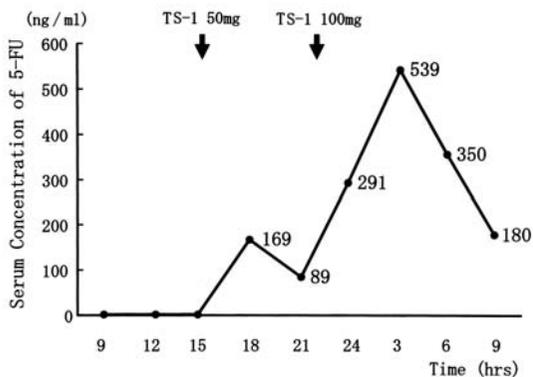


Fig. 2 Serum concentrations of 5-FU during oral administration of TS-1 (50mg at 3 p.m. and 100mg at 10 p.m.). They were higher at night time and the peak concentration of 5-FU (539ng/ml) was obtained at 3 a.m., suggesting the chronomodulating nature of this treatment.



厚を認めた。肝転移、リンパ節転移は見られなかった。

以上より、遠隔転移を伴わない十二指腸乳頭部癌の診断で根治切除を目的に当科に転科した。

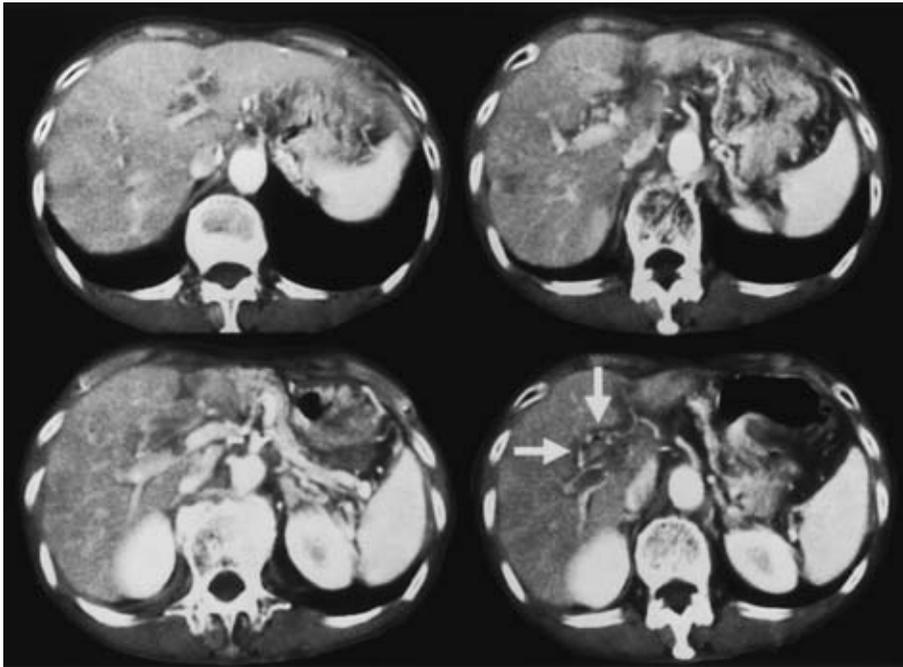
手術所見：開腹所見で肝転移、腹膜播種を認めず、幽門輪温存腓頭十二指腸切除および2群リンパ節郭清を施行した。

切除標本の病理所見：腫瘍の肉眼型は潰瘍腫瘍型で25×25×20mmであった。組織学的所見は、中分化型腺癌，ly₁，v₃，pn₀，panc₁，du₃，n₂(14b，14d)，hm₀，bm₀，em₀，Acpb，Stage IIIであった。

術後経過：術後は合併症なく退院した。術後1年目の外来での腹部CTで、肝両葉に最大径8cmまでの多発転移巣 (Fig. 1) を認めた。

肝転移巣は切除不能と判断し、全身化学療法の方針とした。患者が外来での化学療法を希望したため、保険非適応であること、副作用の可能性など十分な informed consent の後、TS-1 を用いた全身化学療法を行うこととした。TS-1 投与のレジメンは150mg/日 (115mg/m²) の隔日経口投与とし、休薬週は設けなかった。夜間の血清5-FU濃度

Fig. 3 Contrast-enhanced computed tomography at 4 months after initiation of TS-1 treatment. Note the only one tumor remaining in the liver (arrows).



を高値とするいわゆる時間治療を考慮し、TS-1の内服は15時に50mg、22時に100mgとした。

TS-1内服開始日に計6回(9時、12時、15時、18時、21時、3時)採血し、血清5-fluorouracil(以下、5-FU)濃度を測定(液体クロマトグラフィー; HPLC法)して濃度曲線を描いた(Fig. 2)。血清5-FU濃度は夜間に高く、午前3時にピーク値(539ng/ml)を示したことから、本療法は5-FUの時間治療であることを確認した。

治療開始後、肝転移巣は徐々に縮小し、4か月目には肝前区域に径2.5cmの転移巣が単個残存するのみとなった(Fig. 3)。骨髄抑制や消化器系の副作用はなく、外来での加療が可能であった。治療開始151日目に多量の吐血を来たしたため救急外来を受診し、入院加療した。緊急上部消化管内視鏡検査でも出血源を同定できず、出血性ショックのため同日(術後498日目)死亡した。

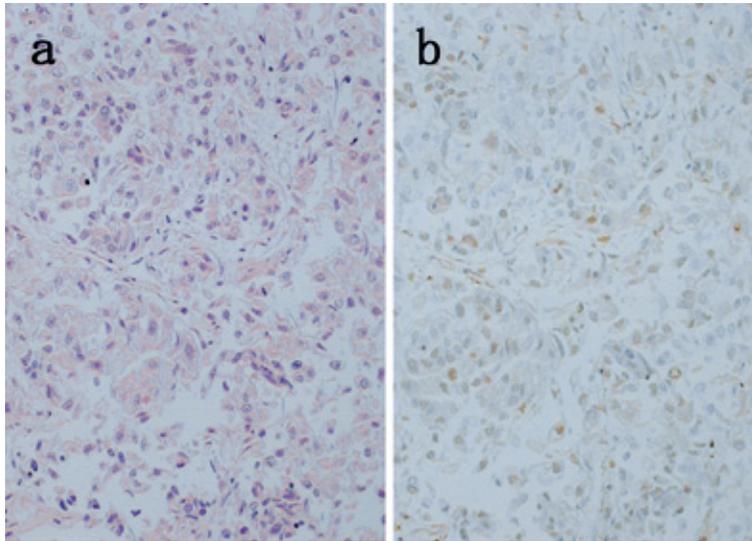
剖検所見: 死因は残存腫瘍(肝前区域)の退縮により同腫瘍内を貫通する肝動脈が破綻したため

の胆道出血と診断された。剖検標本の組織学的検討では、残存腫瘍細胞に著明なアポトーシスを認め(TUNEL法: ApopTaq peroxidase kit, Intergen Company, Purchase, NY, USA)、これはTS-1の抗腫瘍効果であると判断された(Fig. 4)。

考 察

乳頭部癌根治切除後の主な再発部位は、肝臓、上腸間膜動脈周囲から後腹膜のリンパ節、局所である。本症の肝転移は多発することが多く、切除の対象となることは稀であり、多発肝転移に対しては化学療法が治療の主体である。しかし、乳頭部癌肝転移に対する有効な化学療法は確立されていない³⁾。今回、医学中央雑誌(医学中央雑誌刊行会、東京)を検索(検索期間1983~2005年、会議録を除く、キーワード:「乳頭部癌」、「十二指腸乳頭部癌」、「肝転移」、「腫瘍転移」、「化学療法」、「肝動注化学療法」)した範囲では、乳頭部癌多発肝転移に対して化学療法が奏効した報告例は、脊山ら⁴⁾の少量CDDP併用5-FU持続肝動注化学療法を施

Fig. 4 Postmortem histologic examination of the liver metastasis. About half of tumor cells show apoptosis. A : routine histologic examination with hematoxylin and eosin ($\times 100$), B : TUNEL staining with ApopTaq peroxidase kit ($\times 100$)



行した1例のみであった。したがって、自験例は、全身化学療法が乳頭癌多発肝転移に奏効した初の報告である。

乳頭癌においても他の消化器癌と同様に5-FUがkey drugであり⁵⁾、自験例では5-FU系の新規経口抗癌剤であるTS-1を選択した。TS-1は、5-FUのプロドラッグであるtegafurに、5-FUの分解酵素であるdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)の拮抗阻害剤である5-chloro-2,4-dihydroxypyrimidineと5-FUによる消化管毒性を抑制するoteracil potassiumとを配合した経口抗癌剤である。本剤はその高い奏効率と副作用発現率の低さから、胃癌や大腸癌の進行・再発例を中心に広く使用され良好な成績を得ている^{6)~9)}。Uenoら¹⁰⁾は進行胆道癌19例に対しTS-1(80~120mg/m²)を使用し、4例にPRを得た(奏効率21%)。単剤としては良好な成績であり、TS-1は、今後、進行・再発胆道癌に対するkey drugのひとつとなる可能性がある。現在、胆道癌はTS-1の保険適応ではなく、早期の適応拡大が望まれる。

2001年、フランスのLevi¹¹⁾は、進行・再発大腸

癌患者にクロノポンプを用いて5-FUを投与した成績を報告し、血清5-FU濃度が午前4時にピークとなるように注入速度を設定した場合に高い抗腫瘍効果が得られることを報告した。この5-FUを用いた癌の時間治療は、「昼間の血清5-FU濃度を下げることによる正常細胞障害の軽減」および「夜間の血清5-FU濃度を高く保つことによる抗腫瘍効果の増強」を目的としている^{12)~15)}。これは、正常細胞と腫瘍細胞との細胞周期の差、すなわち、正常細胞(骨髄細胞、消化管粘膜上皮細胞など)は日中にDNA合成が盛んであり、腫瘍細胞は夜間にDNA合成が活発であるという特性の差を利用したものである¹¹⁾。自験例においても血清5-FU濃度が深夜から早朝にかけて高値となるようにTS-1を投与し(Fig. 2)、高い抗腫瘍効果にもかかわらず副作用を認めなかった。

自験例でTS-1内服を隔日とした理由は白坂らの理論⁶⁾による。すなわち、骨髄細胞や粘膜上皮細胞では細胞周期が0.5~1.5日と短いため、1日休薬すれば抗癌剤の殺細胞効果からの回復は可能である。一方、腫瘍細胞では細胞周期が5~7日と長

いため、1日休薬しても殺細胞効果は持続する。Araiら¹⁷⁾はこの理論に基づき、進行胃癌に対してTS-1の隔日投与を行い、連日投与法と比較して抗腫瘍効果を減ずることなく副作用の軽減を得たと報告している。さらに、隔日投与では、副作用軽減により抗癌剤を増量できる¹⁶⁾。自験例でも、隔日投与により高用量(150mg/日)のTS-1を投与することが可能であった。

自験例では、腫瘍からの胆道出血により患者が死亡した。腫瘍出血の機序としては、腫瘍の自壊・壊死によるものと、抗癌治療による腫瘍の縮小にともなう血管の破綻があげられる¹⁸⁾。自験例は後者と考えられ、右肝動脈前区域枝が破綻したため短時間で死にいたったものである。この転帰から得られる教訓は、「腫瘍が急速に消退する症例では動脈破綻による出血の可能性がある」というものである。これが念頭にあれば、自験例では血管塞栓術により止血できた可能性がある。

本症例の経験から、TS-1を用いた時間治療(chronotherapy)が十二指腸乳頭部癌に対し有効である可能性が示された。一方、化学療法著効例においては腫瘍縮小に伴う動脈性出血にも留意すべきである。

文 献

- 1) Mehta VK, Fisher GA, Ford JM et al : Adjuvant chemoradiotherapy for "unfavorable" carcinoma of the ampulla of Vater. *Arch Surg* **136** : 65—69, 2001
- 2) 井口千景, 仁尾義則, 佐藤仁俊ほか : 放射線療法及びUFT・Cyclophosphamideによる化学療法が奏効した十二指腸乳頭部癌の術後リンパ節再発の1症例. *癌と化療* **26** : 1641—1645, 1999
- 3) 佐藤泰彦, 小山研二 : 胆道癌の肝転移に対する治療. *臨外* **45** : 707—711, 1990
- 4) 脊山泰治, 小河原忠彦, 中瀬一ほか : 少量CDDP併用5-FU持続肝動注化学療法にて著効を示した十二指腸乳頭部癌多発肝転移の1例. *日消外会誌* **60** : 2716—2720, 1999
- 5) 古瀬純司, 石井浩, 長瀬通隆ほか : 胆道癌の化学療法. *肝・胆・膵* **46** : 627—633, 2003

- 6) 浅川英輝, 市倉隆, 辻本広紀ほか : TS-1投与が著効した進行胃癌の2例. *日消外会誌* **37** : 147—152, 2004
- 7) 出口義雄, 梨本篤, 藪崎裕ほか : TS-1によりCRの得られた残胃癌の一例. *癌と化療* **28** : 1449—1452, 2001
- 8) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S et al : Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 cooperative gastric cancer study group. *Oncology* **58** : 191—197, 2000
- 9) Ohtsu A, Baba H, Sakata Y et al : Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-1 cooperative colorectal carcinoma study group. *Br J Cancer* **83** : 141—145, 2000
- 10) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al : Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* **91** : 1769—1774, 2004
- 11) Levi F : Circadian chronotherapy for human cancers. *Lancet Oncol* **2** : 307—315, 2001
- 12) Mormont MC, Levi F : Cancer chronotherapy : principles, applications, and perspectives. *Cancer* **97** : 155—169, 2003
- 13) 宗岡克樹, 白井良夫, 横山直行ほか : Pharmacokinetic Modulating Chemotherapy (PMC療法)施行中の血清5-FU濃度 大腸癌術後再発症例における検討. *新潟医学会誌* **118** : 157—161, 2004
- 14) 大戸茂弘, 樋口駿 : 抗腫瘍薬の時間薬理学 細胞動態と投薬のタイミング. *Mol Med* **34** : 322—332, 1997
- 15) Kusunoki M, Yanagi H, Noda M et al : The usefulness of pharmacokinetic modulating chemotherapy (UFT plus 5FU) in the treatment of unresectable colorectal carcinomas. *Oncol Rep* **6** : 547—552, 1999
- 16) 白坂哲彦, 山光進, 辻晃仁ほか : 癌化学療法におけるボタンの掛け違い 5-FUのBiochemical Modulationを中心に. *癌と化療* **27** : 832—845, 2000
- 17) Arai W, Hosoya Y, Hyodo M et al : Alternate-day oral therapy with TS-1 for advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol* **9** : 143—148, 2004
- 18) 奥隆臣, 和賀永里子, 住吉徹哉ほか : メシル酸イマチニブ投与中に腹腔内出血をきたした小腸原発Gastrointestinal Stromal Tumor大網転移の1例. *日消病会誌* **100** : 863—867, 2003

**Chronotherapy with TS-1 for Multiple Liver Metastases from
Ampullary Carcinoma : Report of a Case**

Naoyuki Yokoyama, Yoshio Shirai, Katsuki Muneoka*,
Toshifumi Wakai and Katsuyoshi Hatakeyama
Division of Digestive and General Surgery, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
Department of Surgery, Niitsu Medical Center Hospital*

Liver metastases from ampullary carcinoma are resistant to chemotherapy. In the Japanese-language literature, we found only one case of ampullary carcinoma liver metastases, for which hepatic arterial infusion of combined 5-fluorouracil (5-FU) and low-dose cisplatin achieved a complete response. We herein report a case of patient with ampullary carcinoma metastases to the liver, for which systemic chemotherapy using TS-1 was effective. A 74-years-old woman presented with unresectable multiple liver metastases occurring 1 year after a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. She received oral administration of TS-1 (50mg at 3 p.m. and 100mg at 10 p.m.) every other day. 5-FU Serum concentrations were higher at night time and the peak concentration of 5-FU (539ng/ml) was obtained at 3 a.m., suggesting the chronomodulating nature of this regimen. No adverse effects were noted. A partial response was achieved with only one hepatic tumor remaining in the liver. Five months after the initiation of the TS-1 treatment, she was readmitted with massive hematemesis and died of uncontrollable bleeding. Autopsy revealed that the hemorrhage came from hemobilia due to breakdown of a hepatic artery running within the remnant tumor. The experience of this case suggests that TS-1 administration with chronomodulation may be effective for ampullary carcinoma metastases to the liver. Arterial bleeding may be a lethal complication of chemotherapy, provided that the tumor responded well to the treatment.

Key words : ampullary carcinoma, chronomodulation, 5-fluorouracil

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 486—491, 2006]

Reprint requests : Naoyuki Yokoyama Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori, Niigata, 951-8510 JAPAN

Accepted : October 19, 2005