

症例報告

5-FU 系抗癌剤使用にて良好な予後が得られた 非切除小腸腺癌の 1 例

済生会広島病院外科, 広島大学原爆放射線医科学研究所腫瘍外科*

南 一仁 山口 佳之* 津谷 康大 鈴木 崇久
宮原 栄治 亀田 彰 野宗 義博

5-FU 系抗癌剤をベースとした化学療法が奏功した非切除小腸腺癌の 1 例を経験した。症例は 74 歳の女性で、小腸悪性腫瘍の診断にて開腹手術を施行した。病変占居部位は空腸、長軸 8cm に及ぶ全周性腫瘍であった。横行結腸、横行結腸間膜および胃に直接浸潤しており、多数の腹膜播種を認めた。播種結節の病理診断は tubular adenocarcinoma であった。以上より、根治性はないと判断しバイパス術のみ施行した。術後化学療法として low dose FP 療法、続いて TS-1 療法を施行した。原発巣を標的病変とした治療効果は、部分奏功 (PR) が得られ、無増悪生存期間は 25 か月であった。有害事象は、low dose FP 療法中には grade 3 の口内炎、皮膚炎、悪心・嘔吐、食欲不振、grade 2 の白血球減少が見られた。一方、TS-1 療法中は grade 1 の白血球減少および皮膚色素沈着以外認めず、22 か月に及ぶ外来治療が継続され、良好な quality of life (QOL) が維持できた。

はじめに

小腸癌は、腸管悪性腫瘍のうち発生頻度は 1~2% 程度であり、まれな疾患である¹⁾²⁾。治療の主体は外科的切除であるが、診断時点において非切除となる症例が高頻度で認められる。また、進行・再発癌症例に対する標準的な化学療法も確立されておらず、5 年生存率は 20% 程度と報告され、予後の悪い疾患である^{3)~7)}。今回、腹膜播種にて非切除となったが、5-FU 系抗癌剤をベースとした化学療法が奏功し、25 か月に及ぶ無増悪生存期間が得られた小腸腺癌の 1 例を経験したので、これを報告する。

症 例

患者：74 歳、女性

主訴：悪心・嘔吐

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成 14 年 4 月より頻回の悪心・嘔吐

が出現し近医を受診、上部および下部消化管造影検査ならびに腹部 CT が施行されたが、症状の原因となる責任病巣は指摘できなかった。平成 14 年 7 月上旬より、上記症状が増悪したため、腹部 CT を再検したところ、小腸に腫瘍性病変を認めた。平成 14 年 7 月精査・治療目的で紹介を受けた。

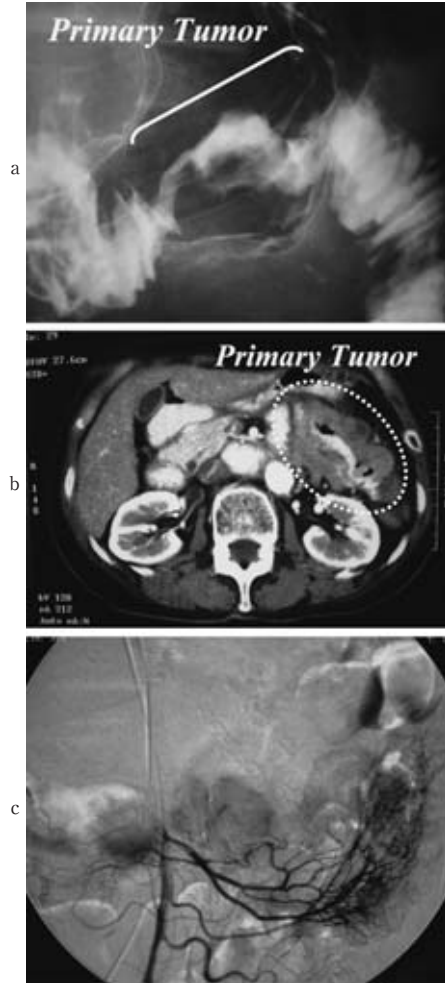
入院時現症：経鼻胃管が挿入された状態であった。Performance Status 1。身長 145cm、体重 48 kg。結膜に貧血、黄疸を認めず。表在リンパ節は触知せず。腹部は平坦、軟で腫瘍は触知しなかった。直腸指診にてもダグラス窩に結節を触知しなかった。

血液検査所見：末梢血液検査、生化学検査では異常値を認めなかった。腫瘍マーカーは CEA 値 128.7ng/ml、CA19-9 値 270U/ml と著明に上昇していた。

上部消化管造影検査：トライツ靱帯より約 1.5 cm 肛門側より、腸管軸方向 5.5cm にわたり腸管壁の全周性狭窄を認めた。中心部には造影剤の貯留を認め、2'あるいは 3'型の腫瘍を疑った (Fig.

<2006 年 2 月 22 日受理>別刷請求先：南 一仁
〒731-4311 安芸郡坂町北新地 2-3-10 済生会広島病院外科

Fig. 1 a : Upper gastro-intestine series showing stenosis in the proximal jejunum. b : Abdominal CT showing a giant tumor in the proximal jejunum. c : Superior mesenteric artery angiography showing a hypovascular tumor.



1a).

腹部CT：上部空腸において6cmにわたり全周性の腸管壁肥厚を認めた(Fig. 1b)。小腸間膜に1cm大のリンパ節腫大を認めた。膵臓への浸潤、肝転移および腹水貯留は認めなかった。

腹部血管造影検査：選択的上腸間膜動脈血管検査では、腫瘍は hypovascular であった(Fig. 1c)。

手術所見：トライツ靭帯より肛門側空腸を占居する小腸悪性腫瘍の診断にて、平成14年7月手術

を施行した。腫瘍はトライツ靭帯より約2cm肛門側空腸より始まり、腫瘍サイズは8cm径で、膵臓には浸潤を認めなかったが、横行結腸、横行結腸間膜および胃への直接浸潤を認めた。腹水は認めなかったが、左右壁側腹膜および小腸間膜に数mm大の白色結節が多数認められた。結節の迅速病理診断は tubular adenocarcinoma であった。以上より、腹膜播種を伴う空腸癌と診断した。TNM臨床分類に従えば、T4, Nx, M1 病期分類IV期であった(Fig. 2a)。根治性は得られないため、腸管閉塞解除目的としてバイパス術、すなわち胃—空腸吻合および横行結腸-S状結腸吻合を施行した(Fig. 2b)。

術後経過：術後2週間経過した時点においても、経鼻胃管よりの排液量は500から1,000ml/日と減少せず、癌性腹膜炎による腸管麻痺と診断した。平成14年8月より進行・再発胃癌の抗癌剤投与プロトコルに準じ low dose 5-fluorouracil and cisplatin (FP) 療法を開始した。投与プロトコルは5-fluorouracil (5-FU) 300mg/bodyを連日持続静注、cisplatin (CDDP) 5mg/bodyを5日間点滴静注後2日間休薬、これを4週間施行することで1コースとした⁸⁾(Fig. 3a)。low dose FP療法1コース終了時点で、経鼻胃管よりの排液量は著明に減少し、この抜去が可能となった。RECISTに準拠し、CT画像において原発巣を標的病変とし腫瘍縮小縮効果を判定すると、腫瘍縮小縮率は36%で部分奏功(PR)が得られた(Fig. 4a)。腫瘍マーカーはCEA値およびCA19-9値とも、低下を認めた(Fig. 5)。有害事象は、grade3の口内炎、皮膚炎、悪心・嘔吐、食欲不振、grade2の白血球減少が認められた。Low dose FP療法2コース完遂後、平成14年11月よりTS-1 80mg/bodyの服用を開始した⁹⁾(Fig. 3b)。奏功期間中完全奏功(CR)は得られなかったが、PRの状態が維持され(Fig. 4b)、腫瘍マーカーは低値で推移した(Fig. 5)。有害事象はgrade1の白血球減少および皮膚色素沈着以外認めず、2~3週ごとの外来通院にて良好な quality of life (QOL) が維持された。平成16年9月標的病変が再度増大し、進行(PD)と判断された時点で5-FU耐性が獲得されたと判

Fig. 2 a : Schema of the intra-operative findings. b : Schema of bypass operation for the obstruction of the primary tumor.

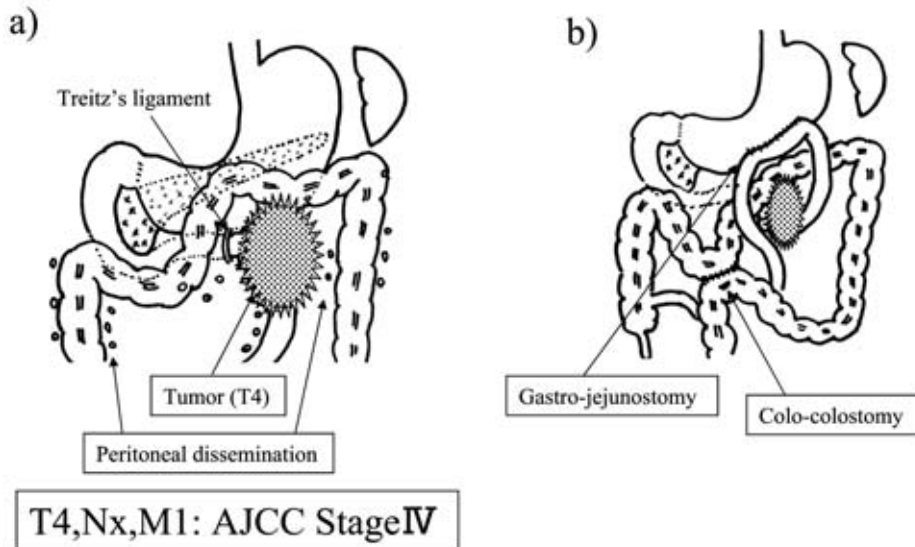
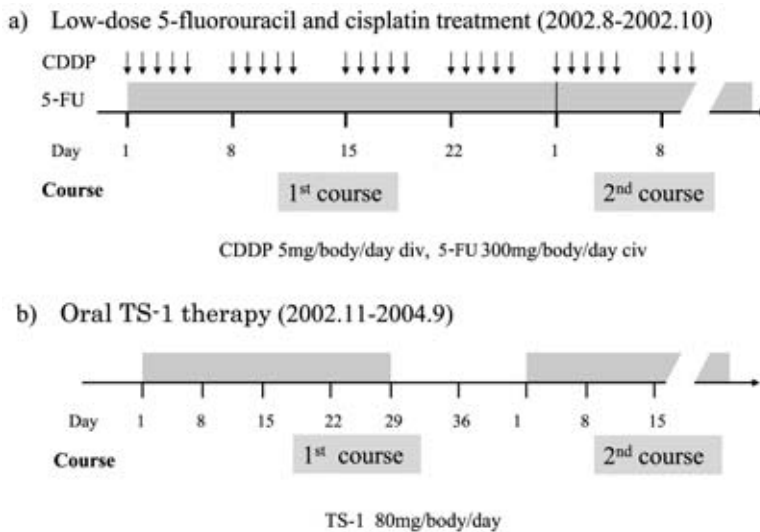


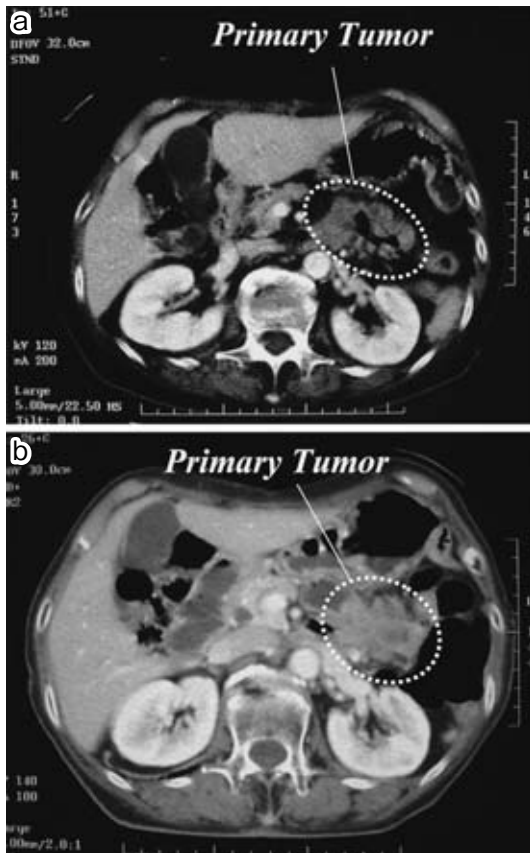
Fig. 3 a:Regimen of low-dose FP treatment. b:Regimen of oral TS-1 therapy.



断し TS-1 投与を中止した。5-FU 系抗癌剤をベースとした化学療法による全奏功期間は 24 か月、無増悪生存期間は 25 か月であった。TS-1 投与中止後は best supportive care が行われ、最終的には

平成 17 年 6 月に患者は癌死した。治療開始後の生存期間は 34 か月であった。なお、low dose FP 療法および TS-1 療法を行うにあたり、当院の倫理委員会にて審査を受け承認を得たのち、患者お

Fig. 4 a : Abdominal CT showing 36% reduction of the primary tumor after 1 course of low-dose FP treatment. b : Abdominal CT showing a continuation of a partial response against the primary tumor for 19 months.



およびその家族にインフォームド・コンセントを得た。

考 察

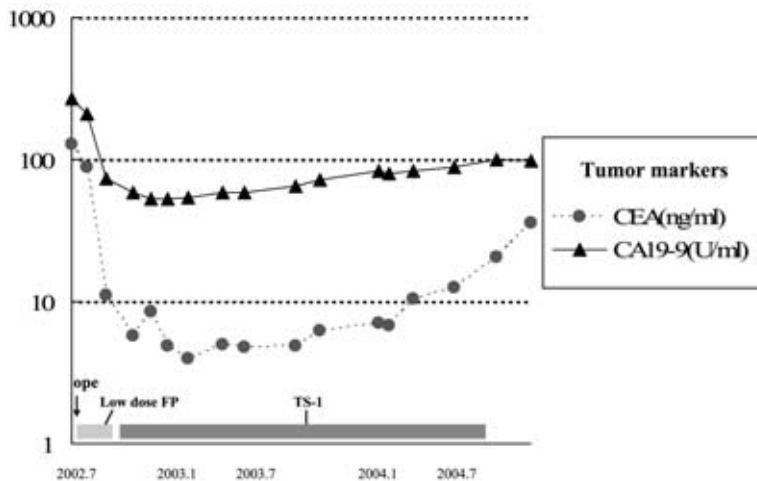
小腸癌はまれな疾患であり、その発生頻度は腸管悪性腫瘍のうち1~2%であると報告されている¹⁾²⁾。早期期は症状も乏しく、発見に有用な診断技術も十分開発されておらず、診断時点では病期が進行している症例が多い。そのため、治療の主体は外科的切除であるにもかかわらず、治癒切除率は低く、治癒切除が得られても局所進行している症例が多く、再発する頻度が高い。また、まれな疾患であるため、進行・再発癌症例に対する標

準的治療法は確立されていない。これらの要因にて、現在でも5年生存率は20~30%程度と報告され、予後不良の疾患である^{3)~7)}。

自験例は、腹膜播種にて非切除となった小腸腺癌であり、TNM臨床分類に準じるとT4, Nx, M1臨床病期Stage IVであった。Kummarら¹⁰⁾は、metastatic diseaseを持つ患者の平均生存期間は8.6か月であると報告している。また、本邦でも池口ら¹¹⁾の64例の集計によると非治癒切除群の50%生存期間は10か月であると報告されている。自験例においても、術後無治療であれば、予後は極めて悪いことが予測された。MD Andersonのグループは、非切除あるいは再発小腸癌症例を対象に21通りの化学療法プロトコルを施行し、5-FUをベースとした化学療法が有用であることを報告している¹²⁾。また、Crowleyら¹³⁾は、進行小腸腺癌症例を対象に5-FUをベースとした化学療法を施行し、奏効率37.5%、無増悪生存期間7.8か月、平均生存期間13か月が得られたと報告している。これらの報告を踏まえ、自験例においても5-FUをベースとした化学療法を進行・再発胃癌に対する化学療法プロトコルに準じて施行した。すなわち、low dose FP療法2コース施行後、病勢コントロールが認められる限りTS-1療法を継続した。治療効果は、PRが認められ、全奏功期間24か月、無増悪生存期間25か月と、これまでの報告に比べると驚異的に良好な結果が得られた。特に、TS-1療法が継続された22か月間はgrade1の白血球減少および皮膚色素沈着以外重篤な有害事象を認めず、外来での通院治療が可能であり、極めて良好なQOLが維持できたことは特筆に値する。

今回、我々は腹膜播種を伴う進行小腸腺癌に対しlow dose FP療法およびこれに続くTS-1療法を施行し、極めて良好な治療効果が得られた症例を本邦で初めて報告した。これらの抗癌剤は進行・再発胃癌症例で安全性、忍容性、有用性が証明されており、標準的治療法が確立されていない進行・再発小腸腺癌に対する化学療法を進展させてゆくうえで示唆を与えてくれる貴重な症例であると考えられる。

Fig. 5 Post-operative clinical course including changes in tumor markers.



文 献

- 1) Chow JS, Chen CC, Ahsan H et al : A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours : SEER, 1973-1990. *Int J Epidemiol* **25** : 722—728, 1996
- 2) Martin R : Malignant tumors of the small intestine. *Surg Clin North Am* **66** : 779—785, 1986
- 3) 八尾恒良, 日吉雄一, 田中啓二ほか : 最近 10 年間 (1970-1979) の本邦報告例の集計からみた空・回腸腫瘍. I. 悪性腫瘍. *胃と腸* **16** : 935—941, 1981
- 4) Dabaja BS, Suki D, Ajani J et al : Adenocarcinoma of the small bowel. Presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer* **101** : 518—526, 2004
- 5) Serour F, Dona G, Krispin M et al : Primary neoplasma of the small bowel. *J Surg Oncol* **49** : 29—34, 1992
- 6) Howe JR, Karnell LH, Scott-Conner C et al : Adenocarcinoma of the small bowel. Review of the national cancer data base, 1985-1995. *Cancer* **86** : 2693—2706, 2000
- 7) Contant CM, Damhuis RA, Wiggers T et al : Prognostic value of the TNM-classification for small bowel cancer. *Hepatogastroenterology* **44** : 430—434, 1997
- 8) Kim R, Yoshida K, Toge T et al : An analysis of the therapeutic efficacy of protracted infusion of low-dose 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer. *J Infect Chemother* **6** : 222—228, 2000
- 9) Shirasaka T, Tsukuda M, Taguchi T et al : New oral anticancer drug, TS-1 (S-1)—from bench to clinic. *癌と化療* **28** : 855—864, 2001
- 10) Kummar S, Ciesielski TE, Fogarasi MC : Management of small bowel adenocarcinoma. *Oncology* **16** : 1364—1369, 2002
- 11) 池口正英, 西土井英昭, 工藤浩史ほか : 回腸未分化癌の 1 例—本邦報告 95 例の原発性空腸, 回腸癌の検討. *日臨外医会誌* **54** : 450—454, 1993
- 12) Jigyasu D, Bedikian AY, Stroehlein JR : Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer* **53** : 23—25, 1984
- 13) Crawley C, Ross P, Cunningham D et al : The royal marsden experience of small bowel adenocarcinoma treated with protracted venous infusion 5-fluorouracil. *Br J Cancer* **78** : 508—510, 1998

5-Fluorouracil-Based Chemotherapy for Unresectable Small Bowel Adenocarcinoma : A Case Report

Kazuhito Minami, Yoshiyuki Yamaguchi*, Yasuhiro Tutani, Takahisa Suzuki,
Eiji Miyahara, Akira Kameda and Yoshihiro Noso
Department of Surgery, Saiseikai Hiroshima Hospital
Department of Surgical Oncology, Research Institute for Radiation Biology
and Medicine, Hiroshima University*

A 74-year-old female was admitted because of nausea and vomiting due to obstruction of the proximal jejunum. She was diagnosed as having a malignant tumor in the small bowel with an upper gastro-intestinal series and a computerized tomography (CT) examination. Intra-operative findings showed that the primary tumor located in the proximal jejunum 2cm to the anal side from Treitz's ligament, was 8cm in size, had invaded the transverse colon, transverse mesocolon, and stomach, had had no liver metastasis, but had spread into the peritoneal cavity (T4NxM1, AJCC Stage IV). Pathological examination of the peritoneal seeding samples confirmed this lesion as a tubular adenocarcinoma. A bypass operation with gastro-jejunostomy and transverse-sigmoid colostomy was performed. She received palliative chemotherapy with 2 courses of low-dose 5-fluorouracil and cisplatin (low-dose FP) treatment followed by oral TS-1 therapy. A partial response in the primary tumor was acquired after the first course of low-dose FP treatment and maintained with TS-1 therapy, as assessed by CT examination. The progression-free survival was 25 months. Adverse effects for low-dose FP treatment were grade 3 stomatitis, dermatitis, nausea, vomiting, and anorexia and grade 2 neutropenia, but for TS-1 therapy were no adverse effects except for grade 1 neutropenia and pigmentation, indicating a good quality of life. This case may be important for developing a standard chemotherapy against advanced and recurrent adenocarcinoma of the small bowel.

Key words : small bowel adenocarcinoma, low-dose FP treatment, oral TS-1 therapy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 1523—1528, 2006]

Reprint requests : Kazuhito Minami Department of Surgery, Saiseikai Hiroshima Hospital
2-3-10 Kita-shinchi, Saka-cho, Aki-Gun, 731-4311 JAPAN

Accepted : February 22, 2006