

症例報告

Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin 療法が奏効した 直腸癌術後脳脊髄転移の1例

明治鍼灸大学附属病院外科¹⁾, 京都府立医科大学消化器外科²⁾

窪田 健¹⁾²⁾ 神山 順¹⁾ 糸井 啓純¹⁾ 大辻 英吾²⁾

症例は49歳の男性で、下部直腸の2型腫瘍、および単発性肝転移に対し、直腸切断術、肝S5亜区域切除術を施行した。術後、ホリナート・テガフル・ウラシル療法中に小脳転移を認め、摘出術を施行した。その後、脳脊髄転移が出現してきたため、脳転移に対してはガンマナイフを、脊髄転移に対しては摘出術を施行した。MRIで脊髄腫瘍の残存、同時に脳転移の再増殖を認めたため、oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin (以下、mFOLFOX-6)を開始した。開始1年後の奏効度をResponse Evaluation Criteria in Solid Tumorsにより評価したところ、腫瘍減少率は75%、新病変の出現も認められず、部分奏効が得られた。転移性脳腫瘍に対する化学療法は一般に無効であることが多い。今回、我々はmFOLFOX-6療法が奏効した直腸癌術後脳脊髄転移症例を経験したので報告する。

はじめに

結腸直腸癌の脳転移は肝・肺転移に比べてまれであり、かつその予後は極めて不良である。今回、我々は直腸癌術後の多発性脳脊髄転移に対し、外科的切除、定位放射線照射(ガンマナイフ)に加えて、oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin (以下、mFOLFOX-6)を長期間施行し、部分奏効(partial response; 以下、PR)が得られた症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。なお、病理組織学的記載は大腸癌取り扱い規約第6版によった¹⁾。

症 例

患者: 49歳, 男性

主訴: 下血

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1か月前より下血を認めるようになり、当院内科を受診。同日、直腸指診にて肛門縁より5cmの直腸に亜全周性腫瘤を触知、また下部消化管内視鏡検査にて3/4周性の易出血性2型腫瘍を認めた。さらに、腹部CTにおいて肝S5に径

30mm大の単発性転移を認めたため、精査加療目的に入院となった。

入院時現症: 身長156.0cm, 体重40.5kg, 体温36.1℃, 血圧120/80mmHg, 脈拍82回/分。

入院時血液生化学検査: Hb 12.2g/dl, Ht 38.2%, Fe 27μg/dl, TIBC 3μg/dlと鉄欠乏性貧血を認めた。腫瘍マーカーはCEA 55.0ng/mlと上昇、CA19-9は13U/mlで正常範囲内であった。

その他の検査: 胸部, 腹部X線検査, 頭部, 胸部CTに異常所見は認められなかった。

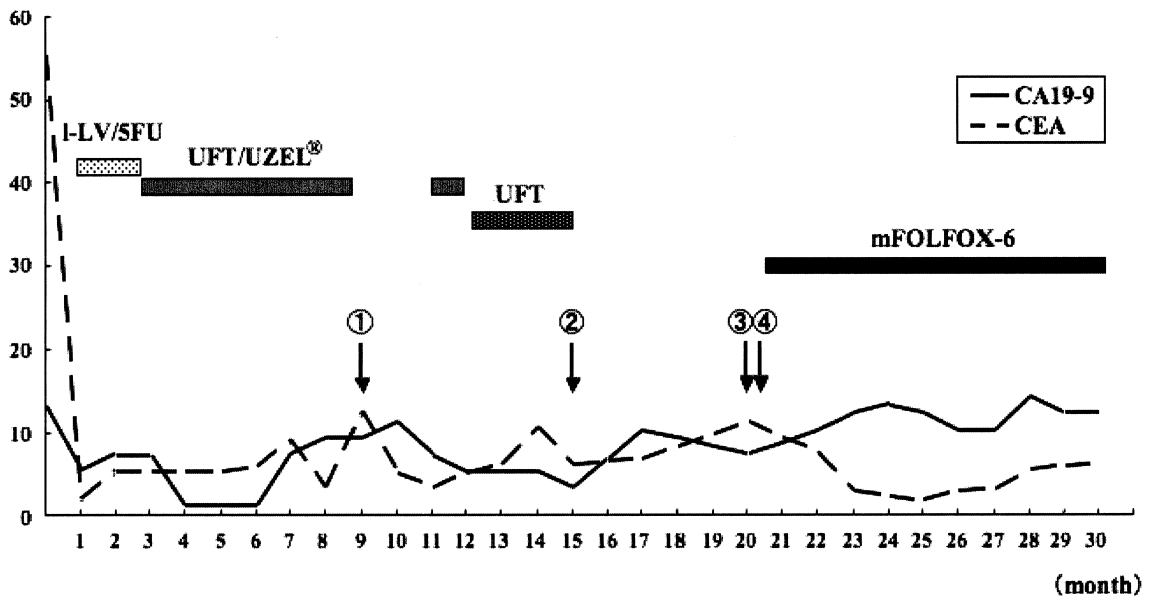
手術所見: 腹会陰式直腸切断術, D2リンパ節郭清, および肝S5亜区域切除を施行した。

病理組織学的検査: Rectum: Rb, 50×65mm, well differentiated adenocarcinoma, a1, ly2, v1, ow-, aw-, n2 (251; 8/8, 252; 3/8), Liver: metastatic adenocarcinoma, compatible with rectal origin. 以上より、組織学的病期a1, n2 (+), P0, H1, M (-), stage IVと診断された。

臨床経過: 術後の経過をFig. 1に示す。術後経過は特に問題なく、術後31日目よりI-LV (250mg/body) + 5FU (500mg/body)を週1回投与で開始した。副作用として軽度の全身倦怠を認めた。

<2008年4月23日受理>別刷請求先: 窪田 健
〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町
465 京都府立医科大学消化器外科学教室

Fig. 1 Trend of tumor markers and clinical course after Miles' operation. Arrows: ① Operation for cerebellar metastasis, ② gamma-knife surgery for right frontal lobe metastasis, ③ gamma-knife surgery for 4th ventricular metastasis, ④ Operation for spinal cord metastasis.



6クール施行後、ホリナート・テガフル・ウラシル療法に変更、軽度全身倦怠感に加え、両前腕の発疹も出現した（いずれも Grade 1）ため、4週投与2週休薬で継続した。

術後9か月目にふらつきと歩行障害が出現し、小脳転移の出血と診断、摘出術を施行した。術後11か月目（小脳腫瘍摘出術2か月後）よりホリナート・テガフル・ウラシル療法を再開するも、全身倦怠感や前腕部の発疹、下痢に加え、真菌性肺炎を併発するなどしたため継続不能となり、テガフル・ウラシル療法のみを継続した。

術後15か月目（小脳腫瘍摘出術後6か月目）、右前頭葉に転移が見つかり、ガンマナイフを施行した。以後、テガフル・ウラシル療法は中止した。

さらに、術後20か月目（小脳腫瘍摘出術後11か月目）には新たに第4脳室と胸髄（Th6）に転移が見つかり、第4脳室転移に対しては再度ガンマナイフを、胸髄転移に対しては手術を施行したが非治癒切除に終わった。胸髄転移摘出後のMRI

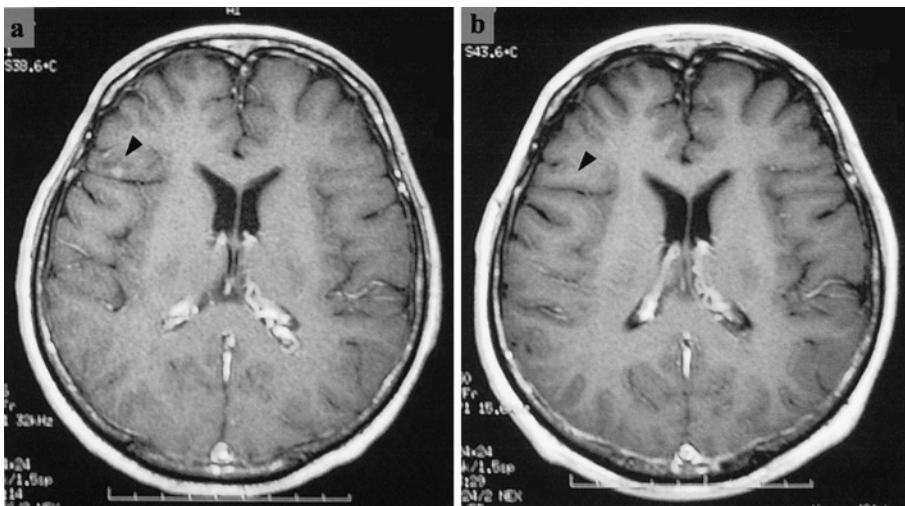
で胸髄前面の腫瘍残存を確認（Fig. 2a）、同時に脳転移の再増殖を認めたため（Fig. 3a）、mFOLFOX-6を開始した。投与は中心静脈ポートより行った。mFOLFOX-6を3回施行したところで腫瘍マーカーは正常化、残存胸髄腫瘍は以後増大する徴候なく、縮小しつつあった右前頭葉、第4脳室の転移巣は15回目には消失した（Fig. 2b, 3b）。

mFOLFOX-6療法とその治療効果判定：I-LV 175mg/body およびオキサリプラチン 85mg/m²を2時間で投与した後、5FUを400mg/m²bolus投与、以後5FUを2,400mg/m²を46時間持続静注した。副作用予防のため、デカドロン8mg、硫酸マグネシウム2gを併用した。有害事象はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0にて評価した。mFOLFOX-6施行後4～5日の全身倦怠感と時折出現する皮疹のみでいずれも Grade 1であった。手指のしびれはmFOLFOX-6開始以前より出現しており、投与期間中も増悪は認められなかった。治療効果判定はMRI画像により評価した。奏効度はResponse Evaluation Criteria In Solid Tumor (RECIST)に

Fig. 2 T1-weighted gadolinium-enhanced MRI showed an enhanced mass in the spinal cord (Th6 level). The residual mass after resection (a : arrow head) obviously reduced 1 year after mFOLFOX-6 (b : arrow head).



Fig. 3 T1-weighted gadolinium-enhanced MRI showed enhanced mass in the brain. The re-growing mass in the right frontal lobe after gamma-knife surgery (a : arrow head) disappeared 1 year after mFOLFOX-6 (b : arrow head).



より判定し、右前頭葉、第4脳室、胸髄の3病変を標的病変とした。標的病変の腫瘍縮小率は75%

でPR、非標的病変；PD以外、新病変；なし、総合効果；PRであった (Fig. 2, 3)。

考 察

転移性脳腫瘍に占める結腸直腸癌原発の割合は4.4%と、肺癌51%、乳癌10.3%に比べて比較的まれである²⁾。一方、結腸直腸癌の遠隔転移の頻度は肝転移22~29%、肺転移8~18%、脳転移0.4~1.8%と報告されており³⁾、Farnellら⁴⁾は脳転移の82%に肝臓や肺などの多臓器転移を伴うため、診断後1年以上生存率は16%、外科的切除術に術後放射線療法を加えても生存期間中央値は42週間であったと報告している。

結腸直腸癌の脳転移は血行性、リンパ行性、神経や脳脊髄液を介する経路などがあるが、実際は主に血行性に生じていると考えられる。また、血行性転移の経路としては、1) 門脈→肝・肺→脳、2) 直腸静脈叢→下大静脈→脳、3) 椎骨静脈叢→脳の三つの経路があげられているが⁵⁾、脳転移症例の多くが、肝・肺転移を伴っていることから、1)の経路が主であると考えられている。自験例では、肝転移を伴っていたため、小脳転移については1)の経路を介した血行性転移が考えられた。しかし、小脳転移以降の右前頭葉、第4脳室はいずれも脳表に近く、また胸髄にまで転移が及んだことから、小脳転移の出血、もしくはそれに対する手術によって髄腔内播種した、すなわち髄膜癌腫症を引き起こしたものと推察された。

転移性脳腫瘍は病期としてはステージIVの進行癌であり、確立した治療方針はないため、その治療には個々の患者の症状や訴えに基づいて、手術、放射線、化学療法などが組み合わされて用いられる。自験例では最初の小脳転移はホリナート・テガフル・ウラシル療法中に出現しており、局所・肝転移再発予防としての効果を発揮していた可能性はあるが、脳転移に関しては効果がなかったと考えられる。また、小脳転移は出血性病変であったため手術を行ったが、それ以降の脳転移に対してはいずれも3cm以下であったためガンマナイフ治療を選択した。しかし、胸髄転移に関してはガンマナイフ治療の適応がなく、対麻痺症状を呈していたので、症状軽減目的に手術療法を選択した。そして、以後はmFOLFOX-6療法に託すこととし、脳転移の再発に対してはガンマ

ナイフ治療で対処するという治療方針をたてた。その結果、残存脳胸髄病変は縮小・消失し、75%の縮小効果が得られた。また、mFOLFOX-6開始後は新たな脳脊髄病変の出現は認めず、再発予防としての効果も発揮した。

一般的に、中枢神経系の病変に対する化学療法は無効であることが多く、それは生理的条件においては血液-脳関門・血液-髄液関門 (blood brain barrier; 以下, BBB)によって、薬剤の脳・髄液への移行が制限されていることによるとされる⁶⁾。5-FU, オキサリプラチンについても例外ではなく、動物実験における生理的条件下では、脳組織へはほとんど移行しないようである⁷⁾。しかしながら、近年、転移性脳腫瘍に対して化学療法が有効であったとの報告も散見される。PubMed (1988年1月~2007年12月; key word: 「colon cancer」, 「brain metastasis」, 「chemotherapy」)で検索した範囲で、大腸癌の脳転移に対して化学療法が施行され奏効したとする報告は見当たらなかったが、医学中央雑誌(1988年1月~2007年12月; キーワード: 「大腸癌」, 「脳転移」)で検索したところ、4例の報告があった (Table 1)^{9)~12)}。うち3例は最近3年以内であり、いずれも放射線治療に併用して施行されていた。従来は脳転移に対しては放射線治療やステロイド療法のみであったが、近年、大腸癌に対する化学療法は飛躍的に進歩しており、それらに対する期待から脳転移に対して化学療法も積極的に投与されるようになったものと考えられる。そして、自験例においてもmFOLFOX-6療法によってPRが得られた事実は、何らかの理由で薬剤が血液-脳関門・血液-髄液関門を通過して脳脊髄へ到達していたことを示唆している。Donelliら¹³⁾は化学療法後に切除した転移性脳腫瘍と隣接する正常脳組織内でその薬剤濃度を測定したところ、腫瘍組織内の方がその濃度が高かったと報告している。その理由として、脳転移病巣のBBBはしばしば機能しておらず、また転移巣内の相対的に透過性を増した腫瘍血管を介して、薬剤の濃度が治療濃度まで到達できたのではないかと考えられる¹⁴⁾。また、脳実質病変において造影剤による増強効果は血液脳関門の破綻

Table 1 Reported cases of brain metastases from colorectal cancer treated with chemotherapy

Authors (year)	Age/Sex	Primary Tumor site	Brain metastasis	Surgical treatment	Chemotherapy	Prognosis
Tomori ⁹⁾ (2000)	67/F	R	Multiple	radiotherapy	Unknown	Unknown
Watanabe ¹⁰⁾ (2006)	56/F	D	Single	radiotherapy	Irinotecan → S-1	9M alive
Okamoto ¹¹⁾ (2007)	50/M	R	Multiple	radiotherapy	IFL	11M alive
Takemura ¹²⁾ (2007)	63/M	A	Multiple	radiotherapy	FOLFIRI	5M alive
Our case	49/M	R	Multiple	craniotomy + radiotherapy	mFOLFOX-6	30M alive

IFL : irinotecan/fluorouracil/leucovorin, FOLFIRI : irinotecan/fluorouracil/leucovorin, mFOLFOX-6 : modified oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin, R : rectum, D : descending colon, A : ascending colon.

を意味しているとの考え方もある。確かに、自験例ではガドリニウム (Gd-DTPA) 造影 MRI においていずれの脳脊髄転移巣も造影効果を有しており、腫瘍内での BBB が破綻していたことを示唆している。しかし、もしそうであるとすれば、CT や MRI で造影効果を有することの多い転移性脳腫瘍に対してもっと化学療法が奏効してもいいはずであり、若干臨床データと矛盾が有るようにも思われる。

奏効したもう一つの理由として、患者の年齢が若く、mFOLFOX-6 に対する副作用が軽度であったため長期間継続できたことがあげられる。自験例も加えた過去の 5 奏効例をみても平均年齢 57 歳と比較的若年であることがうかがえる (Table 1)^{9)~12)}。FOLFOX 療法は投与回数にして 6~8 クールを超えると 50% 以上の患者で何らかの有害事象が出現し、オキサリプラチンの累積投与量が 1,170mg/m² になると全体の 50% に末梢神経毒性が出現するとされており¹⁵⁾、これら蓄積作用によって治療の継続を断念せざるを得ないケースが多いのが実情である。自験例では幸いなことに副作用は Grade 1 の全身倦怠感と発疹のみであり、また奏効性が MRI 画像、腫瘍マーカーの推移で確認できたことから、効果が発揮されているかぎり mFOLFOX-6 療法を継続することとした。

mFOLFOX-6 療法は、症例によっては大腸直腸癌の中樞神経系への転移に対しても、十分その効果が期待できる治療法であると考えられた。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。第 6 版。金原出版。東京、1998
- 2) 脳腫瘍全国統計委員会：脳腫瘍全国集計調査報告 vol.9 (1969-1990 年の統計より)。1996
- 3) Hammoud MA, McCutcheon IE, Elsouki R et al : Colorectal carcinoma and brain metastasis : distribution, treatment, and survival. *Ann Surg Oncol* **3** : 453—463, 1996
- 4) Farnell GF, Buckner JC, Cascino TL et al : Brain metastases from colorectal carcinoma. The long term survivors. *Cancer* **78** : 711—716, 1996
- 5) Cascino TL, Leavengood JM, Kemeny N et al : Brain metastases from colon cancer. *J Neurooncol* **1** : 203—209, 1983
- 6) de Vries NA, Beijnen JH, Boogerd W et al : Blood-brain barrier and chemotherapeutic treatment of brain tumors (Review). *Expert Rev Neurother* **6** : 1199—1209, 2006
- 7) Chaudhuri NK, Montag BJ, Heidelberger C : Studies on fluorinated pyrimidines. III. The metabolism of 5-fluorouracil-2-C14 and 5-fluoroorotic-2-C14 acid in vivo. *Cancer Res* **18** : 318—328, 1958
- 8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：エルプラット注射用 100mg 承認審査報告書
- 9) 友利健彦, 奥島憲彦, 仲地 厚ほか：直腸癌術後肝転移, 脳転移に対し集学的療法を施行した 1 例。日臨外会誌 **61** : 778, 2000
- 10) 渡辺聡志, 徳石恵太, 菊池隆一ほか：集学的治療により良好な QOL にて延命可能であった脳転移, 腹膜播種を伴った大腸癌の一例。日本大腸肛門病会誌 **59** : 306, 2006
- 11) 岡本正吾, 平田英周, 江夏 怜ほか：集学的治療が奏功した大腸癌脳転移の 1 例。日消外会誌 **40** : 1411, 2007
- 12) 竹村正伸：大腸癌術後脳転移, 肺転移に対してガンナイフ, FOLFIRI 療法が奏効した 1 例。日痛

- 治療会誌 42 : 856, 2007
- 13) Donelli MG, Zucchetti M, D'Incalci M : Do anti-cancer agents reach the tumor target in the human brain? (Review). *Cancer Chemother Pharmacol* 30 : 251—260, 1992
- 14) Lin NU, Bellon JR, Winer EP : CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 20 : 3608—3617, 2004
- 15) Grothey A : Oxaliplatin-safety profile : neurotoxicity (Review). *Semin Oncol* 30 : 5—13, 2003

A Case of Postoperative Brain and Spinal Metastases from Rectal Cancer Successfully Treated with Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin

Takeshi Kubota¹⁾²⁾, Jun Kamiyama¹⁾, Hirosumi Itoi¹⁾ and Eigo Otsuji²⁾

Department of Surgery, Meiji University of Oriental Medicine Hospital¹⁾

Division of Digestive Surgery, Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine²⁾

Metastatic brain tumors are generally treated with radiotherapy because many anticancer drugs cannot cross the blood-brain barrier. We report a case of postoperative brain and spinal metastases from rectal cancer treated with oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin (modified FOLFOX-6). A 49-year-old-man underwent Miles' operation with D2 lymphadenectomy for type 2 rectal cancer and segmental resection for liver metastasis. Nine months later, the patient underwent a surgery for cerebellar metastasis during treating with oral uracil and tegafur (UFT) following 5-fluorouracil/leucovorin. He then underwent gamma knife therapy for brain metastases and surgical resection for spinal metastasis 20 months after the first operation and 11 months after cerebellar metastasis surgery. Modified FOLFOX-6 was started thereafter due to recurring brain metastases and residual spinal metastasis. One year later, target lesions were evaluated as making a partial response based on response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and no more new metastases had developed as of this writing.

Key words : rectal cancer, brain metastasis, FOLFOX

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 1988—1993, 2008]

Reprint requests : Takeshi Kubota Division of Digestive Surgery, Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

465 Kajii-cho, Kamigyo-ku, Kyoto, 602-8566 JAPAN

Accepted : April 23, 2008