症例

広範なリンパ節転移を伴う進行直腸癌に対し集学的治療が奏効している1例

三重大学大学院医学系研究科消化管・小児外科学¹⁾,
同先端的外科技術開発学²⁾

渡部 秀樹¹⁾ 井上 靖浩¹⁾ 廣 純一郎¹⁾
尾嶋 英紀¹⁾ 問山 裕二¹⁾ 小林 美奈子²⁾
三木 誓雄¹⁾ 楠 正人¹⁾²⁾

A Case of Advanced Rectal Cancer with Extended Lymph Node Metastasis Responding to Multi-modality Therapy

Hideki WATANABE¹⁾, Yasuhiro INOUE¹⁾, Junichiro HIRO¹⁾,
Eiki OJIMA¹⁾, Yuji TOIYAMA¹⁾, Minako KOBAYASHI²⁾,
Chikao MIKI¹⁾ and Masato KUSUNOKI¹⁾²⁾

¹⁾Department of Gastrointestinal and Pediatric Surgery, ²⁾Department of Innovative Surgery and Surgical Techniques Development, Mie University Graduate School of Medicine

症例は64歳、男性。大腸閉塞を伴う直腸癌に対し2003年5月腹会陰式直腸切断術を施行、広範なリンパ節転移、局所進展を認めたことから術後UFT内服と5-FU持続静注を組み合わせたPMC (Pharmacokinetic Modulating Chemotherapy) および骨盤腔に放射線治療 (50.4Gy) を施行した。術後7カ月に多発性の肺転移を認め、PMC にleucovorin, CPT-11を付加した。術後1年1カ月後に肺転移は消失したが、術後2年1カ月後に肺転移再発を認めた。レジメンの変更および肺転移に対しラジオ波焼灼術を施行し、長期SDを維持している。高度進行直腸癌に対し手術、化学療法、放射線療法などを組み合わせる集学的治療は、化学療法の進歩とあいまって、さらなる長期生存をもたらす治療コンセプトになりうると考えられた。

索引用語: 集学的治療 (multi-modality therapy), 進行直腸癌 (advance rectal cancer), Pharmacokinetic Modulating Chemotherapy (PMC)

はじめに

近年EBM (Evidence Based Medicine) の重要性が唱えられ、進行再発直腸癌に於いてもEBMに基づく化学療法の進歩により、その治療成績は著しく向上している^{1)~3)}。しかしながら一律のRCT (Randomized Controlled Trial) で作られた化学療法のみでは依然満足 of いく成績は得られておらず、個々の進行状況に応じたテーラーメイド化

の治療が期待される。

現在われわれは進行・再発大腸癌に対してはPMC; Pharmacokinetic Modulating Chemotherapy⁴⁾⁵⁾を中心とする集学的治療を行っており、今回治療が奏効している1症例を提示すると共により有効な治療戦略を考察した。

症 例

患 者: 64歳、男性。

Fig.1a, b Computed tomography showed an extended lymph node metastasis to paraaortic lymph node (a), and bilateral lymph node (b).

Fig.2a, b MRI revealed the rectal cancer with mesorectal and bilateral lymph node metastasis.

主 訴：腹部膨満感，便秘。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2003年3月頃より腹部膨満感，便秘を認め5月近医受診。精査の結果閉塞性直腸癌と診断され，経肛門的に減圧チューブを挿入された後，同月当科紹介入院となった。

入院時現症：貧血，黄疸は認めなかった。両側鼠径リンパ節は触知しなかった。腹部は平坦，軟であった。下腹部に圧痛を認めたが，腫瘍は触知しなかった。

入院時検査所見：血液生化学検査，WBC 8,800/mm³，CRP 0.86mg/dlと軽度炎症所見を認めた。腫瘍マーカーはCEA 42.6ng/ml，CA19-9 153.8 U/mlと高値を認めた。

下部消化管内視鏡検査所見：AV12cmに全周性の腫瘍を認め，口側への内視鏡挿入は不可能であった。

胸部・腹部・骨盤部CT：両側肺野，肝に転移を認めなかった。傍大動脈リンパ節，側方リンパ節の著明な腫大を認めた (Fig. 1a, b)。

骨盤部CT，MRI：腫瘍は前立腺および肛門挙筋に浸潤し，また側方リンパ節の腫大を認めた (Fig. 2a, b)。

以上より直腸癌 SiP0H0N4(+)M(-) Stage IVと診断した。

本症例においては，腫瘍の局所進展および広範囲なリンパ節転移から，手術単独での根治は困難と判断した。治療方針として，直腸癌による完全閉塞を来していたため，腹会陰式直腸切断術を施行，放射線治療およびPMCを予定した。

手術所見：腹腔内に腹水はなく，腹膜播種も認めなかった。腫瘍は術前診断の如く，RsからRbにかけて認め，直腸間膜を介して周辺組織への広範な浸潤を認めた。また傍大動脈リンパ節の著明な腫大も認めた。手術により原発巣は切除できたが，直腸間膜を介した周辺組織に癌の遺残を肉眼的に認めた。手術時診断SiP0H0N4(+)M(-) Stage IV。

病理組織学的所見：7×7cmのType 3腫瘍を認め，漿膜に露出していた。また直腸間膜リンパ節に多数の転移を認めた。

病理組織学的診断：Moderately differentiated adenocarcinoma si ly2 v1。

術後経過 (Fig. 3) は良好で，残存腫瘍および郭清していない側方リンパ節に対し術後第12病日より小骨盤腔に放射線治療 (1.8Gy×28Fr. total 50.4Gy) とPMCを開始した。PMCはUFT 400 mg/dayの内服に5-FU 600mg/m²を週1回経静脈的に24時間持続投与した。放射線治療終了後退院となり，以後は外来にてPMCを継続した。

術後7カ月にCA19-9の上昇を認め，またCTにて多発性肺転移を認めた。そのためPMCにleucovorin: LVを250mg/m²追加した (PMC/LV)。PMCにLVを付加することによりCA19-9の上昇は抑制されたが画像上肺転移に著変を認めなかった。

術後11カ月に再びCA19-9の上昇を認めたため，PMC/LVにCPT-11 40mg/bodyを付加した (PMC/LV/CPT-11)。PMC/LV/CPT-11を施行することによりCA19-9は正常値となり，術後7カ月より認めた肺転移は術後1年1カ月に画像上

Fig. 3 Serial change of serum CEA and CA19-9 levels after surgery and chemotherapy regimen.

Fig. 4 Radiofrequency ablation (RFA) to lung metastasis with CT fluoroscopic guidance.

消失した(CR)。以後PMC/LV/CPT-11を外来にて継続していたが、術後2年1ヵ月後にCEAの再

上昇と肺転移再発を認めた。そのためレジメンを5'FU+CEA+irinotecan(CPT-11)に変更しCEAの上昇をコントロールした上で、3箇所肺転移に対しCTガイド下ラジオ波焼灼術(RFA)を施行した(Fig. 4)。以後再燃の兆候なく化学療法を継続したが、初回術後2年11ヵ月目に再度マーカーの上昇と、傍大動脈リンパ節腫大を認めたことから、オキサリプラチンを導入した(modified FOLFOX-6)。術後3年1ヵ月現在、SDにて外来化学療法継続中である。

考 察

大腸癌化学療法の進歩は著しく、欧米を中心に大規模な臨床比較試験が進んだ結果、現在では進行、再発大腸癌に対する、1stlineは5-FU/LVとCPT-11あるいはoxaliplatinをコンビネーションすることが推奨されている^{6)~8)}。しかしながら、これらを用いてもMedian Survival Time (MTS) 20ヵ月程度が限界とされており^{1)~3)}、更なる治療

成績の改善が望まれる。

一方本邦では以前より集学的治療が盛んに行われてきた。すなわち化学療法単独だけでなく、手術、放射線治療等を併用することにより、欧米のRCTによって形作られたmodern chemotherapyを凌駕することが予想されるが、それを明らかにする報告は少ない¹³⁾。そこでわれわれは臨床からのテーラーメイド化を目指しPMCをベースとする集学的治療に取り組んでいる。

PMCは5-FUに対するuracilの増強作用に着目し、本邦で広く用いられていたUFTに5-FUの持続静注を組み合わせたもので、5-FUの効果を最大限引き出した投与方法である⁴⁾⁵⁾⁹⁾。その基礎的メカニズムから、欧米のIFL、FOLFOX同様に、CPT-11などのコンビネーションがより有効であると考えられ、また効果にあわせたレジメン修正を行ってきた^{9)~13)}。

本症例においては、腫瘍の局所進展、広範囲のリンパ節転移を認めたため、手術単独による根治は不可能と考えられた。そこで腫瘍のvolume reductionを行った後に、local controlとして骨盤腔へ放射線治療を施行し、systemic controlとしてPMCを中心とした化学療法を継続したことにより良好な結果が得られている。

なかでも、術後2度の腫瘍マーカー上昇に対し、一度はPMCにLVを付加することで、二度目はCPT-11を付加することにより肺転移消失を含む改善が得られている。またこれら経過は化学療法の耐性という観点からも示唆に富むものである。すなわち、一旦5-FU耐性が形成されたと考えられても、還元型葉酸を付加することで、そのDNA阻害を強化させ、再び効果を示すことがあること、また、5-FU/LVのコンビネーションで再度耐性が生じた場合でも5-FU/LVを継続したままCPT-11を付加することで、三度効果を示した点である。さらに、耐性の出現とそれに対する治療の過程において、CEAとCA19-9の優位性が交差する特徴がみられた。最近の基礎的知見では同タイプの癌種においても分子生物学的には様々な異常性が混在しており、それが癌の進展や薬剤耐性にも影響しているとされる¹⁴⁾¹⁵⁾。このことから推察すれば、今回の腫瘍マーカーにみられる特徴は正に多剤併

用化学療法の重要性や現時点での限界も示唆しているのかもしれない。

しかしながら今回3度目の腫瘍マーカー上昇、肺転移再発に対しては、多剤併用化学療法に加えRFAの導入により安全に病勢をコントロールすることができている。このように化学療法を理論的にレジメン修正することや、手術、放射線治療、RFAなど物理的cytoreductionを組み合わせる集学的治療は、化学療法の進歩とあいまって、長期生存をもたらす一つの治療コンセプトになりうると考えている。

参考文献

- 1) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer; Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343:905-914, 2000
- 2) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:23-30, 2004
- 3) Tabernero JM, Van Cutsem E, Sastre J, et al: An international phase I study of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing epidermal growth factor receptor (EGFR); preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:248, 2004
- 4) Kusunoki M, Yanagi H, Yamamura T: The Usefulness of Pharmacokinetic modulating chemotherapy (UFT plus 5-FU) in the treatment of unresectable colorectal carcinomas. *Oncol Rep* 6:547-522, 1999
- 5) Yoshikawa R, Kusunoki M, Yanagi H, et al: Dual antitumor effects of 5-fluorouracil on the cell cycle in colorectal carcinoma cells: a novel target mechanism concept for pharmacokinetic modulating chemotherapy. *Cancer Res* 61:1029-1037, 2001
- 6) Andre T, Bensmaine MA, Louvet C, et al:

- Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J Clin Oncol* 17 : 3560-3568, 1999
- 7) Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al : Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin : interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 21 : 2059-2069, 2003
 - 8) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22 : 229-237, 2004
 - 9) Inoue Y, Miki C, Kobayashi M, et al : Pharmacokinetic modulating chemotherapy. In : R. M. Mohan (eds), *Cancer, Global Research Network Publishing, Kerala*, 2002, p63-75
 - 10) Inoue Y, Miki C, Yanagi H, et al : Chemodiversion Strategy for Unresectable Colorectal Carcinoma : Report of Two Cases. *Hepatogastroenterology* (in press)
 - 11) 尾嶋英紀, 三木誓雄, 畑田 剛他 : 再発大腸癌肺転移症例に対しCPT-11, 5'-DFUR併用療法が有効であった1例. *癌と化療* 29 : 1845-1848, 2002
 - 12) 井上靖浩, 三木誓雄, 尾嶋英紀他 : LeucovorinによるModified Pharmacokinetic Modulating Chemotherapyが有効であった大腸癌多発肝転移の1例. *癌と化療* 29 : 2009-2012, 2002
 - 13) Inoue Y, Miki C, Kusunoki M, et al : Improved survival using multi-modality therapy in patients with lung metastases from colorectal cancer : A preliminary study. *Oncol Rep* 14 : 1571-1576, 2005
 - 14) Liggett SB : Pharmacogenetic applications of the Human Genome project. *Nat Med* 7 : 281-283, 2001
 - 15) Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, et al : Colorectal cancer : genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol* 41 : 185-192, 2006