

## 症例報告

## Low-dose CDDP/5-FU 療法が奏効した切除不能再発大腸癌の 3 例

<sup>1</sup> 東京女子医科大学附属第二病院 外科 (指導者: 小川健治教授)<sup>2</sup> 能代南病院 外科

イノセ サトシ<sup>1,2</sup>・カトウ ヒロユキ<sup>1</sup>・ヨシマツ カズヒコ<sup>1</sup>・イシバシケイイチロウ<sup>1</sup>  
 猪瀬 悟史<sup>1,2</sup>・加藤 博之<sup>1</sup>・吉松 和彦<sup>1</sup>・石橋敬一郎<sup>1</sup>  
 ササキヒロヨシ<sup>2</sup>・ササキヒロノリ<sup>2</sup>・ナリタカ ヨシヒコ<sup>1</sup>・オガワ ケンジ<sup>1</sup>  
 佐々木廣吉<sup>2</sup>・佐々木廣憲<sup>2</sup>・成高 義彦<sup>1</sup>・小川 健治<sup>1</sup>

(受付 平成 15年 2月 14日)

**Inoperable Recurrent Colorectal Cancer Successfully Treated with  
 Low-dose Cisplatin and 5-FU Therapy: Report of Three Cases**

**Satoshi INOSE<sup>1,2</sup>, Hiroyuki KATO<sup>1</sup>, Kazuhiko YOSHIMATSU<sup>1</sup>, Keiichiro ISHIBASHI<sup>1</sup>,  
 Hiroyoshi SASAKI<sup>2</sup>, Hironori SASAKI<sup>2</sup>, Yoshihiko NARITAKA<sup>1</sup> and Kenji OGAWA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Surgery, Tokyo Women's Medical University Daini Hospital<sup>2</sup>Department of Surgery, Noshiro Minami Hospital

Three cases of inoperable recurrent colorectal cancer that were successfully treated with low-dose cisplatin (CDDP) and 5-FU chemotherapy are herein reported. The chemotherapy regimen consisted of CDDP (5 mg/day div. days 1~5) and 5-FU (200~450 mg/m<sup>2</sup>/day div, days 1~5) during a 6-week period. A partial response was observed in all three cases. An adverse reaction higher than grade 3 was seen in only one case who had grade 3 leukocytopenia. However, the reaction was not severe and it also was generally well tolerated. No renal toxicity was recognized. We thus concluded that low-dose CDDP and 5-FU therapy is a safe and useful chemotherapeutic regimen for patients with inoperable recurrent colorectal cancer.

**Key words:** low-dose 5-FU and cisplatin therapy, inoperable recurrent colorectal cancer

## 緒 言

大腸癌は化学療法に反応しにくい腫瘍の1つで、治療としては外科的切除が最も優れている<sup>1)</sup>。しかし、進行再発大腸癌では外科的切除が不能な症例も多く、化学療法が治療の中心となる。近年、biochemical modulation を応用した化学療法が普及し<sup>2)</sup>、その中でも low-dose CDDP/5-FU 療法は胃癌や大腸癌に高い奏効率を示し、有害事象も少ない投与法の1つとして注目されている。切除不能再発大腸癌に対する奏効率は、施設間で多少異

なるものの 35.3~57% と報告されている<sup>3,4)</sup>。

今回、著者らは low-dose CDDP/5-FU 療法が奏効し、再発巣の明らかな縮小を認めた切除不能再発大腸癌の 3 例を経験したので報告する。

## 投与方法と効果判定

薬剤の投与法は、入院での CDDP: 5mg/day, day 1~5, 1 時間点滴静注, 5-FU: 200~450mg/m<sup>2</sup>/day, day 1~5, 24 時間持続点滴静注とし、6 週投与を 1 クールとした。

奏効度の判定は、日本癌治療学会固形がん化学

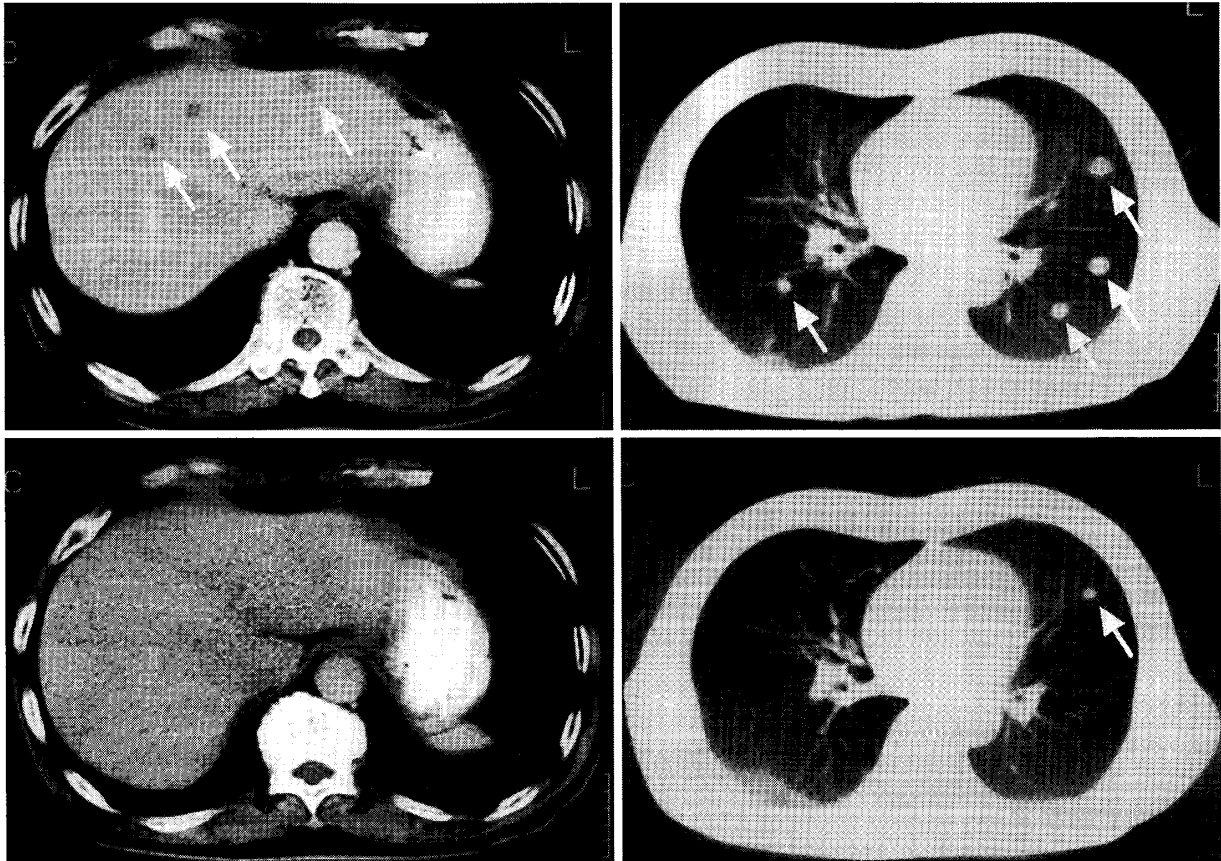


図1 症例1のCT検査所見（上：化学療法前，下：化学療法1クール後）  
1クール施行後，肝転移巣はすべて消失し（左），肺転移巣は消失または50%以上の縮小を認めた（右）。

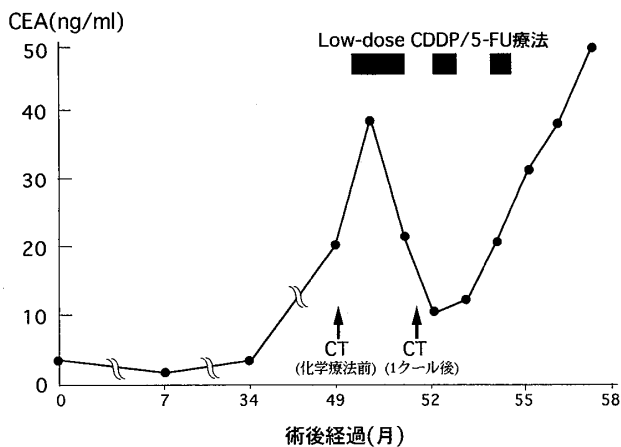


図2 臨床経過（症例1）

療法効果増強の判定基準<sup>5)</sup>および大腸癌取扱い規約第6版<sup>6)</sup>に従った。

有害事象の程度は，National Cancer Institute-

Common Toxicity Criteria, Version 2.0<sup>7)</sup>に従って判定した。

### 症 例

症例1：71歳，男性。

臨床経過：直腸癌の診断で1996年9月，低位前方切除術（D3郭清）を施行した。手術所見はRa, circ, 2型, P0, H0, M(-), 病理所見はwel, al, ly2, v0, n3(+), ow(-), aw(-), ew(-), Stage IIIbであった。術後化学療法はUFT 600mg/dayの経口投与を行った。

1999年7月までは再発徴候を認めなかったが，それ以後しばらく外来通院せず，2000年10月，全身倦怠感を主訴に来院した。CEAは20.4ng/mlと高値を示し，CT検査で両葉多発性肝転移，両側多発性肺転移，局所再発を認め，low-dose CDDP/5-FU療法（CDDP: 5mg/day, 5-FU: 500mg/day）を開始した。4週後のCT検査で肝転移巣は消失

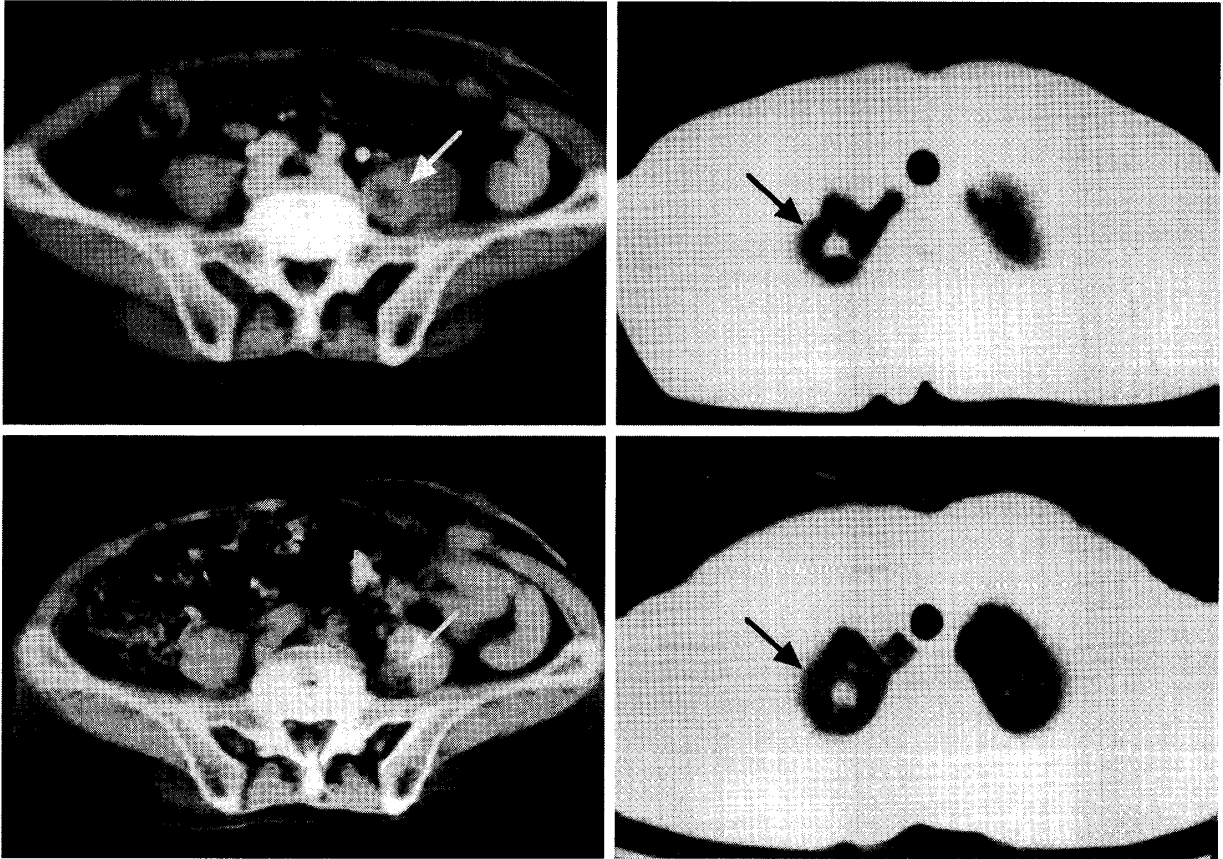


図3 症例2のCT検査所見（上：化学療法前，下：化学療法3クール後）  
3クール施行後，後腹膜リンパ節転移巣は約70%の縮小を認め（左），肺転移巣はNCであった（右）。

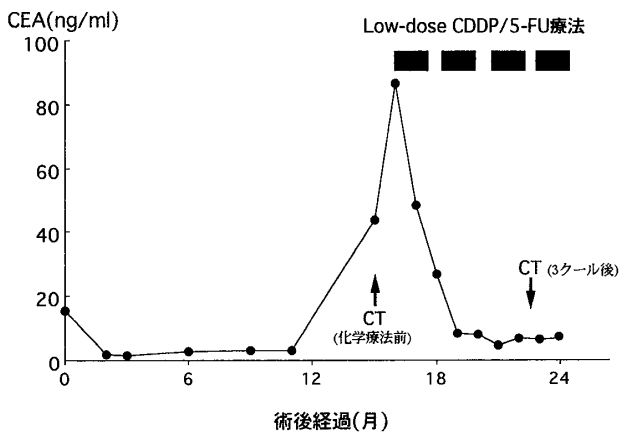


図4 臨床経過（症例2）

し，肺転移巣は7カ所のうち4カ所は消失し，残りの3カ所もそれぞれ50%以上縮小し，局所再発巣も約20%の縮小を認めた．その4週後のCT検査でもそれぞれの病巣とも縮小を維持してお

り，奏効度は肝転移巣 CR，肺転移巣 PR，局所再発巣 NC，総合的な奏効度 PR と判定した（図1）．CEA も 10.8ng/ml と低下した．

しかし，2クール目の第3週に grade 2 の下痢を認め，本人の希望で化学療法を中止した．下痢が消失後に再開したが再び grade 2 の下痢を認め，それ以後は本人の希望で化学療法は施行しなかった．その後，肝転移巣，肺転移巣が急速に増大し，2001年7月に永眠された（図2）．

症例2：67歳，女性．

臨床経過：直腸癌の診断で1999年10月，腹会陰式直腸切断術（D2郭清）を施行した．手術所見は Rb, ant, 2型, P0, H0, M(-), 病理所見は wel, a2, ly0, v0, n1(+), ow(-), aw(-), ew(-), Stage IIIa であった．術後化学療法は本人の希望で施行しなかった．2000年12月，CEA が 43.7ng/ml と上昇し，CT 検査で両側多発性肺転移，後腹

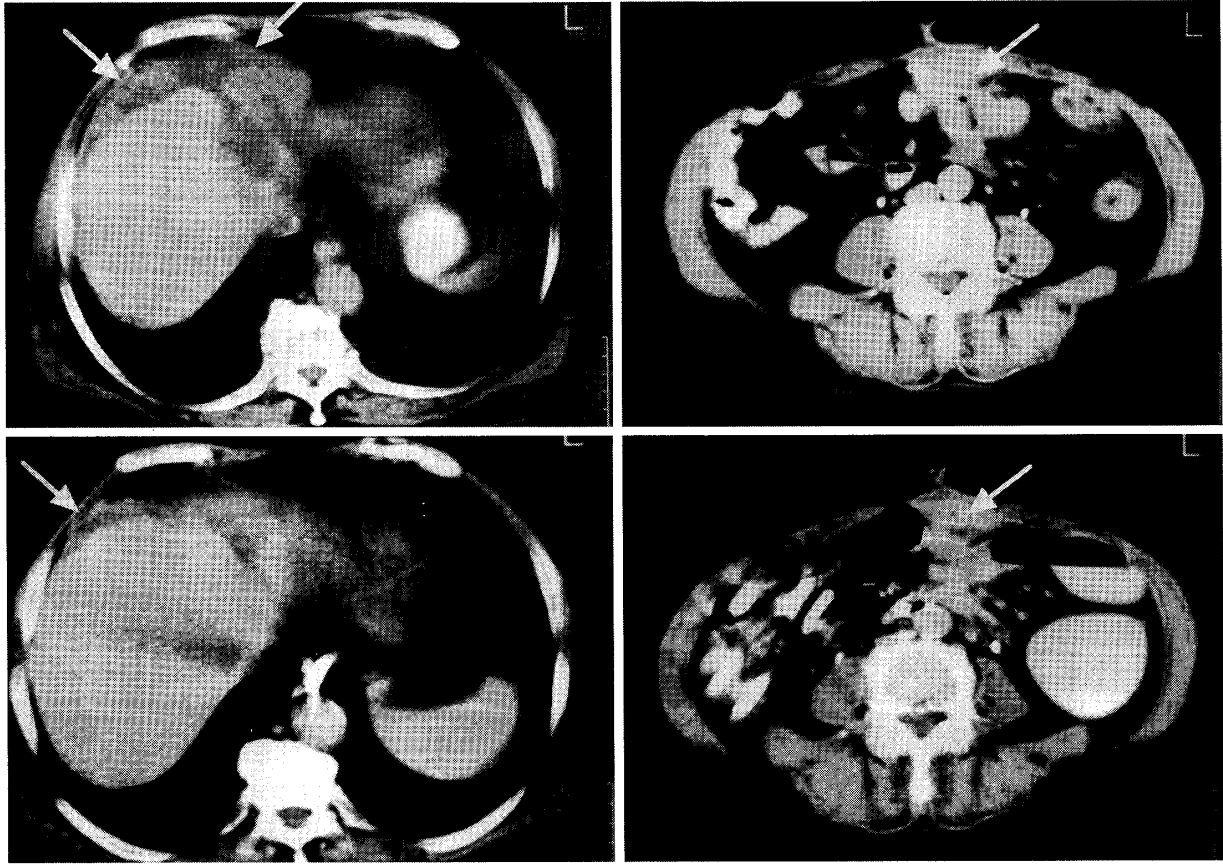


図5 症例3のCT検査所見（上：化学療法前，下：化学療法2クール後）  
2クール施行後，腹膜播種巣は肝周囲ではほぼ消失し（左），小腸・S状結腸周囲では約25%の縮小を認めた（右）。

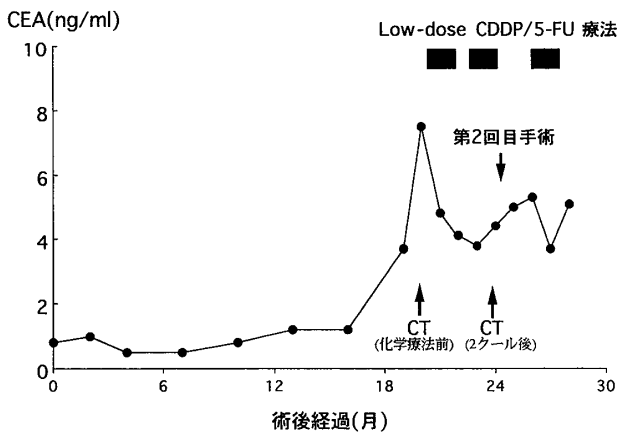


図6 臨床経過（症例3）

膜リンパ節転移を認め，low-dose CDDP/5-FU 療法（CDDP: 5mg/day, 5-FU: 400mg/day）を開始した。2001年11月までに計4クール施行し，休薬中は外来通院とした。その間，有害事象は grade

2の嘔吐，食欲不振，白血球減少を認めたが対症療法で軽快した。2クール施行後のCT検査で肺転移巣に変化はなかったが，後腹膜リンパ節転移巣は約70%の縮小を認め，CEAも8.3ng/mlと低下した（図3）。

3クール施行後も同様の所見で，奏効度は肺転移巣NC，後腹膜リンパ節転移巣PR，総合的な奏効度PRと判定した。4クール施行後もPRを維持し，2002年3月現在生存中である（図4）。

症例3：70歳，女性。

臨床経過：上行結腸癌の診断で1999年7月，結腸右半切除術（D2郭清）を施行した。手術所見はA, med, 3型，P0, H0, M(-)，病理所見はwel, se, ly1, v0, n2(+), ow(-), aw(-), ew(-)，Stage IIIbであった。術後化学療法は5-FU 300mg/dayの経口投与を行った。2001年4月，CEAが7.5ng/mlと上昇し，CT検査で肝周囲および小

腸・S状結腸周囲に腹膜播種巣を認め、low-dose CDDP/5-FU療法（CDDP: 5mg/day, 5-FU: 500 mg/day）を開始した。4週後のCT検査で肝周囲の腹膜播種巣はほぼ消失し、小腸・S状結腸周囲の腹膜播種巣は約25%縮小した。

しかし、2クール施行中に嘔吐が出現し、腹部単純X線で腸閉塞と診断し、イレウス管による減圧を行った。この時のCT検査でS状結腸より口側の腸管の著明な拡張を認め、腹膜播種性転移によるS状結腸の閉塞と診断した。肝周囲および小腸・S状結腸周囲の腹膜播種巣はいずれも縮小を維持しており、総合的な奏効度はPRと判定した（図5）。

しかしイレウスは改善せず、2001年8月17日、開腹手術を行った。S状結腸とその近傍の小腸は腹膜播種のため高度に癒着し、壁は全周性に肥厚、硬化していた。イレウス解除を目的にS状結腸切除術、S状結腸人工肛門造設術および癒着剥離術を施行した。病理所見はwel, ly1, v0で原発巣の病理所見と一致し、大腸癌の腹膜播種の所見であった。

術後経過は良好で、10月1日より3クール目を開始した。有害事象はgrade3の白血球減少を認め、化学療法を一時中止してG-CSFを投与し改善した。小腸・S状結腸周囲の腹膜播種巣に関する評価は困難であるが、肝周囲の腹膜播種巣はPRを維持し、2002年3月現在生存中である（図6）。

### 考 察

今回、著者らが行ったlow-dose CDDP/5-FU療法は、400~500mg/dayの5-FUを5日間、24時間持続点滴静注し、これに併せて5mg/dayのCDDPをやはり5日間、各1時間で点滴静注する投与方法で行っている。

5-FUは時間依存性の殺細胞効果が確認されており、有害事象の軽減の意味からも持続点滴静注がよいと考えられる<sup>8)~10)</sup>。CDDPは用量依存性薬剤という認識が以前は強かったが、時間依存性の性質ももつことが明らかになった<sup>11)</sup>。また、CDDPによる5-FUの作用増強効果、つまりbiochemical modulationはCDDPの投与後早期に起こる変化であり、両薬剤の投与は同時に行うのが

適当で、単回大量投与よりも必要最小量の反復もしくは持続投与が有効と報告されている<sup>10)</sup>。腎障害など有害事象の軽減という面からも少量持続投与が望ましいと考え、今回はこの投与方法を採用した。

本投与法は最低6週間の入院が必要であるため、多少なりとも患者のQOLは損なわれる。そのため日常生活が高度に制限された症例や、徹底した化学療法が必要で入院治療を希望された症例が適応となる。今回の3例はいずれも入院前のPSは1または2であったが、本人が入院治療を希望され本治療を施行した。

症例1は化学療法を中止した後に急速に転移・再発巣が増大し、全身状態の悪化を来した。これはPRを得た後も何らかの化学療法を継続する必要性のあることを示している。本例はgrade2の下痢が出現し、本人の希望で投薬を中止せざるを得なかった。もし下痢をコントロールしつつ継続投与が可能であったら、生存期間の延長が期待できたと思われる。

症例2は3クール目にgrade2の嘔吐と白血球減少を認めたがいずれも一過性であった。4クール施行後もPRを維持しており、今後とも外来で化学療法を継続していく方針である。

症例3は腹膜播種巣に対してはPRの効果を得たが、2クール施行中にS状結腸閉塞によるイレウスを発症した。腹膜播種巣のさらなる縮小によるイレウス解除を期待して化学療法の継続も考えられたが、その効果が確実に期待できないこと、イレウス状態での投与継続は全身状態の悪化を来す可能性が高いことから開腹手術を選択した。手術所見からは、化学療法により腹膜播種巣は縮小したが、その癒着性変化によりS状結腸壁が肥厚して内腔が狭窄し、さらにS状結腸の屈曲がより高度になったためにイレウスを発症したと考えられた。術後は化学療法を継続し、経過良好である。

grade3以上の有害事象は、症例3でgrade3の白血球減少を認めたが十分に管理可能であった。腎機能障害は3例とも認めなかった。しかし、各症例とも投与クール数が増えるにつれ有害事象の出現頻度が増加しており、今後は投与量や投与

期間の調節を行い，有害事象をコントロールしつつ化学療法を継続することが重要と考えられる。

最近の化学療法では，有害事象の少ない投与法を可能な限り長期に行い，PR や NC を維持させることが生存期間延長につながるという考えが主流になっている<sup>11)</sup>。このような面からも low-dose CDDP/5-FU 療法は適切な化学療法で<sup>12)</sup>，切除不能再発大腸癌に対する有用な治療法の 1 つと考えられた。

#### 文 献

- 1) Mayer RJ: Chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer* **70**: 1414-1424, 1992
- 2) 梅原有弘, 加藤博之, 高橋直樹ほか: Low dose leucovorin/5-fluorouracil 療法が著効した再発大腸癌の 1 例. *癌と化療* **26**: 1189-1192, 1999
- 3) 佐治重豊, 相羽恵介, 荒木 浩ほか: 低用量 CDDP・5-FU 療法の現況について—全国アンケートを中心として—. *癌と化療* **24**: 1892-1900, 1997
- 4) 平田公一, 山光 進, 辻 晃仁ほか: 5-FU の biochemical modulation について—低用量 CDDP の応用—. *癌と化療* **26**: 467-475, 1999
- 5) 古江 尚, 原 義雄, 今村幸男ほか: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準. *J Jpn Soc Cancer Ther* **21**: 943-953, 1986
- 6) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約 改定第 6 版. 金原出版, 東京 (1998)
- 7) National Cancer Institute: National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, Version 2.0. (2001)
- 8) Drewinko B, Yang LY: Cellular basis for the inefficacy of 5-FU in human colon carcinoma. *Cancer Treat Rep* **69**: 1391-1398, 1985
- 9) 白坂哲彦, 島本雄司, 福島正和: 5-FU の至適投与方法と CDDP の併用. *Oncologia* **25**: 285-291, 1992
- 10) 橋本琢生, 大村健二, 春原哲之ほか: Cisplatin 投与後の薬理動態と腫瘍内還元型葉酸プールの変動. *癌と化療* **21**: 859-864, 1994
- 11) 峠 哲哉, 中里博昭, 西山正彦ほか: 固形腫瘍に対する少量 CDDP+5-FU 療法の現況 第 2 報 特になら有害事象についての全国アンケートから. *癌と化療* **27**: 549-558, 2000
- 12) Drewinko B, Brown BW, Gottlieb JA: The effect of cis-diammine-dichloroplatinum (II) on cultured human lymphoma cells and its therapeutic implications. *Cancer Res* **33**: 3091-3095, 1973