

[短 報]

## 緩和的化学療法としての肝動注隔日投与療法の有用性 —多発性肝転移を有する食道癌に対する緩和的奏効症例からの検討—

毛利 順一<sup>\*1,\*4</sup> 吉山 友二<sup>\*1</sup> 菅家 甫子<sup>\*1</sup> 松山 賢治<sup>\*1</sup>  
 加藤 潤一郎<sup>\*2</sup> 須田 奈美<sup>\*2</sup> 高橋 直人<sup>\*3</sup> 石橋 由朗<sup>\*3</sup>  
 鈴木 裕<sup>\*3</sup> 柏木 秀幸<sup>\*3</sup> 荒川 泰弘<sup>\*4</sup> 市場 保<sup>\*4</sup>  
 柵山 年和<sup>\*4</sup> 井上 大輔<sup>\*4</sup> 小林 直<sup>\*4</sup> 相羽 恵介<sup>\*4</sup>

\*1 共立薬科大学臨床薬学講座

\*2 東京慈恵会医科大学附属病院薬剤部

\*3 東京慈恵会医科大学附属病院外科

\*4 東京慈恵会医科大学附属病院腫瘍・血液内科

(2008年2月21日受理)

**【要旨】** 多発性肝転移等遠隔転移巣を有する根治手術不能原発進行食道扁平上皮癌 (60歳代男性, 臨床病期 IVb) の全身化学療法に耐性化した肝転移巣に対し, 5-fluorouracil による隔日 24 時間肝動注療法を施行したところ, 腫瘍熱は消失し, 副作用の出現は軽微であった。これより, 本治療法は緩和的化学療法として有用であることが示唆された。

キーワード: 緩和的化学療法, 肝動注, 5-フルオロウラシル

今回, 全身化学療法に耐性化した多発性肝転移を有する臨床病期 IVb の原発進行食道癌に対して, 緩和的化学療法として 5-fluorouracil (5-FU) による隔日 24 時間肝動注療法を行ったところ, 副作用は軽微ながらも, 腫瘍熱の消失とそれに伴う倦怠感の軽減, さらに右季肋部痛の軽減を認め, QOL の改善が得られた症例を経験したので報告する。

### 症 例

[患者] 60歳代男性

[主訴] 嚥下困難, 体重減少

[既往歴] 特記事項なし

[家族歴] 心疾患 (詳細不明) (父)

[現病歴] X 年 5 月, 夕食時に嚥下困難と嘔吐があり, 翌日近医を受診した。精査にて, 肝転移を有する臨床病期 IV b (T3N2M1) の根治手術不能原発進行食道癌と診断され, 同年 6 月, 化学療法目的にて入院した。

[入院時現症] 身長 170 cm, 体重 50 kg, BSA = 1.52 m<sup>2</sup>, PS (ECOG) 0, 血圧 116/72, 脈拍 68/分・整, 体温 38.4°C, 嚔声なし, 意識清明, 貧血なし, 黄疸なし, 心雑音なし, 呼吸音異常なし, 肝は剣状突起下 10 cm 触知, 脾腫なし, 下腿浮腫なし, 表在リンパ節触知せず, 神経学的に異常認めず

問合先: 毛利順一, 相羽恵介 〒105-8471 東京都港区西新橋 3-19-18 東京慈恵会医科大学附属病院腫瘍・血液内科  
 E-mail: junichi\_mx@hotmail.com, aiba@jikei.ac.jp

[入院時検査所見]

WBC 7,900/μl, Hb 10.3 g/dl, Ht 32.4%, PLT 637 × 10<sup>3</sup>/μl

AST 75 IU/l, ALT 75 IU/l, LDH 643 IU/l, T-Bil 0.4 mg/dl, ALP 518 IU/l, γ-GTP 133 IU/l, TP 6.5 g/dl, Alb 2.9 g/dl

BUN 9 mg/dl, Cr 0.5 mg/dl, UA 4.2 mg/dl, Na 137 mmol/l, K 4.5 mmol/l, Cl 99 mmol/l, Ca 8.1 mg/dl, Ccr 146 ml/min

CRP 9.7 mg/dl, CEA 863.5 ng/ml (基準値: 0-5.8 ng/ml), CA19-9 1,351 U/ml (基準値: 0-37 U/ml), SCC 1.0 ng/ml (基準値: 0-1.5 ng/ml)

尿比重 1.022, 尿 pH 5.5, 尿蛋白 +1, 尿糖 (-), 尿ケトン体 (-), 尿ウロビリノーゲン +3, 尿ビリルビン (-), 尿潜血 (-)

[入院時診断]

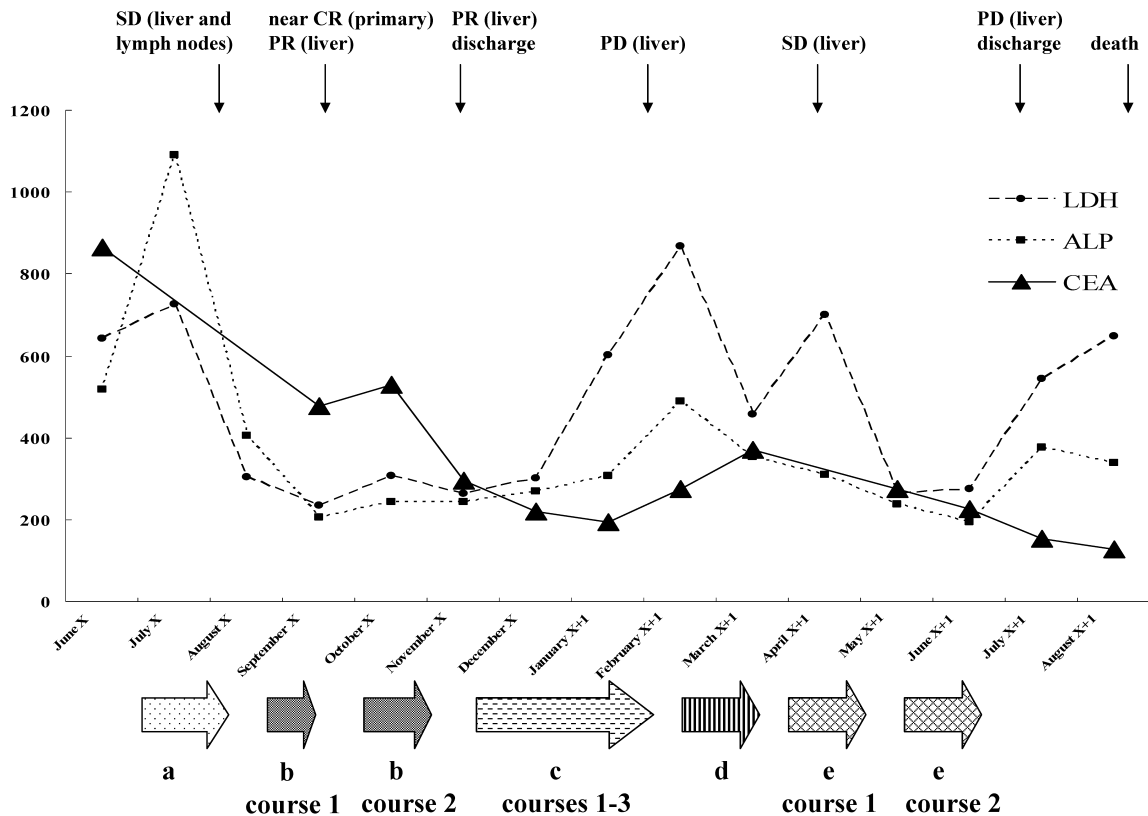
#1. 原発進行食道癌 (扁平上皮癌, 臨床病期 IVb)

#2. 多発性肝転移 (両葉, び慢性)

#3. リンパ節転移 (縦隔, 腹腔内, 傍大動脈リンパ節等)

[臨床経過] (Fig. 1)

5-FU (750 mg/m<sup>2</sup> 隔日 24 時間静注投与)/cisplatin (CDDP) (40 mg/m<sup>2</sup> 静注投与, days 1 and 15) の 2 剤併用療法を 1 コース (4 週間) 施行したところ, 腫瘍熱は消失し, LDH, ALP, CEA の低下が認められたが, 画像上の効果は stable disease (SD) であった。そのため次コースからは, docetaxel (TXT) (25 mg/m<sup>2</sup> 静注投与, days 1,



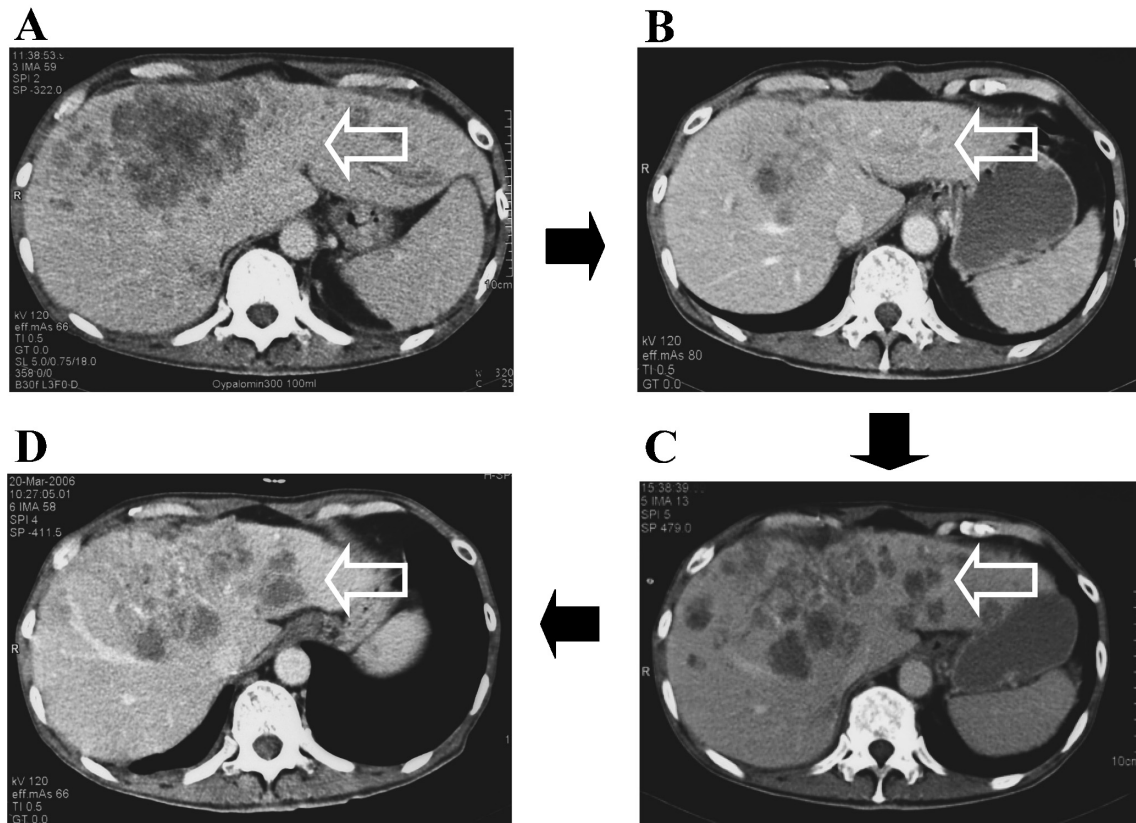
**Fig. 1** Clinical course. CEA level increased after systemic chemotherapy. 24-hour HAI every other day with 5-FU decreased the level again. Chemotherapy regimen: a. 5-FU ( $750 \text{ mg/m}^2$ ) 24-hour infusion every other day + CDDP ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) drip infusion (days 1 and 15) every 4 weeks. b. 5-FU ( $750 \text{ mg/m}^2$ ) 24-hour infusion every other day + CDDP ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) drip infusion (days 1 and 15) + TXT ( $25 \text{ mg/m}^2$ ) drip infusion (days 1, 8, 15, and 22) every 4 weeks. c. S-1  $120 \text{ mg}/2\text{x}$  (days 1-14) + CDDP ( $6 \text{ mg/m}^2$ ) HAI (days 1 and 8) + TXT ( $20 \text{ mg/m}^2$ ) drip infusion (days 1 and 8) every 3 weeks. d. 5-FU ( $750 \text{ mg/m}^2$ ) 24-hour HAI every other day for 4 weeks. e. 5-FU ( $750 \text{ mg/m}^2$ ) 24-hour HAI every other day + CDGP ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) HAI (days 1 and 15) every 4 weeks. CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; HAI, hepatic arterial infusion; 5-FU, 5-fluorouracil; CDDP, cisplatin; TXT, docetaxel; CDGP, nedaplatin.

8, 15, and 22) を加えた 3 剤併用療法を施行したところ、1 コース (4 週間) にて partial response (PR) の効果が得られ、計 2 コース施行した。その後は腎機能が低下したため、CDDP は肝動注にて代えて投与 ( $6 \text{ mg/m}^2$ , days 1 and 8) するとともに、S-1 ( $60\text{--}120 \text{ mg}/2\text{x}$ , days 1-14) と TXT ( $20 \text{ mg/m}^2$ , days 1 and 8) を全身投与にて 4 週間毎に 3 コースを外来通院にて施行した。しかし 3 コース施行後に肝転移巣が progressive disease (PD) となった (Fig. 2C)。そこで、副作用を最小限に止めながら、肝転移巣による症状のコントロールを行うことを主目的として、患者に十分な説明と同意を得た上で、5-FU の投与経路を動注に変更して隔日 24 時間肝動注療法 ( $750 \text{ mg/m}^2$ ) を 1 コース (4 週間) 施行した。その結果、本症例は消化性潰瘍の既往と腎機能低下により NSAIDs が未使用であったにもかかわらず腫瘍熱は再度消失し、さらに LDH, ALP, CEA も再度低下軽快傾向が認められた。また、右季肋部痛も軽減し、内服していたオキシコドンが  $15 \text{ mg/day}$  から  $10 \text{ mg/day}$  に減量可能となった。肝転移巣に対する画像上の効果は SD で

あった (Fig. 2D)。一方、化学療法の副作用は極めて軽微であった。しかし、X + 1 年 6 月頃より、肝転移巣が再度 PD となり、それに加え右肺大量胸水も生じ、徐々に全身状態が悪化し、発症から約 1 年 4 ヶ月で死亡した。

## 考 察

本症のように遠隔転移を有する進行食道癌の予後は不良であり、5 年生存率は約 3% とされている<sup>1)</sup>。そして全身化学療法に耐性化した場合には、症例によって「緩和的」化学療法を考慮する必要がある。癌化学療法ではいかに生存期間を延ばし、有効性を高めるかに主眼が置かれてきた。一方、「緩和的」化学療法では、症状コントロールを目的として行われるため、有効性のみならず副作用の軽減も一層重要であるため、抗がん剤の局所投与方法など薬剤送達性の工夫が必要になる。肝動注化学療法は代表的な局所投与方法の 1 つであり、今後、緩和ケアでも期待される治療法である。



**Fig. 2** Response for metastatic esophageal cancer to the liver. After liver metastases from esophageal cancer was resistant to systemic chemotherapy, we administered 24-hour HAI every other day with 5-FU. A favorable response (SD) was obtained in CT (C→D). A. Before treatment (June X). B. After 5-FU + CDDP + TXT<sup>b</sup> #2 (PR) (November X). C. PD after systemic chemotherapy (February X + 1). D. After 24-hour HAI every other day with 5-FU<sup>d</sup> #1 (SD) (March X + 1). Chemotherapy regimen: b. 5-FU (750 mg/m<sup>2</sup>) 24-hour infusion every other day + CDDP (40 mg/m<sup>2</sup>) drip infusion (days 1 and 15) + TXT (25 mg/m<sup>2</sup>) drip infusion (days 1, 8, 15, and 22) every 4 weeks. d. 5-FU (750 mg/m<sup>2</sup>) 24-hour HAI every other day for 4 weeks. PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; HAI, hepatic arterial infusion; 5-FU, 5-fluorouracil; CDDP, cisplatin; TXT, docetaxel.

### 1. 肝動注化学療法

切除不能大腸癌の肝転移に対する肝動注化学療法は、全身化学療法と比較して奏効率は優れるとされている。肝動注に用いる薬剤の中でも、特に5-FUは全身投与に対する動注の有利性が大きい<sup>2)</sup>とされ、肝動注に最適な薬剤の1つである。また5-FUは、代謝過程においても肝転移を有する症例に使いやすい特徴がある。5-FUの不活性化は、DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) にて還元的に分解されることから開始され、最終的には $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanineとアンモニアとCO<sub>2</sub>になり、主に呼気中、尿中へと排泄される<sup>3)</sup>。DPDは肝に最も高レベルに発現しているが、胃腸管上皮粘膜や末梢血単核球をはじめとして全身に広く分布している<sup>3)</sup>ので、5-FUは肝転移を有する肝機能障害症例でも比較的使用しやすいと考えられる。

本症例では、CDDP + 5-FU + TXTにてPRが得られ、その後S-1 + TXTとCDDP動注にて病勢の抑制がもたらされたものの、耐性化に至った。他に有用な薬剤も乏し

いことから、動注にて再度5-FUを隔日24時間投与で試みたところSDの効果が得られた。通常の肝動注は持続動注にて5-FU 300 mg/m<sup>2</sup>/dayが一般的であり、この場合は4週間で8,400 mg/m<sup>2</sup>となる。しかし隔日投与とする工夫により、4週間で11,250 mg/m<sup>2</sup>の5-FUを安全に動注し得た。よって、今回用いた肝動注療法では、局所投与のメリットとdose intensity向上との双方の効果により、5-FU耐性が部分的に克服された可能性がある。

**2. 本症例で「緩和的」化学療法として行った薬剤投与スケジュールの工夫—5-FUの隔日24時間間歇投与法—**  
5-FUはプロドラッグであり、細胞内で種々の活性化酵素にて活性代謝体(5-fluoro-2'-deoxyuridine 5'-monophosphate; FdUMP, 5-fluorouridine 5'-triphosphate; FUTP)に変換される。活性化酵素には、pyrimidine phosphorylase (PyNPase), orotic acid phosphoribosyl transferase (OPRT), thymidine kinase (TK), uridine kinase (UK) などがあるが、いずれも正常組織内よりも腫

Table 1 Efficacy and side effects of chemotherapy

Chemotherapy		Efficacy (liver metastases)			Side effects
		CT, MRI	LDH, ALP	Symptoms	
Systemic	5-FU and CDDP	SD	↓	Tumor fever ↓	Nausea and vomiting
	5-FU, CDDP, and TXT	PR	↓	No change	Nausea and vomiting Diarrhea (Grade 2)
	S-1, TXT, and CDDP (HAI)	PD	↑	Tumor fever ↑	Stomatitis Diarrhea (Grade 2)
HAI	5-FU (24-hour HAI)	SD	↓	Tumor fever ↓ Fatigue ↓, Pain ↓	—
	5-FU (24-hour HAI) and CDGP (HAI)	SD → PD	↔	Fatigue ↑, Pain ↑	Nausea

24-hour HAI every other day with 5-FU provided symptomatic relief and reduced the incident of side effects of chemotherapy.

Abbreviations: PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; HAI, hepatic arterial infusion; 5-FU, 5-fluorouracil; CDDP, cisplatin; TXT, docetaxel; CDGP, nedaplatin

Grade 2 is based on Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0.

瘍組織内での活性が有意に高値である<sup>4)</sup>ことが知られている。よって、5-FUを持続投与すると、正常組織内よりも腫瘍組織内でより多量のFdUMPやFUTPなどの活性代謝体が産生される可能性があり、このため腫瘍組織内でより殺細胞効果が得られると期待される。しかし、活性体産生に伴うfeed back作用により活性化酵素の活性は次第に低下する<sup>5)</sup>ので、5-FUの持続投与が長時間に及べば正常組織内よりも腫瘍組織内でより多量の活性代謝体が産生されるという利点は消失する。従って、5-FUの隔日24時間間歇投与法は、抗腫瘍効果を最大限に発揮しながらも副作用は最小限に止める優れた治療法である可能性がある。私達は、ヒト大腸癌細胞2株を用いて5-FUの間歇的な持続接触法と持続接触法との比較を試みたが、ほぼ同等の殺細胞効果とチミジル酸合成酵素阻害率、チミジル酸合成酵素活性抑制率を得た。また臨床でも進行消化器癌症例を対象に5-FUの持続点滴静注24時間隔日間歇投与法による予備試験を試みたが、副作用は従来の持続静注点滴法と同等以下であった<sup>6)</sup>。このように5-FUの隔日24時間投与法は、5-FUのdose intensityと抗腫瘍効果を保持しつつも、副

作用を軽減する可能性を期待させる優れた治療法と考えられ、優れた「緩和的」化学療法となり得る可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J. Clin.* 2007; 57: 43-66.
- 2) Collins JM. Pharmacokinetic rationale for intraarterial therapy. *In* Howell SB (ed.), *Intra-arterial and Intracavitary Cancer Chemotherapy*, Martinus Nijhoff Publishers, Boston, Dordrecht, Lancaster, 1984; p. 1-10.
- 3) 相羽恵介. 5-フルオロウラシルと経口フッ化ピリミジン系薬剤. *医学のあゆみ* 2005; 215: 333-341.
- 4) Matsusaka S, Yamasaki H, Fukushima M, et al. Upregulation of enzymes metabolizing 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Chemotherapy* 2007; 53: 36-41.
- 5) Nucleotide biosynthesis. *In* Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (ed.), *Biochemistry*, 6<sup>th</sup> ed., W. H. Freeman and Company, New York, 2007; p. 709-731.
- 6) 杉山勝紀, 宇野真二, 相羽恵介, 他. 大腸癌における5-fluorouracilの至適投与様式の検討. *慈恵医大誌* 2000; 115: 583-596.

## Usefulness of Hepatic Arterial Infusion for Advanced Esophageal Cancer with Multiple Liver Metastases as a Palliative Chemotherapy

—A Case Report of Advanced Esophageal Cancer with Multiple Liver Metastases Successfully Treated with Hepatic Arterial Infusion Every Other Day—

Junichi MOHRI<sup>\*1,\*4</sup>, Yuji YOSHIYAMA<sup>\*1</sup>, Motoko KANKE<sup>\*1</sup>, Kenji MATSUYAMA<sup>\*1</sup>, Junichiro KATO<sup>\*2</sup>, Nami SUDA<sup>\*2</sup>, Naoto TAKAHASHI<sup>\*3</sup>, Yoshio ISHIBASHI<sup>\*3</sup>, Yutaka SUZUKI<sup>\*3</sup>, Hideyuki KASHIWAGI<sup>\*3</sup>, Yasuhiro ARAKAWA<sup>\*4</sup>, Tamotsu ICHIBA<sup>\*4</sup>, Toshikazu SAKUYAMA<sup>\*4</sup>, Daisuke INOUE<sup>\*4</sup>, Tadashi KOBAYASHI<sup>\*4</sup>, and Keisuke AIBA<sup>\*4</sup>

<sup>\*1</sup> Division of Clinical Pharmacy, Kyoritsu University of Pharmacy,  
1-5-30 Shiba-Koen, Minato-ku, Tokyo, 105-8512 Japan

<sup>\*2</sup> Department of Pharmacy, Jikei University Hospital,  
3-19-18 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8471 Japan

<sup>\*3</sup> Department of Surgery, Jikei University Hospital,  
3-19-18 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8471 Japan

<sup>\*4</sup> Department of Clinical Oncology/Hematology, Jikei University Hospital,  
3-19-18 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8471 Japan

**Abstract:** A patient was 60s year old male who had unresectable advanced esophageal cancer with multiple distant metastases including liver (squamous cell carcinoma, Stage IVb) which was resistant to systemic chemotherapy. We administered 24-hour hepatic arterial infusion every other day with 5-fluorouracil as a palliative chemotherapy. This method improved the tumor fever and reduced side effects.

**Key words:** palliative chemotherapy, hepatic arterial infusion, 5-fluorouracil