

● 原 著 ●

## 食道癌術後再発に対する低用量 CDDP 連日投与, UFT-E 経口投与 および放射線治療の同時併用療法

赤木由紀夫\*<sup>1</sup> 橋本 泰年\*<sup>1</sup> 多幾山 渉\*<sup>2</sup>  
向田 秀則\*<sup>2</sup> 村上 祐司\*<sup>3</sup> 伊藤 勝陽\*<sup>3</sup>

(*Jpn J Cancer Chemother* 31(12): 1993-1997, November, 2004)

Concurrent Chemoradiation Using Daily Low-Dose CDDP and UFT-E for Postoperative Recurrent Esophageal Cancers: Yukio Akagi\*<sup>1</sup>, Yasutoshi Hashimoto\*<sup>1</sup>, Wataru Takiyama\*<sup>2</sup>, Hidenori Mukaida\*<sup>2</sup>, Yuji Murakami\*<sup>3</sup> and Katsuhide Ito\*<sup>3</sup> (\*<sup>1</sup> Dept. of Radiology, Hiroshima Asa City Hospital, \*<sup>2</sup> Dept. of Surgery, Hiroshima Asa City Hospital, \*<sup>3</sup> Dept. of Radiology, Hiroshima University School of Medicine)

### Summary

We reported concurrent chemoradiation for postoperative recurrent esophageal cancer patients with lymph node metastases and a pulmonary metastasis. From October 2001 to January 2004, we treated 6 consecutive patients with radiation and concurrent chemotherapy using daily low-doses of CDDP and UFT-E. Of the 6 patients, 4 (67%) had a complete response and 2 (33%) a partial response, yielding an overall response rate of 100% (6/6). Five patients are now alive without cancers, and 1 patient died with cancer. Concurrent chemoradiation using daily low-doses of CDDP and UFT-E is feasible and seems to offer good results for recurrent esophageal cancer patients. Key words: Concurrent chemoradiation, Recurrent esophageal cancers, CDDP, UFT-E, 5-FU (Received Mar. 5, 2004/Accepted May 6, 2004)

要旨 食道癌術後再発 6 症例・7 部位に対して、低用量 CDDP 連日投与、UFT-E (tegafur/uracil) 経口投与および放射線治療の同時併用療法を施行した。放射線治療は 60 Gy 行い、CDDP+UFT-E を 3~5 週連続投与した。一次効果は CR 5 部位、PR 2 部位であり、奏効率は 100%であった。急性期有害事象は grade 3 の血小板減少症が 2 例、grade 2/3 の白血球減少症が 4/1 例、grade 1/2 の消化器症状が 2/1 例にみられた。上記以外の有害事象はみられなかった。再発食道癌に対する低用量 CDDP 連日投与、UFT-E 経口投与および放射線治療の同時併用療法は外来通院可能で安全かつ有効と思われた。

### はじめに

食道癌は初回治療が適切に行われていても、しばしば再発する悪性度の高い癌腫である<sup>1-3)</sup>。再発食道癌の治療は再発部位とその形式が複雑なことにより、治癒延命から症状緩和まで多段階のエンドポイントが設定される<sup>1,3)</sup>。今回われわれは、再発食道癌に対し抗癌剤の放射線増感を期待した化学療法同時併用放射線治療を施行したので、その治療経験について報告する。

### I. 対象・方法

対象は 2001 年 10 月~2004 年 1 月までに術後再発食

道癌に対して低用量 CDDP 連日投与、UFT-E (tegafur/uracil) 経口投与および放射線治療の同時併用を施行した 6 例・7 病変である。再発時の PS は全例 1 以下であり、性・年齢分布は、男性 3 例、女性 3 例、62~78 歳であった。手術時の病期分類は I 期 1 例、II 期 3 例、III 期 2 例であり、病理組織型は全例扁平上皮癌であった。病期分類は食道癌取扱い規約第 9 版<sup>4)</sup>に従った。再発部位はリンパ節 6 例、肺転移 1 例であり、腫瘤の長径は 2~4 cm であった。手術から再発までの期間は 4~36 か月であった(表 1)。術後補助療法、再発時の化学療法を受けた症例はなかった。

放射線治療計画は、CMS 社製 FOCUS-3 D™を用いて

\*<sup>2</sup> 広島市立安佐市民病院・外科

\*<sup>3</sup> 広島大学医学部・放射線医学教室

表 1 対象の背景因子

症例	性/年齢	TNM 分類	再発部位	腫瘍長径	手術から再発までの期間	再発時 PS
1	男性/62	T3N1M0	縦隔リンパ節	2 cm	12 か月	1
2	女性/62	T2N0M0	頸部リンパ節 肺	4 cm 4 cm	15 か月	0
3	男性/76	T3N2M0	縦隔リンパ節	2 cm	4 か月	0
4	女性/78	T1N0M0	頸部リンパ節	4 cm	14 か月	1
5	女性/67	T2N1M0	頸部リンパ節	2 cm	36 か月	1
6	男性/78	T3N0M0	頸部リンパ節	4 cm	9 か月	0

PS: performance status

3 次元治療計画を行った。放射線治療装置は日立メディコ社製マイクロトロン™6 M VX 線を用いた。照射線量はアイソセンタに 1 日 1 回 2 Gy を 60 Gy/6 週で処方し、腫瘍辺縁線量がアイソセンタ線量の 95% 以上とした。40 Gy 照射時に効果判定の CT 撮影を行い、病変の縮小に応じ照射野を縮小した。

化学療法は全例に施行した。化学療法の内訳は CDDP+UFT-E が 5 例、CDDP+UFT-E/5-FU が 1 例であった。CDDP は 10 mg を生理食塩液 100 ml に溶解、照射直前に 30 分間で点滴静注した。文献的に再発食道癌に対し奏効が報告されている低用量 CDDP+5-FU 持続投与方法 (以下、LDFP 療法と略す) および放射線治療の際の CDDP 総投与量は 80~200 mg であるので<sup>5,6)</sup>、CDDP の目標総投与量は 200 mg (4 週) とした。この際の血中 CDDP 濃度は 1 µg/ml と推定され、5-FU の modulator として機能するに十分な濃度と考えられている<sup>7)</sup>。

今回われわれは、外来での治療を施行するため、終日患者を束縛する 5-FU の 24 時間投与の代わりに UFT-E の経口投与を用いた。UFT-E の抗腫瘍効果は体内で tegafur から徐々に 5-FU に変換され、含有される uracil によって 5-FU の分解が抑制されることに基づいている<sup>7,8)</sup>。文献的な LDFP 療法+放射線治療の 5-FU の 1 日量は 160~300 mg/m<sup>2</sup> と報告されており<sup>5,6)</sup>、等モル量の tegafur は 400~700 mg/body と計算される<sup>9)</sup>。また、5-FU の投与期間は 4 週であることから、UFT-E の 1 日量を承認用量上限である 3 g (tegafur 量 600 mg/body)、目標投与期間は 3~4 週とした<sup>7)</sup>。治療開始時より塩酸グラニセトロンを症状に応じ適宜使用した。採血は週に一度行い、grade 3 以上の白血球減少症がみられた場合は化学療法を中止し、レノグラスチム 100 µg を 3 日間皮下注し、白血球が 3,000/µl に回復するまで投与した。また、grade 3 以上の血小板減少症がみられた場合も化学療法を中止し、パンテチン 600 mg を血小板が 10 万/µl に回復するまで投与した。奏効率・有害事象について検

討した。有害事象は CTCAE v 3.0<sup>10)</sup>、奏効率は RECIST のガイドライン<sup>11)</sup>に従い判定した。

## II. 結 果

2004 年 2 月末、観察期間は 1~17 か月 (中央値 8.5 か月) であり、6 例中 5 例が生存中である。一次効果は、CR 5 病変、PR 2 病変であり、奏効率は 100% であった。照射部位の再燃は 2004 年 2 月末の時点で認めていない。死亡した 1 例は照射野外の腎転移、肝転移による多臓器不全が原因で、放射線治療終了後 17 か月で癌死した (表 2)。急性期有害事象は grade 3 の血小板減少症が 2 例、grade 2/3 の白血球減少症が 4/1 例にみられた。化学療法終了後に grade 1 の消化器症状が 2 例にみられたが、いずれも入院により放射線治療を継続した。化学療法施行 1 週目で grade 2 の消化器症状が 1 例にみられたが、入院にて UFT-E を 5-FU に切り替え化学療法を継続した。5-FU は 250 mg を生理食塩液 500 ml に溶解し、照射後 2 時間で投与した。肝・腎機能など上記以外の有害事象はみられなかった (表 3)。以下、症例を供覧する。

症例 2: 頸部リンパ節再発と肺転移の症例。62 歳、女性。2001 年 8 月に食道癌の手術 (II 期)。翌年 11 月頸部リンパ節再発と単発性肺転移を認めた。同年 12 月に放射線治療目的で当科紹介。放射線治療は 60 Gy を施行し、CDDP は 140 mg/3 週、UFT-E は 63 g/3 週投与した。治療前後の CT 像と線量分布図を図 1 に示す。

症例 3: 縦隔リンパ節再発。76 歳、男性。2002 年 7 月に食道癌の手術 (III 期)。同年 11 月縦隔リンパ節再発を認め、放射線治療目的で当科紹介。放射線治療は 60 Gy を施行し、CDDP は 180 mg/4 週、UFT-E は 84 g/4 週投与した。治療前後の CT 像、線量分布図の前額断像を図 2 に示す。

## III. 考 察

再発食道癌に対する標準的治療はいまだ確立されていない。それは再発形式が局所、領域、遠隔、あるいはそ

表 2 結果の症例表

症例	治療部位	放射線		化学療法		一次効果	転帰 (月)
		照射線量	併用薬	投与量	投与期間		
1	縦隔リンパ節	60 Gy	CDDP	200 mg	4 週	PR	癌死 (17)
			UFT-E	84 g	4 週		
2	頸部リンパ節	60 Gy	CDDP	140 mg	3 週	CR	生存 (16)
	肺転移	60 Gy	UFT-E	63 g	3 週	CR	
3	縦隔リンパ節	60 Gy	CDDP	180 mg	4 週	CR	生存 (14)
			UFT-E	84 g	4 週		
4	頸部リンパ節	60 Gy	CDDP	200 mg	4 週	CR	生存 (3)
			UFT-E	21 g	1 週		
			5-FU	3.75 g	3 週		
5	頸部リンパ節	60 Gy	CDDP	200 mg	4 週	CR	生存 (1)
			UFT-E	84 g	4 週		
6	頸部リンパ節	60 Gy	CDDP	240 mg	5 週	CR	生存 (1)
			UFT-E	105 g	5 週		

CDDP: cisplatin, UFT-E: tegafur/uracil, 5-FU: 5-fluorouracil

表 3 有害事象のまとめ

症例	性/年齢	白血球		血小板		消化器症状
		最低値 (/ $\mu$ l)	grade	最低値 (/ $\mu$ l)	grade	grade
1	男性/62	2,520	II	102,000	0	I
2	女性/62	1,840	III	36,000	III	I
3	男性/76	2,440	II	39,000	III	0
4	女性/78	2,120	II	101,000	0	II
5	女性/67	2,720	II	124,000	0	0
6	男性/78	4,820	0	162,000	0	0



図 1 症例 2

- a: 治療前の頸部 CT 像。左鎖骨上窩に長径 4 cm 大のリンパ節再発がみられる (白矢印)。
- b: 線量分布図の横断像。
- c: 治療後 15 か月後の CT 像。再発腫瘍は消失している (白矢印)。
- d: 治療前の胸部 CT 像。左肺門に長径 4 cm 大の単発性肺転移がみられる (黒矢印)。
- e: 治療後 15 か月後の CT 像。再発腫瘍は消失している (黒矢印)。

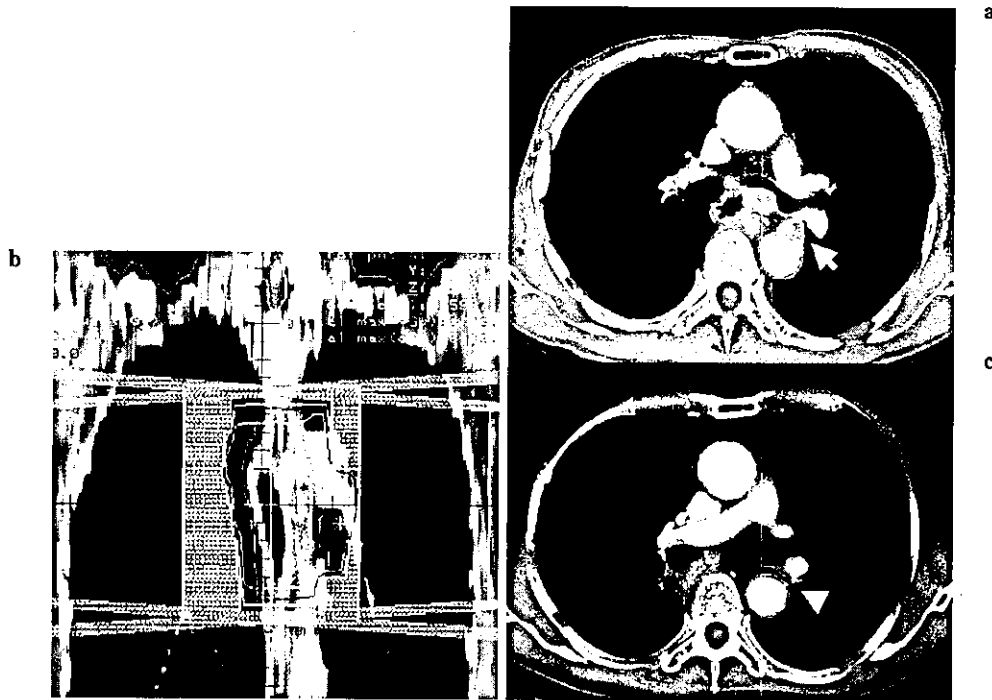


図 2 症例 3

- a: 治療前の縦隔 CT 像。縦隔に長径 1.5~2 cm 大のリンパ節再発が複数個みられる (矢印)。  
 b: 線量分布図の前額断像。  
 c: 治療後 14 か月後の CT 像。再発腫瘍は消失している (矢印)。

表 4 再発食道癌の治療成績

著者 (発表年)	症例数	治療方法	奏効率
Hsu <i>et al</i> <sup>13)</sup> (2002)	13	MP-HDFL	CR=0%
		MTX 40 mg (d 1, 8, 15)	PR=27%
		CDDP 35 mg/m <sup>2</sup> (d 2, 9, 16)	
		5-FU 2,600 mg/m <sup>2</sup> (d 2, 9, 16) LV 300 mg/m <sup>2</sup> (d 2, 9, 16)	
伊藤ら <sup>6)</sup> (2002)	6	LDFP CDDP 3~7 mg/m <sup>2</sup> (d 1~5) 5-FU 160 mg/m <sup>2</sup> (d 1~28) ×4	CR=0%
		PR=17%	
	8	LDFP+RT (40~60 Gy)	CR=13%
		PR=50%	
Nemoto <i>et al</i> <sup>14)</sup> (2003)	7	NDP 80~120 mg/body (d 1) 5-FU 500~1,000 mg/body (d 1~5) ×1 or 2 +RT (60~70 Gy)	CR=0%
		PR=64%	
Nishimura <i>et al</i> <sup>15)</sup> (2003)	16	RT (60 Gy)+LDFP×2	CR=25%
		CDDP 10 mg/body (d 1, 5, 8, 12)	PR=44%
		5-FU 250~300 mg/m <sup>2</sup> (d 1~14)	

MTX: methotrexate, LV: Leucovorin, RT: radiotherapy, NDP: nedaplatin

これらの複合によって治療のエンドポイントが異なり、治療方法の選択が異なるからである<sup>1,3)</sup>。個々の再発病巣と患者の状態に最も適した治療が再発食道癌に対する治療法と考えられている。現時点では再発食道癌に対し施行可能なオプションは外科手術<sup>3)</sup>、放射線治療<sup>12)</sup>、化学療法<sup>5,13)</sup>、化学放射線治療 (以下 chemoradiation と略す)<sup>5,6,14)</sup>などである。

表 4 に最近報告された再発食道癌に対する文献的な治

療成績を示す。根治切除可能な再発巣は積極的な外科手術で良好な予後が得られると報告されているが、その切除率は 8~15% であり、残りは化学療法あるいは放射線治療などが選択されている<sup>1,3)</sup>。放射線治療は主訴の改善には有効とされているが、予後の改善には至っていない<sup>12)</sup>。化学療法の治療成績は奏効率で 17~27% であり、CR 例は報告されていない<sup>6,13)</sup>。そのため、近年 chemoradiation の治療成績が報告されるようになってき

た<sup>5,6,14</sup>)。その成績は、従来のものを凌駕するものである(奏効率=63~91%, CR率=13~27%)。chemoradiationについてはCDDPがよく検討されている<sup>15</sup>)。CDDPは少量分割投与と大量1回投与で放射線増感効果に差がないことが特徴である<sup>15</sup>)。CDDPの投与タイミングについては、照射1時間前から3時間後の間では、照射15分前の投与が最も増感効果が高いことが報告されている<sup>15</sup>)。この結果を踏まえ、われわれはCDDP 10 mgを照射直前の30分間に投与することとした。さらにCDDPを低用量で投与した場合は、5-FUのmodulatorとして作用することが報告されている<sup>7</sup>)。

われわれはUFT-Eを同時併用することにより、抗腫瘍効果の増強も期待した。この作用機序は以下のように考えられている。CDDPが細胞膜に作用して細胞内へのメチオニンの取り込みを阻害するため、細胞内にメチオニンを合成する酵素が誘導される。このため葉酸代謝が亢進し、三者共有結合体が細胞内で高濃度に維持され、5-FUの殺細胞活性が増強される<sup>7</sup>)。本研究では症例数は少なく観察期間も短い、本法は化学療法のbiochemical modulationに加え、CDDPの放射線増感を期待した、有害事象が少なく抗腫瘍効果の高い治療法と考えられる。また、自験例の6例中3例は75歳以上であり、標準的な化学療法のプロトコールでは除外される年齢層である。自験例の75歳以上3例中2例は外来通院で治療を完遂し、いずれもPR以上の奏効を得ている。しかし、自験例はいずれも再発時の第一選択としてchemoradiationを施行したので、再発時の化学療法を受けた症例に対しては慎重に施行すべきと思われる。

再発食道癌に対する本法の適応は、単発性のリンパ節・肺転移、あるいは局所再発のような腫瘤を形成する限局性病巣である。長径数cm程度の限局性病巣であれば、3次元治療計画装置を用いることにより、容易に高線量を病変のみに集中させることができる。したがって、再発病巣の制御が直ちに予後延長・症状改善に貢献する症例が最もよい適応と思われる。たとえ術後再発症例とはいえ、根治をめざせる患者に優しい治療を今後とも提供していきたい。

#### おわりに

術後再発食道癌に対し低用量CDDP連日投与、UFT-E経口投与および放射線治療の同時併用の治療経験について報告した。以下のように要約される。

- ① 安全に施行でき、高いQOLが提供できる。
- ② 奏効率は高く、なかでもCR率が高かった。

#### 文 献

- 1) Shimada H, Kitabayashi H, Nabeya Y, *et al*: Treatment response and prognosis of patients after recurrence of esophageal cancer. *Surgery* 133: 24-31, 2003.
- 2) Morita M, Kuwano H, Furusawa M, *et al*: Characteristic and sequence of the recurrent patterns after curative esophagectomy for squamous cell carcinoma. *Surgery* 116: 1-7, 1994.
- 3) 磯野可一, 奥山和明: 再発食道癌の手術—適応と術式—。外科診療 30: 1353-1360, 1988.
- 4) 日本食道疾患研究会・編: 食道癌取扱規程。第9版, 金原出版, 東京, 1999.
- 5) Nishimura Y, Koike R, Nakamatsu Y, *et al*: Concurrent chemoradiotherapy with protracted infusion of 5-FU and cisplatin for postoperative recurrent or residual esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 33: 341-345, 2003.
- 6) 伊藤悟志, 森田荘二郎, 大西剛直・他: 進行・再発食道癌に対する少量CDDP・5-FU療法および放射線併用療法の検討。癌と化学療法 29(2): 233-238, 2002.
- 7) 白坂哲彦, 木村禧代二: 代謝拮抗薬(3)FU, UFTからS-1までの開発理念。癌治療と宿主 6: 406-417, 1994.
- 8) 中島 修, 伊原邦行, 磯田隆子・他: 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracilとUracilの合剤(UFT)の第一相ならびに第二相試験。癌と化学療法 7(9): 1558-1568, 1980.
- 9) 平田公一, 佐々木一晃, 山光 進・他: 同一症例における5-fluorouracil持続点滴静注法UFT経口投与時の血中5-fluorouracil濃度の比較検討。癌と化学療法 20(10): 1409-1411, 1993.
- 10) Trotti A, Colevas AD, Sester A, *et al*: CTCAE v 3.0: development of a comprehensive 0 grading system for the adverse effect of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 13: 176-181, 2003.
- 11) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, *et al*: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92: 205-216, 2000.
- 12) Nemoto K, Ariga H, Kakuto Y, *et al*: Radiation therapy for loco-regional recurrent esophageal cancer after surgery. *Radiother Oncol* 61: 165-168, 2001.
- 13) Hsu CH, Cheng AL, Hsu C, *et al*: A phase II study of weekly methotrexate, cisplatin, and 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (MP-HDML) in patients with metastatic and recurrent esophageal cancer improving toxicity profile by infusional schedule and double biochemical modulation of 5-fluorouracil. *Anticancer Res* 22: 3621-3628, 2002.
- 14) Nemoto K, Matsushita H, Ogawa Y, *et al*: Radiation therapy combined with cis-diammine-glycolato-platinum (Nedaplatin) and 5-fluorouracil for untreated and recurrent esophageal cancer. *Am J Clin Oncol* 26: 46-49, 2003.
- 15) Sun JR and Brown JM: Lack of differential radiosensitization of hypoxic cells in a mouse tumor at low radiation doses per fraction by cisplatin. *Radiat Res* 133: 252-256, 1993.