

表3 大腸癌肝転移切除後長期生存例の背景因子

因 子		長期生存例 (n=19)	その他 (n=32)
性別	男性：女性	12：7	21：11
年齢(歳)		63(40~78)	62(40~83)
再発時期	同時性：異時性	9：10	28：14
腫瘍径(cm)		3.2(0.5~8.0)	3.4(0.5~9.6)
肝転移個数	1：2：3：4：5：6	14：2：3：0：0：0	17：6：3：4：1：1
切除術式	部分切除	13	21
	1 区域切除	3	4
	2 区域切除	3	6
	3 区域切除	0	1
切除断端	1 cm 未満：1 cm 以上	10：9	14：18
術後補助化学療法	あり：なし	6：13	12：20
原発部位	結腸：直腸	9：10	17：15
原発巣リンパ節転移	なし：あり	10：9	7：25

発巣のリンパ節転移を認めていた。また、肝転移個数4個以上に長期生存例を認めていない。

結 語

大腸癌肝転移切除後長期生存例に特徴的な所見は認められなかった。再発症例でも、切除で再発巣が完全に摘出できた症例で長期生存を認めた。

文 献

- 1) 中村 進, 鈴木昌八: 転移性肝癌に対する治療戦略. 日外会誌 104(10):701-706, 2003.
- 2) 皆川正己, 幕内雅敏: 大腸癌 外科治療. 日外会誌 104(10):721-729, 2003.
- 3) Kato T, Yasui K, Hirai T, *et al*: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: Analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 46(10 Suppl): S22-31, 2003.

Phase II Study of Oral S-1 for Treatment of Metastatic Colorectal Carcinoma

Kuniaki Shirao, M.D., Ph.D.¹
 Atsushi Ohtsu, M.D., Ph.D.²
 Hideho Takada, M.D., Ph.D.³
 Yasushi Mitachi, M.D., Ph.D.⁴
 Kosei Hirakawa, M.D.⁵
 Noboru Horikoshi, M.D.⁶
 Takeshi Okamura, M.D., Ph.D.⁷
 Koichi Hirata, M.D., Ph.D.⁸
 Soh Saitoh, M.D.⁹
 Hiroharu Isomoto, M.D.¹⁰
 Atsushi Satoh, M.D., Ph.D.¹¹

¹ Department of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan.

² Department of Gastrointestinal Oncology/Digestive Endoscopy, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan.

³ Department of Surgery, Kori Hospital, Kansai Medical University, Osaka, Japan.

⁴ Department of Gastroenterology, Sendai Koseikai Hospital, Sendai, Japan.

⁵ Department of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine, Osaka City University, Osaka, Japan.

⁶ Department of Medical Oncology, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan.

⁷ Department of Gastroenterologic Surgery, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan.

⁸ Department of Surgery I, Sapporo Medical University, Sapporo, Japan.

⁹ Department of Gastroenterology, Aomori Prefectural Central Hospital, Aomori, Japan.

¹⁰ Department of Surgery, Kurume University Medical Center, Kurume, Japan.

¹¹ Department of Gastroenterology, Toyosu Hospital, Showa University, Tokyo, Japan.

Supported by Taiho Pharmaceutical Co. (Tokyo, Japan).

The authors thank Dr. Tetsuo Taguchi, Dr. Hisashi Furue, Dr. Shigeru Tsukagoshi, Dr. Kiyokazu Yoshida, and Dr. Yasuo Ohashi for their kind advice; Dr. Yuh Sakata, Dr. Wasaburo Koizumi, Dr. Yoshihiko Maehara, and Dr. Naoki Hirabayashi for performing extramural review; and all other participants in the S-1

BACKGROUND. The goal of the current study was to evaluate the objective response rate and toxicity associated with the oral fluoropyrimidine S-1 (a combination of tegafur, 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine, and potassium oxonate) in patients with previously untreated metastatic colorectal carcinoma.

METHODS. Thirty-eight patients were enrolled in the study. S-1 was administered orally at a dose of 40 mg/m² twice daily for 28 days, followed by a 14-day rest period. Treatment was repeated every 6 weeks unless disease progression was observed.

RESULTS. A combined total of 173 courses of S-1 were administered to the 38 enrolled patients. The median number of courses administered to a given patient was 3.5 (range, 1–18). Although no patient exhibited a complete response to treatment, 15 had partial responses (response rate, 39.5%; 95% confidence interval, 24.0–56.6%). In addition, 5 patients had minor responses, and 14 had stable disease. Four patients were found to have progressive disease after two courses of treatment. The median survival time was 358 days (95% confidence interval, 305–490 days), and the 1-year survival rate was 47.4%. The most common adverse reactions included myelosuppression and gastrointestinal toxicity; most cases involved Grade 1 or 2 toxicity, but Grade 3 toxicities (anemia [7.9% of patients], neutropenia [5.3% of patients], diarrhea [2.6% of patients], and abnormal bilirubin levels [7.9% of patients]) also were noted. Neither Grade 4 toxicity nor treatment-related death was observed during the study.

CONCLUSIONS. Orally administered S-1 is active against metastatic colorectal carcinoma and has an acceptable toxicity profile. This promising agent has the potential to become a valuable chemotherapeutic option. *Cancer* 2004;100:2355–61. © 2004 American Cancer Society.

KEYWORDS: colorectal carcinoma, S-1, 5-fluorouracil derivative, oral fluoropyrimidine, Phase II study.

Colorectal carcinoma is one of the most common causes of malignancy-related death in the United States, Japan, and most European countries. The median survival duration for patients with metastatic colorectal carcinoma treated with supportive care alone is approximately 4–6 months.¹ Systemic chemotherapy with 5-fluorouracil (5-FU) recently was shown to prolong survival, with a median

Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. The authors also thank Takeshi Tahara and Koichiro Hoashi for their assistance with data management and Prof. J. Patrick Barron of the International Medical Communications Center at Tokyo Medical University (Tokyo, Japan) for his careful review of the current article.

Address for reprints: Kuniaki Shirao, M.D., Ph.D., National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan; Fax: (011) 81 3 3542 3815; E-mail: kshirao@ncc.go.jp

Received September 24, 2003; revision received February 27, 2004; accepted March 17, 2004.

survival time of 17–21 months associated with such treatment.^{2,3} The administration of irinotecan together with 5-FU and leucovorin (LV) as first-line treatment for metastatic disease also has been shown to produce a survival benefit,^{2,4} but recently, concern has been raised regarding the toxicity of the weekly bolus combination of these agents.⁵

A randomized cooperative group study has yielded preliminary data supporting the role of 5-FU and LV administered via continuous intravenous infusion (CVI) as the backbone of treatment strategies for metastatic colorectal carcinoma.⁶ Nonetheless, CVI performed using a portable pump and an indwelling catheter is challenging and may induce phlebitis or infection originating at the injection site and requiring long-term hospitalization; thus, oral anticancer agents have been developed to address this problem.⁷ The results of large Phase III studies of oral capecitabine and the combination of tegafur + uracil (UFT) with LV were reported recently and demonstrated survival benefits that were equivalent to those achieved using intravenous 5-FU + LV.^{8–11} Oral chemotherapy has major advantages over intravenously administered treatment in terms of pharmacoeconomic considerations and patient preferences, because oral treatment can be administered on an outpatient basis, thereby reducing the length of patients' hospital stays.¹² Over time, the role of oral chemotherapy in the treatment of malignant disease is expected to become increasingly significant.

Gastrointestinal side effects represent the dose-limiting toxicity associated with 5-FU in a long-term administration schedule (i.e., a CVI schedule).⁷ Therefore, to maximize the therapeutic effects of 5-FU, prevention of gastrointestinal toxicity is of primary importance. A new oral fluoropyrimidine, S-1, has been developed by Taiho Pharmaceutical Co. (Tokyo, Japan) and adapted for use in the treatment of advanced gastric^{13–15} and head and neck malignancies¹⁶; at present, this agent is used widely throughout Japan. S-1 consists of tegafur, 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (CDHP), and potassium oxonate in a molar ratio of 1:0.4:1.¹⁷ Tegafur is a precursor of 5-FU and functions as an effector. As an enhancer of the antitumor activity of tegafur, CDHP is prescribed to potently and reversibly inhibit the 5-FU degradation enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD); by inhibiting DPD, CDHP induced the long-term retention of an increased concentration of 5-FU in the blood.¹⁸ Orally administered potassium oxonate is selectively distributed to the gastrointestinal tract with high concentration and inhibits orotate phosphoribosyltransferase, which phosphorylates 5-FU to yield the active metabolite form of 5-FU in humans.¹⁹

In rats bearing subcutaneous Yoshida sarcoma compared with UFT administered at an equally harmful dose to the rats, S-1 tended to maintain the concentration of 5-FU in plasma and tumor tissue for a longer duration and with less gastrointestinal toxicity.²⁰ Furthermore, compared with tegafur, UFT, and other fluoropyrimidines, S-1 exhibited greater therapeutic efficacy against various rat tumors and human xenografts.²¹

In a Phase I study involving Japanese patients, S-1 was administered orally for 28 days. The maximum allowed dose of S-1 was 150 mg once daily or 75 mg twice daily, and leukopenia was the resulting dose-limiting toxicity. The pharmacokinetic profile of S-1 revealed that twice-daily administration preserved therapeutic 5-FU levels without increasing the maximum 5-FU concentration in the blood.^{22,23} Therefore, oral administration of S-1 at a dose of 75 mg twice daily for 28 consecutive days, with a subsequent 14-day rest period, was recommended. Two Phase II studies of twice-daily S-1 administered as a single agent for the treatment of metastatic gastric malignancy yielded response rates of approximately 50%, with minimal toxicity.^{13–15}

Based on these results, two Phase II studies of S-1 in the treatment of metastatic colorectal carcinoma were initiated. Response rates of 17% and 35% were observed in these two trials.^{13,24} To verify the reproducibility of these findings, we performed our own Phase II study of S-1 in the treatment of Japanese patients with metastatic colorectal carcinoma.

MATERIALS AND METHODS

Eligibility

Patients were entered into the study only if they fulfilled the following eligibility requirements: 1) histologically confirmed colorectal carcinoma; 2) inoperable metastatic disease or recurrent metastatic disease after surgery; 3) the presence of measurable or evaluable lesions; 4) age \geq 20 years but $<$ 75 years; 5) Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) \leq 2; 6) no previous chemotherapy or radiotherapy for advanced disease (with any adjuvant chemotherapy for colorectal carcinoma required to have been completed \geq 6 months before enrollment); 7) adequate bone marrow function (hemoglobin concentration \geq 9.0 mg/dL, white blood cell count \geq 4000/ μ L but \leq 12,000/ μ L, and platelet count \geq 100,000/ μ L); 8) adequate liver function (serum bilirubin levels \leq 1.5 mg/dL, serum transaminase levels \leq 100 international units per liter, and serum alkaline phosphatase levels $<$ 2 times the upper limit of normal); 9) adequate renal function (serum creatinine levels within normal limits); 10) no other severe med-

ical conditions; and 11) no other active malignancies. In addition, patients were required to provide written informed consent, and pregnant women were excluded from the study.

Treatment Schedule

S-1 was administered at a dose of 40 mg/m² twice daily for 28 consecutive days, with a subsequent 14-day rest period. Patients were assigned on the basis of body surface area (BSA) to receive one of the following doses twice daily: 40 mg (BSA < 1.25 m²), 50 mg (BSA ≤ 1.25 to < 1.50 m²), or 60 mg (BSA > 1.50 m²). S-1 was supplied by Taiho Pharmaceutical Co. in the form of 20 and 25 mg capsules (i.e., 20 and 25 mg tegafur). A course of therapy was defined as 28 consecutive days of treatment followed by a 14-day rest period, and courses were repeated every 6 weeks until either disease progression or unacceptable toxicity was observed. Patients whose toxicities necessitated a rest period of more than 4 weeks were withdrawn from treatment. Prophylactic use of antiemetic agents was not allowed. For all patients, treatment compliance and receipt of treatment without hospitalization were verified by patient interviews conducted on a regular schedule.

Evaluation

Before entry into the study, patients were evaluated using appropriate investigational methods to determine the extent of disease. A complete blood cell count, liver function testing, renal function testing, and urinalysis were performed at least once every 2 weeks during treatment. Appropriate investigation was repeated as necessary to evaluate target lesion sites before every treatment course. Antitumor activity was evaluated in accordance with the general rules, based on the corresponding World Health Organization criteria, set forth by the Japanese Research Society for Colorectal Carcinoma.²⁵ Complete response (CR) was defined as the disappearance of all evidence of malignant disease for more than 4 weeks. Partial response (PR) was defined as a reduction (lasting longer than 4 weeks) of greater than 50% in the sum over all lesions of the product of the longest perpendicular tumor dimensions, with no evidence of new lesions or of the progression of any preexisting lesion. Stable disease (SD) was defined as a reduction of less than 50% or an increase of less than 25% in the sum over all lesions of the product of the longest perpendicular tumor dimensions, with no evidence of new lesions. Progressive disease (PD) was defined by increases of greater than 25% in sum overall lesions of the product of the longest perpendicular tumor dimensions or the appearance of new lesions. The tox-

TABLE 1
Patient Characteristics

Characteristic	No. of patients
No. of eligible patients	38
Median age in yrs (range)	58.5 (28-74)
Gender (%)	
Male	18 (47)
Female	20 (53)
ECOG PS (%)	
0	18 (47)
1	20 (53)
Primary lesion site (%)	
Colon	23 (61)
Rectum	15 (39)
Histology (%)	
Well/moderately differentiated	33 (87)
Poorly differentiated	5 (13)
Previous therapy (%)	
Surgery	23 (61)
Surgery + adjuvant chemotherapy	4 (11)
Surgery + radiotherapy	2 (5)
None	9 (24)
Mean body surface area in m ² (range)	1.53 (1.26-1.85)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

icity criteria of the Japan Society for Cancer Therapy, which were based (with some modification) on the World Health Organization criteria, were used to evaluate treatment-related toxicity.²⁶ The eligibility and suitability of patients for assessment and the responses of patients to treatment were reviewed extramurally.

Statistical Methods

Previous Phase II studies have reported a 35.5% response rate for metastatic colorectal carcinoma treated with S-1. The current study was designed to have a target activity level of 35% and a minimum activity level of 15%, with an α error of 0.05 and a β error of 0.2; thus, a minimum of 38 patients were required. Survival was calculated from the date of treatment initiation using the Kaplan-Meier method.

Ethical Considerations

The current trial was approved by the institutional review boards of the clinical oncology programs at all participating hospitals. Approval was based on the 1975 revision of the Helsinki Declaration. Oral and written statements of informed consent were acquired from all patients.

RESULTS

Thirty-eight patients (18 men and 20 women) with advanced metastatic colorectal carcinoma were en-

TABLE 2
Body Surface Area and Corresponding S-1 Dose

BSA (m ²)	S-1 dose ^a (mg)	No. of patients (%)
< 1.25	40	0
≤1.25 to < 1.50	50	15 (39)
≥1.50	60	23 (61)

BSA: body surface area.
^a Dose administered twice daily.

TABLE 3
Objective Response Data

Response type	No. of patients
Complete response	0
Partial response	15
Minor response	5
Stable disease	14
Progressive disease	4
Overall response rate ^a	39.5% (15/38)
95% confidence interval	24.0-56.6%

^a Includes complete responses and partial responses.

tered into the trial between June 1999 and December 2000. Patient characteristics are summarized in Table 1. The median patient age was 58.5 years (range, 28-74 years). Eighteen patients had PS 0, and the remaining 20 had PS 1. The primary tumor was located in the colon in 23 patients (61%) and in the rectum in 15 patients (39%). Thirty-three patients (87%) had well or moderately differentiated adenocarcinoma, whereas 5 (13%) had poorly differentiated adenocarcinoma. Of the 38 patients in the current study, 29 (76%) had undergone surgery before entry, 4 (11%) had received 5-FU-based adjuvant chemotherapy, and 2 had received pelvic radiotherapy.

The mean BSA in the current study population was 1.53 m² (range, 1.26-1.85 m²). Daily S-1 doses according to BSA are shown in Table 2. The median S-1 dose was 60 mg administered twice daily. A combined total of 173 treatment courses were administered to the 38 patients enrolled in the study. The median number of courses per patient was 3.5 (range, 1-18), and the median cumulative S-1 dose per patient was 10,080 mg (range, 2660-44,660 mg).

Response

All 38 patients had measurable metastatic lesions. Although no patient experienced a CR, 15 patients had PRs (response rate, 39.5%; 95% confidence interval, 24.0-56.6%) (Table 3). Among these 15 patients, the median time required for a 50% reduction in tumor

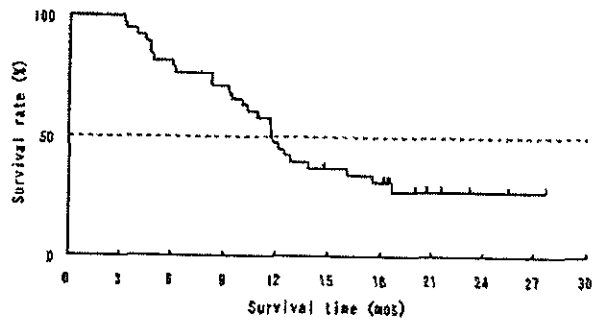


FIGURE 1. Overall survival of 38 patients treated with S-1 for previously untreated metastatic colorectal carcinoma. Median survival time, 358 days (95% confidence interval, 305-490 days).

size was 68 days (range, 29-130 days), and the median duration of response was 232 days (range, 96-679 days). Five patients had minor responses, and 14 had SD. The remaining four patients were found to have PD after two courses of treatment. Response rates according to metastatic site were as follows: liver, 38% (9 of 24 patients); lung, 27% (4 of 15 patients); and lymph nodes, 30% (3 of 10 patients). The response rate among patients with colon carcinoma was 44% (10 of 23 patients), and the response rate among patients with rectal carcinoma was 33% (5 of 15 patients). The response rate at the primary site as evaluated using the roentgenographic evaluation criteria proposed by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum was 43% (3 of 7 patients). One of the four patients who had a history of adjuvant chemotherapy achieved a PR.

At the close of the trial, the median time to evidence of disease progression was 162 days (range, 118-254 days). The median survival time from the beginning of treatment was 358 days (median follow-up, 666 days; 95% confidence interval, 305-490 days) for the overall study cohort, and the 1-year survival rate was 47.4% (Fig. 1).

Toxicity

For each toxicity, the patient distribution with respect to highest observed grade is summarized in Table 4. The most common adverse reactions included myelosuppression and gastrointestinal toxicity, although these events generally were mild, and no cumulative toxicity was noted. Neither Grade 4 toxicity nor treatment-related death was observed during the study. Toxicity incidence rates were as follows: anemia, 45% (17 of 38 patients); leukopenia, 45% (17 of 38 patients); neutropenia, 42% (16 of 38 patients); and thrombocytopenia, 13% (5 of 38 patients). Nonetheless, Grade ≥ 3 toxicities were noted in less than 8% of patients.

TABLE 4
Toxicity Data

Toxicity	Grade				Grade ≥ 3 (%)
	1	2	3	4	
Anemia	7	7	3	0	7.9
Leukopenia	7	10	0	0	0
Neutropenia	4	10	2	0	5.3
Thrombocytopenia	4	1	0	0	0
Diarrhea	5	8	1	0	2.6
Nausea/vomiting	8	7	0	0	0
Anorexia	15	4	0	0	0
Stomatitis	11	3	0	0	0
Hand-foot syndrome	2	0	0	0	0
Pigmentation	15	0	0	0	0
Malaise	17	2	0	0	0
Bilirubinemia	— ^a	14	3	0	7.9

^a Grade 1 bilirubinemia is not defined in the toxicity criteria of the Japan Society for Cancer Therapy. (See: Japan Society for Cancer Therapy. Criteria for the evaluation of the clinical effects of solid cancer chemotherapy. *J Jpn Soc Cancer Ther.* 1993;28:101-130.²⁶)

The overall incidence rate for diarrhea was 37% (14 of 38 patients), with Grade 3 diarrhea noted in 3% of the study cohort (1 of 38 patients). The overall stomatitis incidence rate was 37% (14 of 38 patients); however, Grade ≥ 3 stomatitis was not observed. The incidence rate for hand-foot syndrome (palmar-plantar erythrodysesthesia) was 5% (2 of 38 patients); Grade 1 erythrodysesthesia was noted in both cases. Overall, abnormal bilirubin levels were noted in 45% of the study cohort (17 of 38 patients), with an incidence rate of 8% (3 of 38 patients) for Grade 3 bilirubin abnormalities. Nonetheless, no Grade ≥ 3 elevation of aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase levels was observed in the current study.

Toxicity caused two patients to discontinue S-1 treatment. One of these two was hospitalized for abdominal pain (Grade 2), nausea with vomiting (Grade 2), and anorexia (Grade 2) during the third treatment course, and S-1 treatment subsequently was discontinued. The other patient withdrew from the study during the second treatment course due to diarrhea (Grade 3) and neutropenia (Grade 2). Discontinuation of treatment was not considered necessary for any of the other patients who experienced Grade 2 or Grade 3 toxicities; instead, these patients were able to continue receiving treatment after a brief interruption or after dose reduction. Thirty-five of 38 patients (92%) were treated as outpatients, a finding that indicates extremely good compliance. Of the 173 courses that were administered overall, 163 (94%) were administered at $\geq 75\%$ of the protocol-defined dose.

DISCUSSION

The current study was conducted to evaluate the objective response rate and toxicity associated with an oral regimen of S-1 for patients with previously untreated metastatic colorectal carcinoma. We observed a response rate of 39.5%, which was equal to or greater than the corresponding response rates associated with 5-FU alone and with 5-FU + LV. In an earlier Phase II study of S-1, an overall response rate of 35% was reported for patients who had not previously received chemotherapy.²⁴ That earlier study and the current one were similar in terms of dosing and scheduling of S-1, eligibility criteria, and response criteria, and both studies also reported similar response rates and survival times; these similarities suggest that the activity of oral S-1 against metastatic colorectal carcinoma represents a reproducible finding.

In a previous Phase I study involving Japanese patients, S-1 was administered orally for 28 consecutive days.²² The maximum allowable S-1 dose was 150 mg once daily or 75 mg twice daily, and myelosuppression (primarily leukopenia) was found to be the dose-limiting toxicity. This daily dose of 150 mg per day is equivalent to 100 mg/m² per day for the average Japanese patient, who has a BSA of 1.5 m². For the current study, we selected an S-1 dose of 80 mg/m² per day (40 mg/m² twice daily), which was slightly less than the maximum allowable dose identified by Phase I trials.²² The most commonly observed adverse reactions in the current study were myelosuppression and gastrointestinal toxicity; these events generally were mild, with no Grade 4 toxicity noted. Although a small number of cases of Grade 4 myelosuppression have been reported in other Phase II studies in which a total daily dose of 80 mg/m² S-1 was used to treat malignant disease (gastric,^{14,15} colorectal,²⁴ head and neck,¹⁶ lung,²⁷ or breast²⁸), the incidence and degree of toxicity observed in those studies did not differ substantially from what was documented in the current study.

The toxicity profile of 5-FU is schedule dependent. Myelosuppression is the primary toxic effect observed in patients receiving bolus 5-FU schedules, whereas hand-foot syndrome, stomatitis, neurotoxicity, and cardiotoxicity are associated with continuous infusion of 5-FU.⁷ Hand-foot syndrome, in addition to being a typical side effect of prolonged 5-FU administration via CVI,²⁹ is commonly associated with the oral administration of other fluoropyrimidines, such as capecitabine.^{10,11} The mechanism involved in the development of hand-foot syndrome has not been completely elucidated; however, some 5-FU catabolites are believed to be inducers of this condition.³⁰

Thus, the low incidence of hand-foot syndrome associated with UFT use is consistent with the observation of low plasma levels of 5-FU catabolites in patients receiving UFT.³¹ In the current trial, hand-foot syndrome was observed in only 5% of the study cohort (2 of 38 patients); furthermore, both of these cases involved reversible, Grade 1 hand-foot syndrome. In other trials, only mild S-1-induced hand-foot syndrome, which was not suggestive of dose-limiting toxicity, has been reported. These findings may reflect the inhibitory effect of CDHP on DPD.

The pharmacokinetic characteristics of prolonged S-1 administration were believed to be consistent with the use of CVI; however, the dose-limiting toxicity induced by S-1 was myelosuppression, which is associated with the bolus dose protocol. In a previous Phase I study, the maximum plasma 5-FU concentration was estimated to be approximately 230 ng/mL for Japanese patients who received S-1 at a dose of 75 mg per day.²² This relatively high peak plasma 5-FU concentration may result in myelotoxicity, rather than gastrointestinal toxicity, in spite of the prolonged S-1 administration protocol. The low severity of gastrointestinal toxicity, even in the face of a relatively high peak plasma 5-FU concentration^{22,23} and area under the plasma concentration-time curve, suggests the usefulness (previously noted in rats¹⁹) of potassium oxonate in humans. The toxicity observed in the current trial, in which S-1 was administered at a dose of 80 mg/m² per day (40 mg/m² twice daily), was mild and reversible, and yet the observed activity was remarkable, being equal to or greater than the activity of 5-FU alone.

Oral chemotherapy, for which only limited hospitalization is necessary, has major advantages over intravenously administered treatment in terms of pharmacoeconomic considerations and patient preference, as well as compliance.¹² In one study, it was reported that more than 90% of patients with advanced solid malignancies preferred oral agents over infusional agents when both types of treatment provided comparable efficacy.³² Furthermore, a randomized crossover trial involving patients with advanced colorectal carcinoma found that oral UFT + LV compared favorably with intravenous 5-FU + LV in terms of toxicity and patient preference.³¹

In the current study, the S-1 regimen was administered successfully, with good treatment compliance, on an outpatient basis. Due to the absence of severe toxicity, especially with regard to symptoms such as nausea, vomiting, and diarrhea, almost all patients received \geq 75% of the full protocol-defined S-1 dose; it is clear that good compliance increases the likelihood of favorable therapeutic responses. Thus, the findings

of the current study indicate that S-1 is a promising agent that has the potential to become a valuable oral treatment option, along with capecitabine and UFT + LV, for patients with colorectal carcinoma. Clinical studies of S-1 in the treatment of metastatic colorectal and gastric malignancies^{33,34} also suggest that S-1 possesses superior therapeutic activity compared with other regimens.

The combination of irinotecan or oxaliplatin with 5-FU + LV recently has been identified as a candidate regimen for the standard treatment of metastatic colorectal carcinoma. To determine which of these chemotherapeutic agents are most suitable for use in combination with S-1, clinical trials are essential. Three Phase I/II trials of S-1 with LV irinotecan or oxaliplatin for the treatment of metastatic colorectal carcinoma have been scheduled. In addition, a Phase III study of adjuvant chemotherapy (surgery alone vs. surgery followed by S-1) in the treatment of gastric tumors and a Phase III study comparing the use of S-1 alone with the use of S-1 + cisplatin in the treatment of metastatic gastric malignancies are ongoing. In another ongoing Phase III trial involving patients with gastric malignancies, the Japan Clinical Oncology Group is comparing 5-FU, which currently is the standard treatment agent, with single-agent S-1 and with cisplatin + irinotecan.

REFERENCES

1. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*. 1993;306:752-755.
2. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet*. 2000;355:1041-1047.
3. Douillard JY, Sobrero A, Carnaghi C, et al. Metastatic colorectal cancer: integrating irinotecan into combination and sequential chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 2:117-1112.
4. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:905-914.
5. Sargent D, Niedzwiecki D, O'Connell MJ, Schilsky RL. Recommendation for caution with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:144-145.
6. Goldberg RM, Morton RF, Sargent DJ, et al. N9741: oxaliplatin (oxal) or CPT-11 + 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) or oxal + CPT-11 in advanced colorectal cancer (CRC). Initial toxicity and response data from a GI Intergroup study [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:128a.
7. Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review. *Oncologist*. 2002;7:288-323.

8. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al. Multicenter Phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:3605-3616.
9. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:3617-3627.
10. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer. Results of a randomized Phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19:2282-2292.
11. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large Phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19:4097-4106.
12. DeMario MD, Ratain MJ. Oral chemotherapy: rationale and future directions. *J Clin Oncol.* 1998;16:2557-2567.
13. Sugimachi K, Maehara Y, Horikoshi N, et al. An early Phase II study of oral S-1, a newly developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. *Oncology.* 1999;57:202-210.
14. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, Sugimachi K, Mitachi Y, Taguchi T. Late Phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drugs S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer.* 1998;34:1715-1720.
15. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, Hasegawa K. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology.* 2000;58:191-197.
16. Inuyama Y, Kida A, Tsukuda M, Kohno N, Satake B. [Late Phase II study of S-1 in patients with advanced head and neck cancer. S-1 Cooperative Study Group (Head and Neck Cancer Working Group)]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2001;28:1381-1390.
17. Shirasaka T, Nakano K, Takechi T, et al. Antitumor activity of 1 M tegafur-0.4 M 5-chloro-2,4-dihydropyridine-1 M potassium oxonate (S-1) against human colon carcinoma orthotopically implanted into nude rats. *Cancer Res.* 1993;56:2602-2606.
18. Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, Fujii S. Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn J Cancer Res.* 1987;78:748-755.
19. Shirasaka T, Shimamoto Y, Fukushima M. Inhibition by oxonic acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats. *Cancer Res.* 1993;53:4004-4009.
20. Takechi T, Nakano K, Uchida J, et al. Antitumor activity and low intestinal toxicity of S-1, a new formulation of oral tegafur, in experimental tumor models in rat. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;39:205-211.
21. Fukushima M, Satake H, Uchida J, et al. Preclinical antitumor efficacy of S-1: a new oral formulation of 5-fluorouracil on human tumor xenografts. *Int J Oncol.* 1998;13:693-698.
22. Taguchi T, Inuyama Y, Kanamaru R, et al. [Phase I study of S-1. S-1 Study Group]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1997;24:2253-2264.
23. Hirata K, Horikoshi N, Aiba K, et al. Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor drug. *Clin Cancer Res.* 1999;5:2000-2005.
24. Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, et al. Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer.* 2000;83:141-145.
25. Japanese Society for Cancer of Colon and Rectum. Japanese classification of colorectal carcinoma (1st English edition). Tokyo: Kanehara Syuppan, 1997:77-80.
26. Japan Society for Cancer Therapy. Criteria for the evaluation of the clinical effects of solid cancer chemotherapy. *J Jpn Soc Cancer Ther.* 1993;28:101-130.
27. Kawahara M, Furuse K, Segawa Y, et al. Phase II study of S-1, a novel oral fluorouracil, in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2001;85:939-943.
28. Saeki T, Takashima S, Sano M, et al. [A late Phase II clinical study of S-1 in patients with progressed, refractory breast cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho.* In press.
29. Meta-Analysis Group in Cancer. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1998;16:3537-3541.
30. Diasio RB. Can eniluracil improve 5-fluorouracil therapy? *Clin Colorectal Cancer.* 2002;2:53.
31. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, et al. Patients preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2002;38:349-358.
32. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15:110-115.
33. Chollet P, Schoffski P, Weigang-Kohler K, et al. Phase II trial with S-1 in chemotherapy-naïve patients with gastric cancer. A trial performed by the EORTC Early Clinical Studies Group (ECSG). *Eur J Cancer.* 2003;39:1264-1270.
34. Van den Brande J, Schoffski P, Schellens JH, et al. EORTC Early Clinical Studies Group early Phase II trial of S-1 in patients with advanced or metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2003;88:648-653.

各論

7. 消化管への転移性腫瘍の診断

岩下生久子	牛尾 恭輔	岩下 明德	植山 敏彦
平賀 聖久	村中 光	宇都宮 尚	上田 真信
水口 昌伸	宮川 国久	下田 忠和	井野 彰浩
下田悠一郎	西山 憲一	今村健三郎	岡村 健
村上 純滋	一瀬 幸人	渡辺 秀幸	

胃 と 腸

第 39 卷 第 4 号 別刷
2004 年 4 月 24 日 発行

Stomach and Intestine (Tokyo) Vol. 39 No. 4 2004. IGAKU-SHOIN, Tokyo, Japan

医学書院

各 論

7. 消化管への転移性腫瘍の診断

岩下生久子¹⁾ 牛尾 恭輔 岩下 明德²⁾ 植山 敏彦³⁾
 平賀 聖久⁴⁾ 村中 光 宇都宮 尚⁵⁾ 上田 真信
 水口 昌伸⁶⁾ 宮川 国久⁷⁾ 下田 忠和⁸⁾ 井野 彰浩¹⁾
 下田悠一郎⁹⁾ 西山 憲一¹⁰⁾ 今村健三郎¹¹⁾ 岡村 健¹²⁾
 村上 純滋¹³⁾ 一瀬 幸人¹⁴⁾ 渡辺 秀幸¹⁵⁾

要旨 消化管の転移性腫瘍のうち、腫瘍塞栓性転移(血行性、リンパ行性転移)を中心に概説した。悪性腫瘍の消化管への転移の頻度は、食道1%前後、胃2.3~6%、小腸1.14~2.9%、大腸1.9%で食道転移の頻度が最も低いと思われた。転移の原発巣は、すべての臓器で肺癌、乳癌の頻度が比較的高く、他には食道では、胃癌、子宮頸癌、舌癌が、胃では食道癌、悪性黒色腫が、小腸では、悪性黒色腫、腎癌が、大腸では、子宮癌、食道癌が多くみられた。症状は、食道では嚥下困難が最も多く貧血がこれに続いた。胃では吐下血、体重減少、嘔気嘔吐が多く、小腸では下血、イレウスが、大腸では腹痛、腹満感、排便困難等、臓器によって特徴的な所見がみられた。転移巣の個数は、多発例は半数以下と少ないが(食道40%、胃47%、小腸34~37%、大腸22%)、表面型を呈する大腸転移では83.3%が多発病変であった。形態は粘膜下腫瘍様のみならず、原発の癌や悪性リンパ腫に類似するものもみられ、粘膜下腫瘍様を呈した頻度は半数以下であった(食道40%、胃43%、小腸33.3%、大腸22.2~28.6%)。治療法は手術が基本となるが、他部位に転移を合併している症例も多く、化学療法が施行されることも多い。近年では単発の表面型の転移に対しては、より侵襲の少ない治療法として、polypectomyやEMRを施行して予後の改善を見た症例も報告されるようになってきた。予後は概ね不良であるが、近年は、2年以上の生存例の報告も増えており、早期発見と積極的な治療によって、予後の向上が期待できると思われた。

Key words: 転移性腫瘍 消化管 粘膜下腫瘍

はじめに

消化管の転移性腫瘍は、かつては剖検時に発見されることがほとんどであり、日常臨床の場で遭遇することは極めてまれであった。しかし、原発巣の予後の向上および消化管の診断学の向上に伴い、近年では、消化管への転移性腫瘍が生前に診

断され、治療される例が増加してきている。

消化管への転移の経路には、Mayers¹⁾が述べたように直接浸潤、腹腔内播種、腫瘍塞栓性転移(血行性、リンパ行性転移)があるが、このうち腫瘍塞栓性転移の場合に粘膜下腫瘍様の形態を呈することが知られている²⁾。本稿では、粘膜下腫瘍様を呈した消化管の転移性腫瘍について、文献例

1) 国立病院九州がんセンター放射線診断部
(☎ 811-1395 福岡市南区野多目3丁目1-1)
 2) 福岡大学筑紫病院病理部
 3) 社会保険田川病院放射線科
 4) 国立病院九州医療センター放射線科
 5) 九州大学医学研究院臨床放射線科学
 6) 佐賀大学医学部放射線医学教室
 7) 国立がんセンター中央病院放射線科

8) 同 病理部
 9) 佐賀県立病院好生館放射線科
 10) 国立病院九州がんセンター検査科病理
 11) 健三郎今村クリニック
 12) 国立病院九州がんセンター消化器外科
 13) 飯塚病院放射線科
 14) 国立病院九州がんセンター呼吸器科
 15) 産業医科大学放射線科

Table 1 食道転移報告例

報告者	報告年	年齢	性	原発	原発巣の治療	組織型	症状	期間*	個数	形態	転帰	他部位の転移
平田	1983	65	F	腎癌	右腎摘出術	Grawitz	心窩部不快感	1年7か月	1	亜有茎性腫瘍	8か月死亡	皮膚, リンパ節
壺井	1990	63	F	乳癌	非定型乳房切断術	scirrhous	嚥下困難	8年	1	粘膜下腫瘍様隆起	17か月生存	なし
溝淵	1990	64	M	肺癌	放射線治療	large cell	貧血, 嚥下困難	同時	1	亜有茎性腫瘍	不明	胃
長谷	1993	48	F	乳癌	左乳房切断+ICTx.	invasive ductal	嘔声, 嚥下困難	5年	1	全周性狭窄	24か月生存	リンパ節(術後1年1か月)
今井	1995	68	F	乳癌	右限定根治術+RTx	Sc	嚥下困難	28年	1	全周性狭窄	13か月死亡	骨, リンパ節(先行)
植山	1997	75	F	胃癌	胃全摘術	adeno (well)	軽度の貧血	1年3か月	1	亜有茎性腫瘍	7か月死亡	なし
小林	1999	61	M	直腸癌	直腸切断術	adeno (mode.)	嚥下障害	7年5か月	1	びらんを伴う粘膜下腫瘍様隆起	7か月死亡	肝
杉本	2000	72	F	乳癌	右乳癌切除術	adeno (poor.)	皮疹	25年	多数	たこいびらん様隆起多発, 硬化	7か月死亡	皮膚, 胃, 十二指腸, 大腸
趙	2001	51	M	肝癌	拡大右葉切除術	HCC (poor.)	なし	6か月	1	多結節状腫瘍	6か月死亡	両側副腎, リンパ節
道傳	2002	69	M	胃癌	CTx.	signet ring cell	腹部膨満感	同時	多数	頂部にびらんを有する小隆起	2か月死亡	十二指腸, 大腸, リンパ節

*: 原発巣の発見から転移巣発見までの期間
 ICTx.: 免疫化学療法, RTx.: 放射線療法, CTx.: 化学療法

をまとめて概説し, 自験例を呈示する。

転移性消化管腫瘍の発生頻度

消化管は癌の転移を比較的受けにくい臓器であると言われており, その大部分は, 直接浸潤または腹腔内播種を介してのものである。森ら³⁾は, 悪性腫瘍剖検例 755 例を解析し, 白血病, 悪性リンパ腫を除いた悪性腫瘍からの消化管への転移は, 食道 0.97%, 胃 2.8%, 小腸 2.9%, 大腸 1.9% であったと報告している。しかし, これらの中には播種性転移も含まれていると考えられ, 真の腫瘍塞栓性転移の頻度はさらに低くなると思われる。

原発巣別では, 悪性黒色腫で, 消化管転移により手術されたものの頻度が 0.1%⁴⁾, 肺癌では剖検例の 9.7%, 臨床的に発見されたものが 1.83%⁵⁾, 乳癌で剖検例の 8.9%⁶⁾~16.9%⁷⁾と報告されており, 剖検例では比較的高頻度に認められている。臨床的に発見されにくい理由は, 症状が非特異的で消化管の検索が行われる例が少ないためと思われる。以下では, 各臓器別に転移性腫瘍の頻度, 原発巣の頻度, 原発巣発見からの期間, 症状, 形態, 鑑別診断, 予後等を概説する。

1. 食道への転移性腫瘍

先に引用した森ら³⁾の報告によると, 悪性腫瘍の食道への転移は 0.97% とまれである。Fischer ら⁸⁾も直接浸潤を除くと 1% 前後であろうとしている。溝淵ら⁹⁾が, 1,835 例の癌腫剖検例を検討し, リンパ行性, 血行性の食道への転移が 6% にみられたと報告しているのが最も高頻度であるが, リンパ行性転移の中には, 縦隔リンパ節からの浸潤が含まれていると考えられ, 腫瘍塞栓性転移に限ると頻度はもう少し低くなるであろう。このように消化管の中でも食道への転移の頻度は低い。原発巣としては, 肺癌, 乳癌, 胃癌, 子宮頸癌, 舌癌の頻度が高いとされている³⁾⁹⁾¹⁰⁾。Table 1 は食道への転移性腫瘍の本邦報告例の一覧であるが, 転移巣発見までの期間は 6か月~28年と差がみられる。症状は嚥下障害, 腫瘍からの出血によると思われる貧血等がみられる。肉眼形態は典型的な粘膜下腫瘍様隆起は約 40% と半数以下で, 亜有茎性腫瘍が 30% にみられている。乳癌

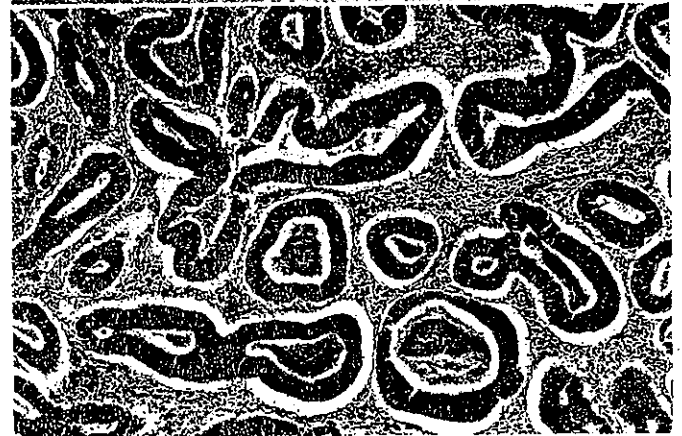


Fig. 1 a 食道造影正面像. 粗大顆粒状から結節状の腫瘍が認められる.
 b 食道内視鏡像. 表面に発赤びらんを伴う亜有茎性腫瘍が認められる.
 c 切除標本ルーペ像. 粘膜下層から粘膜側に食道扁平上皮を押し上げるように発育する腫瘍を認める.
 d 切除標本ミクロ像. 高分化腺癌の像.

からの転移では全周性狭窄を呈するものの報告があり, このような症例では原発性食道癌や放射線による食道狭窄との鑑別が必要となる. 病変は2例を除き単発であり, 他の部位の転移に比べて多発例の頻度が低い(20%). 予後は, 転移巣発見から1年以内に死亡した例が大半であり, 不良である.

食道への転移の症例を呈示する.

〔症例1〕 噴門部胃癌術後1年3か月で発見された, 食道への転移性腫瘍である(植山らが既報¹¹⁾). 食道Im

部の腫瘍はX線で側面変形を伴う粗大顆粒状から結節状の亜有茎性腫瘍として描出され(Fig. 1a), 内視鏡では表面に発赤びらんを認め(Fig. 1b), 上皮性悪性腫瘍が疑われた. 生検にて過去の噴門部胃癌と同様の高分化腺癌の組織が得られ, 胃癌の食道転移として食道亜全摘術を施行された. 切除標本のマクロ像(Fig. 1c)では, 粗大結節状隆起より成る亜有茎性隆起性病変がみられ, 組織像(Fig. 1d)では, 粘膜下層から粘膜側に食道扁平上皮を押し上げるように発育する高分化腺癌が認められた.

2. 胃への転移性腫瘍

佐野¹²⁾は、剖検材料により胃の転移性癌を検討し、白血病、悪性リンパ腫を除いた癌腫の胃転移例は2.3%であったと報告している。奥村¹³⁾も194例の剖検例を検討し、胃への血行性転移が6%にみられたと報告している。佐野¹²⁾は、原発巣としては食道癌が最も多く24.6%、肺癌23%、乳癌11.5%、悪性黒色腫8.2%と続くとし、個々の癌における胃への転移率は、悪性黒色腫が33.3%と最も高く、舌癌14%、乳癌7%と続くとしている。近藤¹⁴⁾は血行性胃転移腫瘍本邦報告例55例をまとめ、原発巣では悪性黒色腫が29%と最も多く、肺癌が22%でこれに次ぐと報告している。転移部位は佐野、奥村ともに胃体上部に多いとしている。転移巣発見時の症状について、近藤¹⁴⁾のまとめによると、吐下血が22%と最も多く、他に体重減少、嘔気、嘔吐がみられている。Cormier¹⁵⁾は、乳癌のスキルス様胃転移31例を検討し、体重減少が67.7%と最も多く、次いで、嘔気、嘔吐が64.5%、心窩部痛48.4%で、出血は9.7%であったと報告しているが、これは、粘膜下を浸潤性に進展し、胃壁の伸展性が障害されるスキルス様の転移形式を反映した症状であると思われる。転移巣の個数は近藤らの報告では単発例が53%、宮川¹⁶⁾の報告でも単発例55%、多発例17%、びまん性病変が28%であり、単発例が多い。形態について宮川¹⁶⁾は、粘膜下腫瘍様所見が43%にみられ、その60%では中央に潰瘍を伴っていたとしている。近藤¹⁴⁾のまとめでは、悪性黒色腫、大腸癌の転移ではbull's eye lesionが多発するものが多く、中心陥凹を有するものが78%にみられたとしている。佐野も、bull's eyeと称される転移巣の中心部の潰瘍形成が78.3%と高頻度にみられ、鑑別診断上意義のある所見としており、bull's eye lesionの多発が転移性胃腫瘍の1つの典型像と思われた。他にIIC、Borrmann 2型、4型様の原発性胃癌に類似した形態が報告されている。linitis plastica typeの浸潤は乳癌の胃転移で代表される形態であるが、Choi¹⁷⁾は乳癌の胃転移28例中13例(46.4%)がlinitis plastica型と報告しており、本邦の報告でも、乳癌の胃転移の25~35.7

%がこの形態を呈するとされている¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾。Cormier¹⁵⁾は乳癌の胃転移31例中でlinitis plastica型を呈した14例はすべてlobular carcinomaであり、ductal carcinomaでは結節様を呈したり、潰瘍を形成するものが多いとしており、乳癌の組織型により転移巣での発育形式に差がみられている。一方、乳癌からの転移による4型癌の場合、生検での診断能は高くない。田邊¹⁹⁾は乳癌の胃転移本邦報告例14例を検討し、胃生検での腫瘍組織所見の記載のあった8例中乳癌の胃転移と正診したものは3例のみであり、他の5例は当初は原発性胃癌と診断されていたと報告している。宮川¹⁶⁾も生検組織の25%は当初胃癌と診断されていたと報告している。胃生検による診断率が低い理由の1つとして、田邊¹⁹⁾は一般に乳癌の胃転移は他の転移性腫瘍と同様に血行性転移またはリンパ行性転移であり、脈管の豊富な漿膜下層または粘膜下層から進展し、粘膜内の腫瘍量が相対的に少ないため、粘膜からの生検では腫瘍細胞が得られにくいことを挙げている。また、粘膜病変を形成しても再生機転により正常粘膜に被われやすいことも原因と述べている。もう1つの理由として、乳癌の胃転移の病理組織所見が胃癌のそれと類似しているため、生検のような少量の組織では鑑別が難しい点を挙げている。病理組織学的には細胞質内小腺腔がみられれば乳癌の転移のことが多いとされるが、典型的な例は多くない。免疫組織学的にはgross cystic disease fluid protein (GCDFP-15)染色、エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターが強陽性を示せば乳癌の確診が得られると言われている¹⁸⁾が、鑑別は容易ではなく時には診断的開腹が必要となることもある。

治療法としては、一般に手術療法が選択されているが、横田²⁰⁾の報告のごとく、内視鏡治療のみで再発なく経過観察されている症例もあり、発育形態や、発見時期、全身状態によっては手術よりも内視鏡治療のほうが好ましい場合もあるとされている。また、化学療法が奏功したという報告¹⁸⁾もあり、症例によってより良い治療法を選択する必要がある。転移性胃腫瘍の予後は一般に不良であるが、宮川¹⁶⁾の検討では1割以上が2年



Fig. 2 a 胃内視鏡所見. 中心に潰瘍を有する粘膜下腫瘍様隆起が認められる.
b 肺癌と同様の小細胞癌の組織が認められる.

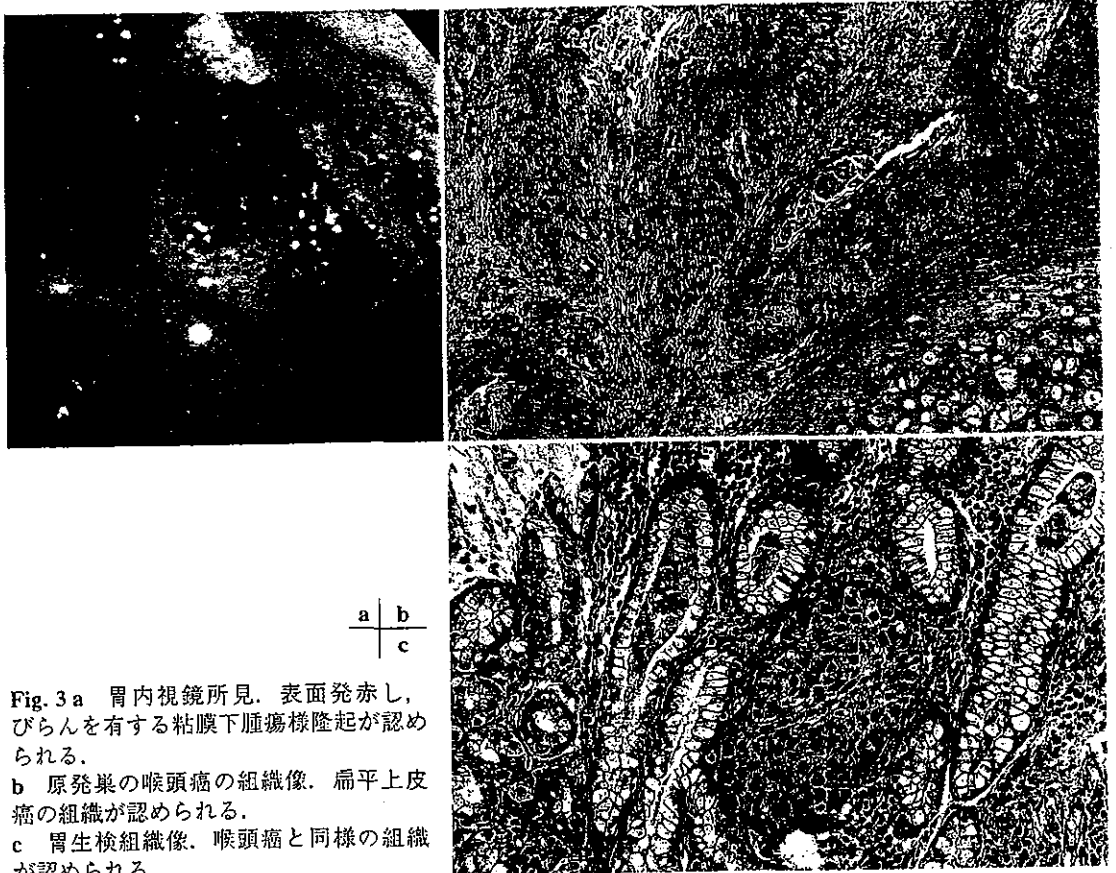


Fig. 3 a 胃内視鏡所見. 表面発赤し、びらんを有する粘膜下腫瘍様隆起が認められる.
b 原発巣の喉頭癌の組織像. 扁平上皮癌の組織が認められる.
c 胃生検組織像. 喉頭癌と同様の組織が認められる.

生存し、5年以上の生存例もみられており、治療の努力により予後の向上が期待できると思われた。

症例を呈示する。

〔症例2〕66歳、男性。肺癌の化学療法中、心窩部痛を主訴に施行した上部消化管内視鏡検査にて、胃穹隆部に径約10mm、中心に潰瘍を有する粘膜下腫瘍様隆起を認めた (Fig. 2 a)。生検にて、肺の small cell carcinoma

と同様の組織像がみられ (Fig. 2 b)、肺癌からの転移性胃腫瘍と診断された。

〔症例3〕55歳、男性。喉頭癌の治療後、スクリーニングの上部消化管内視鏡検査にて、胃体上部大彎前壁に、表面発赤しびらんを有する粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認めた (Fig. 3 a)。生検にて、喉頭癌と同様の組織像が認められ (Fig. 3 b, c)、喉頭癌の胃転移と診断された。



Fig. 4 胃造影 X 線所見. 胃体上部前壁に径約 5 cm の粘膜下腫瘍様隆起がみられる.

〔症例 4〕 56 歳，男性．左足底の悪性黒色腫の手術，化学療法後 4 年目．胃体上部前壁に径約 5 cm の粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認め (Fig. 4)，内視鏡下生検にて，悪性黒色腫と診断された．

3. 小腸への転移性腫瘍

森ら³⁾は小腸転移は悪性腫瘍の 2.9% にみられると報告しており，Walther ら²¹⁾の報告でも 1.14% と同様である．われわれが既に報告した²²⁾転移性小腸腫瘍症例 27 例の検討では，男性 23 例，女性 4 例と圧倒的に男性に多く，年齢は 26～72 歳，平均年齢は 57.2 歳であった．Table 2 は 1988 年以降の肺癌の小腸転移の本邦報告例であるが，男性 28 例，女性 1 例とやはり圧倒的に男性に多い．原発巣は，われわれの検討では肺癌が 16 例 (59.3%) と最も多く，悪性黒色腫 4 例 (14.8%)，大腸癌および腎癌が各 2 例 (7.4%)，睾丸腫瘍，食道癌，前立腺癌が各 1 例 (3.7%) であった．報告例でも肺癌が最も多いが，肺癌以外では (Table 3)，腎癌，乳癌，悪性黒色腫 (Table 4) の頻度が高い．肺癌の組織型は，大細胞癌が 9 例と最も多く腺癌 6 例，扁平上皮癌 1 例と続いた．報告例でもやはり大細胞癌が最も多くみられている．

原発巣発見と転移巣発見との時間的關係は，転

移が原発巣より先に発見されたものおよび，転移巣と原発巣が同時に発見されたものがそれぞれ 2 例あった．原発巣の発見後に転移巣が発見された症例では，転移巣発見までの期間は 1～74 か月 (平均 13.9 か月) であった．

われわれの検討では，臨床症状で最も多く認められたものは下血で 8 例 (29.6%) にみられた．イレウスは 5 例 (18.5%) にみられ，腸重積 2 例 (7.4%) と併せて閉塞症状で見つかったものが 7 例 (25.9%) あった．転移に伴う症状によって腫瘍の最大径に有意な差がみられ ($p = 0.0104$)，閉塞群と下血群を比較すると，閉塞群で最大径が小さい傾向がみられた ($p = 0.0104$)．すなわち，小さいうちから閉塞症状を起こして発見される群と大きくなっても閉塞を来しにくく，下血により初めて気づかれる群があるという結果であった．上記 2 群間には病理組織学的にも有意な差がみられ，下血群は間質の少ない柔らかい腫瘍が多い傾向がみられ，閉塞群は間質が豊富で硬い腫瘍と重積を起こしたものに大別された．症状がなく，手術または剖検時に偶然発見された症例が 4 例 (14.8%) あり，これら 4 例は他の症例に比べて最大径が小さい傾向がみられた．

小腸転移発見時に他の臓器への転移を合併していたものは 14 例 (51.9%) あり，その内訳は，肝 5 例，副腎 3 例，肺，十二指腸，脳が各 2 例，卵巣，脾臓，腸間膜，胃，骨，皮膚が各 1 例であった．

われわれの検討では，転移巣の個数は単発が 17 例，多発例 10 例であり，単発例が多い傾向がみられた．多発例のうち多数と記載されたものが 3 例みられ，その原発巣は肺癌が 1 例，悪性黒色腫が 2 例であった．文献的には肺癌の消化管転移のうち，胃や大腸への転移は単発が多いが，小腸転移では多発例が多いとの報告がある²³⁾．竹吉ら²⁴⁾の報告でも，1987 年までの肺癌小腸転移の報告例 78 例中多発例が 41 例，単発例が 26 例，不明が 11 例となっており，多発が多い傾向がみられる．一方，われわれが検索しえた 1988 年以降の肺癌の小腸転移の報告例 (Table 2) では，単発 19 例，多発 10 例と近年では単発例が多い傾向がみられている．悪性黒色腫でも，われわれの検

Table 2 肺癌小腸転移報告例

報告者	報告年	年齢	性	原発	原発巣の治療	組織型	症状	Hb.	個数	形態	部位	最大径(cm)	転帰	他部位の転移
星野	1988	76	m	肺	CTx+RTx	adeno	穿孔	正常	1	st-2	J	4	ope.せず	腎, 副腎, 骨
黒柳	1988	85	m	肺	-	poorly	穿孔	?	1	st-2	I	3.5	70日死亡	
山崎	1989	70	m	肺	CTx+RTx	undiff.	穿孔	正常	1	?	J	?	8日死亡	
		62	m	肺	-	undiff.	下血	貧血	1	non-1	J	5	78日死亡	
島山	1989	74	m	肺	CTx+RTx	poorly Scc	穿孔	?	1	non-3	I	3.5	67日死亡	
		65	m	肺	CTx+RTx	poorly Scc	穿孔	?	1	non-1	I	5	33日死亡	
山岡	1989	63	m	肺	ope.+CTx	moderate	下血, イレウス	?	6	p	J	6	12日死亡	脳
中嶋	1989	55	m	肺	ope.	Scc	穿孔	?	1	p	J	?	7か月死亡	
		73	m	肺	CTx	large	穿孔	?	2	p	J/I	?	2.5か月死亡	脳
藍沢	1989	71	m	肺	CTx+RTx	poorly	穿孔	?	1	st-2	I	8	2か月死亡	
		71	m	肺	RTx	Scc	穿孔	?	4	non-3	J/I	?	73日死亡	肝, LN
		74	m	肺	CTx+RTx	large	穿孔	?	3	non-2	J/I	?	27日死亡	LN
竹吉	1990	74	m	肺	-	poorly	重積	9.4	34	st-2	J/I	9	36日死亡	副腎
		43	m	肺	ope.	anaplastic	重積	13.3	1	p	J	3.5	154日死亡	
森本	1990	59	m	肺	RTx	large	下血, 重積	8.4	1	non-3	J/I	3	8日死亡	
池田	1990	62	m	肺	ope.+RTx	large	穿孔	?	1	non-1	I	8	137日死亡	肝
瀬川	1990	61	m	肺	RTx	large	重積	?	1	p	I	1.5	?	
川口	1990	83	m	肺	-	large	穿孔	?	1	p	I	?	?	
中野	1990	78	m	肺	-	Scc	穿孔	14.3	1	non-3	J	?	15日死亡	
谷口	1991	62	m	肺	ope.+CTx	poorly	穿孔	15.5	2	non-3	J	3	46日死亡	
		39	m	肺	ope.	large	穿孔	?	20	p	J	鶏卵大	205日死亡	
田口	1992	59	m	肺	ope.+CTx	Scc	下血, イレウス	?	1	non-1	I	14	ope.せず	
小林	1993	73	m	肺	CTx	poorly	穿孔	8	1	non-1	I	?	ope.せず	
萱野	1995	76	f	肺	ope.	large	穿孔	正常	1	non-3	J	4	2年10か月死亡	骨, 肺
牛谷	1996	70	m	肺	CTx+RTx	small	腹痛	正常	1	p	J	小豆大	26か月生存	空腸間膜 8cm
千田	1996	52	m	肺	ope.+CTx	poorly	重積	12.1	1	p	I	4.5	12か月死亡	胸膜, 心膜
		52	m	肺	ope.	poorly	重積	?	2	st-1/non-3	J	6	83日死亡	副腎
尾形	1999	48	m	肺	ope.	large	下血	?	2	non-2/3	J	6.5	61日死亡	
田中	2000	53	m	肺	CTx	large	下血	4.7	1	non1	J	?	101日死亡	脳
丸田	2001	48	m	肺	ope.+CTx	poorly	貧血	5.5	2	non-3	J	6.5	44日死亡	脳
							貧血	7.8	1	non-1	I	10	?	骨

P: 隆起型, non-1: 管腔拡大型, non-3: 非狭窄型
 st-1: 帯状狭窄型, st-2: 輪状狭窄型

Table 3 小腸転移報告例(肺癌以外)

報告者	報告年	年齢	性	原発	原発巣の治療	組織型	症状	Hb.	個数	形態	部位	最大径 (cm)	転帰	他部位の転移
津楽	1983	55	f	食道	ope.	undiff.	下血	?	1	non-1	JJ	10	18か月生存	
中村	1984	65	m	腎	ope.	clear cell	重積	11.4	4	p	J/I	4.5	33日死亡	肺, 脳, 胃
山田	1986	71	m	腎	CTx+emboli.	clear cell	重積	?	1	p	JJ	4.5	49日死亡	肺, 骨, 脳
岩尾	1986	66	m	腎	ope.	clear cell	貧血	9.6	8	p	J/I	4	69日死亡	
宮田	1988	55	m	腎	ope.	clear/granular	イレウス	9	多発	p	JJ	?	1年生存	肺, 骨
布袋	1988	62	m	腎	ope.	alveolar/granular	下血, イレウス	貧血	1	?	I I	?	?	骨
笹橋	1992	65	f	乳癌	ope.+CTx+RTx	invasive/scirrhous	イレウス	正常	4	st-2	J/I	2	100日死亡	大腸
渡辺直	1992	63	m	腎	ope.	papillary/granular	下血	5.8	1	p	JJ	6.8	3か月生存	
高野	1993	66	m	腎	inope.	?	イレウス	?	1	p	??	?	?	
片井	1994	57	f	乳癌	ope.+CTx+HTx	invasive ductal	下血	貧血	3	non-3	J/I	2	7か月死亡	胃
赤石	1994	48	m	腎	ope.	?	イレウス	?	1	?	JJ	?	?	
Yamada	1996	56	m	食道	ope.+CTx+RTx	Sec	イレウス	?	1	non-1	JJ	10	3年死亡	胸壁, 脳
吉田	1996	74	m	腎	ope.	clear cell	イレウス	?	1	p	I I	6	?	脳
津田	1997	69	f	乳癌	ope.	scirrhous	イレウス	正常	1	st-2	JJ	7	5か月死亡	LN, 食道
朝日	1997	69	m	腎	ope.	?	イレウス	?	1	?	JJ	12	?	
板東	1998	45	f	乳癌	ope.+CTx	poorly	イレウス	正常	2	st-2	J/I	2	10か月生存	大腸, 腹膜
渡辺恵	1998	59	m	腎	ope.	clear cell	下血, イレウス	?	1	p	JJ	9	?	肺
萩方	2000	72	m	腎	ope.	alveolar/clear	下血, イレウス	6.3	1	p	JJ	7	1年死亡	胃, 脳
土屋	2000	47	m	腎	ope.	clear cell	イレウス	?	1	p	JJ	10	?	脳, 肺
斎藤	2000	52	m	腎	ope.	?	下血	?	1	?	??	?	?	多発臓器転移
中村	2002	62	m	食道	CTx+RTx	Sec	イレウス	9.2	2	st-2	I I	5	8か月生存	脳, 肝, 腹膜播種
大城	2002	73	f	乳癌	ope.	?	イレウス	?	1	st-2	I I	2	?	肺, 骨
藤岡	2002	80	f	乳癌	ope.	solid tubular	腹痛	?	1	p	I I	3.5	6か月生存	肺, 脳
浅野	2002	70	m	腎	inope.	clear cell	下血, イレウス	9.1	1	p	I I	3	6か月生存	皮下, 脳
西條	2002	76	f	頭皮	?	melanoma	イレウス	9.3	1	p	JJ	3	9か月死亡	
向坂	2002	47	f	骨肉腫	ope.	extraosseous osteosar	貧血	7.1	1	p	I I	5.6	4か月死亡	肺, 十二指腸, 卵
下田	2002	70	m	直腸	ope.	well	イレウス	正常	1	st-2	I I	2.5	3年1か月生存	
岸本	2003	74	m	頭皮	ope.	angiosarcoma	腹痛	6.9	多発	non-3	I I	?	6か月死亡	

索しえた範囲では、Table 4 に示すごとく単発 10 例、多発 7 例、不明 2 例であり、他の部位からの転移に比べると肺癌や悪性黒色腫では多発する傾向があるものの、やはり単発例のほうが多いと考えられる。

形態は、管腔拡大型、非狭窄型、带状狭窄型、輪状狭窄型の 4 型がみられ、小さいうちは粘膜下腫瘍としての様相が強くみられ、粘膜下腫瘍様を呈した症例の頻度は 33.3% であった。報告例では肺癌では粘膜下腫瘍様を呈したものは 29% であったのに対して、悪性黒色腫で 60%、他の部位からの転移では 60.9% と肺癌以外では粘膜下腫瘍の形態が多い。一方、乳癌ではナブキンリングと称される輪状狭窄型が 66.1% と半数以上を占めており、乳癌の小腸転移の典型像と思われた。転移巣が大きくなると原発性の癌と鑑別に苦慮する症例もみられたが、クレーター部が不整で腫瘍辺縁の一部には粘膜下腫瘍としての性状が残存している点が鑑別点となると考えられた。一方、動脈瘤型の悪性リンパ腫との鑑別が困難な症例もみられたが、悪性リンパ腫のほうが、より粘膜下腫瘍としての性状が強く、クレーター部分は無構造であった。

小腸転移巣の手術後の生存期間は 1 日～4 年 2 か月で、6 か月生存率は 29.2%、50% 生存期間は 3 か月と全般に予後は不良であった。しかし、2 年以上の生存例も 6 例(予後の判明している症例の 25%)あり、治療法、合併症等によっては予後が期待できると考えられた。原発臓器別の 50% 生存期間は、肺癌で 3 か月、悪性黒色腫で 1 か月未満、平均生存期間は肺癌で 2.5 か月、悪性黒色腫で 1.3 か月であり、悪性黒色腫で予後不良の傾向がみられた。隆起型のうち、長期生存群は単発転移であり、一方短期死亡群ではすべて複数の転移がみられ、単発群と多発群の間で予後に有意差がみられた($p=0.0253$)。

〔症例 5〕 48 歳、男性。上顎歯肉の悪性黒色腫の化学療法後、11 か月。胃 (Fig. 5 a)、十二指腸 (Fig. 5 b)、空腸 (Fig. 5 c) に多発性に頂部に潰瘍を有する粘膜下腫瘍様の隆起 (bull's eye lesion) を認めた。

4. 大腸への転移性腫瘍

原発性大腸癌に比して転移性大腸癌の頻度は極

Table 4 悪性黒色腫小腸転移報告例

報告者	報告年	年齢	性	原発	原発巣の治療	症状	個数	形態	部位	最大径 (cm)	転帰	他部位の転移
古賀	1975	62	m	足底	CTx	イレウス	?	?	?	?	?	肺
鄭	1979	53	m	足外踝	ope.	腹痛	1	p	回腸	4	1 年生存	胃, 肺
井田	1977	32	m	体幹皮下	ope.	上腹部痛	多数	p	回腸	3	?	後腹膜
宮沢	1986	55	m	不明	ope.	心窩部痛	多数	p	?	?	7 か月生存	脳, 胆嚢, 大網
横井	1987	61	m	足趾	CTx	イレウス	19	p	回腸	5	7 か月生存	
大野	1989	66	m	母指	ope.	?	2	?	空回腸	?	?	
笠島	1990	69	m	第 1 趾	ope+CTx	貧血	1	non-1	空回腸	5.5	1 年 1 か月生存	
酒井	1990	52	m	臭裂	RTx+CTx	食欲不振	多数	p	回腸	0.1	?	食道, 胃, 十二指腸, 大腸
安倍	1990	62	m	耳下腺	ope.	下腹部腫瘍	1	?	?	?	?	
山澤	1990	72	m	左趾	ope.	下血	多数	?	?	?	?	
石川	1992	64	f	上顎口蓋	ope.	-	1	?	空腸	13	?	十二指腸
中村	1992	62	f	上顎	ope.	-	1	?	?	?	8 か月生存	
金城	1995	63	f	上顎	ope+CTx	-	1	non-1	空腸	14	4 年生存	
瀧口	1995	55	m	食道	ope.	イレウス	2	?	?	?	?	
中西	1996	73	m	足底	ope.	穿孔	1	?	?	?	?	下腿
伊木	1997	59	m	鼻腔内	ope.	イレウス	1	non-3	回腸	2.5	1 年死亡	
木全	1997	67	f	足底	ope.	?	?	?	?	?	9 か月生存	
山口	1999	52	f	腋窩	ope+CTx	貧血, 食欲不振	1	non-1	空腸	?	?	
西條	2002	76	f	頭皮	?	イレウス	1	p	J	3	9 か月死亡	皮下, 脳



a	b
c	

Fig. 5 a 胃造影 X 線所見.
b 十二指腸造影 X 線所見.
c 空腸造影 X 線所見.

めて少なく、大腸癌の0.1~1%を占めるにすぎないとされている²⁵⁾。森らの剖検例による報告では、白血病、悪性リンパ腫を除いた大腸への転移の頻度は1.9%とされており、極めてまれと言える。原発臓器としては、森らの報告によると、胃が最も多く、子宮がこれに続く。大塚ら²⁶⁾の転移性大腸癌手術例18例をまとめた報告でも胃癌が12例、67%と最も多く、他には、子宮、結腸が各2例、喉頭、食道、卵巣が各1例みられている。石川らの報告²⁷⁾でも胃43例、卵巣23例、子宮13例、膵5例等となっており、胃からの転移が最も多い。これは、胃癌では、腹腔内播種としての転移が多いためと考えられ、粘膜下腫瘍の形態を呈する、血行性、リンパ行性転移に限ってみると、肺癌が比較的多くみられる。大川ら²⁸⁾は、肺癌大腸転移の本邦報告例12例をまとめているが、男性に多く、単発が3:1と多く、組織型では扁平上皮癌が多く、部位はS状結腸に多いとしている。

原発巣の治療後、転移巣形成による症状が発現するまでの期間は、大塚ら²⁶⁾の報告によると1年から最長8年10か月であり、3年を超えるものが5例(胃癌4例、子宮癌1例)、5年を超えるものが3例(すべて胃癌)あり、長期にわたっている。その際みられる症状は、腹痛、腹満感、排便困難等の狭窄症状が多く、下血は比較的少ないとしている。

直接浸潤や播種性転移を除いた症例で大腸転移巣の個数についてのまとまった報告はないが、大塚らの手術された転移性大腸癌9例の検討では22.2%が多発性となっており、多発例は1/4以下である。

形態は、大川ら²⁸⁾のまとめによると、牛眼像4例、潰瘍のない隆起が3例、ポリポース様隆起が1例であり、必ずしも牛眼像をとらないとしている。大塚らの報告では、びまん浸潤型が68%、潰瘍浸潤型が22%としているが、直接浸潤や腹腔内播種を含んでいるために、びまん性の病変が多くなっているものと思われる。直接浸潤や播種性転移を除いて転移巣の形態について検討した報告は少ないが、大塚らの報告のうち、切除可能であった症例に限って粘膜下腫瘍様を呈した頻

Table 5 表面型病変を呈した大腸転移報告例

報告者	報告年	年齢	性別	原発性	原発巣の治療	組織型	症状	期間*	個数	形態	深達度	ly**	転帰	他部位の転移
萩原	1994	53	F	胃癌	胃全摘術	poor	体重減少, 下痢, 下血	10年11か月	10	びらんを有する小隆起	sm	主体		リンパ節
江頭	1997	56	M	胃癌	胃全摘術	poor	リンパ節腫大	1年	多発	たこいぼらん様扁平隆起	sm	主体		
室	1998	67	F	胃癌	胃亜全摘術	sig.	便潜血陽性	3年8か月	4	Ila+Ilc様	m~sm		3か月死亡	リンパ節
富樫	2000	57	M	胃癌	化学療法	poor/sig.	左背部痛, 貧血, 便潜血陽性	同時	7	Ila+Ilc様	sm			リンパ節, 骨 肝, 骨
傳	2000	?	?	肺癌	?	?	?	?	3	Ilc様	?			
杉本	2000	72	F	乳癌	右乳癌切除術	adeno (poor)	皮疹	25年	多発	Ila+Ilc様			7か月死亡	リンパ節
竹内	2000	56	M	胃癌	?	sig.	?	1年6か月	1	Ilc+Ila	m~sm			
平賀	2002	67	M	胃癌	胃亜全摘術	sig.	なし	6年5か月	多発	びらん様/Ilc様	m~sm		1年2か月死亡	残胃, 脳
Iwabuchi	2002	74	M	胃癌	CTx.	sig.	腹部膨満感	同時	多発	Ilc	mp		2か月死亡	十二指腸
道傳	2002	69	M	胃癌	CTx.	sig.	腹部膨満感	同時	多発	Ila+Ilc, Is (erosion+)	m			
松永	2003	68	F	胃癌	?	sig.	?	7年9か月	多発	Ila, Ilc	m~sm		6か月死亡	膵, 副腎, 骨
自験例	2004	69	M	肺癌	CTx.	small cell	なし	同時	1	Ila+Ilc様	?			

*: 原発巣の発見から転移巣発見までの期間。

** : 原発巣のリンパ管浸襲の程度。

poor : poorly differentiated adenocarcinoma. Sig.: signet ring cell carcinoma. Small cell: small cell carcinoma.