

表 4 大腸癌補助化学療法に関する医師調査

調査会社	AC ニールセン社
調査期間	2006 年 4~5 月 (1 か月)
調査対象	月間 3 例以上の大腸癌治療 (化学療法を含む) 経験を有し, 調査に賛同が得られた医師 100 名
調査方法	訪問面接調査方式
対象医師の所在地	首都圏: 46, 京阪神: 39, その他の地方都市: 15
対象医師の所属	大学病院: 29, 一般病院: 71
対象医師の診療科	外科: 92, 内科および化学療法科: 8
Stage 別患者構成	Stage I: 20%, Stage II: 34%, Stage III: 32%, Stage IV: 15%
補助化学療法実施状況	Stage I (8%), Stage II (73%), Stage III (95%), Stage IV (38%)

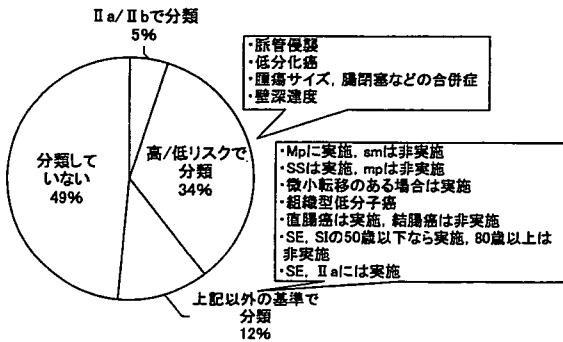


図 2 Stage II 症例のリスクによる分類と判断基準

## II. 日本の臨床現場における大腸癌補助化学療法の現状—アンケート調査より—

前項では欧米と日本では, 薬剤の承認状況を含め状況がかなり異なることを述べた。では実地臨床ではどのような補助化学療法が行われているのだろうか。全国 100 名の専門医を対象に行われたアンケート調査 (表 4) の結果を参照して検証してみたい。

### 1. 対象 Stage

補助化学療法は Stage III の 95% に実施されていたが, Stage II の 73%, Stage IV の 38% にも実施されていた (表 4)。Stage II 大腸癌に補助化学療法を施行していた 73 名の医師のうち, 51% が再発高リスク症例の特定を試みていた (図 2)。臨床病理学的指標で再発リスクを判断していると回答した 40% の医師では, 脈管侵襲と低分化癌を重要な指標と位置付けており, その他, 腫瘍サイズ, 壁深達度および腸閉塞などの合併症などを判断基準としていた。Stage II における術後補助化学療法の意義については毎年 ASCO の discussion テーマになるほどであるが, 2005 年に実施した調査と比べると, Stage II を再発リスクで細分化する考え方が, 日本の実地臨床医の間にも浸透していることがうかがえる。リスク分類の指標については, 手術手技や成績が欧米と異なる状況で, 欧米のリスク分類をそのまま受け入れることは議論の余地があるところであるが, 欧米での検討結果を参考に分類

を試みているのが現状と思われる。

2. Stage II, Stage III 大腸癌に対する補助化学療法治療法と施行比率を Stage 別に図 3 に示す。Stage II では UFT 単独が 42.7% で, 5'-DFUR 単独も加えると 51.1% が従来型経口フッ化ピリミジンの単剤で治療されていた。これらに対し, 次世代型経口フッ化ピリミジンの併用もいえる LV/UFT は 22.8%, S-1 は 7.9% であり, 経口フッ化ピリミジン療法は 81.8% と非常に高い実施率であった。一方, Stage III 症例においては LV/UFT が 35.8%, S-1 は 7.7% であり, UFT 単独を含む経口フッ化ピリミジン単剤での治療は 30.1% と, 欧米に準じて経静脈的な強力な全身化学療法を実施する割合が増えた分, 経口フッ化ピリミジン療法は Stage II よりその実施率は低かった。

Stage II にはエビデンスよりも安全性や, 簡便さ, 経験を重視した処方を選択し, Stage III には欧米で再発予防効果の立証されたものを選択する傾向がみられた。また, 経口フッ化ピリミジンの単剤処方では大学病院よりも一般病院で多く, 一方経口フッ化ピリミジンの併用である LV/UFT は大学病院で多い傾向がみられた (表 5)。

また, FOLFOX や FOLFIRI など欧米における標準療法が施行されている症例もみられたが, 一方では S-1 単独や, S-1/CPT-11 など術後補助化学療法としての効果が確認されていないレジメンも各 Stage において 10% 程度の症例に施行されていた。

### 3. Stage II 大腸癌に対する再発リスク別補助化学療法

再発リスク別補助化学療法の内容と施行率を図 4 に示す。再発高リスク群とみなされる 154 例に対する化学療法は, S-1 を用いた化学療法が最も多く施行されており (44.8%), 低リスク群とみなされる 588 例では UFT 単独が 42.7% と最も多く, 次いで LV/UFT が 27.4% 処方されていた。高リスク群では, 低リスク群に比べ, 進行癌で効果が確認されているものを選択する意向がうかがえるが, S-1 単独ならびにそれを含む併用レジメンの RCT は直腸癌に対するものしかなく, 大腸癌に対する再

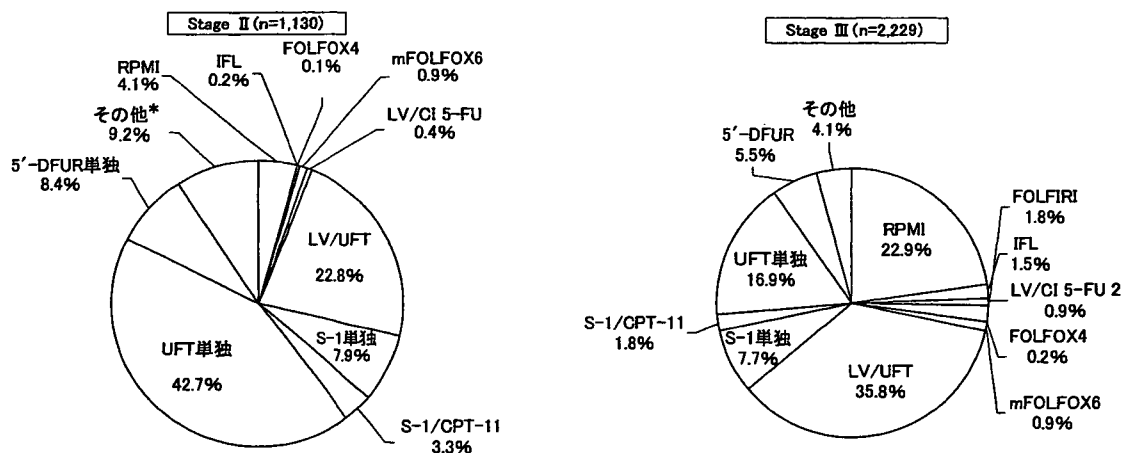


図 3 Stage 別治療法と施行比率

CPT-11: irinotecan, 5'-DFUR: doxifluridine, UFT: tegafur・uracil, S-1: tegafur・gimeracil・oteracil potassium, LV/CI 5-FU: levofolinate・fluorouracil (持続静注)療法, LV/UFT: folinate・tegafur・uracil療法, RPMI: levofolinate・fluorouracil (bolus)療法, IFL: irinotecan・levofolinate・fluorouracil (bolus)療法, FOLFOX 4: oxaliplatin・levofolinate・fluorouracil (bolus+持続静注/日×2)療法, mFOLFOX 6: oxaliplatin・levofolinate・fluorouracil (bolus+46時間持続静注)療法, FOLFIRI: irinotecan・levofolinate・fluorouracil (bolus+46時間持続静注)療法, L-OHP: oxaliplatin, BEV: bevacizumab, LV/S-1: folinate・tegafur・gimeracil・oteracil potassium療法, LV/CI 5-FU 2: levofolinate・fluorouracil (bolus+持続静注/日×2)療法, \*: 経口5-FU単独, carmofur単独, UFT/Krestin, 5'-DFUR/Krestin

表 5 施設区分別 Stage 別施行率

治療内容	大学病院		一般病院	
	Stage II	Stage III	Stage II	Stage III
経口フッ化ピリミジン単独	52.1	21.8	63.0	36.6
LV/UFT	35.6	47.1	13.7	26.7
S-1/CPT-11	0	2.0	5.6	1.6
RPMI	0.6	18.4	6.5	26.5
LV/CI 5-FU	0	0	0.8	1.7
併用化学療法*	2.1	3.5	0.5	5.1
その他	9.5	7.1	9.0	1.8

\*: IFL, FOLFOX 4, mFOLFOX 6, FOLFIRI

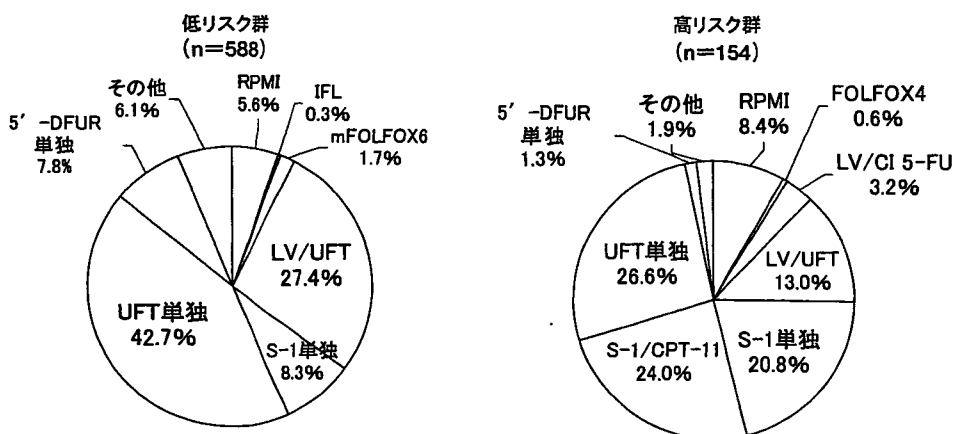


図 4 再発リスク別補助化学療法の内容

発予防効果も確認されていないレジメンである。Stage IIは治癒の可能性が高いステージである。特に高リスク群に対してはStage IIIに準じた、エビデンスのある、再発予防効果の確立している治療を選択すべきと考える。

### III. 日本の大腸癌補助化学療法の問題点と今後の展望

大腸癌治療が大腸癌研究会の規約などにより均一化された手術主体で行われてきた日本においては、補助化学

表6 経口剤治療と注射剤治療の違い

	経口治療	注射治療
メリット	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 自宅で薬を飲むだけでよいので、頻回に通院する必要がなく便利</li> <li>・ 注射の痛みがない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 必要な量の薬剤を確実に体内へ入れることができる</li> <li>・ 注射のたびに通院するため、その都度効果や副作用のチェックができる</li> </ul>
デメリット	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 飲み忘れたり、飲む時間などを間違える可能性があり、効果や副作用に影響がやすい</li> <li>・ 消化管からの吸収に個人差があるため、効果や副作用の予測が難しい</li> <li>・ 自宅で副作用が起きたときに発見や処置が遅れると、副作用が悪化する可能性がある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 注射のたびに通院する必要がある</li> <li>・ 治療法によっては入院が必要なこともある</li> <li>・ 注射時の痛みや活動制限(点滴中は動けない)がある</li> </ul>

療法も欧米とは異なる薬剤強度で実施されてきた。また、初期の比較臨床試験では長期予後改善効果が不明確であったにもかかわらず、経口フッ化ピリミジンの長期投与が大腸癌補助化学療法のベースとして定着していることも事実である。

しかし、転移性大腸癌治療に欧米の標準的薬学療法が導入され、エビデンスに基づく治療が重要視されるようになった今日、補助化学療法も徐々に変化しつつある。今回のアンケート調査結果においても、エビデンスに乏しい治療法も目につくものの、特に Stage III 症例に対してはエビデンスレベルの高い治療法が選択される傾向がうかがわれた。一方、Stage II 症例に実施されている治療内容については、エビデンスレベルが低い治療法が気休めめかつ漫然と行われているかのごとき状況まで推測され、特に治療のベースであるべき経口フッ化ピリミジンの単独での多用や S-1 の処方意向の高さが疑問視される。経口フッ化ピリミジン単独での予後改善効果のエビデンスは、極めて限られたものである。日本の臨床現場の現状を勘案すると、医療者にとっても簡便な経口薬は捨て難いところであるが、経口フッ化ピリミジン単独の有用性を証明するためのエビデンスをさらに構築するか、またはエビデンスレベルのより高い治療法に移行するかのいずれかが必要であろう。このことは患者への説明責任という点からも重要なポイントである。

今回のアンケート調査で特に注目されたのが、Stage II 症例に対する補助化学療法を再発リスク別に実施していたケースがあったことである。再発リスクの指標については、欧米でも病理学的指標に加え、染色体 18q のヘテロ接合性の喪失<sup>35)</sup>やマイクロサテライトの不安定性<sup>36)</sup>などの分子マーカーも検討されたが、再発高リスク Stage II 大腸癌の特定には至っておらず<sup>37)</sup>、2006 年に改訂された ASCO のガイドラインではこれら二つの分子マーカーの予測因子としての臨床応用も推奨されるには至っていない<sup>38)</sup>。

しかし、再発高リスク症例の抽出は Stage II 大腸癌に対する補助化学療法の意義を問う臨床研究には不可欠のアプローチといえよう。大腸癌の臨床病理、分子マーカーを含む予後予測因子の研究は、日本の研究者の得意分野であり、再発高リスク Stage II 大腸癌の特定、特定された患者群を対象とした比較臨床試験による国内エビデンスの構築は有望かつ十分に可能である。

近年、エビデンスが重要視され、患者への説明義務という点からもきちんとした裏付けデータのある治療を行っていく必要性が増している。特に術後補助化学療法は、治癒の可能性があることから、また、治癒切除術症例の転帰を左右する重要な化学療法と位置付けられる。今回のアンケート調査から、半ば気休め的な処方の実態も散見されたが、そのようなことは避けるべきである。本邦では医療者側も患者側も経口剤を好む傾向があるが、経口剤、注射剤にはそれぞれメリット、デメリットがある(表6)ので、患者の希望や状況を考慮した上で EBM に準じて選択すべきと考える。剤形よりも大切なことは、その治療法にエビデンスがあるかという点であることを忘れてはいけない。今後は、科学的にデザインされた厳密な臨床試験の実践に基づいて構築された国内エビデンスを基に、それらを臨床応用し、EBM によって裏付けられた大腸癌補助化学療法の成果が、優れた手術成績とともに日本発の情報として世界へ発信されていくことが望まれる。

## 文 献

- 1) Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, *et al*: Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: An evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* 7(10):1447-1456, 1989.
- 2) Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, *et al*: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322(6): 352-358, 1990.
- 3) Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, *et al*: Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon

- cancer. *Gastroenterology* 106(4): 899-906, 1994.
- 4) International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 345: 939-944, 1995.
  - 5) O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, *et al*: Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 15(1): 246-250, 1997.
  - 6) Wolmark N, Rockette H and Fisher B: The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-03. *J Clin Oncol* 11(10): 1879-1887, 1993.
  - 7) Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, *et al*: Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: Five-year final report of INT-0089. *Proc ASCO* 17: 256 a, 1998.
  - 8) Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, *et al*: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes'B and C carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 17(11): 3553-3559, 1999.
  - 9) QUASAR Collaborative Group: Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: A randomized trial. *Lancet* 355: 1588-1596, 2000.
  - 10) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, *et al*: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350(23): 2343-2351, 2004.
  - 11) Wolmark N, Wieand HS, Kuwbler JP, *et al*: A phase III trial comparing FULV to FULV+oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *J Clin Oncol* 23(16 S): 1092 s, 2005.
  - 12) Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, *et al*: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 24(13): 2059-2064, 2006.
  - 13) Cassidy J, Scheithauer W, McKendrick J, *et al*: Capecitabine (X) vs bolus 5-FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): Prospective efficacy results of phase III trial. *J Clin Oncol* 22(14 S): 247 s, 2004.
  - 14) Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: A systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 358: 1291-1304, 2001.
  - 15) Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, *et al*: Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 92: 388-396, 2000.
  - 16) Cammá C, Giunta M, Fiorica F, *et al*: Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 284(8): 1008-1015, 2000.
  - 17) 北条慶一, 梶谷 銀: 大腸癌の補助化学療法(梶谷班一次方式)の成績—厚生省がん研究助成金による大腸癌各種治療法に関する総合的研究班(班長 梶谷 銀)の第一次共同研究の報告— 癌と化学療法 13(10): 3063-3073, 1986.
  - 18) 松田泰次, 安富正幸, 菊池金男・他: 共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討(第3報)術後5年成績について. 癌と化学療法 18(3): 461-469, 1991.
  - 19) The Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan: Five-year results of a randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 25(3): 91-103, 1995.
  - 20) 安富正幸, 高橋 孝, 小平 進・他: 大腸癌術後補助化学療法としてのCarmofurの有用性に関する臨床比較試験. 癌と化学療法 24(13): 1953-1960, 1997.
  - 21) Kodaira S, Kikuchi K, Yasutomi M, *et al*: Postoperative adjuvant chemotherapy with mitomycin C and UFT for curatively resected rectal cancer: Result from the Cooperative Project No.7 Group of the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer. *Int J Clin Oncol* 3: 357-364, 1998.
  - 22) Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S, *et al*: Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidines as main chemotherapeutic agents after curative resection for colorectal cancer: Individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Jpn J Clin Oncol* 29(2): 78-86, 1999.
  - 23) Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum and the Meta-Analysis Group in Cancer: Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol* 22(3): 484-492, 2004.
  - 24) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2, National Comprehensive Cancer Network, Inc., Philadelphia 2006, pp 1-9.
  - 25) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer. Version 2, National Comprehensive Cancer Network, Inc., Philadelphia 2006, pp 1-7.
  - 26) Van Cutsem EJD and Kataja VV: ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer: *Ann Oncol* 16(Suppl 1): i 16-i 17, 2005.
  - 27) Tveit KM and Kataja M: ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of rectal cancer: *Ann Oncol* 16(Suppl 1): i 20-i 21, 2005.
  - 28) 大腸癌研究会・編: 大腸癌治療ガイドラインの解説. 金原出版, 東京, 2006.
  - 29) Gray RG, Barnwell J, Hills R, *et al*: QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 22(14 S): 245 s, 2004.
  - 30) Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, *et al*: Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes'B versus Dukes'C colon cancer: Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 17(5): 1349-1355, 1999.
  - 31) Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, *et al*: Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for Stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 22(10): 1797-1806, 2004.
  - 32) Buyse M and Piedbois P: Should Dukes'B patients receive adjuvant therapy? A statistical perspective. *Semin Oncol* 28(1 Suppl 1): 20-24, 2001.
  - 33) Benson III AB, Schrag D, Somerfield MR, *et al*: American Society of Clinical Oncology Recommendations

- on adjuvant chemotherapy for Stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 22(16): 3408-3419, 2004.
- 34) 大腸癌研究会・編: 大腸癌取扱い規約. 第 7 版, 金原出版, 東京, 2006.
- 35) Jen J, Kim H, Piantadosi S, *et al*: Allelic loss of chromosome 18 q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 331(4): 213-221, 1994.
- 36) Gryfe R, Kim H, Hsieh ETK, *et al*: Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 342(2): 69-77, 2000.
- 37) Van Cutsem E, Dicato M, Wils J, *et al*: Adjuvant treatment of colorectal cancer (current expert opinion derived from the Third International Conference: Perspectives in Colorectal Cancer, Dublin, 2001). *Eur J Cancer* 38: 1429-1436, 2002.
- 38) Locker GY, Hamilton S, Harris J, *et al*: ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 24(33): 5313-5327, 2006.
-

## ERCP 関連手技をより安全に行うために

## 胃切除術後症例における選択的胆管カニューレーションの工夫\*

村上 晶彦<sup>1)</sup>・藤原 隆雄<sup>1)</sup>・谷合 久憲<sup>1)</sup>・山口 智宏<sup>2)</sup>  
 斉藤菜穂子<sup>2)</sup>・天野 良彦<sup>2)</sup>・小穴 修平<sup>3)</sup>・遠藤 昌樹<sup>3)</sup>

要約：Billroth II 法胃切除後症例（以下 B-II）の内視鏡的経乳頭治療は、十二指腸乳頭部までの内視鏡の挿入と通常とは逆方向からの造影や処置を行う事が大きな問題であり、ガイドワイヤーを先行する方法、plastic stent を留置する方法など選択的胆管挿入後、内視鏡的乳頭バルーン拡張術（EPBD）にて治療する。胃切除術後症例では再建法の Roux-en-Y 法では、直視型の PCF かダブルバルーン小腸内視鏡を使用して乳頭まで到達出来たら、オーバーチューブのみを Roux-en-Y 脚内に留置して治療する。しかし、常に穿孔の危険が高い事を認識し、慎重に安全に行う事が大切であり、撤退する勇気も必要である。

Key words：胃切除後 Billroth II 法，Roux-en-Y 法，内視鏡的経乳頭治療，胃切除後症例の選択的胆管挿入法

## はじめに

Billroth II 法胃切除後症例（以下 B-II）における、内視鏡的膵胆管造影（ERCP）および内視鏡的乳頭切開術（endoscopic sphincterotomy：EST）や内視鏡的乳頭バルーン拡張術（endoscopic papilla balloon dilation：EPBD）には、十二指腸乳頭部までの内視鏡の挿入と通常とは逆方向からの造影や処置を行う事が大きな問題であり、さらに胃切除術後症例では、再建法としては Roux-en-Y 法、Double tract 法、空腸間置法があるが、このうち、Roux-en-Y 法が乳頭までの到達が一番困難である。さらに、膵頭部癌や中下部胆管癌などの外科治療の胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術（PPPD）術後の吻合例など、消化管切除吻合例で胆膵疾患に対する内視鏡的にアプローチする症例が増加してきており、最近ではさまざまな工夫がなされている。

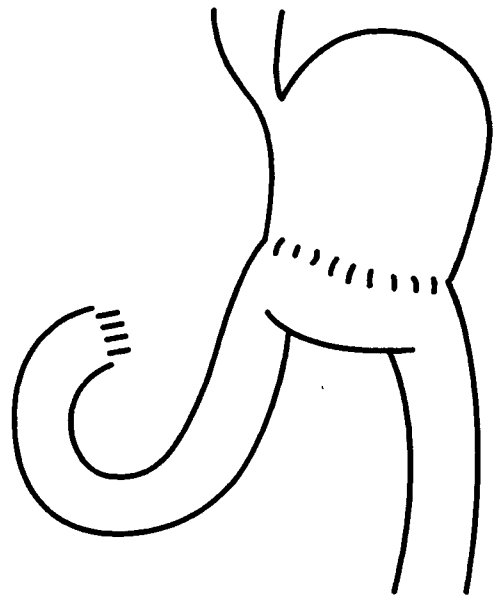


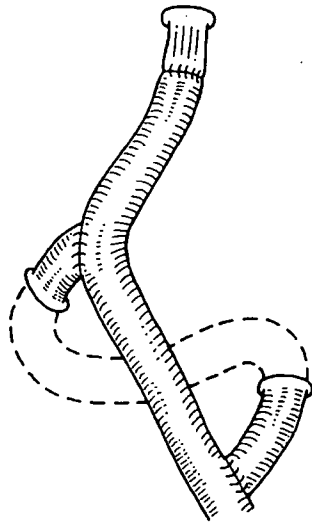
図 1 Billroth II 再建法（B-II 吻合）

\* Endoscopic Transpapillary Procedures in Patients with Billroth II Gastrectomy and Total Gastrectomy

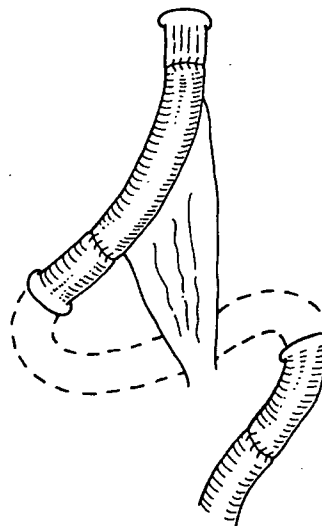
- 1) 岩手県立中央病院内視鏡科（〒020-0066 盛岡市上田 1-4-1）
- 2) 同 消化器センター内科
- 3) 岩手医科大学第一内科

## I. 対象と成績

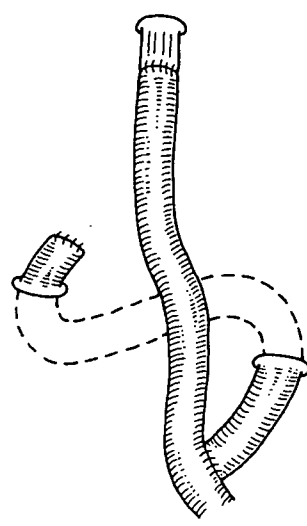
2003 年から 2006 年までの 4 年間に ERCP 関連手技は 1,003 例であり、うち 44 例（4%）が、初回の術者が選択的胆管挿入できず、または、他院からの紹介例であり、選択的胆管挿入困難例とした。44 例中その内



Double tract 法



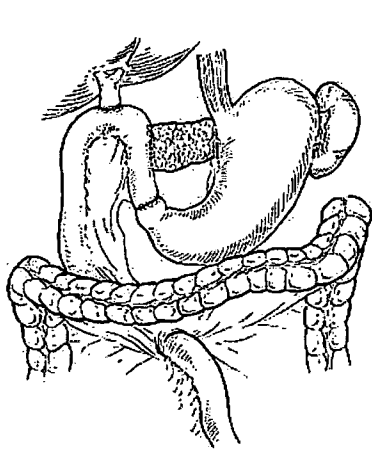
空腸間置法



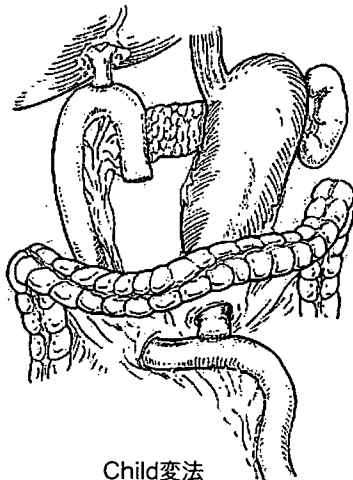
Roux-en-Y法

図 2 胃全摘術再建法

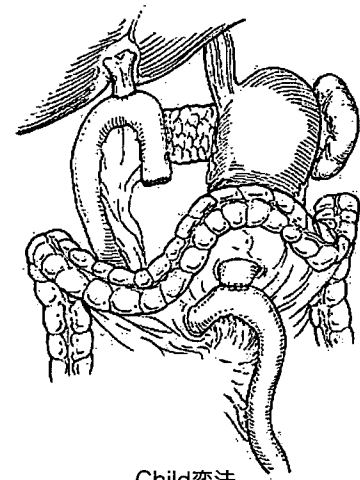
(参考文献3より引用)



今永法



Child変法



Child変法

全胃幽門輪温存臍頭十二指腸切除

全亜胃温存臍頭十二指腸切除

図 3 胃幽門輪温存  
臍頭十二指腸切除術再建法

(参考文献10より引用)

訳は、B-II 吻合 5 例、胆管軸合わせ困難例は 16 例、乳頭形態から困難例は 10 例、胃切除術後症例 3 例であった。うち、B-II 5 例と胃切除後再建例 2 例 PPPD 術後 1 例については内視鏡的治療に成功している。これらの胃切除術後の症例について述べる。

## II. ERCP のカニューレの選択

まず、ERCP のカニューレの選択が第一と考える。造影カニューレならびに治療手技の選択は下記の如くとして対処している。

先発 …標準型 Olympus pr-4Q-1,2 MTW カニューレ

+ガイドワイヤー (035) でガイドワイヤー先行

2 番目…先細型

+ガイドワイヤー (025) でガイドワイヤー先行

3 番目…パピロトミーナイフでダイレクトカニューレーション

+ガイドワイヤー

4 番目…臍管ガイドワイヤー法

5 番目…臍管ステント法

6 番目…プレカット法

しかし、B-II の場合は乳頭から胆管へ deep canula-

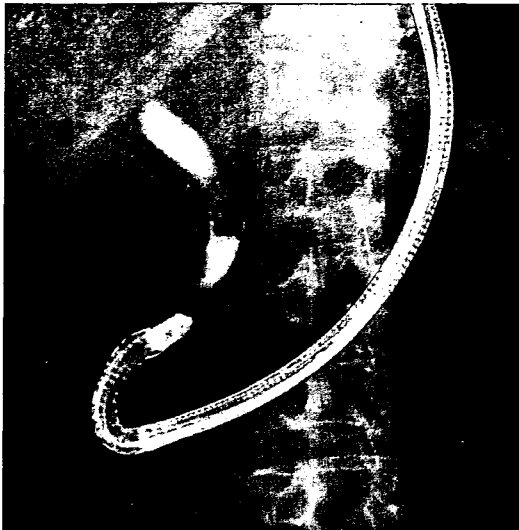


図 4 68歳 B-II, 胆管結石



図 5 68歳 B-II, 胆管結石, ERBD, チューブ, 留置

tion する場合、通常と逆方向からのアプローチとなるため、ガイドワイヤーを通しておく事が可能な MTW カニユーレが有効で、ガイドワイヤーさえ胆管深部挿入ができれば、EPBD の処置が可能であり、EPBD のよい適応である。EST では、プラスチックステントを胆管へ留置後に、針状パピローム（オリンパス社 KD10Q-1）で乳頭開口部から口側隆起に向かって切開する方法<sup>12)</sup>が有効である。ガイドワイヤー方式では、ローテータブルパピロトミーナイフの活用もある。

### III. 内視鏡の選択

B-II 法では、前方斜視の K タイプや後方斜視型の JF タイプ型、または最細大腸内視鏡（PCF-230 オリンパス社製<sup>34)</sup>も使用する時がある。最近では、Roux-en-Y 再建例では、ダブルバルーンの小腸内視鏡を使用し、乳頭まで到達したのち、オーバーチューブのみを Roux-en-Y 脚内に留置して、スコープを通常の処置具が使用可能な短いものに入れ替えて内視鏡的な治療をする報告もある<sup>5)</sup>。しかし、鉗子起立装置を有しておらず、また長い有効長を持つ専用処置具がまだ備えられておらず、カニユーレーションの困難性など問題もある。

### IV. 症例提示

■ 68歳男性。32歳時十二指腸潰瘍で手術。Billroth II 法再建。総胆管結石。

輸入脚が短く、後方斜視鏡で到達できた。plastic stent を留置してから針状パピロームで EST 後に機



図 6 68歳 B-II, 胆管結石, ERBD, チューブ, 留置後, 機械的碎石術

械的碎石バスケットで截石する（図 4～7）。

■ 76歳男性。68歳時に胃癌手術。Billroth II 法再建。今回閉塞性黄疸として受診。輸入脚が長い症例であったが、後方斜視型内視鏡で、トライツ靭帯を超えてループを形成したが、乳頭部まで到達し、膵管ガイドワイヤー法で胆管へ選択的挿入ができて、EPBD 法で左右へ胆管ステントを留置して減黄した（図 8～10）。

■ 72歳男性。膵頭部癌切除後肝転移にて肝門部で胆管閉塞したため、経皮経肝的に Expandable Metallic Stent (EMS) を留置したが、tumor in growth にて黄疸となり、PCF の直視型内視鏡を使用し、用手圧迫も併用して胆管吻合部まで到達し、ガイドワイヤーを先





図 7 68歳, B-II, 胆管結石  
ERBD留置後 バスケット載石術

行させて, EMS内へStent in stent法でplastic stentを留置した(図11~13)。

■ 70歳男性。胃切除術後Roux-en-Y法 再建例。

ダブルバルーンの小腸内視鏡を使用し, 乳頭まで到達。総胆管結石例で内視鏡で治療した。

## V. 考 案

B-II症例では, 十二指腸乳頭までの内視鏡の到達ができるかどうか, さらに選択的胆管カニューレションが可能かどうか, 内視鏡治療成功のキーポイントである。村木らの検討<sup>1)</sup>では, B-II症例73例のうち, 胆管造影不能であった10例で長い輸入脚などで, 乳頭が

確認できない事を報告しており, 長い輸入脚では, 直視スコープを用いて先端フード装着などの工夫がされている<sup>6)</sup>。

B-II例の総胆管結石の治療に関しては, 選択的胆管カニューレションができれば, EPBDでの治療を選択した方が, 手技の安全性からも推奨されている<sup>7,8)</sup>。

さらに, 機械的碎石術が必要な場合は鉗子起立装置のある後方斜視の内視鏡に変えて施行する。次に胃切除術後症例の再建法例では, 最も頻繁に用いられるRoux-en-Y法が, 輸入脚入口部からTreitz靭帯を超えて逆行性に乳頭にアプローチしなければならず, さらに腸管の屈曲および癒着などで, 乳頭までの到達が一番困難であり, さらに処置具の操作性に一番制限を生じる。この場合は猪俣ら<sup>4)</sup>の報告の如く, PCFの直視型スコープを用い, 時に先端フードを使用して, EPBDで治療するのが現在最も良い適応と考える。猪俣らは, 12例中10例で乳頭まで到達し, 7例で内視鏡的治療に成功している。しかし遠藤ら<sup>5)</sup>がダブルバルーン小腸内視鏡を使用して乳頭までアプローチする方法も, 今後スコープの改良や処置具の開発などで発展してゆくものとする。偶発症については, B-II例で重篤なものは輸入脚穿孔が挙げられる<sup>9)</sup>。穿孔例は, 輸入脚が長い症例で, 内視鏡挿入時に強く抵抗のある場合は, いったん胃内に戻り, 腸管内ガスを吸引してから再挿入しても, 挿入不能時は撤退すべきである。Roux-en-Y再建例ではさらに輸入脚が長く, 穿孔のリスクもあり, 慎重なスコープ操作が必要であり, 胆膵内視鏡検査に習熟した者が行うべきと考える。

一方, 胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術(PPPD)術後の胆膵疾患例に対して内視鏡的にアプローチする症

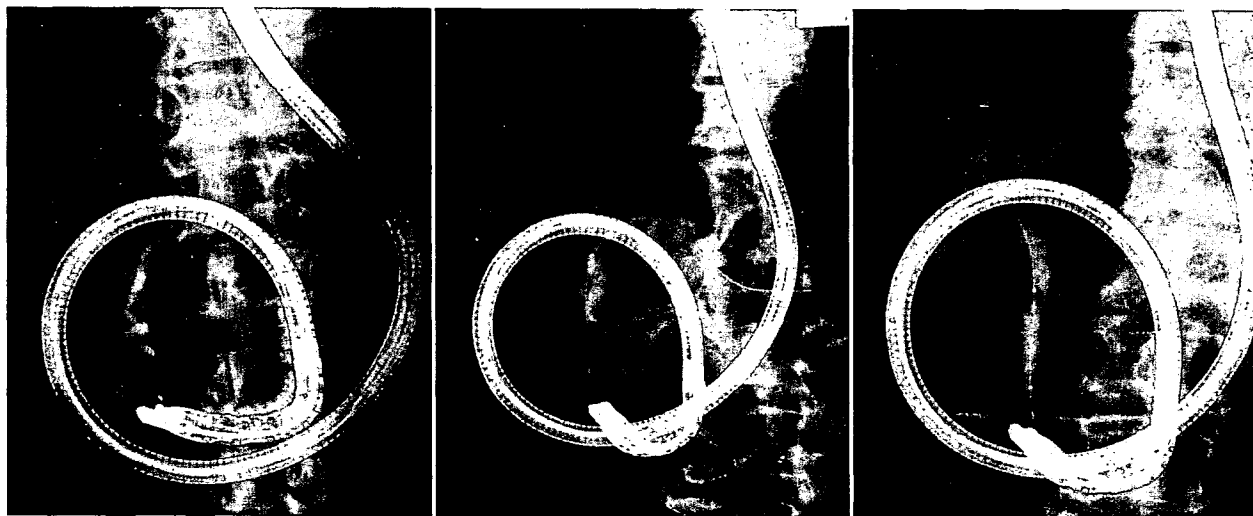


図 8 76歳男性, 胃癌手術後, B-II吻合  
胆管癌, 膵管ガイドワイヤー法, EPBD

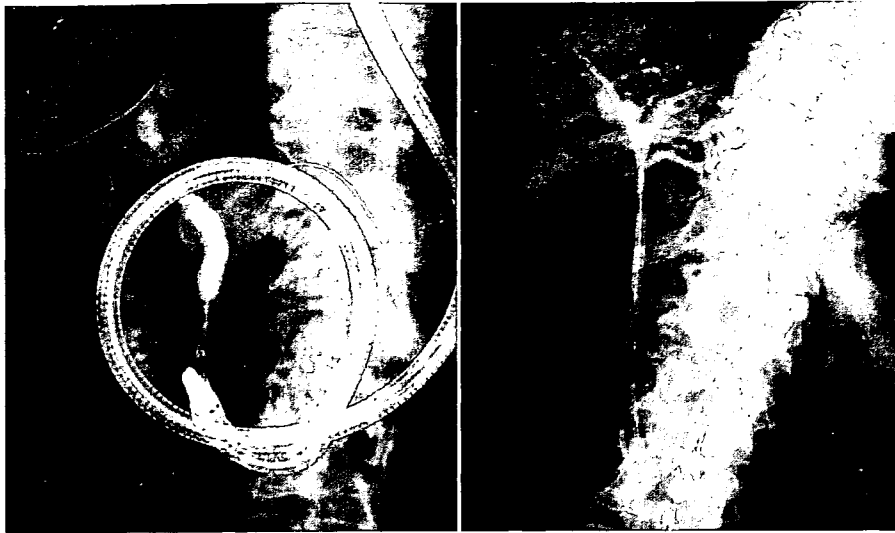


図 9 76 歳男性, 胃癌手術後, B-II 吻合  
胆管癌, 膵管ガイドワイヤー  
法, EPBD

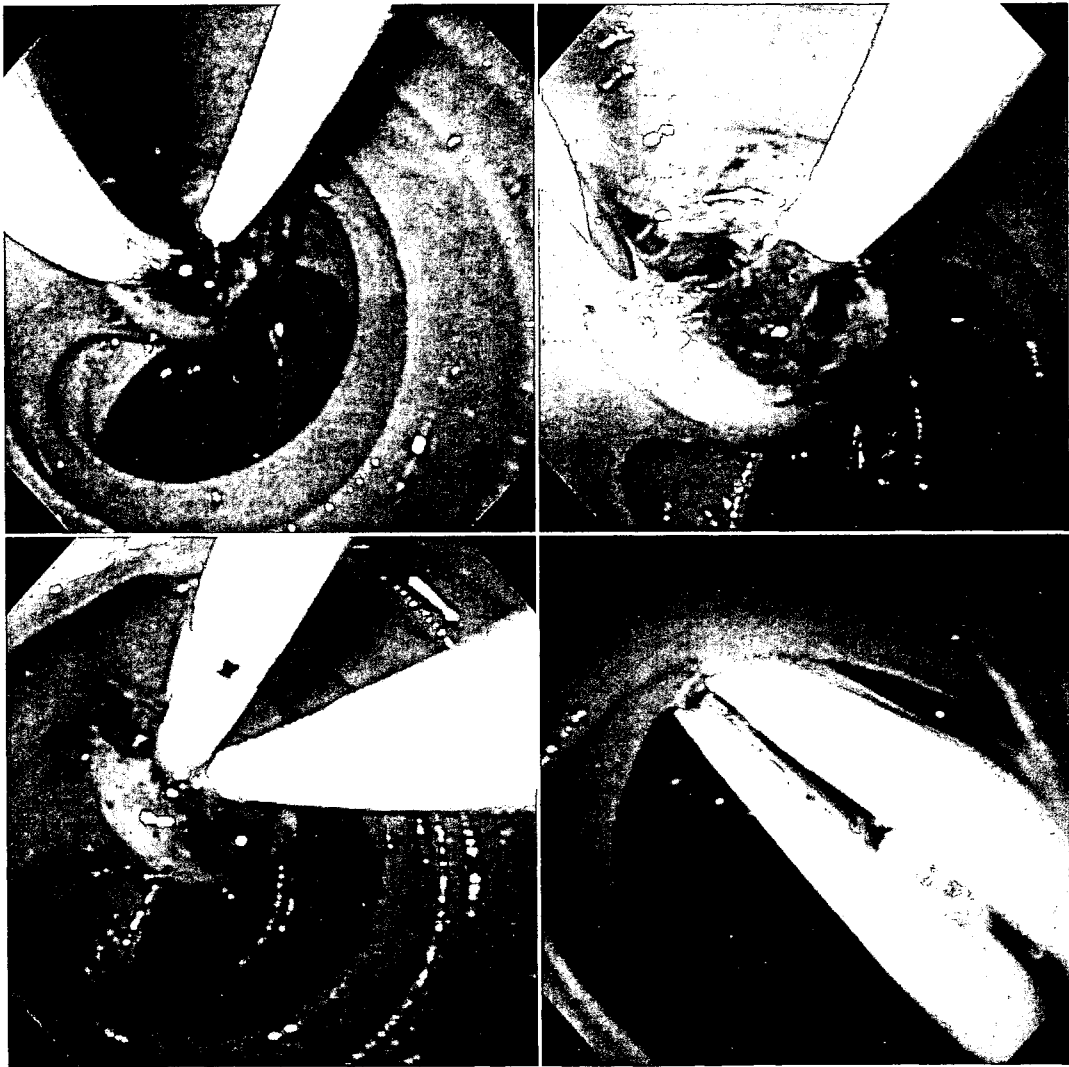


図 10 76 歳男性, 胃癌手術後, B-II 吻合, 胆管癌, Plastic stent, ERBD 2 本



図 11 72歳男性, PPPD術後, EMS留置後, Tumor in Growth, PCFで胆管吻合部まで到達



図 12 72歳男性, PPPD術後, EMS留置後, Tumor in Growth, PCFで胆管吻合部まで到達後, Stent in stent



図 13 72歳男性, PPPD術後, EMS留置後, Tumor in Growth, PCFで胆管吻合部まで到達後, Stent in stent



図 14 70歳男性, 胃全摘術後, Roux-en-Y再建, ダブルバルーン, 小腸内視鏡で乳頭部まで到達後, 胆管造影

例が増加してきており, Child 変法では, 直視鏡の PCF のスコープを用いて用手圧迫の併用などで胆管空腸吻合部まで到達可能であり, 胆管内にガイドワイヤーを先行させての選択的カニューレションが可能であり, 経皮経肝的なアプローチと共に試みる価値がある。直視鏡の方が, 輸入脚挿入時の穿孔が少ないと報告されている<sup>9)</sup>。

## 結 論

胃切除術後症例では, 十二指腸乳頭までの内視鏡の到達できるかどうか, さらに選択的胆管カニューレ

ションが可能かどうか, 内視鏡治療成功のキーポイントである。しかし, 常に穿孔の危険が高い事を認識し, 慎重に安全に行う事が大切であり, 撤退する勇気も必要である。また, 最近の経乳頭の内視鏡治療における工夫について報告した。

## 参考文献

- 1) 村木 崇, 小松健一, 浜野英明, ほか: 乳頭到達困難例—Billroth II 法胃切除後—。胆と膵 25: 7-10, 2005.

- 2) 長谷部修:胃切除後 Billrouth II 法での ERCP. 消化器内視鏡 12 : 814-815, 2000.
- 3) 高橋邦幸, 真口宏介, 湯沼朗生, ほか:胃全摘後症例に対する ERCP 関連手技. 胆と膵 25 : 11-17, 2005.
- 4) 猪俣正秋, 照井虎彦, 遠藤昌樹, ほか:胃全摘, Roux-en-Y 再建例に対する ERCP および経十二指腸乳頭の内視鏡治療. 胆と膵 25 : 19-25, 2005.
- 5) 遠藤直樹, 猪俣正秋, 稲葉宏次, ほか:ダブルバルーン内視鏡の小腸疾患以外への応用. 臨床消化器内科 22 : 331-336, 2007.
- 6) 小川哲史, 西本 茂, 前川真輝, ほか:透明フード装着直視型内視鏡を使用した, Billrouth II 法再建例に対する内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP). 内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST). Gastroenterol Endosc 35 : 488-497, 1997.
- 7) Bergmann JJ, Van Berkel AM, Bruno MJ, et al : A randomized trial of endoscopic balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones in patients with a prior Billrouth II gastrectomy. Gastrointest Endosc 53 : 19-26, 2001.
- 8) 小松 裕 片本哲郎:乳頭バルーン拡張, 消化器内視鏡 12 : 854-855, 2000.
- 9) Kim MH, Lee SK, Lee MH, et al : Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography and needle-knife sphincterotomy in patients with Billrouth II gastrectomy : A comparative study of the forward-viewing endoscopy and the side-viewing duodenoscope. Endoscopy 29 : 82-85, 1977.
- 10) 平田公一, 本間敏男, 木村康利, ほか:膵癌術後の QOL の維持および合併症対策. 消化器外科 28 : 177-187, 2005.

\* \* \*

## 85歳以上高齢者の悪性胆管狭窄症例に対する 内視鏡的胆汁ドレナージ術の成績

村上晶彦<sup>1)\*</sup>, 谷合久憲<sup>1)</sup>, 藤原隆雄<sup>2)</sup>, 三浦達也<sup>2)</sup>, 大森信弥<sup>2)</sup>,  
吉田雅義<sup>2)</sup>, 上野孝治<sup>2)</sup>, 池端 敦<sup>2)</sup>, 小野 満<sup>2)</sup>

岩手県立中央病院 内視鏡科<sup>1)</sup>, 同 消化器センター内科<sup>2)</sup>

The clinical outcome of palliative drainage (endoscopic retrograde biliary drainage : ERBD)  
in malignant biliary structure of over 85 aged patients

Akihiko Murakami<sup>1)</sup>, Hisanori Taniyai<sup>1)</sup>, Takao Hujuwara<sup>2)</sup>, Tatuya Miura<sup>2)</sup>, Sinya Omori<sup>2)</sup>,  
Masayosi Yoshida<sup>2)</sup>, Kouji Ueno<sup>2)</sup>, Atushi Ikehata<sup>2)</sup>, Mitsuru Ono<sup>2)</sup>

Endoscopy Unit<sup>1)</sup>, Gastroenterology Unit<sup>2)</sup>, Iwate Prefectural Central Hospital

### Abstract

Between January 2002 to December 2005, 18 patients (3 with gallbladder carcinoma, 3 with extra hepatic bile duct carcinoma, 5 with hepatic bile duct carcinoma, 2 with papilla carcinoma and 5 with pancreatic carcinoma) were treated with endoscopic retrograde bile drainage (ERBD) using tube stent. All the patients were over 85 years of age with malignant biliary structure.

Mean survival time in patients with gallbladder carcinoma, extra hepatic bile duct carcinoma, hepatic bile duct carcinoma, papilla carcinoma and pancreas carcinoma were 3.2 months, 19 months, 4.2 months, 20 months and 4.2 months, respectively.

In 6 patients with malignant biliary structure, there were no significant differences between the mean survival time of the patients with obstructive jaundice and that of the patients without.

ERBD with tube stent can be used effectively and safely for the patients who are over 85 years of age with malignant biliary structure if endoscopists fully recognize the fact that patients over 85 years of age with malignant biliary structure may be highly risky. In order to prevent pre-venic complications from developing, ERBD is required to be performed by qualified endoscopists.

### 和文要旨

当科の過去3年間に経験した85歳以上の悪性胆管狭窄症例に対する内視鏡的胆汁ドレナージ術は18例であり、胆嚢癌3例、胆管癌8例(肝外3例 肝門部5例)、乳頭部癌2例、膵癌5例であった。初回治療は中切開の内視鏡的乳頭切開術(endoscopic sphincteromy : EST)を基本的に施行後、内視鏡的胆汁ドレナージ術をした。平均生存期間は胆嚢癌3.2カ月、肝外胆管癌19カ月、肝門部4.2カ月、乳頭部20カ月、膵癌4.2カ月であった。施行時期では、受診時黄疸無例6例については診断時期(発黄前)3例、黄疸発現時期3例であったが、生存期間に有意差はなかった。85歳以上の高齢者悪性胆管狭窄症例では、ハイリスク患者であり、いかに偶発症を少なくし、さらに初回の内視鏡的胆汁ドレナージ術は、偶発症を起こさないように、合併症の予防と同時に合併症に備えて器具の操作を慎重かつ熟練しておくことが大切と考えた。

\*村上晶彦 岩手県立中央病院内視鏡科 〒020-0066 岩手県盛岡市上田1-4-1 Tel : 019-653-1151 / Fax : 019-653-8919

## 1. はじめに

85歳以上の高齢者悪性閉塞性黄疸例の場合は、“胆道閉塞”、“感染”、“宿主の抵抗性”の3因子のうち、“宿主の抵抗性”の減弱が最大のポイントであり、cholangio-venous refluxにより細菌が血中へ逆流し検出域値に達する前に、高齢者では閉塞性化膿性胆管炎の病態を呈してしまう。そのため、早期の“胆道閉塞の解除”が必要であり、ドレナージの成否が予後を左右する<sup>1,2)</sup>。

今回85歳以上の高齢者悪性胆道狭窄に対し、初回治療は中切開の内視鏡的乳頭切開術(以下ESTと略す)を基本的に施行後、チューブステントによる内視鏡的胆汁ドレナージ術(endoscopic retrograde bile drainage: 以下ERBDと略す。または内視鏡的経鼻胆汁ドレナージ, endoscopic naso bile drainage: ENBD併用)をし、減黄術後に予後を検

討した。

## 2. 対象症例

当科の過去3年間に経験した85歳以上の悪性胆管狭窄症例に対する内視鏡的胆汁ドレナージ術は18例であり、胆嚢癌3例、胆管癌8例(肝外3例、肝門部5例)、乳頭部癌2例、膵癌5例である(表1)。合併症は脳血管障害8例、虚血性心疾患6例、糖尿病4例である。

## 3. 成績

胆嚢癌3例の生存期間を表2に示す。平均生存期間は胆嚢癌3.2カ月であったが、2例が在宅へ退院可能であった。

胆管癌8例(肝外3例 肝門部5例)の生存期間を表2に示す。肝外胆管癌19カ月で肝門部胆管癌は4.2カ月で

表1 当科の過去3年間に経験した85歳以上の悪性胆管狭窄症例に対する内視鏡的胆汁ドレナージ術例

胆嚢癌	3例
胆管癌	8例(肝外3例, 肝門部5例)
乳頭部癌	2例
膵癌	5例
計	18例

表2 胆嚢癌と胆管癌のドレナージ方法と予後

胆嚢癌 3例				
93歳, 女性	チューブステント2本	6カ月死	在宅退院	
86歳, 女性	チューブステント2本	3カ月死	在宅退院	
88歳, 男性	EMS 2本	1カ月死		
胆管癌 8例				
肝外 3例				
85歳, 男性	チューブステントからEMS	1年死	在宅退院	
86歳, 女性	チューブステントからEMS	2年死	在宅退院	
89歳, 女性	チューブステントからEMS	2年生存	在宅退院	
肝門部 5例				
87歳, 女性	チューブステント2本	6カ月死	在宅退院	
85歳, 男性	チューブステント2本	4カ月死	在宅退院	
86歳, 男性	チューブステント2本	3カ月死		
89歳, 女性	チューブステント2本	6カ月死	在宅退院	
88歳, 女性	チューブステント2本	6カ月死	在宅退院	

表3 乳頭部癌と膵癌のドレナージの方法と予後

乳頭部癌 2例				
88歳, 女性	チューブステントからEMS	2年生存中	在宅退院	
89歳, 女性	チューブステント1本	1年6月死亡	在宅退院	
膵癌 5例				
88歳, 女性	チューブステントからEMS	6カ月死	在宅退院	
85歳, 女性	チューブステント	6カ月死	在宅退院	
85歳, 男性	チューブステント	5カ月死	在宅退院	
92歳, 女性	チューブステント	12カ月死	在宅退院	
99歳, 女性	チューブステント	4カ月生存	在宅退院	

表 4 85 歳以上高齢悪性胆管狭窄例 18 例の偶発症と予後

高齢胆道癌	18 例
減黄成功	17 例 (95%)
偶発症	膵炎 2 例 (中等症) (10%)
	出血, 穿孔例 なし
在宅退院可能	16 例 (88%)
食事量アップ	16 例 (88%)

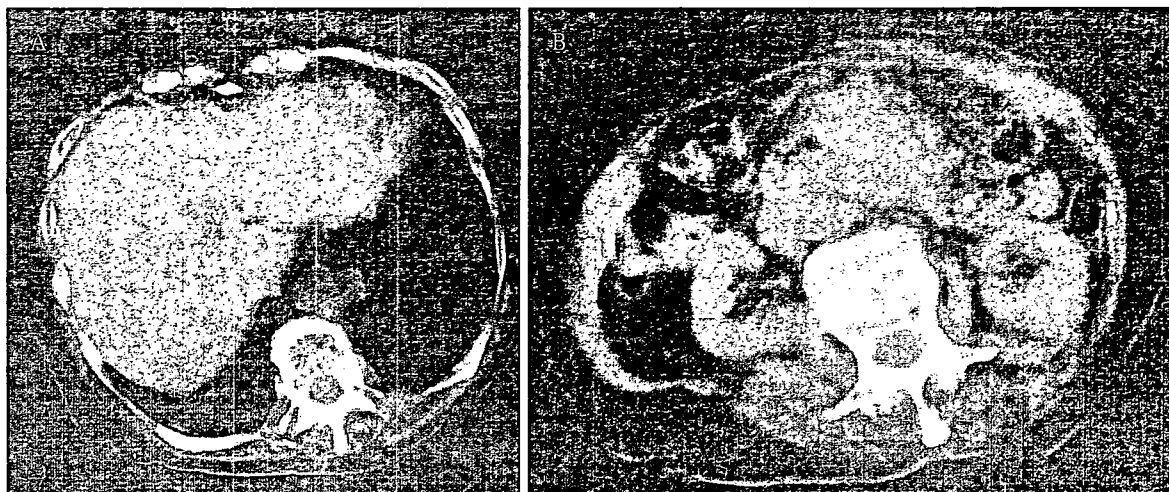


図 1 症例 1, 99 歳, 女性。膵頭部癌, 初診時 CT 像

A: 受診時の CT 肝内胆管の拡張あり。

B: 膵頭部の腫瘍あり。

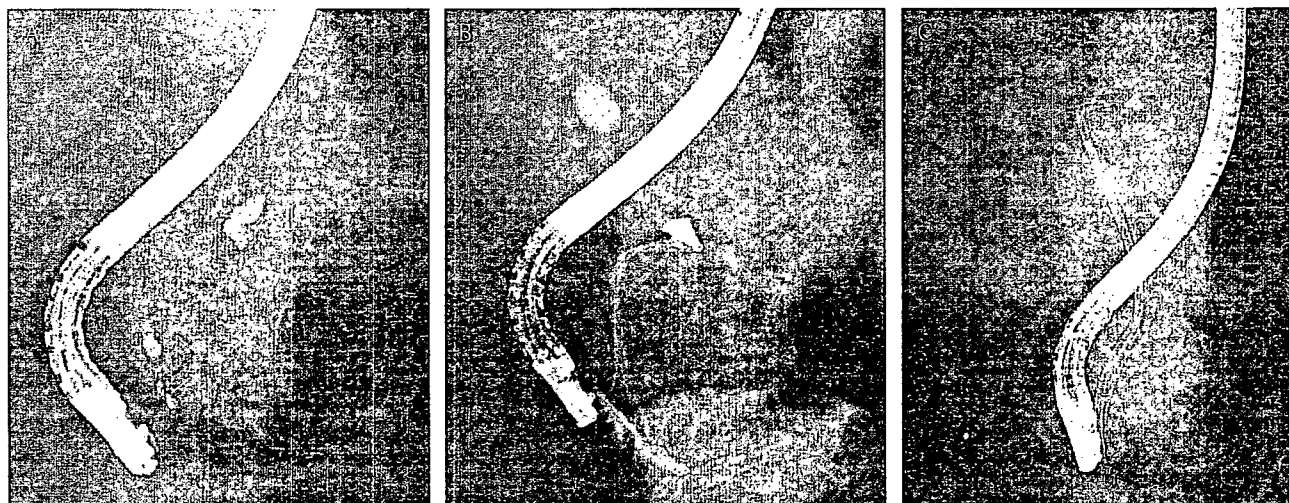


図 2 症例 1, 99 歳, 女性。膵頭部癌 ERCP 像, ERBD

A: 膵頭部から体部にかけて, 主膵管の不整狭窄があり, 総胆管は閉塞していた。

B: EST の後 7.2Fr, 12 cm の両ピッグテイル型のチューブステント留置。

C: さらに 8.5Fr のチューブステントを 2 本総胆管内に留置し ERBD 施行。

あったが, 7 例は在宅へ退院可能であった。

乳頭部癌 2 例の生存期間を表 3 に示す。平均生存期間は 20 カ月であり, とともに退院可能であった。

膵癌 5 例の生存期間を表 3 に示す。平均生存期間は 4.2 カ月であり, 全例退院可能であった。

ステントの種類と施行時期についての検討を表 1~3

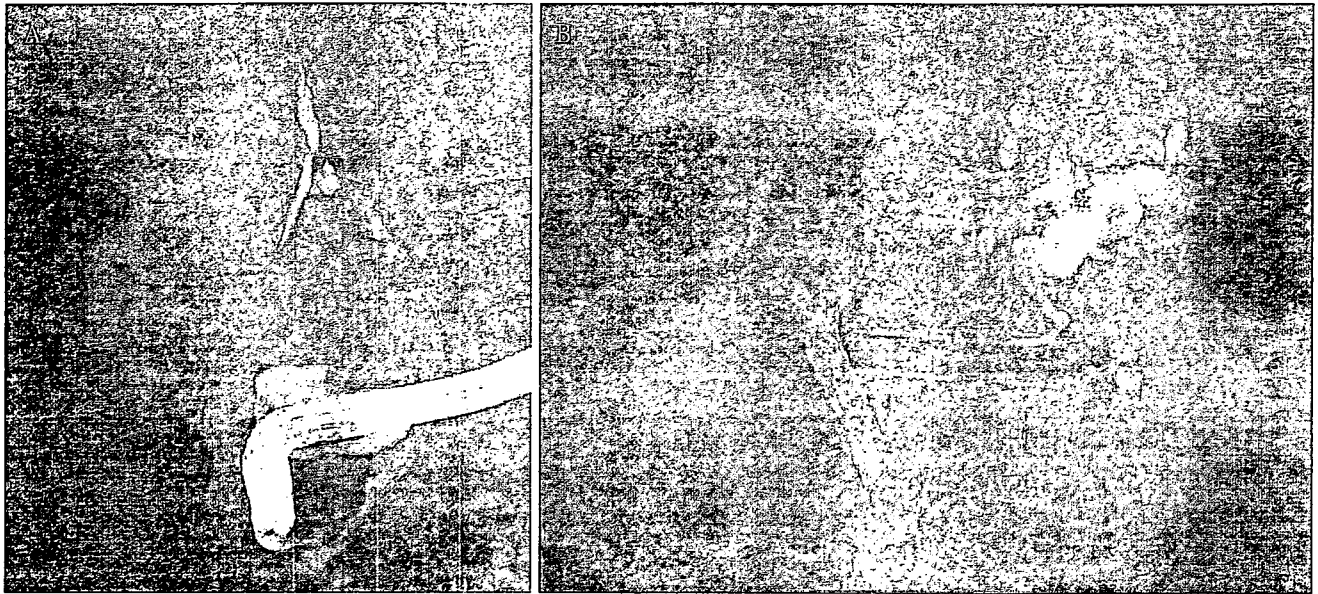


図3 症例2, 88歳, 男性。胆嚢癌肝門部浸潤, ERCP像, EMS (stent through stent 法施行)

A : 胆嚢癌肝門部浸潤による泣き別れ型の肝内胆管狭窄あり。

B : expandable metallic stent (EMS) を内視鏡的に左右肝内胆管に留置した。

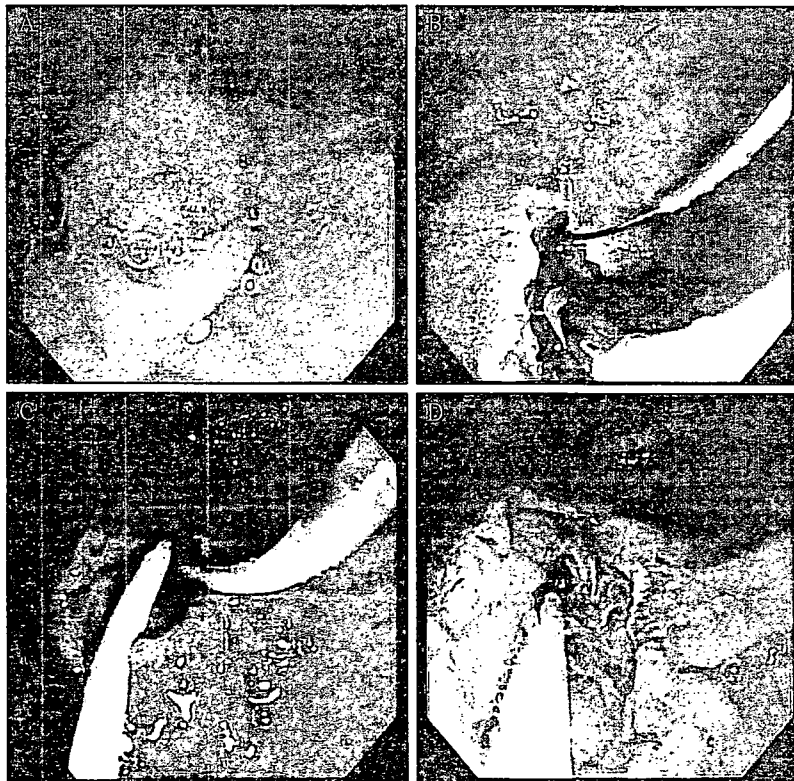


図4 症例3, 94歳, 女性。乳頭部癌, 内視鏡像(2004年6月)

A : 2004年6月の乳頭部。

B : EST時。

C : チューブステントを留置中。

D : チューブステントを留置後。



に示した。初回のチューブステントで対応して金属ステント (expandable metallic stent : 以下 EMS と略す) 挿入例は胆嚢癌 1 例, 胆管癌 3 例 (肝外 3 例 肝門部 0 例), 乳頭部癌 1 例, 膵癌 1 例の計 6 例であった。

チューブステントは 8Fr か 7.2Fr を左右肝内胆管まで挿入する複数本ドレナージとした。施行時期では, 初診時に黄疸を認めない 6 例について, 胆汁ドレナージ施行時期を検討すると, 診断時期 (発黄前) 3 例, 黄疸発現時期 3 例であったが, 両者の生存期間に有意差はなかった。治療による偶発症は, 絶食期間 5 日以内の中等度膵炎が 2 例 (10%) に認められたが, 出血や穿孔はなかった。

減黄された 17/18 例では全例食事摂取が可能となり, 在宅または施設へ転院可能例は 15/18 例であり, 全例食事量の増加をみた (表 4)。

#### 4. 症例呈示

症例 1 は 99 歳女性, 膵頭部癌である。受診時 CT では膵頭部の腫瘍であり (図 1), ERCP では膵頭部から体部にかけて主膵管の不整狭窄があり, 総胆管は閉塞していた。EST の後 7.2Fr, 12cm の両ビッグテール型のチューブステントと 8.5Fr のチューブステントを 2 本総胆管内に留置した (図 2)。減黄できてから, 10 日後には退院し

て, 4 カ月現在生存中である。

症例 2 は 88 歳男性で胆嚢癌肝門部浸潤による泣き裂型の肝内胆管狭窄例で, EMS を左右肝内胆管に留置した (図 3)。しかし 2 カ月後に死亡した。

症例 3 は 94 歳女性。脳梗塞で右片麻痺の合併症がある。十二指腸乳頭部癌で 2006 年 6 月にチューブステントを留置後に EMS に変更した。2 年後には胆管炎を併発して, EMS 内にチューブステントを stent in stent の形で留置した。3 年経過の現在も生存中である (図 4~6)。

#### 5. 考察

高齢者は, 65~75 歳までの前期高齢者と, 75~89 歳以上の後期高齢者のさらに 90 歳以上の超高齢者に分かれ, 1967 年 Williamson らは高齢者の総合的機能評価 (comprehensive geriatric assessment : 以下 CGA と略す) の重要性を報告した<sup>2)</sup>。CGA とは疾患や障害をもつ高齢者に対して医療, 社会, 精神, 心理, 身体的観点から, その高齢者個人のもつ生活機能障害を総合的に評価する方法である<sup>3)</sup>。

高齢者の悪性腫瘍の場合には, 悪性腫瘍に対する根治療法が無効で放置すると“死”に至る状態となった時点“終末期”とすれば, その定義さえ確立しておらず, 高齢の患者にとって最善となるように治療しようとするこ

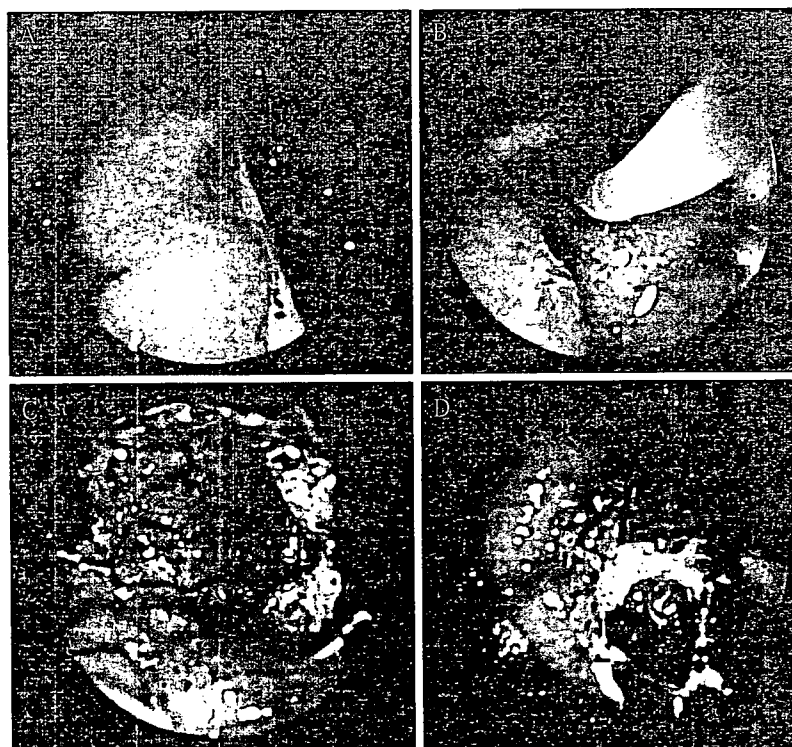


図 5 図 4 と同一症例。内視鏡像 (2004 年 6 月)

- A : 2004 年 11 月の乳頭部。
- B : チューブステント閉塞。
- C : EMS に変更時。
- D : EMS に留置時。

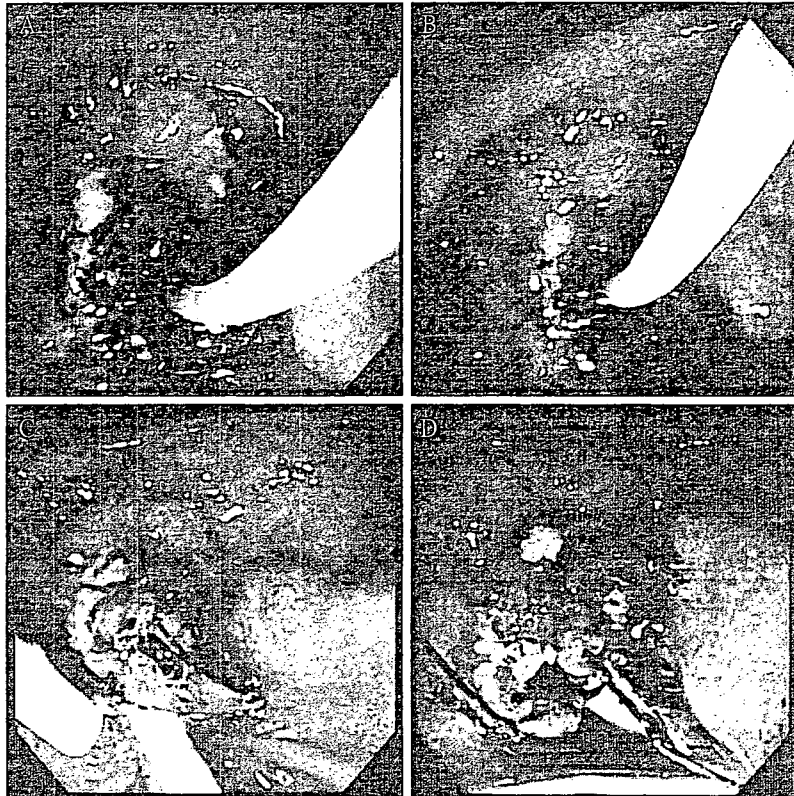


図6 図4と同一症例。96歳時。内視鏡像(2006年4月)

A: 2006年4月, 胆管炎を併発時乳頭部。

B: EMSの閉塞あり。

C, D: EMS内にチューブステントをstent in stentの形で留置。

と、患者の意志を尊重することなど基本的な考え方と死が不可避であることを考慮しながら、QOLを考え、かつ行う医療が大切とされる<sup>9)</sup>。

高齢者の場合、悪性腫瘍以外の疾患で死亡する患者も多い。高齢者の悪性腫瘍の特徴は、老衰の過程での“終末期”であり、混乱、認知症などの精神症状が生じやすく、感染症に対しては宿主の脆弱性がみられる。

さらに、高齢者の閉塞性胆管炎では、若年者に比べて、プロトロンビン時間の延長、血小板数の減少が認められ、血管内血液凝固症候群へ進展しやすい状態である<sup>9)</sup>。また胆道炎併発の閉塞性黄疸例に対しては、高齢者では若年者に比べて、血管内血液凝固症候群から多臓器不全へと病状の進行が早く、緊急で可及的な胆汁ドレナージが必要である<sup>6)</sup>。しかも合併症の多い高齢者では治療手技による偶発症を避けなければならない。抗凝固薬内服症例でも、non ESTで施行可能であり、経乳頭的な内視鏡的胆汁ドレナージ術が有効である<sup>7)</sup>。高齢者の悪性胆管狭窄例では合併症が多く、外科的切除が困難な症例が多く、QOLを考慮すると、生理的な内視鏡的な経乳頭的胆汁ドレナージで減黄術をして、早期に在宅復帰を目指すべきと考えた<sup>7)</sup>。

しかし、85歳以上の高齢者悪性胆管狭窄症例はハイリ

スク患者であり、いかに偶発症を少なくし、さらに初回の内視鏡的胆汁ドレナージ術は偶発症を起こさないように、合併症の予防と同時に合併症に備えて器具の操作を慎重かつ熟練しておくことが大切である<sup>8)</sup>。

85歳以上の高齢者の悪性胆管狭窄例では、初回はチューブステントを選択して、胆汁ドレナージを行い、ステントの閉塞や有効な減黄ができない場合にEMSの留置を選択する方針とした。また、胆汁ドレナージの施行時期では、黄疸を認めてから胆汁ドレナージ術を施行した。合併症の多い高齢者では、胆汁ドレナージ術の偶発症のリスクと胆汁ドレナージ術の治療効果を検討して、個々の症例ごとの対応が肝要である。

## 6. 結論

85歳以上の合併症の多い高齢者悪性胆管狭窄症例では、いかに偶発症を少なくし、初回はチューブステントで対応してから、EMSでも問題はなく、在宅早期在宅を目指すことが肝要であり、内視鏡的胆汁ドレナージ術は18例すべてで初回はチューブステントで施行した。重篤な偶発症はなく、減黄効果も17例(95%)に認め、退院可能例も16例(88%)に認めた。

85歳以上の高齢者悪性胆管狭窄症例ではハイリスク

患者であり、いかに偶発症を少なくし、さらに初回の内視鏡的胆汁ドレナージ術は、偶発症を起こさないように、合併症の予防と同時に合併症に備えて器具の操作を慎重かつ熟練しておくことが大切である。

#### ●文献

- 1) 考藤達也, 柄津浩一, 安保博文: 高齢者急性閉塞性化膿性胆管炎(AOSC)の臨床的検討. 日消病会誌 89: 627-632, 1992
- 2) 村上晶彦: 急性胆道炎に対するドレナージ. 外科治療 93: 664-677, 2005
- 3) Stuck AE, Beck JC, Egger M: Preventing disability in elderly people. Lancet 364: 1641-1642, 2004
- 4) 西永正典: 総合機能評価(CGA)の臨床応用とその意義. 日老医誌 37: 859-865, 2000
- 5) 清水哲郎: 終末期医療としての高齢者医療—患者, 家族, 医療者間の倫理をめぐって—. Geriatr Med 44: 51-56, 2006
- 6) 村上晶彦, 鈴木一幸: 高齢者の総胆管結石による急性閉塞性胆管炎に対する内視鏡治療. 消化器内視鏡 new procedure 2000. 肝胆膵(増刊号): 70-74, 2001
- 7) 眞栄城兼清, 笠普一郎, 濱田義浩ほか: 急性閉塞性化膿性胆管炎(AOSC)の治療戦略. 消化器画像 4: 563-568, 2002
- 8) 村上晶彦: 急性胆道炎に対する経乳頭的ドレナージ. 胆道・膵疾患のインターベンション治療. 藤田直孝編, メディカルビュー社, 東京, 2004, p196-199

## Long-term outcomes of patients with metastatic gastric cancer after initial S-1 monotherapy

AYUMU HOSOKAWA<sup>1,2</sup>, TOSHIRO SUGIYAMA<sup>1</sup>, ATSUSHI OHTSU<sup>2</sup>, TOSHIHIKO DOI<sup>2</sup>, SANTA HATTORI<sup>2</sup>, TAKASHI KOJIMA<sup>2</sup>, TOMONORI YANO<sup>2</sup>, KEIKO MINASHI<sup>2</sup>, MANABU MUTO<sup>2</sup>, and SHIGEAKI YOSHIDA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

<sup>2</sup>Division of Gastrointestinal Oncology and Digestive Endoscopy, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan

**Background.** S-1, an oral fluoropyrimidine, has been shown to have excellent activity against gastric cancer in two phase II studies and is widely used in Japan. However, the long-term outcomes of patients after S-1 monotherapy for metastatic gastric cancer are unclear. The aim of this study was to investigate the long-term outcomes in metastatic gastric cancer patients who had initially received S-1 monotherapy. **Methods.** Ninety-two previously untreated patients with advanced gastric cancer received S-1 monotherapy as first-line chemotherapy at the National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan, and then the long-term outcomes and characteristics of long-term survivors were analyzed retrospectively. Multivariate analysis of prognostic factors was performed by the Cox proportional hazard method. **Results.** With a median follow-up of 3.1 years, the median progression-free survival time was 4.6 months. The median survival time was 11.9 months, with 1-, 2- and 3-year survival rates of 49.1%, 22.8%, and 9.8%, respectively. Multivariate analysis showed that good performance status ( $P = 0.0004$ ) and only one metastatic site ( $P = 0.0048$ ) were significant independent prognostic factors. Among 48 patients with a single metastatic site, 22 with peritoneal metastasis had longer survival times (median survival, 24 months) than patients with metastasis at other sites. Among the nine 3-year survivors, six had peritoneal metastases alone. **Conclusions.** The survival outcomes after S-1 monotherapy are promising, especially in patients with good performance status and a single metastatic site. Our findings suggest that, among patients with a single metastatic site, those with peritoneal metastases alone have a chance for long-term survival.

**Key words:** gastric cancer, chemotherapy, S-1, clinical practice

### Introduction

Randomized trials have demonstrated a marginal survival benefit of systemic chemotherapy for advanced gastric cancer compared with best supportive care.<sup>1-3</sup> Many combination regimens such as 5-fluorouracil (5-FU) plus cisplatin (CF) or epirubicin, cisplatin, and 5-FU (ECF) have been investigated in order to improve antitumor efficacy.<sup>4-6</sup> However, median survival times achieved with these combination regimens have been consistently below 10 months, and randomized controlled trials have shown that the CF regimen confers no survival advantage in comparison with 5-FU alone.<sup>6,7</sup> Recent final results of a randomized phase III trial of docetaxel, cisplatin, and 5-FU (TCF) have shown that median survival is significantly superior to that obtained with CF (9.2 months vs. 8.6 months, respectively). However, TCF produced severe hematological toxicity, including grade 3/4 neutropenia in 82.3% of patients.<sup>8</sup> Therefore, new regimens providing longer survival with lower toxicity are needed.

S-1, an oral fluoropyrimidine available commercially in Japan, has demonstrated excellent activity against gastric cancer with a response rate of 45% (45/101), and a mild toxicity profile with a less than 10% incidence of grade 3 or 4 toxicity in two late-phase II studies.<sup>9,10</sup> A Japanese nationwide postmarketing survey of S-1 for safety monitoring including more than 3000 evaluable patients confirmed that the safety profile was similar to that demonstrated in the prior two phase II trials.<sup>11</sup> In addition, it has been reported that S-1 may be effective for prolonging the survival of gastric cancer patients with peritoneal dissemination.<sup>12-14</sup> However, such patients with no target lesions were not included as can-