

るような骨髄毒性の強い治療を受ける血液がん患者の口内炎の治療用にPaliferminを承認した。この薬剤は遺伝子組み換え型ヒトケラチノサイト成長因子(KGF)であり、粘膜細胞の成長を促進する作用を有する¹⁰⁾。ただし、血液がん以外のがんでのPaliferminの安全性、有効性はまだ確立されていない。また、最近はグルタミンの新しい時間制御放出製剤であるSaforisがアントラサイクリンを基本とした化学療法を受けている乳癌患者の口内炎管理に有望であることが報告されている¹¹⁾。今後、口内炎に対するこのような新規薬剤とともに複合的アミノ酸製剤エレンタールによる栄養学的介入法の意義を明らかにすることは患者QOLの維持や化学療法の効果を担保するうえで有用と思われる。

[参考文献]

- 1) 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 randomised trial. Lancet 355:1041-1047, 2000
- 2) de Gramont A, Figer A, Seymour M et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 18: 2938-2947, 2000
- 3) Noé JE L-glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: a naturopathic perspective. Integr Cancer Ther 8: 409-415, 2009
- 4) Redding SW. Cancer therapy-related oral mucositis. J Dent Educ 69: 919-929, 2005
- 5) Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al: Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis. Cancer 109: 820-831, 2007
- 6) Choi K, Lee SS, Oh SJ et al: The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. Clin Nutr 26: 57-62, 2007
- 7) Goto A, Yamada Y, Yasui H et al: Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. Ann Oncol 17: 968-973, 2006
- 8) Vermeulen MA, van de Poll MC, Ligthart-Melis GC et al: Specific amino acids in the critically ill patient – exogenous glutamine/arginine: a common denominator?. Crit Care Med 35: S568-576, 2007
- 9) Skubitz KM, Anderson PM Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. J Lab Clin Med 127: 223-228, 1996
- 10) Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al: Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. N Engl J Med 351: 2590-2598, 2004
- 11) Peterson DE, Jones JB, Petit RG 2nd. Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. Cancer 109: 322-331, 2007

Preventive effects of Elental for chemotherapy induced oral mucositis in colorectal cancer patients

Yutaka Ogata ¹⁾, Keizo Yamaguchi ¹⁾, Teruo Sasatomi ¹⁾, Masaaki Takeuchi ¹⁾, Shinji Uchida ¹⁾, Naotaka Murakami ¹⁾, Takafumi Ohchi ¹⁾, Toshiro Yahara ¹⁾, Kazuo Shirouzu ²⁾

¹⁾ Department of Surgery, Kurume University Medical Center

²⁾ Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

Abstract

Oral mucositis (stomatitis) is a common toxicity of cancer chemotherapy to be managed. A total of 12 Patients with colorectal cancer experiencing stomatitis after a course of FOLFOX or FOLFIRI based chemotherapy entered the current study if no clinical parameters precluded receiving the same chemotherapy during the next course of treatment. Patients received the same chemotherapy regimen as during the previous treatment but in addition received more than 80 g of Elental (ED) including 1932 mg of l-glutamine per day, from day 1 to day 14 of chemotherapy after the recovery to grade 0 or 1 stomatitis. Dose reduction of 5-FU was performed in all 2 patients experienced grade 3 stomatitis and in 1 patient experienced grade 2 stomatitis. The maximum grade of stomatitis decreased in 9 of 12 patients in first treatment course and 11 of 12 patients in second course with ED. The preventive efficacy of ED on stomatitis was noted in a dose-dependent manner. Similarly, the maximum grade of neutropenia decreased in 7 of 7 patients both in first and second treatment courses with ED. We conclude that ED can significantly decrease the severity of chemotherapy-induced stomatitis, an important cause of morbidity in the treatment of patients with cancer.

Key words: Chemotherapy, Oral mucositis, Elental, colorectal cancer

¹⁾久留米大学医療センター外科 ²⁾久留米大学病院外科緒方 裕¹⁾ / 竹内 正昭¹⁾ / 山口 圭三¹⁾

Yutaka Ogata · Masaaki Takeuchi · Keizo Yamaguchi

笠富 輝男¹⁾ / 白水 和雄²⁾

Teruo Sasatomi · Kazuo Shirouzu

はじめに

他臓器浸潤大腸癌は遠隔転移がなければリンパ節転移の有無でⅡ期かⅢ期に病期分類される。すなわち、他臓器浸潤大腸癌では浸潤臓器を合併切除することで浸潤のない大腸癌に近い予後が得られることを裏づけている。また、他臓器浸潤を疑う大腸癌を対象に術式による治療成績を検討した報告では、浸潤部の部分切除群、付着した臓器ごとen blocに切除した群、付着部を剥離した群の3群に分けると、5年生存率は55%、61%、23%と剥離した群のみ有意に低率であった¹⁾。したがって、他臓器浸潤が疑われる症例では積極的な浸潤臓器の部分的またはen bloc切除が推奨される。浸潤臓器は腹壁、小腸、大網、十二指腸、脾臓、尿管、子宮、腎、卵巣、膀胱、精囊、前立腺、仙骨および大血管など多岐にわたる。このような他臓器浸潤大腸癌の多くは浸潤臓器の合併切除が可能であるが、一部では切除不能と判断される症例や合併切除の意義が問われる症例が存在する。

本稿では遠隔転移のない大腸癌でどのような症例が切除不能か、また切除不能を可能にする方法と意義について概説する。

切除不能大腸癌原発巣

原発巣が切除不能な大腸癌とは、合併切除による侵襲、術後合併症や機能障害が予後改善度に見合わないと判断される症例あるいは技術的・解剖生理的に切除が不可能な臓器への浸潤例であろう。前者の場合、患者の年齢、ADLや社会的背景などの要因が加味され、総合的に切除の可否が判断される。具体的には、脾頭十二指腸切除術(PD)が必要となる十二指腸へ広範囲に浸潤する上行結腸癌症例、骨盤内臓器全摘術(TPE)を必要とする膀胱や前立腺へ浸潤する直腸癌症例、仙骨合併切除が必要な仙骨浸潤直腸癌症例や総腸骨動脈・外腸骨動脈浸潤例などは切除不能と判断される場合が多い。

肝弯曲部結腸および上行結腸は解剖学的に十二指腸下行脚と接しており、同部の癌は進行に伴い十二指腸への浸潤や内瘻を形成する。十二指腸または脾頭部浸潤結腸癌に対するen bloc拡大合併切除の報告が散見されるが、いずれも10例前後の少数例の検討である。十二指腸浸潤部を含むR0 en bloc切除(十二指腸部分切除、PD)後の無病生存期間中央値は22カ月から68カ月と比較的良好で、また治癒の期待もあるため、積極的合併

切除の意義を主張している²⁾。しかし、PDの侵襲は過大であり、術後重篤な合併症の危険性も高く、個々の症例に応じた慎重な判断が求められる。一方、十二指腸部分切除でR0切除が可能であれば、侵襲や術後合併症も許容範囲であり、積極的にR0切除を試みるべきと思われる。

直腸癌の後方浸潤疑い例(再発例を含む)に対し仙骨合併切除を施行した山田ら³⁾は、組織学的に浸潤がみられない症例の5年生存率は49.8%であるのに対し、仙骨前結合織浸潤例では14.8%、仙骨皮質浸潤例では3年生存例を認めなかつたと報告している。組織学的仙骨浸潤例の予後はたとえ合併切除を施行しても不良であること、また手術侵襲や術後合併症を考慮すると一般的な施設では仙骨浸潤を疑う症例は切除不能と判断され、腫瘍down stagingを期待した手術へのconversion therapyが選択される。

切除不能を可能にする方法

A. 化学療法

近年、進行・再発大腸癌に対する化学療法の進歩はめざましく、さらに分子標的薬剤を併用することで治療成績は著しく向上してい

表1 20%以上のpCR率が得られた新規抗癌剤を用いた照射レジメン

| 1st author | 報告年 | 症例数 | 照射線量 | 5-FU投与法 | 併用薬剤 | pCR 症例数 (%) |
|----------------|------|-----|--------------------|-----------------------|----------|-------------|
| Klautke G | 2005 | 36 | 45Gy + 5.4 (boost) | Continuous infusion | イリノテカン | 8 (22%) |
| Glynne-Jones R | 2006 | 18 | 45Gy | カペシタビン | イリノテカン | 5 (28%) |
| Glynne-Jones R | 2007 | 49 | 45Gy | Intermittent infusion | イリノテカン | 12 (24%) |
| Koeberle D | 2008 | 60 | 45Gy | カペシタビン | オキサリプラチニ | 14 (23%) |
| Gollins SW | 2009 | 41 | 45Gy | カペシタビン | イリノテカン | 11 (27%) |

る。切除不能な進行・再発大腸癌が化学療法の腫瘍縮小効果により切除可能となる症例も増えつつある。とくに、切除不能肝転移を切除可能にするconversion therapyとしての化学療法の有用性が示されている。切除不能肝転移症例を対象とし、FOLFOX療法またはFOLFIRI療法にセツキシマブを併用したCELIM試験では30%以上の症例にR0切除が可能、XELOX療法にベバシズマブを併用したBOXER試験では33%が切除へconversion可能であった。

原発巣に対する化学療法単独の腫瘍縮小効果についてのデータは乏しいが、2010年ASCO Annual MeetingではT2N(+)またはT3N0-1の直腸癌29例に対する術前のFOLFOX+ベバシズマブ療法では27%に組織学的完全奏効(pCR)が得られたと報告されている(Schrag D, et al. Abstract 3511)。このような原発巣に対する良好な抗腫瘍効果は、化学療法が切除不能とされる直腸癌、十二指腸浸潤上行結腸癌や大血管浸潤結腸癌に対するconversion therapyとしての可能性を期待させる。

B. 放射線療法（化学放射線療法）

欧米でT3直腸癌に対する標準治療である放射線療法(RT)や化学放射線療法(CRT)は、その治療効果により切除不能T4直腸癌が切除可能となったとする報

告も多く、切除不能を可能にするconversion therapyとしても期待される。Braendengenら⁴は、切除不能直腸癌を対象としたRTとCRTの比較第Ⅲ相試験で切除不能原発巣がtotal mesorectal excision(TME)のみで切除可能となつた症例はそれぞれ55%, 64%, 他臓器合併切除例は27%, 28%と報告している。切除不能の定義には議論もあるが、RTとCRTいずれにおいても高率に浸潤疑い臓器の合併切除を必要とせず原発巣切除が可能となっている点、またpCRがそれぞれ7%, 16%と高率である点は注目される。すなわち、腫瘍のdown stagingにより、TPEや仙骨合併切除を必要とする直腸癌症例が浸潤臓器の部分切除や合併切除をすることなく切除できる可能性を示唆している。一方、Göhlら⁵は、113例のT4直腸癌を対象に浸潤臓器の合併切除を施行し、術前CRT 32例と切除単独81例で組織学的浸潤の有無をretrospectiveに検討した結果、浸潤例はCRT群が34%、切除単独群が36%と両群間に差がなく、化学放射線療法を施行しても切除範囲を縮小することには慎重であるべきと警鐘を鳴らしている。

直腸癌に対し切除不能を可能にするconversion therapyとしての放射線療法には、①短期照射か長期照射か、②放射線単独か化学放射線療法か、③併用すべき化学療法レジメンは何か、など解決すべ

き課題は多い。Conversion therapyとして可能性を評価する際、個々の治療法がもつpCR率は1つの指標となり得る。Hartleyら⁶は、第Ⅱ、Ⅲ相試験で術前CRTが施行された直腸癌3,157例を対象にpCRに影響する治療因子を統合解析した結果、術前判断で切除の可否や腫瘍の固定（浸潤）の有無に関係なく5-FU系薬剤に他の薬剤を併用する化学療法レジメンの使用と5-FUの投与方法（持続投与やカペシタビン使用）が高いpCR率に、総照射線量45Gy未満が低pCR率に関連することを報告している。近年、化学放射線療法としてオキサリプラチニやイリノテカンを5-FU系薬剤に併用する進行・再発大腸癌に対する標準レジメンも試みられており、良好な結果が報告されている。表1にpCR率が20%以上の照射レジメンを示す。さらに、ベバシズマブやEGFR阻害薬などの分子標的治療薬の併用CRTは切除不能直腸癌に対するconversion therapyの可能性をさらに高めることが期待される。

Conversion therapyの意義

切除不能大腸癌肝転移が化学療法により切除可能となった場合、5年生存率は30%以上、10年生存率は20%以上と治癒も期待できる良好な成績が報告されている。このようなconversion therapyの効

果は切除不能大腸癌原発巣にも同様に期待される。むしろ原発巣の場合、遠隔転移がないだけに切除可能となれば予後改善度は肝転移の場合より大きい可能性がある。具体的には十二指腸・脾頭部浸潤結腸癌におけるPDの回避、仙骨浸潤直腸癌における仙骨合併切除の回避、あるいは膀胱・精嚢・前列腺浸潤直腸癌におけるTPEの回避が切除断端癌細胞陰性で可能となれば、予後改善のみならず術後の機能改善や患者QOLの向上にも貢献することが期待され、conversion therapyの意義はきわめて大きい。

一方で、大腸癌、とくに直腸癌原発巣の的確な他臓器浸潤診断ができないことは以前より指摘されている。すなわち、腫瘍の他臓器との癒着や固着が癌の浸潤によるものか炎症性細胞の浸潤によるのか術前・術中を通じて判断できない問題点がある。加えて化学療法や放射線療法による浸潤部の瘢痕・線維化はいっそうその判断を困難にすることが予想される。大腸癌

原発巣に対するconversion therapyが真に意義あるものとなるには解決しなければならない課題である。

おわりに

切除不能大腸癌原発巣を切除可能にするconversion therapyについて概説したが、いまだエビデンスに乏しい分野である現状から、今後の期待を込めた展望に終始した。切除不能の判断が外科医の技術や考え方の違い、施設間格差や国民性などに影響されることから、neoadjuvant therapyとconversion therapyを明確に区別することはあまり意味をもたない。今日の化学療法や照射法の進歩はめざましく、neoadjuvant therapyとconversion therapyにかかる期待は大きい。今後は両者を一体としてその意義を検証していくことが望まれる。

●文献

- 1) Hunter JA, et al : En bloc resection of colon cancer adherent to other organs. Am J Surg 154 : 67~71, 1987.
- 2) Lee WS, et al : En bloc resection for right colon cancer directly invading duodenum or pancreatic head. Yonsei Med J 50 : 803~6, 2009.
- 3) 山田一隆、他：後方浸潤直腸癌に対する仙骨合併切除の意義. 日本大腸肛門病会誌 56 : 13~8, 2005.
- 4) Braendengen M, et al : Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. J Clin Oncol 26 : 3687~94, 2008.
- 5) Göhl J, et al : Can neoadjuvant radiochemotherapy improve the results of multivisceral resections in advanced rectal carcinoma (cT4a). Colorectal Dis 5 : 436~41, 2003.
- 6) Hartley A, et al : Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer : Analysis of phase II / III trials. Br J Radiol 78 : 934~8, 2005.

— 教授就任講演 —

大腸癌に対する Metronomic Chemotherapy

久留米大学医学部外科学講座
久留米大学医学部附属医療センター外科

緒 方 裕

はじめに

腫瘍の増殖や進展に血管新生は必須であり、腫瘍の微小環境では vascular endothelial growth factor (VEGF) をはじめとする血管新生刺激因子が抑制因子より優勢になり血管新生が促進される¹。したがって、血管新生抑制は癌治療における有望な戦略のひとつと期待される。事実、VEGF のシグナル経路を標的とした bevacizumab, sunitinib や sorafenib などの血管新生阻害剤が大腸癌や肺癌に対し従来の抗癌剤との併用で臨床応用されている。

一方、休薬期間を設けず、抗癌剤の少量、頻回または持続投与による血管内皮細胞を標的とした選択的な化学療法 metronomic chemotherapy が報告²されている。大腸癌化学療法で頻用される経口フッ化ピリミジンは投与形態から metronomic chemotherapy を遂行し得る代表的な薬剤と考えられる。本稿では、これまで筆者らが行った metronomic chemotherapy 臨床試験を紹介するとともに、metronomic chemotherapy の問題点と筆者らの取り組みについて述べる。

Metronomic chemotherapy の概念

抗癌剤の血管内皮細胞に対する感受性は各種腫瘍細胞に対するそれより高いことが知られている。しかし、一般的な化学療法は最大耐容量 (maximum tolerated dose: MTD) をベースとした治療のため、2～3週間の休薬インターバルが必要となる。この休薬期間に腫瘍血管内皮細胞は急速

に回復し、結果として MTD 治療による抗血管新生作用は期待できない。一方、Kerb³ は休薬期間を設けず、抗癌剤を少量、頻回または持続投与することで血管内皮細胞を標的とした持続的な血管新生抑制が可能であり、調律を刻むメトロノームにちなんで metronomic chemotherapy と呼称している。

また、metronomic chemotherapy の特徴として腫瘍耐性が低く、急性毒性が軽度で長期の治療が可能となる。さらに、抗 VEGF 抗体や抗 VEGFR2 抗体などの特異的血管新生阻害剤との併用による相乗的な血管新生抑制作用の増強が移植腫瘍を用いた動物実験で示されている。

Metronomic chemotherapy の 臨床試験における問題点

経口剤が metronomic chemotherapy に適した薬剤であることは冒頭に述べたが、併用する薬剤が休薬インターバルの長い MTD 治療の場合には有害事象による治療の延期や中断がしばしば余儀なくされ、経口剤の metronomic chemotherapy としての利点が損なわれる可能性がある。また、併用する薬剤がそれぞれ metronomic 投与されると単剤の治療に比べてより強い血管新生抑制がみられることと有害事象を増強することなく生存期間を延長することが前臨床試験で示されている³。

筆者らは、進行・再発大腸癌に対する経口フッ化ピリミジン 5'-DFUR (capecitabine の代謝中

Y. Ogata. Metronomic chemotherapy for colorectal cancer.

間体) とイリノテカン (CPT-11) の double metronomic chemotherapy の有効性と安全性を確認するパイロットスタディ⁴⁾を行った。二次治療 15 例を含む 45 例が登録され、28 日 1 サイクルで、 $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ の CPT-11 を days 1, 8, 15 の 1 回/週点滴静注と $800 \text{ mg}/\text{日}$ の 5'-DFUR を朝夕分 2 の経口投与を 2 日休薬 5 日投与 (days 3-7, 10-14, 17-21, 24-28) した。Grade 3 以上の有害事象は好中球減少 1 例、下痢 1 例、恶心（食欲低下）1 例と極めて軽微であり、奏功率 36%（一次治療例 40%，二次治療例 26.7%），生存期間中央値は 452 日と二次治療を含めた成績としては良好であった。

また、たとえ治癒切除を施行しても再発率が極めて高いⅢb 期またはⅣ期の症例や再発例の R0 手術後に補助療法として経口フッ化ビリミジンを UFT に代替した同様な metronomic chemotherapy の有効性と認容性を検討する臨床第Ⅱ相試験⁵⁾を施行した。UFT の投与量は $335 \text{ mg}/\text{日}$ (400 mg , 450 mg , 500 mg or 600 mg) とした。6 サイクル施行後、UFT 単独療法をさらに 6 ヶ月継続した。有害事象は軽微であったが、それぞれ grade 2 肝機能障害、grade 3 好中球減少、grade 2 下痢、grade 2 嘔吐の毒性により計 4 例、経済的理由により 2 例が治療中止を希望した。5 年生存率は stage IIIb 症例が 73%，遠隔転移や再発例が 62% と良好であった。

このように大腸癌に対する metronomic chemotherapy は安全で治療効果も期待できるが、その有用性を検証するためには適切で大規模な臨床試験が不可欠である。しかし、大腸癌に限らず他の癌腫でも metronomic chemotherapy の臨床試験は進んでいない。その理由として、血管新生抑制の適切な surrogate marker がないことや低用量頻回投与とはいうものの至適用量が設定できない、などの課題が挙げられる。Metronomic chemotherapy の概念から、推奨用量の設定が従来の最大耐容量を求める用量設定では不適切である。これら問題点の解決が metronomic chemotherapy の臨床試験を推進させる条件と考える。

進行・再発大腸癌に対する S-1 とイリノテカンを用いた metronomic chemotherapy

進行・再発大腸癌に対する経口剤 S-1 と CPT-11 併用 metronomic chemotherapy の第Ⅰ相⁶⁾、第Ⅱ相臨床試験（投稿中）を行った。投与スケジュールは図 1 に示すように 28 日を 1 コースとして CPT-11 を days 1, 8, 15 に点滴静注投与し、S-1 は days 3-7, 10-14, 17-21 に分 2 経口投与した。第Ⅰ相試験では CPT-11 の用量設定を目的とした dose-escalation study である。ここで筆者らの提案した基準は、metronomic chemotherapy の概念、すなはち“休薬のない頻回投与”に従い、投薬のスキップ（1 コース中 CPT-11 は 1 回、S-1 は 6 日以上）を用量規定毒性（dose limiting factor: DLT）として新たに設けることであった。但し、投薬スキップ以外の従来の基準では MTD に達しない場合は当レベルを MTD とは判断せず、推奨用量と推定することとした。その結果、レベル 4 (CPT-11: $60 \text{ mg}/\text{m}^2$, S-1: $80 \text{ mg}/\text{m}^2$) で 4 例中 3 例に 3 投与 (day 15) の CPT-11 がスキップし（表 1），レベル 4 を第Ⅱ相試験の推奨用量とした。

第Ⅱ相多施設共同臨床試験では、46 例が登録され、そのうち 45 例が適格例であった。抗腫瘍効果は奏功率 48.9% (95% CI: 33.7%-64.2%)、無増悪生存期間中央値 8.1 ヶ月 (95% CI: 6.2-9.0 ヶ月)，生存期間中央値 20.9 ヶ月 (95% CI: 15.5-27.3 ヶ月) と同系の薬剤を用いた標準治療である FOLFIRI や CPT-11 を MTD で投与する S-1 + CPT-11 併用療法と比べ遜色ない結果であった。一方、grade 3 以上の有害事象で最も頻度の高いものは好中球減少の 8.9% であり、毒性は極めて軽微であった。その結果、CPT-11: 90%，S-1:

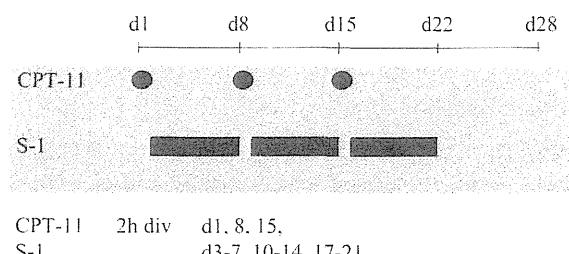


図 1 Metronomic chemotherapy の投与スケジュール

92%と高い相対薬剤強度が得られた。

筆者らが示した metronomic chemotherapyにおける用量設定に適切な投薬規定に基づいた投薬のスキップや次コースの開始遅延などを用量規定毒性とすることは、metronomic chemotherapyが薬剤の低用量・頻回投与による血管内皮細胞を標的とした治療法であることから重要と思われる。

Metronomic chemotherapyにおけるcirculating endothelial progenitor cellの意義

成人の血管新生には既存の血管から内皮細胞が分裂増殖して血管を伸長させる angiogenesis タイプと胎生期に血管を新生するように内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell) や angioblast が骨髄から末梢血に遊離して血管新生局所で分化誘導される vasculogenesis タイプが考えられて

表1 1コース目の有害事象、DLTと抗腫瘍効果

| | Pt No. | 有害事象 | DLT | 抗腫瘍効果 |
|---------|--------|------------------------|----------|-------|
| Level 1 | 1 | 倦怠(2) | | SD |
| | 2 | 恶心(1), 倦怠(1) | 下痢(3) | SD |
| | 3 | 恶心(2), 倦怠(1) | | SD |
| | 4 | | | PD |
| | 5 | 恶心(2), 倦怠(2) | | PR |
| | 6 | 手足症候群(1) | | PR |
| Level 2 | 7 | 倦怠(1) | | PD |
| | 8 | 倦怠(2), 悪心(2) | | PR |
| | 9 | | | PD |
| Level 3 | 10 | 倦怠(1), 口内炎(1), 下痢(1) | | SD |
| | 11 | 恶心(2) | | CR |
| | 12 | 恶心(2), 倦怠(2), 好中球減少(1) | | PR |
| Level 4 | 13 | 下痢(1), 倦怠(1) | | PR |
| | 14 | 好中球減少(2) | CPT skip | PR |
| | 15 | 恶心(2), 皮疹, 下痢(2) | CPT skip | SD |
| | 16 | 恶心(2), 倦怠(1) | CPT skip | SD |

(): grade, DLT: dose limiting toxicity, CPT: irinotecan

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease,

PD: progression disease.

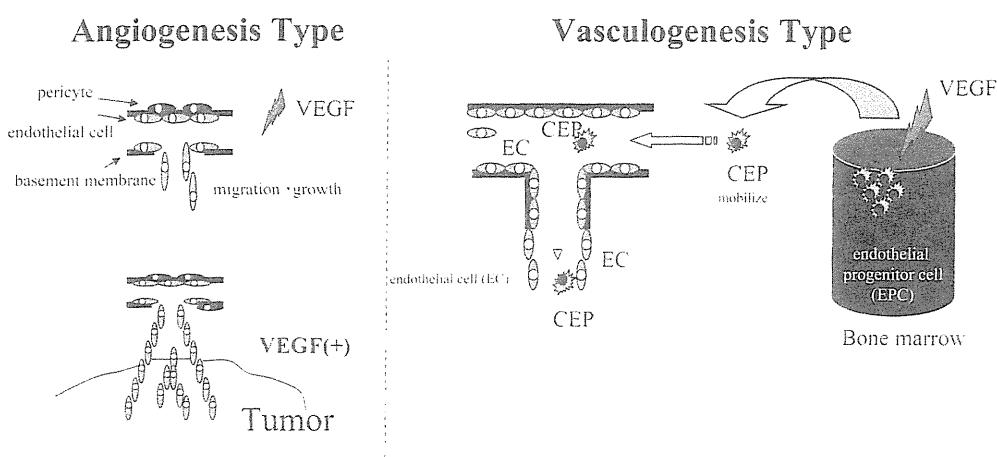


図2 血管新生のメカニズム

CEP: circulating endothelial progenitor cell, EC: endothelial cell,
VEGF: vascular endothelial growth factor

いる（図2）^{7,8}。腫瘍の血管新生でも同様のメカニズムが推定され、リンパ腫モデルでの検討から circulating endothelial progenitor cell (CEP) が metronomic chemotherapy における血管新生抑制の surrogate marker になる可能性が報告⁹されている。

筆者らは、大腸癌に対し経口フッ化ピリミジンに metronomic CPT-11 を併用する metronomic doublet の有用性を臨床試験にて検証してきた。さらに、ヌードマウス皮下移植大腸癌に対する総投与量を同じにした MTD CPT-11（2週に1回投与）と metronomic CPT-11（週に2回投与）の抗腫瘍効果、腫瘍内血管密度（microvessel density : MVD）や circulating endothelial cell (CEC) と CEP の経時的变化を検討した¹⁰。Metronomic CPT-11 群では MTD CPT-11 群に比べ有意に腫瘍増殖抑制効果がみられ（図3）、腫瘍内の MVD は metronomic CPT-11 群が有意に低値であり、metronomic CPT-11 治療には血管新生抑制を介した抗腫瘍効果が示唆された。

CEP と CEC は MTD 治療 2 投与直前まで前、day 4, day 8, day 15 に測定した。Metronomic CPT-11 群では day 15 の CEP 数および CEC 数は低値で、抗腫瘍効果および血管新生抑制との相関が認められた。しかし、経時的推移には両者に違いがみられた。すなはち、metronomic CPT-

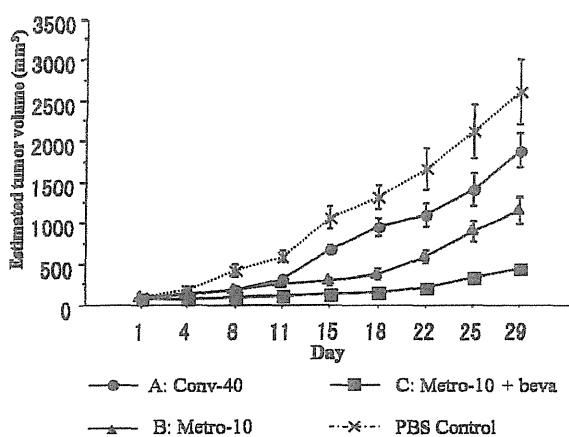


図3 KM12SM ヌードマウス背部皮下移植腫瘍の増殖曲線
A: MTD CPT-11, B: Metronomic CPT-11,
C: Metronomic CPT-11+bevacizumab
(文献 10 より引用)

11 群では CEP は低値を維持したが、CEC は一旦増加し、その後低下傾向を認めた（図4）。CEC の変動に関しては、腫瘍局所血管内皮をソースとする一過性の血中逸脱が報告¹¹されており、CEC 数は薬剤の血管傷害性、腫瘍の血管新生状況、治療からの期間など多くの要因に影響される可能性が考えられる。このことは day 15 以降の CEC と CEP の経時的变化を検討することでより明らかになると予想される。以上より、CEP の経時的モニタリングは血管新生抑制の surrogate marker として可能性が期待され、とくに metronomic chemotherapy における用量設定の指標になる可能性が示唆された。但し、臨床例での CEP は個体差が大きく（筆者らの個人的データ）、どのくらいの治療期間にどのくらい抑制できれば血管新生抑制が可能なのかについての検討や基準設定が臨床応用するためには不可欠と感じている。

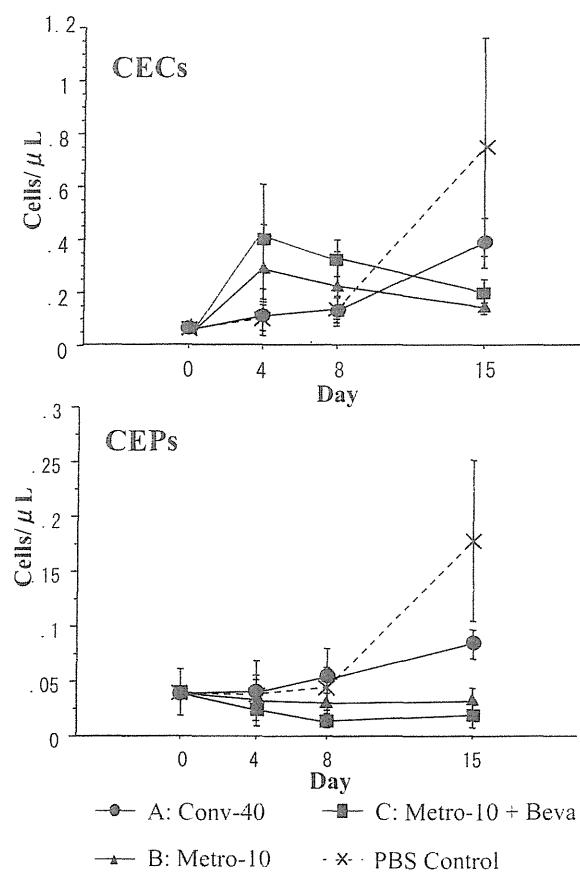


図4 治療前後の CECs および CEPs の経時的推移
(文献 10 より引用)

おわりに

大腸癌に対する metronomic chemotherapy について筆者らの成績を中心に述べた。残念ながら現状の metronomic chemotherapy に対する認識は、その低毒性から高齢者や PS の低い患者などに対する標準治療の代替療法になり得るか？程度であろう。Metronomic chemotherapy が眞の標準治療の一つとなり、市民権を得るために現行の標準治療に勝るとも劣らない治療成績を示すことが不可欠である。低用量、頻回投与、血管新生抑制などの漠然とした概念が明確な基準を持って確立されることが臨床試験の推進につながると期待したい。

文 献

- 1) Bergers G, Benjamin LE : Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 3 : 401 - 410, 2003
- 2) Kerbel RS, Kamen BA : The antiangiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 4 : 423 - 436, 2004
- 3) Munoz R, Man S, Shaked Y, Lee CR, Wong J et al : Highly efficacious non-toxic preclinical treatment for advanced metastatic breast cancer using combination oral UFT-cyclophosphamide metronomic chemotherapy. *Cancer Res* 66 : 3386 - 3391, 2006
- 4) Ogata Y, Sasatomi T, Mori S, et al : Significance of thymidine phosphorylase in metronomic chemotherapy using CPT-11 and doxifluridine for advanced colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 27 : 2605 - 2612, 2007
- 5) Ogata Y, Mori S, Ishibashi N, et al : Metronomic chemotherapy using weekly low-dosage CPT-11 and UFT as postop-
- erative adjuvant therapy in colorectal cancer at high risk to recurrence. *J Exp Clin Cancer Res* 26 : 475 - 482, 2007
- 6) Ogata Y, Sasatomi T, Akagi Y, et al : Dosage escalation study of S-1 and irinotecan in metronomic chemotherapy against advanced colorectal cancer. *Kurume Med J* 56 : 1 - 7, 2009
- 7) Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al : Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275 : 964 - 967, 1997
- 8) Asahara T, Takahashi T, Masuda H, et al : VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J* 18 : 3964 - 3972, 1999
- 9) Bertolini F, Paul S, Mancuso P, et al : Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res* 63 : 4342 - 4346, 2003
- 10) Murakami H, Ogata Y, Akagi Y, et al : Circulating endothelial progenitor cells in metronomic chemotherapy using irinotecan and/or bevacizumab for colon carcinoma: Study of their clinical significance. *Exp Ther Med* 2 : 595 - 600, 2011
- 11) Beaudry P, Force J, Naumov GN, et al : Differential effects of vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor ZD6474 on circulating endothelial progenitors and mature circulating endothelial cells: implications for use as a surrogate marker of antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res* 11 : 3514 - 3522, 2005

原 著

悪性疾患における皮下埋め込み型中心静脈カテーテルポートの耐用期間についての検討 —静脈栄養とカテーテル感染の関連—

山口 圭三^{1), 2)} 緒方 裕¹⁾ 五反田幸人^{1), 2)}
 笹富 輝男^{1), 2)} 大地 貴史^{1), 2)} 内田 信治¹⁾
 村上 直孝¹⁾ 白水 和雄²⁾

当科で皮下埋め込み型中心静脈カテーテルポート（以下 CV ポート）を留置した悪性疾患 281 例における合併症および耐用期間について検討した。使用用途は化学療法目的（C 群）203 例、栄養療法目的（N 群）22 例および両方の用途に用いた（B 群）56 例であった。合併症により CV ポートを抜去した症例は 42 例（14.9%）で、カテーテル関連血流感染（Catheter-related blood stream infection：以下 CRBSI）とその疑い例 12 例、その他 30 例であった。合併症による抜去例を非打ち切り例として Kaplan-Meier 法で解析したところ、平均留置期間は 944 日と算出された。CRBSI およびその疑い例を非打ち切り例とした場合、静脈栄養を実施した N 群+B 群と C 群を比較すると、C 群で有意に留置期間が長期となつた。N 群+B 群では 10.3% に CRBSI およびその疑い例を認め、C 群の 2.0% と比較し有意に高率であった。その要因が静脈栄養を必要とした患者背景にある可能性は否定できないが、静脈栄養により CRBSI 発症リスクが高まる可能性が示唆された。

皮下埋め込み型中心静脈カテーテルポート、合併症、血管内留置カテーテル関連血流感染症、静脈栄養

I はじめに

2005 年 2 月にフルオロウラシルの静脈内持続投与法、同年 4 月にオキサリプラチンが保険適応となって以来、転移・再発大腸癌に対する化学療法実施時には皮下埋め込み型中心静脈カテーテルポート（以下、CV ポート）を用いた外来化学療

法が主流となった。また、乳癌患者では患側の静脈確保が不可能であり、末梢静脈からの長期間の化学療法が静脈炎により困難となるため、積極的に CV ポートが留置されている。悪性疾患以外でも短腸症候群など経腸栄養が困難な患者の在宅中心静脈栄養の投与ルートとして CV ポートは通用されている。これまで CV ポート使用中における合併症については種々報告されているが、CV ポートの耐用期間についての報告は少ない。本研究では、当科で CV ポートを留置した悪性疾患 281 例について合併症と耐用期間について検討した。

2011 年 6 月 15 日受付：2011 年 9 月 13 日採用決定

久留米大学医療センター外科¹⁾

久留米大学医学部外科学教室²⁾

福岡県久留米市旭町 67 (〒830-0011)

TEL : 0942-35-3311

FAX : 0942-34-0709

E-mail : yamaguchi_keizou@med.kurume-u.ac.jp

発表学会：第 47 回日本外科代謝栄養学会

II 対象と方法

2000 年 1 月から 2010 年 3 月までに久留米大学医療センター外科で CV ポートを留置した悪性疾患症例 281 例（複数回症例を含む）を対象とした。男女比は 162 : 119、平均年齢は 62.2 ± 11.6 歳（18-87 歳、中央値 64.0 歳）であった。原疾患の内訳は、大腸癌 152 例、胃癌 74 例、肝・胆・膵悪性疾患 25 例、乳癌 25 例、その他の悪性疾患 5 例（婦人科、泌尿器科系）であった。CV ポートの使用用途については、化学療法目的の C 群（203 例）、栄養療法目的の N 群（22 例）および両方の用途に用いた B 群（56 例）の 3 群に分類した（表 1）。

CV ポートの留置および抜去は手術室で無菌的に実施した。ポートは 2006 年 7 月以降 BARD 社製の Bard X-Port isp[®]を使用している。穿刺についてはランドマーク法によって鎖骨下静脈を穿刺し、Seldinger 法でカテーテルを中心静脈へ挿入した。挿入部位は右鎖骨下 180 例、左鎖骨下 78 例、その他 23 例であった。

カテーテル関連血流感染（Catheter-related blood stream infection：以下 CRBSI）の確認はポートからの血液培養、末梢血管からの血液培養および摘出したポートもしくはカテーテルの培養検査で実施した。CRBSI は上記血液培養等で病原微生物が確認された症例とし、CRBSI 疑い例は臨床的にカテーテル感染が強く疑われるが、病原微

生物が同定されなかった症例とした。

統計解析ソフトは JMP 9.0.2 (SAS Institute, Inc.) を使用した。CV ポートの留置期間は Kaplan-Meier 法にて算出し、log-rank test によって有意差検定を実施した。2 群間の比較には Fisher's exact test を行った。なお、検定は $P < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

III 結 果

何らかの理由により CV ポートを抜去した症例は、60 例（21.4%）であった。治療終了による抜去は 18 例であった。合併症による抜去（42 例、14.9%）は、ポート露出を含めたポート周囲感染が 11 例、CRBSI 疑い例 9 例、CRBSI 例 3 例、ポートとカテーテルの接続不良 6 例、カテーテル断裂・亀裂 5 例、ポート・カテーテル閉塞 5 例、血栓塞栓症 2 例およびカテーテル逸脱 1 例であった（表 2）。

CRBSI 例および疑い例における培養結果と CV ポートの使用用途を表 3 に示す。培養を実施した症例の 30% でしか病原微生物が検出されなかった。12 例中 8 例が N 群・B 群であり、経過中に静脈栄養を実施していた。N 群・B 群では 78 例中 8 例（10.3%）に CRBSI およびその疑い例を認め、C 群の 203 例中 4 例（2.0%）と比較

表 2 CV ポート抜去理由（n=60）
数値は症例数を示す。C : C 群 N : N 群 B : B 群

表 1 患者背景
() 内は治療終了以外の抜去数を示す。

| 性別 | 男:女 = 162:119 | | | | |
|---------|---------------|-------------------------|---------------|---------------|---------------|
| 年齢 | 62.2 ± 11.6 歳 | | | | |
| 原疾患 | 留置数 | 合併症による抜去数 (治療終了例を除く) | 使用用途 | | |
| | | | C 群 (化学療法) | N 群 (栄養療法) | B 群 (両者併用) |
| 大腸癌 | 152 例 | 31 例 (20.4%) | 123 例 (23) | 3 例 | 26 例 (8) |
| 胃癌 | 74 例 | 7 例 (9.5%) | 37 例 (1) | 11 例 (1) | 26 例 (5) |
| 肝胆膵癌 | 25 例 | 2 例 (8%) | 15 例 (2) | 7 例 | 3 例 |
| 乳癌 | 25 例 | 1 例 (4%) | 25 例 (1) | 0 例 | 0 例 |
| その他悪性疾患 | 5 例 | 1 例 (20%) | 3 例 (1) | 1 例 | 1 例 |
| 計 | 281 例 | 42 例 (14.9%) | 203 例 (28) | 22 例 (1) | 56 例 (13) |

| 抜去理由 | 例数 | 疾患 | 用途 |
|------------|------|-------------------|--------|
| 治療終了 | 18 例 | 大腸癌 8、乳癌 10 | C18 |
| ポート周囲感染 | 11 例 | 大腸癌 7、胃癌 3、乳癌 1 | CBN1B2 |
| CRBSI 疑い例 | 9 例 | 大腸癌 5、胃癌 3、肝胆膵癌 1 | C3B6 |
| CRBSI 例 | 3 例 | 大腸癌 1、胃癌 1、他悪性 1 | C1B2 |
| 接続不良 | 6 例 | 大腸癌 6 | C5N1 |
| カテーテル断裂・亀裂 | 5 例 | 大腸癌 5 | C5 |
| 閉塞 | 5 例 | 大腸癌 4、肝胆膵癌 1 | C4B1 |
| 血栓塞栓症 | 2 例 | 大腸癌 2 | C1B1 |
| 逸脱 | 1 例 | 大腸癌 1 | C1 |

表3 CRBSI例とその疑い例の詳細
MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

| | 原疾患 | 留置期間(日) | 予後 | 検出菌 | 使用用途 |
|----------------|------|---------|----|-----------------------------------|------|
| CRBSI疑い例 9例 | 大腸癌 | 35 | 癌死 | 陰性 | C群 |
| | 大腸癌 | 109 | 癌死 | 陰性 | B群 |
| | 大腸癌 | 120 | 生存 | 未実施 | C群 |
| | 大腸癌 | 589 | 癌死 | 陰性 | B群 |
| | 大腸癌 | 633 | 癌死 | 陰性 | B群 |
| | 胃癌 | 137 | 癌死 | 陰性 | B群 |
| | 胃癌 | 246 | 癌死 | 陰性 | B群 |
| | 胃癌 | 286 | 癌死 | 陰性 | B群 |
| | 肝胆脾癌 | 42 | 癌死 | 未実施 | C群 |
| CRBSI例 3例 | 大腸癌 | 231 | 癌死 | <i>Pseudomonas</i> | B群 |
| | 胃癌 | 137 | 癌死 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | B群 |
| | 他悪性 | 158 | 生存 | MRSA | C群 |

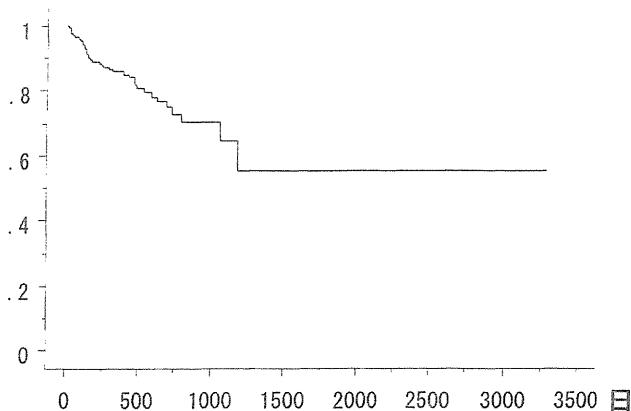


図1 CVポート留置期間
合併症による抜去例を非打ち切り例とした。

し有意に高率であった ($p=0.0047$)。

治療終了例を除いた合併症での抜去例を非打ち切り例 (42例)、その他 (留置中、治療終了に伴う抜去例および留置したまま死亡 239例) を打ち切り例として Kaplan-Meier 法で解析したところ、平均留置期間は 944 日と算出された (図1)。

次に使用用途別に留置期間を検討した。合併症での抜去例を非打ち切り例 (42例)、その他 (239例) を打ち切り例とし、経過中に静脈栄養を実施したN群+B群とC群を比較すると、C群で有意に留置期間が長期となった (図2、log-rank test $p=0.0074$)。さらに CRBSI もしくはその疑い例を非打ち切りとして N群+B群と C群を比較すると、C群で有意に留置期間が長期となった (図

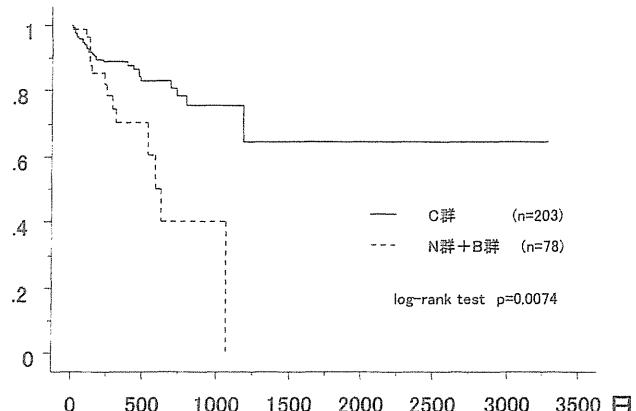


図2 合併症による抜去例における CV ポート用途別
留置期間
合併症による抜去例を非打ち切り例とした。

3、log-rank test $p<0.0001$)。

総留置日数は 98,893 日で、1,000 カテーテル日あたりの抜去率は 0.42、1,000 カテーテル日あたりの CRBSI 発症率は 0.12 であった (表4)。100 ポートあたりの CRBSI 発症率は 4.3% であった。

IV 考 察

CV ポートはクローン病や短腸症候群に対する静脈栄養ルートとして、また全身化学療法を施行する際の薬剤投与ルートとして頻用されている。特に 2005 年にオキサリプラチンが進行・再発大腸癌に対し保険適応となって以来、CV ポート挿入症例が増加している。また、2010 年には術後

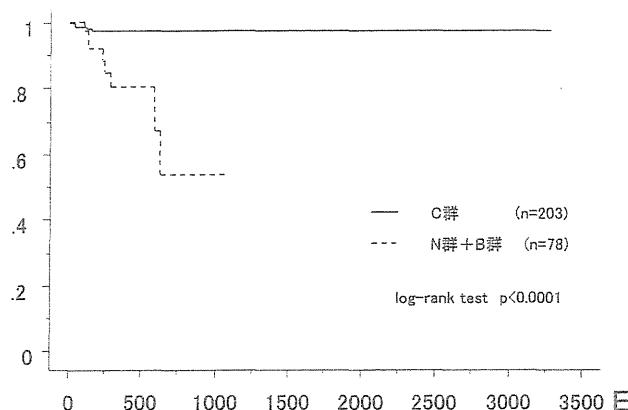


図3 CRBSI および疑い例における CV ポート用途別
留置期間
CRBSI およびその疑い例を非打ち切り例とした。

補助療法として FOLFOX 治療が保険適応となり、CV ポート留置症例が今後さらに増加することが予想される。それに伴い CV ポート関連の合併症の増加も容易に推測される。これまでにも種々の合併症について国内外で報告がなされているが、合併症の発生頻度については検討の対象や方法および観察期間により大きく異なるため直接比較が困難である¹。そこで通常 1,000 カテーテル日あたりの発症率で検討することが多い。13 編の prospective study の解析における CV ポートによる 1,000 カテーテル日あたりの CRBSI 発症率中央値が 0.2 (CI : 0.1-0.2)、100 ポートあたりの発症率は 5.1% (CI : 4.0-6.3) であり、当院での結果 0.12, 4.3% はほぼ同水準であった²。また 1,000 カテーテル日あたりの抜去率についても過去の報告の 0.54 とほぼ同等の 0.42 であった³。

CRBSI 発症のリスクとして完全静脈栄養 (total parenteral nutrition : TPN) の関与が注目されている³⁻⁵。Chang らは CV ポートを有する担癌患者での感染性合併症を評価した研究において、TPN がカンジダ感染のリスクとなることを報告している⁵。その機序については明らかにしていないが、穿刺回数の問題でなく TPN 製剤自体が真菌感染において一定の役割を果たしている可能性について言及した。我々の結果では、静脈栄養を実施した N 群・B 群において実施しなかった

表4 1,000 カテーテル日あたりの CV ポート抜去率
と CRBSI 発症率

| | 症例数 | 総留置 日数(日) | CVポート 抜去数 | 1,000カ テーテル 日あたり 抜去率 | CRBSI数 (疑い症 例を含む) | 1,000カテー ル日あたりCRBSI 発症率 |
|------|-----|--------------|--------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| C群 | 203 | 83,258 | 28 | 0.34 | 4 | 0.05 |
| N群 | 22 | 1,352 | 1 | 0.74 | 0 | 0 |
| B群 | 56 | 14,283 | 13 | 0.91 | 8 | 0.56 |
| 全体 | 281 | 98,893 | 42 | 0.42 | 12 | 0.12 |
| N+B群 | 78 | 15,635 | 14 | 0.90 | 8 | 0.51 |

C 群と比較し、有意に高率に CRBSI および疑い例を発症した。しかしながら、実際には N 群における CRBSI 発症は皆無であった。この原因として以下のことが考えられる。B 群では 1,000 カテーテル日あたりの CRBSI 発症率が 0.56 であったため、これを基に N 群における CRBSI 数を推定すると $0.56 \times 1,352 \div 1,000 = 0.76$ となり 1 例未満と算出される。一方、同様の CRBSI 発症率で CRBSI を 1 例観察するためには、 $1 \div 0.56 \times 1,000 \div 22 = 81$ となり平均留置日数が最短でも 81 日必要となる。すなわち今回の検討では、N 群における平均留置日数が約 60 日と短期間であったため、CRBSI の発症が 1 例もなかったものと推測された。ただし、B 群における静脈栄養と化学療法の併用による何らかの相互作用のために CRBSI 発症に影響を及ぼしている可能性を否定し得ない。また本研究では CRBSI 発症に重大な影響を及ぼすとされる糖尿病および血糖管理の状態や静脈栄養のエネルギー投与量に関する^{6,7}、全例を把握することが困難であるため調査し得なかった。このため CRBSI 発症リスクの上昇が静脈栄養そのものにあるのか、それとも静脈栄養を必要とした患者背景にあるのかについても今回の検討においては不明である。すなわち栄養サポートを必要とする免疫不全状態の末期癌患者が N 群および B 群に多く含まれていたというセレクションバイアスに由来する可能性は残る。ただし、静脈栄養により CRBSI 発症リスクが高まる可能性があることを否定できないため、CV ポートからの静脈栄養の施行は管理を厳密に行うべきと考える。

える。現在の当院でのCRBSIに対する治療方針は抗生素投与により、解熱および炎症反応の改善がみられなければ、早期抜去としている。最近CRBSIに対しCVポート抜去を回避するために抗生素やエタノールでカテーテル、ポート内を充填するロック療法が試みられており、一定の成果を上げている^{8,9}。今後CRBSIを繰り返し発症する良性疾患症例ではまず抗生素ロック療法、効果がなければエタノールロック療法の適応を検討したい。

過去の報告でポートの耐用期間についての検討は少なかった。クローン病症例における少数例での検討ではカテーテル耐用日数は436.5±259.1日、1,000日あたりのカテーテル留置に伴う合併症発生率は0.48と報告されている¹⁰。また消化器悪性腫瘍症例での検討では、平均留置期間が化学療法目的で385日、静脈栄養目的で50日と報告されており、121例中7例でポート抜去が必要となり、5例が感染例で2例がピンチオフによるカテーテル損傷であったと報告している。カテーテル感染の5例すべてが静脈栄養目的であったことは興味深い¹¹。当院での検討では合併症での抜去例のみを非打ち切り例（42例）とした場合、平均留置期間は944日であった。合併症が起きなければ、耐用期間は約1,000日と考えられた。

ポート留置後合併症はCRBSI以外にも種々存在する。癌患者におけるカテーテル関連血栓症の発症率は12–66%と報告されている^{12,13}。血栓症発症率は比較的高率であるが、予防的な抗凝固療法については今のところ推奨されていない¹⁴。当院での発症は2例のみであったが、bevacizumab併用化学療法症例における血栓塞栓症の発症リスクの上昇が報告されており¹⁵、今後増加する危険性を十分認識するべきである。

ピンチオフによるカテーテル断裂については近年報告例が増加している。ピンチオフとは埋没型CVポートを鎖骨下静脈経由で留置した場合にカテーテルが鎖骨と第1肋骨との間で物理的に圧迫される現象を総称したもので、その出現頻度は

0.2–2.0%とされ、カテーテル断裂の予兆とされている^{16–18}。またHinkeらはピンチオフの程度を胸部レントゲン写真で認められたカテーテルの圧迫度に応じ4段階に分類した¹⁹。当院でのポート留置症例281例中、5例、1.8%にカテーテルの断裂および亀裂が生じたが、5例すべてエコーや血管造影などのガイドを使用しないランドマーク法による鎖骨下静脈穿刺を行っていた。ピンチオフの防止策として、従来は鎖骨中線の外側で穿刺することが推奨されてきたが²⁰、従来主張されてきた肋骨と鎖骨による圧迫ではなく、カテーテルが鎖骨下筋もしくは肋鎖靭帯を貫通するために切断されるとの説があり、解剖学的なランドマークによる鎖骨下静脈穿刺ではカテーテルの切断を避けることが不可能とも言われている²¹。当院ではカテーテル断裂が頻発した2010年4月以降、鎖骨下静脈穿刺と比較し合併症が少ないと報告されているエコーガイド下の内頸静脈穿刺²²に変更し、以後44例カテーテル断裂を経験していない。

当院におけるCVポート抜去の原因是CRBSIもしくはその疑い例が多く、静脈栄養実施例でより高率であった。CVポートの耐用期間は約1,000日であり、長期間使用の場合には交換の検討が必要と考えられた。

文献

- 1) 池田譲太、森川 努、長見ゆきほか：中心静脈ポート留置における各種合併症の検討。臨床放射線 54：303–309, 2009
- 2) Crnich CJ, Maki DJ : The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. II. Long-term devices. Clin Infect Dis 34 : 1362–1368, 2002
- 3) 繁本憲文、田原 浩、前田佳之ほか：完全皮下埋め込み式カテーテルの抜去例の検討。臨外 65 : 411–415, 2010
- 4) 崎浜智子：血管内留置カテーテル関連血流感染サーベイランス TPNは埋め込み式中心静脈ポート関連血流感染のリスクとなりうる！ INFECTION CONTROL 16 : 126–133, 2007
- 5) Chang L, Tsai JS, Huang SJ et al : Evaluation of infec-

- tious complications of the implantable venous access system in a general oncologic population. Am J Infect Control 31 : 34-9, 2003
- 6) Michalia M, Kompoti M, Koutsikou A et al : Diabetes mellitus is an independent risk factor for ICU-acquired bloodstream infections. Intensive Care Med 35 : 448-454, 2009
- 7) Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A et al : The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. Swiss Med Wkly 138 : 512-519, 2008
- 8) 李 慶徳, 宮崎栄治, 鳥羽山滋生ほか : エタノールロック療法によりサルベージし得た小児カテーテル関連血流感染症の1例. 日小外会誌 46 : 749-753, 2010
- 9) 井上善文, 阪尾 淳, 廣田昌紀ほか : 無水エタノールロックにより治療し得た完全皮下埋め込み式カテーテル感染症の1例. 日生医誌 32 : 190-193, 2004
- 10) 井上善文, 吉川正人, 水島恒和ほか : クローン病症例に対する完全皮下埋め込み式カテーテルを用いたHPNの施行経験. 静脈経腸栄養 17 : 57-61, 2002
- 11) 石川晶久, 入江敏之, 岡裕爾 : 【リザーバーシステムを用いた悪性腫瘍の治療】皮下埋め込み式中心静脈ポートを造設した消化器悪性腫瘍症例の検討. 消化器科 48 : 582-585, 2009
- 12) Cortelezzi A, Moia M, Falanga A et al : Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters : a prospective, multicenter study. Br J Haematol 129 : 811-817, 2005
- 13) De Cicco M, Matovic M, Balestreri L et al : Central venous thrombosis : an early and frequent complication in cancer patients bearing long term silastic catheter. A prospective study. Thromb Res 86 : 101-103, 1997
- 14) Vescia S, Baumgärtner AK, Jacobs VR et al : Management of venous port systems in oncology : a review of current evidence. Annals of Oncology 19 : 9-15, 2008
- 15) Nalluri SR, Chu D, Keresztes R et al : Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients : a meta-analysis. JAMA 300 : 2277-2285, 2008
- 16) Aitken DR, Minton JP : The "pinch-off sign" : a warning of impending problems with permanent subclavian catheters. Am J Surg 148 : 633-636, 1984
- 17) Andris DA, Krzywda EA, Schulte W et al : Pinch-off syndrome : a rare etiology for central venous catheter occlusion. JPEN J Parenter Enteral Nutr 18 : 531-533, 1994
- 18) Punt CJ, Strijk S, van der Hoeven JJ et al : Spontaneous fracture of implanted central venous catheters in cancer patients : report of two cases and retrospective analysis of the 'pinch-off sign' as a risk factor. Anticancer Drugs 6 : 594-598, 1995
- 19) Hinke DH, Zandt-Stastny DA, Goodman LR et al : Pinch-off syndrome : a complication of implantable subclavian venous access devices. Radiology 177 : 353-356, 1990
- 20) 小南裕明, 川崎健太郎, 大野伯和ほか : 癌化学療法目的の皮下埋没型中心静脈カテーテル断裂の2例. 日臨外会誌 70 : 2628-2632, 2009
- 21) 篠浦伸頼, 山田良治, 中村 治ほか : 埋設型鎖骨下刺入中心静脈ポート造設の安全性. 癌の臨 51 : 949-953, 2005
- 22) Yip D, Funaki B : Subcutaneous chest ports via the internal jugular vein. Acta Radiol 43 : 371-375, 2002

The durability of subcutaneously implantable central venous catheter ports in cancer patients —The relation between parenteral nutrition and catheter-related blood stream infection—

Keizo Yamaguchi^{1,2)}, Yutaka Ogata¹⁾, Yukito Gotanda^{1,2)}, Teruo Sasatomi^{1,2)}, Takafumi Ohchi^{1,2)}, Shinji Uchida¹⁾, Naotaka Murakami¹⁾, Kazuo Shirouzu²⁾

We analyzed complications and durability following the insertion of a subcutaneously implantable central venous catheter port (CV port) in 281 cancer patients in our department. The indications for placement were systemic chemotherapy in 203 patients (C group), total parenteral nutrition in 22 patients (N group) and chemotherapy combined with total parenteral nutrition in 56 patients (B group). The CV port was later removed for reasons of CV port complications in 42 patients (14.9%). The complications included infection of the catheter or suspected infection (12 patients) and others (30 patients). The mean CV port insertion period, as calculated by the Kaplan-Meier method, was 944 days when patients requiring port removal due to complications were counted as uncensored cases. The CV port insertion period of C group was significantly longer than that of N group + B group who received parenteral nutrition from CV ports. When patients required port removal because the patients either had infection of the catheter or suspected infection, these were counted as uncensored cases. The rate of catheter infection and suspected infection in N group + B group (10.3%) was significantly higher than that of C group (2.0%). We could not deny the background of the patients who needed parenteral nutrition, but these results may suggest that intravenous parenteral nutrition from CV ports can increase the risk of catheter-related blood stream infection.

subcutaneously implantable central venous catheter port, complications, catheter related blood stream infections, parenteral nutrition

Department of Surgery, Kurume University Medical Center¹⁾
155-1 Kokubu-machi, Kurume, 839-0863 JAPAN

Department of Surgery, Kurume University School of Medicine²⁾
67 Asahi-machi, Kurume, 830-0011 JAPAN

術前化学放射線療法が著効した進行直腸癌の1例

浜中 美衣^{*1} 山野 智基^{*1} 野田 雅史^{*1} 塚本 潔^{*1} 久野 隆史^{*1}
山岸 大介^{*1} 馬場谷彰仁^{*1} 松原 長秀^{*1} 上糸屋憲彦^{*2} 富田 尚裕^{*1}

[Jpn J Cancer Chemother 38(12): 2253-2255, November, 2011]

A Case Report of Pathologically Complete Response of Rectal Cancer after Preoperative Treatment of CPT-11, S-1, and Radiation Therapy: Mie Hamanaka^{*1}, Tomoki Yamano^{*1}, Masafumi Noda^{*1}, Kiyoshi Tsukamoto^{*1}, Takashi Kuno^{*1}, Daisuke Yamagishi^{*1}, Akihito Babaya^{*1}, Nagahide Matsubara^{*1}, Norihiko Kamikonya^{*2} and Naohiro Tomita^{*1} (*¹Division of Lower Gastrointestinal Surgery, Dept. of Surgery, and *²Dept. of Radiology, Hyogo College of Medicine)

Summary

A 52-year-old woman diagnosed with lower rectal cancer was referred to our hospital for the operation of anal sphincter preservation. Rectal examination and colonoscopy showed a type 2 semicircular tumor on the posterior wall at 4.5-7 cm from anal verge with incomplete mobility (cT3). She was diagnosed as the moderately differentiated tubular adenocarcinoma by biopsy. Computed tomography and magnetic resonance imaging showed no sign of invasion to the surrounding organs and metastasis to lymph nodes or the other organs (cN0, cM0). We performed a preoperative chemoradiotherapy (CRT) combined with S-1 and CPT-11. Radiation (1.8 Gy) was administered a total of 45 Gy (day 1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33). S-1 was taken orally (100 mg/day: day 1-5, 8-12, 22-26, 29-33), and CPT-11 was administered intravenously (60 mg/m²: day 1, 8, 22, 29). Endoscopy after CRT showed a reduction of the tumor size (from semicircular to quarter-circular) and lowering of marginal wall. Rectal examination revealed an improvement of tumor mobility. Eight weeks after CRT, the patient underwent ISR with partial ESR and covering ileostomy pathological examination demonstrated no residual cancer cell in the primary lesion and lymph node (Grade 3, pCR). Preoperative CRT can be a promising tool for locally advanced rectal cancer. Key words: Rectal cancer, Chemoradiotherapy, Pathological complete response

要旨 患者は52歳、女性。近医で下部直腸癌と診断され、肛門温存手術を希望し当院紹介となった。直腸診では肛門縁から4.5cmの後壁に約半周性の可動性不良な腫瘍を触知した。内視鏡検査では肛門縁より4.5~7cmに約半周性の2型腫瘍を認め、生検にて中分化腺癌と診断された。CT、MRI検査で明らかなリンパ節腫大、周囲臓器への浸潤所見、遠隔転移を認めなかつた。cT3, cN0, cM0と診断し、術前の化学放射線療法(chemoradiation therapy: CRT)を施行した。放射線治療は1回1.8Gyで計45Gy施行。化学療法はS-1内服(100mg/day: day 1~5, 8~12, 22~26, 29~33)とCPT-11投与(60mg/m²/day 1, 8, 22, 29)を行つた。CRT終了後の内視鏡検査で腫瘍は半周性から1/4周性に縮小し、周堤が平坦化、直腸診でも腫瘍の可動性は改善していた。CRT終了8週目に一部の外肛門括約筋切除を伴う肛門括約筋切除(ISR+partial ESR)および回腸人工肛門造設術を施行した。術後の病理組織学的検査では原発巣、リンパ節に癌細胞を認めずGrade 3、完全奏効(pathological complete response: pCR)であった。

はじめに

当院では以前より深達度MPの一部、A~AIの下部直腸癌に対しては術前放射線療法、術前化学放射線療法(chemoradiation therapy: CRT)を行つており、極力肛門温存を行つた上、予防的側方リンパ節郭清は省略して

いる。今回われわれは術前CRT(S-1+CPT-11+radiation)を行い、術後の病理検査でGrade 3であった1症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 52歳、女性。

*¹ 兵庫医科大学・外科学講座 下部消化管外科

*² 同 ・放射線科



図 1 大腸内視鏡像
来院時半周性であった病変 (a) が CRT によって縮小、平坦化している (b)。

主訴：肛門部違和感。

現病歴：2009年5月より肛門部違和感があり、近医を受診し精査にて直腸癌（中分化腺癌）と診断された。肛門温存手術を希望され、2009年12月当院紹介となった。

理学的所見：直腸診では、肛門縁から4.5cmの後壁に約半周性の腫瘍を触知した。一部可動性不良で外肛門括約筋層への浸潤が疑われた。

血液生化学検査：血液生化学検査で異常なく、腫瘍マーカーも正常範囲内であった。

下部消化管内視鏡検査：肛門縁より4.5～7cmに約半周性の2型腫瘍を認めた（図1a）。生検にて中分化腺癌と診断された。

腹部骨盤CT・MRI検査：軽度の造影効果を受ける直腸壁の肥厚を認めたが、リンパ節転移、周囲臓器への浸潤、遠隔転移は認めなかった。

以上よりcT3, cN0, cM0と診断し、術前CRT施行後、肛門括約筋間切除（intersphincteric resection: ISR）を行う方針とした。CRTのプロトコールは、S-1内服（50mg×2回/day, day 1～5, 8～12, 22～26, 29～33）、CPT-11投与（60mg/m², day 1, 8, 22, 29）、放射線治療（1回1.8Gyの分割照射を週に5回、5週間の計45Gy）である。day 22にgrade 2の白血球減少、好中球減少がありday 22～26のS-1内服を中止した。CRT終了後の画像検査では著明な変化は認めなかつたが、内視鏡検査では腫瘍は半周性から1/4周性に縮小し、周堤が平坦化していた（図1b）。また直腸診でも腫瘍の可動性の改善がみられた。CRT終了8週目の2010年3月に手術を施行。5時方向の内外肛門括約筋間は組織が硬く浸潤が疑われたため、ISRに加え一部の外肛門括約筋切除（partial external sphincteric resection: partial ESR）を行いcovering ileostomyを併設した（図2）。

病理組織学的所見：主病巣、リンパ節に癌細胞はみられず、広範なびらん、潰瘍、線維化を認めCRTの効果はGrade 3(pCR)であった。



図 2 切除標本
腫瘍部は瘢痕化している。

術後経過：術後補助化学療法は行わず、2010年12月に人工肛門閉鎖術を施行した。現在外来フォロー中であり再発を認めていない。

II. 考 察

従来欧米では進行直腸癌に対し術前放射線療法が標準治療であり、局所制御率を向上させるとされているが無病生存率、生存率の有意な向上を示す報告はSwedish Rectal Cancer Trialのみである¹⁾。Dutch trialでは全例にtotal mesorectal excision (TME)を行い、術前に短期照射（5×5 Gy）を行う群と行わない群での比較を行い、全生存率の改善は示せなかつたが局所再発率を有意に低下させる（11%から5%）と報告された²⁾。放射線療法単独では生存率の向上が期待できなかつたため、化学療法を併用したRCTが行われた。EORTC trial 22921（術前の放射線療法は全例に行い、術前のみ・術後のみ・術前と術後に化学療法を追加しその効果を比較、TMEは一部の患者のみに施行）、FFCD9203（術前の放射線療法と術後の化学療法は全例に行い、術前化学療法の有無による治療効果を比較、手術は術者任せでTMEは一部のみ）どちらにおいても術前に化学療法を追加することで局所再発率を有意に低下させたが、生存率には差が認められなかつた^{3,4)}。

本邦では、進行下部直腸癌に対しTMEや側方郭清が行われており、局所再発率は5%前後と低く欧米に比し、

手術単独でも良好な局所制御率が得られており、術前CRTを組み入れた標準的治療は確立されてこなかった。放射線療法と併用する抗癌剤に関しては、静注5-FUが大規模試験では用いられている。近年はCRTに用いる抗癌剤として、CPT-11, oxaliplatin, capecitabineなども用いられている⁵⁻⁷⁾。また、SatoらはT3, T4症例の下部進行直腸癌に対し、S-1とCPT-11を併用した術前CRTを行い34.7%のpCR率を認めたと報告している⁸⁾。乳癌と異なり、直腸癌ではpCR率の向上が生存率の向上に寄与するかどうかは今後の検討課題である。CRTによる局所制御率の向上は証明されており、さらにISRを行うことで括約筋温存術を行える症例が増加する可能性がある。

当科では進行下部直腸癌に対し、2009年より局所進行直腸癌に対するS-1/CPT-11併用による術前CRTの臨床第I相試験であるSAMRAI trialに参加しており、臨床試験以外でも同様のプロトコールを採用している。対象症例は主占拠部位がRa, Rbで、腫瘍下端が腹膜翻転部より肛門側にあり、臨床病期がT3-4かつN0-2の切除可能症例としており、現在症例集積中である。

ま　と　め

進行下部直腸癌において、術前CRTが著明に奏効した1例を経験した。TME+側方郭清を標準手術とする本邦における術前CRTの意義については、今後臨床試験、多数の症例の解析により検討される必要がある。

文　献

- 1) Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with

- preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336(14): 980-987, 1997.
- 2) van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 12(6): 575-582, 2011.
 - 3) Bosset J-F, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355(11): 1114-1123, 2006.
 - 4) Gérard JP, Conroy T, Bonnetaud F, et al: Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 24(28): 4620-4625, 2006.
 - 5) Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, et al: Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 24(4): 650-655, 2006.
 - 6) Chau I, Brown G, Cunningham D, et al: Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 24(4): 668-674, 2006.
 - 7) Ryan DP, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol* 24(16): 2557-2562, 2006.
 - 8) Sato T, Ozawa H, Hatake K, et al: A phase II trial of neoadjuvant preoperative chemoradiotherapy with S-1 plus irinotecan and radiation in patients with locally advanced rectal cancer: clinical feasibility and response rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79(3): 677-683, 2011.

本論文の要旨は第33回日本癌局所療法研究会において発表した。