

## Cisplatin, etoposide, 5-fluorouracil 併用療法が奏効した進行食道・胃重複癌の1例

花谷 勇治・小平 進・三吉 博・浅越 辰男  
 蓮見 直彦・土井 美幸・長岡 信彦  
 帝京大学医学部第1外科\*

(平成7年10月11日受付・平成7年11月30日受理)

60歳の男性で、両側肺転移と頸部リンパ節転移を有する食道・胃重複癌症例に対し、cisplatin, etoposide, 5-fluorouracil 併用 (PEF) 療法を行った。Cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup>) と etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>) は2週間毎に計8回、同時に点滴静注投与し、5-fluorouracil は300 mg/m<sup>2</sup>/day を計105日間持続点滴静注した。Cisplatin, etoposide 2回投与後より、肺および頸部転移巣だけでなく、食道と胃の原発巣も著明に縮小し、7か月間にわたって効果が持続した。副作用としては、食欲不振、脱毛、白血球減少を認めたが、いずれも軽度で一過性であった。

**Key words:** 食道癌, 胃癌, cisplatin, etoposide, 5-fluorouracil

多発性肺転移および頸部リンパ節転移を有する食道と胃の重複癌に対し、cisplatin, etoposide, 5-fluorouracil (5-FU) 併用化学療法 (PEF) が奏効した症例を経験したので報告する。

### I. 症 例

症 例: 60歳, 男性。

主 訴: 吐血。

既往歴: 57歳時, 胃炎にて通院治療。

家族歴: 父が直腸癌で死亡 (68歳)。

現病歴: 1994年10月24日, 心窩部痛のため近医を受診した。上部消化管造影と内視鏡検査で食道 (類基底細胞癌) と胃 (中分化型腺癌) の重複癌と組織診断され, 11月2日, 同院に入院した。しかし, 右頸部リンパ節転移と両側肺転移が発見され, 手術不能と判断し化学療法を予定していたところ, 11月9日の夜間に大量吐血をきたしたため, 11月10日, 当院に紹介され緊急入院となった。

入院時現症: 身長163cm, 体重63kg。血圧120/72 mmHg, 脈拍108/分, 眼瞼結膜の貧血が著明で, 右鎖骨上窩に7.0×4.0cmの硬くて可動性に乏しい腫瘤を触知した。

入院時検査所見: WBC 16,900/mm<sup>3</sup>, RBC 231×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Hb 7.6 g/dl, Ht 21.7%, Plt 30.8×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup> と貧血を認めた。腫瘍マーカーではSCCが2.2 ng/ml とわずかに高値を示したが, CEA および CA 19-9 は正常範囲内であった。胸部単純X線像では右上肺野に3.4×2.3cm, 左上肺野に2.3×2.2cmの類円形の腫瘤陰影を認めた (Fig. 1)。

入院後経過: 緊急内視鏡検査では, 門歯列より28~35cmの左前壁に2型食道癌を認めた。また, 胃体上部後壁に出血源と思われる3型胃癌を認めたが, 観察

時には白苔で被われ止血していた (Fig. 2)。禁飲食・抗潰瘍療法により小康状態を保っていたが, 11月18日の夜に再吐血し, 血圧低下 (90/50 mmHg) を認めた。保存療法の限界と考え, 経カテーテル左胃動脈栓塞術を施行した。それ以後出血はなく, 11月26日より食事摂取も可能となり, 全身状態の改善を認めた。

本人および家族に病名を告知し, 同意を得たうえで, 12月6日よりcisplatin, etoposide, 5-FU 併用化学療法 (PEF) を開始した。cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup>) と etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>) は2週毎に同時に計5回, 点滴静注投与した。5-FU は300 mg/m<sup>2</sup>/day を65日間, 連日持続点滴静注投与した。

治療開始後11日目には頸部腫瘤が5.0×3.0cmと縮小し (縮小率46.4%), 14日目には腫瘤は触知不能となった。治療開始後84日目の頸部CTスキャンでは93.4%の縮小効果を認めた (Fig. 3)。

胸部単純X線像による肺転移巣の縮小率は治療開始後14日目46.9%, 21日目67.4%, 35日目91.6%, 49日目94.6%, 63日目96.9%であった (Fig. 4)。胸部CTスキャンでは治療開始後30日目で53.8%, 63日目で83.4%の縮小効果を認めた (Fig. 5)。

原発巣に関しては, 治療前には上部消化管造影でImIuに長径8.0cmの2型食道癌を認めたが, 治療開始後16日目には長径が5.5cmと短縮した (縮小率41.2%)。また, 45日目および70日目には壁の硬化像を認めるのみで, 腫瘍陰影は消失していた (Fig. 6)。治療開始後37日目の内視鏡検査では食道の腫瘍および胃の潰瘍性病変は消失し, 両者とも瘢痕様のひきつれを残すのみとなっており (Fig. 7), 生検でも癌細胞は検出されなかった。

副作用としては白血球減少 (3,300/mm<sup>3</sup>), 食欲不振

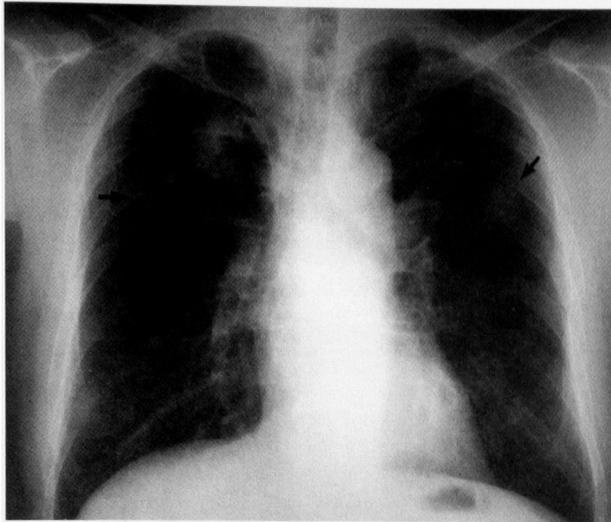


Fig. 1. Chest X-ray on admission. Coin lesions are seen in both upper lung fields.

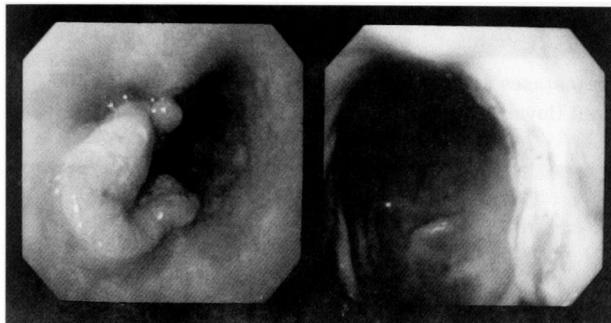


Fig. 2. Endoscopic findings on admission. Type 2 esophageal cancer is seen in the middle portion of the intrathoracic esophagus (left). Type 3 gastric cancer is visible in the body of the stomach as the source of bleeding (right).

および脱毛を認めたが、いずれも軽度 (grade 1) かつ一過性であり、計画通りに化学療法を完遂することができた。

患者は 1995 年 2 月 18 日に軽快退院した後、同年 4 月 17 日から 5 月 27 日まで再入院し、追加治療 (cisplatin  $50 \text{ mg/m}^2$  と etoposide  $100 \text{ mg/m}^2$  を 2 週間毎に 3 回、5-FU  $300 \text{ mg/m}^2$  を 40 日間) を受けた。7 月上旬よりフラツキと言語障害が出現したため、再入院させ精査した結果、右側頭葉を中心とする多発性脳転移が発見された。入院後意識障害が進行し、肺炎を併発し、8 月 18 日に永眠された。この間、頸部腫瘍は消失を続けており、肺転移および食道の原発巣はやや増大する傾向を認めたものの、50% 以上の縮小効果を維持していた。

## II. 考 察

Cisplatin の導入により食道癌に対する化学療法は飛躍的に向上したといえる。特に、cisplatin を含む併用療法の成績は良好で、Preusser ら<sup>1)</sup>はcisplatin ( $50$

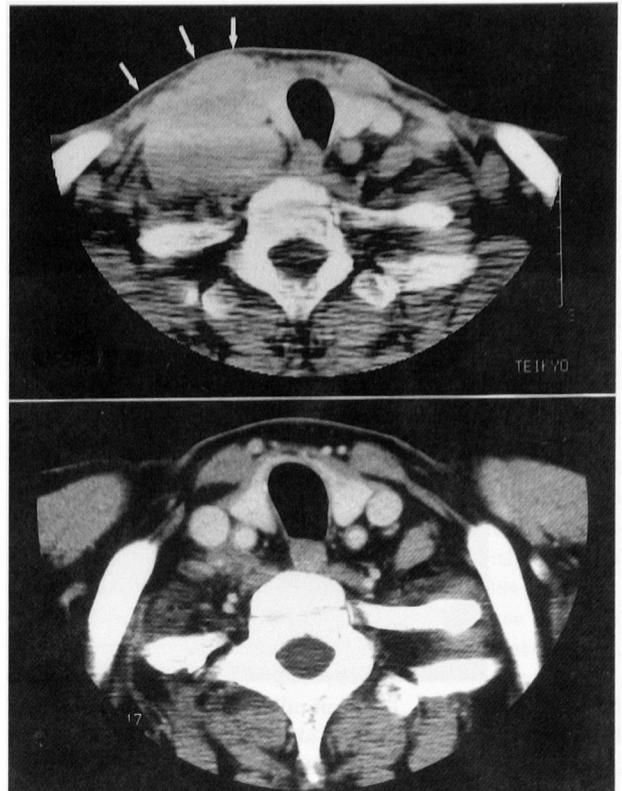


Fig. 3. CT scan of the neck. A large lymph node metastasis seen before treatment (upper film) is markedly reduced in size after treatment (lower film).

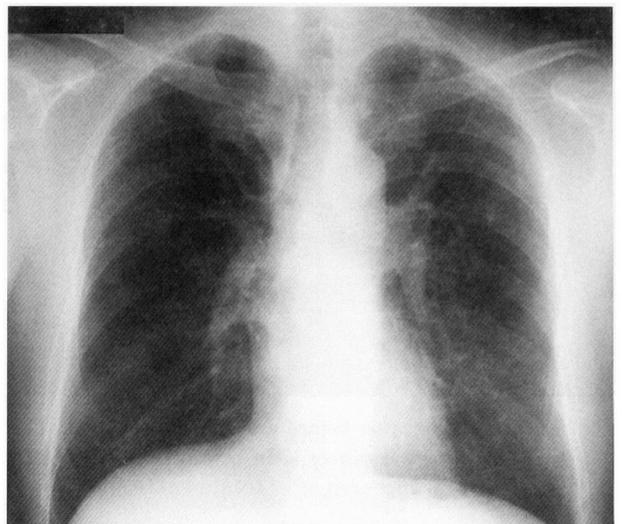


Fig. 4. Chest X-ray on the 49th day after initial treatment. The lung metastases are markedly reduced in size.

$\text{mg/m}^2$ ) を day 1, 7 に、etoposide ( $120 \text{ mg/m}^2$ ) および 5-FU ( $500 \text{ mg/m}^2$ ) を day 3~5 に静注投与する方法 (PEF) で進行食道癌 20 例を治療し、65% と高い奏効率を得たと報告している。我々はこれを一部変更した方法により、両側肺転移と頸部リンパ節転移を有する食道と胃の重複癌症例を治療し、良好な成績を得

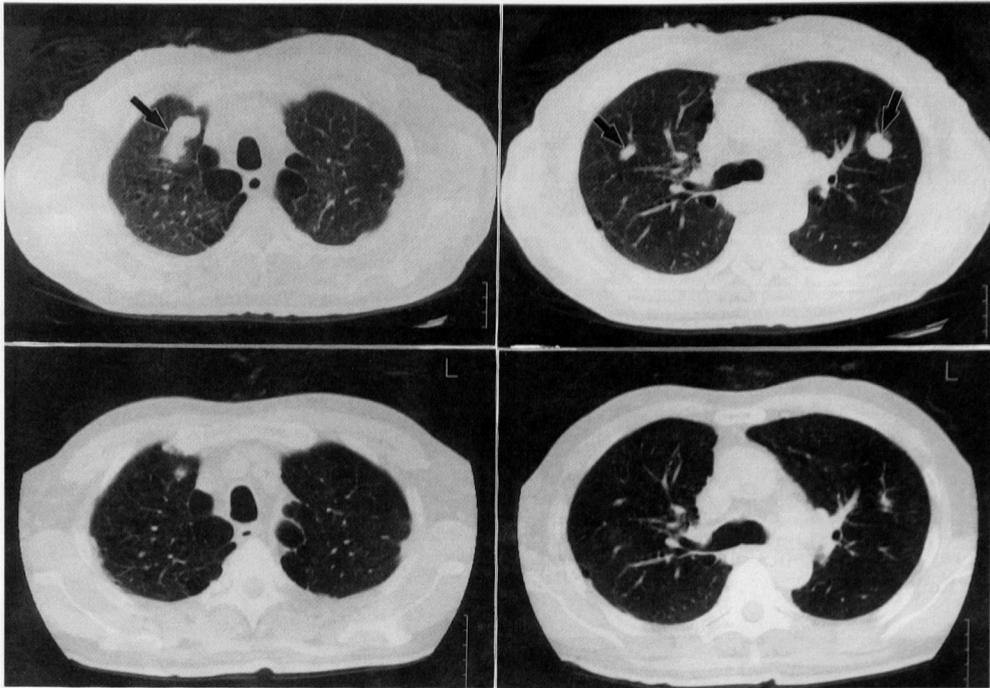


Fig. 5. CT scan of the thorax. The bilateral lung metastases seen before treatment (upper 2 films) are markedly reduced in size after treatment (lower 2 films).



Fig. 6. Esophagograms before and after treatment. The type 2 esophageal cancer seen before treatment (left) has almost disappeared after treatment (right).

たので報告した。

頸部リンパ節転移と肺転移に関しては組織学的検索を行っておらず、剖検も得られなかったことから、断定はできないが、食道癌からの転移と推測している。また、脳転移に関しては、初回入院時には検索しておらず、新病変か否かは不明である。

Cisplatin は単独投与でも食道癌および胃癌に対し 20% 前後の奏効率を示し<sup>2-4)</sup>、本療法の中心となる薬剤と思われる。5-FU は腺癌だけでなく扁平上皮癌にも有効



Fig. 7. Endoscopic findings on the 37th day after initial treatment. The cancers seen in the esophagus and stomach have almost disappeared. No cancer tissue was found in biopsy specimens.

性が認められており<sup>2,5)</sup>、最近では cisplatin との併用による biochemical modulation が注目を集めている<sup>6)</sup>。Etoposide は単独投与では食道癌および胃癌に対する奏効率は低い<sup>2,7)</sup>、cisplatin との併用で強い相乗効果が期待できる<sup>8)</sup>。

5-FU の作用機序には二面性があり、大量間歇投与方法では RNA に、持続投与方法では DNA に、より強く作用するとされている。いずれの投与方法でも抗腫瘍効果が期待できるが、副作用は持続投与方法の方が少ないとされている<sup>9)</sup>。また、cisplatin による biochemical modulation は 5-FU の DNA に対する作用を増強すると考えられており<sup>10)</sup>、この意味からも DNA 指向性とされている持続投与方法を選択した。本例では Lokich らの報告<sup>9)</sup>を参考に、300 mg/m<sup>2</sup>/day を計 105 日間 (総計 52.5 g) にわたって投与したが、口内炎や下痢など

5-FU の持続投与に特徴とされる副作用は認めなかった。

Etoposide は時間依存性の薬剤であり、3 ないし 5 日間連日投与または少量連日投与が推奨されている<sup>11)</sup>。しかし、etoposide の併用意義を cisplatin の効果増強に限定するならば、両者を同時あるいは同時期に投与するのが効果的であり、それ以外の etoposide の投与は副作用の面から問題になると考え、あえて Preusser らの方法を変更した。

本変法は優れた効果を示したばかりでなく、副作用が軽度かつ一過性であり、今後、放射線療法との併用や、進行食道癌症例に対する術前あるいは術後の補助化学療法への応用もおおいに期待される。

なお、本例では化学療法の開始にあたって病名を告知し、治療方針を説明したため、当初、患者はかなりの心の動揺を示したが、結果的には十分な理解と協力が得られた。副作用を伴う治療を長期間にわたって行うためには、癌告知を含めた informed consent が不可欠と思われた。

#### 文 献

- 1) Preusser P, Wilke H, Achterrath W, Pircher W, Meyer J, Blum M, Lenaz L, Bunte H: Disease oriented phase II study with cisplatin (P), etoposide (E), and 5-FU (F)=PEF in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *Proc ASCO* 7: 101, 1988
- 2) Kelsen D: Chemotherapy of esophageal cancer. *Semin Oncol* 11: 159~168, 1986
- 3) 西平哲郎, 他: 食道癌に対するシスプラチン (CDDP) の phase II study. *癌と化療* 13: 2939~2946, 1986
- 4) 石引久弥, 他: 進行胃癌・大腸癌に対する cisplatin の phase II study. *癌と化療* 16: 3185~3193, 1989
- 5) 飯塚紀文, 遠藤光夫, 佐々木公一, 唐沢和夫, 安藤暢敏, 掛川暉夫, 有森正樹: 食道癌に対する集学的治療の研究. *癌の臨床* 30: 449~454, 1984
- 6) 大石 孝, 赤沢修吾: シスプラチン・5-FU 併用療法. *Biomodulation—癌薬物療法の新たな展開—* (太田和雄監修), p 51~59, 先端医学社, 東京, 1994,
- 7) Kelsen D P, Magill G B, Cheng E, Dukeman M, Sordillo P, Heelan R, Yagoda A: Phase II trial of etoposide in adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract. *Cancer Treat Rep* 67: 509~510, 1983
- 8) Evans W K, Feld R, Osoba D, Shepherd F A, Dill J, Deboer G: VP-16 alone and in combination with cisplatin in previously treated patients with small cell lung cancer. *Cancer* 53: 1461~1466, 1984
- 9) Lokich J, Bothe A, Fine N, Perri J: Phase I study of protracted venous infusion of 5-fluorouracil. *Cancer* 48: 2565~2568, 1981
- 10) 白坂哲彦, 島本雄司, 大下英之, 木村彰男, 福島正和: 5-FU 系抗癌剤とシスプラチンの併用による抗腫瘍効果増強とその作用機序—5-FU の Biochemical Modulation の立場から—. *癌と化療* 18: 403~409, 1991
- 11) Fleming R A, Miller A A, Stewart C F: Etoposide: an update. *Clin Pharm* 8: 274~293, 1989

## Report of a case of advanced double cancer of the esophagus and stomach successfully treated by combination chemotherapy with cisplatin, etoposide and 5-fluorouracil (PEF)

Yuji Hanatani, Susumu Kodaira, Hiroshi Miyoshi, Tatsuo Asagoe,  
Tadahiko Hasumi, Miyuki Doi and Nobuhiko Nagaoka

First Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine,  
2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

A 60-year-old man with double cancer of the esophagus and stomach and bilateral lung metastases and cervical lymph node metastasis was treated by combination chemotherapy with cisplatin, etoposide and 5-fluorouracil (PEF). Cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup>) and etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>) were administered by simultaneous drip infusion 8 times at two-week intervals, and 5-fluorouracil (300 mg/m<sup>2</sup>/day) was infused continuously for 105 days. Not only the cervical and lung metastases, but the primary lesions in the esophagus and stomach were markedly decreased in size after the second dose of cisplatin and etoposide, and the effects lasted for over 7 months. Mild and transient anorexia, hair loss and leucopenia (3,300/mm<sup>3</sup>) were experienced during therapy.