

## 集学的治療により5年以上の長期生存が得られた 多発肝転移直腸癌の1例

高橋 憲 史,<sup>1</sup> 須納瀬 豊,<sup>1</sup> 吉 成 大 介<sup>1</sup>  
小 川 博 臣,<sup>1</sup> 塚 越 浩 志,<sup>1</sup> 平 井 圭 太 郎<sup>1</sup>  
宮 前 洋 平,<sup>1</sup> 田 中 和 美,<sup>1</sup> 五十嵐 隆 通<sup>1</sup>  
高 橋 研 吾,<sup>1</sup> 竹 吉 泉<sup>1</sup>

### 要 旨

症例は56歳男性。下血を主訴に近医を受診し直腸癌肝転移と診断され低位前方切除を施行された。当院のセカンドオピニオン後、当院での化学療法を希望した。肝転移(後に出現した肺転移を含む)に対し、計11ラインの化学療法、肝経皮的ラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation: RFA)、手術(肝局所切除)を行った。骨転移による疼痛緩和目的の放射線治療も行った。これら集学的治療により術後5年7か月の長期生存を得た。(Kitakanto Med J 2012 ; 62 : 423~428)

キーワード：大腸癌肝転移, 集学的治療, 化学療法, 長期生存

### 緒 言 症 例

今回われわれは直腸癌多発肝転移に対し、手術、全身化学療法、肝動注化学療法、ラジオ波焼灼療法(RFA)などの集学的治療を行い、術後5年7か月生存した症例を経験したので報告する。

患 者：56歳, 男性。

主 訴：なし。

既往歴：糖尿病。

現病歴：2005年9月、下血を主訴に近医を受診した。大腸内視鏡検査で上部直腸(Ra)に1/3周性の2型腫瘍を

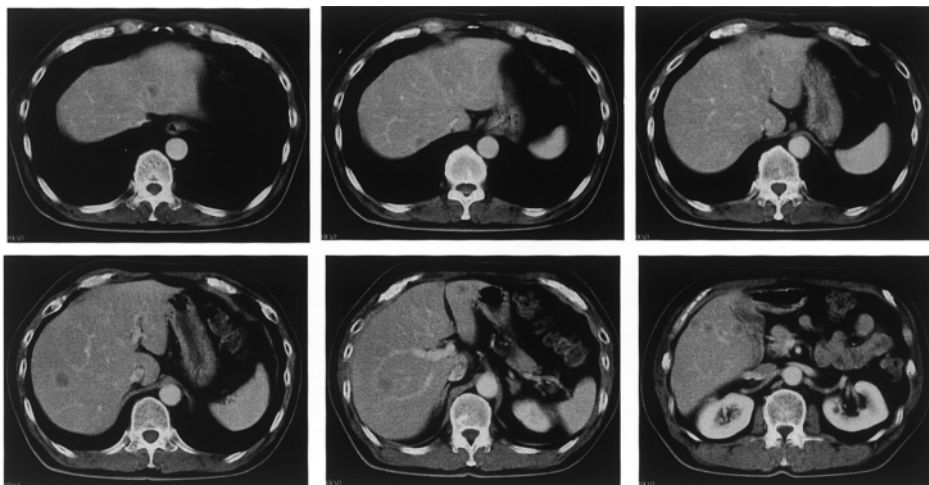


Fig. 1 肝両葉に多発転移を認める。

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科臓器病態外科学

平成24年8月30日 受付

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 竹吉 泉

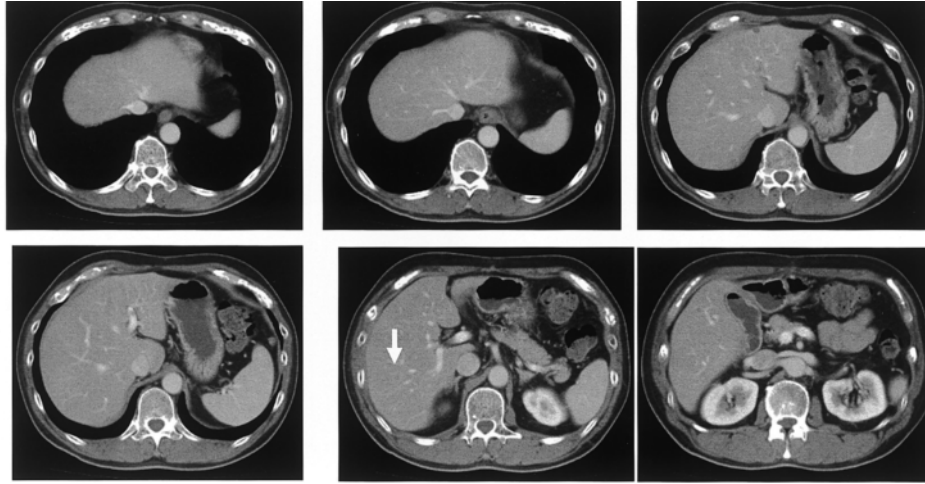


Fig. 2 FOLFOX4 を 17 コース, de Gramont を 11 コース終了後の CT. 多発肝転移は消失し, 肝 S8 に癥痕化した小さな腫瘍を認めるのみとなった (矢印).

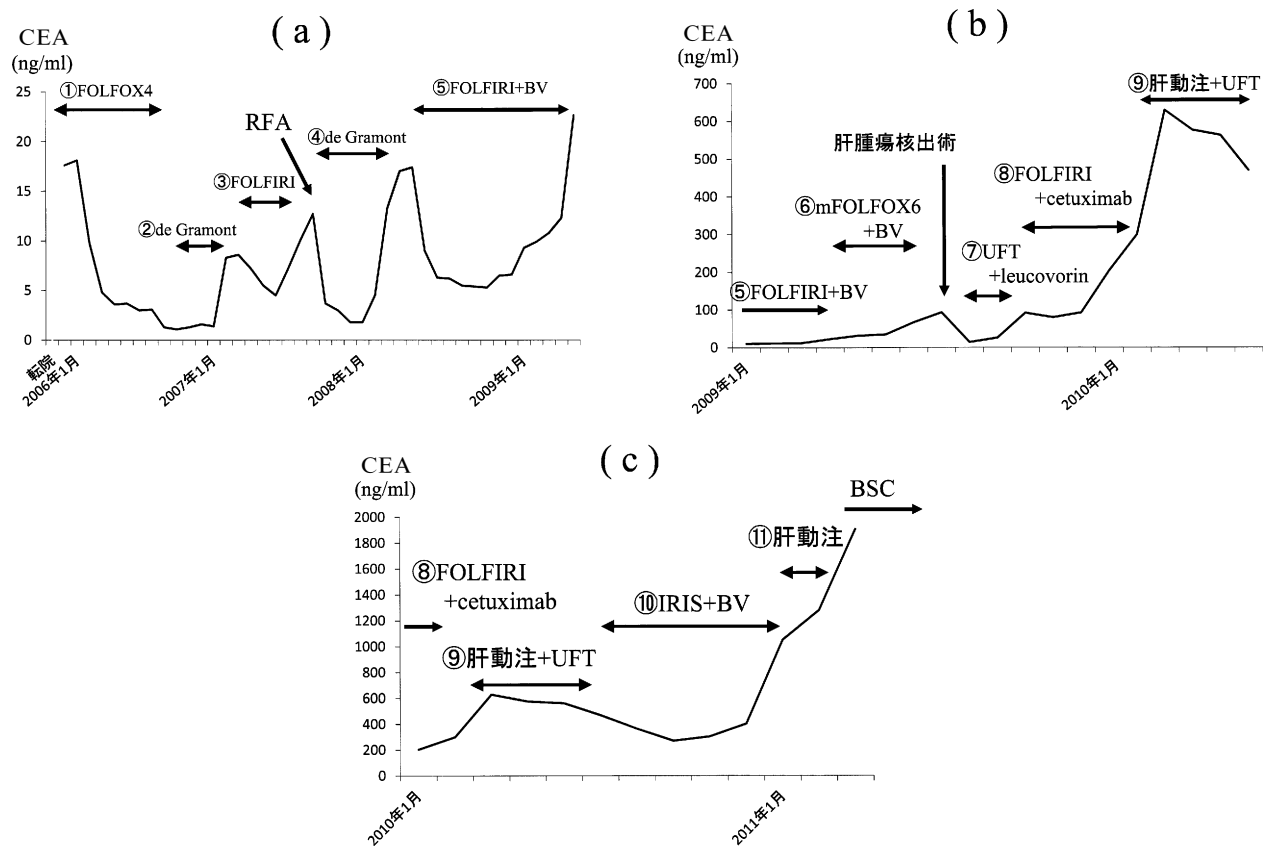


Fig. 3 治療経過と CEA の推移. 丸数字は化学療法投与 line の順番に対応している.

- (a) 1st line~5th line. FOLFOX4: oxaliplatin (L-OHP), 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV) を組み合わせた化学療法レジメン. RFA: radiofrequency ablation. FOLFIRI: irinotecan (CPT-11), LV, 5-FU を組み合わせた化学療法レジメン. BV: bevacizumab.
- (b) 5th line~9th line. mFOLFOX6: L-OHP, 5-FU, LV を組み合わせた化学療法レジメン.
- (c) 9th line以降. IRIS: CPT-11 と TS-1 を組み合わせた化学療法レジメン. BSC: best supportive care.

認め, 生検で adenocarcinoma の診断であった. 腹部 CT では多発肝腫瘍を認め (Fig. 1), 直腸癌の肝転移と診断された. 11月に直腸超低位前方切除施行. 当院でのセカンドオピニオン後, 当院での化学療法を希望したため術後 23 病日に当院へ転院した.

経過: 転院翌日より FOLFOX 4(oxaliplatin (L-OHP) 150mg/body), 5-fluorouracil (5-FU) 持続投与 2000mg/body と急速投与 700mg/body, leucovorin (LV) 175mg/body を開始した. 2006年8月まで計 17 コース施行し, 肝転移は縮小傾向であったが, CTCAE v3.0 における

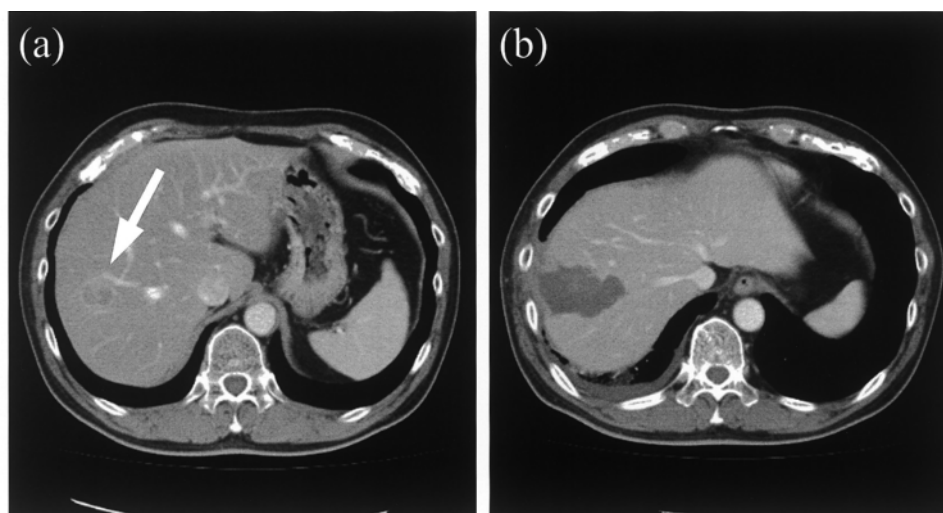


Fig. 4 (a) RFA 施行前と (b) RFA 施行後の CT. CT 所見上, 残存した S8 腫瘍 (矢印) は RFA により完全に消失した.

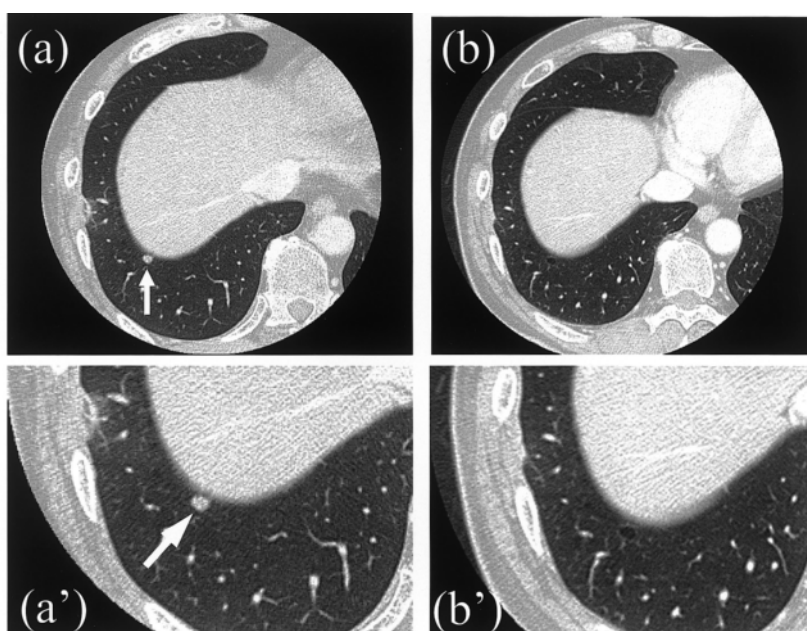


Fig. 5 (a) FOLFIRI+BV 施行前と (b) 施行後の CT. 肺転移巣 (矢印) は消失している.  
(a'): (a) の拡大. (b'): (b) の拡大.

Grade IVの血小板減少があり中止した. 9月より2007年1月まで de Gramont (5-FU 持続投与 2000mg/body と急速投与 600mg/body, LV 150mg/body) を11コース施行した. 肝多発転移は肝 S8 の単発腫瘍のみとなった (Fig. 2) が, その後 CEA の増大があり中止した (Fig. 3). 2~7月まで FOLFIRI {irinotecan (CPT-11) 300mg/body, LV 375mg/body, 5-FU 急速投与 750mg/body と持続投与 4500mg/body} を13コース施行した. 腫瘍の縮小なく, 8月に RFA を施行し (Fig. 4), ほぼ完全焼灼できたため de Gramont を再開し, 2008年2月まで13コース施行したが右肺底部へ転移した. FOLFIRI+bevacizumab (BV) (BV 700mg/body, CPT-11 200mg/body, LV 375mg/body, 5-FU 急速投与 500mg/body と持続投与 4500mg/

body) に変更し7コース施行後に肺転移は消失した (Fig. 5). 計28コース施行したが肝 S5 に再発があり mFOLFOX6+BV に変更し4コース行ったが, 3および4コース目の L-OHP 投与中に悪寒・発熱があり十分な投与ができず, その後に肝 S3, S4, S5 の再発, CEA の上昇をきたした. 7月に残存肝腫瘍に対し核出術を施行し, UFT/ユーゼル (UFT 300mg/body, ユーゼル 75mg/body) の内服を開始したが, 多発肝転移, 多発肺転移により中止した. 10月より FOLFIRI+cetuximab (Cet.) (Cet. 450mg/body, CPT-11 200mg/body, LV 375mg/body, 5-FU 急速投与 500mg/body と持続投与 4500mg/body, Cet. 450mg/body) を2010年2月まで8コース施行したが, 肝転移が増大した. 3月より肝動注および UFT 内服

(5-FU 持続動注 2000mg/body, UFT 300mg/body 1週間で1コース)を開始したが肝肺転移増大、腹腔内リンパ節転移があり19コースで終了した。8月よりCPT-11+TS-1 (IRIS)+BV (BV 450mg/body, CPT-11 240mg/body, TS-1 100mg/body)を2011年1月まで7コース行ったが、肝転移の増大により肝動注を再開し、2月末まで6コース施行した。腰痛を発症し、骨シンチグラフィにより胸椎Th12, Th8および右腸骨への転移と判明した。Th12転移による腰痛が強く、疼痛緩和目的の放射線治療を施行後 best supportive care に切り換え、6月に永眠した。

## 考 察

大腸癌肝転移に対する治療は切除が第一選択であり、最近のわが国においては肝転移症例の40~50%に肝切除が行われている。<sup>1</sup> 外科的切除が不可能な症例には全身化学療法、肝動注化学療法、RFAが行われている。特に全身化学療法においてはめざましい進歩を遂げている。抗癌剤ではCPT-11やL-OHP、分子標的治療薬ではbevacizumab, cetuximab, panitumumabの開発により、5-FU系薬剤単独では10か月程度であった生存期間中央値が24か月前後まで増加してきている。<sup>2</sup> 生存期間の延長には5FU/LV, CPT-11, L-OHPの3剤を十分に使い切ることが重要である。<sup>3</sup>

河合ら<sup>4</sup>は医学中央雑誌(2003年~2008年)で検索しえた本邦における大腸癌肝転移の長期生存報告は13症例と報告している。そのうち肝転移出現後、観察期間が5年以上であるものは11例であった。それ以降を医学中央雑誌で検索した結果、肝転移出現後、観察期間が5年以上である詳細な報告は河合らの報告を含め12例<sup>4-15</sup>であった。近年の化学療法の発展により、長期生存の報告数は年々増加してきているが、まだまだ少ないのが現状である。本症例は直腸癌の同時性多発肝転移症例であり、肝転移診断後5年9か月(直腸癌術後5年7か月)と比較的長期にわたり生存した症例といえる。結果として癌細胞を完全に死滅させることはできなかったが、長期生存ができた理由としてkey drug 3剤(5FU/LV, CPT-11, L-OHP)を含む全身化学療法を可能な限り行ったこと、適切なタイミングで局所切除とRFAを行ったことが挙げられる。特にCPT-11を含むレジメンを4種類、期間にして約2年使用でき、途中で切除、RFAを行ってはいるが、それぞれのレジメンに上乘せ効果があったと考えられる。CPT-11はL-OHPと比較すると、単剤で使用できる点とL-OHPの抹消神経障害のような蓄積性の有害事象が少ない。本症例でL-OHPは1st lineのFOLFOX4で使用し奏功したが、著明な血小板減少があり、腫瘍縮小効果が持続していたが中止せざるを得なかつ

た。FOLFOX4終了後2年8か月後に6th lineのmFOLFOX6+BVでL-OHPを再使用したが、有害事象が強く短期の使用となった。

化学療法によりcomplete responseが得られない場合、CPT-11を含むレジメンでstable disease以上の腫瘍抑制効果が続くことが長期生存につながる可能性があること、またL-OHPで著明な血小板減少があった場合の再使用は例えば長期間の休薬期間をおいても困難であることが示唆された症例であった。

## 結 語

直腸癌多発肝転移に対し、手術、全身化学療法、肝動注化学療法、ラジオ波焼灼療法などの集学的治療を行い、術後5年7か月生存した症例を経験したので報告した。

## 文 献

1. 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* 2003; 46: 22-31.
2. 秋吉宏平, 島田安博. 特集 大腸癌肝転移に対する治療のUpdate 切除不能肝転移に対する化学療法の進歩. *外科治療* 2010; 102: 848-856.
3. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9441-9442.
4. 河合富貴子, 大谷賢志, 佐野智彦ら. 集学的治療により長期生存が得られている直腸癌の1例. *日本消化器病学会雑誌* 2010; 107: 241-247.
5. 乙供 茂, 力山敏樹, 江川新一ら. 化学療法によって縮小した直腸癌多発肝転移をソナゾイド™術中USにて描出し肝切除術を行った1例. *日本消化器外科学会雑誌* 2011; 44: 490-496.
6. 北村 洋, 片寄 友, 三浦 康ら. 直腸癌術後に早期多発肝転移を来し手術と肝動注療法を施行し長期生存が得られている1例. *癌と化学療法* 2010; 37: 2641-2643.
7. 長谷川博文, 本坊拓也, 皆川亮介ら. 大腸癌の同時性肝転移に対し動注化学療法併用後に肝切除を施行し長期生存が得られた1例. *癌と化学療法* 2010; 37: 2573-2575.
8. 志垣博信, 別府 透, 尾田新吾ら. マイクロ波凝固療法により5年無再発生存中の肝硬変を合併した5cm超大腸癌肝転移の経験. *癌と化学療法* 2009; 36: 2193-2195.
9. 正村裕紀, 高橋昌宏, 中野詩朗ら. FOLFOX/FOLFIRI療法にて組織学的CRが得られた大腸癌多発肝転移の1例. *癌と化学療法* 2009; 36: 2158-2159.
10. 西森英史, Amy Neville, Rene P. Michelら. 術前全身化学療法と二段階肝切除術後4年間無再発生存中の初発切除不能大腸癌肝転移の1経験例. *日本外科系連合学会誌*

- 2009; 34: 601-606.
11. 長谷川博文, 二宮瑞樹, 本坊拓也ら. 直腸癌の肝・肺転移に対し集学的治療にて長期生存を得た1例. 癌と化学療法 2011; 38: 2310-2312.
  12. 海保 隆, 土屋俊一, 柳澤真司ら. 集学的治療により長期生存の得られた同時性多発肝転移を有する大腸小細胞癌の1例. 手術 2010; 64: 1861-1866.
  13. 宮永克也, 多保孝典, 林 秀樹. 化学療法が有用で, 5年3ヵ月の長期生存を得られた大腸癌多発肝転移の1例. 臨牀と研究 2010; 87: 1116-1118.
  14. 大目祐介, 河本和幸, 池田博斉ら. 長期生存が得られた同時性肝肺転移を伴った進行直腸癌の1例. 日本外科系連合学会誌 2009; 34: 894-898.
  15. 岡崎 聡, 植竹宏之, 矢野 真ら. 集学的治療にて長期生存が得られている直腸癌術後肝・肺転移の1例. 癌と化学療法 2009; 36: 2163-2165.

## A Patient with Rectal Cancer and Multiple Liver Metastasis who Survived for More Than 5 Years with Multidisciplinary Therapy

Norifumi Takahashi,<sup>1</sup> Yutaka Sunose,<sup>1</sup> Daisuke Yoshinari,<sup>1</sup>  
Hiroomi Ogawa,<sup>1</sup> Hiroshi Tsukagoshi,<sup>1</sup> Keitaro Hirai,<sup>1</sup>  
Youhei Miyamae,<sup>1</sup> Kazumi Tanaka,<sup>1</sup> Takamichi Igarashi,<sup>1</sup>  
Kengo Takahashi<sup>1</sup> and Izumi Takeyoshi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Thoracic and Visceral Organ Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

A 56-year-old man consulted a nearby hospital because of a melena. Colonoscopy showed advanced rectal cancer. Enhanced computed tomography (CT) showed multiple liver tumors. Rectal cancer with multiple liver metastases was diagnosed and a low anterior resection was performed. To treat the liver metastases, he underwent eleven rounds of systemic chemotherapy, plus radiofrequency ablation and partial resection for multiple liver metastases (and subsequent multiple pulmonary metastases). Radiotherapy was performed to alleviate the pain caused by the bone metastases. With these multidisciplinary treatments, he survived for 5 years and 7 months postoperatively. (Kitakanto Med J 2012 ; 62 : 423~428)

**Key words :** liver metastasis of colorectal cancer, multidisciplinary treatments, chemotherapy, long survival