

# 食道癌肝転移例における

## シスプラチン肝動脈内投与の経験

富 所 隆<sup>1)</sup>・荒川 謙 二<sup>2)</sup>・家 田 学<sup>1)</sup>  
戸 枝 一 明<sup>1)</sup>・織 田 克 彦<sup>1)</sup>・杉 山 一 教<sup>1)</sup>

### はじめに

1965年 Rosenberg ら<sup>1)</sup>により cisplatinum (II) diamine dichloride (CDDP) が発見されて以来、その抗腫瘍効果は各分野で注目されており、殊に睾丸腫瘍、膀胱腫瘍、卵巣癌、頭頸部腫瘍等で、従来の抗癌剤より高い有効率が数多く報告<sup>2) 3) 4) 5) 6)</sup> されている。

従来放射線療法が主体に行なわれてきた進行食道癌に対しても、CDDPの有効例がいくつか報告されているが、今回我々は、肝転移例2例に対し、CDDPを直接肝動脈内に投与し、副作用を軽減するとともに転移巣の縮小が得られたので報告する。

### 症 例 1

患 者：72才，男性。  
主 訴：黄疸，食欲不振。  
家族歴：特記事項なし。  
既往歴：42才虫垂切除術。

現病歴：昭和58年8月右季肋部痛にて発症，同年8月6日当科初診し，食道X-P，肝シンチ，その他にて食道癌(Ei) + 肝転移と診断され，照射5000 rad，Oil-BLM 30 mg (p. o.)，5-FU 150 mg (p. o.) 投与され，自覚症状も消失し，外来で経過観察中であつたが，昭和59年1月12日黄疸，食欲不振が出現し再入院した。

入院時現症：身長151cm，体重51kg，performans status 2，結膜に黄疸を認めた。心，肺に異常を認めず，腹部は右季肋部で肝を6横指触知

した。表在リンパ節は触れず，浮腫も認めなかつた。

入院時検査成績(表1)：生化学検査にて肝機能障害を認め，血清ビリルビン値は4.5mg/dlであつた。CEA及びAFPは正常値を示した。

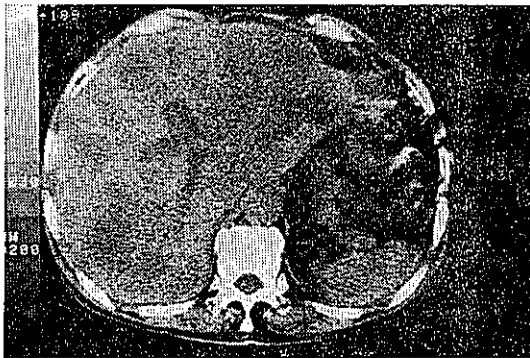
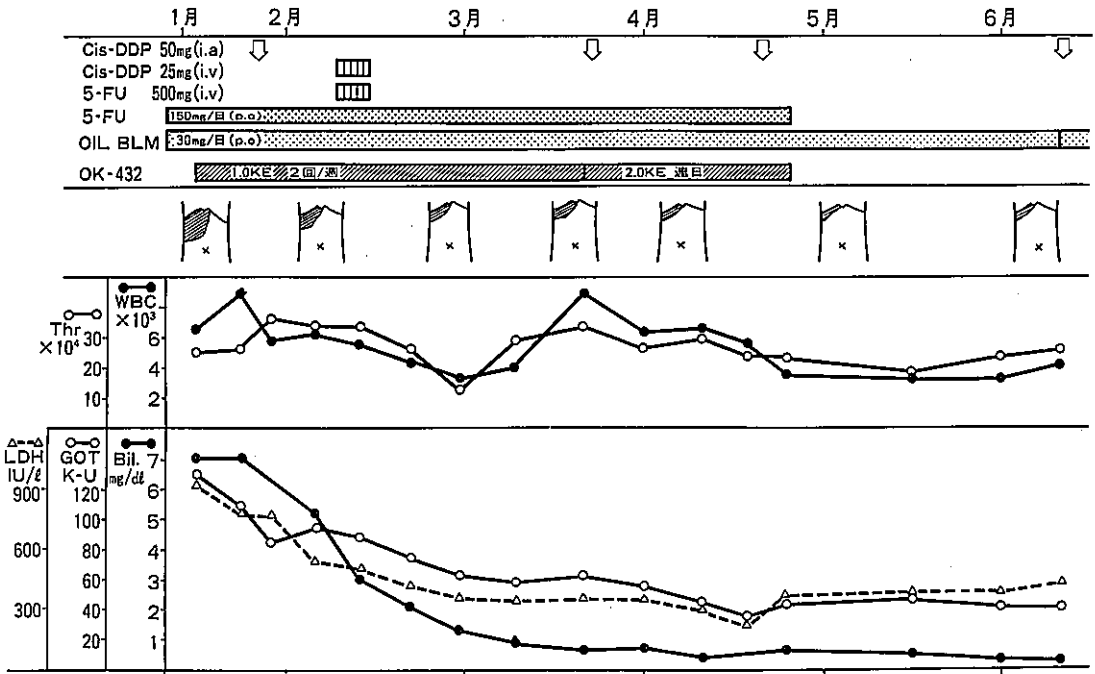
表1 Laboratory Data (case 1)

Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	6,500/mm <sup>3</sup>	T.P.	7.5 g/dl
RBC	401×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	GOT	129 K-U
Hb	12.6 g/dl	GPT	92 K-U
Ht	38.7%	ALP	887 IU/ℓ
Thr	25.4×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	LDH	921 IU/ℓ
Urinalysis		γ-GTP	409 IU/ℓ
sugar	(-)	T-Bil.	4.5 mg/dl
protein	(-)	Na	135 mEq/ℓ
urobilinogen	(±)	K	3.6 mEq/ℓ
ESR	65/120	Cl	97 mEq/ℓ
CEA	2.7 ng/ml	BUN	19.0 mg/dl
AFP	2.6 ng/ml	Creatinine	0.9 mg/dl

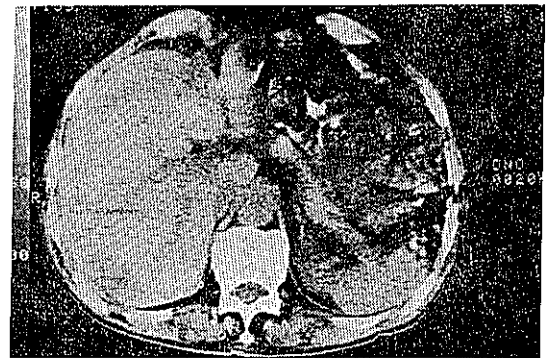
入院後経過(図1)：入院後黄疸及び肝腫大は次第に増強したため，肝転移巣に対して総肝動脈よりCDDP 50mgを動注したところ数日後より肝は次第に縮小し，黄疸も少しずつ減少し始めた。その後CDDP 25mg及び，5-FU 500mgを5日間全身投与したところ，黄疸は全く消失し，GOT，LDH等も正常となつた。本例はその後外来で1~2ヶ月に1回動注療法を続けているが，3クル目の腹部CT像では，治療前に比べ，転移巣の著明な縮小が認められた(縮小率92%，写1，2)。

<sup>1)</sup>長岡中央総合病院内科 <sup>2)</sup>日本歯科大学内科

図1 入院後臨床経過



写1 治療前 (S59.1.18)



写2 CDDP動注3クール終了時 (S59.5.8), 転移巣の著明な縮小が認められる

症 例 2

患者：59才，男性。  
 主訴：腹痛，食欲不振。  
 家族歴：特記事項なし。  
 既往歴：昭和56年2月，胃潰瘍にて胃切除術。  
 現病歴：昭和57年7月嘔下困難にて発症し，食道癌 (Ei) と診断され食道切除術を受ける。昭和58年5月に食欲不振出現し，腹部CTにて転移性肝癌 (食道原発) と診断され，以降FT-207内

服を続けたが，昭和59年3月に腹痛，食欲不振増悪し，化学療法のため再入院した。

入院時現症：身長160cm，体重42kg，performans status 2，貧血や黄疸は認めず，表在リンパ節の腫大も認めない。心・肺に異常は認めず，腹部は右季肋部で肝を4横指触知した。浮腫は認めなかった。

入院時検査成績 (表2)：生化学検査にてGOTの軽度上昇と，ALP，LDHの著明な増加を認め

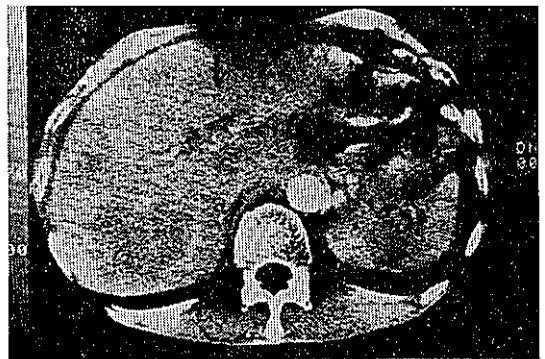
表 2 Laboratory Data (case 2)

Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	7000/mm <sup>3</sup>	T. P.	7.0 g/dl
RBC	427×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	GOT	66 K-U
Hb	13.1 g/dl	GPT	25 K-U
Ht	42.7%	ALP	537 IU/l
Thr	20.8×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	LDH	1968 IU/l
Urinalysis		γ GTP	264 IU/l
sugar	(-)	T-Bil.	0.7 mg/dl
protein	(-)	Na	138 mEq/l
urobilinogen	(±)	K	4.5 mEq/l
ESR	44/80	Cl	98 mEq/l
CEA	7.8 ng/ml	BUN	15.2 mg/dl
AFP	6.0 ng/ml	Creatinine	0.8 mg/dl

与による嘔気、腎障害、顆粒球減少等の副作用は全く認めなかった。

考 案

白金錯体であるCDDP (図3) は、Rosenbergらにより大腸菌の分裂阻害作用から偶然発見された抗腫瘍剤であり、その抗腫瘍作用は主としてbifunctional に二重鎖 DNA との crosslink 形成による合成阻害によるとされている<sup>7) 8) 9)</sup>。その作用は dose dependent であり、細胞周期に

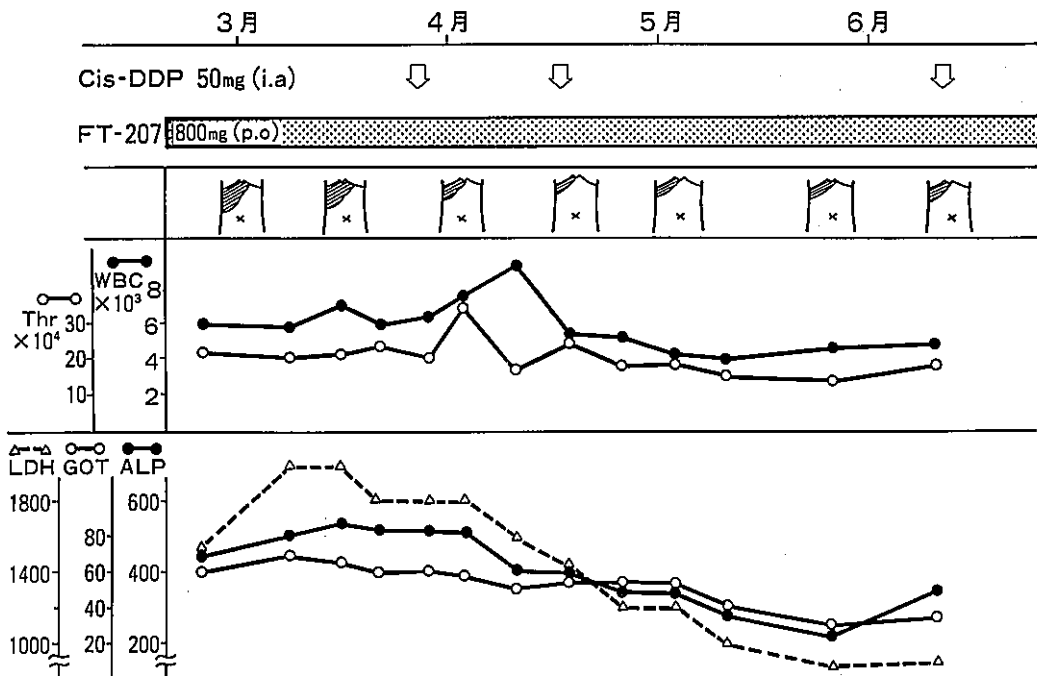


写 3 治 療 前 (S59.3.19)

た。CEA, AFP は軽度増加していた。

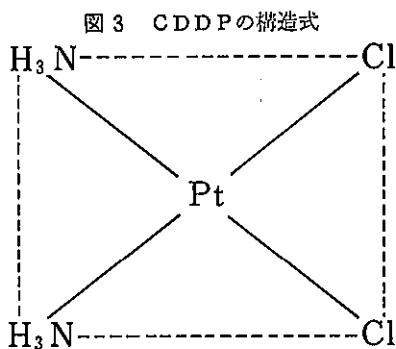
入院後経過 (図2) : 入院後も FT-207 800mg (p.o.) を併用しながら 3月27日に固有肝動脈より CDDP 50mg を動注した。投与後3日目より肝は縮小傾向を示し、LDH, GOT, ALP 等の諸検査も改善傾向を示した。2クール終了時の腹部 CT 像では転移巣の著明な縮小を認めた (縮小率 57%, 写3, 4)。なお、この間 CDDP 投

図 2 入 院 後 臨 床 経 過





写4 CDDP動注2クール終了時(S59.5.8), 肝右葉後下区域の転移巣の著明な縮小を認める



は non-specific であるとされているが、藤井ら<sup>10)</sup>は CDDP 投与後に G<sub>2</sub>+M 期に細胞の蓄積が認められるとし、G<sub>2</sub> 期に感受性の高い pepleomycin の併用が、抗腫性を相乗的に高めるとしている。

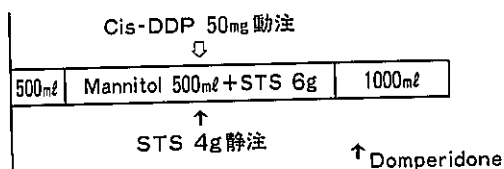
各分野での臨床応用の中で、消化器系悪性腫瘍での有効性はまだ報告が少ないが、扁平上皮癌である食道癌に対する効果は非常に注目されており、1978年 Hayat ら<sup>11)</sup>の報告に始まり、その後 Kelsen ら<sup>12) 13)</sup>は CDDP と bleomycin (以下 BLM) の併用により37例中14例に、更に CDDP, BLM, vindesin の併用により53例中29例(55%)に PR を得たと報告している。本邦でも佐々木ら<sup>14)</sup>は、進行食道癌に対して CDDP と BLM の併用で、10例中 CR を3例に、PR を1例に認めたと報告している。

一方 CDDP の副作用としては、腎毒性、嘔気・嘔吐等の胃腸症状、骨髄障害があげられてい

る。腎障害に対しては hydration と利尿の重要性が示されているが、その他にもステロイド剤、ホスミン (FOM) 等の併用が有効であるとの報告<sup>15)</sup>がなされている。

副作用の軽減とも関連して、抗腫瘍効果をさらに高める目的で、CDDP の動脈内直接投与法もさかんに試みられている。木場ら<sup>16)</sup>は CDDP 50mg を肝動脈内に投与し5例中2例に、前田ら<sup>17)</sup>は CDDP の動注に加え 5-FU の連日動注を用い8例中6例に PR を得たと報告している。我々は木場らの方法に準じ、CDDP の拮抗剤であるチオ硫酸ナトリウム (以下 STS) を CDDP の動注と平行して静脈内投与するという二経路注入式動注療法 (図4) を行ったが、2例とも嘔気、嘔吐を認めず、腎障害や骨髄障害も発現しなかった。CDDP と STS の併用に関しては、九大馬場ら<sup>20) 21)</sup>が開発し、癌の局所療法にすぐれた効果と副作用の軽減が得られている。この方式による CDDP 投与では、いまだ重くな副作用の報告は一例もなく、また、CDDP の腹腔内投与時にも STS を使用し、副作用の軽減に非常に有効だったとの報告がなされている。肝癌 (原発性および転移性) に対する動注療法とともに今後期待される治療法と思われる。

図4 Cis-DDP 動注療法



一般に食道癌の肝転移は術前に診断されることは少ないが、剖検例の報告では29~31%に肝転移を認めており<sup>18)</sup>、富田ら<sup>19)</sup>の報告では、切除例18例のうち7例(39%)に剖検時に肝転移を認めたとしている。今回報告したうちの2例目もやはり手術時には肝転移はなく、食道癌 (特に中、下部) 症例の follow up には常にこのことを念頭におく必要がある。

今回我々の経験した2例はいずれも原発巣の

control が得られており、肝転移巣のみが治療対象となった例であるが、今後かなりの例で効果が期待できそうな印象を受けた。

お わ り に

原発巣の control が良好であった食道癌肝転移例に CDDP と STS の二経路注入方式動注化

学療法を試みた。その結果 2 例とも PR を得、また悪心、嘔吐、腎障害、骨髄抑制等の副作用を全く認めず、今後期待される治療法と思われるので報告した。

(本論文の要旨は第29回新潟癌治療同好会(1984. 7. 新潟市)において発表した。)

文 献

- 1) Rosenberg, B., et al. : Inhibition of cell division in escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205 : 698, 1965.
- 2) 小松原秀一ほか : 進行性睾丸腫瘍に対する多剤併用化学療法の治療成績. *西日泌尿*, 43 : 1085, 1981.
- 3) 川井博ほか : Cis-diamminedichloroplatinum (II), の泌尿生殖器腫瘍に対する phase II study. *癌と化療*, 9 : 433, 1982.
- 4) 加藤 俊ほか : 共同研究による cisplatin の phase II study. *癌と化療*, 9 : 694, 1982.
- 5) 吉沢浩志ほか : 卵巣癌に対する cisplatin の使用経験. *癌と化療*, 9 : 822, 1982.
- 6) 佐々木常雄ほか : 頭頸部癌に対するシスプラチン, プレオマイシン併用療法の効果. *癌と化療*, 9 : 1412, 1982.
- 7) Leonard A. Z., Kurt W. K. : Mechanism of action of cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Cancer Treat. Rep.*, 63 : 1439, 1979.
- 8) 吉田 修ほか : Cis-platinum. *最新医学*, 36 : 1068, 1981.
- 9) 小川一誠 : Cisplatin. *癌と化療*, 11 : 1140, 1984.
- 10) 藤井正人ほか : cisplatin と pepleomycin 併用の基礎的検討. *日本癌治療学会誌*, 19, 8 : 388, 1984.
- 11) Hayat, M. et al. : Cisplatinum-diamminodichloro (CDDP) in the chemotherapy of cancers. Phase II therapeutic trial. *Biochemie*, 60 : 935, 1978.
- 12) Kelsen, D. P. et al. : Cis-dichlorodiammine platinum (II) and bleomycin in the treatment of esophageal carcinoma. *Cancer Treat. Rep.*, 62 : 1041, 1978.
- 13) Kelsen, D. P. et al. : Cisplatin, vindesin, and bleomycin (DVB) combination chemotherapy for esophageal carcinoma. *Cancer Treat. Rep.*, 65 : 781, 1981.
- 14) 佐々木常雄ほか : 食道癌に対するシスプラチン, プレオマイシン併用療法の効果. *癌と化療*, 9 : 1442, 1982.
- 15) 田中広一ほか : Cisplatin 投与に対するホスミンに関する実験的研究. *癌治療学会誌*, 19, 8 : 315, 1984.
- 16) 木場文男ほか : 肝癌(原発性および転移性)に対する 2 経路注入方式動注化学療法の試み, *癌と化療*, 10 : 1684, 1983.
- 17) 前田迪郎ほか : 原発性・転移性肝癌に対する cis-diamminedichloroplatinum II (CDDP) の肝動脈内投与. *癌の臨床*, 30 : 899, 1984.
- 18) 山下延男 : 剖検データに基づいた食道癌の転移経路に関する統計解析. *日癌治*, 14 : 1146, 1979.
- 19) 富田正雄ほか : 剖検例からみた食道癌進展に関する検討. *外科*, 39 : 891, 1977.
- 20) Ishizawa M. et al. : Protection by sodium thiosulfate and thiourea against lethal toxicity of cis-diamminodichloroplatinum(II) in bacteria and mice. *Jap. J. Pharmacol.*, 31 : 883, 1981.
- 21) Uozumi J. et al. : Two route infusion chemotherapy using cis-diamminedichloroplatinum (II) and its antidote, sodium thiosulfate, for metastatic liver tumors in rats. *Jpn. J. Sug.*, 12 : 456, 1982.