

学位論文

「Clinical Characteristics and Endoscopic Morphologic Features of  
Lower Gastrointestinal Toxicity Induced by S-1, an Oral  
Fluoropyrimidine-based Anticancer Drug」

(経口フッ化ピリミジン系抗癌剤S-1による下痢の危険因子と下部消化管  
毒性の内視鏡的形態学)

指導教授名 小泉 和三郎

申請者氏名 西村 賢

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

# Clinical Characteristics and Endoscopic Morphologic Features of Lower Gastrointestinal Toxicity Induced by S-1, an Oral Fluoropyrimidine-based Anticancer Drug

(経口フッ化ピリミジン系抗癌剤S-1による下痢の危険因子と

下部消化管毒性の内視鏡的形態学)

北里大学医学部 消化器内科

西村 賢

抗癌剤は副作用として下痢を含めた消化器症状を起こすことが一般的に知られている。特に 5-FU は活発な細胞分裂が起こる消化管粘膜上皮で 5-フルオロデオキシウリジンリン酸に変わり、下痢や口内炎や嘔気などの消化管毒性を生じる。S-1 は 5-FU のプロドラッグであり、持続的に 5-FU に代謝されるテガフルに、5-FU の分解酵素である DPD を可逆的に阻害し、5-FU 濃度を高めるギメラシルと消化管組織に高濃度に分布して 5-FU の消化管組織での活性を阻害し、消化管毒性を抑制するオテラシルカリウムの 2 つのモジュレーターをモル比 1 : 0.4 : 1 で配合した経口製剤である。しかしながら、切除不能再発胃癌に対する 5-FU と S-1 とイリノテカン+シスプラチンの生存期間を比較する第Ⅲ相試験では grade3-4 の下痢は 5-FU(0.4%)より S-1(7.0%)で有意に高かった。また、S-1 の臨床試験の中には数例の重篤な腸炎、イレウス、直腸出血が生じた記載があるが、詳細なものではなく内視鏡検査が行われたかどうかはわからない。また、抗癌剤による消化管毒性の内視鏡的形態学の報告は殆どない。本研究の目的は S-1 による下痢の臨床的特徴と内視鏡形態学を明らかにすることである。

北里大学東病院で 2000 年 9 月から 2006 年 1 月までに治療がおこなわれた症例を後ろ向きに検討した。適格規準は(1) 消化器癌患者、(2) 1 次または 2 次治療で S-1 またはその併用療法が行われた症例、(3)経口摂取が可能、(4)治療前に下痢や下痢に関連する併存疾患がない、(5)腸閉塞がない、(6)ECOG PS が 0-3、(7)適切な臓器能が保たれているものとした。

S-1 による治療は、体表面積 $<1.25\text{m}^2$ で 40mg、 $1.25\text{m}^2$ から  $1.5\text{m}^2$ で 50mg、 $>1.5\text{m}^2$ で 60mg を朝夕食後 1 日 2 回投与された。単剤または併用療法は各臨床試験に準じた投与が原則として行われていた。下痢を含む下部消化管毒性は NCI-CTC version2.0 で評価した。下痢を生じた場合は、下痢を生じる他の疾患を除外するため生もの摂取を含む問診、身体所見、便培養検査、ウィルス抗原や抗体を含む血液検査、必要に応じて適宜おこなわれた下部消化管内視鏡検査と生検病理組織検査などをカルテベースで調査した。S-1 による下痢の臨床的特徴を評価するため、年齢、性別、S-1 単剤と併用療法、放射線療法併用の有無、腹膜播種の有無、消化管手術の既往歴、緩下剤の定期的な使用の有無、NSAID 使用の有無、一次治療か二次治療かを調査項目とし、多変量ロジスティック回帰分析をおこなった。

症例は合計で 327 例、治療コースの総数は 1362 コース、各症例の治療コースの中央値は 3 コース (range, 1-30) であった。327 例のうち 90 例(27.5%)に下痢が生じ、grade3 の下痢は 11 例(3.4%)であった。Grade4 以上の下痢はみられなかった。発症の中央値は 1 コース目(range, 1-12)であり、コース開始からの中央値は 14 日目(range, 1-39)であった。Grade1-3 の下痢の発症は 75

歳以上の高齢者、女性、放射線療法併用、消化管手術の既往、治療前の排便回数が比較的多い症例で多く、腹膜播種症例では下痢は少なかった。Grade3 以上の下部消化管毒性を生じたのは下痢 11 例以外に、イレウス 2 例、輸血を要する下血 1 例がみられた。下痢を生じた 6 例は外来で経過観察が可能であり、その他の 8 例は貧血、脱水などのために入院を必要とした。下血を生じた症例は血管造影を行い回腸の責任血管の塞栓術が行われた。入院した 8 例は全て下部消化器内視鏡検査が行われ、病変が終末回腸に 8 例、直腸に 1 例みられた。入院後 1 週間

以内に内視鏡を受けた 6 例の終末回腸には全周性にび慢性に小腸の比較的長い範囲に発赤、浮腫、びらん、潰瘍がみられ、症状が改善した入院 2 週間以降に内視鏡が行われた 4 例では週末回腸に粘膜萎縮と潰瘍瘢痕がみられた。生検組織の病理組織学的検査では表層粘膜上皮の変性剥離と絨毛の萎縮、陰窩の短縮がみられた。浮腫と著明な炎症細胞の浸潤が上皮から粘膜下層にみられ、肉芽腫と線維化も散在してみられた。

S-1 により誘発される下痢の危険因子と内視鏡的特徴を同定した。複数の危険因子を持つ患者は投与量の調節などを行う必要があるかもしれない。重篤な下痢を生じた場合は、慎重に行う必要があるが内視鏡検査を行うことが診断に有用と思われた。しかし、当研究は後ろ向き検討であり、条件を整えた前向き検討が必要と考えられる。また、内視鏡所見がみられた症例は少数であり、更なる症例の集積が必要と考えられる。

## 目次

1. 序論 .....	- 6 -
2. 方法 .....	- 6 -
2-1. 適格基準.....	- 6 -
2-2. 治療.....	- 6 -
2-3. 下痢の診断とフォローアップ.....	- 7 -
2-4. 統計解析.....	- 7 -
3. 結果 .....	- 7 -
3-1. 患者背景.....	- 7 -
3-2. 下痢.....	- 7 -
3-3. 重篤な下部消化管毒性の詳細と臨床経過.....	- 7 -
3-4. 下部消化器内視鏡検査と病理組織.....	- 8 -
4. 考察 .....	- 8 -
5. 総括 .....	- 9 -
6. 今後の課題 .....	- 9 -
7. 謝辞 .....	- 9 -
8. 引用文献 .....	- 9 -
9. 業績目録.....	- 12 -
10. 図表.....	- 14 -

## 1. 序論

抗癌剤は、世界的に広く使われている。大部分の抗癌剤は、下痢を含む消化器症状を引き起こす。特に 5-フルオロウラシル (5-FU) は活発な細胞分裂を伴う消化管粘膜上皮で 5-フルオロデオキシウリジン-リン酸に変わること、下痢、口内炎、悪心、嘔吐などの消化器毒性に帰着する (引用文献 1)。しばしば、ロイコボリンと 5-FU の組合せが **biochemical modulation therapy** として使われるが、15~20%の患者に重篤な下部消化器毒性を引き起こす (引用文献 2)。そのような毒性はしばしば投与量規制因子となるため、消化器毒性を軽減すればより良好な抗腫瘍効果につながる可能性がある。

S-1 は 5-FU のプロドラッグであり、持続的に 5-FU に代謝されるテガフルに、5-FU の分解酵素である DPD を可逆的に阻害し、5-FU 濃度を高めるギメラシルと消化管組織に高濃度に分布して 5-FU の消化管組織での活性を阻害し、消化管毒性を抑制するオテラシルカリウムの 2 つのモジュレーターをモル比 1 : 0.4 : 1 で配合した経口製剤である (引用文献 3)。しかしながら、切除不能再発胃癌に対する 5-FU と S-1 とイリノテカン+シスプラチンの生存期間を比較する第Ⅲ相試験では grade3-4 の下痢は 5-FU (0.4%)より S-1 (7.0%)で有意に高かった (引用文献 4)。また、日本で行われた S-1 の第Ⅱ相臨床試験の中には grade4 の大腸炎が 1 例生じたと記載されているが、詳細なものではなく (引用文献 5)、ヨーロッパや北アメリカで行われた S-1 の第Ⅰ相臨床試験では 1~2 例のイレウス (引用文献 6-8) と直腸出血 (引用文献 6) の記載があるが、内視鏡検査が行われたかどうかもわからない。下部消化管内視鏡検査を行うことで終末回腸から直腸まで観察することが可能であるが、臨床腫瘍医が下部消化管内視鏡検査を行うことはまれである。また、抗癌剤による消化管毒性の内視鏡的形態学の報告は殆どない。本研究の目的は S-1 による下痢の臨床的特徴と内視鏡形態学を明らかにすることである。

## 2. 方法

### 2-1. 適格基準

2000 年 9 月から 2006 年 1 月までに北里大学東病院で S-1 またはその併用療法で治療された症例を後ろ向きに解析し、適格基準は治療前に以下の規準を満たしものとした。(1) 消化管癌患者、(2) 1 次または 2 次治療で S-1 またはその併用療法が行われた症例、(3) 経口摂取が可能、(4) 治療前に下痢や下痢と関連する併存疾患がない、(5) 腸閉塞がない、(6) ECOG PS が 0-3、(7) 適切な骨髄機能 (白血球数  $>4 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、血小板数  $>100 \times 10^3/\mu\text{L}$ )、肝機能 (血清総ビリルビン  $<2 \text{ mg/dL}$ )、腎機能 (血清クレアチニン  $<1.5 \text{ mg/dL}$ )、心機能、呼吸機能が保たれているものとした。施設内の倫理委員会はプロトコルを確認し承認した。

### 2-2. 治療

S-1 は体表面積  $<1.25\text{m}^2$  で 40mg,  $1.25\text{m}^2$  から  $1.5\text{m}^2$  で 50mg,  $>1.5\text{m}^2$  で 60mg を朝夕食後 1 日 2 回投与された。単剤または併用療法は各臨床試験に準じた投与が原則として行われていた。それぞれの治療計画内容は①S-1 単剤療法では S-1 を 28 日間内服後、2 週間休薬 (引用文献 9)、②S-1+イリノテカン療法では S-1 を 21 日間内服し 2 週間休薬、イリノテカン (80mg/m<sup>2</sup>) を 1, 15 日目に投与 (引用文献 6)、③S-1+シスプラチン療法では S-1 を 21 日間内服し 2 週間休薬、シスプラチン (80mg/m<sup>2</sup>) を 8 日目に投与 (引用文献 10)、④S-1+ゲムシタビン療法では S-1 を 14 日間内服し 14 日間休薬、ジェムシタビン (1000mg/m<sup>2</sup>) を 1, 15 日に投与 (引用文献 11)、⑤S-1+ドセタキセル療法は S-1 を 14 日間内服し、7 日間休薬、ドセタキセル (40mg/m<sup>2</sup>) を 1 日目に投与 (引用文献 8)、⑥S-1+シスプラチン+ドセタキセル療法は S-1 を 14 日間内服し、14 日間休薬、シスプラチン (60mg/m<sup>2</sup>) を 1 日目に投与、ドセタキセル (40mg/2) を 1 日目に投与 (引用文献 12)、⑦S-1+ロイコボリン療法は S-1 とロイコボリン (25mg) を 14 日間内服し 14 日間休薬 (引用文献 13) であ

る。

### 2-3. 下痢の診断とフォローアップ

下部消化管毒性の鑑別診断は、下痢を伴う他疾患の除外を必要とする。そのため、生ものの摂取歴や下痢の発症時期と持続時間、便の性状などを含む問診、身体所見、感染症を除外するための便培養検査、白血球数や白血球分画を含む一般血液検査とウィルス抗原・抗体検査などを行い、総合的に全身状態を評価した。下部消化管内視鏡検査と組織病理生検は、必要に応じて行われていた。その後の経過観察として身体検査と血液検査は、少なくとも1～2週毎に行われていた。毒性は、NCI-CTC version2.0で評価した。

### 2-4. 統計解析

S-1により誘発される下部消化管毒性を評価するため下痢の危険因子を調査した。年齢、性別、S-1単剤と併用療法、放射線療法併用の有無、腹膜播種の有無、消化管手術の既往歴、緩下剤の定期的な使用の有無、NSAID使用の有無、一次治療か二次治療か、1週間の排便回数が7回以上か未満かを調査項目とした。統計解析はSPSSⅡで行い、値は中央値と範囲を表し、95%信頼区間でオッズ比を推定するため多変量ロジスティック回帰分析をおこなった。両側検定は群間の有意差を調べるのに用いられ、カイ二乗検定でP値<0.05は統計的有意性を示すのに考慮された。

## 3. 結果

### 3-1. 患者背景

症例は327例、治療コースの総数は1362コース、各症例の治療コースの中央値は3コース(range, 1-30)であった。患者背景をtable1.に示す。最も症例が多かったのは胃癌で、その次は結腸直腸癌であった。その他に食道癌が11例(3.4%)、十二指腸癌が2例(0.6%)、腹膜偽粘液腫が1例(0.3%)、原発不明癌が1例(0.3%)含まれた。大部分の患者のECOG PSは1-2であり良好であった。治療レジメンは半数以上がS-1単剤療法で、その次に多かったのはS-1+シスプラチン療法であった。放射線併用療法の照射部位は直腸が24例、食道が3例、胃が1例、十二指腸が1例、肝臓が1例であった。消化管手術の既往は78例(23.9%)で行われており、胃切除が26例、結腸切除が18例、直腸切除が15例、胃空腸吻合術が12例、食道切除が3例、十二指腸切除が3例、胃と結腸切除が1例であった。

### 3-2. 下痢

327例のうち90例(27.5%)に下痢が生じ、grade3の下痢は11例(3.4%)であった。Grade4以上の下痢はみられなかった。発症の中央値は1コース目(range, 1-12)であり、コース開始から下痢発症の中央値は14日目(range, 1-39)であった。Grade1-3の下痢の発症は75歳以上の高齢者、女性、放射線療法併用、消化管手術の既往、治療前の排便回数が比較的多い症例で多く、腹膜播種症例では下痢は少なかった(Table 2)

### 3-3. 重篤な下部消化管毒性と臨床経過

重篤な下痢(グレード3)は11例みられたが、それ以外にグレード3のイレウス2例、輸血を要する下血1例がみられ、グレード3の下部消化管毒性は14例みられた。その中で、下痢の6例は外来で経過観察が可能であり、その他の8例は貧血、低蛋白血症、脱水、電解質異常などのために入院を必要とした。入院を必要とした8例の患者のうち5例(62.5%)はS-1単剤療法で治療され、3例(37.5%)はS-1ベースの併用療法を受けた患者であった。入院を必要とした1例の患者では末梢血好酸球上昇がみられ、1例はNSAID内服患者であった。血清サイトメガロウィルス抗原検査は5例で行われており、全例で陰性であった。入院が必要とした患者の治療は腸の安静を保つため絶食と点滴投与が行われ、オクトレオチド、抗生物質、ステロイドが適宜投与されていた。イレウスで入院となった2例は必要に応じてイレウス管が挿入された。下血を生じ入院となった症例は血管造影を行い回腸の責任血管の塞栓術が行われた。すべての入院患者は軽快し

退院となり、治療関連死はみられなかった。末梢血好酸球が上昇した患者では S-1 治療終了後も好酸球は正常値に戻らなかった。NSAID 内服患者では S-1 再投与後に再度イレウスになった。

### 3-4. 下部消化器内視鏡検査と病理組織検査

入院を要した 8 例は全て下部消化器内視鏡検査が行われ、病変が終末回腸に 8 例、直腸に 1 例みられた。入院後 1 週間以内に内視鏡を受けた 6 例の終末回腸には全周性、広範囲にび慢性に起こる粘膜の発赤、浮腫、びらん、潰瘍がみられ (Figure 1)、症状が改善した入院 2 週間以降に内視鏡が行われた 4 例では週末回腸に粘膜萎縮と潰瘍瘢痕がみられた (Figure 2)。

回腸病変の生検病理組織学的検査では表層粘膜上皮の変性剥離と絨毛の萎縮、陰窩の短縮がみられた。浮腫と著明な炎症細胞の浸潤が粘膜固有層から粘膜下層にみられた (Table 3)。肉芽腫と線維化も散在してみられた。巨細胞封入体やアメーバ原虫はみられなかった。

## 4. 考察

本研究では、高齢者、女性、消化管手術の既往、放射線療法の併用、治療前の排便回数が比較的多い患者が下痢の危険因子であることを示した。逆に腹膜播種の症例では下痢は少なかった。我々の知る限りでは、女性と高齢者が 5-FU による下痢の危険因子であることが以前に報告されている (引用文献 14、15)。また、放射線と抗癌剤の併用は放射線増感作用となり正常組織に対する毒性も感度を高めると報告されている (引用文献 16)。本研究は、癌化学療法の治療計画は統一されておらず、放射線照射野も統一されていなかった。さらに、後ろ向き研究であるため患者が本当に治療計画通り S-1 を内服していたのかどうかは確かではない制限があるにもかかわらず、以前に報告された論文と類似した結果 (引用文献 14-16) が得られた。消化管手術の既往に関しては、胃切除を行った場合と行わなかった場合とで S-1 投与の薬物動態を比較した報告があり、その差はわずかであった (引用文献 17) と報告されている。しかし、日本で行われた S-1 の胃癌術後補助療法の結果では下痢は全体で 59.8%、グレード 3 以上では 3.1%に生じたと報告されており (引用文献 18)、実臨床の現場では軽度の下痢は胃切除後の症例に多くなっており、我々の報告と一致していた。また、イリノテカンとは対照的に S-1 では便秘傾向や腹膜播種では下痢の頻度は減少していた。

本研究で、S-1 により誘発された下部消化管毒性の内視鏡的形態は小腸に全周性、広範囲にび慢性に起こる粘膜の発赤、浮腫、びらん、潰瘍であることを示した。我々の知る限りでは癌化学療法に起因する消化管毒性の内視鏡所見を示したのはこれがはじめてである。癌化学療法によって誘発される腸粘膜炎症は絨毛の短縮と陰窩細胞の恒常性の破壊と特徴づけられている (引用文献 19-21)。原因は完全には理解されておらず、多因子 (異常な炎症、アポトーシス、細胞増殖低下、直接の細胞毒性) によると考えられている (引用文献 19-21)。特にアポトーシスは癌化学療法により誘発される腸粘膜炎症の重要な因子と考えられており (引用文献 22-24)、癌化学療法で誘発される消化管毒性が大腸より小腸に頻度が高いのはアポトーシスが小腸では幹細胞の位置に生じるからと考えられている (引用文献 25)。本研究では組織内の細胞核中の DNA 切断端をラベリングする *in situ end labeling* または *terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated nick-end-labelin* (TUNEL 法) によるアポトーシスの検出 (引用文献 26) は行われなかったが、内視鏡的生検病理組織検査でみられた小腸に起きる粘膜上皮表層の変性と剥離、絨毛萎縮、陰窩の短縮は癌化学療法による腸粘膜炎症の特徴と一致していた。回盲部に病変を生じる他の疾患は臨床経過と様々な臨床検査で大部分は除外された。癌化学療法に引き続き病変は生じ、治療中止により改善している経過から、本研究の下部消化器内視鏡検査でみられた病変は S-1 が最も考えられる原因であると我々は結論した。しかしながら、S-1 によって誘発される下痢に伴う内視鏡形態学的特徴を評価するには、まだ症例数が少ないため、更なる症例の蓄積は必要と考えられる。



## 5. 総括

S-1による下痢の危険因子は高齢、女性、消化管手術の既往、放射線療法の併用、治療前の排便回数が比較的多い患者であった。S-1による下部消化管毒性の内視鏡的形態学は終末回腸を含む小腸の長い範囲に腸管全周性び漫性に発赤、浮腫、びらん、潰瘍である。

## 6. 今後の課題

当研究は後ろ向き研究であり、各条件を整えた前向きな検討が必要と考える。

## 7. 謝辞

本研究を進めるにあたり、指導教員の小泉和三郎教授から、丁寧かつ熱心なご指導を賜りました。また、北里大学東病院の消化器内科、外科、その他のスタッフの方々に日常の議論を通じて多くの知識や示唆や配慮を頂きました。ここに感謝の意を表します。

## 8. 引用文献

1. Houghton JA, Houghton PJ, Wooten RS. Mechanism of induction of gastrointestinal toxicity in the mouse by 5-fluorouracil, 5-fluorouridine, and 5-fluoro-2'-deoxyuridine. *Cancer Res* 1979;39:2406-13.
2. Burkes TR, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Mailliard JA, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 14-20.
3. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, Yamaguchi M, Kato T, Yonekura K, et al. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* 1996;7:548-57.
4. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009;10:1063-9.
5. Sugimachi K, Maehara Y, Horikoshi N, Shimada Y, Sakata Y, Mitachi Y, et al. An early phase II study of oral S-1, a newly developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. The S-1 Gastrointestinal Cancer Study Group. *Oncology* 1999; 57: 202-10.
6. Uedo N, Narahara H, Ishihara R, Takiuchi H, Goto M, Fujitani K, et al. Phase II study of a

combination of irinotecan and S-1 in patients with advanced gastric cancer (OGSG0002). *Oncology* 2007; 73: 65-71.

7. van Groeningen CJ, Peters GJ, Schornagel JH, Gall H, Noordhuis P, de Vries MJ, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of oral S-1 in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2772-9.
8. Yoshida K, Ninomiya M, Takakura N, Hirabayashi N, Takiyama W, Sato Y, et al. Phase II study of docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3402-7.
9. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 2000; 58: 191-7.
10. Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, Ohtsu A, Boku N, Nagashima F, et al. Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 2207-12.
11. Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Sasahira N, Ito Y, Kogure H, et al. A pilot study for combination chemotherapy using gemcitabine and S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2009; 77: 300-3.
12. Koizumi W, Nakayama N, Tanabe S, Sasaki T, Higuchi K, Nishimura K, et al. A multicenter phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 in patients with unresectable or recurrent gastric cancer (KDOG 0601). *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 407-13.
13. Koizumi W, Boku N, Yamaguchi K, Miyata Y, Sawaki A, Kato T, et al. Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 766-71.
14. Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2131-8.
15. Zalcberg J, Kerr D, Seymour L, Palmer M. Haematological and non-haematological toxicity after 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number. Tomudex International Study Group. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1871-5.

16. Sonis ST. Regimen-related gastrointestinal toxicities in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010;4:26-30.
17. Hirata K, Horikoshi N, Aiba K, Okazaki M, Denno R, Sasaki K, et al. Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor drug. *Clin Cancer Res* 1999;5:2000-5.
18. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-20.
19. Daniele B, Secondulfo M, De Vivo R, Pignata S, De Magistris L, Delrio P, et al. Effect of chemotherapy with 5-fluorouracil on intestinal permeability and absorption in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 228-30.
20. Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis - causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 853-74.
21. Bowen JM, Gibson RJ, Cummins AG, Keefe DM. Intestinal mucositis: the role of the Bcl-2 family, p53 and caspases in chemotherapy-induced damage. *Support Care Cancer* 2006; 14: 713-31.
22. Anilkumar TV, Sarraf CE, Hunt T, Alison MR. The nature of cytotoxic drug-induced cell death in murine intestinal crypts. *Br J Cancer* 1992; 65: 552-8.
23. Pritchard DM, Potten CS, Hickman JA. The relationships between p53-dependent apoptosis, inhibition of proliferation, and 5-fluorouracil-induced histopathology in murine intestinal epithelia. *Cancer Res* 1998; 58: 5453-65.
24. Inomata A, Horii I, Suzuki K. 5-Fluorouracil-induced intestinal toxicity: what determines the severity of damage to murine intestinal crypt epithelia? *Toxicol Lett* 2002; 133: 231-40.
25. Potten CS, Wilson JW, Booth C. Regulation and significance of apoptosis in the stem cells of the gastrointestinal epithelium. *Stem Cells* 1997;15:82-93.
26. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992; 119: 493-501.

## 9. 業績目録

### (I) 原 著

- ◎ 1. Nishimura K, Nakayama N, Tanabe S, Katada C, Azuma M, Ishido K, Koizumi W : Clinical Characteristics and Endoscopic Morphologic Features of Lower Gastrointestinal Toxicity Induced by S-1, an Oral Fluoropyrimidine-based Anticancer Drug. The Kitasato Medical Journal、 in press
- 2. Inokuchi Y, Kobayashi M, Kudo K, Yamada H, Inoue S, Nishimura K, Nakayama N, Motohashi O : Outcomes and precautions of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer. Therap Adv Gastroenterol、 8:255-62,2015.
- 3. 中山昇典, 西村賢, 高木精一, 須江聡一郎, 浅見昌樹, 井口靖弘, 亀田亮, 井上俊太郎, 工藤春菜, 原田大司, 中園綾乃, 本橋修 : 消化器癌化学療法における口内炎に対するエレンタール(ED)の有用性の検討 -ED 併用群と ED 非併用群との比較:後方視的検討. 外科と代謝・栄養、 47: 105-110,2013.
- 4. Koizumi W, Nakayama N, Tanabe S, Sasaki T, Higuchi K, Nishimura K, Takagi S, Azuma M, Ae T, Ishido K, Nakatani K, Naruke A, Katada C : A multicenter phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 in patients with unresectable or recurrent gastric cancer (KDOG 0601). Cancer Chemother Pharmacol、 69:407～13,2012.
- 5. Koizumi W, Tanabe S, Azuma M, Ishido K, Nishimura K, Sasaki T, Nakatani K, Higuchi K, Nakayama N, Katada C : Impacts of fluorouracil-metabolizing enzymes on the outcomes of patients treated with S-1 alone or S-1 plus cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer. Int J Cancer、 126:162～70,2010.
- 6. Koizumi W, Tanabe S, Nakatani K, Ishido K, Nishimura K, Azuma M, Ae T, Sasaki T, Higuchi K, Katada C, Nakayama N, Saigenji K : Quadruple therapy with ecabet sodium, omeprazole, amoxicillin and metronidazole is effective for eradication of Helicobacter pylori after failure of first-line therapy (KDOG0201 Study). J Clin Pharm Ther、 35:307-7,2010.
- 7. Motohashi O, Nishimura K, Nakayama N, Takagi S, Yanagida N : Endoscopic submucosal dissection (two-point fixed ESD) for early esophageal cancer. Dig Endosc、 21:176-9,2009.
- 8. Nakayama N, Koizumi W, Sasaki T, Higuchi K, Tanabe S, Nishimura K, Katada C, Nakatani K, Takagi S, Saigenji K : A multicenter, phase I dose-escalating study of docetaxel, cisplatin and S-1 for advanced gastric cancer (KDOG0601). Oncology、 75:1-7,2008.
- 9. 本橋 修, 西村 賢, 柳田 直毅, 高木 精一, 中山 昇典, 亀田 陽一 : 粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードを使用した食道 ESD. Gastroenterological Endoscopy、 50:3062-67,2008.
- 10. 吉井 貴子, 本橋 修, 西村 賢, 中山 昇典, 高木 精一, 佐野 秀弥, 柳田 直毅, 亀田 陽一 : 化学・放射線治療後遺残・再発食道癌に対する salvage EMR の経験. Progress of Digestive Endoscopy、 73:30-35,2008.
- 11. 吉井 貴子, 村田 依子, 本橋 修, 西村 賢, 中山 昇典, 高木 精一, 高田 賢, 南出 純二, 青山 法夫 : 【内視鏡による消化器癌治療の現況と将来】 進行食道癌ステント治療 52 例の臨床的検討. 癌の臨床、 54:525-531,2008.
- 12. 本橋 修, 高木 精一, 中山 昇典, 西村 賢, 柳田 直毅, 吉井 貴子, 亀田 陽一 : 食道 ESD 手技における粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードの有用性 実験的検討. Gastroenterological Endoscopy、 49:2819-824,2007.

- 1 3. 本橋 修, 西村 賢, 中山 昇典, 高木 誠一, 吉井 貴子, 柳田 直毅, 亀田 陽一: 内視鏡の器械と技術  
内視鏡手技における私の工夫(粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードを用いる ESD. Progress of  
Digestive Endoscopy、71:25-27,2007.
- 1 4. Koizumi W, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Nakayama S, Nakatani K, Nishimura K, Shimoda T,  
Azuma M, Ishido K, Saigenji K : Optimal dose-finding study of bi-weekly paclitaxel in  
unresectable advanced or recurrent gastric cancer. Anticancer Res、26:3797-802,2006.

## (II) 著 書

な し

## (III) 総説・講座

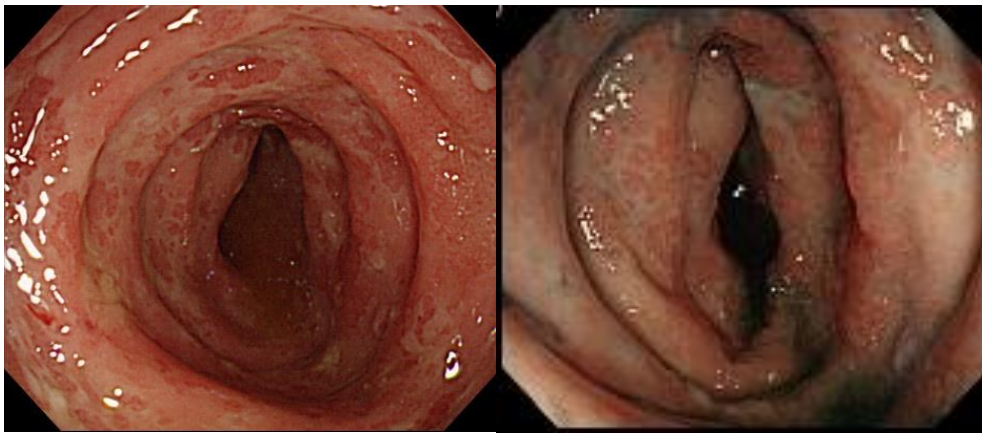
1. 小泉和三郎, 田辺 聡, 樋口勝彦, 佐々木徹, 中山昇典, 長場静香, 東 瑞智, 下田拓也, 西村 賢, 中谷  
研斗, 西元寺克禮: TS-1を含む胃癌の多剤併用療法 1)胃癌に対する TS-1+CDDP療法. 癌と化学療法、  
31:1957-1961,2004.
2. 小泉 和三郎, 田辺 聡, 樋口 勝彦, 佐々木 徹, 中山 昇典, 美原 静香, 中谷 研斗, 西村 賢, 下田 拓也,  
東 瑞智, 堅田 親利, 鼻岡 昇, 成毛 哲, 龍 貴裕, 石戸 謙次, 西元寺 克禮:【S-1の基礎と臨床】 再  
発進行胃癌に対する S-1+CDDP 療法の確立. 癌と化学療法、 33 Suppl.I :57-63,2006.
3. 田辺 聡, 西村 賢, 下田 拓也, 中谷 研斗, 鼻岡 昇, 樋口 勝彦, 佐々木 徹, 堅田 親利, 小泉 和三郎,  
西元寺 克禮:【消化管内視鏡治療 2006】 良性腫瘍に対する内視鏡治療 上部消化管 ポリープ.  
胃と腸、41:567-572,2006.
4. 田辺 聡, 佐々木 徹, 樋口 勝彦, 中山 昇典, 鼻岡 昇, 西村 賢, 下田 拓也, 中谷 研斗, 東 瑞智, 小  
泉 和三郎, 西元寺 克禮:【早期胃癌に対する ESD の適応の現状と今後の展望】 早期胃癌に対する  
ESD による偶発症の現状とその対策 全身管理,循環動態も含めて. 胃と腸、41:67-74,2006.
5. 田辺 聡, 東 瑞智, 中谷 研斗, 下田 哲也, 西村 賢, 樋口 勝彦, 佐々木 徹, 中山 昇典, 北村 匡, 日  
高 央, 吉沢 繁, 小泉 和三郎, 國分 茂博, 西元寺 克禮:【消化管の出血性疾患 2005】 総論 消化  
管出血性疾患の治療 内視鏡的止血法以外の保存的治療と外科的治療のタイミング. 胃と腸、  
40:529-535,2005.

## (IV) 症例・臨床治験・その他

1. 柳田 直毅, 本橋 修, 高木 精一, 西村 賢, 中山 昇典, 渡邊 幸博: 全病変を内視鏡的に切除し得た食  
道、胃、十二指腸、大腸の 4 重複 5 多重癌の 1 例. Gastroenterological Endoscopy、52:242-247,2010.
2. 塩澤学, 西村賢, 野中哲生, 吉井貴子, 中山昇典, 本橋修, 高木精一, 中山優子, 赤池信: 肛門管扁平上  
皮癌に対する S-1 + MMC 併用化学放射線療法の治療経験. 癌と化学療法、37:2941-2943, 2010.
3. Nakatani K, Tanabe S, Koizumi W, Nishimura K, Shimoda T, Azuma M, Katada C, Sasaki T,  
Higuchi K, Saigenji K. : Successful treatment of S-1 + CDDP followed by salvage EMR for a case  
with metastatic Barrett's esophageal cancer. Dis Esophagus、20:173-7,2007.
4. 中山昇典, 田辺聡, 小泉和三郎, 樋口勝彦, 佐々木徹, 中谷研斗, 下田拓也, 西村賢, 小林伸行, 三富弘  
之, 西元寺克禮: MTX+5-FU+Low-Dose CDDP(MFP)療法にて 3 年 4 か月の長期生存が得られた癌  
性胸腹膜炎・両側 Krukenberg 腫瘍を合併した 4 型進行胃癌の 1 例. 癌と化学療法、33: 1641-1644,  
2006.
5. 中谷研斗, 田辺聡, 西村賢, 下田拓也, 東瑞智, 堅田親利, 佐々木徹, 樋口勝彦, 小泉和三郎, 西元寺克

禮:Imatinib Mesilate 減量後も効果が持続した胃 Gastrointestinal Stromal Tumor(GIST)の1例. 癌と化学療法、33:997-1000,2006.

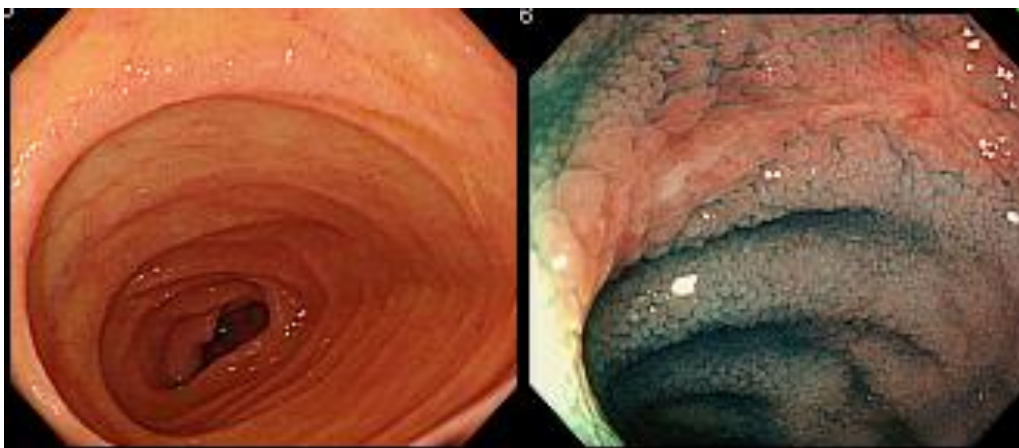
#### 10. 図表



A

B

**Figure 1.** 56 歳女性、胃癌、腹部リンパ節転移、腹膜播種のため S-1+シスプラチン療法施行。治療開始 17 日目に腹痛、下痢、嘔吐を生じ入院となった。入院 2 日後に施行した下部消化管内視鏡検査の終末回腸所見。A. 粘膜は浮腫が高度で不整形の潰瘍が全周にび漫性にみられる。B. インジゴカルミン散布像では粘膜脱落がより明らかにみられる。



A

B

**Figure 2.** 65 歳男性、直腸癌、多発肺・リンパ節転移のため S-1+ロイコボリン療法施行。2 コース開始 7 日目にイレウスとなり入院。入院 18 日目に施行した下部消化器内視鏡検査の終末回腸所見。A. 粘膜絨毛は萎縮し毛細血管が透見される。B. インジゴカルミン散布像では潰瘍瘢痕がより明らかにみられる。

**Table 1.** Clinical characteristics of 327 patients with gastrointestinal cancer

	No. of patients (%)
Age (years)	
Median	65
Range	21 – 92
Sex	
Male	225 (68.8)
Female	102 (31.2)
Diagnosis	
Gastric cancer	203 (62.1)
Colorectal cancer	58 (17.7)
Hepatobiliary cancer	34 (10.4)
Pancreatic cancer	17 (5.2)
Others	15 (4.6)
PS	
0 – 1	288 (88.1)
2 – 3	39 (11.9)
4	0 (0)
Chemotherapeutic regimen	
S-1 alone	189 (57.8)
S-1 + cisplatin	68 (20.8)
S-1 + irinotecan	41 (12.5)
S-1 + gemcitabine	16 (4.9)
S-1 + docetaxel	6 (1.8)
S-1 + cisplatin + docetaxel	5 (1.5)
S-1 + leucovorin	2 (0.7)
Radiotherapy	
Yes	30 (9.2)
No	297 (90.8)
GI surgery	
Yes	78 (23.9)
No	249 (76.1)
First-line treatment	289 (88.4)
Second-line treatment	38 (11.6)
Stool frequency before treatment/week	
0 – 6	210 (64.2)
$\geq 7$	117 (35.8)

PS, performance status; GI, GI, gastrointestinal

**Table 2.** Clinical characteristics of patients with diarrhea who received S-1-based chemotherapy

	Grade 1 – 3 diarrhea			Grade 3 diarrhea		
	No. of patients (%)	P value	OR	95% CI	No. of patients (%)	P value
Age (years)						
21 – 74	70 (25.7)				9 (3.3)	
75 – 92	20 (36.4)	0.021	2.118	1.126 to 4.227	2 (3.6)	NS
Sex						
Male	54 (24.0)				6 (2.6)	
Female	36 (35.3)	0.024	1.872	1.085 to 3.225	5 (4.9)	NS
PS						
0 – 1	79 (27.4)				9 (3.1)	
2 – 3	11 (28.2)	NS	–	–	2 (5.1)	NS
S-1-based regimen						
S-1 alone	43 (22.7)				5 (2.6)	
Combination therapy	47 (34.0)	NS	–	–	6 (4.3)	NS
Radiotherapy						
No	77 (25.8)				11 (3.6)	
Yes	13 (44.8)	0.034	2.438	1.069 to 5.560	0 (0)	NS
Peritonitis carcinomatosis						
No	80 (29.9)				10 (3.7)	
Yes	10 (10.6)	0.049	0.460	0.212 to 0.996	1 (1.6)	NS
GI surgery						
No	59 (23.7)				8 (3.2)	
Yes	31 (39.7)	0.003	2.375	1.335 – 4.219	3 (3.8)	NS
Regular use of laxatives						
No	41 (24.4)				5 (2.9)	
Yes	49 (30.8)	NS	–	–	6 (3.7)	NS
Regular use of NSAIDs						
No	69 (25.6)				8 (3.5)	
Yes	21 (36.2)	NS	–	–	3 (3.1)	NS
Treatment line						
First-line	80 (27.7)				8 (2.6)	
Second-line	10 (26.3)	NS	–	–	3 (11.1)	NS
Stool frequency/week						
0 – 6	43 (20.4)				9 (4.2)	
≥7	47 (40.1)	< 0.001	2.695	1.592 – 4.566	2 (1.7)	NS

OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; NS, no significant difference; PS, performance status; GI, gastrointestinal



**Table 3.** Endoscopic and pathologic findings of the ileum

Duration after admission	Endoscopic finding	Pathologic finding
$\leq 1$ week  Range: 2–7 (days)  Number of patients: 6	First: erythema and edema  Second: erosions and ulcers	Edema and marked infiltration of inflammatory cells  Degenerative desquamation of the superficial mucosal epithelium
$\geq 2$ weeks  Range: 15–70 (days)  No. of patients: 4	First: capillary transparency Second: erosions and ulcer scars	Villous atrophy  Fibrosis