

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ともわからない。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<1.25m²で 40mg、1.25m²から 1.5m²で 50mg、>1.5m²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、ウイ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漫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。