

# 主論文

## The characteristics and outcomes of small bowel adenocarcinoma: a multicentre retrospective observational study

(原発性小腸癌の臨床的特徴と予後に関する多施設共同観察研究)

### 【緒言】

小腸は全長約 6m で、全消化管の約 90%の表面積を占めるが、小腸悪性腫瘍は全消化管腫瘍の 5%未満と稀である。原発性小腸癌は小腸悪性腫瘍の約 4 割を占め、欧州では 3600 人の原発性小腸癌が新規発症していると推定されている。

治療は、切除可能であればリンパ節郭清を伴う外科的切除が推奨され、根治切除ができれば長期生存が期待されるが、小腸癌は早期発見が困難で、多くは進行期に発見され根治切除可能な症例は多くない。切除不能進行小腸癌に対する化学療法の有用性に関する報告は散見されるが、稀少疾患であるため標準治療の確立に至っていないのが現状である。このため、全ステージでの 5 年生存率は 30%前後、生存期間は約 19 ヶ月と予後不良である。小腸癌の予後不良因子としては、高齢、未分化型、原発腫瘍 T4、十二指腸原発などが報告されている。

本研究は、多施設での後ろ向き観察研究により、原発性小腸癌の臨床的特徴、現況を明らかにし、予後因子を検討する事を目的とした。

### 【対象と方法】

#### 対象

2002 年 6 月から 2013 年 8 月の間に、当院および関連施設計 11 施設において診断された、原発性小腸癌 205 例を対象とした。本研究は、当施設および関連施設の倫理委員会の承認を得たのち患者登録を行った。

#### データ収集

小腸に腫瘍が存在し、病理組織学的に腺癌と診断されたものを抽出した。内視鏡画像や CT 画像から、病変の主座が乳頭部にあるもの、膵癌の十二指腸浸潤が疑われるもの、他臓器癌の小腸転移が疑われるものは除外した。各施設の診療情報から、年齢、性別、ECOG PS、原発部位、背景疾患、組織型、診断時の症状、UICC 第 7 版に準じた病期分類、各種血液検査データ、治療内容、転帰を収集し、臨床学的特徴、予後、予後因子について検討を行った。

#### 統計解析

連続変数は中央値と range で、カテゴリ変数は n(%) で示した。連続変数の比較は Wilcoxon 順位和検定を用い、カテゴリ変数の比較にはカイ二乗検定もしくはフィッシャーの正確確率検定を用いた。生存率は Kaplan-Meier 法で計算し、ログランク検定で検討し、生存率に影響を与える予後因子を明らかにするために、Cox 比例ハザードモデルを用いた。全ての検定は両側、p 値 0.05 未満を有意と判定し、すべての統計解析は JMP<sup>®</sup> 11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。

### 【結果】

#### 患者背景

本研究には 11 施設から 205 症例が登録された。年齢中央値は 68 歳 (range, 29-89)、男性が 147 人 (71.7%) で、小腸癌のリスクとなる背景疾患をもつ患者は 3 人のみ (FAP 1 人、Crohn 病 1 人、Lynch 症候群 1 人)であった。

原発部位は、十二指腸が 149 人 (72.7%)、空回腸が 56 人 (27.3%) で、組織型は、未分化型が 39 名で約 2 割を占めた。

診断時に有症状であったのは 127 人 (62.0%) で、腹痛や嘔吐などの消化管閉塞関連症状は 65 人 (31.7%)、下血・血便や貧血などの出血関連症状は 52 人 (25.4%) でみられた。十二指腸癌で診断時に症状を有していたのは 64 人 (43.0%) であった。一方で空回腸では 47 人 (83.9%) と大部分が症状を有していた。無症状で発見された十二指腸癌のうち 85.9% (55/64) は、スクリーニング目的の上部消化管内視鏡検査 (EGD) で偶然発見されていた。

UICC 第 7 版に準じた病期の内訳は、十二指腸癌では、Stage 0/I が 62 人 (41.6%)、Stage II が 20 人 (13.4%)、Stage III が 36 人 (24.2%)、Stage IV が 31 人 (20.8%) であった。空回腸癌では、Stage 0/I が 6 人 (10.7%)、Stage II が 14 人 (25.0%)、Stage III が 13 人 (23.2%)、Stage IV が 23 人 (41.1%) であった。Stage IV 患者の遠隔転移臓器は、肝転移と腹膜播種がそれぞれ 27 人 (41.1%) と最も多く、肺転移は 9 人 (16.7%) であった。

### 生存期間と予後因子

観察期間中央値は 26.7 ヶ月 (range, 0.2-148.9) で、観察期間中に 89 人が死亡した。各病期の 3 年生存率はそれぞれ、Stage 0/I 93.4%、Stage II が 73.1%、Stage III が 50.9%、Stage IV が 15.1% で、病期が進行するにつれ低下した。

小腸癌全体での独立した予後因子を明らかにするために、単変量解析、多変量解析を行ったところ、単変量解析では、年齢 (> 68 歳)、PS 不良 (3-4)、未分化型、CEA 高値 (>5.0ng/mL)、CA19-9 高値 (>37U/mL)、NLR 高値 ( $\geq 3.0$ )、LDH 高値 (>240U/L)、Alb 低値 (<3.8g/dL)、診断時症状、病期の進行が、予後不良と関連を認めた。多変量解析では、PS 不良 (3-4)、CEA 高値、LDH 高値、Alb 低値、診断時症状、Stage III-IV が独立した予後不良因子として描出された。

### Stage IV 患者に対する治療戦略と予後

Stage IV 患者 54 人のうち、原発巣切除は 25 人 (46.3%)、化学療法は 33 人 (61.1%)、遠隔転移に対する局所治療は 11 人 (20.4%) で施行された。原発巣切除、化学療法、遠隔転移に対する局所治療が全て行われた群を集学的治療群、遠隔転移に対する治療が化学療法のみを化学療法単独群、化学療法が行われていない群を BSC 群と定義したところ、集学的治療群は 10 人 (18.5%)、化学療法単独群が 23 人 (43.3%)、BSC 群が 21 人 (38.9%) であった。

各群の生存期間中央値はそれぞれ、集学的治療群で 36.9 ヶ月、化学療法単独群で 12.3 ヶ月、BSC 群で 5.9 ヶ月であり、集学的治療群の生存期間は他の 2 群と比べて有意に長かった。

## **【考 察】**

一般的に、小腸癌の多くは症状出現後に診断される。診断時の主な症状は、腹痛や嘔吐などの狭窄関連症状と、貧血や下血などの出血関連症状であるが、小腸の内容物は液状であり閉塞を来しにくく、早期癌の症例では狭窄関連症状が出現することは稀であり、多くが進行期に発見されるといわれている。一方で、本研究では十二指腸癌に限れば約 40% の患者が早期に無症状で発見されており、それらの殆どがスクリーニング目的の EGD で偶然発見されていた。小腸癌の有病率は低いと、十二指腸癌発見のためだけに EGD を行う事は合理的なアプローチとはいえないが、今回の結果から、何らかの理由で EGD を施行する際には、十二指腸も注意深く観察する事が勧められる。一方、空回腸癌の 80% 以上が症状出現後に発見され、その殆どが進行期であった。

小腸癌の背景疾患として、Crohn 病、家族性大腸腺腫症 (FAP)、Lynch 症候群、Peutz-Jeghers 症候群、Celiac 病が知られている。近年、小腸内視鏡の技術的進歩により空回腸の観察が可能となり、小腸腫瘍の検出におけるカプセル内視鏡の有用性に関する報告もあるが、本研究では小腸癌のリスクファクターとされる背景疾患をもった患者は少なく、小腸癌の有病率の低さや小腸内視鏡の侵襲、コスト面から、背景疾患のない患者に対する小腸内視鏡は現実的でない。スクリーニングの対象となる新たな小腸癌発生の高リスクとなる背景因子を抽出する事が望まれる。

本研究では、生存期間に対する独立した予後不良因子として、ECOG PS 3-4、CEA 高値、LDH 高値、Alb 低値、診断時症状、Stage III-IV が描出された。これらの結果は既報と類似していたが、LDH 高値と診断時症状に関してはこれまで十分に検討されておらず、本研究で新たに予後不良因子として描出された。LDH 高値は、様々な悪性腫瘍で予後因子として広く知られており、小腸癌においても、他の悪性腫瘍と同様に、血清 LDH 値の上昇が予後予測に有用と考えられた。また、過去の報告では、無症状で発見される症例が少なかったため、症状の有無と予後との関連については十分に検討されていないが、本研究では 69 人 (34.5%) の患者が診断時無症状であったため、診断時症状が独立した予後因子として描出できたと考えられる。

進行小腸癌に対する化学療法の有用性に関する報告は複数みられるが、いまだその予後は不良で、生存期間中央値 (OS) はおよそ 10~20 ヶ月とされている。本研究では、年齢が若く、全身状態良好で、かつ転移巣が切除可能であった症例に限って集学的治療が行われていた。症例数も少なく、他の治療群と直接的な比較は困難だが、OS 36.9 ヶ月は明らかに長く、特筆すべき結果であった。小腸癌の生物学的特性が大腸癌と類似しているという報告は散見され、化学療法にも大腸癌の治療レジメンが応用さ

れている。大腸癌においては、肝転移や肺転移などの遠隔転移巣切除も含めた集学的治療が標準的であり、この治療戦略は小腸癌にも応用できる可能性がある。これまでに、進行小腸癌に対する集学的治療の有用性について言及された報告はなく、本研究の結果は進行小腸癌に対する治療戦略に関する今後の検討の一助となるかもしれない。

本研究にはいくつかの **Limitation** がある。まず、本研究は後ろ向き研究である事が挙げられる。第二に、家族歴を聴取できていないため、**Lynch** 症候群など背景疾患をもつ症例を過小評価している可能性があることが挙げられる。第三に、集学的治療は転移巣が切除可能な症例に限られており、選択バイアスと施設バイアスの存在が考えられる。

## 【結 論】

検査理由に関わらず、EGD を施行する際には、十二指腸腫瘍の発見も念頭におき、十二指腸も注意深く観察する事が望まれる。本検討では、**ECOG PS 3-4**、**CEA 高値**、**LDH 高値**、**Alb 低値**、診断時症状、**stage III-IV** が **OS** に対する独立した予後因子として描出された。進行小腸癌の予後は不良だが、遠隔転移に対する局所治療も含めた集学的治療が、進行小腸癌の予後を延長する可能性が示唆された。