

受賞対象論文

Sakae H, Kanzaki H, Nasu J, Akimoto Y, Matsueda K, Yoshioka M, Nakagawa M, Hori S, Inoue M, Inaba T, Imagawa A, Takatani M, Takenaka R, Suzuki S, Fujiwara T, Okada H: The characteristics and outcomes of small bowel adenocarcinoma: a multicentre retrospective observational study. *Br J Cancer* (2017) 117, 1607-1613.

榮 浩 行

Hiroyuki Sakae

岡山大学病院 消化器内科

Department of Gastroenterology and Hepatology, Okayama University Hospital



<プロフィール>

昭和59年生まれ

平成20年3月 福岡大学医学部医学科卒業

平成21年4月 福山市民病院 初期研修医

平成23年4月 福山市民病院 内科 後期研修医

平成24年7月 三豊総合病院 内科 後期研修医

平成26年4月 岡山大学病院 消化器内科 医員

平成26年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学

平成30年12月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了

現在に至る

研究の背景と経緯

小腸は全長約6mで、全消化管の75%の長さ、約90%の表面積を占めるが、原発性小腸癌は全消化管腫瘍の1~2%未満と稀である¹⁻³⁾。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、根治切除がなされ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るため、根治切除可能な症例は多くない⁴⁾。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も至っていないのが現状である^{2,3,5)}。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ヵ月と予後不良である³⁾。

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て、岡山大学消化器内科と関連基幹病院とで多施設共同研究を行い臨床のエビデンスを世界に発信し、実臨床に還元することを目的としたOkayama Gut Study Group (OGUTs)において多施設での後ろ向き観察研究を行った。

研究成果の内容

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（岡山大学病院、倉敷中央病院、岡山済生会総合病院、広島市立市民病院、四国がんセンター、岡山赤十字病院、香川県立中央病院、三豊総合病院、姫路赤十字病院、津山中央病院、住友別子病院）において診断された、原発性小腸癌205例を対象として、原発性小腸癌の患者背景、診断方法、治療経過、予後などについて後方視的に検討した。

年齢中央値は68歳、男性が約7割で、小腸癌のリスクファクター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72.7%、空回腸が27.3%、組織型は未分化型が約2割を占めた。診断時に有症状であったのは127人（62.0%）で、十二指腸癌では約6割が無症状であった一方で、空回腸癌では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、十二指腸腫瘍の早期発見が目的ではない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41.6%、Stage IIが13.4%、Stage IIIが24.2%、Stage IVが20.8%であった。空回腸癌では、Stage 0/Iが10.7%、Stage IIが25.0%、Stage IIIが23.2%、Stage IVが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約4割と最も多かった。

観察期間中央値は26.7ヵ月で、各病期の3年生存率はそれぞれ、Stage 0 / I が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、Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行ったところ、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。

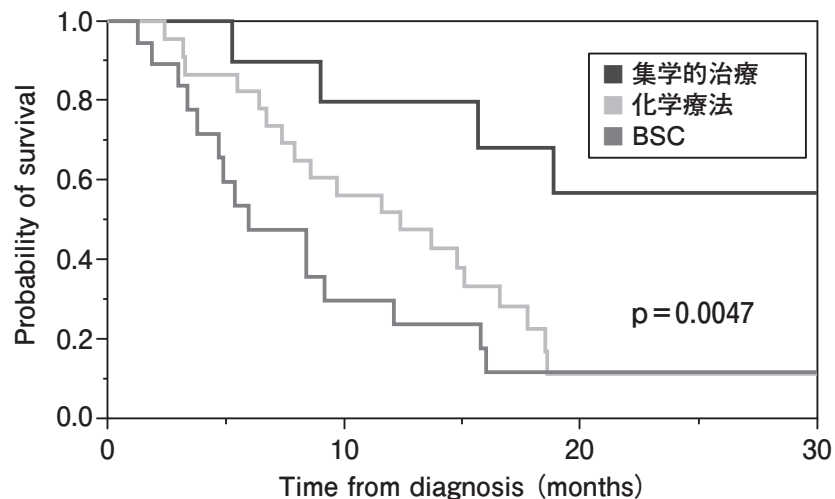
Stage IV 患者54人のうち、原発巣切除は46.3%、化学療法は61.1%、遠隔転移に対する局所治療は20.4%で施行されていた。原発巣切除、化学療法、遠隔転移に対する局所治療が全て行われた群を集学的治療群、遠隔転移に対する治療が化学療法のみを化学療法単独群、化学療法が行われていない群をBSC群と定義したところ、集学的治療群は10人（18.5%）、化学療法単独群が23人（43.3%）、BSC群が21人（38.9%）で、各群の生存期間中央値は、集学的治療群で36.9ヵ月、化学療法単独群で12.3ヵ月、BSC群で5.9ヵ月であり、集学的治療群の生存期間は他の2群と比べて有意に長かった（図）。

研究成果の意義

本研究は、11施設から200名以上の原発性小腸癌患者を登録し、詳細に検討を行った。既報の多くは単施設での検討で、選択バイアスの影響が強い可能性がある。また、レジストリデータベースに基づく大規模な研究の報告があるが、臨床的特徴に関する詳細な検討は十分でない。本研究は多施設での詳細な検討により、小腸癌の臨床的特徴、現況をより正確に反映している事が期待される。また、これまで検討されていない項目も含めて、詳細な診療データを集積した結果、いくつかの新たな知見を得た。

一般的に、小腸癌の多くは出血や狭窄などの症状出現後に進行期で発見されるといわれているが^{3,4)}、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、それらは日本で広く普及しているスクリーニングEGDで偶然発見されていた。小腸癌の有病率は低く、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。

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⁵⁻⁹⁾、いまだその予後は不良で、生存



	n	median OS (month)
集学的治療	10	36.9
化学療法	23	12.3
BSC	21	5.9

図 Stage IV 患者の治療内容別の生存期間および生存曲線

期間中央値 (OS) はおよそ10~20ヵ月とされている⁵⁻⁹⁾。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、他の治療群との直接的な比較は困難だが、OS 36.9ヵ月は明らかに長く、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¹⁰⁾、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。

今後の展開や展望

本研究の結果から、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。十二指腸癌は早期発見される例も少なくなかったが、空回腸癌ではいまだ進行期で発見される症例が殆どであり、空回腸癌を早期発見するための新たなリスク因子の抽出や小腸内視鏡などを用いた診断戦略を含め、さらなる検討が必要である。また、Stage IV小腸癌の予後は不良であったが、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、今後さらなる症例の蓄積による検証が望まれる。

文 献

- 1) Neugut AI, Jacobson JS, Suh S, Mukherjee R, Arber N : The epidemiology of cancer of the small bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (1998) 7, 243-251.
- 2) Overman MJ : Recent advances in the management of adenocarcinoma of the small intestine. *Gastrointest Cancer Res* (2009) 3, 90-96.
- 3) Aparicio T, Zaan A, Svrcek M, Laurent-Puig P, Carrere N, et al. : Small bowel adenocarcinoma : epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis* (2014) 46, 97-104.
- 4) Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J : Adenocarcinoma of the small bowel : presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer* (2004) 101, 518-526.
- 5) Zaan A, Costes L, Gauthier M, Malka D, Locher C, et al. : Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma : a multicenter AGE0 study. *Ann Oncol* (2010) 21, 1786-1793.
- 6) Overman MJ, Kopetz S, Wen S, Hoff PM, Fogelman D, et al. : Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer* (2008) 113, 2038-2045.
- 7) Zaan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, et al. : Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy : a multicenter AGE0 study. *Cancer* (2011) 117, 1422-1428.
- 8) Mizushima T, Tamagawa H, Mishima H, Ikeda K, Fujita S, et al. : The effects of chemotherapy on primary small bowel cancer : A retrospective multicenter observational study in Japan. *Mol Clin Oncol* (2013) 1, 820-824.
- 9) Tsushima T, Taguri M, Honma Y, Takahashi H, Ueda S, et al. : Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. *Oncologist* (2012) 17, 1163-1170.
- 10) Aparicio T, Svrcek M, Zaan A, Beohou E, Laforest A, et al. : Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study. *Br J Cancer* (2013) 109, 3057-3066.

平成31年1月4日受稿
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話 : 086-235-7219 FAX : 086-225-5991
E-mail : hisakae0110@hotmail.co.jp