症例

S-1/CDDP併用療法が著効した胃癌肝・リンパ節転移の1例

埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科, 鶴瀬病院外科*
権田 剛 岡田 典倫 安藤 浩*
石田 秀行

A Case of Gastric Cancer with Lymph Nodes and Multiple Liver Metastases Responding to TS-1 /CDDP Chemotherapy

Tsuyoshi GONDA, Norimichi OKADA, Hiroshi ANDO*
and Hideyuki ISHIDA

Department of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

**Department of Surgery, Tsuruse Hospital*

症例は69歳の男性。胃癌LM, type2, cT2以深, cN2, cH1, cP0, cM0, cStage IVと診断。生検では低分化腺癌であった。根治切除不能と判断し, S-1 80mg/m²/dayを3週連続投与2週休薬, 第8日目にcisplatin(以下CDDP) 60mg/m²/day投与する化学療法を計7コース施行した。腹部CT検査上, 肝転移巣とリンパ節ともに消失し, 内視鏡検査でも2型腫瘍は消失しており, 生検でも癌細胞は確認できなかった。有害事象は7コース目にGrade 2の食欲不振が出現したのみであった。4コース終了後RECISTガイドライン上CRと判定し, 患者に切除術を勧めたが, 患者の同意が得られなかったため施行しないこととした。CR後約1年4カ月経過しているが, 再発兆候はみられていない。化学療法が著効した場合, その後手術を施行するか否かは明確なコンセンサスは得られていないが, 進行胃癌に対するS-1/CDDP併用療法は手術を施行せず, 治癒せしめる可能性があると考えられる。この点興味深い症例と考えられたので, 文献的考察を加えて報告する。

索引用語: 胃癌 (gastric cancer), S-1 (TS-1), cisplatin (CDDP)

はじめに

進行胃癌に対する化学療法は新規抗癌剤の登場で新しい展開がみられるようになってきた。新規フッ化ピリミジンS-1は, 強力なDPD阻害剤ギメラシルを配合することで, 5-FUの分解を阻害し抗腫瘍効果を高めるとともに, オテラシルカリウムの配合により消化管毒性の軽減を図った経口剤である¹⁾²⁾。S-1は単剤での奏効率も高い¹⁾が, 更なる効果増強を目指して, 他の抗癌剤との併用が試みられ, 良好な結果が報告されている。

今回, 肝転移およびリンパ節転移を伴う進行胃

癌症例に対して, S-1/CDDP併用療法を施行し, CRが1年以上持続しているため報告する。

症 例

患 者: 69歳, 男性。

主 訴: 胸やけ, 嘔吐。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 約1カ月前より, 胸やけを自覚していた。前日夕食後に嘔吐があったため, 当科外来を受診した。血液検査上, 肝機能障害・貧血があり, 腹部超音波検査で肝に多発する腫瘍を認めたた

Fig. 1 Upper gastrointestinal X-ray findings show a type-2 tumor located in the posterior wall of the angle to the antrum (a, b). After chemotherapy, there was no tumorous lesion detected (C).

Fig. 2 Endoscopic findings before chemotherapy demonstrated a circumferential type-2 tumor located on the posterior side of the angle to the antrum (a). After chemotherapy, there was no tumorous lesion detected although there was a scar remaining (b).

Fig. 3 Biopsy specimen demonstrated poorly differentiated adenocarcinoma (H. E. × 50).

め、精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長167cm、体重60.5kg、体温37.3度、血圧102/60、脈拍71、整。眼瞼結膜は軽度貧血様であった。眼球結膜に黄染はなかった。

Fig. 4 Abdominal computed tomography scan before chemotherapy demonstrated multiple liver metastases, multiple cysts and enlarged lymph nodes at the lesser curvature (a, b). After chemotherapy, abdominal computed tomography scan findings did not show any metastatic lesions in the liver or lymph nodes (c, d).

心肺に異常は認めなかった。腹部は平坦・軟であったが、右肋骨弓下に肝を四横指触知した。

入院時検査所見：WBC 23,000/ μ l, CRP 16.9 mg/dlと炎症所見を認め、Hb 8.0g/dl, Ht 25.3と貧血を認めた。ALP 1,079IU/l, γ -GTP 306IU/lと胆道系酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカーはCEAが747.3ng/ml (cut off: 5.0ng/ml) と上昇, CA19-9は14U/ml, AFPは4.1ng/mlであった。

上部消化管造影検査：胃前庭部後壁に境界明瞭な周堤を伴う、潰瘍を有する8cm大の腫瘤を認めた (Fig. 1a, b)。

上部消化管内視鏡検査：胃前庭部後壁に、表面不整で立ち上がり急峻な周堤を有し、中心に白苔の付着する潰瘍を伴う2型の胃癌を認めた (Fig. 2a)。組織型は生検でporであった (Fig. 3)。

腹部造影CT検査：胃前庭部の壁肥厚を認めるとともに、胃小彎側に複数のリンパ節腫大を認めた。また、肝両葉に多数の低濃度腫瘤を認めた。最大のものは肝S7の径7cmであった。腹水はなかった (Fig. 4a, b)。

治療経過 (Fig. 5)：以上より、胃癌取扱い規約第13版³⁾に従うと、LM, type2, cT2以深, cN2, cH1, cP0, cM0, cStage IVと診断した。根治手術

S-1/CDDP併用療法が著効した胃癌肝・リンパ節転移の1例

Fig. 5 Clinical course.

不能と判断し、患者および家族に十分なインフォームド・コンセントを行った上で、PS0 (Performance Status) であるため、化学療法としてS-1とcisplatin (CDDP) との併用療法を施行した。TS-1は80mg/m²/day, 3週連続投与とし、第8日目にCDDP 60mg/m²/day投与した。休薬期間は2週間とした。

1コース終了後CEA 523.5ng/mlと低下した。2コース以後は外来通院で施行した。2コース終了後CEAは27.2と著明に低下、腹部造影CT検査による効果判定で肝転移巣は最大径3cmと縮小し、胃癌の肥厚は認めず、リンパ節も著明に縮小していた。その後さらに2コースを同じ投与量で施行した。

4コース終了後CEAは5.3とさらに低下、上部消化管造影検査で腫瘍影は消失していた (Fig. 1c)。上部内視鏡検査でも腫瘍は消失しており、同部位にIIc様の陥凹と籐壁の集中を認めた (Fig. 2b)。生検では炎症細胞浸潤および瘢痕組織のみであった。腹部CT検査上肝転移巣およびリンパ節ともに消失していた (Fig. 4c, d)。CEAも翌月には正常化したため、原発巣、リンパ節、肝転移巣ともRECISTガイドライン⁴⁾上CRと判定した。4コース終了後に手術を勧めたが、患者の同意が得られず、さらに3コース行い、計7コースを施行した。

1カ月毎にCEA採血、3カ月毎に上部内視鏡検

査、腹部造影CT検査で経過を観察しているが、いずれも再発は認めなかった。7コース施行中にgrade2の食欲不振が出現したため、患者および家族と相談し、計7コース終了した時点で治療は中止して経過をみているが、治療終了後2年を経過した現在、再発所見はない。

経過を通して新病変の出現はなく、原発巣、リンパ節、肝転移巣いずれもCRで、総合判定CRと判定した。

考 察

近年、胃癌に対する化学療法は新規抗癌剤の導入やBiochemical modulationに基づく合理的な抗癌剤の組み合わせによって、50%を越える奏効率を示す投与法もみられるようになってきた。なかでも1999年に胃癌に対して使用可能となったS-1は単剤でも約40%と高い奏効率を示し¹⁾、経口投与による在宅治療が可能という特徴があり、高度進行胃癌症例でもQOLを損なうことなく、化学療法が施行可能な薬剤である⁵⁾⁶⁾。

S-1の更なる奏効率と延命効果を期待して、他の有望な薬剤との併用療法がさまざま行われているが、Ohtsuら⁷⁾は2001年にS-1とCDDPの併用療法についてのPhase I・II studyの結果を報告した。これによると、S-1 80mg/m²/dayの固定用量に対し、CDDPは60mg/m²が推奨用量であることを見出し、grade 3以上の有害事象の発現率は26.0

%と低率にもかかわらず、76%の高い奏効率と349日の生存期間中央値という良好な結果を示した。

本症例は進行胃原発巣、周囲リンパ節転移、多発肝転移で根治術不能および予後不良と考えた。しかしながら、PSが良好で多剤併用療法にも耐えうると判断して、最初からCDDPとの併用療法を行った。またその投与方法に関しては、患者・家族の希望に沿えるよう、入院期間を短縮しQOL向上を目的とするため、できる限り外来で行え、副作用が少なく、しかも効果が期待できる方法ということで、Ohtsuらの投与方法⁷⁾を選択した。

S-1/CDDP併用療法の薬剤投与方法には、この他にもさまざまな報告がある。S-1に加えCDDPのweekly投与方法⁸⁾、CDDPの24時間投与方法⁹⁾、low-dose CDDP投与方法¹⁰⁾¹¹⁾などがある。いずれも奏効率は高く、有害事象発生率は低くなっているが、頻回の外来通院または短期入院が必要となる。今回の投与方法は、CDDP投与日に腎毒性予防のためhydrationを必要とするため朝から夕方まで輸液を行う必要があるが、入院は必要とせず、本症例も1コース終了後は一度も入院することなく、2週に1度の外来通院で7コースを施行することができた。

組織型から考えると、本症例のような未分化型に効果のある新規抗癌剤としてS-1の他にタキサン系薬剤があげられる。タキサン系は細胞分裂時の微小管に作用しこれを阻害することによって、抗腫瘍効果を引き起こす¹²⁾¹³⁾。タキサン系薬剤の進行・再発胃癌に対する奏効率はphase II studyで単剤の投与でTXTが23.7%¹⁴⁾、TXLが20%¹⁵⁾と報告されており、また、QOLを保ちながらの外来投与が可能である。胃癌領域においてはS-1との併用療法が最も良く検討されており、S-1+TXTのphase I・IIで奏効率71.4%と報告されている¹⁶⁾。タキサン系薬剤は腹腔内への移行が良好であることから¹⁷⁾、腹膜播種や腹水貯留を伴う未分化型胃癌に有効とされている。本症例はリンパ節および肝転移症例であったことから、標的臓器から検討してFirst lineとしてS-1/CDDP併用療法を選択したが、Second lineとしてはタキサン系薬剤も検討すべきと考えている。

胃癌の肝転移は6～11%の症例に認められ、そ

の予後は不良と言われている。胃癌肝転移症例は大腸癌肝転移の場合とは異なり、多発性が多いこと、腹膜播種などの他の非治癒因子を合併することなどから、手術を含む局所療法による制御が困難である¹⁸⁾。しかし本症例のように化学療法が著効した症例の場合、その後手術療法を行うか否かに関しては明確なコンセンサスは得られていない。治療効果を組織学的に判定し、今後の治療方針に役立てるために原発巣を切除するという意見もある。事実、S-1/CDDP併用療法をneoadjuvant chemotherapyとして施行し、切除標本で組織学的に癌細胞が遺残している報告は多い^{19)~22)}。一方で組織学的に肝転移がCRと判定された報告もある²³⁾。本症例でも4コース終了後で手術を行うことを提案したが、患者・家族へのインフォームドコンセントの末、同意が得られなかったため、手術は行わない方針となった。

S-1/CDDP併用療法は安全性、抗腫瘍効果そして患者のQOLからみて、出血や消化管通過障害のない切除不能の進行胃癌症例には試みるべき有用な化学療法と考えられた。しかしながら化学療法のみによる進行胃癌の完全治癒は現時点では困難と言われており、本症例に関して今後も厳重なfollow-upは必要であり、二次、三次治療も考慮する必要があると考えられた。

参考文献

- 1) Maehara Y: S-1 in gastric cancer: a comprehensive review. *Gastric Cancer* 6: 2-8, 2003
 - 2) Takahashi I, Kakeji Y, Emi Y, et al: S-1 in the treatment of advanced and recurrent gastric cancer: current state and future prospects. *Gastric Cancer* 6: 28-33, 2003
 - 3) 日本胃癌学会編: 胃癌取扱い規約. 第13版, 金原出版, 東京, 1999
 - 4) Therasse P, Arbuck SA, Eisenhauer EA, et al: New guideline to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92: 205-216, 2000
- 日本語訳JCOG版(西條長宏, 下山正徳, 福田治彦他: 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECISTガイドライン) - 日本語訳JCOG

版-)

- 5) 前原喜彦, 杉町圭蔵, 栗原 稔他: 新規経口抗癌剤S-1の進行消化器癌に対する実際. 癌と化療 26: 476-485, 1999
- 6) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al: Late phase II study of oral S-1 (1M tegafur-0.4M gimestat-1M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. Eur J Cancer 34: 1715-1721, 1998
- 7) Ohtsu A, Boku N, Nagashima F, et al: A phase I/II study of S-1 plus cisplatin (CDDP) in patient with advanced gastric cancer. Proc ASCO 120: 165a, 2001
- 8) Hyodo I, Nishina T, Moriwaki T, et al: A phase I study of S-1 combined with weekly cisplatin for metastatic gastric cancer in an outpatient setting. Eur J Cancer 39: 2328-2333, 2003
- 9) 岩瀬弘明, 貝田将郷, 中村元典 他: TS-1/CDDP併用療法にて完全消失した肝臓および腹部リンパ節に転移を伴う2型胃癌の1例. 癌と化療28: 1441-1444, 2001
- 10) Nakata B, Mitachi Y, Tsuji A, et al: Combination phase I trial of a novel oral Fluorouracil derivative S-1 with low-dose cisplatin for unresectable and recurrent gastric cancer. Clin Cancer Res: 1664-1669, 2004
- 11) Tsujitani S, Fukuda K, Kaibara N, et al: Combination chemotherapy of S-1 and low-dose cisplatin for advanced gastric cancer. Gastric Cancer 6 (Suppl 1): 50-57, 2003
- 12) Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, et al: p53 dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agent. Cell 74: 957-967, 1993
- 13) Debernardis D, Sire EG, De Feudis P, et al: p53 status dose not affect sensitivity of human ovarian cancer cell lines to paclitaxel. Cancer Res 57: 870-874, 1997
- 14) 田口鐵男, 坂田 優, 金丸龍之介他: 進行・再発胃癌に対するRP56976 (Docetaxel) 後期第II相臨床試験: 多施設共同研究(Aグループ). 癌と化療 25: 1915-1924, 1998
- 15) Ohtsu A, Boku N, Tamura F, et al: An early phase II study of a 3-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. Am J Clin Oncol 21: 416-419, 1998
- 16) 吉田和弘, 峠 哲哉: 高度進行・再発胃癌におけるTS-1およびDocetaxel治療の有用性. 癌と化療 31: 1982-1986, 2004
- 17) Wiernik PH: Phase I clinical and pharmacokinetic study of Taxol. Cancer Res 47: 2486-2493, 1987
- 18) 久保田哲朗: 胃癌肝転移化学療法における抗癌剤感受性試験. 臨外58: 789-792, 2003
- 19) 今津浩喜, 落合正宏, 桜井洋一 他: TS-1/CDDP併用療法にて手術治療を施行し得た腹膜播種を伴う4型胃癌の1例. 癌と化療30: 121-124, 2003
- 20) 川見弘之, 重松英朗, 藤本祐一: TS-1/CDDP療法が著効し根治手術が可能となった進行胃癌の1例. 癌と化療30: 1003-1007, 2003
- 21) 小泉祐介, 原 章倫, 富田真世 他: TS-1/CDDP療法が奏効し大動脈リンパ節がCRとなった進行胃癌の1例. 癌と化療30: 1351-1356, 2003
- 22) 亀山仁史, 梨本 篤, 藪崎 裕 他: TS-1/CDDP術前化学療法が奏効し原発巣が消失した進行胃癌の1例. 癌と化療30: 1485-1488, 2003
- 23) 目黒英二, 貝塚広史, 稲葉 亨 他: TS-1/CDDP併用化学療法にて手術可能となり病理組織学上肝転移が完全に消失した進行胃癌の1例. 癌と化療30: 863-867, 2003