症 例

緩和的胃切除術後の化学療法が完全奏効した胃癌多発肝転移の1例

住友病院外科

奥 野 倫 久 加 藤 幸 裕 夏 木 誠 司
亀 谷 直 樹 野 田 英 児 妙 中 直 之

症例は76歳の男性で、倦怠感を主訴に当院を紹介受診した。上部消化管内視鏡検査にて胃角部小彎に2型腫瘍を認め、生検にて高分化型管状腺癌を認めた。腹部造影CTで、肝右葉に10cm大をはじめ多発する肝転移巣、および血液検査にて腫瘍出血による貧血の進行を認めたため、緩和目的に幽門側胃切除術を施行した。病理組織検査からpT4a, pN0, M1 (HEP), P0, CY0, Stage IVと診断した。術後、化学療法を施行したところ肝転移巣は嚢胞のみとなり、PET/CTからcomplete responseと考えられ、本人の希望で化学療法を中止し厳重に経過観察を行っているが、術後7年無増悪生存中である。多発肝転移以外の非治癒因子を伴わない症例において、幽門側胃切除術と化学療法により長期生存を得られる可能性と原発巣切除の意義が示唆された。

索引用語：胃癌，肝転移，complete response

はじめに

Stage IV胃癌は、5年生存率約8%と非常に予後が悪い。今回われわれは、同時性多発肝転移を伴う胃癌に対し、緩和的胃切除術後の化学療法が完全奏効した長期生存症例を経験したので報告する。

症 例

患者：76歳，男性。

主訴：倦怠感。

既往歴：高血圧。

家族歴：特記すべきこと無し。

現病歴：高血圧にて他院通院中、倦怠感が出現し、血液検査上貧血を認めたため、精査加療目的に当院へ紹介受診となった。

入院時現症：身長160.0cm、体重66.6kg、体温36.9度、血圧138/77mmHg、脈拍88回/分。整。腹部は平坦・軟、圧痛なし。

生活歴：喫煙40-60本/日×48年、機会飲酒。

初診時血液検査所見：小球性低色素性貧血、および食事摂取不良による腎前性腎不全を認め、腫瘍マーカーは、CA19-9 < 2 U/mL、CEA=64.7ng/mLとCEA高

値を認めた (Table 1)。

上部消化管内視鏡検査：胃角部小彎側にBorrmann分類2型腫瘍を認め、生検にてwell differentiated tubular adenocarcinomaと診断した (Fig. 1)。

腹部造影CT：胃角部小彎から前庭部に原発巣と考えられる隆起性病変を認めた。肝右葉に周囲造影効果を伴う多発するlow density areaを複数認めた (Fig. 2a, b, c)。

腹部超音波検査：肝S5, 7, 8に約12cm、S6, 7に約4cmの辺縁低エコー帯を有する高エコー腫瘍を多数認めた。

臨床経過 (Fig. 3)：腹部造影CT、腹部超音波検査所見とCEA高値も伴うことから、同時性多発肝転移を伴う胃癌、cT4 N0 M1 (HEP) cStage IVと診断した。上部消化管内視鏡検査にて原発巣からの易出血所見と、血液検査上の貧血、およびECOG performance status (PS) 2と低下していたことから、出血性貧血による全身状態不良と判断し、緩和手術目的に原発巣の切除手術の方針となった。術中所見では肝右葉に弾性硬な腫瘍を触知し、肝転移に矛盾しないと考えられたため、幽門側胃切除術、Billroth-II法再建術を施行した。また、画像上明らかなリンパ節転移を伴わないものの、周囲リンパ節への病理学的な転移の有無の評価目的にD1リンパ節郭清術を施行した。最終病理検

2020年6月25日受付 2020年9月14日採用

〈所属施設住所〉

〒530-0005 大阪市北区中之島5-3-20

Table 1 初診時検査所見

血算		生化学		腫瘍マーカー	
WBC	6.4 $\times 10^3/\mu\text{L}$	TP	7.9 g/dL	CA19-9	<2 U/mL
RBC	3.85 $\times 10^6/\mu\text{L}$	Alb	3.4 g/dL	CEA	64.7 ng/mL
Hgb	8.5 g/dL	T-Bil	0.3 mg/dL		
Hct	27.2 %	AST	25 U/L		
MCV	70.8 fL	ALT	13 U/L		
MCH	22.1 pg	ALP	178 U/L		
MCHC	31.2 %	LD	158 U/L		
PLT	470 $\times 10^3/\mu\text{L}$	CK	84 U/L		
Neutro	53.5 %	T-Cho	153 mg/dL		
Eosin	1.9 %	BUN	31 mg/dL		
Baso	0.9 %	Cre	1.16 mg/dL		
Lympho	35.4 %	eGFR	48.3 ml/min/1.73m ²		
Mono	8.3 %	Na	138 mEq/L		
		K	4.3 mEq/L		
		Cl	103 mEq/L		
		CRP	2.7 mg/dL

Fig. 1 上部消化管内視鏡検査

査結果から, well differentiated adenocarcinoma > moderately differentiated adenocarcinoma, pT4a, 85×60mm, int, INFb, ly1, v1, pPM0 (12mm), pDM0 (10mm), pN0, sH1, sP0, CY0, pStage IV と診断した. HER2 タンパク発現は 2+ で, FISH 検査での増幅は認めなかった. 術後経過は問題なく PS0, 腎機能も改善したため全身化学療法が施行可能となり, 術後17日目から S-1, cisplatin 併用療法 (SP 療法) による化学療法を選択した. Cisplatin を 60mg/m², 高齢であったことから S-1 を一段階減量し 100mg/body で開始した. SP 療法 3 コース目開始時

には血清 CEA 値は正常化し, 腹部造影 CT では肝転移巣も著明に縮小を認めた. 10 コース終了時点で肝転移巣は S7/8 26mm, S8 15mm, S6 9mm と著明に縮小し, 造影効果は認めず, 嚢胞化した状態と考えられた (Fig. 2d, e, f). SP 療法 10 コース目の cisplatin 点滴時に掻痒を伴う全身性発疹を認め, cisplatin によるアレルギー反応 CTCAE grade2 と診断し cisplatin を中止した. その後 S-1 単剤 100mg/body での治療を 6 コース継続し, 7 コース開始直後に結節性痒疹型薬疹 CTCAE grade3 が出現したため, S-1 内服も中止した. 中止時の腹部造影 CT では S7/8 17mm, S8 13mm, S6 8mm と, さらに縮小を認め, 二次治療として化学療法を変更し継続, もしくは肝切除手術を治療選択肢として患者に説明したところ, ともに希望されなかったため経過観察を選択した (Fig. 2g, h, i). 経過観察中, 造影剤アレルギーを認めたため腹部単純 CT と腹部超音波検査によるサーベイランスに変更したが, 肝転移巣の増大なく経過し, また positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) でも肝臓を含め異常集積は認めず, 完全奏効にて術後 7 年生存中である (Fig. 4).

考 察

両葉に多発する肝転移を伴う胃癌は, Stage IVB に分類され根治手術の適応はなく長期生存を得ることはまれである. 胃癌治療ガイドライン (第 5 版) では, 切除不能進行再発胃癌に対する化学療法は HER2 陰性胃癌の場合 S-1 もしくは capecitabine と cisplatin を併

Fig. 2 腹部造影CT（軸位断）：（a）幽門側胃切除術後，化学療法開始前の肝S7/8転移巣。（b）幽門側胃切除術後，化学療法開始前の肝S8転移巣。（c）幽門側胃切除術後，化学療法開始前の肝S6転移巣。（d）SP療法中止後の肝S7/8転移巣。（e）SP併用療法中止後の肝S8転移巣。（f）SP併用療法中止後の肝S6転移巣。（g）S-1中止後の肝S7/8転移巣。（h）S-1中止後の肝S8転移巣。（i）S-1中止後の肝S6転移巣。

a	b	c
d	e	f
g	h	i

用が推奨度Aとされる¹⁾。また，転移個数が少数で，他の非治癒因子を有さない場合，外科的切除を弱く推奨すると記されている²⁾。本症例では片葉に局在するものの比較的大きな多数の肝転移巣を有する胃癌であり，肝切除手術を含めた根治切除手術は施行せず，まずは全身化学療法を考慮した。しかし，原発巣からの出血による貧血および病勢進行によるPSの低下が認められていたため化学療法の導入が困難であり，出血のコントロールによる全身状態の速やかな改善が急務であった。

REGATTA試験では，緩和的胃切除術とその後の化学療法の戦略へのデメリットを示されており，原発巣からの出血をコントロールする目的であれば放射線治療の選択肢もあるが，止血奏効率は54%～70%と報

告されている³⁾⁴⁾。本症例では確実な出血コントロールを目的とし幽門側胃切除術を行った。また，REGATTA試験のサブグループ解析では腫瘍の主占居部位が胃下部1/3である患者で幽門側胃切除術を施行した患者では，その後の化学療法の施行コース数に化学療法単独治療群との差は無いことから治療として許容され则认为られる。術後の病理学的検査結果からは近傍の所属リンパ節転移は認めず，肝転移巣を治療標的病変とし，HER2陰性胃癌first line化学療法としてSP療法を選択した。76歳と高齢で，術後17日目と早期化学療法開始予定であったことからevidenceはないもののS-1は一段階減量で開始し，結果的に10コース，約11カ月間，adverse events無く継続することが可能であった。さらに，RECIST 2009における

Fig. 3 臨床経過：初診時から化学療法中止までの治療および腫瘍マーカーの推移。化学療法中止後も、CA19-9値・CEA値ともに基準値内を維持していた。CDDP：cisplatin.

Fig. 4 PET/CT：(a) 肝S7/8 転移巣のCT画像（軸位断）. (b) 肝S8 転移巣のCT画像（軸位断）. (c) 肝S6 転移巣のCT画像（軸位断）. (d) 肝S7/8 転移巣のPET/CT画像（軸位断）. (e) 肝S8 転移巣のPET/CT画像（軸位断）. (f) 肝S6 転移巣のPET/CT画像（軸位断）. (g) 全身 maximum intensity projection 画像（1時間後）. PET/CT：positron emission tomography/computed tomography.

a	b	c	g
d	e	f	

治療効果判定では嚢胞の残存があるため、早期の partial response と判断されたが、その後の臨床経過ならびに術後6年経過時のPET/CTからは complete response (CR) と判断できる。

医学中央雑誌にて「胃癌」「肝転移」「完全奏効」「complete response」をキーワードに2019年5月までの間で検索（会議録を除く）したところ、本邦では肝転移のCR症例は報告が散見されるものの、5年以上

Table 2 5年以上の長期生存を得られている肝転移を伴う Stage IV 胃癌の本邦報告例

症例	発表年	著者	年齢 (歳)	性別	肝転移	他転移巣	術前治療	手術	術後治療	生存期間	組織型	
1	2004	市川ら ⁵⁾	36	女性	同時性	多発	なし	5-DFUR + CDDP	胃全摘術、脾体尾部切除術、脾摘出術	5-DFUR + CDDP, tegafur/uracil	120ヵ月	por
2	2010	清水ら ⁶⁾	74	男性	同時性	多発	右副腎転移	S-1 + Paclitaxel	幽門側胃切除術	右副腎摘出術	75ヵ月	por1 > tub2
3	2014	三谷ら ⁷⁾	82	男性	同時性	多発	なし	S-1 + CDDP	幽門側胃切除術、RFA	S-1	84ヵ月	por
4	2014	小池ら ⁸⁾	80	男性	異時性	多発	なし	なし	幽門側胃切除術	S-1	68ヵ月	tub2, por1
5	2016	Kawagoe ら ⁹⁾	81	男性	同時性	単発	肺転移	S-1 + CDDP	なし	なし	91ヵ月	tub2
6	2018	遠藤ら ¹⁰⁾	61	男性	同時性	多発	なし	S-1	幽門側胃切除術、肝部分切除術	tegafur/uracil, fluorouracil 肝動注	122ヵ月	tub1
7	2018	宮崎ら ¹¹⁾	57	男性	異時性	多発	なし	なし	幽門側胃切除術	S-1 + CPT-11, S-1 + CDDP	120ヵ月	tub2 > por
8	2018	辰林ら ¹²⁾	49	男性	同時性	多発	なし	S-1 + CDDP	胃全摘術、脾摘出術、RFA	S-1	72ヵ月	tub2, por2, sig
9	2020	本症例	76	男性	同時性	多発	なし	なし	幽門側胃切除術	S-1 + CDDP, S-1	84ヵ月	tub1 > tub2

CDDP: cisplatin, RFA: radiofrequency ablation, 5-DFUR: doxifluridine, tub1: well differentiated adenocarcinoma, tub2: moderately differentiated adenocarcinoma, por: poorly differentiated adenocarcinoma, por1: solid type poorly differentiated adenocarcinoma, por2: non-solid type poorly differentiated adenocarcinoma, sig: signet ring cell carcinoma.

の長期生存を得られた報告は8例あり、本症例を含め9例のみであった (Table 2)^{5)~12)}。ほとんどの症例で肝臓以外の他臓器の転移が少なく、S-1を含めた併用療法が選択されている。また、多発する同時性肝転移症例が多く、本症例でも同様であった。一般に胃癌の肝転移は診断時から肝両葉に多発することが多く、治療は化学療法が選択されその治療患者群の中で長期生存が得られる症例が存在すると考えられた。また、他臓器転移が少ない症例が多く、肝転移以外の非治療因子が少ないことが長期予後を期待する条件であることが示唆された。さらに、肝転移切除に関する予後因子は様々報告されているが、一般的に肝転移巣の転移性結節の数が関連すると報告されている¹³⁾。よって、自験例では3箇所まで片葉に占拠するため肝切除の適応としてもよいと考えられるが、胃癌肝転移に対する肝切除については現時点でガイドライン上推奨度が低く controversial である上に、縮小後の conversion surgery に関しても一定の見解を得るものはない。患者には first line 化学療法の中止後の治療選択として second line の化学療法の継続を第一に勧め、その他の治療選択肢として肝切除手術も提示したが、手術侵襲、治療根拠、および予後向上のための治療根拠の乏しさから推奨はしなかった。今回、本人の希望で化学療法を中止し経過観察を選択したが、CR 症例での化学療法継続の可否を判断することは困難である。術後6年経過時に viable な腫瘍がないかフォローの PET/CT を施行し、CR であることを確認したが、頻回に施行

できる検査ではない。本症例では、胃癌多発肝転移を伴う症例に対し化学療法が完全奏効し、長期生存を得られたまれな症例と考えられた。標的病変の CR が得られた場合に化学療法を中止する基準や、中止後のフォローをどのように行っていくかが課題であると考えられる。

結 語

胃癌多発肝転移に対し緩和手術を施行後、化学療法にて CR と長期生存が得られたまれな症例を経験した。本邦報告例によれば、胃癌多発肝転移に対する化学療法では他の非治療因子を伴わない場合に長期生存が得られる可能性があり、本症例では緩和的胃切除による原発巣切除の意義も示唆された。

なお、本論文の要旨は第81回日本臨床外科学会総会 (2019年11月、高知) において発表した。

利益相反: なし

文 献

- 1) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 215-221
- 2) Komatsu S, Otsuji E: Essential updates 2017/2018: Recent topics in the treatment and research of gastric cancer in Japan. *Ann Gastroenterol Surg* 2019; 3: 581-591
- 3) Hiramoto S, Kikuchi A, Tetsuso H, et al: Efficacy

- cy of palliative radiotherapy and chemo-radiotherapy for unresectable gastric cancer demonstrating bleeding and obstruction. *Int J Clin Oncol* 2018 ; 23 : 1090–1094
- 4) Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al : Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curative factor (REGATTA) : a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 309–318
 - 5) 市川順子, 小泉和三郎, 田辺 聡他 : 5'-DFUR, Cisplatin療法, 手術療法により術後10年以上無再発生存を得ている胃癌多発肝転移の1例. 癌と化療 2004 ; 31 : 255–258
 - 6) 清水浩紀, 糸川嘉樹, 塩飽保博他 : 原発巣切除後に多発肝転移に対してS-1+Paclitaxel療法が著効し副腎単独再発を切除することにより長期完全寛解を維持している胃癌の1例. 癌と化療 2010 ; 37 : 2334–2336
 - 7) 三谷真衣子, 宮本 幹, 津田 洋他 : 多発肝転移を伴う進行胃癌に術前TS-1/CDDPを投与し死亡まで7年CRであった1剖検例. 癌と化療 2014 ; 41 : 1009–1012
 - 8) 小池雅彦, 三野和宏, 正司裕隆他 : S-1単独療法にてCRとなり投与中止後も長期間CRを継続している胃癌術後多発肝転移の1例. 癌と化療 2014 ; 41 : 893–896
 - 9) Kawagoe T, Maruki Y, Nagoya H, et al : Clinical Complete Response from Chemotherapy in an Elderly Patient with Metastatic Gastric Cancer : A Case Report. *J Nippon Med Sch* 2016 ; 83 : 199–202
 - 10) 遠藤俊治, 岡 義雄, 池永雅一他 : 胃癌同時性多発肝転移に対し集学的治療を行い長期無再発生存中の1例. 日外科系連会誌 2018 ; 43 : 1042–1047
 - 11) 宮崎はる香, 黒田浩平, 藤井正俊他 : 症例に学ぶ化学療法にて10年間の無再発生存が得られた多発肝転移をともしAFP産生胃癌の1例. 日消誌 2018 ; 115 : 409–412
 - 12) 辰林太一, 谷島裕之, 岩倉伸次他 : 胃癌同時性多発肝転移に対してS-1+Cisplatin療法で原発巣および転移巣の完全奏効が得られ6年以上無再発生存している1切除例. 癌と化療 2018 ; 45 : 676–678
 - 13) Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, et al : Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer : a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer* 2014 ; 17 : 206–212

A CASE OF MULTIPLE LIVER METASTASES OF GASTRIC CANCER TO WHICH CHEMOTHERAPY AFTER PALLIATIVE GASTRIC RESECTION YIELDED COMPLETE RESPONSE

Tomohisa OKUNO, Yukihiro KATO, Seiji NATSUKI,
Naoki KAMETANI, Eiji NODA and Naoyuki TAENAKA
Department of Surgery, Sumitomo Hospital

A 76-year-old man presented with general fatigue was diagnosed as having a type 2 tumor at the lesser curvature of the gastric angle with an esophagogastroduodenoscopy. A biopsy revealed well differentiated tubular adenocarcinoma. An abdominal contrast-enhanced CT scan showed multiple hepatic metastatic lesions with a variety of sizes including 10 cm in the right lobe of the liver. A blood analysis showed advanced anemia due to hemorrhage from the tumors. Accordingly, distal gastrectomy was performed for palliative treatment. The histopathological diagnosis was pT4a, pN0, M1 (HEP). P0, CY0, and Stage IV. Following adjuvant chemotherapy, the hepatic metastatic lesions turned out to be cysts alone. From PET/CT findings, a complete response was considered to have been achieved. The chemotherapy was withdrawn according to his hope, and then we strictly follow his postoperative course. He has been alive without getting worse, as of 7 years after the operation. In the gastric cancer patient without accompanying non-curative factors except multiple hepatic metastases, a possibility of long-term survival and the significance of removal of the primary lesion have been suggested with distal gastrectomy and adjuvant chemotherapy.

Key words : gastric cancer, liver metastasis, complete response