

術後補助療法が奏効したと思われる長期生存を得た 多発肝転移を伴う胃癌の1例

国立京都病院外科

徳力 俊治 西田 久史 亀山 謙
坂田 晋吾 黒柳 洋弥 大谷 哲之
坂井 義治 土屋 宣之 小泉 欣也

症例は67歳の男性、腹部不快感を訴え、1991年11月当院受診、精査にて胃幽門前庭部に2型進行癌を指摘され、1992年3月手術を施行した。術前の診断では肝転移(-)なるも、術中迅速病理診断にて多発肝転移が判明し、胃全摘術、肝動脈内カテーテル留置術を施行した。術後5-FU, ADM, MMC, レンチナンによる肝動注を反復施行し、画像上肝転移の出現は認められなかった。1995年より右肺下葉に単発転移巣が出現し、腫瘍の増大にて咯血も来したため、1997年4月から放射線照射を施行し、その結果腫瘍は縮小、症状も軽快した。1998年3月肺転移巣が再度増大して咯血などの症状も増悪し、ロイコボリン, 5-FUによる全身化学療法を行い、症状の軽快を得た。1999年6月小脳転移巣が出現し、術後7年9か月目に死亡した。stage IV胃癌の予後は極めて不良であるが、補助療法にて長期生存しうる可能性も本例にて示唆された。

はじめに

stage IV胃癌の予後は極めて不良であり、その大半が1年以内に死亡する。しかし何らかの追加治療が効を奏して、少数ながら5年以上の長期生存が得られている例も報告されている¹⁾。今回、我々は多発肝転移に対して術後肝動注、その後出現した肺転移に対して放射線照射ならびに全身化学療法を施行し、7年9か月の長期生存が得られたstage IV胃癌症例を経験した。多発肝転移で5年以上の生存が得られているケースは極めてまれであり、若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者：67歳、男性

主訴：右下腹部違和感

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：20歳、60歳時に肺結核

50歳時に脳出血

現病歴：1991年11月頃より右下腹部の違和感出現し、同年11月25日当院を受診した。その際の血液検査にてCA19-9が815U/mlと高値であるものの、腹部超音波検査、腹部CT検査(Fig. 1)で異常は認められな

いため、精査目的に1992年2月4日入院となった。

入院時現症：左上肺野の軽度呼吸音低下を認める以外に異常所見なく、表在リンパ節も触知しなかった。

血液生化学検査所見：赤血球 $387 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hgb 11.4g/dl, Hct 35.3%と軽度の貧血を認めた。腫瘍マーカーはCA19-9が1626U/mlと著明な高値を認めた。

ERCP検査所見：膵、胆管には異常は認められなかったが、胃前庭部に腫瘍を認めた。

上部消化管内視鏡検査所見：胃幽門前庭部に2型腫瘍を認め、生検にて腺癌と診断された。

上部消化管造影所見：胃幽門前庭部に全周性の狭窄像を認めた。

胸部X線検査所見：左上肺野の胸膜肥厚像ならびに陳旧性の結核像を認めたが、肺転移を疑わせる所見は認められなかった。

以上の所見により、胃幽門前庭部の全周性2型進行癌と診断し、1992年3月10日手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹。腹水は認めず、肝両葉の表面に2~3mm大の白色結節が散在した。内側区域の結節1個を切除し、迅速病理診断に提出したところ腺癌の転移と診断された(Fig. 2B)。主病巣は胃前庭部にあり、肉眼的には17番リンパ節への転移も疑われた。以上より姑息的手術として胃全摘術(D2

<2001年6月26日受理> 別刷請求先：徳力 俊治
〒516 0000 三重県度会郡御園村高向810番地 山田
赤十字病院耳鼻咽喉科

Fig. 1 Preoperative abdominal enhanced CT could not detect liver metastasis.

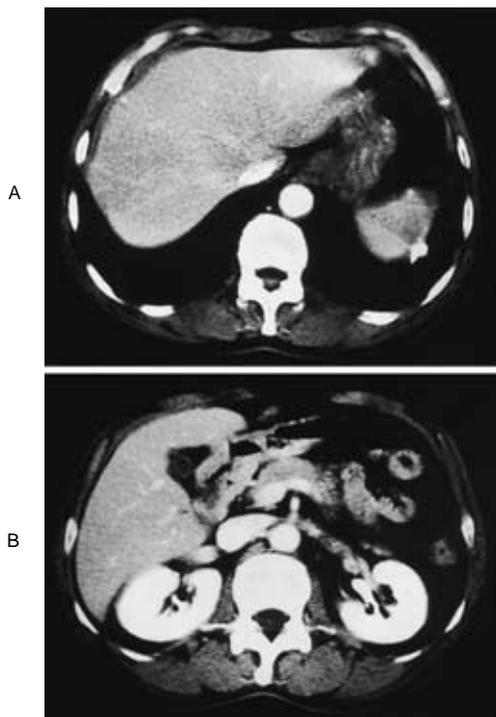
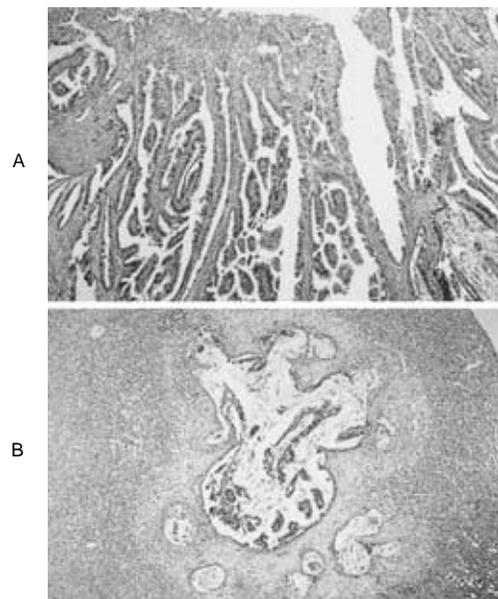


Fig. 2 Photomicrograph. papillary adenocarcinoma of the stomach (A) and liver metastasis (B)(H-E stain, x 4)



+ 17番リンパ節サンプリング),胆嚢摘出術,肝動脈内カテーテル留置術を施行した。

病理組織検査所見: 摘出標本にて胃幽門前庭部に 5 × 5cm の全周性 2 型の腫瘍を認めた。組織診断 (Fig. 2A)は乳頭腺癌, ss, ly2, v1, n3(+) 5 番, 8 番, 17番リンパ節に転移あり), H1で組織学的進行度は stage IV, cur. c であった。

術後経過: 術後の経過は良好で, 術後40日目に退院した。入院中ならびに外来通院にて tegafur-uracil (以下, UFT)450mg/day の内服と併用して5-fluorouracil (以下, 5-FU) 250mg, adriamycin (以下, ADM) 4 mg, レンチナン2mg による肝動注を 2 週間ごとに one shot で計63回施行した。その後, ADM が極量に達したため, mitomycin C (以下, MMC) 4mg, レンチナン 2mg による肝動注を 2 週間ごとに計30回施行した。この経過中 CT, エコー上肝転移巣は同定されなかった。1995年, 右肺下葉に胸部 X 線, CT 上単発転移巣を確認した (Fig. 3A)。CA19-9が1995年12月には601U/ml, 1997年 1 月には2978U/ml と著明に増大し (Fig. 4), 血痰, 貧血, 全身倦怠感も出現するようになったため,

Fig. 3 Radiation therapy reduced the size of lung metastasis. A : pretreatment B : posttreatment.

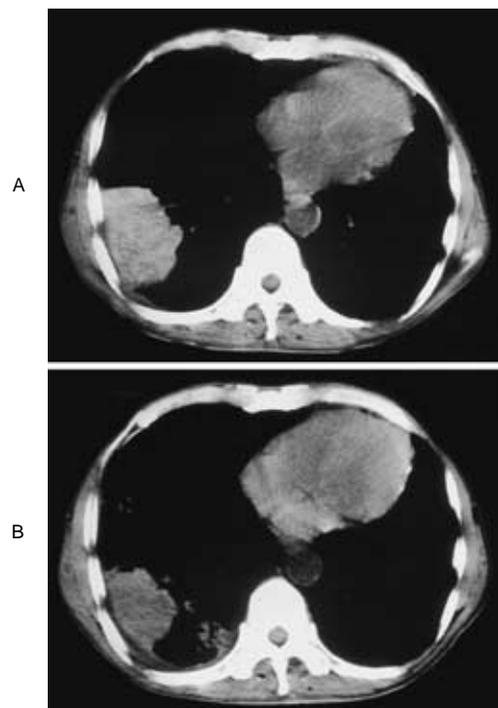
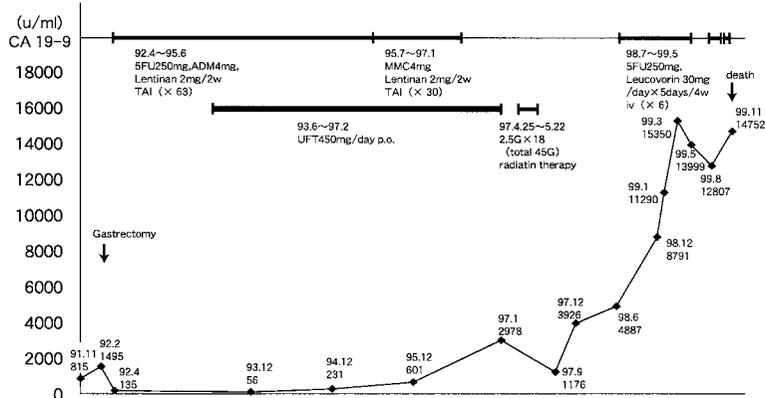


Fig. 4 Change of the value of CA19-9 and clinical course. TAI ; transarterial injection.



1997年4月7日加療目的に入院となった。入院時の採血検査にて赤血球 $191 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hgb 6.7g/dl, Hct 19.8%と著明な貧血を認めた。喀痰の細胞診でも腺癌が認められた。出血のコントロール目的に4月25日から5月22日まで、右肺転移巣に対し、2.5Gy x 18回放射線照射を行った。その結果、CT上腫瘍は縮小した(Fig. 3B)。喀血も消失し、1997年9月にはCA19-9も1176 U/mlといったんは減少した。放射線治療終了後より、骨髄抑制が出現し、血小板が最低 $18 \times 10^3/\text{mm}^3$ と著明に減少し、血小板輸血を数回行った。骨髄抑制は7月には軽快し、7月29日に退院となった。1998年3月頃より血痰が再現し、右肺の広範な肺炎、呼吸困難などの症状も出現したため、1998年7月3日再入院となった。入院後輸血ならびに抗生剤、止血剤の点滴を行いながら、ロイコボリン30mg、5-FU 250mgをone shot静注にて5日間連日投与を行った。その結果、血痰は著明に減少し、呼吸困難も改善、肺炎も軽快し、8月9日退院となった。以後、外来通院にて月1回ロイコボリン30mg、5-FU 250mg連日5日間投与療法を行った。画像上肝、リンパ節転移は認められなかったが、肺転移巣は単発であるものの徐々に増大し、CA19-9も上昇傾向にあり、1997年12月には3926U/ml、1999年3月には15350U/mlと高値を示した(Fig. 4)。しかし全身状態には特に変化がなかったため、外来での治療を続けた。1999年5月頃より、左上下肢の脱力感、失調などが出現し、歩行障害も来したため、6月に頭部CT検査を施行したところ、左小脳に3 x 4cm大の単発転移巣を認めた。6月15日当院脳外科に入院し、6月21日に転

移巣の摘出術施行、その病理組織像は乳頭腺癌で、胃癌脳転移と診断された。術後リハビリの後、7月31日に退院となった。8月に施行した胸部のCTにて左肺にも多発転移巣が出現した。腹部CTでは肝転移は見られなかったものの著明な腹水の貯留を認めた。全身状態も悪化したため、8月24日に加療のため当科に再入院となった。8月30日からロイコボリン30mgと5-FU250mgを隔日で計3日間点滴にて投与したところ、腹水は減少し、全身状態も改善したため、9月27日より再度同治療を行い、10月1日退院となった。退院後11月1日、11月15日と2回1ロイコボリン250mgと5-FU500mg静注による治療を行い、経過をみていたが、11月22日に眠気が強いとの訴えがあり、11月25日脳外科外来を受診し、頭部CT上左小脳への再発が疑われ、同日脳外科に緊急入院となった。11月29日に2回目の腫瘍摘出術施行したが、術後意識の回復が遅れ、12月4日ごろより全身状態悪化し、集中治療を行うも効なく、12月16日に死亡した。術後7年9か月目であった。なお剖検は家族の同意が得られず施行していない。

考 察

stage IV胃癌の予後は一般的に極めて不良で、大半が1年以内に死亡している。当科でも1978年から1998年の21年間の胃癌手術例2319例中464例が旧規約(第12版)でのstage IVbであった。stage IVbで5年以上の長期生存が得られたものは今回の症例も含めて9例であった。

胃癌の肝転移の予後は一般に不良であるが、最近では肝切除の手術手技の進歩、術後管理の向上により、H

1でも切除しえたものは生存率もかなり向上しており、症例によっては治療の第一選択となっている^{1,2)}。しかし今回の症例のように多発肝転移で切除が不可能であるものに対しては、全身もしくは局所の化学療法に頼らざるをえず、その予後も絶望的である。本例では肝転移に対する術後補助療法としてリザーバー留置による肝動注を行った。術前には画像上肝転移は認めないため、肝動注の効果の客観的な評価は不可能であるが、7年以上の長期にわたって組織学的にも証明された肝転移が画像に全く現れてこない状況を考えると、肝動注による局所のコントロールは極めて良好であったと言える。また肝動注の方法としては one shot 肝動注による反復治療が有効であると報告されている³⁾が、この治療法のメリットは任意の時間をかけて高濃度の抗癌剤を局所的に投与することができ、外来での治療が可能であることである。本症例でも退院してから次の入院時までの約5年間、健常人とほぼ変わらない社会生活を送りながら、外来で肝動注治療を継続できた。肝動注の薬剤として今回は5-FU, ADM, レンチナンを用いた。肝動注の薬剤に免疫賦活剤である OK432 や interleukin 2 (以下, IL2) を併用する方法は従来より行われており⁴⁾、症例は少ないが、著効した例も報告されている⁵⁾。肝動注のレンチナン併用例の著効例は今のところ報告されておらず、今回もレンチナンの効果については不明である。レンチナンは静注の際には免疫賦活ならびに5-FUの作用増強が効能として示されているが⁶⁾、肝動注の際にも同様の働きがあり、今回の結果につながった可能性も考えられる。今回のような切除不可能な肝転移はもちろんのこと切除可能例であっても残肝再発の予防や肝内の微小転移巣のコントロールの意味からも胃癌肝転移に対しては積極的にリザーバー留置を行っていくべきであると考えられる。

肝動注は局所のコントロールは比較的良好であるが、他の遠隔転移に対しては効果は期待できない。本例でも肝転移が良好にコントロールされていたにもかかわらず、肺転移巣は徐々に増大し、UFT 内服による全身化学療法も効果は認められなかった。今回、肺転移巣からの出血による血痰、貧血のコントロールのため姑息的であるが、放射線照射を行い、その結果肺転移巣の一時的な縮小ならびに症状の改善を得た。副作用として骨髄抑制が起こり、血小板輸血を余儀なくされたが、退院後約半年間外来にて特に治療を行わなくても輸血を必要とするような血痰がみられなかったことは QOL 改善の点からも非常に効果的であったと思

われる。本来、胃癌は放射線に対する感受性は低く、腹膜播種やリンパ節転移などの進行形式をとることが多いことから放射線療法の適応となることは少ない。しかし本例のように局所に限局しているものや、痛み、出血などの症状をコントロールする意味では効果が期待できる場合も多く、症例によっては考慮していくべきであると思われる。

さらに肺転移巣からの出血が再度増悪し、それに対する治療として少量ロイコボリンと5-FUの連日投与療法を行い、血痰は著しく減少した。近年胃癌に対する全身化学療法として biochemical modulation が注目されており^{7,8)}、5-FUとcis-diammine-dichloroplatinum (以下, CDDP)^{9,10)}、5-FUとロイコボリン¹¹⁾⁻¹⁵⁾などが報告されている。本例ではもともと中等度の腎機能障害があり、CDDPは少量といえども腎機能の悪化が懸念されたため、5-FU、ロイコボリン少量連日投与法を選択した。画像上や腫瘍マーカーの値では効果は認められないが、この治療法を開始して以来、血痰の増悪は認められず、貧血も輸血なしで徐々に改善した。また1回目の脳転移の術後に腹水が貯留し、全身状態も悪化していたが、本治療後に明らかな症状の改善が認められた。この間自覚症状、検査上も副作用はほとんど認められなかった。治療開始段階では保健診療の適応外であったため、大量ロイコボリン療法に比べて効果の劣るとの報告もある¹³⁾少量のロイコボリン療法を選択したが、それでも QOL の改善の点からは大いに効果があったと思われ、少量のロイコボリン療法も進行胃癌に対する化学療法として有効なものであるとの報告¹²⁾を支持するものであった。

今回の例は初回手術時に多発肝転移を認め、その後全身に転移を来しながらも、7年以上も長期生存を得たまれな1例である。腫瘍の増大が全体的に緩やかであったのも長期生存を得られた一つの要因であったと思われる。しかし本例において化学療法、放射線療法等の補助療法にて症状が改善し、自宅での療養生活も可能となった。すなわち QOL の改善という点においては術後補助療法が大きく関与しており、それに伴って生存期間が延長した可能性も考えられる。また近年 tumor dormancy therapy の概念¹⁶⁾が注目されつつあるが、本例の場合この概念に基づいて治療を行ったわけではない。しかし QOL の改善を主たる目標として治療を行った点において、結果的にこの概念にもあてはまるものと思われる。まだまだ stage IV 胃癌全体の予後改善を示唆できるものではないが、根治度 C

で担癌状態であっても集学的治療により長期生存できる可能性をわずかながらも本例は示唆しており、今後とも stage IV 胃癌に対して、状況が許せば、転移形式などに応じて追加治療を行っていくべきであると考えらる。

文 献

- 1) 安富正幸, 田中 晃, 村松衛磨ほか: Stage IV 胃癌に対する集学的治療. 消外 20: 1359-1370, 1997
- 2) 大原千年, 小川道雄, 別府 透ほか: 肝転移の治療. 消外 20: 1379-1386, 1997
- 3) 熊田 卓, 中野 哲, 武田 功ほか: 肝悪性腫瘍に対するリザーバーを利用した動注化学療法の有効性について. 肝臓 31: 44-52, 1990
- 4) 宮 喜一, 佐治重豊, 古田智彦ほか: 転移性肝癌に対する動注免疫化学療法の治療成績. 癌と化療 18: 1992-1995, 1991
- 5) 奥野清隆, 田中 晃, 中嶋一三ほか: Interleukin-2と mitomycin C, 5-fluorouracil のリザーバー肝動注により complete remission を得た胃癌肝転移の1例. 日消外会誌 25: 2978-2982, 1992
- 6) 大藪久則, 松田昌三, 栗栖 茂ほか: Stage IV 胃癌に対する術後免疫化学療法の検討; レンチナン+デガフルと OK-432+5-FU の比較を中心として. BYOTHERAPY 7: 1342-1350, 1993
- 7) 小西敏郎, 石原敬夫, 埜口武夫ほか: Biochemical modulation による胃癌の化学療法. 消外 21: 1351-1361, 1998
- 8) 塚越 茂: Biochemical modulation; その歴史的背景. 癌と化療 19: 941-945, 1992
- 9) 望月文朗, 富岡一幸, 藤井雅志ほか: 進行再発胃癌に対する5-fluorouracil (5-FU)・cis-diammine-dichloroplatinum (CDDP) 併用化学療法の臨床的検討. 日癌治療会誌 30: 1735-1745, 1995
- 10) 小倉徳裕, 平松義文, 荒木 浩ほか: 進行食道癌・胃癌に対する5-FU 持続療法+CDDP 低用量連日投与療法と外来治療への応用. 消外 6: 89-95, 1996
- 11) 佐々木常雄: Leucovorin・5-FU 併用療法. 癌と化療 19: 954-962, 1992
- 12) 梶山美明, 鶴丸昌彦, 小野由雅ほか: 再発胃癌に対する Low Dose Leucovorin High Dose 5-FU 投与方法の有効性とその臨床的特徴について; 新しい Biochemical modulation の一法. 癌と化療 20: 1797-1801, 1993
- 13) 佐々木常雄, 太田和雄, 田口鐵男ほか: 他施設共同研究による1-Leucovorin・5-FU 併用療法の進行胃癌に対する前期第II相試験. 癌と化療 22: 521-529, 1995
- 14) 赤沢修吾, 太田和雄, 栗原 稔ほか: 他施設共同研究による1-Leucovorin・5-FU 併用療法の進行胃癌に対する後期第II相試験. 日癌治療会誌 30: 569-583, 1995
- 15) 竹田彬一, 田口鐵男, 太田 潤ほか: 他施設共同研究による1-Leucovorin・5-FU 併用療法の進行胃癌に対する後期第II相試験. 癌と化療 22: 903-910, 1995
- 16) 高橋 豊: Tumor Dormancy Therapy, 癌治療の新たな戦略. 医学書院, 東京, 2000, p81-99

A Case of Advanced Gastric Carcinoma with Multiple Liver Metastasis Surviving more than 7 Years by the Treatment of Local and Systemic Chemotherapy

Toshiharu Tokuriki, Hisashi Nishida, Ken Kameyama, Shingo Sakata,
Hiroya Kuroyanagi, Tetsushi Otani, Yoshiharu Sakai,
Nobuyuki Tsuchiya and Kinya Koizumi

Department of Surgery, Kyoto National Hospital

A 67-year-old man was admitted to our hospital due to right lower abdominal discomfort. Endoscopic examination revealed type 2 gastric cancer at the prepylorus. Although preoperative computed tomography (CT) and ultrasonography (US) did not detect liver metastasis, multiple small white nodules 2 to 3 mm in size were found over the whole liver, and diagnosed as liver metastasis of gastric cancer by intraoperative histological examination of frozen tissue. Distal gastrectomy with regional lymph node dissection was done. A port for hepatic arterial infusion was also implanted. 5-FU, ADM, MMC, and Lentinan were administered via the hepatic artery every 2 weeks for 5 years. Liver metastasis was not detected with any image examination until the man's death. Lung metastasis appeared on chest radiograph as a solitary mass in the right lower lung 3 years after surgery. Palliative radiation therapy was done for hemoptysis. He received systemic chemotherapy with leucovorin and 5-FU thereafter. He eventually died of brain metastasis 7 years and 9 months after gastrectomy. This case suggests that local and systemic chemotherapy is effective in some gastric cancer cases with liver metastasis.

Key words : gastric carcinoma, liver metastasis, chemotherapy

[Jpn J Gastroenterol Surg 34: 1596-1600, 2001]

Reprint requests : Toshiharu Tokuriki Department of Otolaryngology, Yamada Red Cross Hospital
810 Takabuku, Misonomura, Watarai-gun, Mie, 516 0000 JAPAN