

## 胃空腸吻合術後 TS-1 が著効し腫瘍が消失した進行胃癌の 1 例

聖隷三方原病院外科, 同 病理\*

廣吉 基己 荻野 和功 黒田 大介  
守友 仁志 藤田 博文 小川 博\*

症例は 64 歳の男性。幽門狭窄を伴う進行胃癌に対し開腹手術を行ったが膵臓への浸潤が高度で非切除, 胃空腸吻合術のみとなった。TS-1 を用いた化学療法を開始し, 1 サイクル後の CT では胃前庭部の腫瘍, 周囲リンパ節とも縮小し, PR と判定した。3 サイクル後は CT 上, 胃の腫瘍および周囲リンパ節とも指摘できず CR となった。1 年間 CR を持続した後, 再度の開腹手術で幽門側胃切除術を行った。病理組織学的検索では切除標本に癌細胞の遺残はみられなかった。TS-1 は経口であるため外来投与可能であり, 患者の QOL を損なわない化学療法である。今回, 初回手術時には非切除となった高度進行胃癌に対して経口化学療法剤である TS-1 を投与して CT 上, CR となり, 再手術を行い病変部を切除しえた。病理組織学的検索では切除標本に癌細胞の遺残はみられず, 今後切除不能例を含めた高度進行胃癌に対して TS-1 が有用となる可能性が示唆された。

### はじめに

初回手術時, 膵臓への浸潤が高度で非切除, 胃空腸吻合術のみで終わったが, TS-1 を用いた経口化学療法で complete response (CR) となり, 切除しえた高度進行胃癌の 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

患者: 64 歳, 男性

主訴: 労作時呼吸困難

家族歴: 父親が肺癌, 母親が胃癌で死亡。

既往歴: 平成 7 年より糖尿病にて外来通院中 (投薬なし)。平成 9 年 5 月, 虫垂炎にて虫垂切除術。

現病歴: 平成 11 年 10 月頃より労作時呼吸困難が出現し, 11 月 29 日当院受診。血液検査で高度貧血を認めたため精査加療目的に入院となった。

入院時現症: 上腹部に軽度圧痛を認めたが腹部は平坦, 軟で腫瘍は触知しなかった。表在リンパ節も触知しなかった。

入院時血液生化学検査所見: 血液生化学検査に

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	7.7 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	T-Bil	0.6 mg/dl
RBC	2.27 × 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	GOT	11 IU/l
Hgb	4.7 g/dl	GPT	13 IU/l
Hct	17.2 %	LDH	240 IU/l
Plt	25.0 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	ALP	117 IU/l
CRP	0.1 mg/dl	CEA	1.3 ng/dl
		CA19-9	< 6 IU/ml
		DUPAN-2	60 IU/ml

て Hb4.7g/dl と高度の貧血を認めた。腫瘍マーカーは CEA, CA19-9, DUPAN-2 とも正常範囲内であった (Table 1)。

上部内視鏡検査: 入院時の上部内視鏡検査では胃幽門部から幽門輪にかけて全周性狭窄を伴う 2 型の腫瘍を認め, 生検では低分化腺癌であった。

上部消化管造影検査: 全周性の幽門狭窄を認め, 十二指腸への浸潤が疑われた。

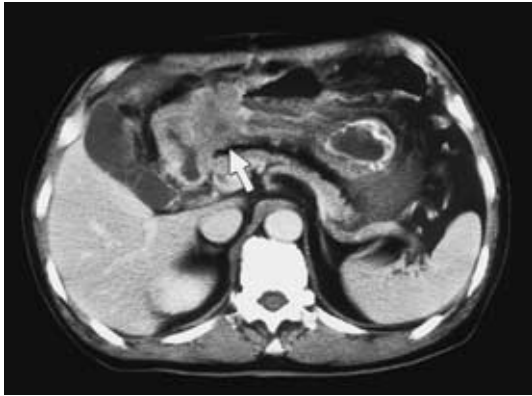
腹部 CT 検査: 胃幽門部から十二指腸にかけての壁肥厚を認め, 周囲のリンパ節腫大および膵臓への浸潤が疑われた。

以上より幽門狭窄を伴う進行胃癌の診断で平成 11 年 12 月 22 日, 開腹手術を行った。

手術所見: 開腹したところ明らかな肝転移, 腹

< 2003 年 6 月 25 日受理 > 別刷請求先: 廣吉 基己  
〒433 8558 浜松市三方原町 3453 聖隷三方原病院  
外科

Fig. 1 CT showed an advanced gastric cancer with extensive lymph node metastasis ( arrow )



膜播種性転移は認めなかったが周囲リンパ節は腫大し転移をきたしているものと思われた。また、腫瘍は十二指腸、膵臓、門脈への浸潤が高度であり切除不能と判断し、胃空腸吻合術のみ施行した。

本人へすべて告知したうえ、平成 12 年 1 月 5 日より TS-1 を用いた化学療法を開始した。投与方法は 60mg を 1 回量とし、これを 1 日 2 回、28 日間連日経口投与、その後 14 日間休薬し、これを 1 コースとした。

投与開始前の CT ( Fig. 1 ) と比べて、1 コース後の CT では胃幽門部の腫瘍、周囲リンパ節とも縮小し、partial response ( PR ) と判定した。3 コース後は CT 上、胃の腫瘍および周囲リンパ節とも指摘できず complete response ( CR ) となった ( Fig. 2 )。その後も CR を持続し、上部内視鏡検査では吻合部近くに小さな不整隆起を認めたが生検では悪性所見はみられなかった。副作用は食欲不振が grade 1、好中球減少、血小板減少、湿疹が grade 2 であったが grade 3 以上の副作用はみられなかった。1 年間 CR を持続し、根治術が行える可能性が十分にあるため、平成 13 年 5 月 8 日再度開腹手術を施行した。

化学療法後手術所見：胃幽門部と周囲の癒着は高度であったが剥離可能であった。胃内には幽門部後壁に 8mm 大のポリープを認めるのみで、周囲リンパ節も含め全体に線維化が強かった。手術は幽門側胃切除術を行った ( Fig. 3 )。再建は Bill-

Fig. 2 At the end of the third course, CT showed a complete regression of the primary tumor and the lymph node.



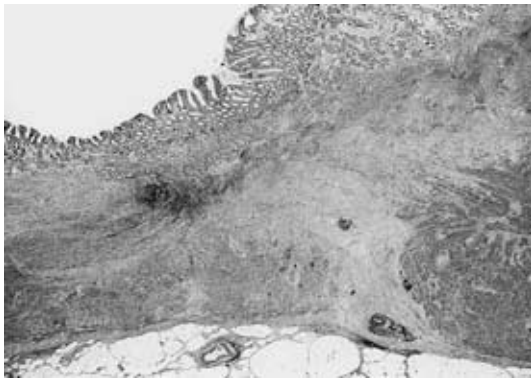
Fig. 3 Macroscopic findings of the resected specimen after eight courses showed a hyperplastic polyp ( arrow ) with pathological confirmation of a complete disappearance of the cancer tissue.



roth II 法 ( 結腸後 ) とした。また胆嚢結石症も認めため胆嚢摘出術も同時に行った。

病理組織学的所見：病理組織学的検索では胃幽門部の粘膜下から漿膜下層にかけて線維化を認め

Fig. 4 Histopathological findings of the resected specimen showed fibrosis in the subserosal layer. (Elastica Masson stain  $\times 2$ )



たが、切除標本に癌細胞の遺残はみられなかった (Fig. 4). 摘出したリンパ節にも転移はみられず、術前内視鏡でみられた隆起性病変は hyperplastic polyp であった。

術後経過：切除標本に癌の遺残はみられなかったが、本人の希望もあり術後 adjuvant chemotherapy としてさらに TS-1 を 2 コース投与し、その後化学療法中止として外来にて経過観察中である。胃切除後 1 年 8 か月、TS-1 投与中止後 11 か月を経過した現在、再発の徴候はみられていない。

#### 考 察

近年、内視鏡技術の向上などにより早期に発見される胃癌症例も増加したが、本症例のように高度進行癌の状態で見つかり、切除不能となるものもまだ少なくない。このような症例に対しては化学療法を中心とした集学的治療が考慮されるが、切除不能高度進行胃癌においては長期生存例の報告はまれであり、一般に予後は不良である。新しい抗癌剤の登場や投与方法の検討、併用療法などにより奏効例の報告もみられるようになってはきたが最終的には再び癌の再燃をみるものが多く、JCOG の治験でも切除不能胃癌 226 例中 5 年生存例は 8 例 (4%) のみであった<sup>1)</sup>。鈴木ら<sup>2)</sup>は高度進行胃癌に対する化学放射線療法の有効性を検討しているが、胃癌は食道癌に比べて化学放射線療法でも原発巣の CR を得ることは極めて困難で

あると報告しており、化学療法のみで癌を根治にいたらしめることは困難であると考えられている。我々が医学中央雑誌で過去 5 年間検索した範囲では、化学療法が奏効し組織学的検索で胃原発巣の癌細胞がみられなくなった高度進行胃癌は 8 例のみであった<sup>3)-10)</sup>。そのうち胃切除がなされ、切除標本の病理組織学的検討でも原発巣、転移巣いずれにも癌細胞がまったく認められなかったものは 3 例のみで、3 例中 2 例は FP 療法、1 例は TS-1 により CR が得られていた<sup>5,8,9)</sup>。切除不能胃癌の化学療法は、現在でも標準とされるものがなく、従来は CDDP と 5FU を併用する FP 療法が行われることが多かった。しかしその有効性は満足の得られるものではなく、また入院を要するため患者の QOL は損なわれることが多かった。

TS-1 は 5-fluorouracil (5-FU) のプロドラッグである tegafur (FT) に 5-FU の分解酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) の拮抗阻害剤として効果増強目的で gimeracil (CDHP) を、また消化管毒性軽減目的で oteracil potassium (Oxo) をモル比 1 : 0.4 : 1 で配合した経口抗癌剤である。進行、再発胃癌に対する後期臨床第 II 相試験では 40.0 ~ 49.0% の高い奏効率が得られており<sup>11),12)</sup>、また経口剤のため外来で投与可能であり、高度進行胃癌に対する化学療法としてその有用性の報告例が増えつつある。吉田ら<sup>13)</sup>は高度進行、再発胃癌に対して TS-1 を投与し 47.4% の奏効率が得られ、胃原発巣では 58.3% に有効であったと報告している。本症例も初回手術時は広範囲のリンパ節転移と臍臓への高度な浸潤を認め切除不能と判断され胃空腸吻合術のみ行われたが、経口摂取可能となった後、TS-1 の投与を開始したところ、1 コース後の CT では胃幽門部の腫瘍、周囲リンパ節とも縮小し、3 コース後は CT 上、胃の腫瘍および周囲リンパ節とも指摘できなくなった。その後も CT 上 CR を持続したため、胃切除術を施行したが病理組織学的検索では癌細胞の遺残はみられなかった。原発巣の進行度や遠隔転移のため Stage IV となる症例でも TS-1 投与により down staging を得られ、治癒切除しえた報告もあり、高度進行胃癌であっても術前化学療法により

down staging を得ることにより根治術が施行できる可能性もあると思われる<sup>14)~16)</sup>。

副作用としては Sakata ら<sup>11)</sup>は grade 3 以上の有害事象は 20% にみられ,白血球減少 2%,赤血球減少が 6% であったと報告している。吉田ら<sup>13)</sup>の報告でも TS-1 投与 22 例中,有害事象としては食欲不振が多く認められたが比較的軽度のもが多く,grade 3 は好中球減少が 2 例,肝機能障害が 1 例,血小板減少が 1 例,下痢が 1 例であった。本症例でも grade 2 の血小板減少,好中球減少,湿疹と grade 1 の口内炎,食欲不振を認めた。血小板減少,好中球減少のため一時休薬を要したが投与中止となるような重篤な有害事象はみられず,外来通院にて経過観察可能であった。

TS-1 は良好な抗腫瘍効果を有し,また経口であるため外来投与可能であり,患者の QOL を損なわない化学療法である。そのため久保ら<sup>17)</sup>も切除不能胃癌における化学療法の第 1 選択と位置付けられるべきだと述べている。今後は従来切除不能とされた高度進行胃癌であっても,TS-1 の投与により生命予後が改善され,本症例のように 2 期的に切除しうる可能性もあると考えられた。また術前化学療法は血管やリンパ管が手術により破壊されていないため腫瘍への薬剤到達性に優れ,効果が高いとの考えもあり<sup>18)</sup>,経口摂取可能であれば,高度進行胃癌に対する術前化学療法としても有効な選択肢になりうると考えられた。また,幽門狭窄で経口摂取困難な症例に対してはまずパイパス術を行った後に TS-1 を投与し,奏効例には再度根治的切除を目指して再手術を行うことも患者の QOL を考えるうえで有効な治療方針であると思われた。

## 文 献

- 1) Ohkuwa M, Ohtsu A, Boku N et al : Long-term results for patients with unresectable gastric cancer who received chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group ( JCOG ) trials. *Gastric Cancer* 3 : 145 150, 2000
- 2) 鈴木孝雄,岡住慎一,落合武徳 : 食道癌・胃癌における Complete Response ( CR ) 例の分析。癌と化療 27 : 2059 2065, 2000
- 3) 星野和男,仲村匡也,鴨下憲和ほか : CDDP/5-DFUR 併用化学療法により腫瘍の消失と良好な QOL の得られた切除不能胃癌の 1 症例。癌と化療 23 : 1841 1845, 1996
- 4) 村元雅之,松垣啓司,荻野憲二ほか : UFTP 療法が奏効し原発巣の消失をみた進行胃癌の 1 例。癌と化療 25 : 581 584, 1998
- 5) 榎原啓之,大谷 透,岩永 剛ほか : 切除不能胃癌に対する Cisplatin ( CDDP ) 少量分割投与方法と 5-fluorouracil ( 5-FU ) 持続静注併用化学療法共同研究。癌と化療 25 : 1021 1026, 1998
- 6) 中川内哲治,湯ノ谷誠二,中村光成ほか : 術前 Low Dose FP 療法により癌細胞の消失をみた Stage IV 進行胃癌の 1 例。癌と化療 25 : 1955 1958, 1998
- 7) 大佐古智文,岡村健二,井上克彦ほか : 新規経口抗癌剤 TS-1 が奏効し切除し得た進行胃癌の 3 例。癌と化療 28 : 677 683, 2001
- 8) 岩瀬弘明,貝田将郷,中村元典ほか : 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転移を伴う 2 型胃癌の 1 例。癌と化療 28 : 1441 1444, 2001
- 9) 出口義雄,梨本 篤,藪崎 裕ほか : TS-1 により CR の得られた残胃癌の 1 例。癌と化療 28 : 1449 1452, 2001
- 10) 岩瀬弘明,貝田将郷,中村元典ほか : TS-1/CDDP および TS-1/CDDP 併用放射線療法にて完全消失した同時性食道胃重複癌の 1 例。癌と化療 29 : 455 459, 2002
- 11) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N et al : Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer Drug S-1 ( 1M tegafur-0.4M gimestatin-1M otastat potassium ) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 34 : 1715 1720, 1998
- 12) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S et al : Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. *Oncology* 58 : 191 197, 2000
- 13) 吉田和弘,西本直樹,香川佳寛ほか : 高度進行,再発胃癌での TS-1 の有用性。癌と化療 28 : 1403 1412, 2001
- 14) 吉川貴己,金成正浩,円谷 彰ほか : TS-1 により治癒切除し得た進行胃癌。Gastric Cancer 3 : 171 175, 2000
- 15) 毛利紀章,赤毛義実,早川哲史ほか : 原発巣の縮小と腹水が消失し,根治度 B 切除術が可能となった 1 例。癌と化療 28 : 999 1002, 2001
- 16) 井上 暁,梅北信孝,北村正次 : TS-1 により多発肝転移が消失し切除し得た胃癌の 1 例。癌と化療 29 : 939 942, 2002
- 17) 久保 茂,三澤 正,吉田浩樹ほか : 切除不能胃癌に対する TS-1 単独療法の検討。癌と化療 29 : 1161 1165, 2002

- 18) 米村 豊, 伏田幸夫, 藤村 隆ほか: 胃癌に対する化学療法の実例 Neadjuvant chemotherapy . 消外 21 : 1327 1335, 1998

Successful T treatment of Advanced Gastric Cancer with TS-1 Followed by Curative Gastrectomy

Motoki Hiroyoshi, Kazunori Ogino, Daisuke Kuroda, Hitoshi Moritomo,  
Hirofumi Fujita and Hiroshi Ogawa\*  
Department of Surgery, Seirei Mikatahara Hospital  
Department of Pathology, Seirei Mikatahara Hospital\*

We report the case of a 64-year-old man with gastric cancer accompanied by pyloric stenosis, which we treated with chemotherapy using TS-1. An endoscopy revealed a type-2 gastric cancer that was diagnosed as a poorly differentiated adenocarcinoma on the basis of biopsy findings. A gastrectomy was impossible because of pancreas invasion, and a gastrojejunal bypass operation was performed. The patient was treated with a daily oral administration of 120 mg of TS-1 for 4 weeks followed by 2-week rest. After one cycle of this regimen, a computed tomography(CT) examination showed the regression of the primary tumor and lymph node metastasis. After three cycles, a CT examination confirmed that the primary tumor and lymph node metastasis had disappeared. The effectiveness of the drug continued until the end of the eighth course, and surgery was performed once again. A distal gastrectomy was subsequently performed without obtaining any residual tumor findings. Chemotherapy with TS-1 is expected to be an effective method for treating advanced gastric cancer.

Key words : gastric cancer, chemotherapy, TS-1

[ Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 1530 1534, 2003 ]

Reprint requests : Motoki Hiroyoshi Department of Surgery, Seirei Mikatahara Hospital  
3453 Mikatahara-cho, Hamamatsu, 433 8558 JAPAN

---