

症例報告

TS-1 の術前投与で肉眼的に CR となった CA19-9 産生胃癌の 1 手術例

独立行政法人国立病院機構西群馬病院外科¹⁾, 群馬大学医学部附属病院病理部²⁾,
国立療養所栗生楽泉園外科³⁾, 群馬大学大学院臓器病態外科⁴⁾

坂元 一郎¹⁾ 蒔田富士雄¹⁾ 柏原 賢治²⁾ 吉村 純彦¹⁾
東 正明³⁾ 竹吉 泉⁴⁾ 大和田 進⁴⁾ 森下 靖雄⁴⁾

急激な腫瘍の増大と CA19-9 の上昇を示した胃癌に対して、術前の TS-1 投与で肉眼的に complete response (CR) となった症例を報告する。症例は 77 歳の男性で、検診で CA19-9 が 73.7U/ml と上昇しており、精査を行うも病変は不明であった。6 か月後の内視鏡検査で、胃噴門部を中心に粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認め、生検で CA19-9 免疫染色陽性の低分化腺癌と診断された。CA19-9 は 38,650U/ml まで増加しており、CA19-9 のダブリングタイムは 36.7 日と算出された。TS-1 80mg/day 計 21 日間の投与で腫瘍マーカーは低下し、腫瘍の縮小も認められた。有害事象はなく、1 週間の休薬後に胃全摘郭清術を行った。摘出標本では腫瘍は肉眼的に CR で、病理組織学的にも少量の異型細胞の遺残を認めるのみであり、化学療法の効果は grade 2 と判定された。術後腫瘍マーカーは基準値内まで低下し、術後 1 年の現在まで再発を認めていない。

はじめに

新規 5-FU 系抗癌剤である TS-1 は、臨床第 II 相試験で 44.6% と高い奏効率を示し¹⁾、切除不能進行胃癌に対する有効性は知られているが、根治術が予定される胃癌患者に対する術前投与の報告はまれである。今回、急激な腫瘍の増大と腫瘍マーカーの上昇を示した CA19-9 産生胃癌に対して、術前の TS-1 投与で肉眼的に complete response (CR) となった症例を経験したので報告する。

症 例

患者：77 歳、男性

主訴：特になし。

既往歴：ハンセン病、C 型肝炎

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：ハンセン病後遺症で療養所に入所中で、慢性 C 型肝炎の治療を受けていた。2002 年 7 月、検診で CEA : 6.5ng/ml, CA19-9 : 73.7U/ml と腫瘍マーカーの上昇がみられた。上部、下部消

化管内視鏡、腹部超音波検査、CT、MRI などを繰り返し行うも異常が認められず、6 か月後の 2003 年 1 月、上部消化管内視鏡検査で胃に腫瘍を認めた。その時点で CEA は 73.2ng/ml, CA19-9 は 38,650U/ml と著増していた。

血液検査所見：T-Bil : 1.1mg/dl, GOT : 39 IU/l, GPT : 27IU/l, ZTT : 17.7U, PT : 62%, ICG₁₅ : 15.9% と軽度の肝障害を認めた。

上部消化管内視鏡検査：2002 年 11 月の検査では異常を認めなかったが (Fig. 1a)、2 か月後に胃腫瘍が見つかった。胃噴門部から体部小彎を中心に巨大な不整形隆起性病変があり、表面には発赤を認めるものの粘膜は整で粘膜下腫瘍様の形態を示した (Fig. 1b)。胃食道接合部に軽度の粘膜不整を認め、同部よりの生検で Group V, tub2~por2 と診断された (Fig. 2a)。CA19-9 免疫染色も陽性であった (Fig. 2b)。

上部消化管造影検査所見：胃噴門部を中心に体部小彎、底部に及ぶ隆起性病変を認めた。下部食道の壁不整も認められた (Fig. 3)。

腹部 CT 所見：胃噴門部から体部の胃壁の肥厚

<2004 年 9 月 22 日受理>別刷請求先：大和田 進
〒371-8511 前橋市昭和町3-39-15 群馬大学大学院臓器病態外科

Fig. 1 The endoscopic pictures showing (a) no tumor two months earlier, and (b) a giant irregular submucosal tumor located at the lesser curvature of the body and fundus of the stomach.

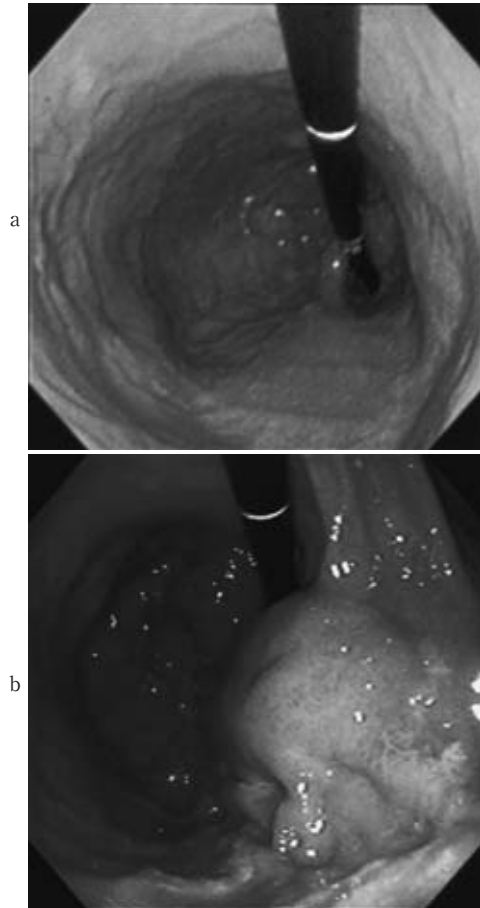
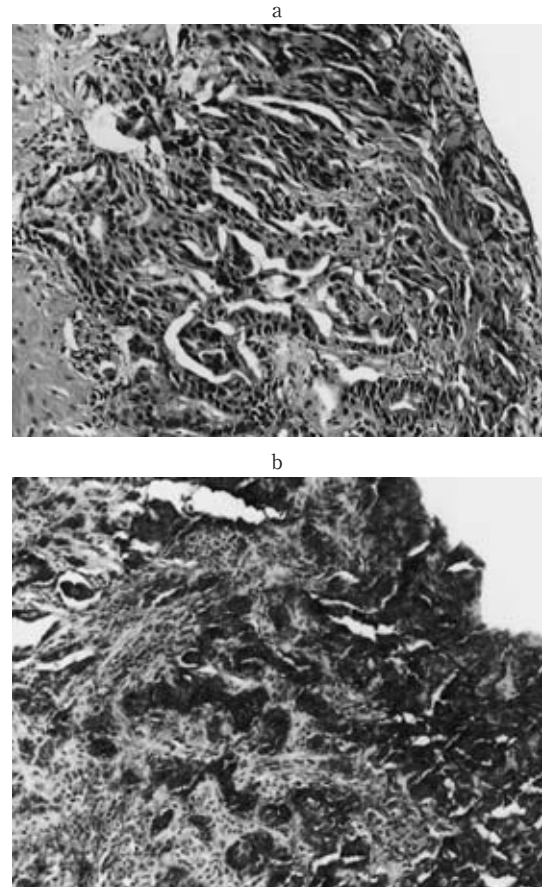


Fig. 2 Photomicrograms of biopsy specimens showing (a) diffusely proliferated atypical cells, which were diagnosed as adenocarcinoma (HE staining, $\times 200$), and (b) tumor cells strongly positive for CA19-9 immunohistochemically ($\times 200$).



が認められ、リンパ節腫大も疑われたが、肝転移はなかった (Fig. 4).

以上から cT2 cN1 cH0 cP0 cStage II の 5 型胃癌と診断した。

治療経過：腫瘍の増大傾向が著明であるため、術前検査と平行して TS-1 80mg/day (67.8mg/m²/day) の投与を行った。投与開始 16 日目の腫瘍マーカーは CEA : 29.3ng/ml, CA19-9 : 4,681 U/ml と低下しており、上部消化管造影検査でも腫瘍の縮小傾向を認めた。21 日間の投薬を行ったが、特に薬物有害事象はなく、1 週間の休薬後に手

術を施行した。開腹所見では視触診で腫瘍は明らかでなく、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種は認められず、胃全摘 D1+ β 郭清術を行った。

摘出標本：病変は肉眼的に確認困難であり、CR と判定した (Fig. 5)。

病理組織検査：粘膜下層から筋層にかけて、線維増生と粘膜下層の肥厚を伴う胃組織で、粘膜面には炎症細胞の浸潤、癒着化がみられた (Fig. 6)。少量の腫瘍細胞が噴門部に残っていたが、核の濃縮像や空泡化、石灰化などの変性が認められた。CA19-9 の免疫染色で遺残腫瘍細胞は陽性であっ

Fig. 3 Upper gastrointestinal series showing an irregular elevated lesion in the lesser curvature of the body and fundus of the stomach.



た。リンパ節転移はなく、深達度 sm の中分化型胃状腺癌、ly0, v0, pCY0, pN0, fStage IA と診断された。化学療法の効果は Grade 2 と判定された。

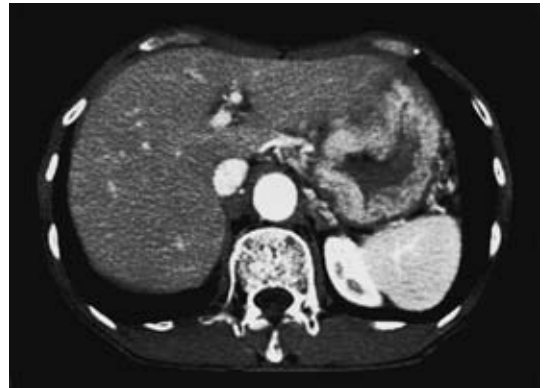
術後経過は良好で、術後4週目の腫瘍マーカーは CEA : 2.0ng/ml, CA19-9 : 17.3U/ml と基準値まで低下し、術後12か月の現在まで、再発の徴候を認めていない。

考 察

本例の胃癌は、わずか半年の間に急激な増大を示し、CEA が約 11 倍、CA19-9 は約 500 倍に著増し、増殖能の高い腫瘍であった。

CA19-9 ダブリングタイムを Staab らの方法²⁾ に準じて片対数グラフの回帰直線より算出すると 36.7 日であった (Fig. 7)。根治術前の腫瘍マーカーが数か月にわたり測定できることはまれであり、胃癌の CA19-9 ダブリングタイムの報告は、1987 年~2003 年の PubMed および医学中央雑誌で検索しえた限りでは本例が初である。同様に CEA のダブリングタイムを求めると 101.9 日であり、CA19-9 と相違が見られた。再発胃癌の CEA ダブリングタイムについては 37.5 ± 20.5 日 (12~105

Fig. 4 Abdominal CT showing the thick wall of the stomach, and no metastatic lesions.



日)³⁾ や 229 ± 100 日⁴⁾ と報告されている。CA19-9 と CEA のダブリングタイムの相違は腫瘍の heterogeneity によると考えられ、CA19-9 産生腫瘍細胞の増殖が CEA 産生細胞のそれより極端に早いことになる。

胃癌における CA19-9 の上昇はリンパ節転移や進行度に相関するとの報告⁵⁾⁶⁾ もあり、悪性度が高いと予想されたため、術前精査、手術準備の期間に TS-1 による術前化学療法を計 21 日間行った。16 日目の腫瘍マーカーは CEA が約 2/5、CA19-9 が約 1/8 と低下を示し、画像上も腫瘍の縮小が見られた。

手術前待機中の短期化学療法については、これまでも直腸癌で診断時より手術までの 3~5 週間にフトラフル坐剤の投与を行い、47% の症例に腫瘍の縮小効果が認められ、手術侵襲の軽減、QOL の改善に有用であった⁷⁾。また術前投与による効果を画像診断のみでなく病理学的にも判定可能であることから、術後補助化学療法の選択に際しても参考となりうる。

TS-1 投与は未分化癌や腹膜播種症例に奏効率が高いことや、有害事象が投与開始 2~3 週間後と比較的早い時期に出現することなどが明らかになってきている⁸⁾⁹⁾。本症例は TS-1 による有害事象はなく、術後合併症もなかった。TS-1 は経口投与で有害事象も少なく、多くの症例で通院治療が可能であり、根治術が見込まれる胃癌患者に対し

Fig. 5 Macroscopic picture of the resected specimen showing neither tumor nor ulcer (a). The area surrounded by dotted line indicates a shallow scar, and the xx represent a few cancer cells remaining in the submucosal layer, microscopically (b).

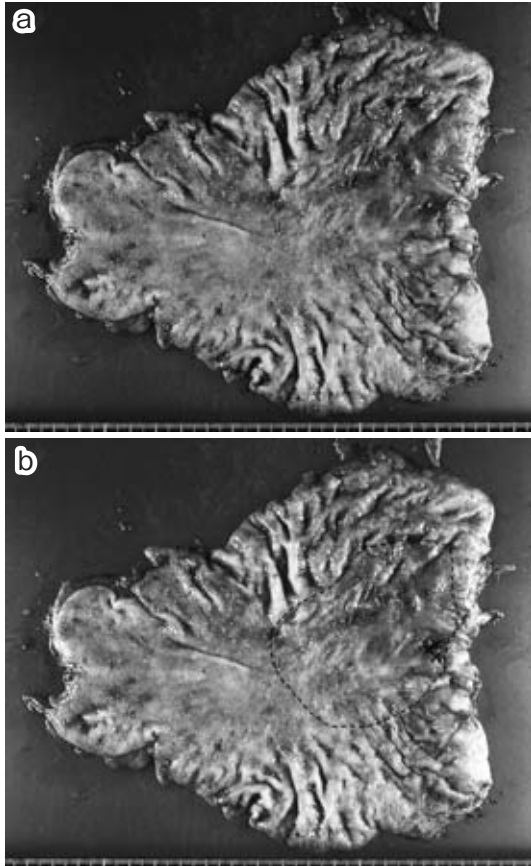


Fig. 6 Photomicrograms showing a few cancer cells remaining in the submucosal layer and degeneration with pyknotic cells, foamy cells, and calcification.

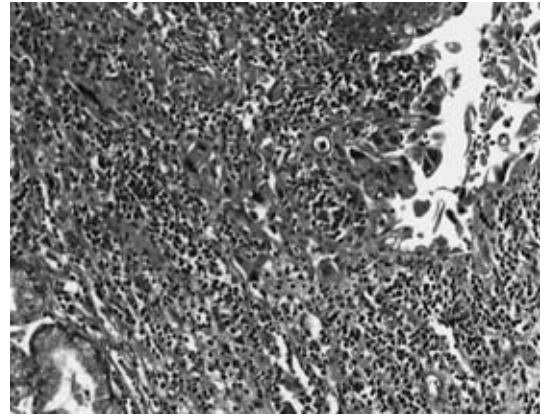
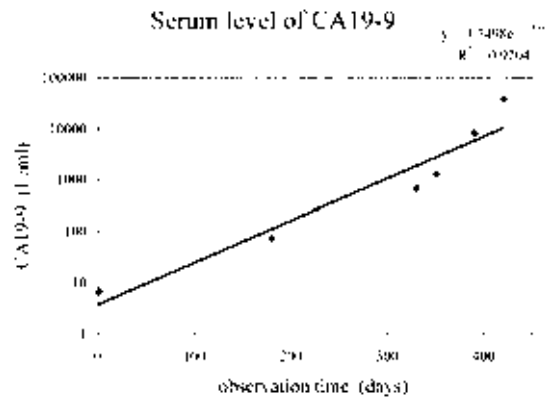


Fig. 7 Calculating the CA19-9 doubling time. The linear regression line was $y = 0.0189x + b$, and the doubling time was $\log_2/0.0189$, $R^2 = 0.9204$. The calculated CA19-9 doubling time was 36.7 days.



でも TS-1 の術前投与の有効性が期待される。

CA19-9 (sialyl Lewis A) は血管内皮細胞の接着分子 E-selectin のリガンドであり、消化器癌において腫瘍マーカーとして広く利用されている。進行胃癌における CA19-9 高値例はたびたび経験される場所であるが、早期胃癌であっても CA19-9 が高値を示す症例もあり、CA19-9 の産生、血中への流出、代謝など何らかの機序と特徴を有すると考えられる。そこで単に CA19-9 が高値を示す CA19-9 陽性胃癌と CA19-9 産生胃癌を区別した定義が沖永ら¹⁰⁾より提案されている。すなわち、CA19-9 産生胃癌とは、①血清 CA19-9 が高値で

ある。②切除胃癌組織に CA19-9 が証明される。③胃癌切除によって血清 CA19-9 が低値となる、の 3 点を満たす胃癌である。この定義に該当する CA19-9 産生胃癌の報告は、本邦では自験例を含め 27 例のみであった。その中でも CA19-9 が 38,650U/ml というのは最高値であった。また化学療法は初診時より肝転移、大腸転移がみられた各 1 例を含め計 3 症例^{11)~13)}に行われていたが、いずれも進行、再発が認められており、本例のように臨床的にも病理学的にも奏効を確認できた症例は

ない。CA19-9産生胃癌については症例が少なく、臨床病理学的因子、化学療法の感受性など明らかになっておらず、今後の症例の蓄積が必要である。また、本例ではCA19-9が短期間に著明な上昇を示したが、化学療法後に減少し、臨床経過を反映する指標として有効であった。

根治手術前のTS-1投与が奏効し、肉眼的にCR、病理学的にGrade2となった胃癌症例を経験した。またCA19-9産生胃癌の定義にも該当し、CA19-9ダブルタイムの算出、化学療法の奏効例は初めてであり、報告した。

文 献

- 1) Maehara Y : S-1 in gastric cancer : a comprehensive review. *Gastric Cancer* **6** : 2—8, 2003
- 2) Staab HJ, Anderer FA, Hornung A et al : Doubling time of circulating CEA and its relation to survival of patients with recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer* **46** : 773—781, 1982
- 3) Takahashi Y, Mai M, Kusama S : Factors influencing growth rate of recurrent stomach cancers as determined by analysis of serum carcinoembryonic antigen. *Cancer* **75** : 1497—1502, 1995
- 4) 武末文男, 犬塚貞明, 長濱俊一ほか : 消化器癌再発患者におけるCEA Doubling Time 測定の意義と細胞周期との関連. *癌と化療* **25** (増III) : 464—468, 1998
- 5) Ashizawa T, Aoki T, Yamazaki T et al : The clinical significance of sialyl Lewis antigen expression in the spread of gastric cancer. Flow cytometric DNA analysis. *J Exp Clin Cancer Res* **22** : 91—98, 2003
- 6) Horie Y, Matsui K, Shigoku A et al : Marked elevation of serum CA19-9 and stomach carcinoma. *Oncology* **55** : 487—488, 1998
- 7) 大和田進, 佐藤啓宏, 吉村純彦ほか : テガフルー直腸癌に対するフトラフルズボによる術前化学療法一. *日臨* **61** (増) : 341—344, 2003
- 8) 矢野友規, 大津 敦 : 胃癌における新規抗癌剤の位置付け. *癌の臨* **49** : 583—588, 2003
- 9) 荒井邦佳, 岩崎善毅, 木村 豊ほか : 進行・再発胃癌に対する新規抗がん剤 TS-1 の有効性と安全性. *癌と化療* **30** : 1297—1301, 2003
- 10) 沖永功太, 横島德行, 治部達夫 : CA19-9産生胃癌. 丹羽寛文編. 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ5. 消化管症候群. (上巻). 日本臨床社, 大阪, 1994, p238—240
- 11) 阪本研一, 鬼東惇義, 林 勝知ほか : 若年女性に発症したAFP, CEA, CA19-9産生分化型胃癌の1手術例. *癌の臨* **45** : 37—41, 1999
- 12) 蔦本慶裕, 園田寛道, 出村公一ほか : 大腸転移を伴ったCA19-9産生胃癌の1例. *日臨外会誌* **63** (増) : 364, 2002
- 13) 河合雅彦, 今井 寿, 井川愛子ほか : 白血球増多により発見されたCA19-9産生胃癌の1例. *日外科系連会誌* **25** : 774—777, 2000

CA19-9-Producing Gastric Cancer with a Macroscopically CR to TS-1

Ichiro Sakamoto¹⁾, Fujio Makita¹⁾, Kenji Kashiwabara²⁾, Sumihiko Yoshimura¹⁾,
Masaaki Higashi³⁾, Izumi Takeyoshi¹⁾, Susumu Ohwada⁴⁾ and Yasuo Morishita⁴⁾

Department of Surgery, National Nishigunma Hospital¹⁾

Clinical Department of Pathology, Gunma University Hospital²⁾

Department of Surgery, National Hospital Kuryurakusen³⁾

Thoracic and Visceral Organ Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine⁴⁾

We report a case of CA19-9-producing gastric cancer having a macroscopically complete response (CR) to TS-1. A 77-year-old man with high serum CA19-9 seen in a routine health check had no definitive tumor found in CT, MRI, or upper and lower endoscopic examinations. Serum CA19-9 had increased rapidly, from 73.7U/ml 6 months earlier to 38,650U/ml. The calculated CA19-9 doubling time was 36.7 days. A third upper gastrointestinal endoscopic examination showed a giant irregular submucosal tumor in the lesser curvature of the body and fundus of the stomach. Biopsy specimens were diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma, which was positive for CA19-9, immunohistochemically. After TS-1 at 80mg/day for 3 weeks, total gastrectomy was conducted with lymph node dissection. Neither tumor nor ulcer was seen in the resected specimen, although there was a shallow scar. A few cancer cells remained in the submucosal layer and degeneration with pyknotic cells, foamy cells, and calcification were seen microscopically. The macroscopic diagnosis was CR and a grade 2 response to chemotherapy microscopically. After surgery, serum CA19-9 decreased to within the normal range, and the patient is now well.

Key words : gastric cancer, TS-1, CA19-9

[Jpn J Gastroenterol Surg 38 : 135—140, 2005]

Reprint requests : Susumu Ohwada Thoracic and Visceral Organ Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine
3-39-15 Showa-machi, Maebashi, 371-8511 JAPAN

Accepted : September 22, 2004