

症例報告

TS-1/CDDP 併用療法にて長期 CR を維持し切除にて病巣消失を 確認された進行胃癌の 1 例

上福岡総合病院外科, 東京女子医科大学消化器外科*

杉木 孝章 井上 達夫 梁取絵美子
上小鶴弘孝 小熊 英俊* 高崎 健*

症例は 59 歳の男性で, 大動脈周囲リンパ節を含む多発リンパ節転移を伴う進行胃癌を認め, 根治切除困難と判断し TS-1 100mg/day 4 週投与, CDDP 60mg/body 3 回投与 (Day 7, 14, 21) の化学療法を 1 クール施行した. Grade 3 の血小板減少を伴うも原発巣とリンパ節は著明に縮小し, その後, 外来で TS-1 100mg/day 4 週投与, CDDP 10mg/body 2 回投与 (Day 1, 15) を計 8 クール施行した. 副作用はなく内視鏡検査上潰瘍面は癒着化して生検で癌細胞を認めず CT 上 13 か月間 CR を維持されたが, grade 1 の神経障害が出現し TS-1 投与は中止とした. その後 5 か月間の休薬中も CR は維持されたが, 消化管造影検査にて胃が砂時計様に変形し癌の残存も懸念されたため手術を施行した. 原発巣とリンパ節は線維組織に置換されて癌細胞を認めず Grade 3 であった. TS-1/CDDP 併用療法は高度リンパ節転移を伴う進行胃癌症例に対し手術を施行せず治癒せしめる可能性があると考えられた.

はじめに

近年, 高度進行胃癌に対する TS-1 単独および TS-1/CDDP 併用療法の奏効例が多数報告されるようになり, 我々消化器外科医としても胃癌の化学療法への期待度は大きくなりつつある. 今回, 我々は切除不能な進行胃癌の症例に対して TS-1/CDDP 併用療法を施行し CR の効果を長期に持続することができた. その後, 副作用の出現のため TS-1 投与を中止せざるをえなかったが CR の状態は維持され, その後手術を施行し組織学的に癌細胞の消失を確認された興味深い 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 59 歳, 男性

主訴: 上腹部痛

家族歴: 特記すべきことなし.

既往歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 2002 年 5 月より上腹部痛を自覚. 食欲

不振および体重減少を伴い 7 月に他医を受診し上部消化管造影検査にて異常を指摘されて当院紹介入院となった.

入院時現症: 身長 168cm, 体重 66kg. 眼瞼結膜および眼球結膜に貧血や黄疸を認めなかった. 表在リンパ節の腫大を認めず, 腹部に明らかな腫瘍を認めなかった.

入院時検査成績: 採血上明らかな異常値は認めず, 腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) は正常範囲内であった.

上部消化管造影検査: 胃体上部から下部に及ぶ全周性の不整潰瘍性病変と伸展不良を認めた (Fig. 1A).

上部消化管内視鏡検査: 胃体部の小彎側を主座に深い不整潰瘍面を伴う全周性の 3 型進行癌を認め (Fig. 2A), 生検では低分化型腺癌であった (Fig. 3). また, 十二指腸乳頭部の発赤を伴う浮腫状変化を認められ, 生検にて同様の腺癌であった.

腹部 CT: 胃体部~幽門部に及ぶ全周性の壁の著明な肥厚, No.1, 3, 7, 9, 8a が一塊となった小

<2005 年 6 月 22 日受理>別刷請求先: 杉木 孝章
〒356-0011 ふじみ野市大字福岡931 上福岡総合病院

Fig. 1 Upper GI series revealed a circular irregular ulcerative lesion and poor extension at the upper to lower body of the stomach (A), and poor extension at the lower body of the stomach after chemotherapy (B).

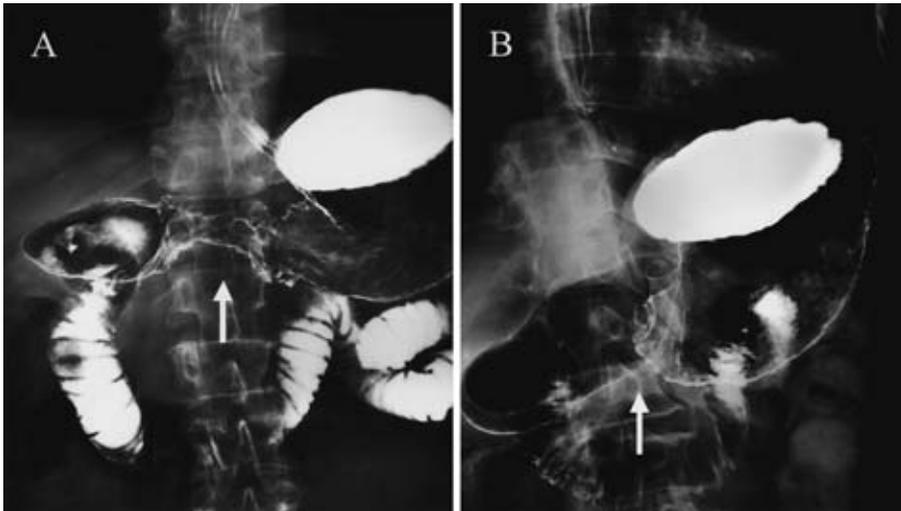
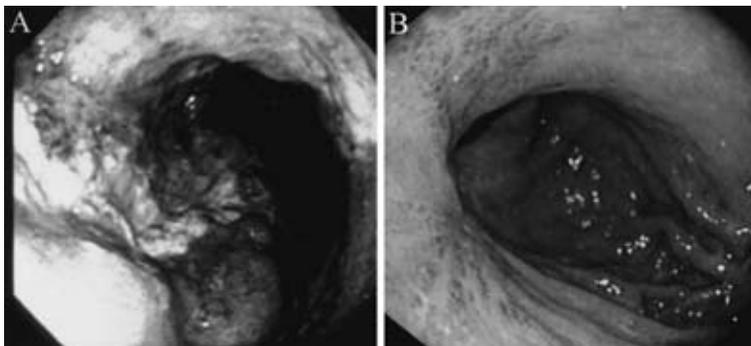


Fig. 2 Upper GI endoscopy revealed a type-3 circular advanced gastric cancer mainly located in the lesser curvature of the body of the stomach (A), and a scar-like flat lesion at the body of the stomach after chemotherapy (B).

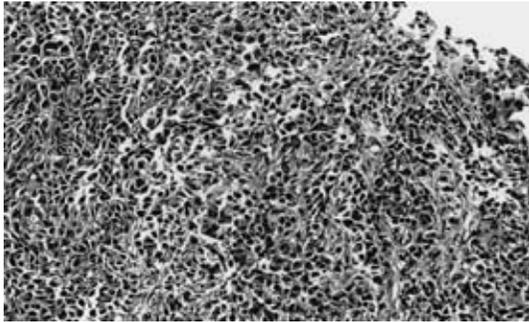


彎側のリンパ節腫大(6.5×4.0cm)および膵頭部への浸潤, 大動脈周囲リンパ節腫大(No.16a2, 3.0×1.5cm)を認めた (Fig. 4A, B).

以上より, リンパ節を介した膵頭部への浸潤を伴う T4 (SI) N3H0P0M0stage IV の進行胃癌と診断し根治切除不能と判断して TS-1/CDDP 併用療法による化学療法の方針とした. まず, TS-1 100 mg/day の 4 週投与, CDDP 60mg/body の 3 回

投与 (Day 7, 14, 21) による化学療法を 1 クール施行した. 1 クール終了直後に grade 3 の血小板減少を伴ったが, 腹部 CT では胃壁肥厚の著明な改善と小彎側リンパ節および大動脈周囲リンパ節の著明な縮小を認め PR と判定した (Fig. 4C, D). しかし, 上部消化管造影検査ではいぜん全周性の伸展不良を示していた. その後 4 週休薬の後, 外来にて TS-1 100mg/day 単独の 6 週投与 2 週休

Fig. 3 The biopsy revealed poorly differentiated adenocarcinoma. (H.E.×50)



薬を2クール施行し、腹部CTでは胃壁肥厚およびリンパ節腫大はほぼ消失しCRの状態となった。次に、TS-1 100mg/dayの4週投与と2週休薬、CDDP 10mg/bodyの2回投与（Day 1, 15）を1クールとして計8クールを外来にて施行したが、12か月間の経過中に有害事象の出現はなく、すべて外来にて継続可能であった。この期間、腹部CT上CRの状態は維持されており、5クール後の上部消化管内視鏡検査では病変は瘢痕状に平坦化し生検で癌細胞を認めなくなった（Fig. 2B）。しかし、8クール終了後に軽度の手のしびれを伴うgrade 1の神経障害が出現したためTS-1投与は中止とした。その後、患者本人の希望もあり5か月間の休薬状態が続いたが、5か月後の腹部CTおよび上部消化管内視鏡検査ではCRは維持されていた。しかし、上部消化管造影検査では胃体下部の伸展不良が残存しており（Fig. 1B）、癌の残存が懸念されることやさらなる休薬の継続による胃癌再燃の可能性および現在根治切除可能な状況であることを患者本人と家族へ十分説明し、手術の同意が得られたため治療開始から1年9か月経過した2004年5月下旬に手術を施行した。

手術所見：腹水や腹膜播種は認めず、胃体部小彎の漿膜面に白色調変化はあるが周囲との強い癒着もなく、胃壁内に腫瘍も触知されず隣臓や十二指腸への浸潤も認めなかった。胃周囲のリンパ節は肉眼的に明らかな転移を疑う腫大を認めず、治療前に一塊となったリンパ節腫大を認めていた小彎部は胃壁との境界不明瞭で瘢痕状に板状硬化し

ていた。また、大動脈周囲リンパ節の明らかな腫大を認めなかった。術中の判断により幽門側胃切除術(Billroth-I法再建, D1+α郭清)を施行した。切除標本では肉眼上、胃体下部小彎に5×5cmの瘢痕様病変のみを認めた（Fig. 5A）。

病理組織所見：胃粘膜上皮は再生異型上皮で覆われて粘膜下層および筋層間には線維化が目立ち、黄色肉芽腫が粘膜下層から漿膜下層に散在性に認められた。胃壁およびリンパ節内に癌細胞を認めず組織学的効果判定はGrade 3（著効）であった（Fig. 5B）。

術後経過は良好で術後15日目に退院。術後に化学療法は行っておらず、現在術後1年が経過したが、腹部CTおよび上部消化管内視鏡検査上再発の兆候はなく、体重は術後より2kg増加して全身状態は良好である。

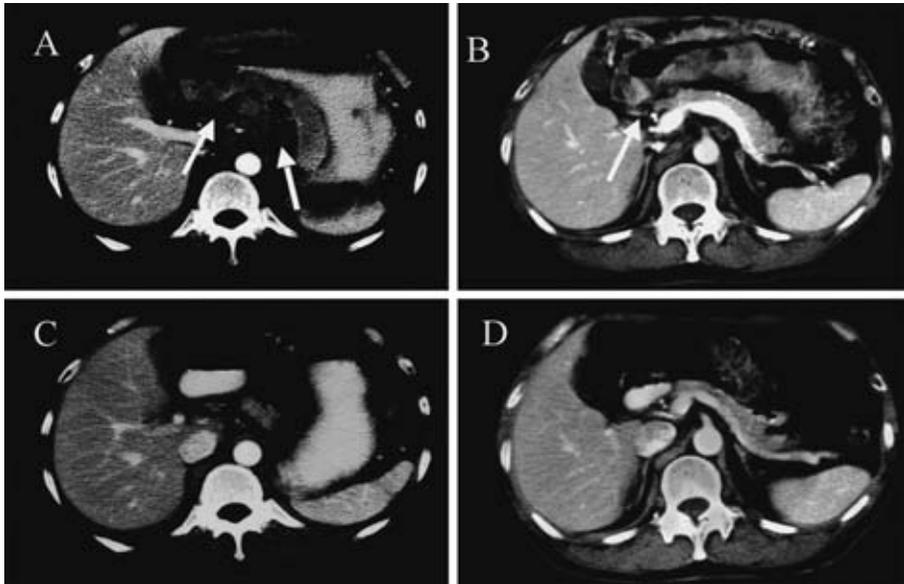
考 察

TS-1は経口5-FU系薬剤FT（フトラフル）に5-FU分解酵素阻害薬である5-chloro-2, 4-dihydropyridine (CDHP)と消化管毒性を軽減するOtastat Potassiu (Oxo)を配合し5-FUの効果増強と副作用軽減を特徴とした経口抗癌剤である。進行胃癌に対しTS-1単剤では46.5%の高い奏効率が示され¹⁾、さらにTS-1/CDDP併用療法では奏効率76.0%と従来の治療法に比べても非常に高い結果が報告された²⁾。岩瀬らの早期第II相試験では奏効率84.6%、CR率15.4%とさらに良好な結果が示されている³⁾。

現在、TS-1/CDDP併用療法は大動脈周囲リンパ節転移や肝転移を伴う高度進行胃癌に対して多くの施設で試みられているが、TS-1の投与期間、CDDPの投与量や投与方法はさまざまである^{4)~8)}。本症例の1クール目に施行したCDDP 60mg/bodyの3回投与方法（Day 7, 14, 21）は最近の他施設の報告と比較しても高用量であり、副作用としてgrade 3の血小板低下を伴った点も考慮し、現在当科では患者の腎機能を含めた全身状態や副作用出現の状態を見ながらCDDPの投与量を決定し最高量でCDDP 50mg/body（Day1, 7）の2回投与までとしている。

進行胃癌に対してTS-1/CDDP併用療法により

Fig. 4 Abdominal computed tomography revealed marked thickening of the wall of the stomach and marked enlarged lymph nodes in the lesser curvature (A) (B). After chemotherapy, it revealed remarkable improvement of wall thickening of the stomach and enlarged lymph nodes. (C) (D).

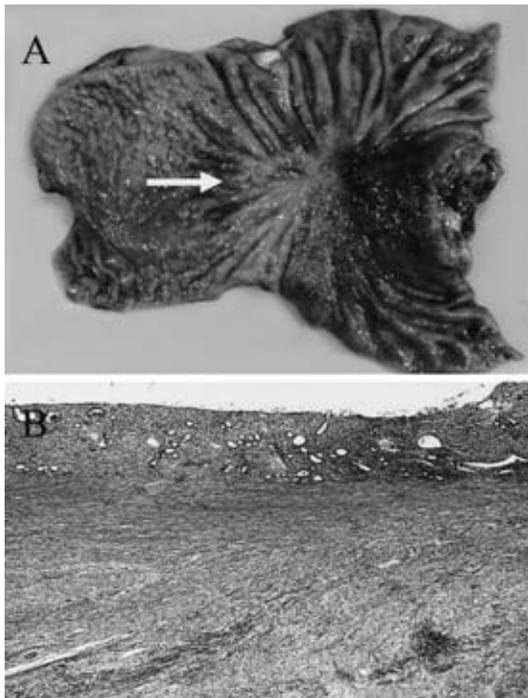


PR～CRを得た著効例の報告をみると、いずれも治療開始から1～3クールでの早い段階での腫瘍の明らかな縮小化を認めており^{4)～11)}、このことがTS-1/CDDP併用療法を継続すべきかあるいは2nd lineへ変更するかの判断の目安となると考えられる。また、転移巣の部位別奏効率としては特にリンパ節が高い傾向があり、Ohtsuら²⁾は72.2%、藪崎ら¹²⁾は90.5%のリンパ節転移への奏効率を報告している。大動脈周囲リンパ節転移を伴う症例においても1クールのみでリンパ節が著明に縮小化し、原発巣とともに切除を行った結果、大動脈周囲リンパ節はGrade 3の組織学的効果判定を得られた2症例が報告されている⁵⁾⁸⁾。

本症例はTS-1/CDDP併用療法によりCRの効果を得られ、化学療法を中止した後に切除にて組織学的に癌の消失が確認された。すなわち、化学療法を中止した時点、あるいはより以前の化学療法を継続していた時期において、すでに癌が治癒され消失していたことが推測された。しかし、このようなCR症例に対していつまで化学療法を継

続すべきかは非常に判断に苦慮する点であり、我々が知りたいと思う点でもある。本症例以外には、TS-1/CDDP併用療法にて原発巣および転移巣のすべてがCRとなった胃癌症例は2例報告されている。1例は4クール後にPRと判断して切除され、原発巣およびリンパ節が組織学的にGrade 3と判定された症例であり、術後9か月経過した時点で抗癌剤投与も行わず再発は認められていない¹³⁾。もう1例は非切除例だが、主病巣および大動脈周囲リンパ節転移、肝転移が3クールでCRとなり、5クールまで施行してCRが維持されていたため、完治と判断し治療を終了している。その後3か月経過した時点での再発は認められていない⁴⁾。このようにCR症例の報告はまだ少ないが、本症例はCR症例が手術を必要とせず、化学療法のみで治癒しうる可能性を組織学的に示したもののとして非常に興味深い。我々消化器外科医は局所進行例や多発リンパ節転移、遠隔転移症例など根治切除困難な進行胃癌症例に対し、化学療法と外科的治療をバランス良く組み合わせた集学的治

Fig. 5 Macroscopic findings of the resected specimen revealed a scar-like lesion in the lesser curvature of the lower body of the stomach (A), and microscopic findings revealed marked fibrous change and no cancer cells in the gastric wall or lymph nodes, which were judged to be Grade 3 (B). (H.E. × 10)



療を今後も要求されてくるが、化学療法により CR を維持している症例についてはどれくらい化学療法を継続して完治と判断すべきなのか、手術を決断すべき条件やタイミングなどについてまだ十分なエビデンスはなく、今後さらに CR 症例が増加するとともにそれらの長期経過や切除標本の組織学的検討が要求される。

また、化学療法の著効例では穿孔あるいは癒痕化による障害の出現が考えられているが、本症例では病変部の癒痕化により胃の砂時計様の変形があり狭窄症状の出現が懸念された。今後、著効例の増加が期待される一方で、癒痕化により狭窄症状を伴う胃の変形に対し形成術が外科的治療として要求されてくる可能性が推測される。

今後 TS-1/CDDP 併用療法の症例の増加とともに

に本症例のように PR～CR の効果を得ながら有害事象の出現により休薬せざるをえない場合も予測されるが、その際の選択肢としては TS-1 投与量の減量や連日投与期間の短縮、隔日投与方法への変更¹⁴⁾などにより有害事象を予防しながら化学療法を継続する方法も試みられるべきと考える。我々が外来で施行した TS-1/low dose CDDP 併用療法は CDDP の biochemical modulator としての働きを期待でき、高い奏効率を期待しながらも有害事象が少なく¹⁰⁾¹⁵⁾、本症例でも 8 クール(12 か月間)にわたり良好な患者の quality of life と CR を維持することができた。本症例のように最初に TS-1/CDDP 併用療法を 1～2 クール施行しある程度の効果を得た後、外来にて化学療法を継続していく場合に選択できるものと考えられる。

最後に TS-1/CDDP 併用療法著効後の手術に伴う合併症についてだが、報告例の多くは 1～3 クールの比較的短い投与期間で効果を認めて手術となっており、周術期の経過において特に合併症のリスクの高い印象はない^{5)～11)13)}。本症例も小彎部リンパ節転移の化学療法に伴う板状硬化の変化は伴ったが、術中操作に大きな問題とはならず術後経過も良好であった。TS-1 投与中の消化性潰瘍出血により緊急的に脾臓合併胃全摘術を施行した症例の報告もあるが、術後合併症なく経過している⁷⁾。術前の TS-1 休薬の必要性の有無やその推奨される期間などについては今後さらなる症例の蓄積と検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N et al : Late phase II study of novel fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1M tegafur-0.4 M gimestat-1M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* **34** : 1715–1720, 1998
- 2) Ohtsu A, Boku N, Nagashima F et al : A phase I/II study of S-1 plus cisplatin (CDDP) in patients with advanced gastric cancer. *Proc ASCO* **20** : 165a, 2001
- 3) 岩瀬弘明 : 進行胃癌に対する S1/CDDP 併用療法. *消化器科* **36** : 384–390, 2003
- 4) 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に転移を伴う 2 型胃癌の 1 例. *癌と化療* **28** : 1441–1444, 2001
- 5) 森藤雅彦, 村上義昭, 横山 隆ほか : TS-1 + 低用

- 量 Cisplatin による術前化学療法が奏効し、根治手術が可能であった大動脈周囲リンパ節腫大胃癌の1例. 癌と化療 30 : 711—715, 2003
- 6) 岡 秀男, 林千鶴子, 坂上 隆ほか : TS-1/CDDP 分割投与で原発巣がCRとなった胃癌肝転移症例の1例. 癌と化療 30 : 1493—1498, 2003
- 7) 亀山仁史, 梨本 篤, 藪崎 裕ほか : 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
- 8) 小泉祐介, 原 章倫, 富田真世ほか : TS-1/CDDP 療法が奏効し大動脈周囲リンパ節がCRとなった進行胃癌の1例. 癌と化療 30 : 1351—1356, 2003
- 9) 今津浩喜, 落合正宏, 桜井洋一ほか : 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
- 10) 川見弘之, 重松英朗, 藤本祐一 : TS-1/CDDP 療法が奏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
- 11) 目黒英二, 貝塚広史, 稲葉 亨ほか : 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
- 12) 藪崎 裕, 梨本 篤, 田中乙雄 : 高度進行胃癌に対する術前化学療法としてのTS-1/CDDP 併用療法の意義. 癌と化療 30 : 1933—1940, 2003
- 13) 堀川雅人, 中辻直之, 杉原誠一ほか : 術前化学療法 (TS-1, CDDP 併用療法) が奏効した胃癌の1例. 日臨外会誌 65 : 375—379, 2004
- 14) 荒井 渉, 細谷好則, 横山 卓ほか : TS-1 隔日投与により長期生存中の腹膜播種を伴う4型胃癌の1例. 癌と化療 31 : 237—240, 2004
- 15) 鎌田 徹, 林 泰生, 湊屋 剛ほか : 進行胃癌に対するLow-Dose TS-1+CDDP 併用療法のPilot的検討. 癌と化療 28 : 1419—1422, 2001

A Case of Advanced Gastric Cancer in Which Complete Response was Confirmed with Resection Following Long-term TS-1/CDDP Combined Chemotherapy

Takaaki Sugiki, Tatsuo Inoue, Emiko Yanatori,
Hiroataka Kamikozuru, Hidetoshi Oguma* and Ken Takasaki*

Department of Surgery, Kamifukuoka General Hospital
Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical University*

The patient was a 59-year-old man with advanced gastric cancer and multiple lymph node metastases, including to a para-aortic lymph node. We concluded that curative resection would be difficult, and selected TS-1/CDDP combined chemotherapy instead. Each course consisted of TS-1 (100mg/day) for 4 weeks and CDDP (60mg/body) on days 7, 14, and 21. After the first course, the size of the primary lesion and enlarged lymph nodes decreased markedly, but the patient developed grade 3 thrombocytopenia. Later, as an outpatient, TS-1 (100mg/day) was administered for 4 weeks with CDDP (10mg/body) on days 1 and 15 for a total of 8 courses without toxicity. Upper GI endoscopy revealed the primary lesion to have formed a scar-like lesion, and a biopsy showed no cancer cells. CT revealed the maintenance of complete response (CR) for 13 months, but TS-1 administration was finally stopped because of grade 1 neuropathy. Five months after stopping chemotherapy, CR had been maintained, but because of the deformity of the stomach on an upper GI series the possibility of cancer cell survival could not be ruled out. We performed a distal gastrectomy, and the microscopic findings revealed marked fibrous change and no cancer cells in the gastric wall or lymph nodes, which were judged to be Grade 3. TS-1/CDDP combined chemotherapy is capable of curing advanced gastric cancer with severe lymph node metastasis without surgical resection.

Key words : gastric cancer, TS-1, CDDP

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 38—43, 2006]

Reprint requests : Takaaki Sugiki Department of Surgery, Kamifukuoka General Hospital
931 Fukuoka, Fujimino, 356-0011 JAPAN

Accepted : June 22, 2005