

症例報告

放射線化学療法で6年間CRが継続している再発性胃癌の1例

小野田市立病院外科, 山口大学第1外科*

藤井 雅和 沖野 基規 藤岡 顕太郎
山下 勝之 濱野 公一*

症例は67歳の男性で、主訴は検診での異常。平成9年11月に検診の胃内視鏡検査で胃体下部大彎側に2型の胃癌を認め、平成10年1月に幽門側胃切除術、D2郭清、Billroth II法再建が施行された。進行度はmp, n2, H0, P0のstage IIIAであった。術後療法としてUFT 300mg/日が投与された。術後1年目のCTで、30×25mmの傍大動脈リンパ節の腫大を認め、CEAは207.2ng/dlと上昇していた。胃癌の再発の診断で、平成11年2月に当科入院、放射線化学療法が施行された。放射線照射は計30Gy施行し、同時にlow-dose cis-diammine dichloro platinum (以下、CDDP) + UFT療法が併用された。治療開始約1か月半後のCTでpartial response (以下、PR)と判定された。平成11年6月にCEAが陰性化し、CT上明らかなリンパ節を認めず、complete response (以下、CR)と判定された。その後、現在まで約6年の間CRが継続している。本症例は限局性再発であったため、CDDPを用いた放射線化学療法のよい適応であると考えられた。

はじめに

近年、胃内視鏡検査などの形態学的検査の発達により、早期診断・早期治療が可能となり、手術で根治できる胃癌が増加してきている。しかし一方、再発性胃癌に対してはいまだ有効な治療法は確立されておらず、根治は困難である。そのような中で放射線化学療法が奏効し、6年間 complete response (以下、CR)が継続している再発性胃癌の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：67歳、男性

主訴：検診での異常指摘

現病歴：平成9年11月に検診の胃内視鏡検査で異常を指摘された。生検の結果はGroup Vであり、胃癌と診断した。平成9年12月に手術目的で当科に紹介入院された。

既往歴：特記すべき事項なし。

血液生化学検査：RBC 425×10⁷/dl, Hb 13.5g/

dlと貧血は認めなかった。肝・腎機能も問題なかった。術前に腫瘍マーカーは測定されていなかった。

胸・腹部単純X線写真：異常所見は認めなかった。

術前胃透視検査：胃体下部大彎側に襞の癒合があり、周堤形成を伴う陥凹性病変を認め2型の胃癌と診断した (Fig. 1)。

術前胃内視鏡検査：胃体下部大彎後壁よりに癒合傾向を認める襞の集中像を認め、周堤を伴っており2型の胃癌と診断した (Fig. 2)。

術前CT：肝臓には遠隔転移を認めなかったが、胃小弯側の膵臓上縁付近に径55×25mmの陰影を認め、リンパ節転移が疑われた (Fig. 3a)。

手術所見：平成10年1月に幽門側胃切除術、D2郭清、Billroth-II法再建が施行された。腫瘍は胃体下部大彎側に存在し、肝転移、腹膜播種はなかった。しかし、No. 6, 7, 8, 9, 11のリンパ節が一塊となり膵上縁に浸潤していたため、一括切除した。

病理組織学的診断：腫瘍は tubular adenocarcinoma, moderately differentiated type で、深達度

<2005年6月22日受理>別刷請求先：藤井 雅和
〒756-0094 小野田市東高泊1863-1 小野田市立病院外科

Fig. 1 Upper gastrointestinal X-ray findings show tumor on greater curvature side of lower gastric body. (↑↑) a: filling picture. b: double contrast picture.

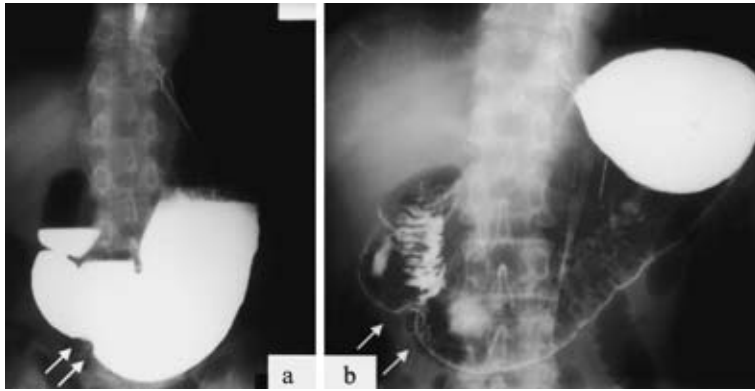
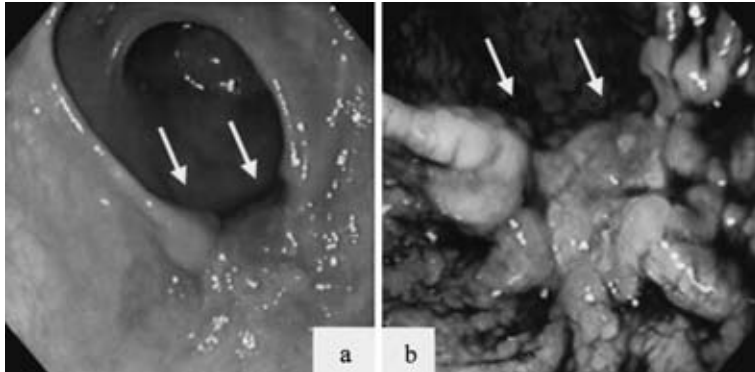


Fig. 2 Endoscopic findings reveal the type II tumor on greater curvature side of lower gastric body. (↑↑)



は mp (t2) であった。リンパ節は No.5, 6, 7, 11 に転移を認め、n2 であり Stage IIIA であった。

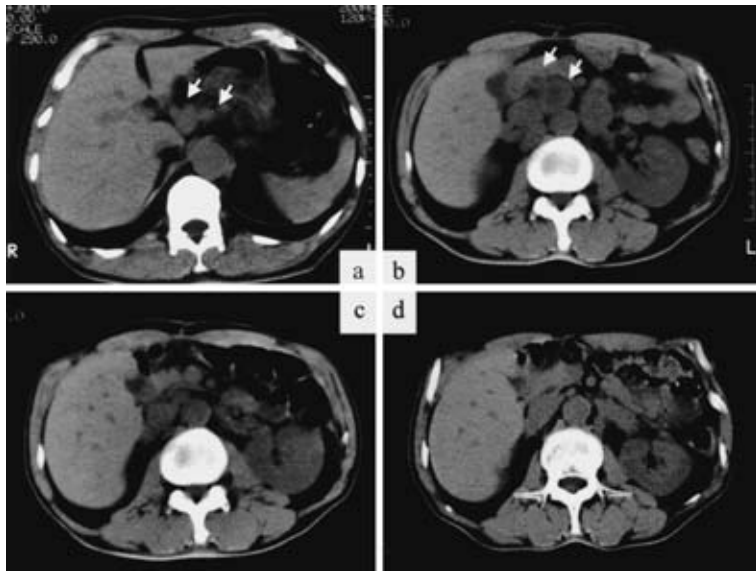
術後経過：補助化学療法として、UFT 300mg/日を投与された。術後1年目のCTで、30×25mmの傍大動脈リンパ節の腫大を指摘された (Fig. 3b)。CEAは207.2ng/dlと上昇しており、胃癌の再発と診断した。平成11年2月に当科に入院し、放射線化学療法を施行した。放射線照射は計30Gy施行され、同時に cis-diammine dichloro platinum (以下、CDDP) 5mg/回の点滴静注を週5日、およびUFT 300mg/日の継続内服の low-dose CDDP+UFT 療法が施行された。治療開始

約1か月半後のCTで partial response (以下、PR)と判定された。平成11年6月にはCEAが陰性化し、CT上明らかなリンパ節腫大は認められず、CRと判定された (Fig. 3c)。平成11年9月に腎機能低下が認められたため、CDDP投与は中止された。その後現在までの6年間、UFTは継続して投与されている。3か月に1度の定期検査では腫瘍は認められず、CRは6年間継続しているものと判定した (Fig. 3d, 4)。

考 察

近年、画像診断の進歩や検診の普及などにより、早期発見・早期治療される胃癌が増加してきた。

Fig. 3 a : Abdominal CT scan finding before operation reveals swelling lymph nodes on lesser curvature side. (↑ ↑) b: Abdominal CT scan finding on 12 months after operation reveals swelling paraaortic lymph nodes. (↑ ↑) c : Abdominal CT scan finding on 17 months after operation vanishes swelling paraaortic lymph nodes and a complete response is observed. d : Abdominal CT scan finding on 84 months after operation has vanished swelling paraaortic lymph nodes.



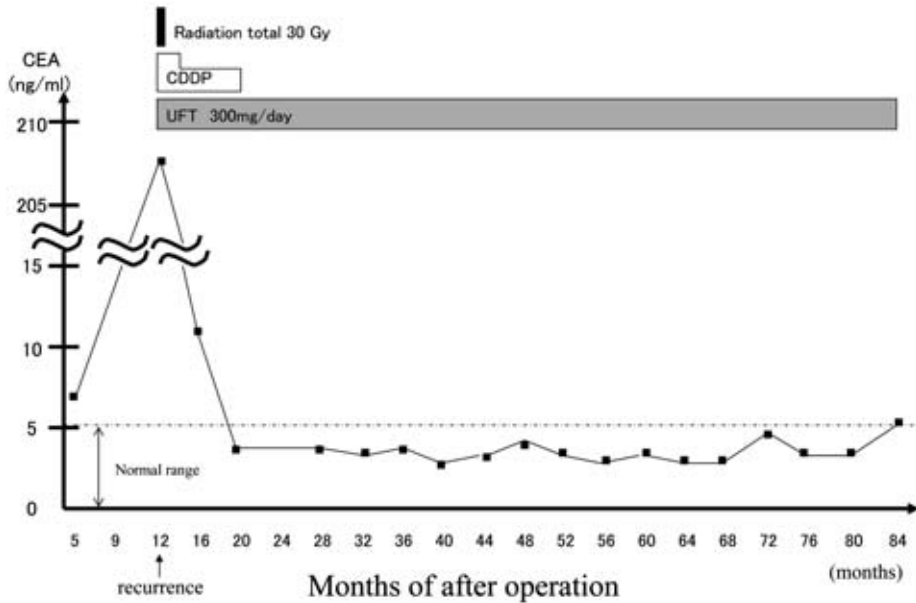
また、TS-1, CPT-11, Paclitaxel などの新しい抗癌剤の開発により、根治できる胃癌が増えてきている。しかしながら、再発性胃癌に対しては有効な治療法がまだ確立されておらず、根治が難しいのが現状である。

今日、胃癌に対する化学療法として標準とされている 5-FU/CDDP (以下、FP) 療法では、Kim ら¹⁾によって施行された進行胃癌症例を対象とした第3相臨床試験、および Ohtsu ら²⁾によって施行された切除不能・再発胃癌症例を対象とした第3相臨床試験で、奏効率は 34~51% である。また、効果持続と副作用軽減を目的として、本邦で開発された low dose FP 療法においても、進行・再発胃癌症例を対象としての奏効率は 41.1~65.9% と報告^{3,4)}されている。しかしながら、その 50% 生存期間は 249 日と 1 年に達せず、1 年生存率は 33.7%、2 年生存率は 19.7%⁴⁾と、長期生存が困難であることを示している。

近年、前述のように TS-1, CPT-11, Paclitaxel などの新しい抗癌剤が開発され、実際の臨床でも使用されてきている。切除不能・再発胃癌を対象とした TS-1 の後期臨床第 II 相試験⁵⁾では奏効率が 49% (25/51) であり、また CPT-11+TS-1, CPT-11+CDDP, TS-1+Paclitaxel などの併用療法なども現在臨床試験が行われており、切除不能進行・再発胃癌に対する CPT-11+TS-1 併用 I/II 相臨床試験⁶⁾では奏効率が 50% (12/24)、生存期間中央値 423 日、1 年生存率 62% であった。このように、新しい抗癌剤の併用療法は生存期間や生存率の向上をもたらす可能性があり、今後臨床試験の結果が期待される。

一方、Macdonald ら⁷⁾は胃癌切除可能例における術後補助療法において、5-FU+Leucovorin+放射線照射を行う放射線化学療法追加群と手術単独群とを比較検討している。生存期間中央値は放射線化学療法追加群 36 か月、手術単独群 27 か月

Fig. 4 Change of CEA level and clinical course.



であり, 3年生存率は放射線化学療法追加群 50%, 手術単独群 41% であり放射線化学療法追加群のほうが予後が良好であったと報告している。

放射線による細胞致死作用の機構として最も重要なのは, DNA 損傷による 2 本鎖切断であるとされており, 2 本鎖切断の修復ができないことによる分裂死, または細胞周期の進行の停止およびアポトーシスの誘発が細胞致死を起こすとされている⁸⁾。

放射線療法と化学療法の併用の意義として, 浜本ら⁹⁾は①化学療法の全身的投与により遠隔転移巣を制御し, 局所治療として放射線治療を用いるなどお互いを相補的に用いることができる。②化学療法と放射線治療の副作用が異なる場合, おのおの副作用を増大させることなく併用することが可能である。③化学療法が放射線の増感剤としてその効果を高め, 逆に放射線照射が癌細胞の細胞膜に作用して抗癌剤の膜透過性を亢進し化学療法の有効性を高めることなどをあげている。

今回, 放射線化学療法の抗癌剤として CDDP を使用した。CDDP は副作用として腎毒性が指摘されており, 腎不全予防として hydration が施行

されている。しかし, 1 回投与量が 10mg であれば腎障害などが発症しにくく, また hydration が不要で, 外来でも施行可能であるとされている¹⁰⁾。本症例では 5mg/日の時には軽度の白血球減少, 3mg/日の時には軽度の腎障害を認めた。本来であれば副作用の発生がほとんど認められない投与量であるが, 放射線療法と化学療法の相乗効果により, 有効性ととも副作用の面でも, 増幅されたのではないかと考えられる。

放射線療法と化学療法の併用である放射線化学療法は主に局所コントロールが治療成績を左右し, また外科切除で機能および quality of life が著しく妨げられるとされる頭頸部癌・食道癌・直腸癌・子宮癌などの症例で使用されている。しかし, 本邦では胃癌に対して, 放射線療法は従来あまり積極的に行われてこなかった。その理由としては, 腺癌である胃癌は一般的に放射線感受性が低く, 周囲に小腸などの放射線耐用性の低い臓器があるためである。さらに転移の形式としては腹膜播種が多く, 局所療法としての放射線療法は適応になりにくかったと考えられる¹¹⁾。しかし, リンパ節¹²⁾や吻合部再発¹³⁾などの局所再発に対しては放射線

療法は有効であるとの報告があり、特にリンパ節転移に関しては、西島ら¹⁴⁾が大動脈周囲リンパ節転移、および再発リンパ節転移に対して放射線療法を施行し、60%の症例で腫瘍の縮小を認めたと報告している。また二宮ら¹⁵⁾は、大動脈周囲リンパ節転移、および Virchow リンパ節転移に対して放射線療法を施行し、CRが得られた2症例を報告している。本症例のように傍大動脈リンパ節のみの転移という局所再発例においては、局所再発制御としての放射線療法と全身的治療としての化学療法、および化学療法と放射線療法の互いの相乗効果もあって非常に有効であり、よい適応であると考えられた。

今度、さらに新しい抗癌剤の開発や多剤併用療法の臨床試験が進み、再発性胃癌の根治性も上昇してくると考えられるが、本症例のように局所再発例の場合、化学療法に放射線療法を併用した放射線化学療法はよい適応であり、考慮されるべき治療法である。

文 献

- Kim NK, Park YS, Heo DS et al : A Phase III randomized study of 5-fluorouracil, and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric-cancer. *Cancer* **15** : 3813—3818, 1993
- Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K et al : Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer ; the Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 9205). *J Clin Oncol* **21** : 54—59, 2003
- 山下好人, 大平雅一, 曾和融生ほか : 進行・再発胃癌に対する Low-Dose FP 療法. *癌と化療* **26** : 1548—1553, 1999
- 辻 晃仁, 森田荘二郎, 堀見忠司ほか : 手術不能進行および再発胃癌に対する低用量 CDDP・5-FU 療法の検討. *癌と化療* **26** : 933—938, 1999
- Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N et al : Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0, 4 M gimestat-1 M atastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* **34** : 1715—1720, 1998
- 藤谷和正, 滝内比呂也, 植原啓之ほか : 切除不能進行・再発胃癌に対する CPT-11 + TS-1 併用 I/II 相臨床試験. *癌の臨* **49** : 605—609, 2003
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al : Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* **345** : 725—730, 2001
- 酒井一夫 : 放射線化学療法を生物学的見地から見ると. *癌の臨* **46** : 286—289, 2000
- 浜本康夫, 大津 敦, 伊藤芳紀ほか : 放射線化学療法. *最新医* **56** : 721—737, 2001
- 矢野修也, 二宮基樹, 佐々木寛ほか : T3 (SE), T4 (SI) 進行胃癌に対する CDDP 少量反復腹腔内予防的投与の効果について. *癌と化療* **31** : 1720—1722, 2004
- 藤原義之, 宮田博志, 瀧口修司ほか : 進行再発胃癌に対し化学療法に放射線療法を併用した2症例について. *癌と化療* **31** : 1876—1878, 2004
- 石山元太郎, 石津寛之, 近藤征文ほか : 大腸癌術後 Virchow 再発に対して放射線化学療法が奏効した1例. *日本大腸肛門病会誌* **56** : 147—150, 2003
- 森 雅一, 古川正人, 中田俊則ほか : 放射線治療が著効を呈した再発胃癌の1例. *癌の臨* **36** : 1031—1034, 1990
- 西島弘二, 湊屋 剛, 伊藤 博ほか : 胃癌大動脈周囲リンパ節転移および術後リンパ節再発に対する放射線治療の意義. *癌と化療* **31** : 1351—1355, 2004
- 二宮基樹, 佐々木寛, 池田俊行ほか : 胃癌根治術後の遠隔リンパ節転移に対して放射線治療が有効であった2症例. *癌と化療* **29** : 2085—2088, 2002

A Case of Recurrence of Gastric Cancer Undergone Radiochemotherapy Persisting for Six Years with Complete Response

Masakazu Fujii, Motonori Okino, Kentaro Fujioka,
Katsuyuki Yamashita and Kimikazu Hamano*

Department of Surgery, Onoda City Hospital
First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine*

A 67-year-old man undergoing a routine physical examination. In November, 1997 was found in a gastroscopic examination to have stomach cancer when a Borrmann type II tumor was found at the major curvature of the lower gastric corpus, for which the man underwent distal partial gastrectomy D2 dissection, and Billroth II reconstruction on January, 1998. The lesion was classified as mp, n2, H0, P0, stage IIIA. Following surgery, he was treated with 300mg/day of UFT via the oral route. CT conducted one year after surgery revealed hypertrophic paraaortic lymph nodes 30×25mm. CEA had risen to 207.2ng/dl. Under a diagnosis of recurrent gastric cancer, he was admitted on February, 1999, for radiochemotherapy. A total radiation dosage of 30Gy was applied simultaneously with the administration of low-dose CDDP + UFT. CT after one and a half month on admission showed that PR had been achieved. On June, 1999, CEA was negative and his lymph nodes were not evident on CT, leading us to conclude that CR had been achieved, a condition that has been maintained for the 6 years up to the present. Radiochemotherapy using CDDP was indicated because of local recurrence in this case.

Key words : radiochemotherapy, ascites by peritonitis carcinomatous, paraaortic lymph node metastasis

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 49—54, 2006]

Reprint requests : Masakazu Fujii Department of Surgery, Onoda City Hospital
1863-1 Higashitakatamari, Onoda, 756-0094 JAPAN

Accepted : June 22, 2005