

症例報告

CDDP 腹腔内投与 + TS-1 併用療法により癌性腹水が消失した 進行性胃癌の 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 66 歳の男性で, 約 10kg の体重減少, 腹痛で当院を受診した。腹部 CT で腹水貯留と腹部大動脈周囲リンパ節の腫脹を認め, 直腸診でダグラス窩に腫瘤を認めた。胃内視鏡検査では, 丈の低い隆起性病変を認め, 病理組織では Group V であった。癌性腹膜炎を伴う進行性胃癌と診断され, 腹水コントロールを目的として, 腹腔内リザーバー留置術が施行された。術後, CDDP 100mg が週 1 回, 計 3 回腹腔内投与された。TS-1 (120mg/day) の投与法は, 2 週間内服, 1 週間休薬を 1 クールとした。投与開始後, 最高 3,316ng/ml あった CEA の値はすみやかに下降し, 腹水も消失した。直腸診での Schnitzler 転移は陰性化し, 腹部 CT 上の腹部大動脈周囲リンパ節転移も消失した。胃内視鏡検査でも癌病変の著しい縮小を認めた。治療開始 1 年 10 か月後の現在でも, CR は継続しており, 患者は外来化学療法で良好な QOL を保っている。

はじめに

診断技術の発達や, 抗癌剤の新規開発に伴って, 早期発見・治療を行い, 根治できる胃癌が増加してきているが, 一方で, 癌性腹水を伴う癌性腹膜炎症例は, ほとんどが切除不能胃癌であり, 予後は不良である。今回, 我々は CDDP 腹腔内投与 + TS-1 併用療法により癌性腹水が消失し, 約 1 年 10 か月後の現在も, 通常の日常生活を送っている, 癌性腹膜炎を伴う進行性胃癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例: 66 歳, 男性

主訴: 左側腹部痛

現病歴: 平成 15 年 5 月より左側腹部痛が出現し, 体重は 1 か月の間に約 10kg 減少した。左側腹部痛が増悪してきたため, 平成 15 年 6 月初旬に, 当院救急外来を受診した。

既往歴: 肝機能障害があり, 近医で経過観察中。

生活歴: タバコを 15 本/日, 焼酎を 2 合/日。

家族歴: 父親が胃癌で死亡。

血液生化学検査: 貧血は認めなかった。肝・腎機能は正常値であった。ALP 345IU/l, γ -GTP 281 IU/l と, 胆道系酵素の軽度上昇を認めたが T-bil 値は正常であった。腫瘍マーカーである CEA が 1,980ng/ml と著しく上昇していた。

胸・腹部 X 線単純写真: 特記すべき事項なし。

腹部超音波検査: 肝臓は表面やや不整で, 辺縁が鈍であり, 内部エコー像も不均一で, 肝硬変像を呈していた。また, 上腹部を中心に中等量の腹水を認めた。

胃透視検査: 噴門部直下から胃角部分にかけて不整像を呈する隆起性病変を認めた。また, 立位と仰臥位で胃角の高さに変化がなく進行性胃癌で, 後腹膜浸潤の可能性が示唆された (Fig. 1a, b)。

胃内視鏡検査: 噴門部直下から胃角にかけて, 後壁を中心に凹凸不整の, 広範囲の丈の低い隆起性病変を認め, 5 型の胃癌と診断された。病理組織学的検査では, Group V であった (Fig. 2a, b)。

CT: 腹腔内に大量の腹水を認めた。明らかな胃壁の肥厚などは認められなかったが, 腹部大動脈

<2005 年 7 月 27 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 lesser curvature side of lower gastric body from cardia to angle. a: Filling picture on standing position. Angle level is on L1. b: Filling picture on spine position. Angle level is on L1. c: Filling picture on standing position. Angle level is on L2. d: Filling picture on spine position. Angle level is on L1.

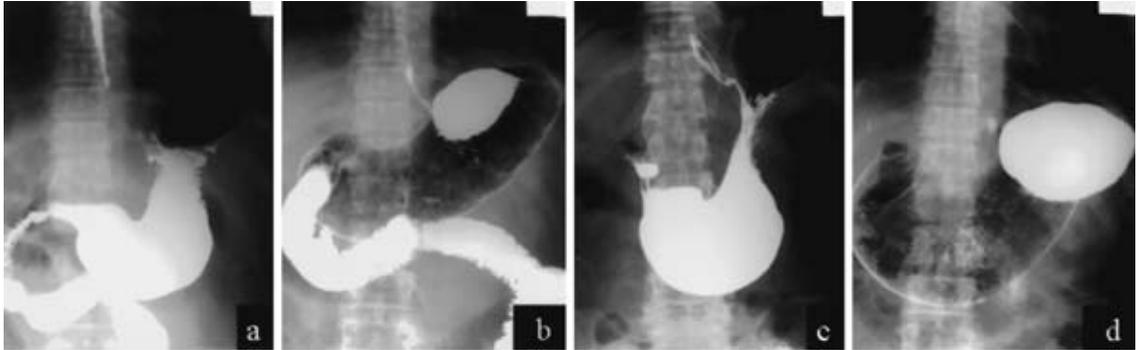
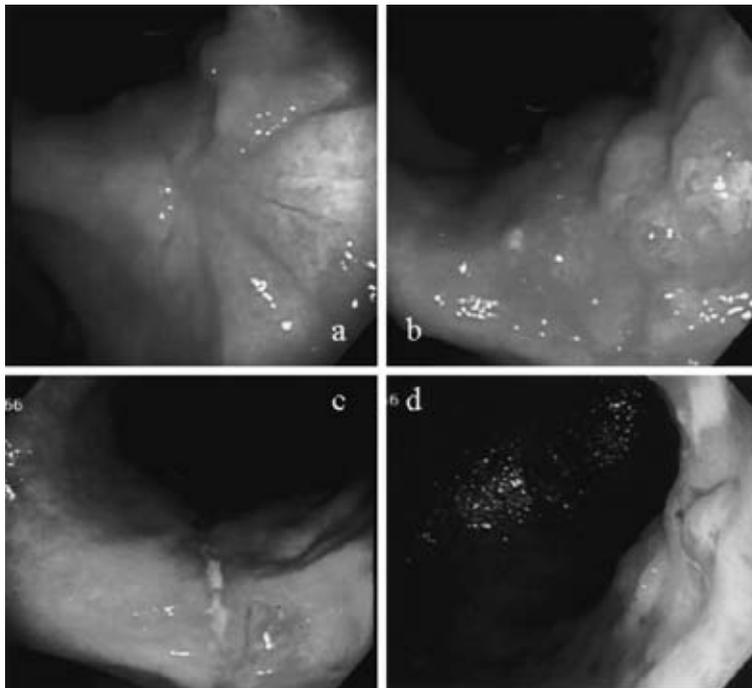


Fig. 2 a, b: Endoscopic findings reveal the type V tumor on lesser curvature side from cardia to angle. c, d: Endoscopic findings reveal the decrement of the tumor.



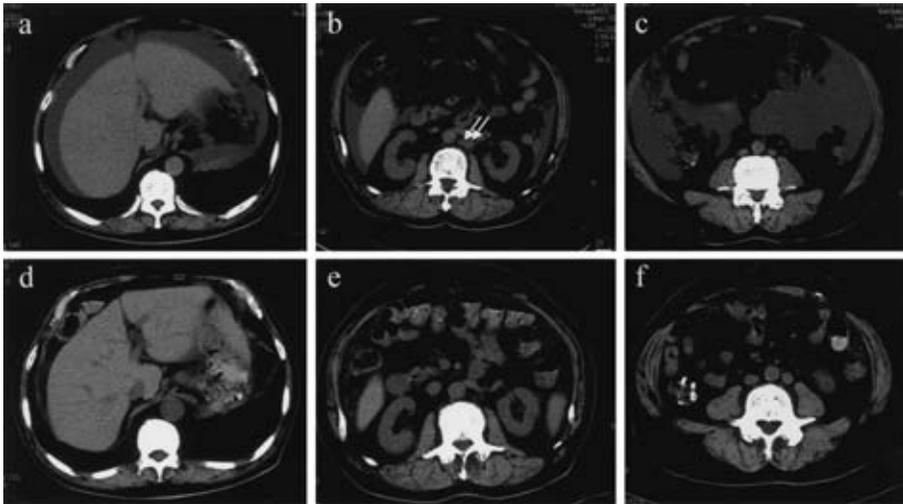
周囲リンパ節に腫脹を認め、リンパ節転移と考えられた (Fig. 3a~c).

直腸指診：直腸の0時の方向を中心に、硬結

節・圧痛を認め、ダグラス窩への播種と考えられた。

外科入院後経過：平成15年6月下旬に、外科に

Fig. 3 a, b, c : Abdominal CT scan finding before operation reveals much ascites and swelling lymph nodes. (↑ ↑) d, e, f : Abdominal CT scan finding on 3 months after operation reveals decrement of ascites and vanishes swelling lymph nodes.



入院した。入院時の体重は84.1kgであった。入院時のCEAは3,316ng/mlと、短期間で急上昇していた。食事はほとんど摂取できず、高カロリー輸液を施行した。疼痛コントロールのため、デュロテップパッチ[®]を使用した。腹水を一部穿刺し、細胞診に提出したところ、class Vであり、癌性腹膜炎による腹水貯留と診断された。ラシックス[®]を使用して、腹水のコントロールを行っていたが、コントロール困難であったため、入院後8日目に腹腔穿刺を行い、6,200mlの漿液性腹水を排液した。排液後の体重は78.7kgとなった。入院後11日目にも再度腹腔穿刺を行い、2,500mlの漿液性腹水を排液した (Fig. 4)。

手術所見：入院後14日目に、腹水の排液および抗癌剤の腹腔内投与のため、腹腔内リザーバー留置術を施行した。腹腔内を検索すると、腹膜には多数の結節があり、腹膜播種を認めた。また、大網と腸管が癌の播種のため一塊となっていた。ダグラス窩にリザーバーチューブを挿入留置した。同時に3,500mlの漿液性腹水を排液した。

術後経過-1：術翌日からTS-1の内服(120mg/日、2週間投薬・1週間休薬を1クール)を開始した。またリザーバーからのCDDP 100mgの腹腔内

投与を、術後6・14・22日の計3回施行した。術後22日目にCDDP投与前に行ったりザーバーからの腹水排液の後、腹水貯留を認めなくなったため、リザーバーからの腹腔穿刺は施行していない (Fig. 4)。

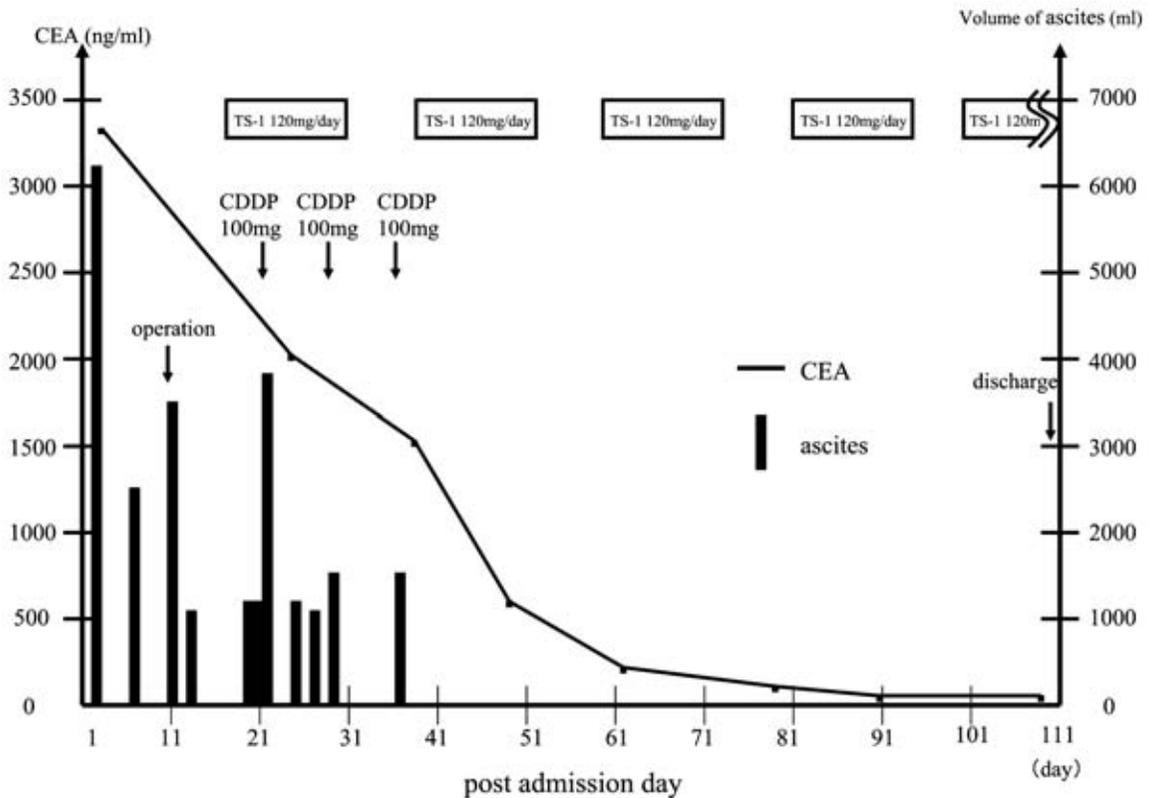
術後胃透視検査：胃角部後壁よりに粘膜集中像・結節隆起性病変を認めるものの、著しい縮小傾向を認めた (Fig. 1c, d)。

術後胃内視鏡検査：胃体上部から胃角にかけて、小彎後壁よりに、不整形の縦走潰瘍を認めた。潰瘍部分の病理組織学的検査はGroup Iであった。入院前に認められた隆起性病変は、著しい縮小傾向を認めた (Fig. 2c, d)。

術後CT：腹水の量は微量となり、また入院前に認められた腹部大動脈周囲リンパ節の腫脹は、有意なものは認められなくなった (Fig. 3d~f)。

術後経過-2：TS-1の内服5クール施行中の平成15年10月上旬には、CEAが13.9ng/mlと著しく減少した。また、食事も以前とほぼ同量摂取可能となり、体重も約74kgで推移するようになった。直腸指診でも、直腸の0時の方向に認めた、硬結節・圧痛は消失し、ダグラス窩への播種が消失したと考えられた。平成15年10月中旬に退院

Fig. 4 Clinical course in admission. CEA level, volume of ascites, and regimen of chemotherapy.



し、外来で TS-1 の内服を継続することとした (Fig. 4)。

退院後経過：退院後も TS-1 の内服を継続しており、CEA が 6ng/ml 台を推移していたが、平成 16 年 3 月の CEA が 30.7ng/ml と上昇しており、TS-1 の内服に CPT-11 を追加することとし、TS-1 の内服を 120mg/日、2 週間投薬・2 週間休薬を 1 ケールとし、TS-1 の内服 1 日目 (Day-1) と TS-1 の休薬 1 日目 (Day-15) に CPT-11 100mg の点滴静注を開始した。腹水の増加は認めず、平成 16 年 5 月には CEA が 168.76ng/ml であったが、平成 16 年 10 月には CEA が 18.79ng/ml に低下した。しかし、平成 16 年 11 月から CEA の再上昇を来たしてきたため、平成 17 年 3 月から CPT-11 の点滴静注を 150mg に増量した。現在 CEA の値は上昇が停止し、120ng/ml 前後で推移している (Fig. 5)。平成 17 年 6 月の腹部 CT でも、退院前の

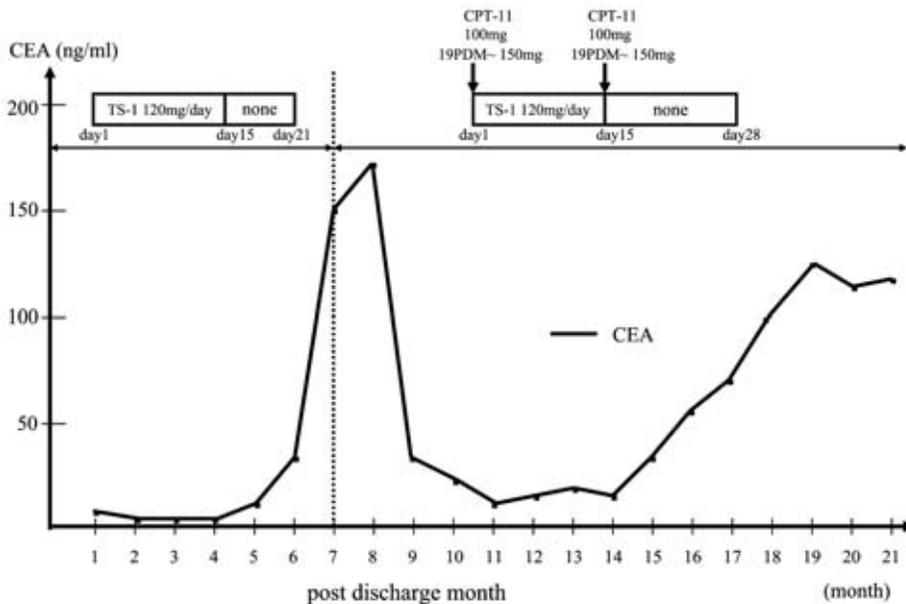
腹部 CT (Fig. 3d~f) と同様に、腹部大動脈周囲リンパ節の腫脹や、新たな転移巣の出現は認めない。

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、また TS-1、CPT-11 などの抗癌剤の新規開発に伴って、根治できる胃癌が増加してきている。しかしながら、癌性腹水を伴う癌性腹膜炎症例は、ほとんどが切除不能胃癌であり、予後は不良である。

従来、胃癌の化学療法は FP 療法が主流であり、進行胃癌症例を対象として、奏効率は 51% (28/55) と報告されている¹⁾。しかし、手術不能の進行および再発胃癌症例に対しては、50% 生存期間 249 日、1 年生存率 33.7%、2 年生存率は 19.7% と、長期生存が困難であることを示している²⁾。特に癌性腹水を伴う癌性腹膜炎症例は、進行末期の状態

Fig. 5 Clinical course after discharge. CEA level and regimen of chemotherapy.



であり、標準的化学療法も存在しない。腹水貯留による患者の苦痛は著しく、利尿剤投与や腹腔穿刺で排液を行っても、すぐに再び腹水が貯留する。また、脱水、電解質異常、低蛋白血症などが引き起こされやすく、患者のQOLは著しく損なわれる。

CDDPは静脈内投与を主体として用いられてきたが、近年、癌性腹膜炎に対するCDDPの腹腔内投与が施行されるようになって来た。CDDPの腹腔内投与の意義として、抗腫瘍効果を示すfreeCDDPが、腹腔内において長時間高濃度に維持され、直接作用することが可能である³⁾。また、腹膜を通して血中にも高濃度に移行し、血行を介して抗腫瘍効果を発揮する⁴⁾。CDDPの抗腫瘍効果は、CDDPの血中濃度時間曲面下面積(AUC)に依存するとされている。太田らは、CDDPを腹腔内投与した場合、同量のCDDPを動脈内・静脈内投与したときよりも、AUCは有意に高値であったと述べている⁵⁾。このことから、CDDPの腹腔内投与は癌性腹膜炎による癌性腹水のコントロールに有効であると考えられる。

一方、CDDPの副作用である消化器障害は、

CDDPの最高血中濃度(Cmax)に依存するといわれており、CDDPを腹腔内投与した場合、同量のCDDPを静脈内投与したときよりもCmaxは有意に低く、動脈内投与したときよりもCmaxは低い傾向にあった。このため、悪心・嘔吐などの消化器障害は、腹腔内投与のほうが起こりにくいと考えられる。しかし、CDDPの最も注意しなければならない副作用である腎障害に関しては、腎臓へのCDDPの蓄積性は、腹腔内投与・静脈内投与の両者間で差が見られないといわれており⁶⁾、CDDPの腹腔内投与でも静脈内投与と同様に腎障害を来すことがあり、予防的にhydrationの必要がある。本症例もCDDPの腹腔内投与前に2,000ml、投与後に2,000mlのhydrationを行った。hydrationの必要がある場合は、入院でしか施行することが不可能であるため、副作用軽減のためにlow dose CDDPの腹腔内投与が施行されるようになって来た⁷⁾。

CDDPは1回投与量が10mgまでであると腎障害などが発症しにくいとされており、またhydrationが不要であるため、外来でも施行可能である⁸⁾。low dose CDDPの腹腔内反復投与がQOL

の向上およびPSの改善に有効であったとの報告⁸⁾はあるものの、有効性に関しては、これから検討をしていく必要があると考える。いずれにしても、癌性腹膜炎による癌性腹水貯留の改善には、CDDPの腹腔内投与が有効であると考えられる。

腹水排液と抗癌剤の腹腔内投与を行うに際しては、腹腔内リザーバーを留置しておくことと非常に簡便に施行できる。High riskの症例であっても、腹腔内リザーバー留置は局所麻酔のみで施行できるため、非常に有効であると考えられる。

近年、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。特にTS-1は経口投与という点で利便性があり、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⁹⁾では、奏効率が49%(25/51)と高く、grade3以上の副作用発現率は5.5%¹⁰⁾と低いことから、進行・再発胃癌に対してよく使用されている。また、TS-1はTS-1+CDDP、TS-1+CPT-11、TS-1+Paclitaxelなどの多剤併用療法などについても、現在臨床試験が行われている。本症例も、治療開始前最高3,316ng/mlあったCEAの値が、TS-1内服を開始して4か月で5.4ng/mlまで低下し、CT上でも腹部大動脈周囲リンパ節の有意な腫脹は認めなくなるなど著効していた。しかし、TS-1の内服開始7か月後から、再びCEAの上昇を認めたため、CPT-11との多剤併用療法を行い、再度改善傾向を示した。このように、TS-1

1剤で再燃してきた場合は、CPT-11やPaclitaxelを併用するなどして、治療効果を増強させることも可能である。また、CDDPの静脈内投与だけでなく、癌性腹水貯留の症例にはCDDPの腹腔

内投与を行うことにより、腫瘍と癌性腹水の減量・消失の両面に対して、効果を期待することができる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 北上英彦, 横山和之, 村川力彦ほか : BMR併用CDDPの腹腔内投与により胃癌術後癌性腹水の消失した1例. *北海道外科誌* **44** : 31—35, 1999
- 4) 東風 貢, 藤井雅志, 高野靖吾ほか : 胃癌補助療法としてのCisplatin腹腔内投与における生体内薬物動態の解析. *癌と化療* **22** : 1535—1537, 1995
- 5) 太田恵一郎, 中島聰徳, 岩井重富 : 胃癌におけるCisplatin腹腔内投与時の薬物動態に関する検討. *日大医誌* **59** : 298—301, 2000
- 6) Sekiya S, Iwasawa H, Takamizawa H : Comparison of the intraperitoneal and intravenous routes of cisplatin administration in an advanced ovarian cancer model of the rat. *Am J Obstet Gynecol* **153** : 106—111, 1985
- 7) 二宮基樹, 佐々木寛, 矢野修也ほか : 胃癌腹膜播種症例に対する少量CDDP反復腹腔内投与の意義. *癌と化療* **31** : 1717—1719, 2004
- 8) 中川昌浩, 二宮基樹, 藤田勲生ほか : 癌性腹水合併胃癌症例に対するLow-DoseCDDP腹腔内反復投与の検討. *癌と化療* **29** : 2346—2349, 2002
- 9) 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
- 10) 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経口抗がん剤TS-1の有効性と

安全性. 癌と化療 30 : 1297—1301, 2003

**A Case of Advanced Gastric Cancer with Carcinomatous Ascites Successfully
Treated with Intraperitoneal Administration of CDDP and TS-1**

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 66-year-old man who had lost about 10kg, and reported abdominal pain was found in CT of the abdomen to have much ascitic and paraaortic lymph node swelling. Digital examination showed a tumor at Douglas' pouch. Based on gastroscopy, the pathology was Group V and a diagnosis of type 5 advanced gastric cancer was given. He was diagnosed with peritonitis carcinomatosa. To control ascites, a reservoir was implanted in subcutaneous tissue. Following surgery, CDDP was administered at a dose of 100mg/week for 3 weeks. This was combined with oral administration of TS-1 (each course consisting of 120mg/day for 2 weeks, with one week of drug withdrawal). CEA was 3,316ng/ml at peak, and decreased and ascites were vanished. Schnitzler' s metastasis recognized by digital examination, and paraaortic lymph node metastasis disappeared. A gastroscopic examination indicated that the cancer had decreased. It was concluded that CR had been achieved and this condition was maintained for 22 months by ambulant chemotherapy without sacrificing high quality of life.

Key words : intraperitoneal administration, carcinomatous ascites, cisplatin

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 189—195, 2006]

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

Accepted : July 27, 2005