

症例報告

TS-1・CDDPを用いた術前化学療法により根治手術を施行しえた門脈腫瘍塞栓合併胃癌の1例

国保成東病院外科, 千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学*

上里 昌也 篠原 靖志 坪 尚武
鈴木 理之 加野 将之 千葉 聡
佐藤 治夫 坂本 昭雄 落合 武徳*

症例は51歳の男性で, 食欲不振と体重減少を主訴に当科を受診した. 上部消化管内視鏡検査で, 胃体上部大彎に径3cm大の1型腫瘍を認めた. また, 腹部血管造影検査とCTで, 門脈本幹内に陰影欠損とNo. 8, 12リンパ節の腫大を認めた. 門脈腫瘍塞栓, リンパ節転移を伴う進行胃癌の診断にて術前化学療法を施行した. TS-1 100mg/body/dayを2週間投与し2週間休業, CDDPは100mg/bodyを8日目に点滴静注し, これを1コースとした. 副作用は軽度の骨髄抑制のみであった. 4コース終了時に門脈腫瘍塞栓は消失し, 腫大したリンパ節もみられず, 幽門側胃切除術を施行した. 病理組織学的検査所見では癌細胞を原発巣のみに認め, リンパ節転移を認めず, 治癒切除を施行できたと判断した. 術後1年経過し, CT上再発なく外来でTS-1による化学療法を継続している. 門脈腫瘍塞栓を伴う進行胃癌に対して根治手術は難しいが, TS-1・CDDP併用術前化学療法の有効性を示した1例と考え報告する.

はじめに

近年, 高度の進行・再発胃癌で治癒切除が困難な症例に対し, TS-1・CDDP併用による術前化学療法を行いdown stagingの後, 手術を施行しうる報告がみられる^{1)~3)}. 今回, 我々は門脈腫瘍塞栓を伴う進行胃癌に対し, 術前化学療法を施行後, 治癒切除が可能となった1例を経験したので報告する.

症 例

患者: 51歳, 男性

主訴: 食欲不振, 体重減少

家族歴: 特記すべきことなし.

既往歴: 48歳時, 虫垂炎にて虫垂切除術.

現病歴: 2004年5月頃から食欲不振と体重減少(-5kg/4か月)を自覚した. 9月, 当科を受診し精査目的に入院した.

入院時現症: 身長168cm, 体重51kg. 胸部および腹部所見に異常を認めなかった.

入院時血液生化学検査: 血液検査に異常なし. AST 61IU/l, LDH 272IU/l, ALP 461IU/l, γ GTP 825IU/l, T-Bil 1.3IU/l, AMY 149IU/l, リパーゼ 205IU/l /37°C, エラスターゼ 11,600 ng/dl と肝臓機能に異常を認めた. 腫瘍マーカーは, CEAのみ8.8ng/ml (≤ 5.0 ng/ml)と高値であった.

膵炎を伴っていると判断し, 中心静脈栄養管理の下, メシル酸ガベキサート 600mg/dayを投与しつつ精査を行った.

腹部超音波検査: 膵頭部は腫大し, 門脈内に軽度高エコー像を認めた (Fig. 1). 胆嚢内には音響陰影陽性の小結石を多数認めた.

腹部造影CT: 膵頭部は全体的に腫大するも明らかな腫瘍はみられず (Fig. 2a). 門脈本幹内に陰影欠損と, No. 8, 12リンパ節の腫大を認めた (Fig. 2b).

腹部血管造影検査: 門脈相で門脈本幹内に長径約8cmの陰影欠損を認めた (Fig. 3a).

内視鏡的逆行性膵胆管造影検査: 胆管, 膵管像

<2006年2月22日受理>別刷請求先: 上里 昌也
〒289-1326 山武市成東167 国保成東病院外科

Fig. 1 High echoic lesion was showed in portal vein (arrow).



に異常なし。

上部消化管造影 X 線検査：胃体部大彎の伸展不良。

上部消化管内視鏡検査：胃体上部大彎に径 3 cm 大の 1 型腫瘍あり。また、腫瘍に向かう襞の発赤や腫大を認め、送気下伸展不良であった (Fig. 4a)。生検にて poorly differentiated adenocarcinoma と診断された。

入院後の経過：以上より、門脈腫瘍塞栓、リンパ節転移を伴う進行胃癌 (cT2, cN3, cH0, cM1 (OTH), cStage IV) の診断となった。また、睪炎の原因は胆石によるものと考えられ、生化学検査で睪炎の改善を確認した。患者に十分なインフォームド・コンセントを行ったうえで TS-1・CDDP 併用による術前化学療法を施行した。投与方法は、TS-1 100mg/body/day を 2 週間経口投与し 2 週間休薬、CDDP は 100mg/body を 8 日目に 2 時間で点滴静注し、これを 1 コースとした。副作用のないことを確認しながら計 4 コースを施行した (Fig. 5)。2 コース終了時点の腹部 CT で、門脈

腫瘍塞栓は縮小傾向を示し、4 コース終了時の腹部血管造影検査と CT で門脈腫瘍塞栓は消失し、腫大したリンパ節もみられず (Fig. 2c, 3b)。上部消化管内視鏡検査では、腫瘍自体に著変はなく生検でも癌細胞は検出されたが、襞の腫大は消失していた (Fig. 4b)。CEA は 6.2ng/ml と低下した。治癒切除可能と考え、4 コース終了後 26 日目に手術を施行した。

手術所見：腫瘍は胃体上部大彎に触知するも漿膜面は正常で、No.8a, 16b1 int リンパ節の術中迅速病理診断で陰性と診断された。術前に No.12 とされたリンパ節は No.6 として確認され、他のリンパ節にも転移を認めなかった。幽門側胃切除術、胆嚢摘出術、リンパ節郭清術 (No. 16b1int を含む D2 郭清)、ビルロート I 法再建を施行した。

摘出標本所見：胃体上部大彎に径 25×35mm の 1 型病変を認めた (Fig. 6a)。

病理組織学的検査所見：Tubular adenocarcinoma, moderately differentiated type (tub2), mp, ly1, v2。主腫瘍では癌細胞の細胞質空胞形成と好酸性化を認めた (Fig. 6b)。郭清したリンパ節計 26 個に癌細胞は認めなかった。以上から、胃癌取扱い規約による化学療法効果判定は Grade 1a で、治癒切除が施行できたと考えられた。進行度は pT2, pN0, sH0, sP0, sCY0, Stage Ib であった。

術後経過：一時リンパ瘰となるも、経過は良好で術後 31 日に退院となった。術後補助化学療法として、退院後 19 日より TS-1 100mg/body/day を開始している (2 週間投与 2 週間休薬)。術後 1 年経過し、CEA 11.5ng/ml と高値を認めるが、CT 上再発の兆候なく外来通院中である (Fig. 2d)。

考 察

TS-1 は 5-FU のプロドラッグである tegafur に、5-FU の分解阻害剤と消化管毒性抑制剤を配合した薬剤である⁴⁾⁵⁾。単剤での奏効率が 44.6% と著効したことが示され⁵⁾、注目を浴びるようになった。

これまでは進行胃癌に対し 5-FU を軸としたさまざまな多剤併用化学療法が行われてきたが、奏効率は 30~50%^{6)~9)}であり胃癌治療ガイドライン (2001 年) においても胃癌補助化学療法として現

Fig. 2 a : Enhanced CT scan demonstrated Portal vein thrombus (arrow head). Pancreas head was swollen and tumor was not detected (arrow). b : It also revealed Portal vein thrombus (arrow head) and No.8, 12 lymph nodes (arrow). c : After four courses of chemotherapy, lymph nodes were reduced in size, and the Portal vein thrombus disappeared. d : There was no recurrence on CT for 1 year after surgery.



時点では特定のレジメンを推奨することはできないと記載されている。そんな中、TS-1・CDDP併用療法で奏効率76%と驚異的な数値が報告された¹⁰⁾。多くの施設において進行胃癌、再発胃癌症例に施行され、報告例も見られている¹¹⁾。

術前化学療法 of 目的は大きく二つあると考える。まずは化学療法によって腫瘍を縮小させ、遺

残した原発巣や転移巣を切除することである。次に病理組織学的な効果判定を得ることで、抗癌剤に対する感受性を知ることである。また、術前化学療法に求められることは、効果発現が早くかつ有害事象が少なく、タイミングを逸することなく手術へ移行できることである。

そこで我々は、根治手術困難と考えられる本症

Fig. 3 a : Abdominal angiography revealed a defect of the main portal vein (arrow). b : A defect of the main portal vein disappeared after neoadjuvant chemotherapy.

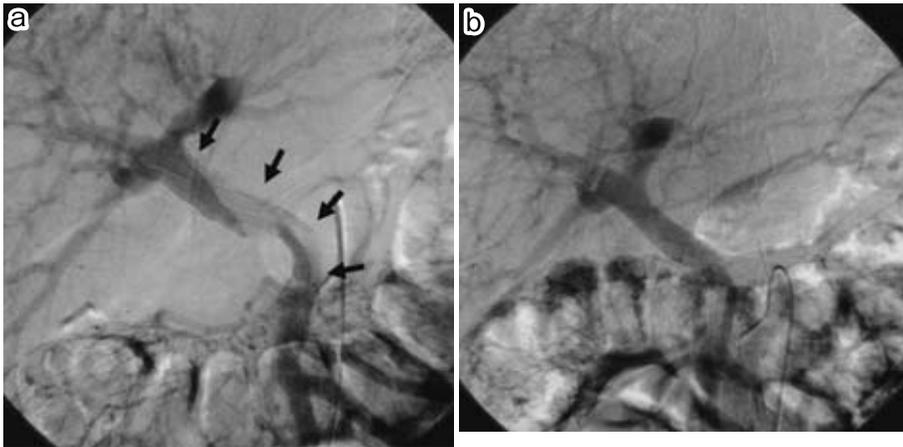
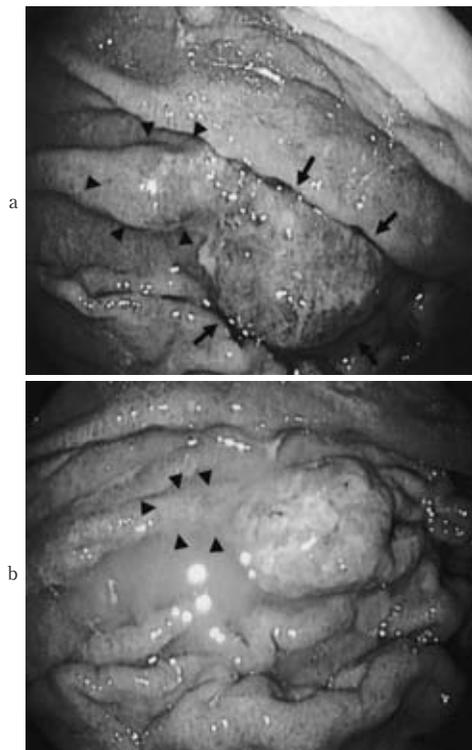


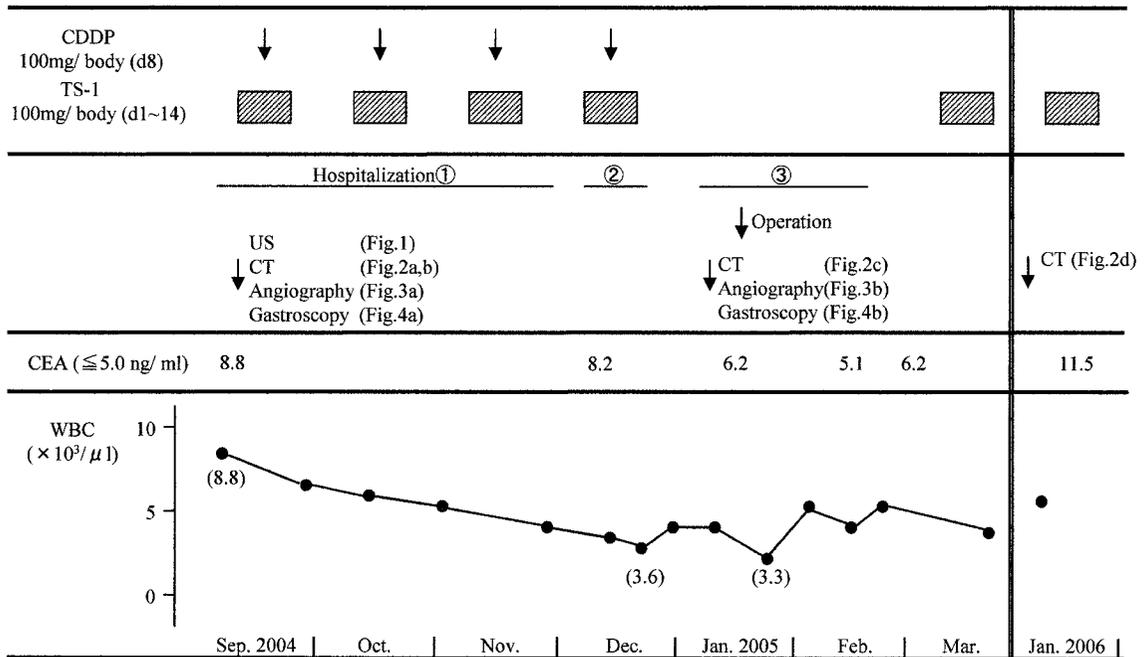
Fig. 4 a : An endoscopic examination revealed a type I cancer in the upper body of the stomach (arrow). And The fold was swollen (arrow head). b : After neoadjuvant chemotherapy, the swollen fold was disappeared (arrow head).



例に対して、TS-1・CDDPを術前に投与した。TS-1投与期間は、多くの施設で3週投与後2週休薬としている¹¹⁾¹²⁾。小泉ら¹¹⁾がTS-1後期臨床第II相試験結果より3週目あたりが副作用の頻発時期とし、また基礎実験からTS-1とCDDPの併用で骨髄毒性が重なることからTS-1の投与期間を21日、CDDPを8日目に投与する検討を行っている。結果は、進行胃癌患者を対象として奏効率73.7%であるがgrade3以上の副作用発現率は白血球減少5%、好中球減少16%、血色素量減少16%など確認された。我々がTS-1を2週投与後2週休薬とした理由は、骨髄抑制などの副作用発現を抑えることと、1クルールの期間を短縮し術前評価を頻回にすることで手術への移行時期を逸しないことを目的にした。本症例の有害事象は、食欲不振や下痢などの自覚症状はなく、骨髄抑制もWBC 3,300/ μ lとGrade1のみであった。効果は、臨床上門脈腫瘍塞栓の消失と、原発巣そしてリンパ節の縮小としてみられた。病理組織学的な評価は、原発巣でGrade1aと考えた。

胃癌に門脈腫瘍塞栓が形成される機序としては、胃癌が直接門脈内に浸潤し形成、肝転移巣から門脈内に浸潤し形成、門脈腫瘍塞栓を併発した肝細胞癌との合併などが考えられている¹³⁾。本症例には肝内腫瘍はなく、術前化学療法で速やかに門脈腫瘍塞栓の消失がみられた。これより単なる

Fig. 5 Clinical course. After four courses of chemotherapy, the operation was done.



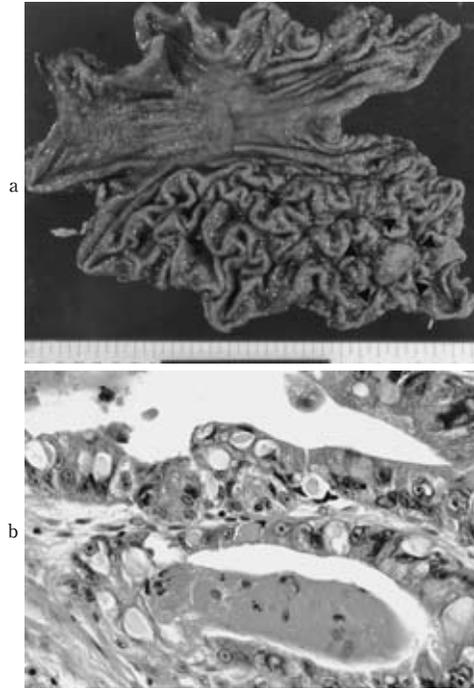
血栓ではなく、胃癌の静脈浸潤から門脈内へ進展した腫瘍塞栓であると判断した。門脈腫瘍塞栓の鑑別法としてドップラー超音波の有用性の報告がある¹⁴⁾¹⁵⁾。塞栓内のドップラー信号が拍動波や逆行性の定常波の時は門脈腫瘍塞栓であるとし、血栓と鑑別ができる。また、胃癌による腫瘍塞栓は塞栓内の超音波像が hypovascular で、肝細胞癌の hypervascular とは異なり、原発巣を推定できる可能性を示唆していることから本症例にも施行していればと思われた。

門脈腫瘍塞栓合併胃癌の本邦報告例は、静岡ら¹⁶⁾の過去20年間の集計で88例とまれであるが、予後は悪い。特に、肝不全になりやすく手術適応になりがたい¹⁷⁾¹⁸⁾。しかし、左上腹部内臓全摘兼門脈腫瘍塞栓除去術や横行結腸合併脾臓十二指腸切除兼門脈切除術などの積極的な拡大手術を推奨する報告^{19)~21)}や、放射線療法が有効であったという報告も散見される²²⁾。医学中央雑誌で1983年から2005年まで「胃癌」、「門脈」をキーワードとして検索したかぎり、門脈腫瘍塞栓合併胃癌症例に化学療法を施行し、腫瘍塞栓が消失した報告

例は3例(症例報告2例²³⁾²⁴⁾、会議録1例²⁵⁾)みられた。そのうち、術前投与は1例²⁵⁾で、手術は本症例同様に幽門側胃切除術となっている。肝転移も1例²⁴⁾みられた。治療内容は、TS-1/CDDP²³⁾(TS-1 120mg/day 3週投2週休、CDDP 90mg/day 8日目投与を1クール)、UFT/CDDP²⁴⁾(UFT 600mg/day 連日投与、CDDP 150mg/day 月1回投与を3クール)、Low dose FP²⁵⁾(5-FU 250mg/day を day 1~7、CDDP 5mg/day を day 1~5 を9クール)である。本症例はTS-1・CDDP併用療法で2例目であるが、術前投与例としては最初の報告と思われた。どのような門脈腫瘍塞栓合併胃癌症例がTS-1・CDDP併用術前化学療法に奏効するかは、症例の蓄積がまたれるところである。そして、化学療法の進歩が目まぐるしい今日、門脈腫瘍塞栓合併胃癌症例に対して化学療法を中心に手術、放射線療法を組み合わせた集学的治療に期待される。

なお、本症例の病理診断に関し、ちば県民保健予防財団がん検診センター 桑原竹一郎先生と国保成東病院 外處幹男様にご指導、ご助言を賜りました。紙上にて感謝いたします。

Fig. 6 a : Resected specimen reveals a type 1 advanced gastric cancer in the upper body of the stomach (arrow head). b : Microscopic finding of the main tumor shows eosinophilic cytoplasm and vacuolation in the cancer cell (H.E.×200).



文 献

- 1) 原 章倫, 原田知明, 恒松一郎ほか: TS-1/CDDP 併用療法が奏効し根治度B摘出手術が可能となった大動脈周囲リンパ節転移陽性胃癌の1例. 癌と化療 29 : 1427—1430, 2002
- 2) 志摩泰生, 堀見忠司, 西岡 豊ほか: 腹膜播種を有する高度進行胃癌にTS-1・CDDP少量併用療法を施行し治癒切除が得られた2例. 癌と化療 30 : 2115—2118, 2003
- 3) 山田育壽子, 久保尚士, 阿古英次ほか: TS-1単独投与後にTS-1・CDDP少量連日併用療法により手術が可能となった再発胃癌の1例. 癌と化療 29 : 131—134, 2002
- 4) Shirasaka T, Shimamoto Y, Fukushima M et al : Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. Anti-cancer Drugs 7 : 548—557, 1996
- 5) 前原喜彦, 杉町圭蔵, 栗原 稔ほか: 新規経口抗癌剤 S-1 の進行消化器癌に対する実際. 癌と化療 26 : 476—485, 1999
- 6) MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV et al : 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. Ann Intern Med 93 : 533—536, 1980
- 7) 太田和雄, 村上 念: MTX・5-FUによるBiochemical Modulation. 癌と化療 14 : 1642—1649, 1987
- 8) 佐治重豊, 相羽恵介, 荒木 宏ほか: 低用量CDDP-5FU療法の現状について. 癌と化療 24 : 1892—1900, 1997
- 9) 赤沢修吾, 中島哲夫, 北川浩文ほか: 多施設共同研究によるl-leucovorin, 5-FU併用療法の進行胃癌に対する後期第II相試験. 日癌治療会誌 30 : 569—583, 1995
- 10) Ohtsu A, Boku N, Nagashima F et al : A phase I/II study of S-1 plus cisplatin (CDDP) in patient (pts) with advanced gastric cancer. Proc ASCO 120 : 165a, 2001
- 11) 小泉和二郎, 田辺 聡, 樋口勝彦ほか: TS-1を含む胃癌の多剤併用療法 胃癌に対するTS-1+CDDP療法. 癌と化療 31 : 1957—1961, 2004
- 12) 丸高雅仁, 村松友義, 村上和春ほか: TS-1・CDDP併用療法が奏効した胃癌リンパ節転移の1症例. 臨と研 80 : 593—595, 2003
- 13) 尾関 豊, 鬼東惇義, 松本興治ほか: 門脈腫瘍塞栓を形成した胃癌の1例. 日消病会誌 85 : 2255—2260, 1988
- 14) 伊藤優子, 川崎俊彦, 岩瀬加代子ほか: 広範な門脈腫瘍塞栓を形成し肝不全で死亡した胃癌の1剖検例. 超音波医 20 : 234—240, 1993
- 15) 古瀬純司, 松谷正一, 有田洋右ほか: 超音波パルスドブラ法を用いた門脈腫瘍塞栓の診断—特に門脈血栓との鑑別における有用性について. 日超音波医会 54 回研究発表会講論集. 1989, p227—228
- 16) 静間 徹, 小幡 裕, 池田郁雄ほか: 広範な門脈腫瘍塞栓を形成したAFP産生胃癌の1例. 東京女医大誌 74 : 285—288, 2004
- 17) 馬場秀夫, 植田直之, 二木元典ほか: TS-1/CDDP療法が著効した進行胃癌の1例. 消内視鏡 16 : 1841—1845, 2004
- 18) 今津浩喜, 落合正宏, 桜井洋一ほか: び慢性肝転移において小細胞癌の組織像を呈した胃癌の1例. 日臨外会誌 64 : 1112—1116, 2003
- 19) 星野光典, 新井一成, 田村清明ほか: 門脈腫瘍塞栓を伴う進行胃癌の1治験例. 日臨外医会誌 51 : 322—326, 1990
- 20) 白部多可史, 中村修三, 安井信隆ほか: 門脈本幹に腫瘍塞栓を形成した胃癌の切除例. 日消外会誌 26 : 1048—1052, 1993
- 21) Furui J, Enjyoji A, Okudaira S et al : Successful surgical treatment of gastric cancer with a tumor thrombus in the portal and splenic veins : report of a case. Surg Today 28 : 1046—1050, 1998
- 22) 岡部春海, 竹内義人, 川瀬友子ほか: 再発胃癌に

- 合併した門脈、脾静脈腫瘍塞栓に対する放射線治療経験. 日本医放会誌 60 : 222, 2000
- 23) 星本相淳, 萩生田純, 五十嵐直喜ほか: TS-1/CDDP 併用療法にて門脈内腫瘍塞栓が消失した進行胃癌の1例. 癌と化療 31 : 1079—1081, 2004
- 24) 山科哲朗, 川西譲児, 秋山真一郎ほか: UFT/

- CDDP 療法が著効した門脈腫瘍塞栓形成進行胃癌の1例. 基礎と臨 25 : 300—304, 1991
- 25) 公家健志, 松崎圭祐, 川野豊一ほか: 術前 Low dose FP 療法が奏効した門脈内腫瘍塞栓を伴う胃癌の一例. 日臨外会誌 61 : 422, 2000

A Case of Advanced Gastric Cancer with Portal Vein Thrombus Responding to TS-1 Plus CDDP Neoadjuvant Chemotherapy

Masaya Uesato, Yasushi Shinohara, Naotake Akutu,
Masashi Suzuki, Masayuki Kano, Satoshi Chiba,
Haruo Satou, Akio Sakamoto and Takenori Ochiai*
Department of Surgery, Narutou Genaral Hospital

Department of Academic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine*

A 51-year-old man admitted for anorexia and weight loss was found in an endoscopic examination to have type 1 cancer in the upper body of the stomach. Abdominal angiography and CT showed a portal vein thrombus and No. 8 and 12 lymph nodes. Since curative surgery was not deemed possible, we started neoadjuvant chemotherapy using TS-1 plus cisplatin (CDDP) for down staging. TS-1 (100mg/body/day) was orally administered for 2 weeks followed by a drug-free 2-week period, and CDDP (100mg/body) was administered intravenously on day 8 as 1 course. The only side effect was mild myelosuppression. After 4 courses of chemotherapy, lymph nodes were reduced in size, and the portal vein thrombus disappeared. Curative distalgastrectomy was then done. Histological change in neoadjuvant chemotherapy was judged to be Grade 1a for the main tumor. No lymph node metastasis was detected. There was no recurrence on CT and TS-1 was continued in the 1 year after surgery. Neoadjuvant chemotherapy using TS-1 plus CDDP is thus effective in advanced gastric cancer with portal vein thrombus.

Key words : TS-1, gastric cancer, portal vein thrombus

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 1480—1486, 2006]

Reprint requests : Masaya Uesato Department of Surgery, Narutou Genaral Hospital
167 Narutou, Sanbu, 289-1326 JAPAN

Accepted : February 22, 2006