

症例報告

Paclitaxelにて complete response が得られた 前治療無効再発胃癌の2例

呉羽総合病院外科

緑川 靖彦 鈴木久美子 中地 健 春日 照彦

症例1は72歳の男性で、幽門側胃切除後肝門部リンパ節腫脹による黄疸、傍大動脈リンパ節腫脹を認め、低用量FP療法、TS-1 80mg内服を行うも奏効せず、Paclitaxel(60mg, 3週投与, 1週休薬)の投与を行ったところ、5か月で complete response (以下, CR)を得た。CR後約半年間 Paclitaxelを投与し、長期にわたりCRを維持したが、Paclitaxel投与中止後約4か月で多発性肝転移を来して不幸な転帰をたどった。症例2は67歳の男性で、胃全摘・脾尾側脾合併切除後、TS-1 80mg, CDDP 10mg/weekの投与をしていたが、多発性肝転移、傍大動脈リンパ節腫脹出現し Paclitaxel (60mg, 3週投与, 1週休薬)の投与を行った。9か月後にはCRが得られた。以後、biweekly投与で約2年7か月間投与を行った。3年以上経過したが現在もCRを維持している。今回、症例1を通して Paclitaxel中止後の何らかの免疫監視機構の破綻などが示唆された。CRが得られた場合でも予後決定臓器への転移では、CR後も1年間は化学療法をすべきと思われた。

はじめに

前治療無効再発胃癌に対して著効を示す例は少ない。最近になり complete response (以下, CR)例が散見されるが^{1)~10)}, CR後の化学療法継続の是非に関する文献的確証がなく、臨床の現場では混乱しているのが現状である。今回、当科で前治療無効再発胃癌に対して、Paclitaxel投与にて2例のCR例が得られたためにその報告をするとともに、症例1ではCR後半年間 Paclitaxel投与を続けたにもかかわらず、中止後急速に肝転移が出現した。この結果もふまえてCR後の化学療法の必要性、有用性についても若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1: 72歳, 男性

経過: 平成12年8月, 進行胃癌に対して幽門側胃切除術を施行した (tub1+pap, T2, N2, M0, stage IIIA)。入院中に低用量FP療法を施行

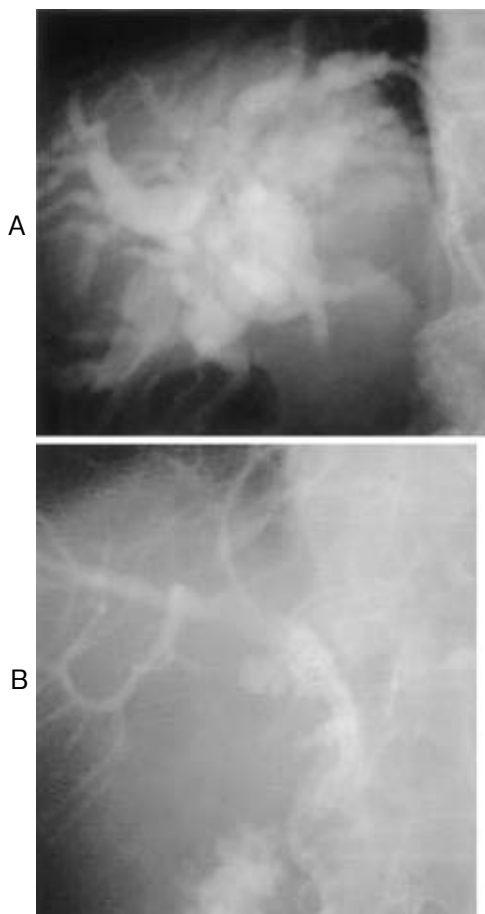
後, UFT-Eを内服して退院した。平成13年10月に黄疸が出現した。採血でCA19-9の上昇とともに、腹部CT上肝内胆管の拡張、肝門部リンパ節腫脹、傍大動脈リンパ節腫脹 (Fig. 1A, B)を認め胃癌再発の診断にて10月に入院となった。経皮経肝的胆道ドレナージ (percutaneous transhepatic

Fig. 1 Abdominal enhanced CT showed marked dilatation of intra-hepatic bile duct and lymph node swelling of hepatic hilus (A) and paraaortic lymph node swelling (B).



biliary drainage ; 以下, PTBD)を行い(Fig. 2A), 減黄後, 低用量 FP 療法を行った. 平成 14 年 3 月より TS-1 80mg の内服を開始した. CA19-9 は 4 月にはいったん低下したが, 5 月に再上昇したため, 5 月より低用量 weekly Paclitaxel (60 mg, 3 週投与, 1 週休薬)の投与を行った. 7 月には CA19-9 は正常値となり, PTBD 造影検査では, 完全閉塞であった総胆管において, 造影剤の十二指腸への流出を認めた. その後も問題なく, 10 月には PTBD の閉鎖を行った (Fig. 2B). CT

Fig. 2 PTBD demonstrated marked dilatation of intra-hepatic bile duct and obstruction of common bile duct (A), and showed recanalization of common bile duct at 5 months (B) after administration of Paclitaxel. B revealed no stenosis of common bile duct and smoothly passage of contrast medium to duodenum.



上も明らかな腫瘍を認めず, CR と判断した. CR 後も CA19-9 の上昇を認めず, 血液生化学データも安定していた (Fig. 3). Paclitaxel は平成 15 年 4 月まで計 33 回投与した.

このように, CR と判断されてから約半年間 Paclitaxel を投与した. CR 後 6 か月目の CT でも異常を認めず (Fig. 4A), 長期にわたり CR を維持した. 経過中 grade2 以上の副作用は認めなかった. ところが, Paclitaxel 投与中止後, 約 4 か月で急速な多発性肝転移を来して不幸な転帰をたどった (Fig. 4B).

症例 2 : 67 歳, 男性

経過 : 平成 13 年 9 月, 進行胃癌に対して胃全摘, 脾尾側脾合併切除術を施行した (por2, T3, N2, M0, stage IIIB). 平成 13 年 12 月より TS-1 80mg, CDDP 10mg/week の投与をしていたが, 平成 15 年 1 月に腹部 CT 上多発性肝転移, 傍大動脈リンパ節腫脹を認め (Fig. 5A~C), 採血で CEA の上昇が出現したため, 2 月より低用量 weekly Paclitaxel (60mg, 3 週投与, 1 週休薬) の投与を行った. 3 月には腹部 CT 上 partial response (PR) となり, CEA も正常化し, 12 月には CR が得られた (Fig. 6A, B). 以後, Paclitaxel の biweekly 投与にて 2 年 7 か月間投与した. 3 年以上経過した現在でも CR を維持している. CEA も正常値のまま経過している (Fig. 7). 経過中 grade 2 以上の副作用は認めなかった.

考 察

Paclitaxel はイチイ科の樹皮から抽出された抗癌剤であり, 作用機序はチューブリン合成を促進, 安定化させて微小管の脱重合を抑制し, 細胞分裂を阻害することにより, 抗腫瘍効果を発揮するといわれており¹¹⁾, 従来の抗癌剤と作用機序が異なり非交差耐性が期待される. 本論文における文献検索は, 1998 年から 2005 年まで医学中央雑誌にて, 「paclitaxel」, 「CR」, 「胃癌」をキーワードに行った. 前治療歴のある進行・再発胃癌に効果のある症例が報告されている^{12)~16)}. 今後, Paclitaxel は胃癌の 2nd line chemotherapy として有効であると思われる. また, 腹膜移行も良好で, 癌性腹膜炎にも有効な症例が報告されている^{17)~20)}. 肝転

Fig. 3 The transition of serum CA19-9.

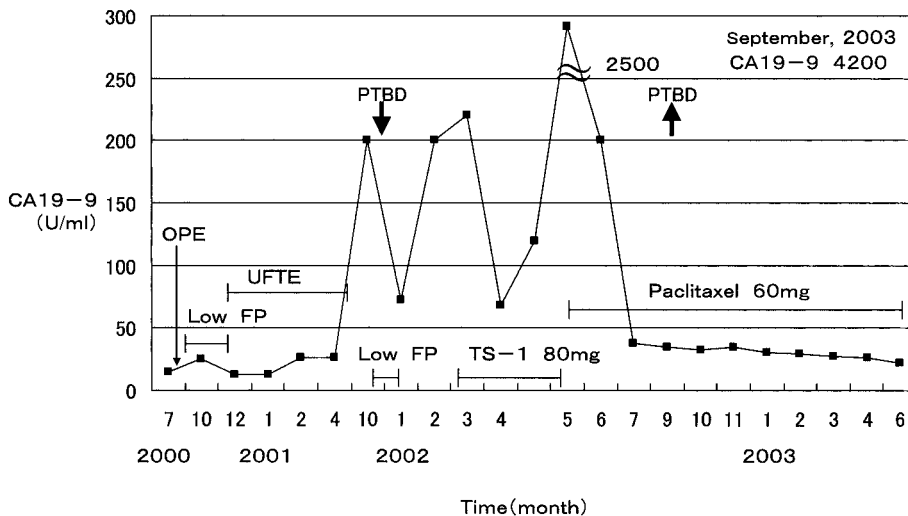
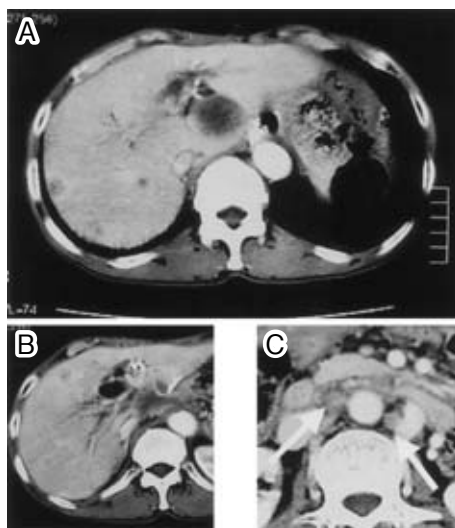


Fig. 4 Abdominal enhanced CT showed that maintained vanishment for 6 months of lymph nodes swelling in hepatic hilus and paraaorta from achievement of CR (A) and rapid growth of multiple liver metastases after 4 months from stop of Paclitaxel (B).



Fig. 5 Abdominal enhanced CT showed multiple liver metastases (A, B) and lymph nodes swelling of paraaorta (C).



移に対して肝動注で著効を示した症例²¹⁾, 癌性心嚢炎に有効な症例²²⁾, さらに Paclitaxel を含む多剤併用療法が検討されている²³⁾.

Paclitaxel の投与方法に関しても, 当初いわれていた標準的治療法では, その前投薬が外来治療に

適していなかったが, weekly 投与では 1 時間前からの短時間の前処置でも安全であるとされる²⁴⁾. 当科では dexamethasone 4~8mg のみの前投薬としたが, Paclitaxel 投与による過敏性反応は 1 例も認めなかった. 文献的報告はないが, 最近の外来化学療法についての講演会などでの報告では, 患者の来院時から点滴開始までに, 少なくとも 1 時間を要する施設が大多数であり, その後の点滴時間を含めて考えると, このような簡便な前

投薬が患者の負担を軽減し、またこれで十分対処できると思われた。また、Paclitaxelの低用量での weekly 投与のほうが副作用も少なく、奏効率も3週ごとの投与方法と同様であるとされる²⁵⁾²⁶⁾。当科での低用量 weekly Paclitaxelの投与では grade 2以上の有害事象を認めず、外来にて安全に長期間にわたって投与できた。以上のように、現在では安全で有効な投与方法の確立で、患者の quality of life の維持を考えるうえでも、外来化学療法が

中心となっている²⁷⁾。当科においても、1996年より積極的に外来化学療法を施行しており、良好な奏効率を示している²⁸⁾。今回の症例では、Paclitaxelの投与量は60mgとかなり少なめに設定したが、患者の体重が40kg台と少なく、栄養状態も十分でないためこの量で行った。一般的には、低用量 weekly Paclitaxelでは60~80mg/m²で投与されることが多い^{12)~25)}。60mg/bodyが有効最低量と思われた。

前治療無効の再発胃癌に対してのCR例も最近では散見されるようになったが、CR後の化学療法継続の是非に関する文献的確認がなく、臨床の現場では混乱しているのが現状である。従来より、化学療法に有効性を示すと考えられる疾患に卵巣癌があげられるが、文献的、臨床的にはCR後も化学療法を続けることが多いとされ^{29)~31)}、再発高危険群では、CR後2年間にわたり化学療法を継続して、有意に予後が良好であったとしている²⁹⁾。また、CRを得られた後に、Paclitaxelを12か月間投与する群と3か月間投与する群に、無作為に割りつけた結果、12か月間投与群において無症候生存期間が有意に延長することが報告されている³⁰⁾³¹⁾。さらに、Paclitaxelには癌細胞のアポトーシスを誘導し、血管新生阻害作用を有することも明らかになりつつあるし³²⁾、LPS誘発のB細胞分化を選択的に阻害し免疫抑制を行うといわれている^{33)~35)}。今回、症例1を通してCRと判断されてか

Fig. 6 Abdominal enhanced CT showed that vanishment of liver tumor and paraaortic lymph nodes swelling had achieved CR after 9 months (A, B) from administration of Paclitaxel.

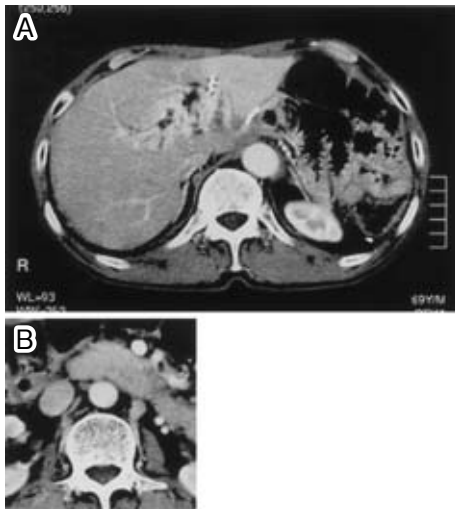
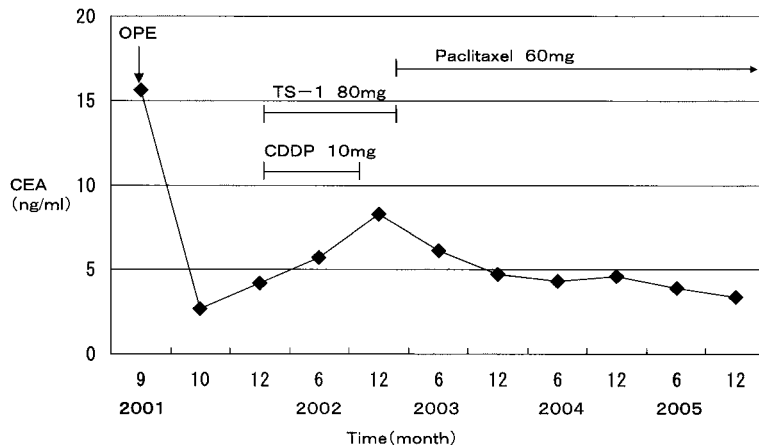


Fig. 7 The transition of serum CEA.



ら約半年間 Paclitaxel を投与したが、投与中止後約4か月で多発性肝転移を来した症例を経験した。Paclitaxel による化学療法中止後に、以上のような機序を含めた何らかの免疫監視機構の破綻が示唆された。

以上より、CR が得られた場合でも、予後決定臓器への転移では、biweekly 投与など投与間隔をあけるなどしてでも、CR 後1年間は化学療法をすべきと思われた。

文 献

- 1) 神宮和彦, 笹川和志, 加賀谷暁子ほか: 胃癌術後の大動脈周囲リンパ節と左腎転移再発に対して Weekly Paclitaxel による second-line chemotherapy で CR の得られた1例. 癌と化療 32: 2117—2120, 2005
- 2) 小出彩希, 丸山道生, 長谷川久美ほか: Weekly Paclitaxel 投与により再発癌性腹水が完全消失 (CR) した大動脈周囲リンパ節転移を有した Stage IV 胃癌の1例. 癌と化療 32: 1752—1754, 2005
- 3) 緑川靖彦, 鈴木久美子, 春日照彦: Paclitaxel にて CR が得られた, 前治療無効再発胃癌の2例. 日臨外会誌 66 (増): 469, 2005
- 4) 林 達彦, 吉澤麻由子, 渡辺直純ほか: S-1 継続困難の胃癌術後腹膜播種, 多発性肝転移に対し, Paclitaxel+CDDP 療法にて CR を得られた1例. 日癌治療会誌 40: 667, 2005
- 5) 谷口 堅, 川上俊介, 中村 貴ほか: 癌性腹膜炎, 両側卵巣転移を来した高度進行胃癌に対して S-1/Paclitaxel 投与により CR を得, 手術を施行した1例. 日癌治療会誌 40: 470, 2005
- 6) 神宮和彦, 笹川和志, 加賀谷暁子ほか: TS-1 治療抵抗性再発胃癌に対し Paclitaxel weekly 投与で CR を得た1例. 日消外会誌 38: 1264, 2005
- 7) 今村博司, 古河 洋, 岸健太郎ほか: Paclitaxel の Weekly 投与により胃局所切除後の大動脈周囲リンパ節再発が完全消失 (CR) した TS-1 治療抵抗性胃癌の1例. 癌と化療 31: 1693—1695, 2004
- 8) 水谷 伸, 仲原正明, 赤松大樹ほか: Paclitaxel/5DFUR 併用療法が著効し CR が得られた切除不能胃癌の1例. 日臨外会誌 65 (増): 738, 2004
- 9) 趙 秀之, 塩見明生, 大垣雅晴ほか: Paclitaxel Weekly 投与にて CR となった大動脈周囲リンパ節再発胃癌の1例. 癌と化療 31: 605—607, 2004
- 10) 坪野彦彦, 金子 巖, 記井英治ほか: TS-1 治療に抵抗性となったリンパ節および副腎転移再発胃癌症例に対し Paclitaxel の Weekly 投与で CR を得た1例. 癌と化療 31: 1237—1241, 2004
- 11) Keila T, Susan BH: Mechanism of taxol-induced cell death are concentration dependent. Cancer Res 58: 3620—3626, 1998
- 12) 鈴木達彦, 岩淵正弘, 松田泰徳ほか: TS-1 による前治療歴を有する進行胃癌患者に対する Paclitaxel を用いた治療経験. 癌と化療 30: 133—139, 2003
- 13) 福田淑一, 藤尾長久, 井原歳夫ほか: Weekly Paclitaxel 療法が QOL の改善に有効であった 5-Fluorouracil 耐性術後再発胃癌の1例. 癌と化療 31: 1419—1422, 2004
- 14) 竹村雅至, 大杉治司, 李 榮柱ほか: Low-Dose Paclitaxel 療法が有効であった胃癌皮膚・肺転移の1例. 癌と化療 31: 2187—2189, 2004
- 15) 竹村雅至, 大杉治司, 李 榮柱ほか: TS-1 療法後の Second-Line Chemotherapy としての Low-Dose Paclitaxel 療法の経験. 癌と化療 31: 2183—2186, 2004
- 16) 岩下俊光, 末原伸泰, 阿南敬生ほか: Paclitaxel Weekly 投与が有効であった胃癌肺転移の2例. 癌と化療 31: 2179—2181, 2004
- 17) 須藤隆一郎, 中藤嘉人, 望月響子ほか: Second-Line Chemotherapy としての Weekly Paclitaxel (Taxol) 投与が有効であった根治度 C スキルス胃癌の2例. 癌と化療 30: 2119—2123, 2003
- 18) 水入寛純, 吉田和弘, 清水克彦ほか: スキルス胃癌に対する Second-Line 化学療法として Weekly Paclitaxel が著明に奏効した1例. 癌と化療 31: 2043—2046, 2004
- 19) 森藤雅彦, 村上義昭, 横山雄二郎ほか: Paclitaxel の腹腔内と全身の投与で早期に癌性腹水が消失した胃癌の1例. 癌と化療 31: 2027—2030, 2004
- 20) 横山航也, 田澤洋一, 鈴木一郎ほか: 術後 Weekly Paclitaxel (TXL) 療法により長期生存中の根治度 C スキルス胃癌の1例. 癌と化療 32: 385—387, 2005
- 21) 菅野博隆, 北村正敏, 鈴木 謙ほか: 胃癌術後多発性肝転移再発に対し Paclitaxel Weekly 肝動注療法が奏効した1例. 癌と化療 32: 89—91, 2005
- 22) 作左部大, 大内慎一郎, 関 仁史ほか: Paclitaxel の Weekly 投与が有用であった胃癌再発による癌性心嚢炎の1例. 癌と化療 32: 77—79, 2005
- 23) 江見泰徳, 掛地吉弘, 馬場秀夫ほか: 進行・再発胃癌に対する Paclitaxel を含む新しい多剤併用療法. 癌と化療 31: 1978—1981, 2004
- 24) 木村盛彦, 小井田時廣, 柳田康弘: 進行・再発乳癌に対する Paclitaxel Weekly 投与の臨床経験—特に Short Premedication による外来治療の可能性について—. 癌と化療 27: 1703—1708, 2000
- 25) 江本 節, 吉川 澄, 藤井 眞ほか: 進行再発胃癌に対する Paclitaxel Weekly 投与の臨床的検討. 癌と化療 30: 809—815, 2003
- 26) Andrew DS, Clifford AH, Juan A et al: Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. J Clin Oncol 16: 3353—3361, 1998

- 27) 小林国彦：がんの外來化学療法の動向—入院治療から外來・在宅治療へ—。看技 **49**：11—14, 2003
- 28) 緑川靖彦, 鈴木久美子, 春日照彦ほか：当科における通院・在宅化学療法。癌と化療 **32** (Suppl 1)：1—3, 2005
- 29) 進 信幸, 青木大輔, 片岡史夫ほか：卵巣癌の初回治療後の経過観察ならびに地固め療法 (consolidation chemotherapy) の必要性。産婦の実際 **51**：1209—1217, 2002
- 30) 梅咲直彦, 田中哲二, 粉川克司：卵巣癌に対する地固め療法。産婦治療 **88**：55—60, 2004
- 31) Maurie M, Liu PY, Sharon W et al：Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy：a southwest oncology group and gynecologic oncology group trial. J Clin Oncol **21**：2460—2465, 2003
- 32) Peter BS, Susan BH：Taxol assembles tubulin in the absence of exogenous guanosine 5'-triphosphate or microtubule-associated proteins. Biochemistry **20**：3247—3252, 1981
- 33) Fitzpatrick FA, Wheeler R：The immunopharmacology of paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere), and related agents. Int Immunopharmacol **3**：1699—1714, 2003
- 34) Michael L, Sung SY, Young JJ：Paclitaxel causes mouse splenic lymphocytes to a state hyporesponsive to lipopolysaccharide stimulation. Int J Immunopharmacol **22**：615—621, 2000
- 35) Michael L, Young JJ：Paclitaxel-induced immune suppression is associated with NF- κ B activation via conventional PKC isotypes in lipopolysaccharide-stimulated 70Z/3 Pre-B lymphocyte tumor cells. Mol Pharmacol **59**：248—253, 2001

Two Cases of Complete Response of Recurrent Gastric Cancer treated with Paclitaxel as Second Line Chemotherapy

Yasuhiko Midorikawa, Kumiko Suzuki, Takeshi Nakachi and Teruhiko Kasuga
Department of Surgery, Kureha General Hospital

Case 1. A 72-year-old man who had undergone distal gastrectomy for gastric cancer 1 year and 2 months earlier and suffered from jaundice was found in enhanced Computed Tomography (CT) of the abdomen to have lymph node swelling of the hepatic hilus and paraaorta. Treatment with low-dose FP chemotherapy and oral administration of TS-1 at 80mg/day proved ineffective. We then Paclitaxel administered at a dose of 60mg/body intravenous infusion once a week for three weeks followed by a drug-free-one week period as a single course. Five months later, this therapy induced CR. We then administered Paclitaxel for 6 months, but he died due to rapid growth of multiple liver metastases appearing 4 months after Paclitaxel was stopped. Case 2. A 67-year-old man who had undergone total gastrectomy, distal pancreatectomy, and splenectomy and treated with 80mg/day of oral TS-1 and CDDP of 10mg/week was found in enhanced abdominal CT to have multiple liver metastases and paraaortic lymph node swelling. Paclitaxel was administered at a dose of 60mg/body intravenous infusion once a week for three weeks followed by a drug-free-one week period as a single course. Nine months later, this therapy had induced CR, which has continued for two years and seven months in bi-weekly administration, maintained for more than 3 years as of this writing. The result of case 1 suggested some break in immunological surveillance after Paclitaxel was stopped. Despite CR, we have concluded that it is better to use continuous chemotherapy against metastasis for at least one year.

Key words：gastric cancer, Paclitaxel, complete response

[Jpn J Gastroenterol Surg **40**：1473—1478, 2007]

Reprint requests：Yasuhiko Midorikawa Department of Surgery, Kureha General Hospital
1-1 Ochiai, Nishiki-cho, Iwaki, 974-8232 JAPAN

Accepted：January 31, 2007