

症例報告

## TS-1/CPT-11 を用いた術前化学療法のものち切除した同時性肝転移を伴う進行胃癌の1例

星ヶ丘厚生年金病院外科, 同 内科\*, 同 病理部\*\*, 同 薬剤部\*\*\*

高山 智燮 辰巳 満俊 鎌田喜代志 岡山 順司  
檜塚 久記 久下 博之 植田 剛 中村 孝人\*  
丸山 博司\*\* 木村 真策\*\*\*

症例は63歳の男性で、上腹部痛を主訴に来院された。上部消化管造影検査と内視鏡検査にて胃体下部に3型腫瘍を認めた。また、腹部造影CTと腹部超音波検査にて肝S4に30mm大の肝転移を認めた。単発性肝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3週投与2週休薬、CPT-11は80mg/bodyを第1日目と15日目に点滴静注し、これを1コースとした。2コースを終了後、肝転移巣の著明な縮小を確認し、開腹手術を行った。術中超音波検査にて肝転移巣は確認されず、幽門側胃切除術、胆嚢摘出術、リンパ節郭清D2+ $\alpha$ 、R-Y再建を施行した。術後補助化学療法としてTS-1を1年間継続し、術後3年経過した現在無再発生存中である。同時性肝転移を伴う進行胃癌は肝病変が切除可能であれば、まず外科的治療が優先されることが多い。しかし、本症例は術前化学療法が有効である可能性を示唆した。

### はじめに

一般に、胃癌の同時性肝転移に対する肝切除の適応は転移個数が1個で、根治度Bの切除が可能な症例とされる<sup>1)</sup>。しかし今回、単発性肝転移を伴った進行胃癌に対して、TS-1/CPT-11による術前化学療法を施行したのち、原発巣を切除した1例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：63歳、男性

主訴：上腹部痛

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2003年10月より上腹部痛を自覚し、同年12月嘔気を伴うようになり近医を受診。上部消化管造影検査にて胃病変を指摘された。上部消化管内視鏡検査の結果、胃体下部に存在する3型胃癌と診断され当科紹介となった。

来院時現症：身長165cm、体重65kg。眼結膜に

貧血を認めず。腹部は平坦、軟で腫瘍は触知しなかった。

入院時検査所見：血液生化学検査ではRBC  $410 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 12.8g/dlと貧血は認めず、ALP 340U/l、LDH 304U/lと軽度上昇を認めた。腫瘍マーカーはAFP 52ng/dl (基準値20ng/dl以下)と上昇を認めたが、CEA、CA19-9は正常範囲内であった。CRPは陰性で炎症所見は認めなかった。

上部消化管造影検査：胃体下部小彎から前庭部にかけて、潰瘍を伴った限局性の隆起性病変を認めた (Fig. 1)。

上部消化管内視鏡検査：胃体下部小彎前壁から前庭部にかけて、大きな潰瘍を中心に伴う辺縁不整な3型隆起性病変を認めた。同部位よりの生検で中分化型管状腺癌と診断した (Fig. 2A)。

腹部造影CT：胃小彎を中心に壁肥厚像とNo. 3リンパ節に転移と考えられる15mm大のリンパ節腫大を認めた。また、肝S4に30mm大の低吸収域を認め、内部に壊死を伴った単発性肝転移と考

<2007年9月26日受理>別刷請求先：高山 智燮  
〒573-0013 枚方市星ヶ丘4-8-1 星ヶ丘厚生年金病院外科

**Fig. 1** Upper gastrointestinal series showed ulcerative tumor on the lesser curvature side at the lower part of the stomach.



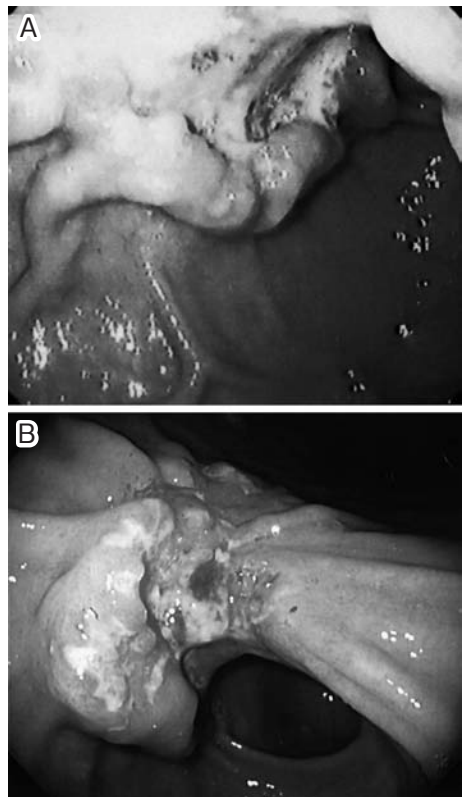
えられた (Fig. 3A).

腹部超音波検査所見：肝 S4 に 28mm 大の halo を伴う bull's eye sign として認められ，中心部は低エコー像を示していた (Fig. 4).

臨床経過：単発性肝転移を伴う進行胃癌として，平成 15 年 1 月下旬より TS-1 100mg/body/day を 3 週投与 2 週休薬とし，第 1 日目と 15 日目に CPT-11 80mg/body 併用投与を 1 コースとして術前化学療法を開始した。2 コースを終了後，平成 16 年 3 月に効果判定のため施行した腹部 CT では肝病変は 20mm 大に縮小し，No. 3 リンパ節は 10mm 大に縮小，胃小彎の壁肥厚は改善していた (Fig. 3B)。上部消化管内視鏡検査でも原発巣は縮小を認め (Fig. 2B)，血清 AFP 値は 27ng/dl に低下した。同年 4 月に手術目的に入院，手術前に施行した腹部超音波検査では肝病変を指摘できなかった。そして，2 コース目の化学療法終了時から 26 日目に手術を施行した。

手術所見：術中超音波検査でも肝転移巣は描出されず肝切除は施行しなかった。腹膜転移や腹水の貯留は認めず，幽門側胃切除術，リンパ節郭清 (D2+No.8p, 14v)，R-Y 再建，胆嚢摘出術を施行した。

**Fig. 2** A gastrointestinal endoscopic examination revealed the type 3 tumor at the lower part of the stomach before the chemotherapy (A), and a minor reduction in size after the chemotherapy (B).

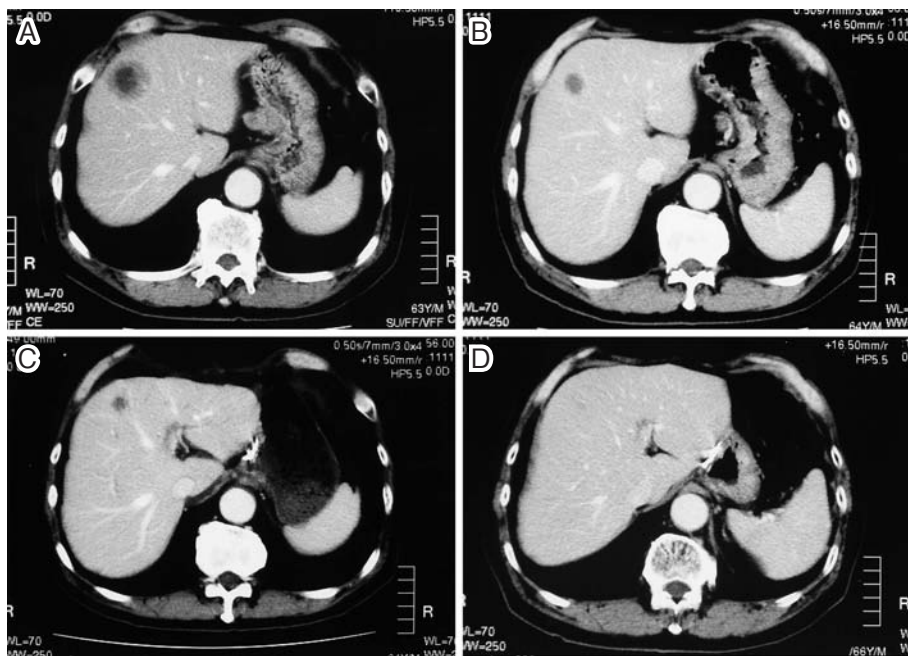


摘出標本所見：胃角部小彎に 50×40mm 大の 3 型病変を認めた (Fig. 5A)。

病理組織学的検査所見：原発巣の所見は tubular adenocarcinoma, moderately differentiated type (tub2), se, ly2, v0, 化学療法後の組織学的効果判定基準は Grade Ia, 免疫染色の結果より AFP 産生胃癌は否定的であった (Fig. 5B)。郭清した 46 個のリンパ節のうち No. 3 に 1 個の転移を認めた。最終診断は T3 (SE), N1, H0, P0, CY0, STAGE IIIA, 根治度 B であった。

術後経過：合併症なく経過し，術後 2 週間目には血清 AFP 値は 6ng/dl まで低下した。同時に施行した平成 16 年 5 月の腹部造影 CT では肝転移巣は約 10mm 大の低吸収域として認められたため (Fig. 3C)，補助化学療法として TS-1 100mg/

**Fig. 3** Abdominal CT scan finding before the chemotherapy showed a solitary liver metastasis 30mm in liver segment S4 and an enlarged lymph node on the lesser curvature side (A). After 2 courses of chemotherapy, the liver metastasis and swelling lymph node were reduced in size (B). After operation, it showed the liver metastasis as low density area 10mm in size (C). The low density area in the liver had disappeared on 12 months after operation (D).



body/day 単剤を4週投与2週休薬で術後第22病日から開始し、第25病日に退院となった。外来通院にて4か月に1度、腹部造影CTを行い経過観察とした。術後1年が経過した平成17年6月の腹部造影CTにて肝S4の低吸収域は消失し (Fig. 3D)。新たな転移巣も認めず補助化学療法を中止とした。その後も慎重に経過観察を継続し、術後3年を経過した現在も再発は認めていない。

### 考 察

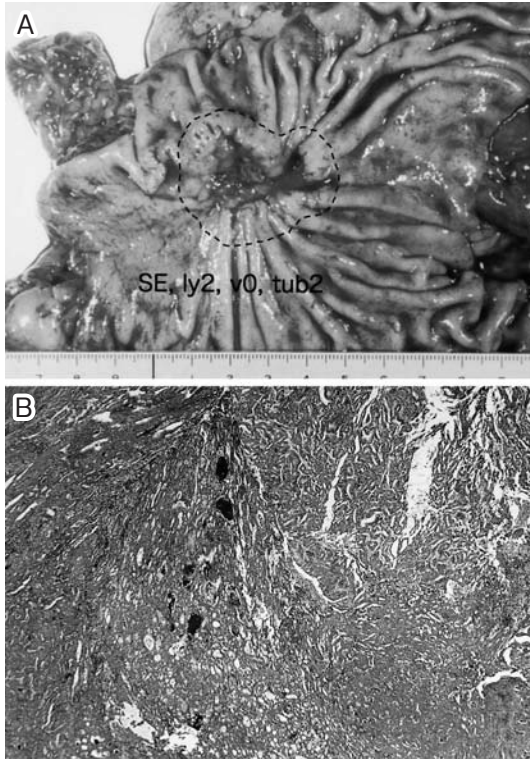
日本胃癌学会による胃癌治療ガイドラインでの術前化学療法の位置付けは第III層試験による確実な延命効果を示すエビデンスはないが、微小転移のコントロールを目的として中等度進行癌で手術単独でも根治度Bが可能であるが、再発の危険の高い症例が適応であるとされている<sup>2)</sup>。一般に、胃癌の同時性肝転移に対する肝切除の適応は転移個数が1個で、腹膜転移および大動脈リンパ節転

**Fig. 4** Ultrasonography showed a solitary liver metastasis 28mm in liver segment S4.



移がなく、根治度Bの切除が可能な症例とされる。梨本ら<sup>3)</sup>の報告では、同時性肝転移に対する胃切除、肝切除の成績は5年生存率26.9%で、根治

Fig. 5 Macroscopic findings of the resected specimen revealed an ulcerative lesion in the lesser curvature of the lower part of the stomach (A). Microscopic findings revealed moderately differentiated tubular adenocarcinoma (B).



度Bに限った場合40%とされる。他にも根治度B切除後の5年生存率は31~38%という報告があり<sup>4)~6)</sup>、外科的切除により比較的良好な結果を得ることができる。その一方で、同時性肝転移の6割は肝両葉にわたる転移巣を認め、4割は腹膜転移を有するため、根治度Bとなる切除が可能な症例は少なく、全体の1割にすぎないとされる<sup>1)</sup>。そのため、前述の適応をみたす胃癌肝転移症例は積極的に同時切除を行うべきとされる。

本症例は根治度Bとなる切除が可能な症例であったが、まず術前化学療法を先行させた。一般に、胃癌の肝転移は多発することが多く、術前診断上単発であっても微小転移の存在は否定できず、肝切除後も肝再発の可能性は高いものと考えられる。そのため、ガイドライン上の微小転移の

コントロールを目的として術前化学療法を行った。その結果、肝転移巣に対しては著明な縮小効果を示し、術中には病変を確認することができず、根治を目的としたリンパ節郭清を伴う原発巣の切除が可能となった。一般に、遠隔転移を伴う消化器癌は予後が悪く、術後化学療法に予後を期待することにならざるをえず、原発巣と転移巣の同時切除を行う場合でも標準的リンパ節郭清が施行されないこともあると考えられる。しかし、本症例のように術前化学療法によって肝転移巣のコントロールが可能となれば、術後の予後が期待でき、積極的にリンパ節郭清を行うことも可能になる。

胃癌治療ガイドラインにおける術前化学療法の要件は、①重篤な副作用を認めない、②40~50%以上の奏効率を示すレジメンが望ましい、③効果発現が早く、無効例の選別が早めにできるレジメンが望まれるとされている<sup>1)</sup>。TS-1は5-FUのプロドラッグであるtegafurに5-FUの分解酵素阻害剤と消化管毒性抑制剤を配合した薬剤であり、胃癌を対象とした前後期臨床第II相試験の成績として全体の奏効率は46.8%で、対象臓器別では原発巣で39.5%、肝転移巣で36.4%と高い奏効率が報告された<sup>7)</sup>。市販後も数多くの症例でその高い有効性と低い毒性が確認されるにつれて、TS-1による術前化学療法の有効性を検討した報告もみられるようになった<sup>8)</sup>。また、TS-1単独投与によりCRが得られた10例の報告では全例2コース以内にPRまたはCRと判定されている<sup>9)</sup>。そのため、術前化学療法は2コースと限定して施行した。

TS-1に併用される代表的な薬剤としてCCDPがあり、併用の奏効率は74%と報告されている。Grade3以上の有害事象発生率は血液毒性が15.8%、非血液毒性が26.3%とされ<sup>10)</sup>、また腎障害を予防するために水分負荷を必要とし入院を余儀なくされる。一方で、CPT-11は5-FU系薬剤とは作用機序が異なること、また動物実験によって併用効果が認められていることなどから<sup>11)</sup>、臨床においてもその併用効果が期待されている。国内におけるTS-1/CPT-11併用療法による進行胃癌に対する第I/II相試験の結果では40.5~69.0%と高い奏効率<sup>12)~15)</sup>が報告されており、特に滝内ら<sup>12)</sup>と

小松ら<sup>13)</sup>による試験では両試験ともにMSTが400日以上、有害事象もコントロール可能でGrade 3以上の有害事象発生率は血液毒性が25%、非血液毒性が4%とされ、外来投薬が可能であり、非常に有望な併用療法となりうる。

また、胃癌肝転移に対する肝切除後の残肝再発率は63%<sup>16)</sup>、73%<sup>17)</sup>と高率であり、切除後に何らかの補助化学療法が必要と考えられる。術前化学療法のもう一つの利点は切除率を高めるだけでなく、効果判定をすることで抗癌剤に対する感受性を知ることができることである。本症例の場合、原発巣の病理組織学的効果はGrade 1aであり、肝転移巣は画像上著明な効果が得られたので、術後補助化学療法を迷うことなく1年間継続することができた。その結果、3年間の無再発生存が得られたことは術前化学療法の成果と考えられた。

なお、文献検索に関しては、日本語文献は医学中央雑誌から「胃癌」および「肝転移」、「TS-1」、「CPT-11」、「術前化学療法」のキーワードで検索し、英語論文はPubMedを用いて同様のキーワードで検索した期間は2007年までである。

## 文 献

- 1) 平塚正弘, 矢野外喜治, 山本正之ほか: 胃癌を原発とした転移性肝癌に対する治療方針. 日外会誌 **104**: 711—716, 2003
- 2) 日本胃癌学会編: 胃癌治療ガイドライン (医師用). 2004年4月改訂. 第2版. 金原出版, 東京, 2004, p19
- 3) 梨本 篤, 土屋嘉昭, 佐々木壽英: 肝転移陽性胃癌に対する肝切除の意義. 外科 **58**: 842—846, 1996
- 4) Hiratsuka M, Furukawa H, Nakayama I et al: Prognostic factors for gastric cancer patients with liver metastasis. 3<sup>rd</sup> international gastric cancer congress. Edited by Kim JP. Monduzzi Editore, Bologna, 1999, p875—878
- 5) Kunieda K, Saji S, Sugiyama Y et al: Evaluation of treatment for synchronous hepatic metastases from gastric cancer with special reference to long-term survivors. Surg Today **32**: 587—593, 2002
- 6) Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J et al: Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: analysis of a 17-year experience with 22 patients. Surgery **133**: 507—511, 2003
- 7) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S et al: Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 cooperative gastric cancer study group. Oncology **58**: 191—197, 2000
- 8) Kinoshita T, Konishi M, Nakagohri T et al: Neoadjuvant chemotherapy with S-1 for scirrhous gastric cancer: a pilot study. Gastric Cancer **6** (Suppl 1): 40—44, 2003
- 9) 浅川英輝, 市倉 隆, 辻本広紀ほか: TS-1 投与が奏功した進行胃癌の2例. 日消外会誌 **37**: 147—152, 2004
- 10) Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K et al: Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer **89**: 2207—2212, 2003
- 11) Funakoshi S, Aiba K, Shibata H et al: Enhanced antitumor activity of SN-38, an active metabolite of CPT-11, and 5-fluorouracil. Proc ASCO **12**: 563, 1993
- 12) 滝内比呂也, 榎原啓之, 辻中利政ほか: 切除不能進行・再発胃癌に対するCPT-11+S-1併用第I/II相多施設共同臨床試験. 日癌治療会誌 **37**: 187, 2002
- 13) 小松嘉人, 武井正明, 布施 望ほか: 切除不能進行胃癌に対するTS-1の至適投与方法, 併用療法のベストパートナーは何か? TS-1+CPT-11の併用第二相試験, 各種TS-1関連報告を通じて. 日癌治療会誌 **38**: 520, 2003
- 14) 山下俊樹, 小嶋一幸, 山田博之ほか: 切除不能・再発胃癌に対するTS-1/CPT-11併用療法の臨床第I/II相試験. 日癌治療会誌 **38**: 519, 2003
- 15) Yamada Y, Yasui H, Goto A et al: Phase I study of irinotecan and S-1 combination therapy in patients with metastatic gastric cancer. Int J Clin Oncol **8**: 374—380, 2003
- 16) Okano K, Maeba T, Ishimura K et al: Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. Ann Surg **235**: 86—91, 2002
- 17) Ambiru S, Miyazaki M, Ito H et al: Benefits and limits of hepatic resection for gastric metastases. Am J Surg **181**: 279—283, 2001

### A Case of Advanced Gastric Cancer with Liver Metastasis Resected following Combined TS-1 and CPT-11 Neoadjuvant Chemotherapy

Tomoyoshi Takayama, Mitsutoshi Tatsumi, Kiyoshi Kamada, Jyunji Okayama,  
Hisanori Kashizuka, Hiroyuki Kuge, Takeshi Ueda, Takahito Nakamura\*,  
Hiroshi Maruyama\*\* and Shinsaku Kimura\*\*\*

Department of Surgery, Department of Internal Medicine\*, Department of Pathology\*\* and  
Department of Pharmacy\*\*\*, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

A 63-year-old man was admitted for upper abdominal pain was found in endoscopic examination to have type 3 advanced gastric cancer in the lower stomach. Abdominal computed tomography and ultrasonography showed solitary 30mm liver metastasis in liver segment S4. We started neoadjuvant chemotherapy using TS-1 plus CPT-11. TS-1 (100mg/body weight/day) was orally administered for 3 weeks followed by a drug-free 2-week period, and CPT-11 (80mg/body weight) was administered intravenously on day 1 and 15 as 1 course. After 2 courses of chemotherapy, the liver metastasis shrank. Subsequent laparotomy found no liver metastasis in intraoperative ultrasonography, so we conducted distal gastrectomy with D2 lymph node cleaning, reconstruction by R-Y anastomosis, and cholecystectomy. TS-1 alone was continued for a year as adjuvant chemotherapy. No recurrence was seen in the 3 years after surgery. Initial treatment for advanced gastric cancer with resectable synchronous liver metastasis is generally surgery, but we conducted surgical treatment after neoadjuvant chemotherapy. This case suggests that neoadjuvant chemotherapy is effective against advanced gastric cancer with liver metastasis.

**Key words** : gastric cancer, liver metastasis, neoadjuvant chemotherapy

[Jpn J Gastroenterol Surg 41 : 299—304, 2008]

**Reprint requests** : Tomoyoshi Takayama Department of Surgery, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital  
4-8-1 Hoshigaoka, Hirakata, 573-0013 JAPAN

**Accepted** : September 26, 2007