

臨床経験

## 切除不能進行残胃癌症例に対する TS-1 経腸瘻投与における薬物動態の検討

市立堺病院外科, 同 薬剤科<sup>1)</sup>, 京都薬科大学薬学部代謝分析学分野<sup>2)</sup>

宮崎 安弘 今村 博司 古河 洋 龍田 眞行  
安井友佳子<sup>1)</sup> 阿南 節子<sup>1)</sup> 安井 裕之<sup>2)</sup>

症例は76歳の男性で、噴門側胃切除術後残胃癌に対して、開腹術を施行した。局所浸潤著明の為切除不能であり逆行性胃瘻造設術、腸瘻造設術を行った。術後18日目より、1次治療として経腸瘻的にTS-1投与を開始した。同時にテガフル (FT), 5-FU, ギメラシル (CDHP), オテラシルカリウム (Oxo)の血漿濃度測定を行った。FTは投与30分後にCmax(1,920ng/mL)が観測され、5-FUのCmax(89.2ng/mL)は投与2時間後に観測された。CDHP, OxoのCmax(162.2ng/mL, および119.6ng/mL)はそれぞれ投与1時間後に観測された。Grade3以上の有害事象を認めず、同一治療を2コース行い原発巣の縮小を確認した。現在4コース目を施行中である。経口摂取不能である切除不能進行再発胃癌患者に対して、経管投与によるTS-1単剤療法は有用であると考えられた。

### はじめに

近年報告されたJCOG9912試験<sup>1)</sup>およびSPIRITS試験<sup>2)</sup>の結果により75歳以下で、経口摂取可能な切除不能進行再発胃癌患者に対する標準1次治療はTS-1+CDDP併用療法となった。TS-1は胃癌化学療法の中心となる経口投与薬であるが、経口摂取不能状態である切除不能進行再発胃癌患者は少なくない。このような患者に対しては、TS-1経口投与を念頭においたバイパス術などの姑息手術や、TS-1を用いない経静脈的投与薬剤による化学療法を行うなど、さまざまな治療方針が考えられる。今回、我々はTS-1を経口投与できない、切除不能進行残胃癌患者に対し、経腸瘻的にTS-1を投与した1例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：76歳、男性

主訴：食欲低下、体重減少、嘔気、嘔吐

既往歴：59歳；噴門部胃腫瘍に対し噴門側胃切除術(食道残胃吻合、噴門形成術)。74歳；前立腺肥大症、高PSA血症。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2008年1月より徐々に食欲低下を認め、3月より経口摂取が不能となった。4月に経鼻内視鏡検査を行ったところ、幽門前庭部全周性残胃癌、幽門狭窄を認め、手術目的に入院となった。

現症：身長159cm、体重41.2kg、BMI=16、るい瘦著明、上腹部正中に手術痕認めた。

入院時検査所見：Hb 8.4g/dlと貧血を認め、またAlb 3.2g/dlと軽度低値であるが他の血液検査所見に異常を認めなかった。

術前腫瘍マーカー：CEA 2.7ng/ml, CA19-9 10.4U/ml, CA125 16.6U/mlといずれも正常範囲内であった。

上部消化管造影検査：噴門形成部のガストログラフィンの停滞と幽門前庭部全周性狭窄を認めた(Fig. 1a)。

上部消化管内視鏡検査：食道入口部から食道の拡張を認めた。食道残胃吻合部に狭窄、再発は認めなかった。残胃体下部から胃角部にかけて全周性、境界不明瞭な不整粘膜を認め連続して前庭部が全周性に狭窄しており3型胃癌と診断した。同部より生検を施行しGroup V(tub1-2)であった。

<2009年6月18日受理>別刷請求先：宮崎 安弘  
〒590-0064 堺市堺区南安井町1-1-1 市立堺病院

Fig. 1 Radiological study with contrast medium showed the pyloric stenosis (a: arrow) and the improvement after the chemotherapy (b: arrow).

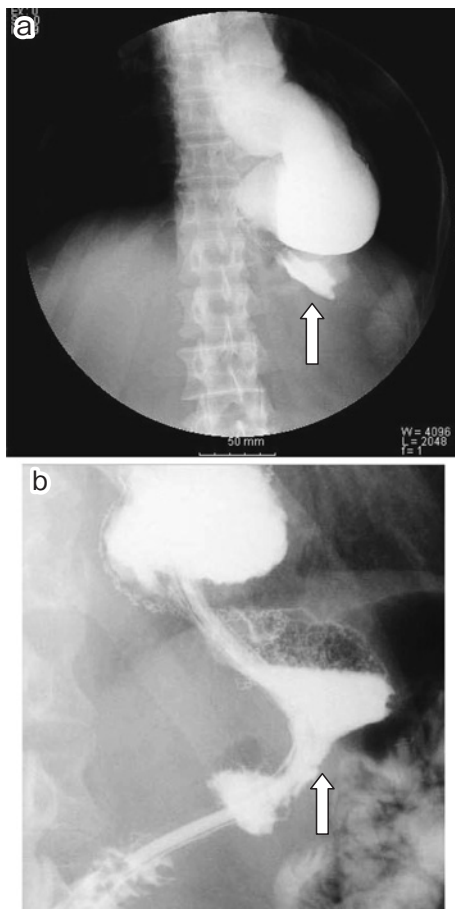
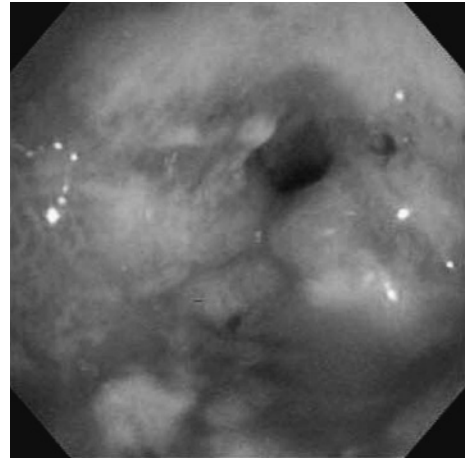


Fig. 2 Gastrointestinal fiberscopy study showed the severe stenosis of the pyloric ring.



不能であった(T4N0H0P0CY1M0 Stage IV). トライツ靱帯から15cm 肛門側空腸より逆行性に残胃内にチューブを留置し、経鼻胃管抜去を目的とした減圧チューブとした。また、減圧チューブ挿入部より10cm 肛門側空腸から、Witzel法にて腸瘻チューブ(16Fr サンプチューブ)を留置し閉腹した(Fig. 4)。

術後経過：経過良好で術後5日目より経静脈栄養から経腸栄養へ切り替えた。特に合併症なく、home enteral nutrition(以下、HEN)の導入を行った。上記診断に対する化学療法として、本来の投与経路および投与形態ではないが、溶解液の成分に変化がなく理論上投与可能でありいくつかの報告がある旨を患者に説明したうえで簡易懸濁法<sup>3)</sup>によるTS-1経腸瘻の投与についての治療の同意を得た。また、血中薬物動態把握のための採血に関する了解も得た。術後18日目より1次治療として、TS-1単剤療法(投与方法は40mgを1回量とし、これを1日2回、28日間連日投与、その後14日間休薬し、これを1コースとした)を開始した(Fig. 5)。

TS-1経腸瘻の投与(簡易懸濁法)：倉田式経管投薬法・簡易懸濁法<sup>3)</sup>に基づいて、以下手順にて腸瘻チューブからTS-1投与を行った。また、この手順を患者に指導し、退院後も自宅にて投与を継続した。1) 手袋とマスクを着用し、50ml ディスベ

十二指腸への浸潤は認めなかった(Fig. 2)。

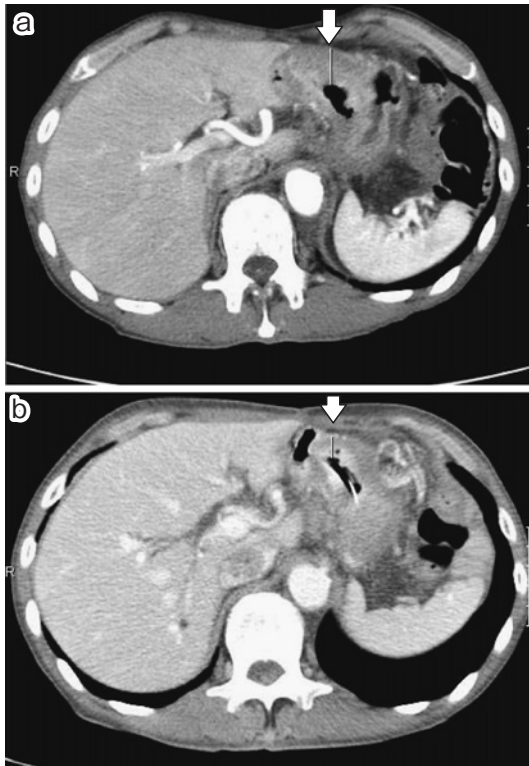
腹部造影CT：幽門前庭部に造影される全周性壁肥厚病変を認めた。同部は肝左葉外側と広範囲に接し、また脾臓とも接していた。明らかなリンパ節腫大、腹水は認めなかった(Fig. 3a)。

以上の検査所見より、残胃癌cT3(SE)N0H0P0M0 Stage IIと診断した。

入院後経過：絶飲食でTPN(total parenteral nutrition)管理とし、経鼻胃管を留置し食道残胃内減圧を行った。

手術所見：上中腹部正中切開にて開腹した。腹腔洗浄細胞診陽性だった。残胃癌は腹壁、横隔膜、横行結腸、横行結腸間膜、脾臓に直接浸潤し切除

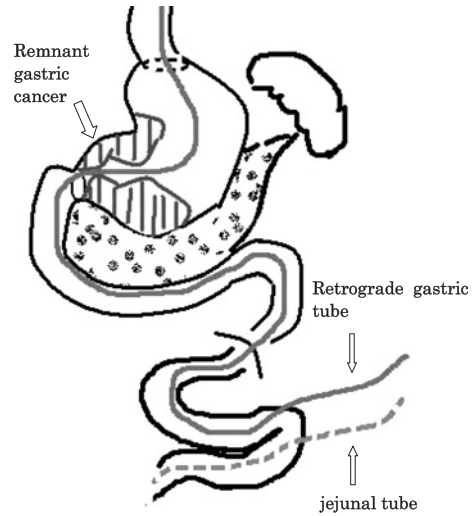
Fig. 3 Abdominal computed tomography showed the wall thickness of the remnant stomach (a : arrow) and the improvement after the chemotherapy (b : arrow).



ンサーのピストンを抜き取り、TS-1 カプセルをそのまま入れてピストンを戻す。ディスペンサー内に約 55℃ 温水 20ml を吸入し、筒先に蓋をして 5 分放置する。2) 放置終了後ディスペンサーを振って懸濁させ、経管投与用懸濁液とする。3) 腸瘻チューブから栄養剤注入の終了後白湯でフラッシュしたあと、TS-1 懸濁液を 2-3ml/sec で経管投与する。投与終了後、必ず白湯でフラッシュを 2 回行う。

血中濃度測定：血中濃度測定は第 1 クール Day1 の投与前、投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間とし、Tegafur (FT)、5-fluorouracil (5FU)、ギメラシル 5-chloro-2, 4-dihydropyridine (CDHP)、オテラシル oteracil potassium (Oxo) の血漿中薬物濃度を HPLC 法にて定量した。1 次吸収コンパートメントモデルに

Fig. 4 Intraoperative scheme : Insert direction of retrograde gastric tube and jejunal tube.



基づいてパラメータを算出し、最高血漿中濃度 (Cmax)、最高血漿中濃度到達時間 (Tmax)、血漿中濃度—時間曲線下面積 (AUC)、平均滞留時間 (MRT) を単回経口投与のデータ<sup>2)</sup>と比較した。

結果：Day1 から Day11 までは TS-1 懸濁法および腸瘻からの投与は医師と看護師にて行った。Day12 からは患者に TS-1 懸濁法の手技を指導し、HEN を導入し Day29 に退院となった。治療期間中 Grade3 以上の血液毒性を認めず、非血液毒性として Grade1 の倦怠感、嘔気、下痢、発熱を認めた。1 コース終了後から残胃内減圧チューブの排液が減少し経口から飲水を開始した。排液量が増えることなく飲水が可能であった。2 コース終了後 CT にて壁肥厚の改善を認め、また上部消化管透視検査においても幽門狭窄の改善 (Fig. 1b, 3b) を認めた。以上の結果、TS-1 投与は有効と判断し (SD 判定)、3 コース目を開始した。また、経口流動食摂取を開始した。

得られた血中濃度の結果を Table 1, Fig. 6 に示した。さらに、これらから算出された薬物動態パラメータを Table 2 に示した。カプセルの経口投与時と比べて、懸濁液を直接に腸内へ投与するため、消化管からの薬物吸収はより速やかであろうと予測された。5-FU の親化合物(プロドラッグ)

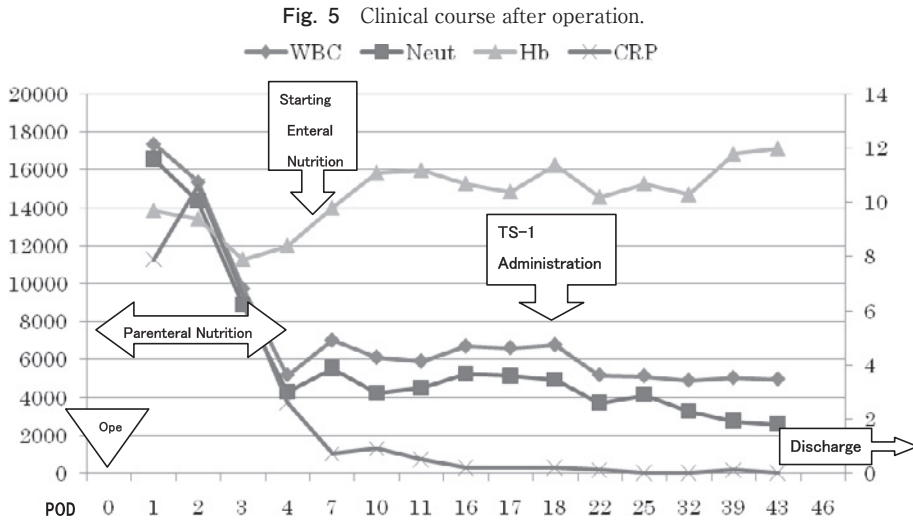


Table 1 Concentrations of FT, 5-FU, CDHP, and Oxo in the plasma

Time (hr)	FT ng/mL	5-FU ng/mL	CDHP ng/mL	Oxo ng/mL
0.0	0	0	0	0
0.5	1,920	46.6	97.7	87.0
1.0	1,663	80.6	162.2	119.6
2.0	1,431	89.2	116.6	74.8
4.0	1,036	55.9	79.2	38.3
6.0	780	26.3	50.0	16.5
8.0	697	14.3	47.3	12.1

であるFTの吸収は予測されたとおりに速やかであり、投与30分後(Tmax)にCmax(1,920ng/mL)が観測された。それに対して、FTから代謝されて出現する5-FUのCmax(89.2ng/mL)は投与2時間後(Tmax)に観測された。また、5-FUの代謝酵素であるDPDを阻害するCDHP、および5-FUの消化管障害を抑制するOxoのCmax(162.2ng/mL、および119.6ng/mL)はそれぞれ投与1時間後(Tmax)に観測された。

考 察

TS-1は現在における胃癌化学療法の中心となる経口投与薬であり、近年報告されたJCOG9912試験<sup>1)</sup>およびSPIRITS試験<sup>2)</sup>の結果により75歳以下経口摂取可能な切除不能進行再発胃癌に対する標準1次治療はTS-1+CDDP併用療法となった。一方で、76歳以上の高齢患者や経口摂取不能状態

である切除不能進行再発胃癌患者は少なくなく、このような患者に対して、TS-1経口投与を念頭においた姑息手術や、TS-1を用いない経静脈的投与薬剤による化学療法を行うなど、さまざまな治療方針が考えられる。本患者は根治術を予定したが姑息的切除術やバイパス術も不能であり、患者のquality of lifeを考慮し腸瘻および胃内減圧チューブを造設した。医学中央雑誌にて2003年~2008年の期間で「TS-1」、「胃瘻」、「腸瘻」をキーワードとし検索したところ詳細な記載のある報告は4件であり<sup>4)~7)</sup>、血中濃度、薬物動態を検討した十分な記載がある本邦論文報告例は経胃瘻投与における1例<sup>9)</sup>であった。本患者においては、第1に簡易懸濁法について十分な理解が得られ、かつTS-1懸濁法を習得し在宅での安全な投与が可能と判断されたこと、第2に経静脈的投与薬剤のみでなくTS-1を使用することにより化学療法薬剤選択肢を増やすこと、第3に76歳以上であること、およびTS-1投与経路が本来と異なることを考慮したうえで、併用療法ではなく、簡易懸濁法によるTS-1単剤療法を選択した。また、結果に示したとおり、5-FUの血中濃度は十分に高い濃度が投与後8時間に渡って維持されており、薬効を十分に發揮する血中濃度が得られている。また、Hirataら<sup>8)</sup>の報告から引用した50mgのTS-1単回経口投与後の薬物動態パラメータによると、FTのCmax =

Fig. 6 Blood level-time curve of FT, 5-FU, CDHP, and Oxo in the plasma.

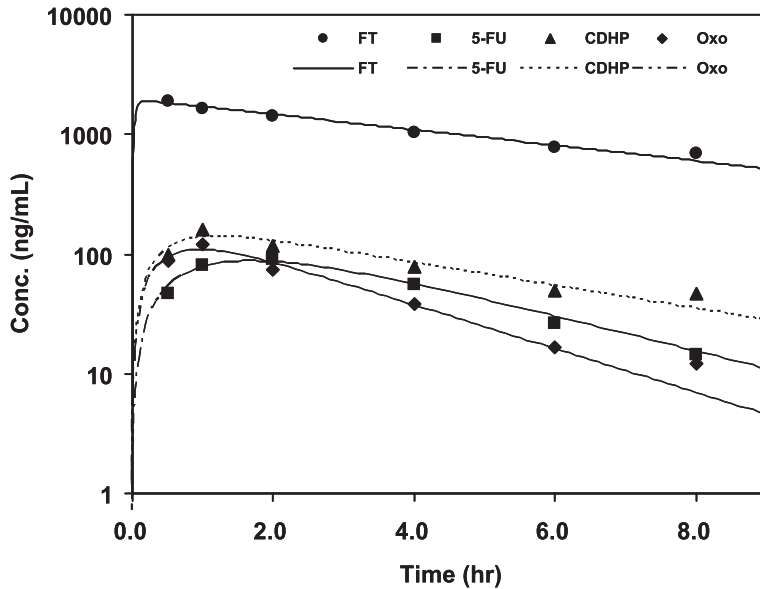


Table 2 Parameters of pharmacokinetics of FT, 5-FU, CDHP, and Oxo

	FT	5-FU	CDHP	Oxo
Dose (mg)	40	0	11.6	39.2
Body weight (kg)	41.4	41.4	41.4	41.4
Scr (mg/dL)	0.77	0.77	0.77	0.77
CLcr (mL/min)	66	66	66	66
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.34	1.34	1.34	1.34
AUC (ng/mL · hr)	13,289	700	923	475
MRT (hr)	6.7	4.0	5.0	2.8
t <sub>1/2</sub> (hr)	4.7	2.0	3.2	1.6
Tmax (hr)	0.5	2.0	1.0	1.0
Cmax (ng/mL)	1,920	89.2	162.2	119.6
VRT/(MRT) <sup>2</sup>	0.99	0.61	0.83	0.73

1,690 ± 450 ng/mL, Tmax = 2.1 ± 1.4 hr, 5-FU の Cmax = 83 ± 35 ng/mL, Tmax = 3.5 ± 1.0 hr, CDHP の Cmax = 129 ± 60 ng/mL, Tmax = 3.0 ± 1.2 hr, Oxo の Cmax = 48 ± 20 ng/mL, Tmax = 3.0 ± 1.2 hr であることから, 溶解した TS-1 溶液を腸瘻から投与した今回の結果は, 含有されている FT, CDHP, および Oxo の消化管吸収はカプセルの経口投与と比較しても非常に良好であり吸収される時間についてはむしろ, より速やかであることが分かった. これは田原ら<sup>9)</sup>から以前に報告さ

れた胃瘻から TS-1 を投与した場合の試験報告と一致した結果となっている. 主因として, DPD の阻害剤である CDHP の消化管吸収が良好であり, CDHP に関しても十分な血中濃度が得られたためと考えた. 上述の Hirata ら<sup>8)</sup>の報告から引用した 5-FU の血中濃度下面積 (AUC) は, 540 ± 260 ng · hr/mL, 消失相の半減期 (T<sub>1/2</sub>) = 2.8 ± 1.0 hr であるのに対して, 今回得られた 5-FU の AUC は 700 ng · hr/mL, 消失相の半減期 (T<sub>1/2</sub>) = 2.0 hr であった. AUC は血液中における暴露量, T<sub>1/2</sub> は血中における暴露時間にそれぞれ関係するパラメータであるため, これらの薬物動態パラメータ値からも 5-FU の薬効は期待できると考えられた. また, TS-1 は主に空腸吸収薬剤であることから, 腸瘻チューブ留置位置はできる限り空腸近位側がよいと考えられた. 一方で, 臨床的に Grade 3 以上の有害事象は認めず, 2 コース終了後原発巣縮小効果を得ることができた. 経口摂取不能状態である切除不能進行再発胃癌患者に対する治療方針の一つとして, 経管投与による TS-1 単剤療法は有用であると考えられた.

## 文 献

- 1) Boku N, Yamamoto S, Shirao T et al : Random-

- ized Phase III study of 5-fluorouracil alone versus combination of irinotecan and cisplatin versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *J Clin Oncol* **25** (Suppl 18) : 200, 2007
- 2) Koizumi W, Narahara H, Hara T et al : S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for the first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) a phase III trial. *Lancet Oncol* 215—221, 2008
  - 3) 倉田なおみ, 小松千絵, 平藤 彰ほか : 経管投与可能な固形薬剤の検討と一覧表の作成. *医療薬* **27** : 461—472, 2001
  - 4) 木村靖彦, 野口 剛, 阿南勝宏ほか : 経口摂取不能に対して腸瘻からS-1投与とCDDP静注の併用化学療法にて長期PRを得られた切除不能進行胃癌の1例. *癌と化療* **35** : 637—640, 2008
  - 5) 白川 毅, 田中宣威, 横井公良ほか : 経口摂取不能のため腸瘻造設後にTS-1/CDDP投与を行い根治切除が可能となった高度進行胃癌の1例. *癌と化療* **33** : 811—815, 2006
  - 6) 萩池昌信, 坪井有加, 赤本伸太郎ほか : 胃全摘術後TS-1を経管栄養カテーテルから投与した胃癌の1例. *癌と化療* **32** : 1033—1036, 2005
  - 7) 平野浩一, 中村和隆, 長谷川誠ほか : TS-1の経胃瘻投与における薬物動態および有害事象の検討. *癌と化療* **32** : 859—862, 2005
  - 8) Hirata K, Horikoshi N, Aiba K et al : Pharmacokinetic Study of S-1 : a Novel oral Fluorouracil Antitumor Drug. *Clin Cancer Res* **5** : 2000—2005, 1999
  - 9) 田原 信, 南 博信, 河田健司ほか : S-1(TS-1)を胃瘻カテーテルから投与した場合と経口投与した場合の薬物動態の比較. 第3回日本臨床腫瘍学会総会 94 : 2005

### Pharmacokinetics of TS-1 Administered Through Jejunostomy for Unresectable advanced Remnant Gastric Cancer

Yasuhiro Miyazaki, Hiroshi Imamura, Hiroshi Furukawa, Masayuki Tatsuta,  
Yukako Yasui<sup>1)</sup>, Setsuko Anami<sup>1)</sup> and Hiroyuki Yasui<sup>2)</sup>

Department of Surgery and Department of Pharmacy<sup>1)</sup>, Sakai Municipal Hospital  
Department of Analytical and Bioinorganic Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University<sup>2)</sup>

A 76-year-old man who had undergone proximal gastrectomy and was then diagnosed with severe pyloric ring stenosis from inoperable remnant gastric cancer due to massive local infiltration was treated using gastric and jejunal tubes inserted through a jejunostomy for gastric decompression. On postoperative day (POD) 18, TS-1 was administered as first-line chemotherapy through the jejunal tube. TS-1 pharmacokinetics were then monitored from drug administration on day (DAD) 1. Plasma tegafur (FT), 5-FU, gimeracil (CDHP), and oteracil potassium (Oxo) levels were then measured and adverse effects monitored. The highest plasma FT concentration was 1,920ng/ml at 30 minutes, of 5-FU 89.2mg/ml at 2 hours, of CDHP 162.2mg/ml at 1 hour, and of Oxo 119.6mg/ml also at 1 hour after TS-1 administration. No grade 3 or 4 adverse events were observed. The primary tumor began shrinking after 2 cycles, and the man has since undergone four regimen cycles. This case suggests that TS-1 administration through a jejunostomy can be continued long-term without adverse events and may be effective in patients unable to ingest oral medication.

**Key words** : TS-1, administration via jejunostomy, pharmacokinetics

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **43** : 214—219, 2010]

**Reprint requests** : Yasuhiro Miyazaki Department of Surgery, Sakai Municipal Hospital  
1-1-1 Minamiyasui-cho, Sakai, 590-0064 JAPAN

**Accepted** : June 18, 2009