

【症例報告】

TS-1により長期生存が得られた胃癌原発癌性腹膜炎の1例

田 仲 曜・幕 内 博 康

東海大学医学部外科学系消化器外科部門*

(平成15年8月6日受付・平成15年9月5日受理)

症例は、56歳 男性。進行胃癌の診断で、1997年11月11日幽門側切除 Billroth II法再建を行った。術中所見では臍頭部浸潤、横行結腸間膜浸潤に対し可及的合併切除を行った。病理所見は、低分化型腺癌、pT4 pN2 M0 pStage III Bであった。術後5FUとcisplatin (CDDP)を中心とした化学療法を行っていたが、腫瘍マーカーの上昇、横行結腸狭窄を認め、胃癌術後癌性腹膜炎と診断した。TS-1 100 mg/day投与を予定したが、GOT、GPTの上昇を認め、以前の化学療法による副作用を考え1週間投与を延期した。1週間後適正使用基準値になったため、TS-1投与を開始した。その後投与すると肝機能が改善し、休薬すると増悪するという興味深い経過をたどった。また食欲不振、全身倦怠感が著明となり、5日間投薬2日間休薬としたところ、これらの副作用はやや改善された。TS-1投与を28日間6クール終了したところで、横行結腸狭窄による閉塞症状が出現しバイパス術を施行した。術後TS-1を再開し、9クール終了したところ全身状態不良となり入院、緩和療法を行った。癌性腹膜炎と診断されてから17か月後に永眠された。

Key words: TS-1, 胃癌, 癌性腹膜炎

TS-1は、tegafur (以下FT), gimeracil (以下CDHP), oteracil potassium (以下Oxo)の合剤であり、経口摂取されると体内でFTから徐々に5-fluorouracil (以下5-FU)に変換され、さらにCDHPによりdihydropyrimidine dehydrogenase (以下DPD)の阻害が起こり、より生体内での5-FU濃度が上昇し抗腫瘍効果が期待される薬剤である。われわれは、術後癌性腹膜炎となった再発胃癌に対しTS-1を投与し、長期生存が得られた症例を経験した。またこの症例は、肝機能障害が投与により改善し、休薬中は悪化するという興味深い経過をたどった。TS-1投与がこの症例に、いかなる影響を与えたかを中心に報告する。

I. 症 例

症例は56歳の男性。

1996年より糖尿病にて近医加療中であった。1997年9月より上腹部痛のため上部消化管内視鏡検査を行い、進行胃癌と診断され、1997年10月27日入院となる。11月11日幽門側胃切除 Billroth II法再建を行った。術中所見は癌が臍頭部に浸潤しており臍頭部を部分切除、横行結腸間膜にも浸潤が認められ合併切除を行った。病理組織は、低分化腺癌、por 2, sci, se, inf γ , ly 3, v 2, aw (+), ow (-)で、リンパ節転移は8個あり総肝動脈管リンパ節にも転移を認めpN2, stage III Bであった。術後20日目から化学療法を行った。Cisplatin (以下CDDP) 50 mg/bodyを初日に、5-FU 500 mg/body/dayを2日目から5日目まで投与した。その後外来で、5-FU 150 mg/dayの内服と2週間に1度の5-FU 250

mgの点滴投与を行っていた。Carcino-embryonic antigen (以下CEA)は1997年12月6.2 ng/mLであったが、1998年11月には163.9 ng/mLに増加を認めた。腹部超音波検査では明らかな再発を示唆する所見はなく、胸部X線写真や¹⁸fluorodeoxy-glucose (FDG)によるPositron Emission Tomography (PET)においても明らかな再発は認められなかったが、CEA 2,057 ng/mLとさらに上昇を認めたため、5-FUの経口投与に加えCDDP 10 mgと5-FU 250 mgの点滴投与を2週間に1回計9クール施行した。CEAは3,484 ng/mLと増加したためmitomycin C (以下MMC)を10 mg/dayを7日間あけて2回施行した。この間腹部超音波では明らかな腹水や肝転移、リンパ節腫脹などなく、1999

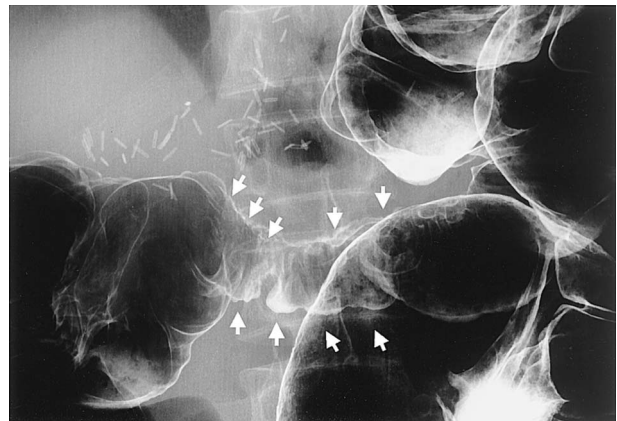


Fig. 1. Barium enema before administration of TS-1.

*神奈川県伊勢原市望星台

Table 1. Criteria of adequacy for administration of TS-1

Group	Appropriate	Border-line	Inappropriate
Performance Status	0-2	3	4
Hemoglobin (Hb)	>9.0 g/dL	8.0-9.0 g/dL	<8.0 g/dL
Leukocytes (WBC)	3,500-12,000/mm ³	2,000-3,499 mm ³ >12,000/mm ³	<2,000/mm ³
Neutrophils (NEU)	>2,000/mm ³	1,000-2,000/mm ³	<1,000/mm ³
Platelets (Plt)	<100,000/mm ³	75,000-100,000/mm ³	>750,000/mm ³
Total bilirubin (T. Bil)	<2.0 X ULN	2.0 X ULN-3 mg/dL	>3 mg/dL
GOT, GPT	<2.0 X ULN	2.0 X ULN-150 IU/L	>150 IU/L
Creatinine	<ULN	ULN-1.5 mg/dL	>1.5 mg/dL

年7月下旬消化管造影を行い、横行結腸に壁不整を認めた (Fig. 1)。癌性腹膜炎による所見と考え、TS-1による治療の同意を得た。GOT 83 U/L, GPT 127 U/Lと肝機能障害があり前回のMMC投与による影響を考え1週間後 Table 1 に示す適正使用基準値になったため、TS-1投与を開始した。

1999年8月30日 GOT 75 U/L, GPT 72 U/Lと改善を認めTS-1 100 mg/day投与を開始した。1週間後 GOT 156 U/L, GPT 108 U/Lと増悪したため適正使用基準をわずかに越え休薬した。翌週 GOT 141 U/L, GPT 118 U/Lと投与不可基準をわずかに下回り、画像上ははっきりしないが肝門部付近に浸潤があり、その影響で肝機能障害をきたしている可能性を考え、TS-1投与を再開した。患者はTS-1投与で食欲不振、全身倦怠感を訴えた。投与3週目の9月27日の採血では、GOT 79 U/L, GPT 89 U/Lと改善を認めた。CEAも2,036 ng/mLと改善を認めた。約2週間の休薬後、10月25日より2クール目の投与を開始した。11月8日食欲不振が強くなったため5日間投与2日間休薬を繰り返す方法でなんとか経口摂取が可能となった。11月22日 GOT 41 U/L, GPT 43 U/Lと改善を認めた。この後も同様に投与を行い、休薬すると肝機能障害が悪化、投与にて改善を繰り返した。横行結腸の閉塞症状はなかった。2000年5月に下部消化管造影検査を再び施行したところ、横行結腸はほぼ全周性の狭窄をきたしており (Fig. 2)、手術の必要性からTS-1を休薬した。腹部膨満感が出現したため6月29日上行結腸S状結腸バイパスを施行した。腹水はなく、上腹部は癒着で一塊となっており観察は不可能であった。下腹部腹膜の病理組織には悪性像はなかった。退院後よりTS-1を再開したが、10月から食欲不振、全身倦怠感著明となり入院、緩和療法を行い11月28日永眠された。病理解剖は行われなかった。全経過中TS-1 100 mg/day 28日投与を9クール行った。Fig. 3にTS-1投与中の血液検査の経過を示す。

II. 考 察

TS-1は1999年に発売された経口フルオロウラシル

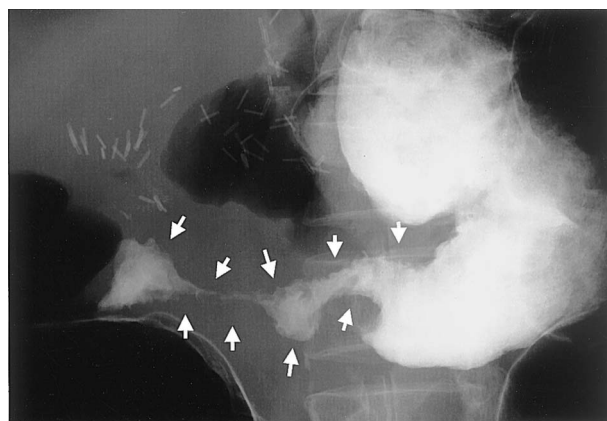


Fig. 2. Barium enema after 6 cycles of TS-1.

系薬剤であり、FT, CDHP, Oxoの合剤である。CDHPは、1987年にTatsumiら¹⁾が報告したDPDの阻害薬でありDPDを選択的かつ強力に阻害するが、その作用は可逆的である。UFTに配合されるUracilの約200倍の効力を持ち、肝臓での分解を抑制し、血中5-FU濃度を増加させ高い抗腫瘍効果を発揮する。またOxoは消化管組織に分布し、orotate phosphoribosyltransferaseを選択的に阻害し消化器毒性を軽減する。

本症例は、初回手術時進行癌であり、肉眼的には根治度Cであり、十二指腸断端が組織学的に陽性であった症例である。術後から、CDDPと5-FUによるいわゆるFP療法と5-FUとMMCの併用を行っていたが、腫瘍マーカーの急激な上昇と横行結腸の壁不整をきたした状態からTS-1の投与を開始した。TS-1投与開始から455日間の経過であり長期生存が得られた。5-FUやCDDP, MMCなどの前治療があったにもかかわらずTS-1投与は有効であったと考えられる。癌性腹膜炎に対する化学療法は有効なものが少ないが、TS-1では奏効率50%以上であったとの報告もある²⁾。肝機能障害は症例の肝予備能を反映しているため、肝代謝である5-FU系の抗癌剤投与は慎重に行わなければならない。Table 1に示した適正使用基準は製造販売元の大鵬薬品株式会社

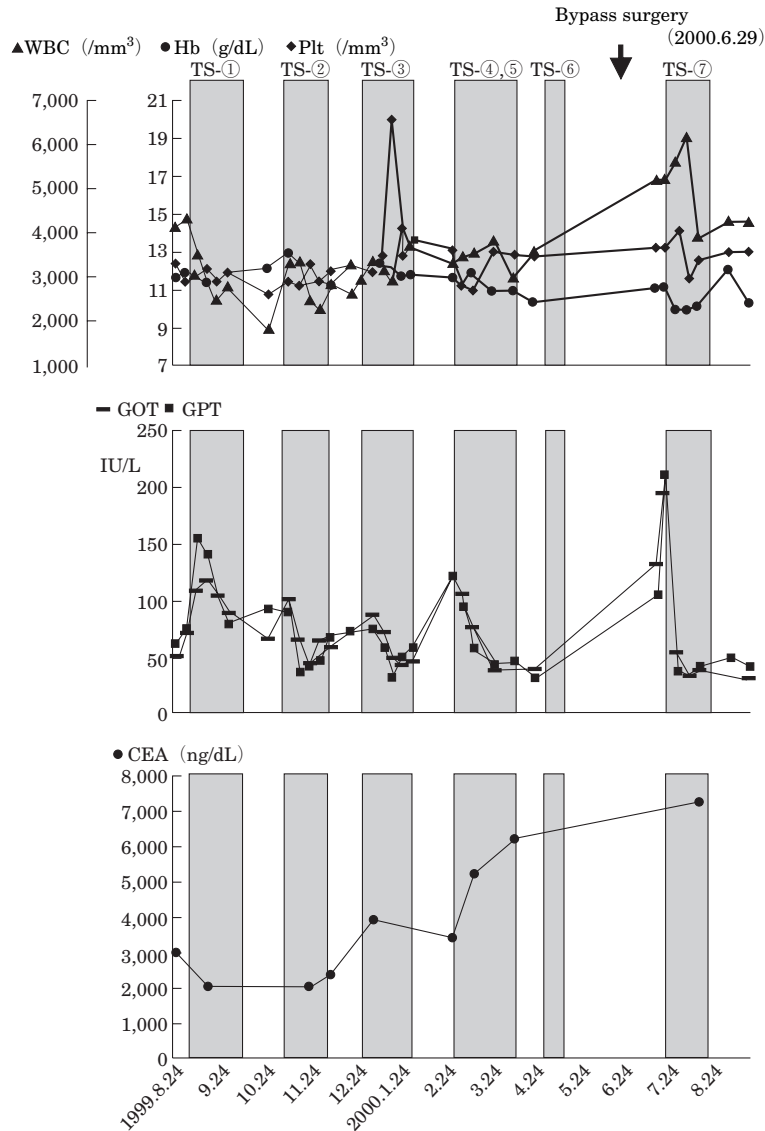


Fig. 3. Changes in hematological test results and chemotherapy.

推進しているものであるが、本症例の休薬期間の後の GOT、GPT 値は慎重投与にあたり、投与をためらっていたなら肝機能の改善はなかったかもしれない。重要なことは、肝機能障害が何によって起きているのかを把握することであり、癌によって起きているのであればその治療を行わない限り改善は得られない。また、本症例は TS-1 による副作用である食欲不振が強く QOL が損なわれていると判断、Sadahiro ら^{3,4)}が報告している UFT の weekday-on/weekend-off schedule を応用し TS-1 の 5 日間投与 2 日間休薬を行った。この方法は、服薬コンプライアンス、副作用および完遂性の点で理にかなった方法である。UFT 600 mg を 5 日間投与すると最終投与から 24 時間で血清中の 5-FU 濃度はほぼ消失するのにもかかわらず、腫瘍内の 5-FU 濃度は 48 時間経過後も比較的高い血中濃度が維持されており副作用の軽減と腫瘍に対する効果の両立ができるものと考えられ

る⁵⁾。同様に FT が主成分である TS-1 においても同様の効果が期待される。本症例でも 2 日間の休薬中に経口摂取が可能となり、週末に向けて徐々に副作用が出現し休薬中に改善するという経過を繰り返した。患者の QOL は改善し、コンプライアンスが上がった。1 クールが 28 日間投与 14 日間休薬となるものが、34 日間、間欠投与 14 日間休薬となるが、結果として 9 クール行うことができた。TS-1 は新しい抗癌剤であり、5 年生存率や他の治療との比較試験などの臨床結果はまだないが、経口薬であり外来で治療を継続できるという大きなメリットがある。患者の QOL、医療経済的にも効果が期待できるが、副作用の面ではいままでの経口抗癌剤と比較すれば強いため、コンプライアンス多少難があった。しかしながら 5 日間投与 2 日間休薬法を用いることで、コンプライアンスを上げることが可能であった。

文 献

- 1) Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, et al.: Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn. J. Cancer Res.* 78: 748~755, 1987
- 2) 吉田和弘, 西本直樹, 香川佳寛, 他: 高度進行, 再発胃癌でのTS-1の有用性。癌と化学療法 28: 1403~1412, 2001
- 3) Sadahiro S, Ohki S, Takahashi T, et al.: Feasibility of a novel weekday-on/weekend-off oral UFT schedule as postoperative adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 46: 180~184, 2000
- 4) 貞廣莊太郎, 大木繁男, 山口茂樹, 他: 大腸癌術後補助化学療法としてのUFT 5日間投薬 2日間休薬スケジュールにおける至適投与量の検討。癌と化学療法 27: 2223~2230, 2000
- 5) Sadahiro S, Suzuki T, Kameya T, et al.: A pharmacological study of the weekday-on/weekend-off oral UFT schedule in colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 47: 457~460, 2001

Changes in hematological test results in a patient with recurrent gastric cancer with long survival achieved by TS-1

Hikaru Tanaka and Hiroyasu Makuuchi

Department of Surgery Tokai University School of Medicine, Isehara, Kanagawa, Japan

A 56-year-old man was diagnosed as advanced gastric cancer. He underwent distal gastrectomy and Billroth II reconstruction. Combined resection was conducted as far as possible for invasion into the pancreas head and transverse mesocolon observed during surgery. Pathology revealed poorly differentiated adenocarcinoma, pT 4 pN 2 M 0 pStage III B. Respite postoperative adjuvant chemotherapy consisting of 5-FU and cisplatin (CDDP), tumor marker increased and stricture was seen at the transverse colon, which suggested cancer recurrence by postoperative dissemination. Elevation of GOT and GPT made us hesitate the administration of TS-1 for a week. After 1 week, TS-1 was given to improve further liver function, though the suspension of the agent worsened. The symptoms of anorexia and general fatigue became also improved after one course of 5-day of administration and 2-day of suspension by TS-1. Six courses of chemotherapy were followed by bypass operation to the transverse colon obstruction. After 9 courses of chemotherapy altogether, the general condition became poor, so the treatment became palliative care. The patient died 17 months after the diagnosis of cancerous peritonitis. The oral administration of TS-1 is possible in outpatient clinic though hesitated due to the side effects. This patient could survive long for 455 days after 9 courses consisting of 5-day administration and 2-day suspension. The chemotherapy should not be hesitated in case when the elevation of GOT and GPT appears to be due to cancer.