

非切除進行胃癌症例に対する治療経験

奈良県立医科大学第1外科学教室

成清道博, 山田行重, 上野正闘,
大東雄一郎, 三木克彦,
玉置英俊, 中島祥介

TREATMENT OUTCOMES FOR INOPERABLE ADVANCED GASTRIC CANCER

MICHIHIRO NARIKIYO, YUKISHIGE YAMADA, MASATO UENO,
YUICHIRO OHIGASHI, KATSUHIKO MIKI,
HIDETOSHI TAMAKI and YOSHIYUKI NAKAJIMA

First Department of Surgery, Nara Medical University

Received February 13, 2004

Abstract : Inoperable advanced gastric cancer has a poor prognosis and yet has no standard therapy. Seven patients with inoperable advanced gastric cancer were treated with S-1, a novel oral anticancer drug based on the biochemical modulation of 5-FU (5-fluorouracil) or combination chemotherapy of 5-FU and CDDP (cisplatin) (low-dose FP therapy) in the hospital. All patients underwent outpatient treatment with oral administration of S-1. There were no noticeable adverse effects. The response rate was found to be 42% (3/7)(PR:3, NC:2, PD:2). The 50% survival time and 1-year survival rate were 448 days and 42%. To preserve the quality of life of cancer patients, it is worth considering outpatient treatment with S-1.

Key words : chemotherapy, S-1, inoperable gastric cancer, low-dose FP therapy

はじめに

我が国における胃癌は診断技術などの進歩により早期における診断、治療が可能となった。しかし、外科的に根治切除を望めない進行胃癌症例の治療成績は悪く、これらの症例に対する標準的な治療がないのが現状である。我々はQOLを保ちつつ、少しでも延命を得ることが現在の課題である。最近、外来投与が可能な経口抗癌剤S-1の登場により、QOLの向上を考慮した化学療法が提唱され、高い抗腫瘍効果が報告されている^{1,2)}。今回我々は7例の非切除進行胃癌に対するS-1の治療経験を報告する。

ったStage IV 進行胃癌7例を対象した(Table1)。観察期間は6~16ヶ月(平均11ヶ月)である。

治療方法

low-dose FP療法は5-FU(5-fluorouracil) (iv) 333mg/m²/24hr/day, CDDP(cisplatin) (iv) 6mg/m²/1hr/dayを5投2休の最低2クール以上行う。Fip療法はCDDP(ip) 50mg/m²を1回術中投与, 5-FU(iv) 160mg/m²/24hr/dayで5日間投与を行い, CDDP投与当日は十分に点滴で水分負荷を行い, 制吐剤の投与を施行している。S-1は40~120 mg/body/dayで原則的に4週投与2週休薬を行っている。

対 象

2001年11月より2003年3月までに当科で術前検査および開腹によって、根治手術不能にて原発巣非切除であ

結 果

年齢は53才~77才で平均67.9才であった。手術症例は5例(試験開腹3例, 胃空腸吻合術2例)で非手術症例

Table 1. Cases of inoperable advanced gastric cancer

症例	年齢	性別	手術	非切除因子	入院化学療法	在院日数(日)	術後生存期間(日)	転帰
1	53	男	胃空腸吻合術	T, M(LYM), H	low-doseFP	42	468	死亡
2	65	男	(-)	T, M(PUL), H	low-doseFP	62	448	死亡
3	68	男	(-)	T, M(LYM)	(-)	22	480	死亡
4	75	男	胃空腸吻合術	T, N	(-)	52	204	死亡
5	76	男	試験開腹	P	Fip	62	256	死亡
6	77	女	試験開腹	P	Fip	49	178	死亡
7	61	男	試験開腹	P	(-)	50	323	生存

は2例であった。平均在院日数は46.4日で1年生存率は42%であった(Fig. 1)。腹膜播種因子の有無における生存率に有意な差は認めなかった(Fig. 2)。

症例 1 (sStageIV:T4N3H1P0M1)

腫瘍は幽門前庭部全周に存在し膵臓へ浸潤し、膵頭前部リンパ節腫大と多発肝転移を認めた。手術は通過障害を認めたため胃空腸吻合術を行った。術後はlow-dose FP療法を2週行い退院した。以後外来にてS-1を内服した。

症例 2 (cStageIV:T4NXH1P0M1)

腫瘍は胃角部に存在し肝臓への浸潤し、術前CT検査で多発肺転移、多発肝転移を認めた。治療はlow-dose FP療法を5週行い胸水が消失し退院した。以後外来にてS-1

を内服した。

症例 3 (cStageIV:T4NXH0P0M1)

腫瘍は残胃に存在し肝臓への浸潤し、Virchowリンパ節腫脹を認めた。S-1による加療を開始して退院した。

症例 4 (sStageIV:T4N3H0P0M0)

腫瘍は幽門前庭部全周に存在し膵臓へ浸潤していた。手術は通過障害を認めたため胃空腸吻合術を行った。術後はS-1による加療を開始して退院した。

症例 5 (sStageIV:T3N1H0P1M0)

腫瘍は胃体上部に存在し腹腔内には播種を認めた。手術は試験開腹と腹腔内へCDDPを散布しFip療法を行い退院した。以後外来にてS-1を内服した。

症例 6 (sStageIV:T3N1H0P1M0)

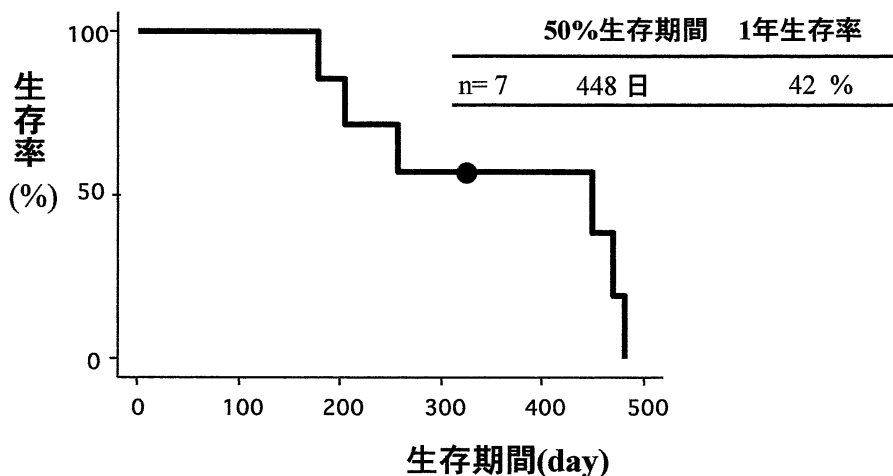


Fig. 1. Overall survival curves . (n=7)

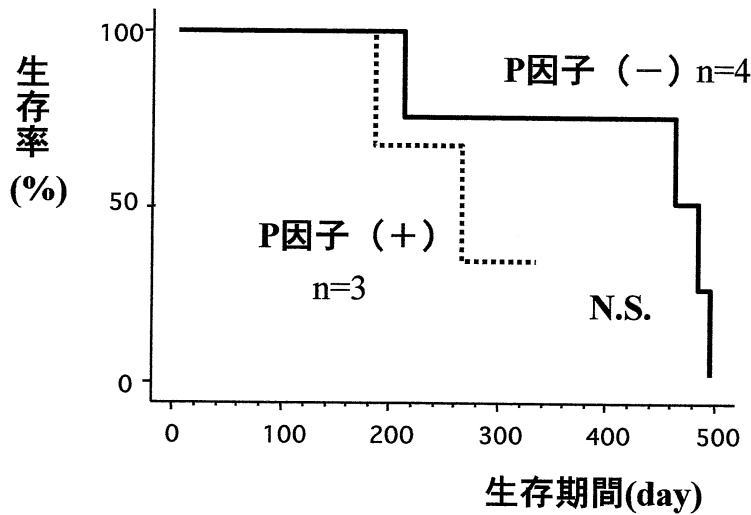


Fig. 2. Survival curves of P(+) cases (n=3) and P(-) cases (n=4).

腫瘍は胃体上部から胃角部へ広がり腹腔内には播種を認めた。手術は試験開腹と腹腔内へ抗癌剤 CDDP を散布し Fip 療法を行ったが肝機能障害を認めたため 2 日目より 5-FU 投与を中止した。その後肝機能障害も軽快し退院した。以後外来にて S-1 を内服した。

症例 7 (sStageIV:T3N1H0P1M0)

腫瘍は胃体上部から胃角部へ広がり腹腔内には播種を認め試験開腹のみを行った。術後は S-1 による加療を開始して退院し 11 ヶ月経過している。

考 察

消化器癌は一般に抗癌剤に低感受性癌であり、手術不能進行・再発消化器癌は化学療法で治癒を望むことは困難でこれらの症例に対する標準的な治療がないのが現状である。切除不能の進行胃癌に対して抗癌剤による化学療法の意義を検討した報告では best supportive care と比較し化学療法投与は有意に生存期間延長が認めている^{3,4)}。胃癌に対する化学療法の投与方法として副作用を抑え、抗腫瘍効果を高める目的で様々な combination chemotherapy が施行されている。我が国で 5-FU と CDDP を併用した FP 療法が広がり施行されている⁵⁾。CDDP はそれ自身が DNA 合成阻害を起して抗腫瘍効果を発揮するほかに、細胞内のメチオニン阻害により 5-FU の抗腫瘍効果を増強する modulator としても作用する⁶⁻⁹⁾。5-FU も CDDP の抗腫瘍効果を増強する modulator として作用し、両者を併用することにより、より高い抗腫瘍効果を発揮する可能性がある¹⁰⁾。当教室では再発・進行

胃癌に対し副作用軽減目的で low-dose FP 療法を行っている。この方法は入院が必要であるが最近、外来投与が可能な S-1 の登場により、QOL の向上を考慮した化学療法が提唱されている。S-1 は tegafur に uracil より強力な DPD 阻害剤である gimeracil(CDHP) と消化管に分布し消化器毒性を軽減する oteracil potassium(Oxo) を 1:0.4:1 の割合で配合した biochemical modulation の概念に基づく経口抗癌剤であり、単剤での第 I, II 相試験においては奏効率 76.2% というさらに高い値が報告されている^{12,11,12)}。今回経験した症例の治療効果は CR 0 例 PR 3 例 NC 2 例 PD 2 例であった。治療期間(2 ヶ月から 15 ヶ月)つまり、ほとんど在宅期間に相当するのだがその期間中に入院が必要な重篤な副作用は認めず、P.S.(Performance Status) は 0~2 であった。

当然ではあるが患者や家族への十分な Informed Consent に基づき入院治療あるいは外来治療を行う必要があると考えるが予後不良な進行胃癌症例の QOL を考えた場合、可能なら外来治療が better と考える。

切除不能胃癌において、切除不能因子数が多い症例ほど生存期間が短縮するという報告^{13,14)}があるが、今回では有意な差はなかった。症例 7 では腹膜播種を認めても 11 ヶ月外来治療中である。当教室では腹膜播種の治療、予防に対して Fip 療法を行っているが治療効果、合併症など結果については現在解析中である。また、根治度 C が予想される胃癌症例に対する延命効果と QOL を考慮した術式の検討でも治療成績は極めて不良であるが¹⁵⁾、今回経験した通過障害を認める症例 1、症例 4 は胃空腸吻

合術を行い経口摂取さらには抗癌剤内服も可能になったことより、高度進行癌であっても症状改善のための手術は有用であると思われた。

結 語

非切除高度進行胃癌 7 例に対する治療を行った。患者や家族と十分な Informed Consent を行い QOL を保ちつつ、S-1 による外来治療を行うことは有用であると考えられた。

文 献

- 1) Fukushima, M., Satake, H., Uchida, J., Shimamoto, Y., Kato, T., Takechi, T., Okabe, H., Fujioka, A., Nakano, K., Ohshimo, H., Takeda, S. and Shirasaka, T. : Preclinical antitumor efficacy of S-1; a new oral formulation of 5-fluorouracil on human tumor xenografts. *Int. J. Oncol.* **13** (4) : 693-8, 1998.
- 2) Sakata, Y., Ohtsu, A., Horikoshi, N., Sugimachi, K., Mitachi, Y. and Taguchi, T. : Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur. J. Cancer* **34** (11) : 1715-20 1998.
- 3) Murad, A. M., Santiago, F. F., Petroianu, A., Rocha, P. R., Rodrigues, M. A. and Rausch, M. : Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* **72** (1) : 37-41 1993.
- 4) Pyrhonen, S., Kuitunen, T., Nyandoto, P. and Kouri, M. : Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br. J. Cancer* **71** (3) : 587-91 1995.
- 5) Yamashita, Y., Ohira, M., Sowa, M., Shirasaka, T., Hirakawa, K. and Chung, Y. S. : Low-dose FP therapy for advanced and recurrent gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* **26** (11) : 1548-53 1999.
- 6) Butour, J. L. and Macquet, J. P. : Differentiation of DNA-platinum complexes by fluorescence. The use of an intercalating dye as a probe. *Eur. J. Biochem.* **78** (2) : 455-63 1977.
- 7) Scanlon, K. J., Safirstein, R. L., Thies, H., Gross, R. B., Waxman, S. and Guttenplan, J. B. : Inhibition of amino acid transport by cis-diamminedichloroplatinum (II) derivatives in L1210 murine leukemia cells. *Cancer Res.* **43** (9) : 4211-5 1983.
- 8) Scanlon, K. J., Newman, E. M., Lu, Y. and Priest, D. G. : Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **83** (23) : 8923-5 1986.
- 9) Shirasaka, T., Shimamoto, Y., Ohshimo, H., Saito, H. and Fukushima, M. : Metabolic basis of the synergistic antitumor activities of 5-fluorouracil and cisplatin in rodent tumor models in vivo. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **32** (3) : 167-72 1993.
- 10) Nishiyama, M., Yamamoto, W., Park, J. S., Okamoto, R., Hanaoka, H., Takano, H., Saito, N., Matsukawa, M., Shirasaka, T. and Kurihara, M. : Low-dose cisplatin and 5-fluorouracil in combination can repress increased gene expression of cellular resistance determinants to themselves. *Clin. Cancer Res.* **5** (9) : 2620-8 1999.
- 11) Shirasaka, T., Shimamoto, Y. and Fukushima, M. : Inhibition by oxonic acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats. *Cancer Res.* **53**(17) : 4004-9 1993.
- 12) Kubo, S., Misawa, T., Yoshida, H., Nasu, T., Ihara, H., Chinen, T., Harada, T. and Nawada, S. : Clinical Study of Individual TS-1 Therapy for Inoperable Gastric Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* **29** (7) : 1161-65 2002
- 13) 小山裕文, 小玉雅志, 曾根純之, 佐左部大, 荒川明, 千田禎佐緒, 佐々木範明, 小山研二: 切除不能胃癌の予後の規定をする因子 生存期間からの検討 日本臨床外科学会雑誌 Vol.53, No.12, p.2869-2872 1992.
- 14) 大下裕夫, 田中千凱, 伊藤隆夫, 深田代造, 五島秀行, 竹之内直人, 平岡敬正, 二村学: 切除不能胃癌症例の検討 岐阜市民病院年報 No.10, p.12-21 1990.
- 15) 保谷芳行, 山崎洋次, 太田恵一朗: 手術的根治度 C の進行胃癌症例に対する適正術式の検討 治療成績および QOL の立場から 東京慈恵会医科大学雑誌 Vol.116, No.3, p.183-188 2001.