

胃癌減量切除後に S-1 を用いた 時間治療が著効した 1 例

山口 明浩^{1*}, 菅沼 泰¹, 小池 浩志¹
小西 啓夫¹, 中川 登²

¹公立山城病院外科

²社会保険神戸中央病院外科

Chronomodulating and Alternate-day Treatment with TS-1 for Multiple Peritoneal Metastases from Gastric Carcinoma: Report of a Case

Akihiro Yamaguchi¹, Yasushi Suganuma¹, Hiroshi Koike¹
Hirou Konishi¹ and Noboru Nakagawa²

¹Department of surgery, Yamashiro Public Hospital

²Department of surgery, Shakaihoken Kobe Central Hospital

抄 録

症例は 71 歳男性で、幽門狭窄を伴った胃癌に対し開腹手術を施行した。腹水細胞診で癌細胞を確認し、さらに腹腔内に多数の小結節病変を認め、腹膜播種と診断したが、狭窄に対して幽門側胃切除を施行した。術後 S-1 と CDDP の併用療法を開始したが、腹水は軽減せず、3 クール目で Performance State (以後 PS) が 2 から 3 となり、治療を中止した。S-1 を 80 mg/日 14 日間投与 14 日休薬で投与再開したが副作用のため治療を中断した。そこで時間治療による副作用軽減と効果維持を期待し S-1 を 150 mg/日 (昼食後 50 mg, 眼前に 100 mg 内服) 投与 14 日間 (隔日 7 日内服) として再開し継続投与が可能となった。1 年後には腹水は消失し、消化器症状などの副作用は無く 36 か月間の継続治療後に中止した。その後 15 か月が経過し、術後 5 年で再発所見を認めていない。胃癌の S-1 を用いた時間治療が副作用を軽減し抗腫瘍効果を維持できる可能性を考え報告した。

キーワード：胃癌，時間治療，隔日投与，S-1.

Abstract

A 71-year-old man presented with cancerous ascites and multiple peritoneal metastases from gastric carcinoma underwent gastrectomy for pyloric stenosis due to gastric cancer. He received combination therapy with S-1 and cisplatin after gastrectomy. He could not continue treatment due to the onset of severe adverse effects, such as gastrointestinal disorders, however cancerous ascites did not decrease.

Therefore, he attempted to continue consecutive-day treatment of S-1 alone (daily treatment for 2

平成23年 5月27日受付 平成23年 6月10日受理, 特別掲載

*Corresponding Author: 山口 明浩 Akihiro Yamaguchi

Department of surgery, Yamashiro Public Hospital 74-1 Ikeda, Kizu, Kizugawa City, KYOTO 619-0214 Japan

e-mail address: a_yamaguchi@yamashiro-hp.jp

“著者は開示すべき潜在的利益相反状態はない。”

weeks followed by 2 weeks rest). However he was switched to chronomodulating and alternate-day treatment of S-1 (50 mg after lunch and 100 mg at about 10 p.m., every other day, for 2 weeks followed by 2 weeks rest) because of adverse effects, and then he could continue chronomodulating and alternate-day treatment of S-1 without adverse effects for 36 months. Ascites could not be detected by CT after initiation of the 12 months S-1 chronomodulating treatment. He has been surviving for 60 months with no recurrences to date. The experience of this case suggested that chronomodulating and alternate-day treatment for gastric carcinoma with S-1 might retain therapeutic effectiveness with reducing toxicity.

Key Words: Gastric cancer, Chronotherapy, Alternate-day treatment, S-1.

はじめに

進行、再発胃癌に対しする S-1+CDDP 投与は標準治療として推奨されている¹⁾。しかし、S-1 の連日投与は副作用のため脱落症例も散見する。今回、連日の S-1 治療を脱落した患者に対し投与継続を図るために隔日投与による時間治療 (chronotherapy) により、副作用発現を軽減し、内服治療継続が可能となり Complete Response となった腹膜播種転移による stage 4 胃癌の 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：71 歳，男性。

主訴：嘔吐。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：全身倦怠感と嘔気を主訴に当院内科に受診し、幽門狭窄および貧血を認め入院となった。

入院時現症：身長 169.5 cm，体重 57.4 kg，血圧 127/61，脈拍 78/分，眼瞼結膜に貧血を認めた。腹部は平坦，軟で腫瘤，圧痛は認めなかった。

入院時検査所見：赤血球数 263 万/ul，血色素 7.1g/dl，Hct 21.5% で貧血を認めた。生化学検査では総蛋白 6.1 g/dl で低蛋白血症を認めた。血清 CEA 値は 6.2 ng/ml と僅かに高値を示すが、血清 CA-19-9 は 11 U/ml と正常範囲内であった。

上部消化管内視鏡検査：胃体中部から前庭部にかけて、ほぼ全周性の 3 型胃癌を認めた。生検診断は高分化型腺癌から非充実型低分化型腺

癌であった。

腹部 CT：胃角部から前庭部にかけて壁の肥厚を認め、明らかな周辺臓器への直接浸潤を示す所見はないが、胃周囲のリンパ節腫大は目立ち、小腸間膜内のリンパ節の腫大が目立つものの、腹膜結節や小腸の壁肥厚や腸間膜内の結節は認めなかった。また肝周囲および骨盤内に腹水を認めた。

以上より、腹膜播種転移を疑う進行胃癌と診断したが、幽門狭窄を合併するため切除目的にて当科転科となった。

手術所見：開腹所見で小結節を腹膜、腸間膜等に認め腹膜播種が疑われ迅速腹腔細胞診にて癌細胞を認めた。しかし、幽門狭窄のため幽門側胃切除術および 1 群+β のリンパ節郭清を施行し、Roux-en-Y 再建を行った。

病理組織学的検査所見：85 mm×65 mm の 2 型の中分化型腺癌であり、T3 (SE), N2 (No3, 7, 8a), H0, P1, CY1, M0, Stage IV (第 13 版胃癌取扱規約)²⁾ と診断した。

術後経過：術後の合併症はなく、退院後の術後第 34 病日から S-1 (80 mg/body 日：3 週) + CDDP (60 mg/m² : day 8) 投与 2 週休薬の併用療法を 3 コース施行した。しかし、全身倦怠感が強く経口摂取困難となり、さらに PS2, 3 へと悪化したため、化学療法の継続を中止した。他剤への変更も提案したが患者が拒否した。CT 上で腹水は継続して (Fig. 1) いたため患者と相談し S-1 内服のみで、S-1 : 80 mg/日 : 14 日間投与 14 日間休薬として治療を行った。しかし、倦怠感及び経口摂取不可が再燃し 2 コースで中止となった。しかし、S-1 内服治療の継続を強く希望したため、副作用の軽減および抗腫瘍効果

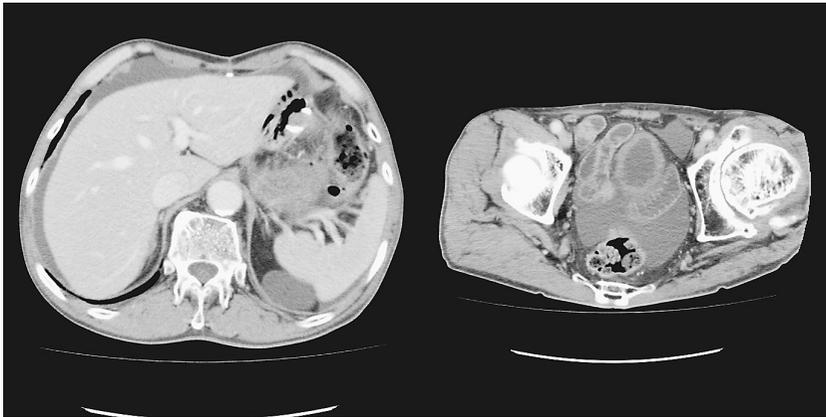


Fig. 1. Contrast-enhanced computed tomography after a combination therapy with S-1 and cisplatin. Note ascites around liver and within the pelvis.

を期待できる方法を検討した。本例では S-1 を 1 日 150 mg 隔日投与し、昼食後に 50 mg、眠前に 100 mg を内服し、投与期間 2 週間で 7 日投与後 2 週間の隔日投与の時間治療法を提案し同意のもとで治療を開始した。内服のコンプライアンスは良好で、経口摂取も良好を維持し PS の低下もなく継続投与が可能であった。投与開始後、CT 上腹水は徐々に減少し、12 か月後には腹水は完全に消失した (Fig. 2)。

その後、維持療法として投与量の減量等行い、

本法で 36 か月の治療後に内服を中止した。中止後 15 か月目の CT でも再発所見はなく、術後 5 年を経過し、あきらかな再発所見を認めず経過している。

考 察

S-1 の時間治療については、2006 年に横山らが乳頭部癌多発肝転移に対して、S-1 を 150 mg/日 (15 時 50 mg, 22 時 100 mg) を隔日で投与し、副作用を軽減しかつ一回に高容量の投与を



Fig. 2. Contrast-enhanced computed tomography after the initiation of the 12 months S-1 chronomodulating treatment. No ascites were noted.

可能にし、さらに継続治療を可能にすることで奏効したと報告している³⁾。医学中央雑誌にて「時間治療」、「TS-1」をキーワードとし、1990年から2010年まで検索したところ本邦報告例はこの横山らの症例報告のみしかない。自験例は胃癌に対して施行しているが、そのような報告はこれまでにない。

Araiらは、骨髄細胞や粘膜上皮細胞では細胞周期が0.5から1.5日と短いため、1日休薬すれば抗がん剤の殺細胞効果から回復可能で、腫瘍細胞は細胞周期が5から7日と長いため、1日休薬しても殺細胞効果は持続するという理論に基づき、進行胃癌に対してS-1を隔日投与し連日投与と比較して効果を減じず副作用を軽減できたことを報告している⁴⁾。

5-FUを用いた時間治療については、2001年Leviが進行、再発大腸癌に対して午前4時に血清5-FUの濃度がピークになるように投与した場合、高い抗腫瘍効果が得られることを報告した⁶⁾。このことは、正常細胞は日中にDNA合成が盛んなため昼間の濃度を下げることで正常細胞障害を軽減し、逆に腫瘍細胞は夜間にDNA合成が活発であるという特性を利用して、夜間の濃度を高く保つことで抗腫瘍効果を増大できるという考えを臨床的に示唆したものである。

自験例の投与は、横山ら³⁾の報告を参考としコンプライアンス向上を考え、S-1:150 mg/日を昼食後に50 mg、眼前に100 mgの投与とし、隔日投与で投与期間2週間の7日投与、2週間休薬とした。横山らの血中濃度測定の結果を参考に投与時間帯を決定した²⁾。

特記すべきは、S-1の投与期間内の総投与量は減少したにもかかわらず、治療効果を発揮したことである。さらに本例では推奨されるS-1

とCDDP併用療法は継続困難となり腹水の消失にはいたらなかった。しかし、本法により継続投与が可能となり腹水は消失し再発徴候無く播種転移症例の長期生存を図れたことは、時間治療がS-1の効果増強に寄与した可能性も考えられた。

本例では、腹水の観察により効果判定を行っているが、治療中の低栄養が腹水の増減に影響を及ぼす事が考えられる。しかし、S-1とCDDP併用療法後のCT撮影時の血清総タンパク濃度は7.8 g/dlと低タンパク血症を認めず、また時間治療1年後のCT撮影時の血清総タンパク濃度8.1 g/dlと比較しても大きな差は認めず、低タンパク血症の影響は考えにくい。

消化器癌の化学療法において、副作用を軽減することは治療コンプライアンスを高めることに繋がるが、投与量を減じることで軽減するのでは抗腫瘍効果を担保できるかが課題となる。Sakumaらは、S-1の隔日投与による治療を行い、副作用を軽減し効果を担保できたと報告しており⁷⁾、副作用の軽減を図ったS-1の隔日投与の抗腫瘍効果の可能性が示唆されることになった。

本症例は、副作用を軽減し、全投与量を減じ、「隔日投与」にくわえ「時間治療」とすることで内服期間を減じたにもかかわらず、抗腫瘍効果を発揮した症例である。

標準治療として推奨されるS-1とCDDP併用療法やS-1単独投与が困難な症例では、本法も治療法の一つとできる可能性があり、S-1の「隔日投与」と「時間治療」を組み合わせた治療法の抗腫瘍効果の可能性を考え文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 日本胃癌学会編. 胃癌治療ガイドライン医師用. 金原出版株式会社, 2010年10月改訂第3版; p21-25.
- 2) 日本胃癌学会編. 胃癌取扱い規約. 金原出版株式会社, 1999年6月第13版.
- 3) 横山直行, 白井良夫, 宗岡克樹, 若井俊文, 畠山勝

- 義. 十二指腸乳頭部癌術後の多発肝転移巣に対しTS-1を用いた時間治療 (chronotherapy) が著効した1例. 日消外会誌 2006; 39: 486-491.
- 4) Arai W, Hoshiya Y, Hyoudo M, Yokoyama T, Hiroshima Y, Yasuda Y et al. Alternate-day oral therapy

- with TS-1 for advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 143-148.
- 5) 白坂哲彦, 山光 進, 辻 晃仁, 寺島雅典, 平田 公一. 癌化学療法におけるボタンの掛け違い 5-FU の Biochemical Modulation を中心に. *癌と化療* 2000; 27: 832-845.
- 6) Levi F. Circadian chronotherapy for human cancers, *Lancet Oncol* 2001; 2: 307-315.
- 7) Sakuma K, Hosoya Y, Arai W, Haruta H, Ui T, Kurashina K et al. Alternate-day treatment with S-1 in patients with gastric cancer: a retrospective study of strategies for reducing toxicity. *Int J Clin Onco* 2010; 15: 166-171.