

札幌月寒病院報告その4—早期胃癌治療の二次選択肢としての化学療法

山光 進^{*1} 木村 弘通^{*1} 山田 能之^{*1} 乾 典明^{*1} 檜山 繁美^{*1}
平田 公一^{*2} 木村 康利^{*2} 山口 浩司^{*2} 白坂 哲彦^{*3}

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(10):1589-1594, October, 2007]

The Fourth Report from Sapporo Tsukisamu Hospital—Chemotherapy and Its Regimen as Second Choice for Patients with Early Gastric Cancer: Susumu Yamamitsu^{*1}, Hiromichi Kimura^{*1}, Yoshiyuki Yamada^{*1}, Noriaki Inui^{*1}, Shigemi Hiyama^{*1}, Koichi Hirata^{*2}, Yasutoshi Kimura^{*2}, Kouji Yamaguchi^{*2} and Tetsuhiko Shirasaka^{*3} (^{*1}Sapporo Tsukisamu Hospital, ^{*2}First Dept. of Surgery, Sapporo Medical University, ^{*3}Kitasato Institute for Life Science, Kitasato University)
Summary

Surgical treatments for early gastric cancer, such as endoscopic procedures, are currently performed as standard therapy. However, when surgery is not possible due to physical or mental conditions, effective chemotherapy with minimum side effects is a second choice, although a suitable regimen has yet to be recommended. We thus retrospectively evaluated the IntFP regimen for 10 early gastric cancer patients. The results show an efficacy ratio of 100% (CR 8 cases, PR 2 cases). The two PR cases subsequently underwent surgical treatment. The 1-, 3-, and 5-year survival rates of all cases were 100%, 90% and 60%, respectively. The 1-, 3-, and 5-year survival rates of patients with chemotherapy alone were 100%, 87.5% and 50%, respectively, although none of the patients died of cancer (5-year survival rate of 100%). One out of the 8 CR cases relapsed 7 months after achieving CR. This patient then received chemotherapy with the same regimen, achieving a second CR and survived for 66 months without disease. All cases developed hematological toxicities, although they were all under grade 2 except for 2 cases which were grade 3 (decrease of WBC or Hb). Non-hematological toxicities were seen in 7 cases, all under grade 2. These results, although from a limited number of subjects, indicated that the IntFP regimen is safe and may contribute to achieving pathological CR and long-term survival of patients with early gastric cancer. **Key words:** Early gastric cancer, Chemotherapy, Cell cycle, 5-FU, CDDP, S-1 (Received Jul. 24, 2007/Accepted Aug. 6; 2007)

要旨 今日の早期胃癌治療の一次選択肢は内視鏡手術も含めた手術である。しかし、身体的条件や精神的条件などにより手術が適応とならない症例がある。その場合には有害事象が少なく効果的な化学療法が二次的に選択される。この時に選択される化学療法として、どのような regimen がよいかはまだ確定されてはいない。われわれは10例の早期胃癌患者に対して intermittent F・low-dose P (IntFP) 療法を用いて治療を行った。それを retrospective に検討すると、奏効率は100% (CR 8例, PR 2例) で、癌による死亡例はなく、他病死4例を除いた5年生存率 (5生率) は100%であった。10症例中再発は1例であり、病理学的CRで退院後7か月に再発して、IntFP療法の再治療で再び病理学的CRとなり2006年12月31日の時点で66か月無再発で生存している。血液学的有害事象はヘモグロビン減少と白血球減少において grade 3が各1例にみられた以外は grade 2以下であり、非血液学的有害事象はすべて grade 2以下であった。IntFP療法は手術が適応とならない早期胃癌症例で、病理学的CRが得られ長期生存が期待できる有害事象の少ない regimen と考えられる。

^{*2} 札幌医科大学・第一外科

^{*3} 北里大学北里生命科学研究所

はじめに

日本における早期胃癌治療の一次選択肢は手術である。国立がんセンター中央病院の報告¹⁾によると、粘膜内癌の標準的外科切除後の他病死を除いた5生率は99%である。最近では endoscopic mucosal resection (EMR) や endoscopic submucosal dissection (ESD) といわれる内視鏡的切除術や腹腔鏡下切除術も普及してきたが、早期胃癌治療の一次選択肢は内視鏡手術を含めた手術であることは異論のないところであろう。しかし、合併症などの身体的条件や認知症などの精神的条件、また高齢で危険率の高い点から手術が不適応になったり、本人、家族が手術を希望しない場合が時々ある。このような時には化学療法が早期胃癌治療の二次選択肢となる。しかし早期胃癌に対する化学療法の報告は少ない。症例報告としては、1979年に岡田ら²⁾は77歳、女性の残胃に発生したI型様の残胃再発癌 (tub 1) の5-FU 錠投与による消失を報告している。この報告では投与後4か月の胃内視鏡生検で癌細胞の消失を認め、8か月後の無再発を確認しているがその後の経過は不明である。また宮坂ら³⁾は72歳、男性のIIa (tub 1) に5-FU ドライシロップの服用で319日目に group II の組織診断を得、治療開始後3年10か月まで無再発生存していることを確認している。1980年に小田ら⁴⁾は71歳、男性のIIc 腺癌に5-FU ドライシロップを内服として9か月後の生検で癌の消失を認め、その後服薬開始後3年までの無再発生存を報告している。1986年平塚ら⁵⁾は隆起型早期胃癌11例に対し、5-FU 300 mg/日の長期間経口投与を行い、CR 3例とPR 3例で奏効率55.5%であったと報告している。この報告には median survival time (MST) と生存率が記載されていないが、CR が3例であることから標準的外科切除後の5生率より低いと推測される。

われわれは胃癌治療に1996年10月から intermittent F・low-dose P (IntFP) 療法を開始し、その結果を報告してきた⁶⁻¹⁰⁾。進行胃癌では評価可能病変を有する16例でCR 5例、PR 5例、NC 5例、PD 1例と高い奏効率62.5%が得られている。今回は早期胃癌に対してIntFP療法を行った結果を retrospective に検討したところ、他病死を除いた5生率100%の結果を得たので報告する。

I. 対象

IntFP 療法の対象は1993年10月15日から2001年2月14日に当院を初診した過去に治療を受けていない早期胃癌10例である。表1に示すように、男性3例と女性7例で、年齢は初診時で53~87歳までの平均75.1歳であり、肉眼分類はI型2例、IIa 5例、IIb 1例、IIc 7例 (症例の重複あり) とIIc が最も多かった。組織分類は tub 1 が7例、tub 2 が1例、por 1例、sig 2例、pap-tub 1 が1例と tub 1 が最多であった。症例番号が若いほど古い症例で、症例1, 2, 3は身体的合併症と本人と家族の希望で手術を実施せず、同意を得て化学療法が行われた。この3例が病理学的CRとなり有害事象の少なかったことから、第4症例以下では一次選択肢として化学療法についても説明をし、同意が得られた症例のみに対してIntFP療法が行われた。症例7は7か月後に再発が認められ、入院して同じIntFP療法で治療し、2.5か月後に病理学的にCRとなり、2006年12月31日の時点で66か月無再発生存している。再発症例は他には認められていない。

II. 方法

IntFP 療法は、(1) 5-FU 750~1,500 mg/body/24hr (CIV), day 1, 3, 5 (月, 水, 金投与)/every week, (2)

表1 早期胃癌に対する化学療法—IntFP療法

症例	性別	年齢	肉眼分類	組織分類	治療方法	治療効果	導入期間 (月)	無再発期間 (月)	転帰
1	♀	86	IIc	tub2	UFT-E・P → UFT-E	CR	3.0	44	脳梗塞死亡
2	♀	87	I	tub1	UFT-E・P → UFT-E	CR	5.0	39	肺炎死亡
3	♂	84	IIc	por1	IntFP → UFT-E	CR	4.0	15	心不全死亡
4	♂	68	IIa/IIc	tub1	IntFP	PR (3.0) → ope		109	生存
5	♀	76	IIc	tub1	IntFP	PR (3.0) → ope		97	生存
6	♀	70	IIc	sig	IntFP → UFT-E	CR	2.0	80	生存
7	♀	83	I/IIa	pap-tub1	IntFP → UFT-E	CR	1.0/3.0	7	再発
7*	♀	83	IIb	tub1	IntFP → S-1	CR	2.5	66	生存
8	♀	82	IIa	tub1	IntFP → S-1	CR	2.0	46	心不全死亡
9	♀	53	IIa/IIc	sig	S-1・P → S-1	CR	1.0/1.0	69	生存
10	♂	62	IIa/IIc	tub1	IntFP → S-1	CR	3.0/2.0	67	生存

CR: 病理学的CR (内視鏡生検), 通院時は内服薬のみ5年間継続

(2006.12.31現在)

表2 早期胃癌化学療法・血液学的有害事象—IntFP療法

症例	年齢	性別	治療	WBC	Hb	Plt	無再発期間	転機
1	86	♀	UFT-E・CDDP → UFT-E	2,800/grade 2	8.6/grade 2	8.4万/grade 1	44	脳梗塞死亡
2	87	♀	UFT-E・CDDP → UFT-E	2,600/grade 2	8.4/grade 2	6.5万/grade 2	39	肺炎死亡
3	84	♂	IntFP → UFT-E	2,800/grade 2	8.4/grade 2	7.5万/grade 1	15	心不全死亡
4	68	♂	IntFP → ope	1,600/grade 3	10.8/grade 1	11.0万/grade 0	109	生存
5	76	♀	IntFP → ope	3,900/grade 1	9.8/grade 2	9.5万/grade 1	97	生存
6	70	♀	IntFP → UFT-E	3,000/grade 1	9.6/grade 2	11.9万/grade 0	80	生存
7	83	♀	IntFP → UFT-E	3,900/grade 1	9.8/grade 2	11.6万/grade 0	7	再発
7'	83	♀	IntFP → S-1	2,600/grade 2	7.6/grade 3	9.7万/grade 1	66	生存
8	82	♀	IntFP → S-1	2,500/grade 2	9.6/grade 2	16.4万/grade 0	46	心不全死亡
9	53	♀	S-1・CDDP → S-1	3,200/grade 1	12.4/grade 0	11.4万/grade 0	69	生存
10	62	♂	IntFP → S-1	2,000/grade 2	11.3/grade 0	8.2万/grade 1	67	生存

(2006.12.31)

cisplatin (CDDP) 3~5 mg/body/1hr (DIV), day 1~5/ every week を基本に毎週実施された。CDDP は他の薬剤と配合変化による CDDP の減少¹¹⁻¹³⁾があるため、modulator として用いる少量の CDDP は生食水 100 mL に溶解し、他の薬剤と混合しないように別ルートから 60 分間の点滴静注することが重要である。grade 3 以上の有害事象が生じた時には必要に応じて薬剤の減量や休薬を行い、また必要に応じては対症療法が行われた。休薬を必要とする時は 2 週間以内が望ましい。表 1 にあるように症例によっては最初から経口フッ化ピリミジンを用いて IntFP 療法が行われた。入院で IntFP 療法が行われている間、血液一般・血液生化学検査は毎週 2 回行われた。胃内視鏡検査と組織生検は約 1 か月ごとに行われた。生検組織検査で病理学的 CR が 3 か月連続して確認されて退院とし、その後は外来化学療法として当初は UFT-E を、また S-1 が承認されてからは S-1 をそれぞれ月、水、金の投与で、火、木、土、日は休薬で続した。

III. 結 果

症例の観察期間は 2006 年 12 月 31 日の時点で 15 か月 (心不全死亡例) ~109 か月 (PR 後手術例) で、表 1 に示すように奏効率は CR (病理学的 CR) 8 例, PR 2 例の 100% であった。2 例の PR (症例 4, 5) は広範囲の粘膜内癌で手術としては胃全手術の適応であったが、化学療法後病巣は 1/3 以下となり幽門側胃切除術が施行された。以上、CR に至らず PR 後に手術が行われた 2 例を含めた 1 生率は 100%, 3 生率は 90%, 5 生率は 60% であった。手術が行われた 2 例を除いた 1 生率は 100%, 3 生率は 87.5%, 5 生率は 50% であった。死亡例 4 例に癌死はなく、脳梗塞 1 例、肺炎 1 例、心不全 2 例で、他病死を除いた 5 生率は 100% であった。最初の CR までの期間は 1~5 か月の平均 3 か月であり、退院後の再発例

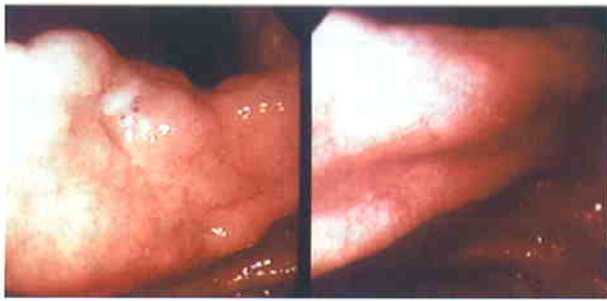
表3 早期胃癌—非血液学的有害事象 (10 cases)

	grade				
	0	1	2	3	4
食欲不振	7	3	0	0	0
口内炎	7	2	1	0	0
嘔気	10	0	0	0	0
嘔吐	10	0	0	0	0
下痢	9	1	0	0	0
味覚障害	7	3	0	—	—
H & F syndrome	10	0	0	0	—
色素沈着	8	2	0	—	—

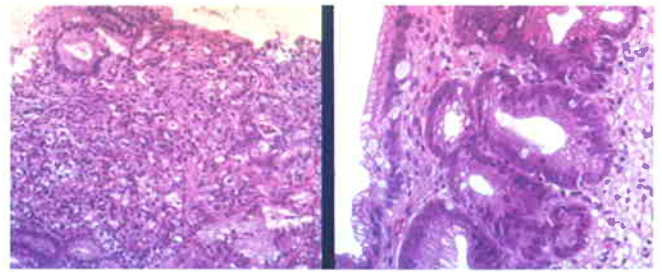
は症例 7 の 7 か月後再発の 1 例のみで、この症例は再治療で再び病理学的 CR となり、退院して 66 か月無再発で経過している。表 2 に示すように、血液学的有害事象は症例 4 で白血球の grade 3 が、また症例 7' の再治療でヘモグロビンの grade 3 がみられた以外は grade 2 以下であった。特記すべきは血小板の有害事象で grade 1 以下が 90% であった。非血液学的有害事象 (表 3) は口内炎での grade 2 が 1 例みられた以外はすべて grade 1 以下であった。全例において化学療法の施行に問題となる点は認められなかった。以下に症例の画像 (図 1, 2) を紹介する。

IV. 考 察

われわれは進行消化器癌に対する化学療法として、生存期間を延ばすために骨髄毒性と消化器毒性を軽減させ長期間の繰り返し治療が可能な治療法について検討してきた⁶⁻¹⁰⁾。本治療法の発端は 1963 年から 1965 年にかけて Lipkin ら¹⁴⁾ や Clarkson ら¹⁵⁾ によるヒトの正常細胞と腫瘍細胞の細胞周期の違いの研究が引き金になっている。すなわち、正常細胞 (消化管粘膜、骨髄) の細胞周期は短く約 1 日であるのに対し腫瘍細胞は 5~7 日より長いことである。さらに、正常細胞の S 期は 10~20



1993年10月4日
症例1: 86歳, 女性, IIc型, 早期胃癌



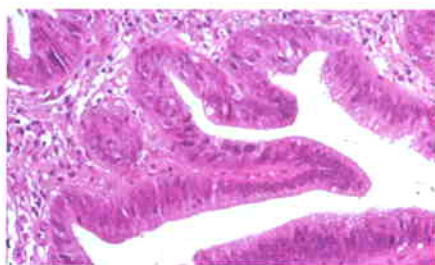
1993年10月4日, group V 1994年3月9日, group II
症例1: 病理組織学的診断結果



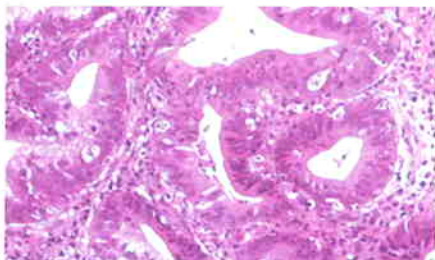
1998年1月5日, group V 1998年3月19日, group V 1998年5月21日, group V



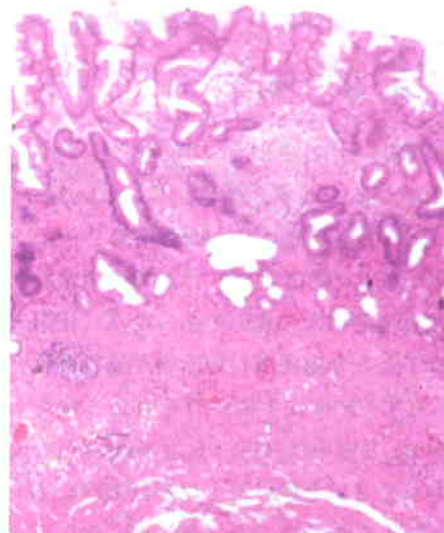
1998年6月25日, group I 1998年7月23日, group I 1998年10月13日,
EMR後4week
症例2: 87歳, 女性, I型, 早期胃癌 (確認のため9月にEMR施行)



1998年1月5日, group V



1998年3月19日, group V

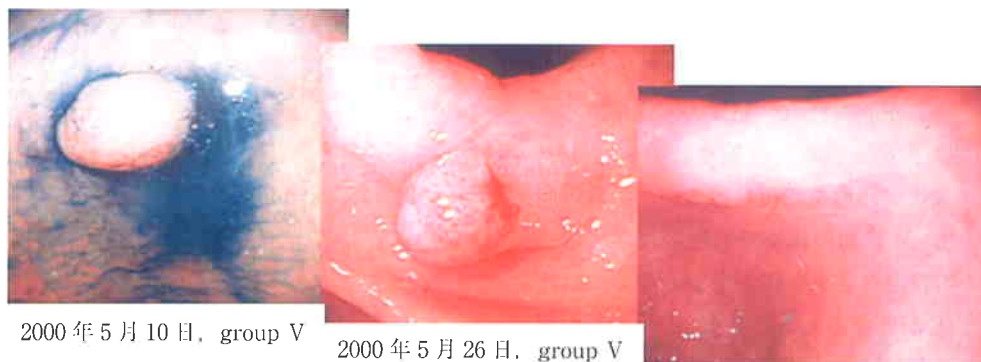


1998年9月17日, group I

症例2: 病理組織学的診断結果

図1

Well differentiated type (tub1)



2000年5月10日, group V

2000年5月26日, group V

2000年6月12日, group I

症例7: 83歳, 女性, I型, 早期胃癌

Well differentiated type (tub1) ~papillary adenocarcinoma (pap)



2000年5月10日, group V

2000年8月15日, group I

2000年9月12日, group I

症例7: 83歳, 女性, IIa型, 早期胃癌



2001年3月7日, group V

2001年4月3日, group I

2001年5月15日, group I

症例9: 53歳, 女性, IIa型 (sig), 早期胃癌



2001年2月15日, group V

2001年5月21日, group I

2001年8月24日, group I

症例10: 62歳, 男性, IIc型 (tub1~tub2), 早期胃癌

图2

時間であり、正常細胞はその細胞周期の半分以上がS期であるが、腫瘍細胞のS期は約24時間であり腫瘍細胞周期の全体の1/5~1/7になる。5-FUは時間依存性の強い代謝拮抗剤であり細胞周期のS期にのみ作用する。そのため細胞周期の短い正常粘膜細胞や骨髄細胞は24時間の休薬で約半数近い細胞を回復し得るが、細胞周期の長い腫瘍細胞では24時間の休薬でも継続投与することにより、5-FUの殺細胞効果を落とすことなく、副作用を減少させることが可能であると考えた^{16,17)}。この理論に基づいて、われわれは1996年10月からIntFP療法を種々消化器癌に対し報告してきた⁶⁻¹⁰⁾。今回はIntFP療法で早期胃癌を治療した10例についてretrospectiveに検討した。その結果は10例のうち8例に病理学的CRを得た。また他病死を除いた5生率は100%であった。治療開始後最初の病理学的CRとなるまでの期間は平均3か月と少し長い、癌細胞数 10^{8-9} 個の早期胃癌でも、癌細胞を消失させるには時間を要するものと考えられる。今回早期胃癌の再発は10例中1例のみで、同じIntFPの再治療で病理学的CRが得られた。以上の結果、早期胃癌治療の二次選択肢としてIntFP療法は有用であることを示すものと考えられる。

手術の適応とならない早期胃癌症例に対して、化学療法が必要とされる時に、他施設での追試が行われ報告されることを望む。

おわりに

早期胃癌に対するIntFP療法は奏効率100%、他病死を除いた5生率100%と良好な結果であったが、病理学的CRが3回得られるまでに約6か月の時間がかかること、またその後も5年間経口抗癌剤を服用することが必要なこと、さらに経口抗癌剤を中止した後の再発に関しては今後5年くらいの経過観察が必要なことなどを考慮すると、早期胃癌治療の一次選択は内視鏡手術を含めた手術であるといえる。諸条件により手術が適応とならない症例に関しては、化学療法が二次選択肢であり、IntFP療法が推奨される。しかし、腫瘍細胞のG₀期は非常に長く(4~5日)、G₀期には5-FUは作用しないことを考慮すると、経口抗癌剤をいつやめるかを決断する

ことは非常に難しいことである。今後、より効果的なregimenが開発されることとG₀期の克服方法が発見されることを望む。

文 献

- 1) 笹子三津留, 木下 平, 丸山圭一: 早期胃癌の予後. 胃と腸 28: 139-146, 1993.
- 2) 岡田勝彦, 北出文男, 革島靖男・他: 5-FU錠が著効を示した残胃癌症例の経験. 臨床と研究 56: 2945-2948, 1979.
- 3) 宮坂圭一, 栗原 稔, 丸山俊秀・他: 化学療法で著効をみた老人のIIa型早期胃癌. 胃と腸 14: 1663-1668, 1979.
- 4) 小田 真, 山本光生, 川上 晋・他: 5-FU経口投与が著効を示し三年後なお経過良好なIIc型早期胃癌の一例. 臨床と研究 57: 456-457, 1980.
- 5) 平塚正弘, 亀山雅男, 甲 利幸・他: 胃癌原発巣に対する5-Fluorouracil長期経口投与の効果. J Jpn Soc Cancer Ther 21: 1440-1447, 1986.
- 6) 山光 進, 木村弘通, 乾 典明・他: 進行胃癌化学療法の基本戦略と新しいregimen. 日癌治療会誌 40: 447, 2005.
- 7) 白坂哲彦, 山光 進: Biochemical Modulationによる5-フルオロウラシルの消化管毒性の軽減. 医学のあゆみ 184: 453-459, 1998.
- 8) 山光 進, 木村弘通, 乾 典明・他: 進行・再発消化器癌に対する5-FU隔日(月, 水, 金)・low dose P療法の有効性について. 日癌治療会誌 39: 250, 2004.
- 9) 山光 進, 平田公一, 白坂哲彦: 5-フルオロウラシルの消化器毒性. 血腫瘍 49: 485-490, 2004.
- 10) 山光 進, 佐々木一見, 木村弘通・他: 細胞周期の違いを利用した5-FU(CVI)とlow dose CDDPとの併用. 日外会誌 100: 62, 1999.
- 11) 幸保文治, 高木俊次: NK801配合変化(第1報). 医薬ジャーナル 19: 393-400, 1983.
- 12) 幸保文治, 高木俊次, 竹松和人: ランダ注(NK801)の配合変化(第3報). 医薬ジャーナル 19: 2417-2426, 1983.
- 13) 幸保文治, 中村正明, 新井貞男・他: ランダの配合変化(第4報). 医薬ジャーナル 32: 863-876, 1996.
- 14) Lipkin M, Sherlock P and Bell B: Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. II. Cell renewal stomach, ileum, colon and rectum. Gastroenterology 45: 721-729, 1963.
- 15) Clarkson B, Ota K, Ohkita T, et al: Kinetics of proliferation cancer cell in neoplastic effusions in man. Cancer 18: 1189-1213, 1965.
- 16) Saga Y, Suzuki M, Sato I, et al: An in vitro examination of a 5-fluorouracil regimen involving 'intermittent' continuous venous infusion using cultured cell lines derived from ovarian cancers. Oncol Rep 7: 625-628, 2000.
- 17) Terashima M, Irinoda, T, Kawamura H, et al: Intermittent FLDP: 24-h infusion of 5-FU on days 1, 3, and 5 combined with low-dose cisplatin on days 1-5 for gastric cancer, and its pharmacologic and kinetic rationale. Cancer Chemother Pharmacol 51: 240-246, 2003.