

症例報告

抗癌剤感受性試験の結果に基づき術後化学療法を施行した進行胃癌の一症例

A case of Stage IV Gastric Cancer postoperative chemotherapy based on chemosensitivity test for cancer

野崎 綾子¹⁾
Ayako Nozaki斉藤 裕樹²⁾
Hiroki Saito鈴木 裕子²⁾
Yuko Suzuki岩本 英孝²⁾
Hidetaka Iwamoto山北 圭介²⁾
Keisuke Yamakita玉木 陽穂²⁾
Yousui Tamaki小林 厚志³⁾
Atsushi Kobayashi浅井 真人³⁾
Mahito Asai

Key Words : 抗癌剤感受性試験、術後化学療法

はじめに

術後補助化学療法の有用性については、手術単独群を対照とした数々のmeta-analysisにおいて有用性が示されているが、胃癌治療ガイドライン¹⁾によると「臨床試験においてのみ実施すべきである」とされており、実際の現場においては担当医の判断によるところが大きい。そのため、現在まで多くのrandomized studyから多剤併用によるレジメンが考案され、使用されてきた。しかし個々の症例により抗癌剤に対する感受性は異なるため、投与薬剤がその患者にとって低感受性である場合には副作用が前面に出ることになる。そこで胃癌においても個別化治療が求められており、新たな方法のひとつが抗癌剤感受性試験である。

今回、抗癌剤感受性試験の結果に基づき術後化学療法を施行した進行胃癌の一症例を経験したので報告する。

症 例

症例：47歳、男性

主訴：上腹部痛

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：平成16年9月から上腹部痛を自覚し平成17年2月に当科を受診した。上部消化管内視鏡検査を施行した際、胃体上部大彎側広範囲に潰瘍性病変が存在し、生検の結果Group V

(por1, tub2, sig)であったため、術前精査を目的に入院となった。

入院時現症：168cm, 64kg (平成13年から20kg減少)、心窩部やや左寄りに自発痛あり

入院時検査成績：血算・生化学検査ともに異常なく、腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。

(CEA 3.4ng/ml, CA19-9 4.8U/ml)

上部消化管内視鏡検査：胃体中下部の大弯側に、白苔を伴う浅い陥凹性の壁硬化を認めた。(図1)

腹部CT検査：胃原発巣は壁肥厚として捉えられ、周囲にリンパ節腫大を認めた。(#5, #8a, #12ab, #14v) 肝などへの臓器転移は見られなかった。(図2)

入院後経過

術前精査から「UM, cType4, SS, cN3, cH0, cP0, cM0, cStage IV」と診断した。また、外科的治療前に抗癌剤感受性試験の意義、概要および保険適応外の自費負担となることを説明し、文書による同意が得られた。平成17年4月22日、胃全摘術が施行された。切除標本、病理所見を図3a, 3b, 3cに示す。異型性の強い細胞が粘膜面からinvasiveに広がっており、術後病理組織診断は「M, pType4, tub2, pT2(SS), pN3, pH0, pP0, pM1 (LYM#16a1, #16b1), pStage IV」であった。また病変が切除された直後にリンパ節の一部を約1cm角に2個切り出し、その組織片を直ちに保存液に入れ、(株)SRLに提出した。抗癌剤感受性試験の方法はHistoculture Drug Response assay (以下HDRA法)を用いて、計8種類の抗癌剤に対する感受性を判定した。なお、有効判定カットオフ値は50%であった。本患者においてはパクリタキセル(TXL)とドセタキセル(TXT)に感受性がある

¹⁾ 名寄市立総合病院 研修医
Regident of Nayoro City Hospital

²⁾ 名寄市立総合病院 消化器内科
Department of Digestive internal medicine of Nayoro City Hospital

³⁾ 旭川医科大学 第2内科
Asahikawa Medical College Hospital

ると判断し(表1)、平成17年5月17日当科に転科のうえ、術後化学療法として平成17年5月19日からWeekly TXL(3週投与-1週休薬、130mg/body)を開始した。急性期毒性の出現はなく順調に施行できたため、以後は外来通院で化学療法を継続する方針で6月4日に退院となった。

退院後経過: TXLの副作用として手足の痺れ(Grade2)と倦怠感(Grade2)は出現したものの、明らかな血液毒性の出現はなく、定期的に腫瘍マーカーとCT検査による評価を行いながらWeekly TXL療法を継続した。しかし平成19年2月(化学療法開始後1年10ヶ月)のCT検査では大動脈周囲から肝門部にかけてリンパ節が一塊となって腫大しており、CA19-9の上昇もみられたため再増悪と判断し、23コースで治療を中止した。その後黄疸が顕性化してきたため、平成19年4月に入院となった。CT再検し、黄疸は肝門部リンパ節腫大による悪性胆道狭窄によるものと考え、減黄後にsecond lineの化学療法を進める予定であったが、PTBDチューブ留置による減黄を行う中でも全身状態が悪化し、塩酸モルヒネによる鎮痛などの対症的治療を行った。平成19年6月2日に永眠された。化学療法開始からの生存期間は約2年であった。(図4)

考 察

現在、胃癌治療ガイドライン¹⁾では術後補助化学療法は「根治A、B手術が行われたが、ある程度以上の再発率が見込まれる症例」に対して「臨床試験においてのみ実施すべきである」とされているが、特定の標準的レジメンは推奨されていない。そのため多くのrandomized studyが行なわれ、多剤併用によるレジメンが考案されてきた。しかし効果には個人差があり、またこの10年程でkey drugも増えたためテーラーメイド医療の概念から抗癌剤感受性試験が施行されるようになってきた。

現在多用されているkey drugのひとつにTS-1が挙げられるが、ASCO2007において「進行胃癌に対するTS-1単独療法対TS-1/CDDP療法の無作為化第Ⅲ相試験: SPIRITS試験」が行われ、TS-1群とTS-1/CDDP群の2年生存率は15.3%、23.6%と報告された。(図5)²⁾このようにfirst lineのkey drugであるTS-1療法あるいはCDDP併用による上乘せ効果により、1年生存というより2年生

存を目標に化学療法を進められるようになってきている。

当科でも進行胃癌に対するfirst lineの化学療法として通常はTS-1/CDDP併用療法を選択している。本症例においては初回入院の時期に抗癌剤感受性試験を利用させていただく機会が得られたため、手術で摘出されたリンパ節を(株)SRL社に委託し、HDRA法で8剤に対する感受性を調べた結果、TXLとTXT以外の薬剤は有効度ラインを下回った。本試験の特徴として特異度が高いことから、first lineにTS-1やCDDPを選択するわけにはいかず、weekly TXLを施行することとなった。推測にはなるが、本症例においては抗癌剤感受性試験が施行されていなければ、2年生存まで至らなかつたものと思われる。

また、TXLの重篤な副作用として骨髄抑制が挙げられる。胃癌化学療法としてのTXLに対して国内で集計された報告(3646例)によると、白血球減少39.7%、Hb減少27.4%、血小板減少10.6%とされているが、本症例ではいずれも出現せず、1年10か月間にわたり治療を継続できた。Grade2相当の倦怠感や手足の痺れはみられたものの、ある程度のQOLを維持できたと考えられる。

しかし再発後は全身状態の悪化が急激に進んだためsecond lineの治療を断念せざるを得ず、3か月後に亡くなられた。先に示したSPIRITS試験では、進行胃癌に対するTS-1治療群とTS-1/CDDP治療群のMSTはそれぞれ11.0か月、13.0か月と報告されていることから²⁾、施行可能な状態であれば、TS-1を用いてsecond line治療を行う意義は十分あったと思われる。

抗癌剤感受性試験の有用性については、1997年「第30回制癌剤適応研究会」において1101例の大規模データが報告された。これによると感受性試験の正診率は74%、真陰性率は93%であり、有用性が示されたといえるだろう。³⁾しかしながら本法は全国9施設で高度先進医療として承認されている(2008年1月1日現在)ほかは、外注委託によって行われている保険適応外の検査である。それ故、患者側にとっては検査費用が高くなり、医療者側にとっては検査の手続きがまだ煩雑であり、両者に負担がかかっているものと考えられる。実用化には臨床的有用性の評価がなされ、保険適応となること、かつ一般の地方病院でも簡単に手続きが進められるような改善が不可欠だと思われる。

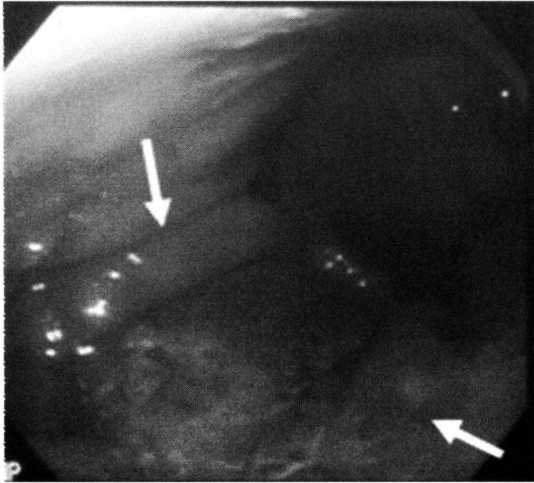


図1 上部消化管内視鏡検査
胃体中部・下部に白苔を伴う浅い陥凹性病変をみとめる

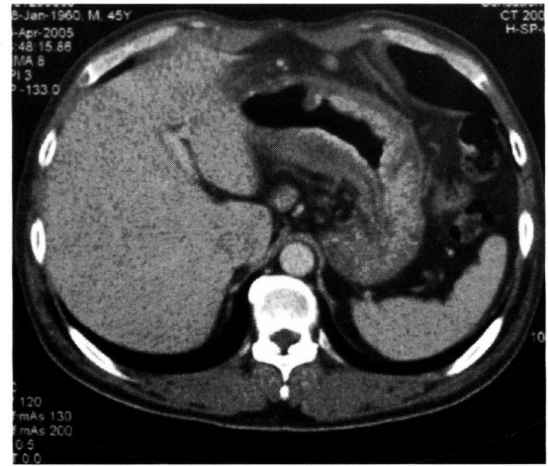


図2a 入院時腹部CT検査
胃壁肥厚をみとめ、病変部と思われる



図2b 入院時腹部CT検査
#14リンパ節の腫大をみとめる

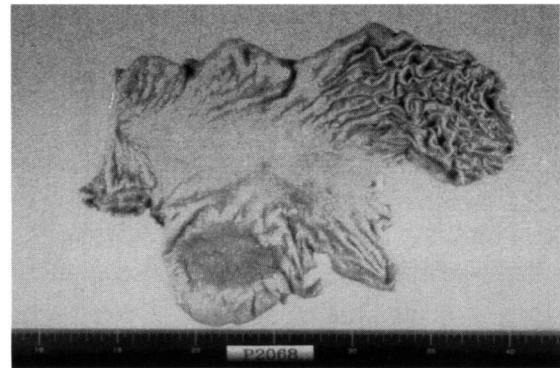


図3a 切除標本
病変は8×7cm、口側から8cm、肛側から8cm

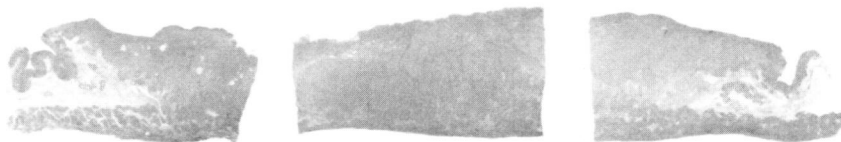


図3b. ルーベ像

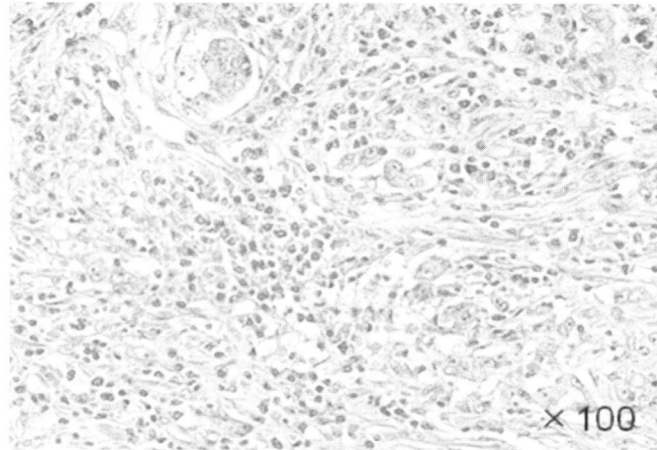


図3c 病理組織標本
異型性の強い細胞が浸潤性に広がっている (tub2)

表 1. 抗癌剤感受性試験結果 (エスアールエル社、HDRA法による)

	測定結果	判定	有効判定基準値	薬剤濃度(μg/ml)
マイトマイシン C(MMC)	5.8%	-	>50%	2
5-フルオロウラシル(5-FU)	33.6%	-	>50%	300
アトリアマイシン(ADM)	29.0%	-	>50%	15
シスプラチン(CDDP)	4.0%	-	>50%	20
イリノテカン(CPT-11)	29.9%			0.4
パクリタキセル(TXL)	86.4%			40
エピルビシン(EPI)	10.2%			15
トセタキセル(TXT)	72.3%			100

・検査結果はInhibition index(%)で示し、この値が有効判定基準値以上の場合を感受性あり(+)と判定。
正式項目薬剤：MMC、5-FU、ADM、CDDPの4剤は有効判定基準値が示されているが、その他は基準値がなく参考値とする

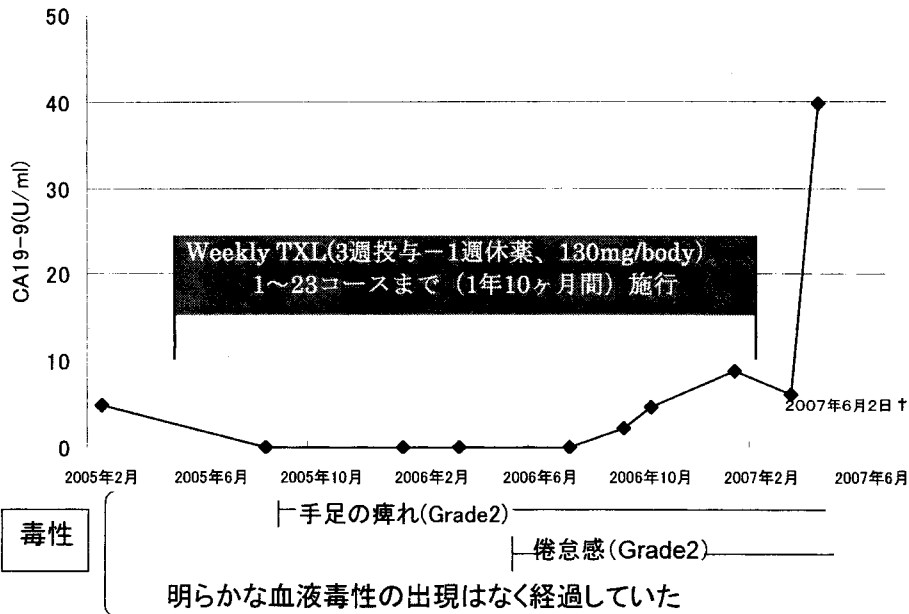


図4 術後経過
2007年2月から急激なCA19-9の上昇をみとめる

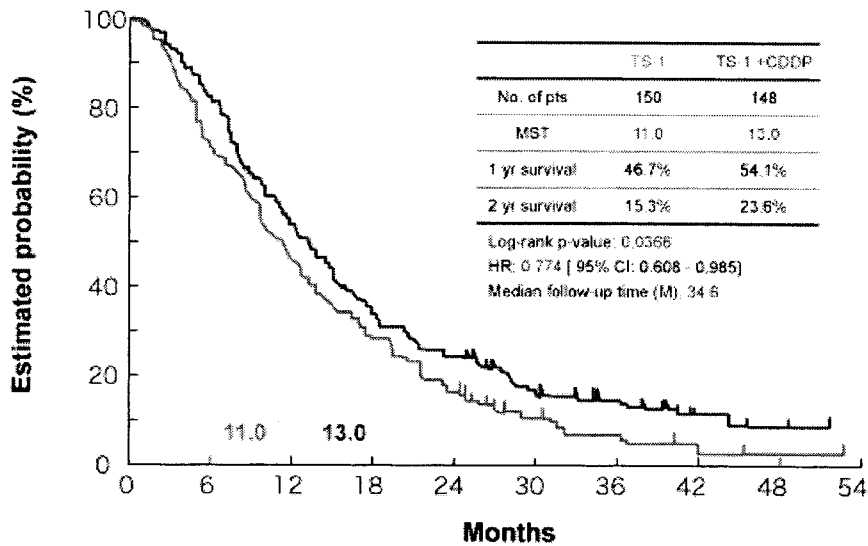


図5 Overall survival
資料2)より

おわりに

テーラーメイドの癌化学療法が有用であったと考えられる一症例を経験した。

参考文献

1) 日本胃癌学会：胃癌治療ガイドライン(医師用)，第2版。金原出版，2004。

2) ASCO2007
<http://www.ttmed.com/oncology/jp/asco2007/>
3) Kondo T, Kubota T, et al.: Cumulative results of chemosensitivity tests for antitumor agents in Japan. Anticancer Res 20: 239-2392, 2000
4) 厚生労働省：先進医療の概要について
<http://www.mhlw.go.jp/>