
症例報告

乳癌 adjuvant Docetaxel+Cyclophosphamide (TC) 療法中に発症した胃潰瘍の1例

杉本 里保*¹, 山口 正秀¹, 渡邊 陽¹, 深見 知之¹, 朴 将源²
多田 浩之¹, 竹下 宏樹¹, 梅原 誠司¹, 石井 博道¹
和泉 宏幸¹, 谷 直樹¹, 野口 明則¹, 山根 哲郎¹

¹パナソニック健康保険組合 松下記念病院 外科

²パナソニック健康保険組合 松下記念病院 腫瘍内科

A Case of Gastric Ulcers, Which Developed During Adjuvant Docetaxel Plus Cyclophosphamide (TC) Chemotherapy for Breast Cancer

Riho Sugimoto¹, Masahide Yamaguchi¹, Akira Watanabe¹, Tomoyuki Fukami¹, Shogen Boku²,
Hiroyuki Tada¹, Hiroki Takeshita¹, Seiji Umehara¹, Hiromichi Ishii¹,
Hiroyuki Izumi¹, Naoki Tani¹, Akinori Noguchi¹ and Tetsuro Yamane¹

¹Department of Surgery, Matsushita Memorial Hospital

²Department of Medical Oncology, Matsushita Memorial Hospital

抄 録

乳癌 adjuvant TC療法中に発症した胃潰瘍の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。症例は58歳 女性。右乳癌 (mucinous carcinoma, Luminal A type, cT2N0M0, stage II A) の診断で右乳房切除術+センチネルリンパ節生検 (0/1) を施行した。手術病理は, scirrhous carcinoma, with mucinous carcinoma, ly (-), v (-), HG2, NG3, pT3N0M0, stage II B, Luminal A type (ER:3+, PgR:3+, HER2:2+, FISH増幅なし, Ki-67:9.1%) であった。Luminal A type であったが, 腫瘍径が大きくHG2, NG3であったことより, TC療法 (Docetaxel 以下DTX 75mg/m², Cyclophosphamide 以下CPA 600mg/m²) を開始した。1コース目開始後食思不振を認めたが, adjuvant療法であることから安易な減量をすべきでないと判断し, 2コース目も標準投与量で実施し, 頓用制吐剤を強化した。しかし, 食思不振が持続し, day6に救急受診され, 多発胃潰瘍の診断となった。2週間で潰瘍は軽快したが, 化学療法継続による乳癌再発の低下のメリットと胃潰瘍再発リスクのデメリットの両者を勘案し, 化学療法は中止とし, ホルモン療法へ移行した。本症例のように, 頓用制吐剤使用にも関わらず, 食思不振や嘔吐が持続する場合は消化性潰瘍の可能性を考慮し, PPI投与を検討すべきと考えた。

キーワード：化学療法, 乳癌。

平成29年11月20日受付 平成30年1月18日受理

*連絡先 杉本里保 〒570-8540 大阪府守口市外島町5番55号

sugimoto.riho@jp.panasonic.com

Abstract

A case of gastric ulcers, which developed during adjuvant TC therapy for breast cancer, is discussed with reference to the literature. A 58-year-old female was diagnosed with right breast cancer (mucinous carcinoma, luminal A type, cT2N0M0, stage IIA) and underwent right mastectomy and sentinel lymph node biopsy (0/1). After surgery, she was pathologically diagnosed with scirrhous and mucinous carcinomas [ly (-), v (-), HG2, NG3, pT3N0M0, stage IIB, luminal A type (ER: 3+, PgR: 3+, HER2: 2+, FISH: No amplification, Ki-67: 9.1%)] . Although the cancer was luminal A type, TC therapy was started with 75 mg/m² docetaxel (DTX) and 600 mg/m² cyclophosphamide (CPA) because of the large tumor diameter (HG2, NG3). After the start of the first course, anorexia developed. However, the dose was not reduced in consideration of the adjuvant therapy. Thus, the standard dose was also administered in the second course, with an increased dose of an antiemetic. However, since the anorexia persisted, she made an emergency visit on day 6 and was diagnosed with multiple gastric ulcers. Although the ulcers were alleviated within 2 weeks, the chemotherapy was discontinued and shifted to hormonal therapy by balancing the benefit of reducing breast cancer recurrence by continued chemotherapy and the risk of gastric ulcers recurrence. If anorexia and vomiting persist in spite of the use of an antiemetic, as observed in this case, antacids should be administered to prevent peptic ulcers.

Key Words: Chemotherapy, Breast cancer.

はじめに

乳癌術後補助化学療法はほぼ確立されており、安全で副作用が軽減されたものになってきている。その中で adjuvant TC 療法中に胃潰瘍を起こした1例を経験した。今回経験した症例について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：58歳，女性

主訴：右乳房腫瘍，乳汁分泌

家族歴：母に胃癌

既往歴：急性糸球体腎炎（中学生時），高血圧

現病歴：近医で右乳癌と診断を受け，手術目的に当院紹介となった。

視触診所見：右乳頭8時方向にφ1cmの境界比較的明瞭な弾性硬の腫瘍を触知。乳頭変形なし。乳汁分泌なし。左乳房腫瘍触知なし。両側腋窩リンパ節触知なし。

マンモグラフィ検査所見：右M/IO領域に微小円形集簇性石灰化，境界一部不明瞭な高濃度腫瘍 カテゴリー4（Fig.1）

超音波検査所見：右ECD領域にφ17.9×12.0×12.3mmの不整形境界明瞭辺縁粗造な低エ

コー腫瘍，カテゴリー5（Fig.2）

病理組織学的所見：右ECD領域，mucinous carcinoma，ER:3+，PgR:3+，HER2:2+（FISH増幅なし），Ki-67:9.1%，Luminal A type

術式：右乳房切除術+センチネルリンパ節生検（0/1）

手術病理所見：scirrhous carcinoma，with mucinous carcinoma，ly(-)，v(-)，HG2，NG3，pT3N0M0，stage II B，Luminal A type，（ER:3+，PgR:3+，HER2:2+，FISH増幅なし，Ki-67:9.1%）

術後経過：手術病理はLuminal A typeであったが，腫瘍径が大きくHG2，NG3であったことより，患者と相談し，検討の結果TC療法（DTX 75mg/m²，CPA 600mg/m²）を開始した。

1コース目投与時，嘔気対策としてday1にデキサメタゾン 8mg+グラニセトロン，day2,3にDTXによる浮腫予防としてデキサメタゾン 4mg/dayを投与した。頓用制吐剤としてメトクロプラミド，アルプラゾラムを処方した。予定通り1コース目day22に投与目的に来院されたが，day4-21に食思不振が持続しており，4kgの体重減少を認めた。頓用制吐剤は十分な効果を認めず，1週間程度で服用を中断していた。血液検査では，治療開始時より軽度のHb減少を認め

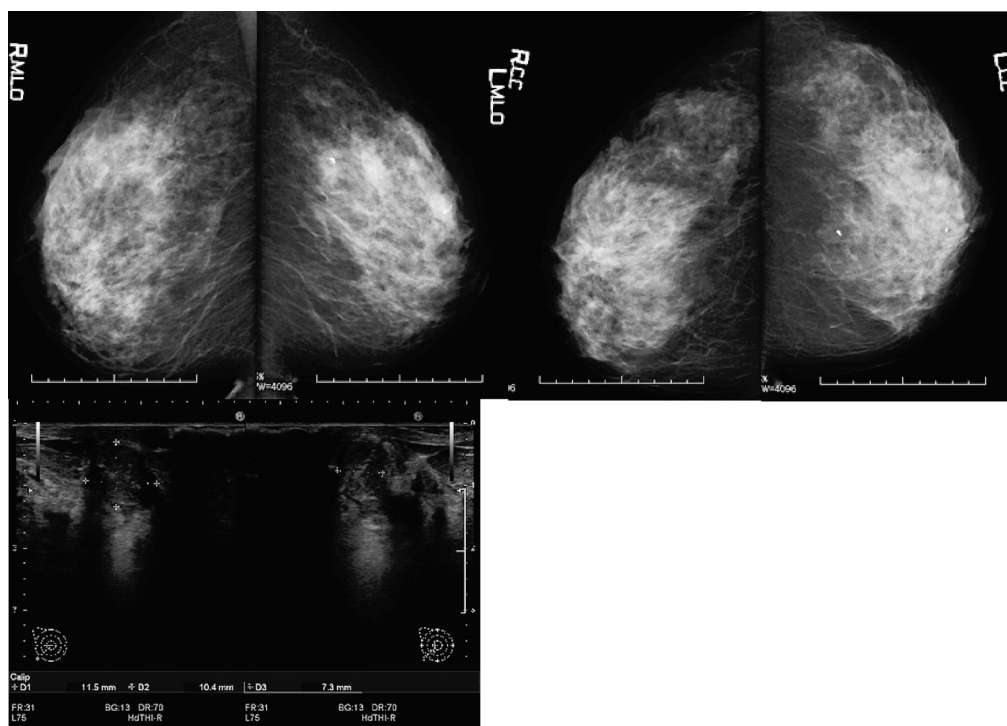


Fig.1 MMG: 右M/IO領域に微小円形集簇性石灰化, 境界一部不明瞭な高濃度腫瘍 カテゴリー4
 US: 右ECD領域にφ17.9×12.0×12.3mmの不整形境界明瞭辺縁粗造な低エコー腫瘍, カテゴリー5

たが、その他特記すべき異常所見は認めなかった。Adjuvant療法であることから安易な減量をすべきでないと判断し、2コース目も標準投与量で実施し、頓用制吐剤をプロクロルペラジン、オランザピンへ強化した上でday8に副作用評価目的に来院予約としていた。しかし、食思不振が持続し、day6に救急受診され、貧血を認め、上部消化管内視鏡検査を施行したところ、多発胃潰瘍の診断となった (Fig.3,4)。PPI (エソメプラゾール) の2週間内服にて再度内視鏡検査を行い、潰瘍癒着化を確認した (Fig.5.) が、化学療法継続による乳癌再発率低下のメリットと胃潰瘍再発リスクのデメリットの両者を勘案し、化学療法は中止とし、ホルモン療法へ移行した。

考察：癌治療を目的に使用する薬物によって、消化管粘膜障害をはじめとして種々の臓器障害が生じる場合がある。ステロイド剤による胃粘膜障害の発生機序は、コルチコステロイドの胃

	2コース目 day1 救急受診時	
WBC(/μl)	5700	5700
Hb(g/dl)	12.1	7.2
Plt(万/μl)	39.3	23.8
T.Bil(mg/dl)	0.5	0.4
AST(U/l)	13	15
ALT(U/l)	11	22
Alb(g/dl)	3.9	3.4
Na(mEq/l)	142	137
K(mEq/l)	4.8	4.1
Cl(mEq/l)	106	102
Ca(mg/dl)	9.4	8.7
BUN(mg/dl)	16	39
Cre(mg/dl)	1.16	1.04
CRP(mg/dl)	0.47	0.37

Fig.2 2コース目 day1 と救急受診時の血液検査

酸分泌促進作用、ペプシン分泌の増加作用などの攻撃因子の増加作用に、粘液分泌低下作用や粘膜ムコ多糖類の低下、ホスホリパーゼA₂を阻

【術後治療経過】

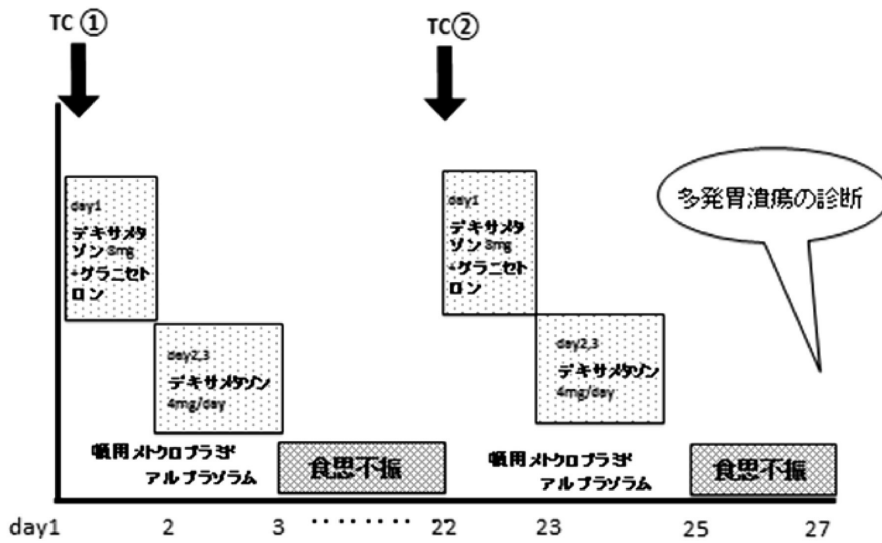


Fig.3 治療経過

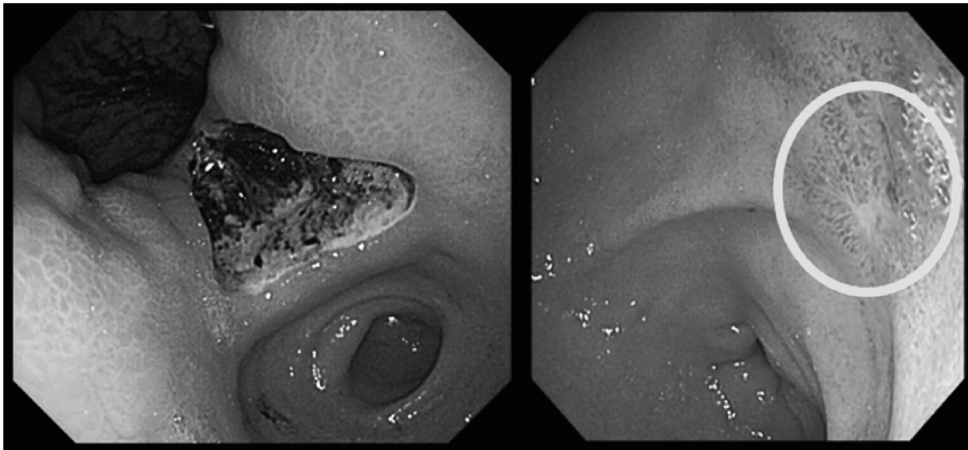


Fig.4 入院時：胃角部～小弯にかけて黒色の凝血塊が付着する深い潰瘍を認め、出血源と考えた。周囲に瘢痕が多発しており、良性の潰瘍と考えた。(A1 stage)

害し、プロスタグランジンの生合成を間接的に阻害すること、などが組み合わさって粘膜障害が生じると考えられている。抗癌剤による胃粘膜障害は、直接粘膜に薬物を接触して生じるほかに、血管内膜炎や粘膜血流障害に伴って生じ

る血流低下および粘膜ポテンシャルディファレンス (PD) の低下、発生するフリーラジカルなどが要因と考えられている¹⁴⁾。過去の報告では小病変も含めると抗癌剤による2割以上の症例に胃十二指腸潰瘍が発生するとの報告もあ

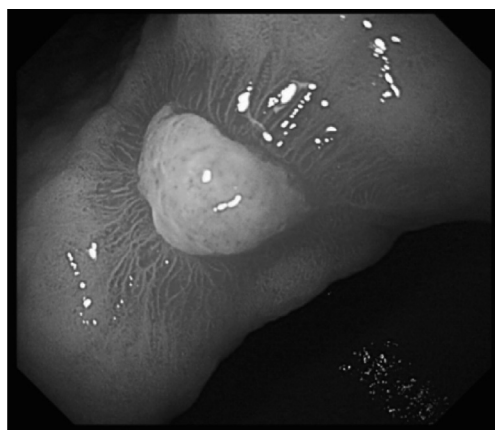


Fig.5 2週間後：胃角部の潰瘍底は白苔に覆われ、潰瘍周囲の浮腫も改善傾向であった。(A2 stage)

る^{5,7)}。

また、周術期乳癌における治療目的は再発防止であり、再発防止を目指すために標準治療を完遂し、治療強度 (RDI:Relative Dose Intensity) 下げないことが重要である。一般的に、標準治療としてガイドライン等に記載されている化学療法レジメンの効果 (奏効率や生存期間等) は、RDI<85%で効果が乏しいとされている。その科学的根拠となった臨床試験等⁸⁾と同等のRDIを維持して治療された場合の結果であり、抗癌剤の減量や投与間隔の延期によってRDIを維持できなかった場合は、期待される効果が得られないとされている。したがって、化学療法の投与量やスケジュール変更が必要となる副作用が発現せずに、治療完遂することが理想である。本症例で生じた悪心・嘔吐についてであるが、DTX単剤の場合に悪心及び嘔吐が発現することは比較的少ないが⁹⁾、アンスラサイクリン系薬剤やCPAと併用する際にはリスクが高くなる。制吐薬適正使用ガイドライン⁹⁾によると、TC療法

は30-90%に発現する中等度催吐性リスク (MEC:Moderate Emetic Risk) に分類される。MASCO/ESMO制吐療法ガイドライン2016¹⁰⁾によると中等度リスク薬剤に対するデキサメタゾンの推奨用法・容量は、急性嘔吐に対しては8mg1回、遅発性嘔吐に対しては8mg/day、2-3日間とされている。

本症例では推奨用法・容量を超えるデキサメタゾンは投与されていなかった。また消化性潰瘍の既往歴はなく、血液検査におけるヘリコバクター・ピロリIgG抗体は陰性であった、制吐予防にday1,2,3にデキサメタゾンを投与していたが、1コース目day4-21に食思不振を認めており、頓用制吐剤は効果不十分であった。この時点で消化性潰瘍の可能性を考慮すべきであった。原因薬剤としてはステロイド剤・抗癌剤ともに報告例はあるが、ステロイド剤が潰瘍形成に与える影響はごくわずかであると報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。したがって本症例の胃潰瘍の発症要因は抗癌剤によるものと考える。予防としてはプロトンポンプ阻害剤 (PPI) とH2受容体阻害剤 (H2blocker) が考慮されるが、PPIはH2blockerと比較して、粘膜障害を予防することで、症状改善や潰瘍改善のみならず潰瘍再発率も減少すると報告されている^{5,7)15)16)}。本症例においては潰瘍発症後にPPIの投与を行っている。遅発性悪心・嘔吐と消化性潰瘍による症状の鑑別は困難であるため、頓用制吐剤にて症状が軽快しない場合にはPPIの併用を検討すべきと考えた。

結語：抗癌剤治療、頓用制吐剤使用にも関わらず、食思不振や嘔吐が持続する場合は消化性潰瘍の可能性を考慮し、RDIが低下しないようにPPIの併用を検討すべきと考えた。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 浅木茂. 薬物起因性消化性潰瘍, 日臨 2002; 60: 1527-1532.
- 2) 内藤裕二, 吉川敏一, 近藤元治: 薬剤性胃粘膜障害とフリーラジカル. フリーラジカル J Act Oxyg Free Rad 1991.
- 3) Flower RJ, Blackwell GJ: Anti inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A₂ inhibitor which prevents prostaglandin E₂ treatment on the rat gastrointestinal mucosa. Nature 1979 Mar 29; 278: 456-9.
- 4) 小林絢三, 荒川哲男: 薬剤と胃プロスタグランジン. MB Gastro 1991; 1: 15-24.
- 5) Sergio Satori, Lucio Trevisani, Ingrid Nielsen, Davide Tassinari, Vincenzo Abbasciano: Misoprostol and Omeprazole in the Prevention of chemotherapy-induced Acute Gastroduodenal Mucosal Injury. Cancer 1996 Oct 1; 78: 1477-1482.
- 6) Sergio Satori, Lucio Trevisani, Ingrid Nielsen, Davide Tassinari, Ilaria Panzini, Vincenzo Abbasciano: Randomized Trial of Omeprazole or Ranitidine Versus Placebo in the Prevention of Chemotherapy-Induced Gastroduodenal Injury. J Clin Oncol 2000 Feb; 18: 463-467.
- 7) Kiyoshi Mori, Keigo Tominaga, Kohki Yokoyama, Yukari Suga, Izumi Kishiro, Mitsuji Tsurui: Efficacy of famotidine in patients with acute gastric mucosal injury after continuous infusion of cisplatin plus vindesine. J Cancer Res Clin Oncol 1995; 121: 367-370.
- 8) Gianni Bonadonna, M.D, Pinuccia Valagussa, B.S, Angela Moliterni, M.D, Milvia Zambetti, M.D, Cristina Brambilla, M.D.: Adjuvant cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in node positive breast cancer. N Engl J Med 1995; 332: 901-906.
- 9) 日本癌治療学会 編: 制吐薬適正使用ガイドライン 2015年10月 第2版. 金原出版, 2015
- 10) 国際がんサポーターティブケア学会 編: MASCC/ESMO 制吐療法ガイドライン 2016 http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_2016_japanese_v1.2.pdf
- 11) 樋口勝彦, 田辺聡: 消化管障害. 日臨 2012年; 70巻: 91-95.
- 12) 三宅一昌, 坂本長逸: 薬剤性胃粘膜障害 (特にステロイドとNSAIDs, 抗リウマチ薬など). 診断と治療 2012年; 100巻: 1713-1719.
- 13) Conn HO, et al: Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. N Engl J Med 1976; 294: 473-479.
- 14) Piper JM, et al: Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med 1991; 114: 735-740.
- 15) 西村二郎, 土肥正弘, 若林敏之, 尾藤幸生, 木村英之, 太田家寿夫, 佐々木啓二, 辻幸平: 消化性潰瘍に対するプロトンポンプ阻害剤ランソプラゾールの有用性の検討, 臨と研 1996; 73: 1465-1472.
- 16) 木谷道隆, 森迫和仁, 田中哲夫, 西園正敏, 稲津東彦, 板野晃也, 大門佳弘, 坂田純一郎, 大橋剛, 原口靖昭, 江藤胤尚, 河野敦子, 野辺俊文, 小緑英行, 田中彰人, 坂本英典, 神戸光, 押川達己, 福田実: 消化性潰瘍に対する Lansoprazole の臨床成績. 薬理と治療 1994; 22: 1565-1572.