

症例報告

術前S-1 + oxaliplatin療法にて根治切除できた 高度リンパ節転移を伴う高齢者胃癌の一例

竹下 宏樹*, 野口 明則, 多田 浩之
梅原 誠司, 石井 博道, 谷 直樹

松下記念病院 外科

Neoadjuvant Chemotherapy by S-1 + oxaliplatin for an Elderly Gastric Cancer Patient with Extensive Lymph Node Metastasis -A Case Report-

Hiroki Takeshita, Akinori Noguchi, Hiroyuki Tada, Seiji Umehara, Hiromichi Ishii and Naoki Tani

Department of Surgery, Matsushita Memorial Hospital, Osaka, Japan

抄 録

高齢胃癌患者に対する術前補助化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) の適応は依然として controversial である。今回術前S-1 + oxaliplatin療法が奏効し根治切除が可能となった高度リンパ節転移を伴う高齢者胃癌の1例を経験した。症例は80歳女性。貧血の精査にて、胃癌 (cT3N2M0Stage III A) と診断。No3a,7,8aに長径30mmを超える転移リンパ節を認め、根治切除困難と判断し、S-1 + oxaliplatin療法によるNACを施行。Grade3のトランスアミナーゼ上昇を認めたが、その他の重篤な有害事象を認めず。NACの治療効果判定では、原発巣、転移リンパ節共に著明な縮小を認め、根治手術可能と判断し、幽門側胃切除術 (D2) を施行した。術中・術後に有害事象認めず。病理診断はypT3ypN1M0Stage II B, 組織学的効果判定はGrade2であった。術後16ヶ月無再発生存中である。高齢者に対するS-1 + oxaliplatin療法によるNACは有用な選択肢の一つと考えられる。

キーワード：高齢者，胃癌，術前化学療法。

Abstract

Safety and effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer with extensive lymph node metastasis has been demonstrated in recent years. However, indication for neoadjuvant chemotherapy in elderly patients with gastric cancer is still controversial. We report an elderly case of gastric cancer with extensive lymph node metastasis, that can be received curative gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy by S-1 + oxaliplatin regimen.

平成30年5月23日受付 平成30年7月17日受理

*連絡先 竹下宏樹 〒570-8540 大阪府守口市外島町5番55号, 松下記念病院, 外科
hiroki97@koto.kpu-m.ac.jp

【Case】

A 80 year-old woman was diagnosed with cT3N2M0StageIIIA advanced gastric cancer with extensive metastatic lymph nodes (#3a, 7 and 8a) that make it difficult to perform curative gastrectomy. We treated her with neoadjuvant chemotherapy consisting of 3 courses of S-1 + oxaliplatin regimen. The neoadjuvant chemotherapy was terminated by Grade3 aminotransferase increased on day3 in course3; however there was no other adverse event. After the neoadjuvant chemotherapy, primary cancer and metastatic lymph nodes were reduced remarkably. A curative distal gastrectomy with D2 could be performed and the histological classification was “ypT3, ypN1 (2/51), Grade2”. She is alive with no evidence of recurrence during the 16 months after the operation.

【Conclusion】

Neoadjuvant chemotherapy by S-1 + oxaliplatin regimen is feasible for elderly patients with locally advanced gastric cancer with extensive lymph node metastasis.

Key Words: Elderly, Gastric cancer, Neoadjuvant chemotherapy.

緒 言

胃癌治療ガイドライン第5版¹⁾において、Stage II, III胃癌 (T1およびT3N0を除く) に対しては、根治切除および術後補助化学療法が標準治療とされている。しかし、高度リンパ節転移を伴う進行胃癌においては、根治切除が困難であったり、根治的切除および術後補助化学療法が行えても予後が極めて不良であり、術前化学療法の開発が進められている。JCOG0405試験にて、高度リンパ節転移を有する胃癌に対する術前補助化学療法の有効性と安全性が証明された²⁾。一方で、JCOG0405試験を含めて、術前化学療法に対する臨床試験の対象は75歳以下であることが多く、高齢者に対する術前化学療法の安全性や有効性は依然としてcontroversialである。

今回、術前S-1 + oxaliplatin (SOX) 療法が奏効し根治切除が可能となった高度リンパ節転移を伴う高齢者胃癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：80歳女性 PS：0

主訴：貧血，下腿浮腫

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：201X年Y月，高度貧血 (Hb3.7)，下腿浮腫にて近医より，当院消化器内科紹介。赤血

球輸血6U施行。精査にて，胃癌 (cT3N2M0Stage III A) と診断され，当科紹介となった。

初診時身体所見：150cm，41.8kg，BMI 18.6，体表面積1.36m²。眼瞼結膜に貧血認める，心窩部に手拳大の弾性硬腫瘤を触知，可動性は比較的良好であった。

初診時血液検査所見：輸血にて貧血はHb 8.4g/dLまで改善。Alb 2.7g/dLと低栄養を認めた。肝機能・腎機能には特記すべき異常を認めず。腫瘍マーカーはCEA 122.1ng/mL，CA19-9 1437U/mLと高値であった。

上部消化管内視鏡検査・透視検査：胃体下部～幽門前庭部後壁大弯に径90mmの3型腫瘍を認めた。同部位からの生検にて，Group 5 (tub2>tub1) と診断。また噴門から胃角前庭部に掛けての小弯に，壁外性の圧排の所見を認めた (Fig.1A)。

胸腹部造影CT検査：胃原発巣は，胃体下部～幽門前庭部後壁大弯に65.0×42.3mmの造影効果の伴う壁肥厚として同定。周囲の脂肪織濃度の上昇は明らかでなく，深達度はT3 (SS) と考えられた。領域リンパ節に関しては，No3aに81.0×78.3mmの腫大したリンパ節を認め，胃を圧排している所見を認めた。No7およびNo8aにそれぞれ32.2×22.3mm，32.2×20.2mmの腫大したリンパ節を認めた。No16b1-intに9.4×6.8mmのリンパ節が同定されたが，有意なリンパ節転移とは診断しなかった。その他，遠隔転

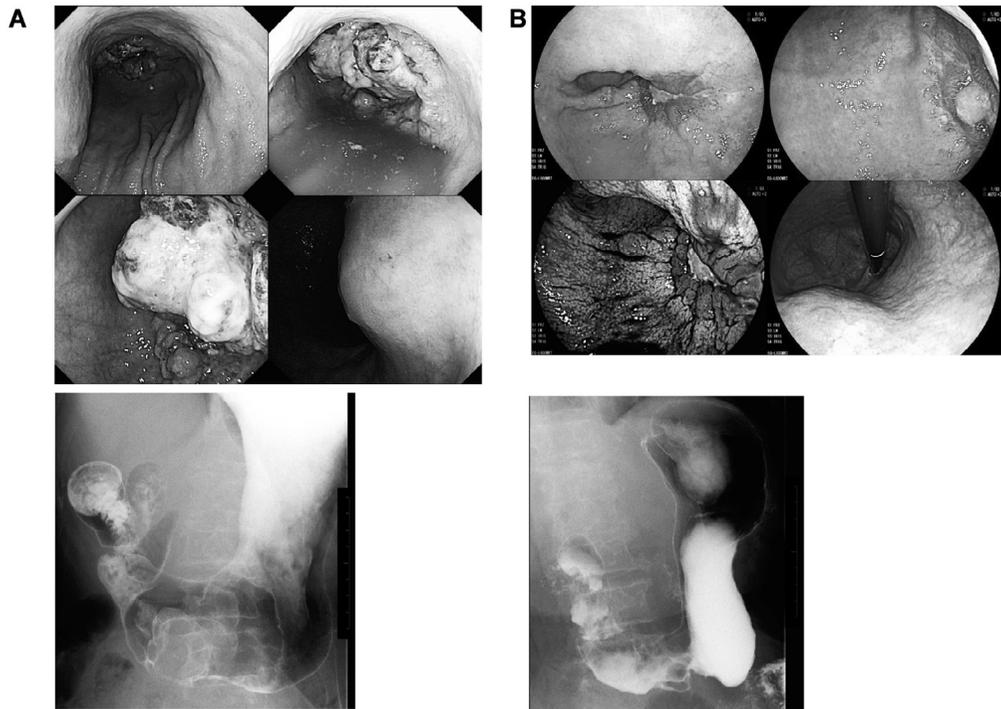


Fig. 1 上部消化管内視鏡検査・透視検査所見 (A: NAC前, B: NAC後)

A: 胃体下部～幽門前庭部後壁大弯に径90mmの3型腫瘍を認める。また噴門から胃角前庭部に掛けるの小弯に、壁外性の圧排の所見を認める。

B: 原発巣は胃角部後壁に残存するものの著明に縮小し、リンパ節による圧排も改善傾向であった。

移や腹膜播種を疑わせる所見を認めなかった (Fig.2A)。

以上より、胃癌 (M, Type3, cT3, cN2 (No3, 7, 8a), H0, P0, M0, Stage III A) と診断。No7とNo8aの2つの腫大したリンパ節に左胃動脈は挟まれるように存在したため、根治切除困難と判断し、術前補助化学療法を施行し、腫瘍縮小を図ることとした。

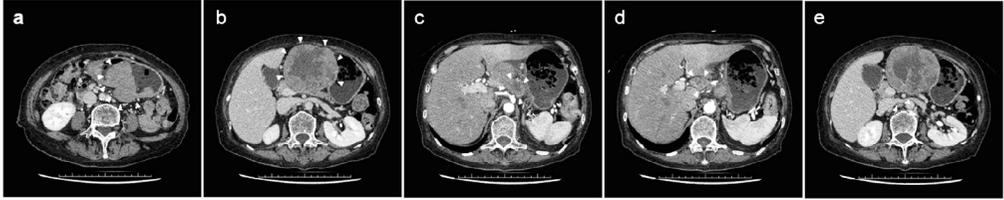
治療前検査所見: 血液検査にて白血球数8900/ μ L, 好中球数5800/ μ L, Hb9.1g/dL, HCT30.1%, 血小板数 37.3×10^4 / μ L, GOT21U/L, GPT8U/L, T-Bil0.4mg/dL, BUN12mg/dL, CRE0.46mg/dL, eGFR95.3mL/min/1.7. 心電図で完全右脚ブロックを認めるものの、心エコーにてEF64%と心機能に問題なく、肺機能検査でも%VC88.6, FEV1.0%78.9と正常範囲であった。

術前補助化学療法 (NAC): SOX療法を3コー

スの予定で開始。SOX療法はG-SOX試験に準じたメニューで行った (21日間を1コース, S-1 (day1-14): 100mg/body, oxaliplatin (day1): 130mg/body (100mg/m²)). 1コース終了後のCT検査にて、腫瘍の縮小を認めたため、SOX療法を継続した。2コース中にGrade1の食思不振と下痢を認めたが、自然に軽快した。3コースday3にGrade3のトランスアミナーゼ上昇を認め (GOT/GPT = 299/579U/L), 同日SOX療法を中止とし、肝庇護剤を開始した。

化学療法後術前検査: SOX療法3コース中止後3週間目に術前検査を施行した。採血で、トランスアミナーゼは正常化 (GOT/GPT = 21/11U/L) していた。また、貧血や低Albも改善傾向にあり (Hb=12.9 g/dL, Alb3.7g/dL), 腫瘍マーカーCEAは4.7ng/mLと正常化し、CA19-9は61U/mLまで減少した。NAC後の腎機

A



B



Fig. 2 胸腹部造影CT検査 (A : NAC前→B : NAC後)

a : 原発巣 (65.0 × 42.3mm → 測定不能), b : No3a (81.0 × 78.3mm → 44.2 × 35.7mm), c : No7 (32.2 × 22.3mm → 13.9 × 11.3mm), d : No8a (32.2 × 20.2mm → 7.6 × 6.4mm) といずれも縮小を認めた. No3aの転移リンパ節は, NAC後に内部の造影効果は減弱し, 壊死を伴っていると考えられた. e : No16b1-intに9.4 × 6.8mmのリンパ節が同定されたが, 有意なリンパ節転移とは診断しなかった.

能, 心機能低下は認めなかった (BUN10mg/dL, CRE0.46mg/dL, eGFR95.3mL/min/1.7, 心エコーにてEF62%). 上部消化管内視鏡検査・透視検査では腫瘍は胃角部後壁に残存するものの著明に縮小し, リンパ節による圧排も改善傾向であった (Fig.1B). CT検査では, 原発巣および転移リンパ節はいずれも縮小し, 原発巣の長径および転移リンパ節の短径の和は71%の縮小を認めた (NAC前: 185.8mm, NAC後: 53.4mm). No3aの転移リンパ節は, 化学療法後も44.2 × 35.7mmと巨大であったが, 内部の造影効果は減弱し, 壊死を伴っていると考えられた (Fig.2B). 化学療法前に, 切除困難の原因と判断したNo7およびNo8aリンパ節はそれぞれ13.9 × 11.3mm, 7.6 × 6.4mmまで縮小し, 根治切除可能と判断して, SOX療法中止後31日目 (201X年Y+4月) に開腹術を施行した.

手術所見: 上腹部正中切開で開腹. 原発巣は胃角部大弯後壁に存在し30mm程度の腫瘍として触知した. 胃角小弯に40mmほどの腫大したリンパ節 (No3) を認めた. 腹水を認めず, 洗浄腹水細胞診でも癌細胞を認めなかった (CY0). また, 腹膜播種や肝転移を疑わせる所見も認めなかった (H0, P0). 術前のCT検査で, 転移とは判断しなかったがNo16b1-intにリンパ節が同定されており, 十二指腸のKocherの授動後No16a2-b1 intサンプリングを行ったが, 転移の所見を認めなかった. M0と診断し, 幽門側胃切除術 (D2郭清+ No16a2-b1 intサンプリング), Roux-en Y再建 (前結腸経路, 順蠕動) を施行した. 原発巣が横行結腸間膜前葉に, また腫大したNo3aリンパ節が隣前面の後腹膜に浸潤を認めたため, それぞれの膜を合併切除した. NAC前は腫大した転移リンパ節 (No7, 8a) にて,

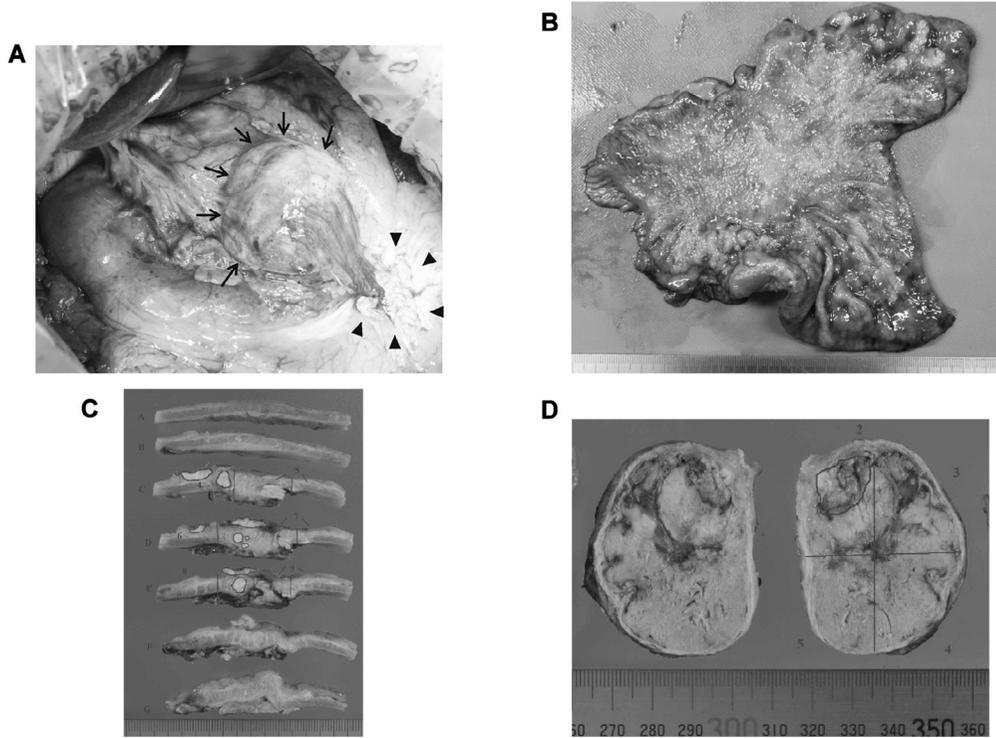


Fig. 3 術中所見，摘出標本，病理所見

A：原発巣は胃角部大弯後壁に存在し30mm程度の腫瘤として触知（▲で表示）。胃角小弯に40mmほどの腫大したリンパ節（No3）を認めた（↓で表示）。B：原発巣は径55×30mmで胃角部大弯に存在。C（原発巣），D（No3aリンパ節）：線で囲われた部位は癌細胞の遺残部を示している。術前治療の影響で壊死，線維化した領域を広く認め，組織学的効果判定はGrade2。原発巣では増殖しうる癌細胞が漿膜下層まで浸潤している。

切離困難と考えられた左胃動静脈も結紮・切離は容易に可能であった。手術時間：240min，出血量：200gで術中偶発症無く，手術を終了した（Fig.3A）。摘出標本の検索では，原発巣は胃角部大弯に存在し，径55×30mm，深達度は前述の通りycT4aと診断（Fig.3B）。リンパ節はNo3aとNo7に各1個の転移ありと診断した（ycN1）。

病理所見：病理組織診断はAdenocarcinoma, tub2>tub1, M, Gre, yType5, φ32mm, ypT3, int, INFb, ypN1 (Total 2/51), pPM0, pDM0, pRM0, Grade 2であり，最終病期はypT3ypN1M0Stage II Bであった。リンパ節転移はNo3aとNo7に認めたが，原発巣およびNo3a, No7, No8aにおいては，術前治療の影響で壊死，線維化した領域

を広く認め，組織学的効果判定はGrade2であった（Fig3C, D）。

術後経過：術後有害事象無く退院。術後35病日から術後補助化学療法としてS-1療法（42日間を1コース，S-1（day1-28）：80mg/body）を1年間施行。術後16ヶ月（初診時より20ヶ月）経過し，無再発生存中である。

考 察

遠隔転移を伴わない胃癌では胃切除およびリンパ節郭清にて根治が期待できるが，Stage II，III胃癌では治療切除後も多くの患者で再発を認める。治療切除後の微小遺残腫瘍による再発予防を目的として，術後補助化学療法が開発され

てきた。本邦で行われたACTS-GC試験では、D2郭清胃切除歴を有するStage II、III胃癌患者（T1およびT3N0を除く）を対象に、S-1を用いた術後補助化学療法の有用性について検証され、3年/5年生存率は手術単独群の70.1%/61.1%に対し、S-1投与群では80.1%/71.7%と10%程度の生存率の改善を認めた³⁴⁾。また、韓国で行われたCLASSIC試験でも、同様の対象にcapecitabineとoxaliplatin（CapeOX療法）による術後補助化学療法の有効性が示され、特にACTS-GCでは効果が十分といえなかったStage III症例においても、5年全生存期間（overall survival: OS）に対するハザード比がStage III A症例で0.75、Stage III B症例で0.67と良好であった⁵⁶⁾。以上の結果を踏まえて、現在のところ、Stage II、III胃癌患者（T1およびT3N0を除く）に対しては、根治手術＋術後補助化学療法（S-1療法またはCapeOX療法）が推奨される標準治療となっている。

一方で、胃切除術後の補助化学療法はコンプライアンスが低くなり、十分な成果をあげられない問題を有する。そこで、近年本邦では、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG: Japan Clinical Oncology Group）を中心に術前化学療法の開発が進められている。まずは、標準治療を行っても極めて予後不良な“高度リンパ節転移を伴う胃癌”および“4型/大型3型胃癌”に対する術前化学療法の臨床試験が行われている。JCOG0405試験は、他の遠隔転移を伴わず、①大動脈周囲リンパ節転移（No16a2/b1）②Bulky N2（No8a, 9, 11, 12a, 14vに3cm以上のリンパ節または1.5cm以上のリンパ節が2個以上隣接して存在）のいずれかまたは両方を認める局所進行胃癌患者を対象に、S-1＋シスプラチン（SP療法）による術前化学療法を2コース行った後にD2＋大動脈周囲リンパ節郭清（para-aortic lymph node dissection: PAND）を加えた胃切除術を行う第II相臨床試験として施行された。その結果は、術前化学療法の奏効割合は64.7%で、82.4%の症例で根治切除が可能であり、3年/5年生存割合：58.5%/52.7%と良好であった。化学療法中の有害事象はGrade3以上の好中球減少を

19%に、非血液毒性を26%に認めたが⁵⁾、重篤な有害事象は認めなかった²⁾。現在、更なる術前化学療法の効果の上乗せを期待し、術前ドセタキセル＋S-1＋シスプラチン療法を施行するJCOG1002試験が進行中であるが⁷⁾、ドセタキセルの上乗せ効果がみられなかったことから、胃癌治療ガイドライン第5版では、高度リンパ節転移を伴う胃癌に対する術前補助化学療法において、現時点ではSP療法が最良のレジメンとされている¹⁾。

一方で、高齢者は治療侵襲に耐えうる予備能力が低下しているため、JCOG0405試験を含めて、術前化学療法に対する臨床試験の対象は75歳以下であることが多い。80歳以上の高齢者進行胃癌症例に対し、術前化学療法としてS-1単剤療法⁸⁾、SOX療法⁹⁾、S-1＋paclitaxel療法¹⁰⁾が奏功し、その後の根治切除可能であった症例報告を認めるが、高齢者に対する術前化学療法の安全性や有効性は依然としてcontroversialである。G-SOX試験の結果を受けて、胃癌治療ガイドライン第5版では切除不能進行・再発胃癌に対するSOX療法は、SP療法とほぼ同等の有効性を示し、重篤な毒性の頻度が少なく、輸液を要さないなどSP療法よりも簡便な治療法であり、推奨されるレジメン（エビデンスレベルB）とされた¹⁾。Bandoらは、70歳以上の高齢者切除不能進行・再発胃癌症例に対するSOX療法は、SP療法に比べ、有意差は認めなかったものの、無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）・全生存期間（OS）が良好な傾向を示し、骨髄抑制や発熱性好中球減少は有意に発現頻度が低く、推奨されるレジメンであると報告しており¹¹⁾、80歳以上の高齢者に対する術前化学療法としてSOX療法は有用かつ安全性の高い選択肢の一つと考える。高齢者に対しては、プラチナ系の抗癌剤を避けて、S-1単剤療法などのレジメンが選択されることも多いが、本症例では巨大なリンパ節転移によって、治療切除が困難な症例であり、腫瘍縮小効果を期待してSOX療法によるNACを選択した。一方で、JCOG0405でのS-1の投与量を考慮し、NACでのSOX療法は3コースを予定していたが、3コース目day3にGrade3の

トランスアミナーゼ上昇を認め、予定されていたNACを完遂出来なかった。患者希望もあり、オキサリプラチン投与前後は入院でのフォローを行い、通常より採血検査の頻度が高かったため、早期発見が可能で、休薬により速やかにトランスアミナーゼは正常化し、肝機能異常を来すことは無かった。高齢者では、若年者より細やかな有害事象のモニタリングが必要であり、外来化療可能なレジメンであっても入院を検討し、減量や休薬期間の延長などの対応を若年者よりも積極的に検討することが必要であると考えられた。

JCOG0405試験は、D2郭清にPANDを加えた拡大根治手術が施行されており、良好な生存率は術前化学療法だけではなく、PANDが寄与していることが考えられる。しかしながら、JCOG9501試験¹²⁾において、PANDを加えることで、合併症の発症率に差を認めなかったものの、有意に手術時間が延長し、出血量が多くなったことを考えると、少なくとも臨床試験の対象外となる75歳以上の高齢者すべてに、PANDを施行することは過大侵襲となる可能性があると考えられる。Yoshidaらは、Stage IV胃癌を

4つのカテゴリーに分けて、No16a2/b1に限局した大動脈周囲リンパ節転移をPotentially resectable metastasis (Category 1)とし、術前化学療法を施行した場合は、原発巣だけでなく、転移巣の切除を推奨している¹³⁾。本症例では、No16b1-intに同定されたリンパ節は、9.4×6.8mmであり有意なリンパ節転移とは診断しなかったが、念のため同リンパ節のサンプリングを行い、転移を認めなかったため、それ以上のPANDは施行しなかった。高齢者に対しては、転移が疑われる大動脈周囲リンパ節のサンプリングを行い、転移を認める症例に限って、PANDの施行を検討すべきと考える。

結 語

今回、術前SOX療法が奏効し根治切除が可能となった高度リンパ節転移を伴う高齢者胃癌の一例を経験した。遠隔転移を有さなくとも、高度のリンパ節転移などで根治切除困難な高齢者胃癌症例に対しては、術前SOX療法は有効な選択肢の一つと考えられた。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 日本胃癌学会/編：胃癌治療ガイドライン第5版，金原出版，東京，2018。
- 2) Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Sasako M. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg* 2014; 101: 653-660.
- 3) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-1820.
- 4) Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4387-4393.
- 5) Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315-321.
- 6) Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, Kim HH, Choi JH, Kim HK, Yu W, Lee JI, Shin DB, Ji J, Chen JS, Lim Y, Ha S, Bang YJ. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1389-1396.
- 7) Ito S, Sano T, Mizusawa J, Takahari D, Katayama H, Katai H, Kawashima Y, Kinoshita T, Terashima M,

- Nashimoto A, Nakamori M, Onaya H, Sasako M. A phase II study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 followed by gastrectomy with D2 plus para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: JCOG1002. *Gastric Cancer* 2017; 20: 322-331.
- 8) 釵持 明, 稲川 智, 明石義正, 稲垣勇紀, 里見介史, 大河内信弘. 術前S-1単独療法で組織学的Complete Responseが得られた後期高齢者進行胃癌の1例. *癌と化療* 2016; 43: 115-119.
 - 9) 宇高徹総, 山本澄治, 中村哲也, 黒川浩典, 宮谷克也. SOX療法による術前化学療法が奏効した進行胃癌の1例. *日外科系連会誌* 2016; 41: 762-767.
 - 10) 工藤啓介, 緒方健一, 大地哲史, 太田尾 龍, 古閑悠輝. S-1 + バクリタキセル療法にて完全奏効を得た胃癌の1例. *癌と化療* 2015; 42: 2069-2071.
 - 11) Bando H, Yamada Y, Tanabe S, Nishikawa K, Gotoh M, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H, Hamada C, Hyodo I. Efficacy and safety of S-1 and oxaliplatin combination therapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016; 19: 919-926.
 - 12) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 453-462.
 - 13) Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Tanahashi T, Kodera Y. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer* 2016; 19: 329-338.