

症例報告

比較的長期の寛解を得ている腹膜播種を伴う 胃癌と食道癌の異時性重複癌の1例

久保秀文, 中須賀千代, 多田耕輔, 宮原 誠, 長谷川博康

総合病院社会保険徳山中央病院 外科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : 食道癌, 胃癌, 異時性重複癌, 腹膜播種, 化学療法

和文抄録

われわれは異時性に胃癌と食道癌を重複した1例を経験した。順次的に放射線化学療法を行い比較的長期の病勢コントロールが得られたので文献的考察を加えて報告する。症例は69歳, 男性。2009年11月心窩部痛を主訴に受診した。上部消化管内視鏡検査で前庭部に3型の腫瘍を指摘され生検で腺癌であった。幽門側胃切除を施行し, 術後DTX (docetaxel) +S-1療法を5コース投与した。術後1年目の上部消化管内視鏡検査で胸部中部食道に凹凸不整な粘膜を認め, 生検で扁平上皮癌と診断された。開腹すると広汎な腹膜播種を認め迅速病理で胃癌からの腺癌の播種性転移であった。CDDP+S-1を6コース投与し奏効した。その4ヵ月後に食道癌の再燃を認め, CDDP+S-1を4コース追加したが増悪を認めたため順次的に食道癌に対して放射線照射を追加し, 腫瘍およびリンパ節転移は縮小した。その2ヵ月後に食道腫瘍の再燃が疑われたためDTX+CDGP療法を開始して現在, 経過観察中である。

はじめに

近年, 重複癌の発生は増加しているといわれ, 食道癌に合併する他臓器癌は胃癌や頭頸部癌が多いとされる^{1, 2)}。これら重複癌に対する治療には手術や化学療法を組み合わせた集学的治療が要求されると

ころであり, 今日においては既に遠隔転移を認める担癌症例でも化学療法と併せて局所制御の目的で放射線や手術療法を併用することも少なくない³⁻⁵⁾。

今回, われわれは腹膜播種を伴う胃癌再発と食道癌を重複した症例に順次的に放射線化学療法を行い, 比較的長期の病勢コントロールが得られている症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 69歳, 男性。

主 訴 : 心窩部痛。

生活歴 : 飲酒・喫煙歴なし。

既往歴 : 特記すべき事項なし。

現病歴 : 2009年11月に心窩部痛を来して当院内科を受診し, 精査目的で入院となった。

入院時身体所見 : 腹部は平坦で右下腹部に圧痛を認めた。表在リンパ節, 肝, 脾は触知せず。

入院時血液所見 : 血算・生化学血液検査所見で, 腫瘍マーカーCEAは正常範囲であった。

上部消化管内視鏡検査 : 胃体下部より前庭部の小弯から前壁にかけて広がる3型腫瘍を認めた(図1a)。生検の病理組織学的検査にてgroup5(腺癌)と確定し, 手術目的にて当科紹介となった。なお, 当患者ではH. pyloriは検出されなかった。

腹部CT検査 : 肺・肝転移は認めず, 腹腔内に腹水・リンパ節腫大はともに認めなかった。

手術・標本所見 : 同年11月幽門側胃切除施行した。(B-I再建, 3type, 径7×6cm, T3, SE, N0, P0, H0,

M0, D1+a, CurA, stage II, por, se, pm-, dm-, ly3, v1, n2+: No3 1/2, No7 1/1, inf γ , p-stage III A) (図1 b)

病理組織学的所見: 低分化な腫瘍細胞が優位に浸潤・増生しており, 低分化腺癌と確定診断された(図1 c).

臨床経過: 術後第10病日目に軽快退院した. 同年12月よりDocetaxel (以下, DTX) (3週毎) i. v + S-1内服 (2週投与1週休薬: 80mg/m²/day) 投与を開始し, 3週を1コースとして計5コース投与した. 2010年3月PET/CTにて異常集積なく一旦化学療法終了とした.

2010年11月EGDを施行したところ, 門歯列より約25cmの中部食道に凹凸不整な粘膜が認められ(図2 a), ルゴール染色にて多発した不染帯が存在していた(図2 b).

生検の病理組織学的検索にて食道扁平上皮癌と確定した(図2 c)ため(cT1bN0M0, Stage I), 根治的な食道切除術を施行する事として同年12月開腹を先行したところ, 腸間膜内に多数の白色微細結節が存在し広汎な腹膜播種が疑われた. 一部の播種病変を生検し迅速病理検査を行ったところ, 転移性の腺癌と診断された(図2 d)ため食道切除は断念し試験開腹のみとした. 胃癌の腹膜播種と食道癌の重複と確定診断し, 同年12月より分割シスプラチン(以下, CDDP) + S-1 (3週投与2週休薬/コース)として計6コース投与した.

2011年7月のPET/CT(図3 a)では異常集積を認めず, 一旦化学療法を終了とした.

2011年11月のPET/CT(図3 b)では胸部縦隔内に結節様の集積あり, その周囲にも点状集積があり, 局所再発および縦隔リンパ節転移が疑われた. 同年12月より再度の分割CDDP+S-1療法(3週投与2週休薬/コース)を再開し, 計4コース追加した. 2012年4月のPET/CT(図3 c)では他への新病変は認めなかったが, 前回認めた異常集積像は増大および増強しており, EGDでも食道の腫瘍は増大が確認されたため(図4 a)同年5月より腫瘍局所への放射線照射(1.8Gy/日: 合計57.6Gy)を開始するとともにIRIS(塩酸イリノテカン2週毎静注+S-1内服: 2週投与2週休薬)療法を開始し3コース投与した. 倦怠感, 食欲不振が増悪してきたため同年8月から9月末まではS-1内服を休薬しイリノテカ

ン静注のみを2週毎に継続した.

2012年9月のEGD(図4 b)で食道内の腫瘍の隆起は著明に縮小し潰瘍も改善傾向にあったが, 粘膜のびらんを認め易出血性であった. 同年10月のPET/CT(図5 a)では放射線照射野にほぼ一致して頭尾側方向に少し拡大した異常集積像が認められたが, EGDでの明らかな腫瘍像は認めなかったため放射線治療による炎症性変化の影響が示唆された. 前回指摘された上部食道右側のリンパ節への集

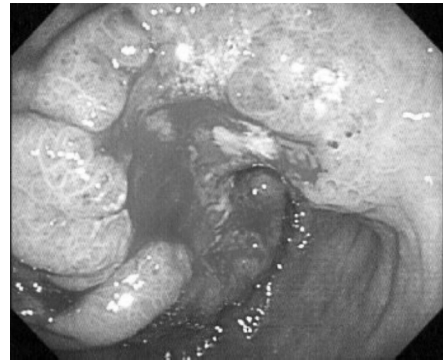


図1 a 内視鏡所見

胃体下部より前庭部の小弯から前壁にかけて広がる3型腫瘍を認めた.



図1 b 胃切除標本

9 × 8 cmの3型腫瘍であった.

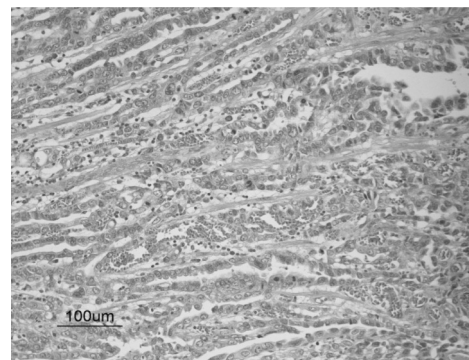


図1 c 病理組織学的所見

低分化な腫瘍細胞が優位に浸潤・増生しており, 低分化型腺癌と確定診断された.



図2a 2010年11月EGD所見
中部食道に凹凸不整な粘膜が認められた。



図2b 同EGD所見 (ルゴール染色)
ルゴール染色にて多発した不染帯が存在していた。

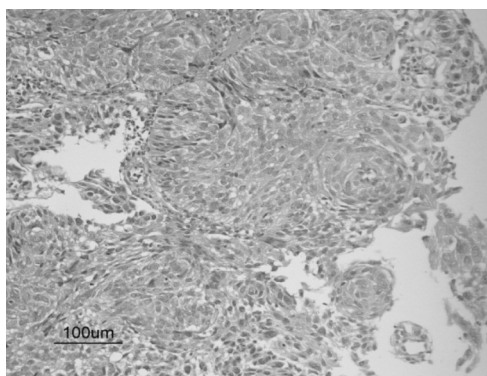


図2c 食道生検の病理組織学的所見
食道扁平上皮癌と確定された。

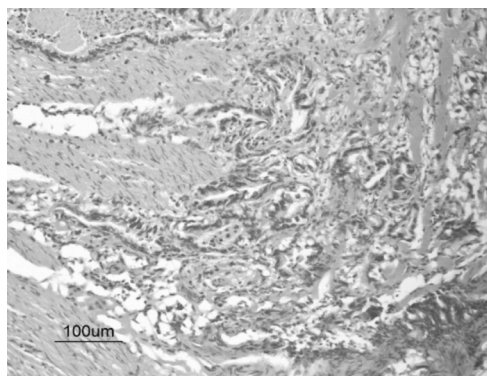


図2d 腹膜播種病変の病理組織学的所見
転移性の腺癌と診断された。

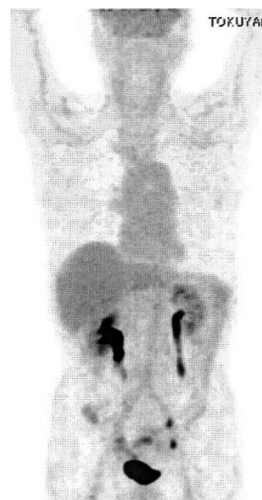


図3a 2011年7月PET所見
異常集積を認めなかった。



図3b 2011年11月PET所見
胸部縦隔内に結節様の集積あり、その周囲にも点状集積があり、局所再発および縦隔リンパ節転移が疑われた。

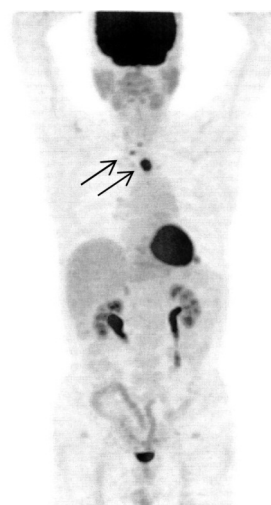


図3c 2012年4月PET所見
他への新病変は認めなかったが、前回認めた異常集積像は増大および増強していた。

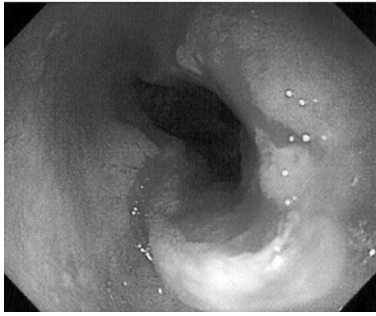


図4a 2012年4月EGD所見
中部食道の腫瘍は増大進行していた。



図4b 2012年9月EGD所見
腫瘍の隆起は縮小したが、粘膜のびらんを認め易出血性であった。

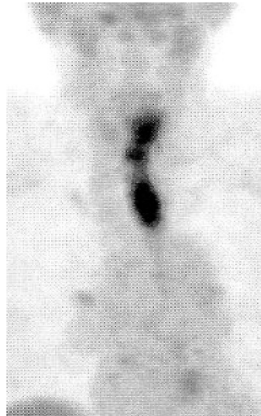


図5a 2012年10月PET所見
放射線照射野に一致した集積像を認め放射線治療による炎症性変化が示唆された。その他の明らかな有意なリンパ節への集積像は認めなかった。

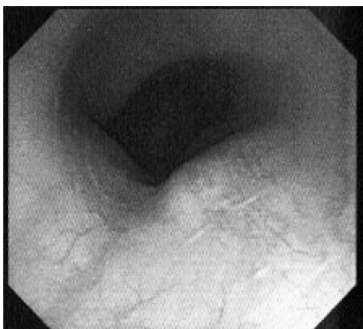


図5b 2012年11月EGD所見
粘膜びらんは改善したが、腫瘍の小隆起が見られ再燃が疑われた。

積程度は低下しており (図6 a, b), その他の明らかな有意なリンパ節への集積像は認めなかった。

その後、喉頭から食道粘膜の炎症性びらん起因する胸やけ・嚥下時の不快感が増悪したため本人の希望もあり、化学療法は一旦休業とした。2012年11月のEGD (図5 b) で粘膜びらんは改善したが、腫瘍の小隆起が見られ再燃が疑われたため、11月よりDTX400mg/m²+CDGP (Nedaplatin) 30mg/m² (各々3週毎静注) を投与開始して経過観察中である。なお、表1へ本症例の経過を示した (表1)。

初発胃癌発生より約3年、食道癌発生より約2年経過するが患者は健在である。

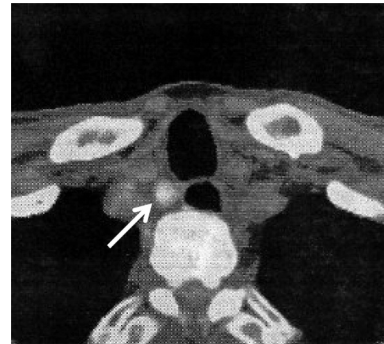


図6a 2012年4月PET/CT所見
上部食道右側のリンパ節への集積を認める。

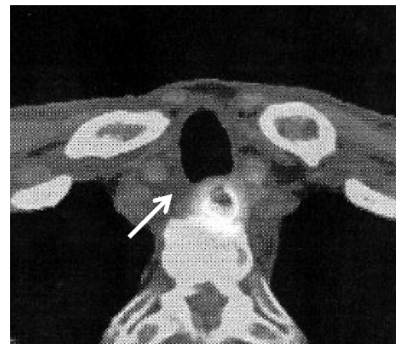
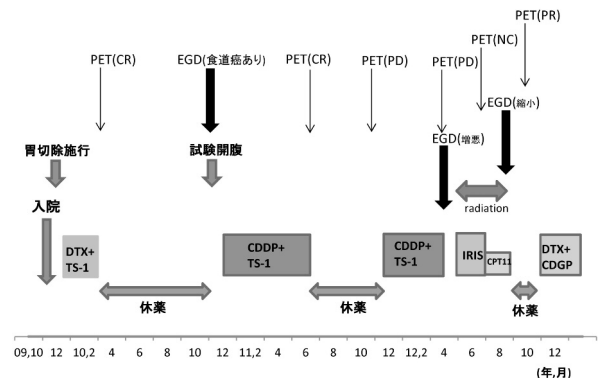


図6b 2012年10月PET/CT所見
同集積は消失していた。

表1 本症例の臨床経過



考 察

癌性腹膜炎を伴う再発胃癌に対する化学療法としてさまざまな方法が試みられているが、未だ標準治療としてコンセンサスの得られているものは少なくその生命予後は極めて不良である。2007年のSPIRITS試験⁶⁾でCDDP+S-1併用療法はS-1単独と比較して進行胃癌に対して生存期間、無増悪生存期間とも有意な延長を示した。われわれは本症例で胃癌の腹膜播種を認めた時点でそれが予後規定因子となり、胃癌に対する根治性の追求は困難であると判断した。そのため食道癌の外科的切除は断念しCDDP+S-1併用療法を投与した。6コース投与終了時にはPET/CTでは異常集積を認めなかったが、化学療法中止4ヵ月後に食道癌の再発を認め、CDDP+S-1併用療法を再度4コース追加したが奏効はなかった。本症例ではCDDP+S-1 6コース投与終了時点での手術施行の選択の余地はあったかも知れない。しかしながら胃切除後症例に食道切除を追加すれば結腸での再建を余儀なくされるため手術侵襲や合併症発生のリスクが大きくなる。また腹膜播種の潜在もまだ疑われ、胃癌腹膜播種例が極めて予後不良であることを考えると根治性にも疑問が残ったため化学療法の追加投与を選択した。一般に腹膜播種のある腹水貯留例ではCDDPはhydratio目的の補液量を必要とするため使用しにくいとされる。しかしながら本症例では幸いにも腹水の増悪は認めず、腹膜播種にこのCDDP+S-1療法が著効し2年以上も明らかな腹膜播種が再燃していないことは注目に値し、本症で長期の病勢コントロールが得られている要因の一つである。

また現在、同時性食道・胃癌重複に対してCDDP+S-1療法を柱とする放射線化学療法が奏効した症例はいくつか報告されている^{7, 8)}。また2012年版食道癌治療ガイドライン⁹⁾によると放射線単独療法に比較して同時化学放射線療法は有意に生存率を向上させるが、導入化学療法後の放射線療法は生存率を向上させないとされている。本症例でもCDDP+S-1療法へ放射線照射を付加する選択肢が理想であったらうが、同時化学放射線療法の適応は食道癌治療ガイドラインによると全身状態のよいT1-3 N0-3 M0 (UICC-TNM分類, 2009年版)の切除可能例であり、本症ではCDDP+S-1療法のみで著

しい白血球減少を認めたため同時併用は行わなかった。

その後、増悪した食道癌に対して放射線照射を順次的に開始した。これと併用して胃癌再発抑制の目的でIRIS療法¹⁰⁾を試み、その後はS-1の副作用のためイリノテカンのみを投与した。欧米においては組織型が腺癌の食道癌に対してのイリノテカンの奏効例が報告されている¹¹⁾。本症例でのイリノテカン投与は胃癌再発抑制に対して一定の効果は得られたかも知れないが、扁平上皮癌がほとんどを占める本邦では単独での奏効が示されておらず、イリノテカン・S-1はいずれも食道癌に対する適応はない。そのため本症例でのイリノテカンの食道癌に対する抑止効果は不明である。

現在、化学放射線療法の有用性が証明されている一方で、最適な化学療法のレジメンや至適放射線量については不明である。特に食道癌・胃癌重複例に対しては症例蓄積により今後のこれら治療法の確立が期待される場所である。

胃癌発生時より約3年、食道癌発生時より約2年経過する現在、患者は健在である。現在までにPET/CT上、腹腔内に明らかな異常集積像は出現しておらず、腹水貯留など癌性腹膜炎の増悪を示唆する症状などは認めていない。しかし、PET/CTが組織学的CRを評価する手段として感度、特異度ともにまだ必ずしも十分とは言えない^{12, 13)}。特にPETでは放射線治療後には放射線炎の影響により画像が修飾されるためEGDや造影CTなども併用した総合的な画像診断による効果判定を行うことが重要である。そのため今後腹部のsecond look手術も検討しており腹膜播種消失が病理組織学的に確認できれば食道癌の根治性を追及するための食道切除術を検討する余地もある。

また最近、新しい化学療法レジメンとして食道癌においては従来のFP療法とDTXを組み合わせた形のDCFレジメンが開発された。このレジメンは食道癌においても進行再発病変でのファーストラインになりつつあり、奏効率90%、CR33-42%といった良好な報告^{14, 15)}がなされている。しかし、まだこのレジメン自体も十分に確立されているとは言えず、グレード4の好中球減少症または白血球減少症が50%以上と頻繁にみられるため、その投与にあたっては注意が必要である。森ら¹⁶⁾は食道癌の局所コン

トロールにおいてDCFレジメンはFP療法（フルオロウラシル，シスプラチン）に比べてより優良な局所コントロールが得られると推定しており，松谷ら¹⁷⁾は同時性食道胃重複癌に対し術前DCFが奏効した1例を報告している。

さらにDTX+CDGPレジメンはこのDCFレジメンから5FUを省略した変法レジメンであるが，進行再発食道癌に対する奏効例が最近報告されている^{18,19)}。

われわれは今後，本症例に対して全身状態に十分注意したうえでDTX+CDGPレジメンの継続を予定している。

おわりに

異時性の食道癌と胃癌重複の1例を経験した。癌治療後のfollow upに際してはその癌の再発だけでなく重複癌の発生にも留意することが必要であり早期発見により積極的な治療を進めていくことが重要である。

文 献

- 1) 鶴丸昌彦，宇田川晴司，梶山美明，他. 食道癌との重複癌. 外科治療 1992；67：401-407.
- 2) 生田 肇，浜辺 豊，成田晃一，他. 食道・他臓器重複癌症例の検討. 癌の臨床 1996；42：509-514.
- 3) 小松周平，上田祐二，市川大輔，他. 食道癌腋窩リンパ節再発治療後の長期無再発生存中の1例. 手術 2007；61：1541-1543.
- 4) 新海政幸，安田卓司，塩崎 均. 根治的放射線化学療法後のサルベージ手術の適応と限界. 外科治療 2008；99：618-624.
- 5) 久保寛仁，川崎仁司，高橋研太郎，他. 放射線化学療法にて7年8ヵ月生存中の進行食道癌の1例. 癌と化療 2011；38：2385-2387.
- 6) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for the first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) : a phase III trial. *Lancet Oncology* 2008；9：215-221.
- 7) 杉浦功一，才川義郎，小澤壮治，他. CDDP/TS-1併用化学放射線療法が奏効した食道癌・胃癌同時性重複癌の1切除例. 日本外科系連会誌 2004；29：613.
- 8) Inaba H, Miyazaki A, Tsuda T, et al. A Complete Response in a Case of Esophageal and Gastric Double Cancers by Chemoradiotherapy with TS-1/CDDP. *St. Marianna Med* 2005；33：119-124.
- 9) 食道癌診断・治療ガイドライン第3版. 金原出版. 東京，2012；58-59.
- 10) Imamura H, Iiishi H, Tsuburaya A, et al. Randomized phase III study of irinotecan plus S-1 (IRIS) versus S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* 2011；14：72-80.
- 11) Ilson DH, Bains M, Kelsen DP, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 1999；17：3270-3275.
- 12) Song SY, Kim JH, Ryu JS, et al. FDG-PET in the prediction of pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced, respectable esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005；63：1053-1059.
- 13) Swisher SG, Maish M, Erasmus JJ, et al. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2004；78：1152-1160.
- 14) Tanaka Y, Yoshida K, Sanada Y, et al. Biweekly docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma : a phase I dose-escalation study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010；66：1159-1165.
- 15) Higuchi K, Koizumi W, Tanabe S, et al. A phase I trial of definitive chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) for advanced esophageal carcinoma : Kitasato digestive disease & oncology group trial (KDOG 0501). *Radiother Oncol* 2008；87：398-404.
- 16) 森 和彦，山形幸徳，瀬戸泰之. 特集 術前化

- 学療法の新展開 食道癌. 癌と化療 2012 ; 39 : 863-865.
- 17) 松谷 毅, 吉田 寛, 笹島耕二, 他. 同時性食道胃重複癌に対し術前Docetaxel/CDDP/5-Fluorouracil併用化学療法が奏効し手術を施行した1例. 癌と化療 2012 ; 39 : 645-648.
- 18) 上田修吾, 金井陸行, 郡司周太郎, 他. 高度進行・再発食道癌に対するドセタキセル/ネダプラチン併用化学療法の効果. 日本消外会誌 2006 ; 39 : 1045.
- 19) 三浦昭順, 永井 鑑, 小嶋一幸, 他. 進行・再発食道癌に対する second-lineとしての Docetaxel + Nedaplatin 併用療法の検討. 日気管食道会報 2005 ; 56 : 336-342.

A Case of Metachronous Double Cancer of the Esophagus and Stomach.

Hidefumi KUBO, Chiyo NAKASUGA,
Kousuke TADA, Makoto MIYAHARA and
Hiroyasu HASEGAWA

Department of Surgery, Tokuyama Central Hospital,
1-1 Koda, Shunan, Yamaguchi 745-8522, Japan

SUMMARY

We experienced a case of metachronous double cancer of the esophagus and stomach. This patient showed good prognosis with sequential

adjuvant chemoradiation therapy. A 69-year-old man with a chief complaint of epigastralgia was admitted to our hospital in November 2009. Upper gastrointestinal endoscopic examination showed type 3 gastric cancer in the antrum. Pathological examination indicated that the tumor was an adenocarcinoma. After distal partial gastrectomy was performed, adjuvant chemotherapy with docetaxel and S-1 were administered. One year after surgery, upper endoscopic examination revealed a thoracic type 0-II esophageal tumor in the middle esophagus. Pathological examination indicated that this tumor was a squamous cell carcinoma. Laparotomy showed wide dissemination, and the tumor was diagnosed as metastasis from adenocarcinoma on the basis of intraoperative rapid pathological examination. Six courses of chemotherapy with CDDP and S-1 were effective, but 4 months later, the esophageal cancer recurred.

Therefore, 4 courses of the same chemotherapy regimen were administered. The patient showed disease progression. Sequential radiation therapy for the esophageal cancer successfully reduced the size of the main tumor and metastatic lymph nodes. Two months later, endoscopic examination indicated recurrence of the esophageal cancer. Therefore, we started treatment with combined therapy with DTX and CDGP.