

症例報告

胃癌術後腹膜播種再発に対しKM-CARTを併用して 化学療法を施行した1例

峯 岸 裕 蔵, 佐 藤 靖 郎, 山 口 直 孝, 吉 田 謙 一

済生会若草病院 外科

要 旨：症例は77歳の女性で，胃癌に対し，平成27年1月，開腹幽門側胃切除術（D2郭清，Billroth I法再建）を施行した．病理診断上，L，Post，Type 3，por 2>tub 2，pT 4 a（SE），sci，INFc，ly 2，v 1，pN 2（3/22），pPM 0，pDM 0であり，術後補助化学療法を勧めていたが，体力低下などの理由で拒否されていた．平成27年7月より経口摂取不良で，8月，精査目的に緊急入院した．大量の腹水貯留がみられ，腹水細胞診上，class IVであり，腹膜播種再発と診断した．大量腹水を併発する腹膜播種再発に対して標準治療は確立されていないが，今回，我々は，松崎圭祐氏式腹水濾過濃縮再静注療法（Keisuke Matuzaki Cell-free and concentrated Ascites Reinfusion Therapy，以下KM-CART）で腹水コントロールを行いつつ，1st-lineとしてSOX療法（TS-1：60mg/day14日間内服7日間休薬，oxaliplatin：100mg 3週間毎投与）を施行した．5ヶ月後の現在も，腹水の再貯留がなく，腫瘍マーカーの改善がみられ，化学療法を継続できている．

Key words: 胃癌（gastric cancer），腹膜播種（peritoneal metastasis），癌性腹水（malignant ascites），腹水濾過再静注療法（Cell-free and concentrated Ascites Reinfusion Therapy），松崎圭祐氏式腹水濾過再静注療法（KM-CART）

症 例

77歳 女性

【主 訴】腹部膨満，食思不振

【既往歴，併存症】

60歳：高血圧

60歳：脂質代謝異常症

66歳：胆嚢結石症．当院で手術．

【服 薬】

アムロジピン，アトルバスタチン，ラフチジン，イルソグラジン，スピロラクトン，酸化マグネシウム，ミルタザピン

【家族歴】特記事項なし

【現病歴】

平成27年1月，胃癌に対し開腹幽門側胃切除術（D2郭清，Billroth I法再建）を施行した．病理診断は，胃癌

取扱い規約第14版で，L，Post，Type 3，por 2>tub 2，pT 4 a（SE），sci，INFc，ly 2，v 1，pN 2（3/22），pPM 0，pDM 0で，CY 0，M 0，HER 2：0，Stage III bであった．術後補助化学療法を勧めていたが，体力の低下などの理由で拒否され，行わずに経過観察していた．平成27年7月，食思不振が出現し，8月，腹部膨満がみられたため，精査目的に緊急入院となった．

【入院時現症】

身長：150.9cm，体重：38.3kg，体表面積：1.285㎡，
血圧：143/79mmHg，脈拍：74回/分，SpO₂：98%，
体温：36.9℃，眼瞼結膜：貧血なし，眼球結膜：黄疸なし，
心音：純，呼吸音：清，腹部：全体的に著明に膨隆，
圧痛なし

【血液生化学検査】（表1）

腫瘍マーカーは，CEAは2.5ng/mlと基準値内であったが，CA19-9は133.7U/mlと上昇を認めた．

(表1) 入院時血液検査所見

TP	6.4	g/dl	BUN	37.1	mg/dl	WBC	5130	
ALB	3.6	g/dl	CRE	0.47	mg/dl	Hgb	14.4	
T-bil	1.0	mg/dl	Na	133	mmol/l	Ht	41.6	
GOT	11	IU/l	Cl	94	mmol/l	MCV	81.7	
GPT	6	IU/l	K	4.2	mmol/l	MCHC	34.6	
LDH	124	IU/l	Glu	164	mg/dl	Plt	28.3	
ALP	159	IU/l	CRP	1.6	mg/dl	Neu	77.6	%
γ-GTP	17	IU/l				Lymph	14.6	%
AMY	96	IU/l				CEA	2.5	ng/ml
						CA19-9	133.7	ng/ml

CEAは、基準値内だったが、CA19-9の上昇がみられた。



(図1) 入院時造影CT検査所見
腹水が大量に貯留し、腸管を圧排していた。



(図2) SOX療法3コース施行後の造影CT検査所見
SOX療法が奏功し、腹水の改善がみられた。

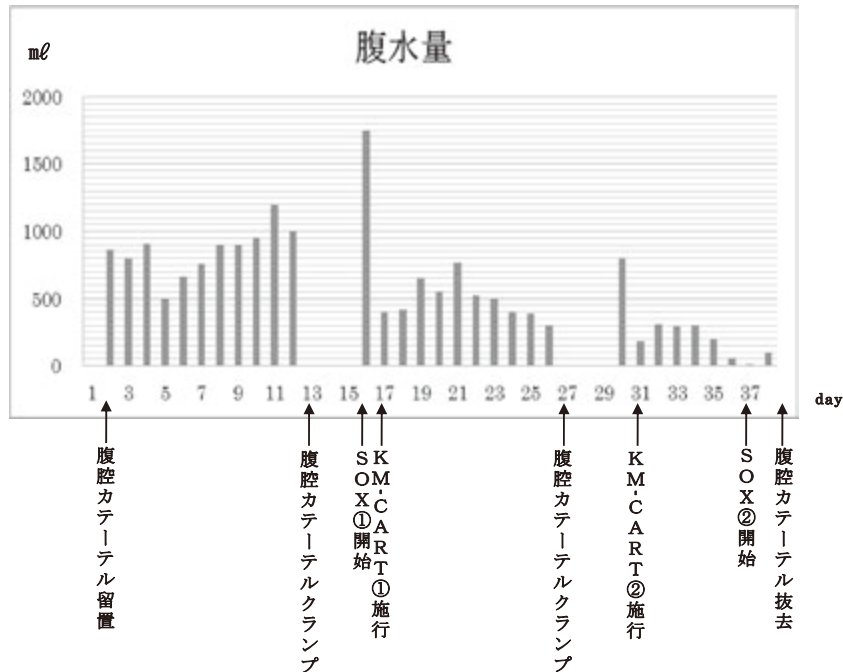
【胸腹部造影CT検査】(図1)

大量の腹水貯留像を認めた。肺、肝に明らかな転移所見は認めなかった。

第2病日、癌性腹水を考慮し、腹腔カテーテルを留置した。腹水細胞診は、class IVであった。第9病日、化学療法目的にCV portを造設した。第16病日、SOX療法(TS-1:60mg/day14日間内服7日間休薬+oxaliplatin:100mg3週間毎投与)を施行した。標準量は、TS-1は50mg/回、

oxaliplatinは130mg/m²だが、performance statusの低下を考慮し、標準量の60%量投与とした。有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0で判定し、Grade 1の好中球減少のみ認めた。第13病日より腹腔カテーテルをクランプし、第17病日、KM-CARTを施行した。腹水を1750ml回収し、100mlの濃縮液とし、再静注療法を行った。第27病日より腹腔カテーテルをクランプし、第31病日、2回目のKM-CARTを施行した。腹水を750ml回収し、100mlの濃縮液とし、再静注療法を行っ

(表 2) 腹水量の推移



SOX療法が奏効し、腹水量の減少がみられた。

(表 3) 腫瘍マーカー推移

	12/22	04/15	05/20	07/15	08/12	09/16	10/19	11/13	12/03
CEA	2.6	2.7	2.5	2.4	2.5	3.0	4.6	3.0	3.6
CA19-9	32.5	31.3	33.9	73.8	133.7	115.5	70.6	51.1	49.8

た。第37病日、2回目の60%量のSOX療法を開始した。有害事象は、Grade 1の好中球減少がみられた。表2に示すように、腹水量は継時的に減少したため、第39病日、腹腔カテーテルを抜去した。第58病日、3回目の60%量のSOX療法を開始した。第80病日、造影CT上、腹水像は、図2に示すように、消失していた。第86病日、4回目の60%量のSOX療法を開始した。第107病日、5回目の60%量のSOX療法を開始した。表3に示すように、腫瘍マーカーは、経時的に低下している。

考 按

切除不能進行・再発胃癌の予後は不良であり、生存期間の中央値は約6-13ヶ月とされ、腹水が出現してからの生存期間は5ヶ月程度とされており、極めて予後不良である。³⁾ 腹水が出現すると、極端にADLが低下し、化学療法ができなくなることが一因と考えられる。

高度進行・再発胃癌に対する一次化学療法は、平成20年に報告されたSPIRIT臨床試験¹⁾により、TS-1+CDDP療法が標準的化学療法として推奨されている。平成26年

9月より、REAL-2試験、G-SOX試験の結果を踏まえ、切除不能進行・再発胃癌に対しoxaliplatin (130mg/m², 3週毎)が保険適応として認可された。

oxaliplatinは、従来胃癌の標準治療として使用されてきたcisplatinと比較し、大量輸液が不要であり、外来治療が可能であり、腎機能障害、嘔気などのadverse eventが少ないことから使用しやすい。本症例はHER2:0であることも考慮し、oxaliplatinを選択した。

二次化学療法は、胃癌治療ガイドライン第4版では、ドセタキセル、イリノテカン、パクリタキセル(週1回投与方法)が推奨されている。³⁾

小寺ら⁵⁾と山口ら⁶⁾は、脂溶性抗癌剤であるパクリタキセルは、界面活性剤であるクレモフォールELによりミセル化され製剤化されており、他の抗癌剤と比べ、著しく腹腔内停留時間が長いこと、腹腔内投与が胃癌腹膜播種病変に対し有効である、と報告している。これに関連して、平成23年11月から胃癌腹膜播種に対しS-1+PTX腹腔内・経静脈併用療法(IP群)とS-1+CDDP併用療法(SP群)を比較したランダム化第Ⅲ相臨床試験(PHOENIX-GC試験)が全国他施設共同研究にて行われ、全生存期間

(表4) 当院でKM-CARTを施行した37症例

施行日	年齢	性	疾患名	腹水	還元量
2013/7/30	72	M	食道癌	5500	250
2013/8/19	72	M	食道癌	6250	200
2013/9/12	73	M	胃癌	9000	600
2013/9/25	69	M	原発不明癌	1500	150
2013/10/1	65	M	胃癌	2500	200
2014/2/12	72	F	大腸癌	4000	150
2014/2/20	60	F	肺癌	5500	300
2014/2/21	57	F	腭頭部癌	8300	350
2014/3/27	80	F	胃癌	5500	500
2014/4/24	70	F	胃癌	2750	250
2014/5/9	70	F	胃癌	3000	250
2014/5/26	70	F	胃癌	3000	300
2014/5/29	84	F	胃癌	3500	300
2014/6/25	86	F	胃癌	3500	250
2014/8/28	97	M	下行結腸癌	3300	200
2014/9/5	63	F	胆管癌	1500	150
2014/9/11	87	M	胃癌	2000	150
2014/12/3	70	M	胃癌	9000	700
2014/12/5	65	M	胃癌	9000	600

施行日	年齢	性	疾患名	腹水	還元量
2014/12/18	65	M	胃癌	1500	100
2015/1/8	65	M	胃癌	3500	200
2015/1/15	85	F	胃癌	4750	500
2015/2/13	65	F	食道癌	7000	370
2015/3/5	85	F	胃癌	6500	550
2015/4/9	85	F	胃癌	6500	550
2015/4/22	76	M	肺癌	4750	200
2015/5/13	84	M	胃癌	4250	210
2015/5/15	85	F	胃癌	5750	550
2015/6/2	85	F	胃癌	6000	600
2015/6/16	76	F	大腸癌	6350	550
2015/6/25	64	M	膵臓癌	6750	200
2015/7/7	85	F	胃癌	6950	600
2015/8/6	85	F	胃癌	6000	600
2015/8/27	85	F	胃癌	5750	600
2015/8/28	77	F	胃癌	1750	100
2015/9/1	73	M	胃癌	4750	300
2015/9/11	77	F	胃癌	750	100

男性15症例, 女性22症例であった。

■色は本症例である, □色は重複症例である。

胃癌は25症例で最多であった。平均腹水量は4800mlで, 最大量は9000mlであった。

の延長 (IP群: 17.7ヶ月, SP群: 15.2ヶ月) が報告されている。⁶⁾ また, 平成27年3月, ヒト型抗VEGFR-2モノクローナル抗体であるラムシルマブが, 日本を含む国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験 (RAINBOW試験), 外国第Ⅲ相無作為化比較試験 (REGARD試験) により切除不能または再発胃癌に対する有効性及び安全性が確認され, 新しい分子標的治療薬として認可され, 使用されている。その他, 腹膜播種の治療法として, 片山ら⁸⁾ は, 胃癌・大腸癌の腹膜播種病変に対する腹腔内温熱化学療法の有効性を報告しており, 倉本ら⁷⁾ は, 胃癌腹膜播種再発予防に腹腔内大量洗浄 (Extensive intraoperative peritoneal lavage: EIPL) が有効であると報告している。

癌性腹水の治療法としてフロセミド, スピロノラクトンなどの利尿薬投与が, まず施行されることが多いが, 効果は乏しい。その他, 腹腔-静脈シャント術などがあるが, 副作用, 合併症が多く, 近年はCARTが目されている。腹水中の癌細胞, 水分を除去し, アルブミンなどの成分のみを抽出し, 再静注する治療法である。CART

システムは, 昭和52年, 旭メディカルから発売され, 昭和56年, 難治性胸水・腹水に対し保険認可された。しかし, ①粘液成分の多い腹水では濾過膜が詰まってしまう, 2L前後しか濾過できないこと, ②腹水をローラーポンプで機械的に圧搾することに加えて, 無理に濾過処理を続けようと濾過圧を上げると腹水に過度な圧ストレスがかかり, 白血球からインターロイキンなどの炎症物質が生じ, さらに濃縮膜にて濃縮されて点滴静注されるために高熱を引き起こす原因となること, などの理由より, あまり普及していない状態であった。平成20年, 松崎圭祐氏が開発したKM-CART^{4, 9-10)} は, 改良型CARTであり, 1度に多量の腹水を濾過することを可能とし, 再静注時に熱発などの副作用が従来のCARTよりも少ないなどの利点がある。ただし, CARTと同様に, ビリルビンは濾過できないため, 高ビリルビン血症 (t-bil: 10mg/dl以上) には禁忌となっている。KM-CARTを併用して化学療法を施行した報告は, 医学中央雑誌で検索した限り, 本症例のみであった。他に報告例がないのは, ①当院は

DPC対応病院でなく、併用して治療できること、②比較的、入院日数が長くなってしまふこと、などが考えられる。当院で施行したKM-CARTの症例は、表4に示すように、平成25年7月13日より平成27年9月11日まで37例で、男性15症例、女性22症例であった。胃癌は25症例で最多であった。平均腹水量は4800mlで、最大量は9000mlであった。当院は総病床数199床の比較的小規模な病院であるが、特に特別な設備を要することなく、ベッドサイドでKM-CARTを安全に施行できている。

腹膜播種による腹水を伴う進行胃癌に対して、腹水をKM-CARTによりcontrolすることが、cisplatin, oxaliplatinを含めた一次化学療法から施行できる可能性を向上させる、と考えられる。

結 語

胃癌術後腹膜播種に対し、KM-CARTとSOX療法を行い、腹水の消失と腫瘍マーカーの改善がみられた1例を経験し、文献的考察を加えて報告した。今後さらなる症例集積により検討を行う予定である。

文 献

- 1) Koizumi W, Narahara H, Hara T: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, **9**: 215–221, 2008.
- 2) 杉本直俊, 橋原啓之, 坂井大介: 切除不能胃癌における second-line 化学療法としての S-1 Based Sequential Chemotherapy の有用性. *癌と化療*, **36**: 417–424, 2009/03.
- 3) 日本胃癌学会: 胃癌治療ガイドライン (医師用2014年5月改訂) 第4版. 金原出版, 21–25, 2014/05.
- 4) 松崎圭祐: 新開発腹水濾過濃縮再静注療法 (KM-CART) による癌性腹水に対する積極的症候緩和. *日本臨床内科医会誌*, **26**(5): 670–673, 2012/03.
- 5) 小寺泰弘: 腹膜播種病変に対する腹腔内化学療法 臨床における効果. *Surgery Frontier*, **19**(2): 145–149, 2012/06.
- 6) 山口博紀, 北山丈二, 名川弘一: 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法 効果発現の根拠. *Surgery Frontier*, **19**(2): 139–143, 2012/06.
- 7) 倉本正文, 島田信也, 馬場秀夫: 腹腔内大量洗浄 (EIPL) による胃癌腹膜播種再発予防. *Surgery Frontier*, **19**(2): 125–129, 2012/06.
- 8) 片山寛次, 廣野靖夫, 山口明夫: 胃癌・大腸癌腹膜播種性病変に対する腹腔内温熱化学療法. *Surgery Frontier*, **19**(2): 131–137, 2012/06.
- 9) 松崎圭祐: 改良型腹水濾過濃縮システム: KM-CART によるがん性腹水に対する積極的症候緩和—生きる希望の灯をともし—. *死の臨床*, **35**(2): 2012/09.
- 10) 鈴木幹子, 松崎圭祐, 吉沢明孝: KM-CART システムを用いた新たな取り組み. *日本血液浄化技術学会誌*, **20**(2): 111–113, 2012.

Abstract

A CASE OF CHEMOTHERAPY WITH KM-CART FOR PERITONEAL METASTASIS
AFTER GASTRIC CANCER OPERATION

Yuzo MINEGISHI, Yasuo SATO, Naotaka YAMAGUCHI, Kenichi YOSHIDA
Department of Surgery, Saiseikai Wakakusa Hospital

A 77-year-old woman underwent open distal gastrectomy with D2 dissection and B-II reconstruction in January 2015. Pathological diagnosis was pT4a (SE) N2M0 Stage IIIb, and we recommended adjuvant chemotherapy, but she declined because of decreased strength. In July 2015, she exhibited symptoms of poor oral intake. She underwent emergency admission to hospital on August 12. CT revealed a large amount of ascites. Ascites cytodiagnosis was class IV, and we diagnosed peritoneal metastasis of gastric cancer. As no standard therapy had been established for a large amount of ascites from peritoneal metastasis of gastric cancer, we performed Keisuke Matuzaki cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (KM-CART) for ascites control, and SOX therapy (**TS-1 at 60mg/day for 14 days then 7 days withdrawal + oxaliplatin at 100 mg/day in a 3-week cycle**) as first-line chemotherapy.

After 5 months, she was still alive with no repooling of abdominal ascites, and improved levels of tumor markers (CEA and CA19-9), and chemotherapy was being continued. We noticed this case, and added it for bibliographical consideration.