

ゲフィチニブ耐性となった非小細胞肺癌術後 再発例に対し TS-1 が奏効した 1 例

井上匡美¹・南 正人¹・塩野裕之¹・
澤端章好¹・奥村明之進¹

要旨 — **背景.** 肺癌に対するセカンドライン治療における TS-1 の有効性は未だ明らかにされていない。我々はゲフィチニブに耐性となった高齢肺腺癌再発例に対する TS-1 投与の臨床経験を報告する。**症例.** 症例は 78 歳、女性。肺腺癌術後の右下葉部分切除断端再発に対しゲフィチニブが非常に奏効していた。ゲフィチニブ投与 1 年後に耐性となり断端再々発を認めたため TS-1 100 mg/日 (75 mg/m²/日) を 28 日間投与、14 日間休薬で 3 コースの外來化学療法を施行した。CT 検査にて縮小率 61% の PR を認め、血清 CEA 値は 16 ng/ml から 8 ng/ml に低下した。副作用は Grade 1 の食思不振と血清 T. Bil の上昇を認めたのみで、QOL は良好に保たれている。**結論.** TS-1 は再発非小細胞肺癌に対するセカンドライン治療のひとつとなる可能性がある。(肺癌. 2006;46:41-44)

索引用語 — S-1, 肺癌, 再発, 化学療法, gefitinib

TS-1 Response to Postoperative Recurrence of Non-small Cell Lung Cancer in a Patient Resistant to Gefitinib

Masayoshi Inoue¹; Masato Minami¹; Hiroyuki Shiono¹;
Noriyoshi Sawabata¹; Meinoshin Okumura¹

ABSTRACT — **Background.** The efficacy of TS-1 as second line therapy for lung cancer is still obscure. We report our clinical experience with TS-1 administered in an elderly patient with relapsing pulmonary adenocarcinoma resistant to gefitinib. **Case.** A 78-year old woman had a good partial response to treatment with gefitinib for recurrence of an adenocarcinoma at the surgical margin following partial resection of the right lower lobe. Since tumor recurrence on the surgical margin occurred despite gefitinib administration, we gave 3 courses of oral chemotherapy using TS-1 at 100 mg/day (75 mg/m²/day) for 28 days, followed by withdrawal for 14 days, on an outpatient basis. Chest computed tomography showed a partial response, with a size reduction of 61%, while the serum level of the carcinoembryonic antigen decreased from 16 ng/ml to 8 ng/ml. With this TS-1 regimen, patient quality of life was preserved, though Grade 1 anorexia and bilirubinemia were observed. **Conclusion.** TS-1 could be an option for second line treatment for recurrent non-small cell lung cancer. (*JJLC*. 2006;46:41-44)

KEY WORDS — S-1, Lung cancer, Recurrence, Chemotherapy, Gefitinib

¹大阪大学大学院医学系研究科外科学講座 (E1) 呼吸器外科。
別刷請求先: 井上匡美, 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座
(E1) 呼吸器外科, 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 (e-mail:
masa@surg1.med.osaka-u.ac.jp).

¹Division of General Thoracic Surgery, Department of Surgery
(E1), Osaka University Graduate School of Medicine, Japan.

Reprints: Masayoshi Inoue, Division of General Thoracic Surgery, Department of Surgery (E1), Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan (e-mail: masa@surg1.med.osaka-u.ac.jp).

Received October 20, 2005; accepted December 7, 2005.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

背景

現在、非小細胞肺癌の術後再発に対しては、プラチナ製剤を中心にタキサン系や他の新剤を組み合わせる治療がなされている。また、EGF-Rに対する分子標的療法剤であるゲフィチニブ（イレッサ®）もセカンドラインとして選択肢のひとつとなっている。一方、2004年12月より非小細胞肺癌に保険適用となった5-FUのプロドラッグであるテガフルに5-FUの分解阻害剤ギメラシルとオテラシルを配合した経口抗癌剤のTS-1（大鵬薬品）は切除不能の未治療非小細胞肺癌症例を対象とした第II相試験の検討において、単剤で13～22%、シスプラチンとの併用で47%の奏効率が示されているものの^{1,2}術後再発例に対する投与方法に関して、ファーストラインで投与すべきかセカンドラインにすべきか、あるいは単剤投与か他剤との併用をすべきかというような実践的な検討は未だなされていない。今回我々は、非小細胞肺癌術後再発例でゲフィチニブが著効した後に耐性となり再増大した腫瘍に対してTS-1を投与し奏効した症例を経験したのでその臨床経験を報告する。

症例

患者：78歳女性。

現病歴：2002年12月、右肺腺癌cT1N0M0 stage IAに対し右肺下葉切除術を施行した。結核後遺症により、%VC 74%、FEV₁ 1100 ml、FEV₁% 53%と低肺機能例であったため、標準術式の肺葉切除・縦隔郭清は行わず、右下葉部分切除と縦隔リンパ節サンプリングの縮小手術とした。術前CEA値は5 ng/mlであった。pT1NxM0で術後経過は良好で退院、外来にて経過観察となった。

経過：術後1年の2003年12月、胸部CT検査にて右下葉切除断端に腫瘍陰影を疑われ（Figure 1A）、FDG-

PETで同部位に有意な集積があり（Figure 1B）、かつ血清CEA 39 ng/ml上昇（Figure 2）を示したため切除断端再発と診断した。当初、定位放射線照射を検討したが、FDG-PETにて縦隔リンパ節転移が疑われ（Figure 1B）、また低肺機能により非適応となった。高齢であることからプラチナ製剤を組み入れた2剤による化学療法は非適応と判断し、女性の腺癌であることからゲフィチニブの投与または単剤による化学療法の適応と判断した。患者が外来通院で経口抗癌剤を希望し、2004年4月からゲフィチニブ250 mg/日を開始した。治療開始前のCEAは61 ng/mlまで上昇していた。副作用はGrade 1の脱毛、爪の変化、食欲不振と下痢であった。血清CEA値はゲフィチニブ投与前の61 ng/mlから5月11日には4 ng/mlと正常化した（Figure 2）。6月の胸部CT検査では切除断端に見られた腫瘍陰影はほぼ消失し自動縫合器のstapler線周囲の炎症性陰影のみになっており（Figure 1C）、10月CT検査でも腫瘍の増大はなくgood PRであった。

しかし、2005年3月CT検査にて再び切除断端に長径1.8 cmの腫瘍陰影が出現し（Figure 3A）、同時に血清CEA 9 ng/mlと再上昇を認めたため再々発と診断した。ゲフィチニブに耐性となったと判断し投与を中止し、2005年5月よりTS-1 100 mg/日（75 mg/m²/日）を28日間投与、14日間休薬で3コース施行した。なお、患者は外来通院での治療を希望しており、再発非小細胞肺癌に対するTS-1単剤投与の有効性は未だ明らかでないことを説明し患者の承諾を得て本剤を使用した。副作用はGrade 1の食思不振とT.Bil上昇（最高値2.0 mg/dl）のみであった。1コース終了後の胸部CT検査にて腫瘍は長径1.1 cmと縮小し、3コース終了後のCT検査でも腫瘍長径は1.1 cmで縮小率61%のPRと判定した（Figure 3B）。血清CEA値はTS-1投与前の16 ng/mlから7 ng/

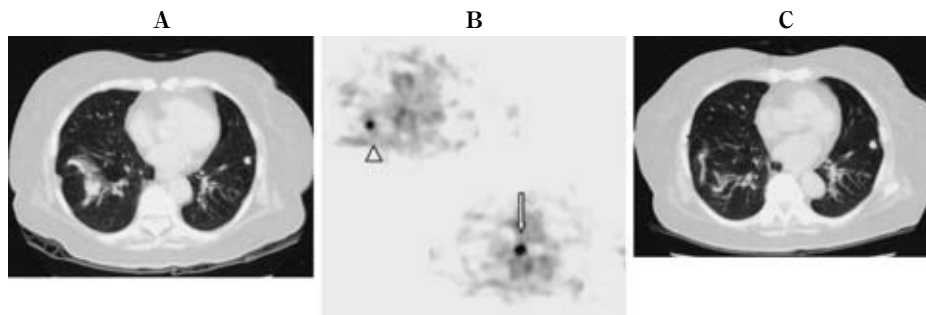


Figure 1. A. Chest CT image showing a recurrent tumor on the surgical margin of the right lower lobe. A small benign nodule with calcification can be seen in the left lung. B. FDG-PET scan reveals uptake at the surgical margin of the right lower lobe (arrow head) and subcarinal lymph node (arrow). C. A good partial response was observed following molecular target therapy with gefitinib. The CT image shows scar formation but no solid tumor.

mlと低下した(Figure 2)。現在、無症状にて外来通院中である。

考 察

TS-1は5-FUの前駆物質であるテガフルとギメラシル 5-chloro-2,4-dihydropyridine (CDHP)、およびオテラシル potassium oxanate を1:0.4:1の比率で配合した経口抗癌剤であり、近年消化器癌を中心に投与されている。ギメラシルは5-FU分解酵素であるdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)を抑制し血中5-FU濃度を長時間維持する作用を持つ。³ これまでに胃癌、大腸癌、膵癌、胆管癌、乳癌、頭頸部癌などに対し、単剤あるいはプラチナ製剤を中心とした他の抗癌剤と組み合わせて投与されており、その安全性と有用性を示す第1~2相臨床試験の結果が報告されている。^{4,9} また、胃癌と大

腸癌では再発例に投与し奏効しQOLの維持に有用であったとする症例報告も見られる。¹⁰⁻¹² これらの症例報告では1~2コース終了時には奏効が確認され、自験例でも1コース終了時に縮小率61%であったことから、TS-1の効果判定は1コース終了時点である程度予見できる可能性がある。

肺癌では、臨床病期 IIIB-IV 期の切除不能かつ未治療の局所進行非小細胞肺癌 59 例に対し TS-1 を 28 日間投与 +14 日間休薬で 4 コース施行した結果、奏効率 22%、中間生存期間 10.2 ヶ月、1 年生存率は 41% で、副作用は Grade 3-4 の好中球減少が 7%、貧血 2%、血小板減少 2%、食思不振 10%、下痢 9% であったと報告されている。¹ また、シスプラチン 60 mg/m² との併用では奏効率 47%、中間生存期間 11 ヶ月、1 年生存率 45% で、副作用は Grade 3-4 の好中球減少 29%、貧血 22%、Grade 3 の食思不振 13%、嘔吐 7%、下痢 7% であった。² ゲフィチニブからの薬剤変更となった自験例では grade 2 以上の副作用は認めず 3 コースの投与が可能であった。また、1 コース目は週 1 回の外来診察と血液検査で、2 コース目以降は隔週の通院で外来化学療法として施行し、患者の compliance も非常に良好でゲフィチニブと比較して食欲や消化器症状の点で同じ Grade 1 でも副作用は軽度であった。したがって、ゲフィチニブによる治療後のセカンドラインとしての TS-1 による化学療法も、再発肺癌に対するひとつの治療の選択肢になる可能性がある。

自験例で血清 CEA 値は原発巣の手術時には正常上限であったが、術後再発、これに対するゲフィチニブ投与による奏効、ゲフィチニブ耐性となり再増大を認めた時点、そして TS-1 投与による奏効のそれぞれの段階で CT 画像とよく相関して変動していた。したがって、TS-1 の効果として CT 上観察された PR は CEA 値の低下でも確認できたと考えている。今後、非小細胞肺癌の再発例に対する治療やセカンドラインとしての TS-1 の効果

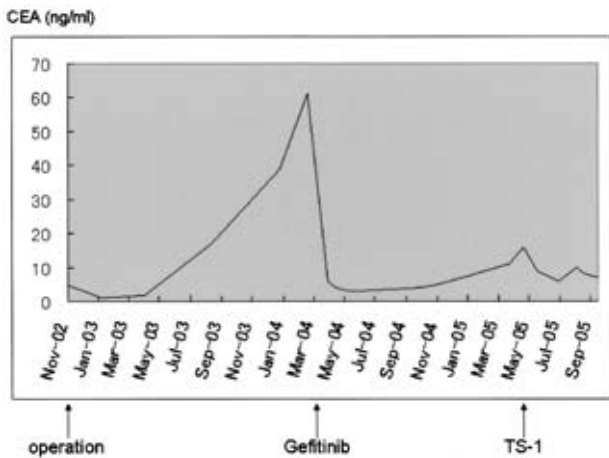


Figure 2. Alterations in serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels. The cut-off value is 5 ng/ml. The CEA level decreased at each time point with gefitinib and TS-1 administration.

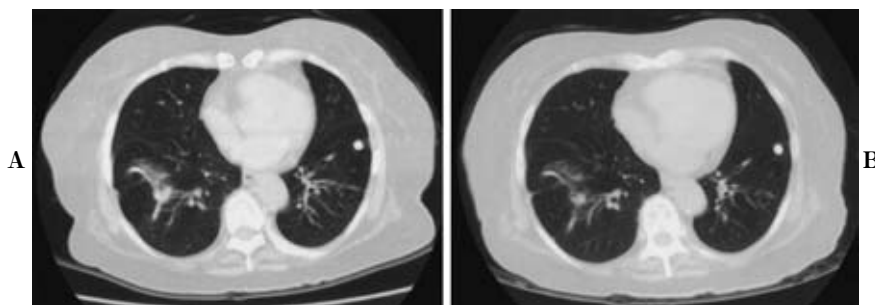


Figure 3. A. Chest CT image taken prior to chemotherapy with TS-1 showing a recurrent nodule in the right lower lobe, which was 1.8 cm in diameter. B. A partial response with a 61% reduction in diameter is demonstrated in this CT image taken after 3 courses of chemotherapy using TS-1.

を調べる臨床試験が必要であろう。

REFERENCES

1. Kawahara M, Furuse K, Segawa Y, et al. Phase II study of S-1, a novel oral fluorouracil, in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2001;85:939-943.
2. Ichinose Y, Yoshimori K, Sakai H, et al. S-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. *Clin Cancer Res*. 2004;10:7860-7864.
3. Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, et al. Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn J Cancer Res*. 1987;78:748-755.
4. Ajani JA, Faust J, Ikeda K, et al. Phase I pharmacokinetic study of s-1 plus Cisplatin in patients with advanced gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:6957-6965.
5. Shirao K, Ohtsu A, Takada H, et al. Phase II study of oral S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*. 2004;100:2355-2361.
6. Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. Phase I trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005;92:2134-2139.
7. Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology*. 2005;68:171-178.
8. Saeki T, Takashima S, Sano M, et al. A phase II study of S-1 in patients with metastatic breast cancer—a Japanese trial by the S-1 Cooperative Study Group, Breast Cancer Working Group. *Breast Cancer*. 2004;11:194-202.
9. Tsukuda M, Kida A, Fujii M, et al. Randomized scheduling feasibility study of S-1 for adjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Br J Cancer*. 2005;93:884-889.
10. 矢野達哉, 小野仁志, 渡部祐司, 他. TS-1によりCRの得られた胃癌術後局所再発の1例. *癌と化学療法*. 2002;29:1461-1464.
11. 西村元一, 二宮 到, 北川裕久, 他. TS-1が有効であった直腸癌肝・肺再発の1例. *癌と化学療法*. 2001;28:1453-1456.
12. 小野田正, 岡村進介, 高倉範尚, 他. TS-1が奏効した再発胃癌症例. *癌と化学療法*. 2001;28:539-542.