

CASE REPORT

1次治療としてのS-1単剤療法が著効を示した PS不良進行肺扁平上皮癌の1例

奥村隼也¹・滝 俊一¹・三田 亮¹・
大田亜希子¹・高木康之¹・杉野安輝¹

A Patient with Squamous Cell Carcinoma of the Lung and a Poor Performance Status Who Improved with S-1 Monotherapy

Junya Okumura¹; Shunichi Taki¹; Ryo Sanda¹;
Akiko Ota¹; Yasuyuki Takagi¹; Yasuteru Sugino¹

¹Department of Respiratory Medicine, Toyota Memorial Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The number of lung cancer patients with a poor performance status (PS) will increase because of the aging of the population. Chemotherapy for lung cancer has been improving, but its role in lung cancer patients with a poor PS has not been established. **Case.** A 65-year-old male was referred to our hospital in December 2008 because of progressive dyspnea and chest tightness. Chest computed tomography (CT) showed a mass lesion in the lingual lobe and lymphadenopathy from the left neck to bilateral hilar lymph nodes. On pathological examination of a percutaneous CT-guided mediastinum lymph node aspiration biopsy specimen, squamous cell carcinoma of the lung (cT4N3M1 stage IV) was diagnosed. Although the patient's general condition was PS 3, he and his family strongly desired some type of anticancer therapy. We therefore decided to try oral anticancer medication after discussions with the patient. The patient received S-1 monotherapy for two weeks, followed by a one week rest period. After two courses, his symptoms disappeared and the findings of the images were improved. We were able to perform a total of 13 courses without any hematological or non-hematological toxicities higher than grade 2. The objective tumor response was assessed as a complete response. There was no evidence of recurrence on a follow-up examination as of September 2012. **Conclusion.** This rare case of progressive squamous cell carcinoma of the lung that responded to S-1 monotherapy suggests that S-1 monotherapy may therefore be effective and well tolerated as a first-line chemotherapy for squamous cell lung cancer patients with a poor PS.

(JLCC. 2013;53:264-269)

KEY WORDS — Squamous cell carcinoma of the lung, Poor PS, First-line chemotherapy, S-1 monotherapy, Complete response

Reprints: Junya Okumura, Department of Respiratory Medicine, Toyota Memorial Hospital, 1-1 Heiwa-cho, Toyota, Aichi 471-8513, Japan (e-mail: junya_okumura@mail.toyota.co.jp).

Received March 1, 2013; accepted June 24, 2013.

要旨 — **背景.** 高齢化社会の進行に伴い, performance status (PS)不良肺癌症例の増加が今後予想される. 肺癌化学療法は進歩しているが, PS 3以上の進行肺癌に対する標準化学療法は確立していない. **症例.** 65歳, 男性. 2008年12月, 息切れと胸部圧迫感を主訴に当科受診. 胸部CTにて左舌区腫瘤影, 縦隔・両側肺門リンパ節腫大

を認めた. CTガイド下経皮的縦隔リンパ節生検を施行し, 肺扁平上皮癌 (cT4N3M1, stage IV)と診断した. PS 3と不良であったが, 2週投与1週休薬を1コースとするS-1単剤療法を施行した. 2コース後には腫瘍の著明な縮小が認められ, 症状は消失した. Grade 2以上の血液毒性や非血液毒性は認められず, 全13コース施行でき

¹トヨタ記念病院呼吸器科.

別刷請求先: 奥村隼也, トヨタ記念病院呼吸器科, 〒471-8513 愛知県豊田市平和町1丁目1番地 (e-mail: junya_okumura@mail.

toyota.co.jp).

受付日: 2013年3月1日, 採択日: 2013年6月24日.

た。総合効果として complete response (CR) が得られ、2012年9月現在も再発なく経過している。結論。PS不良の進行肺扁平上皮癌に対してS-1単剤療法が奏効し長期生存に至った症例を経験した。S-1単剤治療は忍容性

が高く、PS不良の肺扁平上皮癌に対する1次治療の選択肢として考慮する余地があると考えられた。

索引用語——肺扁平上皮癌、PS不良、1次治療、S-1単剤療法、CR

緒言

癌による死亡のうち、部位別死亡数・死亡率(人口10万対)において、肺癌は男性の1位、女性の2位を占める。¹ 高齢化社会が進行し、performance status (PS) 不良肺癌症例の増加が今後予想される。近年、分子標的薬などの新規抗癌剤の出現により肺癌化学療法の進歩は著しいが、PS3以上の進行肺癌に対する標準化学療法は確立していない。

S-1は、経口フッ化ピリミジン系抗癌剤である。胃癌・頭頸部癌・大腸癌・乳癌・膀胱癌・胆道癌において臨床使用されている薬剤である。肺癌領域では、プラチナ製剤との併用療法や単独療法が臨床実地で行われている。今回、臨床病期IV期の進行肺扁平上皮癌(cT4N3M1, stage IV)に対する1次治療としてS-1単剤療法がcomplete response (CR)の著効を示し、長期生存が得られている1例を経験したので、報告する。

症例

症例：65歳、男性。

主訴：息切れと胸部圧迫感。

既往歴：2002年脳梗塞、右不全麻痺、2008年から糖尿病。

内服：グリメピリド (glimepiride) 1 mg/day、ボグリ

ボース (voglibose) 0.9 mg/day。

喫煙歴：40本/日、35年間。ex-smoker。

現病歴：2008年12月中旬より息切れと胸部圧迫感を自覚し、増悪傾向であり12月下旬当科初診。胸部X線上の左肺腫瘍陰影と縦隔拡大を認め、全身状態も不良であったため、同日当科緊急入院となった。

現症：身長159.5 cm、体重42.3 kg、BMI 16.6、血圧140/86 mmHg、心拍数107回/分、呼吸回数39回/分、SpO₂ 91% (室内気)。意識清明、右不全麻痺。PS 3、体温36.2°C。呼吸音：両側呼吸音減弱、心雑音：なし。腹部平坦・軟、表在リンパ節腫大なし、浮腫なし。

初診時検査所見 (Table 1)：血算では白血球が軽度上昇、生化学検査ではCRP、LDH、ALPの軽度上昇と低蛋白、低アルブミン血症を認めた。腫瘍マーカーはSCCが軽度上昇、可溶性IL-2Rの高値を認めた。

胸部X線写真 (Figure 1)：右上肺野を中心に透過性が低下し、右上縦隔の拡大と、左肺門リンパ節腫大と連続して左中肺野に結節陰影を認めた。右肋骨横隔膜角は鈍化を認めた。

胸腹部造影CT (Figure 2)：左舌区に胸膜陥入を伴う長径35 mmの腫瘍を認めた。肺野は気腫所見と広範囲に間質の肥厚を認めた。左頸部リンパ節は腫大し、縦隔・両側肺門リンパ節へ連続した腫瘍を形成し、上大静脈と右肺動脈の一部へ浸潤して狭窄していた。右側胸水と心

Table 1 The Laboratory Data on Admission

WBC	9,200/ μ l	AST	22 IU/l	CEA	5.0 ng/ml
Neut:	88.0%	ALT	19 IU/l	SCC	2.2 ng/ml
Lym:	4.0%	LDH	424 IU/l	CYFRA	<1.5 ng/ml
Mo:	8.0%	ALP	421 IU/l	ProGRP	8.9 pg/ml
Hb	15.2 g/dl	CK	116 IU/l	NSE	31 ng/ml
Ht	42.6%	TP	6.3 g/dl	KL-6	276 U/ml
Plt	29.0 $\times 10^4$ / μ l	Alb	3.8 g/dl	sIL-2R	1,660 IU/ml
		BUN	8 mg/dl		
		Cre	0.6 mg/dl	Arterial Blood Gas (room air)	
		Na	141 mEq/l	pH	7.456
		K	4.6 mEq/l	pCO ₂	35.3 mmHg
		Cl	104 mEq/l	pO ₂	61.2 mmHg
		Glu	158 mg/dl	SpO ₂	91%
		CRP	1.3 mg/dl		
		HbA1c	6.6%		

囊水貯留を認めた。

FDG-PET 検査 (Figure 3) : 左肺腫瘍, 左頸部リンパ節から両側縦隔・肺門にかけて連続したリンパ節腫大部位に一致して, standardized uptake value (SUV) 最大値 10.0 の FDG 異常集積を認めた。

病理組織所見 (Figure 4) : 第 13 病日 CT ガイド下に経皮的縦隔リンパ節生検を施行した。病理組織は核小体の目立つ, 大型で大小不同の腫瘍細胞が不規則に配列していた。免疫染色では AE1/AE3 陽性, CAM5.2 陰性, TTF-1 陰性, EGFR 遺伝子変異は陰性であった。以上の病理所見より肺扁平上皮癌と診断した。右胸水穿刺細胞診でも類似した異型細胞が検出された。

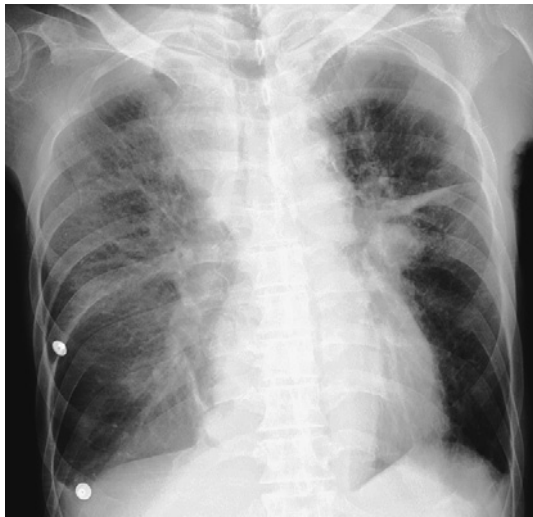


Figure 1. A chest X-ray on admission, showing a mass lesion in the left lung field, mediastinal dilation and bilateral hilar shadows.

治療経過：以上の画像所見ならびに病理所見から, 肺癌取り扱い規約 (第 6 版) に基づき肺扁平上皮癌 (cT4N3M1, stage IV) と診断した。癌性胸膜炎と癌性心膜炎に加え, 癌性リンパ管症の合併が疑われた。入院後に胸腔ドレナージを施行したが, PS は改善なく呼吸不全の進行を認めた。点滴静注の化学療法施行は困難と考えられたが, 患者本人の強い治療希望があったこと, 内服が可能な状態であったことから, 患者本人・家族より十分なインフォームドコンセントを得た上で, 第 28 病日より S-1 単剤療法を体表面積あたりの初回基準量 100 mg/day にて開始した。投与法は, 副作用を軽減し, 慎重に経過観察を行うため, 2 週投与 1 週休薬を 1 コースとする投与レジメンを選択した。2 コース終了時点で, 画像所見に著明な改善が得られた。PS は 3 から 1 に改善し, 呼吸不全の改善も認められたため, 酸素投与が不要となった。Grade 2 以上の副作用の出現なく経過し, 第 60 病日に退院となり外来にて継続治療となった。4 コース終了の時点で, 原発巣は partial response (PR) と著効を認めた。縦隔・肺門リンパ節病変も著明に縮小し, 肺野の間質肥厚所見や胸水, 心嚢水は消失した。以後, S-1 単剤療法を計 13 コース施行し, 2009 年 9 月の CT において総合効果として CR が得られた。治療の継続が望ましいと考えたが, 本人の同意が得られず, 同月より S-1 内服治療を中止した。以後は経過観察を継続しており, 治療開始 42 か月後の 2012 年 8 月に撮影した胸部 CT 画像所見 (Figure 5) でも, 再発なく経過している。

考 察

2012 年に, 肺癌診療ガイドラインが改訂された。PS 不良進行非小細胞肺癌に対する化学療法は, 非扁平上皮癌の EGFR 遺伝子変異陽性例では間質性肺障害のリス

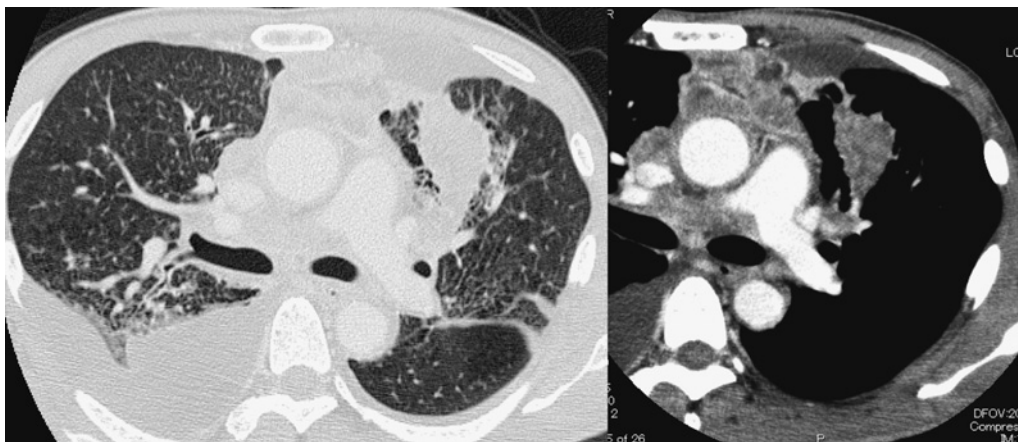


Figure 2. An enhanced CT scan of the chest on admission, showing a mass lesion with tail signs in the lingual lobe and bilateral hilar lymphadenopathy. Both lung fields had emphysematous changes and thickened bronchoalveolar bundles and interlobular septa.



Figure 3. The FDG-PET-CT scan one day after admission, showing the acceleration of the FDG uptake in the mass lesion in the lingual lobe and mediastinum, as well as the bilateral hilar and left neck lymphadenopathy (maximum standardized uptake value: 10.0).

クについて十分に検討した上でゲフィチニブ投与が考慮される。²⁴ 一方、本症例のような扁平上皮癌や、非扁平上皮癌の EGFR 遺伝子変異陰性もしくは不明例においては、化学療法が有効であるという報告はなく緩和療法が推奨されている。⁵

S-1 は、代謝拮抗薬である 5-FU の抗癌作用を応用した経口フッ化ピリミジン系抗癌剤である。生体内で徐々に 5-fluorouracil (5-FU) に転換される tegafur に 5-chloro-2,4-dihydropyridine (CDHP) と potassium oxonate (Oxo) を tegafur : CDHP : Oxo を、1 : 0.4 : 1 の割合で配合した、経口投与可能な薬剤として 1991 年に開発⁶

され、肺癌に対しては 2004 年 12 月から臨床使用が可能となった。

S-1 単剤療法については、開発治験 (4 週投与 2 週休薬の投与レジメン) において未治療の非小細胞肺癌 59 症例中 13 例の PR が認められ、奏効率 22.0%、生存期間中央値 10.2 か月、1 年生存率 41.1% であったと報告されている。⁷ Grade 3 以上の副作用は好中球減少が 6.8%、ヘモグロビン減少、血小板減少が 1.7%、食欲不振が 10.2%、下痢 8.5%、倦怠感 6.8% で、重篤な副作用はなかった。本症例のような PS 不良症例に対する S-1 の 1 次治療に関する報告はないが、75 歳以上の高齢非小細胞肺癌に対する 1 次治療として、S-1 の 2 週投与 1 週休薬の投与レジメンで第 II 相臨床試験が実施されている。⁸ 29 症例中 8 例で PR が得られ、奏効率は 27.6% であった。副作用に関しては Grade 3 以上の血液毒性は貧血が 6.9% と最多であったが、好中球減少症は認められず、血液毒性以外の副作用についても忍容範囲内であったと報告されている。

本症例は PS 3 と不良であったが、経口投与可能な薬剤である S-1 単剤療法を選択した。投与期間については、副作用を軽減するために 2 週投与 1 週休薬を 1 コースとする投与レジメンで開始した。用量については体表面積あたりの初回基準量 100 mg/day とした。S-1 の全投与期間 (13 コース) 中、Grade 2 以上の骨髄抑制や消化器毒性などの副作用は認められず、極めて忍容性が高かった。

胃癌領域においては、PS 2~3 の進行胃癌 52 症例に対して 2 週投薬 1 週休薬を 1 コースとした S-1 単剤療法が行われ、奏効率 12%、病勢コントロール率 47% であり、Grade 3 以上の副作用は下痢 14%、食思不振 14%、疲労 10%、好中球減少症 10%、白血球減少症 6% であったと報告されている。⁹ また、2 週投与 1 週休薬の投与レジメンは、4 週投与 2 週休薬の投与レジメンと比較して、副作用の発現頻度が少なく、高い服薬完遂率を維持できるため、S-1 の長期投与につながる可能性があるとして報告されている。¹⁰

高齢者進行非小細胞肺癌に対する S-1 単剤療法が奏効した症例報告としては、3 年間 CR が得られたとの報告¹¹ や、11 か月以上生存が得られたとする報告¹² があるが、S-1 が著効する機序については明らかとなっていない。病理検査所見における検討では、組織中の 5-FU の分解経路の律速酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) の発現が多い非小細胞肺癌ほど 5-FU に抵抗性があるとの報告¹³ や、肺癌では腺癌と比較して扁平上皮癌の組織中の DPD の発現が低いとの報告¹⁴ があり、扁平上皮癌は S-1 に対する感受性が高いと考えられている。本症例において S-1 が著効を示した理由として、DPD 発現が低く 5-FU の反応性が高い扁平上皮癌であった可

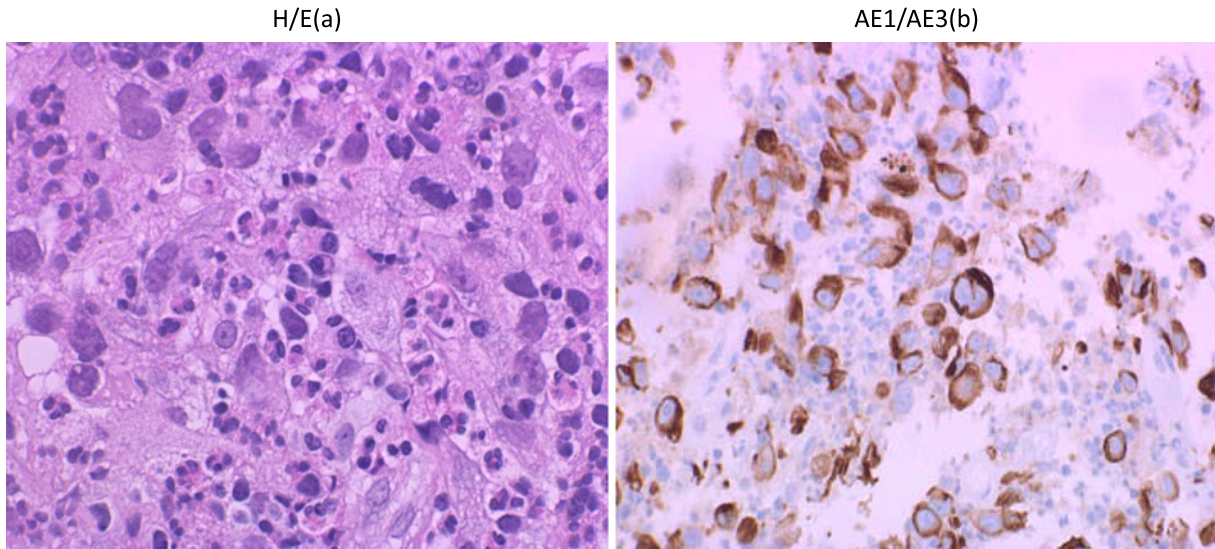


Figure 4. The microscopic findings of the CT-guided percutaneous aspiration biopsy specimens 13 days after admission, showing tumor cells (a) (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$). The immunohistochemical findings of the CT-guided percutaneous aspiration biopsy specimens, showing positive staining for AE1/AE3 (b), and negative staining for CAM5.2 and TTF-1, which led to a diagnosis of squamous cell carcinoma.



Figure 5. An enhanced CT scan of the chest 42 months after the initiation of S-1 monotherapy. The objective tumor response was assessed to be a complete response.

能性がある。

本症例の経過からは、2週投与1週休薬を1コースとする投与レジメンのS-1単剤療法は、肺扁平上皮癌のPS不良例における1次治療の選択肢の1つとなり得る可能性があると考えられた。肺癌に対するS-1の作用機序のさらなる解明と、今後の症例集積が待たれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の診療に多大なご支援をいただいた加藤内科クリニックの加藤誠章先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. 平成23年度人口動態統計. 厚生労働省大臣官房統計情報部, 編集.
2. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:1394-1400.
3. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2006;24:2549-2556.
4. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control

- study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1348-1357.
5. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン. IV 期非小細胞肺癌 1 次治療. 2012 年版. <http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/533.pdf>
 6. 白坂哲彦, 田口鐵男. 5-FU の発見から経口抗癌剤 S-1 の開発までの経緯とその薬剤コンセプト. *癌と化学療法*. 2006;33:4-18.
 7. Kawahara M, Furuse K, Segawa Y, Yoshimori K, Matsui K, Kudoh S, 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.
 8. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Takada K, Baba K, Saito H, et al. Phase II study of S-1 monotherapy as a first-line treatment for elderly patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: the Central Japan Lung Study Group trial 0404. *Anticancer Drugs*. 2011;22:811-816.
 9. Jeung HC, Rha SY, Shin SJ, Ahn JB, Noh SH, Roh JK, et al. A phase II study of S-1 monotherapy administered for 2 weeks of a 3-week cycle in advanced gastric cancer patients with poor performance status. *Br J Cancer*. 2007;97:458-463.
 10. Kimura Y, Kikkawa N, Iijima S, Kato T, Naoi Y, Hayashi T, et al. A new regimen for S-1 therapy aiming at adverse reaction mitigation and prolonged medication by introducing a 1-week drug-free interval after each 2-week dosing session: efficacy and feasibility in clinical practice. *Gastric Cancer*. 2003;6(Suppl):34-39.
 11. Urushihata K, Agatsuma T, Yokoyama T, Itou M, Kubo K, Koizumi T, et al. Complete response to S-1 monotherapy over 3 years in an elderly patient with advanced non-small-cell lung cancer. *信州医学雑誌*. 2011;59:321-325.
 12. 中川勝裕. TS-1 が有効と考えられた高齢者切除不能進行非小細胞肺癌の 1 例. *癌と化学療法*. 2006;33:1615-1618.
 13. Inoue K, Takao M, Watanabe F, Tarukawa T, Shimamoto A, Kaneda M, et al. Role of dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidine against non-small cell lung cancer—in correlation with the tumoral expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase. *Lung Cancer*. 2005;49:47-54.
 14. Ishihama H, Chida M, Araki O, Karube Y, Seki N, Tamura M, et al. Comparison of 5-fluorouracil-related gene expression levels between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the lung. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:33-36.