

集学的治療が奏功した HER2 陽性胃癌脳転移の 1 例

まつ ばら たけし ひら はら のり ゆき
 松 原 毅 平 原 典 幸
 く もり こう じ た じま よし つぐ
 久 守 孝 司 田 島 義 証

キーワード：HER2 陽性胃癌，脳転移

要 旨

進行再発胃癌に対する化学療法はめざましい進歩を遂げた。ToGA 試験により胃癌初の分子標的薬としてトラスツズマブが臨床導入され、さらなる予後向上が期待される。その一方で各種癌の治療成績の向上に伴い、転移性脳腫瘍に遭遇する機会が増加している。現在では癌患者の 9%前後に脳転移がみられ、剖検による脳転移の発見率は20-30%とされる。一方、胃癌の脳転移は1%以下と極めて稀で、他の部位への転移病巣を伴うことが多い。予後は不良で生存期間中央値は数ヶ月程度であるが、直接死因の多くは原発巣の病態増悪に起因するとされ、全身的な治療効果が予後を左右する。従って、脳転移症例では、頭蓋内圧亢進症状や髄膜癌腫症状などによる急激な全身状態の悪化やPSの低下を防ぎ、脳転移自体によってQOLや予後が左右されることのないようにコントロールすることが肝要である。

はじめに

近年の癌治療成績の向上に伴い転移性脳腫瘍の頻度が増加し、現在では癌患者の9%前後に脳転移がみられる。剖検による脳転移の発見率は20-30%と報告されている¹⁾。胃癌の脳転移は1%以下と極めて稀であるが²⁾、有効な治療法は確立されておらず、手術療法、放射線治療、化学療法が単独あるいは集学的治療として施行されているの

が現状である。今回われわれはHER2陽性胃癌脳転移症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：68歳男性
 主訴：通過障害
 現病歴：2010年通過障害を主訴に来院。精査の結果、胃上部に2型の腫瘍性病変を認めた。同時に、肝左葉に多発性の転移巣を認め、pT2N1H1 P0CY0M0 pStage IV (胃癌取り扱い規約第13版)と診断した。治療切除不能な進行胃癌であったが、

Takeshi MATSUBARA et al.
 島根大学医学部消化器・総合外科
 連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

通過障害を認め、同年6月胃全摘術を施行した。術後8週目からSP療法(S-1+CDDP)による外来化学療法を開始した。5コース終了時点で肝転移巣の増悪と大動脈周囲リンパ節腫脹の出現を認め、2nd lineとしてDCS療法(DOC+CDDP+S-1)を開始した。胃切除術から10ヶ月経過した2011年4月、頭痛を主訴に救急外来を受診した。

身体所見：嘔吐、髄膜刺激症状はなく、四肢麻痺も認めなかった。

頭部CT検査：右側頭頂部に径10 mm 大の高濃度 spot を認め、周囲に軽度の浮腫性変化を伴っていた (Fig.1)。

頭部MRI検査：同部位に径10 mm 大の浮腫性変化を伴う、出血成分を含む占拠性病変を認めた (Fig.2)。

治療経過：以上の所見により胃癌脳転移と診断した。肝転移の増大傾向と新規肝転移も認めていたため全身化学療法と脳転移巣に対する全脳照射(30 Gy)を施行した。胃切除標本で腫瘍はHER2陽性であることを確認し、分子標的薬トラスツ

ズマブを上乗せする形で3rd line (イリノテカン+トラスツズマブ)、4th line (S-1+トラスツズマブ)、5th line (weekly Paclitaxel+トラスツズマブ)を外来化学療法として施行した (Fig.3)。経過中、脳転移はRECISTの判定基準にてSDを維持できていたが、肝転移巣の増悪に加えて、副腎転移、大動脈周囲リンパ節転移が出現した。6th lineとしてS-1+ドセタキセルを開始したが、急激にPSの低下を認め化学療法継続は困難と判断し、BSCへと治療方針を変更した。術後30ヶ月、脳転移診断後20ヶ月で永眠された。

考 察

転移性脳腫瘍は全頭蓋内腫瘍の約20%を占め、原発巣としての胃癌の割合は5%とされている。一旦脳転移が形成されると、原発癌の種類に関係なく無治療ではその予後は3~6ヶ月、治療を行った場合も原発巣が制御され脳転移以外の転移がない症例で生存期間中央値は7.1ヶ月、それ以外は4.2ヶ月とする報告³⁾がある。一方、胃癌からみた脳転移の頻度は1%以下と稀な病態ではある

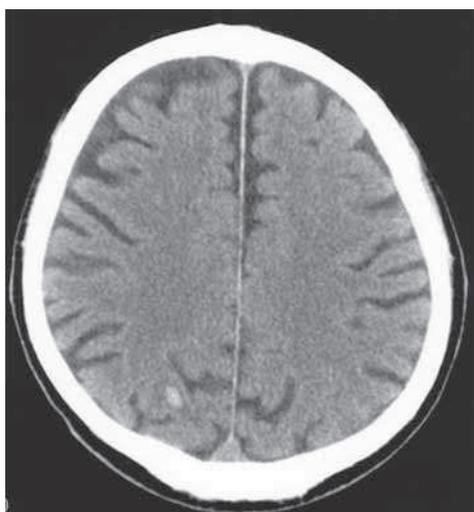


Fig.1 頭部CT検査

右側頭頭頂部に10 cm 大の高濃度 spot を認め周囲に軽度の edema を伴っている。



Fig.2 頭部MRI検査

同部位に10 cm 大の edema を伴う出血成分を含む占拠性病変を認める。

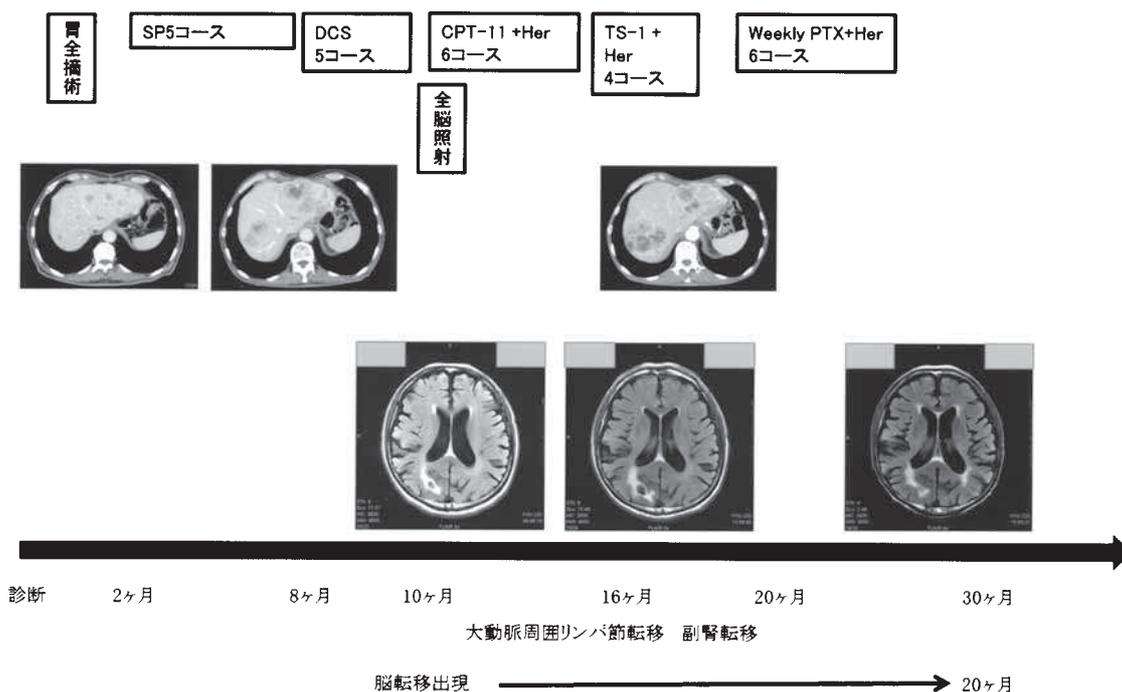


Fig.3 治療経過

経過中、肝転移の増悪、新規病変の出現を認めたが脳転移に関してはコントロール良好であり長期間にわたり外来加療を継続できた。

が、予後は不良で、半数の症例が診断から2ヶ月以内に死亡すると報告^{4,5)}されている。胃癌の脳転移症例で単独転移症例は少なく、本症例のように他臓器転移を伴うことが多い。また直接死因の2/3は原発巣の病態増悪に起因するとされ、全身的な治療効果が予後を左右する。

脳転移症例の初期症状としては原発性脳腫瘍と同様に脳圧亢進症状や脳局所症状がみられ、頭痛、精神症状、片麻痺、視力障害、Jackson型てんかんの順に多いと報告されている。本症例も頭痛が契機となり脳転移が発見された。また胃癌脳転移症例では髄膜癌腫症が多いとする報告⁴⁾もある。

胃癌脳転移に対する治療として手術療法、放射線治療、化学療法が単独あるいは集学的治療として施行されているが、有効な治療法は確立されていない。現時点では、一般的なコンセンサスが得られている転移性脳腫瘍に対する治療として、6

ヶ月以上の生存が見込まれる患者に対する1年間の脳転移巣局所制御を目的とした治療が行われている。日本がん治療認定医機構では、直径3cm以上の単発症例では手術摘出+全脳照射、3cm以下なら定位放射線照射+全脳照射、多発転移に対しては手術、定位放射線照射+全脳照射、全脳照射単独を選択することを推奨している。本症例の治療方針としては、脳転移の大きさが3cm以下であることから定位放射線照射を検討した。しかしながら、肝転移巣が増大傾向にあること、胃癌脳転移はびまん性脳膜転移の形をとる症例が多く存在することを考慮し、全脳照射に加えて全身化学療法を行った。

胃癌のHER2陽性症例に対するトラスツズマブの有用性は2009年に結果が発表されたToGA trial⁵⁾で示されたが、これは胃癌化学療法において分子標的薬が延命効果を有することを示した初

めての大規模 phase III 試験であった。これを受け、2011年3月に胃癌 HER2 陽性症例に対するトラスツズマブ投与が保険適応となり、胃癌ガイドラインの速報版にも“本試験の結果、HER2 陽性胃癌（切除不能な進行再発の胃癌・食道胃接合部癌）に対してトラスツズマブを含む化学療法が新たな標準治療となることが示された”とのコメントが掲載された。

分子標的薬の登場で癌治療のパラダイムシフトが生じると共に、脳転移治療にも大きな変化がもたらされた。胃癌と同様、乳癌は HER2 陽性症例が多くみられ、さらに脳転移症例に対する治療機会の多い癌腫である。HER2 陽性乳癌は陰性乳癌に比べて脳転移を来しやすいと報告⁶⁾されており、HER2 陽性は予後不良因子の一つと考えられている。トラスツズマブの分子量は 148,000 kDa と非常に大きいことから血液脳関門 (BBB) を通過しがたいと考えられ、理論的には脳転移に対する効果はほとんど期待できない。一方、同じく抗 HER2 剤であるラパチニブは BBB を通過し脳転移にも応用可能であるとされている。一方で、脳腫瘍が存在する場合は BBB が破壊され、トラスツズマブをはじめとする全身化学療法の効果が期待できる可能性がある。実際、胃癌脳転移症例に対して Paclitaxel, CPT-11 が奏功したとの報告例^{7,8)}が散見されるが、我々が検索し得た限りでは HER2 陽性胃癌の脳転移症例で化学療法が奏功した報告はなかった。

本症例は全身化学療法のレジメンを 2nd line 以降も積極的に使用した。これまで、胃癌に関しては retrospective な研究によって二次化学療法の延命効果を示唆する報告や、ドイツの AIO グループからの小規模な比較試験において Best supportive care (BSC) 群に対するイリノテカン

単独治療群の延命効果の報告⁹⁾がある。さらに Kang ら¹⁰⁾は BSC 群に対する二次ないし三次化学療法（サルベージラインの化学療法）の臨床的意義を適切な規模の III 相試験で初めて検証し、報告している。

ToGA 試験で用いられたレジメンはカペシタビン（または 5-FU）+ CDDP とトラスツズマブの併用であり、HER2 陽性胃癌に対して現時点ではこのレジメンが推奨されるべきである。一方、トラスツズマブの二次治療における有効性および安全性は確立しておらず、本症例に行った分子標的薬を上乗せしたレジメンは議論の余地があると思われる。しかしながら、HER2 陽性乳癌に対するトラスツズマブ併用療法については初回治療のみならず二次治療以降も有効であるとの報告が多く、HER2 陽性胃癌に対しても同様にその効果が期待できると思われる。本症例は p Stage IV の切除不能進行胃癌と診断されてから 30ヶ月、脳転移出現から 20ヶ月も生存できたことから、分子標的薬を併用した集学的治療が奏功したものと思われる。脳転移に対するコントロールは良好で、治療開始後は脳転移に伴う症状は認められず、3rd line 以降は外来で化学療法を継続することができた。

結 語

胃癌の脳転移はきわめて稀であるが、経過中に頭痛、ふらつきなどの症状を認めた場合は脳転移の存在を考慮する必要がある。胃癌脳転移の予後は不良であるが、死因の多くは原発巣の病態増悪に起因する。従って、積極的な集学的治療を行い、脳転移により QOL や予後が左右されることのないようにコントロールすることが肝要である。

引用文献

- 1) 半田 肇: 脳神経外科学Ⅱ, 第8版, 永井書店, 大阪, 1970, p 661-664
- 2) Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F, et al: Clinicopathological study of brain metastasis in gastric cancer patients. *Surg Today*. 30: 485-90, 2000
- 3) Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 37: 745-51, 1997
- 4) 長堀 優, 関川敬義, 前田宜包, 他: 胃癌根治手術後脳転移巣を切除し得た2例. *日臨外医会誌*. 51: 1438-1442, 1990
- 5) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 376: 687-97, 2010
- 6) 菅 典道, 三瀬圭一, 中尾禎造, 他. HER2 陽性転移・再発乳癌例での CR 後 Trastuzumab 中断例の検討. *日本乳癌学会総会プログラム抄録集*. 17: 377, 2009
- 7) 利野 靖, 関野雄典, 山田貴允, 他. CPT-11+CDDP 併用療法と放射線併用療法が有効であった胃癌脳転移の2例. *癌と化学療法*. 34: 1095-1098, 2007
- 8) 北山佳弘, 余田洋右, 岡本信洋. 胃癌脳転移に Paclitaxel 投与が有用であった1例. *癌と化学療法*. 33: 981-984, 2006
- 9) Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 47: 2306-2314, 2011
- 10) Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: A randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 30: 1513-1518, 2012