

Figure 2. Typical radiological findings of bone lesions in disseminated carcinomatosis of the bone marrow associated with gastric cancer (case 9). The bone scintigraphy showed multiple hot spots throughout the entire skeleton (a). These bone lesions were composed predominantly of osteolytic bone destruction, which was disclosed by CT (b, arrow head).

We determined the clinicopathological features of the 9 patients as follows; age, sex, serum levels of ALP and LDH, presence of hematological disorders (DIC, anemia) at the time this condition was diagnosed, type of bone metastasis, incidence of hypercalcemia during the course of the disease, histological type of gastric cancer, therapy for this condition, and survival period since this condition was diagnosed. These factors are all listed in Table I.

Immunohistochemistry. Immunohistochemical staining for RANKL and PTHrP was performed on gastric cancer specimens obtained at surgery (cases 1-8, Table I) and/or biopsy under gastroendoscopy (case 9, Table I) and bone marrow specimens obtained by bone marrow puncture (cases 5 and 9, Table I) according to the previously described method (6). We also examined the expression of RANKL and PTHrP immunohistochemically in gastric cancer specimens obtained from 11 patients, in whom no metastasis was found 5 years after operation as a control. The histological types of these patients included 1 signet ring cell carcinoma, 7 poorly differentiated adenocarcinoma and 3 moderately differentiated adenocarcinoma. This composition of the histological types of the patients were similar to those of the gastric cancer patients who presented disseminated carcinomatosis of the bone marrow.

Briefly, the sections (4 μm) were de-waxed with xylene and rehydrated through a graded series of ethanol. After inhibition of endogenous peroxidase, the sections were incubated with primary antibodies at 4°C overnight, followed by incubation with biotinylated link antibody and peroxidase-labeled streptavidin (Nichirei, Tokyo, Japan) at room temperature for 20 min. The sections were then reacted in 3,3'-

diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB), and then were counterstained with hematoxylin. We used goat polyclonal antibodies against RANKL (sc-7627, 1:50, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) and PTHrP (sc-9680, 1:50, Santa Cruz Biotechnology) as a primary antibody. Tissue samples from giant cell tumors of the bone and PTHrP-producing lung cancer were used as positive controls for RANKL and PTHrP, respectively, while sections incubated with PBS instead of the primary antibodies were used as negative controls for both.

Statistics. The statistical analysis was performed using Welch's unpaired t-test, where a value of $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results

The characteristic clinicopathological features of disseminated carcinomatosis of the bone marrow associated with gastric cancer. The clinicopathological features of the 9 patients with gastric cancer demonstrating disseminated carcinomatosis of the bone marrow are listed in Table I.

The nine patients with this condition included 5 males and 4 females with a median age of 52 years, which was younger than that for the majority of gastric cancer patients. An elevation in the serum ALP and LDH levels was a characteristic clinical finding, which is important for making the diagnosis, and the elevated ALP level was mainly related to bone origin. Wide-spread bone metastases to almost the entire skeleton were detected by bone scintigraphy (Fig. 2a), and the types of bone metastasis included osteolytic bone destruction in all 6 patients whose bone lesions were evaluated

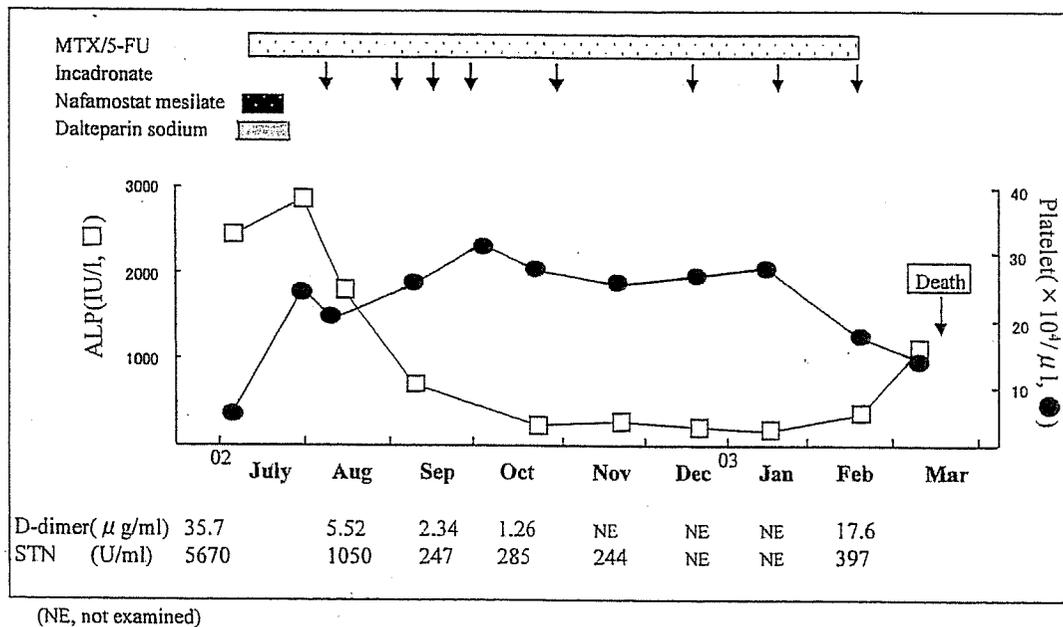


Figure 3. The treatment for disseminated carcinomatosis of the bone marrow associated with gastric cancer in case-9. The platelet count increased to the normal level (normal $12\text{--}32 \times 10^4/\mu\text{l}$) along with marked reduction of the serum D-dimer level (normal $<1 \mu\text{g/ml}$) after three courses of chemotherapy (MTX/5-FU) and the treatment for DIC (Nafamostat mesilate, Dalteparin sodium). However, the serum levels of ALP, which represented the extent of bone lesions, and a tumor marker, STN, still remained extremely high. Then, a bone-targeted therapy using bisphosphonates (incadronate) was started in addition to chemotherapy, which resulted in a rapid reduction of serum ALP (normal $45\text{--}130 \text{ IU/l}$) and STN (normal $<45 \text{ U/ml}$) levels.

by plain radiography, CT and/or magnetic resonance imaging (MRI) (Fig. 2b). DIC, the most common hematological complication associated with disseminated carcinomatosis of the bone marrow, was found in 6 of 9 patients. In the remaining 3 patients without DIC, macro- to normo-cytic and hyper- to normo-chromic anemia was noted as a hematological complication. This type of anemia together with an elevation of the serum LDH level suggest the possibility that the anemia had been caused by a diffuse infiltration of cancer cells into the bone marrow. Hypercalcemia is sometimes associated with multiple bone metastases in cancer patients. In the present study, however, only two of the 9 patients developed hypercalcemia during the course of the disease in spite of a widespread expansion of bone metastases.

The histological types of gastric cancer included 4 signet ring cell carcinomas, 2 poorly differentiated adenocarcinomas and 3 moderately differentiated adenocarcinomas. In the 3 gastric cancers with moderately differentiated adenocarcinoma, however, a poorly differentiated component was found in some parts of the gastric cancer in one patient. Chemotherapy [cisplatinum (CDDP)/5-fluorouracil (5-FU) or methotrexate (MTX)/5-FU] was performed in 4 patients (cases 1, 3, 6, 8; Table I), and the mean ($\pm\text{SD}$) survival period of these patients was 187 ± 62 days. In the 4 patients without chemotherapy (cases 2, 4, 5, 7; Table I), on the other hand, the mean ($\pm\text{SD}$) survival period was 55 ± 42 days, which was significantly shorter than that of the patients with chemotherapy ($p < 0.02$). In the remaining one patient (case 9, Table I) who was treated most recently in our cancer center, a bone-targeted therapy using bisphosphonates (incadronate) was performed in addition to chemotherapy (MTX/5-FU). The clinical course of this patient is shown in Fig. 3. Chemotherapy for gastric cancer and treatment for DIC were started first, and DIC was no longer seen when the three courses of these treatments had

finished. However, serum ALP levels, which represented the extent of bone metastases, still remained at a high level, thus, a bone-targeted therapy using bisphosphonates (incadronate) was started in addition to chemotherapy. As a result, serum ALP levels began to reduce along with the serum levels of a tumor marker, sialyl Tn-antigen (STN), and the reduced levels of serum ALP and STN were maintained for 6 months. However, the patient then died because of progression of DIC.

Expression of RANKL and PTHrP in gastric cancer. We performed immunohistochemistry for RANKL and PTHrP to identify any factors related to pathogenesis regarding the development of bone lesions in disseminated carcinomatosis of the bone marrow. RANKL showed positive staining in the gastric cancer tissue specimens from 6 of 9 patients (Fig. 4a and b), while PTHrP was positively stained in the same specimens in 3 of 9 patients (data not shown). In the bone marrow specimens, on the other hand, positive staining for RANKL was found in the gastric cancer cells invading the bone marrow in 2 patients examined (Fig. 4c and d), whereas PTHrP was not positively stained in these cells (data not shown).

We also examined the expression of these proteins immunohistochemically in the gastric cancer specimens without any metastasis as a control. RANKL was positively stained in only one of 11 patients, while PTHrP was positively stained in 3 of 11 patients (data not shown).

Discussion

Disseminated carcinomatosis of the bone marrow is accompanied by solid tumors and gastric cancer accounts for the majority of such cases (1-3), although the incidence of this

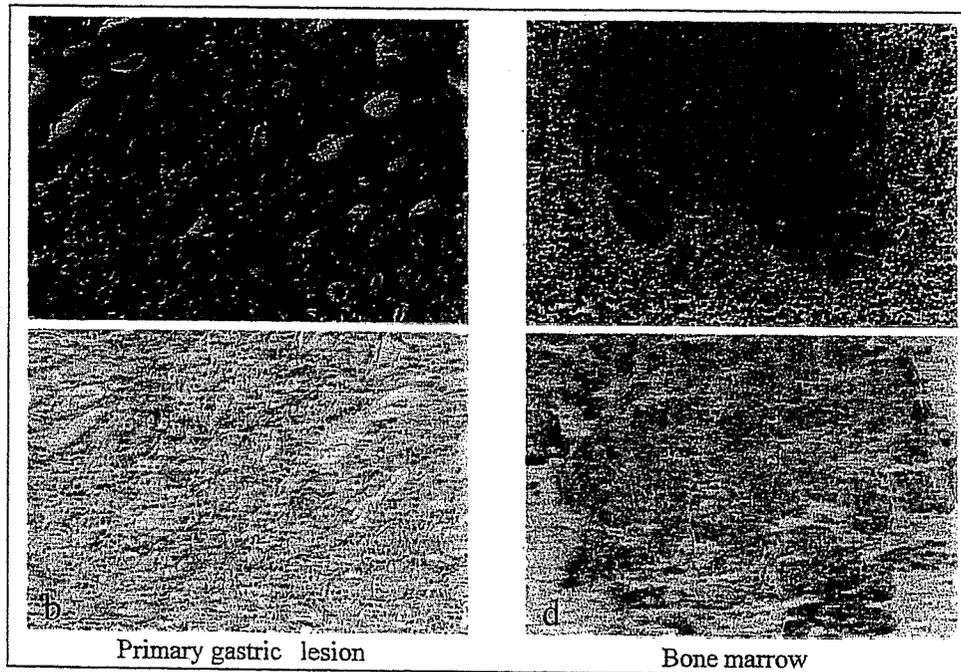


Figure 4. Representatives of immunohistochemistry for RANKL in gastric cancer demonstrating disseminated carcinomatosis of the bone marrow (case 9). (a) The findings for hematoxylin and eosin staining of gastric cancer show moderately differentiated adenocarcinoma (x20). (b) Immunohistochemistry for RANKL in a serial section of the same specimen in (a). RANKL shows positive staining predominantly in the cytoplasm and plasma membrane of moderately differentiated adenocarcinoma cells (x20). (c) The findings for hematoxylin and eosin staining of a bone marrow aspiration smear show infiltration of atypical epithelial cells indicating metastasis from known gastric cancer (x20). (d) Immunohistochemistry for RANKL in a serial section of the same specimen in (c). RANKL shows positive staining predominantly in the cytoplasm and plasma membrane of metastatic gastric cancer cells as is seen in the primary lesion (b) (x20).

condition is rare. In this condition, cancer cells diffusely infiltrate the bone marrow followed by explosive proliferation, which causes bone destruction and hematological complications. However, the pathogenesis for the development of bone lesions is still poorly understood. In the present study, we examined the characteristic clinicopathological features of disseminated carcinomatosis of the bone marrow from gastric cancer based on the clinical findings of our patients. The typical features included a younger patient age, an elevation in the serum ALP and/or LDH, extensive bone metastases with osteolytic bone destruction, a low incidence of hypercalcemia and histological types of gastric cancer with signet ring cell carcinoma or poorly differentiated adenocarcinoma. Only a few cases in a case report are available regarding disseminated carcinomatosis of the bone marrow. Morimatsu *et al* (7) examined 11 autopsy cases of gastric cancer patients with diffuse bone marrow metastasis, and found the patients to be relatively young (mean 47 years) while 9 of 11 cases had a signet ring cell component. These results are consistent with the findings in the present study.

The prognosis of these patients was poor regardless of the treatment. However, the survival period of the patients treated with chemotherapy was significantly longer than that for those without chemotherapy. Furthermore, the survival period of the patient treated with bisphosphonates in addition to chemotherapy was longer than that of the patients with chemotherapy alone although only one case was treated with bisphosphonates. Chemotherapy has been reported to improve the prognosis of metastatic gastric cancer (8). In addition, a new approach for the treatment for bone metastasis using bisphosphonates has been established (9). Bisphosphonates have an anti-proliferative effect on cancer cells by decreasing

the supply of growth factors from the bone through the inhibition of bone resorption (10,11). Currently, nitrogen-containing bisphosphonates have been shown to inhibit cancer cell proliferation directly through the inhibition of the mevalonate signaling pathway (12-14). Bisphosphonates seem to be included in the treatment arm in combination with chemotherapy against disseminated carcinomatosis of the bone marrow.

To elucidate the pathogenesis of the development of bone lesions in disseminated carcinomatosis of the bone marrow, we immunohistochemically examined the expression of RANKL and PTHrP, which are master regulators of osteoclast differentiation and activation, in gastric cancer tissue and bone marrow specimens of these patients. Among various cancers, the expression of RANKL was found in myeloma (15,16) and/or ATL cells (17), whereas such expression was rare in solid tumors (18). In the present study, we demonstrated the high incidence of the expression of RANKL in gastric cancer cells, which extensively invaded the bone compared to that in gastric cancer without any metastasis. To our knowledge, this is the first study demonstrating the expression of RANKL in gastric cancer cells. This finding raises the possibility that gastric cancer cells act directly on osteoclast precursor cells via RANKL to promote osteoclast formation. This finding seems to imply the mechanism responsible for developing bone lesions in disseminated carcinomatosis of the bone marrow. We also found the expression of PTHrP in the gastric cancer tissue specimens obtained from patients with disseminated carcinomatosis of the bone marrow. However, its incidence was lower than that of RANKL, and similar to that of PTHrP in the control patients without any metastasis. PTHrP expression has been identified within tumor cells in 71 of 92

patients with gastric cancer (19). PTHrP expression might not be a specific event for the gastric cancer associated with disseminated carcinomatosis of the bone marrow.

In summary, RANKL, which is expressed in gastric cancer cells, is considered to play an important role in the development of bone lesions in disseminated carcinomatosis of the bone marrow by gastric cancer. Bone-targeted therapy using bisphosphonates, in addition to chemotherapy, is recommended as the treatment of choice for patients with this condition.

Acknowledgements

This study was supported in part by Health and Labor Science Research Grants [Research On Human Genome, Tissue Engineering Food Biotechnology (H15-Genome-002)] from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

References

- Pasquini E, Gianni L, Aitini E, *et al*: Acute disseminated intravascular coagulation syndrome in cancer patients. *Oncology* 52: 505-508, 1995.
- Crivellari D, Carbone A, Sigon R, *et al*: Gastric cancer with bone marrow invasion at presentation: case-report and review of the literature. *Tumori* 81: 74-76, 1995.
- Noda N, Sano T, Shirao K, *et al*: A case of bone marrow recurrence from gastric carcinoma after a nine-year disease-free interval. *Jpn J Clin Oncol* 26: 472-475, 1996.
- Hofbauer LC, Neubauer A and Heufelder AE: Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer* 92: 460-470, 2001.
- Kitazawa S and Kitazawa R: RANK ligand is a prerequisite for cancer-associated osteolytic lesions. *J Pathol* 198: 228-236, 2002.
- Oda Y, Takahira T, Kawaguchi K, *et al*: Alterations of cell cycle regulators in myxofibrosarcoma with special emphasis on their prognostic implications. *Human Pathol* 34: 1035-1042, 2003.
- Morimatsu M, Shirouzu K, Irie K, *et al*: Gross and microscopic characteristics of stomach cancer with microangiopathic hemolytic anemia and/or disseminated intravascular coagulopathy. *Acta Pathol Jpn* 35: 809-822, 1985.
- Yoshida M, Ohtsu A, Boku N, *et al*: Long-term survival and prognostic factors in patients with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study. *Jpn J Clin Oncol* 34: 654-659, 2004.
- Berenson JR, Rosen LS, Howell A, *et al*: Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 91: 1191-1200, 2001.
- Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, *et al*: Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts *in vitro*. *J Clin Invest* 85: 456-461, 1990.
- Hughes DE, Wright KR, Uy HL, *et al*: Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts *in vitro* and *in vivo*. *J Bone Miner Res* 10: 1478-1487, 1995.
- Shipman CM, Croucher PI, Russell RG, *et al*: The bisphosphonate incadronate (YM175) causes apoptosis of human myeloma cells *in vitro* by inhibiting the mevalonate pathway. *Cancer Res* 58: 5294-5297, 1998.
- Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, *et al*: Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 82: 1459-1468, 2000.
- Lee MV, Fong EM, Singer FR and Guenette RS: Bisphosphonate treatment inhibits the growth of prostate cancer cells. *Cancer Res* 61: 2602-2608, 2001.
- Sezer O, Heider U, Jakob C, *et al*: Human bone marrow myeloma cells express RANKL. *J Clin Oncol* 20: 353-354, 2002.
- Farrugia AN, Atkins GJ, To LB, *et al*: Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand expression by human myeloma cells mediates osteoclast formation *in vitro* and correlates with bone destruction *in vivo*. *Cancer Res* 63: 5438-5445, 2003.
- Nosaka K, Miyamoto T, Sakai T, *et al*: Mechanism of hypercalcemia in adult T-cell leukemia: overexpression of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand on adult T-cell leukemia cells. *Blood* 99: 634-640, 2002.
- Chikatsu N, Takeuchi Y, Tamura Y, *et al*: Interactions between cancer and bone marrow cells induce osteoclast differentiation factor expression and osteoclast-like cell formation *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun* 267: 632-637, 2000.
- Alipov GK, Ito M, Nakashima M, *et al*: Expression of parathyroid hormone related peptide (PTHrP) in gastric tumours. *J Pathol* 182: 174-179, 1997.

Predictive Factors of Lymph Node Metastasis in Patients With Undifferentiated Early Gastric Cancers

Junichirou Nasu, MD,* Tomohiro Nishina, MD,* Shoji Hirasaki, MD,*
Toshikazu Moriwaki, MD,* Ichinosuke Hyodo, MD,* Akira Kurita, MD,†
and Rieko Nishimura, MD‡

Background: For intramucosal differentiated early gastric cancer that has little risk of lymph node metastasis, local treatment such as endoscopic mucosal resection has been generally accepted as an adequate treatment. We studied clinicopathological characteristics of undifferentiated early gastric cancer at our institution to identify the predictive factors for lymph node metastasis and qualify lesions that should be referred for gastrectomy and not endoscopic mucosal resection.

Methods: We retrospectively analyzed the clinicopathological features (patient age and gender, tumor size, location, macroscopic type and histological type, presence of ulceration, depth of tumor invasion, and lymphatic-vascular involvement) in 332 patients with undifferentiated early gastric cancer who underwent gastrectomy with regional lymph node dissection.

Results: Lymph node metastasis was observed in 45 patients (14%). Univariate analysis revealed that depth of tumor invasion (submucosa), tumor size (> 30 mm), and lymphatic-vascular involvement (positive) were associated with lymph node metastasis. Only lymphatic-vascular involvement (positive) was found to have a significant association (odds ratio, 7.4; 95% confidence interval, 2.9–19.0) by multivariate analysis.

Conclusions: Lymphatic-vascular involvement was the only independent predictive risk factor for lymph node metastasis. This pathologic factor was not useful for identifying patients at high risk of lymph node metastasis who should be offered gastrectomy rather than endoscopic mucosal resection.

Key Words: early gastric cancer, lymph node metastasis, undifferentiated carcinoma, predictive factor, endoscopic mucosal resection

(*J Clin Gastroenterol* 2006;40:412–415)

Received for publication June 29, 2005; accepted January 6, 2006.
From the *Department of Internal Medicine; †Department of Surgery; and Department of Clinical Laboratory, ‡National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Japan.
Supported in part by a Grant-in-Aid for Cancer Research (18–2) from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare.
Reprints: Junichirou Nasu, MD, Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, 160 Minamiumotomachi-Kou, Matsuyama 791-0288, Japan (e-mail: jnasu@shikoku-cc.go.jp).
Copyright © 2006 by Lippincott Williams & Wilkins

Early gastric cancer (EGC) is defined as cancer localized to the mucosa or submucosa, regardless of lymph node metastasis. Radical gastrectomy with regional lymphadenectomy is the “gold standard” treatment for patients with EGC.¹ The incidence of EGC has been increasing because of advances in diagnostic procedures.² However, because the incidence of lymph node metastasis in intramucosal EGC is approximately 3% and that in submucosal EGC is around 20%,³ gastrectomy with regional lymphadenectomy may be overtreatment for many patients with EGC.

Several studies have identified risk factors that are predictive of lymph node metastasis in EGC.^{2–7} It is known that histologically undifferentiated intramucosal EGC tends to have lymph node metastasis more often than differentiated intramucosal EGC.^{5–7} The survival rate for those with lymph node metastasis is significantly lower than for those without lymph node metastasis.^{3,6,8} Some groups report a better prognosis for early signet ring cell carcinoma than for other types of cancer,⁹ but this is controversial.¹⁰ For intramucosal EGC that has little risk of lymph node metastasis, local treatment such as endoscopic mucosal resection (EMR) has been generally accepted as an adequate treatment. EMR is employed when an intramucosal cancer is diagnosed as differentiated adenocarcinoma, is < 2 cm in diameter, and has no central ulceration.^{4,5}

Recently, a new method of EMR, so-called endoscopic submucosal dissection (ESD), has been developed.¹¹ Compared with classic methods such as strip biopsy, ESD can remove a larger size of gastric mucosa as a single fragment with an adequate, safe negative margin.¹² Complete removal of the lesion in a single fragment is essential for an accurate histological diagnosis to determine whether EMR alone will be curative. Several institutions have suggested that use of EMR should be extended to larger, differentiated intramucosal EGCs because lesions < 30 mm in diameter without lymphatic-vascular invasion or ulceration have little risk of lymph node metastasis. However, there have been few reports about lymph node metastasis from undifferentiated EGC,¹³ and the applicability of local treatment for it is unknown.

One of the critical factors that needs to be considered in choosing local treatment for EGC is the accurate prediction of whether lymph node metastasis is present. In this study, we retrospectively analyzed the

clinicopathological characteristics of undifferentiated EGC by reviewing cases that had been treated previously at our institution in order to identify predictive factors of lymph node metastasis and qualify lesions that should be referred for gastrectomy and not EMR.

PATIENTS AND METHODS

Between January 1989 and April 2005, 1,004 patients with EGC underwent gastrectomy as an initial treatment at the National Hospital Organization Shikoku Cancer Center. Among these, 398 patients had undifferentiated EGC. Cases of multiple lesions and cases without regional lymph node dissection were excluded from this study, giving a final total of 332 patients whose clinicopathological features were retrospectively analyzed. They comprised 160 men and 172 women whose mean age was 58.0 years (range, 20 to 87 years), with a mean tumor size of 36.5 mm (range, 1 to 130 mm). Cancer description and histological evaluation of resected specimens were performed in accordance with the Japanese Classification of Gastric Carcinoma.¹⁴

A set of sections of the stomach parallel to the lesser curvature were made, and the histological classification was based on the predominant pattern of the tumor. Poorly differentiated adenocarcinoma, signet-ring cell carcinoma, and mucinous adenocarcinoma were regarded as undifferentiated. Lymph nodes were cut into two pieces, and the cut surfaces were examined to define the status of the nodes. Lymph node metastasis was identified with use of hematoxylin and eosin staining, and ulceration was defined histologically if fibrosis or deformity in the submucosal layer or deeper was observed.

Tumors were classified macroscopically into two groups: protruded (types 0 I and 0 IIa) or depressed (types 0 IIb, 0 IIc, and 0 III). Lesions showing a combination of these types were classified into a mixed group. The association between each of the nine clinicopathological factors and the presence or absence of lymph node metastasis was examined to identify risk factors predictive of lymph node metastasis.

Univariate analysis was performed with use of the chi-square test. Subsequently, significant factors identified by univariate analysis were included in the multivariate stepwise logistic regression analysis to evaluate the independent risk factors for lymph node metastasis. The odds ratio in the multivariate analysis was defined as the ratio of the probability that an event would occur to the probability that it would not occur. Statistical analyses were performed with use of the Statistical Package for Social Science (SPSS 11.5 for Windows, SPSS, Chicago, IL). Differences of $P < 0.05$ were considered significant.

RESULTS

Univariate Analysis of Risk Factors Predictive of Lymph Node Metastasis

Of the 332 patients with undifferentiated EGC, 45 (14%) had lymph node metastasis. Lymph node meta-

stasis was observed in eight (5%) of the 177 patients with intramucosal cancers and in 37 (24%) of the 155 with submucosal cancers. Nine clinicopathological factors were examined: patient age and gender, tumor size, location, macroscopic type and histological type, presence of ulceration, depth of tumor invasion, and lymphatic-vascular involvement. Univariate analysis revealed that the depth of tumor invasion (submucosa), tumor size (> 30 mm), and lymphatic-vascular involvement (positive) were associated with lymph node metastasis (Table 1).

Multivariate Analysis of Risk Factors Predictive of Lymph Node Metastasis

Only lymphatic-vascular involvement (positive) was shown to have a significant association (odds ratio, 7.4; 95% confidence interval, 2.9–19.0) by multivariate analysis (Table 2).

Survival

Median period of follow-up was 50.5 months (range, 0 to 199 months). Survival curves for patients with and without lymph node metastasis are shown in

TABLE 1. Univariate Analysis of Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Patients With Undifferentiated Early Gastric Cancer (EGC)

Factor	Lymph Node Metastasis		P Value
	Positive (%) n = 45	Negative n = 287	
Age, years			
< 59	19 (11%)	151	
≥ 59	26 (16%)	136	0.256
Gender			
Male	21 (13%)	139	
Female	24 (14%)	148	0.952
Location			
Upper third	6 (17%)	29	
Middle third	30 (13%)	195	
Lower third	9 (13%)	63	0.794
Macroscopic type			
Protruded	3 (33%)	6	
Depressed	40 (13%)	275	
Mixed	2 (25%)	6	0.129
Ulceration			
Negative	23 (15%)	131	
Positive	22 (12%)	156	0.601
Depth of invasion			
Mucosa	8 (5%)	169	
Submucosa	37 (24%)	118	< 0.001
Histological type			
Poorly differentiated adenocarcinoma	28 (17%)	137	
Signet ring cell carcinoma	15 (9%)	144	
Mucinous adenocarcinoma	2 (25%)	6	0.089
Size of tumor			
< 30 mm	12 (8%)	140	
≥ 30 mm	33 (18%)	147	0.009
Lymphatic-vascular involvement			
Negative	13 (5%)	236	
Positive	32 (39%)	51	< 0.001

Values are number of cases.

TABLE 2. Multivariate Analysis of Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Patients With Undifferentiated EGC

Factor	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Lymphatic-vascular involvement (positive)	7.42 (2.89–19.03)	< 0.001
Size of tumor (≥ 30 mm)	1.98 (0.92–4.22)	0.079
Depth of invasion (submucosa)	1.75 (0.60–5.13)	0.310

CI, confidence interval.

Figure 1. The 5-year survival rate was 96.7% for those without lymph node metastasis and 91.4% for those with lymph node metastasis. There was no statistical difference in overall survival rate between patients with or without lymph node metastasis. Of the patients with lymph node metastasis, three died of recurrence of gastric cancer (one with bone metastasis, one with bone and lymph node metastasis, and one with lymph node metastasis). Of the patients without lymph node metastasis, one died of liver metastasis.

DISCUSSION

EGC has been reported to have a favorable prognosis after gastrectomy.¹⁵ Lymph node metastasis is one of the most important prognostic factors for patients with EGC; the survival rate for patients with lymph node metastasis is significantly lower than for those without it.^{3,16} However, the incidence of lymph node metastasis in intramucosal EGC is approximately 3%, whereas that in submucosal EGC is 20%. Excessive gastrectomy and lymphadenectomy may affect perioperative morbidity and mortality.¹⁷ Therefore, minimally invasive treatments such as EMR and laparoscopic wedge resection are

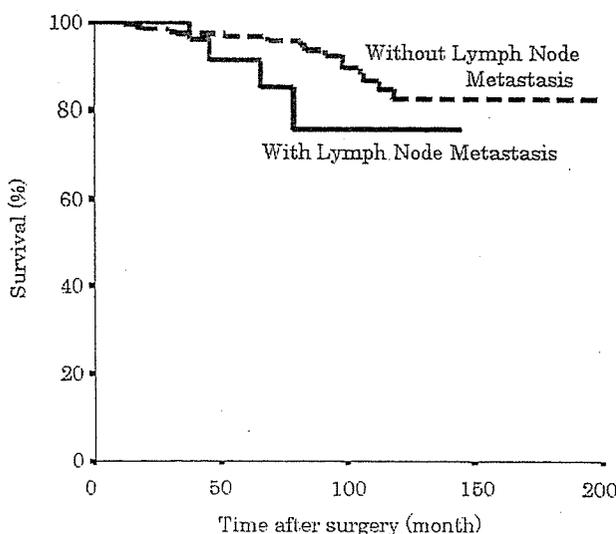


FIGURE 1. Survival curves for patients with and without lymph node metastasis. There was no statistical difference between them.

considered to be appropriate options for EGC patients without lymph node metastasis.

A new EMR technique that allows complete removal of a large lesion as a single fragment with an insulation-tipped diathermic knife¹¹ is promising for accurate histological examination of a specimen and subsequent determination of whether local treatment alone will be curative. Although undifferentiated EGC is reported to have more lymph node metastasis than differentiated EGC,^{6,7} histological type has no association with survival.¹⁸ Our survival data showed no statistical difference in overall survival rate between patients with or without lymph node metastasis. This may be due to the short follow-up period.

Current application of EMR is limited to differentiated EGC; thus, we sought to expand the use of EMR to undifferentiated EGC by retrospectively examining undifferentiated EGC to determine predictive factors of lymph node metastasis. Univariate analysis revealed three clinicopathological risk factors: depth of invasion, tumor size, and lymphatic-vascular involvement. These factors correlate with those reported previously for both differentiated and undifferentiated EGC by multivariate analysis.^{3,4,6–8} Because lymphatic-vascular vessels are less likely to appear in the mucosal layer than in the submucosal layer, it would be reasonable to expect that submucosal tumors would have a more frequent association with lymph node metastasis than intramucosal tumors.

In the present study, multivariate analysis demonstrated that the presence of lymphatic-vascular involvement was the only independent predictive factor for lymph node metastasis, in agreement with previous studies of undifferentiated EGC.¹³ Although lymphatic-vascular involvement seems to identify a high-risk population that perhaps should not be offered EMR, this can be determined only after a gastrectomy or EMR. Thus, this pathologic feature is not useful in EMR. There was no proper predictive factor to identify patients with undifferentiated EGC at high risk for lymph node metastasis who should be offered gastrectomy rather than EMR.

In our study, small, undifferentiated EGCs < 10 mm in size without lymphatic-vascular involvement had no lymph node metastasis, but with the narrow range of cases (seven in the mucosa and six in the submucosa), the statistical significance is too limited to make any conclusions. However, our trend is consistent with that described by Gotoda et al,⁵ in which zero of 141 patients with undifferentiated intramucosal EGCs < 20 mm in size without ulceration had lymph node metastasis. In our study, one undifferentiated intramucosal EGC < 20 mm (13 mm) in size without ulceration and without lymphatic-vascular involvement had lymph node metastasis. Contrarily, Abe et al reported that lymph node metastasis was found in small, undifferentiated intramucosal EGC (10 mm and 12 mm) without ulceration.¹³

The prognosis for patients with differentiated EGC who undergo EMR is favorable.¹⁹ Still, there is

some concern about how micrometastasis affects the survival rate; Lee et al²⁰ reported that patients with micrometastasis had a lower 5-year survival rate than patients without micrometastasis, especially in Stage IA. It is suggested that micrometastasis is missed on conventional histological examination and that immunohistochemical examination is needed. Although there has been no report on the prognosis for patients with undifferentiated EGC treated by EMR, Ishida et al²¹ reported that micrometastasis was more frequent in the undifferentiated type than in the differentiated type, and it is feared that cases of small, undifferentiated EGC treated with EMR could potentially recur with lymph node metastasis.

Currently the treatment procedure is decided on the basis of clinical findings, and despite recent improvements in diagnostic techniques, it is sometimes difficult to define the tumor margin and tumor depth by endoscopic examination.²² The accuracy of determining tumor depth is reported to be significantly lower for undifferentiated tumors than for differentiated tumors and lower for a depressed tumor than for an elevated one.²³ Miyata et al²⁴ reported that the complete resection rate of EMR for EGC in poorly differentiated adenocarcinoma was lower than in differentiated types.

According to our results, lymphatic-vascular involvement was the only independent predictive risk factor for lymph node metastasis. However, this cannot be confirmed before surgery or EMR. This pathologic factor was not useful to identify patients at high risk for lymph node metastasis who should be offered gastrectomy rather than EMR. Clinical characteristics such as tumor size and depth were not so strong predictors for lymph node metastasis in our study. Therefore, it is prudent to choose EMR as a therapeutic procedure for patients with undifferentiated intramucosal EGCs.

REFERENCES

- Okamura T, Tsujitani S, Korenaga D, et al. Lymphadenectomy for cure in patients with early gastric cancer and lymph node metastasis. *Am J Surg*. 1988;155:476-480.
- Sano T, Kobori O, Muto T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumour. *Br J Surg*. 1992;79:241-244.
- Maehara Y, Orita H, Okuyama T, et al. Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg*. 1992;79:245-247.
- Yamao T, Shirao K, Ono H, et al. Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma. *Cancer*. 1996;77:602-606.
- Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: Estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000;3:219-225.
- Wu CY, Chen JT, Chen GH, et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer: A clinicopathological analysis. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:1465-1468.
- Hyung WJ, Cheong JH, Kim J, et al. Application of minimally invasive treatment for early gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2004;85:181-185; discussion, 186.
- Kitamura K, Yamaguchi T, Taniguchi H, et al. Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: Rationale of limited surgery. *J Surg Oncol*. 1997;64:42-47.
- Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, et al. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br J Surg*. 2004;91:1319-1324.
- Theuer CP, Nastanski F, Brewster WR, et al. Signet ring cell histology is associated with unique clinical features but does not affect gastric cancer survival. *Am Surg*. 1999;65:915-921.
- Gotoda T, Kondo H, Ono H, et al. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electro-surgical knife for rectal flat lesions: report of two cases. *Gastrointest Endosc*. 1999;50:560-563.
- Tada M, Murakami A, Karita M, et al. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy*. 1993;25:445-450.
- Abe N, Watanabe T, Sugiyama M, et al. Endoscopic treatment or surgery for undifferentiated early gastric cancer? *Am J Surg*. 2004;188:181-184.
- Association JGC. Japanese classification of gastric carcinoma, 2nd English edition. *Gastric Cancer*. 1998;1:10-24.
- Itoh H, Oohata Y, Nakamura K, et al. Complete ten-year post-gastrectomy follow-up of early gastric cancer. *Am J Surg*. 1989;158:14-16.
- Sano T, Sasako M, Kinoshita T, et al. Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature. *Cancer*. 1993;72:3174-3178.
- Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*. 1995;345:745-748.
- Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S, et al. Survival in early gastric cancer: Multivariate analysis on 72 consecutive cases. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:1223-1228.
- Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut*. 2001;48:225-229.
- Lee E, Chae Y, Kim I, et al. Prognostic relevance of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis in patients with gastric carcinoma. *Cancer*. 2002;94:2867-2873.
- Ishida K, Katsuyama T, Sugiyama A, et al. Immunohistochemical evaluation of lymph node micrometastases from gastric carcinomas. *Cancer*. 1997;79:1069-1076.
- Hizawa K, Iwai K, Esaki M, et al. Is endoscopic ultrasonography indispensable in assessing the appropriateness of endoscopic resection for gastric cancer? *Endoscopy*. 2002;34:973-978.
- Akahoshi K, Chijiwa Y, Hamada S, et al. Pretreatment staging of endoscopically early gastric cancer with a 15 MHz ultrasound catheter probe. *Gastrointest Endosc*. 1998;48:470-476.
- Miyata M, Yokoyama Y, Okoyama N, et al. What are the appropriate indications for endoscopic mucosal resection for early gastric cancer? Analysis of 256 endoscopically resected lesions. *Endoscopy*. 2000;32:773-778.

がんセンターと医療連携（地域連携）

谷水 正人 菊内 由貴 船田 千秋
 亀島貴久子 栗田 啓 高嶋 成光*

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(11): 1563-1567, November, 2006]

Team Approach for Treatment of Patients with Cancer, How to Cooperate with Staffs of Other Medical Institutions—A Recent Trend in Japan: Masahito Tanimizu, Yuki Kikuuchi, Chiaki Funada, Kikuko Kameshima, Akira Kurita and Shigemitsu Takashima (*National Hospital Organization, Shikoku Cancer Center*)

Summary

For the team approach to patients with cancer, both of consistency of medical services and patient's satisfaction are important. Japanese health care reform planning prescribes an establishment of a section which accepts patient's consultation and provides proper advice or information. Technology of the internet is also promising for team approaches with staffs of other medical institutions as well as the patient support section in the cancer centers. Key words: Patient support, Consistency of medical services, Patient's satisfaction, the Internet, Corresponding author: Masahito Tanimizu, National Hospital Organization, Shikoku Cancer Center, 160 Minamiumenomotomachi-Kou, Matsuyama, Ehime 791-0288, Japan

要旨 医療制度改革の方向性に示された医療連携の要は、患者視点の重視と医療の一貫性・継続性の確保である。がん診療連携拠点病院の指定要件に記された「相談支援機能を有する部門」は医療連携のあり方を明確に方向付けている。中核病院における医療連携・患者支援部門の拡充とインターネット技術の導入に期待したい。

はじめに

がん医療は再編が進行中であり、都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院の整備が進められている。拠点病院に限らず多くの中核病院にはすでに医療連携室が設置されており、地域医療連携の要として働いているが、本稿では医療制度改革案、がん対策基本法などに示されたがん医療の視点から今後の医療連携のあり方を考察した。

I. 第5次医療制度改革案、がん対策基本法にみる医療連携の方向性

平成17年7月に「平成18年の医療制度改革を念頭においた医療計画制度の見直しの方向性」が公表された¹⁾。平成18年1月には第5次医療制度改革が閣議決定されており、その方向性が明らかになっている。新しい医療計画では患者中心の視点から医療連携体制の再構築をめ

ざしている。従来の医療計画は1次、2次、3次医療と階層型構造で医療提供側からみた医療ニーズが重視されていたが、新しい医療計画では患者中心の視点が重視され、患者とかかりつけ医の協調関係を軸に患者の納得と医療の継続性を重視した医療連携像となっている。特記すべきは「連携、情報提供、研修などに関わり、患者と医療提供者を調整する組織の役割」が新たに提案されている点である¹⁾。

医療制度改革に向けての一連の動きから導かれるがん医療における医療連携の問題と新しい連携像を示す(図1)。

1. 従来の医療提供体制、医療計画

患者は1次、2次、3次医療の間を移動しながら、医療ニーズの点から適切な医療を選択することが求められていた。医療提供側からみれば担当範囲の医療を提供し、守備範囲を外れる医療については他に対応を任せることになる。そこで問題となるのは医療提供体制と患者の受

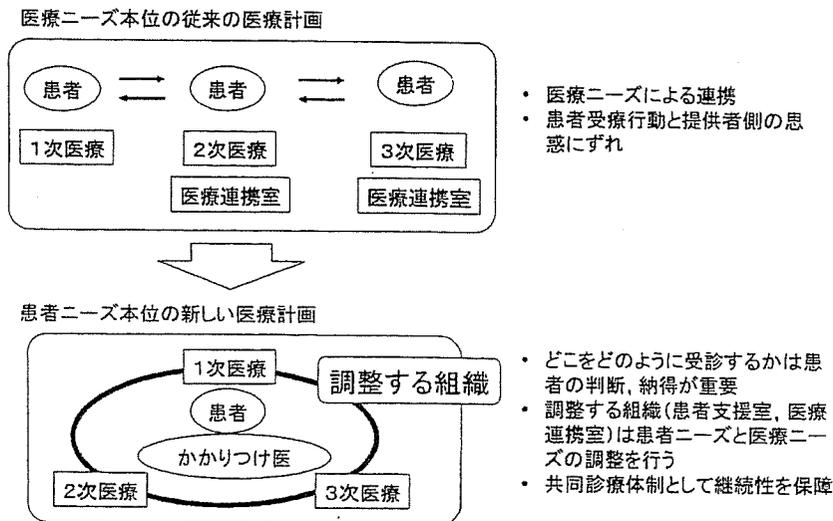


図1 医療ニーズ本位から患者ニーズ本位へ

療行動とのずれである。医療機能の充実という点からは大病院が重視され、患者の受療行動は医療の情報不足から本来の医療ニーズとは乖離して大病院志向となる。本来、大病院を受診する必要のない患者までが大病院に集中するため、大病院では外来の混雑と待ち時間の延長、短時間診療と説明不足という患者の不満、不信感を生んでいた。同時に病院勤務医師の負担増、疲弊にもつながり、患者、医療者双方にストレスが増幅されていた。

2. 今回の改革案, 新しい医療計画

患者の視点から患者を適切に導く調整機関を創設し、医療の継続性と一貫性を確保することを提案している。中立公正な調整機関が患者からの相談に応じ、患者の納得と安心を確保し必要に応じた適切な医療に導く。疾患ごとにかかりつけ医の役割と医療ニーズ, 患者ニーズ(受療行動)を調整する機関の役割と連携の具体的なあり方が例示されている¹⁾。がん医療の場合は他疾患に先行し具体的な施策が公表された。がん診療連携拠点病院の整備に関する指針²⁾, がん対策基本法^{3,4)}が決定されるに至り、「患者と医療提供者を調整する組織の役割」が「相談支援機能を有する部門(相談支援センター等)を設置」として連携体制のなかに位置付けられた。すなわち患者自身が客観的な医療情報の提供を受けて個別の問題にも身近に相談に応じてもらえる「相談支援機能を有する部門(相談支援センター等)」の設置が拠点病院の要件に加えられた。

「相談支援機能を有する部門(相談支援センター等)」の業務は以下の8項目である⁵⁾。

ア 各がんの病態, 標準的治療法などがん診療に係る一般的な医療情報の提供

イ 地域の医療機関や医療従事者に関する情報の収集, 紹介

- ウ セカンドオピニオンの提示が可能な医師の紹介
- エ 患者の療養上の相談
- オ 患者, 地域の医療機関, かかりつけ医(特に紹介元・紹介先の医師)などを対象とした意識調査
- カ 各地域における, かかりつけ医など各医療機関との連携事例に関する情報の収集, 紹介
- キ アスベストによる肺がん及び中皮腫に関する医療相談
- ク その他, 相談支援に関すること

II. 四国がんセンターにおける「がん相談支援・情報センター」の立ち上げと活動

四国がんセンターは平成14年3月に旧地域がん診療拠点病院の指定を受けていたが, 平成18年4月の新築移転を契機に, 「相談支援機能を有する部門」に相当する「がん相談支援・情報センター」を立ち上げた。それまでに個々に異なる経緯で設けていた医療連携室, よろず相談室, 患者相談室, 退院調整部門を統合し, 「相談支援機能を有する部門」として組織改編したものである。当院の規模は入院405床(緩和ケア25床, ICU4床), 平均在院日数21日, 病床稼働率92%, 入院患者のがん占有率95%, 外来患者数500人/日, 医師数70名(レジデント20名を含む), 看護師数266名(非常勤を含む, 専門看護師1名, 認定看護師9名), 往診・訪問診療・訪問看護体制なし, であるが, 今回立ち上げたがん相談支援・情報センターの構成と機能を示して患者視点を重視した医療連携, 患者サポートのあり方を例示する。

1. 四国がんセンターがん相談支援・情報センターの構成

がん看護専門看護師1名, 看護師2名(以上常勤職員), メディカルソーシャルワーカー1名, 事務職員2名(以上

表1 がん相談支援・情報センター活動状況

		H18/4月	5月	6月	7月
医療相談	電話/対面	156/39	136/53	322/52	377/58
よろず相談	電話/対面	44/50	11/31	8/60	10/56
退院調整	新規/継続	22/71	25/68	27/110	22/101
	他施設合同カンファ		0	12	3
在宅療養支援	新規/継続	18/18	8/39	3/47	11/49
	電話サポート	62	38	18	25
	入院調整	3	4	0	1
情報発信提供		0	0	0	0
医療連携	セカンドオピニオン	18	36	29	31
	FAX 紹介/直接紹介	248/108	277/95	309/115	312/94
	転入調整		8	7	8
	逆紹介		20	29	38
	他施設から問い合わせ	183	178	116	111

非常勤職員), 臨床心理士1名(週1日, 6時間)の陣容である。統括診療部長がセンター長(併任), 外来部長が室長(併任)として運営に加わり, 現場のリーダーはがん看護専門看護師(専任)である。2名の看護師(副師長)は病棟からの出向で確保した(専任1名, 医療情報管理室との併任1名)である。

2. 業 務

1) 医療相談, よろず相談: 対面相談および電話相談。当院通院中の患者だけでなく, 一般からの相談も対応。

2) 退院調整: 退院困難例に対して病棟と協同し入院早期より介入。

3) 在宅療養支援: 外来通院中, 在宅療養中の患者に対する療養支援, 電話サポート。

4) 医療連携: セカンドオピニオン, 地域の医療機関からの FAX 紹介受け入れ, 外来診察予約・画像検査予約, 訪問看護ステーションなどとの調整。なお, 相談を伴わない単純な外来予約は別部門の「予約コーナー」で対応。

5) 情報発信・情報提供: がん患者数, 治療症例数についての情報公開。またパンフレットやクリニカルパスなどの情報提供。ただしこの活動はまだ開始できていない。

3. 活動(表1)。

400件/月を超える医療相談に対応している。セカンドオピニオン対応は, 5月からの有料化(1件1万円, 30~60分)に関係なく件数は増加している。外部医療機関からの患者受診紹介は, FAX 受信後20分以内に紹介元へ連絡する。なお, 外部との相談や連携については必要に応じて院内各部門との間でも連携し調整している。

III. 情報ネットワーク化への期待と地域医師会を軸にした医療連携推進

患者は情報を欲している⁶⁻⁸⁾。患者の知りたい客観的情報の一つとして医療機関などの医療機能に関する情報が

ある。自分に必要な医療がどこで受けられるかの情報である。がん対策基本法では「国及び地方公共団体は, がん医療に関する情報の収集及び提供を行う体制を整備するために必要な施策を講ずる」ことが定められ, 附帯決議に「各がん専門医療機関の専門分野, 専門的な知識及び技能を有する医師その他の医療従事者の数や設備の状況などの医療機能情報が, 患者の視点に立って適切に提供される体制を整える」と掲げられている。今後, 医療機関の機能について調査が行われ, 患者が受診医療機関を選択する際の選択基準として公表されることになるが, 都道府県の責務として実施されるという以外実施に至る道筋は示されていない。他方, 平成13年からのIT基盤整備⁹⁾で, IT化による構造改革と具体的成果を期待される分野には常に医療があげられている。レセプト請求オンライン化や電子カルテ化とともに地域の医療機能の共有は情報化に期待される大きな目標である。しかし, 現実には医療の情報化は遅れている^{10,11)}。

われわれは平成7年から愛媛県医師会, 松山市医師会でインターネットの活用を進めてきた。その一端を紹介する。愛媛県医師会では医師会館にサーバー室を設け, ブロードバンドインターネット環境下にVPN技術(ルータ間VPN, ソフトウェアVPN)でセキュリティを確保して, 医師会イントラネットへのアクセスが可能な仕組みを構築している。すべての郡市医師会と救急医療基幹施設, 診療所の300施設が常時接続, ダイアルアップ利用を加え500施設が参加, アカウント登録は1,100名以上(病院勤務医師は病院独自のアカウントでの利用も可能)の規模である¹²⁻¹⁴⁾。現在は理事会運営をはじめ多くの事業がメール, メーリングリスト中心に動いている。ホームページ情報提供, 郡市医師会向けハウジングサービス, web mail 患者紹介状システム, 医師と医療機関のデータベースなどが活用されている。医療機関データ

ベースの一部は公開されている。地域の医療機能を共有するツールとして威力を発揮しつつある。しかし、全国的にみればこのような医師会ネットワークは例外的な存在である。全国的に医療機能などの情報共有の点でインターネットが効果を発揮できるようになるのはまだ先の話である。厚生労働省、日本医師会のリーダーシップを期待したい。

同時に医療機能情報の共有には日常の地道な医療連携推進活動が必要である。松山市医師会では平成10年から病診連携委員会、12年から在宅医療検討委員会を立ち上げ、各医療機関の医療連携室と共同歩調をとってきた。平成10年からは域内医療機関の機能、在宅医療対応の情報が入ったネットから検索閲覧可能である（冊子としても配布している）。在宅医療懇話会（コメディカルも参加、3回/年、参加者は毎回100～200名）、在宅医の会（在宅医療に関心のある医師のみ、3回/年、参加者は毎回30～50名）などの定期的な講習会・勉強会も開催し、その後の意見交換会、懇親会なども顔のみえるつながりとして重視している。

IV. 考 察

今後の医療は医療連携体制を軸に進められていく。医療連携は病院の地域における医療機能を再編していくだけでなく、病院内の部門間連携も再編していく。能力を結集して医療連携部門の拡充を図るべきである。

世界的にみれば日本の医療は高い客観的評価を受けながら（WHO 2000年報告書）、患者満足度が低いという不名誉なレッテルを貼られている（OECDの2003年調査、国民が自国の医療をどう評価しているか、18か国中17位）¹⁵⁾。今回の医療法改正の方向性、がん対策基本法などは正にその反省に基づいている。「風邪なんかで来ないで近くにかかりなさい」とか「もうすることがなくなったから近くの医療機関に行きなさい」などという言葉は、病院医師からしばしば発せられてきた言葉ではないだろうか。しかし患者の立場からみれば「風邪でもがんかもしれない」と心配で受診したのであり、「もう治療できないといわれても誰に頼ればいいのか」など不安を抱えて路頭に迷わせられている。確かに医療ニーズの観点からは医師の言い分は間違っていないが、患者にしてみればいかにも無責任である。新しい医療計画で患者視点が重視されたのはそういう経緯によっている。患者の立場と医療者の立場のギャップを埋める役割を担う機関として新たに「調整する組織」が提案された。患者が納得の下に必要な医療が継続的に受けられることを目指している。かかりつけ医機能を補完する役割を大いに期待したい。医療制度改革では相談対応が公的な中立の別組織と

して想定されている¹⁶⁾が、これは介護保険における地域包括支援センターからの連想である。創設されたばかりの介護保険制度と異なり、医療は個々の医療機関との密接な関係が必要である。相談支援組織（部門）は医療機関に付属する部門としての枠組みで整理、構築されていくであろう。

われわれのがん相談支援・情報センターの立ち上げと活動を踏まえて、問題点と今後解決すべき課題についてふれる。現在は当センターに寄せられる相談件数が急増し、マンパワーの不足が懸念されている。相談対応は潜在需要の掘り起こしであり、どの程度の人材を充てればよいかの判断は時期尚早であるが、拠点病院の指定条件にある「専任1名以上」というのは明らかに不足である。地域規模に合わせて必要数を算出することが重要である。また、このような部署は病院にとっては不採算部門とみなされがちであるが、部門単独で不採算という判断は意味がない。拠点病院としての病床回転率の改善、外来の活性化、患者満足度の向上、地域住民・患者への安心の提供などの効果は図りしれない。また、現在われわれの組織は院内各部門からの出向員で構成されているが、院内外への発言権を増して調整力を発揮するためには、部門としての独立が必要である。担当する現場には不測の事態にも対応できる高い問題解決能力が要求されており、それに見合う評価を与えるべきである。われわれは当面は眼前の相談対応に対応しつつ、相談内容の分析も踏まえて本来あるべき相談支援センターのモデルケースを示していきたい。

医療機能情報の収集・公開についてであるが、信頼性を確保した情報の収集、公表、管理には大きな労力と継続性が要求される。医師会は地域医療の中核として準公的な組織であり、立場上医療機関情報を収集しやすく、公平性も保ちやすい。調査機関、情報提供母体としては最も適している。ただし医師会の組織率からみて全国一律な対応は期待できず、地域特性に合わせて都道府県行政との共同作業が必要とされるであろう。また、調査による医療機能情報にましても重要なのは、実際の個別の医療連携体験に基づく生の情報である。調査で収集される情報は表向きの情報であり、実力としての医療機能は評価されていない。事例を通じて得た訪問看護師や在宅担当医の実力、患者の声は最も頼りになる情報である。患者に接し続ける相談支援・情報センターは公的な情報とは別に生の実力も把握し得る組織である。

インターネットによる情報化は重要である。われわれの地域医師会では巨大な医師会ネットワークの構築という幸運を得た。しかし、勤務医の平均年齢は42歳、開業医の平均年齢は58歳であり、デジタルディバイドは深刻

である¹⁷⁾。また、情報化技術の難解さ、安くない情報化コストを考えると、医師会のように緩やかな結合で成り立っている団体が強制はできない。情報化においても個々の医療機関の自主性は尊重されるべきである。当面は「医療者向け情報、一般向け情報の発信に努めること」、「病診連携の中核（連携支援ツール）を提供すること」、「個々の医療機関IT化を支援すること」が重要であり、安全で容易なネットワークを用意し、情報化の利点を実感できるサービスを提供し続けることが重要である。慌てなくても遠くない将来、医療の情報化は必ず達成される。全国の各地域医師会で情報化へのひたむきな努力を続けている同志には励ましを送りたい。

まとめ

医療法改正の動き、がん対策基本法の制定から今後の医療連携のあり方を概括した。医療連携の核として「患者と医療提供者を調整する組織の役割」(相談支援機能を有する部門(相談支援センターなど))のもつ意義と、医療機能情報の共有化の必要性、実現への方策を論じた。医療連携部門の拡充こそが地域医療、病院機能の効率化と活性化の要である。

本論文は第3次対がん10か年総合戦略研究事業“患者の視点を重視したネットワークによる在宅がん患者支援システムの開発”研究(H16-3次がん一般035)の成果による。

参考文献

- 1) 平成18年の医療制度改革を念頭においた医療計画の見直しの方向性: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/s0711-7b.html>

- 2) がん診療連携拠点病院の整備について健発第0201004号平成18年2月1日厚生労働省健康局長 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/02/tp0201-2.html>
- 3) がん対策推進本部について: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan.html>
- 4) がん対策基本法: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan03/pdf/1-2.pdf>
- 5) がん診療連携拠点病院の整備について: <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/02/tp0201-2.html>
- 6) 和田ちひろ: 患者の期待する情報, 2005年12月22日放送, 総合メディカルマネジメント. http://medical.radionikkei.jp/sogo_medical/bangumi.html
- 7) がん患者団体支援機構: <http://www.canps.net/>
- 8) 日本がん患者団体協議会: <http://med-npo.com:8080/>
- 9) IT基本法, e-Japan戦略: <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/>
- 10) IT新改革戦略評価専門調査会について: http://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/iryuu/dail/siryuu1_1.pdf
- 11) 重点計画2006概要: <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/kettei/060726gaiyou.pdf>
- 12) 佐伯光義, 徳永昭夫, 久野悟郎: 愛媛県医師会ネットワーク特集これからの地域医療・医師会のIT化地域医師会ネットワークの現在. 日本医事新報 4130: 26-30, 2003.
- 13) 谷水正人, 佐伯光義, 窪田理・他: 地域医療ネット愛媛県医師会ネットワーク. カレントセラピー 20(12): 1259-1265, 2002.
- 14) 谷水正人, 佐伯光義, 久野悟郎・他: 地域医療の新たな展開 愛媛情報スーパーハイウェイと愛媛県医師会地域医療情報ネットワーク. INNER VISION 19(2): 18-20, 2004.
- 15) 濃沼信夫: グローバルスタンダードから見た日本の医療, 2005年7月14日放送, 総合メディカルマネジメント. http://medical.radionikkei.jp/sogo_medical/bangumi.html
- 16) 平成18年の医療制度改革を念頭においた医療計画の見直しの方向性: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/s0711-7b.html>の地域連携のイメージ図 s0711-7b12, s0711-7b15
- 17) 平成16年時点, 日医ニュース ONLINE 第1064号(平成18年1月5日) <http://www.med.or.jp/nichinews/n1801051.html>

一症例報告一

急激な経過を辿った若年発症の浸潤性膵管癌の1症例

安田 幹彦 千住 猛士 荒武 良 総
中村 太一 堀川 ゆき 横田 昌樹
澄井 俊彦 井口 東郎 船越 顕博¹⁾
西山 憲一²⁾

要旨：症例は17歳男性。上腹部痛で発症。膵尾部に径4cm大の充実性腫瘤。肝内に多発性の乏血性腫瘤。SPan-1、NSEの軽度上昇を認めた。肝腫瘍生検で多角形の好酸性胞体、偏在性の多形核をもつ低分化な腫瘍細胞を認め、膵臓原発上皮由来の悪性腫瘍と診断。抗癌剤治療を開始するも、急激に病勢が進行し、治療開始81日に死亡した。剖検所見は浸潤性膵管癌で、若年発症の膵管癌は極めてまれであり、文献的考察とともに報告する。

索引用語：浸潤性膵管癌、若年発症膵癌、Gemcitabine

はじめに

膵管上皮腺癌は60歳以上をピークとした高齢患者に発症する。わが国の高齢化社会が進むにつれ、高年齢での発症が更に増加する傾向にある¹⁾。一般に20歳以下の膵管上皮腺癌の報告は極めてまれである²⁾。今回筆者らは17歳男性に発症した膵管上皮腺癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

1 症 例

患者：17歳、男性。

主訴：発熱、上腹部痛、全身倦怠感。

家族歴：祖母に肝細胞癌、C型肝硬変、膵癌の家族歴なし。

生活歴：飲酒歴、喫煙歴なし。輸血歴なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：2003年9月下旬より上腹部痛を自覚し、近医を受診。腹部超音波にて膵腫瘤と肝内に多発する腫瘤を認め、精査加療目的に他院に入院した。各種画像検査が施行され、膵尾部に約4cm大の充実性腫瘤と肝内に大小多発する乏血性腫瘤、傍大動脈リンパ節腫大、腹水を指摘された。

DUPAN-2、SPan-1の軽度上昇を認めたが、CA19-9、CEA、 α -fetoprotein (AFP)は正常範囲であった。肝腫瘍生検では低分化癌が疑われたが確定診断には至らず、2003年11月6日精査加療目的に当院に紹介入院した。

現症：身長183cm、体重55kg、意識清明。血圧116/68、脈拍84/分、整、体温36.7℃、眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。頸部リンパ節は触知せず。心音呼吸音は正常。腹部は膨満し、上腹部全体に圧痛あり。右肋骨弓下鎖骨中線上5横指に辺縁やや鈍の肝を触知。背部痛なし。四肢浮腫なし。神経学的異常なし。

入院時検査 (Table 1)：白血球は好中球優位に11000/ μ lと上昇。軽度の貧血を認めた。血液生化学検査では、総蛋白、アルブミンの低下、肝胆道系酵素の軽度上昇を認め、CRPも7.68mg/dlと高値であった。血清膵酵素は正常範囲。腫瘍マーカーはCEA、CA19-9、AFPは正常範囲であったが、DUPAN-2は190U/ml (正常：150U/ml以下)、SPan-1は120U/ml (正常：30U/ml以下)、NSEは45ng/ml (正常：10ng/ml以下)と上昇を認め

1) 国立病院機構九州がんセンター消化器内科

2) 同 病理

Table 1. 入院時検査成績

〈末梢血〉		〈生化学〉		〈膵酵素〉	
WBC	11760 / μ l	TP	6.0 g/dl	P-amylase	24 IU/l
Neutro	78.2 %	Alb	3.3 g/dl	Trypsin	230 ng/ml
Lymph	10.1 %	T-Bil	0.4 mg/dl	Elastase 1	161 ng/dl
Mono	7.2 %	D-Bil	0.2 mg/dl	Lipase	21 IU/l
Eosino	2.8 %	AST	59 IU/l	PhospholipaseA ₂	198 ng/dl
Baso	0.5 %	ALT	72 IU/l		
RBC	411 万 / μ l	LDH	502 IU/l	〈腫瘍マーカー〉	
Hb	12.0 g/dl	ALP	939 IU/l	CEA	5.0 ng/ml
Ht	35.6 %	γ GTP	275 IU/l	CA19-9	25 U/ml
Plt	38.0 万 / μ l	T-Chol	114 mg/dl	DUPAN-2	190 U/ml
		TG	116 mg/dl	SPan-1	120 U/ml
		FBS	100 mg/dl	NSE	45 ng/ml
〈凝固系〉		BUN	15.0 mg/dl	AFP	1 ng/ml
PT	90 %	Cr	0.56 mg/dl	PIVKA II	18 mAU/ml
APTT	27.8 sec	Na	139 mEq/l		
HPT	68 %	K	4.0 mEq/l		
		Cl	100 mEq/l		
		CRP	7.68 mg/dl		

た。PSTL, トリプシンの遺伝子型の検索では異常は認めなかった。

画像検査：腹部造影CT (Figure 1), MRI では膵尾部に約4cm大の内部不均一に増強される充実性腫瘍, 肝内にはリング状に増強される大小多発性の腫瘍, 腹腔内リンパ節の腫大, 腹水を認めた。FDG-PETでは同部位に異常集積を認めるほか, 脾臓, 膀胱背側にも軽度の集積を認めた。ERCPは進行癌のため施行されなかった。

肝腫瘍生検 (Figure 2)：全体に多角形の好酸性胞体, 偏在性の多形核をもつ腫瘍細胞を認め, 免疫組織学的染色では, Pan-cytokeratin, Epithelial Membrane Antigen, Vimentinが陽性であった。以上の結果より, 肉腫やリンパ腫よりも低分化上皮系腫瘍が考えられ, さらに神経内分泌系の腫瘍の可能性は低いと考えられた。膵癌の肝転移として矛盾しない所見である。

臨床経過 (Figure 3)：入院第5病日よりFluorouracil (5-FU) 500mg/day \times 5days/weekとCisplatin (CDDP) 10mg/day \times 5days/weekを併用した化学療法を開始した。しかし2週終了後, 腫瘍マーカーが上昇傾向を認めたため, 第15

病日よりさらにGemcitabine (GEM) 1000mg/body/weekを加えた3剤の併用を行った。その後一転, 腫瘍マーカーは減少傾向に転じ, 画像上も膵原発巣, 肝転移巣ともに腫瘍縮小効果を認めた。腹水も明らかに減少した。しかしGEM2週終了後, 全身倦怠感, 口内炎などの症状が強く出たため, 5-FUを中止し, 第47病日GEMとCDDPの2剤を同量にて再開した。その後, 再び腫瘍マーカーは上昇に転じ, 腫瘍は再増大した。徐々に肝機能が悪化し, 抗癌剤投与は不可能となり, 第85病日, 肝不全, 癌性腹膜炎にて死亡した。

剖検結果 (Figure 4)：大量の血性腹水と腹腔内に播種性の腫瘍を多数認めた。臓器間の癒着が著明で癌性腹膜炎の所見であった。膵体部の腫瘍, 肝転移, 腹腔内リンパ節転移のほか, 胃壁への直接浸潤, 両肺転移, 肺門部リンパ節転移も認めた。

組織学的所見では, 腫瘍は大部分が非常に分化の乏しい多角形の悪性腫瘍細胞で構成されていたが, 部分的に明らかな腺腔形成がみられた。粘液産生も著明であり, 低分化型の浸潤性膵管上皮癌と診断した。膵芽腫にみられるsquamous cell nestは認めなかった。

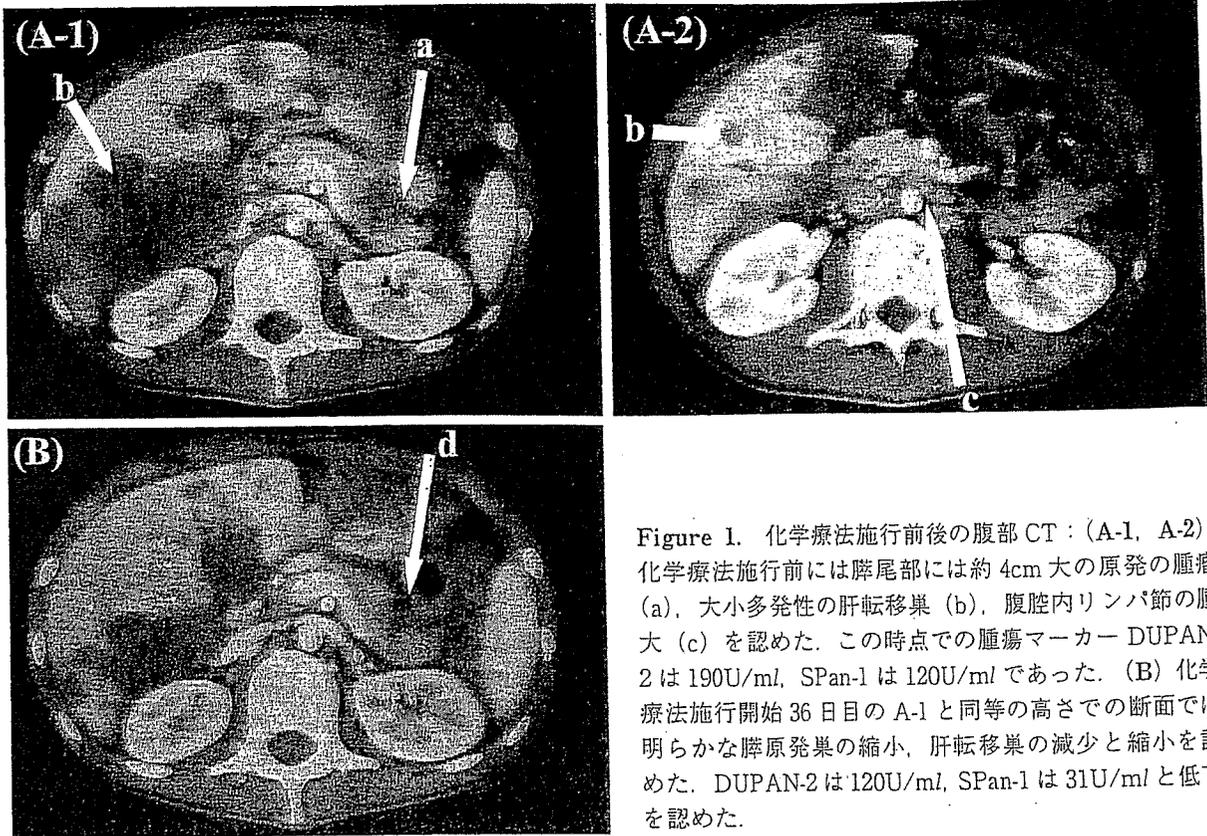


Figure 1. 化学療法施行前後の腹部 CT : (A-1, A-2) 化学療法施行前には膵尾部には約 4cm 大の原発の腫瘍 (a), 大小多発性の肝転移巣 (b), 腹腔内リンパ節の腫大 (c) を認めた. この時点での腫瘍マーカー DUPAN-2 は 190U/ml, SPan-1 は 120U/ml であった. (B) 化学療法施行開始 36 日目の A-1 と同等の高さでの断面では明らかな膵原発巣の縮小, 肝転移巣の減少と縮小を認めた. DUPAN-2 は 120U/ml, SPan-1 は 31U/ml と低下を認めた.

II 考 察

本症例は 17 歳男性の膵腫瘍であり, 当初膵芽腫も念頭において検索を進めた. しかし最終的な病理剖検所見においても病巣に squamoid cell nest を認めず膵芽腫は否定され, 浸潤性膵管癌 (低分化型管状腺癌) と診断した.

膵管上皮腺癌の人口 100000 人に対する年齢階級別罹患率について米国 National Cancer Institute (NCI) Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) data (1975~2002 年) では 30 歳未満の報告はなく, 30~34 歳において 0.4% と極めてまれである³⁾. 本邦での 5 歳区分の年齢階級別罹患率 (対人口 100000 人)¹⁾において 30 歳未満の膵悪性新生物についてみると, 25~29 歳で男性が 0.3, 女性が 0.1 であり, 25 歳未満においては男女とも各々 0.3 以下である. 更に 20 歳未満に限れば各年齢層で男女とも 0.0~0.1 である. 他には本邦での小児における膵腫瘍の罹患率 (対人口 100000 人) は 0.01 と報告⁴⁾されているものもある. しかし, この本邦での両者のデータは膵悪性腫瘍のす

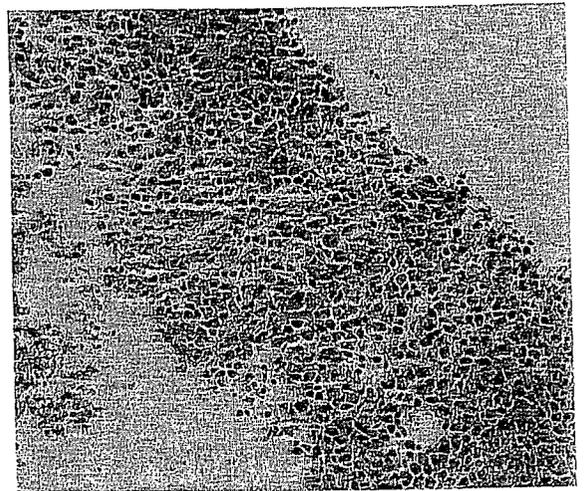


Figure 2. 肝腫瘍生検所見 (HE 染色 ×200) 細胞体は多角形, 短紡錘形で核の多形性に富む腫瘍細胞を認めた. 免疫組織生化学的染色では, Pancytokeratin, Epithelial Membrane Antigen, Vimentin が陽性で, Chromogranin A, Synaptophysin は陰性であった.

べてが対象で浸潤性膵管癌に限定したものではないので実際の罹患率は更に少ないと考えられる.

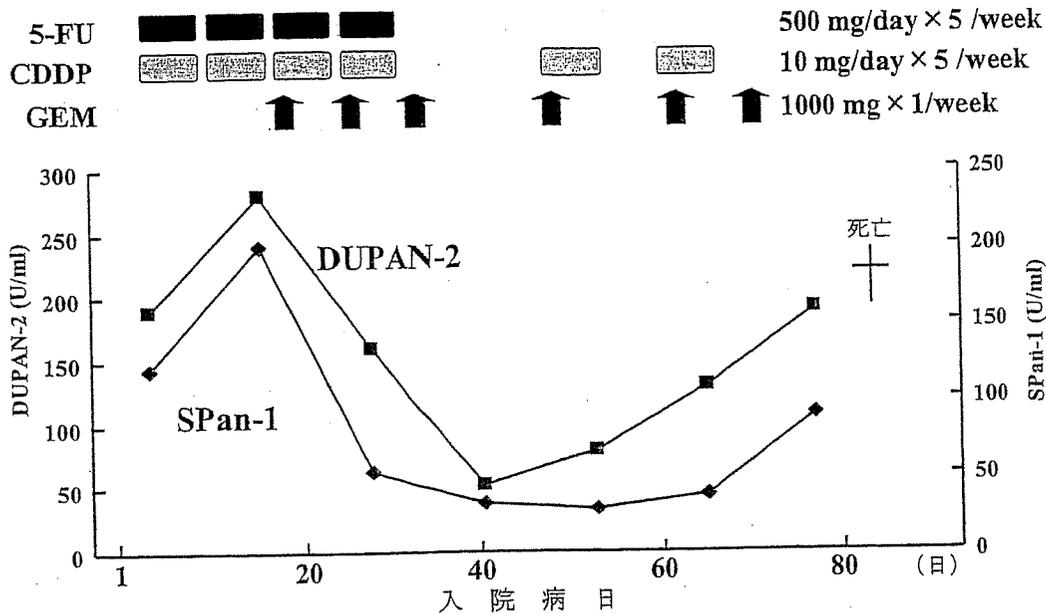


Figure 3. 臨床経過

Vejchoは小児37例の膵管癌を文献的に集積して報告⁵⁾しているが、記載が十分とはいえず、膵管上皮腺癌の診断が妥当かどうかは疑問が残る。この点を踏まえてLuttgesら⁶⁾は、1818~2001年までの40歳未満の膵管上皮腺癌として報告されたものの内、Pancreoblastoma, solid-pseudopapillary neoplasms, acinar cell carcinoma, endocrine neoplasms, cystic tumorを除外した71例について最近の知見に基づき再検討した結果を報告している。更に71例の臨床データ、形態学的記述、画像から膵管上皮腺癌か否かを判定した結果、71例中膵管上皮腺癌の診断が適当と判定できたものは20例のみであった。その他の症例は、13例がPancreoblastoma, 5例がacinar cell carcinoma, 8例がsolid-pseudopapillary neoplasm, 1例がislet cell carcinomaと診断され、残りの24例は情報が乏しく判定不能であった。また、浸潤性膵管癌と診断された20症例中、20歳以下は僅か7例で、そのうちPeutz-jegher症候群に合併した例を1例、放射線治療後に発症した例を1例認めた。Luttgesらは40歳未満の膵管上皮腺癌は全膵腫瘍の0.3%以下で20歳未満では0.1%と更に低下するとの結論を導いている。

膵癌発症の危険因子として、年齢、性、人種、

喫煙が独立した因子とされる。浸潤性膵管癌の年齢別発症について日本膵臓学会膵癌登録²⁾によると、組織型が診断できた上皮性腫瘍11819例中、浸潤性膵管癌は10336例(87.5%)であり、20歳未満の発症例は組織型不明例も含めた全登録症例23302例中、わずかに39例(0.17%)であり、20歳未満の浸潤性膵管癌は極めてまれである。しかも、本邦の膵癌登録¹⁾でも20歳未満の39例をみると21例は男性でしかも10歳未満は全例男性であることが注目される。わが国の膵悪性新生物の年齢階級別罹患率¹⁾でもほとんどの年齢層で女性より男性の方が高率である。最近、家族性膵癌⁷⁾という概念が報告されたが、本症例では1親等内での膵癌症例は認めず否定的である。慢性膵炎、特に膵石症では膵癌の発症が高率で、しかも発症年齢が10歳ほど若いとする報告^{8)~11)}が散見される。本症例では膵石は認めず、膵炎発作の既往などもなく、更にPST1, トリプシンの遺伝子検索でも異常は認めなかったことから慢性膵炎がベースにあって膵癌が発症した¹²⁾とは考えにくいと思われる。

実際に若年の膵腫瘍を診た場合、膵芽腫が鑑別診断に挙がることが考えられるが、浸潤性膵管癌との鑑別は各種画像検査でも困難で、家族歴や放射線治療の既往、Peutz-jegher症候群の合併など



Figure 4. 剖検所見 (A) 肉眼所見：臓器間の癒着が著明で癌性腹膜炎の所見を呈していた。膵原発巣は大網を巻き込んで一塊となっていた (a)。 (B) 組織学的所見 (HE 染色 ×400)：Squamous cell nest は認めず、腫瘍は非常に分化の乏しい多角形の悪性腫瘍細胞で構成され、部分的に腺腔を形成し粘液産生も著明であった。

の病歴を注意深く聴取する必要があると思われる。若年の浸潤性膵管癌は、高齢者に比べ進行が早いと予想されるので浸潤性膵管癌も念頭に入れ、血液検査成績、画像所見、免疫組織学染色を含めた病理所見などから総合的に診断することが重要である。

現在では進行膵癌に対する化学療法剤として GEM が第一選択剤とされるが、その効果には限界があり、筆者らは癌性胸水、腹水が貯留した症例には効果が乏しいことを報告¹³⁾している。本症例は低分化の膵悪性腫瘍が考えられ、既に腹水を認めたことから、まず 5-FU と CDDP の併用で治療を開始した。効果が不十分であったので GEM を加え 3 剤にした後に、一時的ではあったが急速に著明な臨床的改善を認めた。GEM の症状緩和効果を考える上で興味深い。

おわりに

これまで報告された 20 歳以下の膵悪性腫瘍のうち大部分は Pancreoblastoma や Acinar cell carcinoma, Solid-pseudopapillary neoplasm, islet cell carcinoma であり、浸潤性膵管癌の報告は極めてまれである。本症例は基礎疾患や家族歴、放射線治療歴もない浸潤性膵管癌であり、貴重な症例であると考え報告した。

謝辞：貴重な症例を御紹介いただいた宮崎大学医学部

第 2 内科 白土明美先生、元田みずえ先生、永田賢治先生
にお礼申し上げます。

文 献

- 1) がんの統計編集委員会：がん統計 '01. 財団法人がん研究振興財団：2001
- 2) 日本膵臓学会膵癌登録委員会：日本膵臓学会膵癌登録 20 年間の総括。膵臓 18；101-169：2003
- 3) National Cancer Institute. Pancreas：U.S. racial/ethnic cancer patterns [monograph online]. Available from URL：http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/sections.html
- 4) Tsukimoto I, Tsuchida M：Pancreatic carcinoma in children in Japan-review of the Japanese literature. In：Humphrey GB, Grindey GB, Dehner LP, et al, eds. Pancreatic tumors in children. The Hague：Martinus Nijhoff, 149-157：1982
- 5) Vejcho S：Carcinoma of the pancreas in childhood：a case report of long term survival. J Med Assoc Thai 76；177-183：1993
- 6) Luttgies J, Stigge C, Pacena M, et al：Rare ductal adenocarcinoma of the pancreas in patients younger than age 40 years. An analysis of its features and a literature review. Cancer 100；173-182：2004
- 7) Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al：BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. J Natl Cancer Inst 95；214-221：2003
- 8) 鈴木敏行、早川哲夫、野田愛司、他：膵石症と膵癌の合併例の検討。日消誌 72；1563-1568：1975
- 9) 加嶋 敬、片岡慶正、佐々木敏之：慢性膵炎(膵

- 石症)と膵癌の関連. 肝胆膵 22;415-425:1991
- 10) 江里口直人, 中山和道: 膵石症, 慢性膵炎と膵癌. 臨牀と研究 70;2113-2138:1993
- 11) 石黒 洋, 早川哲夫, 近藤孝晴, 他: 膵石症に合併した膵癌の1例. 膵臓 7;77-82:1992
- 12) 大槻 眞: 遺伝性膵炎. 日消誌 99;1173-1185:2002
- 13) 澄井俊彦, 船越顕博, 伊藤鉄英, 他: 進行膵癌に対する gemcitabine による化学療法~多施設による49例の治療成績~. 癌と化学療法 30;971-976:2003
- (論文受領, 平成17年3月28日)
(受理, 平成17年7月29日)

A case of pancreatic ductal adenocarcinoma with rapid progress in young man

Mikihiko YASUDA, Takeshi SENJU, Yoshihisa ARATAKE, Taichi NAKAMURA,
Yuki HORIKAWA, Masaki YOKOTA, Toshihiko SUMII, Haruo IGUCHI,
Akihiro FUNAKOSHI¹⁾ and Ken-ichi NISHIYAMA²⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center

²⁾ Department of Pathology, National Kyushu Cancer Center

A 17-year-old man was admitted to hospital because of epigastric pain. Various imaging studies showed a solid tumor (4cm in diameter) in the tail of the pancreas, multiple hypovascular tumors in liver. Serum levels of DUPAN2, SPAN1 and NSE were elevated slightly. Biopsy of hepatic tumor demonstrated that tumor cells had eosinophilic cytoplasm generally and unevenly distributed polymorphic nucleus. These data suggested that this tumor is poorly differentiated pancreatic carcinoma originated from the epithelium. Therefore, we administered 5-fluorouracil and cisplatin, combined with gemcitabine. The clinical status improved temporarily by the treatment, however, worsened rapidly. He died 81 days after the treatment. Final diagnosis of autopsy was pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreatic ductal adenocarcinoma in the young patients is rare, and we reported this case in addition to consideration on literature.

A. 膵 癌 VII. 膵癌の治療
進行・再発膵癌の治療/集学的治療

集学的治療について

Multimodal therapy for advanced
pancreatic cancer

澄井俊彦
船越顕博
井口東郎

Key words

進行膵癌, 化学療法, 放射線化学療法, 集学的治療, 緩和ケア

はじめに

膵癌の治療方針の原則は, 日本膵臓学会の膵癌取扱い規約¹⁾に準じた進行度分類の Stage I-III は手術であり, Stage IVa は手術あるいは放射線化学療法, Stage IVb は全身化学療法である。集学的治療とは手術, 放射線療法, 化学療法を中心にその他の治療法をうまく組み合わせることで予後の改善を図る治療戦略として位置づけできると思われる。主に切除不可能な進行例に対して行われることが多いが, 手術可能な例でもその補助療法としての役割も考えられる。また, 1人の患者について時系列的に治療方法をとらえた場合, 例えばセカンドラインも含めた化学療法なども集学的療法といえる。多剤併用化学療法や放射線化学療法も広義の集学的療法としてとらえることもできる。つまり症例に応じて外科的治療, 化学療法, 補助化学療法, 動注化学療法, 術前照射, 術中照射, 術後照射あるいは免疫療法のいずれかの複数の治療法を同時あるいは異時的に選択することを集学的治療と称して差し支えないと考える。

本書には個々の治療法について独立した項目が設けられて詳しく記載されているので, 本稿では主に手術以外の各治療法を, 集学的療法の

中での役割という観点から著者らの施設での経験も交えて解説する。更に best supportive care についても集学的療法の一つと考えて解説を加える。

1. 化学療法

化学療法は手術不可能と診断された進行膵癌の初回治療例, あるいは術後再発例に選択されることが一般的である。第一選択薬剤は Burris ら²⁾の報告以来, gemcitabine (GEM) であることに異論はない。我が国では GEM は $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を週に1回の30分で点滴静注を3週行い, 1週休薬する投与法を標準としている。Tempero ら³⁾は GEM の定速点滴静注法 ($10\text{mg}/\text{m}^2/\text{分}$) で良好な成績を報告しており, $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を30分で点滴静注する標準投与法との比較検討が必要である。

GEM の無効例あるいは無効になった例にどのような治療を行うかというセカンドラインについては, 少数例を対象とした報告であり, 現在では指針はないといってよい。Ulrich-Pur ら⁴⁾の塩酸イリノテカンと thymidylate synthase inhibitor である raltitrexed の併用療法と raltitrexed 単独療法との無作為化比較第 II 相試験の報告では, 併用療法の優位性が示されてい

Toshihiko Sumii, Akihiro Funakoshi, Haruo Iguchi: Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center 独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター 消化器内科