

表1 ○DCF療法

day1, 2, 3, 4, 5/21

注意点 腎 血 消

投与順	投与薬剤	投与量	投与法
day1	1. ナゼア注 0.3mg 2mℓ ブドウ糖注 5% 20mℓ	0.3mg 20mℓ	ワンシヨット静脈注射
	2. ガスター注 20mg 生理食塩液 20mℓ	20mg 20mℓ	ワンシヨット静脈注射
	3. ポラミン注 5mg 1mℓ ブドウ糖注 5% 100mℓ	5mg 100mℓ	点滴静注 0.5時間
	4. デカドロン注 8mg 2mℓ ブドウ糖注 5% 100mℓ	12mg 100mℓ	点滴静注 0.5時間
	5. ドセタキセル注 80mg 2mℓ (溶解液付) 生理食塩液 250mℓ	60 (-75) mg/m ² 250mℓ	点滴静注 1時間
	6. ランダ注 50mg 100mℓ 生理食塩液 1ℓ	60 (-75) mg/m ² 1,000mℓ	点滴静注 2時間 遮光
	7. マンニトール注 20% 300mℓ	300mℓ	点滴静注 2時間
	8. 5-FU注 250mg 5mℓ 注射用水 20mℓ	750mg/m ² 5-FU注と合計 45mℓ	中心静脈 (埋め込み型カテーテル) バクスター シングルデイインフューザー使用 22時間
day2	1. ナゼア注 0.3mg 2mℓ ブドウ糖注 5% 20mℓ	0.3mg 20mℓ	ワンシヨット静脈注射
	2. デカドロン注 8mg 2mℓ ブドウ糖注 5% 100mℓ	12mg 100mℓ	点滴静注 0.5時間
	3. 5-FU注 250mg 5mℓ 注射用水 20mℓ	750mg/m ² 5-FU注と合計 49mℓ	中心静脈 (埋め込み型カテーテル) バクスター シングルデイインフューザー使用 24時間
day3,4,5	1. 5-FU注 250mg 5mℓ 注射用水 20mℓ	750mg/m ² 5-FU注と合計 49mℓ	中心静脈 (埋め込み型カテーテル) バクスター シングルデイインフューザー使用 24時間

原法 (TCF療法) : ドセタキセル注 75mg/m² 1時間点滴 (d1), シスプラチン注 75mg/m² 1-3時間点滴 (d1)

5-FU 750mg/m²/日の持続点滴5日間。これを3週ごとに繰り返す。

day1 : 1, 4および day2 : 1, 2は有害事象に対する前投薬 (推奨)。

day1 : 2, 3はアレルギー予防, 必須ではない。

在宅化学療法加算 1,500点+携帯型ポンプ加算 2,500点算定可。

CDDPはClイオン存在下でないと不安定となるので生理食塩水で希釈。

アミノ酸製剤などと混注しないこと。CDDP投与中は他の薬剤を一時休止が望ましい。

DTXは添付の溶解液中にアルコールを含有するため注意が必要。

終了後自己抜針。

day1 : インフューザー総量 45mℓ = 2mℓ/h × 22時間 (44mℓ) + ポンプに残る量 (1mℓ)

day2-5 : インフューザー総量 49mℓ = 2mℓ/h × 24時間 (48mℓ) + ポンプに残る量 (1mℓ)

Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. : Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. J Clin Oncol 22 : 2774-2780, 2004.

4) 胆道がん

肝臓がんと同様に化学療法の感受性は低いですが、肝臓がんと同様なlow-dose FP療法 (動注, 全身投与) などが試みられ, 奏効例の報告もある。2006年6月にGemcitabineが適応追加となった。

【代表的な治療法】

①Gemcitabine療法

膵臓がんの項を参照のこと。

②low-dose FP療法¹⁵⁾

食道がんの項を参照のこと。

5) 膵臓がん

【代表的な治療法】

①放射線併用5-FU持続静注療法

5-FU 200~280mg/m²/持続静注 (CVI) day1-38
RT 1.8Gy/day 28Fractons/Total 50Gy

局所進行膵がんに対しては標準的

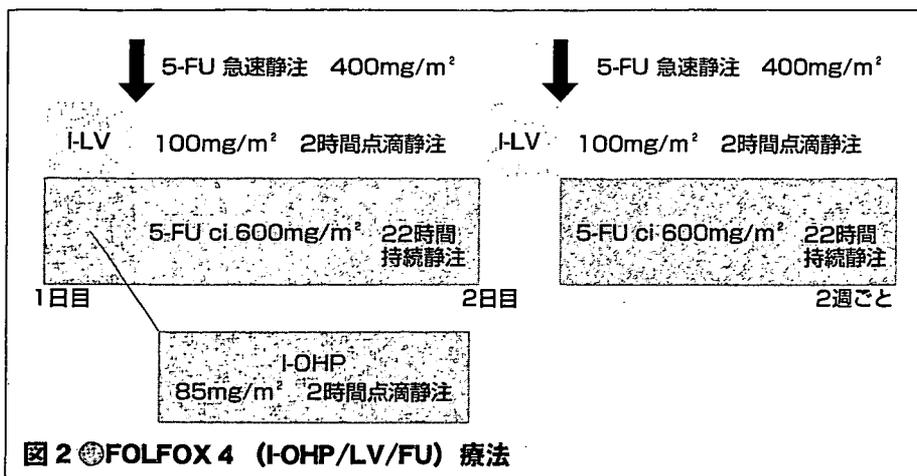
に用いられてきた。奏効率15~20%, MST7.5~10M。

②Gemcitabine療法¹⁶⁾

ジェムザール 1,000mg/m²/day
1, 8, 15; 30分点滴, 4週ごと
(生理食塩水に溶解)

切除不能進行膵がんでの効果: 奏効率約20%

切除不能進行膵がんでの生存期間中



減少)に注意が必要である。神経毒性が増強し日常生活に支障が出るような場合はLV/FU療法 (deGramont法) やFOLFIRI療法への一時変更を考慮する必要がある。

FOLFOX療法のアレルギーは、約10%の症例に出現(4コース以降)するとされている。対応としては基本的には、レジメンを変更する。FOLFOX療法への患者の希望が強い場合は、文書によるインフォームドコンセントの後、前投薬を追加し、点滴時間を延ばして再投与を検討する。

I-OHP (オキサリプラチン) 投与時のgrade 3以上の神経毒性(遅発性末梢神経障害)は、FOLFOX投与10回で10%、15回で50%になると言われている。

対応としてはまずs-LV5FU2へ変更する(FOLFOXの効果が今ひとつの時はCPT-11, FOLFIRIへ変更)。1カ月で30~50%、3カ月で70~80%が改善するとされている。改善後、FOLFOXを再開する。急速静注5-FUを抜くことも効果的とされている。

②FOLFIRI療法(図4)²⁰⁾

FOLFOX療法と並ぶ優れた治療法である。有害事象では下痢や血液毒性に注意が必要である。また悪心・嘔吐や脱毛の頻度も高いので、事前に患者への有害事象の十分な説明が不可欠である。

③LV+5-FU+CPT-11療法¹²⁾(IFL)(図5)

CPT-11 125mg/m²+5%ブドウ糖溶液250ml day 1/W; 90分点

中央値5.7カ月(5-FU療法 4.4カ月) 症状緩和効果23.8%(5-FU療法 4.8%)

副作用としては、特に骨髄抑制が高頻度に出現(白血球減少約66%、血小板減少約29%、貧血約67%)。ほかには間質性肺炎、アナフィラキシー症状、食欲不振、肝機能異常、全身倦怠感、発熱なども見られる。

投与時間が一時間以上の場合、副作用の増強が認められるため、注意が必要である。

③S-1療法

2006年より腫瘍がんに対しても適応が追加された。

GEMvsS-1vsGEM/S-1の臨床試験が計画中である。

6) 大腸がん

大腸がんにおいては、術後補助化学療法および転移性・再発性大腸がんにおける化学療法などの有用性が認められ、化学療法の意義が最も確立されたがん種である。現在も、標準的治療法としてのLV+5-FU療法をはじめとし、さまざまな化学療法が確立されつつある。

切除不能と判断された転移・再発大腸がんの予後は約8カ月と報告され、現状では治癒させることができない。

PS 0~2の症例を対象とした第Ⅲ相試験において、化学療法群に生存期間の有意な延長が検証された結果、国内で使用可能な治療レジメンは次の通りである。

- ① FOLFOX
- ② FOLFIRI
- ③ IFL
- ④ 5-FU/I-LV
- ⑤ UFT/LV

【代表的な治療法】

①FOLFOX療法^{17)~19)}

FOLFOX療法にはFOLFOX 4療法(図2)・FOLFOX 6療法(図3)・FOLFOX 7療法がある。

FOLFOX療法は5-FUの持続静脈内投与を行うために、基本的に静脈リザーバーの留置、自己抜針とインフューザーポンプが必要となる。

治療開始早期の消化器毒性はFOLFIRI療法より少ない傾向にあるものの、治療を重ねた場合の神経毒性や蓄積性の血液毒性(特に血小板

↓ 5-FU 急速静注 400mg/m²

I-LV 200mg/m² 2時間点滴静注

5-FU ci 2,400 (-3,000) mg/m² 46時間持続静注

1日目 2日目 2週ごと

I-OHP
(85-) 100mg/m² 2時間点滴静注

mFOLFOX6療法の投与スケジュール

投与順	投与薬剤	投与量	投与方法
day 1	1. ナゼア注 0.3mg 2mℓ ブドウ糖注 5% 20mℓ	0.3mg 20mℓ	ワンショット静脈注射
	2. デカドロン注 8mg 2mℓ 生理食塩液「キット」100mℓ	8mg 100mℓ	点滴静注 0.5時間
	3. アイソボリン注 25mg ブドウ糖注 5% 250mℓ	200mg/m ² 250mℓ	点滴静注 2時間
	4. エルプラット注射用 100mg ブドウ糖注 5% 250mℓ 3. アイソボリンと同時滴下 交換サイクル	85 (-100) mg/m ² 250mℓ 2時間	点滴静注 2時間
	5. 5-FU注 250mg 5mℓ 生理食塩液 50mℓ	400mg/m ² 50mℓ	点滴静注 0.1時間
	6. 5-FU注 250mg 5mℓ 注射用水 20mℓ	2,400 (-3,000) mg/m ² 5-FUと合計 93mℓ	中心静脈 (埋込型カテーテル) バクスターLV2もしくは 2 day infusor 使用 22時間

注意すべき有害事象 血液毒性 神経毒性 消化器毒性
 注意点 在宅化学療法加算 1,500点 + 携帯型ポンプ加算 2,500点算定可
 ナゼア、デカドロンは有害事象対策 (推奨)
 インフューザー使用時 時間で更新、少量の場合残量破棄、多量の場合主治医に連絡
 終了後自己抜針
 インフューザー総量 93mℓ = 2mℓ/h × 46時間 (92mℓ) + ポンプに残る量 (1mℓ)
 5-FU注 250mg 5mℓ 400mg/m²
 生理食塩液 50mℓ 50mℓ は生理食塩水を省きワンショット静注も可

day 1, 2/14

図3 mFOLFOX6療法 (FOLFOX6 LOHP100mg/m²)

滴静注
 ロイコボリン 20mg/m²/day 1/W ;
 ゆっくり静注 (CPT-11 点滴終了後)
 5-FU 500mg/m²/day 1/W ;
 ゆっくり静注 (ロイコボリン静注後)
 4週投薬 2週休薬で1コースとする

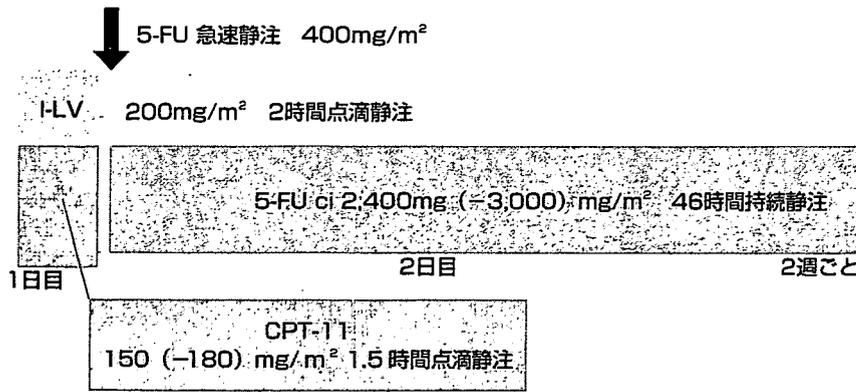
対象疾患：進行・再発大腸がん

治療効果：奏効率は約60%
 下痢、骨髄抑制、食欲不振、口内炎などの有害事象が高濃度に出現するため、注意が必要である。また、効果が減弱するためCPT-11と5-FUの同時投与は避ける。

④5-FU持続静注療法
 胃がんの項を参照のこと。
 奏効率は20~30%である。

⑤low-dose FP療法
 胃がんの項を参照のこと。
 40~50%の高い奏効率も報告されているがCDDPは保険適応がなく、現在臨床試験が進行中である。

⑥CPT-11療法¹⁰⁾
 CPT-11 150mg/m² + 5%ブドウ糖溶液 250mℓ ; 90分点滴静注 (2週ごと)



FOLFIRI療法の投与スケジュール

投与順	投与薬剤	投与量	投与法
day 1	1. ナゼア注 0.3mg 2mℓ ブドウ糖注 5% 20mℓ	0.3mg 20mℓ	ワンショット静脈注射
	2. デカドロン注 8mg 2mℓ 生理食塩液「キット」 100mℓ	8mg 100mℓ	点滴静注 0.5時間
	3. アイソボリン注 25mg ブドウ糖注 5% 250mℓ	200mg/m ² 250mℓ	点滴静注 2時間
	4. トボテシン注 100mg 5mℓ 生理食塩液 250mℓ アイソボリンと同時に滴下 (30分早く終了する)	150mg/m ² 250mℓ	点滴静注 1.5時間
	5. 5-FU注 250mg 5mℓ 生理食塩液 50mℓ	400mg/m ² 50mℓ	点滴静注 0.1時間
	6. 5-FU注 250mg 5mℓ 注射用水 20mℓ	2,400 (-3,000) mg/m ² 5-FUと合計 93mℓ	中心静脈 (埋込型カテーテル) バクスターLV2もしくは2day infusor使用 22時間

注意すべき有害事象 倦怠感 消化器毒性 脱毛 血液毒性
 注意点 在宅化学療法加算 1,500点 + 携帯型ポンプ加算 2,500点算定可
 ナゼア、デカドロンは有害事象対策 (推奨)
 インフューザー使用時 時間で更新、少量の場合残量破棄、多量の場合主治医に連絡
 終了後自己抜針
 インフューザー総量 93mℓ = 2mℓ/h × 46時間 (92mℓ) + ポンプに残る量 (1mℓ)
 5-FU注 250mg 5mℓ 400mg/m²
 生理食塩液 50mℓ 50mℓ は生理食塩水を省きワンショット静注も可
 CPT-11の日本での認可は 150g/m²までであり、海外の量とは異なっている
 day 1, 2/14

図4 FOLFIRI療法

5-FU抵抗性の大腸がんに対して
20~25%の奏効率。

強い下痢、骨髄抑制 (特に白血球減少)、全身倦怠感、悪心・嘔吐などが比較的高頻度に認められるため、注意が必要である。

⑦LV+5-FU療法 (図6)¹¹⁾

アイソボリン 250mg/m²/day 1,
8, 15, 22, 29, 36

(電解質補液 500mℓに溶解後 2時
間で点滴、毎週)

5-FU 600mg/m²/day 1, 8,
15, 22, 29, 36

(ゆっくり静注I-LV点滴開始後 1
時間の時点、毎週)

6週投薬 2週休薬で1コースとする
制吐剤 (必要に応じ5-HT₃拮抗剤
など)、下痢の時はBT、ロベミンな

どを使用し、十分な補液も行うこと。

副作用は骨髄抑制 (特に白血球減少)、下痢、食思不振、嘔気・嘔吐などである。

⑧Weekly high-dose 5-FU (WHF) 療法 (肝動注化学療法)¹³⁾

5-FU 1,000mg/m²/day 5時間
肝動注 (毎週)

大腸がん肝転移症例に対して本邦

Saltz LB. New Engl J Med 343 (13) : 905 (2000)

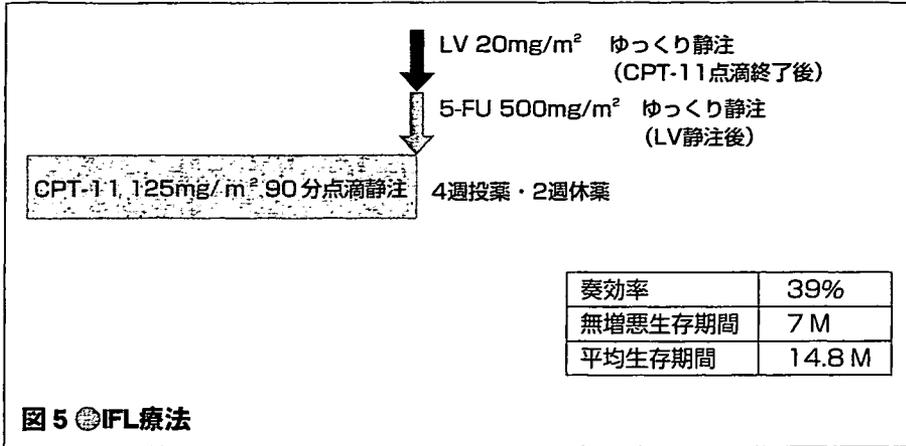


図5 IFL療法

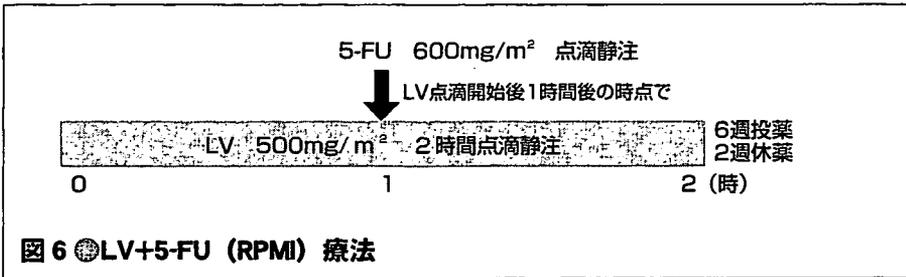


図6 LV+5-FU (RPMI) 療法

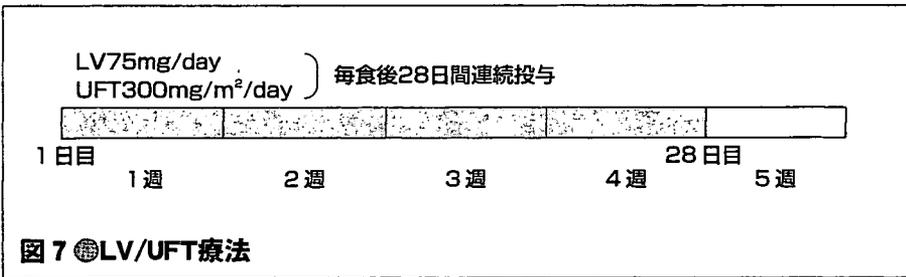


図7 LV/UFT療法

で行われる。

副作用は全身化学療法に比較して低い。ただ動注リザーバーの血流分布やポートの管理などに留意が必要であり、薬剤注入時の腹痛などはカテーテルトラブルが原因であることが多く、放置すると合併症を引き起こす危険がある。

奏効率は50%以上であるが、肝外病変の出現が問題とされ、現在ほかの全身化学療法との併用などの研究が進んでいる。

⑨LV/UFT療法 (図7)

LV (75mg/日・分3) を経口にて毎食後、UFT (テガフル/ウラシル) は300mg/m²/日を毎食後28日間連続投与し、7日間休薬する。

経口でLV/5-FU療法と共に同等の効果が認められた。今後、TS-1と共に経口剤として大腸がんの治療の大きな柱となると思われる。

対象疾患：進行および再発胃がん・

大腸がん

治療効果：奏効率は36.4% (ブリッジング試験)

有害事象：下痢・食欲不振・倦怠感・口内炎・嘔気・嘔吐など。

大腸がんの化学療法を選択するポイント

5-FUの持続静注を基礎にしたFOLFOXやFOLFIRIでは、高い奏効率、生存期間の延長が報告されており、全身状態の良い症例では第一選択となると考える。

また、患者がポート留置を好まない場合や全身状態のやや不良な症例では、従来の5-FU/I-LV療法 (RPMI法) を選択してよい。なお、IFL療法はN9741試験においてFOLFOX療法に劣る成績が報告された。

5-FU/I-LVの二次治療としてCPT-11単独療法が用いられることが多い。しかし下痢、食欲低下、白血球減少などの重篤な有害事象を発生することがあり、投与に当たっては十分な注意が必要である。大腸がんにおける各療法の有害事象の比較を表2に示す。

経口抗がん剤では、5-FU/I-LV療法と臨床的同等性が検証された薬剤が優先的に選択されている。国内ではUFT/経口LV併用療法が、海外ではcapecitabineが一次治療として使用されている。S-1の大腸がん治療での位置づけは今後の検討課題である。

欧米では、FOLFOXやFOLFIRI, IFLなどの三剤併用療法が推奨されている。肝動注療法は肝転移縮小率は高いが、全身投与に比較して生存期間に関しては有用性は検証されておらず、今後の課題である。

表2 大腸がん各療法における有害事象の比較

Regimen	各療法における有害事象の比較							
	RPMI (n = 176)		LV5FU2 (210)		FOLFIRI (110)		FOLFOX-4 (209)	
Grade (%)	1/2	3/4	1/2	3/4	1/2	3/4	1/2	3/4
下痢	33.5	17.6	38.5	5.3	49	14	46.9	11.9
嘔吐	42.0	6.3	27.4	2.0	40	10	48.4	5.8
口内炎	21.6	1.1	34.1	1.5	41	10	37.8	5.8
脱毛	5.1	+	8.8	-	60	-	17.7	-
神経毒性	0.6	-	2.0	-	10	-	49.8	18.2
好中球減少	35.8	16.5	24.9	5.3	52	24	28.6	41.7
血小板減少	13.1	3.4	28.9	0.5	16	-	73.7	2.5
貧血	31.8	4.0	78.9	2.5	39	3	83.3	3.3

FOLFIRI 療法は消化器毒性、脱毛が強く、FOLFOX 療法は神経毒性、骨髄毒性が強くなっている。

引用・参考文献

- Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer by the Meta-analysis Group in cancer, JCO16 (1) 301-308, 1998.
- Kies MS, Rosen ST, Tsang T-K et al : Cisplatin and 5-fluorouracil in primary management of squamous esophageal cancer. Cancer 60 : 2156-2160, 1987.
- Cocconi G, DeLisi V, DiBlasio B : Randomized comparison of 5-FU alone or combined with mitomycin and cytarabine (MFC) in treatment of advanced gastric cancer. Cancer Treat. Rep. 66 : 1263-1266, 1982.
- 辻見仁, 森田莊二郎, 堀見忠司他 : 手術不能進行および再発胃癌に対する低用量CDDP・5-FU療法の検討, 癌と化学療法, Vol.26, No. 7, P.933~938, 1999.
- Bertino JR, Sawicki W, Lindquist CA, et al : Schedule-dependent antitumor effects of methotrexate and 5-fluorouracil. Cancer Res 37 : 327, 1977.
- Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, et al : A phase II study of combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. J Clin Oncol 17 : 1-5, 1999.
- Sakata Y. et al : Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 in advanced gastric cancer patients. Eur J Cancer 34 : 1715, 1998.
- 小室泰司, 佐々木常雄 : 抗癌剤の至適投与法を検証する—Paclitaxel—, 癌と化学療法, Vol.28, No.10, P.1357~1362, 2001.
- 鈴木育宏, 徳田裕 : 抗癌剤の至適投与法を検証する—Docetaxel—, 癌と化学療法, Vol.28, No.10, P.1363~1367, 2001.
- Shimada Y : Phase II study of CPT-11, a new Camptothecin Derivative, in Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 11 (5) : 909, 1993.
- Erllichman C : A Randomized Trial of Fluorouracil and Folic acid in Patient with Metastatic Colorectal Carcinoma. J Clin Oncol 6 (3) : 469, 1988.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al : Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. Lancet ; 355 (9209) : 1041-1047, 2000.
- 荒井保明, 松枝清, 稲葉嘉孝他 : 肝転移に対する動注化学療法の位置付けと展望, 癌と化学療法, Vol.27, No. 2, P.182~188, 2002.
- 永松洋明, 板野哲, 佐田通夫 : Low-dose FP (CDDP + 5-FU) 肝動注化学療法. 日本臨床, 59 (増刊号 6), P.619~623, 2001.
- 辻見仁, 森田莊二郎, 堀見忠司他 : 手術不能進行・再発胆嚢癌に対する少量cisplatin・fluorouracil療法の初期成績, 癌と化学療法, Vol.27, No. 2, P.233~237, 2000.
- Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al : A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. Ann Oncol, 1996 Apr ; 7 (4) : 347-53.
- Andre T, et al. Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. J Clin Oncol. 1999 ; 17 (11) : 3560-8.
- de Gramont A, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 2000 ; 18 (16) : 2938-47.
- Maindrault-Goebel F, et al. High-dose intensity oxaliplatin added to the

simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX7). Eur J Cancer.

2001 ; 37 (8) : 1000-5.
20) Douillard JY, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line

treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. Lancet. 2000 25 ; 355 (9209) : 1041-7.

別刷

Surgery Frontier

メヂカルビュー社

4. 胃癌の腫瘍マーカー

Tumor markers of gastric cancer

1. 高知医療センター消化器外科
2. 高知医療センター化学療法科

西村 公男¹・中村 敏夫¹

Takao Nishimura

Toshio Nakamura

辻 晃仁²

Akihito Tsuji

(科長)

Summary

腫瘍マーカーは簡便な臨床検査だが、現在の腫瘍マーカーは、胃癌に特異的とはいえず、かつ早期胃癌における陽性率は低い。このため、CA19-9, CA50, SPan-1, CA72-4, STn, NCC-ST-439, SLX, CEA など各種の腫瘍マーカーを臨床経過などにあわせて組み合わせ、使い分けている。

AFP 産生胃癌は肝転移をきたしやすく、予後不良であることが多いとされる。Stage I, Stage II の患者のうち、術前血清 CEA 高値の患者に再発症例が多く、潜在性の転移の可能性が高いとされる。さらに CEA 高度上昇例ではリンパ節転移や多臓器転移も疑われる。

術前 CA19-9 値は深達度、リンパ節転移、遠隔転移に次ぐ重要な予後因子とされる。

腹膜播種がある際の CA125 の陽性率は高い。

腫瘍マーカーの推移を見る際には、対数表示したグラフが有用である。

今後さらに特異性の高い、また、早期より検出可能な胃癌の腫瘍マーカーの開

Key Words

胃癌, 腫瘍マーカー, AFP 産生胃癌, hepatoid adenocarcinoma

発が期待される。

診断における腫瘍マーカーの意義

胃癌における特異的な腫瘍マーカーは現時点で確立されていない。このため、現状では存在診断としての意義よりも、術前の進行度、転移の有無や術後の再発 follow-up としての有用性が高いとされている。臨床の場では CEA, CA 19-9 などの腫瘍マーカーを臨床診断にあわせて組み合わせ、使い分けることが多い。

1 胃癌診断の補助となるマーカー

胃癌の腫瘍マーカーとしては、従来 CEA¹⁾, CA 19-9 などが広く測定されてきた。なかでも低分化型胃癌に比し、

◆メモランダム◆

AFP 産生胃癌と肝様分化を示す胃癌

肝様分化を示す胃癌 (hepatoid adenocarcinoma) とは、肝細胞に類似した組織像をもつもので、AFP 高値で、しばしば肝転移を伴い予後不良であることが多いとされる。一方、AFP 産生胃癌でも肝様分化を示さないものは、悪性度はやや低いともいわれる²⁾。

Surgery Frontier 13(4) : 27-33, 2006

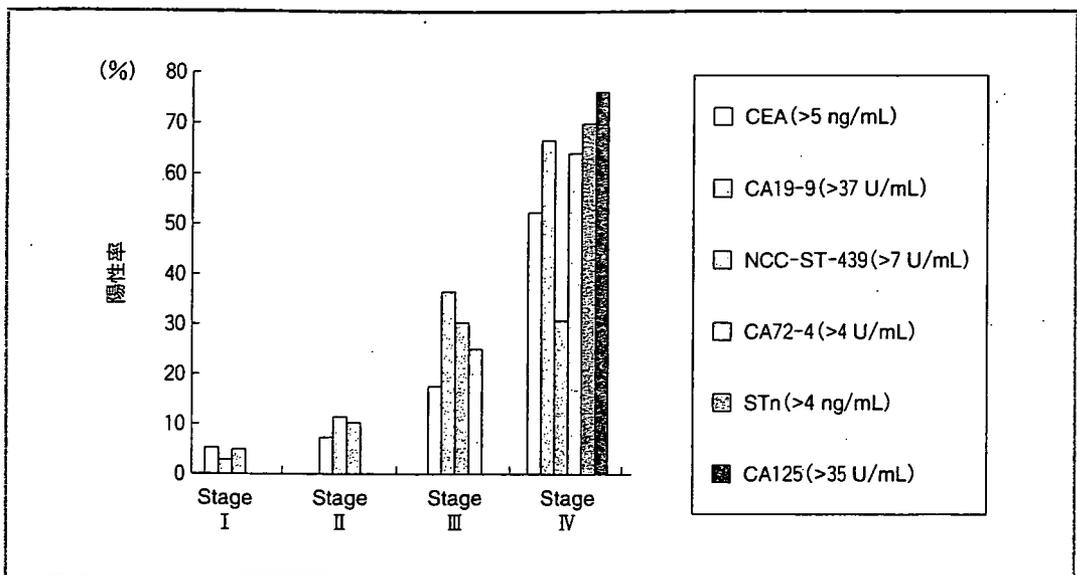


図1 胃癌における腫瘍マーカーの陽性率

(文献5より改変して引用)

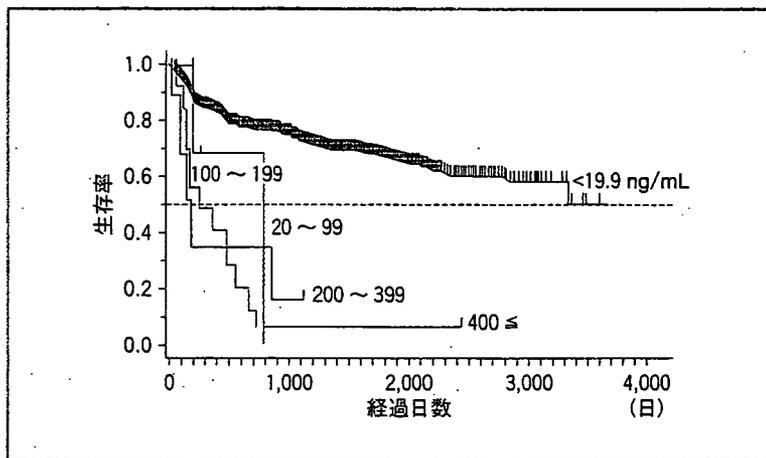


図2 胃癌術後AFP最低値ごとの生存率

(文献4より引用)

のマーカーとしても期待されている(図1)。

2 その他の胃癌の腫瘍マーカー

胃癌における陽性率は高くないが特殊なタイプの胃癌であることを示すマーカーにAFP, hCG などがある。

1) AFP

AFP産生胃癌は転移しやすく(特に肝転移が多い), AFP高値(20 ng/mL以上)の症例は予後不良であることが知られている(図2)⁴⁾。

2) hCG

hCG産生胃癌は, 絨毛癌と似た性質をもち, 胃の絨毛癌と分類されることもある⁵⁾。化学療法の反応性も比較的よい。

経過観察時の腫瘍マーカーの意義

血清腫瘍マーカーが基準値をわずか

分化型胃癌における腫瘍マーカーの陽性率は高い²⁾。さらに, 胃癌全体ではCEAよりもCA19-9, CA50, SPan-1などのシアリルLewis Aグループの糖鎖抗原やCA72-4, STn, CA546などのシアリルTn抗原グループの陽

性率が高く, 予後との相関も高いとされている。進行胃癌における検討では, CA72-4などのシアリルTn抗原とNCC-ST-439などのシアリルLe^x抗原グループの陽性率は高く, 偽陽性率も低いとされている。胃癌の治療効果

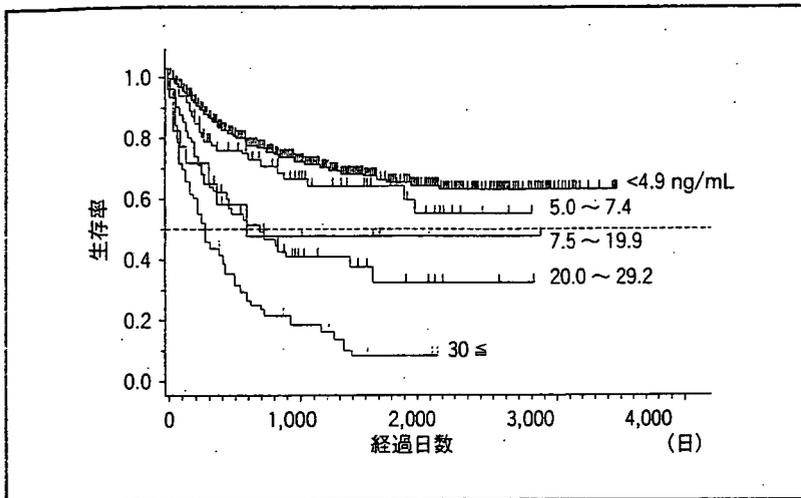


図3 胃癌術前CEA値ごとの生存率

(文献6より引用)

表1 腫瘍マーカーの陽性率

	肝転移	腹膜播種
CEA	38~65%	8~9%
CA 19-9	35~60%	7~9%
AFP	8~15%	0~1%
CA 125	15%	43~52%

(文献11より改変して引用)

表2 再発時の腫瘍マーカー陽性率

	術前陽性率	再発時陽性率
CEA	28.3%	65.8%
CA 19-9	29.2%	55.0%
Either/both	45.0%	85.0%

に超えるような場合は、そのマーカーが実際に陽性であるかを判断することは困難である。ただ、手術後、化学療法開始後に血中レベルの低下があったり、経過観察時経時的に増加したりする

場合には、経過観察時のモニターとなりうる。

一般的には画像診断で癌の再発が発見されるよりも1~6カ月前(リードタイムとよばれる)より血清腫瘍マーカー値の上昇が観察されることが多い。

1 CEA

Stage I, Stage IIの患者の術前血清CEAが高値の患者には再発症例が多く、潜在性の転移の可能性が高いとされる(図3)⁹⁾。また、20.0 ng/mL以上の高度上昇例では、リンパ節や多臓器(肝や肺など)への転移も疑われる。CEA値の上昇で、比較的緩徐な上昇の際には局所再発が、急速な増加を示す際には血行性転移が多いとされている⁹⁾。

2 CA 19-9

胃癌全体でのCA 19-9の陽性率は、

25~30%である。ただし、胆管炎や胆道閉塞、糖尿病、間質性肺炎などで高値を示すことが多い(100 U/mLを超えることは少ない)。術前CA 19-9値は深達度、リンパ節転移、遠隔転移に次ぐ重要な予後因子とされる⁸⁾。

3 CA 125

腫瘍が漿膜に達した場合と腹膜播種のある場合に、陽性となることが多い。腹膜播種がある場合の陽性率は、他の腫瘍マーカーが10%以下と低率であるのに対して、40%以上の高い感度である。ただ、他の腫瘍マーカーと異なり、胃癌細胞からはほとんど産生されず腹膜播種に伴う腹膜炎により上昇しているものと推測されているが、実際の臨床の場では、胃癌に腹膜炎を伴う症例の多くは癌性腹膜炎であり、腹膜播種は画像診断での指摘困難なものも多く経験されるため、CA 125の有用性は高い。

4 AFP

肝転移におけるAFPの陽性率は10%前後で、決して高値ではないが、AFP陽性の胃癌患者の肝転移率は70%を超えるとの報告もある⁹⁾。肝硬変や肝細胞癌の合併でも上昇するので、注意が必要である。

5 FDP

Stage IV症例にのみ異常値がみられ、高度の脈管侵襲による血管内凝固異常の存在と予後不良を示唆する。

6 IAP (免疫抑制酸性蛋白)

IAPは宿主の免疫能を反映するマーカーで、厳密には腫瘍マーカーとは異なるが、予後の予測に有用とされる¹⁰⁾。

カーの陽性率はCEA：38～65%，CA19-9：35～60%，AFP：8～15%，CA125：15%である(表1)¹¹⁾。

CA19-9：7～9%，AFP：0～1%，CA125：43～52%である(表1)¹¹⁾。

7 肝転移

胃癌肝転移症例における腫瘍マ

8 腹膜播種

胃癌腹膜播種症例における腫瘍マーカーの陽性率はCEA：8～9%，

9 リンパ節

リンパ節転移の予測にはCEA，CA19-9が有用である。どちらかもしくは双方が陽性の場合の特異度は、90%以上とされる¹²⁾。

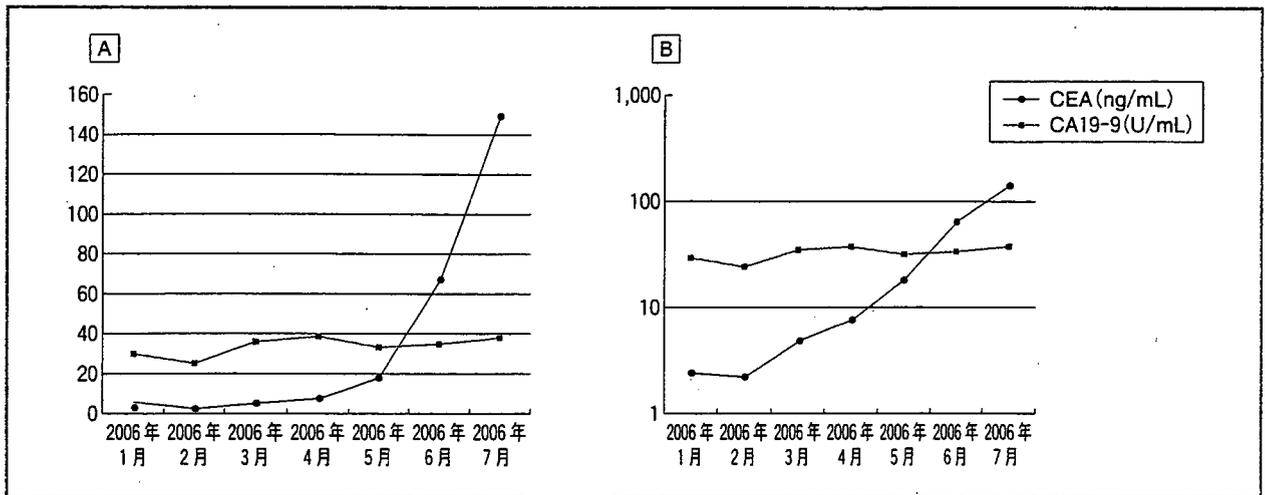


図4 腫瘍マーカー変動パターン1

図4-Aをみると、5月からCEAが急激に増加しているように見えるが、これを対数表示した図4-Bでは2月から一定のペースで増加していることがわかる。対数表示化により少し早く診断できる可能性があるといえる。

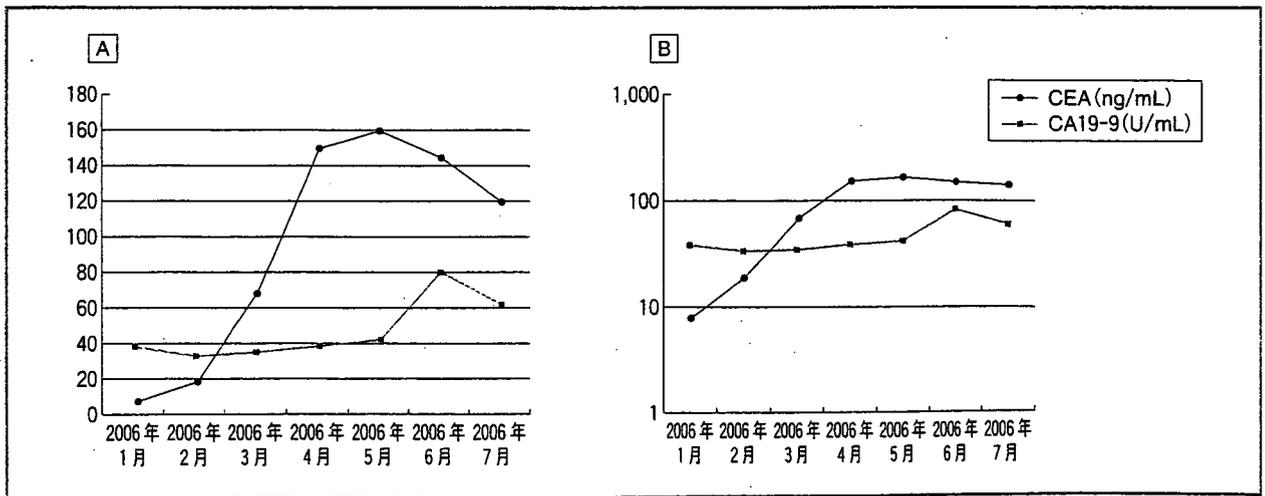


図5 腫瘍マーカー変動パターン2

図5-Aでは5月から改善したように見えるが、図5-Bをみると4月から改善傾向であり、4月の時点でのレジメン変更が有効であったと判断できる。

10 再発時

CEA, CA 19-9ともに陽性率が高まるとされている(表2)¹³⁾。

11 腹水などの検体中の腫瘍マーカー

腹水や腹腔洗浄液中のCEAが、腹膜播種の指標として一部施設で、細胞

診などとの併用で用いられている。

12 化学療法時の治療経過による腫瘍マーカーの推移

血中腫瘍マーカーの50%以下への低下が化学療法の効果と生命予後の延長効果を予測する指標になるとされる¹⁴⁾。

臨床の現場において腫瘍マーカー値の変動をみる際には、対数表示化したグラフが有用である。治療効果の正しい判定に際し、腫瘍マーカー値の増加が、対数表示化によって実際には治療効果が現れつつある兆候を示しているということなどが経験される(図4~7)。

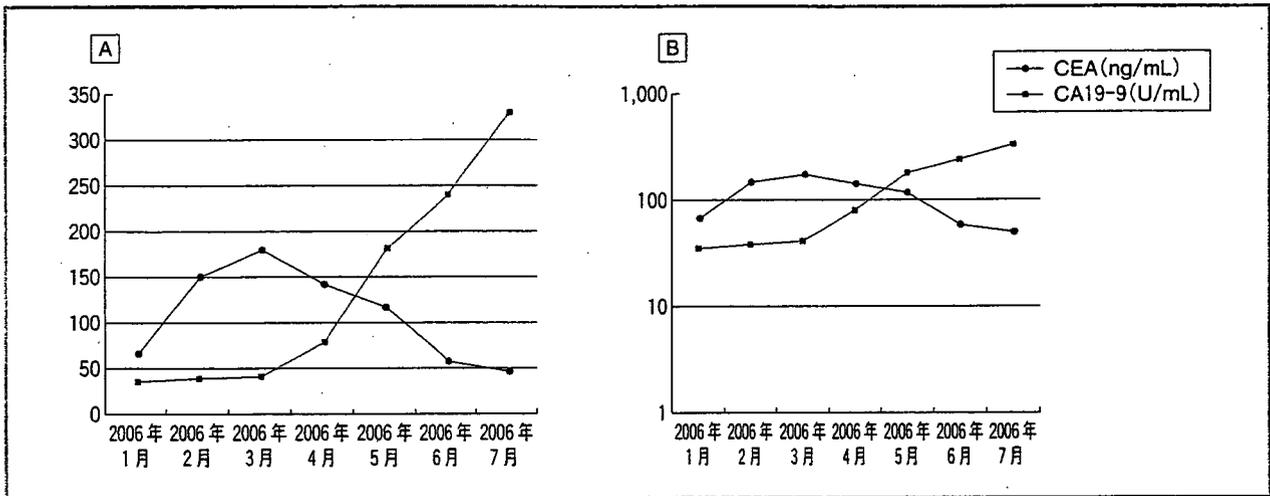


図6 腫瘍マーカー変動パターン3

3月の治療変更によりCEAは減少しはじめ、CA19-9が漸増を続けており、レジメンA(例えば5-FU)をレジメンB(例えばCPT-11)に変更したときに経験するようなパターンである(レジメンBがCA19-9産生細胞株に有用でないことを示し、併用を検討しなくてはならない)。

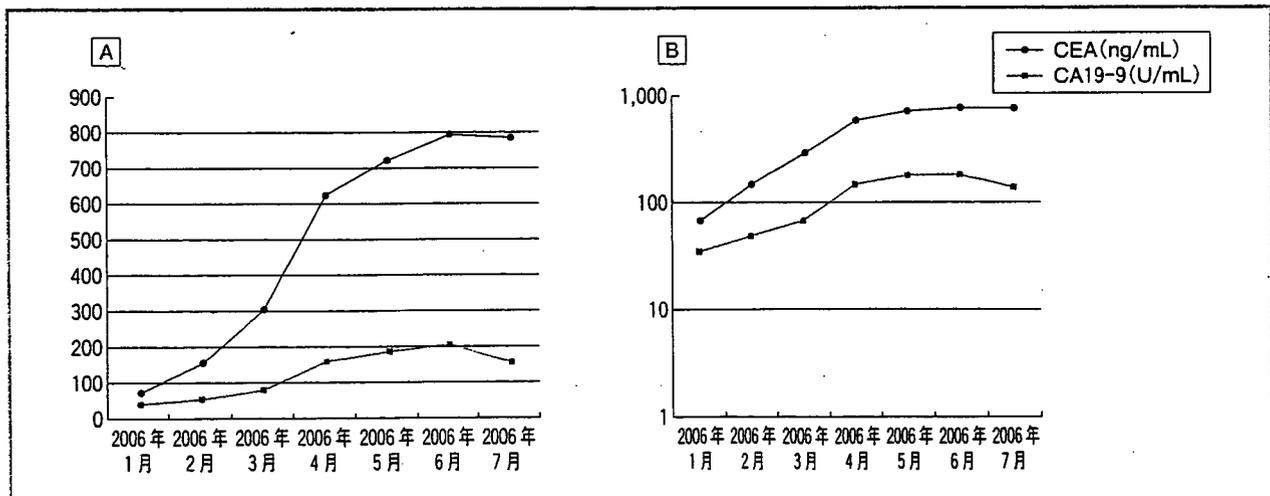


図7 腫瘍マーカー変動パターン4

図7-Aでは6月から改善傾向のようにみえるが、図7-Bでみると実際には4月には改善の兆候が認められる。

表3 検体検査実施料と悪性腫瘍特異物質治療管理料

検査項目名	悪性腫瘍であることが強く疑われる患者		悪性腫瘍であるとすでに診断が確定した患者
	検体検査実施料	悪性腫瘍特異物質管理料	
一般測定	αフェトプロテイン(AFP)	34点	220点
一般測定	免疫抑制蛋白(IAP)	55点	220点
一般測定	尿中BTA	70点	220点
精密測定	癌胎児性抗原(CEA)精密測定	120点	
精密測定	αフェトプロテイン(AFP)精密測定	120点	
精密測定	組織ポリペプチド(TPA)精密測定	120点	
精密測定	扁平上皮関連抗原(SCC抗原)精密測定	120点	
精密測定	DUPAN-2精密測定	130点	
精密測定	NCC-ST-439精密測定	130点	
精密測定	CA15-3精密測定	130点	
精密測定	エラスターゼ1精密測定	140点	
精密測定	前立腺酸性フォスファターゼ(PAP)精密測定	140点	
精密測定	前立腺特異抗原(PSA)精密測定	140点	
精密測定	塩基性フェトプロテイン(BFP)精密測定	150点	
精密測定	CA19-9精密測定	150点	
精密測定	CA72-4精密測定	150点	
精密測定	CA50精密測定	150点	
精密測定	SPAN-1抗原精密測定	150点	
精密測定	シアリル Tn 抗原(STN)精密測定	150点	
精密測定	神経特異エノラーゼ(NSE)精密測定	150点	
精密測定	PIVKA-II精密測定	150点	
精密測定	尿中NMP22精密測定	160点	
精密測定	シアリル Le ^x -i 抗原(SLX)精密測定	160点	
精密測定	CA125精密測定	160点	
精密測定	シアリル Le ^x (CSLEX)精密測定	170点	
精密測定	フリー PSA/トータル PSA 比	170点	
精密測定	BCA225精密測定	170点	
精密測定	I型プロコラーゲン-C-プロペプチド(PICP)精密測定	170点	
精密測定	I型コラーゲン-C-テロペプチド(ICTP)精密測定	170点	
精密測定	SP.1精密測定	180点	
精密測定	サイトケラチン19フラグメント(シフラ)精密測定	180点	
精密測定	ガストリン放出ペプチド前駆体(ProGRP)精密測定	180点	
精密測定	尿中遊離型フコース	190点	
精密測定	CA602精密測定	190点	
精密測定	AFPのレクチン反応性による分画比(AFP-L3%)	190点	
精密測定	CA54/61精密測定	190点	
精密測定	癌関連ガラクトース転移酵素(GAT)精密測定	190点	
精密測定	γ-セミノプロテイン(γ-Sm)精密測定	200点	
精密測定	CA130精密測定	210点	
精密測定	尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピンβ分画コア定量(HCG-βコア定量)精密測定	210点	
精密測定	膀胱癌胎児性抗原(POA)精密測定	230点	
精密測定	乳頭分泌液中CEA精密測定	310点	
精密測定	乳頭分泌液中HER2蛋白測定	310点	
精密測定	血清中HER2蛋白測定	310点	
精密測定	インターロイキン2受容体(IL-2R)精密測定	460点	

2項目 230点
3項目 290点
4項目以上 430点

1項目 360点
2項目以上 400点
初回月加算 150点
当該初回月の前月に腫瘍マーカー検査実施料の所定点数を算定している場合は、当該初回月加算は算定できない

(文献13より引用)

腫瘍マーカーの検査とコスト

悪性腫瘍の疑いでは、検体検査実施として1項目では34～460点を、2項目では230点を、3項目では290点、4項目以上では420点を算定可能である(ただしIL-2はATL, 非ホキンリンパ腫の診断目的でのみ算定可能)。

悪性腫瘍と診断された患者の場合は、生腫瘍特異物質管理料として1項目では360点(一般測定の場合は220点)を、2項目では400点を算定可能である。

さらに、初回月では150点の加算可能である(表3)。

おわりに

腫瘍マーカーは簡便な臨床検査である。しかし、現在の腫瘍マーカーは、癌に特異的であるとはいえず、かつ早期癌における陽性率は低い。現時点の腫瘍マーカーの意義は以下のものであると考えられる。

特異的なマーカーは少ないが、各種マーカーを組み合わせることにより、術後の再発、転移の発見に有用な情報となりうる。

マーカー値の経時的な変化が、手術、化学療法、放射線療法などの各種治療の効果判定のよい指標となることが多い。

③画像診断が困難な腹膜播種に対するCA 125や画像診断可能となる時期以前のリンパ節転移に対するCEA, CA 19-9などの症例において有効な診断情報となる。

今後、特異性の高い、また早期より検出可能な胃癌の腫瘍マーカーの開発が期待される。

文献

- 1) 黒木政秀: CEA. 日本医学会雑誌 131: 625-628, 2004
- 2) 大倉久直: 胃癌の腫瘍マーカー. 臨床検査 38: 1186-1187, 1994
- 3) 児玉哲郎, 亀谷 徹, 下里幸雄, 他: 胃癌100例のAFP, hCGおよびCEAの産生. 癌の臨床 27: 291-293, 1981
- 4) Braunstein GD, Vaitukaitis JL: Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. Ann Int Med 78: 39-45, 1973
- 5) 坂本純一, 中里博昭, 大倉久直, 他: 胃癌の診断, ステージング, および予後に関する術前CEA値とそのFollow upの意義. 日本癌治療学会誌 25: 1095-1104, 1990
- 6) 杉山保幸, 佐治重豊, 国枝克之, 他: 腫瘍マーカーの読み方の実際. 臨床と研究 78: 1975-1978, 2001
- 7) Onorate A, Ohkura H, Okajima K, et al: Non-anatomical prognostic response to chemotherapy for gastric cancer patients: significance of tumor markers. In: Recent Advances in Management of

Digestive Cancer, 227-229, Springer, Tokyo, 1993

- 8) 高橋 豊, 磨伊正義, 萩野知巳, 他: AFP産生胃癌の臨床病理学的研究. 日本外科学会雑誌 88: 697-700, 1987
- 9) Sakamoto J, Teramukai S, Koike A, et al: Prognostic value of preoperative immunosuppressive acidic protein in patients with gastric carcinoma. Cancer 77: 2206-2212, 1996
- 10) 高橋 豊: 臨床検査, 診断に用いる腫瘍マーカー 消化管腫瘍. 癌と化学療法 31: 1275-1279, 2004
- 11) 高橋 豊, 山田志郎, 太田孝仁, 他: CEAとCA 19-9のCombination Assayによる胃癌の術前リンパ節転移の予測に関する検討. 外科 51: 613-616, 1989
- 12) Takahashi Y, Taguchi T, Sakamoto J, et al: The significance of CEA and/or CA 19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer cases. A prospective clinical study. Gastric Cancer 6: 142-145, 2003
- 13) Yamao T, Kai S, Kazami K, et al: Tumor marker CEA, CA 19-9 and CA 125 in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. Jpn J Clin Oncol 29: 550-555, 1999
- 14) Nagai E, Ueyama T, Yao T, et al: Hepatoid adenocarcinoma of a stomach: a clinicopathologic and immunohistologic analysis. Cancer 72: 1827-1835, 1993

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

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

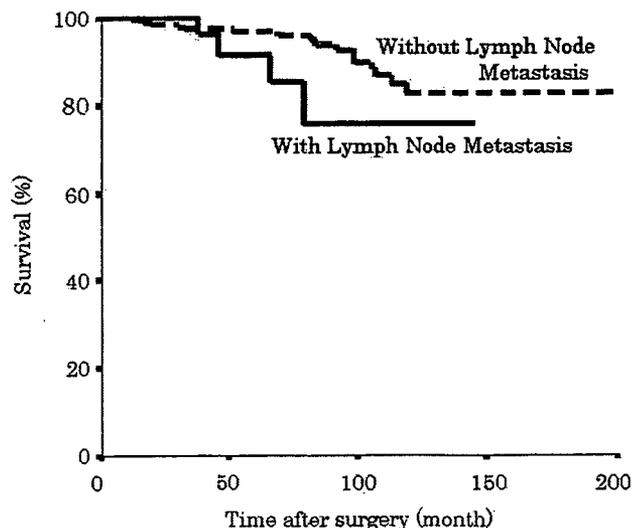


FIGURE 1. Survival curves for patients with and without lymph node metastasis. There was no statistical difference between them.

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 electrosurgical 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.

—症例報告—

早期胃癌に合併した粘膜下腫瘍型

胃 hamartomatous inverted polyp の 1 例

平 崎 照 士¹⁾²⁾ 谷 水 正 人 那 須 淳一郎
片 岡 淳 朗²⁾ 松 原 稔 鈴 木 誠 祐¹⁾

要旨：症例は39歳，女性。内視鏡検査で胃体下部前壁に4cm大の陥凹性病変を，体上部小彎に2cm大の粘膜下腫瘍を認めた。粘膜下腫瘍は超音波内視鏡では細脈管様の無エコー像がみられ，迷入腺が疑われた。幽門側胃切除を施行し，陥凹性病変は印環細胞癌と，粘膜下腫瘍は hamartomatous inverted polyp (HIP) と診断された。HIP はまれな疾患であるが，胃粘膜下腫瘍の鑑別診断において考慮する必要があると思われた。

索引用語： hamartomatous inverted polyp, 胃粘膜下腫瘍, 超音波内視鏡検査

緒 言

胃の hamartomatous inverted polyp (以下 HIP) は粘膜固有層および粘膜下層に限局的に大小の嚢胞状に拡張した腺管構造と粘膜筋板に連なった平滑筋束が樹枝状に増殖した病変である¹⁾²⁾。胃 HIP はこれまでさまざまな画像所見が報告されているが，診断が困難な疾患とされている³⁾。今回われわれは早期胃癌に併存し，迷入腺と鑑別困難であった粘膜下腫瘍型 HIP の1例を経験したので報告する。

1 症 例

患者：39歳，女性。

主訴：食欲不振・全身倦怠感。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成15年10月，健康診断目的で近医において上部消化管内視鏡を施行したところ，胃体下部前壁に陥凹性病変を指摘され，精査加療目的にて入院となった。

入院時現症：血圧120/62mmHg，脈拍68/min，整，聴診上心肺に異常なし。眼瞼，眼球結膜に貧血，黄染なし。表在リンパ節触知せず。肝・脾腫

はなく，四肢に浮腫を認めなかった。

入院時検査成績：軽度の貧血を認める以外異常を認めなかった (Table 1)。

消化管内視鏡検査：上部消化管内視鏡では胃体下部前壁から胃角にかけて4cm大の浅い発赤調の陥凹性病変を認めた (Figure 1)。胃体上部小彎には2cm大の正常粘膜に覆われた扁平な粘膜下腫瘍を認めた (Figure 2, 3)。

生検所見：陥凹性病変からの生検組織には signet ring cell を認め印環細胞癌と診断された。粘膜下腫瘍からの生検組織は正常の胃粘膜のみが採取されていて，診断には至らなかった。

超音波内視鏡検査：粘膜下腫瘍様病変に対して超音波内視鏡検査を施行した。低エコーの腫瘍が第2～3層にかけて存在しており，内部に細い脈管と思われる無エコーの集合を認めた。第4層は正常に保たれていた (Figure 4)。これらの所見より粘膜下腫瘍については迷入腺が疑われた。

腹部CT検査所見：腹腔内リンパ節腫大や明らかな遠隔転移等の異常所見は認めなかった。以上の所見から体部前壁の胃癌 (深達度 m) と粘膜下腫瘍 (迷入腺) と診断した。胃癌については T1,

1) 住友別子病院第2内科

2) 四国がんセンター内視鏡科