

Current Organ Topics:

Upper G. I. Cancer
食道・胃癌

II. 胃癌

2. 胃癌術後補助療法の新たな展開

伊藤 誠二^{*1}, 箕子三津留^{*2} (^{*1}愛知県がんセンター中央
病院消化器外科 ^{*2}兵庫医科大学外科)

[Jpn J Cancer Chemother 35(9):1509-1511, September, 2008]

緒言

胃癌の治療は、所属リンパ節郭清を含む胃切除術がその中心ではあるが、ある程度進行した症例では術後の再発も稀ではなく、有効な術後補助療法への期待は大きい。胃癌術後補助療法は、近年報告された種々の大規模第Ⅲ相比較臨床試験の結果によって、大きく様変わりをしており、本稿では、胃癌術後補助療法の歴史と、現在の標準治療、今後の治療開発等について概説する。

1. 胃癌補助療法の歴史

わが国では、1960年代より、胃癌術後補助療法に関する長い研究の歴史があり、MMCや経口フッ化ピリミジン製剤を中心とした補助化学療法が行われてきたが、研究の方法論、サンプルサイズの問題、解析の信頼性等、種々の問題を抱えていた。1980年代の終わり頃から、改めて手術単独群をコントロールに置き、十分なサンプルサイズをもったJCOG8801 study¹⁾が行われた結果、補助化学療法の有効性は証明されず、その後、わが国では再び手術単独群をコントロールとした臨床試験へと回帰するかたちとなった。海外においても、5-FU baseの種々のregime²⁻⁴⁾が検討され、Meta-analysisでは補助化学療法の有効性が示唆された⁵⁾ものの、単独の臨床試験で補助化学療法の有効性を示した報告はほとんどなかった。

2. 現在の標準治療とその根拠

1) 欧米における標準治療とその評価

2001年にMacdonaldらによって報告されたINT-0116研究⁶⁾は、胃癌治癒切除症例に対し、手術単独をコントロールとして、術後の5-FU/LV+放射線療法の効果を検証するもので、手術単独群の3年生存率41%に対し、放射線化学療法(CRT)群50%(HR 0.74; p=0.005)と有意な予後改善効果を認めた。一方、欧州においては、同じく手術単独をコントロールとして、ECF術前3コース術後3コースの周術期化学療法の効果を検証するMAGIC Trial⁷⁾の結果、手術単独群の5年生存率23.0%に対し、周術期治療群36.3%(HR 0.75; p=0.009)と有意な予後改善効果を認めた。

このように、欧米においては相次いで補助療法の有効

性が示されたが、わが国においては、JCOG8801に続いて、漿膜浸潤陰性症例を対象とし、手術単独群をコントロールとして、術後のMMC+5-FU+Ara-C+経口FU剤16か月間の有効性を検証したJCOG9206-1⁸⁾、漿膜浸潤陽性症例を対象とし、手術単独をコントロールとして、CDDP腹腔内投与と術後の5-FU/CDDP+UFT12か月の有効性を検証したJCOG9206-2⁹⁾のいずれにおいても、補助療法の有効性は示されなかった。

欧米とわが国との相違は、放射線療法の追加や術前化学療法など、治療戦略の差もあるが、その根底にある手術精度の差に注意する必要がある。INT-0116では、protocol上はD2郭清が推奨されていたにもかかわらず、実際にD2郭清が行われた症例は10%に過ぎず、半数以上の症例ではD0の郭清しか行われていなかった。これを反映して、手術単独群の再発形式はLocalが29%、Regionalが72%と極めて高く、これらの局所領域の再発が、CRTの追加により、それぞれ19%、65%と抑制されている。通常、わが国におけるD2郭清を伴う胃癌手術後には再発の約半数が腹膜に発生し、局所および領域リンパ節への再発は、1/4程度であることから、INT-0116研究は、手術による局所コントロールの不足をCRTにより補った結果と考えられることができる。INT-0116の層別解析でD2郭清群では手術単独群とCRT群の生存曲線はほぼ重なっていたこと、INT-0116研究のCRT群と、腫瘍の局在・深さの分布がほぼ同等のJCOG9206-2の成績と比較では、D2郭清が行われたJCOG9206-2の生存成績がはるかに勝っていること、などから、少なくともD2郭清を伴う胃切除術を安全に行うわが国においては、D2郭清を伴う胃切除術を、D0/1郭清+CRTで置き換えることはできないとみなされた。

MAGIC Trialにおいても、D2郭清が行われた症例は全体の約半数程度で、ほぼ全例にD2以上の郭清が行われているわが国での臨床試験とは手術の精度が異なる。本試験は術前からの登録であり、手術単独群のなかでの治癒切除例の生存成績が示されていないため、単純

な比較は困難であるが、JCOG9206-2とはほぼ同様な深達度分布であり、それに対して手術単独群の5年生存率は極めて低く、この結果をそのままわが国に導入することはできないとみなされた。

2) わが国における標準治療

このようななかで、昨年、わが国における手術単独をコントロールとした術後補助化学療法の臨床試験の結果が相次いで報告された。N-SAS-GC¹⁰⁾はpT2/pN1-2の症例を対象とし、手術単独をコントロールとして、UFT 360 mg/m²/day 5日間投与と2日間休薬を16か月間行う補助化学療法の有効性を検証するもので、症例集積が十分に進まず、合計190例の小規模な研究となったが、手術単独群の5年生存率73%に対し、補助治療群で86% (HR 0.48; p=0.003) と極めて高い有意性をもって補助化学療法の有効性が示された。

続いて報告されたACTS-GC¹¹⁾は、stage II/III (t1を除く)の胃癌根治切除症例を対象とし、手術単独をコントロールとして、S-1 80~120 mg/dayの4週投薬2週休薬を1年間行う補助化学療法の有効性を検証するもので、日本全国で1,000例以上の症例を集積する大規模比較試験である。中間解析において、protocol上規定された基準には及ばなかったものの、p=0.0016とS-1投与群が有意に良好な生存率を示し、無再発生存率においてもそれ以上に大きな差を認め、ベース流予測確率なども考慮して、試験治療は有効であると判断した効果安全性評価委員会の勧告を経て、試験の早期中止と現時点での予後データに基づいた解析結果の公表が決定された。この結果を踏まえて、2008年2月には、胃癌術後補助化学療法がstage II、III胃癌術後の標準治療となることが胃癌治療ガイドラインの速報版として、日本胃癌学会から公表されている。以上の結果から、現時点での標準治療は、米国においては、術後CRT、欧州においては周術期のECF、日本ではD2郭清を伴う胃切除と術後のS-1がそれぞれ標準治療と位置づけられている。

3. 今後の展開

1) 新たな全身補助化学療法 regime の開発

ACTS-GCの結果、D2郭清を伴う胃癌術後補助化学療法にS-1を1年間投与することで、約10%の生存率の向上が得られることがわかった。今後の胃癌術後補助化学療法の展開として、stage II症例に対しては、手術単独でもかなりの治療成績が得られていること、諸外国での他癌腫に対する補助療法では、6か月の治療期間が多いことから、S-1による治療期間の短縮や、より患者への負担の少ないregimeの開発は検討に値する。stage III以上の症例に対しては、更なる治療成績の向上を求めて、様々なcombination therapyを検討する必要がある。現在、

漿膜浸潤陽性胃癌根治手術後の患者を対象として、術後補助化学療法としての、フッ化ピリミジン単独に対するPaclitaxel→フッ化ピリミジン逐次併用の生存期間に関する効果を検証するSAMIT trial¹²⁾が症例集積中であり、数年以内には結果が明らかとなる予定である。この他にも、国内ではS-1+CDDP併用術後補助化学療法のfeasibility試験、S-1+docetaxel併用術後補助化学療法のphase II試験などが行われており、今後、これらのregimeによるS-1単剤治療との比較試験が行われることになるであろう。

2) 放射線化学療法の評価

前述のごとく、わが国においては、精度が高いD2郭清が比較的安全に行われることから、D0/1手術+CRTは標準治療とみなされていないが、CRTがD2郭清を伴う胃切除術後の補助療法として有効かどうか、という疑問は残る。Kimら¹³⁾はD2郭清+術後のCRTを行った症例と手術単独群とをretrospectiveに比較し、その有効性を示唆しているが、あくまでもretrospectiveな検討であり、また、ステージ別の治療成績ではACTS-GCのそれにかなり劣っていることから、ACTS-GCにより標準治療の地位を確立した、D2郭清+術後補助化学療法に対して、CRTが有効であるか否か、は大いに疑問である。現在、彼らの施設では、D2手術+capecitabine/CDDPの術後補助療法に放射線療法を付加する比較試験が行われており、その結果を待ちたい。

3) 腹腔内化学療法の評価

Kangら¹⁴⁾は、最近、術後のCDDP腹腔内投与+術後のMMC早期投与+CDDP静注投与+doxifluridine長期投与(iccMFP)が、コントロールであるMMC+doxifluridine短期投与(Mf)よりも有意に生存成績を改善したことを報告し、同時に報告されたCDDP静注投与+doxifluridine長期投与(MFP)とコントロールであるMMC+doxifluridine短期投与(Mf)との比較¹⁵⁾が有意ではなかったことと併せて、MMC早期投与とCDDP静注投与の有効性を主張している。わが国においても、早期投与にこだわりを持ち術日から治療を開始する試験は数多く行われてきたが、結局有効性を証明した試験はない。今回のACTS-GCやINT-0116試験の結果を見ると、有効な治療であれば、術後6~8週に治療を開始しても効果を認め、術当日などの早期治療がコンプライアンスを悪くするならばむしろ逆効果といえるであろう。実際、過去のJCOG9206-2においてCDDPの術直後の腹腔内化学療法が検討されたが、前述のごとく、その成績は手術単独と全く変わらず、その後は大規模な比較試験では腹腔内化学療法の評価は行われていない。この試験での治療のコンプライアンスは40%未満と不良

であった。一方で、小規模な臨床研究における薬物動態の検討¹⁶⁾では、タキサン系薬剤の腹腔内投与に適した特性が指摘されており、CDDPに比べて安全で術後早期におけるコンプライアンスも高いことが予想され、今後、検討の余地があると思われる。

おわりに

胃癌補助療法は、手術単独群をおいた比較試験によって補助療法の意義を検証する段階から、より有効な補助療法を開発する段階に入った。補助療法の効果を評価するためには、正しい rationale に基づいた、適切なサンプルサイズの大規模臨床比較試験を行うことが不可欠であり、抗腫瘍効果の高い regime を導入することはもちろんであるが、手術の精度や補助療法のコンプライアンスも考慮して開発を進めることが重要であろう。

文 献

- 1) Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, et al: Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomized trial. *Gastric Cancer Surgical Study Group. Lancet* 354 (9175): 273-277, 1999.
- 2) Higgins GA, Amadeo JH, Smith DE, et al: Efficacy of prolonged intermittent therapy with combined 5-FU and methyl-CCNU following resection for gastric carcinoma. A Veterans Administration Surgical Oncology Group report. *Cancer* 52(6): 1105-1112, 1983.
- 3) Engstrom PF, Lavin PT, Douglass HO, Jr., et al: Postoperative adjuvant 5-fluorouracil plus methyl-CCNU therapy for gastric cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group study (EST 3275). *Cancer* 55(9): 1868-1873, 1985.
- 4) Coombes RC, Schein PS, Chilvers CE, et al: A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 8(8): 1362-1369, 1990.
- 5) Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 11(8): 1441-1447, 1993.
- 6) Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345(10): 725-730, 2001.
- 7) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355(1): 11-20, 2006.
- 8) Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, et al: Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol* 21(12): 2282-2287, 2003.
- 9) Miyashiro I, Furukawa H, Sasako M, et al: No survival benefit with adjuvant chemotherapy for serosa-positive gastric cancer: Randomized trial of adjuvant chemotherapy with cisplatin followed by oral fluorouracil in serosa-positive gastric cancer. Japan Clinical Oncology Group 9206-2. Presented at the 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium, Hollywood, FL, January 27-29, 2005. Abstract 2005.
- 10) Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, et al: Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 94(12): 1468-1476, 2007.
- 11) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357(18): 1810-1820, 2007.
- 12) Tsuburaya A, Sakamoto J, Morita S, et al: A randomized phase III trial of post-operative adjuvant oral fluoropyrimidine versus sequential paclitaxel/oral fluoropyrimidine; and UFT versus S1 for T3/T4 gastric carcinoma: the Stomach Cancer Adjuvant Multi-institutional Trial Group (Samit) Trial. *Jpn J Clin Oncol* 35(11): 672-675, 2005.
- 13) Kim S, Lim DH, Lee J, et al: An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(5): 1279-1285, 2005.
- 14) Kang Y, Chang H, Zang D, et al: Postoperative adjuvant chemotherapy for grossly serosa-positive advanced gastric cancer: A randomized phase III trial of intraperitoneal cisplatin and early mitomycin-C plus long-term doxifluridine plus cisplatin (iceMFP) versus mitomycin-C plus short-term doxifluridine (Mf) (AMC 0101) (NCT00296322). *J Clin Oncol* 26 (May 20 suppl; abstr) LBA4511, 2008.
- 15) Chang H, Kang Y, Min Y, et al: A randomized phase III trial comparing mitomycin-C plus short-term doxifluridine (Mf) versus mitomycin-C plus long-term doxifluridine plus cisplatin (MFP) after curative resection of advanced gastric cancer (AMC 0201) (NCT00296335). *J Clin Oncol* 26 (May 20 suppl; abstr) 4531, 2008.
- 16) Kodera Y, Ito Y, Ito S, et al: Intraperitoneal paclitaxel: a possible impact of regional delivery for prevention of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 54(75): 960-963, 2007.

胃がん

長 晴彦* 吉川貴己* 円谷 彰*

はじめに

ここ数年の間に日本で行われた胃がんの手術、化学療法に関する臨床試験は標準治療の確立に大きく貢献した。しかしながら、ほとんどの試験では年齢上限が設定されており、特に80歳以上は除外されている。高齢者にも、標準治療を適用すべきか、それとも低侵襲な治療を模索すべきか、それを決定するためにはgeriatric oncology(老年腫瘍学)の理解とそれに基づく評価が必要である。本稿では、胃がん患者の中でも2008年4月以降保険制度の変更により新たな負担が生じる後期高齢者(75歳以上)に焦点を当て、リスクベネフィットの観点から、現在わが国で行うべき治療について考察する。

1. 高齢者胃がんの統計と老年病学

わが国の胃がん罹患率は加齢とともに上昇するため高齢者の占める割合は年々増加し、2001年度の後期高齢者罹患数は45,000人に達している¹⁾。日本人の平均余命は75歳男性で11.3年、75歳女性で15.0年と比較的長く、年齢だけで治療を手控える要因とはならないが、がんによる合併症やイベントをきたす時期が、余命を大きく上回る場合には介入の意義が問われる。一方、高齢者のリスクを評価する場合は、余命以外にも併存疾患、脆弱性、臓器機能、認知能、運動能など、項目は多岐に渡る。National Comprehensive Cancer Network (NCCN)は、高齢者のがん治療を適切に行うことを目的とし、ガイドラインを作成している²⁾。この中で、網羅的な評価(comprehensive geriatric assessment: CGA)を提唱し、方針決定の基準として用いている。ただし、CGAは項目が多く、明確な線引きもないため、まずスクリーニングとして簡便なスコア(高齢者脆弱性調査票: VES-13)³⁾

* 神奈川県立がんセンター消化器外科

で、高齢者をリスクに応じて振り分ける方法もある。VES-13は問診が中心であり、詳細については原著を参照されたい。治療選択アルゴリズムの一例を図1に示す⁴⁾。

2. 手術適応

高齢者胃がん症例の手術に関するエビデンスは少ない。一般的な原則を当てはめれば、前述のCGAで治療に耐えうると判断されれば若年者と同様の治療を行って差し支えないと考えられる。しかし、大腸がんや肺がん領域では高齢者に対し低侵襲の手術(腹腔鏡・胸腔鏡手術や縮小切除)により得られるベネフィットが多いと考えられている⁵⁾ため、胃がん領域でも治療効果に直接影響を与えない(再発が増えない)と考えられる範囲であれば低侵襲治療を考慮する。

1) 早期胃がん

胃癌治療ガイドライン⁶⁾では、N(+)例では定型手術(胃切除+D2郭清)、N(-)と思われる症例は縮小手術を原則としており、高齢者でもこれに準ずる。大網温存や網膜温存は郭清効果にあまり影響せず、むしろ癒着予防などのメリットが期待できるため積極的に選択してよいと考えられる。腹腔鏡補助下切除は、胃がん領域ではまだ効果・安全性ともに確立していないため「臨床研究」の範疇だが、大腸がん領域では国内のガイドラインもすでに外科標準治療の1つと位置付けている。高齢者に対する腹腔鏡下大腸切除術の利点として、合併症が少ない、短期QOLが改善される、などが報告されている⁷⁾。胃がんでも手術の進歩は目覚ましく、急速に普及していることから、高齢者にも有望な治療として導入し、効果・安全性が早期に確認されることが期待される。

2) 進行胃がん

リンパ節郭清については、日本臨床腫瘍学研究

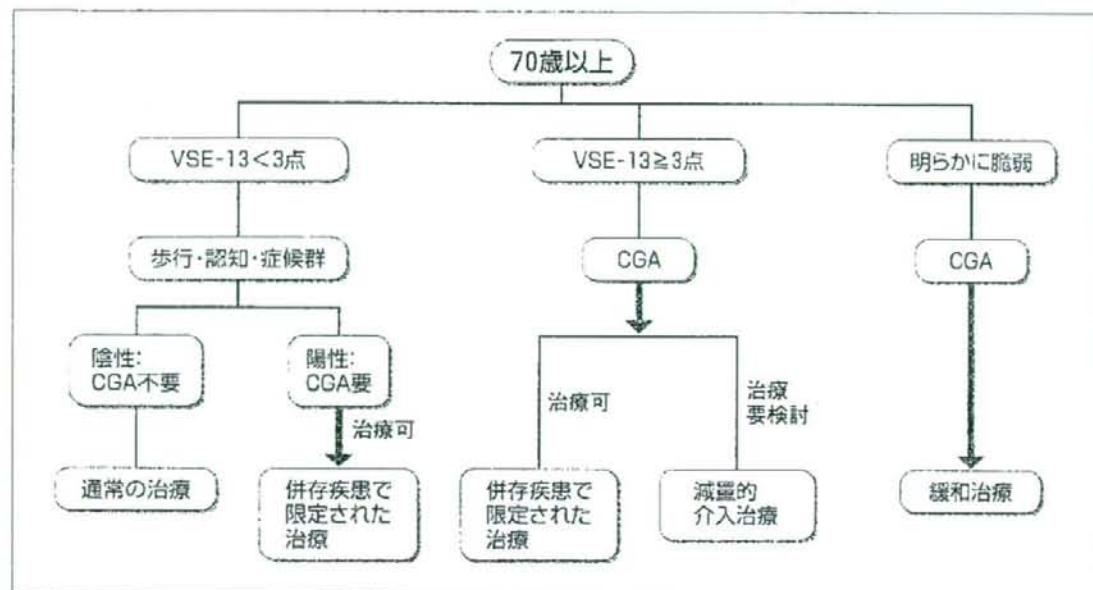


図1 治療選択アルゴリズムの一例(Rodin MB, Mohile SG. J Clin Oncol 25:1963-1944, 2007を参考に作図)

ループ(JCOG)で行ったJCOG9501試験で3群リンパ節郭清(D3)の効果が否定されたことにより、進行胃がんに対する標準治療は2群リンパ節郭清(D2)と位置づけられている。JCOG9501試験におけるD2群の合併症発生率は20.9%、治療関連死は0.8%であった⁶⁾。しかしながら、適格条件を75歳以下としていたため、後期高齢者におけるデータはない。Koderaら⁷⁾は、同試験において、65歳以上では有意に手術合併症が増加したと報告している。75歳以上では合併症や手術死亡がさらに増える可能性も考えられる。しかし、現時点では、郭清範囲を縮小することにより得られるベネフィットが、再発のリスクを上回るという根拠はない。CGAで問題がない場合はD2を考慮し、リスクがある場合にはさらに詳細なリスク評価を行って、リスク/ベネフィットを検討することが望ましい。

3) 手術リスク評価法

CGAで治療に耐え得ると判断され、手術を考慮する場合には、疾患特異的・治療特異的な評価を行う必要がある。臓器評価についても、CGAで用

いられる問診や質問票ではなく、画像診断や血液検査の結果などから総合的に判断する。当科では、2006年度よりEBMデータベース(UpToDate)に基づいて併存疾患評価を行い、予想される術後期のmortalityを数値化し、治療方針の決定に役立てている。表1に一部を示す。手術関連死亡が高いと予想される場合は、手術以外の治療を選択するか、予想される合併症に十分対応可能な施設への転院も考慮する。

3. 化学療法の適応

抗がん剤の主な代謝・排泄経路は腎臓と肝臓だが、高齢者では肝機能はほとんど影響を受けないとされている⁸⁾。一方、腎機能は加齢により低下するため、特に腎排泄の薬剤では薬物の蓄積とそれによる毒性の増強が懸念されるが、高齢者における抗がん剤の薬物動態に関するデータは少ない。International Society of Geriatric Oncology (SIOG)は腎機能の低下した高齢者における抗がん剤投与量に関する推奨を行っている⁹⁾ので、リ

表1 神奈川県立がんセンター消化器外科における手術リスク評価法の一部

心血管リスク：r-Goldman cardiac risk index		肺リスク：Arozullah's indices
1. 術式(腹腔内)		手術タイプ(上腹部)：14点
2. IHDの既往		準緊急(禁煙2週未満)：6点
3. 心不全の既往		アルブミン3mg/dL未満：9点
4. 脳血管障害の既往		BUN30mg/dL未満：8点
5. インシュリン治療中		PS 1-2：7点
6. 血清Cr>2mg/dL		COPD：6点
		年齢 ≥ 70歳：6点
		60-69歳：4点

risk	判定項目	手術関連死亡
年齢別死亡率	75歳以下, 76歳以上	<0.5%, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5
心血管リスク	1項目, 2項目, 3項目以上	<0.3%, 2.4, 3.6
呼吸器リスク	~10, ~19, ~27, ~40, 41~	<0.6%, 0.8, 1.2, 2.2, 4.9
肝硬変	なし, Child A, B	<0.5%, 2, 6
total		致命的リスク：()%*

*：致命的リスクは各併存疾患によるmortalityの合計で算出するため、maxでのリスクであり、overlapは考慮していない。

スクがある症例で減量を考慮する場合はこれに従う。一方、CGAでリスクがなく、腎機能に問題がなければ、高齢者でも原則として減量は必要ないと考えられる。

1) 術後補助化学療法

Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer (ACTS-GC)¹¹⁾の結果を受け、現在stage II (T1を除く)、stage IIIでは、術後TS-1の1年間内服が標準治療と考えられている。SIOGの推奨の中にTS-1に関する記載はないが、TS-1の配合成分であるギメラシルは腎排泄であり、腎機能低下例では排泄抑制によってDPD阻害が増強され、骨髄抑制などの発現頻度が高くなることが予想される。クレアチニンクリアランス(CCr)30ml/min未満では投与を中止し、CCr30~50ml/minでは1段階以上減量して投与する必要がある¹²⁾。

2) 高度進行・再発胃癌に対する化学療法

主に4つの系統の薬剤(フル化ピリミジン系、

シスプラチン、タキサン系、イリノテカン)がkey drugとして用いられてきたが、日本で行われた2つの第III相試験(JCOG9912試験¹³⁾、SPIRITS trial¹⁴⁾)の結果から、現在わが国における高度進行・再発胃癌に対する治療の第一選択は、TS-1/CDDP併用療法と位置づけられている。本治療法はTS-1に加え腎毒性の強いCDDPを含むため、入院でのhydrationを必要とする。また、SIOGの推奨では、CDDPは単独投与の際、CCrが60ml/min以下で減量するよう示唆している。TS-1/CDDP併用療法では、ギメラシル蓄積の問題もある。CCr60ml/min未満では投与を中止し、CCr60~80ml/minでは1段階減量などの慎重投与が必要である。CCr推定値の算出にはCockcroft-Gault式がよく用いられるが、特に高齢の痩せた女性では実際よりも低い値が出やすいため、実測値を求める必要がある。また、SIOGはイリノテカンについてはCCr<40ml/minで減量、タキサン系は原

則減量の必要なしとしていて、この2系統は高齢者には比較的使用しやすいと考えられる。

4. 今後の展望

後期高齢者胃がん患者の治療を一律に論ずることは難しいが、テーラーメイド医療実現への道は遠く、現在得られるエビデンスから治療を選択する以外の方法はない。今後は高齢者を除外しない臨床試験が行われ、その結果に基づき高齢者に適した治療が開発されるよう期待したい。

— < 文 献 > —

- 1) 厚生労働省hp：平成18年度簡易生命表<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life08/01.html>
- 2) NCCN clinical practice oncology：Senior adult oncology<http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/senior.pdf>
- 3) Saliba D, Elliot M, Rubenstein LZ, et al. The vulnerable elders survey：a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 49：1691-1699, 2001.
- 4) Rodin MB, Mohile SG. A practical assessment in oncology. *J Clin Oncol* 25：1963-1944, 2007.
- 5) Audisio RA, Zbar AP, Jaklitsch MT. Surgical management of oncogeriatric patients. *J Clin Oncol* 25：1924-1929, 2007.
- 6) 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン. 第2版. 東京：金原出版；2004.
- 7) The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 350：2050-2059, 2004.
- 8) Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery：morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy. *Japan Clinical Oncology Group Study 9501. J Clin Oncol* 22：2767-2773, 2004.
- 9) Kodera Y, Sasako M, Yamamoto S, et al. Identification of risk factors for the development of complications following extended and superextended lymphadenectomies for gastric cancer. *Brit J Surg* 92：1103-1109, 2005.
- 10) Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 43：14-34, 2007.
- 11) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357：1810-1820, 2007.
- 12) Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, et al. Analysis of risk factors for severe adverse effects of oral 5-fluorouracil S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 10：129-134, 2007.
- 13) Boku N, Yamamoto S, Shirao K, et al. Randomized phase II study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *Proc ASCO #LBA4513*, 2007.
- 14) Narahara H, Koizumi W, Hara T, et al. Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 + cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial) SPIRITS：S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer. *Proc ASCO #4514*, 2007.

胃：「術前化学療法後の手術に対する 注意事項について」

梨本 篤 (新潟県立がんセンター新潟病院外科)：難渋した症例だけではないのですが、術前化学療法後の手術ということで供覧します。進行胃癌に対して downstaging を目指して、術前化学療法 (NAC) を行っています。

1993 年からは MTX + FLP 療法 (MFLP) を 59 例に施行しており、2001 年からは外来加療が可能な TS-1 + シスプラチン (CDDP) を行っています。今回は術前化学療法後の手術に対する注意事項に対して検討を加えました。

MFLP 療法です (図 2)。day 1 から day 8 まで、5FU と Leucovorin を連日投与、MTX ならびに CDDP を day 1 と day 8 に投与する治療法です。奏効率は 54.2%、とくに 2 型、3 型に奏効が多いという結果でした (表 9)。また、部位別にはリンパ節によく効いて、65.3% の奏効率を得ています。切除例の遠隔成績ですが、MST が約 1 年、5 生率が 21.1% でした (図 3)。また、奏効例は MST が 471 日、5 生率が 24.4%、

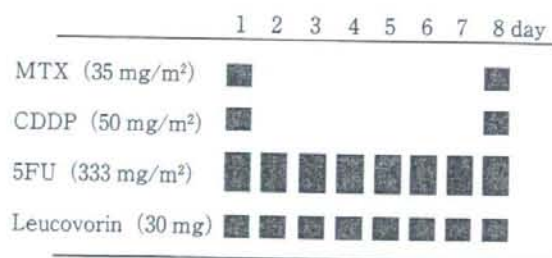


図 2 MFLP Therapy

また、治癒切除症例の MST は 484 日、5 生率が 30.9% でした (図 4)。

次に TS-1 と CDDP ですが、外来で投与するというのを念頭においていましたので、COOP の量が 50 mg/m² と少なくなっています (図 5)。奏効率は全体で 62.5%、とくにリンパ節には 75.7% と高率に奏効します (表 10)。

全体の遠隔成績は、MST は約 2 年弱、今は 4 生率までなのですが 30.6% です (図 6)。とくに切除例だけの 93 例ですと、MST が 41.8 カ月、4 生率が 38.4% です。これを多変量解析すると、治癒切除例、PS の良い症例ならびに奏効例が予後因子に残ってきます (表 11)。術後合併症は、いろいろ工夫もしてかなり低率に収まっていると思います。全体で 13.3% です (表 12)。

NAC 後の手術時期です。ゴールデンタイムというものがありますが、終わってから 3~4 週間が一番いいのではないかと考えています。とくにこの頃は、正常組織は回復しますが、腫瘍組織が再増殖しない時期と考えています。奏

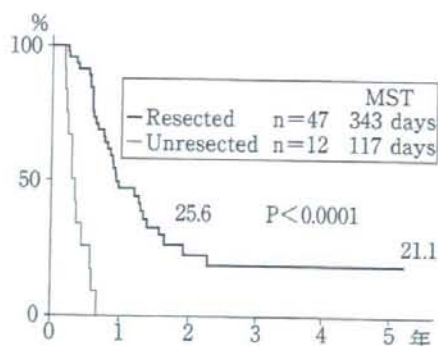


図 3 SURVIVAL

表 9 RESPONSE RATE AFTER MFLP — Target site and Gross type —

Gross	primary	No.16 LN	H	P	Total
type 1	50.0% (1/2)	50.0% (1/2)	0.0% (0/1)	0.0% (0/0)	50.0% (1/2)
type 2	61.5% (8/13)	66.7% (8/12)	0.0% (0/4)	0.0% (0/2)	61.5% (8/13)
type 3	51.9% (14/27)	73.9% (17/23)	44.4% (4/9)	33.3% (1/3)	61.5% (16/26)
type 4	41.2% (7/17)	53.8% (7/13)	50.0% (1/2)	18.2% (2/11)	38.9% (7/18)
total	50.8% (30/59)	65.3% (32/49)	31.3% (5/16)	20.0% (3/15)	54.2% (32/59)

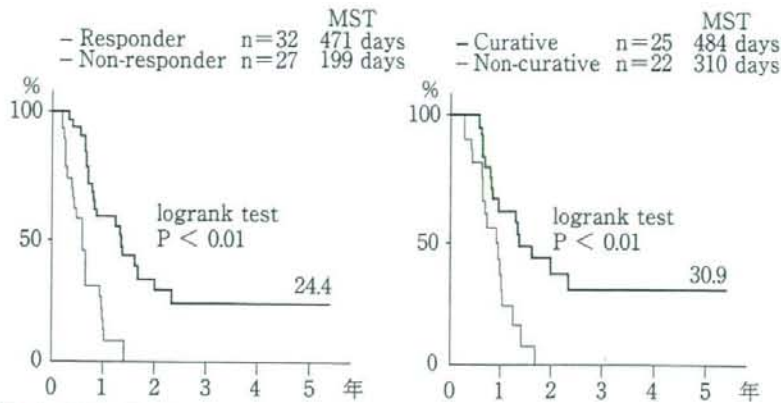


図 4 SURVIVAL

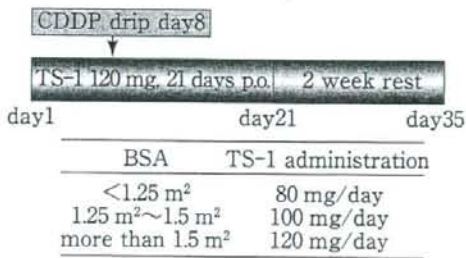


図 5 TS-1 + CDDP Therapy

表 10 Response

	No of cases	CR	PR	NC	PD	RR (%)
overall	120	1	74	42	3	62.5
primary	120	2	72	45	1	61.7
metastatic focus						
LN	74	4	52	18	0	75.7
liver	7	1	1	5	0	28.6
peritoneum	*21	0	5	14	2	23.8
others	**4	0	0	3	1	0.0

**lung and pleura, ovaryx3

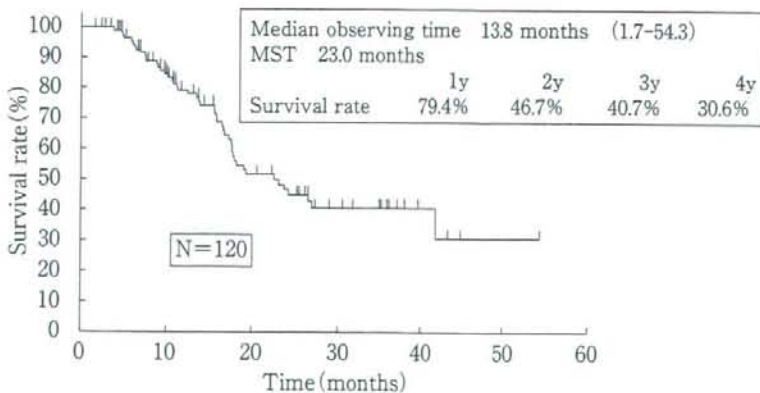


図 6 Overall Survival

表 11 MULTIVARIATE ANALYSIS — Cox Proportional Hazard Model —

Variables	Hazard ratio	95% confidence limits	P-value
fH (0 / 1)	6.308	(2.145-18.553)	0.0008
Curability (A,B / C)	3.608	(1.610-8.085)	0.0018
PS (0 / 1,2)	2.856	(1.308-6.234)	0.0084
Response (CR,PR / NC,PD)	2.585	(1.155-5.787)	0.0209

Resected cases N=93

SAS Ver.8.2, Score method

表 12 術後合併症

	延べ例数
肺炎	7
イレウス	3
縫合不全	2
腹腔内膿瘍	1
肺炎	1
MRSA 創感染	1
膀胱炎	1
带状疱疹	1
出血性 shock	1

術後合併症発生率 13.3%

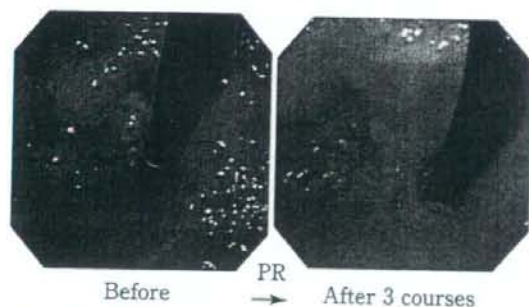


図 8 Endoscopy

効例では、腫瘍があった場所が退縮して浮腫になってくることで、切除ラインがわかりやすいことを経験しています。1カ月以上間隔を空けると、浮腫になっていた場所が線維化して、剥離がしにくくなります。

ビデオにて症例を供覧します。67歳女性です。Fornix にかなり大きな2型の腫瘍があり

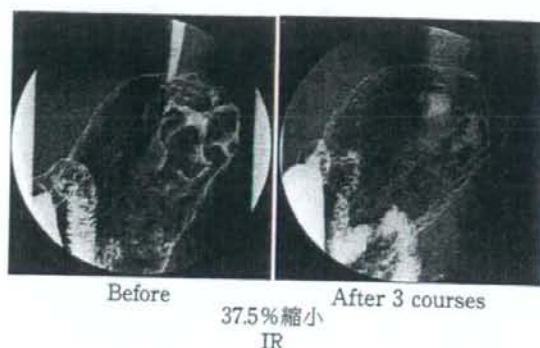


図 7 Upper GI series

ます。3クール施行して、縮小率37.5%ということで、かなり縮小していることがわかります(図7)。内視鏡像では、クレーターが浅くなつて、周堤が低くなっています(図8)。

CTでは、原発巣にリンパ節も巻き込まれており、直接脾門部に侵潤しているかなり大きな腫瘍があります(図9)。NAC後は81.8%の縮小で、非常によく効いたと思います。脾門部の腫瘍が縮小しているのがわかります。

まず、右の胃大網静脈の操作ですが、この症例はよく効いたということもありますが、剥離ラインがわかりやすくなっていました。しかし、操作するたびにoozingといいますか、どこから出てくるかわからないような、じわっと浮いてくるような出血が常にあるというのが化学療法後の特徴かと思います。

次に小彎側に移って、右の胃動脈の周囲です。胃の手術では、主要の血管は二重結紮ならびに刺入結紮を原則にしてやっています。今 No.12a

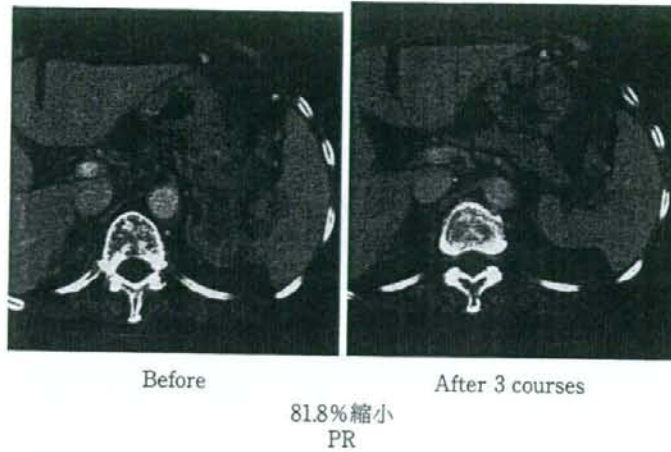


図9 Abdominal CT

の郭清を追加しているところです。とくにそれほど血管を痛めたわけではないのですが、oozingが非常に多いので、リンパ管や血管の多いところはできるだけ結紮していくという方針にしています。当院では電気メスを多用しますが、LCSも使用します。

No.9リンパ節からNo.11リンパ節のほうに向かって郭清しますが、郭清するラインが非常にわかりやすくなっています。2群以上のリンパ節はできるだけ術中に分けておき、できるだけ正確に分類できるようにしています。

これは左の胃静脈を結紮するところです。先ほどのビデオですと、LigaSure AtlasやLCSで処理できるのかもしれませんが。

2群のリンパ節を持ち上げながら、左動脈の周囲を郭清します。このように脈管をしっかり出して処理するのがもっとも安全かと思います。このような操作をするだけでもoozingが起きています。

膵臓の尾部と脾臓の脾門部と原発巣が一塊になっていて剥離できないのがわかりまして、この段階でPSTに術式を変更しました。No.11リンパ節のほうの追加郭清を行います。常にこのように濡れている視野になってしまい、なかなかdry fieldにならないのが化療後の特徴か

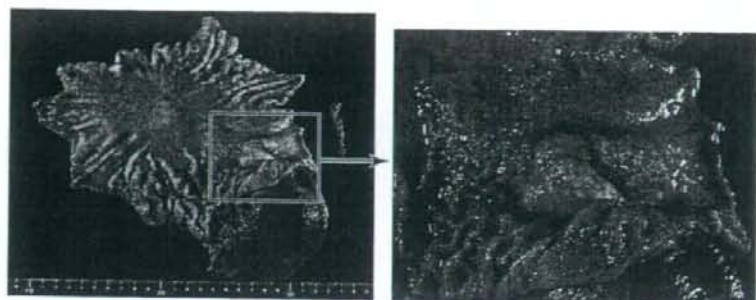
と思います。

横隔膜脚の手前からNo.11リンパ節にかけての組織を取っていますが、ここには転移がなかったと思います。脾動脈にテーピングして、これを切離します。これも二重結紮しますが、必ず太い血管を刺入結紮しています。

あとは細かな血管を処理してから膵臓を切ります。残るほうは長鉗子ではさみます。膵は一気に切ってしまう、膵管を処理してfish mouthに閉じるというやり方です。取った後で少し追加郭清しています。この症例はその後No.16リンパ節も郭清しています。

これが取った胃です(図10)。原発巣自体はかなりよく効いており、クレーターがはっきりわからなくなっているという状況でした。最終的には3型の48mm×40mmの腫瘍で、他臓器に直接浸潤しており、リンパ節転移は組織学的には3個でしたが、他の計6個には化療前には転移があったような名残があったということです。進行度はIVです。手術時間は、ビデオを撮ったこともあるのですが、4時間40分で、出血量860ml、術後16日目に退院になっています。

2例目は58歳男性です。タール便で発症して、ヘモグロビンが7.3/dlまで下がりました。前庭



Type 3, 48×40 mm, por1 with lymphoid stroma, SI (spleen), N2 (3/63), H0, P0, CY0, ly3, v2, PM-, DM-, Stage IIIB, Curative B
 Histological effect of chemotherapy: Grade 1a
 Fibrosis without viable cancer cells: No.1 (2/2), No.2 (3/5), No.4sa (1/1)

図 10 Operative procedure and resected specimen

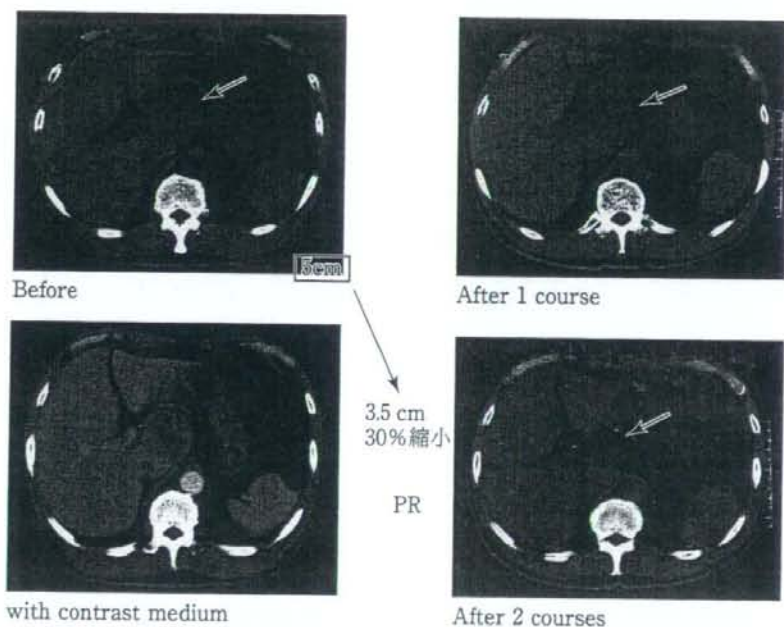


図 11 CT による bulky N2 の評価

部に少し狭窄があるということでした。これはなかなか判定が難しいのですが、33%の縮小でした。2コース後、staging laparoscopy (SL) を施行して、PとCYがないことを確認し、進行度IIIということでした。ただ、bulky N2がありまして、5cm大の腫瘍があります(図11)。この範囲がはっきりしないのですが、2

コース後に2個に離れるのではないかと思います。そのような間隔が空いてきました。

ここに原発巣があって、SEであることはSLで確認しています。問題はここのbulky N2をいかにして取るかということです。

今回は、先に胃切除をしてから、腫れているリンパ節を取りに行くという方針にしました。

左の胃動脈を切って胃を上を回転し、視野をしっかりと取りました。この段階ではリンパ節が郭清できるかどうかかわかっていません。実際に触ってみますと、動かなくて、この後どうなるか、まだ先がよく見えていない状況です。肝動脈との境界はなんとか剥がれるだろうと予測しています。脾臓のところは、手で持って、なんとかいけそうだという当たりを付けます。次の段階になると何とかなるだろうという状況に入ってきています。

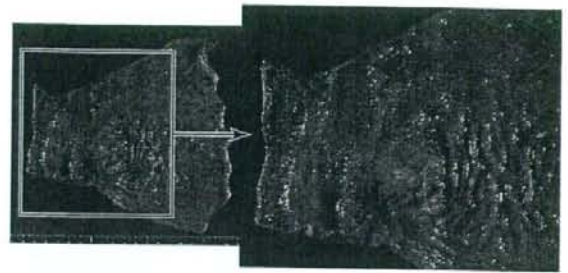
ここで脾臓からの出血がありました。視野が悪く、勢いを止めるためにまず針糸をかけています。少し勢いが弱まって、部位が確定してきましたので、そこに対して刺入結紮をかけています。総肝動脈はわかったのですが、固有肝動脈がよくわかりませんでした。テーピングして引っ張ってみて初めてオリエンテーションがつかめました。誤って固有肝動脈を切ると、後で血管吻合ということになります。こういう症例で外膜まで血管をきれいに残すというのは難しいと思います。*en bloc*という考え方は大事ですが、とにかくまず *main tumor* を取って、あとで追加郭清するという方法でもいいかと思えます。

ここまで来ますと、切除できるということは手の内に入っています。できるだけ出血させないようにして操作を続けます。術後は合併症が怖いので、残るほうはしっかりと結紮していくという考え方はです。

総肝動脈に沿うようにリンパ管が存在します。この症例だけでなく必ず存在するのですが、この症例は非常に太くなっています。これはやはり転移のせいだと思います。

ここで腫大したリンパ節を切除してしまいます。これで bulky N2 が取れました。この操作を終えて、あとは No.12~13 リンパ節を（普通はここをひっくり返して小彎側に持ってくるのですが）右側から取っています。

ここには転移がないと予想しています。この症例も No.16 リンパ節を郭清したのですが、時間がかかるので郭清した後の視野だけお見せし



手術時間5時間、出血量780ml、術後第15日目に退院する。

図12 切除標本所見

type 3 (50×48 mm), tub2, SE, N2 (6/65), ly3, v3, H0, P0, CY0

ます。4領域を郭清しています。

切除標本です（図12）。3型で、化療がそれなりに効いているという肉眼形態を示しています。SEでリンパ節転移は6個でした。Stage III B, 手術時間は5時間で、出血量780ml、術後第15病日に退院しています。

術前化学療法の易出血性については、抗癌剤が血管にダメージを与えるのではないかと考えています。血管が非常にもろくなるようです。損傷時、とにかく慌てずに、まずは押さえることだと思います。圧迫する！それから勢いを止めるという時間稼ぎもあります。その間に、視野が狭いといろいろとトラブルになりますので、視野を広げていき、血管がしっかりと同定できたら、それを剥離してテーピングする。いろいろな血管鉗子から合うものを選んでいくということです。

私どものところでは大動脈周囲の郭清を約800例に施行してきましたが、1例だけ大出血を来したことがあります。このときはさすがに手に負えなくて圧迫だけし、血管外科の先生を呼んで操作をしていただきました。

また血管は合併切除しなければならないこともありますので、門脈再建法をお見せします。当院は5-0のモノフィラメントを使い、1本で連続縫合にて施行します。まず前壁を連続縫合し、それをひっくり返して後壁を縫合して終了です。

血管吻合に関しては3点支持にしたりいろいろなやり方があり、血管外科の専門の先生にお願いしたほうがいいかと思えます。ただ、血管を処理できるとかなり切除率が上がることもありますし、自信がついて操作するときとどんどん進んでいけるということもありますので、ある程度は血管を処理できる能力を持っていたほうがいいと思えます。また、すぐに血管外科の先生が来るとも限りませんので、ある程度のトレーニングをしておく必要があると思っています。

前壁が終わったら、ひっくり返して針を通して、今度は後壁の連続縫合です。こういう操作は肝・胆道をやる先生はよくされると思えます。手技もそうですが、慣れというのは大事だと思います。

これは門脈、上腸間膜静脈(SMV)と脾静脈に血管鉗子をかけて、その枝にもクランプしてあります。

これで吻合が終わりまして、クランプを外して少し出血させてから閉めます。

注意事項としては、胃癌に対するNAC後の手術ということで、基本的なことですが、解剖を熟知する、病的な剥離や本来ないような浸潤からの撤退などです。本来ないような癒着剥離がありますので、オリエンテーションをしっかりつけるということです。

それから良い剥離層を見つけること。NACが非常によく効いている症例に関しては操作がしやすいということがあります。できるだけドライフィールドにするということです。

それから、いろいろな最新器具を使っています。結紮を多用するということと、剥離がよくわからないところは、注射器で癒着部に生食を注入して、間隔をとって剥離するということがあります。それから、できるだけ不要な剥離はしないことだと思います。

まとめです。NACによって奏効例や治癒切除が施行できた高度進行胃癌では遠隔成績の改善が期待されます。また、NAC後の手術操作は易出血性でやりにくいところがありますが、剥離、切離、止血の技術を十分に駆使して、

いい手術を心掛けることによって乗り切ることができます。血管損傷時に備えて血管縫合の技術を身に付けたいと思えます。

外科医は不測の場合に遭遇しても冷静に対応し、毅然とした態度で事態に対応できるように、普段から訓練しておくことが望ましいと考えます。

ディスカッション

宇田川(司会) いろいろな要素が含まれていたと思いますが、どなたかご発言、ご質問ございますか。

臼杵尚志(香川大学手術部) おっしゃるように化学療法後というのは出血しやすく、それとよく問題になるのが、脾臓に浸潤しているかどうかギリギリのところ、いつもヒヤヒヤしながら剥離しています。そういった際に、脾の表面から出血して縫ったところから後で脾液が少し漏れることがあるのですが、脾液漏に対して心掛けておられることがありましたら教えていただきたいと思えます。

梨本 実は先輩の先生には怒られるのですが、私達は脾炎が非常に多く、30%くらいありました。それで反省して一つ一つ変えていったのですが、合併切除するときは仕方ないのですが、脾皮膜をあまり剥かないようにするというのがあります。それから、損傷した場所をそのときに補強する。あとでしようとする必ず忘れませんので、そのときにします。

そして脾臓に浸潤しているかという問題があります。脾臓に切り込むようなかたちで剥離を進めていきますと、取れるときと取れないときが大体わかります。浸潤していればPSTにすることもあります。例えばNo.8Pリンパ節のほうからずっと後腹膜に浸潤しているようなものは取れないと思えますし、触っても取れないと思えますので、そのへんは操作しながら大体判断がつくかと思えます。

臼杵 ギリギリで削り取ったような場合に、何か処置はされていますか。

梨本 私はそこにサージセル綿を置くのは好

きなのですが、断端は必ず縫います。縫っておいて、その上に当てるようなことはしていませんし、ドレーンがその近くに行くようにしています。それから、膵酵素の抑制剤を使います。普通のことしかしていません。

宇田川 (司会) 先生は合併症で膵炎が多いという数字を言われていましたが、あの膵炎は膵液漏や膵損傷との絡みのものでしょうか。

梨本 そういうことです。今の CTC AE ver. 3.0 の診断基準で言うと Grade 2 以上のものを行っています。Grade 1 まで入れると非常に高くなって、半分以上になってしまいますので、内科的な処置を必要とする Grade 2 以上の合併症だけを取っています。

宇田川 (司会) 全体的な膵炎、いわゆる内科的な膵炎とは違うのでしょうか。

梨本 全体的な膵炎というよりも、いわゆる局所的な膵液漏です。

石井正紀 (東海大学外科) 術前化学療法ということで、効く症例に対しては、どういったところで次は手術に行くか決めるのでしょうか。それから、効かないときの「じゃあ手術をしよう」という判断はどうかたちでされているのでしょうか。

梨本 NAC は原則的には2クールだと思っています。ただ、例えばCYがあつたりPがあつたり、いろいろな状況があつて、すべて根治的に取れる症例だけを最初から行っているわけではありませんでした。しかし、原則は2クールです。始めるときに「最低2クールはしましょう」という話をしています。2クール終わった後に、手術するか3クール目に行くかは、その段階でまた説明します。ということで、話し合いながら進めて行きますが、大体患者さんは「先生にお任せします」と言われます。私達の感覚では、すごくよく効いている症例は3クール目まで行ってもいい。ただ、3クール目まで行き

ますと、効いてしまった組織がだんだん治ってきて、線維組織になって、剥離しにくくなるということを経験していますので、私は原則は2クールだと思っています。

それから、効く症例のうち、1クールをやつて効く率は6割くらいだと言われています。ですから、4割くらいは1クールやってもなかなか変化がわからないということなので、最低限2クールは行いたい。ただ、PDになるような症例に関しては1クールでやめていいと思っています。

石井 手術手技なのでお伺いしようか迷っていたのですが、適応はどのように引いておられますか。

梨本 適応は、T3 以上でN2 以上と決めています。

石井 例えば、明らかな非治癒因子がある場合に、普通に手術ができて、非治癒因子が今回手術すればちゃんと取れそうだということと、どう考えても最初の非治癒因子は普通に手術しても残るという場合がありますね。そのへんは手術に…。

梨本 まず, curative に取れそうな場合です。

例えば bulky N2 でやれば取れるという感じなのですが、切除しても今までのデータでは予後が悪いのです。当院のエビデンスをベースにして、T3, N2 以上の症例ということでやっていますが、それはケースバイケースです。できるだけSLを施行するようにして、Pのファクターを把握するようにしています。

それから、非治癒切除例に関しては当然化学療法をするのですが、これは最終的に手術しない症例もたくさんあつて、4型のP3に関しては手術しないという方針にしています。

宇田川 (司会) ありがとうございます。次に進ませていただきます。

● 症 例 ●

S-1/CDDP療法による術前化学療法が著効し根治手術が得られた
進行胃癌の1例松井 恒志^{*1} 梨本 篤^{*1} 中川 悟^{*1} 野村 達也^{*1} 飯崎 裕^{*1}
瀧井 康公^{*1} 土屋 嘉昭^{*1} 田中 乙雄^{*1} 太田 玉紀^{*2}

[Jpn J Cancer Chemother 35(3):499-501, March, 2008]

A Case of Advanced Gastric Cancer Responding to Neoadjuvant S-1/CDDP Therapy; Koshi Matsui^{*}, Atsushi Nashimoto^{*}, Satoru Nakagawa^{*}, Tatsuya Nomura^{*}, Hiroshi Yabusaki^{*}, Yasumasa Takii^{*}, Yoshiaki Tsuchiya^{*}, Otsuo Tanaka^{*} and Tamaki Ohta^{} (* Dept. of Surgery, **Dept. of Pathology, Niigata Cancer Center Hospital)**

Summary

A 77-year-old male had complaints of epigastralgia. Gastrointestinal endoscopic examination revealed type 2 advanced gastric cancer. Computed tomography revealed metastatic Bulky group 2 lymph nodes. The diagnosis was sStage III B gastric cancer (sT3 sN2 sH0 sP0 cY0) at staging laparoscopy. S-1 (100 mg/body/day) was orally administered for 3 weeks followed by a drug-free 2 weeks, and CDDP (74 mg/body/day) was given intravenously on day 8. After 3 courses of chemotherapy, the primary lesion and the regional lymph nodes were significantly reduced in size. He was judged as clinical PR, followed by total gastrectomy, splenectomy and lymph node dissection. The pathological findings showed that there were very few cancer cells in the primary lesion, and lymph nodes had become scarred and fibrous. The final diagnosis was T2 N0 H0 P0, fStage I B and curability A. **Key words:** Gastric cancer, NAC. (Received Jul. 9, 2007/Accepted Aug. 30, 2007)

要旨 症例は77歳、男性。心窩部痛を主訴に上部消化管内視鏡検査を施行したところ、胃体上部大弯から前壁に及ぶ2型胃癌 (por 1, por 2) を認めた。腹部造影CT検査にて胃小弯側に Bulky N2 のリンパ節腫大を認め、診断的腹腔鏡検査にて sT3 sN2 sH0 sP0 cY0, sStage III B と診断。術前化学療法の方針とし、S-1 100 mg/body/day を3週投与2週休薬、day 8 に CDDP 74 mg/body/day 点滴静注を1クールとしたレジメンで3クール施行。化学療法後、原発巣の縮小およびリンパ節腫大の縮小を認め、PR と判定した後、脾合併胃全摘術、D2 リンパ節郭清を施行した。病理組織学的検査では原発巣にごく少量の癌細胞の遺残 (30 μm) を認めるのみで、リンパ節転移は認めなかった。最終的に Stage は、T2 N0 H0 P0, fStage I B で down-staging しており根治度 A であった。術後の経過は順調で現在外来通院中である。

はじめに

根治手術が困難な進行胃癌症例の治療成績は悪く、これらの症例に対する標準的な治療ははまだ検討中である。現在われわれは、根治手術が困難と思われる高度進行胃癌症例に対し、積極的に術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy; NAC) を行っている。今回われわれは、腹腔動脈を取り巻くリンパ節が一塊となって腫瘍を形成する Bulky N2 転移を伴う進行胃癌に対し、NAC を施行後、原発巣とリンパ節腫大の著明な縮小が

得られ脾合併胃全摘術を施行し、根治度 A が得られた1例を経験したので報告する。

1. 症 例

患者: 77歳、男性。

主訴: 心窩部痛。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 高血圧。

現病歴: 2006年10月より心窩部痛が出現。近医を受診し、上部消化管内視鏡検査にて胃体上部大弯に2型の

*1 新潟県立がんセンター新潟病院・病理部

連絡先: 〒951-8566 新潟市川岸町2-15-3 *1 新潟県立がんセンター新潟病院・外科
松井 恒志

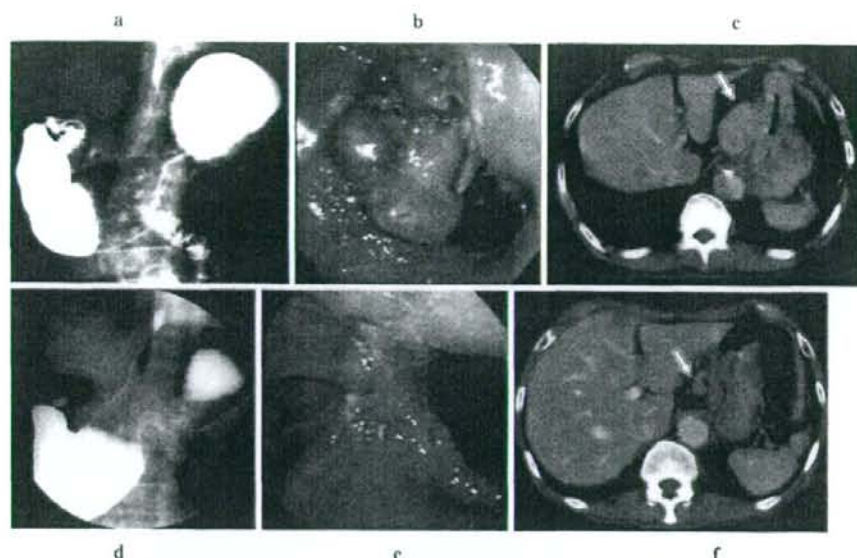


図1 上部消化管造影 (a, d), 上部消化管内視鏡 (b, e), 腹部造影CT (c, f)
a, b, c: 化学療法前。d, e, f: 化学療法後。

腫瘍を認め、生検検査にて低分化腺癌と診断。12月に当科紹介

初診時現症: 身長 160.5 cm, 体重 48.3 kg, 体表面積 1.48 m²。貧血。黄疸なし。腹部は平坦・軟で圧痛なし。

血液生化学検査: Hb 11.8 g/dL と軽度の貧血を認めた以外は、特記すべき所見を認めなかった。腫瘍マーカーは CEA, CA19-9, CA125 すべて正常範囲内であった。

上部消化管造影検査: 胃体中部大弯を中心とした隆起性病変を認め、全周性に壁硬化による狭窄像を認めた (図 1a)。

上部消化管内視鏡検査: 胃体中部大弯に 2 型の腫瘍を認め、生検検査にて por 1, por 2 と診断 (図 1b)。

腹部造影 CT 検査: 胃体部小弯側の著明なリンパ節腫大があり、胃大弯側後壁に著明な壁肥厚を認めた (図 1c)。

経過: 診断的腹腔鏡検査を施行し、ST3 sN2 sH0 sP0 cY0, sStage III B と診断し、NAC の方針とした。レジメンは S-1 100 mg/body/day を 3 週投与 2 週休薬, day 8 に CDDP 71 mg/body/day の点滴静注を 1 クールとし計 3 クール施行した。副作用は NCI-CTC 判定基準に基づき、grade 1 の発熱と色素沈着を認めるのみであった。

効果判定: 上部消化管内視鏡検査では、病変の著明な縮小と周堤の平低化を認めた (図 1e)。上部消化管造影検査においても隆起の平低化を認め、狭窄も改善していた (図 1d)。腹部造影 CT 検査では、胃壁の肥厚が縮小し病変部は不明瞭化した。また、胃体部小弯のリンパ節腫大は 1 クール後に約 60% 縮小し、3 クール後には 18 ×

10 mm 大と縮小が維持されていた (図 1f)。以上より、化学療法の効果を RECIST に準じ PR と判定。休薬 3 週間後に手術を施行した。

手術所見: 腫瘍は、胃体上部大弯から前壁に認め T3 (SE) と判断。胃周囲のリンパ節が硬く触知され、手術は脾合併胃全摘術, D2 郭清, Roux-en-Y 吻合にて再建した。検出標本の肉眼所見では、4.0 × 3.0 cm 大の 3 型の腫瘍でリンパ節は 1 群に腫大を認め、sT3 sN1 sH0 sP0 sCY0, sStage III A, 根治度 B と診断した (図 2a)。

病理組織学的検査: 原発巣の腫瘍は、ごく少量の癌細胞の遺残を認めるのみ (30 μm) で (図 2b), por 2, sci, pSS, INF γ, Iy0, v0。リンパ節転移は認めず (0/41)。化学療法の効果によると思われる線維化したリンパ節を 10 個認めた。癌細胞は空胞化し、核濃縮がみられた (図 2c)。最終的には NAC 後の Stage は、T2 N0 H0 P0, (Stage I B で根治度 A であった。

術後経過: 術後経過は良好で第 11 病日退院となり、現在再発所見なく外来通院中である。

II. 考 察

Bulky N2 転移陽性胃癌は、たとえ切除し得ても微小遠隔転移が高頻度であり、その治療成績は極めて不良である¹²⁾。広範囲にリンパ節転移を認める症例において、根治度 B の手術が可能であっても、すでに微小遠隔転移を伴っていることが多く予後は不良であり、手術による治療の限界と思われる。そこで、進行胃癌に対する化学療法として S-1/CDDP 療法は高い奏効率が得られ、ま

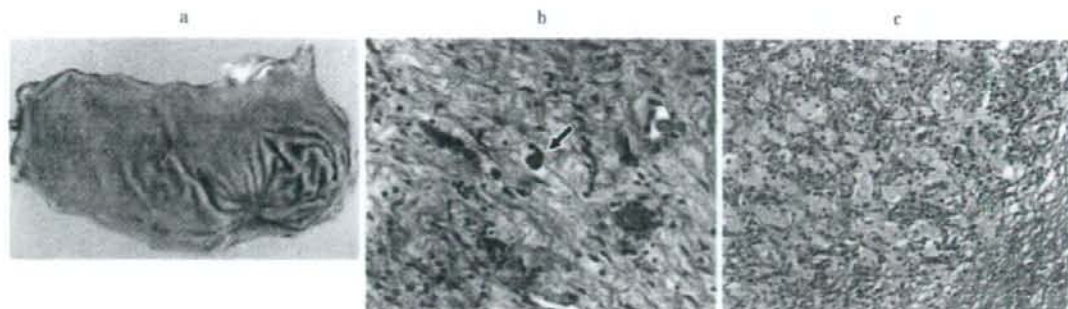


図2

a: 摘出標本, b: 原発巣 (HE×40・原倍率), c: 摘出リンパ節 (HE×20・原倍率)

たNACとしての有用性も多く報告されている³。以前NACとしてS-1/CDDP療法を行い、病理学的にCRが得られた症例を報告したが⁴、組織学的効果判定でGrade3となる症例は非常にまれである。本症例は5cm以上あった2型胃癌がNACにより縮小し、深達度が漿膜下にまで及んでいるにもかかわらず、ごく少量の癌細胞の遺残を認めるのみであった。また、NACの効果と思われる線維化したリンパ節を多数認め、リンパ節に悪性細胞を認めなかった。化学療法による効果の経過は、1クール終了時点で腹部造影CT上、胃壁の肥厚はほぼ改善しており、リンパ節腫大も約60%まで縮小していた。しかし2クール目以降は、リンパ節に関してはわずかな縮小のみであった。それに対して上部消化管造影および上部内視鏡検査では、化学療法を重ねるごとに腫瘍が縮小した。リンパ節に関してはかなり早い段階で化学療法が奏効しているが、原発腫瘍に関しては徐々に効果がみられている。これは癌細胞量の違いが関係しているのではないと思われるが、原発巣やリンパ節腫大の大きさが化学療法の投与回数や投与量の決定に関連するのではないかと考えられる。つまり縮小効果があれば、より癌細胞量が多い部分に関してはさらなる抗癌剤の投与により効果が期待できる。あくまで予想ではあるが、もう1クール追加していれば病理学的CRとなった可能性が非常に高かった症例と思われる。

当科では、進行胃癌に対するNACとして経口摂取が可能であればS-1/CDDP療法を、経口摂取不可能であればpaclitaxelとFU/CDDP療法としている⁵。以前、PO CY1の胃癌に対してNACによるCYの陰性化が高率で根治切除率を上昇させると報告した⁷。しかしながら、予後の改善までに至っているとはいえないのが現状である。本症例のように、CY陰性で治療切除も可能と思われる症例でのNACの意義について議論があると思われるが、当科では現在、高度なリンパ節腫大を認める症例や漿膜播種が疑われる症例では、積極的に診断的腹

腔鏡検査を施行している。CY陽性症例では腹腔内投与のためのポートを留置し、抗癌剤の腹腔内投与も行っている。抗癌剤の副作用として食欲不振や骨髄抑制などに注意が必要であるが、S-1/CDDP療法は比較的副作用も強くなく外来投与が可能であり、患者のQOLを阻害することは少ない。当科では原則2クルールの投与とし、投与後3週間で手術としている⁸。しかし本症例のように、NACが著効した症例では副作用が軽微で継続可能であれば、患者と相談し3クール目を施行する場合もある。NACの生存期間の延長への寄与はいまだエビデンスがないのが現状であるが、今のところは潜在的微小転移巣に対する治療、あるいはdown-stagingを図り、生存期間の改善および治療率の向上が主な目的である。そのため、NACの施行回数や手術時期に関してNAC症例を蓄積し、レジメンを検討していくべきだと思われる。

文 献

- 1) Sasako M. Surgical management of gastric cancer: the Japanese experience. (Eds by Daly JM, *et al*). Management of Upper Gastrointestinal Cancer, WB Saunders, London, 1999, pp107-122.
- 2) 久保義郎, 栗田 啓, 石崎雅浩・他: 2群リンパ節転移陽性胃癌の治療方針. 日臨外会誌 63(3):550-555, 2002.
- 3) Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, *et al*: Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 89(12):2207-2212, 2003.
- 4) 土屋康紀, 梨本 篤, 中川 悟・他: TS-1+CDDP療法1コースにてCRとなった進行胃癌の1例. 癌と化学療法 33(6):807-809, 2006.
- 5) 亀山仁史, 梨本 篤, 藪崎 裕・他: TS-1/CDDP術前化学療法が奏効し原発巣が消失した進行胃癌の1例. 癌と化学療法 30(10):1485-1488, 2003.
- 6) 山口健太郎, 中川 悟, 藪崎 裕・他: Paclitaxel+Low-Dose FP術前化学療法が奏効し原発巣が消失した進行胃癌の1例. 癌と化学療法 33(8):1163-1166, 2006.
- 7) 中川 悟, 梨本 篤, 藪崎 裕: 腹腔内細胞陰性胃癌に対する術前化学療法の意義. 癌と化学療法 33(12):1774-1776, 2006.
- 8) 藪崎 裕, 梨本 篤, 田中乙雄: 高度進行胃癌に対する術前化学療法としてのTS-1/CDDP併用療法の意義. 癌と化学療法 30(12):1933-1940, 2003.