

図1 十二指腸側からの bursectomy の切り直し

では、右1/3程度の領域では部分的な bursectomy は必須である。

**手順とコツ：**完全な bursectomy はそれなりの熟練を要する。両結腸曲は授動して結腸間膜に均等な緊張がかけられるようにすること。結腸間膜前葉を剝離しようとする部位を中心に、助手に結腸間膜をシート状にぴんと張らせて、カウンターラクションがかかるようにすること。両サイドから bursectomy を進め、もっとも困難な中央部分は最後に両側から攻めること。出血させないためには、電気メスを用いること。後の操作のためにも、bursectomy を施行する症例では、この層による剝離を臍の後面に連続させ、いったん臍後面に入ること。

#### b) 幽門下リンパ節郭清±上腸間膜静脈リンパ節 (No.14v) 郭清

**適応補足：**No.14v リンパ節郭清は時にセンチネルリンパ節であることから、L領域にかかる進行癌では全例で行うべきである。この部位の郭清に不安がないならば、幽門保存胃切除の適応から外れるような(幽門輪から4cm以内にある)早期胃癌でも実施するほうが悔いを残さない。

**手順とコツ：**転移頻度がきわめて高く、正確

な剝離層を失いがちとなりやすい部位で、外科医による腕の差がもっとも出る部位である。臍前筋膜に沿って十二指腸側から bursectomy の層を切り返すことがもっとも肝心である(図1)。左右両方から正しい層で剝離を済ませると、右胃大網血管を軸とした腸間膜のような形状となる。十二指腸側から左に向かって臍前筋膜を正しく剝離すると、その下に走る下臍十二指腸静脈は臍頭部にへばりついて残り、郭清すべき組織が臍から浮き上がる。この層を右から剝離を進めると右胃大網静脈を右側面から確認することができる。また、bursectomy 時に容易に認識可能である中結腸静脈(右枝)に沿って正面から剝離を進めても右胃大網静脈根部は発見できるが、この両方から行うことがもっとも危険の少ない方法となる。ただ、症例によっては右副結腸静脈が存在し右胃大網静脈と連絡していて、bursectomy を進めるうちに同静脈が宙に浮き突っ張るような状況となる場合がある。そのような場合では、裂けて出血することが多く、切離してしまうほうがいい。本部位の郭清時に助手が結腸を過度に牽引してこれらの静脈がちぎれたり、裂けたりすることには十分注意する。No.14v を郭清する場合、右胃大網静脈根部から Henle の胃結腸静脈幹を中枢方向へたどり、血管壁に沿って剝離すると上腸間膜静脈本幹が確認できる。その後、中結腸血管根部の前方にある組織を郭清し、上腸間膜静脈本幹前面を露出し、臍下縁までを郭清する。上腸間膜静脈本幹から臍下縁に1~2本細い静脈が出ているので出血に注意する。同部位では上腸間膜静脈本幹左縁より左側は郭清していない。臍全面の被膜を剝離して胃十二指腸動脈を確認しそれを尾側に剝離を進め、右胃大網動脈の根部を確認する。臍下縁に沿って右側に組織を郭清し、注意深く臍実質と脂肪組織の間の剝離を進め、先に確認した右胃大網動脈根部を露出する。

#### c) 胃十二指腸動脈に沿った郭清・幽門後面の処理と幽門後リンパ節

**適応補足：**原則的にはすべての D2 郭清の基

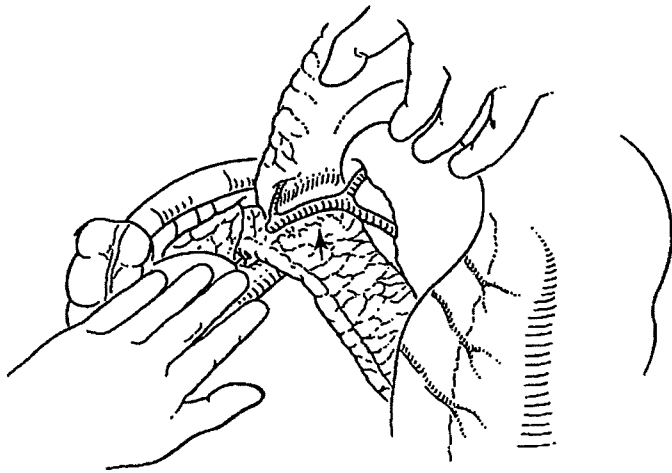


図2 郭清の基準をなす胃十二指腸動脈

本手順であるが、幽門保存胃切除では胃十二指腸動脈から十二指腸後壁への血管処理は行うべきでない。また、幽門側胃切除後に Billroth I 法再建を行う場合にはできるだけこの部の血管を温存するほうが縫合不全は少ないという意見もある。幽門後リンパ節という名称は現行の取扱い規約では用いられないが、胃十二指腸動脈と総肝動脈の分岐部内側・尾側で腓上縁と総肝動脈に挟まるように存在するリンパ節で、No.8a リンパ節の一部である。時には腓全面の層より背側にあるので、うっかりすると取り残すことになる。このリンパ節は No.5 リンパ節にきわめて近く、しばしば幽門前庭部小彎からのセンチネルリンパ節となっている重要なリンパ節で、むしろ1群と考えて郭清すべきである。

手順とコツ：No.5～12a リンパ節を含めて胃十二指腸動脈に沿った郭清を行うことは、幽門上部の郭清の基本である。幽門下の郭清終了後、確認露出した胃十二指腸動脈を頭側に剝離を進めるが、球部後壁に入る数本の十二指腸後動脈や、大半の症例では上十二指腸動脈は胃十二指腸動脈から分枝しているため、それらを処理する。やがて、総肝動脈からの分岐部に達するが、そこまでは、小彎側の操作を行う前に済ませておく（図2）。幽門後リンパ節が胃十二指腸動脈の上にかかるように存在する場合はこの操作中に郭清するほうがいいが、そうでない場合は十二指腸切離後に行える。

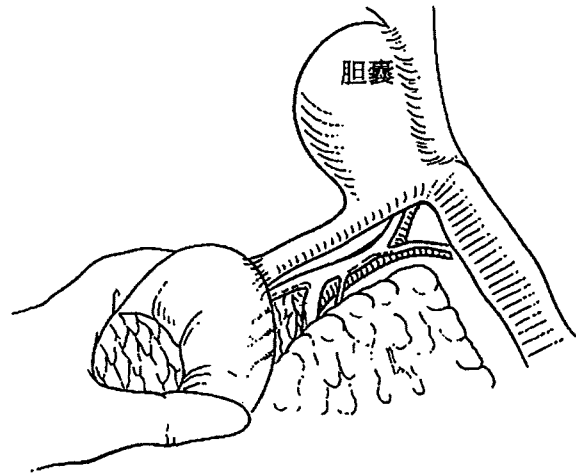


図3 D2における郭清範囲

#### d) 肝十二指腸間膜左側の郭清と右胃動脈の処理

手順とコツ：右胃動脈の根部を見つけて切離するのが No.5 の郭清ではなく、肝十二指腸間膜左半の郭清の一部と考える必要がある。小網膜の付着部より1cmほど尾側で小網膜を切離し、その線を延長して肝十二指腸間膜全面を覆う漿膜を総胆管左縁の位置まで切離し、そこから十二指腸に向かって尾側に間膜の漿膜を切離する。図3のように郭清範囲が決定すると、上十二指腸血管を十二指腸に接して切離する。先述した胃十二指腸動脈に沿った剝離により十二指腸後壁は遊離しているため、上十二指腸血管を処理すると十二指腸の頭側に窓が開き、そこから胃十二指腸動脈がよく見える。同血管の右縁を D2 郭清の右縁と定め、同動脈に沿って右縁から中枢側へ、十二指腸から肝門に向かって郭清を進める（図3）。胃十二指腸動脈は総肝動脈と合流するが、この手順では同動脈は固有肝動脈につながり、やがて左右の肝動脈に分岐する。右胃動脈の多くは固有肝動脈あるいは固有肝動脈と胃十二指腸動脈の分岐部から分岐するが、時に胃十二指腸動脈や低位で分岐した左肝動脈から出ることもあるので注意が必要がある。右胃動脈切離後に十二指腸を切離する。No.12a の郭清では門脈の左壁を必ず確認し、それにへばりつくリンパ節を門脈壁から剝離し、No.8a; No.8p とつなげていく。

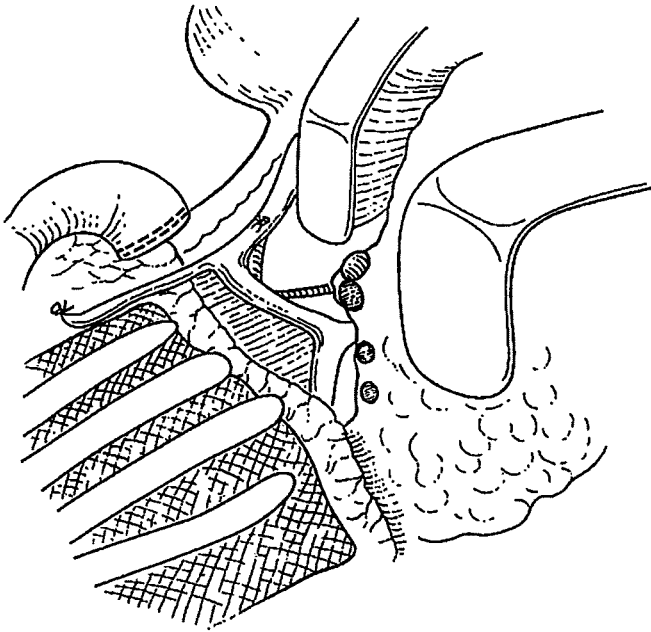


図4 臍上縁に沿った郭清

e) 臍上縁に沿った郭清 (No.8a~11p まで)

手順とコツ：先述した幽門後リンパ節をすでに臍より遊離している例では、それより左側を臍の上縁から臍実質との境界に沿って剝離していく(図4)。正常の臍では、リンパ節を含む脂肪織と臍実質の間は粗な結合でしか接着せず、臍実質を損傷することなく剝離できるが、臍炎の既往のある患者や糖尿病や肥満の高度な患者では内臓脂肪の周囲特有の炎症があることも多く、剝離困難で臍損傷を起こしやすい。ていねいに進むしかない。この部位に肉眼的な転移が存在しない症例では、総肝動脈や脾動脈周囲の神経組織を極力温存する層で郭清を行う。肉眼的に転移を疑う症例では、これらの神経を切除する層で剝離する。幽門側胃切除でも胃全摘でも、とりあえずNo.11pとNo.11dの分かれ目あたりまでは、この操作を完了する(図5)。臍上縁から総肝動脈リンパ節あるいはNo.11pリンパ節には出血しやすい細い血管が走るのていねいに止血する。

左胃静脈の解剖：左胃静脈は主として3つのパターンで門脈系に合流する。もっとも頻度の高いのは、総肝動脈の裏面を通り門脈本幹あるいは脾静脈門脈角(合流部)あたりに流入する

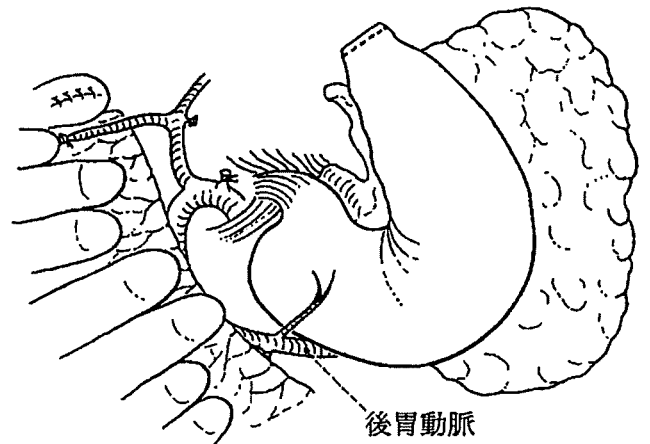


図5 No.11pの郭清と後胃動脈

パターンである。このケースではNo.8a, No.8pから右側No.9リンパ節の郭清時に本静脈に遭遇することとなる。もう一つは、総肝動脈全面を乗り越えて臍の後面で脾静脈に流入するパターンで、この場合には臍上縁の郭清時に遭遇する。頻度は低いがもう一つのパターンは脾動脈を乗り越えて臍後面から脾静脈に入る場合で、この場合も臍上縁でNo.11p郭清時に遭遇する。

f) 腹腔動脈周囲・左胃動脈根部郭清

手順とコツ：両側の横隔膜脚に乗っている脂肪織と脚の筋膜は粗な結合であり、脂肪織は適切な層で入れれば膜に包まれたまま完全に切除できる。臍上縁組織の後面の境界をなす層をここできれいに出しておくことがコツといえる。腹腔神経節、腹腔神経叢、迷走神経腹腔枝など多数の神経がこの部位には存在するが、肉眼的転移のない症例では可能なかぎり温存する。転移のある症例では神経の温存は一部にとどめる。神経周囲と強固に癒着あるいは浸潤する例では、総肝動脈と固有肝動脈の分岐部辺りからすでに神経をすべて切除し、動脈の外膜が露出する層で郭清する。左胃動脈はおおむね定型的分布をするが、時に腹腔動脈から上行枝と下行枝が別々に出ることもある。また、通常は左胃動脈根部は総肝動脈と脾動脈の分岐から1~2cm以内の頭側にあるが、同分岐部より頭側に4~5cmの腹腔動脈根部に近い部位にある症例も

あり、この場合はなかなか左胃動脈が出てこないために不安になるが、慎重に郭清すれば問題は無い。

#### g) 左胃大網動静脈根部の郭清と切離

手順とコツ：Bursectomyの有無にかかわらず、脾門部の臍下縁から臍前面へと剥離を進めると胃に向かって立ち上がる血管が出てくる。これが左胃大網動・静脈である。脾の下極動脈と共通管を成していることが多く、取扱い規約上は下極動脈分岐部より胃側が左胃大網動脈であり、分岐部より遠位部で処理する。しかし、肉眼的に転移を疑うリンパ節があるような場合は、さらに根部の下極動脈との共通幹で処理する。この場合は、下極動脈も結紮・切離する必要が生じ、脾の下極付近の一部が梗塞となり紫色に変色するが、臨床的な実害はない。この血管もバリエーションが多い。本動脈の末梢での分枝は1本の幹から順次分枝するのではなく、通常根部付近で3本程度が箒状に枝分かれすることが多い。しかし、時にもっとも右寄りの枝が左胃大網動脈大網枝より分枝することがあり、大網温存手術では注意を要する。

## 2. 幽門側胃切除での操作

### a) 右噴門リンパ節郭清と小彎の剥離

手順とコツ：食道胃接合部から尾側に向かって郭清を行う方法もあるが、個人的には前壁側から後壁側に向かう方法を常に採用している。迷走神経肝枝温存症例では、この操作に先立ってあらかじめ肝枝にテーピングをして、Latarjet(小彎前主神経)を切離して郭清の上縁を設定しておく。右噴門リンパ節と小彎リンパ節の解剖学的な境界はまったくなく、胃の切離線を想定して小彎を覆う脂肪織の郭清範囲を決定し、処理すべき左胃動脈の分枝を決める。小彎脂肪織の最前壁側で脂肪織を覆う漿膜が胃壁漿膜に移行する部分で漿膜だけを切開し、脂肪織を包む膜を破ることなく胃壁から剥離し、脂肪織を貫通する形となる左胃動・静脈の枝をいねいに1本ずつ処理する。左胃動脈の枝には胃壁に沿って2~3cm前壁に回り込んで流入する

long branchと小彎に近い部分で壁に直角に流入するshort branchがある。前壁から小彎、小彎から後壁へとていねいに処理を進めると同部の*en bloc*な郭清が実施できる。

## 3. 胃全摘における操作

### a) 脾温存胃全摘におけるNo.10, 11d郭清

適応補足：広範な早期胃癌は絶対適応。相対的には胃上部小彎にある比較的小さな進行癌。進行胃癌に対するこの術式の適否は、現在進行中のJCOG0110という臨床試験により解決される。

手順とコツ：現時点では、脾脾を脱転してまで行う必要がある病変に対しては、次項で説明する脾温存脾摘を伴う胃全摘を行うべきであり、脾脾を脱転しない方法を説明する。No.11p部分は既に説明した方法により、臍上縁郭清の一環として既に済ませておく。またNo.4sbリンパ節郭清も既に述べたように行っておく。この操作で、脾動脈本幹のもっとも遠位部分が確認でき、脾門部の浅い部分はこの動脈を上極に向かっていねいに追いかけることで、安全に郭清できる。また、すべての短胃動脈の根部を確認して処理することができる。脾門の最上極を残し、脾門郭清が大半終了した時点で、脾門で確認できた脾動脈幹を中枢側に、また既にNo.11pを郭清してきた脾動脈幹をさらに遠位側に郭清し、両者をつなげるようにすることでNo.11pの郭清は完了する。臍の脱転はしないが、臍上縁付近から頭側では臍後筋膜、臍前筋膜、Gerata筋膜をそれぞれ確認し剥離する。No.11dから脾の上極の組織は一連であり、前後の臍筋膜の内にある。膜を意識しながら郭清することがコツといえる。

### b) 脾温存胃全摘におけるNo.10, 11d郭清

適応補足：腫瘍本体あるいは転移リンパ節から臍もしくは脾動脈幹への直接浸潤を認める例では脾脾合併切除を行うが、そうでない症例では脾温存術式が標準となる。

手順とコツ：Bursectomyを行う場合には、その層での剥離をさらに頭側に続けると、臍後

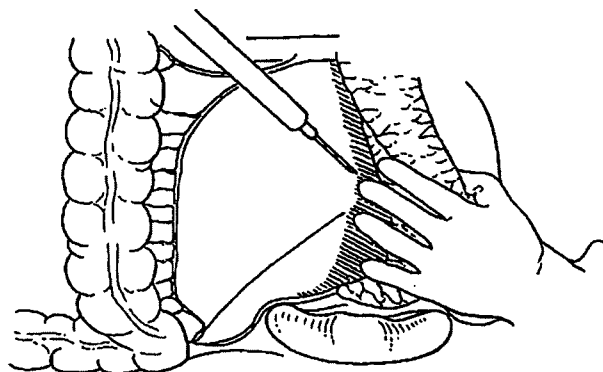


図 6 脾臓の授動と脱転

筋膜と Gerota 筋膜の間を剥離することになる。脾の後面の剥離が脾上縁に達するまで行う。その剥離層を脾体部から脾尾部へと拡大し、脾の下極が剥離されてくると脾の外側の後腹膜を切離していく(図6)。脾の授動を頭側に進めつつ、外側の後腹膜を切り進め、上極近くまで遊離してきた時点で、前方からのアプローチに変えて、後腹膜の切離を脾上極から左の横隔膜脚まで連続させる。このような直視下の剥離を行えば、Gerora 筋膜への切り込みや左副腎と脾尾部とを連絡する細い血管の損傷による出血を最小限にすることができる。脾動脈肝は大脾動脈の分岐より遠位で切離するが、脾静脈はできるかぎり脾門近くまで温存し、脾尾部のうっ血が引き金となる壊死性脾炎を避ける。No.11p 郭清終了後に脾臓の脱転を行い、脾の前側と後側を見ながら、脾動静脈を確認しながらいねいに郭清を行う(図7)。肥満例などでは食道を先に切離してから本操作を行うほうがやりやすい。

c) 左下横隔血管根部処理と No.2 リンパ節郭清

手順とコツ：食道裂孔左側の横隔膜脚を覆っている後腹膜を切開し、脚に沿って剥離を進めると左下横隔動脈を認識できるが、この動脈は左の横隔膜に分布する本幹と食道噴門枝に分かれる。この分枝の根部までが No.2 リンパ節で

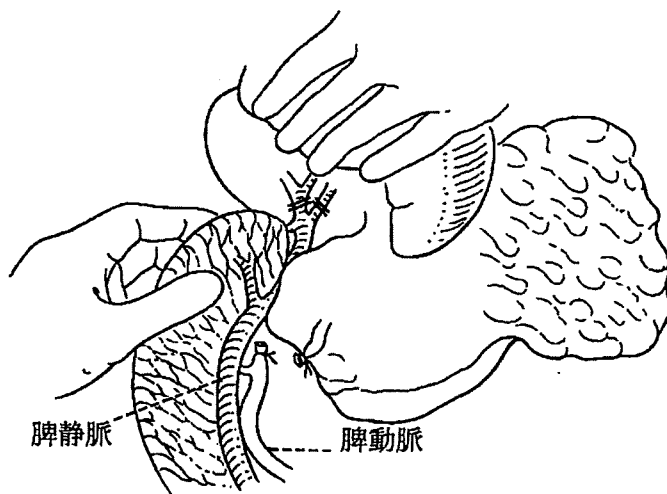


図 7 降温保存術式における脾血管の処理  
脾臓を脱転して背面から見たところ。

あり、根部での結紮・切離と郭清を行う。食道裂孔を形成する横隔膜脚の筋膜を意識するように心掛ければ、食道周囲の剥離もきれいに行え、安全な食道空調吻合を行う基本となる。

おわりに

D2 郭清は進行胃癌に対する標準術式であり、我が国の外科医が作り上げてきた胃癌に対する最高の局所治療といえる。しかし、1群リンパ節である幽門下リンパ節郭清1つをとっても、膜構造を理解して、さまざまな症例に対応できる手技を身につけている外科医がどれだけいるか、少々不安を感じるこのごろである。腹腔鏡下胃切除を開腹と同じようにできると豪語する外科医に限って、開腹手術の手技がいまひとつで、その程度の手術なら腹腔鏡でも同じようにできるはずだ、という方が眼につく。腹腔鏡を用いる手術はあくまでアプローチの違いであり、メリットが限られていることを忘れずに開腹手術のレベルを上げる研鑽をたえまなく続けていただきたい。筆者も毎回そのように肝に銘じて手術と取り組んでいる。

外科治療 Vol. 98 (2008: 増刊)

外科医に必要ながん化学療法知識

A. 総論

## がん化学療法における外科医の役割

笹子 三津留

永井書店

## A. 総論

## がん化学療法における外科医の役割

*What Japanese surgeons have to do in chemotherapy of solid cancers*

笹子 三津留

SASAKO Mitsuru

兵庫医科大学 特命教授(外科)

**Key Words** 固形がん化学療法/有害事象/集学的治療

わが国では固形がんの化学療法は補助化学療法のみならず進行再発がんの治療も外科医が担当せざるを得ない状況である。手術を中心に仕事をしている外科医が担当すること自体に根ざす問題と外科医自身の勉強不足という問題の両面に根ざした似非化学療法はもはや許されない。国民が外科医のする化学療法に突きつけた不審を払拭すべく、化学療法の基本を学び、基本的な診療体制を築いて、患者が不安を感じることなく腫瘍内科医が行うものと同じレベルの治療を受けられるようにすることが外科医に科せられた最大の仕事と言える。

## ▶▶▶ 固形がん治療の現状

本特集の第1章ですでに詳細が述べられているが、現在わが国において米国で言うところの Medical Oncologist に匹敵する腫瘍内科医は日本臨床腫瘍学会の専門医125人とその指導者で腫瘍内科を専門とする内科医を加えても200人未満である。これらの専門家が固形がんの抗がん剤治療のすべてを担ってくれることは現状ではあり得ない。地域のがん拠点病院であっても、一人の専門医も居ないところもあると聞いている。そこでは、多くのがん患者の化学療法が外科医、婦人科医、泌尿器科医などの手によって行われている。婦人科などは別の考え方もあるが、少なくとも一般外科が関与する領域では、将来的には腫瘍内科

医がすべての化学療法を担当するようになることが理想と考えられる。しかし、この現状は一気に解決するものではなく、当面は外科医が化学療法も担当し続けることは避けられない。数年前に、国民が化学療法の専門家によらない治療が日常的に行われていることに気づき、実際行われている化学療法が時代遅れの治療であったり、時にエビデンスに則らないやり方で行われ、さらにはとんでもない有害事象が生じていることもあることを指摘し、外科医のやっている化学療法に対して不信感をあらわにした。わが国のがん治療における外科治療偏重の実情も厳しく指摘された。このような指摘を外科医であるわれわれは真摯に受け止める必要がある。

## ▶▶▶ 外科医が果たさねばならない役割

個々の化学療法において、外科医が担う特殊な役割などあるはずはなく、この原稿では、日本の化学療法のあり方を全体として考えたときに、外科医の果たすべき役割を考察する。この特集の監修者は術後補助化学療法、術前化学療法、進行再発がんに対する化学療法などで、外科医と内科医が領域分担をするようなストーリーを期待したのかもしれないが、固形がんの化学療法をすべて外科医が行っている病院は地方ではむしろ普通であり、それを前提に書く。

がん治療における外科医の最大の役割は手術を担当することである。しかし、固形がんの多くは局所コントロールだけでは治らない。固形がんの治療は腫瘍の局所コントロールと転移の制御が両輪となる。局所コントロールを怠っても治癒させることができる固形がんはまれであり、手術の原則に則った正確な手術により局所コントロールを行うことが外科医の最大の使命である<sup>1)</sup>。局所コントロールには原発巣のコントロールのみならず、多くの固形がんでは所属領域リンパ節のコントロールが含まれる。したがって、その技術を持ち合わせることは外科医にとって基本的事項である。もちろん、がん腫によっては放射線治療や化学放射線治療で手術を置き換える場合もある。

次に重要な役割は、腫瘍治療の他の専門家と協力して集学的治療を行うことである。そのためには、腫瘍内科医、放射線腫瘍医と同じ言葉で会話ができること、自分の専門臓器に関しては他の専門領域の常識的な標準を理解していること、各治療法の特徴を十分理解していること、つまり、各治療の治療効果と有害事象を理解している必要がある。集学的治療に関するエビデンスを理解し、化学療法がどのタイミングでどのように入るのが最善とされているか(手術後に化学療法を行う場合と手術前に行うことでどのような違いがあるのか)、放射線治療と手術がどのような役割を分け合うのか、などを十分理解していないと他領域の

専門家と協力して最良の治療を行うことはできない。

## ▶▶▶ 外科医が化学療法をするなら

補助化学療法でも術前治療などでは、治療関連死亡が時に発生するようなレジメンが推奨される時代である。まして進行再発がんの治療においては、標準治療として推奨されているものの多くは、治療効果において最も強力なレジメンであり、当然のことながら重篤な有害事象や時には治療関連死亡を覚悟せねばならない。このような治療を担当するにはそれなりの知識も経験も必要であり、生半可な態度で臨むことは避けねばならない。

### 1. 治療の特性を十分勉強すること

固形がんの化学療法では単剤治療はむしろまれで、2剤併用あるいは3剤併用が標準的に用いられることが多い。その分、毒性も多様であり、かつ重篤例(Grade3/4)の比率が高くなってきている<sup>2)</sup>。手術では術前のインフォームド・コンセントで、起こりうる術後合併症の頻度、起こった場合の治療法、手術の後遺症、治療関連死に匹敵する術後在院死亡率を説明せずに手術を行う外科医はもはやいないと信じているが、外科医が化学療法を行う場合に、起こりうる有害事象、後遺障害、治療関連死亡率などを患者にきちっと説明しているだろうか。手術と異なり、技術が関与する率が低いから自分のデータを提示する必要はなく、その治療法が確立された時点の第III相試験のデータを提示すればいい。このような原則的な情報を把握し、説明することを怠らないことはきわめて重要である。毒性の出現する時期や自覚症状との関係、患者に何をどう注意しておけば、重篤な事態を避けられるかと言ったことも知っておくべき知識と言える。

### 2. 緊急時に対応できるシステムを確保すること

外科医が化学療法を担当しているケースで起こ



りがちな危惧を2~3あげておく。外科医の大半は手術が本業であり、中小の病院では、手術中に緊急に対応できるシステムを確保できるほど人的余裕のない病院もまれではなくなっている。しかし、発熱性好中球減少症など即座に適切な対応をしないと患者の命が危険にさらされる状況も少なくないので、本格的な化学療法を担当する以上、緊急時の診療体制の確立は欠かせない。また、外科医は手術予定患者の入院を中止してまで化学療法中の患者の緊急入院を優先することは少なかった。しかし、化学療法中の患者は手術患者と同様に大切な患者であり、どうしても病床がない場合には、術前患者の入院を延期してでも緊急の対応を要する化学療法中の患者を入院させるべきである。TS-1のような経口抗がん剤ですら、食欲の低下、下痢などに併発する急性腎不全できわめて重篤となったケースが知られており、外科が化学療法を行うなら、手術優先の診療体制を捨てる覚悟も必要である。近隣の関連施設にとりあえず入院させて点滴してくださいとお願いするだけで済む場合もあるかも知れないが、発熱性好中球減少症などでは、待ったなしの適切な治療が必要であり、患者が敗血症によるショックとなってから慌てて自院に転院させるようなことは厳に避けねばならない。

### 3. 重篤な有害事象に対する治療を知ること

リンパ節転移が高度であるが腹膜播種や肝転移がない症例に対する治療戦略の開発を目指し、JCOG 胃がん外科グループでは術前化学療法後に拡大手術を実施するという治療の第II相試験を行った。この試験では60例の登録を予定していたが、55例の患者を登録した時点で3例の治療関連死が発生し、登録を中止することとなった。このうち2例では術前の化学療法中に、Grade4の好中球減少、それに引き続いて肺炎あるいは偽膜性腸炎を併発し、敗血症を生じて死亡している。効果安全性評価委員会でG-CSFの使用法や抗生剤の使用法等に関して詳細な検討が行われ、抗生剤の使用法について厳しい注文がついた。外科臨床

では遭遇しない特殊な状況であり、適切な対応を習得しておく必要がある。このほかにも腎毒性や心毒性で危機的な状況が生ずることもあり得るので、それらについても早期から十分な対応ができるように、知識を得ておく必要がある。

### 4. エビデンスのない治療をしないこと

定期化学療法を行う時に繰り返し数日間の入院が必要となるというレジメンは少なからず存在する。多くはシスプラチンを含むレジメンであるが、肺がん、胃がん、食道がん、などでは標準治療の一角を成している。また、毒性が強く、緊急対応を必要とすることがしばしばあるレジメンも少なくない。外科医が化学療法を行う場合の危うさとして国民に厳しく指摘された点として、片手間にやっているような治療だという点がある。

すでに述べたように、手術中に対応できない、緊急入院する病床を常時確保することが困難である、等の理由から、科学的根拠のない治療法の変更を平気でするという点である。正しく行われた臨床試験で有効性が認められた、あるいは既存の標準治療に対する優位性が証明された治療は、その試験のプロトコール通りに使用してこそ有効であると考えべきである。毒性を低く押さえることを目的に、投与量、投与期間、投与間隔等を任意に変更して行われる治療は、本当に有害事象が減るのか、本当に有効性は同じなのか、ということが十分分からないまま行われる治療であり、安易に同じ治療と考えるべきではない。使用薬剤の組み合わせが同じだから標準治療をしていますと言っただけはいけないことは肝に銘ずるべきである。

ガイドラインが整備され、ほとんどのがん腫でわが国独自のガイドラインが揃ってきた。したがって、標準を逸脱した治療を行って有害事象で重篤となった場合は当然であるが、無効であった場合でも、標準治療をしていていたら治るチャンスがあったはずだ、と非難を受けることは十分あり得る。どのような説明がなされ、患者が納得して治療を受けたかどうかによっては、訴訟で負けることすら十分あり得る。行おうとしてい

る治療が標準ではないこと、なぜ標準治療でない治療を推薦するのか、第一選択でないとしても行う治療の効果や有害事象に関するしっかりしたエビデンス、などを十分説明していることがない場合には大きな問題となるであろう。わかりやすい例をあげれば、今でも進行胃がんに対する標準的化学療法の一つと言える 5-FU+CDDP (FP) 併用療法は、欧米あるいはわが国のがん専門施設で実施されたレジメンと過去にいわゆる low dose FP として多くの外科医が安易に使用したレジメンは CDDP の 1 回当たりの投与量が大きく異なっている。低容量 FP が通常量投与の FP に劣らない効果を持つかどうかは一度も比較試験で証明されていない。それどころか、有害事象で勝っていると言うことすら証明されていない。もちろん、腎毒性という点だけに絞れば、低容量では毒性が低く外来で通院治療として行える。しかし、通常量 FP も十分な水分負荷をかけて行えば腎毒性は低く抑えられ、入院を要するかどうかと言った違い以外ははっきりしない。きちっとした臨床試験で、総合的な評価をしていないことは遺憾といわざるを得ない。現在 JCOG 食道がんグループが放射線を併用する通常量 FP と低容量 FP の比較試験を実施しているが、これが唯一の比較研究である。他のがん腫では、このような正面切ったの比較を行う時機を逸してしまったと言わざるを得ない。この治療を実施する場合には、標準治療ではないことも含めて注意深い説明が必要といえる。

## ▶▶▶ べからず 4 原則

### 1. 臨床試験で科学的評価のされていない減量

試験を経て開発された薬剤、医師主導の臨床試験で確立された併用療法など、どれをとっても標準治療とみなされているような治療には、用法・容量に関する標準があり、有害事象が生じた場合の減量の仕方も決まっている。このような標準的な治療を有害事象が出るかどうかともわからないうちから減量することは、敢えて有効性を下げる治療を提供していることになりかねない。高齢者で

あるとか、身体的に通常量投与できないリスクがある場合を除くと、してはいけない選択である。ことに初回治療(ファーストライン治療)では、すでに入った他の抗がん剤による主要臓器や骨髄のダメージを考慮する必要がないことが多く、標準量を投与して患者さんに最良の効果を期待したい。外科医だから、緊急入院になるような有害事象は100%避けたいんだ、と言う言い訳で根拠のない減量することは、患者が有効な治療を受ける権利の侵害である。そのような発想をするなら、化学療法を担当するのは辞めるべきである。

### 2. 臨床試験で科学的評価のされていない投与スケジュール変更

TS-1+CDDP 併用療法には、2週投与1週休薬、3週投与2週休薬、3週投与1週休薬など、少なくとも3つのスケジュールがあり、いずれも第II相試験で評価を受けて、有効性や安全性が評価されている<sup>3)</sup>。投与スケジュールにより少しずつ CDDP の投与量が異なるが、いずれも科学的に正確に評価されて実施されている。これらを適当につきはぎにするようにして、投与量や投与間隔を適当にさじ加減することはするべきではない。独自のスケジュールを実施したいなら、読むに耐えうる研究計画書を書いて倫理審査委員会の審査を経て、臨床研究として行うべきである。

昨年、TS-1 単剤による胃がん術後補助化学療法が標準治療となったが、この治療は規定量の TS-1 を 4 週投与し、2 週休薬するという治療スケジュールである。これを 2 週投与 1 週休薬にするのは、毒性の出現で基本スケジュール通りの投与が無理な場合を除いて行うべきではない。ある講演会で、どこに根拠があるのか知らないが、5 日間投与 2 日間休薬という投与法はどうか、と言う質問を受けたことがある。恐らく UFT の投与で試されたやり方に準じたものと推測するが<sup>4)</sup>、TS-1 では今まで一度も正統な方法で評価のされていない投与法であり、万一この投与法で治療関連死でも発生したら医師としての一生を棒に振ることになるであろう。

術前化学療法がさまざまながん腫で脚光を浴び、標準治療となろうとしている分野も出てきたが、殊に消化器系のがんでは術前というスケジュールの歴史は浅い。科学的な手続きに則った臨床試験の結果が分かるまでは、あくまで臨床研究として行うべき治療である。術前化学療法や化学放射線治療の場合、手術に術前治療がどのような影響をもたらすのか(手術の合併症や治療関連死を増やさないか)、化学療法の有害事象の出方は術後とどう違うか、化学療法や放射線治療から手術までの間隔はどれくらいが安全か、投与期間やコース数など、個々の臨床試験ごとに異なっている。どのがん腫にも当てはまる定説のない部分も多い。

いずれにしろ臨床研究で証明された治療を正確に行ってこそ意義があり、3コース実施したら治療成績が大いに改善した治療がある場合、1コースだけでも有効かどうかはきわめて疑問である。ましてや、入院を待っている間だけ適当に経口抗がん剤を飲ませておこうなどと言う抗がん剤の使い方は言語道断である。このようなことをやっている限りは、消化器外科医の化学療法は国民の信頼を勝ち得ない。

### 3. 有効性を評価する検査を怠る

進行再発がんの抗がん剤治療においては、有効薬あるいは有効レジメンの選択は個別の感受性等によるものではなく、確率の高いレジメンから順に行うことが一般的である。第一選択治療を実施し、それが有効な間はその治療を継続し、無効となったら次に移ると言うのが今の原則である。その効果を評価する指標は評価可能病変があれば画像診断、ない場合には臨床症状による病状の観察である。新規の転移が出現した場合、あるいは既存の転移巣や原発巣が明らかに増大した場合(計測可能病変では評価可能病変の長径の和が20%以上増加した場合)、進行(PD)と判定される。PDとなった場合には、それまで行われている治療を無効と考え治療を変更するのが原則である。多くの固形がんでは、少なくとも複数の抗がん剤ある

いはその組み合わせが有効であり、治療が無効とわかった時点ですみやかに他の治療に移行するのが重要と考えられる。検査を怠り、無効な治療をいたずらに継続することは決して許されない。次の治療に移るタイミングを失う場合もあり、定期検査の重要性を肝に銘ずるべきである。胃がんの治療では無増悪生存期間の平均は数ヵ月から6ヵ月であり、2ヵ月に1度くらいのCT検査等は必須と考えられる。補助化学療法の場合は、そこまでの高頻度の検査は必要ないが、投与期間中なら6ヵ月に1回程度は必要であろう。

### 4. PD(増悪)とわかっている治療の継続

外科医の中には、抗がん剤治療を実施中に新病変が出現したり、明らかに病勢が進行しても治療を変更しない医者があるようだ。その人達に言わせると、治療を行っているからこの程度の病状の進行速度に抑えているのであり、治療を完全に辞めたら瞬く間に病状が進行して死に至る、と言うのである。この考え方が間違いであることは言うまでもない。そのような治療を継続するなら、早期に別の治療法に変更すべきである。

もうPSが悪く、他の抗がん治療ができない場合はどうであろうか。そのような終末期に近い患者に、それ以上の治療を継続することの意義があるであろうか。自分たちが患者さんに適切なスピリチュアルケアを提供できないことを棚に上げて「死の寸前まで希望を持たせたい」、「見捨てたくない」などという自分勝手な理屈が通るわけがない。すでに適切な抗がん治療がない患者さんには、十分な緩和ケアと心温まるスピリチュアルケアを提供すべきである。まかり間違っても、細胞毒性を持つ抗がん剤治療をこの時期の患者さんに精神的期待して行うことは絶対にするべきではない。人はみな死ぬ存在であり、それを受け入れることで短くとも豊かな時間を持つことが可能となる。そのようなことに思いが至ることなく、まだやれる、まだ頑張れ、と言われて抗がん治療を受け続けるとしたら、死に方を医者に歪められたと言えないだろうか。

## ▶▶▶ 役割を全うするために必要なこと

### 1. 抗がん剤治療の原理原則を学ぶこと

これにはさまざまな方法があるが、日本癌治療学会や日本臨床腫瘍学会などのセミナーが充実しており、勉強の機会は多くあると思われる。がん治療認定医のためのセミナーを受け、認定医の資格を取ることを強くお勧めしたい。この資格は決して目標ではなく、始めの一步であるが、何も知らないでいるより、しっかり系統的な勉強をすることは決して無駄ではない。患者の信用も得やすいと思われる。

### 2. 新しい標準治療を常時勉強していくこと

欧米に多いがん腫では、薬物療法の進歩は早い。殊に、分子標的薬を併用するような標準治療が今

後どんどん出てくる可能性があり、米国臨床腫瘍学会の注目を集める発表は逃さず押さえておきたい。米国のこの学会に参加するのは、一般の日本人外科医には難しいかもしれないが、注目度の高い発表、言い換えれば内容を把握しておくべき発表を日本語でサマリーとして聞ける会がある。これは「Best of ASCO」として毎年開かれているので、標準治療の流れを押さえておくのに役立つ。通常、ASCOの発表から1～2年でガイドラインが変更となる。

### おわりに

外科医がわが国の化学療法の世界で担うべき役割について考察した。一言で言えば、やる以上しっかり常識を勉強し、標準から外れた我流の化学療法を行わないことであろう。

### 文 献

- 1) Mitsuru Sasako: Role of surgery in multidisciplinary treatment for solid cancers. *Int J Clin Oncol* 9: 346-351, 2004.
- 2) Kazuhiro Yoshida, Motoki Ninomiya, Norihisa Takakuwa, et al: Phase II study of Docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin Cancer Res* 12: 3402-3407, 2006.
- 3) Wasaburo Koizumi, et al: Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 89: 2207-2212, 2003.
- 4) Toshifusa Nakajima, et al: Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 94: 1468-1476, 2007.

## 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<sup>\*1</sup>, 笹子三津留<sup>\*2</sup> (<sup>\*1</sup>愛知県がんセンター中央  
病院消化器外科 <sup>\*2</sup>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 study<sup>1)</sup>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regime<sup>2-4)</sup>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<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>は、胃癌治療切除症例に対し、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 Trial<sup>7)</sup>の結果、手術単独群の5年生存率23.0%に対し、周術期化療群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JCOG9206-1<sup>8)</sup>、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JCOG9206-2<sup>9)</sup>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・深達度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いうるわが国においては、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以上の郭清が行な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療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-GC<sup>10)</sup>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/m<sup>2</sup>/day 5 日間投与 + 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-GC<sup>11)</sup>は、stage II/III (I1 を除く) の胃癌治療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 胃癌手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 郭清を伴う胃癌治療切除後に 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 trial<sup>12)</sup> 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<sup>13)</sup> 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 の術後補助治療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<sup>14)</sup> 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 (iceMFP) 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<sup>15)</sup> 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当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<sup>16)</sup>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 randomised 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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)<sup>3)</sup>

\*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<sup>4)</sup>。

## 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技(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<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>。胃がんでも手技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、日本臨床腫瘍研究グ



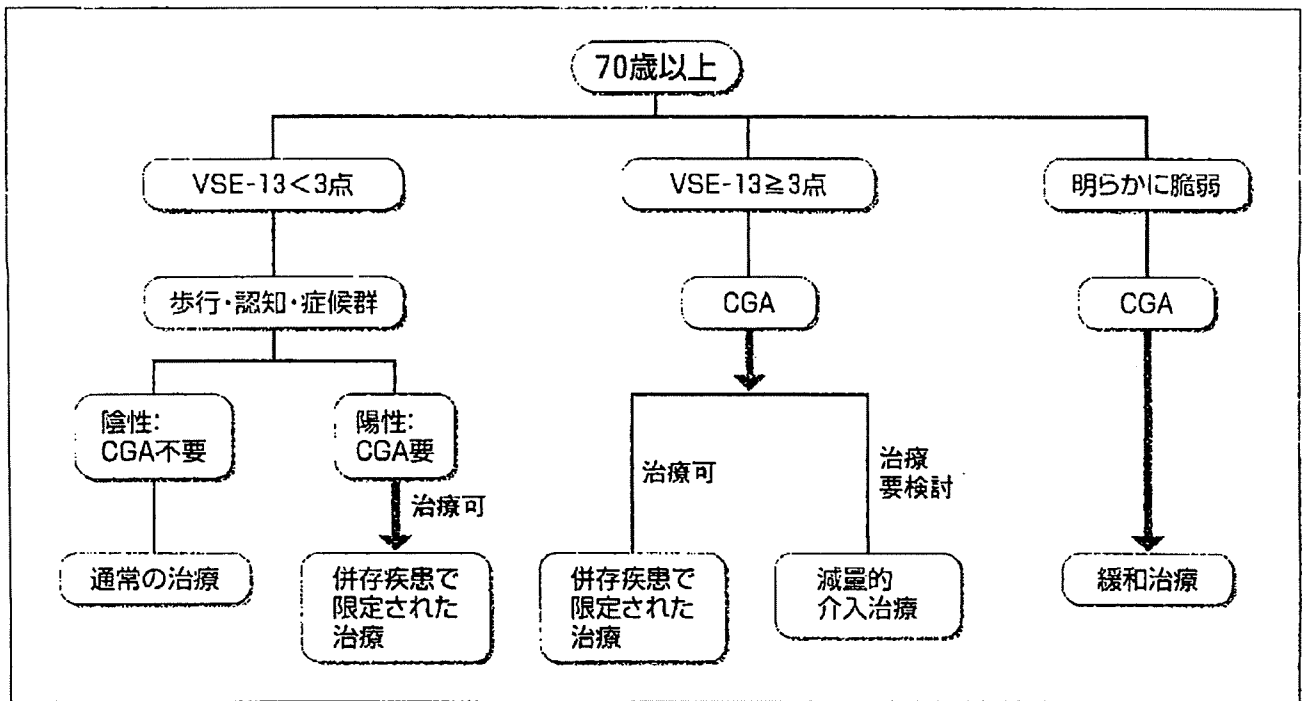


図1 治療選択アルゴリズムの一例(Rodin MB, Mobile SG. J Clin Oncol 25:1963-1944, 2007を参考に作図)

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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>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、予想される周術期の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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>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)<sup>13)</sup>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<sup>14)</sup>。

#### 2)高度進行・再発胃がんに対する化学療法

主に4つの系統の薬剤(フッ化ピリミジン系、

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<sup>15)</sup>、SPIRITS trial<sup>16)</sup>の結果から、現在わが国における高度進行・再発胃がん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

後期高齢者胃癌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のは遙か遠く、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/life06/01.html>>
- 2) NCCN clinical practice oncology：Senior adult oncology<[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/senior.pdf](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day1とday8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%、

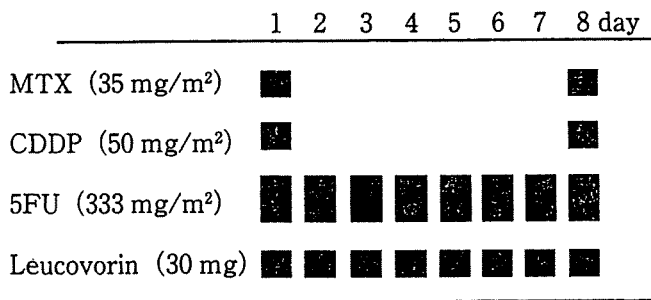


図2 MFLP Therapy

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/m<sup>2</sup>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。ゴールド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

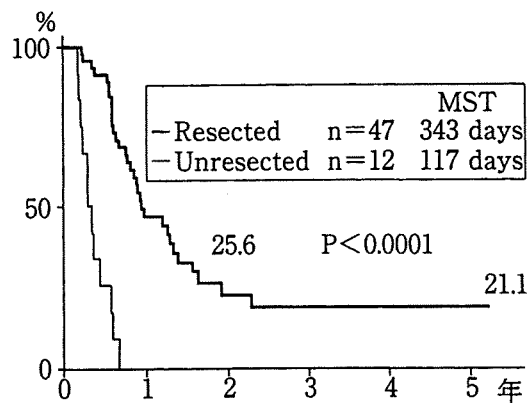


図3 SURVIVAL

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)