

S-1 投与からみた胃癌術後化学療法の問題点

手島 伸 斎藤 俊博 遠藤 文庫 湯目 玄 原田 昭彦
大塩 博 児玉 英謙 武田 和憲 菊地 秀*

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(2): 255-258, February, 2010]

Problems of Adjuvant Chemotherapy with S-1 for Gastric Cancer: Shin Teshima, Toshihiro Saito, Ayako Endo, Gen Yunome, Akihiko Harada, Hiroshi Ooshio, Hideaki Kodama, Kazunori Takeda and Shu Kikuchi (*Dept. of Surgery, National Hospital Organization Sendai Medical Center*)

Summary

From results of ACTS-GC, postoperative adjuvant chemotherapy, administration of S-1 for one year has become the standard for gastric cancer of Stage II and III except T1.

We inspected problems of adjuvant chemotherapy by S-1 by dose rate, an adverse event, and compliance.

For the period from July 2006 to December 2008, among 41 cases of stage II/stage III gastric cancer, S-1 was started as adjuvant therapy by for 28 cases (68.3%). Among 14 cases (63.6%) considered able to complete S-1 treatment for one year, 7 cases (31.8%) had to have their dose reduced or their administration schedule changed.

No adverse event of grade 3/4 was found, but cancellation or reduced dose was necessary due to anorexia, malaise, diarrhea, severe skin reaction, and leukopenia resulting from myelosuppression. Thirteen patients took no S-1, and two (4.9%) of them took UFT, while 11 cases (26.8%) became a no-treatment follow-up group for reasons of age, coexisting symptoms and other reasons. The problem in the future is to improve compliance, and to establish a treatment strategy for patients who do not meet administration criteria and for patients for whom continuation of drug administration is impossible. Key words: Gastric cancer, Adjuvant chemotherapy, S-1 (Received Apr. 20, 2009/Accepted Jul. 15, 2009)

要旨 ACTS-GCの結果を受けて、T1を除いたStage II/III胃癌に対する胃癌術後補助化学療法はS-1の1年間投与が標準となっている。服薬率、有害事象、コンプライアンスなどからS-1による補助化学療法の問題点を検証した。

2006年7月～2008年12月の期間に手術を行ったStage II/III胃癌症例は41例で、S-1の服用を開始できたのは28例(68.3%)であった。1年間S-1完遂可能であったのは14例(63.6%)、そのうち7例(31.8%)は減量あるいは投与スケジュールの変更が必要とされた。grade 3以上の有害事象は認められなかったが、食欲不振、倦怠感、下痢、高度の皮膚障害、骨髄抑制による白血球減少などによって中止、減量、投与スケジュール変更となっていた。S-1を内服しなかったのは13例で、2例(4.9%)がUFTを選択、11例(26.8%)が年齢、併存症、その他の理由で無治療経過観察となった。今後の課題として服薬率およびコンプライアンスの向上、投与継続困難例やS-1投与不適格例に対する治療計画の確立などがあげられる。

はじめに

胃癌術後補助化学療法比較試験 (ACTS-GC)¹⁾の結果を受けて、胃癌術後補助化学療法は壁深達度 T1 を除いた Stage II/III 症例に対し S-1 が標準となっている。当院においても対象患者には術後補助化学療法として S-1 を第一選択としているが、年齢や併存症などの理由で適格条件が満たされず投与できない症例や有害事象のため

服用継続が困難な症例も臨床の現場では多く遭遇する。今回 S-1 投与からみた当院での胃癌術後補助化学療法の現状を検証し、問題点について考察した。

I. 対象・方法

ACTS-GC 結果が公表された 2006 年 7 月～2008 年 12 月の期間に当院で手術が行われた胃癌患者 240 例中の Stage II/III の 41 例を対象とした (Table 1)。Stage の

* 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター・外科

Table 1 Patients' characteristics

Age	median	64.9	range (36-84)
Sex	male/female	31/10	
Stage		II: 16	
		III A: 18	
		III B: 7	
(Japanese classification)			
Type of gastrectomy			
	Total	24	(S-1: 14)
	Distal	17	(S-1: 8)

Table 2 Eligibility criteria (An extract)

- Histologically proven gastric carcinoma
- D \geq 2 lymph node dissection
- Stage II/III (Japanese classification)
- R0 resection (curability A or B)
- Negative peritoneal cytology
- Age 20-80 years
- No prior adjuvant therapy
- Adequate organ function
- Written informed consent

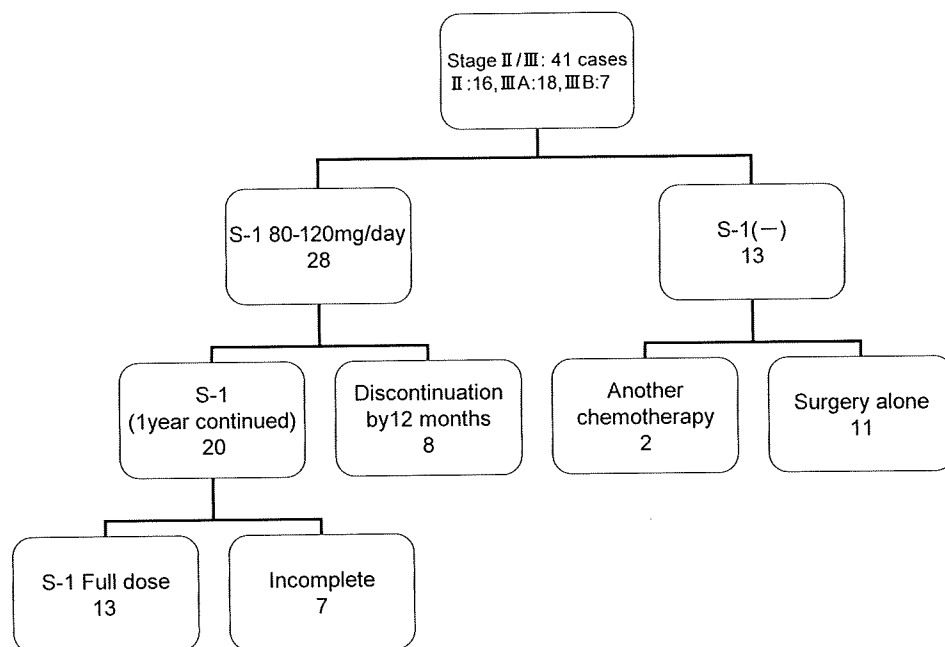


Fig. 1

内訳はII: 16例, IIIA: 18例, IIIB: 7例, 平均年齢は64.9 (36~84)歳, 男性: 31例, 女性: 10例であった。

当院では最終診断確定の後, Stage II/IIIの補助化学療法対象患者に対し, ACTS-GCの結果を説明した上で1年間のS-1投与(80~120/day: 4W投与, 2W休薬)を勧めている。多くの症例は退院後初回外来で術後の回復状態, 適格性を判断し, S-1の投与を開始している。

II. 成績

1. S-1開始の有無

ACTS-GCにおける適格性および除外基準をTable 2に示す。この基準を満たし, 同意を得た上でS-1の内服を開始したのは28例(68.3%)であった。平均投与開始時期は術後37.2(15~63)日目であった。ACTS-GCでのレジメンの初回投与日は45日以内となっていたが, 検査値・食欲の回復状況などから45日を超えてから開始された症例が6例認められた。S-1以外の薬剤(UFT)を選択した患者は2例, 無治療が11例であった。無治療選択となった理由は, 脳血管疾患, 肝機能障害な

どによる臓器障害が6例, 80歳以上の高齢によるもの2例, 抗癌剤服用拒否3例, 術後合併症1例, 術後食思不振の持続1例であった(Fig. 1)。

2. コンプライアンス・有害事象

S-1投与が1年に満たず服用中止となったのは8例で, 服用コンプライアンスは3か月81.1%, 6か月76.1%, 9か月65.5%, 12か月65.5%であった(Table 3)。このうち減量し継続可能だったのが4例, 投与サイクルを2W投与, 1W休薬として継続したのが3例あった。主な有害事象は下痢(4例), 倦怠感(9例), 食思不振(7例), 高度の皮膚障害, 色素沈着(2例), 骨髄抑制による白血球減少(5例)などで, いずれもgrade 2以下であったが外来での患者との話し合いで減量, 中止が決められていた。S-1中止後の治療は4例がUFTへ変更したが3例はUFTも継続困難で, その後無治療経過観察となった(Table 4)。なお, 術式の違いによって有害事象, コンプライアンスに差は認められなかった。

3. 再発およびその後の治療

S-1群22例中の4例と非投与群13例中の5例, 計9

Table 3 Compliance

Period	Current study	ACTS-GC
3 months	81.1	87.4
6 months	76.1	77.9
9 months	65.5	71.8
12 months	65.5	65.8

例に再発を認めた。S-1投与完了例での再発は1例で、終了5か月に腹膜再発、その後S-1(+PTX)を再開し9か月を経過し再発生存中である。投与中止例での再発は3例でPTX, CPT-11によるsecond-lineを行った。S-1非投与群の再発は6例で、当初化学療法を拒否していた2例は外科切除を行った後、S-1を投与している。非投与群の再発では患者状態が許せばS-1(+CDDP)を選択したが、全身状態から積極的な治療はできないことが多かった。

Ⅲ. 考 察

ACTS-GCによってStage II/Ⅲ胃癌に対してS-1を1年間で服用する術後補助化学療法の有効性が証明された¹⁾。その後はそれまで補助化学療法を行っていなかったStage II/Ⅲの対象患者にはACTS-GCの結果を説明し、外来で1年間S-1(80~120/day:4W投与,2W休薬)を投与することとなった。多くは退院後の初回外来で術後の回復状態、適格性を判断し投与を開始している。しかしながら今回の検討では、併存疾患による臓器障害、高齢であること、服用拒否などの理由から、服薬を開始できた症例は42例中の28例(68.3%)のみであった。術後6週内の投与開始が基準とされているが、そのうち6例は食事摂取状況など全身状態回復後の開始となったため、それを過ぎての投与となっていた。患者背景は施設によっても異なることから一概に論じることはできないが、高齢者の手術症例が増えていることは間違いなく、それに伴い併存疾患を有する患者も増加することが予想され、適応を満たさない症例にも何らかの指針が必要となる。一方で適応基準を満たしていながら服薬拒否症例が3例みられたことは補助化学療法の利益、不利益、薬剤の有害事象の正しい知識が十分に説明できなかった可能性もあり、インフォームド・コンセント(IC)のあり方にも課題が残された。

次期ガイドラインには術後補助化学療法の記載も含まれることから、今後はこれを活用した適切なICがなされるべきと考えられる。またクリティカル・パスを利用し薬剤師、看護師、管理栄養士との連携を図ることも、安心して服用を開始する上では有効と考えられる。

Table 4 Adverse event

Event	grade 1/2	grade 3/4
Leukopenia	3	0
Anemia	0	0
Thrombocytopenia	0	0
Elevated AST/ALT	0	0
Elevated creatinine level	0	0
Stomatitis	2	0
Anorexia	6	0
Nausea	6	0
Vomiting	2	0
Diarrhea	4	0
Rash	1	0
Pigmentation	2	0
Fatigue	6	0

有害事象についてみると当院での服用中止となった症例は8例で、それらの服用コンプライアンスは3か月81.1%、6か月76.1%、9か月65.5%、12か月65.5%であった。これはACTS-GCによる結果(それぞれ87.4, 77.9, 71.8, 65.8%)とはほぼ重なるものであった。今回の対象群ではgrade 3/4の高度の有害事象に至ったものではなく、grade 1/2でありながら本人が継続を希望されないなどから患者と外来担当医の相談で中止となった症例が見受けられた。減量基準、投与期間の変更も担当医により異なっており、一定の基準が必要であると考えられた。ACTS-GCではS-1服用を12か月間継続可能であった群が途中中止群に比べ生存率が良好であったと報告されており、今後は服用コンプライアンスを上げる試みが必要とされる。今村ら²⁾は地域連携パスを作成しコンプライアンスの維持、バリエーションの防止を図る試みを行っており、外来でのフォローには有用な手段と考えられた。有害事象を減らす対策として、下痢に対するロペラミド、食欲不振に対するプロクロラペラジン、アルプラゾラム、悪心・嘔吐に対するメトクロプラミド、ドンペリドン、5-HT₃受容体拮抗剤の投与が有効とされる。さらにLTNの併用療法がコンプライアンスや患者QOLを上げるとの報告もあり^{3,4)}、これら支持療法を適切に使用することも必要であると考えられる。

結 語

ACTS-GCの結果から胃癌術後補助化学療法はT1を除いたStage II/Ⅲ症例に対しS-1が標準となっているが、これからはS-1の服用率、コンプライアンスを向上させることと、second-, third-lineの治療法を確立していくことが必要となる。一方、年齢・併存疾患などの面

から標準治療の対象外となる患者も多く存在し、臨床の場ではこれらの群に対するフォローも大切となる。

文 献

- 1) 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.
 - 2) 今村博司, 阿南節子, 渡部みゆき・他: 胃癌術後補助化学療法における S-1 の地域連携クリニカルパスの導入. 癌と化学療法 35(8):1361-1365, 2008.
 - 3) 二村浩史, 三森教雄, 高橋直人・他: 切除不能・再発胃癌に対する S-1+Lentianan 併用療法. 癌と化学療法 33(suppl 1):106-109, 2006.
 - 4) 永橋正一, 鈴木秀和, 西脇 眞・他: 切除不能進行胃癌に対する TS-1/CDDP/Lentianan 併用療法. 癌と化学療法 31(12):1999-2003, 2004.
-

上部消化管(食道・胃)癌

真船 健一 田中 洋一 田中麻理子 森 正樹

消化器外科 2009年4月臨時増刊号 第32巻第5号 通巻第396号

へるす出版

上部消化管（食道・胃）癌

Carcinoma of the upper gastrointestinal (esophagus and stomach)

真船 健一* 田中 洋一** 田中麻理子*** 森 正樹*
 Ken-ichi Mafune Yoichi Tanaka Mariko Tanaka Masaki Mori

key words : 臨床病期分類, 食道癌取り扱い規約, 胃癌取り扱い規約, TNM 分類

はじめに

癌の臨床病期分類は、適切な治療法の選択や予後の予測と密接に関連できるように患者を層別化するものであり、再現性と普遍性を必要とされるものである。このような分類は、診断・治療の進歩やほかの癌の分類との整合性を図りながら、改訂が行われてきている。

癌に関する国際病期分類としては、1968年に International Union Against Cancer (UICC) が初版を発表した tumour-node-metastasis (TNM) 分類があげられる。現在では、American Joint Committee on Cancer (AJCC) が UICC と共同して TNM 分類を維持するようになり、世界的にもっとも用いられている標準的な分類になっている。この病期分類は、腫瘍の原発部での広がり・大きさ (T)、リンパ節転移 (N)、遠隔転移 (M) により規定されている。現行の TNM 分類は、2002年に改訂された第6版であり、UICC 版¹⁾と、これをごくわずかに改変した AJCC 版²⁾がある。

一方、わが国においては、すべての癌取り扱い規約の先陣を切って、1962年、『胃癌取り扱い規約』の初版が発表された。それまで統一された基準がなかった胃癌の診断・治療に対して、臨床医・病理医が共通の規約をもつことで、その後の胃癌診療に多大の貢献がなされたことは周知の事実である。またこの『胃癌取り扱い規約』をもとにして、ほかの部位の癌取り扱い規約も次々と定められ、1969年には『食道癌取り扱い規約』の初版も発表された。これらわが国の臨床病期分類である『胃癌取り扱い規約』や『食道癌取り扱い規約』は、とくに日本における上部消化管癌の診断・治療が世界を大きくリードしてきたことを反映し、世界の食道癌・胃癌の診療に大きく影響を及ぼしてきた分類といえよう。『食道癌取り扱い規約』は、初版以降、40年間に9

回に及ぶ改訂が行われ、2008年に出された第10版補訂版³⁾が現行のものである。『胃癌取り扱い規約』は、1999年に出された第13版⁴⁾が現行のものとして用いられているが、すでに改訂後9年以上が経過し、第14版が待たれる状況にある。

本稿では、食道癌と胃癌について、現行のわが国の癌取り扱い規約と AJCC/UICC の TNM 分類を概説・比較し、さらに、近年の診断・治療の進歩を踏まえて、現行の病期分類がもつ問題点と今後の改訂点について考察したい。比較対照する病期分類は、いずれも T, N, M 因子により規定されるが、各因子のグレードの決め方や勘案する要素に若干の相違があるので、因子ごとの比較とその統合である病期分類について比較を行った。

食道癌の病期分類

1. 概要

わが国における病期分類にあたる『食道癌取り扱い規約』は、1969年の初版以降、食道癌の診断・治療の進歩や胃癌や大腸癌の取り扱い規約、さらには欧米の TNM 分類との整合性を踏まえ、9回にわたる改訂が行われている。2007年4月に改訂された『食道癌取り扱い規約』第10版（以下「食道癌規約」）に記載されたものが現行の病期分類として用いられている（表1³⁾）。AJCC/UICC の TNM 分類は、2002年改訂の第6版（以下「TNM」）が用いられている（表2²⁾）。

1) 深達度 (T)

「食道癌規約」では、深達度 (T) として、TX は判定不能、T0 は原発腫瘍なし、T1a は粘膜内、T1b は粘膜下層まで、T2 は固有筋層まで、T3 は外膜まで、T4 は食道周辺臓器浸潤に分類されている。T1a は、T1a-EP, T1a-LPM, T1a-MM, T1b は、SM1,

* 国際医療福祉大学三田病院消化器センター ** 埼玉県立がんセンター消化器外科
 *** 東京大学大学院医学系研究科人体病理学 *4 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科教授

表 1a 『食道癌取り扱い規約 (第10版)』における3因子

壁深達度 (T)

TX 癌腫の壁深達度が判定不可能
 T0 原発巣としての癌腫を認めない
 T1a 癌腫が粘膜内に留まる病変*
 T1a-EP 癌腫が粘膜上皮内に留まる病変 (Tis)
 T1a-LPM 癌腫が粘膜固有層内に留まる病変
 T1a-MM 癌腫が粘膜筋板に達する病変
 T1b 癌腫が粘膜下層に留まる病変 (SM)
 SM1 粘膜下層を3等分し、上1/3に留まる病変
 SM2 粘膜下層を3等分し、中1/3に留まる病変
 SM3 粘膜下層を3等分し、下1/3に留まる病変
 T2 癌腫が固有筋層に留まる病変 (MP)
 T3 癌腫が食道外膜に浸潤している病変 (AD)
 T4 癌腫が食道周囲臓器に浸潤している病変 (A1)*

リンパ節転移 (N)

NX リンパ節転移の程度が不明である
 N0 リンパ節転移を認めない
 N1 第1群リンパ節のみに転移を認める
 N2 第2群リンパ節のみに転移を認める
 N3 第3群リンパ節のみに転移を認める
 N4 第3群リンパ節より遠位のリンパ節 (第4群) に転移を認める

遠隔転移 (M)

MX 遠隔臓器転移の有無が不明である
 M0 遠隔臓器転移を認めない
 M1 遠隔臓器転移を認める**

* 原発巣癌腫の範囲を超えた縦隔胸膜浸潤、肺・大動脈などの隣接臓器浸潤を認める場合をT4とする

** 胸膜、腹膜、心膜への播種性転移はM1とする

表 1b 『食道癌取り扱い規約 (第10版)』の食道癌臨床病期分類

	N0	N1	N2	N3	N4	M1
T0, T1a	0	I	II	III	IVa	IVb
T1b	I	II	II	III	IVa	IVb
T2	II	II	III	III	IVa	IVb
T3	II	III	III	III	IVa	IVb
T4	III	IVa	IVa	IVa	IVa	IVb

TNM 分類との違いは太字斜体

SM2, SM3とおのおの3段階に亜分類されるが、病期分類の際は亜分類を加味せず、進行度に反映されないことになっている。

これを「TNM」と比較すると、T2, T3, T4については、差は認められない。しかし、表在癌については、「食道癌規約」はT1a [EP-MM], T1b [SM] に区分し、「TNM」は、UICCではTis [EP], T1 [LPM-SM] に、AJCCではTis [EP], T1a [LPM], T1b [SM] に区分しており、分離基準がやや異なっている。

表 2a American Joint Commission on Cancer staging for esophageal cancer the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002)

Primary tumor (T)

TX Primary tumor cannot be assessed
 T0 No evidence of primary tumor
 Tis Carcinoma in situ
 T1 Tumor invades lamina propria or submucosa
 T1a Tumor invades mucosa or lamina propria
 T1b Tumor invades submucosa
 T2 Tumor invades muscularis propria
 T3 Tumor invades adventitia
 T4 Tumor invades adjacent structures

Regional lymph nodes (N)

NX Regional lymph nodes cannot be assessed
 N0 No regional lymph node metastasis
 N1 Regional lymph node metastasis

Distant metastasis

MX Distant metastasis cannot be assessed
 M0 No distant metastasis
 M1 Distant metastasis

Tumors of the lower thoracic esophagus

M1a Metastasis in celiac lymph nodes
 M1b Other distant metastasis

Tumors of the midthoracic esophagus

M1a Not applicable
 M1b Nonregional lymph nodes and/or other distant metastasis

Tumors of the upper thoracic esophagus

M1a Metastasis in cervical nodes
 M1b Other distant metastasis

表 2b American Joint Committee on Cancer staging for esophageal cancer the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002)

TNM UICC	N0	N1	M1a	M1b
Tis	0		IVA	IVB
T1	I	II B	IVA	IVB
T2	II A	II B	IVA	IVB
T3	II A	III	IVA	IVB
T4	III	III	IVA	IVB

2) リンパ節転移 (N)

N因子は、「TNM」では所属リンパ節は一括してN1とされるのに対して、「食道癌規約」では原発の占居部位により第1群から第4群まで細かく区分されている。

「食道癌規約」のリンパ節転移 (N) は、原発巣の占居部位ごとに4段階の郭清用リンパ節群を定め、転移のあるもっとも高位の群をもってN因子グレード (N0~N4) としている。2領域以上にわたる癌や多

発癌の場合は、もっとも深い癌の占居部位でリンパ節群を定める。ただし下咽頭浸潤頸部食道癌 (CePh) と胃優位の食道胃接合部癌 (GE) は、別枠の定義を採用している。なお郭清度 (D) は、3群リンパ節を郭清する D3までが規定されており、4群リンパ節転移は実質的には遠隔転移と考えられる。ただし、4群リンパ節転移は、進行度設定においてはほかの臓器転移 (M1) (Stage IV) より一段軽い扱い (Stage IVa) となっている。

リンパ節転移の程度に転移個数を反映させる考え方は、1999年の『食道癌取扱い規約』第9版より取り入れられ、転移個数を加味した場合は pN 因子をアップグレードし、その旨記載することとして付記された。ただし、これは病理学的判定後に限定されており、臨床所見 (c)、手術所見 (s) の段階では適用されていない。

一方、「TNM」の N 因子は、原発巣の部位 (頸部、胸部 [上・中・下]) に応じた所属リンパ節を規定し、所属リンパ節への転移の有無で区分している (N1, N0)。胸部上部および胸部下部食道癌については、所属リンパ節より遠位のリンパ節のなかに、遠隔二次リンパ節を設け、M1a と規定している。

3) 遠隔転移 (M)

「食道癌規約」では、遠隔転移は MX 評価不能、M0転移なし、M1転移ありに分けられている。「食道癌規約」ではリンパ節転移はいかに遠位であっても M1とせず N4として扱っているが、「TNM」では M1亜分類を設けており、原発巣の占居部位によっては遠隔二次リンパ節を M1a とし、さらに遠位のリンパ節および臓器転移を M1b と規定している。例えば、胸部上部食道 (Ut) 癌の頸部リンパ節、胸部下部食道 (Lt) 癌の腹腔動脈リンパ節を M1a と定めているが、「食道癌規約」では遠隔リンパ節転移は N4であり、M1とはしていない。また Ut 癌の頸部リンパ節転移はすべて第4群ではなく、No. 101が第2群、No. 104は第3群となっている。

2. 食道癌病期分類の比較と問題点

上述のごとく「食道癌規約」と「TNM」では、各因子の決め方に幾分の差異があるために病期分類にも相違がみられる (表1b)。一見してわかるように、リンパ節転移の区分がもっとも大きな違いである。このような相違点は、疾患・診療背景の違いを少なからず反映していると考えられる。欧米では下部食道や食道胃接合部に発生する腺癌が多いのに対して、わが国では中部食道に発生する扁平上皮癌が多い。進行食道

癌に対して、欧米では限られたリンパ節郭清のみ行うことが多いのに対して、わが国では積極的に系統的リンパ節郭清を行っている。

埼玉県立がんセンターで、基本的に3領域郭清を行った15年間の食道癌切除546症例 (1990~2004年) を対象として切除成績の解析を行った。それぞれの群の生存曲線の分離がよい場合は、病期 (進行度) や各因子のグレードがうまく設定されていると考えられる。そこで、「食道癌規約」による pStage 分類を、群分類のみによる進行度とリンパ節転移個数を加味した進行度について、生存曲線の分離をみた (図1a, 1b)。転移個数を考慮することにより Stage III から IVa へかわる症例が増えるため、Stage III の生存曲線は有意に上方へシフトした。また Stage IVa は転移個数加味で生存曲線がやや下方へシフトした。これは pStage III までの根治度を上げることとなり予後を見るにはよいが、生存曲線の分離が悪くなるため、決してよい病期分類とはいえない。いずれにしても転移個数の予後に対する影響の大きさを示している。そこでまず1個刻みのリンパ節転移個数別の原病特異的生存曲線を描いてみると、2~3年あたりまでは、0個、1~3個、4個以上がおおよそ分離できる群として認識できた (図2a)。そこで実際に0個、1~3個、4個以上の3群に分けた場合 (図2b)、生存曲線の分離はよかったが、4個以上のグループについては、予後不良要因をさらに検討する必要があるものと思われる。

リンパ節転移の扱いに関しては、これまでも転移部位以外に、転移個数や転移率 (郭清リンパ節個数に対する転移個数の比率)、さらに郭清リンパ節個数条件などを重視する検討がなされており、転移個数や転移割合が生存曲線の層別化に有用であるという報告が多く存在する⁵⁾⁻⁸⁾。Kunisaki ら⁵⁾は123例の食道癌手術症例に対して、『食道癌取扱い規約』第8版、第9版および UICC の TNM 分類、転移リンパ節個数 (0, 1~3, 4個以上の3群) による分類を比較し、UICC の TNM 分類と転移リンパ節個数による分類が、規約における解剖学的リンパ節分類よりも生存曲線の層別化において優れていることを報告した。Rizk ら⁶⁾は、336例の食道癌初回切除症例において、TNM の規定する方法とリンパ節転移の個数 (0, 0~3, 4個以上の3群) で分類する方法とで予後の比較を行い、リンパ節郭清個数が18個以上であれば、転移リンパ節の部位ではなく、個数が予後予測に有用であることを報告しており、これは Kunisaki ら⁵⁾の結果とも矛盾していない。また、Mariette ら⁷⁾は536例の食道癌切除症例 (術前化学放射線治療群を含む) において、UICC

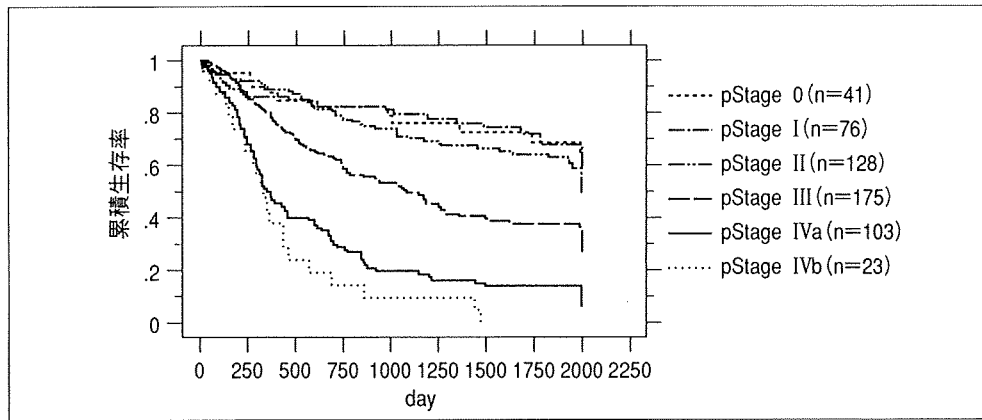


図 1a 『食道癌取り扱い規約』 pStage 別予後 (overall survival)

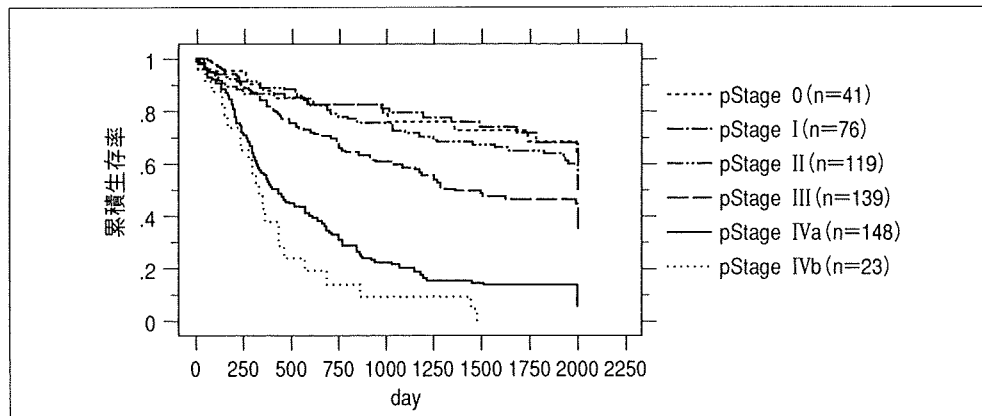


図 1b リンパ節転移個数を加味した規約 pStage 別予後 (overall survival)

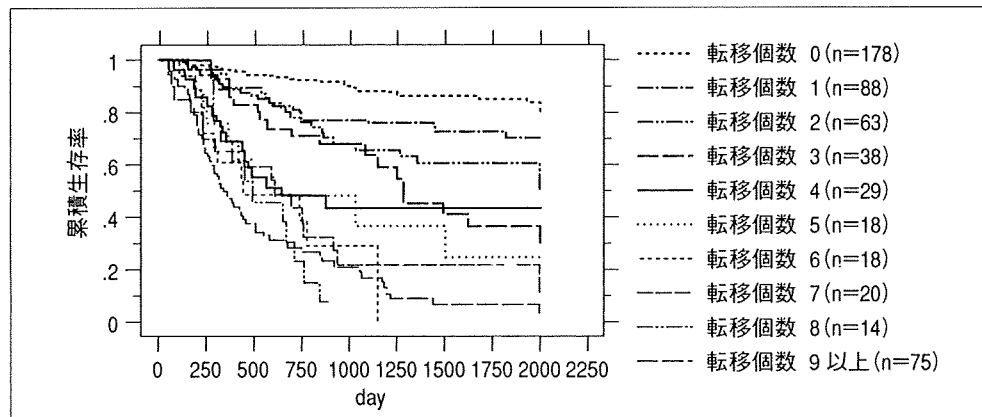


図 2a リンパ節転移個数別予後 (disease specific survival) (0/1/2/3/4/5/6/7/8/9-)

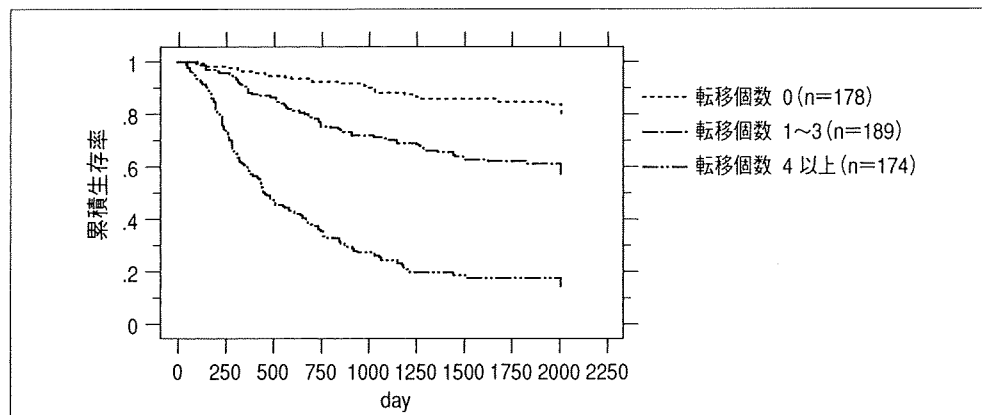


図 2b リンパ節転移個数別予後 (disease specific survival) (0/1-3/4-)

のTNM分類とリンパ節転移個数（4個以下 vs 4個より多い）ないしリンパ節転移率（2割以下 vs 2割より多い）による分類とを比較し、リンパ節郭清個数が15個以上であれば転移リンパ節個数が、リンパ節郭清個数が15個以下であってもリンパ節転移率が予後予測に優れていることを術前化学放射線治療も考慮したうえで報告している。Bogoevski ら⁹⁾は235例の食道癌手術症例において、UICCの推奨する郭清リンパ節個数（6個）が不十分であり、19個以上のリンパ節を検討して初めてpN0例の予後を改善できることを報告した。また同グループはリンパ節転移率がpN1例の予後と相関することを報告し、Marrero ら⁷⁾と同様リンパ節転移率を重視する姿勢を提唱している。

近年、食道癌に対する集学的治療の有用性が種々のrandomized-control trial (RCT) で示されてきている。JCOG9907で検討された術前と術後のCDDP/5-FUを用いた補助化学療法法の優劣は、術前化学療法法の有効性が最終報告を待たずに示され⁹⁾、今後標準治療となる可能性が示されている。また術前放射線化学療法も例外ではなく、とくに術前の病期の変更をもたらす可能性がさらに高い。また根治照射後のサルベージ手術の頻度も以前より増加していることも確かである。Barbour ら¹⁰⁾は「TNM」が、術前放射線化学療法を施行された食道癌切除例において、予後との相関に乏しいことを報告し、これらの対象群における新しい分類の必要性を訴えている。「食道癌規約」の病期は臨床(c)、手術(s)、病理(p)、総合(f)と符号で区別することにより、術前治療例や非手術例などの成績を比較しやすくしており、「TNM」に比べれば種々の集学的治療に対応可能であり、やや有用かもしれない。しかし、具体的な病期の判定に関してははっきりとした規定はまだない。「食道癌規約」に関して類似した検討はまだ報告されていないが、多様化された食道癌治療の要素を十分に加味すべきであると考えらる。

現行の「食道癌規約」、「TNM」は、いずれも食道癌全体を対象としており、組織型による亜分類は病期に反映されていない。実際、Thompson ら¹¹⁾は術前化学放射線治療施行群を含めた食道癌切除例において分化度の違いが予後に相関することを報告している。わが国では扁平上皮癌の頻度が高いのに比して、欧米では下部食道の腺癌が増加しており、その生物学的特徴もやや異なっているため、病期にも影響するのは当然であろう。

3. 食道癌病期分類の展望

国際分類、すなわちAJCC/UICCのTNM分類では、消化管の癌の間での統合性を求め、食道癌も胃癌や大腸癌のTNM分類に準じて分類することが推奨されている。既述のように、食道癌の病期分類でもリンパ節転移個数を重視する報告が多く出てきており、今般改訂される新しいTNM分類はそれらを考慮して改訂されることが容易に予測される。これに対し、わが国の食道癌の取扱い規約に認められるリンパ節の群分類は、手術の質・程度を評価するために必要であるが、世界的な視野で見れば、リンパ節郭清が多くは望めないこと、外科医の病理学的検索がなされないこと、そして煩雑であることもあって、国際的な標準とはなり得ないと考える。わが国の規約も、従来の解剖学的部位を用いた記載は残すとしても、病期におけるリンパ節分類に関しては、リンパ節個数を中心としたものへ改訂されることが期待される。

現行の病期分類は、「食道癌規約」、「TNM」ともに集学的治療によく対応していないため、術前治療が行われた場合の病期をどのように評価するかがはっきりと規定されていない。これをどのように評価するか、2次治療、3次治療の病期判定をどのように行うかを規定していく必要があると思われる。また組織型による分類も病期には反映されていない。化学放射線療法感受性が予後にかかわることがすでに広く認知されているが、感受性に関連する遺伝子の網羅的検索もなされており、その同定と検査法の確立を待つ必要がある。いずれにしても、食道癌においては術前生検の施行は一般的であり、組織学的診断、化学療法や放射線の感受性、さらには遺伝子検査による生物学的悪性度評価をいかに病期に反映させていくかは、今後の重要な検討課題である。

胃癌の病期分類

1. 概要

わが国における胃癌の病期分類としては、『胃癌取扱い規約』は1999年に改訂された第13版（以下「胃癌規約」）に記載されている病期（表3）が用いられている。「胃癌規約」ではT因子、N因子、肝転移(H)、腹膜転移(P)、腹腔細胞診(CY)、M因子により病期を決定する。CY1因子はP1相当の予後因子として第13版で導入された。またStage IVの亜分類が削除され、H1、P1、CY1、M1はすべてStage IVと分類することとなった。

欧米では、食道癌の項で既述のとおりAJCC/

表 3a 『胃癌取扱い規約 (第13版)』における6因子

壁深達度 (T)	
TX	癌の浸潤の深さが不明なもの
T1	癌の浸潤が粘膜 (M) または粘膜下層 (SM) にとどまるもの
T2	癌の浸潤が粘膜下層を超えているが、固有筋層 (MP) または漿膜下組織 (SS) にとどまるもの
T3	癌の浸潤が漿膜下組織を超えて漿膜に接しているか、またはこれを破って遊離腹腔に露出しているもの (SE)
T4	癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの (SI)
リンパ節転移 (N)	
NX	リンパ節転移の程度が不明である
N0	リンパ節転移を認めない
N1	第1群リンパ節のみに転移を認める
N2	第2群リンパ節まで転移を認める
N3	第3群リンパ節まで転移を認める
腹膜転移 (P)	
PX	腹膜転移の有無が不明である
P0	腹膜転移を認めない
P1	腹膜転移を認める
肝転移 (H)	
HX	肝転移の有無が不明である
H0	肝転移を認めない
H1	肝転移を認める
腹腔細胞診 (CY)	
CYX	腹腔細胞診を行っていない
CY0	腹腔細胞診で癌細胞を認めない
CY1	腹腔細胞診で癌細胞を認める
遠隔転移 (M)	
MX	遠隔転移の有無が不明である
M0	肝転移、腹膜転移および腹腔細胞診陽性以外の遠隔転移を認めない
M1	肝転移、腹膜転移および腹腔細胞診陽性以外の遠隔転移を認める

表 3b 『胃癌取扱い規約 (第13版)』の胃癌臨床病期分類

	N0	N1	N2	N3	
T1	I A	I B	II		IV
T2	I B	II	III A		
T3	II	III A	III B		
T4	III A	III B	IV		
H1, P1, CY1, M1	IV				

UICC との違いは太字斜体

UICC の TNM 分類第6版 (2002年) (「TNM」) に記載されている分類が頻用されている (表4)²⁾。

1) T 因子

「胃癌規約」では、M, SM をまとめて T1 としているが、「TNM」では M を Tis, SM を T1 としている。また「胃癌規約」では、MP, SS をまとめて T2 とし

表 4a American Joint Committee on Cancer staging for gastric cancer the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002)

Tumor (T) stage	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ : intra-epithelial tumor without invasion of the lamina propria
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria or subserosa
T2a	Tumor invades muscularis propria
T2b	Tumor invades subserosa
T3	Tumor penetrates serosa (visceral peritoneum) without invasion of adjacent structures*
T4	Tumor invades adjacent structures*
Nodal (N) stage	
NX	Regional lymph node (s) cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in 1 to 6 regional lymph nodes
N2	Metastasis in 7 to 15 regional lymph nodes
N3	Metastasis in more than 15 regional lymph nodes
Metastasis (M) stage	
Mx	Presence of distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

* The adjacent structures of the stomach include the spleen, transverse colon, liver, diaphragm, pancreas, abdominal wall, adrenal gland, kidney, small intestine, and retroperitoneum. Intramural extension to the duodenum or esophagus is classified by the depth of the greatest invasion in any of these sites, including the stomach.

表 4b American Joint Committee on Cancer staging for gastric cancer the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002)

	N0	N1	N2	N3	M1
Tis	0				
T1	I A	I B	II		IV
T2a/b	I B	II	III A		
T3	II	III A	III B		
T4	III A	IV			

ているが、「TNM」では MP を T2a, SS を T2b と分けている。しかし T2 の亜分類は病期には関与しないことになっている。

2) N 因子

「胃癌規約」では、腫瘍占居部位からのリンパ流に基づき領域リンパ節を 3 群に区分し、群分けに応じてリンパ節転移の程度を決定している (N0~N3)。また、領域から外れるリンパ節転移は遠隔転移とみなしてい

る (M1)。

「TNM」のN因子は、定められた所属リンパ節への転移個数により4段階に区分されている [N0 (0個), N1 (1~6個), N2 (7~15個), N3 (16個以上)]。なお食道胃接合部の所属リンパ節は別に定められている。

3) H因子・P因子・CY因子・M因子

「胃癌規約」では、肝転移 (H1), 腹膜転移 (P1), 腹腔細胞診陽性 (CY1) を規定し、それ以外の遠隔転移をM1とする。「TNM」のM因子は、肝・腹膜・所属以外のリンパ節も含めて遠隔転移として扱うことになっている。

2. 胃癌病期分類の比較と問題点

「胃癌規約」と「TNM」の間の主な相違点は、CYの規定, T4N1M0の病期 (Stage III B vs Stage IV), N因子の扱いである (表3b)。

「胃癌規約」と「TNM」の病期や進行度因子と予後との相関について、癌研から公開されたデータ¹²⁾のうち、1990~2004年間の切除単発胃癌症例を対象として切除成績を解析した。すなわち、生存曲線の分離をみることで、各病期や各因子のグレード分類がうまく設定されているかどうかを確認した。「胃癌規約」による病期のStage I AとI Bの予後は同等に良好で分離が悪かったが、Stage II, III A, III B, IVの生存曲線の分離は良好であった。「UICC」による分類でも、同等の生存曲線の分離が認められた (図3a, 3b)。

わが国における『胃癌取扱い規約』のStage IV胃癌の亜分類は1980年代に議論され、前規約 (第12版) ではA, Bの2群に分類されたが、第13版ではその亜分類が解消された。Stage IVを亜分類し、Stage IV Aは手術適応に含めるべきだと考えるグループもある。しかし、Stage IVの亜分類による生存曲線の分離は決して良好ではなく、第13版での改訂は国際基準を意識していることから、Stage IVを一群とみなすことは互換性のうえでも有利であると思われる。

N因子に関しては、UICCのTNM分類が、1997年の第5版で、胃癌のN分類に転移リンパ節個数を採用し、それまでの日本の分類に準じた解剖学的分類を破棄したことが大きな変更であり、これが現行の第6版「TNM」でも引き続き用いられている。つまり、「胃癌規約」では解剖学的リンパ流の広がりから転移を評価するのに対して、「TNM」ではリンパ節転移陽性の個数で評価することとなり、まったく異なる基準となっている。原発巣の占居部位によるリンパ節の

群分けは、「胃癌規約」の根幹的な取り決めの一つであるが、これは外科治療効果を想定したものである。つまり、「胃癌規約」はより外科治療に目を向けた分類で、手術、とくにリンパ節郭清の指針となり、かつ予後予測が可能な分類である。一方、「TNM」は予後予測を中心に、治療法とくに郭清程度によらぬ簡便さをもった分類といえる。

両分類ではN因子について、所属リンパ節の定義とN因子グレードの決め方が異なる。予後との相関に関して、「胃癌規約」と「TNM」とを比較した報告がなされてきているが、1990年代後半から2000年にかけては、UICCによる転移リンパ節個数が規約によるリンパ節の群分けに勝るとする報告が多い¹³⁾¹⁴⁾。一方、最近では一部相反する報告もなされている¹⁵⁾。Yamashitaら¹⁶⁾は単一施設における胃癌切除例1100例を対象に「胃癌規約」、「TNM」分類おのおのの基準で病期分類を行い、予後予測の程度を検証し、全患者における「胃癌規約」、「TNM」はおおむね相関するが、Stage III a, III b, IVの層別化は「胃癌規約」が「TNM」に勝り、「TNM」によるStage I BとStage IVの予後が予測に反する結果となった。

そこで実際に癌研のデータを用いて、「胃癌規約」、「TNM」の病期分類による生存曲線の分離をみると、両者ともほぼ同様であるが、やや「胃癌規約」のほうの分離が良好である印象がある (図3a, 3b)。さらにN因子のみによる予後の比較を行うと、「胃癌規約」のN0~N4の5群および「TNM」のN0~N3の4群の生存曲線はよく分離され、「胃癌規約」のN2とN3の間、および「TNM」のN1 (1~6個)とN2 (7~15個)の間の生存曲線は、ほかの群間に較べて開きが大きいものの、いずれも許容範囲であった (図4a, 4b)。またHuangら¹⁵⁾はM・SM癌ではリンパ節転移が起こりにくく、数も少ないため、現行の「TNM」によるN2の転移リンパ節個数 (7~15個)では予後と相関し難いとし、cut-off値の引き下げ (N2では4~6個)を提案している。癌研データの検討では、リンパ節転移数0, 1~3, 4~10, 11以上と分けた群間の生存曲線分離がもっとも良好であった (図5)。

欧米とわが国の手術成績を、病期を揃えて比較すると、明らかにわが国が勝っている¹⁷⁾。その理由には、手術方法や周術期管理の質のみならず、body mass index (BMI) や併存症などの患者条件や、癌の病理診断の差、内視鏡などの診断技術、切除標本の検索法の違いなど、そしてstage migrationなどがかわってくる。しかし、リンパ節郭清D2 vs D1のランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) に

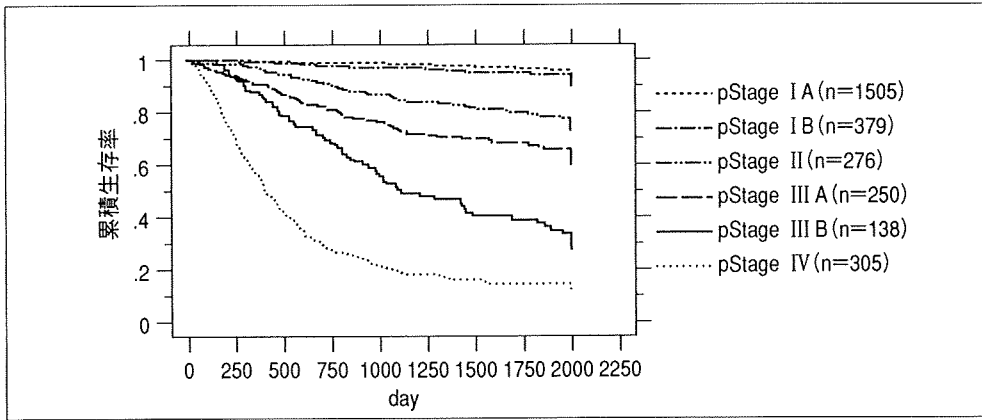


図 3a 『胃癌取扱い規約 (第13版)』 pStage 別予後 (overall survival)

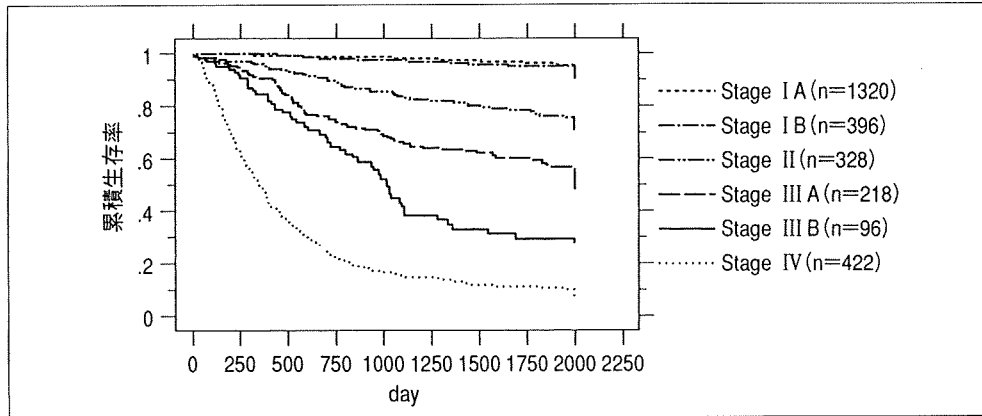


図 3b TNM 分類 Stage 別予後 (overall survival)

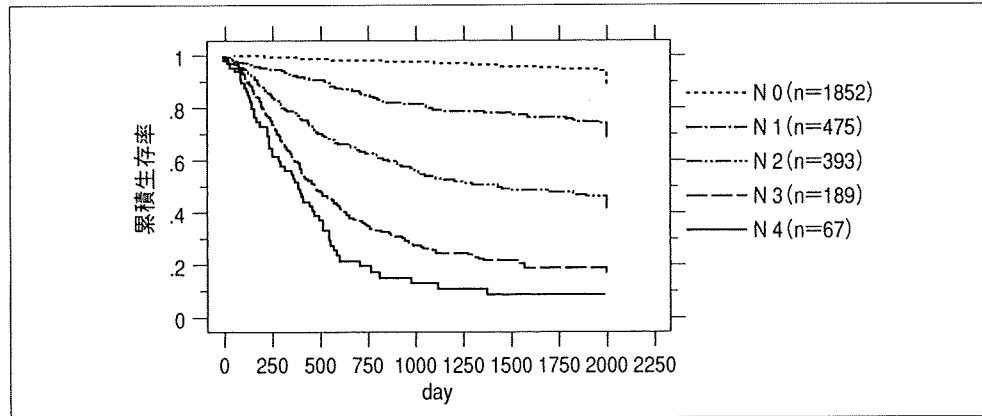


図 4a 『胃癌取扱い規約 (第13版)』 N 因子による分類 (全例)

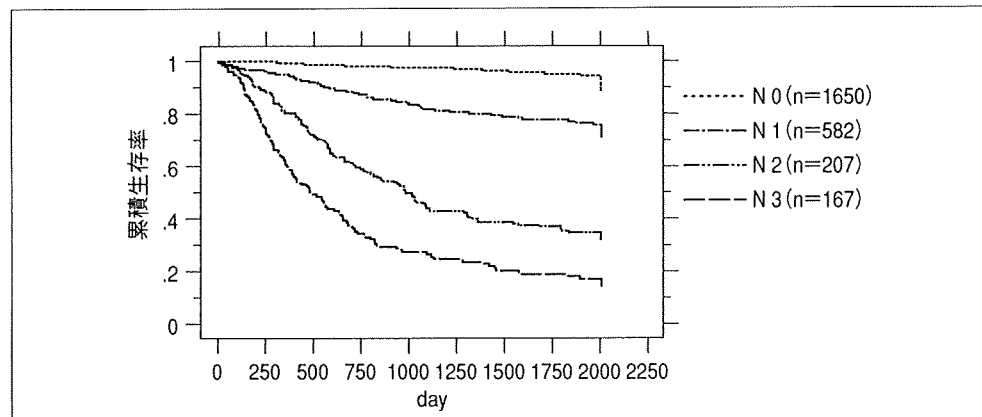


図 4b TNM 分類 N 因子による分類 (全例)

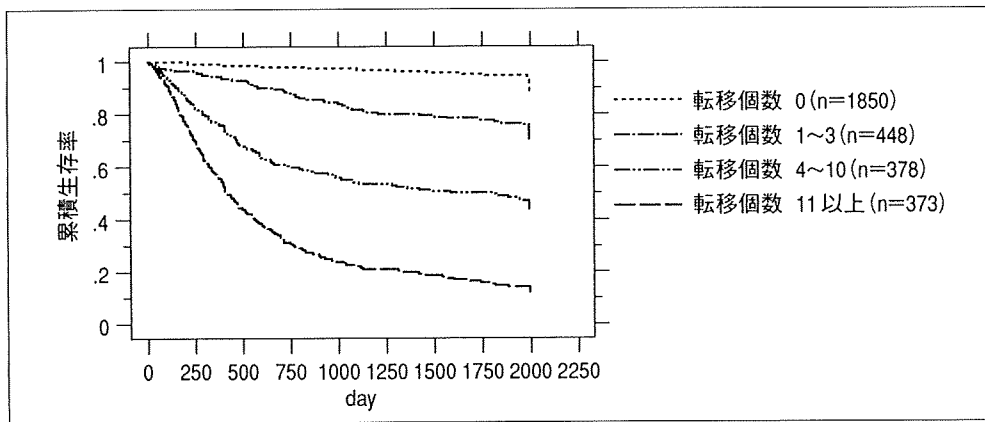


図5 リンパ節転移個数 cut-off 値変更による生存曲線

においても、D2のはっきりとした優位性を示すことはアジア以外ではできなかったこと^{18)~20)}。さらに欧米では、脾尾・脾合併切除に伴う偶発症の問題¹⁸⁾¹⁹⁾、また不十分な郭清を補う術後補助放射線療法の有効性も示されている²¹⁾。2群リンパ節を郭清することによって5年生存が得られる2群リンパ節転移陽性症例があることが示されているため²²⁾、D2は一部の専門施設では行われているものの、欧米において普及していないのは確かである。したがって、世界的な見地からみれば、「胃癌規約」における解剖学的な部位によるN因子の分類は、治療上でも必要とされない場面が多いのである。

しかも、「胃癌規約」のリンパ節群分類はきわめて煩雑で、多くの外科医にとって「胃癌規約」の記載法を正確に覚えることは困難である。そもそも病期分類や規約といったものは、可能な限り簡素化・単純化してわかりやすくすることが必要である。荒井²³⁾は、リンパ節分類を単純化して、胃の支配血管領域を1次リンパ節、傍大動脈領域を3次リンパ節、中間を2次リンパ節とし、外科治療における郭清範囲の推奨を、原発巣占居部位により規定するのではなく、切除術式ごとに決めべきであると提唱している。さらに胃の形状の個体差・潰瘍性変化などによる修飾や、全摘以外の切除胃での原発巣占居部位判定の不確実さなどから、占居部位自体があいまいなものといわざるを得ず、これをもとにしたリンパ節群分けの不合理さも指摘している。

次にT因子についてみると、T1~T4の4段階は予後をよく反映するが、T2とT3の生存曲線は相当に開き大きい(図6a)。そこでT2に含まれるMPとSSを比較してみると、MPはSMに近い生存曲線を示し、SSはSEとはかけ離れており、独立した群として扱うべきものと思われた(図6b)。Yamashitaら¹⁶⁾も規約においてT2に集約されているMP、SS胃癌を分離

することでよりよい予後予測ができるとされており、MPをT1扱いすることを提唱している。規約第11版ではMPとSSは分けられていたが、第12版から合わせてT2として扱われている。しかし、上記の生存率や大腸癌のT因子分類との整合性を考慮すると、予後反映因子として改めて分離すべきものと思われる。

3. 胃癌病期分類の展望

改訂から9年を経たわが国の「胃癌規約」は、第14版の改訂が急務となっている。現行の「胃癌規約」においては、内視鏡的粘膜切除、内視鏡的粘膜下層剥離などの記載法と根治性の評価、縮小手術の記載法とその根治性の評価、進行度分類・根治度の再検証、転移リンパ節個数の取り扱い、噴門部癌についての『食道癌取り扱い規約』との整合性、微小転移(micrometastasis)およびisolated tumor cells(ITC)の取り扱い、さらに改訂が予定されているTNM分類との整合性などが問題点となっている²⁴⁾。これらの問題のうち、病期分類においては、進行度分類の再検証、N因子への転移個数の導入、T因子分類の見直しなどが改訂にあたって重要な事項である。また、新しく改訂されるTNM分類との整合性・互換性も念頭におく必要がある。実際、本検討で用いた癌研のデータが、今般のAJCCのTNM分類改訂にあたって検討されたこともあり、整合性もとられていくものと思われる。

癌研のデータを用いた比較から、「TNM」のN分類も「胃癌規約」に劣らず予後を反映することが判明したので、占居部位の曖昧さや分類の煩雑さも排除して、リンパ節転移個数による分類を適用することが、国際的標準化の点でも次の『胃癌取り扱い規約』に求められることと思われる。しかし、これまで継続されてきた『胃癌取り扱い規約』の長所を損なうことなく新しいTNM分類との調和を図る必要がある。したがって、リンパ節の部位の分類は必要であるが、外科治療の指

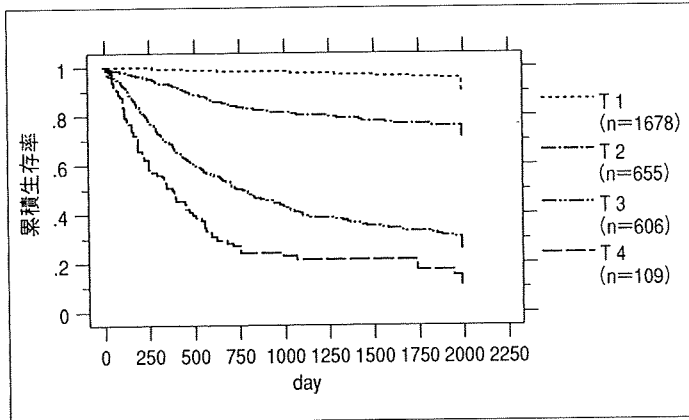


図 6a 『胃癌取扱い規約 (第13版)』 T 因子による分類 (全例)

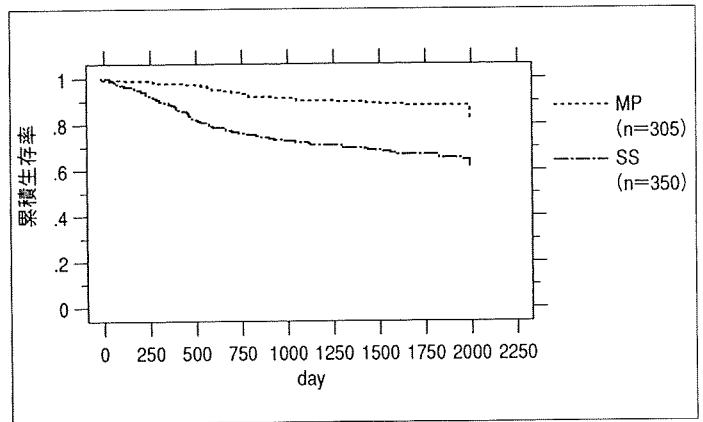


図 6b MP vs SS の比較

針としてより理解しやすい分類となることが望ましい。また「胃癌規約」の T2も、「TNM」のように T2a (MP), T2b (SS) と亜分類, もしくは大腸癌のように, T2 (MP), T3 (SS) と分類される可能性は高く, これが病期にかかわってくる可能性もある。

歴史的には, 外科を中心にして, 胃癌の臨床病期分類が作成・改訂されてきたが, 胃癌に対する化学療法は TS-1, CPT-11, Taxan 系と新たに効果のある薬剤が使われるようになり, ここ数年で著しく進歩してきた。また分子標的治療薬も加わって, 化学療法の重要性がますます増すものと思われる。現行の病期分類は, 「胃癌規約」, 「TNM」とともに化学療法によく対応していないため, 国際的な薬物・放射線療法の評価法として用いられている response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) との不整合性が問題となっている²⁰⁾²⁵⁾。また臨床病期分類は, 初期治療施行前の患者の評価であり, 術前治療が行われた場合の病期をどのように評価するかがはっきりと規定されていないことも検討すべき問題である。

臨床病期は, 内視鏡 (高解像度, 拡大など), CT (3D-CT など), 超音波内視鏡, PET など多様な modality により精度の向上が図られており, 臨床病期分類は, 将来的にはこれらの詳細な画像診断に加えて, 治療効果予測にかかわる生検診断, 遺伝子診断なども考慮した改訂が必要になると推測される。さらに微小転移や ITC の扱い方についても考慮を要する。このような診断精度の向上を踏まえ治療成績を取り直すことで, 新しいデータの蓄積がすすみ, 病期分類は再び改訂を求められるようになるであろう。

まとめ

わが国における癌取扱い規約の目的は, 多数施設からの多数症例 (登録例) に基づく, 信頼性の高い臨床

病理学的データや手術成績をだすこと, さらに施設間のデータ比較を確実・容易にすることにある。そのために, 手術方法, 検索方法, 所見の判定法, 成績の算出法などの基準・記載法を統一する必要がある, 直接の目的はここにあると考える。実際, わが国の癌治療が外科医を中心に行われてきた歴史も反映して, 癌取扱い規約は単に臨床病期や治療成績を示すだけでなく, 手術治療の指針となる要素が大きかった。このことは, 『胃癌取扱い規約』, 『食道癌取扱い規約』のいずれにおいても, N 分類として, リンパ節の解剖学的分類が行われ, 手術における郭清範囲が定められていることから容易に想像がつく。そして, このことが, 欧米の臨床病期分類とわが国の癌取扱い規約の大きな相違点であり, 問題点となっていることは既述のとおりである。癌取扱い規約がこのような性格をもつために, 治療法の進歩や多様化に従って, きわめて複雑化しているのも事実である。しかし, 本来, このような基準・記載法は, できるだけ単純であるべきであり, 診断・治療に関する部分に関しては, 近年, 多く出版されている診療ガイドラインとの棲み分けを図る必要がある。

食道癌, 胃癌の診断・治療が刻々と進歩するなかで, それらの病期分類もより正確な予後の予測と治療方針の指標となるべく, 変化が求められている。とくに化学療法, 化学放射線療法などの有効性が示されている現在, 術前治療を踏まえた病期分類なども考慮していく必要性が出てきた。組織型, 遺伝子診断, そして微小転移などを今後病期分類にどう組み込んでいくかも今後の課題である。病期分類は, いずれにしても, ほかの癌規約や TNM 分類との整合性を考慮すべきであり, 種々の工夫がなされる必要がある。もちろん, わが国の癌取扱い規約と AJCC/UICC の TNM 分類は, おのおのが社会的・医学的背景を踏まえ成立してきたもので, 完全な一致をみる必要はないと考えるが,

診療・研究の国際的標準化を図るうえでは、これらの分類の相互参照・協調による歩み寄りが必要である。そのためにも、わが国からのより積極的な国際的アプローチを行うべきである。

今般のAJCCのTNM分類の改訂に際し、本検討でも用いた癌研の胃癌データを用いて、日本の治療成績もある程度反映させた癌研有明病院の佐野武先生と関係諸先生方の努力に敬意を表する。

【文 献】

- 1) Sobin, L. H. and Wittekind, C. H., eds.: International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours, 6th ed., Wiley-Liss, Inc., New York, 2002.
- 2) Frederick, L. and Greene, M. D., eds.: AJCC Cancer Staging Handbook, 6th ed., Springer-Verlag, New York, 2002.
- 3) 日本食道学会編: 食道癌取扱い規約, 第10版補訂版, 金原出版, 東京, 2008.
- 4) 日本胃癌学会編: 胃癌取扱い規約, 第13版, 金原出版, 東京, 1999.
- 5) Kunisaki, C., Akiyama, H., Nomura, M., et al.: Developing an appropriate staging system for esophageal carcinoma. *J. Am. Coll. Surg.*, 201: 884~890, 2005.
- 6) Rizk, N., Venkatraman, E., Park, B., et al.: The prognostic importance of the number of involved lymph nodes in esophageal cancer: Implications for revisions of the American Joint Committee on Cancer staging system: American Joint Committee on Cancer staging system. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 132: 1374~1381, 2006.
- 7) Mariette, C., Piessen, G., Briez, N., et al.: The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann. Surg.*, 247: 365~371, 2008.
- 8) Bogoevski, D., Onken, F., Koenig, A., et al.: Is it time for a new TNM classification in esophageal carcinoma? *Ann. Surg.*, 247: 633~641, 2008.
- 9) Igaki, H., Kato, H., Ando, N., et al.: A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *J. Clin. Oncol.*, 26: 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings Abstr. 4510, 2008.
- 10) Barbour, A. P., Jones, M., Gonen, M., et al.: Refining esophageal cancer staging after neoadjuvant therapy: Importance of treatment response. *Ann. Surg. Oncol.*, 15: 2894~2902, 2008.
- 11) Thompson, S. K., Ruzskiewicz, A. R., Jamieson, G. G., et al.: Improving the accuracy of TNM staging in esophageal cancer: A pathological review of resected specimens. *Ann. Surg. Oncol.*, 15: 3447~3458, 2008.
- 12) 中島聰總, 山口俊晴: 癌研胃癌データベース: 将来展望のためのデータマイニング, 金原出版, 東京, 2006.
- 13) Ichikura, T., Tomimatsu, S., Uefuji, K., et al.: Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. *Cancer*, 86: 553~558, 1999.
- 14) Karpeh, M. S., Leon, L., Klimstra, D., et al.: Lymph node staging in gastric cancer: Is location more important than number? An analysis of 1038 patients. *Ann. Surg.*, 232: 362~371, 2000.
- 15) Huang, B., Zheng, X., Wang, Z., et al.: Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes: Is UICC/TNM node classification perfectly suitable for early gastric cancer? *Ann. Surg. Oncol.*, 16: 61~67, 2009.
- 16) Yamashita, K., Sakuramoto, S., Kikuchi, S., et al.: Validation of staging systems for gastric cancer. *Gastric Cancer*, 11: 111~118, 2008.
- 17) Mafune, K.: Surgery for advanced gastric cancer. *In* The Diversity of Gastric Carcinoma: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. Kaminishi, K., Takubo, K., Mafune, K. eds., Springer-Verlag, Tokyo, 2005.
- 18) Bonenkamp, J. J., Sasako, M., Hermans, J., et al.: Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N. Engl. J. Med.*, 340: 908~914, 1999.
- 19) Cuschieri, A., Weeden, S., Fielding, J., et al.: Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br. J. Cancer*, 79: 1522~1530, 1999.
- 20) Wu, C. W., Hsiung, C. A., Lo, S. S., et al.: Nodal dissection for patients with gastric cancer: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, 7: 309~315, 2006.
- 21) MacDonald, J. S., Smalley, S. R., Benedetti, J., et al.: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.*, 345: 725~730, 2001.
- 22) Sasako, M., McCulloch, P., Kinoshita, T., et al.: New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *Br. J. Surg.*, 82: 346~351, 1995.
- 23) 荒井邦佳: 胃癌取扱い規約の矛盾点と私の提案. *癌と化学療法*, 34: 2325~2328, 2007.
- 24) 石神純也, 夏越祥次, 愛甲孝: 胃癌取扱い規約; RECISTの現況・課題・展望. *日本臨牀*, 66 (Suppl. 5): 38~41, 2008.
- 25) 小泉和二郎, 西元寺禮, 佐々木徹, 他: 胃癌化学療法の効果判定法; 胃癌取扱い規約とRECIST. *胃と腸*, 40: 957~958, 2005.

7. 左上腹部内臓全摘術

平塚正弘・古河 洋*

[市立伊丹病院・市立堺病院]

はじめに

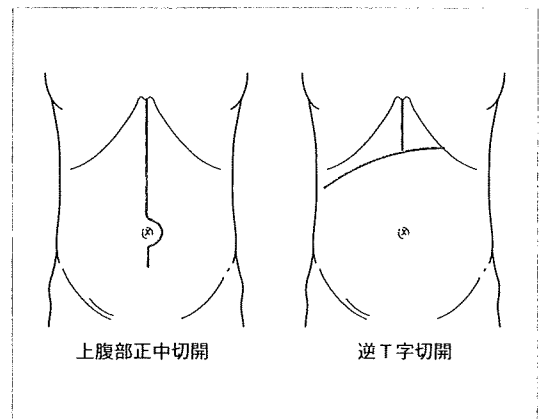
左上腹部内臓全摘術は胃とその隣接臓器を一括して癌とともに摘除する拡大手術である¹⁾。胃全摘に脾体尾部、脾臓、横行結腸と結腸間膜、胆嚢、左副腎などを合併切除するが、最大の特徴は網嚢を取り囲む臓器を袋状に一塊として摘出できることである。特に横行結腸間膜全層と脾体尾部を連続して摘出することにより進行胃癌の浸潤部位をより根治的に摘除できるところが、ほかの術式と異なる点である。筆者らは左上腹部内臓全摘術に Appleby 手術を加えた手術も行っているが^{2,3)}、ここでは左上腹部内臓全摘術だけに関して、胃全摘・脾脾合併切除と異なる手技を中心にそのコツを述べる。

1. 皮膚切開

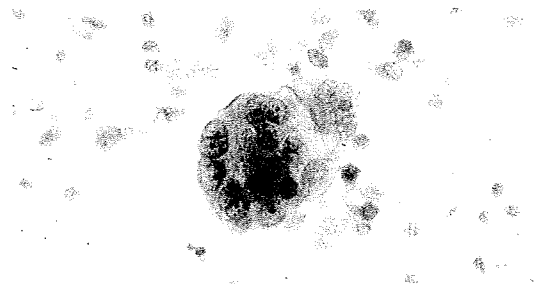
開腹は剣状突起より臍下5cmに至る上腹部正中切開で行う(図1)。吊り上げ式開創器を用いるので、正中切開でも上腹部の広い術野の展開が可能である。また、左上腹部内臓全摘術では右半結腸を左方へ脱転するが、臍下に延長した開腹創により、この操作も安全に行うことができる。一方、横切開の変法である逆T字切開を行っているところもある¹⁾。

2. 腹腔内洗浄細胞診

4型(スキルス)胃癌などのように漿膜浸潤範囲が広い進行胃癌では、いきなり開腹せずに、まず診断的腹腔鏡検査を行い腹膜転移の有無を確認



[図1] 皮膚切開



[図2] 腹腔内洗浄細胞診(×400)

する。一方、切除予定で開腹した場合は、開腹直後に腹腔内を観察して腹膜転移の有無を確認する。Douglas窩に腹水があれば腹水を、なければ横行結腸より下部の腹腔内に生理食塩水100mlを注入して攪拌した後にDouglas窩から採取する。遠隔腹膜転移陽性あるいは腹腔内洗浄細胞診陽性であれば手術の適応はない(図2)。手術適

応を決定するためにきわめて重要な検査であるので、この細胞診は開腹後直ちに行う。

3. 胃結腸静脈幹 (Henle 幹) の切離

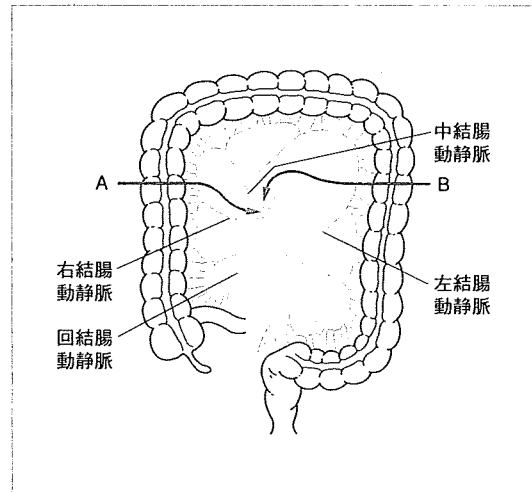
上行結腸の授動・遊離を Treitz 靭帯方向へ進める。助手が結腸を牽引して、fusion fascia と subperitoneal fascia の間を剝離していくが、深く入って尿管を損傷しないように気をつけなければならない。上行結腸を遊離したら、回結腸動静脈、右結腸動静脈の走行を確認する。結腸肝曲部の切離に際しては右結腸動脈を温存するが、右結腸動脈は中結腸動脈と共通幹を形成していることも多く、横行結腸切除では中結腸動脈を切離するので残存結腸の血流をよく考慮して切離部位を決定する。75mm の自動縫合器を用いて結腸肝曲部を切離した後に、そこから結腸間膜を根部に向かって切り開き (図3の矢印 A)、臍頭十二指腸の外側下縁からその前面を臍切痕に向かって腹膜を剝離していくと、胃結腸静脈幹 (Henle 幹) に到達する (図4)。

左上腹部内臓全摘術は、胃と結腸を別々に取るのではなく、胃と結腸を網嚢とともに一塊として摘出する術式であり、横行結腸の前面からその血管を処理しないで、図4のように横行結腸間膜の後面から切離し、網嚢を破らないようにする。右胃大網静脈と中結腸静脈が合流して胃結腸静脈幹 (Henle 幹) になり上腸間膜静脈に流入するが、前臍十二指腸静脈弓も含めて種々の走行がみられるので、臍頭十二指腸の外側下縁からその前面を臍切痕に向かって腹膜を剝離していくことがコツである。

〔ポイント〕 胃結腸静脈幹の切離には、臍頭部下縁から前面を臍切痕に向かって剝離

4. 中結腸動脈の切離

下行結腸を授動して、左結腸動脈の走行を確認する。中結腸動脈左枝の末梢と左結腸動脈の末梢との吻合部をよく観察し、残存する下行結腸の血流を考慮して切離部位を決定する。脾曲部結腸の



【図3】 横行結腸切除と胃結腸静脈幹・中結腸動脈の切離



【図4】 胃結腸静脈幹 (Henle 幹) の切離



【図5】 中結腸動脈の切離 (結腸間膜中央の陥凹は癌浸潤)

血流は通常微弱であることが多く、脾曲部を越えた下行結腸で切離することになる。筆者らは、手縫いの時期も含めて左上腹部内臓全摘術において結腸吻合部の縫合不全を1例も経験していないが、血流状況を評価して結腸切離部位を決定することが重要と考える。75mmの自動縫合器を用いて脾曲部末梢で結腸を切離した後に、そこから結腸間膜を根部に向かって切り開き、中結腸動脈根部に達する(図3の矢印B)(図5)。

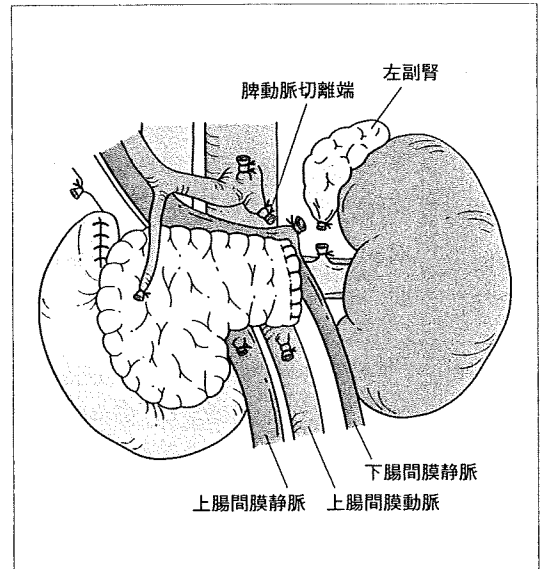
中結腸動脈を二重結紮して切離する。この時点で網嚢は胃、膵臓、結腸間膜、横行結腸、大網、脾臓などとともに破られずに袋状を維持している。

[ポイント] 結腸の切離部位は血管走行を確認して血流優先で決定

5. 膵体尾・脾・横行結腸間膜・横行結腸・全胃を一塊として摘出

膵体尾・脾を横行結腸間膜とともに摘出するので、膵尾部の被膜は剝離しない。膵体部および膵頭部前面の被膜を剝離して、胃十二指腸動脈を露出する。この胃十二指腸動脈を末梢方向に追跡して、右胃大網動脈を根部で切離する。胆嚢摘除、右胃動脈切離、No.12・No.13リンパ節を郭清し、十二指腸を切離する。No.8・No.9リンパ節の郭清、左胃動脈の切離が終わると、脾動脈を根部で結紮切離する。膵脾を脱転し、膵臓を後面から観察して脾静脈が下腸間膜静脈と合流する部位で脾静脈を結紮切離する。この下腸間膜静脈合流部の位置で膵臓を切除する。膵管を確実に結紮した後に膵断端を魚口形に縫合閉鎖する。あとは胃全摘と同じ手順で食道を切除する。膵体尾・脾・横行結腸間膜・横行結腸・全胃が一塊として摘出される(図6)。

左副腎の摘除は本術式の必須手技ではない。筆者らは4型(スキルス)胃癌に対して、後腹膜癌浸潤を除去する目的もあり左副腎の摘除を行っているが、前出の一括切除臓器とは別に操作している。No.16 a2 latリンパ節郭清は左副腎摘除により確実にできるが、図6のように左副腎温存・副腎静脈切離でも十分な術野を確保することが可能



[図6] 左上腹部内臓全摘術後の腹腔内

となる。しかし、このような左副腎温存の方法は、必ずしも機能するとは限らないので、摘除する場合と同様に、術前にCTなどで右副腎に転移などの異常所見のないことを確認しておく必要がある。

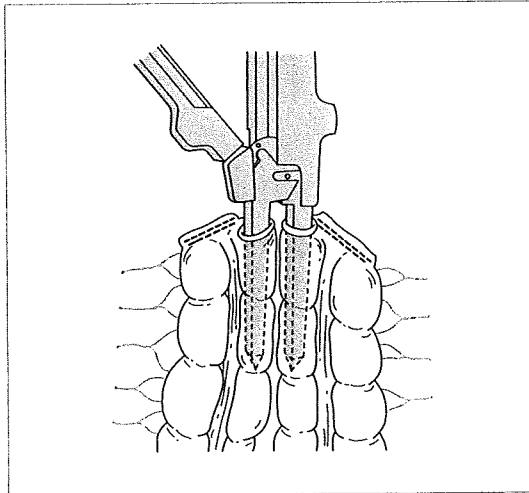
6. 結腸の functional end-to-end anastomosis

横行結腸切除後の結腸吻合には器械を用いる。十分な血流を確認した部位で切除しておけば手縫いでも縫合不全の発生をみないが、器械吻合のほうが技術が一定し、時間の短縮にもなる。回盲部を完全に遊離してあるので、吻合部は左上腹部に位置する。横行結腸切除時に75mmの自動縫合器を2回用いたが、これらのステープルの一部は吻合部に残ることになる。腸間膜附着部対側で、縫合器を入れる穴を開けて挿入する(図7a)。腸のねじれを補正して縫合切離する。ここで用いた器械は腸管内で汚染されているので、腸液を除去して0.5%グルコン酸クロルヘキシジン水溶液に30秒間浸し、その後この消毒薬を洗浄する⁴⁾。な

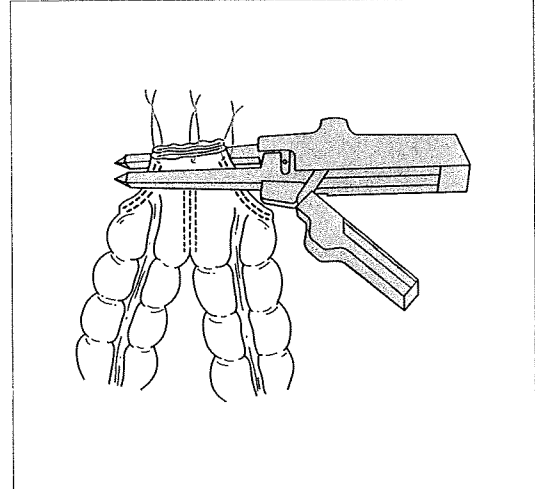
◎左上腹部内臓全摘術は、網嚢を取り囲む臓器を袋状に一塊として摘出。

◎結腸の切離部位は血管走行を確認して血流優先で決定。

◎結腸吻合は正中ではなく左上腹部に位置するようにし、器械吻合。



[図7a] 結腸の functional end-to-end anastomosis
その1



[図7b] 結腸の functional end-to-end anastomosis
その2

お、長い柄のついたカートリッジ4本がキットになった functional end-to-end anastomosis 専用の製品も市販されており、これを用いればこのような消毒作業は不要となる。2本の挿入部は一つの大穴になり、これを再び器械で閉鎖するが、1回目のステープル同士が重ならないようにずらして支持し、縫合切離する(図7b)。漿膜筋層縫合の追加は縫合不全の防止に有用で、少なくともステープルが重複する部位は必須である。

[ポイント] 結腸吻合は正中ではなく左上腹部に位置するようにし、器械吻合

❖ おわりに

左上腹部内臓全摘術が胃全摘・膵脾合併切除と異なる点は、横行結腸間膜全層と膵体尾部を連

続して摘除できることである。横行結腸間膜の後面で中結腸動静脈を根部で切離することが重要であり、それからの操作は胃全摘・膵脾合併切除とほとんど同じである。

文献

- 1) 大橋一郎ほか：進行胃癌に対する左上腹部内臓全摘術の適応と方法. 消化器外科 7 : 1535-1542, 1984
- 2) 古河 洋ほか：胃癌に対する左上腹部内臓全摘術. 外科治療 55 : 144-151, 1986
- 3) Furukawa, H et al : A rational technique for surgical operation on Borrmann type 4 gastric carcinoma : left upper abdominal evisceration plus Appleby's method. Br J Surg 75 : 116-119, 1988
- 4) 小林省吾ほか：大腸手術の器械吻合時における術中自動縫合器消毒の試み. 日消外会誌 34 : 1475-1479, 2001