

Table 2 Tumor characteristics

		pM n = 49	pSM n = 121	pMP n = 28	pSS n = 7	pSE n = 1	total n = 206
Depth of invasion	cT1/2	49/0	116/5	18/10	4/3	0/1	187/19
Lymph nodes metastasis	pN0/1/2	48/0/1	111/10/0	17/9/2	4/3/0	1/0/0	181/22/3
Histological type	intestinal/diffuse/other	35/14/0	88/33/0	19/9/0	3/2/2	0/1/0	145/59/2
Stage	IA/IB/II/IIIA	48/0/1/0	111/10/0/0	0/17/9/2	0/4/3/0	0/0/1/0	159/31/14/2

の症例に幽門上リンパ節 (No.5), 幽門下リンパ節 (No.6), 大彎リンパ節右群 (No.4d), 脾門部リンパ節 (No.10) 転移を認めなかったため, 術前深達度 MP 以浅の症例に対して脾温存の噴切を標準術式として行ってきた。

今回, これらの噴切症例を特にリンパ節転移の観点から再評価し, 上部胃癌への噴切の至適適応基準を検討した。

方 法

当院で 1992 年 7 月から 2007 年 9 月までに行われた上部胃癌, 術前深達度評価 MP 以浅の噴切症例を検討対象とした。該当症例は 206 例, それらの症例の患者背景, リンパ節転移を中心とした病理組織学的検査所見, 予後と再発例, 再発様式について検討した。

成 績

1. 患者背景

上部胃癌術前深達度評価 MP 以浅の噴切症例 206 例の内訳は男性 163 例, 女性 43 例, 平均年齢 63.5 歳, 脾合併切除症例 10 例であった (Table 1)。腫瘍の背景は術前深達度評価 cT1 : 187 例, cT2 : 19 例, 腫瘍径は平均 2.7cm (0.4~18.5cm), 術前リンパ節転移評価 cN0 : 196 例, cN1 : 8 例, cN2 : 2 例, 術前進行度評価 cStage IA : 182 例, cStage IB : 18 例, cStage II : 5 例, cStage IIIA : 1 例であった。

2. 病理組織学的検査所見

病理組織学的深達度は pM : 49 例, pSM : 121 例, pMP : 28 例, pSS : 7 例, pSE : 1 例で, pMP 以浅の症例は 96.1% であり, 術前深達度診断で早期胃癌 (cT1) と診断された症例の sensitivity は 88.2%, specificity は 73.7% であった。

1 群リンパ節転移を 10.7% (pSM に 10 例, pMP

に 9 例, pSS に 3 例), 2 群リンパ節転移を 1.5% (pM に 1 例, pMP に 2 例) に認めた。1 群リンパ節転移部位は右噴門リンパ節 (No.1) : 9 例, 左噴門リンパ節 (No.2) : 3 例, 小彎リンパ節 (No.3) : 19 例, 大彎リンパ節左群 (短胃動脈) (No.4sa) : 1 例, 2 群リンパ節転移部位は左胃動脈幹リンパ節 (No.7) : 2 例, 脾動脈幹近位リンパ節 (No.11p) : 1 例, 腹腔動脈周囲リンパ節 (No.9) : 1 例に認めた。

総合所見は Stage IA : 159 例 (77.2%), IB : 31 例 (15.0%), II : 14 例 (6.8%), IIIA : 2 例 (1.0%) であった (Table 2)。

3. 予後

総合所見 Stage 別の累積 5 年生存率 (他病死含む) は Stage IA : 92.5%, Stage IB : 86.0%, Stage II : 61.5% で Stage IIIA の 2 例はそれぞれ 42 か月, 60 か月無再発生存中であった (Fig. 1)。

206 例の内 17 例 (8.3%) の死亡例を認めた。原病死は 4 例 (1.9%) で, Stage IB, II に 2 例ずつ認めた (Table 3)。

4. 再発例

再発例は原病死 4 例を含む 5 例 (2.4%) に認めた。再発様式は縦隔リンパ節再発 3 例, 肺転移 1 例 (縦隔リンパ節転移と併発), 脾門部リンパ節再発 2 例認めた。いずれも深達度 pMP 以深の症例で, 最大腫瘍径は 1 例を除き 4.0cm 以下の病変 (平均 3.8cm) であった。手術標本によるリンパ節転移陽性例は 2 例でいずれも 1 群リンパ節転移にとどまっていた。再発時期は平均 15.4 か月で, 死亡した 4 例の術後平均生存期間は 32.2 か月であった。縦隔リンパ節再発を来した症例 A~C は, それぞれ, 小彎後壁の Type 3 病変で食道浸潤なし (症例 A), 小彎の Type 2 病変で 1mm の食道浸

Fig. 1 Kaplan-Meier survival curves for patients who had proximal gastrectomy.

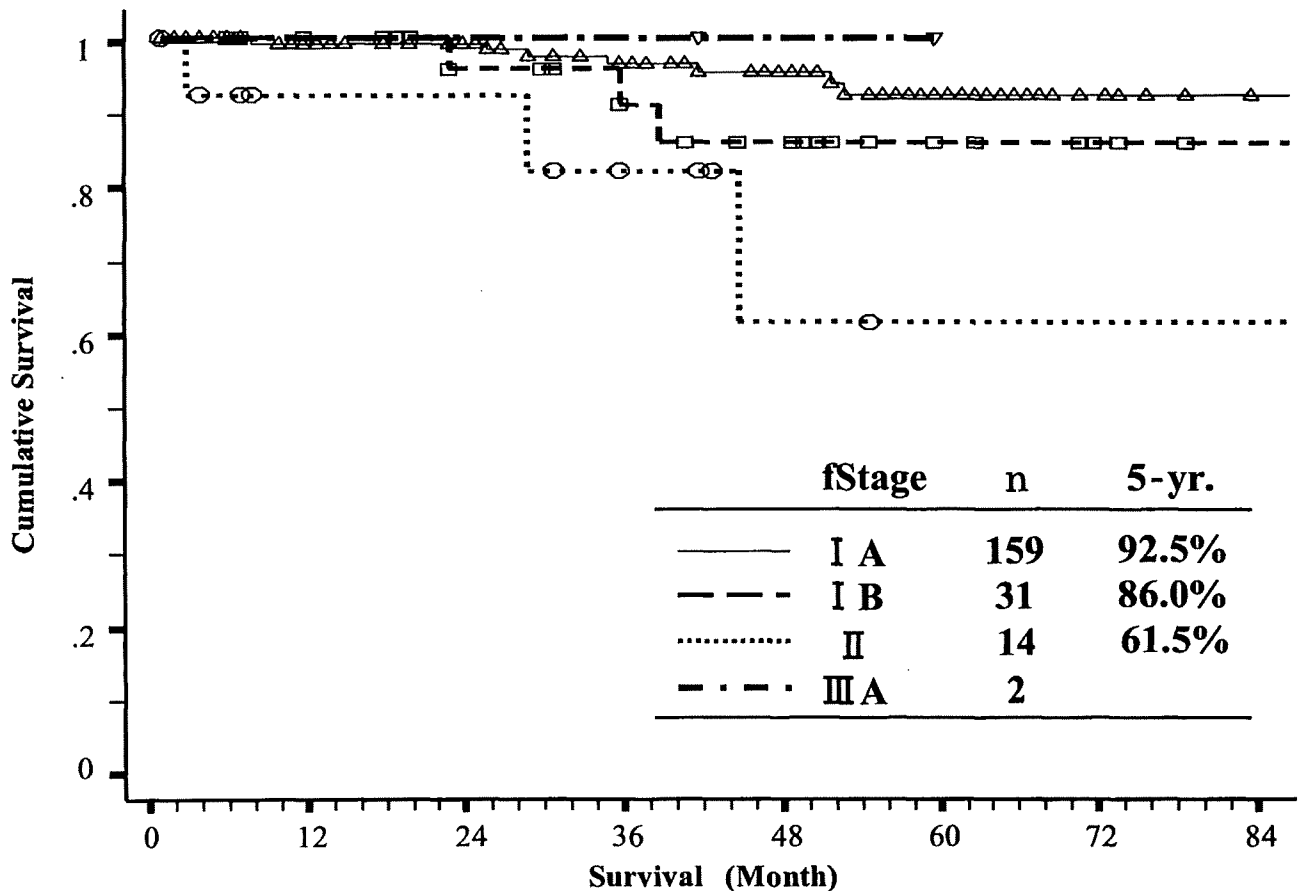


Table 3 Prognosis of patients

f Stage	Death n = 17	Death due to other disease n = 13	Death due to reccurrence n = 4
IA	10	10	0
IB	4	2	2
II	3	1	2
IIIA	0	0	0

潤あり(症例B), 小彎の Type 2 病変で 5mm の食道浸潤あり(症例C)であった。脾門部リンパ節再発を来した症例 D, E は, それぞれ, 大彎後壁の Type 4 病変(症例D), 大彎前壁の Type 2 病変(症例E)であった (Table 4)。

考 察

日本胃癌学会全国登録 1991 年度症例における上部胃癌の累積 5 年生存率は, Stage IA 88.0%, Stage IB 82.5%, Stage II 63.7%, Stage IIIA 44.6%

と記されている¹¹⁾¹²⁾。また, 同時期の当院での上部胃癌胃全摘症例の累積 5 年生存率は Stage IA 100%, Stage IB 68.7%, Stage II 73.7%, Stage IIIA 62.7% であった。今回の検討結果から, 当院での噴切症例の累積 5 年生存率は, Stage IA, IB ではそれぞれ 92.5%, 86.0% と全国登録を凌駕する結果が得られ, Stage IB では噴切の適応とならなかった全摘症例より良好な予後であり, Stage II でも 61.5% と, 当院での全摘症例を下回るものの, 全国登録とはほぼ同等の結果が得られた。Stage IIIA の症例は, 2 例と少数例ながら生存中であり, 上部胃癌に対する噴切の十分な治療効果(根治性)を示していた。

また, リンパ節転移頻度に関しては, 早期胃癌切除症例 11 例にリンパ節転移を認めた (No.1: 3 例, No.3: 9 例, No.9: 1 例)が, これらの転移は脾温存の噴切で郭清しうる範囲の転移と考えられ

Table 4 Recurrent cases

case	Age gender	cT	Depth of invasion	f Stage	Histological type	Tumor size	ly	v	Metastatic LN station	Type of recurrence	Disease free after operation	Survival after operation	State
A	80 F	T2	pSS	IB	intestinal	4.0cm	1	2	—	Mediastinal LN	18M	36M	Dead
B	66 F	T2	pMP	II	intestinal	2.3cm	1	0	No.1, No.3	Mediastinal LN	24M	45M	Dead
C	76 F	T2	pMP	IB	intestinal	2.5cm	1	2	—	Mediastinal LN, Lung	6M	39M	Dead
D	62 F	T1	pMP	II	diffuse	6.7cm	3	3	No.2, No.4sa	splenic hilum LN	23M	29M	Dead
E	61 F	T2	pMP	IB	diffuse	3.5cm	2	2	—	splenic hilum LN	6M	12M	Alive

た。

一方、再発例は5例(2.4%)と少数であったが、いずれもpMP以上の非早期胃癌症例であった。再発様式は、いずれの症例にもリンパ節再発を含み、再発部位は、縦隔リンパ節あるいは脾門部リンパ節であった。

胃癌治療ガイドラインでは日常診療における治療法として、進行胃癌では定型手術、すなわち第2群までのリンパ節を郭清するD2手術を適応としており、現行の胃癌取扱い規約では主占居部位に関わらず胃上部に病変が存在する場合のD2郭清には、脾門部リンパ節郭清が含まれ、食道浸潤がんのD2郭清範囲には横隔下リンパ節および食道裂孔部リンパ節が加わる¹¹⁾¹³⁾。

縦隔リンパ節再発3例に関しては、それぞれ胸部上部食道傍リンパ節、胸部下部傍食道リンパ節、後縦隔リンパ節および左鎖骨下リンパ節の再発で、いずれも郭清範囲に含まれなかった。また、1例は食道浸潤がなく、他の2例も食道浸潤0.1cm、0.5cmの症例で、3cm以内の食道浸潤胃癌に対する開腹vs.開胸開腹の第III相試験(JCOG9502)の結果から、開胸開腹による郭清の意義は認められず、縦隔リンパ節郭清に関しては、開腹による噴門側胃切除で可及的縦隔リンパ節郭清を行うという治療方針で問題はないものと考えられた¹⁴⁾。

脾門部リンパ節再発2例に関しては、脾合併切除による脾門部リンパ節郭清の優劣を主張できるprospective studyによるevidenceは現在までに

存在しない。脾臓の免疫システム上の重要性から予後に寄与しないうえ、morbidityとmortalityを増加させるという報告も多い^{15)~17)}が、一方で、上部進行胃癌では脾摘後の病理組織学的検索により約15~20%の症例で脾門部リンパ節に転移が存在し、この有転移例の20~25%が5年生存し、郭清効果があるという報告もあり、こうした脾動脈幹リンパ節および脾門部リンパ節郭清の徹底には脾摘は重要との主張もある^{18)~21)}。上部進行胃癌に対する大彎線上にかからない病変には胃全摘術における脾合併切除の意義に関するランダム化比較試験(JCOG0110)が現在行われており、この結果が待たれるところである。よって、現時点では術前深達度MP以深の上部進行胃癌に対してはリンパ節郭清範囲の十分な根治性を考慮して胃癌治療ガイドラインの推奨するD2リンパ節郭清に従い、脾門部リンパ節郭清の徹底を目的とし脾摘を含んだ術式を標準とすべきであり、今回の検討でもNo.5, No.6, No.4dリンパ節再発は見られなかったことから、術前深達度MPの上部進行胃癌に対しては脾摘を含んだ噴切が標準術式となりうると考えられた。

pSM以浅の早期胃癌症例においては、今回の検討でリンパ節転移が存在しても脾温存の噴切で郭清しうる範囲の転移であり、再発例も見られなかった。これらの結果から、縮小手術として脾温存される噴切の適応は術前評価が上部早期胃癌(SM以浅)症例までに止めるべきであると考えられた。

文 献

- 1) 笹子三津留, 木下 平, 丸山圭一: 早期胃癌の予後. 胃と腸 28: 139—146, 1993
- 2) 小野裕之, 乾 哲也, 山口裕一郎ほか: 胃癌内視鏡的治療の最先端. 胃と腸 38: 67—74, 2003
- 3) 多田正弘, 村田 誠, 村上不二夫ほか: Strip-off biopsy の開発. Gastroenterol Endosc 26: 833—839, 1984
- 4) Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R et al: Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. J Clin Oncol 23: 4490—4498, 2005
- 5) Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno R et al: Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. J Gastroenterol 41: 929—942, 2006
- 6) 草野 央, 後藤田卓志, 岩崎 基ほか: 早期胃癌ESD 適応拡大を求めて 早期胃癌に対する内視鏡的切除後の長期予後 ガイドライン病変と適応拡大病変との比較. 胃と腸 43: 74—80, 2008
- 7) 中条哲浩, 上之園芳一, 夏越祥次ほか: 噴門側胃切除術の適応と手技. 外科治療 93: 514—520, 2005
- 8) 上之園芳一, 愛甲 孝, 夏越祥次ほか: 胃癌に対する標準切除術 噴門側胃切除術. 外科治療 90: 426—432, 2004
- 9) Kim JH, Park SS, Kim J et al: Surgical outcomes for gastric cancer in the upper third of the stomach. World J Surg 30: 1870—1876, 2006
- 10) Katai H, Sano T, Fukagawa T et al: Prospective study of proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach. Br J Surg 90: 850—853, 2003
- 11) 日本胃癌学会編: 胃癌治療ガイドライン. 第2版. 金原出版, 東京, 2004
- 12) Maruyama K, Kaminishi M, Hayashi K et al: Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. Gastric Cancer 9: 51—66, 2006
- 13) 日本胃癌学会編: 胃癌取扱い規約. 第13版. 金原出版, 東京, 1999
- 14) Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al: Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 7: 644—651, 2006
- 15) Brady MS, Rogatko A, Dent LL et al: Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. Arch Surg 126: 359—364, 1991
- 16) Koga S, Kaibara N, Kimura O et al: Prognostic significance of combined splenectomy or pancreaticosplenectomy in total and proximal gastrectomy for gastric cancer. Am J Surg 142: 546—550, 1981
- 17) Maehara Y, Moriguchi S, Yoshida M et al: Splenectomy does not correlate with length of survival in patients undergoing curative total gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses. Cancer 67: 3006—3009, 1991
- 18) Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K et al: Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. Ann Surg 210: 596—602, 1989
- 19) Soga J, Kobayashi K, Saito J et al: The role of lymphadenectomy in curative surgery for gastric cancer. World J Surg 3: 701—708, 1979
- 20) Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP et al: Role of splenectomy in gastric cancer surgery: adverse effect of elective splenectomy on longterm survival. J Am Coll Surg 185: 177—184, 1997
- 21) Okajima K, Isozaki H: Splenectomy for treatment of gastric cancer: Japanese experience. World J Surg 19: 537—540, 1995

The Indication of Proximal Gastrectomy for Gastric Cancer

Masayoshi Hioki, Naoto Gotohda, Taira Kinoshita,
Masaru Konishi, Toshio Nakagohri and Shinichiro Takahashi
Department of Digestive Surgery, National Cancer Center Hospital East

Introduction : We retrospectively reviewed cases of proximal gastrectomy without splenectomy conducted in patients with upper gastric cancer to determine the optimal indication of proximal gastrectomy for gastric cancer. **Patients and Methods :** Between July 1992 and September 2007, 206 patients underwent proximal gastrectomy. We reviewed patient and tumor features, prognosis, and recurrence. **Results :** Histological depth of 206 patients was pM in 49, pSM in 121, pMP in 28, pSS in 7, and pSE in 1. Lymph node metastasis was pN1 in 22, pN2 in 3. Cumulative 5-year survival rate was 92.5% for pStage IA, 86.0% for pStage IB, and 61.5% for pStage II. Postoperative recurrence occurred in 5 patients, mediastinal lymph node metastasis in 3, lung metastasis in 1, splenic hilum lymph node metastasis in 2. Depths of invasion in all recurrent cases were equal to or deeper than MP. **Discussion :** Our results suggest that the "optimal" indication for proximal gastrectomy without splenectomy should be restricted for early gastric cancer.

Key words : gastric cancer, proximal gastrectomy, lymphadenectomy, upper third of the stomach, splenectomy

[Jpn J Gastroenterol Surg 42 : 1360—1365, 2009]

Reprint requests : Masayoshi Hioki Department of Digestive Surgery, National Cancer Center Hospital East
6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, 277-8577 JAPAN

Accepted : December 17, 2008

別刷

癌と化学療法

VOL.37(2010)

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*

* 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター・外科

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

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

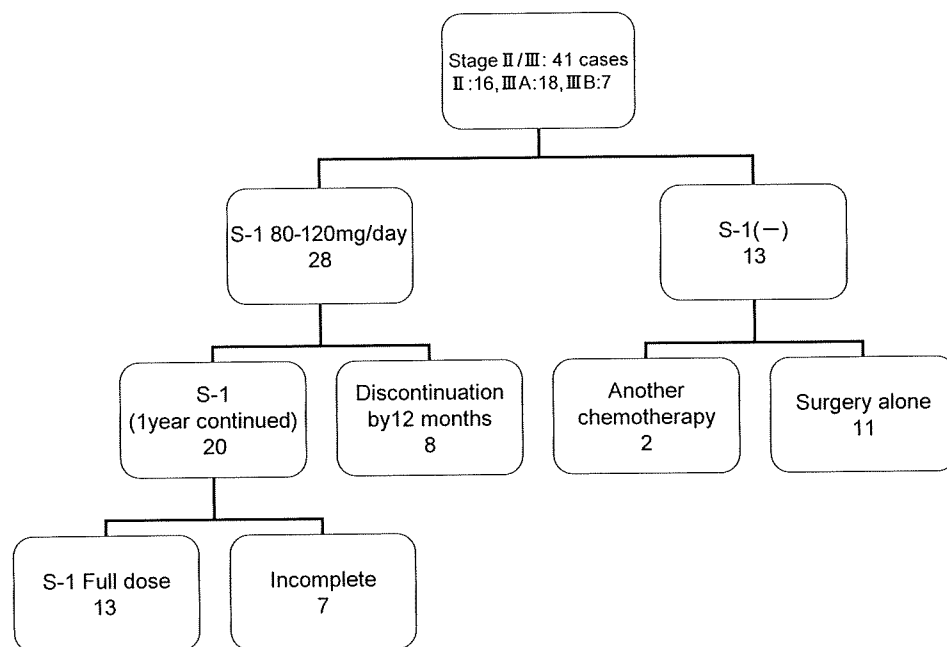


Fig. 1

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年以内服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、下痢に対するロベラミド、食欲不振に対するプロクロラペラジン、アルプラザラム、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しての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 I): 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, 食道癌取扱い規約, 胃癌取扱い規約, 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、すべての癌取扱い規約の先陣を切って、1962年、『胃癌取扱い規約』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『胃癌取扱い規約』をもとにして、ほかの部位の癌取扱い規約も次々と定められ、1969年には『食道癌取扱い規約』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『胃癌取扱い規約』や『食道癌取扱い規約』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1⁵⁾）。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2⁶⁾）。

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 ** 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 (AI)*
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

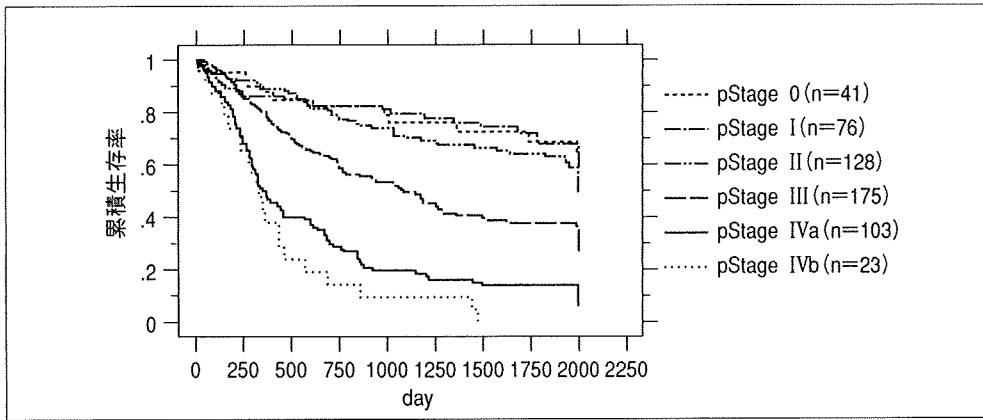


図 1a 『食道癌取り扱い規約』 pStage 別予後 (overall survival)

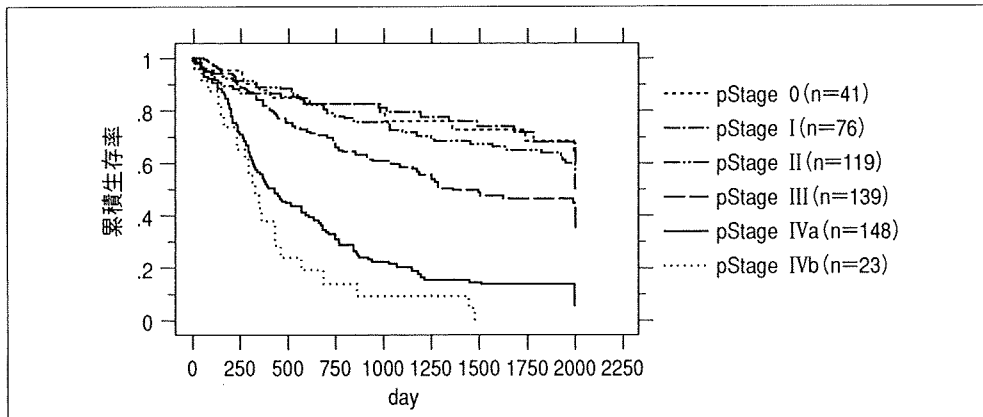


図 1b リンパ節転移個数を加味した規約 pStage 別予後 (overall survival)

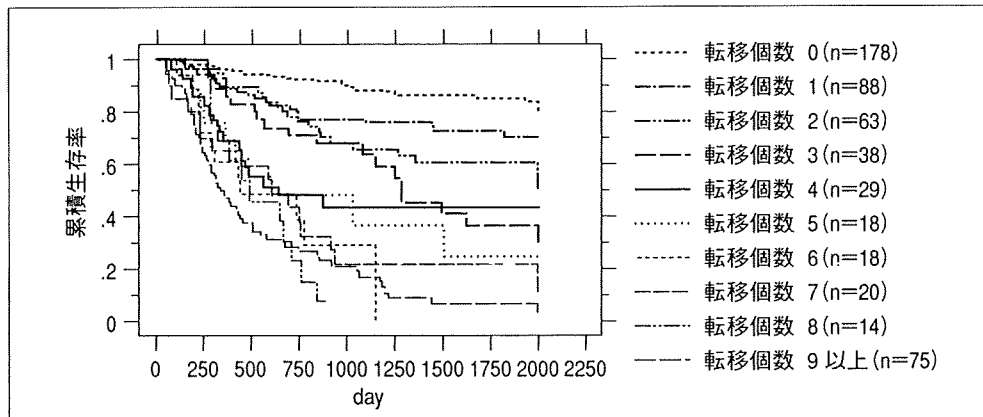


図 2a リンパ節転移個数別予後 (disease specific survival) (0/1/2/3/4/5/6/7/8/9-)

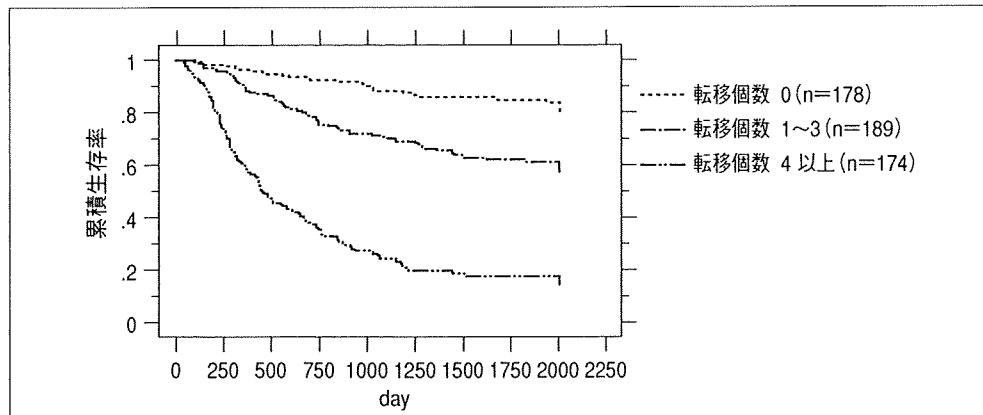


図 2b リンパ節転移個数別予後 (disease specific survival) (0/1-3/4-)

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⁸⁾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、Marette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CCDP/5-FUを用いた補助化学療法の優劣は、術前化学療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思える。わが国の規約も、従来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。化学放射線療法の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¹²⁾。「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 IIIB 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 IAとIBの予後は同等に良好で分離が悪かったが、Stage II, IIIA, IIIB, 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 IVA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 IIIa, IIIb, IVの層別化は「胃癌規約」が「TNM」に勝り、「TNM」によるStage IB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

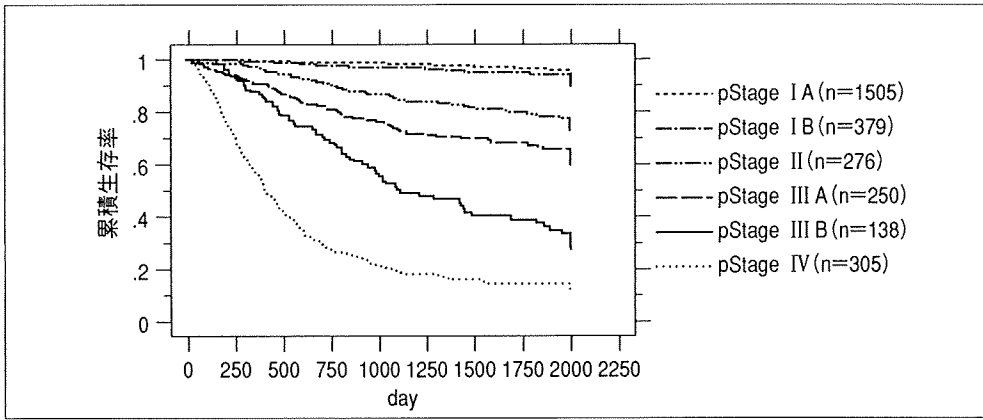


図 3a 『胃癌取り扱い規約（第13版）』 pStage 別予後 (overall survival)

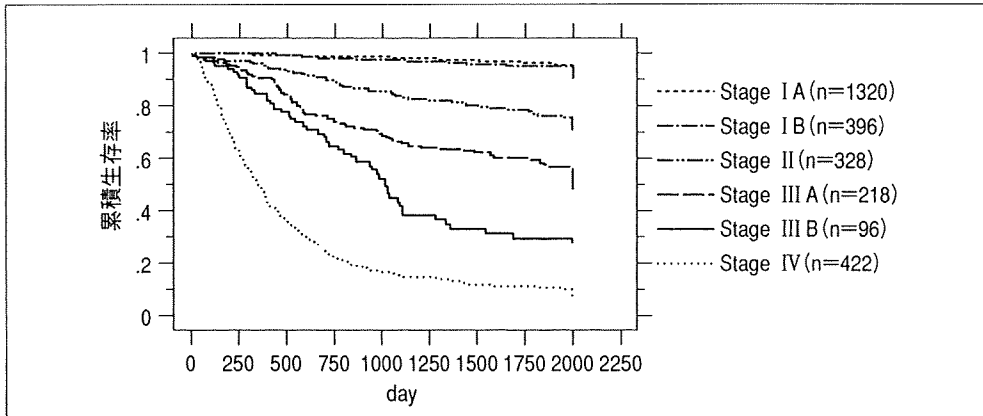


図 3b TNM 分類 Stage 別予後 (overall survival)

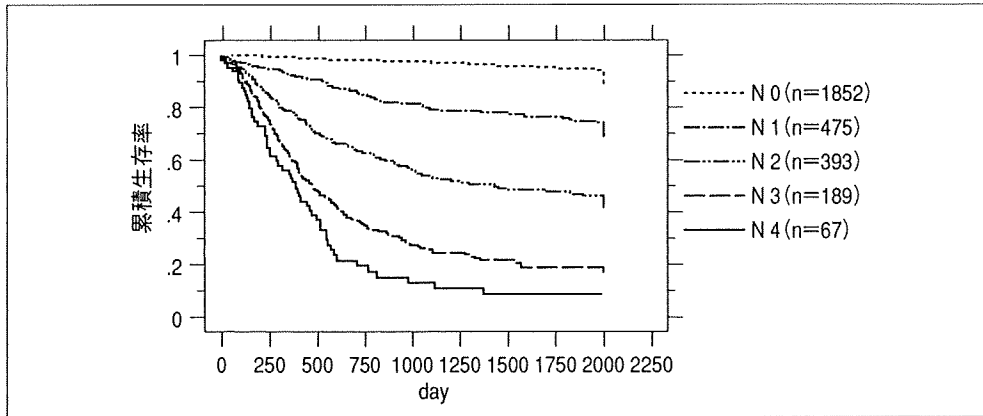


図 4a 『胃癌取り扱い規約（第13版）』 N 因子による分類 (全例)

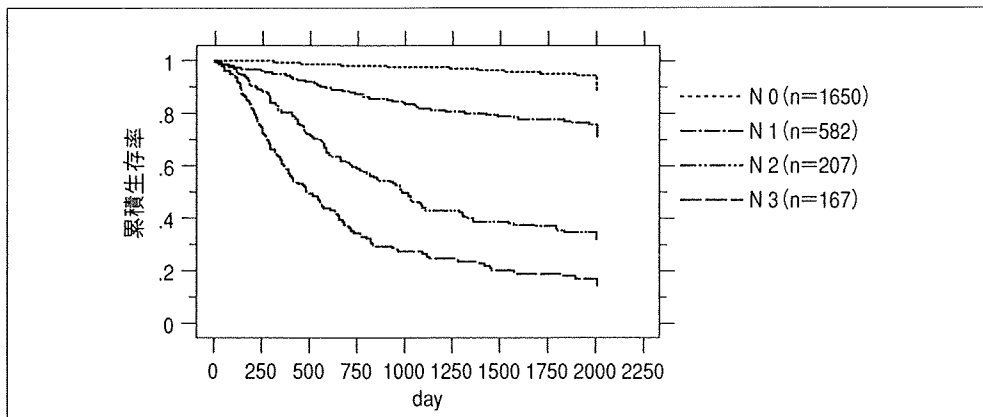


図 4b TNM 分類 N 因子による分類 (全例)

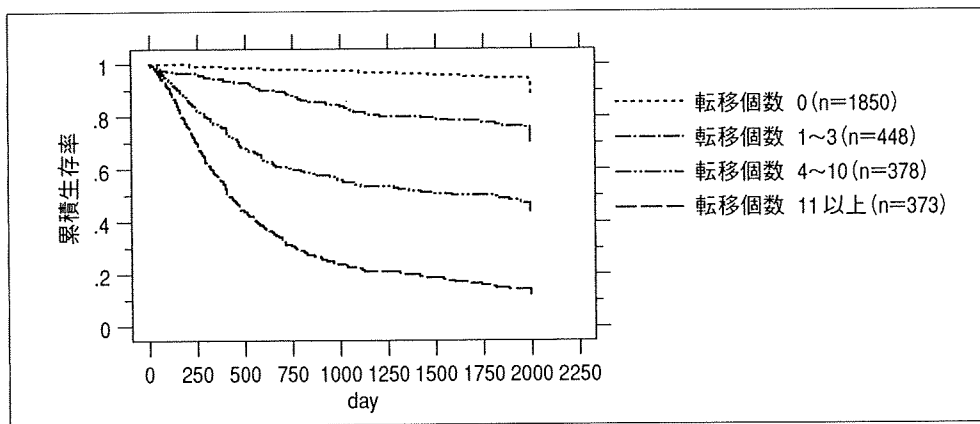


図5 リンパ節転移個数 cut-off 値変更による生存曲線

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る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かさなどから、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性も指摘している。

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、内視鏡的粘膜下層剝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