

図7 臍上縁郭清後

- D2 郭清の場合は脾動脈上縁から背面に向かって No.11p リンパ節を郭清し、後胃動脈の分岐部まで郭清する。
- 後胃動脈の右側で胃脾間膜を臍上縁から胃後壁に向かって切離していく。胃後壁側で、小彎リンパ節郭清の後壁側の上縁としておく。
- 脾動脈上縁から後腹膜を剝離していくと、副腎の前面で粗な結合織の層に達するので、頭側は横隔膜脚の左側まで、右側は左腹腔神経節を露出するところまで剝離しておく。D1+β 郭清の際にも脾動脈の根部付近でこの層に達して腹腔動脈左側を露出しておくことが、確実な No.9 郭清には必須である。

左胃動脈切離(迷走神経腹腔枝温存)

- 迷走神経腹腔枝を温存するために、迷走神経後幹を確認し、テーピングする。胃を尾側に牽引し、食道胃接合部近傍で触診により容易に確認できるので、これを剝離し、テーピングしておく(図7)。
- 腹腔動脈側からも迷走神経腹腔枝を損傷しないように左胃動脈を剝離し、迷走神経腹腔枝から離れたところで左胃動脈を切離する。

No.1, No.3 郭清

- 小彎側の No.1, No.3 リンパ節郭清は、通常の幽門側胃切除とまったく同様に施行する。すなわち、集束結紮を避け、漿膜を切開した後に血管のみを露出し、結紮もしくは超音波凝固切開装置にて切離する(図8)。前葉側から操作を開始し、途中、迷走神経腹腔枝から分岐する後胃枝を切離する。後葉側の郭清は、胃を脱転し後壁側から行ったほうが確実である。

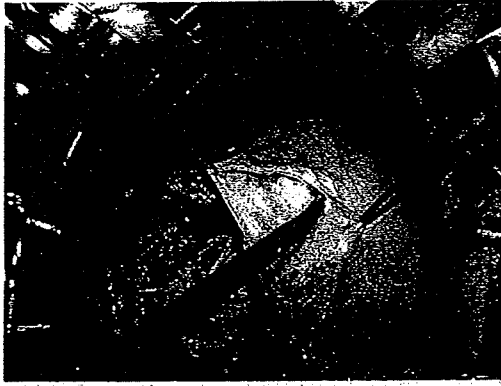


図8 No.1, No.3リンパ節郭清



図9 Gambeeの一層吻合

胃切離

- 胃の切離線を決定し、この際に幽門側と口径が合うようにデザインし胃を切離する。

吻合

- 吻合は、以前は層々二列縫合で行っていたが、最近は Gambee の一層吻合で施行している（後壁は通常の一層吻合でもよい）。前壁、後壁ともに8～10針程度で吻合可能である（図9）。

ドレーン挿入

- ドレーンは留置しないこともあるが、留置する場合はJ-VACドレーン（フラットタイプ）を留置し、第1病日ないし第2病日に抜去している。

分節胃切除術

静岡県立静岡がんセンター 寺島雅典

POINT

- ▶ 以前は、胃体部に存在する早期胃癌に対する縮小手術の1つとして行われてきた術式であり、病巣から2～3cm離れた部位で胃を分節状に切除する。
- ▶ 現在、内視鏡的粘膜下層剥離術（endoscopic submucosal dissection: ESD）が普及し、内視鏡的切除の適応も拡大される傾向にあるため、分節胃切除の適応は著しく減少している。
- ▶ さらに、リンパ節郭清を伴う幽門保存胃切除術においても幽門下動静脈の温存により、幽門側の胃を数cm以上温存することも可能となってきたため、厳格な術式の区分けが困難となりつつある。
- ▶ 縮小手術であるので、大網、迷走神経肝枝、腹腔枝は温存する。
- ▶ 今後、胃癌でセンチネルリンパ節コンセプトが証明されれば、リンパ流に基づくリンパ節のbasin dissection＋分節胃切除が有望な治療法となる可能性がある。
- ▶ 血管をskeltonizeすればリンパ節郭清が可能であるという意見もあるが、一般的ではない。
- ▶ 本項では、系統的リンパ節郭清を伴わない胃切除を分節胃切除として紹介する。
- ▶ 術後の消化管機能は通常の幽門側胃切除よりおおむね良好であるが、残胃うっ滞やそれに伴う逆流症状を呈する症例も存在する。
- ▶ リンパ節郭清を伴わない縮小手術であるので、手術時間は1～2時間程度、出血量も100mL以内で終了することが望ましい。

適応

- 基本的に『胃癌治療ガイドライン』におけるEMRの適応症例、ならびに現在内視鏡的治療の臨床試験において適応拡大症例として扱われている症例がよい適応である。すなわち、分化型胃癌で、cT1(M)、UL(-)の症例、UL(+)の場合は3cm未満の症例が適応となる。
- 腫瘍の局在に関しては、基本的には胃体部に存在する腫瘍で、胃の切離線

が噴門、幽門のいずれからも 2cm 以上離れている必要がある。

- 占居部位が噴門に近い症例で口側の残胃が極端に小さくなる場合や、食道裂孔ヘルニアを有する症例は逆流性食道炎が懸念されるため適応から除外する。
- 胃癌におけるセンチネルリンパ節コンセプトが証明されれば、早期胃癌に対してリンパ節の basin dissection を伴う分節胃切除は至適な術式となる可能性がある。

術前の注意点

- 腫瘍の存在が明確になるように、クリッピングもしくは点墨しておくことが望ましい。

術式の流れ

- 開腹
- 大網切離
- 病変の確認
- 大彎側の血管処理
- 小彎側の血管処理
- 胃切離
- 吻合
- ドレーン挿入
- 閉腹

術式解説

開腹

- 上腹部の正中切開で開腹する。郭清を必要としないので、8～10cm の皮膚切開で十分に実施可能である。
- 開腹したらはじめに早期胃癌であっても必ず腹膜播種、肝転移などの遠隔転移の有無について検索し、必要であれば腹腔洗浄液の細胞診を施行する。

大網の切離

- 病変の部位を確認するため、胃の中央部で大網を切離し網嚢腔を解放する。

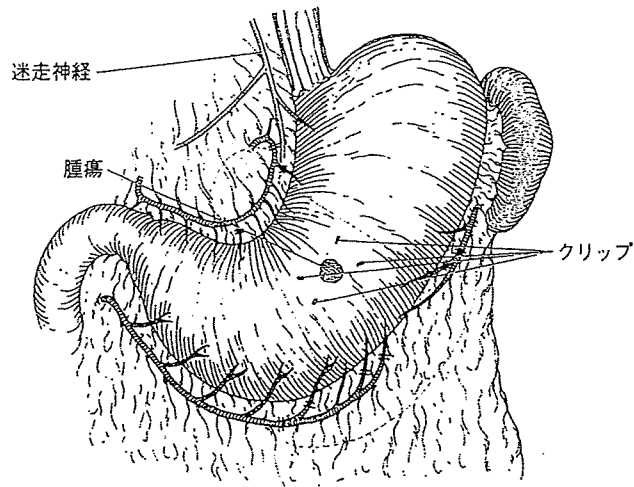


図1 胃の切離

病変の確認

- 胃の前後壁からいねいに触診する。すべてのクリップを確実に触知し、主病巣の位置、範囲を確認、本術式の適応が可能か否かを判断する。
- 同時に胃周囲のリンパ節を観察し、転移が疑われる場合は迅速標本に提出し、転移のないことを確認する。
- センチネルリンパ節生検や basin dissection を実施する場合は、この時点でトレーサーを注入し評価する（現時点では一般的ではない）。
- 病巣の位置を確認後、切離線を決定する。病巣から適切な距離を離して切離線を設定し、小彎線、大彎線にそれぞれ針糸などでマーキングしておく。

大彎側の血管処理

- 基本的に大網は温存するが、切除部においては大網の一部と動静脈を切除胃につけるようにする。したがって、口側・肛門側の切離予定線より2～3cm 離れた部位で胃大網動静脈を結紮切離し、動静脈のアーケードの2～3cm 外側で大網を切離する（図1）。腫瘍の占居部位にもよるが、No.4sb もしくは No.4d のいずれかであれば完全に郭清しても残胃の血流が問題となることはあまりない。

小彎側の血管処理

- 次いで小彎側の処理に移り、大彎側と同様に、切離予定線の少し外側で小彎側の血管を結紮切離する。小網を切離する際には迷走神経の肝枝を損傷しないように注意する。小彎側においては右胃動脈、左胃動脈の上行枝が

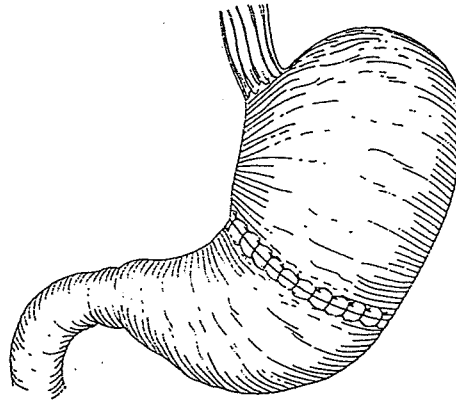


図2 再建

確実に温存できれば、No.3をすべて郭清することも可能である。

胃の切離

- ✦ 胃の口側、肛門側に吻合鉗子をかけて胃を切離する。
- ✦ 以前は、漿膜・筋層をメスで、粘膜・粘膜下層を剪刀で切離していたが、最近では全層を電気メスで切離している。浮腫や創傷治癒遅延による狭窄や縫合不全は経験していない。

吻合

- ✦ ほとんどの場合はそのまま吻合することが可能であるが、口側の胃が極端に大きい場合は縫合器などで胃の口径を調節する。
- ✦ 吻合は、以前は層々二列縫合で行っていたが、最近では Gambee の一層吻合で施行している（後壁は通常の一層吻合でもよい）。前壁、後壁ともに8～10針程度で吻合可能である（図2）。

ドレーン挿入

- ✦ ドレーンは留置しないこともあるが、留置する場合はJ-VACドレーン（フラットタイプ）を留置し、第1病日ないし第2病日に抜去する。

閉腹

- ✦ 腹腔内を洗浄。
- ✦ セラフィルムを1枚腹腔内に挿入。
- ✦ 腹膜・筋膜を1-0のモノフィラメント吸収糸による結節縫合で閉鎖。創を洗浄後、皮膚はステープラーもしくは吸収糸による真皮埋没縫合で閉鎖している。

2. GIST 治療のコツ

寺島雅典

〔静岡県立静岡がんセンター胃外科〕

はじめに

消化管の間葉系腫瘍には平滑筋由来、神経由来の腫瘍も存在するが、最も頻度の高いものは、Cajalの介在細胞に由来する gastrointestinal stromal tumor (GIST) である。GISTの治療方針に関しては日本癌治療学会、日本胃癌学会、GIST研究会が共同で診療ガイドラインを作成している¹⁾ので、本稿ではガイドラインに則った診断、外科的治療、内科的治療方針について紹介する。

1. 胃粘膜下腫瘍の治療方針

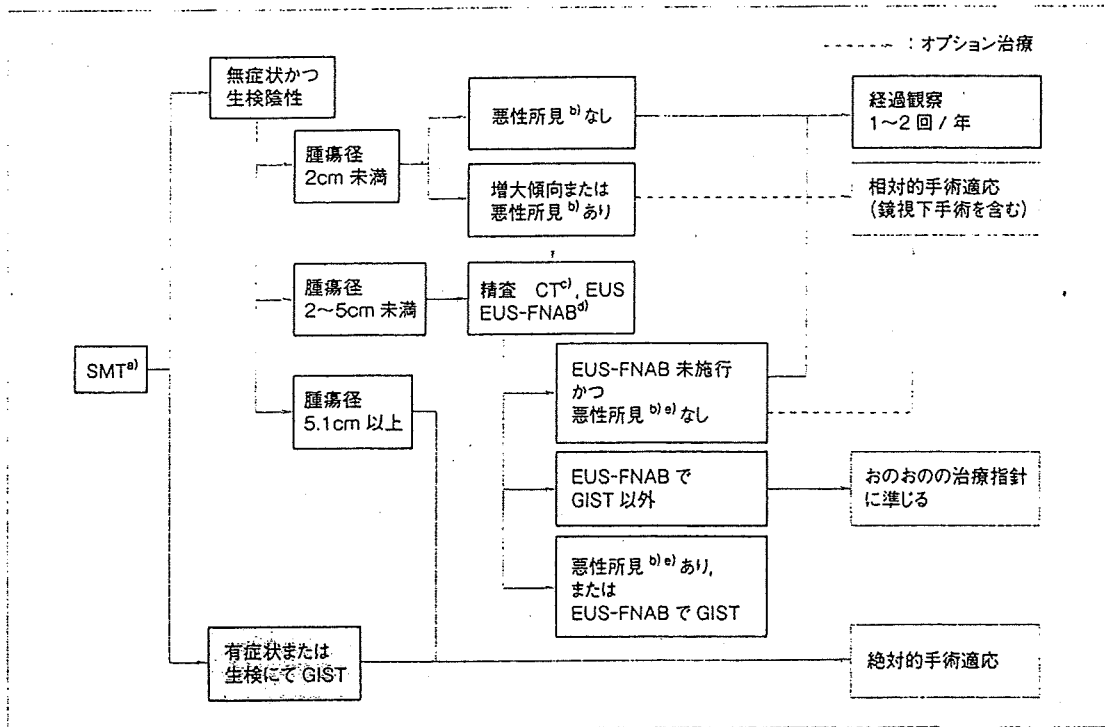
図1にガイドラインに提示されているSMTの治療方針を示した。臨床的には多くの場合は胃の間葉系腫瘍、粘膜下腫瘍として発見される。生検でGISTと診断されない場合は主として腫瘍径によって治療方針が決定されることになる。すなわち、2cm未満で内視鏡的に悪性所見（潰瘍形成、辺縁不整、急速増大）がない場合は1年に1～2回の経過観察でよいが、増大傾向があったり悪性所見が認められる場合、あるいは腫瘍径が2～5cmの場合は精査が必要である。精査の方法としてはCT（7mmスライス厚以下）、超音波内視鏡（EUS）、EUS下穿刺吸引生検（EUS-FNAB）が推奨されている（EUS-FNABは必須ではない）。病理組織検査でGISTと診断された場合、腫瘍径が5.1cm以上、症状がある場合は手術の適応となる。

2. GISTの診断にはKITが重要

病理学的にGISTと診断するには通常のHE染色のみでは困難であり、免疫組織染色による鑑別が必要となる（表1）²⁾。通常、KITが陽性であればGISTと診断され、GISTの90%以上はKIT陽性である。CD34はGISTの60～70%に陽性であり、KIT陰性であってもCD34が陽性であればGISTと診断される。また、KIT陰性、CD34陰性であり、デスミンやS-100蛋白も陰性のものでc-kitやPDGFRA遺伝子の突然変異が認められるものもGISTと診断される。GISTと診断されれば後述するimatinib（イマチニブ）に対する反応性が期待されるため、診断は慎重になされなければならない。

3. リスク分類は腫瘍径と核分裂数で決まる

GISTは良性、悪性と区分することが困難であり、腫瘍径と細胞増殖能の組み合わせによりリスク分類されている。細胞増殖能の指標としては、Ki67やPCNAなどの免疫染色、DNAフローサイトメトリーなどの報告もあるが、一般的には核分裂数が用いられており、表2に示すごとくリスク分類されている³⁾。このリスク分類は再発率をよく反映することが知られており、予後因子として非常に重要である。後述する外科治療後のフォロー計画もリスク分類により決定される。



【図1】胃粘膜下腫瘍（SMT）の治療方針（文献1）より引用

- a) 内視鏡下生検の病理組織診断により、上皮性病変などを除外する。漿膜側からの生検は禁忌。
- b) 潰瘍形成、辺縁不整、急速増大。
- c) 経口・経静脈性造影剤を使用し、7mmスライス厚以下の連続スライスが望ましい。
- d) EUS-FNAB 施行が望まれるが、必須ではない。
- e) CTで、壊死・出血、辺縁不整、血流豊富、EUSで実質エコー不均一、辺縁不整（リンパ節腫大）。

【表1】免疫染色によるGISTの診断

	KIT	CD34	SMA	Desmin	S-100
GIST	+	+(60~70%)	+(30~40%)	非常にまれ	5%+まれ
平滑筋由来腫瘍	-	+(10~15%)	+	+	+
神経鞘腫	-	+(通常 Antoni B)	-	-	+
線維性腫瘍	(-)	まれ	+	まれ	-

(文献2)より引用

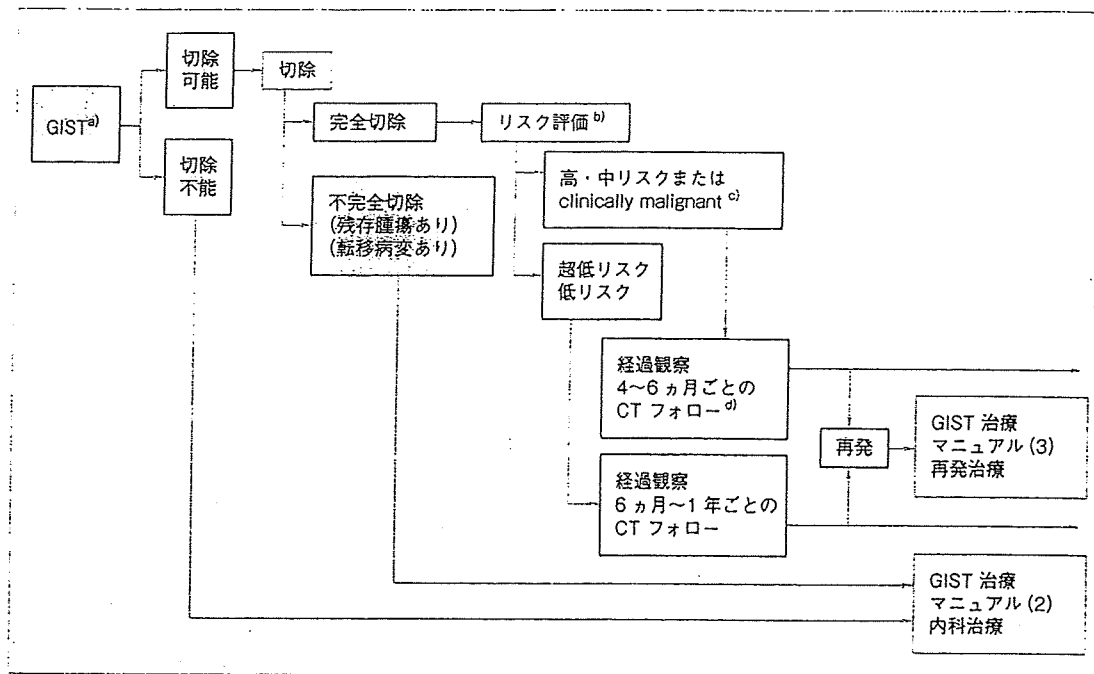
4. GIST 治療の大原則は根治的切除

図2にGISTに対する外科治療のアルゴリズムを掲載したが、診断のついたGISTに対する基本的治療方針は手術である。GISTには明らかな被膜が存在せず、被膜様にみえるのは偽被膜である。手術に際してはこの偽被膜を損傷することなしに十分なマージンをとって切除することが肝要である。他臓器に肉眼的な浸潤がある場合は可及的に合併切除を行い、肉眼的切離断端を陰性とする。

【表2】GISTのリスク分類

	腫瘍径	核分裂数 (強拡大50視野当たり)
超低リスク	<2	<5
低リスク	2~5	<5
中間リスク	<5	6~10
	5~10	<5
高リスク	>5	>5
	>10 any	any >10

(文献2)より引用



【図2】 GIST治療マニュアル（1）外科治療（文献1）より引用

a) 病理組織診断がついていること。

b) 病理組織診断による評価。

c) clinically malignantとは転移、偽被膜破損、腹膜播種、他臓器浸潤などを有する場合。

d) Z9001研究において術後 imatinib 1年間投与の安全性が確認されている。同研究においては primary endpoint の relapse-free survivalは延長したが、secondary endpointである全生存率の延長は確認されていない。

べきである。一方で、GISTの転移形式は腹膜播種と肝転移がほとんどであり、リンパ節転移はきわめてまれであるため、リンパ節郭清を含む、あるいは目的とした広範囲な切除は不要である。腫瘍の局在にもよるが、極力臓器機能を温存できる部分切除が推奨される。部分切除で断端が陽性になりそうな場合、あるいは噴門や幽門に近く切除後の変形により通過障害をきたしそうな場合は噴門側胃切除、幽門側胃切除、胃全摘などの術式も選択される。

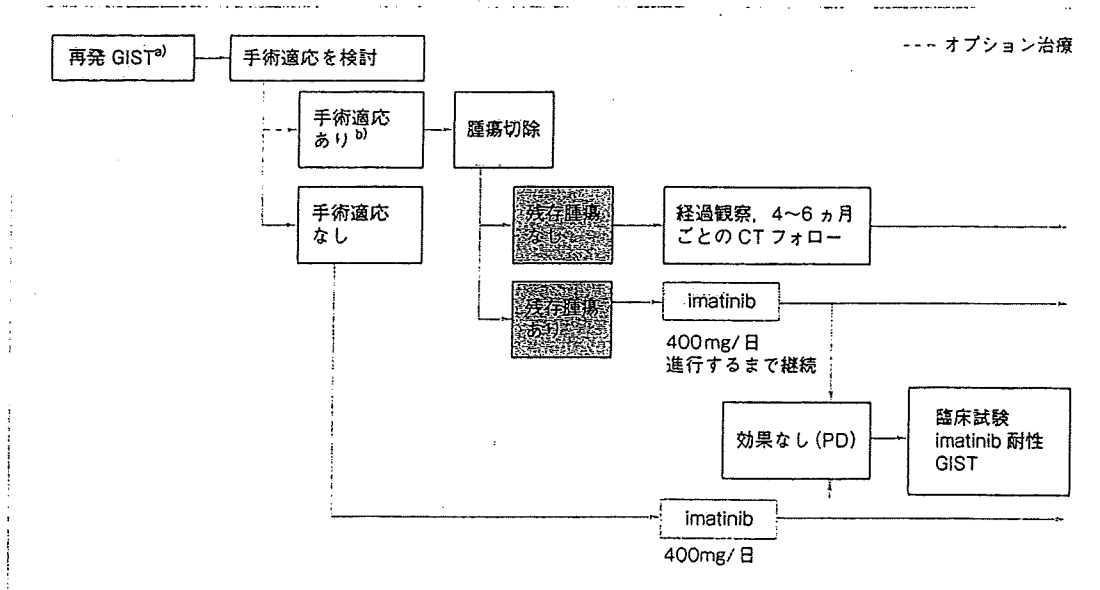
5. GISTに対する腹腔鏡下手術は注意が必要

腹腔鏡下手術による局所切除はおおむね容易であり、GISTが胃の上部に発生することが多いことを考えると、開腹アプローチよりもむしろ術野が良好な場合もある。ただし、偽被膜の損傷は腹膜播種の原因となるため、腫瘍を直接把持しな

いように注意が必要である。ガイドラインでは腫瘍径5cm以下であれば腹腔鏡下手術も考慮してよいが、血流が豊富な場合、被膜が脆弱な場合、悪性度の高いGISTの場合は5cm以下でも開腹術が推奨されている。

6. 再発 GIST に対する外科治療の適応は慎重に

再発 GIST に対する治療（図3）の原則は後述するように imatinib の投与である。しかし、病巣が局所再発だけであり、容易に切除可能な状態であれば切除を試みても良いと思われる。一方、imatinib 耐性 GIST に対しては治療手段が限られていることから、部分耐性（耐性の初期に一部の病変が耐性を獲得した状態）で切除可能な病巣に対しては外科切除を試みても良いものと思われる。肝転移に対する TAE や RFA の安全性、有効性は確立されていない。



【図3】GIST治療マニュアル(2) 再発治療(文献1)より引用

a) 完全切除の再発(imatinibは未投与).

b) 単発または数個までの切除可能肝転移, 局所再発のみエビデンスレベル3, 推奨度C.

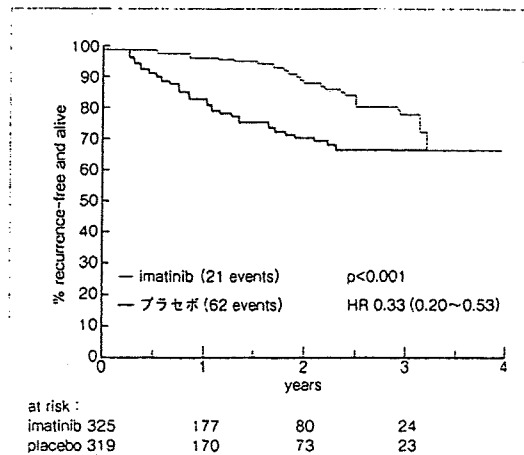
7. GISTの術後 follow-up

GISTの切除後には再発リスクを適切に評価することが重要である。高リスク, 中リスクもしくは臨床的に悪性が示唆される場合(転移の存在, 偽被膜破損, 腹膜播種, 他臓器浸潤など)は, 術後3年まで4~6ヵ月に1回, 5年までは6ヵ月に1回, 10年までは年に1回の検査が望ましいとされている。一方, 低あるいは超低リスクの場合は, 術後5年まで6~12ヵ月に1回, 以後1年に1回の検査が望ましい。

follow-upの検査手段としてはCT検査が推奨されている。再発が腹腔内に限局することが多いため, 腹部から骨盤までの造影CT検査が望ましい。PET-CTはGISTの診断や治療効果の判定に優れた検査方法であるが, わが国では保険適応になっておらず, ガイドラインでも推奨されていない。

8. GISTの補助療法の有効性は確立されていない

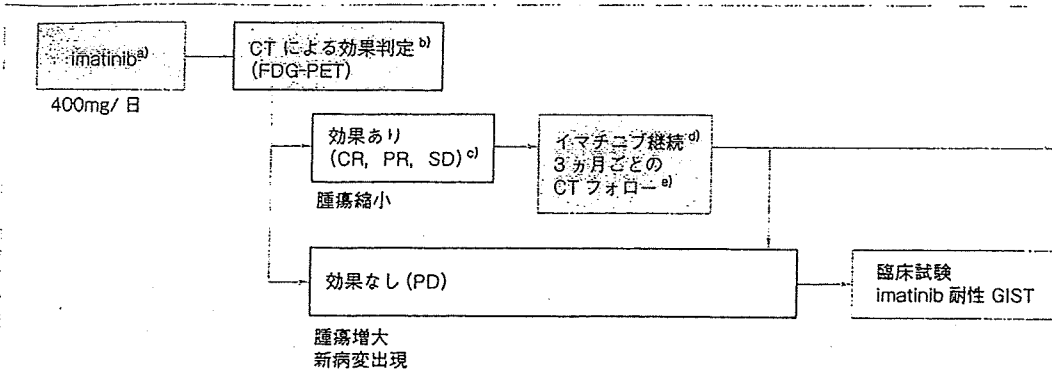
GISTの術後補助療法に関しては未だ議論の



【図4】Z9001試験における無再発生存期間の比較

腫瘍径3cm以上の完全切除GISTに対するimatinibとプラセボの二重盲検無作為化比較試験。無再発生存期間において有意にimatinib投与群が優れていた。

あるところである。最近, American College of Surgeons Oncology Groupで行われた, 腫瘍径3cm以上の完全切除GISTに対するimatinibとplaceboの二重盲検無作為化比較試験の成績では, primary endpointである無再発生存期間に



【図5】GIST治療マニュアル（3）内科治療（文献1）より引用）

a) ベースラインCT（EDG-PET）を実施。

b) 治療開始後1ヵ月以降で評価。

c) CT：造影効果消失、嚢胞変性など。

EDG-PET：取り込み低下ないし消失（2009年4月現在保険適応なし）。

d) imatinib継続投与では可能な限り400mg/日を維持する。

副作用、忍容性などから減量する場合も300mg/日未満は臨床的な意味はほとんどない。また、CR、PRでもimatinibを中止すると、進行することが報告されている。

e) 切除可能なら外科コンサルト/耐性出現抑制目的のsurgical debulking

において有意にimatinib投与群が良好であった（図4）³⁾。しかし、全生存期間には全く差が認められず、imatinibの術後補助療法の意義は現在進行中の幾つかの臨床試験の結果により評価されるとされている。同様にmarginally resectable GISTに対する術前補助療法に関しても臨床試験段階の治療とされている。ちなみに最新の米国のNational Comprehensive Cancer Networkのガイドライン（http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp）では中間・高リスクのGISTの術後には12ヵ月のimatinib投与を考慮すべきであると、marginally resectable GISTに対しては初めにimatinibの投与を推奨しており、わが国のガイドラインと若干の相違がある。

9. GIST内科治療の標準治療はimatinib内服

現時点でGISTに対する内科治療（図5）の標準治療はimatinibの内服である⁴⁾。すなわち、病理組織学的にKIT陽性が確認され、外科的切除の対象とならない症例に対しては、ベースライン

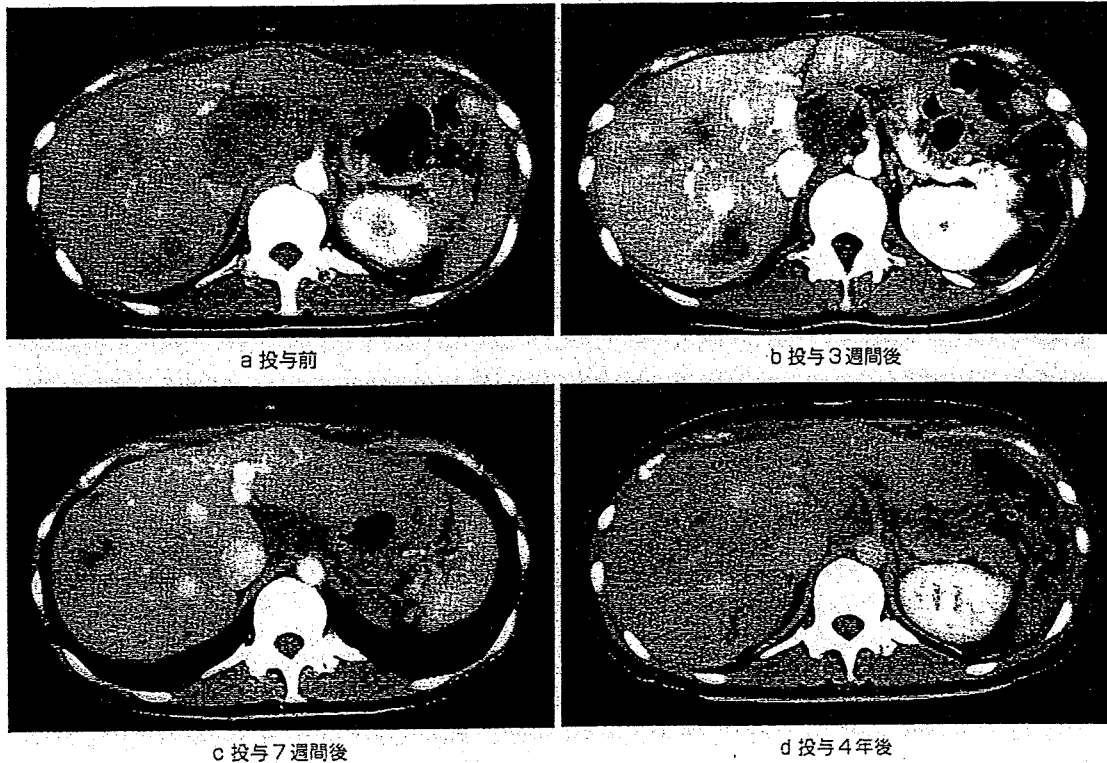
のCT（もしくはPET-CT）検査を施行した後にimatinib 400mg/日の朝1回投与を速やかに開始し、1ヵ月以降に抗腫瘍効果を評価し、以降3ヵ月ごとに判定を行う。

imatinib投与により好中球減少、肝機能障害、浮腫、嘔気・嘔吐、下痢などの有害事象が出現する。重篤な有害事象の発生頻度はそれほど高くないものの、適宜休薬、減量（300mg/日まで）により対応する。

10. imatinibによる効果判定の注意点

効果判定に際しては、治療開始後早期には腫瘍径にあまり変化がなく、壊死・変性により新たな病変が出現したようにみえたり、出血・変性などで増大傾向を示す場合もある。腫瘍辺縁の造影所見の消失や、腫瘍内のCT値の低下は有効な所見と考えられる（図6）。一方、再発を疑わせる画像所見としては、壊死・変性した腫瘍内の結節、新病変の出現、腫瘍の再増大などがあげられている。

- ◎根治切除可能な GIST は外科的切除が大原則。
- ◎腫瘍の偽被膜を損傷せず断端陰性となるように切除。
- ◎リンパ節転移はまれなので極力部分切除に留める。
- ◎切除不能 GIST に対する第一選択は imatinib 400mg/日内服。



【図6】 GIST 多発性肝転移に対する imatinib 有効症例の CT 画像

投与後早期では、投与前に比較し腫瘍そのものは低濃度化し、辺縁の造影が減弱しているため、より境界明瞭な腫瘍として描出される (b)。その後、腫瘍の縮小が得られる (c)。ただし、明らかな増悪が認められなくても一部の嚢胞状変化は残存する場合がある (d)。

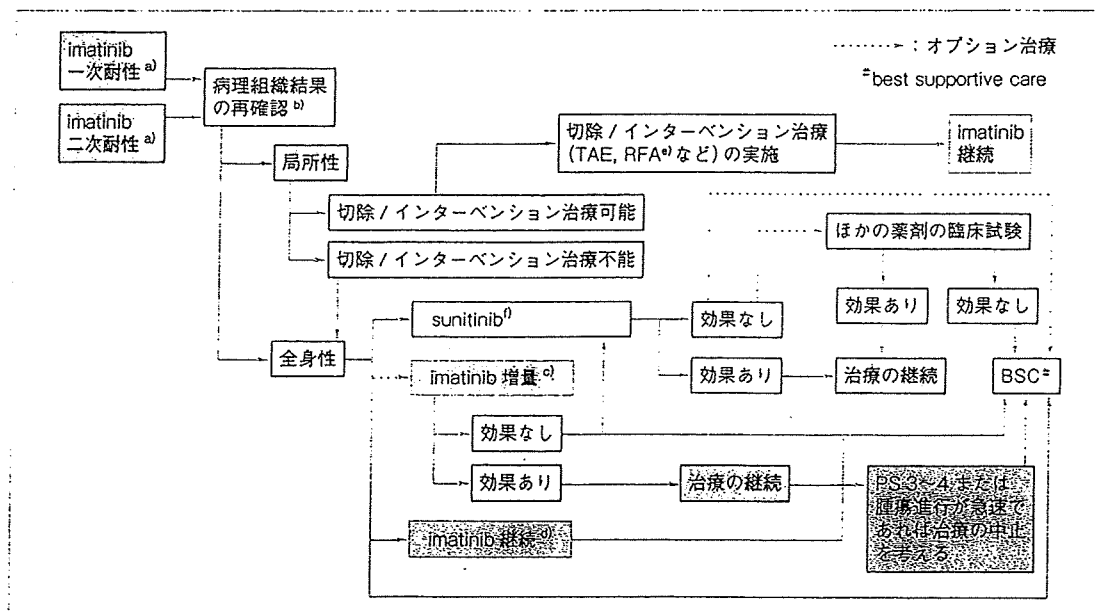
11. 効果が得られれば imatinib 投与は継続

imatinib の投与により効果が得られた場合には、腫瘍の増悪や副作用により治療継続が困難な場合を除いて imatinib 投与を継続すべきである。imatinib は GIST の 50～65% の症例に有効であるが、これにより根治することはほとんどの場合、不可能である。したがって投与を中止すれば高い確率で進行が認められることになる。薬価が高く患者負担も莫大ではあるが、効果が得られて

いる限りは極力投与を継続すべきである。

12. 耐性 GIST には sunitinib 投与を考慮

imatinib に耐性となった GIST に対してはこれまで imatinib の増量 (保険適応外) などに対応するしかなかったが、2008年4月から sunitinib の使用が可能となった (図7)。Sunitinib は imatinib と同様の小分子化合物であり、VEGFR-2、PDGFR- β 、KIT、FLT-3 の多標的のチロシンキナーゼ阻害薬である。imatinib 耐性の GIST を



【図7】臨床試験 imatinib 耐性 GIST (文献1) より引用)

- a) imatinib 投与開始後、180日までの進行を一次耐性といい、181日以降の進行を二次耐性という。
 b) KITの発現などによりGISTを確認。他の癌や肉腫の場合は各ガイドラインに応じた治療とフォローアップを行う。c-kitやPDGFR遺伝子変異の確認を行うことが望ましい (genotyping)
 c) imatinib 増量 (600mg/日、800mg/日) は現時点で国内未承認のため、自由診療となる。imatinib 増量で効果がない場合は、sunitinib もしくは BSC を検討する。
 d) 他の治療に入れない場合でも、PS や忍容性が許せば imatinib 400mg/日投与を継続する。
 e) RFA に関しては、効果のエビデンスは未確認であり、また、保険適応外である。
 f) sunitinib は 2008 年 6 月に薬価収載された。原則 50mg/body を 1 日 1 回 4 週間投与し、2 週間休薬する。用法用量については医薬品医療機器総合機構の添付文書 (http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291018M1029_1_02/) を参照すること。

対象とした無作為化比較試験においてプラセボに対して有意に抗腫瘍効果、生存期間が優れていた⁵⁾。有害事象としては、骨髄抑制(好中球減少、リンパ球減少、血小板減少)、消化器症状(口内炎、悪心・嘔吐、下痢)、疲労、手足症候群、皮膚の変色など以外に、左心不全、甲状腺機能障害、高血圧、血清リパーゼ上昇(膵炎)などが認められるので、投与に際しては、全身状態や通常の血液検査以外に左心拍出量や、甲状腺刺激ホルモンなども確認する必要がある。

おわりに

現在、GIST に対するさまざまな分子標的治療薬の開発が進められており、今後さらに新しい薬剤が出現してくることが期待される。こういった進歩に呼応して外科治療を含めた GIST 治療の strategy は大きく変貌していくことが予測され

る。時代の進歩に応じて迅速にわが国のガイドラインも改訂されていかなければならない。

文献

- 1) 日本癌治療学会、日本胃癌学会、GIST 研究会編：GIST 診療ガイドライン、第2版、金原出版、東京、2008
- 2) Fletcher, CD et al: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol 33: 459-465, 2002
- 3) Dematteo, R et al: Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. Proc Am Soc Clin Oncol, 2007 (abst 10079)
- 4) Demetri, GD et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 347: 472-480, 2002
- 5) Demetri, GD et al: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomized controlled trial. Lancet 368: 1329-1338, 2006



1. 胃悪性リンパ腫治療のコツ

谷澤 豊・寺島雅典

【静岡県立静岡がんセンター胃外科】



はじめに

胃悪性リンパ腫の治療は、近年、大きく変貌している。かつては、胃切除術+第2群リンパ節以上のリンパ節郭清を行い、病理学的にリンパ節転移を認めた場合には、化学療法を付加することが、盲目的に行われていた。1) リンパ節転移のない症例は、外科的切除のみで、根治が期待できること、2) リンパ節転移の状況は、切除標本の病理学的検索により、初めて診断可能となること、3) 病理学的検索により非治癒切除と判明した場合でも、術後に化学療法や放射線治療を開始しても遅くないこと、などがその理由であった。しかし、近年、内科的治療が、外科的切除に比べて遜色ないことが報告され、現在では、内科的治療が標準治療となっている。よって、外科切除を行う症例は、内科的治療に不応例や、出血や穿孔などの切迫症状を有する場合に限られ、手術症例は激減しているといえる。本稿では、胃悪性リンパ腫の悪性度分類、臨床病期分類を加味した、治療法の選択について概説する。

1. 胃悪性リンパ腫の分類

現在のWHO分類では、悪性リンパ腫はB細胞性、T/NK細胞性、Hodgkinリンパ腫に大別される(表1)。胃悪性リンパ腫のほとんどが、B細胞性リンパ腫であり、なかでも、節外性濾胞辺縁帯B細胞性リンパ腫(extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue: MALTリンパ腫)と、びま

【表1】悪性リンパ腫の分類(WHO分類)におけるB細胞系腫瘍

B前駆細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫
成熟B細胞系腫瘍
B細胞慢性リンパ球性白血病/小細胞性リンパ腫
B前リンパ球性白血病
リンパ形質細胞性リンパ腫(リンパ形質細胞様リンパ腫)
マントル細胞リンパ腫
濾胞性リンパ腫
MALT型辺縁帯B細胞性リンパ腫
リンパ節性辺縁帯B細胞性リンパ腫±単球様B細胞
脾性辺縁帯B細胞性リンパ腫
Hairy細胞性白血病
びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫
Birkittリンパ腫
形質細胞腫
形質細胞性骨髄腫

(Jaffe, ES et al: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon, 2001より引用)

ん性大細胞型B細胞性リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)の2型がその大部分を占める。本稿では、MALTリンパ腫とDLBCLを中心にその治療法について概説する。

2. 臨床病期

胃悪性リンパ腫の臨床病期分類としては、Ann Arbor分類、Naqvi分類、胃癌取扱い規約などがあるが、最近では、腹腔内リンパ節転移や隣接臓器への浸潤を考慮したLugano(悪性リンパ腫国際会議)分類が使用されている(表2)。Ann Arbor分類は、もともとホジキンリンパ腫に用いられている分類法であるが、非ホジキンリンパ腫にも適用されることもある(表3)。

臨床病期の決定のためには、局所の検索のみな

らず、表在リンパ節、Waldeyer咽頭輪の精査、腹部および縦隔のCT、GaシンチグラムやFDG-PET、骨髄穿刺など、全身の検索が重要である。局所の進展を知るためには、消化管造影、内視鏡検査に加え、超音波内視鏡検査が有用である。しかし、リンパ節転移の診断に関しては、腫大があれば、必ず転移ということもなく、困難な場合が少なくない。

3. 治療方針

悪性リンパ腫の治療方針は、組織分類と臨床病期により異なる。悪性リンパ腫の個々の症例の有するリスクを推定する予後指標の代表的なものとして、国際予後指標 (International Prognosis Index: IPI) がある (図1a)。1) 年齢が61歳以上、2) 血清LDHが高値、3) PSが2~4、4) 病期がAnn Arbor分類Ⅲ期またはⅣ期、5) リンパ節以外の病変が2個以上ある。この5項目で当てはまるものの個数によって、4つのリスク群に分けられる。また、造血幹細胞移植の適応を考慮した、60歳以下の患者を対象にした、年齢調整国際予後指標 (age-adjusted index: AA-IPI) は、上記の2~5) の4項目のうち、当てはまる個数によって、4つのリスク群に分けられる (図1b)。リスクごとの完全緩解率、5年無病率、5年生存率を示すが予後の違いは明確である (表4)。

胃悪性リンパ腫の治療方針を、胃とその周囲の局所リンパ節に病変がとどまる限局期 (stage I, stage II 1) と、遠隔リンパ節や全身に病変が広がる進行期 (stage II 2以上) に分けて、MALTリンパ腫とDLBCLの治療方針を解説する。

1 MALTリンパ腫の治療方針

a 限局期は除菌治療が第一選択

限局期のMALTリンパ腫の治療方針のフローチャートを図2に示す。これは、本邦で行われた胃MALTリンパ腫に対する、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌療法の有用性と安全性に関する多施設共同研究試験にて用いられたものである。*H. pylori*陽性胃MALTリンパ腫の60~

[表2] 消化管原発非Hodgkinリンパ腫のstage分類 (Lugano分類)

stage I	消化管限局 単発もしくは多発、非連続性病変
stage II	腹腔内進展 リンパ節転移 II、局所リンパ節転移 (傍胃リンパ節) II、遠隔リンパ節転移 (大動脈周囲、大静脈周囲、骨盤内、頸部)
stage II E	胃壁外進展他臓器浸潤 (浸潤臓器を記載、例II E (脾)、II E (大腸)、II E (後腹膜))
stage IV	腹腔外遠隔転移 (節外性進展、横隔膜上リンパ節転移)

(Rohatiner, A et al: Report on a work shop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol 5: 397-400, 1994より引用)

[表3] Ann Arbor 分類 (Cotswolds改訂)

stage I	ひとつのリンパ節領域、またはリンパ組織に病変がとどまっている リンパ節以外の臓器に限局的にリンパ腫の病変がある
stage II	横隔膜を境界として、その上または下いずれか一方に限局した、二つ以上のリンパ節領域、リンパ組織の病変
stage III	横隔膜の両側に及ぶ、リンパ節領域またはリンパ組織の病変
stage IV	広汎な、リンパ節以外の臓器への浸潤

E: リンパ節以外の臓器の (限局した) 病変がある場合
B: 継続または繰り返す38℃以上の原因不明の発熱、盗汗、6ヵ月以内での10%以上の体重減少がある場合

Cotswolds分類での付加事項

X: 巨大腫瘍

胸郭幅 (胸椎5/6レベル) の1/3以上の縦隔腫瘍
最大径が10cm以上の腫瘍

Ⅲ期を2群に分類

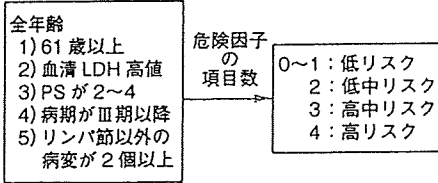
Ⅲ₁: 脾臓あるいは脾門部、腹腔動脈、肝門脈リンパ節領域いずれかへの侵襲

Ⅲ₂: 傍大動脈、腸骨、腸間膜リンパ節領域いずれかへの侵襲

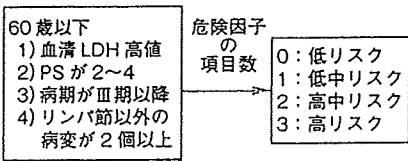
(Lister, TA et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 7: 1630-1636, 1989より引用)

80%は *H. pylori* 除菌療法によって組織学的緩解が得られると報告されており、プロトンポンプ阻害薬、アモキシシリン、クラリスロマイシンの3剤併用による除菌が第一選択となっている。除菌無効例に対しては、2次除菌としてプロトンポンプ阻害薬、アモキシシリン、メトロニダゾールを用いて除菌する。除菌療法の組織学的効果判定は、Wotherspoonらの生検組織評価基準に従っ

a 国際予後指標 (IPI)



b 年齢調整国際予後指標 (AA-IPI)



【図1】 国際予後指標 (IPI) (病期は Ann Arbor を使用)
 (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 329: 987-994, 1993より引用)

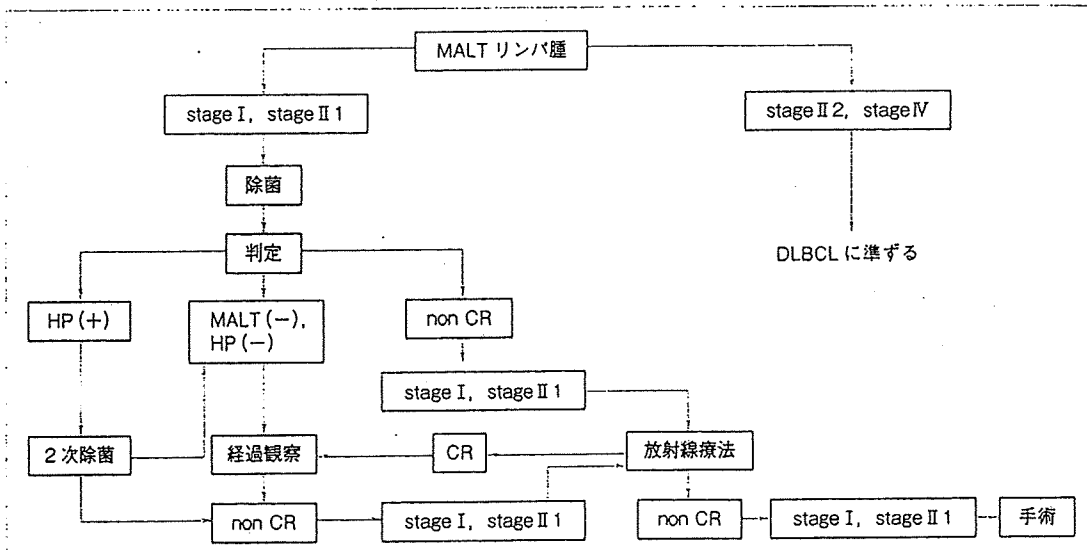
【表4a】 全年齢を対象とした国際予後指標

	患者の割合	完全緩解率	5年無再発生存率	5年生存率
低リスク	35	87	61	73
低中リスク	27	67	34	51
高中リスク	22	55	27	43
高リスク	16	44	18	26

【表4b】 60歳以下の患者を対象とした年齢調整国際予後指標

	患者の割合	完全緩解率	5年無再発生存率	5年生存率
低リスク	22	92	79	83
低中リスク	32	78	51	69
高中リスク	32	57	30	46
高リスク	14	46	27	32

(The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 329: 987-994, 1993より引用)



【図2】 MALTリンパ腫治療のフローチャート (病期は Lugano 分類を使用)

て行われる (表5)。2次除菌も無効の場合、および、MALTリンパ腫の10~20%を占めるといわれる *H. pylori* 陰性例に対しての治療としては、外科治療、化学療法、放射線療法が行われているが、どの治療法を選択すべきかどうかは、コンセンサスは得られていない。しかし、近年は胃を温存する治療が選択されることが多く、本邦での多施設共同研究でも、除菌無効例に対して症状の有

無にかかわらず、放射線療法が選択されており、中間解析結果ではあるが、良好な成績をおさめている²⁾。放射線治療は、胃および胃周囲のリンパ節に対して、30Gy/20回程度が推奨されており、短期的有用性は確立されつつある。一方で、化学療法の有用性も報告されており、シクロホスファミドの単剤経口投与やリツキシマブ単独投与で、良好な成績が得られている。しかし、放射線療

[表5] MALTリンパ腫の診断における組織学的基準

grade	記載	組織学的特徴
0	正常	粘膜固有層内に散在する形質細胞、リンパ濾胞を認めない
1	慢性活動性胃炎	粘膜固有層内のリンパ球小集簇、リンパ濾胞は認めず、lymphoepithelial lesion (LEL) も認めない
2	リンパ濾胞を伴った慢性活動性胃炎	マントル帯と形質細胞に囲まれた明らかなリンパ濾胞の形成、LELは認めない
3	おそらく反応性と考えられる粘膜固有層のリンパ球浸潤	リンパ濾胞の形成と小型リンパ球の固有層内のびまん性浸潤、ときに上皮内にも少数の浸潤を認める
4	リンパ腫が疑われる固有層内のリンパ球浸潤	リンパ濾胞はcentrocyte-like (CCL) 細胞に囲まれており、固有層内のびまん性浸潤と上皮細胞間への集簇性浸潤を認める
5	低悪性度 MALTリンパ腫	粘膜固有層内へのCCL細胞の著しい浸潤がみられ、LELの形成も明らか

(Wotherspoon, AC et al : Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 342 : 575-577, 1993より引用)

法、化学療法のいずれも、少ない症例での検討であり、また、長期成績については、解明されていない。H. pylori陰性例には、染色体異常:t(11:18)(q21;q21)転座を有し、除菌治療に抵抗性を示すものが多く、また、除菌無効のMALTリンパ腫の大多数は、この転座による、API2-MALT1キメラ遺伝子が認められることも知られている。除菌無効例の特徴としては、深部浸潤例、隆起型、API2-MALT1キメラ遺伝子陽性例、high grade成分の存在があげられている。

b 進行期は、放射線化学療法

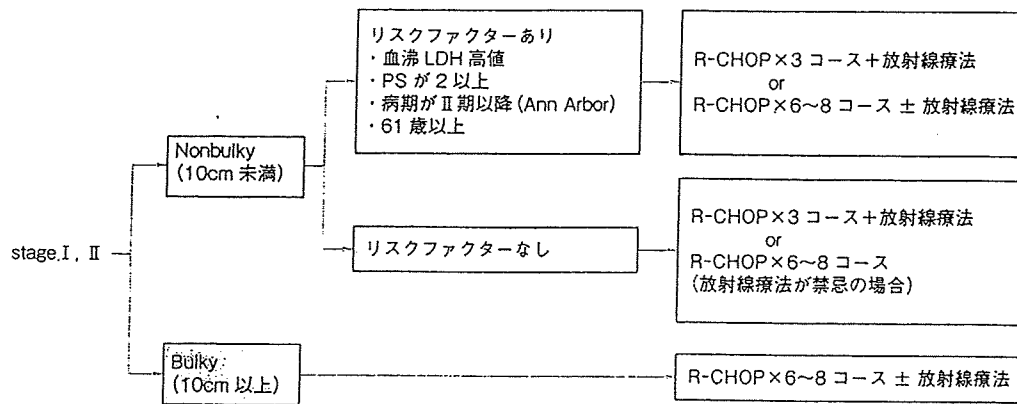
胃MALTリンパ腫は限局のものが、8割以上を占め、stage II以降の症例は少ない。進行期の胃MALTリンパ腫に対しては、後述するDLCLと同様の放射線化学療法が施行される。緩解率は80%程度であるが、治癒を獲得することは、困難とされている。

2 DLBCLの治療方針

a 限局期であっても手術は第一選択とはならない

1980年代までは、限局期のDLBCLに対しては、診断と治療をかねて、外科切除(+化学療法)が盲目的に施行されてきた。しかし、1990年に非外科治療の安全性と有効性が報告された後は、化学療法(+放射線療法)が外科治療と遜色ないことが数多く報告され、現在では、外科治療はsalvage therapyに位置づけられている。化学療

法としては、CHOP(シクロホスファミド+塩酸ドキソリビシン+硫酸ビンクリスチン+プレドニゾロン)が選択されていたが、現在では、抗CD20抗体であるリツキシマブがCHOP療法との併用による上乗せ効果が報告されており、R(リツキシマブ)+CHOPが標準治療となりつつある。また、化学療法と化学療法+放射線療法の比較試験では、化学療法+放射線療法群で、局所制御率は良好であるが、遠隔転移再発することが報告され³⁾、化学療法単独治療が見直されつつあるが、現時点の米国のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)の診療ガイドラインでは、リスク因子やbulkyかで多少異なるが、R-CHOP 3コース+放射線療法もしくは、R-CHOP 6~8コース(±放射線療法)を推奨している(図3)。R-CHOP療法のレジメンを表6に示す。リツキシマブをCHOP療法の1~2日前に点滴静注を行うが、リツキシマブ投与には、いくつか留意すべきことがある。初回投与の30分~2時間後に発生することが多いinfusion reaction(発熱、悪寒、悪心、頭痛、痒痒、発疹などの症状を呈する)の軽減目的に、投与の30分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ステロイドの投与などを行う必要がある。重度の場合、アナフィラキシー様症状を呈することもあり、重篤な毒性を認めたときには、投与中止を含めた適切な対応が必要となる。



[図3] DLBCLの治療方針（進行度は Ann Arbor分類を使用）（NCCNガイドライン バージョン3. 2008より引用）

b 進行期は R-CHOP療法

進行期 DLBCL の治療は、基本的に節性リンパ腫と同様である。長い間 CHOP 療法が標準治療であったが、リツキシマブが登場し、CHOP 対 R-CHOP の比較試験が行われ、リツキシマブの上乗せ効果が示された。したがって、現時点での標準治療は、R-CHOP である。しかし、IPI 高リスク群については、未だに予後不良である。

[表6] R-CHOP療法のレジメン

シクロホスファミド	点滴静注	750mg/m ²	1日
塩酸ドキシソルピシン	点滴静注	50mg/m ²	1日
硫酸ビンクリスチン	静注	1.4mg/m ²	1日
プレドニゾン	経口	100mg/ body	1~5日
リツキシマブ	点滴静注	375mg/m ²	1日 or 2日前

21日ごと
リツキシマブ投与の30分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ステロイドなどの前投与を行う。

4. 手術療法

1 手術適応となる症例はきわめて少ない

現在では、胃悪性リンパ腫は内科的疾患であり、外科手術は、内科的治療不応例や、出血、穿孔などの切迫症状を伴った場合に限り、救済目的に施行される。限局期のリンパ腫は MALT リンパ腫、DLBCL とも内科的治療により、90%以上の症例が完全寛解となり、また、内科的治療による出血や穿孔の発生率は5%以下であるため、外科切除を施行することは、まれである²⁴⁾。標準治療が、内科的治療であるとコンセンサスが得られた後の、salvage therapy の意味での外科切除の成績についての報告はない。内科的治療不応例に対する外科的治療の場合、根治的切除を念頭において切除する必要があるが、穿孔や出血などに

より、手術を行う場合は、切迫症状を回避したのちに、内科的治療を再開することも理論的には可能であるため、術式の選択に一定の見解はない。

2 必ずしも胃全摘は必要ではない

外科切除が標準治療であった時代は、胃全摘術が標準術式とみなされていた。その理由は、多発病変が一定の頻度で認められるからである。Sano らによると、胃全摘術を施行した悪性リンパ腫の36%に多発病変を認めたと報告している²⁵⁾。切除標本の病理学的検索により、術前に指摘しえなかった病変が見つかることも少なくない。よって、内科的治療不応例に対しては、胃全摘術が標準術式となる。しかし、化学療法中の穿孔例などは、全身状態が不良な場合も少なくなく、救命を第一の目標とした手術をせざるをえな

◎胃悪性リンパ腫は、内科的治療が第一選択。

◎MALTリンパ腫は除菌療法、aggressive B細胞リンパ腫は放射線化学療法。

◎救済手術では、後の内科的治療を考慮し、全身状態に応じた術式の選択を。

いこともある。その場合は、のちに内科的治療を施行することを前提に、幽門側胃切除術などの胃部分切除術を施行することも選択肢の一つである。胃全摘を回避し、胃の一部を温存した後に、内科的治療を行うことにより、局所再発は予防できるとの報告もある。また、著しい全身状態不良例に対して、大網充填術を行い、全身状態改善後に化学療法を施行し、救命しえたという報告も散見されるが、穿孔性悪性リンパ腫に対する大網充填術の評価は定かではない。

3 全身状態を考慮して、リンパ節郭清の範囲を決定

内科的治療不能例の場合と、切迫症状回避の場合とでは、至適リンパ節郭清の範囲は異なる。前者は根治的手術を行う必要があり、2群リンパ節郭清以上の手術が必要となる。悪性リンパ腫は、深達度が深くなるにつれ、リンパ節転移頻度が高くなり、また、深達度が粘膜層や粘膜下層であっても、リンパ節転移頻度が高く、2群リンパ節への転移も高率に認められる。内科的治療不応であり、手術以外に治療法がない状況であれば、少なくとも2群リンパ節までの郭清はすべきである。切迫症状回避目的の場合は、のちに内科的治療を行うことを前提に、全身状態に応じてリンパ節郭清の省略を考慮するべきであるが、そのエビデンスはない。しかし、内科的治療が良好な成績をおさめていることから、内科的治療にスムーズに移行できることを念頭においた術式の選択が必要となる。よって、必ずしも、2群リンパ節郭清が必要とはいえない。

4 救済手術は周術期の管理がきわめて重要

化学療法施行中や、施行後の症例は、免疫能が

著しく低下している。特に、穿孔例などは、感染の制御の状況により、予後が大きく左右される。周術期の抗菌薬の使用法、G-CSF製剤の投与のタイミング、呼吸器管理法などは、内科医師や麻酔科医師との密な連携が必要不可欠である。

おわりに

悪性リンパ腫の治療は、従来の外科的治療から、除菌や放射線化学療法などの内科的治療などの保存的治療法に大きくシフトしている。治療にあつては、外科医、腫瘍内科医、消化器内科医、放射線科医、病理医との緊密な連携が不可欠である。

文献

- 1) Koch, P et al : Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma : II . Combined surgical and conservative management only in localized gastric lymphoma—Results of the Prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. J Clin Oncol 19 : 3874-3883, 2001
- 2) 目良清美 : 胃原発MALTリンパ腫に対する非外科的治療の多施設共同研究—中間解析結果報告から。癌の臨床 50 : 565-570, 2004
- 3) Horning, SJ et al : Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma : eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. J Clin Oncol 22 : 3032-3038, 2004
- 4) Ishikura, S et al : Japanese multicenter phase II study of CHOP followed by radiotherapy in stage I-II, diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. Cancer Sci 96 : 349-352, 2005
- 5) Sano, T et al : Total gastrectomy for primary gastric lymphoma at stages IE and IIE : a prospective study of fifty cases. Surgery 121 : 501-505, 1997

Randomized Controlled Trial of Roux-en-Y Versus Rho-Shaped-Roux-en-Y Reconstruction After Distal Gastrectomy for Gastric Cancer

Motohiro Hirao · Yukinori Kurokawa ·
Kazumasa Fujitani · Toshimasa Tsujinaka

Published online: 21 November 2008
© Société Internationale de Chirurgie 2008

Abstract

Background The main advantage of the Roux-en-Y (RY) operation is that it prevents bile and pancreatic juice from reaching the gastric mucosa, although the gastrojejunostomy may cause functional delayed gastric emptying (DGE), known as RY stasis syndrome. Rho-shaped Roux-en-Y reconstruction (rRY), an RY reconstruction with a rho-shaped anastomosis, is an established operation that has been found to be effective in preventing DGE.

Methods We conducted the randomized trial of RY versus rRY reconstruction after gastric cancer resection. The primary endpoint was the frequency of DGE, and secondary endpoints were the length of postoperative hospital stay, morbidity, and nutritional status. Seventy patients were enrolled, with 35 in each group.

Results The incidences of postoperative mortality and morbidity did not differ significantly between the two groups. There were no significant differences in nutritional status between the two groups after discharge. Delayed gastric emptying occurred in two patients (6%) in the RY group and four patients (11%) in the rRY group ($P = 0.67$). Logistic regression analysis revealed that truncal vagotomy was significantly associated with DGE inhibition.

Conclusions Our findings showed that RY reconstruction after gastrectomy may be as simple and sufficient as conventional reconstruction.

Introduction

Roux-en-Y (RY) reconstruction of gastrojejunal continuity is an established means of draining the gastric remnant after distal gastrectomy. The RY operation is reported to be superior to the conventional Billroth I and Billroth II (BI and BII) reconstructions in preventing bile reflux into the gastric remnant and in impeding gastritis [1, 2]. In addition, the RY operation is superior in preventing carcinoma of the remnant stomach [3], although the gastrojejunostomy may cause delayed gastric emptying (DGE), known as RY stasis syndrome [4–8], with functional obstruction of the Roux limb. This syndrome is diagnosed based on clinical criteria, including epigastric fullness, postprandial pain, nausea, and vomiting of food. The prevalence of this syndrome has ranged from 10% to 20%, and the factors responsible for its development are still not well known. In recent years, RY reconstructions have been used frequently after gastrectomy for gastric cancer, and DGE has thus sometimes been observed. Once it occurs, quality of life (QOL) is reduced and hospital stay is prolonged. Thus DGE after gastrectomy may be a disadvantage for both the patients and the hospitals.

Separation of the Roux limb from the small intestinal pacemaker located in the duodenum allows ectopic pacemakers to arise in the Roux limb. These pacemakers, which appear in the limb some centimeters distal to its proximal end, drive the contractions of the proximal part of the limb in a reverse or oral direction toward the stomach. This creates stasis in the Roux limb and slows gastric emptying.

Some surgical methods, such as uncut RY reconstruction and rho-shaped RY reconstruction (rRY), have been reported or deduced to be effective in preventing RY syndrome [9–11]. In the rRY reconstruction, the ectopic pacemaker of the Roux limb may be located at the top of

M. Hirao (✉) · Y. Kurokawa · K. Fujitani · T. Tsujinaka
Department of Surgery, Osaka National Hospital, 2-1-14,
Hoenzaka, Chuouku, Osaka 540-0006, Japan
e-mail: hiraom@onh.go.jp