

原 著

腹腔鏡補助下幽門側胃切除・D2リンパ節郭清術の安全性と忍容性 —Clavien-Dindo 分類を用いた合併症評価

青 山 徹, 吉 川 貴 己, 長 晴 彦,
林 勉, 尾 形 高 士, 円 谷 彰

神奈川県立がんセンター 胃食道外科

要 旨: 背景: 腹腔鏡補助下幽門側胃切除 (LADG) + D2 リンパ節郭清 (D2 郭清) の安全性は十分に検討されていない。今回, LADG+D2 郭清症例を Clavien-Dindo 分類を用いて術後合併症と手術死亡率を検討し安全性及び忍容性についての検討を行った。対象及び方法: cStage IB 胃癌を対象に, 2004年8月-2009年7月に施行された LADG+D2 郭清症例17例を対象とした。結果: 手術合併症は2例 (11.8%) に認められた。詳細は, Grade I の AST/ALT 上昇が2例であった。手術死亡はなかった。結論: LADG+D2 症例の術後合併症は11.8%, 手術関連死亡は0%で, これまでの開腹下の手術の報告とほぼ同等の成績であった。

Key words: 腹腔鏡補助下幽門側胃切除, D2 リンパ節郭清, Clavien-Dindo 分類

はじめに

2010年に改訂された胃癌治療ガイドラインでは, cN (+) または T2 以深の腫瘍に対しては D2 リンパ節郭清を伴う胃切除が定型手術とされている¹⁾。開腹下での D2 リンパ節郭清 (以下, D2 郭清) を伴う胃癌手術の安全性の評価は, 2008年に本邦から発表された JCOG 9501 (胃癌に対する D2 郭清と D2 郭清+大動脈周囲リンパ節郭清を比較する Phase III 試験) の D2 郭清群の合併症発生率が20.9%, 手術関連死亡が0.8%と報告されている²⁾。

近年本邦では, 早期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除 (laparoscopic-assisted distal gastrectomy: 以下, LADG) が普及してきた。LADG の合併症発生率は3.1%~11.9%, 手術関連死亡率が0%~0.7%と報告されている³⁾⁴⁾。数字上の比較では, 開腹手術とほぼ同等もしくは低率である。しかし, LADG 施行症例のリンパ節郭清は D1+郭清症例が多く, D2 郭清を施行された症例はまだ少なく, LADG+D2 郭清の安全性に関する検討はまだ十分ではない。

また, 外科治療の合併症を検討する際に統一された基

準で評価し, 合併症の重症度まで詳細に評価した報告は少ない。近年, 外科医が中心となって合併症の共通基準である Clavien-Dindo 分類が発表され, 合併症の重症度まで詳細に評価可能となった⁵⁾。今回われわれは, Clavien-Dindo 分類を用いて LADG+D2 郭清の術後合併症と手術死亡を検討し, LADG+D2 郭清安全性及び忍容性についての検討を行った。

対象と方法

1) 対象患者

当科では2004年8月から Stage I の胃癌に対して LADG を開始した。2004年8月から2009年7月までに Phase II 試験に登録された LADG 症例は204例で, このうち D2 リンパ節郭清を施行された17例を対象とした。対象症例17例は全例が cStage IB で, 術前に D2 郭清を行うことを説明し文章による同意を得た。

2) 手術方法

手術は, 原則として硬膜外麻酔併用下に全身麻酔で施行した。12mm ポートを臍部に留置したのち, 二酸化炭素により8~10mmHg まで気腹し12mm ポートを右下腹

部・左上腹部に、5mm ポートを右上腹部・左下腹部にそれぞれ留置した。腹腔鏡下にガイドラインに基づいたリンパ節郭清を施行した。郭清は全て、超音波切開凝固装置を用い、動脈前面の神経層を温存する層で、en-block に行った。迷走神経腹腔枝は全例で切離した。また、太い動脈の切離には、吸収性クリップと Vessel sheeling system を用いた。

No12a 郭清手技：胃十二指腸動脈を頭側方向に露出し、総肝動脈、固有肝動脈の分枝部を露出した。固有肝動脈を頭側に明らかとしつつ #5 リンパ節を郭清し右胃動脈を切離、これを頭側へと明らかとし、左右肝動脈分枝部付近まで露出した。固有肝動脈を右側に牽引しつつ、門脈を露出した。固有肝動脈の牽引は、助手が動脈周囲の神経束を右側に牽引する、もしくは固有肝動脈に血管テープをかけこれを牽引することにより行った。門脈の左外側縁を明らかとしつつ、固有肝動脈周囲のリンパ節を尾側方向に郭清した。#12a 郭清はそのまま、#8a リンパ節郭清へと連続させた。

#11p 郭清：左胃動脈を切離した後、脾臓を脱転する層へと入り、脾静脈を確認、#11p を含むリンパ節を背側から挙上させた。その後、前側から脾動脈を露出、これを尾側に牽引しつつ #11p を郭清した。脾動脈の尾側への牽引は、脾動脈周囲の神経束を助手が尾側に牽引する、もしくは脾動脈を血管テープで尾側に牽引することで行った。後胃動脈は、症例により切離し脾動脈の中央付近まで脾動脈は明らかとなった。

郭清終了後に剣状突起下に約 5cm の小開腹創をおき、同部位から胃を体外に引き出し切除した。Billroth-I 法による残胃・十二指腸吻合を行い再建した。Billroth-I 法による再建ができない場合は、Roux-en-Y 法による再建を行った。本検討の手術は全例、内視鏡技術認定医が術者もしくは指導の第一助手となって手術を行った⁹⁾。

3) 検討項目

周術期術後合併症として、縫合不全、肺炎/脾液漏、腹腔内膿瘍、吻合部狭窄、術後出血などを Clavien-Dindo 分類を用いて評価した。臨床病理学的用語は胃癌取扱いい規約14版に準じた⁷⁾。

結 果

1) 患者背景 (表 1)

対象の年齢中央値は61歳 (42~83歳)、男性10例、女性7例であった。施行された手術時間の中央値は267分 (134~385分)、術中出血量中央値は35ml (0~490ml) であった。

2) 外科関連術後合併症

縫合不全、肺炎/脾液漏、腹腔内膿瘍、吻合部狭窄は認められなかった。Clavien-Dindo 分類では全体として2例 (11.8%) に合併症を認めた。各々の症例の詳細は以下の通りである。Case 1 は、リンパ節の郭清目的に副肝動脈を切離した。術後2日目に血液検査上 aspartate

表1 患者背景

年齢	中央値 (range)	61歳 (42-83歳)
性別	男性 / 女性	10 / 7
体重	中央値 (range)	59kg (40-73kg)
Body mass index	中央値 (range)	22.1 (14.9-29.2)
(腫瘍) 局在部位	L / M	7 / 10
手術時間	中央値 (range)	267 (134-385)
出血量	中央値 (range)	35 (0-490)
再建方法	Billroth-I Roux-en-Y	16 1
郭清リンパ節個数	中央値 (range)	51 (18-94)
組織型分類	分化型 / 未分化型	7 / 10
T	T1a	1
	T1b	7
	T2	4
	T3	3
	T4a	2
N	N0	11
	N1	1
	N2	4
	N3	1
M	M0	17
	M1	17
M	M0	17
	M1	17

aminotransferase (以下, AST) /alanine aminotransferase (以下, ALT), が1620/2020IU/Lまで上昇したが, 肝庇護剤などは使用せず経過観察のみで術後30日目に正常値となった。合併症の評価はGrade Iとなった。Case 2もCase 1と同様で, 郭清目的に左副肝動脈を切離したところ術後2日目に血液検査上AST/ALTが539/740IU/Lまで上昇したが, 肝庇護剤などは使用せず経過観察のみで術後25日目に正常値となった。合併症の評価はGrade Iとなった。今回の検討では, Grade II以上の合併症は全く手術関連死亡もなかった。

考 察

今回, われわれはより詳細に術後合併症を評価するために外科合併症評価に特化したClavien-Dindo分類を用いて術後合併症の評価を行った。Clavien-Dindo分類は, 術後合併症の定義と重症度の評価を容易にし, 周術期における有害事象の記録と報告を標準化するために開発され, 2004年に公表された⁵⁾。その後, 2009年に5年間に使用経験が報告された⁸⁾。それぞれの有害事象の用語とその重症度(Grade)に関する定義が示されている。一般的基準はGrade I: 正常な術後経過からは逸脱するが薬物・外科・内視鏡・放射線学的治療の必要のないもの(制吐剤, 鎮痛薬, 利尿剤, 理学療法, ベットサイドでの創の開放などは許容する), Grade II: Grade Iの合併症に許容された以外の薬剤による薬物学的治療を要するもの(輸血や中心静脈栄養を含む), Grade III: 外科的, 内視鏡的, 放射線学的治療を要する(Grade IIIa: 全身麻酔下以外での治療, Grade IIIb: 全身麻酔下での治療), Grade IV: IC/ICU管理を要する, 生命を脅かす合併症(Grade IVa: 単一の臓器不全, Grade IVb: 多臓器不全) Grade V: 患者の死亡に分類されている。また, 患者が退院時に合併症にさいなまれていた場合, 接尾辞d(disability)を, 当該する合併症のGradeに付加し, 合併症が完全に追跡する必要性があることを示すとされている。1995年にJCOG9501が開始された当時は, 外科合併症を共通の基準で分類するCTCAEやClavien-Dindo分類はなく, 外科医は経験に基づいて合併症を判断評価していた。したがって, 胃癌術後の合併症として重要なもの, および重要ではないと考えられるそれ以外の合併症は重症なもののみが拾われていた可能性が高い。本報告例にあるようなGrade Iの合併症は報告されていなかった可能性がある。本検討では, Clavien-Dindo分類を用いることで合併症の種類・頻度はかりでなく, 重症度も含めて詳細に解析できたと考えられる。

開腹下でのD2リンパ節郭清を伴う胃癌手術の合併症発生率と手術関連死亡率は, オランダとイギリスで行われたPhase III試験において, それぞれ43%と46%, 10%と13%と報告されている⁹⁾¹⁰⁾。一方, 2008年に本邦から

発表されたJCOG9501(胃癌に対するD2郭清とD2郭清+大動脈周囲リンパ節郭清を比較するPhase III試験)では, D2郭清群の合併症発生率は20.9%, 手術関連死亡率は0.8%と報告されている¹⁾。同試験での合併症の内訳は, 縫合不全2.3%, 胆汁漏5.3%, 腹腔内膿瘍5.3%, 肺炎4.6%となっている。今回の検討では, 術後合併症の頻度は11.8%, 手術死亡関連死亡は0%で, 合併症の重症度も全例で保存的治療のみで改善するGrade Iであった。胃癌術後合併症として報告されてきた縫合不全, 肺炎/胆汁漏, 腹腔内膿瘍, 肺炎を起こした症例はみられなかった。また, 再手術を必要とした症例もなく手術死亡もみられなかった。今回の検討で対象となった症例はわずか17例のみであり, たまたま良好な成績が得られた可能性は否定できない。また, 他の試験と今回の検討では患者背景や評価方法などが異なっている。しかしながら, 今回の検討からは腹腔鏡下D2郭清術の忍容性が高く安全な術式である可能性が示唆された。

手術の適応症例に関して, 本検討では術前cStage I Bと診断された症例に対してLADG+D2を施行し, 結果としてT3T4a症例を5例, N2N3症例を5例認めた。胃癌治療ガイドライン初版/第2版では, 臨床診断でのStage I Bまでを腹腔鏡手術の臨床研究の範疇としているが, 臨床診断Stage I Bを対象とすると, 最終診断でのN+症例やSE症例が混在してくる。今後は, 術前診断の精度をいかに高めるかも課題の一つである。

また, 胃癌治療ガイドライン初版/第2版¹¹⁾では, 腹腔鏡下胃切除は日常診療としてはなく病期I A, I Bに適応する臨床研究の一方法として位置づけられ, 胃癌治療ガイドライン第3版においても臨床研究としての治療法のままである。現在, 臨床病期Iの胃癌を対象とし, 開腹幽門側胃切除に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の生存における非劣性を検証するPhase III試験がJCOGで行われている。また, 腹腔鏡手術に熟練した大分大学を中心としたグループでは, 臨床病期I-III期までの根治切除可能な胃癌を対象として, 同様のPhase III試験を行っている。今後, これらの試験の結果によって, 腹腔鏡下幽門側胃切除術のevidenceが構築されることになろう。腹腔鏡下手術の生存における非劣性が証明され, かつ, 同等以下の安全性を有することが証明されるまでは, 腹腔鏡下幽門側胃切除術は, 日常診療として実施されるべきではない。

腹腔鏡下幽門側胃切除術は, 開腹手術に熟練した術者といえども, D1+郭清を習得するまでには20~30例程度のLearning curveが必要とされる技術的に難度の高い手技である¹²⁾。本検討では全例内視鏡技術認定医が術者もしくは指導的の第一助手となって手術を行った。その結果, 高い安全性と忍容性があることが示されている。D2郭清を安全に行うためには, まずD1+郭清に習熟した

術者が行う、もしくは指導的助手として入ることが重要であろう。

結 語

LADG+D2 郭清は、熟練した術者が行えば忍容性が高く安全な術式であった。また、Clavien-Dindo 分類を用いることで個々の合併症の重症度まで詳細に検討することができた。

文 献

- 1) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン【第3版】，金原出版，東京，2010。
- 2) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al: D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*, **359**: 453-462, 2008.
- 3) Lee JH, Kim YW, Ryu KW: A phase-II clinical trial of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol*, **11**: 3148-3153, 2007.
- 4) Bo T, Zhihong P, Peiwu Y, et al: General complications following laparoscopic-assisted gastrectomy and analysis of techniques to manage them. *Surg Endosc*, **23**: 1860-1865, 2009.
- 5) Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, **240**: 205-213, 2004.
- 6) 吉川貴己, 土田知史, 長 晴彦, 円谷 彰, 小林理: 腹腔鏡補助下幽門胃胃切除における小開腹 Billroth I 法器械再建術. *臨床外科*, **63**: 189-193, 2008.
- 7) 日本胃癌学会編：胃癌取扱い規約【第14版】，金原出版，東京，2010。
- 8) Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al: The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*, **250**: 187-196, 2009.
- 9) Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, et al: Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*, **345**: 745-748, 1995.
- 10) Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al: Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized controlled surgical trial. *Lancet*, **347**: 995-999, 1996.
- 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) 國崎主税, 牧野洋知, 高川 亮, 大島 貴, 永野野彦, 藤井正一, 他: 早期胃癌に対する腹腔鏡補助下胃切除術の段階的導入と今後の課題. 癌の臨床, **54**: 509-515, 2008.

Abstract

EVALUATION OF OPERATIVE MORBIDITY BY CLAVIEN-DINDO CLASSIFICATION FOR LAPAROSCOPIC -ASSISTED DISTAL GASTRECTOMY WITH D2 LYMPHADENECTOMY

TORU AOYAMA, Takaki YOSHIKAWA, Haruhiko CHO, Tsutomu HAYASHI, Takashi OGATA, Akira TSUBURAYA

Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center

Safety based on subjective classification has not been fully examined for gastric cancer surgery. Using the Clavien Dindo classification, we evaluated the safety of laparoscopic-assisted distal gastrectomy (LADG) with D2 lymph node dissection. Patients and Methods: Between August 2004 and June 2009, 17 patients underwent LADG with D2 lymph node dissection. Results: Complications occurred in 2 patients (11.8%). Two other patients were classified as Grade I. There were no deaths attributable to the surgery. Conclusions: LADG with D2 lymph node dissection is feasible and safe for gastric cancer patients. Its safety can be evaluated by Clavien-Dindo classification as well as by other means.

腹腔鏡補助下幽門側胃切除後の合併症評価 — Clavien-Dindo分類と Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0の比較・検討*

青山 徹 吉川 貴己 長 晴彦
林 勉 尾形 高士 円谷 彰**

はじめに

開腹下でのD2リンパ節郭清を伴う胃癌手術の合併症発生率は、オランダとイギリスで行われたphase III試験において、それぞれ43%と46%と報告されている^{1,2)}。一方、2008年に本邦から発表されたJCOG9501(胃癌に対するD2郭清とD2郭清+大動脈周囲リンパ節郭清を比較するphase III試験)では、D2郭清群の合併症発生率は20.9%と報告されている³⁾。数字上の比較では、日本における合併症発生率は海外に比べ非常に低い。近年本邦では、早期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除(laparoscopic-assisted distal gastrectomy: LADG)が普及してきた。LADGの合併症発生率は3.1~11.9%、手術関連死亡率が0~0.7%と報告されている^{4~7)}。数字上の比較では開腹手術とほぼ同等もしくは低率である。しかしながら、これまでの報告は合併症についての評価基準や重症度が不明確であり、報告間での厳密な比較は困難である。比較可能性を高めるために

は、手術合併症の重症度や名称について統一した基準が必要である。

近年、抗癌薬に対する有害事象を評価する際に用いられてきたCommon Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE)を、手術合併症の評価に使用する報告も散見される^{8,9)}。また、最近では外科医が中心となって合併症の共通基準であるClavien-Dindo分類が発表された¹⁰⁾。今回われわれは、LADG後の合併症について、CTCAEとClavien-Dindo分類でそれぞれ評価し、どちらの分類がより有用であるかを比較・検討した。

I. 対象および方法

1. 対象

当科では2004年8月からStage Iの胃癌に対してLADGを開始した。今回、2004年8月~2009年7月に施行したLADG例170例を対象とした。

2. 治療法の選択

リンパ節の郭清は『胃癌治療ガイドライン』¹¹⁾に準じて、T1(M)N0例に対してはD1+ #7, #8a(D1+ α)郭清, T1(SM)N0例に対してはD1+ #7, #8a, #9(D1+ β)郭清, T1N1もしくはT2N0に対してはD2郭清を施行した。

3. 手術方法

手術は原則として硬膜外麻酔併用下に全身麻酔で施行した。12mmポートを臍部に留置した後、二酸化炭素により8~10mmHgまで気腹し12mmポートを右下腹部・左上腹部に、5mmポートを右上腹部・左下腹部にそれぞれ留置し

キーワード: 腹腔鏡補助下幽門側胃切除, Clavien-Dindo分類, CTCAEv3.0

* Evaluation of morbidity in laparoscopic-assisted distal gastrectomy: a comparison of the Clavien-Dindo classification and Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 for laparoscopic-assisted distal gastrectomy

** T. Aoyama, T. Yoshikawa (医長), H. Cho (医長), T. Hayashi, T. Ogata (医長), A. Tsuburaya (部長): 神奈川県立がんセンター胃食道外科(〒241-0815 横浜市旭区中尾1-1-2).

表1. 患者背景

年齢〔中央値 (range)〕〔歳〕	63 (24 ~ 83)
性(男/女)〔例〕	98/72
体重〔中央値 (range)〕〔kg〕	57 (37 ~ 99)
body mass index 中央値 (range)	22.1 (17.0 ~ 34.3)
腫瘍局在 (前腹部 / 体部)〔例〕	76/94
手術時間〔中央値 (range)〕〔分〕	244 (134 ~ 468)
リンパ節郭清 (例)	
D1 + α	7
D1 + β	142
D2	21
出血量〔中央値 (range)〕〔ml〕	30 (0 ~ 1,100)
再建方法 (例)	
Billroth-I	155
Roux-en-Y	15
郭清リンパ節個数〔中央値 (range)〕	45 (9 ~ 114)
開腹への移行原因 (例)	4
出血	2
病状の進展	2 (T2N1, T2N2各1例)
分化度 (分化型 / 未分化型)〔例〕	64/106
T (例)	
T1 (m/sm)	81/64
T2 (mp/ss)	14/7
T3 (se)	4
N (例)	
N0	143
N1	20
N3	7
M (例)	
M0	169
M1 (細胞診陽性)	1

た。腹腔鏡下に大網、小網、主要血管、前述した方針に基づいたリンパ節郭清を施行した。郭清終了後に剣状突起下に約5cmの小開腹創をおき、同部位から胃を体外に引き出し切除した。Billroth-I法による残胃・十二指腸吻合を行い再建した。Billroth-I法による再建ができない場合はRoux-en-Yによる再建を行った。原則としてドレーンは留置しなかった。

4. 検討項目

周術期術後合併症として、縫合不全、肺炎・胆汁漏、腹腔内膿瘍、吻合部狭窄、腹腔内以外の血腫、腹腔内出血、術後肺炎、吻合部出血、創部感染の9項目についてCTCAEとClavien-Dindo分類を用いて評価した。臨床病理学的用語は『胃癌

取扱い規約』(第13版)¹²⁾に準じた。

II. 結 果

1. 患者背景 (表1)

対象の年齢中央値は63(24~83)歳、男性98例、女性72例であった。施行されたリンパ節の郭清は、D1 + α 7例、D1 + β 142例、D2 21例であった。手術時間中央値は244(134~468)分、術中出血量中央値は30(0~1,100)mlであった。開腹への移行が必要となった症例は4例で、理由は術中出血が2例、進行癌が2例(T2N1例が1例、T2N2例が1例)であった。

2. 外科関連術後合併症

縫合不全、肺炎・胆汁漏、腹腔内膿瘍は認めら

表2. Clavien-Dindo分類による合併症の評価

	Gr I	Gr II	Gr III A	Gr III B	Gr IV A	Gr IV B	Gr V	合 計	> Gr II	> Gr III
縫合不全	0	0	0	0	0	0	0	0(0%)	0	0
胆汁漏	0	0	0	0	0	0	0	0(0%)	0	0
腹腔内感染	0	0	0	0	0	0	0	0(0%)	0	0
吻合部膿瘍	0	0	0	1	0	0	0	1(0.6%)	1	1
腹腔内出血	0	1	0	0	0	0	0	1(0.6%)	1	0
吻合部出血	1	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0
創部感染	1	1	0	0	0	0	0	2(1.2%)	1	0
血腫	0	0	1	0	0	0	0	1(0.6%)	1	1
肺炎	0	1	0	0	0	0	0	1(0.6%)	1	0
合 計	2	3	1	1	0	0	0	7(4.1%)	5(2.9%)	2(1.2%)

Gr : Grade

表3. CTCAEによる合併症の評価

	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	Gr4	Gr5	合 計	> Gr2	> Gr3
縫合不全	170	0	0	0	0	0	0(0%)	0	0
胆汁漏	170	0	0	0	0	0	0(0%)	0	0
腹腔内膿瘍	170	0	0	0	0	0	0(0%)	0	0
吻合部狭窄	169	0	0	1	0	0	1(0.6%)	1	1
腹腔内出血	169	0	0	1	0	0	1(0.6%)	1	1
吻合部出血	169	0	1	0	0	0	1(0.6%)	1	0
創部感染	168	1	1	0	0	0	2(1.2%)	1	0
血腫	168	0	0	1	0	0	1(0.6%)	1	1
肺炎	169	0	1	0	0	0	1(0.6%)	1	0
合 計	163	1	3	3	0	0	7(4.1%)	6(3.5%)	3(1.8%)

Gr : Grade

れなかった。Clavien-Dindo分類では全体として7例(4.1%)に合併症を認めた。Grade II以上は5例(2.9%)、Grade III以上は2例(1.2%)に認められた(表2)。また、CTCAEでは全体として7例(4.1%)に認めた。Grade 2以上は6例(3.5%)、Grade 3以上は3例(1.8%)に認められた(表3)。

個々の合併症をClavien-Dindo分類とCTCAEで比較し、表4に示す。症例1は術後7日目に吻合部狭窄をきたした症例である。保存的治療で改善せず、再吻合術を施行した。合併症のGradeは全身麻酔下での処置が必要となったため、Clavien-Dindo分類ではGrade III b、CTCAEではGrade 3と分類した。症例2は術後に右上腹部のポート抜去部位に血腫を形成した症例である。治療は出血部位を縫合結紮し止血した。合併症の

Gradeは全身麻酔を伴わない外科治療が必要となったため、Clavien-Dindo分類ではGrade III a、CTCAEでは「血腫」として取り扱いGrade 3に分類した。症例3は術後15日目に腹部造影CTで脾臓周囲に血腫を認め腹腔内出血と診断した症例である。輸血を要したが保存的治療により改善した。合併症のGradeは輸血が必要となったためClavien-Dindo分類ではGrade II、CTCAEではGrade 3と分類した。症例4は術後7日目に肺炎と診断した症例である。抗菌薬の投与を行い改善した。合併症のGradeは抗菌薬の投与が必要となったため、Clavien-Dindo分類ではGrade II、CTCAEではGrade 2と分類した。症例5は術後6日目に創部の発赤および疼痛・排膿を認め、創感染(創部の約50%程度が離開)と診断した症例で

表4. Clavien-Dindo 分類と CTCAE による合併症評価の比較

症例	リンパ節郭清度	再建方法	術後合併症	CTCAE (Grade)	Clavien-Dindo 分類 (Grade)
1	D1 + β	Billroth-I	吻合部狭窄	3	IIIb
2	D1 + β	Billroth-I	血腫	3	IIIa
3	D1 + β	Billroth-I	腹腔内出血	3	II
4	D1 + β	Billroth-I	肺炎	2	II
5	D1 + β	Billroth-I	創部感染	2	II
6	D2	Roux-en-Y	吻合部出血	2	I
7	D1 + β	Billroth-I	創部感染	1	I

ある。抗菌薬の内服と創部の洗浄を施行し改善した。合併症の Grade は創部の離開の程度と抗菌薬の投与が必要となったことから、Clavien-Dindo 分類では Grade II, CTCAE では Grade 2 と分類した。症例6は術後4日目に下血と貧血を認め、吻合部出血と診断した症例である。輸血は行わず、保存的治療により改善した。合併症の Grade は内科的治療のみで改善したため、Clavien-Dindo 分類では Grade I, CTCAE では「消化管出血」として取り扱い Grade 2 と分類した。症例7は術後7日目に創感染(創部の約20%程度が離開した)と診断した症例である。治療は洗浄のみで改善した。合併症の Grade は創部の洗浄のみで改善したため、Clavien-Dindo 分類では Grade I, CTCAE では Grade 1 と分類した。手術関連死亡はなかった。

III. 考 察

現在までに発表されている LADG の安全性に関する報告では、合併症発症率が3.1～11.9%、死亡率が0～0.7%と報告されている⁴⁻⁷⁾。従来の開腹下の胃癌手術の合併症発症率と死亡率がそれぞれ20.9～46.0%と0.8～13%と報告されており、LADG は開腹下手術に比べて合併症が同等もしくは少なくかつ安全とされている¹⁻³⁾。しかしながらこれまで、LADG の術後合併症について客観的基準で評価した報告はない。

『医学中央雑誌』で「胃癌」、「術後合併症」、「評価」のキーワードで1983～2010年の期間で検索したところ、開腹胃癌手術では2009年に木村ら⁹⁾がCTCAEを用いた胃癌手術の合併症評価を報告している。同報告のうち本検討で観察された9項

目の術後合併症の頻度は33.1%であった。個々の合併症の頻度をCTCAEで分類した本検討と木村らの報告を比較すると、縫合不全は0%と1.9%、腹腔内膿瘍は0%と6.5%、肺炎・脾液漏は0%と3.2%、吻合部狭窄は0.6%と7.8%、腹腔内出血は0.6%と1.3%、血腫は0.6%と1.9%、術後肺炎は0.6%と1.9%、創感染は1.2%と4.5%、吻合部出血は0.6%と1.9%であった。このように、CTCAEという共通の評価基準で術後合併症の比較を行うと、LADG は開腹手術に比し安全であることが示唆される。しかしながら、今回の検討と木村らの報告では腫瘍の進行度、郭清度、胃切除が全摘か、年齢、術前併存疾患の有無などの背景因子が異なるため正確な比較を行うことはできない。今後、ランダム化比較試験の結果がמתלברが、同一の合併症評価基準に基づいて開腹手術とLADGとを比較することが重要であろう。

CTCAEはすべての癌領域を対象とし、治療モダリティ間での有害事象の記録や報告を標準化するために開発された⁸⁾。それぞれの有害事象の用語とその重症度に関する定義が記載されており、手術療法にも応用可能である。CTCAEではほぼすべての有害事象の用語と重症度が個別に定義されているため、記述は膨大となり直感的にGradeを評価することは困難である。臨床現場では、小冊子を携帯し目次で有害事象を検索し、Gradeを評価し使用する。CTCAEは主に化学療法領域での有害事象の評価に用いられるため、術後合併症評価に適応できるかについては十分に評価されていない。今回われわれは、外科合併症評価の世界基準となりつつあるClavien-Dindo分類と

CTCAEの両者で合併症の評価を行い、比較・検討した。

Clavien-Dindo分類は、術後合併症の定義と重症度の評価を容易にし、周術期における有害事象の記録と報告を標準化するために開発され、2004年に公表された¹⁰⁾。その後、2009年に5年間の使用経験が報告された¹³⁾。それぞれの有害事象の用語とその重症度(Grade)に関する定義が示されている。一般的基準はGrade I：正常な術後経過からは逸脱するが薬物・外科・内視鏡・放射線学的治療の必要のないもの(制吐剤、鎮痛薬、利尿剤、理学療法、ベットサイドでの創の開放などは許容する)、Grade II：Grade Iの合併症に許容された以外の薬剤による薬物学的治療を要するもの(輸血や中心静脈栄養を含む)、Grade III：外科・内視鏡・放射線学的治療を要する(Grade III a：全身麻酔下以外での治療、Grade III b：全身麻酔下での治療)、Grade IV：集中治療部(ICU)管理を要する、生命を脅かす合併症(Grade IV a：単一の臓器不全、Grade IV b：多臓器不全)、Grade V：患者の死亡に分類されている。また、患者が退院時に合併症にさいなまれていた場合、接尾辞d(disability)を当該する合併症のGradeに付加し、合併症が完全に追跡する必要があることを示すとされている。このように、Clavien-Dindo分類ではGradeの原則のみを理解しておけば直感的にGradeを評価することが可能であり、CTCAEとは異なり小冊子を参照する必要もない。

本検討でみられた術後合併症をCTCAEとClavien-Dindo分類とで比較してみる。

まず、今回の検討でのLADGの術後合併症の頻度はClavien-Dindo分類で4.1%、CTCAEで4.1%であった。重症と判断されるClavien-Dindo分類でのGrade III以上もしくはCTCAEでのGrade 3以上の合併症の頻度はそれぞれ1.2%と1.8%であった。全体としての合併症頻度は両分類で同一であったが、重症度の高い合併症の発生割合には差異を認めた。

症例3は腹腔内血腫を認めた症例であるが、CTCAEでは輸血を要したためGrade 3、Clavien-Dindo分類では外科的治療を要さず保存的に改善したためGrade IIと判断した。「輸血を要した」という点に重点をおくCTCAEと、「外科的治療を

要しない」という点に重点をおくClavien-Dindo分類とで評価が分かれた。CTCAEでは抗悪瘍など内科的治療も含めてモダリティ間の有害事象を評価することを目的としているのに対して、Clavien-Dindo分類では観血的治療である外科手術における合併症評価に特化していることによる考え方の相違によるものと解釈できる。手術手技を評価する場合には、外科手術に特化したClavien-Dindo分類のほうが優れていると考えられる。

重症の合併症と判断されるCTCAEでのGrade 3、もしくはClavien-Dindo分類でのGrade IIIの合併症についてみると、CTCAEでは保存液治療から外科的処置まで幅広く含んでいるのに対して、Clavien-Dindo分類ではa：全身麻酔を伴わない処置[具体的には内視鏡処置やinterventional radiology (IVR) など]とb：全身麻酔を伴う処置(具体的には外科手術など)を分けて分類している。症例1の吻合部狭窄の評価では、CTCAEではGrade 3となるが、Clavien-Dindo分類ではGrade III bとなる。また、症例2の血腫の評価でもCTCAEではGrade 3となるが、Clavien-Dindo分類ではGrade III aとなる。Clavien-Dindo分類では、有害事象の重症度が高度になるほど、より詳細な評価を行うことができると思われる。

評価の普遍性に関して、CTCAEは定義や用語が不明確な場合(軽度、中等度、高度など)や有害事象やGradeが記載されていない場合があり、分類が困難なことがある。一方、Clavien-Dindo分類ではGradeの定義のみが記載されており、上記のようなことはなく比較的簡単に分類できた。具体例として、症例2のように術直後にポート除去部位から出血し血腫を形成した症例では、CTCAEの有害事象の定義では「血腫」として取り扱ったが、「手術に関連する出血(術中または術後)」として取り扱うこともできる。仮に本例を「手術に関連する出血」として取り扱った場合、輸血を要していないことからGrade 3と分類することは適切ではなく、合併症として取り扱われないことになる。一方で、Clavien-Dindo分類では全身麻酔を伴わない外科処置による止血をしたためGrade III aと評価できた。また、症例6の下血を契機に消化管吻合部から出血が疑われた症例では、CTCAEの有害事象の定義では「消化管出血」

として取り扱ったが、「出血—その他」として取り扱うこともできる。本例は下血を認めたが、保存的治療のみで改善したため、「消化管出血」の場合は Grade 2 に分類されるが、「出血—その他」では Grade 1 となる。このように、選択する有害事象により Grade 分類がかわる可能性がある。一方で、Clavien-Dindo 分類では保存的治療のみで改善したため Grade I と評価でき、有害事象の違いによる Grade の違いはなかった。

以上より、Clavien-Dindo 分類は CTCAE に比し、観血的治療である外科手術に特化した分類である点、重症となる合併症では治療内容により分類が細分化されている点、原則にのっとり容易に評価でき普遍性がある点で、有用であると考えられた。今後、Clavien-Dindo 分類という共通の判定基準を用いて合併症を評価することにより、治療間、施設間での比較、標準化が可能となると考えられた。

おわりに

LADG の合併症評価は両分類で評価可能であったが、Clavien-Dindo 分類のほうがより外科手術後の合併症評価には有効であった。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J et al : Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 345 : 745-748, 1995
- 2) Cushieri A, Fayers P, Fielding J et al : Post-operative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer : preliminary results of the MRC randomized controlled surgical trial.

Lancet 347 : 995-999, 1996

- 3) Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al : D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 359 : 453-462, 2008
- 4) Lee JH, Kim YW, Ryu KW : A phase-II clinical trial of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 11 : 3148-3153, 2007
- 5) Kunisaki C, Makino H, Takagawa R et al : Predictive factors for surgical complications of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc* 23 : 2085-2093, 2009
- 6) Bo T, Zhihong P, Peiwu Y et al : General complications following laparoscopic-assisted gastrectomy and analysis of techniques to manage them. *Surg Endosc* 23 : 1860-1865, 2009
- 7) Lee JH, Yom CK, Han HS : Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc* 23 : 1759-1763, 2009
- 8) 日本癌治療学会 : 有害事象共通用語基準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版—2004 年 10 月 27 日. *Int J Clin Oncol* 9 [Suppl 3] : 1-82, 2004
- 9) 木村 豊, 矢野浩司, 岩澤 卓ほか : 胃癌手術における Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 を用いた合併症評価. *日消外会誌* 42 : 10-15, 2009
- 10) Dindo D, Demartines N, Clavien PA : Classification of surgical complications : a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240 : 205-213, 2004
- 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) 日本胃癌学会 (編) : 胃癌取扱い規約, 第 13 版, 金原出版, 東京, 1995
- 13) Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML et al : The Clavien-Dindo classification of surgical complications : five-year experience. *Ann Surg* 250 : 187-196, 2009

* * *



■アドバンスなマニュアルとして好評を得た、京大外科学講座による研修医マニュアル

外科研修マニュアル (改訂第 2 版)

編集 京都大学大学院医学研究科外科学講座

■A5 判・564 頁 2009.4. ISBN978-4-524-25087-5
定価 **8,400 円** (本体 8,000 円+税 5%)



特集

がん治療のエビデンスと臨床試験

胃 癌

Gastric cancer

寺島 雅典*
TERASHIMA Masanori川村 泰一
KAWAMURA Taiichi山川 雄士
YAMAKAWA Yushi大島 令子
OHSHIMA Noriko徳永 正則
TOKUNAGA Masanori近藤 潤也
KONDO Jun-ya杉沢 徳彦
SUGISAWA Norihiko絹笠 祐介
KINUGASA Yusuke谷澤 豊
TANIZAWA Yutaka三木 友一朗
MIKI Yuichiro瀧 雄介
TAKI Yusuke金本 秀行
KANEMOTO Hideyuki坂東 悦郎
BANDO Etsuro幕内 梨恵
MAKUUCHI Rie茂木 陽子
MOTEGI Yoko上坂 克彦
UESAKA Katsuhiko

わが国で行われた胃癌手術に関する臨床試験のうち、進行胃癌に対してはD2郭清を伴う胃切除が標準治療とされている。さらに食道長3cm未満の胃上部癌に対しては開腹、腹腔鏡的アプローチが推奨されている。Stage II, IIIの根治切除後は1年間のS-1投与が推奨される。進行再発胃癌に対してはS-1とCCDPの併用療法が第一選択とされるが、HER2陽性例においてCはtrastuzumabの有効性も確認されている。

はじめに

胃癌は世界中で見れば2番目に死亡率の高い悪性腫瘍であり、治療成績の向上を目指してさまざまな臨床試験が実施されている。しかし、手術の内容が東アジア（とくに日本と韓国）とそれ以外の国では著しく異なるため、海外で行われた臨床試験ではその結果の解釈に注意が必要である。

本稿では、手術、化学療法に関して最近わが国および海外で行われたもしくは行われている臨床試験について紹介し、実地臨床への応用に関して解説した。

I. 手術に関する臨床試験

1. リンパ節郭清

1) 欧米の現況

切除可能な進行胃癌に対して、欧米ではオランダや英国MRCで行われた臨床試験の結果から、第2群リンパ節郭清の有用性は証明されなかったため、第1群のみのリンパ節郭清を行うD1手術が標準治療とされている¹⁾²⁾。D2郭清の意義が証明されなかった主な理由は術後合併症とそれに引き続く手術死亡率が高率であったためであり、腫

静岡県立静岡がんセンター胃外科・消化器外科 *部長

Key words: 標準治療/D2郭清/ACTS-GC/術前化学療法/Trastuzumab

瘍学的に広範囲なリンパ節郭清を否定するものではない。事実、最近報告されたオランダの15年追跡のデータではD2郭清群で有意に胃癌による死亡率が低下していた⁹⁾。

2) 予防的拡大郭清の検証

わが国では欧米の成績と比較して術後合併症や手術死亡の発生率が著しく低率であり、リンパ節郭清が安全確実に実施できるため、胃癌治療ガイドラインにおいてもD2郭清が標準治療(定型手術)と位置づけられている。むしろより広範囲な郭清により手術成績の向上が得られるとする考えから、D2郭清に対してD2+大動脈周囲リンパ節郭清の優越性を検証する臨床試験が日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)にて実施された(JCOG 9501)⁹⁾。対象は肉眼的深達度SSからSIで根治切除可能な進行胃癌で、術中登録によりD2郭清群とD2+大動脈周囲リンパ節郭清群に無作為に割り付けされた。その結果は研究者の予想に反して、両群で生存期間にまったく差を認めなかった(図1)。この結果をうけて、胃癌治療ガイドラインの速報版では「根治可能な進行胃癌に対して予防的郭清としての大動脈周囲リンパ節郭清は行うべきでない」とされている。

2. 上部胃癌に対する術式選択

1) 食道浸潤胃癌

近年、欧米では下部食道腺癌ならびに噴門部癌が急速な勢いで増加している。わが国においても

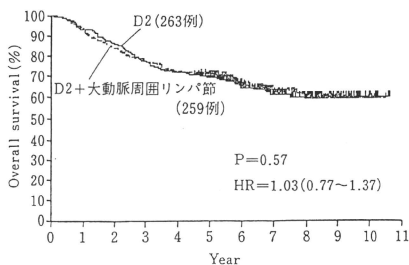


図1 JCOG9501の結果(文献4より)

食道胃接合部癌は増加傾向にあり、食道浸潤を伴う胃癌に対する治療方針の決定に難渋する場合が少なくない。以前は、食道に1 cm以上浸潤している場合は積極的に左開胸・開腹を行い、徹底的な縦隔郭清を伴う拡大手術が推奨されていた。しかし、手術機器の進歩に伴い食道胃接合部から7~8 cmまでは経腹的に安全に吻合することが可能となったこと、縦隔郭清を行っても縦隔リンパ節転移陽性例の予後が不良であることなどから、JCOGにおいて経裂孔的アプローチに対する左開胸・開腹によるアプローチの優越性を検証する臨床試験が実施された(JCOG9502)⁹⁾。対象はMPからSIの深達度で、3 cm未満の食道浸潤を有する症例とし、術前登録により開腹経裂孔的アプローチ群(開腹群)と左開胸・開腹群(開胸・開腹群)に割り付けられた。165例が集積された時点で中間解析が実施され、これ以上試験を継続しても開胸・開腹群が開腹群を上回る可能性はきわめて低いことが指摘され、試験が中止され結果が公表された。

その結果を図2に示すが、有意差はないものの開胸・開腹群が開腹群より劣るものであった。この結果から、現時点では3 cm未満の食道浸潤を伴う胃癌に対しては開胸をせずに経裂孔的に切除することが推奨されている。これはあくまでもおもにSiewert分類のType II, IIIの腫瘍に対しての結果であり、Type Iの腫瘍に対しては開胸(右)にて切除することの有用性が報告されている⁹⁾。

2) 脾摘

上部胃癌においてももう一つ議論の対象となっているのが脾摘である。以前は胃全摘を行う際にはほぼ全例に脾臓、脾尾部の合併切除が行われていた。その後、脾臓を温存しても確実に脾動脈幹リンパ節を郭清可能な術式が開発されたため、現在では上部の進行胃癌に対しては胃全摘、脾摘、D2郭清が標準的な術式と考えられている。しかし、欧米では脾摘が術後合併症のリスク因子であるとされており¹²⁾、わが国においても脾臓の温存により術後合併症を減らすことが示唆されている。そこで、JCOGでは深達度MP以深(脾、脾

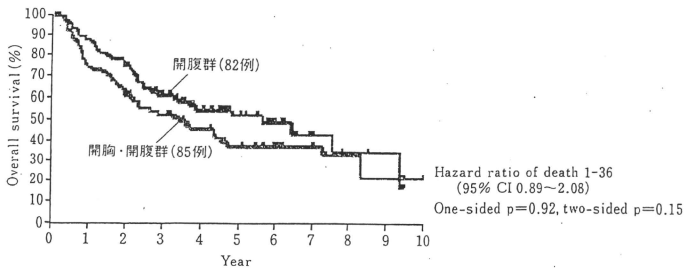


図2 JCOG9502の結果(文献5より)

浸潤例，食道浸潤3 cm以上，大彎病変，4型胃癌を除く)の上部胃癌を対象として，脾臓温存群の脾摘群に対する非劣性を検証する無作為化比較試験を実施した(JCOG0110)⁷⁾。2009年3月までに505例の登録を終了し，現在結果の解析中である。遅くとも2014年には結果が公表されるものと思われるが，結果が公表されるまでは，上部の進行胃癌に対しては脾摘が標準術式である。また，本試験の除外基準にかかる症例では脾門部リンパ節転移が高率であるため，試験結果の是非に関わらず今後も脾摘が必要となるものと思われる。

3) 大網盲嚢切除

わが国では以前は進行胃癌の手術に際しては必ず大網盲嚢切除を行っていた。しかし，恐らく1990年以降次第に行われなくなってしまい，現在では大網は切除しても盲嚢切除は行わないのが標準的術式と考えられている。しかし，最近になって，比較的小規模な多施設共同で行われた無作為化比較第II相試験において，盲嚢切除の有用性が示された。そこで，JCOGでは深達度SS，SEの症例を対象として，標準治療である盲嚢温存に対する盲嚢切除の優越性を検証する臨床第III相試験を企画中である。

3. 腹腔鏡下胃切除

胃癌に対する腹腔鏡下手術は，近年急速な勢いで普及しているが，いまだ開腹手術に対してその有用性は検証されておらず，慣れない手技によ

って術後合併症が増えることも懸念されている。

JCOGでは腹腔鏡下胃切除術の安全性を確認する目的で臨床第II相試験を実施した⁸⁾。その結果はまだ正式に発表されていないが，腹腔鏡下胃切除術の安全性が確認できたため，引き続いて腫瘍学的妥当性を検証するための臨床第III相試験が企画された(図3)。第II相試験と同様，T1N0，T1N1，T2(MP)N0，幽門側胃切除で根治切除可能な症例を対象として，開腹手術に対する腹腔鏡下手術の非劣性を検証する試験である。Primary endpointは全生存期間で，予定登録数は920例と きわめて大規模な試験となっている。

またJCOGとは別に腹腔鏡下胃切除術研究会によって，深達度MP~SSの症例を対象としてD2郭清を開腹と腹腔鏡下で行う臨床第II/III相試験が進行中である。これら二つの臨床試験グループでは早期胃癌と進行胃癌に対する標準治療に対する考え方，腹腔鏡下手術の位置づけがまったく異なっている。同じ国内で標準治療が異なるのは大いに問題であり，さらに今後結果が出た場合の解釈も困難となることが予想される。実地臨床に混乱を与えないような配慮が切望される。現時点では腹腔鏡下胃切除はガイドラインではあくまでも臨床研究として位置づけられており，十分な経験を積んだ専門医(日本内視鏡外科学会の技術認定医など)のいる施設においてのみ実施されるべきであると思われる。

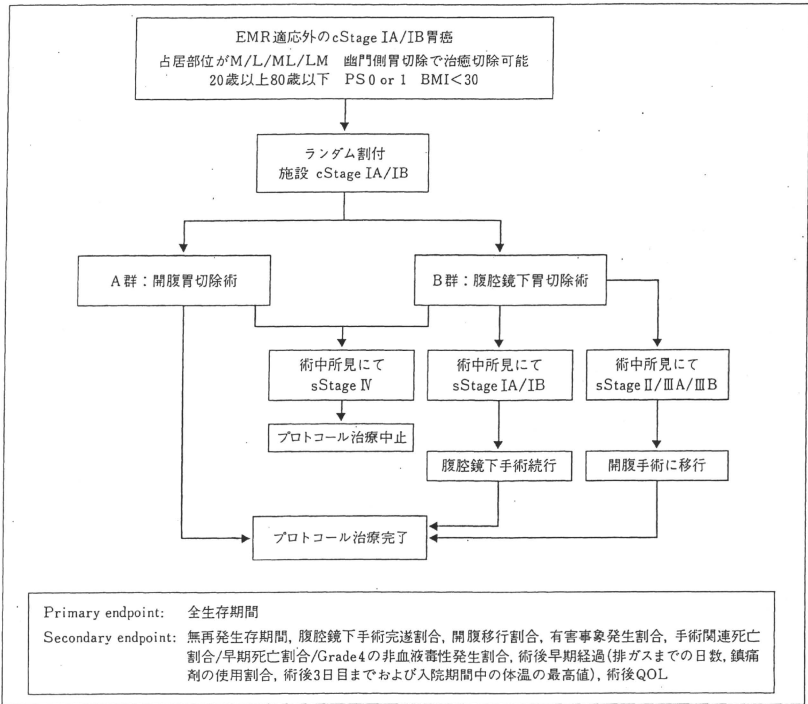


図3 JCOG0912プロトコル概要

4. 減量手術

根治切除不能例に対して行われる手術の中で、出血や狭窄などの切迫症状を改善するために行われる手術を緩和手術、切迫症状を伴わない症例に対して腫瘍量を減らすことを目的に行われる手術を減量手術と分類される。減量手術の有用性に関しては明確なエビデンスが存在せず、現在 JCOGにて化学療法単独(対象治療)に対する減量手術+化学療法との優越性を検証する臨床第 III 相試験(JCOG0705)が実施されている(図4)⁹⁾。

II. 術前・術後補助療法

1. 欧米の現況

欧米とわが国では胃癌手術の質が著しく異なるため、補助療法に関しても、異なった治療方針がとられている。米国においては、一部の専門的施設を除くと、D1 ないしは D0 が標準的術式となっているため、術後の局所再発が高率に発生する。そのため、術後放射線化学療法群と手術単独群を比較する臨床試験(INT 0116/SWOG9008)が実施され、術後放射線化学療法群において有意な生存期間の延長が得られた¹⁰⁾。放射線照射による腎障害など晩期毒性が問題となるもの、米国におい

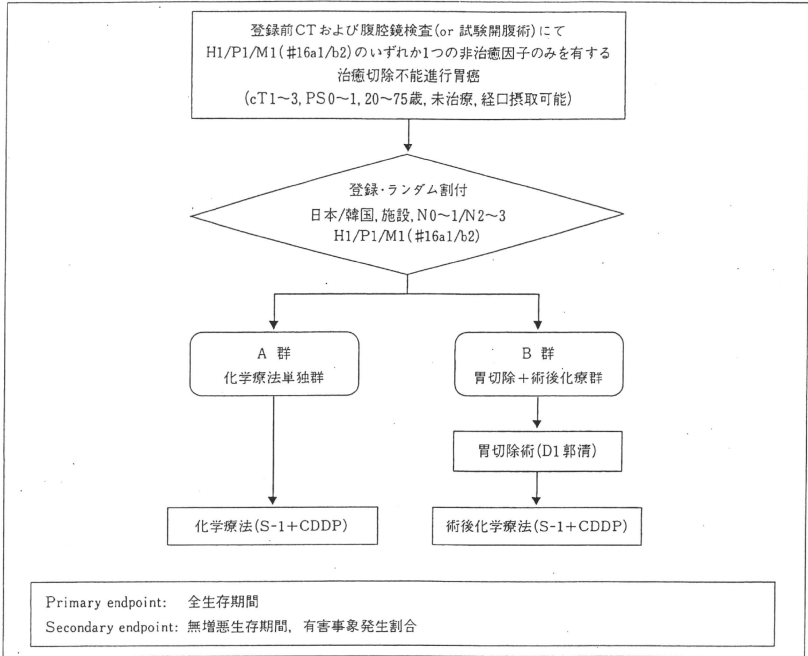


図4 JCOG0705 プロトコル概要

では術後放射線化学療法が進行胃癌の標準治療と位置づけられている。

一方、英国においては、進行再発胃癌に対して標準治療と考えられていた epirubicin, cisplatin (CDDP), 5-fluorouracil (5-FU) の併用療法 (ECF) を術前、術後に 3 コース施行する術前・術後化学療法群と手術単独群を比較する臨床第 III 相試験が実施され (MAGIC 試験)、術前・術後化学療法群において有意な生存期間の延長効果が証明された¹¹⁾。現在、英国では術前・術後化学療法が標準治療と考えられており、さまざまな併用療法に関する臨床試験がさらに実施されている。英国とわが国では手術の質が異なっているため、生存率の直接的比較は意味を有しないが、術前化学療法とどう治療戦略そのものには有効性が期待される。

2. わが国における標準治療

ACTS-GC (Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer)

治癒切除後の微小遺残腫瘍による再発の予防を目的として、これまでさまざまな術後補助化学療法の臨床試験が実施されてきたが、単独の試験で術後補助化学療法による延命効果は証明できず、メタ解析においてのみその有用性が示唆されているに過ぎなかった。しかし、2001年から開始された Satge II, III の胃癌根治切除例を対象とした、手術単独群に対する S-1 投与群 (術後 1 年間 S-1 投与) の優越性を検証した大規模な臨床試験 (ACTS-GC) の結果により、有意な差を持って S-1 投与群の生存期間延長効果が証明された (図 5)¹²⁾。この結果を受けてガイドライン速報版では、「胃癌術

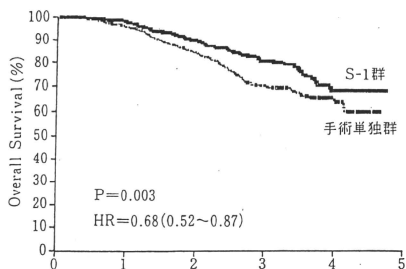


図5 ACTS-GCの結果(文献12より)

後補助化学療法としてのS-1投与は安全にして有効であり、Stage II, III胃癌手術後の標準治療になると考えられた」とされている。

現在、この結果を受けてさらなる治療成績の向上を目指した術後併用療法に関する検討、完遂率の向上を目指した副作用軽減の試みなどがいくつか実施されているが、いまだ第III相試験にて検証すべきレベルには達していない。

3. 術前化学療法

化学療法によってまず腫瘍縮小や微小転移の消滅を図り、ついで遺残した原発巣や転移巣を切除する集学的治療である。奏効率、切除率で近接効果を評価するが、生存率による延命効果が最終的な評価基準となる。日常診療としては推奨されず

あくまでも臨床試験として実施されているが、適応には切除可能例に対する場合と切除不能例に対する場合がある。切除可能例を対象とした場合、病変が進行する可能性や、術後合併症の増加、経済的・精神的負担の増加が懸念されるので、当面は標準治療を実施しても著しく予後不良な症例が良い適応となるものと思われる。

表1にJCOGで実施されたもしくは実施中の術前化学療法の一覧を提示したが、JCOGでは大型3型並びに4型胃癌, bulky N2, N3胃癌を臨床試験における術前化学療法の適応と考えている¹³⁾¹⁴⁾。現在、臨床第III相試験(JCOG0501)が進行中であるが(図6)、2011年までに316例の登録が必要であり、その後3年間の追跡期間後に結果が公表される予定である。

4. 切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法 1) わが国における標準治療

切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法は最近著しい進歩が認められている。以前は生存期間の中央値(median survival time: MST)はおおよそ6~9ヵ月であり、国内外の臨床試験成績からも特定のレジメンを推奨することはできないとされていた。しかし、その後わが国で実施された二つの臨床試験の結果が報告されている。一つはJCOG9912試験であり、5-FU持続静注を対照治療として、S-1の非劣性、CDDP+irinotecan

表1 JCOGにおいて計画された術前化学療法の臨床試験

試験	Phase	対象症例	レジメン	症例登録
0001	第II相	Bulky N2/N3	CDDP + CPT (2x) followed by D3	終了 ¹⁴⁾
0002	第II相	Type 4	TS-1 (2x) followed by D2	終了 ¹³⁾
0210	第II相	Type 4 / Type 3 ≥ 8 cm	TS-1 + CDDP (2x) followed by D ≥ 2	終了
0405	第II相	Bulky N2/N3	TS-1 + CDDP (2x) followed by D3	終了
0501	第III相	Type 4 / Type 3 ≥ 8 cm	TS-1 + CDDP (2x) followed by D ≥ 2 (+ adj. S-1) vs: surgery alone (+ adj. S-1)	進行中

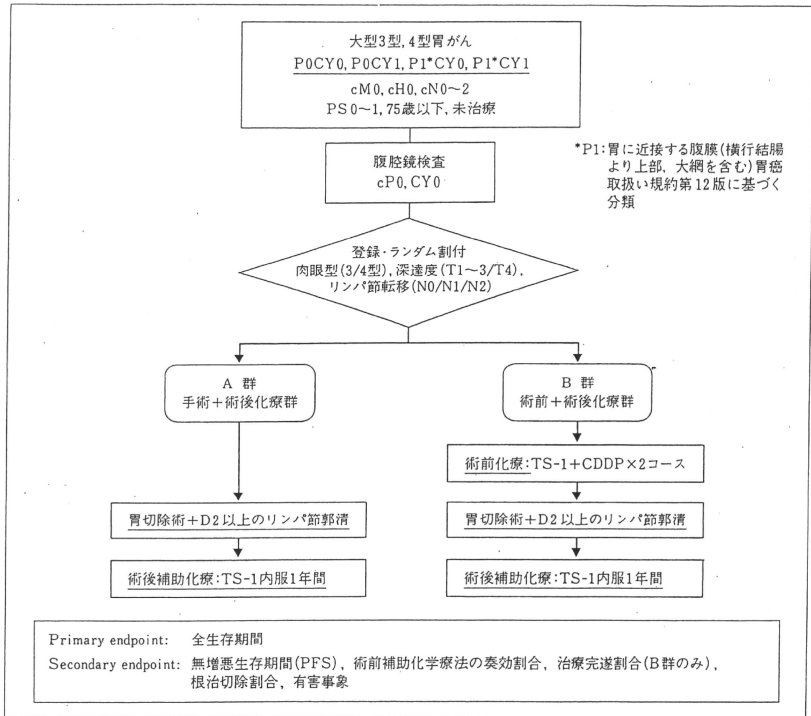


図6 JCOG0501 プロトコル概要

(CPT)の優越性について検討された。その結果, CDDP+CPTの優越性は証明されなかった(その後の長期 follow 後の解析では証明された)が, S-1の非劣性は証明された¹⁵⁾。この結果から S-1が標準治療として推奨されると結論づけられた。もう一つの臨床試験はこの S-1 単剤を対照治療として, S-1+CDDPの優越性について検討され(SPIRITS 試験), S-1 単剤の MST11.0月に対して CDDP 併用群の MSTは13.0月であり有意差をもって良好であった¹⁶⁾。この結果から, 現時点では, 年齢や腎機能などに問題のない症例に対する一次治療としては S-1+CDDP が標準治療と位置づけられている。

CDDP 以外の S-1 との多剤併用療法に関する検討では, CPT との併用に関しても検討されたが, S-1 単独に比べ奏効率では優れていたが, 生存期間の優越性を証明することはできなかった¹⁷⁾。Docetaxel との併用療法に関しても JACCRO GC-03 試験で検討されているが, 現在最終解析待ちの段階で, 2010年中には結果が報告されるものと思われる¹⁸⁾。

2) 分子標的治療

進行・再発胃癌に対する分子標的治療の臨床第 III 相試験としては抗 HER2 抗体(trastuzumab)を使用した試験と, 抗 VEGF 抗体(vebatizumab)を使用した二つの国際共同試験が終了している。

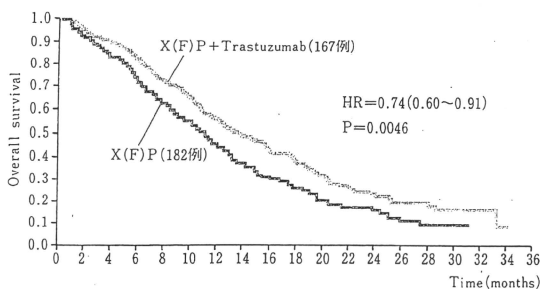


図7 ToGA 試験の結果(文献19より)

Trastuzumabを使用した臨床試験(ToGA試験)は3,807例の胃癌患者をスクリーニングし、HER2陽性進行胃癌584例を対象として、5-FU(F)もしくはcapecitabine(X)にCDDPを併用する対照群(X(F)P群)に対するX(F)P+trastuzumabの優越性を検証する試験で、primary endpointは全生存期間とした。その結果が2009年ASCOに報告されたが、trastuzumabの併用によりMSTが11.1から13.8に有意に延長(HR:0.74, $p=0.0046$)し、胃癌に対して初めて分子標的治療薬の有用性が証明された(図7)¹⁹⁾。

一方、vebatizumabを併用した臨床試験(AVAGAST)は、進行胃癌760例を対象として、XP+becvacizumabとXP+placeboを比較する多施設共同二重盲検無作為化比較試験として実施された。Primary endpointは同様に全生存期間である。2008年11月に症例集積を終了し、2010年に最終解析が実施されたが、残念ながら2010年2月23日にbevatizumabの上乗せが有意に生存期間を延長するという主要評価項目が達成されなかった旨のプレスリリースが公表された。詳細は今後の報告を待たなければならないが、胃癌に対する抗VEGF抗体を使用した治療の有効性は認められなかった。

5. 現在の標準治療と今後の展望

進行胃癌に対する標準的手術は、D2郭清を伴

う胃全摘もしくは幽門側胃切除である。予防的郭清としての大動脈周囲リンパ節郭清は推奨されない。上部胃癌に対しては、JCOG0110の結果がでるまでは脾摘を伴う脾門部リンパ節郭清が標準と考えられる。また、食道浸潤が3cm未満の症例に対しては原則として開腹経裂孔のアプローチが推奨される。漿膜浸潤を伴う進行胃癌に対して大網盲嚢切除を施行しても良いと思われるが、標準的治療としては推奨されない。切迫症状が存在せず、非治癒因子を有する症例に対する減量手術の意義は証明されていないので、非切除、化学療法が標準的治療と思われる。早期胃癌に対しては、明確なエビデンスはないもののガイドライン上はリンパ節郭清の縮小が推奨されており、幽門温存胃切除や噴門側胃切除も適応となる。腹腔鏡下手術に関しては、あくまでも臨床研究として実施されるべきもので、現時点ではその対象は早期胃癌に限定すべきと思われる。

今後は、症例数が増加してくると思われる食道胃接合部癌に対する至適切除・郭清範囲に関する研究や、早期胃癌に対する機能温存手術、縮小手術の妥当性に関する検証などが必要であろう。

補助化学療法に関しては、Stage II, IIIの根治切除例に関しては術後1年間のS-1投与が標準治療である。Stage IIIなどの予後不良例に対してはさらなる治療成績の向上を目指した治療法の開発が必要であるが、多剤併用療法を胃切除後に

施行することはかなり困難と思われる。毒性の上乗せがない分子標的治療薬であれば術後治療への上乘せも可能であるかもしれない。むしろ、より強力な化学療法を術前に施行することのほうが現

実的である可能性が高い。3剤併用療法の術前化学療法への応用が現在検討中である。今後は分子標的治療薬による個別化治療も検証すべき課題であると思われる。

文 献

- 1) Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al: Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 340: 908-914, 1999.
- 2) 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. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 79: 1522-1530, 1999.
- 3) Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al: Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 11: 439-449, 2010.
- 4) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al: D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 359: 453-462, 2008.
- 5) 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.
- 6) Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al: Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 347: 1662-1669, 2002.
- 7) Sano T, Yamamoto S, Sasako M: Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan clinical oncology group study JCOG 0110-MF. *Jpn J Clin Oncol* 32: 363-364, 2002.
- 8) Kurokawa Y, Katai H, Fukuda H, et al: Phase II study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0703. *Jpn J Clin Oncol* 38: 501-503, 2008.
- 9) Fujitani K, Yang HK, Kurokawa Y, et al: Randomized controlled trial comparing gastrectomy plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non-curative factor: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0705 and Korea Gastric Cancer Association Study KGCA01. *Jpn J Clin Oncol* 38: 504-506, 2008.
- 10) Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345: 725-730, 2001.
- 11) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355: 11-20, 2006.
- 12) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357: 1810-1820, 2007.
- 13) Kinoshita T, Sasako M, Sano T, et al: Phase II trial of S-1 for neoadjuvant chemotherapy against scirrhous gastric cancer (JCOG 0002). *Gastric Cancer* 12: 37-42, 2009.
- 14) Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al: Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 96: 1015-1022, 2009.
- 15) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 10: 1063-1069, 2009.
- 16) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 9: 215-221, 2008.
- 17) Tsuburaya A, Narahara H, Imamura H, et al: Updated result on the 2.5-year follow-up of GC0301/TOP-002: Randomized phase III study of irinotecan plus S-1 (IRI-S) versus S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 27: 15s, (abstr 4544), 2009.
- 18) Fujii M: Chemotherapy for advanced gastric cancer: ongoing phase III study of S-1 alone versus S-1 and docetaxel combination (JACCRO GC03 study). *Int J Clin Oncol* 13: 201-205, 2008.
- 19) Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al: Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 27: 15s, (abstr LBA4509), 2009.

