

5

抗がん剤感受性試験の意義

抗がん剤の使用は、第二次世界大戦で使用された毒ガス（nitrogen mustard）が、白血病の治療に使用されたことに始まることは有名な史実であるが、抗がん剤感受性試験も同様な時期から検討されてきた。しかしながら、当初は臨床効果に結びつくような有用な試験ではなかった。その後、さまざまな試験方法が考案され、最近ようやく臨床効果とよく相関する感受性試験が登場してきた。最近の抗がん剤の進歩は著しく有用な新規抗がん剤が多数登場する一方で、抗がん剤の副作用も重要な問題となっている。そこで、個々の症例に有効な抗がん剤を予測・選択して投与し、有効性が期待できない抗がん剤の投与を最小限にとどめることは、患者サイドの利益となるばかりでなく、無用な医療費の削減にもつながることとなる。この有効な抗がん剤を予測・選択するのが抗がん剤感受性試験である¹⁾。

米国では、抗がん剤感受性試験は一部の健康保険が認める臨床検査の一つとして臨床応用されている段階にある。日本においても抗がん剤感受性試験は根治度Cの進行胃がんに限って高度先進医療から保険導入されるに至り、平成20年度から実施されている。しかしながら、抗がん剤感受性試験の有用性については十分なエビデンスに欠けるとしてASCO（米国臨床腫瘍学会）は、早急に臨床試験を行ってその有用性を検証すべきとの勧告を行っている²⁾。これを受けて日本のおもだった臨床試験グループが活動を行っている。今回、具体的な抗がん剤感受性試験とその成績、さらには現在進行中の臨床試験の実際につき言及することとする。

■ 抗がん剤感受性試験の実際

抗がん剤感受性試験には、表1に示した問題点があり³⁾、未だすべての条件をクリアーする試験方法は確立していない。しかしながら、問題点を解決するためにSDI法⁴⁾、ATP法⁵⁾、HDRA法⁶⁾、CD-DST法⁷⁾などの試験方法が考案さ

表1 抗がん剤感受性試験の問題点

試験方法を実施するうえでの問題点 ① 可及的に少ない腫瘍量での実施可能性. ② リンパ球や線維芽細胞などの正常細胞を除去し, 純化した腫瘍細胞の抽出可能性, あるいは生体内と同様な環境下での腫瘍細胞と抗がん剤の接触・培養可能性. ③ 腫瘍細胞の viability の判定可能性 (測定に至るまでの viability の保持も含む). ④ 試験過程の簡便性.
試験結果を解釈するうえでの問題点 ① がんの heterogeneity. ② 感受性ありと判定する cut off 値.

表2 代表的な抗がん剤感受性試験4法の比較

SDI法・ATP法	HDRA法	CD-DST法
<ul style="list-style-type: none"> 迅速で手技が簡単で, 評価可能率が高い. 混在する腫瘍細胞以外の間質細胞の影響を受けやすい. 生体内で活性化される薬剤の評価ができない. 少量の検体でも評価可能である (ATP法). 	<ul style="list-style-type: none"> <i>in vivo</i> と同様に3次元構造を保ったままで組織培養が可能である. 評価可能率が高い. 用いる抗がん剤濃度が生理的濃度より高い. 細切した移植片が必ずしも均一でない. 	<ul style="list-style-type: none"> 初代培養にコラーゲンドロップ法を用いることにより, 腫瘍細胞が生体内と同様な形態をとりながら3次元的に増殖できる. 少数の臨床検体で試験可能である. 線維芽細胞を除去して腫瘍細胞のみの増殖抑制効果を定量できる. CD-DST法で用いられる抗癌剤の接触条件は通常の治療において得られるヒトAUC (濃度曲線下面積) に近似し, この条件下では, ヌードマウス法と高い相関関係を示す. 手技が煩雑で, 特殊器具が必要.

SDI : Succinate dehydrogenase inhibition
 ATP : adenosine triphosphate
 HDRA : histoculture drug response assay
 CD-DST : Collagen gel Droplet embedded Drug Sensitivity Test

れ, 少しずつ理想へと近づきつつある. それぞれの試験方法の特徴を表2に示した³⁾. なかでも CD-DST法は, 手技は煩雑であるが, 生体と同様な形態の腫瘍細胞で感受性を正確にこまかく検討でき, また, 外注が可能で結果に対する施設間のばらつきが少ないために, 実際の臨床試験で用いられている方法であるので詳述しておく.

CD-DSTはコラーゲン包埋法と画像解析法を組み合わせた growth assay である (図1). 腫瘍組織を酵素液で処理し, コラーゲンゲルフラスコ内で24

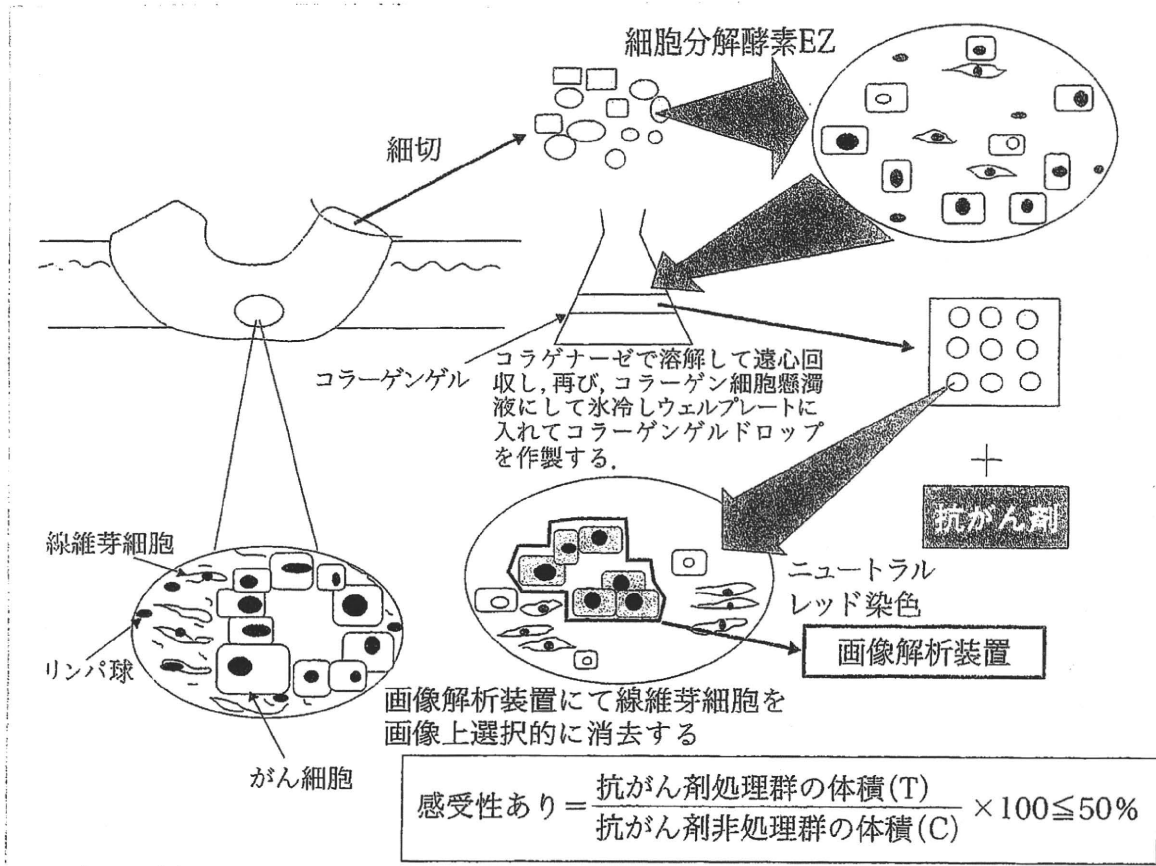


図1 CD-DST法のシエーマ
〔文献8〕より引用

時間の予備培養を行い、コラーゲンゲルドロップ内で包埋培養を行う。さらに、コラーゲンゲルドロップ内の腫瘍細胞に対して、臨床におけるAUC（薬物血中濃度時間曲線下面積）に近い条件で薬剤接触を行い、7日間の無血清培養の後にニュートラルレッドによる細胞の染色と腫瘍細胞の同定を行い、画像解析装置により癌細胞のみを解析して抗がん剤感受性を解析することになる⁸⁾。

II 多施設共同研究報告

Kubota ら⁹⁾は、45施設215例の手術時のStage III・IVの胃癌患者に対してUFTの内服とmitomycin C (MMC)の静脈内投与を行い、同時にHDRA法を用いた抗がん剤感受性試験を行って、感受性陽性群と陰性群の生存率を比較した。その結果、感受性陽性群の生存率は陰性群に比較して有意に良好であった(図2)。本結果は1995年のClinical Cancer Research誌において報告されたが、胃癌における抗がん剤感受性試験が保険採用となる最終的インパクトは本報告であった。

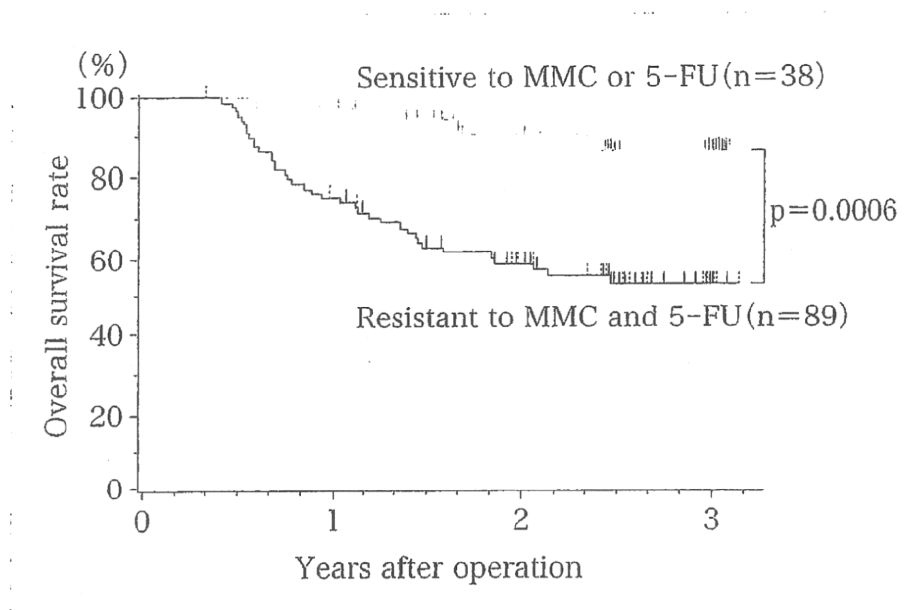


図2 抗がん剤感受性陽性群と陰性群における生存率の比較
〔文献9)より引用〕

最近の臨床試験

1. JCOG (Japan Clinical Oncology Group)

2005年のASCOにおいて、t2かつn1-2 (stage II・III A) 症例に対するUFT投与が手術単独に比較して有意に高い生存率 (4生率: 86.3% vs 73.6%) を示したことが報告された (N・SAS-GC)。これは単一のRCTで術後補助化学療法の有用性を証明した初めての成果であったが、本症例の登録症例数が188例と少なく、手術単独群の手術成績が不良ではないかとの理由からN・SAS-GCの検証性試験の必要性が論議されるに至った。そこで、N・SAS-GCで有効であったレジメンを用いて、その対象であったstage II・III Aをstage III Bにまで範囲を広げたpivotal studyを計画し、このなかで抗がん剤感受性試験の有用性を検証することとした。このプロトコルを図3に示した。UFTの術後補助化学療法の有効性を検証する臨床試験が可能な範囲内で、感受性試験の検証が可能 (A群=D群, B群 \geq E群, C群>F群) となる症例数は880例であり、臨床試験に向けての準備が始まった¹⁰⁾。しかしながら、S-1胃癌術後補助化学療法比較試験 (ACTS-GC) が2004年に1,000例の症例集積を終え、2006年6月の第1回中間解析において、stage II・IIIにおけるS-1の術後補助化学療法としての有用性が報告され、手術単独群の設定が不可能となったため、本試験は中止となった。

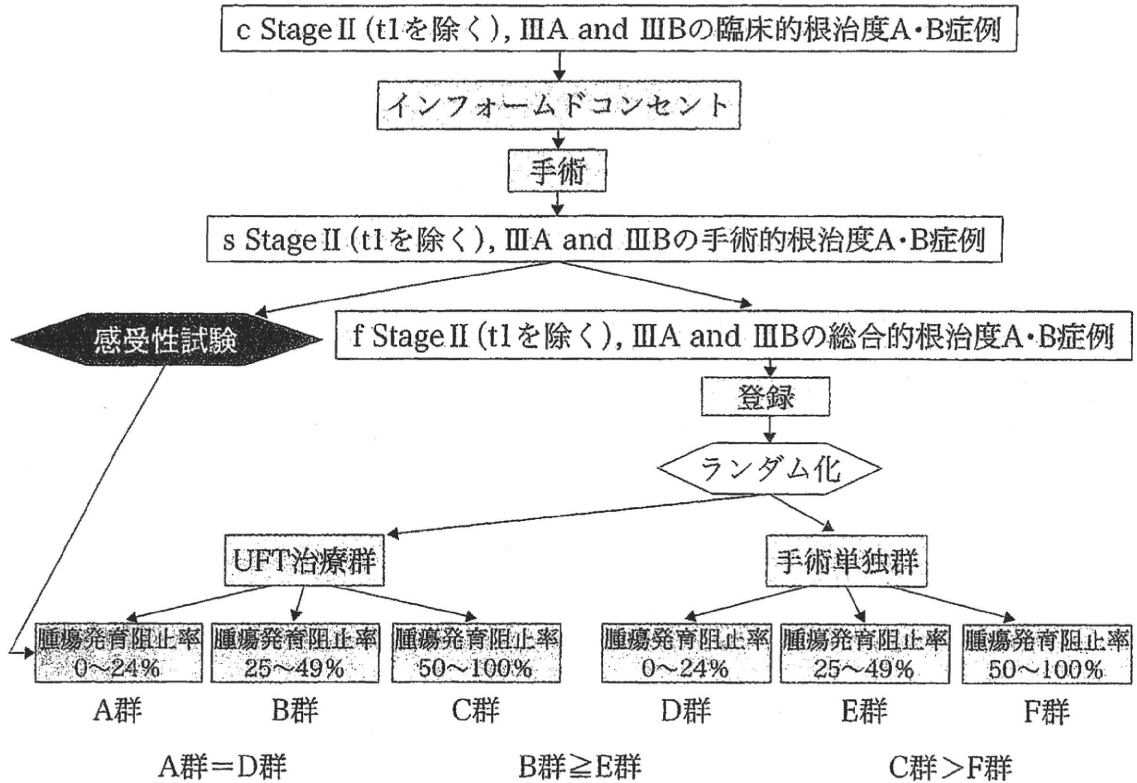


図3 UFTの術後補助療法の有効性と抗がん剤感受性試験の有用性を検証する臨床試験 [文献10]より引用

2. JACCRO (Japan Clinical Cancer Research Organization) (図4)

本試験は2005年3月より開始された現在進行中の臨床試験である。具体的には、手術時のstage II・IIIA・IIIBおよびM1/P1/H1/CY1を除くstage IVの症例に対して根治度Bの手術を施行する。同時に検体を採取し、CD-DSTによる感受性試験を行い、同時にTS・DPD・OPRT (thymidylate synthase・dihydropyrimidine dehydrogenase・orotate phosphoribosyl transferase)のmRNAをリアルタイムRT-PCR法により測定する。感受性および遺伝子検索の結果はブラインドとし、全症例に術後6週までにS-1: 80 mg/m²の投与を開始し、用法用量に従い4週投与2週休薬を術後1年間行う。こうして、術後3年までの無再発生存率を検討し、感受性陽性群が陰性群に比較して良好な生存予後を示すことを証明する。なお、カットオフ値はもっとも健存率・生存率に差が出る部分を回顧的に求めることとした。本試験は、術後補助化学療法にS-1を使用するため、ACTS-GCの結果に影響を受けることはなかった。しかし、予定全症例数は300例を見込んでいるが、集積は遅れ気味であり、早急な登録の完了が求められている。

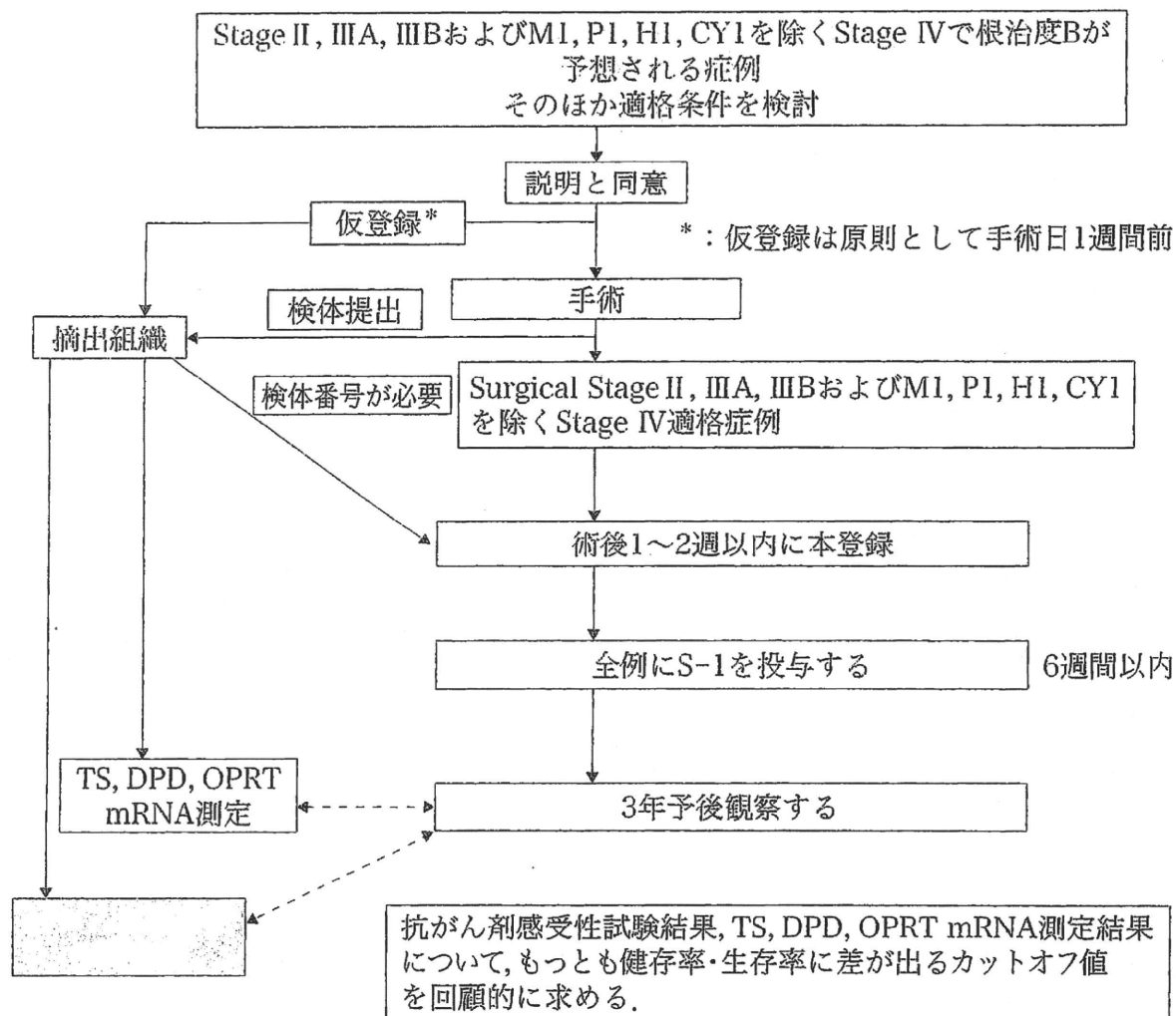


図4 JACCRO (GC-04) のシエーマ

保険適応となった根治度C胃がんに対する 抗がん剤感受性試験の実際

内容に関しては、厚生労働省のホームページで、平成20年度診療報酬改定における主要改訂項目について“案”として一般に公開されている（中央社会保険医療協議会総会平成20年2月13日資料 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/02/s0213-4.html>）。基本的な考え方として、医療技術の高度化などに対応する観点から、先進医療専門家会議における検討結果を踏まえ、先進医療技術についての保険導入を行うものとされている。また、とくに今回は先進医療の制度を開始してから初めての保険導入であり、それまでの高度先進医療として長期間にわたって実施されてきた医療技術について重点的に評価し、保険導入されている点が特徴といえる。具体的な診療報酬では、HDRA法、CD-DST法とも2,000

点と定められた。しかしながら、この点数は実際の抗がん剤感受性試験に要する費用としては不十分であり、さらなる改訂に向けて、JACCRO (GC-04) の早急な成果の発信が期待されている。

文 献

- 1) 谷川允彦：個別化癌化学療法。Surgery Frontier 13；7-10, 2006
- 2) Samson DJ, Seidenfeld J, Ziegler K, et al：Chemotherapy sensitivity and resistance assays：a systematic review. J Clin Oncol 22；3618-3630, 2004
- 3) 野村栄治, 谷川允彦：抗癌剤感受性試験の現況とあらたな展開。市倉 隆, 日比紀文 編：別冊・医学のあゆみ 消化器疾患 Ver. 3 I. 消化管. 325-328, 医歯薬出版, 東京, 2006
- 4) Park JG, Kramer BS, Steinberg SM, et al：Chemosensitivity testing of human colorectal carcinoma cell lines using a tetrazolium-based colorimetric assay. Cancer Res 47；5875-5879, 1987
- 5) Kangas L, Gronroos M, Nieminen AL：Bioluminescence of cellular ATP：a new method for evaluating cytotoxic agents in vivo. Med Biol 62；338-343, 1984
- 6) Furukawa T, Kubota T, Hoffman RM：Clinical applications of the histoculture drug response assay. Clin Cancer Res 1；305-311, 1995
- 7) Tanigawa N, Kitaoka A, Yamaoka M, et al：In vivo chemosensitivity testing of human tumours by collagen gel droplet culture and image analysis. Anticancer Res 16；1925-1930, 1996
- 8) 野村栄治, 馬淵秀明, 谷川允彦：抗癌剤感受性試験。出月康夫 編：高度先進医療. 32-37, 日本評論社, 東京, 2005
- 9) Kubota T, Sasano N, Abe O, et al：Potential of the histoculture drug-response assay to contribute to cancer patient survival. Clin Cancer Res 1；1537-1543, 1995
- 10) 野村栄治, 谷川允彦：JCOGにおける抗癌剤感受性試験の有用性の検証。医学のあゆみ 217；875-879, 2006

(野村栄治, 李 相雄, 谷川允彦)

3. 進行胃癌の治療戦略*

野村 栄治 李 相雄 徳原 孝哉 谷川 允彦**

【要旨】 進行胃癌に対する治療方針として拡大手術がその主流であったが、新規抗癌剤の出現によって大きく変化し、いかに効果的な集学的治療を行えるかが課題となっている。臨床試験の積み重ねによって、真に有効な治療方法が提示されつつあるが、さらなる生存率の改善のためには Stage IIIA, IIIB に対する術前補助化学療法 (NAC) の適応を広げることが望ましく、Stage IV については適切な化学療法の後に adjuvant surgery が行える症例を増やすことが必要と考える。

はじめに

胃癌に対する治療方針については、『胃癌治療ガイドライン』¹⁾によってその骨子が示され、その後の臨床試験の結果が付け加えられることによって決定されてきた。さらに、その結果を慎重に検討することによって、さらなる臨床試験が考案され、より有効な治療方法が模索されつつある。すなわち、以前は進行胃癌に対しては拡大手術を行うことが主流であったが、新規抗癌剤の出現によって、この方向性は一変し、いかに効果的な集学的治療を行えるかが課題となってきた。本稿では、現在の標準的な治療方針を示し、今後展開が予想される治療戦略についても述べたいと考える。

図1に現在の当教室における胃癌の Stage 別治療方針を示すが、さらなる生存率の改善のために

は Stage IIIA, IIIB に対する術前補助化学療法 (NAC) の適応を広げることが望ましく、Stage IV については適切な化学療法の後に adjuvant surgery が行える症例を増やすことが必要と考えられる。

I. 根治性が期待できる
進行胃癌に対する治療方針

『胃癌治療ガイドライン』¹⁾では、Stage IB~IIIB の進行胃癌に対しては定型手術をすべきとしている (ただし、他臓器浸潤があれば他臓器合併切除も行う)。定型手術とは胃の2/3以上切除と D2 リンパ節郭清を施行する術式とされている。それまで盛んに施行されてきた D3 郭清は、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 9501²⁾の結果によって示された D2 vs D2 + 大動脈周囲リンパ節郭清 (PAND) の生存率に有意差がみられなかったことによって否定され、予防的な大動脈周囲リンパ節郭清は行うべきでないと言われた (図2a)。さらに、このサブグループ解析の結果では、深達度が深くなるほど、また、リンパ節転移があるほど大動脈周囲リンパ節郭清を行うと術後遠隔成績が不良であることが示された。JCOG9502³⁾において、

キーワード：進行胃癌，術前補助化学療法，補助手術療法

* Strategy for advanced gastric cancer

** E. Nomura (講師), S. Lee, T. Tokuhara, N. Tanigawa (教授) : 大阪医科大学一般・消化器外科.

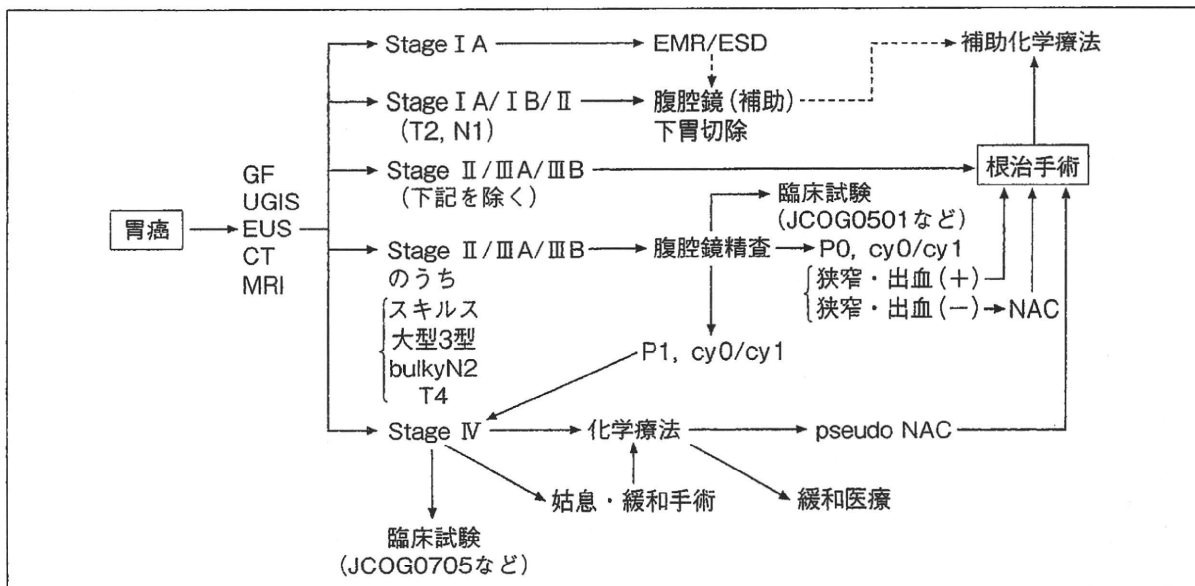


図1. 当教室における胃癌のStage別治療方針 (GF: 胃ファイバースコープ検査, UGIS: 上部消化管透視, EUS: 超音波内視鏡検査, EMR: 内視鏡的粘膜切除, ESD: 内視鏡的粘膜下層剝離術)

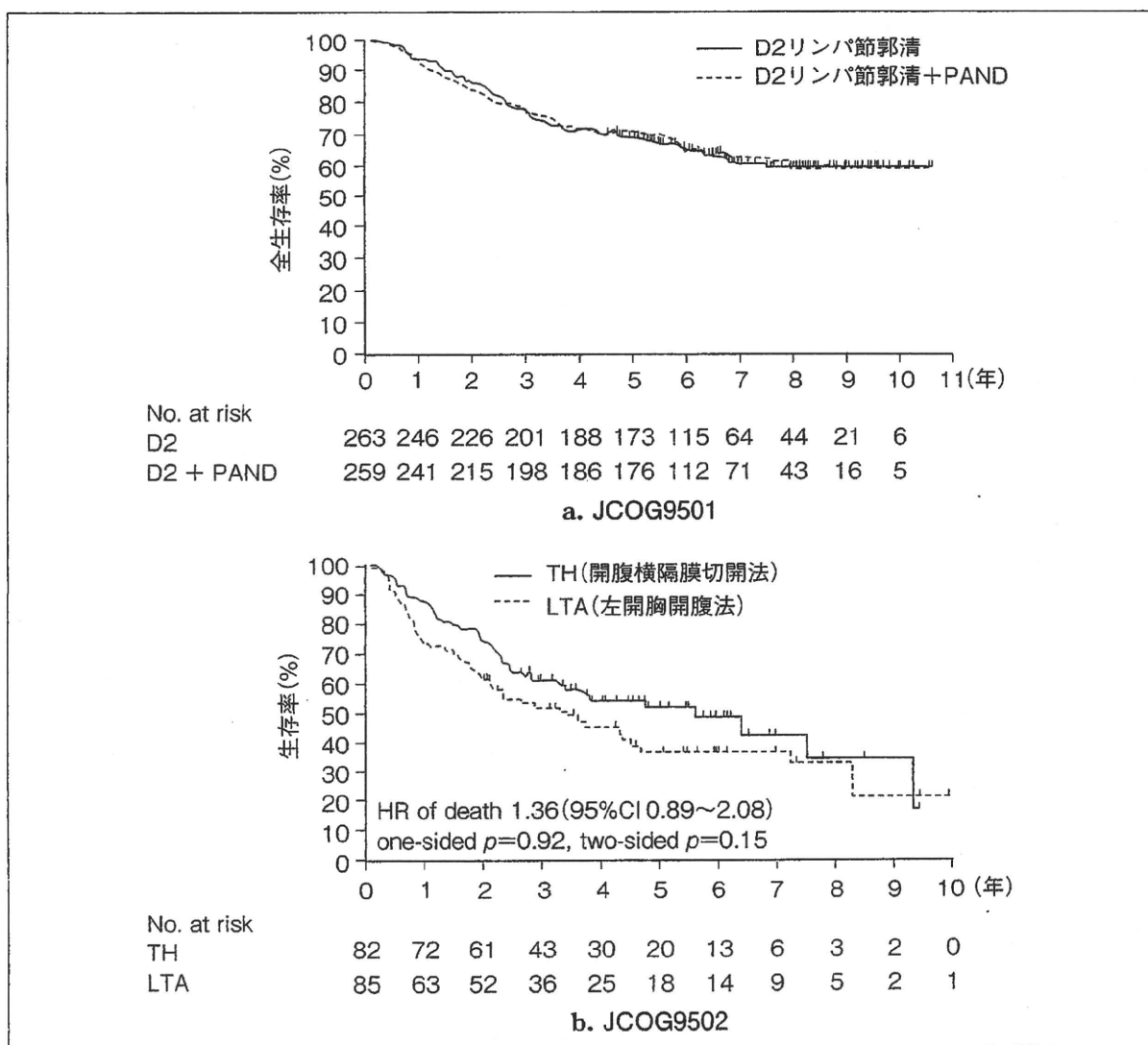


図2. JCOG9501/9502試験の結果

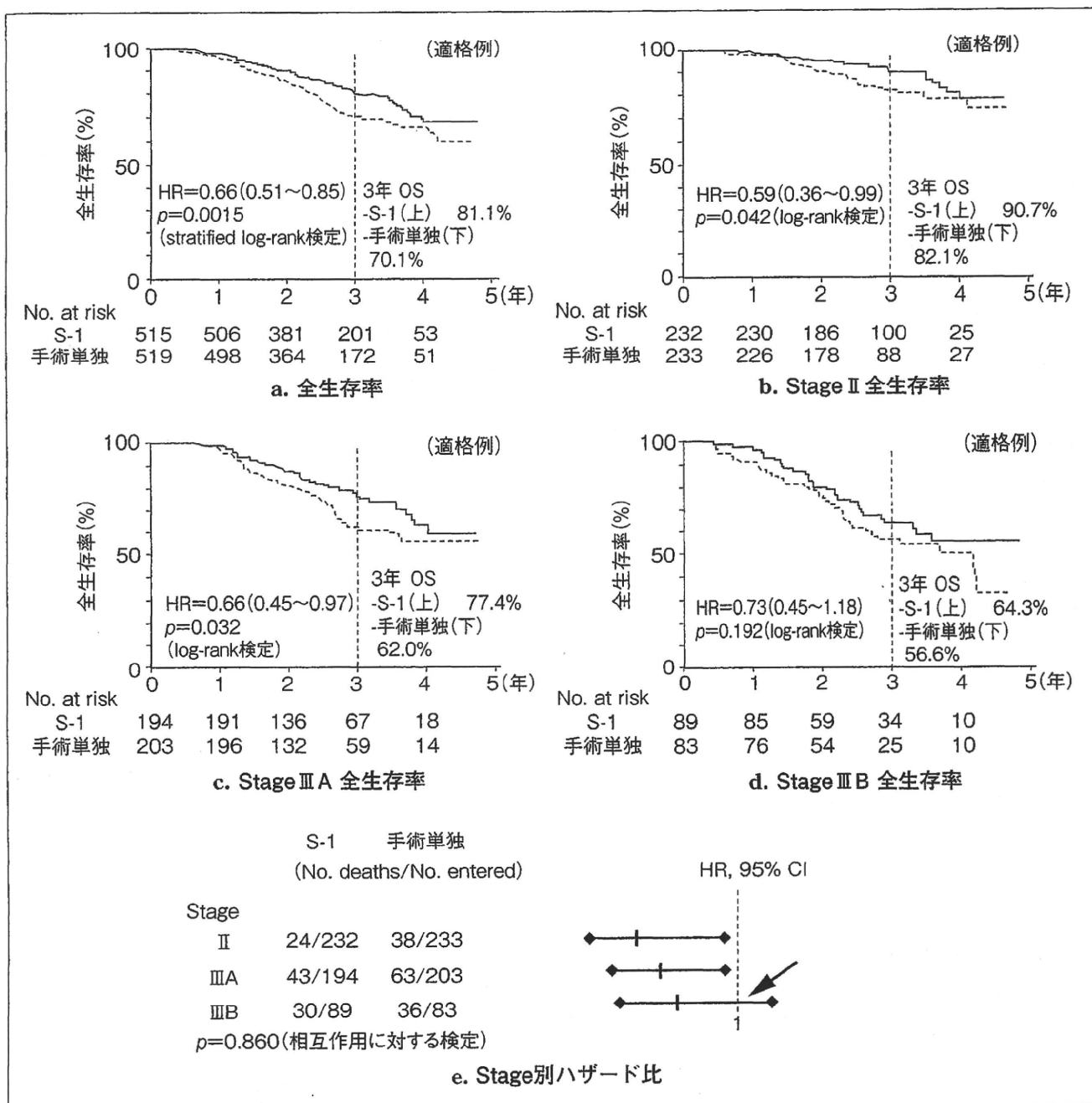


図3. ACTS-GCにおける Stage 別生存曲線の比較

3cmまでの食道浸潤胃癌に対して、開腹のみのアプローチと開胸開腹による十分な郭清を行った群との比較が臨床試験として行われた。これにより、左開胸開腹を行った群の生存曲線が横隔膜切開のみの群に比較してむしろ低くなる結果となり、今後もう一度逆転して開胸開腹群の生存曲線が有意差をもって上にくる確率は3.7%しかないということがわかった。この臨床試験は終了となり、3cmまでの食道浸潤胃癌では開胸開腹アプローチは推奨されないという結論にいたった(図

2b)。すなわち、拡大郭清・拡大手術が必ずしも予後の改善に結びつかない可能性が示された。このために、抗癌剤治療への流れが加速される中で2006年6月、S-1胃癌術後補助化学療法比較試験(ACTS-GC)の第1回中間解析(図3)において、Stage II, III胃癌におけるS-1投与の手術単独に対する有効性が判明した⁴⁾。この時点から進行胃癌に対する標準治療は、定型手術+S-1による補助化学療法となった。

しかし、ACTS-GCの層別解析を行うと Stage

表1. 術前化学療法のリット・デメリットと求められるレジメン

a. メリット

- ・術後投与に比べて腫瘍への薬剤到達性に優れる
- ・術後投与に比べて早期に開始できる
- ・手術時の down-staging が期待できる
- ・切除標本から組織学的効果判定が行える

b. デメリット

- ・術後合併症の増加
- ・副作用の出現による手術時期の延期
- ・無効例では病期の進行
- ・正確な staging が不能

c. 求められるレジメン

- ・高い奏効率
- ・手術に影響を及ぼさない程度の副作用の出現
- ・早期の効果発現

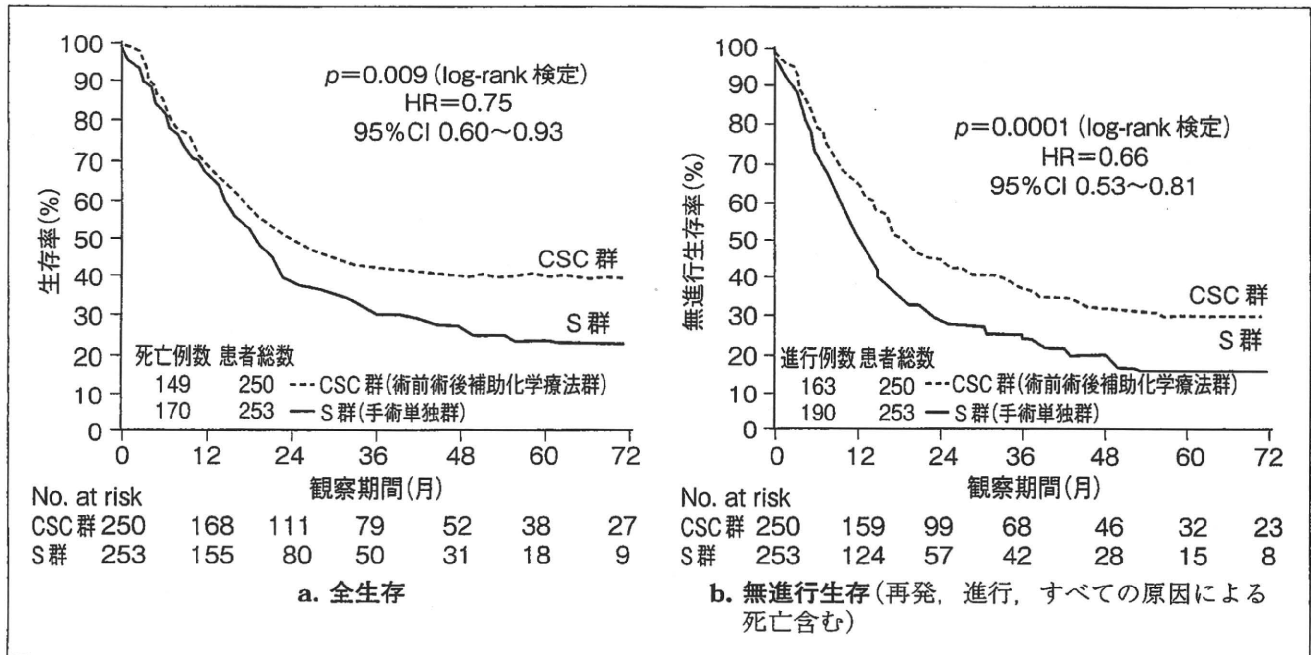


図4. MAGIC trialにおける全生存率と無増悪生存曲線

II, III Aまでは生存率に大きな開きがみられるが, Stage III Bではこの開きが小さくなっていることに気づく。さらに, これをハザード比(HR)でみると, Stage III Bが1をまたいでいることがわかる(図3e矢印)。症例数が少ないためとも考えられるが, 術後補助化学療法の限界がここにある可能性が考えられる。すなわち, Stage III Bを中心にNACなどの新たな治療方法を導入すべく検討が行われつつある。NACとは, 本来切除可能胃癌に対して術前に化学療法を行うものであり, 一方, 切除不能胃癌に化学療法が奏効し, 結果的に切除可能となったものはpseudoNACといっている場合もある。したがって, ここでいうNACでは術前CTや腹腔鏡精査などによって非

治癒因子が除外されたものが対象となる。表1にNACのメリット・デメリットおよび求められるレジメンを列挙した。術前化学療法の評価として, NACのsurrogate endpointは根治切除率, 奏効率であるが, やはりfinal endpointは生存率であり, これによって延命効果を示す必要があり, しっかりとしたphase III試験が必要である。

本来のNACに対するphase IIIはなきに等しいが, この中でもMAGIC trial⁹⁾は示唆に富んだランダム化比較試験(RCT)である(図4)。本試験は, 切除可能な胃・食道胃接合部・下部食道腺癌503例を対象に, ECF [epirubicin, cisplatin (CDDP), fluorouracil (5-FU)]療法を術前・術後の補助化学療法として施行し, 手術単独群との比

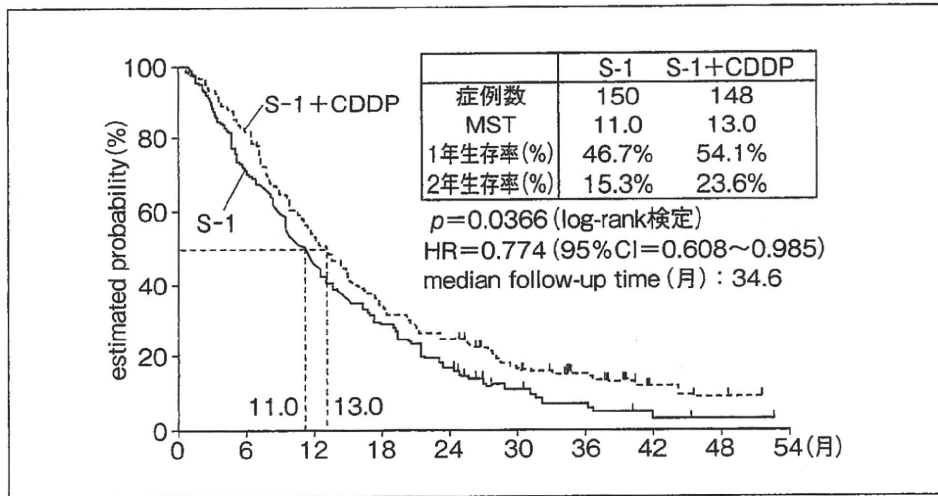


図5. SPIRITS trialにおける生存曲線の比較

較を行っている。この結果、前者は後者に比較して腫瘍径の縮小(3cm vs 5cm)とT1~T2の割合の増加(51.7% vs 36.8%)が有意であり、全生存期間(OS: 36% vs 23%)と無増悪生存期間(PFS)が有意に良好であったことを報告している。本試験では術前化学療法の完遂率は86%と高いため、術前のdown-stagingによる効果と考えられるが、術後化学療法の完遂率は42%と低く、この効果は少ないと考えられる。また、D2郭清の割合は40%であり、局所コントロールも十分とはいえないが、NACの有用性を支持する臨床試験ではある。また、具体的なレジメンは高度進行・再発胃癌に対するレジメンが用いられることが多く、本邦ではS-1を基盤にしたレジメンが一般的である。

II. 高度進行・再発胃癌に対する治療方針

高度進行・再発胃癌では化学療法の比重が増加し、手術療法が緩和手術などの補助的な治療法となることもあり、adjuvant surgeryという表現がふさわしいことも多い。しかしながら、適切な集学的治療によって根治された症例も経験するので、そのレジメンと手術的治療の介入の可否について考察したい。

2007年米国臨床腫瘍学会(ASCO)においてJCOG9912⁹⁾の結果が報告された。進行胃癌に対する5-FU, irinotecan (CPT-11) + CDDP, S-1を比較した質の高いphase III試験である。これまで長い間日本の臨床試験におけるreference

armとされてきた5-FUに対してCPT-11 + CDDPの優越性を証明することはできなかったものの、5-FUに対しS-1は、奏効率(9% vs 28%), PFS(2.9ヵ月 vs 4.2ヵ月), 治療成功期間(2.3ヵ月 vs 4.0ヵ月), 生存期間中央値(MST: 10.8ヵ月 vs 11.4ヵ月)において優れており、全生存期間において非劣性が示された。このことによつてわずか15分間であるがS-1が進行胃癌に対する日本の標準治療としても認められることとなった。すなわち、SPIRITS trial⁷⁾の結果が引き続き報告されたのである(図5)。これはS-1に対するCDDPの上乗せ効果を検証したものであり、S-1に比較してS-1 + CDDPは、MST(11.0ヵ月 vs 13.0ヵ月), PFS(4.0ヵ月 vs 6.0ヵ月)などで有意に優れており、有害事象は多いものの治療関連死亡はなく忍容性にも優れているとされ、S-1 + CDDPが進行胃癌に対する標準治療となったのである。現在、日本では進行胃癌に対してS-1に新規抗癌剤を組み合わせるレジメンを用いたphase III試験が進行中であるが、S-1 + CDDP以上のエビデンスは得られていない。

このようなエビデンスを有する化学療法に比較して、エビデンスの少ない手術療法の適応となるのは、切迫した症状を緩和させるための緩和手術と化学療法を伴う減量手術ということになる。手術先行か化学療法先行かという問題についても、MAGIC trialやNACのメリットから考えれば化学療法先行が望ましいと考えられ、これを支持する報告も多い。その一番理想的なかたちが

おわりに

最近、癌を形成する細胞集団の中に、少数ではあるが残りのおよそ半分を占める癌細胞とは異なる性質を有する一群の癌細胞、すなわち、癌幹細胞が存在することがわかってきた⁹⁾。癌幹細胞は自己複製能と多分化能を有し、単独でも高率に癌を形成し、高い抗癌剤耐性をもつとされている。この一部の癌幹細胞を治療の標的として治療戦略を立てることで、最終的にすべての腫瘍細胞を死滅させることが可能になると期待されているが⁸⁾、それができない現時点では、抗癌剤によって死滅させられなかった癌幹細胞を外科的に切除することも意味のあることではなかろうか。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 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，p1-40，2001
- 2) Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al : D2 lymphadenectomy alone or with paraaortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 359 : 453-462, 2008
- 3) Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al : Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia ; a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 7 : 644-651, 2006
- 4) 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
- 5) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al : Perioperative chemotherapy versus surgery alone for respectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355 : 11-20, 2006
- 6) Boku N, Yamamoto S, Shirao K et al : Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *Proc ASCO* 25, abstract LBA4513, 2007
- 7) Narahara H, Koizumi W, Hara T et al : Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1+cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial) ; SPIRITS : S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer. *Proc ASCO* 25, abstract 4514, 2007
- 8) 野村栄治, 馬淵秀明, 李 相雄ほか：胃癌の外科治療—減量手術と緩和手術。 *コンセンサス癌治療* 4 : 84-87, 2005
- 9) 三吉範克, 石井秀初, 森松 前：抗癌剤耐性のメカニズム—特に癌幹細胞の観点から。 *実験医* 27 : 72-77, 2009

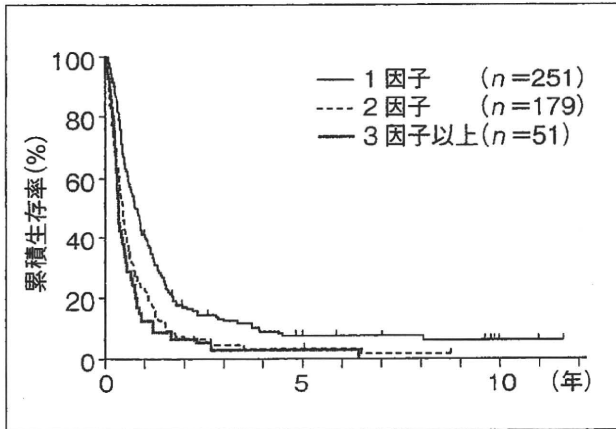


図6. 胃癌非治癒因子数別の術後遠隔成績の比較

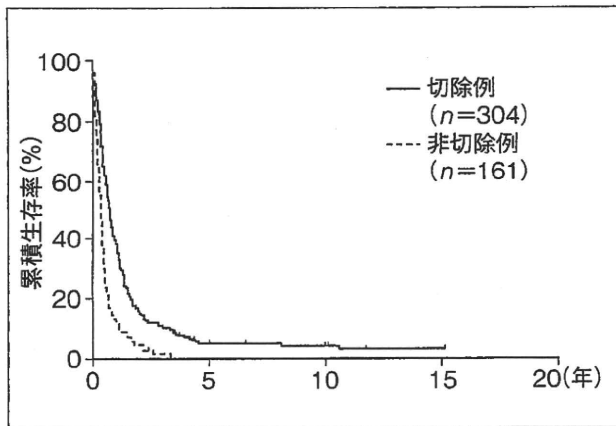


図7. 胃癌根治度C例における切除例と非切除例の術後遠隔成績の比較

pseudoNACである。また、教室において根治度C例の検討を行うため、根治度Cとなった理由をN因子・P因子・H因子・S(他臓器浸潤)因子・断端因子の5項目に分類して、因子数別の遠隔成績を検討した(図6)。この結果、MSTは1因子266日(N因子314日,P因子232日,H因子262日),2因子163日,3因子116日であり,2因子以上ある場合に5年生存率は3%以下であった。また,これまで非切除例には抗癌剤治療を行っても3年以上の生存例がほとんどなかったこと(図7)から,1因子(特にN因子)で切除可能と判断されれば切除は必要と考え施行してきた⁸⁾。確かに,最近では新規抗癌剤の逐次投与によって5年以上の生存例も確認されるようになったが,adjuvant surgeryによって根治される症例はさらに増えるものと思われる。

微小な腹膜転移 (Minimal Peritoneal Metastasis: MPM) を伴う スキルス胃癌の予後からみた外科切除の意義

吉川 貴己 青山 徹 渡辺 隆文 林 勉 尾形 高士
長 晴彦 円谷 彰 小林 理*

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(12): 2264-2266, November, 2010]

Role of Surgical Resection for Scirrhus Gastric Cancer with Minimal Peritoneal Metastasis: Takaki Yoshikawa, Toru Aoyama, Takafumi Watanabe, Tsutomu Hayashi, Takashi Ogata, Haruhiko Cho, Akira Tsuburaya and Osamu Kobayashi (Dept. of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center)

Summary

Prognosis of scirrhus gastric cancer with minimal peritoneal metastasis was poor, and the role of resection has not been clarified yet. Analysis 1: Overall survival was examined in 79 patients who underwent R0/R1 resection during 1970-1995 at Kanagawa Cancer Center (Group A), and in 47 patients who underwent R0/R1 resection and received S1 chemotherapy at the 30 hospitals of Japan Clinical Oncology Group (Group B). Hazard ratio (HR) of group B to group A was examined. HR was 0.64 at 1 year, 0.76 at 2-year, and 0.92 at 3-year. Analysis 2: HR of S1 group in SPIRITS phase III trial to FU group in JCOG 9205 phase III trial was examined. HR was 0.64 at 1 year and 0.84 at 2-year. Analysis 3: HR was compared each other including HR of ACTS-GC phase III trial. HR was ACTS < analysis 1 = analysis 2 at 1 year, and was ACTS < analysis 1 < analysis 2 at 2-year. In conclusion, these results suggested that the significance of resection increased by post-operative S1 chemotherapy. Key words: Gastric cancer, Peritoneal metastasis, Surgery, Chemotherapy

要旨 微小な腹膜転移を伴うスキルス胃癌の予後は不良であり、切除の意義は明らかではない。〈方法〉解析1: 1970~1995年に当院でR0/R1切除した79例(A群)に対し、2001年1~12月にJCOG30施設でR0/R1切除+S-1を受けた47例(B群)のハザード比(HR)を算出した。解析2: JCOG9205-FU群に対するSPIRITS-S-1/CDDP(SP)群のHRを算出した。解析3: 解析1/解析2/ACTS-GCにおけるそれぞれのHRを比較した。〈結果〉解析1: HRは1年目0.64, 2年目0.76, 3年目0.92であった。解析2: HRは1年目0.64, 2年目0.84であった。解析3: 1年目のHRはACTS<解析1=解析2, 2年目のHRはACTS<解析1<解析2であった。〈結論〉HRが解析1<解析2であることから、術後S-1投与により切除の意義は増大した。

はじめに

腹膜転移を高頻度に来すスキルス胃癌の予後は不良である¹⁾。根治切除を行うことで予後が期待できるとする報告¹⁾がある一方で、外科的疾患ではないとする報告²⁾もある。すでに大網などに腹膜転移を来している、少量の癌性腹水や洗浄細胞診陽性である場合などではさらに予後不良であり、切除すべきか否かも明らかではない。

一方、胃癌が治癒するためには肉眼的根治切除が必要不可欠である³⁾。ACTS-GCの結果が報告されるまで、腹膜転移を有する胃癌に対しても肉眼的根治切除が追及さ

れたが、補助化学療法の有用性が証明されていない時代においては、根治切除後に化学療法を施行しても予後は著しく不良であった⁴⁾。腹膜転移を有する場合には、狭窄や出血などを有しない限り切除すべきではなく⁴⁾、標準治療は化学療法とされてきた。

2007年、ACTS-GCの結果が報告され、肉眼的根治切除後Stage II/IIIの症例では、1年間のS-1を投与することで予後が有意に改善することが示された⁵⁾。微小な腹膜転移を伴うスキルス胃癌であっても、術後S-1投与により微小転移を駆逐できれば、予後が改善する可能性がある。

* 神奈川県立がんセンター・消化器外科

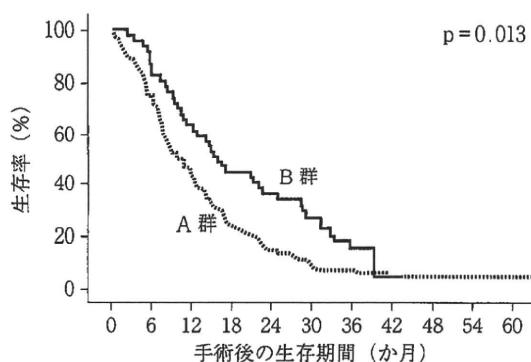


図1 微小な腹膜転移を伴うスキルス胃癌の生存曲線

本研究では、新旧時代における化学療法、切除+化学療法のパラドクス比 (HR) をそれぞれ比較し、切除の意義について考察した。

I. 方法

解析1: 微小な腹膜転移 (minimal peritoneal metastasis: MPM) を、胃癌取扱い規約第12版におけるP1または第13版におけるCY1と定義した。MPMを伴うが、他に遠隔転移を有しないスキルス胃癌を対象とした。S-1を含む新規抗癌剤が使用できなかった1970~1995年に、当院でR0/R1切除した79例 (A群) と、新規抗癌剤を使用できた2001年1~12月にJCOG30施設でR0/R1切除+S-1を受けた47例 (B群) を対象とし、全生存曲線をKaplan-Meier法を用いて算出しlogrank検定で比較した。また、生存曲線における1年生存率、2年生存率、3年生存率を算出し、A群に対するB群のHRを算出した。

解析2: M1胃癌に対する化学療法の全生存期間として、新規抗癌剤を使用されていないJCOG9205 phase III試験⁶⁾における5-FU群を対照とし、新規抗癌剤を使用されたSPIRITS phase III試験⁷⁾におけるS-1/CDDP (SP) 群の1年生存率、2年生存率のHRを算出した。

解析3: 解析1, 解析2, ACTS-GCにおけるそれぞれのHRを比較した。

II. 結果

解析1: A群, B群の生存曲線を図1に示す。1年生存率はA群43.0%に対しB群63.8%, 2年生存率はA群15.2%に対しB群36.0%, 3年生存率はA群7.0%に対しB群15.4%であった。全生存期間は、A群に比しB群で有意に良好であった (p=0.013)。A群に対するB群のHRは1年目0.64, 2年目0.76, 3年目0.92であった。術後経過年数とともにHRは高値となっていた。

表1 ハザード比の比較

	1年目	2年目	3年目
解析1	0.635	0.755	0.916
解析2	0.635	0.841	?
ACTS-GC	0.416	0.684	0.620

解析2: 1年生存率はJCOG9205-5-FU群28%⁶⁾, SPIRITS-SP群54.1%⁷⁾, 2年生存率はJCOG9205-5-FU群8%⁶⁾, SPIRITS-SP群23.6%⁷⁾と報告されている。JCOG9205-5-FU群に対するSPIRITS-SP群のHRは1年目0.64, 2年目0.84であった。経過年数とともにHRは高値となっていた。

解析3: ACTS-GC phase III試験⁹⁾における手術単独群に対するS-1群のHRは計算すると、1年目0.42, 2年目0.68, 3年目0.62であった。HRは2年目以降ほぼ一定であった。HRを、解析1, 解析2, ACTS-GCで比較してみる (表1)。1年目のHRは、ACTS-GC<解析1=解析2, 2年目のHRはACTS-GC<解析1<解析2となっていた。

III. 考察

解析1より、旧抗癌剤の時代に比し、S-1術後補助化学療法を使用した時代における予後は有意に改善していた。ACTS-GCではS-1術後補助化学療法によりStage II/IIIにおける有意な予後改善効果が示されたが、微小転移を伴うスキルス胃癌においてもS-1術後補助化学療法は有用であることが示唆された。

解析1と解析2のHRを比較してみると、2年目のHRが解析1<解析2であった。化学療法の進歩によるHRよりも切除後に化学療法を加えた治療のHRが小さいことから、切除の意義は増大したと推測された。胃癌治療においては、全身療法である化学療法により微小転移を駆逐できるようになったことで切除の意義が増大し、切除の適応が拡大する可能性があるのかもしれない。ただし、今回の解析は後ろ向き解析であること、M1胃癌と微小な腹膜転移を有するスキルス胃癌とで化学療法の効果が同等であることを前提としたものであり、その解釈には限界がある。

経過年数によるHRの変化を検討してみる。ACTS-GCでは、2年目以降、HRがほぼ一定となることから、S-1による微小転移の駆逐は一時的な効果ではなかったことが示唆される。一方、解析1でのHRは、1年目<2年目<3年目と高くなっていった。微小な腹膜転移を伴うスキルス胃癌に対するS-1は、微小転移を一時的に抑制したにすぎない可能性がある。

本論文の要旨は第32回日本癌局所療法研究会において発表した。

文 献

- 1) Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, *et al*: Should scirrhous gastric carcinoma be treated surgically? Clinical experiences with 233 cases and a retrospective analysis of prognosticators. *Hepatogastroenterology* 48 (41): 1509-1512, 2001.
- 2) Aranha GV and Georgen R: Gastric linitis plastica is not a surgical disease. *Surgery* 106(4): 758-763, 1989.
- 3) Sasako M: Principles of surgical treatment for curable gastric cancer. *J Clin Oncol* 21(23 Suppl): 274s-275s, 2003.
- 4) Yoshikawa T, Kanari M, Tsuburaya A, *et al*: Should gastric cancer with peritoneal metastasis be treated surgically? *Hepatogastroenterology* 50(53): 1712-1715, 2003.
- 5) 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.
- 6) Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, *et al*: Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 21(1): 54-59, 2003.
- 7) 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(3): 215-221, 2008.

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

我が国で行われた胃癌手術に関する臨床試験からは、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。さらに食道胃結腸S癌・大腸の胃上部癌に対しては胃腸・結腸切除アプローチが推奨されている。Stage II, IIIの根治切除後には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DDPの併用療法が第一選択となるが、HER2陽性例においてはTrastuzumabの有効性も注目されている。

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³⁾。

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(JCOG9501)⁴⁾。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

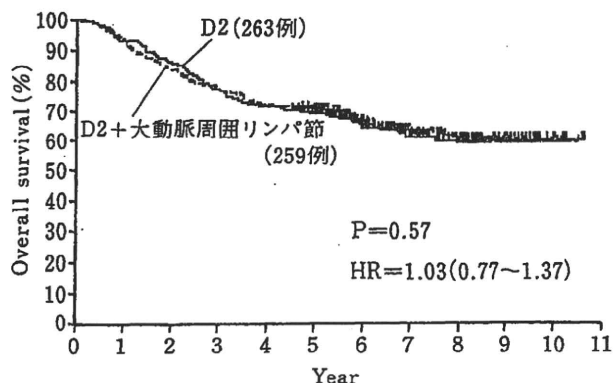


図1 JCOG9501の結果(文献4より)

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1cm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7~8cm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)⁵⁾。対象はMPからSIの深達度で、3cm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3cm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⁶⁾。

2) 脾摘

上部胃癌においても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可能が示唆されている。そこで、JCOGでは深達度MP以深(脾、脾

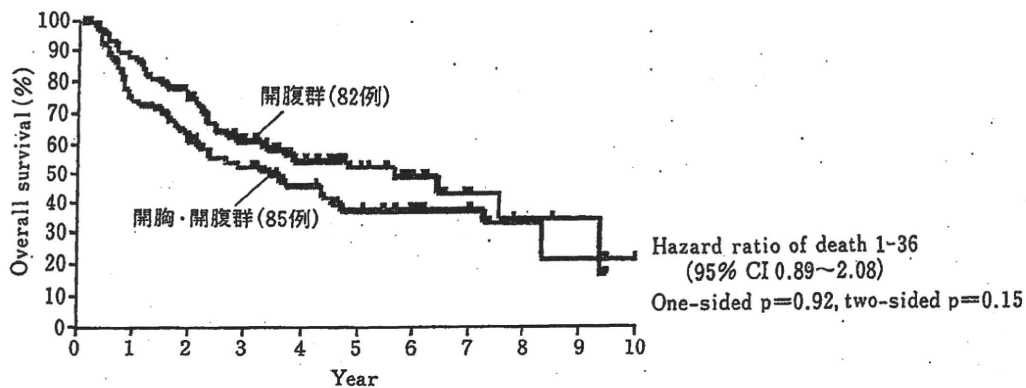


図2 JCOG9502の結果(文献5より)

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。

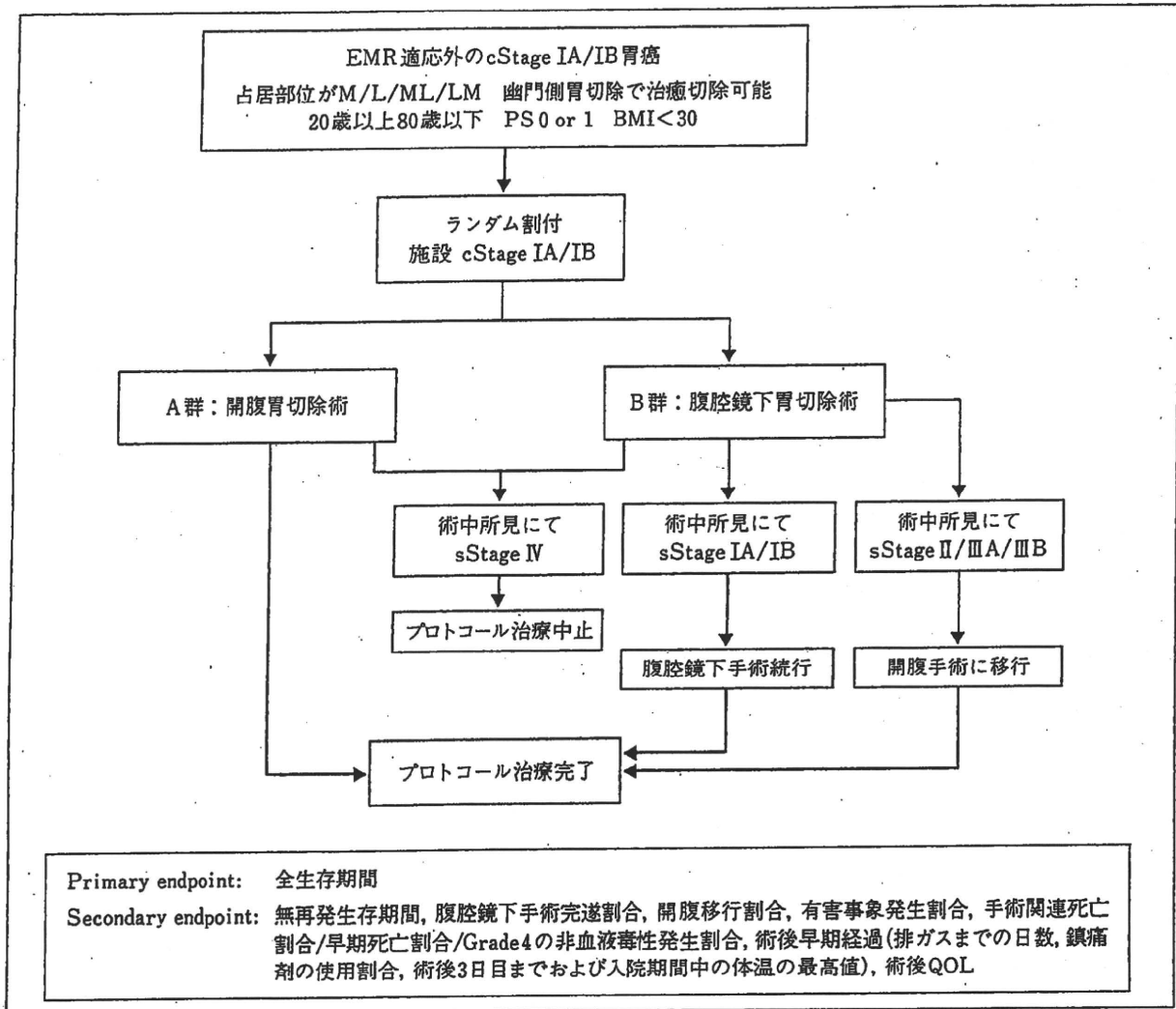


図3 JCOG0912 プロトコル概要

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