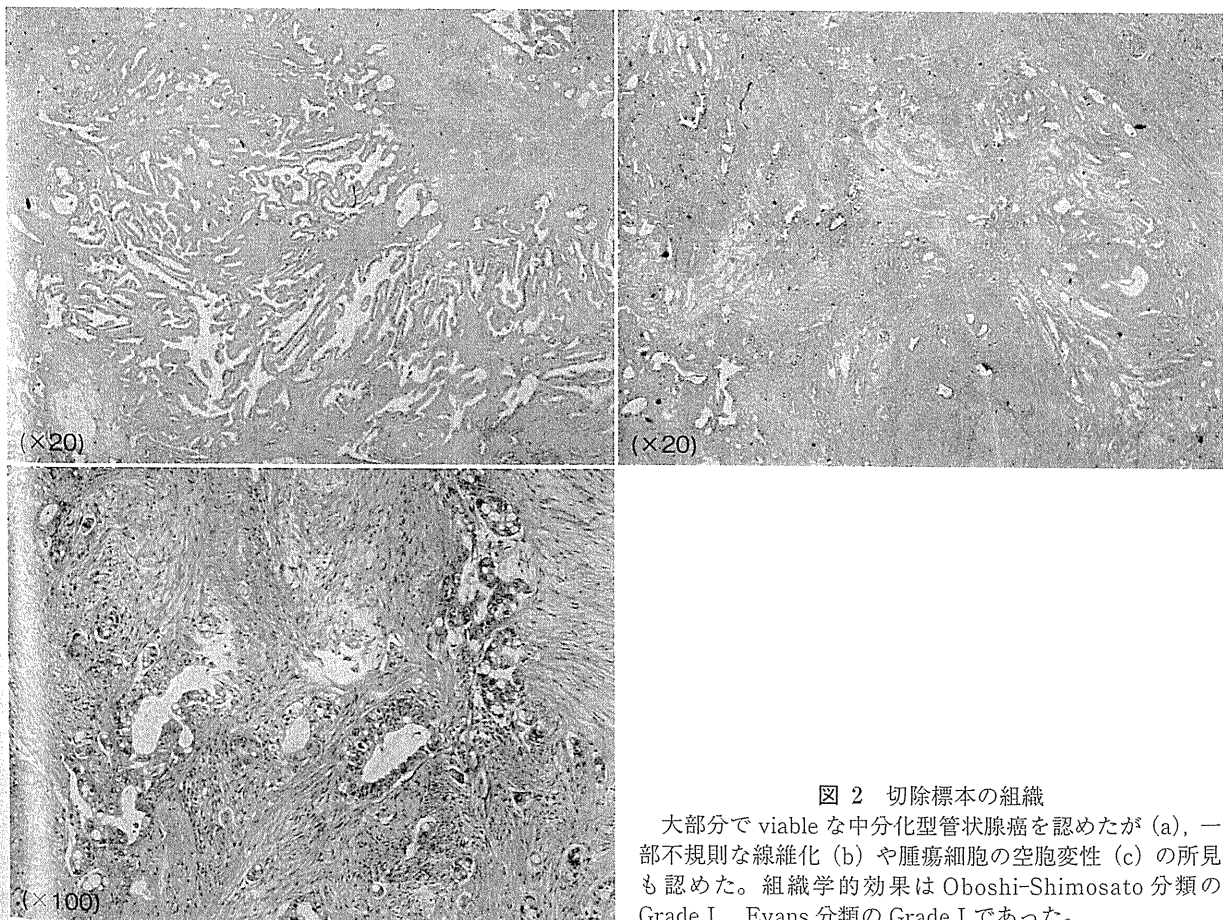


a
b

図 1 術前陽子線療法併用外科切除の I/II 相試験：切除例の照射前後の CT

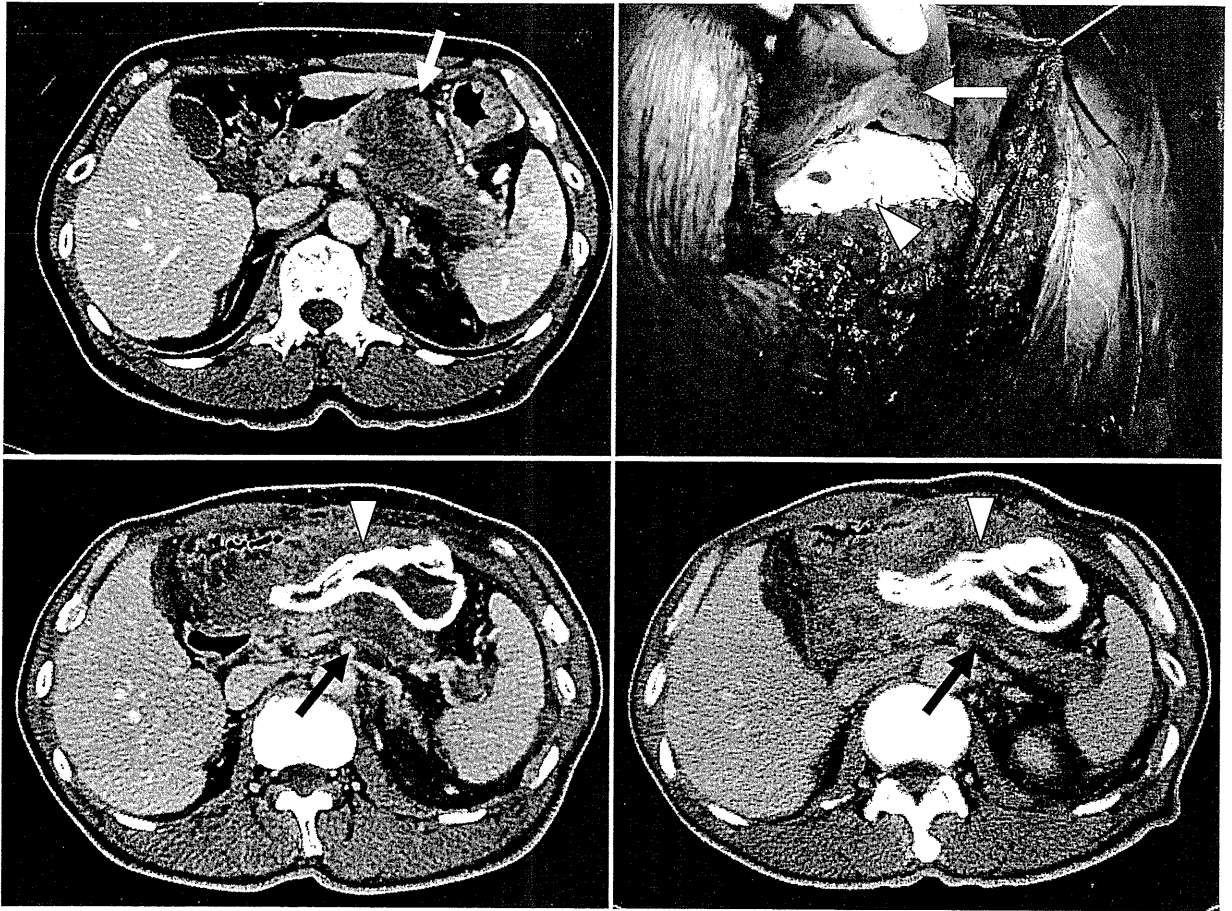
- a : 照射前 CT。膵頭部に脾外進展を伴う 4 cm の不整形低吸収域を認め (矢印), 門脈・上腸間膜静脈への浸潤が疑われた (矢頭)。
 b : 照射後 CT。腫瘍は 3 cm に縮小し, 抗腫瘍効果は SD と判定した。



a/b
c

図 2 切除標本の組織

大部分で viable な中分化型管状腺癌を認めたが (a), 一部不規則な線維化 (b) や腫瘍細胞の空胞変性 (c) の所見も認めた。組織学的効果は Oboshi-Shimosato 分類の Grade I, Evans 分類の Grade I であった。



a|b
c|d

図3 局所進行切除不能膵体尾部癌に対するスペーサー留置術+陽子線照射による2段階治療:67歳男性
 a:術前CT。膵体尾部に70×45mmの腫瘤像を認める(矢印)。
 b:術中所見。ゴアテックスシート(矢頭)を胃後壁(矢印)と腫瘍前面の間に留置した。
 c:照射後3ヵ月後のCT。腫瘍は60×25mmに縮小している(矢印)。矢頭はスペーサー。
 d:照射後7ヵ月後のCT。腫瘍は40×15mmに縮小している(矢印)。矢頭はスペーサー。

表3 局所進行切除不能膵体尾部癌に対するスペーサー留置術+陽子線照射による2段階治療

症例	年齢	性別	照射線量 (GyE/Fr)	局所効果	照射後転移	転帰
1	68	F	70.2/26	SD	腹膜	8ヵ月原病死
2	65	M	70.2/26	SD	腹膜	9ヵ月原病死
3	48	F	64/8	SD	腹膜	11ヵ月原病死
4	67	M	80/20	PR	腹膜	12ヵ月原病死
5	61	M	67.5/25	SD	腹膜	12ヵ月原病死
6	54	M	50/25	PR	腹膜	21ヵ月現病死
7	44	F	70.2/26	PR	なし	22ヵ月生存中

線照射を行う。

症例を提示する。67歳男性で、治療前のダイナミックCTでは膵体尾部に著明な後腹膜浸潤を伴う60×45mmの腫瘤を認めた。さらに腹腔動脈根部より脾動脈、総肝動脈、脾静脈から門脈、上腸間膜静脈への浸潤を認めた(図3a)。開腹下に腫瘍前面と胃後壁間、さらに腫瘍と結腸および十二指腸との間にスペースを確保するようゴアテックスシートを留置した(図3b)。術後15日目より陽子線80GyE/20Frの照射を行っ

た。スペーサー留置および照射に伴う有害事象は認めなかった。血清CA19-9値は照射前3,267IU/lから193IU/lまで低下した。照射後3ヵ月、7ヵ月のCTでは腫瘍は縮小を続け、局所の抗腫瘍効果はきわめて良好であった(図3c,d)。

現在まで本治療を7例に施行した。スペーサー留置術に関連する合併症は認めず、全例に陽子線照射(64-80GyE/8-26Fr)を行った(表3)。1例でGrade2の出血性十二指腸潰瘍を認めたが、Grade3以上の有害

事象は認めなかった。局所の抗腫瘍効果はPR 3例、SD 4例で局所制御率は100%であった。1例は治療後22ヵ月生存中であるが、他の6例は治療後8ヵ月から21ヵ月でいずれも腹膜転移で原病死した。

本治療は膵癌においても安全に施行可能で、陽子線根治線量照射での優れた局所制御効果が示された。十二指腸に近接する膵頭部癌では本治療は適応とはならないが、膵体尾部に限局する膵癌で結腸、胃、十二指腸への浸潤がなく腹腔動脈や上腸間膜動脈根部を含む後腹膜浸潤が著明な症例は最も良い適応である。また治療後に遠隔転移を多く認めたことから、今後は化学療法との併用により治療成績の向上が期待される。さらに照射プロトコルの改良による適応拡大、より放射線遮断効果に優れた吸収性素材のスペーサーの開発などが今後の課題である。

III. 切除不能例に対する化学療法併用陽子線治療

局所進行癌は潜在的な遠隔転移症例を多く含み、局所制御のみでは治療成績の向上は望めない。潜在的遠隔転移の制御と放射線増感作用を期待して、GEMによる化学療法併用陽子線療法の臨床試験が兵庫県立粒子線医療センターで行われている。詳細は他稿¹⁰⁾で述べられているので参照いただきたい。

IV. 切除可能例に対する術前化学併用療法として

切除可能膵癌に対する標準治療は外科切除とGEMによる術後補助化学療法であるが、近年術前補助療法、特に術前化学放射線療法の報告が増えている¹¹⁻¹³⁾。術前補助療法のメリットとして、down-stagingが得られれば切除率が向上して再発率の低下が期待できる、治療反応性を確認できる、状態の良い術前にdose intensityを高めて治療を行える、手術前に遠隔転移顕在化例などの不適格例を除外できるなどが理論上あげられる。しかしほとんどは単施設、少数例での報告であり、標準治療とのランダム化比較試験の報告はない。本邦でもいくつかの多施設II相試験が進行中である。Hongら⁶⁾は切除可能膵癌に対するカペシタビンと陽子線を用いた術前治療の第I相試験を行いfeasibilityに問題なく、現在第II相試験が進行中であると報告している。

われわれもこれまでの膵癌陽子線治療の経験を踏まえ、切除可能膵癌に対する術前化学陽子線療法を計画

している。すでに当院倫理委員会の承認を受け、登録作業を開始している。

膵癌外科切除においては癌遺残のないR0手術は最も重要な予後規定因子とされている。当科の膵癌切除例における癌遺残度を検討すると、Stage I, IIではR0は100%であったが、Stage IIIではR0 89%, R1 7%, Stage IV aではR0 70%, R1 26%であった。またR1因子のほとんどが主要動脈周囲神経叢浸潤による剥離断端陽性であった。術前粒子線照射の役割としては、これらの局所進展因子の制御によるR0率の向上が期待される。

本治療が従来の化学放射線療法と比較して、より効果が期待できる理由としては、化学療法のdose intensityがきわめて高く、副作用も軽度であることがあげられる¹⁰⁾。この利点は粒子線特有の優れた線量分布に依存している。現在、GEMは800 mg/m²、総照射線量を67.5 GyEを標準レジメンとしており、従来にないより強力な術前治療が可能と考えている。

V. 陽子線照射後膵癌の切除の可能性について

膵癌では、外科切除は唯一の根治的治療である。切除不能膵癌に対する化学放射線療法奏効例における外科切除の意義についてのエビデンスは少ない。日本肝胆膵外科学会膵臓プロジェクト01研究では全国集計により化学（放射線）療法後6ヵ月以降に切除を行った症例を解析し、外科切除の意義と至適時期の検討を行っており、近々に結果が報告される予定である。今後、切除不能膵癌に対して陽子線治療を行い、さらに外科切除を加えることで長期生存が可能となるかどうか、慎重な検討が必要と考えている。

おわりに

膵癌に対する陽子線治療は新たな治療手段として大いに期待される。今後の課題として、より有効な照射プログラムの開発や新規抗癌剤との併用、導入もしくは術前治療として化学療法を併用するなど新たな集学的治療の開発が必要である。しかし長期的な安全性と有効性に関しては未だ評価を下せる段階には至っておらず、今後これらの検証が必要である。現状では患者の費用負担も大きく、臨床研究を進める上で大きなハードルとなっている。患者への十分なインフォームドコンセントのもとに行うことが重要である。

参考文献

- 1) Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. : Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer : results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* **23** : 3509-3516, 2005.
- 2) Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. : Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* **22** : 3776-3783, 2004.
- 3) Fokas E, Kraft G, An H, et al. : Ion beam radiobiology and cancer : time to update ourselves. *Biochim Biophys Acta* **1796** : 216-229, 2009.
- 4) Komatsu S, Murakami M, Fukumoto T, et al. : Risk factors for survival and local recurrence after particle radiotherapy for single small hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* **98** : 558-564, 2011.
- 5) Okada T, Kamada T, Tsuji H, et al. : Carbon ion radiotherapy : clinical experiences at National Institute of Radiological Science (NIRS). *J Radiat Res* **51** : 355-364, 2010.
- 6) Hong TS, Ryan DP, Blaszkowsky LS, et al. : Phase I study of preoperative short-course chemoradiation with proton beam therapy and capecitabine for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma of the head. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **79** : 151-157, 2011.
- 7) Kamigaki T, Murakami M, Matsumoto I, et al. : A phase I study of proton beam therapy for locally advanced pancreatic cancer : Analysis of feasibility and anti-tumor effect. *J Clin Oncol* **26** suppl : abstr 15675, 2008.
- 8) Fukumoto T, Komatsu S, Hori Y, et al. : Particle beam radiotherapy with a surgical spacer placement for advanced abdominal leiomyosarcoma results in a significant clinical benefit. *J Surg Oncol* **101** : 97-99, 2010.
- 9) Komatsu S, Hori Y, Fukumoto T, et al. : Surgical spacer placement and proton radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* **16** : 1800-1803, 2010.
- 10) 寺嶋千貴, 出水祐介, 松本逸平, ほか : 局所進行膵癌に対する Gemcitabine 併用陽子線治療. *胆と膵* **32** : 863-868, 2011.
- 11) Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. : Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* **26** : 3496-3502, 2008.
- 12) Talamonti MS, Small W Jr, Mulcahy MF, et al. : A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* **13** : 150-158, 2006.
- 13) Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, et al. : Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg* **250** : 88-95, 2009.

* * *

胃癌治癒切除後の腹部大動脈周囲リンパ節再発に対する 外科切除の意義

国立病院機構大阪医療センター外科

山下公太郎	藤谷 和正	平尾 素宏	辻江 正徳
安井 昌義	池永 雅一	宮本 敦史	三嶋 秀行
中森 正二	辻仲 利政		

日本外科系連合学会誌 第36巻5号

平成23年10月30日発行 別刷



胃癌治癒切除後の腹部大動脈周囲リンパ節再発に対する外科切除の意義

国立病院機構大阪医療センター外科

山下公太郎 藤谷 和正 平尾 素宏 辻江 正徳
 安井 昌義 池永 雅一 宮本 敦史 三嶋 秀行
 中森 正二 辻仲 利政

内容要旨

切除不能・再発胃癌に対しては化学療法が標準治療とされているが、再発病変を制御できないことも多い。本稿では腹部大動脈周囲リンパ節再発に対する治療手段としての外科切除の意義を検討した。対象は1993～2009年の間に、初発胃癌治癒切除後の腹部大動脈周囲リンパ節再発に対して化学療法施行後に再手術を行った4例。全例とも再発病変は腹部大動脈周囲に限局しており、化学療法の効果は3例でstable disease (SD) もしくはpartial response (PR) と再発病変は制御されていた。初回手術後の無再発期間が5カ月と比較的短かった1例は再手術後5カ月で死亡したが、他の3例は初回手術後1年以上経過した後の再発例で、再手術後の平均生存期間は25.7カ月であった。初回手術から再発までの期間が1年以上あり、病変が限局して化学療法で制御され、治癒切除が可能と考えられる場合には、安全性を十分に考慮した上で外科切除を行うことも選択肢の一つと考える。

索引用語：再発胃癌，外科切除，大動脈周囲リンパ節

はじめに

胃癌治癒切除後の再発形式は腹膜播種が約40%と最多で、頻度順では血行性転移、リンパ節転移、局所再発がこれに続く^{1)~3)}。複数の再発形式をとることが多いため外科切除の対象となる場合は少なく、再発胃癌に対してはTS-1+cisplatinによる化学療法が標準治療とされ生存期間の中央値は13カ月と報告されている⁴⁾。しかし再発巣が化学療法で完全に消失 (complete response ; CR) することは稀で、一旦縮小してもいずれ再増大し致命的となる。一方、外科切除には再発が限局したものなら一気にCRに持ち込める長所があり、安全性が担保されれば予後の延長につながる可能性がある。

胃癌の腹部大動脈周囲リンパ節転移に対する外科切除に関しては、手術時間、出血量、血圧低下期間、輸血施行率、入院期間を延長させる負の部分があるが、胃癌の専門施設で行った場合は4大合併症 (縫合不全、臍液瘻、腹腔内膿瘍、肺炎) の発生率や手術関連死亡の増加は認めなかったと報告されている⁵⁾⁶⁾。加えて腹部大動脈周囲リンパ節転移陽性例の治癒切除後の5年生存率は11.5～23.1%と報告されている^{7)~11)}。これらのことは、腹部大動脈周囲リンパ節再発症例においても、再発リンパ節の切除が安全に行え、さらには予後の延長が得られる可能性を示唆している。

本稿では、胃癌治癒切除後の腹部大動脈周囲リンパ節再発に対して外科切除を行った4症例を通して、安全性および予後の観点から外科切除の意義を検討した。

症 例

当院で1993年～2009年の間に、初発胃癌治癒切

受付：2011年3月3日，採用：2011年8月11日

連絡先 藤谷和正

〒540-0006 大阪府大阪市中央区法円坂2-1-14
 国立病院機構大阪医療センター外科

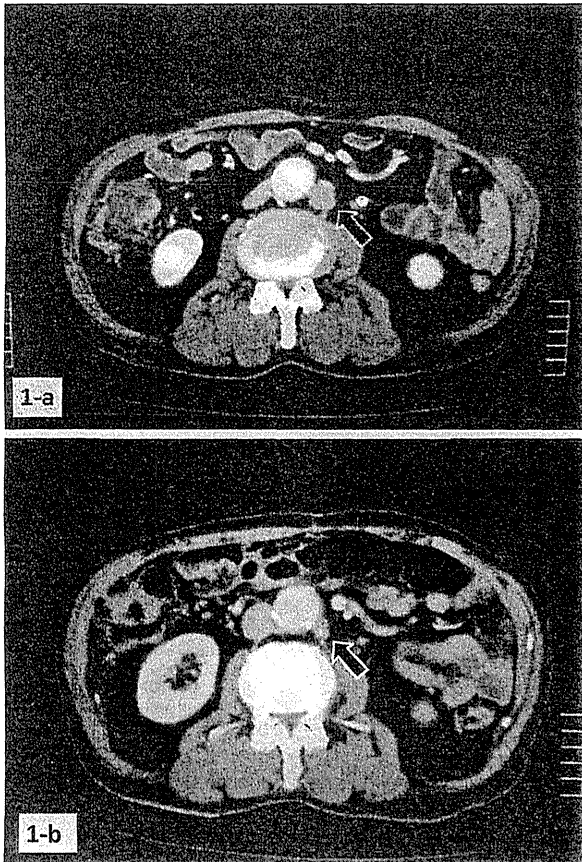


Fig. 1 (a) Abdominal enhanced CT showing PAN swelling under the left renal vein. (b) Swollen lymph node shrinkage due to chemotherapy (PR).

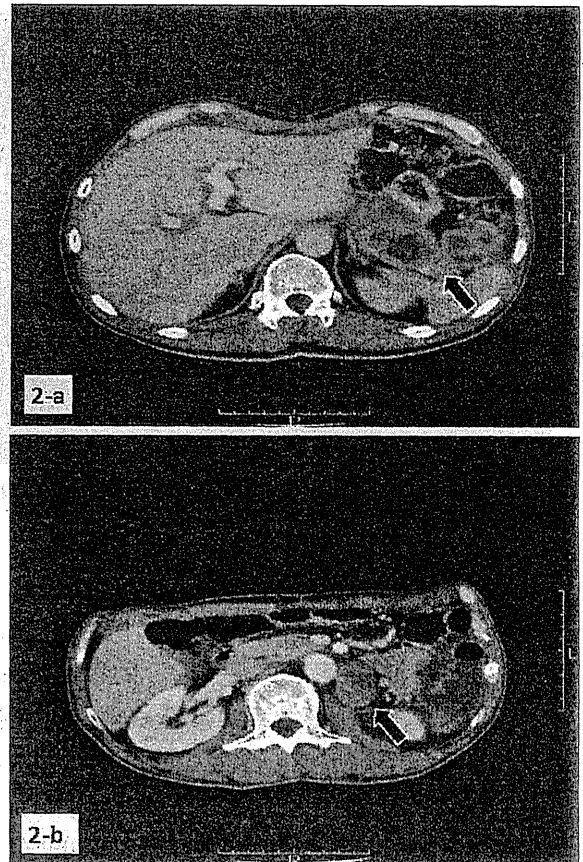


Fig. 2 (a) Abdominal enhanced CT showing splenic hilar lymph node swelling. (b) Abdominal enhanced CT showing PAN swelling under the left renal vein.

除後の腹部大動脈周囲リンパ節再発に対して化学療法を施行した後に再手術を行った4例を対象とした。男性3例，女性1例，年齢中央値は55.5歳（51～71歳）であった。初回手術は全例にD2郭清が施行され，胃全摘1例，幽門側胃切除3例で根治度はAが1例，Bが3例，StageはIBが1例，ⅢAが1例，ⅢBが2例であった。

症例1：71歳の男性。L領域の2型進行胃癌に対しD2郭清を伴う幽門側胃切除術を施行した。病理所見はT1 (SM), N1, H0, P0, CY0, Stage IB (胃癌取扱い規約第13版)で根治度Aの手術，原発巣の腫瘍径は48×33mmで病理組織学的には高分化型腺癌であった。術後無治療で経過観察中，初回手術後2年11カ月で腹部大動脈周囲リンパ節再発をきたし (Fig. 1a)，化学療法を8カ月間施行した (TS-1+ cisplatin, 6コース)。効果はpartial response (PR) に止まり (Fig. 1b)，他

に再発病変を認めなかったため，治癒切除可能と判断して腹部大動脈周囲リンパ節 (LN16b1) 郭清術を施行した。術後は合併症なく経過し，9日目に退院した。その後補助化学療法としてTS-1の内服を行ったが，再手術後8カ月で浸潤性の後腹膜再発をきたし，集学的治療を行ったが肝転移，骨転移を併発し腹部大動脈周囲リンパ節郭清術後2年6カ月で死亡した。

症例2：51歳の男性。M領域の2型進行胃癌に対しD2郭清を伴う幽門側胃切除術を施行，横行結腸浸潤を認め横行結腸も合併切除した。病理所見はT4 (SI, 横行結腸), N1, H0, P0, CY0, Stage ⅢB (胃癌取扱い規約第13版)で根治度Bの手術，原発巣の腫瘍径は100×60mmで病理組織学的には低分化型腺癌であった。術後補助化学療法を4カ月間施行したが (TS-1+ docetaxel, 4コース)，初回手術後5カ月で脾門部にリンパ節再発を認め

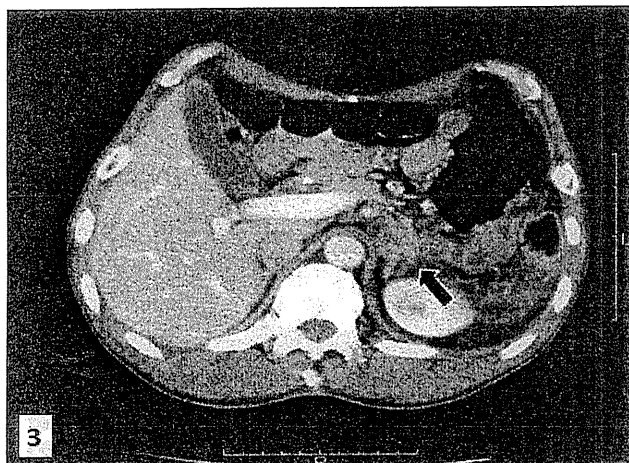


Fig. 3 Abdominal enhanced CT showing PAN swelling at the celiac trunk.

た (Fig. 2a). 化学療法をirinotecan + cisplatinに変更して3カ月間施行 (3コース), 効果はstable disease (SD) であったため, 左上腹部内臓全摘術を施行し治癒切除が得られた. 術後よりweekly paclitaxel療法を3週間施行したが, 再手術後1カ月で腹部大動脈周囲リンパ節再発 (LN16b1) をきたし (Fig. 2b), 再々手術として左腎臓摘出術, 腹部大動脈周囲リンパ節郭清術を施行した. さらに1カ月後に腹部大動脈周囲リンパ節再発 (LN16a2) をきたし, 放射線療法を行ったが, 腹部大動脈周囲リンパ節郭清術後5カ月で死亡した.

症例 3 : 54歳の男性. U領域の2型進行胃癌に対しD2郭清を伴う胃全摘術を施行した. 病理所見はT2 (MP), N2, H0, P0, CY0, Stage IIIA (胃癌取り扱い規約第13版) で根治度Bの手術, 病理組織学的には中分化型腺癌であった. 術後無治療で経過観察中, 初回手術後1年3カ月で腹部大動脈周囲リンパ節再発をきたし, 化学療法を5カ月間施行した (TS-1単剤, 3コース). progress disease (PD) で化学療法をS1 + cisplatinに変更, さらに毒性のためS1 + docetaxelへ変更して継続し, 腹部大動脈周囲リンパ節再発確認後2年間化学療法を継続施行した. 化学療法の効果はSDで腹部大動脈周囲リンパ節 (Fig. 3) の他に新たな転移巣を認めなかったため, 臍体尾部切除, 左副腎部分切除, 腹部大動脈周囲リンパ節 (LN16a2) 郭清術を施行した. 術後は合併症なく経過し9日目に退院した.

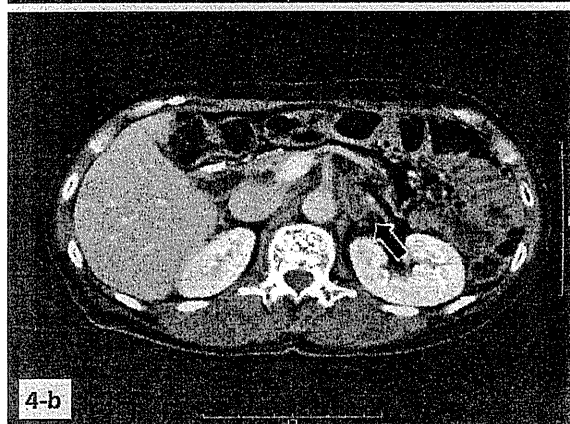


Fig. 4 (a) Abdominal enhanced CT showing PAN swelling at the celiac trunk. (b) Swollen lymph node shrinkage due to chemotherapy (PR).

再手術後6カ月目に左副腎再発をきたし放射線化学療法 (50.4Gy + TS-1) を行いCRを得た. 腹部大動脈周囲リンパ節郭清術から2年1カ月後の現在, 無再発生存中である.

症例 4 : 57歳の女性. L領域の2型進行胃癌に対しD2郭清を伴う幽門側胃切除術を施行, 臍と腹壁への浸潤を認め, 合併切除した. 病理所見はT4 (SI, 臍, 腹壁), N1, H0, P0, CY0, Stage IIIB (胃癌取り扱い規約第13版) で根治度Bの手術, 原発巣の腫瘍径は80 × 53mmで病理組織学的には低分化型腺癌であった. 経済的な理由から術後無治療で経過中, 初回手術後1年7カ月で腹部大動脈周囲リンパ節再発を認め (Fig. 4a), 化学療法を4カ月間施行した (TS-1 + cisplatin + paclitaxel, 4コース). 効果はPRに止まり (Fig. 4b), 他に再発病変を認めなかったため, 治癒切除可能と判断して腹部大動脈周囲リンパ節 (LN16a2) 郭清術を行った. 術後は合併症なく経過し9日目に退院

胃癌切除後リンパ節再発に対する外科切除

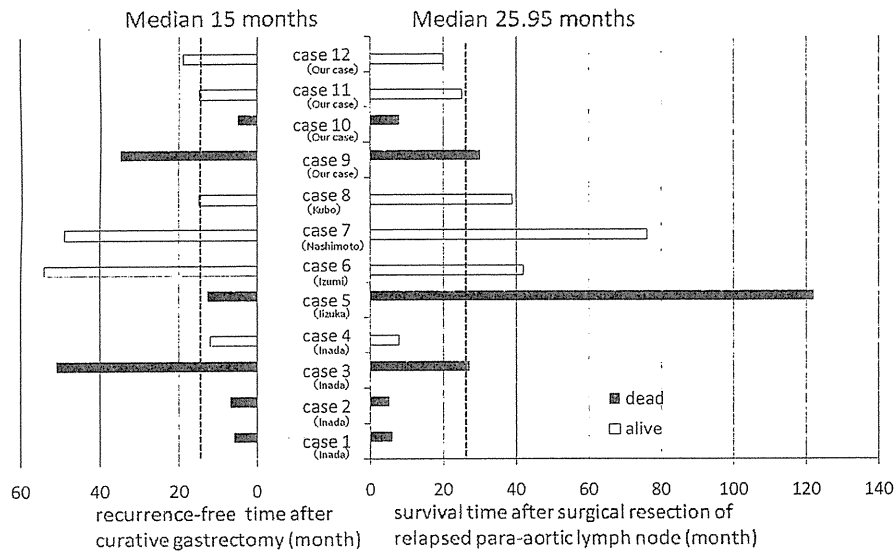


Fig. 5 Recurrence-free time after curative gastrectomy and survival time after surgical PAN resection.

した。腹部大動脈周囲リンパ節郭清術から1年10カ月後の現在、無再発生存中である。

4症例における腹部大動脈周囲リンパ節再発に対する切除術後の平均生存期間は現時点で20.5カ月である。初回手術後の無再発期間が5カ月であった症例2は腹部大動脈周囲リンパ節郭清術後5カ月で死亡した。これに対し、他の3例は初回手術後1年以上経過しての再発で（無再発期間は平均1年11カ月）、腹部大動脈周囲リンパ節郭清術後の生存期間は平均25.7カ月であった。4症例いずれも腹部大動脈周囲リンパ節郭清術は合併症なく安全に施行でき、入院期間も短期間であった。

考 察

腹部大動脈周囲リンパ節再発に代表される再発胃癌に対する治療の第一選択は化学療法である。しかし化学療法だけでは再発病変を制御できない場合が多く、副作用の出現により化学療法の継続が困難になる症例もある。胃癌の腹部大動脈周囲リンパ節再発に対する外科切除の意義は確立されていないが、外科切除を安全に施行しえた場合は、病変が一掃されることにより一気にCRが得られ、予後の延長につながる可能性がある。限局した切除可能な腹部大動脈周囲リンパ節再発に対して、外科切除により長期生存を得た症例が報告されており、それらの約半数は切除不能進行・再発胃癌に対して化学療法単独で治療した場合の生存期間中

中央値13カ月上回る生存期間を示している^{12)~19)}。梨本ら¹²⁾は22例の胃癌の腹部大動脈周囲リンパ節再発に対して再手術を施行し、再手術後の生存期間中央値は24.8カ月と報告している。このうち20例に腹部大動脈周囲リンパ節郭清が行われており、4例で5年生存が得られている。その一方で死亡例の大半は再手術後1年以内に死亡しており、腹部大動脈周囲リンパ節郭清術の適応は厳格にするべきと結論している。また、飯塚ら¹³⁾は胃癌の腹部大動脈周囲リンパ節再発に対して4回の再手術を施行し、初回再手術から10年2カ月間生存した1例を報告している。自験例4例の腹部大動脈周囲リンパ節郭清術後の平均生存期間は20.5カ月で、初回手術後の無再発期間が5カ月であった症例2を除く3例では生存期間の平均値は25.7カ月とさらに長く、化学療法単独で得られる生存期間中央値13カ月上回る生存が得られた。

腹部大動脈周囲リンパ節再発に対する外科切除の条件としては、長期生存例の報告^{12)~19)}から、限局した切除可能な病変であることが挙げられる。自験例4例でも、再発病変に対する4カ月~2年間にわたる化学療法期間中、3例で効果はSDもしくはPRと再発病変は制御されていた。また、腹部大動脈周囲リンパ節以外に再発病変の出現はなかった。

梨本ら¹²⁾の報告では、初回手術後の無再発期間は明記されていないが、再手術後5年以上生存した4例の初回手術から再手術までの期間は22例の中で比較的長く、何れも1年を超えていた。また飯塚ら¹³⁾が報告した長期生存例は、初回手術後の無再発期間は1年1カ月、4回の再手術後の無再発期間はそれぞれ1年1カ月、6カ月、1年11カ月、2年3カ月で、1回を除いて何れも1年以上であった。自験例でも、初回手術後の無再発期間が5カ月であった症例2は腹部大動脈周囲リンパ節郭清術後5カ月の生存しか得られなかったが、1年以上あった他の3例では平均で25.7カ月と再手術後の予後の延長が得られた。

そこで、腹部大動脈周囲リンパ節再発に対して外科切除を施行した報告例^{12)~19)}のうち、詳細が分かる12例^{13)~18)}について、初回手術後の無再発期間と再手術後の生存期間をグラフ化してみた(**Fig. 5**)。初回手術後の無再発期間の中央値は15カ月、再手術後の生存期間の中央値は25.95カ月であった。再手術後の生存期間がとくに短かった症例1, 2, 10は、初回手術後の無再発期間も6カ月前後と他の症例に比べてかなり短かった。逆に再手術後に比較的長期の生存が得られた症例では、初回手術後の無再発期間も長い傾向がみられた。これらのことから、再発病巣の進行が遅く、1年を超えるような無再発期間を示すことが、腹部大動脈周囲リンパ節再発に対する外科切除の条件として挙げられる。

外科切除を行う際の問題点としては、初回手術の影響による癒着などのため手術操作が困難であることが考えられる。自験例4例では剝離操作に時間を要したが、手術時間は平均4時間23分、出血量は平均662.5mlで、各症例とも周術期の輸血を要しなかった。入院を継続して化学療法を施行した症例2を除き他の3例は合併症なく経過し、術後9日目に退院した。本手術の手術時間、出血量、術後入院期間、術後合併症に言及した報告はなく、自験例に対する評価は出来ないが、予後の厳しい対象であるだけに術後のquality-of-life (QOL) が低下しないよう手術の安全性には十分に配慮することが肝要と考えている。

腹部大動脈周囲リンパ節再発に対する外科切除

はすべての症例に推奨される治療法ではないが、再手術により予後が延長される症例は確実に存在する。その条件は、初回手術後の無再発期間が比較的長期であり、再発病変が化学療法により制御され、病変が腹部大動脈周囲に限局して他に非治癒因子がないことであろう。こうした症例では、安全性に十分配慮した上で、外科切除の可能性を考慮すべきと考える。

文 献

- 1) 中島聰總, 大山繁和, 太田恵一朝, 他: 再発胃癌の治療と問題点. *Current Therapy* 14: 58-64, 1996
- 2) 野口芳一, 今田敏夫, 牧野達郎, 他: 胃癌術後再発例の臨床経過. *日臨外会誌* 49: 584-589, 1988
- 3) 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
- 4) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for the first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncology* 9:215-221, 2008
- 5) Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al: Gastric Cancer Surgery: Morbidity and Mortality Results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy-Japan Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol* 22:2767-2773, 2004
- 6) 梨本 篤, 藪崎 裕, 中川 悟, 他: JCOG9501の結果を踏まえた胃癌の手術治療. *外科治療* 97: 370-382, 2007
- 7) 太田恵一朝, 大山繁和, 高橋 孝, 他: 胃の拡大手術. *外科治療* 77: 55-60, 1997
- 8) 高橋 滋: 腹部大動脈周囲リンパ節郭清例からみた胃癌リンパ節転移の検討. *日外会誌* 91: 29-35, 1990
- 9) 梨本 篤, 佐々木寿英, 赤井貞彦: 進行胃癌における腹部大動脈周囲リンパ節への主要リンパ経路および郭清の意義に関する検討. *日消外会誌* 24: 1169-1178, 1991
- 10) 磯崎博司, 岡島邦雄, 藤井敬三, 他: 胃癌D4拡大郭清の意義と適応. *消外* 20: 539-550, 1997
- 11) 三輪晃一, 藤村 隆: 長期生存からみた大動脈周囲リンパ節郭清の適応. *外科治療* 84: 562-567,

- 2001
- 12) 梨本 篤, 藪崎 裕, 中川 悟: 胃癌術後のNo.16リンパ節再発に対する郭清意義はあるのか? 癌の臨床 54: 853-859, 2008
- 13) 飯塚一郎, 平石 守: 大動脈周囲リンパ節再発を4回摘除し初回手術後12年生存した胃癌の1例. 日臨外会誌 67: 1018-1022, 2006
- 14) Inada T, Ogata Y, Andoh J: Significance of Para-Aortic Lymph Node Dissection in Patients with Advanced and Recurrent Gastric Cancer. Anticancer Research 14: 677-682, 1994
- 15) 大山繁和, 布部創也, 比企直樹, 他: 大動脈周囲リンパ節再発に対する外科治療. 手術 60: 7-12, 2006
- 16) Izumi T, Ohwada S, Ogawa T, et al: The Re-section of Non-hepatic Intraabdominal Recurrence of Gastric Cancer. Hepato-gastroenterology 47: 1479-1481, 2000
- 17) Nashimoto A, Sasaki J, Sano M, et al: Disease-Free Survival for 6 Years and 4 Months After Dissection of Recurrent Abdominal Paraaortic Nodes (No.16) in Gastric Cancer: Report of a Case. Surg Today 27: 169-173, 1997
- 18) 久保義郎, 栗田 啓, 高嶋成光: 胃癌術後大動脈周囲リンパ節再発に対して手術を施行した症例. 日臨外会誌 61: 1203-1207, 2000
- 19) 坂口善久, 椛島 章, 梶山 潔: リンパ節再発を繰り返すも外科的切除により長期生存している傍大動脈リンパ節転移陽性胃癌の1症例. 日臨外会誌 63: 719, 2002

Surgical Resection Impact on Paraaortic Lymph Node Recurrence After Postcurative Gastrectomy

Kotaro Yamashita, Kazumasa Fujitani, Motohiro Hirao, Masanori Tsujie, Masayoshi Yasui, Masakazu Ikenaga, Atsushi Miyamoto, Hideyuki Mishima, Shoji Nakamori and Toshimasa Tsujinaka

Department of Surgery, Osaka National Hospital

Objective: Standard chemotherapy in recurrent gastric cancer offers only a limited prognosis. We evaluated the impact of surgical paraaortic lymph node (PAN) resection after curative gastrectomy.

Subjects: Between 1993 and 2009, Four subjects undergoing curative gastrectomy required surgical PAN resection afterward. Recurrence was limited to PANs and preoperative chemotherapy showed partial response (PR) or stable disease (SD) in 3 of the 4. Surgical resection was safe, leaving no remaining macroscopically detectable lesions. Three having recurrence over 1 year after initial gastrectomy had a mean survival of 25 months after the surgical PAN resection. Two subjects currently survive. One with recurrence 5 months after initial gastrectomy survived 5 months after surgical PAN resection.

Conclusion: Surgical PAN resection may be a viable alternative in treating postchemotherapy PR and SD showing recurrence over 1 year after initial gastrectomy.

Key words: recurrent gastric cancer, surgical resection, paraaortic lymph node

RFA および放射線治療により長期生存している胃癌肝転移の1例

松野 裕旨^{*1} 平尾 素宏^{*1} 田中 英一^{*2} 藤谷 和正^{*1} 荒木 学^{*3}
 葛下 典由^{*3} 三田 英治^{*3} 安井 昌義^{*1} 池永 雅一^{*1} 宮本 敦史^{*1}
 宮崎 道彦^{*1} 三嶋 秀行^{*1} 中森 正二^{*1} 辻仲 利政^{*1}

[*Jpn J Cancer Chemother* 38(12): 1957-1959, November, 2011]

A Long-Term Survival Case of Liver Metastases from Gastric Cancer Treated with Radiofrequency Ablation and Radiotherapy: Hiroshi Matsuno^{*1}, Motohiro Hirao^{*1}, Eiichi Tanaka^{*2}, Kazumasa Fujitani^{*1}, Manabu Araki^{*3}, Noriyoshi Kuzushita^{*3}, Eiji Mita^{*3}, Masayoshi Yasui^{*1}, Masakazu Ikenaga^{*1}, Atsushi Miyamoto^{*1}, Michihiko Miyazaki^{*1}, Hideyuki Mishima^{*1}, Shoji Nakamori^{*1} and Toshimasa Tsujinaka^{*1} (^{*1}Dept. of Surgery, ^{*2}Dept. of Radiation Oncology, and ^{*3}Dept. of Gastroenterology, Osaka National Hospital)

Summary

A 64-year-old man was diagnosed as gastric cancer (cT4N1M0, Stage IIIB). Left upper abdominal evisceration was performed in July 2008. CT scan revealed liver metastases in the segments 6 and 8 about 4-month after the surgery. Liver metastases increased during postoperative adjuvant chemotherapy. We treated the metastases with local therapy. He received radiotherapy (total of 60 Gy) for a liver metastasis in the segment 8 in November 2009. He received radiotherapy (total of 50 Gy) for a liver metastasis in the segment 6 in November 2010 after a total of 3-radiofrequency ablation (RFA) was performed. Partial response was obtained. We have experienced a successful case of liver metastases from gastric cancer treated with RFA and radiotherapy. Key words: Gastric cancer, Liver metastasis, Radiation therapy

要旨 症例は64歳、男性。胃癌cT4N1M0, Stage IIIB(胃癌取扱い規約第13版)に対して2008年7月下旬、左上腹部内臓全摘術を施行した。術後補助化学療法中に肝S6, S8に転移性病変を認めた。一時的に効果を認めたものの、病変の増大を認めた。化学療法単独では肝転移のコントロールは困難と考え、局所療法を施行する方針とした。2009年11月、肝S8病変に対して放射線治療(60 Gy/30回)を施行した。肝S6病変に対しては、ラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation: RFA)を計3回施行したが病変の増大を認め、2010年11月、放射線治療(50 Gy/25回)を施行した。現在も肝S6, S8病変ともにPR持続中である。胃癌肝転移に対してRFA, 放射線治療が奏効し、肝転移出現から2年半生存中の症例を経験したので報告する。

はじめに

胃癌肝転移は多くは全身病で、腹膜播種やリンパ節転移など他の非治癒因子を伴うことも多く、予後も不良である。今回、胃癌術後の肝転移に対してラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation: RFA)および放射線治療の局所治療が奏効し、肝転移出現から2年半生存中の1例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 64歳, 男性。

主訴: 嚥下困難。

既往歴: 20歳 虫垂炎手術, 63歳 白内障手術。

家族歴: 父 胃癌, 母 乳癌。

現病歴: 2008年3月ごろから嚥下困難を自覚し、症状が改善しないため、2008年5月に当院紹介受診した。

治療経過: 2008年5月下旬、上部消化管内視鏡検査、腹部CT検査から胃癌と診断した。CT検査で腹水を認めたため6月上旬に審査腹腔鏡を施行し、胃癌cT4(臍)N1H0PCY0M0, Stage IIIB(胃癌取扱い規約第13版)と診断した。術前化学療法(S-1 120 mg/day, day 1~21 + CDDP 60 mg/m², day 8)を開始したが、消化器毒

*1 国立病院機構 大阪医療センター・外科

*2 同 放射線治療科

*3 同 消化器内科

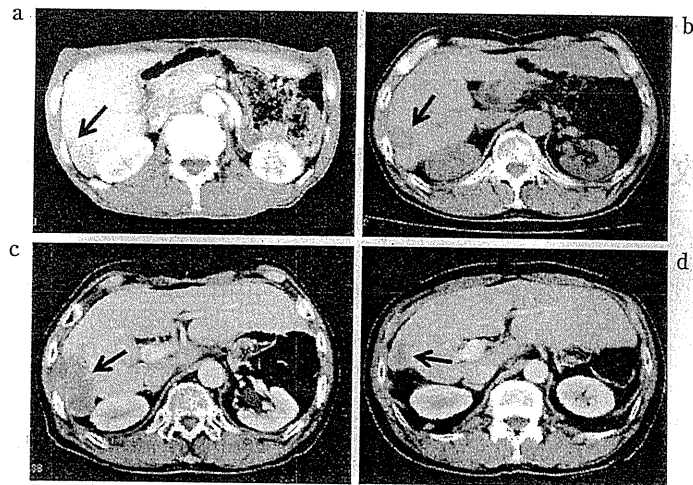


図 1 腹部造影 CT 検査 (肝 S6 病変)

- a: 2008 年 11 月, 12 mm 大の新規転移性病変。
 b: 2009 年 12 月, 18 mm 大の病変で増大。
 c: 2010 年 11 月, 65 mm 大の病変。
 d: 2011 年 5 月, 40 mm 大の病変で縮小。

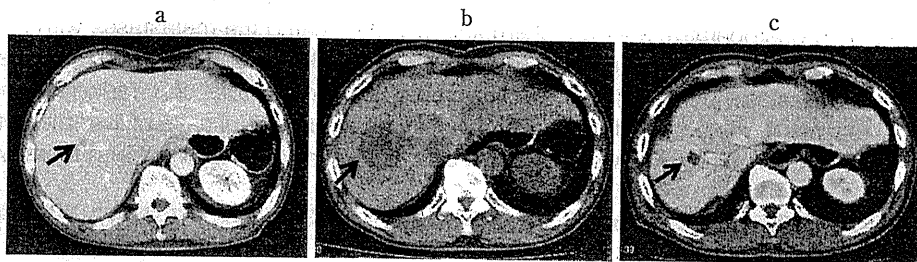


図 2 腹部造影 CT 検査 (肝 S8 病変)

- a: 2009 年 4 月, 9 mm 大の新規転移性病変。
 b: 2009 年 10 月, 48 mm 大の病変で増大。
 c: 2011 年 5 月, 6 mm 大の病変で縮小。

性的ため完遂できず 1 コースで終了した。7 月下旬に左上腹部内臓全摘術を施行した。術後病理組織学的診断は tub2, pT4 (臍), INF β , ly2, v1, pN1, f-Stage III B で総合的根治度 B の手術であった。9 月上旬から術後補助化学療法として, S-1 100 mg/day を 4 週投与 2 週休薬で開始した。11 月の CT 検査で肝 S6 に 12 mm 大の新規転移性病変を認め (図 1a), 化学療法を biweekly irinotecan 165 mg/body に変更した。2009 年 1 月の CT 検査で肝 S6 の病変は消失した。4 月の CT 検査で肝 S8 に 9 mm 大の新規転移性病変が出現した (図 2a)。化学療法を weekly paclitaxel 120 mg/body に変更し一時的に効果を認めたものの, 10 月の CT 検査で病変の増大を認めた。肝 S8 の病変は 48 mm 大に増大 (図 2b), 肝 S6 にも 10 mm 大の病変の再燃を認めた。化学療法単独では肝転移のコントロールは困難と考え, 他に遠隔転移がないことを確認後, 肝転移巣に局所療法を施行する方針とした。11 月, 肝 S8 病変に対して放射線治療 (60 Gy/30

回) を施行し, 同時に weekly paclitaxel 96 mg/body を開始し PR を現在も持続している (図 2c)。肝 S6 病変も 18 mm 大に増大傾向であったため, 12 月に RFA を施行した (図 1b)。しかし, 2010 年 5 月の CT 検査で RFA を施行した病変の尾側に 28 mm 大の新規転移性病変を認め, 肝 S6 の 2 病変に対して RFA を施行したが, その後病変の増大を認めた。そこで, 肝 S8 病変への放射線治療が奏効していたため, 肝 S6 病変に対しても放射線治療 (50 Gy/25 回) を施行する方針とした。radiation field を考慮して放射線治療を施行し, 現在も PR 持続中である (図 1c, d)。2011 年 2 月から S-1 100 mg/day を 2 週投与 1 週休薬で開始し, 外来で経過観察中である。

II. 考 察

胃癌肝転移の治療の中心は全身化学療法だが, その後の治療は現時点でコンセンサスの得られた治療法がなく, 症例により局所療法 (手術や RFA, 放射線療法, 肝動注

療法など)を併用する必要がある。

胃癌肝転移に対する手術適応の明確な患者選択基準は定まっていない。しかし、手術適応に関する複数の報告がされており、選択基準をまとめると、「①単発、②5 cm未滿、③原発巣で漿膜浸潤がない」の三つの条件を満たす患者がよい適応と考えられる^{1,2)}。本症例では肝S6, S8に転移性病変を認めており、また原発巣に漿膜浸潤を認めたため手術適応はないと判断した。

RFAは腫瘍数3個以下、腫瘍径3 cm以下の切除不能肝細胞癌の治療として推奨されている³⁾。一方、転移性肝癌は柔らかい正常組織内の境界不明瞭な固い腫瘍であるため腫瘍内に熱が伝わりにくく、RFAによる治療効果は低いとされているが、3 cm以内の腫瘍に限っては完全凝固率75%と高い制御率が報告されている⁴⁻⁷⁾。

転移性肝腫瘍に対する放射線治療は投与線量に依存して60~80%程度の局所制御率が報告されており、本邦でも3個以内で他病巣のない転移性肝腫瘍には保険適応が認められている⁸⁻¹¹⁾。本症例ではS6, S8の転移性病変ともに放射線治療が奏効した。しかし、胃癌肝転移に対する放射線治療の報告は少ないため、今後症例を集積して効果と安全性を検討する必要がある。

文 献

1) 斎浦明夫, 古賀倫太郎, 山口俊晴: 胃癌肝転移に対する治

療戦略. 臨外 64(12):1521-1525, 2009.

- 2) 清地秀典, 梶原伸介, 岩川和秀・他: 胃癌肝転移に対する手術適応の検討. 日臨外会誌 70(1):18-22, 2009.
- 3) 日本肝臓学会/編: 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン. 2009年版, 金原出版, 東京, 2009.
- 4) Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, *et al*: Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 210(3):655-661, 1999.
- 5) 保本 卓, 村上卓道, 勝本善弘・他: 肝細胞癌, 転移性肝癌に対するラジオ波凝固療法. 癌と化学療法 32(11):1596-1599, 2005.
- 6) 丸山憲太郎, 岡田一幸, 松永寛紀・他: ラジオ波焼灼療法(RFA)が奏効した胃癌肝転移の1例. 癌と化学療法 35(12):2066-2067, 2008.
- 7) 迫川賢士, 大枝 守, 大田垣純・他: 胃癌術後異時性多発肝転移に対しラジオ波焼灼療法を行った1例. 日臨外会誌 71(5):1264-1268, 2010.
- 8) Herfarth KK, Debus J, Lohr F, *et al*: Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 19(1):164-170, 2001.
- 9) Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, *et al*: Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 45(7):838-847, 2006.
- 10) Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, *et al*: Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 45(7):823-830, 2006.
- 11) 大西 洋, 荒木 力: 定位放射線治療(体幹部を中心に)一手術成績に匹敵する可能性のある低侵襲治療一. 外科治療 99(4):341-350, 2008.

本論文の要旨は第33回日本癌局所療法研究会において発表した。

非特異的腫瘍マーカーの意義と臨床応用

中森正二*

要旨

- ・非特異的腫瘍マーカーとして利用されているフェリチン、TPA、IAP、ポリアミンについて紹介した。
- ・非特異的腫瘍マーカーは、癌特異性が低いものが多く、臓器特異性も低い。
- ・フェリチンは造血系の腫瘍での陽性率が高く、肝臓癌、膵臓癌、大腸癌など多くの癌でも高値を示す。
- ・TPA はほとんどすべての癌腫で上昇がみられるが、白血病や肉腫に代表される非上皮性腫瘍では上昇がみられることは少ない。
- ・IAP は、担癌状態で著明に上昇し、癌の進行度、治療経過、再発・予後の指標、全身状態を知る免疫学的パラメーターとして用いられてきた。
- ・尿中ジアセチルスベルミンは、早期診断に利用可能性のある腫瘍マーカーとして注目されている。
- ・非特異的腫瘍マーカーは、実地臨床ではあまり利用されておらず、保険診療外である癌ドックなどでのスクリーニング検査として利用されることが多い。

はじめに

腫瘍マーカーとは、手術や内視鏡検査などの侵襲的な処置でなく、採血や採尿など比較的非侵襲的に採取された生体材料から検出される物質であり、その多くは癌細胞自身に存在するか分泌される分子と考えられるが、周囲の正常細胞が癌細胞との反応によって生じた物質で腫瘍マーカーとして利用されている場合もある。現在、国内において保険診療上に認められている腫瘍マーカーは特殊なものも含めて44種ほどあり、生体材料として尿や分泌液が用いられることもあるが、多くは血液である¹⁾。

現段階では、腫瘍マーカー検査は、補助的診断の役割しかなく、進行した癌の動態を把握するた

めに使用すべきとされており、PSA などの一部の腫瘍マーカーを除いて、癌検診として漠然と網打的に検査をすべきものではない。現在保険診療上認められている数多くの腫瘍マーカーは、その発見の経緯や過去の臨床報告などに基づいて臓器別にその組み合わせが示されているが、非特異的腫瘍マーカーは、癌特異性が低く、臓器特異性も低いと思われる。本稿では、その非特異的腫瘍マーカーとして利用されてきたいくつかの分子を紹介する²⁾。

フェリチン

フェリチンは、血液中に含まれる鉄貯蔵蛋白で、肝臓・脾臓に多量存在し、腸粘膜・胎盤・心臓・腎・赤血球など広く分布している。体内の貯蔵鉄

NAKAMORI Shoji * 国立病院機構大阪医療センター統括診療部 [〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14]

量との間に一定の関係があり、潜在的鉄欠乏症や、鉄過剰症の診断には欠かせない検査である。当然のことながら、分布する肝臓、脾臓、骨髄、心臓、肺などが障害されると血中フェリチン濃度が上昇するため、炎症反応のマーカーとしても使用されている。

腫瘍マーカーとしての臨床的意義の報告は過去において、造血系の腫瘍(白血病、骨髄腫など)で陽性になる確率が高く、肝臓癌、膵臓癌、大腸癌など多くの癌でも高値を示すことが報告されており、臓器特異性は認められない。医療保険の診療報酬点数表上、腫瘍マーカーの範疇ではなく、生化学的検査に入る。一般診療上腫瘍マーカーとしてはほとんど利用されていないと思われるが、癌ドックといった保険外診療の場で、腫瘍マーカーによる癌スクリーニング検査として用いられることがあるようである。

TPA(組織ポリペプチド抗原, tissue polypeptide antigen)

TPA は、各種ヒト悪性腫瘍の細胞膜や細胞質内小胞体に存在する共通抗原として 1957 年に同定された単鎖ポリペプチドで、現在、細胞骨格を形成するサイトケラチン(CK)の type I CK(CK18, CK19)および type II CK(CK8)が約 1:1 でヘテロポリマーを形成したものであることが明らかになっている。悪性腫瘍の増殖活性に相関して癌周囲組織や血中に増加することが知られている。正常組織では、上皮組織に存在し、胃潰瘍、肝炎、肝硬変、胆石症、インフルエンザ、糖尿病、全身性エリテマトーデスなどでの高値が報告されている。ほとんどすべての癌腫で上昇がみられるが、白血病や肉腫に代表される非上皮性腫瘍では上昇がみられることは少ない。

治療効果の判定、あるいは再発・転移のモニタリング、予後推察の指標としても利用できるという報告が多い。また、尿中 TPA 値は、膀胱癌などの尿路上皮癌の診断や治療効果の推測、経過観察に利用されることもある。腫瘍マーカーとして保険収載されているが、癌の早期発見や臓器の特定には不十分で、癌ドックといった保険外診療の

場で、他の腫瘍マーカーと組み合わせて用いられることが多い。

IAP(免疫抑制酸性蛋白, immunosuppressive acidic protein)

IAP は分子量 5 万の糖蛋白であり、主にマクロファージ・顆粒球などで産生されている。癌患者の腹水や血清中に見いだされ、非特異的な腫瘍マーカーとして臨床検査の分野で測定されてきたが、良性疾患での陽性率も高い。IAP は各種担癌状態で著明に上昇し、癌の進行度、治療経過、再発・予後の指標に適しているとの報告や、術前術後の全身状態を知る免疫学的パラメーターとして用いることもできるとの報告が多い。その理由として、IAP がリンパ球の幼若化や、NK 細胞の活性化を抑制し、宿主の免疫機能低下の原因の一つに関与しているとされる。

なお、IAP は、2008 年の診療報酬改定で腫瘍マーカーの項から削除され保険収載されていない。

ポリアミン(polyamine)

アミン(amine)とは、アンモニアの水素原子を炭化水素基で一つ以上置換した化合物の総称で、そのアミノ基が三つ以上結合した直鎖脂肪族炭化水素の総称がポリアミン(polyamine)とされている。ウイルスからヒトまで、あらゆる生体中に含まれ、細胞分裂や蛋白合成などに関与していると考えられている。1970 年代に癌患者において尿中ポリアミン排泄量が増加することが報告されて以来、尿中の腫瘍マーカーとしてポリアミンが注目されてきた。ヒト生体には 20 種以上のポリアミンが含まれており、それらの区別をせずに測定するだけでは、炎症性疾患やさまざまな良性疾患での陽性率も高く、腫瘍マーカーとしての有用性は十分でなかった。

しかし、近年になって、ジアセチルスベルミン、ジアセチルスベルミジンという 2 種類のジアセチルポリアミンが癌患者の尿中に排泄されていることが見いだされ、非特異的腫瘍マーカーとして

表 大腸癌症例における各種腫瘍マーカー陽性率

	陽性率(%)			
	便潜血反応	尿中ジアセチルスペルミン	CEA	CA19-9
Stage I (n=8)	87.5	50.0	0	0
Stage II (n=6)	100	66.7	33.3	16.7
Stage III (n=13)	100	30.8	69.2	23.1
Stage IV (n=9)	88.9	88.9	66.7	55.6
total(%)	91.9	54.1	45.9	24.3

脚光を浴びるようになった。現在のところ保険収載はされておらず、研究用として測定受注や測定キットが販売されている。他の非特異的腫瘍マーカーと異なり、癌特異性は高いようであるが、臓器特異性は低く、癌ドックといった保険外診療の場で、腫瘍マーカーによるスクリーニング検査の一つとして取り入れられている。

まだ、臨床的価値は確定していないが、他の腫瘍マーカーと異なり、早期診断に利用可能性のある腫瘍マーカーとして注目されている。実際、尿中ジアセチルスペルミンの測定が Stage I の早期大腸癌の 5 割において陽性を示すことが明らかになっており(表)、大腸癌スクリーニング法として利用されている便潜血反応と組み合わせることによって、より診断率の高い早期大腸癌のスクリーニングマーカーとなり得ることが示されている³⁾。

おわりに

複数個の腫瘍マーカーを組み合わせる方が、単独の腫瘍マーカーを使用した場合より、その診断

率は高くなることは多くの報告からなされている。非特異的腫瘍マーカーは、癌のスクリーニング検査として利用される場合がほとんどと考えられるが、現行の保険診療上、検査項目数によって算定が異なり、複数のマーカー測定をしても一つひとつの検査点数の合計にはならず減点となる。また、4 項目以上はいくつ測定しても同一点数となるため、実地臨床ではあまり利用されてはいないと思われる。多くの場合は、保険診療外である癌ドックなどでのスクリーニング検査として部位の特定も狙った PET 検査と併用して利用されている。

文 献

- 1) 大津 智, 白尾国昭: 腫瘍マーカー。跡見 裕監, がん診療 update, 日医雑誌 138(特別号 1): S91-S93, 2009
- 2) 北原光男編: VII. 腫瘍マーカー。最新臨床検査の ABC, 日医雑誌 135(特別号 2): S361-S378, 2006
- 3) 中森正二: がんの早期診断および予後診断に役立つ腫瘍マーカー開発に関する研究。平成 19 年度厚生労働省がん研究助成金による研究報告集, 2007, pp538-540

癌と化学療法

VOL.38(2011)

切除不能進行・再発膀胱癌における UFT 先行投与
Gemcitabine 併用化学療法が多施設共同第Ⅱ相臨床試験

大阪大学大学院消化器外科, 臨床外科共同研究会, 膀胱癌治療研究会

中森 正二^{*1} 遠藤和喜雄^{*2} 大里 浩樹^{*3} 柴田 高^{*4} 武田 裕^{*5}
東野 健^{*6} 蓮池 康德^{*7} 榎谷 誠三^{*3} 森本 卓^{*8} 土岐祐一郎^{*9}
森 正樹^{*9} 門田 守人^{*9}

*1 国立病院機構大阪医療センター・外科

*2 済生会千里病院・外科

*3 市立堺病院・外科

*4 市立豊中病院・外科

*5 関西労災病院・外科

*6 NTT 西日本病院・外科

*7 県立西宮病院・外科

*8 八尾市立病院・外科

*9 大阪大学大学院・消化器外科

切除不能進行・再発膵癌における UFT 先行投与 Gemcitabine 併用化学療法が多施設共同第 II 相臨床試験

大阪大学大学院消化器外科, 臨床外科共同研究会, 膵癌治療研究会

中森 正二^{*1} 遠藤和喜雄^{*2} 大里 浩樹^{*3} 柴田 高^{*4} 武田 裕^{*5}
東野 健^{*6} 蓮池 康德^{*7} 榊谷 誠三^{*3} 森本 卓^{*8} 土岐祐一郎^{*9}
森 正樹^{*9} 門田 守人^{*9}

[*Jpn J Cancer Chemother* 38(5): 789-792, May, 2011]

Multicenter Phase II Study of Pre-Administered Uracil/Tegafur (UFT) Plus Gemcitabine for Unresectable/Recurrent Pancreatic Cancer: Shoji Nakamori^{*1}, Wakio Endo^{*2}, Hiroki Ozato^{*3}, Takashi Shibata^{*4}, Yutaka Takeda^{*5}, Ken Tohno^{*6}, Yasunori Hasuike^{*7}, Seizo Masutani^{*3}, Takashi Morimoto^{*8}, Yuichirou Doki^{*9}, Masaki Mori^{*9} and Morito Monden^{*9} (Pancreatic Cancer Study Group, Dept. of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, ^{*1}Dept. of Surgery, Osaka National Hospital, ^{*2}Dept. of Surgery, Saiseikai Senri Hospital, ^{*3}Dept. of Surgery, Sakai Municipal Hospital, ^{*4}Dept. of Surgery, Toyonaka Municipal Hospital, ^{*5}Dept. of Surgery, Kansai Rosai Hospital, ^{*6}Dept. of Surgery, NTT Hospital West, ^{*7}Dept. of Surgery, Nishinomiya Municipal Hospital, ^{*8}Dept. of Surgery, Yao Municipal Hospital, ^{*9}Dept. of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University)

Summary

Our objective was to evaluate the efficacy and toxicity of the pre-administration of UFT (uracil/tegafur: prodrug of 5-FU) and GEM combination therapy for unresectable/recurrent pancreatic cancer in the outpatient setting. UFT (250 mg/m²/day) was orally administered from day 1 through day 6 and from day 8 through 13, and GEM (800 mg/m², div/30 min) was administered on day 7 and 14, with a one-week rest every 3 weeks based on results of the previous phase I study. Thirty-six pts (24 male, 12 female) were enrolled (median age, 63.8 yrs). There were 8 partial responses (25%). Eighteen pts (56%) had stable disease, and 6 pts (19%) had a progression. The median survival time was 7.0 months (range 1.5-66). Grade 3 toxicities were leucopenia (17%), thrombocytopenia (3%), nausea (3%), and liver dysfunctions (3%). There were no Grade 4 toxicities. Pre-administered UFT plus GM is a promising treatment for unresectable/recurrent pancreatic cancer in the outpatient setting. Key words: Pancreatic cancer, UFT, Gemcitabine, Combination therapy, Phase II study (Received Aug. 10, 2010/Accepted Sep. 29, 2010)

要旨 切除不能および再発膵癌に対する UFT 先行投与 gemcitabine (GEM) 併用化学療法の安全性および有効性を検討するため多施設共同第 II 相臨床試験を行った。第 I 相試験にて推奨用量とされた UFT 250 mg/m² (day 1~6, 8~13), GEM 800 mg/m² (day 7, 14), 1 週休薬の 3 週を 1 コースとする投与スケジュールにて施行した。36 例が登録され, grade 4 の有害事象は認めず, 血液毒性として, grade 3 の白血球減少 17% (6/36), 血小板減少 3% (1/36), 非血液毒性として, grade 3 の嘔気・嘔吐 3% (1/36), 肝機能異常 3% (1/36) を認めた。奏効率は 25%, 50% 生存期間は 7.0 か月であった。切除不能進行・再発膵癌に対し, 外来治療としての UFT 先行投与 GEM 併用化学療法の安全性, 有効性が確認された。

*1 国立病院機構大阪医療センター・外科
*2 済生会千里病院・外科
*3 市立堺病院・外科
*4 市立豊中病院・外科
*5 関西労災病院・外科

*6 NTT 西日本病院・外科
*7 県立西宮病院・外科
*8 八尾市立病院・外科
*9 大阪大学大学院・消化器外科

はじめに

膀胱癌はわが国でも増加傾向にあるが、早期発見の困難さから診断時、切除不能の進行癌であることが多い。さらに、切除可能であった場合でも切除後の再発率は高く、切除不能膀胱癌、再発癌に対する全身的治療としての化学療法の確立が望まれる。

一方、切除不能進行膀胱癌に対する化学療法として、現在 gemcitabine (GEM) が第一選択薬として位置付けられている^{1,2)}。しかし、単独投与での平均生存期間はわずか半年あまりであり³⁾、GEM を上回る新規化学療法の確立が望まれる。現在までに GEM を中心とした多剤併用比較試験が実施され、GEM と分子標的薬である erlotinib との併用が唯一統計学的差をもって有意と報告されている⁴⁾。しかし、その差はわずか2週間足らずであり、いまだ GEM 単独治療を明らかに上回る治療は認められていない。

一方、UFT は 5-FU のプロドラッグである tegafur に 5-FU の分解系代謝酵素の阻害剤である uracil を配合した経口抗癌剤であり、膀胱癌に対する臨床第 II 相試験において 20% を超える奏効率が報告されている薬剤である⁵⁾。GEM と UFT の抗腫瘍効果発現機序はそれぞれ異なるが、相互作用も検討され、UFT 先行投与による GEM 治療効果増強が動物実験において報告されている⁶⁾。また、これら薬剤単剤による副作用は軽微であり、外来通院での治療で広く用いられている。

QOL を重視した治療の重要性が高い進行再発膀胱癌において、外来診療で可能な有効な治療方法の確立は重要であり、われわれは UFT 先行投与による GEM との併用による第 I 相臨床試験を行い併用療法の至適用量を決定し⁷⁾、今回その安全性と有用性を評価するため、多施設共同第 II 相臨床試験を行った。

I. 対象および方法

1. 対象

本試験は多施設共同研究として 2003 年 6 月～2004 年 5 月の間に実施された。対象は、① 原発巣が組織診または細胞診で膀胱癌と診断された切除不能・再発膀胱癌症例、② 測定可能病変あるいは評価可能病変を有する症例、③ 前治療の有無は問わないが、原則として前治療より 4 週間以上経過している症例、④ 主要臓器の機能に高度な障害がない症例 (白血球: 4,000～12,000/mm³, 好中球数: 2,000/mm³以上, 血小板数: 100,000/mm³以上, ヘモグロビン: 9.5 g/dL 以上, AST, ALT: 施設内基準上限の 2 倍以下, 血清クレアチニン: 1.5 mg/dL 以下, BUN: 25 mg/dL 以下), ⑤ 3 か月以上の生存が期待される症例、

⑥ PS (Karnofsky) が 50 以上の症例、⑦ 20 歳以上 80 歳未満の症例、⑧ 本治療について同意の得られた症例、⑨ 経口摂取が可能な症例とした。

なお、除外基準として、① 明らかな肺線維症、間質性肺炎を有する症例、② 重篤感染症を合併する症例、③ コントロール困難な心不全、狭心症、不整脈および発症後 6 か月以内の心筋梗塞を有する症例、④ コントロール困難な糖尿病を有する症例、⑤ 活動性の重複癌を有する症例、⑥ 妊婦、授乳中および妊娠の可能性または意思のある症例、⑦ 重篤な薬物アレルギーを有する症例、⑧ 消化管潰瘍または出血を有する症例、⑨ 重篤な合併症を有する症例、⑩ その他、主治医が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した症例とした。

症例数の設定は、本併用療法の期待奏効率を 20% とし、閾値奏効率 5%, α エラー = 0.05, β エラー = 0.2 とした場合、必要症例数は 33 例と設定した。また、除外・脱落を考慮し、目標症例数を 35 例とした。また、安全性については「NCI-Common Toxicity Criteria Version 2.0, April 30, 1999 日本語訳 JCOG 版-第 2 版」⁸⁾ に従い評価し、抗腫瘍効果の判定は固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン)⁹⁾ に従い評価した。

2. 投与方法

第 I 相試験⁵⁾において決定された UFT 250 mg/m², GEM 800 mg/m²の投与量に基づき、UFT は第 1～6 日、8～13 日に経口投与し、GEM はバイアルを生理食塩水に溶解し、30 分かけて第 7, 14 日に点滴静注した。3 週目は GEM, UFT とともに休業し、これを 1 コース (3 週間) とし (Fig. 1), 可能な限り継続投与を行った。

II. 結果

1. 対象の背景

本試験には 2003 年 6 月～2004 年 5 月までに 36 例が登録され、全例適格であった。男性 24 例、女性 12 例で、年齢の中央値は 64 歳であった。24 例は切除不能例であり、12 例は切除後再発例であった。手術以外の前治療がなかった症例は 31 例、前治療があった症例は 5 例あり、その内訳は切除不能例 24 例中 4 例に放射線化学療法が

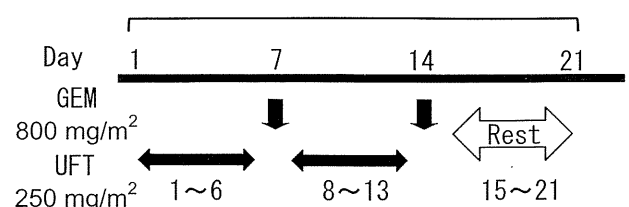


Fig. 1 Schedule of pre-administrated UFT plus gemcitabine