

が標準手術である開腹群に比べて合併症が多いのにもかかわらず、生存率においてむしろ悪い傾向を示したため、試験が中止された。その後の追跡調査においても、開腹群の5年生存率52.3%に対して左開胸群は37.9%と悪く(図2b)、食道浸潤胃癌に対して左開胸アプローチによる下縦隔リンパ節郭清の臨床的意義は否定された⁷⁾。

わが国で進行中の重要な RCT

このように、わが国において開発されてきた拡大手術の臨床的意義が2つのRCTにおいて否定される結果となった。このほかにも、胃癌外科領域において標準手術と拡大手術を比較する重要なRCTが2つ進行中である。

1つ目は、胃上部の進行胃癌手術において脾臓を合併切除することの意義を調べたRCT(JCOG0110)である。胃上部の進行胃癌ではリンパ節転移がしばしば脾動脈周囲および脾門部に及ぶことから、これを郭清する目的で、胃全摘に加えて脾を合併切除する術式が古くから行われてきた。一方で、脾門リンパ節に転移がある症例では他部位のリンパ節にも広範に転移があることが多いため、これを郭清しても生存への寄与は小さく、さらに脾臓を合併切除することによって合併症や後遺症が明らかに増加するといった否定的な意見も多い。そこで、脾臓を切除するか否かのRCTが2002年から2009年にかけて実施され、計505例の胃癌患者が登録されて現在、追跡中である。もし、この試験で生存率における脾温存群の非劣性が証明されれば、今後は胃上部の進行胃癌に対して脾臓を温存することが新たな標準治療となるものと思われる。

2つ目のRCTは、漿膜下層に深に浸潤した胃癌の胃切除術に際して、網嚢腔表面を覆う腹膜を合併切除するという「網嚢切除」の意義を調べたRCT(JCOG1001)である。漿膜に達した胃癌細胞はまず網嚢腔内に散布され、網嚢腔の腹膜表面に微小転移や微小浸潤をきたすと考えられていることから、網嚢腔表面を覆う腹膜を広範囲に切除することによって腹膜再発の予防を狙った術式が1980-1990年代にはわが国で広く行われていた。しかし、網嚢切除は煩雑かつ高度の技術を要するため術後の合併症が増加することが懸念され、さらに、これまでに網嚢切除の有用性に関する臨床試験のエビデンスがないこともあり、最近では網嚢切除を併施する施設は減少の一途をたどり、現在ではむしろ

少数派となっている。そうしたなか、網嚢切除の生存率改善効果を示唆する小規模なRCTの中間解析結果が発表され^{8,9)}、廃れつつあったわが国の伝統技術である網嚢切除が再び注目を浴びてきている。この網嚢切除の意義を検証するため、JCOGにおいて2010年よりRCTが開始され、1,000例の患者が登録される予定である。

縮小手術・低侵襲手術の普及

胃癌に限らず、癌はある程度以上進行すると全身に広がり、いくら大きな手術をしても手術の領域外に再発することも多い。もし手術成績が同じなのであれば、より体の負担の少ない手術のほうが望ましいといえる。また、わが国の胃癌の約半数は早期胃癌であり、Stage Iの胃癌であれば90%以上の人手術によって治癒する時代である。つまり、今や癌は不治の病ではなくなったため、術後の後遺症軽減を目的とした幽門保存胃切除や噴門側胃切除といった縮小手術が考案され、実施されることが増えてきた。

さらに、低侵襲手術として近年急速に普及しているのが腹腔鏡下手術である。腹腔鏡下手術は導入当初は胆石症などの良性疾患で実施されることが主であったが、手術機器や手術手技の進歩とともに、現在では様々な癌の手術に利用されるようになってきた。欧米では大腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡下手術を比較するRCTが行われ、両者の間の生存期間に差はないと報告されている¹⁰⁾。早期大腸癌に対しては、日本においても腹腔鏡下手術が標準手術とみなされるようになってきた。胃癌は大腸癌に比べると手術手技の難易度が高いため、腹腔鏡下手術の普及は遅れていたものの、近年では胃癌に対する腹腔鏡下胃切除の実施数は急速に増加している。現在、早期胃癌に対する開腹手術と腹腔鏡下手術を比較するRCT(JCOG0912)が進行中であり、この試験において生存率における腹腔鏡下手術群の非劣性が証明されれば、腹腔鏡下手術は開腹手術と並んで早期胃癌に対する標準手術になるものと思われる。

手術に関する臨床試験の推進

わが国で実施されている臨床試験の数自体は増加の一途をたどっているが、その質は様々である。生物統計学や臨床試験方法論の専門家が関与したRCTはま

だ少ないのが現状であり、単施設で行われた研究では割り付け法やデータの質への信頼度が低く外挿性への疑問も残るために推奨できない。また、現在までに行われてきたRCTの多くは薬物療法に関するものであり、外科手術に関するものはきわめて少ない。この原因として、外科手術における治療成績は、手術の技量や経験といった医師要因、施設の方針や術後管理体制といった施設要因、併存症や肥満度といった患者要因などの因子が複雑に絡み合っていることが挙げられる。また、RCTで比較する2つの手術手技をどこまで細かく定義し、どう手技上の規定を設けるか、個人的な経験や好みの影響をどう回避するかなども非常に難しい点である。さらに、外科手術に関するRCTは薬物療法のRCTと異なって盲検化が困難であるため、バイアスをできるだけ排除するような工夫がより一層必要となり、外科手術に関するRCTの普及が遅れた要因となっている。

そうしたなかで、胃癌の治療開発においては、欧米と比べて罹患率が圧倒的に高いわが国が世界をリードしてきたという歴史が現在も続いている。特に、外科手術における近年のエビデンス確立の中核をなしてきたのがJCOGである。JCOGの行ってきた質の高い臨床試験を参考にし、薬物療法だけでなく外科手術に関するエビデンスが今後もわが国から数多く創出されることを期待したい。

文献

- 1) 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 : 1522-1523, 1999
- 2) Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al : Extended lymph-node dissection for gastric cancer. N Engl J Med 340 : 908-914, 1999
- 3) 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
- 4) 日本胃癌学会(編) : 胃癌取扱い規約. 第12版. 金原出版, 1997
- 5) Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al : Nodal dissection for patients with gastric cancer : a randomised controlled trial. Lancet Oncol 7 : 309-315, 2006
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Imamura H, Kurokawa Y, Kawada J, et al : Influence of bursectomy on operative morbidity and mortality after radical gastrectomy for gastric cancer : Results of a randomized controlled trial. World J Surg 35 : 625-630, 2011
- 9) Kurokawa Y, Fujiwara Y, Takiguchi S, et al : Randomized controlled trial of omental bursectomy for resectable cT2-3 gastric cancer (abstract). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology (gastrointestinal cancers symposium) 2011 (abstract 72)
- 10) Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group : A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med 350 : 2050-2059, 2004

KUROKAWA Yukinori, et al

大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2-E2

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

臨床の詩学

春日武彦

●四六変型 頁336 2011年
定価1,890円(本体1,800円+税5%)
[ISBN978-4-260-01334-5]

患者が何気なく洩らした言葉、医療者が捨て鉢につぶやいた言葉が、行き詰まった事態をごろりと動かすことがある。現場で働く者なら誰でも知っているそんな《臨床の奇跡》を、手練れの精神科医が折りを込めて書き留める。医療者を深いところで励ます、意外で、突飛で、切実な言葉のコレクション。

胃癌における術後補助化学療法の現状と今後の展望

堀 高明 小澤 りえ 花山 寛之 山下 英孝 海邊 展明
松本 友寛 大嶋 勉 竹村 雅至 菊池正二郎 笹子三津留*

[*Jpn J Cancer Chemother* 38(9): 1390-1395, September, 2011]

Present State and Prospects of Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer: Takaaki Hori, Rie Ozawa, Hiroyuki Hanayama, Hidetaka Yamashita, Noriaki Kaibe, Tomohiro Matsumoto, Tsutomu Oshima, Masashi Takemura, Shojiro Kikuchi and Mitsuru Sasako (*Upper GI Surgery Division, Dept. of Surgery, Hyogo College of Medicine*)

Summary

In Japan, a one-year administration of S-1 is the standard adjuvant treatment for stage II/III gastric cancer after curative gastrectomy with a D2 lymph-node dissection. The treatment is recommended in the Japanese Guidelines for Treatment of Gastric Cancer (3rd Edition). Using data from results of a 5-year follow-up of the ACTS-GC trial, it was confirmed that using S-1 significantly improves the 5-year overall survival over surgery alone. However, the recurrence rate of stage III gastric cancer is still too high. More powerful treatment using multiple drugs is needed for this disease. This paper presents a new perspective for the development of post-operative adjuvant chemotherapy in the future, based on clinical trials recently reported. Key words: Gastric cancer, Post-operative adjuvant chemotherapy, S-1, Corresponding author: Takaaki Hori, Upper GI Surgery Division, Department of Surgery, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan

要旨 わが国における stage II/III 治癒切除胃癌症例に対する術後補助化学療法には、S-1 単剤の1年間服用が標準治療であることが胃癌治療ガイドライン第3版で推奨された。その根拠となった大規模臨床試験 ACTS-GC で、その後5年の経過観察においても同様に生存率の向上が確認された。しかし stage III の再発率は依然高く、S-1 単剤を凌駕する治療戦略が必要とされる。分子標的治療薬や S-1+ α 療法による近年の臨床試験の報告を基に、胃癌術後補助化学療法の展望について概説する。

はじめに

わが国における胃癌の年齢調整死亡率の年次推移は減少傾向にあるが、死亡数は横ばいで、発生数では男性で増加傾向にあるのが現状である。欧米に比べ質の高い所属リンパ節郭清を含む胃切除術が日本における胃癌治療の中心ではあるが、進行胃癌においては治癒切除された症例であっても、術後再発は少なくない。それゆえ補助化学療法を上乗せすることで再発を予防し生存率を向上させようと、長年にわたり種々の臨床試験が行われてきた。手術単独群を対照とした第III相無作為比較試験である ACTS-GC (Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer)¹⁾の結果が2007年に公表され、S-1

の術後1年間内服が stage II/III における胃癌術後補助化学療法の標準治療として確立された。本稿では ACTS-GC の up date として5年追跡調査結果を紹介し、また今後の術後補助化学療法の展望について、SPIRITS 試験²⁾・S-1/CDDP 療法の忍容性試験³⁾・START 試験⁴⁾・ToGA 試験⁵⁾などの結果を踏まえて概説する。

I. ACTS-GC の5年経過観察期間のアップデートの報告

ACTS-GC (Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, Oral Fluoropyrimidine) は、胃癌に対して全例 D2 リンパ節郭清により治癒切除術が施行された stage II, IIIA, IIIB の症例を対象に行われた経口フッ

* 兵庫医科大学・上部消化管外科

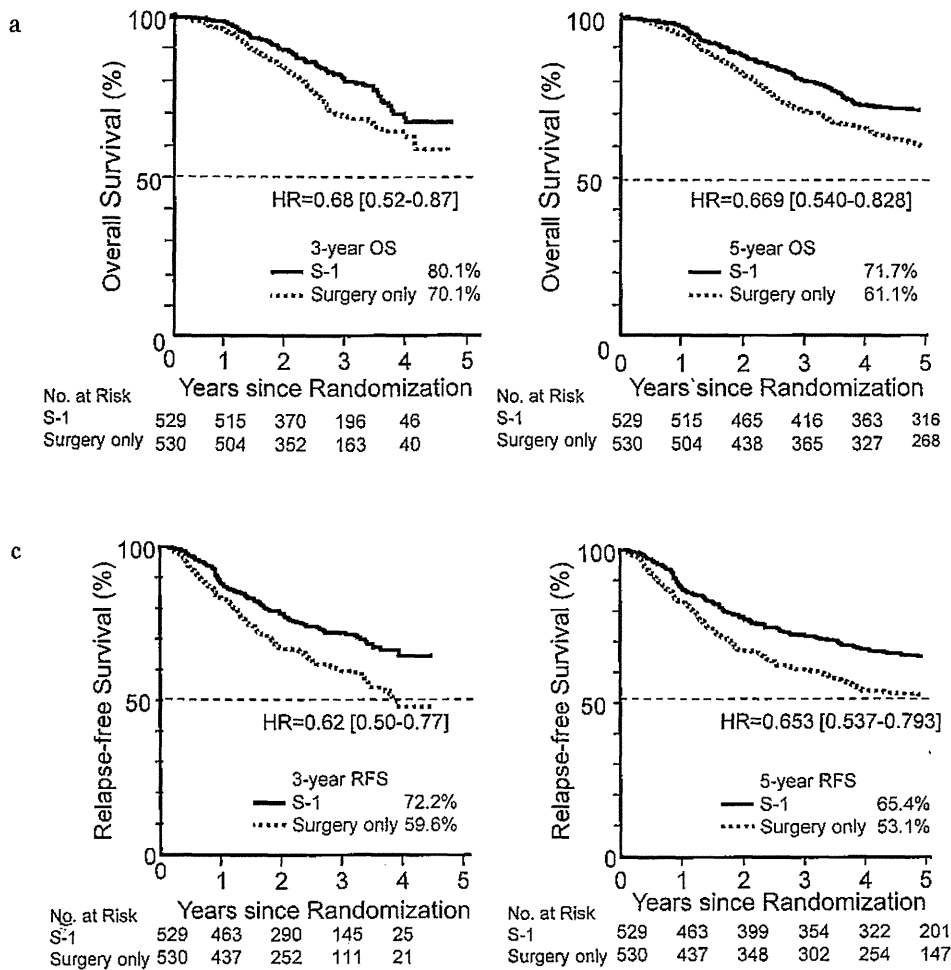


Fig. 1 Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival and Relapse-free Survival of Three Years and Five Years After Randomization. Panel a and c are modified from Sakuramoto S, *et al: N Engl J Med* 357:1810-1820, 2007. Panel b and d are five-year overall survival and relapse-free survival curve from Sasako M, *et al: 35th ESMO2010*.

化ピリミジン系薬剤である S-1 (ティーエスワン®) 単剤による術後化学療法群と経過観察のみの手術単独群とのランダム化第Ⅲ相比較試験である。2001~2004年までに全国 109 施設から対照群 (手術単独群) 530 例, 試験群 (術後 S-1 投与群) 529 例の合計 1,059 例が登録された。効果・安全性評価委員会は第 1 回目の中間解析により S-1 による術後補助化学療法の有効性が確認されたとして, 試験の中止と早期公表を勧告した。その時点での結果では 3 年全生存率は S-1 群 80.1%, 手術単独群 70.1%であった。また, 3 年無再発生存率においても S-1 群 72.2%, 手術単独群 59.6%と S-1 による有効性が示された。この試験結果は当初の目的の臨床仮説が証明されたので公表されたが, ACTS-GC の primary endpoint として設定されていた 5 年生存率をみる目的で, 最終症例登録後から 5 年経過した時点での予後調査データを基に解析が実施された。その結果は以下のとおりである。2010 年 4 月の時点での解析における登録後の 5 年生存率は, S-1 投与群 72.6%, 手術単独群 61.4% (HR

0.6, 95% CI: 0.52~0.81) であった (Fig.1)。

サブグループ解析で再発・転移形式で, なかでもリンパ節再発および腹膜播種に関し, S-1 投与群で各々 30 例 (5.7%), 77 例 (14.6%) で, 手術単独群で各々 54 例 (10.2%), 100 例 (18.9%) であり, 中間報告と同様に 5 年経過観察後のデータにおいてもリンパ節再発と腹膜播種は S-1 投与群で低い傾向がみられた。

Stage (胃癌取扱い規約第 13 版) 別の 5 年生存率は, stage II では S-1 投与群 84.2%, 手術単独群 71.3%で, 無再発生存率は S-1 投与群 79.2%, 手術単独群 64.4%であった (Fig.2)。Stage IIIA の 5 年生存率は各群 67.1%, 57.3%で, 無再発生存率は, 各群 61.4%, 50.0%であった (Fig.3a, b)。Stage IIIB の 5 年生存率は各々 50.2%, 44.1%で, 無再発生存率は各々 37.6%, 34.4%であった (Fig.3c, d)。Stage IIIA, IIIB の結果は stage II と比較して再発率が高く, 特に stage IIIB における S-1 単剤の術後補助化学療法における効果は十分とはいえない。S-1 の予定された計画投与量が 70%以上であれ

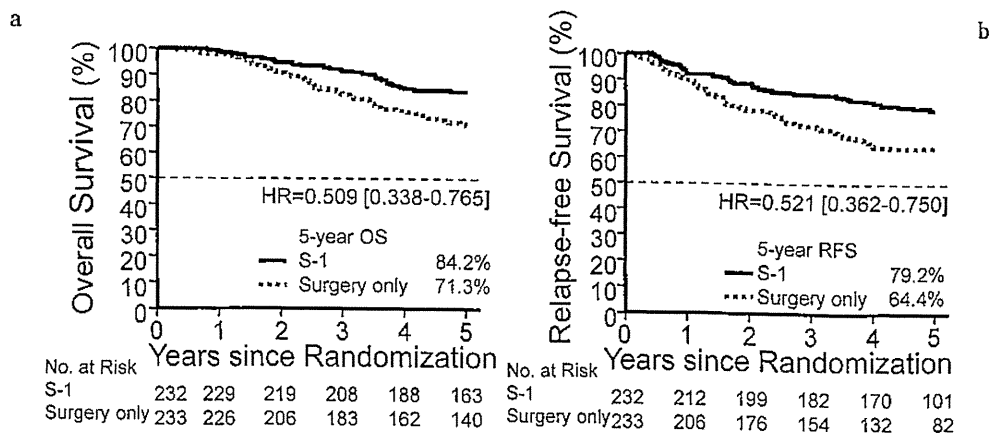


Fig. 2 Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival and Relapse-free Survival of Cancer Stage II According to the Japanese Classification.

Panel a and b shows OS and RFS of stage II each (Sasako M, *et al.*: 35th ESMO2010)

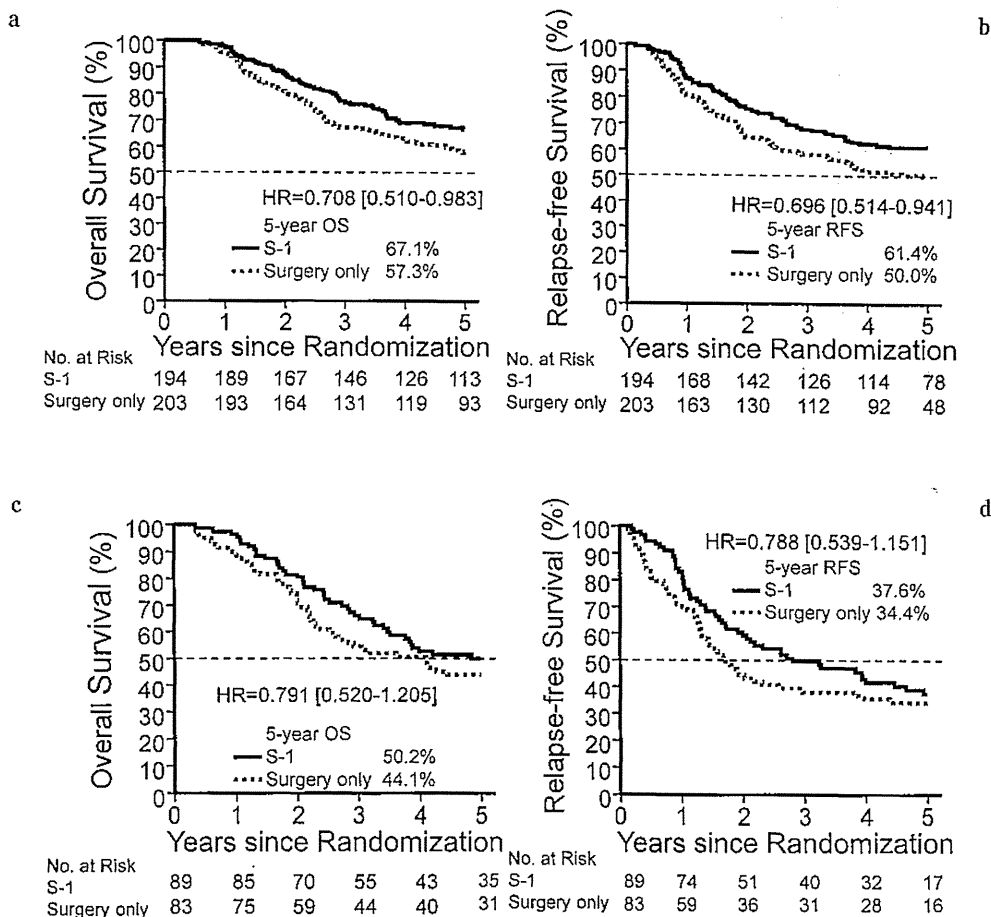


Fig. 3 Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival and Relapse-free Survival of Cancer Stage IIIA and Stage IIIB According to the Japanese Classification.

Panel a and b shows OS and RFS of Stage IIIA. Panel c and d shows OS and RFS of Stage IIIB each (Sasako M, *et al.*: 35th ESMO2010)

ば、減量したケースでも1年間投与されると生存率に差はなかった。したがって、非手術例と比較して術後の服薬では血液毒性ならびに非血液毒性とも出現しやすいので、臨床所見・血液などの検査所見に応じて薬剤投与量を減量するか、投与スケジュールを2週間服用1週間休薬に変更するなどの対応を適宜行い、服薬を継続する工夫が生存率向上に重要と思われる。しかし、これらのデー

タは前向きと比較試験結果ではなく、術後の補助化学療法の投与期間は他の癌腫では6か月が多いなか、胃癌で1年の投与が本当に必要かどうかは比較試験で評価する以外結論はだせない。

II. 補助化学療法の今後の展望

1. stage II

Stage IIでは手術単独例での再発率は低く、高毒性・高効果の治療は不向きである。したがってより低毒性の、あるいはより短期の化学療法の開発が望まれる(現在S-1内服6か月対1年間の非劣性試験が計画中である)。

2. stage III

Stage IIIに関しては、上述のACTS-GCの結果が示すように、S-1を術後1年間服用しても単独では、術後5年の時点でstage IIIAの40%、stage IIIBの60%が再発か死亡に至るため、進行・再発胃癌でS-1単剤治療を凌駕するレジメンを補助化学療法(S-1+ α)として使用することが考えられる。いくつかの候補において進行再発胃癌におけるS-1単剤との比較試験が完了し、次の術後補助化学療法の選択肢は絞られつつある。

1) SPIRITS 試験

SPIRITS試験は、対象を進行・再発胃癌においたS-1+cisplatin (CDDP)併用療法のS-1単剤投与に対する優位性を示した第III相ランダム化比較試験である。その結果はprimary endpointである全生存期間の中央値がS-1+CDDP併用療法群13か月、S-1単剤投与群11か月(HR 0.77, 95% CI: 0.61~0.98, $p=0.0366$)であり、2か月の全生存期間の延長が認められた。secondary endpointである無増悪生存期間の中央値は、S-1+CDDP併用療法群6.0か月、S-1単剤投与群4.0か月(HR 0.57, 95% CI: 0.44~0.73, $p<0.0001$)で、無増悪生存期間においても2か月の延長が示された。奏効率はS-1単剤群31%、併用群54%であった。

このSPIRITS試験とS-1の5-FUに対する非劣性が証明されたJCOG9912試験⁶⁾の結果を基に、進行・再発胃癌における標準治療はS-1+CDDP併用療法であることが、胃癌治療ガイドライン第3版で推奨され明文化された。

2) S-1+CDDP療法の忍容性試験

Japan Clinical Oncology Group (JCOG)のなかの数施設で行われた術後補助化学療法としてのS-1+CDDP療法の忍容性試験が報告された。この試験の対象はリンパ節D2郭清を伴う治癒切除されたstage IIIA/IIIB胃癌症例で、ECOG performance status 0~1で経口摂取が十分可能な術前治療のない患者で、primary endpointはS-1+CDDPの3コース完遂率である。当初originalのプロトコールは、S-1 (80 mg/m²/day, day 1~21)+CDDP (60 mg/m², day 8)、2週休薬を1コースとし、3コースの後に術後1年までS-1のみ4週投与2週休薬で服用を継続するものであった。S-1+CDDPの1コース目の

完遂率が71%と不良であるため、プロトコールを一部改訂し、1コース目をS-1単剤とし、2, 3, 4コース目にCDDP併用のスケジュールとした。CDDP投与規準については、day 8の好中球減少によりCDDPを投与できない症例が16%に認められたので好中球数 $<1,500/\text{mm}^3$ から $<1,200/\text{mm}^3$ に緩和した。また食欲不振に対して、grade 3以上の発現割合はSPIRITS試験と同様ではあるが、胃切除術後の患者にはダメージが大きい印象を受けることから、制吐剤の予防投与としてデキサメサゾン20 mgをday 1に、16 mgをday 2, 3に投与することを推奨した。これによって、プロトコールの改訂前後で血液毒性の出現頻度に特に差はなかったものの、非血液毒性に関してはgrade 3/4の食欲不振が7例(28%)から3例(8%)へ減少した。S-1+CDDP療法3コースの完遂率は、57% (12/21例) (95% CI 34~78%)から81% (30/37例) (95% CI: 65~92%, $p<0.001$)へ有意差をもって改善した。relative dose intensityは、S-1の改訂前後で各々0.67, 0.78, CDDPの改訂前後で各々0.65, 0.81であった。以上より、stage IIIの術後補助化学療法は1コース目にS-1単剤投与、2~4コース目にCDDPを併用する改訂プロトコールが忍容性のあるレジメン候補としてあげられる。また、同じプラチナ製剤でもCDDPに比べ腎機能障害が少なくhydrationを必要としないoxaliplatinが使用できれば、外来通院加療が可能となる新たな選択肢が増えると考えられる。現在施行中のS-1+oxaliplatinのS-1+CDDPに対する非劣勢試験の結果が待たれる。

3) START 試験

JACCRO (日本がん臨床試験推進機構)と韓国の数施設が共同で進行・再発胃癌に対して行った国際共同試験である。この試験では進行・再発胃癌に対して、S-1をコントロールとして、S-1+docetaxel (DOC)の優越性が検証された。外来治療が容易であることから高い期待が寄せられていたが、期待に反してprimary endpointである全生存率では有意差が示されなかった。S-1+DOC群のMST 390日、S-1群のMST 334日(HR 0.88, 95% CI: 0.735~1.044, logrank test $p=0.1416$)。しかし、この試験では評価病変の有無を前層別因子としており、評価病変のない群における全生存率は有意差(HR 0.674, 95% CI: 0.465~0.977, logrank test $p=0.0389$)を示した。しかし、この解析もあくまでサブグループ解析にすぎず、これをもって有意差があったとはいえない。毒性プロファイルにおいてもS-1+CDDPをはるかに凌駕するというわけではなく、術後補助化学療法として外来で行えるという利点から結果が目されていたが、積極的にStage IIIを対象とした補助化学療法の次の候補

としてあげるべきかどうかは疑問が残る。この試験がS-1+DOCの優位性を示すことを見越して、術後補助化学療法としての忍容性を検討する第Ⅱ相試験がすでに二つ終了している。どちらの試験でも比較的マイルドな毒性で実施可能性が高いと結論付けているが、有効性に疑問が残る現在、有力な候補から一步退いた感は拭えない。

4) GC0301/TOP-002 試験⁷⁾

S-1単剤に対するS-1+CPT-11の併用療法の有用性を示す第Ⅲ相試験として実施された。S-1+CPT-11群のMST 12.8か月、S-1群のMST 10.5か月(HR 0.856, $p=0.233$)であり、結局この試験ではこの併用療法の有用性は示されず、術後補助化学療法としてS-1単剤を凌駕する併用療法の候補として考えることはできない。

Ⅲ. ToGA 試験のもたらしたもの

近年、分子標的治療薬の開発が盛んに行われ、進行・再発がんの標準治療として重要な役割を担っている。進行胃癌においては欧米・アジア国際参加によるランダム化非盲検の大規模臨床第Ⅲ相試験、ToGA試験で分子標的薬trastuzumabの上乗せ効果が証明された。Trastuzumabは、腫瘍の増殖・アポトーシス・転移・分化などに関連する受容体の一種として知られるヒト上皮成長因子受容体2(HER2)のモノクローナル抗体であり、HER2陽性乳癌に対する標準治療として幅広く用いられている。HER2は胃癌の6~35%で過剰発現していることが報告されている。

対象は切除不能進行・再発胃癌および食道胃接合部癌のうち、腫瘍がHER2陽性(中央診断による免疫染色法・FISH法)症例であった。対照群は、capecitabine(1,000 mg/m²を2回/day, day 1~14)+CDDP(80 mg/m²をday 1)あるいは5-FU(800 mg/m²/dayをday 1~5)+CDDP(上記と同様)を3週毎、6コースの化学療法を行う群(290例)とし、これらの化学療法にtrastuzumab(初回8 mg/kg, 2回目以降6 mg/kgを3週毎)を組み合わせる群を試験群(294例)とした。primary endpointは全生存期間(OS), secondary endpointは無増悪生存期間(PFS), 増悪までの期間(TTP), 奏効率(RR), grade 3, 4の有害事象とされた。

その結果、OSの中央値は試験群13.8か月、対照群11.1か月(HR 0.74, 95% CI: 0.6~0.91, $p=0.0046$)であり、約3か月のOSの延長が認められた。

主な有害事象は、嘔気、嘔吐、好中球減少症であったが、いずれの有害事象でも両群間に有意な差は認められなかった。

以上より分子標的薬であるtrastuzumabをフッ化ピリミジン系抗癌剤+プラチナ製剤に組み合わせる治療

は、HER2陽性の進行・再発胃癌および食道胃接合部癌に対して、推奨できる治療の一つと位置付けられ、ToGA試験の結果によりtrastuzumabの胃癌の一般治療における承認が本年(2011年)3月に認められた。こうなると、stageⅢにおける術後補助化学療法にもtrastuzumabを使用することを検討すべきであるが、現時点ではS-1+CDDPにtrastuzumabを上乗せした時の安全性に関する情報は極めて限られており、進行再発胃癌における安全性に関する第Ⅱ相試験は今後必須と思われる。このように胃癌をひとまとめにして薬剤の有効性を評価してきた時代は終わりを告げ、biomarkerであるHER2過剰発現の有無により症例をサブグループに分け治療方法を選択する個別化の時代に突入することとなった。HER2陽性胃癌では術後補助療法としてS-1単剤に対してのtrastuzumabの上乗せ効果をみる第Ⅲ相試験がいずれ実施されることと思われる。

Ⅳ. その他の進行中の試験

1. SAMIT 試験⁸⁾

わが国で1,400例以上の患者を登録して行われたこの試験では、漿膜浸潤胃癌を対象にした2×2のfactorial designによるランダム化比較試験で経口フッ化ピリミジン系薬剤の比較と経口剤開始前に3か月間行われるpaclitaxelの投与の有無の比較が行われた。経口剤では低用量のUFT連日投与がS-1に比較して非劣性であることが検証されている。一方、術後早期の経口剤投与は時に経口摂取の著しい低下を招き、治療の継続が困難となることが知られている。SAMIT試験は、術後早期には消化管毒性の軽微なpaclitaxelの注射治療のみを先行し、4か月目から経口剤にシフトする治療群が、術後初期から経口剤による治療を開始する群に対して優越性を示せるか否かをみる試験である。結果がでるのはあと2年後となっている。S-1がUFTより優位で、paclitaxel/S-1逐次投与療法がS-1単剤より優位と結果がでた場合は、同時投与と逐次投与の検討も考えられる。

2. CLASSIC 試験⁹⁾

韓国、中国、台湾の共同研究として行われた手術単独に対するcapecitabine+oxaliplatinの優越性を検証する試験である。間もなくASCO 2011でこの結果は発表されるといわれている。しかし、このレジメンを受け入れるには日本人における安全性と有効性情報が必要で、少なくとも第Ⅱ相試験は必須と考えられる。さらに、外来治療で行えることが予想されるoxaliplatinが進行再発胃癌でCDDPに対する非劣性を証明すれば、S-1+oxaliplatin(SOX)がS-1+CDDPに取って代わり、外来治療可能な術後補助化学療法の有力な候補となる。これに

についても、SOXの補助療法としての安全性試験は必須である。

おわりに

治癒切除可能な胃癌 (stage II/III) に対する術後補助化学療法は S-1 単剤が標準治療となったが、再発の high risk group である stage III に対する治療法の検討はまだ始まったばかりである。分子標的治療薬の出現で新たな展開が期待されるなか、多施設参加による質の高い比較臨床試験の積み重ねが今後も必要であることはいままでもないが、術後という状況下でさらに S-1+ α 療法を行いコンプライアンスを維持していくことはハードルが高く、ある程度限界があることから、術前化学療法や放射線療法などの集学的治療を含めた戦略の検討も併せて必要である。

文 献

- 1) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, *et al*: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357: 1810-1820, 2007.
- 2) 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* 9: 215-221, 2008.
- 3) Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, *et al*: Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 67 (6): 1423-1428, 2011.
- 4) Kim YH, Koizumi W, Lee KH, *et al*: Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1+docetaxel (DOC) in the treatment for advanced gastric cancer (AGC): The START trial. *J Clin Oncol* 29: suppl 4; abstr 7, 2011.
- 5) Bang YJ, Cutsem EV, Feyereislova A, *et al*: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 376: 687-697, 2010.
- 6) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, *et al*: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol* 10(11): 1063-1069, 2009.
- 7) Narahara H, Iishi H, Imamura H, *et al*: Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* 14(1): 72-80, 2011.
- 8) UMIN-CTR 臨床試験登録情報の閲覧 C000000082 漿膜浸潤陽性胃癌症例を対象とした術後補助化学療法の Factorial Design によるランダム化比較試験; フッ化ピリミジン単独療法と paclitaxel→フッ化ピリミジン逐次併用療法の比較および Tegafur, Uracil (UFT) と TS-1 の比較: the Stomach Cancer Adjuvant Multi-institutional Trial Group (SAMIT) 試験
<http://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000000076&language=J>
- 9) ClinicalTrials.gov: A service of the U. S. National Institutes of Health. Capecitabine and Oxaliplatin Adjuvant Study in Stomach Cancer (CLASSIC)
<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=capecitabine+and+oxaliplatin+adjuvant+study+in+stomach+cancer>



議題

CLASSIC試験結果とその解釈*

菊池正二郎** 笹子三津留**

Key Words : CLASSIC trial, adjuvant chemotherapy, capecitabine, oxaliplatin, gastric cancer

はじめに

胃がんは浸潤傾向が強く、局所リンパ節転移を生じやすいがんで、手術を含む局所治療の成功が治癒には欠かせない。わが国ではcT1cN(+), cT2-T4b胃がんに対してはD2リンパ節郭清を伴う胃切除が標準治療とされている¹⁾²⁾。したがって、切除可能胃がんに対しては適切な胃切除術を前提にして、術前および術後補助化学療法が試みられてきた。一方、米国ではリンパ節郭清を伴わない胃切除が主流であり、胃がんに対する補助治療としてはINT0116試験の結果を基に化学療法+放射線治療が標準治療とされている³⁾。現在わが国では、Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer (ACTS-GC)においてS-1単剤による術後補助化学療法がpStage II, III胃がんに対して全生存曲線・無再発生存曲線とも統計学的に有意な改善を認めたことから、手術後1年間S-1(ティーエスワン®)80mg/m², d 1~28, q6wを内服することが標準治療法として確立している⁴⁾。本稿で取り上げるCLASSIC試験は、2011年6月、American Society of Clinical Oncology (ASCO)で結果報告されたcapecitabine (ゼロータ®)とoxaliplatin(エルプラット®)の術後補助化学療法である(Bang Y, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer : results of the phase III CLASSIC trial. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 780s)。CLASSIC試験は手術単独群に比べて化

群で統計学的に有意な3年無再発生存率の改善が示された。本稿では、現在わが国で標準治療として行われているS-1術後補助化学療法と比較しつつ、CLASSIC試験の結果・問題点・その解釈と将来への展望について述べていく。

CLASSIC試験のデザインとエンドポイント(評価項目)

多国籍・多施設共同無作為化比較第III相試験として、American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer (AJCC/UICC) Stage II/III胃がん根治切除例(D2郭清必須)をXELOX群、無治療経過観察群に無作為割り付けした。

層別化因子：Stage, 国(韓国, 台湾, 中国), 年齢, 性別, N因子。

主要評価項目：3年disease-free survival (DFS) [3年DFS 56.2%→65% [ハザード比(HR)=0.75], 両側 $\alpha=0.05$, 検出力80%, 必要イベント数：各群385イベント, 必要症例数：各群512例]。

副次評価項目：overall survival (OS), 安全性。

治療：手術(両群共通)はD2郭清を伴う根治的胃切除。補助化学療法はcapecitabine 1,000mg/m², 1日2回内服, day 1~14, oxaliplatin (L-OHP) 130mg/m², day 1, 3週ごと(XELOX療法)を6か月(8コース)。

経過観察：DFSをプライマリーエンドポイントにしていたため、両群において通院間隔(3週に1回)

* Foresight of adjuvant therapy for gastric cancer, follow-on CLASSIC trial.

** Shojiro KIKUCHI, M.D., Ph.D. & Mitsuru SASAKO, M.D., Ph.D.: 兵庫医科大学上部消化管外科[〒663-8501 西宮市武庫川町1-1]; Division of Upper GI, Department of Surgery, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya 663-8501, JAPAN

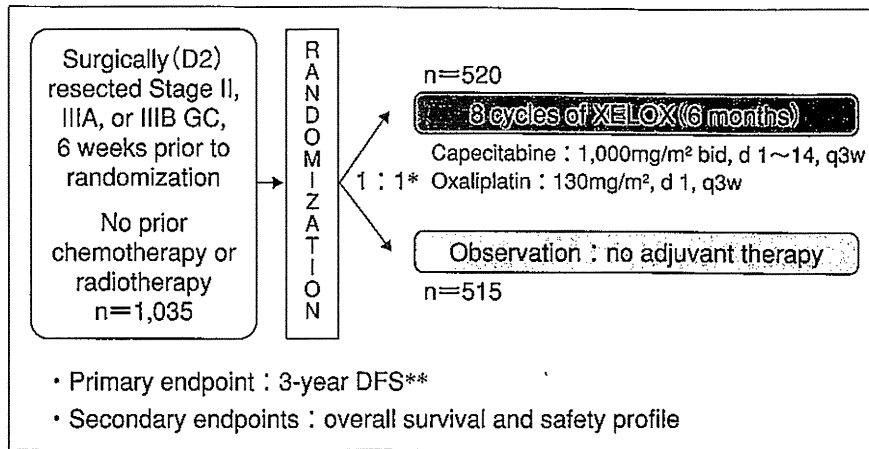


図 1 CLASSIC study design

* Stratified by stage and country with age, sex, and nodal status as covariates.

** GASTRIC project : 3-year DFS and 5-year overall survival are strongly associated.
(Burzykowski T, et al. ASCO 2009より引用改変)

表 1 Baseline characteristics of patients

	XELOX n=520	Observation only n=515
AJCC/UICC stage, n (%)		
IB	1 (<1)	0 (0)
II	253 (49)	261 (51)
IIIA	193 (37)	184 (36)
IIIB	73 (14)	69 (13)
IV	0 (0)	1 (<1)
Tumor location, n (%)		
Antrum (lower 1/3)	237 (46)	234 (45)
Body (middle 1/3)	166 (32)	172 (33)
Lymph nodes examined, median (range)	43 (10~127)	42 (9~101)
Nodal status, n (%)		
N0	47 (9)	56 (11)
N1/2	473 (91)	459 (89)

と画像検査間隔(6か月に1回)は統一されていた。

対象と症例背景

XELOX群に520例, 無治療経過観察群に515例が割り付けられた(図1)。各群の患者背景は年齢中央値: 56歳, 57歳, 男性: 72%, 70%, Karnofsky performance status (PS) 中央値: 90, 90, Stage IB/II/IIIA/IIIB/IV: <1/49/37/14/0%, 0/51/36/13/<1%, N因子N0/N1/2: 9/91%, 11/89%であった(表1)。

CLASSIC試験ではリンパ節転移16個以上のN3相当症例(AJCC/UICC 6th edition)は1例も登録されていない。手術単独群での1例(0.02%)のStage IVについての詳細は不明である。

結 果

安全性と完遂性: grade 3/4の有害事象をXELOX群で54%, 無治療経過観察群で6%, 重篤な有害事象を各14%, 7%に認め, XELOX群における主なgrade 3/4の有害事象は好中球減少22%, 血小板減少8%, 下痢2%, 悪心8%, 嘔吐7%, 手足症候群(HFS)1%, 末梢神経障害2%であった。薬剤強度の中央値は両剤とも80%以上と良好だが, 2~3割の症例が両薬剤とも減量やサイクル途中での中断を経験し, 副作用による患者拒否で20%が継続を中止している。

DFS: 追跡期間中央値34.4か月の時点でプライマリーエンドポイントである3年DFSはXELOX

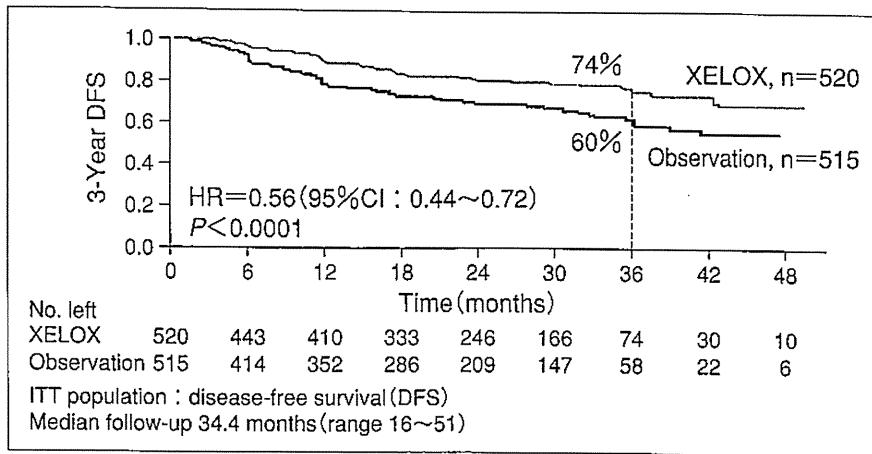


図2 Primary endpoint(3-year DFS) met at interim analysis

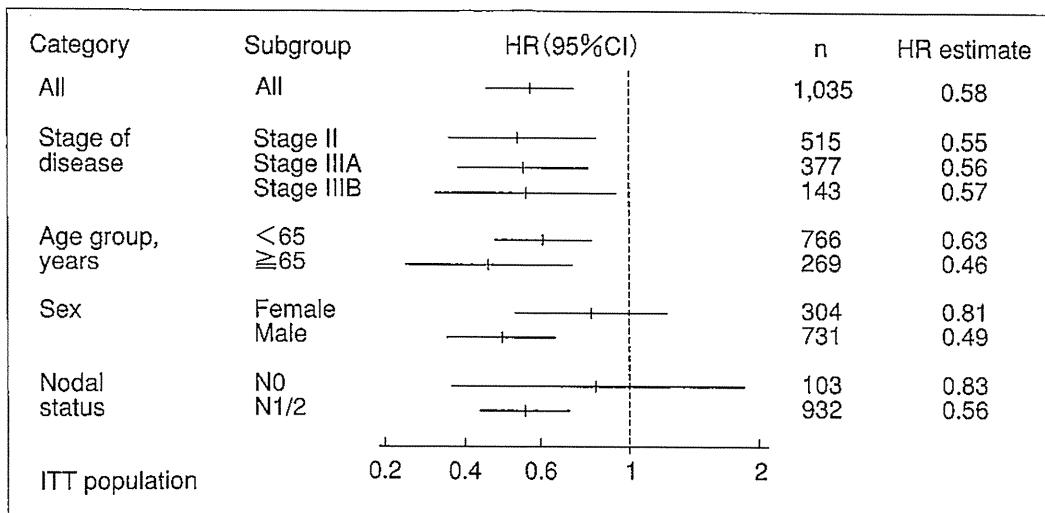


図3 3-Year DFS by stratification factors

群で74%、無治療経過観察群で60% (HR=0.56 ; 95%CI : 0.44~0.72, P<0.0001)と、XELOX群で有意に良好であった(図2)。

CLASSIC試験のサブグループ解析において結果が異なるグループは特になく、いずれのサブグループにも本試験結果をあてはめることは妥当と思われる。Stageごとのサブグループ解析ではStage II/IIIA/IIIBのHRは0.55/0.56/0.57と、どのStageにおいてもほぼ同じであった(図3)。

OS：一方、本試験におけるOS曲線の開きはまだまだわずかであり、HRは0.74(95%CI : 0.53~1.03, P=0.0775)と、大きな差は認められなかった。OSを評価するには観察期間がまだまだ不十分であることを示している(図4)。

再発形式：再発はXELOX群で94例、無治療経過観察群で155例に認め、再発形式は局所/腹膜/遠隔再発が各23/48/44例、44/59/78例であった。

考 察

ACTS-GCとの比較：本試験は1,000例を超える症例数で行われ、D2手術後の病理学的Stage IIとIIIを対象としている点で、ACTS-GCときわめて類似しているようである(表1, 2)。しかし、CLASSICではAJCC/UICCのTNM分類第6版によるステージングが用いられ、ACTS-GCでは日本胃癌取扱規約第13版による分類が用いられた²⁵⁾。後者の対象患者でTNM分類におけるpN3を除外していないこともあり、全体で約7%のStage IV患者が含まれており、より進行度が高い患者が含まれていたことになる(表3)。生存曲線に関してみると、ACTS-GC試験の結果では、3年無再発生存期間はS-1群(72.2%)・手術単独群(59.6%)であり、CLASSIC試験とほぼ同等の治療成績である。一方、セカンダリーエンドポイントで

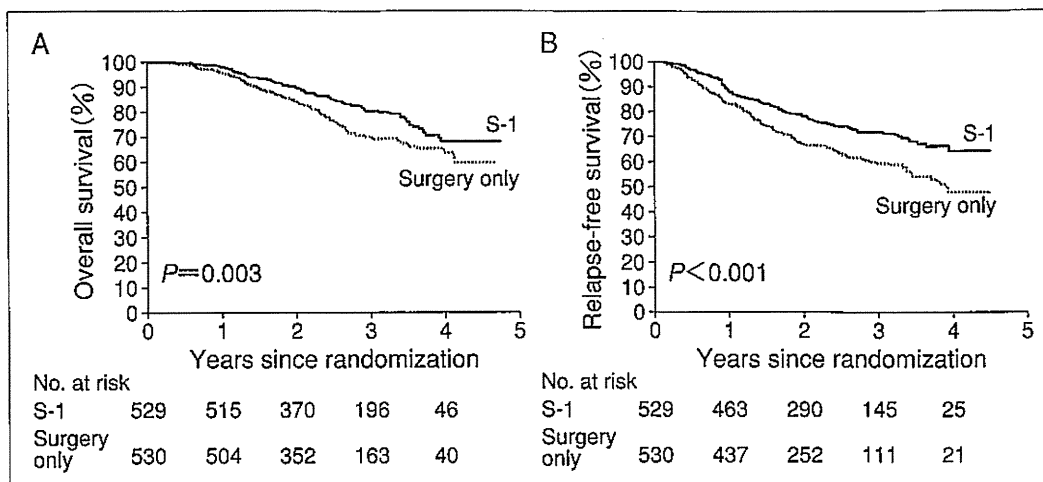


図4 Kaplan-Meier estimates of overall survival and relapse-free survival

Three years after randomization, the rate of overall survival was 80.1% in the S-1 group and 70.1% in the surgery-only group (A), and the rate of relapse-free survival was 72.2% in the S-1 group and 59.6% in the surgery-only group (B). The hazard ratio for death in the S-1 group as compared with the surgery-only group was 0.68 (95% confidence interval, 0.52 to 0.87, $P=0.003$). The hazard ratio for relapse in the S-1 group was 0.62 (95% confidence interval, 0.50 to 0.77, $P<0.001$). P values were calculated with the use of the stratified log-rank test.

ある全生存曲線についてみると、ACTS-GCでは経過観察期間中央値2.9年の時点ですでに大きな差があり、HRで0.68(95%CI:0.52~0.87, $P=0.003$)であったのに対して、CLASSIC試験では両群とも生存率はきわめて高く、両群間に大きな差は認めていない(図4)。そのHRは0.74(95%CI:0.53~1.03, $P=0.0775$)と、仮にOSがプライマリーエンドポイントであったら、中間解析で試験結果の早期公表に踏み切るなどありえない数字である。両試験の結果の差がどこから来ているかについては、さまざまな要因・解釈がありうる。CLASSIC試験における経過観察期間の中央値は2.8年で、短すぎる事が最大の原因であることは間違いない。そして、両群の予後がきわめてよいこと。その解釈としては、Stage II, IIIが対象となるためにpN3症例は自動的に対象から外れるが、それ以外にもスキルス胃がんなどの予後不良患者が意図的に外された可能性がある。手術単独群でも3年OSが80%で、ACTS-GCの70%を10%近く上回っている。通常pN3やスキルス胃がんなどの予後不良群は2年以内に再発し、再発後に化学療法を行っても1年以上生存する方が少数である。また、試験開始当時の韓国の多くの施設では日常臨床で術後補助化学療法を実施しており、とりわけ予後不良の患

者をランダム化比較試験(RCT)に登録することへの抵抗感を持っていた担当医が多かったであろうことを容易に想像できる。患者の年齢中央値がACTS-GCより5歳若いこともOSをよくしている一因と思われる。

両試験間では、再発形式においても特徴があり、S-1は腹膜再発とリンパ節再発の抑制に最も効果を示したが、CLASSIC試験のXELOX群では血行性の遠隔転移の著明な抑制が特徴であった。

また、両試験における特徴的な差の一つとして、Stage別のHRの違いの有無をあげるべきであろう。ACTS-GC試験におけるStageごとのサブグループ解析ではTNM Stage II/IIIA/IIIB/IVのOSにおけるHRは0.51/0.72/0.79/0.65であり、症例数の少ないStage IVは別にして、Stageが早いほど効果が高い傾向があり、HRに差が認められた。一方CLASSIC試験では、TNMのStage II/IIIA/IIIBにおけるHRは0.55/0.56/0.57と、全Stageほぼ同様であった。S-1についてはStage IIIでの治療成績のもの足りなさが指摘されており、今後S-1単独群を対照群として、XELOXなどの2剤併用治療との比較試験は必ず行われると思われる。

今後の展開：本試験はACTS-GCに続いて、D2手術後に補助化学療法を行った質の高い臨床試験で、結果は信頼するに値するものと思われる。

表2 Baseline characteristics of the patients (ACTS-GC)

Characteristic	S-1 (n=529)	Surgery only (n=530)	P value
Sex-no. (%)			0.98
Male	367 (69.4)	369 (69.6)	
Female	162 (30.6)	161 (30.4)	
Age			0.86
< 60 yr-no. (%)	199 (37.6)	195 (36.8)	
60~69 yr-no. (%)	193 (36.5)	215 (40.6)	
70~80 yr-no. (%)	137 (25.9)	120 (22.6)	
Median-yr	63	63	
Range-yr	27~80	33~80	
Tumor stage-no. (%)			0.81
T1	1 (0.2)	0	
T2	289 (54.6)	286 (54.0)	
T3	225 (42.5)	232 (43.8)	
T4	14 (2.6)	12 (2.3)	
Nodal stage, Japanese classification-no. (%)			0.72
N0	51 (9.6)	64 (12.1)	
N1	296 (56.0)	281 (53.0)	
N2	182 (34.4)	185 (34.9)	
N3	0	0	
No. of lymph-node metastases-no. (%)			0.37
0	51 (9.6)	64 (12.1)	
1~6	331 (62.6)	325 (61.3)	
7~15	117 (22.1)	113 (21.3)	
≥16	30 (5.7)	28 (5.3)	

表3 Baseline characteristics of the patients (ACTS-GC)

Characteristic	S-1 (n=529)	Surgery only (n=530)	P value
Cancer stage, Japanese classification-no. (%)			0.78
II	236 (44.6)	238 (44.9)	
IIIA	202 (38.2)	207 (39.1)	
IIIB	90 (17.0)	85 (16.0)	
IV	1 (0.2)	0	
Cancer stage, TNM classification-no. (%)			0.37
IB	1 (0.2)	0	
II	264 (49.9)	282 (53.2)	
IIIA	170 (32.1)	157 (29.6)	
IIIB	54 (10.2)	56 (10.6)	
IV	40 (7.6)	35 (6.6)	
Type of lymph-node dissection-no. (%)			0.69
D1	0	1 (0.2)	
D2	501 (94.7)	497 (93.8)	
D3	28 (5.3)	32 (6.0)	
Type of gastrectomy-no. (%)			0.26
Total	220 (41.6)	201 (37.9)	
Distal	301 (56.9)	316 (59.6)	
Proximal	4 (0.8)	11 (2.1)	
Other	4 (0.8)	2 (0.4)	

しかし、わが国にこの試験結果をどう外挿するかについては、慎重論もある。まず、一見安全

な治療として報告されているが、患者拒否による治療中断例が少なからずある(105例)。大腸が

んで経験がある治療とはいっても、胃切除後の患者における有害事象は日本人においてどのようであるかの評価は不可欠であろう。遺伝子的には韓国人と日本人は近いと考えられるが、韓国の過去の臨床試験における毒性の強い治療の補助化学療法としての完遂率はわが国では想像できないほど高い⁶⁾。それからみると、若年層の韓国人で容易であったレジメンがそのまま日本人で同様にfeasibleかは未知と考えるべきである。

前述したように、S-1単剤による治療ではStage IIIでの効果がもの足りないことから、S-1+CDDPやS-1+docetaxel (DOC)などの術後補助化学療法としてのfeasibility試験が行われてきた⁷⁾。術後補助化学療法としてのS-1+CDDP療法は工夫をすればfeasibleということは報告されているが⁸⁾、毒性は強く、術後再々の入院が必要であることも相まって、全国規模で展開する試験のレジメンとしては少し無理があるという感は否めない。今後、Stage III患者を対象としてS-1単剤に対する2剤併用治療の優越性試験を行うことになるが、その候補としては、本試験レジメンであるXELOXや進行再発胃がんにおけるS-1+CDDP療法に対する非劣勢を検討中であるG-SOX⁹⁾が注目^{*}を集めている。

文 献

- 1) 日本胃癌学会・編. 胃癌治療ガイドライン医師用 2010年10月改訂(第3版). 東京; 金原出版: 2010.
- 2) 日本胃癌学会・編. 胃癌取扱い規約(第13版). 東京; 金原出版: 1999.
- 3) 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* 2001; 345: 725.

- 4) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine [published erratum appears in *N Engl J Med* 2008; 358: 1977]. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810.
- 5) Leslie HS, Christian W. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Sixth Edition. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2002.
- 6) Kang Y, Chang H, Zang D, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for grossly serosa-positive advanced gastric cancer: a randomized phase III trial of intraperitoneal cisplatin and early mitomycin-C plus long-term doxifluridine plus cisplatin (iceMFP) versus mitomycin-C plus short-term doxifluridine (Mf) (AMC0101). *J Clin Oncol* 2008; 26: 1009s.
- 7) Tamura S, Fujitani K, Kimura Y, et al. Phase II feasibility study of adjuvant S-1 plus docetaxel for Stage III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy. *Oncology* 2011; 80: 296.
- 8) Takahari D, Yoshimura K, Katai H, et al. Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 1423.
- 9) Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, et al. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). *Ann Oncol* 2010; 21: 1001.

* * *

特集

癌の治療成績—日本と欧米の相違—

胃癌の治療成績

Difference between Japan and the west in treatment for gastric cancer

梨本 篤 藪崎 裕*

NASHIMOTO Atsushi

YABUSAKI Hiroshi

松木 淳**

MATSUKI Atsushi

欧米には検診制度がなく、胃癌の多くは進行胃癌である。罹患率は過去50年間減少しているが、若年者の噴門部癌だけがやや増加している。内視鏡治療は行われておらず、D1リンパ節郭清が標準である。一方、日本では優れた診断技術と国民皆保険制度があり胃癌の治療成績は良好である。内視鏡治療や腹腔鏡下手術はますます増加の傾向にあり、切除進行胃癌に対してはD2リンパ節郭清が標準である。胃癌化学療法にも目が向けられるようになり、優れたエビデンスがつけられている。韓国を中心として東アジアにおける胃癌診療レベルの向上が著しいが、ともに協力し合い世界の胃癌診療のリーダーとして邁進していきたいものである。

はじめに

日本と欧米では胃癌の治療成績にかなり差がみられる。日本では胃癌は最も頻度の高い癌であるとともに、早期胃癌がほぼ半数を占める。早期癌を中心に内視鏡切除や縮小手術が積極的に行われており、ますます増加傾向にある。

一方、欧米では胃癌は依然として進行癌が多く非常に予後が悪い。日本人と欧米人の胃癌を比較した研究によると、両者の間には生物学的特徴に明確な差が認められていない。しかし、環境や胃癌患者の条件には大きな差があり、治療方法や治療成績の差を考える上で重要な要素となっている。

今回は胃癌診療および治療成績について日本と欧米との相違点を中心に解説する。

I. 検 診

胃癌検診は日本では30年以上の歴史があり、多くの無症状胃癌を発見してきた。二重造影法により診断技術は向上し、ペプシノーゲン試験の導入やヘリコバクター・ピロリ抗体検査など新たな試みもなされている。内視鏡による検診も行われており、将来的にも胃癌検診は治療成績向上に寄与するであろう。韓国でも最近 national survey が開始され、胃癌スクリーニングの内視鏡費用が保

新潟県立がんセンター新潟病院 臨床部長 *外科部長 **外科医長

Key words: 胃癌/外科治療/内視鏡治療/化学療法/治療成績/国際比較

険でカバーされるようになった。また、早期胃癌の発見が急激に増加しており、切除胃癌の半数近くに達している。

一方、世界中で胃癌検診が制度化されている国は他にない。検診が制度化されるためには、疾患の頻度が高く、検査精度が高く、かつ治療効果が明白でなければならない。欧米諸国の治療成績はほとんど向上していないが、胃癌による年齢調整死亡率は確実に減少している。したがって、早期発見の重要性和早期癌の治療成績が良好なことは認識されているものの、胃癌検診に費用を投じる国はない。

II. 治療前診断

日本ではまず胃透視と内視鏡が行われ、病変の浸潤範囲が診断される。早期胃癌か否か、早期胃癌であれば内視鏡治療の適応があるか否かが問題となる。胸部X線、CT、超音波検査などを行い、遠隔転移巣の有無を検索し進行度を予測する。症例によっては超音波内視鏡、注腸、MRI、PETなどを追加検査し、総合的に判断して治療方針を決める。

欧米では検査の有効性が常に費用との関連で論じられる。その検査によって治療方針を変えるだけの情報が得られると判断された場合以外は、検査がほとんど行われない。

1. 内視鏡検査

欧米では手術前に早期胃癌という診断がつくことは少なく、深達度や粘膜内進展を診断することは困難である。インジゴカルミンで粘膜の凹凸を診断する技術は知られていない。内視鏡検査では存在診断が多く、異常と思われる部位の生検の結果、胃癌と診断されるのである。通常、内視鏡写真は撮影されず、病変が発見された場合のみ、1～2枚プリントされるのみである。これだけの情報をもとに手術が行われるため、手術結果が不十分な事態は頻繁に起こり得る。

2. 上部消化管透視

欧米には二重造影の技術がなく胃透視は行われない。欧米の外科医は日本の二重造影が病変を正確に描出していることを認めてはいるが、その必要性を理解できていない。これにより術式が変わるとは考えていないようである。近年、日本でも胃透視を施行しない施設が散見される。

3. 超音波検査とCT

欧米では肥満患者が多く客観性に欠けるため、超音波検査は転移の存在診断にはあまり用いられない。しかし、CTは腹腔内病変を客観性に描出する唯一の検査法であり、ほぼ全例に行われる。

4. 審査腹腔鏡(staging laparoscopy)

日本では手術室の都合などで腹腔鏡検査を行うことが困難な施設が少なからず見受けられる。欧米では広く普及しており¹⁾、大きな施設では進行胃癌に対し日常検査として行われている。この検査の目的は根治術が可能か否か判断することであり、腹膜転移、肝転移の有無や他臓器浸潤を判定する。まず腹腔鏡検査を行うが、多くは検査のみでいったん終了し、後日改めて開腹する。欧米では姑息的切除の成績が非常に悪く、単開腹やバイパス手術のみでも術死がみられるため、手術を避けて化学療法やbest supportive careを選択する。日本では非治癒因子があっても原発巣を切除することが多いが、根治不能症例に対する胃切除の延命効果は不明であり、臨床試験が現在進行中である。また、術前化学療法の臨床試験では、治療開始前のstageを正確に決定するために腹腔鏡検査を義務化している研究が多い。

III. 治療

胃癌に対する治療法としては、①内視鏡的切除術、②リンパ節郭清を伴う胃切除術、③化学療法や化学放射線療法があり、進行度に応じて、単独または組み合わせて用いられている。日本には胃癌の標準的治療の指針を示すものとして胃癌治

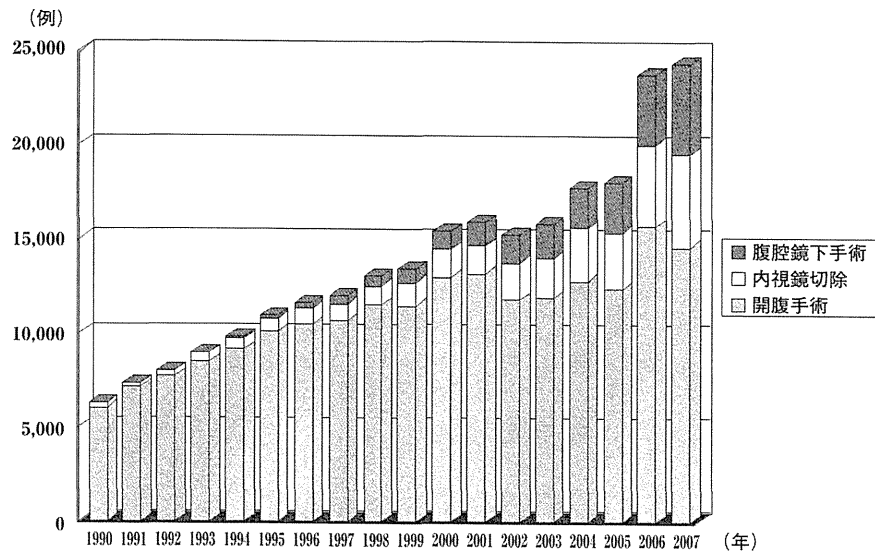


図1 胃癌手術数の年次推移(文献6より)
 -開腹手術・腹腔鏡下手術・内視鏡治療-

療ガイドラインがあり²⁾、欧米には National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の発行している胃癌治療ガイドラインがある³⁾。

1. 早期胃癌(T1)に対する治療

過去の早期胃癌切除例の検討から、転移確率がゼロと考えられる腫瘍の特徴を特定し、内視鏡的粘膜切除術(EMR)や内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)が行われてきた。内視鏡治療に関しては日本の独壇場である。外科切除例のリンパ節転移の検討⁴⁾より(図1)、①分化型、pT1a, UL(-), 2 cm 以上, ②分化型、pT1a, UL(+), 3 cm 以下, ③2 cm 以下のpT1a, UL(-)の未分化型癌(いずれも脈管侵襲陰性)が適応拡大病変とされている。内視鏡的治療後の異時性多発病変は10%以上に出現する可能性があるが、*H. pylori* の除菌により ESD 後の異時性新病変の出現が減少することが示された⁵⁾。しかし、適応拡大 ESD が予後と安全性において外科切除成績と同等の成績が得られるというエビデンスはなく、ESD 適応拡大病変を対象とした前向き第2相試験(JCOG0607)が現在進行中である。

一方、欧米では内視鏡治療は行われておらず、日本では内視鏡治療が選択される病変に対しても手術を行っている。

日本でも EMR・ESD の適応外病変に対しては、リンパ節郭清を伴う胃切除術が行われる。通常の標準的胃切除の他に、幽門保存胃切除術(PPG)、噴門側胃切除術や神経温存、大網温存胃切除術など、機能温存手術が広く行われている。切除標本の病理検索で T1 が確認されれば、術後補助療法は行わない。

専門施設を中心に腹腔鏡下の胃切除術症例が急速に増加しており、胃癌手術の約20%を占めている(表1)⁶⁾。十分な経験を持つ施設による第2相試験 JCOG0703によって縫合不全と膵液瘻などの安全性が検証された。術中出血量、呼吸機能障害、術後鎮痛剤投与量や在院日数などの点で低侵襲治療であるとされているが、十分な症例数を対象にした RCT によるエビデンスはない。そこで内視鏡治療の適応とならない T1N0, T1N1, T2(MP)N0(胃癌取扱い規約第13版)の胃癌患者を対象とし、標準治療である開腹下幽門側胃切除術に対して、腹腔鏡下幽門側胃切除術の非劣性を検証する

表1 早期胃癌におけるリンパ節転移の実態(文献2より)
 -深達度, 組織型, 腫瘍長径, 脈管侵襲と潰瘍合併の有無-

深達度	潰瘍	分化型		未分化型		脈管侵襲
		~ 2 cm	2 cm ~	~ 2 cm	2 cm ~	
M	UL(-)	0%(0/437)	0%(0/493)	0%(0/310)	2.8%(6/214)	ly0, v0
		0~0.7%	0~0.6%	0~0.96%	1.0~6.0%	
		~ 3 cm	3 cm ~	~ 2 cm	2 cm ~	
	UL(+)	0%(0/488)	0%(7/230)	2.9%(8/271)	5.9%(44/743)	
		0~0.6%	1.2~6.2%	1.2~5.7%	4.3~7.9%	
		~ 3 cm	3 cm ~			
SM1		0%(0/145)	2.6%(2/78)	10.6%(9/85*)		
		0~2.6%	0.3~9.0%	5.0~19.2%		

上段:リンパ節転移率 下段:95%信頼区間
 *国立がんセンター中央病院

第3相試験(JCOG0912)が進行中である。

2. 切除可能な進行胃癌(T2-T4)に対する治療
 1) 手術

日本では, D2 リンパ節郭清を伴う胃切除術が標準治療であり, 安全に施行されている。術死率は全国登録でも2%以下であり⁷⁾, 癌治療の専門施設では1%以下である。リンパ節郭清が胃癌の局所制御にとって重要であることについては国際的コンセンサスがあるが, リンパ節郭清範囲に関しては議論がある。胃癌多発地域である東アジアではD2郭清が広く安全に行われ, D1に対する生存の優越性がRCTにより示された⁸⁾。日本では, D2に加えてさらに腹部大動脈周囲のリンパ節を予防的に郭清する拡大郭清術(D3)が専門施設を中心に行われてきたが, その臨床的意義はRCT(JCOG9501)により否定された⁹⁾。

一方, 米国の臨床腫瘍医はリンパ節郭清に対して懐疑的であり, 郭清効果を議論する前に安全性が問題となっている。欧米の胃癌患者は日本の胃癌患者に比べて, 平均年齢が10歳高く(70歳), 肥満で心肺の併存率が高く, 術後に深部静脈血栓症や肺梗塞をおこしやすいなど, 手術に不利な要素が多い。さらに多くの病変は高度に進行した胃癌である。オランダと英国で行われたD1とD2を比較する二つのRCTでは¹⁰⁾¹¹⁾, D2手術の術後合

表2 D2 リンパ節郭清後の合併症と手術死亡

著者	研究形式	症例数	死亡率	合併症率
Sasako M(Japan), 2008	RCT	263	1%	21%
Cushieri A(England), 1996	RCT	200	13%	46%
Bonenkamp JJ(Dutch), 1995	RCT	331	10%	43%
Wu CW(Taiwan), 2004	RCT	111	0%	17%
Degiuli M(Italy), 2004	Ph II	191	3%	21%
Smith JW(USA), 1991	Retro	123	2%	43%
Bosung NM(Germany), 2000	Retro	109	4%	33%

RCT: randomized controlled trial Ph II: phase II trial
 Retro: Retrospective trial

併症が高率で, 術死率が10%を超えるという結果が示された。さらに生存の優越性も示されず, D2の意義は否定された(表2)。NCCNではD1郭清を標準術式としている。しかし, この臨床試験に参加しなかった欧州の外科医からはD2技術習得の問題点が指摘された¹²⁾¹³⁾。イタリアのprospective study¹⁴⁾ではD2の術死率は5%以下であり, 手術手技の習得により安全に行えることが証明された。また, オランダでのRCTの15年経過後の成績を再検討した結果, D2は局所再発および胃癌関連死が少なく, 治癒切除胃癌に対しては脾温存D2手術を推奨している¹⁵⁾。欧州ではリンパ節郭清を伴う胃癌手術は特殊技術と考え, 習熟した外科医のいる専門施設で施行するべきであるとの意見が強くなっている。

表3 脾摘と脾温存

著者	脾摘	症例数	死亡率	合併症率	5生率(%)
Brady MS	-	229	4	21	50
1991, USA	+	163	5	45	38
Griffith JP	-	119	3	14	71
1995, England	+	76	12	41	45
Kwon SJ	-	232	0	13	na*
1997, Korea	+	260	3	22	na*
Wanebo HJ	-	565	9	na*	31
1997, USA	+	912	10	na*	21
Yoshino K	-	192	na*	na*	47
1997, Japan	+	272	na*	na*	27
Yu W	-	103	1	9	49
2006, Korea	+	104	2	16	55

na* : not available

日本では上部進行胃癌に対する胃全摘術においては、脾門部および脾動脈幹リンパ節を郭清する目的で脾尾部・脾合併切除が行われてきたが、脾切除の意義はすでに否定された。現在は脾摘の意義が議論となっており、その妥当性を検証するRCT(JCOG 0110)が施行された¹⁶⁾。現在追跡調査中であり、その結果がでるまでは上部進行胃癌に対する標準術式は脾摘を伴う胃全摘術である。

一方、欧米でのRCTにてすでに脾門部を郭清するための脾摘の意義は否定されており¹⁷⁾¹⁸⁾(表3)、他臓器浸潤を伴わない上部進行胃癌に対する標準術式は胃全摘術である。また、罹患率は過去50年間減少しているが、白人の若年者でのみ噴門部癌が増加している(proximal shift)¹⁹⁾。危険因子としては肥満と食道逆流が指摘されているが²⁰⁾、東アジアではこれらの危険因子が少なく、proximal shiftはまだ認められていない。

2) 術前・術後補助療法

近年、日本を含む世界各地でさまざまな術前・術後補助療法の有用性が示されている。非手術療法による組織学的完全寛解例も報告されており、治療戦略が変わりつつある。

術後補助化学療法には治癒切除後の微小遺残腫瘍による再発を防ぐ目的があり、17のRCT試験を用いたメタアナリシスでは5-FU主体の術後補助化学療法の生存期間改善が示された²¹⁾。

日本では1,000例を超える大規模RCT(ACTS-GC)によりStage II/III症例に対するS-1の生存期間延長効果が証明され²²⁾、D2郭清後1年間のS-1投与が標準治療となっている。これに対してpaclitaxelの上乗せ効果を検証するRCT(SAMIT)およびDocetaxelの上乗せ効果を検証するRCT(JACCRO GC03)が行われており、近々最終解析の結果が報告される予定である。

米国では2001年に治癒切除後の5-FU+ロイコポリン+放射線療法(INT0116)²³⁾が、欧州では、術前・術後の3剤併用ECF療法(epirubicin, cisplatin, 5-FU)が手術単独に対して予後を改善することが示された(MAGIC)²⁴⁾。しかし、欧米では術後補助化学療法の優位性を示す第3相試験はいまだ得られていない。

このように日、米、欧で異なる術後補助療法が標準化されている。3種の大規模RCTの手術単独群の成績に大きな相違があることから分かるように、これらは異なる集団を対象とした試験であり、治療成績の単純な比較や、慣れない治療法の安易な導入は避けるべきである。米国と異なり局所のリンパ節郭清が十分に行われる日本では、局所再発が非常に少なく、放射線療法の導入は根拠がない。また、欧州に比べて早い時期に正確に胃癌を診断するわが国では、ECFやDCFのような毒性の高い化学療法を術前に盲目的に投与するこ

とは適当でない。

術前化学療法は術後化学療法に比べより強力な化学療法を施行することが可能であるため、down-stagingによる切除率の向上や腫瘍縮小による拡大手術の回避などが期待される。

一方、化学療法に感受性がない場合は病変進行により手術の機会を逃す危険や化学療法による組織の脆弱化、骨髄抑制による合併症の増加、手術までの待機期間延長により精神的負担が増加することなどが懸念される。NCCNではM0, T2以上かつN1以上(stage II以上)を術前補助化学療法の選択としているが、日本ではT3またはT4症例(stage IIIA, IIIB)に対して臨床試験として施行すべきとしている。JCOGでは第2相試験としてBulky N2/N3に対する術前S-1+cisplatinの良好な組織学的奏効率を確認した(JCOG0405)。現在、大型3型(径8 cm以上)および4型胃癌を対象に術前化学療法の第3相試験が進行中である(JCOG0501)。

3) 切除不能進行再発胃癌の治療

一次治療としての化学療法がPS0-2症例に対しては延命効果があるという認識は共通している。

日本ではしばらく標準として推奨される化学療法レジメンが存在しなかった。しかし、JCOG 9912試験で、5-FU持続静注を対照として、S-1の非劣性が示された²⁵⁾。さらにSPIRITS試験では、S-1単剤とS-1+cisplatinが比較され、後者が有意に優れた生存期間を示した²⁶⁾。従来のレジメンでは生存期間の中央値は6~9ヵ月程度であったが、この2つの試験ではS-1で11ヵ月、S-1+cisplatinでは13ヵ月という良好な結果が得られている。しかし、S-1とS-1+CPT-11を比較したRCT(GC302/TOP-002)では、後者の優越性は示されなかった。これらの試験を単純に合わ

せて結論づけるのは慎重でなければならないが、少なくともS-1単剤またはS-1+cisplatinは、切除不能進行再発胃癌に対する日本の標準治療と考えるべきである。これらのレジメンが使えないか、あるいは無効となった症例に対しては、CPT-11, paclitaxel, docetaxelを軸としたレジメンが試みられるが、2次治療の延命効果に関する確実なエビデンスはない。3剤併用療法としてのPaclitaxel+cisplatin+S-1(PCS)およびDocetaxel+cisplatin+S-1(DCS)の第2相試験が進行中である。

欧米では、ECF療法およびtaxane系薬剤を含むDCF療法(DCF: docetaxel, cisplatin, 5-FU)が推奨されている²⁷⁾。

一方、分子標的治療薬の効果に関するRCTがグローバルな規模で行われ、HER2陽性例に対するToGA試験ではcapecitabine+cisplatinへのtrastuzumabの上乗せ効果が示された。しかし、AVAGAST試験ではbevacizumabの上乗せ効果は証明されなかった。

おわりに

日本と欧米の胃癌診療、胃癌治療成績には大きな差がみられる。日本の胃癌手術における高い技術は世界が認めるところであり、技術的には欧米から学ぶものはあまりない。しかし、治療効果に関する科学的な分析システムや社会整備などでは見習うべき点が多い。

近年、韓国は専門病院への集中化を図り、ほぼ同等の診療成果をあげてきている。胃癌の60%はアジアとくに東アジアで行われている。今後日本と韓国が中心となり、アジア諸国と理解し合い連携を密にして、胃癌診療、胃癌治療に関するエビデンスを発信していきたいものである。

文 献

- 1) Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC et al: Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 225: 262-267, 1997.
- 2) 日本胃癌学会編: 胃癌治療ガイドライン医師用 第3版, 金原出版, 東京, 2010.
- 3) National Comprehensive Cancer Network Gastric Cancer Panel ed: NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. Gastric Cancer, ver1, 2007.
- 4) Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al: Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estima-