

象を解析し、70歳以上であってもFOLFOXはDFS、RFSの改善をもたらし、安全に施行可能という報告であった¹⁶⁾。もう1つは高リスクステージII(T4、検索リンパ節個数12個未満)においてもDFSはFOLFOX群で良好な傾向にあり、RFSはFOLFOX群で有意に良好であった。低リスク群ではDFS、RFSにおいてFOLFOX群の優越性は示せず、結腸がん術後補助化学療法としてのFOLFOXは高リスクステージIIの治療選択肢の1つとされた¹⁷⁾。以上から高齢者やステージIIIのみならず、高リスクステージIIにFOLFOXが有効であることが示された。

さらなる成績向上を目指して分子標的薬の併用が検討されていたが、mFOLFOX6±BV(ペバシズマブ)療法を検討した第III相試験(NSABP C-08)では、BV併用による3年DFSは有意な改善は認められなかった¹⁸⁾。

術後補助化学療法としてmFOLFOX6へのセツキシマブ併用の有用性について検討された第III相試験(NO147試験)の結果が報告された。対象はステージIII結腸がん治癒切除例で、mFOLFOX6(Cmab非併用群)とmFOLFOX6+Cmab(Cmab併用群)に無作為に割り付けられた。しかし、CmabはKRAS変異型には効果が認められないという報告を受けてKRAS野生型のみを無作為に割り付ける試験デザインに変更された。3年DFSはCmab非併用群で75.8%、Cmab併用群で72.3%とCmab併用の上乗せ効果を示さなかった。むしろCmab併用群がPFSは悪く、KRAS野生型ステージIII結腸がんに対する術後補助化学療法としてmFOLFOX6へのCmabの上乗せは認めなかったとのことであった¹⁹⁾。これらの結果から、現時点では大腸がん術後補助化学療法として分子標的薬は有効ではないと考えられている。

3. 食道がん

わが国ではJCOG9907試験でステージII/III食道がんを対象に、術前にCDDP+5-FU療法(FP療法)2コースを実施してから手術を施行

する術前化学療法群と、術後にPF療法を2コース行う術後化学療法群の予後を比較する第III相試験の中間解析の結果が報告された²⁰⁾。5年生存率はそれぞれ58%、36%と有意に術前化学療法群で生存期間を延長したと以前報告された。

海外ではイギリスでのOEO2試験で食道がんに対する術前化学療法+手術(CS群)と手術単独(S群)を比較し、追跡期間中央値6年の長期成績が最終報告された²¹⁾。CS群はCDDP+5-FUを2コース実施後手術施行した。OSはCS群が有意に優れており($p=0.03$)、5年OSはCS群で23.0%、S群で17.1%であった。組織型別の5年OSでは扁平上皮がんはそれぞれ22.6%、17.6%、腺がんは25.5%、17.0%で、CS群が良好であった。DFSもCS群で有意にすぐれていた($p=0.003$)。これらの結果から術前化学療法後手術が標準と考えられるに至った。

一方、CALGB 9781試験は、食道がんに対し手術単独群と、FP療法に50.4Gyの放射線治療を施行後根治術を行う術前放射線化学療法群の第III相比較試験であるが、その結果が論文報告された²²⁾。MSTはそれぞれ1.79年と4.48年、5年生存率は16%と39%と術前放射線化学療法群に生存期間延長を認めた。また、Stahlらは局所進行食道がん(T3-4NXM0)を対象に、15週の術前化学療法施行群(A群)と12週の化学療法+3週の放射線化学療法施行後手術群(B群)で第III相比較試験の結果を論文報告した²³⁾。A群とB群において病理学的CR(pCR)はそれぞれ2.0%と15.6%、リンパ節転移陰性率はそれぞれ37.7%と64.4%とB群がすぐれていた。放射線治療を加えることにより、3年生存率は27.7%から47.4%に増加した。B群でも術後合併症が有意に増加しなかった。よって術前化学療法より術前放射線化学療法が生存期間延長に寄与すると結論付けている。

これら最近の知見より、進行食道がんに対しては術前化学療法施行後の根治術がすぐれてい

ると考えられ、このときの化学療法はFP療法が基本である。術前放射線化学療法がさらに良い可能性が示唆されている。

また切除可能な食道および食道胃接合部がん(T2~3, N0~1, M0)に対し、放射線化学療法(化学療法はパクリタキセル 50mg/m²+カルボプラチン AUC=2/週を5サイクル)を行った後、6週間以内に手術vs手術単独群に分けて比較された第II相試験の結果がASCO2010で報告された²⁴⁾。R0手術はCRT+手術群で92.3%、手術単独群は67%、CRT後の原発巣のpCR率は32%であった。MST、1年生存率、2年生存率、3年生存率はCRT+手術群と手術単独群でそれぞれ、49か月:26か月、82%:70%、67%:52%、59%:48%であり、CRT+手術群が有意に良好であった。術後合併症や死亡率は変わらず、CRTの有害事象も忍容性があった。

■ おわりに

以上、消化管がんに対する補助化学療法に対するわが国と海外での最新データについて概説した。わが国と海外との手術成績の違いを考慮すると、術前・術後の補助化学療法もわが国独自の開発が必要と推察される。

..... 文 献

- 1) Macdonald JS, et al: *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730.
- 2) Cunningham D, et al: *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
- 3) Sano T, et al: *J Clin Oncol* 2004; 22: 2767-2773.
- 4) 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。金原出版。東京。2010.
- 5) 吉田和弘他: 日外科系連会誌 2008; 33: 923-924.
- 6) 吉田和弘他: 消外 2008; 31: 820-826.
- 7) Suzuki T, et al: *Oncol Lett* 2010; 1: 743-747.
- 8) Koizumi W, et al: *Lancet Oncol* 2008; 9: 215-221.
- 9) Yoshida K, et al: *Clin Cancer Res* 2006; 12(11 Pt1): 3402-3407.
- 10) Sato Y, et al: *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 721-728.
- 11) Sakuramoto S, et al: *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-1820.
- 12) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010年版。金原出版。東京。2010.
- 13) André T, et al: *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116.
- 14) Kuebler JP, et al: *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198-2204.
- 15) Haller D, et al: *Euro J Cancer* 2009; 7(3 suppl): Abstr 5LBA.
- 16) Tournigand C, et al: *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): Abstr 3522.
- 17) Teixeira L, et al: *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): Abstr 3524.
- 18) Wolmark N, et al: *J Clin Oncol* 2009; 27(18 Suppl): Abstr LBA4.
- 19) Alberts SR, et al: *J Clin Oncol* 2010; 28(18 Suppl): Abstr CRA 3507.
- 20) Igaki H, et al: *J Clin Oncol* 2008; 26(15 Suppl): Abstr 4510.
- 21) Allum WH, et al: *J Clin Oncol* 2009; 27: 5062-5067.
- 22) Tepper J, et al: *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086-1092.
- 23) Stahl M, et al: *J Clin Oncol* 2009; 27: 851-856.
- 24) Gaast AV, et al: *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): Abstr 4004.

1) Macdonald JS, et al: *N Engl J Med* 2001; 345: 725-

6. 胃癌に対する胃全摘術（鏡視下）

山口 和也* 吉田 和弘*² 奥村 直樹*

はじめに

胃癌手術における開腹か腹腔鏡かのアプローチ法に対する意識は大きく変わりつつある。腹壁の破壊の程度は手術侵襲と密接に関連しており、リンパ節郭清などの手術の精度と予後が開腹手術に劣ることがなければ、患者さんが受ける恩恵は大きいと思われる。一方、近年手術機器の発展はめざましく、超音波凝固切開装置や Vessel sealing system などを使用しない消化器の腹腔鏡手術は存在しないほど普及しており、開腹手術に逆に導入されている。こういった手術機器の発展・普及が手術方法を変えていると言っても過言ではない。

日本内視鏡外科学会の第 10 回アンケート調査¹⁾によると、胃癌に対する腹腔鏡手術の症例数は年々増加し 2009 年では 7,300 例あまりとなり、EMR を除いた手術に占める腹腔鏡手術の割合は 31.6% であった。また、腹腔鏡下胃全摘術においても増えてきており、2009 年は 1,103 例であり 2007 年から倍増している。しかし、多くの施設が腹腔鏡手術の適応を早期癌にしているため、胃全摘術まで行う必要のある症例が多いとはいえず、鏡視下手術における食道空腸吻合の困難性も

指摘されている。

当科では、腹腔鏡下噴門側胃切除術も含めて上部胃癌に対しても積極的に完全鏡視下手術を行っており、その手技の概要について述べる。

I. 適 応

当科では、基本的に鏡視下手術の適応は早期癌としているが、胃癌治療ガイドラインに示されているように cT2, N0 までの cStage I A と cStage I B としている。大彎を中心とする病変で、No.10 リンパ節郭清目的の脾摘が必要と思われる症例は鏡視下手術の適応としていない。

Ⅱ. 体位およびポート部位

胃全摘術においても、幽門側胃切除術と同様に開脚仰臥位、頭高位としている。ポート部位については 5 ポートとし、カメラポートは臍直下横切開、あるいは最近では単孔式腹腔鏡手術同様に臍縦切開としている。操作用ポートはいわゆる逆台形状留置で、肋骨弓下鎖骨中線やや外側に 5 mm ポート、臍上部鎖骨中線上に 12 mm ポートとし、噴門側胃切除術も同様に右臍上部 12 mm ポートをやや頭側にしている。

スコピストは股間に入り、術者が右側、助手が左側に位置する。幽門下操作時のみ左右の立ち位置を交代している。

* Kazuya YAMAGUCHI et al. 岐阜大学腫瘍外科

*² Kazuhiro YOSHIDA 同外科 教授

key words

胃癌, 腹腔鏡下手術, 胃全摘術



図1 胃結腸間膜切離による網嚢開放

助手の右手で胃体部前壁を正中・頭側に牽引する。



図2 胃結腸間膜切離による網嚢開放（胃体部後壁把持）

脾体尾部後面の生理的癒着を剥離し、胃脾間膜左側と脾動脈末梢側が確認できれば、No.11dの郭清領域の境界を可及的につけている。

Ⅲ. 手術手技

手術の手順は、網嚢を開放し胃脾間膜の処理を頭側まで行うことを先行するが、そのあとは幽門側胃切除術に準じて下記に示すように進めている。当科では開腹術と同様に、幽門側胃切除術、胃全摘術ともに大彎操作終了後、十二指腸切離を行っている。また、胃全摘が必要な進行癌への適応拡大はしていないため、脾脾脱転操作や脾摘は行っておらず、リンパ節郭清はD2-No.10までとしている。

1. 胃結腸間膜の切離による網嚢の開放
2. 胃脾間膜の切離（左横隔膜脚前縁の切離）
3. 幽門下リンパ節郭清（術者の立ち位置：左側）
4. 十二指腸切離
5. 幽門上リンパ節郭清
6. 小網の切離（右横隔膜前縁の切離）
7. 脾上縁のリンパ節郭清（No.12a～8a～11p～11d）
8. 腹腔動脈～左胃動脈周囲のリンパ節郭清（No.9～7）
9. 腹部食道周囲の処理
10. 食道切離
11. 胃の体外への摘出
12. 再建

Ⅳ. 手術手順の概要

1. 胃結腸間膜切離による網嚢開放

助手の右手で胃前壁大彎寄り頭側・腹側に牽引し、左手で胃結腸間膜残存側を把持し、胃結腸間膜を胃大網動・静脈から4 cm 離して切離する。適宜、助手右手の把持部位は口側に持ち替えていくが、操作部位が頭側に移るとともに胃後壁を把持することにより、網嚢腔の認識や、胃結腸間膜内腔側からの横行結腸の確認が容易になる（図1, 2）。脾下極～外側に向かって操作を進めるが、脾被膜牽引による損傷や脾尾部下縁・先端の損傷に注意しつつ、脾門部に入る。左胃大網動・静脈を同定し、本幹でクリップ処理後切離する。

2. 胃脾間膜の切離（左横隔膜前縁の切離）

胃脾間膜の切離は可及的に脾側で処理しているが、短胃動・静脈処理は血管露出やクリップにこだわらず、超音波凝固切開装置やVessel sealing systemを使用し郭清ラインを決めていくように操作している。脾上極では胃壁と脾が近接しており、短胃動・静脈や脾の損傷に注意が必要である（図3）。脾が外側へ授動され胃脾間膜左側の生理的癒着を剥離すれば、胃横隔膜～左横隔膜脚を確認・処理できるが、術者左手の鉗子が胃や胃脾間膜のために操作困難となり視野が不十分になる場合、可及的な操作にとどめる。

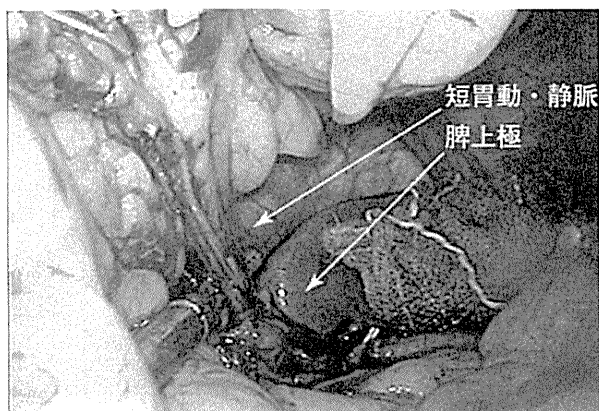


図3 脾上極の短胃動・静脈

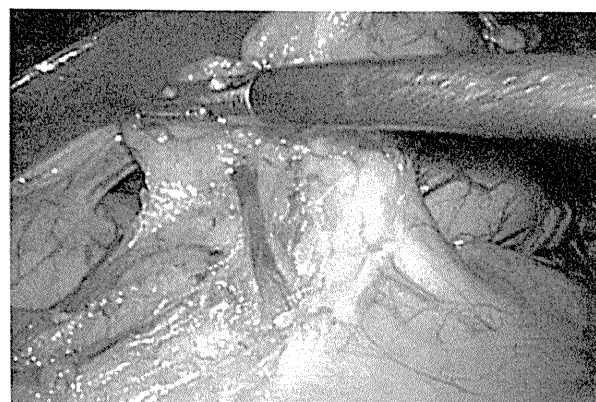


図4 右胃大網静脈

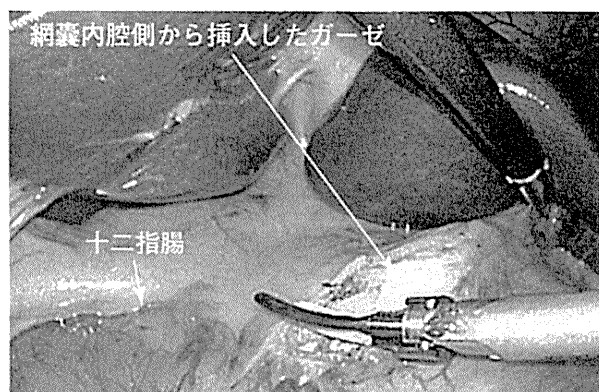


図5 十二指腸球部上縁・右胃動脈右側の開窓

網嚢内腔側から可能な場合もあるが、前面から留置したガーゼをガイドに、右胃動脈を処理する前にその右側の間膜を開窓し、上十二指腸動・静脈をLCSで2~3本処理する。

3. 幽門下リンパ節郭清

この操作のみ術者の立ち位置は左側としている。胃結腸間膜の切離を右側に進め、網嚢右端の折り返しから剝離を行い、中結腸静脈前面を確認・露出する²⁾。右胃大網静脈根部を露出する前にその剝離層を右側に進め、十二指腸を確認する。右胃大網動・静脈の束を助手の右手で腹側方向に、左手で胃前庭部後壁を腹側左側に牽引する(図4)。脾頭部前面と幽門輪周囲後壁との生理的癒着を剝離することと、右胃大網動・静脈の束の右側で脾頭部前面を露出するように剝離することで、自然に右胃大網静脈根部が同定され、上前脾十二指腸静脈の末梢で処理する。右胃大網動脈は脾前面で胃十二指腸動脈を同定した後、根部でクリップ処理する。



図6 右胃動脈根部の処理

胃十二指腸動脈→固有肝動脈→総肝動脈を順に確認したあと、右胃動脈を根部で処理する。

4. 十二指腸切離

前庭部から十二指腸球部を腹側に牽引し、後面から右胃動・静脈と上十二指腸動・静脈の間の血管のない間膜に小孔を開け、ガーゼを可及的に挿入する。前庭部の牽引を解除し、挿入したガーゼをガイドに前面から上十二指腸動静脈を2~3本処理したあと(図5)、左側臍外側のポートから挿入したりニアステイプラーで十二指腸を切離する。この操作まで術者は左側から行う。

5. 幽門上リンパ節郭清

術者は右側に戻り、助手の右手はリトラクターで肝を頭側に圧排し、左手は右胃動・静脈の束を左腹側尾側へ牽引し、胃十二指腸動脈・固有肝動脈を露出する。脾頭部上縁を一部剝離し総肝動脈の確認を行った後、右胃動静脈根部を処理する。この際、右胃動・静脈分岐部が逆“く”の字に牽引されていることに注意を要する(図6)。

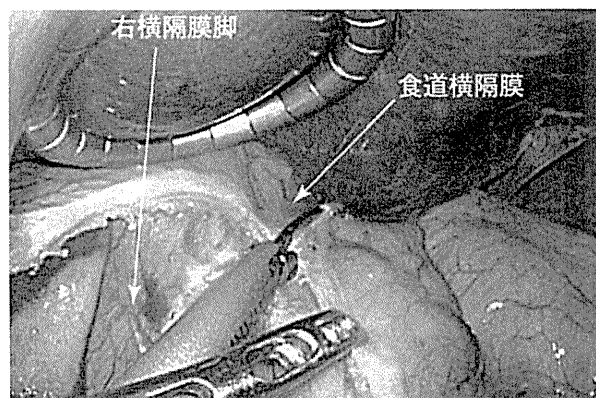


図7 右横隔膜脚前縁～食道横隔膜間の切離

小網に連続して右横隔膜脚前縁・食道横隔膜間膜を切離し、腹部食道周囲の剥離を行う。



図8 腹部食道後面の剥離

右横隔膜脚を露出するように剥離すると、出血のない疎な層に入ることが可能で、左横隔膜脚が確認され、迷走神経腹腔枝を含めた腹部食道周囲組織が遊離される。

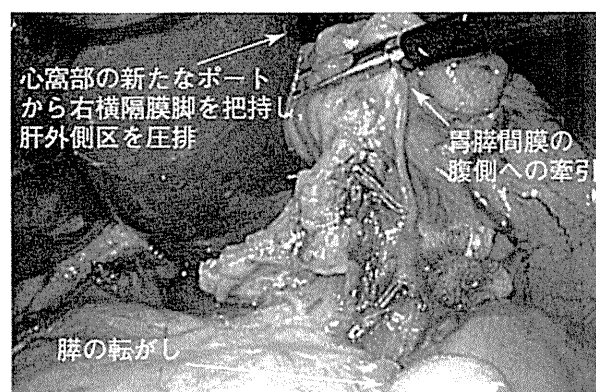


図9 膈上縁リンパ節郭清の視野展開

新たな心窩部正中の5 mm ポートからの鉗子で、小網断端や右横隔膜脚前縁を把持することで肝外側区を圧排する。

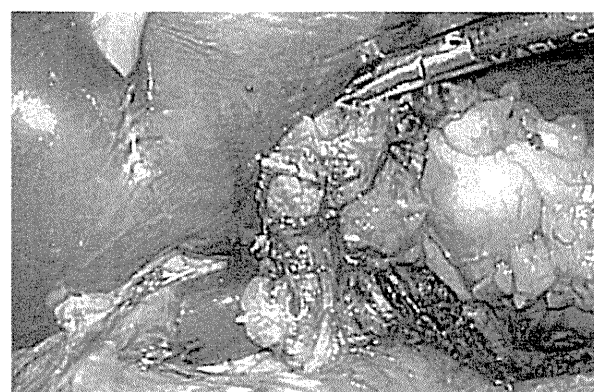


図10 膈上縁リンパ節郭清の視野展開

胃脾間膜を腹側に把持・牽引した鉗子を利用して、肝外側区をも圧排し膈上縁の視野を確保する。

6. 小網の切離（右横隔膜前縁の切離）

神経叢を残す層で露出された固有肝動脈前面を左側に乗り越え、小網を開放し肝尾状葉を確認しつつ肝側で切離を口側に進めた後、腹部食道右側～横膈食道間膜前面に切離線を連続させる（図7）。次に、右横隔膜脚前縁を切離し腹部食道後面を剥離すると、容易に左横隔膜脚が確認できる³⁾。この剥離層にガーゼを留置し、No.7、No.9 リンパ節郭清の頭側のマーキングとしている。剥離された腹側に迷走神経腹腔枝が走行していることになる（図8）。

7. 膈上縁のリンパ節郭清

膈上縁の視野確保には、肝の圧排・胃脾間膜の腹側への牽引・脾の転がし⁴⁾の3つの操作が助手

に要求される。よって、不可能な3つ目の操作として肝の圧排を、①新たな正中の5 mm ポートからの鉗子で小網断端や右横隔膜脚前縁の把持（図9）、②Nathanson Liver Retractor Systemの使用、③胃脾間膜を把持した鉗子の利用（図10）にて行っている。適宜、術者の左手で胃脾間膜を把持することで、③の方法で対応していることが多い。

脾の転がし部位を微調整しながら、局所的に深追いせずNo.8a、11p、11d領域と膈上縁との境界を付けていく。この操作中、総肝動脈と脾動脈の分岐部腹側あるいは総肝動脈背側を走行する左胃静脈を処理する（図11）。

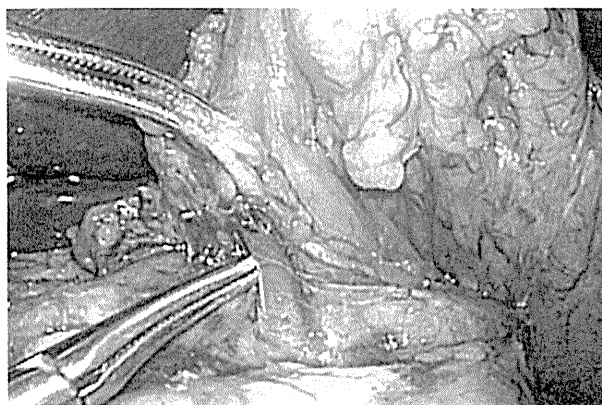


図 11 左胃静脈の処理

総肝動脈と脾動脈の分岐部腹側を走行し脾静脈に合流するパターンで、脾上縁リンパ節郭清操作の前半で処理した。



図 12 脾動脈上縁のリンパ節郭清

脾動脈上縁のリンパ節郭清は、チェリーダイセクターによる脾体尾部の転がし方で視野が大きく異なる。郭清部位によって、転がす部位も適宜変えていく必要がある。

8. 腹腔動脈～左胃動脈周囲のリンパ節郭清 (No.9～7)

脾上縁リンパ節郭清に連続して頭側に向けて行われるが、両側の横隔膜脚前縁の剝離線が終着点となる。また、この操作の指標として、腹腔動脈両脇の腹腔神経叢表層が頭側に向けて両側横隔膜脚の剝離層に容易に連続できることがあげられる。とくに左側は右側に比べて疎な組織になっており、先に留置した腹部食道背側のガーゼに容易に到達可能である (図 12)。

以上の操作で、左胃動脈右側では右腹腔神経叢・総肝動脈・固有肝動脈に囲まれた領域が、左胃動脈左側では左腹腔神経叢・脾動脈に囲まれた領域が郭清されたことになり、左胃動脈根部で処理することにより、切除側に遊離される。

9. 腹部食道周囲の処理

胃全摘の場合、神経温存はせず迷走神経肝枝・腹腔枝を切離する。左横隔膜脚側で左下横隔動脈からの噴門枝を処理し、腹部食道全周の外膜を露出する。

10. 食道切離

食道の切離は、臍右側のポートから挿入したリニアステイプラーにて横方向に1回で行っている (図 13)。



図 13 食道の切離

右下ポートから挿入したリニアステイプラーで切離するため、長軸に直交するように胃を左方に授動する必要がある。

11. 胃の体外への摘出

幽門側胃切除術と同様に胃全摘においても完全鏡視下手術とし、心窩部の小開腹は行わず、カメラポートである臍部の創から胃を体外へ摘出する。

12. 再 建

腹腔鏡下胃全摘術導入当初、小開腹創からサーキュラステイプラーによる食道空腸吻合を施行していたが、現在、完全鏡視下手術を行う目的もあり、噴門側胃切除術の食道残胃吻合も同様に、リニアステイプラーを用いたオーバーラップ法を採用している⁴⁾。

オーバーラップ法

Treitz 靱帯から 20 cm 肛門側の空腸を、直動静脈を 2～3 本処理後リニアステイプラー (ホワ

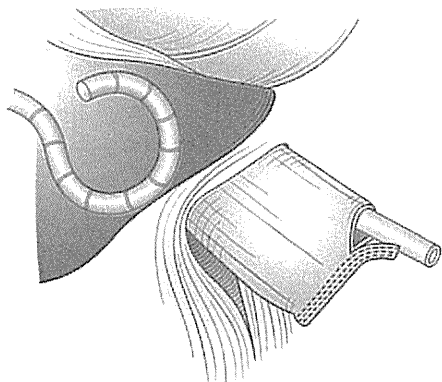


図 14 食道断端の小孔の作成

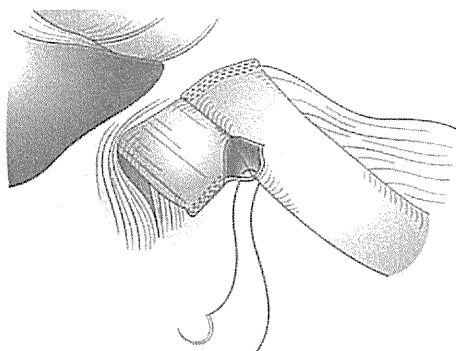


図 16 2層結節縫合による共通孔の閉鎖

イトカートリッジ)で切離し、結腸前に挙上する。食道断端の小孔は、確実な粘膜の開放に難渋することがあり、NGチューブをガイドにステイプラーライン左端に作成している(図14)。空腸肛門側断端から5cm肛門側の腸間膜対側に小孔を作成し、術者右手で右下ポートからリニアステイプラー(ブルー)のカートリッジ側を空腸に挿入する。ロックしないように空腸を把持し、術者左手で右上ポートから食道断端の小孔作成部の切り取られるステイプラーを把持・牽引しつつ、食道と空腸の小孔断端が合うようにロック・ファイヤーする。この際、NGチューブを食道の小孔から10mmほど出し、これを挟み込むようにステイプラーを挿入することが肝要である(図15)。共通孔は3-0モノフィラメントで、2層の結節縫合で閉鎖している(図16)。

空腸空腸のY吻合は、開腹の場合も同様に行っているが、リニアステイプラーによる側側吻合を施行している。このときの共通孔は、3針の仮閉鎖後リニアステイプラーにて縫合閉鎖している(図17)。

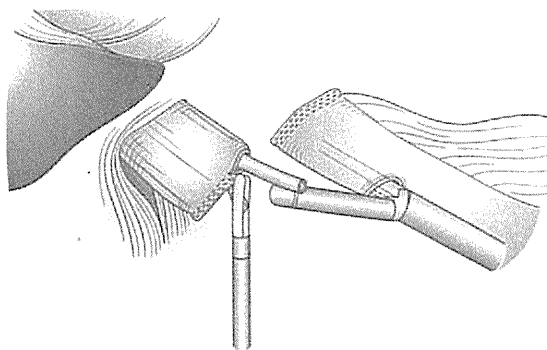


図 15 NGチューブを利用したオーバーラップ法

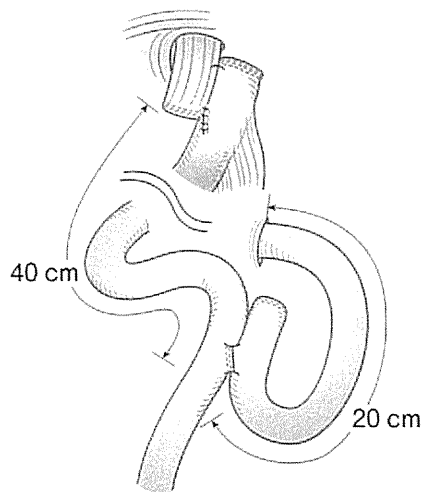


図 17 再建完成図

Petersonの内ヘルニア予防目的で挙上空腸を横行結腸や間膜に固定している。

おわりに

最近当科で行っている鏡視下の胃全摘術の概要を紹介した。腹腔鏡手術を行うにあたり、低侵襲手術の利点を最大限に活かすことが重要であるが、癌の根治性・手術の安全性が損なわれることが危惧される場合、成立しないことを肝に銘じて、術式の工夫・定型化の検討を継続しなければならない。

文献

- 1) 日本内視鏡外科学会：内視鏡外科手術に関するアンケート調査 第10回集計結果報告. 日鏡外会誌 15: 565-679, 2010
- 2) 吉田和弘ほか：早期胃癌における自律神経温存完全腹腔鏡下胃切除術. 消化器外科 32: 1-11, 2009
- 3) 山口和也ほか：胃噴門部. 手術 62: 739-743, 2008
- 4) 谷口桂三ほか：胃癌に対する腹腔鏡下手術. 腹腔鏡下胃全摘術. 消化器外科 32: 1611-1621, 2009

1. 消化器癌の個別化医療 ——分子標的治療薬を中心に*

高橋孝夫 吉田和弘**

〔要旨〕分子生物学の発展に伴いゲノム解析がすすみ、個人の遺伝子情報が解明できるようになった。そこで、個々の患者に最適な治療を行う個別化医療がすすみつつある。遺伝子多型の研究がすすみ、抗癌薬の有害事象に関して irinotecan (CPT-11) に対する *UGT1A1* 遺伝子多型検査で判断がつくようになった。また個別化医療を創薬に応用した分子標的治療薬が登場してきた。癌細胞特異的な分子を標的として抗腫瘍効果を発揮する治療薬で、これに関連しバイオマーカーも同定されつつある。分子標的治療薬である抗上皮成長受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 抗体 cetuximab/panitumumab は *KRAS* 遺伝子がバイオマーカーとなることが判明し、*KRAS* 野生型の患者にのみ使用し、抗 HER2 抗体 trastuzumab は HER2 陽性の患者に使用するというような個別化医療が実臨床に応用されている。

はじめに

消化器癌に対する化学療法が進歩し、複雑化してきている。今後の癌治療においては、みな同様の治療を行うのではなく、個々の患者に適した治療、つまり個別化医療を提供すべきと考える。

1990年代後半より、分子生物学およびトランスレーショナルリサーチの発展に伴い、ゲノム解析が急速にすすみ、個人の遺伝子情報が容易に解明できるようになり、個々の情報を考慮し、患者にもっとも適した治療を提供したいという期待も含め、この用語が普及したように思われる。基礎

医学と臨床医学の融合の結果成り立つと考えられる個別化医療の実現は当初なかなか厳しかったが、最近ようやく基礎医学での研究成果を実臨床に応用できてきているように思われる。図1に個別化医療の確立を、これからのさらなる発展への期待も含めてまとめてみたが、癌特異的な分子の探索から新しいバイオマーカーの探索・確立につながり、現在の基礎研究の成果をもとに臨床応用されつつある。

たとえば遺伝子多型の研究がすすみ、抗癌薬の有害事象に関して、irinotecan (CPT-11) に対する *UGT1A1* 遺伝子多型検査のように遺伝子レベルで判断がつくようになってきた。抗癌薬の有害事象をあらかじめ予測できないであろうかという疑問に対し、この遺伝子異常により有害事象を予測し、個々の患者に合わせた抗癌薬の減量基準を設けている。

また癌細胞特異的な分子が多数同定され、これ

キーワード：個別化医療，分子標的治療薬，消化器癌

* Personalized therapy for gastrointestinal cancer: molecular target drugs

** T. Takahashi (講師), K. Yoshida (教授): 岐阜大学腫瘍外科.

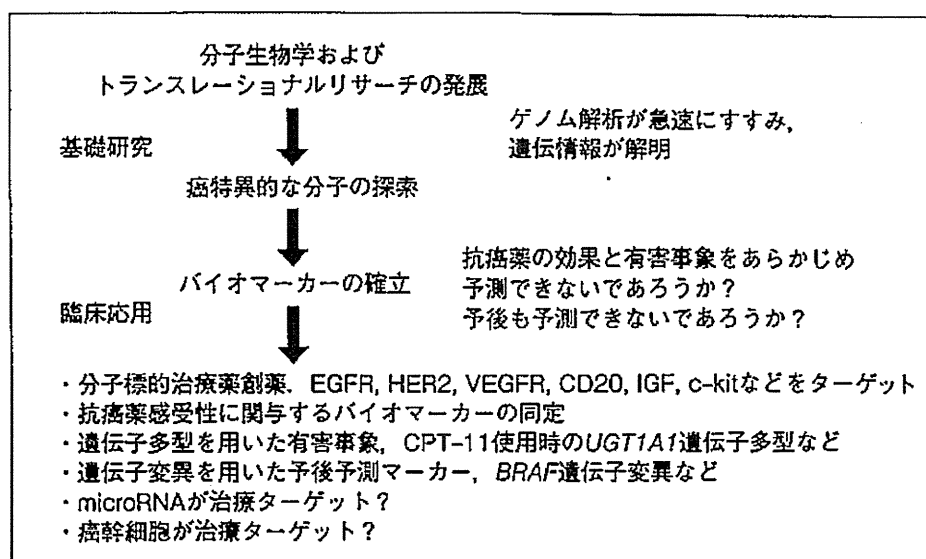


図1. 個別化医療の確立・発展
個別化医療をめざす。患者それぞれに最適な治療を行う。

らを標的として抗腫瘍効果を発揮する治療薬である分子標的治療薬の開発・臨床応用がすすんでいる。現在、分子マーカーの同定や分子標的治療薬の使用にあたりどのような患者に、どのような治療が奏効するかがわかり、個別化医療がすすみつつある。癌治療におけるバイオマーカーの重要性は癌分子標的治療薬の登場により高まっている。バイオマーカー研究は治療効果予測因子により個別化治療に直結する。大腸癌においては抗上皮成長受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) モノクローナル抗体の適応におけるKRAS遺伝子変異検索が注目されている。比較的最近承認されたEGFR, HER2, KITなどは患者選択目的のバイオマーカーであるといえる。しかしながら、分子標的治療薬を併用するもとのcytotoxicなfluorouracil (5-FU), oxaliplatin, CPT-11などの抗癌薬に対する感受性に関与するバイオマーカーの探索が、microarrayなどを用いて基礎研究で行われているが、実臨床で個別化医療として応用できるまでには残念ながら残っていない。最近特に基礎研究で注目を浴びているmicroリボ核酸 (microRNA) や癌幹細胞をターゲットとした個別化医療が、将来的に臨床応用される日が訪れるかもしれない。

本稿では、分子標的治療薬における個別化医療がいかにすすんだのかを解説するとともに、分子標的治療薬を紹介し最近のトピックスについて述

べる。

I. 個別化医療としての分子標的治療薬

分子生物学の研究の進歩に基づき、新しい抗悪性腫瘍薬の開発方法は大きくかわった。癌特異的な分子の探索が急速にすすみ、これを標的とした分子標的治療薬の開発がすすんでいる。創薬ターゲットの明確化は薬効・毒性の発現メカニズムの解明を導き、バイオマーカーの同定により治療前に正確に効果・有害事象を予測することができ、分子標的治療薬の時代への進化は、薬物療法の究極の目標ともいえる適格例・最適治療の選択が可能となり、治療の個別化の可能性を拡げている。

分子標的治療薬の登場がバイオマーカー研究の発展に果たした役割も大きい。薬効マーカーとしてEGFRチロシンキナーゼ阻害薬やモノクローナル抗体におけるEGFR発現や、その下流に位置するKRAS変異、抗ヒト上皮増殖因子受容体2 (human epidermal growth factor receptor 2: HER2) 抗体に対するHER2過剰発現などがある。EGFRチロシンキナーゼ阻害薬やモノクローナル抗体に対するBRAF, PIK3, PTENなど新たな可能性を有するバイオマーカーも探索中である。しかし、血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 抗体bevacizumabなどのように作用標的が明確でありながらも、

表1. 分子標的治療薬の種類と標的分子(文献1より引用改変)

種類・形態	一般名	標的分子
血管新生阻害薬		
抗体	bevacizumab	VEGF
低分子化合物	sorafenib	VEGFR2, (PDGFR, c-KIT, FLT3, RAF-1)
	sunitinib	VEGFR1 ~ 3, (PDGFR, c-KIT, FLT3, CSF-1)
HERファミリーを標的にした薬剤		
抗体	cetuximab	EGFR
	panitumumab	EGFR
	trastuzumab	HER2
低分子化合物	gefitinib	EGFR
	erlotinib	EGFR
	lapatinib	EGFR, HER2
PDGFRファミリーを標的にした薬剤		
低分子化合物	imatinib	PDGFR, c-KIT, (ABL)
	sorafenib	PDGFR, c-KIT, FLT3, (RAF-1, VEGFR2)
	sunitinib	PDGFR, c-KIT, FLT3, CSF-1, (VEGFR1 ~ 3)
PI3K経路を標的にした薬剤		
低分子化合物	everolimus	mTOR
MAPキナーゼ経路を標的にした薬剤		
低分子化合物	sorafenib	RAF-1, (PDGFR, c-KIT, FLT3, VEGFR2)
抗CD抗体を標的にした薬剤		
抗体	rituximab	CD20

今も有用なバイオマーカーが同定されていない分子標的治療薬も少なくない。

分子標的治療とは、正常細胞と癌細胞の生物学的特性の違いを選択的に認識することにより抗腫瘍効果を得ようとする試みである。2001年に転移性乳癌の症例に対し trastuzumab (Tmab) [抗HER2抗体] が使用されて以来、多くの分子標的治療薬が開発され、使用されつつある。従来の抗癌薬は、癌細胞の増殖やデオキシリボ核酸(DNA)複製と細胞分裂プロセスを阻害する薬剤であり、必然的に正常細胞を含めた細胞分裂が盛んな細胞群に対して作用を及ぼすものであった。これに対し分子標的治療薬は、癌細胞に属する特徴的な分子に的を絞って癌細胞を攻撃する薬剤であり、癌細胞の増殖・浸潤・転移に関する分子の機能を阻止することで癌細胞を選択的に抑制しようというものである。

分子標的治療薬は欧米では肺癌、乳癌、大腸癌に始まり、頭頸部癌、肝細胞癌、膀胱癌、腎細胞癌に、そして悪性リンパ腫、慢性骨髄性白血病に対し使用されている。消化器癌の中では大腸癌が

もっともすすんでおり、bevacizumab, cetuximab (Cmab), panitumumab (Pmab) が使用可能であり、肝癌、膀胱癌に対しても sorafenib, erlotinib が使用されている。また最近では HER2陽性胃癌に対し Tmab の有効性が示され、認可された。個別化医療については抗 EGFR 抗体である Cmab, Pmab は KRAS 遺伝子に mutation があると、活性化シグナルが下流に誘導されず、抗 EGFR 抗体は上流でこれらのシグナルをブロックすることができないため、効果を示さないとされ、KRAS 遺伝子野生型例にのみ使用することに実臨床ではされている。また、Tmab に関しては抗 HER2 抗体であるため HER2 陽性の症例に使用することとなっている。このように分子標的治療薬は癌特異的に効果を示すように開発され、個別化医療の代表的な薬剤と考えられる。

II. 分子標的治療薬の種類

分子標的治療薬は、分子量によりモノクローナル抗体と低分子化合物のカテゴリーに分類される。モノクローナル抗体はキメラ型、ヒト化型、

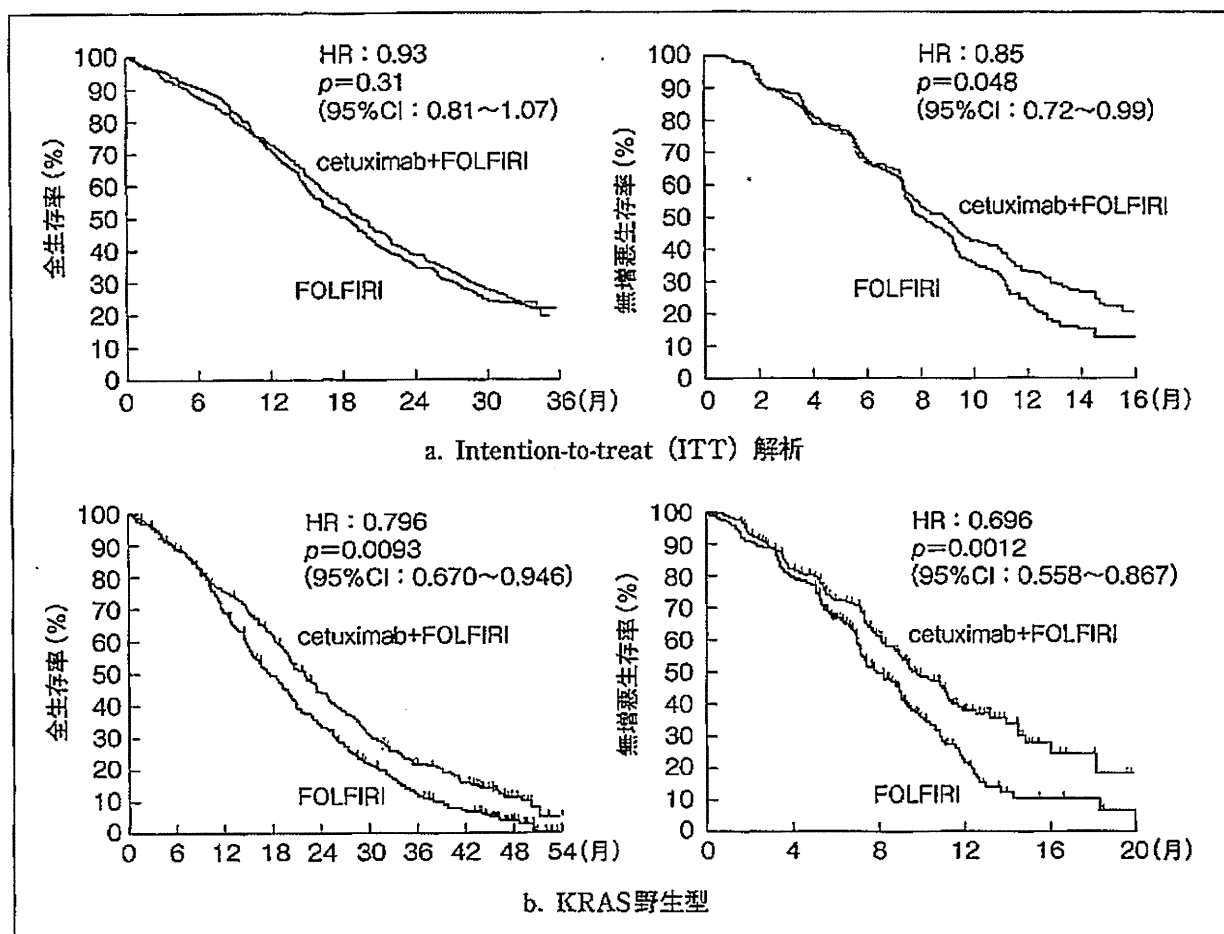


図2. CRYSTAL試験. ITT解析およびKRAS野生型の有効性(OS, PFS) [文献2, 5より引用改変]
 KRAS遺伝子変異はEGFRモノクローナル抗体におけるバイオマーカーである. KRAS遺伝子変異の
 検索が個別化医療につながる.

完全ヒト型に分けられる.

細胞増殖にかかわるシグナル伝達系の始まりである受容体キナーゼを標的にした阻害薬としてHERファミリーやPDGFRファミリーに対する薬剤が開発された. PI3K経路においてPI3K阻害薬, AKT阻害薬, mTOR阻害薬があり, MAPキナーゼ経路においてはRAFキナーゼ阻害薬, MEK阻害薬, ABL阻害薬, Src阻害薬がある. 血管新生を促進する因子であるVEGFは血管内皮やリンパ管内皮に発現するVEGFRと結合し, 血管内皮細胞の増殖・伸長・管腔形成と血管新生のプロセスがすすむ. このVEGF/VEGFRを標的とした薬剤が開発されてきている. またマルチキナーゼ阻害薬の中には新生血管と癌細胞の双方を標的とする薬剤も臨床応用されつつある. その他, IGF-1R抗体やDR5・TRAILなどアポトーシスを誘導するアポトーシス関連薬剤や細胞周期

阻害薬, 表面抗原を標的とした薬剤など, あらゆる部位をターゲットとした薬剤の開発・臨床応用がなされている. これら標的別に分子標的治療薬を表1に示す.

現在消化器癌に対し使用されている分子標的治療薬について簡単にまとめる.

1. Bevacizumab

VEGFは血管新生に重要な役割を果たし, 細胞が癌化していく過程や癌細胞の増殖・進展・転移の過程に重要と考える. 血管新生を阻害する薬剤の開発で, bevacizumabはIgG1に属する遺伝子組み換えヒト化モノクローナル抗体である. 特有の有害事象に①高血圧症, ②蛋白尿, ③動脈・静脈血栓症, ④創傷治癒遅延, ⑤腫瘍関連出血があげられる.

2. Cetuximab (Cmab)

EGFRの細胞外ドメインと特異的に結合し, 上

皮成長因子やトランスフォーミング成長因子などのほかのリガンドとの結合を競合的に抑制し、阻害する組み換え型ヒト・マウスキメラ IgG1 モノクローナル抗体である。特有の有害事象に① infusion reaction, ②瘡瘍様皮疹, ③爪周囲炎, ④低マグネシウム血症があげられる。

3. Panitumumab (Pmab)

EGFRを標的とする IgG2 完全ヒト型モノクローナル抗体であり, infusion reaction の危険性が少ない。特有の有害事象に①皮疹, ②下痢, ③低マグネシウム血症があげられる。

4. Erlotinib

EGFRを標的とする低分子化合物で, EGFR の ATP 結合を競合阻害することで作用を発揮する EGFR チロシンキナーゼ阻害薬である。EGFR のリン酸化阻害とそれに引き続く RAS-RAF-MEK-ERK 経路, PI3K-Akt 経路に代表される下流シグナル伝達系の抑制である。特有の有害事象に①皮疹, ②下痢, ③間質性肺炎があげられる。

5. Sorafenib

セリン/スレオニンキナーゼである RAF はシグナル伝達系で RAS のすぐ下流に位置し, つまり EGFR の下流でもある。RAF キナーゼと血管内皮の増殖, 血管の壁細胞や平滑筋細胞の誘導など血管新生に関係する VEGFR2, 血小板由来成長因子 (platelet derived growth factor receptor: PDGFR) を標的とするマルチキナーゼ阻害薬である。特有の有害事象に①手足症候群, ②高血圧症があげられる。

6. Trastuzumab (Tmab)

HER2 蛋白は細胞膜を貫通するチロシンキナーゼ活性を有する受容体構造をもち, EGFR と類似の構造をもつ。HER2 蛋白の過剰発現は, 乳癌で約 20 ~ 30 %, 胃癌でも約 20 % 程度といわれ, HER2 蛋白過剰発現の結果, HER2 を介する細胞増殖刺激シグナル伝達経路が過剰に活性化され, 制御不能な細胞分裂を引き起こす。Tmab はヒト化モノクローナル抗体で, HER2 の細胞外ドメインに特異的に結合する。HER2 蛋白をターゲットとした組み換え型ヒト・マウスキメラ IgG1 モノクローナル抗体である。特有の有害事象に① infusion reaction, ②心機能障害があげられる。

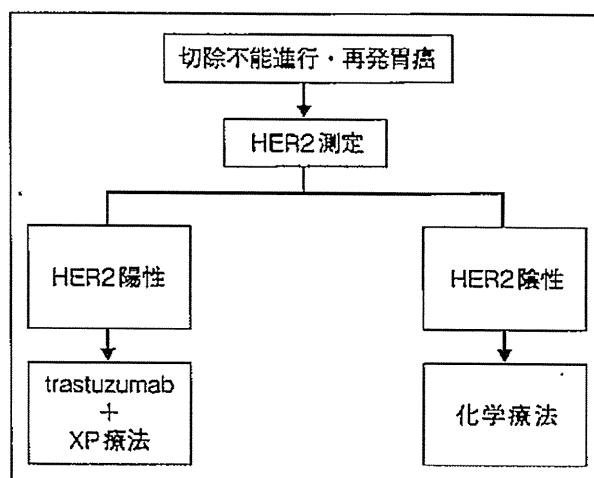


図3. 切除不能進行・再発胃癌の治療 (文献4より引用改変)

HER2 の発現により HER2 モノクローナル抗体の使用を決定する。個別化医療につながる。

Ⅲ. 分子標的治療薬を用いた消化器癌における個別化医療——最近のトピックス

1. 大腸癌

切除不能進行・再発大腸癌の一次治療に対する Cmax の FOLFIRI 療法 (5-FU/leucovorin/CPT-11) への併用効果は第Ⅲ相試験として CRYSTAL 試験が行われた。図2で示すように CRYSTAL 試験では KRAS 野生型で有意に Cmax を併用したほうが無増悪生存期間 (PFS), 全生存期間 (OS) の延長が示された²⁾。OPUS 試験は FOLFOX 療法 (5-FU/leucovorin/oxaliplatin) への Cmax 併用効果を検討した試験であるが, この試験においても KRAS 野生型では有意に FOLFOX4 + Cmax が FOLFOX4 より PFS が延長した³⁾。これらの結果から Cmax のバイオマーカーとして KRAS 遺伝子変異が関与すると報告された。Pmab においても同様 KRAS 野生型に効果を示すことが報告され, EGFR モノクローナル抗体である分子標的治療薬はともにバイオマーカーは KRAS とされ, 実臨床においても KRAS 野生型の患者のみに使用され, 個別化医療が実践されている。

2. 胃癌

胃癌に対する化学療法も進歩し, 今後は分子標的薬治療に期待がかかる。2009 年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で注目された HER2 陽性胃癌に対し, 化学療法への分子標的治療薬 Tmab の上乘

せ効果を検討した国際共同第Ⅲ相試験 (ToGA 試験) の結果が論文報告された⁴⁾。HER2陽性適格を Tmab併用群 [フッ化ピリミジン (capecitabine または 5-FU) + cisplatin (CDDP) + Tmab] と化学療法単独群 (フッ化ピリミジン + CDDP) に割り付けられた。OSは Tmab併用群で有意に延長した (Tmab併用群, 非併用群の生存期間中央値はそれぞれ13.8ヵ月, 11.1ヵ月, また PFS中央値はそれぞれ6.7ヵ月, 5.5ヵ月, 奏効率はそれぞれ47.3%, 34.5%であった)。HER2強陽性例は併用群16ヵ月, 非併用群11.8ヵ月で, その差は4.2ヵ月とさらに大きなものになり, Tmabの有意な上乘せ効果が示された。よって, HER2陽性胃癌に対し新しい治療選択肢になりうると考えられている。図3に示すように, HER2陽性胃癌症例は胃癌全体の約2割とされるが, その限られた症例に HER2をターゲットとした分子標的治療薬 Tmab を使用する個別化医療が今後すすむであろう。

おわりに

消化器癌の個別化医療がどこまですすんだのか, 最近の分子標的治療薬を中心に述べた。バイオマーカーのさらなる同定が重要で, これからさらに開発されるであろう分子標的治療薬をどのような患者に使用するのがもっとも効果的であるの

か, selective markerが探索できれば効果のないことがわかる患者に使用し, 無駄な治療をすることなく, 今までの基礎研究成果が多くの患者に還元されることとなる。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 山本祥之, 森脇俊和, 兵頭一之介: 大腸がん化学療法における分子標的治療薬の役割. *Mebio* 26: 56-65, 2009
- 2) Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360: 1408-1417, 2009
- 3) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27: 663-671, 2009
- 4) Bang YJ, Van Cutsem E, 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
- 5) Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G et al: Cetuximab plus FOLFIRI: final data from the CRYSTAL study on the association of *KRAS* and *BRAF* biomarker status with treatment outcome. *ASCO* 2010, abstr 3570

*

*

*



■各分子標的治療薬の使用法とともに, 副作用の予防対策, 副作用出現時の対応策について解説

分子標的治療薬の副作用マネジメント

編集 弦間昭彦 (日本医科大学教授)

■A5判・238頁 2011.2. ISBN978-4-524-26348-6
定価 4,410円 (本体4,200円+税5%)

臨床対症
外科

各種消化管癌のバイオマーカー 胃癌におけるバイオマーカー

The biomarker for gastric cancer

高橋 孝夫* 吉田 和弘** 山口 和也*** 奥村 直樹*⁴
Takao Takahashi Kazuhiro Yoshida Kazuya Yamaguchi Naoki Okumura

●要旨●分子生物学の発展に伴い、ゲノム解析が急速に進み、今後個別化医療に向かうと考えられる。癌特異的な分子の探索から新しいバイオマーカーの探索・確立に繋がり、とくに胃癌においても分子標的薬が注目されている。バイオマーカーの開発は癌の進行度・悪性度予測、そして予後予測因子になり得る。また治療効果（抗癌剤感受性）や治療選択に大いに役立つ。現在胃癌のバイオマーカーとして、①胃癌の進行度・悪性度予測および予後予測に関するバイオマーカー、②CEA やCK20などを指標にした胃癌の再発予測のためのバイオマーカー、③胃癌の抗癌剤感受性に関するバイオマーカーと化学療法の有害事象に関するバイオマーカー、④進行・再発胃癌に対する分子標的薬使用におけるバイオマーカー、の大きく4種類に分けられると思われる。この中でも化学療法の効果予測因子や有害事象に関与するバイオマーカーや、HER2 陽性胃癌に対する分子標的薬トラスツズマブ治療がトピックスで、臨床応用されつつある。

● key words : 胃癌, バイオマーカー, 分子標的薬, HER2

はじめに

胃癌の患者数は減少傾向となっているが、死亡率は依然として高く、現時点では男性で第2位、女性で第3位である。今までは『胃癌治療ガイドライン』¹⁾に基づいて治療が行われていたが、今後の癌治療においては、みな同様の治療を行うのではなく、個々の患者に適した治療、つまり個別化医療を提供すべきと考える。1990年代後半より、分子生物学およびトランスレーショナルリサーチの発展に伴い、ゲノム解析が急速に進み、個人の遺伝子情報が容易にわかるようになり、個々の遺伝情報を考慮し、患者にもっともふさわしい治療を行うことが目標であると考えられてきた。基礎医学と臨床医学の融合の結果成り立つと考えられる個別化医療の実現は難しかったが、最近はいよいよ基礎医学での研究成果を実臨床に応用できてきているように思われる。癌特異的な分子の探索から新しいバイオマーカーの探索・確立に繋がり、とくに胃癌にお

いても分子標的薬が注目されている。

バイオマーカーの開発は癌の進行度・悪性度予測、そして予後予測因子になり得る。また治療効果（抗癌剤感受性）や治療選択に大いに役立つ。胃癌におけるバイオマーカーの研究は遺伝子解析の発展によって飛躍し、次の代表的な4種類に大きく分けられると考える。

- (1) 胃癌の進行度・悪性度予測および予後予測に関するバイオマーカー
- (2) CEA やCK20などを指標にした胃癌の再発予測のためのバイオマーカー
- (3) 胃癌の抗癌剤感受性に関するバイオマーカーと化学療法の有害事象に関するバイオマーカー
- (4) 進行・再発胃癌に対する分子標的薬使用におけるバイオマーカー

これらの項目について述べる。

胃癌の進行度・悪性度予測および予後予測に関するバイオマーカー^{2)~5)}

1990年代に入り、分子生物学的手法を用い、遺伝子解析が進み、近年の分子生物学の進歩により胃癌の

* 岐阜大学大学院医学系研究科腫瘍外科学講師

** 同教授 *** 同臨床准教授 *⁴ 同講座

進展に関与する複雑な分子機構も解明されてきている。胃癌臨床サンプルを用いた個々の遺伝子解析やマイクロアレイ法やSAGE法を用いて網羅的遺伝子解析から胃癌のバイオマーカー検索が行われた。今までの基礎研究からのデータをまとめている。

1. 浸潤・転移関連遺伝子群からのバイオマーカー

まず浸潤・転移関連遺伝子群からの進行度・悪性度予測に関するバイオマーカーの検討について述べる。

(1) 胃癌の増殖因子としてEGF, TGF- α , c-met, K-sam, HER2などがあげられる。EGF, EGFR, TGF- α の発現は胃癌において深達度、ステージの進行、予後不良因子と関連し、肝細胞増殖因子であるc-metの遺伝子増幅は胃癌でもとくにスキルス胃癌に認められ、スキルス胃癌の予後不良因子と関連する⁶⁾。またK-sam, HER2の遺伝子増幅と高発現は胃癌の高分化腺癌、低分化腺癌で予後不良因子となり得ると報告された²⁾⁷⁾⁸⁾。

(2) 血管新生因子としてVEGF, PD-ECGF, bFGF, IL-8などがあげられ、IL-8とVEGFの高い発現を認める胃癌症例は低い発現症例よりも有意に予後不良と報告された。

(3) 細胞周期調節因子としてcyclin E, p27, p53, CDC25Bなどがある。cyclin E遺伝子は胃癌の約20%に増幅していると考えられ、cyclin Eの高発現は癌の浸潤に関連する。p27の発現減少は進行胃癌で高頻度に認められ、深達度浸潤とリンパ節転移と有意に関連する。RBの減弱した発現は予後不良に関連する。p16の異常は胃癌で高頻度に認められるが予後との関連はなく、癌抑制遺伝子であるp53の異常は胃癌で報告されるが予後因子になるかどうかは不明である。CDC25Bの高発現は胃癌の約70%に認められ、浸潤や転移と関連する²⁾。

(4) 強いテロメラーゼ活性はhTERTと関連し、発現はステージにかかわらず大多数の胃癌に存在し、POT1の発現は進行胃癌において有意に高値で、POT1の低下は早期胃癌で高頻度に認められ、POT1は悪性度のマーカーとなり得るかもしれない⁹⁾。

(5) 接着因子としてE-cadherin, CD44v6などがあげられる。E-cadherinは上皮において形態を調節し、細胞浸潤を抑制する主な役割を果たす。多変量解析により、E-cadherinの発現は独立した予後因子である¹⁰⁾。また癌関連細胞一膜糖蛋白であるdysadherinはE-cadherinの発現を抑制し、転移を促進す

る。dysadherin陽性とE-cadherinの減弱を示す症例はより予後が悪い¹⁰⁾。CD44は重要な細胞接着因子で、CD44のexon 6にvariantを認めるCD44v6の低い発現の患者は有意に予後良好である¹¹⁾。さらにCD44v6の血清レベルは低分化腺癌の予後因子となり得る。CD44v9の発現は胃癌において腫瘍の浸潤・転移、そしてステージに相関すると報告された¹²⁾。

(6) 浸潤因子としてはMMP-1, MMP-2, TIMPなどが報告されている。多数のMMP familyの中でMMP-7は脈管侵襲、リンパ節転移、血行性転移に相関し、MMP-1陽性胃癌患者は予後不良であると報告された¹³⁾。

(7) その他、最近でもchemokineやkallikrein-related peptidase 11 (KLK 11), B7-H4 coregulatory molecule, vascular adhesion protein-1などの新たな遺伝子が胃癌のprognostic markerとなり得ると報告された。

2. genetic instability, DNA methylation, genetic polymorphismからのバイオマーカー

次にgenetic instability, DNA methylation, genetic polymorphismから進行度・悪性度予測に関するバイオマーカーの検討について述べる。

(1) genetic instabilityとしてmicrosatellite instability (MSI)は胃癌の約30%に認められ、高分化腺癌に高頻度に認められる。MSIは胃癌の予後のよい群と相関すると報告された。

(2) CpGのDNA hypermethylationは癌抑制遺伝子の発現低下に相関している。これらの遺伝子にはp16, E-cadherin, hMLH1, RAR- β , RUNX3, MGMT, RIZ1, SOCS-1があり、その中でもE-cadherin, RAR- β , RUNX3, SOCS-1は腫瘍の浸潤・転移に関連する。胃癌は高頻度に異常メチル化をきたしており、胃癌で高メチル化群は進行癌に多く、メチル化された遺伝子数は腫瘍進展の分子マーカーとなるかもしれないと報告されている。

またメチル化されたDNAマーカーは早期胃癌でも同定できると予測され、胃癌の再発リスク評価や予後評価に患者の血清を用いることができないかどうか検討された。胃癌のスクリーニングとして血清を用いたDNAメチル化バイオマーカーとして早期癌の診断にp16, APC, CDH1など、浸潤転移にDAPKなど、進行した胃癌の診断にRASSF1A, TIMP3, DAPKなど、予後因子としてDAPK, COX-2, E-cad-

表1 胃癌における癌の進行度・悪性度予測に関するバイオマーカー

浸潤・転移関連遺伝子群	分子マーカー
増殖因子	EGF, EGFR, HER2, K-sam, c-met, TGF- α
血管新生因子	VEGF, PD-ECGF, bFGF, IL-8
細胞周期調節因子	CDC25B, p53, p27, RB, cyclin E
テロメア	POT1
細胞接着因子	E-cadherin, Dysadherin, CD44v6, CD44v9
浸潤因子	MMP-1, MMP-2, TIMP-1
genetic instability	MSI
DNA hypermethylation	p16, E-cadherin, hMLH1, RAR- β , RUNX3, MGMT, RIZ1, SOCS-1
genetic polymorphism	IL-1 β , HER2, EGF, E-cadherin, MMP-1, MMP-9

herin など、再発予測として *p16*, *E-cadherin*, *RAR β* などが報告されている¹⁴⁾。

(3) genetic polymorphism として IL-1 β , HER2, EGF, E-cadherin, MMP-1, MMP-9 があげられ、single-nucleotide polymorphism (SNP) を有する HER2, EGF, E-cadherin, MMP-9 は胃癌の発癌リスクに影響し、転移・浸潤・進行度と関連することが報告された。

3. マイクロアレイ法, SAGE 法によって抽出されたバイオマーカー

最後に網羅的遺伝子検索で進行度・悪性度予測に関するバイオマーカーを抽出する方法としてマイクロアレイ法や SAGE 法があげられる。

(1) マイクロアレイ法で Hippo ら¹⁵⁾は6,800遺伝子解析を行い、*RBP4*, *OCT2*, *IGF2*, *PFN2*, *KIAA1093*, *PCOLCE*, *FN1* がリンパ節転移に関連し、Hasegawa ら¹⁶⁾は23,040遺伝子を検討し、*DDOST*, *GNS*, *NEDD8*, *LOC51096*, *CCT3*, *CCT5*, *PPP2R1B*, *UBQLN1*, *AIM2*, *USP9X* がリンパ節転移に関連することを報告した。

(2) SAGE 法では *COL1A1*, *CDH17*, *APOC1*, *COL1A2*, *YF13H12*, *CEACAM6*, *APOE*, *REGIV*, *S100A11*, *FUS* が胃癌の40%に高発現し、*CDH17*, *APOE*, *FUS*, *COL1A1*, *COL1A2* が転移や浸潤と関連することを Yasui ら¹⁷⁾が報告した。

今までに報告されている胃癌の進行度・悪性度予測および予後予測に関しバイオマーカーとなり得る分子マーカーを表1に列挙した。これだけ多数のバイオマーカーがあり、論文によって結果が一致していない場合もある。最近ではマイクロアレイ法や SAGE 法で網羅的遺伝子検索が施行され、一度に多数の遺伝子

解析を行うため未知の機能が不明な遺伝子まで多数候補遺伝子としてあげられるが、prognostic marker として確立しているバイオマーカーはまだ存在しておらず、これからの研究で臨床応用可能となるよう有用な遺伝子を絞って、バイオマーカーとして確立する必要がある。またバイオマーカーとして臨床応用可能とするには血清での解析のような、より簡便で、患者にできるだけ侵襲が少なく、そして安価に利用できるようにならなければならない。

胃癌の再発予測のためのバイオマーカー

胃癌の再発予測のためのバイオマーカーの1つとして、CEA や CK20などを指標にした real time PCR を用いた微小転移検索がある。腹腔内洗浄細胞診に代わり、腹腔内遊離癌細胞の検出について CEA の定量 RT-PCR 法で検出する。腹膜播種の早期診断マーカーとなることが期待される¹⁸⁾¹⁹⁾。しかし CEA, CK20を用いた遺伝子マーカーを指標とした real time PCR は感度・特異性に限界があり、診断精度を改善する必要がある。腫瘍マーカーは診断と病勢モニターが主である。胃癌のバイオマーカーとしては血清腫瘍マーカーである CEA, CA19-9, CA72-4 が代表的である。これらは診断や再発・治療効果のモニタリングに有用である。血液中遊離癌細胞を CEA, CK20を用いた定量 RT-PCR 法で検出する報告が多数なされたが、転移再発の予後因子としての有用性は必ずしも一致していない。

表 2 5-FU系薬剤の抗癌剤感受性に関するバイオマーカー

代謝酵素	発現	5-FU 抗腫瘍効果
TS	高	減弱
DPD	高	減弱
OPRT	高	上昇

胃癌の抗癌剤感受性に関する バイオマーカーと化学療法の 有害事象に関するバイオマーカー

癌化学療法において個別化医療を実践するためには癌に対し、より高い抗腫瘍効果を期待でき、有害事象が少ない薬剤を選択し、両者を実現できる投与法を導き出すことが重要である。胃癌化学療法において中心的薬剤として5-FU, S-1(TS-1)が主に使用されるが、その5-FU系薬剤を使用した個別化医療に向けて代謝関連酵素のバイオマーカーとしての有用性が現在までに多数報告されている(表2)。

胃癌化学療法で使用される5-FU系薬剤の持続投与あるいは経口投与ではDNAの合成阻害が主たる作用機序であり、TS(thymidylate synthase)が標的酵素となる。TS活性の高い腫瘍では基質不足により5-FUの抗腫瘍効果が減弱する。一方、生体内に投与された5-FUの約85%は主として肝臓に存在するdihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)によって分解される。腫瘍組織においてDPDの発現が高ければ5-FUの分解が促進され、5-FUの抗腫瘍効果が減弱する。胃癌の原発巣からRNAを抽出し、real time RT-PCR法によりTS, DPDのmRNAを測定し5-FUの感受性を調べたところ、TS, DPD mRNAの発現が高値であると、5-FU感受性は低くなるという相関がみられた。5-FUに対して感受性を示す腫瘍はすべてTS, DPD mRNAがともに低値である。

TS, DPD活性がともに低く、thymidine phosphorylase(TP)活性も低い腫瘍ではTS阻害による5-FUの効果が期待されるため、5-FUの持続投与ならびにTS阻害の増強を目的としたロイコボリンの併用が推奨される。TS, DPD活性が低く、TP活性が高い腫瘍ではcapecitabineの効果が期待される。TS活性が低く、DPD活性が高い腫瘍ではDPD阻害薬の併用による抗腫瘍効果の増強が期待されるためS-1の使用が推奨される。TS活性が高く、DPD活性が低い腫瘍では5-FUによるRNAの機能障害を期待し

5-FUの急速静注が推奨される。またOPRT(orotate-phosphoribosyl transferase)は5-FUをリン酸化する酵素である。5-FUはOPRTによってリン酸化され、抗腫瘍効果を発揮するため、OPRTの発現が抗腫瘍効果を規定する因子の1つとなる。

以上により、TS, DPD, TP, OPRTは5-FU系薬剤の代謝酵素であるが、5-FU系薬剤における抗癌剤感受性に関するバイオマーカーとなり得ることは報告されている²⁰⁾。ACTS-GCやJACCRO GC-04などの臨床試験でも、FU系薬剤の代謝酵素について検討される予定である。

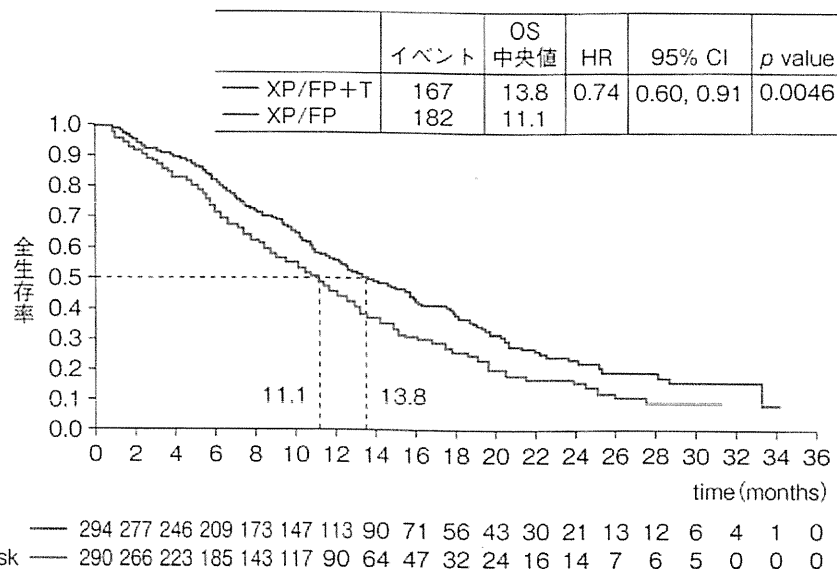
抗癌剤に対する有害事象に関するバイオマーカーであるが、胃癌化学療法においてCPT-11を使用する場合がある。遺伝子多型の研究が進み、抗癌剤の有害事象に関して、CPT-11に対するUGT1A1遺伝子多型検査のように遺伝子レベルで判断がつくようになってきた。抗癌剤の有害事象をあらかじめ予測できないであろうか? という疑問に対し、個別化医療が進み、この遺伝子多型により有害事象を予測し、抗癌剤の減量基準を設けたりしている。今後さらなる研究が進むと化学療法に対する有害事象に関するバイオマーカーが発掘され、個別化医療に向かう可能性がある。

今後、化学療法剤の効果予測因子となるバイオマーカーがさらに進化するであろうし、有害事象に関してのバイオマーカーもより飛躍すると考えられる。

進行・再発胃癌に対する分子標的薬 使用におけるバイオマーカー

分子生物学の研究の進歩に基づき、癌特異的分子の探索は急速に進み、これを標的とした分子標的薬の開発が進んでいる。個別化医療を創薬として応用、バイオマーカーとしても注目されている分子標的薬が登場してきた。ここに至り、分子マーカーの同定や分子標的薬の使用にあたり、どのような患者に、どのような治療が奏効するかがわかり、個別化医療が進みつつある。

癌治療におけるバイオマーカーの重要性は、分子標



〔文献20〕より引用〕

図1 ToGA試験における全生存期間

HER2陽性進行・再発陽性胃癌に対し、5-FUまたはカベシタピンにシスプラチン併用 (XP/FP 群) に対し、XP/FP+トラスツズマブ療法 (XP/FP+T 群) は有意に全生存期間 (OS) を延長した (ハザード比 [HR] : 0.74, $p=0.0046$)

的薬の登場により高まっている。バイオマーカー研究は治療効果予測因子により個別化治療に直結する。大腸癌においては、抗EGFRモノクローナル抗体の適応におけるKRAS遺伝子変異検索が注目されている。比較的最近承認されたEGFR、HER2、KITなどは患者選択目的のバイオマーカーであるといえる。胃癌においても他の癌種に遅れているが分子標的薬が登場し、新たな分子標的薬の臨床試験も行われている。

1. HER2陽性胃癌に対するトラスツズマブ併用療法の有効性

胃癌においてHER2陽性例は約20%に認められ、高分化腺癌や食道胃接合部癌においてその頻度が高いことが報告されている。分子標的治療薬であるHER2蛋白に対するモノクローナル抗体であるトラスツズマブはHER2陽性乳癌に対する標準治療として広く用いられており、ToGA試験の結果²¹⁾よりHER2陽性胃癌に対し期待されている。ToGA試験は進行胃癌の標準治療であるフルオロピリミジン (5-FU もしくはカベシタピン) とシスプラチンの併用療法に対するトラスツズマブの上乗せ効果を検証した第Ⅲ相試験である。24カ国から3,807例の症例がスクリーニングされ、810例がHER2陽性 (免疫染色3+あるいはFISH陽性) と判断され、580例がランダム化されトラスツズマブの有無それぞれの治療群に割り付けられた。トラス

ツズマブ併用群において生存期間の有意な延長が認められ (13.8カ月 vs. 11.1カ月; HR 0.74, $p<0.0046$, 図1), 無増悪生存期間 (6.7カ月 vs. 5.5カ月), 奏効率 (47.3% vs. 34.5%) のいずれも併用群で優れていた。以上より、化学療法とトラスツズマブの併用療法はHER2陽性進行胃癌患者の標準治療になり得る。ToGA試験の結果、胃癌においても分子標的薬の上乗せ効果が明らかとなり、HER2というバイオマーカーの重要性が明らかとなった。しかし、HER2陰性例が約80%に及ぶこと、とくに本邦に多い未分化型では陽性例が低いことから、HER2以外のバイオマーカーの検討も重要である。

2. その他の分子標的薬の有効性

AVAGAST試験では、胃癌および食道胃接合部癌を対象とし、対照群をXP療法 (カベシタピン+シスプラチン)+プラセボ群、試験治療群をXP療法+ペバシズマブ (抗VEGF抗体) 群として無作為化二重盲検化して施行された。結果は主要評価項目であるOSに統計学的有意差を認めず、ペバシズマブの胃癌における生存期間延長は認められなかった。胃癌に対する分子標的薬の評価は始まったばかりであり、現在いくつかの第Ⅲ相試験が行われている。LOGIC試験は化学療法 (カベシタピン+オキサリプラチン) にEGFRとHER2両方を阻害する二重チロシンキナー

ゼ阻害薬ラパチニブの上乗せ効果を検証する第Ⅲ相試験である。REAL3試験は化学療法（エビルピシotin+シスプラチン+カベシタピン）への抗EGFR抗体パニツムマブの上乗せ効果を検証する第Ⅲ相試験である。その他に進行胃癌・食道胃接合部癌を対象としたXP療法にセツキシマブの上乗せ効果を検証するEXPAND試験もある。新たな分子標的薬の登場によりさらに新たなバイオマーカーが発掘されることが考えられる。

おわりに

以上、胃癌のバイオマーカーについて述べてきた。癌の進行度・悪性度予測に関するバイオマーカーに関しては多数分子マーカーとなり得る遺伝子群は同定されたが、臨床応用にはまだ残念ながら至っていない。これらの研究成果を実臨床に応用する必要がある。発癌のリスク評価、術後再発予測、分子標的薬の治療反応性を予測するバイオマーカーの開発がより重要となってきた。バイオマーカーの真の有用性を評価するにはprospective randomized trialによって検証する必要がある。

最近バイオマーカーの研究が盛んに行われている。とくに化学療法施行時に有益と考えられる。個別化医療も進み、分子標的薬の開発は最近進んでいる。バイオマーカーにより効果が出る対象を絞ることができ、また有害事象を予測することが可能となる。よいバイオマーカーが発見されれば医療経済的な効果もあると考えられる。

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，金原出版，東京，2010。
- 2) Yasui, W., Oue, N., Aung, P. P., Matsumura, S., Shutoh, M. and Nakayama, H. : Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer : A review. *Gastric Cancer*, 8 : 86~94, 2005.
- 3) Tahara, E. : Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 119 : 265~272, 1993.
- 4) Yasui, W., Oue, N., Kuniyasu, H., Ito, R., Tahara, E. and Yokozaki, H. : Molecular diagnosis of gastric cancer : Present and future. *Gastric Cancer*, 4 : 113~121, 2001.
- 5) 高橋豊：胃癌におけるバイオマーカー。 *Biotherapy*, 23 : 92~97, 2009.
- 6) Kuniyasu, H., Yasui, W., Kitadai, Y., Yokozaki, H., Ito, H. and Tahara, E. : Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 189 : 227~232, 1992.
- 7) Yoshida, K., Yasui, W., Yokozaki, H., Nishimoto, N., Kagawa, Y., Toge, T., Tahara, E., Yoshida, T. and Terada, M. : New molecular prognostic markers in gastric carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho*, 25 : 2021~2027, 1998.
- 8) Yoshida, K., Toge, T., Kuniyasu, H., Yasui, W. and Tahara, E. : Molecular mechanisms of carcinogenesis in human stomach cancer. *Nihon Rinsho*, 59 : 53~59, 2001.
- 9) Kondo, T., Oue, N., Yoshida, K., Mitani, Y., Naka, K., Nakayama, H. and Yasui, W. : Expression of POT1 is associated with tumor stage and telomere length in gastric carcinoma. *Cancer Res.*, 64 : 523~529, 2004.
- 10) Shimada, Y., Yamasaki, S., Hashimoto, Y., Ito, T., Kawamura, J., Soma, T., Ino, Y., Nakanishi, Y., Sakamoto, M., Hirohashi, S. and Imamura, M. : Clinical significance of dysadherin expression in gastric cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 10 : 2818~2823, 2004.
- 11) Yamauchi, K., Uehara, Y., Kitamura, N., Nakane, Y. and Hioki, K. : Increased expression of CD44v6 mRNA significantly correlates with distant metastasis and prognosis in gastric cancer. *Int. J. Cancer*, 79 : 256~262, 1998.
- 12) Saito, H., Tsujitani, S., Katane, K., Ikeguchi, M., Maeta, M. and Kaibara, N. : Serum concentration of CD44 variant 6 and its relation to prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer*, 83 : 1094~1101, 1998.
- 13) Yamashita, K., Azumano, I., Mai, M. and Okada, Y. : Expression and tissue localization of matrix metalloproteinase 7 (matrilysin) in human gastric carcinoma : Implications for vessel invasion and metastasis. *Int. J. Cancer*, 79 : 187~194, 1998.
- 14) Ye, T., Chen, Y. and Fang, J. : DNA methylation biomarkers in serum for gastric cancer screening. *Mini Rev. Med. Chem.*, 10 : 1034~1038, 2010.
- 15) Hippo, Y., Taniguchi, H., Tsutsumi, S., Michida, N., Chong, J. M., Fukayama, M., Kodama, T. and Aburatani, H. : Global gene expression analysis of gastric cancer by oligonucleotide microarrays. *Cancer Res.*, 62 : 233~240, 2002.
- 16) Hasegawa, S., Furukawa, Y., Li, M., Satoh, S., Kato, T., Watanabe, T., Katagiri, T., Tsunoda, T., Yamaoka, Y. and Nakamura, Y. : Genome-wide analysis of gene expression in intestinal-type gastric cancers using a complementary DNA microarray representing 23,040 genes. *Cancer Res.*, 62 : 7012~7017, 2002.
- 17) Yasui, W., Oue, N., Ito, R., Kuraoka, K. and Nakayama, H. : Search for new biomarkers of gastric cancer through serial analysis of gene expression and its clinical implications. *Cancer Sci.*, 95 : 385~392, 2004.
- 18) Kodera, Y., Nakanishi, H., Ito, S., Yamamura, Y., Kanemitsu, Y., Shimizu, Y., Hirai, T., Yasui, K., Kato, T. and Tatematsu, M. : Quantative detection of dissemi-