

胃癌根治術における肝十二指腸間膜周囲リンパ節郭清

山口 和也* 吉田 和弘* 長田 真二*
高橋 孝夫* 奥村 直樹* 田中 善宏*

はじめに

現時点では、胃癌に対する鏡視下手術は胃癌治療ガイドライン上標準術式にあげられていない。消化器癌に対して積極的に鏡視下手術を行っている日本内視鏡外科学会技術認定医を中心とした内視鏡外科医は、リンパ節郭清などの精度の向上が望める拡大視効果や低侵襲性を十分感じ取っており、標準術式のひとつとして認められるべく、術式の定型化や教育、臨床試験への参加を前向きに検討すべきである。

今回述べるのは、肝十二指腸間膜周囲という比較的狭い範囲のリンパ節郭清操作であるが、胃癌治療ガイドラインにおけるD1・D1+郭清範囲とD2郭清範囲に違いがある。本稿では、その違いも含めて、当科で現在行っている定型化した肝十二指腸間膜周囲のリンパ節郭清の実際について紹介する。

I. 胃十二指腸動脈の同定

肝十二指腸間膜に対する操作は、そのはじめのランドマークとして胃十二指腸動脈の同定をポイントとしている。すなわち、幽門下における右胃大網動脈切離時の胃十二指腸動脈の露出を無理の

* Kazuya YAMAGUCHI et al. 岐阜大学腫瘍外科

Key Words
腹腔鏡下胃切除術, 肝十二指腸間膜, 胃癌



図1 胃十二指腸動脈の同定

患者右側の助手の左手は前庭部後壁を把持し、右手はなにも把持しない状態で幽門前庭部を腹側へ挙上する。胃十二指腸動脈の同定や右胃動静脈の背側からの確認、間膜の開窓を行う基本的な術野展開である。

ない範囲で根部側まで行っている(図1)。この操作は、デルタ吻合を行う際に十二指腸の首を長くするという目的もある。この露出された根部側を契機に肝十二指腸間膜のリンパ節郭清を開始することになる。手術操作は、剝離鉗子による剝離と超音波凝固切開装置による切離を繰り返すことを基本としている。

II. 十二指腸切離先行

十二指腸切離のタイミングは施設によって異なるが、当科では開腹術と同様に右胃動脈へのアプローチの前に十二指腸を切離している。幽門下り

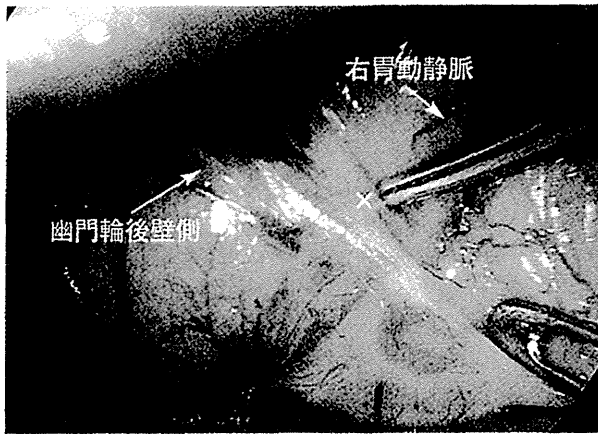


図2 幽門輪上部の開窓 (1)

右胃動静脈を背側から確認し、上十二指腸動静脈第1枝との間 (×) を開窓する。上十二指腸動静脈の損傷に注意し、無理せずガーゼを置いて前面から開窓することもある。

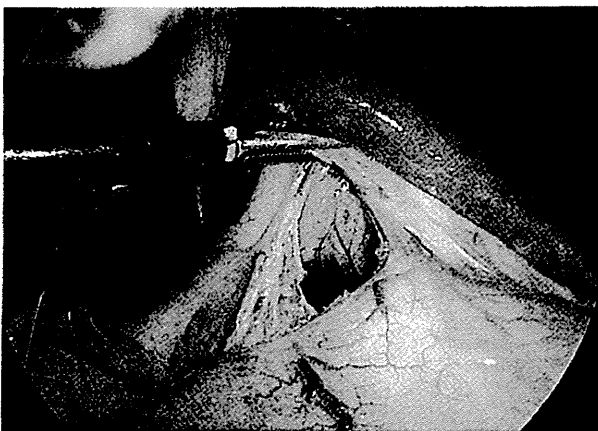


図4 幽門輪上部の開窓 (3)

患者左側に立った術者右手の超音波凝固切開装置で上十二指腸動静脈を処理するため、可能な限り右胃動静脈と上十二指腸動静脈第1枝との間の開窓を行い、第1枝から順次切離することが肝要である。当科ではデルタ吻合を行う際は、可及的に上十二指腸動静脈はすべて処理している。

リンパ節郭清操作が終了したあと、右胃動静脈を背面から確認し、上十二指腸動静脈第1枝との間の比較的広い間膜を開窓する (図2)¹⁾。開窓部にガーゼを置いてから前面の操作に移るが、腹腔内脂肪が多く脈管の確認が困難な場合は無理せず、適度な剥離操作にとどめガーゼを置いている。

つぎに、幽門部を尾側に牽引しつつ前面から先に留置したガーゼを確認し、上十二指腸動静脈を患者左側に立った術者の右手で第1枝から2~3本処理する (図3)²⁾。間膜が開放されていない場合、右胃動静脈と上十二指腸動静脈第1枝との間

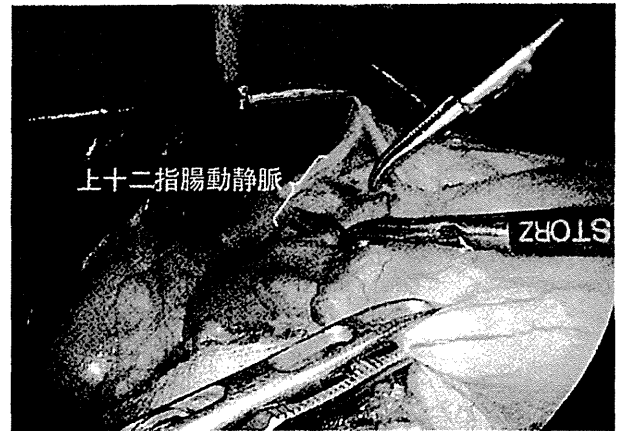


図3 幽門輪上部の開窓 (2)

助手左手は右胃動静脈のペディクルを腹側やや左側へ牽引し、右手は幽門輪近傍の大彎側の胃を尾側へ牽引する。術者は右胃動静脈と上十二指腸動静脈の間を開窓し、超音波凝固切開装置で上十二指腸動静脈を第1枝から順次切離する。

へのアプローチが必要であるが、先に留置したガーゼが背面の臓器の保護となり、比較的安心して剥離開放が可能となる。ここでは、いわゆる十二指腸の首を長くしようとするあまり、第2枝・第3枝の上十二指腸動静脈の間隙を無理に剥離すると思わぬ出血を来すことになる (図4)。

当科では幽門下リンパ節郭清操作から十二指腸切離までは、術者は患者左側に立って行っている。肝十二指腸間膜周囲のリンパ節郭清操作は患者右側に立ち位置を替えて開始している。

Ⅲ. 右胃動静脈周囲のリンパ節郭清

術野の展開は、患者左側に立った助手右手のリトラクターで肝十二指腸間膜の肝付着部を頭側に牽引し、助手左手の把持鉗子で右胃動静脈のペディクルを左斜め腹側45°やや尾側方向にやさしくカウンタートラクションをきかせた状態を基本とし、右胃動静脈のペディクルの牽引方向を適宜変えている (図5)²⁾。過度の左手の牽引は出血を来すため注意が必要で、止血のために右胃動静脈を切離すると牽引による術野展開に支障を来すことになる。胃十二指腸動脈を中心に患者右側に十二指腸切離断端の肛門側、左側に右胃動静脈のペディクルと十二指腸切離断端の口側が存在する、いわゆる観音開きの状態となり、基本的に尾側から頭側に操作を進める鏡視下胃切除術にとっ



図5 右胃動静脈周囲リンパ節郭清の基本術野展開
右胃動静脈を根部で処理するには、胃十二指腸動脈をメルクマールに固有肝動脈、総肝動脈の確認が必要である。操作部位によって、助手左手の把持鉗子の角度を適宜変えている。

て、十二指腸切離先行の効果が発揮できると考える。

まず、術者左手の把持鉗子で肝十二指腸間膜の漿膜を把持し、ランドマークとして露出した胃十二指腸動脈の右側を肝側に剝離・切離していく(図6)。その際に牽引した右胃動静脈によりやや屈曲した固有肝動脈を意識し、神経叢を残す層で剝離を進める³⁾。肝側で固有肝動脈前面を左側に横切り(図7)、小網を迷走神経肝枝の尾側で切離・開放し可及的左側に進めておく。

胃十二指腸動脈から固有肝動脈がある程度露出されたあと、解剖の誤認を避けるため、臍頭部上縁においてNo.8aリンパ節を可及的に剝離し、総肝動脈の走行を確認している。この操作では、助手左手の右胃動静脈のペディクルは頭側に牽引されており、臍頭部上縁・胃十二指腸動脈・総肝動脈でできる三角形の領域を郭清範囲に含めることを意識している。

解剖学的には、右胃静脈は右胃動脈の尾側腹側を走行し、固有肝動脈と総胆管の間から門脈に合流することが多く、固有肝動脈を右側から郭清していることから注意を要する。右胃動脈にからむ神経叢はその尾側にも走行しているため、右胃動脈根部と誤認しやすい。また、右胃動静脈のペディクルを腹側へ牽引すると、No.8aリンパ節一連の組織と右胃静脈との間の疎な部分に剝離鉗子が入りやすく、右胃動静脈の根部の背側のメルク

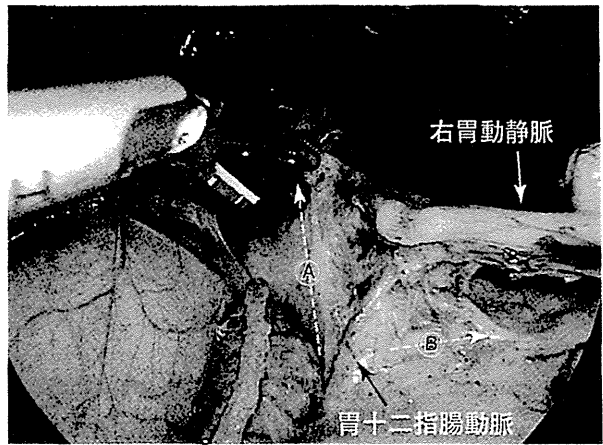


図6 肝十二指腸間膜リンパ節郭清の境界(1)

胃十二指腸をメルクマールにその右側で肝十二指腸間膜を長軸に腹膜を切離する(破線矢印A)。総肝動脈を確認するため、臍頭部上縁の一部を切離している(破線矢印B)。

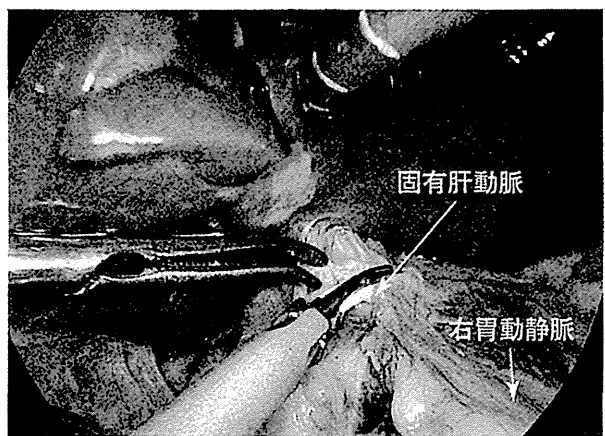


図7 肝十二指腸間膜リンパ節郭清の境界(2)

固有肝動脈前面から左端の確認と、リンパ節郭清範囲の肝側の境界の決定を行う。小網の切離を臍門部まで行い、連続して右横膈膜脚前縁の剝離を行っておく。

マールとなる(図8)。

このように右胃動静脈周囲は、①胃十二指腸動脈～固有肝動脈右縁からの剝離操作(右胃静脈に注意)、②神経を温存する層での固有肝動脈前面の剝離、③右胃動静脈とNo.8aリンパ節との間の疎な部分の剝離、④胃十二指腸動脈前面の露出と右胃動静脈の尾側の神経の剝離の4方向の操作により、根部が明らかとなる。右胃静脈のみ超音波凝固切開装置で切離することもあるが、通常、動静脈をともにクリップ処理後に超音波凝固切開装置で切離している(図9,10)。

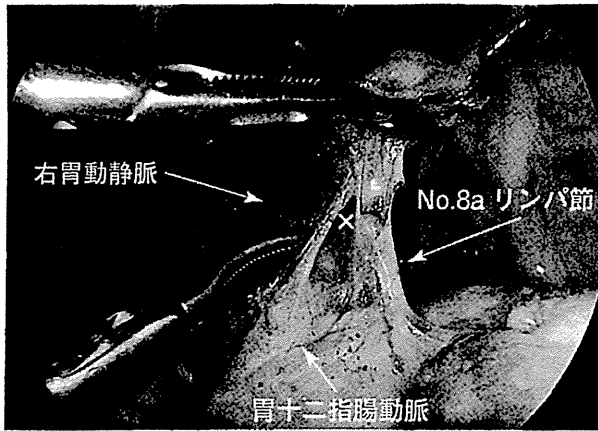


図8 右胃動静脈背側の剥離

右胃動静脈のペディクルとNo.8aリンパ節との間は、疎な結合組織であり容易に剥離鉗子を挿入することができる(×)。

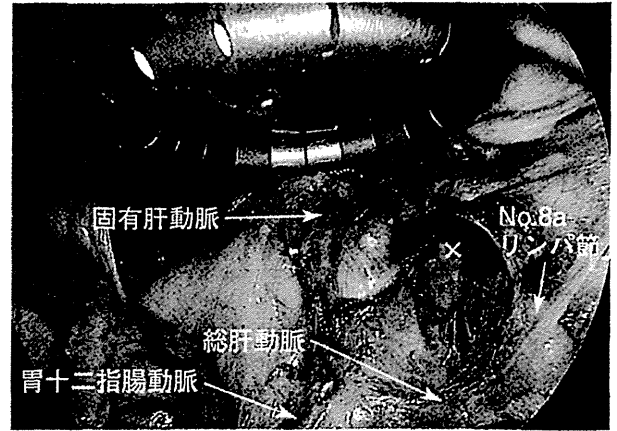


図9 右胃動静脈根部の処理直前

右胃動静脈の処理直前であるが、背側の組織(×)が残され、固有肝動脈背側から門脈方向へ連続していることがわかる。No.12aのリンパ節郭清を行う場合、これらの組織を腹側あるいは左側へ牽引し、門脈左壁を確認するまで剥離操作を行う。

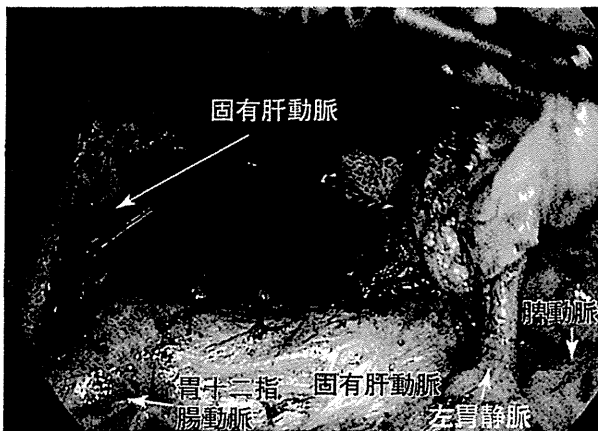


図10 肝十二指腸間膜周囲リンパ節郭清の終了図

肝十二指腸間膜周囲リンパ節郭清の終了図。総肝動脈・固有肝動脈周囲の神経叢を残す層でのリンパ節郭清を行う。

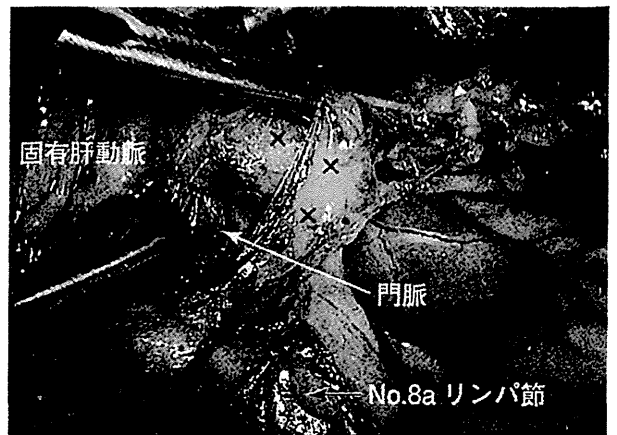


図11 肝十二指腸間膜周囲第2群リンパ節郭清(1)

右胃動静脈背側の郭清組織(×)の連続性を維持し、腹側左側へ牽引する。剥離鉗子で固有肝動脈を右側へ引きながら剥離を背側へ進めると、門脈周囲の神経組織のない脂肪層に入ることができる。

IV. 肝十二指腸間膜におけるD2リンパ節郭清

D2リンパ節郭清とD1あるいはD1+リンパ節郭清との違いは、固有肝動脈周囲のNo.12aリンパ節郭清の有無である。No.12aリンパ節郭清を行わない場合、右胃動静脈の切離後に同じ高さでその背側の組織を切離することで、No.5リンパ節郭清としている。一方、No.12aリンパ節郭清を行う場合、右胃動静脈背側の郭清組織の連続性を維持し、腹側あるいは左側への牽引する際の把持組織として残している。この組織を術者左手で牽引し、右手の剥離鉗子で固有肝動脈を引きつつ背側への剥離を進めると、門脈周囲の神経組織の

ない脂肪層に入ることが可能となり門脈左壁が確認できる(図11)。術者右手の剥離鉗子の角度が不十分な場合、郭清組織の牽引を助手左手に替えて、固有肝動脈左側の温存すべき肝神経叢を術者左手で右側に牽引することで対応できる。以上のように、右胃動静脈周囲リンパ節郭清の際に、背側腹膜の連続性を保つことは確実なNo.12aのリンパ節郭清を行うには重要である。

固有肝動脈前面から剥離され、右胃動静脈背側に連続する郭清すべき領域の組織を術者左手で把持・牽引しつつ剥離を進めると、固有肝動脈がローテーションするようにその左側から後面のり

リンパ節郭清が可能となる。門脈左壁の確認をもって、No.12a 郭清のメルクマールとしている。門脈を確認しつつ肝十二指腸間膜の肝側から十二指腸側に向けて剝離・郭清を進めていくと、総肝動脈から剝離した No.8a リンパ節と連続することになり、右横隔膜脚前縁から尾側に向けて付けた No.9 リンパ節右側の郭清範囲の境界が、郭清範囲の背側のメルクマールとなる (図 12)。この操作により、No.5, No.12a, No.8a, No.8p の一部、No.9 右側のリンパ節郭清が完了となる。

肝十二指腸間膜周囲リンパ節郭清は、胃癌手術における 1 群リンパ節郭清から 2 群リンパ節郭清への移行部分であり、安全で確実な 2 群リンパ節郭清への重要な関所として位置付けられる。

文献

- 1) 篠原 尚ほか：幽門側胃切除術，イラストレイテッド外科手術，第 3 版，医学書院，33-89, 2011
- 2) 山口和也ほか：胃癌手術における術野の展開，術野の展開；安全な手術を進めるために，消化器外科 34 :



図 12 肝十二指腸間膜周囲第 2 群リンパ節郭清 (2) 固有肝動脈左背側で確認した門脈左壁の剝離層を総肝動脈側に連続させていくことで、No.5, No.12a, No.8a, No.8p, No.9 右側のリンパ節が郭清されることになる。

1453-1465, 2011

- 3) 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

高度進行胃癌に対する化学療法後の局所療法としての 大動脈周囲リンパ節郭清の意義

岩崎 善毅 大橋 学 岩永 知大 大日向玲紀 高橋 慶一
山口 達郎 松本 寛 中野 大輔*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(12): 2319-2320, November, 2012]

Para-Aortic Lymph Node Dissection for Far-Advanced Gastric Cancer Followed by Chemotherapy: Yoshiaki Iwasaki, Manabu Ohashi, Tomohiro Iwanaga, Ryouki Ohinata, Keiichi Takahashi, Tatsuro Yamaguchi, Hiroshi Matsumoto and Daisuke Nakano (*Dept. of Surgery, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital*)

Summary

We evaluated the safety of preoperative chemotherapy against advanced gastric cancer with para-aortic lymph node metastasis. In this study, we compared 11 patients who received preoperative chemotherapy (PC group) to 56 patients who did not receive preoperative chemotherapy (NPC group). We performed 47 total gastrectomies and 2 distal gastrectomies in the PC group and 9 total gastrectomies and 9 distal gastrectomies in the NPC group. In the PC group, the mean operation time was 275 min for distal gastrectomy and 297 min for total gastrectomy. In the NPC group, the mean operation time was 265 min for distal gastrectomy and 296 min for total gastrectomy. Regarding blood loss during operation, in the PC group, the mean blood loss was 650 mL for distal gastrectomy and 760 mL for total gastrectomy. In the NPC group, the mean blood loss was 530 mL for distal gastrectomy and 825 mL for total gastrectomy. No significant differences were seen between the 2 groups. In conclusion, preoperative chemotherapy against advanced gastric cancer with para-aortic lymph node metastasis appears to be a safe treatment, but we need to conduct clinical trials for confirmation. Key words: Gastric cancer, Para-aortic lymph node dissection, Chemotherapy

要旨 近年、化学療法が進歩し大動脈周囲リンパ節 (PALN) 転移などの非治癒因子がコントロール可能となった症例も散見される。高度進行胃癌症例に対して施行した PALN 郭清 525 例について検討した。術前診断で PALN に転移が認められ直ちに手術を行った症例は 56 例で、幽門側胃切除術 (幽切) 9 例、胃全摘術 (全摘) は 47 例。平均手術時間は幽切 265 分、全摘で 296 分。平均出血量は幽切 530 mL、全摘で 825 mL。化学療法が施行されダウンステージが得られ、PALN 郭清が施行された症例は 11 例 (幽切 2 例、全摘 9 例)。平均手術時間は幽切 275 分、全摘で 297 分。平均出血量は幽切 650 mL、全摘で 760 mL。PALN 転移を伴う高度進行胃癌に対する化学療法後の PALN 郭清は、化学療法による修飾が加わり手術が困難であることが予想されるが、手術時間や出血量に関しては化学療法を行っていない症例とはほぼ同等であった。

I. 目的

胃癌における大動脈周囲リンパ節 (para-aortic lymph node: PALN) の予防的な郭清は、大規模な無作為化臨床試験によって否定された¹⁾。しかし、近年化学療法が進歩し、PALN 転移などの非治癒因子がコントロール可能となった症例も散見される^{2,3)}。このように、ダウンステージが得られた症例に対する PALN 郭清の意義に関しては、依然として不明である。今回われわれは、化学療法

後の PALN 転移を伴う高度進行胃癌症例に対して施行した PALN 郭清の効果について明らかにする目的で、当院にて経験した症例を検討した。

II. 対象

現在までに当院にてサンプリングも含めた PALN 郭清を伴う手術が施行された初発胃癌患者は 525 例であった。そのうち術前診断で PALN に転移が認められ、直ちに手術を行った症例は 56 例 (NPC 群)、化学療法が施行され

* がん・感染症センター・都立駒込病院・外科

表 1 術前化学療法のレジメン

CDDP+5-FU	3例
S-1+CDDP	3例
MTX+5-FU 交代療法	2例
CPT-11+CDDP	1例
S-1 単独	1例
Leucovorin+5-FU	1例

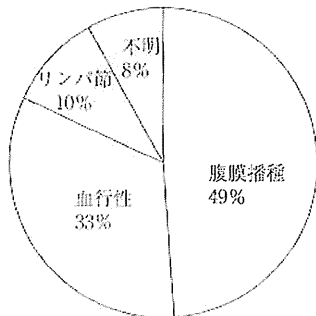


図 1 再発部位 (51例)

ダウンステージが得られたため手術可能と判断され PALN 郭清が施行された症例は 11 例 (PC 群) であった。PC 群において施行された化学療法のレジメンを表 1 に示す。8 例 (73%) の症例に術後の補助化学療法が追加された。

III. 結 果

表 2 に結果を示す。NPC 群では男性 38 例、女性 17 例、平均年齢 57 歳で、幽門側胃切除術 (幽切) 9 例、胃全摘術 (全摘) は 47 例であった。平均手術時間は幽切で 265 分、全摘で 296 分であった。平均出血量は幽切 530 mL、全摘で 825 mL であった。術後在院日数は幽切 23 日、全摘で 25 日であった。一方、PC 群は男性 2 例、女性 9 例、平均年齢 61 歳で、幽切 2 例、全摘は 9 例であった。平均手術時間は幽切 275 分、全摘で 297 分であった。PC 群の平均出血量は幽切 650 mL、全摘で 760 mL であった。一方、術後在院日数は幽切 11 日、全摘で 27 日であった。両群の再発部位の検討では腹膜播種再発が 49% を占めた (図 1)。

IV. 考 察

PALN 転移を伴う高度進行胃癌に対する PALN 郭清は、完全切除が可能であっても予後が不良である。PALN 転移を含む高度リンパ節転移を伴う病態においては、手術範囲よりも遠位に微小転移を伴う場合が多く、これが再発の原因となっている。このためには何らかの補助療法が必要と考えられる。拡大郭清や浸潤臓器の合併切除による術中合併症や術後合併症のため⁴⁾、術後補助化学療法のコンプライアンスが不良となる場合が多い

表 2 結 果

	NPC 群: 56 例	PC 群: 11 例
性別 (男性/女性)	38/17	2/9
平均年齢	57 歳	61 歳
術式 (幽切/全摘)	9/47	2/9
平均手術時間 (分)		
(幽切/全摘)	265 分/296 分	275 分/297 分
平均出血量 (mL)		
(幽切/全摘)	530 mL/825 mL	650 mL/760 mL
平均術後在院日数 (日)		
(幽切/全摘)	23 日/25 日	11 日/27 日

が、術前化学療法では、①術前に施行するため化学療法のコンプライアンスが高い、②化学療法によってリンパ節転移などが縮小し根治切除割合が向上する、③微小転移に対して早期から化学療法が行えるなどの理由から、高度リンパ節転移を伴う胃癌に対して有効性が期待される。PALN 郭清は、術前化学療法による線維化などの修飾が加わり手術が困難であることが予想されたが、今回のわれわれの検討では手術時間や出血量に関しては化学療法を行っていない症例とほぼ同等であった。しかし、PALN 転移を伴う高度進行胃癌に対する術前化学療法の有効性と安全性を評価するためには、多施設共同の臨床試験が必要である。現在、日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) では、高度リンパ節転移を伴う進行胃癌を対象とした術前 docetaxel (DOC) + cisplatin (CDDP) + S-1 の第 II 相試験を計画、実施中である。これは、単独もしくは多数個の大小リンパ節が集塊を形成し、全体の長径が 3.0 cm 以上の胃所屬リンパ節転移 (bulky リンパ節転移) または PALN 転移を伴う高度進行胃癌を対象に、術前に 2~3 コースの DOC + CDDP + S-1 併用療法を行った後、PALN 郭清を含む胃切除術を施行し、その効果と安全性を評価することを目的とした臨床試験で、術前化学療法の奏効割合を endpoint として症例集積中である。

文 献

- 1) 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(5):453-462, 2008.
- 2) 田中千弘, 国枝克行, 河合雅彦・他: S-1/CDDP 併用療法が奏効し胃切除術を施行した腹部大動脈周囲リンパ節転移胃癌の 3 例. *癌と化学療法* 37(6):1105-1109, 2010.
- 3) 鍛 利幸, 井ノ本琢也, 浮草 実・他: 長期生存を得た縦隔リンパ節, 大動脈周囲リンパ節転移陽性胃噴門部癌の 1 例. *癌の臨* 49(13):1631-1634, 2003.
- 4) 本田一郎, 渡辺 敏, 永田松夫・他: 進行胃癌に対する脾動脈幹切除について: 脾脾合併切除との比較. *日臨外会誌* 59(9):914-919, 1998.

本論文の要旨は第 34 回日本癌局所療法研究会において発表した。

Stage IV 胃癌に対する Conversion Therapy

谷澤 豊^{*1} 寺島 雅典^{*1} 徳永 正則^{*1} 坂東 悦郎^{*1} 川村 泰一^{*1}
 杉沢 徳彦^{*1} 三木友一朗^{*1} 幕内 梨恵^{*1} 山川 雄士^{*1} 絹笠 祐介^{*2}
 金本 秀行^{*2} 上坂 克彦^{*2} 安井 博文^{*3}

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(13): 2469-2473, December, 2012]

Conversion Therapy of Stage IV Gastric Cancer: Yutaka Tanizawa^{*1}, Masanori Terashima^{*1}, Masanori Tokunaga^{*1}, Etsuro Bando^{*1}, Taiichi Kawamura^{*1}, Norihiko Sugisawa^{*1}, Yuichiro Miki^{*1}, Rie Makuuchi^{*1}, Yushi Yamakawa^{*1}, Yusuke Kinugasa^{*2}, Hideyuki Kanemoto^{*2}, Katsuhiko Uesaka^{*2} and Hirofumi Yasui^{*3} (^{*1}*Division of Gastric Surgery*, ^{*2}*Division of Gastrointestinal Oncology Digestive Surgery*, and ^{*3}*Division of Gastrointestinal Oncology, Shizuoka Cancer Center*)

Summary

Aim: Patients with Stage IV gastric cancer are currently not considered operative candidates and are most often offered systemic chemotherapy. Recently, several novel regimens of combined chemotherapy have occasionally converted an initially unresectable gastric cancer to a resectable status. We evaluated the efficacy of surgical resection following the response to the primary chemotherapy for Stage IV gastric cancer. **Subjects and Methods:** The subjects were 30 advanced gastric cancer patients who were clinically diagnosed as resectable following their response to primary chemotherapy between 2002 and 2011. **Results:** Twenty patients underwent R0 resection. Two patients had a R1/2 resection, and 8 patients did not undergo surgical resection because of the presence of noncurable factors. The postoperative complication rate was high (41%), with a mortality rate of 0%. The median survival time (MST) of the patients who underwent R0 resection was 1,409 days, and the MST of the patients who could not undergo R0 resection was 783 days ($p=0.0017$). **Conclusion:** Surgical resection following the response to primary chemotherapy might be effective for patients who underwent R0 resection, although it had a high postoperative complication rate. Staging laparoscopy may be useful for the evaluation of resectability after chemotherapy. **Key words:** Conversion therapy, Chemotherapy, Gastrectomy, Gastric cancer, **Corresponding author:** Yutaka Tanizawa, Division of Gastric Surgery, Shizuoka Cancer Center, 1007 Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8777, Japan

要旨 背景と目的: 化学療法が奏効したために治癒切除をめざし外科的介入を試みた Stage IV 胃癌症例の治療成績を解析し、その意義と問題点を検討した。対象と方法: 2002 年 9 月～2011 年 5 月までに、化学療法後に外科 conversion を試みた 30 例を後方視的に検討した。結果: 化学療法施行理由は広範囲の多臓器浸潤が 16 例、M1 (LYM) が 13 例、腹膜播種が 8 例などであった。化学療法のレジメンは S-1+cisplatin が 22 例で最も多かった。R0 切除は 20 例 (67%) に達成できたが、10 例で開腹時に非治癒因子が確認され、うち 8 例は非切除となった。切除例の 41% に術後合併症が発生したが治療関連死はなかった。R0 症例の生存期間の中央値 (MST) は 1,409 日、R1/2 症例・非切除例の MST は 783 日であった ($p=0.0017$)。結語: 化学療法後の胃切除は、R0 切除が可能な場合にのみ施行するべきである。しかし R0 切除率は 70% に満たないため、審査腹腔鏡にて根治性を評価することが必須である。

はじめに

近年、進行再発胃癌に対する化学療法の進歩には目覚ましいものがあり、化学療法後の生存期間の中央値も 1

年を超えるようになった^{1,2)}。長期生存例のなかには、化学療法が奏効した後に根治切除が可能となった症例も多く含まれている。このような治療 strategy は大腸癌肝転移などに対する治療法に準じて conversion therapy

*1 静岡県立静岡がんセンター・胃外科

*2 同 消化器外科

*3 同 消化器内科

表 1 化学療法施行理由

非治癒因子	
T4b	16 例
M1 (LYM)	13 例
M1 (PER)	8 例
M1 (HEP)	2 例
M1 (CY)	2 例
M1 (OTH)	1 例

表 2 化学療法のレジメン

レジメン	
S-1+CDDP	22 例
S-1	2 例
CPT-11+CDDP	2 例
S-1+CDDP+TXT	1 例
S-1+CPT-11	1 例
S-1+L-OHP	1 例
Capecitabine+CDDP+Bv	1 例

CDDP: cisplatin, CPT-11: irinotecan,
TXT: docetaxel, L-OHP: oxaliplatin.
Bv: bevacizumab

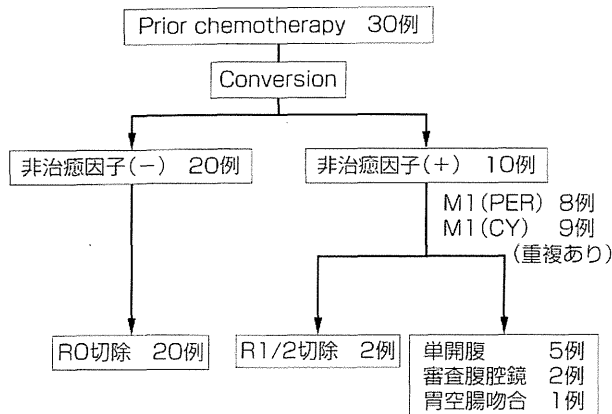


図 1 手術所見

と称されている³⁾。しかし、胃癌に対する conversion therapy に関しては多数例で検討された報告は少なく^{4,6)}、ほとんどが少数例の報告にとどまっている。今回、当院における conversion therapy の成績を検討するとともに、これまでの報告を加えて文献的考察を行った。

1. 対象と方法

対象は2002年10月～2011年11月までに、Stage IV胃癌と診断されて外科切除の適応とはならず化学療法を施行した症例のうち、化学療法が奏効したことにより切除を試みた30例である。これらの症例について後ろ向きに解析を行った。生存期間の起点は化学療法の開始日とし、術後無再発生存期間の起点は手術日とした。化学療法の治療効果判定はRECIST ver.1.1⁷⁾、術後合併症の評価はClavien-Dindo分類⁸⁾、組織学的治療効果判定は胃癌取扱い規約⁹⁾を用いた。生存分析はKaplan-Meier法を用いて生存曲線を作成し、2群間の検定にはlog-rank testを用いた。

II. 結 果

1. 患者背景と化学療法

平均年齢は61.2±9.2歳で、男性23例で女性が7例であった。初回治療時に切除不能と診断された理由は、大動脈周囲リンパ節などの遠隔リンパ節への転移13例、腹膜転移8例、肝転移2例、腹腔洗浄細胞診陽性例が2例、また他臓器への広範な浸潤を認めた症例が16例存

表 3

施行術式	
胃全摘	15 例
幽門側胃切除	4 例
臍頭十二指腸切除	2 例
食道亜全摘+胃全摘 (右開胸開腹)	1 例
リンパ節郭清範囲	
D1	1 例
D2	6 例
>D2	15 例
合併切除臓器	
脾臓	14 例
膵臓	4 例
横行結腸	3 例
左副腎	2 例
肝臓	1 例

(重複あり)

在した(表1)。化学療法は当院で施行した症例が16例で他院にて施行された症例が14例であった。化学療法前に審査腹腔鏡または試験開腹にて進行度診断がなされていた症例は9例であり、21例は画像診断のみで進行度診断が行われていた。

化学療法の治療レジメンは多岐にわたっていたが、S-1+cisplatin (SP療法)が最も多く、22例に施行されていた(表2)。RECISTによる化学療法の治療効果は、complete response (CR)は存在せず、partial response (PR)14例、stable disease (SD)1例、non-CR/non-PD13例、評価不能 (NE)が2例であった。

2. 手 術

30例に対し外科的切除を試みたが、10例は開腹時に腹膜播種などの非治癒因子が存在したため、R0切除が達成できた症例は20例であった。また、R1切除とR2切除例をそれぞれ1例ずつに施行した(図1)。22例の切除例の術式は表3のとおりである。幽門側胃切除術は4例(18%)のみであり、胃全摘術が15例(68%)の他、臍頭十二指腸切除や右開胸開腹食道亜全摘+胃全摘など

表4 術後合併症 (Clavien-Dindo 分類)

合併症	Grade II	Grade IIIa	Total
腹腔内膿瘍	1例	4例	6例
膝液瘻	1例	2例	3例
縫合不全	1例	2例	3例
肺炎	2例	0例	2例
乳糜腹水	1例	0例	1例

術後合併症は9例に発生 (重複あり)

表5 組織学的治療効果判定

組織学的効果	
Grade 0	1例
Grade 1a	4例
Grade 1b	5例
Grade 2	8例
Grade 3	2例

(R0 切除: 20例)

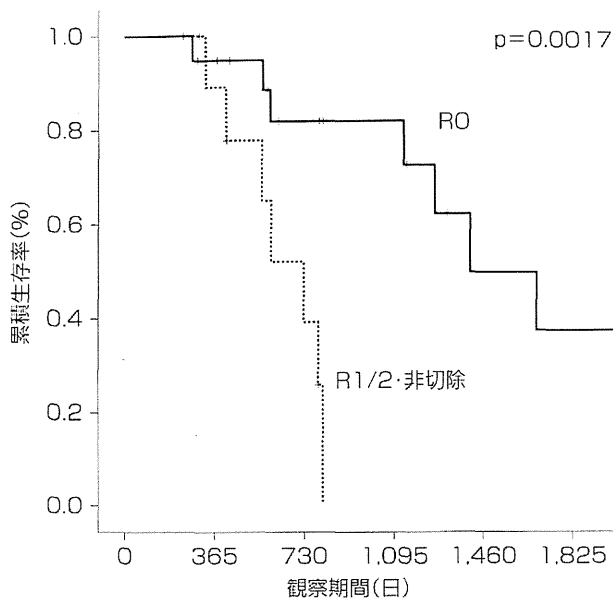


図2 生存期間 (腫瘍の遺残)

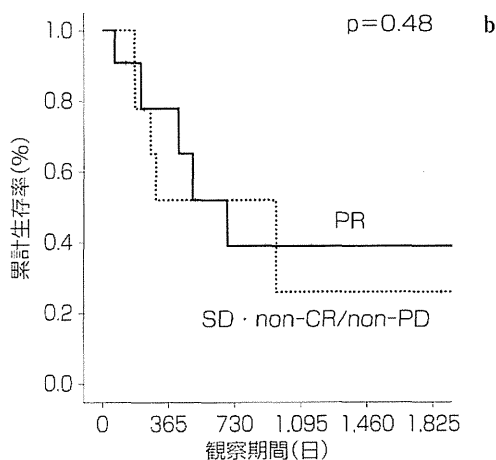
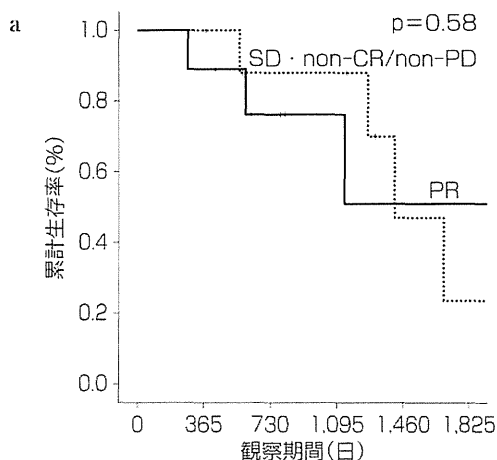


図3 生存期間 (化学療法の治療効果)
a: 生存期間。b: 無再発生存期間。

も施行されていた (表3)。リンパ節郭清は、D2を越える郭清を施行した症例が15例 (68%) 存在し、17例で他臓器合併切除が施行されていた (表3)。平均手術時間は366±138分、出血量は1,142±560gであった。術後合併症は9例 (41%) に発生し、腹腔内膿瘍が6例 (27%) で最も発生頻度が高かった (表4)。

3. 長期成績

生存期間の中央値はR0切除 (20例) では1,409日、R1/2切除・非切除 (10例) では783日であり、R0切除例で有意に生存転帰が良好であった ($p=0.0017$) (図2)。化学療法にてPRが得られた14例とSD・non-CR/non-PDであった14例では生存期間 (OS)・無再発生存期間 (PFS) に有意な差は認めなかった (図3)。R0切除を達成した20例の切除標本による化学療法の組織学的効果判定結果を表5に示す。Grade 2以上が10例 (50%) 存在し、2例は腫瘍が完全に消失 (Grade 3) していた。

Grade 0~1bの10例とGrade 2以上の10例とでは、OSでは有意な差は認めなかったが、PFSはGrade 2以上の症例で有意に延長していた ($p=0.045$) (図4)。

III. 考察

日本胃癌学会による全国胃癌登録データでは、発見時にStage IVと診断される症例の割合は約15%である¹⁰⁾。しかし、Stage IV胃癌のうち化学療法が奏効し切除が可能となるような症例は極めてまれであるため、多数例にてその意義を検討した報告は少ない。今回われわれは30例という比較的多数例での検討を行った。

1. 術後短期成績

自試例では、術後合併症が41%と高率に発生したが、これは化学療法による免疫能の低下している症例に、他臓器合併切除など付加する侵襲の大きい手術を施行したためと考える。Sato¹¹⁾は、Stage IV胃癌に対する化

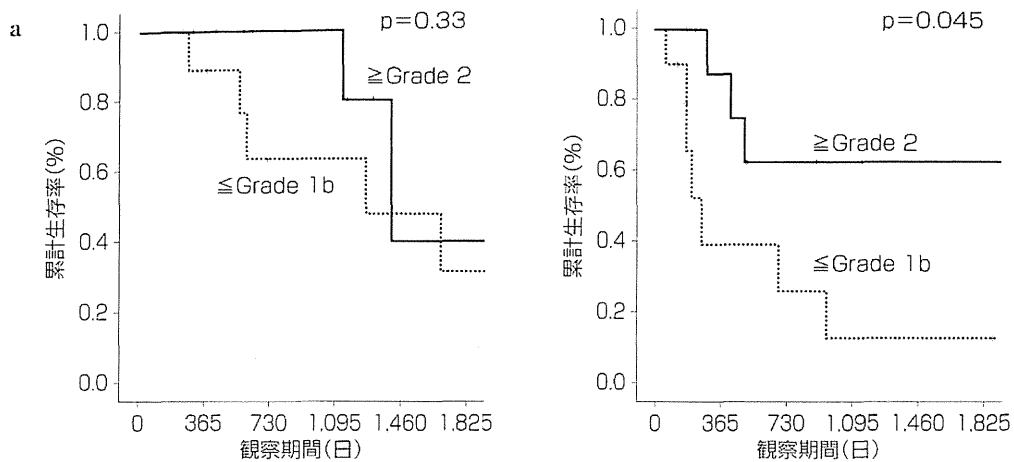


図4 生存期間（組織学的効果）
a: 生存期間。b: 無再発生存期間。

学療法後の外科切除症例では80%の症例で他臓器合併切除が必要になったことを報告している。また、信岡ら¹²⁾は conversion therapy による胃切除では、手術時間の延長と出血量の増加傾向を認め、特に二次化学療法後症例にその傾向が強いと報告している。

2. 長期成績（予後予測因子）

1) 腫瘍の遺残（R）

これまでの報告では、外科切除後の予後予測因子としてR0切除を達成することがあげられている。対象や治療レジメンなどは報告ごとに異なるが、臨床試験としては、以下の4試験が存在する。このうち3試験にてR0切除が予後予測因子と結論付けられている。Satoら¹¹⁾は、Stage IV胃癌に対しSP療法による化学療法後に胃切除をし、その後S-1単剤による術後補助化学療法を施行するという治療計画の下で、51例のStage IV胃癌のうち26例（51%）が化学療法後にR0切除が達成され、この26例の2年生存率は73%と良好な成績であったことを報告している。また、Satoら¹³⁾は、S-1+cisplatin+docetaxelによる3剤併用療法（DCS療法）の治療効果を検証する第II相試験にて、31例の登録例のうち9例（29.0%）が切除可能となり、そのうち6例が長期生存していると報告している。pilot studyではあるが、Yamaoら¹⁴⁾は大動脈転移陽性Stage IV胃癌に対し、irinotecan+cisplatinによる化学療法後に外科的切除を試みた6例中2例にR0切除を達成し長期生存していることを報告している。一方、Inoueら¹⁵⁾は、M1（LYM）によるStage IV胃癌13例を含む局所進行胃癌27例にSP療法施行後13例（48%）にR0切除が施行し得たことを報告しているが、Stage IV胃癌に限ると、R0切除が達成できた症例は13例中4例（31%）のみであり、全例再発したと報告している。これらの前向き試験の結果から、R0を達成することが長期生存の鍵となることが示唆される

が、いくつかの後ろ向き試験でもそれを裏付ける同様の報告が存在する。三原ら⁵⁾やNakajimaら¹⁶⁾は、R1/2切除症例OSは非切除症例と差がないことを報告している。自験例ではR1/2切除を施行した2例に長期生存例は存在せず、またR0切除例はR1/2切除や非切除例に比べ有意にOSが延長していた。現時点ではR0切除を達成することがOSの唯一のsurrogate markerであるといえ、R0切除が施行できない症例には切除を行うべきではないと考える。腹膜播種の診断などは画像診断のみでは限界があり、開腹時に非治癒因子が初めて見つかることも少なくない。自験例では、30例中10例で術中に非治癒因子が発見されている。よって、無益な開腹を避けるためにも、切除前には審査腹腔鏡にてR0切除の可否を評価することが必須と考えられる。

2) 画像上の腫瘍縮小効果

田邊ら¹⁷⁾は、RECISTによる化学療法の奏効率別の生存率を比較し、SD症例には長期生存例が存在しないことを報告している。当院の症例では、PR症例とSD・non-CR/non-PD症例ではOSに有意な差を認めなかったが、SD・non-CR/non-PD症例のうちSDは1例のみであり、その1例は術後早期に再発していた。評価可能病変を有する症例ではPR以上の治療効果を認めない限り、切除は試みるべきではないと考える。

3) 組織学的な治療効果

これまでの報告では、組織学的効果による生存転帰の検討はなされていない。自験例のR0切除を達成した20例のうち、Grade3が得られた2例はいずれも無再発生存中である。Grade2/3症例（10例）とGrade0~1b症例（10例）でOSを比較すると観察期間が短いいためか有意な差は認めなかったが、PFSはGrade2/3症例が有意に延長していた。組織学的抗腫瘍効果が高い症例でOSが延長する可能性があることが示唆された。

おわりに

化学療法が奏効した症例に対する外科切除への conversion は、切除不能進行胃癌症例が長期生存を得るための唯一のチャンスと考えられる。周術期の管理には慎重を要するが、審査腹腔鏡を施行し R0 切除を見込めると判断した際には、積極的に切除を試みるべきであると考ええる。

文 献

- 1) 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 Oncol* 9(3): 215-221, 2008.
- 2) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, *et al*: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 10(11): 1063-1069, 2009.
- 3) Power DG and Kemeny NE: Chemotherapy for the conversion of unresectable colorectal cancer liver metastases to resection. *Crit Rev Oncol Hematol* 79(3): 251-264, 2011.
- 4) 埜本純哉, 田邊和照, 鈴木崇久・他: 高度進行胃癌に対する Adjuvant Surgery の有用性に関する検討. 癌と化学療法 37(2): 263-266, 2010.
- 5) 三原良明, 東風 貢, 藤井雅志・他: 切除不能 stage IV 進行胃癌に対する化学療法後の手術成績. 癌の臨床 56(4): 311-315, 2010.
- 6) 石神純也, 有上貴明, 内門泰斗・他: 胃癌に対する化学療法後の手術. 臨床外科 67(1): 26-30, 2012.
- 7) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al*: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45(2): 228-247, 2009.
- 8) Dindo D, Demartines N and Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2): 205-213, 2004.
- 9) 日本胃癌学会/編: 胃癌取扱い規約. 第14版, 金原出版, 2010.
- 10) Japanese Gastric Cancer Association Registration Committee, Maruyama K, Kaminishi M, *et al*: Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer* 9(2): 51-66, 2006.
- 11) Satoh S, Okabe H, Teramukai S, *et al*: Phase II trial of combined treatment consisting of preoperative S-1 plus cisplatin followed by gastrectomy and postoperative S-1 for stage IV gastric cancer. *Gastric Cancer* 15(1): 61-69, 2012.
- 12) 信岡隆幸, 原田敬介, 及能大輔・他: Stage IV胃癌に対する積極的化学療法後の胃切除の安全性. 消化器外科 34(5): 559-567, 2011.
- 13) Sato Y, Takayama T, Sagawa T, *et al*: Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 66(4): 721-728, 2010.
- 14) Yamao T, Ohta K, Ohyama S, *et al*: A preliminary study of preoperative chemotherapy combining irinotecan and cisplatin in patients with gastric cancer with unresectable para-aortic lymph node metastases. *Jpn J Clin Oncol* 34(5): 255-261, 2004.
- 15) Inoue K, Nakane Y, Kogire M, *et al*: Phase II trial of preoperative S-1 plus cisplatin followed by surgery for initially unresectable locally advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 38(2): 143-149, 2012.
- 16) Nakajima T, Ota K, Ishihara S, *et al*: Combined intensive chemotherapy and radical surgery for incurable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 4(3): 203-208, 1997.
- 17) 田邊和照, 鈴木崇久, 徳本憲昭・他: Stage IV胃癌に対する adjuvant surgery の有用性の検討. 癌の臨床 56(4): 317-320, 2010.

