

がんの最新治療

各論 (6) 胃がん

東京女子医科大学医学部外科学 (第二)

セシモ アキヨシ ミヤケ クニトモ カメオカ シンゴ
瀬下 明良・三宅 那智・亀岡 信悟

(受理 平成25年7月10日)

Current Treatment of Cancer

Section (6) Gastric Cancer

Akiyoshi SESHIMO, Kunitomo MIYAKE and Shingo KAMEOKA

Department of Surgery II, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

The Japanese gastric cancer treatment guidelines were published in 2001 with the aim of disseminating information on the standard treatments based on evidence, and they have been revised on a continuous basis ever since. In Japan, standardized extended (D2) lymphadenectomy is the standard treatment for advanced gastric cancer because of its good safety profile and treatment outcomes, with its efficacy being proved in a clinical trial conducted in Holland. However, the findings of the clinical trial did not demonstrate the usefulness of mediastinal lymph node dissection by thoracotomy for upper gastric cancer and/or dissection of the para-aortic lymph node as a preventive measure, and therefore, the effects of expanded dissection were ruled out. A wide variety of options are now available for the treatment of advanced gastric cancer owing to, for example, the development of endoscopic therapy, reevaluation of expanded surgery in large-scale clinical trials, the introduction of limited operations with a focus on quality of life, and the development of laparoscopic treatment. Furthermore, the high efficacy of newly developed chemotherapeutic drugs has had a remarkable effect on the widespread use of multidisciplinary therapy. According to the 2010 national summary of the hospital cancer registry that includes designated regional cancer centers and hospitals in Japan, 63.8% of patients were in clinical stages 0 and I. Individual treatment according to the degree of progression, which is neither too much nor too little, has now become the main objective in the treatment of such patients.

Key Words: gastric cancer, treatment guidelines, individual treatment, standard treatments

はじめに

従来からがんの治療は根治性を高めることが目標であり、胃がんでは拡大郭清の効果が話題であった。1990年代後半より、evidence-based medicine の概念が広がり始め、手術に関しても大規模臨床試験が実施されるようになった。一方で高齢者の増加、早期発見の増加により、手術侵襲の軽減を目的とした様々な縮小手術が検討されるようになってきた。このように進行度に応じた過不足のない個別化治療が望まれるようになった。エビデンスに基づいた標準的な治療の普及をめざし、2001年3月に胃癌治療が

イドラインが発刊された。その後の10年の進歩にともない、2004年に第2版、2010年に第3版が発行され、現在は第4版の発刊に向けての検討が進んでいる。

内視鏡治療の進歩、大規模臨床試験による拡大手術の再評価、QOLを重視した縮小手術の導入、器具の進歩に伴う腹腔鏡治療の発展など、内視鏡および手術を中心とする切除療法は様々な選択肢が広がった。またいわゆる新規抗癌剤による化学療法の効果の高さは、集学的治療の重要性を飛躍的に広めている。本稿では、これらを振り返り、現在の標準

Table 1 Distribution of Clinical Stages at the Designated Cancer Care Hospitals (2010): Cancer Statistics in Japan (2012)¹⁾

Stage	n	0	I	II	III	IV	unknown
Gastric Cancer	58,443	0.1	64.8	7.8	6.9	16.2	4.2
			64.9%				
Colon/Rectum Cancer	63,636	13.6	21.8	17.4	18.7	14.0	14.5
			35.4%				

TNM clinical classification.

Table 2 Treatments for Gastric Cancer: 11th Nationwide Survey of Endoscopic Surgery in Japan²⁾

Year	2003	2006	2011
Laparoscopic surgery (cases)	1,832	3,657	7,596 28%
EMR, ESD (cases)	2,049	4,326	6,502 24%
Open surgery (cases)	11,986 75%	15,796 66%	13,103 48%

治療について概説した。

1. 最近の胃癌治療の実際

がん診療拠点病院の2010年度のがん登録全国集計が本年3月に発表された (Table 1)¹⁾。胃がんは臨床ステージ0・1期が64.9%であり、同じ消化管がんである大腸がんに比してより早期の時期で診断されていることがわかる。同集計では術後病理ステージでも切除療法でほぼ治癒となるI期が74.6%となり、多くの症例が早期に診断・治療されている。また実際に行われた治療法については0期では79.4%に内視鏡治療、10.3%に手術、I期では42.5%に内視鏡治療、41.1%に手術が行われている。II期では92.1%、III期では89.2%、IV期では30.4%に手術が行われた。化学療法はII期で50.1%、III期で59.7%、IV期で71.5%に行われている。この結果の示すように、実際の治療においてやはり病期により治療法の選択が異なっている。また日本内視鏡外科学会のアンケート調査が隔年で行われ²⁾、胃がんについての治療法を年次推移でまとめると (Table 2)、内視鏡的治療だけでなく腹腔鏡下手術が飛躍的に増えていることがわかる。これらの結果は実際に行われている治療の現状を示している。胃癌治療ガイドライン³⁾ではアルゴリズムにより標準治療を記載しており (Figure)、現在は多くの施設でガイドラインに準じた治療が行われている。なお人種、発生頻度、手術内容など背景因子が異なるため、他のが

ん種と異なり、胃がんではほとんどが国内のデータよりエビデンスがつけられている。

2. 切除療法

切除療法の目標は、原発巣と転移頻度の高い所属リンパ節の摘出である。従来は手術がすべてであったが、術後のダンピング症候群や小胃症状は長びくことも多く、QOLを大きく損なうことが問題となっていた。実際には早期胃がんではリンパ節転移はMがんで5%、SMがんで15%に認めるが、残りの症例では結果的にリンパ節郭清は不要であった。そこで内視鏡的切除が治療法として検討され始めた。

1) 内視鏡的治療

機器や技術の進歩が急速に進み、内視鏡的切除の技術的適応も広がってきた。さらに過去の膨大な手術結果より⁴⁾リンパ節転移のない条件が検討され、肉眼的に粘膜内がんが2cm以下、組織型が分化型、潰瘍所見がない病変は絶対適応病変とされ、ガイドラインでも内視鏡的切除が推奨されるようになった。またリンパ節転移の可能性が1%以下であり、外科切除と同等の治療成績が期待できる病変として、①2cmを超える潰瘍所見のない分化型粘膜内がん、②3cm以下の潰瘍所見ありの分化型粘膜内がん、③2cm以下の潰瘍所見のない未分化型粘膜内がん、以上を適応拡大病変としている。長期予後がまだ不明であるため、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) でJCOG 0607等の前向き臨床試験が行われている。その結果が出るまで、基本的には臨床研究として行うべきである。

内視鏡的治療の注意点として、病変の深達度、断端のがんの遺残の有無を正確に評価する必要がある。病変の切除はピースミールではなく一括切除が必須である。このため内視鏡的粘膜切除 (endoscopic mucosal resection: EMR) だけでなく、内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) が開発され、一括切除を原則として治療が行われている。また経過観察が重要であり、治療後の

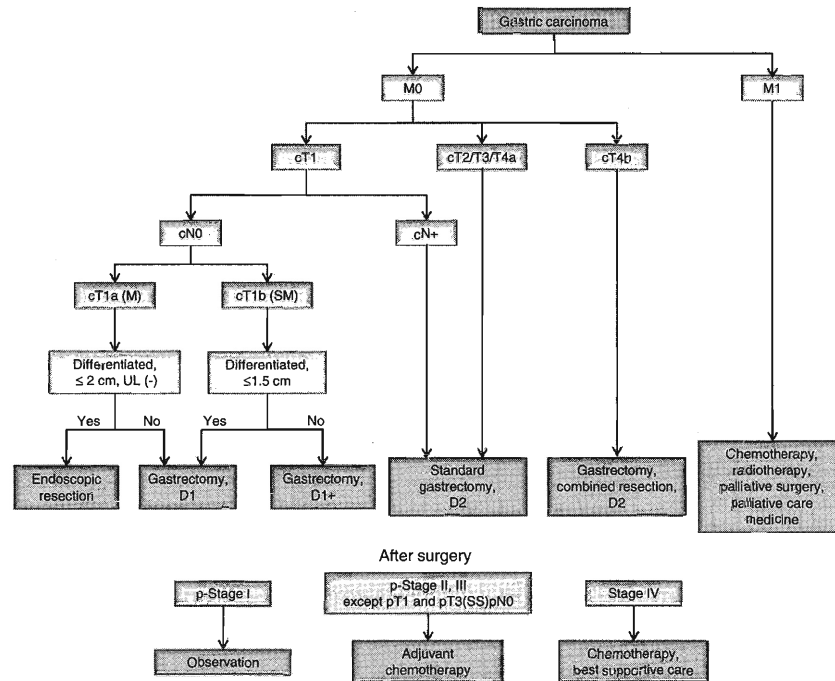


Figure Recommended Treatment for Gastric Cancer (Adapted from ref. 3)

異時性の多発胃がんの頻度は10%を超える⁵⁾と考えられ、定期的検査が必要である。さらにピロリ菌が陽性であれば除菌により新病変の発症が抑えられることがRCTで示され⁶⁾、保険適応にもなり実施が推奨されている。

2) 手術

ガイドラインでは治癒を目的とした手術として、

(1) 定型手術、(2) 拡大手術、(3) 縮小手術を採りあげ、(4) 腹腔鏡下手術についても記載している。ここではそれぞれの手術が標準手術となった成り立ちを述べる。

(1) 定型手術

1980年代には胃の2/3以上切除と2群のリンパ節郭清(D2)を行う定型手術は、病理結果や臨床成績の検討より、広く普及していた。あきらかなエビデンスは国内ではなかったが、安全で治療成績が良いことから、縮小手術との比較試験は必要とされず、進行胃がんでは現在も標準手術になっている。この頃は欧米ではD1郭清が一般的であったが、日本の成績が良いためD2郭清との比較試験が日本の医師の指導を受け、1986年よりオランダで行われた。これがDUTCH試験で、1995年の最初の報告では結果的に5年生存率の改善は得られず、むしろ手術死亡が多く欧米では導入すべきではないとの結果となった。その後の2004年の追加報告でも同様であるが、2010年の最終報告⁷⁾では、D1群/D2群では治療死が

4%/10%で、癌死が48%/37%になり、D2群の長期予後が良好であった。この結果が出るまでに開始より約25年かかったが、D2郭清の有効性が欧米でも認知された。また日本でのD2の治療死は0.8%であるので、手術手技、人種的な問題、胃がんが少なく年間数例の施設での手術が多いなど、日本とは環境が違うので欧米のデータはそのまま導入できないことなど、手術の臨床試験の重要性と様々な問題点があらためて認識された。

(2) 拡大手術

癌の根治性を高めることを目標として、従来から他臓器合併切除や2群以上のリンパ節郭清を行う拡大手術が行われてきた。その有用性を確認する目的で大規模な臨床試験が3試験行われ、2試験で結果が出た。

①大動脈周囲リンパ節郭清：2群より上流の大動脈周囲リンパ節郭清の追加の効果をみる臨床試験で(JCOG9501)、523例の進行がんがランダム化された。日本ではより拡大手術の成果が期待されていて、1995年に開始した。追加郭清により手術時間が1時間長く、出血量は230ml増加したが、手術死亡は両群とも0.8%で差がなく安全性は証明された。2008年に最終結果が報告され⁸⁾、おおよその期待に反して5年生存率は69.2%と70.3%で差はなく、この拡大郭清の有用性は否定された。

②食道浸潤3cm以下の胃がんに対する左開胸：

すでに食道浸潤がんに対しては縦隔リンパ節に30%の転移があることが知られていて、左開胸によるリンパ節郭清が通常に行われていた。その有効性を確認する試験が、開腹による経横隔膜的なリンパ節郭清を対象に行われ、167例が登録された中間報告が2006年になされた⁹⁾。開胸群では肺炎や膿瘍形成などの合併症が多く、術後の肺機能低下が継続し、5年生存率は開胸群が35.7%、開腹群が48.5%になり、開胸の延命効果は否定された。

③上部進行胃がんに対する脾臓合併切除：以前は脾門部、脾動脈周囲のリンパ節郭清のため、脾・脾合併切除が行われてきた。脾切除の効果は否定されたが、脾合併切除はまだガイドラインでも標準とされている。欧米の試験では脾液漏や膿瘍などの合併症が増え、有用性は認められていない。日本でも、上部進行胃がんに対する胃全摘での脾合併切除の有用性についての臨床試験(JCOG0110)が行われ¹⁰⁾、その結果は間もなく公表される予定である。

上記の臨床試験の結果から、これら①、②の拡大郭清は行わないのが標準となった。臨床試験のインパクトは大きく、その結果はガイドラインに新しいエビデンスとして追加され、標準手術の形を作ってきている。

(3) 縮小手術

定型手術より、切除範囲や郭清程度を縮小した術式を総称している。

すでに述べたように、従来の定型手術によるデータから、早期がんに対する内視鏡治療の適応が明らかになり広まってきた。同様の理由で手術例でも、定型手術ほどの切除範囲と郭清が必要のない症例群(早期がん、画像上はリンパ節転移がない)に対して推奨されている。根治性を担保しながらも、QOLを考慮し侵襲を縮小した手術である。

①幽門保存胃切除術(pylorus-preserving gastrectomy: PPG)：もともとは胃潰瘍に対する手術で、ダンピング症候群などの術後愁訴を軽減するために、幽門を温存した術式¹¹⁾である。M領域の早期がんが対象で、従来の定型手術の結果より幽門上リンパ節の転移頻度が0.5%以下であることから¹²⁾、同リンパ節の郭清を省略することにより、幽門輪を温存することが可能となった。また最近では幽門下リンパ節を十分郭清しても、幽門下動静脈を温存すれば幽門部も3~7cmにわたって保存でき、よりQOLの向上が期待されている。通常の胃切除との比較では早期ダンピング症状が少なく、体重減少が少ないと報

告されている¹³⁾。

②噴門側胃切除(proximal gastrectomy: PG)：U領域の早期がんが対象で、1970年代までは行われていたが、術後の逆流性食道炎等の愁訴が多く、残胃がんの発生も5%以上であり、むしろ胃全摘が多く行われるようになっていた。1990年代より縮小手術の概念が広がり、再建方法の工夫により愁訴も軽減してきている。最近の専門医のアンケート調査では、適応があれば80%がPGを選択している¹⁴⁾。再建は、食道と残胃の間に小腸を間置する術式¹⁵⁾と食道と残胃を直接吻合し逆流防止機能を付加する方法¹⁶⁾が多くなされている。どちらも胃全摘に比べて体重減少が軽度であり、逆流性食道炎は4~6%である。

③Sentinel node navigation surgery (SNNS)：がんのリンパ流が最初に流入するリンパ節をセンチネルリンパ節(SN)と呼び、同リンパ節に転移がなければ他のリンパ節にも転移はなく、郭清が省略できるという概念である¹⁷⁾。SN生検で陽性であれば、通常の郭清と切除を行う。陰性であれば、郭清はSNのリンパ節群だけを行うので切除範囲も部分切除だけとなる。乳がんではすでに保険適応となり標準手術となっている。胃がんでは数カ所の施設で先進医療として行われていたが、最近多施設臨床試験が始まり¹⁸⁾、その結果が期待されている。

(4) 腹腔鏡下手術

基本的には腹腔内での手術内容は、進行度に応じて開腹手術と同じ内容を行うので縮小手術ではない。アプローチ法の違いにより、手術創が小さく、短期の開腹が早くなっているため低侵襲手術と考えられている。まだ十分なエビデンスがないため、現行のガイドラインでは早期がんに対する臨床研究と位置づけされている。術後回復の速さにより早期がんでは標準的といっているほど選択され、文頭で触れたように2009年には25.9%の胃がん症例で行われているが、十分な説明と注意が必要である。なお術後の合併症に関して、縫合不全と脾液漏を主たる評価項目にして臨床試験(JCOG0703)が行われ¹⁹⁾、十分な経験のある施設ではその安全性が示されている。現在はcステージIを対象に開腹手術との第3相比較試験(JCOG0912)が行われているのでその結果が待たれる。

3) 化学療法

胃がんの治療の中心は腫瘍の切除であるが、現在でも30~40%が再発の危険性のある進行度で診断されている。これらの群では切除だけでなく集学的

治療が必要であり、多くの化学療法が施行されてきたが、十分な成果を示すことはできなかった。最近になり S-1 などの新規抗がん剤と総称される抗がん剤群が開発され、2000 年以後にその良好な結果が報告されるようになり、標準治療の一翼を担うようになった。

(1) 切除不能・進行再発胃がんについて

ガイドラインでも対症療法 (best supportive care : BSC) 群より生存期間が延長することより、従来より化学療法の意義は認められていた。2009 年の JCOG9912 試験 (5FU 持続静注 vs S-1 vs カンプト (CPT-11) + シスプラチン (CDDP) で²⁰⁾、S-1 は 5FU に対して非劣性となり化学療法の中心薬剤となった。次に S-1 単独と S-1 + CDDP の第 3 相試験 (SPIRITS 試験) の結果が 2008 年に報告された²¹⁾。各群 150 例の検討で無増悪期間、全生存期間が単独群では 4.0/11.0 ヶ月で、併用群では 6.0/13.0 ヶ月で有意に良好であった。この結果より現状では S-1 + CDDP の投与が推奨されている。もっとも高齢者や腎機能低下例では十分な投与はできず、その有用性は検証されていない。2011 年に S-1 単独とドセタキセル併用の第 3 相試験が報告され²²⁾、各群 314 例で無増悪期間、全生存期間が単独群では 4.2/11.1 ヶ月で、併用群では 5.4/13.0 ヶ月となり、無増悪期間では有意差を認めたが、全生存期間では認めなかった。ただサブセット解析では測定不能病変 (腹膜播種、腹水、胸水) のある群での生存期間中央値は各群 350/524 日で差を認めた。以上より、測定不能病変を有する患者や CDDP の適応とならない患者では有用と評価されている。そのほか CPT-11 + CDDP 療法やタキサン系薬剤の投与が行われ、まだ十分なエビデンスはできていないが、良好な結果が報告されている。胃がんの分子標的治療薬については 2010 年に ToGA 試験が報告され²³⁾、HER2 陽性例ではカペシタビン (or 5FU) + CDDP に trastuzumab の上乗せにより生存期間が 11.1 ヶ月から 13.8 ヶ月に延長を認め、標準治療の一つとなった。

(2) 術後補助化学療法

従来多くのレジメが行われてきたが、十分なエビデンスはできなかった。2006 年にステージ II, III を対象にした S-1 の術後補助療法の第 3 相試験 (ACT-GC 試験) が報告された²⁴⁾。S-1 群 515 例、手術単独群 519 例で、3 年生存率が各々 80.1% と 70.1% になり有意差を認め、ガイドラインでも推奨される標準治療となった。しかしステージ III での効果は

不十分とされ、今後の課題となっている。

終わりに

最近の胃がんの標準治療について概略したが、手術から化学療法まで多施設による大規模な試験が行われるようになり、この結果がエビデンスとなり有効な治療法が確立されてきている。またその結果はガイドラインにすぐに反映されるようになっていく。また一般人向けの解説書も同時にでていくことで、標準治療がより普及するのに役立っていると思われる。

文 献

- 1) がん情報サービス：2010 全国集計 結果詳細 胃がん診療連携拠点病院 院内がん登録 2010 年全国集計 報告書：44-45, 2012 <http://ganjoho.jp>
- 2) 内視鏡外科手術に関するアンケート調査—第 11 回集計結果報告—腹部外科領域：胃癌に対する内視鏡下手術について。日鏡外会誌 17：602-603, 2012
- 3) Japanese Gastric Cancer Association: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). Gastric Cancer 14: 113-123, 2011
- 4) Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M et al: Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer 3: 219-225, 2000
- 5) 細川 治, 海崎泰治, 伊部直之ほか：胃癌内視鏡的切除後の遺残・他発癌発見を目指したサーベイランス。胃と腸 40：1623-1632, 2005
- 6) Fukase K, Kato M, Kikuchi S et al: Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. Lancet 372: 392-397, 2008
- 7) Songum I, Putter H, Kranenbarg EM et al: Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of randomized nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol 11: 439-449, 2010
- 8) 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
- 9) Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 9502): 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
- 10) Sano T, Yamamoto S, Sasako M et al: Japan Clinical Oncology Group Study LCOG 0110-MF: Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan clinical oncology group study JCOG 0110-MF. Jpn J Clin Oncol 32: 363-364, 2002
- 11) Maki T, Shiratori T, Hatafuku T et al: Pylorus-preserving gastrectomy as an improved operation for gastric ulcer. Surgery 61: 838-845, 1967
- 12) 田中則光, 片井 均, 谷口浩和ほか：早期胃癌の治療 開腹手術。胃と腸 44：700-706, 2009

- 13) **Nunobe S, Sasako M, Saka M et al:** Symptom evaluation of long-term postoperative outcomes after pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Gastric Cancer* **10**: 167–172, 2007
- 14) 2. 噴門側胃切除. 「胃癌術式と胃術後障害—そのコンセンサスの現状と解説」(「胃癌術後評価を考える」ワーキンググループ 胃外科術後障害研究会編), pp41–42, ヴァン メディカル, 東京 (2009)
- 15) **Katai H, Morita S, Saka M et al:** Long-term outcome after proximal gastrectomy with jejunal interposition for suspected early cancer in the upper third of the stomach. *Br J Surg* **97**: 558–562, 2010
- 16) **Seshimo A, Miyake K, Amano K et al:** Clinical Outcome of Esophagogastrectomy after Proximal Gastrectomy for Gastric Cancer. *Hepato-Gastroenterology* **60**: 616–619, 2013
- 17) **Miyake K, Seshimo A, Kameoka S:** Assessment of lymph node micrometastasis in early gastric cancer in relation to sentinel nodes. *Gastric Cancer* **9**: 197–202, 2006
- 18) 北川雄光: 胃外科と食道外科の融合—新時代の個別化治療確立とエビデンス構築に向けて—。「創始と継志」第113回日本外科学会定期学術集会講演集, pp67–60 (2013)
- 19) **Kurokawa Y, Katai H, Fukuda H et al:** Phase II study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0703. *Jpn J Clin Oncol* **38**: 501–503, 2008
- 20) **Boku N, Yamamoto S, Fukuda H et al: Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group:** Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* **10**: 1063–1069, 2009
- 21) **Koizumi W, Narahara H, Hara T et al:** S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* **9**: 215–221, 2008
- 22) **Kim Y, Koizumi W, Lee K et al: Japan Clinical Cancer Research Organization (JACCRO) and Korean Cancer Study Group (KCSG) Inter-Group Study:** Randomized phase 3 study of S-1 alone versus S-1 + docetaxel in the treatment for advanced gastric cancer (The START trial). *J Clin Oncol* **29**: 2011 (suppl 4: abstr 7)
- 23) **Bang YJ, Van CE, Feyereislova A et al: ToGA Trial Investigators:** 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, randomised controlled trial. *Lancet* **376**: 687–697, 2010
- 24) **Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al: ACT-GC Group:** Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* **357**: 1810–1820, 2007