

胃癌治療の変遷

三 森 教 雄

東京慈恵会医科大学外科学講座

THE TRANSITION OF GASTRIC CANCER TREATMENT

Norio MITSUMORI

Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

In the treatment strategy for curable cases of advanced gastric cancer (except for some early gastric cancers, such as those with mucosal and submucosal invasion), standard surgery is defined in the guidelines of the Japanese Gastric Cancer Association as gastrectomy of more than 2/3 of the stomach with D2 lymph node dissection. This surgery is the most reliable treatment, as it is for other gastrointestinal cancers. In 1881, when Kanehiro Takaki opened the Sei-I-Kwai Koshujo (Sei-I-Kwai Medical Training School), Theodor Billroth of the University of Vienna became the first surgeon to successfully perform gastrectomy for gastric cancer, and surgical treatment began. Since then, various surgical methods have been tried and abandoned. Individualized surgery aimed at preserving organs includes changing from open gastric resection to laparoscopic or robotic surgery with less invasive and more accurate treatment techniques. Chemotherapy for unresectable advanced gastric cancer has long relied on fluorouracil, which was developed by Charles Heidelberger in 1957. However, since 2000, many effective multiagent chemotherapy regimens have been developed, such as TS-1 + cisplatin, TS-1 or capecitabine + oxaliplatin, and paclitaxel + ramucirumab. The effects of chemotherapy and immune checkpoint inhibitors have also been recognized. Surgeons should be aware of the role of surgery in multimodal therapy and safely perform gastrectomy for an appropriate treatment of individual cases. The transition of gastric cancer treatment will be described.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2022;137:75-86)

Key words : gastric cancer, surgical treatment, limited surgery, sentinel node navigation surgery, port site recurrence

I. 緒 言

東京慈恵会医科大学（慈恵医大）第八代学長阿部正和は、『東京慈恵会医科大学は私立の医科大学であり、私立大学が官公立の大学に対して誇れるものは建学の精神をもっていることである。学祖・高木兼寛先生自身が述べられたという確たる証拠は得られていないが、「病気を診ずして病人を診よ」という十二文字については、学祖が我々に遺された遺訓であり、建学の精神として学の内外に示すのに相応しい』と述べている（阿部正和 2003 年 6 月 25 日 慈大新聞 第 583 号）。阿部は教授時代、臨床講義でウィリアム・オスラー（William

Osler, 1849 年 7 月 12 日 - 1919 年 12 月 29 日）が唱えた「Listen to the patient. He is telling you the diagnosis.」というフレーズを強調されていた。

近代外科学の祖と称されるアンブロワーズ・パレ（Ambroise Paré 1510-1590 年）は、医者といえど内科医で外科は床屋医師と言われていた 16 世紀当時、創傷治療、血管を直接糸で縛って止血する血管結紮法をみだすなど外科治療を変革し、フランスの王室外科医となり「我包帯す、神、癒し賜う：Je le pansai, Dieu le guérit.」¹⁾ という言葉を残した。1983 年当時の慈恵医大第三病院外科中村浩一は、外科医の心構えとして、「外科は内科と異なり患者に手術という肉体的・精神的な苦

痛を与えずに治療をなしえない。手術に完全無欠は望みがたく、100%の手術を為しえたとしても、患者がこれに答えるとは限らない。手術は、それにより患者自身の治癒力で回復できるように手をさしのべているにすぎない。」と指導されていた(中村浩一 1986年9月 東京慈恵会医科大学第三病院外科学教室同窓会雑誌こまえ; 創刊号; p2-3)。いずれも外科治療だけでなく医療を行う際には、謙虚に、真摯に取り組むべきことを示唆していると考えらる。

II. 世界と日本における胃癌死亡数

2018年の世界保健機関(WHO)とGlobal Burden of Cancer (GLOBOCAN)の推計では、世界では年間96万人が癌で死亡し、胃癌は男性3位、女性4位の死亡順位となっている²⁾。厚生労働省人口動態統計によると私が慈恵医大を卒業した1981年より日本における死因構成割合は悪性新生物(腫瘍)が1位となり、2020年には378,385人/年が亡くなっている³⁾。胃癌死亡数は、近年減少傾向にあり最近の統計では肺癌、大腸癌(2014年より胃癌を上回った)に次いで第三位で、年間42,319人であった。ピロリ菌感染率の低下・除菌により日本における胃癌死亡者数は減少傾向がさらに顕在化するものと予測される。胃癌の原因はグラム陰性桿菌の *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染が関与しており⁴⁾、WHOによってクラス1発がん性物質に分類されている⁵⁾。世界人口の50%が無症候性にピロリ感染をしており、その10%は消化性潰瘍病に関連し、ピロリ菌の持続感染は約1~3%が胃癌に進行すると推計されており、ピロリ菌の感染率が高い日本、中国、韓国など東アジアに多い。ピロリ菌が生むたんぱく質Cog Aが上皮細胞に注入され異常増殖を引き起こし、幹細胞に変化させる可能性が示唆されている⁴⁾。一般的に遺伝子変異をきたした1個の腫瘍細胞が、細胞分裂を繰り返し10億(10^9)個になると1g程度の腫瘍量となり臨床的に検出可能と推測されている⁶⁾。1cm程度の0IIc早期胃癌でも術後1年で肝転移を来した悪性度の高い症例(Fig. 1)を経験したが、組織レベルでは静脈内に癌細胞の浸潤が著明(白矢印)であった。

日本人の感染率は1970年代生群74.7%、90年代生群53.0%、2010年代生群35.1%と経年的に有意に低下しており若い世代のピロリ菌感染率は、欧米並みで近づいている。2013年2月から胃炎に対しても除菌治療が保険適応となっており、ピロリ菌感染率の低下・除菌により日本における胃癌死亡者数は減少するものと予測される。

III. 手術治療の変遷

1. 胃癌に対する外科治療の幕開け

高木兼寛が成医会講習所を開設した1881年に、世界で初めてオーストリア・ウィーン大学のTheodor Billroth(ビルロート)が胃癌に対する胃切除術を成功させ、外科治療の幕が開けられた。助手は弟子のMikulicz(ミクリッツ鉗子やミクリッツタンポンなどにその名が残っている)であった。症例は43歳の女性で、3か月前から食後の嘔吐を主訴に受診、ビルロートは触診で心窩部の腫瘤を触知し、可動性があったことから胃癌による幽門狭窄と診断し、胃切除の適応と判断した。幽門側胃切除後、残胃十二指腸吻合で再建した。癌の進行が早く、リンパ節への転移があったため

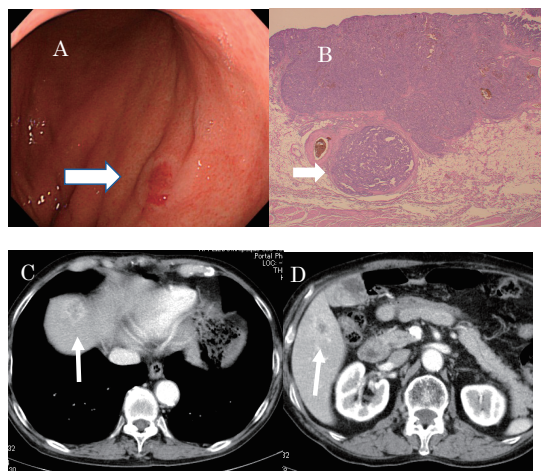


Fig.1. Liver metastasis appeared 1 year after surgery even for 0IIc early gastric cancer of about 1 cm,

A : Small 0-IIc lesion on the lower body of the stomach (white arrow).

B: Pathological findings revealed T1(SM), poorly differentiated adenocarcinoma with no lymph node metastasis, but venous invasion positive v1 and infiltration of cancer cells into the vein was marked (white arrow).

C, D: Enhanced abdominal CT of 1 year after gastrectomy revealed multiple liver metastases (white arrows).

に、女性は手術後4か月後に死亡したが、経口摂取できるまで回復したと報告されている⁷⁾。ウィーン大学の玄関わきには、ビルロート教授の肖像画が掲げられており (Fig. 2), 切除標本は現在も保存されている。ビルロートらは、ウィーン大学病理学教室に残されていた病理解剖記録から胃癌と思われる症例を検討し幽門部胃癌の病態を検討、犬を使って胃切除、胃・腸管吻合の実験を行い、幽門部胃癌は胃切除で治療可能と推測したとされる⁷⁾。この手術の成功により消化器領域における外科治療の端緒が開け、腸管の吻合、再建も可能であることが示された。ビルロートの弟子であるミクリッツは、病巣の完全切除と系統的なリンパ節郭清の考え方を胃癌手術に導入し、彼の元でアメリカのMayo兄弟、イギリスのMoynihan、九州大学第一外科初代教授の三宅速 (アインシュタインが日本に渡航途中、虫垂炎になった際に同船していて診療を担当したことからその後も交流

があったこと、日本で初めて脳腫瘍の手術を行ったことなどでも有名) らが、その研究の流れを引き継いだとされる⁸⁾。

2. 日本における胃癌外科治療

日本における胃癌手術は1897年に、東京大学の近藤次繁が44歳女性の幽門癌に胃切除を施行した⁹⁾。ミクリッツのもとに留学していた三宅は帰国後九州大学で多数の胃癌手術を行い⁸⁾、三宅の影響を受けた癌研病院の久留勝、それを継いだ梶谷環が我が国独自の系統的リンパ節郭清手技を完成させていった。胃癌に限らず癌外科の発展はリンパ節郭清によるところが大きいと言われ、様々なリンパ流の研究がなされ、胃癌手術に組み入れられた。久留は胃癌の腹腔内進展の状況をつぶさに観察し、局所再発・リンパ節再発の防止の重要性を訴え、梶谷は、術中にリンパ節転移の有無を肉眼的に判断することはできないとして、今日のD2郭清のもととなる系統的リンパ節郭清手技を確立し、1950年には腹部大動脈周囲リンパ節郭清を発表している¹⁰⁾。

1953年にカナダのLyon Henry Applebyは腹腔動脈根部と総肝動脈末端部を切断して周囲リンパ節完全郭清をめざし、膵脾合併切除をともなう胃全摘術を行うAppleby法による拡大手術を提唱し、1960年代に東大の和田¹¹⁾らにより日本に紹介され、術後膵液瘻と急性胆嚢炎ないし胆嚢壊死、出血などの合併症率が高く、生存率の改善にも寄与しなかったため広まらなかった¹²⁾。

上記のようにビルロートからMikulicz、三宅、久留、梶谷らに継承され、胃癌に対しては、リンパ節郭清を含む腫瘍の局所制御をいかに改善するかが追求され、脈管遮断、組織の温存、胃の広範囲切除、胃周囲組織の合併切除などを積極的に行う術式が、わが国において癌治療の基本的な流れとなった。1962年に胃癌研究会が結成され、リンパ節の解剖学的位置を番号で定義し、「胃癌取扱規約」が公刊された。全国規模で術式、精細なリンパ節郭清度の均一化がなされ、全国胃癌登録をすることにより詳細な外科・病理データが集積されていった。

一方、欧米では乳癌に対する乳房温存手術が始まり、大規模なランダム化比較試験 (RCT) が次々



Fig.2. Portrait of Prof. Theodor Billroth (white arrow) in front of the entrance at the University of Vienna Hospital.

と展開され、主病巣の局所制御とリンパ節郭清を拡大しても予後は改善しないというエビデンスが蓄積し、手術は縮小方向となった。欧米で体腔内臓器である胃癌に関する詳細なデータはなく、乳癌での経験から「リンパ節転移は全身病の指標であり、リンパ節郭清の目的は予後予測であって治療ではない」という考えが浸透し、消化器癌に対しても同様の認識がなされ、Mikuliczの消化器癌に対するコンセプトから乖離が見られる結果となった¹³⁾。

日本胃癌研究会の全国登録により、術後5年の生存データを加えた膨大なデータベースの解析から、主病巣の部位・病理学的特徴とリンパ節転移の関連が明らかになり、リンパ節転移が重要な予後因子であることが確認され、日本では系統的リンパ節郭清を行うことにより予後の向上につながるという外科治療成績の報告がなされるようになった¹⁴⁾。

3. 欧州での胃癌リンパ節郭清に関する評価

欧州では、日本で行われているD2郭清の意義を確認すべく1980年代に二つの大規模なRCT、オランダのDutch trial¹⁵⁾、英国のMRC ST01 trial¹⁶⁾が開始された。オランダのDutch trialでは、試験開始前に日本から笹子三津留が渡欧し、外科医にD2郭清の実地トレーニング後に行なわれ、英国のMRC ST01 trialではD2のビデオ供覧のみで試験が開始された。両試験ともに、長期生存でD2群に有効性を認めず、術後合併症が頻発し術死も10%以上でD2群の優越性は示せず、D2郭清術の危険性のみが強調された。日本人医師が術式を指導し、オランダの有数なセンター病院が参加したものの、各施設の登録数は5例以下と少なく、胃全摘のD2郭清では脾臓合併切除を原則としたことも、合併症が多くなった要因と思われる。しかしDutch trialではその後15年の長期フォローでD2群の胃癌再発が有意に少ないことが示され、術死の増加による初期の損失を相殺してD2の高い生存率が示された¹⁷⁾。欧州のガイドラインでは、治癒切除可能な胃癌に対してハイボリューム施設で脾臓を温存しつつD2郭清を行うことが推奨されている¹⁸⁾。

4. 1995年以降日本で行われた胃癌手術治療方針のターニングポイントとなった5つのランダム化比較試験

- 1) 予防的大動脈周囲リンパ節郭清の意義 (JCOG9501試験)
- 2) 食道浸潤胃癌 (食道浸潤長3 cm以下) において、開腹アプローチに対する左開胸開腹連続斜切開アプローチによる下縦隔郭清の意義 (JCOG9502試験)
- 3) 胃全摘術+脾摘に対し、脾を温存する胃全摘術の意義 (JCOG0110試験)
- 4) 進行胃癌の際には標準術式であった網膜切除術の意義 (JCOG1001試験)
- 5) 治癒切除不能進行胃癌に対する胃切除術の意義に関する比較試験 (JCOGと韓国胃癌学会共同の多施設臨床試験REGATTA試験JCOG0705/KGCA01試験)

1) 予防的大動脈周囲リンパ節郭清の意義

1995年日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) が中心となり、わが国で初めてのRCTが開始された。この試験は、予防的大動脈周囲リンパ節郭清の意義を確認する目的で傍大動脈リンパ節 (No.16) に肉眼的転移を認めないT2以深の胃癌に対し、標準手術 (D2郭清) に対する大動脈周囲リンパ節郭清を伴う拡大手術 (D2郭清+PAND) を比較した。1995年から2001年までに523例が登録され、全例5年後の生存解析の結果、2群の生存曲線に差を認めず、予防的No.16郭清の意義は示されなかった。この結果、予防的大動脈周囲リンパ節郭清は否定され、わが国ではD2郭清が進行胃癌に対する標準治療となった¹⁹⁾。

2) 開腹アプローチに対する左開胸開腹連続斜切開アプローチによる下縦隔郭清の意義

1995年に食道浸潤胃癌 (食道浸潤長3 cm以下) において、標準的開腹アプローチに対する左開胸開腹連続斜切開アプローチによる下縦隔郭清の優越性があるかを検証する目的でRCT試験が行われた。治癒切除可能と判断されれば両群とも胃全摘、下部食道切除、D2+大動脈周囲リンパ節 (No.16a2-lat) 郭清を行い、開胸開腹群では下縦隔郭清も追加された。1995年から

8年かけて予定の中間解析レベルの登録に達した解析では、優越性を期待された開胸開腹群の生存曲線は開腹群を下回り、試験の無効中止勧告がなされた。このRCTからは、確実な局所制御・リンパ節郭清を目指しても手術侵襲が大き過ぎれば合併症率が高まり、生存に寄与しないことが示された²⁰⁾。

3) 胃全摘術の生存における脾臓摘出術の意義

2001年に胃体上中部進行胃癌に対し胃全摘をする際に行われていた脾臓摘出術の優越性を検証する目的で上部進行胃癌（病変が大彎線にかからない）の治癒手術において、標準治療である胃全摘術+脾摘に対し、脾を温存する胃全摘術の生存における非劣性を検証するRCTが行われた。脾摘群では脾臓を脱転して脾を温存しつつ脾摘を行いNo.10, 11リンパ節を完全郭清する。脾温存群では脾臓を脱転せず、可及的にNo.11d, No.10を郭清してもよいとされた。2002年から2009年に505例が登録されたが、術後合併症が脾摘群で多かったものの、両群間の生存に差はなく、生存曲線は脾温存群がわずかに上回り、非劣性が証明される結果となった。この試験以降、胃体上中部大彎にかからない胃癌に対して脾臓摘出術はほぼ行われなくなり、胃癌治療ガイドライン第5版では胃全摘術のD2郭清の定義からNo.10が削除された²¹⁾。

4) 進行胃癌における網膜切除術の意義

2010年に、それまで進行胃癌の際には標準術式であった網膜切除術の優越性を検証するRCTが行われた。T3/T4a胃癌の定型切除術において、標準術式である大網切除（網膜非切除）に対し、網膜切除術の生存における優越性を検証する試験である。両群ともD2郭清を伴う定型胃切除術を行い、大網切除または網膜切除を行い、術後はステージに応じて補助化学療法が行われた。2015年までの5年間で1,204例が登録されたが、2016年に行われた中間解析で、網膜切除群の生存曲線が下回り、最終的に網膜非切除群を有意に上回る可能性が12.7%に過ぎず、網膜切除術の侵襲（出血量、手術時間、術後脾液瘻発生率）が有意に高く試験中止が勧告された。網膜切除で生存向上が期待されると思われていた漿膜浸潤陽性、リンパ節転移陽性、

後壁病変のサブセット解析でも、網膜切除群の生存が網膜非切除群より不良の傾向が見られる結果であった²²⁾。

かつて丁寧に膜を破らぬよう網膜切除することを厳しく指導され、手技の習得を目指した消化器外科医にとって、手技そのものの意義がなかったことから、改めて様々な術式についてクリニカルクエストを持ち、RCTによる検証をすべきことの重要性を再認識した次第であった。

5) 治癒切除不能進行胃癌に対する胃切除術の意義に関するランダム化比較第III相試験

非治癒因子1つを有するStage IV胃癌に対して、胃切除術施行後に化学療法を行う治療の優越性を、化学療法単独とのランダム化比較第III相試験にて検証された。結果として2年生存割合は化学療法単独治療群31.7%、胃切除術+術後化学療法群25.1%であり、生存期間中央値は化学療法単独治療群16.6か月、胃切除術+術後化学療法群14.3か月であった。Secondary endpointとしての無増悪生存期間は、2年無増悪生存割合が化学療法単独治療群8.4%、胃切除術+術後化学療法群13.0%で化学療法単独治療に対する胃切除術+術後化学療法による予後の優越性は証明されなかったことから、治癒切除不能Stage IV胃癌に対する標準治療は化学療法単独であることが示された²³⁾。

IV. 慈恵医大での胃癌手術治療

1980年代、慈恵医大第三病院では、中村浩一らが中心となり根治切除を目指し且つ、合併症を極力起こさない丁寧な消化器手術が実践され、食道胃境界領域胃癌に対する上腹部斜切開左開胸横隔膜切開による手術術式の評価などが報告された²⁴⁾。癌細胞の増殖率・悪性度について検討する目的で切除標本の正常粘膜と胃癌組織を術直後に培養し、S期細胞染色率から細胞の増殖率を評価、化学療法の効果判定に応用可能かなども検討した。正常胃粘膜と癌細胞増殖率の比較では、やはり癌細胞の増殖率が高かったが、早期胃癌と進行癌の比較では差はなく、化学療法施行群では増殖率の低下を認めた²⁵⁾。

第二外科では1965年第65回外科学会会長を務めた大井実が唱えた有名な消化性潰瘍の発生、二重規制学説を基盤として広範囲胃切除術の意義、1986年第86回外科学会会長を務めた長尾房大らが潰瘍外科を深め、2001年慈恵医大外科統合後の初代統括責任者青木照明らが、胃学と題して胃切除後障害、迷走神経と胃酸分泌、十二指腸潰瘍に対する温存術の意義、胃食道逆流症に対する手術を発展させていった²⁶⁾。平井勝也らはRetro-mesenteric approachによる腹部大動脈周囲リンパ節郭清術により転移陽性18例（転移率32.7%）のうち5年生存例は4例（22.2%）で、腹部大動脈周囲リンパ節陽性といえども、この領域を十分に徹底的に郭清（サンプリング式の郭清でなく）することによって、5例に1例の割合で5年生存例を得ることができると報告した²⁷⁾。しかし拡大郭清にともない、重大な合併症である術後腹腔内出血が問題にもなった。

拡大切除の限界が示され、根治性を損なわずに侵襲の少ない外科治療が理想であることは論を待

たない²⁸⁾。1991年に胃癌に対し腹腔鏡下胃切除術が北野らにより行われて以来²⁹⁾、腹腔鏡手術の有用性が認識されるようになり、われわれも2004年以降、慎重に開始した。慈恵医大付属病院における胃癌手術件数はFig. 3に示す通り推移している。日本内視鏡外科学会技術認定の資格を取得後、アプローチとしては腹腔鏡手術の占める割合が多くなっており、2020年にロボット支援手術も開始した。開腹と鏡視下の幽門側胃切除術、胃全摘術の比較でも、長期成績においても遜色ない成績が得られている（Fig. 4）^{30), 31)}。

V. 取り組んできた臨床研究

1. センチネルリンパ節検索を応用した胃癌縮小手術

センチネルリンパ節（sentinel node：SN）とは、癌原発巣からのリンパ流を直接受けるリンパ節のことであり、癌からの転移は最初にSNに生じるという考え方はSN理論として知られている。この理論が成立するならば、SNに転移がない場合はその他のリンパ節にも転移がないと判断することが可能となる。Sentinel Node Navigation Surgery（SNNS）は、1990年代初頭にアメリカのモートンらが皮膚腫瘍のメラノーマに臨床応用してから³²⁾、乳癌を含めてこの分野では広く臨床応用され日本でも保険適応となっている。SNNSによりリンパ節転移の可能性が否定できれば、縮小手術として、幽門温存胃切除術、胃局所切除でも根治が期待でき、適切な個別化治療を行える可能性がある。早期胃癌のリンパ節転移率は15～20%程度であり、不要なリンパ節郭清を行わずに済めば、胃を極力温存した縮小手術が可能になる。早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic Submucosal Dissection：ESD）治療後に追加治療が必要な際に、腫瘍の病理学的因子を解析して追加治療前にリンパ節転移を予測することが可能か否かを検証した。多変量解析の結果、リンパ節転移と相関のある因子として、やはりリンパ管侵襲と静脈侵襲であった³³⁾。

われわれは、SNNSを行うにあたり、赤外線内視鏡とインドシアニングリーン（ICG）を用いて、センチネルリンパ節検索を行うことが胃癌に対す

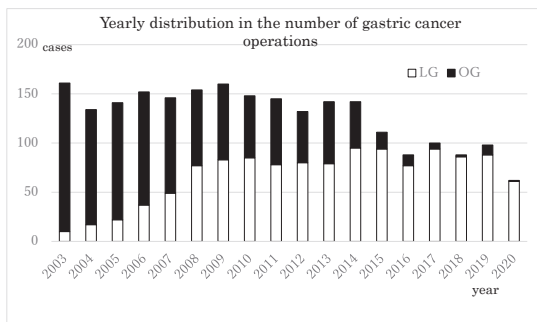
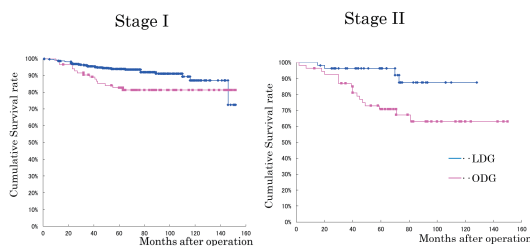


Fig.3. Yearly distribution in the number of gastric cancer operations at the Jikei University Hospital.

LG; Laparoscopic Gastrectomy, OG; Open Gastrectomy



Dept. of gastrointestinal surgery, Jikei University hospital

Fig.4. Overall survival of the open vs. laparoscopic surgery after Distal Gastrectomy. LDG; Laparoscopic Distal Gastrectomy, ODG; Open Distal Gastrectomy

る縮小手術を行う上でも指標になりうると考え、赤外線内視鏡を用いたリンパ流、リンパ節の検索を検討した。腫瘍近傍4か所の粘膜下層にICGを注入し20分後に赤外線内視鏡を用いて観察した (Fig. 5)。胃癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション手術において、ICG肉眼観察に比べて赤外線観察は有意にSN同定率、感度ともに良好であった³⁴⁾。胃癌SNNS赤外線観察で、3番リンパ節へ流れるものはほとんど7番リンパ節へ流れることから7番リンパ節は1次リンパ節とすべきことを示した³⁵⁾。赤外線観察胃癌SNNSでは、蛍光観察よりも吸光観察が鮮明で、術中リアルタイムにリンパ流と明瞭に映し出されるリンパ節を観察でき、理想的な方法であることなどを報告した³⁶⁾。

現在、SNNS研究会によりラジオアイソトープと色素をトレーサーとして早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する検証的多施設共同臨床試験が先進医療Bとして行なわれており、2020年6月で症例登録が終了している。全国の登録症例187例の内、柏病院と本院で45例を登録し、最多登録となっている。この試験により胃癌におけるSNNSの有効性が確認できれば、個別化治療として縮小手術を行う場合に有用な手法になりうる。

2. 胃癌悪性度の検討

胃癌組織の悪性度を知る目的で、各種免疫染色および癌組織におけるmRNA発現を行い転移に関するリスクファクターを探索した。癌組織におけるmRNA発現と臨床病理学的因子や生命予後との関連性を検証し、RhoGDI2 (Rho GDI dissociation inhibitor 2) のmRNA発現とリンパ節転移に負の

相関性があることを確認した³⁷⁾。また、核内転写調節因子であるZNF217 (zinc finger protein 217) を高発現している胃癌は多変量解析の結果、非発現群と比較して、無再発生存期間が有意に不良と判明した³⁸⁾。

3. 胃切除後機能評価

胃切除後に種々の消化管機能検査を評価する目的で¹³C呼気試験法による術後の液状食排出能評価、¹³C呼気試験法による術後の消化吸収能評価などを行い、胃切除後消化管機能診断に応用し³⁹⁾、術式の改良や胃術後障害の治療に役立て、胃術後障害に対するチーム医療の推進と診断・治療体系の確立に取り組んできた。

VI. 日本における胃癌診療の現状

日本胃癌学会は、①胃癌の治療法についての適正な適応を示すこと、②胃癌治療における施設間差を少なくすること、③治療の安全性と治療成績の向上を図ること、④無駄な治療を廃して人的・経済的負担を軽減すること、⑤医療者と患者の相互理解に役立てることを目的として、日本で初めて2001年に医師用、一般用胃癌診療ガイドラインを作成、導入し標準的治療の指標として2021年7月に第6版まで改訂し日常診療に用いられている⁴⁰⁾。

1. 内視鏡治療

リンパ節転移の可能性が低い多くの胃粘膜癌 (T1a,M)、一部の粘膜下層癌 (T1b,SM1) はESDの適応があり、胃を温存できる身体に対しては最も侵襲が少ない治療法である。腫瘍径2 cm以下で潰瘍瘢痕のない (UL0) 未分化型早期胃癌へのESD適応拡大を検証したJCOG1009/1010試験でESDの有効性と安全性を評価し、2021年改訂された胃癌治療ガイドライン第6版において、未分化型の早期胃癌に対して適応が拡大された⁴⁰⁾。

2. 手術治療

前述の通り、標準的な治療は、リンパ節転移を起こしやすい部位を含め3分の2以上の胃切除術が、胃体上部で大きい場合は胃全摘術が適応とな

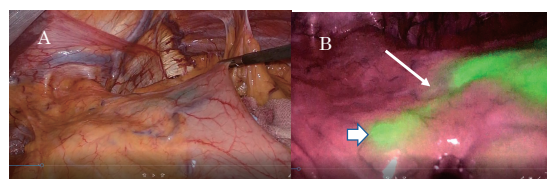


Fig.5. Sentinel Node Navigation Surgery of the stomach
A: Laparoscopic Ordinary light observation around the lesser curvature site of stomach.
B: Infrared ray observation of lymph vessels around the lesser curvature site (Lymph vessels: white arrow, ICG positive node: wide arrow).

る。治癒手術における定型手術とは2/3以上の胃切除（幽門側胃切除と胃全摘）とD2リンパ節郭清（Fig. 6）を伴う術式を指す。非定型手術は、根治手術が期待でき、郭清範囲の縮小、幽門温存術、局所切除術を指す縮小手術とD2以上のリンパ節郭清、他臓器合併切除を伴う拡大切除を指す⁴⁰⁾。

非治癒切除としては、ステージIVの非治癒因子を有する出血、狭窄に対する緩和手術と減量手術があげられるが、肝転移、腹膜転移を伴う進行胃癌に対する減量手術はREGATTA試験で否定されたので最近では行われなことが多い。

胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術は1991年に大分大学の北野らにより開発され²⁹⁾、2010年から、cStage I胃癌を対象とした開腹幽門側胃切除に対する腹腔鏡下幽門側胃切除の非劣性を検証するRCT（JCOG0912）が行われ腹腔鏡下幽門側胃切除の非劣性が証明され、標準治療の一つ

として推奨されている。腹腔鏡下胃全摘や噴門側胃切除に関しては、2015年からcStage I胃癌における腹腔鏡下胃全摘や噴門側胃切除の安全性が確認され適応拡大された⁴⁰⁾。進行胃癌に関するエビデンスは日本国内第Ⅱ／Ⅲ相RCT（JLSSG0901）で、進行胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の安全性と根治性を標準治療である開腹手術を対照に比較し、主要評価項目である5年無再発生存が、腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹手術に対し非劣性であることが証明された。（2022年3月第94回日本胃癌学会 大分大学消化器・小児外科 衛藤剛）。

ロボット支援下幽門側胃切除術は、多関節機能を有する鉗子を使用することにより、術後合併症減には期待され、日本の先進医療Bで行われた単群の前向き研究では、ヒストリカルコントロールの腹腔鏡下胃切除に対して術後合併症の発生割合を低下させることが示され2019年より保険適応となり、われわれも2020年より開始した。

3. 胃癌化学療法の変遷

化学療法は長く1957年にHeidelbergerらにより開発された5-FU製剤が中心で1980年代にマイトマイシン、アドリマイシン、テガフルなどが使用されたが有効性は見いだせなかった。1990年代後半になると、S-1（テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤）やパクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカンの有効性が検討され、2000年代に入ってから他は他の有効薬剤開発に伴い補助療法のエビデンスが次々と生まれ、多剤併用療法、免疫チェックポイント阻害剤の効果も認めるようになった。

切除不能・再発胃癌に対する標準的な化学療法⁴⁰⁾として、SPIRITS試験（S-1＋シスプラチン療法とS-1単独療法を比較）が行われ延命効果が証明され、現在までもS-1＋シスプラチン療法は有効な一次治療の一つであるが、腎機能障害が少なく外来治療が可能なオキザリプラチンの併用療法が主に用いられるようになった。ガイドライン第6版では、4次治療まで有効な薬剤を使い切ることの重要性が示されている。2000年代に、分子標的薬の有効性が報告され、胃癌全体の10-20%を占める、ヒト上皮成長因子受容体（Human

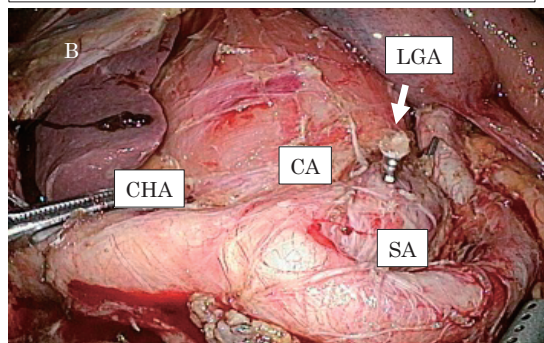
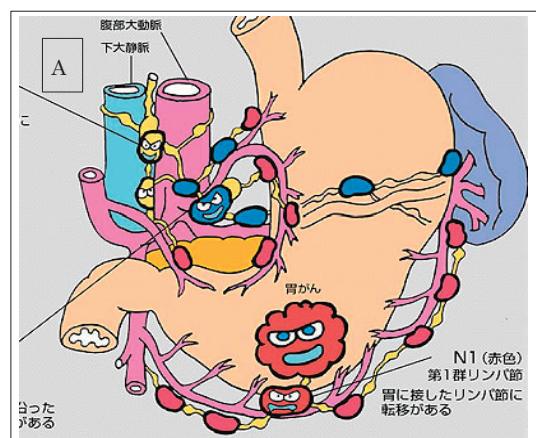


Fig.6.
A: Illustration of lymph node metastasis around the stomach⁴¹⁾.
B: Laparoscopic view of the D2 lymph node dissection around celiac artery.
CA; celiac artery, LGA; cut end of left gastric artery, CHA; common hepatic artery, SA; splenic artery.

epidermal growth factor receptor) の一つ, HER2 陽性胃がんに対する一次治療としてフッ化ピリミジン+プラチナ系薬剤に抗体医薬であるトラスツズマブ (商品名ハーセプチン) 併用の有効性が TOGA 試験によって示され切除不能再発胃がんにおいても分子標的薬の有効性が示された。その他の分子標的治療薬として, 血管新生阻害薬であるラムシルマブとパクリタキセルの併用による延命効果も示された。

胃癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性も明らかになり ATTRACTION-2 試験では, 免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブの Best Supportive Care に対する生存期間の延長効果が示され, 切除不能・再発胃がんにおいても免疫療法の有効性が示された。2020 年には一次治療においてもニボルマブの有効性が報告され, 2021 年に保険収載された。CheckMate 649 試験及び ATTRACTION-04 試験でニボルマブ+化学療法による PFS の延長及び腫瘍縮小効果の向上が一貫して認められたことは, HER2 陰性の治癒切除不能な進行又は再発胃癌に対する一次治療としてのニボルマブ+化学療法の有効性の確からしさが再現性をもって示されていると考えられる。また, CheckMate 649 試験では, PD-L1 の発現状況に関わらない全登録例において, ニボルマブ+化学療法による OS の有意な延長が示された。

胃癌に対する術後補助化学療法の優越性は証明されていなかったが, S-1 の登場により大きな変遷を迎えた。日本での ACTSGC 試験により補助化学療法の優越性が証明され術後1年間の S-1 内服が標準治療となり, ステージ II, III において約 10% の上乗せ効果を認めた。しかし S-1 の効果は pStage II では高いが, pStage III ではやや効果が不十分であったことから, pStage III に対しては, 2 剤併用の術後補助化学療法 (S-1+ドセタキセル) が有用であること示され推奨されている (JACRO07 試験)⁴⁰⁾。

VII. 症 例 提 示

胃癌の悪性度は個人差があり経過も多様である。示唆に富む警鐘的な症例を提示する。

症例1 (Fig. 1): 1 cm 大の早期胃癌 Stage IA であ

りながら術後肝転移をきたした症例

80 歳代男性, 胃体下部後壁 0-IIc, 10mm 大の病変である。超音波内視鏡で深達度は粘膜下層 (SM) で腹腔鏡下幽門側胃切除 D1 + 郭清を行った。

病理結果は T1 (SM) 充実型低分化型腺癌 (por1) でリンパ節転移を認めなかったが, 静脈侵襲陽性 V1, リンパ管侵襲陰性 ly0 で静脈内に癌細胞の浸潤が著明であった。術後1年で多発肝転移 (S8, 6) 白矢印が出現 (腹部造影 CT), 抗癌剤の効果も得られ術後2年で永眠された。

症例2 (Fig. 7): 早期胃癌 Stage IA で腹腔鏡下胃癌手術後, 稀なポートサイト再発を来した症例

70 代男性, 内視鏡所見は, 胃大弯側前壁に c0-IIc, T1b 病変を認めた。腹腔鏡下幽門側胃切除術を施行, 病理結果は低分化型腺癌で深達度は粘膜下層 (SM) まで浸潤, リンパ節転移なし (0/29), Ly0 V1, 口測・肛門側共に切除断端に癌陰性で, Stage IA であった。術後1年の腹部 CT で臍横2か所のポートサイトに不整な腫瘍陰影 (白矢印) を認め, 生検で胃癌細胞を認めた。

ポートサイト再発は, 腹腔鏡手術が悪性腫瘍に適応拡大された過程で, 鉗子操作により腫瘍細胞が拡散されると懸念されたが, 報告例は少なくわれわれの施設でも当症例のみである⁴²⁾。

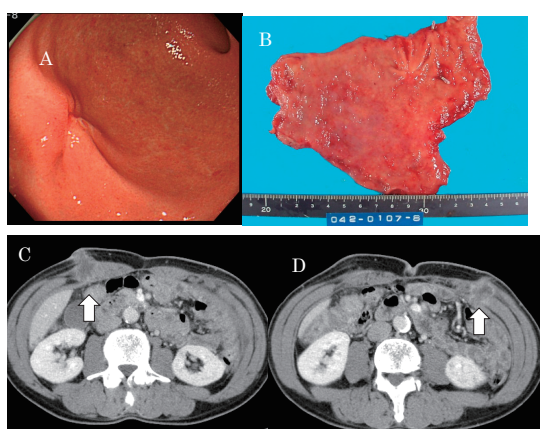


Fig.7. A rare case of port site recurrence after surgery for early gastric cancer.

A: The endoscopy shows 0-IIc type gastric cancer.

B: Resected specimen of the stomach.

C, D: Abdominal CT, 1 year after gastrectomy revealed irregular tumor shadows at abdominal wall (white arrows) of both sides.

症例3 (Fig. 8)：腹膜転移を伴う切除不能4型進行胃癌に対し、化学療法著効後コンバージョンサージャリーが可能であった症例

化学療法前内視鏡所見は胃大弯側粘膜ひだの腫大・不整潰瘍を認め、胃全体に浸潤したスキルス胃癌であった。審査腹腔鏡で胃体部漿膜浸潤陽性で骨盤腔内にも腹膜転移を認め切除不能、ステージIVと診断した。化学療法SOX (TS-1+オキサリプラチン) を7コース施行後、内視鏡所見で粘膜ひだ腫大の改善・潰瘍の縮小を認め生検で癌細胞は陰性となった。審査腹腔鏡で腹膜転移消失を

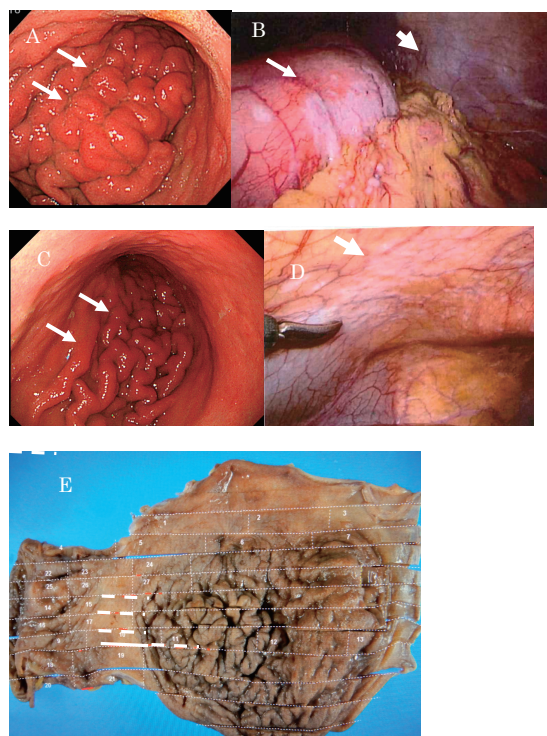


Fig.8. Cases in which surgery was performed after chemotherapy for unresectable advanced type 4 gastric cancer.

A: Gastrosopic findings of preoperative chemotherapy shows remarkable swelling of the mucosal folds (white arrow) on the greater curvature of the stomach.

B: Laparoscopic findings revealed serosal invasion (white arrow) of the cancer and peritoneal metastasis (wide arrow) in the abdominal cavity, it was diagnosed as unresectable gastric cancer, stage IV.

C: Endoscopic findings after chemotherapy SOX (TS-1 + oxaliplatin) showed improvement in mucosal fold swelling (white arrow) and shrinkage of ulcers, and biopsy showed negative cancer cells.

D: Laparoscopic examination confirmed the disappearance of peritoneal metastasis, and laparoscopic total gastrectomy was performed.

E: The resected specimen. Pathological findings showed only a few part of the cancer remained (white line).

確認、腹腔鏡下胃全摘を施行した。切除標本に癌は一部残存のみで術後2年経過するも再発を認めていない。

VIII. 結 語

ビルロートが世界で初めて胃癌に対する胃切除術を成功させた以降の変遷について述べた。今後、胃癌に対する外科的治療は、腹腔鏡、ロボット支援手術など低侵襲手術が主体となり、いかに臓器を温存できるかという点を踏まえ個別化治療が進むと思われる。外科医は有効な化学療法に習熟すると共に、集学的治療における手術の役割を認識しつつ過不足のない手術を安全に行うことを心掛け、外科治療だけでなく医療を行う際には、より謙虚に、真摯に取り組むべきであることを強調しておきたい。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示：

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 安藤博. 乳腺疾患治療の歴史 2. 中世, ルネッサンス. 乳癌の臨. 1989; 4: 391-8.
- 2) Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019; 144: 1941-53.
- 3) 厚生労働省 [internet]. 令和2年(2020)人口動態統計(確定数)の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/index.html>. [accessed 2022-02-10]
- 4) Soond SM, Zamyatnin AA Jr. Helicobacter pylori and gastric cancer: a lysosomal protease perspective. *Gastric Cancer*. 2022; 25: 306-24.
- 5) Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994; 61: 1-241.
- 6) Tannock IF, Hill RP. The basic science of oncology. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Professional; 1998. (谷口直之, 鈴木敬一郎, 松浦成昭, 手島昭樹 監訳. がんのベーシックサイエンス. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル社; 2000. p.164-7.)
- 7) 高橋孝. 胃癌外科の歴史. 東京: 医学書院; 2011. p.1-40.

- 8) 三宅速, 宮城順, 谷口熊雄. 胃癌. 東京: 克誠堂; 1926. p.148-9.
- 9) 石川浩一. 胃癌の外科. 日消外会誌. 1978; 11: 7-10.
- 10) 梶谷鑑. 胃癌に於ける淋巴系統の徹底的廓清法. 日本外科学會雑誌. 1953; 54(6): 464.
- 11) 和田達雄. 私の手術胃癌の拡大根治手術. 外科診療. 1968; 10: 1330-2.
- 12) 飯塚一郎, 片山憲特, 田中洋一, 小西敏郎, 出月康夫, 丸山雄二 ほか. Appleby手術の合併症について. 日消外会誌. 1987; 20: 40-8.
- 13) 佐野武. 胃癌手術の変遷とそのエビデンス. 日臨外会誌. 2019; 80: 1771-8.
- 14) Nakajima T. Gastric cancer treatment guideline in Japan. Gastric Cancer. 2002; 5: 1-5.
- 15) Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van De Velde CJ, Songun I, Meyer S, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. N Engl J Med. 1999; 340: 908-14.
- 16) Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Br J Cancer. 1999; 79: 1522-30.
- 17) Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer. 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol. 2010; 11: 439-49.
- 18) Smyth EC, Verheij M, Allu W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(supple 5): v38-v49.
- 19) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med. 2008; 359: 453-62.
- 20) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2006; 7: 644-51.
- 21) Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Yamamoto S, Katai H, Yoshikawa T, et al. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. Ann Surg. 2017; 265: 277-83.
- 22) Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, Terashima M, Katai H, Yoshikawa T, et al. Bursectomy versus omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG1001): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018; 3: 460-8.
- 23) Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 309-18.
- 24) 中村浩一, 長山瑛, 坂元龍. 噴門癌に対する手術的アプローチ 手術成績からみた Diagonal abdominothoracic medial diaphragm splitting approach の評価. 手術. 1984; 38: 1019-26.
- 25) 三森教雄. 胃癌組織の Bromodeoxyuridine を用いた術前動注化学療法の効果判定に関する検討. 慈恵医大誌. 1991; 106: 803-16.
- 26) 青木照明. 胃学40年. 慈恵医大誌. 2002; 117: 287-301.
- 27) 平井勝也. 消化管の進行癌における拡大リンパ節郭清. 日臨外会誌. 2006; 67: 2517-27.
- 28) Kodera Y. The current state of stomach cancer surgery in the world. Jpn J Clin Oncol. 2016; 46: 1062-71.
- 29) Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy assisted Billroth I gastrectomy. Surg Laparosc Endosc. 1994; 4: 146-8.
- 30) Shida A, Mitsumori N, Fujioka S, Takano Y, Iwasaki T, Takahashi N, et al. Comparison of short-term and long-term clinical outcomes between laparoscopic and open total gastrectomy for patients with gastric cancer. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2016; 26: 319-23.
- 31) 藤崎宗春, 三森教雄, 小林毅大, 高橋慶太, 増田隆洋, 宇野耕平 ほか. pStage II, III胃癌における腹腔鏡下胃切除術の妥当性: 短期・長期治療成績の検証. 癌の臨. 2022; 66: 63-9.
- 32) Morton D, Wen D, Wong J, Economou J, Cagle L, Storm F, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992; 127: 392-9.
- 33) Shida A, Mitsumori N, Nimura H, Takano Y, Iwasaki T, Fujisaki M, et al. Prediction of lymph node metastasis and sentinel node navigation surgery for patients with early-stage gastric cancer. World J Gastroenterol. 2016; 22(33): 7431-9.
- 34) Nimura H, Narimiya N, Mitsumori N, Yamazaki Y, Yanaga K, Urashima M. Infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection for detection of sentinel nodes of patients with gastric cancer. Br J Surg. 2004; 91: 575-9.
- 35) Ohdaira H, Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K. Validity of modified gastrectomy combined with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. Gastric Cancer. 2007; 10: 117-22.
- 36) Mitsumori N, Nimura H, Takahashi N, Kawamura M, Aoki H, Shida A, et al. Sentinel lymph node navigation surgery for early stage gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014; 20: 5685-93.
- 37) Shida A, Fujioka S, Takahashi N, Aoki H, Okamoto T,

- Mitsumori N, et al. Reduced expression of Rho GDP dissociation inhibitor 2 mRNA is associated with lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Oncol Lett.* 2013; 6: 463-7.
- 38) Shida A, Fujioka S, Kurihara H, Ishibashi Y, Mitsumori N, Omura N, et al. Prognostic Significance of ZNF217 Expression in Gastric Carcinoma. *Anticancer Res.* 2014; 34: 4813-7.
- 39) Kawamura M, Nakada K, Konishi H, Iwasaki T, Murakami K, Mitsumori N, et al. Assessment of motor function of the remnant stomach by ^{13}C breath test with special reference to gastric local resection. *World J Surg.* 2014; 38: 2898-903.
- 40) 日本胃癌学会 編. 胃癌治療ガイドライン: 医師用. 第6版. 東京: 金原出版; 2021. p.1-39.
- 41) 日本胃癌学会 編. 胃癌治療ガイドラインの解説. 第2版. 東京: 金原出版; 2004. p.14.
- 42) 三森教雄, 青木寛明, 佐々木敏行, 高橋直人, 小村伸朗, 矢永勝彦. 腹腔鏡下早期胃癌手術後ポートサイト再発を来した1症例. *手術.* 2012; 66: 641-3.