

## 胃癌における再発治療の現況

## Current Therapy for Recurrent Gastric Cancer

中川 悟 梨本 篤 藪崎 裕 神林 智寿子  
 野村 達也 瀧井 康公 佐藤 信昭 土屋 嘉昭  
 田中 乙雄

Satoru NAKAGAWA, Atsushi NASHIMOTO, Hiroshi YABUSAKI,  
 Chizuko KANBAYASHI, Tatsuya NOMURA, Yasumasa TAKII, Nobuaki SATO,  
 Yoshiaki TSUCHIYA and Otsuo TANAKA

## 要 旨

根治術後に再発を認めた胃癌患者118例を対象とし、再発形式（血行性再発、腹膜再発、局所・リンパ節（LN）再発、複合再発の4つに分類）別にその病態と治療法について検討した。再発形式は、血行性再発34%、腹膜再発27%、局所・LN再発24%、複合再発15%であった。血行性再発では腹膜再発と複合再発に比べて有意に膨張性発育様式を示す癌が多かった。腹膜再発は、血行性再発、局所・LN再発、複合再発と比べて有意に有症状および理学所見にて診断されていた。複合再発で血行性再発と腹膜再発に比べて有意にリンパ節転移が高度であった。術後生存期間では、複合再発が血行性再発と比較して、有意に予後が不良であった。再発後生存期間では、各形式間に有意差は認められなかった。各再発形式別に治療法について文献的考察を加え紹介した。

## はじめに

近年の診断技術の発展や手術手技の進歩により胃癌の治療成績は向上してきている。しかしながら、根治切除を施行し得たと判断した症例に依然として再発を認めている。そしてその病態は複雑であり、治療も困難である。今回、当院での胃癌術後再発の現状を検討し、その治療法について最近の知見も加え紹介する。

## 対象と方法

当院で1994年から2004年までの11年間に経験した初発単発胃癌治療切除（同時性多発胃癌、同時性重複癌、術中腹腔内細胞診陽性（CY1）例および残胃の癌を除く）581名中157例（27%）に再発を認め、初再発および治療内容の詳細が得られた118例を対象とした。20例（17%）に術前化学療法が、70例（59%）に術後補助化学療法が施行されていた。

臨床病理学的項目は胃癌取扱い規約第13版<sup>1)</sup>に従っ

た。術後のフォローアップ方法は図1に示した。初再発は初めて確認された再発とし、血行性再発（肝、肺、骨、脳および副腎）、腹膜再発（Krukenberg腫瘍を含む）、局所・リンパ節（LN）再発に分類した。また、初再発を確認した1ヶ月以内に複数の再発形式が診断された場合は複合再発とした。

統計学的解析はChi-square testを、生存率はKaplan-Meier法とlogrank testを用い危険率5%未満をもって有意差ありと判定した。

## 結 果

表1に118名の臨床病理学的背景を示した。肉眼型では、3型58例、4型16例と浸潤型が63%を占めていた。組織型も未分化型が72例と61%を占めていた。臨床病期IAには再発症例を認めなかった。

再発確認時期は、1年以内が69例（59%）、1年から2年以内が22例（19%）、2年から3年以内が11例（9%）であり、87%が3年以内に再発していた。5年以降に再発した症例も6例（5%）存在した。

表 1 患者背景

性	M / F	82 / 36
年齢 (y)	(mean ± SD)	63.0 ± 10.3 (median: 63)
腫瘍径 (cm)	(mean ± SD)	7.3 ± 3.0 (median: 6.5)
局在	U / M / L	50 / 43 / 35
手術	TGR / DGR / PD	59 / 56 / 3
根治度	A / B	15 / 103
化学療法		
術前	施行 / 未施行	20 / 98
術後	施行 / 未施行	70 / 48
肉眼型	0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5	3 / 5 / 35 / 58 / 16 / 1
組織型	Diff / Undiff / Others	45 / 72 / 1
pT	1 / 2 / 3 / 4	2 / 27 / 73 / 16
pN	0 / 1 / 2 / 3	14 / 38 / 36 / 30
sH	0 / 1	105 / 13
sP	0 / 1	110 / 8
fStage	IA / IB / II IIIA / IIIB / IV	0 / 4 / 17 25 / 26 / 45

U: Upper third of stomach, M: mid-third of stomach, L: lower third of stomach  
 TGR: total gastrectomy, DGR: distal gastrectomy, PD: pancreatoduodenectomy  
 pT: pathological depth of tumor invasion, pN: pathological lymph node metastasis,  
 sH: surgical liver metastasis, sP: surgical peritoneal disease, fStage: final stage

図 1 術後フォローアップ計画

早期胃癌術後フォローアップ

術後年数(年)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
来院	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1
CT/US	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1
腫瘍マーカー	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1
胸部X線	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
上部内視鏡/残胃透視	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0
CF/注腸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

進行胃癌術後フォローアップ

術後年数(年)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
来院	4	4	3	3	3	2	2	2	1	1
CT/US	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
腫瘍マーカー	4	4	3	3	3	2	2	2	1	1
胸部X線	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
上部内視鏡/残胃透視	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0
CF/注腸	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1

再発形式

初再発形式は、血行性再発を40例(34%)に認め、肝29例、肺4例、骨4例、脳2例と副腎1例であった。腹膜再発32例(27%)、局所・LN再発28例(24%)、複合再発18例(15%)であった。複合再発の内訳は、肝+LN7例、肝+腹膜2例、肝+骨+腹膜+LN1例、骨+LN1例、骨+皮膚+LN1例、癌性髄膜炎+LN1例、副腎+LN2例、腹膜+LN3例であった。

再発形式別の肉眼型と組織型の分布を図2に示した。肉眼型を膨張性発育(1, 2型)と浸潤性発育(3, 4型)に分類すると、血行性再発において腹

膜再発(p=0.002)と複合再発(p=0.004)との間に有意差を認め、血行性再発症例には膨張性発育が有意に多く認められた。組織型では、腹膜再発と局所・LN再発で未分化型が7割を占めていた。図3に組織学的深達度(pT)と組織学的リンパ節転移(pN)の分布を示した。血行性再発はpT1から認められ、pT2の25例中11例(44%)を占めていた。pNでは、複合再発では血行性再発(p=0.01)と腹膜再発(p=0.03)との間に有意差を認め、複合再発においてよりLN転移が高度であった。その他の臨床病理学的項目において、各形式間に差を認めなかった。

図2 肉眼型・組織型

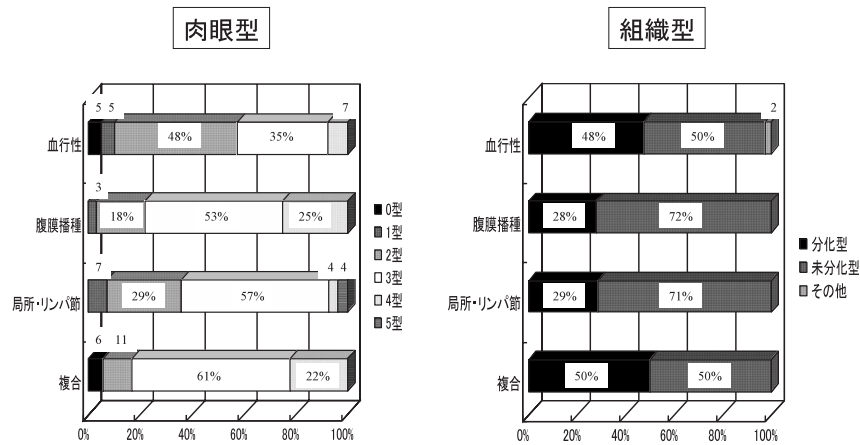
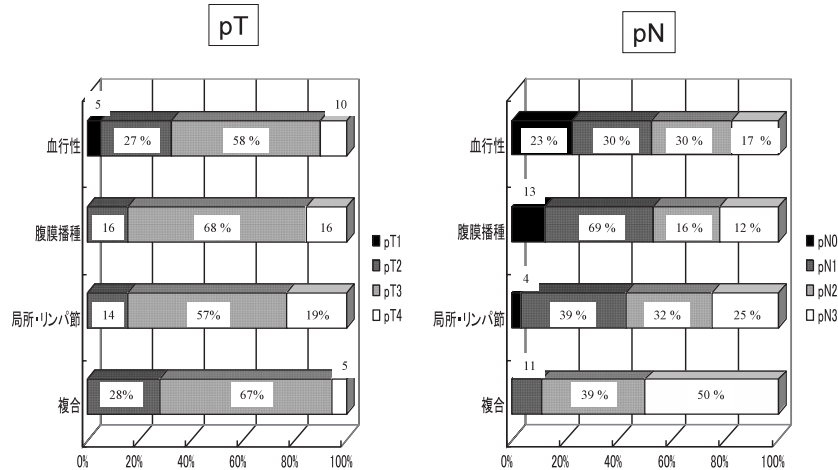


図3 pT・pN

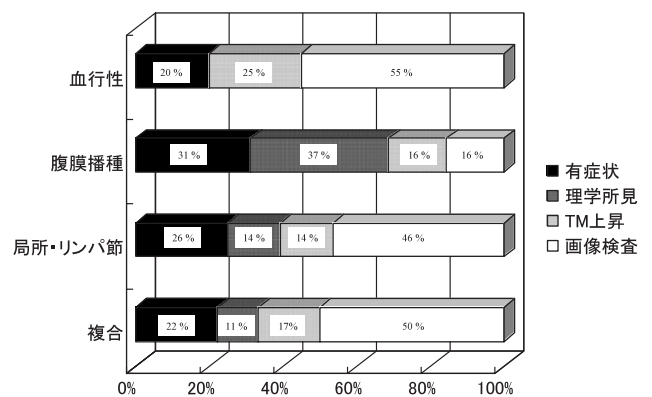


再発診断

再発の診断経緯を、症状の出現により診断（有症状）、外来診察時の理学所見にて診断（理学所見）、腫瘍マーカー（TM）の上昇をきっかけとして精査を行い診断（TM上昇）、定期的な画像検査により診断（画像診断）の4つに分類し検討した（図4）。

画像検査では、血行性再発22例（55%）、局所・LN再発13例（46%）、複合再発9例（50%）が診断された。腹膜再発では、有症状が10例（31%）、理学所見が12例（37%）であり、血行性再発（ $p < 0.0001$ ）、局所・LN再発（ $p = 0.047$ ）、複合再発（ $p = 0.045$ ）と比べて有意に有症状および理学所見にて診断されていた。

図4 再発診断



### 再発治療

初再発に対しての治療内容を図5に示した。初再発に対する積極的な治療を手術療法，化学療法（肝動注療法を含む），放射線療法と化学放射線療法の4つに分類し，積極的な治療は行わず対症療法のみの場合には緩和治療とした。

手術療法は，血行性再発9例（23%），腹膜再発1例（Krukenberg腫瘍），局所・LN再発5例（18%），複合再発3例（17%）に施行されていた。この18例中，大動脈周囲（No.16）LN再発に対して郭清術を施行した1例が，術後無再発にて生存中である。化学療法が選択されたのは，血行性再発20例（肝動注療法12例）（50%），腹膜再発17例（53%），局所・LN再発18例（64%），複合再発8例（44%）であった。緩和治療は，血行性再発7例（17%），腹膜再発14例（44%），局所・LN再発3例（11%），複合再発7例（39%）に選択されていた。

### 遠隔成績

図6に初再発別の遠隔成績を示した。術後生存期間では，血行性再発の50%生存期間（MST）は902日，3年生存率は40%であり，最も予後が不良な複合再

発のMST501日，3年生存率11%との間に有意差を認めた（ $p=0.007$ ）。再発後生存期間では，各再発形式間に有意差は認められなかった。

再発が有症状と理学所見で診断された症例を“症状：有”に，TM上昇と画像検査で診断された症例を“症状：無”に分類し，遠隔成績を検討した（図7）。術後生存期間には有意差を認めなかったが，再発後の生存期間で有意に“症状：有”が不良であった。

図5 再発治療

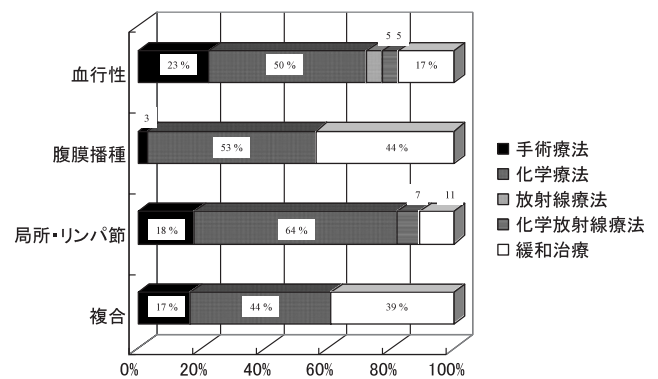


図6 初再発別遠隔成績

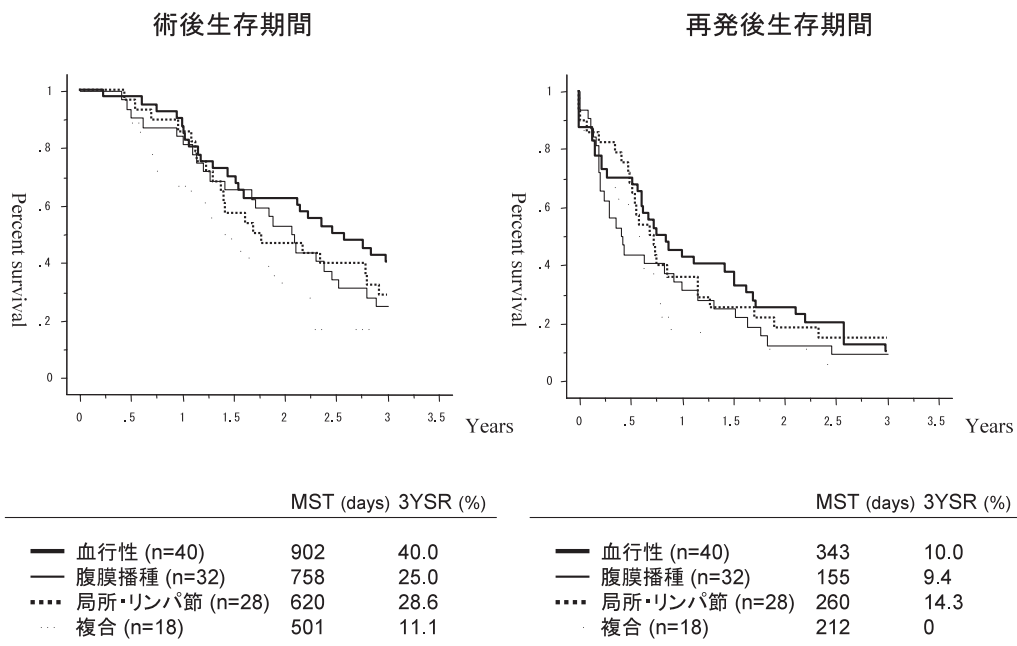
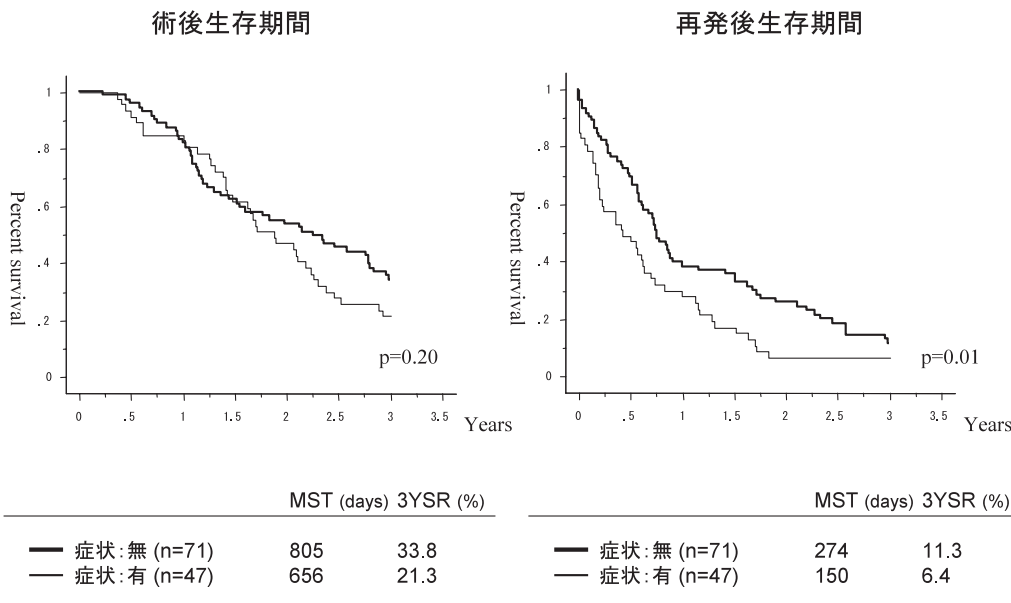


図7 症状有無別遠隔成績



考 察

胃癌の治療成績は向上してきてはいるが、依然として根治手術後の再発症例をしばしば経験する。胃癌の術後再発は、大きく分けて血行性再発、腹膜再発、局所・LN再発の3つがある。これまでの再発形式の報告をみると、腹膜再発43-57%、血行性再発26-54%、局所・LN再発17-34%であり、腹膜再発が最も多い再発形式であった<sup>2,3,4)</sup>。

今回の検討では、血行性再発が34%と最も多く、次に腹膜再発27%、局所・LN再発24%であった。これまでの報告と異なり腹膜播種の割合が低いが、これはCY1症例を対象としなかったためと考えられる。また今回は、複数の再発形式が同時に認められる複合再発を治療法の選択において重要な再発形式と位置づけ初再発を4つに分類した。

血行性再発は、膨張性発育を示す分化型の進行癌に多く認められ、腹膜再発、局所・LN再発では、浸潤発育を示す未分化型の進行癌に認められる傾向にあった。再発診断では、血行性再発、局所・LN再発、複合再発は画像検査にて診断され易いため、無病期間のMSTは診断されにくい腹膜再発より短くなっていた。しかし、再発後の生存期間のMSTは腹膜再発より長く、結果として全生存期間において各形式間に有意差は認められなかった。

症状：有(有症状と理学所見)と症状：無(TM上昇と画像検査)とを比較したところ、術後の生存期間に有意差はなく、再発後の生存期間に有意差を認めた。

この結果は、Koderaらの報告と一致している<sup>5)</sup>。

胃癌術後再発は、治療を行う上で最も困難な病態の一つである。治療法を再発形式別に考察し、最後に最近の新規抗がん剤を中心に全身化学療法について紹介する。

血行性再発の治療

血行性再発の多くが肝転移再発であり、治療法として、手術療法(肝切除)および化学療法が主なものである。胃癌の肝転移は大腸癌の肝転移と異なり、しばしば多発性であり切除不能な症例が多い。当科でも切除可能と判断された症例に対しては積極的に切除を行っている。最近、画像診断の進歩により比較的小さな転移巣の発見が可能となったことや肝切除技術の進歩により肝転移巣の切除率は向上している。

切除不能な肝転移に対する化学療法には全身化学療法と肝動注療法がある。肝動注療法は経静脈的に抗がん剤を投与する場合と異なり、その80~100倍の薬剤濃度で転移巣に作用し高い抗腫瘍効果を期待できる。しかし、他の再発形式を合併している場合には、動注療法によって投与された抗がん剤の大部分は肝臓でそのまま代謝されるため末梢血での薬剤濃度は低くなり、肝外病変の制御は困難であるため全身化学療法を選択することとなる。

腹膜再発の治療

腹膜再発には腹水貯留型、小結節散布型、腸管狭



窄型と後腹膜型(水腎症)があり, またこれらの複合型が存在し, それぞれで治療法が異なる。

腹水貯留型は初期には腸管に通過障害がなく, 腹部膨満感やそれに伴う疼痛を主訴とするが, 単に腹水穿刺・排液では短日で腹水が再貯留し症状の改善は一過性である。これまでCDDPやピシバニールなどの腹腔内投与が試みられてきたが, その効果は乏しい。最近では, 新規抗がん剤の一つであるタキサン系薬剤の腹腔内投与が試みられており, 今後の報告が期待される<sup>6)</sup>。

腸管狭窄型の場合は狭窄部のみに病変が局限していることはまれで, 腹膜再発の診断がつくころには腸管や腸管膜の漿膜全体が肥厚, 短縮していることが多く, 姑息手術さえ困難である。腸閉塞の診断にて開腹してみても再発が診断されることもある。現在は, 経口摂取目的に腸管切除, バイパス, 人工肛門造設などの緩和手術を施行し全身化学療法を加え治療している。

後腹膜型の場合は, 血清BUN, クレアチニンの高値などから水腎症を疑い, 超音波検査にて診断が可能である。泌尿器科医と連携して良好なQOLを得るために, double J catheterや腎瘻を作成している。

これまでの腹膜播種再発に対する全身化学療法はMTX/5-FU療法でわずかに効果を認める程度であり, 現在日本臨床腫瘍グループ(JCOG)にて臨床研究(JCOG 0106)が進行中である。

### 局所・LN再発の治療

一般に, 標準なLN郭清術後のLN再発の再発部位は, No.16LN, 縦隔LN, Virchow LNなどである。これらに再発を認めた場合, 初回手術においても治療手術となることは少ないので, 手術療法が選択されることは少ない。その多くは全身化学療法が適応される。しかし, 当科ではNo.16LNに再発を認めた症例に対して切除を行い現在無再発生存中の1例を経験している。少数ではあるが治療する症例も存在するので, 適応を熟慮した上で手術療法も行っていきたいと考えている。

局所再発には, 残胃の断端再発やリンパ管侵襲による浸潤硬化にて食物の通過障害が生ずる場合や, 肝十二指腸間膜への癌の進展による閉塞性黄疸などがある。手術療法が選択されることはほとんどなく, バイパス手術などの姑息手術であっても癒着や癌の進展により困難であると考えられる。積極的な治療として選択されるのは全身化学療法が中心となる。黄疸などに対してはPTCDなどが施行される。

### 複合再発の治療

胃癌再発の多くは局所に止まることは少なく, 多くは多臓器に進展している。初再発時に複数の再発

形式を認めることも少なくなく, 今回の検討でも15%に複合再発を認めた。手術療法などの局所療法は行いにくく, 治療の主体は全身化学療法が第一選択となる。新規抗がん剤を併用したレジメンが期待される。

### 再発胃癌に対する全身化学療法

新規抗がん剤が開発され, 現在これらの併用療法が期待され, 多くの臨床試験が行われている。新規抗がん剤のkey drugとしてのS-1, CPT-11, タキサン系薬剤の3剤について紹介する。

#### 1. S-1

この薬剤は5-FUの分解酵素であるdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) の阻害薬が含まれており, 5-FUの肝臓での代謝を抑え静脈内持続投与と同様の薬物濃度曲線下面積(AUC)を得ることが可能となっただけでなく, 腫瘍内のDPD活性も抑制することで高い抗腫瘍効果を得ている。併用療法としてはCDDPとの組み合わせがもっとも多いが, 最近ではCPT-11やタキサン系薬剤との併用療法の臨床試験も行われている。

#### 2. CPT-11

CPT-11の単剤での奏効率は23%であり, 多剤併用療法として使用されることがほとんどである。CDDPとの併用によるレジメンが多く施行されており, JCOGにおいて5-FU単剤vs CPT-11/CDDP vs S-1単剤の第Ⅲ相試験が進行中である。

#### 3. タキサン系薬剤

タキサン系薬剤は従来の多くの抗がん剤と作用機序が異なり, p53非依存性にアポトーシスを誘導し効腫瘍効果をもたらすため, 前治療の有無で奏効率に大きな違いのないことが特徴である。現在では, weekly paclitaxel (TXL) 療法が主流となりつつあるが, その治療成績の詳細についてはまだ十分でなく, 今後の報告を待ちたい。

Docetaxel (TXT) は, Ajaniらの第Ⅲ相臨床試験によってTXT/CDDP/5-FU (DCF療法) の奏効率39%, MST 10.2ヶ月と良好な成績が報告されているが, 日本人に行うためには減量などの改変が必要であろうと思われる<sup>8)</sup>。

### おわりに

手術療法が最良の胃癌治療であることは間違いなが, 再発後に手術療法が可能な症例はわずかである。近年, 新規抗がん剤や分子標的薬剤が脚光を浴びてきているが, 延命こそすれ完治にいたる症例はほとんどない。初回手術が勝負であることを肝に銘じて, 再発のない手術を心がける必要がある。

## 文 献

- 1) 日本胃癌学会(編):胃癌取扱い規約.第13版.金原出版.1999.
- 2) Maehara Y, Hasuda S, Koga T, et al: Prospective outcome and site of recurrence after curative resection of cancer. *Br J Surg.* 87: 353-357,2000.
- 3) Otsuji E, Fujii T, Ueda S, et al: Is timing of death from tumor recurrence predictable after curative resection for gastric cancer. *World J Surg.* 25: 1373-1376,2001.
- 4) Ohno S, Fujii T, Ueda S, et al: Predictive factors and timing for liver recurrence after curative resection of gastric carcinoma. *Am J Surg.* 85: 258-263,2003.
- 5) Kodera Y, Ito S, Yamanaka Y, et al: Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefit. *Ann Surg Oncol.* 10: 898-902,2003.
- 6) 三輪幸一, 伏田幸夫: 最近の癌再発の診断法と治療法Ⅱ. 胃癌2.治療. 外科. 66: 267-273,2004.
- 7) 吉田和弘, 西本直樹, 香川佳寛ほか: 高度進行, 再発胃癌でのTS-1の有用性. 癌と化療. 28: 1403-1412,2001.
- 8) Custem EJ, Ajani JA, Moiseenko V et al: Docetaxel (D), Cisplatin (C), 5-fluorouracil (F) compared to cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) for chemotherapy; native patient with metastatic or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma (MGC); interim results of a randomized phase III trial (V325). *Eur J Cancer.* 1 [Suppl] : 1,2003.