

## 胃癌 Stage IVb 症例に対する neoadjuvant chemotherapy (CDDP・UFT 併用療法) の検討

東京慈恵会医科大学外科学講座第2 (主任: 青木照明教授)

大谷昌道 高山澄夫

1991~1996年の当科における Stage IVb 進行胃癌症例90例のうち24例に CDDP・UFT 併用療法を neoadjuvant chemotherapy (以下, NAC と略記) として施行し, 手術先行例66例と予後につき比較検討した。結果は CR 0 例, PR 11例, NC 11例, PD 2 例で奏効率は46%であった。NAC 群のうち PR 群と NC, PD 群との間で生存期間に有意差を認めた。しかし, 手術先行群と NAC 群全体, および NAC 群の PR 群と手術先行群との間に有意差は認められなかった。

NAC の適応は術前診断で原発巣摘出不可能と考えられる症例で, NAC が奏効し切除可能となる場合にその適応と考えられた。

**Key words:** neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer, gastric cancer, UFT, CDDP, survival time

### はじめに

胃癌に対する根治的な治療方針の第1選択は現在のところ手術療法と考えられるが, 根治性を求めて行われる拡大手術は合併症の増加, すなわち安全性の低下と, 術後 quality of life (以下, QOL と略記) の低下を余儀なくされる。手術単独で根治性を期待できるのは Stage I 胃癌のみで, Stage II では20%前後の症例に, また Stage III, IV では60%以上の症例に再発が認められている。Stage IV 進行胃癌においては, 拡大手術によっても延命効果は得難く, 何らかの有効な併用療法が必要となるが, その中心的役割を担っているのが化学療法である。近年, その予後および QOL を改善する目的で neoadjuvant chemotherapy (以下, NAC と略記) が行われてきている。胃癌に対する化学療法は biochemical modulation による CDDP・5FU 併用療法が主流となりつつあるが, われわれは1991年より CDDP・UFT 療法が高い奏効率に比べて比較的軽度な副作用が特徴であるため, 本療法を NAC として試みている<sup>1)</sup>。今回, Stage IVb 進行胃癌症例を対象に NAC の生存期間における有用性について検討した。

### 対象と評価法

対象症例は1991年から1996年までに当科で胃癌の初回治療を行い, 入院時に Stage IVb と診断された症例

90例について検討を行った。今回の検討では手術先行群との比較のため, 術前診断により明らかに原発巣切除不能と思われる症例は除外して検討した。また術前, 術後の診断によりいずれも Stage IVb と診断された症例のみを対象とし, 術前と術後の Stage が異なっていた症例は除外した (厳密には CR 症例がなく down staging となった症例はなかった)。

手術先行群は66例で, 男性51例, 女性15例, 年齢は37~88歳で平均62.7歳であった。肝機能, 腎機能, 骨髄機能などに高度の障害のない症例 (WBC $\geq$ 3,000/mm<sup>3</sup>, plt $\geq$ 1.0 $\times$ 10<sup>5</sup>/mm<sup>3</sup>, TP $\geq$ 6.0g/dl, GOT・GPT $\leq$ 100IU, C<sub>cr</sub> $\geq$ 60ml/min), 重篤な合併症のない症例, 重複癌のない症例のうち患者および家族の同意が得られた症例に NAC を施行した。NAC 群は24例で, 男性16例, 女性8例, 年齢は31~79歳で平均51.9歳であった。なお, 化学療法の治療効果判定は日本癌治療学会の固形がん化学療法直接効果判定基準に従い, 組織学的効果判定は胃癌取扱い規約<sup>2)</sup>の組織学的効果判定基準に従った。ただし, 効果判定基準のうち奏効期間は4週間以上の効果持続が必要であるが, 効果判定後4週間以内には手術施行となるため除外して検討した。生存率は Kaplan-Meier 法で算出し, generalized Wilcoxon test で検定した。また, 副作用は日本癌治療学会, 固形がん化学療法効果増強の判定基準に従った。

<1998年4月22日受理>別刷請求先: 大谷 昌道  
〒105-8461 東京都港区西新橋3-19-18 東京慈恵  
会医科大学外科学講座第2

**薬剤投与法**

第1日目に CDDP 100mg/m<sup>2</sup>を点滴投与し, UFTE 400mg/m<sup>2</sup>を4週間連日経口投与し, これを1クールとした。NACとしてCDDP・UFT併用療法を1クールを12例に, 2クールを12例に施行した。

**結果**

CDDP・UFT併用療法の効果はCR 0例, PR 11例, NC 11例, PD 2例で奏効率は46%であった。PR症例のうち原発巣がPRを得た症例は4例, リンパ節がPRを得た症例は8例, 肝転移巣にPRを得た症例は4例, 画像で確認された腹膜播種巣の縮小および腹水消失を示した症例は2例であった。

また, 組織学的効果は grade 0: 1例, grade 1a: 10例, grade 1b: 5例, grade 2: 6例, grade 3: 2例であった。

手術先行群66例, NAC群24例の領域(主占居部位), 肉眼型, 組織型を **Table 1** に示す。手術先行群, NAC群のいずれも低分化型腺癌が多い傾向を示した。

腹膜播種症例は手術先行群では66例中32例(48%), NAC群では24例中14例(58%)を占めていた。肝転移症例は手術先行群では66例中21例(32%), NAC群では24例中5例(21%)を占めていた (**Table 2**)。腫瘍(T因子), リンパ節(N因子), 腹膜播種(P因子), 肝転移(H因子)の各因子の検索では, 背景因子として有意差を認めた因子はなかった。

施行された手術はD<sub>1</sub>以下の郭清が多く, 原発巣は一部の症例を除き原則的に切除した。手術的根治度は全例根治度Cであった。手術先行群のうち2例は単開腹

**Table 1** Number of patients in stage IVb advanced gastric cancer divided into each factors

	the preceding surgery group (n=66)	NAC group (n=24)
main area of gastric cancer		
C	23	4
M	26	17
A	17	3
Borrmann		
1	1	0
2	15	1
3	34	10
4	15	12
unclassified	1	1
well diff. adenocarcinoma	22	3
poorly diff. adenocarcinoma	44	21

**Table 2** Number of patients in stage IVb advanced gastric cancer divided into each factors

	the preceding surgery group (n=66)	NAC group (n=24)
primary tumor(T)		
T <sub>2</sub>	8	4
T <sub>3</sub>	47	15
T <sub>4</sub>	11	5
metastasis of lymph node(N)		
N <sub>1</sub>	16	4
N <sub>2</sub>	18	6
N <sub>3</sub>	4	5
N <sub>4</sub>	23	4
unknown	5	5
peritoneal metastases(P)		
P <sub>1</sub>	4	1
P <sub>2</sub>	15	4
P <sub>3</sub>	13	9
hepatic metastases(H)		
H <sub>1</sub>	4	0
H <sub>2</sub>	6	1
H <sub>3</sub>	11	4
distant metastases(M)		
	2	1

のみとなり, NAC群のうち2例は病変の増大により手術不可能となった。さらに, NAC群のうちの1例は癌性腹膜炎により全身状態の悪化をきたし, 1例は重篤な副作用のため手術を施行できなかった (**Table 3**)。化学療法の副作用は **Table 4** に示す。嘔気, 嘔吐は5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤にて改善され, 腎障害はいずれも点滴, 利尿剤にて軽快したが, 1例は重篤な骨髄抑制 (grade 4) のため手術を施行できなかった。

手術先行群66例とNAC群24例の生存期間の比較では生存期間に有意差は認められなかった (**Fig. 1**)。NAC群のうちPR群11例とNC, PD群13例の間には有意差を認めたものの(p<0.01), 手術先行群とPR群, および手術先行群とNC, PD群の間にはいずれも有意差を認めなかった (**Fig. 2**) (**Table 5**)。術後の病理組織学的検討において, NAC群のうち組織学的効果がGrade 0, 1a, 1bの群16例と組織学的効果が得られたGrade 2, 3の群8例の2群に分け手術先行群と生存期間の比較をしたところ, いずれも有意差を認めなかった (**Fig. 3**)。また, 在宅期間は手術先行群が平均6.5か月, NAC群全体の平均が4.5か月, PR群の平均が6.8か月であった。

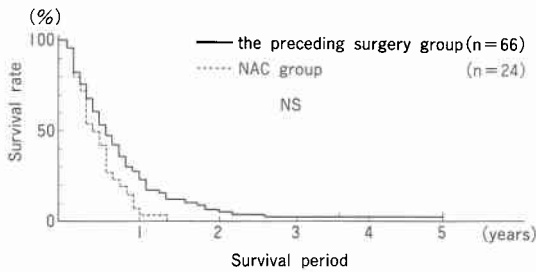
**Table 3** Lymph node dissection for stage IVb advanced gastric cancer

	the preceding surgery group (n=66)	NAC group (n=24)
lymph node dissection (D)		
D <sub>0</sub>	12	3
D <sub>1</sub>	24	9
D <sub>2</sub>	19	5
D <sub>3</sub>	6	3
D <sub>4</sub>	3	0
only laparotomy	2	0
not operated	(-)	4

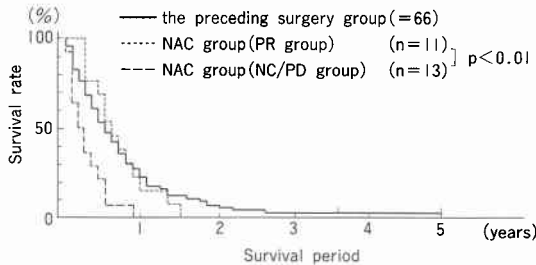
**Table 4** Drug toxicity

grade	0	1	2	3	4
Leukopenia	8	10	3	2	1
Nausea/vomiting	4	10	8	2	0
Nephrotoxicity	8	8	5	3	0

**Fig. 1** Relative survival rate between the preceding surgery group and the NAC group.



**Fig. 2** Relative survival rate between the preceding surgery group and the NAC group (PR group and NC/PD group).



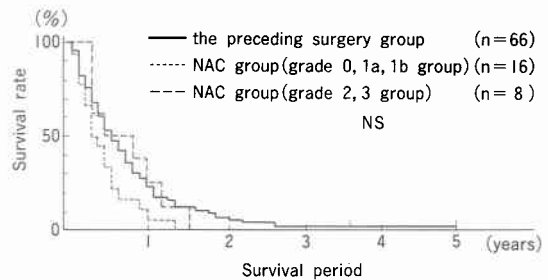
**考 察**

Stage IVb 進行胃癌の予後は拡大手術など積極的治療にもかかわらず極めて不良である。近年、その予後

**Table 5** Survival time of patients with stage IVb advanced gastric cancer

	number of patients	mean survival time (month)
whole of NAC group	24	6.8
NAC group		
PR group	11	9.2
NC, PD group	13	3.8
		p<0.01
NAC group		
Grade 0, 1a, 1b group	16	5.5
Grade 2, 3 group	8	8.5
		NS
the preceding surgery group	66	9.9

**Fig. 3** Relative survival rate between the preceding surgery group and the NAC group (grade 0, 1 a, 1b, group and grade 2, 3 group).



およびQOLを改善する目的でneoadjuvant chemotherapyが行われてきている。NACとは切除可能症例に対し、主病巣に対する効果による切除範囲の縮小、機能温存、また微小転移に対する治療効果を目的としたもので、原則的に化学療法を開始する際には手術が計画されている。しかし、切除不能進行胃癌に対して化学療法を行い、奏効した場合に切除を行うものも含んでいる (adjuvant surgery)。前者が正確な意味でのneoadjuvant chemotherapyであるが、胃癌においては腹膜播種など、術前に完全に診断しきれない因子が存在するため、両者を含んでNACと呼んでいる。しかし、今回は手術先行群とNAC群との比較検討を行うため術前診断にて明らかに原発巣切除不能と思われる症例は除外して検討した。NACの対象症例は一般的に本邦においては根治手術不能と判断されるものにNACが施行されていることが多い。NACを行う症例の選択基準として、肝転移例、大動脈周囲リンパ節転移例、広範な他臓器浸潤を有する例としている報告が多い。われわれもStage IVbを対象にしているが、

Stage III を適応としている報告もある。

想定される NAC の利点は、(1) 原発巣あるいは転移巣に対して術前に肉眼的な縮小を図ること (down staging)、(2) 外科的処置による癌細胞増殖の抑制効果、(3) 微小転移巣に対する早期治療などである。

NAC の問題点として、1 つには NAC 施行後に手術を行うと術後合併症が増えることが指摘されている。合併症としては骨髄抑制、免疫能低下に伴う感染症が最も大きな問題である。今回の検討でも重篤な骨髄抑制を来した症例があり、術前に副作用や免疫能低下を予測できるようなパラメータはまだないため、そうした予測パラメータの開発が望まれる。

NAC の最適投与回数については、本来は癌細胞が最小の時点で手術すれば最も効果的であるが、現状ではそれを予測することは難しいため 1 クールまたは 2 クール施行後に手術施行とした。さらに、癌の化学療法に対する効果判定は、腫瘍縮小率と生存期間の 2 つが主に使用されているが、この両者は必ずしも一致しない。癌の発育速度は化学療法によって本質的には変化せず、癌患者の生存期間は化学療法の有無にかかわらず、癌の発育速度に左右されるという事実も報告されている<sup>3)</sup>。

NAC 後の手術の必要性については、進行胃癌ではすでに多剤耐性癌細胞が混在しているため、化学療法がいかに効果があっても、その後外科的に切除しなければ遺残した多剤耐性癌細胞の増殖を来すため可能な限り手術を行うべきである。多剤耐性癌細胞は癌細胞数が  $10^{5-6}$  個 (腫瘍径 2~3mm) に増えると、突然変異として出現するとされている<sup>4)</sup>。NAC の対象として扱う Stage IVb 胃癌ではすでに全例に多剤耐性癌細胞が存在している。肉眼的に癌巣をすべて切除した例 (curative resection) では、癌巣が遺残した non-curative resection あるいは非切除例に比べ有意に予後が良好であり、生存率は体内に遺残した癌細胞量に反比例するとされている<sup>5)</sup>。今回の検討でも、化学療法施行後何らかの理由で手術施行に至らなかった症例は全例 4 か月以内に死亡した。このため、化学療法により down staging の得られた症例では、積極的に原発巣を含め残存腫瘍塊を切除すべきであると考えられる。また峠ら<sup>6)</sup>も、QOL の改善の面からも Stage IVb 胃癌に対する姑息手術は、予後の改善は認められないものの、PS を改善し在宅期間の延長が得られるとしている。

NAC の regimen としては、抗腫瘍効果が高く、その効果発現が早く、かつ副作用の少ないものが選択され

るべきである。現時点で最も高い有効率を期待でき、わが国において広く施行されている regimen として EAP 療法、MTX-5FU 療法、FP 療法があげられる。当科では、CDDP・UFT 併用療法が高い奏効率に比べて比較的軽度な副作用が特徴であり、これを NAC として試みている。術後補助療法としては QOL を考慮し在宅期間の延長をはかるため積極的な化学療法は施行せず、手術先行群、NAC 群ともに 5FU 系薬剤の内服のみとした。UFT 投与量は岡田ら<sup>7)</sup>は、UFT 総投与量 11g 以上の症例において癌細胞の有効変性がみられたと報告し、また仁尾ら<sup>8)</sup>は NAC として UFT の単独投与を行い、Grade 1b 以上の組織学的効果が認められた症例の平均 UFT 総投与量は 10.2g であったとしている。当科での CDDP・UFT 併用療法の regimen では UFT 総投与量は 12g 以上となり組織学的効果を得るには適当な量であると考えられる。

組織学的有効例は無効例に比べ有意に生存率が良好であったため、臨床効果を認めなかった症例でも、NAC 終了後できるだけ開腹し、cytoreduction を行う必要があるとする報告<sup>9)</sup>もあるが、われわれの検討では生存期間に有意差を認めなかった。組織学的奏効度が必ずしも予後に関連しなかった理由として、組織学的に抗癌剤の影響を受けたと考えられる grade 2、3 症例の癌細胞が実際には死にいたってない可能性がある。また、逆に HE 染色標本での非著効例の癌細胞が免疫組織学的にはアポトーシスに陥っていた可能性がある。これらについては組織学的効果を免疫組織学的に再検討を要すると思われた。

術前化学療法非施行群を対象とした比較研究により予後を検討した報告は、Yonemura ら<sup>9)</sup>による PMUE 療法 (CDDP+MMC+UFT+etoposide) があるが、本療法により有意な延命効果が報告されている。しかし、今回の検討ではたとえ NAC が奏効し腫瘍の縮小が得られても、生存期間において手術先行群と有意差が認められなかった。むしろ NAC が奏効せず NC または PD となった症例においては、手術先行群より生存期間が短い傾向にあった。よって現状では、術前診断で原発巣摘出不可能と考えられる症例についての NAC は、NAC が奏効し down staging の効果により切除可能となる場合がありその適応と考えられるが、他の Stage IVb 進行胃癌症例においては必ずしも NAC の有用性は確認できなかった。ただし、NAC が奏効すれば生存期間の延長が得られなくても PS の改善による在宅期間が長い傾向にあり、QOL の改善が得

られる可能性がある<sup>10)</sup>。一方、NACにより1か月から2か月は治療期間が延長するという問題や、副作用、合併症の可能性などの諸問題が現実には存在する。より優れた奏効率の高い療法が期待されるが、手術を前提としているためNACとして可能な薬剤とそのregimenには限界がある。

現時点では、原発巣切除可能なStage IVb 進行胃癌症例に対するCDDP・UFT療法のNACとしての著明な効果は見いだせなかった。

#### 文 献

- 1) 忠岡信彦, 高山澄夫, 関根千秋ほか: CDDP・UFT療法による進行・再発胃癌の治療. 癌と化療 20: 1257-1259, 1993
- 2) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 第12版. 金原出版, 東京, 1993
- 3) 高橋 豊, 草間 悟, 磨伊正義: 抗癌剤による腫瘍縮小効果と生存期間との相関性. 日外会誌 89: 641-644, 1988
- 4) 木下一夫: Cure oriented strategyとMTX/5FU & PMUE 交代療法. 宮崎逸夫編. 進行胃癌に

対する治療戦略. ソフトサイエンス社, 東京, 1985, p185-189

- 5) 米村 豊, 宮崎逸夫: 胃癌に対する Neoadjuvant Chemotherapyの現状と将来. 癌と化療 22: 1893-1904, 1995
- 6) 峠 哲哉, 西山正彦: 非切除(姑息手術)一胃癌について一. 外科診療 11: 1297-1303, 1995
- 7) 岡田勝男, 北出文男, 本田平八郎ほか: 胃癌に対するUFT術前投与症例の検討. 日癌治療会誌 16: 1417-1422, 1981
- 8) 仁尾義則, 川口道也, 八木道夫ほか: UFTを用いた胃癌の Neoadjuvant Chemotherapy. 日癌治療会誌 28: 1837-1848, 1993
- 9) Yonemura Y, Sawa T, Kinoshita K et al: Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. World J Surg 17: 256-262, 1993
- 10) 青木照明, 高山澄夫, 忠岡信彦ほか: 胃癌. 胃腸ジャーナル 30: 825-830, 1994

### Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy (CDDP plus UFT concomitant therapy) in Stage IVb Gastric Cancer Patients

Masamichi Ohtani and Sumio Takayama

Department of Surgery II, Jikei University School of Medicine

We performed cisplatin plus tegafur and uracil therapy as pre-operative chemotherapy in 24 among 90 patients with stage IVb advanced gastric cancer in our department from 1991 to 1996 and report our results in this paper. We obtained an efficacy rate of 46% (CR, 0; PR, 11; NC, 11; PD, 2). In the neoadjuvant chemotherapy (NAC) group, a significant difference in survival time was found between the PR group and the NC/PD group. However the difference in survival time between the group first treated by surgery (66 patients) and the whole NAC group was not significant. Nor was the difference in survival time significant when the PR group in the NAC group was compared with the preceding surgery group. NAC might be effective and enable the lesion to be resected for patients in whom the primary lesion was considered to be unresectable at the pre-operative diagnosis.

**Reprint requests:** Masamichi Ohtani Department of Surgery II, Jikei University School of Medicine 3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8461 JAPAN