日消外会誌　31（10）：2132～2135，1998年

特集4

国立がんセンター中央病院外科（東京）における胃癌診療の特徴
―食道浸潤胃癌に対する術式の選択を例に―

国立がんセンター中央病院外科
笹子三津留　佐野　武　片井　均　日月　裕司
渡辺　寛　加藤　抱一　丸山　圭一

食道浸潤胃癌に対する標準術式は確立されていない．1987年以前の当院治療例58例を解析し，食道浸潤が1cm以上あると30％の症例で縦隔リンパ節転移があること，縦隔転移陽性例では33％のn_4例を含め78％がn_2以上であることがわかった．これを元に，1988～94年の期間は左開胸下の完全下縦隔郭清を伴うD_2＋16a21at郭清を原則とした．37例がその治療をうけ，術後在院死は1例で，縦隔転移例5例は全員2年以内に死亡した．同時期に，自動吻合器により開腹創から十分な食道切除が行えるようになった．左胸腹連続切開・下縦隔完全郭清と開腹＋横隔膜縦切開による傍食道のみの郭清を比較するrandomized control trialを企画し，1995年より多施設共同で実施している．同試験では生存率以外に，術後合併症，術死，QOLも重要な評価項目としている．このように，evidence based surgeryを行っているのが，当院胃癌治療の特徴といえよう．

Key words: surgical strategy for cardia cancer, mediastinal lymph node metastasis, evidence based surgery

はじめに

わが国では，多くの大学病院をはじめとして，外科治療の方針は責任的立場にある外科医（教授，部長など）の一存で決定されることが多い．そこには，第3者的な批判は存在せず，疑問は疑問として残そうとする科学的な立場より，その責任者の信ずるところによって治療法が決定される．われわれの施設では，多数の医師が納得できるまで議論し治療決定を行うために，疑問は疑問として明瞭になる．そこで生じた疑問は適切な科学的方法をもって解決を図ることになる．この積み重ねによって，evidence based surgeryが行われることになる．当院におけるこの潮流は，多くの臨床試験に関与していること，患者の治療方針決定に内科医（第3者）が関与すること，ほとんど常時存在する多数の海外よりの研修医（主としてヨーロッパから）から日常的に疑問をぶつけられること，一流の英文誌に投稿する過程で議論を積み重ねること，全面的な患者への情報開示など，から自ずと方向付けられてきたものである．結果にばらつきが大きい癌の医療を行っていく上では，最も確からしいものを的確に把握していく必要があり，臨床試験やケースコントロールスタディーを適切に行ってゆく必要がある[1]．今回は，食道浸潤胃癌に対する当院治療方針の変遷を例に，われわれのevidence based surgeryを解説する．

1．1988年の標準術式の決定

目的：1987年までは，噴門癌は食道外科では左開胸まれには右開胸を伴う手術で治療され，噴門側胃切除も多く，脾摘はされないことも多かった．大動脈周囲リンパ節郭清はまれであった．胃外科では，非開胸で横隔膜を切開して，可及的な食道切除が行われ，大動脈周囲リンパ節切除はしばしば行われ，胃全摘，脾摘が一般的な術式であった．院内の術式を標準化する必要があった．

対象：87年末以前に治療を受けた開胸を伴う切除を受けた60例と非開胸手術の127例を対象に切除断端陽性率と術後生存率を検討した．また，そのうち噴門から3cm以内に腫瘍の中心を持つ症例のうち，リンパ節

*第51回日消外会総会シンポ1・本邦各地域における胃癌治療の特徴
＜1998年7月22日受理＞
別刷請求先：笹子三津留
〒104-0045　東京都中央区築地5－1－1　国立がんセンター中央病院外科

転移に関して十分な情報のある58例を対象に食道浸潤と縦隔リンパ節転移の関係を検討した．

結果：開胸群と非開胸群には若干の背景因子の差を認めた．H0，P0は開胸群で54例（90%），非開胸群で97例（76%），T3，T4症例は開胸群41例（69%），非開胸群105例（83%），n_2症例が開胸群では34例（56%），非開胸群で81例(64%)，といずれも非開胸群で病期の進んだ症例が多かった．切除断端陽性率は全症例で開胸群17%，非開胸群39%，H0，P0症例に限っても開胸群13%，非開胸群25%と非開胸群で高かったが，H0，P0症例においては有意差ではなかった．全症例の5年生存率は開胸群で30%，非開胸群で22%，H0，P0症例ではおのおの33%，26%であった．有意差ではなかった．縦隔リンパ節転移は食道浸潤が固有筋層にあるものから認め，粘膜下以浅にのみ浸潤する例では縦隔転移は存在しなかった．食道浸潤距離と縦隔リンパ節転移の関係は **Table 1** のようであった．また，縦隔リンパ節転移陽性例における腹部のリンパ節転移は **Fig. 1** に示した．N2以上が78%，そのうち腹部大動脈リンパ節転移を3例で認めた．

Table 1 Incidence of mediastinal lymph node metastasis

Length of esophageal invasion (L)	cases with through mediastinal dissection	entire cases
L<1.0cm	0/9(0%)	0/13(0%)
1.0L≦2.0	4/11(36.3%)	4/15(26.7%)
2.0<L≦3.0	1/10(10.0%)	1/21(4.8%)
3.0≦L<5.0	2/6(33.3%)	2/6(33.3%)
5.0≦L	2/3(66.7%)	2/3(66.7%)
overall	9/39(23.1%)	9/58(15.5%)
L=1.0	9/30(30%)	9/45(20%)

以上の結果から，縦隔リンパ節転移頻度が高いこと，開胸例の予後が非開胸例よりよいこと，非開胸例では断端陽性率が高いこと，の理由から左開胸を伴う胃全摘を標準手術と定め，1988年から1994年までこの治療方針で治療が行われた．

2．1988年から1994年までの食道浸潤胃癌の治療

方法：1988年より1994年までは，原則として食道に1cm以上浸潤する進行胃癌では，左開胸を伴う胃全摘＋膵脾合併切除，あるいは膵温存脾摘を伴う胃全摘を標準手術とし，D2に加えて少なくとも16a21atを郭清することとした．

結果：食道浸潤胃癌は58例あり，うち12例は非治癒切除であった．非治癒の理由は，肝転移：1，腹膜播種：10，T4切除不能：1であった．治癒切除46例の術式は，左開胸開腹連続切開：29，開腹＋左開胸：8，その他：9であった．開胸を避けた9例の理由は，高齢：2，早期胃癌：2，4型胃癌：1，術前食道浸潤なし：1，低肺機能：1，プロトコール違反：2であった．術死は1例で，術式別の主な合併症は **Table 2** の通りであった．術死例は，左開胸開腹斜切開で胸腔内手縫い吻合で再建され，縫合不全を起こして，瘻孔が胸部大動脈に穿破して死亡した．切除断端は，迅速診断を多用し，全例陰性になるまで追加切除した．吻合法別に縫合不全発生率を比較すると，手縫吻合は，16

Fig. 1 Abdominal lymph node metastasis in patients with mediastinal node metastasis

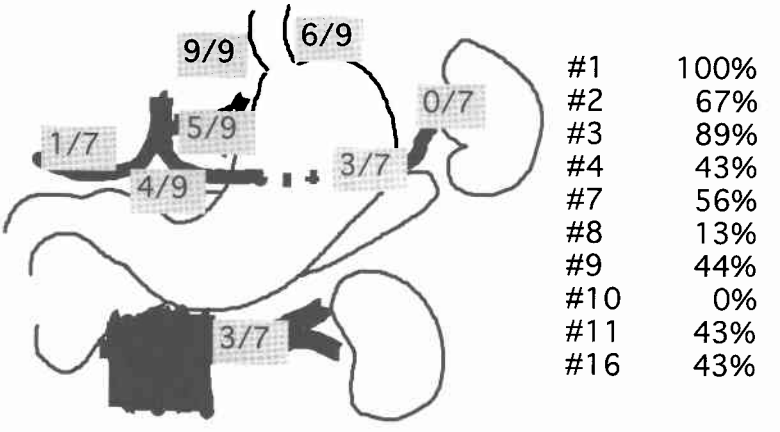

Table 2

	pneumonia	anastomotic leakage	pancreatic fistula
thoracoabdominal oblique incision	4/29(14%)	3/29(10%)	7/29(24%)
abdominal+separate thoracotomy	0/8(9%)	3/8(38%)	2/8(25%)
others	2/9(22%)	0/9(0%)	4/9(44%)

例中4例25%，機械吻合は30例中2例6.6%と機械吻合がはるかに安全と思われたが，有意差ではなかった．5例で縦隔転移を認めたが，全例術後2年以内に死亡した．この結果は，1988年以前の結果と同じであった[2]．

3．開胸絶対主義への疑問と臨床試験の企画

症例数が少ないが，以上の結果から，縦隔リンパ節郭清を徹底することで予後が改善される可能性はわずかしかないことが推測された．また，同時期の非開胸手術例で最長10cmまで食道を切除し機械吻合再建が行われたが，縫合不全の増加は認めなかった．この結果，開腹に横隔膜の広範な切開を追加し，胸部下部食道の切除を行うことは容易と考えられた．したがって，開胸開腹連続斜切開下の利点とされていた徹底した下縦隔郭清，十分な食道切除長，直視下の安全な吻合，十分な局所のen bloc切除のうち，最後の点以外は疑問視されるようになった．そこで，従来通りの開胸開腹を行う群と非開胸で横隔膜縦切開を追加して下部食道を追加切除・縦隔内吻合を行う手術の優劣を比較する臨床試験に踏み切った．この臨床試験は日本臨床腫瘍研究グループ（Japanese Clinical Oncology Group, JCOG）9502として計画された．

【プロトコールの概要】

1）目的は前述の通りであり省略する．生存期間をend pointとし，無病生存期間や術後合併症，在院死，術後の呼吸機能，QOLの評価も行う．

2）対象（適格性）：組織生検で腺癌と確認された食道へ浸潤するT2以上の胃体部癌，噴門癌のうち術前診断で3cm以内の食道浸潤を認める症例．年齢は75歳以下．呼吸機能検査で，1秒率が50%以上，room airでのPaO2が70mmHg以上．本人からインフォームド・コンセントが得られている症例．除外条件としては，残胃癌例，4型胃癌例，術前診断で肝転移，腹膜播種，著しいN3/4 (bulky metfastasis)，遠隔転移などを認める症例，異時性・同時性重複癌，左開胸の既往や左胸腔の広範な結核性変化，心筋梗塞の既往もしくはMaster two step陽性，肝硬変もしくはICG15が15%以上の慢性肝炎例，他の臨床試験に登録している症例，血液凝固障害例などが挙げられた．

3）治療法の割付と症例の登録：2つの治療間で開創法が変わるため，無作為割付は術前登録時に行なう．以下の要因で前層別化する：施設：肉眼型（0，1，2対3，5），術前診断度（T2対T3/4）．

4）治療法A：肋間や肋骨床開胸せず，開腹創から下縦隔へアプローチし，原則的には開胸しないが，周辺への浸潤時の開胸は認める．下縦隔リンパ節は，食道切除に伴ってとれてくる傍食道リンパ節にとどめる．治療法B：左開胸開腹連続切開で開創し，完全な下縦隔郭清を行う．A，B両治療とも，D2+16a21atは行う．11番リンパ節郭清は，膵脾合併切除か膵温脾摘にて行う．開創後根治度Cしか行えないとわかった場合には，規定の術式を行う必要はない．術後の補助療法は一切行わない．

5）結果の評価：end pointの規定に従って解析する．無再発生存期間に関する追跡，3か月ごとの診察と腫瘍マーカー測定，6か月ごとの胸部X線写真と腹部超音波検査，1年目と3年目の注腸造影X線検査，1年ごとの上部消化管内視鏡検査にて行う．QOL調査は術後6か月，1年，3年目に行う．呼吸機能検査は術後1か月目，6か月目と術前値を比較する．

6）症例数の算定：開胸群の5年生存率を35%，非開胸群を20%とし，約30%の症例が割付後非治癒例とわかると想定すると，5年生存率は開胸群全体で26%，非開胸群で15.5%と計算され，有意水準0.05，検出力0.8とした場合各群151例の登録が必要となる．

4．臨床試験の実施

1995年より，**Table 3**の16施設が参加して多施設共同前向き無作為割付比較臨床試験が開始された．予定の症例数より登録数が少数であるが，1998年4月までに40例が登録されている．今後4年間症例集積期間を延長し，登録を継続してゆく．2つの主なアプローチの優劣は，このような無作為比較試験以外には回答を得ることが困難と思われ，たとえ目標症例数に達しなくとも，きわめて重要なバイアスのないデータが得ら

Table 3

National Cancer Center Hospital
National Cancer Center Hospital East
Saitama Cancer Center
Tokyo Metropolitan Komagome Hospital
International Medical Center of Japan
Cancer Institute Hospital
Kanagawa Cancer Center
Niigata Cancer Center Hospital
Kanazawa University Hospital
Aichi Cancer Center Hospital
Kyoto Second Red Cross Hospital
The Center for Adult Diseases, Osaka
National Osaka Hospital
Osaka Medical College,
Hiroshima City Hospital
National Shikoku Cancer Center Hospital

れことを考えると，少なくとも200例まで集積を継続し評価したいと考えている．

5．今後の腫瘍外科医療のあり方

現在がんの外科治療に関して，異なる意見がある分野はまだ多くみられ，胃癌を例にとっても枚挙にいとまがない．過去の経験では，少数例の経験や十分な科学的根拠のない方法論はやがて移り変わって消えてゆくことも多い．胃癌の臨床は，適切な郭清の縮小，QOLからみた再建法をはじめとして，まだまだ正確な評価にかける点が多く，今後はしっかりしたケースコントロール研究をふまえて，多施設共同のRCTを可能な限り実施してゆくことで，患者にとって真に有用な情報が得られ，最善，次善の選択が容易になることと考えられる．全国のがんセンターを中心に，多施設が共同してこのような臨床試験を次々行ってゆくことで外科の臨床はもっと明快なものになると考えられる．

文　献

1) Buyse M: Randomized clinical trials in surgical oncology. Euro J Surg Oncol 17：421—428, 1991
2) Tachimori Y, Kato H, Watanabe H et al: Difference between carcinoma of the lower esophagus and the cardia. World J Surg 20：507—511, 1996

Changing Strategy in the Management of Gastric Cancer Invading the Esophagus, as an Example Showing the Characteristics of National Cancer Center Hospital

Mitsuru Sasako, Takeshi Sano, Hitoshi Katai, Yuji Tachimori, Hiroshi Watanabe, Houichi Kato and Keiichi Maruyama
Department of Surgical Oncology, National Cancer Center Hospital

There is no consensus regarding the surgical approach to gastric caner that had invaded the esophagus. Fifty-eight cases treated before 1998 at NCCH were analyzed. A high incidence of mediastinal nodal metastasis (30% when esophageal invasion was longer than 1 cm) was seen, and patients with mediastinal nodal metastasis frequently had extensive nodal metastasis in the abdominal cavity. Based on these findings, between 1988 and 94, we principally used a left thoraco-abdominal oblique incision to treat these patients. Thirty-seven patients underwent this surgery; morbidity was acceptable and only one patient died in the hospital. All 5 patients who had mediastinal node metastasis died within two years. Mediastinal node metastasis was found to be a clear indicator of poor prognosis, and the effects of treating it are very limited, although the reported survival for surgery with thoracotomy is almost always better than without it. This superiority is probably due to better local control or simply to selectin bias. Recently, resection of the lower esophagus up to 10 cm without thoracotomy has become safe to perform by using staplers for esophagojejunostomy, thereby enabling adequate resection of the proximal extension of cardia cancer. Based on this finding, we started a controlled trial comparing two operative methods: left thoraco-abdominal oblique incision with thorough mediastinal dissection and transabdominal resection with limited mediastinal dissection. This trial has been carried out in 16 Japanese hospitals since 1995. The most remarkable characteristics of NCCH is to decide on treatment strategy based on evidence, as is shown by the example of gastric cancer invading the esophagus.

Reprint requests: Mitsuru Sasako Department of Surgical Oncology, National Cancer Center Hospital
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045 JAPAN