

# 第136回日本医学会シンポジウム

がんの集学的治療の最前線  
—食道がん・胃がんを中心に—

期日 平成21年7月2日(木)

会場 日本医師会館

日 本 医 学 会

# 第136回日本医学会シンポジウム

## がんの集学的治療の最前線—食道がん・胃がんを中心に—

日 時：平成21年 7月 2日(木) 13:00~17:00

場 所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込 2-28-16

TEL 03-3946-2121(代)

(司会) 前 原 喜 彦 (九州大学・消化器・総合外科学)

山 田 章 吾 (東北大学病院がんセンター)

相 羽 恵 介 (東京慈恵会医科大学・腫瘍・血液内科学)

13:00 開会の挨拶

高 久 史 麿 (日本医学会長)

13:05 序 論

前 原 喜 彦 (九州大学・消化器・総合外科学)

(座長) 前 原 喜 彦

13:15 1. 食道がん・胃がんに対する内視鏡手術の進歩

宇 山 一 朗 (藤田保健衛生大学・上部消化管外科)

13:40 2. 進行食道がん・胃がんに対する外科手術と補助療法

馬 場 秀 夫 (熊本大学・消化器外科学)

(座長) 山 田 章 吾

14:05 3. 食道表在がん・胃がんに対する放射線療法の現状と将来展望

根 本 健 二 (山形大学・がん臨床センター)

14:30 4. 局所進行食道がんに対する化学放射線療法の進歩

西 村 恭 昌 (近畿大学・放射線腫瘍学)

(座長) 相 羽 惠 介

14:55 5. 胃がん薬物療法の新展開：分子標的治療薬を中心に

大 津 敦 (国立がんセンター東病院・臨床開発センター)

15:20 6. 進行胃がんに対する標準的化学療法の確立を目指して

小 泉 和三郎 (北里大学・消化器内科学)

15:45 休 憩

15:55 総 合 討 論

16:55 閉会の挨拶

矢 崎 義 雄 (日本医学会副会長)

17:00 終 了

---

第136回日本医学会シンポジウム組織委員

前 原 喜 彦 山 田 章 吾 相 羽 惠 介

# 序 論

前 原 喜 彦

九州大学大学院 消化器・総合外科学

上部消化管領域の食道がんや胃がんの治療は、日本が世界に先駆けて工夫を重ねてきた。進行がんに対する根治的な治療は手術による切除であり、リンパ節郭清を基本とした手術手技の大規模臨床試験の結果が報告され標準化が進んでいる。わが国では1990年代から鏡視下手術が爆発的に普及し、2000年代には胸腔鏡を用いた食道切除術および腹腔鏡を用いた胃切除術の症例が増加し、予後のデータも蓄積されてきた。治療効果を維持した上で患者さんにとって

より侵襲の少ない治療へと改善されてきている。一方、化学療法は、延命効果の認められる新規抗癌剤によりエビデンスが創出されている。さらに高精度(三次元・四次元)放射線治療の機器・技術開発が進み、治療効果が増大し有害事象が減少している。手術・化学・放射線療法による効果的な集学的治療戦略が構築されつつあり、本シンポジウムで現状と将来展望を明らかにしたい。

# 1. 食道がん・胃がんに対する内視鏡手術の進歩

宇山 一朗

藤田保健衛生大学 上部消化管外科

食道がん、胃がんに対する外科的治療の基本は大きく切って良好な視野で、臓器を手で把持して安全かつ確実な切除を行う開胸術、開腹術であった。しかし、近年、低侵襲手術という概念に基づきさまざまな内視鏡手術が開発され、その進歩は著しいものがある。このシンポジウムではこの内視鏡手術の最前線を紹介する。

(食道がん)：食道がん手術では頸部、胸部、腹部の3領域に手術操作が及ぶため、従来の開胸開腹術ではその手術侵襲は過大なものがあり、術後合併症の発生率は他の手術に比べて高率である。胸腔鏡下手術では胸部の約1 cmの小穴を5カ所に開けるのみで胸部食道切除とリンパ節郭清が施行可能である。術翌日から飲水可能であり、早ければ術後2週間前後で退院可能となった。胸腔鏡下手術の適応は気管浸潤を認めない切除可能なすべての食道がんである。

(胃がん)：通常の開腹術では剣状突起直上から臍部近傍までの術創が必要である

が、腹腔鏡下手術では約1 cmの小穴が5-6ヶ所で胃切除とリンパ節郭清が可能である。但し、切除胃を腹腔外に取り出す際に臍部の傷を約3-4 cmに延長する必要がある。ガイドラインでの適応はStage IBまでであるが、当科ではD2郭清で切除可能なすべての胃がんを腹腔鏡下手術の適応としている。さらに切除形式は胃全摘を含むすべての術式が腹腔鏡下に施行可能である。しかし現行の内視鏡手術には自由度の欠落、2次元モニター下の操作、触覚の低下などの問題点がある。これらの欠点を補う内視鏡手術支援ロボット(da Vinci surgical system)が開発され世界中で利用されている。当科も本年1月よりロボット手術を胃がんを導入したのでこの手術も供覧する。内視鏡手術は低侵襲手術にのみならず、拡大視効果による精度の高いがん手術を可能にする可能性を秘めた手術と考えている。

## 2. 進行食道がん・胃がんに対する外科手術と補助療法

馬場 秀夫

熊本大学大学院医学薬学研究部 消化器外科学

### 1. 胃がんに対する治療

進行胃がんに対するD2とD3の比較試験の結果、5年生存率で69.2%と70.3%予後に差がなく、D2郭清が標準術式となった。

胃がん術後補助化学療法に関しては、治癒切除例(stage II, IIIA, IIIB)を対象に手術単独群とTS-1投与群による臨床試験(ACTS-GC)が行われ、TS-1投与群が手術単独群に比較し、3年生存率で80.5%と70.1%と有意に予後良好であることが判明し、治癒切除後の標準治療になった。

進行再発胃がんの化学療法は、わが国からJCOG9912, SPIRITS試験の結果が報告され、S-1+CDDPが標準的治療として確立した。一方、global試験として行われたFLAGS試験の結果は、S-1+CDDPは5-FU+CDDPに対し優越性は示すことはできなかった。今後、胃がんに対しても、分子標的治療の効果が検証され、更なる治療成績向上が期待される。

### 2. 食道がんに対する治療

食道がんは予後不良であるため、手術が

標準治療であるものの、集学的治療により予後向上の試みがなされている。わが国では、ほとんどが扁平上皮がんであるため、化学放射線療法の効果が高く、手術との併用が模索されている。従来、根治的手術後のリンパ節転移陽性例では術後補助化学療法として5-FU/CDDPが標準治療として施行された。リンパ節転移陽性食道がんに対して、5-FU/CDDPの術前投与と術後投与の比較試験の結果、術前投与群の予後が優位に良好であったため、今後の標準的治療として位置づけられた。

手術術式に関しては、わが国では3領域郭清を実施しており、良好な治療成績が示されている。一方、化学放射線療法後の再燃、再発症例を対象としたサルベージ手術が増加してきたが、術後合併症が多く、いかに安全に手術を施行するかが課題である。

本講演では、進行胃がん、食道がんの治療法の現状と共に、われわれの取り組みを紹介したい。

### 3. 食道表在がん・胃がんに対する放射線療法の現状と将来展望

根本 建二

山形大学 がん臨床センター

食道表在がんの治療法としては、転移がまれな粘膜がんでは内視鏡的粘膜切除術(EMR)、粘膜下層がんでは広範囲のリンパ節郭清と食道(亜)全摘術が標準治療とされており、放射線治療の役割は明確ではなかった。日本放射線腫瘍学会(JASTRO)の研究グループでは、食道表在がんの放射線治療ガイドラインを提示、ガイドラインに基づいて行われた多施設の治療成績の集計を行ったが、放射線単独治療でも手術に匹敵する治療成績が得られる可能性が示された。食道がんに対しての化学放射線療法は、放射線治療単独よりも優れた治療成績が得られることがわかっており、良好な臨床第Ⅱ相試験の結果も報告されている。また、治療後のQOLは食道温存例では手術例よりも良好である。このように、化学放射線療法は生存率、QOLの両方の観点から食道表在がんに対して標準治療となりうる可能性があり、手術と化学放射線療法の

ランダム化比較試験も開始された。

胃がんに対する放射線治療の臨床研究は1970年代、80年代に盛んに行われていた。術前あるいは切除不能例に対しての放射線単独での報告が多いが、奏功率は50%、CR率は10%前後と、一定の有効性を示してはいた。その後、化学療法が広く用いられるにつれ、放射線治療の研究は下火になっていたが、最近、米国のランダム化比較試験において、術後の化学放射線療法が生存率を改善することが示され、補助療法としての放射線治療が注目されるようになってきた。また、切除不能胃がんに対する標準的化学療法に局所効果増強を目的に放射線を加える試みも行われている。今後、胃がんに対する放射線治療の研究では、補助療法に加え、切除不能例や限局性の再発症例に対して、化学療法に加えて放射線を用いることの利益の検証がなされていくと考えられる。

## 4. 局所進行食道がんに対する化学放射線療法の進歩

西村 恭昌

近畿大学医学部放射線医学教室 放射線腫瘍学部門

食道がんに対する化学放射線療法では、放射線増感効果を有するシスプラチンと5-FUが標準的な併用薬剤である。化学療法の併用時期に関しては、放射線増感効果が得られる同時併用で有効であり、導入化学療法後に放射線治療を行う順次併用法での有効性は示されていない。わが国においては、切除可能食道がんに対しては手術が第一選択の治療として行われているので、T4の切除不能食道がんや、頸部リンパ節転移を有する胸部食道がん症例などの進行症例を中心に化学放射線療法が行われてきた。T4の切除不能食道がんや、頸部リンパ節転移を有する局所進行症例に対しても、化学放射線療法によって20%程度の5年生存率が得られている。これらの局所進行食道がんに対しては化学放射線療法が標準治療として認められている。このほか、化学放射線療法は食道がん術後の局所再発に対しても有効な治療法である。

切除不能食道がんに対する化学放射線療法の有効性が広く認知されたため、わが国でも切除可能な食道がんに対しても化学放射線療法が一次治療として行われるように

なった。いまだ化学放射線療法と根治切除術のランダム化比較試験は行われていないが、一次治療を患者の選択に任せた場合、化学放射線療法と手術でほぼ同等の生存率が得られたとの報告がある。

照射法の進歩のひとつとして強度変調放射線治療(IMRT; intensity modulated radiotherapy)があげられる。IMRTとは、入射する放射線が不均一な強度を持ち、腫瘍の形状に合わせた線量分布を作成することができる最新の照射法である。従来の照射法では病巣を十分カバーすることが困難であった頸部食道がんに対してIMRTが有用である。

以上述べたように食道がんに対する化学放射線治療は、着実に進歩し、T4症例などの局所進行例に対する標準治療となった。一方放射線に伴う晩期障害の増加が指摘され、最適な線量分割、照射野、照射法、併用薬剤などを明らかにする必要がある。今後の大きな課題としては、化学放射線療法が切除可能食道がんに対する標準治療になりえるかを明らかにする必要がある。



## 5. 胃がん薬物療法の新展開：分子標的治療薬を中心に

大津 敦

国立がんセンター東病院 臨床開発センター

胃がんに対する薬物療法は近年大きな変貌を遂げている。すでに切除不能進行がん症例でS-1+シスプラチンが新しい標準治療として確立され、stage II・III症例の外科手術後の補助化学療法としてS-1単独での有意な治療成績向上も示され、日常診療にも大きな変化を与えている。さらに、現在多数の分子標的治療薬の開発も急速に進行しており、胃がん薬物療法は新しい時代へと突入しつつある。現在胃がんにおいて開発中の分子標的治療薬は、1) HER(human epidermal growth factor receptor) family阻害剤、2)血管新生阻害剤、3)その他の3種類に大別される。

1)に関しては、HER2陽性胃がん症例を対象とした抗HER2抗体トラスツズマブの効果を検証する第III相比較試験(カペシタビン+シスプラチン vs カペシタビン+シスプラチン+トラスツズマブ：ToGA試験)において、トラスツズマブによる有意な生存期間延長が証明され、大きなインパクトを与えている。HER2陽性胃がんは胃がん全体の約20%を占め、分化型腺がん・肝転移例が多数を占めるが、HER2陽性乳がん

での効果と同様の効果が胃がんでも証明されたことは、胃がんでの個別化治療やがん種を超えたtarget-based治療の可能性を示すものとして極めて大きな意義をもつ。さらに、HER1/HER2阻害剤であるラパチニブも現在二次治療例で比較試験(パクリタキセル vs パクリタキセル+ラパチニブ：TYTAN試験)が進行中であり、乳がんと同様の治療戦略が成り立つかどうか検討中である。また、セツキシマブ(抗EGFR抗体)の比較試験も進行中である。

2)に関しては、すでにベバシズマブ(抗VEGF抗体)の効果を検証する第III相比較試験(カペシタビン+シスプラチン+プラセボ vs カペシタビン+シスプラチン+ベバシズマブ：AVAGAST試験)も登録が終了し、経過観察中である。3)ではmTOR阻害剤であるeverolimusが、わが国での第II相試験で良好な結果を得て、まもなく第III相試験が開始される。さらにc-METチロシンキナーゼ阻害剤などの早期開発治験も多数開始されており、わが国が胃がんに対する世界の医薬開発の中心になりつつある。

## 6. 進行胃がんに対する標準的化学療法的确立を目指して

小泉 和三郎

北里大学 消化器内科学

わが国においては、1991年、栗原らが進行胃がんに対するFTM療法とUFTM療法の比較試験で、奏効率ではUFTM療法が優れていたが、生存期間中央値(MST)は共に6ヶ月であり差を認めなかったと報告した。一方、JCOG消化器がん内科グループが1992年よりUFTMとFPと5-FUの比較試験(JCOG9205)を実施し、MSTは共に7か月台で差を認めず、Ohtsuらは安全性面から5-FU単独療法を次期比較試験の対照群とすると結論づけた。近年5-FUを対照群として塩酸イリノテカン(CPT-11)/CDDP併用療法とTS-1単独療法を対照群とした第Ⅲ相比較試験(JCOG9912)が行われ、2007年ASCOにてBokuらが報告した。その結果、5-FU持続静注療法(MST:10.8M)に対するTS-1単独療法(MST:11.4M)の生存期間における非劣性は検証されたが、CPT-11/CDDP(12.3M)の5-FUに対する優越性は検証されなかった。この時点で標準的な治療としてTS-1単独療法は選択肢の1つになり得ると考えられた。

一方、S-1+CDDP併用の第Ⅰ/Ⅱ相試験においては高い奏効率、1年を越えるMSTの結果が得られ、S-1+CDDP併用療法とS-1単独療法を比較する第Ⅲ相試験(SPIRITS trial, Koizumi W. et al. Lancet Oncol. 2008 Mar;9(3):215-21.)が報告された。化学療法未施行の切除不能または再発進行胃癌305

症例が無作為に割付けされた。その結果MSTはS-1+CDDP群13.0M, S-1群11.0M, ハザード比は0.774(95% CI: 0.610-0.982)であり、S-1+CDDP群はS-1群に対して統計的に有意に優れていた(P=0.0366)。PFSの中央値は、それぞれ6.0ヶ月及び4.0ヶ月で有意に優れていた(P<0.0001)。奏効率についてもS-1+CDDP群54.0%, S-1群31.1%であり、有意に高かった(P=0.0018)。グレード3/4の副作用は、S-1+CDDP群では主に白血球数減少、好中球数減少、貧血、悪心及び食欲不振の発現頻度が高かったが、治療関連死は認められなかった。

国外のPhase Ⅲ試験においてはV325試験におけるDCF療法では生存期間9.2M, REAL2試験におけるECF療法では9.9M, EOX療法でも11.2Mと報告される状況となったが、1年以上のMSTを有し且つ忍容性の高い化学療法は現在においても見いだされていない。今回、新規経口抗がん剤であるS-1とCDDPの相乗効果により、初めて1年を越える生存期間及び優れたPFSの延長を達成することが出来た。しかも安全性及び継続性が良好であり、治療関連死も認められなかったことから、本治療法は忍容性も良好であり、現段階において少なくとも本邦で初めての標準的治療が確立されたものと思われる。

# 総合討論

(司会) 前原喜彦  
九州大学・消化器・総合外科学

山田章吾  
東北大学病院がんセンター

相羽恵介  
東京慈恵会医科大学・腫瘍・血液内科学