

## 症例報告

## 縦隔リンパ節転移の除外診断に胸腔鏡下生検が有用であった術前 DCS 療法後の治癒切除進行胃癌の 1 例

山崎 祐樹 伏田 幸夫 尾山 勝信 木下 淳  
 牧野 勇 中村 慶史 藤田 秀人 二宮 致  
 藤村 隆 太田 哲生

金沢大学消化器・乳腺・移植再生外科

術前 DCS (docetaxel, cisplatin, TS-1 併用) 療法が著効した大動脈周囲リンパ節転移を伴う進行胃癌を経験した。また、胸腔鏡下生検が縦隔リンパ節転移の除外診断に有用であったので報告する。症例は 70 歳の男性で、噴門直下から角上部に及ぶ大型の 2 型腫瘍を認めた。大動脈周囲・縦隔を含め多数のリンパ節腫大を認めた。DCS 療法を 2 コース行い、原発巣・リンパ節転移巣ともに著明に縮小した。しかし、縦隔リンパ節に変化はなく PET-CT でも淡い集積を認め転移も否定できないため、胸腔鏡下に縦隔リンパ節生検を行ったところ、転移を認めなかった。根治切除可能と判断し大動脈周囲リンパ節郭清を伴う胃全摘術を行った。組織学的に腫瘍の大部分は壊死に陥り、原発巣の一部と壁在リンパ節 1 個にごく僅かに腫瘍細胞が残存していた。現在、術後 2 年が経過しているが、無再発生存中である。

## はじめに

大動脈周囲リンパ節 (para-aortic lymph node; 以下, PAN と略記) 転移例を含め高度進行胃癌の治療成績ははまだ良好とはいえず、治療法は確立されていない。PAN 転移陽性例に対する「治療的郭清」は予後の改善にまでは至っておらず、手術単独での根治は困難と言わざるをえない<sup>1)</sup>。また、高度進行胃癌に対する術後補助化学療法による予後改善効果もいまだ十分とは言えない<sup>2)</sup>。術後化学療法の問題点としてコンプライアンスの低下があげられ、それを補うべく近年は術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy; 以下, NAC と略記) がさかんに行われている。NAC のメリットとして、①早期に化学療法が開始できる、②コンプライアンスが保ちやすい、③微小転移の根絶、④栄養血管の残存にともない腫瘍に薬剤が到達しやすい、⑤腫瘍の縮小により安全な手術が可能となる、⑥薬剤感受性が判定可能となることなどがあげられる。JCOG0001<sup>3)</sup>、JCOG0405 など NAC の良好な成績が示され有効性が期待されるが、組織学的効果が不十分に感じられる。近年、さらに強力なレジメンとして 3 剤併用療法である docetaxel, cisplatin, TS-1 併用 (DCS) 療法の良い成績が報告されている<sup>4)5)</sup>。

今回われわれは、術前 DCS 療法が奏効した PAN 転移を伴う進行胃癌の 1 例を経験した。また、胸腔鏡下生検による縦隔リンパ節転移の除外が治療方針の決定に有用であったので報告する。

## 症 例

症例：70 歳, 男性

主訴：黒色便

家族歴：特記事項なし。

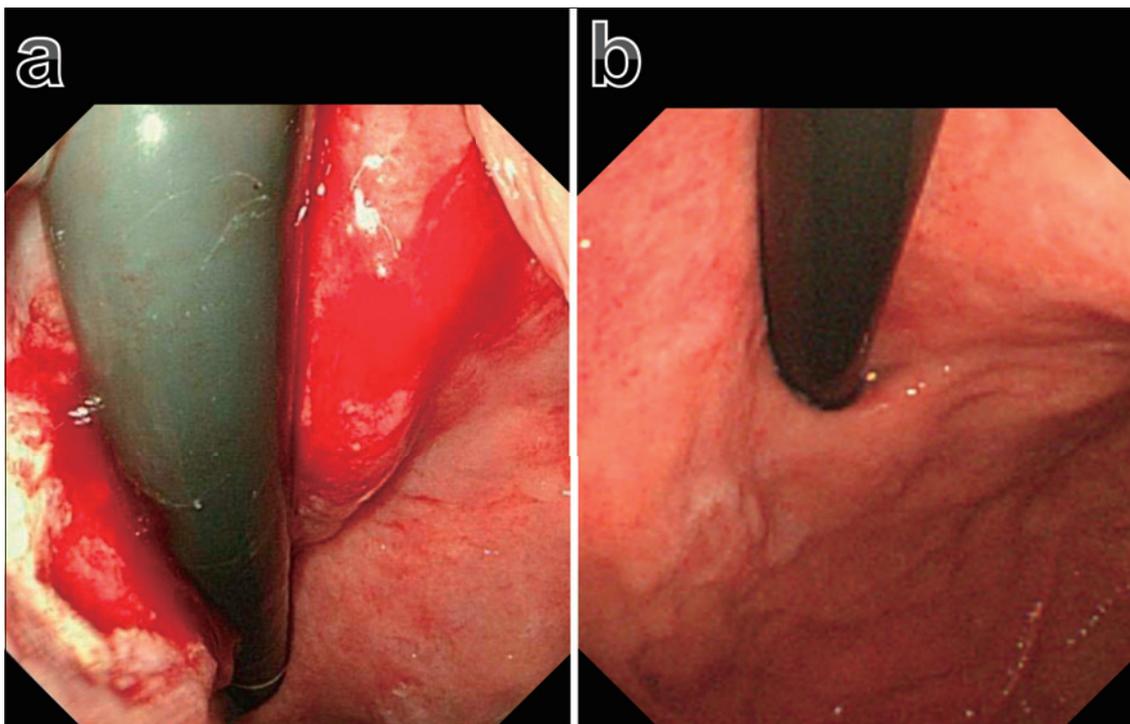


Fig. 1 Endoscopic examination revealed a large type-2 tumor at the lesser curvature from the cardia to the cardiac angle (a). After completion of 2 courses, endoscopic examination revealed marked reduction of the gastric tumor (b).

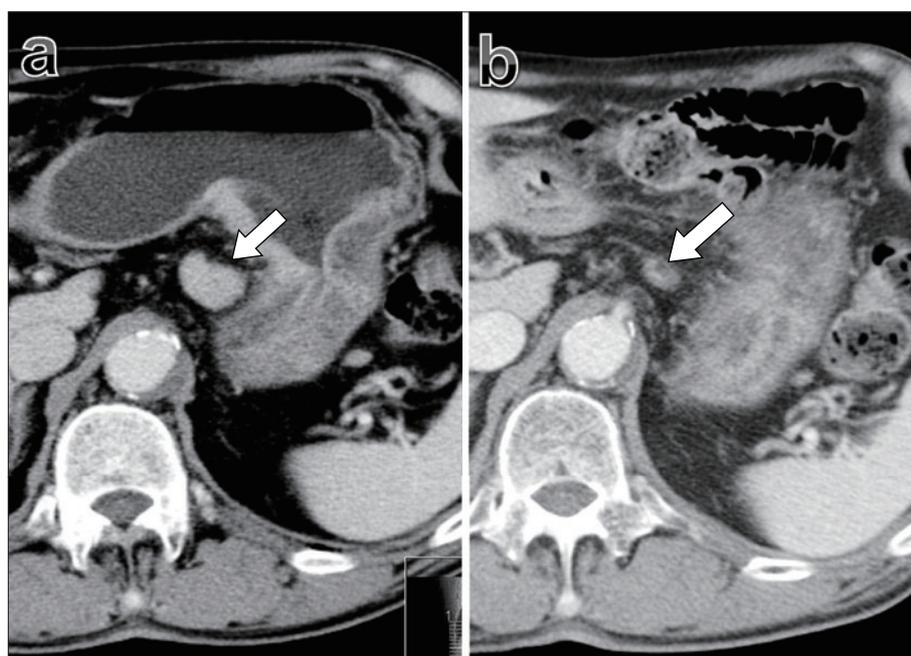


Fig. 2 Contrast enhanced CT showed many swollen lymph nodes including the para-aortic lymph nodes and mediastinal lymph nodes (a). After chemotherapy, lymph nodes were significantly reduced in size (b).

既往歴：65歳 高血圧（内服加療中）。

現病歴：2008年7月中旬より黒色便を認めたため、近医を受診した。精査にて多発リンパ節転移を伴う進行胃癌と診断され、加療目的に紹介された。

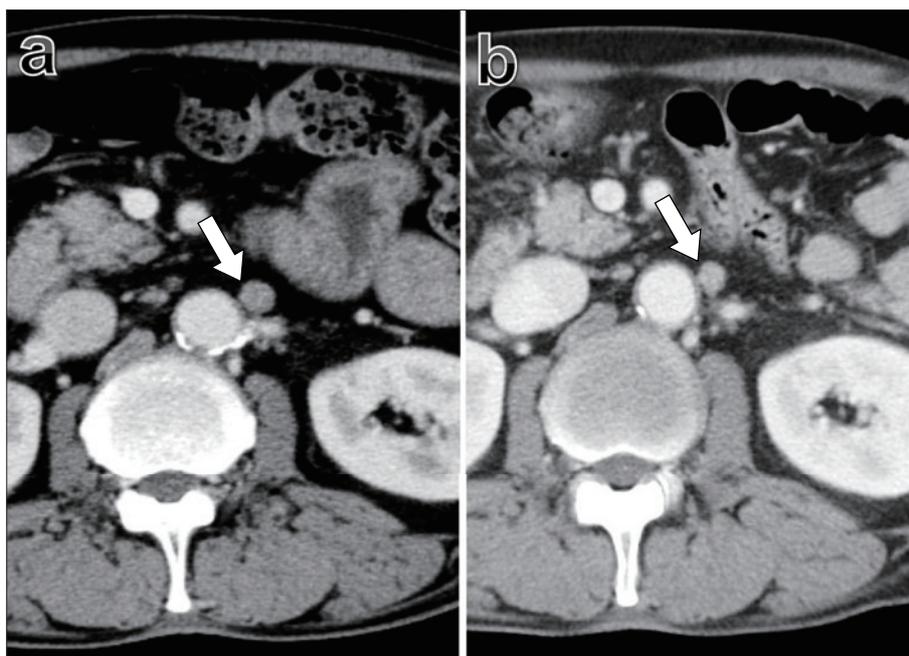


Fig. 3 After chemotherapy, para-aortic lymph nodes were also reduced in size.

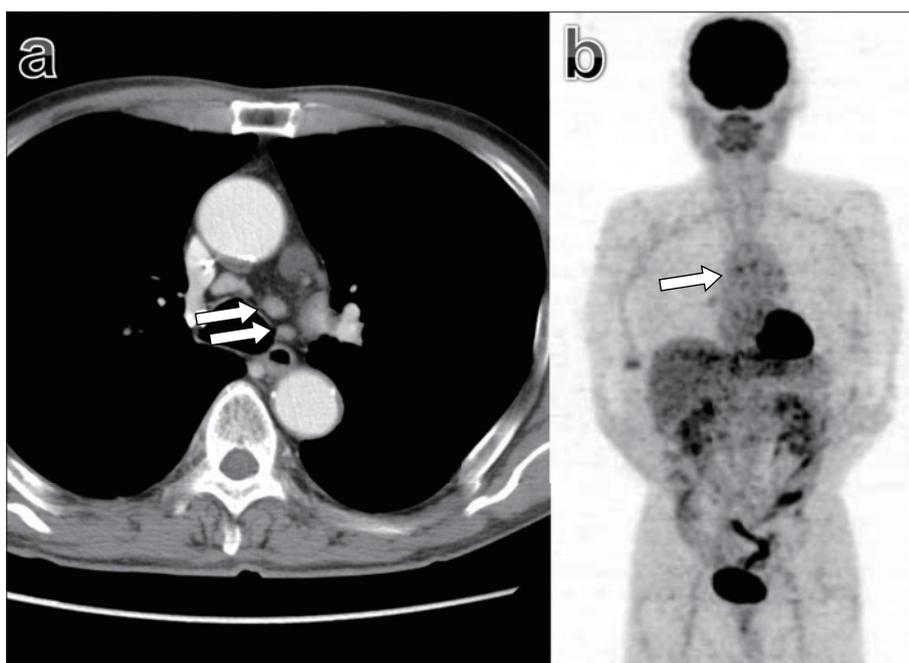
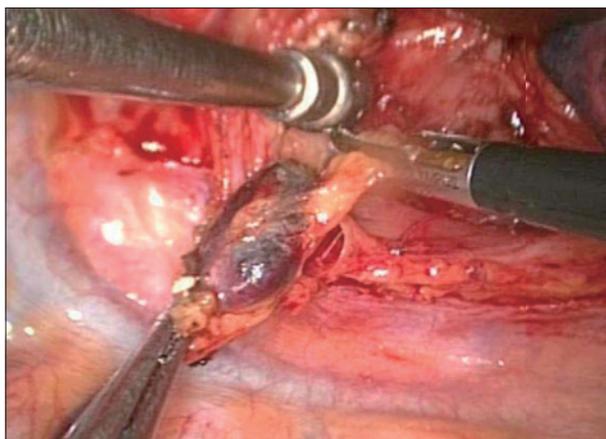


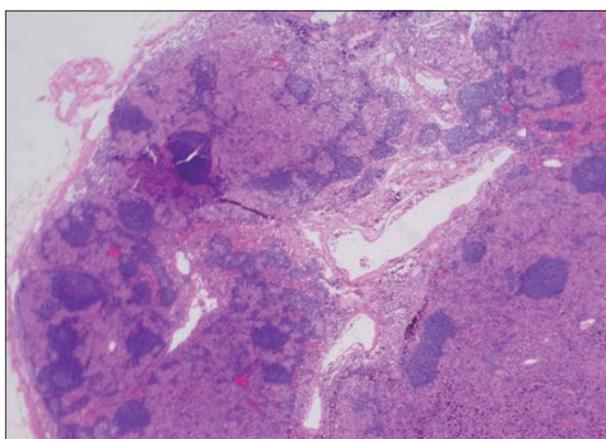
Fig. 4 There was no change in the size of the mediastinal lymph nodes after chemotherapy (a). FDG-PET showed accumulation of FDG located in the mediastinal lymph node as well as primary lesion and other lymph nodes (b).

入院時現症：身長 164cm，体重 54kg。消化器症状（-）。体重減少（-）。血圧 128/66mmHg，脈拍 76 回/分，体温 36.4℃。腹部は平坦，軟。腫瘤を触知せず。頸部・鎖骨上窩リンパ節を触知せず。

入院時血液・生化学検査：RBC  $327 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 9.5g/dl，Ht 32.0% と貧血を認めた。腫瘍マーカーは CEA が  $<2.0\text{ng/ml}$  と正常範囲内，CA19-9 が 51U/ml と高値であった。その他，肝機能・腎機能障害や低栄養は認めなかった。



**Fig. 5** To judge the possibility of radical resection, we performed thoracoscopic biopsy of the mediastinal lymph node.



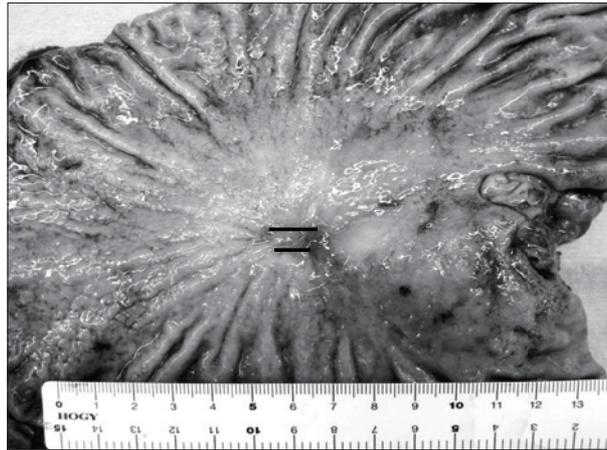
**Fig. 6** Metastasis was not found in the mediastinal lymph node biopsy.

上部消化管内視鏡検査 (Fig. 1a)：噴門部直下から角上部にかけて小彎中心の径約 8cm の 2 型腫瘍を認め、生検で Adenocarcinoma, tub2 と診断された。

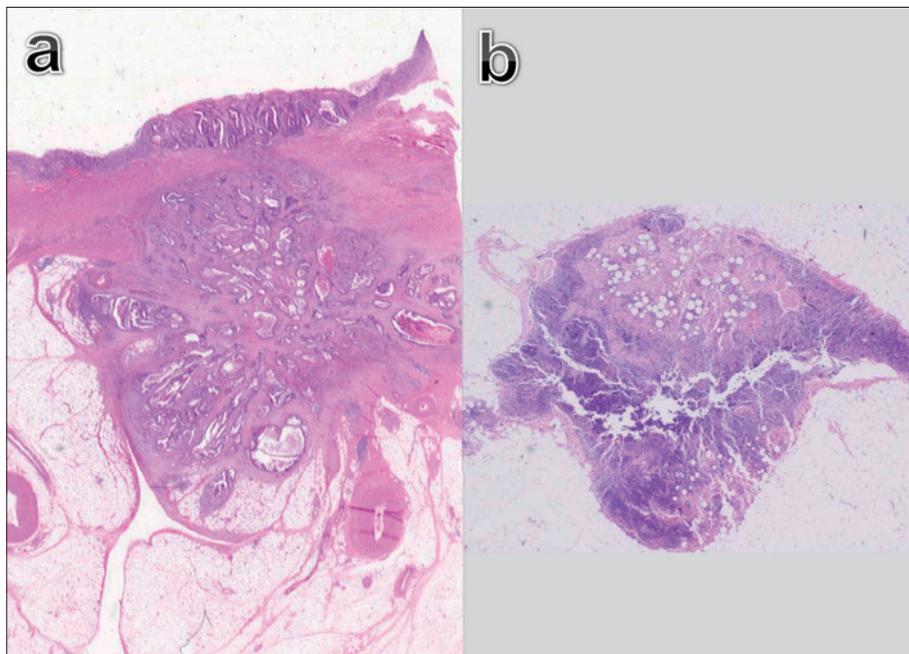
造影 CT (Fig. 2a, 3a, 4a)：胃噴門部より胃体部の小彎側に著明な壁肥厚を認めた。また、小彎リンパ節をはじめ、PAN、縦隔リンパ節を含む多数のリンパ節腫大を認めた。

治療経過：以上の結果から PAN 転移を伴う進行胃癌 (UM, Less, T3(SS), N3, H0, P0, M0, stage IV (胃癌取扱い規約 13 版<sup>9)</sup>) と診断した。縦隔リンパ節に腫大を認めるものの確定診断にはいたらなかった。貧血に対しては鉄剤投与を行った。術前化学療法として DCS 療法 2 コース終了後に切除予定とし、治療を開始した。1 コースを 28 日とし TS-1 80mg/m<sup>2</sup> を day1-14 に経口投与、docetaxel 35mg/m<sup>2</sup> と cisplatin 35mg/m<sup>2</sup> を 1 日目および 15 日目に点滴静注した。grade 4 の白血球減少・好中球減少、grade 3 の下痢を認めたが、減量や延期することなく 2 コースを終了した。

2 コース終了後の上部消化管内視鏡検査では胃腫瘍は著明に縮小し、平坦化した (Fig. 1b)。CT では小彎および PAN の縮小をみとめたが (Fig. 2b, 3b)、縦隔リンパ節に変化はみられなかった。CA19-9 は 5U/ml と正常化していた。化学療法終了後約 2 週間で行った効果判定では RECIST ガイドラインに準じ、小彎リンパ節 3 個・PAN 2 個を標的病変とし、胃の主病変および残りのリンパ節を非標的病変として判定した。標的病変の長径和は 77mm から 41mm と減少し、NAC の効果は PR と判定した。PET-CT



**Fig. 7** Macroscopic findings of the resected specimen showed a scar-like type 3 tumor, 9.5 × 4.5 cm in middle body of the stomach. Only a few viable cancer cells were seen in the subserosa at the center of the lesion (solid line).



**Fig. 8** Histological examination showed moderately differentiated adenocarcinoma of the center of the tumor and the majority of the tumor showed necrosis with fibrosis (a, HE stain × 20). Tumor degenerated into fibrosis-like tissue in many lymph nodes (b, HE stain × 20).

を追加したところ、原発巣・PANと同様に縦隔リンパ節にも淡い集積を認めた (Fig. 4b)。

根治切除の可能性を判断するために胸腔鏡下縦隔リンパ節生検を施行した (Fig. 5)。左側臥位にて第5肋間中腋窩線上を5cm開胸し、第2肋中腋窩線上・第5肋間後腋窩線上・第7肋間中腋窩線上にそれぞれ12mmのポートを挿入した。CTにて認められた腫大したNo.108を2個と周囲のNo.107を1個およびNo.109Rを1個摘出した。右胸腔にドレーンを留置し、手術を終了した。手術時間は1時間17分であった。いずれのリンパ節にも腫瘍細胞や化学療法による腫瘍消失後の変化は見られず、転移は否定され、非特異的腫大と考えられた (Fig. 6)。

縦隔リンパ節が陰性であったことから、根治切除可能と判断し化学療法終了後約4週で開腹手術を施行した。肝転移、腹水、腹膜播種は認めなかった。また腹腔洗浄細胞診は陰性であった。胃全摘術+胆

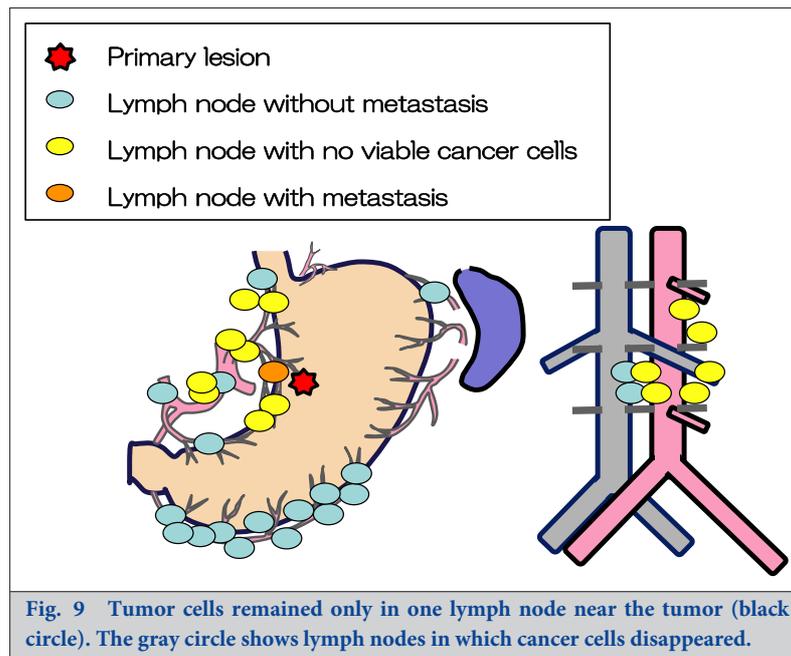


Fig. 9 Tumor cells remained only in one lymph node near the tumor (black circle). The gray circle shows lymph nodes in which cancer cells disappeared.

囊摘出術, D2+No.14v と化学療法前の画像上腫大の認められていた No.16a2lat, No.16b1lat, No.16b1int の郭清, Double tract 再建を行った. 脾臓は温存した. 手術時間は 5 時間 35 分, 出血量は 590ml であり, 輸血は行わなかった. 術後リンパ漏を認めたが, 保存的に改善し, 術後 35 日目に退院した.

組織学的所見: 体中部小彎に 9.5×4.5cm 大の癥痕様に変化した 3 型病変が認められた (Fig. 7). 組織学的には腫瘍の大部分は壊死に陥っており, 粘膜下層の線維化や筋層の肥厚に置換されていた. 病変中央部の漿膜下層にわずかな腫瘍細胞の残存が認められた (Fig. 8a). 多くのリンパ節にリンパ濾胞の消失と線維化・ヒアリン化・脂肪滴沈着などの腫瘍消失後の変性が認められ (Fig. 8b), 腫瘍直下の壁にリンパ節 1 個にのみ腫瘍細胞の残存が認められた (Fig. 9). 最終病期分類は T2 (SS) N1 (1/35) H0 P0 CY0 M0, stage II (胃癌取扱い規約 13 版) で根治度 A であった. わずかな腫瘍細胞の残存を認めたため化学療法効果は Grade 2 と判定された.

術後経過: 患者の希望により術後補助化学療法は行わずに経過観察の方針とした. 現在, 術後 2 年が経過しているが, 無再発生存中である.

## 考 察

胃癌の治癒には外科的切除が必須であり, PAN 転移も含め根治切除が困難な遠隔転移を伴う症例の予後はいまだ不良である. JCOG9501<sup>1)</sup>の結果, 予防的 PAN 郭清の有効性は示されなかったが, PAN 転移例に対する PAN 郭清を含む根治切除の有効性を否定するものではない. Sano ら<sup>2)</sup>は JCOG9501 試験における D2 郭清と D3 郭清の間に術後合併症や術後死亡率に差はみられなかったとしており, 本邦においては PAN 郭清は安全に施行可能と考えられる. PAN 転移例においても PAN 転移の個数が 3 個もしくは 4 個未満<sup>8)9)</sup>, 転移リンパ節の総数が 11 個未満<sup>9)</sup>の症例で予後良好との報告がみられる. しかし, これらの要因は術前あるいは術中での判断が難しい. また, 当科でも U 領域癌では a2-lat, M 領域癌では a2-lat/b1-int, L 領域癌では b1-int の郭清による予後改善の可能性を報告してきた<sup>10)</sup>. PAN 転移例のなかでも症例を選択することにより, 根治的郭清が有用と考えられるが, 現在のところ手術治療の有効症例は限られており, 成績改善のためには補助療法は不可欠と考えられる.

根治切除後の stage II/III 症例を対象として術後補助療法の有効性を検討した ACTS-GC 試験<sup>11)</sup>の結果, 術後補助化学療法としての TS-1 の有効性が示された. しかし, 進行例である stage IIIB の成績は十

分とは言えず, stage IV である PAN 転移症例においては予後改善効果は不十分であることが予想される。さらに, 拡大手術が行われた場合は術後早期に化学療法が開始できないことやコンプライアンスの低下も予測される。

高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対して, irinotecan と cisplatin を用いた NAC および PAN 郭清を含む根治切除の第 II 相試験 (JCOG 0001) の結果が報告されている<sup>3)</sup>。55.6% の臨床的奏効が認められ 65.4% が根治切除可能であったが, 組織学的効果は Grade1b 以上が 17.0% にとどまった。NAC の奏効度, 特に組織学的奏効度が予後に大きく影響するとされており, より強力なレジメンが求められる。現在, 大型 3 型あるいは 4 型胃癌に対する TS-1 と cisplatin を用いた NAC および根治切除の第 III 相試験 (JCOG 0501) が進行しており, 結果が期待されている。より高い治療効果を期待して docetaxel, cisplatin, TS-1 の 3 剤を用いた DCS 療法が注目されている。Sato ら<sup>4)</sup>は奏効率 87.1%, Nakayama ら<sup>5)</sup>は奏効率 69.2% と両者とも DCS 療法の有効性を報告している。しかし, いずれの報告も好中球減少・悪心といった副作用が高率に認められ, これらのレジメンは NAC として行うには副作用の発現率が高すぎると考えられる。当科では, docetaxel と cisplatin の投与を day1 と day15 に分割投与する安全かつ有効性を損なわないレジメンを報告してきた<sup>12)</sup>。我々のレジメンでは grade3-4 の好中球減少は 23.1% と低い発現率にかかわらず, 奏効率 77.0% と高い効果を得ることができた。

本例では縦隔リンパ節への転移が疑われ, 手術適応の決定に苦慮した。化学療法により縦隔リンパ節転移が消失し根治切除が可能となった症例は報告されているが<sup>13)</sup>, 一般的には縦隔リンパ節転移が認められれば根治切除はえられないため, その診断は重要である。本症例では, PET-CT を追加したが, 縦隔リンパ節に淡い集積が認められ転移が否定しきれなかったため, 低侵襲に施行可能な胸腔鏡下リンパ節生検を行い, 転移を除外した。

医学中央雑誌で「胃癌」, 「PET」, 「縦隔リンパ節生検」をキーワードとして 1983 年～2010 年について検索したところ, 胃癌において PET と縦隔リンパ節生検の有用性を比較した報告は認められなかったが, 高橋ら<sup>14)</sup>の報告では肺癌における縦隔リンパ節転移の有無に対し, PET は縦隔鏡に完全に代わるものではなく, PET 陽性例では縦隔鏡は省略できないとしている。本症例のように縦隔リンパ節転移が否定できない胃癌症例に対する胸腔鏡下リンパ節生検は根治切除の可否を判断するうえで有用であると考えられるが, その適切な方法については明らかになっていない。胃癌における PET-CT によるリンパ節転移診断についてはさらなる症例の蓄積が待たれるが, 進行胃癌に対する PET-CT が保険適応となった現在, 化学療法前後に施行することで, 今後はより正確にリンパ節転移診断および効果判定が可能となるであろう。

術前 DCS 療法は有効かつ安全に施行可能であり, 今回経験した症例のように切除困難な高度進行胃癌に対して有効であると考えられた。

稿を終るにあたり, 病理組織診断においてご指導いただいた金沢大学病理部全陽先生に厚く御礼申し上げます。

## 文献

- 1) 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.
- 2) Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:215-21.
- 3) Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Imamura H, Fujitani K, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg*. 2009;96:1015-22.
- 4) Sato Y, Takayama T, Sagawa T, Takahashi Y, Ohnuma H, Okubo S, et al. Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66:721-8.
- 5) Nakayama N, Koizumi W, Sasaki T, Higuchi K, Tanabe S, Nisimura K, et al. A multicenter phase I dose-escalating study of docetaxel, cisplatin and S-1 for advanced gastric cancer (KDOG0601). *Oncology*. 2008;75:1-7.
- 6) 日本胃癌学会編. 胃癌取扱い規約. 第 13 版. 東京: 金原出版; 1999.
- 7) Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and

- mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol.* 2004;22:2767-73.
- 8) Isozaki H, Okajima K, Fujii K, Nomura E, Izumi N, Mabuchi H, et al. Effectiveness of paraaortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:549-54.
  - 9) Kunisaki C, Shimada H, Yamaoka H, Takahashi M, Ookubo K, Akiyama H, et al. Indications for paraaortic lymph node dissection in gastric cancer patients with paraaortic lymph node involvement. *Hepatogastroenterology.* 2000;47:586-9.
  - 10) Fujimura T, Nakamura K, Oyama K, Funaki H, Fujita H, Kinami S, et al. Selective lymphadenectomy of para-aortic lymph nodes for advanced gastric cancer. *Oncology reports.* 2009;22:509-14.
  - 11) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007;357:1810-20.
  - 12) Fushida S, Fujimura T, Oyama K, Yagi Y, Kinoshita J, Ohta T. Feasibility and efficacy of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 in gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastases. *Anticancer Drugs.* 2009;20:752-6.
  - 13) 内藤雅康, 篠原徹雄, 石井文規, 柴田亮輔, 山口良介, 横 研二, ほか. Paclitaxel + S-1 併用療法で後縦隔リンパ節転移が消失し手術が可能になった進行胃癌の1例. *癌と化学療法.* 2009;36(9):1553-6.
  - 14) 高橋 豊, 庄村 遊, 小松輝也, 石原享介, 片上信之, 富井啓介, ほか. 肺癌の縦隔リンパ節転移診断に対する FDG-PET と縦隔鏡・胸腔鏡検査の比較. *気管支学.* 2006;28(1):49-53.

## CASE REPORT

**A Case of Advanced Gastric Cancer Responding to Neoadjuvant Chemotherapy**

Yuki Yamasaki, Sachio Fushida, Katsunobu Oyama, Jun Kinoshita,  
Isamu Makino, Keishi Nakamura, Hideto Fujita, Itasu Ninomiya,  
Takashi Fujimura and Tetsuo Ohta

Department of Gastroenterologic Surgery, Kanazawa University

We report a case of advanced gastric cancer with para-aortic lymph node metastasis that underwent radical gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy, and in this case, thoracoscopy was useful in excluding mediastinal lymph node metastasis. The patient was a 70-year-old man in whom a large type 2 advanced gastric cancer accompanied with para-aortic and mediastinal lymph node metastasis was diagnosed. We attempted combination therapy of Docetaxel, CDDP and TS-1. After 2 courses of treatment, the primary lesion and regional and para-aortic lymph nodes were significantly reduced in size, suggesting that this therapy had induced a partial response (PR). However, the size of mediastinal lymph node did not change. FDG-PET showed accumulation of FDG located in the mediastinal lymph node, in which metastasis was suspected. To judge the possibility of radical excision, we performed thoroscopic biopsy of the mediastinal lymph node. No metastasis was shown in the mediastinal lymph node biopsy, so we performed curative total gastrectomy with D3 lymph node dissection and cholecystectomy with curative intent. The pathological findings showed that there were very few cancer cells either in the primary lesion and only one lymph node (No.3). There has been no recurrence for two years after the operation.

**Key Words:** gastric cancer, neoadjuvant chemotherapy, mediastinal lymph node biopsy

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2012;45(3):258-266]

**Reprint requests:** Yuki Yamasaki Department of Gastroenterologic Surgery, Kanazawa University  
13-1 Takaramachi, Kanazawa, 920-8641 JAPAN

**Accepted:** September 14, 2011