胃癌(ｾﾐﾅｰ)追加訂正済み, the Lancet, June 7, 2025

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝ｶﾝﾌｧ、2025 年 8 月　仲田和正
Gastric cancer（Seminar）

付けたり:陛下のﾓﾝｺﾞﾙ訪問、次男の武勇伝、ﾓﾝｺﾞﾙの食事、ﾊﾜｲ移民の胃癌、
ﾎﾟﾃﾄﾁｯﾌﾟｽ、紙芝居、ｶﾝ・ｿﾊ、若年胃癌、ｱﾝｼﾞｪﾘｰﾅ・ｼﾞｮﾘｰ、和食の塩分、
平安時代の食事、代替食塩、満福寺、ﾊﾝｶﾞﾘｰ医学部、胃ｶﾒﾗ歴史、黒澤明「生きる」、
気管支ﾌｧｲﾊﾞｰ創始者池田茂人先生、立体写真、満州医大、野戦病院の気管切開月出法、
ｶﾞﾀﾞﾙｶﾅﾙの軍医、腹部ｴｺｰ歴史、中心静脈ｶﾃ歴史、暗闇で静脈穿刺、ﾏﾘｰｷｭﾘｰ通り、
全左連、夢想歌、勧進帳、ﾉｰﾍﾞﾙ賞ﾁｮｺ、忍者、隠密剣士、ｸﾚﾑﾘﾝの自然ﾌﾟﾗﾁﾅ、

著者
・Raghav Sundar,MBBS PhD,Department of Medicine,Section of Medical Oncology,
Yale School of Medicine, New Heaven, CT, USA
・中山厳馬（なかやまいずま）MD, PhD、設楽紘平（したらこうへい）MD,
国立がん研究センター東病院、千葉県柏市柏の葉 6 丁目 5-1
・Sheraz R Markar, Surgical Intervention Trials Unit, Nuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford, UK
・Hanneke W M van Laarhoven, Cancer Center Amsterdam, Imaging and Biomarkers, Amsterdam, Netherlands
・Yelena Y Janjigian, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA
・Elizabeth C Smyth, Oxford NIHR Biomedical Research Centre, Churchill Hospital, Oxford, UK

The Lancet, June 7, 2025 に胃癌の総説がありました。
ﾄｯﾌﾟｼﾞｬｰﾅﾙ（NEJM, the Lancet,JAMA）に胃癌総説が掲載されることは大変珍しく小生、
過去 20 年ほぼ記憶がありません。これは欧米に胃癌が少ないためと思います。
一読して日本を始めとする東ｱｼﾞｱの胃癌研究、治療が一目置かれていることがよくわかりました。

胃癌(ｾﾐﾅｰ), the Lancet, June 7, 2025 の最重要点は以下の 15 点です。
① 東ｱｼﾞｱ,南米,東欧で多くﾘｽｸは pylori,塩分,肥満,喫煙,遺伝,食道逆流,Barett,EBV。若年者↑。
② Correa ﾓﾃﾞﾙ:慢性胃炎→粘膜萎縮→腸上皮化生→異形成→胃癌。Pylori の寄与危険度 75%。
③ 診断は内視鏡、生検。転移に CT、潜在性転移確認に PET。腹膜洗浄陽性で手術不可。
④ Laurén 分類:腸管型(pylori,塩,腺管)とびまん型(若年,予後不良)。EBV で methylation。
⑤ 初期は EMR/ESD,局所進行癌は胃切＋Roux-en-Y＋D2 廓清。腹腔鏡 OP 推奨,ﾛﾎﾞｯﾄ弱推奨。

⑥ ｱｼﾞｱで化学療法は漿膜下層以上で S-1(5FU)1 年。それ以上は S-1 含む 2 種か CAPOX(ｾﾞﾛｰﾀﾞ＋白金)。
⑦ 手術後治療に放射線療法は推奨しない。
⑧ 進行胃癌でﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ、HER2、dMMR/MSI、PD-L1、CLDN18.2 検査を強く推奨。

⑨ MSI/dMMR は手術有効で手術可能時は ICI 使わぬ。切除不能時は化学療法＋ICI 使用。
⑩ 進行胃癌：生存 13－20 カ月、ﾌﾟﾗﾁﾅ＋5FU 主流。だめならﾀｷｻﾝ、ｲﾘﾉﾃｶﾝ等。

⑪ 多くの国で ICI が PD-L1 有無に関わらず使われるが PD-L1 陽性時、反応がよい。
⑫ 進行癌で HER2(+)で抗 HER2、CLDN(+)で抗 CLDN を第 1 選択とすることあり。
⑬ 進行癌第 2 選択：抗 HER2 だめな時、ｴﾝﾊｰﾂ（抗 HER2＋topoisomerase 阻害）有効
⑭ 胃癌の食欲低下にｼﾞﾌﾟﾚｷｻで食欲↑、ｽﾄﾏ・ｽﾃﾝﾄ使用も。
⑮ 進行/転移癌：HER2,PD-L1,CLDN,dMMR/MSI-H 確認後 5-FU+白金開始→各種抗体を。

今回の Lancet 胃癌総説には千葉県柏市の国立がん研究センター東病院の中山厳馬
（なかやまいずま）先生、設楽紘平（したらこうへい）先生が共著者に入っておられます。
他の著者は米、英、ｵﾗﾝﾀﾞです。胃癌の手術自体は Roux-en Y のように小生が学生の頃から
ほとんど変わっていないのには逆に驚きましたがｱﾌﾟﾛｰﾁ（腹腔鏡、ﾛﾎﾞｯﾄ手術）は変化
してきました。一方進行胃がんに対する化学療法、免疫療法は日進月歩です。
この辺の胃癌の内科治療も日本は世界の最先端にあるようです。

1．東ｱｼﾞｱ,南米,東欧で多くﾘｽｸは pylori,塩分,肥満,喫煙,遺伝,食道逆流,Barett,EBV。若年者↑。

世界で最も胃癌発症が多いのはﾓﾝｺﾞﾙです。ﾓﾝｺﾞﾙで胃癌が多い理由を BingAI 様に尋ねたところ、
ﾋﾟﾛﾘ菌感染率の高さ、塩分の多い保存食、燻製肉摂取を上げています。

次男がｱｼﾞｱの日本大使館にいるのですが先日、天皇皇后両陛下のﾓﾝｺﾞﾙ訪問の際、若手が
手伝いに駆り出されてﾓﾝｺﾞﾙに行きました。ﾆｭｰｽに写るかと思って見ていたのですが、
報道関係者の担当だったとのことで写りませんでした。堺雅人主演のﾄﾞﾗﾏ VIVANT はﾓﾝｺﾞﾙで
撮影されましたがｳﾗﾝﾊﾞｰﾄﾙの日本大使館に出演者達のｻｲﾝの色紙がたくさん展示してあった
とかで LINE で写真を送ってきました。ﾓﾝｺﾞﾙに行く直前、NETFLIX で VIVANT 全編を見て
ﾓﾝｺﾞﾙの予習をしたそうです。暇なのか、勉強熱心なのか・・・？

この次男は小学生の頃は「ﾃｽﾄはどうだった？」と聞くと常に「うん、まあまあ（全く
出来なかったの婉曲的表現）、日記は前日に仕上げる、ｽｹｯﾁは前を見て後ろの景色を描く、
自己評価は全て二重丸をつけるという具合でなかなかの大物でした。

胃癌の各国の累積ﾘｽｸ（一定期間内に癌を発症する人数の％）は WHO の GLOBOCAN によると
「ﾓﾝｺﾞﾙが 4.2％で世界 1 位、日本 3.3％、韓国 3.3％で同率の第 2 位」です。
韓国でも日本のように 2－3 年毎に胃癌集団検診が行われﾋﾟﾛﾘ除菌が行われます。
一方、ﾌﾗﾝｽ 0.56、英国 0.40、米国 0.47％でした。

次男にﾓﾝｺﾞﾙでどんな食事だったか尋ねたところ小麦粉と羊肉が主で基本肉料理が主食です。

ﾚｽﾄﾗﾝで羊肉を勇んでｵｰﾀﾞｰしたところ臭みが強く一口で箸が止まり動物園に放り込まれた感じでした。それ以後はｳﾗﾝﾊﾞｰﾄﾙの吉野家の牛丼と日本人経営のﾗｰﾒﾝ店をﾘﾋﾟｰﾄしていたとのことでした。肉と塩だけの伝統料理もあり塩分は多そうです。
以前、次男が日本の行列のできる人気ﾗｰﾒﾝ店に早く入る方法を教えてくれました。
真夏の午後 2PM に並ぶのだそうです。

胃癌は死亡率(mortality)、罹患率(morbidity)ともに世界第 5 位の疾患で 100 万例の発生率(incidence)で 65 万人/年死亡しています。発生率はかなりの地理的偏りがあり東ｱｼﾞｱ、南米、東欧で男性に多く、また「50 歳以下の発生が急増」しているのだそうです。
ﾘｽｸ因子としては Helicobacter pylori 感染、食事、肥満、喫煙、遺伝因子があります。
胃食道接合部癌では肥満、胃食道逆流、Barrett 食道が関係します。

JAMA、Dec.22/29,2020 に胃食道逆流症(GERD)の総説がありました。
小生それまで胃食道逆流症(GERD)と言うと PPI(proton pump inhibitor)を処方してそこで完全思考停止、おしまいでした。しかし JAMA のその総説によると「GERD は重大な問題なのであり胃炎や消化不良と混同するな！Barrett 食道(食道の扁平上皮が胃粘膜と同様に円柱上皮化)の 1.73%が癌化する！」ということで小心者の小生、俄に心配になりました。

conference_2022_15.pdf
胃食道逆流症(GERD)JAMA, Dec.22/29, 2020　西伊豆早朝ｶﾝﾌｧ

本日の Lancet 総説でへーと思ったのは「胃癌の 5－10%は EBV(Epstein Barr Virus)感染と関連」するのだそうです。EBV が胃癌を起こすなんて小生全く知りませんでした。
その他胃癌のﾘｽｸ因子には喫煙、ｱﾙｺｰﾙ、加齢、家族歴、社会経済的状況、悪性貧血があります。

高発生率の国から低発生率国へ移民しても発生率は高いままだそうです。
ﾊﾜｲに行った時、驚いたのは明治元年から早くも日本からの移民が始まっていたことでした。
この初代を「元年者、がんねんもの」と言うのだそうです。
胃癌発症率はﾊﾜｲの白人の発症率は男 6.0、女 2.5 人/10 万人です。
一方、国内では 2021 年、日本人男性 125.9、女性 55.9 人/10 万人です。BingAI によると日本からﾊﾜｲへ移民した1世、3 世の胃癌発症率はつぎのように推移していました。
日系男性 1 世 43.1→日系 3 世 18.9/10 万人、日系女性 1 世 19.2→日系 3 世 8.7 で世代を重ねると減少しては行くようです。移民しても発生率が高いのはﾋﾟﾛﾘ菌の保持によるのでしょうか？

Helicobacter や食事関連の胃癌は過去 20 年で減少しましたが、「肥満」や社会人口学的要因(sociodemographic factor)に影響される「近位胃癌は増加」しています。
Lancet によると 50 歳以下の胃癌、特に「1980 年(昭和 55 年)-1994 年(平成 6 年)に出生した者での発生が増加」しており 1950 年代出生者の 2 倍にも上り女性に多いそうです。
この癌は、より侵襲的であり未分化癌、diffuse histology subtype、signet ring cells などで異なる遺伝子特徴があり予後不良です。

若年者で近位胃癌が増加しているのは肥満或いは塩分の多いﾎﾟﾃﾄﾁｯﾌﾟｽなどの消費増加でしょうか。小生が小さかった頃、ﾎﾟﾃﾄﾁｯﾌﾟｽなんてそもそも存在しませんでした。
小さかったころのおやつはｷｬﾗﾒﾙ、飴、静岡（しぞうかと言う）おでん、ときにﾁｮｺﾚｰﾄでした。ﾃﾚﾋﾞが一般化する前は街角で自転車に載せた紙芝居が定期的にきて 5 円か 10 円で飴等を買って皆で鑑賞しました。小生かろうじて記憶があります。

dMMR(mismatch repair deficiency)や MSI(microsatellite instability)の場合（後述）は免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤が有効ですから予後良好です。

韓国の女優ｶﾝ・ｿﾊは 31 歳で胃癌で死亡しましたが遺伝性胃癌の可能性のある若年発症例とされており遺伝性びまん性胃癌（HDCG:hereditary diffuse gastric cancer）の特徴の 30 歳までの発症、乳癌との合併ﾘｽｸなどから CDH1 ｷｬﾘｱと推測されています。
このような若年発生胃癌は Lynch syndrome でも見られますがこれらは若年発生胃癌の 3%に過ぎません。

女優カン・ソハさん、胃がんとの闘病の末に31歳で死去 | Joongang Ilbo | 中央日報
（2025.7.14）

小生が研修医だったころ病棟婦長が 30－40 代でｽｷﾙｽ胃癌（腫瘤でなく平面的に広がる）を発症し死亡しました。消化器医長が最初胃ｶﾒﾗをした時、少し気になる病変があったのですが生検をしなかったとかで医長がうなだれていました。急速に cachexia(悪液質)になっていき同僚だけに回診はとてもつらいものでした。それ以後、医長は徹底的に生検をしていました。
分化型がんと未分化型がんの違いは下記ｻｲﾄの図2をご覧ください。

胃がん 全ページ:[国立がん研究センター がん情報サービス 一般の方へ]
（この中の図2が、分化型がんと未分化型がんの違いです）

胃癌の 10%で家族内集積がありますが遺伝は世界の胃癌の 1－3%に過ぎません。
ｶﾝ・ｿﾊの、若年発生の遺伝性びまん性胃癌（HDGC、Hereditary Diffuse Gastric Cancer）はびまん性胃癌と小葉型乳癌（lobular breast cancer）を起こしますが常染色体優性で CDH1 変異によります。CDH1 carrier は全胃切除を推奨です。

ﾄｩｰﾑﾚｲﾀﾞｰや SALT 主演のｱﾝｼﾞｪﾘｰﾅ・ｼﾞｮﾘｰは BRCA1 遺伝子変異があり乳癌、卵巣癌を起こします。このため 2013 年に予防的に両側乳房切除、続いて両側卵管卵巣切除を行って世界に衝撃を与え Angelina effect と言われました。

angelina jolie,salt1、予告編 - Google 検索
（ﾕｰﾁｭｰﾌﾞ 1 分 51 秒、ｿﾙﾄ、ﾛｼｱｽﾊﾟｲであることが露見する息詰まる場面です）

遺伝子 ATM、PALB2、BRCA1、BRCA2 は特に H pylori 感染があると胃癌発症が高くなります。
その他、Lynch syndrome，家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis）があります。

まとめますと胃癌は東ｱｼﾞｱ,南米,東欧で多くﾘｽｸ因子は pylori,塩分,肥満,喫煙,遺伝,Barrett 食道,EBV。最近若年者で増加しています。

2. Correa ﾓﾃﾞﾙ:慢性胃炎→粘膜萎縮→腸上皮化生→異形成→胃癌。Pylori の寄与危険度 75%。

環境因子、例えば塩漬けの魚などの塩分摂取も発ガン因子として上げられます。
ﾓﾝｺﾞﾙ、日本、韓国での胃癌発症はこれによるのでしょうか。そう言えば醤油、味噌、ふりかけ、めんたいこ、塩昆布、塩鮭等、日本は塩分の多い食品が本当に豊富です。
白米と塩分がよく合うためなのでしょうか。
ｽｰﾊﾟｰで普通ｻｲｽﾞのｶｯﾌﾟﾗｰﾒﾝでみそﾗｰﾒﾝが塩分 5.1g、醤油ﾗｰﾒﾝ 5.8gになっていました。
1 食でこんな量になってしまうのかと驚きました。ｶｯﾌﾟの味噌汁は 2.3g でした。

京都ｱｽﾆｰに平安時代の庶民と貴族の食事のサンプルがありました。
庶民の食事は、おかずは大根とわらびの煮付け、賀茂川で捕れた鮎の塩焼き、ご飯はおこわでその横の小さな皿に「塩」が盛られています。塩をご飯や野菜にかけて食べていたようです。
そうか、ふりかけの先祖は塩なのかと、小生ｱｯﾊ体験（Aha Erlebnis、ｱｯﾊ・ｴｱﾚｰﾌﾟﾆｽ、突然あっそうかと物事の本質が分ること）をしました。
新選組の隊士たちも、ごはんに京都の漬物を乗せお湯をかけて食べていたようです。

なお WHO では 2025 年より高血圧患者には降圧薬を処方する前にまず、代替食塩（例えば味の素の「やさしお：NaCl50%、KCL50%」）を使用させることになりました。
小生、最近は高血圧患者にはまず「やさしお」を使ってもらい数か月で効果がなければ降圧剤を開始しています。

WHO 勧告：高血圧患者にはまず代替食塩（NaClKCl）を使用せよ。.pdf
西伊豆早朝ｶﾝﾌｧ

むろん降圧剤は ACE、ARB、thiazide、Ca 拮抗剤の 4 つから選択です。
ただし Ca 拮抗剤は HFREF（EF の低下した心不全）では禁忌（浮腫、徐脈など）です。
詳しくは下記の高血圧治療の JAMA 総説をご覧ください。

conference_2023_18.pdf
西伊豆早朝ｶﾝﾌｧ、高血圧の治療（Review）、JAMA、Nov. 8, 2022

Correa cascade は正常胃粘膜がどのように胃癌に変化するかの仮説です。
慢性胃炎→胃粘膜萎縮→腸上皮化生（intestinal metaplasia:胃粘膜に本来腸に存在するような粘膜が出現）→異形成（dysplasia）→胃癌と変化していくというものです。
小生、今まで胃ｶﾒﾗのﾘﾎﾟｰﾄで「粘膜萎縮がある」というのに「ふーん」としか思っていなかったのですが、そうか、前癌病変として注意しろと言うことなのかと覚醒しました。

「覚醒」と言えば以前、伏見稲荷の近くの黄檗宗（おうばくしゅう）満福寺を訪ねました。
禅宗は臨済宗、曹洞宗、黄檗宗の3つあります。1600 年代に隠元が明から 20 人の弟子たちと渡日し興した寺で現在も在日中国人の菩提寺です。巡照板という板があり朝夕これを打って下記のような一山の僧の戒（いまし）めの句を高らかに唱えるのです。
感動しました。丁度本堂では読経が行われていましたが日本とは全く異なる抑揚でした。

「謹んで大衆に白（もう）す　生死は事大にして　無常（死）は迅速なり。
各々宜しく醒覚すべし　謹んで放逸する事勿（なか）れ」

背景の胃粘膜に萎縮があるかどうかは重要な情報らしく「萎縮がある場合は分化型胃癌」、「萎縮が無い場合は未分化胃癌や胃底腺型胃癌」が発生する可能性が高いようです。
（癌と非癌の鑑別診断、森田周子、消化器内科　Vol4, No1, 2022、医学書院）

The Lancet 総説によると「H pylori 感染は胃癌の寄与危険度（attributable risk:曝露群の罹患率から非曝露群の罹患率を引いたもの）はなんと 75%であり WHO により class 1 carcinogen」とされます。ただし世界の半数が感染していますがそのうち胃癌を発症するのは 3%に過ぎません。H pylori は intestinal type と diffuse type の両方に関連します。
Diffuse type では慢性炎症の存在は必要なく H pylori の胃癌発症は特異的です。

小児期にﾋﾟﾛﾘ感染すると胃前庭部に炎症がみられ鳥肌胃炎の様相で、やがて炎症は体部に広がり胃全体に炎症化が起こります。前庭部は萎縮し腸上皮化生が始まります。
やがて胃は広範囲に委縮してﾋﾟﾛﾘ菌は自然消退します。前庭部の腸上皮化生を起こした萎縮粘膜からは分化型腺癌が比較的高齢者で発生します。
胃体部の活動性炎症を伴う非萎縮粘膜からは未分化型癌（印環細胞癌）が発生し比較的若年でおこります。
（除菌後胃癌、赤澤直樹、消化器内科、Vol4, No1, 2022、医学書院）

H.pylori は細菌の毒性を構成する CagA(cytotoxin-associated gene A protein：胃癌発生と強く関連)と VacA（vacuolating cytotoxin A：胃粘膜上皮に腔胞化病変を起こす）が宿主細胞の DNA を障害するようです。

まとめますと Correa cascade と言って慢性胃炎→粘膜萎縮→腸上皮化生→異形成→胃癌と進行すると言われます。「H pylori の寄与危険度 75%で class1 carcinogen」です。
萎縮粘膜からは分化型腺癌、非萎縮粘膜からは未分化型癌です。胃粘膜の萎縮に「覚醒」してください。

3．診断は内視鏡、生検。転移に CT、潜在性転移確認に PET。腹膜洗浄陽性で手術不可。

以前、ﾊﾝｶﾞﾘｰのｾﾞﾝﾒﾙﾜｲｽ大学医学部卒業の先生に伺ったのですがﾊﾝｶﾞﾘｰの消化器の医師達にとって消化器学の進んだ日本に留学することはｽﾃｰﾀｽなのだそうです。
また驚いたのはﾊﾝｶﾞﾘｰの国民は死亡するとほとんどの例で剖検が行われ、そのため解剖学者はﾊﾝｶﾞﾘｰに留学したがるとのことでした。

そう言えば、胃ｶﾒﾗも気管支ﾌｧｲﾊﾞｰも日本で開発され発展しました。
関節鏡も初期は日本で行われた後、米国で大々的に発展しそれがまた日本に逆輸入されました。
軟性ﾌｧｲﾊﾞｰの胃ｶﾒﾗ初号機がｵﾘﾝﾊﾟｽにより開発されたのは実に 1952 年です。
以前、医局で小生が研修医の頃の胃ｶﾒﾗ検査の話をしたところ、「その頃は硬性鏡だったんですか？（ｻｰｶｽみたいに長い金属の筒を口から飲み込む）」と真剣な顔で聞かれたのには、小生、ｶﾞｯｸﾘしました。なわけねえだろ。

研修医の時、小生胃ｶﾒﾗを覗きながら何か輪状の構造が見えたので横のｵｰﾍﾞﾝに「先生、これ何でしょうか？」と覗いてもらったところ「ﾊﾞｶｯ、気管だ」とのことでした。ｱｲﾔｰｯ！
その頃はまだﾃﾚﾋﾞ画面がなくて 2 人で見たい時は、胃ｶﾒﾗの横にﾌｧｲﾊﾞｰの側視鏡を付けていました。

胃癌の症状は消化不良（dyspepsia）、食欲不振、体重減少、腹痛等です。
胃近位腫瘍や食道胃接合部腫瘍であれば嚥下困難（dysphagia）、逆流（regurgitation）です。
診断は内視鏡と生検とそれによるｽﾃｰｼﾞ評価です。転移評価には CT がｺﾞｰﾙﾄﾞｽﾀﾝﾀﾞｰﾄﾞです。
ﾙｰﾁﾝの PET-CT は議論が多いようですが、PET は局所進行がんで潜在性の転移確認などには有効です。

超音波内視鏡は初期胃癌で内視鏡切除の可否に使えます。
初期胃癌に対しては EMR（endoscopic mucosal resection）或いは ESD（endoscopic submucosal dissection）が主流（mainstay）です。EMR は学習曲線（learning curve）が短く、ESD は一塊として切除でき切除率が高く再発が少ないようです。しかし T1b（粘膜下層に達する）の癌では 20％に既にﾘﾝﾊﾟ節転移があります。

超音波内視鏡(EUS)で胃粘膜は下記のように五層構造に見えます。

(2)診断能向上につながる 10 のポイント［特集：消化管疾患はエコーで診断する］｜Web 医事新報|日本医事新報社
（図 1　胃の5層構造）

なお札幌市野村内科医院の野村友祐先生からﾒｰﾙを頂きこの構造について下記のように詳細に教えていただきました　。
これは 1984 年の相部剛先生の研究（下記）によって分かったものです。
とくに第 1 層の高ｴｺｰ域は消化管腔と粘膜上皮の境界で生じる高いｴｺｰです。
丁度関節に水が溜まっている時、ｴｺｰをあてると水と軟骨は同じ濃度ですが軟骨表面は境界になるため高ｴｺｰになります。それと同じことのようです。
こういうことが分るのにも先人たちの膨大、地道な努力があったのだなあと感動です。

EUS において胃粘膜の描出時の層構造は、5 層構造とみなした場合には、

第 1 層：内腔と粘膜上皮の境界で生じる高エコー域
第 2 層：粘膜固有層＋粘膜筋板（低エコー域）
→第 1 層と第 2 層を合わせて、粘膜層
第 3 層：粘膜下層（高エコー域）
第 4 層：固有筋層（低エコー域）
第 5 層：漿膜下層および漿膜（高エコー域）
以上のようになります。

粘膜筋板は、5 層構造の場合には第 2 層の深部に薄く位置しています。
ここに不整がないか確認します。

https://www.jstage.jst.go.jp/article/gee1973b/26/9/26_9_1447/_article
（相部剛、超音波内視鏡による消化管壁の層構造に関する基礎的、臨床的研究
Gastroenterological Endoscopy, Vol.(26)9, Sep.1984

上記 5 層の 3 番目の粘膜下層（高ｴｺｰ）を中心に読影します。ここに不整がなければ粘膜内病変、不整があれば粘膜下層浸潤か潰瘍瘢痕の存在を疑います。
ESD（内視鏡的粘膜下層剥離術）が可能かどうか、手術が必要かはこれで分かります。
（早期胃がんの深達度診断、菊地大輔他、消化器内科、vol4, No.1,2022,医学書院）

野村友祐先生から胃壁構造について下記の論文も教えて頂きました。
https://www.jstage.jst.go.jp/article/gee1973b/43/6/43_6_1091/_article/-char/ja
（山中恒夫　EUS 壁構造の解釈　日本消化器内視鏡学会雑誌　2001 年 43 巻 6 号 p1091-1092）

https://www.jstage.jst.go.jp/article/gee/60/5/60_1116/_html/-char/ja
（木田光広　超音波内視鏡による粘膜下病変の診断、日本消化器内視鏡学会雑誌、2018 年 60 巻 5 号　p1115-1131）

胃透視は胃癌、初期胃癌検出に用いますが偽陰性が問題です。
黒澤明監督の「生きる、1952 年」では市役所で 30 年無欠勤の渡辺が病院にかかります。

生きる、黒澤明、予告編 - Google 検索

待合室にいた隣の男が「胃癌といえば死刑宣告も同じだ。医者が何を食べても良いといったらそれは胃癌だ」と言います。診察室で胃の充盈像を見ながら「あのー、どんなものを食べれば良いでしょうか？」と尋ねると医師は「あー、何食べても良いですよ」の返事で渡辺はその場で崩れ落ちます。そして突然、人が変わったようになり下水だまりを埋め立てて小公園を作ることに全力を挙げて最期、雪の中でﾌﾞﾗﾝｺを漕ぎながら死んでいくのです。

やくざに「てめえ、命が欲しくないのかよお」と脅かされて顔を上げﾆﾔｯと笑う場面は秀逸です。小生、この黒澤明の「生きる」は間違いなくｹﾞｰﾃのﾌｧｳｽﾄに題材のﾋﾝﾄを得ていると思います。

転移がない時、周術期の staging に診断的腹腔鏡が特に推奨です。
腹膜洗浄で細胞診陽性の時、ﾙｰﾁﾝの手術は再発ﾘｽｸが高く推奨しません。

1973 年、小生研修医の時、東京築地の癌ｾﾝﾀｰで肺ｶﾞﾝのｾﾐﾅｰがあり受講しました。
1960 年代に世界初の気管支ﾌｧｲﾊﾞｰを開発された創始者池田茂人先生（1925-2001）のﾚｸﾁｬｰを受けるという贅沢なｾﾐﾅｰでした。術者の手元から患者さんの口までのﾌｧｲﾊﾞｰを直線状にすることを非常に重視しておられました。そうしないとﾌｧｲﾊﾞｰ先端がついてこないというのです。

休み時間に会議室でﾀﾊﾞｺを吸う参加者がいたのですが池田先生が「あなた、いったい何を考えているんですか！今、肺癌のｾﾐﾅｰなんですよ！」と顔を真っ赤にして激怒されていました。昔は医局でも、もうもうと煙草の煙が立ち込めていました。
そういえば当、西伊豆健育会病院ではもう 20 年以上、喫煙する医師はいません。

まとめますと胃癌診断は内視鏡、生検によるｽﾃｰｼﾞﾝｸﾞ。転移に CT、潜在性転移確認に PET です。腹膜洗浄で陽性の場合、手術不可です。

4. Laurén 分類:腸管型(pylori,塩,腺管)とびまん型(若年,予後不良)。EBV で methylation。

当時、池田茂人先生の気管支ﾌｧｲﾊﾞｰの教科書はなんと気管支の立体ｶﾗｰ写真付きで革新的でした。ﾌﾟﾗｽﾁｯｸの立体写真付きの医学書なんて小生これ以外見たことがありません。きっと世界的に驚かれたんだろうなあと思います。この本と清水市富士見病院（現、静岡県立総合病院に統合）の山下英秋先生が書かれた気管支解剖の英語教科書（絶版）を見ながら小生、針金でせっせと気管支を作りﾃｰﾌﾟで束ねて、これが B3a、B3b と一生懸命勉強しました。ここで研修中、この英文の校正をさせてもらいました。

山下英明先生は南満州鉄道が奉天（現瀋陽）に創立した満州医科大学（現中国医科大学）の御出身で終戦時、ｿﾋﾞｴﾄ軍から関東軍 731 部隊（細菌戦部隊）に関与していなかったか厳しい尋問を受けたとのことでした。

胃癌分類には Laurén 分類（1965）が今も使われ胃癌を腸管型とびまん性のｻﾌﾞﾀｲﾌﾟに分けます。

【Laurén 分類（1965）】

●腸管型（intestinal-type gastric cancer）は「塩分過多や H pylori 感染と関連」し「腺腔形成が明瞭（glandular, papillary）」で腸管上皮に似た構造であり腺癌主体です。

50 歳以上で男性で多く(3:1)予後は比較的良好で化学療法に反応しやすく 5 年生存率 50－60%です。転移は血行性で肝転移が多いようです。
EBV 感染は腸管型が多く免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤が有効です。

●びまん型(diffuse type)は細胞間接着が乏しく分化度が低く腺管形成が乏しく腫瘍細胞が細胞密度の高い間質中にあります。40 歳以下の若年で多く印環細胞(signet ring cell:細胞質に粘液が蓄積して核が周辺に押し出される)癌も含まれます。
全身治療抵抗性で 5 年生存率 20－30%です。発生部位は胃全体ですが特に上部に多いようです。転移は腹膜播種、ﾘﾝﾊﾟ行性です。CDH1 遺伝子変異、ARID1A 変異や CLDN18-ARHGAP 融合遺伝子があります。

ｽｷﾙｽ胃癌と混同されますが病理学的には異なります。
ｽｷﾙｽ胃癌は組織学的分類でなく肉眼的分類で腫瘤が目立たず硬化(ｽｷﾙｽ)を起こします。
ｽｷﾙｽは低分化腺癌、印環細胞癌はびまん型ですが、それがｽｷﾙｽとは限りません。

●混合型:腸管型とびまん型の混合ﾊﾟﾀｰﾝも 10－15%にあります。

The Cancer Genome Atlas consortium は胃癌の明確な分子的ｻﾌﾞﾀｲﾌﾟを下記のように提唱しました。Lauren 分類は臨床ﾄﾗｲｱﾙで広く使われていますが、分子ｻﾌﾞｸﾞﾙｰﾌﾟは MSI を除き、まだ予後や治療反応につながっていません。

【胃癌の分子的ｻﾌﾞﾀｲﾌﾟ、The Cancer Genome Atlas consortium】
●MSI(microsatellite insability)または dMMR(deficient mismatch repair)
MSI、または dMMR は免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤の機序の理解にかかせませんので後述します。
MSI は DNA のﾐｽﾏｯﾁ修復ができず濃密なﾘﾝﾊﾟ球浸潤と広範な免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ蛋白表出が起こります。

●CIN(chromosomal instability)、
CIN は aneuploidy(異数性:染色体数が正常と異なる)が特徴で TP53 変異と receptor tyrosine kinase を表出する遺伝子が増幅されます。特に腸型で CIN は高頻度です。

●genome stability

●EBV(Epstein-Barr virus)陽性
EBV 陽性胃癌は主に胃近位に 60 歳以下で発生し未分化癌で PD-L1, PD-L2 陽性が多い(免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤が有効ということ)のです。EBV 感染はﾒﾁﾚｰｼｮﾝ(CH3 付加)が多く(hypermethylation)腫瘍抑制因子を沈黙させます。EBV 関連胃癌(10%)は腸型が多く免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤が有効です。また EBV 陽性胃癌は PIK3CA, ARIDIA, BCOR の反復突然変異(recurrent mutations)を起こす。

The Asian Cancer Research Group は TP53 陽性、TP53 陰性、mesenchymal-like、
MSI を区別しています。しかしこれらは腫瘍のみに着目して間質細胞（stromal cell）
ﾀｲﾌﾟや腫瘍の微環境を軽視していますが、これらは実は腫瘍のｴｺｼｽﾃﾑの重要な因子です。

まとめますと Laurén 分類は腸管型(塩分,pylori,腺管)とびまん型(若年,予後不良)に
分けます。EBV で methylation 起こり免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤有効です。

5. 初期は EMR/ESD,局所進行癌は胃切＋Roux-en-Y＋D2 廓清。腹腔鏡 OP 推奨、ﾛﾎﾞｯﾄ弱推奨。

以前、軍医の経験のある先生に野戦病院での気管切開のやり方をお聞きしたことがあり
ました。甲状腺の尾方で皮膚にﾒｽを入れ気管を縦に切開し、気管にﾒｽを入れたまま刃の
両側に曲がりﾍﾟｱﾝを滑り込ませてﾒｽを抜き、気管をﾍﾟｱﾝで横に開き、そこに金属製の
ｶｰﾌﾞしたｶﾆｭｰﾚを押し込むというもので、数十秒で気道確保ができたとのことでした。
月出（ひたち）法と言うのだそうです。

伊豆修善寺近くに以前、内反足の保存治療で全国、世界的に知られた月出（ひたち）
医院があり全国から患者さんが集まってきました。そのご親戚にこの月出法を伺った
ところ、多分、月出一族の医師だと思うとのことでした。

また餓島と言われたｶﾞﾀﾞﾙｶﾅﾙで軍医をされた方が西伊豆にいました。
戦後、手記を自費出版されて一部頂きました。その余りにも壮絶な経験に圧倒されました。
ｼﾞｬﾝｸﾞﾙ内に野戦病院を作りましたが医療資材はろくにありませんでした。
米軍の砲撃を受けたのですが規則正しく落下地点が移動し、ｼﾞｬﾝｸﾞﾙを地図上で
方眼の升目をつけて各座標に順番に打ち込んでいたようだとのことでした。

胃癌手術は原発癌を断端陰性（clear margin、R0 resection)で切除し十分なﾘﾝﾊﾟ廓清を
行ないます。 また術後合併症を最小とし補助全身療法を可能とし、また胃腸の連続性を
保ち QOL を上げることを目指します。

初期胃癌に対しては EMR（endoscopic mucosal resection）或いは ESD（endoscopic
submucosal dissection）が主流（mainstay）です。EMR は学習曲線（learning curve）
が短かく、ESD は一塊として切除でき切除率が高く再発が少ないようです。

しかし T1b（粘膜下層に達する）の癌では 20%にﾘﾝﾊﾟ節転移があります。
ESD+sentinel node surgery でﾘｽｸが減るかもしれません。

ﾘﾝﾊﾟ廓清を D1(胃の周辺のﾘﾝﾊﾟ節廓清、No.1-7 など)とするか、D2（D1 に加えて腹腔動脈
の分枝の脾動脈、総肝動脈、固有肝動脈の周囲ﾘﾝﾊﾟ節8a,9,11p,12a まで廓清、日本では
安全に行われる）を含めるかは RCT により答えが出ており「局所進展癌ではD2 が標準」
です。ｱｼﾞｱ諸国では D2 ﾘﾝﾊﾟ廓清の質が高いそうです。非ｱｼﾞｱ諸国では術中写真、ﾋﾞﾃﾞｵ評価
が重要です。

胃切後の合併症(ﾀﾞﾝﾋﾟﾝｸﾞ、逆流、早期満腹感、体重減少)に焦点を当ててﾘｻｰﾁが行われてきました。幽門(pylorus)温存手術は従来の遠位胃切除と比して合併症は減らず、幽門狭窄のﾘｽｸがあります。遠位胃切除は Bilroth II 再建(残胃と空腸を吻合し十二指腸は閉鎖、胆汁・膵液逆流起こりやすい)よりも、「Roux-en-Y 再建(残胃と空腸を吻合し更に空腸同士をY字型に吻合、胆汁等の逆流少ない)が胆汁逆流、嘔気、逆流などの合併症に優れます」。「局所進展の近位胃癌に対しては全胃切＋Roux-en-Y 再建が推奨」です。
Bilroth II も Roux-en-Y も小生が学生の頃からあった手術手技で数十年変化していないのには驚きました。

https://abdominalkey.com/methods-of-reconstruction-bi-bii-roux-en-y-jejunal-interposition-proximal-gastrectomy-and-pouch-reconstruction/
(BilrothII と Roux-enY の違いの絵)

RCT(KLASS-05)で腹腔鏡下の全胃切除と、腹腔鏡下 double-tract reconstruction で術後短期成績、QOL に差はありませんでした。
ﾛﾎﾞｯﾄ手術と腹腔鏡手術との優劣はまだはっきりしません。初期ﾄﾗｲｱﾙでﾛﾎﾞｯﾄ手術で重症合併症がより少ないとの結果でしたが現在ﾄﾗｲｱﾙが進行中です。

なお 2025 年 3 月改訂の日本の胃癌治療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ第 7 版(日本胃癌学会)の推奨では「標準治療の選択肢として腹腔鏡視下幽門側胃切除を行うことを『強く推奨』する。ｴﾋﾞﾃﾞﾝｽの強さ A」となっており、またﾛﾎﾞｯﾄ手術については「切除可能な胃癌に対してﾛﾎﾞｯﾄ支援手術を行うことを『弱く推奨』する。合意率 100%、ｴﾋﾞﾃﾞﾝｽの強さ C」となっています。

まとめますと手術法は、初期胃癌は EMR か ESD、局所進展癌は胃切＋Roux-en-Y＋D2 ﾘﾝﾊﾟ廓清。ﾛﾎﾞｯﾄ手術のﾄﾗｲｱﾙが進行中です。国内では腹腔鏡手術は強く推奨、ﾛﾎﾞｯﾄ手術は弱く推奨です。

6. ｱｼﾞｱで化学療法は漿膜下層以上で S-1(5FU)1 年。それ以上は S-1 含む 2 種か CAPOX(ｾﾞﾛｰﾀﾞ＋白金)。

腹部ｴｺｰは小生が研修医の頃は黎明期で「胆石が一目でわかるんだって」「へー、すごい」というような時代でした。ｴｺｰの器械はできたものの一体、何が見えているのかよくわからず数年して徐々に教科書ができていきました。ちょうど今の肺ｴｺｰのような感じでした。
心ｴｺｰも最初は M ﾓｰﾄﾞしかなく Feigenbaum の教科書を通読して勉強しました。
M 弁が M 字型、A 弁が長方形、T 弁がレ点に見えるのはなぜなのか、後年 B ﾓｰﾄﾞで見て初めて納得、感動しました。

中心静脈ｶﾃ挿入(CVC: central venous catheterization)も研修医の頃、出現しました。
鎖骨下で入れたのですが気胸をよくおこし、「鎖骨下入れてきます」と言うとｵｰﾍﾞﾝに「おっ、またとどめを刺しに行くの？」と皮肉られる始末でした。ｴｺｰなんてまだ

ありませんでしたからﾌﾞﾗｲﾝﾄﾞで入れていたのです。CVC 出現前は大胸筋と三角筋の間
(deltopectoral groove)でｶｯﾄﾀﾞｳﾝして撓側皮静脈を露出して絹糸を 2 本静脈の下に
入れて釣り上げ尖刃で縦に切開を入れてﾋﾞﾆｰﾙﾁｭｰﾌﾞを挿入し結紮しました。
静脈を犠牲にしていたのです。

日本の 2025 年 3 月改訂第 7 版日本胃癌学会「胃癌治療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ」(購入が必要でﾈｯﾄで
見られません)によりますと、切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法の進歩に
より高い腫瘍縮小効果が得られるようになり MSI-H や HER2 陽性例(後述)では
「conversion 手術(切除不能の進行癌で化学療法が奏功し根治目指して手術すること)」
が見込める場合もあるとのことです。ただし化学療法だけで根治は現時点では困難です。
従って切除不能進行・再発症例や非治癒切除(R2 切除:腫瘍が肉眼的に明らかに残って
いる状態で手術終了)に対し化学療法は第一に考慮すべきです。

なお化学療法は国内では performance status(PS)0-2 の患者で行い PS3 以上では一般的
に推奨しません。PS とは次のようなものです。

【ECOG PS(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)】
0:全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が可能。
1:激しい活動は制限されるが軽作業、歩行は可能。
2:身の回りのことは可能だが作業はできない。日中の5%以上はﾍﾞｯﾄﾞ外で過ごす。
3:身の回りのことしかできず日中の 50%以上をﾍﾞｯﾄﾞや椅子で過ごす。
4:全く動けず完全にﾍﾞｯﾄﾞまたは椅子で過ごす。
5:死亡

東ｱｼﾞｱでは世界の他地域に比べ多くの初期胃癌患者が発見されます。D2 ﾘﾝﾊﾟ廓清の
胃切除の後、再発ﾘｽｸの高い患者では補助化学療法が推奨され、胃癌ｽﾃｰｼﾞ I から IV 期
になるに従い大雑把には次のような治療選択になります。
ただし世界各地域によって使用薬剤は異なります。

【胃癌ｽﾃｰｼﾞ】
I 期:癌が粘膜-筋層にとどまりﾘﾝﾊﾟ節転移がないか少数:早期がんで内視鏡治療・手術
II 期:漿膜下層まで浸潤、またはﾘﾝﾊﾟ節転移が中等度:中等度進行、手術＋化学療法(S-1)
III 期:漿膜を超える浸潤やﾘﾝﾊﾟ節転移:進行癌、手術＋強化化学療法(S-1＋docetaxel)
IV 期:遠隔転移(肝臓・肺など)への転移あり:薬物療法中心

【中等度、進行胃癌の化学療法】
東ｱｼﾞｱでは胃癌 stage II(漿膜下層まで浸潤、またはﾘﾝﾊﾟ節転移中等度の中等度進行癌)
で再発ﾘｽｸが中等度だったり合併症で doublet chemothrapy ができぬ場合や中等度の再発ﾘｽｸ、
合併症で 2 種化学療法(doublet chemotherapy)ができぬ場合は
S-1 即ち、tegafur, gimeracil ,oteracil の1年間投与が標準治療です。

●S-1 または TS-1：要するに 5－FU とその作用を増強、副作用を減ずる薬の合剤です。
S-1 という名は開発者の白坂哲彦氏のｲﾆｼｬﾙ「S」に由来します。もともと S-1 の名前でしたが
商標 S-1 は既に佐藤製薬が取得していたため製造元の大鵬薬品の「T」を加えて
「TS-1」の商品名になりました。下記 3 剤の合剤です。
・tegafur：体内で 5－FU（ﾌﾙｵﾛｳﾗｼﾙ）に変換、DNA 合成阻害
・gimeracil：5-FU を分解する酵素（DPD）を阻害し 5-FU 濃度維持
・oteracil：消化管での5-FU 作用を抑え下痢や口内炎などの副作用軽減

一方、Stage III(漿膜を超える浸潤や多数のﾘﾝﾊﾟ節転移の進行癌)の場合は下記の 3 つの
いずれかを併用する doublet chemotherapy を 6 カ月行います。
●CAPOX：capecitabine(ｾﾞﾛｰﾀﾞ、ﾋﾟﾘﾐｼﾞﾝ代謝拮抗)+oxaliplatin（ｴﾙﾌﾟﾗｯﾄ、白金製剤）
●S-1（5-FU の合剤）+oxaliplatin
●S-1＋deocetaxel(ﾀｷｿﾃｰﾙ、微小管阻害のﾀｷｻﾝ。微小管とは染色体分裂を引っ張る糸

ｱｼﾞｱでは新補助化学療法が出現し局所進行がんや bulky tumors(cT4、10 ㎝以上の
大きな腫瘍)に使用されます。

PRODIGY trial（2021）では切除可能な局所進展癌に対して下記の二つを比較、生存率は
後者が優れました。なお D2 ﾘﾝﾊﾟ廓清とは胃周囲ﾘﾝﾊﾟ節廓清（D1）に加えて腹腔動脈・
脾動脈・固有肝動脈のﾘﾝﾊﾟ廓清（D2）も追加することです。
・手術（D2 ﾘﾝﾊﾟ廓清）＋S-1
・手術（D2 ﾘﾝﾊﾟ廓清）+S-1(5FU)＋docetaxel(ﾀｷｻﾝ)＋oxaliplatin（白金）

ｱｼﾞｱでの Resolve trial では D2 胃切除の後、SOX(S-1+oxaliplatin)
と CAPOX(capecitabine〔5-FU のﾌﾟﾛﾄﾞﾗｸﾞ〕+oxaliplatin〔白金〕)の生存率を比較、
SOX が優れていました。
ｱｼﾞｱでは周術期の化学療法は壁深達度 stageT4a(癌の浸潤が漿膜表面に接するかこれを
破り腹腔に露出)でﾘﾝﾊﾟ節転移、大きなﾘﾝﾊﾟ節転移の時に限られます。

「ｱｼﾞｱ以外」では胃癌患者はより進行期に胃近位で見つかることが多く例えば
下記の化学療法で stage を下げてから手術を行うことが多いそうです。
●triplet FLOT：5-Fluorouracil+oxaliplatin(白金)+docetaxel(ﾀｷｻﾝ)

薬の毒性が問題になるときは下記 2 剤が併用されることもあります。
●doublet：platinum（白金）+ fluoropyrimidine（5-FU）

Systematic review では肝臓、ﾘﾝﾊﾟ節への少数転移（oligometastatic disease）では
切除により予後は改善します。
しかし RENAISSANCE trial では転移胃癌や胃食道接合部癌で初期化学療法後の手術切除
は、化学療法単独群と比較して予後改善はありませんでした。

まとめますとｱｼﾞｱで化学療法は漿膜下層か破った時に S-1(5FU)1 年。それ以上の進展
では S-1 含む 2 種（S-1＋docetaxel または S-1+oxaliplatin）か CAPOX（capecitabine+oxaliplatin）です。

7. 手術後治療に放射線療法は推奨しない。

ﾊﾟﾘのｶﾙﾁｪﾗﾀﾝ地区を家内と歩いていたらﾋﾟｴｰﾙ・ｴ・ﾏﾘｰ・ｷｭﾘｰ通りやｷｭﾘｰ博物館、ﾏﾘｰ・ｷｭﾘｰ
病院もあり感動しました。夕方で博物館は見られませんでした。ｷｭﾘｰはﾎﾟｰﾗﾝﾄﾞ貴族の娘で
ｿﾙﾎﾞﾝﾇ大学に留学、ﾗｼﾞｳﾑとﾎﾟﾛﾆｳﾑの発見で 1903 年ﾉｰﾍﾞﾙ化学賞、1911 年ﾉｰﾍﾞﾙ物理学賞を受賞して
います。

歴史的には放射線治療は切除胃癌後の選択肢でした。しかし CRITICS と ARTIST-2 のﾄﾗｲｱﾙ
から高ﾘｽｸ患者であっても放射線治療に利益はなく最早、手術後治療に推奨しないのだ
そうです。例外は D0、D1 ﾘﾝﾊﾟ廓清、R1 切除後（肉眼的には腫瘍切除されているが顕微鏡で
遺残がある）の時です。

まとめますと手術後治療に放射線療法はもはや推奨しません。

8. 進行胃癌でﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ、HER2、dMMR/MSI、PD-L1、CLDN18.2 検査を強く推奨。

進行胃癌のﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ検査は精密医療（precision oncology）に重要です。
しかし、へーと思ったのは「dMMR、MSI（後述）の癌は手術治療が良好」なので非手術的治療
は現在実験的と考えられています。「手術可能の胃癌では抗体ﾍﾞｰｽの治療は承認されていません」。

特に「HER2、dMMR/MSI、PD-L1、CLDN18.2 は進行胃癌の治療前に強く推奨」します。
HER2（または ERBB2）は進行胃癌で標的となった最初の biomarker です。
dMMR または MSI（後述）は免疫組織学、PCR によって判断します。
腫瘍の PD-L1 表出は免疫組織化学的に測定し combined positive score（CPS）で表します。

CLDN18.2（Claudin18.2）は要するに瓦（細胞）の間を埋める漆喰（しっくい）のような
ものです。西伊豆町の隣の松崎町には江戸時代、漆喰の名人の入江長八がいました。
現在、松崎に長八美術館があります。これは全左連が全面協力しました。全左連って全学連
（全国学生連合）みたいですが全国左官連合のことです。患者さんに漆喰の名人がいて漆喰
で作った立体的な竜を下さいました。
彼が作った作品は長八美術館にも優勝作品として展示されています。

CLDN18.2 は細胞同士の隙間を塞ぐ tight junction を構成する膜貫通蛋白質の一種で正常の
胃の上皮細胞に存在し細胞のﾊﾞﾘｱ機能に関与します。胃癌では CLDN18.2 が癌表面に露出
しやすく抗体薬（ﾋﾞﾛｲ）の標的になります。
CLDN18.2 に対する抗 CLDN18.2 抗体(ﾋﾞﾛｲ、zolbetuximab)は 2024 年国内でも承認されました。

胃癌は遺伝子、表現型にかなりの不均質性(heterogeneity)があり、これが胃癌で標的治療によるかなりの治療が無効である理由と思われます。
HER2 陽性胃癌で trasutuzumab(ハーセプチン:HER2 抗体)または、HER2 を二つ使う二刀流の trastuzumab(ハーセプチン;HER2 抗体)＋pertuzumab(パージェタ:HER2 抗体)の組み合わせで完全寛解の確率が高くなります。ただしサンプルサイズは小さいです。

なお HER-2 陽性「胃癌」は HER-2 陽性「乳癌」を凌いで不均質です。この場合、均質性の HER-2 陽性胃癌に比べて無進行生存期間が短くなります。
また原発胃癌とその転移を比べても HER-2 表出が異なり(discordant)、第 2 選択の HER2 阻害剤 trastuzumab deruxtecan(エンハーツ)を使用することがあります。
HER-2 表出をモニターするため ctDNA(circulating tumor DNA、循環腫瘍 DNA:癌細胞から血中に放出される DMA 断片)を使用することもあります。

まとめますと進行胃癌でバイオマーカー、HER2、dMMR/MSI、PD-L1、CLDN18.2 検査を強く推奨します。

9. MSI/dMMR は手術有効で手術可能時は ICI 使わぬ。切除不能時は化学療法＋ICI 使用。

MSI(microsatelite instability)または dMMR(deficient mismatch repair) では免疫チェックポイント阻害剤(ICI:Immune Check point Inhibitor)が有効です。
ここで MSI、dMMR を説明します。
これがわからないと免疫チェックポイント阻害剤は全くわかりません。

DNA 複製の際、複製エラーにより本来の DNA と異なった塩基配列 DNA が複製されることがあり(DNA ミスマッチ)これを修復する機能があります。DNA ミスマッチは特に microsatellite と呼ばれる DNA の 2 塩基(特に Cytosine と Guanine)または 3 塩基の何十、何百の「繰り返し配列」部分で起こりやすく「翻訳開始点前のプロモーター領域に多い」のです。

カラオケを歌っていてリフレイン(繰り返し)が多いと、「あれ、何回繰り返したっけ？」と判らなくなるようなものです。意外に RNA ポリメラーゼは間抜けのようです。
円広志の夢想歌の「飛んで飛んで回って回って」は無限に繰り返されますが昔、
研修医寮の隣人が毎晩この歌をレコードでかけて小生、気が狂いそうでした。

you tube、まどかひろし - Google 検索

プロモーター(勧進元)というと小生、義経の勧進帳を思い出します。
ただ「義経記」では歌舞伎のように石川県小松の安宅(あたか)関所ではなくて富山県の河の渡しの出来事になっています。安宅は小生、家族旅行で訪れました。
そう言えば、義経と弁慶が出会ったのも五条の橋の上でなくて義経記では五条天神宮です。
五条天神宮は、昔は大きな神社だったのですが、現在は一部の築山が残るだけです。

義経記では河渡しの平権守(たいらのごんのかみ)に義経一行と見破られ 武蔵坊弁慶が
義経を打ち据えます。その後、涙ながらに弁慶が義経に謝る感動的場面が以下の文です。

「如意の渡にて義経を弁慶打ち奉る事」(義経記)
武蔵走り寄りて判官の御袂に取り付きて、声を立てて泣く泣く申しけるは「何時まで君を
庇い参らせんとて、現在の主を打ち奉るぞ。冥顕の恐も恐ろしや。八幡大菩薩も許し給え。
浅ましき世の中かな」とて、さしも猛き弁慶が伏し転び泣きければ、侍ども一つ所に顔を並べて、
消え入るように泣き居たり。判官「是も人の為ならず。斯程まで果報拙き義経に、斯様に
志深き面々の、行末までも如何と思へば涙の零(こぼ)るるぞ」とて、御袖を濡らし給ふ。

DNA ミスマッチを起こす microsatellite は特に Cytosine と Guanine の繰り返し-C-p-G-p-C-p-G-
(p はリン酸)がたくさんあり、繰り返し回数のエラーを起こしやすいのです。
この CpG(Cytosine-phosphate-Guanine)の繰り返し(最低 200 塩基ペアある)部分を
CpG islands(または「microsatellite」)と言い、この部分が翻訳時不安定なので
これを「microsatellite instability (MSI:マイクロサテライト不安定性)」と言います。

この CpG islands はプロモーター領域に多いのです。もし CpG islands に methylation 、即ち DNMT
(DNA methyl transferase)による CH_3(メチル基)付加が起こると遺伝子は沈黙します。
これを CIMP(CpG island methylator phenotype)と言います。

メチル基付加程度で遺伝子が沈黙するのをエピジェネティック(epigenetic)と言います。
2015 年ノーベル化学賞を受賞したトーマス・リンダールはこの Epigenetic による功績です。
家内が大学の同級生達と還暦記念に北欧を旅行してストックホルムのノーベル賞授賞式会場で
チョコレートのお土産を買ってきました。金色のノーベル賞のメダルのチョコです。平民(commoner)
にとってはこんなものでも何だか嬉しい。食べるのが惜しくて大事に取っておくうちに
賞味期限を過ぎてしまいました。
そう言えば小生、小さい時、夕食で大事に取って置いた茹で卵を最後に食べようとして、
ちゃぶ台の下に落とし下にいた猫に取られて泣いて猫の頭を叩きました。

Epigenetic とは「DNA 塩基配列の変化を伴わないのに細胞分裂後も継承される遺伝子発現」
のことを言います。Epigenetic は「遺伝子を越えて」という意味です。
遺伝子が methylation(CH_3 付加)で少し修飾されると発現されなくなるのです。
キュウリが少し傷ついただけで商品価値がなくなるようなものです。
なお「EBV 感染はメチレーション(CH_3 付加)が多く(hypermethylation)腫瘍抑制因子を沈黙」させます。

腫瘍と正常組織の配列を比較して microsatellite(CpG 繰り返し) の長さに差が
ある状態を「MSI, microsatellite instability, マイクロサテライト不安定性」と言います。
また CpG の余剰塩基配列 を切り取り修復する遺伝子をミスマッチ修復遺伝子(MMR : mismatch repair)
と いいます。MSI は 5 つ位のマーカーで検出するのですが、2 つ以上のマーカーで
検出された場合を MSI-H(high frequency of MSI)、1 つのみなら MSI-L(low frequency of MSI)、
いずれのマーカーも陰性なら MSS(microsatellite stable)とします。

Microsatellite を修復する MMR(mismatch repair)遺伝子の検出には MMR 蛋白を
免疫染色で調べます。MMR 遺伝子に異常がなければ proficient MMR(pMMR)、
異常があると「deficient MMR(dMMR)」と言います。
MSI 検査と MMR 蛋白免疫染色の一致率は 90%以上です。
つまり MSI-H(microsatellite 不安定性が高い)なら dMMR(ﾐｽﾏｯﾁ)でﾐｽﾏｯﾁを修復する
酵素が足りないのです。

ここで大興奮するのは、MSI-H(ﾏｲｸﾛｻﾃﾗｲﾛ不安定性高度)の場合、MMR(ﾐｽﾏｯﾁ修復)
機能が低下しますから腫瘍で「非同義変異」(nonsynonymous mutation、つまり自己
でない遺伝子の形成)が起こり、 ｱﾐﾉ酸が置換され変異抗原(ﾍﾟﾌﾟﾁﾄﾞ)として HLA に
抗原提示されます。 この変異抗原を neoantigen と呼び、これは「非自己として認識」されるため、
主要組織における「Th1/細胞傷害性 T 細胞が突然活性化され免疫反応が惹起」されます。

免疫反応が惹起されるということはﾉｰﾍﾞﾙ賞の本庶佑先生が開発したｵﾌﾟｼﾞｰﾎﾞ(nivolumab)
やｷｲﾄﾙｰﾀﾞ(pembrolizumab)などの免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤が突然使える状態になることです。
使えなかった最新兵器が、敵が変身したため突然使えるようになるのです。
本庶佑先生とは静岡県の医師確保の会議でご一緒しました。

細胞傷害性 T 細胞(CD8)は表面に PD-1(programmed cell death-1)という受容体があり
これで自己か他人の細胞かを判断し、他人なら攻撃します。
一方、癌細胞は巧妙にも T 細胞の攻撃を逃れるため PD-L1(programmed cell death ligand 1)
というﾘｶﾞﾝﾄﾞ(受容体に付く物質)を作ります。
忍術の「木の葉隠れ」のようなものです。

忍術といえば甲賀忍者屋敷を家内と見学したのですが忍者の衣装は甲賀の農民の作業着
だったそうです。忍者がなぜ世界的に人気になったのかずっと不思議に思っていたのですが
安部首相回顧録を読んで分かりました。安倍首相はｵｰｽﾄﾗﾘｱ首相と同じ歳だったのですが
ｵｰｽﾄﾗﾘｱ首相は 1962 年-65 年に放映された隠密剣士(大瀬康一主演、月光仮面も主演)の
大ﾌｧﾝだったそうで、そのﾄﾞﾗﾏで話がはずんだと言うのです。

隠密剣士 - Wikipedia

隠密剣士は世界で大ﾋｯﾄし、これが忍者人気の嚆矢(こうし、始まり)だったようです。
そう言えば小学生の時、ﾌﾞﾘｷで十字手裏剣を作って先生にひどく怒られた友人がいました。
小生、1975 年学生の時、ｷﾞﾘｼｬに行った時、皆ｺﾞｼﾞﾗ、ﾓｽﾗを知っていたのには仰天しました。
忍者映画、怪獣映画は昔から随分外貨を稼いでいたようです。

T 細胞の PD-1 受容体と癌細胞の免罪符、PD-L1 ﾘｶﾞﾝﾄﾞが結合すると木の葉隠れの完成で
「自己細胞」と認識され攻撃が回避されます。PD-L1 の有無は CPS(combined positive score)
で判断(下記)します。ICI(免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤)が有効か否かは PD-1 でなく PD-L1 の有無で
判断するようです。次のような式です。

●CPS（combined positive score）=（PD-L1 陽性の腫瘍細胞 + PD-L1 陽性のﾘﾝﾊﾟ球 + PD-L1 陽性のﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ）÷ 腫瘍細胞の総数 × 100

CPS のｽｺｱは 0－100 の範囲で 1 以上なら「PD-L1 陽性」と判定されるようです。
CPS が高いほど、免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤が効きやすいと考えられます。

免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤のｵﾌﾟｼﾞｰﾎﾞは opdivo と綴りますがこの綴りの中の「-pdi-」は PD-1 のことです。 Nivolumab(ｵﾌﾟｼﾞｰﾎﾞ)、pembrolizumab(ｷｲﾄﾙｰﾀﾞ)や cemiplimab(ﾘﾌﾞﾀﾖ)は T 細胞の PD-1 を封じて、T 細胞に癌を攻撃させます。
一方、癌細胞側の免罪符、PD-L1 を封じる免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害薬は avelumab(ﾊﾞﾍﾞﾝﾁｵ)、atezolizumab(ﾃｾﾝﾄﾘｸ)、durvalumab(ｲﾐﾌｨﾝｼﾞ)です。

へーと思ったのは MSI または dMMR の胃癌は手術が有効なことが多く予後良好です。
胃癌治療では、手術可能の場合は抗体ﾍﾞｰｽの治療は承認されていません。

切除不能の癌に対しては化学療法＋免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤の組み合わせを考慮します。

【免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤の各種ﾄﾗｲｱﾙ】暇な方はお読みください。
●**ｷｲﾄﾙｰﾀﾞ**：KEYNOTE-585 trial は手術可能な胃癌、胃食道接合部癌で、手術に加えて免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤のｷｲﾄﾙｰﾀﾞを追加しました。化学療法単独に比べてｷｲﾄﾙｰﾀﾞ（pembrolizumab）で病理的完全寛解の確率が高くなります。

●**ｵﾌﾟｼﾞｰﾎﾞ/ﾔｰﾎﾞｲ**：一方 VESTIGE trial では高ﾘｽｸ（node-positive または R1：癌の顕微鏡的遺残あり断端陽性、腹腔洗浄液陽性）の胃食道接合部癌に対してｵﾌﾟｼﾞｰﾎﾞ（nivolumab）、ﾔｰﾎﾞｲ（ipilimumab）の補助免疫療法は、補助「化学」療法継続に比べて劣っていました。

●**ｵﾌﾟｼﾞｰﾎﾞ**：ｱｼﾞｱの ATTRACTION-5 trial では stage3 の胃癌、または胃食道接合部癌で D2 胃切除を行った後のｵﾌﾟｼﾞｰﾎﾞ（nivolumab）+CAPOX または S-1 治療は、CAPOX、S-1 治療単独に比べて生存率に改善はありませんでした。

●**ﾃｾﾝﾄﾘｸ**：DANTE trial は切除可能の胃食道接合部癌に周術期の FLOT 化学療法に PD-L1 抗体のﾃｾﾝﾄﾘｸ（atezolizumab）追加で、合併症増加することなく術後ｽﾃｰｼﾞ、病理的退縮が改善しました。

●**ｲﾐﾌｨﾝｼﾞ**：MATTERHORN trial は周術期の FLOT 化学療法に加えてｲﾐﾌｨﾝｼﾞ（durvalumab、ICI）追加は有効でした。

●CTLA4＋抗 PD-1/抗 PD-L1
NEONIPIGA、INFINITY trial では切除可能な MSI または dMMR 胃癌または胃食道接合部癌で

新補助免疫薬 2 種併用、即ち抗 CTLA4＋抗 PD-1/抗 PD-L1 で 60%の病理的寛解を得ました。
抗 CTLA4 抗体は ipilimumab(ヤーボイ)、tremelimumab(イジュド)があります。

dMMR、MSI の癌は手術治療が良好なので非手術的治療は現在実験的と考えられています。
手術後 Circulating tumor DNA(ctDNA)陽性は再発率が高くなります。

まとめますと MSI/dMMR で手術可能時は免疫チェックポイント阻害剤(ICI)は使いません。
切除不能時は化学療法＋ICI を使用します。

10. 進行胃癌:生存 13－20 カ月、プラチナ＋5FU 主流。だめならタキサン、イリノテカン等。

以前、日経新聞の「私の履歴書」に薬師寺の宮大工棟梁、西岡常一氏の連載がありました。
太平洋戦争中、氏は衛生兵でしたが静脈確保が得意で、静脈の触診だけで真っ暗闇の中
でも穿刺できたと言うのにはたまげました。スゲー！小生、もう 30 年以上自分で静脈確保を
したことがなく、もうからっきし自信がありません。名人ナース達が一発で決めてくれます。
そう言えば、研修医の頃、外科のオーベンは静脈確保は駆血帯を使わずにやっていました。
左手で静脈の上流を引っ張りながら抑え込み右手で刺していました。
小生、真似してやっていたら「お前、十年早い」と言われました。

進行胃癌での生存中央値は 13－20 カ月です。
進行胃癌で細胞毒性化学療法薬には下記のようなものがあり世界各地域で承認と償還の
違いのため使用が異なります。アジアとアジア以外ではかなり異なります。

【細胞毒性化学療法薬 cytotoxic chemotherapy】

i) ピリミジン代謝拮抗薬の fluoropyrimidines(5-FU)
- **5-FU**(5-fluorouracil), 5－FU は RNA 構成成分の uridine として組み込まれ
  RNA 機能障害、DNA 合成障害起こす。
- ゼローダ(capecitabine:5-FU のプロドラッグで腫瘍内で 5-FU に変換),
- S-1(基本 5-FU でテガフール、ギメラシル、オテラシルカリウム配合:テガフールと 5-FU 分解阻害のギメラシル,
  消化器毒性を軽減するオテラシルの配合)。

ii) **プラチナ製剤**(platinums)のランダ(cisplatin)、エルプラット(oxaliplatin)
プラチナは DNA と結合し複製阻害する。細胞周期と無関係。Cisplatin は腎障害つよく
入院患者向け。Oxaliplatin は腎障害少ないが神経障害つよく高齢者、外来向け。

iii) **Taxanes** のタキソール(paclitaxel)、タキソテール(docetaxel)
Taxane はイチイ(聖徳太子が持っている笏)の樹皮から発見。細胞分裂で染色体を
引っ張る紐の微小管を安定化させて細胞分裂阻害。
Paclitaxel は週 1 回か隔週投与でしびれ多い。Docetaxel は 3 週に 1 回投与で通院回数
減らせるが浮腫が多い。治療効果は同等。

iv) トポテシン（irinotecan、トポイソメラーゼI阻害薬）

トポイソメラーゼ I とは DNA 修復装置で DNA の捻じれをほどいて複製・修復を助ける。
これをブロックして DNA の二重鎖を切断して修復不能とし細胞がアポトーシスを起こす。

v) Trifluridine-tipiracil(ロンサーフ、経口抗がん剤)

nucleoside analogue+thymidine phosphorylase inhibitor で、trifluridine がチミジン（T）の代わりに DNA に組み込まれて DNA 阻害。Trifluridine はすぐ分解されてしまうため tipiracil が分解を阻害して作用時間を増やす。5－FU が効かなくなった時の代用。

【細胞毒性化学療法の第 1 選択】

進行胃癌の治療では platinum（白金）-fluoropyrimidine(5-FU)の併用（doublet）が細胞毒性化学療法（cytotoxic chemotherapy）のバックボーンとして好まれます。
これが有効でない場合、taxanes, irinotecan 併用を考慮します。
Fluoropyrimidine(5-FU)に減量 oxaliplatin 追加は、有効でない場合や高齢者に有効であることが常に RCT で示されてきました。。
Cisplatin よりも oxaliplatin の方が安全性が高く静脈血栓や腎障害が少なく好まれます。

Platinum(白金)と言えばモスクワのクレムリンでダイヤモンド庫を見学しました。兵士が軽機関銃を持って護衛していました。世界最大のダイヤモンド、大きさ 20 ㎝位の自然金、20 ㎝位の自然プラチナが展示されていました。プラチナなんて微量元素だと思っていたのにこんな巨大な塊が存在するというのに驚きました。プラチナは DNA と結合して DNA の複製を阻害します。

三者併用（triplet chemotherapy : cisplatin, 4-fluorouracil, docetaxel）は副作用強く必ずしも二者併用より優れた結果でないため二者併用が好まれます。
ただし新規三者併用の TFOX、modified FLOT が有効かもしれません。

「アジア以外」では切除可能な胃癌に対しまず新補助化学療法(neoadjuvant therapy)で叩いておいてから手術を行います。アジア以外では FLOT（5FU,leucovorin, oxaliplatin, docetaxel）の病理的反応性が有効で使われます。
FLOT で副作用が問題な場合、Platinum+fluoropyrimidine の両者併用（doublet）が行われます。新補助化学療法後に手術を行い、その後更に補助化学療法が行われます。

「アジア」では局所進行癌や巨大腫瘍（bulky tumors,cT4：癌が漿膜を貫くか周囲臓器に浸潤）に対して新補助化学療法（neoadjuvant chemotherapy）が使われるようになっています。
アジアでは周術期に化学療法を行うのは T4a(漿膜を貫き周囲進展)でリンパ陽性、大きなリンパ転移の時に限られます。

PRODIGY trial は下記の 2 者を比較し、前者が優れていました。
・D2 リンパ廓清手術＋docetaxel+oxaliplatin+S-1
・D2 リンパ廓清手術＋S-1 単独。

RESOLVE trial は cT4 の胃癌で D2 ﾘﾝﾊﾟ廓清に加え周術期に下記の 2 者を比較し、前者が優れました。
・周術期 SOX（S-1＋oxaliplatin）
・手術期 CAPOX：capecitabine(ｾﾞﾛｰﾀﾞ、ﾋﾟﾘﾐｼﾞﾝ代謝拮抗)+oxaliplatin（ｴﾙﾌﾟﾗｯﾄ、白金）

まとめますと進行胃癌の化学療法はﾌﾟﾗﾁﾅ＋5FU が主流で、だめならﾀｷｻﾝ、ｲﾘﾉﾃｶﾝ等を使用します。ｱｼﾞｱでは手術後に化学療法を行うのは漿膜を貫き転移のある T4 の時のみです。

11. 多くの国で ICI が PD-L1 有無に関わらず使われるが PD-L1 陽性時、反応がよい。

へーっと驚いたのは多くの国で抗 PD-L1 は腫瘍の PD-L1 表出に関わらず使用されているのだそうです。HER2 陰性の進行胃癌で未治療の患者に対し免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤（ICI）＋platinum doublet chemotherapy は新たな標準治療として出現しました。

しかし当然ながら一般に免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤（ICI）は腫瘍の PD-L1 表出の高い時に最も効果が良いわけです。
米国 FDA(Food and Drug Administration)は HER-2陰性腫瘍で PD-L1 の CPS＜1の時、
投与に対しﾄﾗｲｱﾙの結果、反対投票を行ないました。

CheckMate-649 trial は CPS≧5 の時、生存率、無進行生存期間で有意な改善を示しました。
dMMR または MSI の胃癌で免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤は極めて有効（highly effective）です。
ただしこれらの患者は進行性胃癌の 5%以下です。

HER-2 陰性進行性胃癌に対して米国とｱｼﾞｱではｵﾌﾟｼﾞｰﾎﾞ（nivolumab）が承認されていますが
the European Medicines Agency(EMA)は dMMR または MSI 腫瘍で PD-L1 表出が CPS≧5 の場合に限っています。CPS<5 での有用性は議論が多いようです（debatable）。

KEYNOTE-859 trial では局所進展または転移性 HER-2 陰性胃癌に対して pembrolizumab(ｷｲﾄﾙｰﾀﾞ)＋化学療法が有効でしたがその程度は PD-L1 陽性で最大です。

まとめますと多くの国で ICI が PD-L1 有無に関わらず使われますが PD-L1 陽性時に反応が良くなります。

12.. 進行癌で HER2(+)で抗 HER2、CLDN(+)で抗 CLDN を第 1 選択とすることあり。

HER2 陽性の進行癌に第1選択として抗 HER2 を使うことがあります。
HER2 は epidermal growth factor receptor (EGFR)tyrosine kinase family に属し細胞膜にあります。
HER2 増幅と過剰表出が胃癌の病因とされ患者の 15%であります。
HER2 陽性は免疫組織化学的に 3＋あるいは、in situ hybridization(HER2:CEP17 ratio≧2)で判断します。

ToGA trial ではｶﾄﾞｻｲﾗ(trastuzumab emtansine：抗 HER2＋抗微小管)を
Capecitabine+cisplatin または、fluorouracil+cisplatin に追加することにより有意に HER2 陽性
胃癌の生存予後を改善しました。

しかし HER2 陽性乳癌と比較してｶﾄﾞｻｲﾗ(trastuzumab emtansine)による HER2 陽性胃癌
治療は、第 1 選択のﾊｰｾﾌﾟﾁﾝ(trastzumab、抗 HER2)+ﾊﾟｰｼﾞｪﾀ(pertuzumab、抗 HER2)
の2者抗 HER2併用後の治療として臨床的利益はありませんでした。
これは trastuzumab 治療中の腫瘍内 HER2 表出の不均質性(heterogeneity)や抵抗性獲得に
よると思われます。

KEYNOTE-811trial で HER2陽性進行胃癌に対してｷｲﾄﾙｰﾀﾞ(pembrolizumab)＋ｶﾄﾞｻｲﾗ
(trastuzumab emtansine：抗 HER2＋抗微小管)＋化学療法は、ｶﾄﾞｻｲﾗ＋化学療法のみと
比べて有意に効果があり FDA により承認されました。
ｷｲﾄﾙｰﾀﾞは HER2 陽性かつ PD-L1 の CPS≧1の進行胃癌で、生存率、無進行生存期間が改善
し EMA が第 1 選択として承認されました。
これらのことは ICI を使う場合、免疫の評価が重要であることを示します。

まとめますと進行癌で HER2(+)で抗 HER2、CLDN(+)で抗 CLDN を第 1 選択とすることが
あります。更に PD-L1 陽性なら ICI 併用することもあります。

13. 進行癌第 2 選択：抗 HER2 だめな時、ｴﾝﾊｰﾂ(抗 HER2＋topoisomerase 阻害)有効

第 1 選択の化学療法後に進展する胃癌で taxane と irinotecan の単独治療は支持療法と
比較して有効でした。
ｻｲﾗﾑｻﾞ(ramucirumab：抗 VEGFR 抗体)+paclitaxel(白金)は標準第 2 治療として
確立されましたが、第 1 治療とするか、また進行後も使うかははっきりしません。

ｽﾁﾊﾞｰｶﾞ(regorafenib, ﾏﾙﾁｷﾅｰｾﾞ阻害剤)は VEGF 経路を標的としますが、INTEGRATE study
でそこそこの効果(modest improvement)で第 3 選択または後の治療とされます。

ｴﾝﾊｰﾂ(trastuzumab deruxtecan, 抗 HER2＋topoisomerase I 阻害の抗体複合体)は
HER2 陽性進行癌でｱｼﾞｱ、北ｱﾒﾘｶ、ﾖｰﾛｯﾊﾟで良好な結果(promising results)でした。
DESTINY-Gastric01 trial では第 3 選択の化学療法よりも生存率が優れ米国 FDA、
ﾖｰﾛｯﾊﾟ EMA で承認され、HER2 陽性癌の第 2 選択、後の治療として使用します。
また DESTINY-Gastric04 ﾄﾗｲｱﾙではｴﾝﾊｰﾂは、第 2 選択薬の ramucirumab(ｻｲﾗﾑｻﾞ,抗 VEGFR)
＋paclitaxel(ﾀｸｻﾝ)よりも有効でした。

まとめますと進行癌第 2 選択として抗 HER2 だめな時、ｴﾝﾊｰﾂ(抗 HER2＋topoisomerase 阻害)
が有効です。

14. 胃癌の食欲低下にｼﾞﾌﾟﾚｷｻで食欲↑、ｽﾄﾏ・ｽﾃﾝﾄ使用も。

胃癌のよくある合併症は栄養不良、体重減少、ｻﾙｺﾍﾟﾆｱです。
栄養補給は治療関連の毒性を軽減するし全体のｱｳﾄｶﾑも改善します。
手術例では術前の空腸ｽﾄﾏ留置は化学療法の薬剤ﾃﾞﾘﾊﾞﾘｰを改善、またｽﾃﾝﾄは嚥下困難、
胃出口部閉塞を改善します。
また運動ﾌﾟﾛｸﾞﾗﾑにより循環呼吸系が改善する。

へーと思ったのは食欲改善にｼﾞﾌﾟﾚｷｻ(olanzapine、MARTA:鎮静、気分安定、体重増加、
血糖上昇)で経口摂取が増加するのだそうです。

まとめますと胃癌での食欲改善にｼﾞﾌﾟﾚｷｻ。ｽﾄﾏ・ｽﾃﾝﾄ使用などです。

15. 進行/転移癌:HER2,PD-L1,CLDN,dMMR/MSI-H 確認後「5-FU+白金」開始→各種抗体を。

最後に Lancet 総説による進行/転移癌患者に対する治療順序をまとめます。
次の順序で行います。胃癌治療開始前(upfront testing)に各種ﾊﾞｲｵﾏｰｶｰの全検査が重要です。

【進行/転移癌の治療手順】

i) まず HER2、PD-L1、CLDN18.2、dMMR/MSI-H の有無を確認

ii) 上記各種抗体の有無に関わらず「Fluoropyrimidine(5-FU)+Platinum(白金)」開始。
「この doublet(二者併用)が治療の backbone」となります。

iii) HER2 陽性例は PD-L1 陰性なら trastuzumab(ﾊｰｾﾌﾟﾁﾝ)選択。
HER2 陽性かつ PD-L1 陽性(CPS≧1)なら trastuzumab(ﾊｰｾﾌﾟﾁﾝ)＋pembrolizumab
(ｷｲﾄﾙｰﾀﾞ)併用。
HER2 が次第に変異して陰性になる場合があり、再検査して陰性なら
paclitaxel(ﾀｷｿｰﾙ)＋ramucirumab(ｻｲﾗﾑｻﾞ,抗 VEGFR)が標準ｹｱ。
或いは余り好まれぬが他に有効なのは docetaxel(ﾀｷｿﾃｰﾙ, taxan), irinotecan(ﾄﾎﾟﾃｼﾝ,
topoisomerase 阻害), ramucirumab(ｻｲﾗﾑｻﾞ,抗 VEGFR)など。

HER2 陽性の第 2、第 3 選択として trastuzumab deruxtecan(ｴﾝﾊｰﾂ:抗 HER2＋ﾄﾎﾟｲｿﾒﾗｰｾﾞ阻害)も
あります。
HER2 陰性の第 3 選択として paclitaxel(ﾀｷｿｰﾙ、taxan), irinotecan(ﾄﾎﾟﾃｼﾝ,ﾄﾎﾟｲｿﾒﾗｰｾﾞ阻害剤),
nivolumab(ｵﾌﾟｼﾞｰﾎﾞ,免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害), trifluridine-tipiracil(ﾛﾝｻｰﾌ、経口癌阻害があります。

iv) PD-L1 陽性なら抗 PD-1 選択。
v) CLDN18.2 陽性なら zolbetuximab(ﾋﾞﾛｲ)選択。

vi) dMMR または MSI-H なら抗 PD-1 選択。
vii) 各種ﾊﾞｲｵﾏｰｶｰいずれも陰性、大きな腫瘍なら 5-FU+白金にﾀｷｻﾝも考慮。

まとめますと進行/転移癌に対しては HER2,PD-L1,CLDN,dMMR/MSI-H を確認後、抗体の有無に関わらず「5-FU+白金」投与がﾊﾞｯｸﾎﾞｰﾝとなります。その後で各種抗体を投与します。

それでは胃癌(ｾﾐﾅｰ), the Lancet, June 7, 2025 最重要点 15 の怒涛の反復です。
① 東ｱｼﾞｱ,南米,東欧で多くﾘｽｸは pylori,塩分,肥満,喫煙,遺伝,食道逆流,Barett,EBV。若年者↑。
② Correa ﾓﾃﾞﾙ:慢性胃炎→粘膜萎縮→腸上皮化生→異形成→胃癌。Pylori の寄与危険度 75%。
③ 診断は内視鏡、生検。転移に CT、潜在性転移確認に PET。腹膜洗浄陽性で手術不可。
④ Laurén 分類:腸管型(pylori,塩,腺管)とびまん型(若年,予後不良)。EBV で methylation。
⑤ 初期は EMR/ESD,局所進行癌は胃切＋Roux-en-Y＋D2 廓清。腹腔鏡 OP 推奨,ﾛﾎﾞｯﾄ弱推奨。

⑥ ｱｼﾞｱで化学療法は漿膜下層以上で S-1(5FU)1 年。それ以上は S-1 含む 2 種か CAPOX(ｾﾞﾛｰﾀﾞ＋白金)。
⑦ 手術後治療に放射線療法は推奨しない。
⑧ 進行胃癌でﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ、HER2、dMMR/MSI、PD-L1、CLDN18.2 検査を強く推奨。
⑨ MSI/dMMR は手術有効で手術可能時は ICI 使わぬ。切除不能時は化学療法＋ICI 使用。
⑩ 進行胃癌:生存 13－20 カ月、ﾌﾟﾗﾁﾅ＋5FU 主流。だめならﾀｷｻﾝ、ｲﾘﾉﾃｶﾝ等。

⑪ 多くの国で ICI が PD-L1 有無に関わらず使われるが PD-L1 陽性時、反応がよい。
⑫ 進行癌で HER2(+)で抗 HER2、CLDN(+)で抗 CLDN を第 1 選択とすることあり。
⑬ 進行癌第 2 選択:抗 HER2 だめな時、ｴﾝﾊｰﾂ(抗 HER2＋topoisomerase 阻害)有効
⑭ 胃癌の食欲低下にｼﾞﾌﾟﾚｷｻで食欲↑、ｽﾄﾏ・ｽﾃﾝﾄ使用も。
⑮ 進行/転移癌:HER2,PD-L1,CLDN,dMMR/MSI-H 確認後 5-FU+白金開始→各種抗体を。