

消化器癌手術と制癌剤

胃癌に対する術前化学療法について

大阪大学医学部第2外科
東 弘

PREOPERATIVE ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR GASTRIC CANCER

Hiromu HIGASHI

The Second Department of Surgery, Osaka University Medical School, Osaka, Japan

I. 緒 言

癌の手術に併用する補助療法として、癌化学療法が応用されるようになってからすでに10数年を経過している。わたしどもは、消化器癌とくに胃癌に対して、その術後成績をさらに向上させる必要があるものと考え、広域にわたるリンパ節郭清を施行するとともに、基礎的な検討の結果¹⁾²⁾³⁾⁴⁾にもとづいて、原則として術前に制癌剤を投与方法、すなわち、preoperative adjuvant chemotherapy を行ってきた。

この論文では、術前化学療法の根拠となつたわたしどもの実験成績の概要と術前化学療法の臨床成績について述べようとするものである。

II. 術前化学療法の実験的根拠

わたしどもは、移植腫瘍を用いた基礎実験において、制癌剤の術前投与が術後投与よりも有効であるとの成績を得て、術前化学療法を臨床例にも応用することをはじ

めたが、その後、マウスの自然発生乳癌を用いた実験においても、また、宿主の免疫能に与える影響においても、術前投与が術後投与にまさると思われる成績を得ているので以下に紹介する。

1. C3H系マウス自然発生乳癌に対する adjuvant chemotherapy の効果

まず、C3H/HeOs 系雌マウス自然発生乳癌について、その発癌率は84.6%で、発癌平均週令は41.4週、発癌後の平均生存は 8.3週であること、また、その肺転移率は原発乳癌の場合は33.7%、再発乳癌ではさらに高い率で肺転移を形成することなどを観察した後、この自然発生乳癌を用いて、手術もしくは化学療法のそれぞれ単独の場合の治療成績および手術と化学療法を併用した場合の効果について検討した。化学療法剤としてマイトマイシンC(MMC)を用いた。

その結果は表1の通りで、MMCの術前投与もしくは

表1 マウス自然発生乳癌に対する手術とMMC併用の効果

実 験 群	実 験 数	事故死数	有 効 数	局所再発(%)	肺転移(%)	治 癒(%)	
無 処 置 群	398	24	374	—	126(33.7)	0(0)	
手 術 単 独 群	85	20	65	45(69.2)	30(46.1)	17(26.1)	
術 前 併 用	1/6LD ₅₀ /day 7日間連続投与群	31	7	24	13(54.2)	5(20.9)	10(41.7)
	1/4LD ₅₀ /day 4日間連続投与群	20	5	15	5(33.3)	2(13.3)	10(66.7)
	1/4LD ₅₀ /day 4回間歇投与群	28	6	22	2(9.1)	0(0)	20(90.9)
術 後 併 用	1/6LD ₅₀ /day 7日間連続投与群	28	6	22	7(31.8)	7(31.8)	12(54.5)
	1/4LD ₅₀ /day 4日間連続投与群	28	10	18	4(22.2)	5(27.8)	11(61.1)
	1/4LD ₅₀ /day 4回間歇投与群	30	8	22	7(31.8)	7(31.8)	12(54.5)

注：間歇投与は週2回、計4回。

局所再発と肺転移は重複するものがある。

術後投与のいずれの場合でも、手術に化学療法が併用されたときには、手術単独群に比してはるかにその生存治癒率がたかく、化学療法の有効なことを示している。術前投与と術後投与とを比較してみると、MMC $1/4LD_{50}/day$ 4日間の術前投与の場合、ことに、その間投与の場合に、治癒生存率および肺転移率のいずれもが、術後投与の場合よりも良好な結果を得ている。なお、MMCの単独投与では、完全治癒はみられないが、 $1/4LD_{50}/day$ 週2回間投の4回投与で対照群の2.1倍、また、 $1/4LD_{50}/day$ 4日間連続投与で対照群の1.9倍の延命効果を得ている⁹⁾。

以上述べたごとく、経過の長い自然発生の固型癌においても、手術に併用する化学療法としてMMCの術前投与が術後投与よりもすぐれていると思われる成績を得た。

2. 宿主の免疫能に対する化学療法の影響

宿主側の抗体産生能に対するマイトマイシンCの影響について検討を行つた。方法としては、抗原に枯草菌培養液より精製した結晶細菌 α -アミラーゼ(B α A)を用い、このもので免疫した ddO マウスの血清中にみられる抗細菌アミラーゼ抗体価を測定するものである⁹⁾ (図1, 2)。この方法は α -アミラーゼの特異的な酵素活性の測定にもとづくもので、測定が極めて定量的で、しかも簡便かつ迅速であるという利点をもっている⁹⁾。なお、マウスは ddO♂ 5~6週体重20~25gのものを用い、1群10~15匹とし、採血は限窩静脈より0.1mlの自動マイクロピペットで行つた。

MMC 2mg/kg/day の5回連続によるB α A抗体価の変動をみると、MMC投与が B α A による2次免疫以前に行われた場合には、図3にみられるごとく、2次抗体価は、対照マウスの場合よりも増加傾向を示した。また一方、2次免疫後のMMC投与では、2次抗体価はいずれも抑制を受けた(図4)。この成績は、2次免疫操作が手術に相当するものとして考えると、腫瘍免疫そのものに関してはなお検討を必要とするが、体内の異常産物や、外来の細菌・ウィルスなどに対する反応に関しては、術後投与よりも術前投与の方がまさることを示唆している。

III. 胃癌に対する術前化学療法

1. 投与方法

胃癌症例に対する術前化学療法は、薬剤としてマイトマイシンCを用い、表2のごとき方法で実施している。すなわち、手術7日前よりMMC 0.16mg/kg/dayを連日

図1 細菌アミラーゼを抗原として用いた場合にみられるマウス血清中の抗体価の追跡方法

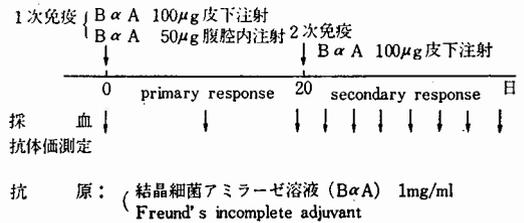
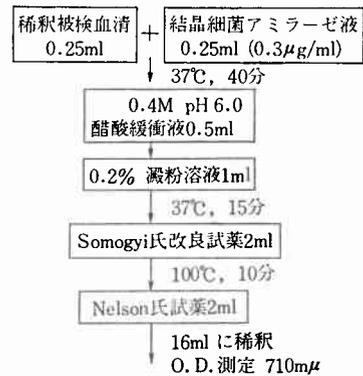


図2 抗アミラーゼ抗体測定法



抗体価 (unit/ml blood)
 $1.5 \times \{O.D. (Enz) - O.D. (Enz + Ab)\} \times \frac{1}{dil}$

1 抗体価

80単位のアミラーゼを中和する抗体量

4日間 iv 投与し、術当日は閉腹直前に0.16mg/kgのうち4mgを腫腔内に散布し残りを iv に投与する方法である。表2の下段は、実際の投与にあたって便なるよう、体重を各段階にわけて、それぞれの薬剤投与量が一目瞭然なるようにしたもので、例えば、体重が43kgより大で50kg以下の症例では、7日前より8mgずつ iv に4日間連続投与し、3日おいて手術を施行し、手術日に ip に4mg、iv に4mgを投与し、合計40mgが投与されることとなる。

2. 臨床効果

昭和38年より昭和43年までの大阪大学第2外科における胃癌症例の胃切除(全摘をふくむ)耐術者について、その遠隔成績をみると、治癒切除 224例の5年生存率は54%、非治癒切除のそれは2.7%であつた。

この治癒切除例を組織学的 stage 別にわけ、それぞれの stage ごとに、MMCによる術前化学療法群と非化学療法対照群とについて、それぞれの遠隔成績を比較検討

図3 BαA 抗体価におよぼすMMC投与の影響

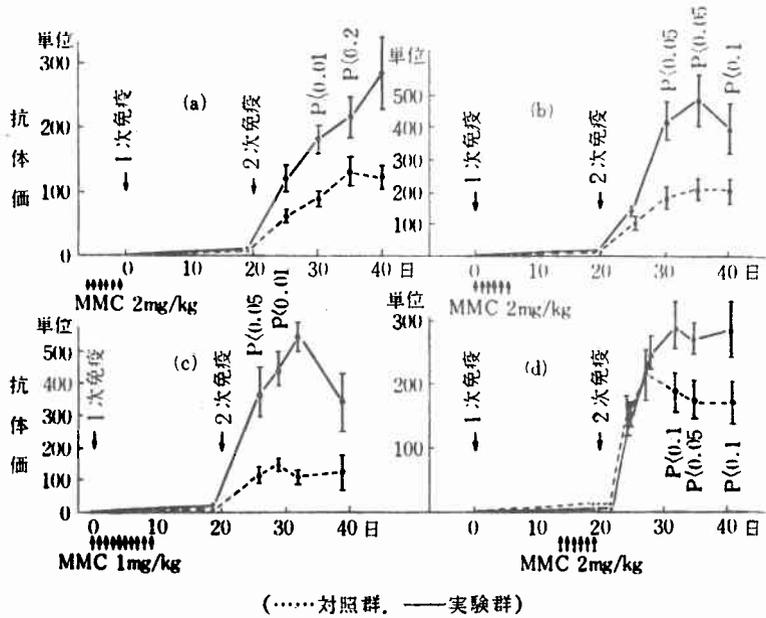
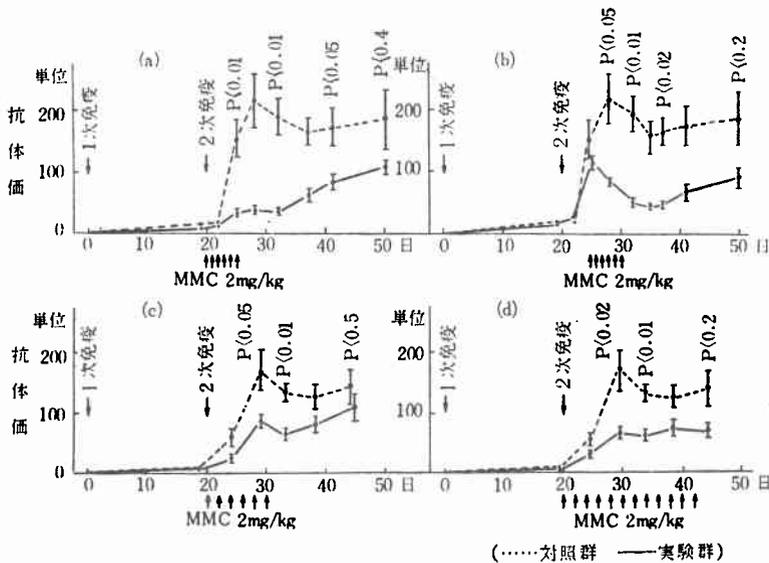


図4 BαA 抗体価におよぼすMMC投与の影響



してみると、図5のごとく stage I では化学療法群と対照群との間にほとんど差をみないが、stage II ではやや化学療法群がよく、stage III では、対照群の5年生存率が21.4% (42例) であるのに対し、化学療法群のそれは41.4% (29例) という良好な成績を認めた。

これらの治癒切除例を組織学的な漿膜侵襲程度s別において検討すると、図6のごとく、s₁において化学療法群は対照群よりもやや良好な5年生存を示すが、s₂においては、化学療法群の5年生存率は42.3%で、対照群の21.6%よりかなり良好な成績を示した。

表2 胃癌に対する術前化学療法 実施方法使用薬剤：マイトマイシンC (MMC)

術前日数	7	6	5	4	3	2	1	手術日	計
投与法	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.				i.v. i.p.	0.8
投与量 mg/kg	0.16	0.16	0.16	0.16				0.16	

体重 (ω) kg	術前日数		7	6	5	4	3	2	1	手術日	計	
	投与法	投与量	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.				i.v. i.p.		
投与量 mg	ω > 56		10	10	10	10				6	4	50
	56 ≥ ω > 50		9	9	9	9				5	4	45
	50 ≥ ω > 43		8	8	8	8				4	4	40
	43 ≥ ω > 37		7	7	7	7				3	4	35
	37 ≥ ω		6	6	6	6				2	4	30

図5 術前化学療法を併用せる胃癌治癒切除例の術後生存曲線 (stage 別)

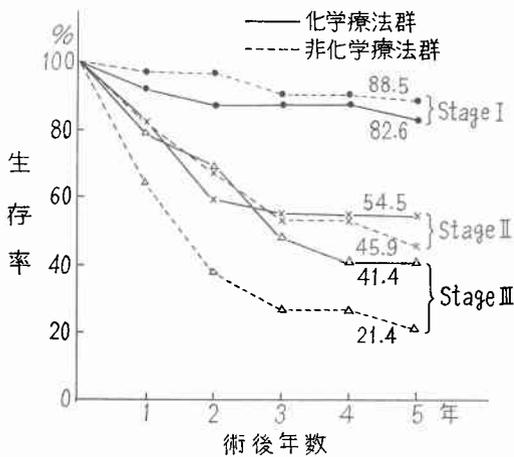


図7 術前化学療法を併用せる胃癌治癒切除例の術後生存曲線 (n 別)

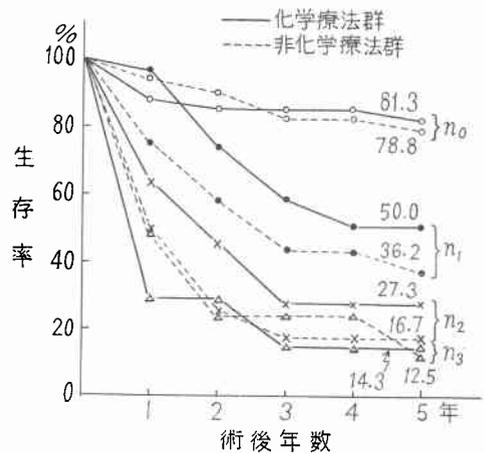
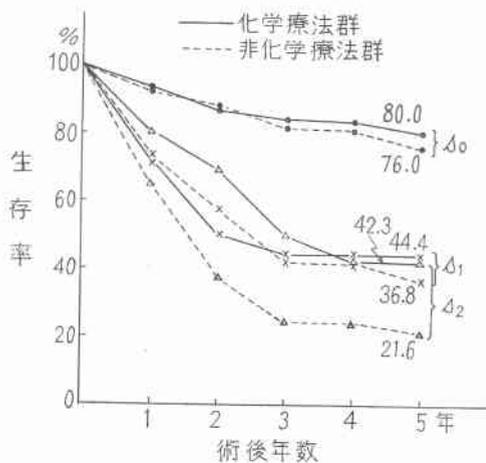


図6 術前化学療法を併用せる胃癌治癒切除例の術後生存曲線 (s 別)



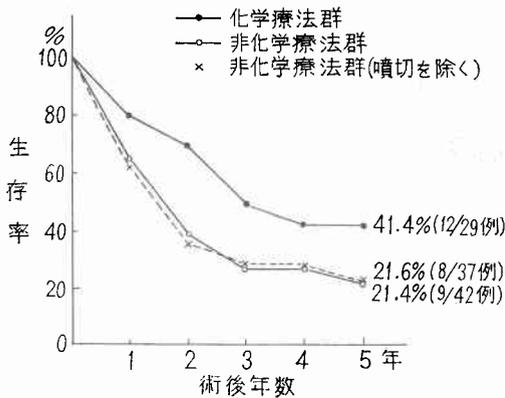
また、これらの症例を組織学的なリンパ節転移の程度 n 別にかけて術後成績をみると、n₀ および n₃ においては、化学療法群と対照群との間にほとんど差をみないが、n₁ および n₂ において、化学療法群が対照群をうまわる生存曲線を示している (図7)。

以上の成績から、MMCによる術前化学療法は、早期のもの、もしくは、進行程度の極めて著しいものよりも、stage II、または、stage IIIの進行胃癌治癒切除例に効果があるのではないと思われる。そして、とくに、漿膜に expose している症例に化学療法の効果が期待されるのではないと思われる。

3. 各症例群の背景因子について

上記の化学療法群と対照群との遠隔成績を比較する場合、それらの群を構成する症例内容に差があつては意味がないので、それらの症例内容を各因子ごとに検討して

図8 術前化学療法を併用せる Stage III 胃癌治癒切除例の術後生存曲線



みた。性別、年齢、組織基本型、腫瘍の大きさなどにはとくに有意の差はみられなかつたが、腫瘍の占拠部位および切除範囲に差がみられた。すなわち、stage IIIの化学療法群29例中に、占拠部位がCで噴門側切除の症例が1例もふくまれていなかったのに対し、stage III対照群42例中には、占拠部位Cの噴門側切除例が5例ふくまれており（全摘および幽門側切除に関しては有意差はみられない）、これらの症例の予後が対照群の生存率に関係しているのではないかと懸念されたが、stage III対照群の生存曲線は、噴門側切除例を除いた場合の生存曲線とほとんど変わらず（図8）、stage IIIにおける化学療法群の優位性は背景因子からみても問題はないものと思われる。

IV. 考 按

adjuvant chemotherapy におけるモデル実験は種々行われているが、わたしどもが行つたC3Hマウスにおける自然発生乳癌の実験は、autochthonousな腫瘍を使った実験としてユニークなものであり、一般に使用されている移植腫瘍よりはるかに経過が長く、しかも固型腫瘍である点で、外科が対象とする人癌についての恰好のモデル実験であると云える。とくに、手術と化学療法との合併療法の生存への影響のみならず、肺転移への影響についても観察を行い、自然発生乳癌の血行性転移に対する抑制の程度についても明らかにした点で意義があるものとする。

術前化学療法の場合、薬剤の影響が手術の侵襲とかさなり、副作用あるいは合併症が強く起るのではないかと懸念されているが、わたしどものMMCの体重当りの投与方法では重篤な骨髄障害はみられず、また、合併症の点でも対照群と化学療法群との間にとくに著しい差はみ

られなかつた⁶⁾。精製した細菌アミラーゼを用いた抗体産生に関する実験は、細菌やウィルスの侵入が手術を契機として起ることを考えると、手術を2次免疫操作のanalogyとしてみなすことに無理はないと思われ、その実験結果は、術前投与の方がむしろ細菌やウィルスに対する反応を障害しないと考えてよいものであつた。腫瘍に対する免疫に関しては、cell mediatedな反応を考慮しなければならず、今後なお詳細な検討を要するものとする。

胃癌症例に対するMMC術前化学療法は、stage IIIの治癒切除例に有効であるとの結果を得たが、この結果をs別およびn別で分析すると、とくに、s₂において化学療法群と対照群との間に差がみられた。わたしどもの症例ではstage III群のほとんどの症例がs₂によつて規定されていることを考えあわせると、MMCの術前化学療法は漿膜に出たものに有効と思われる。

以上、治癒切除の場合の術前化学療法について述べてきたが、非治癒切除に終つた場合には術後投与を附加することを原則としてきた。薬剤としては、当初術後投与にもMMCを用いてきたが、わたしどもが開発した核酸合成に対する抑制効果を指標とする制癌剤感受性試験INAS法⁷⁾の成績では、胃癌の場合、5-FUに感受性を示す症例の頻度が他薬剤に比して高いこと⁸⁾から、数年来、5-FU 500mg週1~3回iv、5-FU ドライシロップ300mgの連日または隔日、FT-207 800mgの連日または隔日の経口投与などの比較的 mildな方法で長期にわたる術後化学療法を実施してきた。その結果、いまだ観察期間および症例数は十分でないが、かなり生存期間の延長をきたしたと思われる症例を得ている。このことから、治癒切除の場合でも、術後の5-FU長期投与を附加することによつて、とくに、再発の早期発見または予知の方法が開発されて、5-FUの投与時期にあやまらなければ、胃癌の併用化学療法はさらに期待できるのではないかと考えている。

V. まとめ

autochthonousな腫瘍を用いた併用化学療法に関する実験により、MMCの術前投与が生存率に対しても、また、肺転移に対しても好結果を与えることを明らかにし、さらに、細菌アミラーゼに対する抗体価に与えるMMCの影響から、宿主の免疫応答能に関しても、術前投与が術後投与よりもすぐれているのではないかと考えられる成績を得た。

胃癌症例に対し、手術7日前よりMMC0.16mg/kg/day

を連日4日間でivに投与し、術当日に同量をivおよびipに分割投与する方法(合計0.8mg/kg)で、術前化学療法を実施したところ、治癒切除例のstageⅢおよびs₂症例の遠隔成績において、化学療法群が対照群よりかなりまさる結果得ることができた。

一方、核酸合成阻害を指標とした制癌剤感受性試験により、胃癌に対する5-FUの効果も期待されるので、これらのことに関して考按で述べた。

参考文献

- 1) 榊原 宣：悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究。第2編，悪性腫瘍に対する制癌剤投与と手術的療法。岡山医学会雑誌，73：477—484,1961.
- 2) 亀山英之：制癌剤の担癌体に及ぼす影響に関する研究。岡山医学会雑誌，74：513—566,1962.
- 3) 高橋 晃：C3H/HeOs系雌マウス自然発生乳癌の発育，転移，再発および治療に関する実験

的研究。大阪大学医学雑誌，19：597—610,1967.

- 4) 弥生恵司：Mitomycin Cによる免疫抑制作用機序に関する研究。日本癌治療学会誌，6：748—758,1971.
- 5) Hamaoka, T., Kitagawa, M., Matsuoka, Y. and Yamamura, Y.: Antibody production in mice I. The analysis of immunological memory Immunology 17: 55—69, 1969.
- 6) 陣内伝之助，東 弘：胃切除術と制癌剤。胃手術のすべて(分担執筆) p. 691—700, 金原出版，東京，1972.
- 7) 東 弘他：制癌剤感受性テストの理論と実際—とくに核酸合成阻害を指標とする方法(INAS法)について—総合臨床，20：1360—1367, 1971.
- 8) 天方大弼他：核酸の生合成に対する抑制効果を指標とした制癌剤感受性試験(INAS法)。日本外科学会雑誌，74：993—995,1973.