

消化器癌手術と制癌剤 胃癌切除不能例に対する全身性制癌化学療法

日本大学第3外科

坂部 孝	坂本 俊雄	塩坂 雅司
片倉 富芳	栗林 憲生	岩本 守高
長沢 徹郎	高松 和郎	大沢 勝三
木田 勝信	岡村 教正	館脇 正泰

CHEMOTHERAPY OF INOPERABLE STOMACH CANCER

**T. SAKABE, T. SAKAMOTO, M. SHIOSAKA, T. KATAKURA,
N. KURIBAYASHI, M. IWAMOTO, T. NAGASAWA,
K. TAKAMATSU, S. OSAWA, K. KIDA,
N. OKAMURA, M. TATEWAKI**

The 3rd Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University

近年、診断学の進歩に伴って早期胃癌の頻度が上昇しているが、一方、切除不能の末期胃癌もなおかなりの頻度を占め、その治療にあたっては幾多の困難な点をのこしている。

教室における昭和38年6月から48年5月までの10年間の胃癌症例 880例のうち、切除不能例は 196例で全例の22.3%を占めている。ここに、過去10年間に教室で行った切除不能胃癌に対する全身性制癌化学療法について検討したので報告する。

1. 使用制癌剤の種類

切除不能例 196例のうち 169例に制癌剤が単独あるいは多剤併用で全身性に使用された。

1) 単独使用制癌剤および用法

単独使用例は85例で、Mitomycin C (MMC) 使用例が38例で最も多く、用法は主として4mg連日または隔日、2mg連日または隔日の静脈内使用で、少数例には4mg週2回、6mg週1回使用なども行われた。

つぎに使用例数の多い制癌剤は5-Fluorouracil(5-FU)で30例に使用され、用法は12mg/kg 5日間連日につき6mg/kg隔日使用例が多く、少数例には12~15mg/kg週2回法が行われた。

その他の単独使用例は、Endoxan(EDX) 6例、Prore-

sid (SPI, SP-G) 8例、Carbazilpuinon (CQ) 3例などである。

2) 併用使用制癌剤および用法

2剤以上の制癌剤を併用使用した症例は84例で、5-FU・MMC・Vincristine (VCR) の3剤併用が29例、5-FU・MMC・SP-I(-G)の3剤併用が18例、5-FU・MMC・Cytosin arabinoside (CA) の3剤併用が8例、5-FU・MMC・CQの3剤併用が5例、5-FU・MMCの2剤併用が14例、5-FU・CAの2剤併用が7例、5-FU・CQの2剤併用が3例である。このうち5-FU・MMC・SP-I(-G)の3剤併用と5-FU・MMC・VCRの3剤併用の用法は表1に示した。初期治療すなわち寛解導入にはやや大量を静脈内に使用し、臨床効果が認められた場合は継続使用すなわち維持療法として、外来通院でも容易に行える経口使用を主とした(表1)。

2. 胃癌切除不能例の50%生存期間

制癌化学療法が十分に行われた症例、すなわち、MMCの総使用量30mg以上、5-FU5,000mg以上、EDX3,000mg以上、SP-I 6,000mg以上が使用された症例の50%生存期間で効果を判定した。

制癌剤使用例中効果判定の可能な118例と、非使用例23例の50%生存期間を比較すると、使用例の方が約2カ

表1 制癌剤併用使用法

5-FU, MMC, Proresid(SP-I, SP-G) 3剤併用

1. 初期使用

5-FU	10mg/kg	週2回	} 静脈内
MMC	4 mg	週1回	
SP-I	200mg	連日	

2. 継続使用

5-FU	10mg/kg	週1~2回	静脈内
MMC	2~4 mg	週1回	経口
SP-G	200mg	連日	経口

5-FU, MMC, Vincristine(VCR) 3剤併用

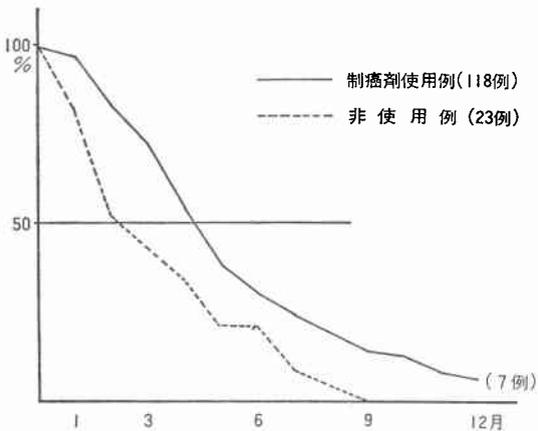
1. 初期使用

5-FU	10mg/kg	週2回	} 静脈内
MMC	4 mg	週1回	
VCR	1~2 mg	1~2週1回	

2. 継続使用

5-FU	10mg/kg	週1~2回	静脈内
MMC	2~4 mg	週1回	経口
VCR	1 mg	1~2週1回	静脈内
または			
SP-G	200mg	連日	経口

表2 切除不能胃癌の50%生存期間

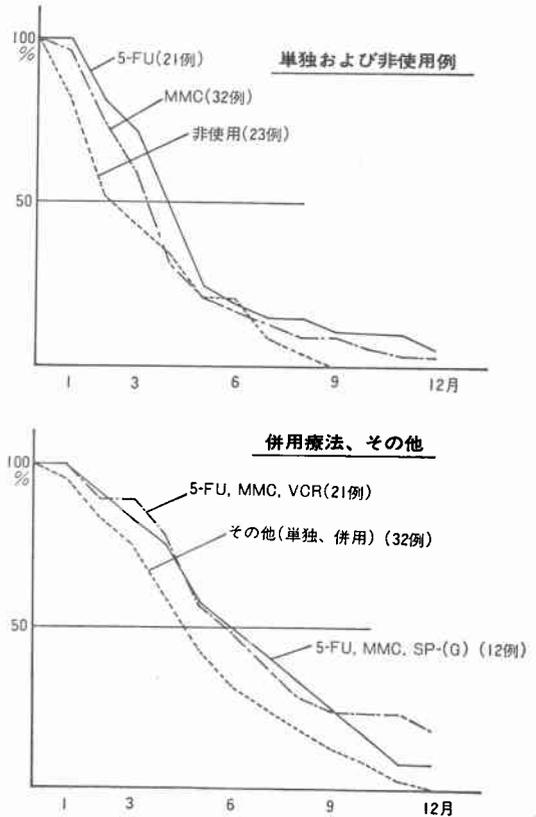


月延長しており, 7例の1年以上の生存例がみられる(表2)。

使用制癌剤別に50%生存期間をみると, 単独使用では5-FU 使用例(21例)の方がMMC使用例(30例)よりもやや延長している。

多剤併用例のうち, 5-FU・MMC・VCRの3剤併用21例と, 5-FU・MMC・SP-I(-G)の3剤併用12例では, 50%生存期間は両者の間に差はなく約6カ月であるが,

表3 切除不能胃癌の50%生存期間



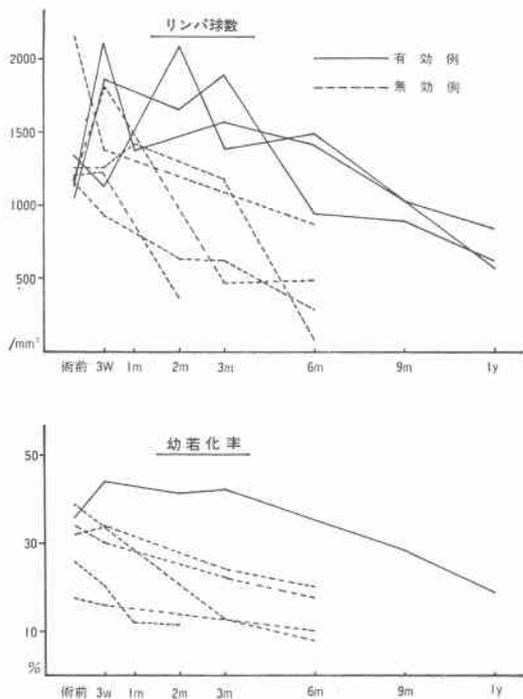
MMC, 5-FU の単独使用以外の単独例, および, 5-FU・MMC・VCR と5-FU・MMC・SP-I(-G)の3剤併用以外の多剤併用例32例では約4.5カ月である(表3)。

3. 末梢リンパ球数と幼若化率の変動

制癌剤使用開始後の胃癌患者の抗腫瘍免疫の推移を, 末梢リンパ球数とリンパ球のPHA刺激による幼若化率の変動から推定した。明らかに臨床効果が認められ1年以上生存した症例では, 治療開始後末梢リンパ球数は増加し, 暫時持続するが, 制癌剤の無効例では治療開始後短期間増加をみる例もあるが, 多くは速かに減少し, この両者の間には, 治療開始時の末梢リンパ球数の相違は認められないにもかかわらず, 制癌剤使用後の変動には明らかに違った経過が認められる。

また, PHA刺激による in vitro のリンパ球の幼若化率でも, 有効例では治療開始後上昇し暫時持続するが, 無効例では治療開始時にすでに低い幼若化率が, 使用後はさらに低下し, 末梢リンパ球数の変動と相関があるように思われる(表4)。

表4 胃癌切除不能例のリンパ球数と幼若化率



4. 副作用

使用された主な制癌剤の副作用を、胃癌以外の消化器癌にも使用された多数例について検討した。MMC, 5-FU, SP-I (-G) の単独使用では、MMCの副作用は65

例中18例(27.7%)にみられ、白血球減少と血小板減少などの骨髄障害が高頻度であり、5-FUでは106例中26例(24.5%)に副作用がみられ、胃症状と下痢などの消化器障害と白血球減少の頻度が高いが、血小板減少は少ない。SP-I (-G) 使用では36例中11例に副作用が認められ、下痢の頻度が高く、血小板減少もみられたが白血球減少は少ない。

5-FU・MMC・SP-I (-G) の3剤併用30例では11例(36.7%)に副作用があり、胃症状と下痢などの消化器障害が主であるが、5-FU・MMC・VCRの3剤併用では84例中54例(64.3%)と副作用の頻度は最も高く、白血球減少、血小板減少などの骨髄障害が多いが、消化器障害も認められ、また、比較的高率にみられた手指のシビレはVCRの副作用である末梢神経障害と思われる(表5)。

5. 胃癌細胞の制癌剤感受性試験

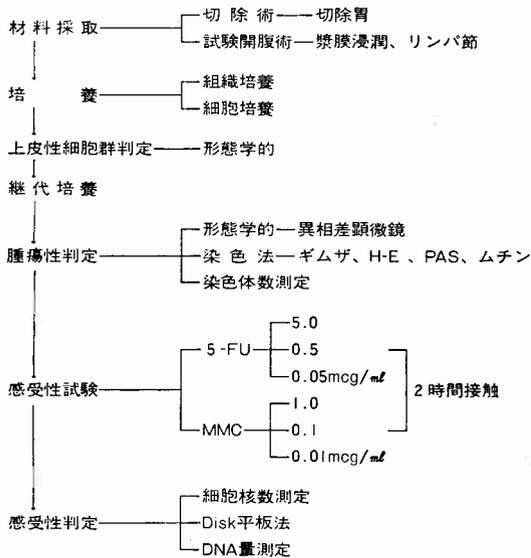
胃癌に対する制癌化学療法をより有効とする目的で、in vitro における胃癌の培養細胞を用いて制癌剤に対する感受性試験を試みた。

培養材料は、切除胃あるいは試験開腹時に癌の漿膜浸潤部または転移リンパ節より採取し、20%仔牛血清加TC199を培養液として、組織培養あるいは細胞培養を行う。この初代培養で得られた細胞のうち、異相差顕微鏡を用いて形態学的に上皮細胞群の発育が優位を示すものを継代培養する。継代培養により発育した細胞は、正常の上皮細胞と区別する目的で腫瘍性の判定を行った。す

表5 副作用

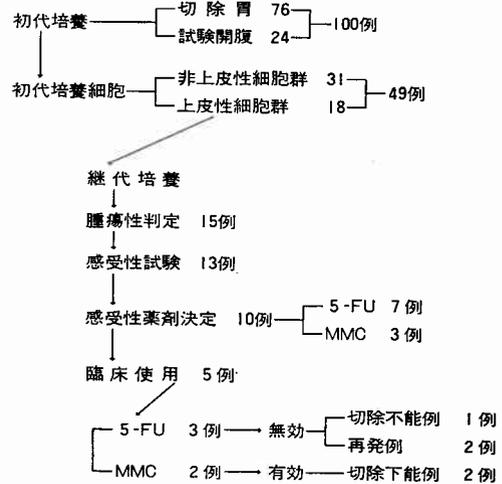
	MMC	5-FU	SP-I (G)	5-FU, MMC, SP-I (G)	5-FU, MMC, VCR
使用症例	65	106	36	30	84
副作用症例	18 27.7%	26 24.5%	11 30.6%	11 36.7%	54 64.3%
白血球減少	17	12	1	2	30
血小板減少	13	4	6		24
胃症状		14	3	7	12
下痢		11	10	5	12
脱毛	1	1			3
手指のシビレ					15
その他	1	4	1		3

表6 制癌剤感受性試験法



(日大・3外・塩坂)

表7 制癌剤感受性試験成績



(日大・3外・塩坂)

なわち、異相差顕微鏡所見、ギムザ染色、ヘマトキシリン・エオジン染色、PAS染色、ムチン染色などの所見から形態学的にあるいは機能的に、また、染色体数の測定によつて腫瘍性の判定を行つた。腫瘍性の認められる培養細胞に対して制癌剤の感受性試験が行われたが、制癌剤は5-FUとMMCの2剤を使用し、5-FUの接触濃度は5.0mcg/ml、0.5mcg/ml、0.05mcg/ml、MMCの濃度は1.0mcg/ml、0.1mcg/ml、0.01mcg/mlのそれぞれ3段階の濃度で、接触時間は2時間とした。

感受性の判定には、細胞核数の測定、disk平板法による細胞発育阻止円の測定、および、核酸量の測定の3つの方法を行つた(表6)。

実験成績は、切除胃癌76例、試験開腹24例の合計100例について初代培養を行い、初代培養細胞の得られたのは49例で、このうち、上皮細胞群の発育が優位を示すものは18例であつた。この18例の初代培養細胞を継代培養し、得られた15例の継代培養細胞のうち、腫瘍性判定で腫瘍細胞と判定された13例に制癌剤の接触が行われ、最終的に感受性薬剤を決定し得たのは10例で、5-FU感受性7例、MMC感受性3例であつた。

この実験成績によつて臨床的に制癌剤を使用した症例は5例で、切除不能の3例と切除後再発の2例であるが、MMCに感受性を示した切除不能の2例に臨床効果が認められた。他の5例は切除例で、現在までに再発が

みられないので使用されていない(表7)。

6. 症例

(1) 症例1. S.I. 61歳、男性、上腹部に超手拳大の腫瘤を触れ、移動性なく、レ線所見で胃体上部から幽門にかけて全周に及ぶ不規則な陰影欠損、粘膜面の数々の粗大な隆起を認め、切除不能の胃癌と診断された。5-FU・MMC・VCRの3剤併用を開始し約1ヵ月後より食欲の亢進、体重の増加を認め、上腹部腫瘤は著しく縮小して移動性を認めるようになり、レ線所見でも改善がみられ、末梢リンパ球数も著しく増加してきたので、5-FU 7,000mg、MMC 40mg、VCR 10mgを使用した時点で胃全摘術を行つた。切除標本の組織所見では、癌細胞の空胞形成、核の染色性の不均等、膨化、崩壊などの変性がつよく、とくに分裂期細胞の変性が著明で、また、異物巨細胞の出現などが認められ、制癌剤の影響が強うかがわれた。なお、癌巣内および周囲の間質内にはリンパ球様細胞の著しい浸出がみられた。

術後も3剤併用を約3.5ヵ月行い、体重の増加、末梢リンパ球数の増加なども持続して良好な経過をとつていたが、術後3年で再発死亡した(表8)。

(2) 症例2. C.H. 50歳、女性、上腹部に手拳大の腫瘤を触れ移動性なく、レ線所見では胃体中部より幽門にかけて不整な陰影欠損を認め、開腹所見では脾体部に癒着して浸潤が著しく切除不能であつた。漿膜浸潤部(S₂)からの生検では脂肪組織内にanaplastic carcinomaの浸潤を認めた。腹腔内にMMC 10mgを注入し、細いボ

表 8

症例 S.I. 男 61才

Adenocarcinoma acinosun
CAT III, SAT 3, INF 7, Si, Iy₁, n₂

	S.45		46		47		48		
	10	11	12	1	3	6	1	6	9 11
5-FU	7,000mg		10,500mg		(17,500mg)				
MMC	40mg		54mg		(94mg)				
VCR	10mg		5mg		(15mg)				
			↑	↑					
			胃全摘	退院					再発入院 死亡
体	-----								
重	43	48	45	47	50	49	49	45	
リン	-----								
球	1385	2380	3150	2610	3431	2600	1950	1914	1230 835

									/mm ³

表 9

症例 C.H. 女 50才

Anaplastic adenocarcinoma

	S.42		43		44		45		46						
	3	6	1	3	6	1	3	6	1						
5-FU	4250		3150		8050mg		8000mg		10500mg		6500mg		(30,950mg)		
EDX	7000mg											(7,000mg)			
SP-G	14000mg											16600mg		(30,600mg)	
MMC 10mg×3(腹腔内)	40mg											32mg		(102mg)	
														↑	
			↑											死亡	
			試験開腹 (胃切用)												
食 慾	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-				
体 重	45	42	43	46	48	48	46	45	44	42	38			kg	
白血球	7600	5600	4300	3800	4800	4300	3600	3800	2700	3900	2100	4400		/mm ³	
リンパ球	1120	2454	1720	1824	1920	1548	1440	874	999	663	996	1320		/mm ³	

リエチレン管を挿入して手術を終つた。術後5-FUの全身性単独使用と、1週おきに2回腹腔内にMMC10mgの局所注入を行つたが、食欲の著しい亢進、末梢リンパ球数の増加がみられ退院した。退院後、5-FU単独、5-FUとEDXの2剤併用、5-FU・MMC・SP-Gの3剤併用を適時行つて3年9カ月生存した。しかし、この症例は全経過を通じて腹部腫瘍の縮小はわずかで、レ線所見で

も改善はほとんど認められなかつたにもかかわらず、食欲は良好となり体重が増加して正常な日常生活を過し得て、生存期間の延長がみられた(表9)。

7. 考按とまとめ

外科的に切除不能な末期癌に対する制癌化学療法目標は、癌を完全に治癒せしめることであるが、現在使用されている制癌剤では不可能に近い目標であるから、第

2の目標として次の2つを当面の目標と考えている。すなわち、切除不能の癌を切除可能な状態にまで縮小させて切除術を行うことと、癌を縮小させることはできなくても治療開始時の状態より進展させることなく、いわば良性腫瘍化することによって延命効果をあげることである。この2つの目標をほぼ満足させることのできた症例をそれぞれ1例ずつ供覧した。第1例は化学療法によって一応胃全摘術が可能となり、3年後に再発をみたが目標の1つを達したものといえよう。また、第2例は臨床所見の改善は認められなかつたにもかかわらず、食欲の亢進、体重の増加などがあり、3年以上正常の日常生活をし得たもので、この間急速な進展は認められず、目標の他の1つを達したものと考えたい。しかし、制癌化学療法を行つた胃癌切除不能例169例中、切除可能となつたものはわずかに1例であり、また、1年以上の延命の得られたものは7例(5.9%)で、成績は良好とはいえない。

一方、50%生存期間による効果の判定では、制癌剤使用例は非使用例の約2倍の50%生存期間が得られたが、非使用例には全身状態不良のために制癌剤を使用しなかつた例が含まれており、この両者の間には back ground の相違があつて完全な control study ではないので、この成績をもつて直ちに制癌剤の効果とはし得ない。しかし、back ground がほぼ一致している制癌剤使用例では、5-FU・MMC・SP-I (-G)あるいは5-FU・MMC・VCRの3剤併用症例に、単独使用例および他の併用例よりも50%生存期間の延長がみられた。

多剤併用療法に使用した制癌剤の選択および使用法について、われわれのとくに留意した点は、作用機序の異なる薬剤を併用することと、長期間継続使用をするために外来通院でも容易に使用できる経口剤のある薬剤を選んだことである。これは、化学療法で臨床効果の認められた場合は、副作用を考慮しつつできるだけ継続して使用することが効果を持続させ、延命効果が得られるという考えに基づいたもので、とくに、経口使用の可能な薬剤を選んだことは、教室で以前に制癌剤使用中の原因を調査したところ、副作用によつて中止された症例が104例中27.9%であるのに対し、退院、転医などが理由で中止された症例が33.7%の高率を占めており、末期癌患者では静脈内使用の継続が外来通院では困難であることを痛感したことによる。

われわれは、担癌宿主の抗腫瘍免疫の面から末梢リンパ球数の変動に注目し、胃癌切除後にリンパ球数の増加する症例は予後がよく、減少する症例では早期に再発をみることを報告したが、胃癌の切除不能例でも、化学療法開始後リンパ球数の増加する症例は臨床効果が認められ、リンパ球の減少する症例では制癌剤の効果も期待できない。このように、簡単な末梢リンパ球数の算定が、制癌剤の効果を予め判定するうえで有用であると考えている。また、臨床効果と末梢リンパ球数とがかなり密接な関連を有することと、症例1の組織所見にも認められた。癌巣内および周囲の間質における著しいリンパ球様細胞の滲出とを考え合わせると、免疫抑制的に作用すると考えられる制癌剤の使用にもかかわらず、臨床効果の認められる症例では抗腫瘍免疫の亢進を思わせる所見があり、興味をもたれるがこの説明は今後の研究課題としたい。

制癌化学療法をより有効とする目的で、継代培養細胞を用いた *in vitro* の制癌剤感受性試験は、胃癌細胞の初代培養時における細菌汚染をおこしやすいこと、線維芽細胞の発育が優位となりやすいこと、また、継代培養で腫瘍性の判定および制癌剤の接触に必要な細胞数を得ることが必ずしも容易でないこと、などの理由により、実験当初に期待した成績が得られなかつたが、今後種々の方法を検討して、より簡単な方法を考案する必要があるものと考ええる。

以上、教室で過去10年間に行つた胃癌切除不能例に対する全身性制癌化学療法を検討し、少しく考按を加えたが、多数例のうち1例でも多く長期延命症例の得られることを願つて、今後も努力する所存である。

ご指導をいただいた石山俊次教授に深謝する。

文 献

- 1) 石山俊次ほか：5-Fluorouracil とその制癌効果、癌の臨床、13：139—150,1967.
- 2) 坂部孝ほか：癌の化学療法—教室における臨床経験。日大医誌、29：352—366,1970.
- 3) 坂部孝ほか：胃癌患者の末梢リンパ球数、外科、32：1041—1046,1970.
- 4) 塩坂雅司：胃癌組織培養による制癌剤感受性試験、Chemotherapy 21：553—569,1973.
- 5) 坂部孝ほか：胃癌患者の抗腫瘍性について。日大医誌、33：657—663,1974.