

胃癌の Adjuvant Chemotherapy

愛知県がんセンター外科
中 里 博 昭

SURGICAL ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR CURATIVELY RESECTED GASTRIC CANCER PATIENTS

Gastrointestinal Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan

Hiroaki NAKAZATO

本邦における癌の約50%を占める胃癌の治療成績は、早期発見につながる診断技術の進歩や癌思想の啓蒙による普及、さらに麻酔技術の進歩などにより近年向上しつつあるが、その完全治癒を期待するには未だ道遠しといえよう。現今でも、治療の第一歩は完全な切除を期待する手術療法であることはいままでもない。しかし、この手術療法にも残念ながら限界があり、肉眼レベルにおける癌細胞の除去しかできない。そこでこの手術療法の補助的手段として adjuvant chemotherapy が問題となるのである。すなわち、治癒切除後の再発防止の目的で制癌剤による化学療法を併用することにより、患者の延命効果を手術単独の場合よりも向上しうるかどうかという問題である。

これに関しては1957年頃より欧米はもとよりわが国においても種々の薬剤ならびに投与方法で検討されてきたが、症例集積ならびに効果判定の困難なことより、いまだ一定の結論が得られない状態である。幸いにも1965年、愛知県がんセンター総長今永博士が班長となり、厚生省がん研究助成金による“手術と化学療法との併用に関する研究班”が結成され、爾來9年間、この問題に関して共同研究が行われ^{1)~7)}、興味ある成績が得られたので、以下項を分けて論及する。

I. 研究対象ならびに方法

本研究は1965年1月より1974年3月までの9年間厚生省がん研究助成金により、表1に示された全国19施設の協同研究で、日本で開発された制癌剤イトマイシンC (MMC) を主として用いた4種の投与方法につき、surgical adjuvant chemotherapy の効果を評価したものである。

I-1. 投与方法 (表2)

第1に試みられた投与方法は、芝・田口^{8)~9)}らがマ

表1 協力施設

| | 厚I | 厚II | 厚III | 厚IV |
|--------------|----|-----|------|-----|
| 愛知県がんセンター | ● | ● | ● | ● |
| 日大駿河台病院 | ● | ● | ● | ● |
| 国立東京第一病院 | ● | ● | ● | ● |
| 癌研究会附属病院 | ● | ● | ● | ● |
| 阪大微研附属病院 | ● | ● | ● | ● |
| 大阪大学 陣内外科 | ● | ● | ● | ● |
| 兵庫県がんセンター | ● | ● | × | × |
| 佐々木研杏雲堂病院 | ● | ● | ● | ● |
| 虎の門病院 | ● | ● | ● | ● |
| 東京医科歯科大 浜口外科 | ● | ● | ● | × |
| 国立がんセンター | × | ● | ● | ● |
| 大阪成人病センター | ● | ● | ● | ● |
| 岡山大学 田中外科 | × | ● | ● | × |
| 名古屋大学 星川外科 | ● | ● | ● | ● |
| 東京大学 石川外科 | × | ● | ● | ● |
| 慶応大学 島田外科 | ● | ● | ● | × |
| 奈良県立医大 中島外科 | × | ● | ● | ● |
| 弘前大学 大内外科 | × | × | ● | × |
| 国立舞鶴病院 | × | × | × | ● |

イトマイシンC研究会で試み、効果的であろうと判断されたMMCの中等有効量(0.08mg/kg)を術日より週2回、合計10回、総量40mg/50kg投与する厚生省第I次方式である。第2に試みられたのは服部・伊藤^{10)~11)}の予備研究により効果が期待されたMMCの術後短期大量投与(術日0.4mg/kg、翌日0.2mg/kg)による厚生省第II次方式である。第3は胃癌の肝転移再発、局所リンパ節再発ならびに腹膜播種に対する効果を期待し、さらに、adjuvant chemotherapy の長期化を計った投与方法で、術中MMC20mgの肝・脾動脈内投与と6mgの腹腔内散布を行つたB群と、術後8週目より15週間隔で3年間、合計10タールの Endoxan(EX)の投与を加えたA群と、無処置対照群であるC群との3群構成で行つた厚生省第III次方式である。

表2 厚生省研究 手術と併用される制癌剤投与方法の一覧表(胃癌)1974. 3.

| 方 法 | 薬剤1回量 | 間 隔 経 路 | 総量/50kg | 胃癌の進行程度 | 選択方法 | 集積期間 | 集積症 例数 | 効果 |
|----------------------|-----------------------------|---|--|--|--|------------------|-----------|---------------------------|
| 厚 生 省 第1次方式 | MMC 0.08 mg/kg | 2回/週 肘静脈 | 40 mg | 治癒手術 (I, II, III, IV) N≤R H ₀ , P ₀ OW(-), AW(-) | 手術番号順 2群 | 1965.1 ~66.6 | 714 | Stage II, に 有効 |
| 厚 生 省 第2次方式 | MMC 0.6 mg/kg | 術直後 0.4 mg/kg 第1日 0.2 " " 肘 静 脈 | 30 mg | | 手術番号順 | 1966.7 ~68.10 | 669 | 3年以降 Stage III に有効? |
| 厚 生 省 第2次方式 亜型 | MMC 0.4 mg/kg | 術 中 腹腔動脈 | 20 mg | | 2群 | | 226 | |
| 厚 生 省 第3次方式 | MMC 26 mg* ⁻¹ | 術 中 肝動脈 13 mg 脾動脈 7 " " 腹腔内 6 " " | 26 mg | 治癒手術 (I, II, III, IV) n≤R H ₀ , P ₀ aw (-), ow (-) | 封筒法 A: MMC +CPA B: MMC C: 対照 | 1969.3 ~70.12 | 567 | 無効? |
| | | CPA 2 mg/kg | 15 週間隔* ⁻² で40 日間を1クールと して10クール経口 | | | | | |
| 厚 生 省 第4次方式 | MMC 0.08 mg/kg | 2回/週 肘静脈 | 40 mg | ただし m, n ₀ , 70才 以上, その他一般 状態不良の症例は 除外する | 封筒法 A: MMC B: MFC C: 対照 | 1971.1 ~73.12 | 686 | 未定 |
| | | MFC MMC 0.04 mg/kg 5FU 5 " " CA 0.4 " " | 2回/週 肘静脈 | | | | | |

*⁻¹ 体重と無関係 *⁻² 第2クールのみ術後8週目より開始

MMC: マイトマイシン C CPA: エンドキサン 5FU: 5-フルオロウラシル CA: キロサイド

第4は adjuvant chemotherapy に制癌剤の併用を導入し、太田ら¹³⁾の予備研究によつて効果的であつたMMC (0.04mg/kg), 5-Fluorouracyl (5-FU) (5mg/kg), および Cytosine arabinoside (CA) (0.4mg/kg) を術日より週2回, 合計10回投与するB群と, その化療対照である厚I方式のA群, および無処置対照群であるC群の3群構成で実施した厚生省第4次方式である。

I-2. 症例選択および集積症例数(表2)

厚Iおよび厚II研究における症例選択は胃癌の治癒切除例に対し, 手術番号順に奇数番号を投与群, 偶数番号を対照群とした。厚IIIおよび厚IV研究では封筒法により症例を選択し, すべて組織 stage を採用し, m, n₀ の早期癌, 70歳以上の高齢者, および術前一般状態不良と予想された症例を除外した。なお, 一般条件として, 1) これまでに胃癌に対する治療が施行されていないこと, 2) 胃癌の組織診断が確認されていること, 3) 術前条件(WBC, PLT, T.P., A/G, BSP, 尿蛋白など)が満足

されていること, などが考慮された。

集積期間ならびに集積総症例数は表2に総括されているので参照されたい。これら総症例 2,636例のうち, 規約に基づいた条件に合致しない症例が各研究とも約20%程度除外され, 解析対象症例数は, 厚I投与群 242例, 対照群 283例, 厚II投与群265例, 対照群 255例, 厚III A群 148例, B群 141例, C群 163例, 厚IV A群 205例, B群209例, C群216例, で, それらの合計は2,127例である。

I-3. 効果判定方法

surgical adjuvant chemotherapy の効果判定は組織学的レベルでの残存癌細胞に対する効果判定のため, きわめて困難であることは衆知の事実であり, 現在のところ患者の再発ないしは延命状況による方法が最良とされている¹³⁾。

しかし, これとても比較的長期の経過をたどるため, 単なる再発時期の確認, あるいは死亡時期などによるの

みでは正確な判定がなしえなく、術後経過途中の患者の食事摂取状況、あるいは再発前後の治療状況など種々の経過要因を考慮する必要がある¹⁴⁾¹⁵⁾。残念ながら本研究においてはとくに厚Iおよび厚IIにおいて術後長期にわたる詳細な経過要因の記録がなされていないため、従前通り国際的に用いられている相対生存率を算出して、投与群と対照群との生存曲線を比較し、その差の有意性を検討して効果を判定する方法を採用した。

つぎに、効果判定において考慮したことは、治療効果を比較する群間の生存に関係すると考えられる背景因子の等分性について検定したことである。すなわち、各研究における生存曲線の比較に際して、主として手術時における背景因子の比較群間における等分性の検定を行い、いずれも群間差のないことが確認された⁹⁾。また、図1に示すごとく、正準判別分析法¹⁶⁾を用いて、厚Iから厚IVまでの合計10群につき、主に手術時に確認しえた12項目の要因を選び、群間の要因特性上の相違について検討した。その結果、厚Iの投与群と対照群、厚IIの投与群と対照群、厚IIIのA、B、C群、厚IVのA、B、C群の間ではおのおのの群間差異は認められなかつた ($P > 0.05$) が、異なる方式間ではいずれの方式間でも差異が

認められ、各方式内での治療効果の判定はよいが、各方式間の生存率による比較は困難であることが判明した。

II. 研究成績ならびに考察

II-1. 厚生省第I次研究

本研究のMMC中等有効量の間歇的静脈内投与法による効果をStage別に相対生存率から観察すると図2の如くなる。すなわち、術後8年までの生存率を組織Stage別に投与群および対照群について比較すると、Stage Iでは両群の差は全く認められない。それに比して、Stage

図2 厚I 組織的 Stage 別生存曲線
48. 12. 31現在

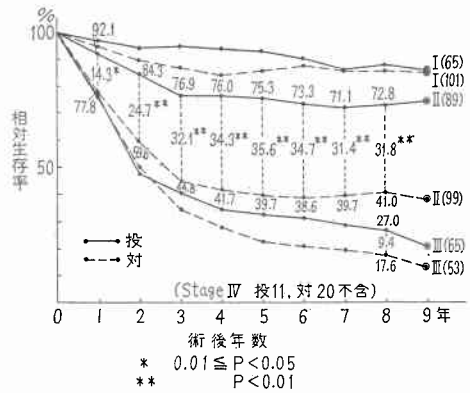
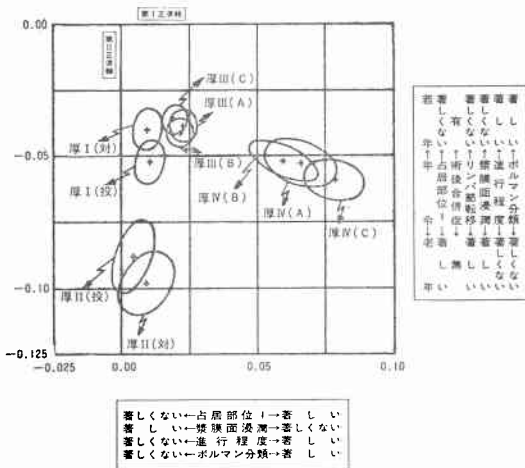


図1 正準判別分析
(正準変量得点の平均値と95%信頼領域)



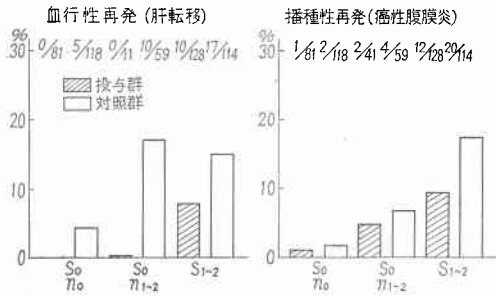
主に手術時に確認し得た12項目の要因特性上、厚I方式の投与群と対照群、厚II方式の投与群と対照群、厚III方式のA、B、C群、厚IV方式のA、B、C群の間ではそれぞれ差異は認められなかつた ($P < 0.05$) が、異なる方式間ではいずれの組合せにおいても差異が認められた。

IIでは術後2年目よりすべての生存率の差が $0.01 \leq P < 0.05$ で約25~32%認められ効果的であることが判明した。Stage IIIでは両群の差は9~10%であるが、この差は有意差とはいえない。この成績はI-3項で述べた背景因子の等分性の検定がなされ、また、施設別にみても大体同成績がえられた⁹⁾ので、かなり信頼しうるものと思われる。

以上のごとく厚I方式はStage IIにおいて効果的であることが判明したので、その理由について再発形式別にさらに検討を加えた。己に、当院の紀藤らはpm症例を再発形式別に調査し¹⁷⁾、漿膜面浸潤のないpm群では再発死亡例中肝転移による死亡例が比較的多く、それに対してMMCの厚I方式による投与を行つた症例には肝転移が1例も認められなかつたことを報告している。そこで、前記の厚I方式の施行された全死亡症例について、 s_0 と s_{1-2} との2群に大別し、 s_0 群ではさらにこれを n_0 と n_{1-2} との2群に分け、再発形式別に検討した。

まず、 s_0 群についてみると、本群では再発形式を比較的判別しうる症例が多く、また、再発死は肝転移によ

図3 厚I 再発形式別効果



る場合が最も多く、腹膜転移などの再発は少ないことが判明した。そして、厚I方式によるMMC投与群においては図3の左図に示すごとく、リンパ節転移の有無にかかわらず、肝転移を主とした血行転移が皆無であるのに、癌性腹膜炎に対しては右図のごとくほとんど効果が認められていない。

つぎに、s₁₋₂群についてみると、図3に示すごとく、血行転移・腹膜転移の何れにも或程度の効果が認められるようである。これに関しては、s₁₋₂群では血行転移例でも腹膜転移の合併することが多く、s₀群のように再発形式をはつきりと判別することが困難なためと考えられた。

以上の成績から、厚I方式は肝転移を主とした血行転移に効果的で、しかも、それは進行度の低いs₀症例群において顕著であること、また、腹膜転移に対しては、s₀症例群では出現頻度が血行転移と比較して少ないため、有意差がえられなかつたが、s₁₋₂症例群においては或程度の効果が認められるように思われた。

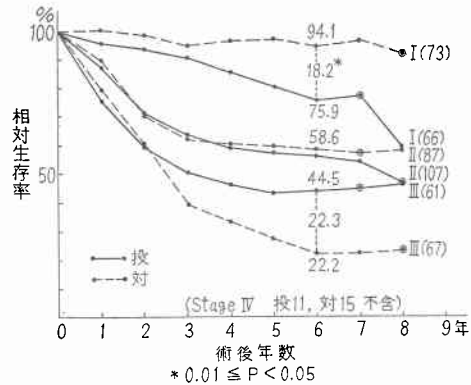
II-2. 厚生省第II次研究

本研究はMMCの術後短期大量投与によるadjuvant効果をみたもので、図4な組織Stage別の生存曲線を示した。その成績を6年相対生存率で比較すると、Stage Iでは投与群75.9%、対照群44.1%で、対照群の方が生存率は良好で、その差18.2%は有意であつた。Stage IIにおいては両群間に差は全く認めえなかつた。Stage IIIでは投与群44.5%、対照群22.2%で、投与群の方が良好で、その差は22.3%であるがP>0.05で有意とはいへなかつた。

以上のごとく生存率からみた厚II方式のStage別効果はいずれのStageにおいてもあまり期待しえないようであるが、手術日およびその翌日の2日間の薬剤投与効果が術後3年以降の生存曲線に差として現われるのは何故

図4 厚II 組織的 Stage 別生存曲線

48, 12, 31現在



であろうか？ また、Stage IとⅢとの生存曲線が、投与群と対照群で逆転しているのは何故であろうか？これらの疑問についてはI—3項で述べたような主として手術時に観察された背景因子の単純な等分性の検定のみでは説明しがたく、今回の解析では検討しえなかつた、術後長期にわたる経過要因の影響を考慮する必要があるものと考えられた。

II-3. 厚生省第III次研究

厚III方式は胃癌の肝転移ならびに局所リンパ節再発、さらに腹膜播種に対する防止効果をねらつて、術中大量のMMCを集散的に投与したB群、さらにこのMMC投与に加えて術後8週目より15週間隔で10クルールのEndoxanを3年間間歇的に投与するいわゆるadjuvant chemotherapyの長期化をねらつたA群、そして手術単独の対照群であるC群との3群構成で実施された。図5に術後6年までの生存曲線を組織Stage別に示した。

各群の症例の半数以上が未だ5年以上経過していないので、4年目の相対生存率で比較検討した。その結果、いずれのStageにおいてもA・B群とC群との差は認め

図5 厚III 組織的 Stage 別生存曲線

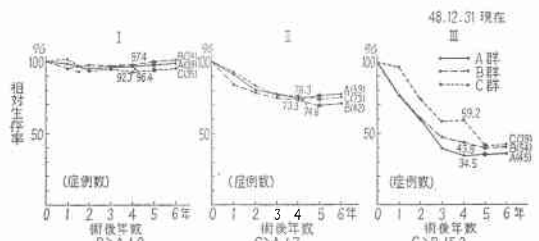
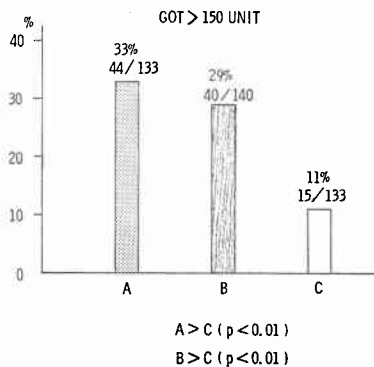


表3 2年以内死亡例における肝障害(厚Ⅲ)

| | 群 | 肝障害 (GOT) | | | |
|-----|---------------|-----------|-------|-------|----|
| | | 150 ≤ | 100 ≤ | 100 > | 不明 |
| 癌死 | A+B (285例) | 11 | 3 | 15 | 2 |
| | C (162例) | 1 | 0 | 5 | 3 |
| 非癌死 | A+B (285例) | 6 | 2 | 9 | 1 |
| | C (162例) | 1 | 0 | 2 | 2 |

図6 Distribution of Liver Impairment



られず、Stage IIIにおいてはC群に比してA・B群の方が低い生存率であった。しかも、C群とA・B群との差は1年目において著明で、2年以降はその差が変化していない。すなわち、1年以内の死亡例がC群に比してA・B群に多かつた訳である。そこで、その理由について些か検討を加えた。

表3は厚Ⅲ研究の2年以内死亡例についてGOT異常値発現頻度を癌死および非癌死別にA+B群とC群とで比較したものである。この表でGOT値100以上あるいは150以上の発現状況を見ると、癌死および非癌死のいずれにおいてもC群に対してA・B群の方が高いことが判明した。また、生存例も含めて厚Ⅲ全症例についてA・B・C各群におけるGOT値150以上となつた症例の頻度をみても、図6に示すごとく、A・B群がC群と比較して異常値発現頻度が有意に高率であつた。このような事実は手術侵襲に加うるに薬剤の副作用と考えられる肝障害が厚Ⅲ研究の効果発現に及ぼすすべての影響であるとは断言できないが、手術と併用される化学療法の効果期待せんがためには、薬剤の投与量・投与時期など充分考慮して、かかる肝障害の発現を防止することが肝要であると考えられた。因みに、II-1項で述べた効果的であつた厚I方式におけるGOT異常値発現頻度を表

表4 GOT異常頻度(厚IV)

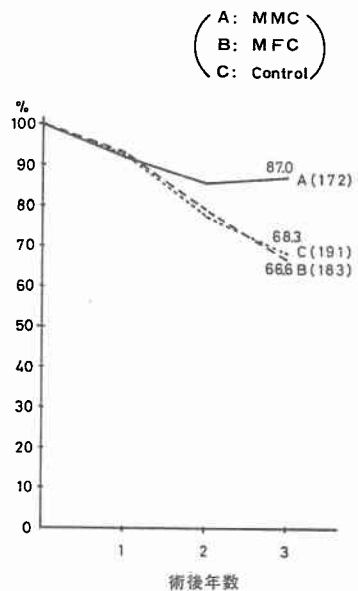
| GOT群 投与群 | 150 ≤ | | 100 ≤ | |
|-------------|--------|------------|--------|------------|
| | 割合 (%) | 例数 (分子/分母) | 割合 (%) | 例数 (分子/分母) |
| A | 17.6% | 12/68 | 23.5% | 16/68 |
| B | 18.0% | 11/61 | 24.5% | 15/61 |
| C | 6.9% | 5/72 | 9.7% | 7/72 |
| 計 | 13.9% | 28/201 | 18.9% | 38/201 |

4に示した。この表のA群がいわゆる厚I方式に相当するMMCの間歇投与法である。そこでGOT ≥ 150の発現頻度をみると17.6%であり、この値を図6のA・B群と比較すれば厚Iの間歇投与法はMMCの投与総量が多にかかわらず、肝障害の頻度ははるかに低率であつた。以上のごとく手術と制癌剤とを併用する場合は、とくに腹部手術後1週間は肝循環障害の存在することなど考慮すると、薬剤投与の時期的関係が重要であろうと思われる。

II-4 厚生省第IV次研究

本研究は静脈内間歇投与法によりMMC単独投与のA群と、薬剤併用を導入したMFC投与のB群と、手術単独の対照群であるC群との3群構成により、A・B群の効果について検討された。残念ながら症例集積終了年月日が昭和48年12月のため、目下のところ経過年数も浅く、詳細な検討ができないが、全症例の各群における相

図7 厚IV 全症例 相対生存率



対生存率を術後3年まで観察するとの図7ごとくなる。すなわち、2年以降A群に比してB・C群の生存率が低下している。

本研究の効果判定は現在のところ未定であり、これまでの研究で行ったような多方面からの詳細な解析を今後継続する予定である。

III. これまでの総括

過去9年間に試みられたMMCを主体とした厚I研究から厚IV研究までの研究成果について要約すると、MMCを胃癌の治癒切除後の再発防止の目的で使用する場合は、これまでのところ、術後静脈内にその中等有効量を間歇的に投与する厚I方式が最も効果的であり、しかも、それは比較的進行度の低い、症例群の肝転移を主とした血行転移に効果的であることが判明した。それに対して、術中あるいは術前後の短期間内に大量のMMCを投与する方式では、手術侵襲が加わつて、厚Ⅲ方式にみられたような肝障害発現のために、期待しうる効果が得られないようである。しかし、私どもは厚I方式が最良の投与方法であるとはもちろん考えていない。例えば、手術侵襲を考慮して薬剤の投与時期を遅らせる方法¹⁹⁾、宿主の非特異的免疫能の向上を加味する方法¹⁹⁾など将来の効果を期待して計画されている研究もある。また、これまでに集積されたデータをより詳細に吟味することにより、I—3項に述べたごとく、より有力な投与方法を見出す手がかりを掴みうるかも知れない。私どもはこれまでの成績を基礎にして、さらに検討をつづけてゆきたいと考えている。

謝辞

拙筆するにあたり、本研究の遂行に始終多大なるご指導ならびにご協力をいただいた今永班長および各施設の諸先生、さらに、電算処理にご協力いただいたシオノギ解析センターの諸氏および協和醗酵の黒政氏に謝意を表するとともに、第7回日本消化器外科学会総会シンポジウムにおいて発表の機会を与えられた石山会長ならびに白羽座長に深謝する。なお、本研究の一部は厚生省が研究助成金によつた。

文 献

- 1) 今永 一：手術と制癌剤との併用療法，癌の臨床・別冊（癌・化学療法）：217—223, 1966.
- 2) 中里博昭：手術と制癌剤併用療法の臨床的検討，手術，21(9)：933—944, 1967.
- 3) 中里博昭：癌の手術療法と化学療法との併用，臨床外科，23(11)：1561—1570, 1968.
- 4) 今永 一，中里博昭：胃癌の治療，日本臨床，28(6)：1756—1770, 1970.
- 5) 今永 一：手術と抗癌剤との併用，単行本：1—32, 1971.
- 6) 中里博昭：手術と抗癌剤との併用療法，総合臨床，20(7)：1440—1450, 1971.
- 7) 中里博昭：胃癌と制癌剤，外科，34(11)：1156—1164, 1972.
- 8) 芝 茂，田口鉄男：マイトマイシンの基礎と臨床，単行本：140—143, 1967.
- 9) 芝 茂：手術と制癌剤の併用，癌の臨床，14(3)：1968.
- 10) 伊藤一二：制癌剤の動脈内注入法—転移性ならびに原発性肝癌に対する肝動脈内挿管投与方法—，最新医学，19：2333—2344, 1964.
- 11) 服部孝雄ほか：骨髄移植を併用したマイトマイシン大量療法の臨床経験について，癌の臨床，7：232—240, 1961.
- 12) 太田和雄ほか：悪性腫瘍の化学療法における多剤併用療法（MFC療法）に関する研究（第3報），第8回日本癌治療学会総会，大阪，公募演題化学療法，5，1970.
- 13) 栗原登ほか：癌の治療率の計算方法について—相対生存率（Relative survival rate）の意義と算出法—，癌の臨床，11：628—632, 1965.
- 14) 中里博昭ほか：胃癌治癒手術症例の予後要因の探索（第一報），最新医学，28(5)：982—990, 1973.
- 15) 中里博昭ほか：胃癌治癒手術症例の予後要因の探索（第二報），最新医学，29(12)：2464—2470, 1974.
- 16) 浅野長一郎：因子分析法通論，単行本，1970.
- 17) 紀藤毅ほか：固有筋層（pm）にとどまる胃癌の予後，手術，26(3)：281—286, 1972.
- 18) 中島聡総，太田昌吾：手術に併用した多剤併用療法（MFC）—手術麻酔侵襲と副作用について—，癌の臨床，19(10)：991—996, 1973.
- 19) 近藤達平：厚生省術後再発防止の為の癌免疫化学療法共同研究班会議，東京，1974.