日消外会誌 14（7），1023～1028，1981年

# 切除不能進行胃癌に対する動注化学療法

大阪大学微生物病研究所附属病院外科
藤田 昌英　中野 陽典　薄金 眞雄
大嶋 一徳　早田 敏　太田 潤
上田 進久　田口 鉄男

# EFFECT OF COMBINED CHEMOTHERAPY INCLUDING INTRA-AORTIC INFUSION ON UNRESECTABLE ADVANCED GASTRIC CANCER

**Masahide FUJITA, Yosuke NAKANO, Masao USUGANE, Kazunori OSHIMA, Satoshi HAYATA, Jun OTA, Nobuhisa UEDA and Tetsuo TAGUCHI**
Department of Oncologic Surgery, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Osaka

切除不能進行胃癌に対して，Mitomycin C, ACNU などのショット動注と 5-FU の連日持続動注により寛解導入をはかり，引きつづき FT-207 などによる長期維持療法を行った症例の延命効果を中心に検討した．5-FU を総量 5g 以上，動注できた強力，動注群 30 例は，非動注群 44 例に較べ Karnofsky, 0-C 以上の腫瘍効果が多数みられ，50％生存日数は 252日と 2 倍以上の著明な延命が得られた．また，平均生存281日，1年生存率27％は非動注群の 133 日，1生例なしと較べ明らかな有意差がみられた．これは全国集計と比較しても有意に優っていた．予後に影響すると思われる背景因子は両群間でほぼ似かよっていた．1年以上生存の 8 例中 4 例は 1 年以上苦痛なく在宅しえた．

**索引用語：**切除不能胃癌，胃癌動注化学療法

## はじめに

胃癌の予後は，最近の診断学の著しい進歩普及の結果，たしかに向上をみている．しかし，今もなお手術の対象となる胃癌の過半数は進行癌であり，切除不能進行癌も決して少なくない．全国の主要施設による全国集計[1]を見ても，最近10数年間の胃癌症例に占める切除不能例の割合は17.4％にものぼっている．

切除不能進行胃癌は，数年前までは，一般に予後の絶対不良な癌末期状態として，積極的な化学療法の対象とは考えられていなかった．しかし，近年，いくつかの優れた制癌剤が出現するに及んで，この種の末期固型癌に対しても積極的な治療を試みる施設が増え，その効果が検討されつつある[2)~4)]．

教室では，以前から進行，再発癌の治療にも鋭意取り組んで来ている[2)5)]．それは，いわゆる外科的癌化学療法と呼べるものであり，5-FU の動脈内持続注入療法を軸とし，cytocidal な薬剤の one shot 動注を間歇的に併用し，癌に対する寛解導入をはかる．引きつづき経口あるいは経直腸的に 5-FU 系の制癌剤を長期に投与しつつ，生体の抵抗性強化をねらって，免疫賦活剤をも併用するものである．このような治療法により，大腸癌や胃癌の再発例ではかなりの有効例が得られ，長期生存する例も見られている[6)7)]．

本論文では，切除不能進行胃癌について，動注化学療法を軸とする教室の最近の治療成績について，ことに長期生存例の面から，その効果を検討した．

## 対象と方法

昭和43年1月から昭和53年7月までの10年7カ月間に阪大微研病院外科で手術した胃癌446例中，開腹するも進行胃癌のため切除不能に終った89例を今回の検索対象症例とした．これは取扱った全胃癌の20％にあたる．この89例に対する術中術後の治療内容は多岐にわたっているが，制癌化学療法の種類および程度により，次の3群に大別した（**表1**）．

表1　切除不能進行胃癌例の化学療法の内容による分類

| 治療群 | 症例数 | 主な治療内容 |
|---|---|---|
| A）強力動注群 | 30 | 5-FU総量5g以上の持続動注＋MMC，ACNU，CQ，ADR等のショット動注 |
| B）その他の動注群 | 15 | MMC，ADR，ACNU等のショット動注のみ又は，5-FU総量5g以下の持続動注＋ショット動注 |
| C）非動注群 | 44 | MMC，5-FU，ADR，ACM等の静注，又はMMC-5-FU-CA静注併用療用，又は5-FUDS経口，FT-207経口，又は坐剤 |

A群30例は強力動注群で，昭和47年以降の比較的最近に行われた例が多い．その内容は，術当日，大腿動脈の分枝から逆行性に胸部大動脈内に挿管留置したカテーテルを通して，術後 Mitomycin C (MMC) 1回 10～20mg，ACNU 40～100mg，Adriamycin (ADR) 40mg，Carboquone (CQ) 5mg などの間歇動注を行うとともに，5-FU を連日1～2時間かけ 250mg づつ持続動注し，総計 5g 以上投与したものである．その方法の詳細は他に報告しており省略する[8]．

B群15例は，その他の動注群で，症例は全期間にまたがっている．その約半数は，A群同様に動脈内に留置したチューブより MMC，ADR，ACNU などを間歇動注し，同時に 5-FU の持続動注を行ったが，その総量が5g に満たないものであり，残りは，MMC ADR などの shot 動注の後，5-FU，MFC などの静注，FF207投与などが行われた例である．C群44例は非動注群で，昭和49年以前の症例が多い．中には閉腹時，MMC などを腹腔内に投与したのみの例も少数あるが，多くの症例は，MFC 療法[9]，MMC，5-FU，ADR，Aclacinomycin (ACM) などの静注や，引きつづき，5-FU ドライシロップ，FT-207 の経口または坐剤などを長期間投与した例である．もちろん，A群にも動注による寛解導入の後に，5-FU ドライシロップや FT-207 の長期投与が行われている．また，最近の症例では，A，B，C いずれの群にも immunopotentiator として，レンチナン，PSK，レバミゾールなどを併用している例が多い．個々の症例についての制癌化学療法の効果判定は，Karnofsky の判定規準，および日本癌治学会分類に基づいて行った．一方，症例毎の生存日数は，開腹術日を0日として算出し，それぞれの群について，平均生存日数および50%生存日数を比較した．

## 成　績

切除不能進行胃癌89例を治療区分別にみると，強力動注群（A），その他の動注群（B），非動注群（C）は，それぞれ30，15，44例である．各群の男女比，年齢，ボルマン癌型，開腹時の附加処置の分布をまとめて**表2**に示した．男女比は，B群で男が13人と多いが，A，C群は，いずれもほぼ3：2である．年齢は24歳から76歳にまたがっている．平均年齢ではC群が60.6歳と最も高く，A群は49.3歳と低いが，これは主に，A群に若年女性のボルマンⅣ型胃癌が多く含まれるためである．ボルマン癌型について見と，C群でⅣ型以外が80%以上を占めるのに対し，A，B群ではボルマンⅣ型の比率が40，47%と高い．開腹時に胃腸吻合術や胃瘻，腸瘻などの造瘻術が行われたのは，それぞれ6，4，15例で，C群がやや多い．

**開腹時所見**：予後に大きく関係すると思われるP因子は，図1左半分に示すようである．B群で腹膜播種の軽度な例が多いが，A，C群を比較すると，$P_1$ 以上の症例の頻度はほぼ同じである．また，S因子については，**図1**右半に示すように，A群において他臓器浸潤を有する $S_3$ の比率が最も高い．

表2　治療群別にみた症例の内訳

| 治療群 | 症例数 | 男：女 | 年齢（平均±SD） | ボルマン癌型 | | 吻合又は造瘻 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Ⅳ | Ⅲ他 | |
| A | 30 | 18：12 | 49.3±11.7 | 12 (40%) | 18 | 6 (20%) |
| B | 15 | 13：2 | 53.9±14.4 | 7 (47%) | 8 | 4 (27%) |
| C | 44 | 25：19 | 60.6±10.7 | 8 (18%) | 36 | 15 (34%) |

図1　切除不能進行胃癌のP因子とS因子

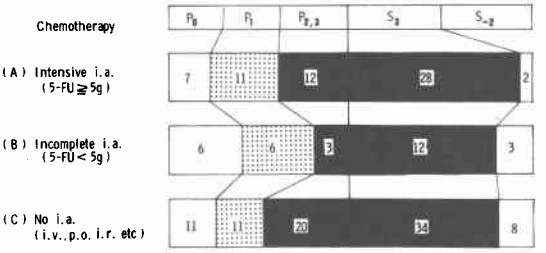



図2　切除不能進行胃癌例の PSNH 因子

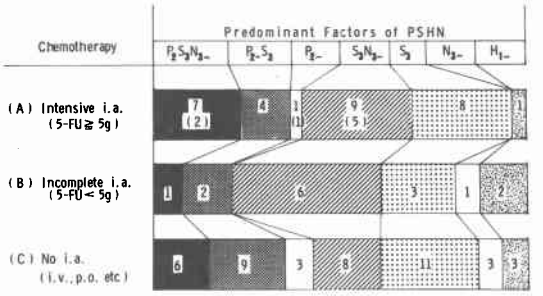
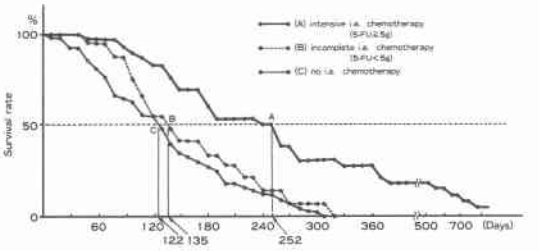



図3　切除不能進行胃癌例の治療群別生存曲線




一方，各症例の切除不能理由を PSHN のいずれか，またはその組み合せで示したのが，**図2**である．H，NまたはP因子が単独で切除不能理由となる例は，いずれの群でも少なく，P，S，Nのうち2つ以上，またはすべてが組合された例が多い．開腹時に腫瘍が最も進展した状態にあったと考えられる $P_{2\sim}S_3$ $N_{3\sim}$ の症例はA群に最も多く見られる．

**生存期間**：これら3群について，術後生存日数の面から化学療法の効果を比較検討した．**図3**はA，B，C各群の実測生存曲線を示している．B，C両群の間には大きな差は見られず，両群とも全例が1年以内に死亡している．一方，強力な動注療法が行われたA群の生存曲線は，B，C両群に較べ大幅に右方に延び，明らかな延命効果が見られる．A，B，C各群の平均生存日数は，それぞれ280日以上，155日，133日であり，強力動注群Aと非動注群Cとの間には t 検定で危険率，0.01%以下で有意差が見られた．また，50%生存日数はA群252日，B群135日，C群122日であり，いずれの生存日数でみてもA群が長く，C群の2倍以上の延命が認められた．

1年以上生存例はA群に8例（27%）見られ，B，C群にはなかった．このA群とC群との間には $\chi^2$ 検定で1%以下の危険率で有意の差がみられた．なおA群には2年を超えてなお生存中の1例が含まれている．

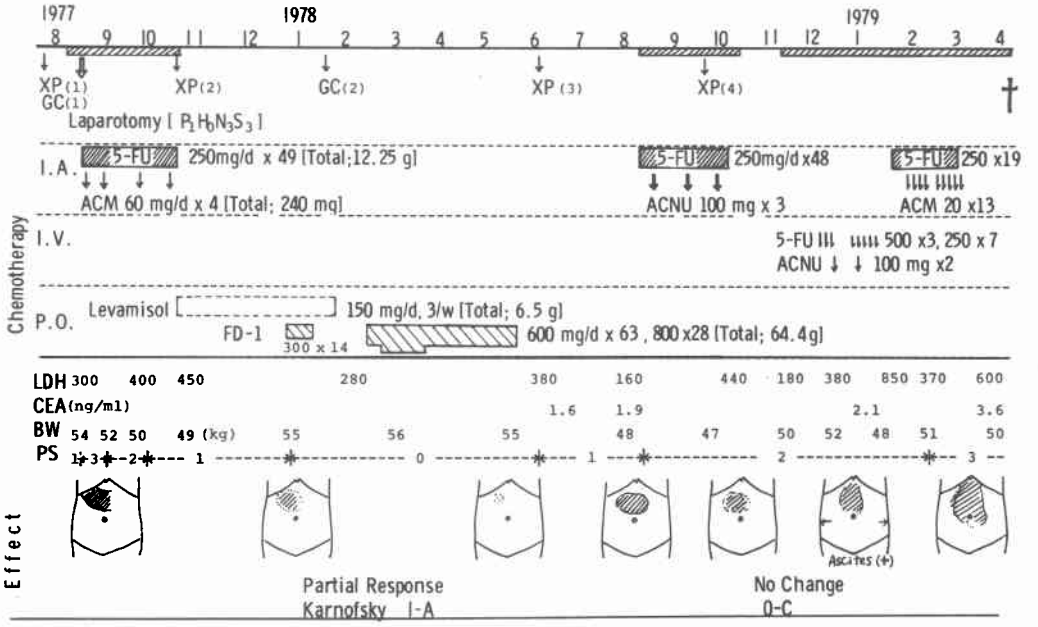
**抗腫瘍効果**：強力な動注が行われたA群30例中，Karnofsky の判定規準でI-A以上の改善が見られたのは11例で，他に0—Cの効果が3例に見られた．B群の15例中にはI—A以上の症例はなく，3例に0—Cが見られたに過ぎない．C群には0—Cの症例すら見当らない．一方，癌治療学会分類でみると，A群では軽快と判定されたのは14例である．B群では軽快とされたのが4例あるが，C群では1例も見られない．

**長期生存例**：1年以上生存した8例をまとめて**表3**に示した．ボルマン癌型ではIV型が5例で，それらは全てCMA 3領域にまたがる病変であったが，P因子は2以上が3例，1が3例であり，S因子は1例を除きすべて3であった．病理組織学的には，6例が低分化腺癌，2例が印環細胞癌であった．化学療法について見ると，初めの寛解導入のために間歇的に投与した制癌剤は，MMC が5例と多く，ACNU は3例，ADR は2例であった．5-FU の持続動注は5例で総量 15g 以上に達している．その後，全例において症状改善，退院しているが，引きつづき維持療法として，5-FU ドライシロップや FT 坐剤が長期間投与されている．また，5例には免疫賦活剤も併用されている．退院後，患者が社会復帰ないし，ほぼ苦痛から解放されて生活できた期間を在宅期間として示しているが，4例では1年以上であり，他に10カ月，5カ月の各1例がある．症例1は退院後イレウスのため再開腹したが，ボルマンIV型の胃壁は軟化し，一見，切除可能の状態を呈していた．この時採取した組織片は病理学的にも腫瘍はほとんど消失し，有効例と判定された．症例7の経過は**図4**に示す通りである．開腹時 $P_1H_0N_3S_3$ で腹壁からも触知した腫瘤が，ACM および 5-FU の動注後には腫瘤が触知しないまでになり，X線的にも改善をみた．約10カ月間，社会復帰しえたが，症状悪化をみ，再び入院の上，動注療法を行ったが明らかな効果は認めず，治療開始599日後に死亡した．症例8は34歳，独身女性で，胃全体を占めるボルマンIV

表3　術後1年以上の生存をみた切除不能進行胃癌症例

| 症例 | 年令 | 性 | 生存期間(日) | ボルマン癌型 | 癌占居部位 | PSHN | 組織型 | 化学療法 動注 | 化学療法 経口，坐剤 | 免疫療法 | 効果 Karnofsky | 効果 癌治分類 | 在宅期間 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. R.K. | 45 | M | 366 | Ⅳ | AMC | 1303 | Sig. | ADR 40×3, 5FU 17<br>CQ 5×3 | FUDS 5.6<br>FT 28 | PSK | I-A | PR | 8W |
| 2. T.M. | 46 | M | 378 | Ⅳ | CME | 2303 | Sig. | MMC 52, 5FU 19<br>CQ 3<br>ADR 20 | FUDS 5.6 | PSK | I-A | PR | 3W |
| 3. M.T. | 38 | F | 368 | Ⅳ | CME | 3302 | Por. | MMC 20, 5FU 22 | FUDS 8.4<br>FT 56 | | I-A | PR | 5M |
| 4. K.F. | 67 | M | 541 | Ⅲ | CM | 0302 | Por. | MMC 36, 5FU 5.5 | FT 45 | | 0-0 | ST | 12M |
| 5. J.I. | 68 | M | 726 | Ⅲ | AM | 0313 | Por. | MMC 10, 5FU 20.5<br>ACNU 40×2<br>100×2 | FUDS 112<br>FT 70 | PSK<br>Lentinan | 0-0 | PR | 18M |
| 6. Y.T. | 36 | F | 646 | Ⅳ | AMC | 1303 | Por. | ACNU 40×2, 5FU 5 | FUDS 5.6<br>FT 52.5 | LMS | 0-0 | ST | 13M |
| 7. M.Y. | 53 | M | 599 | Ⅲ | AM | 1303 | Por. | ACM 60×4, 5FU 24<br>ACNU 100×3 | FDI | LMS | I-A | PR | 10M |
| 8. Y.M. | 34 | F | >730 | Ⅳ | MCA | 2202 | Por. | MMC 10×2, 5FU 8 | UFT 94 | | 0-C | PR | 24M |

図4　症例7（53才，男）における治療経過




型癌の他に，巨大な Krukenberg 腫瘍があり，後者のみ摘除を行い，同時に動注療法を開始したが，術後2年以上を経過し，なお通常の勤務をしている．

## 考　察

教室では，従来から再発癌や切除不能な進行消化器癌の化学療法を行うに当って，その病巣がある程度局在性を示す場合，制癌剤を可及的選択的に投与するのが，腫瘍に対してより有効かつ副作用を少しでも軽減できるとの考えに基づき，動脈内制癌剤注入療法を積極的に推進して来た[2)5)]．切除不能進行胃癌も，その切除不能理由の多くは他臓器への直接浸潤や腹膜播種，時に肝転移によるものであり，病巣の量や広がりに多少はあっても，

横隔膜下の腹腔内にとどまっている．そこで，われわれはこのような胃癌に，より選択的に制癌剤を投与する方法として，腹腔動脈分岐より中枢側の大動脈内にチューブ先端を留置する亜選択動注法を実施して来た[8]．中でも予後の最も不良なボルマンⅣ型胃癌に対する動注療法の効果については，すでに報告した[10]．

今回は昭和43年から10年余の間に取扱った全切除不能進行胃癌89例を，行われた化学療法の内容により3つの群に分けて検討した．Mitomycin C 1回 10mg，ACNU 40mg などのショット動注と，連日 250mg の 5-FU を総量 5g 以上持続動注できたA群，すなわち強力動注群は，30例であったが，そのうちの8例（27%）が治療開始後1年以上生存した．5-FU を 5g 以下しか投与しなかった例や，ショット動注のみの不完全動注群（B群）15例，および非動注群（C群）44例には1年以上生存例は1例もなかった．このA群とC群の成績の間には推計学的に1%以下の危険率で有意差が認められた．

第34回の胃癌研究会でまとめられた全国集計[1]では，吻合術や造瘻術を含む胃癌単開腹例は9830例で，手術総数の17.4%に当る．そのうち，術後1年以上生存したのは413例（4.2%）に過ぎない．これは胃癌研究会参加の主要な59施設における成績であり，日本全体での成績は，さらに悪いことが想像される．教室の強力動注化療群の術後 1年生存率27%は，全国平均に較べ 1%以下の危険率で有意差があり，この化学療法の優秀性を物語っていると考える．教室の全89例についてみても9%と全国平均の約2倍である（$p<0.05$）．

術後生存日数についてみると，B，C両群の50%生存日数135日，122日に対し，A群のそれは252日と著明な延長が得られている．ちなみに，全国集計における化学療法施行群の50%生存期間は120日である[1]．平均生存日数をみると，A群281日以上，B群155日，C群133日であり，A，C両群の間には $p<0.0001$ で明らかな有意差が見られた．

胃癌化学療法の効果判定の基礎知見として，古江ら[11]は，腹水，肝転移あるいは両者とも認められる例は予後が悪いと述べている．また，胃癌非切除例の臨床病理学的検討を行った安名ら[12]の成績でも，他臓器浸潤のみの症例（$S_3P_0H_0$）に較べ，高度の腹膜播種や肝転移を伴う症例の予後は悪く，その平均生存期間は，前者が271日，後者は $S_3P_{1\sim2}H_0$ 群は170日，$S_3P_3H_0$ は103日，$S_3P_0H_{1\sim3}$ は91日と述べている．

われわれの今回比較した3群は，教室の過去10年余の症例を治療法別に区別したものであり，予め無作為化が行われたものではない．しかし全例に開腹術が行われており，予後に影響を及ぼすと思われる背景因子はかなり判っている．今，症例の多いA，C両群間で対比すると，男女比はほぼ同じであるが，年令はA群が約10歳若い．これは主に若年のボルマンⅣ型癌がA群に多かった事に由来している．附加処置としての吻合または造瘻術はC群がやや多い．開腹時所見について見ると，**図1**のように，予後に大きく影響すると思われるP因子では，$P_1$ 以上の症例は両群同率である．S因子についてみると，$S_3$ 症例はA群の方がC群を上回っている．また，PSHN 各因子のうち，優勢なものの組み合せで見たのが**図2**であるが，癌の広がりが最も高度で予後が極めて不良と思われる $P_{2\sim}S_3N_{3\sim}$ 症例の頻度はA群がC群に較べ高く，$P_{2\sim}S_3$ 症例を併せてみても，ほぼ同率である．このように，A群とC群は，手術時の全身状態も含め，背景因子がほぼ似通った症例構成から成り立っており，化学療法の効果の比較に充分耐える症例群であると考える．

切除不能胃癌に対し，同様に 5-FU と MMC の大動脈内亜選択的投与を行った三浦ら[3][13]は，動注のみで臨床症状の改善を見る例は多いが，長期の延命効果を得る例は多くないと述べている．対照群の平均生存期間は3.9カ月，動注例のそれは4.4カ月である．そして，延命効果を得るには動注と照射療法の併用がよく，平均生存は10.8カ月であったという．しかしその長期生存例の多くは噴門部の癌であり，比較的限局性で，S因子の優位な例であったと思われる．われわれの1年以上の長期生存8例についてみると，2領域にとどまり $P_0$ の症例は2例に過ぎず，$P_1$ 以上が6例，AMC 3領域にまたがるのが5例であった．吉川ら[4]は胃癌に対する大動脈挿管持続注入法では，単純な腹膜播種型のものに最も有効であったと述べているが，Survival による比較は慎重にすべきであるともいっている．

腫瘍効果については，この種の癌では自覚的効果が明らかでも，計測可能な腫瘤がなく評価の難かしい場合が少なくない．われわれの成績を Karnofsky の規準でみると，0—C以上の症例はC群には無く，B群で3例に過ぎないのに対し，A群には14例と多く，強力に行った動注の効果を窺わせる．しかし，今回，1年以上生存例をみると，8例中5例が0—C以上であった．このことは動注により直接腫瘍効果を得ることのみが長期生存を得るに充分な条件ではなく，この寛解導入療法に引きつづ

き行った 5-FU などの経口投与や，immuno-potentiator を加えた長期にわたる寛解維持療法の重要性を物語っているとも考えられる．この維持療法は，多くの例で，動注により種々の愁訴から解放されて退院後，1，2週に1度通院しつつ行ったものであり，この間，充分に社会復帰しえた例も多い．ことに，1年以上生存の8例は全例が退院しただけでなく，1例は2年以上，半数の4例が1年以上の長期間，ほぼ苦痛から解放されて在宅し得た．かつて静注化学療法が主であった時代には，1時退院しうる例すら少なかった事を考えると隔世の感が深い．

ここでは取りたてて論じなかったが，適切な栄養管理は，強力な化学療法を完遂し，治療効果を得るための必要条件であると考えている．高カロリーの補給は癌の発育を促進するとの考えもあるが，これは同時に化学療法が行われない場合である．われわれは低栄養状態の患者には充分に蛋白，カロリーを補給し[14]，経口摂取の不可能な例には中心静脈よりの Hyperalimentation も行いつつ，強力な動注療法を行っており，これが副作用の発現を抑え，有効例を得るための基礎であると考えている．

## まとめ

切除不能進行胃癌に対する積極的かつ長期にわたる化学療法の効果について，教室の最近の長期生存例を中心に検討した．

1．昭和43年から10年余の間に開腹し，切除不能と判明した胃癌89例を，その後の化学療法の内容により3群に大別した．C群44例は非動注群で，制癌剤の静注や経口，坐剤投与だけが行われたもの，A，B両群は何らかの動脈内制癌剤注入療法が最初に行われた後，静注，経口，坐剤投与が行われたものである．A群30例は MMC, ACNU などの間歇動注に加え，連日5—FU 250mg を合計 5g 以上持続動注した強力動注群，B群15例はその他の動注群である．

2．A，C両群を対比すると，A群の方が若年に傾き，ボルマンⅣ型が多く，PSN 因子いずれもが高度で予後絶対不良と思われる例がやや多かった他は，ほぼ似通った背景因子から成っていた．

3．腫瘍効果はA群が Karnofsky の規準で，0—C以上が14例と最も多く，B群は3例，C群には無かった．生存曲線をみてもA群では明らかな延命効果が得られており，50%生存日数をみても，B，C群が135，122日であるのに対し，A群は252日，8カ月強であった．

4．術後1年以上生存例は，B，C群にはなく，A群では8例（27%）であった．1生例の8例中6例が $P_1$ 以上，うち3例は $P_2$ 以上であり，5例がボルマンⅣ型癌であった．Karnofsky I-A 以上の効果が得られたのは4例で，いずれも 5-FU 投与総量が 10g 以上であった．8例とも動注後，一旦退院できており，4例では1年以上ほぼ苦痛なく在宅ないし社会復帰できた．

このように強力な動注化学療法による寛解導入と，それに続く 5-FU 等による長期の寛解維持療法が胃癌切除不能例に対して顕著な効果を示した．

## 文　献


1) 服部孝雄ほか：単開腹術または再発後1年以上生存例の検討（全国集計）．第34回胃癌研究会，昭和55年1月．
2) 田口鉄男ほか：進行消化器癌に対する化学療法．癌の臨床，**19**：105—109，1973．
3) 三浦　健ほか：Mitomycin C, 5-FU, Cylocide 3剤併用化学療法の各種腫瘍31例に対する効果．癌の臨床，**20**：255—263，1974．
4) 吉川謙蔵：Intra-Aortic Infusion 法よりみた胃癌の化学療法．癌と化学療法，**2**：385—390，1974．
5) 田口鉄男ほか：進行再発癌に対する化学療法—動脈内注入と多剤併用の合併療法—．日外会誌，**75**：225—228，1974．
6) 中野陽典ほか：進行消化器癌の動注化学療法．癌と化学療法，**5**：321—327，1978．
7) 田口鉄男：進行消化器癌の化学療療—胃癌の化学療法—．癌の臨床，**23**：742—748，1977．
8) 田口鉄男：胃がん，肝がんに対する動脈内注入療法．癌と化学療法，**1**：927—933，1975．
9) 太田和雄ほか：悪性腫瘍における多剤併用 M-FC 療法．日癌治会誌，**3**：267—273，1971．
10) 藤田昌英ほか：ボルマンⅣ型胃癌の治療—切除不能例に対する動脈内注入化学療法—．癌と化学療法，**4**：157—164，1977．
11) 古江　尚ほか：胃癌の化学療法の効果判定の基礎知見．癌の臨床，**20**：435—440，1974．
12) 安名　主ほか：胃癌非切除例における予後の臨床病理学的検討．癌の臨床，**25**：195—202，1979．
13) 石田正統ほか：消化器癌．外科治療，**33**：268—275，1975．
14) 藤田昌英ほか：進行胃癌の動注化学療法時における経静脈栄養補給の意義．臨床と研究，**53**：3665—3671，1976．