

進行期胃がんに対する集学的治療

広島大学原医研外科

新本 稔 吉中 建 中西 幸造
弘野 正司 中野 章 峠 哲哉
服部 孝雄

広島大学原医研生物統計部門

折出 光敏

MULTI-DISCIPLINARY TREATMENT FOR PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC CANCER

Minoru NIIMOTO, Ken YOSHINAKA, Kohzo NAKANISHI,
Masashi HIRONO, Tetsuya TOGE and Takao HATTORI

Department of Surgery, Research Institute for Nuclear Medicine
and Biology, Hiroshima University

Mitsutoshi ORIDE

Department of Biometrics, Research Institute for Nuclear Medicine
and Biology, Hiroshima University

索引用語：胃がん，集学的治療，免疫賦活剤

はじめに

胃・大腸がんに対する治療として、手術後の補助免疫化学療法が全国的な規模でおこなわれているが、とりわけ胃がんに対する研究がすすんでいるように思われる。しかしいまだ胃がん切除術後の補助免疫化学療法としてどのような薬剤をどのように投与するかについては、必ずしも最終的な結論はまだ得られていない。したがっていろいろな観点からの randomized controlled trial を行う必要性は現状では極めて強いといえよう。われわれは早期胃がんを除く進行期胃がんのうち、原発巣の切除が可能であった症例に対して、時期を異にして3つのプロトコルをおこなってきたが、これらに共通していえることは、ベースとして術直後に20mg と術翌日に10mg の Mitomycin C の大量投与を行うことである。プロトコル1ではFT-207 (フトラフル®) あるいはPS-K (クレスチン®) の組合わせを、プロトコル2では免疫賦活剤である Levamisole を併用することの意義を、さらにプロト

コル3でも同様に、免疫賦活剤の Bestatin を加えることの効果を randomized controlled trial によって検討した。またこれらのうちで、絶対非治癒切除に終わった症例に対してはOK-432 (ピシパニール®) の大量投与をおこなっているが、とくに肝転移症例ではOK-432の腫瘍内大量投与の有無を封筒法による randomised controlled trial をおこなっており、これについてもふれたい。

1. 対象症例ならびに研究方法

1. 対象症例

対象症例は昭和48年6月より昭和57年12月までに広島大学原医研外科において胃切除術を受けた胃がん患者で、胃癌取り扱い規約にもとづいて記録され、次の条件をみたす症例である。すなわち、① 組織学的に胃がんと診断されかつ手術時に肉眼的に早期胃がんでないもの、② 既往に化学療法あるいは免疫療法のないもの、③ 年齢が75歳未満、④ 重篤な合併症のないもの、⑤ 重複がんでないもの、⑥ 治療開始前の臨床検査値が白血球 $4,000/\text{mm}^3$ 以上、血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以上の条件に適合するものである。症例の割付けの各治療群が手術施行順に無作為に割付けられるように封筒法

*第21回日消外会総会シンポジウム

進行消化器癌に対する集学的治療

によった。

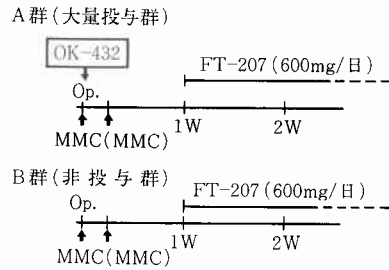
2. 投与方法

プロトコル 1：昭和48年6月から昭和52年8月までおこなったもので、群の設定は次の3群に分けられる。すなわち胃がん切除術当日 Mitomycin C (以下 MMC と略す)20mg 翌日10mg の one shot 静注²⁾をおこなったのちに、1) 経口摂取可能となった時期より PS-K を1日6g あて長期間投与する群 (以下 P 群と略す)、2) MMC は1)と同様に投与し、さらに術翌日より FT-207坐薬を1日1g 入院中は投与し、退院後は FT-207カプセル1日600mg を長期間にわたり投与する群 (以下 F 群と略す)、3) これら P 群および F 群の両者を併用する群 (以下 (P+F) …群と略す) の3群とした(図1)。ただし、複雑な合併切除を行った症例や、体重が40kg 以下の症例では術当日の MMC 20mg のみにとどめ、術翌日の MMC 10mg は施行していない。

プロトコル 2：昭和52年9月から昭和55年10月の間におこなったもので2群に分け封筒法により順次開封する方法で無作為におこなった。術当日と翌日におこなう MMC の投与量、投与方法はプロトコル 1と同様とした。すなわちプロトコル 1での MMC と PS-K それに FT-207を加えた群を active control である Levamisole (-) 群とし、術直前および術後3・4・5週に Levamisole (以下 LMS と略す)を加える群を test group, LMS (+) 群として両群を比較検討した。LMS の投与方法および投与量は LMS 150mg/day を術直前3日間、また術2週間経過後から3日投薬4日休薬する、いわゆる3投4休法を3回繰り返し経口投与した(図1)。

プロトコル 3：昭和55年11月以降現在に至るまで2群にわけて randomized controlled trial をおこなっている。MMC の投与方法はプロトコル 1・2と同様におこない FT-207を長期間投与する群を active

図2 胃がん肝転移症例の Protocol



control, Bestatin (-) 群とし、さらに免疫賦活剤である Bestatin を1日60mg 連日経口投与する群を test group, Bestatin (+) 群として両群の比較検討をおこなっている(図1)。

さらに絶対非治癒切除となった胃がん症例に対しては、術中残存した腫瘍内に大量 OK-432の100K.E. を局注または散布あるいはスポンゼルに滲ませパッチした。昭和56年1月からは胃がん切除例で肝転移のある症例に対して封筒法により、大量 OK-432の100K.E. を局注するかどうかの randomized controlled trial をおこなっている(図2)。

3. 解析方法

プロトコル 1では3群間における背景因子のカテゴリ分布の検定を χ^2 検定をもちいておこない、さらにこれら3群間の累積生存率をもとめて、一般化 Wilcoxon test および標準誤差にもとづく検定をおこなった。プロトコル 2・3においても同様の評価をおこなった。

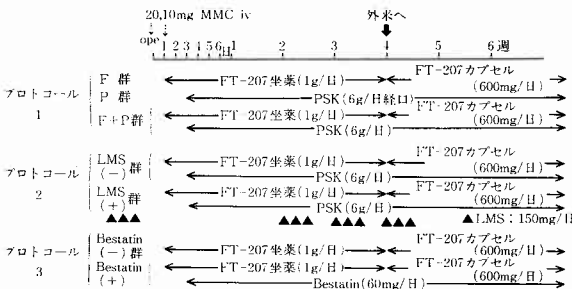
II. 成績

1. 症例の集積および対象症例の内訳

プロトコル 1：4年3カ月間に集積した症例数は P 群60例、F 群46例、(P+F) 群49例の計155例である。これらのうち除外例となったものは45例あり、その内訳は絶対非治癒切除例に対して残存腫瘍内に大量 OK-432の100K.E. を投与³⁾した症例と、ダグラス窩などの腹膜播種に対して Adriamycin (ADM) 40mg をパッチした症例である。さらに PS-K の総投与量が500g 以下の症例や、FT-207の総投与量が60g 以下の症例は投与量不足として今回の検討から除外した。術後1カ月以内の死亡症例は F 群、(P+F) 群ともにおおの1例ずつあった。

プロトコル 2：3年2カ月間に集積した症例数は LMS (+) 群77例、LMS (-) 群83例の計160例であるが除外・脱落例および術中大量 OK-432投与をおこ

図1 胃がん免疫化学療法プロトコル



なった症例を除くと、今回の研究対象症例はLMS (+)群46例, LMS (-)群47例の計93例であった。

プロトコル3: 現在進行中のプロトコルであり, 2年2カ月の間に開封した症例はBestatin (+)群39例, Bestatin (-)群33例の計72例であるが, 除外・脱落例を除くとBestatin (+)群32例, Bestatin (-)群31例の計63例である。

絶対非治癒切除症例でOK-432の大量投与の対象となった127例の因子をみると, P因子が最も多く36例(28.3%)であり, ついで肝転移巣, リンパ節転移部, 他臓器への浸潤部位の順となっていた。昭和56年1月からの封筒法による肝転移巣内大量OK-432投与の randomized controlled trialの集積症例は大量OK-432投与群が8例, 非大量投与群が7例であった。

2. 症例の分布

プロトコル1・2・3における各背景因子ごとの各群間の症例分布は χ^2 検定により偏たりのないことを確かめた。

3. 累積生存率

プロトコル1: stage I~IVの全症例についての5年生存率を求めてみるとP群では39%, F群32%, (P+F)群55%となっており, 1年目のところではP群と(P+F)群との間には有意の差がみとめられた($P < 0.01$)。stage IIIでは5年生存率はP群38%, F群55%, (P+F)群60%となっていたが各群間に有意の差はみとめていない。stage IVでの5年生存率はP群6%, F群8%, (P+F)群28%となっており, これらの間に有意の差はみとめられなかったが, P群と(P+F)群との間には1年目に有意差がみとめられた($P < 0.01$)。予後的漿膜面因子(ps)とリンパ節転移度(n)の両因子による各群の累積生存率を求めてみるとps(+), n(+)の症例では1年・4年・5年目で(P+F)群とP群との間には有意の差をもって(P+F)群の方に生存率が高くなっていた。また一般化Wilcoxon testにおいても(P+F)群とP群の間には有意の差がみとめられた(図3)。

プロトコル2: stage I~IVまでの全症例においては, 5年生存率はLMS(+)群に高く出る傾向がみとめられたが有意の差はなかった。しかしps(+), n(+)の症例をとりあげてみると, 4年目のところで両群間に有意の差があり($P < 0.05$)、LMS(+)群の生存率が高くなっていた(図4)。

プロトコル3: 全症例における生存率は未だ follow up 期間が短いため, 2年生存率しか出ておら

図3 Survival Curve [ps(+), n(+)] Protocol 1

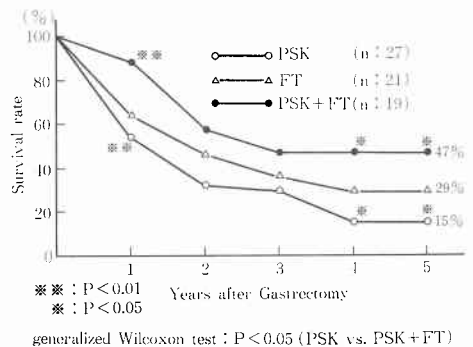


図4 Survival Curve [ps(+), n(+)] Protocol 2

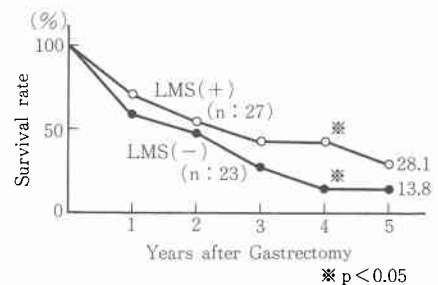
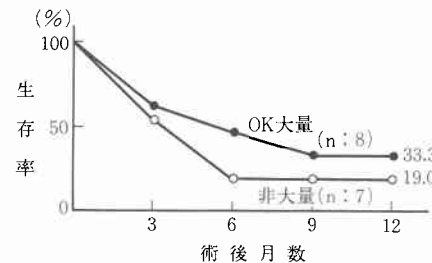


図5 胃がん肝転移症例の累積生存率曲線



ず, Bestatin (+)群の方が生存率が高く出る傾向にあるが, 両群間に有意の差はなかった。

絶対非治癒切除症例のうち, 肝転移症例に対する大量OK-432投与の有無による両群の累積生存率を求めてみると術後12カ月では大量OK-432投与群33.3%, 非大量投与群19.0%となっていたが, 両群間に有意の差は認められない(図5)。

III. 考 察

胃がんにおける治療法が, 外科的切除のみでは再発の危険からのがれられないことが明らかになって, 術後に制がん剤や免疫賦活剤を用いる術後補助免疫化学療法必要性がさげられてよりすでに多くの年月が経過している。この間に, 単独の施設や, 多施設による

共同研究が多く発表され、この問題に関心の深いことがうかがわれる。われわれも1施設による controlled trial が術式、あるいは術前術後の管理などが一定しているというメリットも考え、昭和48年以来独自のプロトコルを作製し検討してきた。このプロトコルの中心になるのは胃切除術当日 Mitomycin C (MMC), の20mg 術翌日の10mg の one shot 静注法をとっていることである。これは著者らの1人服部ら²⁾が国立がんセンターで開発した方法である。多くのプロトコルを経験すると、MMCの间歇投与をおこなう場合には脱落例が多くなる傾向が指摘される。その点MMCのone shot術直後大量投与ではこのようなバイアスが入り込む余地がすくないので投薬不備による症例の脱落が防げることも1つの利点といえよう。さらにMMCがdose dependentな制がん剤であることをあわせ考えるならば、なるべく手術に接して安全な量を一度に投与することは良い方法と考えられる。実際われわれがこのMMCの投与方法を行ってこのために副作用があらわれたという症例はない。この場合体重40kg未満の症例、年齢70歳以上、あるいは複雑な手術が加わったような症例においては手術当日のMMC, 20mgの1回投与のみにとどめ、術翌日の10mgの投与は、ないという条件を厳守することは大事なことを考えている。いずれにせよ現在ではその安全性も認識され術後補助免疫化学療法のベースにMMC (20+10) mg投与方法が広くおこなわれるようになってきている。この投与方法にさらにどのような制がん剤、あるいは免疫賦活剤を長期間かさねていくかということが問題となる。まずわれわれはプロトコル1として、骨髄抑制や消化器系の副作用もほとんどなく、術後患者が退院しても外来通院時に長期間安心して経口投与できる制がん剤として5-Fluorouracil (5-FU)の誘導体であるFT-207と、免疫賦活剤としては担子菌類サルノコシカケ科に属するカワラタケの菌子体より抽出された糖蛋白体であるPS-Kとを用いた randomized controlled trialをおこなった。その結果ではstage III, IVといった進んだ胃がん症例ではPS-Kのみ投与するよりはPS-KとFT-207の併用群が良く、さらに予後的漿膜面因子(ps)とリンパ節因子(n)とを組み合わせたps(+)n(+)症例でも(P+F)群の生存率が高くでていた。このことをふまえてプロトコル2を作製し検討したのである。すなわちプロトコル2ではプロトコル1で最も生存率の良かったMMCとPS-KそれにFT-207を投与する群を active control

とし、これにさらにLevamisoleを加える群を test groupとしたものである。Levamisoleは本来、駆虫剤として開発されたが、Renouxら⁵⁾により、宿主の免疫応答能を増強させることが報告されて以来、がんの免疫療法として脚光をあびてきた。今回のLMSを用いたプロトコル2においてもps(+)n(+)の進んだ症例では有意の差がでていた。これとは別に多数施設の共同研究によるLMSの randomized controlled trialをおこなった結果でもLMSを投与する群がstage IIIにおいて生存期間、無再発期間のいずれの場合にも有意差をもって優れていた($P < 0.01$)¹⁾。同じような対象例で類似したプロトコルによってLMSの評価をおこなった三輪ら⁷⁾も胃がんのstage IIIで同様の成績を報告している。さらにプロトコル3では免疫賦活剤としてBestatinを用いている。これはStreptomyces olivereticuliの培養液中により発見された低分子量の dipeptide であり、マクロファージやリンパ球などに結合し、免疫応答能を増強し抗腫瘍効果をもたらすといわれている。Phase Iで900mg/dayまでの投与量があるが副作用はなく、通常は30~60mgの量を連日長期間にわたり経口投与している。この免疫賦活剤については現在、膀胱がん、胃がんなどを対象として治験がすすめられており、今後の検討のまかれるところである。われわれのプロトコルも現在進行中のため結論的なことはいえないが、Bestatin投与群にやや生存率の延長の傾向があるように思われる。

絶対非治癒症例に対しては溶連菌製剤であるOK-432を腫瘍内に大量投与しているが、この薬剤の作用機序からすると理にかなったものと考えられる。しかしこの方面の randomized controlled trialのプロトコルはみあたらない。われわれが胃がんの肝転移症例のみに限定し、大量OK-432投与の意義を検討中であるが、症例が少なくこの結論を得るためにはさらに年月がかかると思われる。

おわりに

進行胃がん切除症例に対する術後補助免疫化学療法のプロトコルとその成績について述べた。各プロトコルに共通していえることは胃切除術当日MMC 20mg 術翌日10mgのone shot静注おこない、さらにこれに加えて副作用が少ない制がん剤、あるいは免疫賦活剤を長期間投与することの意義を検討したものであるが、プロトコル1においてはstage III, IVの症例やps(+)n(+)の症例ではPS-KとFT-207を併用投与することが生存率を高めた。この成績をふま

たプロトコール2ではさらにこれに Levamisole を併用することにより ps (+) n (+) 症例で非投与群との間に有意差があることを示した。現在進行中のプロトコール3では Bestatin を使用しているがまだ経過観察中である。また、胃がんの肝転移症例においては大量 OK-432 の局注の有無を封筒法による randomized controlled trial でおこなっているところであり、累積生存率において大量 OK-432 投与群が非投与群に比べ高く出る傾向にあった。以上のことより進行期胃がんの集学的治療としては MMC の大量投与をおこなったのちに、FT-207 のような副作用の少ない制がん剤と免疫賦活剤として PS-K, Levamisole あるいは Bestatin を用い、さらに残存した腫瘍内に大量の OK-432 を用いることが予後に良い影響を与えることが判った。

文 献

- 1) 胃癌研究会編(改訂第10版): 胃癌取り扱い規約, 東京, 金原出版, 1979
- 2) 服部孝雄, 伊藤一二, 三輪 潔ほか: マイトマイシンの術中大量投与, 癌の臨床 10: 96-105, 1964
- 3) 服部孝雄, 笹尾哲郎, 新本 稔ほか: OK-432腫瘍内大量投与の臨床経験について, 癌と化療 1: 985-989, 1975
- 4) Toge T, Ikeda H, Senoh N, et al: Lymphocyte responsiveness to phytohemagglutinin (PHA) and serum inhibitory effects in patients with gastric cancer. Jpn J Surg 6: 159-163, 1976
- 5) Renoux G, Renoux M: Immunostimulant effect of immidothiazole in the immunization of mice infected with Brucella abortus. C R Acad Sci (D) 272: 348-350, 1971
- 6) 新本 稔, 服部孝雄, 伊藤一二ほか: 胃がん術後の補助免疫化学療法における Levamisole の効果—MMC, Tegafur 療法を基礎として Levamisole の併用の有無による randomized controlled study について—第1報, 癌と化療 9: 2133-2147, 1982
- 7) 三輪恕照, 折田薫三: Levamisole を用いる胃癌免疫化学療法, 癌と化療 6: 1363-1374, 1979