

進行胃癌に対する集学的治療 — 一切除不能例に対する動注化学療法を中心に —

大阪大学微生物病研究所付属病院外科
藤田 昌英 田口 鉄男

MULTIDISCIPLINARY TREATMENT FOR ADVANCED GASTRIC CANCER WITH SPECIAL REFERENCE TO INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY

Masahide FUJITA and Tetsuo TAGUCHI

Department of Oncologic Surgery, Research Institute for
Microbial Diseases, Osaka University

索引用語：進行胃癌，集学的治療，動注化学療法

I. はじめに

診断学の進歩により，手術のみで根治の期待できる stage I の胃癌症例が増加しているものの，現在なお臨床で取扱う胃癌の多くは stage II 以上の進行した症例である。これら進行胃癌症例では，たとえ肉眼的に治癒切除が行われても，後に再発する例が多い。

教室では10数年来，進行胃癌に対し次のような治療方針をとっている。治癒切除例に対しては再発防止を目的として，術後 adjuvant chemotherapy を行ってきた。この効果の厳正な評価には，小数例による検討では困難なことから，昭和40年から厚生省，今永班「癌術後補助化学療法に関する研究」に参加してきた。その一次方式は Mitomycin C 0.6mg/kg を週2回，総量40mg 投与するもので，全症例の相対生存率において術後3，4年目，中でも stage II では3年以降で $P < 0.01$ の有意な生存率の向上が確認された¹⁾。この成績は他に先がけた画期的研究であり，その後種々の adjuvant therapy の検討が全国レベルで繰り広げられている。一方，切除不能胃癌や絶対非治癒切除例には，根治は望みえなくとも延命と社会復帰をはかるため，可能な限りの病巣切除や通過障害除去などの補助手術，長期の動注化学療法による強力な寛解導入と5-FU系薬剤の長期投与を加えた維持療法，生体の免疫能保持のための免疫賦活剤投与，高カロリー輸液による栄養管理や感染防禦などの支持療法からなる集学的

治療を行っている^{2)~4)}。

本論文では，主として教室で取扱った切除不能進行胃癌の治療法別対比成績について述べるとともに，その効果を高める背景要因として腫瘍・薬剤関連の基礎的検討が重要である点にも言及する。

II. 対象と方法

1. 対象・表1のように昭和43年1月から56年12月までの14年に教室で取扱った切除不能進行胃癌のうち，単開腹あるいは吻合術，造瘻術のみに終わった103例である。これは同期間中の全胃癌症例の17.7%に当る。この103例を主として亜選択的動注化学療法の有無，その内容によりA，B，Cの3群に大別した。

2. 症例の分類・Aは強力動注群で，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) を1回10または20mg，Nidran (ACNU) 40~100mg，Adriacin (ADR) 40mg 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 ずつ動注し，総計5g以上投与した症例である。Bはその他の動注群で，MMC, ADR などのshot動注の後，各種制癌剤

表1 切除不能進行胃癌に対する動注化療を含む集学的治療

対象症例：	胃癌単開腹，吻合，造瘻	103例 (17.1%)
亜選択的動注化学療法の内容による分類		
A：	強力動注群	40例
B：	その他の動注群	16例
C：	非動注群	47例

*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

の静注，経口投与が行われたもの，またはA群同様の持続動注が行われたが，5-FU総量が5gに達しなかった例である。Cは非動注群で，多くはMFC療法，MMC，5-FU，ADRなどの静注や，それに続いて5-FUドライシロップ，FT-207の経口または坐剤投与が行われた例である。A群にも動注終了後に寛解維持療法として，同様に5-FU系薬剤の長期投与や，PSK，レンチナンなどのimmunopotentiatorを併用している例が多い。これらA，B，Cの3群は均等に割りつけたものでなく，治療内容によって分けたものであり，A群は後期，C群は前期に多い。

3. 背景因子の分布・各群の症例数はA，B，C群がそれぞれ40，16，47例であった。症例数の多いA群とC群につき，各因子の分布状況をみると，表2のように男女比ではともに男が多く，年齢はA群が約10歳若く，ボルマン癌型ではA群にボルマンIV型が多く，吻合または造瘻はC群に多く行われている。しかし χ^2 検定では，A，C群間に男女比，ボルマン癌型，吻合または造瘻の有無のいずれにおいても有意差は認められない。次に開腹術時のperformance statusの分布は図1上のようにC群でややPS 2以上例が多いが，各群間に推計学的には有意差はない。次に予後に大きな影響を及ぼすと考えられる癌の広がりにつき症例分布をみたのが図1下である。個々の症例をPSHN因子のうち切除不能理由となった因子の組み合わせにより分類したもので，開腹時もっとも進展していたといえるPSN 3因子とも陽性例はC群の7例に比べA群は13例と多かった。これは有意差ではないが， $P < 0.1$ の水準にあった。いずれの群においても，多くの例で複合因子が切除不能理由に関与していた。

4. 効果判定・各症例の生存日数は開腹術日を0日として算出し，それぞれの群につき，平均生存日数および50%生存日数を求めた。制癌化学療法の効果判定はKarnofskyの効果判定基準，日本癌治療学会分類およ

図1 performance status と PSHN 因子の分布

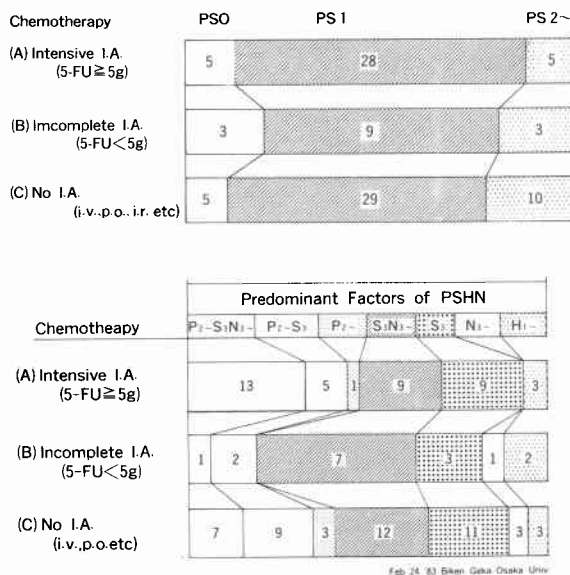


表3 切除不能進行胃癌の治療成績

	症例数	生存期間(日) (平均)(50%)		有効例 (Karnofsky ≥ 1-A)	長期生存例 (1年以上)
A) 強力動注群	40	253*	189	11	8*
B) その他の動注群	16	150	134	0	0
C) 非動注群	47	135	131	0	0

※A:C, $P < 0.01$

(43, 1~56, 12. 大阪大・癌研・外科)

び固形がん化学療法直接効果判定基準について行った。

III. 成績

1. 生存期間・強力動注群(A)40例，その他の動注群(B)16例，非動注群(C)47例の3群につきKaplan-Meier法により生存率曲線を求めた。図2に示すようにB，C両群の生存曲線は類似しており，いずれも全例が1年以内に死亡している。一方，強力動注群Aの生存曲線はB，C両群に比べ明らかに右方に延びている。A，B，C各群の平均生存日数は表3のようにそれぞれ253日，150日，135日であり，A，C両群の間にはt検定において危険率 $P < 0.001$ で明らかな有意差がみられた。また50%生存日数はA群189日，B群134日，C群131日であり，A群はB，C両群に比べ約2カ月の延命が認められた。

2. 長期生存例・1年以上生存例は8例で，すべてA群の強力動注群である。肉眼癌型ではボルマンIV型でCMA全域にまたがる例が5例，残る3例はボルマン

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	40	25:15	50.5 ±12.2	16 (40%)	24	9 (23%)
B	16	14:2	54.6 ±14.3	7 (44%)	9	5 (31%)
C	47	28:19	61.3 ±10.0	10 (21%)	37	16 (34%)

図2 強力動注群, その他の動注群, 非動注群の生存曲線 (Kaplan-Meier 法)

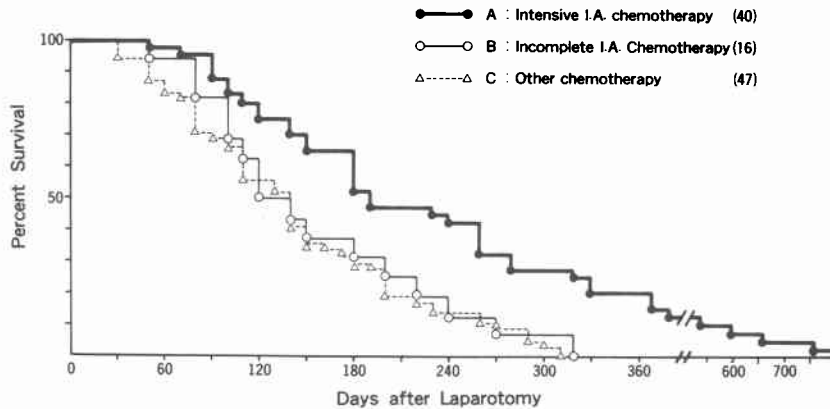
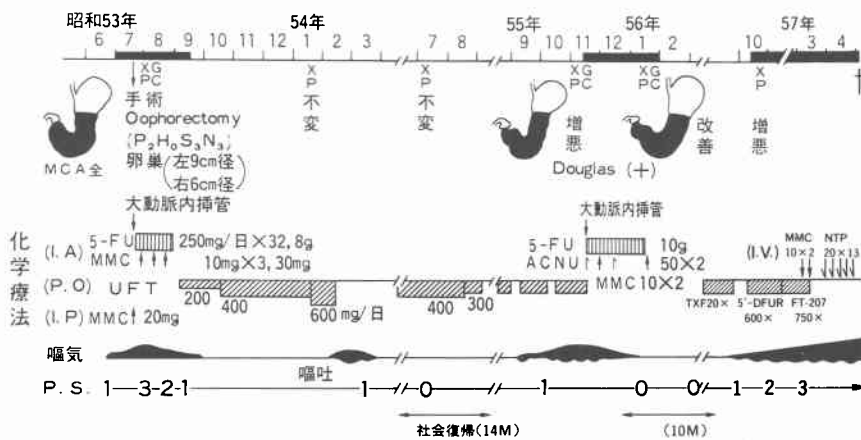


図3 切除不能ボルマンIV型胃癌 (M.U. 34歳, 女) の臨床経過



III型であった。P因子はP₂以上が3例、P₁が3例でP₀は2例にすぎず、病理組織学的には全例が低分化腺癌ないし印環細胞癌であった。亜選択的動注化学療法の内容をみると、間歇ショット動注に使用した薬剤はMMCが5例と多く、ACNUが4例ADRが2例であった。5-FUの投与総量は15g以上が6例、うち3例は20g以上にのぼっている。その後全例が退院し、引き続き維持療法として5-FUドライシロップやFT-207の経口投与や坐剤が長期間投与されている。5例には同時にPSKなどの免疫賦活剤も投与されている。8例全例が一時退院しており、中でも半数は一年以上ほぼ苦痛から解放されて生活できている。図3は3年10カ月と最長生存をみた34歳女子の経過である。昭和53年7月18日ボルマンIV型胃癌の診断の下に開腹するに、原発巣は胃の全域を占める全周性腫瘍で、肝転移

はなかったがP₂S₃N₃の広がりが見られ、大きな左右卵巢腫瘍のみを切除し閉腹、同時に亜選択的動注用チューブを大動脈内に留置した。MMCの間歇ショット動注を10mg 3回と、5-FUの連日投与を32日、計8g投与し、嘔気の軽快をみて退院した。通院にて長期間UFTの経口投与をうけつつもこの職に14カ月間社会復帰していたが、昭和55年9月症状悪化し再入院、再び動注療法を行ったところ胃透視所見で壁硬化像の改善をみ、苦痛も軽快し再び10カ月間社会復帰している。結局57年5月4日癌性腹膜炎の悪化により死亡するまで2回の動注療法による寛解導入を行い、その後経口制癌剤を服用しつつ、2度、計24カ月に達する社会復帰を果たした。

3. 抗腫瘍効果・Karnofskyの効果判定基準によりI-A以上の効果がみられたのは11例であり、いずれも

強力動注A群であった。0-Cと判定されたのは7例で、その内訳はA群が4例、B群が3例でC群はなかった。癌学会分類でみると軽快と判定されたのは19例であり、そのうち15例がA群、残る4例がB群であった。固形がん化学療法直接効果判定基準に照らしてみると、測定可能病変が少なく、有効と判定しえたのはA群に4例みられたのみである。2例はイレウスを併発したため再開腹し、主病巣の軟化縮小と播種性転移巣の消失を認めたものであり、他の2例は術前腹壁を通して触知した腫瘍の消失をみたものである。

IV. 考 察

進行胃癌に対する集学的治療を切除不能例を中心に述べた。これはわれわれが予後絶対不良な切除不能胃癌に対して効果を発揮しうる治療法を、非治癒切除例や再発の可能性の高い進行胃癌の術後治療法としても採用すべきである、との立場に立つが故にである。

教室ではとかく見捨てられがちな切除不能進行胃癌例に対しても、通過障害除去などの補助手術、強力な寛解導入のための化学療法とその後の5-FU系薬剤による維持療法、免疫賦活剤の併用や高カロリー輸液による栄養管理などからなる積極的な集学的治療を行っている。その主軸をなす強力な化学療法として、われわれは亜選択的動注療法をとりあげてきた⁵⁾。その理由は切除不能進行胃癌とはいえ、病巣が腹膜播種、肝転移も含めほとんどが横隔膜下の腹腔内にとどまっておき、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的動注が、より選択的に制癌剤を到達させる方法であると考えからである。

昭和43年から14年間の切除不能進行胃癌は103例で

あり、そのうち40例(A群)にはMMC, ACNU, ADRなどの間歇動注に加え、5-FU連日250mg, 総量5g以上の亜選択的持続動注が行われた。一方、動注は行ったがこの基準に達しない例が16例(B群)、動注は全く行われていない例が47例(C群)である。この治療法別に分けたA群とC群の背景因子についてみると、男女比や手術時のperformance statusの分布に差はなかった。また有意差には達しないが、A群は予後が極めて不良と思われるボルマンIV型、癌の広がりが進んだP₂~S₃N₃~症例が多く含まれ、平均年齢は約10歳若かった。

この強力動注群Aと非動注群Cの治療効果を平均生存日数について比較すると、253日対135日と約4カ月の差がみられ、推計学的にP<0.001と明らかにA群が優れていた。また50%生存日数についてみても189日対131日と延命効果が明らかである。術後1年以上生存例はA群において8例みられるのに対し、B、C両群には1例もなかった。A群のこの1年生存率(20%)は全国59施設での単開腹9830例の術後1年生存率4.2%(413例)⁶⁾と比較しても、 χ^2 検定で1%以下の危険率で優っている。

抗腫瘍効果については、この種の胃癌では計測可能な腫瘍が少ないため、評価が難しいが、Karnofskyの判定基準でI-A以上の11症例はすべてA群であった。しかし1年以上生存した8例中、I-A以上は4例にすぎなかった。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十分な条件ではなく、この寛解導入療法に引き続き行った種々の5-FU系薬剤や、免疫賦活剤を長期投与する寛解維持療法の重

表4 人胃癌・ヌードマウス移植系に対する各種抗癌剤の治療成績

Tumor Line	Drug (mg/kg/inj)	FT-207 (qd x 30, po 100)	UFT (qd x 30, po 17.5 (20))	5'-DFUR (qb x 25-30, po 123 (185))	MMC (q7d x 5, ip 2 (3))	ACNU (20, q7d x 5, ip) 15 ^{1/2} /w x 5, ip	GANU (8, q7d x 5, ip) 4 ² /w x 5	TA-077 (150, q7d x 5, ip) 100 ² /w x 5	ADR (q5d x 4, iv 5 (3))
H-23	— ^{a)}	—	—	ND ^{c)}	### ^{***d)}	(+) ^{***}	±	(#) ^{***}	—
H-30	±*	(+) ^{**}	## ^{**}	## ^{**}	±*	(##) ^{***}	ND	±*	ND
H-55	+ ^{**}	(##) ^{**}	### ^{***}	### ^{***}	±*	(—)	ND	—	+*
H-81	## ^{**}	### ^{***}	### ^{***}	### ^{***}	## ^{***}	## ^{***}	—	## ^{***}	ND
H-106	±*	+ ^{**}	(+) ^{***}	+ ^{**}	—	—	±	(—)	
H-111	+ ^{**}	+ ^{***}	+ ^{***}	(+) ^{***}	—	—	±	ND	
H-154	±*	+ ^{***}	## ^{***}	## ^{***}	+ ^{**}	ND	ND	—	

a) Response of each treatment was evaluated by inhibition rate (I.R.): (1-T/C) x 100 (%), —: I.R. < 40, ±: I.R. from 40 to 57, +: I.R. from 58 to 69, #: I.R. from 70 to 79, ##: I.R. ≥ 80, ###: tumor shrinkage to a volume smaller than the starting one.
 b) FT-207: 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil, UFT: Uracil plus FT-207 in molar ratio 4:1, 5'-DFUR: 5'-deoxy-5-fluorouridine, MMC: Mitomycin C, ACNU: Nimustine hydrochloride, GANU and TA-077: derivatives of Nitrosourea Compound, ADR: Doxorubicin hydrochloride.
 c) ND: Not done.
 d) Statistically significant as evaluated by Student's t-test.
 *: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001

要性を物語っているとも考えられる。三浦ら⁷⁾も切除不能胃癌に対し、動注のみでは延命を得るに充分ではないと述べている。

一方、長期生存例の得られた強力動注群といえども、有効例はさほど多くはなく、それぞれの腫瘍には抗癌剤に対する感受性の差があることが示唆される。したがって腫瘍・薬剤関連の面についての基礎的検討を行い、適応制癌剤を選択使用することが重要であると考ええる。教室では人癌・ヌードマウス移植系を用いてこの種の検討を行っている。表4は教室で樹立し、安定した増殖を示す胃癌7株に対し、8種の抗癌剤による単剤治療を行った成績である⁸⁾。同じ胃癌といえども、株ごとに各種の抗癌剤に対する感受性のパターンは異なっている。しかし薬剤側からこの成績をみると、MMCは高い有効率を示し、FT-207もかなりの有効率を示すなど、臨床成績との間にかかなりの相関が認められる。将来、化学療法剤の選択にあたっては、このような基礎的検討を一層すすめて、応用されるべきであると考ええる。

V. 結 語

[1] 進行胃癌に対する集学的治療を、切除不能例の動注化学療法を中心に検討した。

[2] 強力かつ持続的な亜選択動注化療の行われた40例では非動注47例に比べ、明らかな延命がえられ、ま

たより多くの自覚症状の改善と社会復帰例がえられた。

[3] 強力化学療法群でも有効例は多くなく、腫瘍、薬剤関連面の基礎的検討に基づく適応制癌剤の選択使用が重要である。

文 献

- 1) 中里博昭：手術と抗癌剤との併用療法。総合臨 20：1440—1450, 1971
- 2) 田口鐵男：進行消化器癌の化学療法—胃癌の化学療法。癌の臨 23：742—748, 1977
- 3) 藤田昌英, 高見元敏, 中野陽典ほか：ボルマンIV型胃癌の治療。癌と化療 4：1315—1322, 1977
- 4) 中野陽典, 田口鐵男, 藤田昌英ほか：進行消化器癌の動注化学療法—効果判定の検討を中心に—。癌と化療 5：321—327, 1978
- 5) 藤田昌英, 中野陽典, 田口鐵男ほか：切除不能進行胃癌に対する動注化学療法。日消外会誌 14：1023—1028, 1981
- 6) 服部孝雄, 田口鐵男：単開腹術または再発後1年以上の生存例の検討(全国集計)。第34回胃癌研究会, 昭和55年1月
- 7) 三浦 健, 石田正統：Mitomycin C, 5FU, 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 20：255—263, 1974
- 8) 藤田昌英：ヌードマウスを用いる制癌剤感受性テスト。癌と化療 9：606—615, 1982