

宿題報告

胃癌の腹膜転移の成立機序とその予防対策

鳥取大学第1外科

古賀成昌

MORPHOGENESIS AND PROPHYLACTIC TREATMENT OF PERITONEAL METASTASIS IN GASTRIC CANCER

Shigemasa KOGA

1st Department of Surgery, Tottori University School of Medicine

胃癌の腹膜転移に関し、胃漿膜面からの癌細胞の脱落、着床過程を、ヒト胃癌、実験腫瘍を用い走査電顕的に観察した。ヒト胃癌では癌細胞は胃漿膜細胞を圧排、離解、脱落せしめ、この部から活性のある癌細胞が腹腔内に脱落する過程がみられた。一方、癌漿膜浸潤例では癌着床部位である腹膜上皮細胞の離解、脱落がみられ、この部に癌が着床した初期像をとらえた。実験腫瘍(AH100B細胞)ラット腹腔内移植では、正常腹膜面にも着床し、ヒト胃癌の場合と異なる所見が得られたが、着床部以外の腹膜にもヒト胃癌の場合と同様な腹膜上皮の形態学的変化がみられた。これら所見から、腹膜上皮細胞の変化は癌細胞由来の腹膜上皮細胞傷害因子の産生によることが示唆された。AH100B細胞移植ラット腹水のゲルクロマトグラフィーによる各分画のラット腹腔内注入実験から、この腹膜上皮細胞傷害因子は、低分子量の物質であることが推測された。

癌漿膜浸潤例における上記所見に基づいて、腹膜転移防止対策として温熱、制癌剤併用による持続温熱腹膜灌流を癌漿膜浸潤陽性に施行した。その結果、非灌流群に比べ、本法施行群の術後3年生存率は有意に高率であった。このことから腹膜転移防止対策として本法の有用性が期待される。

索引用語：胃癌，腹膜転移，腹腔内遊離癌細胞，AH100B細胞，持続温熱腹膜灌流

はじめに

近年、胃癌の外科治療成績は著しく向上しているが、これは早期癌症例の増加と、進行癌に対する積極的な広汎リンパ節郭清、制癌化学療法に進歩などによるところが大きい。胃癌の予後を左右する大きな因子はリンパ節転移、胃壁内癌深達度であり、前者に対しては前述のような広汎リンパ節郭清への努力がなされてきたが、腹膜転移と密接な関係にある癌漿膜浸潤に対しては、必ずしも十分な配慮はなされていなかったというのが現状である。今後、進行胃癌の手術成績をさらに向上せしめるためには、腹膜転移の防止対策あるいは治療法の開発、工夫が極めて重要な課題である。このためには、腹膜転移の成立機序をまず明らかにすることが重要であるが、この方面に関する系統的研究は

いまだ充分行われていない。われわれはここ数年来、この腹膜転移の成立機序について、主として走査電顕を用いた立体的観察による形態発生を中心とした研究を行ってきたので、現在までの知見を取りまとめて報告するとともに、これに基づいた腹膜転移の予防対策の試みと、その成績についても述べる。

癌漿膜浸潤例の予後と再発様式

1965~1978年間における教室胃癌治癒切除例(直接死亡例を除く)を前期例(n=382)、後期例(n=408)の2群に分け、各5年累積生存率を比較すると、stage IIIでは前期44.5%、後期50.7%、stage IVでは前期29.1%、後期42.9%と、いずれも後期例の5年生存率は高率で、進行癌における手術成績の向上がみられた。一方、漿膜面への癌浸潤陽性[ps(+)]例では、たとえ広汎なリンパ節郭清が行われても、その5年生存率はps(-)例に比べ、著しく低率であった(表1)。また、治癒手術後再手術あるいは剖検によって再発死が

※第23回日消外会総会

別刷請求先：古賀成昌

〒683 米子市西町 鳥取大学医学部第1外科

表1 術後5年累積生存率

(ps(-), ps(+))の比較

		n(-)	n1(+)	n2(+)	n3(+)
R ₁	ps(-)	84.5	55.7	—	—
	ps(+)	61.7	26.7	—	—
R ₂	ps(-)	88.1	79.6	55.2	—
	ps(+)	73.1	45.6	26.8	—
R ₃	ps(-)	95.6	87.0	57.2	100.0
	ps(+)	72.1	60.6	39.0	20.0

表2 治癒切除後再発死亡例 (1965~1983)

	~1年	~2	~3	~4	5~	5~	計
腹膜再発	8	12	8	4	2	3	37
血行性転移	10	4	2	1	1		18
リンパ節再発		3	2		1	2	8
残胃癌再発			3		1	1	5
局所再発	1					1	2
							70

確認された70例について、その主再発様式を検討すると表2のごとく、腹膜再発が37例(53%)と最も高頻度で、しかも、その多くが術後3年以内に死亡していた。このような成績は漿膜浸潤陽性胃癌では、リンパ節郭清による術後成績向上には、一定の限界があることを示すもので、予後因子としての癌漿膜浸潤の重要性を示すものである。

腹膜転移の成立機序

1. 癌細胞の腹腔内脱落過程¹⁾

腹膜転移における第1過程は癌細胞の胃漿膜面からの脱落である。この脱落過程を走査電顕によって観察した。正常胃漿膜は全体的になだらかな凹凸を示し、細胞境界不明瞭な楕円形のやや隆起した漿膜細胞で覆われ、その表面には直径0.1μの微絨毛が密生している(図1 a)。癌が胃漿膜側へ浸潤してくると、漿膜面には多彩な変化がみられるようになってくる。すなわち、漿膜細胞の丈は高くなり、細胞境界も明瞭となってくるが、さらに深達してくると、漿膜細胞の離解、脱落、漿膜下結合織の露出などの所見がみられるとともに、漿膜細胞表面の微絨毛の硬化、短縮化がみられた(図1 b)。さらに、詳細に観察すると、一塊の癌細胞が漿膜細胞脱落部から露出、腹腔内へ脱落寸前の所見がみられた(図2)。このような漿膜面からの癌細胞の露出、脱落には主癌巣の組織型によって差異がみられた。すなわち、高分化型腺管腺癌では十数個の癌細胞よりなる乳頭状突起が漿膜細胞間隙から露出するのに対し、

図1 胃正常漿膜 (a) と癌深達にもなう漿膜細胞の変化 (b)

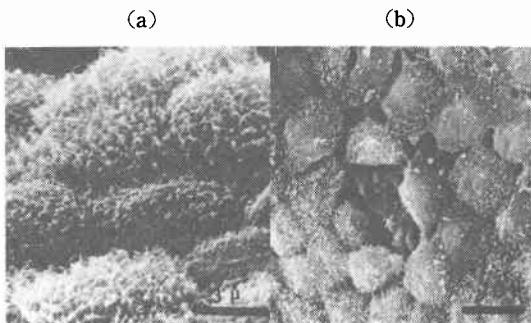


図2 胃漿膜面から癌細胞の露出



低分化型腺癌では個々の癌細胞が同じく漿膜細胞間隙から露出しているといった興味ある所見がみられた。

2. 腹腔内遊離癌細胞の活性²⁾³⁾

前述のようにして脱落した癌細胞はどの位の頻度で認められるかを、胃癌手術例について、開腹直後のダグラス窩洗浄細胞診によって検討した。その結果、se(+)以上の症例では33%の症例に遊離癌細胞がみられた。この成績はダグラス窩洗浄のみについての成績であり、腹腔内全体について検索すれば、その率はさらに高くなるものと考えられる。腹腔内遊離癌細胞の出現と癌漿膜浸潤面積との関係は図3のごとく、浸潤面積が15~20cm²を越えると、ほとんどの症例に遊離癌細胞がみられ、癌細胞数そのものも多くなっていた。また、主癌巣の組織型別にみた遊離癌細胞の出現率では、低分化型の癌に高い出現率がみられた。

このような腹腔内遊離癌細胞が腹膜に着床、腹膜転移として成立するには、この遊離癌細胞の活性の有無が問題となる。このため、ダグラス窩洗浄によって得

図3 漿膜浸潤面積と腹腔内遊離癌細胞 (n=101)

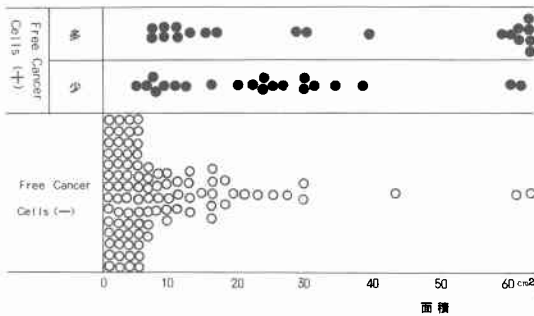
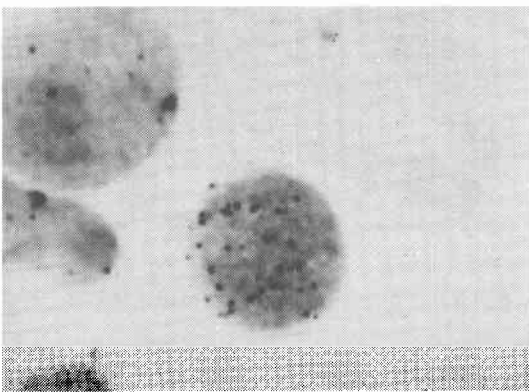


図4 腹腔内遊離癌細胞の³H-thymidinの取り込み



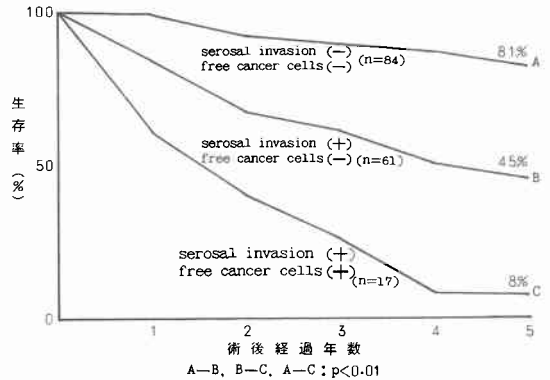
られた癌細胞について、酵素化学的、autoradiographyによる癌細胞の^[3H]-thymidineの取り込みの面から検討した。酵素化学的にはTPNH-diaphorase, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6PDH)について検討したが、いずれも癌細胞の活性がみられ、autoradiographyによる^[3H]-thymidineの取り込みでも同様に活性がみられた(図4)。もちろん、腹腔内遊離癌細胞がすべて着床、増殖することはないにしても、上述のように癌細胞に活性がある以上、腹腔内遊離癌細胞がみられる症例では、腹膜転移が起る可能性は大きいものといえる。se (+)例で遊離癌細胞がみられた治療手術例20例中12例が再発死しているが、このうちの9例(75%)は腹膜再発例であり、また、腹腔内遊離癌細胞の有無と累積5年生存率は図5に示すごとくで、遊離癌細胞がみられた症例の5年生存率は明らかに低率であった。

3. 腹膜転移の形態発生

1) ヒト胃癌における観察⁴⁾

漿膜浸潤陽性胃癌例では上述のように、活性のある腹腔内遊離癌細胞がみられたが、このような癌細胞が

図5 腹腔内遊離癌細胞と5年生存率(治療手術例、直死例を除く)



着床する腹膜ではどのような変化が起っているのだろうか。正常なヒト腹膜の走査電顕所見では、胃漿膜細胞と同じく、一層の扁平な直径約10~15 μ の楕円形の上皮細胞で覆われ、その表面は直径約0.1 μ の微絨毛で覆われ、細胞境界は不明瞭であり、部位による差は殆んど認められなかった。まず、肉眼的に腹膜転移がみられる例で、転移巢のない肉眼的に正常と思われる腹膜を走査電顕で観察すると、腹膜上皮細胞には種々の形態学的変化がみられた。すなわち、図6に示すように、漿膜細胞の半球上膨隆、細胞相互の離解、脱落、微絨毛の疎化などの変化がみられ、とくに腹水をともなう症例では、その変化が強い傾向にあった。このような腹膜漿膜細胞の変化は、肉眼的に腹膜転移が全く認められないS₂, S₃などの胃漿膜癌浸潤例の腹膜でも認められ、このことは極めて興味あるまた重要な所見ということができる。このような所見に加え、さらに詳細に検索すると、図7に示すように、腹膜上皮細胞が一部脱落し、結合織が露出した部位に、数個の癌細胞が密着し、偽足様の細胞質突起を結合織上にのぼしている初期癌細胞着床像をとらえ得ることができた。図8はこのような部位の透過電顕像で、癌細胞の着床像であることが理解される。すなわち、これらの所見は胃漿膜癌浸潤例では、肉眼的に腹膜転移は認められなくても、腹膜漿膜細胞には癌細胞着床準備状態ともいべき形態学的変化が起っており、一部ではこの部に着床初期癌巢が存在していることを示すものである。なお、この着床初期所見からやや増殖した所見では浸潤型の増殖を示すもの、結節性の増殖を示すものがみられ、これらの部の通常の組織所見でもこのような増殖形態に差があることがわかった。

図6 腹膜漿膜細胞の変化

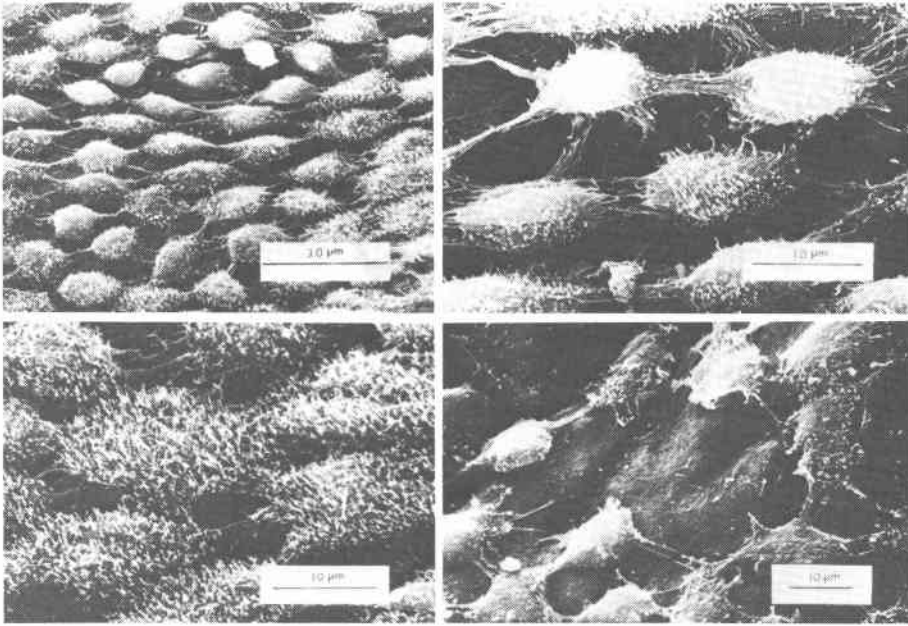
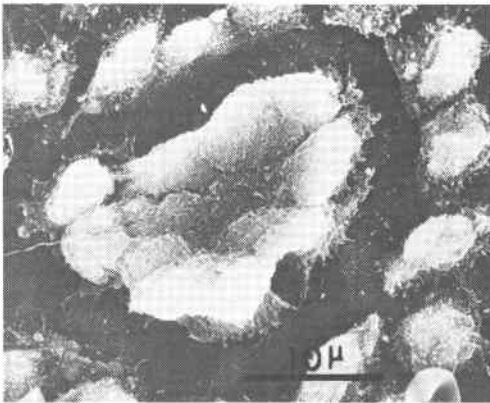


図7 初期腹膜癌転移巣



以上の所見から、ヒト胃癌の腹膜転移成立過程をまとめると、図9に示すように、癌が胃漿膜面に向け発育浸潤してゆくと、胃漿膜細胞は圧排され、膨隆、離解、脱落が起り、この部から癌細胞が腹腔内に露出、一部は脱落遊離する。一方、腹膜面では活性のある遊離癌細胞が着床しやすいような、いわゆる着床準備状態ともいべき腹膜漿膜細胞の離解、脱落が起り、この部に癌細胞が着床、増殖するという過程が考えられる。この過程における腹膜漿膜細胞の形態学的変化の原因としては、癌細胞由来の何らかの傷害因子の存在

が推測されるが、この点については後述することとする。

2) 実験腫瘍による観察⁵⁾

ヒト胃癌における観察では、経時的な腹膜転移過程を観察することができないので、実験腫瘍を用いて、この点を検討した。すなわち、ドンリュウラット腹腔内にAH100B腹水肝癌細胞(AH100B) 1×10^7 個を移植、移植後、1, 3, 5, 6日目と経時的に腹膜を採取し、走査電顕による観察を行った。AH100Bは単独または数個集合したものもあり、直径16~33 μ のほぼ球形を示し、その表面には1.6~4 μ の方向不定の密な微絨毛がみられる細胞である。一方、ラット正常腹膜では部位によって漿膜細胞表面の微絨毛の密度に若干の差はあるものの、中央がやや膨隆した楕円形の細胞で、その表面は同様に微絨毛で覆われている。

AH100B移植後1~3日目では、肉眼的には腹膜に異常は認められないが、走査電顕所見では数個の腫瘍細胞が太さ2 μ 、長さ約30 μ の偽足様突起を出し、腹膜漿膜細胞と接着している所見がみられたが、漿膜細胞はやや陥凹したのみである。移植後3日目では腫瘍細胞は一層の集塊を形成するようになり、この部の透過電顕像では、腫瘍細胞、漿膜細胞の微絨毛が相互にからみ合った状態で接着している所見がみられた。移植後5~6日目になると、肉眼的にも浸潤型の転移巣が

図8 初期腹膜着床癌単の走査電顕像, 透過電顕像の対比

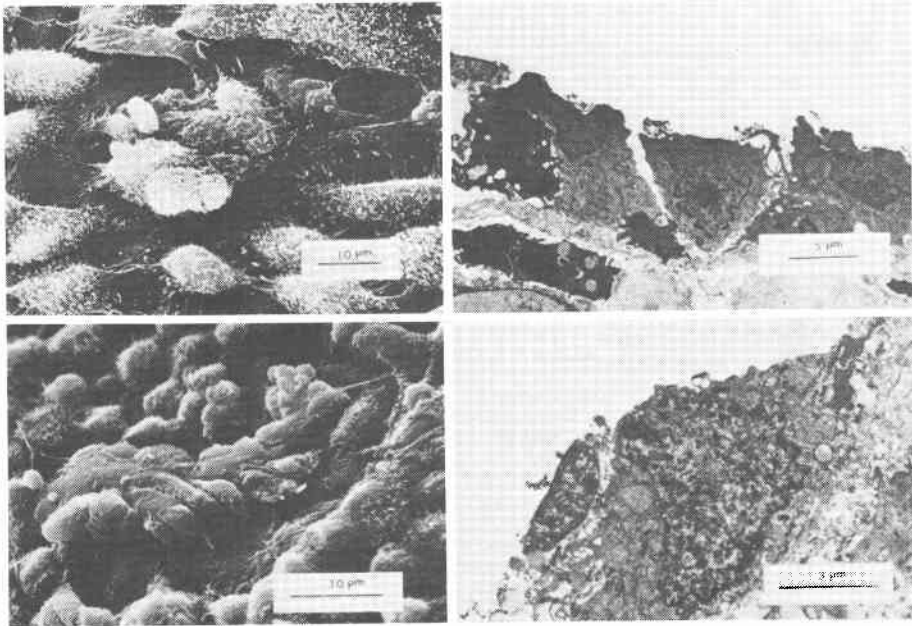


図9 腹膜着床過程 (ヒト)

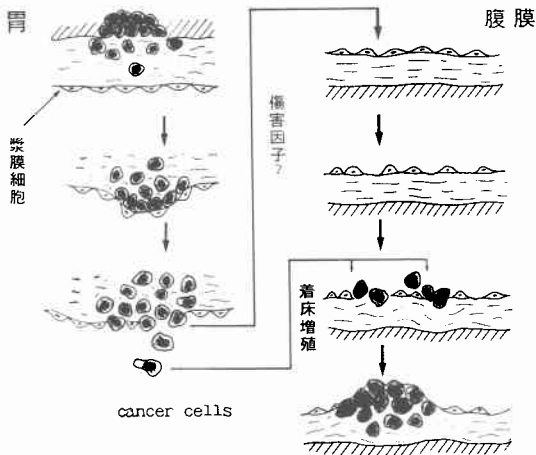
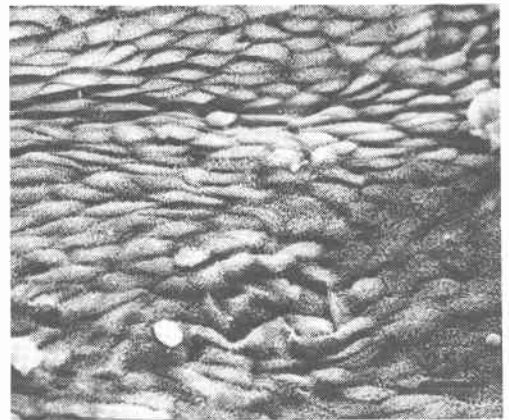


図10 AH100B 腹腔内移植後ラット腹膜漿膜細胞の変化



みられるようになり、腫瘍細胞は層状となり、種々の形態を示してくるとともに、この時期になると、転移巣がみられない漿膜にも種々の変化がみられるようになる。すなわち、漿膜面は凹凸不整となり、細胞相互の離解、一部脱落といった所見がみられた(図10)。移植後7日以降になると、腫瘍細胞は深部にも浸潤、表面はフィブリン様膜で覆われた所見もみられ、さらに、一部では漿膜下組織への浸潤所見もみられるようになった。

以上の転移形成過程を図示すると、図11のごとくで、ヒト胃癌の場合と異なる所見は、正常漿膜細胞上に腫瘍細胞が接着、増殖する点である。ヒト胃癌でもこのような初期着床過程があるのか、あるいは腫瘍細胞の差によって着床過程を異なるのか、この点についてはさらに検討を要する問題である。しかし、興味ある所見はAH100Bの腹膜着床、転移成立においても、腫瘍の増殖にともなって、この着床部以外の腹膜でも、ヒト胃癌におけると同様に、漿膜細胞に種々の形態学的変

図11 AH100B ascites hepatoma cells の腹膜着床過程 (ラット)

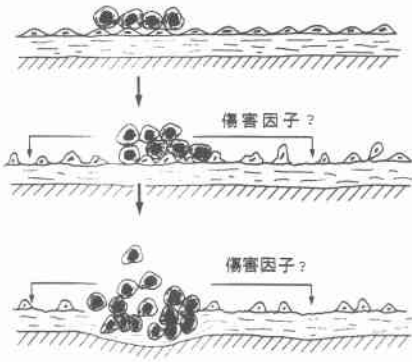
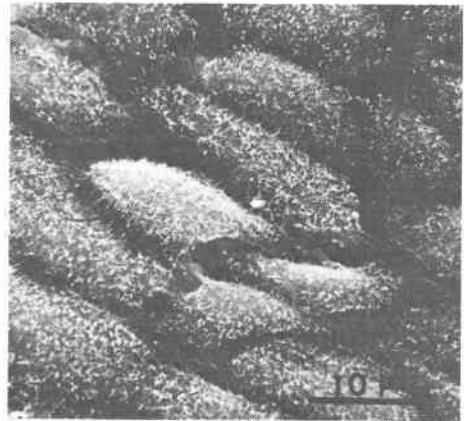


図12 腹水注入後24時間目の腹膜所見



化が起ってくることである。この原因として、腫瘍細胞増殖にともなう腫瘍細胞由来の漿膜細胞傷害因子の産生があるのではないかとということが考えられる。以下、この点について検討した。

4. 腹膜漿膜細胞傷害因子

腫瘍細胞の腹膜転移に際して、腹膜漿膜細胞の形態学的変化については、腫瘍細胞に対する宿主の免疫学的反応、あるいは腫瘍細胞由来の傷害因子による作用などが考えられているが、この点については未だ明らかではない。ヒト胃癌での胃漿膜癌浸潤程度と、腹膜漿膜細胞の形態学的変化がほぼ平行することから、癌細胞由来の何らかの傷害因子の関与がまず考えられる。このため、前述の AH100B を用いてこれを検討した。

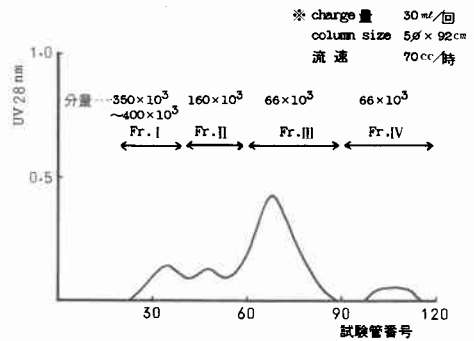
1) 癌性腹水による腹膜の変化⁶⁾

AH100B 移植後のドンリュウラットの腹水を採取、これを遠沈、その上清を濾過した液性成分10mlを正常ドンリュウラットの腹腔内に注入した群、沈査の細胞成分を破碎し、遠沈した後の上清を同様にラット腹腔内に注入した群の2群について、腹膜漿膜細胞の変化を走査電顕によって観察した。腹腔内注入後24時間目、7日目ともに、図12のごとくヒト胃癌漿膜浸潤陽性例にみられたと同様な腹膜細胞の膨隆、離解が認められ、腫瘍細胞破碎後の上清注入群でも同様な変化が観察された。なお、対照として、正常ラット、担癌ラット各血清を注入した群では、このような変化は全く認められなかった。このような成績から、ヒト胃癌漿膜浸潤例にみられた腹膜の変化も、癌細胞由来の何らかの傷害因子によることが強く示唆される。

2) 腹水分画による変化⁶⁾

腹水中に存在する腹膜細胞障害因子をさらに分析す

図13 腹水分画パターン



るため、AH100B 移植ドンリュウラット腹水をゲルクロマトグラフィーで4分画に分画、各分画について腹膜漿膜細胞に与える影響を腹水注入の場合と同様な方法で観察した。fraction I は分子量35~45万で fibrin を含み、fraction II は分子量約16万で IgG を含んでいる。fraction III は分子量 6 万 6 千で albumin 分画に相当し、fraction IV はこれ以下の低分子量の物質を含んでいる (図13)。各分画の蛋白濃度を2倍に濃縮し、それぞれの7mlを正常ドンリュウラット腹腔内に注入、24時間後腹膜を採取し、その変化を走査電顕的に観察を行った。その結果、fraction I, II 注入では腹膜に変化は認められなかったが、fraction III, IV では腹膜漿膜細胞の半球状膨隆、隣接細胞間の離解、一部脱落といった所見が認められ (図14)、とくに、fraction IV でのこの変化は高度であった。すなわち、腹膜漿膜細胞の変化は、fraction III 注入群で26%、fraction IV 注入群で67%に認められた。このような所見から、癌性腹水中には、腹膜漿膜細胞傷害因子があり、これは

図14 fraction III 注入後の腹膜所見

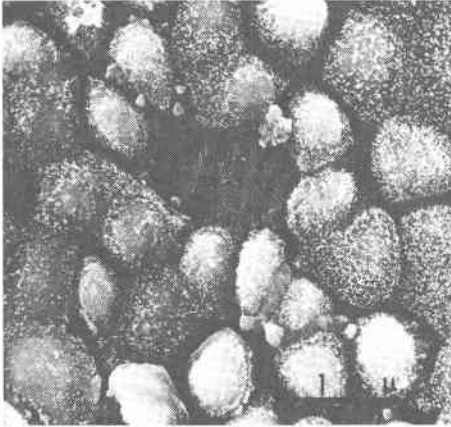
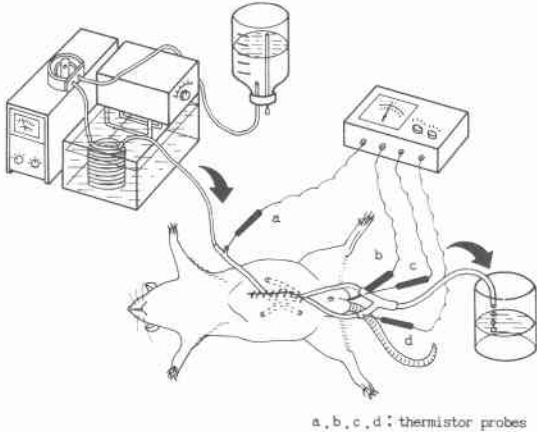


図15 持続温熱腹膜灌流 (CHPP)



a, b, c, d: thermistor probes

低分量の物質であることが推測される。文献的に実験腫瘍では腫瘍近接部では同じ担癌宿主の血清レベルに比べ、dipeptidase, glutatin reductase, arginase, catheptic activity などが高値を示すことから、腫瘍細胞の膜透過性が高まり、これら酵素が腫瘍細胞から出て、正常組織の融解、癌発育を引き起しているのではないかとの報告がみられ、また、これら酵素の分子量は2~12万の範囲内にあることなどから、腹膜傷害因子として、癌細胞由来の蛋白分解酵素も考えられる。これらの点については、今後さらに検討を要する問題である。

以上、ヒト胃癌、実験腫瘍における腹膜転移の成立機序、過程について、主として走査電顕の観察からの形態発生、その際の腹膜漿膜細胞傷害因子について述べたが、胃癌の腹膜転移の治療、予防をいかにするか

が、われわれ外科医にとっては、最も大きな問題である。前述の腹膜転移成立に関する成績に基づいた腹膜転移の予防、治療に対するわれわれの試みと、その成績を以下紹介する。

治療、予防対策

腹膜転移に対する予防、治療対策として、従来から全身的あるいは局所的に、制癌化学療法を中心とした治療法がいろいろ試みられてきたが、その成績は必ずしも充分ではないというのが現状である。われわれはかねてから、腫瘍組織の温熱感受性を利用した温熱療法を種々試みてきたが、これを腹膜転移に対して試みるべく、動物実験を行った。

1. 持続温熱腹膜灌流 (CHPP) の実験成績⁷⁾

ドンリュウラット腹腔内にAH100Bの 1×10^7 の移植後、1, 5, 10日目に図15に示すような方法で、加温生食水による腹膜灌流(灌流速度25ml/分、灌流時間60分)を行った。その結果、42.5℃灌流群では48時間以内の直接死が高率であったが、それ以下の温度での直接死は低率であった。各温度における生存曲線は図16に示すごとくで、腫瘍移植後1, 10日目におけるMMC/mg/kg i.p. 投与と41.5℃灌流群では対照に比較し、有意に生存日数の延長がみられ、温熱腹膜灌流とMMC併用の有用性が示された。これらの群について、灌流後60日生存ラットの剖検では、組織学的にも腹膜転移はみられなかった。一方、このようなCHPPでは、腹腔内諸臓器への影響が危惧されるため、イヌを用いてこの点を検討した。この結果、本法施行後3~7日目で、肝、腎、脾機能に軽度の障害はあるものの、2週間前後ではほぼ正常に回復した。また、組織学的には肝、脾などに浮腫、うっ血、細胞浸潤などがみられたが、これら所見も1カ月後には殆んど消失していた。このような実験成績から、本法の安全性が認められたので、これを臨床に導入した。

2. 治療的CHPP⁸⁾

臨床応用の場合のCHPPも上述動物実験の場合とほぼ同様である。すなわち、MMCを4mg/500mlに添加した生食水をポンプ回路に導き、water bath内に沈めたシリコンチューブを介して加温した後、ダグラス窩に挿入したドレーンを介した腹腔内に注入、注入量が2,000~2,500mlに達した後、両側横隔膜下に留置した2本のドレーンより排出せしめるものである。1回の灌流時間は1時間、灌流速度は150~200ml/分とし、water bath温は48~50℃、排出液温は40~42℃となるように調整する。MMC添加総量は60~100mgであ

図16 生存曲線

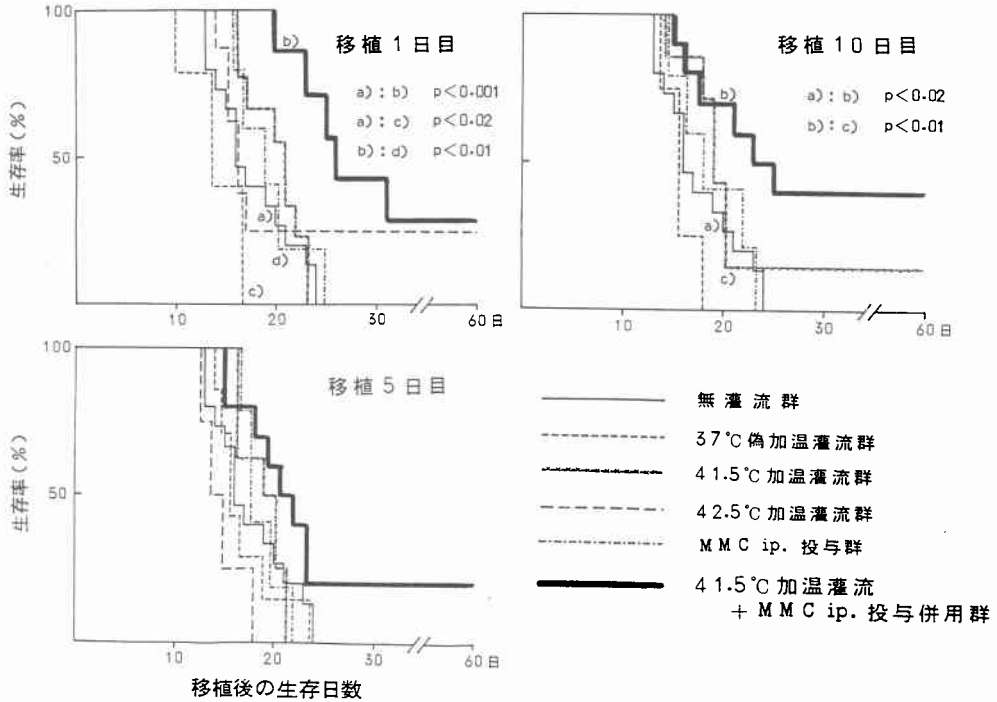


表3 腹膜播種症例に対する治療的CHPP

原発・再発	播種の程度	主癌単切除	CHPP		CHPP後の 腹水癌細胞 変性	CHPP後の生存期間(月)		
			回数	MMC総量		2~7	8~11	12~23
原発胃癌 (n=17)	P ₂ 12	10/12	1~8 (平均4.0)	40~280mg (平均172mg)	5/6	4	4(3)*	4
	P ₃ 5	2/5	2~6 (平均4.4)	110~500mg (平均210mg)	4/4	5	0	0
再発胃癌 (n=7)	P ₂ 2 P ₃ 5	1/7	1~5 (平均3.4)	48~316mg (平均130mg)	2/2	4	3	0

*:()内は現在生存中の症例

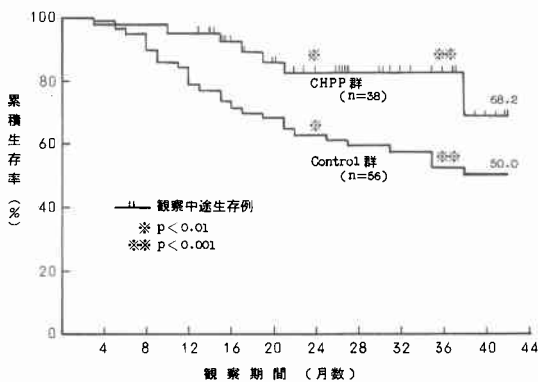
る。すでに腹膜転移が認められる症例に対するこの治療的CHPPは、1~2日間隔で可能な限り反復施行されるが、後述の予防的CHPPは1回のみでの施行である。

このような温熱療法と化学療法の同時併用では、制癌剤の温熱による抗癌活性の低下や、大量投与された制癌剤の血中への移行による副作用などが懸念される。このため、各種制癌剤の温熱による抗癌活性への影響をin vitroで検討した。その結果、NCS, ACNUなどの制癌剤では、温熱による抗癌活性の低下がみられたことから、これら薬剤の同時併用は望ましくない。また、われわれが併用したMMCの血中への移行を、

MMC 10mgのivへのone shot投与後の血中濃度の推移と比較しても大差はなかった。しかし、本併用療法を反復施行した場合には、骨髄障害もみられることがあるので注意を要する。

現在までにこの治療を目的とした本法施行例は24例で、いずれもP₂以上の胃癌例で、これら症例に対する延べ施行回数は96回、1例あたり平均4回であった。本法の成績を施行後の生存期間で見ると、表3のごとくで、ほとんどの症例は1年以内に死亡しており、わずかに4例のみが1年以上生存しているにすぎなかった。このように、すでに肉眼的に著明な腹膜転移がある症例では、本法による効果は残念ながら期待し難く、

図17 予防的 CHPP 施行例の生存率 (Kaplan-Meier 法)



新たな治療法の工夫が必要と考えられる。われわれは最近、MMCの代りにCisplatinの併用を試みているが、かなりの期待が持てるようである。なお、臨床におけるCHPPの生体に与える影響として、動物実験でみられたように軽度の肝機能障害のみで、その他の合併症はほとんどみられなかった。

2. 予防的 CHPP[®]

肉眼的にすでに腹膜転移が成立している例では、温熱、制癌剤の深部到達性の面から、その効果は余り期待できないと考えられる。一方、癌漿膜浸潤陽性例では、既述のごとく、肉眼的には腹膜転移は認められなくとも、着床能のある遊離癌細胞が腹腔内に存在し、しかも、ミクロレベルではすでに腹膜への着床の初期像がみられることなどから、このような症例に対し手術直後にCHPPを施行するならば、腹膜再発の防止が期待できるのではないかと考えられる。よって、癌漿膜浸潤陽性で治療手術が行われた症例に対し、閉腹直後麻酔下に前述したCHPPを1回施行した。現在まで本法を施行した症例53例中、組織学的にps(+)症例は38例で、これら症例の予後と、本法施行前3年間の同じく治療手術を受けたps(+)例56例と比較した。その結果、Logrank testによる予測死亡数は予防的CHPP群では対照群に比べ有意に低く、また、累積生存率でも図17のごとく、予防的CHPP群で良好であった。なお、本法施行症例中現在まで7例の再発死があったが、この中の3例は腹膜再発死であった。

この予防的CHPPは活性のある腹腔内遊離癌細胞の物理的排除と、遊離癌細胞、初期着床癌巣への温熱、制癌剤の直接的傷害作用を目的とした極めて簡単な治療法であるが、前述のような成績からもかなりの効果

が期待できるものと考えている。しかし、本法施行症例数も少いことから、さらに症例を重ねて本法の有用性を検討する必要がある、現在では無作為的な比較検討を施行中である。

本法の副作用、合併症としてはとくに問題となるものではなく、治療的CHPP施行例1例にドレーン留置による腹腔内膿瘍がみられたにすぎなかった。また、危険される癒着障害、これによるイレウスなどの合併症もなく、本法は安全に施行しうる治療法と考える。

むすび

胃癌の予後に大きく関与している腹膜転移に関し、ヒト胃癌、実験腫瘍(AH100B細胞)を用いて、形態発生を中心とした腹膜転移の成立機序と、その予防対策について検討し、以下の成績を得た。

1. ヒト胃癌では癌の胃壁内深達とともに、胃漿膜細胞に圧排、離解、脱落などの変化がみられ、漿膜細胞脱落部からの癌細胞の腹腔内脱落過程が確かめられるとともに、脱落した遊離癌細胞には、着床可能と思われる活性が認められた。
2. 胃漿膜癌浸潤陽性例では、肉眼的に腹膜に著変が認められなくても、腹膜上皮細胞には細胞相互の離解、脱落がみられ、一部ではこの部に癌着床の初期像が認められた。
3. 実験腫瘍細胞のラット腹腔内移植実験では、ヒト胃癌の場合と異り、腫瘍細胞は正常な腹膜上皮に接着、増殖する所見がみられたが、腫瘍細胞の増殖とともに、肉眼的に正常な腹膜上皮にも、上皮細胞の離解、脱落などが認められた。
4. ヒト胃癌、実験腫瘍腹腔内移植実験でみられた腹膜上皮細胞の形態学的変化には、癌細胞由来の腹膜上皮細胞傷害因子の存在が示唆され、傷害因子として低分子量の蛋白が推測された。
5. 腹膜転移防止対策として、胃漿膜癌浸潤陽性例に対する治療手術直後に、温熱と制癌剤併用による持続温熱腹膜灌流を施行した結果、本法施行例の術後3年生存率の向上が認められた。

本報告の機会を与えていただいた石上会長に深謝し、恩師、故友田、綾部、井口先生にお礼を申し上げるとともに、教室協同研究者に感謝する。

文 献

- 1) 金島新一、喜安佳人、工藤浩史ほか：胃癌細胞の漿膜面露出の走査電顕的観察。癌の臨 23: 1227—1232, 1977
- 2) 飯塚保夫：胃癌における腹腔内遊離癌細胞の出現とその活性について。日外会誌 80: 442—450,

1979

- 3) Tanida O, Kaneshima S, Iitsuka Y et al: Viability of intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Acta Cytol* 26: 681-687, 1982
 - 4) Kiyasu Y, Kaneshima S, Koga S: Morphogenesis of peritoneal metastasis in human gastric cancer. *Cancer Res* 41: 1236-1239, 1981
 - 5) Koga S, Kudo H, Kiyasu Y et al: Scanning electron microscopic study on the peritoneal implantation of ascites hepatoma AH100B cells in rats. *Gann* 71: 8-13, 1980
 - 6) 木村章彦: 癌性腹水中の腹膜漿膜細胞傷害因子に関する研究. *米子医誌* 34: 519-531, 1983
 - 7) 浜副隆一: 癌の腹膜播種に対する持続温熱腹膜灌流療法に関する実験的研究. *日外会誌* 84: 1117-1129, 1983
 - 8) 古賀成昌, 前田迪郎: 胃癌腹膜播種に対する温熱化学療法. *消外* 6: 1189-1194, 1983
-