

胃がんの集学的治療

広島大学原爆放射能医学研究所外科

新本 稔 平林 直樹 荒田 壽彦 吉中 建
野宗 義博 峠 哲哉 服部 孝雄

MULTI-DISCIPLINARY TREATMENT FOR PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Minoru NIIMOTO, Naoki HIRABAYASHI, Toshihiko ARATA,
Ken YOSHINAKA, Yoshihiro NOSOH, Tetsuya TOGE
and Takao HATTORI

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

索引用語：胃がん，胃がんの集学的治療，Microwave surgery

はじめに

胃がんのうちでも胃がん切除術後の補助免疫化学療法をどのように行うかという問題に関しては，全国的な規模で randomized controlled trial が行われており，集学的治療としては，最もすすんだ研究が行われている臓器の一つでもある。しかし投与薬剤の種類，投与期間，投与方法についてはいまだ結論が得られていないのが現状である。われわれの教室でも，早期胃がんをのぞ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，sequential study として3つのプロトコルで検討を行ってきたのでその成績をのべる。また胃がん症例のうちでも原発巣は切除できたが，肝転移巣のあるために絶対非治癒切除に終わった症例に対しては，OK-432 (ビシパニール®) の大量腫瘍内投与の有無を封筒法により，randomized controlled study を行っているのので，この成績についてものべる。さらに最近では進行期あるいは再発胃がんの集学的治療にマイクロ波メスを用いて，reduction surgery の意味で腫瘍熱凝固療法を行いさらに免疫化学療法を行っているのので，これについてもふれたい。

I. 対象症例ならびに研究方法

1. 切除可能な進行期胃がん切除症例

※第25回日消外会総会シンポジウムII：消化器癌の集学的治療

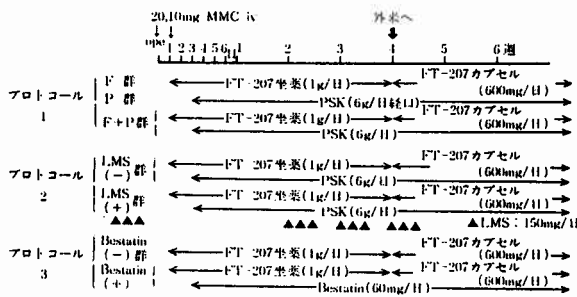
<1985年6月19日受理> 別刷請求先：新本 稔
〒734 広島市南区霞1-2-3 広島大学原医研外科

対象症例は昭和48年6月より昭和59年4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，胃癌取扱い規約にもとずいて記録され，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行われていないもの，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のうち，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症例である。症例の割付ける各治療群が手術施行順に無作為になるよう封筒法によった。投与方法は時期により，次の3つのプロトコルがある。

プロトコルI：昭和48年6月から昭和52年8月まで行われたもので，群の設定は3群にわけられる。いずれの群も胃がん切除術当日 Mitomycin C (以下MMCと略す) 20mg，術翌日10mgのone shot静注をおこなったのちにPSKを投与するP群，FT-207を投与するF群，これらPSKとFT-207を併用する群(P+F)群の3群である(図1)。

プロトコルII：昭和52年9月から，昭和55年10月の間に行ったもので，プロトコルIでのMMC，PSKそれにFT-207を加えた群をactive controlled groupとし，Levamisole (以下LMSと略す)を加える群をtest groupとして両群を比較検討した。LMSの投与量は150mg/日とし，術直前3日間，また術後2週目より3日間投与し4日間休業する，いわゆる3投

図1 胃がん免疫化学療法プロトコール



4 休を 3 回繰り返して経口投与した (図 1)。

プロトコール III : 昭和 55 年 11 月より昭和 59 年 4 月まで, MMC と FT-207 を投与する群を active controlled group とし, これに免疫賦活剤である Bestatin を 60 mg/日, 連日経口投与する群を test group として両群の比較検討を行った。

2. 肝転移のある胃がん切除症例

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浸ませ局所にパッチしていたが¹⁾, 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は, 封筒法により大量 OK-432 の 100K.E. を肝転移巣内に局注するかどうかの randomized controlled trial を行っている。なお両群ともに, 術直後に MMC の (20+10)mg を投与したのち, 長期間にわたり FT-207 の投与を行っている。

3. 進行期あるいは再発胃がん症例

集学的治療を行うため, まずマイクロ波メス (2,450 MHz, 平和電子株式会社製) を用いた reduction surgery を行い, そののちに免疫化学療法を行っている。周囲の正常組織をも含め転移巣部に monopolar 型針状電極を刺入し 30~45 秒間 70W にて熱凝固を加えた。さらにその組織を採取し, 組織学的変化もみている。

II. 成績

1. 切除可能な進行期胃がん切除症例

プロトコール I : 症例数は P 群 49 例, F 群 28 例, (P+F) 群 33 例である。stage I~IV の全症例についての 5 年生存率を求めると, P 群 39%, F 群 32%, (P+F) 群 55% となっており, 1 年目のところで 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 IV では同様に P 群と (P+F) 群との間には 1 年目に有意の差がみとめられた ($p < 0.01$)。予後的漿膜面因子 (ps) とリンパ節転移 (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・4・5 年目で (P+F) 群と P 群との間に有意差をもって (P+F) 群の方に生存率が高くなっていった。また generalized Wilcoxon test においてもこの 2 群間に有意の差がみとめられた。

プロトコール II : LMS 投与群 46 例, control 群 47 例の計 93 例である。stage I~IV までの全症例においては, 5 年生存率は LMS 投与群に高く出る傾向がみとめられたが有意の差とはならなかった。しかし ps (+) n (+) の症例では 4 年目のところで両群間に有意の差があり ($p < 0.05$), LMS 投与群の生存率が高くなっていった。

プロトコール III : Bestatin 投与群 40 例, control 群 38 例の計 78 例について解析した。全症例の累積生存率は 4 年経過の現時点では Bestatin 投与群が全経過を通じてみると, 良い傾向がうかがわれるが, generalized Wilcoxon test では P が 0.14 となり両群間に有意の差はみとめられていない (図 2)。同様に Bestatin 投与群の方に生存率が良いような傾向が, stage III+IV, ps (+) n (+), 治癒切除症例においても認められたが, いずれも両群間で有意の差とはなっていない (図 3)。

免疫学的パラメーターを PPD 皮内反応, 末梢リンパ球 PHA 幼若化反応についても検討してみたが, やはり両群間には有意の差はなかった。

2. 肝転移のある胃がん切除症例

集積症例は大量 OK-432 投与群が 11 例, 非大量投与

図 2 胃がん (全症例) の累積生存率曲線

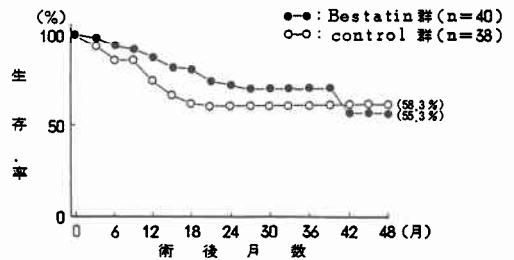


図 3 胃がん ps (+), n (+) の累積生存率曲線

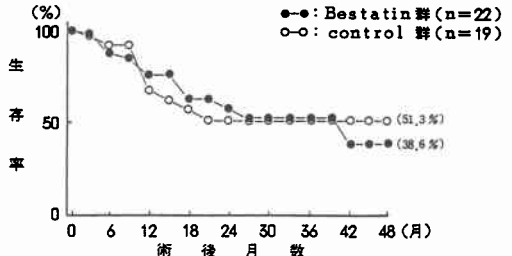


図4 術後生存日数

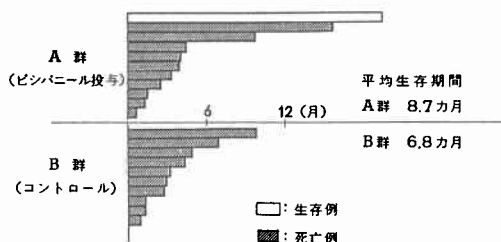


表1 マイクロ波メスを応用した進行期・再発がんの集学的治療

№	年・性	項目	マイクロ波メスによる凝固部位	術後免疫化学療法	予後	備考
1.	74・男	P ₀ H ₂ S ₂ N ₂	肝	MMC, FT-207, PSK, UFT	6M生	下部食道胃全摘術
2.	66・男	P ₂ H ₂ S ₃ N ₄	肝	MMC, OK-432	1M死	
3.	72・男	P ₃ H ₀ S ₃ N ₃	肺	MMC, OK-432	2M死	
4.	60・男	腹膜再発	ダグラス窩	OK-432, HLB1	3M死	人工肛門造設術 回腸導管造設術
5.	58・女	頸部リンパ節再発	頸部リンパ節	OK-432, HLB1	5M生	
6.	43・男	肝転移*	肝	UFT, OK-432	2M死	

*原発癌：胃のLeiomyosarcoma

群が10例と症例数はあまりあつまっていない。平均生存期間は大量OK-432投与群が8.7カ月、非大量投与群が6.8カ月となっており、術中OK-432の大量投与を行うことにより、少しでも生存期間が長くなる傾向にあることがうかがわれた(図4)。

3. 進行期あるいは再発がん症例

マイクロ波メスを集学的治療のなかに導入し、reduction surgeryを行うのに使用している。進行期がんのうちの2例と再発がんの1例には、肝転移巣の熱凝固を行っており、他の1例には残存した膈へのがん浸潤部位を凝固している。そのほか腹膜再発によるRaRb部の狭窄によるイレウスに対しては、人工肛門造設術と回腸導管造設術を施行したのちに、ダグラス窩を経腹的ならびに経肛門的に熱凝固を加えている。さらにこの症例においては再度、仙骨を切除し、小骨盤腔内に凝固を加えたが、3カ月後に内腸骨動脈よりの大出血によりこの症例を失っている(表1)。凝固を加えた腫瘍組織の部の病理組織学的検討においてもその部の壊死がみとめられており、充分に殺細胞効果のあることがみとめられる。

III. 考 察

がんにおける治療法は、いろいろの方法を組み合わせることで、治療効果があるといわれている。胃がんにおける治療法も、外科的切除術のみから、制

がん剤を使用したり免疫賦活剤を使用する術後補助免疫化学療法の必要性がとらえられている。これは単独の施設によるものや多施設の共同研究が根気よくつけられており、現在でも投与薬剤の種類やその組み合わせ、さらには投与期間などの検討が全国規模で行われている。われわれも早期胃がんを除いた進行期胃がんに対しては昭和48年以来、独自のプロトコルを製作し1施設による免疫化学療法に関する randomized controlled trial を行い検討してきた。このプロトコルでは胃がん切除術当日 Mitomycin C (MMC) を20 mg、術翌日に10mg を one shot 静注する、いわゆる MMC 術後大量投与がベースになっている。これは服部ら²⁾が国立がんセンターで開発した方法である。この MMC の投与方法の良いところは、脱落症例が少ないことである。MMC の間歇投与では完全に投与が終了しない症例がありそのため症例の解析の際、脱落となるものが多い。この点 MMC の one shot 術後大量投与ではこのような投薬不備症例が少なくなり、ひいてはその controlled trial の精度をあげることもなる。また MMC が dose dependent な制がん剤であることを考え合わせれば、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。しかし MMC を安全に投与するためには体重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 の20mg の1回投与のみにとどめ、術翌日の10mg の投与はしないという条件を厳守することは大事であり、こうすることによってわれわれは MMC による副作用があらわれたという症例は経験していない。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として MMC の (20+10) mg 投与方法が広く行なわれるようになり、定着化しているようになっている。胃切除術後のプロトコルを考える際には、この MMC の投与方法に加えてどのような制がん剤、または免疫賦活剤を長期間にわたり加えていくかということが問題となる。まずわれわれのプロトコル I では骨髄抑制や消化器系の副作用がほとんどなく、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 を制がん剤として選んだ。さらに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質体である PSK を用い randomized controlled trial を行った。その結果では stage III あるいは IV といった進んだ胃がん症例では PSK のみ投

与するよりは PSK と FT-207 との併用群が良く、さらに予後的漿膜面因子 (ps) とリンパ節因子 (n) とを組みあわせた ps (+)n (+) 症例でも、PSK と FT-207 の併用群で生存率が高くなっていた。このことをふまえてプロトコール II では、MMC と PSK さらに FT-207 を加える群を active control とし、これに Levamisole (LMS) を加える群を test group としたのである。LMS は本来駆虫剤として開発されたものであるが、Renoux ら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、がんの免疫療法剤として脚光をあびてきた。LMS を用いたプロトコール II でも、ps (+)n (+) 症例で生存率に有意の差をもって LMS 投与群の方が良くなっていた。これとは別に多数施設の共同研究による LMS の randomized controlled trial を行った結果でも 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 ($p < 0.01$)⁹⁾。三輪らも胃がんの stage III 症例に対して類似したプロトコールにより LMS の評価を行い、同様の成績を報告しており、術前術後に LMS を投与することが予後に良い影響を与えていることがうかがわれる。さらにプロトコール III では、免疫賦活剤として Bestatin を用いての検討を行っている。これは Streptomyces olivereticuli の培養液中より発見された低分子の 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 study でわれわれは 900mg/日までの投与量を行ったが副作用はなく、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。齊藤⁴⁾は皮膚がん患者に Bestatin を投与し Phase I study を行っており、1日量 10~100mg の低用量域にあると推察している。消化器以外の疾患としては成人急性非リンパ性白血病、あるいは池田らの悪性黒色腫に対して Bestatin の有効性が示されたとの報告があるが、今回われわれの行っている胃がん切除後に Bestatin を投与するプロトコールにおける成績では、Bestatin 投与群の方に良い成績が得られているが、generalized Wilcoxon test では有意の差にはなっていない。このプロトコールがまだ 4 年しか経過していないのも一つの原因と考えられ、今後の follow up にまたれるところが大きい。

胃がん肝転移例に対する術後補助化学療法としては、田中らは主病巣の切除ができた症例で予後が良く、非切除例では化学療法の効果は少なかったという。ま

たその際の使用薬剤としては、MFC (Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Cytosine arabinoside) 療法につづき、長期にわたって FT-207 を投与したことが延命につながったとしている。われわれのプロトコールでも胃がんの主病巣を切除したのち、肝転移巣内に OK-432 の大量局注を行い、さらに FT-207 を長期間投与した群に延命効果がみとめられており、FT-207 を投与する前に術中 OK-432 を肝転移巣内に 100K.E. 局注したことに意義があるものと考えている。

腫瘍組織の量を減らすという意味から、最近ではマイクロ波メス (2,459MHz, 平和電子株式会社製) を用い、これにいろいろな長さの monopolar antenna を接続して使用している。このマイクロ波メスは止血効果がすぐれているため、肝臓、脾臓などの実質臓器やがん組織を直接凝固しても出血の危険はなく、切除不能な肝転移病巣に対しても病巣の破壊を目的として使用することができる⁵⁾。野口⁶⁾は BALB/C マウスと Sarcoma Meth A 細胞の系を利用し、マイクロ波メスにて腫瘍を凝固さず実験を行っている。この結果より腫瘍細胞を消失させるか、減少させることにより強い抗腫瘍効果が得られたことから、残存腫瘍をできるだけ少なくすることが重要であるとのべている。実際にマイクロ波メスを用いる際に注意しなければならないことは、当然のことではあるが発熱 (70~80℃) があることで、これにより周囲の組織あるいは臓器に障害を加えることがある点であろう。こうしたことを頭に入れて周囲の組織や臓器を愛護してやる配慮が必要である。われわれは今後もマイクロ波メスを用いた reduction surgery とそれに免疫化学療法を併用する集学的治療について検討を加えていくつもりである。

おわりに

胃がんの集学的治療に関してのべた。

1. 切除可能な進行期胃がん切除症例 (早期胃がんはのぞく) については 3 つのプロトコールを行ってきており、いずれのプロトコールにおいても術当日 Mitomycin C (MMC) 20mg, 術翌日 10mg の one shot 静注を施行し、これに副作用の少ない外来通院でも使用できる FT-207 を併用し、さらに免疫賦活剤として PSK, Levamisole, Bestatin を用いた。PSK あるいは Levamisole を用いた群では生存率を高めることができたが、Bestatin ではまだその観察期間が短かいためか、併用した方が良いという傾向は表われたが、有意差にはいたっていない。

2. 肝転移のある胃がん切除症例

術中 OK-432の100 K.E. を肝転移巣内に局注したのちに FT-207を長期間投与した群の方が平均生存期間が長かった。

3. 進行期あるいは再発胃がん症例

マイクロ波メスを用いて腫瘍組織の減量をはかり、そののち免疫化学療法を併用することを試みている。熱凝固を加えた部位の腫瘍組織は病理組織学的にも壊死をおこしており、その殺細胞効果は十分に認められている。

文 献

- 1) 新本 稔, 大屋正章, 山県司政ほか: 私の好んで行う癌免疫療法—OK-432腫瘍内大量投与—. 手術 31: 159—170, 1977
- 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 10: 96—105, 1964
- 3) 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 2 報. 癌と化療 9: 2133—2147, 1982
- 4) 斉藤一義, 安里 肇, 田嶋公子ほか: ベスタチンの Phase I Study (1) ベスタチンの至適用量の決定に関する臨床的研究. 癌と化療 10: 211—217, 1983
- 5) Tabuse K: A new operative procedure of hepatic surgery using a microwave tissue coagulator. Arch Jpn Chir 48: 160—172, 1979
- 6) 野口博志, 勝見正治, 田伏克惇ほか: 腫瘍組織の Microwave Coagulation による抗腫瘍効果. Arch Jpn Chir 52: 520—524, 1983