

胃癌・直腸癌に対する集学的治療

京都府立医科大学第1外科

高橋 俊雄	萩原 明郎	高橋 滋
西岡 文三	山口 俊晴	沢井 清司
秋田大学第1外科		
水沢 広和	小棚木 均	尾形 直人
福田 健	高橋 政弘	

COMBINED MODALITY WITH TARGETING CANCER CHEMOTHERAPY AND IRRADIATION FOR CARCINOMA OF THE STOMACH AND RECTUM

**Toshio TAKAHASHI, Akeo HAGIWARA, Shigeru TAKAHASHI,
Bunzo NISHIOKA, Toshiharu YAMAGUCHI and Seizi SAWAI**
Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
**Hirokazu MIZUSAWA, Hitoshi KOTANAGI, Naoto OGATA
Ken FUKUDA and Masahiro TAKAHASHI**
Department of Surgery, Akita University

索引用語：胃癌，直腸癌，集学的治療

はじめに

消化器癌の集学的治療の中で、外科手術が最も重要であることは言うまでもない。進行癌病巣を可能な限り除去するため、胃癌では左上腹部内臓全摘術をはじめ種々の拡大手術が、直腸癌では骨盤内臓全摘術を含む拡大手術が行われている。その結果、癌がこれらの切除範囲内にとどまる例ではかなり良好な成績が得られることが明らかにされた。しかし、腹膜播種性転移、肝転移、第3群以上のリンパ節転移、直腸癌においては直腸剝離面の癌浸潤ew(+)などのある場合には、外科手術のみではその予後は極めて不良であり、他の複合療法に頼らざるをえない。われわれは胃癌、大腸癌に対し外科的には除去しえない癌病巣をTargetとしたTargeting cancer chemotherapyと放射線療法による集学的治療を行ってきた。ここではこれらの成績について述べてみたい。

I. 胃 癌

1. 術前照射+5FU エマルジョン経口投与, R₂手術, 術後免疫化学療法による集学的治療

京都府立医大第1外科では、1977年から1980年までの3年間、進行胃癌を対象として、術前に⁶⁰Co/日200rad, 連日10日, 総量2,000Rad照射し, 同時に5FU エマルジョン1日5FU量で500mg, 連日10日, 総量5,000mgを経口的に投与した¹⁾。これらの術前処置終了後7~10日間して、胃癌取扱規程に従ったR₂リンパ節郭清を行う胃切除術を施行した。術後はMF療法に加えてOK432の皮内投与を行う徹底的集学的治療を行った。抗癌剤投与総量はMMC 40mg, 5FU 5,000g, OK432は週1回5KE皮下注を可能なだけ長期投与を原則とした。

(1) 集学的治療による副作用および手術合併症
術前照射と5FU エマルジョン術前併用59例中25例(61%)に白血球数が5,000以下となり, 11例(27%)で4,000以下となった。しかし, ほとんどの症例で⁶⁰Co照射2,000rad, 5-FU 5,000mgの投与が完遂されてから白血球減少を認めたもので, 1~2週間後に白血球の回復を待って手術が施行された。しかし, 1例は白血球減少のため⁶⁰Co照射を途中で中断した。

※第25回日消外会総会シンポジウム：消化器癌の集学的治療

<1985年5月15日受理> 別刷請求先：高橋 俊雄
〒602 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465
京都府立医科大学第1外科

手術後1カ月以内の死亡(直死)は縫合不全により1例を失った。術後の化学療法の施行状況をみると、MMC 40mg, 5-FU 5,000mg がすべて完遂されたものは25%にすぎず、MMC 20mg 以上、5-FU 2,500mg 以上を含めると63%となるが、やはり術前の⁶⁰Co 照射と5-FU エマルジョンの術前投与により術後の化学療法を十分量施行できなくなる傾向がみられた。

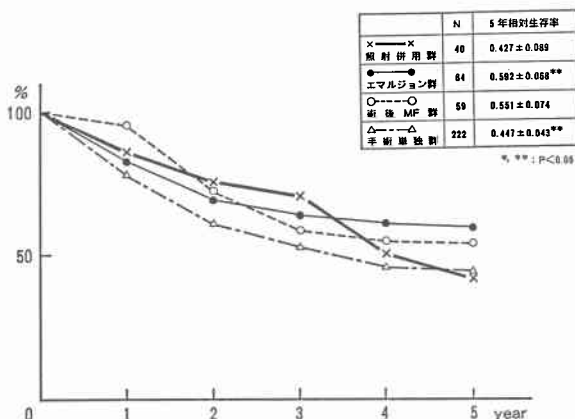
(2) 遠隔成績

この集学的治療を行うにあたっては、randomized control study を行うことができなかったため、対照群として、historical control であるが教室で1958~1960年にR₂またはR₃胃切除をし、補助化学療法を行わなかった手術単独胃癌222例、1959~1963年にR₂またはR₃胃切除をして術後MF療法を行った胃癌59例、1964~1977年に術前5FU エマルジョン総量5,000mg 経口投与された胃癌64例を比較の対照とした。これらの背景因子を検討したが4群間には顕著な差異はなかった。

5年相対生存率を前述のhistorical control と比較してみると、術前照射、術前5-FU エマルジョン投与・術後免疫化学療法群42.7%、術前エマルジョン投与・術後MF群59.2%、術後MF群55.1%、手術単独群44.7%と術前照射・術前化学療法・術後免疫化学療法という徹底的集学的治療を行った群が予想に反して最も成績が不良であった(図1)。しかし、術前エマルジョン投与群は手術単独群に比較して推計学的に有意に5生率が高い値を示した。

これらの成績は、症例数も少なくしかも、randomized-study でないので、直ちに結論を出すことはできないが、術前照射併用の集学的治療の成績が不良であったことは、集学的治療を行うにあたっては単純に

図1 術前5-FU Emulsion 経口投与と放射線照射併用例の生存曲線



各療法を追加するだけでは必ずしも遠隔成績の向上につながらないことを示唆しているのかも知れない。すなわち、胃癌においては放射線の照射野である主病巣を中心とした10×10cmの範囲は、現在では容易に手術操作により癌病巣を切除し得る領域であり術前照射の効果がなかったのではないかと考えられる。むしろ、照射により免疫能を低下させ、照射野からはずれて存在した癌細胞の着床を促進させたことも想定され、これが遠隔成績が不良となった原因とも考えられる。

2. 活性炭吸着制癌剤による腹膜播種性転移とリンパ節転移の化学療法

微粒子活性炭(以下CHと略す)は、薬物をよく吸着し、また吸着された薬物は周囲の濃度勾配によって放出される。われわれは、活性炭とマイトマイシンとの吸着・離脱や本剤の組織内投与、腹腔内投与などについて基礎的検討を行った^{2)~5)}。その結果、活性炭吸着マイトマイシンC(以下MMC-CH)を腹腔内に投与すると、腹水や腹腔内組織で長時間にわたりMMCが高濃度を持続し、しかも、全身血中へのMMC逸脱も少ないので大量に投与しても全身的副作用が少なく、腹膜播種性転移に極めて有利な剤型であることが明らかになった。また、MMC-CHを組織内に投与すると、速やかにリンパ管より所属リンパ節に到達し、所属リンパ節は黒染され極めてリンパ指向性が高い。従ってMMC-CHはリンパ節転移に有効性が高いと同時に外科手術時にリンパ節郭清の指標としても便利であることが明らかになった。

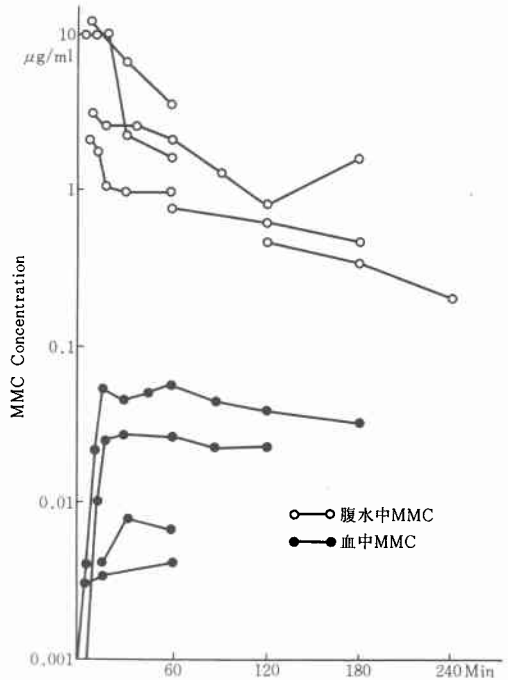
われわれは、胃癌に対し、術前内視鏡下にMMC-CHを注入し、リンパ節転移の治療とリンパ節郭清の指標として利用している。術前1~7日にMMC-CH 3~5ml(MMC量で1.5~2.5mg)注入すると手術時所属リンパ節が第1群から第4群まで黒染される。表1は胃癌24例について郭清された各群リンパ節の黒染率をみた沢井⁶⁾らの成績である。通常のR₂手術では郭清されない⑬で88.2%、⑮で87.2%、⑭で68.7%、⑬で53.2%と高率に黒染される。このような第3群、第4群リンパ節のmicrometastasisがMMC-CHで治癒できればリンパ節再発を減少できるのではないと思われる。本法を行った場合、郭清されるリンパ節数も1例平均94.5個と極めて多いのも注目すべき点であろう。これは、リンパ節が黒染されるので十分な郭清が行われるためであると考えられる。

腹膜播種性転移に対しMMC-CHを腹腔内に投与した。図2はMMC-CHをMMC量で80~110mg腹腔内投与後の経時的腹水中MMC濃度と血中濃度であるが、腹水中では長時間高濃度を持続し、血中濃度は

表1 内視鏡下胃壁内CH注入後の郭清リンパ節数と黒染リンパ節の頻度(沢井ら)

リンパ節No.	郭清総リンパ節数	黒染リンパ節数(%)	1症例平均郭清リンパ節数
①	89	60(67.4)	3.7
②	79	39(49.4)	3.3
③	220	134(60.9)	9.2
④sa	22	17(77.3)	0.9
④sb	57	39(68.4)	2.4
④d	215	157(73.0)	9.0
⑤	64	29(45.3)	2.7
⑥	140	99(70.7)	5.8
⑦	235	160(68.1)	9.8
⑧a	113	81(71.7)	4.7
⑧p	71	50(70.4)	3.0
⑨	77	44(57.1)	3.2
⑩	57	32(56.1)	2.4
⑪	189	118(62.4)	7.9
⑫	116	74(63.8)	4.8
⑬	47	25(53.2)	2.0
⑭	83	57(68.7)	3.5
⑮	47	41(87.2)	2.0
⑯	347	306(88.2)	14.5
計	2,268	1,562(68.8)	94.5

図2 活性炭吸着マイトマイシン(MMC-CH)腹腔内投与後の腹水および血中MMC濃度の推移



その約100分の1に推移している。これは活性炭が大網や腹膜には吸着するが血中には吸収されないため、腹腔内では極めて高い濃度を維持し、一方、末梢血中には、活性炭から離脱したMMCが標的(Target)とした腹腔内の播種性癌巣に十分接触した後に、腹腔から血中に吸収されたMMCが微量検出されたためと考えられる。

われわれは、癌性腹膜炎39例に対しMMC-CHを腹腔内に投与しその効果を検討した。表2に示すごとく、斉藤、小山らの判定基準による効果判定で体腔液著効13例、体腔液有効5例、計18例、奏効率69.2%であった。これを1回投与量MMC 80mg/body以上の大量投与例では奏効率は77.3%であるが、1回投与量20~60mg/bodyでは奏効率は25.0%と低かった。延命効果は臨床応用開始後の期間が短いため検討が十分でないが、6ヵ月以上生存は11例であった。MMC-CH投与後に副作用として一過性の腹囲の増加がほとんどの例で認められ、発熱や全身倦怠を伴っていた。末梢血では42%に10万以下の血小板減少、31%に3,000以下の白血球減少を認めたが3~4週間で回復した。肝機能ではALPやLAPの上昇を23%に認めた。腎機能では一過性の蛋白量尿が70%に認められた。

表2 腹膜播種性転移に対する活性炭吸着MMC腹腔内投与の効果

MMC投与量	著効	有効	無効	6ヶ月以上生存例
80-110mg	19	7	9	11
20-60mg	0	1	3	0
計	19	8	12	11
	27/39 (69.2%)			

II. 直腸癌

1. 術前5-FU坐薬併用放射線照射

直腸癌の術後再発型として最も多いのは局所再発である。この理由は直腸癌進行例においては、仙骨、膀胱、子宮などへの局所浸潤に加えて上方、側方へのリンパ節転移が高頻度にかかるが、これらを完全に除去することは狭い骨盤内操作のため困難なことが多いと考えられる。そこで、われわれはこの局所再発を防止するために5-FU坐薬を作成し術前投与を行った。図3は術前に5-FU坐薬を1日400mg、10日以上(総量4,000mg以上)投与して手術を行った。24例の術後5年遠隔成績である。術前投与を行わなかった26例と比較すると、5-FU坐薬投与群62.9%、非投与群55.0%とわずかに5-FU投与群で良好であるが、推計

学的には有意差はない。そこで、われわれはこの5-FU坐薬に加えて術前照射を行った⁷⁾。

Linac 前後2門照射で1日300rad, 総量3,000rad照射し, 同時に5-FU坐薬を朝夕2回(1日200mg)連日照射終了まで投与した。

本療法では腫瘍が著明に縮小する例が多く, 17例中4例(23.5%)には肉眼的に腫瘍はほとんど消失していた。組織学的にもこれらの例では著しく変性した癌細胞がみられ, viableな癌細胞が全くみられない例も2例認められた。

本療法の目的は局所再発の防止にあるので, 局所再発と最も関係のある直腸剝離面ewから癌先進部までの距離を顕微鏡標本で測定してみた。図4は直腸剝離面から癌先進部までの距離であるが, 5-FU坐薬・照射併

用群で平均6.5mm, 5-FU坐薬術前投与群で平均3.6mm, 手術単独の対照群で平均3.4mmで明らかに5-FU坐薬, 照射併用群で癌先進部が約3mm後退している所見が得られ, 推計学的に有意差が認められた。局所再発は直腸剝離面(ew)から5mm以内に癌先進部がある例におこりやすいことが知られているが, われわれの例でも図中◎印で示すように局所再発例はすべてew 5mm以内に癌先進部のある例であった。本療法を施行して2年しか経過していないが現時点では照射, 坐薬併用群に局所再発例は認められていない。

リンパ節転移についてみると, 表3に示すように手術単独群48%, 5-FU坐薬単独群52.9%, 照射単独群50%, 5-FU坐薬・照射併用群13.3%と, 照射, 坐薬併

図3 直腸癌術前5-FU坐薬投与例の術後遠隔成績

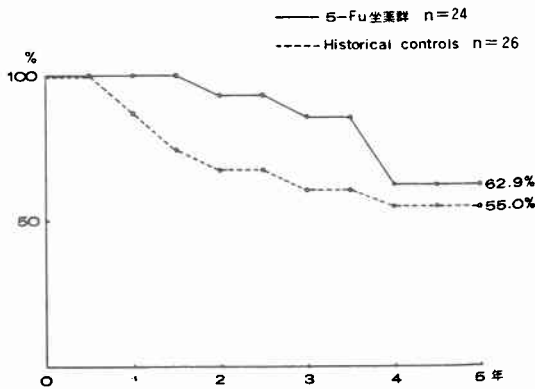
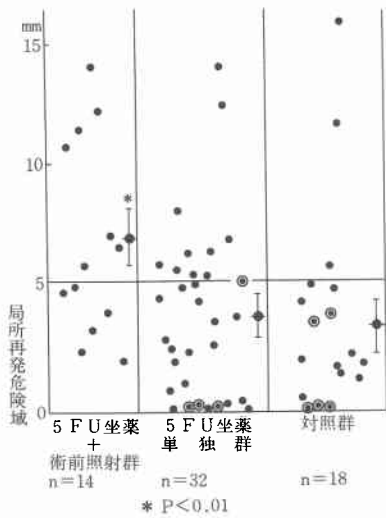


図4 癌先進部から外科的剝離面(ew)までの最短距離



◎: 局所再発例

表3 各群のリンパ節転移率

	症例数	リンパ節転移陽性数	%
対照群(手術単独)	25	12	(48.0)
5-FU坐薬単独群	34	18	(52.9)
照射単独群	4	2	(50.0)
5-FU坐薬 } 併用群	15	2	(13.3)
照射			

図5 ノードマウス皮下移植(矢印)ヒト大腸癌への¹²⁵I標識モノクローナル抗体A-7の集積

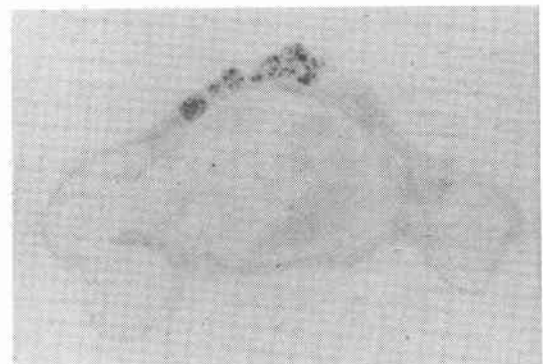
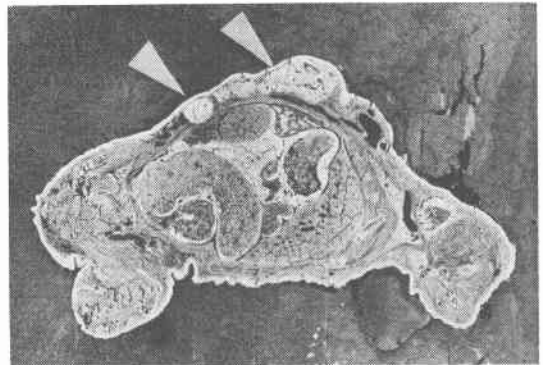
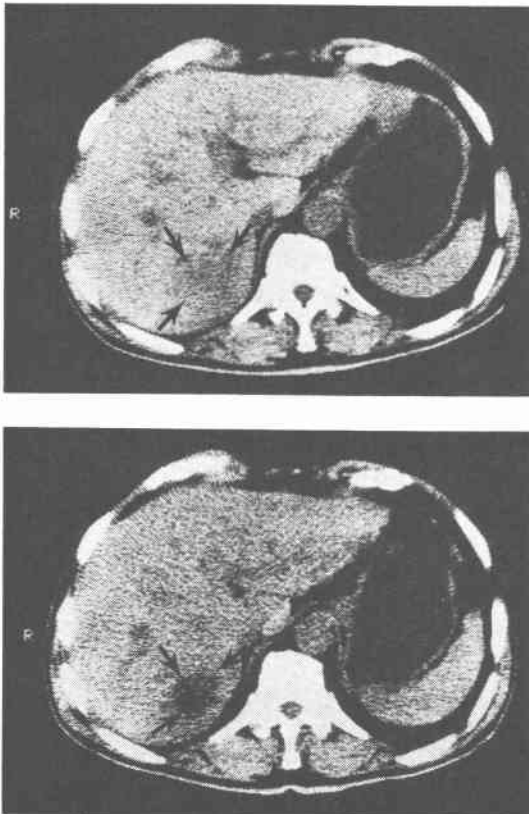


図6 大腸癌肝転移に対するモノクローナル抗体結合NCS投与例

上段: 矢印肝転移 (投与前)

下段: 矢印肝転移 (投与後3週)



用群で最も低い値を示した。

局所再発に関与する因子としてewとリンパ節転移があげられる。教室の局所再発例についてこの両因子を検討すると、ew 5mm以内に癌先進部がありリンパ節転移陽性例の局所再発率が最も高かった。このことから、照射、5-FU坐薬併用によりこの2つの因子をかなり減少できるので局所再発が防止できるのではないかと期待している。最終結論は遠隔成績を待ちたい。

2. ヒト大腸癌に対するモノクローナル抗体結合制癌剤によるミサイル化学療法

われわれは、ヒト大腸癌を抗原としたモノクローナル抗体A-7を細胞融合法によって作製した⁹⁾。この抗体A-7の反応性を手術時摘出標本や培養細胞およびヌードマウス移植大腸癌で種々検討したところ、CEA産生大腸癌に特異性の高い抗体であることが明らかにされ

た。図5はヌードマウス皮下移植大腸癌へのA-7の集積性を¹²⁵I標準抗体でみたものであるがこのように腫瘍に選択的にA-7は集積する。こ抗体A-7にわれわれは制癌マイトマイシン(MMC)およびネオカルチノスタチン(NCS)を化学的に結合させた複合体A-7-MMC, A-7-NCSを作製した。これらの複合体の効果を培養ヒト大腸癌SW 1116で検討したところ、通常MMCの約100倍の効果を示し、またヌードマウス移植大腸癌に対しても著しい効果を示した。

臨床的に大腸癌14例、大腸癌肝転移4例計18例に対し、われわれはA-7-NCSをNCS量に対して1,000U~2,000U、1回だけ腫瘍支配動脈から注入した。投与時の副作用はなく投与1~7日後に37~38℃の発熱をみたもの6例の他は副作用はなかった。肝転移例に投与した4例のうち2例にCT上腫瘍壊死を思わせるCT Numberの低下が認められ、そのうちの1例は図6のように腫瘍の縮小が認められた。NCS 2,000U 1回という少量投与でこのような縮小効果がみられた報告はなく、A-7-NCSのミサイル的作用により、標的の転移巣にNCSが集中したためではないかと考えている。他に自覚症状の改善が2例に認められており、現在これら本療法投与例について経過観察中である。

文 献

- 1) 西岡文三, 山根越夫, 大内孝雄ほか: 胃癌に対する補助療法としての5-Fuemesion術前経口投与と放射線併用の効果の検討。京都府医大誌 92: 1563-1570, 1983
- 2) 萩原明郎: 活性炭吸着マイトマイシン製剤の開発とその臨床応用のための基礎的研究。秋田医10: 187-229, 1983
- 3) 高橋俊雄, 萩原明郎: 胃癌化学療法と内視鏡。内視鏡的胃癌リンパ節転移の化学療法。蟹書房, 東京, 1983, p129-141
- 4) 高橋俊雄: 制癌剤のtargetingによる胃癌化学療法。臨外 39: 1543-1545, 1983
- 5) 高橋俊雄, 萩原明郎, 伊藤 孝: 癌性腹膜炎に対する抗癌剤の腹腔内投与-活性炭吸着制癌剤(MMC)の腹腔内投与-。癌と治療 11: 1550-1556, 1984
- 6) 沢井清司, 高橋 滋, 本田光世ほか: 胃癌リンパ節郭清における点墨法の意義。日消外会誌 17: 1185, 1984
- 7) 水沢広敏, 高橋俊雄: 直腸癌術後局所再発防止を目的とした集学的治療-5-fluorouracil (5-FU) 坐薬, 放射線術前照射療法の試み-。日消外会誌 16: 1852-1855, 1983
- 8) 小棚木均: ヒト大腸癌に対するモノクローナル抗体の作製とその解析に関する研究。秋田医 11: 221-235, 1985