

遠隔成績からみた胃がん治療の問題点と対策

広島大学原爆放射能医学研究所外科

新本 稔 田中 卓 佐伯 俊昭 西山 正彦
吉中 建 柳川 悦朗 峠 哲哉 服部 孝雄

A RETROSPECTIVE STUDY ON THE TREATMENT FOR GASTRIC CANCER

Minoru NIIMOTO, Taku TANAKA, Toshiaki SAEKI,
Masahiko NISHIYAMA, Ken YOSHINAKA, Etsuro YANAGAWA,
Tetsuya TOGE and Takao HATTORI

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

胃がん切除症例880例のうち、早期胃がんを除く299例に sequential study として3つのプロトコールが行われた。制がん剤としては Mitomycin C (MMC) と FT-207が、また BRM として PSK, Levamisole (LMS), Bestatin が使用されている。がん死亡症例は134例 (44.8%) であり、これらについて再発形式、背景因子を加味し、遠隔成績からみた胃がん治療について検討した。その結果をみると、腹膜再発で死亡したものが多く、これらの症例では ps(+), ly(+) が多く、MMC+FT-207+Bestatin 群において有意に再発を抑制していた ($p < 0.05$)。制がん剤感受性試験を行った症例についてみると、感受性陽性薬剤を使用した群に生存率が高くなる傾向があった。

索引用語：胃がんの治療、胃がん切除例の再発形式、胃がん切除例の術後免疫化学療法

はじめに

胃がん切除症例における治療成績をあげるために術後の補助免疫化学療法を施行することが、現在では当然のごとくなりつつある。しかしこれらの治療法のうちどのようなものが遠隔成績からみた場合に効果があるのかということが問題になってくる。われわれは早期胃がんを除く進行胃がんに対して、randomized controlled trial による術後補助免疫化学療法を行ってきているので、この成績を述べるとともに、どのような因子が遠隔成績に影響を与えているのか、その対策はどのようにすれば良いのかということについて述べてみたい。

対象および方法

昭和48年6月より昭和59年4月までの間における当

科での胃がん切除症例は880例であり、この期間に行われた術後補助免疫化学療法の3つのプロトコールに組み入れられた症例は早期胃がんをのぞく299例であり、これが今回の解析対象症例となっている。このうち死亡症例が168例あり、他病死を除く、がん死亡例は134例であり、これらについて以下4つの項目について検討した。

1) 術後補助免疫化学療法

昭和48年から昭和52年まではプロトコール1として FT 群, PSK 群, (PSK+FT) 群の3群について検討し¹⁾ (図1), ついで昭和52年から昭和55年までは、(PSK+FT) 群を active control として、これに Levamisole (LMS) を加えることが意味があるか否かをプロトコール2として検討した。さらにプロトコール3は昭和55年から昭和59年まで Bestatin を使用することについての意義をみている。全群において、MMC の導入は (20+10) mg 方式で行われている²⁾。LMS は1日150mg あて3日間経口投与し4日間休業する、いわゆる3投4休方式をとっている。また Bes-

※第30回日消外会総会シンポジウム1：遠隔成績から見た消化器外科治療の問題点と対策

<1987年10月12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

図1 胃癌免疫化学療法プロトコール

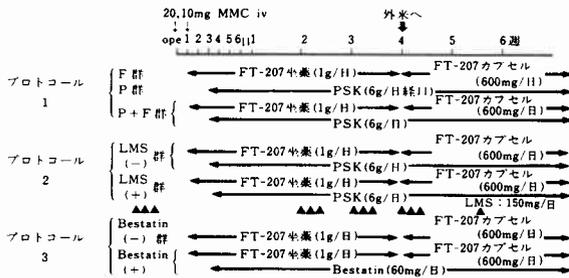


表1 胃がん切除術後のプロトコールによる5年生存率

Protocol	Case no	All cases %	stage III+IV %	ps(+)(n)%
1	P	49	41.9	15.0*
	F	28	38.2	29.0
	P+F	33	53.2	47.0*
2	L(-)	47	44.9	13.8
	L(+)	46	47.6	28.1
3	B(-)	44	46.6	25.8
	B(+)	52	54.4	46.3

P: PSK, F: FT-207, L: Levamisole, B: Bestatin. * p<0.05

表2 背景因子の検討

Protocol	1 (MMC+P+F群)	2 (LMS(-)群)	X ² 検定
症例数	33 (%)	47 (%)	
ly(-)	21 (63.6)	14 (29.8)	p=0.02
ly(+)	12 (36.4)	33 (70.2)	
v(-)	31 (94.0)	29 (61.7)	p=0.012
v(+)	2 (6.0)	18 (38.3)	
P再発死亡	9 (27.3)	18 (38.3)	N.S.

N.S.: Not Significant

tatinは1日60mgを投与した。

2) プロトコール1では、MMC+PSK+FT-207群(以下P+F群と略す)が、生存率が良かったため、プロトコール2ではこれにLevamisoleを併用することの意義を検討したが、その後のactive control groupであるLMS群は(P+F)群と同じ方法である。しかしながらこの2つを比較してみると、5年生存率に差が出ている。そのため背景因子を検討した。

3) 胃がん切除症例における再発形式、治療群別による再発形式とその他の因子とを組み合わせ、どのようなプロトコールの治療群が再発を抑えているかを検討した。

4) 胃がん切除症例で腫瘍の採取できるものは、制がん剤感受性試験を行っている。Assayの方法はnude mouse isotope assay (NMIA), subrenal capsule assay (SRCA)およびhuman tumor clonogenic assay (HTCA)を用いている。今回はstage IIIの切除症例に対して、3つのassayのうち1つでも感受性陽性と判定されたもので、胃がん術後のプロトコールにその薬剤が含まれている症例を感受性陽性薬剤使用群とし、未使用群との生存率曲線(Kaplan-Meier法)を求めた。

成績

1) 3つのプロトコールの5年生存率を比べてみると、プロトコール1ではMitomycin C+FT-207+PSK(以下P+F群と略す)の併用群が、さらにプロトコール2ではLevamisoleを、またプロトコール3ではBestatinなどのbiological response modifiers (BRM)を使用した群に5年生存率が高く出る傾向にあった(表1)。

2) プロトコール1とプロトコール2で同じ投与方法を行いながら、生存率に差がでたことを解明するため背景因子の検討を行った。差が出てきたところは、リンパ管侵襲のly、静脈侵襲のvのところである。ly(+),

v(+)症例がプロトコール2の方に多くなっており、これがp再発死亡につながるような傾向が窺われたが、有意差はない(表2)。

3) 今回対象とした3つのプロトコールによるがん死亡症例134例の死亡を検討してみると、2年以内にがんのため死亡する症例が多くなっており、がん死亡は全体の死亡症例168例中134例(79.8%)を占めていた。

再発型式をみると、腹膜再発が全体の65.7%を占めており最も多い再発型式となっており、1年以内の再発症例もかなり多く認められる。肝再発症例もほぼ同じ率でおこっている。リンパ節再発は少なく、その他の再発としては、肺転移が5例、骨転移、膵転移が3例、脳転移が2例、不明が1例の計14例であった。

がん再発による死亡症例を治療群別にみると、プロトコール1では(P+F)群が、プロトコール2ではLevamisole(+)が、またプロトコール3ではBestatin(+)群に死亡症例が減る傾向にあった。腹膜再発のうち最も症例の多かった腹膜再発症例を治療群別にみると、1年以内に再発する症例がプロトコール1のP群、F群、プロトコール2のLevamisole(-)群およびプロトコール3のBestatin(-)群に多くなる傾向にあった。全体でみると、プロトコール1ではF群と(P+F)群が、プロトコール2ではLevamisole(+)群が、さらにプロトコール3ではBestatin(+)群に、腹膜再発をおさえる傾向があると考えられた。

腹膜再発と予後の漿膜因子psとの関係を見ると、ps(-)の症例では腹膜再発例は少なく、ps(-)の107

表3 治療群別の腹膜再発とps

Protocol	1			2		3		計
	P	F	P+F	L(-)	L(+)	B(-)	B(+)	
ps (-)	症例数	14	6	10	18	17	21	107
	再発症例	2	3	4	3	1	1	3
	腹膜再発 (%)	(0)	(0)	(20.0)	(5.6)	(0)	(0)	(4.8)
* p<0.05								
ps (+)	症例数	35	22	23	29	29	23	31
	再発症例	27	12	10	19	19	15	15
	腹膜再発 (%)	(54.3)	(36.4)	(30.4)	(58.6)	(44.8)	(56.5)	(22.6)

表4 治療群別の腹膜再発とv (静脈侵襲)

Protocol	1			2		3		計
	P	F	P+F	L(-)	L(+)	B(-)	B(+)	
v (-)	症例数	43	22	31	24	28	20	26
	再発症例	25	11	13	14	6	6	10
	腹膜再発 (%)	(37.2)	(31.8)	(25.8)	(50.0)	(14.5)	(20.0)	(19.2)
v (+)	症例数	6	6	2	23	18	24	26
	再発症例	4	4	1	8	14	10	8
	腹膜再発 (%)	(50.0)	(16.7)	(50.0)	(26.0)	(50.0)	(57.5)	(11.5)

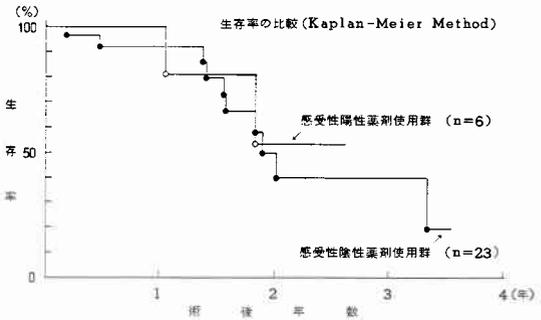
例中4例(3.7%)にしか再発を認めていない。一方ps (+)の症例では192例中84例(43.7%)に腹膜再発が認められるが、プロトコル3のBestatin投与群では、その頻度が少なくなっており、Bestatin投与群では腹膜再発を抑える傾向があった(p<0.05)(表3)。

組織型と腹膜再発を検討すると、各プロトコルでは差のあるものも認められるが各治療群間の差は少なく、また分化型と低分化型との間にも差を認めていない。プロトコル3に於てBestatin投与群が症例の腹膜再発を抑制している傾向がうかがわれた。各プロトコルにおけるv(-), v(+)の分布に隔たりがみられ、プロトコル1ではv(-)症例が少なくなっており、プロトコル1, 2, 3ではv(+)症例が増えていた。v(-)およびv(+)の症例がほぼ同数と認められるプロトコル3においてはBestatin投与群がv(+)症例のP再発を抑制していた(p<0.05)(表4)。

腹膜再発の次に多い再発形式は肝転移再発であるが、肝転移がおこるのは術後2年以内が多い傾向にあり再発した症例は28例中19例(67.9%)を占めていた。

4) 手術時の腫瘍を用いて制がん剤感受性試験を行っているが、stage IIIの胃がん症例のうち、感受性試験において陽性の薬剤を使用した群と、陰性薬剤を使用した群とを比べると、やや感受性陽性薬剤使用群に生存率が延長する傾向にあった(図2)。

図2 stage III 治癒切除胃がん症例における生存率曲線(75歳以下)



考 察

胃がん術後にイレウスが起こる場合には、自覚症状もさることながら、直腸診と腹部X線単純撮影が有力な診断手段となることは言うまでもない。胃がんの再発形成として腹膜再発はしばしばみられるものであり³⁾⁴⁾、断端再発および局所再発とともに消化管の狭窄をおこす大きな原因とされている。中島ら⁴⁾は再発がんの73%に腹膜再発が認められたと報告している。われわれが検討した結果でも、昭和48年6月より昭和61年12月までの胃がん症例1,097例のうち、再発によりイレウスを呈し、手術可能として再開腹した症例は40例あり、このうち人工肛門を造設したものは18である。ps (+)の症例では再発による直腸狭窄がくることがあり、ps (+)の症例では外来通院時における観察中にも腹膜転移がこりうることを念頭においておく必要がある。これによってイレウスが発現し全身状態が悪くなってしまいう前に、何か手がうてることもあろうと思われる。腹部単純X線撮影でイレウス像をみながら直腸診を行い、ダグラス窩への転移に気付いたという苦い経験もあるので、定期的な直腸診の必要性を強調したい。特にps (+)の症例では術後の腹膜播種の可能性を念頭において早期発見につとめるように心がけるべきであり、定期検査の中に腫瘍マーカーであるCEA (carcinoembryonic antigen) を入れるのも一つの考え方である。

胃がんの腹膜再発に対する防止対策として、貝原ら⁵⁾は温熱療法を加味した外科治療を試みている。それによると、漿膜浸潤性胃がん症例では、いたずらにリンパ節郭清にのみ努力するよりも、がんの占拠部位におおじた選択的な第3群リンパ節郭清にとどめ、持続温熱腹膜灌流療法を行っている。その中間成績では温熱療法を施行した症例中、ps (+)の38例の予後を、

本法施行前3年間のps(+)55例のそれと比較してみると、温熱療法群の方が成績がよかったといい、腹膜再発防止に役立っているものと報告している。

おわりに

遠隔成績からみた胃がん治療の問題点とその対策について述べた。

腹膜再発で死亡したものが多く、これらの症例ではps(+), ly(+)が多く、S₂, S₃症例では閉腹前の腹腔内への薬剤投与、術後には補助免疫化学療法を長期間にわたり行う。MMC+FT-207+Bestatin 群において有意に再発を抑制していた(p<0.05)、肝転移症例も術後2年以内に起こるので、術後の経過観察を厳重に行い、再発が確認された時点で、肝転移巣内に薬剤の局注や、動注を行う。制がん剤感受性試験を行った

症例についてみると、感受性陽性薬剤を使用した群に生存率が高くなる傾向があった。

文 献

- 1) 新本 稔, 服部孝雄: 胃がん治療のプロトコール. 臨外 42: 769-774, 1987
- 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) 曾我 淳, 鈴木 力, 斉藤六温ほか: 再発胃癌の治療-再切除例を中心に-. 手術 35: 985-989, 1981
- 4) 中島聰總, 徳田 均, 小鍛治明照ほか: 再発胃癌に対する再手術及び化学療法の効果. 手術 35: 1005-1010, 1981
- 5) 貝原信明, 飯塚保夫, 浜副隆一ほか: 温熱療法併用における検討. 臨外 41: 1551-1555, 1986