

遠隔成績からみた胃癌治療の問題点と対策

東京医科歯科大学第1外科

羽生 丕 本田 徹 齊藤 直也 佐藤 康
竹下 公矢 砂川 正勝 遠藤 光夫
同 病理部
神 山 隆 一

CRUXES AND COUNTERMEASURES IN THE TREATMENT OF GASTRIC CANCER : ANALYSIS OF SURVIVAL AFTER CURATIVE RESECTION

Hiroshi HABU, Toru HONDA, Naoya SAITO,
Yasushi SATO, Kimiya TAKESHITA, Masakatsu SUNAGAWA
and Mitsuo ENDO

First Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine
Ryuichi KAMIYAMA

Department of Clinical Pathology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

胃癌治療切除例の遠隔成績をみると、ps (-) 例では分化型癌の予後が悪く、肝その他への遠隔転移が最大の再発要因であった。一方、ps (+) 例では低分化型癌の予後が悪く、腹膜再発がその要因であった。腹腔細胞診の結果、肉眼的に腹膜播種のない ps (+) 例の26%に遊離癌細胞を認め、腹膜播種の準備状態と考えられた。治療切除例の再発を防ぐためには広範囲の切除と郭清を心がける一方、手術そのものが血行性転移や腹膜播種の原因とならないよう、愛護的な操作が必要であろう。また遠隔成績の検討から、術後長期にわたる免疫化学療法は治療切除例、とくに ps (+) 例の予後を改善するうえで有効と思われた。

索引用語：胃癌治療切除例，胃癌治療切除例の遠隔成績，胃癌治療切除例の補助免疫化学療法

はじめに

胃癌術後の遠隔成績や再発形式は癌の深達度、とくに予後の漿膜面因子（以下 ps 因子と略す）や組織型により異なってくる。癌を取り残した非治療切除例の予後が悪いことは当然であるが、治療切除例で再発をみることもまれではない。今回、胃癌の遠隔成績を不良にしている要因のうち、とくに「治療切除後の再発」という問題に注目し、その原因と対策について検討するとともに、補助免疫化学療法の効果についても検討を加えた。

対象と方法

1. 昭和47年1月より60年12月までに治療切除がなされた胃癌のうち胃内多発癌および他臓器重複癌、入院死亡例、組織型が膠様腺癌または特殊型の症例を除く621例を対象とし、その予後と再発形成を調べた。これらは組織型から分化型（乳頭腺癌と管状腺癌）の324例と低分化型（低分化腺癌と印環細胞癌）の297例に、また ps 因子から ps (-) 例396例と ps (+) 例225例に大別された。生存率は生命表法により算出し、Greenwoodの公式で標準誤差を求め、有意差を検定した。

2. 昭和61年1月以降に手術した胃癌89例を対象に腹腔洗浄細胞診を行った。開腹直後、生理的食塩水50 ml にてダグラス窩、左横隔膜下、網嚢内の洗浄を行い、遠沈後塗末標本にパバニコロウ染色、ギムザ染色を加えて鏡検し、Class IV, V を陽性とした。

※第30回日消外総会シンポ1：遠隔成績からみた消化器外科治療の問題点と対策

<1987年10月13日受理>別刷請求先：羽生 丕

〒113 文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学医学部第1外科

表1 組織型別にみた胃癌治療切除例の特徴

	分化型 (n=324)	低分化型 (n=297)	
平均年齢	61歳	52歳	P<0.001
男性の比率	81%	59%	P<0.001
ps(-)	75%	52%	P<0.001
(+)	25%	48%	
stage I, II	76%	60%	P<0.001
III, IV	24%	40%	
n(-)	61%	53%	P<0.05
(+)	39%	47%	
絶対治癒	87%	80%	P<0.02
相対治癒	13%	20%	

3. 昭和54年10月より60年9月までに手術したstage I~IIIの治癒切除131例(mでn₀の症例を除く)を補助療法別に, A群:手術当日から翌日にかけてMMC 20~30mgを静脈内投与した46例, B群:MMCに加えFT-207(400~600mg/日)か5-FU(150mg/日)のいずれかを6カ月以上経口投与した60例, C群:これらの化学療法に加えPSKやOK-432の免疫療法を6カ月以上使用した25例, の3群に分け遠隔成績を比較した. 生存率はKaplan-Meier法で算出し, 一般化Wilcoxon法で検定した.

成績

1. 遠隔成績と再発形式

表1は治癒切除例について組織型別にその特徴をみたものである. 分化型癌では低分化型癌に比べ平均年齢が高く, 男性が多く, ps(-)例, stage I, IIやn(-)の症例が多く, それを反映して絶対治癒切除例が多かった.

5生率は治癒切除例全体では69%で, ps(-)例では87%, ps(+)例では40%とps因子による予後の差は明かであった(p<0.05). 一方, 組織型別に5生率をみると分化型癌71%, 低分化型癌68%で差を認めなかった. 図1は深達度別にみた分化型癌と低分化型癌の5生率を示す. 有意差はないが, 深達度m-sm, およびpm-ss α , β では分化型癌の方が生存率が低いのに対し, 深達度ss γ およびse-seiでは逆に低分化型の予後が不良であった. 対象をps(-)例に限ると, 分化型の5生率は低分化型に比べ有意に低かった.

表2は癌死したps(-)症例について, 組織型別に再発形式をみたものである. 再発21例中15例(71%)が分化型であり, そのうち76%が「肝転移」や「その他の遠隔転移」による血行再発であった. 一方, ps(+)例では分化型, 低分化型とも腹膜播種が最も多いが, 分化型では血行再発も少なくなかった(表3).

2. 腹腔洗浄細胞診

図1 組織型, 深達度別にみた5生率

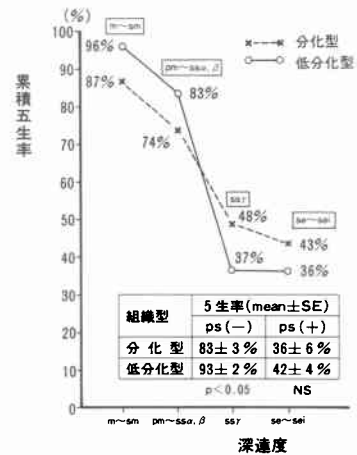


表2 ps(-)例の組織型と再発形式

再発形式	分化型 (n=15)	低分化型 (n=6)
肝転移	8(47%)	1(14%)
その他の遠隔転移	5(29%)	1(14%)
腹膜播種	2(12%)	1(14%)
局所再発	1(6%)	2(29%)
リンパ節転移	1(6%)	2(29%)
合計(重複あり)	17(100%)	7(100%)

*p=0.042

表3 ps(+)例の組織型と再発形式

再発形式	分化型 (n=26)	低分化型 (n=39)
腹膜播種	13(36%)	25(50%)
肝転移	10(28%)	5(10%)
その他の遠隔転移	7(19%)	5(10%)
局所再発	4(11%)	7(14%)
リンパ節転移	2(6%)	8(16%)
合計(重複あり)	36(100%)	50(100%)

肉眼的に腹膜播種のないps(-)例49例では全例が細胞診陰性であったのに対し, ps(+)例では27例中7例(26%)が陽性であった. 陽性例の組織型は管状腺癌3例, 低分化腺癌3例, 膠様腺癌1例で, いずれも複数領域にまたがる大型の癌で, 漿膜浸潤面積も広かった. 深達度別の陽性率はss γ が0%(0/6), seが38%(6/16), seiが20%(1/5)であった. 治癒切除例に限ると, ps(+)例の陽性率は19%(4/21)であった. 腹膜播種のないps(+)例を対象にps(+)の部位と, 洗浄部位別の陽性率との関係を調べた(表4).

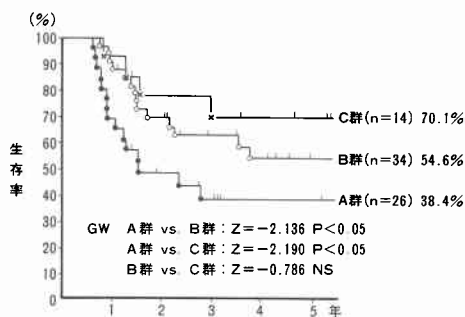
表4 ps (+)の部位と細胞診陽性率 (P₀例)

ps (+)の部位	例数 (重複あり)	細胞診陽性率(%)		
		デグラス窩	左横隔膜下	網膜内
小腸	14	2 (14%)	1 (7%)	0
大腸	3	0	0	0
前壁	11	2 (18%)	1 (6%)	0
後壁	11	2 (18%)	0	0
全周	5	3 (60%)	1 (20%)	3 (60%)

表6 補助療法別にみたps (+)例の背景因子

	A群	B群	C群
症例数	26例	34例	14例
平均年齢	54歳	58歳	52歳
男女比	1.6	2.8	1.3
胃全摘率	50%	44%	43%
絶対治癒切除率	54%	74%	79%
郭清度 R ₁	4%	3%	0%
R ₂	77%	94%	86%
R ₃	19%	3%	14%
分化型(pap, tub)	38%	35%	21%
低分化型(por, sig)	62%	65%	79%
深達度 ss γ	23%	44%	36%
se	77%	56%	64%
リンパ節転移 (-)	23%	24%	14%
(+)	79%	76%	86%
stage II	23%	38%	36%
III	77%	62%	65%

表5 ps (+)例に対する補助療法と遠隔成績



癌の局在にかかわらずダグラス窩での陽性率が最も高かった。

3. 術後補助療法と遠隔成績

補助療法別に分けたA, B, C 3群の平均術後経過はそれぞれ55カ月, 53カ月, 60カ月で差を認めなかった。n (+)例の頻度がA群57%, B群67%, C群80%で、A, C間に差を認めたほかは、3群の背景因子(年齢, 性別, 胃全摘率, 絶対治癒切除率, リンパ節郭清度, ps 因子, stage, 組織型)に隔たりを認めなかった。

全治癒切除例について3群の5生率を比べると、C群(n=25)が79%で、B群(n=60)の59%, A群(n=46)の57%に比べ高率であったが有意差は認められなかった。対象をps (-)例に限ると5生率はC群(n=11)91%, A群(n=20)82%, B群(n=26)66%の順で、差を認めなかった。しかし対象をps (+)例に限るとC群70%, B群55%, A群38%で、C群とA群、およびB群とA群の間に有意差を認めた(表5)。表6は3群のps (+)例の背景因子を示すが、すべての因子について相互間に差を認めない。再発死亡したps (+)例について腹膜再発の頻度をみると、有意差は認めないものの、B群は44% (4/9), C群は50% (2/4)で、A群の80% (8/10)に比べて低率であった。

考 察

胃癌治癒切除術後に再発をみることはまれではなく、今回の成績でも治癒切除例の5生率は全体で69%、

ps (+)では40%と不良であった。われわれはすでに絶対治癒切除後の再発についても検討し、ps (-)例では再発例の85%が分化型癌であり、一方、ps (+)例では再発例の72%が低分化型癌であったことを報告した¹⁾。治癒切除後の再発の要因を探るにあたっては、組織型とps 因子の二つを組み合わせると、その特徴が理解しやすい。治癒切除例という枠の中でみると、分化型癌では低分化型癌に比べてps (-)例やn (-)例が多く、stageもI, IIと軽度のものが多かった。これは分化型癌では低分化型癌に比べ、深達度が進むと肝転移やn 因子のために非治癒切除となる症例が多いためと思われる。

ps (-)例では分化型癌の予後が悪く、肝その他への遠隔転移が主な再発形式であった。一方、ps (+)例では一転して低分化型癌の予後が不良となり、腹膜再発が主因であった。これらの要因が術前より潜在的に存在したものの否かは不明だが、手術操作が肝転移や腹膜播種の誘因となる可能性も否定できない以上、no-touch isolationの原則に従った愛護的な操作を心がけるべきであろう。

腹腔洗浄細胞診の結果、腹膜播種のないps (+)全例の26%に、また治癒切除が行われたps (+)例の19%に遊離癌細胞を認めた。癌の漿膜面露出部位のいかんにかかわらず、ダグラス窩での陽性率ももっとも高く、このことは剥離した癌細胞が比較的速やかにこの部位に集まるためと思われる。中島ら²⁾は深達度別の細胞診陽性率についてssが4.8%, seが25.2%, si, seiでは45.2%であったと述べ、またS (+)例では細胞診陰性例の3生率が68%であったのに対し、陽性例では

39%と不良であったことを報告している。第49回胃癌研究会(1987年)においても「S-factor陽性例」が主題として取り上げられ、細胞診の成績について多くの発表があった。腹膜播種がなくても肉眼的漿膜浸潤がS2になると約20%の頻度で遊離癌細胞を認めること、漿膜面浸潤面積が広いほどその陽性率が高いこと、治癒切除であっても細胞診陽性例の予後は非常に悪いこと、などが発表の要旨であった。これらの成績から、細胞診陽性例は腹膜播種の準備状態と考えられ、治癒切除例の中でも腹膜再発の可能性が極めて高い一群と思われる。

今回、ps(+)の治癒切除例に対し、MMC投与に加えてFT-207や5-FUなどの化学療法剤、あるいはさらにPSKやOK-432などの免疫賦活剤を術後長期にわたり投与したところ、その予後はMMC単独投与の場合に比べて有意に延長した。また再発形式をみると、これら併用群では単独投与群に比べて腹膜再発が減る傾向が認められた。従来の多施設共同研究の報告をみても、治癒切除例のうちstage IIIやn(+)例、あるいはps(+)例において、MMCに加えてFT-207の長期投与を行なった群では、MMCの単独投与群に比べて有意に生存率の延長が得られたこと³⁾、n(-)でps(+)の治癒切除例や低分化腺癌症例において、MMCやFT-207の単独あるいは併用投与に比べ、MMCと

FT-207、PSKの3剤併用投与が有意に予後を改善したことなどが報告され⁴⁾、術後長期にわたる免疫化学療法がある程度腹膜再発の抑制に有効であることが示された。さらにこの目的でMMCその他の薬剤の腹腔内投与や、持続温熱療法⁵⁾の導入も現在試みられている。今後、胃癌治癒切除例の遠隔成績を改善するためには、ps(+)例の再発、とくに腹膜再発に対して一層有効な治療法の開発が望まれる。

文 献

- 1) Habu H, Sunagawa M, Takeshita K et al: Recurrent gastric cancer after absolute curative resection. *Dig Surg* 4: 22-28, 1987
- 2) 中島聰總, 及川隆司, 大橋一郎ほか: 進行胃癌における術中腹腔細胞診の臨床的意義. *癌の臨* 23: 27-34, 1977
- 3) 近藤達平, 井口 潔, 服部孝雄ほか: 胃癌に対するマイトマイシンC, フトラフル併用術後化学療法の効果に関する研究. 第5報. 5年生存率について. *癌と化療* 9: 2016-2024, 1982
- 4) 中島聰總, 井口 潔, 服部孝雄ほか: 胃癌に対する術後補助免疫化学療法の多施設共同研究. 第1報. 3年生存率について. *癌と化療* 12: 1850-1863, 1985
- 5) 古賀成昌: 胃癌の腹膜転移の成立機序とその予防対策. *日消外会誌* 17: 1665-1674, 1984