日消外会誌　21（10）：2366～2370，1988年

腹膜播種性転移および漿膜浸潤陽性進行胃癌症例に対する手術と低体温下腹腔内温熱療法の併用

千葉大学医学部第1外科
藤本　茂　セレスタ RD　国分　和司　太田　正保
小林　国力　木内宗三郎　小池　正造　奥井　勝二
松戸市立病院外科
高　橋　誠

CLINICAL TRIAL OF INTRAPERITONEAL HYPERTHERMIC PERFUSION UNDER LOW TEMPERATURE ANESTHESIA COMBINED WITH SURGERY FOR GASTRIC CANCER PATIENTS WITH PERITONEAL SEEDING OR SEROSAL INVASION

Shigeru FUJIMOTO, Ram Dhoj SHRESTHA, Masashi KOKUBUN, Masayasu OHTA, Kokuriki KOBAYASHI, Sohzaburo KIUCHI, Shozo KOIKE and Katsuji OKUI
First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University
Makoto TAKAHASHI
Division of Surgery, Matsudo Municipal Hospital

腹膜播種性転移および漿膜浸潤陽性進行胃癌10例に対して，胃切除の直後に31℃前後の低体温下において腹腔内温熱灌流を施行した．P因子陽性6/10例であり，P因子の平均1.7である．温熱灌流は閉腹により閉鎖回路で行い，MMC 10μg/mlを添加した3,000～5,000mlの灌流液の流入温47.4±0.5℃，流出温45.3±0.5℃であり，灌流時間は114±12分である．Swan Ganz catheterを介しての肺動脈内温度は灌流終了時39.4±1.6℃にまで上昇した．癌性腹水を有する6例は全例術後に腹水を認めず，交通事故死の1例を除外した5/9は14.0±4.7月の現在生存中であり，4例は8.8±0.8月後に死亡した．副作用として術直後GOT，GPTの急上昇を認めた．

索引用語：腹腔内温熱療法，胃癌，癌性腹水，腹膜播種性転移

緒　言

腹膜播種を伴う胃癌症例は外科治療の対象とならず，また，腹膜播種をもって胃癌の再発と診断される頻度も高いが，これらに対する積極的な治療は前田ら[1]，古賀ら[2]の報告を除いては見当らない．著者らは胃癌に対する温熱療法をヌードマウス継代移植胃癌腫瘍によって検討しており，それらの基礎的研究成績[3]に基づいて，主に腹膜播種を有する胃癌症例に対して，胃切除術後に低体温下において腹腔内温熱灌流（intraperitoneal hyperthermic perfusion：IPHP）を行っているので，その成績を報告する．

＜1988年6月8日受理＞別刷請求先：藤本　茂
〒280　千葉市亥鼻1－8－1　千葉大学医学部第1外科

対象症例と研究方法

対象10例はすべて胃癌症例であり，男性3例，女性7例である（表1）．その平均年齢は47.1±10.5歳であり，胃全摘を6例，幽門側亜全摘を4例に行い，腹膜播種は6/10例に認められ，10例のP因子の平均は1.7±1.4であり，女性7例中4例に両側卵巣転移を認めた．リンパ節転移はn_2 7例，n_3 3例であり，深達度はssγ 1例，se 4例，sei 5例である．

腹膜播種が特にダグラス窩に著しく認められた場合は，胃切除後著しい播種を有するダグラス窩の腹膜を可及的に切除し，また，膵，結腸への漿膜側よりの浸潤が著明な場合，あるいは狭窄を有する場合は，症例

表1　IPHP施行症例

症例（年齢・性）	P因子	術式	腹腔内灌流		
			流入温度	流出温度	灌流時間（分）
1. 34・女	P_3	胃全摘，脾摘除，結腸右半切除，S状結腸切除，両側卵巣摘出	46.5℃	44.7℃	120
2. 50・女	P_3	胃全摘，脾摘出*	47.5℃	45.2℃	120
3. 55・男	P_0	幽門側胃亜全摘	47.8℃	45.7℃	120
4. 47・女	P_0	幽門側胃亜全摘	46.9℃	45.1℃	90
5. 39・男	P_3	胃全摘，脾摘除	46.9℃	45.1℃	120
6. 68・女	P_0	幽門側胃亜全摘	47.6℃	45.9℃	120
7. 38・女	P_2	胃全摘，脾摘除，膵体尾部切除，両側卵巣摘出	48.0℃	46.1℃	120
8. 41・女	P_3	胃全摘，脾摘除，胆嚢摘出，膵体尾部切除，両側卵巣摘出	47.5℃	44.8℃	120
9. 39・女	P_3	胃全摘，脾摘除，両側卵巣摘出	47.6℃	45.1℃	120
10. 60・男	P_0	膵頭十二指腸切除，横行結腸間膜切除	47.9℃	45.7℃	90

* 他科において子宮巣純全摘，両側卵巣摘出を施行されている．

により結腸右半切除，S状結腸切除，膵体尾部切除を併せ行った．幽門側胃亜全摘の1例は胃前庭部・体部と膵頭部・体部との直接癌性浸潤のため膵頭十二指腸切除を施行した．

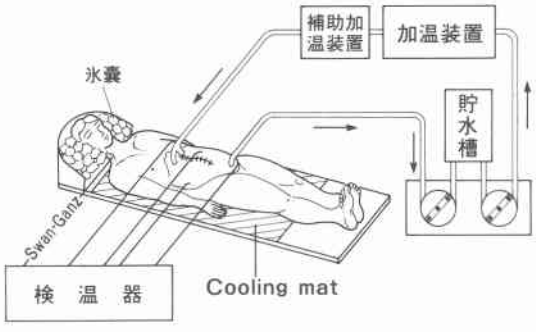
IPHPは以上の外科治療終了後，図1に示す流入・流出管と温度計を腹腔内に挿入固定し腹壁を密に閉鎖した後に行った．IPHP施行中の全身の体温上昇を抑制する目的より，頭頸部を氷嚢で，背部をcooling matで冷却する体表面冷却を行い，IPHP開始直前におけるSwan Ganz catheterを介しての肺動脈内温度は31～32℃である．Mitomycin C（MMC）30～50mgを含む腹腔内灌流液3,000～5,000ml（MMC濃度：10 μg/ml）を，Mera IPH-1（泉工医科工業）に導き，附属の加温装置と補助加温装置により流入管内温度を47.4±0.5℃に保った（図1）．流出管内温度は45.3±0.5℃であり，流出温度が44℃以上になってから114±12分間のIPHPを施行した．IPHP施行直前にpicibanil 20KEを静脈内に投与し，また，thermosensitizationを目的として1-（3-methoxy-2-propanol）-2-nitroimidazole（Ro 7-0582）1.35～1.75g/m²をIPHP前12，5時間に2回投与した[3)4)]．

成績

1．肺動脈温度と灌流液内温度

灌流前に氷嚢とcooling matによって冷却されて肺動脈内温は31.2±0.5℃となっているが，IPHP後徐々に上昇し30分，60分，120分後にはそれぞれ36.3±1.5℃，37.9±2.0℃，39.4±1.6℃となった．灌流液は流入温を平均47.0～47.5℃とし，流出温を44.1～46.1℃になるように灌流速度を決定した．灌流液の流入流出温の差はIPHP開始時は3.0℃であるが，終了時には1.4℃である（図2）．

図1　IPHP施行の模式図



2．抗腫瘍効果

術前に癌性腹水を認めた6/10例は，全例術後に腹水を認めず退院した（図3）．退院後交通事故により死亡した1例を除く9例中5例は平均14.0±4.7月の現在生存しており，胃癌悪化により死亡した4例は治療後8.8±0.8カ月間生存した．死亡4例中3例は肝転移と癌性胸水を続発し，ssγ ly_3 v_1 aw（－），ow（－）P_0症例は術後5カ月において癌性腹水の貯留を認め，そ

図2　IPHP施行中の肺動脈温度と灌流液の流出入温度

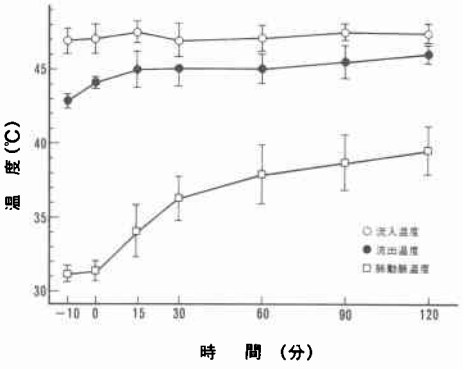
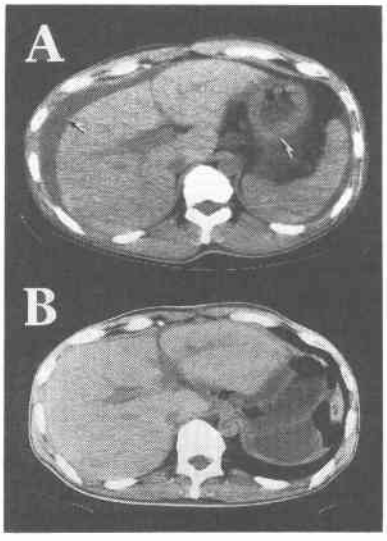


図3　術前腹部CT像（A）と手術・IPHP後のCT像（B）：矢印は腹水と肥厚した胃壁



の後死亡した．

3．副作用

白血球数は術前に比べてIPHP施行中に増加を認め，術後第3病日までは高値を示したが，4日以後より正常値に復した（図4）．

血清GOT，GPTのIPHP後の変動（図5）は，術直後はGOTの方が高値を示す傾向にあり，第7病日82±14mU/ml，第14病日60±13mU/mlに低下した．一方，GPTはそれぞれ166±55mU/ml，102±16mU/mlと低下がGOTに比べて遅いが，術後第28病日ではともに正常値に復した．

考　察

冒頭で述べたように腹膜播種を有する胃癌症例に対す

図4　IPHP後の白血球数の経過：各値は平均値±標準偏差

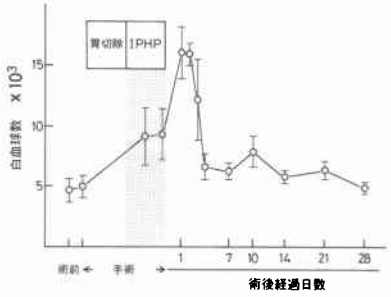
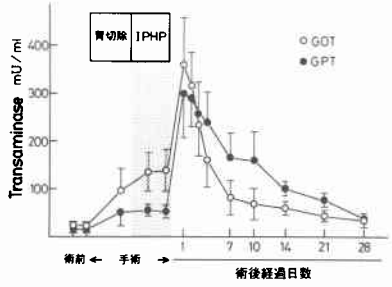


図5　IPHP後のGOT，GPTの経過：各値は平均値±標準偏差



る積極的治療は，古賀，前田ら[1)2)]によって7年前より腹腔内温熱灌流により行われている．腹腔内悪性腫瘍の手術後に腹膜，腸間膜，膵と腸管漿膜面上に残存する癌細胞に対しての閉鎖回路による腹腔内温熱灌流は，Spratt ら[5)]が1980年に報告しているのみである．腹膜面と漿膜面上に存在する癌組織あるいは癌細胞群に対しては，手術，放射線，体外よりの温熱療法は全く無力であり，制癌剤[6)]あるいはpicibanil[7)]の腹腔内投与による成績が報告されているが，いずれも腹水の貯留抑制と延命を意図したものである．

Spratt ら[5)]は膵尾部より発生した嚢胞腺癌に対して，原発巣摘除の直後にThiotepa 105mgを含む乳酸リンゲル2500mlと閉鎖回路[3)]を用い，灌流液の温度を15分ごとに1.0℃上昇させ，42℃までにして合計90分間施行した．次いで5日後に全麻下にmethotrexate 75 mgを用いて同様の灌流を行った．著者らの場合は対象が腹膜，消化管であり，120分前後の灌流を意図したので，濃度依存性制癌剤で胃癌細胞に対して比較的に感受性を有する薬剤としてMMCを選んだ．灌流開始時のMMC濃度は10μg/mlであるが，IPHP中に腹膜より吸収されるので，その平均濃度は3.3μg/mlと推定され[4)]，また，平均114分間の灌流中45～47℃におい

て嫌気性状態にあるものと推定される[4].

Teicher ら[9]は癌細胞に対する43℃における MMC 3.3μg/ml の殺細胞作用は，好気性の場合 2 時間で survival fraction(SF)0.024に対し，嫌気性では0.001と強力であり1/25の SF である．一方，嫌気性状態において0.024の SF を得るには0.033μg/ml の MMC 濃度で十分としている．Wallner ら[10]は MMC を温熱下に用いた場合は，MMC と温熱による殺細胞作用は相加され，MMC 耐性癌細胞程42～43℃に比べて44℃の温熱単独に対して感受性が高いことを報告している．次に，温熱療法の際温度の上昇に伴い殺細胞効果は高まるが，その一因として腫瘍細胞の DNA 二重鎖の断裂が挙げられる．Jorritsma ら[11]，Mitchel ら[12]はそれぞれエールリッヒ癌細胞，HeLa 細胞とヒト白血球を用い，41～42℃においては DNA 二重鎖の断裂は起らないが，45℃では高頻度に認められ43～44℃の場合のほぼ 2 倍と報告している．

以上の基礎研究と著者らの基礎研究[3]より考えた場合，流出管内の灌流液温度が45℃，MMC 平均濃度3.3 μg/ml，2 時間の持続加温により理想に近い殺細胞効果が得られたものと推定している．しかし，Wallner ら[10]の使用した Chinese hamster 卵巣細胞，Jorritsma ら[11]のエールリッヒ癌細胞，HeLa 癌細胞の世代時間が，それぞれ15～17時間，11～17時間，20～26時間であるのに対して，ヒト胃癌細胞の世代時間の多くは20～70日である[13]．一方，温熱化学療法が効果を十分に発揮するのは DNA 合成期と細胞分裂期であり，細胞周期に多くの割合を占める G_1期にある細胞は温熱に対して高い感受性を有していない．著者らが施行した10例中 1 例に腹水の再貯留を IPHP の 5 月後に認めている．これは細胞周期の長いヒト癌細胞に対しては，著者らの施行条件であっても数回繰返すことが最良であるのかも知れない．

前田，古賀ら[1)2)]は MMC 7.5～10μg/ml 添加生食水 8,000～12,000ml を用いて，注入温度44～45℃，注入速度150～200ml/分として50～60分間行う灌流を術後 2 ～ 8 回施行している．この場合は注入された灌流液は比較的速かに体温まで下るものと推定され，著者らとは逆に腹膜播種の多発するダグラス窩より注入して横隔膜下より排液している．Spratt ら[5]は初回の IPHP 後ダグラス窩に Saratoga sump を挿入しておき，術後第 5 病日に全麻下に30分の IPHP を行っている．

IPHP 併用胃切除術後の白血球の増減は IPHP を施行しない場合と差は認められなかった．一方，alkaline phosphatase, γ-GTP，ビリルビン値などに変動は認められなかったが，GOT, GPT は術直後に300～400mU/ml と急増した．術中リンパ節郭清，術式などにより門脈が露出している症例に著明に認められたので，IPHP により温度の上昇した門脈血の肝への流入と，肝表面よりの高温の灌流液の作用に由来するものと推定している．

結　語

主に腹膜播種を有する胃癌10例を対象として原発巣切除直後に低体温麻酔下に腹腔内温熱灌流（IPHP）を行った．

1. MMC 10μg/ml を添加した灌流液の流入温は47.4±0.5℃，流出温は45.3±0.5℃であり，114±12分間灌流を行った．

2. IPHP 開始時の肺動脈内温度は31℃前後であるが，終了時には39.4℃に上昇した．

3. 術前癌性腹水を有する症例は術後全例腹水が消失した．

4. 10例中 5 例は14.0±4.7月の現在生存中であり，4 例は8.8±0.8月後に死亡した．残り 1 例は交通事故死した．

5. IPHP 直後に GOT, GPT の一過性の上昇が認められた．

文　献

1) 前田廸郎，古賀成昌，清水法男ほか：胃癌の腹膜播種に対する持続温熱腹膜灌流療法．日癌治療会誌 16：1346—1350，1981
2) 古賀成昌，前田廸郎：胃癌腹膜播種に対する温熱化学療法．消外 6：1189—1194，1983
3) Fujimoto S, Sherstha RD, Ohta M et al: Enhanced antitumor efficacy with a combination of hyperthermochemotherapy and thermosensitization with polyamine antimetabolites in nude mice. Jpn J Surg 17：110—117，1987
4) Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M et al: Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. Ann Surg 208：36—41，1988
5) Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M et al: Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. Cancer Res 40：256—260，1980
6) Paladine W, Cummingham TJ, Sponzo R et al: Intracavitary bleomycin for control for malignant effusions. Cancer 38：1903—1908，1976
7) Torisu M, Katano M, Kimura Y et al: New

approach to management of malignant ascites with streptococcus preparation, OK-432. I. Improvement of host immunity and prolongation of survival. Surgery 93 : 357—364, 1983

8) Spratt JS, Adcock RA, Sherrill W et al: Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. Cancer 40 : 253—255, 1980

9) Teicher BA, Kowal CD, Kennedy KA et al: Enhancement by hyperthermia of the in vitro cytotoxicity of mitomycin C toward hypoxic tumor cells. Cancer Res 41 : 1096—1099, 1981

10) Wallner KE, Banda M, Li GC: Hyperthermic enhancement of cell killing by mitomycin C in mitomycin C-resistant chinese hamster ovary cells. Cancer Res 47 : 1308—1312, 1987

11) Jorritsma JBM, Konnings AWT: The occurrence of DNA strand breaks after hyperthermic treatments of mammalian cells with and without radiation. Radiat Res 98 : 198—208, 1984

12) Mitchel REJ, Birnboim HC: Triggering of DNA strand breaks by 45℃ hyperthermia and its influence on the rapir of γ rdiation damage in human white blood cells. Cancer Res 45 : 2040—2045, 1985

13) Fujimoto S, Urushibara O, Watanabe Y et al: Studies on the cell cycle of gastri cancer cells. Jpn J Surg 1 : 32—41, 1971