

## 腹膜播種を有する Borrmann 4 型胃癌に対する 温熱・化学療法と second look operation

金沢大学第2外科

米村 豊 藤村 隆 竹川 茂 片山 寛次  
杉山 和夫 伏田 幸夫 鎌田 徹 長谷川 啓  
小坂 健夫 山口 明夫 三輪 晃一 宮崎 逸夫

### **HYPERTHERMO-CHEMOTHERAPY AND SECOOND LOOK OPERATION FOR BORRMANN TYPE 4 GASTRIC CARCINOMAS WITH PERITONEAL DISSEMINATION.**

**Yutaka YONEMURA, Takashi FUJIMURA, Shigeru TAKEGAWA,  
Hirotsugu KATAYAMA, Kazuo SUGIYAMA, Sachio FUSHIDA,  
Toru KAMATA, Hajine HASEGAWA, Takeo Kosaka,  
Akio YAMAGUCHI, Koichi MIWA and Itsuo MIYAZAKI**  
Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University

腹膜播種を有する Borrmann4 型胃癌15例に Cisplatin・MMC 大量添加生食水で持続温熱腹膜灌流 (CHPP) を行った。これら症例のうち11例に計15回の second look operation を行い、腹膜播種の程度を比較観察した。CHPP の奏効率は30% (3/10) で、奏効度は CR2, PR1, NC1, PD6例であった。また腹水のみられた5例中3例に腹水の消失がみられた。

生存率は1生率63%, 2生率48%, 3生率24%と、同期間に CHPP が施行されなかった腹膜播種を有する Borrmann 4 型胃癌17例の生存率 (それぞれ21%, 0%, 0%) にくらべて有意に良好であった。

以上より CHPP は腹膜播種を有する Borrmann 4 型胃癌の外科治療後の補助療法として有効な方法と考えられた。

索引用語: Borrmann 4型胃癌, 胃癌腹膜播種, 癌温熱化学療法

#### I. はじめに

Borrmann 4型胃癌の治療成績はきわめて不良であり、外科治療の成績も過去十数年間改善がみられていない<sup>1)~3)</sup>。特に Borrmann 4型胃癌は腹膜播種をとものう例が多く、外科的切除のみでは長期生存を得ることができない。われわれは腹膜播種を有する Borrmann4 型胃癌に対し、外科的切除に加え腹腔内温熱化学療法 (持続温熱腹膜灌流: continuous hyperthermic peritoneal perfusion, 以下 CHPP)<sup>4)5)</sup>による集学的治療を行ってきたので報告する。

#### II. 対象および方法

昭和57年4月から昭和63年4月の間に当科で切除された Borrmann 4型胃癌47例のうち腹膜播種を認めた32例を対象とした。32例中15例は CHPP を施行し (CHPP 群)、他の17例は CHPP を施行しなかった Control 群である。

CHPP の方法は図1に示す peritoneal cavity expander (PCE, 日本化薬社) を閉腹時に腹壁に装着し、Cisplatin (CDDP) 300mg, Mitomycin C (MMC) 30mg を含む生食水10l を Bionix Feeder (杉山元医理器) の温浴槽内のコイル対で54~56℃に加温し、300 ml/分の出力で腹腔内へ注入した。図2のごとく生食が3l くらい注入されると腸管が PCE 内部まで浮き上がり、腸間腺が十分に伸展する。このような状態になっ

図1 腹腔開大器 (peritoneal cavity expander) の外観

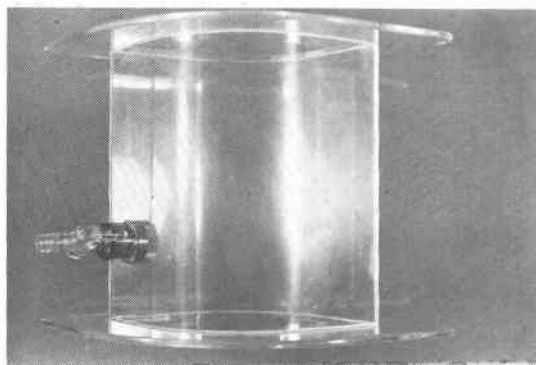
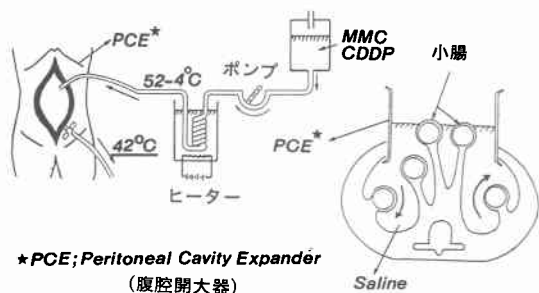
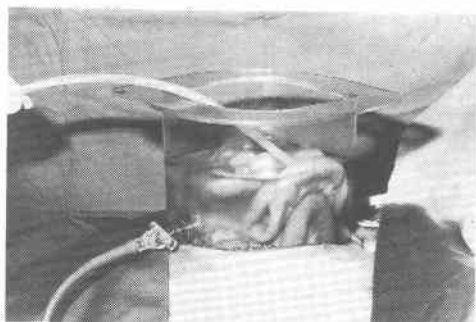


図2 持続温熱腹膜灌流法 (continuous hyperthermic peritoneal perfusion: CHPP)



★PCE; Peritoneal Cavity Expander (腹腔開大器)



た後腹腔内3か所にセンサー (Type IT-18, Sensor Tek 社) を留置し、生食水を攪拌しながら腹腔内のすべての部位の温度が41~42.5℃になるように温水量を調節した。腹腔内が41℃に達した後40~50分間CHPPを行った。CHPP終了後腹腔内4か所 (左・右ダグラス窩, 左右横隔膜下面) にシリコン加工2重管を留置閉腹した。患者の状態が良好な場合、術後3~7日目に横隔膜下面へ留置したドレーンから同様な方法で加温生食水を注入し、再度CHPPを行った。CHPP群15

表1 手術術式

	CHPP群	Control群
術式		
左上腹部内臓全摘	7	3
胃全摘・膵・脾合切	1	6
胃全摘	4	6
胃亜全摘	3	2
郭清度		
R <sub>0-1</sub>	5	7
R <sub>2-3</sub>	10	10

表2

	CHPP群	Control群
腹膜播種(P)		
P <sub>1</sub>	3	9
P <sub>2</sub>	6	4
P <sub>3</sub>	6	4
肝転移(H)		
H(-)	1	0
H(+)	14	17
リンパ節転移(N)		
N <sub>0</sub>	1	1
N <sub>1-2</sub>	8	4
N <sub>3-4</sub>	6	12

例中11例は初回手術3か月から3年5か月後にsecond look operationを、4例はthird look operationを行い腹膜播種の状態を観察した。second look operationを行った11例中10例に再度CHPPを行い、third look operationでは1例にCHPPを行った。CHPP群、Control群ともに術後はUFT400mg/日を経口投与した。

本文中のすべての用語およびCHPPの抗腫瘍効果判定は第11版胃癌取扱い規約<sup>9)</sup>に従い、腹膜播種はX<sub>2</sub>検定で行い、生存率はKaplan-Meier法で算出し、generalized Wilcoxon Testにより各群間の生存率の有意差を検定した。

### III. 成績

#### 1) 症例

CHPP群の初回手術術式は左上腹部内臓全摘術<sup>9)</sup>(LUAE) 7、胃全摘・膵脾合切1・胃全摘4、胃亜全摘3例であった。Control群ではそれぞれ3・6・6・2例でControl群との間に差を認めなかった(表1)。また郭清度はCHPP群でR<sub>0-1</sub>10例でControl群はR<sub>0-1</sub>7例、R<sub>2-3</sub>10例と両群間に差を認めなかった。

進行度では表2のごとくでCHPP群でP<sub>3</sub>が6例とControl群にくらべ多く認められた。CHPP群においてsecond look operationとthird look operation計15回の術式は試験開腹術9、残胃全摘1、大腸切除3、

表3 CHPP 施行例の予後と効果

症例	腹膜播種	播種の分類	手術	CHPPの効果	予後	腹水*	
						前	後
1	P <sub>1</sub>	結節	LUAE <sup>+</sup> ・R <sub>2+<sub>a</sub></sub>	NE <sup>a)</sup>	41月・生	(-)→(-)	
2	P <sub>1</sub>	結節	全・PS・R <sub>2</sub>	NE <sup>a)</sup>	38月・生	(-)→(-)	
3	P <sub>2</sub>	卵巣	LUAE・R <sub>2+<sub>a</sub></sub>	NE	30月・生	(-)→(-)	
4	P <sub>1</sub>	結節	LUAE・R <sub>2</sub>	NE	10月・死	(-)→(-)	
5	P <sub>2</sub>	卵巣・浸潤硬化	LUAE・R <sub>2+<sub>a</sub></sub>	NE	34月・死	(-)→(-)	
6	P <sub>3</sub>	小結節	亜・R <sub>1</sub>	NE	13月・死	(-)→(-)	
7	P <sub>3</sub>	小結節	LUAE・R <sub>1</sub>	PD <sup>a)</sup>	3月・死	(+)→(+)	
8	P <sub>3</sub>	浸潤硬化	全・PS・R <sub>2</sub>	NC <sup>a)</sup>	19月・死	(+)→(-)	
9	P <sub>3</sub>	小結節	亜・R <sub>2+<sub>a</sub></sub>	NE	1月・死	(-)→(-)	
10	P <sub>3</sub>	浸潤硬化	LUAE・R <sub>3</sub>	PD <sup>a)</sup>	2月・死	(-)→(-)	
11	P <sub>2</sub>	結節	亜・R <sub>1</sub>	CR <sup>a)</sup>	22月・生	(-)→(-)	
12	P <sub>2</sub>	小結節	全・R <sub>0</sub>	NE <sup>a)</sup>	12月・死	(-)→(-)	
13	P <sub>3</sub>	浸潤硬化・結節	LUAE・R <sub>2</sub>	PD <sup>a)</sup>	4月・死	(+)→(+)	
14	P <sub>3</sub>	小結節	全・R <sub>1</sub>	CR <sup>a)</sup>	4月・生	(+)→(-)	
15	P <sub>3</sub>	小結節	全・S	PR <sup>a)</sup>	2月・生	(+)→(-)	

\* : CHPP 施行前後の腹水の腹水の変化    + : LUAE (左上腹部内臓全摘術)  
 a) : second look operation 施行例

図3 腹腔内温の Thermal Map

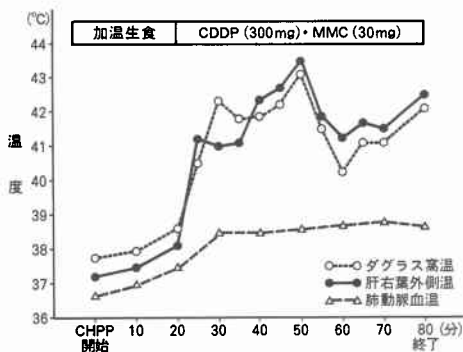
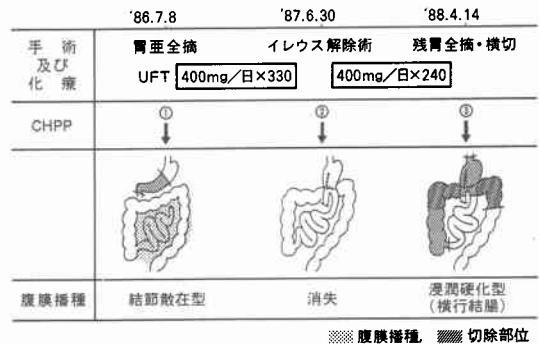


図4 症例11の臨床経過



子宮・卵摘2, 人工肛門造設2であった。

2) 腹腔内温

腹腔内温は開始5~25分後に41°Cに達し, その後41~43°Cに調節できた。図3は1例の thermal mapであり, 25分後に腹腔内温は41°Cとなり, その後41°C~41.5°Cの間で調節できた。一方, Swan-Gantz カテーテルにより測定した肺動脈温は最高38.7°Cにまで上昇したが, 全身に及ぼす温度の影響は軽微であった。またCHPP 施行中は脈拍, 血圧の一過性上昇をみるが重篤な合併症はなかった。

3) CHPP の抗腫瘍効果

CHPP 群で computed tomography および second look operation による腹膜播種の大きさや数が治療前後で比較できた10例で奏効度をみた。10例中CR2,

PR1, NC1, PD6例で奏効率は30%であった。CRの2例は3か月および9か月後の second look operation で腹膜播種がすべて消失していた例である。PRの1例(症例14)は3か月後の second look operation で小結節型播種がほとんどみられなくなった症例である(表3)。また, 腹水のみられた5例中3例に腹水の消失がみられ, これら3例では細胞診も Class V から Class I となった。

図4は症例11例の臨床経過である。初回手術時 H<sub>2</sub> P<sub>2</sub> N<sub>1</sub> S<sub>2</sub> であり播種は結節型で, 胃全摘術・CHPP を行った。組織像は por, ss<sub>γ</sub>, ly<sub>1</sub>, vo, ow (+), aw (-) であり腹膜播種の組織像は por であった。術後9か月目イレウスとなり second look operation を行ったところ, 前回みられた結節散在型の播種はすべて消

図5 症例14の臨床経過

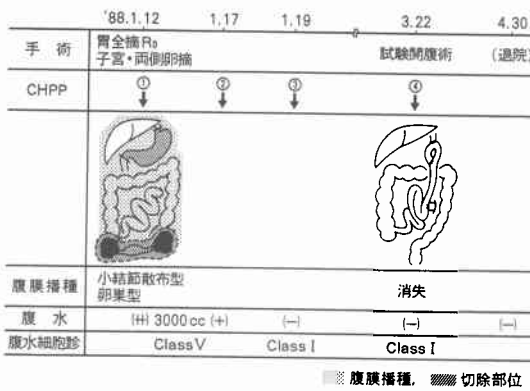
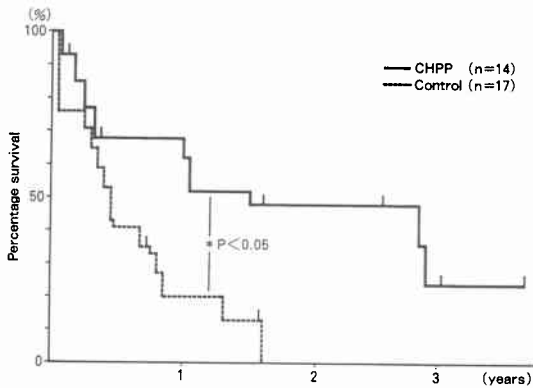


図6 CHPP 症例の予後



失しており、イレウスは腹腹壁切開創との癒着によるものであった。1年8か月後再び横行結腸の狭窄によるイレウスとなり開腹した。横行結腸が鉛管状に狭窄していたこと、前回手術でow (+)であったため残胃全摘、結腸右半切除を行い、CHPPを施行した。横行結腸の組織像は低分化型腺癌の浸潤による浸潤硬化型播種であった。初回手術後2年4か月生存中である。

図5は症例14の臨床経過である。初回手術時3,000ccの腹水があり、腹腔全体に小結節散布型の播種をみとめた。また両側卵巣には手拳大のKrunckenberg腫瘍があり、腹水細胞診もClass Vであった。胃全摘、子宮・卵巣切除を行い、CHPPを3回施行した。術直後から腹水の貯溜はなくなったため、3か月後second look operationを行った。腹腔内には腹水はなく、初回手術時みられた播種はすべて消失していた。腹腔内数か所から採取した腹膜にも組織学的に癌細胞はみられず、洗浄細胞診もClass Iであった。

4) CHPP 施行例の予後

CHPP群とControl群の生存率を図6に示す。CHPP群の1生率63%、2生率48%、3生率24%でControl群ではおのおの21%、0%、0%とCHPP群では有意に生存率が良好であった ( $X^2=2.419, p < 0.05$ )。

5) CHPP の副作用

1例に熱傷によると考えられる腸管穿孔を認めた。この症例は温水流入ドレーン近傍のS状結腸が壊裂を来した例である。白血球1000以下は7% (1/15)、血小板10万以下27% (4/15)にみられ、BUN40mg/dl以上20% (3/15)、クレアチニン2mg/dl以上7% (1/15)にみられたが、いずれも4週間以内に正常値に復した。また血清タンパクの低下は全例で出現したが、アルブミン、凍結血漿の投与で改善した。

IV. 考 察

Borrmann4型胃癌治療切除例の5生率は0~20%<sup>11)2)3)</sup>で、腹膜播種を有する例の予後はさらに不良である<sup>10)11)</sup>。このような腹膜播種を有する症例の治療には腹腔内制癌投与方法<sup>12)13)</sup>、動注療法<sup>12)</sup>、制癌剤吸着活性炭投与方法<sup>14)</sup>がある。最近、癌治療における温熱療法が注目を集めており、腹膜播種に対しても温熱療法が行われるようになってきた。Siuら<sup>15)</sup>、Kogaら<sup>4)</sup>は腹膜播種モデル動物に対し加温生食水による温熱療法を行い、動物の生存率が向上したことを報告した。その成績では腫瘍移植後早期の動物や、制癌剤との併用群では生存率は改善するが、移植後長期経過し播種が増大した動物では抗腫瘍効果は少ないとしている。胃癌臨床例でKogaら<sup>16)</sup>は腹膜播種のいまだみられない漿膜浸潤陽性胃癌ではCHPPは腹膜再発の予防にきわめて有効であると述べている。しかし見原ら<sup>17)</sup>は腹膜播種が明らかに認められる症例では1生率50%、2生率50%、3生率0%と期待したほどの成績は得られなかったとしている。われわれの成績はCHPP群では1生率63%、2生率48%、3生率24%とControl群にくらべ有意に生存率が良好であった。また奏効率は30% (3/10)で、有効であった3例はCR 2例、PR 1例であった。

われわれの開発したCHPPの方法はperitoneal cavity expanderを腹壁に装置し、直視下に腹腔を加温するものである。現在まで報告されている閉腹下で加温する方法<sup>16)</sup>に比較し、腹腔内全体が均一に加温できる利点がある。Siuら<sup>15)</sup>も指摘しているごとく、腹腔内は腹間膜や数か所のrecessusがあり、加温時は部位による温度差は±0.5℃にも及ぶ。加温による細胞致死

効果のある温度は42.5℃以上<sup>18)</sup>と考えられており、0.5℃の温度差は治療効果に大きな影響を及ぼすと考えられる。また腸管加温は実験的に44℃以上になると穿孔や血流障害による粘膜脱落をきたすとされている<sup>19)</sup>。このような合併症を防止し、かつ抗腫瘍効果を得るためには42~43℃のきわめて狭い範囲での加温が要求される。したがって、CHPP施行時はすべての腹膜が加温生食と接触するように、peritoneal cavity expanderによる腸間膜の伸展後、十分な生食の攪拌が必要であろうと考えられる。さらに温熱療法と相乗効果のあるCDDPや<sup>20)</sup>、MMC<sup>21)</sup>などの制癌剤を併用することが重要である。

しかしながら、大きな腫瘍塊を形成した腹膜播種や、腸管が一塊となったびまん浸潤型、浸潤硬化型では腫瘍内温を十分加温することはできない。実際、われわれの経験した3例の有効例はいずれも小結節型か結節型の腹膜播種であった。そこでわれわれは卵巣癌の治療で行われているsecond look operationの概念<sup>22)</sup>を取り入れ、CHPPが無効と考えられる浸潤硬化型播種や卵巣転移の可及的切除を行い遺残した腹膜播種に対し、CHPPを行うようにしている。second look operationにより5例にreduction surgeryが可能で、腸管狭窄によるileus状態・疼痛の解除ができたことは末期癌患者のquality of lifeを改善できたと考えられる。またCHPP施行後の腹腔内癒着はきわめて少なく、最高3回の開腹術が可能であった。今回の検討における2例のCR例の経験から、今後は漿膜浸潤胃癌治療切除例に対するCHPPとsecond look operationの積極的な導入を行ってゆきたいと考えている。

#### V. まとめ

腹膜播種を有するBorrmann 4型胃癌15例にCHPPを行った。これら症例では積極的にsecond look operationを行い、腹膜播種の程度を観察するとともにreduction surgeryやCHPPを追加した。

1. CHPPの奏効度はCR 2例、PR 1例、NC 1例、PD 6例であり、奏効率は30%であった。
2. 腹水を認めた5例中3例に腹水の消失がみられ、細胞診がClass VからClass Iへ陰性化した。
3. 生存率は1生率63%、2生率48%、3生率24%と同期間にCHPPを施行しなかった腹膜播種を有するBorrmann 4型胃癌17例の生存率(それぞれ21%、0%、0%)より有意に良好であった。
4. 副作用は熱傷による大腸穿孔1例以外に、白血球減少7%(1/15)、血小板減少27%(4/15)BUN上昇20%

(2/15)がみられたが全例4週後に正常化した。

#### 文 献

- 1) 西 満正, 七沢 武, 関 正威ほか: 胃癌の5年生存率. 胃と腸 4: 1087-1100, 1969
- 2) 三輪 潔, 中村 茂: スキルス胃癌の生物学的特徴. クリニカ 10: 261-266, 1983
- 3) 岩永 剛: スキルス胃癌の分類と進展様式. 消外 7: 413-419, 1984
- 4) Koga S, Hamazoe R, Maeta M et al: Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. Cancer Res 44: 1840-1842, 1984
- 5) 米村 豊, 片山寛次, 橋本哲夫ほか: 胃癌腹膜播種に対するcis-diammine-dichloroplatinumを用いた持続温熱腹膜灌流の効果. 癌と化療 10: 134-138, 1985
- 6) 胃癌研究会編: 外科・病理, 胃癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 1979
- 7) 神前五郎, 岩永 剛, 田中 元ほか: 胃癌根治術後の腹膜再発について. 癌の臨 22: 834-840, 1976
- 8) 米村 豊, 沢 敏治, 片山寛次ほか: 進行胃癌に対するcomplete omento-bursectomy. 手術 39: 9-14, 1985
- 9) 高木國夫, 大橋一郎, 梶谷 鑑: 進行胃癌の手術方法. 左上腹部内臓全摘. 外科治療 52: 416-420, 1985
- 10) 米村 豊, 橋本哲夫, 広瀬和郎ほか: 腹膜播種を伴う胃癌の手術成績. 手術 39: 787-793, 1985
- 11) 野波敏明, 西 満正, 梶谷 鑑ほか: 胃癌腹膜播種症例の検討. 日消外会誌 14: 1571-1575, 1981
- 12) 中島聰總, 小嶋康利, 高木国夫ほか: 胃癌の腹膜播種に対する投与経路別化学療法と比較. 癌と化療 5: 623-630, 1978
- 13) 佐々木迪郎, 荻田征美: 胃癌に対するマイトマイシンC (MMC) 術中腹腔内大量洗滌療法その2臨床成績. 癌と化療 7: 1427-1431, 1980
- 14) 萩原明郎, 高橋俊雄, 岡本 貢ほか: 活性炭吸着抗癌剤製剤の試作. 秋田医 9: 439-444, 1983
- 15) Shiu MN and Fortner JG: Intraperitoneal hyperthermic treatment of implanted peritoneal cancer in rats. Cancer Res 10: 4081-4084, 1980
- 16) Koga S, hAMAZOE R, Maeta M et al: Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. Cancer 61: 232-237, 1988
- 17) 貝原信明, 岡本恒之, 前田迪郎ほか: 腹膜播種を伴う胃癌の手術. 消外 7: 1525-1528, 1984
- 18) 松田忠義: 癌治療における温熱療法の展望. 医の

- あゆみ 135 : 93—98, 1985
- 19) 山下 孝 : 電磁波および超音波局所加温療法・ハイパーサーミア。マダブロス出版, 東京, 1984, p251—258
- 20) Fisher G, Hahn GM : Enhancement of cisplatinum (II) diammine dichloride cytotoxicity by hyper thermia. Natl Cancer Inst Monogr 61 : 255—257, 1982
- 21) 古家雅代 : 制がん剤による温熱耐性細胞の温熱増感効果及び温熱耐性出現の阻止効果。日医放線会誌 46 : 1429—1438, 1986
- 22) 恒松隆一郎, 笠松達弘 : 卵巣がんの治療。産と婦 10 : 53—59, 1984
-