

漿膜露出胃癌治療の工夫—adjuvant chemotherapy としての腹腔内 two-route chemotherapy の臨床応用の意義—

鹿児島大学第1外科

高尾 尊身 徳重 正弘 帆北 修一
前之原茂穂 愛甲 孝 島津 久明

AN EXPERIMENTAL STUDY AND CLINICAL EVALUATION OF INTRAPERITONEAL TWO-ROUTE CHEMOTHERAPY (IP-TRC) AS ADJUVANT THERAPY FOR DISSEMINATED GASTRIC CANCER

Sonshin TAKAO, Masahiro TOKUSHIGE, Shuichi HOKITA,
Shigeho MAENOHARA, Takashi AIKOU and Hisaaki SHIMAZU
1st Department of Surgery Kagoshima University, School of Medicine

腹膜播種性胃癌に対する腹腔内 two-route chemotherapy (ip-TRC), すなわち CDDP の腹腔内投与と中和剤 STS の静脈内投与併用療法に関する基礎的臨床的検討を行った。

ヌードマウスを用いた動物実験では, CDDP の毒性に対する STS の強い中和効果が確認され, ヒト胃癌株による癌性腹膜炎モデルでの ip-TRC 治療実験においては, 有意な延命効果が認められた。次いで, 腹膜播種性胃癌20症例に対して本法を施行し, CDDP の体内動態, 副作用, 臨床効果について検討を行った結果, 本法は腹膜播種性胃癌に対しても, また, 漿膜露出胃癌における腹膜播種予防対策としても, adjuvant chemotherapy として安全かつ簡便で有用な治療法と考えられた。

索引用語: 漿膜露出胃癌, シスプラチン, 腹腔内 two-route chemotherapy

はじめに

漿膜露出胃癌の予後改善には, 腹腔内の播種性癌細胞に対する有効な治療法が必要かつ重要である。馬場ら¹⁾の提唱した中和剤を併用した two-route chemotherapy を腹腔内投与に応用(以下 ip-TRC)し, その基礎的臨床的検討の結果から漿膜露出胃癌における腹膜播種の治療に有用と考えられたので報告する。

1. 動物実験

Balb/c ヌードマウスを用いた基礎的検討から以下のことが判明した²⁾。

1) シスプラチン(以下 CDDP)の毒性とチオ硫酸ソーダ(以下 STS)の中和効果に関する検討では,

CDDP16mg/kg 単独腹腔内投与(以下 ip)では全匹死亡したにもかかわらず, STS1200mg/kg の皮下投与(以下 sc)を併用すると全匹生存可能であった。

2) 癌性腹膜炎に対する ip-TRC の検討では, ヒト胃癌細胞によるヌードマウス癌性腹膜炎モデルを作製し, CDDP16mg/kg (ip)+STS1200mg/kg (sc)を施行したところ, 平均生存日数74.6日, 生存日数延長率45%と対照群(平均生存日数51.5日)に比較して有意な延長が認められた(図1)。

2. 臨床応用

1. 対象: 腹膜播種性胃癌症例20例(男性8例, 女性12例), 平均年齢61歳, 組織型内訳(tub₁:2, tub₂:2, por:11, sig:1, muc:2, 腹水細胞診 adenoca.:2), 胃切除症例11例, 非切除症例9例を対象として ip-TRC を施行した。

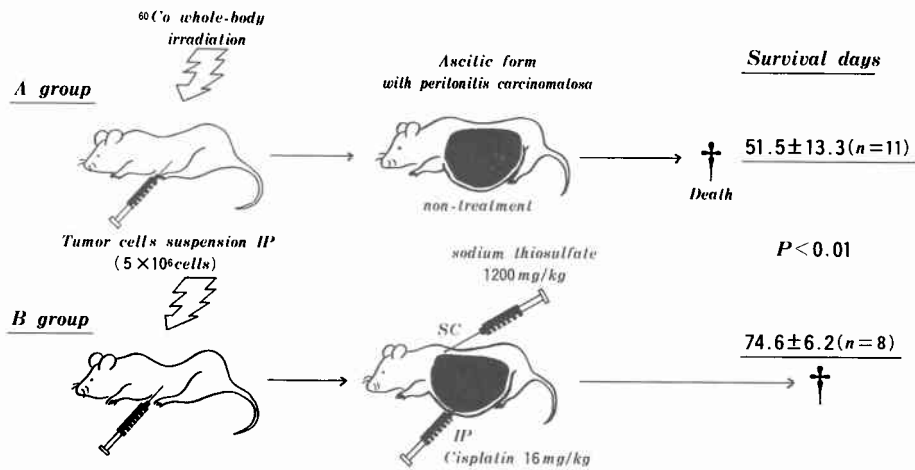
2) ip-TRC の方法: CDDP75-150mg/m² (ip/bolus or 1hr.) に STS20g/body (iv/6hrs) を併用した。ま

*第32回日消外会総会シンポ1・漿膜露出胃癌治療の工夫

<1988年10月12日受理>別刷請求先: 高尾 尊身

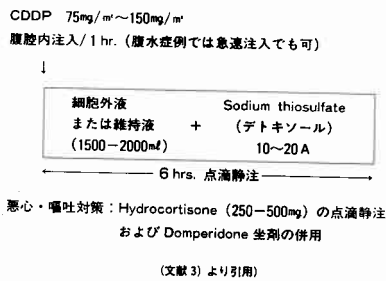
〒890 鹿児島宇宿町1208-1 鹿児島大学医学部第1外科

図1 Comparison of Survival Days between Nude Mice Bearing Ascites Non-treated and Treated with Cisplatin plus Sodium Thiosulfate



(文献2)を一部改変)

図2 Ip-TRCの実施方法



(文献3)より引用)

た、悪心・嘔吐対策として predonisolone 250~500mg と制吐剤の投与を行った(図2)。

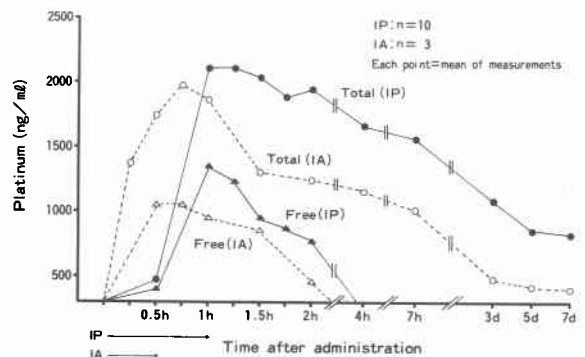
3) CDDP 体内動態に関する動注との比較検討では、CDDP は ip 投与においてすみやかに吸収され、約4時間にわたって血中 free platinum (f-Pt) が検出された。すなわち活性型である f-Pt に対する中和剤の投与に関しては、STS (iv/6hrs) 併用の妥当性が示された(図3)。

4) 臨床効果では、Performance status (PS) の改善が12/20例(60%)、腹水消失が6/9(67%)に認められた(図4)。

5) 副作用は、消化器症状(悪心・嘔吐)が主で、骨髓抑制、腎障害、肝障害はほとんど認められなかった。

以上の結果から、ip-TRC は癌性腹膜炎に対する導入療法として期待できるものと考えられる(表1)。

図3 血清総 Platinum と Free Platinum の経時的濃度曲線—CDDP75mg/m²の腹腔内投与(IP)と動注(IA)の比較—



(文献3)より引用)

表1 ip-TRCの癌性腹膜炎症例への応用

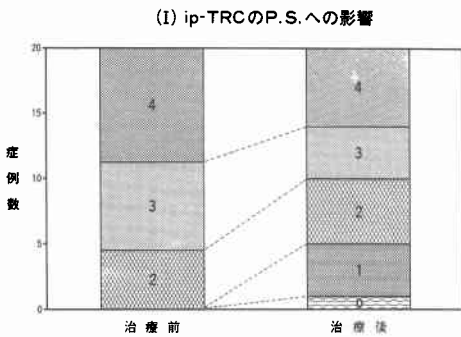
1. 安全で頻回に施行可能である。
2. 腹水の減少・消失、Performance Statusの改善など高い一次効果が望める。
3. 腹水症例に有効性が高い傾向がある。
4. 癌性腹膜炎症例では生存期間の延長は見られなかった。

以上から、ip-TRCはいわゆる導入療法として優れていると考えられ、間欠的頻回施行および強力な維持療法を組み合わせることによって、生存期間の延長が期待出来る。

3. 漿膜露出胃癌に対する治療方針

- 1) 教室における漿膜露出胃癌症例の予後

図4 (I) ip-TRRC の P.S. への影響



(II) Ip-TRCによる腹水消失効果

CDDP 総投与量 (mg)	腹水 症例数	腹水消失* 例数 (%)
200	2	0
300	2	1
400	3	3
500	1	1
>500	1	1
Total	9	6 (67)

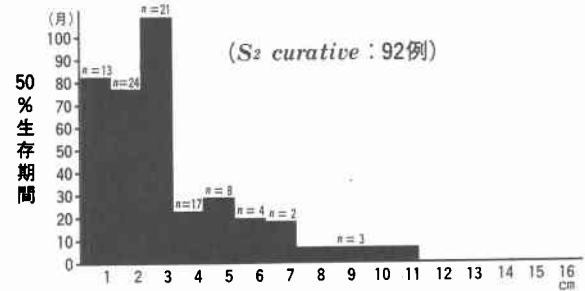
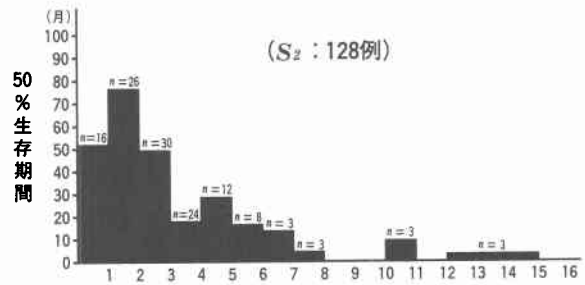
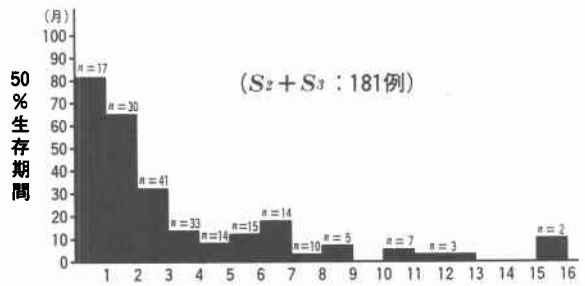
*腹水消失が1ヵ月以上持続した場合を効果ありとした。

表2 漿膜露出胃癌の予後から見た解析

1. 生存期間と漿膜面浸潤程度(S₀~3)には、強い相関性がある。
2. S₂以上の治療手術症例において、その生存期間と露出面積には、関連性がある。
3. 一方、露出面積が小さくても予後不良な症例が存在する。
4. 死亡例では腹膜再発が多い。

以上から、漿膜露出胃癌では、腹腔内に散布された癌細胞すなわちミクロの腹膜播種が高頻度に存在することが推定される。

図5 漿膜露出の広さと50%生存期間



√漿膜長径×漿膜短径

表3 ip-TRC の臨床応用の意義

1. 腹腔内播種性癌細胞に対する Targeting therapy である。
2. 簡便・安全な方法であり、手術直後より施行可能である。
3. ミクロの腹膜播種では高い抗癌効果が期待出来る。
4. 副作用が少ないために、多剤併用療法が容易である。

漿膜露出胃癌症例の露出面積と50%生存期間とを比較した。露出面積は漿膜長径 X 漿膜短径のルート値で表わした。S₂+S₃症例 (181例) および S₂症例 (128例) において露出面積が広がるほど生存期間は短くなっている。興味あることに、S₂治療手術症例 (92例) の検討で、長径 X 短径のルート値が3cmを境にして予後に著明な差のあることが明らかとなった(図5)。また、死亡例では腹膜再発が多かったことから、表2のことが推定される。

2) ip-TRC 応用の意義

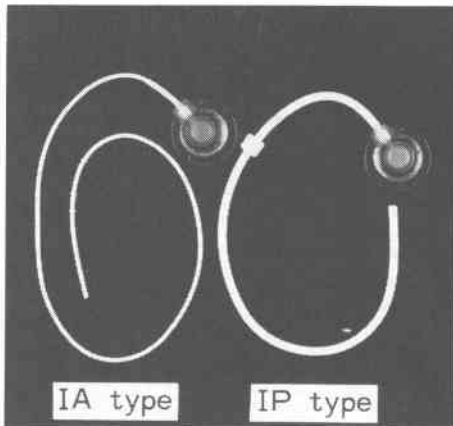
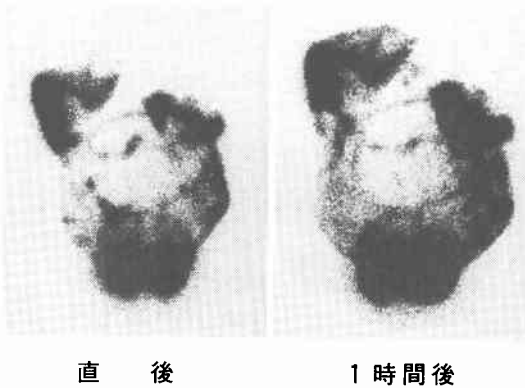
漿膜露出胃癌において腹膜播種を伴う症例すなわち P (+) 症例は当然であるが、P (-) 症例でも播種性癌細胞の存在が強く疑われる。したがって、手術直後からのこれら播種性癌細胞に対する治療は重要であ

る、ip-TRC は、簡便かつ安全な方法で、播種性癌細胞に対する targeting therapy であることから、漿膜露出胃癌 P (-) 症例における first choice の chemotherapy として有用と考えられる (表3)。

3) Quality of life (QOL) を考慮した治療法

図6 皮下植え込み型リザーバーの利用

1. 外来通院で間欠的 ip-TRC が可能である。
2. Quality of life の向上が望める。

図7 経リザーバー^{99m}Tc(15mCu) ip 後のシンチグラフィ—術後40日目—

近年, QOL を考慮した癌治療法の開発が提唱されている。教室では, P(+) 症例に対して皮下植え込み式リザーバー(図6)を用いての間欠 ip-TRC を行っている。^{99m}Tc 注入による腹腔内散布状況の検討では, 術後1か月および3か月において良好な散布状態を示し, とくに左右横隔膜下, ダグラス窩へ良好な散布を示し

た(図7)。

4) 漿膜露出胃癌に対する治療方針

(a) S₂またはS₃でP(-)症例では, 治療手術施行後, 腹膜再発予防のため閉腹時に ip-TRC を施行する。

(b) P(+) 症例では, 原発巣切除・リンパ節郭清を行った後, QOL を考慮して皮下植え込み式リザーバーを設置し, 術直後より2~3週間隔で ip-TRC を施行する。

さらに, (a), (b)ともに維持療法として全身免疫化学療法を併用している。現在, (a), (b)の randomized control study を行っているが, 近い将来, その結果を報告できるものと思われる。

おわりに

漿膜露出胃癌症例の予後は意外に悪く, その最も大きな要因は播種性癌細胞による腹膜再発である。P(-)症例においてもミクロ的播種性癌細胞の存在が推定され, その量は露出面積の広さに依存していると考えられる。現在, 多くの施設でこれら症例に対する種々の治療法が試みられており, 今回われわれの教室で行っている ip-TRC について, とくにその簡便かつ安全性と高い1次効果について強調した。一方, 癌細胞の抗癌剤感受性あるいは耐性獲得などに関する情報をいかに早く臨床に応用していくかが今後の重要な課題である。

文 献

- 1) Baba T, Nishikawa K: Effective combination of anticancer drug with its antidote for chemotherapy of hepatic metastasis. Gann 71: 157-158, 1980
- 2) 高尾尊身, 野村秀洋, 愛甲 孝ほか: ヌードマウス可移植ヒト胃癌株を用いた癌性腹膜炎に対する CDDP の効果. 癌と化療 12: 1638-1643, 1985
- 3) 高尾尊身, 前之原茂穂, 吉永淳教ほか: 消化器癌由来癌性腹膜炎に対する Two-route Chemotherapy-Cisplatin 腹腔内投与と中和剤 Sodium Thiosulfate 経静脈投与併用療法一. 日癌治療会誌 23: 1696-1709, 1988