

腹膜再発予防を目的とした漿膜露出胃癌症例に 対する制癌療法の検討

千葉大学医学部第1外科, *松戸市立病院外科

藤本 茂 セレスタ RD 国分 和司 小林 国力
太田 正保 木内宗三郎 小池 正造 金野 千行
高橋 誠 奥井 勝二

PREVENTIVE ANTITUMOR TREATMENT FOR PERITONEAL RECURRENCE OF GASTRIC CANCER WITH SEROSAL INVASION

Shigeru FUJIMOTO, Ram Dhoj SHRESTHA, Masashi KOKUBUN,
Kokuriki KOBAYASHI, Masayasu OHTA, Sohzaburo KIUCHI,
Shozo KOIKE, Chiyuki KONNO, Makoto TAKAHASHI*
and Katsuji OKUI

First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University
Division of Surgery, Matsudo Municipal Hospital*

漿膜浸潤陽性胃癌症例の術後の腹膜再発を予防することを目的として、腹腔内温熱灌流 (intraperitoneal hyperthermic perfusion; 以下 IPHP) を行うとともに、腹腔内へ recombinant interleukin-2 を投与した。対象胃癌18例は se11例, sei 7例であり、IPHP は MMC10 μ g/ml を含む灌流液の平均流入温47.2 $^{\circ}$ C, 流出温45.1 $^{\circ}$ C に保ち120分間行った。IPHP 直前に体表面冷却により31~32 $^{\circ}$ C の低体温とし、術中腹腔内癌細胞陽性14/18例 (77.8%) は、IPHP 後に1例を除き陰性となった。術後第14病日前後より recombinant interleukin-2 1000単位の腹腔内投与を14日間行い、腹腔内浸出液中に NK 細胞を認めたので、腹腔内局所に NK 活性の誘導が可能であり、有効な局所免疫療法であることが示唆された。

索引用語: 漿膜露出胃癌, 腹腔内温熱灌流, Interleukin-2

結 言

漿膜浸潤陽性胃癌症例の大半は腹腔内に遊離癌細胞を認め、術後比較的早期に腹膜播種として再発することが多く、生存率を向上させるためにはこれの抑制を計るべきである。著者らは腹膜播種あるいは漿膜浸潤を有する胃癌症例に対して、原発巣の根治手術直後に低体温下において閉鎖回路による腹腔内温熱灌流 (intraperitoneal hyperthermic perfusion; 以下

IPHP) を施行して顕著な制癌効果を挙げている¹⁾。本稿においては IPHP 後の腹腔内癌細胞の検討と、IPHP 後に施行している免疫学的な再発防止手段としての Interleukin-2 (IL-2) の腹腔内投与について報告するとともに、thermosensitization を目的として投与している Ro 07-0582 (Misonidazole—MIS) に関する知見を併せ報告する。

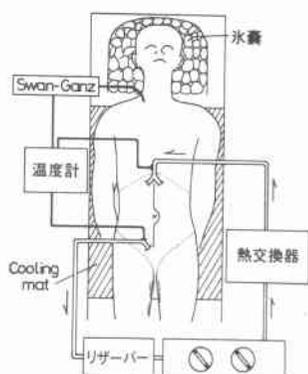
研究方法

漿膜侵襲陽性胃癌を有する男性8例、女性10例 (平均年齢51.8 \pm 12.1歳) を対象として胃全摘11例、亜全摘を6例、臍頭十二指腸切除を1例に行い、女性10例中6例に卵巣転移を認めたので卵巣摘除を施行した。これらの手術の後半より頭頸部周囲の水嚢と背部に

*第32回日本消外会総会シンポ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: 藤本 茂
〒280 千葉市亥鼻 1-8-1 千葉大学医学部第1外科

図1 腹腔内温熱灌流 (IPHP) の模式図



敷いた cooling mat による体表面冷却を行い, Swan Ganz catheter を介しての肺動脈温を, 腹腔内の手術操作が終了する前後までに $31\sim 32^{\circ}\text{C}$ に低下させる. 次に, 腹壁を腹膜筋層の連続縫合により閉鎖した後 mitomycin C (MMC) $10\mu\text{g}/\text{ml}$ を含む灌流液を流入温 47°C 前後に保ちつつ, IPHP 装置よりの流出温が 44°C 以上になってから120分間の IPHP を行った (図1). また, thermosensitization を目的として ^{213}Po MIS $1.4\sim 1.8\text{g}/\text{m}^2$ を IPHP 前12, 5時間に2回投与した.

術後14日前後より開始する IL-2 の投与は, 閉腹時にダグラス窩に留置した triple lumen sump drain より, ヒト recombinant interleukin-2-rIL-2 (TGP-3) 1000 単位を14日間連続して注入した.

術中と術後における腹腔内洗浄液あるいは浸出液の細胞診は Papanicolaou と Giemsa 染色により行い, 末梢血と腹腔内浸出液中の natural killer (NK) 活性は K-562細胞を標的細胞として測定した. MMC 濃度は HPLC 法 (測定限界 $0.002\mu\text{g}/\text{ml}$) により測定した.

成 績

1. 抗腫瘍効果

18例中14例 (77.8%) において術中の腹腔内洗浄液中に癌細胞を認めたが (図2), IPHP 後ダグラス窩よりの浸出液中には1例を除いて癌細胞は認められなかった. 図3は第5病日の腹腔内浸出液中の細胞群であり, 顆粒球, 赤血球の間に癌細胞あるいは反応性中皮細胞と考えられる細胞が認められる. この症例は手術の8ヵ月後に癌性胸水, 癌性腹水, 肝転移により死亡した.

術前に超音波あるいは computed tomography (CT) により腹水を6例に認め, 全例腹水中癌細胞が陽性であったが, IPHP 後は6例ともに腹水を認め

図2 術中の腹腔内洗浄細胞診陽性例 (Papanicolaou 染色, $\times 100$). 細胞の集塊形成がほとんど認められない印環細胞型癌細胞が主である.

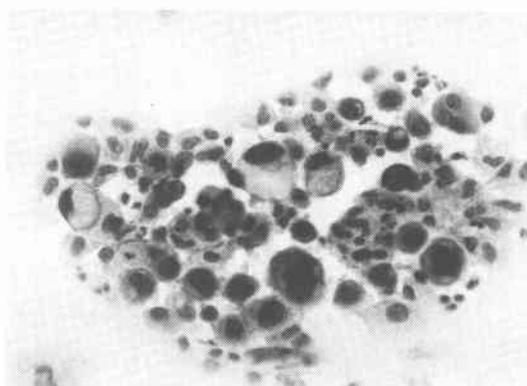
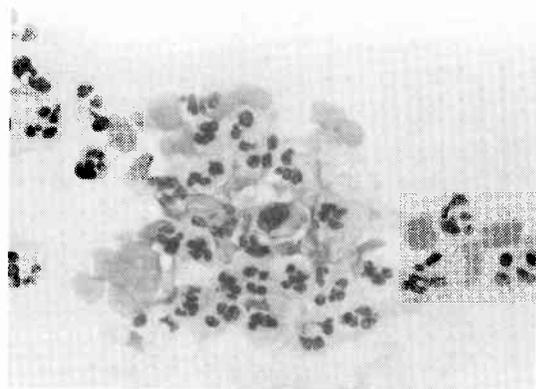


図3 IPHP 終了5日後の腹腔内浸出液の細胞診 (Papanicolaou 染色, $\times 100$).

$15\mu\text{m}$ 前後の細胞が顆粒球に囲まれており, 癌細胞, 反応性中皮細胞, 大食細胞のいずれかの判定はむずかしい.



ず退院した. 18例中1例は退院後交通事故死し, 5例は 9.6 ± 4.1 月後に胃癌再発により死亡したが, 12例は 11.5 ± 8.3 月後の現在再発を認めず生存中である.

2. 灌流液と血中の薬剤濃度

IPHP 開始時の灌流液中 MMC 濃度は $10\mu\text{g}/\text{ml}$ であるが, 15分前後で $5\mu\text{g}/\text{ml}$, IPHP 終了時には $1.7\mu\text{g}/\text{ml}$ となり, 平均濃度は約 $3.3\mu\text{g}/\text{ml}$ であった. 一方, 血中 MMC 濃度は IPHP 開始5分後 $0.06\mu\text{g}/\text{ml}$ 15分後には $0.11\mu\text{g}/\text{ml}$, 120分後は $0.19\mu\text{g}/\text{ml}$ に上昇し, 平均濃度は約 $0.16\mu\text{g}/\text{ml}$ であった.

3. Recombinant interleukin-2投与前後の免疫学的

図4 Recombinant interleukin-2 1000U/日14日間腹腔内投与による末梢血中 T細胞, NK細胞, T細胞サブセットの変動
点線内は正常値の範囲を示す。

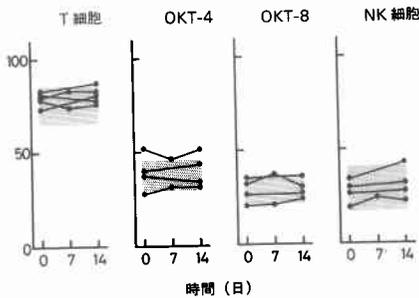
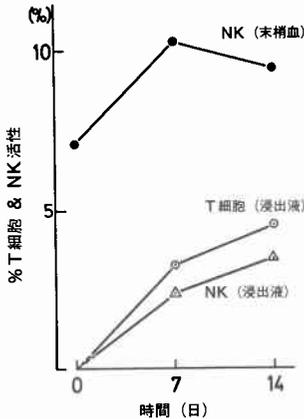


図5 Recombinant interleukin-2 1000U/日の14日間腹腔内投与による腹腔内浸出液中の T細胞とNK細胞



検討

r IL-2 1000U/日の投与前後における末梢血中の T細胞, T細胞サブセット, NK細胞は有意の変動を示さなかった(図4)が, r IL-2の腹腔内投与により十分な浸出液を回収しえた症例の浸出液中には, T細胞とNK細胞が5%以下であるが存在した. その時の末梢血中NK細胞約10%と低値を示したが, それに対して浸出液中NK細胞は3.5%と約1/3の値を示した(図5).

4. 副作用

白血球数はIPHP後24時間, 48時間で15000以上に増加したが, 第4病日には術前値に復した. 血小板はIPHP後24時間に最低値を示し, 第3病日まで低値であったが, 第4病日には術前値に復した. 肝機能としての血清GOT, GPTはIPHP終了24時間後に300U/ml前後に急増し, 以後漸減して第21~28病日に正常値

に復した.

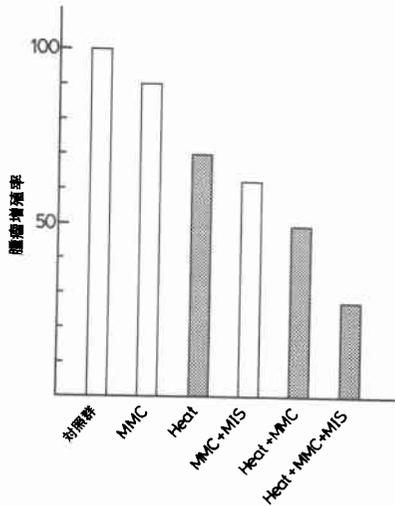
考 察

IPHPは高温であるほど, また長時間であるほど制癌効果が強まり, 45℃の場合は10~20分後には腫瘍組織の毛細管内の血流停止が認められ³⁾, これが制癌効果の一因と考えられている. また, 正常組織は46℃台では血流停止が認められない³⁾ので, 流入温を47.0℃前後とした. 一方, 臨床应用到際には全身麻酔下でない患者では耐熱性が, 全身麻酔下であっても体温上昇による心肺脳機能に対する影響が重要であり, 加温時間の問題は以下に述べる低体温麻酔に直接関係している. 腹腔における腹膜と漿膜の表面積は体表面積以上であるので, 癌細胞に十分な殺細胞作用を与える温熱灌流に際しては, 低体温が必須である. しかしながら, 30℃以下の全身低体温は, エーテル麻酔でない場合は心室細動の危険を有し, さらに血液凝固能の上昇, 低カリウム血症, などが頻発する⁴⁾ために, IPHP直前の体温を著者らは31~32℃としている. この場合のIPHPによる体温の上昇は, 2時間において7~8℃以内であるので体温が41℃を超えることはなく, 心肺機能に異常を来した症例はなかった.

温熱療法に制癌剤を加えることにより, 温熱と薬剤の効果がより高まるが, 温熱により制癌効果の上昇が顕著であり, かつ胃癌に対して広く感受性を持つものとしては, MMC, cis-dichlorodiammine platinum, 5-FUなどが挙げられる⁵⁾. IPHPが術直後の1回のみであり, 灌流時間が限定されているので, 短時間でも制癌作用の著しい濃度依存性薬剤であるMMCを全例に使用した. 著者らの場合, 灌流液内は低酸素状態であり, MMC濃度は平均3.3μg/mlであるが, Teicherら⁶⁾は低酸素状態と好気性の場合, 前者の方が高温下のMMCの殺細胞作用がはるかに強いことを報告している.

著者らのIPHPの灌流液の温度は既報の中では最も高いが, それにもかかわらず腹膜再発を見ている. 温熱療法はDNA合成期と細胞分裂期において制癌作用が最も強く, MMCはG₂後期よりDNA合成期にかけて強い作用を発揮する. 腹腔内遊離細胞の細胞診断は組織診断ではないので不確定の部分が残るが, マクロファージ, 中皮細胞が分裂増殖することは周知の事実であり, 残存癌細胞と推定した図3の細胞が, いわゆる反応性中皮細胞である可能性もある. 体腔液中の中皮細胞には静止期のものはなく, すべてが反応性中皮細胞(reactive mesothelial cell)であり, 欧米にお

図6 Misonidazole (MIS)による thermosensitizationの要約



いてはこれを atypical mesothelial cell と表現することが多く、悪性細胞との鑑別が困難であることがある。

上述のように MMC を併用した IPHP 療法の制癌効果は強力であるが、細胞周期依存性であるので、理論上癌細胞を零にすることはできない。このため細胞周期に依存しない制癌療法の併用が望ましく、著者らは r IL-2 の局所療法を取り上げた。体腔内投与の場合 r IL-2 は局所に比較的長く留まっているので、末梢血中 T 細胞、NK 細胞の増殖促進は見られなかったが、腹腔内浸出液中の NK 細胞が明らかに増殖しており、局所における殺細胞作用に大きな期待を寄せざるものと考えられた。

MIS の thermosensitization についてはたびたび報告しているが²⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾、その制癌性は MIS の nitro 基が還元されて nitro radical anion (RNO_2^-) を経て hydroxylamine になるためであり²⁾⁷⁾⁸⁾、また腫瘍組織内酸素分圧の低下と血液微細循環の抑制促進、さらには温熱耐性の発現の抑制など⁹⁾、その作用機作にはいまだ十分解明されていない面を蔵している、ヒト胃癌細胞を使用しての MIS の温熱感受性促進作用 (図6) を要約すれば、温熱に MMC+MIS を併用することによって、それぞれの制癌性の相加が認められており²⁾⁸⁾、その有用性が確認された。

結 語

漿膜露出胃癌18例に対して原発巣切除直後に、低体

温下において MMC 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を用いた腹腔内温熱灌流を行い、以下の成績を得た。

1. 2時間の温熱灌流中の灌流液内 MMC 濃度は平均3.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。
2. 術中腹腔内洗浄液中の癌細胞陽性は14例(77.8%)であり、癌性腹水を認めた6例は術後に全例腹水は消失した。
3. 術後 recombinant interleukin-2 の腹腔内投与により腹腔内浸出液中に NK 細胞の出現を認めた。
4. 腹腔内温熱灌流後に一過性の骨髄抑制と肝障害を認めた。

文 献

- 1) 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
- 2) Fujimoto S, Ohta M, Shrestha RD et al: Enhancement of hyperthermochemotherapy for human gastric cancer in nude mice by thermosensitization with nitroimidazoles. *Br J Cancer* 57: 42-45, 1988
- 3) Dudar TE, Jain RK: Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res* 44: 605-612, 1984
- 4) Berne RM: Cardiodynamics and the coronary circulation in hypothermia. *Ann NY Acad Sci* 80: 365-383, 1959
- 5) Barlogie B, Corry PM, Drewinko B: In vitro thermochemotherapy of human colon cancer cells with cis-dichlorodiammineplatinum (II) and mitomycin C. *Cancer Res* 40: 1165-1168, 1980
- 6) 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
- 7) 藤本 茂, 太田正保, セレスト RD ほか: Nitroimidazole を使用したヒト胃癌腫瘍に対する Chemosensitization 検討. *癌の臨* 34: 179-182, 1988
- 8) 太田正保, 藤本 茂, セレスト RD ほか: 低酸素性放射線増感剤を併用した温熱化学療法の検討. *癌の臨* 34: 283-287, 1988
- 9) 国分和司, 藤本 茂, セレスト RD ほか: 温熱耐性と腫瘍組織内酸素濃度より見た Misonidazole 併用温熱療法の検討. *日外会誌* 89: 417, 1988