

## 漿膜露出胃癌の治療の工夫—全身低体温併用腹腔内 温水灌流による温熱化学療法

松戸市立病院外科

升田 吉雄 高井 満 高橋 誠  
小川 正憲 大野 一英 遠藤 文夫  
尾形 章 小田 健司 小幡 五郎

### REGIONAL HYPERTHERMIA IN COMBINATION WITH WHOLE BODY HYPOTHERMIA AS TREATMENT FOR ADVANCED GASTRIC CANCER WITH SEROSAL INVASION

Yoshio MASUDA, Mitsuru TAKAI, Makoto TAKAHASHI,  
Masanori OGAWA, Kazuhide OHNO, Fumio ENDOH,  
Akira OGATA, Kenji ODA, and Goroh OBATA

Department of Surgery, Matsudo City Hospital

漿膜露出胃癌症例の治療成績の向上のためには、治癒切除施行例においても腹膜播種に対する防止策が必要不可欠である。1983年7月より、治癒切除施行例で肉眼的に漿膜浸潤を認めた症例のうち、53症例に対して全身低体温併用腹腔内温水灌流による温熱化学療法を施行してきた。本法の治療上の意義について、術後1000日以上経過した熱熱群22例と対照群54例を対象として、累積生存率、Hazard Risk について検討した。予後的漿膜面浸潤因子：ps(+)症例において、温熱群は有意に高い( $p < 0.04$ )生存率を示した。また、Hazard Risk の peak の出現は温熱群が対照群より遅く、本法による生存率の向上は早期再発の抑止に関わっていることが示唆された。

索引用語：温熱化学療法，腹腔内温水灌流，全身低体温

#### I. はじめに

漿膜露出胃癌の予後は手術あるいは他の支持療法の進歩にもかかわらず、いまだに不良である。その主要な再発形式は腹膜播種であり、たとえ治癒切除が施行された症例においても、腹腔内に高率に遊離癌細胞が認められ<sup>1)</sup>、肉眼的に正常な腹膜面においても微少腹膜転移巣が認められる<sup>2)</sup>など、漿膜露出胃癌の治療成績向上のためには、腹膜播種に対する防止策が必要不可欠となる。近年、温熱化学療法は癌集学的治療の一環としてその有意性を確立しつつあるが、1983年7月より、当科においても腹膜播種に対する予防的治療

として全身低体温併用腹腔内温水灌流による温熱化学療法を導入している。その概要および治療成績について報告したい。

#### II. 対象

1983年7月より、当科において全身低体温併用腹腔内温水灌流による温熱化学療法で術後1000日以上経過した温熱施行群22例と対照群54例を生存解析の対象とした。

#### III. 全身低体温併用腹腔内温水灌流の実際

加温開始のおよそ1時間前より冷却を開始して体温降下(肺動脈温にて $33^{\circ}\text{C}$ 以下)をはかり、腹腔内温水灌流による加温中も全身冷却を維持し、加温中止にて直ちに全身低体温となる。このため灌流終了直前より復温を開始する(図1, 下段)。冷却は上下のブランケットおよび氷のうによる表面冷却と交感神経節遮断剤に

\*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：升田 吉雄

〒271 松戸市上本郷4005 松戸市立病院外科

図1 全身低体温併用腹腔内温水灌流による温熱化学療法の手順

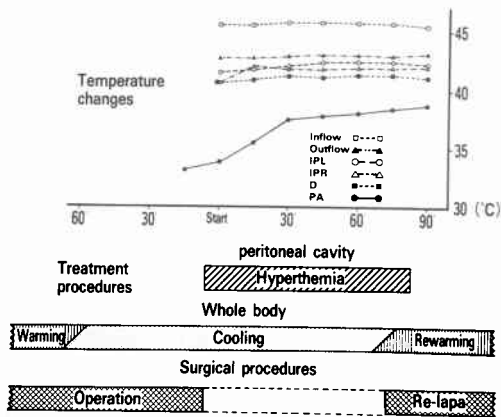
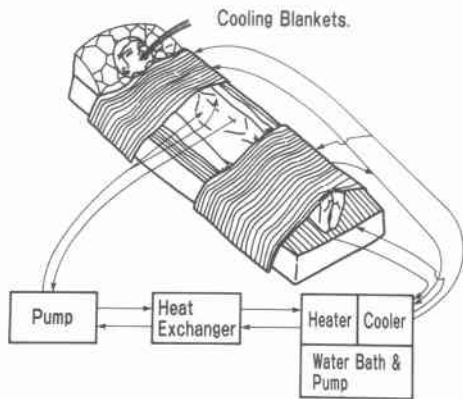


図2 全身低体温併用腹腔内温水灌流法のシェーマ

加温：左右の上腹部に挿入された2本の tube より温水を注入し、Douglas窩に挿入された tube より温水を排液する。冷却：上下の blanket および氷嚢により表面冷却を施行する。



よる末梢循環拡張で行われる(図2)。一方、腹腔内加温は切除・再建などの手術操作終了後に左右の上腹部に2本の温水注入用チューブ、およびダグラス窩に排液用チューブを挿入し、さらに腹腔内5か所の温度計測用の体温計を留置して閉腹し、腹腔内と温水灌流回路による閉鎖系を構成する。毎分2.5lの流量にて灌流し、腹腔内が43℃に達してから Mitomycin C を添加して90分間の加温を行う。加温終了後、全身の復温過程で再開腹して腹腔内の点検を行い、閉腹する(図1, 2)。

なお、Mitomycin C の使用量は、1985年5月までは20mg、以降の症例に対しては50mg に増量している。

表1 Cox の比例ハザードモデルによる予後要因の検討 (I)

予後要因	区分	回帰係数	P 値	リスク比
Treatment	hyperthermia, control	1.190	0.015	3.29
ps	(-) . (+)	0.674	0.132	1.96
INF	$\alpha$ , $\beta + \gamma$	0.611	0.349	1.84
ly	0 . 1 . 2	-0.019	0.942	0.98
v	(-) . (+)	1.375	0.003	3.96
n	(-) . (+)	1.120	0.051	3.06

表2 Cox の比例ハザードモデルによる予後要因の検討 (II)

予後要因	区分	回帰係数	P 値	リスク比
Treatment	hyperthermia, control	1.209	0.013	3.35
ps	(-) . (+)	0.789	0.053	2.20
v	(-) . (+)	1.418	0.002	4.13
n	(-) . (+)	1.176	0.034	3.24

また、灌流液はペリソリタ(清水製薬)を使用している。

#### IV. 成績

今回の検討対象となった温熱群22症例および対照群54症例の臨床経過を規定する予後要因について、胃癌取り扱い規約中の各要因と治療法という因子を加えて、Cox の比例ハザード・モデルを用いて多変量解析を行い、次の結果を得た。この76症例では、表1のごとく、ここに掲げた6因子の中では、温熱療法施行群・非施行群という治療法の選択、予後的漿膜面浸潤因子(ps)が陽性か否か、リンパ節転移(n)が陽性か否か、静脈侵襲(v)が陽性か否かが予後を規定する重要な要因であることが明らかとなった。次に、この4因子について検討したが(表2)、v陽性(n=10)およびv陰性(n=66)の偏りが大きく検討要因からは除外した。したがって、以降の生存解析および2群間(温熱群、対照群)の比較では、全例、ps陽性例およびn陽性例について検討した。

#### 2. 累積生存率

Kaplan-Meier 法により求められた2群間の累積生存率の差は、一般化 Wilcoxon 法、および logrank 法により検定された。

図3 術後累積生存曲線 (Kaplan-Meier 法). H : 温熱群, C : 対照群

(A) 全例, (B) ps (+) 例, (C) n (+) 例

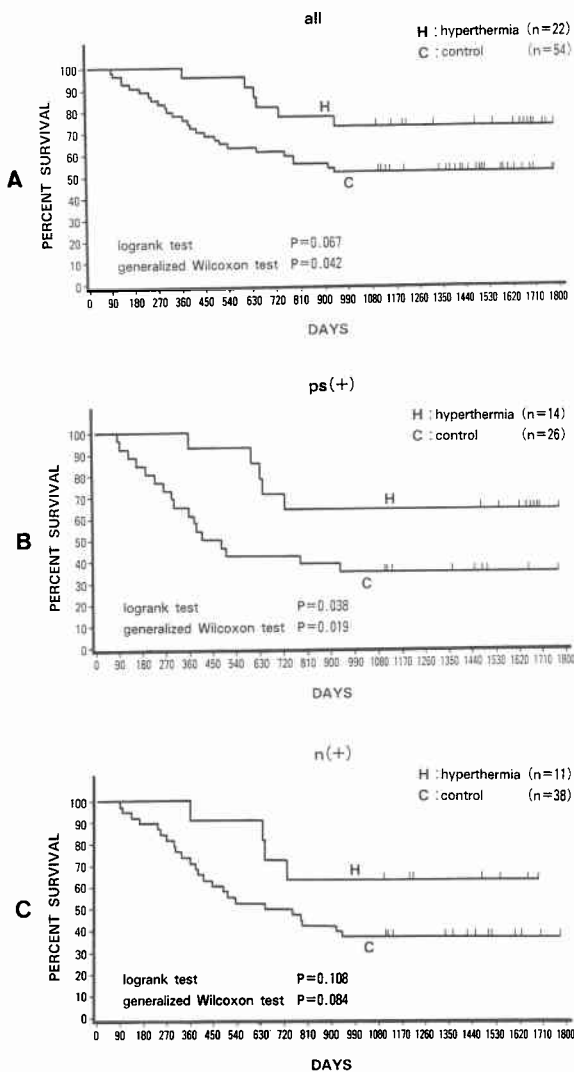
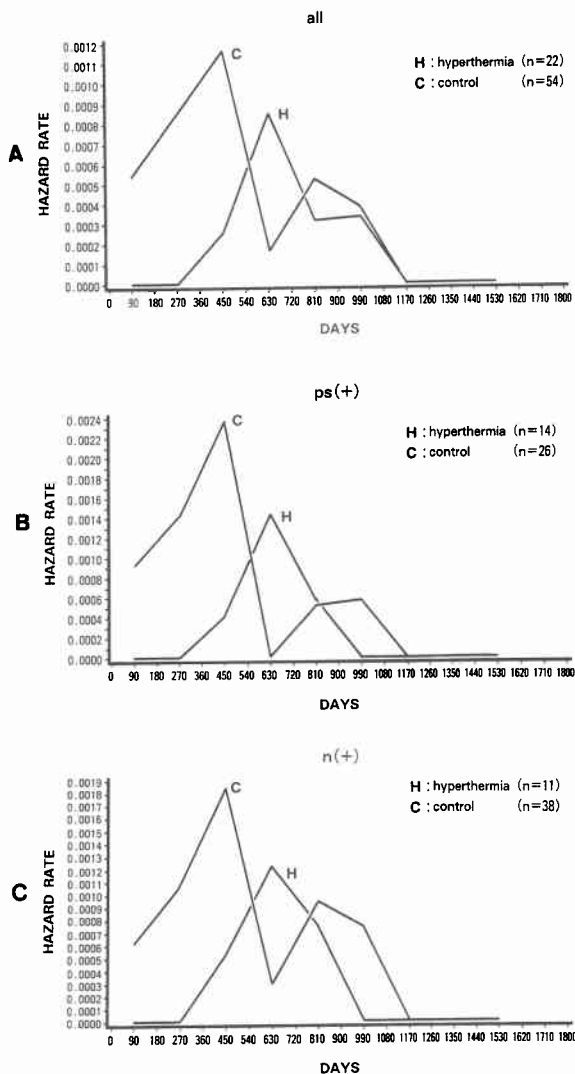


図4 術後再発危険率曲線 (Cox proportional hazard model). H : 温熱群, C : 対照群

(A) 全例, (B) ps (+) 例, (C) n (+) 例



1) 全例での比較 (図3A)

温熱群が対照群に比べて推計学的に有意傾向 ( $p < 0.1$ ) で高い生存率を示した。

2) ps陽性例での比較

温熱群は対照群と比較して有意 ( $p < 0.04$ ) に高い生存率を示した (図3B)。

3) n陽性例での比較

温熱群が対照群より高い生存率を示し, 推計学的に有意傾向 ( $p = 0.1$ ) と判断された (図3C)。

3. 再発バザード

1) 全例での比較

両群ともに, 2峰性のカーブを示しているが, 最初の再発バザードのピークの出現時期は, 対照群(450日)より温熱群(630日)の方が遅く, しかもピーク値も温熱群の方が低かった (図4A)。

2) ps陽性例での比較

対照群は, 2峰性のカーブを示しているが, 温熱群の再発バザードのピークは1つ(630日)で, 対照群の最初のピーク(450日)よりも遅く, ピーク値の比較でも低かった (図4B)。

## 3) n 陽性例での比較

ps 陽性例と同じような傾向を示していた (図 4C)。

## V. 考 察

進行胃癌の再発様式において、腹膜播種の占める割合はもっとも高率であり<sup>34)</sup>、腹膜播種の予防的治療法の確立により、生存率の向上が期待される。一方、漿膜露出胃癌においては、治癒切除症例においてさえも、肉眼的に確認しえない微小病変が高率に残存し<sup>11)</sup>、これら症例は、やがて腹膜播種の形式で再発することが知られている<sup>5)</sup>。したがって、漿膜露出胃癌における腹膜播種の予防策が必要不可欠となる。

Spratt ら<sup>6)</sup>によって最初に臨床応用された腹腔内温水灌流による温熱化学療法は、前田ら<sup>7)</sup>により、胃癌の腹膜播種に対する予防策として展開されている。この方法は、熱容量が最も大きく、腹腔内を均一に温めるのに適した温水を使用した点で、優れた加温方法と考えられるが、いずれも、灌流速度は毎分150~200mlと少ないために注入する温水の温度を高くしなければならず、長時間の加温による全身の体温上昇に由来する主要臓器への負担を考慮しなければならない。

そこで、これらの点を克服するため、注入する温水の温度を高くせずとも温度平衡が得られやすい高流量灌流方式(毎分2~3l)を採用し、さらに、可及的に生体への熱侵襲を軽減し、可及的に腹腔内への熱の投与量を増加させるため、全身低体温を併用してきた。全身低体温を併用していても、高流量灌流のため、図1の上段に示されるごとく、肺動脈温: PAは徐々に上昇して40℃前後にまで達しており、全身低体温の併用なくして施行不可能である。この全身低体温併用腹腔内温水灌流による温熱化学療法は、全身の温度管理に多少の繁雑さを伴うものの、温熱療法本来の目的に合致した安全な方法と考えられる。

この全身低体温併用腹腔内温水灌流施行時に問題になると考えられるのは、低体温時の不整脈と、過加温による腹腔内臓器の損傷である。特に後者に関しては、術直後では明らかではなく、術後2~3週目に発症し、十分な注意が必要であると考えている。

この全身低体温併用腹腔内温水灌流による温熱化学療法により、ps 陽性例において有意の生存率の改善が認められたことから、本法は漿膜露出胃癌の治療法として有用であると考えられた。Koga ら<sup>8)</sup>の研究と比較して、使用抗癌剤総量が少ないにもかかわらず、臨床的效果に余り差が認められないのは、Koga ら<sup>8)</sup>の方法では温水灌流量が毎分200ml 前後であるのに対して本

法では毎分2~3lの温水灌流量を維持しており、熱の総投与量がはるかに多量であるためと考えている。また、ハザード・カーブの解析より、この生存率の改善は、早期再発の抑止に関わっていることが示唆された。この効果は恒久的なものではなく、今後の治療計画に工夫が必要であると考えられた。

現在のところ、腹膜播種を伴う進行胃癌に対する、この全身低体温併用腹腔内温水灌流による治療では、長期生存例を経験しておらず、本法の治療上の適応は以下のようにまとめることが可能と考えている。

- 1) 絶対適応: 治癒切除例で S1, S2
- 2) 相対適応: 治癒切除・非治癒切除における S3, あるいは, P1, P2
- 3) 適応外: H 陽性例, N4 (+) 症例, ただし, P3 では腹水軽減など治療上のメリットがあれば, 施行可能である。

## VI. 結 語

全身低体温併用腹腔内温水灌流による温熱化学療法は、漿膜露出胃癌に対する合目的性の高い有用な支持療法と考えられた。

## 文 献

- 1) Iitsuka Y, Kaneshima S, Tanida O et al: Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer. *Cancer* 44: 1476-1480, 1979
- 2) Kiyasu Y, Kaneshima S, Koga S: Morphogenesis of peritoneal metastasis in human gastric cancer. *Cancer Res* 41: 1236-1239, 1981
- 3) 神前五郎, 岩永 剛, 田中 元ほか: 胃癌根治手術後の腹膜再発について. *癌の臨* 22: 834-840, 1976
- 4) Iwanaga T, Koyama H, Furukawa H et al: Mechanism of late recurrence after radical surgery for gastric cancer. *Am J Surg* 135: 637-640, 1979
- 5) Koga S, Kaibara N, Iitsuka Y et al: Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells in gastric cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 108: 236-238, 1984
- 6) Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M et al: Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 40: 256-260, 1980
- 7) 前田田郎, 古賀成昌, 清水法男ほか: 胃癌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, 1982
- 8) 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