

漿膜浸潤胃癌の術後腹膜再発防止対策としての 持続温熱腹膜灌流療法

鳥取大学医学部第1外科

貝原 信明 前田 迪郎 清水 法男
飯塚 保夫 浜副 隆一 古賀 成昌

CONTINUOUS HYPERTHERMIC PERITONEAL PERFUSION AS A PROPHYLAXIS OF PERITONEAL METASTASIS FROM GASTRIC CARCINOMA

Nobuaki KAIBARA, Michio MAETA, Norio SHIMIZU,
Yasuo IITSUKA, Ryuichi HAMAZOE and Shigemasa KOGA
First Department of Surgery, Tottori University School of Medicine

治癒切除がなされたse胃癌の術後5年生存率はR₂48.4% (n=182), R₃50.9% (n=159)であり, これをリンパ節転移程度別に検討してもR₂とR₃とでほとんど差はみられなかった。ダグラス窩洗浄細胞診にて, se胃癌治癒切除例の21% (30/142)に腹腔内遊離癌細胞が検出され, これらの術後生存率はきわめて低く, 大部分は腹膜転移にて死亡した。術中肉眼的に漿膜浸潤陽性で治癒切除と判定された例を無作為に2群にわけ, 持続温熱腹膜灌流療法の効果を検討した。その結果, 対照群の5生率58.3% (n=53)に対して本法施行群では76.2% (n=55)という成績が示された。漿膜浸潤胃癌では積極的な腹膜再発防止対策が必要である。

索引用語: 漿膜浸潤胃癌, 腹膜再発, 持続温熱腹膜灌流療法

緒 言

胃癌の治療成績の向上は, 早期胃癌例の増加, リンパ節郭清の拡大, 積極的な他臓器合併切除の施行などによるものと考えられている。しかし, 漿膜浸潤をきたした進行胃癌では, 主たる再発形式は腹膜転移であるから, そのような胃癌の治療成績向上に, 拡大リンパ節郭清がどの程度寄与しているかについて疑問がないわけではない。

漿膜浸潤をきたした胃癌では, 肉眼的に正常と思われ腹膜を走査電顕にて観察してみると, 腹膜上皮細胞が脱落して結合組織が露出した部位に, 数個の癌細胞が着床している腹膜転移の初期像がとらえられることがある¹⁾。したがって, たとえ治癒切除と判定されて

も, なかには微小腹膜転移がすでにおこっている例があるということになる。

われわれは腹膜転移の抑制対策として, 温熱と制癌剤の併用療法を試みているので, その成績を示し本法の有用性についてのべる。

対象および方法

1966~1986年までの21年間に鳥取大学第1外科にて切除された胃癌のうち, 治癒切除がなされたse胃癌341例(術死およびR₁郭清例を除く)を対象として, リンパ節転移および郭清度別に術後5年生存率を算出した。開腹直後のダグラス窩洗浄細胞診による腹腔内遊離癌細胞の検出率をみるためには, se胃癌非治癒切除例も含めて検討した。1983年以降は, 術中肉眼的に漿膜浸潤陽性と判定された例の中から封筒法により無作為に症例を選択し, 腹膜再発防止を目的として持続温熱腹膜灌流療法(continuous hyperthermic peritoneal perfusion, CHPP)²⁾を行ったので, これらについて術

*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: 貝原 信明
〒683 米子市西町36-1 鳥取大学医学部第1外科

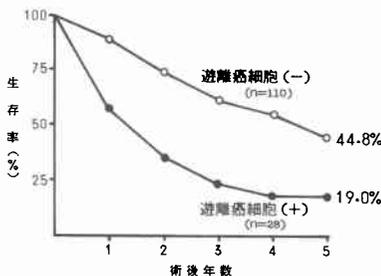
表1 se 治療切除例の術後5年生存率

	R ₂	R ₃
n ₀	70.4% (N= 64)	85.9% (N= 33)
n ₁	45.8% (N= 66)	53.7% (N= 45)
n ₂	32.4% (N= 52)	35.3% (N= 61)
n ₃	—	29.1% (N= 20)
計	48.4% (N=182)	50.9% (N=159)

表2 腹腔内遊離癌細胞陽性率

治癒切除	21% (30/142)
非治癒切除	52% (39/ 75)
計	32% (69/217)

図1 腹腔内遊離癌細胞の有無による術後5年生存率の差



後生存率を算出し対照群 (CHPP 非施行群) と比較した。

結果

リンパ節郭清度と術後5年生存率: se 胃癌治療切除例の5生率はR₂48.4%, R₃50.9%であり, 両者間に差はみられなかった。これをリンパ節転移程度との関係でみると, n₀あるいはn₁ではR₃の方がよい成績であったが, n₂ではR₂32.4%に対してR₃35.3%であり, 両者間の差はみられなくなった (表1)。

腹腔内遊離癌細胞の検出率:

胃癌手術に際し, 開腹直後にダグラス窩に生食水50mlを注入して洗浄細胞診を行い, 腹腔内遊離癌細胞の有無を検索した。se胃癌では, 治療切除と判定された例の21%に遊離癌細胞が検出された (表2)。

ダグラス窩洗浄細胞診が行われたse胃癌治療切除例 (術死を除く) を腹腔内遊離癌細胞の有無により2群にわけ, おのおのの術後生存曲線を図1に示した。遊離癌細胞 (-) の場合は5生率44.8%であったが, 遊離癌細胞 (+) 例では遠隔成績不良であり, 5生率

図2 漿膜浸潤胃癌治療切除例の再発形式

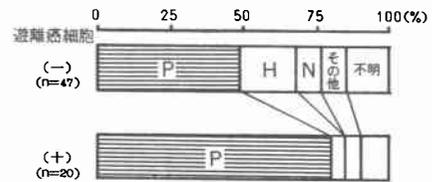
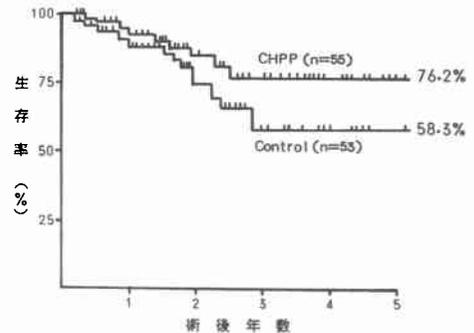


図3 持続温熱腹膜灌流療法の効果



はわずかに19.0%であった。これらの例について再発形式をみると, 腹腔内遊離癌細胞 (+) の場合は再発例の80%は腹膜再発であり, 遊離癌細胞 (-) でも, 再発をきたしたものの半数は腹膜再発であった (図2)。

持続温熱腹膜灌流療法 (CHPP) の効果:

胃癌の腹膜再発防止対策としてCHPPを試みた。手術終了後ただちにダグラス窩, 右肝下面, 左横隔膜下にそれぞれドレーンを挿入し, これを用いて加温した生食水による腹腔内灌流を行った。具体的には, 制癌剤を添加した生食水 (cisplatinum 15mg/l) をポンプ回路に導き, water bath (50℃) に沈めたシリコンチューブを通して加温した後, ダグラス窩ドレーンより注入し, 両側上腹部ドレーンより排液する。生食水の腹腔内流入直前の温度は44-45℃, ドレーンからの排液温は40-42℃で腹腔内温度はおよそ43℃である。1回の灌流時間は1時間, 灌流量は10lである。

術中の肉眼所見から漿膜浸潤陽性と診断され, かつ治療切除がなされたと判定された例を封筒法により2群にわけ, CHPP施行群と非施行対照群を設けた。これら2群の術後生存曲線は図3に示されるように, 対照群の5生率58.3%に対してCHPP群では76.2%であり, 後者で良好な成績がえられている。この検討は未だ術後経過の短い例が多いので, 成績が確定してい

るわけではないが、今までのところ、対照群では15例の再発がみられ、このうち腹膜再発は9例であるのに対して、CHPP群では再発10例中腹膜再発は5例である。

考 察

胃癌における腹膜再発防止対策の必要性は誰しも痛感するところであり、いろいろな方法で化学療法が試みられてきたが、その効果はあまりみられなかった。われわれは、腹膜再発防止策として、温熱と制癌剤の併用療法を導入し、その臨床効果を検討しているが、今までにえられた成績からは、本法にかなりの期待がもたれるのではないと思われる。

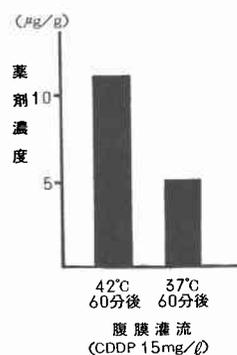
微小腹膜転移にする持続温熱腹膜灌流療法(CHPP)の効果発現機作としては、①腹膜組織内制癌剤濃度の上昇、②制癌剤の細胞内移行の増加、③温熱による細胞回転の変化、④腹腔内遊離癌細胞の wash-out などが考えられる。

制癌剤として cisplatin を 15mg/l の濃度に生食水に添加し、これを用いてラット腹腔内を灌流した後、腹膜を採取して薬剤濃度を測定すると、生食水を加温した場合とそうでない場合とで、腹膜組織内制癌剤濃度に差が認められる。すなわち、生食水を42℃に加温した場合は、37℃の場合に比べて腹膜組織内 cisplatin 濃度はおよそ2倍は増加することが示されている(図4)。このような事実は、温熱と制癌剤の併用が微小腹膜転移に対して有用であることを示唆している。

加温は腫瘍組織血流量や細胞膜透過性を変化させることが知られているので、制癌剤の細胞内移行にも何らかの影響を与えるのではないと思われる。エールリッヒ腹水癌細胞を *in vitro* にて培養し、5FU を添加したのち加温して、薬剤の細胞内濃度を測定してみると、42-43℃加温の場合は対照(37℃)に比べて5FU濃度の著しい上昇がみられる³⁾。同様の現象は担癌動物の局所加温による実験においても認められている。したがって、温熱と制癌剤の併用は薬剤の細胞内移行を増加させ、これによって制癌効果増強をもたらすものと期待される。このような現象は、加温による細胞膜透過性の亢進によるのではないかと推測されるが、bleomycin を用いた実験では、加温によっても薬剤の細胞内濃度の上昇はみられていないので⁴⁾、その作用機序については不明の部分が多い。

温熱の抗腫瘍性は、宿主が耐えうる程度の加温によってもたらされるのであるから、腫瘍細胞が温度によって直接障害されるのではなく、まず代謝面での障

図4 持続温熱腹膜灌流後の腹膜組織内制癌剤濃度の上昇



害などが起こり、しかるのちに細胞が死滅するというような経過をたどるものと思われる。したがって、温熱の抗腫瘍性の機作のひとつとして、細胞回転の障害を考慮することが出来る。エールリッヒ腹水癌細胞をマウス腹腔内に移植し、経時的に腫瘍細胞核 DNA ヒストグラムをみてもみると、加温によって G₂・M 期および 16c 領域への細胞集積がおこるようになり、その程度は温度の上昇に比例して増大するという現象がみられた⁵⁾。しかし、これは加温終了後一定時間経過すると回復する傾向にあった。そこで、加温と mitomycin 併用の効果を検討してみると、16c 領域への細胞集積が高度となり、細胞の核内構造不整、核小体の腫大、多核巨細胞化などがみられるようになった。このようなことから、温熱と制癌剤の併用は細胞回転の異常をもたらし、これが微小腹膜転移の抑制につながる機作のひとつになるものと考えられる。

漿膜浸潤胃癌ではたとえ治癒切除であっても、およそ20%の例では腹腔内遊離癌細胞が検出される。このような細胞がすべて着床して腹膜転移巣を形成することはないにしても、これらを除去することは腹膜再発の抑制につながると考えられる。CHPP は腹腔内遊離癌細胞を機械的に体外に除去するので、これも腹膜再発防止に働くものと思われる。

いかなる疾患であり、その末期病態の治療はきわめて困難である。漿膜浸潤胃癌の終末像としての癌性腹膜炎は、いったん発症すれば治療の対象になりがたいので、これをいかに防止するかに意を用いることが肝要である。われわれは、胃癌の腹膜再発防止策として治癒切除例に対して CHPP を行ったところ、推計学的有意差はないものの、CHPP 群で良好な成績が示されている。本法の効果をみるために randomized control

studyをはじめたのは5年前であるから、患者の術後追跡期間も最長5年余りということになり、いまだ観察期間の短い例が多い。したがって、この成績は今後変ることも予測されるが、胃癌の腹膜再発防止のための具体的方法のひとつとして、評価に値するものと思われる。

漿膜浸潤胃癌ではリンパ節郭清を拡大してもその効果には限界があるので、手術の縮小の是非が論じられている。しかし、最も適切な治療法は画一的なものではなく、症例に応じて決定されるべきであるから、リンパ節郭清範囲についても、 R_3 がよいのか、 R_2 にとどめるべきかなどの議論は臨床的にはあまり意味がない。漿膜浸潤胃癌の手術に関して、あえて統一の見解をもとめるとすれば、癌の占居部位に応じた第3群リンパ節の重点的郭清を行い、これに加えて積極的な腹膜再発防止策を講じることが肝要であるといえる。

文 献

1) Kiyasu Y, Kaneshima S, Koga S: Mor-

- phogenesis of peritoneal metastasis in human gastric cancer, *Cancer Res* 41: 1236-1239, 1981
- 2) 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
- 3) 山根歳章: 温熱療法時における併用制癌剤の癌細胞内取り込みに関する基礎的研究—5FUの Ehrlich 癌細胞内取り込みにおよぼす in vitro および in vivo 加温の影響. *日外会誌* 87: 254-265, 1986
- 4) Braun J, Hahn GM: Enhanced cell killing by bleomycin and 43° hyperthermia and the inhibition of recovery from potentially lethal damage. *Cancer Res* 35: 2921-2927, 1975
- 5) 広岡保明: 癌細胞動態並びに形態に対する温熱の影響に関する基礎的研究. *米子医誌* 39: 80-91, 1988