

## 漿膜露出胃癌の腹膜再発防止を目的とした遺伝子組換え型 interferon $\beta$ 腹腔内投与の試み

国立病院四国がんセンター・外科<sup>1)</sup>, 病理<sup>2)</sup>

高嶋 成光<sup>1)</sup> 佐伯 英行<sup>1)</sup> 多幾山 渉<sup>1)</sup> 栗田 啓<sup>1)</sup>  
曾我 浩之<sup>1)</sup> 棚田 稔<sup>1)</sup> 石田 数逸<sup>1)</sup> 大田垣 純<sup>1)</sup>  
村上 正和<sup>1)</sup> 土井原博義<sup>2)</sup> 森脇 昭介<sup>2)</sup>

### A TRIAL OF THE INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION OF RECOMBINANT INTERFERON- $\beta$ FOR THE PREVENTION OF THE POSTOPERATIVE PERITONEAL RECURRENCE IN GASTRIC CANCER WITH SEROSAL INVASION

Sigemitsu TAKASHIMA<sup>1)</sup>, Hideyuki SAEKI<sup>1)</sup>, Wataru TAKIYAMA<sup>1)</sup>,  
Hagime KURITA<sup>1)</sup> Hiroyuki SOGA<sup>1)</sup>, Minoru TANADA<sup>1)</sup>,  
Kazuitu ISHIDA<sup>1)</sup>, Jun OOTAGAKI<sup>1)</sup> Masakazu MURAKAMI<sup>1)</sup>,  
Hiroyoshi DOIHARA<sup>2)</sup> and Shosuke MORIWAKI<sup>2)</sup>  
Department of Surgery<sup>1)</sup> and Pathology<sup>2)</sup>, Shikoku Cancer Center Hospital

漿膜露出胃癌の腹膜再発防止の目的で Recombinant interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) の術後腹腔内投与を試みた。

胃癌癌性腹水10例では著効2例, 有効4例(奏効率60%)を得た。特に低分化腺癌, 印環細胞癌に強い効果を認めた。発熱以外の重篤な副作用はなく, 剖検例の検索で癒着を促進するような刺激作用は認めなかった。漿膜露出胃癌13例に対する術後腹腔内投与では, 縫合不全, イレウスなどの合併症は無く治癒手術例では腹膜再発を認めていない。

S<sub>2</sub>, 肉眼的治癒手術例を対象に IFN- $\beta$  の術後腹腔内投与の有無での比較試験を行っており, 術後補助療法としての本法の評価を明らかにしたいと考えている。

索引用語: 胃癌, 腹膜転移, interferon

#### はじめに

漿膜露出胃癌に対する腹膜再発防止策は胃癌治療成績向上のための, 最も重要な課題の一つである。腹膜再発の成立機序に関する研究とともに<sup>1)</sup>, これに基づいて各施設で種々の新しい腹膜再発防止の工夫が行われているが, いまだ評価の固まった治療法は少ない。

私達は cytokine の 1 種である 遺伝子組換え型

Interferon  $\beta$  (協和酸提供, 以下 IFN- $\beta$ ) の癌性腹水に対する強力な抗腫瘍効果と剖検例での腹腔内癒着防止作用の観察から, 漿膜露出胃癌の腹膜再発防止に有効と考え, 術後腹腔内投与を試みているので報告する。

1. 癌性腹膜炎に対する IFN- $\beta$  腹腔内投与の効果  
進行・再発胃癌10例の癌性腹水に対して IFN- $\beta$  を投与した。本剤の第II相試験を行った GKT- $\beta$  研究会の投与方法にしたがい, 一回投与量600~1800万単位を腹腔内留置カテーテルより連日投与した。

効果判定は固形がん化学療法の臨床効果判定基準の癌性体腔液に対する効果判定法によった<sup>2)</sup>。

腹水消失と腹水細胞診の陰性化が4週間以上持続し

\*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: 高嶋 成光  
〒790 松山市堀ノ内13 国立病院四国がんセンター  
外科

た著効が2例(20%)、細胞診の陰性化と腹水の減少を認めた有効が4例(40%)、奏効率は60.0%であった。副作用は軽度の発熱以外は認められず、長期連日投与が可能であった。細胞診陰性化例は原発巣の組織型が低分化腺癌および印環細胞癌であり、投与開始より7日~52日(平均18.9日)で陰性化を確認し、効果持続期間は、15日~205日(平均76.9日)であった。奏効例の50%生存日数96日、無効例41日で、奏効例では生存期間延長にもつながった(表1)。

腹水細胞診の所見では腫瘍細胞の減少、変性ととともに、背景にマクロファージ、リンパ球、好中球が出現した。細胞診が陰性化しなかった症例でも、全例腫瘍細胞の減少と、変性(胞体の空胞化、核濃縮など)を認めた(図1)。

2. 術後IFN-β腹腔内投与

肉眼的に漿膜面に癌浸潤の認められる(S2以上)13例に対して術後IFN-β腹腔内投与を行った。治療手術4例、P因子による非治療手術9例であり、術当日600~1800万単位、術後1週目より600万単位、7~20日間留置カテーテルより連日投与した。

発熱が5例、白血球減少が5例に認められたが、いずれ軽度で投与中止例はなかった。排ガスは3~6病日までであり、腸閉塞、縫合不全などの術後合併症は認めなかった。非治療手術例の1年生存率は20%と期待した効果は認めなかったが、治療手術例では全例再発なく健在である(表2)。

3. 剖検例の検討

IFN-β投与例13例に剖検を行った。癌性腹膜炎8

表1 胃癌癌性腹膜炎に対するinterferon β腹腔内投与症例

症例	年齢・性	原疾患・組織型	投与期間・総量 <sup>1</sup>	細胞診陰性化 <sup>2</sup>	腹水変化	効果判定	生存期間
1	50 F	再発 印環細胞癌	118日 1194	+(205)	消失	著効	467日 <sup>3</sup>
2	69 M	進行 低分化	47日 254	+(140)	減少	有効	191日 <sup>3</sup>
3	54 M	進行 低分化	44日 246	+(61)	減少	有効	97日 <sup>3</sup>
4	53 F	再発 低分化	33日 168	+(52)	減少	有効	59日 <sup>3</sup>
5	59 F	再発 低分化	26日 144	+(33)	減少	有効	43日 <sup>3</sup>
6	56 F	再発 低分化	96日 866	+(32)	消失	著効	98日 <sup>3</sup>
7	57 F	再発 不明	89日 1428	+(15)	不変	無効	103日
8	72 M	進行 不明	20日 96	-	不変	無効	22日
9	38 F	再発 中分化	17日 270	-	不変	無効	35日 <sup>3</sup>
10	61 F	再発 中分化	29日 324	-	不変	無効	75日 <sup>3</sup>

1:10<sup>6</sup>単位 2:( )効果持続日数 3:剖検

図1 左:IFN-β投与前、分泌能を有する低分化腺癌細胞を多数認める。右:投与2週目、腫瘍細胞は著明に減少し背景に好中球、リンパ球、マクロファージが多数出現している。

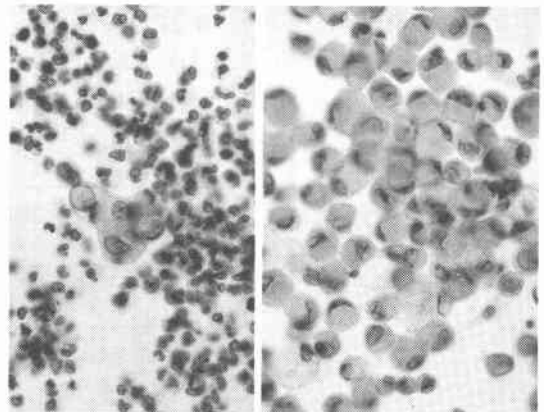


表2 術後投与症例

症例	年齢・性	肉眼分類・組織型	治癒度	投与期間・総量 <sup>1</sup>	併用剤	発熱	白血球減少	排ガス日数	予後
1	58 M	I 高分化	相対治癒	8日 60	-	-	-	5日	20月健生
2	62 M	IV 中分化	絶対非治癒(P <sub>3</sub> )	8日 60	5FU	+	-	3日	12月再死
3	58 F	III 低分化	絶対非治癒(P <sub>3</sub> )	8日 60	5FU	+	-	6日	9月再死 <sup>2</sup>
4	36 F	IV 低分化	相対治癒	15日 90	-	-	2300	3日	17月健生
5	59 M	III 低分化	絶対非治癒(P <sub>3</sub> )	15日 90	MMC, 5FU	-	-	3日	7月再死
6	37 F	IV 低分化	相対非治癒(P <sub>2</sub> )	15日 90	MMC	+	-	6日	8月再死
7	36 F	IV 印環細胞癌	絶対非治癒(P <sub>3</sub> )	15日 90	MMC, 5FU	-	1500	3日	15月再生
8	63 F	III 低分化	絶対非治癒(P <sub>2</sub> )	8日 60	MMC, 5FU	+	2200	5日	5月再死 <sup>2</sup>
9	83 F	II 中分化	相対治癒	8日 48	-	-	-	4日	14月健生
10	67 M	IV 中分化	絶対非治癒(P <sub>3</sub> )	21日 138	5FU	-	2900	4日	10月再死 <sup>1</sup>
11	71 F	III 中分化	相対治癒	15日 90	MMC, 5FU	-	2500	3日	13月健生
12	39 F	IV 低分化	絶対非治癒(P <sub>3</sub> )	15日 90	MMC, 5FU	-	-	5日	6月再死
13	63 F	IV 低分化	相対非治癒(P <sub>2</sub> )	15日 90	MMC, 5FU	-	-	4日	4月他死 <sup>2</sup>

1:10<sup>6</sup>単位 2:剖検

図2 剖検時所見：腹膜，腸管の播種性結節平坦化して不明瞭となり，腸管壁は平滑で光沢を有し，弾力性は保たれ，癒着はほとんど認めない。

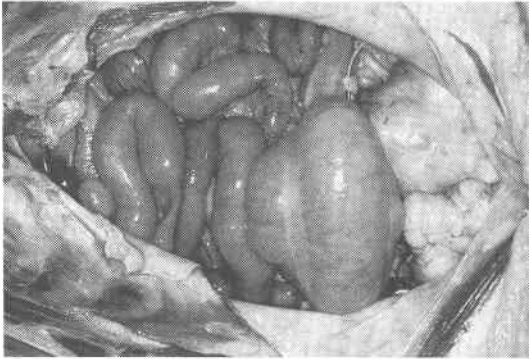
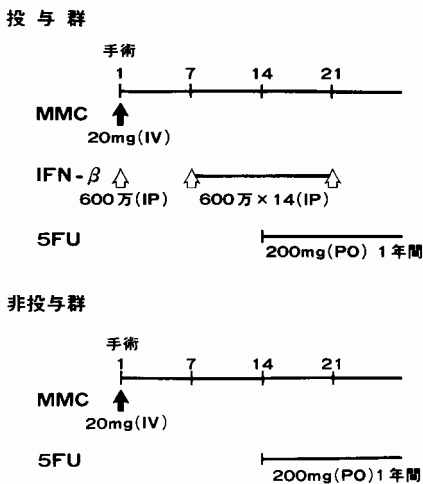


図3 比較試験投与方法

対象：S<sub>2</sub>，肉眼的治癒手術例



例，術後投与5例であり，1例を除き，胃癌の進行，再発で死亡した。剖検時の腹腔内所見は特異であり，通常の癌性腹膜炎にみられる腸管および腹膜の播種性結節は平坦化して不明瞭となり，腸管および腹膜は白濁肥厚するものの，光沢を有し，弾力性は保たれており，腹腔内の癒着はきわめて少なかった（図2）。

しかし，顕微鏡的には腹膜，腸管壁内には腫瘍細胞を認め，IFN-βによる変性所見に乏しく，6例に認められた卵巣転移にも効果はみられなかった。

3. 漿膜露出胃癌に対する IFN-β 術後腹腔内投与の有用性の検討

漿膜浸潤胃癌の腹膜再発防止を目的とした IFN-β

腹腔内投与の有用性を検討するために，randomized controlled trial を実施した。

投与方法は MMC 20mg 術当日静注，術後14日より 5-FU 200mg 経口 1年間の化学療法に，IFN-β600万単位を術当日および 8～21日に腹腔内連日投与を行う IFN-β 投与群と非投与群の比較である（図3）。

現在進行中であり，封筒法により各群14例を登録した。副作用は，投与群で9例，非投与群で7例に認められたがいずれも軽度であり投与中止例はない。排ガスまでの平均日数は，投与群4.1病日，非投与群3.6病日と投与群でやや延長しているが，有意の差ではなく，臨床的にイレウス症状を認めたものはなかった。

現在までに再発が投与群に3例，非投与群に1例認められており，前者の1例は癌死した。投与群の再発部位は，肝2例，大動脈周囲リンパ節であり，腹膜再発は認めていない。

考 察

胃癌術後再発例の約半数は腹膜再発であり，特に頻度の高い漿膜露出胃癌では，術中の愛護的操作，徹底的リンパ節郭清および enbloc 切除などが行われてきたが，これら外科的処置には限界がある。また従来の術後補助療法でも期待した効果は認められず，積極的に腹膜再発防止を目的とした新しい治療の工夫が求められている。

胃癌腹膜再発の成立機序として，漿膜面の癌露出部より脱落した遊離癌細胞が腹膜面に着床，発育することによるとされている<sup>1)</sup>。

根拠として，術中腹腔内洗浄細胞診で，漿膜面露出胃癌では20～40%の高率に癌細胞を証明し，これらは腹膜再発必発とされている<sup>3)~6)</sup>。また，治癒手術例でも約20%に細胞診陽性であり，これらは潜在性腹膜転移例と考えられる<sup>9)</sup>。このような病態に対して，腹腔内に抗癌剤を投与することは，腹膜再発の機序からも理に適った方法である。腹腔内への抗癌剤の投与は，癌性腹膜炎の治療に試みられ，ある程度の効果は認められている<sup>7)~9)</sup>。この結果をふまえて腹膜再発の防止の目的で術後投与も行われてきたが<sup>10)11)</sup>，癌性腹膜炎に効果を認めた薬剤であっても，腹膜刺激作用，全身的副作用などで術後投与には適さないものが多いこと，厳密な比較試験での成績がないことなどにより，治療法としての評価は低い。本法は実施が簡単で侵襲も少ない利点があり，これに適した薬剤，剤型による再検討が必要と思われる。

Interferon は細胞が産生する生理活性物質—Cyto-

kine一の1種であり、抗ウイルス作用と抗腫瘍作用が注目されている<sup>12)</sup>。Interferonには $\alpha$ 型、 $\beta$ 型、 $\gamma$ 型の3種があり、これら製剤にはそれぞれ天然型と遺伝子組換え型がある。後者は天然型と類似した作用を有し、大量生産が可能なることから、各種腫瘍に対して多数の臨床試験が行われたが、期待された効果は認められていない。特に多くの期待がかけられた、interferonの宿主の免疫担当細胞を介する間接的抗腫瘍作用はほとんど証明されず、悪性黒色腫、脳腫瘍などへの局所投与での直接効果を認めるにとどまっている<sup>13)14)</sup>。

腹腔内投与は最も局所親和性の強いIFN- $\beta$ の直接効果を期待した局所投与の一種である。全国18施設での癌性体腔液を対象とした共同研究(GKT- $\beta$ 研究会)では、1984年6月から1987年3月までの癌性腹水症例52例において36.5%の奏効率を認めた。胃癌44例では著効15例(34.1%)、有効2例(4.5%)、奏効率38.6%であった。組織型別で、分化型腺癌28.6%に対して、低分化腺癌46.9%、印環細胞癌53.3%と腹膜再発を来しやすい後二者に効果が高い特徴を有している<sup>15)</sup>。

当施設でも、胃癌10例において、著効2例(20%)、有効4例(40%)、奏効率60%と顕著な効果を認め、奏効例はすべて低分化腺癌、印環細胞癌であった。

副作用は軽度の発熱だけであり、長期連日投与が可能であった。剖検例の検索で、通常癌性腹膜炎にみられる、腸管の硬化、癒着による通過障害はほとんど認めず、IFN- $\beta$ には抗腫瘍効果の他に線維化を抑制して腸管の弾力性を保つ作用を有することが示唆された。

継続的に観察した細胞診の所見では、IFN- $\beta$ 特有のものではなく、他の抗癌剤、免疫賦活剤投与時と類似の所見であり、腫瘍細胞に対する直接作用が主体と考えられる。腹水中で腺塊を形成する分化型腺癌よりも、孤立傾向のある低分化腺癌、印環細胞癌に効果の高いことも、薬剤との接触程度の差による直接効果を反映したものと思われる<sup>16)</sup>。

術後腹腔内投与に有利な薬剤として、抗腫瘍効果の高いこと、局所刺激作用の少ないことその他に、腹腔内停留が良好で、血中に移行せず、全身性の副作用の少ないものがあげられる。IFN- $\beta$ は腹腔内投与で血中への移行はほとんど認められず、高濃度に保たれ、連続投与で蓄積効果のあることが証明されている<sup>17)</sup>。以上のことから術後投与も可能と考えた。

安全性確認のためS<sub>2</sub>以上の13例に術後投与を行っ

た。副作用および重篤な合併症は認めず、化学療法との併用も可能であり、治癒手術の4例は全て健在であり、腹膜再発防止としての術後補助療法の意義を認めた。

比較試験は肉眼的漿膜浸潤陽性(S2)でかつ肉眼的治癒手術例を対象とした。治癒手術例でも約20%に認められるとされている腹腔内遊離癌細胞に対してIFN- $\beta$ の効果を期待したものである。

一方腹膜転移は遊離癌細胞の着床によるものの他に、リンパ管を経由するものなど複雑な転移経路が関与するものと考えられる。これは剖検例の検索で、腹膜転移とともに腸管壁、腹膜に高度のリンパ管内腫瘍塞栓を伴うものを認めることや、胃癌取扱い規約では腹膜転移とみなされている卵巣転移においても、リンパ行性、血行性転移の所見を見るためである<sup>18)</sup>。したがって、腹膜再発防止のためには、胃癌の進展に応じた治癒手術に、腹腔内投与と全身化学療法を組み合わせた補助療法が必要と考えられ、比較試験の対象症例を治癒手術例とし、化学療法を併用したのもこの理由による。比較試験は現在進行中であり、両群の間に明らかな差を認めていないが、腹膜再発防止手段として最も手軽で、各施設で容易に施行できる腹腔内投与の再評価の意味でもこの結果を待ちたいと考えている。

#### 文 献

- 1) 古賀成昌：胃癌の腹膜転移の成立機序とその予防対策。日消外会誌 17：1665—1674, 1984
- 2) 小山善之、斎藤達雄：固形がん化学療法の臨床効果判定基準。日癌治療会誌 21：929—942, 1986
- 3) 大森幸夫、斎藤 宏、山宮克己ほか：胃癌患者の腹腔内にみられる癌細胞について。癌の臨 7：217—224, 1961
- 4) 中島聰總、及川隆司、大橋一郎ほか：進行胃癌における術中腹腔細胞診の臨床的意義。癌の臨 23：27—33, 1977
- 5) 三輪晃一、山岸 満、北村秀夫ほか：胃癌手術における腹腔内遊離癌細胞の意義。日癌治療会誌 15：1131—1136, 1980
- 6) 飯塚保夫、松井孝夫、広岡保明ほか：漿膜癌浸潤部面積から見た胃癌患者の予後。癌の臨 33：273—277, 1987
- 7) 中島聰總、小鍛治明照、野浪敏明ほか：胃癌の腹膜播種に対する投与経路別化学療法の比較。癌と治療 5：623—630, 1978
- 8) Torisu M, Katano M, Kimura Y et al: New approach to management of malignant ascites with a streptococcal preparation, OK-432. 1. Improvement of host immunity and prolonga-

- tion of survival. Surgery 93 : 357—364, 1983
- 9) 高橋俊雄, 萩原明郎, 伊藤 孝ほか: 癌性腹膜炎に対する抗癌剤の腹腔内投与—活性炭吸着制癌剤(MMC)の腹腔内投与—, 癌と化療 11 : 1550—1556, 1984
  - 10) 佐々木迪郎, 萩原征美: 胃癌に対するマイトマイシンC(MMC)術中腹腔内大量洗浄療法. その2. 臨床成績. 癌と化療 7 : 1427—1431, 1980
  - 11) 中島聰總, 小鍛治明照, 野浪敏明ほか: 胃癌の腹膜播種に対する制癌剤腹腔内投与. 臨外 36 : 213—219, 1981
  - 12) 古江 尚: インターフェロンの投与方法と副作用—生体内動態からみて—, 癌と化療 11 : 186—193, 1984
  - 13) 田口鐵男: 各種悪性腫瘍患者に対するインターフェロンの効果について. 癌と化療 11 : 194—204, 1984
  - 14) 下山正徳: インターフェロンの抗腫瘍効果. 日臨 44 : 395—402, 1986
  - 15) 涌井 昭, 斉藤達雄, 中尾 功ほか: 消化器癌の癌性腹水に対する Recombinant Interferon- $\beta$  (GKT- $\beta$ ) 腹腔内投与の効果. BIOTHERAPY 2 : 339—347, 1988
  - 16) 高嶋成光, 佐伯俊昭, 佐伯英行ほか: 癌性体腔液に対する Recombinant interferon- $\beta$  の体腔内投与. 癌の臨 32 : 1451—1457, 1986
  - 17) 能塚隆之, 古澤元之助, 友田博次ほか: 胃癌腹膜再発に対するインターフェロン- $\beta$  の腹腔内投与に関する研究 (IFN の腹水中・血清中濃度と抗腫瘍効果). 癌と化療 13 : 3538—3540, 1986
  - 18) 森脇昭介, 高嶋成光, 北島武志ほか: 転移性卵巣腫瘍—剖検例と手術例との比較—, 癌の臨 27 : 343—347, 1981
-