

同時性肝転移を有する胃癌の治療

愛知県がんセンター消化器外科

山村 義孝 紀藤 毅 中里 博昭

EVALUATION OF TREATMENT FOR GASTRIC CANCER WITH SYNCHRONOUS HEPATIC METASTASIS

Yoshitaka YAMAMURA, Tsuyoshi KITO
and Hiroaki NAKAZATO

Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital

H₁ 89例 (うち胃切除41例), H₂ 72例 (同15例), H₃ 65例 (同14例) の胃癌肝転移226例について, 術後生存率からみた各種治療法の有効性を検討した. H₁, H₂では, 他の Stage IV 因子合併の有無にかかわらず, 胃切除例の方が非切除例よりも生存期間が長く, H₁では胃切除 R₂群21例の5生率は14.3%, R₁群15例は6.7%であり, R₀群5例と胃切除(-)群48例に5生例はなかった. 胃切除例中肝転移合併摘除が8例あり, 2例の5生例を得た. H₁胃切除41例中化療(-)群11例には5生例がなく, 5生率は全身化療群17例が11.8%, 肝動注併用群13例が16.7%であった. H₁ 4例と H₂ 1例に5年生生存を得, 肝転移の組織学的確認と積極的な治療姿勢の重要性を強調した.

索引用語: 胃癌肝転移, 胃癌手術, 胃癌肝転移合併摘除, 肝動注療法

緒 言

集団検診の普及とともに早期癌症例が増えてきた今日においても, 高度に進行し治癒切除不能な胃癌症例も少なくない. 外科的な根治術を妨げる要因には種々あり, そのうち腹膜播種性転移については積極的な治療法が有用であるとの成績をすでに報告した¹⁾. 肝転移についても同様と考え, 1984年以降は肝区域切除の導入や抗癌剤の持続的または間歇的肝動脈内注入療法(以下, 肝動注)を採用している.

今回は, 1983年までの胃癌肝転移例に対する治療成績について検討し, その問題点と今後の展望について考察した.

対象および方法

1965~1983年の19年間に当科で経験した胃癌手術総数3,667例中肝転移は226例(6.2%)に認められた. その内訳は H₁ 89例, H₂ 72例, H₃ 65例であり, 原発巣である胃の切除が行われたのは H₁ 41例, H₂ 15例, H₃ 14例の計70例(肝転移全例の31.0%)であった(表1).

そこで, 単開腹例をも含む肝転移全例を対象とし,

<1988年12月14日受理> 別刷請求先: 山村 義孝
〒464 名古屋市千種区鹿子殿1-1 愛知県がんセンター消化器外科

表1 胃癌肝転移の頻度 (1965~1983年)

胃癌手術総数 3667例(うちH(+) 226例, 6.2%)
胃切除総数 3013例(うちH(+) 70例, 2.3%)

	胃切除(+)		胃切除(-)		計	
	例	%	例	%	例	%
H ₁	41	(46.1)	48	(53.9)	89	(100)
H ₂	15	(20.8)	57	(79.2)	72	(100)
H ₃	14	(21.5)	51	(78.5)	65	(100)
計	70	(31.0)	156	(69.0)	226	(100)

術後生存期間からみた各種治療法の有効性について retrospective に検討を加えた. 消息判明率は1987年末現在100%であり, 226例中5例の5年以上長期生存例を得ている.

用語はすべて「胃癌取扱い規約」²⁾に従い, 生存率の算出と検定には Kaplan-Meier 法および一般化 Wilcoxon test を用いた.

結 果

1. 他因子 (P (+), S₃, N₃ (+), N₄ (+)) の合併の有無と術後生存期間

肝転移例には他の Stage IV 因子 (P (+), S₃, N₃ (+), N₄ (+)) を合併する頻度が高く, 肝転移のみで

表2 他因子 (P (+), S₃, N₃ (+), N₄ (+)) の合併の有無と術後生存期間

		胃切除(+)		胃切除(-)	
		症例数	生存期間 (中央値)	症例数	生存期間 (中央値)
H ₁	H ₁ のみ	21 (1)	10.5 月	5 例	6.0 月
	他因子合併	20	9.0	43 (1)	4.0
H ₂	H ₂ のみ	4	10.0	9 (1)	5.5
	他因子合併	11	7.0	48 (3)	4.0
H ₃	H ₃ のみ	4	3.5	10 (1)	4.0
	他因子合併	10	4.0	41 (3)	3.0
計	H(+のみ)	29 (1)	8.5	24 (2)	5.0
	他因子合併	41	8.0	132 (7)	4.0

(): 手術直接死亡

非治癒と判定されたものは226例中53例(23.5%)にすぎない。

肝転移の程度別に、他因子合併の有無や胃切除の有無別に術後生存期間(中央値)を比較した(表2)。

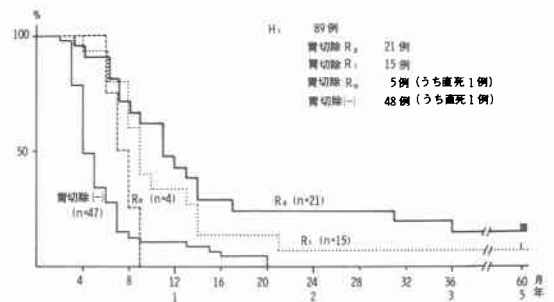
胃切除例も非切除例も、H(+)単独例と他因子合併例のいずれもが肝転移の程度が上がるにつれて生存期間が短縮した。H₁とH₂では他因子合併例が肝転移単独例より生存期間が短縮する傾向を示したが有意差はなく、一方、H₁のみで胃切除した症例の生存期間が10.5か月であるのに対して非切除例は6.0か月であり(p=0.2)、H₁に他因子を合併した症例の胃切除例が9.0か月であるのに対して非切除例は4.0か月(p<0.01)であった。H₂においても同様で、H₂のみの胃切除例が10.0か月であるのに対して非切除例は5.5か月(p<0.01)、他因子合併の胃切除例が7.0か月であるのに対して非切除例は4.0か月(p<0.01)であった。H₁とH₂では他因子合併の有無より胃切除の有意のほうが術後生存期間に与える影響が大きいと思われた。しかしH₃は他因子合併や胃切除の有無とは無関係に予後不良であり、その術後生存期間は3~4か月であった。

2. 手術内容別術後生存率

H₂, H₃は胃切除例が少ないため、H₁のみで検討した。

まずリンパ節郭清の程度別に生存率を求めた。H₁ 89例中原発巣である胃を切除しなかった群48例(うち手術直接死亡, 以下直死, 1例)と胃切除R₀群5例(うち直死1例)は全例20か月までに死亡した。R₁群15例

図1 手術の程度別術後生存曲線



中1例, R₂群21例中3例に5年生存が得られ、5年生存率(以下5生率)はそれぞれ6.7%, 14.3%であり、R₂, R₁群と非切除群との間に有意差(p<0.01)を認めた(図1)。Chi-square testにより手術直接死亡2例を除く87例の背景要因を検討すると、患者の年齢、胃癌の肉眼型と組織型は上記各群の間に偏りがなく、他のStage IV因子を合併する頻度は非切除群で有意に(p<0.01)高率であった。これは胃切除をしなかった理由の多くが他因子合併によるものであったためと思われる。しかし胃切除例ではR₀, R₁, R₂3群の間で他因子合併の頻度に偏りはみられなかった。

胃切除41例中肝転移巣を合併摘除したものが8例あった。この場合の摘除方法は転移巣を含んで肝を部分切除するものであり、現在行なっている区域切除とは異なる。

胃切除に加えて肝転移巣を摘除した群では8例中2例の5年生存が得られ5生率25.0%であった。一方胃切除のみ施行した33例では5年生存が2例で5生率6.3%となり、両者の間に有意差はないものの肝転移を合併摘除した群の成績が良好であった。肝転移巣合併摘除群と非摘除群の間には背景要因(年齢, 肉眼型, 組織型, 他因子合併)に偏りはみられず、両群ともに胃切除をしなかった群より有意に(p<0.01)生存期間が延長した(図2)。

3. 化学療法別の術後生存率

原発巣である胃癌を切除した70例中52例と非切除におわった156例中88例になんらかの化学療法が行われた。これをその投与経路別に肝動注群と全身化療群の2群に分けた。肝動注群には門脈内注入例や両者併用例も数例含まれるが、いずれにしろ肝転移巣に直接高濃度の抗癌剤を作用させようとした群である。現在行われている持続的または間歇的肝動注とは異なり、1983年以前では術中または術後に1~2回 one shot

図2 肝転移摘除の有無別術後生存曲線

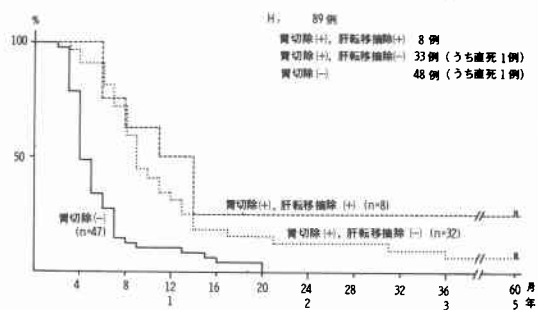


図3 化学療法別術後生存曲線

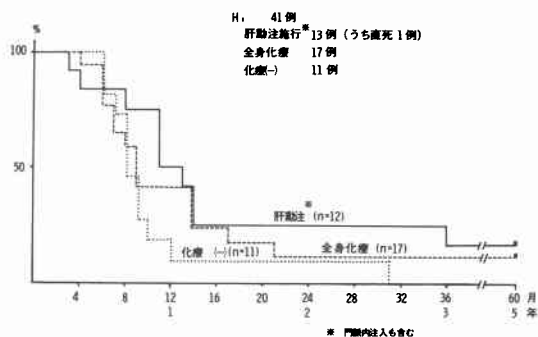


表3 化学療法別の術後生存期間

		胃切除(+)		胃切除(-)	
		症例数	生存期間(中央値)	症例数	生存期間(中央値)
H ₁	肝動注*	13(1)例	12.0月	4例	3.0月
	全身化療	17	9.0	23	5.0
	化療(-)	11	8.0	21(1)	4.5
H ₂	肝動注*	2	13.0	4	6.5
	全身化療	10	7.0	26(1)	4.0
	化療(-)	3	17.0	27(3)	4.5
H ₃	肝動注*	3	4.0	9	6.0
	全身化療	7	3.0	22(1)	4.0
	化療(-)	4	8.0	20(3)	3.0
計	肝動注*	18(1)	11.0	17	6.0
	全身化療	34	7.0	71(2)	4.0
	化療(-)	18	8.5	68(7)	4.0

* 門脈内注入を含む () : 手術直接死亡

表4 術後長期(5年以上)生存例

	年齢	性	H	P	n	深達度	組織型	肝転移摘除	組織学的肝転移	化療	予後
1.	K. M.	59	♀	1 (sin)	0	2	se	por M	+	+	肝動注 10年3月他癌死、再発(-)
2.	I. N.	69	♂	1 (sin)	0	3	pm	tub ₂	+	+	全身化療 9年生存中
3.	E. N.	67	♂	1 (dex)	0	1	se	por M	-	-	肝動注 11年6月死因不明 全身化療
4.	R. I.	73	♀	1 (sin)	0	1	se	por M	-	-	全身化療 14年生存中
5.	Y. Y.	55	♂	2	2	1	se	tub ₂	-	-	腹腔内投与 全身化療 12年生存中

M: medullary type

226例中 H₁ 4例, H₂ 1例の計5例(2.2%)が術後5年以上の長期生存を得た(表4)。

5例全例に胃切除がなされ、症例1と2には肝転移巣の合併摘除が行われた。この2例は組織学的にも胃癌の肝転移であったことが証明されている。

5例のうち、11年6か月で死亡した死因不明の1例と10年3か月で他癌死した1例を除く3例が、術後9~14年経過した現在生存中である。

考 察

当施設における肝転移の頻度は1983年末までの胃癌手術総数3,667例中226例(6.2%)であり、諸家^{3)~10)}の報告(4.7~9.8%)とも一致する。そのほとんどはse以上の高度進行癌であるが、なかには比較的早期と思われるpm癌¹¹⁾やsm癌¹²⁾の症例も存在する。

われわれは1984年以降、胃癌や大腸癌の初回手術時や再発時における肝転移巣に対して積極的に肝区域切除を行うとともに、そのadjuvant therapyとして抗癌剤の持続的あるいは間歇的肝動脈内注入を行っている。また、切除不能例に対しても同様な動注療法を実施している。これは当院の荒井らの考案による皮下埋込み型のリザーバーを使用するもので、その成果につ

で行なったのみである。一方全身化療群は経静脈的または経口的に抗癌剤を全身投与した群であって、肝動注を併用したものはすべて肝動注群とした。

投与薬剤は両群ともMMCとフッ化ピリミジン系が主体である。

肝転移の程度別に化学療法の効果をみたのが表3である。H₂とH₃については症例の偏りが大きく判定できないが、H₁で胃切除をした例では化学療法をまったく行わなかった群(11例)の生存期間が8.0か月であるのに対して全身化療群(17例)では9.0か月、肝動注群(13例)では12.0か月であった。

これを生存曲線で表わしたのが図3である。化療をしなかった11例には長期生存がなく、全身化療群と肝動注群に各2例の5年以上長期生存が得られ、5生率は11.8%、16.7%であった。いずれの2群間にも有意差はみられなかったが、背景要因(年齢、肉眼型、組織型、他因子合併)にも差がなく、肝動注群がやや良好な成績であると思われた。

4. 術後長期生存例

いては一部報告されている¹³⁾。

そこで本稿では当院でこれらの治療法が導入される以前の胃癌肝転移例に対する治療法について検討し、その問題点を考察してみた。

Reduction surgeryという言葉が使われ出して久しいが、残存腫瘍量が多くなるほど術後成績が悪くなることは当然である。H₁よりH₂、H₂よりH₃の成績が悪く、また合併する他の非治癒因子の数が多くなるほど予後が悪くなるであろうことは想像に難くない。さらに原発巣である胃癌を切除するほうがしないよりも予後が良好であることも諸家^{4)~9)}の認めるところであり、今回のわれわれの検討でも同様の結果が得られた。

肝転移の程度別に他因子(P(+), S₃, N₃(+), N₄(+))の合併の有無と生存期間を検討したところ、H₁とH₂では他因子合併の影響は小さく、むしろ胃切除の有無の方が予後に与える影響が大きかった。非切除例に他因子合併例が多かったが、肝転移単独例のみでも、また他因子合併例のみでも、胃切除例の方が非切除例より生存期間が延長していた。このことは残存腫瘍量の多寡といった問題のほか、胃切除には原発巣からの失血や蛋白漏出の防止という効果もあるためと思われる。さらに狭窄や閉塞部が除去されるため経口摂取が改善されるという効果もあげられよう。一方H₃では、他因子合併の有無も胃切除の有無も関係なく予後不良であり、術後生存期間は3~4か月であった。これは肝に残存する腫瘍の絶対量の多さと肝機能をはじめ全身に及ぼす悪影響の大きさによると思われる。西ら⁴⁾は、肝転移が顕著でない限り胃癌原発巣は除去すべきであり、肝転移が顕著な場合はむしろ単開腹にとどめるべきであると述べているが、まったく同感である。

しかし同じ胃切除といってもR₀ではあまり意味がなく、H₁についての今回の検討では、R₀群と非切除群との間に有意差は認められなかった(R₀の症例数が少ないせいもあると思われるが)。一方R₁群とR₂群は前記2群との間に有意に(p<0.01)生存期間が延長し、R₁群15例中1例とR₂群21例中3例に5年生存が得られた。R₂の手術が安全に行われるようになった現在、肝転移例といえどもR₂手術を基本術式とすべきと考える。

また胃切除例中には肝転移摘除がなされたものが8例あり、有意差は認められなかったものの、胃切除のみ施行された群より生存率は良好であり、8例中2例の長期生存例が得られている。このことはより積極的

な手術姿勢が有効であることを示しており、原発巣とともに転移巣も合併摘除して相対非治癒切除を計ることの重要性を意味している。井上ら⁸⁾は肝転移巣合併摘除の効果を認めなかったとしているが、西⁴⁾、Okuyama⁹⁾、中西⁹⁾、太田ら¹⁰⁾はいずれも本法の有効性を認めており、われわれと同意見であった。

肝転移に対する他の治療法の1つに抗癌剤の肝動脈内注入療法がある。その効果がまだ不明確であったことと技術的な問題から、以前は開腹時に肝動脈内あるいは門脈内にone shotで注入するか術後に1~2回Seldinger法によって肝動注するぐらいであり、多くの症例は経静脈的や経口的に抗癌剤を追加投与されていた。H₁で胃切除した41例中では肝動注群の生存率ももっとも良く耐術12例中2例の長期生存例があった。肝動注をしない化学療法群でも17例中2例の長期生存が得られたが、化療を行わなかった11例には長期生存例は認められなかった。藤本ら⁷⁾も原発巣を切除したH₂症例の生存期間が肝動注群でもっとも延長し、6例中2例の生存例があると報告している。

以上をまとめると、肝転移が顕著でない場合には、原発巣である胃癌に対してR₂のリンパ節郭清を伴う胃切除術と肝転移巣の摘除を行い、肝動注を中心とする化学療法を併用することが、術後生存期間の延長に有効であると思われる。今後このような立場にもとづいた治療法を積極的に取り入れてゆくつもりである。手術的には肝区域切除の導入、肝動注法としては器具や手技の改良および適応薬剤や至適投与法の探求などにより、今後ますます治療成績が向上してゆくことを期待している。

最後に5年以上の長期生存例を一括して呈示した。このうち症例1と2は組織学的にも肝転移が証明されているが、残りの3例については組織学的な証明はされておらず、いずれも術後の諸検査(血管撮影、肝シンチグラフィ、computed tomographyなど)で肝転移は否定的であり、現在では本当に肝転移であったかどうか疑わしいと考えている。肝転移が術中の肉眼所見によってのみ判断された場合、こういった問題が出てくるのはやむをえないと思われるが、逆に言えば、こうした症例があるからこそ、肝転移を認めたからといって原病巣に対する治療をなおざりにしないで積極的に切除してゆく態度が必要であり、同時に肝転移の組織学的な確認を怠らないことが今後の研究を進めてゆくうえで不可欠であることを強調して本稿のまとめとする。

結 語

胃癌肝転移例226例について検討し、以下の結果を得た。

- 1) 同期間の胃癌手術総数3,667例中、肝転移の頻度は6.2%であった。
- 2) 226例中5例の5年以上長期生存例が得られた。
- 3) H₁, H₂では、他のStage IV 因子の合併の有無にかかわらず、胃切除例のほうが非切除例よりも生存期間が長かったが、H₃では胃切除の効果は認められなかった。
- 4) 肝転移巣摘除を含むR₂胃切除術および抗癌剤の肝動脈内注入が生存率向上に有効と思われた。
- 5) 最後に、肝転移の組織学的確認の必要性和積極的な治療姿勢が重要であることを強調した。

文 献

- 1) 山村義孝, 紀藤 毅, 坂本純一ほか: 腹膜播種性転移を有する胃癌の外科治療. 日消外会誌 20: 1022—1027, 1987
- 2) 胃癌研究会編: 外科・病理. 胃癌取扱い規約. 改訂第11版. 金原出版, 東京, 1985
- 3) 岡島邦雄, 山田真一, 磯崎博司: 進行胃癌の集学的治療法. 外科治療 52: 426—434, 1985
- 4) 西 満正, 田村竜男: 肝転移胃癌の臨床的研究. 癌の臨 8: 433—442, 1962
- 5) Yoshikawa K, Kitaoka H: Clinicopathologic studies of gastric cancer with metastasis to the liver—Based on the cases detected at initial surgery—. Jpn J Clin Oncol 14: 81—86, 1984
- 6) Okuyama K, Isono K, Juan I et al: Evaluation of treatment for gastric cancer with liver metastasis. Cancer 55: 2498—2505, 1985
- 7) 藤本 茂, 宮崎 勝, 橘川征夫ほか: 肝転移胃癌症例の治療法の検討. 癌の臨 27: 721—726, 1981
- 8) 井上和則, 多淵芳樹, 斎藤洋一: 肝転移を伴う胃癌に対する治療法の選択. 消外 9: 325—332, 1986
- 9) 中西昌美, 佐野秀一, 葛西洋一: 肝転移を伴う胃癌の病態と手術適応. 消外 7: 1529—1533, 1984
- 10) 太田博俊, 高木國夫: 胃癌肝転移例の検討. 消外 4: 999—1004, 1981
- 11) 紀藤 毅, 山村義孝, 山田栄吉: pm胃癌における早期型と Borrmann 型の比較検討. 外科 45: 822—826, 1983
- 12) 紀藤 毅, 山村義孝: 早期胃癌治療上の問題点. 癌の臨 32: 246—249, 1986
- 13) 荒井保明, 木戸長一郎, 遠藤登喜子ほか: 転移性肝癌に対する FAM 動注化学療法 (Phase II study) —Preliminary report—癌と化療 14: 2327—2333, 1987