

胃癌肝転移例に対する治療法の選択

愛知県がんセンター消化器外科

山村 義孝 紀藤 毅 平井 孝
坂本 純一 安井 健三 加藤 知行
安江 満悟 宮石 成一 中里 博昭

EVALUATION OF TREATMENT FOR GASTRIC CANCER WITH LIVER METASTASIS

Yoshitaka YAMAMURA, Tsuyoshi KITO, Takashi HIRAI,
Junichi SAKAMOTO, Kenzo YASUI, Tomoyuki KATO,
Mitsunori YASUE, Seiichi MIYAI and Hiroaki NAKAZATO
Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital

胃癌の同時性肝転移241例について術後生存期間からみた各種治療法の有用性を検討した。H₁, H₂では他因子併存の有無にかかわらず胃切除例の生存期間が長く、H₁の5生率はR₂ 13.6%, R₁ 17.6%, R₀ 0%, 非切除0%であった。H₁では胃切除のみの症例の5生率10.6%に対して肝転移合併摘除例は20.0%であり、また化学療法(-)例の5生率0%に対して全身化学療法例15.0%, 肝動注例23.1%であった。最近における長期肝動注の成績(異時性肝転移17例を含む20例の生存期間が407日)も考慮すると、肝転移が著明でない場合はR₁以上の郭清を伴う胃切除と肝転移巣の摘除および肝動注をおこない、肝転移が著明な場合には肝動注を中心とする治療を選択すべきと思われる。

索引用語: 胃癌肝転移, 胃癌手術, 肝動注療法

緒 言

胃癌肝転移例の術後成績は極めて不良であるが、長期生存例もわずかながら見受けられる。そこで自験例について同時性肝転移に対する治療には何が有用であったかを分析し、さらに最近における異時性肝転移も対象にした抗癌剤の間の長期肝動脈内注入療法(以下、長期肝動注)の成績も参考にし、胃癌肝転移例に対する今後の治療方針について考察をした。

研究対象および方法

当院における1965~1986年の胃癌手術総数4,281例のうち同時性肝転移例は241例(5.6%)であった(表1)。この241例を研究対象とし、術後生存期間を比較することにより各種治療法の有用性を retrospective

表1 胃癌肝転移の頻度(1965—1986年)

胃癌手術総数4281例(うちH(+))241例, 5.6%)
胃切除総数3570例(うちH(+))81例, 2.3%)

	胃切除(+)	胃切除(-)	計
H ₁	45例(47.9)%	49例(52.1)%	94例(100.0)%
H ₂	18 (23.7)	58 (76.3)	76 (100.0)
H ₃	18 (25.4)	53 (74.6)	71 (100.0)
計	81 (33.6)	160 (66.4)	241 (100.0)

に検討した。

さらに、1984年以降の5年間に於いて肝転移巣に対する手術が不能であると判断された20例(同時性3例, 異時性17例)を対象に、皮下埋め込み式リザーバー¹⁾を使用し、5-fluorouracil (5-FU), adriamycin (ADM) および mitomycin C (MMC) を用いた長期肝動注療法の有用性を検討した。

なお、用語はすべて胃癌取扱規程²⁾に従い、生存率の算出と検定にはKaplan-Meier法および一般化

*第33回日消外会総会シンポジウム・進行胃癌の手術術式とその根拠

<1989年5月8日受理>別刷請求先: 山村 義孝
〒464 名古屋市中千種区鹿子殿1-1 愛知県がんセンター消化器外科

表2 他因子 (P (+), S₃, N₃ (+), N₄ (+)) の併存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)例	10.5月	5 例	6.0月
	他因子併存	24	9.0	44(1)	4.0
H ₂	H ₂ のみ	4	10.0	9(1)	5.5
	他因子併存	14	7.0	49(3)	4.0
H ₃	H ₃ のみ	6	6.0	10(1)	4.0
	他因子併存	12	4.0	43(4)	3.0
計	H(+)のみ	31(1)	8.5	24(2)	5.0
	他因子併存	50	8.0	136(8)	4.0

(): 手術直接死亡

Wilcoxon test を用いた。

結 果

1. 他の Stage IV 因子 (P (+), S₃, N₃ (+), N₄ (+)) の併存の有無と術後生存期間

肝転移例には他の Stage IV 因子 (以下, 他因子) を併存する頻度が高く, 肝転移のみで非治癒と判定されたのは241例中55例にすぎない。そこで, これら他因子併存の有無が術後生存期間にどの程度影響を与えるかについて, 肝転移の程度別, 胃切除の有無別に検討した。

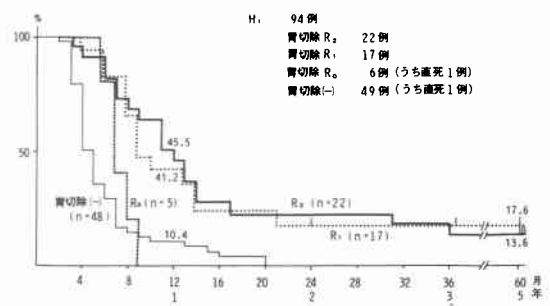
肝転移の程度別にみると, 胃切除例も非切除例も, 他因子併存例の術後生存期間 (中央値) は肝転移単独例より短縮していたが有意差とはならなかった。一方, 胃切除の有無による生存期間の違いは大きく, H₁のみで胃切除した症例の生存期間が10.5か月であるのに対して非切除例は6.0か月 (p=0.2), H₁に他因子を併存した症例の胃切除例が9.0か月であるのに対して非切除例は4.0か月 (p<0.01) であった。同様の傾向が H₂ のみの症例 (p<0.01) や H₂ に他因子を併存した症例 (p<0.01) でも認められたが, H₃ は他因子併存や胃切除の有無とは無関係に予後不良であった (表2)。

2. 手術内容別術後生存率

H₂ と 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 94例中胃切除をしなかった49例 (うち手術直接死亡, 以下直死, 1例) と胃切除 R₀ 群6例 (直死1例) は全例20か月までに死亡した。R₁ 群17例中1例, R₂ 群22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17.6%, 13.6%であり, R₁, R₂ 群と非

図1 手術の程度別術後生存曲線



切除群との間に有意差 (p<0.01) を認めた (図1)。Chi-square test により直死2例を除く92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各群間で偏りがなく, 他因子を併存する頻度が非切除群で有意に (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併存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, R₂ の3群間で他因子併存の頻度に偏りはみられなかった。

胃切除45例中肝転移巣を合併摘除したものが10例あり, うち2例が5年以上生存した (5生率20.0%)。胃切除のみの35例 (直死1例) では5年生存が2例で5生率10.6%となり, 両群の間に有意差はないが, 背景要因 (年齢, 肉眼型, 組織型, 他因子併存) にも差がなく, 胃切除に加えて肝転移巣を合併摘除した方が良いと思われた (図2)。

3. 化学療法別術後生存率

胃切除をした81例中63例と非切除に終わった160例中89例に化学療法 (以下, 化療) が行われた。これをそ

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*	14(1)例	13.0月	5 例	3.0月
	全身化療	20	11.0	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	13	7.0	26(1)	4.0
	化療(-)	3	17.0	28(3)	4.0
H ₃	肝動注*	5	8.0	9	6.0
	全身化療	9	4.0	22(1)	4.0
	化療(-)	4	8.0	22(4)	3.0
計	肝動注*	21(1)	13.0	18	6.0
	全身化療	42	8.5	71(2)	4.0
	化療(-)	18	8.5	71(8)	4.0

* 門脈内注入を含む (): 手術直接死亡

図2 肝転移摘除の有無別術後生存曲線

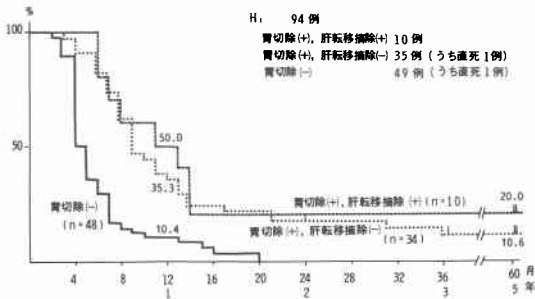
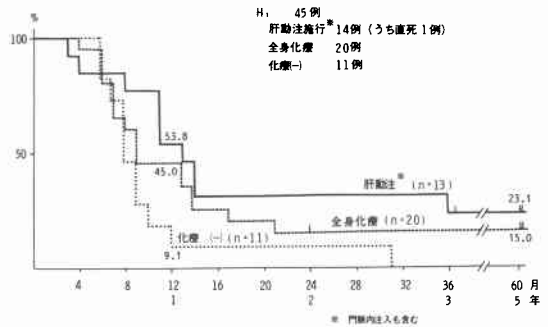


図3 化学療法別術後生存曲線 (胃切除例)



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39例の中には3例の長期肝動注例も含まれるが、残りの36例は術中または術後に1~2回 one shot の肝動注を行ったのみである。一方全身化療群は経静脈的または経口的に抗癌剤を投与した群であり、肝動注を併用したものはすべて肝動注群とした。

肝転移の程度別に化学療法別生存期間を検討すると、全体的に肝動注群の成績が良好であるが(表3), H₂, H₃については症例の偏りが大きく判断できないため、以下 H₁ の胃切除例について述べる。

11例の化療(-)群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た。5生率は0%, 15.0%, 23.1%であり、いずれの2群間にも有意差はなかったが、背景要因(年齢, 肉眼型, 組織型, 他因子併存)にも差がなく、化療とくに肝動注が生存期間の延長に有用であると思われた

(図3)。

これをさらに肝転移巣の合併摘除の有無別に検討した。症例数が少なく有意差とはならなかったが、胃切除のみで肝転移巣の摘除もせず化療もしなかった10例の生存期間が8.0か月であるのに対して、胃切除に加えて肝転移巣の摘除と肝動注を行った3例は14.0か月と生存期間が延長した(表4)。

4. 長期肝動注

長期肝動注が20例に行われた。このうち画像診断などにより直接抗腫瘍効果を判定できたのは20例中17例であり, CR が4例, PR が9例に認められた(response rate 77%)。20例全例の生存期間は407日であり, なかでも肝転移以外に転移巣が確認されていない13例のそれは464日と延長していた(表5)。

表4 肝転移摘除・化学療法別術後生存期間
(H₁胃切除例)

	肝転移摘除 (+)		肝転移摘除 (-)	
	症例数	生存期間 (中央値)	症例数	生存期間 (中央値)
肝動注*	3例	14.0月	11(1)例	12.0月
全身化療	6	12.0	14	9.0
化療(-)	1	8.0	10	8.0

* 門脈内注入を含む (): 手術直接死亡

表5 長期肝動注の regimen と成績

I. Regimen						
5FU	334 mg/m ²	qw	bolusly			
ADR	20 mg/m ²	q4w	bolusly			
MMC	2.7 mg/m ²	q2w	bolusly			
II. Response (over all)						
CR	PR	NC	PD	NE*	response rate	
4	9	3	1	3	13/17 (77%)	
					NE* : not evaluated	
III. Median survival						
Over all				407 days		
Extra-hepatic lesion						
(-) group (n=13)				464 days		
(+) group (n=7)				196 days		

考 察

肝転移を有する胃癌の予後は悪く、以前は肝転移の存在のみで単開腹に終わった症例も珍しくなかった。しかし最近では reduction surgery の概念の下に積極的に胃切除が行われるようになってきており、それなりの成果も上がってきている。胃切除には、①残存腫瘍量を減らす、②原発巣からの失血や蛋白漏出を防止する、③狭窄や閉塞部が除去されるため経口摂取が改善される、という効果が挙げられる。しかし同じ胃切除でも R₀ではあまり効果がなく、H₁についての今回の検討では R₀群と非切除群の生存率に差は認められなかった。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 R₁以上の手術を目指すべきであると考えられる。

肝転移巣に対する治療法としては手術的に摘除する方法と抗癌剤の肝動注とがある。H₁についての検討で

は、そのどちらも有効であり、とくに両者を併用した場合にもっとも生存期間が延長していた。この場合の肝動注は術中あるいは術後に1~2回行われたのみであり、現在の長期肝動注に比べると量や期間的に不十分であったが、それなりの効果を挙げ得たものと思われる。さらに、対象は異なるものの、最近における長期肝動注によって良好な成績が得られており、とくに他臓器への転移が明らかでない症例に対しては、本法の導入がいつその治療成績向上につながるものと期待している。

以上のことから、肝転移が著明でない場合には、R₁以上のリンパ節郭清を伴う胃切除と化学療法とくに肝動注を行い、さらに可能であれば肝転移巣の合併摘除を積極的に取り入れることが患者の生存期間延長に有用であると考えられる。一方、肝転移が著明な場合には、胃切除の効果も認められないことから、長期肝動注が治療の主体となるであろう。

さらに一歩進んで、今後は肝転移再発予防のための adjuvant therapy として、長期肝動注の適応を検討してゆくつもりである。

結 語

胃癌の同時性肝転移241例についての検討、および最近における長期肝動注20例の経験から以下の結果を得た。

1. 肝転移が著明でない場合には、R₁以上のリンパ節郭清を伴う胃切除と、可能ならば肝転移巣の摘除を行い、抗癌剤の肝動注を併用することが生存期間の延長に有用である。
2. 肝転移が著明な場合には長期肝動注が有用と思われる。

以上の結果に基づき、今後は肝転移例にたいして積極的に治療を進めると同時に、治癒切除例にたいしても肝再発防止を目的とした長期肝動注の適応の可能性を追及してゆくつもりである。

文 献

- 1) 荒井保明, 木戸長一郎, 太田和雄ほか: 皮下埋め込み式リザーバー使用による動注化学療法。癌と治療 12: 270-277, 1985
- 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