日消外会誌　23（9）：2209～2214，1990年

腹膜播種あるいは漿膜浸潤陽性胃癌に対する手術と併用した腹腔内温熱化学療法の臨床成績

千葉大学医学部第1外科
藤本　茂　セレスタ RD　国分　和司　小林　国力
木内宗三郎　金野　千行　高橋　誠　太田　正保
小池　正造　奥井　勝二
千葉市立病院外科
橘川　征夫　水谷　正彦　千見寺　徹

腹膜播種および漿膜浸潤陽性進行胃癌31例にMMCを使用した腹腔内温熱灌流（IPHP）を手術と併用して行い，同一期間内にほぼ同じ背景因子を有し手術のみを行った胃癌30例（対照群）の臨床成績と比較検討した．IPHP群31例の生存率は対照群に対して$p=1.46\times10^{-4}$において有意に優れており，その1生率81.9%，2生率52.1%，3生率26.1%に対して，対照群のそれはそれぞれ40.3%，11.8%，0%であった．腹膜播種を有するIPHP施行21例と対照9例の生存率は，$p=2.37\times10^{-5}$においてIPHP群が優れている．漿膜浸潤陽性のIPHP施行胃癌10例と対照群21例の生存率は，前者が$p=0.0153$において有意に上昇した．両群の治療成績を死因により検討すると，IPHP群中腹膜再発による死亡2例に対して，対照群30例中19例が腹膜再発により死亡し，$p=2.27\times10^{-6}$をもって対照群の腹膜再発の頻度が高かった．以上よりIPHPは腹膜播種および漿膜浸潤を有する進行胃癌症例に対して有効な治療である．

Key words: hyperthermochemotherapy for gastric cancer, peritoneal hyperthermic perfusion for gastric cancer, survival of gastric cancer patients, gastric cancer with peritoneal dissemination

緒　言

胃癌の手術成績は診断，治療の進歩により向上しているが，進行胃癌，特にBorrmann IV型，漿膜浸潤陽性あるいは腹膜転移症例の成績は芳しくない[1)~3)]．その対策として手術手技の検討[2)]，術後補助化学療法[1)4)]などが行われているが，Kogaら[5)]，米村ら[6)]は成績をより向上させることを目的として，制癌剤を含有する灌流液による腹腔内温熱化学療法を行い，その有用性を報告した．著者らもヒト胃癌に対する温熱化学療法の基礎的検討に基づいて[7)8)]，進行胃癌症例に対する腹腔内温熱灌流を低体温下に行っている[9)~13)]．本稿においてはそれらの症例の生存率を同一期間内に手術のみを受けた胃癌症例の内，可及的に背景因子の近い症例と比較検討した．

＜1990年4月11日受理＞別刷請求先：藤本　茂
〒280　千葉市亥鼻1－8－1　千葉大学医学部第1外科

対象症例と研究方法

1986年2月より1988年11月までに進行胃癌31例に対して，mitomycin C（MMC）を含む灌流液による腹腔内温熱灌流（intraperitoneal hyperthermic perfusion-IPHP）を行った．対照は同一期間内に手術のみを行った30症例である．両群における背景因子，手術術式は**Table 1**に示した．

IPHPに関してはたびたび報告しているが，以下に略述する．主腫瘤と転移リンパ節に対しては根治切除を原則とし，腹膜転移が認められれば転移巣は可及的に切除する．腸管あるいは腸間膜への転移あるいは浸潤などが著明な場合は，結腸，膵頭十二指腸，膵体尾部，小腸などの合併切除を行い，またダグラス窩への腹膜転移が著明な場合はダグラス窩の腹膜切除を行う．卵巣転移の場合は両側摘除している．

これらの終了1～2時間前より皮膚表面冷却により31～32℃の低体温とし[9)11)13)]，腹腔内手術操作終了後に上腹部に灌流液の流入ドレーン，ダグラス窩に流出ド

Table 1　Clinicopathologic findings of the IPHP and control groups

Factors		IPHP group (n=31)	Control group (n=30)
Age (yr)		52.0±12.5	61.6±10.2
Sex (male/female)		15/16	19/11
Types of histology			
Differentiated		6	13
Poorly differentiated		25	17
Cancer stage based on histologic findings			
Serosal invasion	ssγ	1	3
	se	18	23
	sei	12	4
Peritoneal metastasis	p_0	10	21
	p_1	9	3
	p_{2-3}	12	6
Nodal involvement	n_0	0	2
	n_1	3	6
	n_2	15	12
	n_3	12	10
	n_4	1	0
Types of surgery			
Distal partial gastrectomy		6	5
Pancreatico-duodenectomy		1	0
Total gastrectomy		3	11
Total gastrectemy plus splenectomy		5	9
Total gastrectomy, splenectomy plus oophorectomy		5	0
Total gastrectomy, splenectomy, oophorectomy plus partial pancreatectomy		3	0
Total gastrectomy, splenectomy plus colectomy and/or partial pancreatectomy		8	5

レーンを挿入固定し，これらをMera IPH-2（泉工医科工業）に連結し（**Fig. 1**），MMC 10μg/mlを含む灌流液3,000～5,000mlの流入温45.0～47.1℃，流出温44.0～45.1℃において閉鎖回路により117±17分間灌流した．

生存曲線はKaplan-Meier法[14]によって算出し，両群間の生存率の検定はgeneralized Wilcoxon（GWC）test[15]によった．両群の背景因子などの比較はchi二乗検定あるいはStudent t検定により行った．

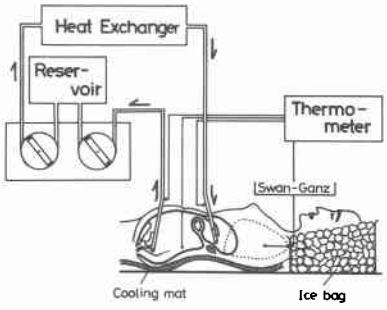
対象症例の病期進行度，記載方法については，「胃癌取扱い規約」[16]によった．

成　績

1．背景因子の比較

両群の背景因子を年齢，性，組織像，組織学的進行度，手術術式などについて比較した（**Table 1**）．年齢はIPHP群の方が平均9.6歳若く，統計学的にp=0.00193をもって有意に若年であるが，男女比の比較ではp=0.257であり，両群間に差を認めなかった．

Fig. 1　Schematic diagram of IPHP. Semi-arrows show flow direction of the perfusate.



組織像は全例が一般型である．膠様腺癌は管状腺癌ないし乳頭腺癌の粘液産生型であり[16]，一方，印環細胞

癌は低分化腺癌の粘液産生型である[16]ので，前3者を分化型腺癌，後2者を低分化型として分類した．IPHP群は対照群より低分化型の頻度が$p=0.0439$をもって有意に高かった．壁深達度は対照群のsei 4例に対して，IPHP群のそれは12例であるが，chi二乗検定では$p=0.0609$であるので，両群のssγ, se, sei症例の百分率の比較は有意の差はなかった．腹膜播種では対照群のP_2，P_3症例が少ないために，これを一群として比較すると，両群におけるP_0，P_1，$P_{2\sim3}$症例の百分率の比較では$p=0.0117$においてIPHP群の方がより進行していた．一方，リンパ節転移の比較では$p=0.360$であり両群間に差を認めなかった．

施行した手術術式は多岐に渡っているので**Table 1**のように分類すると，IPHP群が$p=9.12\times10^{-5}$において多数臓器の同時合併切除を行ったものが多かった．

2．生存率，生存期間の比較

両群全例の生存曲線を**Fig. 2**に示す．IPHP群と対照群の1生率はそれぞれ81.9%，40.3%であり，2生率52.1%，11.8%，3生率26.1%，0%である．IPHP群はGWC testにより$p=1.46\times10^{-4}$において対照群よりも優れた生存率を示した．

(1) 腹膜播種症例

腹膜播種症例はIPHP群21例，対照群9例であり，IPHP群は21例中12例が生存している．一方，対照群9例は全員死亡しており，その50%生存期間4.2月であるのに対して，，IPHP群の50%生存期間は18月であり，両群の現時点における生存曲線の比較では$p=2.37\times10^{-5}$においてIPHP群が有意に優れている(**Fig. 3**)．

腹膜播種のP_1症例はIPHP群9例，対照群3例であり，その生存曲線を**Fig. 4**に示す．IPHP群9例は2例の他病死を除いて全員生存しているのに対して，対

Fig. 2 Survival curves for the IPHP and control groups.
——, IPHP group (n=31) ; ——, control group (n=30). There was a singnificant difference ($p=1.46\times10^{-4}$) between the IPHP and control groups.

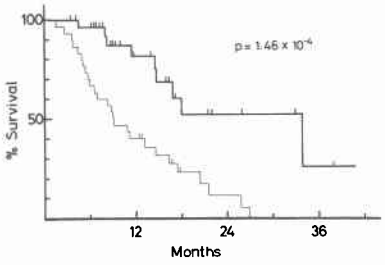


Fig. 3 Comparison of survival curves of 30 patients with peritoneal dissemination.
——, IPHP group (n=21) ; ——, control group (n=9). The survival rates for the IPHP group were significantly higher ($p=2.37\times10^{-5}$) than for the control group.

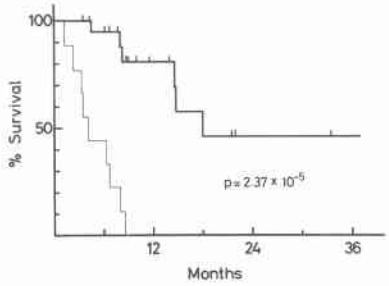


Fig. 4 Survival curves of 12 patients with p_1.
——, IPHP group (n=9) ; ——, control group (n=3). The survival rates for the IPHP group were significantly higher than for the control group, at $p=0.00375$ by generalized wilcoxon test.

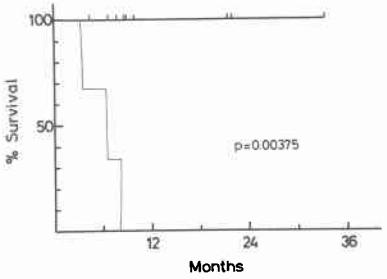
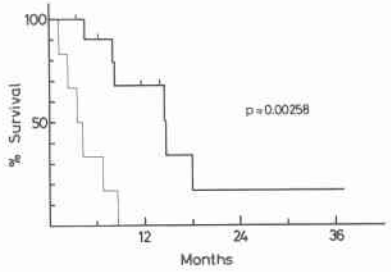


Fig 5 Comparison of survival curves of 18 patients with p_{2-3}.
——, IPHP group (n=12) ; ——, control group (n=6).The survival rates of the 12 patients given IPHP were significantly better ($p=0.00258$) than those of the 6 patients not given IPHP.



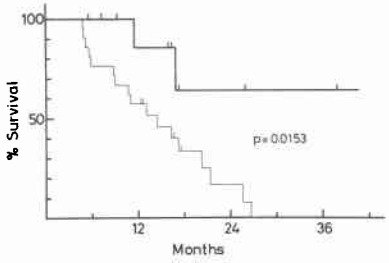
照群3例は8.1月までに全員死亡しており，生存曲線の比較ではp=0.00375においてIPHP群が優れている．

P_{2-3}症例はIPHP群12例，対照群6例であり，その生存曲線を**Fig. 5**に示す．対照群6例は8.6月後までに全員死亡しており，その50%生存期間は4.2月である．一方，IPHP群の50%生存期間は14.6月と対照群より約10月延長しており，IPHP群の生存率はp=0.00258において優れている．

(2)漿膜浸潤陽性症例

漿膜浸潤陽性症例はIPHP群10例，対照群21例である．IPHP群10例中2例が肝転移により死亡している(**Fig. 6**)．対照群は21例中17例が死亡しており，その50%生存期間は14.4月である．両群の生存曲線を比較するとp=0.0153においてIPHP群が有意に優れており，chi二乗検定でもp=0.00427において有意に対照群の死亡が多い．

Fig. 6　Survival curves for the IPHP and control groups with serosal invasion.
——, IPHP group (n=10); ——, control group (n=21). There was a statistical difference between the IPHP and control groups (p=0.0153 by generalized Wilcoxon test).



3．死因の検討

死因よりみた両群の治療成績を**Table 2**に示す．IPHP群31例中腹膜再発による死亡は1989年11月末の時点において2例であるのに対して，対照群30例は19例が腹膜再発により死亡しており，統計学的にp=2.27×10^{-6}をもって対照群の腹膜再発による死亡頻度が高かった．さらに対照群において手術時P因子陽性9例は，全員が腹膜播種によって死亡しているのに対して，IPHP群では21例中2例のみが腹膜播種の再燃により死亡しており，両群のP因子陽性30例についてのchi二乗検定による比較ではp=1.46×10^{-5}において対照群の腹膜転移再燃が高頻度に認められた．

4．IPHP副作用

既に報告したようにGOT，GPT活性の上昇，血清蛋白と血小板の減少が見られるが，1～3週間以内に正常値に復した．

考　察

本研究は1986年2月に開始され，対照群は同一期間内にIPHPを受けなかった胃癌症例であるが，背景因子はIPHP群により進行した症例が多かった．現在腹膜播種は貝原ら[17]，米村ら[6]，著者らを除いては致命的であるので，無作為化による症例選択は困難であり，背景因子の偏りは不可避であった．

腹膜播種を伴う胃癌に対する積極的な治療は前記の三者によって報告されている．三輪ら[1]，米村ら[6]は同一施設におけるP因子陽性胃癌に対する術後補助化学療法と腹腔内温熱化学療法を比較しており，1生率は前者33.3%(21/63)に対して後者は63%である．貝原ら[17]，Kogaら[5]，米村ら[6]，著者らの腹腔内温熱化学療法は，施行方法に相違はあるが，その理念は胃切除

Table 2　Outcome of treatment based on cause of death

Cause of death	IPHP group		Control group	
	Peritoneal metastasis (n=21)	Serosal invasion (n=10)	Peritoneal metastasis (n=9)	Serosal invasion (n=21)
Peritoneal metastasis	2	0	9	10
Pleural metastasis	2	0	0	0
Intra-abdominal metastatic tumors	2	0	0	5
Hepatic metastasis	1	2	0	2
Others	2	0	0	0
Sum	9/21	2/10	9/9	17/21
	11/31		26/30	

後に腹腔内に残存する胃癌細胞に対して十分なthermal death time[18]を考慮し，さらに温熱による化学療法の抗腫瘍効果の増進を期待するものである．

P因子陽性胃癌に対する手術術式の考え方は米村らと著者らは根本的に同じである．また，P因子陽性胃癌に対する腹腔内温熱化学療法の米村らの成績と本稿のそれはほぼ同じである．著者らの場合，P_1症例はP_{2-3}症例に比較して生存率が良いが，これは残存癌細胞が少ないこと，先に報告したように薬剤の浸透と熱伝導が低い浸潤硬化型あるいは大結節型の腹膜転移が少ないためである[13]．

本研究においては腹膜播種のない漿膜浸潤陽性胃癌10例に対してIPHPを施行しているが，ほぼ同様の壁深達度を持つ対照群では21例中15例に腹腔内再発を認めたのに対し，IPHP施行例に腹膜再発は見ておらず，これはIPHPの効果というべきである．一方，小林ら[19]はIPHP施行後30分間における門脈血中MMC濃度は0.5～2.0μg/mlを保ち，かつ44℃前後と報告しているので肝転移再発の予防が期待されたが，肝転移の頻度は両群間に差を認めていず，現在においては臨床上裏付けられていない．

温熱療法によりMMCなどの制癌剤の抗腫瘍効果が増強されることは周知の事実であるが，その際に低酸素状態にすることによりMMCの抗腫瘍作用は，好気状態の25倍になることが知られており[20]，そのためにMera IPH-2による閉鎖回路を採用した．

米村ら[6]は手術と腹腔内温熱療法の施行後にsecond look operationをP因子陽性15症例中11例に行い，残存癌組織のreductive surgeryが内5例に可能であったと報告している．著者らも2例に試み生存期間の延長を見ている[9]．特に腹膜播種性転移の場合，漿膜上の癌細胞群が縫合部に埋没され，温熱と制癌剤の作用を十分に受けない可能性があるため，事情が許す症例に対しては積極的に導入すべきである．

IPHPの副作用として血清蛋白の減少をみるが，これは腹膜の有する透過性に起因するものであり，凍結血漿などの投与で改善した．GOT，GPTの上昇は温められた門脈血の流入によるために不可避であるが，特に治療を必要としなかった．

文　献

1) 三輪晃一，広瀬和郎，米村　豊ほか：腹膜播種のみられる胃癌の治療．日消外会誌　17：1726—1731，1984
2) 小川健治，矢川裕一，大谷洋一ほか：Borrmann 4型胃癌の外科治療—私はこうしている—．臨外　14：183—187，1986
3) 西山　潔，土屋周二：Stage IV 胃癌の手術治療の限界．消外　10：43—52，1987
4) 北岡久三：Borrmann 4型胃癌の集学的治療—私のプロトコール—．臨外　14：205—208，1986
5) 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
6) 米村　豊，藤村　隆，竹川　茂ほか：腹膜播種を有するBorrmann 4型胃癌に対する温熱化学療法とsecond look operation．日消外会誌　22：907—912，1989
7) Fujimoto S, Shrestha RD, Ohta M et al: Enhanced antitumor efficacy with a combination of hyperthermochemotherapy and thermosensitization with polyamine antimetabolites in nude mice. Jpn J Surg 17：110—117，1987
8) Fujimoto S, Ohta M, Shrestha RD et al: Enhancement of hyperthermochemotherapy for human gastric cancer in nude mice by thermosensitization with nitroimidazoles. Br J Cancer 57：42—45，1988
9) Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M et al: Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. Ann Surg 208：36—41，1988
10) 藤本　茂，セレスタRD，国分和司ほか：腹膜播種を有する胃癌症例に対する手術適応の拡大．日外会誌　89：1524—1527，1988
11) 藤本　茂，セレスタRD，国分和司ほか：腹腔播種性転移および漿膜浸潤陽性胃癌症例に対する手術と低体温下温熱療法の併用．日消外会誌　21：2366—2370，1988
12) 藤本　茂，セレスタRD，国分和司ほか：腹膜再発予防を目的とした漿膜露出胃癌症例に対する制癌療法の検討．日消外会誌　22：993—996，1989
13) Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M et al: Clinical trial with surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for peritoneal recurrence of gastrointestinal cancer. Cancer 64：154—160，1989
14) Kaplan EL, Meier P: Non-parametric estimations from incomplete observation. Am J Statist Assoc 53：451—481，1958
15) Gehan E: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrary single-censored samples. Biometrika 52：203—224，1965
16) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．第2部．胃癌の組

織学的分類．改定第11版，金原出版，東京，1985，p42—100
17）貝原信明，前田迪郎，古賀成昌：腹膜播種を伴う胃癌の治療．消外　9：1749—1754，1986
18）Dickson JA, Calderwood SK: Thermosensitivity of neoplastic tissue in vivo. Edited by Stork FK. Hyperthermia in Cancer Therapy. GK Hall Medical Publishers. Boston, 1983, p55—140
19）小林国力，藤本　茂，セレスタ RD ほか：進行胃癌症例に対する腹腔内温熱化学療法における薬剤動態の検討．癌の臨　35：1016—1020，1989
20）Teicher BA, Kowal CD, Kennedy KA et al: Enhancement of hyperthermia of the in vitro cytotoxicity of mitomycin C toward hypoxic tumor cells. Cancer Res 41：1096—1099，1981

Clinical Outcome of Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion Combined with Surgery for Gastric Cancer with Peritoneal Dissemination or Serosal Invasion

Shigeru Fujimoto, Ram Dhoj Shrestha, Masashi Kokubun, Kokuriki Kobayashi, Sohzaburo Kiuchi, Chiyuki Konno, Makoto Takahashi, Masayasu Ohta, Shozo Koike and Katsuji Okui
First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University
Yukio Kitsukawa, Masahiko Mizutani and Tohru Chikenji
Division of Surgery, Chiba Municipal Hospital

Intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP) combined with surgery was performed for 31 gastric cancer patients with peritoneal dissemination and/or serosal inasion. The clinical results of this IPHP treatment were compared with findings in 30 gastric cancer patients with much the same background factors who underwent surgery alone within the same period of time (control group). The survival rates for the IPHP group surpassed those for the control group at $p=1.46 \times 10^{-4}$. One-, two-, and three-year survival rates for the IPHP group were 81.9%, 52.1%, and 26.1%, respectively, whereas those for the control group were 40.3%, 11.8%, and 0%, respectively. Survival rates of 21 patients with peritoneal dissemination given IPHP were better than 9 patients not given IPHP, with $p=2.37 \times 10^{-5}$. The IPHP and control groups with serosal invasion included 10 and 21 patients, respectively, and the survival rates for the former was superior to that of the latter, with a significantly statistical difference at $p=0.0153$. The incidence of death due to peritoneal recurrence was 6.5% (2/31 patients) in the IPHP group and 63.3% (19/30 patients) in the control group, and the difference being significant at $p=2.27 \times 10^{-6}$. These results show that the combination of surgery and IPHP is efficacious for far-advanced gastric cancer with peritoneal dissemination and/or serosal invasion.

Reprint requests: Shigeru Fujimoto　First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University
1-8-1 Inohana, Chiba, 280 JAPAN