

漿膜浸潤陽性胃癌に対する cis-dichlorodiammine platinum 併用術中腹腔内温熱療法の経験

朝日大学歯学部附属村上記念病院外科, *滋賀医科大学第1外科

梅田 朋子 中西 正樹 大澤 二郎 野中 雅彦
田中 誠 岡 浩 澤辺 保範 田中 文恵
篠田 正昭 小玉 正智*

胃癌の腹膜再発を予防する目的で、漿膜浸潤陽性胃癌症例 6 例に対し、cis-dichlorodiammine platinum (CDDP) を併用した術中腹腔内温熱療法を施行し、その副作用、CDDP の体内動態、臨床効果について検討した。血漿中総 CDDP 濃度は CDDP 25~100mg/m² を併用した術中腹腔内温熱療法において、開始 5 分後すでに平均 0.71μg/ml となり、終了直後に最高値平均 1.5μg/ml を示した。術中、術後特に重篤な合併症を認められなかった。術前 PSP 値が正常な 2 例を含む 3 症例において、CDDP 70 mg/m² 以上の負荷症例で、術後 1~2 週間を最高とする s-BUN, s-creatinin の一過性上昇を認めたが、全例腎不全に陥ることなく回復した。術中腹腔内温熱療法において、術後臨床化学検査上腎機能障害を引き起こさない CDDP 量は今回の検討にあたっては 70mg/m² 以下であると考えられた。6 例中他病死 1 例を除き、5 症例は最長 6 か月ではあるが無再発生存中である。

Key words: gastric cancer with serosal invasion, intraoperative peritoneal hyperthermia, cis-dichlorodiammine platinum

はじめに

胃癌漿膜浸潤陽性症例は、癌性腹膜播種準備状態と考えられ、従来より術中の腹腔内抗癌剤散布など¹⁾²⁾の治療が行われてきたが、その効果はまだ十分なものではない。癌性腹膜炎にたいする、術中腹腔内温熱療法は古賀ら³⁾⁴⁾により考察され、本病態に対して一定の効果があると報告される。しかし、その操作は煩雑であり、臨床家を対象とした簡便な方法の開発が本法の普及には必要と考えられる。同時に使用する cis-dichlorodiammine platinum (以下 CDDP) は腎障害作用が強く、腹腔内投与により、腎不全を引き起こしたとの報告もあり⁵⁾、その用量については慎重な配慮が必要と考えられる。今回われわれは、S 因子陽性の進行胃癌患者に対し、CDDP を併用した簡便な術中腹腔内温熱療法、intraoperative peritoneal hyperthermia (IPH) を考案しその安全性および治療効果について検討したので報告する。

対 象

1988年 6 月より、同年 11 月までに本教室で手術を施行した漿膜浸潤陽性進行胃癌患者 6 例、年齢は 57~78 歳 (平均 65 歳) 性別は女性 4 例、男性 2 例を対象とした (Table 1)。その進行程度として P 因子は、P₀ 5 例、

Table 1 Patients list

Case	Name	Age	Sex	Macroscopic findings				Stage
				P	S	H	N	
1	Y.H.	57	♂	P ₀	S ₃	H ₀	N ₂	IV
2	R.N.	57	♀	P ₀	S ₃	H ₀	N ₁	IV
3	T.T.	78	♂	P ₀	S ₃	H ₀	N ₂	IV
4	T.K.	68	♀	P ₀	S ₂	H ₀	N ₁	III
5	M.N.	61	♀	P ₁	S ₂	H ₀	N ₂	IV
6	K.T.	73	♀	P ₀	S ₂	H ₀	N ₂	II

Table 2 Histological findings

Case	Histology	Depth of invasion	n	ly	v	stage	Operation
1	tub.	ssβ	n ₂ (+)	ly ₂	v ₀	III	Subtotal gastrectomy relative curative
2	por	ss	n ₁ (+)	ly ₀	v ₀	III	Total gastrectomy absolute curative
3	tub.	ssβ	n ₂ (+)	ly ₂	v ₀	III	Subtotal gastrectomy absolute non-curative
4	tub ₂	ssγ	n(-)	ly ₂	v ₀	II	Total gastrectomy relative curative
5	por	ssγ	n ₂ (+)	ly ₂	v ₀	III	Total gastrectomy relative non-curative
6	tub.	ssγ	n ₁ (+)	ly ₁	v ₀	II	Subtotal gastrectomy relative curative

<1991年 1 月 16 日受理> 別刷請求先: 梅田 朋子
〒500 岐阜市橋本町 3-24 朝日大学附属村上記念病院外科

P₁ 1例, S因子は, S₂ 3例, S₃ 3例であり, H因子はすべて陰性であった。組織学的に n因子は, n(-) 1例, n₁(+) 1例, n₂(+) 4例であり, ps(+) 4例, ps(-) 2例であった⁶⁾。施行術式は, 胃全摘術が 3例, 胃亜全摘術が 3例であった (Table 2)。

方 法

腹腔内操作終了時に, Fig. 1のごとく peritoneal cavity expander (PCE 医理器製) を装着し, CDDP (Randa® 日本化薬), 30~150mg を溶解した加温生食水 3~13.5l にて腹腔内温度を 42~43℃ に保ち, 45分~1時間, 温熱療法を施行した (Table 3)。温度を維持するために, 当初は 50~60℃ に加温した生食水を加えていたが (Case 1), 大量の生食水を要することや, 操作が煩雑であるという理由から, 投げ込み式ヒーター (国領電機テフロンヒーター) を使用し, 頻回に攪拌する方法を考案した (Fig. 1)。Case 1 と他の症例において, 加温時間, 腹腔内温度, 加温生食水中 CDDP 濃度などに差は認められなかった。IPH 前後に血液検査, 血液ガス検査, 血漿中総 CDDP 濃度測定を施行した。血漿中総 CDDP 濃度は, IPH 施行前, 開始 5 分後, 終了時, 6 時間, 12 時間, 48 時間, 72 時間後に測定した。なお, 測定はナック研究所にて, atomic absorption spectro-photometer (原子吸光度法) にて行った。また, 術中は, 尿量を保つために輸液を負荷し, 術後も尿量 100ml/hr を目標に管理した。

結 果

1) 術中管理

術中循環動態は, 収縮期血圧が, +2~-40mmHg (平均-19mmHg) で変動した。脈拍数は, 0~+20回/min (平均 8 回/min) 増加したが, 心電図上の変化な

Fig. 1 Schematic illustration of intraoperative peritoneal hyperthermia combined with CDDP. Peritoneal cavity is heated on 42~43℃ for 45~60 min.

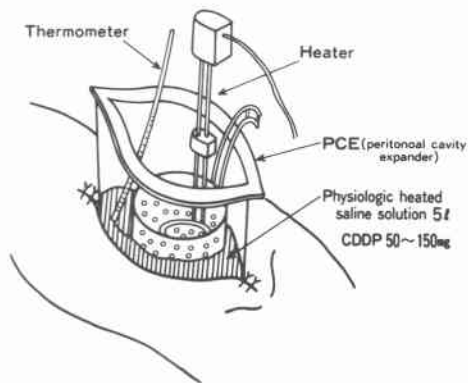


Table 3 Patient profiles and IPH

Case	Weight (kg)	Height (cm)	Area of body surface (m ²)	CDDP dose		Physiologic heated saline solution (l)
				(mg/body)	(mg/m ²)	
1	65	165	1.68	150	89.2	13.5
2	43	153	1.36	100	73.5	5
3	46	156	1.35	100	70.4	5
4	36	150	1.28	100	78.1	5
5	44	141	1.32	100	75.8	5
6	33	147	1.22	30	24.6	3

どは認められなかった。体温の上昇 (腋窩温にて約 2℃) に伴い全身発汗を認めた。血液ガス検査にて 3 例において, BE -6~-11 (平均-8) の代謝性アシドーシスを認めた。また, 125~240ml/hr (平均 183 ml/hr) の尿量を確保しえた。

2) 術後管理

術翌日の尿量は, 輸液負荷および利尿剤の投与によ

Fig. 2 Postoperative temporary pleural effusion

case 1

case 2

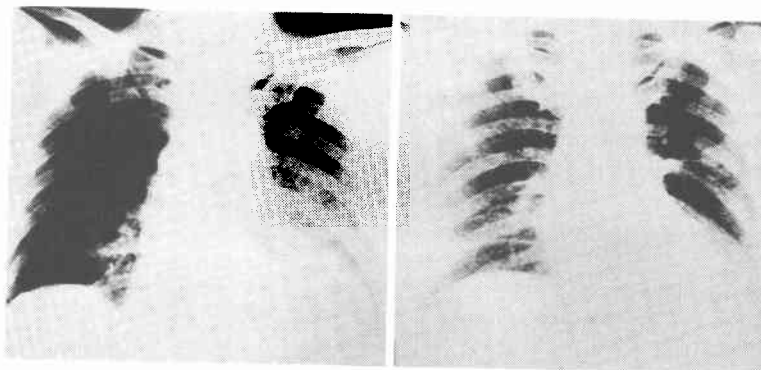
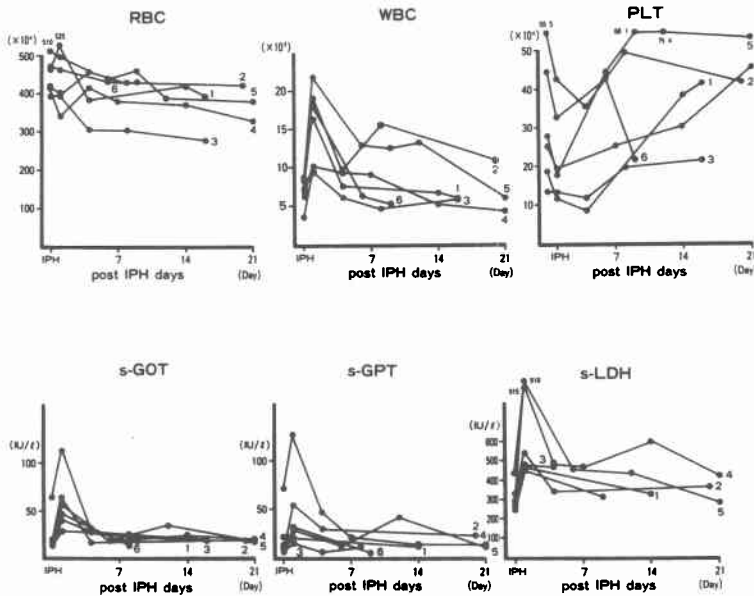


Fig. 3 Blood profiles after treatment of IPH combined with CDDP



り, 754~3,000ml(平均2,377ml)と十分に確保された。術後腸蠕動確認までの日数は, 平均1.4日, 経口開始は, 平均6.2日であり, 腸管麻痺遷延, 縫合不全といった合併症は認められなかった。術後一過性の左胸水貯留を2例にみとめたが (Fig. 2), すみやかに消失した。

3) 臨床検査値の変動

i) 赤血球数, 白血球数, 血小板数には, 手術に伴う変動と考えられる短期的な変化を認めたが, すみやかに回復した (Fig. 3)。

ii) 肝機能検査に関しては, s-GOT 値, s-GPT 値, LDH 値は, 術後一過性の上昇をみたが, 3日目以降正常化した (Fig. 3)。

iii) 腎機能に関しては, s-BUN 値, s-creatinin 値は, 6例中3例で術後1~2週間を最高とする一過性の上昇を認めた。その程度は, s-BUN 11.1~79.2mg/dl(平均42.26), s-creatinin 0.7~4.3mg/dl(平均2.1mg/dl)であったが, 臨床上乏尿を含む自覚症状の訴えは認められなかった (Fig. 4)。Case 4は, 21日後においても s-creatinin 3.5を示したが, 徐々に改善した。

4) 血漿中総 CDDP 濃度の変動

IPH 開始後, CDDP はすみやかに血中へ移行し, 5分後で検出可能であった (0.3~1.12 μ g/ml)。IPH 終了直後に血漿中総 CDDP 濃度は最高値を示し, 0.8~2.25 μ g/ml(平均1.5 μ g/ml)であった。24時間後には, 0.24~0.75 μ g/ml(平均0.5 μ g/ml), 72時間後に

Fig. 4 Changes of s-BUN and s-Creatinin value after IPH combined with CDDP

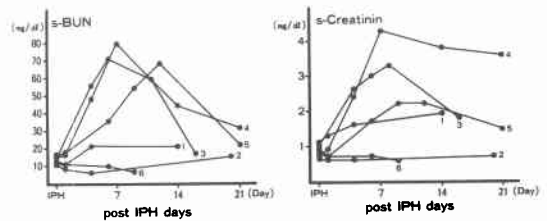
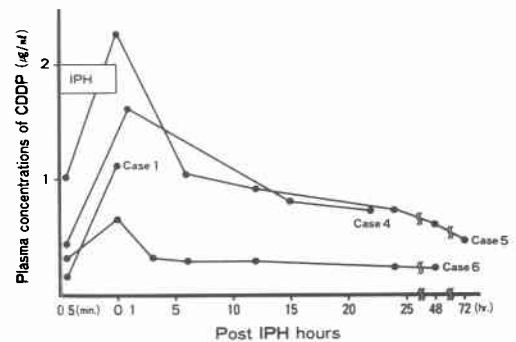


Fig. 5 Changes in plasma levels of total CDDP after IPH combined with CDDP in patients with gastric cancer



においても, 0.46 μ g/ml (Case 5) と検出可能であった (Fig. 5)。

Fig. 6 Renal function after IPH, which is concerned with CDDP dose used on IPH and preoperative PSP value

● : a case which suffered from temporary renal dysfunction. ○ : a case which did not suffer from renal dysfunction.

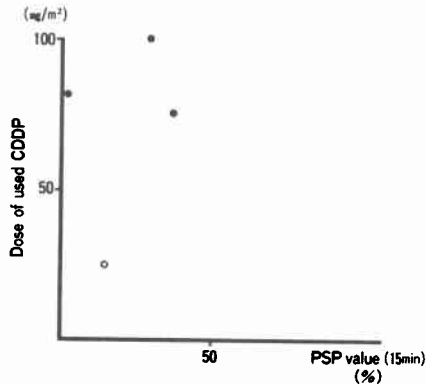


Table 4 Prognosis and effect of IPH combined with CDDP

Case	prognosis	recurrence
1	8 M alive	—
2	2 M dead	—
3	8 M alive	—
4	7 M alive	—
5	6 M alive	—
6	4 M alive	—

5) 術前 PSP 15分値, 使用 CDDP 量と術後腎機能障害

Case 3, 5は, おのおの術前 PSP 15分値が, 29.5%, 36.5%であったが, CDDP 70.4mg/m², 75.8mg/m²を使用したところ, 術後 s-BUN, s-creatinin 値の上昇などの腎機能障害を認めた。また, Case 6は術前 PSP 15分値が14.5%であったが, CDDP を24.6mg/m²使用し, 腎機能障害は認められなかった (Fig. 6)。

6) 予後

脳幹部転移と思わせる所見にて死亡した1症例を除き, 現在最長8か月ではあるが生存中であり, 再発をみず, 経過観察中である (Table 4)。

考 察

腹腔内温熱療法 (IPH) は, 古賀らによって確立され, その延命効果に関しても良好な結果が報告⁷⁻⁹⁾されている。われわれは, 投げ込み式ヒーターにより, 簡便かつ効率的に施行しうるように改良を加えたが, 本法では, 加温生食水中 CDDP 濃度が20~12μg/ml とな

るため, 血漿中 CDDP 濃度の著しい上昇による副作用, 特に腎機能障害が危惧された。しかし, IPH による血漿中総 CDDP 濃度の推移をみると, 約半量の CDDP を1時間かけて静注したときの血中濃度に相当し¹⁰⁾, 北島ら¹¹⁾の報告による CDDP 至適投与量120 mg/m² (30分点滴静注) と比較しても, われわれの方法は重篤な副作用を合併せず, 安全に施行しうものと考えられる。われわれは, 術中術後の輸液負荷により, 術後尿量を100ml/hr 程度に保ち, CDDP の腎臓よりの排出を促進し, 腎障害を軽減させることに努めた。その結果6例中3例において, 術後 s-BUN, s-creatinin 値の上昇を認めたが, 術後1~2週間を最高に改善した。術前 PSP 15分値のいかにかわらず CDDP を70mg/m²以上使用すると, 術後臨床検査上の腎機能障害の危険が高くなるものと考えられる。また, PSP 15分値が低く尿細管障害を疑う症例においても, CDDP 使用量を検討することによって検査値異常の出現を予防しうものと考えられる。安全でかつ治療効果を高めるために, 術前 PSP 値, creatinin 値を指標に CDDP 至適投与量を決定する必要がある。また, チオ硫酸ナトリウム (STS) または fosfomycin (FOM) は, CDDP の腎毒性に対し, 中和作用¹²⁾, 尿細管ライソゾーム保護作用¹³⁾があると報告されており, CDDP の腎毒性を予防する効果があると考えられる。

文 献

- 1) 中島聰總, 小段治明照, 野浪敏明ほか: 局所化学療法, 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
- 2) 戸井雅和, 白水俱弘, 米村智弘ほか: 消化器癌の腹膜播種に対する cis-diammine dichloro platinum 腹腔内投与—CDDPi.p. 癌の臨 31: 522-526, 1985
- 3) 古賀成昌, 前田 郎: 胃癌腹膜播種に対する温熱化学療法。消外 6: 1189-1194, 1983
- 4) 浜副隆一: 癌の腹膜播種に対する持続温熱腹膜灌流療法に関する研究。日外会誌 84: 1117-1129, 1983
- 5) Rossof AH, Slayton RE, Perlia CP: Preliminary clinical experience with cis-diamminedichloroplatinum (II). Cancer 30: 1451-1456, 1972
- 6) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約。改訂第11版。金原出版, 東京, 1985
- 7) 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

- 15 : 232—237, 1987
- 8) 米村 豊, 松田祐一, 宮田龍和ほか: 胃癌腹膜播種に対する cis-diamminechloroplatinum を用いた持続腹膜灌流の効果. 癌と化療 12 : 134—138, 1985
- 9) Fujimura F, Yonemura Y, Fushida S et al: Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancer and subsequent second-look operation. Cancer 14 : 65—71, 1989
- 10) 新藤邦雄, 及川直弘, 熱海 泰ほか: 進行卵巣癌に対する cis-platinum の腹腔内投与と静脈内投与. 癌と化療 14 : 639—643, 1987
- 11) 北島恵子, 福岡正博, 小林 貞ほか: Cisplatin 静注時の血中動態と副作用からみた至適投与方法の検討. 癌と化療 14 : 2517—2523, 1987
- 12) Howell SB, Taetle R: Effect of sodium thiosulfate on cis-diammine dichloro-platinum (II) toxicity and antitumor activity in L1210 leukemia. Cancer Treat Rep 64 : 611—616, 1980
- 13) 小川隆嗣, 領家利和, 浜田 駿: Cisplatin の腎毒性に対する Fosforuycin の予防効果に関する形態学的観察. J Jpn Cancer Ther 23 : 84—91, 1988

Experience of Intraoperative Peritoneal Hyperthermia Combined with Cis-dichlorodiammine Platinum for Gastric Cancer with Serosal Invasion

Tomoko Umeda, Masaki Nakanishi, Jiro Ohsawa, Masahiko Nonaka, Makoto Tanaka, Hiroshi Oka, Yasunori Sawabe, Fumie Tanaka, Masaaki Shinoda and Masashi Kodama*
 Department of Surgery, Murakami Memorial Hospital, Asahi University
 *First Department of Surgery, Siga University of Medical Science

We performed intraoperative peritoneal hyperthermia with concomitant use of cis-dichloro diammine platinum (CDDP) in six patients with serous-infiltration-positive gastric cancer. Side-effects connected with this therapy, pharmacokinetics and clinical efficiency were evaluated. Following IPH with concurrent use of CDDP 25 to 100 mg/m², total blood concentrations of CDDP reached to 0.71 g/ml in average in 5 minutes after starting the therapy and a maximum of 1.5 g/ml in average. No serous complications were noted during and after the operation. Three patients including two with normal preoperative PSP levels who were loaded with more than 70 mg/m² of CDDP showed transient elevation of s-BUN and s-creatinin reaching a peak in postoperative one to two weeks. However, all the three cases recovered without developing renal failure. The dosage of CDDP which would not induce postoperative renal dysfunction was considered to be 70 mg/m². Five of the six patients excluding one who died from another disease are surviving without any recurrences of gastric cancer.

Reprint requests: Tomoko Umeda Department of Surgery, Murakami Memorial Hospital, Asahi University
 3-24 Hashimoto-cho, Gifu, 500 JAPAN