

## 漿膜浸潤陽性胃癌に対する集学的治療としての 腹腔内温熱化学療法 of 検討

朝日大学歯学部附属村上記念病院外科

沢辺 保範 中西 正樹 大澤 二郎 野中 雅彦  
岡 浩 田中 文恵 村田 聡 篠田 正昭

漿膜浸潤陽性胃癌21例を対象として、腹膜再発の予防と予後の改善を目的として、Cisplatin をもちいた術中の腹腔内温熱化学療法(IPH)を考案し施行した。その結果、最長1年7か月経過中であるが、IPH 施行群には腹膜再発による死亡はなく、Kaplan-Meier 法による予後検定でも、切除胃癌症例で深達度  $ss\gamma$ ,  $se$ ,  $sei$  をあわせた historical control 群に比較し9か月の時点で、IPH 施行群19例が生存率88.0%に対し control 群82例は66.1%と5%以下の危険率で有意の予後の改善をしめした。また、最も腹膜再発をきたしやすい Borrmann 4型胃癌では、1年7か月の時点において、IPH 施行群6例の生存率100%に対し control 群22例の生存率は24.9%で0.1%以下の危険率で有意に予後が改善した。このような結果から、本法は漿膜浸潤陽性胃癌において、腹膜再発予防にきわめて有効な方法であると考えられた。

**Key words:** intraoperative peritoneal hyperthermia, gastric cancer with serosal invasion, survival of gastric cancer patients

### はじめに

漿膜浸潤陽性胃癌は癌性腹膜炎準備状態と考えられ、腹膜再発を予防することが予後を改善させる上で重要な因子と考えられる。われわれは、術中所見にて  $S_2$  以上の胃癌に対し、腹膜再発を予防し予後を改善させる目的で、術中の腹腔内温熱化学療法 (intraoperative peritoneal hyperthermia, 以下IPH) を術後の補助免疫化学療法とともに施行したので、その治療成績、問題点などについて報告する。

なお、病理その他の記載については、胃癌取扱い規約<sup>1)</sup>に準じ、独立性の検討には  $\chi^2$  検定を用いて検討し、生存率は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、有意差検定を行った。

### 対象および方法

症例：1989年6月より1990年12月までの間で当院外科において切除手術を行い、IPHを施行した症例は21例でありこれらを対象とした。患者選択は  $S_2$  以上の症例は、重篤な合併症を有する症例を除き、全例にIPHを施行した。

また、予後の検討のため1984年4月より1990年3月までの期間に当院にて切除手術を行った深達度  $ss\gamma$  以上の胃癌83例を historical control とした。

術中腹腔内温熱化学療法：全身麻酔下に、開腹手術中に切除、再建が終了した時点で peritoneal cavity expander を開腹創に装着し、生理食塩水5,000ml と Cisplatin (以下、CDDP) 70~100mg を加え、投げ込み式の電熱ヒーター (国領電気製、500W) にて加温し 42~43°C を 45~60分間維持する (Fig. 1)。約半数の症例には Mitomycin C (以下、MMC) 4~10mg もくわえた。術後、経口摂取を開始した時点で、全身状態により、補助化学療法として Tegafur 製剤を600~800mg 経口投与し、Lentinan を2mg/week を併用した補助免疫化学療法を施行した。初期の症例を除き、術中および術後2日目までは輸液負荷と利尿剤投与を施行した。

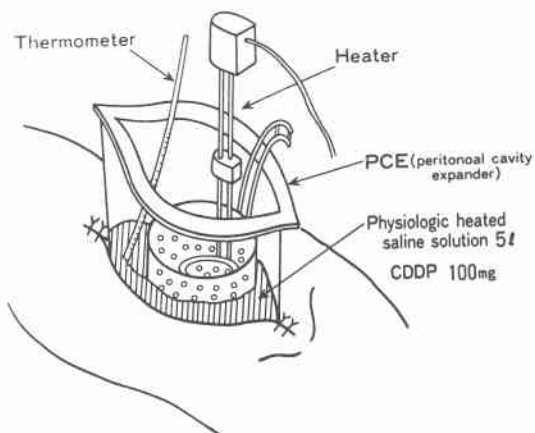
### 結果

① 対象症例および historical control 群の臨床病理学的背景について

IPH 施行群は、肉眼型では Borrmann 2型が9例と最も多く4型も6例あった。腹膜播種については、 $P_0$  が17例、 $P_1$  と  $P_3$  が2例ずつであった。肝転移は、 $H_0$  が

<1991年9月4日受理>別刷請求先：沢辺 保範  
〒602 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465  
京都府立医科大学第2外科

Fig. 1 Schematic diagram of IPH.



18例, H<sub>1</sub>が2例, H<sub>3</sub>が1例であった。病理組織型では、低分化腺癌が9例, 印環細胞癌が4例と分化度の低い

ものが多かった。深達度は, ss<sub>γ</sub>とseが10例ずつであった。リンパ節転移は, n<sub>0</sub>が3例, n<sub>1</sub>が9例, n<sub>2</sub>が8例であった。Historical control群は, IPH施行群と臨床病理学的背景には有意差はなかった (Table 1)。また, 男女比, 肉眼型, 組織型についても有意差はなかった。

② 術中, 術後の副作用, 合併症について

術中100/min以上の心拍数上昇が47.6%の症例でみられたが, 不整脈の発生や術後の心筋梗塞の発症などはなかった。

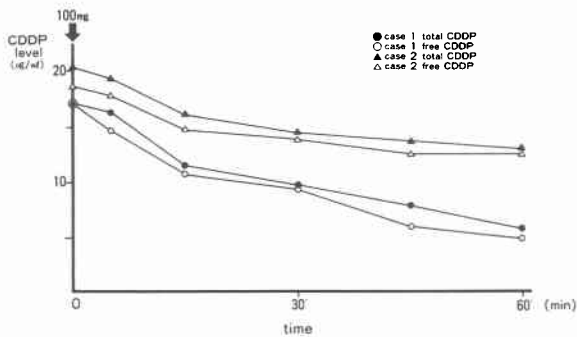
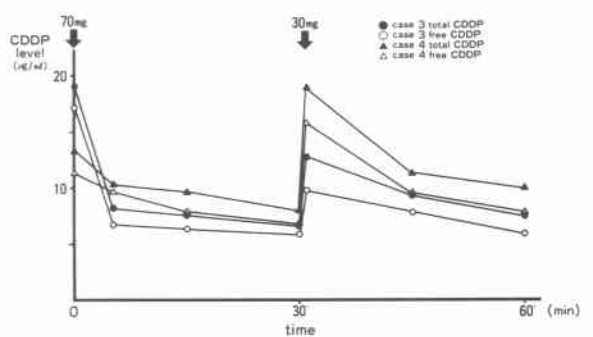
術後, 腎機能障害を5例に認めた。内訳は, 血清クレアチニンの上昇が最高3mg/dl以下の軽度のを4例, 3mg/dl以上5mg/dl以下の中等度のを1例に認めたが, 透析を必要とした症例はなかった。また, 3,000/mm<sup>3</sup>以下の白血球減少を4例に認めたが全例とも一過性であった。最も重篤な合併症は, 術後に小

Table 1 Patients characteristics

	Treatment group No. of patients (%)			χ <sup>2</sup>
	IPH	Control	Total	
Depth of invasion				
ss <sub>γ</sub>	10 ( 47.6)	25 ( 30.1)	35 ( 33.7)	χ <sup>2</sup> =2.56 N.S.
se	10 ( 47.6)	49 ( 59.0)	59 ( 56.7)	
si, sei	1 ( 4.8)	9 ( 10.8)	10 ( 9.6)	
Disseminated peritoneal metastasis ; Gross findings (P)				
P <sub>0</sub>	17 ( 81.0)	62 ( 74.7)	79 ( 76.0)	χ <sup>2</sup> =2.90 N.S.
P <sub>1</sub>	2 ( 9.5)	14 ( 16.9)	16 ( 15.4)	
P <sub>2</sub>	0	4 ( 4.8)	4 ( 3.8)	
P <sub>3</sub>	2 ( 9.5)	3 ( 3.6)	5 ( 4.8)	
Liver metastasis ; Gross findings (H)				
H <sub>0</sub>	18 ( 85.7)	80 ( 96.4)	98 ( 94.2)	χ <sup>2</sup> =5.37 N.S.
H <sub>1</sub>	2 ( 9.5)	3 ( 3.6)	5 ( 4.8)	
H <sub>2</sub>	0	0	0	
H <sub>3</sub>	1 ( 4.8)	0	1 ( 1.0)	
Microscopic node metastasis (n)				
n <sub>0</sub> (-)	3 ( 14.3)	14 ( 17.3)	17 ( 16.7)	χ <sup>2</sup> =3.55 N.S.
n <sub>1</sub> (+)	9 ( 42.8)	31 ( 38.3)	40 ( 39.2)	
n <sub>2</sub> (+)	8 ( 38.1)	21 ( 25.9)	29 ( 28.4)	
n <sub>3</sub> (+)	1 ( 4.8)	6 ( 7.4)	7 ( 6.9)	
n <sub>4</sub> (+)	0	9 ( 11.1)	9 ( 8.8)	
Stage grouping of gastric cancer ; Microscopic				
stage I	0	0	0	χ <sup>2</sup> =1.48 N.S.
stage II	6 ( 28.6)	15 ( 18.1)	21 ( 20.2)	
stage III	9 ( 42.9)	35 ( 42.2)	44 ( 42.3)	
stage IV	6 ( 28.6)	33 ( 39.7)	39 ( 37.5)	
Total	21 (100.0)	83 (100.0)	104 (100.0)	

**Table 2** Side effects of IPH therapy

Side effects		
During operation	Tachycardia (pulse > 100/min)	47.6% (10/21)
After operation	Renal dysfunction	
	1.5 < Serum creatinin (mg/dl) < 3.0	19.0% (4/21)
	3.0 ≤ Serum creatinin (mg/dl) < 5.0	4.8% (1/21)
	Leukocytopenia (WBC < 3000/mm <sup>3</sup> )	19.0% (4/21)
	Perforation of small intestine	4.8% (1/21)
	Paralytic ileus	0%
Anastomosis insufficiency	0%	

**Fig. 2** Time course of CDDP level of peritoneal perfusion fluid 100mg CDDP was given at the start of IPH.**Fig. 3** Time course of CDDP level of peritoneal perfusion fluid CDDP was given twice, 70mg at the start and 30mg at the middle of IPH.

腸穿孔, 腹膜炎から敗血症で第29病日に1例を失った。穿孔の原因は高温による小腸壁の壊死と考えられた。

他に縫合不全や麻痺性イレウスなどの当初危惧した合併症は1例もなかった (Table 2)。

### ③ 腹腔内灌流液のCDDP濃度について

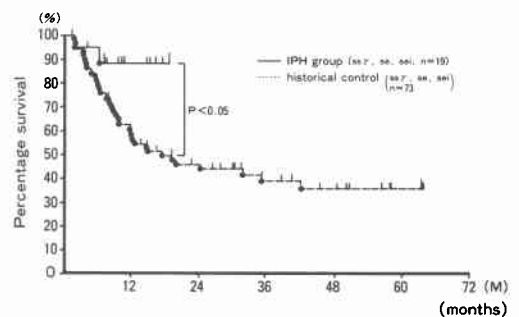
CDDPをIPH開始時に100mg一括投与した2例と、70mgと30mgに分割投与した2例について腹腔内灌流液のCDDP濃度を経時的に測定した。測定は、アルブミンなどの蛋白に結合されていないfree CDDPとtotal CDDPを原子吸光度法により測定した。

抗腫瘍活性があるとされるfree CDDPの濃度は、一括投与した2例も分割投与した2例も温熱療法施行中は常に5μg/ml以上を維持しえた (Fig. 2, 3)。

血中濃度については、温熱療法終了1時間後、2μg/mlで最高値をしめし、そのほかの時点ではいずれも1μg/ml以下であった。

### ④ 予後について

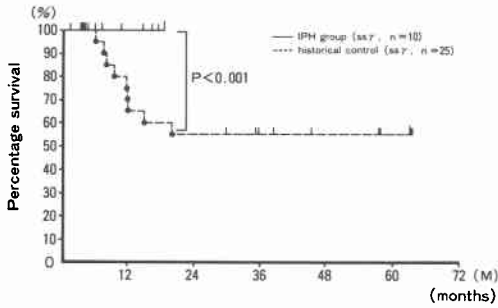
合併症死, 他病死した2例を除いた19例についてKaplan-Meier法を用いて生存率を算出し、先に述べたhistorical control群と生存率を比較検討した。

**Fig. 4** Survival curves of patients received IPH therapy and controls (Depth of invasion is ssy, se, sei.)

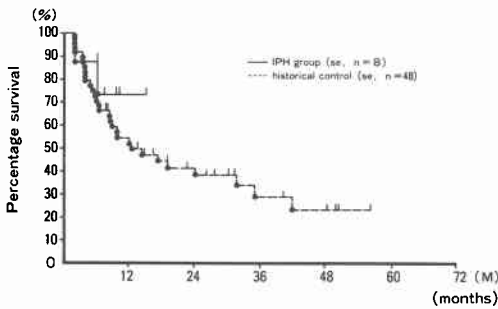
まず、深達度 ssy, se, sei, の83例とIPH施行19例を比較すると、9か月の時点でcontrol群は生存率66.1%に対してIPH施行群は88.0%と5%以下の危険率で有意に予後が改善した。また1年7か月の時点では、それぞれ45.9%と88.0%で0.1%以下の危険率で予後が改善した (Fig. 4)。

深達度が si, sei の症例がIPH施行群には1例のみ

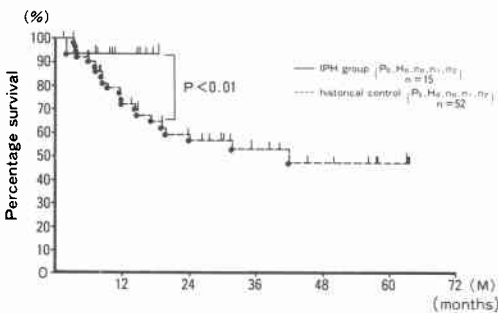
**Fig. 5** Survival curves of patients received IPH therapy and controls (Depth of cancer invasion is ss $\gamma$ )



**Fig. 6** Survival curves of patients received IPH therapy and controls (Depth of cancer invasion is se.)

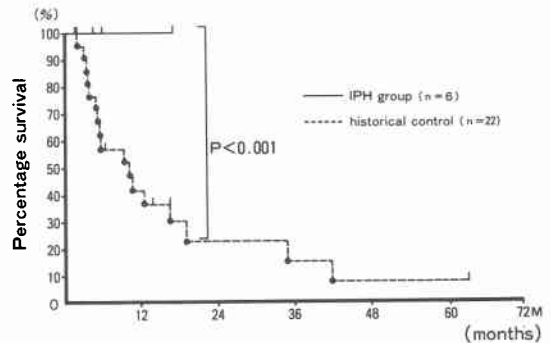


**Fig. 7** Survival curves of patients received IPH therapy and controls (Both group are P<sub>0</sub> and H<sub>0</sub>, and degree of lymphnode metastasis is n<sub>0</sub> or n<sub>1</sub> or n<sub>2</sub>.)



であったため、historical control 群と ss $\gamma$ , se の深達度に分けて予後を比較検討した。深達度 ss $\gamma$  の症例に限れば、1年7か月の時点で control 群が生存率55%に対し、IPH 施行群は100%と0.1%以下の危険率で有意に予後が改善した (Fig. 5)。しかし深達度 se では、

**Fig. 8** Survival curves of patients received IPH therapy and controls (Both group are of Borrmann 4 type gastric cancer.)



control 群が47.2%に対し、IPH 施行群は72.9%と予後の改善傾向を示すものの有意差は認められなかった (Fig. 6)。

また、両群の症例を P<sub>0</sub>H<sub>0</sub>, リンパ節転移を n<sub>2</sub>までとし、両群の背景因子をそろえて検討すると、1年7か月の時点 control 群が生存率61.4%, IPH 群では93.3%で1%以下の危険率で有意に予後が改善した (Fig. 7)。

また、早期の腹膜再発をきたしやすいと思われる Borrmann 4型胃癌に限れば、1年7か月の時点で control 群が生存率24.9%に対し、IPH 群では100%と0.1%以下の危険率で有意に改善した (Fig. 8)。

### 考 察

漿膜浸潤胃癌では癌浸潤部面積が大きくなると、腹腔内遊離癌細胞の陽性率が増し、腹膜再発率が增大することが報告されている<sup>2)</sup>。すなわち、腹膜再発を予防することは、漿膜浸潤胃癌の予後を改善させる重要な因子の1つであることは論を待たない。

胃癌の腹膜再発予防の手段として、外科手術として左上腹部内臓全摘術など<sup>3)</sup>が報告され予後の改善が報告されている。しかし、手術だけでは、切除しない腹膜にすでに成立している微小腹膜転移には無力であり、腹膜再発予防には限界があると考えられる。

術後の全身的補助化学療法は、多数の方法が試され、その有効性が報告されている<sup>4)</sup>。しかし、その結果もいまだ満足すべき方法ではない。

腹腔内に抗癌剤を注入する方法は、MMC や CDDP などを主体として行われており<sup>5)</sup>、その有効性が報告されている。また CDDP の徐放を目的とした方法<sup>6)</sup>なども考案され、その有効性が報告されている。

腹腔内温熱化学療法は、開腹下に行う方法<sup>9)9)</sup>と閉腹後にドレーンやチューブから灌流にて行う方法<sup>10)~16)</sup>とがある。腹腔内を均一に加温するためには、攪拌が手軽にできる開腹下に行う方法の方が優れていると考える。逆に、閉腹下の方法では、腹腔内温度を上げるため送水温を45~47℃前後にしなければならないため、腸管の熱傷などの危険性が開腹下の方法よりも高いと考える。自験例で小腸の穿孔をきたした症例は、IPH 開始時に腹腔内温度が下がっている時に約55℃の生理食塩水を注入し、その温度差で腸管壁に熱傷を起こしたためと推定された。また腸管は43.5℃以上で穿孔をきたすことが実験的にも指摘されており<sup>17)</sup>、このようなことから、温熱療法に際しての温度管理には厳重な注意が必要であり、安易に高温の灌流液を注入することは厳に戒めるべきである。

他の副作用としてCDDPによると思える腎機能障害と白血球減少を数例にみた。しかし、最近では術中術後の十分な水分補給とフロセミド等の利尿剤の投与により腎機能障害、白血球減少の発生はともに減少している。具体的には腎機能障害の発生率が37.5% (3/8) から7.7% (1/13) に減少し、白血球減少も37.5% (3/8) から15.4% (2/13) に減少した。米村ら<sup>9)</sup>は下痢を比較的高頻度に認めると報告しているが、自験例には下痢を認めた症例はなかった。

灌流液のCDDP濃度は、温熱療法中に有効濃度が維持される必要があり、しかも周術期に白血球減少、腎機能障害などの副作用が最小限になるといった相反する観点から決定されなければならない。われわれは、腎機能が正常な症例では20 $\mu$ g/ml (生理食塩水5,000mlにCDDP 100mg)の濃度としているがこの濃度はその条件に適合していると考えている。術前のクレアチニンクリアランス値やフェノールスルフォフタレイン排泄検査で、腎機能低下例では15 $\mu$ g/ml (生理食塩水5,000mlにCDDP 70mg)の投与量としている。

腹腔内温熱化学療法の抗腫瘍効果については諸家の報告する通り、CDDP、MMCに温熱による抗腫瘍効果の増幅が認められる<sup>12)18)~20)</sup>。われわれは殺細胞効果のあるこれらの2剤を併用することにより、相乗効果があるものと期待して施行しているが、CDDPだけの症例とCDDPとMMCの併用した症例の間で予後の差は現在のところ認められない。

貝原ら<sup>14)</sup>は、腹腔内温熱化学療法の微小腹膜転移に対する効果発現機序として、腹膜組織内制癌剤濃度の上昇、制癌剤の細胞内移行の増加、温熱による細胞回

転の変化、腹腔内遊離癌細胞のwash outをあげている。Teicherら<sup>21)</sup>は、嫌気状態においてMMCの温熱による抗腫瘍効果の増幅を報告しており、藤本ら<sup>10)</sup>はそのことから閉腹後に閉鎖回路による方法を提唱している。しかし先に述べたように、温度管理の安全性と腹腔内温度の均一性では開腹下の方法がすぐれており、われわれはそのバランスから開腹下の方法を提唱する。

予後については、自験例は観察期間がまだ最高1年7か月と短く、また症例数も21例と少ないため、不明な点も多いが、他施設の腹腔内温熱化学療法の成績とを比較し、考察をくわえてみた。

腹膜播種を有する胃癌に対する温熱療法の有効性が報告されている<sup>9)~10)</sup>。自験例では腹膜播種を伴っていた症例は4例であり、その有効性はさらに症例を重ねる必要があるが、再発死亡は肝転移を伴っていた1例で他の3例には腹膜再発を認めていない。漿膜浸潤陽性胃癌における腹膜再発予防効果については、小林ら<sup>16)</sup>は腹膜播種のない漿膜浸潤胃癌10例に対して有意の予後改善効果があったと報告している。われわれの経験でも、腹膜播種のない漿膜浸潤胃癌には17例に施行し、合併症死亡の1例と脳転移または脳梗塞による死亡での1例の計2例を失ったが、腹膜再発は現在のところ認めていない。腹膜再発を最もきたしやすいと考えられるBorrmann 4型胃癌に対するIPHの効果については、すでに報告した通り<sup>22)</sup>、著明な予後改善を認めしている。米村ら<sup>9)</sup>は、腹膜播種を有するBorrmann 4型胃癌に対して積極的に温熱療法を施行し、その効果をさらにあげるためsecond look operationを提唱している。われわれも、Borrmann 4型胃癌に対する温熱療法の効果には目を見張るものがあり、機会があればsecond look operationも適応にしたいと考えている。しかし、Borrmann 4型胃癌の1例で1年7か月経過例が肝転移再発をきたしており、血行性転移、全身の再発予防のためのより有効な手段との併用が望まれる<sup>19)</sup>。

以上述べてきたごとく腹腔内温熱化学療法は、漿膜浸潤陽性胃癌の腹膜再発予防に対して、安全性、有効性からもきわめて有用な方法と考えられる。

本論文の要旨は第37回日本消化器外科学会総会(1991年2月、名古屋)において発表した。

#### 文 献

- 1) 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

- 2) 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
- 3) 岩永 剛, 今岡真義, 古河 洋ほか: スキルス胃癌の外科的治療. 癌と化療 13: 2512-2519, 1986
- 4) 小西敏郎, 真船健一, 平石 守ほか: Methotrexate/5-FU 時間差投与法による Borrmann 4 型胃癌の新しい術後補助化学療法. 外科診療 32: 581-586, 1990
- 5) 平畑 忍, 熊井浩一郎, 古川俊治ほか: Cisplatin 腹腔内投与例の検討. 癌と化療 17: PART-II, 1555-1560, 1990
- 6) 高尾尊身, 徳重正弘, 帆北修一ほか: 漿膜露出胃癌の ip-two route chemotherapy. 臨外 44: 805-810, 1989
- 7) 萩原明於, 高橋俊雄, 伊藤通敏ほか: 胃癌癌性腹水に対するシスプラチン封入小球体の腹腔内投与. 外科治療 64: 254-255, 1991
- 8) 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
- 9) 米村 豊, 藤村 隆, 竹川 茂ほか: 腹膜播種を有する胃癌に対する持続温熱腹膜灌流の効果. 癌と化療 18: 271-276, 1991
- 10) 藤本 茂, セレスタ RD, 国分和司ほか: 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. 日消外会誌 23: 2209-2214, 1990
- 11) 藤本 茂, セレスタ RD, 国分和司ほか: 腹膜再発胃癌症例に対する手術と腹腔内温熱灌流併用療法の臨床成績. 日外会誌 91: 201-205, 1990
- 12) 井上康弘, 山代 寛, 澤田 隆ほか: 腹腔内温熱化学療法の臨床効果と薬剤動態. 癌と化療 17: PART-II, 1551-1554, 1990
- 13) 木内宗三郎, 藤本 茂, セレスタ RD ほか: 再発形式からみた腹腔内温熱化学療法の臨床評価. 癌と化療 17: PART-II, 1612-1616, 1990
- 14) 貝原信明, 前田迪郎, 浜副隆一: 温熱腹膜灌流による胃癌の腹膜再発防止に関する研究. 外科 52: 1495-1497, 1990
- 15) 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
- 16) 小林国力, 藤本 茂, セレスタ RD ほか: 生存率からみた進行胃癌症例に対する腹腔内温熱化学療法の臨床効果. 癌と化療 17: PART-II, 1617-1621, 1990
- 17) Shiu MH, Fortner JG: Intraperitoneal hyperthermic treatment of implanted peritoneal cancer in rats. Cancer Res 40: 4081-4084, 1980
- 18) Wallner KE, Banda M, Li GC: Hyperthermic enhancement of cell killing by mitomycin C-resistant chinese hamster ovary cells. Cancer Res 47: 1308-1312, 1987
- 19) Fisher G, Hahn GM: Enhancement of cisplatin (II) diammine dichloride cytotoxicity by hyperthermia. Natl Cancer Inst Mongr 61: 255-257, 1982
- 20) 古家雅代: 制がん剤による温熱耐性細胞の温熱増感効果及び温熱耐性出現の阻止効果. 日医放線会誌 46: 1429-1438, 1986
- 21) Teicher BA, Kowal CD, Kennedy KA et al: Enhancement by hyperthermia of the in vitro cytotoxicity of mitomycin C towards hypoxic tumor cells. Cancer Res 41: 1096-1099, 1981
- 22) 沢辺保範, 大澤二郎, 中西正樹ほか: Borrmann 4 型胃癌症例の検討. 京都府医大誌 100: 471-476, 1991

### Intraoperative Peritoneal Hyperthermia to the Gastric Cancer with Serosal Invasion

Yasunori Sawabe, Masaki Nakanishi, Jiro Ohsawa, Masahiko Nonaka, Hiroshi Oka,  
Fumie Tanaka, Satoshi Murata and Masaaki Shinoda  
Department of Surgery, Asahi University, Murakami Memorial Hospital

We developed a method of intraoperative peritoneal hyperthermia (IPH) along with cisplatin accompanied with adjuvant immuno-chemotherapy to prevent peritoneal recurrence and to improve the prognosis of gastric cancer with serosal invasion and used the treatment for 21 patients. As a result, although the period of observation is still short, at most one year and seven months, there have been no deaths from peritoneal recurrence of gastric cancer in the IPH-treated group. The survival rate for the IPH-treated group was significantly higher than that for the control group ( $p < 0.05$ ). The nine-months survival rate for the IPH-treated group ( $n=19$ ) was 88.0%, whereas that for the control group ( $n=82$ ) was 66.1%. Moreover, for Borrmann 4 type gastric cancer the survival rate for the IPH-treated group was significantly higher than that for the control group at  $p < 0.001$ . The one-year and seven-months survival

rate for the IPH-treated group (n=6) was 100%, whereas for the control group (n=22) was 24.9%. These results suggested that IPH is an effective treatment for gastric cancer with serosal invasion to prevent peritoneal recurrence.

**Reprint requests:** Yasunori Sawabe Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Hirokoji-agaru, Kawaramachi, Kamigyō-ku, Kyoto, 602 JAPAN

---