

Mitomycin C, OK-432, Lentinan 投与により 術後肝転移の消失した H₃胃癌症例

町立津島病院外科, 同 内科*, 愛媛大学医学部第1外科**

鈴木 偉一 斉藤 真悟 岩川 和秀 河田 直海
篠原 洋伸 船津 隆* 小林 展章**

肉眼的には3型で, S₂, N₃, P₀, H₃であった進行胃癌の60歳の男性に対し, 原発巣切除のみを行い閉腹時 mitomycin C (MMC), OK-432を腹腔内投与し術後 MMC 静注, OK-432皮内注, レンチナン点滴静注を施行した。術前に造影 computed tomography (CT) で肝転移と思われた肝両葉の low density area は, 術後4か月後のCTで画像上認められなくなった。患者はその後2年5か月経過した現在もクレスチンの内服のみで元気に外来通院しており, 再発の兆候は全く認めていない。本邦における H₃胃癌症例で2年以上の長期生存例は, われわれが検索した範囲内では自験例を含めてわずかに6例の報告をみるのみであった。術後経過より免疫化学療法が著効したと思われる。

Key words: liver metastasis of gastric cancer, chemoimmunotherapy

はじめに

胃癌の肝転移は開腹時に6~10%^{1)~5)}みられるが, その外科治療成績はきわめて不良である。なかでも H₃症例は, 主病巣切除・非切除にかかわらず平均生存期間3~4か月^{1)~5)}といわれており, その予後は非常に不良である。今回われわれは, 胃癌取扱い規約⁶⁾上, 3型で S₂N₃P₀H₃であった症例に対し原発巣切除のみを施行し, 閉腹時 mitomycin C (MMC), OK-432を腹腔内投与し術後 MMC 静注, OK-432皮内注, レンチナン点滴静注により造影 computed tomography (CT) で肝転移と思われた low density area を画像上認めなくなった患者を経験したので報告する。

症 例

患者: 60歳, 男性。

主訴: 食思不振, 心窩部不快感。

既往歴: 昭和61年11月, バージャー病にて腰部交感神経切除術施行。

現病歴: 平成元年1月12日, 1週間前より食思不振, 心窩部不快感出現したため当院受診し, 精査目的にて当院入院となった。

家族歴: 特記すべきことなし。

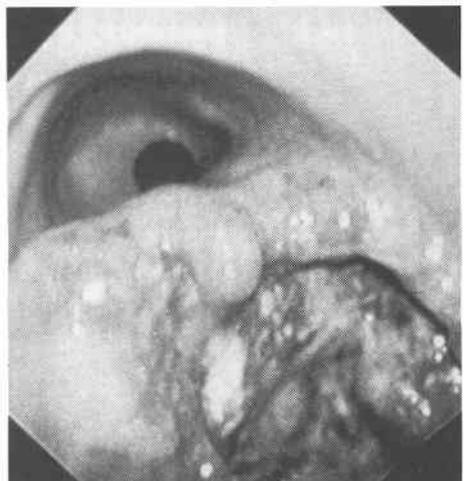
入院時現症: 身長164cm, 体重58kg。理学的所見に

て異常を認めなかった。

血液検査所見: 白血球6,200/mm³, 赤血球370×10⁴/mm³, 血色素量11.3g/dl, 血小板14.6×10⁴/mm³, carcinoembryonic antigen (CEA) 1.9ng/ml, carbohydrate antigen (CA19-9) 72.9U/ml, 肝機能, 腎機能異常なし。

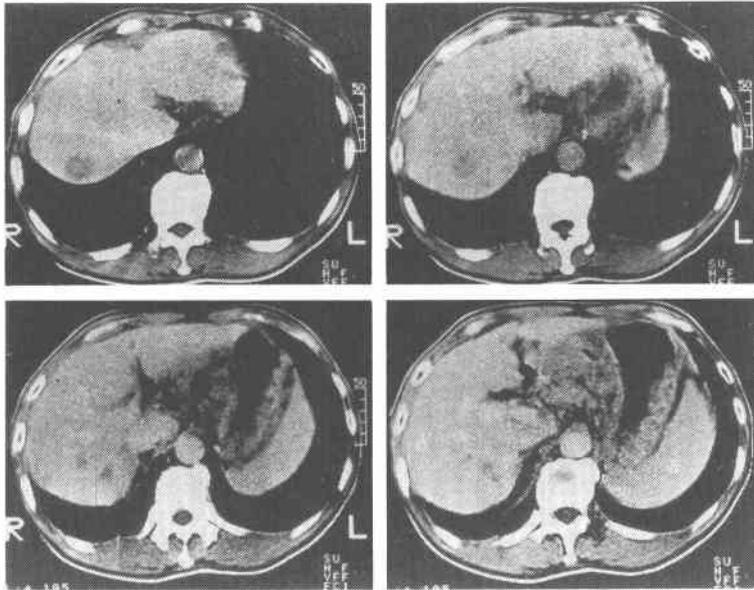
胃 X 線造影写真: 立位充盈像で, 幽門部に著明な狭

Fig. 1 Endoscopic studies showing a giant ulceration in the antrum of the stomach (Type 3 cancer).



<1991年12月10日受理>別刷請求先: 鈴木 偉一
〒798-33 愛媛県北宇和郡津島町大字高田丙15 町立
津島病院外科

Fig. 2 Preoperative CT showing a few low density areas in both lobes of the liver.



窄が認められた。

胃内視鏡検査：幽門部小弯側やや前壁よりを中心に、全周性に周堤を伴う巨大な潰瘍性病変を認め、3型と診断した (Fig. 1)。

腹部CT検査：造影CTで、肝両葉に数個の low density area を認めた (Fig. 2)。

手術所見：平成元年1月31日手術を施行した。肝臓には術前に腹部CTで認められた転移巣以外に、両葉に粟粒大、乳白色の転移巣を多数認めた。③⑤⑦⑧⑫のリンパ節はほぼ一塊となっていた。腫瘍は明らかに漿膜面に露出していたが、腹膜播種は認めなかった。根治手術不能と判断し、通過障害の解除と出血の防止の目的で胃部分切除術を施行し再建はBillroth II法とした。一塊となった小網側のリンパ節は部分切除となった。閉腹時MMC 10mg, OK-432 20KEを腹腔内に散布した。胃癌取扱い規約⁶⁾上は、A (Min Ant Post), S₂, N₃(+), P₀, H₃, Stage IV, OW(-), AW(-), R0 absolute non-curative resectionであった。

切除標本の肉眼的所見：幽門部小弯側を中心に、ほぼ3/4周にわたり4.1×4.8cmの3型病変を認めた (Fig. 3)。

病理組織学的所見：組織型は低分化型腺癌で充実性に増殖していた (Fig. 4a)。ow(-), aw(-)で、

Fig. 3 Macroscopic view showing Type 3 cancer (4.1×4.8cm) at the antrum of the resected stomach.



一塊となっていた③⑤⑦⑧⑫のリンパ節にも転移を認めた (Fig. 4b)。組織学的進行度は、se, ly₃, v₁, n₃(+), P₀, H₃, stage IVであった。

術後経過：化学療法としてMMCを術後1日目に10mg, 8日目に4mgを静注した。免疫療法として術後8日目よりOK-432の投与を開始したが、副作用として発熱がみられたため計8.5KEを投与したところで中止とした。かわりにレンチナンの点滴静注を開始した。外来にて白血球数をチェックしながら、MMCを計

Fig. 4 (a) Microscopic finding of the tumor. Poorly differentiated adenocarcinoma was shown. (H.E. $\times 100$) (b) Microscopic finding of the lymphnodes (③⑤⑦⑧⑫). Severe metastasis was shown. (H.E. $\times 40$)

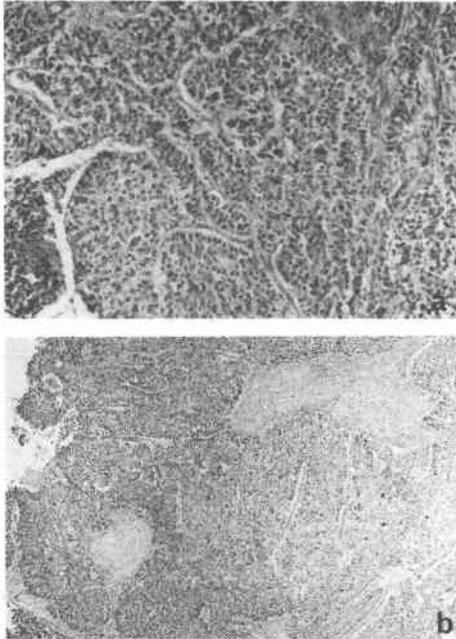
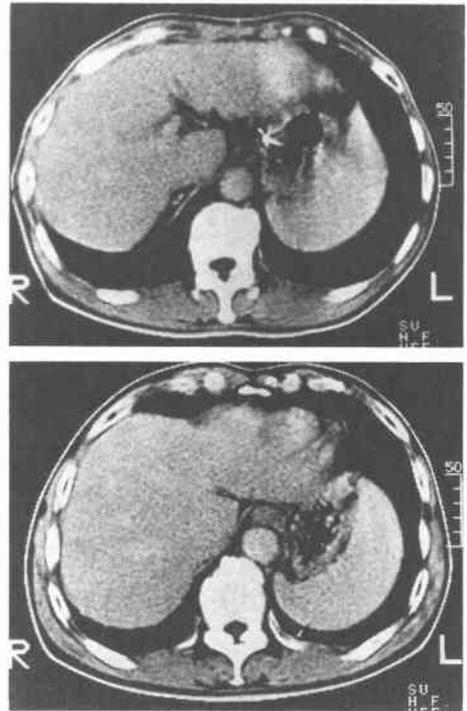


Fig. 5 (a) CT in May, 1989. (b) CT in June, 1991. No metastatic liver tumor was observed by both CT.



8mg 静注した。レンチナンは、1週間ごとに2mg ずつ点滴静注を続け計34mg を投与したところで中止とした。5-fluorouracil (5-FU)、テガフルルなどは嘔気、嘔吐などが強く投与できなかった。術後4か月後のCTで、肝両葉の low density area は完全に消失していた (Fig. 5a)。その時点で、腫瘍マーカーとして術前72.9U/ml と高値を示していた CA19-9が29.9U/ml と正常範囲になった。その後投薬は、クレスチンの内服のみとしている。平成3年6月14日の腹部CTでも、肝両葉の low density area は完全に消失したままである (Fig. 5b)。患者は術後2年5か月経過した現在も、再発の兆候は全く認めず元気に社会復帰している。

考 察

胃癌手術例における肝転移率は、諸家^{1)~5)}の報告によると開腹時にすでに6~10%にみられるとされている。

肉眼型、組織型、および占居部位との関係では術来、幽門部の1型および2型の限局型発育を示す分化型腺癌、とくに乳頭状腺癌は肝転移をおこしやすいといわれている⁴⁾⁵⁾⁷⁾が、木村ら⁸⁾は、髄様型低分化型腺癌が肝

転移をおこしやすいと報告している。われわれの症例も低分化型腺癌であった。

手術適応の面からは、以前は肝転移がみられただけで、主病巣切除の適応すらないといわれた時期もあったが最近では、主病巣切除に加えて肝合併切除、動注療法、全身免疫化学療法、温熱療法などの集学的治療が行われるようになり、その治療成績も向上してきた。秋田ら⁹⁾、奥山ら¹⁰⁾も、肝切除、動注療法などの積極的治療により数例の胃癌肝転移長期生存例を報告している。しかし、それらはいずれも H₁から H₂までの症例であり、H₃に関しては平均生存期間3~4か月^{1)~5)}といわれておりその予後は非常に不良である。H₃で2年以上の本邦における長期生存例は、われわれが検索した範囲内では自験例を含めて、わずかに6例の報告をみるのみであった (Table 1)。

H₃症例の主病巣切除の効果については、種村ら²⁾、北村ら⁵⁾は、H因子の程度に関係なく切除例が予後良好であったと報告しているが、主病巣切除の効果はないとしている報告も多い¹⁾³⁾⁴⁾。H₃のリンパ節郭清については効果がないとした報告³⁾⁴⁾がほとんどである。

Table 1 Gastric cancer patients with extensive liver metastases (H₃) who survived more than two years. Reported cases in Japan.

No.	Reporter	case	Gross type	Histologic type	Location	Operative method	Operative findings	Chemoimmunotherapy	Effect	Prognosis
1	Hirose (1985)	70 M	2	pap ¹⁾	M·Min	—	—	FT-207 p.o. FT-207 sup	liver metastases disappeared	4y. 2m. alive
2	Takashima (1988)	62 F	2	pap	A·Ant Min	Subtotal gastrectomy	H ₃ P ₃ S ₂ N ₂	UFT p.o. -2-207 p.o. OK-432 i.m.	liver metastases disappeared	2y. alive
3	Itoh (1988)	71 M	1	tub ²⁾	M·Maj	—	—	UFT p.o. FT-207 p.o. MMC i.v.&i.a. Krestin p.o. Lentinan i.v.	liver metastases reduced	2y. 3m. alive
4	Ohtsuka (1989)	53 M	2	tub ³⁾	A·Min	Subtotal gastrectomy	H ₃ P ₆ S ₂ N ₁	MMC i.v.&i.a. FT-207 i.v. CDDP i.v. Krestin p.o. Lentinan i.v. Lipiodol i.a.	liver metastases temporarily reduced	2y. 6m. alive
5	Mori (1989)	58 M	3	por ⁴⁾	?	Total gastrectomy splenectomy	H ₃ P ₆ S ₃ N ₂	OK-432 i.a. MMC i.a. 5-FU i.a.	liver metastases disappeared	3y. alive
6	Present authors	60 M	3	por	A·Min	Subtotal gastrectomy	H ₃ P ₆ S ₂ N ₃	MMC i.p.&i.v. OK-432i.p.&i.d. Lentinan i.v. Krestin p.o.	liver metastases disappeared	2y. 5m. alive

1) Papillary adenocarcinoma
2) Tubular adenocarcinoma
3) Tubular adenocarcinoma well differentiated type
4) Poorly differentiated adenocarcinoma

免疫化学療法については著効例^{16)~19)}が多数報告されている。免疫化学療法有効例は一般的に高齢の男性で、組織型は高分化型腺癌が多いといわれている¹¹⁾¹⁶⁾¹⁹⁾。しかし秋田⁹⁾は、5年以上生存するものは低分化型に多いと報告している。自験例も低分化型腺癌であった。

本症例の肝転移消失、抗腫瘍効果の要因として、1) 原発巣切除に伴う腫瘍量の減少、2) MMC に対する感受性の高さ、3) OK-432、レンチナンによる患者免疫能の亢進などがあげられる。しかし2)に関しては、MMCの総投与量が18mgと非常に少なく効果の判定はしにくい。Table 1で示した他の症例の主な化学療法の種類と総投与量は、症例1でフトラフル750mg/日を3年2か月、症例2でMMC 30mg、フトラフル投与を2年間、症例3でMMC 94mg、UFT 600mg/日を10か月、フトラフル800mg/日を4か月投与している。また症例4ではMMC 68mg、フトラフル750mg/日を2年6か月、症例5でMMC 32mg、5-FU 16gとかなり多くの量を投与していた。また3)に関しては免疫パラメータの検索が施行されておらず客観的に証明されていないが、末期進行癌に対し有効な治療法が確立されていない現状から、末期進行癌治療における奏効例を集積し分析していくことはきわめて有意差であると思われたので、ここに若干の文献的考察を加えて報告した。

なお本論文の要旨は第38回日本消化器外科学会総会

(1991年7月、東京)において発表した。

文 献

- 橋本 謙, 小野真一, 田中政治ほか: 肝転移を有する胃癌に対する臨床的検討. 日消外会誌 19: 752-756, 1986
- 種村廣巳, 佐治重豊, 吉田明彦ほか: 肝転移合併胃癌に対する手術治療成績について. 日消外会誌 23: 1036-1043, 1990
- 山村義孝, 紀藤 毅, 中里博昭: 同時性肝転移を有する胃癌の治療. 日消外会誌 22: 1067-1071, 1989
- 米村 豊, 宮崎逸夫: 肝転移を伴う進行胃癌の治療. 消外 9: 1737-1747, 1986
- 北村正次, 吉川時弘, 神前五郎ほか: 動注療法による胃癌肝転移例の予後に関する検討. 日消外会誌 22: 2599-2605, 1989
- 胃癌研究会: 胃癌取扱い規約. 第11版. 金原出版, 東京, 1985
- 今岡真義, 安田卓司, 岩永 剛ほか: 肝転移を伴う胃癌に対する積極的治療. 臨外 45: 701-706, 1990
- 木村 修, 貝原信明, 古賀成昌ほか: 肝転移・肝再発のみられた胃癌の病理組織学的特徴. 癌の臨 30: 131-137, 1984
- 秋田信行, 平塚正弘, 岩永 剛ほか: 5年以上生存しえた胃癌肝転移の3例. 日臨外医会誌 49: 2144-2149, 1988
- 奥山和明, 尾崎正彦, 佐野友昭ほか: 動注療法による2年以上の長期生存例. 癌と化療 16: 2932-2935, 1989

- 11) 広瀬昭一郎, 青木周一, 北川正信ほか: デガフルール投与により原発巣および肝転移巣の消失した胃癌の1症例. 癌と化療 12: 957-959, 1985
- 12) 高島茂樹, 桐山正人, 木南義男ほか: 姑息手術後に免疫化学療法を行い著効を奏した進行胃癌の1例. 癌の臨 34: 1031-1035, 1988
- 13) 伊藤哲郎, 大野雅子, 北村康雄ほか: 免疫化学療法が有効であった進行胃癌の1例. 消内視鏡の進歩 33: 254-257, 1988
- 14) 大塚新一, 北島政樹, 高橋愛樹ほか: 集学的療法が有効であった胃癌肝転移例 (H₃) の1例. 癌と化療 16: 2429-2432, 1989
- 15) 森 亘平, 中村洋介, 安富正幸ほか: OK-432, Mitomycin C, 5-fluorouracil 併用肝動注療法が著効を示した胃癌肝転移の3例. 癌と化療 16: 3473-3476, 1989
- 16) 和田富雄, 中村哲彦, 安富正幸ほか: Len tinan-Tegafur 療法による胃癌肝転移の完全寛解例. 薬理と治療 16: 1835-1838, 1988
- 17) 秋本哲夫, 伊藤 潤, 玉木義男ほか: UFT とレンチナンの併用により著効ををみた多発性肝転移を伴う胃癌の1例. 基礎と臨 22: 237-239, 1988
- 18) 秋沢雅史, 石田 誠, 影山 浩: レンチナンとテガフルールによる免疫化学療法が有効であった胃癌症例について. 薬理と治療 16: 2959-2963, 1988
- 19) 岩瀬弘明, 森瀬公友, 大橋 満ほか: UFT, MMC 併用療法により腫瘍が消失した Borr mann 3 型胃癌の1例. 癌の臨 33: 729-734, 1987

A Case of Gastric Cancer with Extensive Liver Metastases which Disappeared Postoperatively by Administration of MMC, OK-432 and Lentinan

Yoshikazu Suzuki, Shingo Saito, Kazuhide Iwakawa, Naomi Kawata, Hironobu Shinohara, Takashi Funatsu* and Nobuaki Kobayashi**

Department of Surgery and *Department of Internal Medicine, Tsushima Municipal Hospital

**The First Department of Surgery, School of Medicine, Ehime University

A 60-year-old man underwent partial gastrectomy for Stage IV gastric cancer showed a Type 3 and S₂, N₃, P₀, H₃. Before closing the abdominal wall, we administered mitomycin C (MMC) and OK-432 into the peritoneal cavity. Postoperatively he received chemoimmunotherapy consisting of MMC (i.v.), OK-432 (i.d.) and Lentinan (d.i.v.). After these treatments, metastatic liver tumors were not detected by computed tomography (CT) in the fourth postoperative month. The patient has been healthy for 2 years and 5 months with only Krestin prescribed. Now we cannot find any sign of recurrence. According to our review of the Japanese literature, only 6 patients (H₃) who lived for more than 2 years have been reported. From our patient's postoperative course, we think the chemoimmunotherapy was very effective.

Reprint requests: Yoshikazu Suzuki Department of Surgery, Tsushima Municipal Hospital
15 Takata, Tsushima-cho, Kitauwa-gun, Ehime, 783-33 JAPAN