

## Interleukin-2と mitomycin C, 5-fluorouracil のリザーバー 肝動注により complete remission を得た胃癌肝転移の 1 例

近畿大学第 1 外科

奥野 清隆 田中 晃 中嶋 一三 枋原 宣明  
吉田 年宏 大西 博昭 安富 正幸

胃癌術後の多発性肝転移に対し interleukin-2(IL-2), mitomycin C(MMC), 5-fluorouracil(5-FU) による肝動注療法を施行し complete remission (CR) を得た 1 例を報告する。症例は54歳の男性で、単発性肝転移を有する食道浸潤噴門部胃癌のために食道下部胃全摘、肝部分切除術を施行。術後 6 か月目に多発性肝転移が発見されたため肝動注カテーテルを留置し、リザーバーより IL-2 (80万単位) と 5-FU (250mg) を連日 2 時間かけてポンプ注入、MMC (4mg) を週 1 回の割合で 3 週間投与したところ、1 か月目より著効を認め、肝動脈造影と肝 CT にて腫瘍陰影の消失を認めた。その後、維持療法として通院でリザーバー肝動注 (IL-2 : 200万単位と 5-FU : 250mg を週 2 回, MMC 4mg を週 1 回) を 6 か月続行し、新病巣の出現なきことを確認した後、治療を終了した。現在治療開始後 1 年以上を経過したが、1 年後の肝 CT にても再発を認めず、元気に社会復帰を果たしている。

**Key words:** hepatic artery infusion, interleukin-2, liver metastases

### はじめに

消化器癌の肝転移はいまだに確立された治療法がなく、通常診断されてから約 6~12 か月程度で死亡するきわめて予後不良な病態である<sup>1)</sup>。われわれは近年、リンパ球の分化増殖因子である interleukin-2 (IL-2) を主体とした新しい免疫化学肝動注療法を開発し良好な成績を得ている<sup>2)</sup>。今回その典型的な症例を報告する。

### 症 例

症例：54歳、男性。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：昭和62年 6 月より高血圧症、昭和63年 4 月より胃潰瘍の診断のもとに近医受診。投薬、定期検診を受けていた。

現病歴：平成 2 年 6 月頃より急激な体重減少 (7kg/月) と食事摂取困難となり、以前より通院していた近医を受診。上部消化管造影検査を受け、食道下部から胃噴門部にかけての陰影欠損、壁不正を指摘され、胃噴門部癌 (食道浸潤) の診断にて当科紹介となる。

入院時現症：身長165cm、体重50.5kg、貧血、黄疸所見なし。腹部は平坦、軟なるも心窩部に軽度圧痛を

認めた。表在リンパ節は触知せず。

入院時検査成績：末梢血液、生化学検査では、Hb 11.4g/dl、血清 Fe 値 41 $\mu$ g/dl、TP 5.7g/dl と軽度低下、便潜血陽性、血清 CEA 値 2.8ng/dl と軽度上昇 (正常値 2.5ng/dl 以下) 以外、異常は認められなかった (Table 1)。

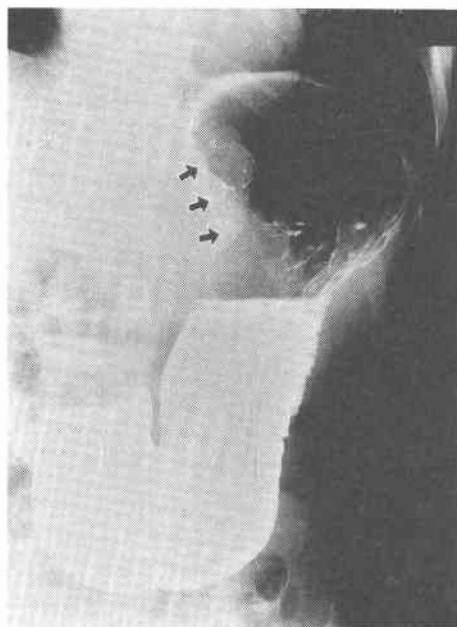
造影検査、内視鏡所見：上部消化管造影検査では食道下部から胃噴門部に陰影欠損を認め (Fig. 1)、内視鏡検査では門歯列より 40cm (食道胃接合部より上方 3cm) から胃噴門部 4cm にわたる全周性の隆起病変で中央部に深い陥凹を有する Borrmann 2 型胃癌と診断し、同時に施行した生検で低分化腺癌と判明した。

Table 1 Laboratory data on admission

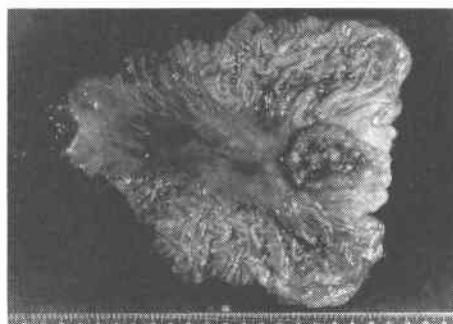
WBC	6,100 /mm <sup>3</sup>	ALP	81 IU/l
RBC	384 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	T. Bil.	0.4 mg/dl
Hb	11.4 g/dl	Na	143 mEq/l
Ht	35.6 %	K	4.9 mEq/l
Plt.	52.4 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Cl	105 mEq/l
T.P.	5.7 g/dl	Ca	9.1 mg/l
ALB	3.6 g/dl	Fe	41 $\mu$ g/dl
GOT	20 IU/l	CEA	2.8 ng/ml
GPT	17 IU/l	CA19-9	22 U/ml
LDH	163 IU/l	AFP	2 ng/ml

<1992年 7 月 6 日受理> 別刷請求先：奥野 清隆  
〒589 大阪狭山市大野東377-2 近畿大学医学部第  
1 外科

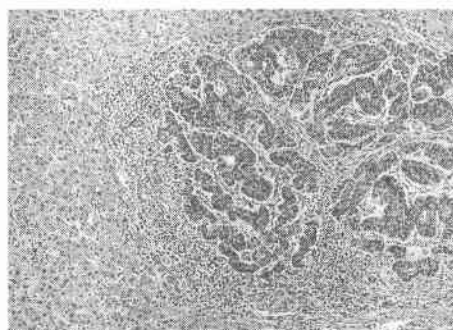
**Fig. 1** Double contrast studies of the stomach. Note irregular mass at the cardia; involved to the lower esophagus (arrows).



**Fig. 2** Macroscopic finding of the resected specimen.



**Fig. 3** Histologic features of the resected specimen (hematoxylin eosin stain, original magnification  $\times 50$ ). Adenocarcinoma cell nests with lymphocyte infiltration were seen in the liver tissue.



腹部CTにてCouinaudの分類<sup>3)</sup>による肝右葉前下区域( $S_6$ )にlow density area (LDA), 超音波検査にても同部位に低エコー域を認め, 肝転移と診断した。

手術所見: 平成2年8月21日手術施行。開腹時, 腹水, 播種性転移は認めず。胃癌取扱い規約<sup>4)</sup>によると, 主病巣は胃噴門部から食道下部にかかるCE領域の癌で, 明らかに漿膜面に露出していた。肝臓は右葉前下区域( $S_6$ )に術前に指摘された直径3cm大の肝転移巣を認めた。リンパ節転移は右噴門リンパ節, 左胃動脈幹リンパ節, 腹腔動脈周囲リンパ節に腫大を認め, 肉眼上,  $P_0H_1S_2N_2(+)$ , Stage IVと診断した。手術は左開胸, 開腹下に食道下部, 胃全摘術と脾の合併切除,  $R_2$ のリンパ節郭清さらに肝部分切除術を行い, 空腸間置にて再建した。

切除標本と組織学的検索: 切除標本は噴門部のBorrmann 2型胃癌で (Fig. 2), 組織診断は poorly differentiated adenocarcinoma,  $INF\beta$ ,  $ss\beta$ ,  $ly_1$ ,  $v_1$ ,  $ow(-)$ ,  $aw(-)$ 。また切除肝組織も肝転移巣であることが確認された (Fig. 3)。

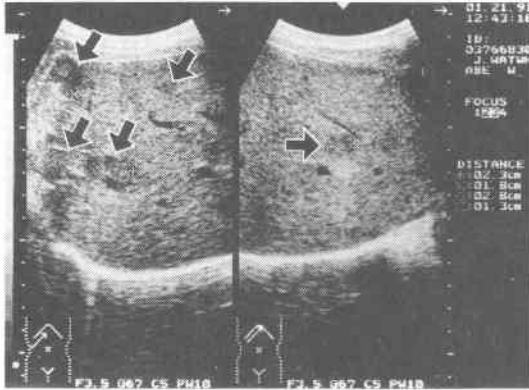
術後経過: 術直後よりFAM療法 (術当日に5-fluorouracil 400mg/m<sup>2</sup>, adriamycin 10mg/m<sup>2</sup>, mitomycin C 3.3mg/m<sup>2</sup>を静注, その後6週ごとに計

4回 adriamycin (ADM), mitomycin C (MMC) 同量を静注, さらに術後1か月目より Tegafur(400mg/day)を経口投与)開始。経過はほぼ順調で術後10日目より経口摂取開始し, 術後20日目に軽度の肝機能異常 (GOT 54, GPT 142)を認めたものの自然軽快し, 術後32日目に軽快退院した。その後2週間ごとに通院を続けていたが平成3年1月の腹部CT検査, 超音波検査にて再び肝 $S_{5,6}$ に転移巣が発見され (Fig. 4, 5), 平成3年2月10日再入院となった。

再入院時所見ならびに肝動脈造影検査: 貧血, 黄疸なし。腹部正中に前回の手術痕あるも平坦, 軟, 肝触知せず。血清CEA値1.8ng/ml, 2月11日 Seldinger法にて腹腔動脈造影施行。肝 $S_{5,6}$ に tumor stainを確認 (Fig. 6 left)。固有肝動脈にカテーテルを留置し, 右大腿皮下にリザーバーを埋没した。

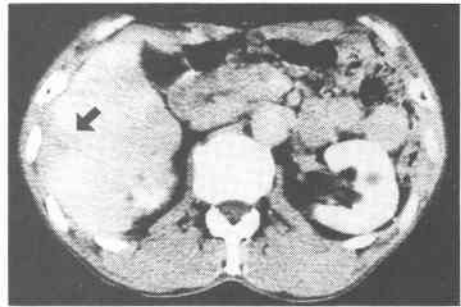
IMF 肝動注療法: Recombinant interleukin-2 (IL-

**Fig. 4** Ultrasonography. Note multiple hypochoic lesions in S<sub>5</sub>, S<sub>6</sub> areas (arrows).



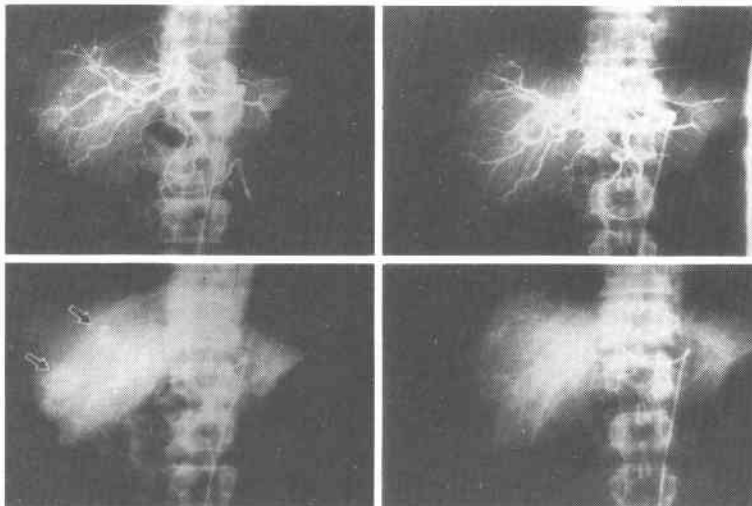
2)  $80 \times 10^4$  JRU/day, 5-fluorouracil (5-FU) 250mg/day を連日, mitomycin C (MMC) 4mg を週 1 回で 3 週間リザーバー肝動注を行った. その後再度肝動脈造影を行ったところほぼ完全な tumor stain の消退を認め (**Fig. 6 right**), さらに肝 CT, 肝エコー検査を行い, 完全な腫瘍陰影の消失を確認した. なおこの肝動注療法前後の免疫学的検索では末梢リンパ球数の増加と CD25 (IL-2 receptor) 陽性細胞の増加を認めた (**Table 2**). この期間における他のリンパ球亜分画に

**Fig. 5** Computed tomographic scan of the abdomen. Arrow shows low density area (LDA) in S<sub>6</sub> segment.



著変は認めなかったが, NK 活性は一過性の低下を認めた (1 か月後には 58% に回復していた). その他の血液検査, 生化学検査には著変は見られなかった. 肝病変は 4 週後の再検査にても異常を認めず complete remission (CR) と判定した. 平成 3 年 3 月 30 日軽快退院. 以後は維持療法として外来通院で IL-2  $200 \times 10^4$  JRU と 5-FU 250mg を週 2 回, MMC 4mg を週 1 回の割合でリザーバー肝動注投与を続けた. 以来, 著明な副作用も認めず, 6 か月間治療を継続した後, 肝エコー, リザーバー造影検査を行い, 新病巣の出現がないことを確認のちリザーバーを抜去, 肝動注療法を

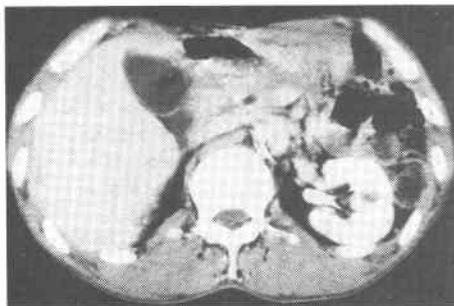
**Fig. 6** Celiac angiography, before therapy (left) and 1 month after the therapy (right). Hypervascular metastatic lesions at pretherapy (arrows) had disappeared by the treatment of intrahepatic arterial infusion of IL-2, MMC and 5-FU.



**Table 2** Immunomodulatory effects of intrahepatic infusion of IL-2, MMC and 5-FU on the peripheral lymphocyte counts and phenotypes

Pretherapy (Feb./21/91)		Posttherapy (Mar./26/91)
WBC	8,100/mm <sup>3</sup>	9,400/mm <sup>3</sup>
Lymph.	21.5%	28.5%
CD2	79.6	90.8
CD3	71.4	77.2
CD4	41.6	48.4
CD8	27.9	27.5
4/8 ratio	1.49	1.76
CD16	21.6	22.4
CD57	30.6	23.6
CD25	4.1	9.4
NK activity	45%	2%

**Fig. 7** Computed tomographic scan of the abdomen taken 1 year after the treatment of intrahepatic arterial infusion of IL-2, MMC and 5-FU.



終了した。現在肝動注療法開始から1年以上を経過したが、1年後の肝CT検査上も再発兆候なく(Fig. 7)、元気に職場復帰を果している。

#### 考 察

胃癌の再発様式として最も多いのは腹膜播種であり肝転移はこれに次ぐ。肝転移を来しやすい危険因子としては組織型ではpor, sig, mucよりpap, tubなどの分化型が、v因子は(-)より(+)が、肉眼的にはBorrmann 3, 4の浸潤型より1, 2型の限局型が、それぞれ挙げられている<sup>3)</sup>。また血清腫瘍マーカーとしては肝転移を有する胃癌のCEA陽性率が70~80%とする報告がみられ、斉藤ら<sup>4)</sup>は術前CEA値7.5ng/ml以上の症例はそれ以下に比べ肝転移率が高いと報告しているが、一般的には大腸癌におけるほどの臨床的意義は少ないようである。その他AFPやCA19-9も胃癌においては高値を示す例は多くない。本症例にお

いてもCEA値が術前でやや高値を示した以外全経過を通じて腫瘍マーカーに異常値は認めなかった。また本症例は組織型はporであったがv因子は(+), 肉眼的にもBorrmann 2型の限局型で肝転移を来しやすい因子を有していた。

肝転移の治療として経門脈性肝転移、すなわち転移結節数が少なく、限局性であるならば積極的に外科切除すべきである。1987年の大腸癌研究会の全国集計では、保存的治療例440例の3年生存率10%、5年生存率2~3%にすぎないのに対し、外科切除例では3年生存率40~50%、5年生存率約30%と良好な成績であった。もちろん残肝再発や他臓器転移など解決すべき問題も多いが可能性ならば第1選択とすべきであろう。しかしながら胃癌肝転移は一般には多発性で切除不能の場合が多く、また同時に肝外病変も併発するケースが多い。選択される薬剤としてはFAM<sup>7)</sup>(5-FU, ADM, MMC), FAP<sup>8)</sup>(5-FU, ADM, CDDP), EAP<sup>9)</sup>(Etoposide, ADM, CDDP)の併用が一般的である。肝病巣への奏効率は50%程度と良好であるものの平均生存期間は4~9か月程度に過ぎない。

われわれは最近、手術療法を補い、また手術不能例に対する方法としてリンパ球増殖因子であるinterleukin-2(IL-2)とMMC, 5-FUを組み合わせたリザーバー肝動注療法(IMF療法)を開発し良好な結果を得ている<sup>2)</sup>。肝臓は脾臓とともに網内系を構成する大きな免疫臓器であり、近年肝組織に特徴的な免疫担当細胞(Pit cellやKupffer cell)の抗腫瘍活性が明らかにされつつある<sup>10)</sup>。イヌを用いた基礎研究でもIL-2持続肝動注投与によって末梢血中のLAK活性が誘導されることが報告<sup>11)</sup>されており、本法の作用機序に免疫反応が強く関与していることが判明している。本例でも末梢リンパ球数とIL-2 receptor(CD25)陽性細胞の有意な増加を認めた。

平成4年5月現在、24例の転移性肝癌に本法を施行し、判定可能21例中14例の奏効例(CR+PR)を得ている(奏効率67%)。最長観察例は24か月で平均13.4か月である。まだpilot studyの段階であるがこれまでの教室のMMC, 5-FU肝動注(historical control)よりは有意な生存期間の延長を認めている。さらに症例を重ねていきたいと考えているが、そのうちの典型的なCR例を若干の考察を加えて報告した。

#### 文 献

- 1) Bengmark S, Hafstrom L; The natural history

- of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma verified by laparotomy. *Cancer* 23 : 198-202, 1969
- 2) 奥野清隆, 大西博昭, 中嶋一三ほか: Interleukin-2(IL-2), Cyclophosphamide (CY)脾動注による肝転移予防とIL-2, Mitomycin C(MMC), 5-Fluorouracil (T-FU)併用肝動注による肝転移治療. 日外会誌 92 : 1229-1233, 1991
  - 3) Couinaud C: Suprahepatic segmentation, controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts, Anatomical and technical study. Personal Publication, 1981, p19-24
  - 4) 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
  - 5) 北村正次, 粟根康行, 荒井邦佳ほか: 再発胃癌に対する病理学的ならびに集学的治療の効果. 日消外会誌 21 : 1030-1036, 1988
  - 6) 斉藤大三, 大倉久直, 吉野正曠ほか: 消化管の腫瘍マーカー. 末舛恵一, 大倉久直 編. 図説臨床, 癌シリーズ, No. 25, 腫瘍マーカー. メジカルビュー, 東京, 1990, p24-29
  - 7) MacDonald JS, Daly J, Reichman B et al: 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin C(FAM) combination chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 44 : 42-47, 1979
  - 8) Wagner Th DJ, Yap SH, Wobbes T et al: Phase II trial of 5-fluorouracil, adriamycin and cisplatin (FAP) in advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 15 : 86-87, 1985
  - 9) Preusser P, Wilke H, Achterrath W et al: Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 7 : 1310-1317, 1989
  - 10) Bouwens L, Remels L, Wisse E: Large granular lymphocytes or "Pit cells" from rat liver: isolation, ultrastructural characterization and natural killer activity. *Eur J Immunol* 17 : 27-42, 1987
  - 11) Pozzo LD, Hough KL, Holder WD: Toxicity and immunologic effects of continuous infusion of recombinant human interleukin-2 administered by selective hepatic perfusion in dogs. *Surgery* 111 : 326-334, 1992

**A Case of Complete Remission of Multiple Liver Metastases from Gastric Cancer by the Treatment of Intrahepatic Infusion of Interleukin-2 (IL-2) with Mitomycin C (MMC) and 5-Fluorouracil (5-FU) Through a Subcutaneous Port**

Kiyotaka Okuno, Akira Tanaka, Ichizo Nakajima, Noriaki Tochiyama, Toshihiro Yoshida, Hiroaki Ohnishi and Masayuki Yasutomi

The First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

The authors present a case of complete remission of multiple liver metastases from gastric cancer as a result of treatment by hepatic artery infusions of interleukin-2 (IL-2) with mitomycin C (MMC) and 5-fluorouracil (5-FU). A 54-year-old man, diagnosed as having extensive gastric cancer that had invaded to the lower esophagus with a solitary liver metastasis, underwent total gastrectomy, splenectomy with partial esophagectomy with regional lymph node dissection, and wedge resection of the liver. Six months after the operation, multiple liver metastases were detected by CT scanning and ultrasonography of the liver. He was readmitted and a port for hepatic arterial infusion was implanted. IL-2 combined with MMC and 5-FU was given via the hepatic artery once or twice weekly for 6 months. Judging from the CT scan and angiography taken after one month, the multiple metastatic foci noted before therapy had clearly disappeared. At the time of his last physical examination in May 1992, a liver CT scan showed no tumor recurrence.

**Reprint requests:** Kiyotaka Okuno The First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine 377-2 Ohno-higashi, Osaka-sayama, Osaka, 589 JAPAN