日消外会誌　27（4）：957～961，1994年

特集 5

胃癌の肝転移，腹膜播種に対する治療

東京女子医科大学消化器外科
喜多村陽一　鈴木　博孝　笹川　剛
山本　清孝　高石　祐子

胃癌のリンパ節転移に関する検討ならびに治療は，近年著しい進歩を遂げたといえる．しかし，腹膜播種性転移や肝転移にたいしては，いまだ十分な検討が行われていない．そこで本稿では，現在我々が行っている肝転移に対するTAE療法と，腹膜転移に対する経大動脈的化学療法の検討結果を記す．

【肝転移】肝癌で治療効果が確認されているTAE療法を応用した．注入薬剤はADR Lipiodol emulsionの効果増強を計るために，界面活性剤Lecithinを混入した．混合濃度は0.5%とし，動物実験で効果を確認後，臨床に使用した．生存率で検討すると，H_3症例では有効性は認めなかったが，$H_{1,2}$ではLecithin配合群が良好な生存率を示した．

【腹膜播種】大動脈から腰動脈を経由して腹膜へ薬剤が移行し，腹膜での蓄積性，抗腫瘍効果を実験的に確認した．効果は腹腔内投与群と同等であり，満足すべきものであった．

Key words: liver metastatis of gastric cancer, peritoneal dissemination of gastric cancer, treatment of stage IV gastric cancer

はじめに

胃癌の早期発見やm, sm癌の術前鑑別診断が可能となり[1]，また旁大動脈リンパ節郭清も容易に行われるようになった現在，胃癌手術は定型的R_2郭清から，あるものは縮小手術へ，あるものは拡大手術へと，進行程度に応じた適正術式が選択されるようになってきた[2)3)]．また，術後のQOLを考慮した胃の切除範囲決定や，再建法の選択も行われるようになった．胃癌手術は個々の症例に応じたオーダーメイドの手術となったといえる．しかしこれらの選択は，N Factorにのみ対応したものであり，P-Factor, H-Factorに対する治療は依然，暗中模索といっても過言ではない．しかもP（＋）またはH（＋）症例が当教室における全胃癌手術例の13%を占めている．胃癌を克服するには，P，H Factorを考慮せずにすむ早期に全例発見することが困難である以上，当面P, H, Factor治療法の確立が急務である．

そこで，現在我々が行っているH（＋）例にたいするTAE療法における注入薬剤の性能向上の工夫や，P（＋）症例に対する，経動脈的薬剤注入の工夫について記する．

対　象

1968～1990年の間に行われた原発，単発胃癌手術症例5,513例であり，このうちP-因子陽性794例，H-因子陽性230例を対象とした．

検討方法

1）H-因子に対する検討

A）肝合併切除の効果を生存率で検討する．

B）肝動脈よりのTAEに使用するemurusion（water in oil）の効果増強目的で界面活性剤を付加し，生存率を指標として効果を検討する．

2）P-因子に対する検討

A）p陽性例の術式別，術後生存率の検討

B）化学療法の実験的検討．①大動脈投与での注入薬剤腹膜到達程度の検討，②後腹膜における抗腫瘍効果の検討（実験動物：日本白色家兎．実験腫瘍：VX_2腫瘍）

結　果

1）H-因子に関する検討

A）肝転移胃癌症例を肝合併切除と非合併切除に分けて術後生存率を比較すると，両群間に有意差を認め

＊第42回日消外会総会シンポ1・胃癌治療の現況と展望

＜1993年12月8日受理＞別刷請求先：喜多村陽一
〒162　新宿区河田町8－1　東京女子医科大学消化器外科

Fig. 1 Survival rate in relation to the H (+) concomitant hepatectomy

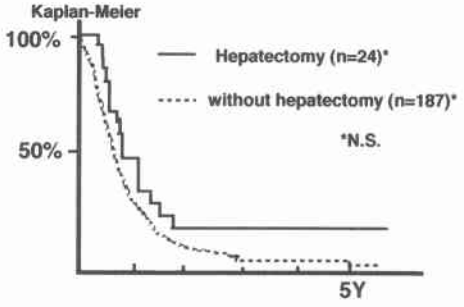
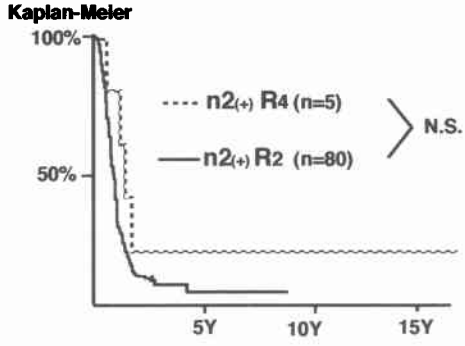


Fig. 2 Survival rate in relation to lymph node dissection. H (+) cases (1968～90)



ない．H_1 (+) で3例の長期生存を認めたが，H_1においても有意差はなかった (**Fig. 1**).

B) H_1 (+) 胃癌症例を郭清度別に術後生存率にて比較した．R_0，R_1，R_2の3群間に有意差を認めなかった (**Fig. 2**).

C) TAE使用薬剤adreamaicin water in oil lipiodol emulsionの効果増強のため界面活性剤lecthinを付加するに当たり，最適濃度の検討を行った．無投与群，0.01%群，0.1群0.5%群，1%群の5群に分けてemulsionの性能を粘性，粒子経，Adreamaicin (以下，ADMと略記) 放出時間について検討した．ADM放出時間は非配合群で，10分以内にほぼ100%のADMを放出してしまうのに対し，Lecithin配合群は放出時間が延長し，0.5%lecithin配合群では300分(5時間) 以上にわたりADMの放出を認めた．また，粒子径も50ミクロン以上でかつ不均一であったものが，0.5%配合群では25ミクロン程度の均一な粒子径となる (**Fig. 3, Table 1**).

D) 0.5%Lecithin配合ADM Lipiodol Emulsionと非配合群の生存率を肝転移程度別に比較した．H_3

Fig. 3 ADM release time in relation to the lecithin consentration used

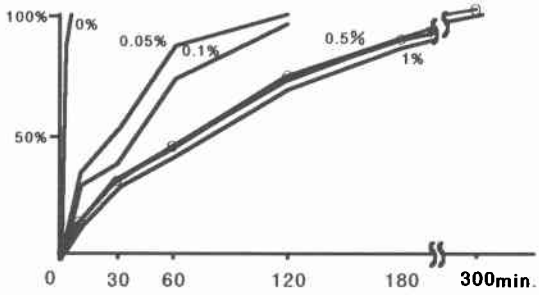
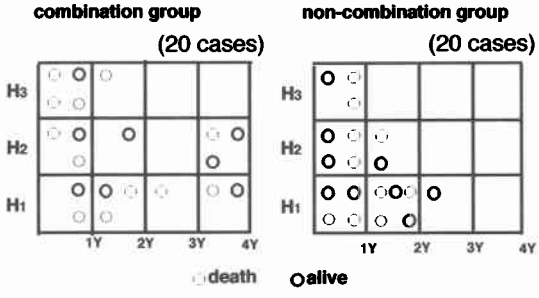


Table 1 Properities of emulsion

Lecithin (%)	0	0.05	0.1	0.5	1
Perticle diameter (μ)	>50	25~100		25~50	<25
Viscosity * (sec.)	30	32	40	40	40

*Injection time for 4ml of emulsion from a 5-ml syringe

Table 2 Survival rate after hepatic arterial injection therapy



(+)ではLecithin配合群，非配合群ともに成績は不良で，1年以上の生存は望めなかった．$H_{1,2}$ (+) ではLecithin配合群で4年生存例を認める．一方，非配合群には2年生存しか認められなかった (**Table 2**).

2) P-因子に関する検討

A) 腹膜播種性転移程度別，郭清度別に術後生存率を検討した．P_1 (+) ではR_2郭清群がR_{0-1}群に比べ良好な成績であった．しかしP_2(+)ではR_{0-1}，R_2，$R_{3,4}$の郭清度に成績の差は認めなかった (**Fig. 4**).

B) 腹膜播種性転移に対する経腹部大動脈的化学療法の実験的検討

① 経腹部大動脈シスプラチン投与後の各組織におけるプラチナ濃度を測定した．カテ先は腎動脈上下な

Fig. 4 Survival rate in relation to the P-factor

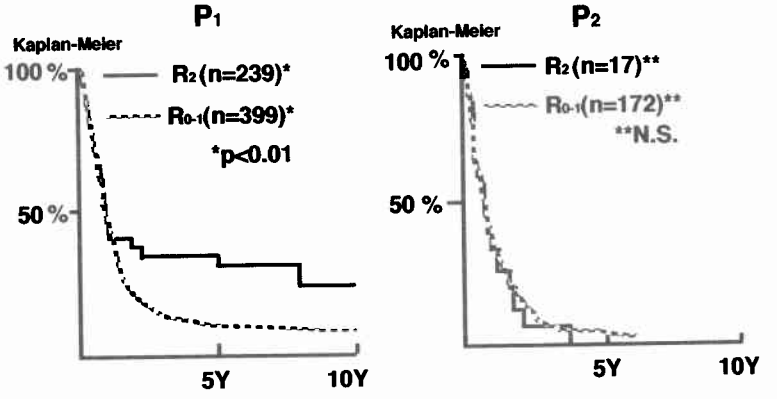


Table 3 Tissue platinum concentration in relation to the cisplatin dose

	intra-aortic injection above the renal arteries	intra-aortic injection below the renal arteries	intravevous administration
Upper retroperitoneum	1.19	1.08	0.67
Lower retroperitoneum	0.22	0.58	ND
Upper ascites	ND	0.33	ND
Lower ascites	0.28	0.22	ND
Normal gastric tissue	1.32	0.64	0.40
Gastric cancer tisseu	1.42	0.93	0.51

(microgram /g)

Table 4 Platinum concentration in VX_2 tumors in relaion to the cisplatin dose

	above intra-arterial injection	peritoneal cavity	below intra-arterial injection
Upper abdomen	0.41	0.38	0.42
Lower abdomen	0.42	0.33	0.35

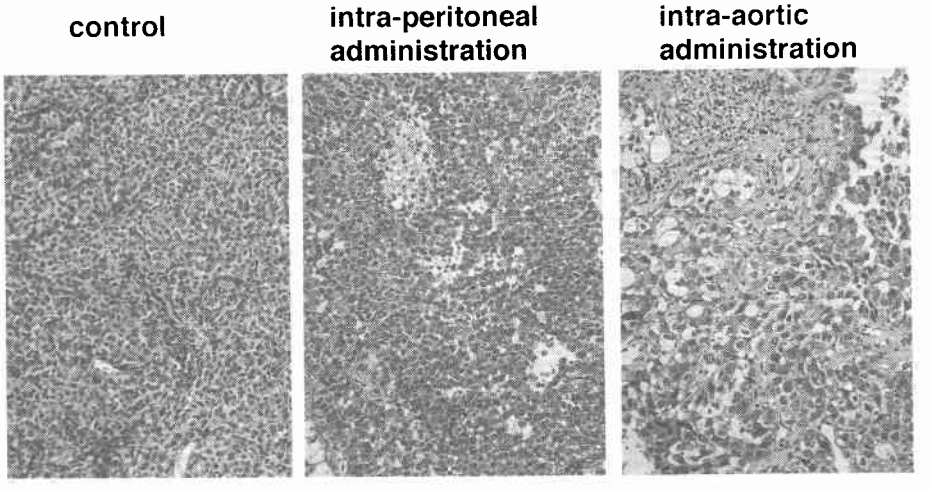
(μg/g)

らびに対象として経静脈群の3群とした．腎動脈注入群は上部腹膜に高濃度で集積し，腹水中へも漏出した．腎動脈下注入群は下部腹膜への集積が高くなり，腹水中へも漏出した．静注群では各部位でのプラチナ濃度は低く，胃に小量認めるにすぎなかった（**Table 3**）．

② 腹膜播種性転移腫瘍内へのプラチナ取り込み程度を各注入法別に検討した．実験動物として日本白色家兎を，実験腫瘍として VX_2 腫瘍を使用した．

腹部大動脈注入群（腎動脈上，下）は腹腔内投与群と同等の腫瘍内プラチナ濃度を示した．また上部腹膜，

Fig. 5 Canges of the tumor tissue following injection of cisplatin



下部腹膜おのおの腫瘍内に濃度差は認められなかった(**Table 4**).

組織学的に抗腫瘍効果を壊死，細胞変性，空胞化などについて検討した．動注群，腹腔投与群ともに無処置群に比べ抗癌剤の効果を認めた．またプラチナ濃度が同等であった動脈投与群と腹腔投与群を比較すると，動脈投与群における組織変化が高度であった(**Fig. 5**).

考　察

近年，胃癌診断技術の発達により早期胃癌の発見率が高くなった．またEUSの発達によりm，smの鑑別も可能となった．このことにより内視鏡的粘膜切除や機能温存胃切除などの縮小手術が行われるようになった．また進行癌に対しては，大動脈周囲リンパ節を含む広範な郭清が安全に行われるようになった．このように各進行度に対応した，各種術式が選択可能となり，患者1人1人に対応した適正な手術が行われるようになりつつある．このような治療法の変化により胃癌術後生存率は向上しつつある．しかし，これらの治療はすべてリンパ節転移に対する治療であり，他の転移形式である腹膜播種性転移（P＋）や肝転移（H＋）に対してはいまだ一定の治療方針が定まったとはいえない．胃癌術後生存率のさらなる向上を計るためにはP, H-Factorに対する治療法の改善，進歩なくしてはありえない．本稿では現在当教室で行っているこれらの治療法について記した．

肝転移：胃癌肝転移の予後は大腸癌の場合に比べ不良とされている[4]．原因として肝転移巣合併切除後の肝再発率が胃癌では高率に起きる点にある．当センターにおいても肝合併切除と非合併切除例の検討でH_1（＋）例からすでに両群間に有意差は認めなかった．このように外科的手法では転移巣の制御は不可能であり，何らかの手法を求めなければならなかった．そこで肝癌治療においてすでに治療効果の認められている肝動脈を介しての化学塞栓療法（TAE）を行うこととした．投与薬剤としてはすでに多くの施設において使用されている．腫瘍集積性のあるlipiodolを油層とし，60％ウログラフィンADMを水層としたWATER IN OIL EMULSIONを使用した[5]．しかし本製剤は粒子の安定性が低く粒子径が不揃いでありADMの徐放性もすくなかった．このためlipiodolは腫瘍内で均等に集積することが少なく，栄養血管の塞栓のみに終り，新生血管が早期に形成され塞栓効果が得られなかったり，健常肝を含めて広範な壊死巣を形成するなど，安定した効果が得られなかった．そこですでに静注用脂肪乳剤として安全性が確認され体内で消費される界面活性剤lecithinを配合してemulsionの性能向上（徐放性，粒子形の安定性，均一性）を計った[6]．このことによりlecithin配合emulsion使用TAEは，非配合群に比べて副作用も少なく治療後生存日数も良好であった．

腹膜播種性転移：P-Factor症例の中でP_1（＋）では生存率からみてリンパ節郭清の効果が認められるが，$P_{2,3}$（＋）では郭清効果は認められない．また胃癌の再発形式の50％以上はP-Factorである．このようにP-Factorの治療は開腹時のみならず再発対策としても重要である．現在多くの施設における治療法のほとんどは，経腹腔的経路である．最も多いものは術中温熱療法と抗癌剤腹腔投与の単独または併用療法である[7]．これらの療法によりある程度の成績はでているが，満足できるものではない．そして最も問題となる点は副作用にある．すなわち多大な手術侵襲の後に行われるため，術後の回復力が低下し各種の術後合併症を併発する危険性がある．そこで術中にカテーテルを留置し，術後体力の回復を待って，腹腔内投与を行う方法も試みられている．しかし我々の経験では，郭清後の腹腔内は癒着が強く注入薬液が全域に行き渡らなかった．このため腹満感が強く，また局所的に高濃度となるなど投与法に苦慮させられた．そこで安全に，繰り返し，腹膜全域へ薬液を移送する経路を模索した．そして腹部大動脈より腰動脈を経由して腹膜へ至る経路の可能性を実験を交えて検討した．投与薬剤をシスプラチンとし正常組織内でのプラチナ濃度を測定した．胃とともに上下左右の広範な腹膜より高濃度のプラチナが検出され薬剤の腹膜移行が確認された．正常組織のみならず転移巣への移行を調べるため実験的に腹膜播種を作成し，大動脈よりシスプラチンを投与した．腫瘍内でのプラチナ濃度は腹肢内投与群と同等で有り，組織的変化は腹腔内投与群以上に優れていた．このように，繰り返し広範囲腹膜へ均等に薬剤を移送し，抗腫瘍効果に優れた大動脈注入法は腹膜播種性転移に対し広く用いられるべきである．

文　献

1) Murata Y, Suzuki S, Kobayashi A et al: Usefulness of small diameter probes for diagnosis of cancer invasion of GI tract. 東京女医大誌 63(増)：219—221, 1993
2) 鈴木博孝：微小胃癌の手術．西　満正 編．胃癌の

外科．医学教育出版，東京，1986, p404—410
3) 鈴木博孝，喜多村陽一，笹川　剛ほか：進行胃癌に於ける層別リンパ節郭清—旁大動脈リンパ節郭清の効果—．東京女医大誌　58：1041—1047，1988
4) 羽生富士夫，喜多村陽一，五十嵐達紀：肝転移，転移生腫瘍の治療．消外　15：1181—1186，1992
5) 兼松隆弘，井口　潔，吉田斗志也ほか：リピオドール化制癌剤を用いた肝癌の選択的癌化学療法．肝臓　26：472—478，1985
6) 喜多村陽一，鈴木博孝，安康晴博：界面活性剤配合抗癌剤エマルジョンによる実験転移生胃癌の動注化学療法．癌と化療　16：3615—3620，1989
7) 浜副隆一，貝原信明：癌性腹膜炎に対する腹空内温熱化学療法．消外　14：1481—1488，1991

The Treatment of Liver Metastasis and Peritoneal Dissemination of Gastric Cancer

Youichi Kitamura, Hiroyoshi Suzuki, Tsuyoshi Sasagawa, Kiyotaka Yamamoto and Yuuko Takaishi
The Institute of Gastroenterology Tokyo Women's Medical College

The treatment of liver metastasis and peritoneal dissemination of gastric cancer was studied. Concomitant hepatectomy for liver metastasis had littel effect on the survival rate, but tramscatheter arterial chemoembolization therapy was effective for liver metastasis. In the case of drug treatment, the effect of adriamycin Lipidol emulsion was enhanced when it was combined with the surfactant lecithin. Intra-aortic administration of anticancer agents to reach the peritoneum via the lumbar arteries was studied for the treatment of peritoneal dissemination. In the normal peritoneum, the intra-aortic administration of drugs produced higher concentrations than intravenous administration. When peritoneal dissemination was induced experimentally, about the same effect of drugs were achieved by intraperitoneal and intra-aortic administration. Histological examination also showed a better antitumor effect in the intra-aortic group.

Reprint requests: Youichi Kitamura The Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College
8-1 Kawadacho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 JAPAN