日消外会誌　28（3）：639～644，1995年

# Borrmann 4型胃癌に対する手術療法および持続温熱腹膜灌流法の治療効果

金沢大学第2外科
藤村　隆　米村　豊　野島　直巳　加治　正英
仲井　培雄　二宮　致　佐原　博之　西村　元一
杉山　和夫　三輪　晃一　宮崎　逸夫

Borrmann 4型（以下，B4と略記）胃癌61例における手術療法，持続温熱腹膜灌流（continuous hyperthermic peritoneal perfusion：以下，CHPPと略記）の治療成績について検討した．根治度別の1，3年生存率は根治度A 94，60%，B 56，11%，C 46，0%，非切除0，0%とAが良好であった（$p<0.01$）．漿膜因子陽性の$P_{0,1}$胃癌で，根治度A，Bの切除が行われた症例に対して腹膜播種再発の予防の目的で予防的CHPPを施行した．CHPP施行群の2，4年生存率は90，56%と非施行群の67，27%に比較して良好であった（$p=0.02$）．$P_{2,3}$の高度の播種を有する症例に対する治療的CHPPでは施行群の1，2年生存率は50，25%で，非施行群の10，0%に比較して予後は良好であった（$p=0.04$）が，3年生存者はなかった．以上よりB4胃癌の治療は治癒手術が可能な場合は積極的な根治手術を行い，腹膜播種の予防のためにCHPPを施行する．しかし著明な播種を有する場合はneoadjuvant chemotherapyなどの新たな治療方法の開発が必要と思われた．

**Key words**：Borrmann type 4 gastric cancer，left upper abdominal evisceration，continuous hyperthermic peritoneal perfusion

## はじめに

Borrmann 4型胃癌（以下，B4胃癌と略記）は，早期診断が困難であること，胃壁内を広範に浸潤し，胃漿膜から周囲へ浸潤することなどより，遠隔成績は極めて不良である[1]．特にリンパ節転移，腹膜播種をきたしやすいことより，拡大手術によりリンパ節郭清を徹底させるとともに，腹膜播種を制することが肝要と考えられる．当科ではB4胃癌の治療成績の改善を目指して，左上腹部内臓全摘術および$D_4$リンパ節郭清を行うとともに，腹膜播種の予防，治療のために持続温熱腹膜灌流を施行してきた[2]ので，これらの成績について報告する．

## 対象と方法

対象は1981年から1990年までの10年間に経験した61例のB4型胃癌である．男性25，女性36と女性に多かったが平均年齢は男57.5±13.2歳，女53.9±13.9歳と差はみられなかった．予後の検討はhistorical control studyにて行った．

手術方針は当科ではB4胃癌に対してより高い根治性を目指し，原則として左上腹部内臓全摘術（left upper abdominal evisceration：以下，LUAEと略記）および$D_4$リンパ節郭清（$D_3$＋16番リンパ節郭清）を施行してきた．

腹膜播種に対しては当科では持続温熱腹膜灌流（continuous hyperthermic peritoneal perfusion：以下，CHPPと略記）を施行しているが，腹膜播種再発を予防するため（予防的CHPP）およびすでに播種のある症例に治療として行うため（治療的CHPP）の2つの目的で行っている．予防的CHPPは漿膜因子陽性の$P_0$，$P_1$胃癌で，根治度A，Bの切除が行われた症例を対象として行われた．また治療的CHPPは$P_2$，$P_3$の高度の播種を有する症例を対象とした．

CHPPは抗癌剤を溶解した大量の生理食塩水で腹腔内を灌流するもので，腹腔内灌流水温度が42℃となるようにして1時間施行した．当科では腹壁に固定して腹腔内を十分に拡張させるperitoneal cavity expanderを使用している．腹腔内の温度はcopper-

＜1994年11月9日受理＞別刷請求先：藤村　隆
〒920　金沢市宝町13－1　金沢大学医学部第2外科

constantan thermocouples (Type IT-18 Sensortek Co. Ltd.) にて両側横隔膜下，ダグラス窩にてモニターした．使用した抗癌剤は予防的CHPPではシスプラチン300mg，マイトマイシンC60mgを使用し治療的CHPPではこれに加えてエトポシド300mgを使用した．

なお本論文中の胃癌に関する用語は第12版胃癌取扱い規約[3]（一部第11版）に従い記載した．また各群間の有意差検定は$\chi^2$検定にて行い，生存率はKaplan-Meier法で計算した後generalized Wilcoxon testにて検定した．いずれも$p<0.05$をもって有意差ありと判定した．

## 結　果

肉眼的背景因子では漿膜浸潤（S）が97%に陽性であり，腹膜播種（P）も69%と高率に認められた（**Table 1**）．リンパ節転移（N）も93%と高率であったが，これに対して肝転移（H）は11%と低かった．切除例51例について組織学的な検討を行った．組織型はpor 48例，sig 1例と低分化腺癌が圧倒的に多く，ほかにmuc 1例，$tub_2$ 1例がみられた．深達度はmp 1例，ss 13例，se 31例，si 6例でss以上が98%，リンパ節転移は$n_0$ 9例，$n_1$ 16例，$n_2$ 9例，$n_3$ 3例，$n_4$ 14例で転移率は82%であった．

手術に関しては51例（83%）に切除が行われたが，10例（17%）は非切除に終わっていた．手術術式ではLUAEはLUAEのみ21例，LUAE兼膵全摘術4例と計25例に施行されており，そのほかには胃亜全摘術6例，胃全摘術10例，胃全摘術兼膵尾脾切除術8例などが行われていた（**Table 2**）．治癒度別の予後では根治度A（18例），B（9例），C（24例）および非切除術（10例）の1年，3年生存率はA 94，60%，B 56，11%，C 46，0%，非切除0，0%であり治癒度AはB，C，非切除に対して有意に良好であった（$p<0.01$）（**Fig.**

**Table 1**　Macroscopic background of Borrmann type 4 gastric cancer

| | 0 | 1 | 2 | 3 | positive |
|---|---|---|---|---|---|
| H | 54 | 4 | 2 | 1 | 11% |
| P | 19 | 15 | 11 | 16 | 69% |
| N | 4 | 17 | 16 | 24 | 93% |
| S | 2 | 1 | 33 | 25 | 97% |

**Table 2**　Operative procedures

| | | |
|---|---|---|
| Resected | 51 (83%) | |
| Subtotal gastrectomy | | 6 |
| Total gastrectomy | | 10 |
| Total gastrectomy+PS* | | 8 |
| LUAE # | | 21 |
| LUAE #+total pancreatectomy | | 4 |
| Appleby's operation | | 1 |
| Pancreatoduodenectomy | | 1 |
| Non-resected | 10 (17%) | |

PS*, pancreatosplenectomy ; LUAE #, left upper abdominal evisceration

**Fig. 1**　Survival curves according to the curability
1ysr, One-year survival rate ; 3ysr, Three-year survival rate ; MST, Median survival time

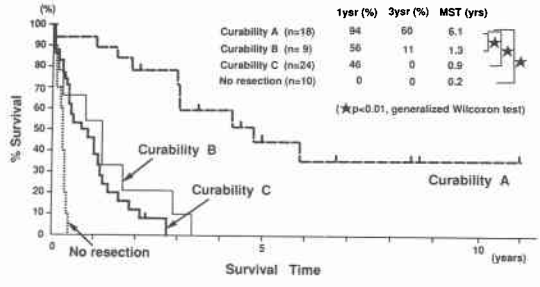



**Table 3**　Background of conventional operation and LUAE group

| | | Conventional ope** (n=7) | LUAE (n=6) | |
|---|---|---|---|---|
| H | 0 | 7 | 6 | |
| | 1-3 | 0 | 0 | n.s.* |
| P | 0 | 4 | 5 | |
| | 1 | 3 | 1 | n.s.* |
| t | ss | 4 | 1 | |
| | se | 3 | 5 | n.s.* |
| n | 0 | 2 | 1 | |
| | 1 | 4 | 1 | |
| | 2 | 0 | 1 | |
| | 3 | 0 | 1 | |
| | 4 | 1 | 2 | n.s.* |
| Histology | | | | |
| | por | 6 | 6 | |
| | muc | 1 | 0 | n.s.* |
| ly | 1 | 3 | 4 | |
| | 2 | 0 | 0 | |
| | 3 | 4 | 2 | n.s.* |
| v | 0 | 5 | 5 | |
| | 1 | 2 | 1 | n.s.* |

Conventional ope**, Conventional operation group including subtotal gastrectomy, total gastrectomy, total gastrectomy with pancreatosplenectomy ; n.s.*, not significant ($\chi^2$ test).

1)．このため根治度Aの平均生存期間は6.1年と良好であったが，根治度Bは1.3年，根治度Cは0.9年とほぼ同程度に悪く，非切除は0.2年と極めて不良であった．根治度Aであれば予後は良好であったが，根治度Aとなった症例は18例（35%）と低率であった．

根治度A，Bとなった症例において胃亜全摘術，胃全摘術，胃全摘兼膵脾合切術などの従来の手術施行群とLUAE施行群の間で予後の検討を行った．背景因子では，$n_2$以上の症例がLUAE群で4例であったのに対して，従来型手術群で1例とLUAE群のほうが多かったが有意差は認められなかった（**Table 3**）．平均生存期間はLUAE群で2.3年，従来型手術群で4.3年と後者のほうが良好であったが有意差は認められなかった（p=0.25）（**Fig. 2**）．

予防的CHPPではCHPP施行群は10例，非施行群は15例であり，背景因子では，$P_1$がCHPP施行群でCHPP非施行群より少なかったが有意差は認められなかった（**Table 4**）．術後の腹膜再発死亡率は前者で3/10（30%），後者で8/15（53%）であった．平均生存期間は予防的CHPP施行群は5.0年，非施行群は3.3年と前者が良好であり，CHPP施行群の2年，4年生存率は90，56%とCHPP非施行群の67，27%に比較して有意に良好であった（p=0.02）（**Fig. 3**）．

治療的CHPPではCHPP施行群12例の1年，2年生存率は50，25%で，非施行群10例の10，0%に比較して有意に予後は良好であった（p=0.04）（**Fig. 4**）．しかし非切除例症例数は治療的CHPP群で2例，非施行

**Table 4** Background of CHPP（−）and CHPP（+）group for prophylaxis of peritoneal recurrence

| | CHPP(−) (n=15) | CHPP(+) (n=10) | |
|---|---|---|---|
| H 0 | 15 | 10 | |
| 1-3 | 0 | 0 | n.s.* |
| P 0 | 7 | 7 | |
| 1 | 8 | 3 | n.s.* |
| t ss | 5 | 3 | |
| se | 9 | 7 | |
| si | 1 | 0 | n.s.* |
| n 0 | 3 | 3 | |
| 1 | 7 | 3 | |
| 2 | 1 | 3 | |
| 3 | 1 | 0 | |
| 4 | 3 | 1 | n.s.* |
| Histology | | | |
| $tub_2$ | 0 | 1 | |
| por | 14 | 9 | |
| muc | 1 | 0 | n.s.* |
| ly 1 | 7 | 4 | |
| 2 | 2 | 4 | |
| 3 | 6 | 2 | n.s.* |
| v 0 | 12 | 4 | |
| 1 | 3 | 5 | |
| 2 | 0 | 1 | n.s.* |
| Operation | | | |
| TG | 3 | 1 | |
| TG+PS | 4 | 2 | |
| LUAE | 6 | 7 | |
| Appleby's ope | 1 | 0 | |
| PD | 1 | 0 | n.s.* |

CHPP, continuous hyperthermic peritoneal perfusion; TG, Total gastrectomy; PS, pancreatosplenectomy; LUAE, left upper abdominal evisceration; PD, pancreatoduodenectomy; n.s.*, not significant ($\chi^2$ test).

**Fig. 2** Survival curves according to the operative procedures
LUAE group includes LUAE only and LUAE with total pancreatectomy while conventional ope. group does subtotal gastrectomy, total gastrectomy, and total gastrectomy with pancreatosplenectomy.
5rys, Five-year survival rate; MST, Median survival time

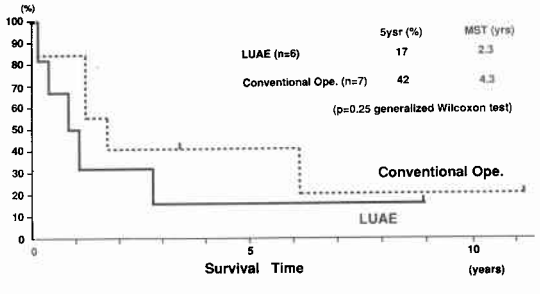



**Fig. 3** Survival curves of prophylactic CHPP vs control group
2ysr, Two-year survival rate; 4ysr, Four-year survival rate; MST, Median survival time

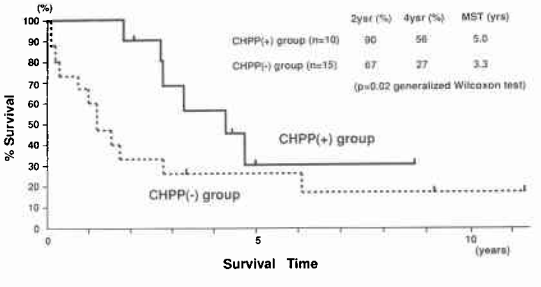
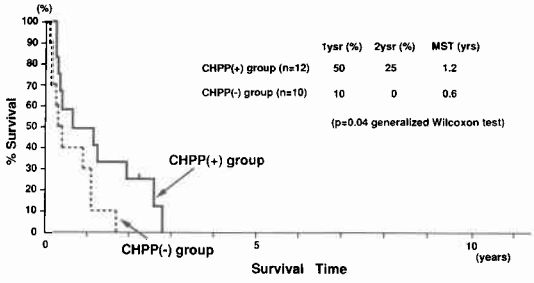


**Fig. 4** Survival curves of therapeutic CHPP vs control group
1ysr, One-year survival rate; 3ysr, Three-year survival rate; MST, Median survival time




群で4例と非施行群に多くみられ，平均生存期間はCHPP施行群は1.2年，非施行群は0.6年と不良で両群とも3年生存者は認められなかった．なお予防的，治療的CHPP後に骨髄抑制が2例，腎不全が1例，縫合不全が1例に認められたが，いずれも改善し死亡例はみられなかった．

## 考　察

B4胃癌は，早期診断が困難であること，胃壁内を広範に浸潤し，胃漿膜から周囲へ浸潤することなどより，遠隔成績は極めて不良である[1]．特にリンパ節転移，腹膜播種をきたしやすいとされ，諸家の報告でもリンパ節転移は73.1～81.1%[4)5)]，腹膜播種は31.0～44.4%[4)6)]と極めて高率であり，我々の検討と同様であった．これらのことより，B4胃癌では拡大手術によりリンパ節郭清を徹底させるとともに，腹膜播種を制することが肝要と考えられる．そこで当科ではLUAEおよび$D_4$リンパ節郭清を行うとともに，腹膜播種の予防，治療のためにそれぞれ予防的CHPP，治療的CHPPを施行してきた．

B4胃癌は通常の手術術式では，長期の生存が期待できないため，現在までにLUAEなどの拡大手術が試みられている．太田ら[7]によれば，腫瘍径8cm以上の根治手術例では，Stage IVあるいは相対非治癒切除例の3年生存率は，LUAEのほうが胃全摘膵脾合併切除より良好であった．さらにFurukawaら[8]はstage II, IIIのB4胃癌に対してLUAE兼Appleby's opeを30例に施行し，胃全摘膵脾合併切除30例と予後を比較したところ，3年生存率は前者で83.3%，後者で42.2%とLUAE＋Appleby's opeのほうが良好であったとしている．しかし今回の我々の検討では根治度Aの手術は他の根治度の手術よりも有意に予後は良好であったが，LUAEと従来の手術の予後には差は認められなかった．これはLUAE群のほうがリンパ節転移度が高度のものが多かったためとも考えられるが有意差は認められず，B4胃癌に多い腹膜播種が手術やリンパ節郭清のみでは防ぎきれないことの現れであろうと考えられる．

予防的CHPPはKogaら[9]により本邦へ導入されて以来，当科でも積極的に施行しており，最近では他の施設からも有用性が報告されている[10]．当科では独自に開発したperitoneal cavity expanderを用いて腹腔内を十分に拡張させ，open methodにて灌流している．1988年より漿膜浸潤陽性胃癌に対してrandomized control studyの下に，温熱を併用するCHPP群，温熱を併用しないcontinuous normothermic peritoneal perfusion（以下，CNPPと略記）群，control群の3群に分けて予後を検討した．この結果，腹膜再発死亡はCHPP群では2/22（9%）であったのに対して，CNPP群，control群はいずれも4/18（22%）と高率であり，1年，2年生存率はCHPP, CNPP, control群の順に95，89%，81，75%，43，23%とCHPP群が良好で，log-rank test（$p<0.01$）にて有意差が認められた[11]．

腹膜播種を予防するには，癌細胞が腹腔内に遊離浮遊している間から腹膜に着床した直後か，いまだ腹膜への浸潤が極めて軽度の時までが可能であると考えられる．抗癌剤を含んだ大量の加温生食水で灌流洗浄するCHPPは腹腔内の浮遊癌細胞に対しては洗い出し効果，着床した癌細胞に対しては温熱による増感効果を有する抗癌剤による殺細胞効果が期待されており，腹膜播種の予防対策として理にかなった方法と思われる．特にB4胃癌では癌細胞が漿膜浸潤面から剥離しやすく，$P_1$のみならず$P_0$でも癌が漿膜面に達している場合はすでに播種が起こっていると考えるべきである[5]．貝原ら[12]はスキルス胃癌18例に対して予防的CHPPを行い対照群40例と生存曲線を比較したところ，CHPP施行群の予後は術後2～3年までは，対照群より良好な傾向があり延命効果があったとしている．また沢辺ら[10]は腹腔内温熱化学療法により予防的効果を認めているが，中でもB4胃癌の6例には1例も腹膜再発は起こしていないとして，B4胃癌における腹腔内温熱化学療法の有用性を強調している．

すでに腹膜播種を有しているB4胃癌に対しては大動脈内抗癌剤注入法[13]，マイトマイシンC大量腹腔内投与法[14]，CHPP[15]などが行われている．当科にて腹膜

播種を有する進行胃癌58例に対し，治療的CHPPを施行し検討したところ，CHPP施行群のほうが予後が良好で，特に小結節散布型，結節散在型の腹膜播種において有効であったが，びまん型腹膜播種では効果が少なかった．治療的CHPPにおいてはすでに成立した癌細胞が対象であり，腹膜表面に存在するような小結節散布型，結節散在型の腹膜播種において有効であっても，腹膜下に浸潤するびまん型では効果が少ないと考えられる[16]．米村ら[2]は腹膜播種を有するB4胃癌15例に対してCHPPを施行後，secondlook operationにより効果判定を行ったところ，奏効率は30%（CR2, PR1, NC1, PD6），腹水の消失率は60%であったとし，生存率もCHPP施行例のほうが非施行例より有意に良好であったとしている．しかし今回我々の$P_2$，$P_3$例に対する治療的CHPPの検討では，施行例の生存率のほうが非施行例より有意に良好であったものの，3年生存者は認められず，また非切除に終わったB4胃癌の予後も極めて不良であった．近年はこのようなB4胃癌に対して，術後のchemotherapy[17]もしくはneoadjuvant chemotherapy[18][19]が行われている．当科でも予後の改善を図る目的で，術前にPMUE療法[20]やmethotrexate-5FU時間差療法を試みており，今後検討したいと考えている．

## 文　献


1) 岩永　剛：胃スキルスの臨床．木本誠二監修．現代外科学大系1979-C．中山書店，東京，1979, p71—89
2) 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second look opratin．日消外会誌　22：907—912，1989
3) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．改訂第12版．金原出版，東京，1993
4) 平　康二，熱田友義，伊藤紀之ほか：Borrmann 4型胃癌の外科治療成績．日臨外医会誌　52：498—503，1991
5) 大下裕夫，田中千凱，伊藤隆夫ほか：Borrmann 4型スキルス胃癌の検討．日臨外医会誌　48：1971—1976，1987
6) 江端俊彰，浅石和昭，佐藤　卓ほか：Borrmann 4型胃癌の治療成績の検討．日消外会誌　22：2344—2347，1989
7) 太田恵一朗，西　満正，中島聰總：びまん浸潤型胃癌に対する左上腹部内臓全摘について．癌と化療　15：1249—1255，1988
8) Furukawa K, Hiratsuka M, Iwanaga T: A rational technique for surgical operation on Borrmann type 4 gastric carcinoma : left upper abdominal evisceration plus Appleby's method. Br J Surg 75：116—119，1988
9) Koga S, Hamazoe R, Maeta M et al: Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion. Cancer 61：232—237，1988
10) 深沢保範，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
11) Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K et al: Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer —A randomized control study—. World J Surg 18：150—155，1994
12) 貝原信明，前田迪郎，浜幅隆一ほか：「スキルス胃癌」の集学的治療．消外　12：1317—1321，1989
13) 吉川謙蔵，北岡久三，伊藤一二：胃癌の化学療法—特に大動脈挿管持続注入法による効果の検討—．癌の臨　19：773—778，1973
14) 佐々木迪郎，荻田征美，赤坂嘉宣ほか：胃癌に対する術中腹腔内MMC大量洗浄療法の10年生存率．Karkinos　2：931—936，1989
15) Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S et al: Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent socond-look operation. Cancer 65：65—71，1990
16) 藤村　隆，米村　豊，藤田　徹ほか：胃癌における腹膜播種の臨床病理学的検討．日消外会誌　23：1813—1820，1990
17) 小西敏郎，真船健一，平石　守ほか：Methotrexate/5FU時間差投与法によるBorrmann 4型胃癌の新しい術後補助療法．外科診療　32：581—586，1990
18) 磨伊正義，荻野知己，上田　博ほか：Borrmann 4型胃癌に対する術前化学療法—Neoadjuvant chemotherapyの有用性とその意義—．日癌治療会誌　25：586—597，1990
19) 平田　泰，小西敏郎，豊田宏之ほか：術前methotrexate/5FU時間差療法が奏功したBorrmann 4型胃癌の1例．消内視鏡の進歩　36：329—332，1990
20) Yonemura Y, Sawa T, Kinoshita K et al: Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. World J Surg 17：256—262，1993

## Effect of Surgical Treatment and Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion for Borrmann Type 4 Gastric Cancer

Takashi Fujimura, Yutaka Yonemura, Naomi Nojima, Masahide Kaji, Masuo Nakai, Itasu Ninomiya, Hiroyuki Sahara, Gen-ichi Nishimura, Kazuo Sugiyama, Kouichi Miwa and Itsuo Miyazaki
The Second Department of Surgery, School of Medicine, Kanazawa University

Of 61 patients with Borrmann type 4 gastric cancer (B4GC) the 1- and 3-year survival rates of curability A patients (n=18) were 94 and 60%; those of curability B (n=9), curability C (n=24), and no resection (n=10) patients were 56 and 11%, 46 and 0%, and 0 and 0%, respectively. The survival curve of the curability A group was significantly better than any other groups ($p<0.01$). In prophylactic continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP) for B4GC with serosal invasion and P0 or P1 peritoneal seedings, 2- and 4-year survival rates of the CHPP(+) group were 90 and 56%, significantly higher than the 67 and 27% of the CHPP(−) group ($p=0.02$). In therapeutic CHPP for B4GC with P2 or P3 peritoneal seedings, the survival curve of the CHPP(+) group was significantly better than that of the CHPP(−) group ($p=0.04$). But no patient with P2 or P3 peritoneal seedings survived over 3 years. These results suggested that curability A or B resection and prophylactic CHPP for P0 or P1 peritoneal seedings prolonged survival in B4GC, but the prognosis of B4GC with P2 or P3 peritoneal seedings was not ameliorated by therapeutic CHPP. New treatment modalities, such as neoadjuvant chemotherapy, need to be developed against severe peritoneal seedings.

**Reprint requests:** Takashi Fujimura The Second Department of Surgery, School of Medicine, Kanazawa University
13-1 Takaramachi, Kanazawa, 920 JAPAN