

高度進行胃癌

金沢大学第2外科

米 村 豊

高度進行胃癌の治療戦略について我々の経験から述べる。外科治療では肉眼的に癌巣をすべて切除する(治癒 B) ことが延命につながり、癌巣が少しでも遺残した例の予後は不良である。治癒 B に導くための術前化学療法は有用である。PMUE 療法 (cisplatin 75mg/m² i.v., MMC 10mg/body i.v., etoposide 50mg/body i.v., UFT 400mg/day, p.o.) などの fractional kill の高い regimen を 2~3 回行った後、治癒 B の手術を目指すべきである。転移巣が腹腔内に限局している例では動注化学療法により高い効果を得ることができる。腹膜播種は化学療法による効果が期待しにくいので、開腹下に温熱化学療法を行っている。有効率32%, 5年生存率12%であった。しかしこの方法も癌遺残例では長期生存を得ることはできなかった。そこで peritonectomy により腹膜播種の完全切除を行ったところ、生存率が有意に改善した。以上より、高度進行胃癌は化学療法と外科的減量手術をうまく組み合わせ治療することが肝要である。

Key words: gastric cancer, peritonectomy, hyperthermia

はじめに

本邦における胃癌の治療成績は診断技術および検診の進歩、完全かつ根治性のある手術法の開発、普及により著しく向上した。しかし、stage IV 症例の治療成績は未だ極めて不良で、切除例でも5年生存率は15%以下である。このような症例の生存率を改善させるため近年、neoadjuvant chemotherapy, intraoperative hyperthermochemotherapy や大動脈周囲リンパ節郭清、腹膜全全摘などの cytoreductive surgery が行われるようになった。本論文では胃癌の転移臓器別の最も新しい集学的治療について述べる。

1. Stage IV 胃癌に対する治療戦略

手術以外の治療法では胃癌を永久治癒させることは不可能であると考えてきた。しかし、最近化学療法単独で約3%の5年生存率が得られるようになった。これは大変大きな進歩であるとともに、手術野外の癌巣が化学療法で完全に治癒できる可能性があることを示している。われわれは stage IV 胃癌に対し、手術を基本的な手段とし、手術野外に存在する癌巣をさまざまな方法で治療することで延命効果をあげてきた。化学療法を行う時、外科腫瘍学的に以下に述べるいくつか

の原則を頭に入れておかねばならない。1) 化学療法の効果および生存率は癌細胞数に反比例する¹⁾。2) 現在われわれが臨床で用いている化学療法剤単独では早期胃癌であっても、完全に根絶することはできない。しかし、10⁵⁻⁶個以下の目に見ることができないようなサイズの細胞数で構築された癌巣は化学療法や免疫力により完全に体内から消滅させることができる可能性がある¹⁾。この事実は、動物を用いた移植癌に対する化学療法の実験や¹⁾、臨床における adjuvant chemotherapy での手術単独より生存率が改善するなどの成績からは認められている。3) 薬剤感受性細胞でも10⁵⁻⁶個にまで増殖すると突然変異により多剤耐性細胞が出現し、このことにより化学療法は失敗する。この細胞数で構成される癌巣は、癌細胞が間質と1:9の体積で存在するとすると、0.1~0.01gr すなわち直径2~6mmの癌巣に相当する¹⁾。したがって、この大きさ以上の癌巣は手術療法以外では根絶できないことになる。4) 大きな癌巣は血管から離れた場所(150mm以上)に存在する癌細胞が多数あり、このような細胞はG0期にあるため制癌剤に強く抵抗する。また、固形癌の栄養血管は不規則に分布し、神経支配を受けていないため、おおくの場合内腔は閉鎖し、血管から運ばれた制癌剤の分布は不均一である。さらに、固形癌の間質圧は非常に高く、せつかく到達した制癌剤も間質圧の低い正常

*第30回・高度進行消化器癌の外科

<1997年5月21日受理>別刷請求先: 米村 豊

〒920 金沢市宝町13-1 金沢大学医学部第2外科

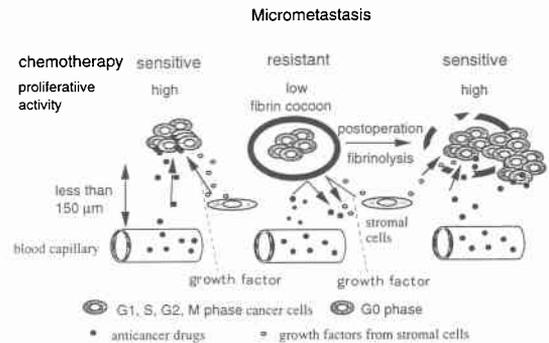
組織へ排出されてしまう¹⁾。5) micrometastasis には硬い間質結合織で囲まれたものがあり、このような癌巣は化学療法剤が浸透しないため、化学療法抵抗性である (Fig. 1)。しかし、術後の線溶系の亢進で周辺間質が溶解し、増量した増殖因子の癌巣内への移行で micrometastasis が再増殖することがある (Fig. 1)。このような再増殖する癌巣の治療には術後早期の化学療法 (early postoperative chemotherapy; EPC) が不可欠である。以上の事実をふまえ、私は Stage IV 胃癌の治療において、術前化学療法と、surgical cytoreduction および、遺残した癌細胞に対する積極的な術中、術直後からの化学療法を提唱したい¹⁾。手術においては、肉眼的に認められる癌巣の全切除を、積極的リンパ節郭清や合併切除によりはかるべきである。また手術直後は体内に遺残した癌細胞数が最も少ないときであると同時に、化学療法が最も効果をあげやすいときでもある。したがって、術中から効果の高い併用療法を行う必要がある。さらに、術直後はさまざまな cytokine や増殖因子が分泌されるため癌細胞の増殖能があがる。すなわち、術直後は増殖期の癌細胞を選択的に傷害する化学療法が効きやすい状況といえる。このように、手術後早期の癌巣は制癌剤に対する感受性が増加しているため、積極的に化学療法を行う必要がある (Fig. 1)。

化学療法を行うにあたり腫瘍局所における薬剤濃度を上げることは大切である。このためには腹腔内への局所投与や腫瘍栄養動脈から制癌剤を投与する動注療法がよく用いられ、全身投与より高い効果をもたらす。我々は局所癌巣への dose intensity を上げるため腹膜播種には腹腔内化学療法、肝転移には肝動注、大動脈周囲リンパ節転移例には大動脈内カテーテルによる化学療法を行っている。とくに蛋白結合性が高く、このことで抗腫瘍効果が低下する cisplatin は腹腔内投与や動注療法により効果が増大する。また、局所投与は、正常器官への薬剤移行を下げるため、骨髄や腎障害などの副作用を軽減できる利点もある。

2. Neoadjuvant chemotherapy (NAC)

胃癌では NAC は主に手術前に chemotherapeutic cytoreduction をはかり、手術の根治性をあげる目的で行われている。そのほか、NAC には *in vivo* での薬剤感受性を知ることや、手術野外の micrometastasis の早期治療、stage reduction による臓器温存などの利点がある。しかし、われわれの成績では NAC による原発巣、転移巣における癌巣の組織学的完全消失はほと

Fig. 1 Correlation of drug sensitivity in two types of micrometastases in terms of perioperative periods. The first is drug-sensitive micrometastasis (A), which proliferate near blood capillaries. The second one is drug resistant micrometastases surrounded by hard connective tissue. This surrounding connective tissue is called as fibrin cocoon, and inhibits the penetration of drug and growth factor.



んど見られなかった。したがって、胃癌では NAC による組織学的 stage reduction は得られないと考えている¹⁾。すなわち、臨床的 CR, PR でも組織学的にみてもほとんどの例で viable な癌細胞が遺残しているということである。したがって、術前画像診断で転移があった部位は再発の芽になる遺残癌巣が残っているため、手術で可及的に切除する必要がある。われわれの行った randomized controlled study では NAC 例では curability B になった率が有意に多く、このことが生存率の改善につながったと考えられる²⁾。また NAC で有意な延命効果があったのは T4, N3 などの局所進展例であり、N4, 肝転移や腹膜播種例では延命効果はみられたものの、有意差はみられなかった。これは T4, N3 は NAC により癌巣を縮小させたあと手術で完全切除が可能であるためと考えられる。一方、切除不能例では NAC がいかに有効でも延命効果はなかった。以上より、NAC により腫瘍縮小効果が見られた例では、できる限り手術を行い、可及的癌巣の全切除を試みるべきである。また NAC 後 5 年生存したのは curability B 例のみであったことから、curability B となるように積極的に転移巣の切除を行うよう努力すべきである。このため我々は左上腹部内臓全摘術、臍頭十二指腸切除術、D4 郭清、肝切除術などを積極的に行った。また術前画像診断で有効と診断された例では無効例に比べ有意に予後が良好であった。このこと

Fig. 2 Changes in tumor marker levels/tumor size after chemotherapy. Point X means the point which crossed the number of drug-resistant and -sensitive cancer cells. X also means the point of the lowest number of cancer cells in a patient. Consequently, operation should be performed at this point, because surgical cytoreduction may be performed with most easiness.

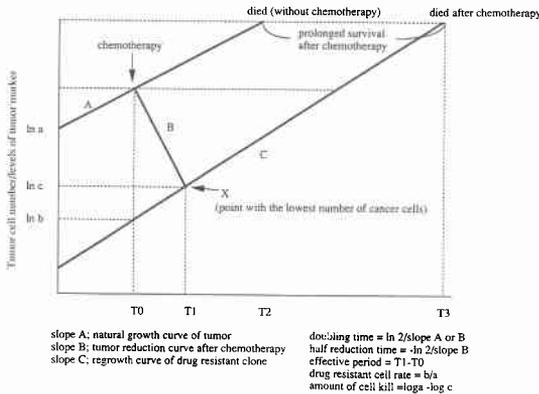
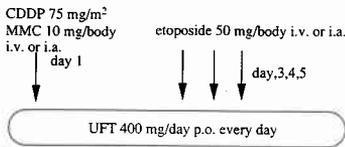


Fig. 3 PMUE therapy



は手術野外の micrometastasis にも同様に効果があつたため延命効果が出現したと推察できる。一方、NAC 無効例では術中、後化学療法は NAC と異なったレジメンを選択すべきである。また、切除標本の組織学的検索で胃癌取扱い規約⁹⁾の Grade Ia-III であつた例は Grade 0 にくらべて有意に生存率が良好であつた¹⁾。したがって、切除標本をよく調べることによって予後を予測することもできる。NAC 終了から手術の間は化学療法による臓器障害の回復のため、3～4 週が適切である。

血中腫瘍マーカー陽性例では NAC 後経時的に血中腫瘍マーカーを測定し、最も低い値になつた時が腫瘍量が最低となつたときである (Fig. 2 の X)。この時点が最も根治性の高い手術が行えるし、手術により化学療法耐性細胞も除去できる。PMUE 療法 (Fig. 3) では 2～4 クール後に腫瘍マーカーが最低値を示すことが多い¹⁾。

3. 腹膜播種の治療 (腹腔内温熱化学療法 continuous hyperthermic peritoneal perfusion ; CHPP と腹膜全摘術 ; peritonectomy)

腹膜播種は全身的化学療法が効きにくい転移形式である。これは腹膜とその直下の結合織で構成される Blood-peritoneal barrier (BPB) の存在が腹膜下毛細血管から腹腔内への制癌剤の移行を阻害しているからである。また腹膜播種が形成されると BPB はさらに厚くなる (Fig. 4)。したがって腹膜播種に対しては直接腹腔内へ制癌剤を投与する方法が最も効果が高いと考えられている¹³⁾¹⁴⁾。しかしこの方法も投与された薬剤の腹腔内分布の不均一性 (癒着や腹腔内の解剖的複雑性)、腹膜下組織への浸透性の限界 (2～3mm)¹⁾などで治療が失敗することが多い。温熱療法は制癌剤との併用で、制癌剤の組織浸透性、殺細胞効果をあげアポトーシスを誘導するとされている。このことを利用し、腹膜播種の治療に術中温熱化学療法が行われている。制癌剤を添加した 42～43°C に加温した生食水を腹腔内に注入し灌流する方法であり¹⁾、進行胃癌術後腹膜播種再発予防には大きな効果を認めた⁴⁾。

また、腹膜播種陽性例で CHPP の効果を second look operation で確認したところ 32% (16/46) の症例で腹膜播種が完全消失 (CR) または部分的 (PR) に消失した。また 5 年生存する例も最近報告されるようになってきている。しかし、この方法は播種の直径が 2～3 mm までの小結節型播種には効果があるが、大きな腹膜播種が遺残した例やスキルス胃癌でみられる浸潤硬化型播種には効果がみられない⁴⁾。

腹膜播種症例でも肉眼的に癌巣を全て切除した例では温熱化学療法後は対照に較べ、有意に生存率を改善させた。しかし、播種が明らかに遺残した例では CR 例を除き、温熱化学療法による延命効果を認めなかった。このように、癌巣を肉眼的に少しでも残した例では永久治癒の可能性はない。

そこで、腹膜播種を可及的全て切除できる腹膜全摘 (peritonectomy) という新しい術式を考案し、温熱療法と併用した¹⁴⁾。

腹膜全摘では胃、網膜全摘、播種を有する腸間膜の切除および、すべての壁側腹膜 (左右横郭膜下腹膜、ダグラス窩を含む骨盤腹膜および腹壁を覆う腹膜) を curability B になるように切除する。腹膜播種の周辺は通常、厚い結合織の間質で取り囲まれているので、この層の直下で剝離すれば surgical margin を陰性に

Fig. 4a Blood-peritoneal barrier in normal peritoneum

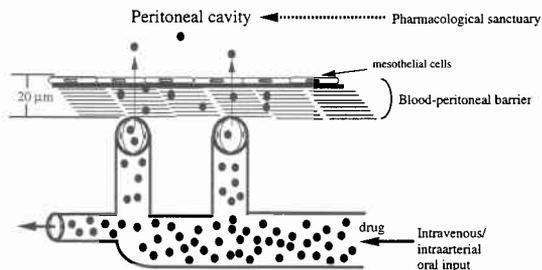
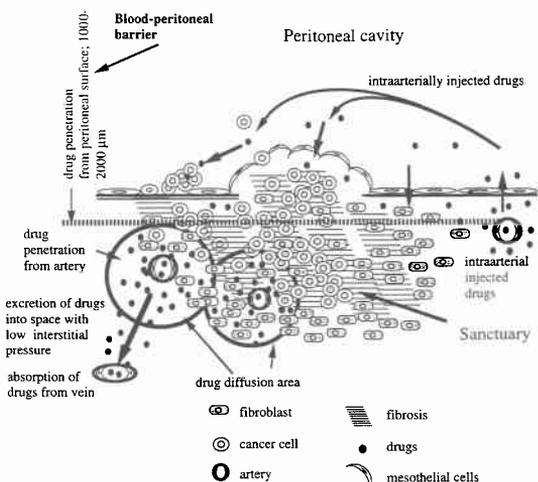


Fig. 4b blood-peritoneal barrier in peritoneal dissemination.



して腹膜播種を完全に切除できる¹⁾。このとき Ball tip type の電気メスなどで剥離すれば出血は少ない。小腸間膜の小腸附着部には乳斑とよばれる腹水吸収装置があり、この部位は転移が特に多くみられる⁴⁾。しかし、この部位は小腸の marginal artery の存在する部位であり、切除にあたり血管の損傷には十分気をつけねばならない。ある程度大きくなった播種の切除は小腸の合併切除が必要である。peritonectomy は現在まで14例に施行、内10例は curability B にできた (Table 1)。P2, P3症例の予後は peritonectomy を行った例が最も良好であった (Fig. 5)。

4. 大動脈周囲リンパ節転移 (N4)

大動脈周囲リンパ節転移 (N4) 例で肉眼的に転移を取り残した curability C 例では3年以内に全例死亡するが、これを可及的切除し curability B となった例では5年生存率は8~23%と報告されている^{5)~9)}。しかし、術中 N4と診断され curability B の手術が行われた例の予後は、予防的D4郭性で結果的に N4と判明した例より有意に予後不良であった。我々のD4郭清141例で、肉眼的転移 N0~3とされた107例のうち19例 (18%) に組織学的大動脈周囲リンパ節転移 (N4) を認めた (stage migration) (Table 2)¹⁾。したがって、大動脈周囲リンパ節転移率の高い S (+), N1~3例や胃上部癌では予防的大動脈周囲リンパ節郭清を行うことが重要である。現在、我々はこのことを確認すべく、D2 vs D4の randomized study を行っている。

Table 1 Patients underwent peritonectomy and intraoperative chemo-hyperthermia

	age	primary or recurrence	resected organs	hours	blood loss	complication
1	45	recurrence	Hys, Adnex, SC, SP	5h35m	1.91	—
2	35	primary	TG, MRS, SC, SP	8h35m	3.31	—
3	56	primary	TG, Hys, Adnex, SC, SP	8h	2.01	atelectasis
4	47	recurrence	Hys, SC, SP	6h	1.31	—
5	56	recurrence	PE, TC, SC, SP	11h50m	8.21	bronchospasms
6	58	recurrence	HYS, Adnex, MRS, SC, SP	9h	1.31	fistula
7	35	recurrence	TG, Hys, Adnex, MRS, SC, SP	8h35m	3.51	abscess
8	78	primary	TG, SC, SP	9h45m	0.91	abscess
9	12	primary	TG, SC, SP	7h	2.31	—
10	48	recurrence	TG, PD, SC, SP	10h15m	8.41	—
11	57	recurrence	TG, Hys, Adnex, SC, SP, PI	8h45m	3.41	pneumonia
12	48	recurrence	Hys, Adnex, SP	6h35m	1.91	—
13	50	primary	TG, Hys, SC, SP	8h30m	5.61	—
14	40	recurrence	SC, Hys, Adnex, SC, Eso	8h25m	2.61	—

Hys : hysterectomy, Adnex : adnexectomy, TG : total gastrectomy, MRS : massive small bowel resection, SC : subtotal colectomy, SP : subtota peritonectomy, PE : pelvic exenteration, PI : pleurectomy, PD : pancreatoduodenectomy, Eso : esophagectomy

Fig. 5 Survival curves of patients with P2/P3 peritoneal dissemination

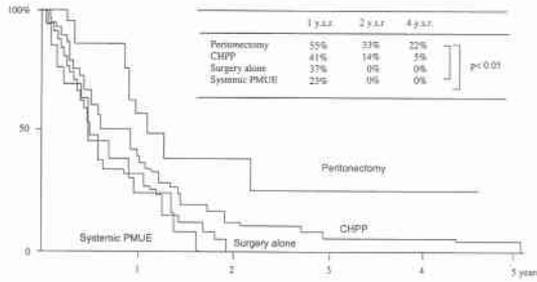
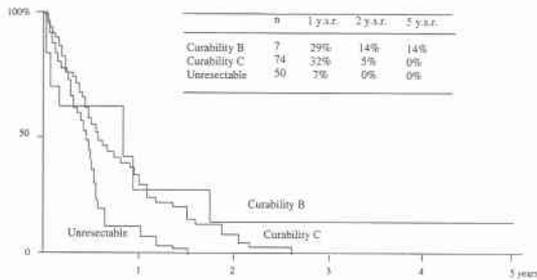


Table 2 Correlation between macroscopic and microscopic diagnoses of lymph node metastases

	n0	n1	n2	n3	n4	Total
N0	6	4	1	0	1	12
N1	12	19	4	1	8	44
N2	6	12	9	3	6	36
N3	0	2	3	6	4	15
N4	2	3	1	1	27	34
Total	26	40	18	11	46	141

Fig. 6 Survival curves of patients with liver metastasis according to the curability



一方、術前画像診断でN4例と診断された例ではTH10に留置した大動脈内カテーテルからNACを行う。この場合、化学療法は組織型に関係なくリンパ節転移に高い効果のあるPMUE療法を行う。有効例では積極的に転移リンパ節の切除を行う。この方針で治療されたN4例21例の5年生存率は12%であった。当然、術後化学療法も重要であり、より早期に化学療法を行うために、術後合併症を起こさない高度の手術技術が要求される。切除後の標本を組織学的に十分検索し、化学療法の効果が認められないときは、術後は異なったレジメンで治療するべきである。

Fig. 7 Survival curves of patients with liver metastasis, according to the route of chemotherapy—resectable cases—

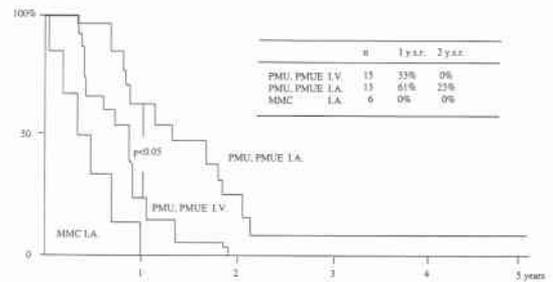
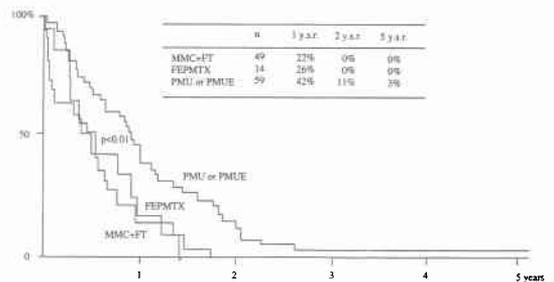


Fig. 8 Survival curves of patients with liver metastasis, according to the chemotherapeutic regimens



5. 肝転移

肝転移例の予後支配因子は転移程度、手術根治度、化学療法に対する反応、その他の非治療因子合併の有無がある。curability Bでは10~40%もの5年生存率があるとされている(Fig. 6)^{10)~12)}。しかし、curability Bとなる例は肝転移全体の5%程度しかないため、治療の主体は化学療法である。肝転移巣への制癌剤移行をあげるため肝動脈に留置したカテーテルから化学療法を行った例の予後が同じ薬剤で全身投与した例より有意に良好である(Fig. 6)。また、CCDPを込れたレジメン(PMUE, PMU)で治療した例の有効率、予後がMMCだけで治療したものより良好である(Fig. 7)。肝転移例では、まずNACを行い、CT、腫瘍マーカー測定で効果のあったと判断された例では手術によるcytoreduction(原発巣、転移巣切除)を行う。胃癌取扱規約でH2, H1の例では肝転移巣も積極的に切除すべきである。

文 献

- 1) Yonemura Y: Contemporary approaches toward cure of gastric cancer. Edited by Yuta.

- ka Yonemura, Maeda Shoten, Kanazawa, 1996, p105—116
- 2) Yonemura Y, Sawa T, Kinoshita K et al: Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. *World J Surg* 17 : 256—262, 1993
 - 3) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 第12版, 金原出版, 東京, 1993
 - 4) 米村 豊編: 腹膜播種. ヘルス出版, 東京, 1996
 - 5) 梨本 篤, 佐々木寿英, 赤井貞彦ほか: 進行胃癌における腹部大動脈周囲リンパ節への腫瘍リンパ経路および郭清の意義に関する検討. *日消外会誌* 24 : 1169—1178, 1991
 - 6) 山村義孝, 小寺泰弘, 紀藤 毅ほか: 進行胃癌に対する腹部大動脈周囲リンパ節郭清の効果と問題点. *日消外会誌* 57 : 2891—2895, 1996
 - 7) 太田恵一郎, 西 満正, 大山繁和ほか: 進行胃癌に対する大動脈周囲リンパ節郭清の功罪. *日消外会誌* 28 : 918—922, 1995
 - 8) 高橋 滋, 徳田 一, 松繁 洋ほか: 合併症, 体重変化および予後からみた胃癌 D4隔世の適応. *日消外会誌* 28 : 932—936, 1995
 - 9) 喜多村陽一, 鈴木博孝, 笹川 剛ほか: 術後生存, QOL よりみた胃癌拡大隔世の効果. *日消外会誌* 28 : 927—931, 1995
 - 10) 荒井邦佳, 北村正次, 岩崎善毅ほか: 肝動注療法による肝転移へのアプローチ. *外科* 58 : 847—850, 1996
 - 11) Ochiai T, Sasaki M, Mizuno S et al: Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. Analysis of prognostic factors. *Br J Surg* 81 : 1175—1179, 1994
 - 12) 梨本 篤, 佐々木寿英, 加藤 清ほか: 肝転移陽性胃癌に対する肝切除の意義. *外科* 58 : 842—850, 1996
 - 13) 平塚正弘, 小川明孝, 大東弘明ほか: 胃癌術後腹膜再発防止を目的とした Mitomycin C 腹腔内大量投与における投与量とその安全性. *日癌治療会誌* 23 : 1574—1578, 1988
 - 14) 本田一郎, 渡辺 敏, 藤田昌宏ほか: 胃癌に対する cisplatin (carboplatin), etoposide の間欠的腹腔内注入. *日臨外医会誌* 53 : 1790, 1992

Treatment Strategies for Far Advanced Gastric Cancer

Yutaka Yonemura

Department of Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University

For the survival improvement of patients with far advanced gastric cancer, a strategy combined with chemotherapy and surgical cytoreduction is important. Neoadjuvant chemotherapy increased the ratio of curative resection, and improved the survival of patients with locally advanced disease (T4, N3 and/or P1). However, patients with metastatic disease having liver metastasis, peritoneal dissemination or paraaortic lymph node metastasis had poor prognosis, except for patients, who underwent complete resection of metastatic foci. Peritoneal dissemination resists to the systemic chemotherapy because of the existence of blood-peritoneal barrier. Consequently, this type of metastasis have been treated with intraperitoneal chemohyperthermia. The response rate after this therapy was 32% with a 5-year survival rate of 12%. However, the survival of patients with intraperitoneal residual disease could not be improved even after this therapy. To remove all the peritoneal dissemination, a novel, surgical treatment called peritonectomy was developed. The survival after peritonectomy showed the best prognosis than that after hyperthermia or systemic chemotherapy. These results indicate that the patients prognosis is closely associated with residual tumor burden and that the degree of surgical cytoreduction influences the patients survival with advanced gastric cancer.

Reprint requests: Yutaka Yonemura Department of Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University
13-1 Takaramachi, Kanazawa, 920 JAPAN