日消外会誌　31（10）：2136～2140，1998年

特集5

当院における胃癌診療の特徴：特に腹膜転移の新診断法と肝転移に対する動注化学療法

愛知県がんセンター消化器外科，同　放射線診断部*

山村　義孝　小寺　泰弘　清水　泰博　鳥井　彰人
平井　孝　安井　健三　森本　剛史　加藤　知行
紀藤　毅　荒井　保明*

①開設後30年間に早期癌とくにm癌が増加し非切除が減少した．1965～1989年の4,839例を5年ごとの5期に分け年代別治療成績を比較した．非切除（676例）と根治度C（563例）では変化がなく，根治度AとB（3,600例）で約20％の向上を認めた．成績向上はt_2,n（＋）（395例）で著しく（約33％），手術単独群の治療成績の向上によりIII期以降では化学療法の併用効果がみられなくなった．②150例の腹腔洗浄細胞診をPCR法と従来法とで比較した．PCR法で41例が，従来法で27例が陽性と判定され，18例で判定が異なった．この18例のうち，従来法で陽性でもPCR法が陰性であった2例には腹膜転移がなく，従来法で陰性であってもPCR法が陽性であった16例中5例に腹膜転移を認め，従来法よりもPCR法の方が腹膜転移とより高い相関を示した．③肝転移例に対する抗癌剤（5-FU，MMC，ADM）の肝動注の効果を40例で検討した．CR 6例を含む奏効率72％を得，50％生存期間は15か月であった．

Key words: survival rate after curative gastrectomy, free tumor cells in peritoneal washes, hepatic arterial infusion chemotherapy

はじめに

愛知県がんセンターは，病院と研究所を併せ持つ公立のがん専門施設として，国立がんセンターに次いで1964年12月に開設された．

以来30余年が経過し，多くの知見の集積から，胃癌の診断・治療は著しく進歩してきた．現在では拡大手術から縮小手術・内視鏡下粘膜切除までの幅広い選択肢により，治療成績の向上のみならず術後のquality of lifeの向上にも留意するようになってきている．一方では，腹膜転移や肝転移などを有する高度進行癌症例もいまだ多く，その治療成績は必ずしも良くなっているとは言い難い．

そこで，当院における胃癌治療成績の変遷とその背景について述べ，併せて最近開発中のpolymerase chain reaction（以下，PCRと略記）による腹腔洗浄細胞診と，十数年前から行っている肝転移に対する抗癌剤の肝動脈内注入法（以下，肝動注と略記）の成績について報告する．

なお，用語は「胃癌取扱い規約[1]」に従った．

1．胃癌治療成績の変遷

胃癌手術は1965年1月から開始され，毎年200例前後の手術例があるため，1994年末現在の手術総数は5,886例に達した．

今回，治療成績の変遷をみるにあたり，1965年1月～1994年12月までの30年間を5年ごとの6期にわけて検討した．

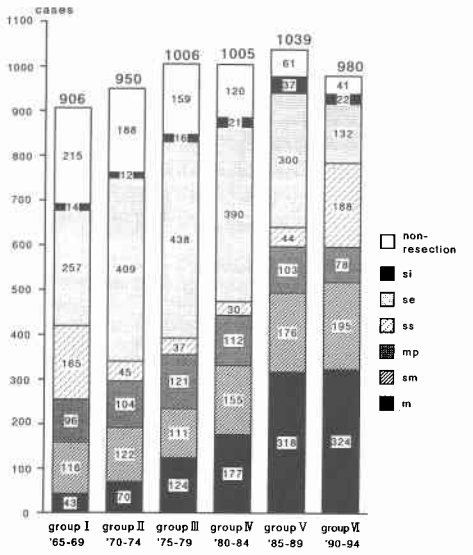
手術対象例の深達度別内訳は，早期癌とくにm癌の増加が著しく，I期（1965～1969年）43例であったものがVI期（1990～1994年）には324例に達した．およそ7.5倍に増加したわけであり，1方では非切除例が215例から41例へと5分の1に減少した（**Fig. 1**）．

胃の切除範囲では30年間に大きな変化はなく，幽門側切除が70％，全摘が20％，その他が10％の内訳であるが，最近では楔状切除などの縮小手術がやや増加しつつある．

*第51回日消外会総会シンポ1・本邦各地域における胃癌治療の特徴

＜1998年7月22日受理＞別刷請求先：山村　義孝
〒464-8681　名古屋市千種区鹿子殿1－1　愛知県がんセンター消化器外科

Fig. 1 Number of the gastric carcinoma patients stratified according to the depth of invasion. Note the increase in the proportion of mucosal cancer.



またリンパ節郭清の程度は，現在も D_2郭清が基本であることに変わりはないが，その割合がＩ期の84.9%やII期（1970～1974年）の88.7%からVI期には70.7%へと減少し，D_0，D_1などの縮小手術やD_3，D_4などの拡大郭清が増加してきた．進行度に応じた手術が行われるようになってきたためである．

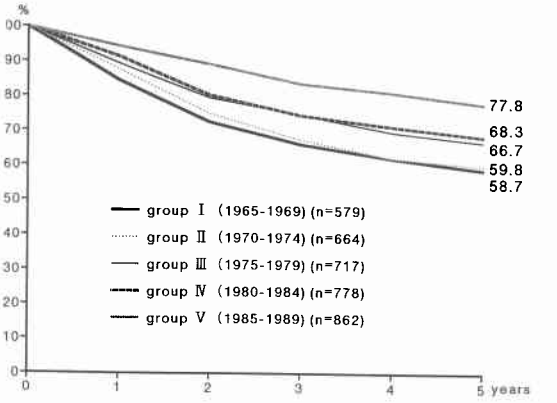
次いで，Ｖ期までの症例（1965～1989年，4,839例）で術後５年までの実測粗生存率(以下，５生率と略記)を検討した(術後５年時点での消息判明率は100%であり，VI期は術後５年未満の症例を含むため除外した)．

根治度別の５生率は，根治度Ａ(1,973例)が90.1%，根治度Ｂ（1,627例）が39.3%，根治度Ｃ（563例）が6.9%，非切除（676例）が0.3%であった．死亡には再発死亡だけではなく他病死や死因不明などのすべての死亡を含めた．なお手術直接死亡は根治度Ａ，Ｂでは計25例（0.7%），根治度Ｃでは７例（1.2%），非切除では37例（5.5%）であった．

根治度ＡとＢの症例（3,600例）で治療成績を年代別に比較した．Ｉ期とII期，III期（1975～1979年）とIV期（1980～1984年）とは，それぞれよく似た生存曲線を描き，およそ10年ごとに治療成績が向上しているが(**Fig. 2**)，根治度Ｃと非切除の症例では年代別の治療成績の向上が認められなかった．

そこで，根治度ＡとＢの症例を深達度別に分けて

Fig. 2 Survival curves for the patients who underwent curative operation (curabilities A and B), stratified according to the time of operation.



年代別に比較した．t_1（1,402例）の５生率は各年代とも90%以上を示し，年代による違いはみられなかった．t_3（1,337例）は年代別に治療成績が向上する傾向を示したが差は僅かであり（５生率はＩ期の34.4%からＶ期の43.4%と約10%向上)，根治度Ａ，Ｂの治療成績向上の主な原因はt_2症例（804例）によるものと思われた（５生率がＩ期の56.4%からＶ期の82.7%へ約26%向上）(**Fig. 3**)．なおt_4(57例)は少数例のため検討から除外した．

最も治療成績の向上が著しかったt_2症例をリンパ節転移の有無で２群に分けて検討した．リンパ節転移がなかったｎ(－)症例(409例)もリンパ節転移があったｎ（＋）症例（395例）も，Ｉ期よりII期，II期よりIII期と治療成績が向上したが，III期以降では差がみられなかった．成績向上の程度はｎ(－)例（５生率はＩ期76%からIII期以降89%へ約13%向上）よりもｎ（＋）例（５生率はＩ期42%からIII期以降75%へ約33%向上）が大きかった（**Fig. 4**）なお，各期におけるn_1とn_2の頻度に有意差はみられていない．

そこで年代別治療成績に大きな差がみられたt_2,n（＋）の症例を，Ｉ期（131例）II期（66例），III期以降（198例）の３群に分け，それぞれを化学療法施行群と非施行群で比較した．化学療法施行群の成績は年代と共に向上してきているが，手術単独群の成績が著明に向上してきているため，Ｉ期とII期でみられた化学療法の効果がIII期以降ではまったくみられなくなった(**Fig. 5**)．

化学療法に関するこの現象は1982年までの症例を対象としたときに観察されたものと同じであり，その時

Fig. 3 Survival curves for the patients who underwent curative operation (curabilities A and B), stratified according to the time of operation. Survival curves for each of the t-categories were drawn separately.

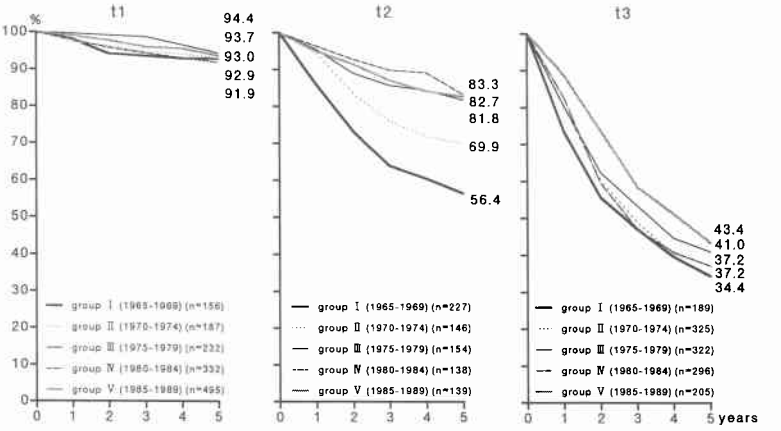
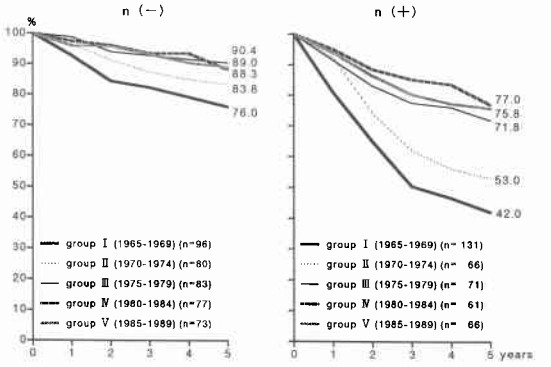


Fig. 4 Survival curves for the patients with t_2 tumor who underwent curative operation (curabilities A and B), stratified according to the time of operation. n(−) denotes the patients without lymph node metastasis, and n(+) those with node mertastasis.



の報告[2]でみられた現象が一時的なものではなかったことを示している．

以上のことから，根治度A，Bの胃癌の治療成績は向上してきており，その原因として①早期癌の増加が挙げられるが，②手技精度の向上も寄与しており，その結果，②補助化学療法の有用性を再検討する時期にきていると考えている．

なお上記各群の背景要因（年齢，性，腫瘍径，占居部位，肉眼型，組織型，胃全摘や合併切除の有無）に若干の偏りが認められたものもあるが，予後に対してもっとも重い影響を及ぼすと考えられる要因(根治度，深達度，リンパ節転移の有無）を揃えた検討であるため，背景要因の偏りが今回の結論に与える影響は少ないと考えた．

2. PCR法を用いた新しい腹腔洗浄細胞診の試み

腹膜播種性転移による再発は胃癌に最も多い再発形式である．多くの学会で主題に採りあげられ，外科的なアプローチや薬物治療などの多くの試みがなされているが，未だ有効な治療手段が開発されているとは言えない．そのため，より早期の腹膜転移状態あるいはその準備段階としての腹腔内遊離癌細胞の存在が注目されてきた．

この腹腔内遊離癌細胞を証明する手段として，腹腔内を洗浄して得られた液体を遠心したあとパパニコロウ染色して鏡検する洗浄細胞診が一般的であり，予後ともよく相関すると言われている[3]．しかし，肉眼的に腹膜転移があっても細胞診が陰性であったり，細胞診が陰性の症例が腹膜再発を起こしたりすることも稀ではない．

そこで，より高感度な細胞診を開発することを目的として，当センター研究所との協同研究を開始した．

基礎的な研究や具体的な手技については別報[4]を参照されたいが，腹腔内洗浄液を遠心して得られた細胞よりRNAを抽出し，nested PCR法を行い，carcinoembryonic antigen（CEA）特異バンドの検出をもって陽性と判定するものである．

以下，1995〜1997年の症例で従来の細胞診と比較検討した結果を報告する．

従来の細胞診とPCR法とを同一検体で検討した症

Fig. 5 Survival curves for the t_2 tumor with lymph node metastasis who underwent curative operation (curabilities A and B), stratified into two groups with and without adjuvant chemotherapy. The curves for each of the chronological groups (group I, II, and III to V) were drawn separately.

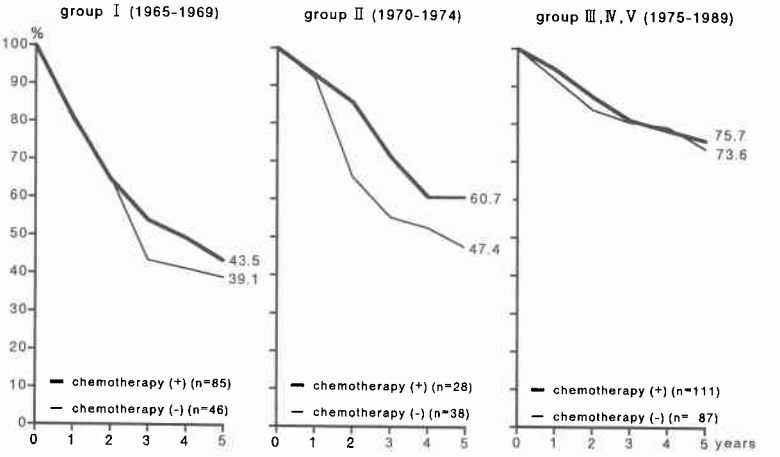


Table 1 Results of conventional cytology examination employing Papanicolaou staining and RT-PCR with CEA as a marker gene, and their association with confirmed peritoneal dissemination.

new PCR method		conventional cytology		peritoneal metastasis	
positive	41	positive	25	synchronous metastasis	13
				metachronous metastasis	5
		negative	16	synchronous metastasis	2
				metachronous metastasis	3
negative	109	positive	2	synchronous metastasis	0
				metachronous metastasis	0
		negative	107	synchronous metastasis	2
				metachronous metastasis	0

例は150例あり，このうち従来の細胞診による陽性例は27例，PCR法による陽性例は41例であった．どちらも陽性であった25例のうち13例には手術時すでに腹膜転移があり，腹膜転移がなかった12例のうち5例に異時性の腹膜転移（腹膜再発）がみられた（1997年末現在）．従来の細胞診が陽性でもPCR法が陰性であった2例には同時性・異時性の腹膜転移はなかった．従来の細胞診が陰性であった123例のうち16例がPCR法で陽性になり，このうち2例に同時性腹膜転移を3例に異時性腹膜転移を認めた．なお，どちらの検査でも陰性であった107例中2例が同時性腹膜転移例であったが，腹膜再発例はなかった（**Table 1**）．

以上の結果から，今後さらに症例の追加と観察期間の延長が必要ではあるが，PCR細胞診は従来の細胞診よりも高感度であり有用であると考えている．

3. 抗癌剤の肝動注について

最初の項で述べたように，全身的な化学療法の有用性は明らかでなくなっているが，局所的な化学療法である肝動注は有効であると考えている．しかし，このような動注化学療法が有効であるためには，カテーテル留置や血行改変などのinterventional radiologyの技術が優秀であることが前提である[5]．

当院での肝動注は，皮下に留置したリザーバーを介して，5-fluorouracil 330mg/m²を週に1回，mitomycin C 2.7mg/m²を2週に1回，adriamycin 20 mg/m²を4週に1回投与するもので，外来治療を原則

Table 2 Response rate of hepatic arterial infusion chemotherapy.

1. Response Rate

CR	PR	NC	PD	NE*	Response Rate
6	20	6	4	4	26/36(72%)

NE*: not evaluated

2. Median Survival
overall 15.0 months (3.0〜66.0+)
extrahepatic lesion (−) 17.0months
extrahepatic lesion (+) 9.0months

としている．

同時性19例，異時性21例の計40例に対する肝動注の直接効果は，CR 6例，PR 20例，NC 6例，PD 4例であり(4例は評価対象外)，奏効率72%と高く，その50%生存期間は15か月であった．最近では肝転移が直接死因になることが少なく，そのため肝転移以外にも病巣を有する20例の50%生存期間が9か月であるのに対して，肝以外に病変を有さない20例の生存期間は17か月と大幅な延長がみられており(**Table 2**)，少数ではあるが永久治癒が期待できる症例もある．

4. 今後の診療・研究の方向にいて

胃癌に対する基礎的な研究は遺伝子の領域にまで及び，ほかの分野でも研究範囲は年々広く深くなっている．臨床面においても多くの難問を残しており，解決されるべき問題点は少なくない．

がん専門施設とは言え，単一施設でできることには限度がある．今後も，当院としての独自性を保ちながら，多くの点で今まで以上にほかの施設との協同研究を進めていく必要があるものと考えており，努力してゆくつもりである．

文　献

1) 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
2) 山村義孝，紀藤　毅，平井　孝ほか：胃癌の進行度・治療法からみた年代別治療成績の検討．日消外会誌　22：1987—1994，1989
3) 藤野啓一，市倉　隆，長谷和生ほか：胃癌手術例における腹腔洗浄細胞診—多変量解析を用いた予後規定因子としての意義に関する検討—．日消外会誌　29：1741—1745，1996
4) Nakanishi H, Kodera Y, Torii A et al: Detection of carcinoembryonic antigen-expressing free tumor cells in peritoneal washes from patients with gastric carcinoma by polymerase chain reaction. Jpn J Cancer Res 88：687—692, 1997
5) 荒井保明，稲葉吉隆，曽根康博ほか：転移性肝癌に対する動注化学療法．カレントテラピー　12：694—700，1994

Management of Gastric Carcinoma at Aichi Cancer Center —An Audit of 4,839 Cases Treated During the Past 25 Years and Reports on the Recent Advances in Detection and Treatment of Distant Metastases—

Yoshitaka Yamamura, Yasuhiro Kodera, Yasuhiro Shimizu, Akihito Torii, Takashi Hirai, Kenzo Yasui, Takeshi Morimoto, Tomoyuki Kato, Tsuyoshi Kito and Yasuaki Arai*

Department of Gastroenterological Surgery, Department of Diagnostic Radiology*, Aichi Cancer Center Hospital

1) During the 30 years since the establishment of Aichi Cancer Center, there has been a marked increase in the proportion of early gastric carcinomas (especially of mucosal cancers) and a corresponding decrease in non-resectable cases. Operation was performed on 4,839 patients during the 25 years between 1965 and 1989. These 25 years were divided into 5-year groups numbered I to V, and treatment outcome was compared according to period. An increase of 20% between groups I and V was observed in the 5-year survival rate of patients rated as curability A or B (n=3,600). No stet difference was observed in patients rated either curability C or not resectable. The improvement in survival rate was especially prominent in 395 patients with t_2 n(+) status. The improvement in outcome after surgery in patients in groups III to IV was so great that no survival benefit of adjuvant chemotherapy was observed in these groups.

2) Highly sensitive detection of intraperitoneal free cells by polymerase chain reaction-mediated amplification of carcinoembryonic antigen mRNA was performed in 150 patients. Five of the 16 patients who were positive for carcinoembryonic antigen mRNA but negative by the conventional cytology examination, have been found to have peritoneal metastases thus far.

3) Intra-arterial chemotherapy, consisting of 5-fluorouracil, mitomycin C, and adriamycin, through indwelling catheters was performed in 40 patients with hepatic metastases. The response rate was 72%, including 6 cases with a complete response, resulting in 50% survival of 15 months.

Reprint requests: Yoshitaka Yamamura Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital
1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya, 464-8681 JAPAN