日消外会誌　32（5）：1142～1151，1999年

原　　著

胃癌に対する持続温熱腹膜灌流療法の効果

横浜市立大学第2外科（主任：嶋田　紘教授）
大久保　　賢　治

胃癌に対する持続温熱腹膜灌流療法（CHPP）の適応症例を，adjuvant chemotherapy 施行の有無，リンパ節転移（n 因子），腹膜播種（P 因子）の程度，p53, ビメンチン（VT），growth index（GI）の発現と予後との関係を分析し検討した．対象は stage IVb で H_0の47例である．うち CHPP 施行19例，非施行28例で，切除標本主病変の免疫染色で，p53染色率70%以上の高発現例を p53（＋），VT は染色された例を VT（＋），GI は14以上と14未満の2群に分類した．CHPP を施行した adjuvant chemotherapy 施行例，P（－）例，p53（－）例の生存率は，CHPP 非施行の生存率と比較して良好な傾向にあった（Cox-Mantel test $p<0.05$）．しかし，Cox の比例ハザード法による解析では，P 因子，p53が予後決定因子であり，CHPP の施行の有無は予後因子として重要ではなかった．

Key words：　gastric cancer, continuous hyperthermic peritoneal perfusion therapy, p53

緒　　言

胃癌の治療成績は，早期胃癌の診断率の向上や進行胃癌に対する拡大根治術により改善してきている．しかし，腹膜播種は非治癒因子や再発形式として最も頻度が高く，胃癌治療上最大の課題である．持続温熱腹膜灌流療法（continuous hyperthermic peritoneal perfusion therapy：CHPP）は，温熱により抗癌剤の抗癌効果を増強する目的で開発された[1]．当教室でも1992年より，胃癌の腹膜播種の予防，治療に対して本法を採用してきた．しかし，施行した全例に効果があったわけではない．そこで adjuvant chemotherapy 施行の有無，臨床病理学的因子（腹膜播種（P 因子），リンパ節転移（n 因子））の程度や分子生物学的因子（p53遺伝子，ビメンチン蛋白，Growth Index（GI）[2]）の染色性の違いと予後との関係を分析し，CHPP 適応症例を検討した．

対象と方法

1992年6月から1996年12月までの間に，横浜市立大学第2外科で切除され，H_0で胃癌取扱い規約[3]の総合的進行程度 stage IVb の胃癌47例を対象とした．

47例中，術前，術中で深達度 SE 以上と診断され，informed consent で CHPP の同意が得られた19例を CHPP（＋）群，深達度が SS と診断された症例と SE 以上と診断されたが CHPP の同意が得られなかった症例の28例を CHPP（－）群とした．

CHPP は原発巣の切除，再建を行った後，腹壁創部に PCE（peritoneal cavity expander）を装着し，加温した生理食塩水を腹腔内に満たし，用手的に撹拌し，ダグラス窩と左横隔膜下の温度が42℃になった時点で，播種のない症例に対しては，予防的 CHPP としての CDDP 150mg，MMC 15mg，ETP 150mg を，播種のある症例に対しては，治療的 CHPP として CDDP 300 mg，MMC 30mg，ETP 300mg を生食に混入し，ともに40分間灌流させる方法[4]をとった．

Adjuvant chemotherapy は，5-FU を中心とした多剤併用療法を基本的に術中播種がみられず，組織学的深達度が ss 以上で同意の得られた16例に対して施行した．

臨床組織学的因子である n 因子は，第4群リンパ節に転移を認めたもの，郭清しなくても，術中迅速で転移と確認できた症例は n4（＋）とした．また第3群までにとどまるものは n4（－）とした．また P 因子は，術中所見で播種の認められなかったものを P（－），認められたものを P（＋）とした．組織型は胃癌取扱い規約[3]に準じて分化型と未分化型の2つに分類した．

標本作製は，腫瘍最深部を含む切除標本をパラフィンに包埋し，このブロックから厚さ4μm の切片を薄切し，Hematoxylin-eosin（HE）染色ならびに，Streptavidin-Biotin（SAB）法で p53, ビメンチン，Ki-67を免疫染色した．Ki-67は，MIB-1（Immunotech 社），p53は，DO7（DAKO 社），ビメンチンは抗ビメンチン抗体

＜1999年1月27日受理＞別刷請求先：大久保賢治
〒236-0004　横浜市金沢区福浦3―9　横浜市立大学医学部附属病院

Table 1　Comparison in backgrounds between cases with CHPP and without CHPP

	CHPP(＋)	CHPP(－)	p-value
number of patients	19	28	ns
male/female	13/6	20/8	ns
age(61.27 ± 12.51)	57.32 ± 10.13	63.96 ± 13.40	p ＜ 0.05
depth of invasion			
ss	5	6	
se	11	17	ns
si	3	5	
pathology			
differentiated	3	8	ns
undifferentiated	16	20	
peritoneal dissemination			
P3	5	6	
P2	3	3	ns
P1	1	2	
P0	10	17	
lymph node metastasis			
n4	8	21	
n3	3	1	
n2	4	5	p ＜ 0.05
n1	4	1	
n0	0	0	
curability			
B	11	12	
C	8	16	ns

（DAKO 社）を１次抗体として使用した．

Ki-67, p53の評価は核が褐色に染色された陽性腫瘍細胞が高頻度に出現している領域の1,000個の腫瘍細胞中の陽性細胞の比率を染色率として算出した．p53は，70%以上の染色率を示したものを p53（＋），70%未満を p53(－)とした．ビメンチンでは細胞質が褐色に染色されたものをビメンチン（＋）症例とし，全く染色されないものをビメンチン（－）症例とした．また HE 染色標本からは腫瘍細胞1,000個中のアポトーシス小体の比率（apoptosis index[5]）を算出し，Ki-67の染色率（Ki-67 index）との比率を growth index（GI＝%Ki-67/%apoptosis)[2]と定めた．今回47例の GI の平均値14を境界値として，14以上を GI≧14症例，14未満を GI<14症例とした．

2 群の差の検定は chi-square test, two sample test，生存率の解析は Kaplan-Meier 法を用い，予後の差は logrank test，generalized Wilcoxon test，Cox-Mantel test を行った．また，多変量解析には Cox proportional hazard model を行った．危険率は 5%未満(p<0.05)を有意とした．

Table 2　Comparision in p53, vimentin expression and growth index

	CHPP(＋)	CHPP(－)	p-value
p53			
(＋)	11	13	ns
(－)	8	15	
vimentin			
(＋)	9	17	ns
(－)	10	11	
Gl			
14% ≦	11	12	ns
14% ＞	8	16	

Gl(growth index)＝% Ki 67/% apoptosis

結　果

1．背景因子の比較と生存率

CHPP 施行の適応を70歳未満に限定しているため，両群間の平均年齢に差が認められた(p<0.05)．n 因子でも CHPP（－）群で n4（＋）症例が多く，有意差が認められた（p<0.05）．その他の p53, ビメンチンの発現，GI 値，術前の呼吸，腎機能，栄養状態，手術時間，術中出血量には差は認められなかった(**Table 1**, **2**, **3**)．また Kaplan-Meier 法による両群の生存率に差は認められなかった（**Fig. 1**）．

2．臨床病理学的因子と分子生物学的因子との関係

組織型と分子生物学的因子(p53，ビメンチン，GI)との間には関係は認められなかった（**Table 4**）．また P 因子，n 因子と分子生物学的因子との間では，P(＋)症例で GI が高いという関係がみられたが，その他の因子間では関係は認められなかった（**Table 5**, **6**, **7**）．

3．Adjuvant chemotherapy 施行の有無からみた CHPP 施行別の生存率

Adjuvant chemotherapy 施行例，非施行例の背景因子の比較では，P（＋）症例には adjuvant chemotherapy を施行しない方針であったために，P 因子で両群に差がみられた(**Table 8**)．また，adjuvant chemotherapy 施行例では，CHPP（＋）の生存率が良好であったが（Cox-Mantel test p<0.05)，非施行例では，CHPP 施行の有無に関わらず，差は認められなかった（**Fig. 2**）．

4．臨床病理学的因子（n 因子，P 因子）の程度からみた CHPP 施行別の生存率

n4（＋）症例と n4（－）症例の adjuvant chemotherapy 施行状況は，n4（－）症例では CHPP 施行11例中

Table 3　Comparison in backgrounds

	CHPP(＋)	CHPP(－)	p-value
pulmonary function			
%VC	103.45±11.58	101.90±18.98	ns
FEV1.0%	77.38±7.74	71.55±13.15	ns
renal function			
24Ccr(ml/min)	82.82±24.00	80.53±34.40	ns
nutritional factor			
PNI	46.47±5.74	43.28±6.78	ns
operative factor			
time(min)	510.43±137.08	435.65±157.47	ns
bleeding(cc)	1,662.21±710.42	1,486.18±1,096.02	ns
adjuvant chemotherapy			
5-FU ＋ MTX	3	5	
5-FU ＋ CDDP	0	2	
5-FU ＋ MTX ＋ CDDP	4	2	ns
non-chemotherapy	12	19	

PNI(Prognostic Nutritional lndex)
＝ 158 －(16.6 × Alb)－(0.75 × TSF)－(0.2 × TFN)－(5.8 × DH)
5-FU : 5-fluorouracil　MTX : methotrexate　CDDP : cisplatin

Fig. 1　A comparison of Kaplan-Meier survival curves between cases treated with CHPP and without CHPP

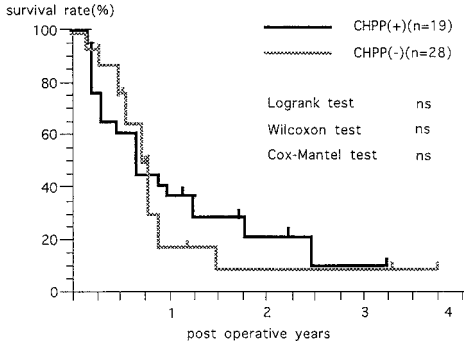


Table 4　Relationship between pathology and expression of p53, vimentin and GI

	p53(＋)	p53(－)	p-value
differentiated carcinoma	6	5	ns
undifferentiated carcinoma	18	18	

	vimentin (＋)	vimentin (－)	p-value
differentiated carcinoma	4	7	ns
undifferentiated carcinoma	22	14	

	GI ≧ 14	GI ＜ 14	p-value
differentiated carcinoma	4	7	ns
undifferentiated carcinoma	19	17	

5 例, 非施行 7 例中 1 例に施行されたが, 両群に有意差はなく，n4（＋）症例でも差は認められなかった（**Table 9**）．また n4（－）症例のうち CHPP（＋）と CHPP（－）の生存率に有意差はなく，n4（＋）症例でも両群に差はなかった（**Fig. 3**）.

P（＋）症例と P（－）症例の adjuvant chemotherapy 施行状況は，P（－）症例では CHPP 施行10例中 6 例，非施行17例中 9 例に施行されたが，両群に有意差はなく，P（＋）症例でも差は認められなかった（**Table 10**）．また P（－）症例では，CHPP（＋）と CHPP（－）の生存率は，前者で良好な傾向にあったが（Cox-Mantel test p<0.05），P（＋）症例では CHPP 施行の有無に関わらず，差はなかった（**Fig. 4**）.

5．分子生物学的因子（p53, ビメンチン，GI の発現）の程度からみた CHPP 施行別生存率

p53（－）症例のうち CHPP（＋）と CHPP（－）の生存率は，前者で良好な傾向にあったが（Cox-Mantel test p<0.05），p53（＋）症例では CHPP 施行の有無に関わらず，差はなかった（**Fig. 5**）.

ビメンチンとの関係では，ビメンチン（－）症例のうち CHPP（＋）群と CHPP（－）群の生存率に差はなく，ビメンチン（＋）症例でも CHPP 施行の有無に関わらず，差はなかった（**Fig. 6**）.

GI との関係でも，GI が14以上，14未満に関わらず，

Table 5 Relationship between clinicopathological factors and expression of p53

		p53(＋)	p53(－)	p-value
P(＋)	P3	5	6	ns
	P2	3	3	
	P1	1	2	
p(－)	P0	15	12	

		p53(＋)	p53(－)	p-value
n4(＋)	n4	17	12	ns
n4(－)	n3	3	1	
	n2	3	6	
	n1	1	4	
	n0	0	0	

Table 6 Relationship between clinicopathological factors and expression of of vimentin

		vimentin(＋)	vimentin(－)	p-value
P(＋)	P3	8	3	ns
	P2	4	2	
	P1	0	3	
P(－)	P0	14	13	

		vimentin(＋)	vimentin(－)	p-value
n4(＋)	n4	18	11	ns
n4(－)	n3	2	2	
	n2	4	5	
	n1	2	3	
	n0	0	0	

CHPP 施行の有無による生存率の差はなかった（**Fig. 7**）.

6．Cox proportional hazard model による検討

胃癌の予後に影響を与える因子を調べるために Cox の比例ハザード法を用いた多変量解析を行った．説明因子は CHPP, adjuvant chemotherapy, n4, P, p53, ビメンチン，GI の計７因子を用いた．CHPP 施行によりリスク比は0.700倍，また adjuvant chemotherapy 施行では0.886倍であったが有意差はなく，p53と P が独立した予後因子であった（$p<0.05$）(**Table 11**).

考　　察

温熱療法による制癌剤の増強効果は以前から知られていた[6)7)]．Koga ら[8)]は癌性腹膜炎ラットを MMC 添加加温生食水（41.5℃）で腹腔内を持続灌流することにより，抗腫瘍効果が得られたと報告している．さらに，漿膜浸潤陽性胃癌治癒切除例に CHPP を行うと，腹膜

Table 7 Relationship between clinicopathological factors and expression of of Gl

		Gl ≧ 14	Gl ＜ 14	p-value
P(＋)	P3	8	3	$p < 0.05$
	P2	2	4	
	P1	2	1	
P(－)	P0	11	16	

		Gl ≧ 14	Gl ＜ 14	p-value
n4(＋)	n4	16	13	ns
n4(－)	n3	2	2	
	n2	3	6	
	n1	2	3	
	n0	0	0	

播種が有意に抑制されたと臨床例でも報告されている[1)]．さらに腹腔内温度を42.5℃前後に維持すること[9)]や，SDI（succinate dehydrogenase inhibition test）法により，抗癌剤の中で CDDP，VP-16，MMC が胃癌播種例に高い感受性を示す[10)]といわれている．しかし，CHPP には腎障害，時には血液透析を必要とする腎不全や，縫合不全，腸管穿孔などの合併症の頻度が高く，侵襲も大きい[11)]ため適応症例を選ばなくてはならない．

今回，retrospective な検討で，CHPP を施行した胃癌19例と未施行28例を単純に比較しても予後に差は認められなかったが，温度設定や抗癌剤の感受性以外に，どのような因子が CHPP の効果を規定し，予後改善に寄与するかを臨床病理学的因子と分子生物学的因子から検討した．

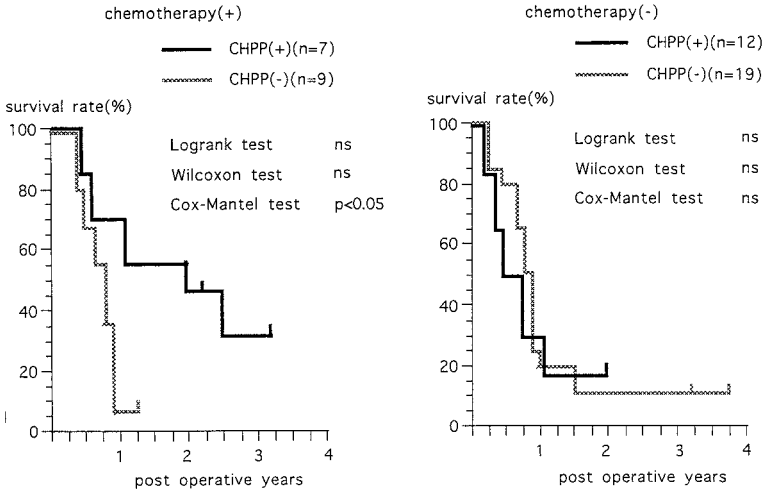
分子生物学的因子である p53，ビメンチンの発現は，リンパ節転移，腹膜播種などの臨床的進展度とは関係がないといわれ[12)13)]，今回の結果も，p53，ビメンチンと組織型，リンパ節転移，腹膜播種の間には関係は認められなかった．それに対して GI が14以上の症例では，腹膜播種例が多いと言う結果がみられ，これは細胞増殖活性の測定に用いられる Ki-67，PCNA が臨床病理学的因子の進行に相関する[14)15)]という報告に一致するものであった．

次に adjuvant chemotherapy 施行別生存率を調べると，CHPP と adjuvant chemotherapy を併用することで adjuvant chemotherapy 単独例に比べ生存率の改善傾向がみられたが，CHPP 単独では，adjuvant chemotherapy も CHPP も施行されていない症例の生存率と差がなかった．これは adjuvant chemotherapy

Table 8 Comparison in backgrounds between cases with and without adjuvant chemotherapy

	chemotherapy(＋)	chemotherapy(－)	p-value
number of patients	16	31	ns
male/female	14/2	19/12	ns
age(61.27 ± 12.51)	58.31 ± 13.61	62.81 ± 11.84	ns
depth of invasion			
ss	6	5	
se	9	19	ns
si	1	7	
pathology			
differentiated	4	7	ns
undifferentiated	12	24	
peritoneal dissemination			
P(＋)	1	19	p ＜ 0.05
P(－)	15	12	
lymph node metastasis			
n4(＋)	10	19	ns
n4(－)	6	12	
curability			
B	11	12	ns
C	5	19	

Fig. 2 A comparison of Kaplan-Meter survival curves between cases treated with CHPP+chemotherapy, only chemotherapy, only CHPP and non-therapy



施行17例中にP（＋）症例が1例，非施行31例中にはP(＋)症例が19例であったという背景因子が影響していると思われ，P(＋)症例にはCHPPを施行しても生存率の改善がみられなかった今回の結果に一致するものであった．

臨床病理学的因子の程度による生存率ではn4（＋）例ではCHPP施行の有無にかかわらず生存率の差はなく，n4（－）例も有意差がでるほどの予後の改善は認められなかった．一般にリンパ節転移陽性例の生存率向上は，リンパ節郭清によるところが大きく，特にn4（＋）例では徹底した腹部大動脈周囲リンパ節郭清が関与している[11]と言われている．またスキルス胃癌の再発形式は，今回の結果と同様に腹膜播種が多いため，n因子対策である腹部大動脈周囲リンパ節郭

Table 9　Relationship between CHPP and chemotherapy for n4-positive and n4-negative cases

		chemotherapy(＋)	chemotherapy(－)	p-value
n4(＋)	CHPP(＋)	5	6	ns
	CHPP(－)	1	6	

		chemotherapy(＋)	chemotherapy(－)	p-value
n4(－)	CHPP(＋)	2	6	ns
	CHPP(－)	8	13	

Fig. 3　A comparison of Kaplan-Meier survival curves between n4-positive with CHPP, without CHPP, negative with CHPP and without CHPP

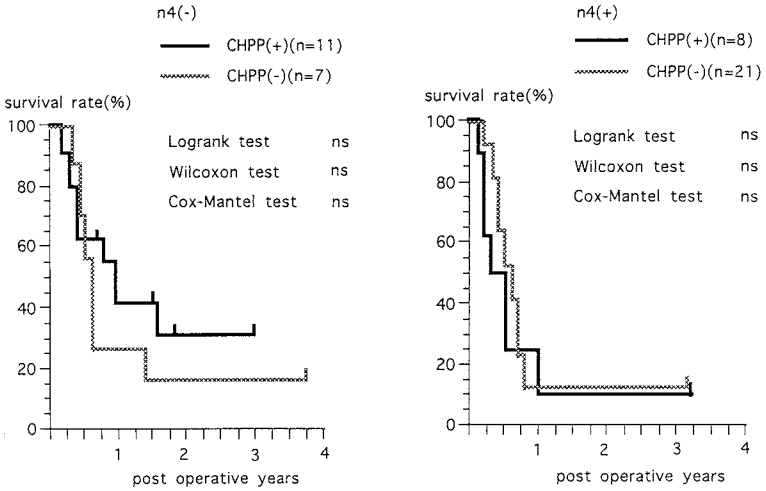


Table 10　Relationship between CHPP and chemotherapy for P-positive and P-negative cases

		chemotherapy(＋)	chemotherapy(－)	p-value
P(－)	CHPP(＋)	6	4	ns
	CHPP(－)	9	8	

		chemotherapy(＋)	chemotherapy(－)	p-value
P(＋)	CHPP(＋)	1	8	ns
	CHPP(－)	0	11	

清だけでは効果なく，腹膜播種の予防を目的とした左上腹部内臓全摘術を付加したほうが効果的である[16]とも言われている．遺残癌病巣が多い時は化学療法の効果はない[11]といわれ，徹底したリンパ節郭清を伴った拡大手術の施行が前提となり，CHPP を始めるとする化学療法の効果が期待できると思われた．

一般に，癌性腹膜炎の治療と予防目的である CHPP は，腹腔内遊離癌細胞や腹膜面に着床している微少転移巣に高濃度の抗癌剤を長時間作用させ，温熱による抗癌剤の相乗効果と腹腔内遊離癌細胞の洗浄除去効果[17]を利点としている．，しかし，遊離癌細胞は腹膜面への着床後は，腹膜間質の線維芽細胞を増殖させながら深層への浸潤と増殖を促進し播種を形成するといわれ[18]，P（＋）症例では CHPP 本来の利点が期待でき

Fig. 4　A comparison of Kaplan-Meier survival curves between P-positive with CHPP, without CHPP, negative with CHPP and without CHPP

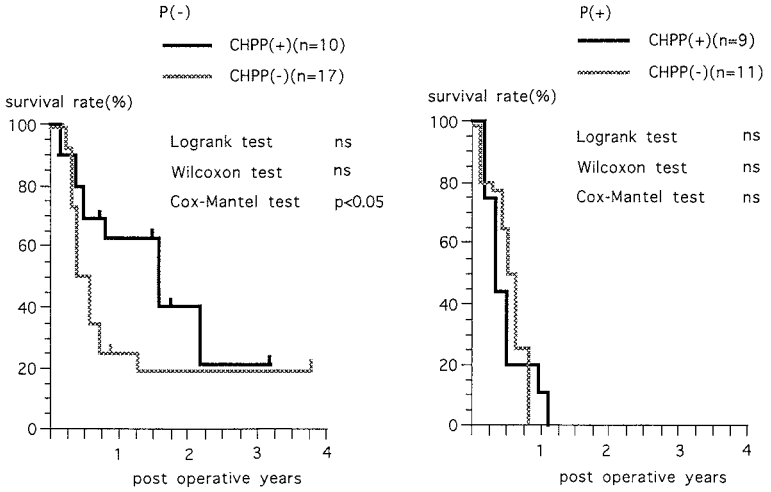
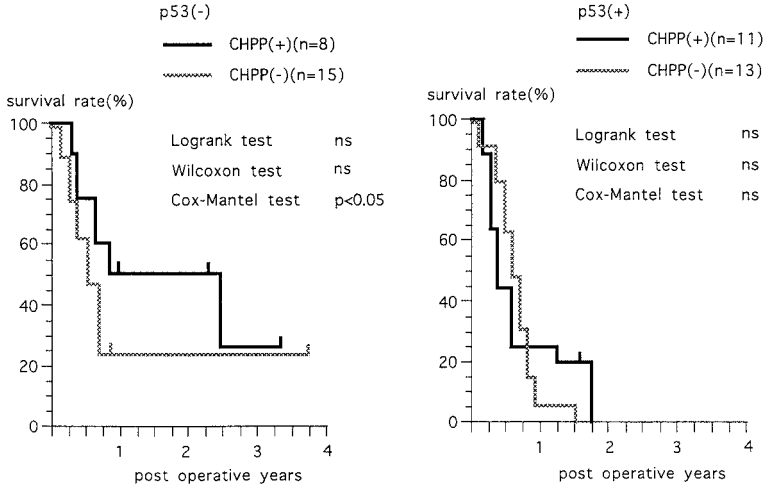


Fig. 5　A comparison of Kaplan-Meier survival curves between p53-positive with CHPP, without CHPP, negative with CHPP and without CHPP



ず，今回のように生存率が改善しなかった原因と考えられた．しかし，P3症例でも計8回のCHPPとsecondないしthird look operationで播種の消失を確認した報告[9]もあり，CHPPに感受性のある症例には，適応を考慮してもよいと考えられた．

今回，分子生物学的因子の1つとして取り上げたp53は，第17番染色体短腕に存在し，多くの人の癌においては，片方の対立遺伝子の欠失と，もう一方の対立遺伝子の異常がみられる場合が多い[19]．このように変異したp53は放射線，制癌剤で損傷したDNAをG1期でcell cycleを停止し，DNA修復したり，アポトーシスに誘導することができず，DNAが異常なまま蓄積し，発癌につながる[20]と考えられている．このp53蛋白と遺伝子変異の間には強い相関があり，p53の変異によって産生されるp53蛋白を免疫組織学的に検出することによりp53の変異を推定できるようになり[21]，p53と臨床的進行度，予後との関係を論じたり[12)13]，白血病ではp53が制癌剤に対する腫瘍の反応性を決定する重要な因子である[22]との報告を目にするようになった．これは，今回p53（－）症例でCHPP

Fig. 6　A comparison of Kaplan-Meier survival curves between vimentin-positive with CHPP, without CHPP, negative with CHPP and without CHPP

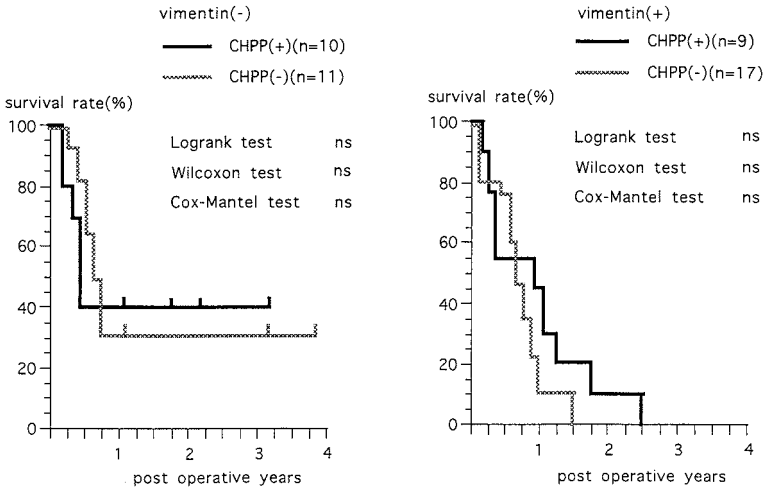
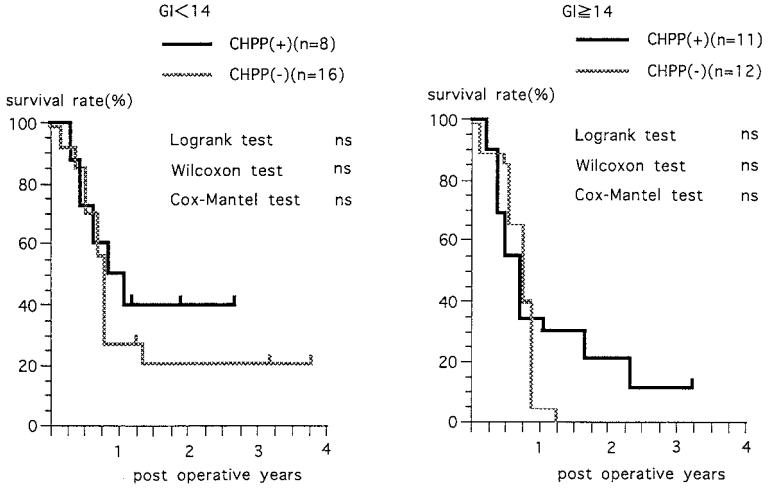


Fig. 7　A comparison of Kaplan-Meier survival curves between GI<14 with CHPP, without CHPP, GI≧14 with CHPP and without CHPP



を施行したことにより，生存率の改善傾向がみられた理由の１つであると考えられた．

また，ビメンチンは細胞の骨格を構成する中間系フィラメントの４つのタイプのうちの１つであり，一般に上皮系細胞には中間系フィラメントの第１のタイプであるケラチンが発現しているが，癌化することによりビメンチンの発現が多くなることが知られている[23]．岩屋ら[24]は乳癌を対象とした検討で，ビメンチン陽性例は組織学的に悪性で，治療にも抵抗性があったとの報告している．今回の胃癌を対象とした場合，ビメンチン陽性例の治療抵抗性についてははっきりしなかった．

最後の G, I は，癌の消退特性と増殖特性のバランスによって規定される因子である[5]．胃の腺腫では増殖特性より消退特性にバランスが傾いており，これが腺腫の slow growing な性格を決定しているが，上皮内癌，進行胃癌と進むに連れて，増殖特性の増加と消退特性の減少によって GI が著明に増加し，これが予後不良な要因となっているという[25]．このように癌化過程での GI の変化を論じたり，増殖特性である Ki-67

Table 11　Multivariate analysis of gastric cancer 's prognosis by Cox proportional hazard model

	regression parameters	standard error	risk ratio	p-value
CHPP	−0.357	0.375	0.700	0.3417
chemothrapy	−0.121	0.525	0.886	0.8186
n4	−0.482	0.356	0.618	0.1758
P	−1.391	0.533	0.249	0.0091
p53	−1.216	0.418	0.297	0.0037
vimentin	−0.295	0.330	0.744	0.3713
Gl	0.071	0.458	1.073	0.8773

CHPP	: CHPP(−) = 1	CHPP(+) = 0
chemothrapy	: chemothrapy(−) = 1	chemothrapy(+)=0
n4	: n4(+) = 1	n4(−) = 0
P	: P(+) = 1	P(−) = 0
p53	: p53(+) = 1	p53(−) = 0
vimentin	: vimentin(+) = 1	vimentin(−) = 0
Gl	: Gl ≧ 14 = 1	Gl < 14 = 0

の発現と臨床病理学的因子との関係は報告されているが, GI の発現の程度の違いによって CHPP の効果に違いがあるかを検討したが，生存率との関係は認められなかった.

今回検討した症例に対して Cox の比例ハザード法を用いた予後の検討を行った. 結果, p53と P 因子のみが予後規定因子として重要で，CHPP 施行の有無は重要でなかった. 山村ら[26]も, 胃癌の根治度 C の要因の中で腹膜播種の 5 年生存率が最も低く，化学療法も肝転移に対する肝動注以外にはあまり期待できないのが現状であり，腹膜播種に有効な化学療法を開発することが標題であると報告している．今回 Cox-Mantel 法の検定のみではあるが, adjuvant chemotherapy 施行例, P（−）例，p53（−）例では CHPP を施行することで予後改善傾向がみられた．今後は adjuvant chemotherapy 施行例，p53（−）と P（−）症例で，CHPP 施行の有無による生存率の違いを調べるための randomized controlled trial が必要であろう.

稿を終えるに当たり, 御指導, 御校閲を賜った横浜市立大学第 2 外科嶋田　紘教授，国崎主税学内講師，高橋正純助手, 同第 1 病理北村　均教授に深謝いたします. なお本論文の要旨は第97回日本外科学会総会（1997年 4 月，京都）において発表した.

文　献

1）古賀成昌, 浜副隆一, 前田迪郎：胃癌―腹膜転移に対する持続温熱腹膜灌流―．臨と研　**62**：3148―3152, 1985
2）古谷　博, 藪下　廣, 野口昌良ほか：子宮頚部上皮の癌化過程における apoptosis cell 出現頻度と増殖相細胞比率．日臨　**54**：1916―1921, 1996
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）米村　豊, 藤村　隆, 鎌田　徹ほか：進行胃癌に対する拡大根治術と温熱化学療法の成績．日消外会誌　**22**：2498―2502, 1989
5）Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR et al：Apoptosis：Basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer **26**：239―257, 1972
6）貝原信明, 前田迪郎, 浜副隆一：温熱腹膜灌流による胃癌の腹膜再発防止に関する研究．外科　**52**：1495―1497, 1990
7）Teicher BA, Kowa CD, Kennedy KA et al：Enhancement by hyperthermic of the in vitro cytotoxicity of mitomycin C towards hypoxic tumor cells. Cancer Res **41**：1096―1099, 1981
8）Koga S, Hamazoe R, Naeta M et al：Trwatment of inplanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal infusion in combination with an anticancer drug. Cancer Res **44**：1840―1842, 1984
9）米村　豊，宮崎逸夫：胃がんの腹膜播種性転移に対する腹腔内温熱化学療法．CRC **1**：146―151, 1992
10）犬山繁和：In vitro MTT 法を用いた胃癌の制癌剤感受性の検討. 癌と化療　**18**：1593―1597, 1991
11）山岡博之, 若杉純一, 秋山浩利ほか：漿膜露出胃癌に対する大動脈周囲リンパ節廓清と持続温熱腹膜灌流療法の併用. 日臨外医会誌　**58**：16―21, 1997
12）塩崎　均, 嶋谷　薫, 丸山憲太郎ほか：腫瘍の悪性度指標としての p53：食道癌．Surg Fronti **2**：385―390, 1995
13）山本英希，山田宣孝，浅野伍朗ほか：核 DNA, p53, PCNA からみた大腸腺腫，大腸癌の異型度と臨床病理学的因子に関する検討. 日外会誌　**95**：763―774, 1994
14）藤也寸志, 織田信弥, 沖　英次ほか：細胞増殖能と血行性転移．消外　**18**：1915―1921, 1995
15）前田　清, 鄭　容錫, 小川正文ほか：各種免疫染色像からみた胃癌の悪性度．消外　**18**：1982―1990, 1995
16）紀藤　毅, 小寺泰弘, 山村義孝：スキルス胃癌の外科治療．消外　**19**：1435―1443, 1996
17）萩原明於，白数積雄，高橋俊雄：腹膜播種の治療．消外　**20**：1373―1378, 1997
18）鄭　容錫, 八代正和, 西村重彦ほか：胃癌腹膜播種の病態と新しい治療の可能性．消外　**18**：1899―1908, 1995

19) Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM et al：Chromosome 17p deletion and p53 gene mutation in colorectal carcinomas. Science **244**：217, 1989
20) 蒲原英伸，小川道雄：p53とアポトーシス．Surg Fronti **4**：19―26, 1995
21) Rodrigus NR, Rowen A, Smith MEF et al：p53 mutations in colorectal cancer. Proc Natl Acad Sci. USA **87**：7555―7559, 1990
22) Wattle BE, Preudhomme C, Hecquet B et al：p53 mutations are associated with resistance to chemotherapy and short survival in hematologic malignancies. Blood **84**：3148―3157, 1994
23) Azumi N, Batifora H：The distribution of vimentin and keratin in epithelial and nonepithelial neoplasms a comprehensive immunohistochemical study of formalin-and akcohol-fixed tumors. Am J Clin Pathol **88**：286―296, 1987
24) 岩屋啓一，鳥潟親雄，玉熊正悦：薬剤感受性と遺伝子．臨消内科 **10**：1545―1553, 1995
25) 辻谷俊一，建部 茂，井藤久雄ほか：「スキルス胃癌」におけるアポトーシス．消外 **19**：1473―1481, 1996
26) 山村義孝，小寺泰弘，清水泰博ほか：長期生存からみた根治度Ｃ胃癌症例の問題点．日臨外会誌 **59**：1997―1983, 1998

Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion Therapy for Gastric Cancer

Kenji Ohkubo
The Second Department of Surgery, Yokohama City University, School of Medicine
(Director：Prof. Hiroshi Shimada)

To elucidate the effect of continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP), 47 patients with gastric cancer in stage IVb without liver metastasis were evaluated using therapeutic parament such as adjuvant chemotherapy and clinicopathological paraments such as lymph node metastasis, peritoneal dissemination, p 53 expression, vimentin expression and growth index (＝%Ki67 index/%apoptosis index). Survival in patients treated by CHPP have a higher tendency than that in patients treated by non-CHPP with adjuvant chemotherapy, without peritoneal dissemination and with p53 expression less than 70% (Cox-Mantel test $P<0.05$). But there was no significant difference of survival between in CHPP and in non-CHPP without adjuvant chemotherapy, with peritoneal dissemination and with p53 expression more than 70%. According to multivariate analysis, peritoneal dissmination and p53 expression were determinant prognostic of gastric cancer, but CHPP was not.

Reprint requests：Kenji Ohkubo The Second Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, 236-0004 JAPAN