症例

姑息切除後の補助免疫化学療法が奏効し、 術後 7 年 5 カ月生存したstageIV胃癌の 1 例

福井医科大学第 1 外科

広瀬 和郎 玉木 雅人 千田 勝紀
廣野 靖夫 飯田 敦 片山 寛次
山口 明夫

A Patient with Stage IV Gastric Cancer who was Effectively Treated with Adjuvant Immunochemotherapy after Palliative Gastrectomy and Survived for 7 years and 5 months

Kazuo HIROSE, Masato TAMAKI, Katsunori SENDA,
Yasuo HIRONO, Atsushi IIDA, Kanji KATAYAMA
and Akio YAMAGUCHI

First Department of Surgery, School of Medicine, Fukui Medical University

症例は49歳男性で、心窩部痛と体重減少を主訴に入院し、幽門狭窄を伴う前庭部の3型進行胃癌と診断された。血清CEAは32ng/mlと高値を示した。手術時には原発巣は臍頭部に浸潤し、腹腔動脈・大動脈周囲に多発性のリンパ節転移を認め、姑息的な幽門側切除術が行われた。術後早期より静脈内化学療法(tegafur, 400mg/日×21日; mitomycin C, 8 mg/日, 1-2回/週, 計12回), UFT内服(200-400mg/日)に加えOK-432(1-2 K. E./日, 計18回)の皮内投与を継続した。術後6カ月でCEA値は正常化し、腹腔動脈・大動脈周囲に遺残したリンパ節転移は腹部CTで検出不能となった。この間、血清immunosuppressive acidic protein (IAP)は正常値を維持した。以後、患者に癌の再発所見を認めず、術後7年5カ月、気管支喘息に基づく慢性呼吸不全で死亡した。本症例は、減量手術後の化学療法の奏効例であるが、併用された免疫療法が患者の免疫能低下を防ぎ、長期生存に寄与した可能性が示唆された。

索引用語: stageIV胃癌 (stage IV gastric cancer), 補助免疫化学療法 (adjuvant immunochemotherapy), OK-432

緒 言

stageIV胃癌の根治切除不能例の予後は極めて不良で、手術の適応や術式および化学療法を含む治療戦略は確立していない。一般に、stageIV症例では宿主の免疫能は低下しており、拡大手術や強力な化学療法により免疫能がさらに障害され、治療が奏効しても必ずしも生存期間の改善につなが

らないとされている¹⁾。そこで、近年、集学的治療における免疫学的側面が注目され、免疫賦活剤 (biological response modifier, BRM) の投与が試みられるようになってきた。しかし、胃癌根治切除例に対してprotein polysaccharide K (PSK) や溶連菌製剤OK-432が治療成績を改善するという報告もあるが²⁾³⁾, stageIV胃癌根治切除不能例に対するBRMの有効性については未だ不明な点

が多い。われわれは、stageIV胃癌姑息切除例に対してOK-432を用いた補助免疫化学療法が奏効し、術後7年5ヵ月生存した1例を経験したので、長期生存の要因と根治切除不能胃癌における化学療法と免疫療法の意義を考察し報告する。

症 例

患 者：49歳，男性。

主 訴：心窩部痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：12歳より気管支喘息。

現病歴：1985年1月頃より心窩部痛が持続し、体重減少(14kg/年)が進行するため、86年1月23日に当科へ受診し入院した。

入院時現症：体格中等，栄養不良(身長156cm，体重41kg)，眼結膜に貧血と黄疸はなく，表在リンパ節は触知せず。腹部は平坦・軟で，心窩部に圧痛を認めたが，肝，脾，腫瘤は触知せず。腹水を認めず。直腸診では異常を認めず。

入院時検査成績：血算は異常なく，血液生化学では血清総蛋白の低値(5.8g/dl)を認める以外は異常なし。血清のCEA値は32ng/mlと高値であったが，CA19-9，AFP，および，immunosuppressive acidic protein (IAP) の値は正常であった。高度の閉塞性呼吸障害(肺活量2500ml，1秒量890ml)を認めた。

上部消化管X線および内視鏡検査：胃前庭部に長径6cmの3型腫瘍を認め，幽門狭窄を呈し，十二指腸球部に浸潤していた。

腹部CTスキャン (Fig. 1)：腹腔動脈周囲から大動脈周囲にかけて多発性のリンパ節腫大を認めたが，肝転移や腹水を認めなかった。

以上より，根治切除不能と診断し，術前7日に腹腔動脈よりadriamycin 20mgとmitomycin C (MMC) 10mgのone shot動脈内化学療法を行った後，1986年2月4日に開腹手術を行った。

手術所見：肝転移と腹膜転移を認めず。胃前庭部の原発巣は幽門下および大彎リンパ節と一塊となり臍頭部に浸潤していた。腹腔・総肝・固有肝動脈周囲から大動脈周囲に累々と多発性のリンパ節転移を認めた。T4P0H0N4，stageIVと診断し，幽門側切除(BillrothII，結腸前)と幽門上下

Fig.1 Abdominal computed tomography before the operation shows multiple large lymph node metastases around the celiac axis and abdominal aorta (arrowheads).

と大彎・小彎リンパ節のみのD0郭清を行い，MMC 20mgを腹腔内に投与した。

病理組織学所見：術中の腹腔内洗浄細胞診(Papanicolaou染色)は陰性であった。胃原発巣は胃体下部から十二指腸球部に及ぶ8.5×7.5cm大の3型腫瘍で，組織学的には低分化腺癌，INFγ，深達度se，ly1，v1，pm(-)であったが，十二指腸断端に明らかな癌浸潤を認めdm(+)であった。郭清されたリンパ節6個すべてに組織学的転移を認めた。胃原発巣とリンパ節転移巣には術前の腹腔動脈内化学療法の効果を示す壊死や変性所見を認めなかった。

術後の経過と治療 (Fig. 2)：術後経過は良好で，第4病日よりtegafur(400mg/日)とMMC(8mg/日，1-2回/週)の静脈内投与を開始し，第14病日よりUFT(200-400mg/日)の内服を開始した。第17病日よりOK-432皮下投与(1-2K.E.，2回/週～2回/月)を開始した。術後2週の血清

Fig. 2 The treatment course of the patient over 9 months before and after the operation, including changes in laboratory data. MMC, mitomycin C; ADM, adriamycin; K. E., Klinische Einheiten; IAP: immunosuppressive acidic protein; CEA, carcinoembryonic antigen; Ope, operation.

Fig. 3 Abdominal computed tomography 3 weeks after the operation shows large residual tumor around the pancreas head and multiple lymph node metastases around the celiac axis and abdominal aorta (arrowheads).

Fig. 4 Abdominal computed tomography after immunochemotherapy shows no detectable enlarged lymph nodes around the celiac axis and abdominal aorta (6 months after the operation).

CEA値は24.7ng/mlと高値を示し、第3週の腹部CTで腹腔動脈・大動脈周囲に多発性リンパ節転移が遺残していた(Fig. 3)。患者は第36病日に軽快退院し、外来で上記の免疫化学療法を続け、術後約10カ月までに総量でtegafur 8.4g, MMC 96 mg, OK-432 31K. E., UFT 76.3gが投与された。患者の全身状態は良好に保たれ、化学療法の有害事象としては白血球減少($2800/\mu$ l)のみが生じたが、血清IAPは正常値を維持した。また、血清CEA値は術後1カ月12.8ng/ml, 2カ月5.1ng/mlと漸減した。さらに、術後6カ月にはCEA値は正常化し、腹部CTで脾頭部周囲の遺残腫瘍と腹腔動脈・大動脈周囲のリンパ節転移巣は描出されなくなった(Fig. 4)。以後、患者は症状なく定期的に外来通院し、術後2年までUFT内服(300-400mg/日)を続けた。1993年7月27日、気管支喘息の増悪に基づく慢性呼吸不全により死亡した。死亡前の腹部のCTと超音波検査および胸部X線写真では、肝

臓、肺、腹腔内と縦隔リンパ節に再発所見を認めず、血清CEA値は正常であった。剖検は行われなかった。

考 察

stageIV胃癌患者の予後は不良で、術後累積5年生存率は20%未満である⁴⁾。また、5年生存例のほとんどが根治切除例で、自験例のような姑息的胃切除後の長期生存例は極めてまれである⁵⁾。近年、術前に根治切除不能と診断される症例には強力な術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) が試みられている⁶⁾⁷⁾。しかし、NACがstageIV胃癌の長期予後を有意に改善するか否かは不明である。自験例では高度の閉塞性呼吸機能障害を認めたことより、強力な全身のNACは行わず、幽門狭窄を除く目的で姑息的胃切除を行ったので、手術侵襲は軽く経過も良好であった。術後早期の遺残癌巣では休止期の細胞が細胞周期に入り増殖期細胞が増加するため抗癌剤の感受性が高まるとされている⁸⁾ことより、術後早期より全身化学療法を開始したものの、予後は極めて不良と推定していた。しかし、その予想に反して術後補助療法が遺残癌巣に対して著効した。遺残リンパ節転移巣に対する組織学的確定診断は手技的に困難で、癌の腹腔内播種の危険性もあり施行されなかったため、遺残リンパ節癌巣が転移ではなかったという疑いが残る。しかし、血清CEA値の半減期が3.5日であることから考えると、術後4週にCEA値が12.8ng/mlと高値のままであったことは、CEAを産生する癌巣の遺残を示す所見と推定された。その後、MMC、UFT、OK-432の継続投与により、CEA値は緩やかに正常化し、腹部CTにおけるリンパ節癌巣は縮小・消失した。Maeharaらは、stageIV胃癌患者に対するMMCとUFTによる化学療法が有効で、しかも有害事象の程度が低かったと報告している⁹⁾。自験例におけるMMCの1回投与量は8mgと中等量で、総投与量は96mgに達したが、副作用としてはgrade2の白血球減少を生じたのみで、しかも治療経過を通じて血清IAP値が正常域を維持したことが興味深い。stageIV胃癌患者の血清IAP値は患者の免疫能の抑制状態と密接に関連し¹⁰⁾、大きな手術侵襲や強力な化学療

法により免疫能はさらに障害を受けるとされている⁹⁾。自験例で白血球減少が軽度でIAP値が正常値を持続したことは、手術と化学療法によっても患者の免疫能が障害されず保持されたことを示唆する。この原因として、手術侵襲を最低限にとどめたことに加えて、重篤な有害事象の少ないMMCとUFTによる化学療法を行ったことがあげられる。さらに、併用されたOK-432の関与も示唆される。OK-432はリンパ球やマクロファージを介する宿主免疫機構を刺激してインターフェロン γ 、インターロイキン-2などのサイトカインの産生を増加させて免疫賦活作用を示すが、さらに腫瘍増殖抑制能を有するTh1タイプのヘルパーT cellを活性化することにより抗腫瘍効果をも発現する¹¹⁾¹²⁾。Maeharaらは漿膜浸潤陽性の進行胃癌に対しMMCとUFTにOK-432を併用する術後免疫化学療法が有効であったと報告した³⁾。これまでStageIV胃癌患者に対して拡大根治手術が積極的に試みられてきたが、長期予後の有意な改善は得られず、拡大手術単独の治療効果には限界があると考えられる。強力なNACの後に拡大手術を行う集学的治療についても、有効性を示唆する少数の報告がみられるが、長期生存例は少数に限られ、その意義は確立していない⁶⁾⁷⁾。このような集学的治療の大きな問題点は、免疫能の低下したstageIV胃癌患者に対して強い副作用を伴う化学療法を行い、さらに大きな手術侵襲を加えることにより、術後の患者の免疫能がさらに障害されることである。従って、しばしば術後の補助化学療法が十分に行えず、NACの奏効例でも必ずしも長期の生存が得られていない⁷⁾。NACと拡大手術により一時的に腫瘍の減量に成功しても、遺残癌巣が制癌剤耐性を獲得しやすく、比較的早期に急速な再燃を生じることが大きな問題点とされている⁷⁾。自験例では、患者に対する免疫抑制の少ない低侵襲の減量手術と術後化学療法に加え、免疫療法を併用した集学的治療が継続した結果、宿主の免疫能を損なうことなく抗腫瘍効果が得られ、患者は長期生存した。現在まで、stageIV胃癌に対し補助免疫化学療法例が化学療法単独例に比べ真に有効であることを証明した比較対照試験はない¹³⁾。しかし、自験例における知見は、stageIV胃癌に対し集学的

治療を行い長期予後を改善するためには、過大な手術侵襲や化学療法による免疫抑制をできる限り防ぐとともに、積極的に免疫療法を併用し宿主免疫能を保持することが重要であることを示唆している。

結 語

術後補助療法が奏効し長期生存したstageIV胃癌姑息切除例を報告した。自験例では低侵襲の腫瘍減量手術と化学療法の効果に加え、免疫療法が宿主免疫能低下を防止しえたことが長期生存に寄与した可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Kuroda Y, Horikawa N, Tsuji M, et al: Usefulness of polysaccharide K (PSK) as postoperative adjuvant immunotherapy in patients with stage IV gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 3: 311-316, 1998
- 2) Nakazato H, Koike A, Saji S, et al: Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. *Lancet* 343: 1122-1126, 1994
- 3) Maehara Y, Okuyama T, Kakeji T, et al: Postoperative immunochemotherapy including streptococcal lysate OK-432 is effective for patients with advanced gastric cancer and serosal invasion. *Am J Surg* 168: 36-40, 1994
- 4) Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, et al: Postoperative staging of gastric carcinoma. A comparison between the UICC stage classification and the 12th edition of the Japanese rules for the gastric cancer study. *Scand J Gastroenterol* 31: 476-480, 1996
- 5) Kakeji Y, Maehara Y, Tomoda M, et al: Long-term survival of patients with stage IV gastric carcinoma. *Cancer* 82: 2307-2311, 1998
- 6) Yonemura Y, Sawa T, Kinoshita K, et al: Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. *World J Surg* 17: 256-262, 1993
- 7) Seike K, Ohtsu A, Yoshida S, et al: Efficacy of surgery after successful chemotherapy for advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 3: 159-164, 1998
- 8) Grunduz N, Fisher B, Saffer EA: Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 39: 3861-3865, 1979
- 9) Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y, et al: Postgastrectomy prescription of mitomycin C and UFT for patients with stage IV gastric carcinoma. *Am J Surg* 160: 242-244, 1990
- 10) Sakamoto J, Teramukai S, Koike A, et al: Prognostic value of preoperative immunosuppressive acidic protein in patients with gastric carcinoma. Findings from three independent clinical trials. *Cancer* 77: 2206-2212, 1996
- 11) Uchida A, Hoshino T: Clinical studies on cell-mediated immunity in patients with malignant disease. I. Effect of immunotherapy with OK-432 on lymphocyte subpopulation and phytomito-gen responsiveness in vitro. *Cancer* 45: 476-483, 1980
- 12) Okamoto T, Harada M, Tamada K, et al: Local injection of OK-432 can augment the Th1 type T-cell response in tumor-draining lymph node cells and increase their immunotherapeutic potential. *Int J Cancer* 70: 598-605, 1997
- 13) 坂本純一, 生越喬二, 合地 明他: Evidence based medicineの観点からみた胃癌補助免疫化学療法の評価. *臨外* 53: 1291-1299, 1998