 特集 癌の集学的治療

胃癌に対する補助化学療法***

Surgical Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer

林 田 康 男* 大 坊 昌 史**
 YASUO HAYASHIDA, M.D. & MASASHI DAIBO, M. D.

胃癌治療に対する診断技術、手術をはじめとする全身管理の向上により、近年、その成績はあがっている。しかし、十分な手術が施行されたにもかかわらず、短期間のうちに転移・再発がみられる症例も少なからずみられる。このような問題に対し、手術後の癌に対する補助療法、すなわち化学・免疫・内分泌、あるいはその他の新しい治療法を集合し、治療にあたるという、集学的治療 multidisciplinary treatment が必要となってくる。

今回この集学的治療の一つである、胃癌に対する補助化学療法、とくに、多施設共同研究による MMC・FT・PSK・OK-432 の効果について、また本邦における補助化学療法の歴史の一部を、文献的考察を加えて述べてみた。

また同時に、胃癌術後補助療法として MMC + FT 補助化学療法に PSK、または OK-432 併用の有用性が示唆された。

索引用語：集学的治療、補助化学療法、胃癌、多施設共同研究

Key words：multidisciplinary treatment, adjuvant chemotherapy, gastric cancer, multi-institutional study

はじめに

胃癌治療に対する診断技術の進歩、手術をはじめとする術前・術後の管理、さらには栄養等を含めた全身管理の向上によって、近年その治療成績はめざましく発展してきている。

しかし手術で十分治癒切除ができたと思われる症例でも、短期間のうちに転移・再発を認める症例が少なからずみられ、これが胃癌に対する局所療法とならんで、全身的に治療を施行しなくてはいけないという問題の出現要素となっている。

すなわち、このような不都合な問題に対し、外

科手術後の癌に対する補助療法、すなわち化学療法、あるいは免疫療法といった手術と抗癌剤の併用療法 (Surgical adjuvant chemotherapy) や、温熱療法・中心静脈栄養法などの、いわゆる補完療法 (Supplement therapy) を加えることによって、その成績を向上させようとする必要性が生じてくるわけである。

いわゆる化学・免疫・内分泌、あるいはその他の新しい治療法の各分野の、専門知識を集合して治療にあたるという、集学的治療 multidisciplinary treatment の必要性が生じてくる。

今回、この集学的治療の中の一つである胃癌に対する補助化学療法について、とくにわが国における現状について、また補助化学療法の変遷についてその一部分にふれてみた。

* 順天堂大学医学部外科学教室・第1外科講師

** 同助手

*First Department of Surgery, Juntendo
 University School of Medicine*

*** 第237回順天堂医学会学術集会 (May 22, 1986)
 (June 24, 1986受付)

表1 わが国における胃癌手術の補助免疫化学療法のあゆみ

1960	1975	1980
第Ⅰ期	第Ⅱ期	第Ⅲ期
<div>手術</div> <div>vs.</div> <div>手術+MMC</div> <p>○国立病院共同研究 (1959~1971) ○国立がんセンター外科における研究 (1963~1965) ○厚生省がん助成金による今永班共同研究 (1965~1968)</p>	<div>手術+MMC</div> <div>vs.</div> <div>手術+MMC+経口Tegafur</div> <p>○胃癌手術の補助化学療法研究会(胃手化) 第一次研究(1975~1976) 第二次研究(1977~1979)</p>	<div>手術+MMC+経口Tegafur</div> <div>vs.</div> <div>手術+MMC+経口Tegafur+免疫賦活剤</div> <p>○財団法人 「がん集学的治療研究財団」 特定研究Ⅰ (1981~1983)</p>

(服部孝雄³⁾より転用)

胃癌に対する補助化学療法の歴史

胃癌に対する Surgical adjuvant chemotherapy の仕事は Moore¹⁾, Higgins²⁾ らが, thio-TEPA を用いた成績が本格的に評価されているものの, 癌に対する化学療法の効果としては, 決して良い結果は得られなかった。

本邦における補助化学療法の歴史は1950年代, 阪大微研外科における胃癌に対する MMC の併用によって, 手術成績の向上を目的として, 手術と化学療法を併用させたのが初の試みとされている。また服部³⁾によれば(表1), 本邦における胃癌の Surgical adjuvant chemotherapy を三つの時期にわけて考えられるとしている。

第1期は1960年から約15年間にみられる, 手術に対する MMC 併用投与群, 非併用群との効果比較試験であり, 第2期は1975年から1980年までの5年間で, 胃癌の根治手術例に MMC 併用投与群を対照とし, これに長期間の経口制癌剤 Tegafur の投与を併用する群とを比較検討している^{4,5,6,7)}。

第3期は, 現在全国6ブロック, 412施設で施行している MMC + Tegafur 投与群を対照とし, MMC + Tegafur + 免疫賦活剤投与群との比較検討により, その効果判定をしているわけである。

著者らも, 第2期よりこれら補助化学療法に参

加しているわけであるが, ここで胃癌手術に対する MMC・Tegafur・免疫賦活剤併用投与の成績についてふれてみる。

研究対象ならびに投与スケジュール

対象症例は75歳以下の胃癌症例で, 既往治療(手術・放射線療法・化学療法・免疫療法)を受けていないもので, 下記の条件を満足する症例としている。

1) m・no 胃癌を除く肉眼的治癒, および非治癒切除例。

2) 異時性, あるいは同時性重複癌(または多発癌)のない症例。

とし, 全国8地区, 6ブロック(412施設)において, それぞれ独立した各治療群を設定し, 封筒法による無作為割付法を用い施行した。

投与スケジュールは表2に示すごとく,

1) 北海道地区

術後 MMC (20mg+10mg) と FT (600~800 mg/日) の間歇投与を対照群(A)とし, これに OK と PSK を間歇投与する群(B), CK の術前後投与と PSK の連続投与, 術後10カ月目の MMC 20mg を再投与する群(C)の3群を比較検討した。

表2 投与スケジュール

全国参加施設数 (412施設)

2) 東北地区

MMC と FT の連続投与を対照群 (A) とし、これに OK と PSK の、連続投与を併用する群 (B) との比較検討を行った。

3) 関東地区

I 法と II 法に分け、前者は MMC と FT の連続投与 (I 法, A) に PSK を連続投与する (I 法, B) か否かの比較、後者は FT の連続投与 (II 法, C) に PSK を連続投与する (II 法, D) か否かの比較検討をした。

4) 中部・近畿地区

肉眼的治癒切除症例では、FT を間歇投与する群 (B) を対照とし、FT と PSK の交替投与する群 (A) との比較を行った。非治癒切除症例では、さらに両群に MMC を投与して、PSK の併用効果を比較した。

5) 中国・九州地区

肉眼的治癒、および非治癒切除に層別したのち、MMC 投与に PSK の併用連続投与する群 (A)、FT の併用連続投与する群 (B)、FT と PSK を併用する群 (C) の 3 群比較を行った。

6) 四国地区

MMC と FT の連続投与 (A) に、PSK を連続

併用投与する (B) か否かの比較である。

解析対象症例は、1978年8月より3年2カ月間に、全国412施設、4456例が集積された。

追跡調査は1984年3月31日までの生死確認を行い、各ブロックごとに4年、5年生存率が出された。

生存率は Kaplan Meier 法、3 群間比較は Log-rank test、および generalized Kruskal Wallis test、(K-w) を使い、2 群間比較は Logrank test、および generalized Wilcoxon test (G-w) を用いた。

研究成績

1) FT と PSK の 2 剤併用効果

術後の FT 投与に対する、PSK の併用の有無による 2 群間の比較試験は、中部地区の治癒切除例、全症例で検討された。4 生率は併用群で 71.7%、非併用群で 62.7% であり、2 群間には有意差はみられなかったが、併用群で良好なようである (表 3)。しかし、予後要因別に層別化を行った結果、n(-)・ps(+) 群において同じく中部地区、治癒切除例でみると、症例数は少ないものの併用群 95.0%、非併用群 56.5% と 4 生率に明らかに有意の差を認

表3 FT と PSK の 2 剤併用効果(1)

中部地区 (治癒切除)

表4 FT と PSK の 2 剤併用効果(2)

中部地区 (治癒切除)

表5 FT と PSK の 2 剤併用効果(3)

関東地区 (Ⅱ法)

表6 MMC・FT・PSK の 3 剤併用効果(1)

中国・九州地区 (治癒切除)

めた (表4)。

同じく FT と PSK の 2 剤併用効果を、関東地区Ⅱ法で MMC の induction のない群においてみても、n(-)・ps(+)例では 4 生率が併用群で 86.1%、非併用群で 51.4% と併用群に、良好であろうことが示された (表5)。

2) MMC・FT・PSK の 3 剤併用効果

3 剤併用効果は表6に示すごとく、中国・九州地区、治癒切除、全症例で検討された。

MMC・FT・PSK 3 剤併用の C 群が、他の 2 群に比し良好である。3 群比較で $P=0.01$ であり、5 年生存率は C 群 72.4%、B 群 59.1%、A 群 64.2% と、3 剤併用群と MMC・FT 群の間には有意差がみられている。

同じく中国・九州地区、治癒切除例で n(+)・ps(+) で、予後要因別にみると、やはり C 群が他の 2 群 (3 剤非併用群) より良好であろうことが示唆された (表7)。

これら 3 剤併用の効果は、stage IV、関東地区、Ⅰ法でも良好な結果が得られた (表8)。すなわち、5 年生存率でみると、3 剤併用群で 22.4%、非併用群で 13.5% と、MMC・FT・PSK を併用した群が良好であった。

3) MMC・FT・PSK・OK の 4 剤併用効果

4 剤併用の効果は、北海道地区低分化型癌で検討された。表9に示されるごとく、4 剤併用の B 群・C 群において、4 年生存率が各々 52.9%、59.6% と、非併用群 A 群の 32.9% より効果がうかがわ

表7 MMC・FT・PSKの3剤併用効果(2)

表8 MMC・FT・PSKの3剤併用効果(3)

表9 MMC・FT・PSK・OKの効果(1)

表10 術前 PPD 値と免疫化学療法の効果

中国・九州地区(治癒切除), 関東地区(I法)

— 組織学的治癒切除症例 —

れた。

4) 術前 PPD 値と免疫化学療法の効果

表10で術前 PPD 値の、免疫化学療法に対する効果をみてみた。

中国・九州地区、治癒切除と関東地区、I法における組織学的治癒切除症例につき検討した。

表10. 左にみられる PPD 陽性例で、PSK 併用群が4年生存率が良好であり、PPD 陰性例ではこの傾向は認められていない。すなわち、免疫応答能を保持する症例にとって、PSK の併用は効果があがるものと考えられた。

以上、胃癌に対する MMC・FT・免疫賦活剤の効果についてまとめると^{8,9,10)}、

- 1) FT と PSK の併用は肉眼的治癒切除の全症例 (4 生率, 中部地区) と、n(-)・ps(+)例 (4 生率, 中部地区, 関東地区・II法) で有効であった。
- 2) MMC + FT + PSK の3剤併用は、他のいずれかの単剤、または2剤併用より良好な生存率を示し、肉眼的治癒切除の全症例 (5 生率, 中国・九州地区) や、非治癒切除を主とする stage IV 症例 (4 生率, 関東地区・I法) に併用効果が見られた。
- 3) MMC + FT + PSK + OK の4剤併用効果は、低分化型胃癌症例 (4 生率, 北海道地区) に認められた。
- 4) 以上より、胃癌術後補助療法として MMC + FT に、PSK または OK-432 併用の有用性が示唆された。

おわりに

本邦における胃癌に対する集学的治療の一つとしての、補助化学療法について述べてきたが、胃癌における手術効果は、現在では stage I に関してはほぼ満足する結果が得られているものの、stage II, stage III と進行度が進むにつれて、さらには stage IV といった進行度のものでは、手術のみによる治療には一つの限界があり、このような補助化学療法との組み合わせによって、明らかに生存率を向上させることが可能となってきた^{11,12,13)}。

またそれと同時に、臨床試験に対するきびしい指摘もみられ¹⁴⁾、化学療法効果判定のあり方¹⁵⁾についても十分討議されれば、今後さらに、胃癌に対する集学的治療の効果が得られるものと思われる。

文 献

- 1) Moore, G. E. : Second Conference Experimental Clinical Cancer Chemotherapy. part II, Surgical Adjuvant Session A : University Studies. Cancer Chemotherapy Rep., **16** : 121~140, 1962
- 2) Higgins, G. A. : Second Conference Experimental Clinical Cancer Chemotherapy. part II, Surgical Adjuvant Session B : Veterans Administration Studies. Cancer Chemotherapy Rep., **16** : 141~148, 1962
- 3) 服部孝雄 : わが国における外科領域のがん化学療法の歩みと展望. 日外会誌, **87** : 359~364, 1986
- 4) 中島聡総, 他 : 胃癌術後症例における多剤併用導入法と長期経口維持療法による術後補助化学療法の効果と問題点. 日癌治会誌, **15** : 980, 1980
- 5) 近藤達平, 他 : 胃癌に対するマイトマイシン-C, フトラクル併用術後化学療法の効果に関する研究 (第5報), 5年生存率について. 癌と化学療法, **9** : 2016, 1982
- 6) 服部孝雄, 他 : 胃癌に対するマイトマイシン-C, フトラクルと併用術後化学療法の効果に関する研究 (第2報). 2年生存率について. 癌と化学療法, **7** : 231, 1980
- 7) 貝原信明, 他 : 胃癌に対するマイトマイシン上半身大量投与の遠隔成績ならびに postoperative long term cancer chemotherapy (PLCC) の提唱, 癌の臨床, **21** : 404, 1975
- 8) 玉田隆一郎 : 共同研究による胃癌の術後補助免疫化学療法の効果 — 第3次パイロット研究. 報告, 第23回日本癌治療学会総会, 1986
- 9) 中島聡総, 他 : 胃癌に対する術後補助免疫化学療法の多施設共同研究 (第1報), — 3生率について. 癌と化学療法, **12** : 1850~1863, 1985
- 10) 新本 稔, 他 : 胃がん治癒切除症例に対するマイトマイシンC, フトラクル, クレスチンを用いた術後免疫化学療法. Oncologia, **14** : 171~180, 1985
- 11) 磨伊正義 : 癌の集学的治療. クリニカ, **13** : 11~15, 1974
- 12) 中里博昭, 他 : 胃癌に対する補助化学療法, 消化器外科, **9** : 443~451, 1986
- 13) 藤森敏雄, 他 : 消化器癌の化学療法. クリニカ, **12** : 855~859, 1985
- 14) Simon, R. et al. : Methodologic guidelines for reports of clinical trials. Cancer Treat Rep., **69** : 1~3, 1985
- 15) 小山善之 : 癌化学療法効果判定基準の推移. 癌と化学療法, **13** : 153~163, 1986