非切除, 非手術末期胃癌に対する癌化学療法 of 臨床的研究

—MMC および MFC 療法を中心として—

東京医科大学外科学教室 (指導: 牧野惟義教授)

助手: 竹 口 甲 二

CLINICAL STUDY OF CANCER CHEMOTHERAPY FOR UNRESECTABLE AND INOPERABLE GASTRIC CANCER —ESPECIALLY ON MMC AND MFC THERAPY—

Khoji TAKEGUCHI

Department of Surgery, Tokyo Medical College

(Director: Professor Koreyoshi Makino)

胃癌の治療に当っては、現在迄のところ手術療法が最も有効であるということは異論のないところであるが、この手術療法から見はなされた切除不能および手術不可能な所謂末期胃癌の治療成績向上のために癌化学療法を行ない、臨床的效果、延命効果、副作用、病理組織学的効果などについて検討を行った。

62例の非切除および非手術末期胃癌に対して癌化学療法 (I 群 MMC 単独療法36例, II 群 MFC 療法26例) を行ない21例のコントロール群と比較検討した。

日本癌治療学会効果判定基準による軽快率は MMC 群27.8%, MFC 群34.6%, Karnofsky 基準の 1—A 以上は MMC 群22.2% MFC 群34.6%と対照群に比べ明らかな効果を示した。また、MFC 群では Karnofsky の 1—C を 2 例認めた。

延命効果は、対照群に比し、MMC 群では 50% 生存日数で 56 日、平均生存日数で 69.3 日、MFC 群では 50% 生存日数で 63 日、平均生存日数で 98.2 日の延長を見た。

副作用は血液学的副作用として白血球減少、自覚的副作用として食欲不振が主なものであり、両群共に認められるが MFC 群では、MMC 群に比べ出現率が高く認められた。

経時的に内視鏡による胃生検を行ない病理組織学的効果について検討を行なったが、効果は大星らの Grade II_B 迄であった。また、臨床的效果と病理組織学的効果はほぼ相関関係を示した。

MMC 療法、MFC 療法ともに末期胃癌の寛解導入療法として有効であった。

治療効果の点では MFC 療法が優れ、副作用の点では MMC 療法の方が軽度であった。従って症例に応じた使い分けが必要である。

第 1 章 緒 言

近年、胃癌診断治療技術の進歩は目ざましく、早期発見、早期治療が高率に行なわれる様になり、多くの施設で早期胃癌の術後 5 年生存率 90% 以上を報告する現況である、しかるにこれを胃癌全体について眺めてみると未

だに進行癌が圧倒的多数を占め、非治癒切除例を除いた治癒切除例の 5 年生存率でも、約 40% 内外と低率である。従って切除不能な、あるいは手術不可能な所謂末期胃癌では治療成績は低く、3 年以上生存例はごく稀であるのが現状である¹⁾。

胃癌の治療に当つては、現在迄のところ手術療法が最も有効であるということには異論のないところであるが、手術手技と外科の治療には自ら限界がある。従つて治療成績を向上させるためには手術療法に加えて補助療法として、放射線療法、化学療法、免疫療法などが遍く行なわれている。

即ち、胃癌の治療成績の向上のためには、早期癌については、各施設報告者間にそれほどの差はなく、ほぼ満足すべき結果が得られているが進行癌については今後なお充分検討の余地が残されている。殊に、非切除、非手術末期胃癌についての残された治療法としては現在までのところ、化学療法、放射線療法、免疫療法などについて、単独または併用の療法を施行する事が主たる治療法になるわけである。この点に鑑み著者らは化学療法において1968年以来諸種の検討を加えて来たが特に非切除、非手術末期胃癌の治療成績向上のための研究の一環として、癌化学療法の効果を検討する目的で本研究を行った。

第 2 章 研究対象および方法

第 1 節 対象

教室における1968年1月から1977年12月末迄の、10年間の胃癌総症例数は表1の如く1,412例であり、そのうち非切除末期胃癌は243例(17.2%)であつた。非手術例は99例(7.0%)であつたが、このうち初回手術を他施設で行つた。Non primary case, 手術拒否例などを除き、臨床的に末期胃癌と考えられる症例は84例(5.9%)で、合計、非切除、非手術末期胃癌は327例(23.2%)を対象とした。

末期胃癌の治療法別内訳は表2の如くで、非切除例で化学療法のみを施行したものは、98例(40.3%)であり、非手術例で化学療法のみを施行したものは、25例(29.8%)であつた。

今回対象とした症例は、この非切除、非手術末期胃癌のうち化学療法のみを施行した症例で Mitomycin C

表 2 末期胃癌の治療法別内訳 (1968. 1~1977. 12) (%)

◎非切除末期胃癌

手術々式	手術のみ	手+照射	手+化療	手+化療+照射	計
胃腸吻合	24 (9.9)	10 (4.1)	37 (15.2)	15 (6.2)	86 (35.4)
単開腹	19 (7.8)	22 (9.1)	59 (24.3)	44 (18.1)	144 (59.3)
胃瘻	8 (3.3)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	13 (5.3)
計	51 (21.0)	34 (14.0)	98 (40.3)	60 (24.7)	243 (100)

◎非手術末期胃癌

照 射	化 療	化 + 照	非 治 療	計
22 (26.2)	25 (29.8)	19 (22.8)	18 (21.4)	84 (100)

表 3 各群別症例内訳 (%)

	I 群 (MMC単独)	II 群 (MFC療法)	III 群 (対照群)
非切除			
胃腸吻合	15 (41.7)	8 (30.8)	12 (57.2)
単開腹	12 (33.3)	11 (42.3)	7 (33.3)
胃瘻	0 (0)	1 (3.8)	2 (9.5)
小計	27 (75.0)	20 (76.9)	21 (100)
非手術	9 (25.0)	6 (23.1)	0 (0)
総計	36 (100)	26 (100)	21 (100)

(以下 MMC) 単独は39例, MMC, 5-Fluorouracil (以下 5-FU), Cytosine arabinoside (以下 CA) 併用の MFC 療法を行った31例であるが、このうち MMC 投与群で3例, MFC 療法群で5例の副作用による投与中止例を除いた MMC 投与群36例 (以下 I 群), MFC 療法群26例 (以下 II 群) の計62例を研究対象とした (表3)。

なお、副作用については副作用による投与中止例も加えた I 群39例, II 群31例について検索を行った。

第 2 節 研究方法

第 1 項 投与薬剤並びに投与方法

1) I 群

I 群は MMC 単独投与群で、投与方法は、MMC 0.08mg/kg を最初の2週は週2回、計4回、以後は副作用の軽減の目的で週1回とし計6回、総計10回、総量 40mg/50kg を1クールとし生食水20ml を加え静脈内投与した。

2) II 群

II 群は MFC 療法施行群である。投与方法は MMC 0.08mg/kg, 5-FU 10mg/kg, CA 0.8mg/kg を始めの2週間は週2回、その後は週1回投与し、計10回、総量 MMC 40mg/50kg, 5-FU 5,000mg/kg, CA 400mg/50kg を1クールとして静脈内投与を行った。

表 1 胃癌症例内訳 (1968. 1~1977. 12) (%)

総数 1412 (100)	切除 1070 (75.8)	治癒切除 731 (51.8)
		非治癒切除 339 (24.0)
	非切除 243 (17.2)	胃腸吻合 86 (3.1)
		単開腹 144 (18.2)
		胃瘻 13 (0.9)
非手術 99 (7.0)	非手術末期胃癌 84 (5.9)	

投与開始時期は、I 群、II 群共に、非手術例では非手術と決定した時点から投与を開始し、非切除例では、開腹術後、効果判定の確実を期するため、また、副作用の軽減のため手術の全身的影響が取れる、術後第10病日頃よりクールを開始した。

3) III 群

III 群はコントロール群であり、1965年から2年間の、我々が計画的な化学療法を開始する以前の症例で、開腹手術を行い、且つ組織学的にも末期胃癌である事を確認した非切除例で、且つ何ら化学療法を施行しなかった症例の全例21例である。

第 2 項 臨床的效果判定

1) 日本癌治療学会基準

日本癌治療学会による癌化学療法効果判定基準（以下日癌治会基準）は表4に示すように、A：腫瘍、B：自覚症状、C：他覚所見、D：検査成績により、軽快、不変、悪化を判定するものである。

2) Karnofsky 基準

Karnofsky 基準は表5に示すように自覚的改善と他覚的改善とを組み合わせ、更に改善期間をも考慮に入れた

表 4 癌化学療法効果判定基準²⁴⁾

判 定 項 目			
腫 瘍 (A)	自覚症状 (B)	他覚所見 (C)	検査成績 (D)
原発巣 (A ₁)	1. 食欲 2. 主症状	1. 体重 2. 可動性	1. 血沈 2. 貧血(HbあるいはR) 3. A/G 4. 血清鉄 5. LDH
転移巣 (A ₂) 肺、肝、腹 膜(腹水)、 リンパ節、 その他			

各項目についての判定

A ₁ 軽快…26%～100% 不変…25%～25% 悪化…26%以上	C 軽快…2項目とも軽快 不変…一方のみ軽快、他は 不変、あるいはい ずれも不変
A ₂ 軽快…縮小ないし消失 不変…不変 悪化…悪化	悪化…いずれか1つ、ある いは2項目とも悪化
B 軽快…2項目とも軽快 不変…1項目のみ軽快、他 は不変、あるいはい ずれも不変	D 軽快…5項目のうち、3項 目以上正常化 不変…軽快、悪化が2項目 以内のもの
悪化…いずれか1つ、ある いは2項目とも悪化	悪化…5項目のうち、3項 目以上悪化

効 果 判 定

軽快…1) A₁, A₂ 共に軽快あるいはいずれか1つが軽快、他は不変 (B, C, Dの如何にかかわらず軽快)
2) A₁, A₂ 共に不変で、B, C, Dすべてが軽快
不変…A₁, A₂ 共に不変で、B, C, Dのうち、1つでも軽快しないものがある場合
悪化…1) A₁, A₂ のうちいずれか1つ、あるいは2つとも悪化
2) A₁, A₂ 不変でB, C, Dすべて悪化

註) 入院後2ヶ月以内に死亡した症例は効果判定から除く。

表 5 Karnofsky's criteria²⁵⁾

Category 0. No clinically useful effect on course of disease.

- 0-0 Disease progresses; no subjective benefit.
- 0-A* Disease progresses; subjective benefit without favorable objective changes.
- 0-B* Favorable objective changes without subjective benefit.
- 0-C Subjective benefit and favorable objective changes in measurable criteria, but of less than 1 month's duration; then the disease progresses.

Category I. Clinical benefit with favorable objective changes in all measurable criteria of disease.

- I-A* Distinct subjective benefit with favorable objective changes in all measurable criteria for 1 month or more.
- I-B* Objective regression of all palpable or measurable neoplastic disease for 1 month or more in a relatively asymptomatic patient who is able to carry on his usual activities without undue difficulty. The observed tumor regression should be unequivocal, and it is suggested that all lesions be reduced at least 50 per cent in bulk. This category applies as long as the regression persists and ends if any lesion, old or new, recurs.
- I-C Complete relief of symptoms, if any, and regression of all manifestations resulting from the active disease for 1 year or more. The relation to the frequency of therapy is not relevant if the disease does not recur between courses of therapy.

* Categories apply as long as improvement from base line persists. Superscript is time in months of duration of response, e.g., 0-A* or I-B*.

判定法で、自覚的他覚的改善が1ヵ月以上持続するI—A以上を有効と考えた。

なお、効果判定はI群、II群とも1クール10回以上の投与を行った症例について行い副作用による投与中止例、I群3例、II群5例は効果判定の項では除外した。

第 3 項 延命効果

1) 平均生存日数

癌治療の究極の目標は、延命効果を得ることにあるが、末期胃癌においては3年以上の生存例を未だ認めず、3年生存率、5年生存率などで表現することは不可能なため、平均生存日数により比較検討を行った。生存日数は化学療法開始日からの日数を算定したが、コントロール群であるIII群については、I群、II群において化学療法が開始される術後10日目を第1生存日として算定を行った。またI群、II群、III群の生存日数について有意の差があるかどうかを統計学的に検討した。

2) 生存曲線と50%生存日数

化学療法開始後の生存状態から延命効果を検討するために生存曲線を作成し50%生存日数を求めた。

横軸に化学療法開始日からの日数を、縦軸に生存例数

の%を取り、何%の人が何日生きたかを出した。ここでⅢ群については前項と同様に術後第10病日目から算定した。

また、生存日数の検討には、生存中の症例は除外せねばならず、Ⅰ群、Ⅱ群共に生存中の1例を除きⅠ群35例、Ⅱ群25例による検討を行い、Ⅲ群との比較検討を行った。

第4項 副作用

1) 検査項目および発現頻度

副作用については、検査項目を、血液学的副作用として白血球減少($3,000/\text{mm}^3$ 以下)血小板減少($10\text{万}/\text{mm}^3$ 以下)、自覚的副作用として食欲不振、悪心嘔吐、下痢、腹痛、全身倦怠、口内炎、発熱とした。また、貧血、肝機能障害については、本研究の対象が末期胃癌であり、原疾患によるものか、薬剤の副作用によるものか判定困難なため検査項目から除外した。

副作用の発現頻度は、各項目について、投与総症例数に対する発現症例数で表わし、同一症例で副作用が重複するものも、それぞれの項目に入れた。また、副作用による投与中止例がⅠ群で3例、Ⅱ群で5例あり、これらは脱落症例として、効果判定では除外したがその原因が副作用であるため、これらを加えⅠ群総例数39例、Ⅱ群31例とし、この総数に対するそれぞれの発現例数を百分率で表わした。

2) 発現時期

副作用発現の時期を、薬剤投与開始からの期間(週数で表わす)、および薬剤投与量から検討した。

第5項 病理組織学的効果判定

1) 検査方法

抗癌剤の直接癌細胞に対する効果を見るために、末期胃癌症例に経時的内視鏡による生検を行い組織学的効果判定を行ったが、末期胃癌症例に反復検査を行うことは困難で経時的生検可能症例は8例であった。

生検組織採取時期は、Ⅰ群(MMC療法)、Ⅱ群(MFC療法)夫々10回、1クールを寛解導入療法と考え、原則として、先ず化学療法開始前、次に寛解導入中期として5回終了時、そして寛解導入終了時として10回終了時、その後維持療法中に月1回から2回の生検を行った。

2) 組織学的効果判定

組織学的効果判定は表6に示す大星²⁾の判定基準により行った。

これは、制癌剤による死滅癌細胞の融解消失後に癌細胞内に残される細胞欠落像、およびその結果生ずる組織

表6 がん化学療法の組織学的効果判定基準²⁾

Grade 0	癌に化学療法の効果を認めない。
Grade I	細胞障害は認められるが、癌巣パターン破壊は認められない。
Grade II	細胞障害、癌巣パターン破壊が認められる。
A	再増殖の可能性の強い、形態的にかなりよく保たれた癌細胞が広い範囲に存在する。(たとえば腫瘍全断面の1/2以上に)
B	増殖の可能性のある、かなりよく保たれた癌細胞が小範囲に認められる。(たとえば全体の1/2以下に)
Grade III	"non-viable"と思われる癌細胞のみが認められる。
Grade IV	癌細胞はまったく認められない。
A	広範な壊死巣を伴う。
B	主として肉芽組織よりなる。
C	瘢痕組織よりなる。

の収縮像によって示される死滅癌細胞と生存癌細胞の量的な比に重点を置いた判定で、細胞の変性のみを示すGrade Iまでは無効、癌巣パターンに変化が表われるGrade II以上を有効とした。

第3章 研究成績

第1節 臨床的效果判定

第1項 日本癌治療学の基準

日癌治会基準の結果は表7上段のごとくで軽快はⅠ群で27.8%、Ⅱ群は34.6%でありⅢ群には軽快例はみられ

表7 臨床的效果判定

日癌治会基準による効果判定

Karnofsky判定基準による効果判定

表 8 日癌治会基準、判定項目別にみた効果 (%)

	軽 快	不 変	悪 化
A ₁	6例 (16.7)	27例 (75.0)	3例 (8.3)
I A ₂	4 (11.1)	31 (86.1)	1 (2.8)
B	12 (33.3)	14 (38.9)	10 (27.8)
群 C	8 (22.2)	21 (58.3)	7 (19.5)
D	11 (30.6)	22 (61.1)	3 (8.3)
A ₁	6 (23.1)	19 (73.1)	1 (3.8)
II A ₂	3 (11.5)	23 (86.5)	0 (0)
B	13 (50.0)	8 (30.8)	5 (19.2)
群 C	8 (30.8)	15 (57.7)	3 (11.5)
D	8 (30.8)	15 (57.7)	3 (11.5)
A ₁	0 (0)	11 (52.4)	10 (47.6)
III A ₂	0 (0)	10 (47.6)	11 (52.4)
B	0 (0)	8 (38.1)	13 (61.9)
群 C	0 (0)	9 (42.9)	12 (57.1)
D	0 (0)	12 (57.1)	9 (42.9)

なかった。不変は I 群で 63.9%，II 群は 61.6%，III 群は、42.9% であった。悪化は I 群で 8.3%，II 群は 3.8%，III 群は 57.1% であった。

効果判定の時期は、I 群、II 群では個々の症例で 1 クール終了後の所謂最大効果発現の時点で行った、従って効果判定の時期は個々の症例で夫々異なる事になり、効果発現の時期、効果持続期間は別に検討した。III 群は、その経過を追って行くと全例、全身状態は衰弱し、効果判定悪化となってしまうので効果判定の時期は、開腹術施行後 7 週間目、つまり I 群、II 群においては薬剤投与の 1 クールが終了する時期、以後で最も全身状態の良い時期に薬剤投与群と同様に各項目について判定を行ったが、開腹術後 7 週以後に全身状態が改善してくる症例はなく、全例 7 週目に効果判定を行った。

判定項目別に効果を見ると表 8 のごとくで A₁ の腫瘍効果は I 群では 16.7%，II 群では 23.1% に認められた。A、B、C、D のいずれかの項目に効果発現した最初の時期を効果発現時期とすると投与開始後、I 群では平均 4.5 週 (6.5 回施行)、II 群は 3.5 週 (5.3 回施行) であり、その時の薬剤投与量、すなわち効果発現量は I 群で MMC 25.9mg、II 群は MMC 21mg、5-FU 2,625mg、CA 210mg であった。また、腫瘍縮小の始まる腫瘍効果発現時期はこれよりやや遅れ、I 群は 6.7 週 (8.7 回施行)、II 群は 4.4 週 (6.3 回施行) であり、腫瘍効果発現量は、I 群で MMC 31.6mg、II 群で MMC 25.2mg、

5-FU 3,150mg、CA 252mg であった。なお、無効例では何時までも無効でありむしろ悪化する例もあるので、効果発現時期、効果発現量の検索は夫々の項目の有効例について行った。

臨床的效果の効果持続期間は、I 群では平均 4.4 カ月 (平均 134.9 日)、II 群では平均 6.7 カ月 (平均 206.0 日) であった。

第 2 項 Karnofsky 基準

Karnofsky 基準の結果は表 7 下段のごとくで、I 群 II 群ともに対照群の III 群に比べ、臨床所見の改善を見ているが、1—A 以上を有効とすると I 群は 22.2%，II 群は 34.6% と II 群の方が有効率が高かった。

1—A は I 群で 11.1% であり、その 1—A の状態を保った平均効果持続期間は 4.1 カ月であった。II 群は、15.4% であり平均効果持続期間は 5.8 カ月であった。

1—B は、I 群で 11.1%，II 群 11.5% で平均効果持続期間は、夫々 7.4 カ月、8.0 カ月であった。

1—C は、一応の完全寛解と考えられ、現在の化学療法の治療目標とするところであるが、II 群において 2 例の 1—C が認められたが、1 例は治療開始後 2 年 4 カ月目に他施設にて死亡し、死因は癌死と考えられた。また 1 例は、治療開始後 1 年 10 カ月目に糖尿病性腎症で死亡した。I 群においては 1—C の症例はなかった。

第 2 節 延命効果

第 1 項 平均生存日数

I 群、II 群、III 群の生存中の症例を除いた生存日数は表 9 のごとくである。I 群、II 群、III 群の手術法の種類は偶然表による X² 検定により極端な片寄りはないと判定され、また、I 群、II 群、III 群ともに生存日数の分布が正規分布であるとの仮説がすてられないことが素分布検定により示され以下の検討に入る。

1. III 群と I 群の差の検定

F 検定を行うと、分散比 $F=8.02$ で、 $L_1=34$ 、 $L_2=20$ のとき $P(F \geq 2.73)=0.01$ であるから等分散仮説が成り立たないので Welch の t 検定によって平均値の差を検定すると、 $Welch=4.31$ 、 $P(t \geq 2.70)=0.01$ であるから 1% 以下の危険率で、極めて有意の差を認める。よって I 群は、III 群に比べ顯著に生存日数の延長が認められると判断してよい。

2. III 群と II 群の差の検定

同様に Welch の t 検定により 1% 以下の危険率で極めて有意に差が認められる。つまり、II 群も III 群に比べて生存日数が延長していると判断してよい。

表9 生存日数

	I 群	II 群	III 群
No. 1	534	570	154
2	249	377	130
3	230	370	113
4	208	255	106
5	196	250	97
6	192	243	96
7	186	218	96
8	185	213	93
9	182	213	93
10	179	199	92
11	175	188	90
12	172	185	89
13	172	163	85
14	172	152	70
15	169	146	63
16	167	132	57
17	162	116	52
18	154	100	45
19	153	93	43
20	152	75	42
21	148	63	40
22	141	62	
23	140	57	
24	140	48	
25	119	45	
26	112		
27	92		
28	85		
29	72		
30	60		
31	57		
32	51		
33	50		
34	42		
35	37		
平均	152.43	181.32	83.14
標準偏差	86.66	122.06	30.30
データ数	35	25	21

表10 150日以上生存例

	I 群	II 群
例 数	19例	13例
平均 値	181.84日	232.77日
標準 偏差	25.24日	69.73日

3. I 群と II 群の差の検定

I 群と II 群の差の検定では Welch の t 検定によると有意差がない。つまり I 群と II 群では II 群の方が延命効果がありそうだという心証を捨てる必要はないが、統計学的には決定的なことは言えない。

そこで、これを150日以上生存した症例について検討してみると、I 群では20例、II 群では14例あるが、このうち500日を越える症例が両群ともに1例ずつ含まれておりこれが偏差を著しく大きくしているので一応両群から除外して検討すると平均値、標準偏差は表10のようになる。これを welch の t 検定によって平均値の差を検定すると、5%の危険率で有意差を認める。つまり150日以上生存例では I 群に比べ II 群の方が生存日数が長いという傾向が概ね確認できる。

第2項 生存曲線と50%生存日数

生存曲線と50%生存日数は表11のごとくで I 群、II 群

表11 生存曲線と50%生存日数

表12 副作用 (%)

	I 群 (39例)	II 群 (31例)
白血球減少	18 (46.2)	16 (51.6)
血小板減少	3 (7.7)	11 (35.5)
食欲不振	8 (20.5)	13 (41.9)
悪心嘔吐	3 (7.7)	9 (29.0)
下痢	3 (7.7)	4 (12.9)
腹痛	1 (2.6)	1 (3.2)
全身倦怠	4 (10.3)	7 (22.6)
口内炎	1 (2.6)	1 (3.2)
発熱	0 (0)	1 (3.2)

間に日癌治会基準、Karnofsky 基準に見るほどの差は認めないが150日経過を1つの境としてやや差が表われた。すなわち、有効または著効例においては II 群の方が I 群に比べて、より有効な延命効果が得られているといえる。

第3節 副作用

第1項 発現頻度

副作用発現頻度は表12のごとくである。

血液学的副作用についてみると、白血球減少は、I 群で46.2%、II 群で51.6%、血小板減少は、I 群7.7%、II 群35.5%と、特に白血球減少については両群ともに約半数に見られたが、II 群の方に多かった。

自覚的副作用については、食欲不振が、I 群では20.5%、II 群では41.9%であり、副作用に関しては全般的に I 群に比し、II 群に多い傾向を示した。

第2項 発現時期

副作用発現時期は第13のごとくで、血液学的副作用のうち白血球減少については I 群に比し II 群の発現が早かった。また I 群 II 群ともに投与回数が増えるに従って経時的に増加傾向を示した。発現時期の平均は、I 群約6.5週、II 群約3.2週で、その時点での薬剤投与量は、I 群は MMC 35.5mg、II 群は MMC 21.6mg、5-FU 3,350mg、CA 21.6mg であった。

表13 副作用発現時期

表14 病理組織学的効果判定

症例	組織型	化学療法	組織学的効果	日癌治基準	Karnofsky基準
1	Por	MFC	Grade IIa	軽快	1-B
2	Por	MMC	Grade I	悪化	0-A
3	Sig	MFC	Grade I	軽快	1-B
4	Tub ₂	MFC	Grade IIa	軽快	1-A
5	Por	MMC	Grade I	不変	0-A
6	Tub ₁	MFC	Grade I	不変	1-A
7	Tub ₂	MFC	Grade IIa	悪化	0-A
8	Tub ₂	MMC	Grade IIa	軽快	1-A

自覚的副作用のうち、悪心嘔吐は最も薬剤投与との関係が明瞭であり、週1回ないし2回の化学療法施行当日には必発し、化学療法施行日以外の日には軽減しているという状態を示すものが多かった。表13に示すように、悪心嘔吐の出現する症例では投与開始後2週以内に出現し、その後は白血球減少のように経時的に増加傾向を示すことはなかった。I群の中には、一度出現した悪心嘔吐が、投与を続けるうちに、消失する例もあった。また自覚的副作用の程度はII群の方に強く、I群では自覚的副作用のために投与を中止した例はなかったが、II群では2例の投与中止例があった。

第4節 病理組織学的効果判定

病理組織学的効果判定は表14のごとくで Grade IIa 以上は50%に認められた。Grade IIb は2例に見られ、これを臨床的效果と比較して見ると日癌治会基準では2例とも軽快、Karnofsky 基準では1-B、1-Aとともに有効例であり組織学的な腫瘍縮小が臨床的にも確認された。組織学的効果と臨床的效果はほぼ相関関係を示した。

図1 化学療法施行前後の胃生検所見

図1上段は症例1の化学療法開始前の胃生検組織で充実性の低分化型腺癌の像を呈する。下段はMFC療法開始後約11ヵ月後の生検組織で、空胞変性と核濃縮を主とした変性癌細胞が増殖した間質内に孤立して散在し Grade IIb と判定した。

第4章 臨床的著効症例

1. 症例1.

症例1は、41歳、男性、II群を施行した症例である。昭和48年1月頃より胃部不快感、心窩部痛が出現し、精査の結果、前庭部小弯のBorrmann II型の診断で、2月上旬手術を施行した。手術所見は、癌腫に近接する腹膜に播種性転移を認めるも(P₁)、肝転移はみられなかった(H₀)。リンパ節転移は肝十二指腸靱帯内リンパ節、および腸間膜根部リンパ節に肉眼的転移を示し(N₂)、癌組織は脾頭部より脾尾部への浸潤が著明で(S₂)、壁深達形式はいわゆるpen型と思われる、Stage IVのために手術は胃空腸吻合術に終わった(図2)。

術後は2月末日よりMFC療法を1クール行い、その後1ヵ月2回のMFC療法を加え治療開始より5ヵ月目に腫瘍の完全消失を認め、効果は持続し1年6ヵ月後には1-Cと判定したが、2年4ヵ月後に死亡した。

図2 症例1 41才 男性 Borr. II

図4 症例2 71才 男性 Borr. III

図3 症例1 内視鏡所見

その内視鏡像は、図3上段のごとく加療前は前庭部小弯寄り後壁に Borrmann II 型の Krater と Randwall が明らかだったが、加療後6ヵ月目では下段のごとく Krater と Randwall は全く消失し、定期的胃X線、内視鏡によっても腫瘍の増大、再燃の傾向は見られなかった。

2. 症例2.

症例2は、71歳、男性、症例1と同じくII群を施行した症例である。昭和47年夏頃より全身倦怠、食欲不振、胃部不快感などがあるも放置していた。同年12月頃より

症状の増強にともない、関連病院へ入院、胃X線内視鏡などの精査の結果、占居部位Mの Borrmann III 型胃癌で、胃生検の結果腺管状腺癌と判明した。入院時より腹壁はやや膨満し、腹水を軽度と認めた。 ^{198}Au -コロイドによる肝シンチグラフィの結果は、両葉にいわゆる Space occupying lesion を欠損像として散在性に認め、転移性所見と診断した。患者は、同時に糖尿病、高血圧、心不全などもあり、このため手術不能と判断した。投与後約7ヵ月後には腫瘍の完全消失と判定するに至ったが、1年10ヵ月目に糖尿病性腎症で死亡した。腫瘍の消失は約1年2ヵ月持続し、治療開始後1年8ヵ月目には1-Cと判定した(図4)。

治療前の内視鏡は図5左上のごとく、胃角より体中部やや前壁寄りに周堤にまで浸潤が著明で潰瘍が汚穢で刃縁不整の Borrmann III 型胃癌の像を認めた(昭48. 1)。MFC 投与後約1ヵ月(昭48. 2)の像は右上のごとく Randwall は平坦化し、潰瘍底部は清浄化とともに周辺の粘膜の軟化がみられた。さらに2ヵ月後(昭48. 4)の像は左下のごとく Krater は急激に縮小し、Randwall は全く平坦化して、一見良性潰瘍のごとき様相を呈した。さらに4ヵ月後(昭48. 7)には右下のごとく、陥凹性病変は全く線状瘢痕状となり、前壁寄りの盛り上りを僅かに認めるのみである。

第5章 考 案

第1節 胃癌に対する化学療法の歴史と現況

悪性腫瘍に対する治療法のうち、化学療法剤の出現が長い医学の歴史の中で1つの画期的な出来事であった事は異論のないところである。Nitrogen mustard の出現により、今まで不治の病とされていたリンパ肉腫、ホジキン病、白血病などの治療に、その道が開かれた。それ以

図5 症例2. 内視鏡所見

来数多くの薬剤が開発され、胃癌に対しても種々の薬剤の検討がなされ、最初の単独薬剤投与から、更に有効率の向上を目的として、種々の多剤併用療法が行われている。

また、化学療法単独のみならず、他の治療法との所謂合併療法が行われ、手術療法、放射線療法、免疫療法とも同時的または異時的に併用がなされ、検討が行われている。

胃癌に対する単独薬剤投与としては、Cyclophosphamide, MMC, Neocarzinostatin, Adriamycin, 5-FU, FT-207などが行われている。このうち MMC は代表的な薬剤であり、現在、我が国において最も広く臨床に応用されている抗癌剤の1つである。

現在胃癌に対する化学療法は、単独薬剤投与と多剤併用療法の両面から検討が加えられているが、特に多剤併用療法は白血病に対する化学療法をモデルとして様々な方法が試みられ太田ら⁹⁾の METT, MFC, 山形ら⁵⁾の MMC, Chromomycin A₃, Merphyrin, Prednisolone の併用、木村ら⁶⁾の FAMT など、その他にも数多くの試みがなされている。このなかで、MFC 療法は、動物を用いた基礎実験⁷⁾において、相乗効果を確かめ、追試者^{8)~10)}にも有効性が確認されている多剤併用の代表的な治療法の1つである。

第2節 MMC 単独療法について

MMC は、1955年奏ら¹¹⁾により発見された放線菌 *Streptomyces caespitosus* の培養濾液から得られる一群

の抗腫瘍性抗生物質 Mitomycin より分離されたものである。MMC は DNA 合成阻害剤であり、その殺腫瘍細胞型は、木村ら¹⁾の Type Ib, すなわち濃度依存性で、なおかつ一定濃度下では時間依存性の性質を有する。

胃癌に対する応用は、芝ら¹²⁾の Mitomycin 研究会(手術との併用班)を始めとして数多くの研究者により有効性が確認されている^{14)~18)}。

投与方法については、島田ら¹⁴⁾は 4~6mg 週2回の中量間歇投与が最も優れているとしている。投与経路としては一般的に静脈内投与が行われているが、山田ら¹⁵⁾は Seldinger 法による腹腔動脈内注入を行い、良好な成績を報告している。

1964年厚生省癌研究班—手術と抗癌剤の併用療法研究班—が組織され、表15に示すような方法で検討が行なわれ、全量40mg/50kg の MMC を静脈内に間歇的に約1カ月にかけて分割投与する厚生省第一次方式が、投与方法、効果、副作用などの点からみても推薦しうる一方法である事が確認された¹⁶⁾。

著者らは、本研究の対象が末期胃癌であるところから、特に副作用に対する充分なる配慮が必要である事と、その病変は単に腹腔動脈、肝動脈などの一動脈支配域にとどまらず、全身性におよんでいる事が推察されるために、投与経路は経静脈的、また、投与量も副作用を恐れるあまり、いたずらに減量しても却って効果を得られない事になりかねないとの判断により厚生省第一次方

表15 厚生省研究, 手術と併用される制癌剤投与方法の一覧表 (胃癌)¹⁶⁾

方 法	薬剤 1 回量	間 隔 経 路	総量/50kg	胃癌の進行程度	選択方法	集積期間
厚生省 第1次方式	MMC 0.08mg/kg	2回/週 肘静脈	40mg	治療手術 (I, II, III, IV) N: R Ho, Po ow-, aw-	手術番号順 2群	1965. 1 ~ 66. 6
厚生省 第2次方式	MMC 0.6mg/kg	術直後 0.4mg/kg 第1日 0.2mg/kg 肘静脈	30mg		手術番号順 2群	1966. 7 ~ 68. 10
厚生省 第2次方式 変型	MMC 0.4mg/kg	術中 腹腔動脈	20mg			
厚生省 第3次方式	MMC 26mg ^{*1} CPA 2mg/kg	術中 肝動脈 13mg 脾動脈 7mg 腹腔内 6mg 15週間隔 ^{**2} で40日 間を1クールとし て10クール経口	26mg 40g	治療手術 (I, II, III, IV) n: R Ho, Po aw-, ow-	封筒法 A: MMC + CPA B: MMC C: 対照	1969. 3 ~ 70. 12
厚生省 第4次方式	MMC 0.08mg/kg MFC MMC 0.04mg/kg 5FU 5mg/kg CA 0.4mg/kg	2回/週 肘静脈 2回/週 肘静脈	40mg MMC 20mg 5FU 2500mg CA 200mg	ただし m, no, 70 才以上, その他 一般状態不良の 症例は除外する	封筒法 A: MMC B: MFC C: 対照	1971. 1 ~ 73. 12

*1 体重と無関係

**2 第2クールのみ術後8週目より開始

MMC: マイトマイシンC CPA: エンドキサン 5FU: 5-フルオロウラシル CA: キロサイド

式に則った投与方法を行った。

本研究では、日癌治会基準で27.8%, Karnofsky 基準では1-A以上22.2%の有効率を得た。これは対照群に比べ明らかに有効であった。MMC 単独療法の有効性に関しては、この他に、山形ら¹⁷⁾の MMC 8~10mg を3~4日連続投与し、2~3週間の間隔で反復投与する大量間歇Ⅱ法による24%の著効率、原ら¹⁸⁾の MMC 4~8mg を週1~2回投与による Karnofsky 基準1-A以上31%、斎藤ら¹⁹⁾の独自の効果判定による有効率22.2%などがあるが、これらの結果は、末期胃癌といえども、化学療法により臨床症状の改善が得られることを示し、末期胃癌に対する化学療法の必要性を示している。

第3節 MFC 療法について

MFC 療法は星野ら⁷⁾の L1210マウス白血病を用いた併用療法の研究において、MMC と 5-FU と CA は、それぞれ単独薬剤の至適有効量を投与した場合と、3剤のそれぞれの至適有効量の1/3づつを併用した時の生存期間の比較において、かつてないほどのすぐれた相乗効果を示したという実験成績にもとづいて、1969年太田ら⁴⁾がこれを臨床に用いたもので、ここで多剤併用療法の目的として、① 作用機序の異なる薬剤併用による制癌スペクトラムの拡大、② Cell cycle に対する作用点の異なる薬剤の併用により、様々な Cell cycle にある腫瘍細胞を同時に攻撃する、③ 薬剤を併用することによる相乗効果、④ 副作用の分散などをあげている。

それぞれの薬剤の作用機序は、MMC については前記にゆずり、5-FU, CA とともに、ピリミジン代謝拮抗物質

として DNA の生合成を阻害し抗癌作用を発揮する。

これら3剤の多剤併用療法のポイントは、いずれも DNA 合成に関与する比較的近い点においてこれを阻害し、前記の多剤併用療法の目的①の作用機序の異なる薬剤の併用という点からは外れるが、③の相乗効果という点で優れた効果をあげているものと思われる。

太田¹⁾は MFC 療法の投与方法をⅠ法からⅣ法に分けて検討を行ない、MMC 0.08mg/kg, 5-FU 10mg/kg, CA 0.8mg/kg を初めの2週は週2回投与し、その後は週1回投与する MFC Ⅳ法を、効果、副作用の点から見て基準投与方法としている。著者らの症例は、非切除非手術末期胃癌という手術に対する手術侵襲という副作用のために、これを施行できなかった症例であり、化学療法の施行に際しても副作用に対する考慮が重要であるが、一方、化学療法は残された数少ない治療法の1つであり効果に対しては最大の効果を得るように努力せねばならず、従って MFC Ⅳ法に準じた投与方法を行った。

胃癌に対する MFC 療法の有効率に関しては、太田¹⁰⁾は Karnofsky 基準の1-A以上50.0%を、須賀ら⁸⁾は自覚症状の改善63.2%、腫瘍の縮小効果47.6%を、原ら⁹⁾は Karnofsky 基準の1-A以上50.0%を、滝野ら¹⁰⁾は日癌治会基準で軽快50.0%を挙げている。

著者の結果では日癌治会基準で34.6%の軽快、Karnofsky 基準で1-A以上34.6%の結果を得た。これらの結果は判定方法も多種多様で、末期胃癌と一口に云っても実際の病状の程度は様々で、また、その判定も困難なため一律に比較はできないが、一般に、前述の MMC 単

独療法^{14)~18)}に比べ高い有効率を示している。しかし延命効果については必ずしも満足できるものではなく、現時点での癌化学療法の限界といったものを感じさせ、効果の持続、すなわち、有効なる維持療法の必要性を痛感する。しかし、著者は Karnofsky 基準の 1—C を 2 例認めこれは化学療法の有効性と重要性を十分に示し、例え末期胃癌といえどもあきらめる事なく 1—A 以上の有効症例をさらに増やす努力の必要性を示唆しているともいえる。

第 4 節 MMC 単独療法と MFC 療法の比較について

著者の結果では、有効率は MMC 単独療法に比べ MFC 療法の方が高かった。また諸家^{21)~23)}の報告でも、まず単独療法により、その薬剤の有効性を確認した上で更に有効率を高めるために多剤併用療法を行っている様である。

しかし、癌化学療法は、腫瘍・薬剤・宿主の 3 者の面から考えていかねばならず、adverse effect²¹⁾の問題もあり、いたずらに過量、多種薬剤を投与すべきではなく、目的腫瘍に対しては副作用の少ない至適薬剤を、宿主に対しては至適投与量および投与方法で投与する事を念頭に置くべきであろう。著者の結果でも副作用に関しては MFC 療法の方が強く、そのための投与中止例も MFC 療法の方が多く一概に MFC 療法の方が優れているとは言えない。特に末期胃癌においては、副作用に対する宿主の抵抗力や免疫能は、当然低下していると考えられ、また、末期胃癌と一概に言っても個々の宿主の状態、薬剤に対する反応性にも差があり、治療法の選択に当っては、第一選択としては有効率の高い MFC 療法を行い、副作用などで MFC 療法が続行できないよう症例には MMC 単独療法に変更するような考え方も必要と思われる。

癌化学療法は白血病に対する治療を手本として発達してきた観があるが、今後更に、寛解導入、寛解強化、維持療法、再寛解強化療法など、きめの細かい治療計画、治療方針の検討が必要であるし、単独療法か多剤併用療法かについても、その時期、場合に応じ、適宜使い分けていく必要があろう。

第 5 節 癌化学療法における効果判定基準について

現段階では、確実な治療効果を示す癌化学療法剤はなく、効果判定の基礎を“治癒”をもってする事ができないために、その効果判定は困難で、問題点も多い。佐藤ら²²⁾は、宿主の変化に注目し、制癌剤使用時の体液諸因

子の変動により効果判定を行った。

増田²³⁾は、腫瘍に対する直接効果、間接所見、自覚症状の 3 つの因子に分け効果判定を行った。

このような経過ののち、表 4 に示す癌化学療法効果判定委員会による癌化学療法効果判定基準の試案が示された²⁴⁾。しかし、この試案にも問題点は多く、腫瘍効果に関しては原発巣の計測は困難な場合が多く、自覚症状他覚所見に関しても客観性に乏しく、検査成績に関しても、当該の 5 項目で担癌生体の状態を完全に表現し得るとは思えない。また、この試案では寛解期間に関する記載がないが、癌化学療法の効果は患者の生存期間の延長という点に集約されるという事もあり、寛解期間と生存期間は必ずしも相関関係を示さないが癌化学療法の効果判定には寛解期間も考慮にいれる事が重要である、そこで本研究においては Karnofsky 基準²⁵⁾による判定も合わせて行い生存期間に関しては延命効果として別に検索した。

第 6 節 延命効果について

臨床の効果では軽快率などで有効性を納得できる化学療法も延命効果を見ると、いまだ不十分と云わざるを得ない。ことに末期胃癌については尚更である。

斎藤²⁶⁾らは昭和 37~44 年度の全国集計により、末期胃癌の化学療法開始後の 2 年生存率は 31/4,020 (0.8%) に過ぎず、5 年生存者に至っては、2,347 例中 1 例もなかったと報告しているようにその生命に対する予後は未だ惨憺たる現状である。

鎌田ら²⁷⁾は 2 年生存率 2.6% と諸家に比べ、良好な成績を報告し、これを 5-FU 長期併用の効果によるものとしている。末期胃癌に対する抗癌剤の延命効果については、短期間ではあるが、化学療法非施行群（以下非化療群と略記）より化学療法施行群（以下化療群と略記）の方が生存期間が 1~4 カ月長いとするものが多く^{20)~22)~27)}、特に、無効例では、非化療群と差は出ないが、有効例においては、明らかに有意の差を認めている。著者の結果では、副作用が生ぜず 1 クールをきちんと計画通り投与でき、更にその後も投与可能だった症例は生存期間が長く、また、腫瘍の縮小、腹水の減少が見られた症例では生存期間が長い傾向を示した。そして、生存曲線より見ると、非化療群では 90 日をすぎる頃より急に生存曲線が下降するが、化療群では、この急激な下降をある程度抑制していると思われる。それは、非化療群では末期胃癌が更に、病勢が悪化し、平均約 3 カ月で癌性悪液質に陥り死亡する所を、化療群ではこの病

勢を抑え、緩徐な曲線を描くのではないかとされる。そして生存曲線は単剤投与も、多剤併用療法もほとんど変わらない下降を示すが投与後150日頃よりやや差が現われ全般的に長期生存例は多剤併用療法に多く、この事は統計学的検討によっても5%の危険率で有意差がある事が確認できた。即ち現在の化学療法では臨床効果はある程度挙げる事が出来るが、total cell killには達せず、薬剤による寛解期間の後に病勢の再燃が起り、その時には耐性などの問題から薬剤の効果は得られず、延命効果も得られないのではないかと考えられる。著者の結果ではⅡ群で1—Cが2例あり、これがⅠ群とⅡ群との差になったと思われ、著効例は多くの症例を望めない現状では、鎌田²⁷⁾の云うように維持療法が重要となるが、著者は維持療法薬剤の条件として、(1) 確実なる有効性がある事。(2) 重篤な副作用がない事。(3) Time dependent な効果を有する薬剤である事。(4) 経口投与が出来、外来観察の可能な事。などを考えており、現在、Ⅰ群、Ⅱ群などの寛解導入療法に続く維持療法として経口投与も加え鋭意検討中である。

第7節 副作用について

抗癌剤にとって、抗癌作用と副作用は表裏をなしているといっても過言ではなく、現在のところ癌細胞にのみ選択的、特異的に作用する薬剤はなく、日常使用されている種々の薬剤は多かれ少なかれ副作用を有している。

これら抗癌剤の副作用としては、血液学的副作用として、貧血、白血球減少、血小板減少、出血性素因などが、自覚的副作用としては、消化器障害に基づくものとして、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、口内炎などがあり、その他脱毛、皮膚炎、色素沈着、発熱などが挙げられている。

この血液学的副作用は、主に抗癌剤の骨髄障害作用により出現するが、MFC療法の、MMC、5-FU、CAの3剤とも白血球減少作用があり、著者の例でもⅠ群にくらべ、Ⅱ群の方が副作用が強かったが、古江²⁸⁾の云うように、副作用は必ずしも相乗効果を示すという事はなく、副作用の相加効果に勝る有効性の相乗効果が得られれば、併用療法の意義を達成できると思う。

これら骨髄障害作用に対しては、様々な予防あるいは治療法が行われてきたが、現在のところ確実に有効である方法はない。輸血特に新鮮血の輸血は以前より広く行われてきた予防法の1つであるが、その効果は不十分で、また、血清肝炎などの合併症にも気をつけなければならない。西村²⁹⁾は還元型グルタチオンがMMC、5-FU

の副作用軽減に有効であると述べている。著者らは、白血球減少を示す症例に対し、新鮮血輸血、アデニン製剤、セファランチン製剤、イノシンなどの薬剤投与を行ったが、副作用のみに関して言えば、投与量の減量や、投与間隔を考慮する事が最も効果的であった。また免疫化学療法としてのOK-432の併用により白血球減少率の軽減を見たとの報告もあり³⁰⁾、著者も同じ印象を持っているが、これは抗癌剤の効果を上げるとともに副作用に関してはこれを減少させるという理想的な薬剤ということができ興味深い。

自覚的副作用としては、消化器症状が主なものであり、MMCでは食欲不振、悪心、嘔吐、5-FUでは下痢などが多く見られる。久保ら³¹⁾は、これら消化器症状に関する剖検例の検討で、食道、胃、腸などの消化管粘膜に点状出血、びらん、潰瘍形成などの所見が認められたと報告している。これら消化器症状に対しては、精神安定剤、自律神経遮断剤、総合消化酵素剤、Methochlopramideなど種々の薬剤が用いられているが、確実に有効な薬剤はない。著者らの経験では、消化器症状の軽減のためには薬剤投与量の減量が最も有効でありこれを半量に減量する事により2例を除いて投与中止を免れた。消化器症状の発生は個体差があり、白血球減少のように投与量が増すにつれて増える事はなく、投与により嘔気、嘔吐などが出現する症例には必ずその他の消化器症状が出現し、そうでないものでは、あまり問題にならないという印象がある。

血液学的副作用が、化学療法を施行する医師側の苦慮するところであるとすれば、自覚的副作用は、治療を受ける患者側にとり最も切実な問題であろう。医療が、最終的には、それを受ける患者のためである事を考えると自覚的副作用の比重の大きさについては、今後は改めて考えなおさねばならない事を痛感している。まして本研究のように末期胃癌に対する治療として、臨床症状の改善に有効率を求めるような状態では副作用は完全に効果を相殺してしまう場合さえもある。とはいえたとえ短期間であっても有効率は決して低くなく、また、癌による自覚症状の軽減が得られた症例も少なくないので、副作用を考慮に入れつつ、積極的に十分な化学療法を行うべきと考える。

第8節 病理組織学的効果判定について

癌の化学療法を施行するにあたり延命効果が治療効果を総体的に表現するものであるとすると、病理組織学的効果はこれに相対し、直接癌細胞に対する薬剤の効果を

見るものでこの両面から検討して初めて薬剤の効果を云々できるといえる。胃癌に対する化学療法の病理組織学的効果判定には諸家^{2) 32) 33)}の報告があるが組織学的変化としては、大きく分けて癌細胞そのものに対する変化と、間質の変化も含めた癌細胞の消失したのちに残された細胞欠落像、およびその後生ずる組織の収縮像による変化とに分けられ、また、癌細胞に対する変化は、核の変化と細胞質の変化とに分けられる。核の変化としては、核形不整、核縁肥厚、色質粗大化、核仁腫大、核内空泡、核濃縮、核融解などがあり、細胞質の変化としては、染色性の变化、細胞質内空泡、細胞境界不明瞭化、細胞内封入物の増加、細胞質消失、細胞の腫大などがあげられる。

佐久間³²⁾らは、異常細胞出現頻度による検討を行い制癌剤投与例は非投与例に比べ異常細胞出現頻度が高かったと報告し、単独薬剤投与と併用療法で組織学的な変化の差は認めなかったとしているが著者の例でも MMC 群と MFC 群では組織学的な差を見出し得なかった。組織型については、北出³³⁾は組織型の如何にかかわらず効果を認めたが、Carcinoma simplex の 1 例では無効だったとしているが著者の例では、por と tub 2 において Grade II_B が組織型による有効率の差は顕著ではなかった。

大星³⁾は、癌細胞のみの変化、いわゆる細胞レベルの変化では、癌組織内にしばしば認められる凝固壊死巣との鑑別が困難であり、癌胞巣のパターンまで変化がおよぶ組織レベルでの検討が重要であるとし、北出³³⁾もほぼそれに類する分類を行っている。そして、それには検索材料として組織全体が必要であるが本研究では対象が非切除、非手術胃癌であるので生検組織による検索を行い大星³⁾の判定基準に準じて判定を行った。生検による判定は採取部位など手技的な問題、量的な検討に対して不利な面などの問題はあがあるが、同一症例を経時的に変化を追求出来る点などは利点であり、採取に当っては中心の壊死組織と思われる部位はさけ、また、判定には間質の変化も判定可能な生検材料について判定を行った。術前投与は検索材料として組織全体が得られるという利点はあるが、化学療法剤の投与量は不充分である事が多く、剖検材料はいわば化学療法無効例または再発再燃例であるので臨床的な研究としては生検材料による検討が妥協点と考えている。

第 6 章 結 語

1. 62例の非切除 および 非手術末期胃癌 に対して 癌

化療法 (I 群 MMC 単独療法 36 例, II 群 MFC 療法 26 例) を行い、21 例のコントロール群と比較検討した。

2. 日本癌治療学会効果判定基準による軽快率は MMC 群は 27.8%, MFC 群は、34.6% であった。

3. Karnofsky 基準で 1—A 以上の効果は、MMC 群では 22.2%, MFC 群では 34.6% であった。

4. MFC 群に Karnofsky 1—C を 2 例認めた。

5. 延命効果は、対象群に比し、MMC 群では、50% 生存日数で 56 日、平均生存日数で 69.3 日、MFC 群では 50% 生存日数で 63 日、平均生存日数で 98.2 日の延長を見た。

6. 副作用は両群ともに認められるが、MFC 群では MMC 群に比べ出現率が高く認められた。

7. 病理組織学的効果は、大星らの Grade II_B 迄であった。

8. MMC 療法、MFC 療法ともに末期胃癌の寛解導入療法であった。

9. 治療効果の点では MFC 療法が優れ、副作用の点では MMC 療法の方が軽度であった。従って症例に応じた使い分けが必要である。

本論文の要旨は昭和 50 年 10 月第 37 回日本臨床外科医学会総会、昭和 50 年 12 月第 44 回東京医大癌研究会、昭和 51 年 9 月 14 回日本癌治療学会にて発表した。稿を終るに臨み、本論文の御校閲を賜った恩師牧野惟義教授に深甚なる感謝の意を表します。また、終始直接御指導戴いた相馬哲夫教授、山本啓一郎講師に深く感謝するとともに、研究上多くの援助と助言を戴きました金沢榮講師、病院管理学教室中村智教授、安斉育郎博士、病理学教室土手剛助教授、聖マリアンナ医科大学外科片場嘉明助教授、並びに教室員各位に感謝致します。

文 献

- 1) 全国胃がん登録調査報告、第 9 号、国立がんセンター、東京、1977。
- 2) 大星章一：化学療法の病理、癌と化学療法、1：131～134、1974。
- 3) 太田和雄、栗田宗次、西村 稔 他：悪性腫瘍の化学療法における多剤併用療法 (METT 療法)、最新医学、23：631～645、1968。
- 4) 太田和雄：固型がんの多剤併用療法—MFC 療法を中心に—、最新医学、28：881～893、1973。
- 5) 山形敏一、斎藤達雄、宇塚善郎 他：各種制癌剤の併用療法、第 21 回日癌会記事：12、1962。
- 6) 木村禧代二、近田千尋、柏田直俊 他：腹部悪性

- 腫瘍の化学療法—胃癌を中心に—, 内科, 19 : 1314~1320, 1967.
- 7) 星野 章, 加藤武俊, 天羽弘行他 : Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Cytocine Arabinoside の 3 者併用 MFC 療法に関する基礎的研究, 第17回日本化学療法学会総会 : 58, 1969.
- 8) 須賀昭二, 広田 豊, 嶋地 崇, 小出昭彦他 : 進行癌の化学療法—とくに Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Cytosine arabinoside の併用療法—, 癌の臨床, 18 : 209~213, 1972.
- 9) 原 義雄, 飛田祐吉, 小越和栄他 : 悪性腫瘍に対する MFC (Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Cytosine arabinoside の三者併用) 療法について, 診と治, 48 : 339~342, 1973.
- 10) 滝野辰郎, 阿部達生, 高藤 均他 : MFC 療法—消化器がんを中心に—, 現代の臨床, 7 : 111~118, 1973.
- 11) T. Hata, Y. Sano, R. Sugawara, et al. : Mitomycin, a new antibiotic from streptomycetes. I., J. Antibiotics, Ser. A, 9 : 141~146, 1956.
- 12) 木村禧代二, 仁井谷久暢, 坂井保信他 : 抗がん剤の殺腫瘍細胞作用型式とその投与方法に関する知見, 日本臨床, 33 : 1862~1872, 1975.
- 13) 芝 茂 : 抗癌剤, 外科, 29 : 1530~1540, 1967.
- 14) 島田信勝, 石井良治, 武石輝夫 : 悪性腫瘍の化学療法における少量持続投与と大量間歇投与, 最新医学, 19 : 2319~2325, 1964.
- 15) 山田栄吉, 宮石成一, 黒柳弥寿雄他 : 転移性肝癌に対する抗癌剤の非手術的腹腔動脈内投与について, 多科, 32 : 918~924, 1970.
- 16) 中里博昭 : 胃癌と制癌剤, 外科, 34 : 1156~1164, 1972.
- 17) 山形敏一, 宇塚善郎 : 進行胃癌の化学療法, 総合臨床, 20 : 1433~1439, 1971.
- 18) 原 義雄, 飛田祐吉, 栗田雄三他 : 固型がんの多剤併用療法, 最新医学, 28 : 894~902, 1973.
- 19) 斎藤達雄, 横山正和 : 胃がんの治療, 現代医療, 6 : 1419~1426, 1974.
- 20) 太田和雄 : 癌の化学療法, 多剤併用療法, 日本新薬, 1973.
- 21) 近藤達平, 市橋秀仁, 山田久義他 : 制癌剤の adverse effect の発生機転, 癌の臨床, 9 : 241~247, 1963.
- 22) 佐藤八郎, 柚木一雄 : 体液諸因子の変動よりみた制癌剤の効果判定基準, 日癌治, 1 : 21~25, 1966.
- 23) 増田正典 : 癌化学療法の効果判定基準, 日癌治, I : 25~31, 1966.
- 24) 山形敏一 : 癌化学療法の効果判定基準, 日癌治, II : 76~79, 1967.
- 25) D.A. Karnofsky : Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer drugs. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2 : 709~712, 1961.
- 26) 斎藤達雄, 横山正和 : 癌の治療と再発—化学療法の立場から—, 癌の臨床, 19 : 285~290, 1973.
- 27) 鎌田哲郎, 梶原哲郎, 坪井重雄他 : 非切除胃癌の化学療法の効果について—とくに延命効果を中心に—, 外科, 38 : 895~898, 1976.
- 28) 古江 尚, 中尾 功, 服部隆延 : 制癌剤の投与方法についての臨床的考察, 癌の臨床, 16 : 896~909, 1970.
- 29) 西村五郎 : 癌化学療法の適応と副作用, 日本臨床外科医学会雑誌, 33 : 170~173, 1972.
- 30) 笹尾 哲郎, 新井 稔, 山県司政他 : 進行がんに対する MFC 療法および OK-432併用療法の臨床的検討, 癌と化学療法, 1 : 991~997, 1975.
- 31) 久保明良, 古江 尚, 古川一介他 : 制癌剤による副作用, 特に消化器障害について, 診断と治療, 42 : 1158~1164, 1967.
- 32) 佐久間 晃, 早川 勝, 渡部忠信他 : 胃癌に対する制癌剤経口投与例の組織学的検討, 癌と化学療法, 4 : 401~406, 1977.
- 33) 北出文男, 市岡五道, 関本 巖 : 第2報. 胃癌に対する術前化学療法の研究 FT-207 術前投与例の検討, 特に術前投与時における組織学的効果について, 癌と化学療法, 2 : 311~314, 1975.