原 著

漿膜露出胃癌に対する大動脈周囲リンパ節郭清と 持続温熱腹膜灌流療法との併用

横浜市立大学第2外科

山岡博之 若杉純一 秋山浩利 田中邦哉
亀田久仁郎 国崎主税 高橋正純 嶋田 紘

漿膜露出胃癌に対する大動脈周囲リンパ節郭清 (D4) と持続温熱腹膜灌流療法 (CHPP) を併用する意義につき検討した。H₀P₀SE 以深の CHPP 併用群29例と D4単独群35例の術後成績、腹膜再発率を比較検討した。また、腹膜播種陽性7例につき腹膜播種巣の CHPP 前後の死細胞率 (apoptosis index) を算定した。CHPP 併用群、単独群の3年生存率はそれぞれ42.6%, 46.4%で、n4 (-) 例ではそれぞれ72.5%, 48.1%であった。腹膜再発率は、併用群31.0%, 単独群34.3%で、n4 (-) 例ではそれぞれ16.7%, 30.8%であった。n4 (-) で平均腹腔内温が42°C以上であった症例では、腹膜再発を認めていない。CHPP 前後の死細胞率は前が3.5±2.3%, 後が51.5±7.5%であった。CHPP は腹膜播種巣に対する局所療法として有効であり、漿膜露出胃癌に対する D4と CHPP の併用は n4 (-) で腹腔内温42°C以上を維持できれば腹膜再発率も低く、生存率も良好であった。

索引用語: 漿膜露出胃癌, 大動脈周囲リンパ節郭清 (D4), 持続温熱腹膜灌流療法 (CHPP), CHPP 前後の死細胞率 (apoptosis index)

緒 言

進行胃癌に対する治療成績は手術手技の進歩と術後の補助療法の工夫により近年著しく改善されてきた^{1)~3)}。しかし、漿膜露出胃癌に限ると大動脈周囲リンパ節の転移率は高く、腹膜再発例も多くみられ、その成績は未だ不良である⁴⁾⁵⁾。

そこでわれわれは1992年より漿膜露出胃癌の根治性を高めるために、リンパ節転移に対しては従来の通常郭清 (D2) に加え胃所属最終リンパ節である大動脈周囲リンパ節の郭清 (D4) を、一方、腹膜播種再発の予防に対して持続温熱腹膜灌流療法 (CHPP) を併用してきた。今回、その治療成績と意義につき検討した。

対象と方法

1992年6月より1995年12月までに肝転移、および腹膜播種を認めない術中診断の SE 以深の進行胃癌のうち、大動脈周囲リンパ節郭清 (D4) に CHPP を併用した29例 (併用群) と、大動脈周囲リンパ節郭清単独の35例 (単独群) を対象とした。

手術は Borrmann 4型には左上腹部内臓全摘術を1, 2, 3型の A, AM 領域癌には胃全摘術と脾動脈根部の郭清、その他の領域癌には胃全摘術と脾体尾部脾合併切除を施行し、脾被膜への浸潤例には脾頭十二指腸切除術を行った。いずれの症例も大動脈周囲リンパ節の徹底郭清を行い、左副腎も合併切除した。大動脈周囲リンパ節郭清は、腹腔神経叢、上腸間膜動脈神経叢、大小内臓神経を温存し、術後の持続性水様下

Fig. 1 CHPP の方法

1996年4月26日受付 1996年10月11日採用

Table 1 臨床病理学的背景因子

因 子	CHPP 併用群 (n=29)	単独群 (n=35)
年齢	52.7±8.5	63.2±10.3 (p<0.001)
性別(男/女)	21/8	26/9 n.s.
組織型		
分化型	6	11
未分化型	23	25 n.s.
漿膜浸潤		
ss	12	11
se	15	17
si	2	7 n.s.
リンパ節転移		
n0	7	6
n1	3	8
n2	7	8
n3	1	4
n4	11	9 n.s.
術式		
幽門側胃切除術	7	9
胃全摘術+脾体尾部合併切除	16	19
左上腹部内臓全摘術	6	4
脾頭十二指腸切除術	0	3 n.s.

病の発症を防いだ⁶⁾。

CHPP 併用の適応は、年齢が65歳以下で心機能異常がなく、クレアチニンクリアランス (Ccr) が60ml/min 以上の症例とした。CHPP の方法は原発巣の切除後、peritoneal cavity expander (PCE) を腹壁に装着し、腹腔内灌流温度が42°C となるように用手的に攪拌し40分間施行した (Fig. 1)。PCE は腹腔内を十分拡張させ、腹膜、腸間膜、腸管が均一に加温が得られるように工夫したものである⁷⁾。腹腔内の温度は肛門体温計を使用して、Douglas 窩と左横隔膜下でモニターした。腹腔内温度が42°C になった時点で、シスプラチン (CDDP) 150mg、マイトマイシン (MMC) 15mg、エトポシド (ETP) 150mg を腹腔内へ投与した。平均腹腔内温度は29例中14例に42°C 以上が維持された。残る15例も平均41.5°C 以上が保たれた。

術後成績の検討は CHPP 併用群と単独群を、さらに、1981年から1990年までの H (-) P (-) se 以深の D2 施行242例を historical control 群として比較検討した。

また、同時期に腹膜播種を認め CHPP を施行した高度進行胃癌 7 例につき、CHPP 前後の腹膜播種巣における組織学的変化を Hematoxylin-Eosin 染色標本で観察した。さらに Tunel 法 (In situ end-labelling method, ISEL)⁸⁾ で CHPP 前後の apoptosis を観察

Table 2 深達度別大動脈周囲リンパ節転移率

全体	29.7%(19/64)	
	CHPP 併用群	単 独 群
ss	33.3% (4/12)	18.2% (2/11)
se	46.7 (7/15)	23.5 (4/17)
si	0.0 (0/2)	28.6 (2/7)
	37.9 (11/29)	22.9 (8/35)

し、死細胞率 (apoptosis index = ISEL 陽性癌細胞数/全癌細胞数) を測定した。すなわち、腹腔内播種巣の組織標本で光学顕微鏡下 (200倍視野) に癌が cancer nest を形成している部位を選択して、癌細胞を CHPP 前後それぞれ100個以上算定して求めた。

本稿の用語は胃癌取り扱い規約⁹⁾に従い、独立性の検討には chi 二乗検定あるいは Student t 検定を用い、生存率は Kaplan-Meier 法で算出し Logrank 法で検定した。

結 果

1) 両群の背景因子の比較

CHPP 併用群、単独群の背景因子では、年齢が併用群の方が平均10.5歳若かった (p<0.001)。組織型の分化度、漿膜浸潤、リンパ節転移、術式による差は認められなかった (Table 1)。両群全体のリンパ節転移率は79.7% (51/64) で、大動脈周囲リンパ節転移率は

29.7% (19/64) であった (Table 2)。同リンパ節への転移例のうち連続転移は7例で跳躍転移は12例にみられた。大動脈周囲リンパ節転移率はCHPP併用群37.9%, 単独群22.9%で、同リンパ節転移個数はCHPP併用群 16.8 ± 25.2 個, 単独群 5.0 ± 7.2 個であった。

手術術式では、併用群および単独群それぞれ幽門側胃切除術、7例と9例、胃全摘術、16例と19例、左上腹部内臓全摘術、6例と4例、臍頭十二指腸切除術、0例と3例であった。術式による差異はみられなかった。

2) 術後成績

CHPP併用群、単独群の3年生存率はそれぞれ42.6%, 46.4%であった。併用群、単独群とも historical control のD2群の24.3%と比べて、有意に良好で

あった ($p=0.013$) (Fig. 2)。n4(-)例に限ると併用群の3年生存率72.5%, 単独群は48.1%であった (Fig. 3)。

3) 再発形式

再発形式は腹膜、胸膜、骨、肝、Virchowリンパ節であった。腹膜再発はCHPP併用群と単独群それぞれ9例、12例であったが、骨転移はCHPP群の3例にのみみられ、Virchowリンパ節転移は単独群2例だけに観察された。その他、腹膜再発、肝転移は両群にみられた (Table 3)。

腹膜再発率は、併用群31.0%, 単独群34.3%, n4(-)例では併用群16.7%, 単独群30.8%で、n4(+)の場合はCHPP併用群54.5%, 単独群44.4%であった (Table 4)。n4(-)例の3年腹膜無再発率は併用群81.3%, 単独群50.4%であった。さらに、n4(-)で

Fig. 2 H₀P₀SE 以深の生存曲線

Fig. 3 H₀P₀SE 以深 n4(-) 例の生存曲線

Table 3 再発形式

	CHPP 併用群 (n=29)	単 独 群 (n=35)
腹膜	9	12
胸膜	1	2
骨	3	0
肝	1	1
Virchow	0	2

Table 4 腹膜再発率 (%)

	CHPP 併用群	単 独 群	
全症例	31.0 (9/29)	34.3 (12/35)	n.s.
n4(-)	16.7 (3/18)	30.8 (8/26)	n.s.
n4(+)	54.5 (6/11)	44.4 (4/9)	n.s.

平均腹腔内温度が42℃以上に保たれた7例では腹膜再発はみられなかった (Fig. 4)。

4) 腹膜播種巣における CHPP 前後の組織学的変化と死細胞率

通常の Hematoxylin-Eosin 染色では、CHPP 前後で癌細胞に変化は観察されなかった。しかし、Tunel 法で染色してみると CHPP 後では多数の apoptosis cell が観察され、腹膜播種巣における CHPP 前の死細胞率は $3.5 \pm 2.3\%$ であったが、CHPP 後では $51.5 \pm 7.5\%$ であった (Table 5)。

5) 合併症

CHPP 併用の合併症は血液透析を要する急性腎不全の2例 (6.9%) と、一過性の creatinine 上昇 ($2.1 \sim 3.7$) が3例 (10.3%) にみられた。腹腔穿刺が必要であった胸水貯留は9例 (31.0%) であったが、

Table 5 腹膜播種巣における CHPP 前後の死細胞率 (n=7)

(apoptosis index = ISEL 陽性癌細胞数/全癌細胞数)

CHPP 前	CHPP 後
$3.5 \pm 2.3\%$	$51.5 \pm 7.5\%$

Table 6 CHPP の合併症

腎不全 (血液透析施行)	6.9% (2/29)
腎機能障害 (Cr. > 2.1 以上)	10.3 (3/29)
縫合不全 (minor leakage)	3.4 (1/29)
胸水貯留 (胸腔穿刺施行)	31.0 (9/29)
骨髄抑制	0.0 (0/29)

いずれも1～3週間以内に軽快した。その他 minor leakage が1例あったが、骨髄抑制を示した症例はなかった (Table 6)。

考 察

手術手技の向上、補助化学療法の進歩にも関わらず、漿膜露出胃癌の術後成績は満足すべき結果ではない。全国集計によれば¹⁰⁾、3年生存率35.7%、5年生存率29.0%と不良である。その理由の一つとして漿膜露出胃癌の大動脈周囲リンパ節転移率が高いこと¹¹⁾があげられる。大橋¹²⁾、米村¹³⁾によって、大動脈周囲リンパ節転移陽性例の5年生存率が報告され、同リンパ節の郭清の意義が強調されるようになった。今回、われわれの結果でも大動脈周囲リンパ節転移率は29.7%と高値をしめし、また、大動脈周囲リンパ節転移19例のうち約2/3が跳躍転移で、4例が1群および2群リンパ節に転移を認めなかった。従来のD2郭清群より良好な成績を得たことから漿膜露出胃癌に対するD4郭清の必

Fig. 4 n4 (-) 例の累積腹膜無再発率

要性が考えられた。

しかし一方で、漿膜露出胃癌の腹膜再発が高率にみられるのも事実で、大動脈周囲リンパ節郭清のみでは治療成績を上げるには限界がある。近年、術中に腹腔内へ抗癌剤の散布や、DDS (drug delivery system) を応用した工夫もなされ、良好な治療成績が示されている¹¹⁴⁾。われわれはこのような漿膜露出胃癌に対して、腹膜播種に有効とされた報告⁷¹⁾¹⁵⁾をもとに、大動脈周囲リンパ節郭清 (D4) に加えて持続温熱腹膜灌流療法 (CHPP) を併用した。温熱療法単独ではその効果は疑問視されており、温熱療法に抗癌剤を同時投与することによってその増強効果が認められている¹⁶⁾¹⁷⁾。われわれはこのような効果を有する抗癌剤として CDDP¹⁸⁾、MMC¹⁹⁾、ETP²⁰⁾ を選択し、同時投与した。温熱療法を併用するに当たりもう一つの問題点は、加温技術の安定性、再現性、安全性である。腹腔内温熱療法の方法には、開腹下に行う方法⁷⁾と閉腹してチューブから灌流して行う方法²¹⁾がある。腹腔内温度を均一に安定させ、なおかつ安全に加温するためには、前者の方法が有用である。そこで、PCE を用いて腸管および腸間膜が十分広げられるようにして、さらに腹腔内温度が可及的に均一になるように手動的に攪拌する手技を採用した⁷⁾。平均腹腔内温度を約半数の症例で 42°C 以上に保つことが可能であった。温熱療法の効果については、腹膜播種例の検討から CHPP 後には apoptosis index が明らかに上昇していることより、局所的には効果があったと考えられる。しかし、生存率では単独群との間に有意な差はなかった。その原因として併用群に n4 (+) 例の頻度が高い傾向があり、また同リンパ節への転移度の高い症例が多かったためと考えられた。n4 (+) 症例を除くと 3 年生存率は併用群に良好であり、腹膜再発率も併用群の方が単独群より良好な傾向であった。とくに n4 (-) で平均腹腔内温が 42°C 以上に保たれた症例では腹膜再発を現在まで認めていない。藤本ら²²⁾は漿膜露出胃癌に対する閉腹法による CHPP 併用群の生存率が有意に良好であったと報告しているが、n4 (+) は 1 例のみであり、われわれの症例とは背景が異なっていた。以上より、多数の転移個数をもつ n4 (+) 症例は CHPP を施行しても腹膜再発率、生存率に改善のみられる可能性は低く、CHPP の適応からははずすべきと考えられた。CHPP の副作用として CDDP の直接作用による非乏尿性腎障害、広範囲腸間膜熱傷による hypovolemia からの乏尿性腎障害に最も注意を要する。われわれの症

例でも初期の 2 例に一過性に血液透析を要したが、術直後より最低 3 日目までは体重を術前より 3kg 程度超過させるように輸液量を維持、尿量を十分確保するといった輸液管理の徹底によりその後は重篤な腎障害を経験していない。術後の胸水貯留は少量も含めると胸部 X 線上ほぼ全例に認めたが、穿刺を必要としたものは 28 例中 9 例でいずれの症例も短期間に改善した。他の報告例²²⁾²³⁾にみられる骨髄抑制は経験していない。

結 語

CHPP は腹膜播種巣に対する局所療法として有効であり、漿膜露出胃癌に対する D4 と CHPP の併用は n4 (-) で平均腹腔内温が 42°C 以上に維持された症例に有用と考えられた。

文 献

- 1) 沢井清司, 高橋俊雄, 児島 治他: 進行度に応じた胃癌治療の評価と今後の問題点. 日消外会誌 27: 952—956, 1994
- 2) 佐治重豊, 種村広巳, 国枝克行他: 胃癌術前後補助免疫療法の現況とその問題点. 日外会誌 92: 1221—1224, 1991
- 3) 北村正次, 荒井邦佳, 宮下 薫他: 腹膜播種性転移を有する胃癌の外科治療および化学療法の効果. 日消外会誌 24: 763—770, 1991
- 4) 平塚正弘, 古河 洋, 岩永 剛: 深達度別にみた胃癌治療の現況と展望. 日消外会誌 27: 947—951, 1994
- 5) 西田哲朗, 有馬純孝, 二見喜太郎他: 胃癌再発因子の検討と拡大郭清の効果. 日消外会誌 27: 962—967, 1994
- 6) 山岡博之, 渡会伸治, 若杉純一他: 進行胃癌に対する神経叢を温存した大動脈周囲リンパ節郭清. 手術 49: 69—74, 1995
- 7) 米村 豊, 藤村 隆, 鎌田 徹他: 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
- 8) Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA: Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. J Cell Biol 119: 493—501, 1992
- 9) 胃癌研究会編: 胃癌取り扱い規約, 改訂第12版, 金原出版, 東京, 1993
- 10) 胃癌研究会, 三輪胃がん登録研究所: 全国胃がん登録調査報告, 第41号, 三輪胃がん登録研究所, 東京, 1995
- 11) 高橋 滋: 腹部大動脈周囲リンパ節郭清例からみ

- た胃癌リンパ節転移の検討. 日外会誌 91: 29—35, 1990
- 12) 大橋一郎: 胃癌の大動脈周囲リンパ節転移陽性の 5 年生存率について. 日消外会誌 9: 112—116, 1976
- 13) 米村 豊, 宮崎逸夫: 大動脈周囲リンパ節郭清の手技と臨床的意義. 臨外 44: 777—784, 1989
- 14) 高尾尊身, 徳重正弘, 帆北修一他: 漿膜露出胃癌の ip-two route chemotherapy. 臨外 44: 805—810, 1989
- 15) 米村 豊, 藤村 隆, 竹川 茂他: 腹膜播種を有する胃癌に対する持続温熱腹膜灌流の効果. 癌と化療 18: 271—276, 1991
- 16) Nagaoka S, Kawasaki S, Sasaki K: Intracellular uptake, retention and cytotoxic effect of adriamycin combined with hyperthermia in vitro. Jpn J Cancer Res 77: 205—211, 1986
- 17) Rice GC, Hahn GM: Modulation of adriamycin transport by hyperthermia as measured by fluorescence-activated cell sorting. Cancer Chemother Pharmacol 20: 183—187, 1987
- 18) Wallner KE, Banda M, Li GC, et al: Hyperthermic enhancement of cell killing by mytomicin C-resistant chinese hamster ovary cells. Cancer Res 47: 1308—1312, 1987
- 19) Fisher G, Hahn GM: Enhancement of cis-platinum (II) diammine-dichloride cytotoxicity by hyperthermia. Natl Inst Drug Abuse Res Monogr Ser 61: 255—257, 1982
- 20) 井上康弘, 山代 寛, 澤田 隆他: 腹腔内温熱化学療法の臨床効果と薬剤動態. 癌と化療 17: 1551—1554, 1990
- 21) 藤本 茂, セレスタ RD, 国分和司他: 腹腔播種性転移および漿膜浸潤陽性胃癌症例に対する手術と低温温熱療法法の併用. 日消外会誌 21: 2366—2370, 1988
- 22) 藤本 茂, セレスタ RD, 国分和司他: 腹腔播種あるいは漿膜浸潤陽性胃癌に対する手術と併用した腹腔内温熱化学療法の臨床成績. 日消外会誌 23: 2209—2214, 1990
- 23) 沢辺保範, 中村正樹, 大澤二郎他: 漿膜浸潤陽性胃癌に対する集学的治療としての腹腔内温熱化学療法法の検討. 日消外会誌 24: 2914—2918, 1991

CONTINUOUS HYPERTHERMIC PERITONEAL PERFUSION THERAPY COMBINED WITH PARAAORTIC LYMPH NODE DISSECTION FOR SEROSAL EXPOSED GASTRIC CANCER

Hiroiyuki YAMAOKA, Jun-ichi WAKASUGI, Hirotoshi AKIYAMA, Kuniya TANAKA,
Kunio KAMEDA, Chikara KUNISAKI, Masazumi TAKAHASHI
and Hiroshi SHIMADA

Second Department of Surgery, Yokohama City University

The aim of this study is to evaluate the usefulness of intraoperative continuous hyperthermic peritoneal perfusion therapy (CHPP) combined with paraaortic lymph node dissection for the patients with serosal exposed gastric cancer. The survival and recurrent rates between CHPP combined (CHPP(+)) group (n=29) and CHPP not combined (CHPP(-)) group (n=35) were discussed. In 7 peritoneal disseminated cases the apoptosis index before and after CHPP were examined at several lesions of peritoneal dissemination. The 3-year survival rates were 42.6% in CHPP(+) group and 46.4% in CHPP(-) group and the rates in n4(-) cases were 72.5% and 48.1% respectively. The rates of peritoneal recurrence were 31.0% in CHPP(+) group and 34.3% in CHPP(-) group. Especially in the n4(-) cases, the rates were 16.7% in CHPP(+) and 30.8% in CHPP(-). And no peritoneal recurrence was observed in n4(-) cases with the mean intraperitoneal temperature was more than 42°C. The apoptosis index was $3.5 \pm 2.3\%$ before CHPP or $51.5 \pm 7.5\%$ after CHPP. In conclusion, CHPP is effective as a local therapy and paraaortic node dissection combined with CHPP is useful for the patients with no paraaortic lymph node metastasis and those whose mean intraperitoneal temperature had been maintained at more than 42°C.