術中腹腔内温熱化学療法による進行胃がんの治療

消化器外科　助教　村田　聡

消化器外科　助教　村田　聡

正常細胞に比べると熱に弱いがん細胞の性質を利用した温熱療法は、1960年代から本格的に研究されるようになりました。滋賀医科大学では、化学療法と併用することで腹膜播種を抑制する術中腹腔内温熱化学療法による胃がんの治療に取り組み、優れた成績をあげています。

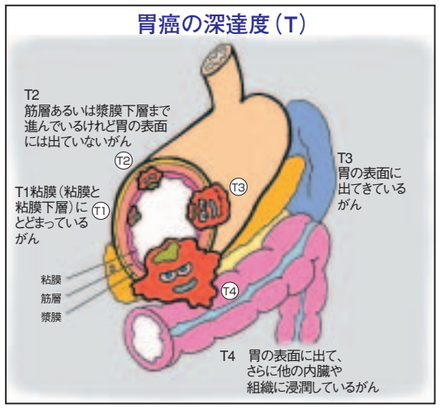
腹膜再発の制御が治療の鍵を握る

欧米に比べると日本人が胃がんを発症する頻度は高く、死亡率は減少傾向にあるものの、部位別のがん死亡率では男女とも肺がんについで胃がんが2位になっています。

日本の胃がん手術の技術は高く、胃切除とともに十分なリンパ節郭清を行うことで、世界的にみても優れた治療成績をあげてきました。

しかし、胃の内側の粘膜に発症したがんが胃の壁を突き破って腹腔内にこぼれて広がる腹膜播種性転移は、手術だけでは抑制できないことから、手術でがんを取りきれた場合でも、再発するケースが多いことが問題です。

漿膜浸潤（T3）や他の臓器や組織に浸潤している（T4）進行胃がんでは、再発の半数以上が腹膜再発であることから、「腹膜播種を征する者が胃がんを征する」とまで言われるほどです。進行度（Stage）別の5年生存率を見ても、腹膜播種が起こりやすいStageⅢAから、生存率が下がります。このことからも、腹膜再発を制御できれば、進行胃がんの治療成績が飛躍的に向上することが予想されます。



胃がんの深達度図
胃ガンは必ず胃の内側の粘膜から発症する

改良を加えより安全な治療体制を確立

滋賀医科大学では、2000年から術中腹腔内温熱化学療法（HIPEC）を導入して、腹膜播種性転移の予防や治療を行うことで、進行胃がんに対して画期的な治療成績をあげてきました。

将来、腹膜播種性転移が起こる可能性が高いと思われるT3、T4（腹膜転移を起こしやすい未分化型についてはT2でも施行）の患者さんに対して、手術で腫瘍を取り去った後、シスプラチン、マイトマイシンC、フルオロウラシルの3種の抗がん剤を加えた5リットルの生理食塩水を加熱し、42℃を維持しながら、腹腔内を30分間持続還流する方法で行います。

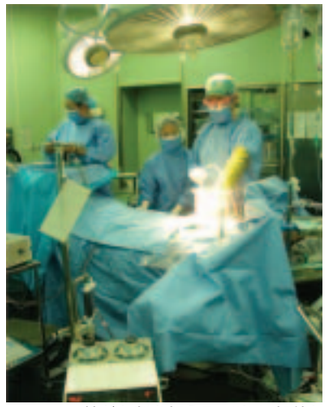
静脈投与による従来の化学療法よりはるかに高い濃度（50～70倍）の抗がん剤に、直接がん細胞が曝露されることや、熱を加えることによって抗がん剤の感受性が増強され、また複数の抗がん剤を同時に使うことで、抗腫瘍効果が増強されることなどが、高い治療成績につながっていると考えられます。

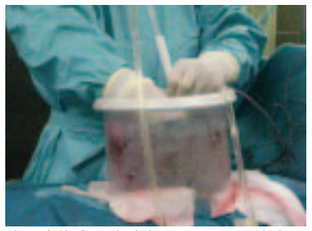
胃癌の進行度別　5年生存率	
進行度（ステージ）	全国平均(200診療施設) 2005年
IA	99.3%
IB	85.3%
II	68.6%
IIIA	46.6%
IIIB	27.4%
IV	6.7%

胃がんの進行度（Stage）別生存率

滋賀医科大学で、術中腹腔内温熱化学療法が行われることになったのは、筆者の叔父の進行胃がん（T4）の腹膜再発を抑えるために、術中腹腔内温熱化学療法を加えたことに始まります。当時はシスプラチンとマイトマイシンCの2剤で行いました。幸いなことに、叔父はその後無再発で生存しています。

その後、谷徹教授、内藤弘之医師、山本寛医師らとともに、治療法の改良に取り組み、フルオロウラシルを加えた3剤による治療を標準的に行うようになりました。また、必要な手術機器の開発にME（臨床工学技師）とともに取り組み、迅速に抗がん剤の温度を上げたり、腹腔内で一定の温度を保つ工夫を重ね、麻酔科医や手術部看護師の協力の下、安全に治療できる体制が整いました。





抗がん剤を加えて42℃に加熱した生理食塩水で腹腔内を30分間還流する

腹膜播種を抑制、高い生存率を実現

滋賀医科大学で、術中腹腔内温熱化学療法を行ったケース（38例）と行わなかったケース（55例）では、5年生存率に顕著な差が現れています。

また、予防的に術中腹腔内温熱化学療法を施行した29例では、腹膜再発はわずか1例のみで、腹膜再発の予防効果が高いといえます。胃切除後100％で腹膜再発が見られた腹膜播種性転移がある症例でも、温熱化学療法によって腹膜再発が54％に減少しました。

術後の副作用について、熱傷、腸閉塞、腎機能障害といった術中腹腔内温熱化学療法によって起こり得ると考えられる重篤な副作用はこれまで起こっていません。

副作用が少ないのは、高濃度の抗がん剤でも血中への移行が少ないこと、厳密な温度管理を行い、スムーズな加温システムの工夫によって他施設では1～2時間行われていた還流時間を30分とすることで、患者さんの身体への負担が軽減したことによると考えられます。

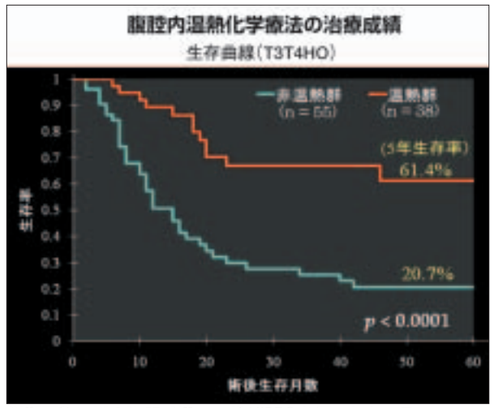
期待される他臓器がんへの展開

今年から新しくタキサン系抗がん剤（ドセタキセル）を加えた、4剤による術中腹腔内温熱化学療法の臨床試験を開始することになっています。タキサン系抗がん剤は温熱増感が高いことや、脂溶性であり腹膜播種が後腹膜へと進展していく経路に入り込むことができることから、腹膜播種のある症例に対して、より高い効果を発揮することが期待されます。

この術中腹腔内温熱化学療法は、胃がん以外の治療にも応用可能で、すでに滋賀医科大学では2例の進行した腹膜偽粘液腫に実施して、再発もなく優れた治療効果をあげています。

今後、直腸がんに対しても骨盤腔内再発の予防および治療として実施する予定で、さらに卵巣がんや膵臓がんの腹膜再発予防にも展開していくことができます。

しかしながら、現在は臨床試験として行っているもので、患者さんの希望によりこの治療が受けられるように、1日も早く先進医療の認定を受けることが今後の課題であると言えます。



滋賀医科大学の治療成績　赤がHIPECを行ったケース

胃癌治療成績の比較			
	5年生存率（%）		
進行度（ステージ）	全国平均（200診療施設）2005年発表	滋賀医科大学（2003年まで）	滋賀医科大学（温熱化学療法施行例）（2002-2007年）
IA	93.3	99.3	-
IB	85.3	92.5	100
II	68.6	73.6	100
IIIA	46.6	64.3	100
IIIB	27.4	30.0	71.4
IV	6.7	8.5	14.3