

進行胃癌に対する長期 Tegafur 投与 (1年以上) 症例の検討

浜松医科大学第2外科

今野 弘之 青木 克憲 鳥山 裕史
中村 昌樹 阪口 周吉

THE LONG TERM ADMINISTRATION OF TEGAFUR
AGAINST THE ADVANCED GASTRIC CANCER

Hiroyuki KONNO, Katsunori AOKI, Hiroshi TORIYAMA,
Masaki NAKAMURA and Shukichi SAKAGUCHI

2nd Department of Surgery, School of Medicine, Hamamatsu University

当科において術後1年以上継続的に Tegafur が投与された n (+) または ps (+) の胃癌治癒切除症例を対象として, 進行胃癌に対する Tegafur の長期投与の効果を検討した. 長期投与の再発例では ps (+) が87.5%であり, 非再発例の33.3%と比較し有意に高率で, 特に se 症例の71.4%に再発を認めた. 再発形式も腹膜再発が最も多かった. また Tegafur 中期投与症例(3カ月以上1年未満の投与)との累積生存率の比較を行ったが, Tegafur 長期投与により stage III および n₂ 症例において延命効果が認められたものの, se 症例では中期投与との間に有意な差を認めなかった. これらの結果より ps (+), 特に se 症例における腹膜再発防止のためには経口制癌剤の長期投与のみでは限界があり制癌剤の術中腹腔内投与などの他の治療方法と組み合わせた集学的な治療が必要であることが示唆された.

索引用語: 胃癌手術補助化学療法, 長期制癌剤投与, Tegafur

はじめに

進行胃癌に対する経口制癌剤の術後長期投与の有効性については, がん集学的治療研究財団などの多数例の検討により, Tegafur, Fluorouracil などの有用性が推計学的に実証されている¹⁾²⁾. しかし, それらの投与期間は半年から長くても1年以内の例が多く, 1年以上の長期投与に関する報告は少ない. 進行胃癌に対する術後1年以上の制癌剤長期投与が再発防止する生存期間の延長の面から有用とする報告³⁾はあるが, 投与期間を1年以上2年, 3年と延長することがすべての進行胃癌に対して有効な治療方法となりうるかどうかは意見の分かれるところである. また制癌剤の長期投与による副作用についても考慮する必要があり, 体重増加の遅延や白血球数の減少, 重複癌の発生率の増加⁴⁾などの問題がある. さらに近年特に指摘されている医療費の軽減という意味でも, 1年以上にわたって制癌剤を投与する場合は対象症例を厳密に選択するこ

とが重要と考えられる. そこでわれわれは当科における n (+) または ps (+) 症例に対する Tegafur の1年以上の長期投与症例と経過を検討し, 進行胃癌における制癌剤投与の適応について若干の知見を得たので報告する.

研究対象および方法

われわれは1979年より1984年までに組織学的治癒切除がなされた n (+) または ps (+) の胃癌症例に対して Tegafur の術後3年間の長期制癌剤投与を試みた. これらの症例のなかで Tegafur が1年以上投与され, すでに投与が終了している23症例を対象として, Tegafur の投与量と投与期間, 再発とリンパ節転移および漿膜浸潤の関係などについて検討した. この検討においては, 投与制癌剤は Tegafur のみとし投与経路はすべて経口的とした. また対象症例を stage II, III としたため, リンパ節転移は n₂ まで, 漿膜浸潤度は se までにとどまっている. 23例のうち再発が8例, 非再発が15例であった. 経口制癌剤としては非再発例では Tegafur のみであり, 再発例も再発確認時点までは Tegafur のみが投与されていた.

同期間において制癌剤として Tegafur が投与され、かつその投与期間が3か月以上1年未満であった症例16例を中期 Tegafur 投与症例とし、長期投与症例との累積生存率の検討を行った。なお中期投与症例において Tegafur の投与が1年以内となった理由としては、投与期間が術後1年以内に設定されかつ投与を終了した症例が7例、消化器症状出現による中止が3例、患者側の事情（通院の中断など）による中止症例が4例、再発による服用中止が2例であった。また中期投与症例における死因はすべて再発死亡であり他病死はなかった。stage II, stage III 症例、さらに stage III 症例における n_2 症例, se 症例についてそれぞれ Kaplan-Meier 法による累積生存率の比較を行った。また長期投与症例における $n(+)$, $ps(+)$ と再発との関連について χ^2 検定により検討した。

成績

長期投与症例の平均年齢は再発例が51.1歳、非再発例が59.3歳であり、男女比はそれぞれ5:3, 9:6であった。stage 別では再発例で stage II が2例、stage III が6例であり、非再発例ではおのおの11例、4例であった。肉眼分類では再発例ではすべて進行癌であったが、非再発例では4例が早期癌であった。組織型でみると非再発例にのみ4例高分化型腺癌を認めた(表1)。

長期投与例における再発例と非再発例の Tegafur の投与量は再発例では162g から476g が投与されており、平均投与量は236g であった。一方非再発例では118g から576g, 平均349.4g が投与されていた。投与期間についてみると、再発例では12か月から26か月平均19.3か月であり、非再発例では17か月から36か月平均24.4か月であった。これを stage 別に示したのが表2である。stage II, stage III いずれにおいても再発例において投与量も投与期間も少ない傾向にあったが、これは再発までの平均期間が24か月以内でかつ再発確認時点で Tegafur の投与を中止しているためであり、投与量と再発までの期間との間には推計学的に有意な相関を認めなかった。また併用制癌剤としてはマイトマイシン(MMC)が再発例では4例、50%に、非再発例では9例、60%に術直後に1回のみ10mg から20mg が投与されており、両症例間に投与量の差を認めなかった。

表3は再発例と非再発例のリンパ節転移と漿膜浸潤について比較したものであるが、リンパ節転移に関しては $n(-)$ 例自体が少ないため $n(+)$ 例が再発例で

表1 Tegafur 長期投与症例の内訳

	年齢	性		Stage		肉眼分類				組織型				
		男	女	I	II	早期癌	Borr. 2	Borr. 3	Borr. 4	tub1.	tub2.	por.	muc.	sig.
再発例 8例	51.1	5	3	2	6	0	0	5	3	0	2	2	2	2
非再発例 15例	59.3	9	6	11	4	4	5	5	1	4	3	3	3	2

表2 Tegafur の投与量と投与期間

	stage II		stage III	
	平均投与量 (g)	平均投与期間 (月)	平均投与量 (g)	平均投与期間 (月)
再発例	201.0	21.5	247.7	18.5
非再発例	329.1	24.8	405.3	23.3

表3 Tegafur 長期投与症例のリンパ節転移と漿膜浸潤

* $p < 0.05$ (χ_2 検定)

	リンパ節転移				漿膜浸潤			
	n_0	n_1	n_2	$n(+)$	$ps(-)$	ssr	se	$ps(+)$
再発例	0 (0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	8/8 (100%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	5 (62.5%)	7/8* (87.5%)
非再発例	2 (13.3%)	10 (66.7%)	3 (20.0%)	13/15 (86.7%)	10 (66.7%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)	5/15* (33.3%)

表4 Tegafur 長期投与の再発例

症例	s	n	再発形式	再発までの期間	生死	生存期間	再発後の治療	化学療法の種類
A. I.	ss	1	腹膜播種	1年7月	死	2年11月	化学療法	UFT
M. A.	ssr	1	腹膜播種 腹壁転移	2年	死	5年3月	化学療法	UFT CDDP
S. K.	ssr	2	リンパ節 転移	4年8月	死	7年10月	化学療法 放射線療法	UFT
G. S.	se	2	腹膜播種	1年4月	死	1年7月	化学療法	ADM
S. N.	se	1	腹膜播種 腹壁転移	1年1月	死	1年5月	化学療法	UFT
T. K.	se	2	腹膜播種	2年2月	死	2年10月	化学療法	UFT
Y. M.	se	1	腹膜播種	2年4月	死	4年1月	化学療法	MMC 5Fu OK432
S. K.	se	2	卵巣転移 皮膚転移	1年	死	2年8月	化学療法	MMC UFT

100%, 非再発例で86.7%と共に高率であったが、 n_2 症例では57.1% (4/7) に再発を認めた。一方、 $ps(+)$ 例は非再発例で33.3%であったが、再発例では87.5%と、再発例では有意 ($p < 0.05$) に漿膜浸潤陽性例が多かった。

表4は再発例の再発形式、再発までの期間などを示しているが、全例再発死している。再発までの平均期間は26.2か月であり、1例をのぞいて再発確認時点まで継続的に Tegafur が投与されていた。再発形式とし

図1 stage II 症例の累積生存率の比較

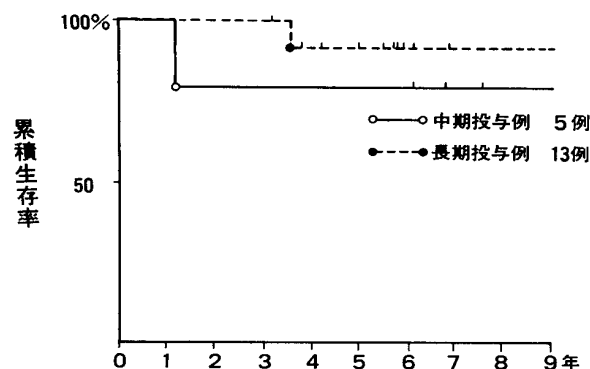
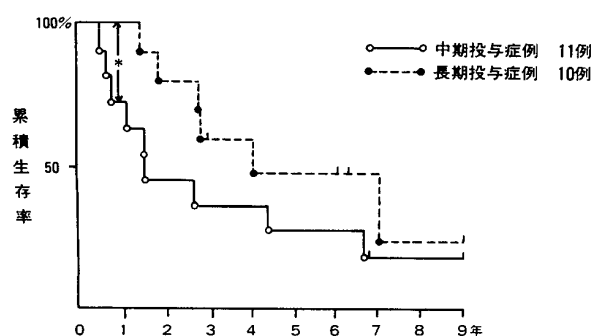
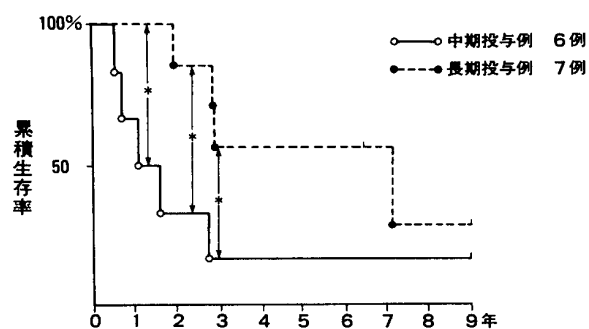
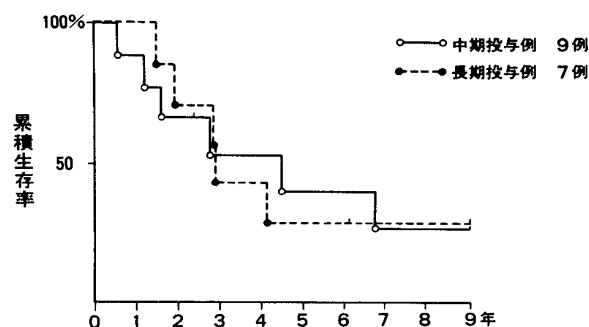
図2 stage III 症例の累積生存率の比較
(* $p < 0.05$)図3 n_2 症例の累積生存率の比較
(* $p < 0.05$)

図4 se 症例の累積生存率の比較



投与症例における術後1年の生存率が有意に高かった(図2)。また stage III 症例におけるリンパ節転移因子と漿膜浸潤因子の長期投与の有用性に与える影響を検討するために n_2 症例と se 症例に関して中期投与症例との比較を行った。 n_2 症例の検討では長期投与の有用性が認められたが(図3)、se 症例に関しては両投与症例間に差を認めなかった(図4)。

考 察

進行胃癌に対する術後補助療法としての Tegafur 投与の有用性に関しては一定の評価を得ており、特に MMC との併用による補助化学療法は胃癌治癒切除症例に対する術後療法の基本型となっている⁵⁾⁶⁾。またこれらの術後補助療法が有効なのは、stage II または stage III の中期進行胃癌に限られるとの報告が多い⁷⁾⁸⁾。このためわれわれも1年以上の長期 Tegafur 投与の対象を stage II, III に限った。

1年以上の Tegafur 長期投与に関するこれまでの報告³⁾は術後制癌剤非投与群または短期投与群を historical control としているが、1年以上の長期制癌剤投与の有用性を検討するには、術後1年間の投与群を対照群とした controlled study で行うのが最良と思われる。しかし、除外症例が多くなることから、予想され1施設で行うには困難である。またわれわれの調べた限りではそのような研究の報告はない。そこで今回 retrospective に術後1年以上の Tegafur 長期投与症例の再発、特に再発形式および n 因子と p 因子との関係について検討し、さらに長期投与の延命効果について検討するために3か月から1年の中期投与症例との累積生存率の比較を行った。

投与量、期間ともに再発例の方が少なかったが、1年以上の投与では再発により投与中止となる症例が多くなるためであり、非再発例では当然のことながら投与量が多く、投与期間が長くなる傾向がある。したがって1年以上の長期制癌剤投与の有用性を検討するには

ては腹膜再発が最も多く特に se の再発例5例中4例が腹膜再発であった。このうちの1例は UFT の経口投与に加えてシスプラチン(CDDP)の腹腔内投与を施行し腹膜再発確認後3年以上の生存が得られた。

中期 Tegafur 投与症例と長期投与症例の平均投与期間および投与量は、長期投与症例では311.0g, 20.4か月であり、中期投与症例では71.2g, 5.8か月であった。また他の制癌剤としては長期投与例と同様の方法で MMC のみが投与されており、投与量に差を認めなかった。累積生存率の検討では stage II では推計学的に有意差を認めず、stage III の検討では長期 Tegafur

投与量, 投与期間と再発との関係については慎重に評価する必要があると考えられる。

長期投与症例の再発例の検討では, 8例中6例が腹膜再発であり, 再発確認時まで Tegafur が投与されていた。このことから1年以上継続的に Tegafur を投与しても腹膜再発の防止という点では有効性があまり期待できない可能性が示唆された。また比較した中期投与症例の中に再発による投与中止例が2例含まれており, 今回の結果からは長期 Tegafur 投与の適応を結論づけることはできないが stage III における n₂症例, se 症例の累積生存率の結果から, 長期 Tegafur 投与はリンパ節転移を主体とする stage III 症例に対しては有効であるものの, 漿膜浸潤を主体とする症例に対しては延命効果の点でも必ずしも有効とはいえない可能性が示唆された。

このことから se 症例では, 単に Tegafur を長期投与するだけでは腹膜再発の防止は困難と思われ, 長期投与に加えて他の治療方法との併用が必要と考えられた。また se 症例となる可能性の高い S2, S3 症例に対しては制癌剤の腹腔内投与など, 手術時における腹腔内の残存癌細胞に対する積極的な治療も重要と思われる。

また, 今回検討した再発例のうち1例は腹膜再発確認後3年間以上生存していたが, これは現在われわれが腹膜再発症例に試みているシスプラチンの反復腹腔内投与が著効を示してためである⁹⁾。したがって腹膜再発に対してより効果的な制癌剤の選択と投与方法の改善により, より優れた効果をあげることが可能と思われる。この点からも再発を早期に診断することは極めて重要なことであるが, 特に ps (+) 症例に対しては後の腹膜再発を予想し, 再発が確定した時点で諦めることなく, 制癌剤の腹腔内投与を中心とした集学的治療を行うべきと思われる。

今後さらに症例を重ね長期 Tegafur 投与の適応について検討するとともに, Tegafur 以外の制癌剤など¹⁰⁾についても検討していきたい。

ま と め

1. 胃癌治癒切除後1年以上の長期にわたり Tegafur が投与された n (+) または ps (+) の23症例を検討した結果, 再発例では非再発例よりも ps (+) 症例が多く, 特に se 症例では71.4%に再発を認め, さらに再発 se 症例6例中5例 (83.3%) が腹膜再発で

あった。

2. stage III 症例における中期 Tegafur 投与症例との累積生存率の比較では, n₂症例において延命効果を認めたが, se 症例では認められなかった。

3. 以上の結果より, se 症例の腹膜再発に対しては, 1年以上の Tegafur 投与のみでは効果に限界があり, 術中の正確な漿膜浸潤の診断と腹膜再発を予想した集学的化学療法的重要性が示唆された。

なお本論文の要旨は第32回日本消化器外科学会総会 (金沢) において発表した。

文 献

- 1) 阿部令彦, 井口 潔, 服部孝雄ほか: 胃癌に対するマイトマイシン C, フトラフル術後長期化学療法の効果に関する研究—第2次研究—(第2報). 癌と化療 10: 2408—2417, 1983
- 2) 田口鐵男, 薄金真雄, 井口 潔ほか: 胃癌に対するマイトマイシン C, フトラフル術後長期化学療法の効果に関する研究—第2次研究—(第4報). 癌と化療 12: 1833—1839, 1985
- 3) 町田哲太, 吉田弘一, 池内広重ほか: III期胃癌に対する tegafur 投与による術後長期補助化学療法の効果. 癌と化療 10: 1461—1465, 1983
- 4) 寺沢幸男, 佐々木迪郎: 重複癌の発生と長期化学療法—胃癌手術症例の検討から—. J Jpn Soc Cancer Ther 22: 1111—1116, 1987
- 5) Akiyoshi T, Kawaguchi M, Arinaga S et al: A trial of adjuvant combination chemotherapy for stage III carcinoma of stomach. J Surg Oncol 26: 86—90, 1984
- 6) Kano T, Kumashiro R, Masuda H et al: Late results of postoperative long-term cancer chemotherapy for the gastric cancer patients subjected to curative resection. Jpn J Surg 13: 112—116, 1983
- 7) 岩永 剛, 古河 洋: 胃癌補助化学療法の文献的考察—1980年—1984年の世界的文献について—. 癌と化療 13: 1962—1969, 1986
- 8) 中島聰總, 高橋知之, 高木國夫ほか: 胃癌治癒手術症例の補助化学療法の適応条件. 癌の臨 29: 1229—1236, 1983
- 9) 今野弘之, 西野暢彦, 鳥山裕史ほか: CDDP の腹腔内反復投与により長期生存を得ている胃癌術後癌性腹膜炎の1例. 癌と化療 15: 1791—1793, 1988
- 10) 有馬純孝, 志村秀彦, 山内 皓ほか: 胃癌に対する術後補助化学療法の多施設共同研究 (第1報)—Futraful と UFT 投与群の比較—. 癌と化療 14: 2524—2531, 1987