

胃癌に対する抗癌剤 (Mitomycin C) の術前投与に関する研究

大阪医科大学第2外科学教室 (指導: 板谷博之教授)

市 岡 五 道

(原稿受付: 昭和49年1月10日)

A Study on the Preoperative Administration of Anticancer drug (Mitomycin C) against Gastric Cancer

by

GODO ICHIOKA

The 2nd Surgical Division of Osaka Medical College
(Director : Prof. Dr. HIROYUKI ITAYA)

Thirty-two patients with gastric cancer were treated by preoperative adjuvant chemotherapy with Mitomycin C (MMC), combined with side-effect-preventing agents, steroid hormone, VB₆-P, reduced Glutathione and Cepharanthin[®], dissolved in 500ml of 5% xylitol solution. MMC 6mg/day was given for ten days, a total of 60mg. Changes in clinical findings, X-ray and endoscopic examinations were studied before and after the adjuvant chemotherapy. The excised specimen was microscopically examined to investigate degeneration of carcinoma caused by MMC chemotherapy. The results obtained are as follows :

1. In the preoperative administration of MMC, side-effects complicating the operative treatment were not encountered.
2. In regards to degeneration of cancer cell, adenocarcinoma tubulare, moderately differentiated but not scirrhous, showed a greater degree of degeneration, which was more marked in the muscular layer and the serous membrane than in the mucous membrane and the submucous tissue.
3. A more advanced degeneration was found in the lymphnodes with metastasis than in the gastric wall infiltrated with carcinoma.
4. X-ray and endoscopic examination after chemotherapy but before surgery revealed that in 13 cases the carcinoma lesion appeared to become smaller, although there was no significant correlation between the post operative macro and microscopic pictures.

In summary the author concludes that the preoperative adjuvant chemotherapy as described in this paper may be an effective measure to improve the long-term results of gastric cancer treatment. Our long-term follow-up study is in progress.

目 次

| | |
|---|--|
| 第1章 緒言 | 第6節 胃癌に対する術前Mitomycin C 投与例の術後成績 |
| 第2章 研究対象および研究方法 | 第4章 胃癌に対する術前Mitomycin C投 与例の病理組織学的所見 |
| 第1節 研究対象 | 第1節 術前 Mitomycin C 投与例の剔 出標本における病理組織学的分類 |
| 第2節 研究方法 | 第2節 胃癌の組織学的変性度からみた Mitomycin C の効果 |
| 第3章 胃癌に対する術前 Mitomycin C 投与の臨床成績 | 1) 粘膜層における Mitomycin C の 効果 |
| 第1節 Mitomycin C 投与時の自覚症状 | 2) 粘膜下組織におけるMitomycin C の効果 |
| 第2節 Mitomycin C 投与前後の血液所 見 | 3) 筋層におけるMitomycin C の効果 |
| 1) 白血球数の変動 | 4) 漿膜におけるMitomycin C の効果 |
| 2) 赤血球数の変動 | 第3節 転移リンパ節の組織学的変性度か らみたMitomycin C の効果 |
| 3) 粒球数の変動 | 第4節 Mitomycin C の投与によるレ 線ならびに内視鏡的変化と組織学的 変性度との関係 |
| 4) 血清トランスアミナーゼ値(GOT, GPT)の変動 | 第5章 総括ならびに考案 |
| 5) その他の血液検査成績 | 第6章 結 語 |
| 第3節 Mitomycin C 投与前後におけ るレ線像および内視鏡像の比較 | |
| 第4節 術前 Mitomycin C 投与例にお ける術中出血量 | |
| 第5節 術前 Mitomycin C の投与例に おける胃癌病巣の肉眼的所見 | |

第1章 緒 言

近年、胃のレ線検査、内視鏡検査等の診断技術の飛躍的な進歩により、胃癌の早期発見、早期手術が行われるようになり、さらには癌の化学療法¹⁻⁵⁾と相俟って、胃癌の術後遠隔成績の著しい向上が認められるようになってきた。

しかしながら、手術的療法にはおのずから限界があり、しかも、現在手術対象となっている胃癌症例の多くは治癒切除の期待の乏しい進行癌である実態からみて、これらの術後遠隔成績を向上させるためには、手術と adjuvant chemotherapy との併用が是非とも必要と考えられる⁶⁻⁹⁾。

adjuvant chemotherapy の主目的は、術中の手術操作により撒布された癌細胞や、局所周辺の取り残された微細浸潤病巣、および全身の転移巣に対処することであり、したがって、adjuvant chemotherapy としてはどれ位の量の抗癌剤が、どのような癌病巣に、いかなる変化を与えるかを知ることは大切で、このことは抗癌剤の選択あるいは投与量を決定する上に極めて重要な問題と考えられる。

手術と抗癌剤とを併用する場合、術前投与か術後投与かが問題となるが、局所の血管やリンパ管、さらには結合組織が損傷されていない術前投与の方が、病巣

周辺の浸潤癌細胞への薬剤の到達性が優れていることは当然であり、また副作用の面からみても手術侵襲の加わっていない術前の方が、よりその発現が軽微であろうことも当然考えられることである。

さらに剔出標本を組織学的に検索することにより、抗癌剤の腫瘍に対する有効性について癌細胞の変性の程度から直接に判定することも可能であり、これにより、術後の追加投与や、二次、三次の化学療法を行なう上での重要な資料がえられるという利点もある。以上のごとく、抗癌剤の術前投与には多くの優れた面があるにもかかわらず、従来、抗癌剤の術前大量投与に関する研究は極めて乏しく、陣内¹⁰⁻¹²⁾、徳山¹³⁾等2～3^{14,15)}の報告のみみられるにすぎない。

そこで著者は、抗癌剤の術前投与を再検討する目的で、胃癌症例に抗腫瘍性抗生物質である Mitomycin C(以下MMCと略す)の術前投与を試み、本薬剤による副作用、MMC投与前後のレ線、内視鏡的比較検討、さらにその治療効果を主に剔出標本の肉眼的並びに組織学的な検索により検討を加え興味ある知見をえた。

第2章 研究対象および研究方法

第1節 研究対象

昭和43年12月より昭和46年10月までの間に大阪医科大学第二外科教室(板谷)に入院し、術前生検にて胃

表1 検索症例

| No. | 年齢 | 性 | 投与量 | 部位 | 肉眼診断 | 深達度 | Stage | s | P | H | n |
|-----|----|---|-----|--------|-----------------|---------------------|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | 41 | F | 60 | M 前 | IIC 類似進行 | pm | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 2 | 30 | M | 72 | A 後 | IIC 類似進行 | pm | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 3 | 50 | F | 60 | M 前小大 | Bor. I IIC | pm | II | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₁ |
| 4 | 60 | M | 72 | M 後前後 | IIC IIC+III | m | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 5 | 51 | M | 72 | MA 小 | Bor. III | s ₂ | III | s ₂ | P ₁ | H ₀ | n ₂ |
| 6 | 42 | M | 60 | MA 小前後 | Bor. III | s ₂ | III | s ₂ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 7 | 61 | M | 60 | M 後 | Bor. III | ss | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 8 | 57 | M | 60 | A 小前後 | Bor. II | s ₂ | III | s ₂ | P ₀ | H ₀ | n ₂ |
| 9 | 47 | F | 60 | AM 後 | IIC | m | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 10 | 54 | M | 60 | M 小 | IIC+III | m | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 11 | 41 | M | 72 | M 後 | Bor. III | pm | II | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₂ |
| 12 | 44 | M | 60 | A 大大 | Bor. III IIa | s ₁ m | II | s ₁ | P ₀ | H ₀ | n ₁ |
| 13 | 63 | M | 60 | A 小 | Bor. III | s ₂ | IV | s ₂ | P ₂ | H ₀ | n ₁ |
| 14 | 69 | F | 60 | MC 小後 | Bor. III | s ₂ | III | s ₂ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 15 | 48 | M | 60 | CM 後 | Bor. III | s ₁ | II | s ₁ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 16 | 36 | M | 60 | AM 後小 | Bor. II | ss | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 17 | 50 | M | 36 | AM 後小 | Bor. II | pm | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 18 | 31 | M | 60 | M 前 | I | m | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 19 | 42 | M | 60 | A 後 | IIC | m | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 20 | 40 | F | 60 | M 小 | IIC+III | sm | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 21 | 51 | M | 60 | CE 小 | Bor. III | s ₂ | III | s ₂ | P ₀ | H ₀ | n ₁ |
| 22 | 58 | M | 60 | M 小後 | Bor. III | s ₂ | III | s ₂ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 23 | 66 | M | 20 | AM 周 | Bor. III | s ₂ | III | s ₂ | P ₁ | H ₀ | n ₀ |
| 24 | 52 | M | 60 | M 小 | Bor. III | s ₁ | II | s ₁ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 25 | 61 | M | 64 | M 大 | IIC+III | m | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 26 | 39 | F | 60 | A 前 | IIC+III | m | II | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₁ |
| 27 | 30 | F | 60 | M 大 | Bor. II | s ₂ | III | s ₂ | P ₁ | H ₀ | n ₃ |
| 28 | 39 | F | 90 | M 小 | IIC+III | m | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 29 | 39 | F | 60 | M 大 | Bor. III | s ₂ | III | s ₂ | P ₀ | H ₀ | n ₁ |
| 30 | 48 | F | 66 | A 前小 | IIC+IIb | sm | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 31 | 38 | F | 60 | A 前 | IIC+IIb | m | I | s ₀ | P ₀ | H ₀ | n ₀ |
| 32 | 39 | M | 60 | A 後小 | Bor. III | s ₂ | III | s ₂ | P ₁ | H ₀ | n ₁ |

癌と診断された症例のうち、肝機能、腎機能ともに正常な32例を対象とした。その年齢分布は30才から69才までで平均47.6才、性別は男性21例、女性11例である。胃癌取扱い規約¹⁶⁾による Stage 別分類では Stage I 15例、Stage II 6例、Stage III 10例、Stage IV 1例である(表1)。

MMC 4~6mgを5%キシリット 500mlに溶解し、さらに副作用防止剤としてリン酸ピドキサール90mg、デキサメサゾン5mg、還元型グルタチオン 200~600mg、セファランチン^B 50mgを加えたものを連日又

は隔日に肘静脈より点滴静注したが、投与総量として60mg以上を投与したものの30例、59mg以下が2例であった。

第2節 研究方法

a) MMC投与による全身的影響について検討を行なうため、副作用としての自覚症状、血液所見(白血球数、赤血球数、粒球数)および血清トランスアミナーゼ、血清蛋白、血清LDH、電解質、肝機能、腎機能を検査した。なお一般臨床諸検査はMMCの投与開始前、投与終了時、投与終了後1週目、2週目、3週目、

4週目, 5週目の計7回施行した。

b) MMC投与前後にレ線透視および内視鏡検査を行ない, 癌病巣の形態学的な比較検討を行なった。

c) 剔出胃の全例および術中廓清した全リンパ節について病理組織学的検索を行なった。剔出胃の肉眼的観察のち, 10%中性ホルマリンに48時間以上固定した後, 病巣を5~7mm間隔に切裁し, 組織標本を作製し検討した。剔出した全リンパ節も同様に10%ホルマリンで固定後, その中央に割を入れ, 中心部1カ所から組織切片を作製した。

各標本についてヘマトキシリンエオジン染色, 必要に応じてアザン, マロリー染色, PAS染色, 渡銀染色等を行ない, 癌組織の抗癌剤による影響について検討した。なお癌に関する臨床的記載, 組織学的分類は胃癌取扱い規約¹⁶⁾によった。

第3章 胃癌に対するMMC投与の臨床成績

第1節 MMC投与時の自覚症状

MMCの副作用と思われる自覚症状としては消化器系のものが最も多く, ついで全身倦怠, 嘔気嘔吐がみとめられた。MMC投与回数と副作用との関係は表2の如くで, 投与回数と共に増加する傾向にあり, 5~8回目に最高の頻度を示した。なおこれらの自覚症状と年齢, 性, Stageとの相関関係は認められなかった(表3)。

表2 MMC投与回数と副作用

| 投与回数 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 副作用 | | | | | | | | | | |
| 白血球減少(例) | | | | | | | | | | |
| 食欲不振(例) | 2 | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 | 8 | 8 | 7 | 6 |
| 全身倦怠(例) | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 4 | 2 | 1 | 1 | |
| 嘔気・嘔吐(例) | | | | | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 下痢(例) | | | | | | | | 1 | | |
| 発熱(例) | | | 1 | | | | | | | |
| その他(例) | | | | | | | | | | |

第2節 MMC投与前後の血液所見

術前, 術中, 術後を通じて, 症状によっては輸血が行われているので, 以下の血液所見はMMCの副作用をある程度補正した数値として現わされているものと考えられる。

1) 白血球数の変動

MMC投与による白血球数の変動は, 表3, 図1に

示す如くで, MMC投与前の最低値は症例17の3,800/cmm, 最高値は症例8と25の8,300/cmmで平均値は5,864/cmmである。投与中および投与終了時に白血球減少(3000/cmm以下)のみられた症例は1例もなく, 最低3,200/cmm, 最高8,800/cmm平均値5,659/cmmで, 投与前と比べて有意差は認められなかった。投与終了1週間目の値はその間に手術, ならびに術中輸血が行なわれている関係上, 10,000/cmm以上に上昇した症例が6例(症例2, 4, 5, 7, 10, 13)認められたが, 症例1には白血球減少がみられた。投与終了後2週目では症例28の1例に白血球減少が認められた。1週目に白血球減少が認められた症例1は2週目では投与前値に改善された。投与終了後3週目では2例に白血球減少が認められ, そのうち症例14は69才の胃全剝例で, 術後10日目頃までは比較的経過良好であったが, 食道空腸吻合部の縫合不全を併発し, 投与後3週目強力な抗生剤投与と相俟って, 一時1,900/cmmに減少した後, 急激な白血球増多をきたし, 術後56日目に腹膜炎で死亡したものである。他の1例は症例28で, 投与後2週目に2,500/cmmに減少し, 3週目は更に1,300/cmmに低下したが, 4週目では4,000/cmmにまで回復している。投与後4週目では, 軽快退院した症例もあるが, 一般に

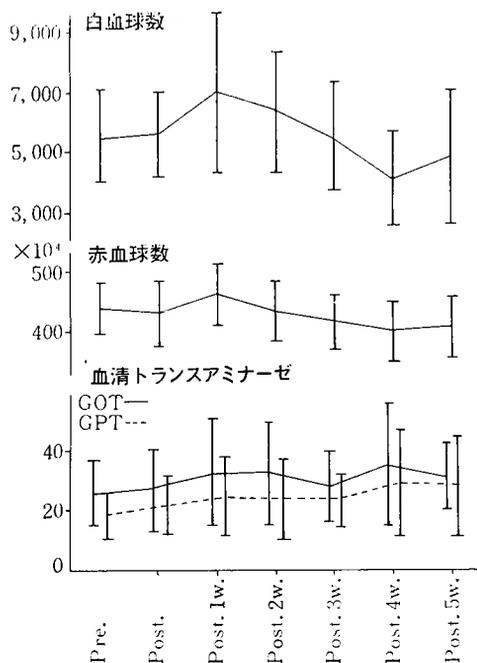


図1 白血球数, 赤血球数, 血清トランスアミナーゼ値の変動

経過中での最低値を示すものが多く、6例(症例 4, 11, 12, 13, 21, 30) 18.7%に白血球減少が認められたが、そのうち5週目まで白血球減少が続いたのは症例21の1例のみで、この症例も7週目には正常値に復している。他に症例5の1例に5週目で白血球減少が認められた(表3, 図1)。

2) 赤血球数の変動

赤血球数の測定は白血球数の測定と同一時期に同一検体で行なった。

投与前後の赤血球数を比較すると表4, 図1に示す如くで、その平均値は投与前 $439.6 \times 10^4 \pm 42.6 \times 10^4 / \text{cmm}$, 投与直後 $431 \times 10^4 \pm 52.0 \times 10^4 / \text{cmm}$, 投与後1週目 $464 \times 10^4 \pm 57.8 \times 10^4 / \text{cmm}$, 投与後2週目 $434.4 \times 10^4 \pm 51.0 \times 10^4 / \text{cmm}$, 投与後3週目 $402.5 \times 10^4 \pm 48.4 \times 10^4 / \text{cmm}$, 投与後4週目 $399.4 \times 10^4 \pm 50.8 \times 10^4 / \text{cmm}$, 投与後5週目に $409.6 \times 10^4 \pm 53.7 \times 10^4 / \text{cmm}$ で、白血球に比してその減少傾向は軽微であるが、投与後4週目に最も低値を示している。症例31は5週目に $256 \times 10^4 / \text{cmm}$

表3 白血球数の変動

| No. | Pre. | Post. | Post. 1w. | Post. 2w. | Post. 3w. | Post. 4w. | Post. 5w. |
|-----|-------|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1 | 4,100 | 3,200 | 2,900 | 4,700 | 4,300 | | 3,700 |
| 2 | 5,000 | 5,800 | 11,600 | 5,600 | 5,800 | | |
| 3 | 5,500 | 4,700 | 5,700 | 7,100 | 7,000 | 3,900 | 5,000 |
| 4 | 6,900 | 5,400 | 10,700 | 4,600 | 4,900 | 2,100 | 3,400 |
| 5 | 7,300 | 7,100 | 11,400 | 6,800 | 7,800 | 4,200 | 2,800 |
| 6 | 6,700 | 4,900 | 8,600 | 9,900 | 7,700 | 3,300 | 4,900 |
| 7 | 5,300 | 5,800 | 11,500 | 7,700 | 8,600 | 5,900 | 4,500 |
| 8 | 8,300 | 6,300 | 6,600 | 7,100 | 5,900 | 5,500 | 8,200 |
| 9 | 5,900 | 6,500 | | 6,000 | 7,000 | | 6,000 |
| 10 | 6,300 | 8,200 | 11,400 | 7,400 | 7,400 | 9,500 | 8,900 |
| 11 | 5,200 | 4,600 | 6,000 | 3,800 | 4,700 | 2,600 | 3,100 |
| 12 | 4,500 | 7,800 | 5,500 | 4,200 | 3,400 | 1,200 | 4,100 |
| 13 | 4,800 | 5,300 | 10,900 | 3,300 | 4,100 | 2,800 | |
| 14 | 6,400 | 3,900 | 9,000 | 4,300 | 1,900 | 11,400 | 19,500 |
| 15 | 5,200 | 8,400 | 9,800 | 8,400 | 6,600 | 6,100 | 5,700 |
| 16 | 5,700 | 4,700 | 5,200 | 7,900 | 7,700 | | |
| 17 | 3,800 | 3,200 | 5,400 | 4,300 | 3,800 | 3,200 | 3,200 |
| 18 | 4,600 | 5,900 | 4,600 | 7,500 | 4,800 | 3,200 | 4,000 |
| 19 | 7,000 | 7,300 | 8,400 | 8,000 | 8,100 | 6,100 | 7,200 |
| 20 | 6,600 | 5,000 | 7,600 | 7,900 | 9,600 | 6,500 | 3,500 |
| 21 | 6,100 | 4,200 | 8,100 | 8,900 | 3,100 | 2,400 | 2,700 |
| 22 | 4,500 | 5,000 | 5,100 | 8,800 | 7,100 | 6,400 | 4,400 |
| 23 | | 3,500 | 4,500 | 4,600 | 4,300 | 5,200 | 4,700 |
| 24 | 5,400 | 5,900 | 4,500 | 6,000 | 4,300 | 4,000 | |
| 25 | 8,300 | 8,800 | 6,900 | 8,300 | 4,000 | 3,100 | 3,300 |
| 26 | 6,900 | 5,300 | 5,500 | 6,100 | 6,600 | 4,700 | 4,200 |
| 27 | 5,600 | 6,300 | 6,500 | 7,100 | 4,400 | 3,000 | |
| 28 | 6,400 | 5,600 | 3,300 | 2,500 | 1,300 | 4,000 | 6,500 |
| 29 | 4,300 | 5,600 | 5,400 | 6,700 | 5,700 | 5,600 | 5,100 |
| 30 | 6,800 | 5,800 | 4,800 | 6,800 | 4,600 | 1,700 | 6,900 |
| 31 | 6,100 | 5,000 | 9,100 | 7,000 | 5,400 | | 4,400 |
| 32 | 6,300 | 6,100 | | 12,000 | 6,800 | | 3,300 |
| M | 5,864 | 5,659 | 7,216 | 6,603 | 5,584 | 4,144 | 4,987 |
| d | 1,126 | 1,395 | 2,603 | 2,021 | 1,926 | 1,617 | 2,079 |

に低下したが、輸血により軽快した(表4)。

3) 栓球数の変動

末梢血の栓球数は22症例について、MMC投与前、投与後、投与後3～5週目の計3回Fonio法により測定した(表5, 図2)。

投与前に栓球減少(80,000/cmm以下)が認められた症例は症例4(72,000/cmm)、症例3(77,000/cmm)、症例22(76,000/cmm)の3例で、投与終了直後には栓球減少は1例も認められておらず、投与後3～5週目には症

例28の1例に栓球減少が認められた。

投与前の値は177,000±87,600/cmm、投与直後174,000±57,600/cmm、投与後3～5週目153,000±57,000/cmmで、投与前後に有意の差は認められなかった。

4) 血清トランスアミナーゼ値(GOT, GPT)の変動

血清トランスアミナーゼ値も原則として白血球数測定と同時期に行なった(表6)。MMC投与前後にはほとんど変動は認められなかった。症例15と28が投与後

表4 赤血球数の変動

| No. | Pre. | Post. | Post. 1w. | Post. 2w. | Post. 3w. | Post. 4w. | Post. 5w. |
|-----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| 1 | 391×10 ⁴ | 370×10 ⁴ | 444×10 ⁴ | 414×10 ⁴ | 399×10 ⁴ | 3×10 ⁴ | 408×10 ⁴ |
| 2 | 518 | 493 | 541 | 433 | 414 | | 388 |
| 3 | 437 | 473 | 522 | 446 | 401 | 374 | 371 |
| 4 | 420 | 433 | 450 | 371 | 355 | 354 | 381 |
| 5 | 524 | 510 | 599 | 432 | 477 | 446 | 437 |
| 6 | 466 | 432 | 569 | 530 | 512 | 496 | 526 |
| 7 | 434 | 419 | 507 | 446 | 407 | 412 | 406 |
| 8 | 463 | 437 | 363 | 355 | 358 | 370 | 408 |
| 9 | 458 | 437 | 450 | 387 | 365 | 400 | 429 |
| 10 | 430 | 423 | 534 | 488 | 414 | 401 | 415 |
| 11 | 464 | 453 | 458 | 439 | | | 380 |
| 12 | 486 | 518 | 531 | 420 | 384 | 363 | 420 |
| 13 | 359 | 449 | 443 | 430 | 489 | | |
| 14 | 413 | 375 | 460 | 357 | 345 | 430 | 468 |
| 15 | 539 | 514 | 563 | 483 | 427 | 370 | 402 |
| 16 | 428 | 429 | 452 | 420 | 406 | | 427 |
| 17 | 450 | 425 | 500 | 403 | 367 | 392 | 481 |
| 18 | 464 | 475 | 447 | 479 | 346 | 329 | 358 |
| 19 | 451 | 459 | 454 | 451 | 425 | 381 | 415 |
| 20 | 429 | 439 | 392 | 472 | 413 | 425 | 435 |
| 21 | 424 | 426 | 431 | 465 | 371 | 386 | 391 |
| 22 | 400 | 402 | 395 | 510 | 406 | 363 | 435 |
| 23 | | 333 | 396 | 509 | 470 | 404 | 396 |
| 24 | 454 | 422 | 450 | 407 | 389 | 385 | 378 |
| 25 | 402 | 419 | 365 | 390 | 363 | 359 | 361 |
| 26 | 452 | 438 | 407 | 316 | 316 | 324 | 355 |
| 27 | 369 | 374 | 459 | 480 | 431 | 394 | 427 |
| 28 | 421 | 356 | 430 | 450 | 478 | 549 | 557 |
| 29 | 382 | 558 | 501 | 499 | 473 | 478 | 452 |
| 30 | 444 | 360 | 414 | 344 | 345 | | 355 |
| 31 | 378 | 338 | 468 | 416 | 357 | | 256 |
| 32 | 480 | 447 | 455 | 460 | 374 | | 384 |
| M | 439.6 | 431.3 | 464.6 | 434.4 | 402.5 | 399.4 | 409.6 |
| d | 42.6 | 52.0 | 57.8 | 51.0 | 48.4 | 50.8 | 53.7 |

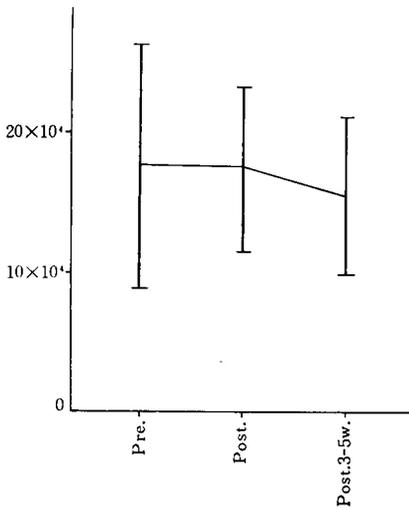


図2 栓球数の変動

表5 栓球数の変動

| No. | Pre. | Post. | Post. 3~5w |
|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 465 × 10 ³ | 164 × 10 ³ | 103 × 10 ³ |
| 2 | 153 | 268 | 89 |
| 3 | 189 | 222 | 248 |
| 4 | 72 | 254 | 134 |
| 5 | 155 | 156 | 160 |
| 6 | 137 | 147 | 228 |
| 7 | 200 | 196 | 222 |
| 8 | 318 | 145 | 200 |
| 9 | 180 | 256 | 180 |
| 10 | 200 | 253 | 226 |
| 11 | 225 | | 128 |
| 13 | 77 | 134 | 128 |
| 16 | 145 | 183 | 155 |
| 17 | 112 | 120 | 103 |
| 18 | 180 | 204 | 98 |
| 19 | 157 | 151 | 148 |
| 22 | 76 | 127 | 274 |
| 25 | 258 | 247 | 90 |
| 26 | 123 | 92 | 96 |
| 28 | 143 | 85 | 76 |
| 29 | 92 | 125 | 117 |
| 30 | 284 | | 207 |
| 31 | 137 | 120 | |
| M | 177 | 174 | 153 |
| d | 87.6 | 57.6 | 57.0 |

2週目および3週目より肝炎を併発し、症例15は最高 GOT 119, GPT 192と上昇したが、投与後5週目にはほぼ正常に復した。

症例28は同じく最高 GOT 240, GPT 232 となったが、投与後7週頃には正常に復した。いずれも黄疸は認められていない。この2例を除く30例はいずれもごく軽度の上昇が見られたのみで、異常値を示したものはない。

5) その他の血液検査成績

血清 LDH, 血清蛋白, 血清電解質, 肝機能, および腎機能の諸検査等に異常所見はみられず, いずれも投与前後で差は認められなかった。

第3節 MMC 投与前後におけるレ線像および内視鏡像の比較

MMCを投与した32例中、投与前後にレ線ならびに内視鏡検査を施行したのは30例である。MMC投与前後のレ線像、および内視鏡像の比較は表7に示す如くで、レ線所見では病巣中心陥凹部(腫瘍形成型では腫瘍)の変化のうち、大きさ、および深さの高度の減少を認めたものは検索29例中2例、中等度減少は8例、軽度の減少は4例、不変は10例で、逆に高度の増大が見られたものは症例32の1例があり、軽度の増大も1例に認められた。

また辺縁部の変化で、高さの高度の減少は2例、中等度減少8例、軽度減少1例、高度の増大は1例、軽度の増大が1例認められ、不変は13例であった。巾の変化についてみると、高さと同様の変化を示している。

一方、内視鏡的に観察された19例中、中心陥凹部の大きさが高度に減少したものはなく、中等度減少は5例、軽度は3例、不変は9例で、逆に増大したものは1例である。同じく中心陥凹部で深さの変化についてみると、中等度の減少は同じく4例、不変は6例、逆に増大した症例が1例みられた。

苔についてみると、17例中高度の減少、すなわち全く消失したものは1例(症例16)、中等度に減少したものは6例、軽度の減少1例で、不変は2例、逆に増大したのも2例に認められた。また苔の観察が不能であったものが5例あった。

次に辺縁部の変化について、検索19例中、高さについてみると、高度の減少を示したものは1例、中等度の減少は5例、軽度の減少は4例で、不変が7例であった。また高さの増大は1例に認められた。

巾の変化で高度の減少(縮少の高度なもの)は1例

あり、中等度減少は5例、軽度の減少は2例にみられ、増大したものは症例5の1例に認められた。MMC投与後のレ線および内視鏡像の両者より2みた総合判定で減少傾向の認められたのは症例1, 2, 7, 8, 10, 11, 16, 17, 19, 22, 23, 24, 30の計13例であった。これに対して、増大傾向を示したものは症例5と32の2例であった。残りの症例は投与前後においてほとんど変化が認められなかった。

レ線的には投与後に縮小傾向を示した症例の主な所

見は、腫瘍の辺縁隆起が低くなり、陥凹部の深さが浅く、かつ大きさが縮小している場合が多く、内視鏡的にも陥凹が浅くなり、苔が消失または少なくなり、辺縁部における高まりも低く、その巾も縮小しており、癌特有のきびしさがやわらいでいる症例が多かった。検索症例中、明らかな増大傾向を認めた症例は2例にすぎず、他はレ線的にも内視鏡的にも変化を指摘することはできなかった(表7)。

第4節 術前投与症例の術中出血量

表6 トランスアミナーゼ (GOT/GPT) 値の変動

| No. | Pre. | Post. | Post. 1w. | Post. 2w. | Post. 3w. | Post. 4w. | Post. 5w. |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1 | 8/5 | 14/9 | 22/18 | 18/10 | / | / | / |
| 2 | 19/21 | 17/18 | / | 16/15 | / | / | 22/13 |
| 3 | 15/12 | 10/10 | 12/6 | 13/4 | 11/8 | 21/7 | 15/8 |
| 4 | 24/10 | 28/12 | 11/8 | 8/6 | 8/5 | 6/5 | 8/5 |
| 5 | 10/8 | 10/6 | 10/8 | 9/8 | 8/8 | 13/13 | 16/18 |
| 6 | 10/8 | 8/6 | 23/15 | 16/13 | 18/15 | 8/10 | 46/29 |
| 7 | 13/10 | 13/11 | 15/12 | 24/26 | / | 72/64 | 45/51 |
| 8 | 21/11 | 13/6 | 28/18 | 32/24 | 43/28 | / | 27/18 |
| 9 | 21/14 | 25/21 | 24/23 | 68/32 | 34/28 | / | 18/17 |
| 10 | 24/24 | 33/29 | 60/36 | 25/18 | / | / | / |
| 11 | 20/18 | 24/14 | 21/21 | 29/21 | 24/18 | / | 20/15 |
| 12 | 37/31 | 78/43 | 61/30 | 44/20 | 45/34 | 49/41 | / |
| 13 | 58/21 | / | / | / | 44/20 | / | / |
| 14 | 25/18 | 35/24 | 32/39 | 35/23 | 17/26 | 21/24 | 26/20 |
| 15 | 51/33 | 29/22 | 68/66 | 119/192 | 97/70 | 38/108 | 40/48 |
| 16 | 36/30 | 40/33 | 43/35 | / | 28/34 | / | 46/27 |
| 17 | 10/11 | 13/20 | 60/42 | / | 29/25 | 10/21 | 23/8 |
| 18 | 36/27 | / | 32/44 | / | 19/30 | / | 33/40 |
| 19 | 16/18 | 14/30 | / | 38/35 | / | 35/30 | 34/24 |
| 20 | 26/32 | 23/35 | 29/30 | 25/28 | 26/30 | / | 50/66 |
| 21 | 30/15 | 30/17 | 24/22 | 25/18 | 28/14 | 36/29 | 35/21 |
| 22 | 31/20 | 32/26 | 28/25 | 30/24 | 31/24 | 31/25 | 50/44 |
| 23 | / | 35/31 | 25/22 | 44/25 | 26/17 | 34/23 | / |
| 24 | 31/18 | 33/21 | / | 35/22 | 26/33 | 38/23 | 27/31 |
| 25 | 31/22 | 35/34 | / | 43/38 | 51/37 | 75/53 | 33/21 |
| 26 | 25/17 | 25/20 | 27/18 | / | 40/34 | 85/74 | 44/68 |
| 27 | 29/22 | / | 84/31 | / | 32/28 | 31/35 | 31/35 |
| 28 | 31/20 | 27/27 | 38/23 | 66/44 | 95/122 | 240/232 | 115/180 |
| 29 | 31/20 | 32/26 | 28/26 | / | / | 31/25 | / |
| 30 | 26/30 | 48/39 | 32/24 | 73/78 | / | / | 31/29 |
| 31 | 32/16 | / | 35/20 | 42/28 | 40/30 | / | 35/42 |
| 32 | 30/19 | 44/26 | 33/22 | 30/23 | / | 30/21 | / |
| M | 26.0/18.7 | 27.4/22.0 | 33.5/25.3 | 32.8/24.3 | 28.5/28.9 | 34.9/29.0 | 31.4/28.3 |
| d | 11.0/7.4 | 14.4/10.0 | 17.9/12.6 | 17.1/14.7 | 11.8/9.2 | 21.5/18.2 | 11.4/16.7 |

表7 MMC 投与後におけるレ線ならびに内視鏡像の変化

| No. | 肉眼診断 | レ線像 | | | | 内視鏡像 | | | | | 総合判定 |
|-----|------------|--------|----|--------|----|--------|----|--------|----|---|------|
| | | 陥凹部の変化 | | 辺縁部の変化 | | 陥凹部の変化 | | 辺縁部の変化 | | | |
| | | 大きさ | 深さ | 高さ | 巾 | 大きさ | 深さ | 苔 | 高さ | 巾 | |
| 1 | IIc 類似進行 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ✓ | ✓ | ↓ | ✓ | ✓ | 縮少 |
| 2 | IIc 類似進行 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 縮少 |
| 3 | Bor. I+IIc | | | | | | | | | | |
| 4 | IIc | → | → | → | → | | | | | | 不変 |
| 4 | IIc+III | → | → | → | → | | | | | | 不変 |
| 5 | Bor. III | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | → | ↑ | ↑ | 増大 |
| 6 | Bor. III | → | → | → | → | | | | | | 不変 |
| 7 | Bor. III | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ✓ | ✓ | 縮少 |
| 8 | Bor. II | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | | | | | | 縮少 |
| 9 | IIc | | | | | | | | | | |
| 10 | IIc+III | ✓ | ✓ | → | → | ✓ | ✓ | ✓ | | | 縮少 |
| 11 | Bor. III | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | 縮少 |
| 12 | IIa | → | → | → | → | → | → | | → | → | 不変 |
| 12 | Bor. III | → | → | → | → | ✓ | ↓ | → | ✓ | → | 不変 |
| 13 | Bor. III | → | → | → | → | → | → | | → | → | 不変 |
| 14 | Bor. III | ✓ | ✓ | → | → | | | | | | 不変 |
| 15 | Bor. III | → | → | ✓ | ✓ | | | | | | 不変 |
| 16 | Bor. II | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓↓ | ↓ | ↓ | 縮少 |
| 17 | Bor. II | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | 縮少 |
| 18 | I | → | → | → | → | → | → | | → | → | 不変 |
| 19 | IIc | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | ↓ | ↓ | 縮少 |
| 20 | IIc+III | → | → | → | → | → | ✓ | | → | → | 不変 |
| 21 | Bor. III | → | → | → | → | | | | | | 不変 |
| 22 | Bor. III | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | 不変 |
| 23 | Bor. III | | | | | → | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 縮少 |
| 24 | Bor. III | | | | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 縮少 |
| 25 | IIc+III | → | → | → | → | → | → | ↑ | → | → | 不変 |
| 26 | IIc+III | → | → | → | → | → | → | ↓ | → | → | 不変 |
| 27 | Bor. II | → | → | → | → | → | → | ↑ | → | → | 不変 |
| 28 | IIc+III | ✓ | ✓ | → | → | → | ✓ | ↗ | → | → | 不変 |
| 29 | Bor. III | | | | | | | | | | |
| 30 | IIc+IIb | ↓↓ | ↓↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓↓ | ↓↓ | | | 縮少 |
| 31 | IIc+IIb | → | → | → | → | | | | | | 不変 |
| 32 | Bor. III | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | | | | | | 増大 |

↓↓ 高度減少 ↓ 中等度減少 ✓ 軽度減少 → 不変 ↑ 増大 ↑↑ 高度増大

術中の出血量は当然手術の難易によっても異なるが、術前投与症例と非投与症例とを比較すると表8に示す如くで、投与群の平均出血量は $391.8 \pm 293.3\text{ml}$ 、非投与群のそれは $449.5 \pm 250.7\text{ml}$ で推計学的に有意差は認められなかった。

しかし投与群の方に毛細血管の怒張している例が多く見られ(症例, 2, 3, 8, 10, 11, 13, 16, 17, 24, 29)、止血に時間を要したものが非投与例に比し多かった(表8)。

表8 術中出血量

| 術前投与症例 | | 対 照 例 | | |
|--------|--------|-------|-------|--------|
| No. | 出血量 ml | No. | Stage | 出血量 ml |
| 1 | 550 | 1 | Ⅲ | 400 |
| 2* | 300 | 2 | I | 815 |
| 3* | 363 | 3 | Ⅲ | 450 |
| 4 | 115 | 4 | I | 840 |
| 5 | 385 | 5 | Ⅲ | 300 |
| 6 | 310 | 6 | Ⅲ | 320 |
| 7 | 330 | 7 | Ⅲ | 161 |
| 8* | 325 | 8 | Ⅲ | 345 |
| 9 | 140 | 9 | I | 240 |
| 10* | 1780 | 10 | Ⅲ | 385 |
| 11* | 450 | 11 | Ⅱ | 110 |
| 12 | 150 | 12 | Ⅲ | 400 |
| 13* | 250 | 13 | I | 480 |
| 14 | 300 | 14 | I | 420 |
| 15 | 650 | 15 | Ⅲ | 800 |
| 16* | 400 | 16 | Ⅱ | 200 |
| 17* | 490 | 17 | Ⅲ | 1000 |
| 18 | 255 | 18 | Ⅲ | 160 |
| 19 | 95 | 19 | I | 500 |
| 20 | 250 | 20 | Ⅲ | 1200 |
| 21 | | 21 | Ⅲ | 400 |
| 22 | 530 | 22 | Ⅲ | 225 |
| 23 | 550 | 23 | Ⅲ | 255 |
| 24* | 395 | 24 | Ⅲ | 300 |
| 25 | 445 | 25 | Ⅱ | 400 |
| 26 | 350 | 26 | Ⅲ | 465 |
| 27 | 200 | 27 | I | 500 |
| 28 | 155 | 28 | Ⅲ | 350 |
| 29* | 585 | 29 | Ⅱ | 145 |
| 30 | 230 | 30 | I | 200 |
| 31 | 250 | 31 | I | 850 |
| 32 | 570 | 32 | Ⅱ | 345 |
| M | 391.8 | 33 | I | 365 |
| d | 293.3 | 34 | I | 560 |
| | | 35 | Ⅱ | 500 |
| | | 36 | I | 690 |
| | | 37 | I | 750 |
| | | 38 | Ⅱ | 255 |
| | | M | | 449.5 |
| | | d | | 250.7 |

* : 毛細血管の怒張が見られた症例

第5節 MMC 投与例における胃癌病巣の肉眼的所見

手術時および剔出標本の観察では、癌の病変は表1の如く32症例、35病変が認められ、症例 3, 4, 12は重

複癌であった。

占居部位は表9の如く、Aが10病変、AMが4病変、MAが2病変、Mが16病変で、MC, CM, CE, がそれぞれ1例ずつ認められた。なお、前壁にあるものの7例、後壁11例、小彎11例、大彎5例で、全周に及ぶもの1例であった(表9)。

表9 術 MMC前投与症例の癌占居部位

| 部 位 | A | AM | M | MA | MC | CM | CE |
|-------|----|----|----|----|----|----|----|
| 症 例 数 | 10 | 4 | 16 | 2 | 1 | 1 | 1 |

| 部 位 | 前壁 | 後壁 | 小彎 | 大彎 | 周 |
|-------|----|----|----|----|---|
| 症 例 数 | 7 | 11 | 11 | 5 | 1 |

肉眼的診断では早期癌が14病変で、Ⅰ型1, IIa型1, IIc型4, IIc+Ⅲ型が6, および IIc+IIb型が2病変であった。

一方、進行癌症例は21例で、IIc類似進行癌、(BorrmannⅤ型)が症例1と2の2例に見られ、BorrmannⅠ型が1例、BorrmannⅡ型が5例、BorrmannⅢ型が14例で、BorrmannⅣ型は認められなかった。

各症例の深達度を見ると、漿膜浸潤なし(S₀)は18例、漿膜浸潤±(S₁)は3例、漿膜浸潤陽性(S₂)は11例、他臓器浸潤(S₃)はなく、腹膜転移は陰性(P₀)26例、軽度陽性(P₁)4例、多数転移のあるもの(P₂)は1例であった。

肝転移(H)はすべて陰性(H₀)であった。

第6節 術前MMC投与症例の術後成績

術前MMC投与症例の実測生存数を図示すると図3の如くで、3例の死亡がみられるが、この他にStageⅣの1例の計4例がみられた。

癌死はStageⅠ,Ⅱにはなく、StageⅢの症例8の1例のみで、本例の癌の占居部位はA、小前後でs₂, p₀, H₀, n₂(3, 8, 9に転移)のBorrmannⅡ型の症例で、術後1年10カ月に癌性腹膜炎で死亡した。

他の3例はいずれも他病死である。StageⅡの症例11は術後1カ月目に激症肝炎に罹患し死亡、StageⅢの症例14は69才の女性で癌は、MC、小後の深達度s₂のBorrmannⅢ型の症例で、胃全剔施行後10日目より、食道空腸吻合部の縫合不全を併発し、栄養状態が悪化し、術後2カ月で死亡した。他の1例はStageⅣの症例13で、術後1カ月目に喘息発作により死亡した(図3,4)。

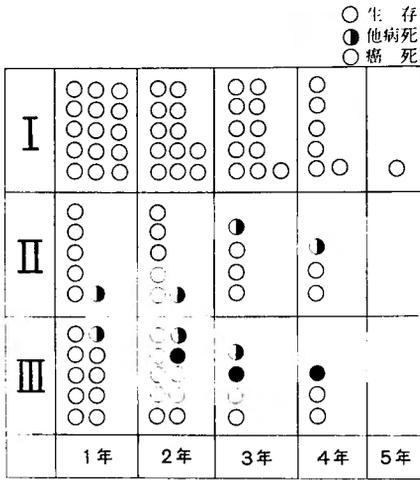


図3 MMC術前投与症例のStage別実測生存数

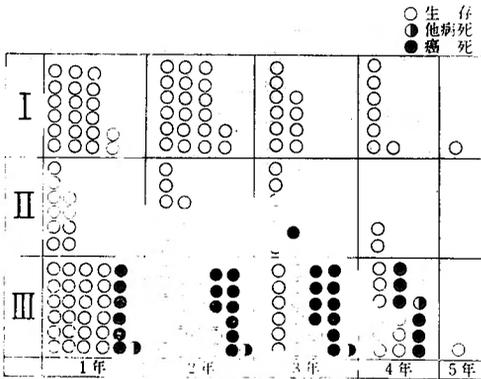


図4 非前投与症例のStage別, 実測生存数

これら術前投与症例と同期間内の術前投与を行わなかった症例の実測生存数を癌死のみについて比較すると、Stage Iでは両者共に死亡はなく、Stage IIIでは非投与群では1年以内の死亡が30例中6例あり、2年では30例中9例、3年では24例中10例が癌死であるのに対し、術前投与群では前述の1例のみで、3年で3例中1例死亡である。

第4章 胃癌に対する術前MMC投与症例の病理組織学的所見

第1節 術前MMC投与症例の胃剔除標本における病理組織学的分類

組織学的には症例18のI型早期癌が Adenocarcinoma papillare がであった以外は全例 Adenocarcinoma tubulare であった。そのうち、muco-

cellulareが9病変、muconodulareが4病変あり、さらに scirrhosum が9病変で、症例21の1例のみがmedullareであった(表10)。

第2節 胃癌の組織学的変性度からみたMMCの効果

癌細胞に対する抗癌剤の影響は、細胞質の変化としては細胞の腫大、空胞形成、染色性の変化、細胞質構造の変化、境界の不明瞭化、細胞封入物の増加、細胞質の消失等¹⁷⁻¹⁹⁾で、核の変化としては核形の不整、核縁の肥厚鮮明化、核染色質の変化、多核細胞、巨核、分裂異常、空胞形成、核仁の腫大鮮明化、核濃縮、破碎、融解等の変性の各段階のものが認められている¹⁷⁻¹⁹⁾。

そこで著者は、以上の変性所見を癌細胞の障害の程度により次の3群に分類した。即ち

- 1) 軽度変性群(D₁)、細胞の腫大、細胞質染色性変化、細胞質内空胞の出現(写真1)、
- 2) 中等度変性群(D₂)、細胞境界不明瞭化、細胞質均質化、細胞内封入物の増加、細胞質消失、核形不整核縁肥厚、核仁腫大、核染色質粗大化(写真2)

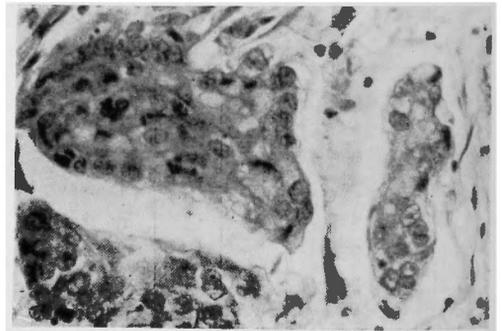


写真1. 症例32. HE染色 280×
軽度変性群(D₁) 著明な細胞質内空胞を認める。

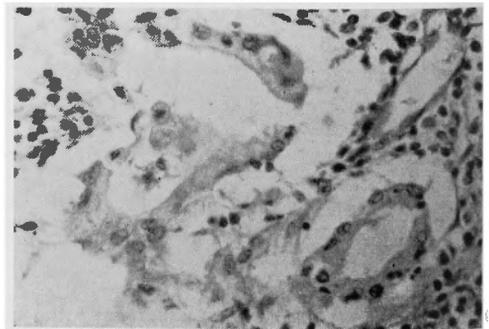


写真2. 症例15. HE染色 280×
中等度変性群(D₂) 細胞境界不明瞭となり、核形不整、核縁肥厚、核染色質の粗大化を認める、

表10 検索症例の組織分類

| No. | 基本型 | 組織表現 | 機能表現 | 腫瘍間質量 | CAT | SAT | INF |
|-----|---------|-----------|---------------|------------|-----|-----|-----|
| 1 | Adenoc. | tubulare | muconodulare | | Ⅲ | 2 | r |
| 2 | Adenoc. | tubulare | | scirrhosum | Ⅲ | 3 | r |
| 3 | Adenoc. | tubulare | mucocellulare | | Ⅱ | 3 | β |
| | // | // | muconodulare | | Ⅱ | 3 | β |
| 4 | Adenoc. | tubulare | | | Ⅱ | 2 | β |
| | // | // | | | Ⅱ | 2 | β |
| 5 | Adenoc. | tubulare | | | Ⅲ | 2 | β |
| 6 | Adenoc. | tubulare | | scirrhosum | Ⅲ | 3 | r |
| 7 | Adenoc. | tubulare | | scirrhosum | Ⅱ | 2 | r |
| 8 | Adenoc. | tubulare | mucocellulare | | Ⅱ | 2 | r |
| 9 | Adenoc. | tubulare | mucocellulare | | Ⅱ | 2 | β |
| 10 | Adenoc. | tubulare | | | Ⅱ | 2 | β |
| 11 | Adenoc. | tubulare | mucocellulare | scirrhosum | Ⅲ | 3 | β |
| 12 | Adenoc. | tubulare | mucocellulare | | Ⅲ | 3 | r |
| | // | // | | | Ⅲ | 2 | β |
| 13 | Adenoc. | tubulare | | | Ⅲ | 2 | r |
| 14 | Adenoc. | tubulare | | | Ⅲ | 2 | r |
| 15 | Adenoc. | tubulare | | | Ⅱ | 2 | β |
| 16 | Adenoc. | tubulare | | scirrhosum | Ⅱ | 2 | r |
| 17 | Adenoc. | tubulare | | | Ⅰ | 2 | α |
| 18 | Adenoc. | papillare | | | Ⅱ | 2 | β |
| 19 | Adenoc. | tubulare | | | Ⅱ | 2 | α |
| 20 | Adenoc. | tubulare | muconodulare | | Ⅲ | 3 | β |
| 21 | Adenoc. | tubulare | | medullare | Ⅲ | 3 | r |
| 22 | Adenoc. | tubulare | | | Ⅲ | 2 | β |
| 23 | Adenoc. | tubulare | mucocellulare | | Ⅱ | 2 | r |
| 24 | Adenoc. | tubulare | mucocellulare | scirrhosum | Ⅲ | 3 | r |
| 25 | Adenoc. | tubulare | | | Ⅱ | 2 | β |
| 26 | Adenoc. | tubulare | muconodulare | | Ⅱ | 3 | β |
| 27 | Adenoc. | tubulare | | scirrhosum | Ⅲ | 3 | r |
| 28 | Adenoc. | tubulare | mucocellulare | | Ⅱ | 3 | β |
| 29 | Adenoc. | tubulare | mucocellulare | scirrhosum | Ⅲ | 3 | r |
| 30 | Adenoc. | tubulare | | | Ⅰ | 1 | α |
| 31 | Adenoc. | tubulare | mucocellulare | | Ⅲ | 3 | β |
| 32 | Adenoc. | tubulare | | scirrhosum | Ⅲ | 2 | r |

3) 高度変性群 (D₃) 核内空胞出現, 核染色質融解, 核濃縮, 核破碎, 核融解(写真3).

各症例について細胞変性の程度を上述の3群に分けて胃壁各層別に検索し, さらにそれぞれの層について, 下里等²⁰⁾による抗癌剤の組織学的効果判定規準にしたがって比較検討した(表11).

著者の症例においてはMMCの術前60mg内外の投与では, 下里等²⁰⁾の Grade Ⅲ, Ⅳ等の高度の変性は認

められず, 最高でも Grade IIb であった.

1) 粘膜層におけるMMCの効果

深達度 m から s₂ までの全症例について, 粘膜層に相当する部における癌組織の変性度を変性細胞の占める範囲より検討すると表12の如く Grade 0は1病変2.8%, Grade Iは19病変54.3%, Grade IIaは14病変40%, Grade IIbは1病変2.8%で, ほとんどのものがGrade IとIIaとで占められている(表12, 図5),

Grade 0 の症例は症例17で, MMCを術前総量36mgしか投与しえなかったもので, 深達度 p_m のBorrmann II型, Adenocarcinoma tubulare であった。

表11 MMC の組織学的効果判定基準(下里等²⁰)

- Grade 0 : 癌に治療効果を全く認めない。
 Grade I : 癌細胞の変性は認められるが, 癌巣パターンは破壊はない。
 Grade II : 癌細胞変性, 癌巣パターンは破壊がある。
 a) 再増殖し得る可能性の強い, 形態的にかなりよく保たれた癌細胞が, 腫瘍の広範囲を占める。
 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のみである。(たとえば壊死巣を除いた全腫瘍の1/3以下の範囲に)
 Grade III : 生残不可能と思われる高度に変性した癌細胞のみが認められる。
 Grade IV : 癌細胞は全く認められない。
 a) 広範な壊死巣を伴う。
 b) 主として肉芽組織を伴う。
 c) 瘢痕組織より成る。

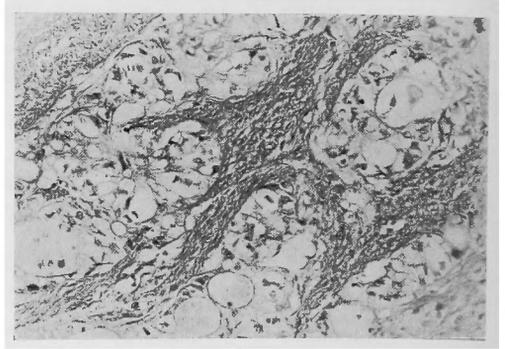


写真 3. 症例23. HE染色 140×
 高度性群(D₃)細胞質膨化融解し, 核濃縮, 破砕, 融解を認める。

一方, 最も変性が強く広範囲に認められた Grade IIb 病変は症例8で, Borrmann II型, 深達度 s_2 の Adenocarcinoma tubulare muconodulare であった。

次に個々の細胞の変性度からみると, 軽度変性群(D₁)は17病変48.5%, 中等度変性群(D₂)は16病変45.7%, 高度変性群(D₃)は2病変5.7%で, 軽度変性群(D₁)と中等度変性群(D₂)とはほぼ等しく, 両者を合すると95%弱を占めている。

高度変性群(D₃)の症例は Grade IIb の症例8と Grade IIb を示した深達度 m のIIc型早期癌の症例19で, Adenocarcinoma tubulare mucocellulare であった。

2) 粘膜下組織におけるMMCの効果

粘膜下組織に癌浸潤が認められたのは23病変で, その中 Grade 0は1病変4.5%, Grade Iは11病変47.8%, Grade IIaは7病変31.8%, Grade IIbは4病変18.2%であり, 粘膜層における変性度に対して粘膜下組織では Grade IおよびIIaの割合が減少し, Grade IIbの病変が増加している。Grade IIbの4病変の中1例は粘膜層でも Grade IIb であった症例8で, 他の3例は症例13, 14, 23で, いずれも深達度 s_2 の進行癌で, 症例13, 14は Adenocarcinoma tubulare であり, 症例23は Adenocarcinoma tubulare muconodulare であった。

一方, 細胞の変性度についてみると, 軽度変性群(D₁)は9例36.4%, 中等度変性群(D₂)は10例45.8%, 高度変性群(D₃)は4例18.2%で, 粘膜層の変性に較べてD₁が減少し, D₃が増加している。

変性度D₃を示した病変は, 粘膜層でも同じくD₃であった症例8と, 症例3の深達度 p_m の Adenocar-

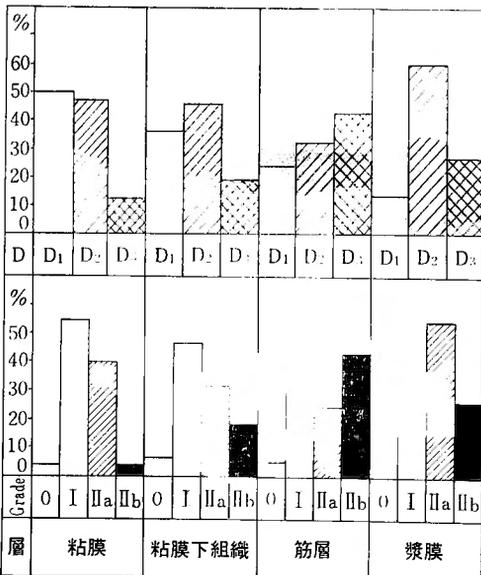


図5 MMC投与による胃壁各層別癌細胞変性分布

表12 MMC 投与による胃壁各層別癌細胞変性範囲ならびに変性度

| No. | 深達度 | 粘 膜 | | 粘膜下組織 | | 筋 層 | | 漿 膜 | |
|-----|----------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|----------------|
| | | 変性細胞範囲 | 細胞変性度 | 変性細胞範囲 | 細胞変性度 | 変性細胞範囲 | 細胞変性度 | 変性細胞範囲 | 細胞変性度 |
| 1 | pm | IIa | D ₂ | I | D ₁ | IIb | D ₃ | | |
| 2 | pm | I | D ₁ | I | D ₂ | I | D ₂ | | |
| 3 | pm | I | D ₂ | IIa | D ₃ | IIb | D ₃ | | |
| 4 | m | I | D ₁ | | | | | | |
| 5 | m | I | D ₂ | | | | | | |
| 6 | s ₂ | IIa | D ₂ | IIa | D ₂ | IIb | D ₃ | IIa | D ₂ |
| 7 | s ₂ | IIa | D ₁ | IIa | D ₁ | IIa | D ₂ | IIa | D ₂ |
| 8 | ss | IIa | D ₂ | I | D ₁ | IIa | D ₂ | | |
| 9 | s ₂ | IIb | D ₃ |
| 10 | m | IIa | D ₃ | | | | | | |
| 11 | m | I | D ₁ | | | | | | |
| 12 | pm | I | D ₁ | I | D ₁ | I | D ₁ | | |
| 13 | s ₁ | IIa | D ₁ | IIa | D ₂ | IIb | D ₃ | IIa | D ₂ |
| 14 | m | IIa | D ₂ | | | | | | |
| 15 | s ₂ | IIa | D ₂ | IIb | D ₃ | IIb | D ₃ | IIb | D ₃ |
| 16 | s ₂ | IIa | D ₂ | IIb | D ₃ | IIb | D ₃ | IIb | D ₃ |
| 17 | s ₁ | I | D ₂ | IIa | D ₂ | IIb | D ₃ | IIa | D ₂ |
| 18 | ss | I | D ₂ |
| 19 | pm | 0 | D ₁ | 0 | D ₁ | 0 | D ₁ | | |
| 20 | m | I | D ₁ | | | | | | |
| 21 | m | I | D ₁ | | | | | | |
| 22 | sm | I | D ₂ | I | D ₂ | | | | |
| 23 | s ₂ | I | D ₂ | I | D ₂ | IIa | D ₂ | IIa | D ₂ |
| 24 | s ₂ | I | D ₁ | IIa | D ₂ | IIa | D ₂ | IIa | D ₂ |
| 25 | s ₂ | IIa | D ₁ | IIb | D ₂ | IIb | D ₃ | IIb | D ₃ |
| 26 | s ₁ | IIa | D ₂ |
| 27 | m | I | D ₁ | | | | | | |
| 28 | m | IIa | D ₁ | | | | | | |
| 29 | s ₂ | I | D ₁ | I | D ₁ | I | D ₁ | IIa | D ₂ |
| 30 | m | IIa | D ₂ | | | | | | |
| 31 | s ₂ | IIa | D ₂ | I | D ₁ | I | D ₁ | I | D ₁ |
| 32 | sm | I | D ₁ | I | D ₁ | | | | |
| 33 | m | I | D ₁ | | | | | | |
| 34 | s ₂ | I | D ₁ |

cinoma tubulare mucocellulare および Grade IIb を示した症例 13, 14の計 4 病変であった。

3) 筋層における MMC の効果

筋層にまで癌の浸潤が認められた症例は 21 病変で、Grade 0 は 1 病変 4.8%、Grade I は 6 病変 28.6%、Grade IIa は 5 病変 23.8%、Grade IIb は 9 病変 42.9%

%と Grade IIb の病変が増加している。

Grade 0 は粘膜層および粘膜下組織でも同様に Grade 0 であった症例 17 である。

Grade IIb の 9 病変中 Adenocarcinoma tubulare muconodulare が 4 病変、Adenocarcinoma tubulare が 4 病変、Adenocarcinoma tubulare muc-

ocellulareが1病変で, Adenocarcinoma tubulare muconodulareの全症例が筋層においてはGrade IIbであった.

また細胞の変性度よりみると, 軽度変性群 (D₁) は5病変23.8%, 中等度変性群 (D₂) は7病変33.3%, 高度変性群 (D₃) は9病変42.9%で, D₃に属する症例は全例Grade IIbを示した病変であり, scirrhosumは1例も認められなかった. 一方, 軽度変性群 (D₁) に属する症例5病変のうち, 1病変は粘膜から筋層まで全て Grade 0であった症例で, 細胞の変性度も粘膜から筋層まですべて D₁であった. 他の4例はいずれも scirrhosumの病変であった.

4) 漿膜におけるMMCの効果

漿膜にまで癌浸潤のおよんだ症例は15病変で, Grade Iは3病変20%, Grade IIaは8病変53.3%, Grade IIbは4病変26.7%であった. 筋層で最も多く認められた Grade IIb病変は激減し, 反対にGrade IIb病変が増加している. 一方, 細胞の変性度よりみると, 症例16の深達度ssの Grade IのものがD₂である以外は, 全例Grade IとD₁, Grade IIaとD₂, Grade IIbとD₃とが対応している.

第3節 転移リンパ節の組織学的変性度からみたMMCの効果

廓清した転移リンパ節と原発巣の組織型, 深達度, 廓清リンパ節数, 転移リンパ節番号, その大きさ, 転移形態および転移癌細胞の変性度を示すと表13, 14の

表13 転移リンパ節形態とMMCによる癌細胞変性度

| No. | 投与量 | 原発部の組織像 | 深達度 | 廓清リンパ節数 | 転移リンパ節番号 | 転移リンパ節個数 | 大きさ | 転移形態 | 細胞変性度 | | |
|-----|-----|--|----------------|---------|----------|----------|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 3 | 60 | Ad. tub. mucocel. Ad. tub. muconod. | sm | 16 | 4 × 1 | 2 × 1 | mm | 辺縁洞 | D ₃ | | |
| | | | pm | | | | | | | | |
| 5 | 72 | Ad. tub. | s ₂ | 18 | 6 × 2 | 6 × 6 | 8 × 8 | 全域 | D ₃ | | |
| | | | | | | | | 全域 | D ₃ | | |
| | | | | | | | | 1 × 4 | 23 × 15 | 全域 | D ₃ |
| | | | | | | | | 15 × 9 | 全域 | D ₃ | |
| | | | | | | | | 11 × 6 | 全域 | D ₃ | |
| 8 | 60 | Ad. tub. muconod. | s ₂ | 17 | 3 × 2 | 6 × 3 | 6 × 3 | 髓洞 | D ₃ | | |
| | | | | | | | | 1 × 3 | 部分 | D ₂ | |
| | | | | | | | | 8 × 1 | 15 × 9 | 髓洞・辺縁洞 | D ₃ |
| | | | | | | | | 9 × 1 | 9 × 5 | 髓洞・辺縁洞 | D ₃ |
| 11 | 72 | Ad. tub. mucocel. scirr. | pm | 14 | 3 × 1 | 21 × 11 | 髓洞・辺縁洞 | D ₃ | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| 12 | 60 | Ad. tub. mucocel. Ad. tub. | s ₁ | 22 | 4 × 2 | 4 × 3 | 4 × 3 | 辺縁洞 | D ₃ | | |
| | | | m | | | | | 5 × 3 | 辺縁洞 | D ₃ | |
| 13 | 60 | Ad. tub. | s ₂ | 11 | 4 × 1 | 10 × 6 | 全域 | D ₂ | | | |
| 21 | 60 | Ad. tub. medull. | s ₂ | 12 | 1 × 1 | 19 × 16 | 全域 | D ₂ | | | |
| 26 | 60 | Ad. tub. mucocel. | m | 19 | 6 × 1 | 4 × 4 | 辺縁洞 | D ₂ | | | |
| 27 | 60 | Ad. tub. scirr. | s ₂ | 32 | 1 × 2 | 9 × 4 | 9 × 4 | 髓洞・辺縁洞 | D ₃ | | |
| | | | | | | | | 15 × 6 | 部分 | D ₃ | |
| | | | | | | | | 4 × 1 | 7 × 4 | 全域 | D ₃ |
| | | | | | | | | 6 × 3 | 3 × 2 | 辺縁洞 | D ₃ |
| | | | | | | | | 2 × 2 | 2 × 2 | 辺縁洞 | D ₃ |
| 29 | 60 | Ad. tub. mucocel. scirr. | s ₂ | 29 | 3 × 2 | 7 × 5 | 7 × 5 | 全域 | D ₂ | | |
| | | | | | | | | 5 × 3 | 部分 | D ₂ | |
| | | | | | | | | 29 × 19 | 全域 | D ₂ | |
| 32 | 60 | Ad. tub. scirr. | s ₂ | 11 | 3 × 2 | 28 × 15 | 28 × 15 | 全域 | D ₂ | | |
| | | | | | | | | 4 × 2 | 34 × 24 | 全域 | D ₂ |
| | | | | | | | | 10 × 13 | 部分 | D ₂ | |
| | | | | | | | | | | | |

表14 リンパ節転移陰性症例

| No. | 投与量 | 原発部の組織型 | 深達度 | 剔出リンパ節数 |
|-----|-----|-------------------------|----------------|---------|
| 1 | 60 | Ad. tub. | pm | 13 |
| 2 | 72 | Ad. tub. scir. | pm | 16 |
| 4 | 72 | Ad. tub. | m | 10 |
| 6 | 60 | Ad. tub. scir. | s ₂ | 8 |
| 7 | 60 | Ad. tub. scir. | ss | 22 |
| 9 | 60 | Ad. tub. mucocel. | m | 24 |
| 10 | 60 | Ad. tub. | m | 8 |
| 14 | 60 | Ad. tub. scir. | s ₂ | 20 |
| 15 | 60 | Ad. tub. | s ₁ | 8 |
| 16 | 60 | Ad. tub. muconod. | ss | 7 |
| 17 | 36 | Ad. tub. | pm | 27 |
| 18 | 60 | Ad. papill. | m | 11 |
| 19 | 60 | Ad. tub. | m | 9 |
| 20 | 60 | Ad. tub. mucocel. | sm | 17 |
| 22 | 60 | Ad. tub. | s ₂ | 14 |
| 23 | 20 | Ad. tub. muconod. | s ₂ | 12 |
| 24 | 60 | Ad. tub. mucocel. scir. | s ₁ | 21 |
| 25 | 60 | Ad. tub. | m | 20 |
| 28 | 90 | Ad. tub. mucocel. | m | 7 |
| 30 | 60 | Ad. tub. | sm | 16 |
| 31 | 60 | Ad. tub. mucocel. | m | 11 |

如くであり、表13はリンパ節転移陽性群で、表14は陰性群である(表13, 14)。

リンパ節転移の認められた症例は32例中11例 34.38%で、剔出全リンパ節502個中29個、転移率は5.78%である。早期癌のリンパ節転移は早期癌11例中1例9%で、症例26の前庭部、前壁のIIC+III型、深達度mの症例の6番リンパ節に1個認められたのみであった。したがって、早期癌症例のリンパ節廓清数152個中1個で、早期癌症例の廓清リンパ節転移率は0.66%となる。残りの28個はすべて進行癌症例にみられたもので、進行癌21例中10例47.6%に認められ、進行癌症例のリンパ節廓清数350個中28個で、進行胃癌症例の

廓清リンパ節転移率は8.0%である。

癌のリンパ節転移の形態を1) 全域型、2) 部分型、3) 辺縁洞型、4) 髄洞型の4群にわけ、転移癌細胞の変性の程度を検索すると(表15)、転移リンパ節29個中12個41.3%は全域型転移で、辺縁洞転移は7個24.1%、髄洞および辺縁洞の両方にまたがる転移を認めたものが4個13.8%、部分型転移が4個13.8%、髄洞転移は2個6.9%に認められた。

転移リンパ筋の変性度の検討は転移巣の中心部をさけて、リンパ節構造を残している辺縁部で行なった。

細胞変性からみた変性度はすべて中等度変性群(D₂)と高度変性群(D₃)とで占められており、軽度変性群(D₁)の所見を呈するものは認められなかった。

中等度変性群(D₂)の所見を呈するものは10個34.5%で、高度変性の所見を呈するものは19個65.5%と多く認められた。

転移形態別にこれをみると、全域転移12個中D₃とD₂とが6個ずつあり、髄洞転移は2個とも、また髄洞および辺縁洞の両方へ転移の認められた4個も全例D₃の所見を呈し、辺縁洞転移の7個はD₃が6個でD₂は1個のみであった。一方、部分転移の認められた4個はD₃が1個で、残りの3個はD₂の変性度を示した(写真4, 5, 6)。

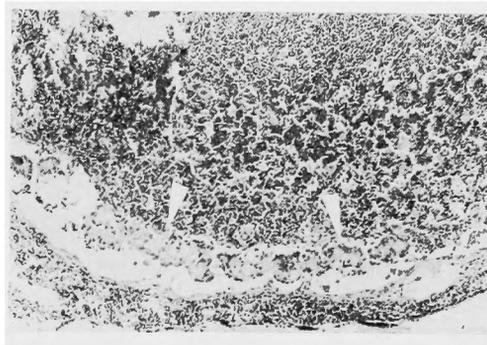


写真4. 症例26. リンパ節番号6 HE染色 70× 辺縁洞転移 mucocellular な癌細胞が辺縁洞に限局して認められる。

表15 転移形態別変性度

| 転移形態 | 全域型 | | 部分型 | | 辺縁洞型 | | 髄洞型 | | 辺縁洞 髄洞型 | |
|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 数 | % | 数 | % | 数 | % | 数 | % | 数 | % |
| 転移リンパ節数 | 12 | | 4 | | 7 | | 2 | | 4 | |
| % | 41.3 | | 13.8 | | 24.1 | | 6.9 | | 13.8 | |
| 変性度 | D ₂ | D ₃ |
| リンパ節数 | 6 | 6 | 3 | 1 | 1 | 6 | 0 | 2 | 0 | 4 |

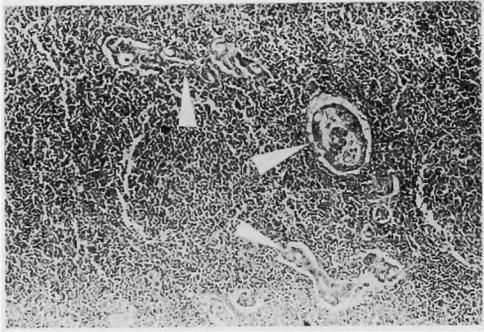


写真 5. 症例27. リンパ節番号1. HE染色 70×
 髓洞転移, 腺管状腺癌の転移がリンパ濾胞を取ま
 く髓洞に限局して認められる.

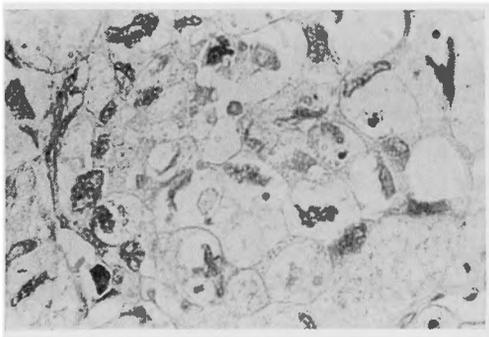


写真 6. 症例5. リンパ節番号6 HE染色 280×
 全域転移, 高度変性群(D₃). 胞体は膨化融解し,
 核内空泡出現, 核濃縮破壊, 核融解等著明な変性
 を認める.

第4節 MMC 投与によるレ線ならびに内視鏡的
 所見と組織学的変性との関係

前述の如く, 術前MMC 投与によりレ線ならびに内
 視鏡的に腫瘍の縮少傾向を示した症例は13例, 不変は
 16例, 逆に増大傾向を示した症例は2例であった. こ
 れら所見と下里ら²⁰⁾の抗癌剤の組織学的効果判定規
 準による癌細胞変性範囲との関連について検討すると表
 16の如くである. すなわち, 縮少傾向を示した13例中
 Grade IIbの変性を認めた症例は1, 8, 23の3例で,
 Grade IIaは症例7, 22, 24の3例, Grade Iは症例2,
 10, 11, 16, 19, 30の6例で, Grade 0は症例17の1例
 に認められた. これに対して, レ線ならびに内視鏡検
 査で不変とされた16病変中 Grade IIbは症例12, 13,
 14, 15の4病変で, Grade IIaは症例6, に21, 26, 28
 の5病変, Grade Iは症例4の重複癌, 18, 20, 25,
 27, 31の7病変であった. また増大傾向を示した症例
 は症例5, 32の2例で, 前者は Grade IIbで後者は

Grade Iであった(表16).

表16 MMC 投与後のレ線, 内視鏡像の変
 化と組織学的変性度との関係

| 縮少群 | | 不変群 | | 増大群 | |
|-----|--------------------|-----|--------------------|-----|--------------------|
| No. | 深達度 Grade | No. | 深達度 Grade | No. | 深達度 Grade |
| 1 | pm IIb | 4 | m I | 5 | s ₂ IIb |
| 2 | pm I | 4 | m I | 32 | s ₂ I |
| 7 | ss IIa | 6 | s ₂ IIa | | |
| 8 | s ₂ IIb | 12 | s ₁ IIb | | |
| 10 | m I | 12 | m IIa | | |
| 11 | pm I | 13 | s ₂ IIb | | |
| 16 | ss I | 14 | s ₂ IIb | | |
| 17 | pm 0 | 15 | s ₁ IIb | | |
| 19 | m I | 18 | m I | | |
| 22 | s ₂ IIa | 20 | sm I | | |
| 23 | s ₂ IIb | 21 | s ₂ IIa | | |
| 24 | s ₁ IIa | 25 | m I | | |
| 30 | sm I | 26 | m IIa | | |
| | | 27 | s ₂ I | | |
| | | 28 | m IIa | | |
| | | 31 | m I | | |

以上の結果は, レ線ならびに内視鏡的变化と組織学
 的な変化との間には平行関係の認められないことを示
 すもので, 組織学的な変性はむしろ癌の組織型とより
 深い関連のあることが認められた.

第5章 総括ならびに考案

最近の癌に対する化学療法は著るしい進歩をみせて
 はきたが, なお現在胃癌治療の主体は外科手術であっ
 て, 化学療法はあくまでも補助的なものであり, 末期
 胃癌を除いて化学療法が主役を演ずることはない.

手術が如何に根治的になされたとしても, 手術のみ
 で癌を根治せしめえないことは, 早期診断, 早期手術
 例においてもなお遠隔成績は不満足であることからみ
 ても明らかである. ここに手術療法の限界があり, こ
 れをのり越えるべく手術と平行して化学療法,¹⁻⁴⁾ 放
 射線療法,²¹⁻²⁴⁾ 免疫療法^{25, 26)} 等各方面からのアプ
 ローチが検討されてきている.

黒川等²⁷⁾は癌の化学療法の意義として次の3つをあ
 げている. すなわち, 1) 限界にきた手術療法, 放射
 線療法に比し将来性がある. 2) 癌を全身病とみなし
 全身療法としての価値がある. 3) 一時的にしろ, 自
 他覚的效果があり, 延命効果をあげることより, むし

る末期癌等における心理的効果が期待できるとしている。

adjuvant chemotherapy のうち、術前投与に関する報告は比較的少ないが、徳山¹³⁾は抗癌剤の術前投与により癌細胞相互間の結合を強化し、手術操作による癌細胞の剝離転移を予防することを動物実験で立証し、高橋²⁸⁾は C₃H 系マウスに自然発生した乳癌に MMC 1/4LD₅₀ を 4 日間術前間歇投与し、術後投与を行なった群に比し治癒生存率、および肺転移率の上でかなり良好な成績をえたと報告している。

山本等²⁹⁾は MMC の術前投与により、手術時の機械的操作による遊出癌細胞の著明な減少や腫瘍細胞の母組織からの離脱が抑制されることを認め、さらには抗癌剤が細網線維の増加を促し、癌細胞を捕捉し、退行変性を起すことを実験的に立証した。

榊原³⁰⁾は腹水肝癌 NH₁₃₄ を用い、右心血の移注による腫瘍移植実験を行ない、抗癌剤投与例では移植が不成功であったと報告している。

これらの事実は、いずれも抗癌剤術前投与の有効性を示すものであり、術後の再発に対して予防的な役割を果たすと考えられる。

著者の成績では術前投与症例の術後遠隔成績が 3 年までであり、したがって、術後投与症例との遠隔成績の比較検討にはやや無理があるが、Stage I, II の症例は他病死を除き全例生存し、非治癒切除を含めた Stage III の遠隔成績では術前投与症例の 3 年遠隔が 66.6% であるのに対し、術後投与のみの症例では 58% で若干ながら良い成績を示している。

化学療法を実施する場合、薬剤の種類、量、使用方法などが問題となるが、内科的治療と異なり術前投与として癌に対する治療量を与える必要はなく、また術前投与が手術に悪影響をおよぼすことは許されない。

一方薬剤の選択にあたり、最も効果が期待される薬剤で、かつ副作用もできるだけ少ないものを撰ぶのが理想的ではあるが、どの種類の癌に、どのような薬剤が有効であるかということは人の胃癌についてはほとんど明らかにされていない現状である。

使用薬剤としては、著者が研究を開始した時点において胃癌に最も良い成績を示すとされていた³¹⁾ MMC を使用した。

一方、MMC の投与量に関しては、その効果の面からみると、1 回投与量よりもむしろ累積投与総量が治療効果とより密接な関係があるといわれており³²⁾、陣内等^{10), 12)}は MMC 総量 40mg で、転移リンパ節に薬剤

による癌細胞の変性効果を認めたとしている。一般に、内科的治療としては 40~60mg 以上の投与により効果が現われるといわれている⁵⁾。

しかしながら、副作用の面からみると、現在臨床的に使用されている抗癌剤の大部分は、その制癌作用と副作用が薬剤効果の表裏をなしており、ある程度の副作用がおこるのは宿命的なものといわなければならない。

MMC の副作用としては、従来からとくに造血器障害が著明といわれており、^{31), 33), 34)}その投与方法によっても異なるが、石井、武石の集計³³⁾によると白血球減少が 43.7% に認められており、山田等³⁴⁾によると投与総量とともに副作用が増加しており、40~60mg では 38%、61~84mg では 75%、81~100mg では 85%、101mg 以上では 100% の症例に白血球減少があったとしている。その他栓球減少³⁵⁾、出血傾向³¹⁾、消化器症状、蛋白尿等³⁵⁾も報告されており、術前に大量の MMC を投与することは実際には不可能と考えられてきた。

しかしながら、当教室では北出等^{36), 39)}により MMC に VB₆-P、セファランチン[®]、デキサメサゾンおよび還元型グルタチオン等を併用することにより、著明な副作用防止効果を与えており、60~80mg までは安全に投与できることが確認されているので、著者は術前投与量として MMC 60mg を用いた。

著者の術前投与症例では、投与中に白血球減少をきたしたものはなく、投与 2 週目頃より減少傾向を示し、投与後 4 週目で最低値となることき傾向にあり、全体として 32 例中 10 例 31% に白血球減少を認めたが、その後は回復し、投与後 5 週目には 6.2% に認めるにすぎなかった。また、肝障害および腎障害は 1 例も認められなかった。

この成績は従来報告されてきた MMC の副作用の発現率^{31), 33), 35)} に比して著るしく少なく、良い結果といえる。

投与方法については、連日投与か間歇投与かのいずれが有効であるかについて、種々論議されてきたが、^{32), 35), 40)} 現在では大量間歇投与の方が副作用が少なく、かつ投与総量の増大が期待できるといわれている^{41), 42)}。

しかし、術前投与では、術前にあまり長期間の日数をかけることは手術を目的として入院し、しかも癌であることを知らされていない患者には、その説得がかなり困難であり、また前述の副作用防止剤の併用による投与方法では、連日投与においてもほとんど手術に

悪影響を与えるが如き副作用を認めなかったので、著者らは連日6 mg 10回～12回の投与法を用いた。

さらに術前投与後、手術までの期間については定説はないが、陣内等¹⁰⁾は5～7日、同じく中野等⁴³⁾も1週間以内としており、著者の症例でも同じく5日～1週間後に手術を行なった。

胃癌の術後遠隔成績に関して諸家の報告は様々ではあるが、その成績は一般に向上している^{44), 45)}。特にStage Iではほぼ良好な成績がえられているが、なおStage IIでは必ずしも良好とはいえず、Stage IIIでは治療切除例でもその5年生存率は30%またはそれ以下である^{46), 47)}。

一方、術前投与が行われた症例の遠隔成績をみると、陣内等¹⁵⁾はMMC総量40mg投与例において、Stage IおよびIIIでは術前投与群と対照群との間に差を認めないが、Stage II症例では投与群が対照群の成績をはるかに上まわっている。著者の成績では、症例数は少ないが、過去に報告された何れの文献よりもその成績は良好であり、術前投与が遠隔成績の向上に有用である点には疑う余地はない。

craterの縮少傾向とMMC術前投与による癌細胞の変性度との関係を見ると、胃癌病巣内の潰瘍が良性潰瘍と同様に縮少、治癒、再発をくりかえすことのあることは、欧米でもPalmer⁴⁸⁾やMallory⁴⁹⁾等によって古くから報告されていたが、あくまでも稀なものとして考えられてきた。

しかし、本邦でも岡部等^{50), 51)}が内視鏡的にこのような所見を報告し、村上⁵²⁾がこの現象を悪性サイクルと命名して以来、内視鏡の進歩と相俟って数多く観察され報告されてきた。したがって、抗癌剤の投与によりcraterが縮少したか否かの判定よきわめて慎重でなければならない。実際、著者の成績でもcraterが縮少した症例は比較的早期の症例に多かったが、組織学的な検討の結果では癌細胞の変性の著明でないものが多く、craterの縮少した病変13病変中Grade IIbは3病変、Grade IIaが3病変で、残りはGrade Iまたは0であり、一方、craterが不変の群についてみると、Grade IIa以上が11病変中9病変に認められている。これらのことは、病巣部が壊死におちいり、そのために一見craterが増大したかにみえることもありうることを示している。

すなわち、craterの大きさや深さの変化と、抗癌剤投与による癌細胞の変性の程度とは必ずしも一致しないので、craterの縮少の有無を抗癌剤の効果判定

に用いることは十分慎重でなければならない。

さて、癌の治療に際し、その組織学的な効果の判定には下里等²⁰⁾の分類、滝沢⁵³⁾の分類、さらには食道癌取扱い規約の制癌剤の治療効果の判定基準等⁵⁴⁾がある。

下里等²⁰⁾はその時点における生活細胞と変性細胞との量的な比によって表現する以外にはないと述べ、表11に記した如くGrade 0からGrade IVまでの4段階に分類し、さらにGrade IIおよびGrade IIIを2段階に分類している。

著者は下里等²⁰⁾の分類に加えるに前述した如く癌細胞の変性度を3段階に分類し、かつ胃壁におけるどの層の浸潤部位が最も良くMMCに感受性をもっていかを確かめるために各層別の検討をこころみ、その結果、癌細胞の変性は第4章第2節で述べた如く極めて多彩であったが、これら癌細胞の変性の相異について、佐藤等⁵⁵⁾は腫瘍構成細胞の中にはほとんどの場合、その薬剤に対する自然耐性細胞が混在し、腫瘍が大きくなればなるほど薬剤感受性が単一ではなくなり、感性、耐性細胞はモザイクを形成していることが腫瘍の特徴であると述べている。

また太田等⁵⁶⁾は盛んにDNA合成を行なっている細胞と長い分裂後休止期にある細胞とでは著るしく薬剤感受性が異るとのべている。

一方、下里等²⁰⁾は血管分布と組織学的効果との関係について、肺癌症例の術前に気管支動脈内に墨汁を注入した症例について、腫瘍の部位により効果の差が生ずるのは血管分布の差によると指摘している。

また山橋等⁵⁷⁾は胃癌切除標本への墨汁注入実験により、硬性浸潤を示す単純癌においては腫瘍間質への墨汁注入はわずかで、これに対し分化の高い腺癌では腫瘍間質への墨汁注入はきわめて豊富で、間質内血管分布がよく保たれていることを認めている。

著者の術前投与症例における成績では、これらの成績と同様に組織像による差が認められ、血管分布の乏しい粘膜や、硬性浸潤を示す癌細胞の変性は軽く、血管やリンパ管の豊富な分化の高い腺管状腺癌が比較的高度な変性を示していた。

また胃癌の胃壁における各層によって、MMCによる変性の程度ならびに範囲に相違が認められた。すなわち、比較的分化の高い癌では血管分布の最も豊富と考えられる筋層で癌細胞の変性が高度に、かつ、高範囲に認められたのに対し、粘膜ではこれらの変性像は比較的軽度で、粘膜下組織と漿膜では、後者の変性度

がやや高く、その範囲も広い範囲であった。これに対し、末分化傾向が強く間質結合織が密で硬性浸潤を示す癌では、むしろ粘膜下組織や筋層における癌細胞の変性よりも粘膜のそれの方がより高度な変性が認められており、薬剤の局所への到達性と癌細胞の変性度ならびにその拡がりとの間に深い関係のあることが判明した。

MMCの薬剤効果は硬性浸潤を示す胃癌を除いて胃壁の深部浸潤に対して、より高度に、かつ広範囲の変性を示しており、このことは抗癌剤の転移リンパ節に対する著明な効果とあわせて、術前投与の有用性を裏付ける重要な所見と考える。

次に、リンパ節に対する抗癌剤の効果についてみると、これに関する組織学的な詳細な報告はほとんどないが、陣内等¹⁰⁾¹²⁾は術前 MMC 40mg を投与し、剔出した転移リンパ節の主として microsolitary metastatic foci における組織学的な変化を観察し、その 31.8% に MMC による変化を認めている。

著者は剔出した全リンパ節 502 個中 29 個に癌転移を認め、その転移リンパ節の転移形態により全域型、部分型、辺縁洞型、髄洞型の 4 群に分類し、MMC の癌細胞に対する障害度より観察し、そのいずれもが D₃ または D₂ の変性を認め、原発巣に見られた変性よりも高度な変性を示す所見をえた。

また転移形態からみても、早期の癌転移と考えられる辺縁洞転移および髄洞転移の認められる転移リンパ節 13 個中 12 個に D₃ の変性を認めた。このことは早期のリンパ節転移に対しては術前投与により極めて効果的に治療しうる可能性を示しているものとする。

以上、著者は MMC の術前投与は 60~80mg まででは特記すべき副作用もなく、また手術に対してもさしたる障害を与えることなく施行しうると考えているが、さらにも標本の検索から、比較的分化した腺管状腺癌でかつ硬性浸潤を示さない胃癌に対しては、よくその効果が現われており、とくに筋層、漿膜では粘膜、粘膜下層に比しより高度な変性を示し、さらに転移リンパ節では最も著明な効果がみられており、その遠隔成績も良好であることが判明した。

第 6 章 結 語

32 症例の胃癌患者に、術前 MMC 総量 60~80mg を投与し、臨床的ならびに剔出標本について病理組織学的検討を加え、以下のべる如き成績をえた。

1) MMC 術前投与による著明な副作用ならびに手

術経過に悪影響を及ぼすような所見は認められず、比較的安全に大量を投与した。

2) MMC 投与による胃の各層別癌細胞変性の度合いとその範囲は、筋層が最も著明で、ついで漿膜、粘膜下組織、粘膜の順であった。

3) 胃癌の組織型では比較的分化の高い腺管状腺癌に最も高度な変性が認められた。しかしながら、間質結合組織が増生し、硬性浸潤を示した癌では、その変性は軽度であった。

4) 転移リンパ節における癌細胞の変性度は、原発巣の変性度よりも高度のものが多く、特に初期転移形態である辺縁洞型、髄洞型転移例で高度に認められた。

5) MMC 投与前後におけるレ線ならびに内視鏡像での癌性潰瘍の変化と、剔出胃の組織学的変性度との間には平行関係は認められなかった。

以上の点から、MMC の術前投与は adjuvant chemotherapy として極めて有効な手段であり、特に進行胃癌の遠隔成績向上に対して期待されるところが大きいと考える。

稿を終るに臨み、ご指導ご校閲を賜った阪谷博之教授ならびに直接ご指導ご教示いただいた北出文男講師に深甚なる感謝の意をさきげると共に、種々のご助言をいただいた当科三枝達明講師、中央検査科植村富士男講師に深謝いたします 又外科、放射線科の諸兄のご指導ご協力を感謝いたします

本論文の要旨は第 7 回日本癌治療学会総会および第 8 回日本癌治療学会総会において発表した。

文 献

- 1) Moore, G. E., et al. Chemotherapy an Adjuvant to Surgery. Amer. J. Surg., 105 : 591, 1963.
- 2) Longmire, W. P., et al.: The Use of Triethylenephosphoramide as an Adjuvant to Surgical Treatment of Gastric Carcinoma. Ann. Surg., 167 : 293, 1968.
- 3) 勝正孝他 : 癌の化学療法. 臨外外科, 21 : 27, 1966.
- 4) 斎藤達雄 : 抗癌剤の使いかた. 治療, 50 : 625, 1968.
- 5) 木村徳代二他 : 癌の化学療法 内科的立場からの考察を中心に. 外科診療, 10 : 279, 1968.
- 6) 北出文男他 : 抗癌剤の術前大量投与に関する研究 胃癌におけるレントゲン, 内視鏡, 病理組織像の比較検討. Glutathione in Medicine. 東京, 診断と治療社, 1972.

- 7) 卜部美代志他：癌の外科療法に対する補助化学療法。臨牀外科, 21 : 17, 1966.
- 8) 近藤達平, 市橋秀仁：癌の化学療法の進歩, 制癌剤, 手術との併用療法。臨牀外科, 26 : 69, 1971.
- 9) 浜口栄祐他：胃癌の手術的療法と化学療法との併用, 外科診療, 3 : 522, 1961.
- 10) 陣内伝之助他：制癌剤の術前大量投与療法。日本臨床, 20 : 2378, 1962.
- 11) 陣内伝之助, 田中早苗：胃癌の拡大根治手術, 術前化学療法の意義。臨牀外科, 18 : 305, 1963.
- 12) 陣内伝之助他：制癌剤 (Mitomycin C) 術前使用による胃癌転移リンパ節の組織学的変化。癌の臨床, 8 : 533, 1962.
- 13) 徳山英太郎：制癌剤の術前投与の提唱。外科治療 4 : 39, 1961.
- 14) 田中早苗他：Thio-TEPA の胃癌根治手術術前投与の試みについて。癌の臨床, 6 : 251, 1960.
- 15) 東弘：胃癌に対する術前化学療法について。日外会誌, 70 : 599, 1969.
- 16) 胃癌研究会編：外科, 病理, 胃癌取扱規約, (改訂第6版), 東京, 金原出版, 1968.
- 17) 柴田偉雄他：細胞診による治療効果判定 (化学療法による細胞形態学的変化)。日臨細胞誌, 5 : 139, 1966.
- 18) 堀越達郎他：口腔領域悪性腫瘍における制癌剤投与例の細胞形態学的変化。日臨細胞誌, 8 : 142, 1969.
- 19) 竹中正治他：扁平上皮癌細胞におよぼす制癌剤の影響についての細胞学的研究。日臨細胞誌, 10 : 31, 1971.
- 20) 下里幸雄他：肺癌に対するMitomycin C気管支動脈内投与の病理組織学的検討。癌の臨床, 14 : 945, 1968.
- 21) 吉田弘一他：胃癌術前照射療法の諸問題 組織学的照射効果ならびに5年生存率からの検討。癌の臨床, 19 : 830, 1973.
- 22) 根本宏他：遠隔成績からみた胃癌術前照射の効果。癌の臨床, 18 : 838, 1973.
- 23) 菅原伸之他：内視鏡的立場からみた放射線照射による胃癌の肉眼的変化。胃と腸 7 : 657, 1972.
- 24) 牧野惟義他：胃癌の術前照射, 単独照射と併用照射。癌の臨床, 16 : 1023, 1970.
- 25) 坂部孝：癌免疫療法の現況。日医大誌, 31 : 145, 1972.
- 26) 服部孝雄, 森 彬：がんの免疫療法 臨床と研究, 49 : 141, 1972.
- 27) 黒川利雄, 古江尚：末期癌に対する内科的治療, 最新医学, 19 : 2380, 1964.
- 28) 高橋晃：C₃H/He Os 系, マウス自然発生乳癌の発育転移, 再発および治療に関する実験的研究。阪大医誌, 19 : 597, 1967.
- 29) 山本政勝他：制癌剤の術前投与の必要性の意義。外科, 27 : 461, 1965.
- 30) 榊原直：悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究, 第2編悪性腫瘍に対する制癌剤投与と手術的療法との併用に関する実験的研究。岡山医誌, 73 : 477, 1961.
- 31) 芝茂, 田口鉄男編：マイトマイシンの基礎と臨床, 東京, 医学書院, 1967.
- 32) 古江尚他：制癌剤の投与方法についての臨床的考察。癌の臨床, 16 : 896, 1970.
- 33) 石井良治, 武石輝夫：抗腫瘍薬の副作用と対策。総合医学, 20 : 437, 1963.
- 34) 山田一正他：抗腫瘍薬の副作用, 内科, 11 : 1077, 1963.
- 35) 島田信勝, 石井良治：制癌剤と白血球減少。CHEMOTHERAPY, 10 : 1, 1962.
- 36) 北出文男 他：手術と併用した抗癌剤の大量療法におけるピロミジンの意義について, 診療と新薬 7 : 345, 1970.
- 37) 北出文男他：抗癌剤 (MMC) の副作用防止剤としてのSteroid Hormone (Dexamethasone) の意義について。日独医報, 18 : 29, 1973.
- 38) 北出文男他：抗癌剤 (MMC) の副作用防止剤としてのCepharanthin の効果について。診療と新薬, 9 : 1231, 1972.
- 39) 北出文男他：抗癌剤 (Mitomycin C) の副作用防止剤の検討, Glutathione in Medicine, 東京, 診断と治療社, 1972.
- 40) 星野智雄, 大山修身：胃癌手術と併用した場合のマイトマイシンの効果について。癌の臨床, 11 : 743, 1965.
- 41) 白淵勇他：Mitomycin C の投与方法に関する研究, とくに腫瘍免疫の役割について。癌の臨床, 9 : 17, 1963.
- 42) 松永藤雄他：胃癌の化学療法, とくに Mitomycin C 大量間歇療法を中心として。内科, 17 : 1101, 1971.
- 43) 中野昇他：胃癌手術に対する Adjuvant chemotherapy の検討, 11回, 日癌治誌抄録集, 73, 1973.
- 44) 中里博昭：胃癌と制癌剤。外科, 34 : 1156, 1972.
- 45) 神前五郎, 岩永剛：特集, 癌の遠隔成績, 胃癌。外科治療, 30 : 59, 1974.
- 46) 西満正他：胃癌の5年生存率, とくに進行癌について。胃と腸, 4 : 1087, 1969.
- 47) 丸田公雄他：胃癌手術後5年生存例の検討。日外会誌, 67 : 2133, 1966.
- 48) Palmer, W. L. and Humphreys, E. M. : Gastric Carcinoma ; Observations on Peptic Ulceration and Healing. Gastroenterology, 3 : 257, 1944.
- 49) Mallory, T. B. : Carcinoma in situ of the Stomach and its Bearing on the Histogenesis of Malignant Ulcer. Arch. Path., 30 : 348, 1940.
- 50) 岡部治弥：早期胃癌の経過, 胃癌の Natural

- History中に占める早期胃癌の位置. 日本臨床, 25: 1336, 1967.
- 51) 堀之内幸士他: 胃癌病巣内潰瘍の消長. 胃と腸, 3: 1673, 1968.
- 52) 村上忠重他: 潰瘍瘢痕中心部に存在する非癌性再生腺腔について. 日病誌, 55: 229, 1966.
- 53) 滝沢延次郎: 病理学からみた癌治療の問題, 日本医事新報, 1928: 3, 1961.
- 54) 食道疾患研究会編: 臨床, 病理, 食道癌取扱い規約, 東京, 食原出版, 1973.
- 55) 佐藤博, 市村宏子: 腫瘍スペクトラムからみた合併療法. 日癌治誌, 4: 特別号16, 1969.
- 56) 太田和雄: 癌化学療法と癌細胞回転, 17回日本医学総会学術講演集Ⅱ, 1046, 1968.
- 57) 磯橋保: 胃癌の胃壁内進展に関する形態学的研究, 銀好性細線維の態度を中心として. 外・宝・函, 32: 125, 1963.