

# 腹腔内化学療法について

## 癌腹膜播種に対する新しい治療



### 腹腔内化学療法について

腹膜播種とは？腹膜播種の症状は？腹膜播種の治療抗がん剤治療の奏功率について第4期胃癌の抗癌剤治療抗癌剤の腹腔内投与実験当科の腹腔内化学療法皮下埋め込み腹腔ポート

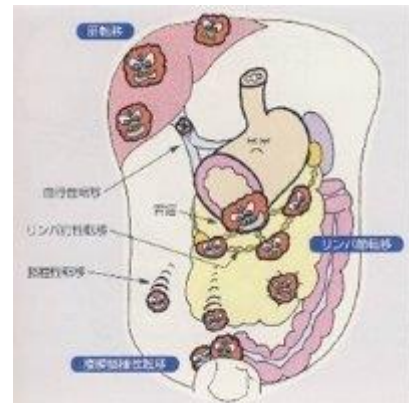
### 腹膜播種とは？

腹膜播種(ふくまくはしゅ)、癌性腹膜炎、癌性腹水、腹膜転移という言葉は、自分自身や身近な方がこの病気に冒されるまでは耳にすることの少ない言葉だと思えます。

しかし、日本人に多い胃癌で亡くなられる方の半数近くが腹膜播種に苦しむとされ、決して珍しい病気ではありません。人間の腹部には、「腹膜」という薄皮でできた大きな袋(「腹膜腔(ふくまくう)」または「腹腔(ふくくう)」と呼ばれます)があり、この中に胃、小腸、大腸などの消化管がとぐろを巻いておさまっています。

胃癌は胃の内側にある粘膜に発生しますので、初期の頃は袋(腹腔)の中に癌細胞がこぼれて散らばるようなことはありません。

しかし、癌が成長して胃の内側の粘膜から胃の筋肉に、さらに胃の外側の表面までしみ出してくると、表面からはがれた癌細胞が袋(腹腔)の中に散らばってしまいます(図1)。



(図1)金原出版「胃癌治療ガイドラインの解説」より引用

癌細胞 1 個の大きさは 0.01mm しかありませんので、はじめのうちには癌細胞が袋の中(腹腔)にはがれ落ちていても目に見えません。

手術でおなかを開いて袋の中(腹腔)に生理食塩水を注入し、しばらくして液体を回収して顕微鏡で観察すると、はがれ落ちて浮かんでいる癌細胞が見えることがあります。

この状態を洗浄細胞診陽性といい、既に手術では癌を取りきれなくなっていることを意味します。

袋の中(腹腔)に散らばった癌細胞が腹膜に付着して、細胞分裂を繰り返し目に見える大きさの粒々に(あるいは塊に)なったものを腹膜播種といいます(図 2)。

播種という言葉は「種をまく」という意味で、袋の中(腹腔)にはがれ落ちた目に見えない癌細胞が、畑に種をまいたように成長してくることから付けられた名称です。

腹膜播種も洗浄細胞診陽性も予後不良(完治が困難、ステージ 4)であることを意味します。



(図 2)胃の内側に発生した癌が胃の外側の表面までしみ出して露出しています(白っぽい部分)。

ここから癌細胞がはがれ落ちておなか中に散らばります。

## 腹膜播種の症状は？

癌細胞の大きさは 0.01mm しかありません。

このため癌細胞が袋の中(腹腔)にはがれ落ちたばかりの初期の播種のころは症状がなく、超音波検査や CT 検査を行っても見つけることはできません。

しかし、癌細胞が細胞分裂を繰り返して増殖し大きな塊になると、小腸や大腸の通りが悪くなったり(腸閉塞)、腹水が出現したり、胆管が狭くなって黄疸が出たり、尿管が狭くなって水腎症になったりします。

自覚症状としては、耐え難い腹部膨満感、便秘、腹痛、吐き気、嘔吐などがあります。

また、症状が出るぐらい進行すると、超音波検査や CT 検査で異常所見が見つかるようになります。



(図 3)胃の表面からはがれた大きさ 0.01mm の癌細胞が小腸の近くに付着し、細胞分裂して数ミリの大きさの白っぽい粒々に成長しているところです。

さらに大きな塊になると小腸が押しつぶされて、食物が通らなくなり腸閉塞になります。

しばしば腹水を伴い、腹部膨満症状に苦しみます。

## 腹膜播種の治療

腹膜播種は肺転移や肝転移と同様に第4期に病期分類され、手術では治せません。

胃を全部切除することができたとしても、袋の中(腹腔)に散らばった癌細胞を取りきることができないからです。

各種検査で手術前に腹水や腹膜播種があることが判明した場合、残念ながら特別な理由がなければ急いで手術する意味はありません。

また、切除するつもりで開腹したら腹膜播種が見つかったという場合も、通常は切除しないでそのまま閉腹します(注1)。

もちろん胃癌からの出血のために貧血が改善しない場合や癌のために食物の通りが悪くなっている場合には、効果が期待できれば手術することはあります。

腹膜播種を理由に胃切除手術を受けられなかった場合の標準的な治療法は、肝転移や肺転移がある場合と同様に延命と症状緩和を目的とした抗癌剤治療になります。

既に小腸や大腸の通りが悪くなっている場合は、入院して絶食とし点滴で栄養を補給し、鼻の穴から胃まで挿入した管(経鼻胃管)で胃液を体外に排出して嘔吐を抑えるようにします。

場合によってはバイパス手術や人工肛門造設術を行うことがあり、一時的な効果が期待できます。

肝や肺と異なり腹膜は生命の維持に必須の部分ではないため、腹膜播種だけでは必ずしも短期間に生命が脅かされるわけではなく、それだけ長い期間この苦痛にさいなまれることがあります(注2)。

(注1) 細胞診のみ陽性の場合や腹膜播種が軽度である場合に、術後の抗癌剤治療に期待して胃を切除するという方針をとる場合もあります。

しかし、胃を切除することにより生存期間が延長するかどうかは証明されていません。

現在、このような場合の胃切除の有効性について調べる臨床試験が進行中です。

(注2) 腹膜播種を生じるほどの胃癌であれば肺や肝臓への全身転移が見られる場合も多いのですが、全身転移を生じず終末期まで腹膜播種以外の転移が認められないことも珍しくありません。

このような患者さんの中には腹膜播種をうまくコントロールして長期間癌と共存できる方もいらっしゃいます。

大量腹水がある患者さんに対して腹水穿刺排液(腹部に針を刺して腹水を抜くこと)による症状緩和が行われることがあります。

頻回に穿刺排液することによる体力低下を懸念して、できるだけ我慢してもらうことが多いのですが、最近 CART(腹水濾過濃縮再静注法)という方法で大量腹水の苦痛を軽減する試みが注目されています。

## 抗がん剤治療の奏効率について

ここ数年、胃癌に有効とされる数種類の新規抗癌剤が保険適応されるようになり、それらを組み合わせることで60%以上の奏効率を達成できるようになりました。

ただし、「奏効率」という言葉の医学的定義は、一般の方がイメージされる意味とかなりの相違があることに注意が必要です。

一般の方にとって「奏功する」といえば「癌が治る」という意味にとられがちですが、これは間違いです。医学上の定義では、「奏功する」ということは「癌が治る」という意味ではなく、癌の断面積が半分以下に小さくなった状態が4週間以上持続するという意味です(注3)。

たとえば抗癌剤治療を開始して1ヶ月で癌の断面積が半分になり、2ヶ月後も同じ大きさを維持していれば、その後再増殖して3ヶ月後にもとの大きさに戻っていても「奏功した」こととなります。

最近の抗癌剤治療は奏功する確率が上昇していることは間違いありませんが、実際に検査で癌が見えなくなるくらいに抗癌剤が効いて、そのまま何年間も癌が大きくなってこないということは稀なことです。

現実には抗癌剤が奏功した場合でも半年ないし1年で効果がなくなり癌が再増殖してくることが多く、抗癌剤治療だけで癌が完治することはないと考えられています(注4)。

(注3) 癌の断面積が半分以下あるいは長径が7割以下になった状態が4週間以上続けば Partial Response (部分寛解、PR)、各種検査で癌が見つけれないほど縮小した状態が4週間以上続けば Complete Response (完全寛解、CR)といいます。

「奏功した例」というのは PR と CR を足したものと定義されます。

また、CR とは癌が完全に消えたという意味ではなく、癌が各種検査の検出限界より小さくなったため見つけられないという意味です(CT では5mm以下の病変を発見するのは困難です。PET 検査も安定して癌を検出できるのは8mm以上の病変です。したがって、4mmの癌が残っていたとしても検査で見つけることができないため CR と評価されることが多いということになります)。

CR になった患者さんの中には長期生存する方が稀にいらっしゃいますが、奏功した場合でもほぼ全ての癌が再増殖します。

(注4) 抗癌剤治療の最終的な目標は延命効果ですが、直接的な評価可能な目標は「腫瘍の縮小」つまり「奏効率」です。

これは「癌が縮小しないような治療では延命効果も無いだろう」という「仮定」に基づくものです。

このため、患者さんの体が耐える最大限の抗癌剤を投与することによりできるだけ多くの患者さんの癌を縮小させること、言い換えると「高い奏効率を達成できること」が優れた抗癌剤治療であると評価されてきました。

現実には高い奏効率を得られる抗癌剤治療が高い延命効果に結びつかない例も多々報告されるようになり、奏効率だけでなく実際の延命効果が証明されなければ評価されなくなっています。

## 第 4 期胃癌の抗癌剤治療

現在、胃癌に対して高い縮小効果が証明されている抗癌剤に、S-1、シスプラチン、イリノテカン、タキサン系抗癌剤などがあり、国内の多数の施設で抗癌剤の組み合わせや投与方法をアレンジして奏功率や延命効果を高める努力が払われてきています。

現在のところ、切除不能(第 4 期)あるいは再発胃癌の患者さんは完治は不可能と考えられており、病巣は切除せず初回治療として S-1 とシスプラチンの併用療法を行い、無効になればイリノテカンやタキサン系抗癌剤などに切り替えて、有効とされる抗癌剤をすべて使い切ることによって延命を図り、すべて無効になれば緩和医療へ移行するという方法が標準的な治療として広く行われるようになってい

ます。最新の臨床試験では、S-1 とシスプラチン併用療法の奏功率は 54%、1 年生存率 54.1%、2 年生存率 23.6%と報告されています。これによって平均数ヶ月の延命が達成され、腫瘍の縮小による自覚症状の改善も得られる可能性があります(注 5)。

第 4 期の胃癌のうち腹膜播種のために切除不能とされた患者さんに対しては、先に述べた抗癌剤だけで延命治療を行う方法以外に、抗癌剤の腹腔内投与によって腹膜播種をコントロールしてから胃切除を行い長期生存を目指すという考え方があり、金沢大学、福井大学、大阪大学を始めいくつかの施設が良好な成績を報告しています。

単一施設での成績であるため現段階では標準的な治療とは成り得ていませんが、従来よりも効果の高い抗癌剤が臨床応用されている現在、検証する価値がある治療法と考えられます(注 6)。

(注 5) 通常、切除不能胃癌・再発胃癌の無治療での平均生存期間は 3~5 ヶ月とされていますが、最近の臨床試験の結果によると S-1 単独で生存期間中央値が 11 ヶ月、S-1 とシスプラチンの併用療法では 13 ヶ月に延長します(SPIRITS 試験)。

報告された後者の生存曲線を見ると 4 年生存も 10%を越えており、大きな恩恵を受ける患者さんもいると言って良いでしょう。

このため切除不能胃癌や再発胃癌に対する初回標準治療は S-1 とシスプラチンの併用療法であると考えられるようになってい

ます。しかし、この臨床試験には肝転移、肺転移、腹膜播種など予後の異なる様々な病態の患者さんが含まれており、S-1 とシスプラチンの併用療法が腹膜播種に対しても最も有効な治療なのかどうかは不明です。

(注 6) 「抗癌剤だけで癌が完治することはない」と先に書きましたが、これは抗癌剤の力が弱いという意味ではありません。

実験室でシャーレ(培養皿)の中で育てられている癌細胞に抗癌剤を加えると、抗癌剤濃度を上げることによって癌細胞を短期間で死滅させることができます。

では何故、人間の体の中にある癌細胞を死滅させることができないのでしょうか？

その理由の一つは、短期間に癌細胞を死滅させることができるような高い抗癌剤濃度を生体内で実現する

ことが不可能だからです。

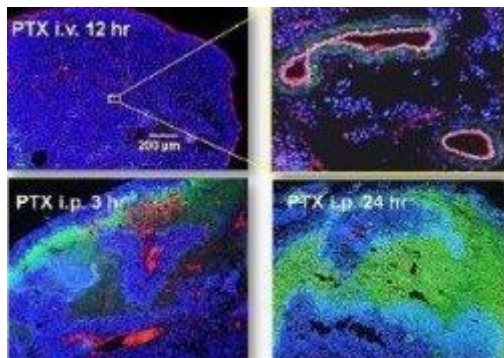
癌細胞を殺す抗癌剤濃度と正常細胞を殺す抗癌剤濃度の差はごくわずかしかないため、癌細胞を死滅させるために抗癌剤濃度を高くすると正常細胞まで死んでしまいます。

肺転移や肝転移のように胃の癌から血管を通じて全身に癌が広がった患者さんを抗癌剤で治療する場合は抗癌剤を静脈から全身投与する必要がありますが、できるだけ副作用がでないように(つまり正常細胞をできるだけ殺さないように)抗癌剤の投与量を手加減する必要があります、このために癌が死滅するに至らないと考えられます。

これに対して腹膜播種は全身病ではなく腹腔内に癌が留まる状態です。

腹腔内に注入しても全身に広がりにくい抗癌剤があれば、全身の正常細胞に影響を与えることなく高濃度の抗癌剤濃度を腹腔内に実現でき、高い延命効果を期待できるのではないかと私たちは考えています。

## 抗癌剤の腹腔内投与実験



マウスに腹膜播種を作成し、抗癌剤(パクリタキセル)に目印をつけて、静脈投与と腹腔内投与の比較を試みました。

投与後に播種を切除して顕微鏡観察したのが左の写真です。

下段左は腹腔内投与後 3 時間、下段右は腹腔内投与後 24 時間の抗癌剤の分布を示します。

抗癌剤は緑色の部分で、広い範囲に染みこんでいる

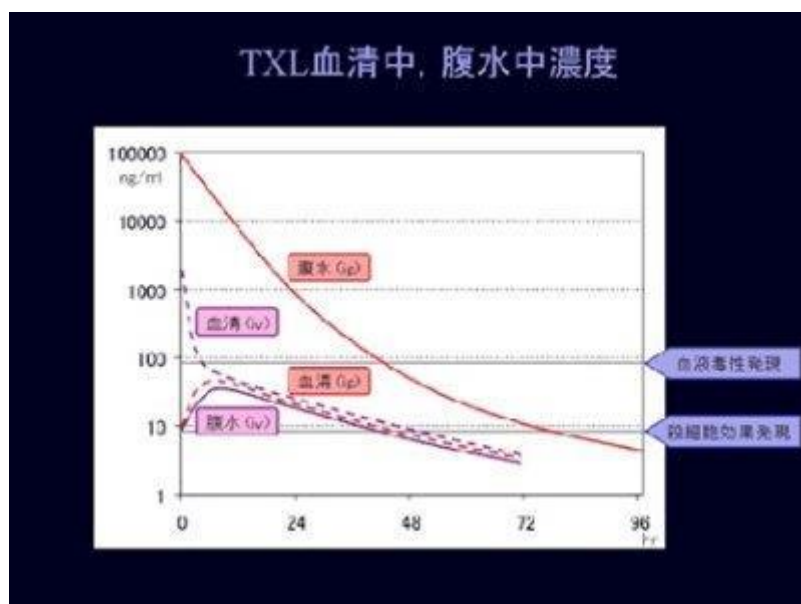
のが観察されます。

上段左は静脈投与後 12 時間の分布で、ほとんど緑色の部分がありません。

上段右は血管の部分拡大したのですが、わずかに血管の周りにだけ抗癌剤が分布しています。

腹膜播種に対する効果は腹腔内投与の方が大きいことが予想されます。

## 当科の腹腔内化学療法



(図 4)

- (iv) パクリタキセル(TXL)を静脈投与
- (ip) パクリタキセル(TXL)を腹腔内投与

タキサン系抗癌剤はシスプラチンよりも長時間腹腔内に留まることから、当科では第4期胃癌のうち腹膜播種の初回治療には、S-1+シスプラチンよりもS-1+タキサン系抗癌剤の方が有効である可能性が高いのではないかと考えています。

また腹膜播種周囲の抗癌剤濃度を高めるために、抗癌剤の静脈投与に加えて腹腔内化学療法と呼ばれる手法を併用することにしました。

具体的には、下腹部の皮下に埋め込んだ薬剤の注入器(ポート)から細い管を腹腔内に入れておき、タキサン系抗癌剤(パクリタキセルやドセタキセル)を繰り返し腹腔内に注入します。

タキサン系抗癌剤は静脈投与でも腹腔内によく移行し治療効果を示すことが知られていますが、図4に示すとおり、パクリタキセルを腹腔内投与すると静脈投与した場合より10~1,000倍の腹腔内パクリタキセル濃度を長い時間実現することができます。

しかも、腹腔内投与後の血中のパクリタキセル濃度は正常細胞に悪影響を及ぼす濃度には達しません。

癌が肺や肝などの全身には広がっておらず腹腔内にだけ広がっている場合には、腹腔内投与を繰り返すことで従来よりも大きな治療効果を期待できるのではないかと考えられます。

(注7) 抗癌剤の腹腔内投与によって生存率が上昇するかどうかを調べた臨床試験は既にシスプラチンを使って行われています。

残念ながら、この臨床試験では腹腔内投与を行っても生存期間は延長しないという結論が出ており、腹腔内投与には意味がないという大方の意見の根拠になっています。

しかし、シスプラチンを腹腔内投与した場合、短時間で腹腔内から血中へ移行し排泄されることが知られており、腹腔内で長時間高濃度を維持できるタキサン系抗癌剤とは同列に論じることはできないのではない

かと私たちは考えています。

また、タキサン系抗癌剤は腹腔内投与しても腹腔内に全く癒着を生じないことが知られており、この点でも腹腔内投与に適した抗癌剤であると考えられます。

## 皮下埋め込み腹腔ポート



従来の全身的な抗癌剤治療に腹腔内化学療法を加えるこの方法は、これまでの135例の経験では腹膜播種だけでなく転移リンパ節や胃癌の原発巣にも高い効果が認められています。

また、全身に対する副作用が比較的小さいため外来で実施可能で、患者さんのクオリティ・オブ・ライフ(QOL:生活の質)を維持することができると思っています。