

腹膜偽粘液腫の本邦における発生頻度・

病態の解明・治療法の開発

201324/58 B

腹膜播種の治癒をめざす包括的治療
(周術期化学療法と腹膜切除による新しい治療)

日本腹膜播種治療トレーニング プログラム
国際腹膜播種学会

編集 米村 豊

**Comprehensive Treatment
for Peritoneal Surface Malignancy with an intent of Cure**

Sponsored by
Japanese School of Peritoneal Surface Oncology
Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI)
Edited by Yutaka Yonemura

平成24年度～25年度 総合研究報告書

Senior Authors:

*Haruaki Ishibashi, Shouzou Sako, Takuji Fujita, Akiyoshi Mizumoto,
Kanji Katayama, Hiroshi Nagata, Kousuke Noguchi,
Paul H Sugarbaker, Emel Canbay, Satoshi Murata, Masumi Ichinose,
Brendan Moran, Marcello Deraco, Santiago Moreno-Gonzalez,
Haile Mahtem, Pompiliu Piso, David L Morris, Frans AN Zoetmulder,
Oliver Glehen, Yang Liu, Beate Rau, François Gilly, Yan Li, Dominique Elias,
Sachio Fushida, David Bartlett, Vic Verwaal, Masahiro Miura, Yoshio Endo.
Toshiyuki Kitai, Kurt van del Speaten, Nobuyuki Takao,
Gorou Tsukiyama, Satoshi Wakama, Masamitsu Hirano, Sachio Fushida,
Keizou Taniguchi, Yoshio Endo, Masahiro Miura*

共同研究者

愛知学院大学 薬学部 Department of Pharmacology, Aichi Gakuin University, 佐々木琢磨・田中基裕 (Takuma Sasaki, Motohiro Tanaka)	順岐病院 外科 Department of Surgery, Oki Hospital,	澤敏治 (Toshiharu Sawa)
東北大学 監事 Organizer, Tohoku University, 岡本宏 (Hirosi Okamoto)	新港市民病院 外科 Department of Surgery, Shimminato City Hospital,	松本伸夫 (Nobuo Matsuki)
草津総合病院 理事長 President, Kusatsu General Hospital, 水野光邦・桑原正喜・柏木厚典 (Mitsukuni Mizuno, Masayoshi Kuwabara, Atunori Kashiwagi)	南生協病院 外科 Department of Surgery, Minami Seikyohospital,	築山吾郎 (Gorui Tsukiyama)
岸和田徳洲会病院院長・心臓外科 Department of Cardiovascular Surgery, Kishiwada Tokusuyukai Hospital, 東上 震一 (Shinichi Higashiue)	豊橋市民病院 外科 Department of Surgey	平松和洋 (Kazuhiro Hiramatsu)
金沢大学 がん研究所分子標的開発部 Cancer Institute, Kanazawa University, 遠藤 良夫 (Yohio Endou)	滋賀医科大学 外科 Peritoneal Malignancy Institute Basingstoke, Hampshire Hospitals Foundation Trust, Adelmaston Road, Basingstoke RG24 9NA, UK.	村田聡 (Murata Satoshi)
大分大学医学部 生体構造医学講座 Ooita University, School of Medicine, Department of Human Anatomy, 三浦真弘 (Masahiro Miura)	Division of Surgical Oncology, Hillman Cancer Center, 5115 Centre Ave, Pittsburgh, PA 15232, David Batlett	Brendan Moran
岸和田徳洲会病院腹膜播種センター Peritoneal Surface Malignancy Center, Kishiwada Tokusuyukai Hospital, 石橋治昭・竹下 和良・劉洋・若間聡・吉江隼人・畑野光太郎・新谷純史・芳竹宏幸 (Haruaki Ishibashi) Kazuyoshi Takeshita, Yan Liu, Satoshi Wakama, Hayato Yoshie, Koutarou Hatano, Hirosi Sintani, Hiroyuki Yoshitake)	Oncologisch GE Chirurg, Catharina, Ziekenhuis Eindhoven, The Netherlands Vic Verwaal Head of Surgical Oncology Unit, Tanta University, Egypt,	Ayman Elnemr
同 麻酔科 Department of Anesthesiology, 立野麻美・大前典明・高野和雄・酒井美紀、佐谷誠 (Mami Tatsuno, Noriaki Oomae, Makoto Satani)	Washington Cancer Institute, Washington Hospital Center, Washington, DC, USA, Paul H Sugarbaker	Paul H Sugarbaker
同 病理部 Department of Pathology, 西野栄世 (Eisei Nishino)	Department of Surgical Oncology, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk, Belgium, Kurt Van der Speeten	Kurt Van der Speeten
同 救急科 Department of Critical Care Medicine, 篠崎正博 (Masahiro Shinozaki)	Department of Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, China, Yan Liu, Xiao-Jun Yang	Yan Liu, Xiao-Jun Yang
同 泌尿器科 Urology 岩尾典夫・山田龍一・南方良仁 (Norio Iwao, Ryuichi Yamada, Ryouji Nanpou)	Department of Peritoneal Surface Oncology, Beijin Shijitan Hospital of Capital Medical University, Beijin, China, 100038 Yan Li	Yan Li
同 透析部 Department of Hemodialysis 崎久保悦男 (Etsuo Sakikubo)	Department of Surgery, Gregorio Marañon General Hospital, Madrid, Spain, Wenceslao Vasquez Jimenes, Luis Santiago Bayon	Wenceslao Vasquez Jimenes, Luis Santiago Bayon
同 薬剤部 Pharmaceutical Department, 雪本路子・竹下豊高 (Michiko Yukimoto, Toyotaka Takeshita)	Department of General Surgery, Shangai Ruijin Hospital, Jiaotong University, Shangai, China Qui-Meng Yan Zeng-Gang Zhu	Qui-Meng Yan Zeng-Gang Zhu
同 消化器内科 Internal Medicine, 尾野亘・滝原浩守 (Wataru Ono, Hiroshi Takihara)	Thoraco-abdominal oncosurgical Department, Russian Cancer Research Center, Ter-Ovanesov Mikhail Dmitrievich	Ter-Ovanesov Mikhail Dmitrievich
同 循環器 Cardiovascular Medicine 森岡信行・福田圭祐 (Nobuyuki Morioka, Keisuke Fukude)	Department of Surgery, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Sweden, Bo Hultman, Haile Mahteme	Bo Hultman, Haile Mahteme
草津総合病院 腹膜播種センター・外科 Department of Surgery, Kusatsu General Hospital, 平野正満・水本明良・一瀬真澄・高尾信之・野口耕右・今里優希 (Masamitsu Hirano, Yoshiaki Mizumoto, Masumi Ichinose, Nobuyuki Takao, Kenji Okumura, Kousuke Noguchi, Yuuki Imasato)	MD Anderson Cancer Center Spain, Madrid, Spain, Santiago Moreno-Gonzalez.	Santiago Moreno-Gonzalez.
同 病理科 Department of Pathology, 賀集一平 (Ippeei Kasyu)	SAM Anyang Hospital, Anyang, Korea, Dae-Hee Lee, Joong Hyung Park, Ki-Bong Oh, Hyo-Jun Lee, Sung-Jin Kim, Hyun-IL Choi	Dae-Hee Lee, Joong Hyung Park, Ki-Bong Oh, Hyo-Jun Lee, Sung-Jin Kim, Hyun-IL Choi
同 放射線診断科 Department of Radiological Diagnosis, 前田清澄 (Kiyosumi Maeda)	Department of Surgery, Asan Cancer Center, Seoul Korea, Jin-Cheong Kim, Byung-Sik Kim	Jin-Cheong Kim, Byung-Sik Kim
同 麻酔科, 救急部 Department of Anesthesiology・Emergency, 笠井俊宏・谷口知史 (Toshihiro Kasai, Satoshi Taniguchi)	Department of Surgery, Yonsei University, Seoul, Korea, Sung-Hoon Noh	Sung-Hoon Noh
池田病院 外科 Department of Surgery, Ikeda Hospital, 池田誠・池田聡・中島豪 (Makoto Ikeda, Satoshi Ikeda, Gou Nakajima)	Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan, Cheng-Chung Wu	Cheng-Chung Wu
金沢大学 付属病院消化器・乳腺外科 Department of digestive and breast disease, Kanazawa University Hospital, 伏田幸夫 (Sachio Fushida)	Department of Surgery, Chung-Buk University, Chung-Buk, Korea, Hyo-Yung Yun	Hyo-Yung Yun
トランスジェニック社 Transgenic Co. Ltd., 能勢博 (Hirosi Nose)	Surgical Department of Wan Fang Hospital, Taipei Medical University, Taiwan, Cheng-Yun Lu, Mao-Chih Hsieh	Cheng-Yun Lu, Mao-Chih Hsieh
東京工業大学 フロンティア研究機構 生体代謝工学(ALA) 寄付研究部門 Tokyo Institute of Technology, 小倉俊一郎 (Shun-ichirou Ogura)	Department of Surgery, University of Regensburg, Regensburg, Germany, Ponpiliu Piso	Ponpiliu Piso
西日本電信電話株式会社 金沢病院 外科 Department of Surgery, NTT Kanazawa Hospital, 木村寛伸 (Hironobu Kimura)	Department of Surgery, San Raffaele Scientific Institute, San Raffaele University, Milan, Italy, Elena Orsenigo, Carlo Staudacher	Elena Orsenigo, Carlo Staudacher
八代総合病院 外科 Department of Yatushiro Social Insurance General Hospital, 島田信也 (Shinya Shimada)	Nationally Funded Peritonectomy Center, Department of Surgery, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia Tristan Yan, David L. Morris	Tristan Yan, David L. Morris
株:ドリーム エイジング 代表, President, Dream Aging Co, Ltd, 宮田龍和 (Ryuwa Miyata)	The Netherlands Cancer Institute-Antonio van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam, The Netherlands Vic Verwaal, Frans A.N. Zoetmulder	Vic Verwaal, Frans A.N. Zoetmulder
岸和田市民病院 外科 Department of Surgery, Kishiwada City Hospital, 鏡利幸 (Toshiyuki Kitai)	Department of Surgery, National Cancer Institute, Milan, Italy Shigeki Kusamura, Marcello Deraco	Shigeki Kusamura, Marcello Deraco
田川市立病院 産婦人科 Department of Obstetrics and Gynecology, Tagawa City Hospital, 藤田拓司 (Takuji Fujita)	NPO to support peritoneal surface malignancy treatment Istanbul, Turkey Emel Canbay	Emel Canbay
金沢大学付属病院 薬剤部 Department of Pharmacology, Kanazawa University Hospital, 宮本謙一・崔吉道 (Kenichi Miyamoto, Yoshimichi Sai)	Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, Service de Chirurgie, France Fransoir Gilly, Oliver Glehen	Fransoir Gilly, Oliver Glehen
富山県立病 緩和医療 竹川 茂 (Shigeru Takegawa)	Division of Digestive Surgery, Department of General Surgery, Huashan Hospital, Fudan University, China. Fen Luo, Fenghua Guo	Fen Luo, Fenghua Guo
スキルス胃癌サポート サイト plaza.rakuten.co.jp/sukirusupport/ 末富宏美 (Hiromi Suetomi)	Onsultant Surgeon, Basingstoke, UK, Brendan Moran	Brendan Moran
東京大学腫瘍外科 Oncological Surgery, Tokyo University 永田 洋志 (Hirosih Nagata)	Department of Surgery, Charite University, Berlin, Germany, Beate Rau	Beate Rau
本田病院 外科 Department of Surgery, Honda Hospital, 佐古昌蔵・藤村隆 (Syouzou Sako, Takashi Fujimura)	Surgical Oncology, University of Pittsburg, USA Davit Bartlett	Davit Bartlett
山口大学 病理学 Department of Pathology, Yamaguchi University 伊藤浩史 (Itoh Hiroshi)	Chirurgien Digestif et Hepatobiliaire, Gustav Roussy, Paris, France Dominique Elias	Dominique Elias
金沢学院大学 経営情報学部 Kanazawa Gakuin University, Department of Management and Information 桑野裕昭 (Hiroaki Kuano)	Department of Surgery, University of Maryland, Baltimore, USA Richard Alexander	Richard Alexander
広島大学大学院工学研究院 Department of Technology, Hiroshima University 片桐英樹 (Hideki Katagiri)	General Surgery Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy Federico Coccolini	Federico Coccolini
徳島大学大学院ソシオ・アーツ・アンド・サイエンス研究部 Tokushima University, Socio-Art Science, 宇野剛史 (Tsuyosi Uno)	Núcleo de Cirurgia Abdomina LA. C. Camargo Cancer Center, São Paulo ANA Sugao Jojima, Wilson Luiz da Costa Junior, Felipe JF Coimbra.	Wilson Luiz da Costa Junior, Felipe JF Coimbra.
関西医科大学放射線科 Kansei Medical University Department of Radiology 播磨洋子 (Youko Harima)	Prince Sultan Military Medical City, Riyadh, Saudi Arabia Bandar Idrees Ali	Bandar Idrees Ali
広島工業大学 Hiroshima Institute of Technology 加藤浩介 (Kousuke Katoh)		
東京女子医科大学 消化器外科 Tokyo Women's University, Department of Gastroenterological Surgery 大木岳志 (Takesi Ooki)		
公立大学法人福井県立大学、看護福祉学部看護学科 Division of environmental Health, department of International and Social Medicine, School of Medicine, University of Fukui, 平井一芳 (Kazuyoshi Hirai)		
NPO法人 腹膜播種治療支援機構 NPO to support peritoneal dissemination treatment, 勝谷禎介 (Teisuke Katsutani)		
福井大学 医学部 第一外科 Department of Surgery, School of Medicine, University of Fukui, 片山寛次 (Kanji Katayama)		

もくじ	ページ
1)本書の目的・背景・対象: 1~2	1
2)腹膜播種の程度の分類と予後: 1-4	3
3)播種の切除の完全性(根治度)の分類: 1~4	7
4)温熱療法の原理: 1~4	11
5)温熱化学療法時の薬理動態: 1~8	15
6)薬剤感受性試験	23
7)術中温熱化学療法の方法: 1~5	24
8)腹腔鏡下温熱療法 Laparoscopic HIPECの役割: 1~5	29
9) 腹膜表面積: 1~2	34
10)転移しやすい腹膜: 1~16	36
11)転移しにくい腹膜: 1~2	52
12)転医しやすい、しにくい腹膜-文献	53
13)包括的治療Comprehensive treatment: 1~2	54
14)腹腔内洗浄療法: Extensive intraoperative peritoneal lavage (EIPL)	56
15)温熱化学療法の適応:1~4	57
16)播種の完全切除後の再発(胃癌): 1-2	61
播種の完全切除後の再発(大腸癌): 3-4	63
播種の完全切除後の再発(腹膜偽粘液腫): 5-9	66
17)腹膜播種に対する包括的治療を立ち上げる際の要点: 1~2	70
18)倫理委員会提出書類:1~3	72
19)倫理委員会提出書類:患者説明文書: 1~2	75
20)包括的治療後の合併症: 1-8	77
21)腹膜偽粘液腫に対する腹腔鏡を用いた診断治療戦略 :1~5	85
22)腹腔鏡下HIPECの手技Laparoscopic HIPEC / LHIPEC: 1~4	90
23)Open method によるHigh Temperature Hyperthermia の手技と術後管理: 1~5	94
24)HIPECとCRSの手術器具・温度管理・循環水内血球除去法:1~4	99
25)腹膜切除+HIPECの麻酔・術中管理: 1-2	103
26) 腹膜切除+HIPEC時の術中止血法: 1-4	105
27))腹膜切除+HIPECの術前・術後の管理・クリニカル パス	109
28)アミノレブリン酸蛍光ガイド手術:1~8	110
29)全身化学療法で癌を治癒できない理由:1~2	118
30)腹膜切除の看護手順:1~14	120
31)その他の重要な手術手技-1:肝十二指腸間膜・大動脈周囲リンパ節郭清	134
その他の重要な手術手技-2 肝門部腫瘍の切除	135

32)稀な疾患の腹膜播種の治療-卵巣顆粒膜細胞腫: 1-2	136
肝細胞癌: 3	138
多胎性腹膜中皮腫:4-7	139
高分化乳頭状中皮腫: 8-9	143
膵管内乳頭粘液腫瘍: 10-11	145
尿管由来の腹膜偽粘液腫: 12-13	147
33)腹膜播種と妊娠: 1-3	149
34)妊孕性温存手術:Fertility sparing surgery:1-2	152
35)腹膜切除の手術器具:1~2	154
36)文献:1~4	156
37) NICE interventional procedure guidance [IPG331]: 1-3	160
38) 日本腹膜播種学校: 1-2	163

1) 本書の目的・対象・背景-1

NPO腹膜播種治療支援機構 米村豊

本書の目的

腹膜播種の治癒を目指した基礎的・臨床的エビデンスに基づいた包括的治療を習得する。このトレーニングコースは受講した外科医がこの包括的治療を安全に、高い治癒率を目指して行なえることを目的とする。

腹膜播種学 Peritoneal Surface Oncologyとは

腹膜播種に関する分子生物学的・病理学的研究、臨床的には腹膜播種の診断・包括的治療や緩和治療などを研究する分野である。

対象

腹膜播種の転移機構・診断・化学療法・手術療法・緩和治療に興味のある基礎医学者・医師・看護師・臨床検査技師・ソーシャルワーカーなど。

背景

腹膜播種は1990年代の初めまでは不治の病と考えられ、緩和的化学療法や手術療法がおこなわれていた。Chulによればこのような治療法では生存の中央値は7ヶ月しかない(1)。近年、消化器癌に対する有効な全身化学療法が多種類開発され、生存期間は改善された。しかし、全身化学療法単独では腹膜播種を有する例の長期生存例は少なく、治癒する例もない。最近発表されたFranco Jの論文では、大腸癌腹膜播種症例を全身化学療法のみで治療した例の5年生存率は4.1%、8年生存率1.1%で、9年以内に全例死亡したと報告されている(2)。胃癌腹膜播種でも同様で全身化学療法単独では5年以内に全例死亡し、原発巣切除を加えても5年生存率は7%前後であったと報告されている(3)。

1990年後半になり、数人の外科医が新しい取り組みを始めた。それは、原発巣・所属リンパ節・腹膜播種を徹底的に切除し(肉眼的完全切除aggressive cytoreductive surgery: CRS)、遺残した目に見えない播種を術中腹腔内温熱化学療法(Hyperthermic Intraoperative intraperitoneal chemotherapy: HIPEC)で治療する方法である。

この方法に加え術前・術後化学療法を一人の患者に行なう治療法を包括的治療(Comprehensive treatment)と呼んでいる。2-3種類の標準的治療を組み合わせた集学的治療に比べ、より多くの高度な技術・管理を要する化学療法や手術療法・腫瘍学的知識を要するため、この方法は包括的治療とよばれている。

肉眼的完全切除直後は腹腔内の癌細胞は最も少なくなっており、腹腔内温熱化学療法により遺残癌細胞を根絶できる可能性がある。腹腔内化学療法は全身化学療法では得られない極めて高濃度の抗がん剤を腹腔内に作用させるため殺細胞量が全身化学療法より高いと考えられている。同時に用いる温熱療法は抗がん剤の効果を増強するばかりでなく、癌幹細胞をも攻撃できる方法として注目を集めている(4)。しかし、CRS+perioperative intraperitoneal chemotherapy (PIC)を組み合わせる治療は過大な侵襲を伴うため、当初は合併症発生率が高かった。この方法を安全に施行するためさまざまな手術法・術中・術後管理の開発が世界のいくつかのセンターで開始された。これを支援したのが1998年から始まったPeritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI)である。メンバーはP H Sugarbakerm, D Bartrett, B Moran, M Deraco, Y Yonemura, S Moreno-Gonzalez, H Mahtem, P Piso, D L Morris, FAN Zoetmulder, F Gilly, Yan Liの12名である。

1998年ロンドンでProf. Bill Healdが開催した世界最初の腹膜播種学会には20名前後の参加者しかなかったが、2012年のベルリンの第8回大会には750名が参加した(図1)。また、アメリカ合衆国で毎年2月にInternational Congress of Regional Cancer Therapiesが開催されている(図2)。この学会で確立された新しい治療法は従来の方法をはるかに上回る長期生存率を得ることができ、かつ、安全で患者のQOLも維持する治療方法として世界で認められるようになった。さらに、この治療法は胃癌・大腸癌・虫垂癌・卵巣癌・腹膜中皮腫では治癒をめざして行われている。この包括的治療を行なっている施設は、2016年8月現在ヨーロッパで200施設・アメリカで100施設で、最近では中南米・アフリカなどでも行なわれている。イギリスのEnglish National Institute of Health and Clinical Excellenceには大腸癌の播種の治療にCRS+HIPECが生存率改善に寄与する治療法であると記載されている(5)。腹膜1-2箇所に限局した播種を有する例の5年生存率が19%前後であり、このような例が適応である。

ヨーロッパでは2014年からこの包括的治療の初心者向けの研修会が始まった。この研修を主催しているのがThe European School of Peritoneal Surface Oncology (ESPSO), The European Society of Surgical Oncology (ESSO), The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI)である。

しかし、アジアでは2015年で未だ12施設しかこの治療法を行なっている施設はない。本邦でもこの包括的治療を理解し施行できる施設を増やし、腹膜播種を有する患者が日本全国でこの治療を受けることができるような体制をつくる必要がある。このような背景のもと2014年9月6日第6回アジア温熱療法学会(福井)で第1回トレーニングコースを開催し、第2回は2015年第32回日本ハイパーサーミア学会(大阪)で行なわれた。この冊子は過去2回のトレーニングコースの内容をまとめたものである。今後もこのトレーニングコースを続けることで、腹膜播種を有する患者の治療成績が少しでも改善することを祈念して本書を発行した。

1) 本書の目的・背景・対象-2

図 -1 Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI)が主催する学会。International Workshop (Congress) on Peritoneal Surface Malignancy 第8回大会、Berlin, Oct 31-Nov 2, 2012、会長 :Pompiliu Piso, Professor of Regensburg University.



2014 年の 9th International Congress on Peritoneal Surface MalignanciesがProfessor Vic Verwaalの主催でオランダ アムステルダムで2014年10月9日から11日まで行なわれた。
InfoCongressCompany@Congresscompany.com
www.cpm2014.com



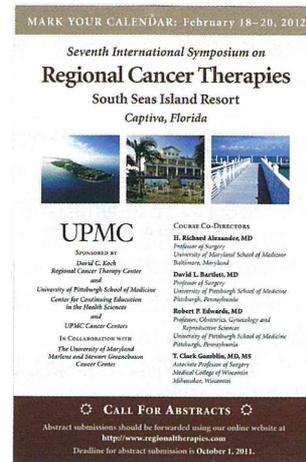
2016年の10th International Congress on Peritoneal Surface MalignanciesがPaul H Sugarbakerの主催でアメリカ合衆国 Washington DCで2016年11月17日から19日まで行なわれる。
<http://www.psogi2016.com/index.php?id=17>



文献

- 1) Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecological malignancy. *Cancer*, 1989;63:364-367
- 2) Franco J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy : A pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N 9741 and N 9841. *J Clin Oncol*. 2012;30:263-267
- 3) Hong AH, Shin YR, Roh Y, Jeon EK, Song KY et al. Treatment outcomes of systemic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer with no measurable disease: retrospective analysis from a single center. *Gastric Cancer*. 2013; 16: 290-300.
- 4) Burke AR, Singh RN, Carroll DL, et al. The resistance of breast cancer stem cells to conventional hyperthermia and their sensitivity to nanoparticle-mediated photothermal therapy. *Biomaterials*. 2012 Apr;33(10):2961-70. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.12.052. Epub 2012 Jan 14
- 5) National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) Cytoreduction surgery followed by hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. IPG 331. <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG331> (accessed 12 August 2013)

図-2 アメリカで毎年国際癌局所療法学会が開催されている。7th International Symposium on Regional Cancer Therapies, Captiva, Florida, Feb. 18-20, 2012. Sponsored by David C. Koch Regional Cancer Therapy Center and University of Pittsburgh, School of Medicine and UPMC Cancer Center.



2015年の10th International Symposium on Regional Cancer TherapiesはSheraton Sand Key Resort, Clearwater Beach, Floridaで2015年2月14日から16日に行なわれた。<http://www.regionaltherapies.com>

2016年の11th International Symposium on Regional Cancer TherapiesはSheraton Wild Horse Pass resort & Spa, Chandler, Arizonaで2016年2月13日から16日に行なわれた。<http://www.regionaltherapies.com>

2017年の12th International Symposium on Regional Cancer TherapiesはSnowbird Ski and Summer Resort-Snowbird, UT, USAで2017年2月18日から20日に行なわれる。<http://www.regionaltherapies.com>

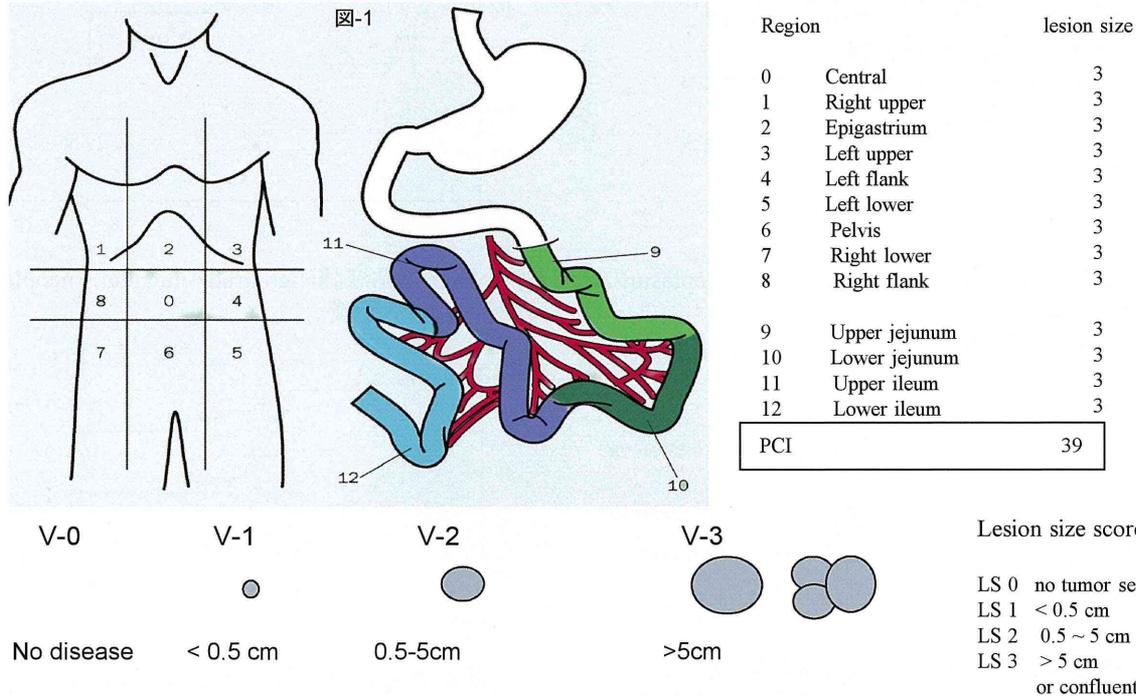
2) 腹膜播種の程度の分類と予後-1

NPO腹膜播種治療支援機構 米村豊、Washington Hospital Center Paul H Sugarbaker

腹膜播種の病期分類 (図-1)

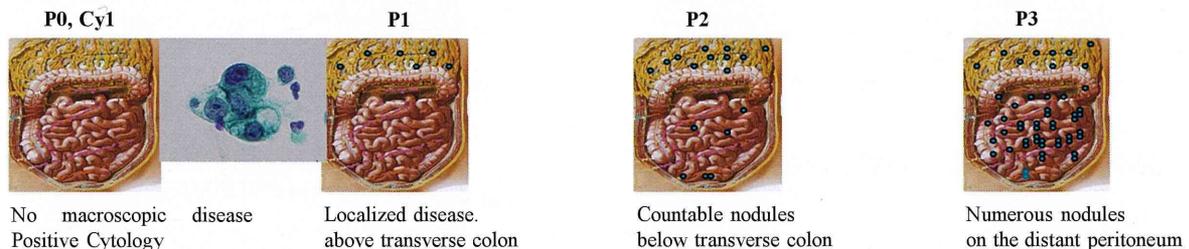
Peritoneal Cancer Index (PCI) (1)

今まで多くの分類が提唱されてきたが、現時点はSugarbaker PH (ワシントン、USA)の腹膜播種係数。Peritoneal cancer index (PCI)が国際的に用いられている。腹腔内を13箇所に分け、各々の部位の播種の総直径 (Lesion size score: LS)を4段階にスコア化(LS 0~3)し、それらを合計した係数である。最小スコア0、最大スコア39である。開腹後腹腔内の癒着を剥離し、13区域の播種の推定総直径をしらべ、記録する。この分類は第5回 International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy, Milanで承認された(J Surg Oncol. 2008;98:228-231):



日本の胃癌取り扱い規約分類。Japanese Research Society for Gastric Cancer (図-2)

P0・Cy1: 肉眼的に播種はないが、腹腔内洗浄細胞診で癌細胞陽性、P1: 横行結腸より上の胃周辺腹膜に播種がみられる、P2: 数えられるくらいの播種結節が横行結腸より下の腹膜にも認められる。卵巣のみの転移もこのカテゴリーに入る、P3: 多数の播種結節が腹腔内全体にみられる。第7版UICC TNM分類ではP0/Cy1は遠隔転移(播種と同じカテゴリー)に分類された(2,3,4,5)。



文献

- 1) Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. Cancer Treat Res. 1996; 82: 359-374.
- 2) Cabalag CS et al. A systematic review and meta-analysis of gastric cancer treatment in patients with positive peritoneal cytology. Gastric Cancer 2014;3, (Epub ahead of print)
- 3) Kang KK, et al Conventional cytology is not beneficial for predicting peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer: results of a prospective study. J Gastric Cancer. 2014;14:23-31
- 4) Honma Y et al; Positive peritoneal washing cytology is a potential risk factor for the recurrence of curatively resected colorectal cancer. Surgery Today. 201; 44:1084-1089
- 5) Kon SJ. Evaluation of the 7th UICC TNM staging system of gastric cancer. Gastric Cancer. 2011;11:78-85

2) 腹膜播種の程度の分類と予後-2

腹膜播種係数Peritoneal Cancer Index (PCI)と切除後の予後 (図-3~12)

PCIと腫瘍切除後の予後は有意に相関する。PCIを10おきに分けて予後を見ると、胃癌・大腸癌・小腸癌ではPCI 10以下で長期生存例がみられるが、10以上では早期に再発死亡している。一方、悪性度が低い癌(腹膜偽粘液腫)や、抗がん剤感受性が高い癌(腹膜中皮腫・卵巣癌)ではPCIが10以上でも長期生存例が見られる。

図-3: 虫垂由来腹膜偽粘液腫のPCI score別予後 (P<0.0001)。

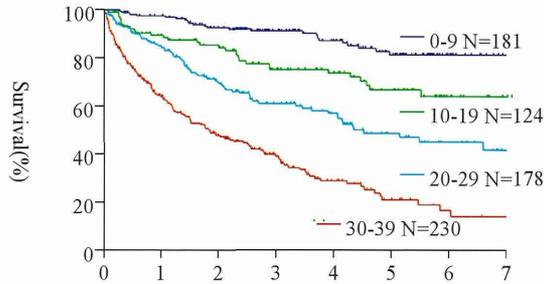


図-4: 卵巣由来腹膜偽粘液腫のPCI score別予後。

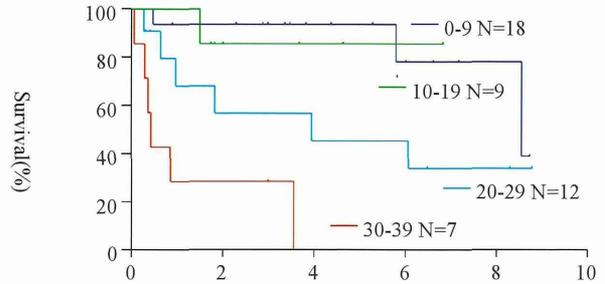


図-5: 膜膜偽粘液腫Low grade mucinous neoplasmのPCI score別予後。

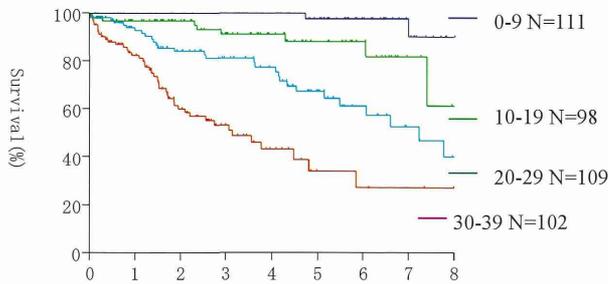


図-6: 膜膜偽粘液腫High grade mucinous neoplasmのPCI score別予後。

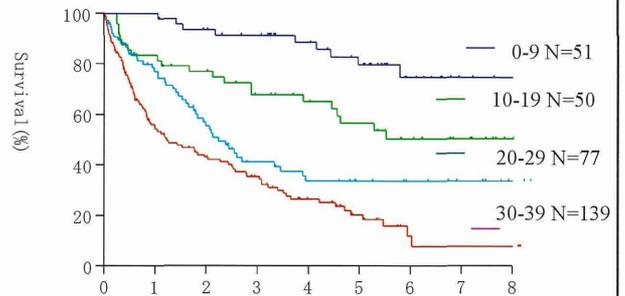


図-7: 膜膜偽粘液腫High grade mucinous neoplasm with signet ring cell componentのPCI score別予後。

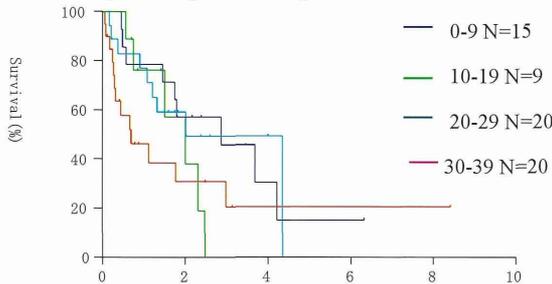


図-8: 胃癌のPCI score別予後 (P<0.0001)。

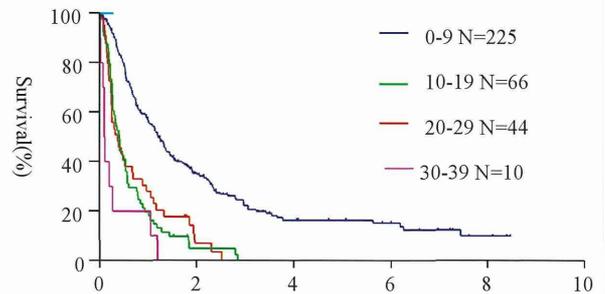


図-9: 小腸癌のPCI score別予後 (P=0.005)。

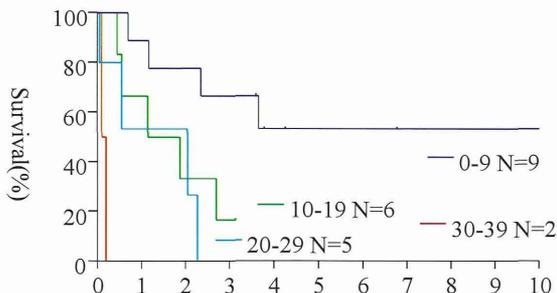
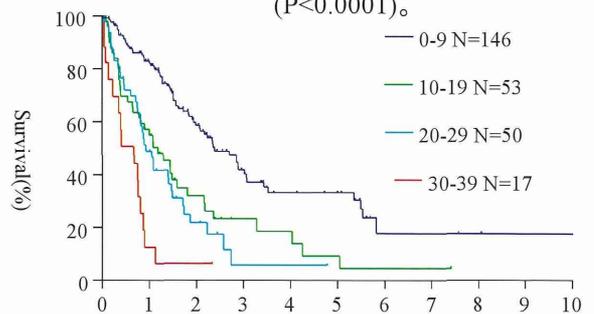


図-10: 大腸癌のPCI score別予後 (P<0.0001)。



2) 腹膜播種の程度の分類と予後-3

図-11: 腹膜中皮腫のPCI score別予後 (P<0.0001)。

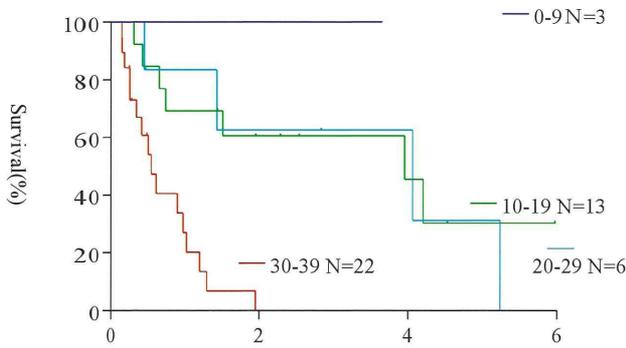
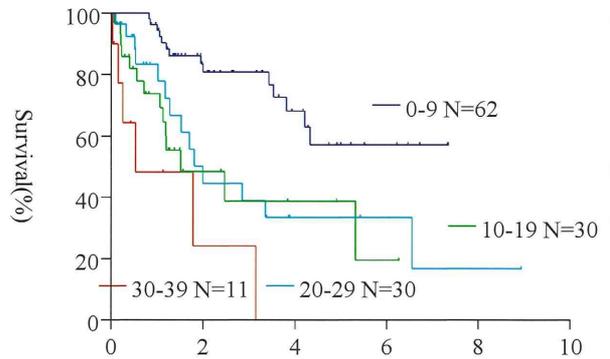


図-12: 卵巣癌のPCI score別予後 (P<0.0001)。



切除後の予後を予測できるPCI cutoff値

予後と最も強い相関があるPCIの値をPCI cutoff値という。PCI cutoff値は疾患や施設により異なる。胃癌では6, 12, 20と報告されている(1,3,4)。Coccolini Fは腹膜播種を有する胃癌で包括的治療がおこなわれた748例を集計、meta-analysisを行い、cutoff値を12としている。自験例は術前化学療法が全例におこなわれたためGlehen O、Yang XJらの術前化学療法が行なわれなかった例よりPCI cutoff値が低い(PCI cutoff 11)(表-1、図-13)。大腸癌腹膜播種のPCI cutoff値は15(表-1、図-14)、卵巣癌は20、腹膜偽粘液腫は27、小腸癌では15である(表-1、図-14)。PCI cutoff値が施設により異なる理由は術前化学療法・手術適応・手術方法の違いによるものと考えられる。

図-13: 胃癌のPCI cutoff値(PCI ≥7, vs PCI ≤6)と包括的治療後の予後。

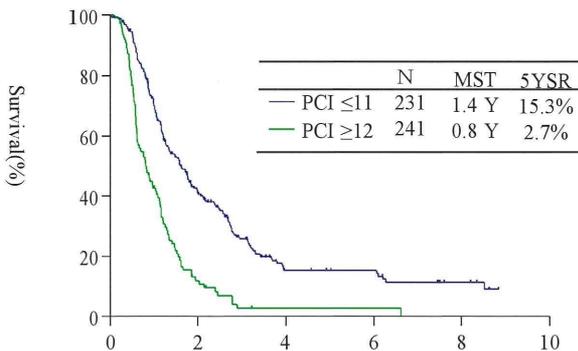


図-14: 大腸癌腹膜播種のPCI cutoff値と包括的治療後の予後。

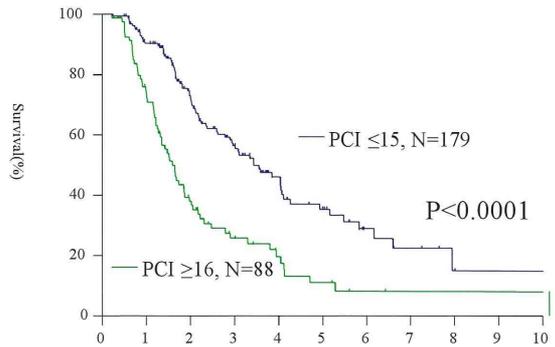


図-15: 腹膜偽粘液腫のPCI cutoff値と包括的治療後の予後。

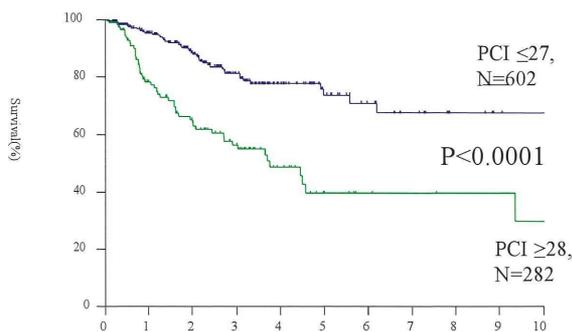
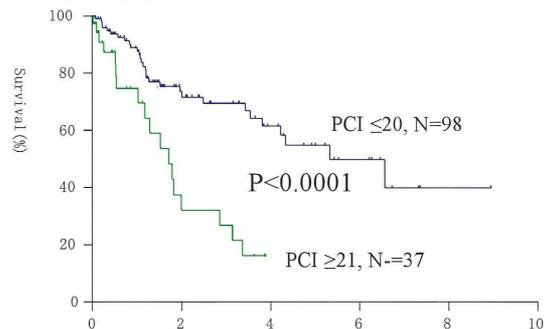


図-16: 卵巣癌腹膜播種のPCI cutoff値と包括的治療後の予後。



2) 腹膜播種の程度の分類と予後-4

表-1: 疾患別のPCI cutoff値(NPO腹膜播種治療支援機構に属する病院のデータ)

	PCI cutoff level	No of cases	5-year survival	X2	P
Gastric cancer (胃癌)	11≥	231	15%	62.9	P<0.0001
	12≤	241	2%		
Colorectal cancer (大腸癌)	15≥	161	29%	61.3	P<0.0001
	16≤	77	0%		
Pseudomyxoma	27≥	577	68%	167.6	P<0.0001
Peritonei (腹膜偽粘液腫)	28≤	269	22%		
Ovarian cancer (卵巣癌・腹膜癌) primary peritoneal carcinomatosis	20≥	88	61%	9.7	P=0.0018
	21≤	42	39%		
Small bowel cancer (小腸癌)	15≥	102	MST 45 months		P<0.0001
	16≤	52	MST 52 months		

文献

- 1) Geheh O, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: A multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2370-2377.
 - 2) Cocolini F, et al. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systemic review and meta-analysis. *EJSO.* 2015doi.org/10.1016/j.ejso.2015.03.231
 - 3) Yonemura Y, et al. A comprehensive treatment for peritoneal metastasis from gastric cancer. *EJSO,* 2016. doi:10.1016/j.ejso.2016.03.016
 - 4) Yang XJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1575-81.
 - 5) Huang CQ, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer : A phase II study from a Chinese center. *PLOS one,*2014,9,e108509
 - 6) Huang Y, et al. Impacts of low peritoneal cancer index on the survival outcomes of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Int J Surg.* 2015, Sep,9 doi: 10.1016/j.jso.2015.08.078.
 - 7) Cao C, et al. A systematic review and meta-analysis of CRS with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal origin. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2152-2165.
 - 8) Glehen O, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2004;22:3284-3292
 - 9) Spiliotis J, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in current epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. 2015; 22: 1570-1575.
 - 10) Chua TC, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009; 135: 1637-1645.
 - 11) Helm JH, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: A systematic reviews and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014; 15:, doi 10.1245/s10434-014-3978-x
 - 12) Schaub NP, et al. A novel nomogram for peritoneal mesothelioma predicts survival. *Ann Surg Oncol.* 2013;20: 555-561.
- Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias DS, Glehen O, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: Multi-Institutional experiences. *J Clin Oncol.* 2009;

3)播種の切除の完全性(根治度)の分類-1

NPO腹膜播種治療支援機構 米村豊、Washington Hospital Center Paul H Sugarbaker
Spanish MD Anderson Cancer Center Santiago Moreno-Gonzalez

腹膜播種の切除の完全性の分類 (図-1) (J Surg Oncol;2008;98:237-241)

Completeness of cytoreduction score (CC score) 1

腫瘍が肉眼的に完全に切除されたか否かを表す指標にCCスコアが用いられる(1)。腫瘍の遺残程度を以下の4段階に分類する。CC-0:肉眼的腫瘍の遺残なし、CC-1:直径2.5mm以下の腫瘍が遺残した場合、CC-2:遺残した腫瘍の予測総直径が2.5mm~25mmの場合、CC-3:遺残腫瘍の直径が2.5cm以上のとき。なお、組織学的断端陽性はCC-1とする。疾患別CCRスコアと予後を図-2-12に示す。

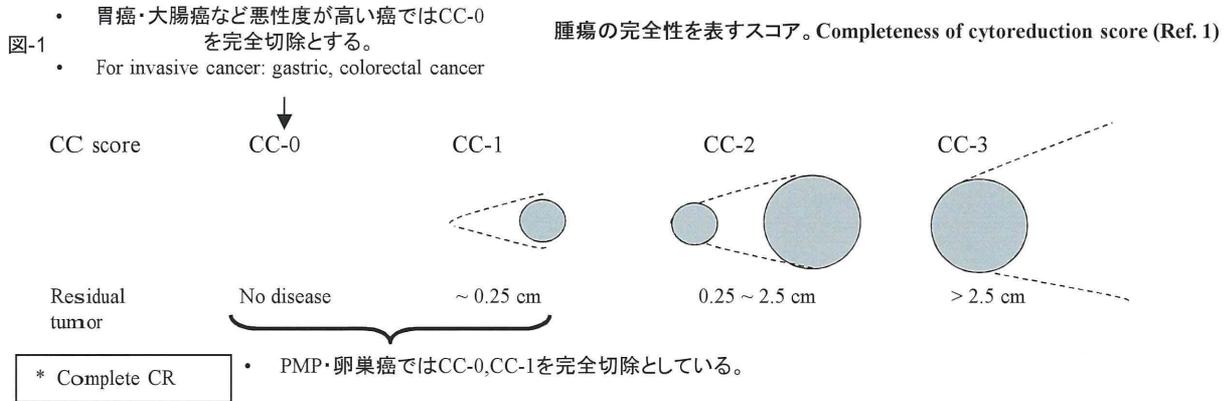


図-2 : 虫垂由来腹膜偽粘液腫のCC score別予後; CC-0,CC-1は予後に差がなく、CC-2,CC-3より有意に生存率が良好である。

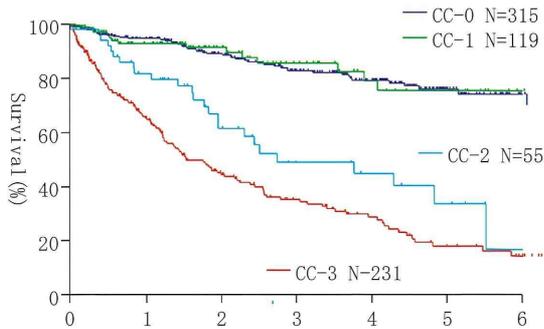


図-3 : 卵巣由来腹膜偽粘液腫のCC score別予後; CC-0,CC-1は予後に差がなく、CC-2,CC-3より有意に生存率が良好である。

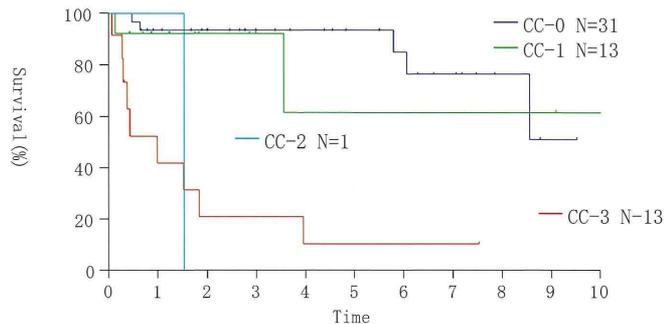


図-4 : 胃癌のCC score別予後。CC-0とCC-1/CC-2/CC-3では生存率に差をみとめる。胃癌ではCC-0以外は予後不良である。

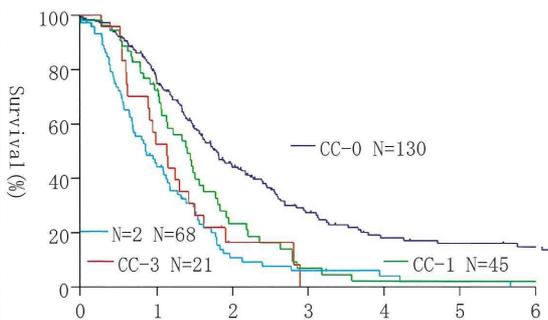
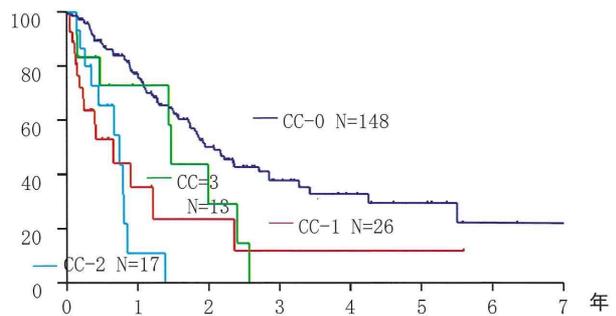


図-5 : 大腸癌のCC score別予後。CC-0とCC-1/CC-2/CC-3では生存率に差をみとめる。



3)播種の切除の完全性(根治度)の分類-2

図-6:腹膜中皮腫のCC score別予後;CC-0,CC-1は予後に差がなく、CC-2,CC-3より有意に生存率が良好である。

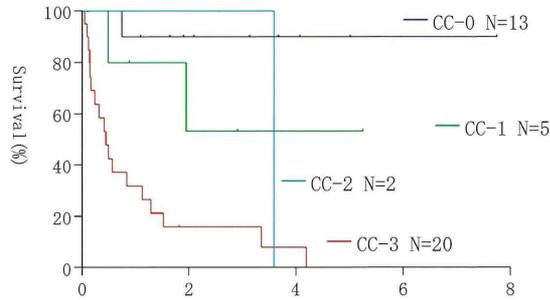


図-8:脂肪肉腫のCC score別予後。CC-0/CC-1はCC-3より生存率が良好である。

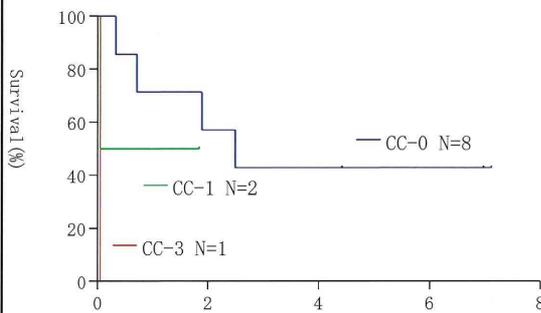
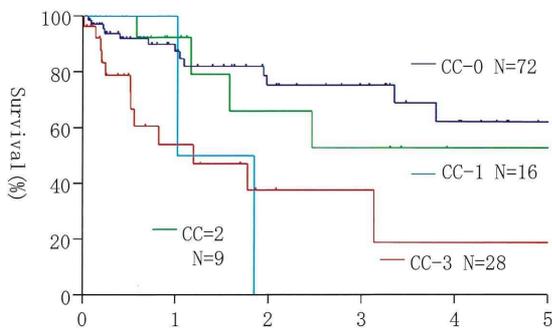


図-10:卵巣癌のCC score別予後。CC-0/CC-1とCC-2,CC-3では生存率に差をみとめる。



文献

- 1) González-Moreno S, et al. Postoperative residual disease evaluation in the locoregional treatment of peritoneal surface malignancy. J Surg Oncol. 2008;98:237-241..

図-7:小腸癌のCC score別予後。CC-0とCC-2,CC-3では生存率に差をみとめる。

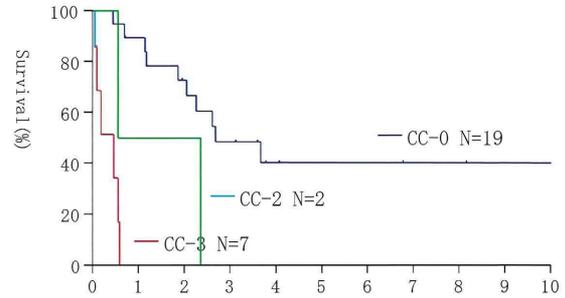


図-9:肝・胆・膵癌のCC score別予後。CC-0とCC-1/CC-2,CC-3では生存率に差をみとめる。

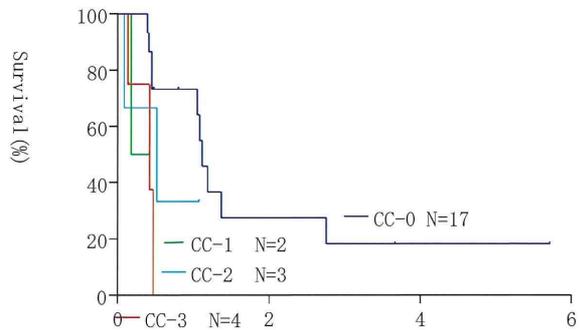


図-11:虫垂カルチノイドのCC score別予後。

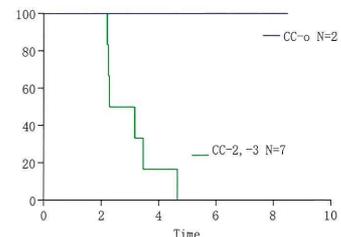
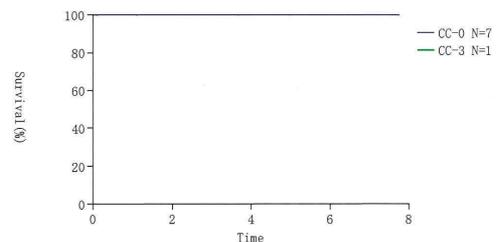


図-12:Multicystic mesothelioma のCC score別予後。



3)播種の切除の完全性(根治度)の分類-3

疾患別PCIとCC score

表-1は腹膜偽粘液腫のPCIとCC scoreの関係を示す。PCI score が9以下では97%(192/198)、PCI score 10~19では81.5%(141/173)、PCI score 20~29では63.5%(125/197)が完全切除(CC-0またはCC-1)された。PCI scoreが30以上でも9.9%(56/263)が完全切除できる。

胃癌ではPCI score 9以下で78.2%(169/216)が完全切除(CC-0)できたが、PCI score 10~19ではCC-0はわずかに25%(16/64)で、PCI score 20以上では完全切除は7.3%(4/55)であった(表-2)。

大腸癌ではPCI score 24までは完全切除率(82.3%:186/226)が高いが、PCI score 25~34では25.8%(8/31)しか完全切除できなかった。また、PCI score35以上では完全切除例はなかった(表-3)。

卵巣癌ではPCI score 14以下で93.3%(70/75)、PCI score15~24では57.6%(19/33)が完全切除(CC-0, -1)できた。しかし、PCI score 25~34では完全切除は25%(5/20)で、PCI score 35以上では完全切除できた例はなかった(表-4)。

表-1:PCIとCC score. 腹膜偽粘液腫

PCI	CC-0	CC-1	CC-2	CC-3	total
0-4	81 (89%)	8 (9%)	1	1	91
5~9	90 (84%)	12 (11%)	2	3	107
10~14	54 (58%)	23 (25%)	6	10	93
15~19	34 (43%)	30 (38%)	5	11	80
20~24	27 (29%)	35 (38%)	9	21	92
25~29	26 (25%)	27 (26%)	14	38	105
30~34	9 (13%)	15 (22%)	14	29	67
35~39	12 (6%)	20 (10%)	15	149	196
計	333 (40%)	170 (20%)	66	262	831

表-2:PCIとCC score. 胃癌

PCI	CC-0	CC-1	CC-2	CC-3	total
0-4	139 (84%)	11	7	8	165
5~9	30 (59%)	13	4	4	51
10~14	11 (24%)	12	14	9	46
15~19	5 (28%)	2	7	4	18
20~24	3 (11%)	6	11	7	27
25~29	0	4	4	11	19
30~34	1 (33%)	0	1	1	3
35~39	0	1	2	3	6
計	189 (56%)	49	50	47	335

表-3:PCIとCC score. 大腸癌

PCI	CC-0	CC-1	CC-2	CC-3	total
0-4	82 (89%)	3	1	6	92
5~9	53 (93%)	1	1	2	57
10~14	24 (77%)	3	1	3	31
15~19	11 (52%)	2	1	7	21
20~24	16 (64%)	1	2	6	25
25~29	7 (28%)	5	7	6	25
30~34	1 (17%)	0	4	1	6
35~39	0	0	1	9	10
計	194 (73%)	15	18	40	267

表-4:PCIとCC score. 卵巣癌

PCI	CC-0	CC-1	CC-2	CC-3	total
0-4	36 (90%)	2(5%)	1	1	40
5~9	19 (83%)	2 (9%)	1	1	23
10~14	7 (58%)	4 (33%)	0	1	12
15~19	11 (52%)	0	1	7	19
20~24	7 (50%)	1 (7%)	2	4	14
25~29	1 (7%)	2 (13%)	4	8	15
30~34	1 (20%)	1 (20%)	1	2	5
35~39	0	0	0	7	7
計	82 (61%)	12 (9%)	10	31	135

3)播種の切除の完全性(根治度)の分類-4

表-5:SB-PCIと完全切除率

	腹膜偽粘液腫	胃癌	大腸癌	卵巣癌
SB-PCI	CC-0, CC-1 率	CC-0 率	CC-0 率	CC-0, CC-1 率
0	221/251 (88%)	117/142 (83%)	90/105 (86%)	53/56 (95%)
1	30/34 (88%)	13/14 (93%)	12/13 (92%)	5/6 (83%)
2	31/37 (84%)	14/16 (88%)	25/29 (86%)	11/14 (79%)
3	15/21 (71%)	4/8 (50%)	16/16 (100%)	2/4 (50%)
4	96/125 (77%)	14/50 (28%)	20/27 (74%)	12/28 (43%)
5	14/18 (78%)	2/4 (50%)	3/5 (60%)	1/3 (33%)
6	10/24 (42%)	1/9 (11%)	9/10 (90%)	3/5 (60%)
7	60/100 (60%)		0/1 (0%)	1/1 (100%)
8	37/109 (34%)	1/40 (2.5%)	16/39 (41%)	3/32 (9%)
9	1/10 (10%)		1/1 (50%)	0/4 (0%)
10	4/6 (67%)			
11	0/3 (0%)			
12	11/123 (9%)	0/1 (0%)	0/10 (0%)	1/8 (12.5%)

小腸およびその間膜のPCIをSB-PCIという。SB-PCIは0から12である。胃癌では予後と有意に相関するSB-PCI cutoff値は2である(図-13)。完全切除率はSB-PCI 2以下では82%(144/172)であったが、SB-PCI 3以上では20%(22/112)であった(表-5)。SB-PCI 2以下と3以上では生存率に有意な差が認められた。

大腸癌のSB-PCI cutoff値は2であった(図-14)。大腸癌ではSB-PCI 8までは完全切除が78%(191/245)可能であるが、SB-PCIが3以上では6年以上の生存例はない(表-5)。

腹膜偽粘液腫のSB-PCIのcutoff値は5であり、SB-PCI 6以上の例に比べて有意に生存率が良好であった。SB-PCI 6以上でも5年生存例があるので、腹膜偽粘液腫では小腸間膜の転移を可及的に切除することが肝要である(表-1、図-15)。

卵巣癌のSB-PCI cutoff値は5であった。

図-13:SB-PCIと予後(胃癌)

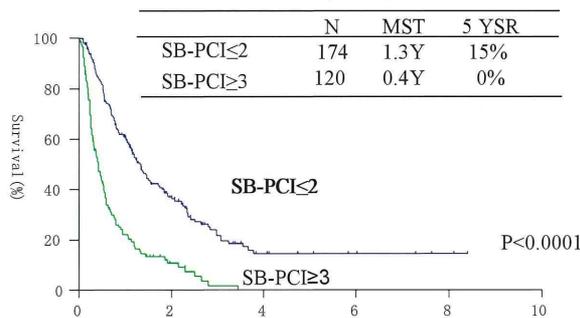


図-14:SB-PCIと予後(大腸癌)

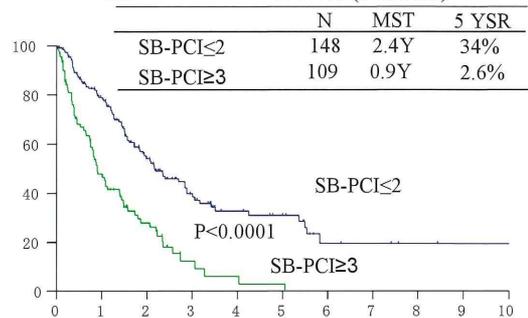


図-15:SB-PCIと予後(腹膜偽粘液腫)1

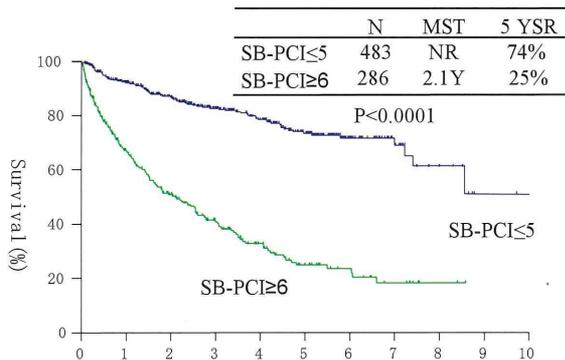
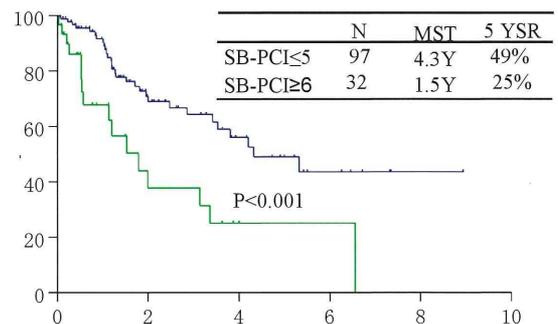


図-16:SB-PCIと予後(卵巣癌)



4) 温熱療法の原理-1

NPO腹膜播種治療支援機構 米村豊

温熱療法の原理

温熱療法とは生理的レベル以上の温度での熱による細胞障害を利用した治療のことである(1)。細胞が40℃～41℃以上の温熱にさらされると、増殖抑制・細胞障害・シグナル伝達機構の破綻から、細胞にはさまざまな生理学的障害が発生する。このように、熱による障害は単一の経路から誘導されるのではなく、多数の温熱感受性経路を介して細胞障害を起こすといわれている(1)。

癌細胞を加温することにより、癌細胞のDNA修復阻害・染色体異常・細胞分裂の障害・膜移送障害・受容体障害・細胞骨格の変性・蛋白変性・代謝の抑制が誘導される(2-7)(表-1)。しかし、臨床で安全に施行できる比較的低温の加温(41～43℃: moderate hyperthermia: MHT)では、癌細胞内に誘導されるHeat Shock Protein (HSP)により、一部の癌細胞は生き残る。このことを温熱耐性(Thermo tolerance)とよぶ。ヒトの細胞では39℃の加温でHSPの転写因子であるHSF-1が誘導され、HSPの転写を亢進する。温熱療法の細胞障害の最大の原因はタンパク変性、特にタンパクの2次構造の変化である。HSPは変性タンパクと結合し、変性タンパクの凝縮を阻止したり、変性した2次構造を修復する。

一方、43℃以上の温度で加温すると、細胞は温熱耐性を発揮できず、時間依存性・指数函数的に死滅することが知られている。図-1に示すように43℃を超えると細胞や器官は急に致死率が上昇し、1度上昇するたびに細胞致死率は2倍となる(温熱時間 $=2^{T1-T2}$; T1=43℃、T2=治療した温度℃)。この法則は60℃まで当てはまる(Arrhenius plot)。この法則をアレニウスの法則とよび、43℃をbreak pointと呼ぶ(図-1.2)。一方、43℃以下の温度では1℃の温度の低下で4-6倍の殺細胞効果の低下がみられる(温熱時間 $=4 \text{ to } 6^{T1-T2}$; T1=43℃、T2=治療した温度℃)。

以上よりわれわれはHIPECの設定時間は43-43.5℃で30分を1 thermal doseとしている。同等の殺細胞効果を42-42.9℃で得たいなら、HIPECの治療時間は120分以上行なわなければならない。

一方、50℃では数分、60℃では数秒で細胞は死滅する。このような高温での治療法はablation焼灼術とよばれる。電気メス・アルゴンビーム凝固装置(Argon Beam Coagulator: Japanese Medical Next Company, Osaka, Japan)で腹膜播種を焼灼するのがablationである。この方法は癌幹細胞も殺傷する。

欧米ではHIPECは41-43℃90-120分間が行なわれている(2)。しかし、長時間の温熱療法は手術時間の延長や、合併症の増加をもたらす可能性がある。Yanは温熱療法の併用は術後合併症率を有意に上げないが、腹腔内膿瘍や好中球増加を認めると報告している(11)。

われわれは前頁での基礎的研究を参考にして、43-43.5℃で40分間温熱化学療法を行なっている。何らかの理由で43℃以下で行われるときは治療時間を前頁の式: 温熱時間 $=4 \text{ to } 6^{T1-T2}$ で計算し延長しなければならない。

温熱療法は抗がん剤の効果を増強させる。いくつかの抗がん剤(mitomycin C, cisplatin, docetaxel, gemcitabine, irinotecan)は41～42℃の低温加温の併用で殺細胞効果の増強が見られる(5-7)。さらに、生体内では温熱により、薬剤の組織内浸透性を上げる効果がある(表-1)。この効果は39℃から認められる(6)。LosららCBDCAやCisplatinは温熱のないときは腹膜播種結節の表面から1-2mmしか浸透しないが、42℃の温熱を加えると、2-3mmまで浸透距離が深くなるとしている(8)(表-2)。

表-1: 温熱による細胞障害機構

障害の部位	機構
細胞周期	S期: 染色分体の障害: chromatid-type aberration M期: 中心子の障害: centrisimal damage: 最も高い感受性 DNA2重螺旋の破壊はないが、DNA合成期・ミスマッチ修復部位を切断する G1期に細胞は熱耐性である 障害を起こす原因は変性蛋白・不溶性蛋白による細胞分裂の障害
細胞膜	細胞膜脂質の溶解性亢進 電解質の膜移送障害 細胞膜受容体障害: インスリン結合性低下・EGF/EGFR結合障害
細胞骨格	microfilament, microtubulus, intermediate filamentの脱重合
蛋白変性・不溶化	ほとんどすべてのたんぱく質が変性・不溶化する 不溶性タンパクは核のマトリックスや他のタンパクと結合する ヒトリンパ球では39度からタンパク変性が見られる

4) 温熱療法の原理-2

温熱療法では薬剤の選択が重要である。代謝拮抗剤は温熱療法の時間が短いことから適しておらず、Cytotoxic agentを併用する必要がある。また、分子量の大きい抗がん剤は腹腔内の薬剤濃度が長期間高濃度で維持されるため、腹腔内投与では有用である。また、腎からの排出が早い分子は副作用が少なくなる。MMC・CisplatinはMHT(43°C以下の温熱)の併用で相乗的殺細胞効果があるので、胃癌・大腸癌で臨床応用されている。

温熱療法で腹腔内投与されたMMCの70%は2時間で腹腔内から消失する(9)。また、Cisplatinでは、90分間の腹腔内貯留後75%は腹腔内貯留液から消失するが、全身への移行は20%に過ぎない。90分間の温熱療法で、腹腔内投与された薬剤の多くは腹膜播種や腹膜下組織に取り込まれる。しかし、30分間の温熱療法ではCisplatinの組織内取り込みは少ないと考えられている(1)。docetaxelでは43°C,40分のHIPECで39%が腹腔内から吸収され、腹膜下組織への浸透距離は1.5mmである(20)。

世界で最初に温熱療法を腹膜播種の治療に臨床応用したのがSpratt JDである。35歳の腹膜偽粘液腫に対し2.5LのLactate Ringer液を腹腔内に入れ、42°Cで加温した。2回目のHIPECを8日後に施行したが、患者は合併症なく退院し、1年間生存した(21)。

現在まで術中温熱化学療法や術中腹腔内化学療法は卵巣癌・大腸癌・胃癌の腹膜播種に有効な治療法と考えられている。卵巣癌では減量手術と腹腔内化学療法の組み合わせは標準治療として提案されている(11)。大腸癌の播種ではRCTによる臨床試験で減量手術と温熱化学療法の併用は減量手術+全身化学療法より有意に生存率を改善させると報告されている(図-3)(12,13)。また、この新しい治療法は虫垂癌や腹膜中皮腫でも標準治療としてヨーロッパで行なわれている(14-17)。胃癌では温熱化学療法の治癒切除後の生存率と腹膜再発予防に関する有効性を検証する2つのRCTが行なわれた(18,19)。また、メタアナリシスでも温熱化学療法と減量手術は胃癌腹膜播種の予後を改善すると報告されている(10)。

温熱化学療法の治療範囲は腹膜下1-3mmなので、HIPEC前には3mm以上の腫瘍は可及的切除すべきである。また、この治療法は腹腔内のみでの治療法であり、血行性転移やリンパ行性転移が併存する例はHIPECの適応は少ない。

図-1:アレニウス プロット: 殺細胞効果は43 °Cを超えると急激に増加する。

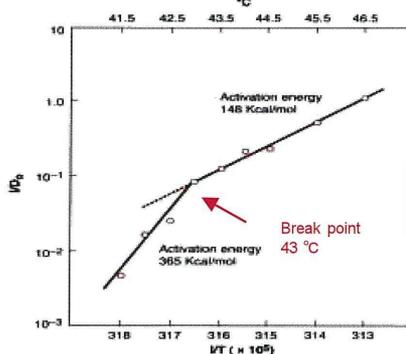


図-2: 43 °C以下のMHTでは細胞は熱耐性を得て生存曲線に肩(shoulder)が見られる。一方、43 °C以上では生存曲線には肩が出現せず(*), 細胞は指数関数的・時間依存性に死滅する。

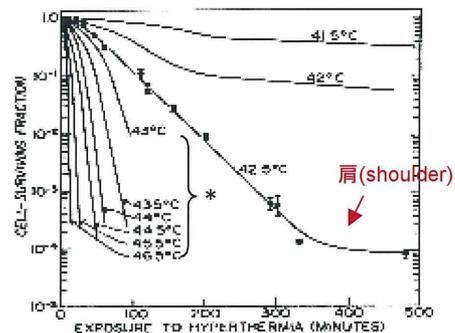
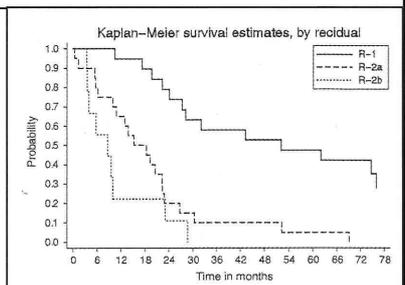
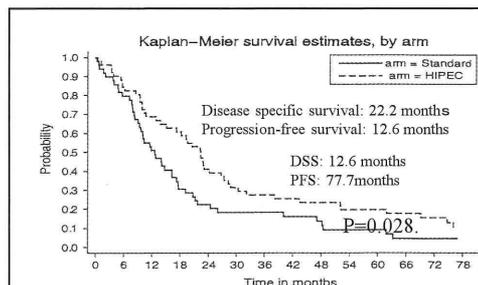


図-3: 大腸癌腹膜播種症例の温熱療法+減量手術の生存率に及ぼす効果(Randomized controlled study: CRS+HIPEC + standard systemic chemotherapy vs CRS + standard systemic chemotherapy: 完全切除例(R-1)の予後は、2.5mm以下(R-2 a)の播種が遺残した例や2.5mm以上の播種が残った例(R-2b)より有意に予後良好である。5年生存率はR-1(完全切除)で45%であった。

表-2: 温熱による癌組織に対する影響

細胞内/癌組織内への抗がん剤の取り込み増加、長期滞留
癌間質pHの低下・oxygen free radical産生
血管浸透性増加・全身投与された抗がん剤の腫瘍内移行増加



4) 温熱療法の原理-3

焼灼療法 Ablation

小腸腸間膜の瀰漫性の転移(図-4)は腹膜切除でも完全切除できない。このような転移を治療するためにアルゴン ビーム 凝固装置(ABC)を用いる(図-5-AB)。この装置は本来止血に用いるものであるが、組織の凝固面の温度は80-120 °Cに達する。この温度は蛋白を数秒で凝固変性させ、細胞は瞬時に死滅する。アルゴン ガスは温度上昇に反応しないガスで、このガスの中心を電流が流れ、組織表面の抵抗で電気エネルギーを熱に変えることで組織を焼灼する。20秒間の照射で約5mmの組織が変性する(図-6-ABC)。また、照射した部位の周辺組織も熱変性する。癌幹細胞をも瞬時に死滅させることができる。また、26章で述べるアミノレブリン酸(ALA)を用いる光線力学診断を行い、紫色の光に励起された赤い蛍光を発する播種巣をABCで焼灼すると播種巣を選択的に破壊することができる(図-7,8,9)。

図-4: 小腸間膜瀰漫性転移。

図-5-A: 小腸間膜瀰漫性転移をアルゴン ビーム凝固装置で照射。

図-5-B: 照射後の間膜。播種は壊死に陥っている。



図-6-A: 照射前の組織(中皮腫; 上皮型)。



図-6-B: 20秒照射後の組織。照射効果は5mmに及ぶ。



図-6-C: 熱変性した照射後の組織。

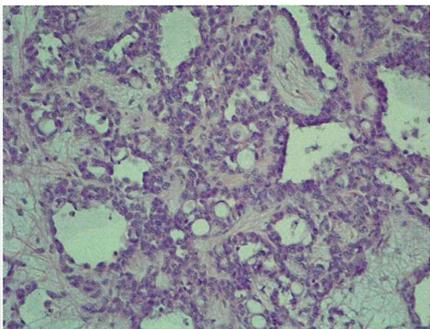


図-7: アミノレブリン酸投与後癌組織特異的に蓄積したPpIXを405nmの励起光で照射すると癌組織が赤い蛍光を発する。

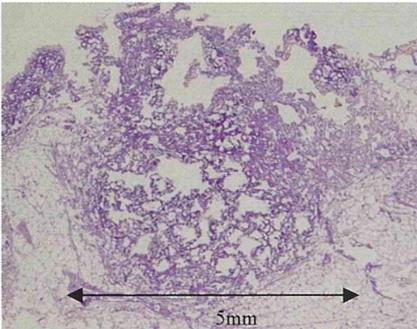


図-8: 赤い蛍光を発する部位をアルゴン ビーム 凝固装置(ABC)で焼灼する。

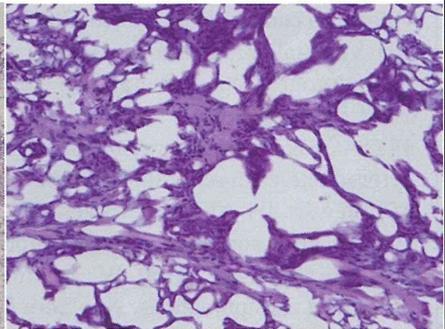
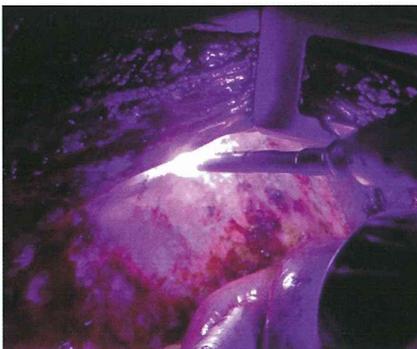
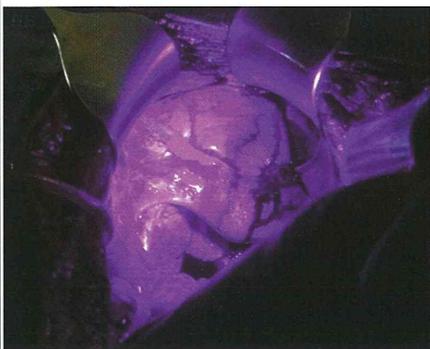


図-9: 焼灼後は赤い蛍光は消失している。



4) 温熱療法の原理-4

文献

- 1) Lepock JR. Cellular effects of hyperthermia; relevance to the minimum dose for thermal damage. *Int J Hyperthermia*. 2003; 19:252-266.
- 2) Van der Speeten K, Stuart A, Sugarbaker PH. Using pharmacologic data to plan clinical treatment for patients with peritoneal surface malignancy. *Current Drug Discov Tech*. 2009;6: 72-81.
- 3) Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:689-701.
- 4) Lepock JR. How do cells respond to their thermal environment. *Int J Hyperthermia* 2005;21:681-687.
- 5) Kusumoto T, Holden SA, Teicher BA. Hyperthermia and platinum complexes: time between treatment and synergy in vitro and in vivo. *Int J Hyperthermia* 1995;11: 575-586.
- 6) Barlogie B, Corry PM, Drewinko B. In vitro thermochemotherapy of human colon cancer cells with cis-dichlorodiamminplatinum (II) and mitomycin C. *Cancer Res* 1980; 40:1165-1168.
- 7) Mohamed F, Marchettini P, Stuart QA, et al. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann Surg Oncol* 2003;10:463-468.
- 8) Los G, Mutsaers PHA, van der Vijgh WJ, et al. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum (II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: A comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res*. 1989;49: 3380-3384.
- 9) Beaujard AC, Francoir Y, Glehen O, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia with Mitomycin C in gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Anticancer Res* 1999;19:1375-1382.
- 10) Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, Morris DL. A systemic review and meta-analysis of the randomized controlled trial on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for respectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2702-2713.
- 11) Jaaback K, Johnson N. intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Databases Syst Rev* 2006;25(1):CD005340.
- 12) Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;15:3737-3743.
- 13) Verwaal VJ, Bruin A, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15: 2633-2635.
- 14) Smeenke RM, Verwaal VJ, Antonini N. et al. Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 2007;245:104-109.
- 15) Stewart JH, Shen P, Russell GB, et al. Appendiceal neoplasm with peritoneal dissemination: Outcomes after cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:624-634.
- 16) Leeuwen BLV, Graf W, Pahlman L. et al. Swedish experience with peritonectomy and HIPEC. HIPEC in peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:745-753.
- 17) Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: Multi-Institutional experience. *J Clin Oncol*. 2009;27:6237-6242.
- 18) Hamazoe R, Maeta M, Mutou T et al. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study. *Cancer* 1994;73:2048-2052.
- 19) Yonemura Y, Aletxabala X, Fujimura T, et al. Intraperitoneal chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterol* 2001;48:1176-1182.
- 20) Yonemura Y, Canbay E, Sako S, et al. Pharmacokinetics of docetaxel during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastasis. *Gan to Kagakuryouhou*. 2014;41:2696-9. .
- 21) Spratt JD, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res*. 1980;40:256-260

5) 温熱化学療法時の薬理動態-1

NPO腹膜播種治療支援機構 米村豊、金沢大学病院 薬剤部 宮本謙一、崔 吉道
 Dep. of Sur. Oncolo. Oost-Limburg Hospital Kurt van der Speeten, Washington Hospital Center Sugarbaker PH

腹膜播種に対して全身化学療法を行っても腹腔内への薬物移行に限界があるため効果が少ない。このため、高濃度の抗がん剤を腹膜の腫瘍に直接曝露することが可能な腹腔内化学療法が最近行われるようになった(1)。腹腔内抗がん剤投与後の腹腔内濃度曲線下面積(area under the curve 0 to infinity (pAUC^{0-∞}))と末梢血濃度曲線下面積(sAUC^{0-∞})の比率は腹腔内化学療法の有効性の指標になる。一般的に分子量が大きい薬剤ほど腹腔内からの吸収が遅延するため腹腔内に長期間停留する。すなわち、分子量の大きい薬剤はpAUC/sAUCが高く、腹腔内投与に向いている(表-1)。

Docetaxel, Paclitaxelは分子量が大きく、他の抗がん剤に比べ腹腔内に長時間留まる(8)。Paclitaxelは温熱増感性がないが、Docetaxelには温熱下で腫瘍増殖抑制効果があるため、温熱療法との併用で有効性が高くなる抗がん剤であると考えられている(2, 4)。また、pAUC/sAUCが高い薬剤は全身への移行が少ないため、副作用の発生が少ない。薬剤の腹膜下組織への浸透距離も重要である。浸透距離は細胞数個から2000μmといわれている(1,3)。薬剤によって浸透距離は異なり、Doxorubicinは細胞4-6層しか浸透しないが、docetaxelは1.4mmまで浸透する(5)。CDDPやcarboplatinumは腹膜播種の表面から1-3mmまで浸透する。したがって、CDDP/CBDCAを用いる腹腔内化学療法は直径3mmまでの腫瘍には有効であると考えられる。また、遺残した結節が大きい場合は浸透力の強いOxaliplatinやCDDPを用いることが肝要である。

腹腔内投与量は最小毒物致死量 minimal toxic dose (MTD)を参考に決定する(表-1)。

HIPEC時の薬理動態を表-2に示す。温熱療法によりpAUC/sAUC比は低下する。この理由は温熱療法により腹腔からの薬剤吸収が増加するためと考えられる。腹膜の切除量や臓器切除数が増えると薬剤の腹腔内からのクリアランスが増加(腹腔内からの吸収)し、AUC比は減少する(4)。一方、腹腔内に癒着があるときは吸収が減少し、AUCは減少する。

HIPEC時の最高血中濃度は全身投与時の最高血中濃度より有意に低い(0.067~0.125倍)(表-5)。

文献

- 1) Los G, Mutsaers PHA, van der Vijgh WJ, et al. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum (II) in intraoperative rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: A comparison with systemic chemotherapy. Cancer Res 1989;49:3380-3384.
- 2) de Bree E, Tsiftsis DD. Experimental and pharmacologic studies in intraperitoneal chemotherapy from laboratory bench to bedside. Advances in peritoneal surface oncology. S. Gonzalez-Moleno ed. Springer, 2007, pp 53-73.
- 3) Ozols RF, Locker GY, Doroshow JH, Grotzinger KR, et al. Pharmacokinetics of adriamycin penetration in murine ovarian cancer. Cancer Res 1979;43:3209-3214
- 4) Van der Speeten. A pharmacokinetics and pharmacodynamic rationale for perioperative cancer chemotherapy in patients with peritoneal carcinoma, pp37-75, Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala, 2010, ASSN 1651-6206
- 5) Yonemura Y, Canbay E, Sako S, et al. Pharmacokinetics of docetaxel during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastasis. Jpn J Cancer Chemother. 2014; 41: 2496-2499.

表-1: 抗がん剤の分子量と腹腔内投与後の薬理動態・温熱増感性・腹膜下組織浸透距離・MTD。

薬剤	分子量	pAUC/sAUC	温熱増感性	腹膜下浸透性	MTD
Doxorubicin	380	230	Yes	4-6 cell layers	15mg/m2
Melphalan	305.2	93	Marked	NA	70mg/m2
MitomycinC	334.3	32.5	Yes	2 m	35mg/m2
Cisplatin	300.1	7.8	Yes	1-3 mm	300mg/m2
Gincitabine	299.5	500	At 48 h.	NA	NA
Mitoxantrone	517	115-255	Yes	5-6 cell layers	28mg/m2
Oxaliplatin	397.3	16	Yes	1-2 mm	460mg/m2
Etoposide	568.58	65	Yes	NA	700mg/m2
Irinotecan	677.19	N/A	No	NA	NA
Paclitaxel	853.9	1000	No	80 cell layers	120-180mg
Docetaxel	861.9	552	Yes	1.4mm/40 min.	156mg/m2
5-FU	130.08	250	Yes	0.2 mm	650mg/m2x5 days
Carboplatin	371.25	10	Yes	0.5 mm	500mg/m2

表-2: HIPEC時の薬理動態。

薬剤	Dose	Time	吸収率	pAUC/aAUC	tnAUC/pAUC	Peak plasma conc micro g/ml
Doxorubicin	15mg/m2	42.5 °C, 90min	87.9%-93%	68.7=111.3	2	0.04
Melphalan	50-70mg/m2	42.5 °C, 90min	85.7±5.2%	36	10	0.84
MitomycinC	15mg/m2	42.5 °C, 90min	62%	26.6	2-2.8	0.25±0.06
Docetaxel	40mg/body	43 °C, 40min	39%	95.1±87.3	1.51	0.133

tnAUC;腫瘍内AUC

薬剤	Iv Dose	PPC (μg/ml)
Doxorubicin	60mg/m2	0.6
Melphalan	0.6mg/Kg	3.38
MitomycinC	20mg	1.5
Docetaxel	60mg/body	2

表-3 臨床的に投与される量の薬剤を全身投与した後のPeak Plasma Concentration (PPC)。

5) 温熱化学療法時の薬理動態-2

腹膜切除後のHIPEC時における薬理動態

腹膜切除直後に腹腔内にdocetaxel 40mgを溶解した生理食塩水4Lを入れ40分間43°Cで温熱化学療法を行った。灌流液・末梢動脈血内のdocetaxel濃度をHIPEC開始直後・10・20・30・40・60分後にHPLCで測定した

(N=11)。薬理動態はNapp (Numeric Analysis Program for Pharmacokinetics) Ver. 2.01で計算した。

温熱療法開始直後の灌流液のDocetaxel濃度は 9.084 ± 0.972 mg/Lであったが、時間とともに減少し、終了時(40分後)は 5.599 ± 0.458 mg/Lであった(表-4)。一方、末梢血中 docetaxel 濃度は温熱化学療法開始とともに徐々に増加し、40分後には 0.1334 ± 0.0726 mg/L となった(図-1)。また、60分後には 5.599 mg/Lまで減少した(表-4)。Clearance (CLp) (表-6)は 3.164 ± 1.383 L/hr、AUC ratioは 95.12 ± 87.32 であった(表-7)。Fushidaらは腹膜切除されていない患者の腹腔内に45-60 mg/m²のdocetaxelを生理的食塩水1Lに溶かして投与したときのAUC peritoneal/AUC plasmaは305-515であったとしている(1)。広範な腹膜切除が行なわれた例のAUC ratio 68.8 ± 47.8 は小範囲の切除例 150.2 ± 128.8 より有意に低かった。これは、広範な腹膜切除により腹腔内からのdocetaxel吸収が増えるためと思われる。腹膜結節内のDocetaxel 濃度は40後に $4.45 \mu\text{g}/\text{gr}$ に達した。40分間の温熱化学療法中のdocetaxel体内遺残量は投与量の39%(15-42%)であった。

docetaxel の腹膜下組織への浸透距離であるApparent permeability (Papp, 40 min) は 1.47 ± 0.67 mm /40 minであった。これらの11例では術後腎機能・肝機能・骨髄機能障害や重篤な合併症はなかった。

以上の結果から、温熱化学療法時の腹腔内灌流液のdocetaxel濃度は高い値を維持したが、末梢血への移行は極めて低いため副作用をおこしにくいと考えられた(表-5,図-2)。一方、灌流液中docetaxelは40分間の温熱療法で腹膜表面から1.47mmまで浸透すると推察された(2)。

表-4: HIPEC時の灌流液中Docetaxel 濃度

	0	10	20	30	40 min
Mean.	9.084	7.324	6.917	6.529	5.599 mg/L
S.D.	0.872	0.602	0.585	1.104	0.458 mg/L

表-5: HIPEC時の末梢血中Docetaxel濃度

	0	10	20	30	40	60 min
Mean	ND	0.0884	0.127 7	0.106 5	0.1334	0.0858 mg/L
S.D.	ND	0.0352	0.080 3	0.047 2	0.0726	0.0598 mg/L

表-6: HIPEC時のDocetaxelの薬理動態。

	C0	AUC ^{0-∞}	ke.p	Vd.p	CLp
	mg/L	mg/L.hr	hr-1	L	L/hr
Mean	8.64	15.12	0.661	4.94	3.164
S.D.	2.3	6.88	0.276	1.3	1.383

表-7: HIPEC時のDocetaxelの灌流液・末梢血 AUCと AUC ratio.

	AUCp0-40	AUCs0-40	AUC0-40 ratio
	mg/L.hr	mg/L.hr	
Mean	4.55	0.0647	95.12
SD	1.28	0.0274	87.32

図-1: HIPEC時の灌流液・末梢血中Docetaxel 濃度

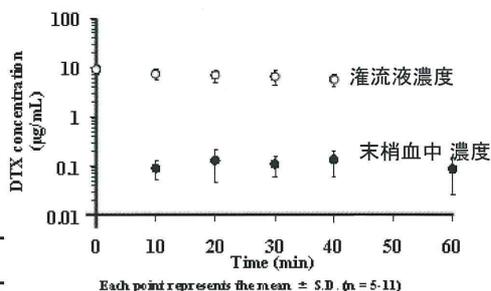
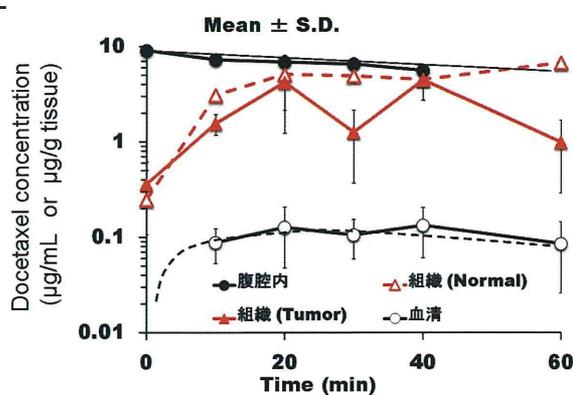


図-2: HIPEC時の灌流液・末梢血・正常腹膜・腹膜播種のDocetaxel 濃度



文献

- 1) Fushida S., et al. Dual anticancer effects of weekly intraperitoneal docetaxel in treatment of advanced gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis: a feasibility and pharmacology Reports 19:1305-1310 (2008)
- 2) Yonemura Y., et al. Pharmacokinetics of docetaxel during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014 Nov;41(12):2496-9.