

症例

胃癌肝転移再発に対する免疫賦活療法併用凍結治療の有用性
—多発性転移2例の報告—

岐阜大学腫瘍外科
長 田 真 二 八 幡 和 憲 棚 橋 利 行
奥 村 直 樹 坂 下 文 夫 田 中 千 弘
松 井 康 司 高 橋 孝 夫 長 尾 成 敏
山 口 和 也 杉 山 保 幸

Report of Two Cases for Gastric Cancer Liver Metastasis Treated by Percutaneous Cryoablation Therapy with Immune Activation

Shinji OSADA, Kazunori YAWATA, Toshiyuki TANAHASHI,
Naoki OKUMURA, Fumio SAKASHITA, Chihiro TANAKA,
Koji MATSUI, Takao TAKAHASHI, Narutoshi NAGAO,
Kazuya YAMAGUCHI and Yasuyuki SUGIYAMA

Department of Oncologic Surgery, Gifu University School of Medicine

Polysaccharide-Kureha投与と局麻下穿刺式凍結治療（PCS）を併用した胃癌両葉多発肝転移2症例の経過概要を報告する。症例1は63歳，男性。2年前に胃全摘術（H1, P0, t2, n2, stageIV）を施行し，術後より全身化学療法を行い一旦は軽快したが再び肝腫瘍およびリンパ節の増大を認めた。週1回のペースでPCSの反復治療をしたところ，血清amyloid A（AA）値が847μg/mlまで上昇し，Th1/Th2バランスは4回目治療後の33%を最高値として以降高値を保った。腹部CTにて肝腫瘍とリンパ節の明らかな縮小を認めた。症例2は59歳，男性。脾体尾脾合併胃全摘術を施行（H0, P0, t2, n2, stageIIIA）後，3カ月目に多発肝腫瘍を認めた。PCSを3回施行し治療部腫瘍の壊死となったため，現在経過観察中である。血清AA値は上昇しTh1/Th2バランスは高値で維持されている。

索引用語：凍結治療（cryo ablation therapy），転移性肝癌（metastatic liver tumor），抗腫瘍免疫（immune response）

緒 言

大腸癌の肝転移は外科的切除が予後の改善につながると期待されており¹⁾，当科でも積極的な肝切除術を行っている²⁾。一方胃癌の肝転移に対しては異時性，単発例に切除が有効であることが報告されているが³⁾⁴⁾，実際は同時性あるいは両葉に多発する場合やリンパ節転移・腹膜播種などを伴

うことが多いため切除の対象になる症例は少なく⁵⁾，化学療法で対処せざるを得ないことが多い。今回われわれは，両葉多発胃癌肝転移に対し，局麻下穿刺式凍結治療（Percutaneous Cryo-Surgery，以下PCSと略記）による局所進展制御⁶⁾と腫瘍免疫の賦活化における相加作用を目的としたpolysaccharide-Kureha（以下，PSKと略記）投与⁷⁾および化学療法を施行した症例の治療経過に

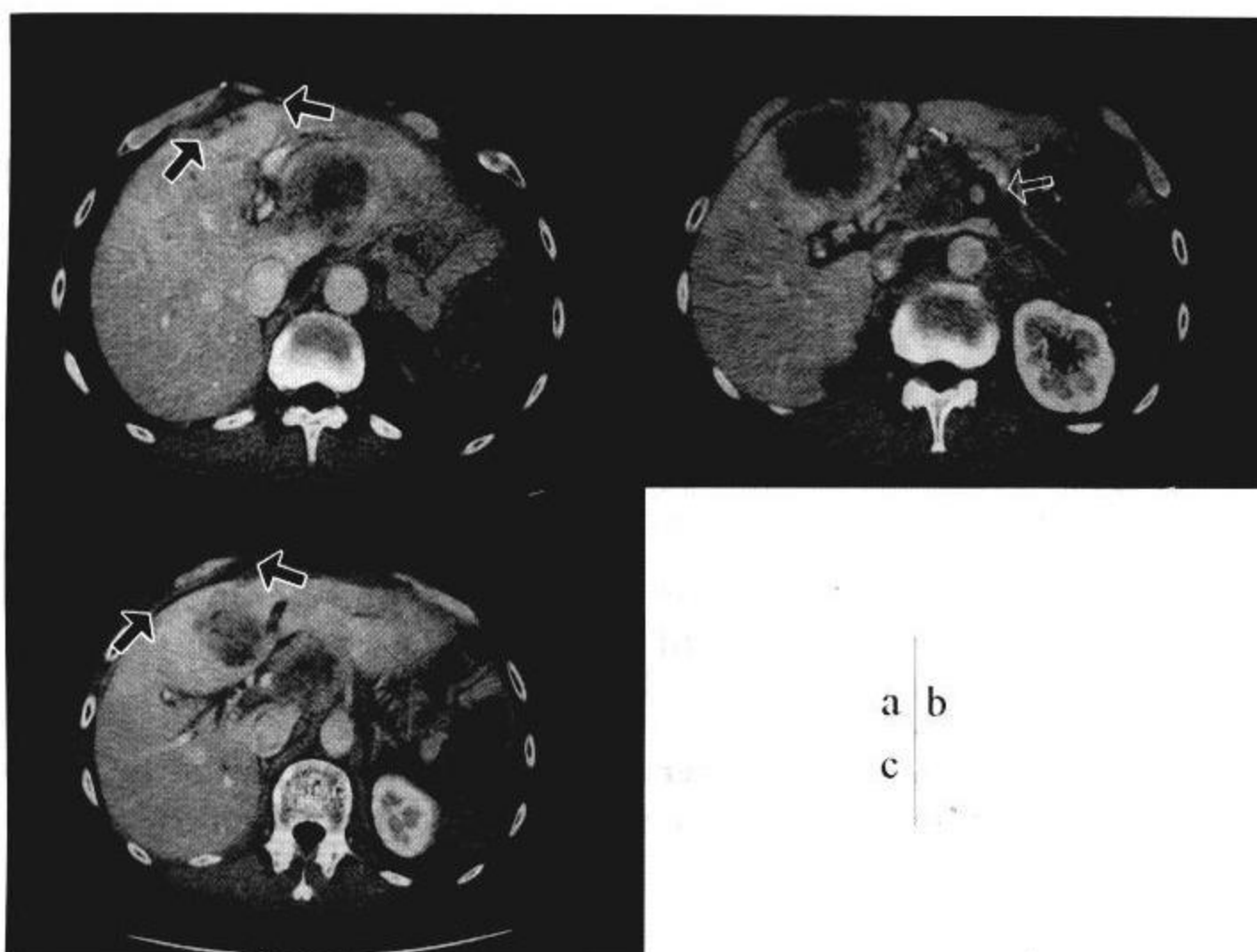


Fig. 1 Findings for abdominal computed tomography (CT) of Case 1 on admission: Multiple liver tumors, which mainly located at Segment 3 and 4, were enhanced for ring-shape. The intra-abdominal dissemination suggested mass were found on surface of liver (a and c; black arrow). White arrows indicate several sized lymphnodes with central necrosis at hepatic hilar area and para-aortae section (No. 16b1 lateral).

つきその概要を報告する。

症 例

症例 1：63歳，男性。

主 訴：右肩痛。

現病歴：2002年8月8日，胃癌の診断（中分化型管状腺癌，H1，P0，t2，n2，stageIV）にて2群リンパ節郭清を伴う胃全摘術を施行され，術後より全身化学療法（TS-1；100mg内服）にて経過観察されていた。2004年8月頃より右肩の痛みを自覚し，腹部CTにて腫瘍の増悪傾向が確認された。

入院時検査成績：RBC $245 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ，Hb 8.3g/dLと貧血であったが，肝機能，腎機能に異常を認めなかった。腫瘍マーカーとしてCEAは19.5ng/mL，CA19-9は174.6U/mLであった。

腹部CT所見 (Fig. 1)：肝S3およびS4にリング状に濃染を示す腫瘍は50mm大に増大していた（2カ月前は20mm大）。肝内側区域および前区域

腹側には腹膜播種あるいは肝被膜下転移を疑う結節を認めるほか，肝門部および大動脈周囲に多発するリンパ節は内部壊死を伴い腫大していた。

治療内容の変更を要すると考え，抗腫瘍免疫の活性化を目的とするPSK投与とともにPCSを開始することとした。

局麻下凍結治療 (Fig. 2)：超音波ガイド下に腫瘍を穿刺し，一度の治療として15分の凍結と5分の融解を3回繰り返した。ice ballの範囲から推察される凍結領域は低エコー域として確認され約30mmであった。週に一度のペースで治療を行い，凍結部位はその都度変更した。

治療当日に入院し翌日の全身化学療法（MMC 4mg+CPT-11 40mg）後に退院するというサイクルで治療を継続した所，3回目以降から自覚症状としての右肩痛と食欲不振が明らかに改善し，凍結治療開始時に超音波所見で確認し得た腹水は消失した。

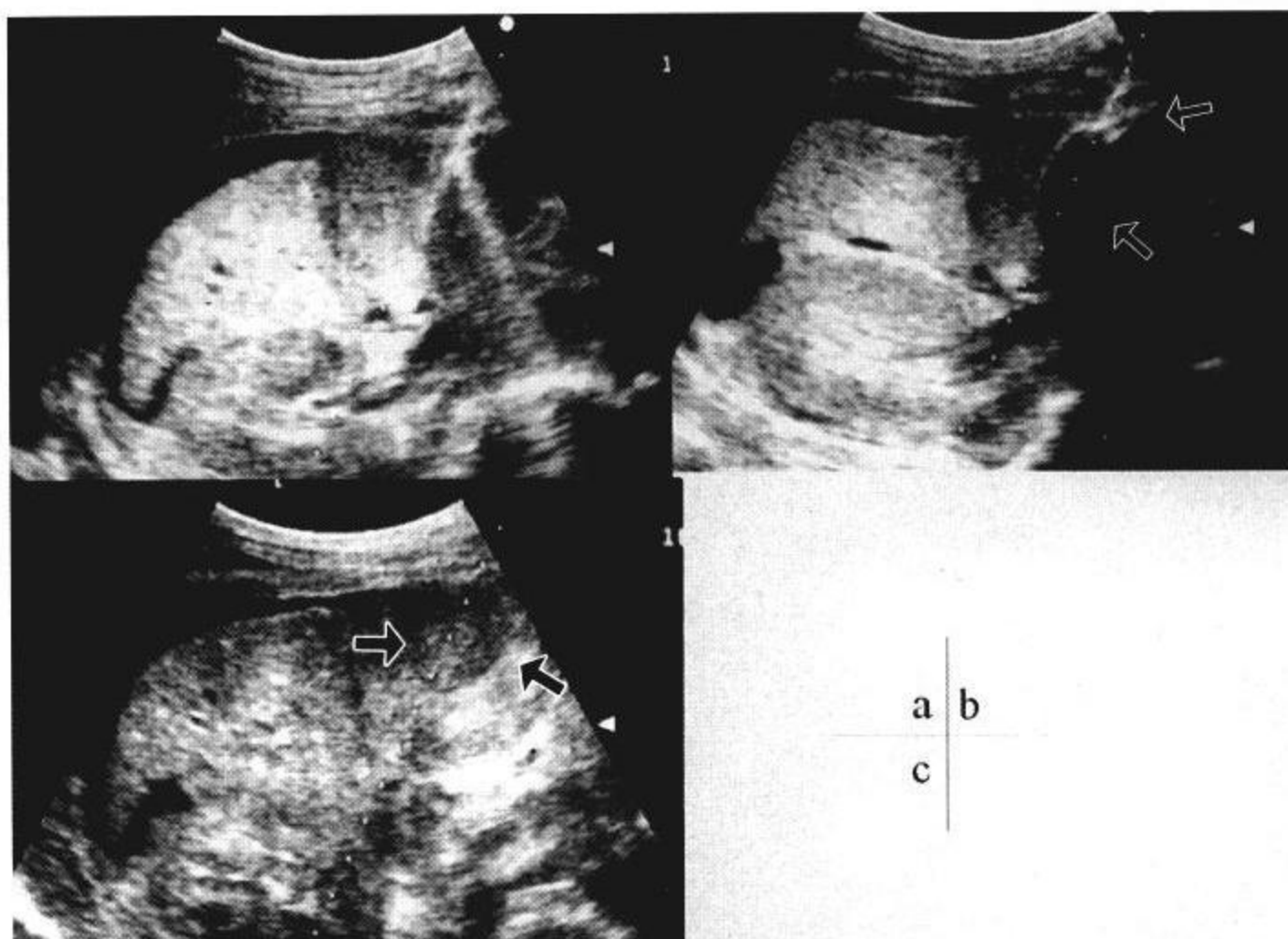


Fig. 2 Percutaneous cryo-surgery was performed by ultrasound-guided: Cryo-needle was pierced the tumor (a) and, after 15 minutes, about 3 cm diameter ice ball (white arrow) was made (b). After treatment, necrotic area by cryo-ablation therapy (black arrow) was found (c).

8回の凍結治療後のCT所見 (Fig. 3) : 肝S3腫瘍は不変であったが、S4腫瘍は内部壊死し縮小した。また腹膜播種結節はほぼ消失し、肝門部および大動脈周囲のリンパ節は著明に縮小した。

凍結治療8回目までの血液検査所見 (Fig. 4) : 血清amyloid A (SAA) 値、IFN- γ /IL-4比からみたTh1/Th2バランスの治療前後の推移を検討した。SAAは治療3回目まで上昇を続け、847.0 μ g/ml (基準値: 8 μ g/ml以下) をピークに以降低下した。Th1/Th2バランスは治療毎に上昇し、4回目治療後の33.0%を最高値として以降減少したが、治療後の上昇は明らかであった。なお8回治療後の腫瘍マーカーは、CEAが12.4ng/mL, CA19-9が65.6U/mLと低下した。

上記治療を継続中であるが、治療開始後4カ月目の現在全身状態は極めて良好である。

症例2 : 59歳, 男性。

主 訴 : 特になし。

現病歴 : 2004年6月21日に近医にて胃癌の診断

(中分化型管状腺癌, H0, P0, t2, n2, stageIIIA) のもとに脾体尾脾合併胃全摘術を施行されたが、3カ月後のCTにて両葉多発転移性肝腫瘍を認め治療目的にて当科へ紹介された。

入院時検査成績 : 肝機能, 腎機能, 末梢血球数に異常所見を認めず, 腫瘍マーカーとしてCEA, CA19-9は正常であったが, AFPが413.1ng/mLであった。

腹部CT所見 (Fig. 5) : 肝S4およびS5の30mm大のものをはじめ, 後区域に15mm大, その他数ミリ大の多発する腫瘍を認めた。

肝動注リザーバー留置後, 化学療法 (MMC 4mg+5-Fu 250mg) を行うとともに, 症例1と同様にPCSおよびPSK投与を行った。

3回の凍結治療後のCT所見 (Fig. 6) : 凍結治療対象であったS5腫瘍を超える範囲で壊死が確認され, その他の腫瘍も縮小した。

腫瘍縮小に伴い凍結治療が不可となったため, 動注化学療法とPSK処方経過を観察している。



Fig. 3 Findings on abdominal CT after 4 time's cryo-ablation therapy :

The size of tumor in segment 4, which was treated by Cryo-therapy, was clearly decreased and almost necrotic change was detected (black arrow). The abdominal dissemination mass and lymphnode swelling were reduced (white arrow).

SAA値およびTh1/Th2バランスは施行前・後でそれぞれ、6.0が9.3および3.6が5.5と若干の上昇を認めたのみであるが、PCS中止直後には28.6および16.2まで上昇し、AFPは72.4ng/mLと低下した。治療開始後3カ月目の現在外来通院中である。

考 察

胃癌肝転移症例の予後は不良であり、その理由として肝転移巣が多発しやすいことと、腹膜播種や広範なリンパ節転移を伴っているなどの非治癒因子を伴うことが多いとされている。これに対し外科的切除、thermal ablationなどの局所治療、多種多様な全身あるいは動注化学療法などが試行されているが、「胃癌治療ガイドライン」においても推奨される治療法の記載がなく、標準的治療はいまだ確立されていないのが現状である。肝転移以外に予後を規定する因子がない場合、摘出術を含めた局所制御を目的とした治療戦略も容認されるが、胃癌肝転移の場合大腸癌症例に比べ微

小転移が多いという事実⁸⁾から、必然的に切除あるいは凝固の範囲が問題になる。特にthermal ablationのheat-coagulate actionによる局所炎症作用は、血管新生効果などを介して遺残腫瘍の増殖刺激になると危惧されており⁹⁾¹⁰⁾、微小転移を伴いやすい胃癌症例には化学療法などの補助療法の付加といった集学的治療により生存率の向上が期待しうる⁵⁾。当科では局所治療としてのPCSに加え補助療法としてのPSK内服と化学療法を施行したが、この理論的背景につき実験的検討を含め概説する。

悪性腫瘍に対する凍結療法は治療巣の直接的破壊⁸⁾のみならず、腫瘍抗原の血中放出の結果として誘発される免疫賦活により遠隔転移巣への効果が期待されてきた¹¹⁾¹²⁾。凍結治療では血管の直接冷却作用による血栓産生による血流停止がTAE様作用を誘発し¹³⁾、凍結治療特有の局所におけるtumor necrosis factor- α (以下、TNF- α と略記)で代表されるサイトカインの発現も証明されてい

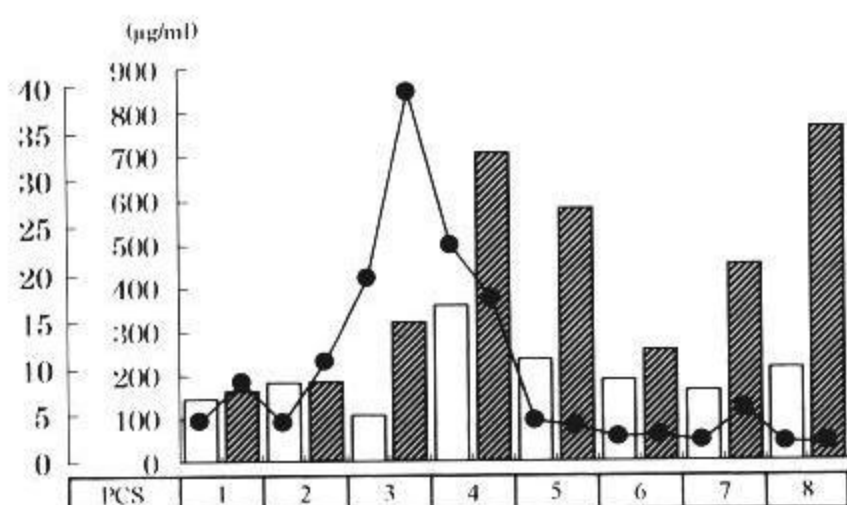


Fig.4 Findings on serum level for immune response of Case 1:

The serum level of Amyloid A (black circle) increased for 3 time's treatment and, after a peak, gradually decreased. And Th1/Th2 balance (pre-PCS; white square and post-PCS; slashed square) was also noted to increase for 4 time's cryo ablation therapy. And for each times, post-treatment balance of Th1/Th2 was exceed for pre-treatment level.

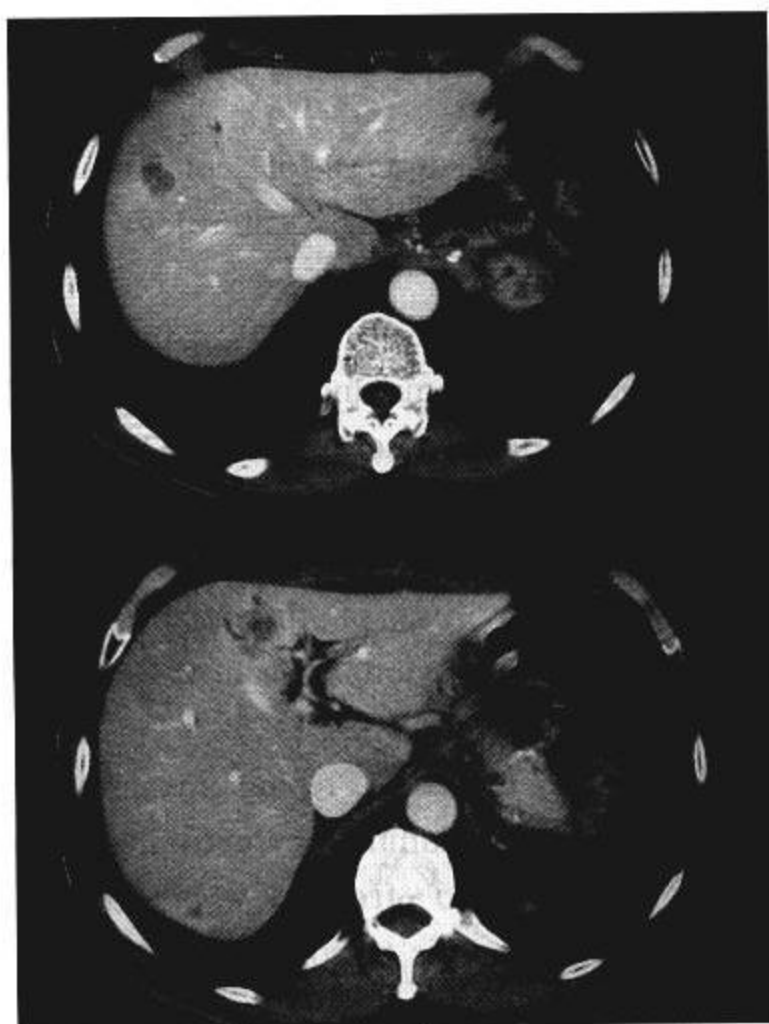


Fig.5 Findings for abdominal CT of Case 2 on admission:

Multiple liver tumors, which mainly located at Segment 4 and 5 for 30 mm and at posterior segment for 15 mm in size, were detected with quite small tumors.

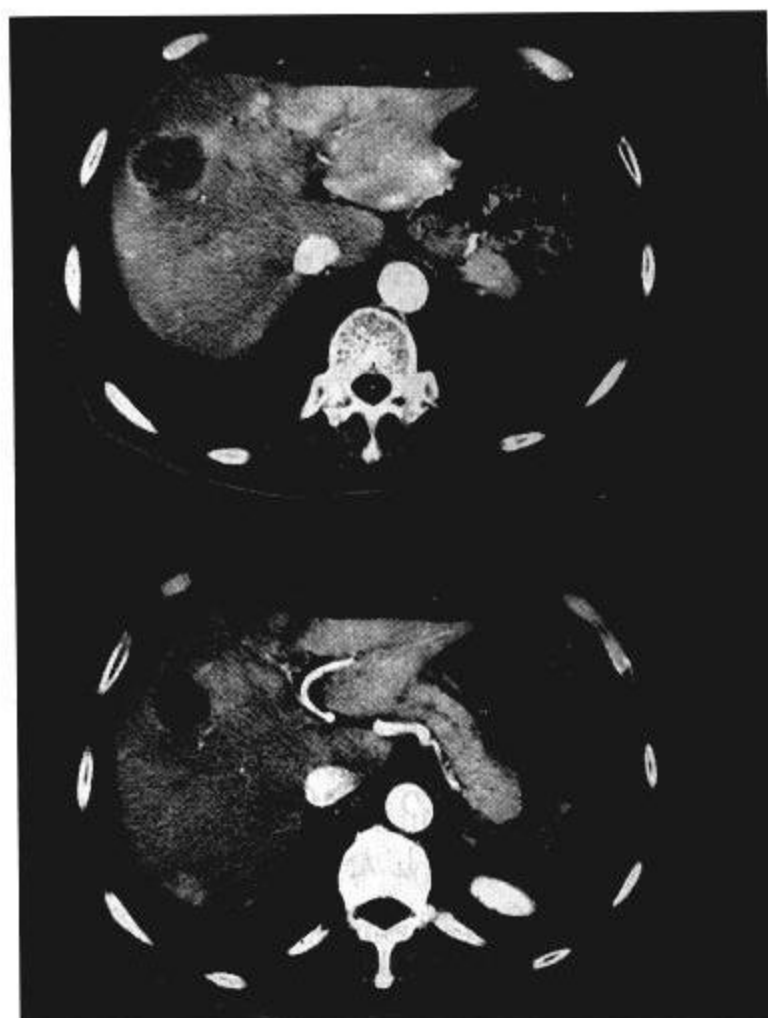


Fig.6 Findings on abdominal CT after 3 time's cryo ablation therapy of Case 2:

The tumor in segment 5, which was treated by PCS, was clearly changed to necrosis. And other tumors in the liver were also reduced.

る¹⁴⁾。しかし全身で誘発された高サイトカイン血症は、DIC様の臨床症状であるcryoshockを引き起こすと推察されている¹⁵⁾。cryoshockは発現すると28.5%が死亡するという極めて致死率の高い合併症であるため¹⁶⁾、凍結治療そのものが本邦で敬遠される所以であるが、cryoshockの発現は小範囲の治療の際にはみられないとする報告もある¹⁷⁾。また治療効果の観点からすると、腫瘍壊死物質が一過性に大量に産生・吸収されるとhigh zone toleranceを惹起し、免疫的寛容状態を引き起こすことが明らかである¹⁸⁾¹⁹⁾。したがって、合併症抑制のみならず腫瘍免疫による治療効果を高めるために、臨床的使用に際しては一度に治療する領域を限定し、一定の時間的間隔で腫瘍壊死物質による蛋白の発現を促すよう工夫しており⁷⁾、今回の症例でも合併症や腫瘍増殖といった負の側面は経験していない。

一般にTh1リンパ球はIFN- γ やTNF- α を産生

し細胞性免疫による抗腫瘍効果²⁰⁾と炎症性サイトカインとしての性質をもち、Th2リンパ球は液性免疫による抗炎症作用を有し、それぞれを抑制することによって生体の恒常性を維持している。凍結壊死物質が腫瘍免疫活性に関わるメカニズムとしてTh1/Th2バランスの変動の可能性が推察されており¹⁸⁾、Th1系が優位の際に抗腫瘍効果が増大するわけである。当科ではT1系の優位を維持し、凍結治療による効果をより強固にする目的で、腫瘍免疫の賦活²¹⁾とサイトカインの誘導²²⁾に参与するPSKの内服を併用しているが、StageIV胃癌長期生存にPSKなどの免疫賦活剤の関与が報告されており²³⁾、その重要性はこれまでもすでに認知されている。今回の2症例においても治療毎にTh1系が優位に進行したが、この機序としてSAA産生などの全身性炎症反応の際に発現する血清蛋白値の関与が推察される。SAAは、炎症時に高発現することが報告されており²⁴⁾、今回の症例においても明らかな上昇が確認された。さらにSAAはリンパ球からのTNF- α の放出を促すとされており²⁵⁾、凍結治療と化学療法により壊死した腫瘍蛋白は全身的にはSAAを介して、サイトカインの誘導に参与し抗腫瘍作用を発揮したものと推察された。

今後も、治療困難な両葉多発胃癌肝転移症例に対する治療戦略の一環として、Quality of Lifeを損なわない局所麻酔下凍結治療⁶⁾を積極的に応用する所存である。

参考文献

- 1) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastasis: A multi-institutional indications for resection. *Surgery* 103: 278-287, 1988
- 2) 長田真二, 佐治重豊, 鷹尾博司他: 巨大転移性肝癌切除後黄疸の1例. *日臨外会誌* 62: 2265-2270, 2001
- 3) Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, et al: Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: An analysis of a 17-year experience with 22 patients. *Surgery* 133: 507-511, 2003
- 4) Okano K, Maeba T, Ishimura K, et al: Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* 235: 86-91, 2002
- 5) 清水大喜, 河内保之, 嶋村和彦他: 胃癌肝転移切除症例の検討. *日臨外会誌* 65: 1755-1761, 2004
- 6) 長田真二, 佐治重豊: 切除不能転移性肝癌に対する凍結療法の試み. *臨外* 58: 779-782, 2003
- 7) Osada S, Imai H, Yawata K, et al: Growth inhibition of unresectable tumors induced by hepatic cryoablation: report of two cases. *Hepatogastroenterol* (in press)
- 8) 磯野敏夫, 宮崎 勝, 宇田川郁夫他: 転移性肝癌における肝内微小転移巣の臨床病理学的検討—胃癌肝転移例と大腸癌肝転移例との比較を中心に—. *日癌治療会誌* 27: 893-899, 1992
- 9) Ohno T, Kawano K, Yokoyama H, et al: Microwave coagulation therapy accelerates growth of cancer in rat liver. *J Hepatol* 36: 774-779, 2002
- 10) Shibata T, Niinobu T, Ogata N, et al: Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 89: 276-284, 2000
- 11) Poston G: Cryosurgery for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 48: 323-324, 2001
- 12) Hamad GG, Neifeld JP: Biochemical, hematologic and immunologic alterations following hepatic cryotherapy. *Semin Surg Oncol* 14: 122-128, 1998
- 13) Han B, Iftekhhar A, Bischof JC: Improved cryosurgery by use of thermophysical and inflammatory adjuvants. *Technol Cancer Res Treat* 3: 103-111, 2004
- 14) Schell SR, Wessels FJ, Abouhamze A, et al: Pro- and anti-inflammatory cytokine production after radio-frequency ablation of unresectable hepatic tumors. *J Am Coll Surg* 195: 774-781, 2002
- 15) Teague BD, Court FG, Morrison CP, et al: Electrolytic liver ablation is not associated with evidence of a systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 91: 178-183, 2004
- 16) Seifert JK, Morris DL: World survey on the

- complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg* 23:109-113, 1999
- 17) Blackwell TS, Debelak JP, Venkatakrishnan A, et al: Acute lung injury after hepatic cryoablation: correlation with NF-kappa B activation and cytokine production. *Surgery* 126:518-526, 1999
- 18) 田中千弘, 安江充里, 杉山保幸他: マウス皮下腫瘍の二重移植系モデルを用いた凍結手術後の仮想転移巣に対する増殖抑制効果について. *低温医* 28:129-134, 2002
- 19) Osada S, Sakashita F, Katoh H, et al: Identification of an immune tolerance reaction in response to pretreatment with frozen pancreatic tissue in islet cell transplantation in rats. *Pancreas* (in press)
- 20) Nishimura T, Nakui M, Sato M, et al: The critical role of Th-1 dominant immunity in tumor immunology. *Cancer Chemother Pharmacol* 46:52-61, 2000
- 21) Fisher M, Yang LX: Anticancer effects and mechanisms of polysaccharide-K (PSK): implications of cancer immunotherapy. *Anticancer Res* 22:1737-1754, 2002
- 22) Garcia-Lora A, Martinez M, Pedrinaci S, et al: Different regulation of PKC isoenzymes and MAPK by PSK and IL-2 in the proliferative and cytotoxic activities of the NKL human natural killer cell line. *Cancer Immunol Immunother* 52:59-64, 2003
- 23) 青柳慶史郎, 孝富士喜久夫, 矢野正二郎他: Stage IV胃癌の検討—特に長期生存例について—, *日臨外会誌* 61:1128-1134, 2000
- 24) Lannergard A, Friman G, Larsson A: Serum amyloid A: a novel serum marker for the detection of systemic inflammatory response in cystitis. *J Urol* 170:804-806, 2003
- 25) Hatanaka E, Furlaneto CJ, Ribeiro FP, et al: Serum amyloid A-induced mRNA expression and release of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in human neutrophils. *Immunol Lett* 91:33-37, 2004