

胃癌における新たな腹膜播種転移診断法

鳥取大学医学部病態制御外科（藤原義之）

藤原義之, 齋藤博昭, 高野周一, 尾崎知博,
福本陽二, 松永知之, 黒田博彦, 村上裕樹, 河野友輔

Photodynamic detection for peritoneal dissemination in gastric cancer

Yoshiyuki FUJIWARA, Hiroaki SAITO, Shuichi TAKANO, Tomohiro OSAKI,
Yoji FUKUMOTO, Tomoyuki MATSUNAGA, Hirohiko KURODA,
Yuki MURAKAMI, Yusuke KONO

*Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tottori University 36-1
Nishicho, Yonago, 683-8504, Japan*

ABSTRACT

We have reported that use of a staging laparoscopy (SL) combined with photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid (ALA-SL) improved sensitivity in detecting peritoneal dissemination in gastric cancer (GC). ALA-SL was performed on 113 patients with advanced GC prior to determination of their first course of treatment. According to the results of ALA-SL, patients were divided into 4 groups including those classified as P0 (45%), ALA-P (12%), P1 plus P2 (23%), and P3 (20%). Patients with peritoneal metastases were subjected to chemotherapy. In addition, drug responders also received a gastrectomy. Treatment outcomes and patient characteristics stratified upon the results of ALA-SL were then analyzed. The 3-year survival rates for patients in the P0, ALA-P, P1-2, and P3 groups were 73%, 72%, 49%, and 6%. The survival estimates of patients classified as ALA-P via ALA-SL were very similar to those of P0 patients and were significantly better than those of P1-2 and P3 patients. ALA-SL may enhance the accuracy of diagnosis and contribute to therapeutic advantages in advanced GC.

(Accepted on February 8, 2017)

Key words : gastric cancer, 5-aminolevulinic acid, staging laparoscopy, peritoneal dissemination, photodynamic diagnosis

はじめに

進行胃癌において腹膜播種はもっと頻度が高い転移再発形式である。よって、正確な腹膜播種

診断法の確立は、治療方針を決める上で非常に重要となる。5-aminolevulinic acid (5-ALA) は生体内で合成される天然アミノ酸であり、細胞内で代謝されヘムになることが知られている。この

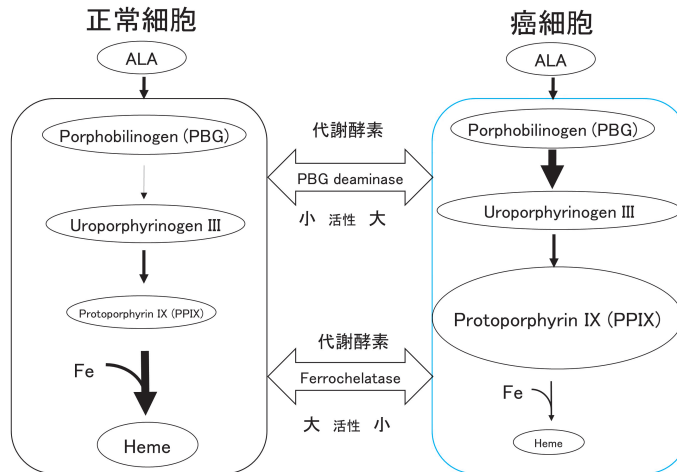


図1 体外から取り込まれた5-aminolevulinic acid (5-ALA) の代謝経路：
正常細胞と癌細胞との相違点

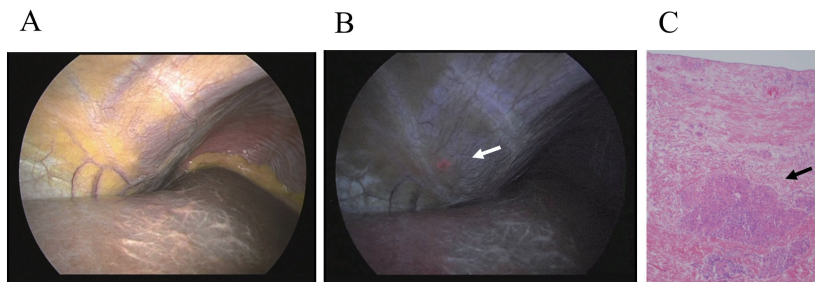


図2 蛍光腹腔鏡検査による微小腹膜転移検出例 (同一症例)

A：通常観察では検出できない B：蛍光観察にて赤色を発する微小結節を検出 (白色矢印) C：同部位の生検組織の病理検査 黒色矢印で癌の転移を認める。

代謝経路における代謝酵素活性が癌細胞と正常細胞で異なることにより癌細胞内で蛍光物質である protoporphyrin IXが蓄積する。これを利用して癌細胞を蛍光発色して診断治療に応用する方法が臨床応用されつつある。2013年脳腫瘍グリオーマに対して、術中に使用して腫瘍を正確に切除する方法としてすでに保険収載されるようになった¹⁾、膀胱癌などの尿路系腫瘍に対する蛍光膀胱鏡検査は現在先進医療が終了して結果待ちの状況である²⁾、胃癌に対しては腹膜播種を治療前に精査するために審査腹腔鏡検査が行われている³⁾、我々はこの腹腔鏡検査に5-ALAを投与し腹腔鏡検査を行うことで、肉眼では見えない微小腹膜播種が検出可能になることを報告してきた^{4,6)}。本論文では胃癌に

おける5-ALAを用いた蛍光腹腔鏡検査についてこれまでの研究結果を報告する。

対象および方法

5-ALAを用いた蛍光力学診断

図1に5-ALAの代謝経路を示す、外部より投与された5-ALAは細胞内にとりこまれ、正常細胞内ではすみやかにHemeに代謝されるのに対し、癌細胞においては下流の代謝酵素の活性が低いために細胞内にprotoporphyrin IX (PP IX)が蓄積する。このPPIXは青色光(波長 375~445nm)で励起すると赤色蛍光(600~740nm)を発光する。この性質を応用したのが蛍光力学診断である。

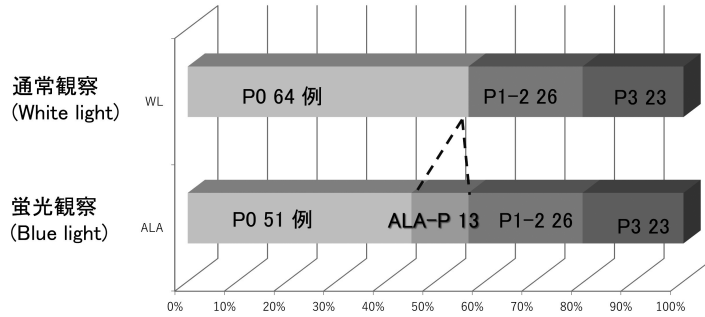


図3 蛍光腹腔鏡検査を施行した113例の結果：
通常観察と蛍光観察に切り替えたときの検出率の比較 ALA-P：蛍光観察のみで播種ありと診断された症例

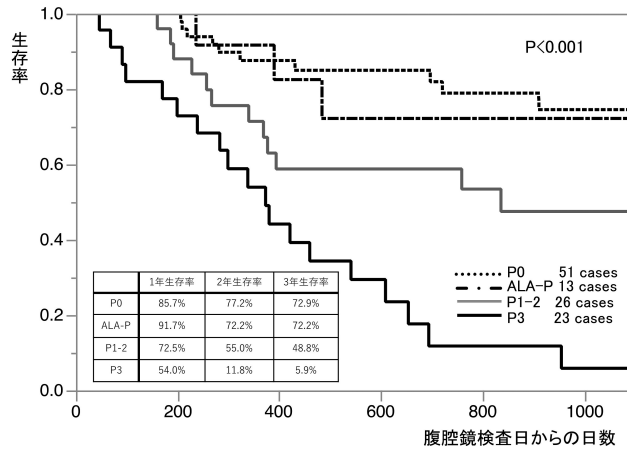


図4 蛍光腹腔鏡検査後の生存率

蛍光腹腔鏡検査

5-ALAは白色の粉末であり水または、ブドウ糖液に溶かして患者に内服させる。腹腔鏡検査開始3～5時間前に5-ALA溶液を内服させ全身麻酔下に腹腔鏡検査を施行する。腹腔内をまず通常光にて観察し、KARL STORZ社 (Tuttingen, German) のD LIGHT光源装置を用いて青色光に切り替え観察する。それぞれの観察にて同定された結節を生検して病理診断を行い転移のあるなしを決定した。図2に代表的な蛍光観察のみで同定される腹膜微小転移の画像を示す。通常観察では同定できないスポットが蛍光観察にて赤色に発色し(図2B)、同部位の生検にて胃癌腹膜転移と確定した(図2C)。腹膜播種の分類は日本胃癌学会第12版の基

準に従い、P0: 腹膜播種なし、P1: 小数の転移が胃の周囲、横行結腸より上部にのみ存在、P2: 少数の転移が腹部全体に存在、P3: 腹部全体に多数の転移を認める、とした。そして、蛍光観察のみ診断できる微小腹膜転移をALA-Pと定義した。

患者

2011年4月から2015年6月の期間に大阪府立成人病センターにてALAを用いた蛍光腹腔鏡検査を行った113例の進行胃癌症例を対象とした。腹腔鏡検査の適応は、以下の通りである。治療前の画像診断(CT, 内視鏡, 超音波検査)にて①漿膜浸潤を疑う3型, 4型胃癌②骨盤腔に腹水を認める③Bulkyリンパ節転移あるいは大動脈周囲リンパ節転移を認める。以上の症例を登録した。

表1 蛍光腹腔鏡検査施行症例の臨床病理学的背景

臨床病理学的因子	
年齢	63.5歳 (+ - 11.5)
性別 男/女	77 (68.1%) / 36 (31.9%)
胃癌肉眼型 1/2/3/4	2/28/43/40
占拠部位 U/M/L	41/55/17
組織型 分化型/未分化型/不明	39/73/1
cT T2/T3/T4a/T4b	3/46/58/6
cN N0/N1/N2/N3/Bulky LN/paraaortaLN	41/31/32/9/4/3
骨盤腔腹水 有/無	28 (24.8%) / 85 (75.2%)

結 果

表1に蛍光腹腔鏡検査を行った進行胃癌患者113症例の臨床病理学的背景を示す。肉眼型としては3型, 4型が多く, 未分化型が多くなっている。図2に腹腔鏡検査による診断結果を示す。通常観察では播種転移なしとされた64例中13例において蛍光観察にて腹膜微小転移が確認された(ALA-P)。腹腔洗浄液細胞診にて陽性の場合, 予後不良でありstage IVに分類される。腹腔鏡検査時にも腹腔洗浄液細胞診を行っているがその陽性率は, P0/ALA-P/P1-2/P3それぞれ10%, 23%, 50%, 78%であり, 腹膜播種の程度とともに細胞診陽性率は増加した。

P0症例51例の治療経過は, 40例は手術を先行し, 11例は化学療法を先行しうち5例は胃切除術を施行した。ALA-P, P1-2, P3症例は全例化学療法を先行し, 化学療法が奏功した症例に対しては胃切除術が行われた。ALA-P症例は7/13 (54%), P1-2症例は15/26 (58%), P3症例は5/23 (22%)の症例に化学療法後胃切除術を施行した。図4は腹腔鏡検査からの生存曲線を表しているが, 腹膜播種の程度により予後は変わり, P3症例の3年生存率は6%と非常に悪く, P1-2症例で49%であった。一方, ALA-P症例は72%とP0症例73%とほぼ同程度であった。

考 察

進行胃癌の腹膜播種診断のために, 近年導入された腹腔鏡検査に5-ALAを導入することで微小腹膜転移を有する患者の同定が可能となった。通常観察では腹膜転移なしとされたであろう64例の患者の20%に当たる13例に微小転移が存在した。

これらの症例は, 従来であれば通常に手術が施行され, 経過観察されていたはずであるが, 経過観察中に腹膜播種再発を来していた可能性が高いと考える。我々は微小腹膜転移を認めた症例(ALA-P)に対し抗がん剤治療を施行し, 奏功した症例に対してのみ胃切除術を施行する治療方針を行いまだ経過観察期間は短い, 3年生存率は72%とP0症例の73%とほぼ同等の治療成績を上げることができた。ALA-Pを除くP0症例は51例であり, 胃切除は45例(88%)に施行したのに対しALA-P症例は13例中7例(54%)にしか施行しておらず不必要な手術を避けることができた可能性も示唆された。従来腹膜播種の肉眼的観察を補助すべき腹腔洗浄液細胞診の陽性率はAL-Pで23%であり細胞診ではこれらの微小転移を拾い上げることは困難である。一方, P0症例の10%は細胞診陽性となり, このことはALA蛍光観察の限界を示しているのか, 細胞はこぼれているが着床はしていない状態を表しているのかは, 今後の経過観察が必要と考える。現時点では, やはりお互いに補填しあう診断法として両検査とも行う必要があると考える。

結 語

ALAを用いた蛍光腹腔鏡検査法の診断結果とそれに基づく進行胃癌に対する治療成績を報告した。ALA蛍光腹腔鏡検査は, 現在多施設にて先進医療が進行中であり, 将来癌の微小転移診断法として臨床導入されることを期待する。

文 献

- 1) Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O. D., Zanella F., Reulen H.-J. Fluorescence-guided surgery with

- 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*. 2006; **7** (5) : 392-401.
- 2) Inoue K, Matsuyama H, Fujimoto K, Hirao Y, Watanabe H, Ozono S, Oyama M, Ueno M, Sugimura Y, Shiina H, Mimata H, Azuma H, Nagase Y, Matsubara A, Ito YM, Shuin T. The clinical trial on the safety and effectiveness of the photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer using fluorescent light-guided cystoscopy after oral administration of 5-aminolevulinic acid (5-ALA). *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016 Mar; **13**: 91-6.
 - 3) 藤原義之, 大森健, 文正浩, 宮田博志, 杉村啓二郎, 大植雅之, 安井昌義, 三吉範克, 高橋秀典, 小林省吾, 秋田裕史, 友國晃, 左近賢人, 矢野雅彦 進行胃癌に対する審査腹腔鏡検査の適応と臨床的意義 *外科* **78**(4) 343-348, 2016.
 - 4) Kishi K, Fujiwara Y, Yano M, Inoue M, Miyashiro I, Motoori M, Shingai T, Gotoh K, Takahashi H, Noura S, Yamada T, Ohue M, Ohigashi H, Ishikawa O. Staging laparoscopy using ALA-mediated photodynamic diagnosis improves the detection of peritoneal metastases in advanced gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2012 **106** (3) : 294-298.
 - 5) Kishi K, Fujiwara Y, Yano M, Motoori M, Sugimura K, Ohue M, Noura S, Marubashi S, Takahashi H, Sakon M. Diagnostic laparoscopy with 5-aminolevulinic-Acid-mediated photodynamic diagnosis enhances the detection of peritoneal micrometastases in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2014 **87** (5) : 257-265.
 - 6) Ushimaru Y, Fujiwara Y, Kishi K, Sugimura K, Omori T, Moon JH, Yanagimoto Y, Ohue M, Yasui M, Takahashi H, Kobayashi S, Akita H, Miyoshi N, Tomokuni A, Sakon M, Yano M. Prognostic Significance of Basing Treatment Strategy on the Results of Photodynamic Diagnosis in Advanced Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016 Nov 7. [Epub ahead of print] PMID: 27822632