

厚生科学研究費補助金

21世紀型医療開拓推進研究事業

術前化学療法による高度進行胃がんの予後改善に関する研究

平成13年度 総括研究報告書

主任研究者 笹子 充

平成14年（2002）年4月

目 次

I. 総括研究報告書

術前化学療法による高度進行胃がんの 予後改善に関する研究	-----	1
笹子 充		

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	5
--------------------	-------	---

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）
総括研究報告書

術前化学療法による高度進行胃がんの予後改善に関する研究

主任研究者 笹子 充 国立がんセンター中央病院第一領域外来部長

研究要旨

全体では70%近い治癒率を達成した胃がんにおいて、依然10%程度の5年生存率を示すスキルス胃がんあるいはそれに準ずる大きな3型胃がんの予後改善を目指し、術前化学療法を行った後に根治的胃全摘手術を行うことが予後の改善にどの程度寄与するかを評価することを目的とする。研究の第一段階として、TS-1+CDDP療法2コース後に根治的胃全摘を施行する療法を60症例の第Ⅱ相試験として実施する。治療関連死亡率が5%以内であれば、第Ⅲ相試験をこのレジメンで施行する。本年はこれらの研究が遂行可能な質の高い研究グループ形成とプロトコル作成など試験開始の準備を行った。

分担研究者			
愛甲 孝	鹿児島大学医学部	教授	
荒井 邦佳	東京都立駒込病院	部長	
北村 正次	東京都立墨東病院	副院長	
栗田 啓	国立病院四国がんセンター	医長	
清水 利夫	国立国際医療センター	部長	
田中 洋一	埼玉県立がんセンター	副部長	
種村 廣巳	岐阜市民病院	副院長	
二宮 基樹	社会保険広島市民病院	部長	
平塚 正弘	大阪府立成人病センター	医長	
福島 紀雅	山形県立成人病センター、 山形県立中央病院	副部長	
山村 義孝	愛知県がんセンター	部長	

治療法を考えていたが、現在JCOG胃がん外科グループで施行中の同療法により第Ⅱ相試験で奏効を示す症例があまり多くないことから、最近の第Ⅰ/Ⅱ相試験で70%以上の驚異的な奏効率を示したTS-1+CDDP療法を用いて、スキルスあるいはそれに準ずる胃がんの術前化学療法を評価することとした。最初に企画する第Ⅱ相試験の目的は、新しい多剤併用療法であるTS-1+CDDP療法が安全に実施できること、さらに2コース施行後に胃がんに対する根治的胃全摘手術を実施しても安全であることを参加各施設と証することである。第2段階の第Ⅲ相試験の目的は、手術単独療法とTS-1+CDDP療法施行後に手術を実施する治療を無作為比較試験で比較検討することである。従来同タイプの胃がんに対しても、根治切除を先行し術後補助化学療法が行われてきた。しかし、従来の手術+術後補助化学療法という治療では効果が無く、胃がんにおいて際だって予後の不良な存在である。この難治がんに対してはブレイクスルーが必要で、現在最も注目されている術前化学療法という新しい方法論を用いて、治療成績の大幅な向上を目指す必要がある。こゝに他の胃がんに比し働き盛りや若年者に多く、いくつもの悲劇を生んできたこと、この病型の胃がんの治癒率向上の必要性は高い。術前化学療法は術後治療に比べてコンプライアンスが高いこと、転移を含まず腫瘍への薬剤到達性がよいことから、大半が胃全摘を必要とする対象症例においては大きな利点である。早期胃がんが増加した今日でもスキルス胃がん

A. 研究目的

全体では70%近い治癒率を達成した胃がんにおいて、依然10%程度の5年生存率を示すスキルス胃がんあるいはそれに準ずる大きな3型胃がんの予後改善を目指し、術前化学療法を行った後に根治的胃全摘手術を行うことが予後の改善にどの程度寄与するかを評価することを目的とする。スキルス胃がんおよび10cm以上の大きな3型胃がんでは、術前診断で根治切除可能と診断されていても腹膜播種を約40%に認め多く、また治癒切除された場合も予後は不良である。全体の3年生存率、5年生存率は約16%、約10%である。今回の研究では当初TS-1単独療法を2コース施行後に治癒切除を行う

は胃がん全体の10-15%を占め、罹患年齢が生産年齢であることから、治療上の社会的意義は実数以上に大きい。また、かかる予後不良群において本治療の有効性が証明されれば、stage III症例への応用も期待できる。

B. 研究方法

1) 多施設共同第II相試験

対象症例：組織生検で腺がんと診断が確定しているスキルス胃がんおよび10cm以上の3型胃がんで、年齢75歳以下、ECOG Performance Status(PS) 0-1、化学療法とD2以上の郭清を伴う胃全摘手術に耐える身体条件を満たす患者を対象とする。十分な説明後、患者本人の自由意志による文書同意を必須とする。

症例登録：データマネージメントセンターにおける中央登録方式をとる。外来で適格性を確認後、文書と口頭による十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを患者本人より取得する。電話によりデータマネージメントセンターへ症例登録し、1週間以内に治療を開始する。

治療内容：外来で通常量のTS-1（80～120mg/body）3週間連日経口投与に、治療開始後第8日目のCDDPの静脈内点滴投与（60mg/m²/2hour）を組み合わせて1コースとする。2週間の休薬を挟み、計5週間で1サイクルとして2サイクル治療を行う。CDDP投与のために、治療開始後第7日目に入院し、第8日目にCDDPの静脈内点滴投与（60mg/m²/2hour）を行い、投与翌日あるいは翌々日に退院する。少なくとも治療の前日・当日・翌日には十分な水分負荷を行い、CDDPによる腎機能障害の発生を予防する。1コース終了時、投与条件を満たす場合は第2コース目に入る。2コース終了後治療効果を評価し、手術適応を満たす場合は胃全摘手術を行う。治療可能例では少なくともD2郭清を行う。非治療切除例では、切除適応（出血あるいは狭窄症状がある場合）がある場合に限り、切除を行う。切除の適応がない場合には、切除を行わず、それまでの化学療法が有効と判定できる例ではTS-1を、無効例での治療の選択は主治医の裁量となる。2コース後の検索で遠隔転移出現等により手術適応のなかった患者の治療も主治医の裁量による。

統計学的事項：この第II相試験の主たる目的は術前化学療法後の手術治療の安全性評価であり、治療関連死の点推定値が5%を越えないという仮説を立てる。治療関連死が2例以内のうち1例を続け、3例目が治療関連死亡した時

で即刻登録を中止し、その後の第III相試験のレジメンとして本治療は不適切と判断する。この様なことが無く60例集積できなかった場合には、JCOG0002-DI試験の奏効率と比較し、上回っている場合は、本レジメンで次の第III相試験を行う。中間解析は2回行い（予定症例数の半数登録時と登録終了時）、生存率に関する最終解析は症例集積終了後2年で行う。

2) 多施設共同第III相試験

対象症例：第II相試験と同じ。

症例登録：データマネージメントセンターにおける中央登録方式をとる。外来で適格性を確認後、文書と口頭による十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを患者本人より取得する。電話によりデータマネージメントセンターへ症例登録し、無作為割付が行われる。手術単独例では、登録後2週間以内に手術を行う。術前化学療法を開始する。登録後1週間以内に化学療法を開始する。

治療内容：術前化学療法は第II相試験と同様に行う。手術単独群では、治療可能例は少なくともD2郭清を伴う胃全摘手術を行う。治療不能だが症状改善のための手術が望ましい患者では、姑息的切除を行う。切除適応がない場合は、試験開腹にとどめる。治療切除例では手術後再発が確認されるまで補助化学療法は行わない。非治療切除例、試験開腹例における治療の選択は主治医の裁量による。

統計学的事項：本第III相試験では、対照群の3年生存率は16%と見込まれ、治療群（術前化学療法群）がこれを10%上回る差を検出したい。治療群の3年生存率26%、 α エラー0.05（片側）、 β エラー0.2（検出力0.8）の条件下で、差の検出に必要な症例数は336例となる。若干集積期間2年、経過観察期間2年とする。

C. 研究結果

1) 多施設共同研究組織の構築：本研究が遂行可能となるように、多施設共同研究体制の確立整備を行った。本研究の母体となるJCOG胃がん外科グループに参加している施設の内activityの低い施設を除外し、別の施設を加えて本研究実施のために新たな研究体制を構築した。また、参加各施設に手術手技撮影を目的としたデジタルビデオカメラ、DV画像編集用高性能パーソナルコンピュータ等を備品として配置し、常時登録症例の手術治療のビデオ撮影を行い、治療の質を検証できる体制を整えた。このようなシステムを欠いたオランダやイギリスの第III相試験では多数の有害事象による

治療関連死が生じているにもかかわらず、治療の質を検証することができず、大きな問題となったことは記憶に新しい。

2) 本研究達成の第1段階である術前化学療法と根治手術併用の第II相試験の臨床試験計画書を作成した。現在プロトコルの予備審査を行う機関(JCOGプロトコル検討委員会)に提出し、評価を受けているところである。昨年の研究申請時にはTS-1の単独療法を術前化学療法として用いる予定であったが、その後の研究の進展によりTS-1+CDDPを用いた術前化学療法を評価する第II相試験をまず行う予定とし、その第II相試験のコンセプトシートについてJCOGプロトコル検討委員会の指示に従ってプロトコルを準備中である。

D. 考察

スキルス胃がんは多くの若年者を含めて発生し、予後不良であるために多くの社会的悲劇を生んできた。30年来行われてきた術後補助化学療法が有効性を示し得なかった現在、術前化学療法の効果に期待がかかる。本研究を継続し、スキルス胃がんに対する有効な治療法を確立したい。

E. 結論

現在継続中の研究であるため、本年度は結論としての特記事項はなし。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1)片井 均、笹子三津留、佐野 武、丸山圭一：胃癌の診断と治療 VII.胃癌の治療 欧米における胃癌標準治療の現状と問題点. 日本臨牀、59(増刊号4):281-286、2001.

(2)笹子三津留：胃癌治療のコンセンサス；『胃癌治療ガイドライン』を踏まえて 集学的治療、非治療手術など. 消化器外科、24(11):1619-1627、2001.

(3)笹子三津留、衛藤 剛、阪 眞、片井 均、佐野 武：最新の標準治療 Generalized diseaseの視点から癌治療を見直す 胃癌-進行癌. 外科、63(12):1448-1452、2001.

(4) Nakano, S., Baba, M., Natsugoe, S., Kusano, C., Shimada, M., Fukumoto, T. and Aikou, T.: The role of neoadjuvant radiochemotherapy using low-dose fraction cisplatin and 5-fluorouracil in patients with carcinoma of the esophagus.

Jpn.J.Thorac.Cardiovasc.Surg., 49(1):11-16、2001.

(5)愛甲 孝：胃癌治療のupdate-標準治療と研究段階治療の選択- 胃癌治療の動向. 外科治療、84(5):511-517、2001.

(6)愛甲 孝、夏越祥次、帆北修一：進行胃癌に対する拡大手術 -拡大手術の治療成績及び適応と今後の問題点-. 日外会誌、102(10):764-769、2001.

(7)荒井邦佳、岩崎善毅、高橋俊雄：胃癌の腹膜播種に対する腹腔内反復化学療法の評価. 癌と化学療法、28(9):1257-1261、2001.

(8)岩崎善毅、荒井邦佳、大橋 学、高橋俊雄：胃癌原発巣および転移巣における pyrimidine nucleoside phosphorylase(PyNPase)活性の定量値とその臨床的意義、日外連合会誌、26(1):59-62、2001.

(9)平塚正弘、宮代 勲、橋本 勉、石黒信吾、古河 洋、山田晃正、村田幸平、土岐祐一郎、大東弘明、亀山雅男、佐々木 洋、甲 利幸、石川 治、今岡真義：スキルス胃癌の Skirrhous と Carcinoma fibrosum. 外科治療、84(2):193-199、2001.

(10)Kodera, Y., Yamamura, Y., Ito, S., Kanemitsu, Y., Shimizu, Y., Hirai, T., Yasui, K. and Kato, T.: Is Borrmann type IV gastric carcinoma a surgical disease? An old problem revisited with reference to the results of peritoneal washing cytology. J.Surg. Oncol., 78(3):175-181、2001.

(11)中西速夫、小寺泰弘、山村義孝、立松正衛：微小癌細胞の検出とその意義リアルタイムRT-PCR法による腹腔内遊離癌細胞の定量的検出とその意義. 癌と化学療法、28(6):784-788、2001.

(12)小寺泰弘、伊藤誠二、山村義孝：知っておくべき術中診断法 V.胃癌腹膜播種の術中診断. 外科、64(1):22-25、2002.

2. 学会発表

(1)笹子三津留、北村正次、古河 洋、山尾剛一、木下 平、荒井邦佳、山村義孝、辻仲利政、平塚正弘：高度リンパ節転移を伴う進行胃癌治療における手術の役割. 第101回日本外科学会総会、仙台、2001. 4.

(2)丸山圭一、笹子三津留、木下 平、佐野 武、片井 均：胃癌の外科：多様化する治療法. 第101回日本外科学会総会、仙台、2001. 4.

(3)笹子三津留、佐野 武、片井 均：外科的治療を評価する臨床試験の問題点-多施設共同研究の経験から-. 第39回日本癌治療学会総会、広島、2001.

11.

(4) 徳田浩喜、夏越祥次、帆北修一、中条哲浩、石神純也、高尾尊身、末永豊邦、愛甲 孝：胃癌の再発に関する腹腔内洗浄液中のCEA m-RNA発現とCEA蛋白濃度測定の意義。第101回日本外科学会総会、仙台、2001. 4.

(5) 帆北修一、石神純也、中条哲浩、東泰志、喜島祐子、夏越祥次、馬場政道、高尾尊身、愛甲 孝：根治度C切除胃癌症例の検討。第101回日本外科学会総会、仙台、2001. 4.

(6) Tokuda, K., Natsugoe, S., Hokita, S., Nakajo, A., Miyazono, F., Ishigami, S., Takao, S., Suenaga, T. and Aikou, T.: Clinical significance of molecular detection of CEA- mRNA and CEA-PROTEIN level in the peritoneal lavage fluid for gastric carcinoma. 4th JGCC, New York, U.S.A., 2001. 4.

(7) 石神純也、帆北修一、徳田浩喜、中条哲浩、渡辺照彦、徳重正弘、才原哲史、夏越祥次、愛甲 孝：進行胃癌症例に対するティエスワンの使用経験。第26回日本外科系連合学術集会、東京、2001. 6.

(8) 帆北修一、徳田浩喜、中条哲浩、東泰志、角倉信一、夏越祥次、馬場政道、高尾尊身、愛甲 孝：胃癌腹膜播種性転移症例の背景因子と再発の予測について。第63回日本臨床外科学会総会、横浜、2001. 10.

(9) 上之園芳一、帆北修一、東泰志、中条哲浩、石神純也、夏越祥次、馬場政道、高尾尊身、愛甲 孝：腹膜播種性転移陽性胃癌に対する胃切除の検討。第39回日本癌治療学会総会、広島、2001. 11.

(10) 宮代 勲、平塚正弘、古河 洋、山田晃正、村田幸平、土岐祐一郎、大東弘明、亀山雅男、佐々木 洋、甲利幸、石川 治、今岡真義：腹腔細胞診陽性胃癌は手術によって長期生存可能か。第101回日本外科学会総会、仙台、2001. 4.

(11) 嵯峨慶子、福島紀雅、渋谷 久、池田栄一、齊藤 博：4型胃癌に対する手術例と非手術例における治療成績の検討。第74回日本胃癌学会総会、東京、2002. 2.

(12) 小寺泰弘、中西速夫、山村義孝、金光幸秀、清水泰博、平井 孝、安井健三、森本剛史、加藤知行：胃癌におけるlight cyclerを用いた腹腔内洗浄細胞診－「高度先進医療」での臨床応用。第101回日本外科学会総会、仙台、2001. 4.

(13) Kodera, Y., Nakanishi, H., Ito, S., Yamamura, Y. and Tatematsu, M.:

Quantitative detection of free cancer cells in the peritoneal washing by real-time RT-PCR: a significant prognostic determinant for gastric carcinoma. 37th ASCO, San Francisco, U.S.A., 2001. 5.

(14) 伊藤誠二、小寺泰弘、山村義孝、金光幸秀、清水泰博、平井 孝、安井健三、加藤知行：高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対するCPT-11+CDDP術前化学療法の実験。第16回愛知臨床外科学会、名古屋、2001. 7.

(15) 小寺泰弘、中西速夫、伊藤誠二、山村義孝、加藤知行、立松正衛：Real time RT-PCRによる胃癌の微少転移の検出－大網を検体として。第60回日本癌学会総会、横浜、2001. 9.

(16) 伊藤誠二、小寺泰弘、中西速夫、山村義孝、金光幸秀、清水泰博、平井 孝、安井健三、加藤知行：胃癌術後腹膜播種の予測因子としてのLightCyclerの有用性。第63回日本臨床外科学会総会、横浜、2001. 10.

(17) 望月能成、中西速夫、伊藤誠二、小寺泰弘、山村義孝、藤原道隆、笠井保志、秋山清次、伊藤勝基、中尾昭公、立松正衛：Green fluorescent protein (GFP) 遺伝子導入ヒト胃癌腹膜転移モデルを用いたTS-1の腹膜転移抑制効果の検討。第74回日本胃癌学会総会、東京、2002. 2.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
片井 均、 笹子三津留、 ほか	胃癌の診断と治療 VII.胃癌の治療 欧米 における胃癌標準治療 の現状と問題点	日本臨牀	59巻 増刊号4	281-286	2001
笹子三津留	胃癌治療のコンセンサ ス；『胃癌治療ガイド ラインを踏まえて』集 学的治療、非治癒手術 など	消化器外科	24巻11号	1619-1627	2001
笹子三津留、 ほか	最新の標準治療 Generalized disease の視点から癌治療を見 直す 胃癌一進行癌	外科	63巻12号	1448-1452	2001
Nakano, S., Aikou, T. and et al.	The role of neoadjuvant radiochemotherapy using low-dose fraction cisplatin and 5-fluorouracil in patients with carcinoma of the esophagus	Jpn.J. Thorac Cardiovasc. Surg.	49巻1号	11-16	2001
愛甲 孝	胃癌治療のupdate— 標準治療と研究段階治 療の選択— 胃癌治療 の動向	外科治療	84巻5号	511-517	2001
愛甲 孝、ほか	進行胃癌に対する拡大 手術 —拡大手術の治 療成績及び適応と今後 の問題点—	日外会誌	102巻10号	764-769	2001
荒井邦佳、ほか	胃癌の腹膜播種に対す る腹腔内反復化学療法 の検討	癌と化学療法	28巻9号	1257-1261	2001
岩崎善毅、 荒井邦佳、ほか	胃癌原発巣および転移 巣における pyrimidine nucleoside phosphorylase (PyNPase) 活性の定 量値とその臨床的意義	日外連合会誌	26巻1号	59-62	2001
平塚正弘、ほか	スキルス胃癌の Skirrhousと Carcinoma fibrosum	外科治療	84巻2号	193-199	2001

発表者氏名	論文タイトル名	雑誌名	巻号	ページ	出版年
Kodera, Y., Yamamura, Y. and et al.	Is Borrmann type IV gastric carcinoma a surgical disease? An old problem revisited with reference to the results of peritoneal washing cytology	J.Surg. Oncol.	78巻3号	175-181	2001
中西速夫、 山村義孝、ほか	微小癌細胞の検出とその意義 リアルタイム RT-PCR法による腹腔内遊離癌細胞の定量的検出とその意義	癌と化学療法	28巻6号	784-788	2001
小寺泰弘、 山村義孝、ほか	知っておくべき術中診断法 V.胃癌腹膜播種の術中診断	外科	64巻1号	22-25	2002