

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

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14年度 総括研究報告書

主任研究者 笹子 充

平成15年（2003）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

笹子 充

----- 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 5

III. 研究成果の刊行物・別刷

----- 7

の10-15%を占め、罹患年齢が生産年齢であることから、治癒率向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8cm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：体表面積により3段階に設定)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)を組み合わせる。1週間の休薬を挟み、計4週間を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には第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全摘手術を行う。治療切除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本レジメンを、無効例では治療の選択は主治医の裁量による。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、治療関連死の推定値が5%を越えないという仮説を立てている。治療関連死が2例以内のうち1例を続け、3例目が治療関連死の発生を即ち登録を中止し、その後第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50例集積できた場合には、JCOG0002-DI試験の奏効率と比較し、明らかに劣っていない場合は、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3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。手術単行例では、登録後2週間以内に手術を行う。術前化学療法例では、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。手術単行例では、治療切除可能例は少なくともD2郭清を伴う胃全摘手術を行う。治療切除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15%と見込まれ、治療群(術前化学療法群)がこれを15%上回る差を検出したい。治療群の3年生存率30%、 α エラー0.05(片側)、 β エラー0.2(検出力0.8)の条件下で、差を検出に必要な症例数は134例となる。症例集積期間3年、経過観察期間3年とする。

C. 研究結果

本年は本プロトコールに使用するCDDP+TS-1療法の安全性情報は第I/II相試験の25例に関するものしかなく、情報が蓄積するのを待つ必要があった。幸い2002年10月の癌治療学会で二つの第II相試験結果が発表され、レジメンの安全性はほぼ確認できた。それをもとに、同レジメンを用いたプロトコールを完成し、JCOG臨床試験審査委員会に審査を依頼し、1度の修正の後に承認を受けた。各参加施設では、施設内IRB(倫理審査委員会)の審査を受け、現在までに12施設で承認を受けている。本年度中に3例が登録された。

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。化学療法がCRをもたらすことは依然稀である今日、これらの進行胃癌では手術による局所のコントロールが必須である。そのために十分なリンパ節郭清や合併切除を伴う手術が行われ、術後の合併症が問題となる。また、対象症例のほぼ全例は胃全摘を必要とし、胃全摘後のPSの低下も問題となる。これら二つの理由により、化学療法のコンプライアンスが保てないことは術後補助化学療法が成功しない重要な要因であった。今後本研究を継続し、スキルス胃癌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

現在まで登録された症例では該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) McCulloch, P., Taylor, I., Sasako, M., Lovett, B., Griffin, D.: Randomised trials in surgery: problems and possible solutions. *B.M.J.*, 324:1448-1451, 2002. 6.

(2) 笹子三津留、長南明道、浜田勉、小山恒男、加藤洋、島清彦、司会：八尾恒良、愛甲孝：〈座談会〉胃癌治療ガイドラインをめぐって。胃と腸、38(1):107-125、2003. 1.

(3) 荒井邦佳、岩崎善毅、木村豊、高橋慶一、山口達郎、高橋俊雄：胃癌腹膜播種に対する腹腔内反復化学療法の有用性と至適投与方法についての検討。癌と化学療法、29(12):2160-2163、2002.

(4) 井上暁、梅北信孝、北村正次：TS-1により多発性肝転移が消失し切除し得た胃癌の1例。癌と化学療法、29(6):939-942、2002.

(5) 北村正次、井上暁：再発形式別にみた化学療法の選択。Knack & Pitfalls 胃外科の要点と盲点、荒井邦佳、編。文光堂、東京、pp. 347、2003.

(6) 藤田秀人、吉岡伊作、井口雅史、岩田啓子、鱈坂秀之、山本精一、加治正英、前田基一、藪下和久、小西孝司、三輪淳夫：TS-1投与によりQOL改善を認めた進行胃管癌の1例。癌と化学療法、29:443-447、2002.

(7) 須原貴志、早川雅弘、国枝克行、佐治重豊、田中千凱、種村廣巳、大下裕夫：腹腔内洗浄細胞診におけるPIPLCを用いたCEA可溶化程度と原発巣組織CEAとの解離現象に関する検討。日外科系連

会誌、27:213-218、2002.

(8) 二宮基樹、佐々木寛、池田俊行、高倉範尚、樫本和樹、影本正之：胃癌根治術後の遠隔リンパ節転移に対して放射線治療が有効であった2症例。癌と化学療法、29(12):2085-2088、2002.

(9) Kodera, Y., Yamamura, Y.: Quantitative detection of disseminated cancer cells in the greater omentum of gastric carcinoma patients with real-time RT-PCR: a comparison with peritoneal lavage cytology. *Gastric Cancer*, 5:69-76, 2002.

(10) Yamamura, Y., Nakajima, T., Ohta, K., Nashimoto, A., Arai, K., Hiratsuka, M., Sasako, M., Kodera, Y., Goto, M.: Determining prognostic factors for gastric cancer using the regression tree method. *Gastric Cancer*, 5:201-207, 2002.

(11) Nakanishi, H., Yamamura, Y.: Chemosensitivity of peritoneal micrometastases as evaluated using a green fluorescence protein (GFP)-tagged human gastric cancer cell line. *Cancer Sci.*, 94:112-118, 2003.

2. 学会発表

(1) 笹子三津留、佐野武、梨本篤、栗田啓、平塚正弘、辻仲利政、木下平、荒井邦佳、山村義孝、磯崎博司、谷川允彦、清水利夫、古河洋 (JCOG胃癌外科グループ)：進行胃癌治療切除における大動脈周囲リンパ節郭清の意義を評価するための臨床試験 (JCOG9501) の経験 - ことにオランダの臨床試験と対比して -。第102回日本外科学会定期学術集会、京都、2002. 4.

(2) 笹子三津留 (司会)：第102回日本外科学会定期学術集会：ワークショップ5「外科におけるRandomized Controlled Trial」。第102回日本外科学会定期学術集会、京都、2002. 4.

(3) Sasako, M.: Management of gastric cancer. 18th World Congress of Digestive Surgery/ 9th Hong Kong International Cancer Congress, Hong Kong, China, 2002. 12.

(4) 片山原子、荒井邦佳、岩崎善毅、高橋慶一、大植雅之、山口達郎、高橋俊雄：胃癌切除後の補助療法としてのTS-1の安全性と適正な用量についての検討。第102回日本外科学会定期学術集会、京都、2002. 4.

(5) 小森宏之、荒井邦佳、岩崎善毅、木村豊、高橋慶一、大植雅之、山口達郎、高橋俊雄：胃癌肝転移に対する昇圧肝動注療法の現状と問題点。第57回日本消化

器外科学会総会、京都、2002. 7.

(6) 中村匡彦、荒井邦佳、岩崎善毅、木村豊、高橋慶一、大植雅之、山口達郎：胃癌術後腹膜再発に対する在宅中心静脈栄養(HPN)の現状と問題点。第57回日本消化器外科学会総会、京都、2002. 7.

(7) 荒井邦佳、岩崎善毅、木村豊、高橋慶一、大植雅之、山口達郎、高橋俊雄：TS-1投与後早期にHand-foot syndromeが発現した慢性腎不全合併再発胃癌の1例。第61回日本癌学会総会、東京、2002. 10.

(8) 荒井邦佳、岩崎善毅、木村豊、高橋慶一、大植雅之、山口達郎：進行・再発胃癌に対する新規経口抗がん剤TS-1の臨床試験と成績。第40回日本癌治療学会総会、東京、2002. 10.

(9) 江間俊哉、荒井邦佳、岩崎善毅、木村豊、高橋慶一、大植雅之、山口達郎：CDDP、5FU、MTX、ロイコボリンによる化学療法が著効し切除可能となった3型胃癌の1例。第64回日本臨床外科学会総会、東京、2002. 11.

(10) 廣岡信一、荒井邦佳、岩崎善毅、木村豊、高橋慶一、大植雅之、山口達郎：集学的治療により長期生存が得られた4型胃癌。第64回日本臨床外科学会総会、東京、2002. 11.

(11) 井上暁、小川雅子、菊地仁、梅北信孝、吉田操、北村正次：胃癌におけるTPおよびDPD活性についての検討。第75回日本胃癌学会総会、東京、2003. 2.

(12) 井口雅史、加治正英、松井恒志、岩田啓子、藤田秀人、山本精一、前田基一、藪下和久、小西孝司：胃癌幽門側胃切除クリニカルパス導入の効果。第57回日本消化器外科学会総会、京都、2002. 7.

(13) 二宮基樹、佐々木寛、池田俊行、原野雅生、青木秀樹、小野田正、塩崎滋弘、大野聡、檜垣健二、小林直広、高倉範尚：高度進行胃癌に対する術前化学療法の効果。第40回日本癌治療学会総会、東京、2002. 10.

(14) 佐々木寛、二宮基樹、池田俊行、青木秀樹、小野田正、塩崎滋弘、大野聡、檜垣健二、小林直広、高倉範尚：当院における再発高度進行胃癌長期生存例の検討。第40回日本癌治療学会総会、東京、2002. 10.

(15) 津谷康大、二宮基樹、佐々木寛、池田俊行、青木秀樹、小野田正、塩崎滋弘、大野聡、檜垣健二、小林直広、高倉範尚：胃癌根治術後の多発性肝転移、大動脈周囲リンパ節転移に対して、外来化学療法が奏効した1例。第40回日本癌治療学会総会、東京、2002. 10.

(16) 二宮基樹、佐々木寛、池田俊行、原野雅生、青木秀樹、小野田正、塩崎滋弘、大野聡、檜垣健二、小林直広、高倉範尚：高度進行、再発胃癌に対する化学療法

に対する治療戦略。第64回日本臨床外科学会総会、東京、2002. 11.

(17) 二宮基樹、佐々木寛、池田俊行、原野雅生、青木秀樹、小野田正、塩崎滋弘、大野聡、檜垣健二、小林直広、高倉範尚：射精機能温存を目的とした男性進行胃癌に対する腰内臓神経温存大動脈周囲郭清術。第64回日本臨床外科学会総会、東京、2002. 11.

(18) 佐々木寛、二宮基樹、池田俊行、原野雅生、青木秀樹、小野田正、塩崎滋弘、大野聡、檜垣健二、小林直広、高倉範尚、高倉範尚：CPT-11およびCDDPによる術前化学療法が奏効した高度進行胃癌(bulky N2)の1例。第64回日本臨床外科学会総会、東京、2002. 11.

(19) 宣代勲、平塚正弘、石川治、横山茂和、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、今岡真義、古河洋：4型胃癌に対する左上腹内臓全摘術(LUAE)にAppleby手術併用の意義はあったのか。第57回日本消化器外科学会総会、京都、2002. 7.

(20) 伊藤誠二、望月能成、金光幸秀、清水泰博、平井孝、安井健三、山村義孝、加藤知行、小寺泰弘：4型胃癌に対して、非切除・TS-1投与を行った7例。第57回日本消化器外科学会総会、京都、2002. 7.

(21) 山村義孝、小寺泰弘、種村廣巳、大下裕夫、宮下薫、藤村隆、伊藤誠二、望月能成、清水泰博、平井孝、安井健三、加藤知行：進行胃癌に対するS-1、pirarubicin(THP)併用療法-pilot study-。第40回日本癌治療学会総会、東京、2002. 10.

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
北村正次、 井上 暁	再発形式別にみた 化学療法の選択	荒井邦佳	Knack & Pitfalls 胃外科の要点 と盲点	文光堂	東京	2003	347

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
McCulloch, P., Sasako, M., et al.	Randomised trials in surgery: problems and possible solutions.	B.M.J.	324巻	1448-1451	2002
笹子三津留、 ほか	〈座談会〉胃癌治療ガ イドラインをめぐって	胃と腸	38巻1号	107-125	2002
荒井邦佳、ほか	胃癌腹膜播種に対する 腹腔内反復化学療法の 有用性と至適投与法に ついての検討	癌と化学療法	29巻12号	2160-2163	2002
井上 暁、ほか	TS-1により多発性肝 転移が消失し得た胃癌 の1例	癌と化学療法	29巻6号	939-942	2002
藤田秀人、 加治正英、ほか	TS-1投与によりQOL 改善を認めた進行胃癌 の1例	癌と化学療法	29巻3号	443-447	2002
須原貴志、 種村廣巳、ほか	腹腔内洗浄細胞診にお けるPIPLCを用いた CEA可溶化程度と原発 巣組織CEAとの解離現 象に関する検討	日外科系連会 誌	27巻2号	213-218	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
二宮基樹、ほか	胃癌根治術後の遠隔リンパ節転移に対して放射線治療が有効であった2症例	癌と化学療法	29巻12号	2085-2088	2002
Kodera, Y., Yamamura, Y., et al.	Quantitative detection of disseminated cancer cells in the greater omentum of gastric carcinoma patients with real-time RT-PCR: a comparison with peritoneal lavage cytology	Gastric Cancer	5巻	69-76	2002
Yamamura, Y., Arai, K., Sasako, M., et al.	Determining prognostic factors for gastric cancer using the regression tree method	Gastric Cancer	5巻	201-207	2002
Nakanishi, H., Yamamura, Y., et al.	Chemosensitivity of peritoneal micrometastases as evaluated using a green fluorescence protein(GFP)-tagged human gastric cancer cell line	Cancer Sci.	94巻1号	112-118	2003

20020496

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.5-P.6の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。