

目 次

I. 総括研究報告書	
がんの腹膜播種に対する標準的治療の適応に関する研究 -----	3
[大津 敦]	
II. 分担研究報告	
1. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立 -----	12
[白尾 國昭]	
2. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立 -----	14
[兵頭 一之介]	
3. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立 -----	16
[斎藤 博]	
4. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立 -----	17
[小泉 和三郎]	
5. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立 -----	19
[滝内 比呂也]	
6. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立 -----	21
[荒井 保明]	
7. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立 -----	24
[宮田 佳典]	
8. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立 -----	26
[小島 宏]	
9. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立 -----	28
[金子 和弘]	

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

がんの腹膜播種に対する標準的治療の
適応に関する研究

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大津 敦

平成 15 年 (2003 年) 4 月

10. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立 -----	30
[朴 成和]	
11. がんの腹膜播種に対する局所療法の開発 -----	32
[米村 豊]	
12. がんの腹膜播種に対する局所療法の開発 -----	36
[木下 一夫]	
13. がんの腹膜播種に対する局所療法の開発 -----	38
[澤 敏治]	
14. 婦人科がんの腹膜播種に対する化学療法の開発 -----	39
[吉川 裕之]	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧票 -----	42

総括研究報告書

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）
総括研究報告書

がんの腹膜播種に対する標準的治療の適応に関する研究

主任研究者 大津 敦 国立がんセンター東病院 内視鏡部長

研究要旨 胃癌腹膜播種症例に対する標準的治療の確立を目指して、5-fluorouracil(5FU)単剤と methotrexate(MTX) +5-FU 併用療法の第Ⅲ相比較試験を計画し、プロトコール審査・倫理審査が終了し、平成14年10月より登録を開始している。15年3月末までに22例の登録がなされ、現時点まで予期せぬ重篤な有害事象等の発生もなく順調に試験が進行中であり、15年度中に中間解析予定である。一方、近年開発された taxol の腹膜播種への効果をみるために二次治療としての第Ⅲ相比較試験を計画中であり、まもなくプロトコール審査に入る予定である。腹膜播種の比較試験は国内外を通じて全くないこと、今後補助療法等への展開も拓がること等から、両試験ともに極めて大きなインパクトを与える可能性がある。

A. 研究目的

現時点まで、世界的にみても腹膜播種に対する標準治療は全く確立されておらず、その確立が本研究班の目的である。そこで、腹膜播種が臨床的に最も多くかつ問題となっている胃癌の腹膜播種症例のみを対象とした全身化学療法の第Ⅲ相比較試験を行い、腹膜播種に対する標準的治療の確立を目指すこととした。本試験は、5-fluorouracil(5FU)単剤をコントロールとして、methotrexate(MTX) +5-FU の生存延長効果を検討することを目的としている。

B. 研究方法

本試験は無作為化比較試験で、Primary endpoint は、全生存期間、Secondary endpoint は、経口摂取可能生存期間、経口摂取改善割合、重篤な有害事象発生割合である。対象症例の選択規準は、切除不能または術後再発胃癌症例で、画像診断で(CT・注腸)明らかな腹膜播種を有する症例、20歳-75歳、PS 0-2で、主要臓器機能が保持

され、患者本人より文書での同意が得られた症例である。治療は、5-FU 持続静注療法は5-FU 800 mg/m²/day: 5日間(120時間: day 1-5) 持続静注を4週1コース。MF 療法はMTX, 100 mg/m²/day 静注(day1)、5-FU, 600mg/m²/day 静注(day 1: MTX 投与3時間後)を、1週1コースとして増悪まで繰り返すスケジュールとした。予定症例数は各治療群80例、計160例。登録期間2年6ヶ月、参加予定29施設。本試験はJCOGでの厳密なプロトコール審査と参加施設での倫理審査委員会の承認を前提とし、同時に本試験の品質管理・保証を十分に行うため、データ管理はJCOG データセンターへ委託した。また、本試験を安全に行うため、重篤な有害事象発生時の対応および情報の速やかな提供を研究事務局を通して的確な対応を行い、第三者による効果安全性評価委員会での管理を受けることとしている。

(倫理面への配慮)

本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施し、患者の

人権保護に努めること、インフォームドコンセントは、各参加施設の倫理審査委員会の承認を得た本試験の同意説明文書を患者本人に渡し試験の内容を口頭で詳しく説明した上で患者本人より同意書への署名を取得すること、個人情報保護に最大限努めることなどの倫理面への配慮も十分に行っている。

C. 研究結果

本研究は平成 14 年 8 月に JCOG 内の審査が終了。ただちに参加施設の倫理審査へ入り、倫理審査の終了した施設より順次登録を開始している。平成 14 年 10 月より症例登録が開始され、倫理審査が終了した施設はまだ半数程度ながら 15 年 3 月末現在 22 例の登録を得ている。現時点までに重篤な予期せぬ有害事象等の急送報告発生事例はなく、順調に試験が進行中である。早急に参加全施設の倫理審査を終了し、15 年度中に 100 例の登録と中間解析を行い、16 年度中には登録の終了と最終解析を予定している。

D. 考察

胃癌は、依然本邦における悪性腫瘍の死因の第二位を占めており、切除不能例や術後再発例の予後は極めて不良である。腹膜播種はこれらの進行・再発例の約半数を占める最多の転移部位であり、腸閉塞や尿管閉塞による水腎症等を併発しやすく臨床的対応に苦慮することが多い。また、薬物動態的にもこれらの併発症により排泄遅延が起こりやすく、他の進行胃癌の治療法をそのまま適用するのは危険が伴う。現時点までに腹膜播種を伴う進行胃癌に対する本格的な比較試験の結果は国内外ともに全く報告がない。通常切除不能進行胃癌を対象とした比較試験は海外からも多数の報告があるが、Best supportive care との比較では化学療法施行群に有意な生存期間の延

長が証明されているものの、いまだ 5-FU 単剤を上回る生存期間延長を証明した治療法はない。本邦においても、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) での 5-FU 単剤 vs. 5-FU+CDDP vs. UFT+MMC の第Ⅲ相比較試験を行ったが、生存期間では併用群の 2 つの arm とも比較対照群である 5-FU 単剤を上回る成績は得られていない。一方、MTX+5-FU 時間差療法は、biochemical modulation の理論に基づいた併用療法で、特に腹膜播種症例に対する効果が高く、当院での腹膜播種 56 例の retrospective な解析や、JCOG での癌性腹水を有する 37 例に対する第Ⅱ相試験でも良好な成績が得られている。以上の経緯から、切除不能進行癌での対照群として最も妥当な 5-FU 単剤をコントロールとし、MTX+5-FU の効果を検討する今回の第Ⅲ相試験を計画するに至っている。本研究により、胃癌腹膜播種症例に対する標準的治療法が決定され腹膜播種症例に対し大きな利益をもたらす可能性がある。また、この研究結果は、腹膜播種が最多の再発形式を示す漿膜浸潤を有する胃癌外科切除例に対する術後補助化学療法への展開も期待されるなど、今後の胃癌治療において極めて大きなインパクトを与える可能性が高い。現時点まで試験は順調に進行しており慎重に遂行しながら予定期間内の試験終了を目指している。

一方、近年胃癌に対して保険適用が承認された taxol は、weekly 投与により 30% 程度の奏効率が腹膜播種でもみられており、安全性も問題ないとの結果が分担研究者から報告されている。この治療法を評価するために、初回化学療法不応胃癌腹膜播種症例に対する 5-FU based regimen と weekly taxol の第Ⅲ相比較試験を新たに当研究班

で計画中である。14年度の2回の班会議によりグループ内の合意は得ており、現在コンセプトシートを作成中で、まもなくJCOGでのプロトコル審査に提出する予定である。目標症例数は120例で症例集積1.5年とし、今年度中にJCOG内の審査と施設の倫理審査を終了し登録開始を予定している。国内外を通じ、taxolの腹膜播種に対する本格的な第Ⅲ相試験の報告はなく、本試験は極めて独創的で世界的にも十分なインパクトを与えうる試験と考えられ、新たな治療成績の向上が期待される。

さらに、班員の米村らを中心に腹腔内の化学療法や温熱化学療法、腹膜切除に関する基礎的検討を展開中である。薬物動態的にはtaxotereとcarboplatinが腹腔内投与に適していることが推測され、現在臨床試験デザインを検討中であり、腹膜播種に対する局所療法の確立も同時に検討中である。

E. 結論

胃癌腹膜播種に対する標準的治療の確立を目指した5-FUとMTX+5-FUの第Ⅲ相比較試験を計画し、現在順調に症例集積中である。さらに、初回化学療法不応胃癌腹膜播種症例に対する5-FU based regimenとweekly taxolの第Ⅲ相比較試験も立案し、15年度中の登録開始を目指している。腹膜播種を対象を絞った比較試験の報告は国内外を通じて全くないこと、今後補助療法等への展開も拓がること等から、両試験ともに極めて大きなインパクトを与える可能性があり、慎重かつ迅速な試験の遂行・終了が期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

(1) Ohtsu A, Shirao K, Boku N, Hyodo I,

Miyata Y, et al. A phase II study of Irinotecan in combination with 120-h infusion of 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal carcinoma: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG9703). Jpn J Clin Oncol. 33(1), 28-32, 2003.

(2) Ohtsu A, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, Miyata Y, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer; The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). J Clin Oncol. 21(1), 54-59, 2003.

(3) Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, et al. Radiologic Placement of Side-hole Catheter with Tip Fixation for Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy. J Vasc Interv Radiol 14, 63-68, 2003.

(4) Kaneko K, Ito H, Konishi K, et al. Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant structure due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the esophagus. Brit J Cancer. 88, 18-24, 2003.

(5) Ikeda N, Ohtsu A, Boku N, Saito H, Koizumi W, et al. A phase II study of doxifluridine in elderly patients with advanced gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9410). Jpn J Clin. Oncol. 32(3), 90-94, 2002.

(6) Matsumoto K, Yoshikawa H, et al. IgG antibodies to human papillomavirus 16, 52, 58, and 6 L1 capsids: Case-control study of cervical intraepithelial neoplasia in Japan. J Med Virol. 69(3), 441-446, 2003.

(7) Ohara K, Yoshikawa H, et al. Nonoperative assessment of nodal

- status for locally advanced cervical squamous cell carcinoma treated by radiotherapy with regard to patterns of treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1;55(2):354-61, 2003.
- (8) Mitachi Y, Ohtsu A, Hyodo I, Miyata Y, et al. Docetaxel and cisplatin in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a multicenter phase I/II study. *Gastric Cancer* 5(3), 160-167, 2002.
- (9) Tajiri H, Doi T, Hyodo I, et al. Routine endoscopy using a magnifying endoscope for gastric cancer diagnosis. *Endoscopy* 34(10), 772-777, 2002.
- (10) Tanaka T, Inaba Y, Arai Y, et al. Mediastinal abscess successfully treated by percutaneous drainage using a unified CT and fluoroscopy system. *Br J Radiol.* 75, 470-473, 2002.
- (11) Inoue T, Hioki T, Arai Y, et al. Ureteroarterial fistula controlled by intraluminal ureteral occlusion. *Int J Urol.* 9, 120-1, 2002.
- (12) Dendo S, Inaba Y, Arai Y, et al. Severe obstruction of the superior vena cava caused by tumor invasion. Recanalization using a PTFE-covered Z stent. *J Cardiovasc Surg.* 43, 287-90, 2002.
- (13) Kaneko K, Ito H, Konishi K, et al. Implantation of self-expanding metallic stent for patients with malignant stricture after failure of definitive chemoradiotherapy for T3 or T4 esophageal squamous cell carcinomas. *Hepato-Gastroenterol.* 49, 699-705, 2002.
- (14) Nakamura A, Shimazaki T, Kaneko K, et al. Characterization of DNA polymorphisms in the E-cadherin gene (CDH1) promoter region. *Mutat Res.* 502, 19-24, 2002.
- (15) Miyamoto S, Boku N, et al. A new technique for endoscopic mucosal resection using an insulated-tip diathermic knife improves the completeness of resection of intramural gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc.* 55(4), 576-581, 2002.
- (16) Muto M, Boku N, et al. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc.* 56, 517-521, 2002.
- (17) Morihiko M, Boku N, et al. Advanced esophageal cancer with esophago-bronchial fistula successfully treated by chemoradiation therapy with additional endoscopic resection: a case report. *Jpn J Clin Oncol.* 32(2), 59-63, 2002.
- (18) Fu K I, Boku N, et al. Carcinoma coexisting with esophageal leiomyoma. *Gastrointest. Endosc.* 56(2), 272-273, 2002.
- (19) Hironaka S, Boku N, et al. Biopsy specimen microvessel density is a useful prognostic marker in patients with T2-4 M0 esophageal cancer treated with chemoradiotherapy. 8, 124-130, 2002.
- (20) Iinuma H, Maruyama K, Yonemura Y, et al. Intracellular targeting therapy of cisplatin-encapsulated transfer ring-polyethylene glycol liposome on peritoneal dissemination of gastric cancer. *Int J Cancer,* 99, 130-137, 2002.
- (21) Ajisaka H, Yonemura Y, et al. Long-term survival of a patient with primary papillary serous carcinoma of the peritoneum treated by subtotal peritonectomy plus

- intraoperative chemohyperthermia. *Hepatogastroenterology* 49(46), 1027-1029, 2002.
- (22) Bando E, Yonemura Y, et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 9(8), 775-784, 2002.
- (23) Yonemura Y, Endou Y, Bando E, Kawamura T, Kinoshita K, Takahashi S, Sugiyama K, Sasaki T. Participation of hepatocyte growth factor (HGF) and MET autocrine/paracrine loop in liver metastasis of gastric cancer. *Experimental Oncology.* 15, 89-98, 2002.
- (24) Miura S, Endou Y, Yonemura Y, et al. Potent antitumor effect of 1-(2-deoxy-2-fluoro-4-thio-β-D-ara binofuranosyl)cytosine on peritoneal dissemination models of gastrointestinal cancers. *Oncol Rep.* 9, 1319-1322, 2002.
- (25) Yonemura Y, Yoshio Endou², Takuma Sasaki, Kazuo Sugiyama, Tetumori Yamashima, Taina Partanen⁴, Kari Alitalo. VEGF-C/VEGFRs and cancer metastasis. Growth factors and their receptors in cancer metastasis. Edited by Jian WG, Matsumoto K, Nakamura T., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 223-240, 2002.
- (26) Hashimoto K, Kato K, Yoshikawa H, et al. 5-amino-4-imidazolecarboxamide riboside confers strong tolerance to glucose starvation in a 5' -AMP-activated protein kinase-dependent fashion. *Biochem Biophys Res Commun.* 290(1), 263-267, 2002.
- (27) Ichikawa Y, Tsunoda H, Yoshikawa H, et al. Microsatellite instability and immunohistochemical analysis of MLH1 and MSH2 in normal endometrium, endometrial hyperplasia and endometrial cancer from a hereditary nonpolyposis colorectal cancer patient. *Jpn J Clin Oncol.* 32(3), 110-112, 2002.
- (28) Hasumi Y, Mizukami H, Yoshikawa H, et al. Soluble FLT-1 expression suppresses carcinomatous ascites in nude mice bearing ovarian cancer. *Cancer Res.* 62(7), 2019-2023, 2002.
- (29) Matsumoto K, Yoshikawa H, et al. Distinct lymphatic spread of endometrial carcinoma in comparison with cervical and ovarian carcinomas. *Cancer Lett.* 180(1), 83-89, 2002.
- (30) Okada S, Tsuda H, Yoshikawa H, et al. Immature glandular features in squamous cell carcinoma of the uterine cervix as an independent indicator of resistance to radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 12(3), 277-285, 2002.
- (31) Okada S, Tsuda H, Yoshikawa H, et al. Allelotype analysis of common epithelial ovarian cancers with special reference to comparison between clear cell adenocarcinoma with other histological types. *Jpn J Cancer Res* 93, 798-806, 2002.
- (32) Kawana K, Yasugi T, Yoshikawa H, et al. Neutralizing antibodies against oncogenic human papillomavirus as a possible determinant of the fate of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *BBRC.* 296(1), 102-105, 2002.
- (33) Horie K, Yoshikawa H, et al. SUMO-1 conjugation to intact DNA topoisomerase I amplifies cleavable complex formation induced by camptothecin. *Oncogene.* 21(52), 7913-7922, 2002.
- (和文)
- (1) 兵頭一之介. 生存期間推定・予後. TECHNICAL TERM 緩和医療 78-79. 東京：先端医学社, 2002
- (2) 木下一夫、米村豊、沢敏治、他；癌性腹膜炎症例に対する腹膜切除術の検討. 癌と化学療法 29(12):2174-2177, November, 2002

2. 学会発表
(国際学会)

- (1) Boku N, Ohtsu A, Hyodo, I et al. Comparison of pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) between American (US) and Japanese (JP) patients (pts) of metastatic colorectal cancer (CRC) treated with UFT/leucovorin (LV): joint USA/Japan study of UFT/LV. 38th ASCO, Orland, US, 2002.
- (2) Sugiura T, Hyodo I, et al. Phase I study of KW-2170, a novel pyrazoloacridone compound in patients with solid tumors. 18th UICC, Oslo, Norway, 2002
- (3) Kaneko K, Konishi K, Kurahashi T, et al. Successful screening of esophageal dysplasia and carcinoma by routine endoscopy. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (San Francisco, 2002.5
- (4) Kaneko K, Konishi K, Kurahashi T, et al. Is dairy consumption of alcohol and cigarette related to development of esophageal squamous cell carcinoma? American Society for Gastrointestinal Endoscopy (San Francisco, 2002.5)
- (5) Ito T, Kaneko K, Makino R, et al. Clinical significance in molecular detection of p53 mutation in serum of patients with colorectal carcinoma. 103rd Annual meeting of the American Gastroenterological Association (San Francisco, 2002.5)
- (6) Yonemura Y. Third Biannual Masterclass in Peritoneal Surface Malignancy :Prevention and Treatment of Carcinomatosis from Gastric Cancer (Basingstoke, England) 2002/12/5
- (7) Yonemura Y, Yonsei Gastric Cancer Symposium 2003 -Molecular Biology in Metastasis & Liver Surgery-Treatment

of Far Advanced Gastric Cancer
(Seoul, Korea) 2003/3/16

(国内学会)

- (1) 白尾國昭: 日本癌治療学会誌 第37巻 第1号 第40回日本癌治療学会総会プログラム号、2002年
- (2) 小泉和三郎: 第75回日本胃癌学会表. GastricCancer 抄録 p 229 P0313 2003,
- (3) 滝内比呂也: 第75回胃癌学会: ワークショップ 4. スキルス胃癌の研究・治療の最前線
- (4) 島谷茂樹・宮田佳典, 他: 第75回日本胃癌学会総会 前治療不応胃癌に対する weekly paclitaxel の有用性
- (5) 近藤建、小島宏, 他: 切除不能進行胃癌に対する Paclitaxel(TXL) と 5-Fluorouracil(5-FU)併用化学療法(第I相臨床試験) 第40回日本癌治療学会総会 P032-4
- (6) 朴成和: 緩和医療学会 「消化器がんにおける化学療法による症状緩和」
- (7) 米村豊、高橋滋、木下一夫他: 第26回日本リンパ学会総会(大分) 癌におけるリンパ管新生 2002/6/28
- (8) 米村豊: 第56回手術手技研究会 もう一度ドレーンの意義を見直そう 上部消化管 - 胃全摘脾体尾部脾合併切除後 (東京) 2002/6/29
- (9) 米村豊、呉誠中、福島紀雄, 他: 第57回日本消化器外科学会 拡大リンパ節廓清 D4 はアジアの標準術式になるか? (京都) 2002/7/28
- (10) 米村豊、坂東悦郎、川村泰一, 他: 第34回癌とリンパ節研究会 大動脈周囲リンパ廓清による Stage Migration (東京) 2002/10/18
- (11) 米村豊、高橋滋、坂東悦郎, 他: 日本臨床外科学会 胃癌腹膜播種に対する化学療法の考え方 (東京) 2002/11/13 (2002 日本臨床外科学会雑誌シンポジウム 63巻増刊号 p.206)
- (12) 米村豊: Clinical Pathway of

Peritoneal Dissemination from
Gastric Cancer-Workshop- The latest
therapy for the treatment of
peritoneal dissemination in gastric
cancer (Nagaizumi-cho) 2002/11/23
(Clinical Pathway of Peritoneal
Dissemination from Gastric
Cancer(Workshop) pp.61-71)

- (13) 木下一夫、米村豊、澤敏治、他；
癌性腹膜炎症例に対する腹膜切除術の
検討. 日本癌局所療法研究会 2002. 7. 12
- (14) 澤敏治：大腸癌腹膜播種陽性例
に対する腹膜切除の治療経験 北陸外
科学会 2002年6月、金沢。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

荒井保明：TTPVS 用カテーテルについて、製造企業より日、独、伊、仏、米に申請中。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 白尾 国昭 国立がんセンター中央病院 医長

研究要旨：前化学療法歴を有する手術不能進行胃がん症例を対象に weekly Taxol 療法の安全性および効果について検討を行った。本療法は有効であり、毒性は軽度であった。腹膜転移例に対する有効性も示唆された。

A. 研究目的

前化学療法歴を有する手術不能進行胃がん症例を対象に weekly Taxol 療法の安全性および効果について検討を行った。

B. 研究方法

2001年10月～2002年8月までの間、国立がんセンター中央病院において、前化学療法歴を有する切除不能または再発胃がん症例に対して weekly Taxol 療法を行った35例全例を対象として、その安全性および効果の検討を行った。

Taxol は 80mg/m² 1 時間点滴静注とし、これを毎週投与とした（3週連続投与1週休薬または6週連続投与2週休薬）。なお、各投与30分前に dexamethasone 8mg 点滴静注 ranitidine 50mg 点滴静注 chlorpheniramine 10mg 点滴静注を行った。腫瘍縮小効果は WHO の判定基準を用い、有害事象の判定は NCI-CTC ver. 2.0 を用いた。（倫理面への配慮）

本研究は retrospective な研究であるため、倫理面の配慮として患者個人の情報が漏洩しないようにした。なお、すべての患者に治療方法、効果・副作用に関する説明を行い、同意を得た上で行った治療の解析である。

C. 研究結果

対象35例の背景は以下の通りであった。男性：30例、女性：5例。年齢の中央値60

歳（範囲：31-74）。PS；0：4例、1：26例、2：3例、3：2例。胃切除；有：14例、無：21例。肉眼型；0型：1例、1型：0例、2型：15例、3型：13例、4型：6例。組織型；分化型：14例、未分化：21例。前治療レジメン数；1：10例、2：19例、3：4例、4：2例。転移臓器（重複有り）；リンパ節：22例、腹膜：17例、肝：15例、肺：4例、その他：6例であった。

35例の投与回数の中央値（範囲）は8回（1-26回）であり、全35例すべての投与について毒性の解析を行った。grade 4の血液毒性はみられなかった。grade 3の白血球減少、好中球減少、貧血はそれぞれ11%（4/35）、11%（5/35）、9%（3/9）であり、血小板減少はgrade 1～grade 4までいずれもみられなかった。非血液毒性も軽度であり、grade 4は認められなかった。Grade 2または3を示す主な毒性は食欲不振（3%）、悪心（3%）、嘔吐（0%）、下痢（0%）、倦怠感（14%）、筋肉痛／関節痛（3%）、神経障害（14%）、過敏反応（0%）であり、ほとんどがgrade 2であった。治療中止の理由は原病の増悪によるものがほとんどであり、毒性による治療中止は1例（3%）のみであった。計画された治療のdose intensity（=60mg/m²/week）を100%とした場合、実際に投与されたdose intensity（relative dose intensity）は92.9%と良好であった。

測定可能病変を有する26例中、PRは6例、NCは11例、PDは9例であり、奏効率

は 23%であった。なお、測定可能病変を持たない 9 例中 6 例は腹膜播種に伴う腹水、水腎症、腸管狭窄などを有していたが、この 6 例中 4 例に腹水の減少・消失、水腎症、腸管狭窄の改善がみられた。これら腹膜転移例も他の症例と同様、毒性は軽度であった。35 例全例の生存期間の中央値は 207 日であった。

D. 考察

切除不能進行胃がんに対する化学療法はその有用性が確認されているものの、2nd-line の意義は未だ明らかではない。Taxol は胃がんの first-line として繁用される 5-FU、CDDP、CPT-11 に交差耐性を示さず、3 週毎の投与方法 (210mg/m²) により胃がん 2nd-line 症例に対しても腫瘍縮小効果が認められている。最近、他癌腫において、Taxol の weekly 投与が注目され、優れた抗腫瘍効果と毒性軽減効果が報告されている。以上より、前治療を有する胃がんを対象に weekly Taxol の安全性および効果を検討した。

胃がん初回治療例および 2nd-line 例を対象に Taxol 3 週毎の投与方法 (210mg/m²) の成績が報告されている。この治療法の dose intensity は 70mg/m²/week となり、本試験において行った投与方法と比較した場合約 15%の dose intensity 増となる。Dose intensity としてはわずかの差であるが、3 週毎の投与方法は grade 4 の好中球減少が 22%に認められるなど、血液毒性は weekly 投与に比べて明らかに高度である。また、非血液毒性に関しても、3 週毎の投与方法の方が grade 2 以上の筋肉痛/関節痛 (23%) 神経障害 (27%) などの頻度が高い。以上、weekly Taxol は毒性が少なく、安全に行える治療法と考えられた。

前治療を有する胃がんに対する化学療法の奏効率は一般的に 10%前後であるが、Taxol 3 週毎の投与において、奏効率 27%と優れた効果が示された。本試験で用いた weekly Taxol も奏効率 23%とほぼ同等の結果が示された。なお、本試験の対象は前治

療が 1 レジメンだけでなく、むしろ 2 レジメン以上が多いことを考慮すると、今回の 23%という奏効率は良好な結果と考えられた。さらに、腹膜転移を有する症例は全身状態が不良なことが多く、毒性のため intensive な化学療法を行えないことが多いが、weekly Taxol は安全にこれを施行することが可能であり、さらに腹水の減少・消失、水腎症、腸管狭窄の改善など、腹膜転移に対する有効性も示唆された。

E. 結論

前化学療法歴を有する手術不能進行胃がんに対する weekly Taxol 療法は有効で毒性が軽度な治療と考えられた。現在、既治療例を対象に weekly Taxol の prospective phase II study を行っている。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

日本癌治療学会誌 第 37 巻 第 1 号
第 40 回日本癌治療学会総会プログラム号、2002 年

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 兵頭 一之介 国立病院四国がんセンター 医長

研究要旨：腹膜播種は主として腹腔内の進行した固形がんの転移形式として高頻度に出現する。がん性腹膜炎を生じ腹水貯留をきたし患者の病態を著しく悪化させ QOL を低下させる。このような病態に対する標準的治療法は確立していない。現在、腹膜播種を生じた胃癌患者に対する標準的化学療法確立のため分担して研究を行っている。本研究班において立案された多施設共同臨床試験「腹膜転移を有する進行胃癌に対する 5-FU 持続静注療法対 MTX+5-FU 時間差療法による第三相試験」は各施設の倫理審査承認後、登録が開始されている。また 2 次治療としての weekly paclitaxel 療法の意義を検証するための研究計画作成に参画している。

A. 研究目的

腹膜播種を有する進行胃癌患者に対する標準的化学療法を確立することを目的としている。

B. 研究方法

JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 消化器がん内科グループが行う多施設共同臨床試験「腹膜転移を有する進行胃癌に対する 5-FU 持続静注療法対 MTX+5-FU 時間差療法による第三相試験」に参加し症例を集積する。用いられる化学療法レジメンは対照治療法としての 5-FU 持続静注療法と試験治療法としてのメソトレキセート・5-FU 併用時間差療法 (MF 療法) である。MF 療法は過去に同グループにおいて既治療例を対象とした第 II 相試験 (JCOG9207) とががん性腹水を有する進行胃癌例を対象とした試験 (JCOG9603) が行われ、その結果、現在、胃癌の腹膜播種例に対する最も有望な治療法と考えられるに至った。本試験の主評価項目は全生存期間で副次的評価項目は経口摂取可能期間、経口摂取改善率な

らびに有害事象である。予定症例数は各群 80 例の計 160 例であり、症例集積期間は 2.5 年、追跡期間 1 年である。

最近、腹膜播種に対する weekly paclitaxel の有効性が示唆されおり、本研究の 2 次治療としての有用性検証試験を検討中である。

(倫理面への配慮)

治療対象は進行したがん患者であり、重篤な有害事象の出現の可能性も考えられる。そのため有害事象の注意深いモニターリング、施設倫理審査委員会の承認を得た上で文書による同意取得など患者の人権の保護を厳格にプロトコールに規定し実施している。

C. 研究結果

当施設では倫理審査委員会承認後、平成 14 年 12 月より症例登録が可能となり、すでに 1 例を登録し研究を開始した。その他対象例は 2 例あったが、1 例は参加の同意が得られず MF 療法を行っている。残りの 1 例は尿管狭窄に対してステントを留置した

ため登録を2週間待機する必要があるが生じ、患者の希望によって試験参加せず治療を開始した。

D. 考察

本研究は腹膜播種を生じた胃がん患者に対して有効な治療法を提供する世界的にも初めての臨床試験と考えられ、早期に結論を得るべく努力する。今後さらに症例を集積し、安全性には十分配慮して試験を遂行する必要がある。

E. 結論

胃がん腹膜播種に対する第Ⅲ相臨床試験の登録を開始できた。現在、当院ではまだ1例の登録状況であるが、今後、さらに症例登録を行う予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Mitachi Y, Sakata Y, Hyodo I, et al. Docetaxel and cisplatin in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a multicenter phase I/II study. *Gastric Cancer* 5(3) : 160-167, 2002
- (2) Tajiri H, Doi T, Hyodo I, et al. Routine endoscopy using a magnifying endoscope for gastric cancer diagnosis. *Endoscopy* 34(10) : 772-777, 2002
- (3) 兵頭一之介. 生存期間推定・予後. TECHNICAL TERM 緩和医療 78-79. 東京:先端医学社, 2002

2. 学会発表

- (1) Sugiura T, Hyodo I, et al. Phase I study of KW-2170, a novel pyrazoloacridone compound in patients with solid tumors. 18th UICC, Oslo, Norway, 2002
- (2) Boku N, Ohtsu A, Hyodo, I et al.

Comparison of pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) between American (US) and Japanese (JP) patients (pts) of metastatic colorectal cancer (CRC) treated with UFT/leucovorin (LV): joint USA/Japan study of UFT/LV. 38th ASCO, Orland, US, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）

分担研究報告書

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 齋藤 博 山形県立中央部病院 部長

研究要旨：胃がんの癌性腹膜炎に対する治療法の確立のために 5FUcon 療法と MTX-5FU 療法による比較臨床試験を施行し、標準治療法を確立するため

A. 研究目的

腹膜転移を伴う進行胃癌に対する MTX-5FU 時間差療法の有用性を検討するため、手術不能進行胃癌の治療法の一つである 5-FU 単独持続静注療法とのランダム化比較試験を行う。

B. 研究方法

予定症例数を 160 例として 2 年半で比較試験を行う。

（倫理面への配慮）

十分な説明を行い、同意を得られた患者さんに施行する。保険上認められている治療法であるが、十分注意して経過観察を行う。

C. 研究結果

昨年度から開始したばかりで、現在当院では 1 例を登録し治療を施行している。治療経過は順調であり、外来にて継続中である。

D. 考察

まだ始まったばかりで全体の登録症例も少ないが、癌性腹膜炎を伴う進行胃癌症例は未だ標準治療と呼べる治療法は確立していないのでこの試験の成果がまたれる。

E. 結論

当院にて 2 例登録、現在 3 例目を検討している。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 小泉和三郎 北里大学東病院 講師

研究要旨：癌性腹膜炎、癌性胸膜炎、癌性リンパ管症、骨転移など高度に進行した切除不能・再発胃癌に対する low dose CDDP,MTX,5FU 療法を検討し、副作用少なく、有効性も高く、QOL の向上に有用な方法と考えられた。

A. 研究目的

高度進行切除不能・再発胃癌に対する low dose CDDP, MTX, 5FU 療法の有用性を検討した。特に癌性腹膜炎、癌性胸膜炎、癌性リンパ管症、骨転移などの症例に対してに対する有用性も合わせて検討した。

B. 研究方法

1995 年から 1999 年に当院において、多剤併用化学療法（MTX30mg/m²/day×2/week, 5FU600mg/m²/day×2/week, CDDP 6mg/m²/day d1-14, 2 週間休薬）を施行した切除不能・再発胃癌患者 38 例。年齢中央値 66 歳（28 - 77）、男性 20 例、女性 18 例。胃切除の有/無 35/3。未分化/分化 33 例/5 例を対象とした。全例病名告知、同意を得た。

C. 研究結果

奏効率は 31%（12/38）CR/PR/NC/PD はそれぞれ 0/12/17/7。Grade4 以上の血液毒性は好中球減少が 2 例であった。GradeIII 以上の非血液毒性は、食欲不振 1 例、GOT 1 例、アレルギー 1 例、Cr 1 例であった。癌性腹水は 21 例中 12 例に、癌性胸水は 9 例中 6 例に著効あるいは有効を示した。癌性リンパ管症は 4 例に 2 例に効果がみられた。骨転移は 7 例中 4 例に症状の軽減がみられた。生存期間中央値は 164 日であった。

D. 考察

癌性腹膜炎、癌性胸膜炎、癌性リンパ管症、骨転移など高度に進行した胃癌患者は大変に予後不良であり、しかも測定不能のことが多く効果判定が難しい病態であることから、これらの病変を対象にした研究は少ない。今回 MF 療法がこれらの病態に対して有効性がある程度期待できること。CDDP の併用をするときに大量の輸液が出来ないことが多いため少量分割 CDDP 投与法を併用することとした。副作用も少なく安全に投与可能であり、有効性も高く患者の QOL の向上に有用な方法と考えられた。

E. 結論

本療法は切除不能進行胃癌でしかも癌性腹膜炎、癌性胸膜炎、癌性リンパ管症、骨転移などの症例に対して有効な方法と考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(1) 第 75 回日本胃癌学会表。

GastricCancer 抄録 p 229 P0313
2003

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）