

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 滝内 比呂也 大阪医科大学 講師

研究要旨：スキルス胃癌に対する化学療法における S-1 regimen 及び non S-1 regimen の効果を比較検討した。

A. 研究目的

腹膜播種をきたしやすいスキルス胃癌に対する化学療法はその効果が期待しがたく、有効な治療法の開発が望まれている。今回我々は臨床第 II 相試験において、未分化型胃癌と診断された症例に対して単剤で 53.5%なる驚異的な奏効率を挙げた S-1 に着目し、スキルス癌に対して S-1 単独あるいは S-1 + CPT-11 を使って治療した患者と他の薬剤で治療をした患者との比較検討を行い、スキルス胃癌に対する S-1 の有用性を検討した。

B. 研究方法

1995 年 7 月から 2002 年 2 月の間に当科で化学療法を施行した Stage IV スキルス胃癌患者 29 名を解析対象とした。初回治療に S-1 を投与した患者 14 名 (S-1 regimen 群) と S-1 を投与しなかった患者 15 名 (Non S-1 regimen 群) とに分け、それぞれの効果につき検討した。(倫理面への配慮)

S-1 および CPT-11 は共に胃癌に対して適応承認を受けた薬剤であり、両薬剤投与における実験的治療の側面はなく、薬剤の使用における倫理的な問題はないと考える。またそのデータから個人を特定するものではなくプライバシーの保護という点においても問題はないと考える。

C. 研究結果

奏効率は S-1 regimen 群 では 57.1% (8/14) ; S-1 alone 33.3% (2/6), S-1 + CPT 75.0% (6/8)、Non S-1 regimen 群では 13.3%(2/15) ; 5-FU+CDDP 8.3%(1/12), CPT-11 + CDDP 33.3%(1/3)であった。S-1 regimen 群, non S-1 regimen 群における median survival はそれぞれ、354 日、139 日であった。(p=0.0037)

D. 考察

従来から胃癌化学療法の中心的薬剤である 5-FU や CDDP を併用した治療ではスキルス胃癌に対していままでのところ満足のいく結果は得られていない。今回 retrospective な検討ではあるが S-1 および S-1 + CPT-11 併用群において有意な生存期間の延長が認められた。この背景には S-1 による効果のみならず、1990 年代後半に登場したタキソールやタキソテールといった未分化型癌に効果のあるタキサン系薬剤による第二次治療としての効果も加味されていると考えられる。従来化学療法に難治性と考えられていたスキルス胃癌や癌性腹膜炎に対して、S-1 をはじめとした新規抗癌剤の使用することにより、新たな局面に入ったともいえる。

E. 結論

S-1を使用した症例において生存期間の延長が認められたことから、スキルス胃癌に対する有用性が示された。これより今後スキルス胃癌の治療戦略を考える上でS-1は重要な役割を果たすことが考えられ、とくにS-1にCPT-11を併用した治療は強力な治療法となる可能性が示唆された。

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

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 荒井保明 愛知県がんセンター放射線診断部長

研究要旨：難治性腹水に対する新しい治療法である経頸静脈経肝的腹水—静脈シャント造設術をがん腹膜播種により難治性腹水貯留例に施行し良好な結果を得た。本法は当該症例群に対する化学療法の安全な施行と、化学療法の適応拡大をもたらす治療法となる可能性がある。

A. 研究目的

がん腹膜播種例は一般に腹水貯留に伴う低アルブミン血症など全身状態不良となる病態を合併しているため、十分な化学療法を施行することが難しい。本研究はこのようながん腹膜播種例に対し、腹水貯留による全身状態の低下を改善し、化学療法の施行を可能とするために、新たに開発された貯留腹水の静脈還流法である経頸静脈経肝的腹水—静脈シャント造設術(TTPVS: Transjugular Transhepatic Peritoneal-Venous Shunt)について、その安全性と有効性を評価しようとするものである。

B. 研究方法

経頸静脈経肝的腹水—静脈シャント造設術はTIPS(Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt)用の器具を用いて、頸静脈から肝静脈を介して肝静脈末梢の肝実質を穿破して腹腔に至るルートを作成し、ここに静脈系から腹腔方向への血液の流出を制御する逆流防止機能を有した10FrのカテーテルであるTTPVSカテーテルを留置するものである。この機構により、腹腔内に貯留した腹水は腹水—中心静脈の圧較差により静脈系に還流する。方法としては、適格条件、1) 難治性腹水を有し、その腹水による症状が患者のQOLを低下させる

原因となっている、2) CTにより上大静脈、肝静脈の開存が確認されている、3) 腹腔試験穿刺により、腹水の性状が淡黄色、清明であることが確認されている、4) 主要臓器(骨髄、心、肝、肺、腎など)機能が保持されている、5) P.S. (ECOG): 0, 1, 2, 3, 6) 4週間以上の生存が見込める、7) 患者本人から文書による同意が得られている、をすべて満たす症例に対し、経頸静脈経肝的腹水—静脈シャント造設術を施行し、その安全性と有効性を評価した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮としては、ヘルシンキ宣言を遵守し、臨床試験プロトコールについて日本血管造影・インターベンショナル・ラジオロジー学会倫理委員会ならびに当院倫理審査委員会の承認を得た上で、患者より文書による説明ならびに文書による同意を得て施行した。

C. 研究結果

肺がん腹膜播種、ならびに胃がん腹膜播種による難治性腹水の2例の適格例に対し経頸静脈経肝的腹水—静脈シャント造設術を施行した。シャント造設に伴う有害事象としては一過性の発熱(NCI-CTC grade1)を認めたのみで重篤なものは認めなかった。効果としては、2例ともに施行後3日まで

に腹水の速やかな減少を認め、本法施行前まで週 2 回以上の頻度で施行していた腹水のドレナージ除去が不要となった。また、2 例ともに本法施行後に全身化学療法が施行された。なお、1 例では施行後 2 ヶ月の期間中に 2 回の TTPVS チューブの洗浄を要した。

D. 考察

がん腹膜播種により難治性腹水貯留を来している症例は、腹水貯留に伴う腹部膨満、経口摂取不良、腸管蠕動不良、腹水中へのアルブミンの漏出に伴う血清アルブミン値の低下、浮腫、乏尿、循環動態不全などを来しやすい。この結果、全身状態の低下をはじめ、化学療法を施行するためには不適切な状況が生じ、十分な化学療法が行えなくなるばかりか、化学療法の施行自体が不可能となる場合が少なくない。経頸静脈経肝的腹水一静脈シャント造設術は腹腔と中心静脈をシャント・チューブを皮下に設置することにより腹水を還流する方法 (Denver shunt, LeVein shunt) と同じ機能をもつものであるが、10Fr の細径カテーテルを皮下ではなくすべて体内に留置するものであるため、シャント造設における侵襲が少なく、また、この種のシャントで問題となるチューブ閉塞によるシャント機能不全に対しても、容易に洗浄を繰り返すことのできる点が特徴である。このため、がん腹膜播種により腹水貯留を来した症例に対しても施行可能であり、これにより腹水の減少と全身状態の改善が期待される。今回の検討では、本法が当該患者 2 例に対し、重篤な有害事象なく施行でき、かつ腹水の減少と臨床的な全身状態の改善が得られた後全身化学療法が施行され、本法ががん腹膜播種により腹水貯留を来した症例に対し化学療法を安全に施行する上で、また当該患者群における化学療法の適応を拡大する上で有効である可能性が示唆された。この結果は、今後本法の検討を、さらに多数例に行うことの妥当性を示すと思われる。

E. 結論

経頸静脈経肝的腹水一静脈シャント造設術は、がん腹膜播種により難治性腹水貯留を来した症例に対し、安全に施行可能で、かつ当該症例群に対する至適化学療法の施行と、化学療法の適応拡大をもたらす治療法となる可能性がある。

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) 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 2003 14:63-68.
- (2) 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 2002 75:470-473.
- (3) Inoue T, Hioki T, Arai Y, et al: Ureteroarterial fistula controlled by intraluminal ureteral occlusion. Int J Urol 2002 9:120-1.
- (4) 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 2002 43:287-90.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

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。

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 宮田佳典 厚生連佐久総合病院 医長

研究要旨：前治療不応進行胃癌患者に paclitaxel を投与し、その有用性を検討した。腹膜播種症例に対する有効性が示唆された。

A. 研究目的

胃癌の標準的治療の確立を目指して現在 JCOG 9912 が進行中であるが、初回治療が向こうとなった場合の二次治療については種々の薬剤が用いられている。その一つに paclitaxel があり、その有効性はすでに二つの治験で証明されている。しかし3週1回 210mg/m² の投与では白血球減少などの血液毒性や神経障害、筋肉痛、関節痛というこの薬剤特有の有害事象が高頻度に出現し日常診療では極めて使用しづらい薬剤である。最近卵巣癌などで週1回投与方法 (weekly paclitaxel) の有効性と安全性が明らかとなっている。我々は胃癌における同法の有用性について検討した。

B. 研究方法

前治療歴を有する進行・再発胃癌25例を解析の対象とした。計測可能病変を有するA群(21例)と腹膜播種のみB群(4例)に分けて解析した。

薬剤投与方法は Paclitaxel 70mg/m² を週1回3週連続投与し1週休む4週を1サイクルとした。

患者には口頭及び文書で詳細な説明を行い、本人からの同意を元に治療を行った。本治療は厚生労働省の認可する保険診療の範囲内で行われた。

C. 研究結果

A群

対象症例の年齢中央値は69歳(範囲48-79歳)で、男:女は17:4、PSは0,1,2,3がそれぞれ10,6,2,3例であった。前治療はTS-1が18例で最も多く、次いでCPT-11+CDDPが6例であった。

治療効果は、CR1例、PR5例、SD9例、PD6例で奏効率は29% (95%信頼区間:9-48%)であった。生存期間の中央値は249日、1年生存率は44%であった。Grade3の有害事象は白血球減少4例、発熱性好中球減少3例、貧血2例、食欲不振2例で、grade4以上を認めなかった。

B群

年齢は46-64歳、男性3、女性1例、前治療は全例でMTX+5FUが投与されていた。治療開始時全例が腹水と腸閉塞症状を認めていた。治療開始後、全例で腹水が減少し、2例で排便の明らかな改善がみられ外来治療が可能となった。治療開始からの生存期間は最短で98日、最長で270日で現在も生存中である。Grade3の感染を2例に認めた。いずれもPS3以上の症例であった。

D. 考察

胃癌に対する治験は3週1回投与で行わ

れ、奏効率は23% (14/60)、grade 3以上の有害事象は白血球減少10%、好中球減少37%であった。また grade2以上の神経障害を27%、筋肉痛を15%、関節痛を8%に認めた。これに対し、今回の検討では、weekly paclitaxel でほぼ同等の奏効率が得られた。また、有害事象の頻度は明らかに低く安全に投与継続が可能であった。

E. 結論

Weekly paclitaxel の効果は3週1回投与と同等であるが有害事象は軽度で安全に施行し得た。腹膜播種症例に対する有用性も示唆された。

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回日本胃癌学会総会 前治療不応胃癌に対する weekly paclitaxel の有用性；佐久総合病院胃腸科・島谷茂樹・宮田佳典、他

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 小島 宏 県立愛知病院消化器外科部長

研究要旨：新規の併用化学療法を試みとして、5-FU 持続静注と paclitaxel の第 I 相臨床試験を多施設共同研究の形式で施行した。MTD は後述レベル 3 と決定され、第 II 相試験を開始する予定である。

A. 研究目的

近年新規に導入された抗癌剤はその単剤としての効果ももちろんだが、併用化学療法での効果が多いに期待される場所である。これらの抗癌剤のうち、我々は paclitaxel と、従来より胃癌に対する有用性が証明されている 5-FU 持続投与を併用した第 I 相試験を計画し、実行したので報告する。

B. 研究方法

対象は切除不能・再発胃癌症例とし、5-FU 600mg/m² を day1-5 に持続静注し、その後 paclitaxel を day8, 15, 22 に投与する 28 日を 1 コースとし、2 コースまでの DLT (dose limiting toxicity) 発現の有無を確認した。

（倫理面への配慮）

本研究のプロトコールはヘルシンキ宣言に準拠する形式で作成し、当院の IRB の承認を受けてから、患者様への説明を行った。この説明により患者様から試験参加への同意を得られた症例について、治療・検討を行った。

C. 研究結果

各レベル 3 例のコホートで検討し、DLT が 1/3 では同レベルを 3 症例追加した（レベル 1, 3）。レベル 4 で II/3 症例に DLT が認められ、レベル 3 が MTD と決定された。

D. 考察

18 症例が本試験に御参加頂き、DLT に達しなかった症例の多くで治療効果がみられ、また、3 コース目以降の治療に対しても治療継続性に優れていた。本治療法は DLT に注意をすれば有用な胃癌に対する治療法のひとつとなる可能性が高く、さらに検討をすすめるべき治療法であると考えられた。

E. 結論

今回の検討により本治療法の MTD はレベル 3（5-FU600mg/m²/day、paclitaxel 80mg/m²）に決定された。

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（現在投稿準備中）

2. 学会発表

- (1) 近藤建他 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

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 金子 和弘 昭和大学附属病院 助手

研究要旨: 消化器悪性腫瘍の腹膜播種例に対する抗癌剤治療における奏効率、生存率と遺伝子異常に関する検討。

A. 研究目的

消化器悪性腫瘍の腹膜播種に対する標準的治療を確立することを目的とする。

B. 研究方法

胃がん腹膜播種例に対するMTX+5FUと5FUの比較臨床試験は多施設共同で行う。また、化学療法を行うにあたって適切な薬剤の選択、重篤な副作用の有無、予後予測に有用な遺伝子マーカーを明らかにするために分子生物学的検討を行った。治療前に臨床病期を評価する際に行われる内視鏡検査時の鉗子生検により腫瘍及び正常粘膜検体を採取し、さらに患者血清も凍結保存した。これらの検体からDNAを抽出し、PCR-SSCP法を用いて p53、E-Cadherin の遺伝子解析を行った。

（倫理面への配慮）

臨床試験の選択基準にあった患者に対して、説明文書を用いて口頭で十分に試験内容を説明した後、文書をもって同意を得て試験を行う。また、遺伝子解析の際の検体採取にあたっては十分に informed consent を行い、文書による同意を得た後に遺伝子解析を行った。なお、本検討ではヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を厳守し研究を行った。

C. 研究結果

JCOG/MFの臨床試験（胃がん腹膜播種例に対するMTX+5FUと5FUの

比較試験）に対しては、試験が開始されたばかりで登録例はないが、当院の倫理審査は通過しており新規登録例を待っている状態である。遺伝子学的解析では、臨床病期 stage I から IV までの大腸癌において血清中と腫瘍および正常組織より抽出したDNAより p53 遺伝子解析を行った。腫瘍組織からは約50%に p53 の遺伝子変異を認めたが、血清中からは stage IV (肝転移例) 症例のみに p53 遺伝子変異を認められた。p53 遺伝子変異の血清診断が大腸癌転移症例の診断において有用である可能性が示唆された。また、E-Cadherin 遺伝子のプロモーター領域には食道がんにて特異度の高い塩基異常が認められた。

D. 考察

血清からの p53 遺伝子解析では、腫瘍組織での遺伝子解析と異なった結果が得られ、癌の転移に関する診断に有用であることが示唆された。一方、胃癌の化学療法において5FUを使用する頻度は高い。抗癌剤の感受性に関する検討として、現在5FUの代謝経路に関するTSの遺伝子解析を行っている。食道癌患者に5FU+CDDP+放射線療法を行い、治療前に採取した正常組織よりDNAを抽出しTSを解析した。繰り返し配列の多い症例は生存率が有意に悪いという結果がえられた。以上より血清および腫瘍組織での遺伝子解析同様、腹水中からの遺伝子解析の可能性も示唆された。

腹水中からの遺伝子解析の結果と腹膜播種の程度の判定、予後予測等との関係を検討していく予定である。

E. 結論

消化器悪性腫瘍の腹膜播種に対する標準的治療を確立していく際に、遺伝子診断を併用することが有用である可能性が示唆された。

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

- (1) Kaneko K, Ito H, Konishi K, et al. Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the esophagus. *Brit J Cancer* 2003;88:18-24
- (2) 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* 2002;49:699-705.
- (3) Nakamura A, Shimazaki T, Kaneko K, et al. Characterization of DNA polymorphisms in the E-cadherin gene (CDH1) promoter region. *Mutat Res* 2002;502:19-24

2. 学会発表

- (1) 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)
- (2) 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)

- (3) 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)

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 朴 成和 静岡県立静岡がんセンター消化器内科部長

研究要旨：「腹膜転移を有する進行胃がんに対する 5-FU 持続静注療法 (5-FUci) vs MTX/5-FU 時間差療法(MF)による第三相試験」のプロトコール作成に協力し、試験が開始された。

A. 研究目的

腹膜転移を伴う進行胃癌(腹膜転移を伴う再発胃癌も含む)に対する MTX+5-FU 時間差療法の有用性を検討すること。

B. 研究方法

これまでの臨床試験、実地医療の retrospective な解析から、胃癌の腹膜転移症例に対して最も効果があることが期待されている MTX+5-FU 時間差療法と第 III 相試験の結果により切除不能再発胃癌に対して標準的治療の 1 つであると考えられている 5-FU 持続静注療法とのランダム化比較試験を行う。

研究分担者として、本臨床試験実施計画書作成段階で、背景となる臨床データのまとめ、考察、研究計画書の内容について議論し、作成に協力。また、JCOG protocol review committee のメンバーとして、他科の研究者との議論を踏まえて、不明瞭な点、不整合、科学性、倫理性について、研究計画書(案)の質的向上をはかる。さらには、先に進行中である第 III 相比較試験 (JCOG 9912) の研究計画書作成者として、良試験の整合性などのチェックを行う。

(倫理面への配慮)

・本試験の科学性、倫理性については JCOG protocol review committee、JCOG 臨床試験審査委員会における検討の後、JCOG 運営委員会にて承認され、参加施設における IRB の承認をえる。

・各施設の IRB にて承認された説明同意文書にて患者本人から同意を得てから試験に参加していただく。参加するか否かの決定は患者自身の自由意志で決定していただき、同意の撤回も

・試験期間中に発生した重篤な有害事象については、研究事務局が迅速に対応し、再発予防のための注意点などを参加施設に周知徹底をはかり、患者の安全性には十分配慮する。

C. 研究結果

B に記載した臨床試験の研究計画書が JCOG 臨床試験審査委員会にて承認され、参加施設の IRB での承認後、試験が開始された。

D. 考察

腹膜転移を有する進行胃癌患者は大量の腹水、腸管の通過障害のために全身状態が悪いことが多く、これまで通常の臨床試験の対象外とされてきた。このため、腹膜転移を有する胃癌への治療の開発が遅れている。B に記載した臨床試験の結果、全生存期間において MTX+5-FU 時間差療法が 5-FU 持続静注療法より優越性が示された場合には、腹膜転移を有する進行胃癌患者に対する新たな標準的治療が確立されたこととなり、臨床的意義が大きいと考えられる。

E. 結論

今後、腹膜転移を有する進行胃がんに対する 5-FU 持続静注療法 (5-FUci) vs MTX/5-FU 時間差療法 (MF) による第三相試験へ患者登録を積極的に行い、試験の質の向上など、試験結果の信頼性、科学性を確保するとともに、できるだけ早く結果を出すことが必要である。

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) 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
- (2) Ikeda N., Boku N., 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.
- (3) 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.
- (4) Morihiro 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.
- (5) Fu K. I., Boku N., et al; Carcinoma

coexisting with esophageal leiomyoma. *Gastrointest. Endosc.* 56(2) 272-273 2002.

- (6) Hironaka S., Boku N., et al; Biopsy specimen microvessel density is a useful prognostic marker in patients with T2-4 MO esophageal cancer treated with chemoradiotherapy. 8 124-130 2002.
- (7) Ohtsu A., Boku N., et al; A phase II study of Irinotecan in combination with 120-h infusion of 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal carcinoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG9703). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 33(1) 28-32 2002.

2. 学会発表

- (1) 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」
- (2) 米国臨床腫瘍学会 Comparison of Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD) between American (US) and Japanese (JP) Patients (pts) with Advanced Colorectal Cancer (CRC) treated with UFT/Leucovorin (LV): Joint USA/Japan Study of UFT / LV

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

がんの腹膜播種に対する局所療法の開発

分担研究者 米村 豊 静岡県立静岡がんセンター 副院長

研究要旨

1) 腹膜播種の診断:術前腹腔洗浄液の RT-PCR を用いた遺伝子診断(N=182)ではCEA、MMP - 7 mRNAの発現をした例では非常に高い頻度(76%,70%)で腹膜播種を認めた。また腹膜播種が陽性または治癒切除が行われても腹膜播種再発した症例 46 例の 44 例は細胞診、漿膜浸潤直径 2.5cm 以上、遺伝子診断のいずれかが陽性であった。このことはこれら因子がある例では手術時すでに腹膜に転移があると考えられた。

2) 腹腔内投与に優れた薬剤の選択: in vitro 制癌剤感受性試験で胃がん腹膜播種症例に対し感受性が高い薬剤は docetaxel (TXT)、CABDC , CDDP, MMC, VP-16 であった。docetaxel (TXT)、CABDC の腹腔内投与における薬物動態、副作用を検討した。TXT は 20 - 45 mg で CABDC は 50 - 100 mg で腹腔内に投与した。TXT は腹腔内に長期間貯留し、かつ腹腔から血中への移行は非常に低く、両者の最高濃度比は 1000 - 2000、AUC の比は 550 - 2000 であった。一方プラチナ濃度の AUC の比は 7.14 - 9.1 であった。副作用では TXT で腹水貯留、腹痛などを認めた。Grade-3 の副作用として下痢が 1 例あったのみである。以上から TXT,CABDC の腹腔内投与は安全であることがわかった。

3) 腹膜播種の治療法の確立: 腹膜播種の治療を以下の方法を組み合わせて行なった。1) 術前の腹腔内遊離癌細胞の封じ込め (containment) を腹腔内化学療法と全身化学療法の組み合わせで行なう、3) peritonectomy による腹膜播種の切除、4) 術中温熱化学療法による遺残癌細胞にたいする治療である。

今までに行われた 42 例の peritonectomy + 術中温熱化学療法の 5 年生存率は 18% で、peritonectomy により播種が完全に切除された例では 24% であった。一方、不完全切除に終わった例では生存率の改善はなかった。そこで播種の完全切除率をあげるために術前化学療法を行った。

37 例の P3 の腹膜播種を有する胃がん術前化学療法を行った。MTX100mg/m²+5FU600mg/m² 静脈投与 (I V) に Taxotere 40mg+CABDC 150mg 腹腔内投与 (IP) による術前サンドイッチ療法を週 1 回、2 - 6 コース行った。37 例中 26 例 (70%) に腹腔内遊離がん細胞の消失と遺伝子診断の陰性化がみられた。18 例は手術ができなかった。19 例は手術を受け減量手術や peritonectomy が行われ、10 例に完全切除が可能であった。。

4) 結論: 腹膜播種陽性例では、播種の完全切除と周術期化学療法が腹膜播種の最も有効な治療法と考えられる。完全切除率をあげるために術前前サンドイッチ療法が極めて有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

腹膜播種の術前診断は診断学の進んだ今日でも大変困難で CT による診断率はわずか 30%前後である。そこで術前腹腔穿刺による腹腔洗浄細胞診とその洗浄液を用いたごく少量のがん細胞を検出できる RT-PCR による遺伝子診断が腹膜播種の術前診断率を改善させるか否かを検討した。

腹腔内遊離癌細胞を封じ込めるための腹腔内化学療法に最も適した制癌剤を *in vitro* 制癌剤感受性試験、および腹腔内投与による薬物動態から選択した。

術前腹腔内制癌剤投与と全身化学療法の組み合わせによるサンドイッチ療法を 37 例の腹膜播種陽性胃がんに行い、播種の組織学的効果、切除率（特に播種の完全切除率）について検討した

腹膜播種を有する胃癌の治療成績を改善する目的で腹膜切除+腹腔内温熱化学療法+術後化学療法を行った。

B. 研究方法

研究方法は 1) 術前腹腔内洗浄液から抽出した mRNA をもちいたがん細胞・上皮細胞特異的 primer (CEA, MMP-7, Cytokeratin-20, E-cadherin) による RT-PCR を用いた遺伝子診断の腹膜播種の診断能を 182 例の胃癌患者でしらべた。2) 術前腹腔内化学療法 (TXT+CBDC) と MTX・5FU 全身投与による腹腔内遊離がん細胞の封じ込めができるか否かを検討した。具体的には化学療法施行前後における CEA、MMP-7 遺伝子診断、細胞診の変化を調べた。3) 今まで術中温熱療法を行ってきた 101 例の腹膜播種陽性胃がん症例の予後規定因子を Cox ハザードモデルで計算し、予後規定因子を検索した。4) 術前化学療法を行った症例で腹膜播種の組織学的変化、腹膜切除による腹膜播種の完全切除率を調べた。手術の合併症と手術死亡率を算定した。5) 腹膜播種の薬剤感受性の診断をコラーゲン法で行った。

(倫理面への配慮)

患者さんに対して、疾患そのもの、およびその治療に関する十分な説明を行い、治療の同意を得る。他の患者さんと同様な治療が行われることを説明し IC をとること

で倫理面の配慮を行った。

C. 研究結果

術前腹腔洗浄液の RT-PCR を用いた遺伝子診断 (N=182) では CEA、MMP-7 mRNA の発現をした例では非常に高い頻度 (76%, 70%) で腹膜播種を認めた。また腹膜播種が陽性または治癒切除が行われても腹膜播種再発した症例 46 例の 44 例は細胞診、漿膜浸潤直径 2.5cm 以上、遺伝子診断のいずれかが陽性であった。このことはこれら因子がある例では手術時すでに腹膜に転移があると考えられた。しかし、Cytokeratin-20, E-cadherin の腹膜播種診断率は低かった。

腹膜播種 45 病巣をコラーゲン法で薬剤感受性を調べた結果、CABDC, TXT, CDDP, MMC の順に感受性が高いことがわかった。そこで、胃がん腹膜播種症例に対する docetaxel (TXT)、CABDC の腹腔内投与における薬物動態、副作用を検討した。TXT は 20 - 45 ml で CABDC は 50 - 100 ml で腹腔内に投与した。TXT は腹腔内に長期間貯留し、かつ腹腔から血中への移行は非常に低く、両者の再考濃度比は 1000 - 2000、AUC の比は 550 - 2000 (腹腔対末梢血濃度比) であった。一方プラチナ濃度の AUC の比は 7.14 - 9.1 であった。副作用では TXT で腹水貯留、腹痛などを認めた。Grade-3 の副作用として下痢が 1 例あったのみである。以上から TXT, CABDC の腹腔内投与は安全であることがわかった。MTX100mg/m²+5FU600mg/m² 静脈投与 (IV) に Taxotere 40mg+CABDC 150mg 腹腔内投与 (IP) による術前サンドイッチ療法では 37 例中 26 例 (70%) に腹腔内遊離がん細胞の消失や遺伝子診断の陰性化がみられた。17 例に peritonectomy を行が行われ、10 例に完全切除が可能であった。

われわれは 1982 年から温熱化学療法を、1992 年から peritonectomy による腹膜播種の治療を行ってきた。今までに温熱療法が行われた腹膜播種を有する胃がん 101 例の 5 年生存率は 3% であったが、peritonectomy 施行例の 5 年生存率は 18% であった。peritonectomy により播種が完全に切除された例では 5 年生存率は 24% で

あった。一方、不完全切除に終わった例では生存率の改善はなかった。また比例ハザードモデルでは腫瘍の完全切除が有意な予後因子であった。

D. 考察

術前腹腔洗浄液による多種マーカー診断（遺伝子診断＋細胞診）陽性例では手術時すでに腹膜に転移があると考えられた。術前化学療法の評価にこの診断法は有用であった。

腹膜播種の治療薬として TXT の腹腔内投与は腹腔内濃度を長時間維持できる点、感受性が高い点で優れていた。比例ハザードモデルによる検討から、腹膜播種患者の予後を改善させるために最も重要な点は外科的腫瘍の完全切除ができるか否かである。

TXT+CBDCA IP, および MTX+5FU による術前サンドイッチ療法は腹膜播種の封じ込め（遊離癌細胞の消滅、播種巣の減少）に有用であり、完全切除率をあげ、腹膜切除の範囲を減少させることができると考えられた。

E. 結論

術前腹腔洗浄液による多種マーカー診断（遺伝子診断＋細胞診＋漿膜浸潤直径）は腹膜播種の診断のみならず、腹膜再発の予測に重要である。

術前サンドイッチ療法は播種の完全切除率を上げるのに有効で、予後の改善に寄与する可能性があるかと推察された。

腹膜播種陽性例では、播種の完全切除と周術期化学療法が腹膜播種の最も有効な治療法と考えられる。

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

- (1) Iinuma H, Maruyama K, Okinaga K, Sasaki K, Sekine T, Ishida O,

Ogiwara N, Johkura K, Yonemura Y. (2002) Intracellular targeting therapy of cisplatin-encapsulated transferrin-polyethylene glycol liposome on peritoneal dissemination of gastric cancer. *Int J Cancer*, 99, 130-137.

- (2) Ajisaka H, Yonemura Y, Bando E, Fushida S, Nishimura G, Miwa K. Long-term survival of a patient with primary papillary serous carcinoma of the peritoneum treated by subtotal peritonectomy plus intraoperative chemohyperthermia. *Hepatogastroenterology* 2002 Jul-Aug;49(46):1027-1029

- (3) Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002 Oct;9(8):775-784.

- (4) Yonemura Y, Endou Y, Bandou 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.

- (5) Miura S, Endou Y, Yoshimura Y, Endou M, Yonemura Y, Sasaki T. 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.

- (6) 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, (2002), 223-240.

2. 学会発表

- (1) 第 26 回日本リンパ学会総会 (大分)
2002/6/28: 癌におけるリンパ管新生
米村豊、高橋滋、木下一夫他
- (2) 第 5 6 回手術手技研究会 (東京)
2002/6/29: 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 米村豊
- (3) 第 5 7 回日本消化器外科学会 (京都)
2002/7/28: 拡大リンパ節廓清 D4 はア
ジアの標準術式になるか? 米村豊、
呉誠中、福島紀雄他
- (4) 第 3 4 回癌とリンパ節研究会 (東京)
2002/10/18: 大動脈周囲リンパ廓清に
よる Stage Migration 米村豊、坂
東悦郎、川村泰一他
- (5) 日本臨床外科学会 (東京)
2002/11/13:
胃癌腹膜播種に対する化学療法の考
え方 米村豊、高橋滋、坂東悦郎他、
2002 日本臨床外科学会雑誌シンポジ
ウム 63 巻増刊号 p. 206
- (6) Clinical Pathway of Peritoneal
Dissemination from Gastric
Cancer-Workshop- (Nagaizumi-cho)
2002/11/23: The latest therapy for
the treatment of peritoneal
dissemination in gastric cancer
米村豊
Clinical Pathway of Peritoneal
Dissemination from Gastric
Cancer(Workshop) pp. 61-71
- (7) Third Biannual Masterclass in
Peritoneal Surface Malignancy
(Basingstoke, England) 2002/12/5:
Prevention and Treatment of

Carcinomatosis from Gastric Cancer
Yutaka Yonemura

- (8) Yonsei Gastric Cancer Symposium
2003 -Molecular Biology in
Metastasis & Liver Surgery- (Seoul,
Korea) 2003/3/16: Treatment of Far
Advanced Gastric Cancer
Yutaka Yonemura

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

がんの腹膜播種に対する局所療法の開発

分担研究者 木下一夫 埼玉医療生活協同組合羽生総合病院 外科部長

研究要旨：癌性腹膜炎の治療として腹膜切除を含む集学的治療を行った 18 症例で短期的効果および合併症を retrospective に検討した。腹膜切除術により癌性腹膜炎症例でも切除可能となり、QOL の改善がもたらされた。しかし侵襲が高度となるため、合併症が多く、術後管理が重要である。

A. 研究目的

癌性腹膜炎症例に対する腹膜切除術と持続温熱腹膜灌流(CHPP)を組み合わせた集学的治療の有効性を検討した。

B. 研究方法

国立敦賀病院にて2002年3月までに癌性腹膜炎症例18例（胃癌11例、大腸癌7例：初回手術9例、姑息手術後の救済手術3例、再発6例；再発の5例が腸閉塞状態）に対し、十分なインフォームドコンセントのもとに腹膜切除術と持続温熱腹膜灌流(CHPP)等を組み合わせた腹膜播種の集学的治療を試みた。これら症例における短期的効果および合併症を retrospective に解析した。

C. 研究結果

手術は可及的完全切除を基本とし、原発巣切除・大腸亜全摘および腹膜切除を行ったが、病変の進展のために9例で小腸人工肛門となった。初回手術症例では9例中6例で腫瘍の完全切除が可能であった。救済および再発症例では9例中5例で遺残腫瘍量が微小状態となった。腸閉塞は全例で解除され、食事摂取が可能となった。術後合併症は14例で発生した(morbidity 78%)。3例が治療関連死した(mortality 17%)。

D. 考察

腹膜切除術により従来切除不能であった腹膜播種でも切除することが可能となった。これにより腸閉塞が解除され、摂食可能となり、QOL が改善した。しかし侵襲が高度となるため合併症が増加し、術後管理がより重要となると考えられた。

E. 結論

癌性腹膜炎症例に対する腹膜切除術・持続温熱腹膜灌流(CHPP)の腹腔内集学的治療により QOL の改善が期待できるが、合併症が高率に発生する危険性がある。

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) 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

- (1) 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．日本癌局所療法研究会 2002. 7. 12

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