

がんの腹膜播種に対する局所療法の開発

分担研究者 澤 敏治 国立療養所敦賀病院 副院長

研究要旨：今回、腹膜播種に対する有効的な治療法を確立することを目的とし、腹腔内投与、腹膜切除、温熱療法の有効性を検討した。

A. 研究目的

腹腔内臓器の悪性腫瘍の多数が腹膜播種性転移をする。特に胃癌では約70%の患者でその死亡原因となっている。今回、腹膜播種転移に対する有効な治療法を確立することを目的に研究します。

B. 研究方法

現在の診断技術において腹膜播種と診断できないP0群と診断可能なP1群に分けて検討する。P0群では原発巣切除、術後早期腹腔内化学療法群と原発巣切除のみの群に分けて、術後早期腹腔内化学療法の有効性を検討する。P1群に対しては術前腹腔内化学療法及び全身化学療法の後、腹膜切除、温熱療法を施行し、その生存期間を検討する。

（倫理面への配慮）

臨床的に汎用されている薬剤を投与し、十分なインフォームドコンセントを行った後研究をすすめています。

C. 研究結果

P0群12例、P1群25例に対し治療をおこなったが未だ検討する時期に至っていません。尚各々100例前後を目指して症例を集積しています。

D. 考察

腹腔内投与の25例では腹水消失率約80%と高率であり、腹腔内における直接

的な薬剤投与が有効な印象があります。

E. 結論

研究途中であります。

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) 北陸外科学会にて「大腸癌腹膜播種陽性例に対する腹膜切除の治療経験」の題にて発表する。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

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

婦人科がんの腹膜播種に対する化学療法の開発

分担研究者 吉川 裕之 筑波大学臨床医学系 産婦人科教授

研究要旨：進行卵巣がんでは、腹腔内において、卵巣や大網に存在する比較的大きな腫瘍性病変と比較的小さな腹膜播種病変が存在する。標準治療では、最初に大腫瘍性病変を切除し、残された小播種病変を化学療法で消滅させるのが治療戦略であるが、約 50%の進行卵巣癌では手術で大腫瘍性病変の全部または一部が残存する。まず化学療法で小播種病変を消滅させ、大腫瘍性病変も縮小させたのちに切除することが新戦略として考えられる。今回、我々は 4 例において、まず診断的腹腔鏡による観察と生検で、III 期卵巣癌と診断し、治療としては化学療法を先行させた後、腫瘍縮小手術を行ったところ、3 例では小播種病変は消失し、腫瘍病変も完全切除でき、他の 1 例も小播種病変が縮小し、残存腫瘍 1cm 未満の手術（optimal surgery）が達成できた。

A. 研究目的

進行卵巣がんの治療は腫瘍縮小手術と化学療法の両者が必須である。現在の標準治療では腫瘍縮小手術を先行させ、その後に化学療法を行っている。根治には腫瘍縮小手術で残存腫瘍が 1 cm 未満となる手術が必要条件だが、その達成率は約 40%にすぎない。化学療法は現在、パクリタキセル、カルボプラチンの併用療法で確立しており、手術の時期を変えること、つまり化学療法後に手術を行うことで残存腫瘍が 1 cm 未満となる手術の達成率を向上させ、予後改善を図る治療法を開発することを目的とする。

本研究は臨床試験ではなく、一般臨床の範囲の中で、手術で摘出困難である症例を選択し、インフォームドコンセントを得て行った。

B. 研究方法

術前化学療法（NAC）の臨床試験を行うための予備研究として、手術先行において

optimal surgery 不可能と判断される症例を選んで化学療法先行治療を行う。まず CT、MRI で骨盤内に卵巣癌と考えられる腫瘍と骨盤外の播種病変が存在する症例を選択し、腹水細胞診でがん細胞を証明したのち、診断的腹腔鏡を行う。原発が卵巣であること、III 期癌であることを確認し、生検で化学療法感受性の漿液性腺癌であることが判明した。腹腔鏡後 4 日目に化学療法（パクリタキセル 175 mg/m² +カルボプラチン AUC6 を 3 週毎）を開始する。3-4 コース後に腫瘍縮小手術（interval cytoreductive surgery）を行い、その後 4-5 コースの化学療法を行い、計 8 コースとする。今回検討した症例は卵巣癌 III 期 4 症例である。

C. 研究結果

1) 腹腔鏡前後の診断比較

4 例において CT、MRI において骨盤内に卵巣癌に一致する腫瘍を認め、腹水細胞診において腺癌であると診断した。

また腫瘍マーカーが CA125>200、CEA<20 であり、卵巣癌 III 期と推定した。

診断的腹腔鏡で、卵巣癌 III 期（漿液性腺癌）であることが確定した。骨盤外に無数の播種病巣が存在した。

2) 化学療法の開始について

4 例とも診断的腹腔鏡時に腹水を完全に吸引し、凍結血漿 5-10 パック投与により PS は 4 日目には、1-3 から 0-2 に改善し、化学療法が安全に施行できた。

3) 化学療法の奏功について

4 例のうち、3 例で PR、1 例で CR が得られた。

4) 手術所見と術後の残存病変

PR の一例では、骨盤内の主病変の縮小に比べて、播種病変の縮小は少なく残存しており、この症例では腫瘍縮小手術で播種病変も含め、できるかぎりの摘出を図ったが、1cm 未満の残存病変が多数、右横隔膜下、腸間膜表面、傍結腸下などに残存した。画像で CR の 1 例は、肉眼的にも腫瘍の存在は同定できなかったが、摘出卵巣に漿液性腺癌が証明され、病理学的 CR ではなかった。他の 2 例は播種病巣が消失し、子宮全摘出術、両側卵巣摘出術、全大網切除術骨盤・傍大動脈リンパ節郭清術により完全手術となった。術後の化学療法は 1 例が終了し、3 例は進行中である。

D. 考察

1) 腹腔鏡前診断について

画像、細胞診、腫瘍マーカーによる診断は腹腔鏡と一致しており、腹腔鏡は省略できる可能性がある。腹腔鏡時に腹水の完全吸引と凍結血漿投与が PS の改善に寄与しており、腹腔鏡を省略する場合もこの利点には配慮する必要がある。

2) 化学療法後の手術終了段階において

化学療法後の手術は、一般の直接手術に

比べ、容易な手術で侵襲も少なく、しかも 3 例において肉眼的完全手術ができたことは、この化学療法先行の治療体系の将来に十分に期待を持たせる結果であった。ただ手術先行の場合と化学療法先行の場合では、後者においてより完全な手術が要求されることは当然で、ランダム化比較試験において立証する必要がある。

E. 結論

化学療法先行の治療は、現在の標準治療にとって替わる可能性があり、今後第 II 相、第 III 相の臨床試験を行う価値がある。

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) Hashimoto K, Kato K, Imamura A, Yoshikawa H, Taketani Y, Esumi H. 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.
- (2) Ichikawa Y, Tsunoda H, Takano K, Oki A, Yoshikawa H. 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
- (3) Hasumi Y, Mizukami H, Urabe M, Kohno T, Takeuchi K, Kume A, Momoeda M, Yoshikawa H, Tsuruo T, Shibuya m, Taketani Y, Osawa K. Soluble FLT-1 expression suppresses

- carcinomatous ascites in nude mice bearing ovarian cancer. *Cancer Res* 62(7): 2019-2023, 2002.
- (4) Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, Onda T, Nakagawa S, Yamada M, Kawana K, Minaguchi T, Oda K, Hasumi Y and Taketani Y. Distinct lymphatic spread of endometrial carcinoma in comparison with cervical and ovarian carcinomas. *Cancer Lett* 180(1): 83-89, 2002
- (5) Okada S, Tsuda H, Ohmi K, Kasamatsu T, Tamada T, Tsunematsu R, Sumi M, Tokuyue K, Yoshikawa H and Hirohashi S. 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
- (6) Okada S, Tsuda H, Takarabe T, Yoshikawa H, Taketani Y and Hirohashi S. 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
- (7) Kawana K, Yasugi T, Kanda T, Kawana Y, Hirai Y, Yoshikawa H and Taketani Y. 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
- (8) Horie K, Tomida A, Sugimoto Y, Yasugi T, Yoshikawa H, Taketani Y and Tsuruo T. SUMO-1 conjugation to intact DNA topoisomerase I amplifies cleavable complex formation induced by camptothecin. *Oncogene* 21(52):7913-7922, 2002
- (9) Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, Nakagawa S, Kawana K, Takeoka A, Yaegashi N, Iwasaka T, Kanazawa K, Taketani Y and Kanda T. 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.
- (10) Ohara K, Tanaka YO, Tsunoda H, Sugahara S, Hashimoto T, Kagei K, Tokuyue K, Akine Y, Yoshikawa H and Itai Y. 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

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍（外国語）

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
<u>Y. Yonemura</u> , Y. Endo, T. Sasaki et al.	VEGF-C/VEGFRs and cancer metastasis	W. G. Jian, K. Matsaamoto	Growth Factor and their Receptor s in Cancer	Kluwer Academic Publisher s	Dordrecht	2002	223-239

書籍（日本語）

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
<u>兵頭一之介</u>	生存期間推定・予 後	下山直人 向山雄人 山脇成人	TECHNICAL TERM 緩和 医療	先端医学社	東京	2002	78-79
<u>荒井保明</u>	局所化学療法	下山直人 向山雄人 山脇成人	TECHNICAL TERM 緩和 医療	先端医学社	東京	2002	184 -185

雑誌（外国語）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Ohtsu A</u> , <u>Shirao K</u> , <u>Boku N</u> , <u>Hyodo I</u> , <u>Saito H</u> , <u>Miyata Y</u> , 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
<u>Ohtsu A</u> , <u>Boku N</u> , <u>Hyodo I</u> , <u>Shirao K</u> , 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 Study (JCOG9703).	J Clin Oncol.	22(1)	28-32	2003

Ikeda N, <u>Ohtsu A</u> , <u>Boku N</u> , 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
Matsumura Y, Haruyama K, <u>Shirao K</u> , et al.	The effect of 3 hour-interval between methotrexate and 5-fluorouracil in the treatment of metastatic colorectal cancer.	Jpn. J. Clin. Oncol.	32	9-13	2002
Mitachi Y, <u>Ohtsu A</u> , <u>Hyodo I</u> , <u>Miyata Y</u> , et al	Docetaxel and cisplatin in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a multicenter phase I/II study.	Gastric Cancer	5	160-167	2002
Yamaguchi K, Tada M, <u>Koizumi W</u> , et al.	Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer.	Gastric Cancer.	5(2)	90-5	2002
Dendo S, Inaba Y, <u>Arai Y</u> , et al	Severe obstruction of the superior vena cava caused by tumor invasion. Recanalization using a PTFE-covered Z stent.	J Cardiovasc Surg	43	287-290	2002
Kunieda K, Saji S, <u>Arai Y</u> , et al.	Evaluation of Treatment for synchronous hepatic metastases from gastric cancer with special reference to long-term survivors.	Surg Today	32	587-593	2002
Iinuma H., Maruyama K., <u>Yonemura Y.</u> , et al.	Intracellular targeting therapy of cisplatin-encapsulated transferring-polyethylene glycol liposome on peritoneal dissemination of gastric cancer.	Int J Cancer	99	130-137	2002
Ajisaka H., <u>Yonemura Y.</u> , Bando E., 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

Bando E., Yonemura Y., Taniguchi K., et al.	Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma	Ann Surg Oncol	9 (8)	775-784	2002
Miura S., Endou Y., Yonemura Y., et al.	Potent antitumor effect of 1-(2-deoxy-2-fluoro-4-thio-b-D-arabinofuranosyl)cytosine on peritoneal dissemination models of gastrointestinal cancers	Oncol Rep	9	1319-1322	2002
Hasumi Y, Mizukami H, Yoshikawa H, et al.	Soluble FLT-1 expression suppresses carcinomatous ascites in nude mice bearing ovarian cancer.	Cancer Res	62	2019-2023	2002
Matsumoto K, Yoshikawa H, et al.	Distinct lymphatic spread of endometrial carcinoma in comparison with cervical and ovarian carcinomas.	Cancer Lett	180	83-89	2002

雑誌（日本語）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
細川 歩, 白尾 国昭	各臓器癌に対する抗腫瘍薬の使い方 胃がん・食道がん	臨床医	28(7)	1680-1683	2002
荒井保明、福原理恵子	I.V.Rと臨床試験	映像情報 Mediacl	34(9)	880-881	2002
荒井保明、服部寿史、中山雅詞、他	症例で見る高速ラセン CT の実際 I.V.Rへの応用	INNERVISIOIN	17(2)	39-43	2002
荒井保明、松枝清、稲葉吉隆、他	肝転移に対する動注化学療法 の位置づけと展望	癌と化学療法	29(2)	181-188	2002
赤座英之、相羽恵介、朴 成和、他	癌治療における国際化	癌と化学療法	29(2)	205-214	2002
長島文夫、朴 成和、大津 敦	胃癌化学療法における抗癌剤感受性因子による効果予測・治療選択の意義	J. Gastrointest. Res.	10(2)	695-700	2002
朴 成和	在宅がん患者の栄養法、栄養管理の注意点(3)	「がんの在宅医療」中外医学社		249-256	2002
朴 成和	消化器がん化学療法の現状と課題	消化器外科 Nursing	秋季増刊	8-15	2002

朴 成和、大津 敦、広中秀一、他	臨床病期別にみた食道扁平上 皮癌症例に対する放射線化学 療法成績	日本気管食道 科学会会報	53(2)	150	2002
朴 成和	JCOG (Japan Clinical Oncology Group)における遺伝子研究へ の取り組み	臨床研究・生物 統計研誌	22(1)	58-60	2002
広中秀一、大津 敦、朴 成和、他	食道がん生検組織による感受 性因子からみた放射線化学療 法と外科的切除例の予後の比 較	臨床研究・生物 統計研誌	22	17-19	2002
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	2002年
米村豊、木下一夫、 高橋滋、他	腹 膜 播 種 に 対 す る Peritonectomy を用いた新しい 集学的治療	癌と化学療法	29(12)	2178-2183	2002
米村豊、岡本宏	豚ランゲルハルス島の再生	現代化学増刊 号 再生医学再生 医療	41	164-169	2002