

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 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大津 敦

平成 16 年 (2004 年) 4 月

## 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    | 13 |
| [大津 敦]                    |    |
| 2. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立    | 17 |
| [白尾 國昭]                   |    |
| 3. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立    | 20 |
| [兵頭 一之介]                  |    |
| 4. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立    | 23 |
| [斎藤 博]                    |    |
| 5. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立    | 25 |
| [小泉 和三郎]                  |    |
| 6. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立    | 27 |
| [滝内 比呂也]                  |    |
| 7. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立    | 29 |
| [荒井 保明]                   |    |
| 8. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立    | 32 |
| [宮田 佳典]                   |    |
| 9. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立    | 34 |
| [小島 宏]                    |    |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| 10. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立   | 36 |
| [金子 和弘]                   |    |
| 11. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立   | 38 |
| [朴 成和]                    |    |
| 12. がんの腹膜播種に対する局所療法の開発    | 40 |
| [米村 豊]                    |    |
| 13. がんの腹膜播種に対する局所療法の開発    | 44 |
| [木下 一夫]                   |    |
| 14. がんの腹膜播種に対する局所療法の開発    | 45 |
| [澤 敏治]                    |    |
| 15. 婦人科がんの腹膜播種に対する化学療法の開発 | 46 |
| [吉川 裕之]                   |    |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧票       | 49 |

# 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。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。16年3月末までに73例の登録がなされ、現時点まで治療関連死の発生はなく順調に試験が進行中であり、まもなく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 5FU-based regimen との第Ⅱ相比較試験を計画中であり、まもなくプロトコール作成完了予定である。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。

分担研究者氏名及び所属施設

| 研究者氏名 | 所属施設名および職名         |
|-------|--------------------|
| 大津 敦  | 国立がんセンター東病院部長      |
| 白尾國昭  | 国立がんセンター中央病院<br>医長 |
| 兵頭一之介 | 国立病院四国がんセンター<br>医長 |
| 齋藤 博  | 山形県立中央病院部長         |
| 小泉和二郎 | 北里大学東病院講師          |
| 滝内比呂也 | 大阪医科大学講師           |
| 荒井保明  | 愛知県がんセンター部長        |
| 宮田佳典  | 厚生連佐久総合病院医長        |
| 小島 宏  | 県立愛知病院部長           |
| 金子和弘  | 昭和大学助手             |
| 朴 成和  | 静岡県立静岡がんセンター<br>部長 |
| 米村 豊  | 静岡県立静岡がんセンター       |

副院長

|      |           |
|------|-----------|
| 木下一夫 | 近江草津病院部長  |
| 澤 敏治 | 国立福井病院副院長 |
| 吉川裕之 | 筑波大学教授    |

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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/day 静注 (day1)、5-FU, 600mg/m<sup>2</sup>/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、個人情報の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、16年3月末現在73例の登録を得ている。現時点までに治療終了30日以内死亡は2例報告されているが、いずれも原病の悪化に伴うものであり、治療関連死は発生しておらず順調に経過している。まもなく中間解析予定であり、16年度中に130例の登録を目標としている。

## 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Ⅱ相比較試験を新たに当研究班

で計画中である。すでに、15 年 9 月に開催された JCOG 運営会議でプロトコールコンセプトが承認され、現在フルプロトコール作成がほぼ完了し、まもなく試験開始予定である。目標症例数は 120 例で症例集積 2 年と設定している。国内外を通じ、taxol の腹膜播種に対する本格的な比較試験の報告はなく、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。

#### 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Ⅱ相比較試験も立案し、まもなく試験開始予定である。腹膜播種に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拡がること等から、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) Kawai H, Ohtsu A, et al. Efficacy and safety profile of S-1 in patients with metastatic gastric cancer in clinical practice: results from a post-marketing survey. *Gastric Cancer* 6(1) 19-23, 2003.
- (4) Kinoshita T, Ohtsu A, Boku N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 for scirrhous gastric cancer : a pilot study. *Gastric Cancer* 6(1) 40-44, 2003
- (5) Koizumi W, Ohtsu A, Boku N, Shirao K, et al. Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 89 2207-2212, 2003.
- (6) Tahara M, Ohtsu A, et al. Expression of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase, E2F-1, Bak, Bcl-X, and Bcl-2, and clinical outcomes for gastric cancer patients treated with bolus 5-fluorouracil. *Oncology Report* 11 9-15, 2003.
- (7) Hirasaki S, Hyodo I, et al. Gastric cancer concomitant with inflammatory fibroid polyp treated with endoscopic mucosal resection using an insulation-tip diathermic knife. *Intern Med.* 42(3) : 259-262, 2003
- (8) Endo S, Hyodo I, et al. Granular cell tumor occurring in the sigmoid colon treated by endoscopic mucosal resection using a transparent cap (EMR-C). *J Gastroenterol* 38(4) : 385-9, 2003
- (9) Hyodo I, et al. Perceptions and attitudes of clinical oncologists on complementary and alternative medicine. *Cancer* 97(11) : 2861-2868, 2003
- (10) Yamada Y, Hyodo I, et al. Phase II study of biweekly irinotecan and mitomycin C combination therapy in patients with fluoropyrimidine-resistant advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 52(2) : 125-30, 2003
- (11) Hyodo I, et al. A phase I study of S-1 combined with weekly cisplatin for metastatic gastric cancer in an outpatient setting. *Eur J Cancer* 39(16): 2328-2333, 2003
- (12) Hirasaki S, Hyodo I, et al. Extragonadal retroperitoneal embryonal carcinoma successfully treated with chemotherapy. *Intern*

- Med. 42(11) : 1122-6, 2003
- (13) Hirasaki S, Hyodo I. et al. Multiple synchronous early gastric carcinoma with seven lesions. J Gastroenterol 38(12) : 1194, 2003
- (14) Tanaka T, Arai 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.
- (15) Yamada Y, Arai Y, et al: Phase II study of biweekly irinotecan and mitomycin C combination therapy in patients with fluoropyrimidine-resistant advanced colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 52:125-130,2003
- (16) Inaba Y, Arai Y, et al:Intractable massive ascites following radical gastrectomy, treatment with local intraperitoneal administration of OK-432 using a unified CT and fluoroscopy system. Australas Radiol 47:465-467,2003
- (17) T Ito, K.kaneko, et al. Clinical significance in molecular detection of p53 mutation in serum of patients with colorectal carcinoma. Oncology Report 10; 1937-1942: 2003
- (18) Katada C., Boku N. et al Esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection of superficial esophageal lesions. Gastroint. Endosc. 57 165-169 2003.
- (19) Ito Y., Boku N. et al Efficacy of chemoradiotherapy on pain relief in patients with intrapelvic recurrence of rectal cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 33(4) 180-185. 2003
- (20) Hattori S., Boku N. et al EMR as salvage treatment for patients with locoregional failure of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. Gastrointest. Endosc. 58 65-70, 2003.
- (21) Ishikura S., Boku N. et al Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Br J Cancer. 89(12) 2207-12 2003.
- (22) Hironaka S, Boku N et al Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3)N(any) M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 57(2) 425-33 2003.
- (23) Yonemura Y, et al. Effective therapy for peritoneal dissemination in gastric cancer. Surgical Oncology Clinics of North America. Vol 12/3 pp 635-648, 2003
- (24) Elnemr A, Yonemura Y, et al, Expression of collagenase-3 (matrix metalloproteinase-13) in human gastric cancer. Gastric Cancer 6: 30-38, 2003.
- (25) Bando E, Yonemura Y, et al. Magnitude of serosal changes predicts peritoneal recurrence of gastric cancer. J Amer Coll Surg. 197,

- 212-222, 2003.
- (26) Kinoshita K, Yonemura Y, et al. 5-Fluorouracil, Methotrexate, Leukovorin, CDDP and Epirubicin (FEPMTX): A wide spectrum regimen of salvage chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. *Hepato-Gastroenterol.* 50, 116-1719, 2003.
- (27) Yonemura Y, et al. *Reg* gene expression is associated with the infiltrating growth of gastric cancer. *Cancer*, 98:1394-1400, 2003.
- (28) Sugarbaker PH, Yonemura Y, et al. Gastrectomy, peritonectomy and peritoperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Sem Surg Oncol.* 21:233-248, 2003
- (29) Arimoto T, Yoshikawa H, et al. Genome-wide cDNA microarray analysis of gene-expression profiles involved in ovarian endometriosis. *Int J Oncol.* 2003, 22(3):551-560.
- (30) Okuno S, Yoshikawa H, et al. Role of cystine transport in intracellular glutathione level and cisplatin resistance in human ovarian cancer cell lines. *Br J Cancer.* 2003, 88(6): 951-956.
- (31) Kita N, Yoshikawa H, et al. Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like multinucleated giant cells arising in an ovarian mature cystic teratoma. *Gynecol Obstet Invest.* 2003, 56(4):184-187.
- (和文)
- (1) 兵頭一之介. 消化器癌治療薬、新薬展望39(S-1) : 138-144 , 2003
- (2) 森脇俊和、兵頭一之介、他. 切除不能・再発胃癌に対するTS-1療法の検討. *癌と化学療法* 30(4) : 489-94, 2003
- (3) 佐々木常雄、兵頭一之介、他. 進行・再発胃癌の化学療法の現状と今後の展望—新規抗癌剤の登場をふまえた新たな治療法の可能性を探る—. *外科治療* 89(2) : 233-240, 2003
- (4) 兵頭一之介. 大腸癌の診断と治療「インフォームド・コンセント後の患者家族への支援体制」. *日本臨牀* 61(Suppl7) : 557-559, 2003
2. 学会発表  
(国際学会)
- (1) Hyodo I, et al. Phase II trial and pharmacokinetic analysis of oxaliplatin (L-OHP) as second-line treatment in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC). ASCO Chicago, US 2003
- (2) H Saito, et al. phase I trial of paclitaxel(P) plus cisplatin (C) for patients with advanced gastric cancer Fifth International Gastric Cancer Congress 5.6. Roma, Italy 5.6.2003
- (3) Y Yonemura: 2003,5,16:Yonsei Gastric Cancer Symposium Treatment of Far Advanced Gastric Cancer, Seoul, Korea

- (4) Yonemura Y (2003) Peritoneal seeding: rationale and indications to peritonectomy and HIPC. 5<sup>th</sup> International Gastric Cancer Congress. May, 6<sup>th</sup>, 2003, Rome, Italy. 187
- (5) Yonemura Y (2003) Operative morbidity and mortality after D2 and D4 extended dissection for advanced gastric cancer. 5<sup>th</sup> International Gastric Cancer Congress. May, 6<sup>th</sup>, 2003, Rome, Italy. 85,

(国内学会)

- (1) 日本胃癌学会総会抄録集 186 頁 2004
- (2) 第 76 回胃癌学会ポスター 化学療法 2
- (3) 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)近藤建、小島宏他、第 40 回日本癌治療学会総会 PO32-4
- (4) 進行・再発胃癌に対する Weekly Taxol の検討：第 41 回日本癌治療学会総会

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



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

胃がん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 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。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。16 年 3 月末までに 73 例の登録がなされ、当施設からも 7 例の登録を行った。一方、当施設での胃がん化学療法症例の retrospective な検討では、S-1 や taxane が承認された 1999 年以降の症例の生存期間は延長傾向にあり、特に未分化型腺がん・腹膜播種症例でその傾向が強い。果たしてこの傾向が正しいか否か、現在計画中の腹膜播種症例に対する二次治療としての 5FU based regimen vs. paclitaxel の第Ⅱ相比較試験で客観的に評価予定である。

#### 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/day 静注 (day1)、5-FU, 600mg/m<sup>2</sup>/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に対応し、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。

一方、1992年より2001年までに当院で初回化学療法を施行した337例の長期成績をretrospectiveに解析し、近年臨床導入されたS-1やtaxane (docetaxel, paclitaxel)の治療効果を検討した。

#### (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、個人情報の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、16年3月末現在73例の登録を得ている。現時点までに治療終了30日以内死亡は2例報告されているが、いずれも原病の悪化に伴うものであり、治療関連死は発生しておらず順調に経過している。当施設からは7例の登録を行っているが、今のところ急送報告を要する問題例は発生していない。

一方、当院での進行胃がん初回化学療法例の検討では、S-1の保険適用が承認された1999年4月以前に治療が開始された226例とそれ以降2001年4月までに治療開始された111例の長期成績を比較すると、前者の生存期間中央値(MST)、2年生存率は8.6ヶ月、9.3%であったのに対して後者ではそれぞれ11.2ヶ月、21.8%と治療成績の向上が示唆された。また、2年以上の長期生存例43例の検討では、99年以前が組織型では分化型腺がん、転移臓器では腹部リンパ節例が多数を占めていたのに対して、99年以降では未分化型、腹膜播種症例が多数を占め、長期生存例の症例背景に変化がみられた。

### 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。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 S-1 や taxane が治療成績に与えるインパクトを検討するため、当院で初回化学療法を行った 337 例での retrospective な解析を行った。その結果、S-1 と taxane の臨床導入以降の生存期間は明らかに向上がみられ、特に従来化学療法の効果が低いとされてきた未分化型腺がん・腹膜播種症例の長期生存例が増加していることは注目すべき点である。今回の解析は retrospective であり、様々なバイアスが影響している可能性があるが、今後 prospective に評価する価値があるものと思われる。現在当研究班において新規の試験として、腹膜播種症例に対する二次治療としての 5-FU based regimen vs. paclitaxel の第Ⅱ相比較試験を計画中であり、この領域の治療成績向上を目指して客観的な評価を行う予定である。

#### 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Ⅱ相比較試験も立案し、まもなく試験開始予定である。腹膜播種に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拡がること等から、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, 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, 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) Kawai H, Ohtsu A, et al. Efficacy and safety profile of S-1 in patients with metastatic gastric cancer in clinical practice: results from a

post-marketing survey. Gastric Cancer 6(1) 19-23, 2003.

- (4) Kinoshita T, Ohtsu A, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 for scirrhus gastric cancer : a pilot study. Gastric Cancer 6(1) 40-44, 2003
- (5) Koizumi W, Ohtsu A, et al. Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer 89 2207-2212, 2003.
- (6) Tahara M, Ohtsu A, et al. Expression of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase, E2F-1, Bak, Bcl-X, and Bcl-2, and clinical outcomes for gastric cancer patients treated with bolus 5-fluorouracil. Oncology Report 11 9-15, 2003.

## 2. 学会発表

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 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または再発胃癌症例を対象に weekly Taxol 療法の Phase II study を行った。本療法は有効であり、毒性も軽度で、安全にこれを施行できるものと思われた。

A. 研究目的

前化学療法歴を有する手術不能または再発胃癌症例を対象に weekly Taxol 療法の Phase II study を行い、本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

対象は、切除不能または再発胃癌に対して 1 レジメン以上の前化学療法を行った症例（補助化学療法は 1 レジメンに含めない）とした。PS(ECOG)は 0~2、年齢は 20 歳以上、主要臓器機能が保持されていること

（白血球  $3,000/\text{mm}^3$  以上かつ  $12,000/\text{mm}^3$  以下、Hb  $8.0\text{g/dl}$  以上、血小板  $100,000/\text{mm}^3$  以下、AST および ALT が  $120\text{IU/l}$  以下、T.Bil が  $1.5\text{mg/dl}$  以下、Cr が  $2.0\text{mg/dl}$  以下）、重篤な合併症を有さないこと、本人から文書による同意が得られていることとした。

Taxol は  $80\text{mg}/\text{m}^2$  1 時間点滴静注とし、Day 1、8、15 に投与し、28 日間を 1 コースとした。なお、Taxol 投与 30 分前に dexamethasone 8mg、ranitidine 50mg、chlorpheniramine 10mg の点滴静注を行った。治療は原病の増悪が認められるまで継続することとしたが、最大 6 コースまでを

プロトコール治療とし、毒性および効果の検討を行った。有害事象の判定は NCI-CTC ver.2.0 を、腫瘍縮小効果は胃癌取り扱い規約第 13 版の判定基準を用いた。

（倫理面への配慮）

本試験は国立がんセンター中央病院の倫理審査委員会の承認が得られたものであり、試験参加に関しては文書を用いて説明し、患者本人の同意を得ている。

C. 研究結果

43 例が登録され、全例が適格であった。年齢の中央値は 63 歳、PS0 は 10 例、1 は 30 例、2 は 3 例であった。前化学療法レジメン数 1 が 32 例、2 が 11 例であった。転移巣として、腹膜転移を有する症例は 24 例、腹水を有する症例も 15 例含まれていた。

全 43 例の総投与コース数は 120 であり、投与コース数の中央値は 2 コースであった。Taxol の Dose Intensity (DI) は  $57.9\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$  であり、計画された投与方法の DI の 96.5% (相対的 DI) に相当した。投与延期を行ったコースは全体の 27% (32/120) であり、その理由は有害事象 7 コース (神経障害 2、筋肉痛 2、ふらつき 1、好中球減少 1、感染 1)、その他 25 コース (祝