

祭日など)であった。減量を行ったコースは 1%(1/120)であり、理由は好中球減少であった。

全 120 コース中における有害事象の出現コース数の割合をみると(全ての grade)、白血球数減少 33%、好中球減少 43%、貧血 27%、血小板減少 0%、疲労 36%、筋肉痛/関節痛 13%、神経障害(感覚性) 56%、過敏反応 5%、浮腫 7%、発熱性好中球減少 0%、食欲低下 20%、悪心 18%、嘔吐 9%、下痢 11%、AST/ALT 高値 36%、T-Bil.高値 3%であった。そのうち Grade 4 の白血球減少は 0%、好中球減少は 1%、貧血は 0%、血小板減少は 0%であった。同様に Grade 3 以上の神経毒性は 1%、食欲低下は 2%、AST/ALT 高値は 2%、T-Bil.高値は 1%であった。

Time to treatment failure の中央値は 94 日であり(follow up 期間の中央値は 101 日)、実際に治療が中止となった 33 例のうち、原病の増悪が原因であった症例が 26 例、毒性中止が 3 例(神経障害 2 例、ふらつき 1 例)、その他の理由が 4 例であった。Taxol の最終投与日より 30 日以内の死亡は 2 例(5%)にみられたが、2 例とも原病の増悪が原因であった。

登録 43 例中 33 例について、腫瘍縮小効果の判定を行った(測定可能 28 例、評価可能 5 例)。奏効率は 24.2%(8/33)であった。癌性胸・腹水に対する有効率は 37.5%(6/16)であった。

D. 考察

weekly Taxol の安全性については、他の癌腫でも報告されているところであるが、本試験でも、胃癌において毒性が軽度であ

り、安全にこれを行うことが可能であることを示すことができた。本試験の中には、腹水や胸水を有する症例も含まれていたが、そのような症例においても毒性は軽度であった。相対的 DI は良好であり、毒性のための投与延期・減量は少なかった。なお、小数例ではあるが、投与延期・減量または治療中止の理由に神経障害、筋肉痛、ふらつきなどが含まれており、Taxol の特徴を示していると思われた。

胃癌において、weekly 投与と 3 週毎の投与との比較は行われていないが、他癌腫においては、毒性は weekly の方が軽度であり、有効性に関しても weekly の方が有効または両者ほぼ同等と報告されている。本邦では胃癌を対象に Taxol 3 週毎の投与法(210mg/m²/3weeks)の成績が報告されているが、この治療法の DI (70mg/m²/week)は、本試験において行った投与法の DI(60mg/m²/week)とほぼ同じである。しかし、3 週毎の投与法は grade 4 の好中球減少が 22%に認められるなど、血液毒性は weekly 投与に比べて高度であると思われる。また、非血液毒性に関しても、3 週毎の投与法の方が grade 2 以上の筋肉痛/関節痛(23%)神経障害(27%)などの頻度が高かった。以上より、weekly Taxol は 3 週毎の投与に比べ、毒性が少なく、安全に行える治療法と考えられた。

胃癌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 は胃癌の 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 週毎の投与法(210mg/m²)により 2nd-line 症例に対して腫瘍縮小効果を認めている(奏効率:27%)。

本試験で用いた weekly Taxol も奏効率 24.2%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、2 レジメンも含まれていること、胸・腹水を有する症例が含まれていることを考慮すると、今回の 24.2%という奏効率は良好な結果と考えられた。さらに胸・腹水に対する効果も認められており、今後、腹膜転移症例に対するさらなる検討が必要と思われる。

E. 結論

前化学療法歴を有する胃がんに対し、weekly Taxol 療法は毒性が軽度で有効な治療法と考えられた。Phase III study で有用性を検証する価値があるものと考えられた。

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

日本癌治療学会誌 第 38 巻 第 2 号
第 41 回日本癌治療学会総会プログラム
ム号、2003 年

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

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 兵頭 一之介 国立病院四国がんセンター 内科医長

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生命予後を不良とする。腹膜播種を生じた胃癌患者に対する標準的化学療法は極めて重要である。本研究班における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」は我が国の本疾病に対する標準治療を決定するものであり、現在、症例登録を進めている。また 2 次治療としての weekly paclitaxel 療法の意義を検証する試験が開始される予定である。

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を検証する試験が開始される予定である。

(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った。現在までに9例を登録した。治療後早期死亡例や未知の重篤な有害事象は認めていない。

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相臨床試験に9例を登録した。今後、全ての適格例に対し十分なインフォームドコンセントを得て、さらに症例登録を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Ohtsu A, Hyodo I, et al. Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). 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

(2) Ohtsu A, Hyodo I, et al. Japan Clinical Oncology Group. 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). Jpn J Clin Oncol. 33(1) : 28-32, 2003

(3) 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

(4) 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

(5) Hyodo I, et al. Perceptions and attitudes of clinical oncologists on complementary and alternative medicine. Cancer 97(11) : 2861-2868, 2003

(6) 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

- (7) 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
- (8) Hirasaki S, Hyodo I. et al. Extragonadal retroperitoneal embryonal carcinoma successfully treated with chemotherapy. *Intern Med.* 42(11) : 1122-6, 2003
- (9) Hirasaki S, Hyodo I. et al. Multiple synchronous early gastric carcinoma with seven lesions. *J Gastroenterol* 38(12) : 1194, 2003
- (10) 兵頭一之介. 消化器癌治療薬、新薬展望39(S-1) : 138-144 , 2003
- (11) 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
- (12) 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
- (13) 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

- (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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

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 医学資料部部长

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、5FU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

現在当院では3例を登録し治療を施行した。2例は治療に奏功した。現在1例はその後増悪し他治療を施行している。も1例も継続していたが、増悪して他の治療に変更した。3例目の症例は順調に治療が続けられている。治療経過は順調であり、外来にて継続中である。

D. 考察

全体の登録症例も半分ほどになった。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が、確実奏功する症例が増えてきている。

E. 結論

当院にて3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

A Ohtsu, H Saito 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 54-59 2003

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

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 和二郎 北里大学医学部内科講師

研究要旨：腹水を伴った癌性腹膜炎を合併した切除不能・再発胃癌患者のうち 67 例 (PS0-2) について検討した。MFP と S-1+CDDP が良い反応が見られた。また腹水の大量例と少量例に分けて検討したが、奏効率・MST においては両者で有意差は認められなかった。

A. 研究目的

癌性腹水を合併した切除不能・再発胃癌は予後不良である。そこで我々は当院における腹水を伴った癌性腹膜炎を合併した切除不能・再発胃癌患者に対して施行した各種化学療法の有用性を retrospective に検討することを目的とした。また腹水の大量例と少量例に分けてその比較検討することを目的とした。

B. 研究方法

1989 年から 2002 年に当院において、化学療法を施行した癌性腹水を合併した切除不能・再発胃癌患者のうち PS0-2 の症例に対し、retrospective に検討した。

C. 研究結果

化学療法を施行した癌性腹水を合併した切除不能・再発胃癌患者 89 例 (PS0-4) のうち PS0-2 は 67 例であった。年齢中央値 58 歳 (23 - 79)、男性 30 例、女性 37 例。組織型は未分化型 58 例、分化型 9 例であった。施行した化学療法は、5FU 単独 5 例、FP (5FU,CDDP) 9 例、5'DFUR-P

(5'DFUR,CDDP) 9 例、FMP (5FU,MMC,CDDP) 12 例、MFP (MTX,5FU,CDDP) 13 例、S-1 単独 9 例、S-1+CDDP 10 例であった。各療法の全奏効率および MST については 5FU 単独 20.0% (1/5) (CR:0,PR:1,NC:2,PD2) で MST 107 日、FP 22.2% (2/9) (CR:0,PR:2,NC:6,PD1) で MST 208 日、5'DFUR-P 33.3% (3/9) (CR:0,PR:3,NC:2,PD4) で MST 146 日、FMP 33.3% (4/12) (CR:0,PR:4,NC:7,PD1) で MST 199 日、MFP 46.1% (6/13) (CR:0,PR:6,NC:5,PD2) で MST 218 日、S-1 単独 22.2% (2/9) (CR:0,PR:2,NC:7,PD0) で MST 186 日、S-1 + CDDP 70.0% (7/10) (CR:0,PR:7,NC:3,PD0) で MST 255 日であった。癌性腹水の著効あるいは有効例はそれぞれ、20.0%(1/5)、66.6%(6/9)、22.2%(2/9)、41.6%(5/12)、76.9%(10/13)、66.6%(6/9)、70.0%(7/10)であった。

D. 考察

癌性腹水を合併した切除不能・再発胃癌

に対して、奏効率・MST・腹水に対する反応例で考えると、MFP と S-1+CDDP が良い傾向と考えられた。また、MFP 施行例は、腹水量が骨盤腔を超える大量例に対してや、食事摂取不可能例に対しても施行しており、これらの症例に対しては MFP 療法が良い傾向であると考えられた。また腹水の大量例と少量例に分けて検討したが、奏効率・MST においては両者で有意差は認められなかった。

E. 結論

癌性腹水を合併した切除不能・再発胃癌に対する化学療法としては MFP と S-1+CDDP が良い傾向であった。また腹水の大量例と少量例に分けて検討したが、奏効率・MST においては両者で有意差は認められなかった。

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

日本胃癌学会総会抄録集 186 頁 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

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 第二内科講師

研究要旨：切除不能再発胃癌に対する TS-1 単独もしくは TS-1+CPT-11 併用療法を一次治療として実施した 43 例の臨床成績を比較検討した

A. 研究目的

切除不能再発胃癌に対する一次治療は未だ標準的治療法が存在しないが、実際の医療現場では TS-1 を使用した一次治療が頻繁に行われているのが現状である。当院においても、TS-1 単独、もしくは TS-1+CPT-11 併用療法を一次治療として実施する症例も多く、今回両療法を一次治療として実施した 43 例の臨床成績を効果、有害事象、生存期間の面から比較検討を行った。

B. 研究方法

年齢 20 歳以上 75 歳以下で TS-1 と CPT-11 の適用基準を満たし 2000 年 4 月より 2003 年 8 月までに TS-1（単独）もしくは TS-1+CPT-11（併用）療法を開始した 43 症例。各レジメンにつき抗腫瘍効果（胃癌取り扱い規約第 13 版）、有害事象（NCI-CTC）、無増悪生存期間（PFS）、生存期間中央値（MST）を単独 30 例、併用 13 例の計 43 症例で検討した。（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

成績：男 / 女；単独 vs. 併用 = 20 / 10 vs 8 / 5、平均年齢は 62.0 歳（40-75 歳） vs 55.1 歳（35-73 歳）、PS (ECOG) 0 / 1 / 2；8 / 17 / 5 vs 4 / 7 / 2 であった。評価部位は原発巣 / リンパ節；18 / 10 vs 12 / 3、response rate は 40.9% vs 61.5%。各標的病変での response rate は原発巣で 35.3%（6 / 17） vs 58.3%（7 / 12）、リンパ節で 40.0%（4 / 10） vs 66.7%（2 / 3）であった。Gr3 以上の有害事象は単独で Gr4 の血小板減少と Gr3 の白血球減少を認めたものが 1 例、併用では Gr3 の便秘が 2 例、下痢が 1 例、食思不振が 2 例、皮疹が 1 例認められた。単独及び併用での PFS は 167 日 vs 171 日、MST は 528 日 vs 363 日であった。

D. 考察

従来から 5-FU は胃癌化学療法の中心的薬剤であるが単独療法では手術不能進行胃癌に対して満足のいく成績は得られていな

い。TS-1 は 5-FU 系経口抗癌剤であり、臨床第 II 相試験において、単剤で 50% 近くの奏効率を挙げており、community standard として受けいられている。また、さらなる効果を目指して TS-1 に CPT-11 や Taxan 系抗癌剤を併用する治療法も検討されている。今回我々は retrospective な検討ではあるが TS-1 単独もしくは TS-1+CPT-11 併用療法を一次治療として実施した 43 例の臨床成績を効果、有害事象、生存期間の面から比較検討を行った。S-1 単独群と比較して S-1 + CPT-11 併用群において有意な奏効率の上乗せ効果が認められた。しかしながら、僅かではあるが S-1 単独群の方が S-1 + CPT-11 併用群と比較して生存期間が良い傾向にあった。この結果は、患者背景において S-1 + CPT-11 併用群の方が比較的予後が不良と言われている 4 型胃癌を含んでいるため S-1 単独群と比較して生存期間が短い可能性が示唆される。また、CPT-11 や Taxan 系抗癌剤を使用した TS-1 単独療法後の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。

E. 結論

今回の検討では併用により明らかな奏効率の上乗せが認められたが、PFS 及び MST には差が認められなかった。しかし患者背景にはばらつきがあり、今後 TS-1 に CPT-11 を併用することにより、生存期間の延長が認められるか否かの第 III 相試験をする必要があると考えられる。

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
なし
2. 学会発表
第 76 回胃癌学会
ポスター 化学療法 2

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

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の多施設共同第 I/II 相試験を開始した。9 例が登録され、安全性が担保されたため試験継続となり、7 例に有効以上の効果を認めた。本法は難治性腹水例に安全に施行可能であり、腹水減少に伴う全身状態の改善により当該症例群に対する化学療法の実行性を高める可能性がある。

A. 研究目的

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。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) は、Denver shunt, LeVeen shunt と同様の機序によるものであるが、シャント造設における侵襲が少なく、また、チューブ閉塞によるシャント機能不全に対しても、容易に洗浄により対処できるため、がん腹膜播種による腹水貯留例に対しても容易に施行可能な点が特徴である。本研究はこの経頸静脈経肝的腹水—静脈シャント造設術について、その安全性と有効性を臨床試験により評価しよ

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、primary endpoint を安全性、secondary endpoint を有効性の評価ならびに有害事象の発現頻度と程度とする多施設共同臨床第 I/II 相試験 (JIVROSG-0201) を開始した。適格条件は、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であり、はじめの9例までを第I相試験部分として、3例を一段階とし、4週間の観察期間において安全性を確認した後に順次段階を進めることとし、9例までで安全性が確認できた段階で以後は予定登録数である33例まで登録することとした。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言を遵守し、臨床試験プロトコルは日本血管造影・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各施設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

9例が登録され第I相試験の3段階が終了した。第一段階の1例で、術後原発巣（胃癌）からの出血による貧血の進行が、第二段階の1例でフィブリンシースの出現によるシャント不全の発現が認められたが、重篤な有害事象は9例中前者の1例のみであり、安全性の点で以後の第二相試験部分に進行することが妥当と判断され、現在症例登録を継続中である。有効性については、9例中5例で著効（「自覚症状の改善」があり、かつ「5%以上の体重減少」、「腹囲の10%以上の減少」、「薬物療法が不要となる」のうちの1項目以上を満たす状態が1週間以上継続して得られる）、2例で有効（「自覚症状の改善」のみが1週間以上継続して得られる）、2例が無効（著効、有効以

外）であった。なお、現時点までに、著効の5例のうちの3例で、腹水の減少による全身状態の改善に伴い化学療法が施行されたことが報告されている。

D. 考察

これまで集計結果では、この新しい手技における重篤な有害事象の発生頻度が1/3以下の頻度で臨床的に許容可能なものであり、本試験を継続することが妥当であることが示された。また、有効性についても、症例数が少ないとはいえ、9例中7例が有効以上の評価であり、期待がもてるものと判断された。本法は直接的な抗がん治療ではないが、腹水の減少に伴う全身状態の改善が得られるため、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あると考えられる。今後さらに本試験を継続して完遂することにより、本法の評価を明らかにする予定である。

E. 結論

経頸静脈経肝的腹水—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あり、腹水減少に伴う全身状態の改善により当該症例群に対する化学療法の実行性を高める可能性がある。

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, 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) 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
- (3) 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

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

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：胃癌による幽門狭窄 20 例に対し、ステントを留置した。全例で留置に成功した。重篤な偶発症なし。16 例で経口摂取が改善した。開存期間の中央値は 78 日、生存期間は 95 日であった。

A. 研究目的

胃癌による幽門狭窄に対する標準的治療は外科的手術（切除またはバイパス術）である。しかし高度進行癌では手術による浸襲が病状を悪化させる場合も多い。低浸襲かつ確実な QOL 改善を目的とした治療としてステント留置が望まれる。我々が行っている幽門狭窄に対するステンティングのコツと治療成績について述べる。

B. 研究方法

胃癌による幽門狭窄症例で、高度転移、高齢、他臓器合併症などの理由で手術不適合か、癌の浸潤により外科的に吻合が不可能な症例を対象とした。ステント挿入症例の、留置成功、偶発症、経口摂取改善、開存期間、生存期間について検討した。

（倫理面への配慮）

患者本人に他の治療法を含めた十分な説明を口頭と文書で行い、同意を得た。

C. 研究結果

2000 年 11 月から 2003 年 11 月までに 20 例に 22 回のステント留置を行った。対象の年齢中央値は 80 歳(50-92)、初発胃癌 11

例、胃癌術後再発 9 例。手術非施行理由は高度転移 7 例、高齢 6 例、合併症 1 例、吻合不可能 10 例。全例で留置成功した（ロングオーバーチューブを 3 例に使用）。16 例で経静脈栄養が不要となったが 4 例では衰弱で経口摂取が改善しなかった。偶発症は肺炎 2 例、出血 1 例であった。Ingrowth と overgrowth を各 1 例に認め開存期間は 28-262 日（中央値 78 日）であった。生存期間は 40-321 日（中央値 95 日）であった。

D. 考察

切除不能進行胃癌による幽門狭窄は患者の QOL を損なう重篤な兆候であるが、stent 留置は、技術的に容易かつ安全で手術に比べ低浸襲であった。今後、外科手術と同様に幽門狭窄に対する治療の選択枝となりえると考えられる。

E. 結論

幽門狭窄に対するステント留置は安全で、確実に狭窄を改善した。

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

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 小島 宏 県立愛知病院 消化器外科部長

研究要旨 当院では上記に関わる化学療法のエビデンス確立のため JCOG をはじめとして、各種臨床試験に患者様の御参加をお薦めしている。そのひとつとして、下記臨床試験を多施設共同研究として施行し、その推奨投与量を 5FU 600mg/m²、TXL80mg/m²と結論し、現在 phaseII 試験を進行中である。

A. 研究目的

本邦における胃癌患者数は罹患者数年間約 10 万人、死亡者数も約 5 万人であり、早期に有効性の高い標準治療法の確立が求められている。我々は、この標準治療の一候補として Paclitaxel+5FU 併用療法を考案し、Phase I 試験を施行した。その結果得られた推奨投与量にて現在 phaseII 試験を実施中である。

B. 研究方法

2001 年 6 月より Paclitaxel+5FU 併用療法の至適投与量、安全性を評価するために Phase I 試験を施行した。この試験における投与スケジュールでは、5FU の標準的投与法のひとつである 5 日間持続投与 (day1-5 continuous infusion) を行い、Paclitaxel は 3 週投与 1 週休薬 (day8,15,22) にて施行した。本試験には 18 例が登録され、5-FU の投与量としては 5FU 600mg/m²/day, Paclitaxel は TXL60mg/m²/day から TXL90mg/m²/day まで dose escalation を行った。

(倫理面への配慮)

試験プロトコールは FT 療法研究会にて審議・検討されたものを用いた。当院 IRB にてもプロトコールは検討され、審議・承認された後に、症例登録を開始した。患者様へ文書を用いてインフォームドコンセントを得て、文書による同意が得られた後に試験を実施した。

C. 研究結果

MTD は Level 4 の 5FU 600mg/m²、TXL90mg/m²であり DLT は下痢、口内炎、好中球減少時の発熱、Bil 上昇、重篤な感染症であった。この結果から推奨投与量は 5FU 600mg/m²、TXL80mg/m²が最も feasible との結論がなされた。この投与量にて現在 Phase II Study が進行中である。

D. 考察

Paclitaxel (TXL) は、本邦における、胃癌に対する後期第 II 相試験では、奏効率は全体で 23.3%、前化学療法を有する症例においても 25.8%と良好な成績が得られている。我々はこの薬剤と従来標準

治療とされてきた 5-FU 持続静注法の併用で抗腫瘍効果が高くかつ認容性も優れている治療法が可能ではないかと考え本治療法を検討した。今回の Phase I 試験で十分な認容性が得られ、今後の phase II 試験の結果がおおいに期待されるところである。

E. 結論

Paclitaxel+5FU 併用療法の至適投与量、安全性を評価するために Phase I 試験を施行した。5FU 600mg/m²、TXL80mg/m²が最も feasible 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

現在投稿準備中

2. 学会発表

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 他、第 40 回日本癌治療学会総会 PO32-4

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

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 第二内科助手

研究要旨：大腸癌患者より採取した血清 DNA より遺伝子変異を解析し、遠隔転移例にのみ腫瘍と同一の遺伝子変異を認めた。遠隔転移に関する予測ができる可能性が示唆された。

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。また、分子生物学的手法を用いて、治療に対する効果判定の予測、予後予測等を検討することを目的とした。

B. 研究方法

臨床試験は多施設共同で行う。腫瘍および血清から採取された検体より、分子生物学的な検討を行った。

（倫理面への配慮）

各試験の選択基準に適応した患者に対して、説明書を用い口頭で十分に試験内容を説明し、文書をもって同意を得た後に試験を行う。また、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検索を行った。

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、的確例が受診されない状況であるが、当院の倫理審査は通過し、準備は整っており新規症例を待っている状態である。

また、化学療法を行うにあたって使用する薬剤の効果の予測、重篤な副作用出現の有無、予後予測等を分子生物学的に検討することは臨床的に重要である。採取された検体から DNA を抽出し、PCR-SSCP 法を用いて Ki-ras、p53、E-Cadherin 等の遺伝子解析を行った。Stage I-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 症例のみに p53 遺伝子変異を認めた。転移に関与する可能性が示唆された。さらに胃がんの化学療法では、5FU を使用する頻度が高い。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 の遺伝子解析を現在行っている。

D. 考察

大腸癌症例の血清中から抽出された DNA より p53 遺伝子変異を認めた。これらの変異様式は、腫瘍組織でみられた変異と全く同一であった。大腸癌症例の血清 DNA より p53 遺伝子変異を解析することは、遠隔転移に関する予測ができる可能性が示唆された。

なし

E. 結論

血清 DNA による遺伝子解析は、患者への浸襲はほとんどなく、腫瘍の存在診断、臨床病期の検索ができる可能性をもっており、予後予測等にも応用でき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

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

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他