

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大津 敦

平成 17 年 (2005 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 -----	19
[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 -----	22
[斎藤 博]	
5. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立 -----	23
[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 -----	25
[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 -----	27
[荒井 保明]	
8. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立 -----	30
[宮田 佳典]	
9. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立 -----	32
[小島 宏]	

10. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	34
[金子 和弘]	
11. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	36
[朴 成和]	
12. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	38
[藤井 博文]	
13. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	40
[西崎 朗]	
14. がんの腹膜播種に対する局所療法の開発	42
[米村 豊]	
15. 婦人科がんの腹膜播種に対する化学療法の開発	47
[吉川 裕之]	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	51

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

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。17年2月末までに122例の登録が行われている。平成16年9月にJCOG効果安全性評価委員会で中間解析が行われ、本試験は最終登録まで続行することが指示されている。現時点まで治療終了30日以内の早期死亡例は8例(6.5%)発生しているが、治療関連死の疑いがある症例は1例(0.8%)のみである。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拡がること等から、本試験は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	長
	大津 敦	国立がんセンター東病院部長	米村 豊 静岡県立静岡がんセンター副院長
	白尾國昭	国立がんセンター中央病院 医長	吉川裕之 筑波大学教授
	兵頭一之介	国立病院四国がんセンター 医長	A. 研究目的
	齋藤 博	山形県立中央病院部長	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。
	小泉和三郎	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部長	B. 研究方法
	藤井博文	栃木県立がんセンター医長	
	西崎 朗	兵庫県立成人病センター部	

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、17 年 2 月末現在 122 例の登録を得ている。目標症例数の半数を越えた平成 16 年 9 月に JCOG 効果安全性評価委員会で中間解析が行われ、本試験は最終登録まで続行することが指示されている。現時点までに治療終了 30 日以内死亡は 8 例(6.5%)報告されているが、7 例は原病の悪化に伴うものであり、治療関連死の疑いがある症例は 1 例(0.8%)のみである。平成 17 年中に目標 160 例の当録が終了する見込みである。

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。

本試験は平成 14 年の 10 月に登録が開始され、予定集積の 80% のペースで登録が行われ、平成 17 年 2 月末現在で 122 例の登録が得られている。目標症例の半数である 80 例を越えた平成 16 年 9 月に中間解析が行われたが、安全性に大きな問題なく、本試験の最終登録までの続行が確認されてい

る。現時点まで、治療終了 30 日以内の早期死亡 8 例(6.5%)で、そのうち治療関連死亡疑いは 1 例(0.8%)のみの発生であり、対象例の全身状態を考慮すると、極めて安全かつ慎重に試験が実施されているものと考えられる。現在までの集積状況から考えて、平成 17 年中には登録が終了する見込みである。

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。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広がること等から、本試験は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) Tahara M, Ohtsu A, Boku N, 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, 2004.
- 2) Yamao T, Shirao K, Ohtsu A, Hyodo I, Saito H, et al: Phase II study of sequential methotrexate and

- 5-fluorouracil chemotherapy against peritoneal disseminated gastric cancer with malignant ascites: a report from the Gastrointestinal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG9603 trial. *Jpn J Clin Oncol* 34:316-322, 2004
- 3) Yoshida M, Ohtsu A, Boku N, Miyata Y, Shirao K, Hyodo I, Koizumi W, et al. Long-term Survival and Prognostic Factors in Patients with Metastatic Gastric Cancer Treated with Chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study. *Jpn J Clin Oncol* 34: 654-659, 2004
 - 4) Nagashima F, Ohtsu A, , et al: Japanese nation-wide post marketing survey of S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 8: 6-11, 2005
 - 5) Ohtsu A: Chemotherapy for advanced unresectable gastric cancer. Diversity of Gastric Cancer 2005 (in press)
 - 6) Ohtsu A: Current status and future prospect of chemotherapy for metastatic gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005 (in press)
 - 7) Hirao K, Hyodo I, et al. Unresectable alpha fetoprotein-producing gastric cancer successfully treated with irinotecan and mitomycin C after S-1 failure. *Internal Medicine*. 43(2):106-10, 2004
 - 8) Nishina T, Hyodo I, et al. The ratio of thymidine phosphorylase to dihydropyrimidine dehydrogenase in tumour tissues of patients with metastatic gastric cancer is predictive of the clinical response to 5'-deoxy-5-fluorouridine. *Eur J Cancer*. 40(10):1566-71, 2004
 - 9) Morita T, Hyodo I, et al. Association between hydration volume and symptoms in terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. *Ann Oncol*. 16(4):640-647, 2005
 - 10) Inaba Y, Arai Y: Transcatheter arterial embolization for external Iliac artery hemorrhage associated with infection in postoperative pelvic malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 15:283-287, 2004
 - 11) Yonemura Y, et al. Reg gene expression is associated with the infiltrating growth of gastric cancer. *Cancer*. 8: 394-1400. 2003
 - 12) Ajisaka H, Yonemura Y, et al. Correlation of lymph node metastases and expression of matrix metalloproteinase-7 in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterol*. 51: 900-905. 2004.
 - 13) 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. 2004.

- 14) Yonemura Y, et al. Effect of intraperitoneal administration of docetaxel on peritoneal dissemination of gastric cancer. *Cancer Let.* :189-196. 2004.
- 15) Glehen O, Yonemura Y, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. A multi-institutional study of 506 patients. *J Clin Oncol.* 15: 3284-92. 2004.
- 16) Kato A, Yonemura Y, et al. Sever hypoglycemia and hypokalemia in association with liver metastases of gastric cancer. *Internal Medicine.* 43: 824-828. 2004.
- 17) Yonemura Y, et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Brit J Surg.* (In press.)
- 18) Onda T, Yoshikawa H, et al. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. *Jpn J Clin Oncol*, 2004 ;34(1):43-45
- 19) Okamoto Y, Yoshikawa H, et al. Pelvic imaging: multicystic uterine cervical lesions. Can magnetic resonance imaging differentiate benignancy from malignancy? *Acta Radiol.* 45(1):102-108, 2004.
- 20) Miki A, Yoshikawa H, et al. A novel method of preoperative autologous blood donation with a large volume of plasma for surgery in gynecologic malignancies. *Transfus Apheresis Sci.* 31(1):21-28, 2004.
- 21) Onda T, Yoshikawa H, et al. Cisplatin, Paclitaxel and Escalating Doses of Doxorubicin (TAP) in Advanced Ovarian Cancer: a Phase I Trial. *Jpn J Clin Oncol.* 34(9):540-546, 2004.
- 22) Nishida M, Yoshikawa H, et al. Complete response to irinotecan hydrochloride and nedaplatin in a patient with advanced ovarian clear cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 9(5):403-405, 2004.
- 23) Onda T, Yoshikawa H, et al. Secondary Cytoreductive Surgery for Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma; Proposal for Patients Selection. *Br J Cancer* (in press)
- 24) Matsumoto K, Yoshikawa H, et al. IgG antibodies to HPV16, 52, 58 and 6 L1-capsids and spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Lett* (in press)
- (和文)
- 1) 志真泰夫、宮田佳典、兵頭一之介、他。癌患者における消化管閉塞に伴う消化器症状に対する Octreotide Acetate の臨床試験。癌と化学療法。31(9):1377-82, 2004

- 2) 荒井保明：緩和医療における狭窄対策。臨牀消化器内科 19(1)：81-89, 2004
- 3) 荒井保明：消化器癌肝転移に対する動注化学療法。臨牀消化器内科 20(2)：189-197, 2005

2. 学会発表
(国際学会)

- 1) Hyodo I, Takiuchi H, Miyata Y, et al. Phase I/II study of new combination chemotherapy with docetaxel and S-1 for advanced gastric cancer. the 29th European Society for Medical Oncology Congress. Vienna, Austria, 2004
- 2) Yonemura Y. Peritoneal seeding: rationale and indications to peritonectomy and HIPC. 5th International Gastric Cancer Congress. May, 6th, Rome, Italy. (Suppl. P24). 2003.
- 3) Yonemura Y. Yonsei Gastric Cancer Symposium, Treatment of Far Advanced Gastric Cancer, May, 16th, Seoul, Korea. 2003.
- 4) Yonemura Y. Gastric Cancer Workshop 2004. Current trend and future prospectives in gastric cancer treatment. March, 14th Cheju Island. Korea. 2004.
- 5) Yonemura Y. The 14th International Symposium of the Chonam National University Hospital. Outline of Shizuoka Cancer Center, June, 5th, Cheong-nam, Korea, (Suppl. P23-25) 2004.

- 6) Yonemura Y. 4th International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy. 1) Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. 2) Controversies in the management of peritoneal surface malignancy from gastric cancer and peritoneal mesothelioma. 3) Controversies in the use of quantitative prognostic indicators, Dec., 2nd-3rd, Spanish National Cancer Research Center, Madrid, Spain. 2004.
- 7) Yonemura Y. 12th International Postgraduate Course New Frontiers in the Diagnosis and Management of GI Diseases. Regional hyperthermia and regional chemotherapy, Dec. 4th, Athens, Greece. 2004.

(国内学会)

- 1) 大津敦：第 76 回日本胃癌学会総会 Recent clinical trials for metastatic gastric cancer in Japan
- 2) Hyodo I. Recent Advance in Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer in Japan. The 76th Annual Meeting of The Japanese Gastric Cancer Association. Yonago, 2004
- 3) 齋藤博：消化器病学会東北支部例会 176回 2月7日 シンポジウム 進行消化器癌の治療戦略
- 4) 齋藤博、他。 2回日本癌治療学会総会 10月27日-29日 京都 胃癌患者にたいする Paclitaxel と Cisplatin の隔週併用化学療法の臨床試験
- 5) 小泉和三郎 日本癌治療学会総会 20

- | | |
|---|--|
| <p>6) <u>滝内比呂也</u> 第 77 回胃癌学会 パネル
ディスカッション</p> <p>7) <u>朴 成和</u> 胃癌外来化学療法の実験 日
本癌治療学会誌 39(2) : p780 2004</p> <p>8) <u>朴 成和</u> 胃癌 二次 治療 の
CPT-11+CDDP 日本癌治療学会誌
39(2) : p779 2004</p> <p>9) <u>米村 豊</u>. 胃癌腹膜播種の治療戦略。
タキソテール胃癌学術講演会。平成 15
年 3 月 7 日、横浜市、(特別講演) 2003</p> <p>10) <u>米村 豊</u>. 進行胃癌の治療戦略、第 9
回静岡癌セミナー、平成 15 年 9 月 4
日、静岡市 (特別講演) 2003</p> <p>11) <u>米村 豊</u>. 腹膜転移のメカニズムと集
学的治療、第 105 回日本外科学会、平
成 16 年 4 月 7 日、大阪市 (シンポジ
ウム),(日本外科学会誌 105, p77)2004</p> <p>12) <u>Yonemura Y.</u> Surgical treatment of
M1 cancer and recurrent cancer, the
latest progress, 第 59 回日本消化器外
科学会, 平成 16 年 7 月 21 日、鹿児島
市、(シンポジウム) (日本消化器外科
学会誌、37,p180) 2004.</p> <p>13) <u>米村 豊</u>. 胃癌の診断とテーラーメ
イド治療, 静岡県立静岡がんセンタ
ー公開講座,平成 16 年 11 月 14 日, 長
泉町, (静岡新聞、12 版,平成 16 年 12
月 16 日)2004.</p> <p>14) <u>米村 豊</u>, 他 腹膜播種に対する術前
化学療法と peritonectomy による治療
第 42 回日本癌治療学会 平成 16 年 9
月 28 日, 京都市、(シンポジウム)(日
本癌治療学会誌, 39, p287)2004.</p> <p>15) <u>米村 豊</u>, 他 胃癌のリンパ節転移と
リンパ管新生. 第 36 回 癌とリンパ
節研究会 平成 16 年 10 月 29 日、京</p> | <p>都市</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を
含む。)</p> <p>1. 特許取得
なし</p> <p>2. 実用新案登録
なし</p> <p>3. その他
なし</p> |
|---|--|

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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。17年2月末までに122例の登録がなされ、当施設からもすでに15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/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、17年3月末現在122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8例(6.5%)報告されているが、治療関連死が疑われている症例は1例(0.8%)のみであり、安全に進行している。当施設からは15例の登録を行っているが、原病悪化による治療終了30日以内の死亡が1例発生しているものの、治療関連死は

みられていない。

一方、当院での進行胃がん初回化学療法の検討では、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。以上の経緯が

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早期の試験終了を目指し、一層の症例集積に努める予定である。

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 JCOG において、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り、平成 17 年中に登録終了予定である。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) Tahara M, Ohtsu A, Fujimoto J, 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, 2004.
- 2) Yamao T, Shimada Y, Ohtsu A, et al: Phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy against peritoneal disseminated gastric cancer with malignant ascites: a report from the Gastrointestinal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG9603 trial. *Jpn J Clin Oncol* 34:316-322, 2004
- 3) Yoshida M, Ohtsu A, Boku N, et al: Long-term Survival and Prognostic

Factors in Patients with Metastatic Gastric Cancer Treated with Chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study. Jpn J Clin Oncol 34: 654-659, 2004

- 4) Nagashima F, Ohtsu A, Yoshida S, et al: Japanese nation-wide post marketing survey of S-1 in patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer 8: 6-11, 2005
- 5) Ohtsu A: Chemotherapy for advanced unresectable gastric cancer. Diversity of Gastric Cancer 2005 (in press)
- 6) Ohtsu A: Current status and future prospect of chemotherapy for metastatic gastric cancer: a review. Gastric Cancer 2005 (in press)

2. 学会発表

- 1) 大津敦: 第 76 回日本胃癌学会総会
Recent clinical trials for metastatic gastric cancer in Japan

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（がん臨床研究事業）

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 白尾 国昭 国立がんセンター中央病院 医長

研究要旨

腹水を有する手術不能・再発胃癌に対して weekly Taxol 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考えられた。

A. 研究目的

腹水を有する手術不能・再発胃癌症例を対象に weekly Taxol 療法の有効性及び安全性を検討した。

B. 研究方法

昨年報告した胃癌に対する weekly Taxol の Phase II study 登録 43 例中 15 例が腹水（腹膜転移）を有する症例であった。今回、この 15 例を対象に weekly Taxol 療法の有効性及び安全性について検討した。Phase II study の対象は、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 $8.0\text{g}/\text{dl}$ 以上、血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以下、AST および ALT が $120\text{IU}/\text{l}$ 以下、T.Bil が $1.5\text{mg}/\text{dl}$ 以下、Cr が $2.0\text{mg}/\text{dl}$ 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、腹水の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

Phase II study には 43 例が登録され、全例が適格であった。今回の検討対象とした腹水症例は 15 例であり、年齢の中央値は 59 歳、PS0 が 1 例、PS1 が 11 例、PS2 が 3 例であった。胃切除は 5 例に行われており、前化学療法レジメン数 1 が 14 例、2 が 1 例であった。未分化型は 12 例、分化型は