

3例であった。

全15例の総投与コース数は39であり、投与コース数の中央値は2コース（範囲：1-6コース）であった。TaxolのDose Intensity (DI)は57.0mg/m<sup>2</sup>/weekであり、計画された投与法のDIの95.0%（相対的DI）に相当した。

全39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49%、好中球減少46%、貧血23%、血小板減少0%、疲労41%、筋肉痛/関節痛8%、神経障害（感覚性）36%、過敏反応3%、浮腫18%、発熱性好中球減少0%、食欲低下10%、悪心18%、嘔吐8%、下痢15%、AST/ALT高値59%、T-BIL高値10%であった。そのうちGrade4の白血球減少は0%、好中球減少は3%、貧血は0%、血小板減少は0%であった。同様にGrade3以上の悪心は3%、AST/ALT高値は5%、T-BIL高値は3%であった。

腹水を有する15例の効果は、著効1例、有効4例、無効9例、不明1例であり、有効率は33.3%(5/15)であった。

#### D. 考察

腹水症例における白血球数減少、好中球減少、貧血、疲労、筋肉痛/関節痛、神経障害（感覚性）、過敏反応、浮腫、発熱性好中球減少、食欲低下、悪心、嘔吐、下痢などの出現率（全てのgrade）は全登録43例を対象にした場合と比較し、ほぼ同等であった。AST/ALT高値、T-BIL高値は腹水例でやや頻度が高くなったが、grade3以上の頻度はほぼ同等であった。前回weekly Taxolの安全性について、報告したが、今回胃がん腹水症例に対してもweekly Taxolが比較的安全であることを示すことができた。相

対的DIも高く、毒性のための投与延期・減量の頻度は低かった。

腹水に対する有効性は既治療例であるにもかかわらず、33%と高い有効率を示した。これはTaxolが腹水症例に対して有効であることを示すとともに、既治療例に対するTaxolの有効性が再現されたものと考ええる。

#### E. 結論

腹水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39巻 第2号  
第42回日本癌治療学会総会プログラム号、2004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（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 兵頭 一之介 四国がんセンター 臨床研究部長

研究要旨

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がんに対する 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」は本病態に対する我が国の標準治療を決定するものであり、世界的にも初めての試験と考えられ、その意義は大きい。現在、症例登録を進めている。また 2 次治療としてのパクリタキセル少量分割投与法の意義を検証する試験の研究計画書が完成し、近々、開始される予定である。

A. 研究目的

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。腹膜播種を生じた進行胃がん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がんに対する 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がん例を対象とした試験(JCOG9603)が行われ、その結果、現在、胃がん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、腹膜播種に対するパクリタキセル少量分割投与法(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13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13例を登録した。今後とも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

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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

- 2) 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
- 3) Yamao T, Hyodo I, et al. Phase II Study of Sequential Methotrexate and 5-Fluorouracil Chemotherapy Against Peritoneally Disseminated Gastric Cancer with Malignant Ascites: a Report from the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9603 Trial. Jpn J Clin Oncol. 34(6):316-22, 2004
- 4) Yoshida M, Hyodo I, et al. Long-term Survival and Prognostic Factors in Patients with Metastatic Gastric Cancers Treated with Chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study. Jpn J Clin Oncol. 34(11):654-9, 2004
- 5) 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
- 6) 志真泰夫、兵頭一之介、他. 末期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. 学会発表

- 1) Hyodo I. Recent Advance in  
Chemotherapy for Advanced Gastric  
Cancer in Japan. The 76th Annual  
Meeting of The Japanese Gastric  
Cancer Association. Yonago, 2004
- 2) Hyodo I, 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

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（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 齋藤 博 山形県立がん・生活習慣病センター 部長

研究要旨

胃癌の癌性腹膜炎に対する治療法の確立のために 5FUcon 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

現在当院では現在まで 4 例を登録し治療を施行した。本年度は 2 例登録した。今年の登録した 2 人は治療に反応しなかった。既に 2 例の患者さんは死亡している。

D. 考察

全体の登録症例も 80 例以上になった。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、

確実に奏功する症例が増えてきている。

E. 結論

当院にて 4 例登録し治療を施行している。

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

別紙参照

2. 学会発表

- 1) 消化器病学会東北支部例会 176 回 2 月 7 日 齋藤博 シンポジウム 進行消化器癌の治療戦略
- 2) 2 回日本癌治療学会総会 10 月 27 日 - 29 日 京都 齋藤聡、坂田優、齋藤博、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

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（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 小泉 和三郎 北里大学医学部内科講師

研究要旨

切除不能な linitis plastica 胃癌 62 症例を、TS-1 を含む化学療法が行われた 19 例 (TS-1 群) と、5FU 系薬剤や CDDP、MTX を中心とする化学療法が行われた 43 例 (non TS-1 群) との 2 群に分けて比較検討した。TS-1 を含む化学療法は linitis plastica 胃癌に対して従来の化学療法と比較し、高い抗腫瘍効果と生存期間の延長が期待できる。

A. 研究目的

linitis plastica 胃癌は進行胃癌の中でも予後不良な疾患で、従来の化学療法では十分な治療効果が報告されていないのが現状である。近年、進行胃癌に対して高い奏効率をもつ TS-1 が開発され、linitis plastica 胃癌に対しても良好な治療成績が報告されるようになってきている。Retrospective に TS-1 による linitis plastica の治療効果を検討した。

B. 研究方法

1995 年 11 月から 2002 年 12 月までの間に北里大学東病院にて化学療法が行われた切除不能な linitis plastica 胃癌 62 症例を、TS-1 を含む化学療法が first line として行われた 19 例 (TS-1 群) と、5FU 系薬剤や CDDP、MTX を中心とする化学療法が行われた 43 例 (non TS-1 群) との 2 群に分けて抗腫瘍効果、生存期間を retrospective に

比較検討した。

C. 研究結果

TS-1 群の 19 例中、男性は 11 例、女性は 8 例で、年齢中央値は 60 歳 (range : 27-74) であった。一方 non TS-1 群の 43 例中、男性は 21 例、女性は 22 例で、年齢中央値は 60 歳 (range:19-77) であった。overall response は TS-1 群で 57.9%で、non TS-1 群の 27.9%と比較し有意に有効であった ( $p<0.01$ )。生存期間中央値は TS-1 群で 402 日 (95%信頼区間:251 日-553 日)で、nonTS-1 群の 213 日 (95%信頼区間 : 165 日-261 日) と比較し有意に延長していた ( $p<0.01$ )。

Grade3 以上の白血球減少と好中球減少とは TS-1 群でそれぞれ 5.2%、21.1%に認められたが、non TS-1 群の 20%、37%と比較して軽度であった。

#### D. 考察

linitis plastica に対する化学療法は、他の切除不能進行胃癌と同様の regimen で治療が行われることが多かったが、十分な治療効果を挙げてきたとはいえない。従来の進行胃癌に対する化学療法は主に 5-fluorouracil (5-FU) や cisplatin (CDDP)、mitomycin C (MMC)、methotrexate (MTX)、doxorubicin (ADR) などの抗悪性腫瘍剤を単独もしくは数種類を併用し経静脈的に投与する形で行われてきた。しかし単剤投与による奏効率は低く (15-30%)、併用療法 (FAM、FAMTX、FP、ECF) により比較的高い奏効率 (40-73%) が報告されているものの、その MST は 5.5-10.6 ヶ月に留まり、また骨髄抑制などの重篤な副作用が認められており、linitis plastica に対して有効性を示した報告も見られない。日本では、biochemical modulation を根拠とした MTX と 5-FU の交代療法 (MF) が未分化癌に対して有効であることが Phase II study で報告され、また Konishi らも未分化型に対する MF の奏効率が 32.1%であったことを報告したことから、未分化型がほとんどを占め linitis plastica に対しては、MF を中心に化学療法が行われてきた。近年になって CPT-11 や Paclitaxel、TS-1 などの新規抗悪性腫瘍剤が相次いで利用可能となったが、特に TS-1 は未分化型に対して有効であることが示唆されており、また TS-1 を neoadjuvant として用いたごく少数例の検討でも、5 例中 3 例 (60%) で curative resection が可能となったとの報告もあり、今後 TS-1 の linitis plastica に対する有効性のさらなる検討が期待される。

#### E. 結論

TS-1 を含む化学療法は linitis plastica 胃癌に対して従来の化学療法と比較し、高い抗腫瘍効果と生存期間の延長が期待される。

#### 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

なし

##### 2. 学会発表

日本癌治療学会総会 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

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 滝内 比呂也 大阪医科大学医学部講師

研究要旨

手術不能進行・再発胃癌に対する 2nd line chemotherapy の検討

A. 研究目的

近年胃癌に対し、S-1、CPT-11、Taxotere、Taxol といった新規抗癌剤が相次いで承認された。このことにより胃癌に対する治療の選択肢が増え、ファーストライン化学療法のみならず、セカンドライン化学療法をも視野に入れて、患者の生命予後、生活の質(QOL)の向上を目指した治療が求められるようになってきた。しかし現在までのところ胃癌に対する標準的治療法が決まっていないため、臨床研究の主なテーマは当然ファーストライン化学療法の選択にある。しかし実際の医療現場ではセカンドライン化学療法のみならず、サードライン以降の治療対象患者も数多く存在し、ファーストライン化学療法に抵抗性となった場合のセカンドライン化学療法の重要性が必然的に叫ばれ始めるようになってきた。ここで、当院における手術不能進行・再発胃癌に対する 2nd line chemotherapy の検討を行い、survival benefit の有無と転移形式別に治療戦略に関して検討を行った。

B. 研究方法

当院における手術不能進行・再発胃癌に対する 2nd line chemotherapy の検討(方法)2000年1月から2004年11月までの間に大阪医科大学第二内科で治療を行った手術不能進行・再発胃癌の中で、CPT-11(C群)もしくはTAXOL(T群)を含んだ化学療法を 2nd line chemotherapy として施行された患者 68 人(C群/T群:16人/52人)及び 2nd line chemotherapy を希望されずに BSC(B群)を行った患者(8人)を対象に生存期間、治療効果を検討した。

(倫理面への配慮)

CPT-11およびTaxol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

C群、T群の non-PD 率はそれぞれ 62.5%、59.6%であった( $p=0.8366$ )。B群の MST は 92 日で、C群、T群はそれぞれ 414 日と 180 日であり ( $p=0.0006$ )、2nd line chemotherapy による survival benefit はあるものと考えられた。また、腹膜播種症例(P症例( $n=29$ ))及び臓器転移型症例(non-P症例( $n=39$ ))について検討したところ、non-PD 率は 65.5%、56.4%であり、MST はそれぞれ 182 日と 276 日であった( $p=0.2427$ )。また、T群(26/52)と比較してC群(13/16)は non-P 症例に多く投与されていた( $p=0.027$ )。P 症例における C群、T群の MST は 176 日、182 日であり( $p=0.7782$ )、non-P 症例における C群、T群の MST は 496 日、180 日であった( $p=0.1093$ )。

D. 考察

現在、ファーストライン化学療法に抵抗性となった場合のセカンドライン化学療法の重要性が必然的に叫ばれ始めるようになってきたが、セカンドライン化学療法自体の有用性も明らかになっていないのが現状である。しかしながら、JCOG9205 試験での 5-FUci の MST は 7.1 ヶ月であった。そして同じグループで行っている JCOG9912 試験の中間解析での 5-FUci の MST が約 11.5 ヶ月である。JCOG9205 における 5-FUci の PFS が 1.9 ヶ月しかなかったこと



から考えると、この約4ヶ月ものMSTの延長はセカンドライン化学療法の進歩によりもたらされた延長であることが容易に推察される。

当科にてファーストライン化学療法に抵抗性となった後にBSCを選択した患者とセカンドライン化学療法としてCPT-11もしくはTaxolを含む化学療法を施行した患者のMSTはそれぞれ92日、414日、180日であり( $p=0.0006$ )、セカンドライン化学療法のsurvival benefitは十分にあるものと考えられた。また、転移形態における治療戦略としての検討では、腹膜播種症例(P症例(n=29))及び臓器転移型症例(non-P症例(n=39))について検討したところP症例におけるCPT-11群、Taxol群のMSTは176日、182日であり( $p=0.7782$ )、non-P症例におけるC群、T群のMSTは496日、180日であり、腹膜播種症例に対してはTAXOLを含んだ治療、臓器転移型症例に対してはCPT-11を含んだ治療を行うことが治療戦略として考えられる。

#### E. 結論

2<sup>nd</sup> line chemotherapy は survival benefit があり、腹膜播種症例に対してはTAXOLを含んだ治療、臓器転移型症例に対してはCPT-11を含んだ治療を行うことが治療戦略として推奨される。

#### 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

なし

##### 2. 学会発表

第77回胃癌学会

パネルディスカッション

#### 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（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 荒井保明 国立がんセンター中央病院 放射線診断部 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について第 I/II 相試験を行った。最終評価には至っていないが、がん腹膜播種による難治性腹水貯留例に対する安全性と臨床効果が認められた。本法は当該症例に対する化学療法 of 安全な施行ならびに化学療法の適応拡大に寄与する可能性がある。

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す 10 Fr 径の 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。臨床試験の概要は、

primary endpoint を安全性の評価、secondary endpoints を臨床的有効性の評価、有害事象の発現頻度と程度、予定登録数 33 例として、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、の適格条件を満たす症例に対し、経頸静脈経肝腹水—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)

臨床試験においては、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、これをプロトコールに明記し、文書を用いた説明と患者本人からの文書による同意取得を必須とした。また、プロトコールは、日本血管造影・IVR 学会倫理委員会にて承認され、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいは

IRBにて承認を得ることを必須とした。個人情報の保護については、試験の信頼性を確保するためオンライン登録時にのみ個人情報を使用し、以後はすべて試験番号一症例登録番号のみで運営することとした。

#### C. 研究成果

第I相試験段階には、安全性を担保する観点から、3例毎に4週間の登録停止期間を設けて合計9例が登録された。留置手技は全例で成功したが、留置後2例に留置カテーテル周囲のフィブリンシース形成による機能不全が出現し、このため1例では腹水の減少が見られなかったが、残る8例では明らかな腹水の減少が確認された。他には本手技と関連する重篤な有害事象の発現はなく、以後第II相試験に移行し5例が登録された。現在までの計14例登録段階における結果は、手技的成功率14/14、臨床症状改善率13/14であり、有害事象はフィブリンシース形成3/14で、これに伴うカテーテル機能不全は見られたが重篤な有害事象の発現はなかった。

#### 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、循環動態不全などにより一般に全身状態が低下している。よって、腹膜播種により難治性腹水貯留を来した症例に対する積極的な化学療法を可能とするためには、全身状態を悪化させずに腹水を減少させる必要がある。本研究における経頸静脈経肝的腹水-静脈シヤン

トは原理的にはDenver shunt, LeVeen shuntと同じであるが、10Frの細径カテーテルを経皮的に体内に留置するものであるため、シヤント造設における侵襲が少なく、また、この種のシヤントで問題となるチューブ閉塞によるシヤ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る。臨床試験における最終評価は時期尚早であるが、安全性に大きな問題はなく、腹水減少についての効果も十分高いことが見込まれた。本法は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。

#### E. 結論

経頸静脈経肝的腹水-静脈シヤント造設術は、がん腹膜播種による難治性腹水貯留症例に対する化学療法の適応拡大をもたらす可能性がある。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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
- 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

H. 知的所有権の出願・登録状況

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 宮田佳典 厚生連佐久総合病院 医長

研究要旨

胃癌の腹膜播種による幽門狭窄に対するロングオーバーチューブを用いたステント留置は、技術的に容易かつ安全で手術に比べ低浸襲であった。

A. 研究目的

胃癌の腹膜播種による幽門狭窄に対する標準的治療は確立していない。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の有用であるが手技が困難であった。我々が行っているロングオーバーチューブを用いた幽門狭窄に対するステンティングの治療成績を報告する。

B. 研究方法

胃癌による幽門狭窄症例で、手術不適格か症例を対象とした。ステント挿入時にロングオーバーチューブを用い、留置成功、偶発症、手技所要時間、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。

2003年12月から2004年12月までに7例に9回のステント留置を行った。対象の年齢中央値は69歳(50-71)、初発胃癌6例、胃癌術後再発1例。手術非施行理由は全例

が高度転移であった。全例で留置に成功した。6例で経静脈栄養が不要となったが1例では衰弱で経口摂取が改善しなかった。偶発症は肺炎1例であった。手技所要時間は16-45分(中央値25分)であった。Ingrowthとovergrowthを各1例に認め開存期間は28-135日(中央値91日)であった。生存期間は40-440日(中央値148日)であった。

E. 結論

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、ロングオーバーチューブを用いたステント留置は、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、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。

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（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 小島 宏 県立愛知病院 消化器外科部長

研究要旨

標準的治療確立のためには、現在ある modality の有効で至適な活用が必要であり、このための臨床試験による検証は重要な事項であるが、その一方で、さらに modality を増加させる努力も必要とされている。将来の分子生物学的標的薬開発のための基礎的研究の一環として、今回 target の一候補である sialyl Lewis<sup>a</sup> についてその特性を検討したので報告する。

A. 研究目的

細胞表面の糖鎖抗原の多くが接着因子として癌の転移や腹膜播種に関与している。今回そのような分子のひとつである sialyl Lewis<sup>a</sup> について、その発現と臨床病理学的特性及び予後因子としての有用性について検討した。

B. 研究方法

進行結腸癌の術後補助化学療法の臨床試験に登録された 446 例のうち、今回の附随的研究についても各施設の IRB を通過し、かつ十分な検体が得られた 233 例について sialyl Lewis<sup>a</sup> の癌部における免疫染色を施行した。免疫組織学的検討は、検者によるバイアスを回避するため、患者背景や予後がデーターセンターに集計される以前に施行した。

（倫理面への配慮）

今回の補助化学療法及び免疫組織学的検討の両者についてそのプロトコールは研究代表者会議（CIP-GMC）により検討・承認

され、附随的研究も含めて施設 IRB での承認が得られ、かつ研究に対して患者様本人に対して文書による説明と同意が得られた症例のみを研究対象とした。症例の符号化により個人のプライバシーについても十分な配慮を行った。

C. 研究結果

sialyl Lewis<sup>a</sup> 高発現例群は、低発現例群と比較して有意に生存率（ $p=0.0006$ ）、無再発生存率（ $p=0.004$ ）が不良であった。再発部位別の検討では、肺転移、リンパ節転移で有意差がみられ、肝転移、腹膜播種では差がみられなかった。

D. 考察

上記結果から、sialyl Lewis<sup>a</sup> は結腸癌再発の危険因子を予測する有用な指標となる可能性が示唆された。その作用機序は血行性及びリンパ行性転移が主であり腹膜播種への影響は少ないものと考えられた。

E. 結論

sialyl Lewis<sup>x</sup> は結腸癌再発の危険因子を予測する有用な指標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

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



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 昭和大学附属病院第二内科 助手

研究要旨

胃癌の腹膜播種例に対する標準的治療の確立に関する研究を行うため、多施設共同で MTX+5FU と 5FU の比較試験を行った。

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。

B. 研究方法

臨床試験は多施設共同で行う。JCOG study (JCOG 0106) を胃癌腹膜播種例に対して行った。また、適格基準をみたさない腹水多量例および脱落例に対しては、パクリタキセル単独療法を行った。

(倫理面への配慮)

臨床試験の選択基準に適合した患者に対して、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。

C. 研究結果

JCOG study には3例登録した。1例は少量の腹水を認め、胃内に癌による狭窄を認め食事摂取が全くできない状態であったが、4コース後より食事摂取可能となり、現在12コースを行っているが、腹水は消失し通過障害はなく外来管理となっている。

2例目は1コース後急激に腹水が増加し、治療中止となった。3例目は5コースを行っており、経過は順調である。胃癌による腹水多量例に対しパクリタキセル単独療法を6例に行った。全例腹水は改善したが、4例は腹水が消失し、外来管理となった。

D. 考察

胃癌の腹膜播種例に対して JCOG study では生存期間の延長、経口摂取可能生存期間の延長が期待される。また、腹水多量例に対するパクリタキセル単独療法は、生存期間の延長が期待され、JCOG study の脱落例に対しても second line として使用できる可能性がある。さらに他剤との併用でさらに効果が期待できる。

E. 結論

症例の集積を急ぎ、胃癌の腹膜播種例に対する標準的治療を確立していきたい。

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（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 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

腹膜転移を伴う進行胃癌に対する標準的治療を確立するため、第 III 相比較試験(JCOG0106)が進行中であり、二次治療確立のための臨床試験おも計画  
中である。

A. 研究目的

腹膜転移を伴う進行胃癌に対する標準的治療を確立する。

B. 研究方法

腹膜転移を伴う進行胃癌(腹膜転移を伴う術後再発胃癌を含む)に対する MTX/5-FU 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 単独療法とのランダム化比較試験を行う。

(倫理面への配慮)

登録に先立って、患者本人に IRB の承認された説明文書を用いて、以下の内容を説明する。①病名、病期、推測される予後、②本試験が JCOG 臨床試験であること、③臨床試験と一般臨床との違い、④本試験のデザインおよび根拠(意義、登録数、必要性、目的、治療法がランダム割付であること)、⑤プロトコル治療の内容(薬剤名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間)、⑥MTX+ 5-FU 時間差療法が腹水を伴う胃癌に対して禁忌であること、⑦プロトコル治療により期待される効果、⑧予期される有害

事象、合併症、後遺症とその対処方法、⑨費用負担と補償、⑩代替治療法、⑪病歴の直接閲覧、⑫同意拒否と同意撤回の自由、⑬個人情報の保護、について十分説明した後、試験参加への同意を患者本人から得る。

C. 研究結果

本年度は、当院より 2 名が登録され、大きな有害事象もなく、また、プロトコル逸脱なくプロトコル治療が行われた。また、JCOG グループ代表者として、本試験の進捗状況进行管理し、班会議の開催などを通じて登録の推進、有害事象の把握、プロトコル改訂、試験進行上の注意点を徹底した。また、本年度は上記比較試験の中間解析が行われ、JCOG 効果安全性評価委員会より、試験の継続が勧告された。さらに、将来的に本試験にて決定される標準的治療のあとの二次治療として、「初回化学療法不応(フッ化ピリミジン系抗がん剤を含む化学療法に対して不応)の腹膜転移を有する進行・再発胃癌に対する 5-FU 療法 vs Paclitaxel 少量分割療法によるランダム化第 II 相試験実施計画書」を作成しつつある。

#### D. 考察

胃癌症例において、腹膜転移は予後不良であるだけでなく、消化管の通過障害による経口摂取不可能となること、腹水による症状など、QOL の点においても有効な治療法の開発は重要な課題である。本研究班にて現在および将来的に行われる臨床試験の意義は多きく、これらの結果が待たれる。

#### E. 結論

本研究班にて現在および将来的に行われる臨床試験の意義は多きく、これらの結果が待たれる。

#### 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) Tahara M, Boku N, 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. *Oncol Rep.*11(1): 9-15, 2004

##### 2. 学会発表

- 1) 胃癌外来化学療法の実際 日本癌治療学会誌 39(2) : p780 2004
- 2) 胃癌二次治療の CPT-11+CDDP 日本癌治療学会誌 39(2) : p779 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