

厚生労働科学研究研究費補助金

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確立に関する研究に関する研究

(H17-がん臨床-008)

平成17年度総括・分担研究報告書

主任研究者 白尾 国昭

平成18 (2006) 年 4月

目 次

I. 総合研究報告

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に関する研究

白尾 国昭 --- 1

II. 分担研究報告書

1. 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 近藤 仁 --- 4

2. 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 村上 晶彦 --- 5

3. 胃癌化学療法における臨床試験適格症例の頻度と問題点 佐々木 康綱 --- 7

4. 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 矢野 友規 --- 10

5. 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 荒井 保明 --- 12

6. 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 畠 清彦 --- 15

7. 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 斎藤 博 --- 18

8. 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 朴 成和 --- 19

9. 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
滝内比呂也
竹中 洋 --- 20

10. 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 田村 孝雄 --- 22

11. 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 那須 淳一郎 --- 24

12. 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 辻 晃仁 --- 27

13. 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 原田 実根 --- 28

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 33

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 44

I . 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：現在進行中である「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 vs MTX+5-FU 時間差療法による第 III 相試験 (JCOG0106)」の計画書をもとに、胃癌の腹膜転移を対象にした臨床試験のあり方について検討した。

A. 研究目的

「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 vs MTX+5-FU 時間差療法による第 III 相試験 (JCOG0106)」は 2002 年 10 月に登録が開始され、現在症例登録中である。

当グループでは以前、「手術不能・再発進行胃がんを対象とした 5-FU 持続静注 vs 5-FU+CDDP 併用療法の比較試験 (JCOG9205)」を行ったが、その際適格規準を満たさず試験に登録できない主原因の検討を行った。これによると、第 1 位が PS 不良であり、第 2 位が腹膜転移の存在であった。腹膜転移例は手術不能・再発進行胃がんの約半数を占めていると推測されるが、腸管狭窄や腹水の存在が抗がん剤の毒性を遷延・重篤化させるという理由で胃がんの有効とされる 5-FU 系以外の薬剤 (CDDP、CPT-11 など) の使用が困難とされている。以上のことから、通常の進行胃がんとは別に腹膜転移を有する症例に対する標準治療を確立する必要があると考え、JCOG0106 試験を計画した。しかし、腹膜転移を対象とした試験は本邦のみならず、世界的にも初めての試みであったため、通常の試験にない工夫が必要であった。

本研究では、JCOG0106 のプロトコール作成上問題となった点とその対応策を示し、胃癌腹膜転移を対象にした臨床試験のあり方について検討を行った。

B. 研究方法

「手術不能・再発進行胃がんを対象とした 5-FU 持続静注 vs 5-FU+CDDP 併用療法の比較試験 (JCOG9205)」、「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 vs MTX+5-FU 時間差療法による第 III 相試験 (JCOG0106)」の臨床試験計画書、およびその作成にあたって参考にされた論文を用いて、胃癌腹膜転移を対象にした臨床試験のあり方について検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は患者を対象としたものではない。なお、JCOG9205、JCOG0106 とも、それぞれの参加施設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

I. プロトコール作成上の問題点

「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 vs MTX+5-FU 時間差療法による第 III 相試験 (JCOG0106)」の主

要評価項目は「生存期間」、副次的評価項目は「登録時経口摂取可能例が経口摂取不能となるまでの期間」、「登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合」、「有害事象発生割合」、「重篤な有害事象発生割合」である。腸管狭窄および腹水による食物摂取不良が腹膜転移例の特徴であるため、本試験では副次的評価項目に経口摂取に関する項目をおいた。

以上のコンセプトのもとプロトコルを作成したが、大きな問題点として、腹膜転移の定義、経口摂取に関する評価法、増悪の判定基準、説明文書における予後の表し方が問題となった。

II. 腹膜転移の定義

一般的に腹膜転移が進行すると腸閉塞や大量の腹水が出現し、安全性の点より通常の化学療法が行えなくなるが、このような腹膜転移例に対して安全で効果的な治療法を開発することが本試験の目的である。腹膜転移例に対する 5-FU の安全はある程度確認されているため、5-FU 持続静注 vs MTX+5-FU 併用療法といった 5-FU をベースとした治療法の比較が行われることとなった。

腹膜転移の進展形式として、開腹所見でしか確認できない腹膜転移の初期から注腸（腸管の狭窄や壁不整を確認できる）や CT（腹水や腹膜転移の腫瘤を確認できる）で所見がみられ始める時期を経て、最終的に腸閉塞、大量腹水が出現してくるとというのが典型的パターンである。本試験の対象は、CDDP や CPT-11 を含む intensive な抗がん剤治療が不適となるある程度進行した腹膜転移例であるが、一方で、5-FU をベースにした治療であっても高度な毒性が危惧される病態もあり、そのような高度腹膜転移例

を除くことも重要である。以上、安全性が担保されつつ、5FU ベースの治療が効果を発揮できる程度の進行状態を設定することが重要であった。結果的に、本試験における対象は、注腸や CT で腹膜転移の所見が確認される程度に進行しており、なおかつ、腸閉塞、大量腹水が認められるところまで進行していない症例とした。以上より、プロトコルの適格規準には CT 所見、注腸所見、症状・処置の有無などについて詳細に記載することになった。

III. 経口摂取に関する問題点

腹膜転移例は腸管狭窄・腹水などのために、経口摂取不良となることが特徴である。本試験では、生存期間だけでなく経口摂取に関する評価を行うことも重要と考え、これに関して次の2点について検討することとした。「登録時経口摂取可能例が経口摂取不能となるまでの期間」は無増悪生存期間に、「登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合」は奏効率に置き換えて考えると理解しやすいと思われる。それぞれの判定法は栄養補給を目的にした点滴を行ったか否かによって決められており、本試験のために考案したものである。

IV. 増悪の判定基準

腹膜転移は測定不能であることが多く、画像での評価は困難である。そのため、本試験では奏効率は評価項目に含まれていない。しかし、消化器がんにおける化学療法においては増悪と判断されるまで治療を継続することが一般的であり、これが延命に寄与すると考えられている。一方で、増悪と判断されたら速やかにその治療を中止し、緩和治療を含め他の治療に移行することが患者の利益に直結していると考えられる。従って、測定可能病変を持たない症例にお

いて増悪をどのように判断するかは非常に重要なことである。また、腹膜転移例は症状を有する場合が多く、注腸や内視鏡など侵襲を伴う検査を頻回に行うことは困難である。以上より、効果判定には画像のみならず症状、身体所見を重視することとし、さらに有害事象との区別のため症状・身体所見の悪化の目安を具体的に示すこととした。

V. 説明文書における予後の説明

胃がん腹膜転移例の生存に関する正確な情報は少ないが、通常の進行胃がんに比べ予後不良であることが予想される。説明文書に、この点についてどの程度の情報を盛り込むかを検討したが、最終的に「1年生存率約30%」を記載することとなった。この点に関しては今後も引き続き検討すべき点と思われる。

D. 考察

現在進行中である「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 vs MTX+5-FU時間差療法による第III相試験(JCOG0106)」について、プロトコル作成上問題となった点を挙げ、その対応策を示した。

腹膜転移例を対象とした本試験は世界的に初めての試みであり、プロトコル作成にあたっては様々な工夫が必要であった。腹膜転移の定義は本試験の根幹をなすところであり、本試験の成否は今後の胃がんの治療開発に影響を与えるものである。さらに、経口摂取に関する評価も新しい試みであり、評価そのものが妥当であったか否かも問われるところである。本試験で我々が行ったいくつかの試みは試験が終了し、その結果が出たときに正しい判断が下るもの

と思われる。がんの第三相臨床試験は定型的ではあるが、それぞれの試験に特有の事情を含んでおり、これらの問題点を抽出しそれいかに対応するかが新たな治療開発の重要な手がかりになるものと思われた。

E. 結論

現在進行中である「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 vs MTX+5-FU時間差療法による第III相試験(JCOG0106)」について、プロトコル作成上問題となった腹膜転移の定義、経口摂取に関する評価法、増悪の判定基準、説明文書の表現についてそれぞれ対応策を示し、胃癌腹膜転移を対象にした臨床試験のあり方について検討を行った。

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

白尾国昭、臨床試験における研究テーマ提起とプロトコル作成上の問題点—腹膜転移を有する胃癌を対象にした臨床試験JCOG0106から—、臨床研究・生物統計研誌 Vol 25, No1, September 2005.

2. 学会発表

第26回臨床研究生・生物統計研究会 シンポジウム

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

Ⅱ . 分 担 研 究 報 告 書

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 近藤 仁 斗南病院消化器病センター長

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臨床試験の症例集積中である。本臨床試験の結果は、世界の胃癌治療の進歩に大きく貢献することが期待される。

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 5FU 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

腹膜転移を伴う胃癌を（注腸/小腸造影または CT で行い画像上明らかに指摘可能な病変が存在すること）、①MTX+5FU 時間差療法群 80 例、②5FU 単独持続静注療法群 80 例をランダム割り付けし、全生存期間（primary endpoint）、経口摂取可能生存期間、経口摂取改善割合、有害事象発生割合（secondary endpoint）について検討する。（倫理面への配慮）

斗南病院の倫理委員会の承認を得ており、倫理的に患者に対し十分に配慮した安全性の高いプロトコルとなっている。

C. 研究結果

現在までのところ、本臨床試験の適格症例がないため未登録であり、引き続き症例を集積中である。

D. 考察

現在までの腹膜転移を有する胃癌の適格症例がないため、引き続き症例を集積中である。同じ胃癌に対する第 3 相試験である JCOG9912 には 6 例を登録し、CRF を介してデータセンターに治療経過を報告している。いずれの臨床試験においても、得られる結果は世界の胃癌治療の進歩に大きく貢

献することが期待される。

E. 結論

本試験は症例集積中であり、結果はその解析を待たねばならない。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照のこと

G. 研究発表

1. 論文発表

Sato Y, Kondo H, Honda K, et al. A phase I/II study of S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer: 2-week S-1 administration regimen. Int J Clin Oncol. 10: 40-44, 2005

高張大亮, 辻 靖, 近藤 仁ほか 治療抵抗性進行再発大腸癌に対する Oxaliplatin の使用経験 Jpn J Cancer Chemother 33: 49-54, 2006

2. 学会発表

辻 靖, 本多加奈, 近藤 仁ほか 癌化学療法におけるリスクマネジメント - 外来化学療法センターの運用トリスクマネジメント - 第 30 回札幌市医師会医学会 2005.2.20

辻 靖, 近藤 仁 (シンポジウム) 緩和的癌化学療法 北海道癌治療研究会 2005.2.26

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法の確立に関する研究

分担研究者 村上 晶彦 岩手県立中央病院 内視鏡科長

研究要旨:腹膜転移を有する胃癌に対する5-FU単独持続静注療法とMTX+5-FU時間差療法の比較試験で当初予定の症例登録が完了したが、現時点までは大きな問題もなく、ハザード比を小さくするために登録症例数を増加した。

A. 研究目的

岩手県でも岩手県地域がん登録事業報告書によると胃癌の粗罹患率は平成10年では人口10万対で男性84.6 女性52.1であったが平成14年では男性78.2 女性55.1であり、男性は減少したが女性は増加している。胃癌の罹患率は岩手では癌の中で男性は第1位女性は大腸癌について第2位である。

JCOG study の胃癌グループ内科に参加させていただき、全国規模の試験に参加して岩手の化学療法の向上に寄与すべく、臨床試験をおこなっている。

JCOG study 0106MF は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5FU 単独持続静注療法とのランダム化比較試験を行い、生存期間 有害事象発生割合の検討を行う。

JCOG study 9912 は切除不能胃癌に対して 5FU 単独持続静注療法を基準として試験的治療法であるCPT-11 + CDDP 併用療法の優越性と、S-1 単独療法の非劣性を検証する事を目的としており、当科でも参加させていただいている。

B. 研究方法

JCOG study 0106MF の研究方法に準じ

て 5FU 単独持続静注療法 5日間

5FU 800mg/m²/day 持続静注する。4週毎に繰り返す A群

MTX 100mg/m²/day 急速静注 (第1日) 5

FU 600mg/m²/day (第1日, MTX

投与3時間後) leukovorin 10mg/m² x6

(第2-3日, MTX 投与24時間より開始

し 6時間毎に6回投与) 1回投与/1週

を1コースとする。

さらにJCOG study 9912はその治療方法に準ずる。

C. 研究結果

当院ではJCOG study 0106MF を2例に

JCOG study 9912を12例に行った。

JCOG study 0106MF ではMTX+5FU 時間差療法1例では3月生存中であり、試験続行中である。有害事象はいままでgrade 3以上は出ていない。

JCOG study 9912では CPT-11 + CDDP 併用療法で1年以上生存例がでている。しかし、5FU 単独持続静注療法施行例に1例 試験期間中の死亡があり、急送報告している。

D. 考察

岩手県でも岩手県地域がん登録事業報告書によると胃癌の粗罹患率は平成10年では人口10万対で男性84.6 女性52.1であ

ったが平成14年では男性78.2 女性55.1であり、男性は減少したが女性は増加している。胃癌の罹患率は岩手では癌の中で男性は第1位女性は大腸癌について第2位である。岩手県地域がん登録事業報告書によると平成8年から10年までの3年間で胃癌2041例の5年生存率は早期がんで97%であるが、進行がんで30.8%であり、検診群では5年生存率92.6%であるが、非検診群では54.4%であり、まだまだ進行がん特に切除不能胃癌のQOL改善には化学療法の向上に寄与しなければならない。

JCOG studyに参加させていただいて、胃癌化学療法の治療を岩手県のがん拠点病院として県下の県立病院とのネットワークを使いながら化学療法の勉強会ならびに治療の実際を研鑽すべくシステムを構築中である。

今後も胃癌の内視鏡治療のJCOG studyや膵癌の化学療法のJCOG studyが立案中であり、さらに内視鏡治療の技術の向上、膵癌の内視鏡診断の生検診断の確立のため院内研修を行い院内インフラの整備をおこなっている。

E. 結論

JCOG studyの胃癌グループ内科に参加させていただき、全国規模の試験に参加して岩手の化学療法の向上に寄与したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 村上晶彦 急性胆道炎に対するドレナージ 外科治療 特集 消化器救急疾患とその対応 93(6) 664-677, 永井書店 2005
- 2) 村上晶彦 急性胆道炎に対する経乳頭的ドレナージ胆道, 膵疾患のインターベンション治療 メディカルビュー社 196-199: 2004

- 3) A.Murakami Three demention Intra Ductal Ultrasonography (3DIDUS) and perioral cholangioscopy (POCS) for pancreatobiliary disease Digestive endoscopy A83 vol 16 2004

2. 学会発表

- 1) 村上晶彦 胆道疾患に対する経口胆管内視鏡検査(POCS)と三次元管腔内超音波検査(3DIDUS)の有用性 第68回日本消化器内視鏡学会VTRワークショップ 東京 2004.5.24
- 2) 村上晶彦 高齢者の総胆管結石症に対する経乳頭的内視鏡治療の予後と戦略 第12回DDW JAPAN ワークショップ 福岡 2004.10.22
- 3) 村上晶彦 第135回日本消化器内視鏡学会東北支部例会会長 盛岡 2005.7.15.

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
特記すべきことなし

胃癌化学療法における臨床試験適格症例の頻度と問題点

分担研究者 佐々木 康綱 埼玉医科大学附属病院 臨床腫瘍科教授

研究要旨：当科初診例を対象に臨床試験の適格規準に関する検討を行ったところ、適格規準を満たす症例の割合が低いことが判明した。これを改善するためには、医師・患者への臨床試験に関する啓発活動が重要と考えられた。

A. 研究目的

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）に対して、手術不能進行胃癌の治療法のひとつである5-FU単独持続静注療法と比較して、MTX+5-FU時間差療法の有効性を検討する。

B. 研究方法

当科を初診した全ての胃癌患者のカルテを参考とした。JCOG9912の適格規準・除外規準に照らし合わせ、各患者の適格性を検討し、不適格となる場合にはその理由につき詳細に検討した。JCOG9912とは、厚生労働省がん研究助成金指定研究である、切除不能または再発胃癌に対する5-FU持続静注（5-Fuci）療法／CPT-11+CDDP併用（CP）療法／S-1単独（S-1）療法による第Ⅲ相試験を指す（図1）。本研究では、切除不能または再発胃癌に対して前回のJCOG 消化器がん内科グループによる第Ⅲ相比較試験（JCOG9205）の結果、リファレンスアームであるとされた5-FU持続静注療法を基準として、試験的治療であるCPT-11+CDDP併用療法の生存期間における優越性、S-1単独療法の生存期間における非劣性かつ非入院生存期間における優越性を検証する臨床試験である。生存期間をprimary endpointとし、治療成功期間、有害事象発生割合、

奏効率、非入院生存期間をsecondary endpointsとしている。本研究の症例選択規準を以下に示す。

適格規準：以下の全てを満たす症例を適格とする。

1. 組織学的に腺癌であることが確認された、切除不能胃癌または再発胃癌症例（転移巣における組織学的な確認は不要）
2. 十分な経口摂取が可能な症例
3. 年齢20歳以上、75歳以下
4. PS 2以下
5. 測定可能病変の有無は問わない
6. 胃癌に対して化学療法や放射線療法の既往がないことただし、以下のA)からE)までのすべてを満たす術前または術後補助化学療法の場合は適格とする。
 - A) 経口フッ化ピリミジン剤以外の薬剤を含まない
 - B) S-1を含まない
 - C) 1レジメン以内
 - D) 服薬期間が1年以内
 - E) 本試験登録の6ヶ月以内に終了
7. 胃癌以外の悪性腫瘍に対して抗がん剤による化学療法や放射線療法の既往がないこと

8. 以下に示す主要臓器（骨髄、肝、腎）機能の十分保持されている症例
登録日7日前以降の検査にて以下のすべてを満たす。
- ①WBC：3000/ μ l 以上かつ 12000/ μ l 以下
 - ②Plt：10万/ μ l 以上
 - ③GOT、GPT：99IU/l 以下
 - ④T-bil：1.5mg/dl 以下
 - ⑤Cr：1.5mg/dl 以下
 - ⑥CCr：50ml/min 以上（24時間法、体表面積補正は行なわず実測値を用いる）
9. 患者本人から文書による同意を得られた症例
- 除外規準：以下のうち1つでも該当する症例は除外する。
1. 明らかな感染、炎症を有する症例：38℃以上の発熱を認める症例など
 2. 以下のいずれかを満たす高度な腹膜播種を認める症例：
 - ・臨床的に腸閉塞、亜腸閉塞の症例
 - ・中等度以上（骨盤腔をこえる）の腹水を有する症例
 - ・注腸上、明らかな腹膜播種の所見を有する症例
 3. 大量の胸水を有する症例
 4. 中枢神経系への転移を有する症例
 5. 1日4回以上の下痢を認める症例
 6. その他、下記のような重篤な合併症を有する症例
 - ・治療を要する程度の、虚血性心疾患や不整脈などの心疾患を有する症例
（高血圧に伴う左室肥大や軽度の左室負荷、軽度の右脚ブロックなどは登録可）
 - ・6ヶ月以内に発症した心筋梗塞の既往を有する症例
 - ・肝硬変を合併している症例
 - ・間質性肺炎、肺線維症、その他の酸素投与を要する呼吸困難を有する症例
 - ・繰り返し輸血を要する消化管新鮮出血を認める症例
 - ・抗精神薬で治療中または治療を要すると思われる精神障害を有する症例
 - ・コントロール不良の糖尿病を合併している症例
 7. 生存期間、有害事象に影響すると思われる活動性の重複悪性疾患を有する症例
 8. 妊娠中、授乳中および妊娠・出産の意思のある症例
 9. その他、担当医が本試験への登録が不適切であると判断した症例
 10. IVH や経腸栄養による栄養管理の必要な症例
- C. 研究結果
- 当科初診患者の内訳は、当科初診胃癌患者が94例、そのうちJCOG9912適格症例は18例(19%)、不適格症例が76例(81%)であった。適格症例のうち1例をJCOG9912へ登録している。適格症例のうちJCOG9912に登録した症例は、初診時リンパ節転移・肝転移・肺転移がありPSは1、5-FUci群に割り付けられた。5-FUci2コースでPDとなり、その後second lineとしてCPT-11+CDDPを施行している。適格症例の残り17例の内訳だが、当科にて化学療法を導入した症例が12例あり、うち10例は外来化学療法を希望しS-1単独療法を希望した。1例はCPT-11+CDDPを希望、1例はMTX+5-FUを希望した（図2）。
- 不適格症例は76例を占め、その理由としては前治療歴のあるものが36例、臓器機能不

全・腹膜播種等胃癌自体の病態に関連するものが 52 例認められた。前治療歴のある 36 例を詳細にみると、術後の補助化学療法として行っていた症例が 21 例、切除不能・再発胃癌に対して行っていた症例が 12 例であった。術後補助化学療法として行っていた具体的なレジメンとしては、UFT が 13 例、5-FU+CDDP が 10 例の順であった（臨床試験 1 例を含む、重複あり）（表 1, 2）。

D. 考察、E. 結論

当科初診となった胃癌患者 94 例中、JCOG9912 の適格規準を満たす症例は 18 例（19%）、満たさない症例が 76 例（81%）であった。不適格であった 76 例中、前治療歴を有するものが 36 例と約半数を占め、臨床試験登録を増やすには初回治療例の確保が重要と考えられる。既治療症例の中には、十分なインフォームド・コンセントに基づいていないと思われる術後の化学療法を行っていたり、治療経過中に評価病変が出現しても同レジメンでの投薬を漫然と継続していたりした症例など、胃癌治療ガイドラインに則していない化学療法も認められた。また、適格症例の多数が S-1 単独療法による外来化学療法を希望しており、無作為割付けに至らないケースが多いことも判明した。わが国独自の胃癌化学療法のエビデンスを積み重ね、臨床試験を迅速に進めるためには、ガイドラインに基づいた治療の普及とともに、医師・患者への臨床試験に関する啓発活動が重要と考えられる。

一方、腹膜播種胃癌症例について考えると、その多くは、全身状態不良な低栄養状態にあり、通常臨床試験の登録要件を満足する症例は極めて限られている。またその予後も、腹水を伴わない症例と比較して不良である。この患者群に対して今後新たな治療戦略を構築するに当たっては、①全身状態の良好な胃癌患者群で評価され

た治療法を減量した形で腹水併発群に用いる場合、②全く①とは異なるレジメンを構築する場合、③腹腔内化学療法のように患者の病態を考慮した化学療法を構築する場合などが考えられる。いきなり第Ⅲ相試験を行うことは困難が伴うことより限られた症例における複数の探索的研究を行うことが望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表
別紙参照
2. 学会発表
別紙参照

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
特記すべきことなし

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 矢野友規 国立がんセンター東病院 消化器内科 医師

研究要旨

本研究班において腹膜播種を伴う胃癌に対する標準的治療確立を目指し、多施設共同研究として第 III 相試験(JCOG0106)が遂行中であり、当院でも症例登録を進めている。胃癌腹膜播種症例に対する抗がん剤治療の成績は一般的に不良と言われているが、その播種の程度により治療効果や毒性に違いがあると考え、当院での治療成績を retrospective に解析した。

考える。

A. 研究目的

当院で行われた胃癌腹膜播種症例に対する抗がん剤治療の有効性と安全性を評価した。

B. 研究方法

1992年8月から2004年12月までに当院で初回抗がん剤治療が開始された腹膜播種を有する進行再発胃癌 340 例中以下の基準を満たす腹膜播種のみを有する 117 例を対象に検討した。1)組織学的に腺癌が証明されている。2)年齢 20 歳から 75 歳かつ performance status (ECOG) 0-2。3)主要臓器機能が保たれている。4)重篤な合併症がない。5)活動性の重複癌を有さない。また、腹膜播種の程度での有効性や安全性を検討する為に、以下の 2 群に分類して検討した。①ImagingP1; 画像診断で腹膜播種の診断がなされた症例②Imaging P0; 開腹、腹腔鏡で腹膜播種の診断がなされた症例 (倫理面への配慮)

本研究は、当院での日常臨床で行われている治療例の検討であり、治療は全て適応承認を受けた薬剤を使用している。薬剤使用において倫理的問題はない。発表データから個人を特定することは極めて困難であり、個人情報保護においても問題はないと

C. 研究結果

全 117 例の患者背景は、年齢中央値 57 歳 (範囲 21-74 歳)、男性 58 例 / 女性 59 例、PS 0 / 1 / 2; 66 / 40 / 11。肉眼型 スキルス / スキルス以外; 78 / 39。組織型分化型 / 未分化型; 11 / 106。腹膜播種の程度による群分けでは、ImagingP1: 71 例、Imaging P0 46 例。主な初回抗がん剤治療レジメンは、S-1 52 例(44%), MTX-5FU 40 例(34%), FAMTX 10 例(9%), CDDP+5FU 5 例(4%)。117 例全例での Median survival time (MST)は 10.0 ヶ月、2 年生存率 16.3%であった。腹膜播種の程度別で生存期間を比較したところ、ImagingP1: MST 8.9 ヶ月、2 年生存率 12.8%; Imaging P0 13.4 ヶ月、2 年生存率 21.5%と差を認めた。毒性は ImagingP1 群で消化器毒性が多い傾向があった。初回抗がん剤投与後 30 日以内の死亡は 8 例 (7%) 認め、うち 7 例は ImagingP1 群であった。

D. 考察

腹膜播種は、胃癌に特徴的な転移形式であり、腸閉塞、腹水、水腎症などの多彩な合併症を有する症例が少なくなく抗がん剤治療自体が困難な状況を経験する。当院での解析では、腹膜播種の程度により生存期

間や毒性に差があることが判明した。軽度の腹膜播種症例では長期生存も期待できるが、高度の腹膜播種症例の予後は不良で、その毒性も十分注意が必要である。

また、当院で初回治療が行われた進行再発胃癌 337 例の検討では、S-1 やタキサンが導入された 1999 年 4 月以降治療成績が向上しており、その長期生存例に注目すると未分化型腺癌の腹膜播種症例が多い。今後さらに胃癌腹膜播種症例の治療成績が向上する可能性が示唆されている。しかしながら、当院での検討はいずれも retrospective であり、現在多施設で行われている第Ⅲ相試験 (JCOG0106) や二次治療での weekly paclitaxel vs best available 5FU の第Ⅱ相比較試験 (JCOG0407) での客観的な評価は非常に重要な意義があると考えている。

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

E. 結論

胃癌腹膜播種症例に対する抗がん剤治療は、その播種の程度により、治療成績や毒性が異なる可能性がある。

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

1) Yano T, et al. Comparison of HER 2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. ONCOLOGY REPORTS 15: 65-71, 2006

2. 学会発表

第 43 回 日本癌治療学会総会 2005

第 78 回 日本胃癌学会総会 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

胃がんの腹膜播種に対する標準的治療法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の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—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 16 例が登録された。現在までの計 25 例登録段階における結果は、手技的成功率 25/25、臨床症状改善率 19/25 であり、有害事象として血液稀釈によるヘモグロビン低下、フィブリンシースならびにカテーテル閉塞によるシャント機能不全等が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—静脈シャントは原理的には 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、シャント造設における侵襲が少なく、また、この種のシャントで問題となる

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—静脈シャント造設術は、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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Y. Shimizu, Y. Arai, et al.: Late complication in patients undergoing pancreatic resection with intraoperative radiation therapy: Gastrointestinal bleeding with occlusion of the portal system. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 20: 1235-1240, 2005
- 2) A. Hosokawa, Y. Arai, et al.: Hepatic Hemangioma Presenting Atypical Radiologic Findings: A Case Report. *Radiation Medicine* 23: 371-375, 2005
- 3) U. Tateishi, Y. Arai, et al.: Prediction of Lung Adenocarcinoma Without Vessel Invasion: A CT Scan Volumetric Analysis. *Chest* Nov128: 3276-83, 2005

- 4) U. Tateishi, Y. Arai, et al.: MRI features of extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Skeletal Radiol.* Oct 12:1-7, 2005
- 5) U. Tateishi, Y. Arai, et al.: Incidence of multiple primary malignancies in a cohort of adult patients with soft tissue sarcoma. *Jpn J Clin Oncol.* Aug35: 444-52, 2005
- 6) U. Tateishi, Y. Arai, et al.: Myxo-inflammatory Fibroblastic Sarcoma: MR Appearance and Pathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol* Jun 184: 1749-53, 2005
- 7) G. Iinuma, Y. Arai, et al.: Recent Advances in Radiology for the Diagnosis of Gastric Carcinoma. The Diversity of Gastric Carcinoma. Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. M. Kaminishi, K. Takubo, K. Mafune (Eds.) Springer: 221-232, 2005
- 8) U. Tateishi, Y. Arai, et al.: Glut-1 Expression and enhanced glucose metabolism are associated with tumor grade in bone and soft tissue sarcomas: a prospective evaluation by [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (in press)
- 9) 荒井保明: 消化器癌肝転移に対する動注化学療法. *臨床消化器内科* 20:189-197, 2005
- 10) 楠本昌彦、荒井保明、他: 肺腫瘍病変に対する生検の適応についての考え方ー肺癌術前に確定診断は全例に必要なかー. *IVR* 20:58-59, 2005
- 11) 荒井保明: 序文ー臨床試験技術習得のススメ. *IVR* 20:p42, 2005
- 12) 荒井保明、佐竹光夫、他: 癌緩和医療における Interventional Radiology (IVR). *癌の臨床* 51:213-220, 2005
- 13) 荒井保明: IVR (インターベンショナル・ラジオロジー). *がん看護* 10: 261-266, 2005
- 14) 荒井保明: 大腸癌・肝動注化学療法. *総合臨床* 54:2081-2082, 2005
- 15) 荒井保明、山本清一郎: 臨床研究に必要な統計「以前」の知識. *IVR 会誌* 20: 371-375, 2005
- 16) 荒井保明: 大腸癌肝転移に対する肝動注化学療法の位置づけ. *大腸疾患NOW* 93-99, 2005
- H. 知的所有権の出願・登録状況
1. 特許取得
経頸静脈経肝的腹腔ー静脈シャント造設術に用いる T T P V S 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

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法の確立に関する研究

分担研究者 島 清彦 財団法人癌研究会有明病院化学療法科 部長

研究要旨 がんの腹膜播腫では、食欲の低下や腸管運動低下による全身状態の悪化を合併しやすく、まず患者自身に耐えられる化学療法の開発が急務である。一方癌の原発部位がどこからかによって、適応となっている抗癌剤も異なる。当科では MTX+5-FU を、胃癌では日常診療として行っている。

A. 研究目的

がんの腹膜播腫に対する安全、効果的な治療法で、外来で可能なものを確立する。

胃癌新規化学療法対象患者数

2005年	176
2006年	21

B. 研究方法

胃癌、大腸癌の腹膜転移例では、腸管の運動障害、疼痛による状態悪化から、治療の機会を逸する場合がある。そのためすぐに開始できる治療法が必要である。また評価は画像で大きさを測定するのは実際的ではないので、腹水コントロール、症状コントロールが項目として必要である。今年度はまず日常診療での実施、症例数の検討を行った。外来にそのまま移行できたかどうかを評価した。

（倫理面への配慮）

患者さんには研究的な治療であることを理解して頂いて、組織内 IRB にかけて、治療を行っている。

上記のように年間 176 名中、MTX+5-FU の対象者は合計 62 回であり、31 名であったことがわかる。有害事象では grade5 はいないが、grade3/4 の好中球減少が 2 名、肺炎 1 名認められたが、回復している。

D. 考察

胃癌患者のうち日常診療では 31/176 で約 20%が腹水あり、または腹膜播腫であった。安全に行われて入るが有効性については評価困難である。約 3-4 ヶ月間で有効性または腹水コントロールができなくなっていた。

C. 研究結果

集計データ	
PAC	302
CPT-11	82
CPT+MMC	88
DOC	59
MTX+5-FU	62
その他	60

E. 結論

MTX+5-FU は安全に行われており、今のところ腹水あり、または腹膜炎ありの症例では使用できる。ただし grade3/4 の有害事象もないわけではないので、注意が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表