

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確立に関する研究
(H17-がん臨床-一般-008)

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 白尾 国昭

平成19(2007)年 4月

目 次

I. 総括研究報告		
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	-----	1
白尾 国昭		
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	-----	4
浅香 正博		
2. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	5
村上 晶彦		
3. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	6
齋藤 博		
4. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	7
佐々木 康綱		
5. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	10
井廻 道夫		
6. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	12
大川 伸一		
7. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	14
宮田 佳典		
8. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	16
小島 宏		
9. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	18
田村 孝雄		
10. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	21
西崎 朗		
11. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	23
辻 晃仁		
12. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	24
那須 淳一郎		
13. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	27
吉田 元樹		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	28
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	33

I . 總 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

主任研究者 白尾 国昭 国立がんセンター中央病院 医長

研究要旨 切除不能・再発進行胃癌を対象に5-FU+l-LV+Paclitaxel 併用療法の第I相試験を行い、投与スケジュール、投与量、安全性および効果について検討した。

分担研究者氏名・所属機関名及び職名

浅香正博

北海道大学病院 第3内科教授

村上晶彦

岩手県立中央病院 内視鏡科長

齋藤 博

山形県立がん・生活習慣病センター 部長

佐々木康綱

埼玉医科大学 教授

井廻道夫

昭和大学病院 教授

大川伸一

神奈川県立がんセンター 消化器内科部長

宮田佳典

佐久総合病院 胃腸科医長

小島 宏

愛知県がんセンター愛知病院 消化器外科部長

田村孝雄

神戸大学医学部附属病院 消化器内科講師

西崎 朗

兵庫県立成人病センター消化器病科部長

辻 晃仁

高知医療センター 化学療法科科長

那須淳一郎

四国がんセンター 内科医師

吉田元樹

熊本地域医療センター 内科医長

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。本年度には登録が終了し、1年後には結果が得られる予定となっている。その結果如何ではあるが、その後の腹膜転移例に対する治療開発の一環として、胃癌に高い有効性を示し、なおかつ腹膜転移例に比較的安全と考えられている5FUとPaclitaxelを併用した治療法の開発を試みた。この2剤はin vitroにおいてPaclitaxelの次に5FUを投与するという方法で相乗効果が認められている。本試験はこれら併用療法の投与スケジュールと投与量を決定し、その安全性を検討する目的で行った。

B. 研究方法

対象は、組織学的に確認された切除不能または再発胃腺癌であること、初回化学療法例であることとした。また、年齢は20歳以上75歳以下、PSは0~2、RECISTによる測定可能病変が存在すること、主要臓器機能が保持されていること（白血球3,000/mm³以上かつ12,000/mm³以下、血小板100,000/mm³以上、GOT/GPT100IU/l以下、総ビリルビン値2.0mg/dl以下、Cr1.5mg/dl以下、CRP10mg/dl以下）、登

録日より 14 日以内に輸血を行っていないこと、患者本人から文書による同意書が得られていること、とした。除外基準として、大量の胸水を有する場合、および高度な腹水、腸管狭窄がある場合とした。

治療法は、l-LV を 2 時間かけて点滴静注、同時に側管より Paclitaxel を 1 時間点滴静注し、終了後 5FU を急速静注することとした (l-LV 開始 1 時間後)。前投薬として、デキサメサゾンおよびラニチジンを 15 分で点滴静注後、クロルフェラミンを 15 分で点滴静注とした。以上を毎週 3 回繰り返し、第 4 週目は休薬とした。これを 1 コースとし、4 週毎に繰り返すこととした。治療は増悪まで繰り返すこととし、本試験の観察は 6 コースまでとした。

5FU、l-LV、Paclitaxel のそれぞれの各投与レベルにおける投与量(mg/m²)は level 1 で 500、250、60、level 2 で 500、250、80、level 3 で 600、250、80、level 4 で 600、250、100 と設定した。

用量制限毒性(DLT)の基準は、①Grade 4 の好中球減少が 4 日以上持続する、②Grade 3 以上の血小板減少、③発熱性好中球減少症、④十分な支持療法にも拘らず出現した Grade 3 以上の下痢、⑤Grade 3 以上の非血液毒性 (Grade 3 の悪心、嘔吐、食欲不振、電解質異常は除く)、⑥1 コース目において、コース内 3 回目投与が day 28 までに投与出来なかった場合、⑦2 コース目の開始が有害事象のために予定より 8 日以上延期された場合、とした。以上、①から⑦までの基準は第 1 コース中に出現した毒性をもって判断することとした。

(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

Level 1 に 3 例、level 2 に 3 例、level 3 に 7 例 (うち 1 例は非投与のため除外)、level 4 に 3 例が登録された。計 15 例の背景は男/女:14/1、年齢の中央値は 62 歳、PS 0/1/2 : 8/7/0、腹膜播種有/無 : 2/13、原発巣有無:12/3 であった。現在 level 4 での評価を行っているところであり、本試験は進行中であるが、現段階で確定した有害事象について述べる。

以下、第 1 コース中における毒性についてみた。Grade 2 以上の血液毒性が level 2 以上で出現した。Grade 3 以上は好中球減少であり、level 3 および level 4 で各 1 例に見られた。非血液毒性では、Grade 3 の感染症 (肺炎) が level 3 で 1 例に、Grade 3 の皮疹が level 4 で 1 例にみられた。

DLT は level 3 で 6 例中 2 例に、level 4 で 3 例中 1 例にみられた。Level 4 には今後 3 例の症例追加を予定している。現在までのところ、DLT 基準に相当する毒性は、「白血球数の回復遅延」、「皮疹 Grade 3」、「感染症 (肺炎) Grade 3」であった。

現段階で評価可能な 12 例うち、CR は 0、PR は 8 例、SD は 3 例、PD は 1 例であり、奏効率 (最良腫瘍効果) は 66.7%であった。

D. 考察

現在 level 4 の症例を集積中であり、最大耐用量および推奨用量は確定されていない。

DLT 基準に相当する毒性は、「白血球数の回復遅延」、「皮疹 Grade 3」、「感染症 (肺炎) Grade 3」であり、その他、Grade 3 の好中球減少であった。これらは 5FU 急速静注または Paclitaxel 単独で比較的によくみられる毒性であり、予測されたものであった。また、奏効率 66.7%も期待できる治療法と考えられた。

E. 結論

切除不能または再発胃癌を対象に

5FU+l-LV+Paclitaxel 併用療法第 I 相試験を行った。中間解析ではあるが、level 3 までは耐用可能であった。第 I 相試験終了後、他施設共同で第 II 相試験を開始する予定である。

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

なし

2. 学会発表

第 5 回 日本臨床腫瘍学会 2007 年 3 月
札幌

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の確立

分担研究者 浅香 正博 北海道大学病院 第3内科

研究要旨 進行胃癌に対する標準的治療は未だ、確立されたものはなく、さらなる有効、かつ安全な多剤併用化学療法の研究が必要であると思われる。

A. 研究目的

進行胃癌に対する新規多剤併用化学療法の研究

B. 研究方法

北海道大学病院及び、関連病院においてプロトコールに基づいて臨床試験を実施する。（イリノテカン+S-1 併用療法）

（倫理面への配慮）

臨床試験に参加する患者さんは、全て登録番号によって管理され、個人が特定できないよう配慮している。

C. 研究結果

研究には 24 人の進行胃癌患者さんが登録された。奏効率は 54.2%、生存期間中央値は 581 日と良好な結果であった。

D. 考察

本試験は経口剤と注射薬の併用療法であり、二週に一度の来院で外来中心の治療が可能であり、良好な QOL を保てる可能性がある。

E. 結論

本併用療法は従来の他の Phase II 試験に比し、良好な結果であるので有望な治療となるものと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
英文は投稿中

和文総説はあり。

Irinotecan plus oral S-1 in patients with advanced gastric cancer-biweekly IRIS regimen

Komatsu Y, Yuki S, Miyagishima T, Asaka M.

Gan To Kagaku Ryoho. 2006 Jun;33 Suppl 1:75-8.

2. 学会発表

本年度は、これ単独の報告はしておりません。

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

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ランダム化比較試験を行う

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ランダム化比較試験を行う。

B. 研究方法

腹膜転移を伴う進行胃癌に対し、MTX+5FU時間差療法と5FU単独持続静注療法をランダム化比較試験を行う。

（倫理面への配慮）

院内の倫理委員会で承諾を得て、患者様にも文書で同意を得た。

C. 研究結果

当院では、2症例を登録した。さらに、1症例を説明中である。

2例は、MTX+5FUの症例は4月生存した。5FU持続投与の症例は6月生存した。MTX+5FUの症例はGrade IIIの好中球減少がみられた。

D. 考察

当院の症例は2例と少ないが、無治療では、当院では平均生存期間が1.5月であり、化学療法は生存期間に対しては、有用と思われた。

E. 結論

現在検討中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

急性胆道炎に対するドレナージ：外科治療（50）2005:12,664-667

2. 学会発表

岩手県立中央病院内視鏡科 村上晶彦
第71回消化器内視鏡学会 ミニシンポジウム 7 超高齢者の閉塞性胆管炎総胆管結石に対する経乳頭的内視鏡治療の予後と戦略 2006.5.15

DDW Japan2006

85歳以上悪性胆道狭窄例に対する内視鏡的胆汁ドレナージの検討
2006.10.14 ポスター
抗凝固剤治療中の内視鏡検査の検討
ワークショップ13

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

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 胃がん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 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

予定症例数を 160 例より 236 例に変更し登録期間を 4 年、追跡期間を 1 年に変更する。

（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

現在まで当院では 3 例登録している。治療効果は両群とも期待した効果が得られた。平成 18 年度 2 例登録した。

D. 考察

既に当初予定されていた 160 症例が登録されたが、中間解析の結果より検出力を計算して 236 症例に変更して比較検討することとなり、今後の結果が待たれる。

E. 結論

この比較試験の当初の目的症例数は順調

に集積されたが、計画変更せざるを得なくなり、さらなる時間が必要になった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kensei Yamaguchi, Tomotaka Shimamura, Yoshihiro Komatsu, Akinori Takagae, Takashi Yoshioka, Hiroshi Saito: Phase I-II study of biweekly paclitaxel Administration with fixed-dose-rate cisplatin in advanced gastric cancer Gastric Cancer 9:36-43,2006/12/15 2.

2. 学会発表

なし

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

分担研究者 佐々木 康綱 埼玉医科大学 教授

研究要旨 消化器がんに使われている Irinotecan は、活性代謝産物である SN-38 が、UDP-glucuronosyltransferase (UGT)によりグルクロン酸抱合を受けることが明らかにされた。UGT について UGT1A1*28 がとともに UGT1A1*6 が有害事象の発現に関する強力な predictive marker であることを、解明した。がん性腹膜炎患者に対しても全身状態や臓器機能の評価に UGT の遺伝子解析を加えることにより本剤が安全に投与できる可能性が開かれた。

A. 研究目的

Irinotecan は、5-Fluorouracil と並んで胃癌、大腸がんなど消化管腫瘍に対するキー・ドラッグである。本剤はわが国で開発された製剤であり世界中で汎用されているものの時として致死的な有害反応が報告され問題となっていた。の後の研究により本薬の代謝に関する研究が進展するとともに Irinotecan から肝臓に存在する carboxylesterase により活性代謝産物である SN-38 へと変換され、さらに SN-38 は、UDP-glucuronosyltransferase (UGT)によりグルクロン酸抱合を受けることが明らかにされた。UGT についてはこれまで多種の遺伝子多型が報告されているが UGT1A1*28 が、有害事象の発現に関する強力な predictive marker であることが判明したわれわれはさらに UGT1A1*6 も Irinotecan 投与に伴う有害事象と関係することを仮定し、前向き臨床試験を実施した。

B. 研究方法

対象は、切除不能もしくは再発直腸・結腸癌症例で Irinotecan 未投与例とした。全身状態が良好であり、主要臓器が保たれていることも適格条件に設定した。FOLFIRI 療法の投与法は、まず Irinotecan を 90 分

間で点滴静注するとともに leucovorin を 120 分かけて静注した。この直後に 5FU を bolus で静注した後に 46 時間かけて持続点滴した。本研究では、CPT-11 および 5FU を tandem 法により増量した。血中薬物動態は、CPT-11 投与前と投与後 8 ポイントで測定し、WinNonlin software により薬物動態パラメータを決定した。被験者の末梢血単核球より DNA を抽出し、PCR-RFLP 法により UGT1A1 の genotyping を決定した。

（倫理面への配慮）

なお本研究は、ヘルシンキ宣言の精神に則り、埼玉医科大学倫理委員会において承認された試験計画書に基づいて実施している。遺伝薬理学的検討においては、個人情報管理者を介して連結可能匿名化処理により解析を施行している。被験者に対しては文書を用いて説明し書面による同意を取得している。

C. 研究結果

本研究では、男性 7 名、女性 8 名の 15 例の被験者が登録された。結果的に Level 3 での認容性と安全性が確認された。FOLFIRI 療法における 5FU と Irinotecan の至適投与量を決定する過程において、従来言われていた*28 をホモ接合子で有する

症例に加えて、*6 をホモ接合子で有する症例、さらに*28 と*6 をそれぞれヘテロ接合子として同時に発現している症例についても CPT-11 による重篤な薬物有害反応が出現していることを確認した。またこれらの遺伝子多型を有する症例では、SN-38 と SN-38G の比を示す metabolic ratio が 1 例をのぞく多くの症例と比較して著しく上昇していることが判明し、*28 をホモ接合子で有する症例と同様に SN-38 から SN-38G へのグルクロン酸抱合能が低下していることが推察された。また UGT1A1 の検討した遺伝子多型を示さない症例でも 1 例においても metabolic ratio の著増が検出され、新たな多型が存在する可能性を疑わせた。図 3 に*28 と*6 をそれぞれヘテロ接合子として同時に発現している症例の血中薬物動態を示す。Metabolic ratio 上昇の原因となる SN-38G の血中濃度の上昇が明らかとなった。

D. 考察

今回われわれが、従来言われていた*28 をホモ接合子で有する症例に加えて、*6 をホモ接合子で有する症例、さらに*28 と*6 をそれぞれヘテロ接合子として同時に発現している症例についても CPT-11 による重篤な薬物有害反応が出現していることを確認したことは、今後の実地医療での Irinotecan の使用に重要な情報を提供することになる。Irinotecan については、米国 FDA が昨年本剤の投与前に UGT1A1*28 の遺伝子解析を行うことを企業に命じ、添付文書の記載にも反映されることとなった。わが国では未だこのような状況には至っていないもののいずれ同様の “Therapeutic Genome Monitoring” が実地医療の場でも行われるものと考えられる。その際*28 に加えてわれわれが解明した、*6 をホモ接合子で有する症例、さらに*28 と*6 をそれぞれヘテロ接合子として同時に発現している

症例についても重篤な有害事象が発現することが確認されたためにスクリーニングパネルに乗せるべきであろう。またさらに他の遺伝子多型の影響についても解析が必要となる。消化管腫瘍に対する Irinotecan の臨床的意義は確立しているものの消化管腫瘍でがん性腹膜炎を合併している場合本薬の投与は禁忌とされている。その背景には、本薬の治験中もしくは、承認直後において死亡例が報告されさらにその中にがん性腹膜炎を併発した症例が少なからず含まれていたことが大きな要因になったと考えられる。しかしながらがん性腹膜炎そのものが risk factor となっているか否かは依然として不明である。がん性腹膜炎症例の中には全身状態が不良な症例や、UGT1A1*28 もしくは*6 接合子を有する症例が含まれている可能性がある。さらにはがん性腹膜炎を併発することにより薬物動態が変化する可能性も推定される。今後は、あらかじめ UGT1A1 の野生型の症例で、全身状態が保たれているがん性腹膜炎併発症例に対して前向きな臨床薬理的検討が必要となる。

E. 結論

UGT の中で*28 をホモ接合子で有する症例に加えて、*6 をホモ接合子で有する症例、さらに*28 と*6 をそれぞれヘテロ接合子として同時に発現している症例についても CPT-11 による重篤な薬物有害反応が出現していることを証明した。今後実地医療でも遺伝子解析を行うことで Irinotecan 投与の可否を決定する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Fujita K, Ando Y, Narabayashi M, Miya T, Nagashima F, Yamamoto W,

Kodama K, Araki K, Endo H, Sasaki Y: Gefitinib (Iressa) inhibits the CYP3A4-mediated formation of 7-ethyl-10-(4-amino-1-piperidino) carbonyloxycamptothecin but activates that of 7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin from irinotecan. *Drug Metab. Dispos.*, 33, 1785-1790 (2005).

Fujita K, Ando Y, Nagashima F, Yamamoto W, Endo H, Kodama K, Araki K, Miya T, Narabayashi M, Sasaki Y: Novel single nucleotide polymorphism of *UGT1A7* gene in Japanese. Sasaki Y: Novel single nucleotide polymorphism of *UGT1A7* gene in Japanese. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 21, 75-78 (2006).

Fujita K, Ando Y, Nagashima F, Yamamoto W, Endo H, Kodama K, Araki K, Miya T, Narabayashi M, Sasaki Y: Novel single nucleotide polymorphism of *UGT1A7* gene in Japanese. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 21, 79-81 (2006).

Araki K, Fujita K, Ando Y, Nagashima F, Yamamoto W, Endo H, Miya T, Kodama K, Narabayashi M, Yasutsuna Sasaki: Pharmacogenetic impact of genetic polymorphisms in the coding region of the *UGT1A1* gene on SN-38 glucuronidation in Japanese patients with cancer. *Cancer Sci.*, 97, 1255-1259 (2006)

Fujita K, Ando Y, Nagashima F, Yamamoto W, Endo H, Araki K, Kodama K, Miya T, Narabayashi M, Sasaki Y: Genetic linkage of *UGT1A7* and *UGT1A* polymorphisms to *UGT1A1*6* is associated with reduced activity for SN-38 in Japanese patients with cancer.

Cancer Chemother. Pharmacol., in press (2006).

2. 学会発表
なし

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

分担研究者 井廻 道夫 昭和大学病院 教授

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 (JCOG0106, 0407) 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。

C. 研究結果

JCOG0106 study には 1 例登録した。5-FU 群に割り付けされた。1 コース後に胸水が出現し、腹水の増悪がみられ、中止になった。多量の腹水を認めたことから、JCOG0406 へは登録できなかった。他の 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。さらに糖尿病を合併しており、試験には登録できなかったが、MTX+5-FU を行った。4 コース後より食事摂取可能となり、胃内の狭窄が改善した。現在 8 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。他の 1 例は多量の

腹水を認め、試験への登録はできなかったが、パクリタキセル単独投与を行い、2 コースで腹水はほぼ消失し、現在外来管理となっている。

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、傾向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

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Study of p53 gene alteration as a biomarker to evaluate the malignant risk of Lugol-unstained lesion with non-dysplasia in the oesophagus. Brit J Cancer, 96; 492-498, 2007

2. Late toxicity in complete response cases after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.
J Gastroenterol, 41; 425-432, 2006

2. 学会発表
なし

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

分担研究者	大川 伸一	神奈川県立がんセンター消化器内科
研究協力者	中山 昇典	神奈川県立がんセンター消化器内科
研究協力者	本橋 修	神奈川県立がんセンター消化器内科
研究協力者	高木 精一	神奈川県立がんセンター消化器内科

研究要旨 進行胃癌あるいは再発胃癌に対する標準的化学療法は確立していない。その予後も大変厳しく QOL も低下していることが多いため有効且つ安全な治療法の開発は重要である。我々は docetaxel, cisplatin, S-1 併用化学療法を考案し第 I 相試験を開始し推奨用量を決定した。現在第 II 相試験に移行中である。

A. 研究目的

進行・再発胃癌に対する多剤併用化学療法の開発を目的として docetaxel, cisplatin, S-1 併用化学療法の第 I 相試験を行い推奨用量を決定する。

B. 研究方法

前治療のない進行あるいは再発胃癌患者に対して docetaxel を 40mg/m² に用量固定し 1 時間で投与、CDDP を各レベル (level0, 1, 2, 3 : 40, 60, 70, 80mg/m²) に合わせて 2 時間で各 day1 に投与し、S-1 を 40mg/m² × 2 回/日に用量固定し day1-14 に投与、これを毎 4 週毎繰り返した。各レベルで 3 例登録し dose limiting toxicity(DLT) が出現した場合は 6 例まで追加、3 例以上の DLT が出現したレベルを Maximum tolerated dose(MTD) とした。試験はレベル 1 から開始しもしこれが MTD となった場合はレベル 0 に進むこととした。MTD 決定の後に推奨用量を決定する事とした。

(倫理面への配慮)

各施設における IRB の承認を得ることと患者には十分な説明をおこない informed consent を文書で取ることとした。

C. 研究結果

レベル 1 では DLT は出ず、レベル 2 において grade3 の肝機能障害が出現したため 3 例追加となったが DLT はこの 1 例のみであった。レベル 3 では 3 例中 2 例に DLT (grade3 の下痢、grade4 の発熱を伴う好中球減少) を見たためさらに 2 例追加したが、1 例に grade4 の発熱を伴う好中球減少をみた。このため MTD はレベル 3 (docetaxel 40mg/m², CDDP 80mg/m², S-1 を 80mg/m²/日) となった。

D. 考察

14 例の登録の結果から推奨用量はレベル 3 の docetaxel 40mg/m², CDDP 80mg/m², S-1 を 80mg/m²/日となった。参考ながら抗腫瘍効果として response rate は 62.5% であった。この regimen は安全で高い抗腫瘍効果が期待される。現在、この推奨用量にて第 II 相試験を続行中である。

E. 結論

docetaxel, cisplatin, S-1 併用化学療法の第 I 相試験を行い推奨用量を決定した。

F. 健康危険情報

なし

2007.

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 本橋修、高木精一、中山昇典、米満恭子、柳田直毅、吉井貴子、幾世橋篤、亀田陽一 粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードを用いる新たな ESD 手技の安全性と有用性 Progress of Digestive Endoscopy 68(2) 24-26 2006.

2) 本橋修, 高木精一, 中山昇典, 吉井貴子, 亀田陽一 ESD 補助器具(粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フード)の試作とその有用性(動物実験および臨床使用). Gastroenterol Endosc 48: 2518-25. 2006

2. 学会発表

1) 本橋 修, 柳田直毅, 高木精一, 中山昇典, 西村 賢, 吉井貴子 粘膜把持チャンネル付き透明フードを用いる新たな ESD 手技の安全かつ有用性 第 71 回日本消化器内視鏡学会総会 ミニビデオセッション 2006/5/16 東京

2) 吉井貴子、宮城洋平、中村圭靖、中山昇典、西村 賢、高木精一、本橋修、小林 理、亀田陽一 早期胃癌における E-cadherin-β-カテニン発現異常とリンパ節転移 の相関に関する検討 日本癌治療 学会誌 41 巻 (2) 612 Abstract No. OS117-3. 2006

3) Nakayama N, Koizumi W, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Saigenji K, Nishimura K, Takagi S. Phase I dose-escalating study of combination therapy with docetaxel, cisplatin and S-1(DCS) for advanced or recurrent gastric carcinoma. Kitasato Digestive Disease and Oncology Group Multicenter trial.(KDOG 0601) 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. program proceedings 110 Abstract No. 50.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

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

分担研究者 宮田佳典 佐久総合病院 胃腸科医長

研究要旨 腹膜播種に対する新たな治療法として、FOLFOX 療法の有効性と安全性を大腸癌を対象として評価した。抗腫瘍効果は 5 例中 3 例に認められ、有害事象は既知のもののみであった。FOLFOX 療法の腹膜播種への有効性が示唆された。

A. 研究目的

FOLFOX 療法は大腸癌の標準的治療法であるが、胃癌に対する有効性も報告されている。大腸癌腹膜播種に対する FOLFOX の効果を検討し、胃癌腹膜播種に対する治療法としての可能性を考察した。

B. 研究方法

2005 年 4 月から 2006 年 2 月までの期間に当院で FOLFOX 療法を施行した 29 名を対象とし、腹膜播種とそれ以外における効果や毒性の違いを検討した。FOLFOX 療法は mFOLFOX6 を採用した。

（倫理面への配慮）

すべての患者本人に、大腸癌治療ガイドラインに則った説明をし、文書および高等で治療の同意を得て治療を開始した。

C. 研究結果

29 名の内訳は男性/女性=17/12 名、年齢中央値 58 名、PS 0/1/2=17/10/2 名、初回治療/二次治療以降=8/21 名であった。また転移臓器は 肝 13、肺 13、リンパ節 10、腹膜 5、その他 3 名であった。抗腫瘍効果は PR 11 例、SD 16 例、PD 1 例、NE 1 例であった。腹膜播種 5 名の効果は PR 3 例、SD 1 例、NE 1 例であった。Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少 45%、好中球減少 54%、貧血 10%、血小板減少 10%、食欲不振 17%、末梢神経障害 10%、悪心 7%で、転移部位

による差を認めなかった。

D. 考察

FOLFOX 療法は大腸癌に対する標準的治療法であるが、腹膜播種への効果の評価した報告はない。今回の結果から、腹膜播種への良好な効果が期待できることが明らかとなった。また、腹膜播種が有害事象を悪化させる危険性も否定された。現在、胃癌の腹膜播種に有効な治療薬は 5 FU とタキサン系のみであるが、最近、FOLFOX 療法の胃癌に対する有効性の報告もあり、新たな選択肢となる可能性が示唆された。

E. 結論

FOLFOX 療法は腹膜播種の有効な治療法のひとつである。今後胃癌の腹膜播種を対象として有効性の評価を行うべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

未

2. 学会発表

第 44 回日本癌治療学会、平成 18 年 10 月、東京。

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

分担研究者 小島 宏 愛知県がんセンター愛知病院 消化器外科 部長

研究要旨 腹膜播種に対する新たな治療法として、FOLFOX 療法の有効性と安全性を大腸癌を対象として評価した。抗腫瘍効果は 5 例中 3 例に認められ、有害事象は既知のもののみであった。FOLFOX 療法の腹膜播種への有効性が示唆された。

A. 研究目的

(1) 臨床研究：当科単独でのがん化学療法の確立は不可能であり、JCOG等の臨床試験参加が必要である。そのための院内での体制づくりをすすめる必要がある。

(2) 基礎研究：新たに、質量分析装置（SELDI-TOF-MASS）とプロテインチップを組み合わせ、手術前後のがん患者の血清の収集と解析のプロジェクトを開始。がんの腫瘍マーカーの探索とともに、その結果を、腹膜播種の発見とモニタリングに生かしていく方法をさぐる。

B. 研究方法

(1) 臨床研究：臨床試験を行っていく体制づくりは一朝一夕にはできない。今年度は、当院ではあまり臨床試験に積極的でない消化器内科医や、医師と医師以外のスタッフへの啓蒙活動をおこなった。

(2) 基礎研究：当院の倫理審査委員会の承認のもと、2005.1より胃癌手術前後の患者血清の収集、2006.1より大腸癌手術前後と内視鏡前の患者血清の収集を行っている。また、この期間、胃癌治癒切除後腹膜播種再発をきたした症例 2 例、手術時CY1であった症例 2 例について、血清を経時的に収集している。愛知医科大学病理学教室吉川和宏講師との共同研究で、これらの血清を、質量分析装置（SELDI-TOF-MASS）とプロテインチップを組み合わせ、手術前

後等のがん患者の血清の解析のプロジェクトを準備。2007.3に愛知医科大学での倫理審査委員会での承認を得、今後、実際の解析を行っていく予定である。

（倫理面への配慮）

患者血清の収集、解析にあたって、当院と測定場所（愛知医科大学）での倫理審査をへた。患者血清の収集にあたっては、インフォームドコンセントとともに、同意書の取得を行った。

C. 研究結果

(1) 臨床研究：目で見えた結果をしめすのは難しいが、成果はでたと考える。

(2) 基礎研究：プロジェクトの準備に今年度はあてられた。患者血清の収集は、胃癌約 90 症例、内視鏡約 30 症例、大腸癌約 30 症例まですすみ、さらに、2007 末まで収集を進める予定である。測定については、実際にはじめないと見えてこない問題点も多いと予想されるが、研修・コミュニケーションの強化を行ってきた。

D. 考察

(1) 臨床研究：当院が以前参加した臨床研究の論文を今回報告する。

(2) 単に、手術前後の全血清中の蛋白質のプロファイルを比較するだけではなく、腹膜播種症例での経時的変化、抗ガストリン