

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
(H20-がん臨床-一般-008)

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 白尾 国昭

平成21(2009)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	-----	3
瀧内 比呂也		
2. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	5
那須 淳一郎		
3. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	7
天貝 賢二		
4. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	8
浜本 康夫		
5. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	9
朴 成和		
6. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	10
加藤 俊介		
7. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	11
大川 伸一		
8. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	13
中村 朗		
9. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	14
奥野 達哉		
10. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	16
山口 研成		
11. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	18
矢野 友規		
12. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	20
山田 康秀		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	23
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

研究代表者 白尾 国昭 大分大学医学部臨床腫瘍医学講座 教授

研究要旨 腹膜播種を伴う進行胃がんを対象に MTX-5-FU 時間差療法と 5-FU 単独持続静注療法の第Ⅲ相無作為化比較試験を行い、生存期間および有害事象などの点より現時点の標準治療は 5-FU 単独持続静注療法であるという結果を得た。

分担研究者氏名・所属機関名及び職名

瀧内 比呂也

大阪医科大学化学療法センター長

那須 淳一郎

独立行政法人国立病院機構

四国がんセンター 消化器内科医師

天貝 賢二

茨城県立中央病院

茨城県地域がんセンター 消化器内科部長

浜本 康夫

栃木県立がんセンター 腫瘍内科医長

朴 成和

静岡県立静岡がんセンター

消化器内科部長

加藤 俊介

東北大学病院 腫瘍内科講師

大川 伸一

神奈川県立がんセンター 消化器内科部長

中村 朗

総合病院国保旭中央病院 化学療法科部長

奥野 達哉

神戸大学病院 消化器内科光学診療部医師

山口 研成

埼玉県立がんセンター 消化器内科副部長

矢野 友規

国立がんセンター東病院 内視鏡部医師

山田 康秀

国立がんセンター中央病院 消化器内科

第一領域外来部 第二胃科医長

A. 研究目的

本研究の目的は腹膜播種を伴う進行胃がん（腹膜播種を伴う術後再発胃がんを含む）を対象に MTX+5-FU 時間差療法と 5-FU 単独持続静注療法の第Ⅲ相無作為化比較試験を行い、腹膜播種を伴う進行胃がんに対する標準的治療法を確立することである。

B. 研究方法

腹膜播種を伴う進行胃癌を対象に MTX+5-FU 時間差療法（B 群） vs 5-FU 単独持続静注療法（A 群）のランダム化比較試験を行う。Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoint 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（経口摂取可能生存期間）、登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合、有害事象発生割合および重篤な有害事象発生割合とした。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」に従い以下を遵守することとした。

- 1) プロトコルの IRB（倫理審査委員会）承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。
- 2) 全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接

個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティーを確保しプライバシー保護を厳守する。

- 4) 研究の第三者的監視：JCOGを構成する他の研究班の主任研究者等と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

平成19年4月には予定通り2群計237例（A群：119例、B群：118例）の登録を終了した。その後約1年間の追跡期間において、現在最終解析を行っている段階である。現在までに判明した結果について以下に示す。

2群間の年齢、性別、PS、切除不能/再発の割合、登録直前の点滴の有無、手術例の有無、術後補助化学療法の有無、原発巣の肉眼型、組織型、転移巣の診断根拠、原病に伴う自覚症状など背景に大きな差は見られなかった。

生存期間の中央値はA群で9.4ヶ月、B群で10.6ヶ月と両者に有意差は認めなかった（ $p=0.31$ ）。経口摂取可能生存期間の中央値もA群（102例）で8.1ヶ月、B群（103例）で9.0ヶ月と両者に有意差は認めなかった（ $p=0.60$ ）。登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合は、A群で41%（7/17）、B群で57%（8/14）と、これも有意差は認めなかった（ $p=0.48$ ）。

治療開始6ヶ月以内に発生したGrade 4の好中球減少、Grade 3以上の発熱性好中球減少、好中球減少を伴う感染、貧血、食欲不振、下痢、腹痛、治療関連死は、A群、B群それぞれ、0%/9%、0%/3%、0%/5%、10%/16%、27%/34%、1%/10%、5%/10%、2%/1%であった。

D. 考察

本研究の結果より、5-FU単独持続静注療法とMTX+5-FU時間差療法では生存期間に差がなく、経口摂取可能生存期間、経口摂取改善割合にも有意な差は見られなかった。また、5-FU単独持続静注療法の方が比

較的有害事象の頻度が低い傾向にあった。以上より、腹膜播種を伴う進行胃がんに対する現時点の標準治療は5-FU単独持続静注療法と判断した。本研究結果および来年結果が判明する予定になっている腹膜転移を伴う胃がんの二次治療に関する比較第二相試験（JCOG0407：best available 5-FU vs weekly Taxol）の知見をもとに、さらなる治療成績の向上を目指した次期第三相試験を計画する予定である。

E. 結論

腹膜播種を伴う進行胃がんに対する現時点の標準治療は5-FU単独持続静注療法であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・「消化器がんのPhase III study」

第3次対がん10ヵ年総合戦略 第2回合同シンポジウム、がんの罹患率と死亡率の激減を目指して、17、2008年、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

Ⅱ . 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
胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立

研究分担者 瀧内比呂也 大阪医科大学 化学療法センター

研究要旨 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 best available 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 (JCOG 0407)

A. 研究目的

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胃癌) に対する Paclitaxel 少量分割療法の有用性と安全性を検討するため、腹膜転移を伴う胃癌の治療法の一つである 5-FU を含む化学療法を同時対照としたランダム化第 II 相試験を行う。

B. 研究方法

本試験は、前化学療法歴を有する腹膜転移例を対象にし、paclitaxel 少量分割療法が第 III 相試験を行うのに十分な有効性と安全性を有するかどうかを、標準治療を同時対照として検討する事を目的としている。本試験の対象に対する paclitaxel 少量分割療法の第 II 相試験は行われておらず、本来であれば単アームの第 II 相試験を行うべきである。しかし、本試験の対象集団の生存期間について信頼しうる historical control のデータが無いために閾値・期待値を設定することが難しく、単アームの第 II 相試験を行ったとしても、第 III 相試験を行うかどうかの判断基準を定めることが難しいと考えられた。

上記の理由により、標準治療による同時対照を置いて検出力は保ちながら、有意水準を上げたスクリーニング目的のランダム化第 II 相試験を行うことにした。

(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（日本医師会：

<http://www.med.or.jp/wma/>)

および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第 255 号：

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/t0730-2.html>) に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

2005 年 7 月 25 日より登録を開始した。2008 年 3 月 1 日に効果・安全性評価委員会にて中間解析が行われ、試験継続となった。2008 年 12 月 5 日に目標症例数 100 例の登録を終了した。2009 年 12 月に最終解析を行う予定である。

D. 考察

腹膜転移を主体とする患者に対しては、毒性の点から、いわゆる胃癌の標準的治療の候補 (CDDP などを含む) と考えられている治療を行うことは困難である。また、手術不能または再発進行胃癌の約半数が腹膜転移例であるにもかかわらず、現在、大規模な臨床試験として 5-FUci と MTX+5FU 時間差の比較試験 (JCOG 0106) が初めて前化学療法歴のない患者を対象に行われている状況である。さらに、再発あるいは再燃した

場合、選択可能な治療法が限られ、その選択の根拠は非常に不十分である。本試験は腹膜転移を主体とする患者で前化学療法歴を有する患者に焦点をあて、その治療法の開発を目指そうとするものである。

本試験において Paclitaxel 少量分割療法が有望な治療法であると判断されれば、次に第 III 相試験を行うことによって前化学療法歴を有する腹膜転移例において新しい治療法が確立されることになり、その意義は延命効果の点から極めて大きいものと考えられる。

E. 結論

現在目標症例数の登録が終了し、最終解析待ちである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし (2010 年 ASCO で発表予定)

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

研究分担者 那須 淳一郎 四国がんセンター 医師

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」は胃がんの腹膜播種患者に対する有効な治療法を確立するための臨床試験である。この臨床試験に対する症例登録は 2007 年 4 月に完了し、現在観察期間中である。さらに、胃がんの腹膜播種患者に対する二次治療の臨床試験「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 best available 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」も症例登録が 2008 年 11 月に終了し、経過観察中である。

A. 研究目的

近年の化学療法の発達により、S-1/CDDP 療法は日本において手術不能・再発進行胃癌に対する標準的治療法として認知されている。S-1/CDDP 療法は臓器転移を主とする症例に汎用されるが、腹膜転移（腹膜播種）を主とする症例への投与は困難である。腹膜転移（腹膜播種）を主とする症例は、手術不能・再発進行胃癌の約半数を占め、予後不良である。腹膜転移（腹膜播種）を主とする手術不能・再発進行胃癌に対する標準的治療法を確立することがこの研究の目的である。

B. 研究方法

腹膜転移を有する進行胃がんを対象とした 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は 0106-MF study 「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」と 0407 study 「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 best available 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」の 2 試験が症例登録が終了した。

前者の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、主評価項目は全生存期間である。予定症例数は 236 例である。後者の 2 次治療の臨床試験は、1 次治療の 5-FU 系抗がん剤の投与法を考慮し、2 次治療で best available 5-FU 療法と Paclitaxel 少量分割療法を比較するランダム化第 II 相試験である。適格症例は前者と同じである。予定症例数は 100 例である。
(倫理面への配慮)

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ルに規定し実施している。

C. 研究結果

0106-MF study に対し、当院から 15 例を登録し、全例でプロトコル治療を終了した。現在経過観察期間中である。

0407 study では、当院から 12 例を登録し、全例でプロトコル治療を終了した。治療終了 30 日以内死亡は発生していないが、2 次治療の試験であり、治療関連死が発生しないように全身状態の管理には細心の注意を払っている。

D. 考察

2つの研究は腹膜転移（腹膜播種）を主とする胃癌患者に対する世界的にも初めての臨床試験である。今後症例の臨床データを集積し、解析する予定である。治療対象は高度に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ため、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

腹膜転移（腹膜播種）を主とする手術不能・再発進行胃癌に対する2つの臨床試験の症例登録を終了し、経過観察中である。

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片岡淳朗、那須淳一郎、筑木隆雄、梶原猛史、森脇俊和、仁科智裕、松原寛、堀伸一郎、谷水正人、西村理恵子. 小腸型 Crohn 病の経過中に直腸癌を併発した 1 例. *Gastroenterological Endoscopy*. 50 (1): 22-26, 2008

②谷水正人、河村進、成木勝広、藤井知美、高岡聖子、那須淳一郎、菊内由貴、宮脇聡子、西岡順子、船田千秋、関木裕美、小暮友毅、松久哲章. 地域医療連携実践ガイドブック「医療連携の地域モデルを疾患別に厳選して掲載!」がん診療連携拠点病院に期待される 5 大がんの地域連携クリティカルパス. *治療*. 90 (3): 727-731, 2008

2. 学会発表

①那須淳一郎、堀伸一郎、仁科智裕、池田宜央. 手術症例からみた未分化型早期胃癌に対する ESD の適応. 第 80 回日本胃癌学会総会. 横浜、2008

②那須淳一郎. がん専門病院における医療者の患者とのコミュニケーション技術に対する意識調査. 第 46 回日本癌治療学会総会. 名古屋、2008

③森ひろみ、仁科智裕、野田奈々子、宮部恵子、森田純子、梶原猛史、堀伸一郎、那須淳一郎、池田宜央、谷水正人、井口東郎. m-FOLFOX6 療法クリティカルパスによる大腸がん化学療法運用経過. 第 6 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 福岡、2008

④浅木彰則、那須淳一郎、井口東郎. 肺癌二次治療としての S-1 の有用性についての検討. 第 39 回日本肺癌学会大会. 横浜、2008

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

研究分担者 天貝 賢二 茨城県立中病院・茨城県地域がんセンター 消化器内科部長

研究要旨 切除不能進行・再発胃癌に対する TS-1+CDDP 分割投与法の有効性と安全性を当院にて治療した症例について検討した。

A. 研究目的

既に報告されたJCOG9912試験やSPIRITS試験の結果により、TS-1単独療法あるいはTS-1+CDDP療法が切除不能進行・再発胃癌の一次治療における標準治療と位置づけられた。当院にて実施したTS-1+CDDP療法を行った症例を後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

一次治療としてTS-1+CDDP併用療法を行った切除不能進行・再発胃癌症例についてその有効性と安全性を後ろ向きに検討した。投与方法は28日を1クールとしTS-1 80mg/m²/dayを基本に2週投与2週休薬、CDDPは第1日、第8日に30mg/m²で投与した。（倫理面への配慮）

一次治療において高い奏効割合が期待できる症例に限り、十分なインフォームドコンセントを得て治療を実施した。

C. 研究結果

2004年4月から2008年9月までの対象症例は41例（男性32例、女性9例）、平均年齢63.3歳（41-78）、Performance Status(PS)は0/1/2/3で33例/6例/1例/1例であった。平均施行コースは4.9コース（1-14）。全生存期間中央値は16.0ヶ月、無増悪生存期間中央値は8.8ヶ月、治療成功期間中央値は6.0ヶ月、全奏効率49%、病勢コントロール率76%(CR3例 PR17例 SD11例 PD8例 NE2例)であった。有害事象はGrade3以上の血液学的毒性は白

血球減少が7%、貧血が14%、非血液学的毒性についてはビリルビン上昇が2%、全身倦怠感が2%の症例に見られた。治療関連死は見られなかった。

D. 考察

第Ⅱ相、第Ⅲ相試験で行われた既報のTS-1+CDDP療法と比較して、奏効割合、生存期間、有害事象において大差なく、CDDPを分割投与することにより、多くの例で外来化学療法の継続が可能であった。

E. 結論

切除不能進行・再発胃癌に対するTS-1+CDDP分割投与法は有効であり、副作用は制御可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

当院における切除不能・進行胃癌に対するTS-1・CDDP併用療法の検討（日本消化器病学会雑誌 105、766、2008年）

H. 知的財産権の出願・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

研究分担者 浜本 康夫 栃木県立がんセンター 腫瘍内科医長

研究要旨 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

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）に対する MTX+5-FU 時間差療法の有用性を検討。

B. 研究方法

5-FU 単独持続静注療法とランダム化比較試験を行った。多施設共同研究の一員として症例登録を協力した。
（倫理面への配慮）

施設内の IRB で検討し、承認を得た。また治療に際しては患者の不利益にならぬように配慮した。

C. 研究結果

安全に治療を実施できた。また全体としては、MTX+5-FU 療法の優越性を示せなかった。

D. 考察

現在、詳細な結果を検討中であるが、標準治療は 5FU 持続静注療法とせざるを得ない。試験に参加した対象が、比較的状態が良好な集団であったことも影響していると考えられる。

E. 結論

腹膜転移を伴う進行胃癌の標準的化学療法は 5FU 持続療法である。MTX/5-FU 療法の優越性は示さなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

未定

2. 学会発表

ASCO2009 投稿中

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

研究分担者 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 高度腹膜転移を伴う進行胃癌を対象とした 5-FU 持続静注療法と MTX+5-FU 時間差療法の比較試験が完了し、最終解析にて全生存期間の差を認めなかった。5-FU 単独持続静注療法は、高度腹膜播種を有する胃癌患者に対する標準治療である。

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 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

5-FU 持続静注療法(A 群)をコントロールとし、MTX+5-FU 時間差療法(B 群)との生存期間を Primary Endpoint とした第 III 相無作為比較試験を施行。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って上記臨床試験を実施する。登録に先立って、担当医は患者本人に施設 IRB 承認がえられた説明文書を用いて説明し、同意を得る。また、同意拒否と同意撤回は自由であり、その場合も不利益を受けない。

C. 研究結果

当施設より 7 例登録し、プロトコール治療を完了。全体としては、2002 年 10 月～2007 年 4 月に 237 例が登録され、2008 年 12 月に最終解析施行。Primary endpoint である全生存期間において両群間に有意な差はなかった(生存期間中央値:A 群 9.4 ヶ月、B 群 10.6 ヶ月、HR=0.947、p=0.34)。Secondary endpoint においては、登録時経口摂取可能症例における経口摂取可能生存期間においても差はなく、登録時経口摂取不能症例における経口摂取可能割合は A 群 41%(7/17)、B 群 57%(8/14)でも差がなかつ

た。重篤な有害事象発生割合は、B 群の方が高い傾向を認めた。

D. 考察

重篤な腹膜転移を有する症例を対象としているにもかかわらず、全身状態良好な症例が多く、全体としての治療効果が極めて良好であった。MTX+5-FU 時間差療法は第 II 相試験の結果を再現できたが、5-FU 単独持続静注療法が予想以上に良好な治療成績を示したと考えられる。上記 2 点が差を認めなかった原因であると思われる。

E. 結論

5-FU 単独持続静注療法は、高度腹膜播種を有する胃癌患者に対する標準治療である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
作成中
2. 学会発表
2009 年米国臨床腫瘍学会に抄録登録

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

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

研究分担者 加藤俊介 東北大学病院 腫瘍内科 講師

研究要旨 がん研究に必要なリソースである培養細胞株に見られる p53 の構造変異の正確な機能的評価は新たな治療法の開発に重要である。実際に頒布されている培養細胞株を用いた研究においてはその取扱いに十分な注意が必要である。

A. 研究目的

がん研究に必要なリソースであるヒト培養細胞株の p53 の構造変異の機能的意味づけを行うことは、生物学的特性の理解や新たな治療法の開発に重要である。

B. 研究方法

1989 年から 2007 年にかけて公表された論文より 1,211 の細胞株の p53 の変異について転写活性化能に関する機能的情報を含む最新の UMD_p53 database を用いて再評価を行った。

C. 研究結果

1,211 の細胞株は由来組織に見られる変異パターンと類似の傾向を示していた。また二重構造変異の多くは機能喪失変異と機能を保存している変異の組み合わせであった。同様に同一細胞株であっても報告されている変異の中には異なる構造変異として報告されているものも認められ (88/384)、コンタミネーションなどの影響が考えられた。また癌研究に広く用いられる NCI-60 panel cell においても 13 の細胞株において報告間で不一致が認められた。

D. 考察

1,211 の細胞株と由来組織に見られる p53 の構造変異の分布パターンに強い相関性が見られることについては、研究リソースとして使用することに意義があるものと考えられる。一方、二重変異にみられるよ

うな「ヒッチハイクパターン」やコンタミネーションが原因と考えられるような構造変異の報告も見られ、細胞の取り扱いにはより慎重さが要求される。

E. 結論

癌研究を遂行していく上で、これら細胞株の取り扱いに注意が必要であるとともに、間違った理解をしないようにすることが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Analysis of p53 mutation status in human cancer cell lines: a paradigm for cell line cross-contamination. Cancer Biology and Therapy 2008 7:699-708

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

研究分担者	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	吉井 貴子	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・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 相試験を継続中である

A. 研究目的

切除不能進行・再発胃癌に対して、docetaxel、cisplatin (CDDP) および S-1 の 3 剤併用療法における至適用量の決定と、安全性及び抗腫瘍効果を検討した

B. 研究方法

対象は進行・再発胃癌と組織学的に確定診断が行われた症例。投与方法は、S-1 40mg/m² の一日 2 回経口投与を 2 週間投与し、2 週を休薬とした。docetaxel 40mg/m² と CDDP を 1 日目に点滴静注し、4 週間を 1 サイクルとした。CDDP の投与量は Level 0 を 40 mg/m² とした。starting dose は Level 1 60 mg/m² をとし、Level 2 : 70、Level 3 : 80 の順に増量した。

(倫理面への配慮)

IRB の許可を受け、GCP に則り研究を行った。

C. 研究結果

14 例の登録がなされた。MTD は Level 3 の 80 mg/m² であり DLT は Grade 3 の下痢、発熱性好中球減少と治療開始延期であった。推奨用量は Level 2 の 70 mg/m² と考えられた。この Level における DLT は 1 例の肝機能障害がみられた。奏効率は 69.2% (9/13) であった。

D. 考察

進行・再発胃癌に対する DCS の

Recommended dose は docetaxel 40 mg/m², CDDP 70 mg/m², S-1 80 mg/m² であり、総効率は高く、安全に投与することが出来ると考えられた。

E. 結論

現在、Phase II が既に開始されている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, Boku N, Yamao K, Ohkawa S, Saito H: A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer Cancer Chemother Pharmacol 61:615-621, 2008.
- 2) 大川伸一: 局所進行膵癌に対する化学療法 内科 102(4)729-732, 2008.
- 3) 村田依子, 大川伸一, 他: 遺伝子解析により確認し得た、盲腸癌術後肝転移の 1 切除例 日本消化器病学会誌 105(7) 1070-1077, 2008.
- 4) Niwa T, Ueno M, Ohkawa S, Yoshida T, Doiuchi T, Ito K, Inoue T: Advanced pancreatic cancer: the use of the apparent diffusion coefficient to predict response to chemotherapy Br J Radiology 82 28-34, 2009.

2. 学会発表

1) Ueno M, Ohkawa S, Sugimasa Y, Sakamoto Y, Miyakawa K, Sugano N, Morinaga S: The significance of cancer pain in pancreatic cancer ASCO2008 Proc Am Soc Clin Oncol Vol.26, No15S, 662S (abstract no. 15590), 2008

2) 上野誠、大川伸一、坂本康成、宮川薫、森永聡一郎、杉政征夫：第39回日本膵臓学会 日本膵臓学会誌 23巻 346 2008

3) 大川伸一、上野誠、谷合央：無作為化比較試験における胆道癌に対する Gemcitabine/CDDP 併用療法と Gemcitabine 単独療法の使用経験 第47回 日本癌治療学会 日本癌治療学会誌 43巻、第2号、471頁 2008

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

研究分担者 中村 朗 総合病院国保旭中央病院 化学療法科部長

研究要旨 腹膜転移を伴う手術不能進行胃癌に対する化学療法の標準的治療は確立していない。今回当施設は JCOG0106-MF「腹膜転移を伴う進行胃癌に対する5FU 単独持続静注療法 vs MTX+5FU 時間差療法による第Ⅲ相試験」に参加し標準的治療の確立について検討を行った。

A. 研究目的

腹膜転移を有する進行胃癌に対する化学療法の標準的治療方法は確立していない。ランダム化比較試験を行うことで標準的治療法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

腹膜転移を有する進行胃癌に対する 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標準的治療である 5FU 単独持続静注療法とのランダム化比較試験を他施設共同研究として行う。

（倫理面への配慮）

JCOG 倫理委員会、当施設の倫理委員会の承諾を得ている。臨床試験に適格性を有する患者に口頭かつ文書で説明を行い同意を得る。プライバシーの尊重、参加の撤回診療に不利益が生じないことなど十分なインフォームドコンセントを行う。

C. 研究結果

5FU 群 1 例、MTX+5FU 群 3 例、計 4 例の登録を得た。重篤な有害事象はなく全試験を完了できた。

D. 考察

腹膜転移を有する進行胃癌の患者はこれまでは化学療法の臨床試験の対象にはなりにくいため標準的治療が確立されていなかったが本試験が安全に遂行できたことはきわめて意義のあることであり今後の診療に大きく貢献するものと考えている。

E. 結論

本研究は 2007 年 4 月 27 日登録終了した。全施設登録患者における成績は全生存期間 5FU 群 9.42 か月、MTX/5FU 群 10.6 か月と有意な差を認めなかった。MTX/5FU は腹膜転移に有効性が高いと期待されていたが生存期間における有益性は認められなかった。しかし週 1 回の外来治療で 5FU 同等の治療成績が期待できると確認できたことは実地臨床の場では有用と考えられる。今後は 5FU を凌駕する他の治療方法の比較検討が必要である。

F. 健康危険情報

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

研究分担者 奥野 達哉 神戸大学消化器内科 特定助教

研究要旨 遺伝子解析による消化器癌の化学療法に対する治療効果、並びに有害事象出現予測因子の解明

A. 研究目的

近年、消化器癌に対する化学療法（放射線化学療法）の有効性が次第に明らかになってきており、食道癌では手術と同等の成績が示されるようになり、また他の消化器癌でも延命やQOLの向上に寄与できることが明らかになってきている。しかし、化学療法（放射線化学療法）の普及とともに問題点も浮上しており、一つは有害事象の出現予測が困難であること、もう一つは治療効果の個人差が大きいことである。すなわち、同じ容量の薬剤使用、同じ病期であっても有害事象の程度、治療効果は個人差が非常に大きいことが判明している。しかしながら、副作用、治療効果の症例ごとの差異が一体何に起因するのかが未だに解明されておらず、治療前にそれを予測することは困難である。そこで我々は、遺伝子多型、癌組織における癌関連遺伝子の発現に注目し、有害事象、治療効果との関連性について検討することとした。

B. 研究方法

説明者が説明文書にのっとして本研究内容を説明し、対象患者がこの内容を十分に理解し、かつ「研究協力への同意書」に自署することにより研究協力への同意を表明した場合、約5mlの血液を通常の静脈採血法で採取する。また消化管内視鏡検査時に生検鉗子により癌組織を約1mm径を1~2カ所採取する。提供された試料は共同研究機関である神戸大学薬剤部に提供され、薬物血中濃度測定、血液と生検組織からのDNA、RNA抽出を行う。消化器癌に対する（放射線）化学療法における有害事象、治療効果

と関連の可能性のある遺伝子型を網羅的に解析し、治療効果や副作用と関連した遺伝子型の同定を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、厚生科学審議会が平成12年に定めた「遺伝子解析研究に付随する倫理的問題等に対応するための指針」並びに平成13年3月29日に文部科学省、厚生労働省、経済産業省の3省庁合同で作成された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準じて、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の特殊性を十分考慮し作成され、当院の倫理委員会も承認している。

C. 研究結果

以前、我々は、食道癌Stage II/III患者におけるFP-RT療法の治療効果において、CR（腫瘍消失）率からみればTS 遺伝子の5'-TSEERが3Rである群、3'-TSUTRに6bpの挿入がある群、GSTP1-105位がValである群においてCR率が高く、予後因子である

（Favourable genotype）可能性を認めたと、3遺伝子型のうち2個以上を持つ患者群と、1個以下しか持たない群の生存曲線比較を行った（combined analysis）結果、Stage II/III食道癌患者の予後を推定でき得る可能性を見出した（ $P=0.0197$ ）為、Favourable genotypeを複数伴う事が生存予後に関して重要であるとの論文報告を行った（Am J Clin Oncol. 2007;30(3):252-7）。今回我々は食道癌放射線化学療法患者の患者遺伝子型を更に分析しVEGF G-1154A遺伝子型が、

白血球低下 ($P = 0.042$) 及び口唇炎 ($P = 0.025$) と関連している事を見出した (Ther Drug Monit 2008;30 (4):497-503)。

D. 考察

VEGF 遺伝子型は、造血幹細胞における VEGF の発現と相関するとされ、最近注目されている。また、VEGF はアフタ様潰瘍の形成に重要な役割を果たしていると考えられ、今回、白血球の低下や、口唇炎の併発に VEGF G-1154A 遺伝子型が関与しているとの結果は、注目に値すると思われた。

E. 結論

食道癌患者における FP-RT 療法の治療効果において TS 遺伝子型や、GSTP 遺伝子型が、白血球低下や口唇炎の併発については VEGF 遺伝子型が重要であることを見出した。今後、我々は新規遺伝子型を追加し検討を重ねる所存であり、この分野の研究が食道癌化学放射線療法患者だけでなく進行消化器癌患者に対する治療成績向上の一助とするため、今後、症例数と新規遺伝子型を追加し検討を重ねる所存である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

VEGF G-1154A is predictive of severe acute toxicities during chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese patients. Sakaeda T, Yamamori M, Kuwahara A, Hiroe S, Nakamura T, Okumura K, Okuno T, Miki I, Chayahara N, Okamura N, Tamura T.
Ther Drug Monit 2008;30 (4):497-503.

食道がん化学放射線療法における 5-フルオロウラシル血漿中濃度と治療効果との相関、
栞原晶子、山森元博、門脇祐子、八木敬子、
中村任、奥野達哉、茶屋原菜穂子、三木生也、
田村孝雄、平井みどり、柴田敏之、
TDM 研究、2008; 25 (4):145-151.

栞原晶子、山森元博、横本博雄、西口工司、
八木敬子、奥野達哉、茶屋原菜穂子、三木生也、
田村孝雄、平井みどり、柴田敏之、
食道がん化学放射線療法における病期、奏効と予後との相関、医療薬学 2008;34 (1):13-19.

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

研究分担者 山口研成 埼玉県立がんセンター 消化器内科副部長

研究要旨 1) 腹膜転移を有する進行胃がんに対する 5-Fuci vs MTX+5-FU 時間差療法による第三相試験試験に参画する 2) 胃癌患者から分離された *H. pylori* 株から発がんに関与する因子を探索する 3) 大腸癌切除検体から遺伝子解析、臨床像を検討する。その系を胃癌に応用し遺伝子変異と臨床像を検討する

A. 研究目的

- 1) 腹膜転移を有する胃癌患者の標準化学療法を確立する。
- 2) 胃癌患者から分離された *H. pylori* 株からの胃癌発生のメカニズムの解析。
- 3) 胃癌の遺伝子変異と臨床像の相関、治療効果予測因子の探索的検討。
(microsatellite instability の status に大腸癌を分け臨床像を比較、及び臨床応用を目的とした系を確立する)

B. 研究方法

- 1) 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 (5-Fuci) vs MTX+5-FU 時間差療法 (MF) による第三相試験 (JCOG0106-MF, 胃 MF/5FU) 試験に参画する。
- 2) *H. pylori* が誘導する炎症性サイトカインが胃癌形成にどう関わるのかを研究する。
- 3) 当院で切除された大腸癌の切除検体から遺伝子を解析、臨床経過と合わせその特徴を明らかにする。確立された系を胃癌に応用し、検証する
(倫理面への配慮)

当院の切除材料は各倫理指針に則り患者に検体保存の同意を取得し、保存している。研究内容についてはテーマごとに倫理委員会、臨床研究審査委員会の審議に諮る。

C. 研究結果

- 2) Tip alpha (TNF-alpha inducing protein) が *H. pylori* の胃粘膜障害と癌化に重要な役割を有するを見いだした。
- 3) MSI-L の大腸癌における suppressor pathway を解明した。MSI-L 大腸癌は MSS 大

腸癌に類似するものの、*KRAS* 変異の果たす役割が異なっている。

D. 考察

- 2) まだ、*H. pylori* から分泌された Tip alpha が、胃の上皮細胞に入り込むメカニズムについてはまだ不明である。今後解明を進めていく予定である。
- 3) MSI-L の臨床像を遺伝子の変異と合わせ解析した。近年、大腸癌治療で分子標的薬剤と *KRAS* などの遺伝子変異が抗癌剤有効性のマーカーであることが明らかになってきた。胃癌でも分子標的薬剤が開発されているために本系を胃がんにおいても応用し検討する予定である。

E. 結論

Tip alpha は *H. pylori* の胃上皮の癌化に関与する蛋白で、発がんのリスク評価にも応用の可能性がある。

大腸癌 MSI-L の suppressor pathway を解明した。その課程で *KRAS* *BRAF* *p53* 遺伝子変異を解析する系を確立し胃癌への応用を進めている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suganuma M, Yamaguchi K, Ono Y, Matsumoto H, Hayashi T, Ogawa T, Imai K, Kuzuhara T, Nishizono A, Fujiki H.