

図1 右胃大網静脈と上前腸十二指腸静脈



図2 No.6リンパ節郭清後

背側端は確実に結紮しておくことが望ましい。次に、脾臓の上縁にて脾被膜を左側に向かって切離していき、脾動脈が確認できるところまで到達しておく。脾臓と総肝動脈の間の組織を含めて総肝動脈周囲の組織を右側から順に左側に向かって剥離していく。この際、ほとんどの血管は電気メスで止血可能であるが、脾臓からリンパ節に流入する太い血管が1~3本存在するので、これは結紮しておいたほうがよい。郭清の途中で左胃静脈が確認される場合があるので、これも確実に結紮しておく。

C. No.11p, No.9左側, No.7の郭清

脾臓の上縁で脾被膜を後胃動脈分岐部もしくは脾動脈の中央部付近まで切離する。郭清の左縁で、後胃動脈を損傷しないように、胃脾間膜を胃の後壁に向かって切離しておく。さらに、脾動脈の周囲を剥離し、背側に達すると、疎な結合織の層に到達するので、これを胃の噴門部付近まで一気に剥離し、左腹腔神経叢の前面に到達しておく。その後、脾動脈の上縁から腹腔動脈に向かって順次郭清し



図3 No.8a, No.9, No.11pリンパ節郭清後

ていく。ここまで郭清が終了すると、左右の腹腔神経節が露出され、神経に包まれた左胃動脈が残存する形になるので、これを切離し、腹腔動脈周囲の郭清を終了する(図3)。

D. 胃全摘の際のNo.11, No.10の郭清

現在、胃全摘のD2郭清では脾臓摘出、脾温存が標準的手技であると位置づけられている。以前は背側脾動脈の末梢で脾動脈を切離していたが、脾尾側が壊死に陥った症例を経験しているため、現在

では脾臓の尾側端まで脾動脈を温存している。すなわち、脾体尾部および脾臓を脱転し、脾臓の前面から脾門部付近まで脾動脈周囲を郭清し、脾臓への最終枝より末梢の脾門部にて脾動脈、脾静脈を結紮切離(通常この部位では2~3本に分岐している)する。さらに脾臓の背側から動静脈間リンパ節を郭清している(図4)。

E. D2郭清後の術後合併症の頻度

標準的D2郭清を実施すると、脾液漏や腹腔内膿瘍などの術後合



図4 脾温存胃全摘症例におけるNo.11リンパ節郭清後

表1 JCOG 9501 試験における術後合併症の発生頻度

	標準群 (n=263)		拡大群 (n=260)		p
	症例数	%	症例数	%	
全合併症発生率	55	20.9	73	28.1	.067
縫合不全	6	2.3	5	1.9	.99
脾液漏	14	5.3	16	6.2	.71
腹腔内膿瘍	14	5.3	15	5.8	.85
肺炎	12	4.6	4	1.5	.072
その他	24	9.1	52	20.0	.001
腸閉塞	5		11		
リンパ漏	0		10		
左胸水	1		6		
重症下痢	0		3		
再手術	5	1.9	7	2.7	.57
在院死亡	2	0.8	2	0.8	.99

併症がそれなりの頻度で発生する。表1にJCOG 9501試験における術後合併症の頻度³⁾を示した。標準群はD2郭清で、拡大群はD2+大動脈周囲リンパ節郭清である。術後合併症の発生頻度には少なからず施設間較差が存在すると思われるが、この標準群の成績よりも著しく高率な場合は手技や術後管理について再考すべきであると思われる。

大動脈周囲リンパ節郭清の意義

進行胃癌の手術に際して、わが

国の専門的施設においては以前より大動脈周囲リンパ節を含む拡大郭清が有用と考えられてきた。そこで、標準的郭清に対する有用性を証明すべくJCOGにおいてD2郭清とD2+大動脈周囲リンパ節郭清を比較する無作為化比較試験が実施された(JCOG 9501)⁴⁾。その結果、全生存期間、無再発生存期間ともに標準郭清群と拡大郭清群には有意な差を認めなかった(図5)。術後合併症の発生頻度に関しては、主要な合併症の頻度には差がなかったものの、腸閉塞、リンパ漏などの発生頻度は有意に高率であった(表1)。この結果を

受けて、わが国のガイドライン速報版では「根治可能な進行胃癌に対して予防的郭清としての大動脈周囲リンパ節郭清は行うべきでない」とされている。

早期胃癌に対する縮小手術

わが国では胃癌検診の普及により、早期胃癌で発見される症例が半数以上を占めている。早期胃癌では当然のごとくリンパ節転移頻度が低いため、「胃癌治療ガイドライン」においても、早期胃癌に対してはリンパ節郭清範囲の縮小が提示されている。すなわち、M

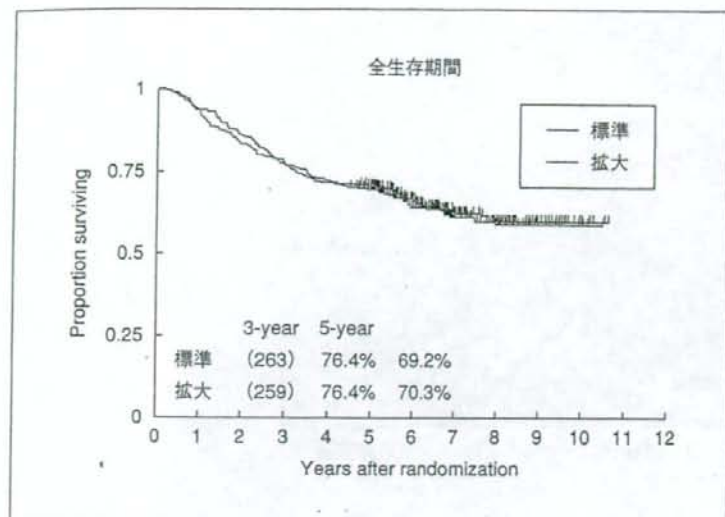


図5 JCOG 9501 試験の結果

癌もしくは分化型で1.5cm以下のSM癌で術中N0と判断された症例にはD1+No.7 (L領域ではNo.8aも)(D1+ α)の郭清を、それ以外のSM癌で術中N0と判断されるか、あるいは腫瘍径が2.0cm以下でN1と判断されるが、第1群と一部第2群の郭清で治療が期待できる症例に対しては、D1+No.7, 8a, 9郭清 (D1+ β)が推奨されている。この郭清範囲でおおむね問題はないものと思われるが、 α と β の線引きの根拠は明確

でなく、主病巣の占居部位も考慮されていない。また、ESDの普及により外科手術症例における早期胃癌のリンパ節転移頻度は増加傾向にある。早期胃癌に対しては今後、新しいデータを収集したうえで時代に即した至適郭清範囲を提唱すべきと思われる。

おわりに

胃癌におけるリンパ節郭清は、1950年代以降拡大郭清が推奨さ

れてきたが、現在は縮小の方向に変遷してきている。その根拠となってきたのは過去の症例の詳細なデータベースや、前向きな臨床試験である。今後も臨床試験の積み重ねにより、医学の進歩に対応した新しいリンパ節郭清法を確立していかなければならない。

文献

- 1) McCulloch P, et al : Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg* 92 : 5 ~ 13, 2005.
- 2) Sasako M, et al : Surgical treatment of advanced gastric cancer : Japanese perspective. *Dig Surg* 24 : 101 ~ 7, 2007.
- 3) Sano T, et al : Gastric cancer surgery : Morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy ; Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 22 : 2767 ~ 73, 2004.
- 4) Sasako M, et al : D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 359 : 453 ~ 62, 2008.

フッ化ピリミジンと遺伝子多型

寺島 雅典*

[*Jpn J Cancer Chemother* 35(7): 1101-1104, July, 2008]

Genetic Polymorphisms Related to Fluoropyrimidine Sensitivity and Toxicity: Masanori Terashima (Division of Gastric Surgery, Shizuoka Cancer Center)

Summary

Fluoropyrimidine such as 5-fluorouracil (5-FU) exerts its antitumor activities via anabolism by several enzymes. Genetic polymorphisms of these enzymes related to sensitivity and toxicity of fluoropyrimidines are reviewed. Expression of thymidylate synthase (TS), a target enzyme of 5-FU, is regulated by variable number of a 28 bp tandem repeat in the enhancer region. The double tandem repeat is associated with low TS expression, and consequently, patients with double tandem repeat demonstrated higher sensitivity to 5-FU than those with triple tandem repeat. Single nucleotide polymorphism within the second tandem repeat and loss of heterozygosity are also reported to be related to fluoropyrimidine sensitivity. In addition, patients having a 6 bp deletion in 3'-UTR region showed remarkably high antitumor activity by 5-FU based chemotherapy.

Genetic variations in 5-FU catabolic enzymes can also have a profound effect on 5-FU toxicity. So far 39 mutations/polymorphisms have been identified in dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) gene, a major catabolic enzyme of 5-FU. Among them, IVS14+1G>A is reported to be highly associated with severe toxicity caused by chemotherapy with fluoropyrimidine.

A polymorphism that may influence the efficacy of 5-FU by influencing folate pools is that of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. C677T mutation was associated with a higher response rate on 5-FU/folinic acid chemotherapy. Prospective clinical trials to confirm the predictability of genetic polymorphism for sensitivity and toxicity of 5-FU should be performed. Key words: Thymidylate synthase, Dihydropyrimidine dehydrogenase, Methylenetetrahydrofolate reductase, Corresponding author: Masanori Terashima, Division of Gastric Surgery, Shizuoka Cancer Center, 1007 Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8777, Japan

要旨 5-fluorouracil (5-FU) をはじめとするフッ化ピリミジン系抗癌剤は生体内で代謝を受けて抗腫瘍効果を発揮する。本稿では、5-FU の効果や毒性と関連のある代謝・標的酵素の遺伝子多型について解説する。5-FU の標的酵素である thymidylate synthase (TS) の発現はエンハンサー領域に存在する 28 bp の繰り返し配列の回数によって調節されており、2R は 3R に比べ有意に TS 活性が低く、臨床的に 5-FU による抗腫瘍効果も高い。また、この繰り返し配列内に存在する一塩基多型や LOH と 5-FU による効果との関連も報告されている。さらに、3'-UTR に存在する 6 bp の欠失が認められる症例では 5-FU の抗腫瘍効果が高い。

5-FU の分解酵素の遺伝子多型も 5-FU の毒性に影響を及ぼすことが知られている。5-FU の最も主要な分解酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 遺伝子にはこれまで 39 か所の変異ないし多型が報告されている。なかでも IVS14+1G>A の存在する症例では DPD 活性の低下により 5-FU 投与後重篤な毒性が出現することが報告されている。

葉酸プールの調節により 5-FU の抗腫瘍効果に影響を与える可能性のあるものとして methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) の遺伝子多型があげられる。C677T の変異の存在する症例では 5-FU/folinic acid の化学療法による抗腫瘍効果が高いことが報告されている。

今後は前向きな臨床試験により、5-FU の抗腫瘍効果ならびに毒性を予測可能な遺伝子多型を検証することが重要である。

はじめに

5-fluorouracil (5-FU) をはじめとするフッ化ピリミジン系抗癌剤は生体内で様々な代謝を受けて抗腫瘍効果を発揮するため、代謝酵素や標的酵素の活性と5-FUの効果や毒性との間に関連があることが報告されている。本稿では、これら酵素の発現を調節することにより、5-FUの効果や毒性に影響を及ぼす可能性のある遺伝子多型について解説する(図1)。

I. Thymidylate synthase (TS)

5-FUの活性代謝物である fluoro deoxyuridine-5'-monophosphate (FdUMP) がTS, 5', 10'-methylene tetrahydrofolate (THF) と三元共有結合体を形成することによりDNAの合成阻害をもたらすことが、5-FUの主たる作用機作であるとされている。この際、TS活性の多寡が5-FUの効果の規定し、TSの高い腫瘍では5-FUに抵抗性を、一方TSの低い腫瘍では5-FUに対し

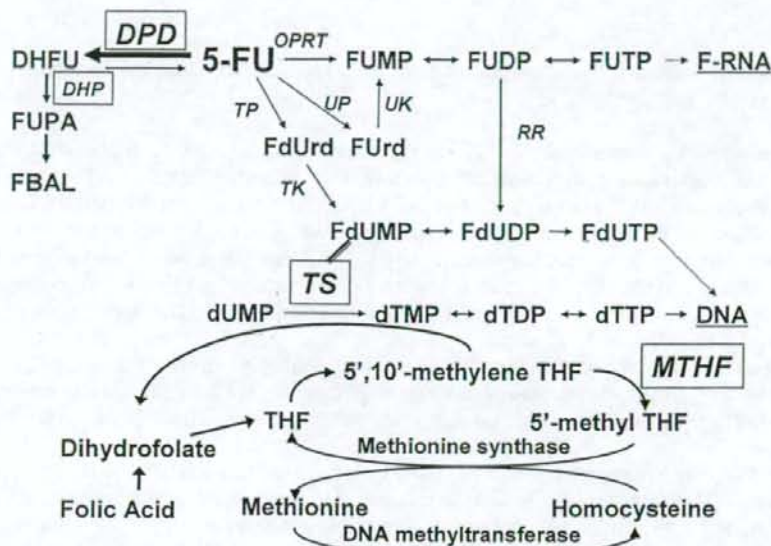


図1 5-FU・葉酸代謝と代謝関連酵素

表1 TS遺伝子多型とフッ化ピリミジン系抗癌剤による臨床効果

報告者	対象	治療	結果
TSER Marsh ⁵⁾	結腸直腸癌 24例	5-FU	2R/2Rは抗腫瘍効果が高く生存期間も長い
Pullarkat ²⁾	結腸直腸癌 50例	5-FU	2R/2Rで有意に高い抗腫瘍効果 3R/3Rでは有意に毒性が低い
Iacopetta ²⁾	結腸直腸癌 221例	5-FU 補助治療	3R/3Rでは術後補助化学療法の効果なし
Villafranca ⁴⁾	直腸癌 60例	術前化学放射線	3R/3Rで腫瘍縮小効果が不良 DFSも短縮している傾向あり
Park ⁶⁾	結腸直腸癌 24例	capecitabine	2R/2Rで抗腫瘍効果高い
Kawakami ⁹⁾	結腸直腸癌 111例	経口5-FU系 補助療法	2R/3G, 3C/3G, 3G/3Gでは術後補助 化学療法の効果が認められない
TSER/LOH Uchida ⁸⁾	結腸直腸癌 30例	S-1	2R/lossの抗腫瘍効果は2R/2Rと同等
3'-UTR Lu ¹⁰⁾	胃癌 106例	5-FU based	6 bp欠失のない homo 群 (+6/+6) では抗腫瘍効果が低い
TSER, 3'-UTR Kawakami ¹¹⁾	胃癌 90例	5-FU系補助治療	TSER, 3'-UTRの多型を解析 少なくとも一つのTS発現を更新させる因子がある症例では生存不良

て感受性を示すことが報告されている。TS遺伝子の発現はそのエンハンサー領域 (TSER) に存在する 28 bp の繰り返し配列の回数 (2回 (2R) もしくは3回 (3R)) の遺伝子多型によって調節されている。すなわち、3Rは2Rに比べ有意に高いTS活性を有する¹⁾。TSプロモータ領域の遺伝子多型と臨床的效果との関連についても種々検討されており²⁻⁶⁾、いずれの試験においても、2Rは3Rに比べ抗腫瘍効果が高く、一方3Rでは毒性が低いことが示されている (表1)。

また、多くの腫瘍組織において loss of heterozygosity (LOH) が存在するが、TS遺伝子は18番染色体短腕のテロメア側に存在するため、特に大腸癌などでは約60%と高率にLOHが認められる⁷⁾。遺伝子多型解析と腫瘍組織のLOHを合わせて解析することにより、2R/3Rの症例の約半数は3Rをもたない2R/lossであり、5-FUによる化学療法により2R/2Rと同様の抗腫瘍効果が得られることが報告されている (表1)⁸⁾。

さらに、3Rの2番目の繰り返し配列内にG→Cの一塩基多型 (SNP) が比較的高頻度に認められる。このSNPにより転写因子であるUSF-1の結合が阻害されるためTS発現の低下が認められる。Kawakamiら⁹⁾は、3Rに変異が認められない3Gと変異の認められる3Cに分類し、3Cでは化学療法の効果が高いのに対し、3Gのアレルが含まれる場合は化学療法の効果が乏しいことを報告している (表1)。

TSER以外の遺伝子多型としては、3'端の非翻訳領域 (UTR) の6bpの欠失が知られている。この欠失によりTS mRNAの不安定化が生じる。Luら¹⁰⁾は胃癌で5-FUを含む化学療法が施行された症例において3'-UTRの欠失について解析し、+6/+6に比べ、-6/-6もしくは-6/+6において抗腫瘍効果が高いことを報告している (表1)。Kawakamiら¹¹⁾は90例の胃癌に対してTSエンハンサー領域および3'-UTRの多型を解析し、一つでもTS発現を上昇させる因子を有する症例では生存が不良であることを報告している (表1)。

II. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

DPDは5-FUの最も重要な分解酵素であり、生体内に投与された5-FUの約85%は主に肝臓に存在するDPDによって分解される。したがって肝臓のDPD活性と5-FU投与による毒性との間には密接な関連があり、さらには腫瘍内のDPD活性と抗腫瘍効果との間に関連があることも報告されている。DPDの活性を制御する因子としては、プロモータのメチル化¹²⁾、転写調節因子の関与¹³⁾と同時に、DPD遺伝子 (DPYD) の多型が報告されている。DPYDは1p22に存在し、23個のエク

ソンから構成され840kbの長さを有する¹⁴⁾。DPYDの翻訳領域は約3kbで、1,025個のアミノ酸から構成される110kDaの蛋白をコードする¹⁵⁾。DPYDの遺伝子多型としては、1か所のsplice-site変異、2か所のnon-sense変異、23か所の変異/多型、および8か所のイントロン内の変異の合計39か所の変異ないし多型が報告されている¹⁶⁾。これら変異のうち5-FUに対して重篤な毒性を示した症例において認められたものは14か所あり、なかでもIVS14+1G>Aはエクソン14のスキップにより、DPD活性の著明な低下をもたらされる。実際、5-FU投与によりgrade3ないし4の毒性が認められた症例の28%においてIVS14+1G>Aの変異が認められたと報告されている¹⁷⁾。一方、IVS14+1G>Aの頻度に関しては人種間で大きな差があり、白人では1%前後に認められるが、アジア人や黒人ではその頻度は低く、特に日本人にはこれまで変異が認められていない^{18,19)}。5-FUの重篤な毒性を予測する目的で、DPD活性の測定や、DPYD遺伝子多型の解析によるスクリーニングが検討されているが、少なくともわが国においてはIVS14+1G>Aの遺伝子多型解析を行う意義は乏しいものと考えられている。

近年、DPDの次の段階の分解酵素であるdihydropyrimidinase (DHP) のG883Aの変異により重篤な5-FUの毒性が出現することも報告されている²⁰⁾。

III. Methylene tetrahydrofolate (MTHFR)

MTHFRは5', 10'-methylene THFから5'-methyl THFへの変換を触媒し、葉酸プールを調節する酵素である (図1)。先述したように、5', 10'-methylene THFはFdUMP、TSとともに三元共有結合体を形成し、DNAの合成阻害をもたらすため、5-FUが抗腫瘍効果を発揮するためには必須である。MTHFRの遺伝子多型としてはC677Tがよく知られており²¹⁾、MTHFRの活性が低下することにより5'-methyl THFの減少、5', 10'-methylene THFの蓄積、血中homocysteineの上昇が認められる。この多型は白人、アジア人ともによく認められ、T/Tのホモが12~15%に、C/Tのヘテロは約50%に認められる。結腸直腸癌において677T/Tの症例で5-FU/Leucovorinの化学療法による抗腫瘍効果が高いことが報告されている²²⁾。

C677T以外の多型としてはA1298Cが知られているが、MTHFRの活性を低下させるものの、5-FUの抗腫瘍効果には影響を及ぼさないとされている。

おわりに

5-FUの標的・代謝酵素の遺伝子多型から抗腫瘍効果

や毒性を予測することが可能となりつつある。しかし、本稿で取り上げたこれまでの報告はすべて retrospective な検討であり、今後は、prospective な臨床試験により 5-FU の効果や毒性を予測可能な遺伝子多型について検証していくことが重要と思われる。

文 献

- Horie N, Aiba H, Oguro K, et al: Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthase. *Cell Struct Funct* 20: 191-197, 1995.
- Iacopetta B, Grieco F, Joseph D, et al: A polymorphism in the enhancer region of the thymidylate synthase promoter influences the survival of colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil. *Br J Cancer* 85: 827-830, 2001.
- Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, et al: Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 1: 65-70, 2001.
- Villafraña E, Okruzhnov Y, Dominguez MA, et al: Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 19: 1779-1786, 2001.
- Marsh S, McKay JA, Cassidy J, et al: Polymorphism in the thymidylate synthase promoter enhancer region in colorectal cancer. *Int J Oncol* 19: 383-386, 2001.
- Park DJ, Stoehlmacher J, Zhang W, et al: Thymidylate synthase gene polymorphism predicts response to capecitabine in advanced colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 17: 46-49, 2002.
- Kawakami K, Ishida Y, Danenberg KD, et al: Functional polymorphism of the thymidylate synthase gene in colorectal cancer accompanied by frequent loss of heterozygosity. *Jpn J Cancer Res* 93: 1221-1229, 2002.
- Uchida K, Hayashi K, Kawakami K, et al: Loss of heterozygosity at the thymidylate synthase (TS) locus on chromosome 18 affects tumor response and survival in individuals heterozygous for a 28-bp polymorphism in the TS gene. *Clin Cancer Res* 10: 433-439, 2004.
- Kawakami K and Watanabe G: Identification and functional analysis of single nucleotide polymorphism in the tandem repeat sequence of thymidylate synthase gene. *Cancer Res* 63: 6004-6007, 2003.
- Lu JW, Gao CM, Wu JZ, et al: Polymorphism in the 3'-untranslated region of the thymidylate synthase gene and sensitivity of stomach cancer to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *J Hum Genet* 51: 155-160, 2006.
- Kawakami K, Graziano F, Watanabe G, et al: Prognostic role of thymidylate synthase polymorphisms in gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res* 11: 3778-3783, 2005.
- Noguchi T, Tanimoto K, Shimokuni T, et al: Aberrant methylation of DPYD promoter, DPYD expression, and cellular sensitivity to 5-fluorouracil in cancer cells. *Clin Cancer Res* 10: 7100-7107, 2004.
- Zhang X, Li L, Fourie J, et al: The role of Sp1 and Sp3 in the constitutive DPYD gene expression. *Biochim Biophys Acta* 1759: 247-256, 2006.
- Yokota H, Fernandez-Salguero P, Furuya H, et al: cDNA cloning and chromosome mapping of human dihydropyrimidine dehydrogenase, an enzyme associated with 5-fluorouracil toxicity and congenital thymine uraciluria. *J Biol Chem* 269: 23192-23196, 1994.
- Dobritzsch D, Schneider G, Schnackerz KD, et al: Crystal structure of dihydropyrimidine dehydrogenase, a major determinant of the pharmacokinetics of the anti-cancer drug 5-fluorouracil. *Embo J* 20: 650-660, 2001.
- van Kuilenburg AB: Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 40: 939-950, 2004.
- Van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zoetekouw L, et al: High prevalence of the IVS14+1G>A mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene of patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity. *Pharmacogenetics* 12: 555-558, 2002.
- Wei X, Elizondo G, Sapone A, et al: Characterization of the human dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Genomics* 51: 391-400, 1998.
- Yamaguchi K, Arai Y, Kanda Y, et al: Germline mutation of dihydropyrimidine dehydrogenase gene among a Japanese population in relation to toxicity to 5-fluorouracil. *Jpn J Cancer Res* 92: 337-342, 2001.
- Hamajima N, Kouwaki M, Vreken P, et al: Dihydropyrimidinase deficiency: structural organization, chromosomal localization, and mutation analysis of the human dihydropyrimidinase gene. *Am J Hum Genet* 63: 717-726, 1998.
- Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al: A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 10: 111-113, 1995.
- Kim YI: 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and pharmacogenetics: a new role of single nucleotide polymorphisms in the folate metabolic pathway in human health and disease. *Nutr Rev* 63: 398-407, 2005.

III 胃癌の治療

化学療法・放射線療法

分子標的治療の展望

Perspectives of molecular targeting agent

寺島 雅典

Masanori Terashima

● 福島県立医科大学第一外科

key words モノクローナル抗体, チロシンキナーゼ阻害剤, VEGF, EGFR

はじめに

近年の分子標的治療薬の進歩には目覚ましいものがあり、消化器腫瘍の領域においても、大腸癌やGISTでは分子標的治療薬の使用が標準的治療として認識されている。わが国においては未だ保険で承認されていないものの胃癌に関しても、さまざまな分子標的治療薬の開発試験が進行中である。本稿では、胃癌に対して現在進行中の分子標的治療薬の開発状況に関して紹介する。

分子標的薬剤の種類

分子標的治療薬を大別するとモノクローナル抗体と低分子化合物がある。モノクローナル抗体は当初マウス型抗体が開発されたが、ヒトに投与した場合に免疫反応が問題となるため、作成技術の進歩に伴い、キメラ抗体（可変部のみマウス由来）、ヒト化抗体（可変

領域の相補性決定領域のみマウス由来）、さらには完全ヒト型抗体も開発されている。モノクローナル抗体の名称に関しては標的分子と、その由来により決定されている¹⁾(表1)。一方、低分子化合物の多くはチロシンキナーゼ阻害剤（名称は-tinib）であり、さまざまな増殖因子レセプターが標的とされている。

分子標的治療薬の標的としては、癌細胞の増殖、浸潤や転移に密接に関連する分子を候補として研究開発が進められてきた。そのなかで臨床的に成功を収めているものとしては、ErbBファミリーや、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) などがあげられる。ErbBファミリーにはErbB1 [上皮細胞増殖因子 (epidermal growth factor receptor; EGFR)], ErbB2(HER2/neu), ErbB3(HER3), ErbB4 (HER4) の4つのsubtypeが存在するが、このうちEGFRに対するチロシンキナーゼ阻害剤として gefitinib や elrotinib が、抗EGFR抗体として cetuximab などが開発されている。また、HER2に対しても抗HER2抗体として trastuzumab が開発されて

表1 モノクローナル抗体の名称

Prefix	Target	Source	Suffix		
Variable	-ci(r)-	cardiovascular	-u-	human	-mab
	-tu(m)-	miscellaneous tumor	-o-	mouse	
			-xi-	chimeric	
			-zu-	humanized	
			-axo-	rat/murine hybrid	
			-xizu-	chimeric+humanized	

[文献1)より引用]

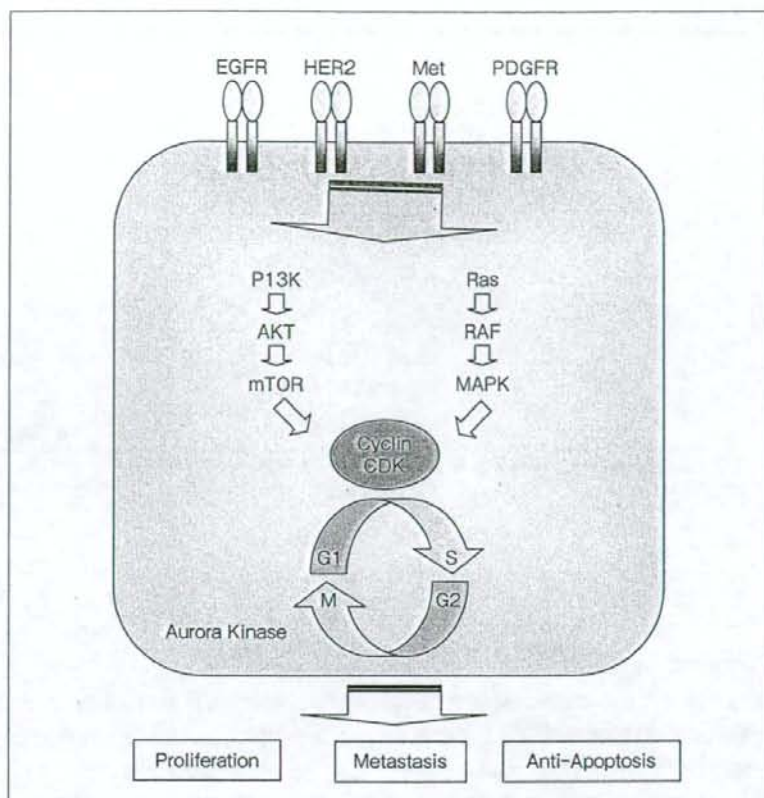


図1 細胞のシグナル伝達系と分子標的

いる。一方、VEGFは腫瘍血管の新生に重要な働きを有している分子であり、抗VEGF抗体 (bevacizumab) や、VEGF receptorに対する阻害剤、VEGF trapなどが開発されている。また、最近では細胞内のシグナル伝達系において重要な分子であるPI3K, AKT, mTOR, Aurora kinaseなども分子標的治療薬のターゲットとして開発が進められている(図1)。

以下に代表的な分子標的治療薬について紹介する。

モノクローナル抗体

1. 抗VEGF抗体

<bevacizumab>

bevacizumabは転移性大腸癌に対して、化学療法との併用で明確な上乗せ効果が確認されており、欧米においては転移性大腸癌に対する一次治療として標準的治療と位置づけられている。胃癌に対しても抗癌剤との併用による臨床試験が実施されている。

Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerの

Shahら³⁾は47例の胃癌ならびに食道・胃接合部癌(腺癌)を対象として、irinotecan (CPT) と cisplatin (CDDP)との併用による臨床第II相試験を実施した。治療スケジュールは bevacizumab 15mg/kgを day 1に、CPT 65mg/m², CDDP 30mg/m²を day 1, 8に投与し、これを3週間ごとに繰り返すものである。Follow-up期間の中央値が12.2カ月の時点で time to progression (TTP)の中央値は8.3カ月、生存期間の中央値は12.3カ月と報告されている。評価可能病変を有する34例において2例がCR、20例がPRと判定され、奏効率は65%であった。bevacizumabによる化学療法の毒性の増強は認められなかったが、Grade3/4の血栓塞栓が12例(25.5%)に認められ、その内訳は、8例が無症候性の肺塞栓(CT検査で認められた)、4例が深部静脈血栓症(うち2例は後に肺塞栓も認められた)であった。これら12例中8例が抗凝固療法を併用しつつ治療が継続された。全例で原発巣を有していたが、1例のみで8カ月後にGrade3の出血が認められた。bevacizumabによるGrade3の高血圧は13例(28%)に認められた。その

他では1例で心筋梗塞を、2例で胃の穿孔が認められた。bevacizumab特有の血栓塞栓などの有害事象が認められるものの、8.3カ月のTTPはこれまでの抗癌剤による化学療法と比較すると驚異的な成績である。

Dana-Farber Cancer InstituteのEnzingerら³は30例の胃癌・食道癌(29例が腺癌)を対象として、bevacizumabとdocetaxel(DOC)の併用療法(AV-ATAX)の臨床第II相試験を実施した。bevacizumab 5 mg/kgをday1, day15に、DOC 35mg/m²をday1, 8, 15に投与し、これを28日ごとに繰り返した。ほとんどの症例で前治療が実施されていた(化学療法24例、放射線療法16例)。主なGrade3/4の有害事象としては、消化管出血4例(13%)、全身倦怠感4例(13%)、貧血4例(13%)、好中球減少3例(10%)、動脈塞栓2例(7%)などが認められた。23例で抗腫瘍効果の評価が可能で、1例でCR、5例でPRが得られ、奏効率は26.1%であった。本試験においても出血や塞栓などが認められたものの、前治療を有する症例を対象として26%の奏効率はきわめて有望と考えられる。

現在、進行・再発胃癌を対象としてcapecitabineにbevacizumabを上乗せする臨床第III相試験(AV-GAST)や、術前・術後治療の臨床第III相試験が進行中である。わが国において実施されたbevacizumabの大腸癌に対する使用成績調査の報告によると、血栓・塞栓の発生率は欧米より低率であるので、今後わが国においても胃癌に対するbevacizumabの応用が大いに期待される。

2. 抗EGFR抗体

1) cetuximab

抗EGFR抗体であるcetuximabは転移性大腸癌に対して、抗癌剤との併用で有効性が確認されており、欧米では二次治療、三次治療において標準的治療として位置づけられている。本剤で特徴的なことは、有害事象として瘡癩様の皮疹が出現し、その程度と抗腫瘍効果に相関が認められることである。

胃癌に対する臨床試験としては、BolognaのPintoら⁴が38例のEGFR陽性の胃癌ならびに食道・胃接合部癌(全例腺癌)を対象として5-fluorouracil(5-FU)/leucovorine(LV)/CPT(FOLFIRI)にcetuximabを併用する臨床第II相試験を実施した。治療スケジュールはcetuximabを初回400mg/m²、2回目から250mg/m²を週1回投与し、これを通常のbi-weeklyのFOLFIRI療法に組み合わせるものである。全例

が初回治療例であり、34例で抗腫瘍効果が評価可能で、4例がCR、11例がPRで奏効率は44.1%であった。TTPの中央値は8カ月であり、生存期間の中央値は16カ月であった。免疫組織染色によるEGFRの発現程度と抗腫瘍効果には相関を認めず、瘡癩様皮疹の程度が重いほど奏効率が高かったが統計学的に有意な差は得られなかった。主なGrade3/4の毒性としては好中球減少を16例(42.1%)に、瘡癩様皮疹を8例(21.1%)に認めた。本治療法は奏効率はそれほど高くないものの、TTPと生存期間はこれまでの抗癌剤を使用した化学療法よりも優れており、毒性の増強も軽微であることから今後の治療法の開発に期待がもてる。

Lordickら⁵は52例の胃癌ならびに食道・胃接合部癌(すべて腺癌)を対象としてAIO upper GI study groupのtrialとしてoxaliplatin/5-FU/LV(FUFOX)にcetuximabを併用する臨床第II相試験を実施した。治療スケジュールはcetuximab 250mg/m²、oxaliplatin 50mg/m²、LV 200mg/m²、5-FU 2000mg/m²(24時間持続静注)をそれぞれday1, 8, 15, 22(cetuximabはday29も)に投与し、これを36日ごとに繰り返すものである。全例初回治療例である。主なGrade3/4の毒性としては下痢を17例(33%)に、瘡癩を12例(23%)に、全身倦怠感を5例(10%)に認めた。46例で抗腫瘍効果が評価可能で4例(8.7%)にCRを、26例(56.5%)にPRを認め、奏効率は65.2%であった。TTPの中央値は7.6カ月、生存期間の中央値は9.5カ月であった。EGFRの発現と抗腫瘍効果の間には相関を認めなかった。本治療法は65%と高い奏効率を示し、毒性の増強も軽微であることから臨床第III相試験で検証されるべきであるとしている。

これ以外にcetuximabに関してはcapecitabine/oxaliplatin(XELOX)との併用療法や、docetaxel/cisplatin/5-FU(DCF)との併用療法の臨床第II相試験が進行中である(表2)。

2) matuzumab(EMD72000)

抗EGFRのヒト化抗体であるmatuzumabに関しても臨床試験での検討が行われている。Royal Marsden HospitalのRaoら⁶はEGFR発現陽性の胃癌・食道癌を対象としてepirubicin/cisplatin/capecitabine(ECX)療法との併用による臨床第I相試験を実施し、プロトコルで設定した最大耐量まで到達し、認容性の高い治療法であるとしている。おもしろいことに本薬剤では皮疹や下痢の出現が認められていない。

表2 NCI PDQ*に掲載されている胃癌を対象とした分子標的治療薬の臨床試験

薬剤	Phase	概要
モノクローナル抗体		
Bevacizumab	第I相	癌性腹膜炎に対する paclitaxel と oxaliplatin の腹腔内投与との併用
	第II相	docetaxel/irinotecan/cisplatin との併用
	第II相	docetaxel/cisplatin/5-FU との併用
	第II相	Oxaliplatin/docetaxel との併用
	第III相	capecitabine/cisplatin +/- bevacizumab
	第III相	術前・術後 ECX +/- bevacizumab (bevacizumab 群は化学療法後6コースの bevacizumab 単独治療も含む)
Cetuximab	第II相	単剤
	第II相	術前 oxaliplatin/5-FU+radiation との併用, 術後 docetaxel との併用
	第II相	capecitabine/cisplatin との併用
	第II相	cisplatin/high dose 5-FU/LV との併用
	第II相	irinotecan/cisplatin 耐性食道癌・胃癌に対する irinotecan/cisplatin との併用
Catumaxomab	第II相	術前化学療法・治癒切除後の術中・術後腹腔内投与
低分子化合物		
Erlotinib	第I/II相	術前 oxaliplatin/5-FU+放射線療法との併用, 術後単剤
	第II相	FOLFOX との併用
	第II相	bevacizumab との併用
	第II相	cetuximab との併用
Bortezomib	第II相	irinotecan との併用の有無
Lapatinib	第II相	capecitabine との併用
Sunitinib	第II/III相	paclitaxel との併用
	第I相	cisplatin/capecitabine もしくは oxaliplatin/capecitabine との併用
	第I相	cisplatin/5-FU との併用
	第I相	S-1/cisplatin との併用
	第I相	irinotecan/5-FU/LV との併用
	第II相	化学療法抵抗症例に対する単剤
Sorafenib	第I/II相	capecitabine/cisplatin との併用
XL880	第II相	単剤
Everolimus	第II相	単剤
Vorinostat	第I相	irinotecan/5-FU/leucovorin との併用

*http://www.cancer.gov/clinicaltrials

3. 抗HER2/neu抗体

<trastuzumab>

抗HER2抗体である trastuzumab は、すでに抗癌剤との併用で乳癌に対する標準的治療薬として位置づけられている。胃癌においても HER2の過剰発現や遺伝子増幅が認められることから、有効性が期待されている。現在、HER2陽性進行胃癌を対象として、化学療法に trastuzumab の上乗せ効果を検証する国際共同臨床第III相試験 (ToGA study) が進行中である⁷⁾。

4. その他の抗体

<catumaxomab>

腫瘍細胞に発現している epithelial cell adhesion

molecule (EpCAM) と T細胞上の CD-3に同時に結合するとともに、Fc部分が免疫担当細胞(樹状細胞、マクロファージ、NK細胞など)にも結合する抗体である⁸⁾。したがって直接効果以外に免疫活性の増強による抗腫瘍効果が期待される。胃癌に対しては術前化学療法・治癒切除後の術中・術後腹腔内投与の臨床第II相試験が進行中である(表2)。

低分子化合物

1. EGFR チロシンキナーゼ阻害剤

1) gefitinib

わが国で非小細胞肺癌に対して有用性が認められて

いる gefitinib についても胃癌に対する臨床第Ⅱ相試験が実施された¹⁰⁾。75例の前治療を有する進行胃癌を対象として250mgまたは500mgの gefitinib が経口投与された。その結果、18.3%で病勢安定化 (PR+SD) が得られたが、有効性には乏しいものと結論づけられ、中間解析で試験が中止されている。主な有害事象としては、下痢と皮疹、食欲不振が認められた。Rojo ら¹¹⁾ は治療前後の組織を用いて免疫組織学的検討を行い、治療後 EGFR の発現が著明に抑制されているにもかかわらず抗腫瘍効果が得られなかった理由として PI3-Akt 経路が関与している可能性を示唆している。

2) erlotinib

gefitinib と同様に非小細胞肺癌で有効性が確認されている erlotinib についても胃癌を対象とした臨床第Ⅱ相試験が実施されている。Dragovich ら¹²⁾ は70例の胃ならびに食道胃接合部の腺癌の初回治療例を対象として、erlotinib 150mg/日を経口投与した。胃癌 (26例) では有効例が存在しなかったが、食道胃接合部癌 (44例) では1例でCR、4例でPRが得られた。主な有害事象としては、皮疹、全身倦怠感、肝機能障害が認められた。現在、化学療法との併用療法、化学放射線療法との併用による術前治療や、他の分子標的治療薬との併用療法の臨床第Ⅱ相試験が進行中である (表2)。

2. プロテアソーム阻害剤

<bortezomib>

多発性骨髄腫の治療薬として、わが国でも承認が得られている。胃癌に対しては irinotecan との併用の有無による臨床第Ⅱ相試験が進行中である⁸⁾。

3. multiple TK 阻害剤

1) lapatinib

EGFR と HER-2 の阻害剤であり、乳癌において有効性が確認されている。胃癌に対しては paclitaxel との併用療法による臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験が進行中である (表2)。

2) sunitinib

imatinib 耐性の gastrointestinal stromal tumor (GIST) に対して有効性が確認されている。VEGFR, platelet-derived growth factor receptor, kit, FLT-3 の阻害作用を有する。胃癌に対しては化学療法抵抗症例に対する単剤での臨床第Ⅱ相試験や、化学療法との併用による臨床第Ⅰ相試験が進行中である (表2)。

3) sorafenib

Raf kinase, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, KIT, FLT-3 など種々のキナーゼを阻害する。腎癌において有効性が確認されており、現在わが国でも承認申請中である。胃癌に対しては capecitabine/cisplatin との併用による臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験が進行中である (表2)。

4) XL880

c-MET および VEGFR を阻害する。c-MET は hepatocyte growth factor の受容体であるが、胃癌においても発現程度と予後が相関することが知られている。現在、胃癌に対する臨床第Ⅱ相試験が進行中である (表2)。

4. その他の分子標的阻害剤

1) everolimus (RAD001)

mammalian target of rapamycin (mTOR) の阻害剤である。imatinib 耐性 GIST に対する治療薬として開発されてきた。現在、わが国で胃癌を対象とした臨床第Ⅱ相試験が進行中である (表2)。

2) vorinostat (SAHA)

histone deacetylase (HDAC) の阻害剤である。米国において皮膚 T 細胞性リンパ腫に対して承認されている。化学療法との併用による臨床第Ⅰ相試験が進行中である (表2)。

おわりに

ここに紹介した薬剤以外にも、VEGF-trap や抗 TRAIL-R1 抗体である mapatumumab も胃癌を対象とした臨床試験が企画されている。さらに将来的には c-MET の阻害剤である ARQ197, Src kinase 阻害剤である AZD0530, 抗 IGF-1R 抗体, Aurora kinase 阻害剤なども胃癌に対する有効性が期待される。この分野はまさしく日進月歩であり、もの凄い速度で研究開発が進められている。幸い胃癌に関しては、わが国が治療開発の中心的存在と認識されている⁸⁾。今後は、術前・術後補助療法などを含めた実地臨床における至適使用方法の検討、効果・副作用予測のためのマーカーの同定なども併せて研究していかねばならない。

【文 献】

- 1) World Health Organization: The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances, 2006.

<http://www.who.int/medicines/services/inn/en/>

- 2) Shah, M. A., Ramanathan, R. K., Ilson, D. H., et al.: Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 24: 5201-5206, 2006.
- 3) Enzinger, P. C., Fidiyas, P., Meyerhardt, J., et al.: Phase II study of bevacizumab and docetaxel in metastatic esophageal and gastric cancer. *Proc. American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancer Symposium*, #68, 2006.
- 4) Pinto, C., Di Fabio, F., Siena, S., et al.: Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann. Oncol.*, 18: 510-517, 2007.
- 5) Lordick, F., Lorenzen, S., Hegewisch-Becker, S., et al.: Cetuximab plus weekly oxaliplatin/5FU/FA (FUFOX) in 1st line metastatic gastric cancer. Final results from a multicenter phase II study of the AIO upper GI study group. *Proc. American Society of Clinical Oncology*, #4526, 2007.
- 6) Rao, S., Starling, N., Benson, M., et al.: Phase I study of the humanized epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody EMD 72000 (matuzumab) in combination with ECX (epirubicin, cisplatin and capecitabine) as first line treatment for advanced oesophagogastric (OG) adenocarcinoma. *Proc. American Society of Clinical Oncology*, #4028, 2005.
- 7) 倉田宝保, 瀧内比呂也: 胃癌における抗体医薬. *最新医学*, 62: 663-670, 2007.
- 8) Burges, A., Wimberger, P., Kumper, C., et al.: Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody: A phase I/II study. *Clin. Cancer Res.*, 13: 3899-3905, 2007.
- 9) 土井俊彦: 胃がんに対する分子標的治療: 現状と進行中の臨床試験. *がん分子標的治療*, 5: 119-125, 2007.
- 10) Rojo, F., Tabernero, J., Albanell, J., et al.: Pharmacodynamic studies of gefitinib in tumor biopsy specimens from patients with advanced gastric carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 24: 4309-4316, 2006.
- 11) Dragovich, T., McCoy, S., Fenoglio-Preiser, C. M., et al.: Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J. Clin. Oncol.*, 24: 4922-4927, 2006.

消化器外科

2007年

3

月号

好評発売中!

定価2,310円(税込)

特集・胆石症の治療戦略

Prognostic role of immunosuppressive acidic protein in patients with esophageal cancer

M. Kogure, S. Kashimura, S. Matsuyama, S. Ohtani, Z. Saze, Y. Odashima, T. Saitoh, N. Soeta, F. Osuka, Y. Hoshino, T. Saito, S. Terashima, M. Terashima, M. Gotoh

Department of Surgery 1, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

SUMMARY. Immunosuppressive acidic protein (IAP) suppresses several immune responses *in vivo* and *in vitro*, and high preoperative IAP levels could predict the impairment of the host's immunity. In this study prognostic significance of preoperative IAP levels was investigated in 68 esophageal cancer patients with curative resection and eight with non-curative resection. The curative group had significantly lower levels than the non-curative group ($432 \pm 183 \mu\text{g/mL}$ vs. $739 \pm 235 \mu\text{g/mL}$, $P < 0.0001$). The IAP levels were associated with T-status ($P < 0.0001$), lymphatic invasion ($P < 0.05$), and p-stages ($P < 0.0001$). When 5-year survival rate of patients with curative resection was compared by setting various cutoff values of IAP between high and low IAP groups, several cutoff points (400–580 $\mu\text{g/mL}$) were revealed to be significantly associated with survival. Setting cutoff value of IAP to 560 $\mu\text{g/mL}$ resulted in a most significant difference of 5-year survival rate of patients between the high and low IAP groups (13.9% and 61.5%, $P < 0.0001$). These data indicate that preoperative IAP level is a useful parameter to predict the prognosis of esophageal cancer patients after curative resection.

KEY WORDS: immunosuppressive acidic protein, esophageal cancer, prognosis.

INTRODUCTION

Immunosuppressive acidic protein (IAP) was first isolated from ascitic fluid and serum of cancer patients as a non-specific and soluble immunosuppressive factor with a molecular weight of 50 000.¹ It has been shown that IAP suppresses several immune responses *in vivo* and *in vitro* including both phytohemagglutinin (PHA)-induced lymphocyte blast formation and mixed lymphocyte reaction, and belongs to the alpha-1 acid glycoproteins.^{2,3} Two mechanisms are known to be involved in IAP production. In cancer patients, IAP is produced in the lymphocytes and macrophages and is associated with tumor progression.⁴ In the inflammatory response, IAP is produced by hepatocytes with IL-6 stimulation.⁵ It is well known that IAP has strong immunosuppressive activity.

In our previous study, it was revealed that the preoperative serum IAP level has good association with the status of progression in gastric cancer, and may be useful as a prognostic factor.⁶ However, few reports have been seen in association with IAP and esophageal cancer patients. Here we show that preoperative IAP levels can be a prognostic factor for patients with esophageal cancer after radical operation.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

This study included 76 patients, 41–79 years of age (mean age, 63.2 years) with previously untreated esophageal cancer, whose serum IAP levels were measured between April 1990 and March 2000 in the Department of Surgery 1, Fukushima Medical University, Japan. After serum IAP levels were measured, curative resection was performed in 68 patients. In the curative group, preoperative or postoperative treatment including chemotherapy and/or radiation was administered to 58 patients

Address to correspondence to: Michihiko Kogure, MD, Department of Surgery I, Fukushima Medical University, Fukushima, 1 Hikarigaoka Fukushima, 960-1295, Japan.
Email: kogure@fmu.ac.jp

but not the remaining 10 patients. In the non-curative resection group, pre- or postoperative treatment including radiation was given to four patients but not the remaining four.

In our institution the standard operation is subtotal esophagectomy and retrosternal gastric transposition with cervical esophagostomy and lymphadenectomy. Malignant tumors were staged according to the 2002 International Union Against Cancer (UICC) TNM classification and *Guidelines for Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus* (9th edn.) of the Japanese Society for Esophageal Disease.

IAP measurements

Venous blood samples for marker determination were taken before surgery or any other treatment. Serum IAP samples obtained from patients were measured in one laboratory (Mitsubishi Yuka, BCL, Tokyo, Japan) by the single radial immunodiffusion method. The reference values of 378 healthy volunteers were 245–514 $\mu\text{g/mL}$.

Statistical analysis

Prognostic nutrition index (PNI) was determined using the formula reported by Onodera *et al.*⁷ The Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used to evaluate any association between the preoperative IAP levels and prognostic factors of esophageal cancer, including pathologic TNM stage and clinical-pathologic parameters. The preoperative IAP levels between two groups were compared using Student's *t*-test. Analysis of survival was performed by the product-limit estimate by the Kaplan-Meier method, and the curves were examined by means of the log-rank test. Overall survival was calculated from the day of surgery until the day of death or the date last seen. Simple and multivariate regression analysis was used by Cox's proportional hazards model to assess the prognostic value of preoperative serum IAP levels and to determine an appropriate threshold level. Hypothetical threshold levels were set at 20 $\mu\text{g/mL}$ intervals ranging from 300–600 $\mu\text{g/mL}$. Survival was then compared between the highest and lowest risk groups at each threshold level, and the regression coefficient and 95% confidence intervals (CI) were estimated. Patients were divided into two groups depending on whether the IAP levels were above or below the determined threshold value.

RESULTS

The distribution of preoperative serum IAP levels of all patients is shown as a histogram in Fig. 1

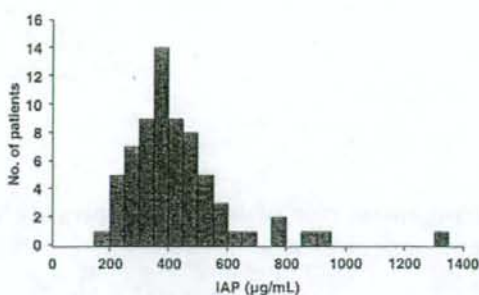


Fig. 1 The distribution of preoperative serum immunosuppressive acidic protein (IAP) levels of 76 patients including curative ($n = 68$) and non-curative resection ($n = 8$). The values range from 178–1330 $\mu\text{g/mL}$ with a median of 417 $\mu\text{g/mL}$.

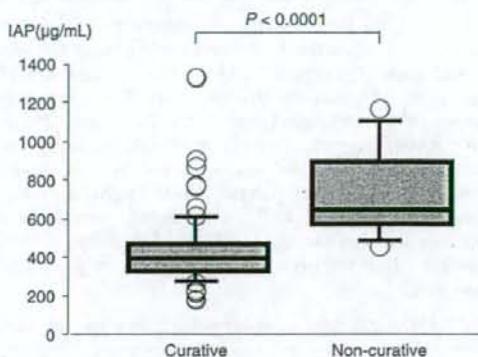


Fig. 2 The preoperative mean serum immunosuppressive acidic protein (IAP) levels in curatively operated patients ($n = 68$) and non-curatively operated patients ($n = 8$). The curative group has significantly lower levels than the non-curative group ($P < 0.0001$).

with values ranging from 178–1330 $\mu\text{g/mL}$ (median 417 $\mu\text{g/mL}$). Preoperative serum IAP levels in the curative group ($n = 68$) and non-curative group ($n = 8$) were 432 ± 183 and 739 ± 235 $\mu\text{g/mL}$, respectively, and the curative group had significantly lower levels than the non-curative group (Figs 2, $P < 0.0001$). Non-curative cases in general had locally advanced disease involving the aorta, which could not be surgically resected.

The relationships between the distribution of preoperative serum IAP levels and pathologic TNM classification and parameters was evaluated (Table 1). The IAP levels were significantly associated with T-status (depth of invasion, $P < 0.0001$), lymphatic invasion ($P < 0.05$), and p-stages ($P < 0.0001$), but not with N or M statuses, differentiation, or blood vessel invasion.

Then, we focused on identifying a cutoff value for IAP levels that more closely correlated with risk of death to evaluate the prognostic significance of

Table 1 Distribution of immunosuppressive acidic protein (IAP) levels according to pathologic TNM classification and parameters

Variables	IAP levels ($\mu\text{g/mL}$)			P-value
	Cases	Median	Range	
Curative	68	396	178-1330	
With treatment†	58	423	178-1330	
Without treatment†	10	316	219-413	
Non-curative	8	658	455-1164	
Total	76	417	178-1330	
T-status				< 0.0001
Tis	3	373	358-413	
T1	21	335	213-541	
T2	9	433	298-772	
T3	31	450	178-1330	
T4	14	614	354-948	
N-status				NS
N0	36	395	213-868	
N1	37	425	178-1330	
NX	3	863	675-1164	
M-status				NS
M0	69	413	178-1330	
M1a	3	282	223-367	
M1b	1	765	765	
Unknown	3	863	675-1164	
Differentiation				NS
Well	28	432	213-1164	
Moderate	32	417	229-1330	
Poor	16	374	178-948	
Lymphatic invasion				< 0.05
Positive	47	430	178-1330	
Negative	23	354	213-868	
Unknown	6	626	418-863	
Blood vessel invasion				NS
positive	49	431	178-1330	
negative	22	354	213-868	
Unknown	5	613	481-863	
Stage				< 0.0001
0	3	373	358-413	
I	14	293	213-434	
II	23	430	286-772	
III	32	507	178-1330	
IV	4	324	223-765	

†Treatment included pre- or postoperative chemotherapy and/or radiation.

IAP levels in our patient population; therefore, cutoff levels of IAP were studied every 20 $\mu\text{g/mL}$ between 178 and 1330 $\mu\text{g/mL}$.

The relationship of overall survival to different cutoff points of IAP in patients with esophageal cancer are shown in Table 2. Several cutoff points were revealed to be significantly associated with overall survival of patients, but the most significant association was recognized at the cutoff value of 560 $\mu\text{g/mL}$ ($P = 0.0001$).

The overall survival curves of curatively operated patients according to IAP status using the cutoff point of 560 $\mu\text{g/mL}$ was compared between the high and low IAP groups (Fig. 3). Five-year survival rates in the high and low IAP groups proved to be 13.9% and 61.5%, respectively, and showed statistically significant difference between the two groups ($P < 0.0001$).

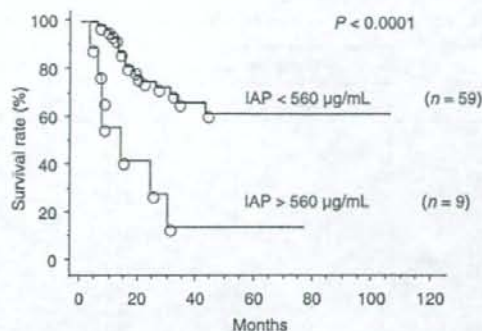


Fig. 3 The overall survival curves of curatively operated patients according to immunosuppressive acidic protein (IAP) status (above or below the cutoff point of 560 $\mu\text{g/mL}$). Five-year survival rates in the high and low IAP groups were 13.9% and 61.5%, respectively, and showed statistically significant difference between the two groups ($P < 0.0001$).

Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to assess prognostic factors for 5-year survival of patients after curative operation (Table 3). IAP status, PNI status, depth of invasion and lymph node metastasis were found to significantly predict the prognosis of esophageal cancer in univariate analysis. In the multivariate analysis of these four factors, depth of invasion retained a significant association with survival (relative risk, 9.702, 95% CI, 1.260-74.689, $P = 0.0291$).

DISCUSSION

The prognostic characterization of cancer patients can often be estimated according to tumor progression, including lymph node metastases. Therefore, the evaluation of intraoperative and pathological findings is the most reliable predictor of outcome; however, it is difficult to estimate prognosis before treatment, including operation, except for very early or advanced-stage cancer patients. Tumor markers, such as squamous cell carcinoma and cytokeratine 19, are available for monitoring the tumor and estimating prognosis, providing additional information.

On the other hand, it has been found that immunosuppressive factors are contained in the serum of cancer patients, and has been suggested that these factors are closely related to their prognosis.⁸⁻¹⁶ It now seems that the prognosis of cancer patients is associated with the balance between tumor progression and immune state of the host. In particular, IAP has been observed to suppress several immune responses and to have high levels of serum in gastric cancer^{8,9} colorectal cancer^{10,11} ovarian cancer¹²

Table 2 Relationship of overall survival to different cutoff points of immunosuppressive acidic protein in patients with esophageal cancer

Cutoff point	Lower-level group (< µg/mL)			Higher-level group (µg/mL)			Significance
	No. of patients	No. alive	Survival (%)	No. of patients	No. alive	Survival (%)	
300	13	10	76.9	55	34	61.8	P = 0.48
320	16	13	81.3	52	31	59.6	P = 0.15
340	20	16	80.0	48	28	58.3	P = 0.13
360	26	21	80.8	42	23	54.8	P = 0.03
380	30	22	73.3	38	22	57.9	P = 0.19
400	36	28	77.8	32	16	50.0	P = 0.038
420	38	30	79.0	30	14	46.7	P = 0.013
440	45	34	75.6	23	10	43.5	P = 0.00071
460	47	36	76.6	21	8	38.1	P = 0.0016
480	51	37	72.5	17	7	41.2	P = 0.0266
500	53	38	71.7	15	6	40.0	P = 0.0224
520	53	38	71.7	15	6	40.0	P = 0.0224
540	54	39	72.2	14	5	35.7	P = 0.0063
560	59	42	71.2	9	2	22.2	P = 0.0001
580	61	43	70.5	7	1	14.3	P = 0.0009

renal cancer¹³⁻¹⁵ and esophageal cancer.¹⁶ Sakamoto *et al.* reported that the prognostic value of preoperative serum IAP levels was valuable in clinical trials of patients with gastric cancer after curative resection.⁸ In advanced solid cancer, Ebina *et al.* reported that the survival rate for the low (< 580 µg/mL) IAP group was significantly higher than for the high (> 580 µg/mL) IAP group treated with biological response modifier-activated killer therapy.⁹ In colorectal cancer, Munemoto *et al.* reported that the survival rate was significantly better in the group under 65 years with preoperative IAP levels < 700 µg/mL treated with postoperative adjuvant immunotherapy.¹⁰ More noteworthy is a report by Ohwada *et al.* who administered tegafur/uracil with or without protein-bound polysaccharide K (PSK) to stage colorectal cancer patients and demonstrated that the survival rate was significantly higher in the PSK-administered group with significant depression of serum IAP levels than in the control group.¹¹ In esophageal cancer, Sakurai *et al.* described that the expression of indoleamine

2,3-dioxygenase (IDO), which restricts cellular immunity, was significantly correlated with serum IAP levels and the survival rate was worse in the group with IDO overexpression.¹⁶ To our knowledge, this is the first report analyzing the prognostic significance of IAP levels in esophageal cancer.

Our studies have demonstrated that the cutoff value of IAP was able to discriminate between patients at high and low risk for poor prognosis. The appropriate IAP threshold value of 560 µg/mL was determined using Cox's proportional hazards model, and is as high as the value (580 µg/mL) in several clinical trials with gastric cancer patients described by Sakamoto¹⁷ but is lower than the value (1100 µg/mL) in ovarian cancer patients by Scambia.¹² The differentiation of serum IAP levels between respective organs seems to depend on the specificity of the organs. It is notable that we could determine the threshold value of preoperative serum IAP levels which influence the prognosis of esophageal cancer patients with curative operation, but only depth of invasion was found to be associated

Table 3 Univariate and multivariate analyses of prognostic variables for survival in curatively resected patients

Prognostic variables significance	No. of cases	Median (months)	Univariate	Significance	Multivariate
IAP status					
< 560 µg/mL	59	31.5		< 0.0001	0.0810
≥ 560 µg/mL	9	8.7			
PNI status				0.0002	0.2632
< 43	5	14.0			
≥ 43	63	25.0			
Lymph-node metastasis				0.0024	0.0725
Negative	32	31.5			
Positive	36	15.0			
Depth of invasion				0.0002	0.0291
Tis, T1	24	31.0			
T2, T3, T4	44	18.5			

PNI: prognostic nutrition index = (Albumin × 10) + (Lymphocyte count × 0.005), IAP = immunosuppressive acidic protein.

with a high risk for poor prognosis in multivariate analysis. Additionally, when 76 patients, including eight with non-curative operation, could be assessed in multivariate analysis, then IAP ($P = 0.0086$) and depth of invasion ($P = 0.0175$) proved to be significant prognostic factors (data not shown). There is a propensity for patients with non-curative operation to have higher serum IAP levels than patients with curative operation.

Botti *et al.*¹⁸ reviewed certain evidence about the importance serum IAP levels in the role of cancer development and progression, related with immunosuppressive factors as well as transforming growth factor-beta (TGF- β), protein p15E, interleukin 10 (IL-10), prostaglandin E2 (PGE2), mucins, suppressive E-receptor (SER), immunosuppressive acidic protein (IAP), and adhesion molecules. Furthermore, Ohm *et al.*¹⁹ demonstrated that vascular endothelial growth factor (VEGF) produced by solid tumors was an important soluble factor inhibiting the immune system. In these immunosuppressive cytokines and factors, two factors are reported to be associated with the prognosis of gastrointestinal cancer patients: IAP in gastric cancer patients^{17,20,21} and E-cadherin in esophageal cancer patients.²² However, there were few reports associated with serum IAP levels and prognosis in esophageal cancer patients.

Two mechanisms are known to be involved in IAP production: one is produced by T lymphocytes, B lymphocytes, polymorphonuclear leukocytes, and macrophages in cancer patients, which, when associated with tumor progression and serum IAP levels, reflect the immunosuppressive state of the host immune system,¹ and the other mechanism is produced by hepatocytes after stimulation with IL-6 with no relation to cancer progression, which is associated with inflammatory response.^{23,24} It is well known that the CD4 antigen plays an important role in the immune system. Yamaguchi *et al.*²⁵ reported that modulation of the CD4 antigen by IAP on the lymphocyte surface was correlated with the increment of serum IAP levels, but details of the immunosuppressive mechanism is unclear. We suppose that IAP may begin to be excessively produced by lymphocytes and macrophages when the Th2 cytokine-dominant state has been achieved in Th1/Th2 cytokine balance, impairing the immune system of cancer patients. Therefore, it appears that the overproduction of IAP represents a generally immunosuppressive state in the host. Whatever the mechanism involved, IAP itself has strong immunosuppressive activity. In conclusion, although further prospective studies of a larger population are needed, our data suggest that IAP levels in serum are useful as a prognostic predictor. Further investigation is in progress to clarify the relationship between IAP, IL-10 and PGE2.

References

- Tamura K, Shibata Y, Matsuda Y, Ishida N. Isolation and characterization of an immunosuppressive acidic protein from ascitic fluids of cancer patients. *Cancer Res* 1981; 41: 3244-52.
- Shibata Y, Tamura K, Ishida N. *In vivo* analysis of the suppressive effects of immunosuppressive acidic protein, a type of α 1-acid glycoprotein, in connection with its high level in tumor-bearing mice. *Cancer Res* 1983; 43: 2889-96.
- Gahmberg C G, Andersson L C. Leukocyte surface origin of human alpha1-acid glycoprotein. (Orosomuroid) *J Exp Med* 1978; 148: 507-21.
- Ogawa K, Ktuba T, Watanabe T *et al.* Usefulness of the level of immunosuppressive acidic protein (IAP) in the serum in the treatment of stomach cancer. *Asian J Surg* 1992; 15: 217-24.
- Fujimura H, Nanjyo M, Tamura K *et al.* Effect OK-432, an streptococcal preparation, on serum immunosuppressive acidic protein tumor-bearing mice. *Igaku no ayumi* 1990; 154: 675-6 (in Japanese).
- Kogure M. A clinical study of preoperative serum immunosuppressive acidic protein in gastric cancer. *Nippon Rinsho Geka Igakukai Zasshi* 1993; 54: 1727-31 (in Japanese).
- Onodera T, Goseki N, Kosai G. Prognostic Nutrition Index in gastrointestinal surgery of malnutrition cancer patients. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1984; 84: 1001-5 (in Japanese).
- Sakamoto J, Teramukai S, Koike A *et al.* Prognostic value of preoperative immunosuppressive acidic protein in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2206-12.
- Ebina T, Ogawa N, Shimanuki H *et al.* Life-prolonging effect of BAK (BRM-activated killer) therapy for advanced, solid cancer patients: prognostic significance of serum immunosuppressive acidic protein levels. *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52: 555-60.
- Munemoto Y, Iida Y, Ohata K *et al.* Significance of post-operative adjuvant immunotherapy after curative resection of colorectal cancers: Identification of responders incorporating the age factor. *Oncol Reports* 2004; 11: 623-35.
- Ohwada S, Ogawa T, Makita F *et al.* Beneficial effect of protein-bound polysaccharide K plus tegafur/uracil in patients with stage II or III colorectal cancer. *Anal Immunol Parameters* 2006; 15: 861-8.
- Scambia G, Foti E, Ferrandina G *et al.* Prognostic role of immunosuppressive acidic protein in advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1606-10.
- Igarashi T, Murakami S, Okano T *et al.* Serum immunosuppressive acidic protein as a tumor marker for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1991; 19: 332-5.
- Goto A, Shirakawa T, Hinata N *et al.* Long-term outcome of postoperative interferon- α adjuvant therapy for non-metastatic renal cell carcinoma. *Int Urol* 2004; 11: 257-63.
- Kawata N, Yamaguchi K, Hirakata H *et al.* Immunosuppressive acidic protein detect high nuclear grade localized renal cell carcinoma. *Urol* 2005; 66: 736-40.
- Skurai K, Enomoto K, Amano S *et al.* Study of indoleamine 2,3-Deoxygenase expression in patients of esophageal squamous cell carcinoma. *Jpn J Cancer Chemother* 2004; 31: 1780-2.
- Sakamoto J, Koike A, Saji S *et al.* Preoperative serum immunosuppressive acidic protein (IAP) test for the prognosis of gastric cancer: a statistical study of the threshold level and evaluation of the effect of the biological response modifier. *PSK Surg Today Jpn J Surg* 1992; 22: 530-6.
- Botti C, Seregni E, Ferrari L *et al.* Immunosuppressive factors: role in cancer development and progression. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 51-69.
- Ohm J, Carbone D. VEGF as a mediator of tumor-associated immunodeficiency. *Immunol Res* 2001; 23: 263-72.
- Ogoshi K, Tajima T, Mitomi T *et al.* Acute-phase plasma proteins in gastric cancer: Association with metastatic potential and prognosis. *Tumor Biol* 1996; 17: 281-9.
- Saji T, Skamoto J, Teramukai S *et al.* Impact of splenectomy and immunotherapy on survival following gastrectomy for carcinoma: covariate interaction with immunosuppressive acidic protein, a serum marker for the host immune system. *Surg Today Jpn J Surg* 1999; 29: 504-10.

- 22 Tamura S, Shiozaki H, Miyata M *et al.* Decreased E-cadherin in expression is associated with haematogenous recurrence and poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Br J Surg* 1996; 83: 1608.
- 23 Ogawa K, Hirai M, Katsube T *et al.* Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery* 2000; 127: 329-36.
- 24 Yamashita Y, Shimada M, Hmatsu T *et al.* Effects of pre-operative steroid administration on surgical stress in hepatic resection. *Arch Surg* 2001; 136: 328-33.
- 25 Yamaguchi Y, Miyahara E, Funakoshi M *et al.* Modulation of CD4 antigen expression on the lymphocyte surface by immunosuppressive acidic protein in cancer patients. *Oncology* 1995; 52: 1-6.

特集

● 抗癌剤腹腔内投与療法の現状 ●

抗癌剤単回腹腔内投与＋逐次複数回全身投与療法の
腹膜播種を伴う胃癌症例に対する効果

今野元博*^{1,2} 安田卓司*¹ 平井紀彦*¹ 新海政幸*¹
彭英峰*¹ 安田篤*¹ 白石治*¹ 武本智樹*¹
西山厚子*¹ 岩間密*¹ 中森康浩*¹ 今本治彦*¹
伊藤龍生*³ 佐藤隆夫*³ 奥野清隆*^{1,2} 塩崎均*¹
大柳治正*¹

Single Course of Intraperitoneal Chemotherapy Followed by Multiple Course of Systemic Chemotherapy for Gastric Cancer Patients with Peritoneal Dissemination: Imano M*^{1,2}, Yasuda T*¹, Hirai N*¹, Sinkai M*¹, Peng YF*¹, Yasuda A*¹, Shiraiishi O*¹, Takemoto T*¹, Nishiyama A*¹, Iwama M*¹, Nakamori Y*¹, Imamoto H*¹, Itoh T*³, Satou T*³, Okuno K*^{1,2}, Shiozaki H*¹ and Ohyanagi H*¹ (*¹Department of Surgery, *²Department of Ambulatory Treatment Center, *³Department of Pathology, Kinki University School of Medicine)

The prognosis of gastric cancer complicated by peritoneal dissemination is very poor and treatment for peritoneal dissemination is very difficult. Conventionally, intraabdominal chemotherapy with CDDP and MMC has been administered. However, it is not very effective and not generally available at present. Recently, treatment of peritoneal dissemination with S-1 and Paclitaxel it may be useful to combine treatment of peritoneal dissemination using these drugs with systemic treatment for gastric cancer. Therefore, we administered a single course of intraperitoneal chemotherapy followed by multiple courses of systemic chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal dissemination. In this trial of intraperitoneal chemotherapy followed by systemic chemotherapy with S-1 and Paclitaxel as the initial treatment for gastric cancer patients with peritoneal dissemination, we demonstrated the usefulness of this regimen with regard to both anticancer effect and toxicity.

Key words: Gastric cancer, Peritoneal dissemination, Intraperitoneal chemotherapy, Systemic chemotherapy
Jpn J Cancer Clin 54(5): 329~336, 2008

はじめに

腹膜播種を伴う胃癌患者の予後はきわめて不良で、従来は末期癌の状態であるとの認識が一般的であった。現行の第13版胃癌取り扱い規約では腹膜播種が成立する前段階と考えられている腹腔

内に癌細胞が散布された状態（腹腔細胞診陽性）ですら Stage IV と位置づけられている¹⁾。しかし腹腔を、諸臓器を取り囲む局所の1つとして捉えた場合、局所療法として腹腔内化学療法が有効である可能性が示唆される。また、近年上市された新規抗癌剤を有効に使用することより、これらの病態に対して積極的な治療が行える可能性が表れてきた。本稿では抗癌剤単回腹腔内投与＋逐次複数回全身投与療法の理論的背景、ならびにわれわれの施行している、腹膜播種陽性症例に対する簡便かつ外来通院で治療継続が可能な paclitaxel

*1 近畿大学医学部外科

*2 近畿大学医学部附属病院通院治療センター

*3 近畿大学医学部病理