

図 1

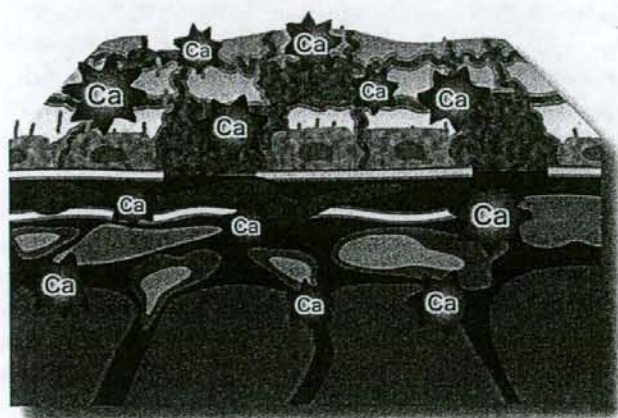
Ca : Cancer cell
その他は図1 と同一

図 2

腹腔内投与と逐次 S-1 + Weekly paclitaxel 併用療法の現在までの治療成績について述べる。

1. 腹腔内単回化学療法と逐次複数回全身化学療法を組み合わせた腹膜播種に対する治療戦略 (Hybrid Chemotherapy)

正常状態では腹膜は一層の扁平な中皮細胞と、筋層までの間に存在する豊富な脈管系を持つ

sub-mesothelial layer からなる (図 1)。癌細胞が漿膜を超えて浸潤した場合、もしくは脈管系を介して腹腔内に遊離するとほぼ同時期に、扁平な中皮細胞は立方化し細胞間に間隙を生じる、いわゆる反応性中皮細胞と呼ばれる形態に変化する。また、それに伴い sub-mesothelial layer の肥厚が生じる。癌細胞はこの中皮細胞の間隙、もしくは何らかの理由で中皮細胞が剥離し基底膜の露出した腹膜に接着し、それを足がかりに sub-mesothelial layer に浸潤し増殖する (図 2)²⁾、つまり癌性

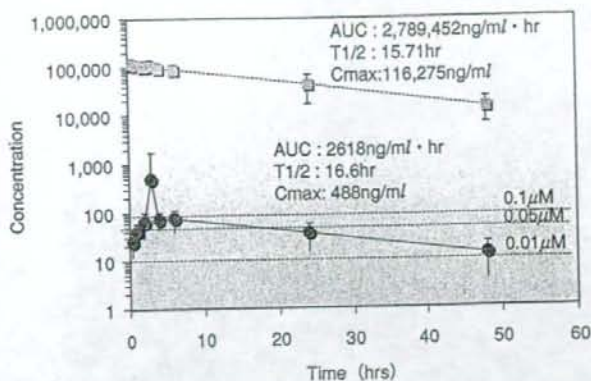


図3 Paclitaxel 腹腔内投与時の腹水中濃度および血漿中濃度の推移

腹膜炎を治療するためには①腹腔内に遊離する癌細胞、②中皮細胞近傍に存在する癌細胞、③sub-mesothelial layer 深層に存在する癌細胞、この3つの領域に存在する癌細胞を標的としなければならない。

従来、癌性腹膜炎に対して cisplatin, mitomycin 等の薬剤を用いた腹腔内投与療法が盛んに行われていた。cisplatin は腹膜クリアランスが比較的良好で、容易に血中に移行するため systemic な有害事象を生じやすいという欠点がある。また薬剤が腹腔内の癒着を惹起するため、複数回の腹腔内投与を行うと均一な薬剤分布を得ることが困難になる。したがって、その治療成績を併せて考えると一般化されているとは言えない³⁾。

新規抗癌剤である paclitaxel は Taxus brevifolia (イチイ科) の樹皮粗抽出物から単離されたタキソイド系抗癌剤であり、tubulin の重合を促進し安定な微小管を形成するとともにその脱重合を抑制することにより抗腫瘍効果を発揮する薬剤である⁴⁾。胃癌に対する国内後期第Ⅱ相試験の結果、奏効率 28% であった⁵⁾。また分子量が 853.92 と大きいことや、脂溶性であることから腹腔内に投与した場合、腹腔内貯留時間が長い特性を示す⁶⁾。腹腔内投与後 24 時間での血中ならびに腹水中の時間曲線下面積 (AUC) の比は症例によってばらつきがあるものの、550~2,000 と報告されている⁷⁾。また、われわれの腹腔内投与後 48 時間後までのデータでも、血清濃度と

腹腔内濃度の AUC は平均で約 1,000 倍の差が認められた (図 3)。またこの薬剤の特徴として、静脈内に投与した後の腹水への良好な移行性があげられ、血中濃度に対して 1.4 倍であると報告されている⁸⁾。

同様に新規抗癌剤の一種である S-1 は経口 5-fluorouracil (5-FU) 系抗癌剤で 5-FU のプロドラッグである tegafur に gimeracil および oteracil potassium の 2 つのモジュレーターをモル比 1:0.4:1 で配合した製剤である。TS-1 単剤の 4 週投与 2 週休薬法による切除不能進行再発胃癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験の結果では、奏効率 44% (19/43), MST (median survival time) は 207 日と良好な結果を得ている⁹⁾。また paclitaxel と同様に、経口薬剤でありながら腹水中への移行が良好で、血漿中の濃度とほぼ同等であると報告されている¹⁰⁾。

われわれはこの 2 種類の薬剤を効率的に使用する癌性腹膜炎の治療を考案した。つまり上記の腹腔内に遊離する癌細胞ならびに中皮細胞近傍に存在する癌細胞に対しては、paclitaxel を腹腔内に直接投与することにより、これらの標的に静脈投与では到底得ることのできない濃度の抗癌剤を直接接触させ、その効果を期待する (図 4)。腹腔内に投与された paclitaxel は腹膜クリアランスが不良なため血中に移行することが少ないことから、systemic な有害事象を引き起こす確率は低い。しかし腹腔内に投与された paclitaxel の腹膜

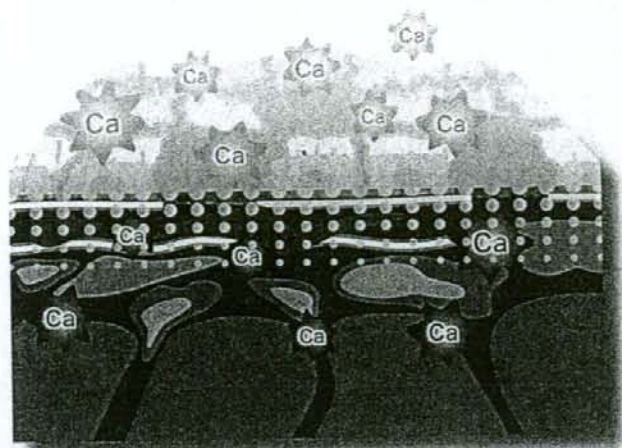


図4

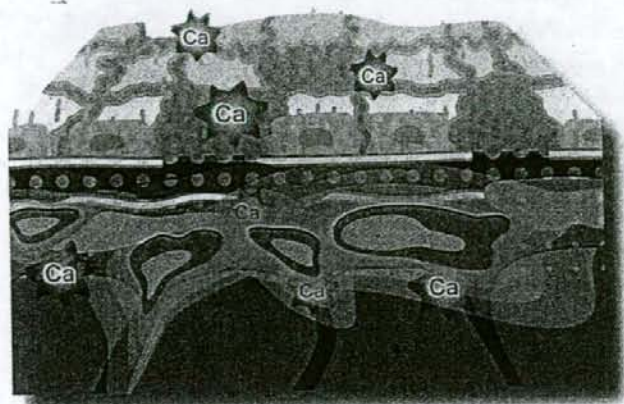


図5

表面から sub-methotelial layer への浸透距離は明らかではなく、限定的であると考えられる。現在のところ、浸透距離が判明している薬剤の中では cisplatin の 2 mm が最も長い距離である¹¹⁾。Paclitaxel がそれ以上の浸透距離を持つと仮定しても、癌細胞の着床・増殖により肥厚した sub-methotelial layer の全層に浸透するとは考え難い。つまり sub-methotelial layer 深層に存在する癌細胞に対する治療には別の手段を講じる必要がある。幸いにもこの sub-methotelial layer には豊富な血管・リンパ管を含む脈管系が存在する。また S-1 と paclitaxel は全身投与すると脈管系を介

して腹水への移行が良好であるという特徴を持つ。この両者の特徴を利用し、S-1 と paclitaxel を全身投与することにより、腹腔内へ移行した両者が残存する sub-methotelial layer 深層に存在する癌細胞を治療し、また paclitaxel の腹腔内投与で残存している可能性がある中皮細胞近傍に存在する癌細胞ならびに腹腔内に遊離する癌細胞を治療しようというのが、腹腔内投与と経静脈的投与という全く異った投与方法を併用した本治療方法 (Hybrid Chemotherapy) のコンセプトである (図5)。

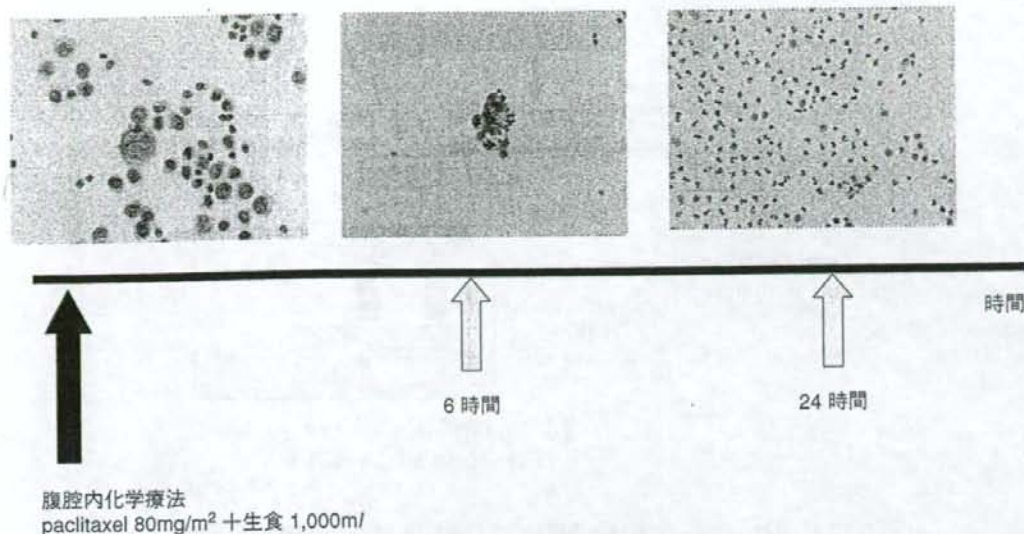


図6 Paclitaxel 腹腔内投与後の殺細胞効果

2. 抗癌剤の腹腔内投与が単回である理由

腹腔内へ投与した paclitaxel の腹腔内遊離癌細胞への影響を経時的に細胞診で検討してみると、腹腔内投与後 6 時間後には癌細胞に変性が出現し、24 時間後にはほとんどの癌細胞に apoptosis 様の変化が認められた (図 6)。これは全身投与では到底得ることのできない濃度の抗癌剤に癌細胞が直接接触したことにより得られた効果だと考えている。つまり腹腔内投与は単回であれこのような効果を得ることができる。また複数回の腹腔内投与を行うためには腹腔用ポートを留置する必要がある。腹腔用ポートには感染等の管理に関するトラブルも少数例ながら生じることが知られており、当然、ポートを必用としない単回投与にはこのような心配はない。また抗癌剤治療は化学療法センター (近畿大学では通院治療センターと称しているが) を利用した外来通院での治療が主体となりつつあり、ポートの留置は自宅での日常生活の質を低下させる可能性もある。加えて上述のように腹腔内投与した抗癌剤の腹膜深層への浸透距離は限られており、腹腔内投与を繰り返し行ってもこの浸透距離が飛躍的に延長するとは考え難

い。以上の理由により、現在のところ抗癌剤の腹腔内投与は単回としている。

3. 治療成績

近畿大学医学部外科では、大型 3 型胃癌や 4 型胃癌など臨床的に腹膜播種を高率に疑う胃癌症例に対しては、基本的に開腹手術に先立ち、まず診断的腹腔鏡を施行している。その結果、肉眼的に腹膜播種を確認した症例には本治療法を施行している。レジメンは、まず腹腔内化学療法として腹膜播種確認時に paclitaxel 80 mg/m² を生理食塩水 1,000 ml に溶解し腹腔内に投与する。腹腔内に投与した薬液のドレナージは行わない。引き続き施行する全身化学療法は、可能な限り腹腔内投与後 14 日以内に施行することを原則とし、レジメンは OGS (大阪消化管がん化学療法研究会) 0105 のレジメンに則り、paclitaxel 50 mg/m² を Day 1 と 8 に投与、S-1 は通常量 (800 mg/m²) を Day 1 から 14 まで経口投与し、これを 3 週ごとに繰り返した (図 7)¹²⁾。

現在まで 36 例に本治療法を施行した。その内訳は男性: 23 例, 女性: 13 例で年齢の中央値は 64 歳 (22-75), PS は 0: 34 例, 1: 2 例であった (表 1)。本治療法による有害事象は、Grade 3

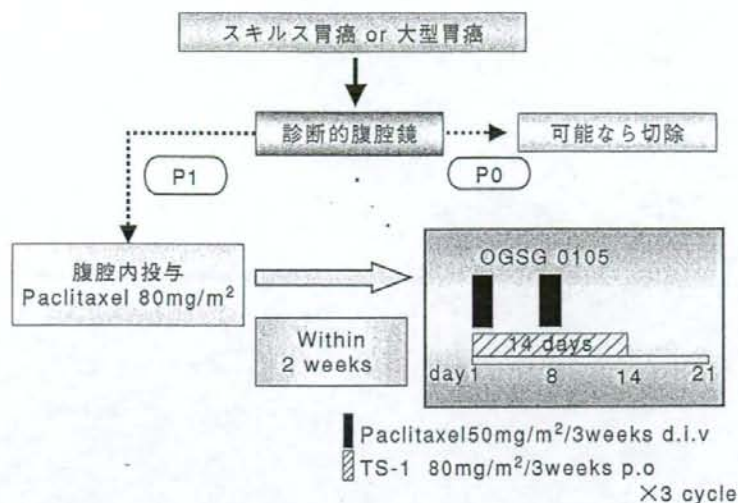


図7 近畿大学外科における腹膜播種を疑う症例に対する治療方針

表1 患者背景

症例数	36例
年齢中央値 (range)	64(22~75)
性別 男/女	23/13
PS 0/1	34/ 2
組織型 4型/その他	25/11

以上の好中球減少が10例(27%) (表2), また Grade 4の臨床検査値異常が1例(3%) 発現したが, 重篤な症状発現には至らなかった(表3). 全症例の生存期間中央値は475日で, 1年生存率は63.4%, 2年生存率は34.2%であった(図8). 残念ながら死亡され予後の確定した19例を対象に, スキルス胃癌(13例)とそれ以外の肉眼型胃癌(6例)に分けて検討すると, 生存期間中央

表2 Hematologic toxicity (n=36) (中央値5 cycle)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	≥ Grade 3 (%)
白血球減少	6	7	6		17%
好中球減少	6	7	7	3	27%
Hb 減少	12	14	5	1	17%
血小板減少	13		1		3%

(NCI-CTC 2.0 Grade)

表3 臨床検査値異常 (n=36) (中央値5 cycle)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	≥ Grade 3 (%)
GOT	15			1	3%
GPT	16	1		1	3%
T. Bil	9	5		1	3%
クレアチニン	3	1	1		3%

(NCI-CTC 2.0 Grade)

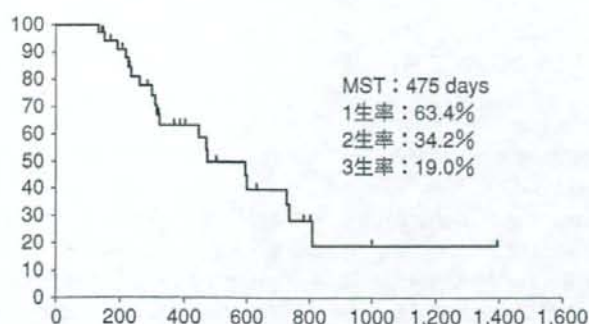


図8 36例での生存曲線(死亡19例)

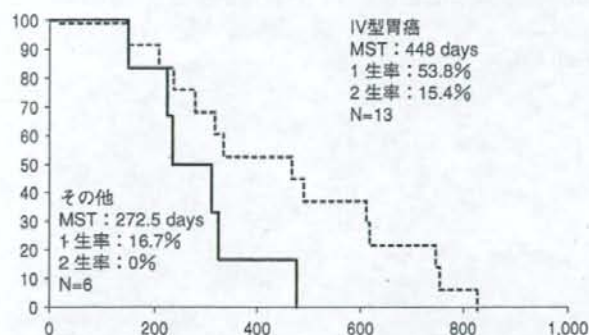


図9 死亡19例のうちIV型胃癌とその他の型の胃癌の生存曲線

値はスキルス胃癌448日に対してそれ以外の肉眼型胃癌は272.5日、1年生存率はスキルス胃癌が53.8%、それ以外の肉眼型胃癌は16.7%、2年生存率はスキルス胃癌が15.4%、それ以外の肉眼型胃癌は0%であった(図9)。

おわりに

腹膜播種の前兆は数カ月と不良で、その数カ月さえ、ほとんどの症例が腹水貯留を伴うため quality of life は著しく損なわれ、performance status は低い。また、腹膜播種を伴う胃癌の組織型は分化が不良な場合がほとんどで、多くの抗癌剤に対して抵抗を示す。本稿ではこのような理由で従来対象となり難かった腹膜播種に対する治療の可能性を示唆した。もちろん根治を目指し手術を組み合わせた集学的治療法のあり方などこれから取り組まなければならない問題は山積している。そして何よりも腹膜播種に対しさらに有効な

抗癌剤の開発が望まれる。

文献

- 1) 日本胃癌学会編：胃癌取り扱い規約，第13版，金原出版，東京，1999
- 2) 今野元博，腫瘍性および炎症性反応中皮細胞の実験的形態学的研究．近畿大医誌(*Med J Kinki Univ*) 20: 105-119, 1995
- 3) Markman M: Intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 18(3): 248-54, 1991
- 4) Diaz JF, Andreu JM: Assembly of purified GDP-tubulin into microtubules induced by taxol and taxotere: reversibility, ligand stoichiometry, and competition. *Biochemistry* 32(11): 2747-2755, 1993
- 5) Yamaguchi K, Tada M, Horikoshi N, et al: Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 5(2): 90-95, 2002
- 6) Markman M, Rowinsky E, Hakes T, et al: Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 10(9): 1485-1491, 1992
- 7) 伏田幸夫，古居奈歩，木南伸一・他：胃癌腹膜播

- 種に対する Taxane 系抗癌剤 (Paclitaxel) を用いた腹腔内化学療法の可能性. *癌と化療* 12: 2164-2167, 2002
- 8) Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, et al: Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res* 47(9): 2486-2493, 1987
 - 9) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al: Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 58(3): 191-197, 200
 - 10) Osugi H, Takada N, Takemura M, et al: Oral fluoropyrimidine anticancer drug TS-1 for gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Oncol Rep* 9(4): 811-815, 2002
 - 11) Los G, van Vugt MJ, Pinedo HM: Related Articles, Response of peritoneal solid tumours after intraperitoneal chemohyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin. *Br J Cancer* 69(2): 235-241, 1994
 - 12) 後藤昌弘, 川部伸一郎, 瀧内比呂也: 進行・再発胃癌における S-1+Weekly Paclitaxel 併用療法の検討. *癌と化療* 33 Supplement I: 91-94, 2006
 - 13) Cordes N, Plasswilm L, Sauer R: Interaction of paclitaxel (Taxol) and irradiation. In-vitro differences between tumor and fibroblastic cells. *Strahlenther Onkol* 175(4): 175-181, 1999
 - 14) Kurita A, Kikuchi S, Kakita A: Immunohistochemical study of collagen synthesis in an in-vitro model of scirrhous carcinoma of the stomach. *Hepatogastroenterology* 49(47): 1235-1238, 2002

日本臨牀 66 卷 増刊号 5 (2008 年 7 月 28 日発行) 別刷

胃 癌

—基礎・臨床研究のアップデート—

XIII. 再発・転移

腹膜播種

化学療法—抗癌剤腹腔内投与・全身化学療法併用療法—

今野元博 安田卓司 今本治彦
塩崎 均 大柳治正

XIII. 再発・転移

腹膜播種

化学療法—抗癌剤腹腔内投与・全身化学療法併用療法—

Intraperitoneal chemotherapy with systemic chemotherapy in gastric cancer patients with peritoneal dissemination

今野元博¹ 安田卓司¹ 今本治彦¹ 塩崎 均^{1,2} 大柳治正^{1,3}

Key words : gastric cancer, peritoneal dissemination, intraperitoneal chemotherapy, systemic chemotherapy, mesothelial cell

はじめに

高度進行胃癌において、腹膜は患者の約1/4に転移を生じると推定されるほど頻度の高い転移部位である。一般的に切除不能・再発胃癌症例に化学療法を行った場合のmedian survival time(MST)は7カ月前後である。その中でも腹膜播種は腹水貯留や腸管ならびに尿管閉塞の原因となり、急速な全身状態の悪化を引き起こす可能性が高い。つまり腹膜播種を伴った切除不能・再発胃癌症例の場合、MSTは更に短縮すると考えられる。したがって、胃癌の最たる転移形式である腹膜播種の予後は極めて不良で、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。

しかし、腹腔を諸臓器を入れる閉鎖腔としてとらえた場合、局所療法として腹腔内化学療法の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により、これらの病態に対する治療の可能性が表れてきた。

本稿ではまず腹膜播種の成立過程、腹膜播種

に対する全身化学療法、腹膜播種に対する腹腔内化学療法、続いて腹腔内化学療法・全身化学療法併用療法の理論的背景、最後に著者らの施行している腹膜播種に対する腹腔内化学療法+逐次全身化学療法(hybrid chemotherapy)について述べる。

1. 腹膜播種の成立過程

正常状態では、腹膜は一層の扁平な中皮細胞と筋層までの間に存在する豊富な脈管系をもつsub-mesothelial layerからなる(図1)。癌細胞の浸潤が漿膜を越えた場合や、脈管系を介することにより腹腔内に達するとほぼ同時期に、扁平な中皮細胞は立方化し細胞間隙を生じる、いわゆる反応性中皮細胞と呼ばれる形態に変化する。また、この変化はsub-mesothelial layerの肥厚を伴う。腹腔内に遊離した癌細胞はこの反応性中皮細胞の間隙、もしくは何らかの理由で中皮細胞が剥離し基底膜の露出した腹膜に接着し、それを足がかりにsub-mesothelial layerに浸潤・増殖する(図2)¹⁾。

これらの病態から、腹膜播種の治療には【腹腔内に遊離する癌細胞】、【中皮細胞近傍に存在する癌細胞】、【sub-mesothelial layer深層に存

¹Motohiro Imano, Takushi Yasuda, Haruhiko Imamoto, Hitoshi Shiozaki, Harumasa Ohyanagi: Department of Surgery, Kinki University School of Medicine 近畿大学医学部 外科 ²Hitoshi Shiozaki: Director of Kinki University Hospital 近畿大学医学部附属病院院長 ³Harumasa Ohyanagi: Dean of Kinki University School of Medicine 近畿大学医学部長

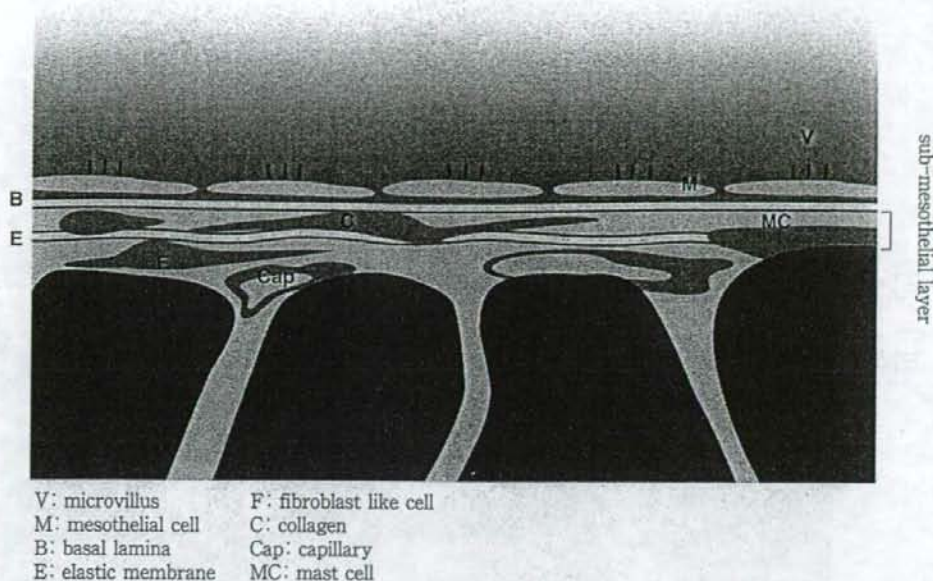


図1 正常状態の腹膜

在する癌細胞】この3つの領域に存在する癌細胞を標的とする必要があると考える。

2. 腹膜播種症例への全身化学療法

腹膜播種に対する全身化学療法の治療成績はリンパ節転移例や肝転移例に比べて極めて低く²⁾、必ずしも有用な治療法であるとはかぎらない。これは5-Fuやmethotrexateなど全身投与された抗癌剤の腹腔への移行率の低さが一因であろう。つまり、これらの薬剤を使用した全身化学療法では【腹腔内に遊離する癌細胞】と【中皮細胞近傍に存在する癌細胞】への効果が得がたいからと推察される。

また、日本臨床腫瘍研究グループは「腹膜播種を有する進行胃癌に対する5-Fu持続静注療法 vs MTX+5-Fu時間差療法による第三相試験: JCOG 0106-MF(登録終了・追跡中)」と「初回化学療法不応(フッ化ピリミジン系抗癌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III相試験JCOG0407」の2つの大規模な比較

試験を行っている。結果の開示が待たれるところである。

3. 腹膜播種症例への腹腔内化学療法

これに対し腹膜播種した病変、つまり【腹腔内に遊離する癌細胞】と【中皮細胞近傍に存在する癌細胞】に対し高濃度の抗癌剤を直接接触させることを期待した投与方法として、³⁾抗癌剤の腹腔内投与が行われてきた。mitomycin C(MMC)、活性炭吸着MMC³⁾、cisplatin(CDDP)など⁴⁾の薬剤の腹腔内投与の報告がある。ただし、MMCやCDDPなどの水溶性薬剤は、①腹膜クリアランスが比較的良好で、腹腔内投与後早期に腹膜や大網から吸収され血中へ移行するため、systemicな有害事象を生じやすい、②したがって腹腔内濃度を長時間高濃度に維持できない、③腹膜下組織の浸透距離はせいぜい2-3mmであり【sub-mesothelial layer深層に存在する癌細胞】には効果が及ぶがたい、④薬剤が腹腔内の癒着を惹起するため、複数回の腹腔内投与を行うと腹腔内の均一な薬剤分布が期待できないといった理由から、必ずしも期待した効果が

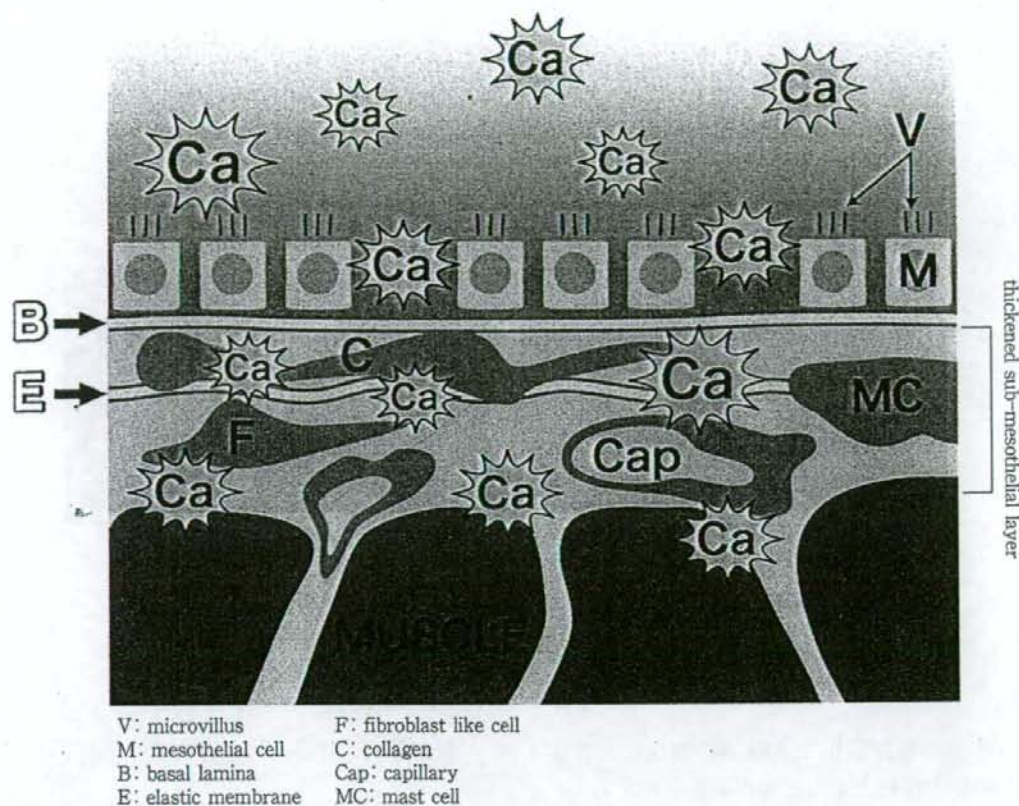


図2 癌細胞の播種を生じた腹膜

得られないことが指摘されている。

このように、胃癌の腹膜播種に対する腹腔内化学療法の有用性が疑問視されている。しかし卵巣癌領域においては、欧米諸国から報告された卵巣癌の腹膜播種に対して腹腔内投与群と静脈内投与群を比較する大規模な3報のランダム化比較試験の結果⁵⁻⁷⁾と、米国国立癌研究所(NCI)で行われたメタアナリシスの結果(エビデンスレベルI, 推奨グレードA)を踏まえて、2007年版の我が国の卵巣がん治療ガイドラインに「Optimalに減量手術ができた腹膜播種を伴う進行卵巣癌症例に対しては、腹腔内化学療法の選択肢を示すことを推奨する」と記載された。胃癌領域においても腹膜播種に対する腹腔内化学療法の有効性を検証するべきである。

4. 薬剤の選択

前述のように特殊な治療標的をもつ腹膜播種を治療するためには、使用する薬剤の選択が肝要である。

我が国では1990年代なかばからCPT-11をはじめ、いわゆる新規抗癌剤が上市された。なかでもタキサン系抗癌剤であるpaclitaxelとdocetaxelはセイヨウイチイの一種(*Taxus brevifolia*)から抽出された化合物で、チューブリンの重合を促進し安定な微小管を形成するとともにその脱重合を抑制することにより抗腫瘍効果を発揮する薬剤である^{8,9)}。また分子量が大きいこと(853.9と807.9)や脂溶性であることから、腹腔内の貯留時間が長いという特性を示す⁸⁾。図3にpaclitaxelを腹腔内投与した症例の血漿中ならびに腹水中のpaclitaxel濃度の時間経過を

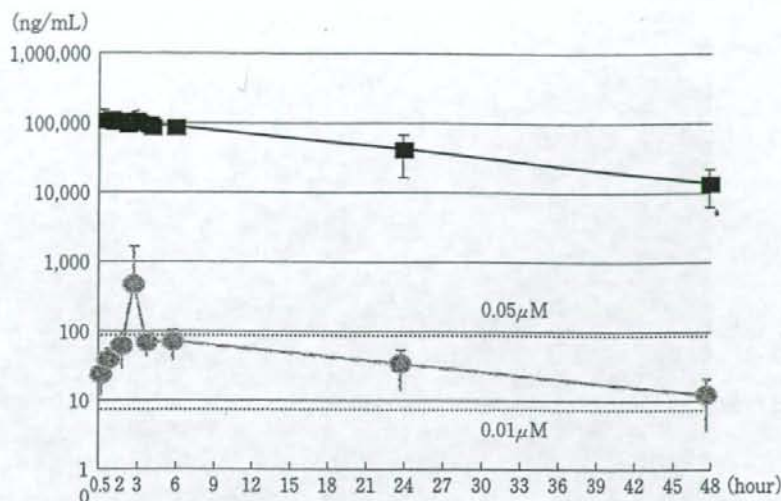


図3 Paclitaxel 腹腔内投与時の腹水中濃度および血漿中濃度推移
 ■腹水中濃度, ●血漿中濃度。

示す。paclitaxel 腹腔内投与後 48 時間での血漿中ならびに腹水中の時間曲線下面積 (AUC) の比は約 1,000 倍であり、腹腔内に長時間・高濃度の paclitaxel が存在した。また静脈内に投与してもその腹水への移行性が良好で、血中濃度に対して 1.4 倍であると報告されている¹⁰⁾。

同様に新規抗癌剤の一種である S-1 は経口 5-fluorouracil (5-Fu) 系抗癌剤で、5-Fu のプロドラッグであるテガフルにギメラシルおよびオテラシルカリウの 2 つのモジュレーターをモル比 1:0.4:1 で配合した製剤である。また S-1 は経口薬剤でありながら腹水中への移行が良好で、血漿中の濃度とほぼ同等であると報告されている¹¹⁾。

5. 抗癌剤腹腔内投与・全身化学療法併用療法 (hybrid chemotherapy)

腹膜播種を治療するにはこの特色ある 2 種類の薬剤を効率的に使用する必要があると考える。つまり、上記の【腹腔内に遊離する癌細胞】ならびに【中皮細胞近傍に存在する癌細胞】に対しては、タキサン系抗癌剤を腹腔内に投与することにより、播種した癌病巣に静脈投与では到底得ることのできない高い濃度の抗癌剤と直接接触させ、その効果を期待する (図 4)。腹腔内に投

与されたタキサン系抗癌剤は腹膜クリアランスが不良なため血中に移行することが少なく、その結果 systemic な有害事象を引き起こすことは少ない。しかし、腹腔内に投与されたタキサン系抗癌剤の腹膜表面から sub-mesothelial layer への浸透距離は限られると考えられる。

その浸透距離は、現在のところ CDDP の 2mm が最も長い距離とされている¹²⁾。タキサン系抗癌剤がそれ以上の浸透距離をもつと仮定しても、癌細胞の着床・増殖により肥厚した sub-mesothelial layer の全層に及ぶ¹³⁾は考えがたい。つまり、【sub-mesothelial layer 深層に存在する癌細胞】に対する治療には別の手段を講じる必要がある。

幸いにもこの sub-mesothelial layer には豊富な血管・リンパ管を含む脈管系が存在する。この脈管系を利用し、腹腔内への移行が良好な S-1 とタキサン系抗癌剤を全身投与することにより、残存する【sub-mesothelial layer 深層に存在する癌細胞】に加え、タキサン系抗癌剤の腹腔内投与による治療で残存した【中皮細胞近傍に存在する癌細胞】ならびに【腹腔内に遊離する癌細胞】を治療しようというのが、この「抗癌剤腹腔内投与・全身化学療法併用療法 (hybrid chemotherapy)」のコンセプトである (図 5)。

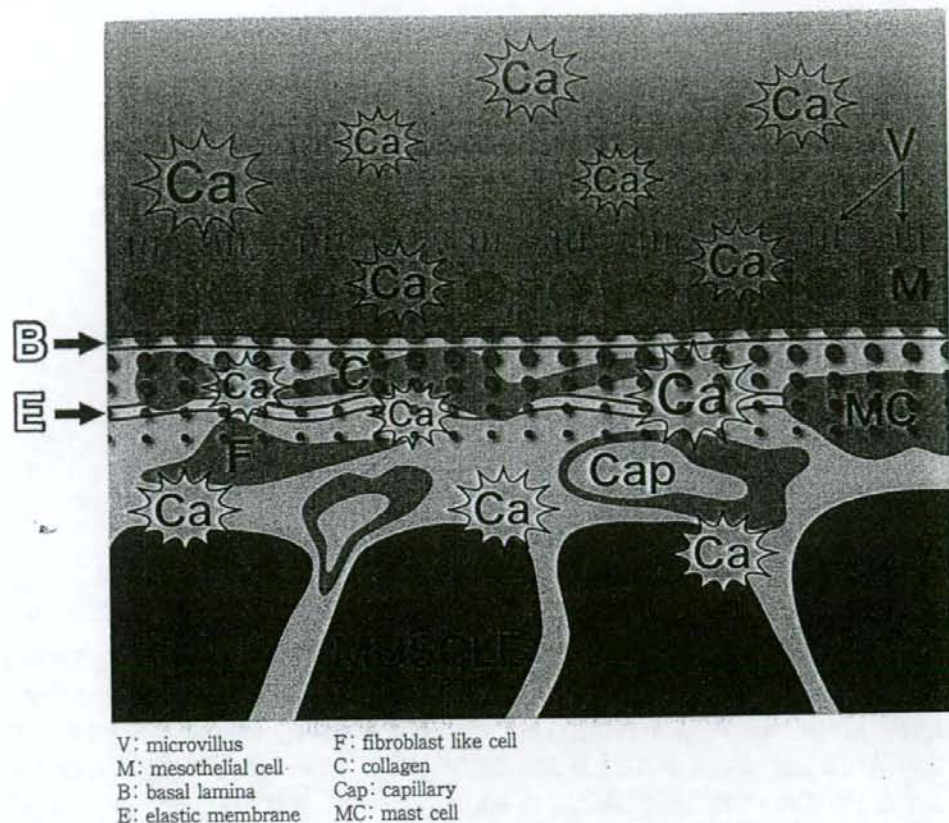


図4 腹腔内投与時の抗癌剤の効果が及ぶ範囲

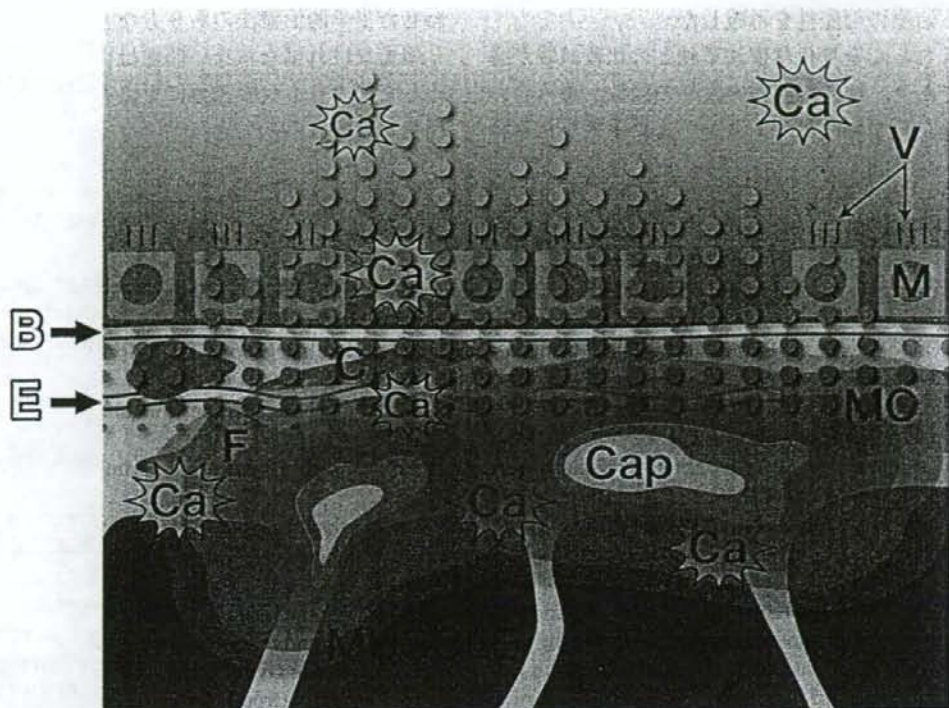
6. 治療成績

近畿大学医学部外科では、術前の腹部造影CT検査などで漿膜浸潤を高率に疑う胃癌症例に対しては、開腹手術に先立ちまず診断的腹腔鏡を施行している。その結果、肉眼的に腹膜播種を確認した症例には本治療法を施行している。レジメンは、まず腹腔内化学療法として腹膜播種確認時に paclitaxel 80 mg/m² を生理食塩液 1,000 mL に溶解し腹腔内に投与する。腹腔内に投与した薬液のドレナージは行わない。引き続き施行する全身化学療法は、可能なかぎり腹腔内投与後 14 日以内に施行することを原則とし、レジメンは OGS (大阪消化管がん化学療法研究会) 0105 のレジメンに則り、paclitaxel 50 mg/m² を day 1 と 8 に投与、S-1 は通常量 (80 mg/m²) を day 1 から 14 まで経口投与し、これ

を 3 週ごとに繰り返した (図 6)。現在までの治療成績は他稿に譲るが¹⁰⁾、成績も比較的良好で、また有害事象も認容内である。また外来通院で治療の継続が可能な、簡便で利用しやすいレジメンである。予後の限られる腹膜播種陽性胃癌症例に対する治療の一手段であると考えている。

おわりに

腹膜播種は胃癌死因のトップを占める。その予後は数カ月と不良であるのに加え、腹水貯留などのために Performance Status は著しく低い。また腹膜播種を伴う胃癌は分化が不良な場合がほとんどで、多くの抗癌剤に対して抵抗性を示す。加えて systemic な化学療法の腹膜転移に対する治療成績は、リンパ節転移例や肝転移例に比べて極めて低い。本稿ではこのような理由で従来治療の対象になりにくかった腹膜播種に対



- V: microvillus
- M: mesothelial cell
- B: basal lamina
- E: elastic membrane
- F: fibroblast like cell
- C: collagen
- Cap: capillary
- MC: mast cell

図5 全身化学療法時の抗癌剤の効果が及ぶ範囲

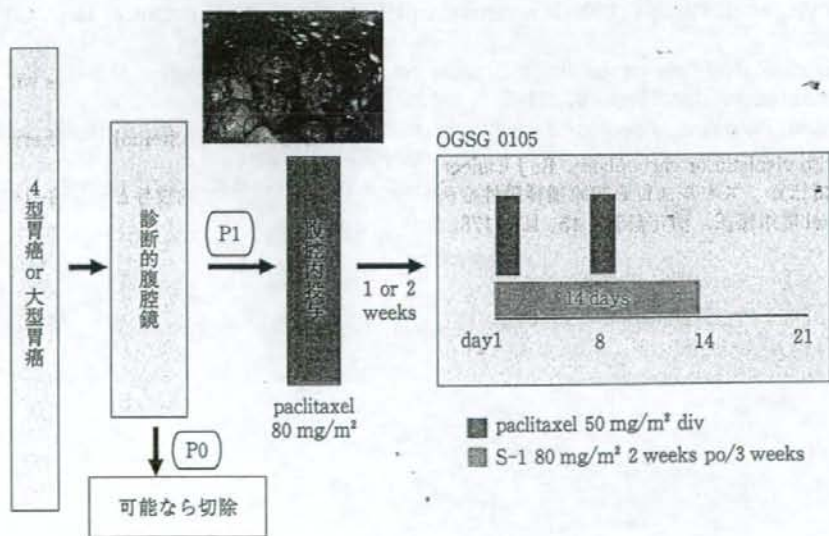


図6 近畿大学外科における腹膜播種を疑う症例に対する治療方針

する治療の可能性を示唆した。

もちろん全身化学療法単独との比較試験が必要であり、加えて腹腔内投与の回数、組み合わせ全身化学療法のレジメン、また手術を組合

わせた集学的治療法のあり方など、これから取り組まなければならない問題は山積している。そして何よりも腹膜播種に更に有効な抗癌剤の開発が望まれる。

■ 文 献

- 1) 今野元博：腫瘍性および炎症性反応中皮細胞の実験的形態学的研究。近畿大学医学雑誌 (Med J Kinki Univ) 20: 105-119, 1995.
- 2) Yamao T, et al: Phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy against peritoneally disseminated gastric cancer with malignant ascites: a report from the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9603 Trial. Jpn J Clin Oncol 34: 316-322, 2004.
- 3) Hagiwara A, et al: Prophylaxis with carbon-adsorbed mitomycin against peritoneal recurrence of gastric cancer. Lancet 339: 629-631, 1992.
- 4) Tsujitani S, et al: Intraperitoneal cisplatin during surgery for gastric cancer and peritoneal seeding. Anticancer Res 13: 1831-1834, 1993.
- 5) Alberts DS, et al: Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med 335: 1950-1955, 1996.
- 6) Markman M, et al: Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 19: 1001-1007, 2001.
- 7) Armstrong DK, et al: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 354: 34-43, 2006.
- 8) Wani MC, et al: Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. J Am Chem Soc 93: 2325-2327, 1971.
- 9) Ringel I, Horwitz SB: Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. J Natl Cancer Inst 83: 288-291, 1991.
- 10) Wiernik PH, et al: Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. Cancer Res 47: 2486-2493, 1987.
- 11) Osugi H, et al: Oral fluoropyrimidine anticancer drug TS-1 for gastric cancer patients with peritoneal dissemination. Oncol Rep 9: 811-815, 2002.
- 12) Los G, et al: Response of peritoneal solid tumours after intraperitoneal chemohyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin. Br J Cancer 69: 235-241, 1994.
- 13) 今野元博ほか：スキルス胃癌腹膜播種陽性症例に対する Paclitaxel 腹腔内投与と逐次 S-1+Weekly Paclitaxel 併用療法。消化器科 45: 169-175, 2007.