

201020008A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 白尾 国昭

平成23(2011)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	-----	5
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	-----	7
仁科 智裕		
3. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	9
天貝 賢二		
4. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	11
浜本 康夫		
5. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	12
澤木 明		
6. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	13
島 清彦		
7. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	15
大川 伸一		
8. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	17
宮田 佳典		
9. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	19
奥野 達哉		
10. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	21
山口 研成		
11. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	23
安井 博史		
12. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	25
田中 正博		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	27
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	35

# I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総括研究報告書  
がんの腹膜播種に対する標準的治療の確立に関する研究

研究代表者 白尾 国昭 大分大学医学部腫瘍内科学講座 教授

研究要旨 腹膜播種を伴う進行胃がんを対象に行った第Ⅲ相無作為化比較試験の結果、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論を得た。次期第Ⅲ相試験の候補として weekly paclitaxel または 5-FU/LV + paclitaxel 併用療法を検討中である。

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 教授  
仁科 智裕  
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 化学療法部副部長  
澤木 明  
愛知県がんセンター中央病院  
消化器内科医長  
畠 清彦  
財団法人癌研究会有明病院  
化学療法科・腫瘍内科部長  
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  
厚生連佐久総合病院 胃腸科医長  
奥野 達哉  
神戸大学病院 消化器内科特定助教  
山口 研成  
埼玉県立がんセンター 消化器内科副部長  
安井 博史  
静岡県立静岡がんセンター  
消化器内科医長  
田中 正博  
大阪市立総合医療センター  
放射線腫瘍科医長

#### A. 研究目的

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った（0106 試験）。加えて、フッ化ピリミジン系抗がん剤を含むレジメンに不応な胃がん腹膜転移例に対する best available 5-FU と weekly paclitaxel を比較した無作為化第Ⅱ相試験を行った（0407 試験）。これらの試験を通じて、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が本研究の目的である。

#### B. 研究方法

0106 試験：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った。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。

0407 試験：腹膜播種を伴う進行胃癌で、一次治療としてフッ化ピリミジン系抗がん剤を使用し不応となった症例を対象に 5-FU 単独持続静注または MTX+5-FU 時間差急速

静注療法 (best available 5-FU) (A 群) vs weekly paclitaxel (B 群) のランダム化比較試験 (第Ⅱ相試験) を行った。Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoint は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

##### 0106 試験：

全登録症例数は 237 例であった。119 例が 5-FU 単独持続静注療法 (A 群)、118 例が MTX+5-FU 時間差療法 (B 群) に割り付けられた。年齢の中央値は A 群：61 歳、B 群：59 歳、性別 (男/女) は A 群：66 例/53 例、B 群：70 例/48 例、PS (0/1/2) は A 群：46

例/69 例/4 例、B 群：46 例/68 例/4 例、切除不能胃がん/再発胃がんは A 群：91 例/28 例、B 群：96 例/22 例、登録直前の点滴 (無/有) は A 群：102 例/17 例、B 群：103 例/15 例であった。以上、A 群、B 群間に大きな差は見られなかった。その他、胃がんの原発巣切除の有無、術後補助化学療法の有無、原発巣肉眼型、原発巣の組織型、腹膜転移巣診断根拠 (腸管狭窄、腸管壁の変形、腹膜腫瘍、腹水)、腹膜以外の転移巣の有無、などについても両群に大きな偏りは見られなかった。

全 237 例の生存期間の中央値は 10.1 ヶ月であった。A 群および B 群の全生存期間の中央値はそれぞれ 9.4 ヶ月、10.6 ヶ月であり、両者に有意差は認められなかった (HR 0.94, p=0.31)。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) の中央値は A 群、B 群それぞれ 8.1 ヶ月、9.0 ヶ月であり、両者に差はなかった。登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合も A 群 41% (7/17)、B 群 57% (8/14) と両者に有意差は認められなかった。B 群において、Grade 3 以上の白血球減少、好中球減少、発熱性好中球減少症、好中球減少を伴う感染、低ナトリウム血症、腹痛、下痢、嘔気などの有害事象の頻度がやや高い傾向にあった。治療関連死亡は 3 例であった (A 群：2 例、B 群：1 例)。

##### 0407 試験：

A 群 (best available 5-FU) に 49 例、B 群 (weekly paclitaxel) に 51 例、計 100 例が登録された。両群の患者背景には差を認めなかった。生存期間に関して両群に差を認めなかった (中央値は両群とも 7.7 ヶ月)。なお、追加に行った無増悪生存期間は

B群で優位に優っていた (A群中央値: 2.4ヶ月、B群中央値: 3.7ヶ月、 $p=0.004$ )。grade 3以上の好中球減少はA群28.6%、B群11.8%、発熱性好中球減少がそれぞれ4.1%、0%とA群で高かった。その他、神経毒性以外は食欲不振がA群14.3%、B群2%、下痢がA群10.2%、B群0%とA群で有害事象の頻度が高い傾向にあった。

#### D. 考察

胃がんの腹膜播種はこれまで抗がん剤による強い毒性が懸念され、治療開発が行われてこなかった領域である。しかし一方で、胃がんは今なお世界全体の悪性腫瘍の死因の第二位を占めており、早急に効果的治療法を確立する必要に迫られている。以上のような理由で本研究 (0106試験) の結果は世界的にも大きな貢献をもたらすことが予想される。今回の第III相試験の結果は、予想に反しMTX+5-FU時間差療法の有用性を示すことが出来なかったが、腹膜播種を対象に化学療法を行った最初の大規模試験であり、今後のこの領域におけるレファレンスとなるものと考ええる。

0407試験においても、両群に明らかな差を見出すことはできなかったが、無増悪生存期間の成績、安全性の成績、および第II相試験であることを考慮したうえで、weekly paclitaxelは今後の比較試験の候補の一つとして期待の持てる治療法として位置づけられるものと考ええる。

また、JCOG参加施設で行った胃がん腹膜転移を対象にした5-FU/LV + paclitaxelの第I/II相試験も終了し、その良好な結果をもとに比較試験の新しい候補レジメンとして検討しているところである。

以上、いくつかの候補レジメンの中から、さらなる治療成績の向上を目指した次期第III相試験を開始する予定である。

#### E. 結論

腹膜播種を伴う進行胃がんを対象に行った第III相無作為化比較試験において、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論を得た。

#### 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

1) Takiuchi H, Yamaguchi K, Shirao K et al. Randomized phase II study of best-available 5-fluorouracil (5-FU) versus weekly paclitaxel in gastric cancer (GC) with peritoneal metastasis (PM) refractory to 5-FU-containing regimens (JCOG0407). 2010 ASCO Annual Meeting Abstract No: 4052

2) 山口研成、白尾国昭、朴成和、山田康秀、土井俊彦、瀧内比呂也、那須淳一郎、中村健一、福田治彦、大津敦、「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-FU ci) vs MTX+5-FU時間差療法(MF)第III相試験(JCOG0106試験)」、第8回日本臨床腫瘍学会学術集会、2010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



研究要旨： フッ化ピリミジン系抗がん剤を含むレジメンに不応な胃癌腹膜転移例に対するセカンドライン治療としての weekly paclitaxel と best available 5-FU を比較する無作為化第Ⅱ相試験を実施した。本試験結果から、腹膜転移症例に対して weekly paclitaxel 療法が有効な治療法の1つであることが示唆された。

#### A. 研究目的

本邦における胃癌のファーストライン治療としては、フッ化ピリミジン系抗がん剤を含む治療が一般的である。またそれらレジメンに不応となった場合には、全身状態が良好であればセカンドライン治療が一般的に行われている。しかしながらセカンドライン治療、特に腹膜転移を有する胃癌に対する標準的治療法は確立されていない。Paclitaxel はいくつかの第Ⅱ相試験の結果から、フッ化ピリミジン系抗がん剤不応の腹膜転移例への有効性が高いことが示唆されている。一方、5-FU 持続静注と 5-FU 急速静注は、in vitro の研究で交差耐性がないことが示されている。そこでフッ化ピリミジン系抗がん剤を含むレジメンに不応な胃癌腹膜転移例に対するセカンドライン治療としての weekly paclitaxel と best available 5-FU を比較する無作為化第Ⅱ相試験を計画した。

#### B. 研究方法

2005年7月から2008年12月に100例が登録された。

適格基準は、以下の1)～13)である。

- 1) 組織学的に胃原発の腺癌であることが確認されている。
- 2) 切除不能胃癌または再発胃癌である。
- 3) 腹膜転移を有する。
- 4) 腹膜以外の他臓器転移の有無は問わない。
- 5) 測定可能病変の有無は問わない。
- 6) 20歳以上、75歳以下

7) PS(ECOG) : 0, 1, 2

8) 以下の i) ii) のいずれか一方に該当する。i)とii)の両方に該当する場合は不適格とする。

i) フッ化ピリミジン系抗がん剤を含む術後補助化学療法が、投与中もしくは最終抗がん剤投与日から24週以内に臨床的に増悪と判断されて中止された。

ii) 術後補助化学療法ではない、4週間以上継続されたフッ化ピリミジン系抗がん剤を含む初回化学療法が、投与中もしくは最終抗がん剤投与日から4週間以内に臨床的に増悪と判断されて中止された。

9) 以下の a) b) のいずれの治療の既往も無い。

a) タキサン系抗がん剤

b) フッ化ピリミジン系抗がん剤の「bulus 投与」と「持続投与」を両方含むレジメン  
10) 前化学療法の最終抗がん剤投与日より14日以上経過している。

11) 化学療法、または胃癌を含む悪性腫瘍に対する放射線療法の既往がない。

12) 適切な臓器機能を有する。

患者本人より文書で同意が得られている。

評価項目：

主要評価項目：全生存期間

副次的評価項目：有害事象

(倫理面への配慮)

なお、本試験は大阪医科大学倫理委員会の審査において承認を得て行われた。

### C. 研究結果

A群に49例、B群に51例が割り付けられた。両群の患者背景には差を認めなかった。生存期間中央値は両群とも7.7か月、1年生存率はA群27.1%、B群31.4%と両群に大きな差を認めなかった。ただし追加解析を行った無増悪生存期間中央値はA群2.4か月、B群3.7か月と有意な差を認めた(p=0.004)。

サードライン治療に移行したのは、A群42例、B群34例であり、A群の67.3%がサードライン治療としてweekly paclitaxelを選択していた。

Grade3以上の血液毒性については、好中球減少がA群28.6%、B群11.8%、発熱性好中球減少がそれぞれ4.1%、0%とA群で高かった。非血液毒性についても食欲不振がA群14.3%、B群2%、下痢がそれぞれ10.2%、0%などと、神経毒性を除けばA群で高かった。

### D. 考察

主要評価項目の全生存期間では両群に大きな差は認められなかった。その要因の1つとして、3次治療への移行率が高かったことがあげられる。中でもbest available 5-FU群の67.3%にweekly paclitaxelが3次治療で投与されていたことが、主たる要因としてあげられるだろう。またセカンドライン試験で腹膜転移例といえどもサードラインへの移行率がこの試験全体で76%もあったことから、比較的状态のいい患者が登録されていたことが想像され、実際の腹膜転移例の実態と少しかけ離れていた可

能性がある。また無増悪生存期間の解析結果からは、明らかにbest available 5-FU群に比べてweekly paclitaxel群がactive regimenであることが示されている。残念ながら今回の試験では、実臨床でよく遭遇する大量腹水症例が除外されており、多くの症例で逐次療法(クロスオーバー)が可能であった。そのことが生存において大きな違いがでなかった最大の要因と考えられる。

### E. 結論

本試験結果から、腹膜転移症例に対してweekly paclitaxel療法が有効なregimenである可能性は極めて高く、セカンドライン治療におけるweekly paclitaxel療法の展開に期待したい。

### 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

米国臨床腫瘍学会(ASCO2010) #4052

### 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 仁科 智裕 四国がんセンター 医員

研究要旨 本研究班における多施設共同臨床試験「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」は胃癌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。最終解析が行われ、Paclitaxel 少量分割療法の有効性・安全性が示された。

#### A. 研究目的

近年消化器癌の化学療法は発達し、幾つかの臨床試験の結果、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化学療法として認知されている。しかし手術不能・再発進行胃癌の約半数を占める腹膜転移（腹膜播種）を主とする症例には S-1/CDDP の投与は困難である。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化学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癌を対象とした JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 消化器がん内科グループによる多施設共同臨床試験 JCOG0407 試験に参加した。

先行する JCOG0106 試験「腹膜転移を有する進行胃癌に対する 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 1 次治療における比較試験であったのに対して、JCOG0407 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」は 2 次治療の臨床研究である。1 次治療の 5-FU 系抗がん剤の投与方法を考慮し、2 次治療で best available 5-FU 療法をコントロールアーム (A 群) とし、Paclitaxel 少量分割

療法を試験治療アーム (B 群) とし比較するランダム化第 II 相試験である。主要評価項目は全生存期間、副次評価項目は有害事象であり、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ールに規定し実施した。

#### C. 研究結果

JCOG0407 試験は 2008 年 11 月に 100 例の登録が登録終了した (A 群 49 例、B 群 51 例)。当院からは 12 例が登録された。1 年の観察期間が終了し最終解析が行われた。主要評価項目である生存期間中央値は両群共に 7.7 ヶ月 (HR= 0.887, p=0.298) であり有意差を認めなかった。Progression-free survival (PFS) 中央値は A 群 2.4 ヶ月、B 群 3.7 ヶ月 (HR=0.568, p=0.004) で有意差を認めた。Grade 3/4 の有害事象はそれぞれ好中球減少が 28.6%、11.8%、発熱性好中球減少が 4.1%、0%、食欲不振が 14.3%、2.0%、下痢が 10.2%、0% で A 群が多く、神経障害 (感覚性) が 0%、3.9% で B 群が多かった。治療関連死を A 群で 1 例認めた。

#### D. 考察

JCOG0407 試験の結果より Paclitaxel 少

量分割投与の有効性と安全性が示された。主要評価項目でA群に対してB群の生存期間の優越性が示されなかった理由としてはA群で不応になった後の2次治療としてPaclitaxel少量分割投与が67%の症例に投与されていたことがあげられる。治療対象は高度に進行したがん患者にもかかわらず生存期間中央値が7ヵ月を超える良好な予後であったことより、Paclitaxel少量分割投与は腹膜播種を有する患者に対しての今後の臨床試験の治療選択になり得ると考えられる。

#### E. 結論

腹膜播種を有する胃がん症例における2次治療としてのpaclitaxel少量分割療法は有効であり認容性も高く、今後の第Ⅲ相試験における治療の候補となり得る。

#### 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. Muro K, Nishina T, et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). *Lancet Oncol.* 11(9): 853-60, 2010.
2. Doi T, Nishina T, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol.* 28(11): 1904-10, 2010.
3. Koizumi W, Nishina T, et al. Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann*

*Oncol.* 21(4): 766-71, 2010.

##### 2. 学会発表

1. Takiuchi H, Nishina T, et al. Multicenter feasibility study of 5-FU, leucovorin, plus paclitaxel (FLTAX) for peritoneal disseminated gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. ASCO-GI. Orland. 2011.
2. 梶原猛史, 仁科智裕, 他. フッ化ピリミジン系抗がん剤を含む化学療法に不応となった高度腹水を有する腹膜転移胃癌に対するpaclitaxel少量分割療法. 第8回日本臨床腫瘍学会学術集会. 東京, 2010.
3. 佐藤太郎, 仁科智裕, 他. FIRIS Study : 切除不能大腸癌の2次治療例に対するFOLFIRI療法とIRIS療法との第Ⅲ相臨床試験[FIRIS study group]. 第8回日本臨床腫瘍学会学術集会. 東京, 2010.
4. 仁科智裕. 無治療の進行・転移性胃癌患者を対象としたベバシズマブの第Ⅲ相試験 (AVAGAST試験). 第48回日本癌治療学会. 京都, 2010.
5. 仁科智裕. クリニカルパスによるがん化学療法のマネジメントの現状と今後の課題. 第11回日本クリニカルパス学会学術集会 松山, 2010.

#### 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 茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター消化器内科部長

研究要旨 癌性腹膜炎による難治性腹水に対して腹水濃縮ろ過還流療法を実施した症例を後ろ向きに解析し、同治療と化学療法の併用可能性を検討した。

A. 研究目的

当院における腹水濃縮ろ過還流療法（以下 CART）の施行状況、治療成績を明らかにし腹水濃縮ろ過還流療法が胃癌の腹膜播種症例に抗がん剤治療を継続するうえで有効な支持療法となり得るか検討した。

B. 研究方法

当院で 2009 年 7 月から 2010 年 12 月までに CART を導入した悪性疾患を有する 15 例を A 群、肝硬変を有する 12 例を B 群とし、またほぼ同時期に腹腔穿刺のみを導入した悪性疾患を有する 19 例を C 群とした。それらの群の治療開始後からのパフォーマンスステータス（以下 PS）、化学療法継続期間、治療（CART、腹腔穿刺）期間、生存期間、入院期間割合を指標に後ろ向きに検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、観察研究に該当するものであることから「疫学研究に関する倫理指針」の摘要範囲であり本研究に対する新たな同意は生存・死亡に関係なく、原則として不要とした。

C. 研究結果

A 群の疾患内訳は胆道癌 7 例、膵癌 4 例、大腸癌 2 例、卵巣癌 1 例、GIST 1 例であった。年齢は  $61.2 \pm 11.3$  歳、性別は男性 9 例、女性 6 例であった。CART の施行回数は  $2.4 \pm 1.3$  回であった。B 群は 12 例全例が肝硬変を有し 1 例に肝細胞癌の合併を認めた。年齢は  $62.5 \pm 7.8$  歳、性別は男性 9 例、女

性 3 例であった。CART の施行回数は  $2.0 \pm 1.8$  回であった。C 群の疾患内訳は大腸癌 6 例、胆道癌 3 例、胃癌 3 例、膵癌 2 例、乳癌 2 例、卵巣癌 1 例、食道癌 1 例、肝細胞癌 1 例であった。年齢は  $65.0 \pm 9.5$  歳、性別は男性 12 例、女性 7 例であった。腹腔穿刺の施行回数は  $4.6 \pm 2.9$  回であった。治療期間中央値は A 群 30 日、B 群 34 日、C 群 73 日であった。生存期間中央値は A 群 66 日、B 群 247 日、C 群 36 日であった。入院期間割合は A 群 33%、B 群 23%、C 群 24%であった。治療後の PS は B 群で 1 例、心不全の悪化がみられたほかは改善傾向を示した。また A 群では CART を施行しながら化学療法を継続し得た症例が 3 例（胆道癌 2 例、膵癌 1 例）あり、それらの化学療法継続期間は 53 日、50 日、27 日であった。

D. 考察

肝硬変症の難治性腹水に対する CART の有効性を示す報告例は散見されるが進行癌を対象とした報告例はほとんどみられない。久保川らは末期癌難治性腹水に CART を繰り返すことにより腹水消退期間を延長させると報告しているが予後の延長までは明らかにしていない。本研究において進行癌に CART を導入した群は腹腔穿刺のみ行った群に比し腹腔穿刺処置の回数を減らし、生存期間を延長させる傾向があることを示した。悪性疾患による難治性腹水で CART を導入した症例で入院期間が延長した原因は導入当初、入院での経過観察をおこなったためと考えられる。

以上より治療過程で大量腹水により化学療法の継続が困難となる胃癌腹膜播種症例において CART は有力な支持療法になる可能性があると考えられた。今後胃癌、腹膜播種の難治性腹水症例に対して CART を用いた前向き研究を行い、有効性を検討していく必要があると考えられた。

#### E. 結論

CART は胃癌腹膜播種症例の難治性腹水に対して支持療法となる可能性が示唆された。

#### 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  
未定

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
未定
2. 実用新案登録  
未定
3. その他

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化学療法部 副部長

研究要旨 Quality Indicator(QI)は「標準医療」が実践されている度合いを数値で示したものであるが測定は煩雑である。簡便な方法として Performance Status(PS)記載を調査し化学療法の質評価に有効な可能性が示唆された。

【背景】 Quality Indicator(QI)は「標準医療」が実践されている度合いを数値で示したものであり、癌診療においても2009年厚生労働省研究班にてQIが作成された。しかし、測定は煩雑であり国内で普及しているとは言えない。Performance Status(PS)はQIとして策定されていないが、化学療法開始前に評価することが標準的と見なされている。

A. 研究目的

診療録へのPS記載有無について、QIとしての可能性を検討する。

B. 研究方法

2008年3月から2010年3月まで当院で経口抗癌剤を処方された患者のうち、化学療法開始時におけるPS記載の有無を診療録からレトロスペクティブに評価。

C. 研究結果

670例のうち、501例(75%)で化学療法開始時のPSが記載されていた。腫瘍内科では315例中2例(1%)、他科全体では355

例中167例(47%)でPS記載が漏れており、各科における記載漏れは1%~53%まで大きな開きが認められた。

D. 考察

化学療法開始時のPS記載/化学療法を行った全患者、はQIとして測定が容易であり、各病院間や診療科間の質評価に有用である可能性がある。特に経口抗癌剤では処方後にコメディカルのチェックを受けることが少なく、投与時の担当医によるPS評価記載は安全性を客観的に評価する指標として重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

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

研究分担者 澤木 明 愛知県がんセンター中央病院 消化器内科部

研究要旨 切除不能な消化管間質腫瘍の二次治療薬であるスニチニブの実臨床における有効性及び安全性を検討した。多国間および本邦において行われた臨床試験と遜色ない結果が示された。

A. 研究目的

胃がんの一つである消化管間質腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor) は肝転移以外に腹膜播種の転移形式で再発することが多い。腹膜転移を中心とした転移・再発 GIST の二次治療薬であるスニチニブの実臨床における有効性及び安全性を評価する。

B. 研究方法

当院でスニチニブ治療を行った 18 名の GIST 患者を後方視的に検討を行った。有効性は抗腫瘍効果や治療不成功期間で安全性は RECIST にて評価を行った。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報の漏えいに対して院内の個人情報保護に対する規定に遵守してデータの収集、解析をおこなった。

C. 研究結果

治療不成功期間は 207 日、奏効率は有効が 5.6%、安定が 44.4%であった。頻度の高い優雅事象は手足症候群、肝障害、倦怠感、食欲不振、高血圧、貧血、白血球および好中球減少であった。半数に減量または休薬が必要であった。

D. 考察

多国間共同第Ⅲ相臨床試験および本邦における第Ⅱ相臨床試験における無増悪生存期間および抗腫瘍効果と同等の結果であったことから、実臨床におけるスニチニブの有効性が示された。また、安全性についても、前述の臨床試験と遜色ない結果がであ

った。

E. 結論

切除不能 GIST の二次治療としてのスニチニブの有効性及び安全性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsumoto K, Sawaki A, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Niwa Y, Tajika M, Kawai H, Kondo S, Yamao K. Clinical efficacy and safety of sunitinib after imatinib failure in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor. Jpn J Clin Oncol. 41(1): 57-62: 2011

2. 学会発表

なし

(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 畠清彦 財団法人癌研究会有明病院化学療法科部長

研究要旨

胃癌における標準治療の奏効判定に末梢循環血中腫瘍細胞による効果予測を行った。第2選択治療の導入の適否について研究した。

A. 研究目的

胃癌における標準治療での奏効判定に、末梢循環血中腫瘍細胞の有無、抗がん剤治療の前後での測定により、予測が可能であることを示す。胃癌の第2選択治療における抗がん剤治療の施行可能かどうか、導入後の継続可能かどうかについて検討した。

B. 研究方法

胃癌治療前後に、末梢循環血中腫瘍細胞を測定し、S1+CDDP または Paclitaxel による治療を行い、その後2週間で測定した。また第2選択治療へ導入できたかどうか、導入の効果があるかどうかを多変量解析で検討した。

（倫理面への配慮）

施設内のIRBの審査及び承認を得ている

C. 研究結果

抗がん剤治療前後で後方視的解析として、末梢循環血中腫瘍細胞(CTC)を測定したところ、治療開始後2週間および4週間目のCTCが4個以上検出された群ではPFS, OS共に短く、予後不良であった。また第2選択治療に導入可能か導入した効果があったかどうかの因子解析を行ったところ、PS2、65歳を超える年齢、姑息手術が必要

であったかどうかで、この因子があると、第2選択は導入できないか、または増悪して導入しても導入の意義がないと考えられた。

D. 考察

まずCTCは抗がん剤治療の surrogate marker となりうると考えられた。またPS2、65歳を超える例、姑息手術が必要な例では第2選択治療を導入しても危険であるかまたは意義が少ないと考えられた。

E. 結論

胃癌全体で以上の結果が得られたが、今後腹膜播種を有する群とない群との比較解析が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hijioka S, Chin K, Seto Y, Yamamoto N, Hatake K. Eight-year survival after advanced gastric cancer treated with S-1 followed by surgery. World J Gastroenterol. 16(22):2824-7. 2010

- Matsusaka S, Chin K, Ogura M, Suenaga M, Shinozaki E, Mishima Y, Terui Y, Mizunuma N, Hatake K. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Sci.* 101(4):1067-71. 2010
  - Kodaira M, Takahashi S, Yamada S, Ueda K, Mishima Y, Takeuchi K, Yamamoto N, Ishikawa Y, Yokoyama M, Saotome T, Terui Y, Hatake K. Bone metastasis and poor performance status are prognostic factors for survival of carcinoma of unknown primary site in patients treated with systematic chemotherapy. *Ann Oncol.* (6):1163-7. 2010
2. 学会発表
- Circulating Tumor Cells and Circulating Endothelial Cells are useful as surrogate markers for FOLFOX4 with or without bevacizumab in mCRC. S. Matsusaka, N. Mizunuma, Y. Terui, M. Suenaga, E. Shinozaki, Y. Kuboki, K. Chin, K. Hatake ASCO-GI 2011/1/20-22 San Francisco, CA, USA
- 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	西村 賢	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 相試験を経たのち第 II 相試験をおこなった。

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抗腫瘍効果と安全性を検討した

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> と CDDP 70-60mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に点滴静注し、4 週間を 1 サイクルとし、3 剤の投与は最大 6 サイクル、引き続いて S-1 と docetaxel (DS) を同様に繰り返し投与した。主要評価項目は objective response rate。

(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

59 例 (男性 47 例、女性 12 例) の登録がなされた。年齢中央値は 62 歳。ECOG PS は 0/1/2 が 40/18/1 例。投与サイクル数中央値は 7 (DCS が 6、DS が 1)。overall response rate は 81.3% (48/59)。MST と PFS は未評価。Level 3 の 80 mg/m<sup>2</sup> であり Grade3/4 の有害事象は白血球減少(44%)、好中球減少(72.8%)、貧血 (15.2%)、発熱性好中球減少 (13.5%)、食欲不振 (6.7%)、

嘔気(5.1%)、嘔吐(5.1%)、倦怠感(1.6%)、下痢 (5.1%) であった。治療関連死は 1 例 (原病部位の穿孔、手術拒否) であった。

D. 考察

CDDP の投与量は骨髄抑制、腎機能低下の点から 60mg/m<sup>2</sup> と変更したが抗腫瘍効果に遜色はなかった。有害事象の結果から比較的 safely に投与できるレジメンと考えられる。

E. 結論

進行・再発胃癌に対する DCS の抗腫瘍効果は高く、かつ安全に投与することが出来ると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

2. 学会発表

1) T. Yoshii, S. Ohkawa : Clinical outcome of local recurrence cases after endoscopic mucosal resection (EMR) for Japanese Classification stage 0 esophageal cancer. ASCO2010 2010/6/4-6/8 J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4135)

2) M.Ueno, S. Ohkawa, T. Kawano, S. Kobayashi, K. Miyakawa, T. Yoshida : The usefulness of PET/CT and diffusion-weighted MRI in pancreatic cancer. ASCO2010 2010/6/4-6/8 J Clin Oncol 28, 2010 (suppl; abstr e14651)

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