

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 宮田 佳典 佐久総合病院 胃腸科医長

研究要旨 腹膜播種を有する消化器癌患者において治療前に UGT1A1\*6, \*28 遺伝子多型を測定した。PS などの因子を総合的に判断し CPT-11 を含む化学療法を行ったが、既知の重篤な有害事象を発症することなく安全に投与できた。

#### A. 研究目的

イリノテカン投与による好中球減少と遺伝子多型 (UGT1A1\*6, \*28) との関連は広く知られているが、UGT1A1 遺伝子多型検査を行った上で腹膜播種患者に CPT-11 を投与した場合の安全性や有効性については知られていない。UGT1A1 遺伝子多型をあらかじめ検査した上で CPT-11 を含む化学療法を投与した患者の安全性および有効性に与える影響を解析する調査研究を実施し、特に腹膜播種患者における安全性を検討した。

#### B. 研究方法

当院で 2009 年 3 月以降に CPT-11 を含む化学療法を施行した結腸・直腸癌または胃癌の患者である。明らかな腸管通過障害や黄疸のない患者に文書で同意を得た上で UGT1A1\*6 および\*28 の遺伝子多型を検査した。初回の CPT-11 投与量は保険承認容量の 150mg/m<sup>2</sup> とした。UGT1A1\*6, \*28 がともに野生型の症例 (ワイルド群)、\*6 あるいは\*28 のどちらか一方がヘテロ接合体である症例 (ヘテロ群)、6 または 28 いずれかホモ群の 3 群に分けて比較することとした。\*6, \*28 いずれもヘテロのいわゆるダブルヘテロはホモ群とした。比較対照として多施設で行った 2009 年 4 月～2010 年 4 月結腸・直腸癌に対する FOLFIRI 施行例 (202 例) をおいた。

(倫理面への配慮)

患者を特定できる情報を公開しない。

#### C. 研究結果

当院で UGT1A1 遺伝子多型を検査したのは 18 例で、ワイルド群 10 例 (56%)、ヘテロ群 6 例 (33%)、ホモ群 2 例 (11%) であった。対照群の、ワイルド群 94 例 (47%)、ヘテロ群 91 例 (45%)、ホモ群 17 例 (8%) であった。PS は 0/1 が 15 例 (83%) 2/3 が 3 例 (17%) で対照群の PS 0/1 が 98% であり当院症例で PS が悪い傾向にあった。腹膜播種を有する症例は 4 例でワイルド群 3 例 (いずれも PS1)、ヘテロ群 1 例 (PS0) であった。当院では UGT1A1 遺伝子多型に関わらず 150mg/m<sup>2</sup> を初回投与量としたが、対照群における CPT-11 の初回投与量中央値は、ワイルド群 146.5 mg/m<sup>2</sup>、ヘテロ群 145.0 mg/m<sup>2</sup>、ホモ群 120.0 mg/m<sup>2</sup> で、やや低い傾向を認めた。

検査結果が判明するまでの間に全身状態が悪化した 3 例を除いた 15 例に治療が行われた。Grade 3 以上の好中球減少を 7 例 (47%) に認めた。内訳はワイルド群 3 例、ヘテロ群 3 例、ホモ群 1 例であった。腹膜播種のある症例はワイルド群の 1 例のみ grade 3 の好中球減少を来したが、自覚症状はなく 9 コースが減量なく投与されている。対照群における grade 3 以上の好中球減少はワイルド群 44%、ヘテロ群 64%、ホモ群 71% であった。ホモ群では特に 2 サイクル目において grade 4 の発現率が高かった。治療関連死はヘテロ群の 1 例に認めた。

#### D. 考察

本解析の結果から、腹膜播種を有することが CPT-11 の投与禁忌とはならないこと

が確認された。UGT1A1\*6, \*28 遺伝子多型やPSなどの危険因子を総合的に考慮しCPT-11の投与可否を検討すべきと考えられた。

E. 結論

腹膜播種を有する患者にもCPT-11投与は可能である。

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

第48回日本癌治療学会学術集会(2010年10月京都)

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 奥野 達哉 神戸大学消化器内科 特定助教

研究要旨 抗がん剤血中濃度、患者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は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や、治療中の患者個々抗がん剤血中濃度と有害事象、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り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'-TSER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）可能性を認めた為、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において、

TNFRSF1B遺伝子のA1466G遺伝子型に着目し1466 Aを持つ患者群では、CRを得る可能性が高い事を見出した(p = 0.040)。しかし、追加検討したM196R/T587G またはC1493T遺伝子型では治療効果予測は行い得なかった(J Exp Clin Cancer Res. 2010 Jul 20;29:100.)。

#### D. 考察

TNF- $\alpha$  は炎症にかかわる重要なサイトカインであるが、二つの受容体を有する。このうち TNFR2 をコードする、TNFRSF1B 遺伝子は第 1 番染色体短腕に位置し、以前から複数の多型が報告されている。この分野については消化器領域においては炎症性腸疾患等の分野で、その発現量分析や遺伝子型との関係が報告されてきたが、最近では癌領域においても文献的報告がなされてきた。今回我々は3' 非翻訳領域の 1466 A/G に注目し解析を行い、A を持つ患者群が G のみの患者群に比し優位に CR を得、治療効果も高い傾向があることを見出した。

#### 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、また、今回の検討では TNFRSF1B3' 非翻訳領域の 1466 A/G に注目し解析を行い、1466 A を持つ患者群が優位に CR を得、治療効果も高いことを見出した。今後、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、今後も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

TNFRSF1B A1466G genotype is predictive of clinical efficacy after treatment with a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma. Kuwahara A, Yamamori M, Fujita M, Okuno T, Tamura T, Kadoyama K, Okamura N, Nakamura T, Sakaeda T. J Exp Clin Cancer Res. 2010 Jul 20;29:100.

##### 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

研究分担者 山口研成 埼玉県立がんセンター 消化器内科

研究要旨 細胞補湯面に存在するヌクレオリンは、様々な癌で認められている。胃癌細胞株を用いて細胞表面のヌクレオリンを検討した。また、DNA アプタマーを用いて増殖抑制を検討した。検討の結果、細胞表面ヌクレオリンは胃癌治療のターゲットとして有望であることを確認した

#### A. 研究目的

ヌクレオリンは、**non-ribosomal protein**で、主に核小体の密な繊維状領域に局在する細胞表面のヌクレオリンは **Tipa** のレセプターとして作用している。このヌクレオリンが治療のターゲットたり得るか基礎検討を行った。

#### B. 研究方法

5 つの胃癌細胞株を用い、細胞表面の抜くレオウインの局在を検討し、**DNA Aptamer**にて抑制実験を行った。

（倫理面への配慮）

**cell line**での検討であるために、現時点での倫理的要件は発生しない。

#### C. 研究結果

検討した5種の胃癌細胞株のうち4種の細胞表面にヌクレオリンが多く存在していた。また、ヌクレオリンをターゲットとしたアプタマーによる増殖抑制がかかった。

#### D. 考察

細胞表面のヌクレオリンは多くの癌で認められている。ヌクレオリンの検討から、様々なリガンドのレセプターであることが示唆されている。増殖抑制に使ったアプタマーは正常細胞への細胞毒性を認めず、ヌクレオリンが胃癌治療のターゲットとして期待できることが示唆された。

#### E. 結論

細胞表面のヌクレオリンは、胃癌の治療ターゲットとなり得る。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Watanabe T, Yamaguchi K, et al.

Nucleolin as cell surface receptor for tumor necrosis factor-alpha inducing protein: a carcinogenic factor of

*Helicobacter pylori*. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010 Jan 5.

Doi T, Yamaguchi K, et al. Phase I/II Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin (XELOX) Plus Bevacizumab As First-line Therapy in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 May 12.

Muro K, Yamaguchi K, 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. 2010 Aug 12.

Watanabe T, Yamaguchi K, et al. Nucleolin on the cell surface as a new molecular target for gastric cancer treatment. Biol Pharm Bull. 2010;33(5):796-803.

2. 学会発表

Yamaguchi K et al. The final report of post-marketing surveillance for cetuximab in colorectal cancer in Japan. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 4; abstr 590)

Yamazaki K, Yamaguchi K et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetics study of intravenous aflibercept plus irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid (FOLFIRI) in patients with metastatic colorectal cancer. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract No: 538

Chin K, Yamaguchi K et al. Phase II study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellarnanoparticle as second-line treatment for advanced or recurrent gastric cancer. 2010 ASCO Annual Meeting Abstract No: 4041

Takiuchi H, Yamaguchi 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

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 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 科部長 安井博史

研究要旨 胃癌、腹膜播種に対して行われてきた試験成果の検討ならびに新規治療方法の開発と今後の展望。

A. 研究目的

本研究の目的は日常臨床において治療に難渋する胃癌、腹膜播種に対する標準治療の確立であり、これまで国内で行われてきた試験結果を基に新規治療方法の開発、確立を行うことを目的としている。

B. 研究方法

胃癌、腹膜播種を対象としてこれまでに本邦で行われた試験結果の検証し、高度腹膜播種を対象とした新規治療法である5-FU/Leucovorin+Paclitaxel (FLTAX)療法の安全性確認試験結果の検証を行う。

(倫理面への配慮)

本研究における倫理面への配慮については、上記臨床試験はすべて前向き試験であり、全参加施設内での倫理審査委員会の承認を得、承認された同意説明文書を用いた説明の後、患者の同意を得て、施行している。また、試験途中での重篤な有害事象についても、JCOG内の効果安全性評価委員会に報告し、適切な対応をとるなどの安全性を高める努力を行っている。さらには、本年度からの臨床研究倫理指針にも従うように、各施設内の取り決めに従って対応している。

C. 研究結果

初回化学療法で胃癌、腹膜播種を対象と

した5-FU持続静注療法とMTX/5-FU時間差

療法の第III相比較試験(JCOG0106)では、5-FU 持続静注療法と比較してMTX/5-FU 時間差療法の延命効果を示すことができなかった(ハザード比0.94、 $p=0.31$ )。その後行われた、5-FU不応となった二次治療の胃癌、腹膜播種症例を対象としたbest available 5-FUとPaclitaxel毎週投与療法の無作為化第II相試験(JCOG0407)が2010年ASCOで結果が報告された。主要評価項目の生存期間中央値は両群とも7.7か月であったが、PFS（無増悪生存期間）中央値はbest available 5-FU群：2.4か月、Paclitaxel群：3.7か月であり、Paclitaxel群で有意な延長が認められた(ハザード比0.568、 $p=0.004$ )。

また、上記2つの試験対象とはならなかった高度腹水ならびに経口摂取不可能な高度腹膜播種を有する症例を対象としたFLTAX療法の安全性確認試験が2011年ASCO-GIにて結果が報告された。この試験は、第I相にてFLTAX療法(Level 1 (n=6): 5-FU bolus/1-LV div 2hr/PTX div 1hr =500/250/60, level 2 (n=6): 600/250/80 mg/m<sup>2</sup> (day1, 8, 15, q4w))の用量制限毒性(DLT)、推奨用量(RD)を決定後、第II相(n=19)にてRDにおける2コース完遂割

合を主要評価項目とし安全性を評価している。Level 1 の 1 例に消化管穿孔 Gr4 の DLT、level 2 の 2 例に発熱 Gr3、発熱性好中球減少 Gr3 の DLT、1 例に Gr4 の発熱性好中球減少を伴う治療関連死亡を認め、level 1 を RD とした。2 コース完遂割合は 92% で、Gr3/4 好中球減少 12% (発熱性好中球減少 8%) を認めた。ただし、2 次治療の 7 例中 5 例に最終投与後 30 日以内死亡 (治療関連死亡 1 例、原病死 4 例) を認めた。この結果から高度腹膜播種を有する胃癌に対する FLTAX 療法は 1 次治療例において level 1 の用量スケジュールで安全に施行可能と考えられた。

#### D. 考察

胃癌、腹膜播種は実臨床でよく遭遇する病態であるが、腹水やイレウス、水腎症、閉塞性黄疸などによって、全身化学療法だけでなく対処療法においても治療に苦慮することがある。特に大量腹水、経口摂取不可能な高度腹膜播種を伴う症例においては、治療方法が確立されておらず、治療の安全性、有効性ならびに治療方法の確立が特に望まれるところである。

今回報告された JCOG0407 から、5-FU を base にした初回治療が不応となった腹膜転移を有する (高度腹膜播種以外) 症例に対する二次治療は、Paclitaxel 毎週投与法が推奨され、今後、胃癌、腹膜播種に対する二次治療に関する第Ⅲ相試験を考えるに当たって、weekly Paclitaxel 療法は有望な候補レジメンであることが示された。しかし、高度腹膜播種に対する治療方法は未だ開発途中である。今回報告された FLTAX 療法が高度腹膜播種を対象とした初の前向き試験であることから、この試験結果をもとにさらなる試験の開発が必要である。

#### E. 結論

今後、胃癌、高度腹膜播種に対する FLTAX 療法の長期成績の検討ならびに、FLTAX 療法、Paclitaxel 毎週投与法、5-FU/LV などを試験アームとした第Ⅲ相比較試験の計画が必要と考える。

#### 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

1. 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). J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4052)

2. Multicenter feasibility study of 5-FU, leucovorin, plus paclitaxel (FLTAX) for peritoneal disseminated gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 4; abstr 119)

3. 第 83 回日本胃癌学会総会 2011/03/05  
高度腹水または経口摂取不能な腹膜転移胃癌に対する FLTAX 療法の安全性確認試験

#### 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

特記すべき事はありません。



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 田中正博 大阪市立総合医療センター 放射線腫瘍科 部長

研究要旨 切除不能または再発胃癌に対しての標準治療は S-1+CDDP 療法である。しかし、高度腹水または摂取不良な腹膜転移を有する胃癌に対しては、全身状態不良例が多く、CDDP 投与困難例も多く、標準療法は確立していない。今回、フルオロウラシル/1-ロイコボリン+パクリタキセル併用療法（FLTAX 療法）の多施設での安全性確認試験をおこなった。分担研究として 2 例を登録した。

A. 研究目的

高度腹水または摂取不良な腹膜転移を有する切除不能または再発胃癌に対する FLTAX 療法の毒性を評価し、推奨容量を決定する。

B. 研究方法

高度腹膜転移胃癌を対象とし、FLTAX 療法 (Level 1 (n=6): 5-FU bolus/LV div 2hr/PTX div 1hr =500/250/60, level 2 (n=6): 600/250/80 mg/m<sup>2</sup> (day1, 8, 15, q4w))の用量制限毒性 (DLT)、推奨用量 (RD) を決定後、Part II (n=19)にて RD における 2 コース完遂割合を主要評価項目とし安全性を評価した。

(倫理面への配慮)

本試験は、ヘルシンキ宣言に則った試験実施計画書に基づき作成され、当施設の倫理委員会の審査の承認と患者本人からの文書の同意を得て登録を行った。また個人情報の管理も徹底して配慮し試験を実施した。

C. 研究結果

Level 1 の 1 例に消化管穿孔 Gr4 の DLT、level 2 の 2 例に発熱 Gr3、発熱性好中球減少 Gr3 の DLT、1 例に Gr4 の発熱性好中球減少を伴う治療関連死亡を認め、level 1 を RD とした。2 コース完遂割合は 92%であった。

D. 考察

FLTAX 療法は、安全に施行できた。今後、第Ⅲ相試験で比較試験をおこない有効性の確認が必要であると考えられた。

E. 結論

高度腹水または摂取不良な腹膜転移を有する切除不能または再発胃癌に対する FLTAX 療法は、安全に施行することが確認でき、今後の胃癌治療の選択肢が増えたと考えられた。

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  
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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
平島詳典、 <u>白尾国昭</u>	胃がん腹水例に 全身化学療法は 有効か？有効であ れば何を選択すれ ばよいのか？	大津敦、 古瀬純司、 中川和彦、 徳田裕、 南博信、 畠清彦、 田村和夫	EBM がん化学 療法・分子標 的治療法	中外医学社	東京	2010	39-44
吉田元樹、 <u>瀧内比呂也</u>	胃がん～切除不 能進行胃がんに 対する薬物療法 の二次治療は必 要か？ また、何 を選択すればい いのか？	大津敦、 古瀬純司、 中川和彦、 徳田裕、 南博信、 畠清彦、 田村和夫	EBM がん化学 療法・分子標 的治療法	中外医学社	大阪	2010	30-34
仁科智裕	大腸がん二次治 療においてペバ シズマブの継続 投与 (beyond progression) はすべきか？	大津敦、 古瀬純司、 中川和彦、 徳田裕、 南博信、 畠清彦、 田村和夫	EBM がん化学 療法・分子標 的治療法	中外医学社	大阪	2010	79-82
仁科智裕	外来化学療法の 実際 (システム とマネジメント のポイント)	大津敦	胃癌を診る・ 治療するー早 期発見から緩 和ケアまで 消 化器 BOOK 01	羊土社	東京	2010	130-138

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Kuniaki Shirao</u> & Toshirou Nishida & Toshihiko Doi & Yoshito Komatsu & Kei Muro & Yinhua Li & Eiji Ueda & Atsushi Ohtsu	Phase I/II study of sunitinib malate in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor after failure of prior treatment with imatinib mesylate	Invest New Drugs	28	866-875	2010
Kimie Sai, Yoshiro Saito, Keiko Maekawa, Su-Ryang Kim, Nahoko Kaniwa, Tomoko Nishimaki-Mogami, Jun-ichi Sawada, <u>Kuniaki Shirao</u> , Tetsuya Hamaguchi, Noboru Yamamoto, Hideo Kunitoh, Yuichiro Ohe, Yasuhide Yamada, Tomohide Tamura, Teruhiko Yoshida, Yasuhiro Matsumura, Atsushi Ohtsu, Nagahiro Saijo, Hironobu Minami.	Additive effects of drug transporter genetic polymorphisms on irinotecan pharmacokinetics/pharmaco dynamics	Cancer Chemother Pharmacol	66 (1)	95-105	2010
佐藤雄己、安部智英 鈴木陽介、西村文宏 半田有希子、河島史江、 伊藤弘樹、大津智、 <u>白尾国昭</u> 、武山正治	がん化学療法におけるレジ メン登録制の構築とレジメ ンオーダーシステム導入の評 価	日本病院薬剤師会 雑誌	46 (3)	373-377	2010
Hamaguchi T, <u>Shirao K</u> , Moriya Y, Yoshida S, Kodaira S, Ohashi Y.	Final results of randomized trials by the National Surgical	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	Epub ahead of print		2010
Sai K, Saito Y, Tatewaki N, Hosokawa M, Kaniwa N, Tomoko Nishimaki-Mogami, Nait M o, Sawada J, <u>Shirao K</u> , Hamaguch T i, Yamamoto N, Kunitoh, H Yuichiro Ohe, Tamura T, Yamada Y, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Matsumura Y,	Association of carboxylesterase 1A genotypes with irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients	British Journal of Clinical Pharmacology	70 (2)	222-233	2010

Saijo N , Okuda H.					
Takahari. D, ShimadaY, Takeshita. S, Nishitani. H, Takashima. A, Okita. N, Hirashima. Y, Kato. K, Hamaguchi. T, Yamada. Y, <u>Shirao. K</u>	Second-line chemotherapy with irinotecan plus cisplatin after the failure of S-1 monotherapy for advanced gastric cancer	gastric cancer	13	186-190	2010
Kato. K , Inaba. Y, Tsuji. Y, Esaki. T, Yoshioka. A, Mizunuma. N, Mizuno. T, Kusaba. H, Fujii. H, Muro. K, Shimada. Y and <u>Shirao. K</u>	A Multicenter Phase-II Study of 5-FU, Leucovorin and Oxaliplatin (FOLFOX6) in Patients with Pretreated Metastatic Colorectal Cancer	Jpn J Clin Oncol	Epub ahead of print		
Watanabe. K, Out. S, Morinaga. R, Kawano. S, Hirashima. Y, Sakashita. H, <u>Shirao. K</u>	Vesicocutaneous fistula formation during treatment with sunitinib malate: Case report	BMC Gastroenterol	1 (10)	128	2010
Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, Katai H, Ito S, Fuse N, Kinoshita T, <u>Yasui H</u> , Terashima M, Goto M, Tanigawa N, <u>Shirao K</u> , Sano T, Sasako M.	Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer	Cancer Chemother Pharmacol	Sep1	1432-1438	2010
Sakamoto T, <u>Yasui H</u> , Boku N, Onozawa Y, Hironaka S, Fukutomi A, Yamazaki K, Taku K, Machida N, Todaka A, Tomita H, Tsushima T, Taniguchi H, Hamauchi S.	Comparison of combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin regimen administered every 2 or 4 weeks in pretreated patients with unresectable or recurrent gastric cancer: retrospective analysis	Int J Clin Oncol	Jun; 15 (3)	287-293	2010
Doi T, Muro K, Boku N, Yamada Y, Nishina T, <u>Takiuchi H</u> , Komatsu Y, Hamamoto Y, Ohno N, Fujita Y, Robson M, Ohtsu A.	Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer	J Clin Oncol	28	1904-1910	2010

Shitara K, Yokota T, Takahari D, Shibata T, Ura T, Komatsu Y, Yuki S, Yoshida M, <u>Takiuchi H</u> , Utsunomiya S, Yatabe Y, Muro K.	Phase II study of combination chemotherapy with biweekly cetuximab and irinotecan for pre-treated metastatic colorectal cancer harboring wild-type KRAS	Jpn J Clin Oncol	40	699-701	2010
Muro K, Boku N, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, Yamaguchi K, <u>Takiuchi H</u> , Esaki T, Tokunaga S, Kuwano H, Komatsu Y, Watanabe M, Hyodo I, Morita S, Sugihara K.	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	853-860	2010
Kato K, Muro K, Minashi K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, <u>Takiuchi H</u> , Komatsu Y, Miyata Y, Fukuda H.	Phase II Study of Chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and Cisplatin for Stage II-III Esophageal Squamous Cell Carcinoma: JCOG Trial (JCOG 9906).	Int J Radiat Oncol Biol Phys		Epub ahead of print	2010
Kato K, Tahara M, Hironaka S, Muro K, <u>Takiuchi H</u> , Hamamoto Y, Imamoto H, Amano N, Seriu T.	A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy	Cancer Chemother Pharmacol		Epub ahead of print	2010
木村豊, 町田浩久, 藤谷和正, 山本守敏, 富永和作, 矢野浩司, 下川敏雄, <u>瀧内比呂也</u> , 辻仲利政, 古河洋	腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌における S-1+Paclitaxel 併用療法の Feasibility 試験(OGSG0401)	癌と化学療法	37	151-155	2010
瀧内比呂也	胃癌化学療法における世界の地域間差 切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法	胃がん perspective	3	58-61	2010
瀧内比呂也	臓器部位別の治療戦略 胃がん-切除不能進行・再発胃がん-	がん治療レクチャー	1	58-61	2010

瀧内比呂也	Lower G. I. /Colon and Rectum Cancer 大腸癌 進行・再発大腸癌に対する標準的化学療法	癌と化学療法	37	2085-2086	2010
T Okusaka, K Nakachi, A Fukutomi, N Mizuno, S Ohkawa, A Funakoshi, M Nagino, S Kondo, S Nagaoka, J Funai, M Koshiji, Ynannbu, J Furuse, M Miyazaki and Y Nimura	Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative study in Japan	British J Cancer	103	469-474	2010
W. Koizumi, N. Boku, K. Yamaguchi, Y. Miyata, A. Sawaki, T. Kato, Y. Toh, I. Hyodo, T. Nishina, T. Furuhashi, K. Miyashita and Y. Okada	Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer	Annals of Oncology	21	766-771	2010
KINICHI HOTTA, TSUNEO OYAMA, TOMOAKI SHINOHARA, YOSHINORI MIYATA, AKIKO TAKAHASHI, YOKO KITAMURA AND AKIHISA TOMORI	LEARNING CURVE FOR ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION OF LARGE COLORECTAL TUMORS	Digestive Endoscopy	22	302-306	2010
KEN KATO, M. D., KEI MURO, M. D., KEIKO MINASHI, M. D., ATSUSHI OHTSU, M. D., SATOSHI ISHIKAWA, M. D., NARIKAZU BOKUU, M. D., HIROYA TAKIUCHI, M. D., YOSHITO KOMATSU, M. D., YOSHINORI MIYATA, M. D., AND HARUHIKO FUKUDA, M. D.	PHASE II STUDY OF CHEMORADIOTHERAPY WITH 5-FUOROURACIL AND CISPLATIN FOR STAGE II-III ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: JCOG TRAIAL (JCOG9906)	Int. J. Radiat. Oncol. Boil. Phys.			2010
Kuwahara A, Yamamori M, Fujita M, Okuno T, Tamura T, Kadoyama K, Okamura N, Nakamura T, Sakaeda T.	TNFRSF1B A1466G genotype is predictive of clinical efficacy after treatment with a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma.	J Exp Clin Cancer Res.	29	100	2010

Sawai Y, Yamao K, Bhatia V, Chiba T, Mizuno N, <u>Sawaki A</u> , Takahashi K, Tajika M, Shimizu Y, Yatabe Y, Yanagisawa A.	Development of pancreatic cancers during long-term follow-up of side-branch intraductal papillary mucinous neoplasms.	Endoscopy	42 (12)	1077-84	2010
Hijioka S, <u>Sawaki A</u> , Mizuno N, Hara K, Mekky MA, Bhatia V, Hosoda W, Yatabe Y, Shimizu Y, Tamada K, Niwa Y, Yamao K.	Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of retroperitoneal schwannoma.	Endoscopy	42	Suppl 2:E296	2010
Matsumoto K, <u>Sawaki A</u> , 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
Shitara K, Matsuo K, Ito S, <u>Sawaki A</u> , Kawai H, Yokota T, Takahari D, Shibata T, Ura T, Ito H, Hosono S, Kawase T, Watanabe M, Tajima K, Yatabe Y, Tanaka H, Muro K	Effects of genetic polymorphisms in the ABCB1 gene on clinical outcomes in patients with gastric cancer treated by second-line chemotherapy	Asian Pac J Cancer Prev	11(2)	447-52	2010
Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, <u>Sawaki A</u> , Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators.	ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial	Lancet	376(9 742)	687-97	2010
Hijioka S, Mekky MA, Bhatia V, <u>Sawaki A</u> , Mizuno N, Hara K, Hosoda W, Shimizu Y, Tamada K, Niwa Y, Yamao K.	Can EUS-guided FNA distinguish between gallbladder cancer and xanthogranulomatous cholecystitis?	Gastrointest Endosc	72(3)	622-7	2010



Shitara K, Matsuo K, Takahari D, Yokota T, Shibata T, Ura T, Ito S, <u>Sawaki A</u> , Tajika M, Kawai H, Muro K	Neutropenia as a prognostic factor in advanced gastric cancer patients undergoing second-line chemotherapy with weekly paclitaxel	Ann Oncol	21 (12)	2403-9	2010
Shitara K, Muro K, Ito S, <u>Sawaki A</u> , Tajika M, Kawai H, Yokota T, Takahari D, Shibata T, Ura T, Ito H, Hosono S, Kawase T, Watanabe M, Tajima K, Yatabe Y, Tanaka H, Matsuo K	Folate intake along with genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase in patients with advanced gastric cancer	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	19 (5)	1311-9	2010
Mekky MA, Yamao K, <u>Sawaki A</u> , Mizuno N, Hara K, Nafeh MA, Osman AM, Koshikawa T, Yatabe Y, Bhatia V.	Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors. Gastrointest Endosc	Gastrointest Endosc	71 (6)	913-9	2010
An B, Kondo Y, Okamoto Y, Shinjo K, Kanemitsu Y, Komori K, Hirai T, <u>Sawaki A</u> , Tajika M, Nakamura T, Yamao K, Yatabe Y, Fujii M, Murakami H, Osada H, Tani T, Matsuo K, Shen L, Issa JP, Sekido Y	Characteristic methylation profile in CpG island methylator phenotype-negative distal colorectal cancers	Int J Cancer	127 (9)	2095-105	2010
Muro K, Boku N, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, <u>Yamaguchi K</u> , Takiuchi H, Esaki T, Tokunaga S, Kuwano H, Komatsu Y, Watanabe M, Hyodo I, Morita S, Sugihara K	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
Doi T, Boku N, Kato K, Komatsu Y, <u>Yamaguchi K</u> , Muro K, Hamamoto Y, Sato A, Koizumi W, Mizunuma N, Takiuchi H	Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer	Jpn J Clin Oncol	40 (10)	913-20	2010
Watanabe T, Hirano K, Takahashi A, <u>Yamaguchi K</u> , Beppu M, Fujiki H,	Nucleolin on the cell surface as a new molecular target for gastric cancer	Biol Pharm Bull	33(5)	796-803	2010

Suganuma M	treatment				
Watanabe T, Tsuge H, Imagawa T, Kise D, Hirano K, Beppu M, Takahashi A, <u>Yamaguchi K</u> , Fujiki H, Suganuma M	Nucleolin as cell surface receptor for tumor necrosis factor-alpha inducing protein: a carcinogenic factor of Helicobacter pylori	J Cancer Res Clin Oncol	136 (6)	911-21	2010
Hijioka S, Chin K, Seto Y, Yamamoto N, <u>Hatake K</u> .	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, <u>Hatake K</u> .	Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer	Cancer Sci	101 (4): 10	67-71	2010
Kodaira M, Takahashi S, Yamada S, Ueda K, Mishima Y, Takeuchi K, Yamamoto N, Ishikawa Y, Yokoyama M, Saotome T, Terui Y, <u>Hatake K</u> .	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):1	163-7	2010

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 6. 胃がん腹水例に全身化学療法は有効か？ 有効であれば何を選択すればよいのか？

### 1 序論

進行胃がんに伴う腹膜転移は腹水、腸管閉塞、尿管閉塞による水腎症（腎不全）、胆管閉塞などの合併を伴うことが多く、これらによって腹満感、食物摂取不能、腹痛、悪心・嘔吐、浮腫、黄疸などの症状をしばしば引き起こす。またこのような病態は、急速な全身状態の悪化を引き起こすことから、胃がん腹膜転移例は予後不良とされてきた。加えて、腹膜転移例においては抗がん剤の毒性が遷延、重篤化するため、抗がん剤治療の開発は安全性の面からも治療開発に限界があり、胃がん腹膜転移例（特に腹水例）を対象とした臨床試験は非常に少ない。しかし近年になって、これら腹膜転移例を対象とした試験が本邦から少しずつ発信されるようになってきた。

本稿においては主に腹水を含む腹膜転移例におけるエビデンスを紹介しながら、胃がん腹水例における治療について考察したい。

### 2 コンセンサス

腹水量の多寡により化学療法の適応またはレジメン選択が議論されることが多いが、実際には腹水量に関する明確な定義はない。そこで本稿ではJCOG (Japan Clinical Oncology Group) 試験である、胃がん腹膜転移を対象とした比較試験 (JCOG0106) で用いた定義を参考に、腹膜転移の程度を軽度、中等度、高度の3つに分けて検討することとする (表1)。

表1

腹膜転移	軽度*	中等度	高度
腸管狭窄所見	認めない	認める	認める
腹水	なし	CTにて骨盤腔のみ、または上腹部のみに認める。	骨盤腔を越えて、上腹部方向へ連続的に存在する。

※術中所見のみで認識できる腹膜転移

#### (1) 軽度腹膜転移例におけるコンセンサス

腸管や胆管、尿管の狭窄を認めず、術中所見のみで診断された軽度腹膜転移例はその多くは腹膜転移による症状がなく、全身状態もよい。このような病態はJCOG9912, SPIRITS 試験 (後述) といった一般的な切除不能・再発胃がんを対象とした臨床試験の適格基準に合致するものであり、その他の一般的な投与基準を満たせば、安全性にも問題はないと考えられる。したがって、軽度腹膜転移例に対しては標準療法である、S-1+CDDP (シスプラチン) 療法も