

201309035A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）研究事業

腹膜播種を伴う胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与併用
療法の有用性を評価する第Ⅲ相臨床試験に関する研究

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 北山 丈二

平成26（2014）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

腹膜播種を伴う胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法の有用性を
評価する第Ⅲ相臨床試験に関する研究に関する研究

北山 丈二 ----- 2

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 9

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 11

腹膜播種を伴う胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法の有用性を評価する第Ⅲ相臨床試験

研究代表者：北山 丈二（東京大学医学部附属病院・准教授）

【研究要旨】

胃癌患者腹膜播種は予後の極めて悪い難治性疾患であり、有効な治療法の確立が急務である。我々は、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を開発し、第2相試験では1年全生存率78%、奏効率56%という良好な成績を得た。今回、先進医療制度下にて、肉眼的腹膜播種陽性症例を対象とした第2相試験を実施、同等の成績を得た。肉眼的腹膜播種を伴い、腹膜播種以外の遠隔転移がない、年齢20歳以上75歳未満、全身状態および主要臓器機能が保たれている初発胃癌症例を対象として、S-1+シスプラチン併用療法を対照とし、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の生存期間における優越性を検証し、胃癌治療ガイドラインへ掲載される事を目的として、多施設共同の無作為化第3相の本試験を施行した。2011年10月から、症例登録を開始、当初の計画より一ヶ月遅れたが、登録開始から2年1か月経過した2013年11月で予定の180例の登録が終了した。割り付け結果は、腹水貯留例が試験群(A群)で多い傾向を求めた以外は、ほぼ均等に行われていた。脱落症例は各5例であり、全体で173例が解析対象となった。効果安全性評価委員会による2回の中間解析が実施され、当初の計画通りでの症例登録、試験継続が決定した。重篤有害事象は試験群にて37例あったが、治療関連死はみられていない。引き続き、全登録症例の治療継続、経過追跡を行う予定である。

研究分担者

- 梨本 篤（新潟県立がんセンター新潟病院・副院長）
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）
栗田 信浩（徳島大学病院，消化器・移植外科・特任教授）
廣野 靖夫（福井大学医学部第一外科・助教授）
伏田 幸夫（金沢大学附属病院胃腸外科・講師）
福島 亮治（帝京大学附属病院上部消化管外科・教授）
小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科・教授）
夏越 祥次（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座消化器・乳腺甲状腺外科学・教授）
今本 治彦（近畿大学医学部外科学・教授）
今村 和広（東京都立多摩総合医療センター外科・外科医長）
高張 大亮（愛知県がんセンター中央病院薬物療法部・医長）
藤原 義之（大阪府立成人病センター消化器外科・部長）
竹吉 泉（群馬大学大学院臓器病態外科・教授）

三輪 洋人（兵庫医科大学内科学上部消化器管科・主任教授）

石神 浩徳（東京大学医学部附属病院,外来化学療法部・特任講師）

A. 研究目的

腹膜播種は胃癌患者の予後を規定する重大な因子であるが、十分なエビデンスがある治療が存在しないため、進行再発胃癌に対する標準治療である S-1+シスプラチン併用療法が行われている。しかし、S-1+シスプラチン治療の腹膜播種に対する治療効果は十分ではなく、腎毒性予防のための水分負荷が QOL の悪化につながる事もしばしば経験するため、より有効な治療法の確立が急務である。パクリタキセルは脂溶性で分子量が大きいという特性を有し、腹腔内投与後には緩徐に吸収されるため、経静脈投与後と比べて高い腹水中濃度が長時間にわたって維持される。また、腹腔内投与後の血中濃度の上昇は軽微であるため、他の全身化学療法と安全に併用可能である。欧米では、卵巣癌の腹膜播種に対してパクリタキセル腹腔内投与が全身化学療法と併用され、既に多くの臨床試験により安全性と有効性が確認され、推奨治療の一つとなっている。しかし、本邦では、パクリタキセルの腹腔内投与は保険収載されておらず、一般には実施できない状況である。

我々は、腹膜播種を伴う胃癌を対象として、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を開発し、第 2 相試験では 1 年全生存率 78%、奏効率 56% という良好な成績を得た。本併用化学療法は 2009 年に高度医療に承認され、肉眼的腹膜播種陽性症例を対象とした第 2 相試験を実施、同等の成績を得た。本療法は、臨床試験により胃癌腹膜播種に対する有用性が示された初の腹腔内投与併用療法である。そこで、高度医療評価制度の承認の下、S-1+シスプラチン併用療法を対照とし、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の生存期間における優越性を検証し、胃癌治療ガイドラインへ掲載される事を目的として、多施設共同の無作為化第 3 相の本試験を考案した。

現行の制度下では、保険収載された抗癌剤において、新規投与経路の有効性が臨床経験により確認された場合でも、投与経路が保険適応外であるため、その実施は困難である。保険収載のためには第 III 相試験が必要とされるが、特許期間が過ぎた薬剤では企業による治験の実施は困難である。このような状況下では医師主導の臨床試験が保険収載に繋がる唯一の方法であり、これを実施可能にするべく先進医療制度下で施行する臨床研究である。

B. 研究方法

多施設共同のランダム化比較第 III 相試験

画像診断または審査腹腔鏡により腹膜播種を確認した後、施設、前治療の有無および播種の程度（胃癌取扱い規約第 12 版 P1/P2-3）を調整因子として、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法（A 群）と S-1+シスプラチン併用療法（B 群）にランダム割り付けを行う。A 群では腹腔ポートを留置する。A 群では、21 日を 1 コースとし、S-1 は基準量(80mg/m²)を 14 日間内服し、7 日間休薬とする。パクリタキセルは第 1, 8 日目に 50mg/m² を経静脈投与、20mg/m² を腹腔内投与する。B 群では、35 日を 1 コースとし、S-1 は基準量(80mg/m²)を 21 日間内服し、14 日間休薬する。シスプラチンは第 8 日目に 60mg/m² を経静脈投与する。試験薬の投与は、腫瘍の進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるか、治療が奏効して腹膜播種が消失または著明に縮小するまで反復する。腹膜播種が消失または著明に縮小した場合には手術を考慮する。主要評価項目は生存期間(Overall Survival)とし、全生存期間が両群で等しいという帰無仮説の検定を、全適格例を対象に、ログランク検定を用いて有意水準両側 5% で行う。副次的評価項目は治療成功期間、抗腫瘍効果および安全性とする。

抗腫瘍効果は、CT、内視鏡などの所見により、RECIST ガイドライン ver.1.1 および胃癌取扱い規約（14 版）に従って評価する。安全性は定期的な臨床検査、および診察時の問診、身体所見等により評価し、CTCAE v4.0 に準じて判定する。中間解析は、主要評価項目に関してのみ、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で予定登録患者数の半分が登録される 1 年後に 1 回目、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で登録期間終了の 2 年後に 2 回目を行う。登録症例数は A 群 120 例、B 群 60 例、計 180 例、試験期間は登録期間 2 年、追跡期間 2 年を予定する。必要症例数は、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法と S-1+シスプラチン併用療法の生存期間中央値(MST)をそれぞれ 22 ヶ月、11 ヶ月と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力を 90%、患者の割り付け比を 2:1 とし、Lakatos の方法を用いて算出した。また、付随

研究として、対象患者における腹水および腹腔内洗淨液中の遊離癌細胞をFACSにて定量し、効果判定のマーカーとなりうるかどうかを検討する。

(倫理面への配慮)

試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告様式等では、被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。ICについては、臨床試験審査委員会承認の得られた説明文書を患者に渡し、本章に述べる項目を文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。

また、患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に臨床試験審査委員会の承認を得て説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る有害事象発生時には速やかに適切な診察と処置を行う。休薬期に腫瘍の著しい増大や症状の増悪が出現した場合は、試験の中止を考慮する。臨床研究を安全に実施するうえで必要な情報を収集し、検討する。また、必要に応じて研究計画を変更する。研究代表者は、被験者の安全に悪影響を及ぼし、研究の実施に影響を与え、または研究継続に関する臨床試験審査委員会の承認を変更する可能性のある情報を入手した場合、研究に参与する全ての試験責任医師に速やかに通知する事とした。

C. 研究結果

2011年10月から2013年11月までに、参加医療機関合計17施設より183例が第Ⅲ相試験に登録され、うち122例がS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法群(A群)、61例がS-1+シスプラチン群(B群)に割り付けられた。うち両群ともに5例が投与前中止になり、A群117例、B群56例が解析対象となった。A群の患者背景は、年齢23~74歳(中央値 60歳)、男性66例、女性51例、ECOG Performance status (PS) 0

81例、PS1 31例であった。26例(23%)は前化学療法歴を有する症例であった。胃癌取扱い規約第12版分類による腹膜播種の程度はP1 6例、P2-3 111例であり、腹腔内全体に腹膜播種がある症例が圧倒的多数を占めていた。72例(61%)では腹水貯留を伴っていた。主な組織型は分化型20例、未分化型97例と未分化型が多く、肉眼型は4型 65例、3型 44例、その他 8例であった。一方、B群は、年齢37~74歳(中央値 64歳)、男性27例、女性29例、ECOG Performance status (PS) 0 42例、PS1 14例、13例(23%)は前化学療法歴を有していた。腹膜播種の程度はP1 3例、P2-3 53例であったが、腹水貯留を伴うものは20例(36%)とA群と比べて少ない傾向にあった。組織型は分化型16例、未分化型40例、肉眼型は4型29例、3型23例、その他 4例であった。

登録症例数が予定の半数(90例)に達した2013年1月時点でのデータを基に、第1回中間解析が実施され、効果安全性評価委員会における審議の結果、試験の継続が決定した。安全性には問題はなく、有効性についても試験継続に値するとの判断であった。また、同8月、効果安全性評価委員会の提案にて、第2回中間解析があかれ開催され、予定通り180例での試験登録終了が確認された。2014年以降、引き続き、全登録症例の治療継続、経過追跡を行う予定である。

D. 考察

2011年10月から、症例登録を開始、膜播種を確認した後、施設、前治療の有無および播種の程度を調整因子として、2群にランダム割り付けを行った。当初の計画より一ヶ月遅れたが、登録開始から2年1か月経過した2013年11月で予定の180例の登録が終了した。割り付け結果は、腹水貯留例が試験群(A群)で多い傾向を求めた以外は、ほぼ均等に行われていた。脱落症例は各5例であり、全体で173例が解析対象となった。効果安全性評価委員会による2回の中間解析が実施され、当初の計画通りでの症例登録、試験継続が決定した。

重篤有害事象は試験群にて37例あったが、治療関連死はみられていない。薬剤の添付文書に記載されていない2例の有害事象については、

「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出の取扱いについて」に従い、厚生労働省と地方厚生局に報告した。現時点での結果から、本治療法の安全性に関しては一定の評価が出来たと考えられる。主要評価項目である生存に関しては、2014年3月現在、追跡期間に入っており、登録完了の2年後の2015年11月には最終結果が得られる予定であるが、モニタリングの結果から得られたイベント数に応じて第3回の効果安全性評価委員会が開催され、その結果によって試験の継続等に関する決定がなされる予定である。

E. 結論

未定

F. 健康危険情報

「入院または入院の延長」のため重篤と判断された重篤有害事象は42例(A群37例、B群5例)に認められた。脳梗塞の1例で後遺症(片麻痺)を認めたが、プロトコール治療との因果関係は否定的と判断された。他の42例は、回復または軽快し、治療関連死はみられなかった。A群における「関節炎」および「ニューモシスチス肺炎」は、薬剤の添付文書に記載されていない有害事象であるため、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出の取扱いについて」に従い、厚生労働省と地方厚生局に報告した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H, Ishigami H, Kamei T, Yamashita H, Seto Y, Matsuzaki K, Watanabe T. Flow cytometric quantification of intraperitoneal free tumor cells in patients with peritoneal metastasis. *Cytometry B Clin Cytom.* 2014 Jan;86(1):56-62.

2) Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, Emoto S, Yamashita H, Watanabe T. A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis. *Cancer* 2013 119(18) 354-8

3) 石神 浩徳,北山 丈二,山口 博紀,江本 成伸,渡邊 聡明 胃癌腹膜播種の克服をめざした集学的治療戦略 癌と化学療法 40巻10号 1269-1273 2013年

4) 佐々木 一樹,藤原 義之,岸 健太郎,本告 正明,杉村 啓二郎,三吉 範克,秋田 裕史,後藤 邦仁,高橋 秀典,丸橋 繁,能浦 真吾,大植 雅之,矢野 雅彦,左近 賢人,石神 浩徳,北山 丈二 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法用腹腔ポートが閉塞した1例癌と化学療法 40巻12号 2319-2321 2013年

5) 石神 浩徳,北山 丈二, 渡邊 聡明 胃癌の治療効果と治療費 外科 75巻1号 27-30 2013年

6) 石神 浩徳,北山 丈二, 山口 博紀,江本 成伸, 渡邊聡明 腹膜播種陽性胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与併用化学療法 胃がんperspective 6巻1号 22-29 2013年

7) 石神 浩徳, 北山 丈二,山口 博紀,江本 成伸,渡邊 聡明 胃癌腹膜転移に対する腹腔内化学療法奏効後の手術 臨床外科 68巻6号 675-679

2013年

2. 学会発表

1) 大橋 紀文, 石神 浩徳, 小寺 泰弘, 福島 亮治, 梨本 篤, 藪崎 裕, 今本 治彦, 今野 元博, 藤原 義之, 上之園 芳一, 山口 拓洋, 山口 博紀, 北山 丈二, 胃癌腹膜播種に関する新たな知見と治療への応用 腹膜播種陽性胃癌に対する腹腔内投与併用化学療法の有用性を検証する第III相試験, 第113回日本外科学会定期学術集会 (福岡) 2013年4月12日

2) 北山 丈二, 石神 浩徳, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 腹膜播種を標的とした胃癌術前化学療法の展望, 第113回日本外科学会定期学術集会 (福岡) 2013年4月13日

3) 石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 胃癌腹膜播種に関する新たな知見と治療への応用 胃癌腹膜播種に対する腹腔内投与併用療法 集学的治療の確立を目指して, 第113回日本外科学会定期学術集会 (福岡) 2013年4月12日

4) 山口 博紀, 江本 成伸, 石神 浩徳, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 胃癌腹膜播種に関する新たな知見と治療への応用 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法の効果予測と手術適応判定における腹腔洗浄液中CEA mRNA定量の有用性, 第113回日本外科学会定期学術集会 (福岡) 2013年4月12日

5) 石神 浩徳, 山口 博紀, 江本 成伸, 北山 丈二, 切除不能症例に対するConversion Therapy 化学療法後外科治療の適応と治療成績 腹膜転移を伴う胃癌に対するConversion surgery, 第85回日本胃癌学会総会 (大阪) 2013年2月28日

6) 北山 丈二, 石神 浩徳, 山口 博紀, 江本 成伸, 花房 規男, 「胃癌腹膜播種症例に対する治療戦略 (CART治療の現状と問題点も含めて)」 癌性腹水を伴う胃癌腹膜播種症例に対するS-1 + Paclitaxel静脈内・腹腔内併用療法の臨床成績, 第

85回日本胃癌学会総会 (大阪) 2013年3月1日

7) 山口 博紀, 江本 成伸, 石神 浩徳, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 胃癌診療における新規バイオマーカー 腹腔内化学療法における腹腔洗浄液中CEA mRNA定量の意義, 第85回日本胃癌学会総会 (大阪) 2013年2月28日

8) 北山 丈二, 江本 成伸, 山口 博紀, 石神 浩徳, 亀井 隆雄, 胃癌腹膜播種患者におけるFlowcytometryを用いた腹腔内遊離癌細胞定量の試み, 第85回日本胃癌学会総会 (大阪) 2013年2月28日

9) 高張 大亮, 石神 浩徳, 福島 亮治, 梨本 篤, 藪崎裕, 小寺 泰弘, 伊藤 誠二, 今本 治彦, 今野 元博, 藤原 義之, 田中 淳二, 上之園 芳一, 山口 拓洋, 山口 博紀, 北山 丈二, 腹膜播種を伴う胃癌に対する腹腔内投与併用化学療法の有用性を検証する第III相試験(PHOENIX-GC試験), 第99回日本消化器病学会総会 (鹿児島市) 2013年3月23日

10) 北山 丈二, 石神 浩徳, 渡邊 聡明, 進行胃癌に対する集学的治療の標準化に向けて 腹膜播種を標的とした進行胃癌治療の展望 腹腔内反復化学療法の臨床的意義, 第21回日本消化器関連学会集会第11回消化器外科学会大会・消化器病学会合同学会 (品川区) 2013年10月11日

11) 山口 博紀, 北山 丈二, 石神 浩徳, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 肉眼的腹膜播種陽性胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与 第II相臨床試験, 第51回日本癌治療学会学術集会 (京都市) 2013年10月26日

12) 石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 胃癌治療の最前線 胃癌の集学的治療 腹膜播種陽性胃癌に対する集学的治療, 第51回日本癌治療学会学術集会 (京都市) 2013年10月24日

13) 北山 丈二, 江本 成伸, 山口 博紀, 石神 浩

徳, 亀井 隆雄, 松崎 圭祐, 山下 祐玄, 瀬戸 泰之, 渡邊 聡明, 腹膜播種患者における腹腔内遊離癌細胞定量の確立とバイオマーカーとしての意義, 第51回日本癌治療学会学術集会 (京都市) 2013年10月24日

14) 石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本成伸, 渡邊 聡明, 再発癌の治療戦略(乳腺、食道、胃) 胃癌腹膜再発に対する腹腔内投与併用化学療法, 第75回日本臨床外科学会総会 (名古屋市) 2013年11月23日

15) 石神 浩徳, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 消化器癌腹膜播種の病態解明と新治療戦略 胃癌腹膜播種に対する新規集学的治療戦略, 第21回日本消化器関連学会集会第11回消化器外科学会大会・消化器病学会合同 (品川区) 2013年10月12日

16) Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Emoto S, Yamashita H, Watanabe T. Gastric cancer after intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with oral S-1 for gastric cancer with peritoneal metastasis. 2013 ASCO Gastrointestinal cancers Symposium (San Francisco) 2013年1月24日

17) Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Emoto S, Yamashita H, Watanabe T. Salvage Gastric cancer after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) combined with oral tegafur/gimeracil/oteracil potassium (S-1) for gastric cancer with peritoneal metastasis. 66th Annual Cancer Symposium (Society of Surgical Oncology) (National Harbor) 2013年3月7日

18) Ishigami H, Kitayama J, Yamaguchi H, Emoto S, Watanabe T, Multidisciplinary treatment for gastric cancer with peritoneal metastasis, 10th International gastric cancer congress (Verona) 2013年6月20日

19) Yamaguchi H, Emoto S, Ishigami H,

Kitayama J, Watanabe T, Carcinoembryonic antigen mRNA level in peritoneal washing fluid as an indicator for gastrectomy in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis, 10th International gastric cancer congress (Verona) 2013年6月20日

20) Kishi K, Ishigami H, Fujiwara Y, Nashimoto A, Yabusaki H, Fukushima R, Kodera Y, Imamoto H, Imano M, Uenosono Y, Takahari D, Amagai K, Tanaka J, Yamaguchi H, Kitayama J, Phase III study to evaluate intraperitoneal paclitaxel in gastric cancer patients with peritoneal metastasis (PHOENIX-GCTRIAL) 10th International gastric cancer congress (Verona) 2013年6月20日

21) Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H, Ishigami H, Kamei T, Quantitative detection of intraabdominal floating tumor cells and clusters (FTCC) using flow cytometry in patients with peritoneal metastasis of gastric cancer, 10th International gastric cancer congress (Verona) 2013年6月21日

21) Emoto S, Ishigami H, Yamaguchi H, Kitayama J, Watanabe T, Clinical significance of peritoneal lavage cytology in gastric cancer with peritoneal dissemination, 10th International gastric cancer congress (Verona) 2013年6月21日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

今年度はなし。

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明	胃癌腹膜播種の克服を めざした集学的治療戦 略	癌と化学療法	40巻10号	1269-1273	2013年
佐々木 一樹 藤原 義之, 岸 健太郎, 本告 正明, 杉村 啓二郎, 三吉 範克, 秋田 裕史, 後藤 邦仁, 高橋 秀典, 丸橋 繁, 能浦 真吾, 大植 雅之, 矢野 雅彦, 左近 賢人, 石神 浩徳, 北山 丈二	胃癌腹膜播種に対する 腹腔内化学療法用腹腔 ポートが閉塞した1例	癌と化学療法	40巻12号	2319-2321	2013年
石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明	腹膜播種陽性胃癌に対 するパクリタキセル腹 腔内投与併用化学療法	胃がんperspective	6巻1号	22-29	2013年
石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明	胃癌腹膜転移に対する 腹腔内化学療法奏効後 の手術	臨床外科	68巻6号	675-679	2013年

Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H Ishigami H, Kamei T, Yamashita H Seto Y, Matsuzaki K, Watanabe T.	Flow cytometric quantification of intraperitoneal free tumor cells in patients with peritoneal metastasis.	Cytometry B Clin Cytom.	86(1)	56-62	2014
Yamaguchi H Kitayama J, Ishigami H, Emoto S, Yamashita H, Watanabe T.	A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis.	Cancer	119(18)	354-8	2014

別刷

癌と化学療法

VOL.40(2013)

株式会社 癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

胃癌腹膜播種の克服をめざした集学的治療戦略

石神 浩徳^{*1} 北山 丈二^{*2} 山口 博紀^{*2} 江本 成伸^{*2}
渡邊 聡明^{*2}

[*Jpn J Cancer Chemother* 40(10):1269-1273, October, 2013]

Multidisciplinary Treatment Strategy for Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis: Hironori Ishigami^{*1}, Joji Kitayama^{*2}, Hironori Yamaguchi^{*2}, Shigenobu Emoto^{*2} and Toshiaki Watanabe^{*2} (^{*1}Dept. of Chemotherapy, and ^{*2}Dept. of Surgical Oncology, The University of Tokyo)

Summary

As no treatment method has a sufficient level of evidence of success in the treatment of gastric cancer with peritoneal metastasis, there is an urgent need to develop a new treatment that takes into account the pathophysiology of the disease. A novel multidisciplinary treatment approach combining intraperitoneal (IP) paclitaxel (PTX), systemic chemotherapy, and gastrectomy is one of the promising treatment options. We designed a combination chemotherapy regimen of S-1, weekly intravenous and IP PTX and determined the recommended dose in a phase I study. In the phase II study, the median survival time (MST) was 23.6 months. Out of 100 patients treated with this regimen, we performed gastrectomy on 62 patients after disappearance or obvious shrinkage of the peritoneal metastasis, and the MST was 34.5 months. Currently, we are carrying out a phase III trial (PHOENIX-GC trial) comparing our IP regimen to S-1 plus CDDP. **Key words:** Gastric cancer, Peritoneal metastasis, Intraperitoneal chemotherapy, Multidisciplinary treatment, **Corresponding author:** Hironori Ishigami, Department of Chemotherapy, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

要旨 腹膜播種陽性胃癌に対して高いエビデンスを有する標準治療は存在せず、その病態を考慮した新規治療法の開発が急務である。強力な局所療法である paclitaxel (PTX) 腹腔内投与と全身化学療法、胃切除を組み合わせた集学的治療は有望な治療法の一つである。当科では S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法を考案し、第 I 相試験により推奨投与量を決定し、第 II 相試験において 1 年全生存割合 78%、生存期間中央値 (MST) 23.6 か月という成績を得た。また、2011 年までに本療法を実施した 100 例の初発例のうち、腹膜播種に著効が確認された 62 例に対して胃切除を施行し、安全性を確認するとともに、MST 34.5 か月という成績を得た。現在、本療法を S-1+CDDP 併用療法と比較する第 III 相試験 (PHOENIX-GC 試験) を実施中である。全生存期間における優越性が証明され、PTX 腹腔内投与の保険収載につながる事が期待される。

はじめに

胃癌症例において腹膜播種は頻度の高い転移様式であり、予後を規定する重要な因子である。また、腹膜播種はその進行に伴い、腹水貯留、腸管狭窄、水腎症、胆管狭窄などを来し、患者の QOL を著しく低下させる原因となる。現在、腹膜播種陽性胃癌に対しては全身化学療法が標準治療とみなされているが、全身状態や臓器機能の低下のため治療に難渋することもあり、十分な治療効果が得られているとはいえない。

近年、高い奏効率を示す抗癌剤が出現し、併用療法を

検証する臨床試験が実施されたことにより、進行胃癌の治療成績は向上した。しかし、腹膜播種陽性胃癌は画像診断による客観的評価が困難であるため、第 II 相試験の対象から外れることが多く、第 III 相試験でも 30% 前後の比較的軽度な播種症例が含まれるにすぎない。また、非常に希少な腹膜播種症例対象の臨床試験では、MTX/5-FU 時間差療法は 5-FU 単独持続静注療法に対する優越性を示せず¹⁾、weekly PTX 療法は二次治療として best available 5-FU 療法に対する優越性を示せなかった²⁾。これまでの臨床試験の結果からは、高いエビデンスを有する標準治療は存在しないといわざるを得ず、その病態

*1 東京大学・外来化学療法部

*2 同 腫瘍外科

を考慮した新規治療法の開発が急務である。本稿では、その候補の一つとして腹腔内投与併用化学療法と化学療法奏効後の胃切除を組み合わせた集学的治療戦略について報告する。

I. S-1+paclitaxel (PTX) 経静脈・腹腔内併用療法

taxane系抗癌剤[paclitaxel (PTX), docetaxel (DTX)]は腹膜播種を来しやすい未分化型癌に対して高い奏効率を示し、経静脈投与後の腹水中への移行が良好であることが知られており、経静脈投与が奏効した腹膜播種症例の報告がみられている。両薬剤の腹腔内投与に関しては、脂溶性で高分子量という特性によりリンパ系から緩徐に吸収され、極めて高い腹水中濃度が長時間にわたって維持されることが確認されており³⁾、高い治療効果が期待される。しかし、腹腔内に投与された薬剤の播種結節内への浸透深度は1 mm程度であること、および癒着がある部位には薬剤が到達しないことを考慮すると、腹腔内投与のみでは効果に限界がある。さらに腹膜播種症例では、すでに他臓器に微小転移を生じている可能性もあることから、腹腔内化学療法を強力な全身化学療法と組み合わせて反復することが重要と考える。

PTX腹腔内投与と全身化学療法の併用療法は、卵巣癌において有用性と安全性が多く臨床試験により確認され⁴⁾、欧米では推奨治療の一つとみなされている。胃癌腹膜播種に対しては、本邦よりPTXおよびDTX腹腔内投与併用化学療法の治療効果が報告されてきた⁵⁻⁹⁾。当院では2006年にS-1+PTX療法(OGSG 0105レジメン)と腹腔内投与を併用する「S-1+PTX経静脈・腹腔内併用療法」を考案し、臨床試験を施行した^{8,9)}。腹腔内投与による全身性の有害事象が軽微であることに着目し、全身化学療法の効果を維持しながら腹腔内投与の上乗せ効果を得ることを狙い、OGSG 0105レジメンの用量を減量せずにPTX腹腔内投与を追加した。

第I相試験では、21日間を1コースとして、標準投与量のS-1(14日間内服、7日間休薬)と週1回(第1, 8日目)50 mg/m²のPTX経静脈投与にPTX腹腔内投与を併用し、用量を20 mg/m²から10 mg/m²ごとに増量した。その結果、白血球・好中球減少および下痢を用量制限毒性としてPTX腹腔内投与の最大耐用量を30 mg/m²、推奨投与量を20 mg/m²に決定した(図1)。

第II相試験では肉眼的腹膜播種陽性(P1)または腹水(腹腔洗浄)細胞診陽性(CY1)の症例を対象とし、40例が登録された。患者背景は、年齢中央値62(範囲29~86)歳、ECOG-PS 0/1/2は23/15/2例であった。播種の程度は、P1/POCY1が34/6例、胃癌取扱い規約12版分類

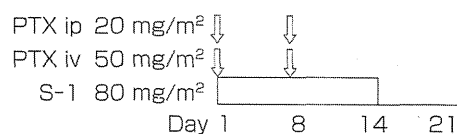
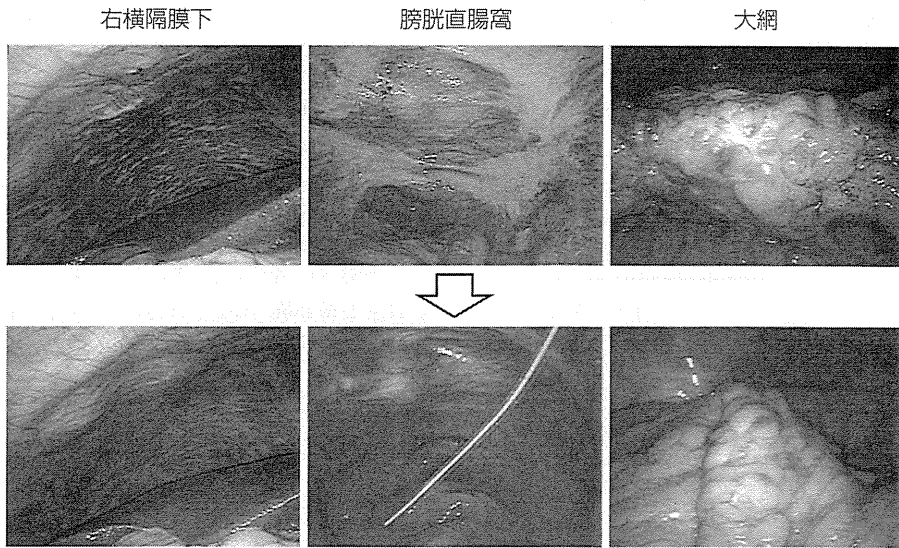


図1 S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法

P1/P2/P3が9/5/20例であり、腹水貯留21例、水腎症9例、腸管狭窄6例、卵巣転移6例と腹膜播種が進行した症例が多く含まれていた。症例登録完了から1年後の生存解析時における投与回数は中央値7(範囲1~23)コースであり、中止理由は腫瘍増悪15例、有害事象5例であった。原発巣を有する27例中16例では、腹水(腹腔)細胞診陰性化および腹膜播種の消失または著明な縮小が確認され(図2)、胃切除を施行した。また、高度進行例においても腹水量の減少、直腸狭窄の改善、卵巣転移の縮小などの臨床効果を認めた(図3)。

Kaplan-Meier法により算出した1年全生存割合は78%(95%信頼区間、65-90%)、生存期間中央値(MST)は23.6か月であった(図4)。標的病変を有する18例におけるRECISTガイドラインv1.0に基づく最良総合効果はPR10例、SD6例、PD2例であり、奏効率は56%であった。癌性腹水に対する効果としては、腹水量の減少を21例中13例(62%)、腹水細胞診陰性化を28例中24例(86%)に認めた。主な有害事象(grade3以上)は白血球減少18%、好中球減少38%、ヘモグロビン減少10%、悪心・嘔吐8%であり、治療関連死は認めなかった。腹腔ポート関連合併症としては、カテーテル閉塞を1例に認めたのみであった。

本療法は2009年に薬剤の適応外使用として初の高度医療に承認され、保険診療との併用が可能となった。そして、高度医療評価制度下にP1症例を対象とした第II相試験を実施し、1年全生存割合77%という既報の試験と同等の成績を得た¹⁰⁾。その結果をもって、本療法とS-1+CDDP併用療法を比較する第III相試験(PHOENIX-GC試験)が高度医療(現先進医療B)に承認され、2011年10月より症例登録を開始した。対象は腹膜播種以外の遠隔転移がない初発胃癌症例とし、施設、前治療の有無および播種の程度(胃癌取扱い規約第12版P1/P2-3)を調整因子として、IP群とSP群の無作為割付の比を2:1とした。主要評価項目は全生存期間、副次的評価項目は抗腫瘍効果および安全性とし、登録症例数180例、試験期間は登録2年、追跡2年を予定している。現在、全国の15施設が試験に参加し、順調に症例を集積中である。



化学療法9コース後

図2 治療効果

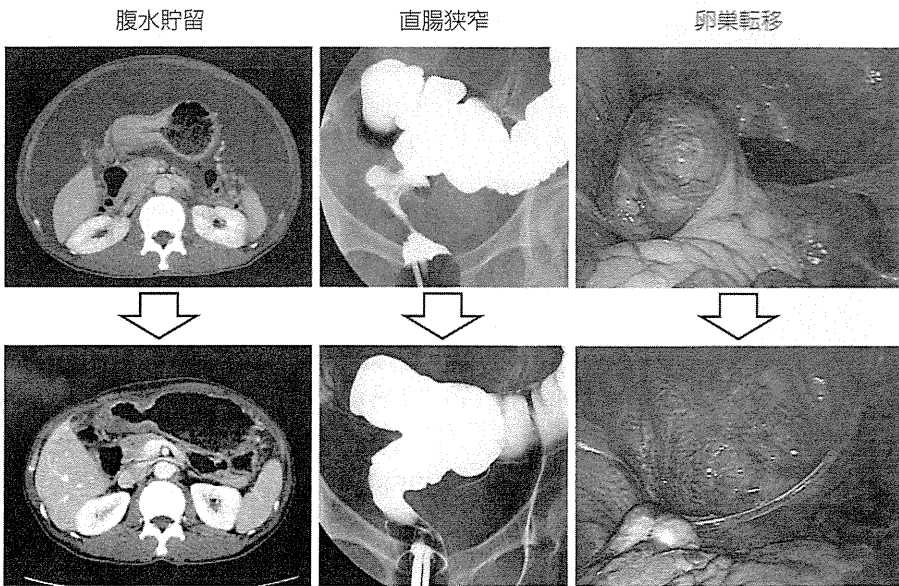


図3 治療効果

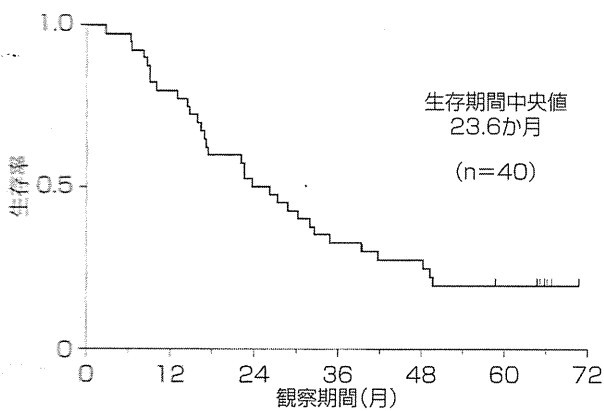


図4 第II相試験 全生存期間

II. 化学療法奏効例に対する手術

従来、根治切除不可能な遠隔転移を伴う進行胃癌は手術適応外と考えられてきた。原発巣切除により腫瘍を減量しても、遠隔転移を化学療法で制御することができず、手術侵襲による全身状態の低下により、かえって転移巣が進行するという経験をしてきたためである。しかし、当科では腹腔内投与併用化学療法により腹膜播種が長期間にわたり強力に制御されること、および原発巣の制御には限界があることを経験し、化学療法奏効後の原発巣切除は生存期間の延長につながる可能性があると考えに至った。

根治切除不可能なP1またはCY1胃癌に対して、PTX腹腔内投与併用化学療法を反復し、肉眼的治癒が望める

表 1 患者背景

年齢: 中央値 (範囲)	57 (28~86)
性別: 男性/女性	32/30
ECOG PS: 0/1	47/15
組織型: 分化型/未分化型/混合	5/50/7
転移: P0CY1/P1	6/56
規約第 12 版 P1/P2/P3	5/16/35
腹水貯留 34, 水腎症 5, 腸管狭窄 7, 卵巣転移 10	

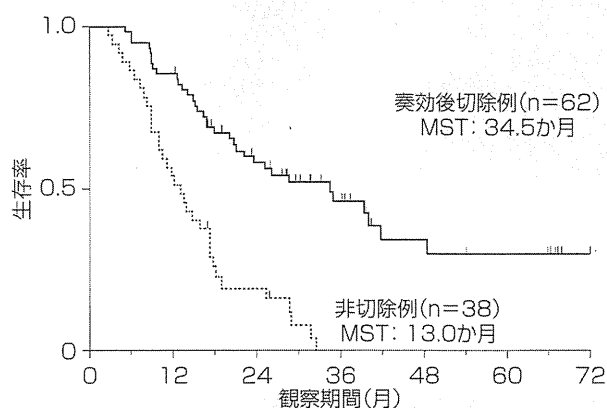


図 5 全生存期間

状態にまで奏効した症例を手術適応と判断した。その具体的条件は、腹腔ポートを用いた腹水（腹腔洗浄）細胞診が陰性化し、画像診断上明らかな非治癒因子がなく、腹膜播種に関連した所見が改善していることとした。これらの条件を満たした症例では、セカンドルック腹腔鏡を実施し、腹膜播種の消失または明らかな縮小が確認された場合に、胃切除の実施を決定した。セカンドルックの実施時期は腹膜播種の程度と化学療法の奏効度を考慮して決定した。そして開腹所見により、定型手術または脾体尾部、脾、結腸、小腸、付属器などの合併切除で切除可能な場合に、胃切除を施行した。腫瘍の浸潤により脾頭十二指腸切除、開胸や広範囲の腹膜切除など高度の侵襲を伴う術式が必要となる場合は切除の適応外と判断した。リンパ節郭清の範囲は、初期には根治をめざしてD2郭清を原則としていたが、症例経験に伴い術後に腹膜や血行性の再発のリスクが高いことが明らかとなり、予防的郭清のための脾摘は行わない方針に変更した。

術後はできるだけ早期にPTX経静脈・腹腔内投与を再開し、経口摂取が安定した段階でS-1内服を再開した。その後、明らかな腫瘍増悪や重篤有害事象がみられない限りは治療を継続し、術後2, 3年間無増悪で経過した場合には治療を段階的に減量または中止した。

2006~2011年までに腹腔内投与併用化学療法を施行したP1またはCY1の初発胃癌100例中62例に手術を施行した(表1)。胃癌取扱規約第12版分類P3の症例が過半数を占め、腹水貯留や腸管狭窄などを伴う高度播

表 2 結果

術前化学療法					
コース数	1~2	3	4~6	7~9	10~16
症例数	6	21	11	11	13
手術術式					
胃全摘 56, 幽門側胃切除 6					
合併切除臓器					
脾臓 19, 膵臓 4, 結腸 13, 小腸 2, 付属器 8					
リンパ節郭清					
D1+ 34, D2 28					
腫瘍遺残					
R0 44(71%)					
R1 8(13%)					
R2 10(16%)					
組織学的効果					
Grade 1a 36(58%)					
Grade 1b 12(19%)					
Grade 2 13(21%)					
Grade 3 1(2%)					
術後合併症					
縫合不全 2, 脾液瘻 2, 手術関連死 0					

種症例が多く含まれていた。

術前に施行した化学療法は中央値4(範囲1~16)コースであった(表2)。手術術式は胃全摘が90%を占め、脾臓、結腸、付属器などの合併切除が行われた。リンパ節郭清でD2は28例、D1+が34例であった。腫瘍遺残R0が44例(71%)で達成され、組織学的にはGrade 1b以上の奏効が26例(42%)で確認された。術後、縫合不全および脾液瘻を各2例に合併したが、保存的に軽快し、手術関連死は認めなかった。

切除症例62例のMSTは34.5か月であり(図5)、播種の程度別ではPOCY1および規約第12版分類P1(計11例)の2年生存割合81%に対して、P2・P3(計51例)では53%であった。一方、十分な奏効が得られず胃切除に至らなかった38例のMSTは13.0か月であった。また、腫瘍遺残の程度別では、R0症例の5年生存割合39%に対して、R1またはR2となった症例では0%であったが、3年目までの生存曲線は重なっており、全生存期間に統計学的有意差は認めなかった。化学療法開始時を起点とした無再発・無増悪生存期間中央値は19.6か月であった。再発または増悪の初発部位は腹膜が24例と半数以上を占めたが、22例では腹膜以外(リンパ節8例、肝3例、骨3例、卵巣2例、胸膜2例、副腎2例、髄膜2例)であり、非常に多様であった。

切除例と非切除例の統計学的な比較により化学療法奏効後の胃切除の有用性を評価することは、両群の背景が異なり、化学療法の奏効度も異なるため困難である。しかし、手術を施行せず化学療法のみで3年以上生存した

腹膜播種症例の経験や報告はないことを考慮すると、手術の貢献度は大きいと考えている。また、腫瘍遺残がR1またはR2の場合でもR0症例と遜色ない成績が得られていることより、化学療法が奏効している状況下では、結果として腫瘍が多少遺残する手術も許容され得ると考えている。術後の再発・増悪が腹膜だけでなく、多彩な臓器にみられることより、さらなる生存期間の延長のためには、腹腔内化学療法と全身化学療法の両者を強化することが必要であると考えられる。

今後、さらに症例を集積して、手術の適応、タイミングや術式について検討するとともに、より有効性の高い併用化学療法の開発に努めていきたい。

おわりに

腹膜播種を伴う胃癌に対して、S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法と奏効後の胃切除による集学的治療は安全かつ有効であると考えられた。現在実施中の第Ⅲ相試験により、本療法のS-1+CDDP 併用療法に対する生存期間における優越性が証明され、保険収載につながることを期待される。

文 献

- 1) Shirao K, Boku N, Yamada Y, *et al*: Randomized phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion (5FUci) versus methotrexate and 5-FU sequential therapy (MF) in gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106). *J Clin Oncol* 27(15s): abstr 4545, 2009.
- 2) Takiuchi H, Fukuda H, Boku N, *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). *J Clin Oncol* 28(15s): abstr 4052, 2010.

- 3) 伏田幸夫, 藤田秀人, 木南伸一・他: 胃癌腹膜播種における腹腔内化学療法の有用性と新規抗癌剤の貢献度. *癌と化学療法* 32(11): 1691-1694, 2005.
- 4) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, *et al*: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354(1): 34-43, 2006.
- 5) Fushida S, Kinoshita J, Yagi Y, *et al*: Dual anti-cancer effects of weekly intraperitoneal docetaxel in treatment of advanced gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis: a feasibility and pharmacokinetic study. *Oncol Rep* 19(5): 1305-1310, 2008.
- 6) Imano M, Imamoto H, Itoh T, *et al*: Impact of intraperitoneal chemotherapy after gastrectomy with positive cytological findings in peritoneal washings. *Eur Surg Res* 47(4): 254-259, 2011.
- 7) Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, *et al*: Intraperitoneal docetaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol* 105(1): 38-42, 2012.
- 8) Ishigami H, Kitayama J, Otani K, *et al*: Phase I pharmacokinetic study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer. *Oncology* 76(5): 311-314, 2009.
- 9) Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, *et al*: Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol* 21(1): 67-70, 2010.
- 10) Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, *et al*: A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis. *Cancer*: 2013. [Epub ahead of print]

癌と化学療法

JAPANESE JOURNAL OF
CANCER AND
CHEMOTHERAPY

Vol. 40

November 2013

(11月) 増刊号 pp.1575-2474

No.

12

特 集

第34回 癌免疫外科研究会

第35回 日本癌局所療法研究会

JSBT
Biotherapy

胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法用腹腔ポートが閉塞した1例

佐々木一樹*¹ 藤原 義之*¹ 岸 健太郎*¹ 本告 正明*¹ 杉村啓二郎*¹
 三吉 範克*¹ 秋田 裕史*¹ 後藤 邦仁*¹ 高橋 秀典*¹ 丸 橋 繁*¹
 能浦 真吾*¹ 大植 雅之*¹ 矢野 雅彦*¹ 左近 賢人*¹ 石神 浩徳*²
 北山 丈二*²

[*Jpn J Cancer Chemother* 40(12): 2319-2321, November, 2013]

Repeated Occlusion of the Intraperitoneal Access Port for Intraperitoneal Chemotherapy in a Patient with Gastric Cancer with Peritoneal Dissemination: Kazuki Sasaki*¹, Yoshiyuki Fujiwara*¹, Kentaro Kishi*¹, Masaaki Motoori*¹, Keijiro Sugimura*¹, Norikatsu Miyoshi*¹, Hirofumi Akita*¹, Kunihiro Gotoh*¹, Hidenori Takahashi*¹, Shigeru Marubashi*¹, Shingo Noura*¹, Masayuki Ohue*¹, Masahiko Yano*¹, Masato Sakon*¹, Hironori Ishigami*² and Joji Kitayama*² (*¹Dept. of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, *²Dept. of Surgical Oncology, The University of Tokyo)

Summary

A phase III clinical trial to evaluate the efficacy of combination chemotherapy with intraperitoneal administration of paclitaxel for gastric cancer with peritoneal metastasis has been ongoing in Japan. A male patient in his 50s who was diagnosed as having advanced gastric cancer with peritoneal metastasis was enrolled in this trial. The patient was assigned to receive a regimen of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1. Although an intraperitoneal access port had been implanted to provide access to the peritoneal cavity, tube obstruction occurred twice. Laparoscopic examination revealed that the tube in the abdominal cavity had been totally covered with the great omentum. Therefore, the intraperitoneal regimen was discontinued. Although intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancer is promising, precaution should be taken to avoid tube obstruction, which is a complication of the intraperitoneal tube placement. Key words: Gastric cancer, Intraperitoneal chemotherapy, Intraperitoneal access port

要旨 症例は50歳台、男性。心窩部痛の精査にて、胃体下部に3型胃癌を指摘された。審査腹腔鏡を施行し、PICYOを確認した。S-1の経口内服+パクリタキセル (PTX) の経静脈、腹腔内投与 [S-1+PTX (ip+iv)] を施行するため、局所麻酔下に腹腔ポートを留置した。腹腔内化学療法を試みたが、チューブ閉塞を来し、再度留置するも再び閉塞を来した。精査目的で腹腔鏡検査を施行したところ、腹腔チューブの腹腔内刺入部全体を覆うように大網巻絡が認められた。現在、腹膜播種を伴う胃癌に対し、腹腔ポートを留置し、腹腔内および全身化学療法の有効性を検証する臨床試験が進行中であるが、腹腔ポータ留置に際し、この症例のように腹腔ポータ使用困難例があることも念頭に置く必要があると考える。

はじめに

現在、腹膜播種を伴う進行胃癌に対し、腹腔内化学療法を併用する治療が臨床試験として進行中であり、その結果が期待されている^{1,2)}。当院において、腹腔内化学療法目的に腹腔内ポートを留置したものの、チューブ閉塞を繰り返した症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 50歳台、男性。
 主訴: 心窩部痛。
 家族歴: 狭心症。
 既往歴: 12歳、虫垂炎で虫垂切除術。25歳からアレルギー性鼻炎。47歳、心房細動に対しアブレーション。

*¹ 大阪府立成人病センター・消化器外科

*² 東京大学・腫瘍外科・血管外科

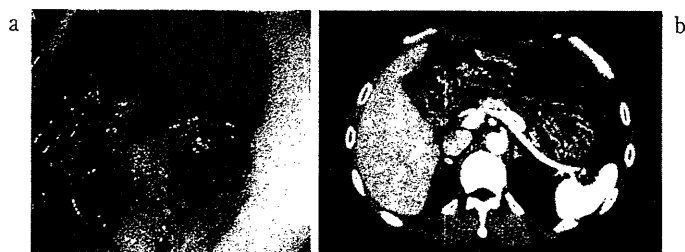


図 1 a: 胃角部～胃体下部にかけて 50 mm 大の 3 型進行癌。
b: 胃角部に壁肥厚が認められた。

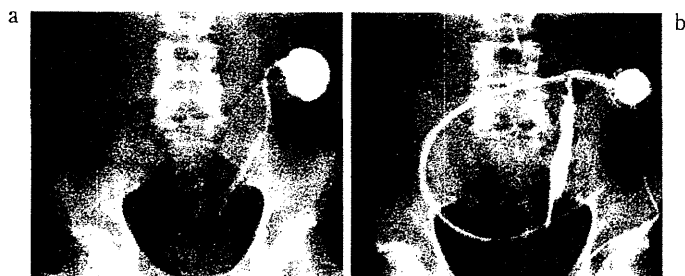


図 2 a: 造影剤はポート周囲に漏出した。
b: ポート再留置後。造影剤は腹腔内ではなく、チューブの途中から頭尾軸方向のポート周囲に漏出した。

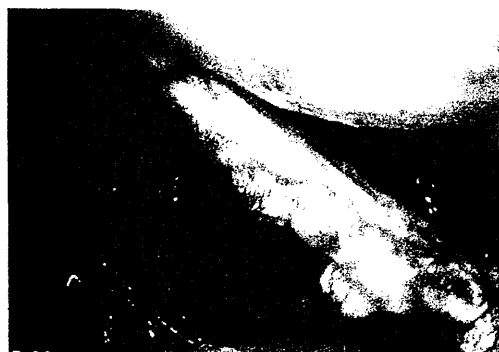


図 3 チューブを包み込むように大網巻絡が認められた。

嗜好: 飲酒 ビール大瓶 1 本/日, 喫煙 15 本/日。

現病歴: 心窩部痛の精査で上部消化管内視鏡を施行したところ, 胃体下部大弯側に進行癌を認め, 2012 年 5 月 30 日, 当院を受診した。

現症: 特記事項なし。

血液検査所見: 血液生化学検査は正常範囲内であった。腫瘍マーカーは, CA125 7 U/mL, CA19-9 10 U/mL, CEA 1.4 ng/mL と正常範囲内であった。

上部消化管内視鏡検査: 胃角部～胃体下部大弯にかけて 5 cm 台の 3 型腫瘍が認められた (図 1a)。

腹部 CT: 胃角部～胃体下部に壁肥厚を認め, 漿膜外への露出が疑われた。有意なリンパ節腫大は認めなかった (図 1b)。

審査腹腔鏡: 右横隔膜下に白色結節が認められた。生検で陽性。同様の結節が左横隔膜下, 腸間膜にも認められ, いずれも陽性であった。

治療前診断: cT4aN0P1CY0, stage IV と診断した。

治療経過: 腹膜播種を伴う進行胃癌に対し, S-1 (80 mg/m²) の経口内服+パクリタキセル (PTX) 経静脈投与, 腹腔内投与併用療法を施行することとなった。

2012 年 6 月 25 日, 局所麻酔下に腹腔ポート (Bard 社 Product Code 0603006) を留置した。7 月 4 日, 腹腔内化学療法を行うため前投薬の生理食塩水を流したところ, 皮下腫脹が認められた。ポート造影したところ造影剤は腹腔内ではなく, ポート周囲にリークが認められた (図 2a)。7 月 5 日, 局所麻酔下に腹腔ポートを再留置した。この際, 抜浅防止のためチューブをより長く腹腔内へ留置した。7 月 11 日, 初回 PTX の腹腔内投与は問題なく行われた。7 月 18 日, 2 回目の PTX の腹腔内投与を試みたところ, 前投薬の生理食塩水が滴下不良で再び皮下腫脹が認められた。ポート造影を施行したところ, 造影剤は腹腔内ではなく, ポート接続部より末梢に 20 mm 程度の位置から頭尾軸方向のポート周囲に漏出する像が認められた (図 2b)。7 月 30 日, 精査目的に腹腔鏡検査を施行したところ, チューブ全体を包み込むようにチューブ先端から刺入部まで, 大網が巻き付いている像が認められた (図 3)。ポートから注入した造影剤は, 恐らく腹腔内で大網巻絡によって形成されたシースのなかを逆流