

し、皮下に漏出したのではないかと考えられた。チューブの位置を変更しても同様のことが起こると考えられ、腹腔内化学療法は困難と判断した。

本症例は、その後、S-1 (80 mg/m²) の経口内服 + CDDP (60 mg/m²) の全身投与を2コース施行し、セカンドルック腹腔鏡検査にてP0となったため、2012年10月19日、幽門側胃切除術、Roux-en-Y再建術を施行した。術後さらにS-1+CDDP 4コース施行後、初回治療から10か月経過し、現在無再発生存中である。

II. 考 察

卵巣癌の腹膜播種に対し、PTXの腹腔内化学療法の有効性が示され³⁾、胃癌腹膜播種に対しても、その有効性を検証する臨床試験が進行中である^{1,2)}。Emotoらの報告によれば、胃癌腹膜播種に対する腹腔内ポートに関するトラブルは、ポート閉塞(7.6%)、ポート留置部の感染(6.9%)などが多かった⁴⁾。ポート閉塞については、チューブ内腔の閉塞ではなく、チューブ周囲に腹腔内組織が付着することによる閉塞であり、癒着剝離や位置調整により腹腔内化学療法は継続可能であったと報告している。当院においては、腹膜播種を伴う進行胃癌16症例に対し、腹腔ポートを留置し、腹腔ポート合併症はポート閉塞1例(本症例)、ポート留置部感染1例、ポート周囲への逆流1例が認められた。本症例では癒着剝離を試みたものの、組織がチューブに強固に付着しており、腹腔内化学療法を断念せざるを得なかった。

腹膜透析カテーテルにおいても、大網巻絡によるチューブ閉塞が問題となっており、横田らは、予防的大網切除

によりカテーテル閉塞が回避可能であったと報告している⁵⁾。腹腔内化学療法のポート閉塞について予防できる方法はない⁶⁾とされるが、腹腔内ポートを留置する際には、できるだけ大網の届かないダグラス窩の方向へチューブ先端を誘導するなどの工夫が必要であると考えられる。

以上、胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法に必要な腹腔ポート留置に伴うトラブルを来した症例について、文献的考察を含め報告した。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, *et al*: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354(1):34-43, 2006.
- 4) Emoto S, Ishigami H, Hidemura A, *et al*: Complications and management of an implanted intraperitoneal access port system for intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Jpn J Clin Oncol* 42(11):1013-1019, 2012.
- 5) 横田真二, 篠原克人, 熊野和雄・他: CAPDカテーテル留置手技とカテーテルに起因する合併症. *人工臓器* 15(3):1284-1287, 1986.
- 6) Helm CW: Ports and complications for intraperitoneal chemotherapy delivery. *BJOG* 119(2):150-159, 2012.

本論文の要旨は第35回日本癌局所療法研究会において発表した。

胃がん perspective

別刷

State of the art 2

腹膜播種を伴う胃癌に対する標準治療は全身化学療法であり、切除不能な進行・再発胃癌を対象とした臨床試験の結果に基づき、TS-1 + シスプラチン (CDDP) 併用療法が一般に行われている。一方で近年、Taxane 系抗癌剤の腹腔内投与、全身化学療法と手術を組み合わせた集学的治療の有用性が報告されている。

当院では TS-1 + パクリタキセル (PTX) 経静脈・腹腔内併用療法を考案し、第 II 相試験において 1 年全生存率 78%、生存期間中央値 (MST) 23.6 カ月という成績を得た。また、腹膜播種に対する奏効が確認された 60 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 カ月という成績を得た。これらの治療成績より、腹腔内投与併用化学療法と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。本療法と TS-1 + CDDP 併用療法を比較することを目的として、高度医療評価制度下に第 III 相試験 (PHOENIX-GC 試験) を実施中である。

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

Key words

胃癌 / 腹膜播種 / パクリタキセル / 腹腔内化学療法 / 集学的治療

特任講師
石神浩徳¹⁾
Hironori ISHIGAMI

准教授
北山丈二²⁾
Joji KITAYAMA

特任講師
山口博紀²⁾
Hironori YAMAGUCHI

江本成伸²⁾
Shigenobu EMOTO

教授
渡邊聡明²⁾
Toshiaki WATANABE

1) 東京大学外来化学療法部

2) 東京大学腫瘍外科

はじめに

高い奏効率を示す新規抗癌剤が出現し、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、根治切除不能な高度進行胃癌に対する新たな治療戦略の可能性が広がった。腹膜播種陽性胃癌に対しては、Taxane系抗癌剤腹腔内投与の有用性が報告され、化学療法と手術を組み合わせた集学的治療の試みが行われている。腹膜播種陽性胃癌に対する化学療法について概説し、当院における腹腔内投与併用化学療法および集学的治療の成績を報告する。

腹膜播種陽性胃癌に対する全身化学療法

2007年に本邦より報告された第Ⅲ相試験(SPIRITS試験)において、TS-1 + シスプラチン(CDDP)併用療法は生存期間中央値(MST)13.0ヵ月という成績を示し、全生存期間(OS)におけるTS-1単剤に対する優越性が証明された¹⁾。一方で、第Ⅲ相試験においてTS-1とイリノテカン(CPT-11)またはドセタキセル(DTX)の併用療法は共にMST 12.8ヵ月という成績を示し、TS-1単剤のMSTを約2ヵ月上回ったものの、統計学的には優越性を示せなかった²⁾³⁾。これらの臨床試験の結果を基にTS-1 + CDDP併用療法が切除不能な進行・再発胃癌に対する標準治療とみなされるに至った。

腹膜播種陽性胃癌を対象とした臨床試験において、メトトレキサート(MTX)/5-フルオロウラシル(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⁴⁾、weeklyパクリタキセル(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⁵⁾。そのため、腹膜播種陽性症例におけるTS-1併用療法の治療成績は明らかにはなっていないものの、経口摂取不能例や大量腹水症例以外では、TS-1 + CDDP併用療法が行われているのが現状である。

腹膜播種陽性胃癌に対する腹腔内投与併用化学療法

古くは、用量設定や安全性・有効性確認のための臨床試験が行われることなく、マイトマイシンC(MMC)やCDDPなどの腹腔内投与が行われていた。1993年より漿膜浸潤陽性胃癌を対象とした第Ⅲ相試験(JCOG9206-2)が実施され、術後補助化学療法としてのCDDP腹腔内投与併用化学療法の有用性が検証されたが、生存期間の上乗せ効果は示せなかった⁶⁾。韓国で実施された第Ⅲ相試験(AMC 0101)では、CDDP腹腔内投与を併用した術後補助化学療法による無再発生存期間の延長が報告されたが⁷⁾、全身化学療法も大幅に強化(CDDP経静脈投与併用、ドキシフルリジン投与期間延長、MMC術後早期開始)されていたため、腹腔内投与の上乗せ効果は不明である。CDDPは水溶性であるため、腹腔内投与後に速やかに吸収されることが、十分な臨床効果を発揮できない原因として指摘されている。

Taxane系抗癌剤(PTX, DTX)は腹膜播種をきたしやすいため未分化型癌に対して高い奏効率を示す。また、経静脈投与後の腹水中への移行が良好であり、腹膜播種に対して有効であることが報告されている。基礎研究により両薬剤の治療効果は濃度と曝露時間に依存することが報告され、腹膜播種に対する効果を増強することを目的として腹腔内投与が開発された。腹腔内投与後の薬物動態については、脂溶性で分子量が大きいという特性により、リンパ系から緩徐に吸収され、きわ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いる。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することが可能である。欧米では、腹膜播種を伴う卵巣癌に対してPTX腹腔内投与と全身化学療法の併用が試みられ、すでに多くの臨床試験により有用性が確認されている。第Ⅲ相試験では16ヵ月の生存期間の延長を認め⁸⁾、NCIの推奨レジメンの一つとなっている。腹膜播種陽性胃癌に対しては、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^{9)~14)}。

TS-1+PTX経静脈・ 腹腔内併用療法

当院では2006年、すでに有用性が報告されていたTS-1 + PTX療法(OGSG 0105レジメン)と腹腔内投与を併用する「TS-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¹²⁾¹³⁾。腹腔内投与の全身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という発想のもと、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。

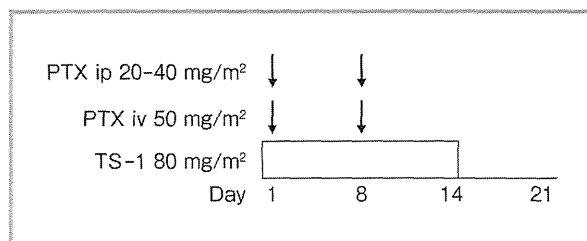


図1 第I相試験 治療計画

第I相試験¹²⁾

21日間を1コースとして、標準投与量(80mg/m²)のTS-1内服(14日間内服、7日間休薬)と週1回(第1, 8日目)50mg/m²のPTX経静脈投与にPTX腹腔内投与を併用し、用量を20mg/m²から10mg/m²ごとに増量した(図1)。用量制限毒性(DLT)はGrade 4の白血球減少, 38℃以上の発熱を伴うGrade 3の好中球減少, Grade 3の血小板減少, Grade 3の非血液毒性と定義した。最大耐用量(MTD)は3例中2例または6例中2例以上にDLTが出現した用量。推奨投与量(RD)はMTDの1レベル下の用量とした。

レベル1(20mg/m²)の3例中1例にGrade 4の白血球減少を認めたため、3例を追加したところDLTは発現しなかった。レベル2(30mg/m²)の3例中1例にGrade 3の発熱を伴う好中球減少, 1例にGrade 3の下痢を認めたため、PTX腹腔内投与のMTDを30mg/m², RDを20mg/m²に決定した。PTX投与後の腹水中濃度は

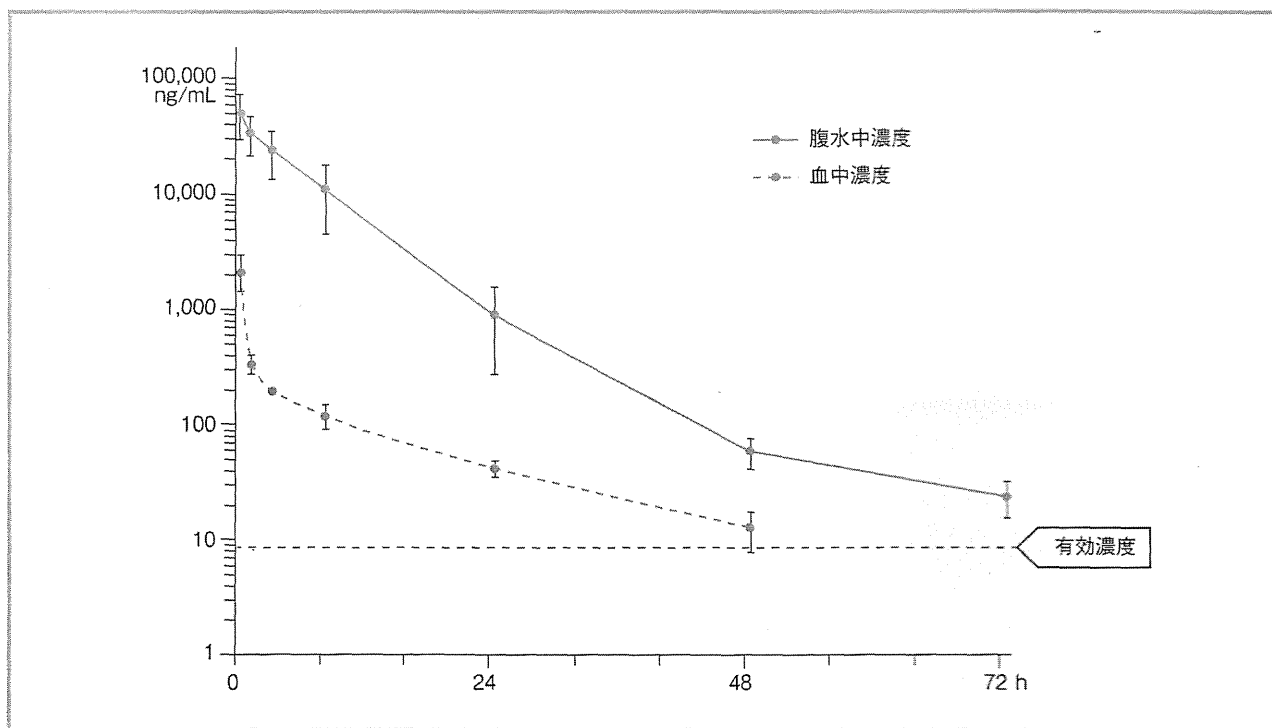


図2 パクリタキセル血中・腹水中濃度

72時間以上、血清中濃度は48時間後まで有効濃度を超えていた(図2)。

第Ⅱ相試験¹³⁾

ECOG performance status (ECOG-PS) が0~2で主要臓器機能が保たれた、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)の胃癌症例を対象とした。主要評価項目は1年全生存率、副次的評価項目は癌性腹水に対する効果(CTによる腹水量の評価、ポートを用いた腹水細胞診)、奏効率および安全性とした。

2006年8月から2007年12月までに40例が登録された。年齢は中央値62(範囲29-86)歳、ECOG-PS0/1/2: 23/15/2例であった。播種の程度は、P1/POCY1: 34/6例、胃癌取扱い規約12版分類P1/P2/P3: 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。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、腹水細胞診陰性化後に審査腹腔鏡により腹膜播種の消失または著明な縮小が確認され(図3, 図4)、胃切除術を施行した。

Kaplan-Meier法により算出した1年全生存率は78%(95%信頼区間: 65-90%)であり、最近の追跡調査ではMST 23.6ヵ月という成績が得られた(図5)。標的病変を有する18例におけるRECISTガイドラインv.1.0に基づく最良総合効果はPR 10例、SD 6例、PD 2例であり、奏効率は56%と他のTS-1併用レジメンと同等であった。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

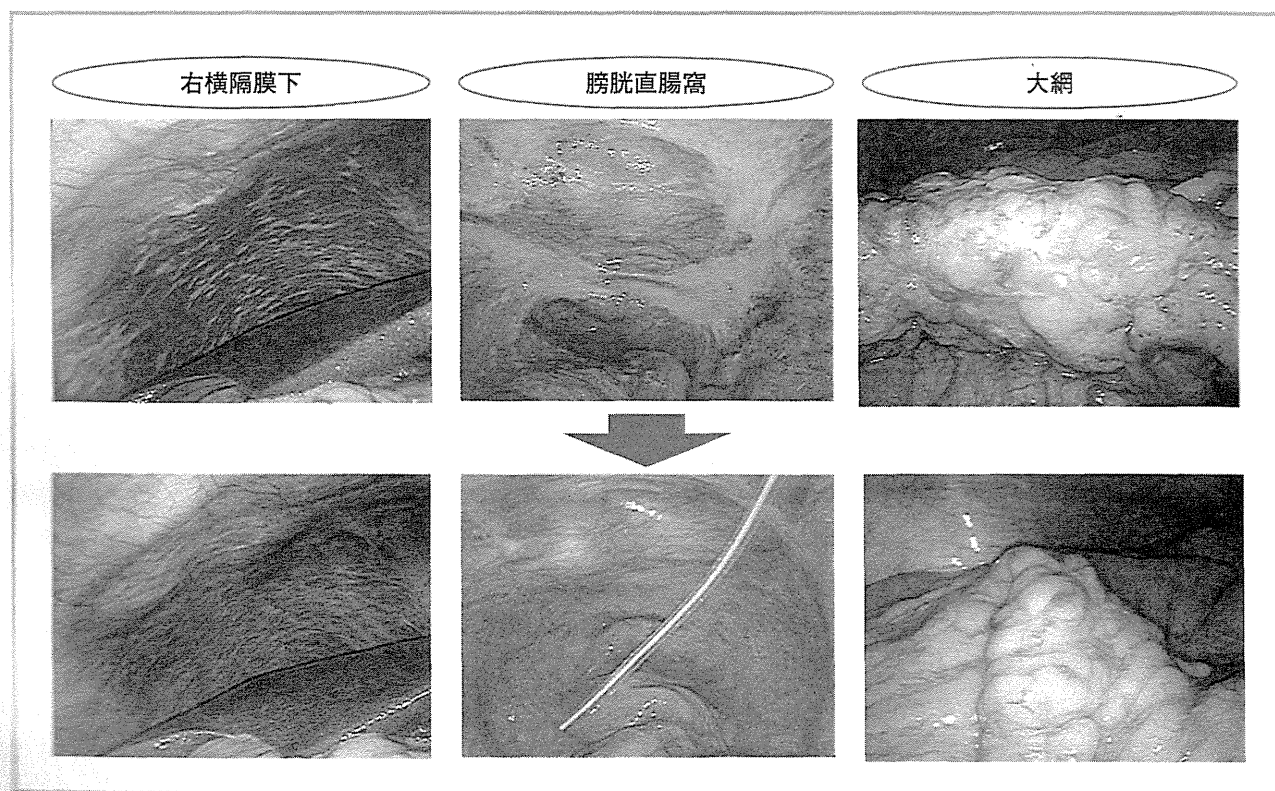


図3 治療効果

腹腔鏡的治療により腹膜播種は著明に縮小した。

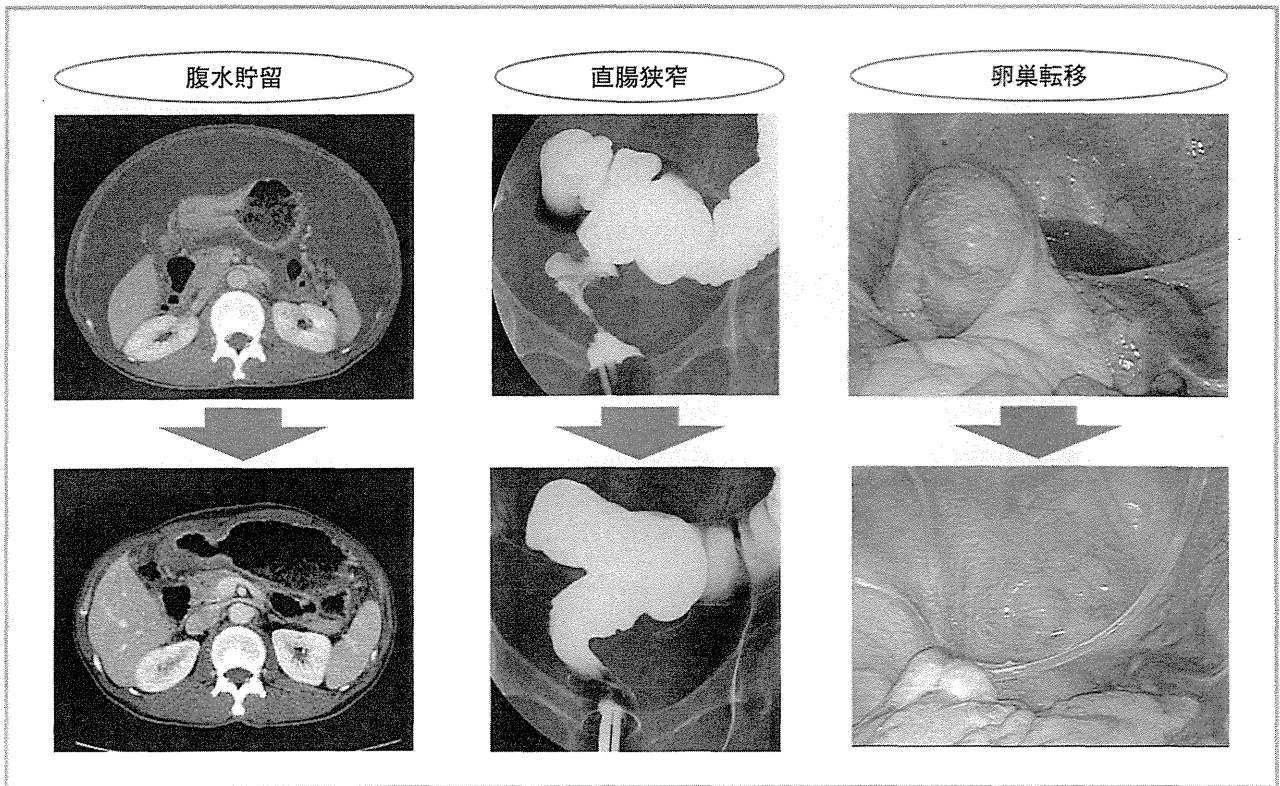


図4 治療効果

化学療法により腹水量の減少，直腸狭窄の改善，卵巢転移の縮小を認めた。

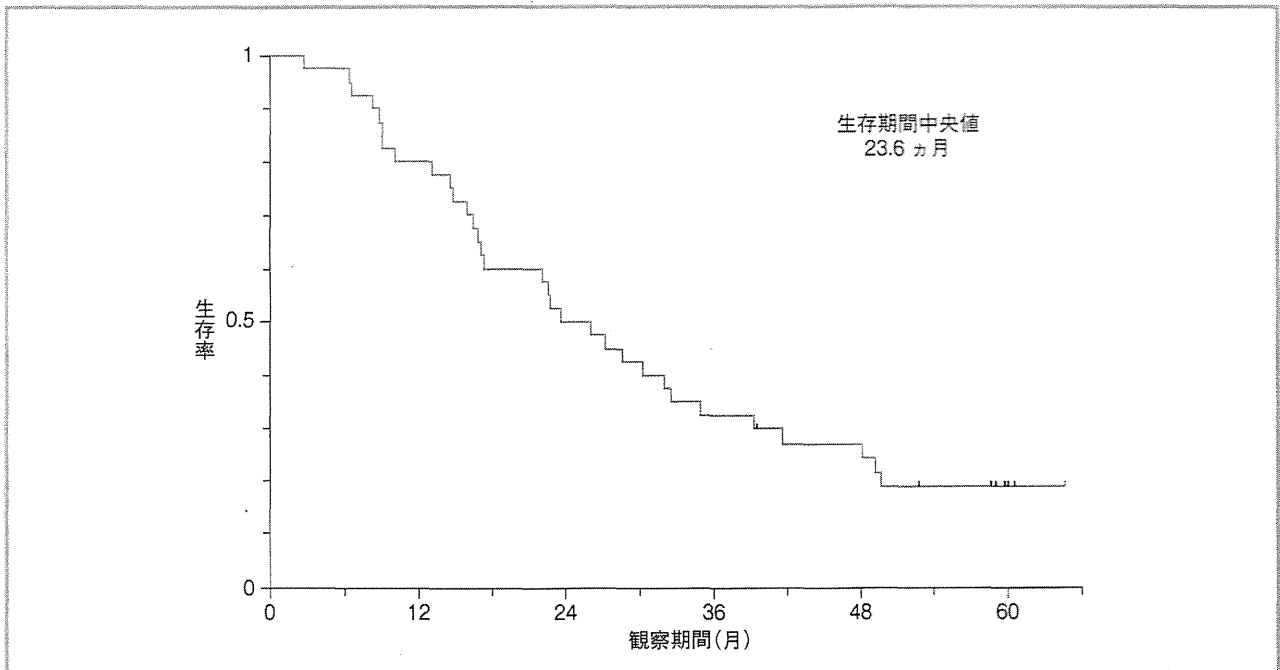


図5 第Ⅱ相試験 全生存期間 (n=40)

表1 第II相試験 有害事象

Grade	0	1	2	3	4	Gr.3/4
白血球減少	17	3	13	5	2	18%
好中球減少	17	3	5	11	4	38%
Hb減少	1	14	21	3	1	10%
下痢	29	5	5	1		3%
食欲不振	18	13	7	2		5%
悪心・嘔吐	23	8	6	3		8%

(CTCAE v3.0)

24例(86%)に認められた。主な有害事象は白血球・好中球減少であり、非血液毒性は比較的軽度であった(表1)。腹腔ポートに関連する合併症としては、カテーテル閉塞を1例に認めたのみであった。臨床試験後の症例を含めた131例の腹腔内投与併用化学療法症例の検討では、カテーテル閉塞(7.6%)、感染(6.9%)、皮下への逆流(3.1%)などの合併症を認めたが、対処可能であった¹⁵⁾。

化学療法奏効例に対する胃切除

従来、腹膜播種を伴う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、腹膜播種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、かえって腫瘍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を経験し、化学療法奏効後の胃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。

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、肉眼的根治が望める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、ポートを用いた腹水細胞診が陰性化し、画像診断上明らかな非治癒因子を認めないこととした。さらに二次審査腹腔鏡により腹膜播種が消失または明らかに縮小したことを確認した上で、開腹手術に移行した。開腹所見により、定型手術または脾、脾、結腸、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。リンパ節郭清は、初期の症例では治癒を目指してD2郭清を原則としていたが、症例経験により術後再発のリスクは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。術後は可及的速やかに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TS-1を標準投与量より減量して再開した。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は、3種の治療を段階的に減量または中止した。

2006年から2011年までに腹膜播種陽性の初発胃癌100例中60例に手術を施行した。手術症例の背景は、年齢中央値57(範囲28-86)歳、P0CY1/P1:6/54例、胃癌取扱い規約第12版P1/P2/P3:5/16/33例であった。術前に中央値4(範囲1-16)コースの化学療法を施行した。術式は胃全摘/幽門側胃切除:54/6例、合併切除臓器は脾/脾/結腸/小腸/付属器:19/4/13/2/8例、リンパ節郭清はD2/D1+:28/32例であった。腫瘍遺残R0が42例(70%)で達成され、組織学的にはGrade 1b以上の奏効が26例(43%)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、保存的に軽快した。無再発・無増悪生存期間中央値は16.7ヶ月であり、再発・増悪の初発部位は腹膜24例、腹膜以外22例(リンパ節/肝/骨/卵巣/胸膜/副腎/

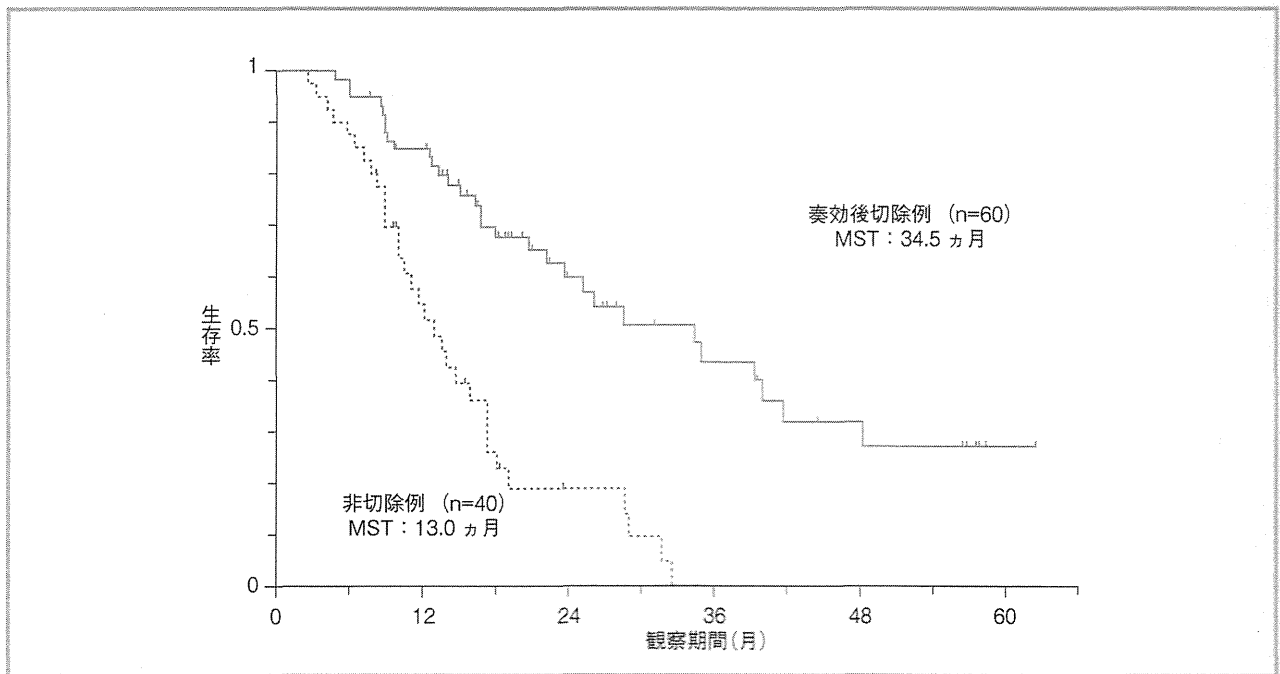


図6 全生存期間

髄膜：8/3/3/2/2/2例)であった。全症例のMSTは34.5ヵ月であり、播種の程度別ではPOCY1および旧P1(計11例)の2年生存率81%に対して、旧P2・P3(計49例)では55%であった。一方、切除に至らなかった40例のMSTは13.0ヵ月であった(図6)。切除例と非切除例の統計学的な比較により手術の有用性を検討することは、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、臨床経験からは手術は有用である可能性が高く、現在の治療方針は比較的妥当なものであると考えている。今後さらに症例を集積し、可能であれば臨床試験を施行して、最適な手術適応条件、手術時期、術式、化学療法継続期間などを明らかにすることが必要である。

おわりに

腹膜播種陽性胃癌に対して、TS-1 + PTX 経静脈・腹腔内併用療法と胃切除による集学的治療は安全かつ有効と考えられた。本併用化学療法は高度医療として

承認され、2011年10月に本併用化学療法とTS-1 + CDDP 併用療法を比較する多施設共同の第Ⅲ相試験(PHOENIX-GC試験)を開始した。本試験によりPTX腹腔内投与の有用性が証明され、保険取載に繋がること期待される。

References

- 1) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al : S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) : a phase III trial. *Lancet Oncol* 9 : 215-221, 2008
- 2) Narahara H, Iishi H, Imamura H, et al : Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002) . *Gastric Cancer* 14 : 72-80, 2011
- 3) Kim Y. H, Koizumi W, Lee K. H et al : Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 plus docetaxel (DOC) in the treatment for advanced gastric cancer (AGC) : The START trial. *J Clin Oncol* 29 : (suppl 4 : abstr 7) , 2011
- 4) 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 : (suppl 15 : abstr 4545), 2009

- 5) 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 : (suppl 15 : abstr 4052), 2010
- 6) Miyashiro I, Furukawa H, Sasako M, et al : Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with intraperitoneal and intravenous cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer versus curative resection alone : final results of the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9206-2. *Gastric Cancer* 14 : 212-218, 2011
- 7) Kang Y, Chang H, Zang D et al : Postoperative adjuvant chemotherapy for grossly serosa-positive advanced gastric cancer : A randomized phase III trial of intraperitoneal cisplatin and early mitomycin-C plus long-term doxifluridine plus cisplatin (iceMFP) versus mitomycin-C plus short-term doxifluridine (Mf) (AMC 0101) (NCT00296322). *J Clin Oncol* 26 : (suppl ; abstr LBA4511), 2008
- 8) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al : Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354 : 34-43, 2006
- 9) 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 : 1305-1310, 2008
- 10) 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 : 254-259, 2011
- 11) 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 : 38-42, 2012
- 12) 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 : 311-314, 2009
- 13) 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 : 67-70, 2010
- 14) Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, et al : Phase I study of biweekly intravenous paclitaxel plus intraperitoneal cisplatin and paclitaxel for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Oncology* 79 : 269-272, 2010
- 15) Emoto S, Ishigami H, Hidemura A, et al : Complications and management of an implanted intraperitoneal access port system for intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Jpn J Clin Oncol* 42 : 1013-1019, 2012