

16) 播種の完全切除後の再発(腹膜偽粘液腫)-7

図-18: 小腸の多発性再発。粘液性腫瘍が小腸を巻き込んでいる。小腸の合併切除が必要である。小腸壁の再発巣を楔状に1個ずつ切除する。

図-19: 小腸の瀰漫性再発。このような例は完全切除不可能である。

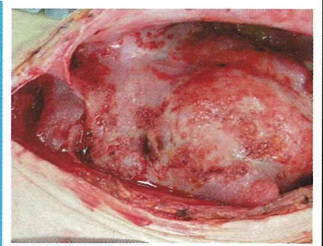
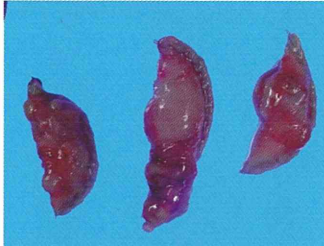
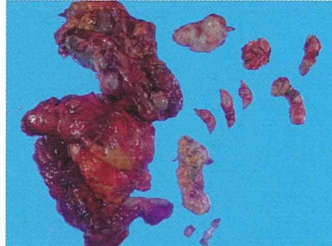


図-20: 網嚢前庭部の再発。幽門後壁と隣頸部・右胃動脈周辺の転移。

図-21: 網嚢前庭部の転移切除後。

図-22: 網嚢前庭部再発のceCT像。

図-23: 網嚢前庭部再発にたいする幽門側切除標本。

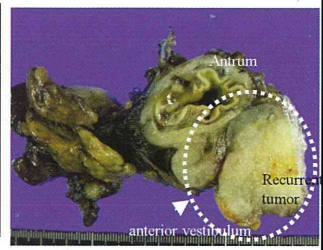
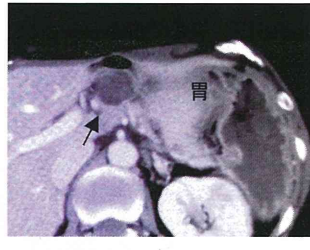
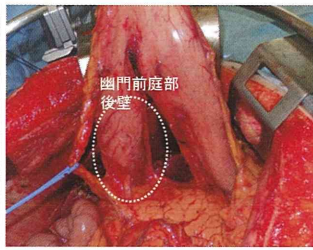
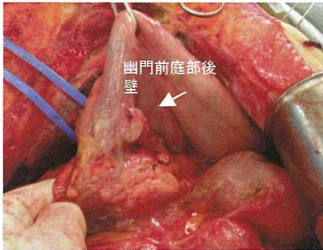


図-24: 胃壁内再発のceCT像。

図-25: 腹膜偽粘液腫の胃内再発。胃内視鏡ではbridging foldを示す粘膜下腫瘍の像を示す。

切除標本でもbridging foldを示す粘膜下腫瘍の像を示す。

切除標本の断面: 粘膜下層に腫瘍細胞が増殖している。

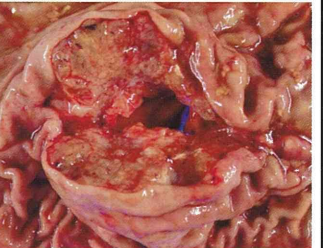
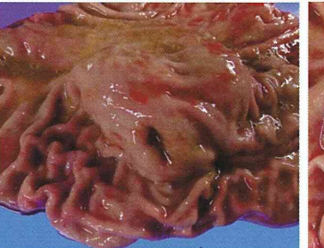
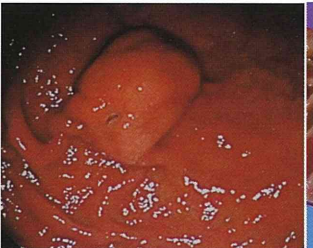
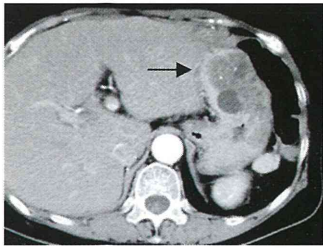


図-26: 腹膜偽粘液腫完全切除例の左横隔膜再発。

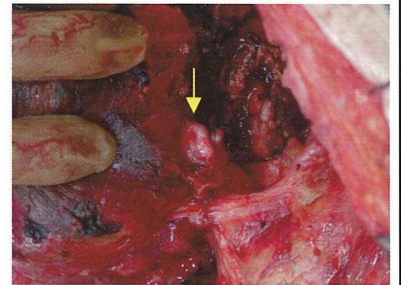
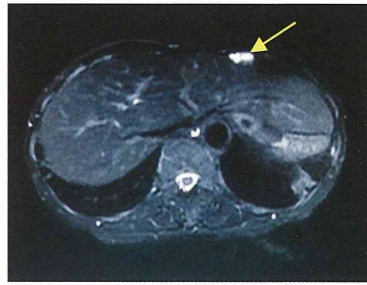
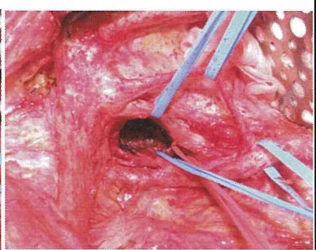
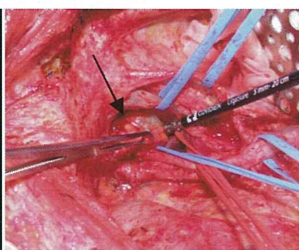
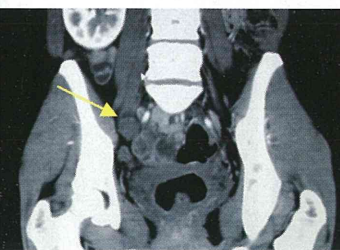
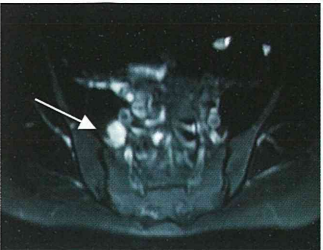


図-27: 腹膜偽粘液腫の閉鎖孔再発 (MRI, ceCT, 術中写真(外腸骨動脈・内腸骨動脈をテーピングして切除した。))



16) 播種の完全切除後の再発(腹膜偽粘液腫)-8

NPO腹膜播種治療支援機構 米村豊、岸和田徳洲会病院 腹膜播種センター 竹下和良、石橋治昭

図-28: 腹膜偽粘液腫完全切除例の肝S5への転移 (肝門部から肝内に進展したと思われる)。

ceCT

MRI, T2

ERCP

肝右葉切除標本の剖面

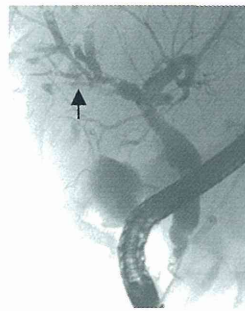
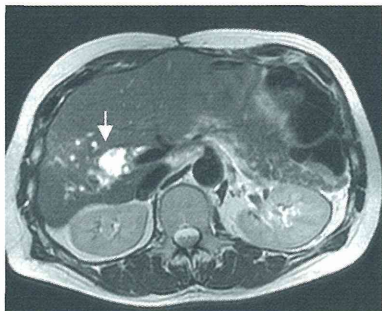
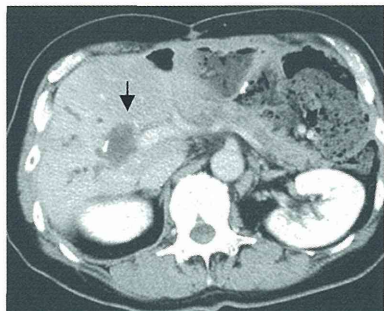


図-29: 腹膜偽粘液腫完全切除例の腹壁再発。

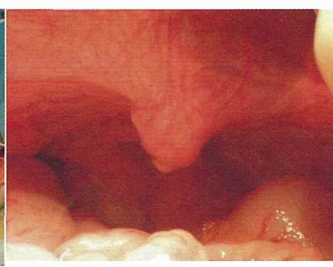
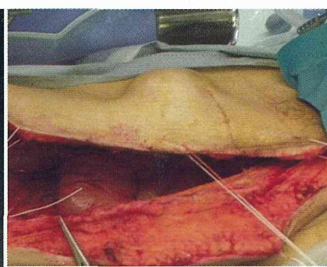
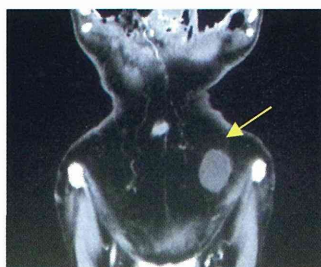


図-30: 腹膜偽粘液腫の左ソケイ部再発。

図-31: 腹膜偽粘液腫の左後腹膜尿管周囲再発。

図-32: 広範な腹腔内再発で多発性の腸瘻ができた例。

図-33: 腹膜偽粘液腫の肺実質内転移。

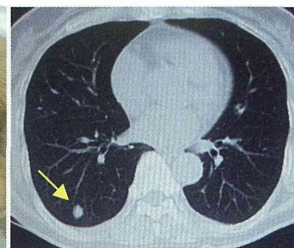


図-34: 腹膜偽粘液腫の右胸腔内再発。

図-35: 図-34にたいし右肺全摘・胸膜切除+HITOCがおこなわれた。

図-36: 印環細胞癌の腸間膜リンパ節再発(黄色矢印)

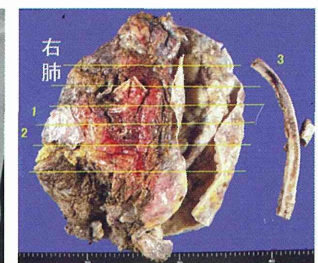
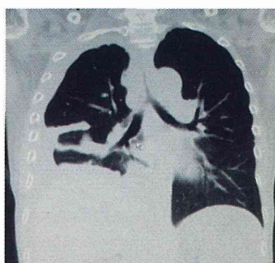


図-37: 網嚢上窩再発 (MRI, T2)(黄色矢印)。



16) 播種の完全切除後の再発(腹膜偽粘液腫)-9

図-38:腹膜偽粘液腫虫垂断端再発。



図-39:図-25の剖面。



再発巣を再切除できた例の予後は再手術しなかった例より有意に良好であった(図-40). ($X^2=24.6, P<0.0001$). 再手術例のうち完全切除例は(CCR-0 or CCR-1, N=80) 不完全切除例(CCR-2 or CCRS-3, N=27)より有意に生存率が良好であった($P=0.00014, X^2=17.6$) (図-41)。完全切除と不完全切除の5年生存率は49.1%・0%であった。不完全切除例と非手術例では生存率に差はなかった

図-40:腹膜偽粘液腫完全切除例の再発にたいする手術例と非手術例の再発診断日からの生存曲線

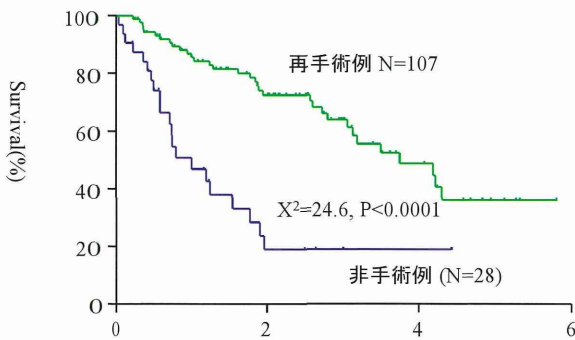
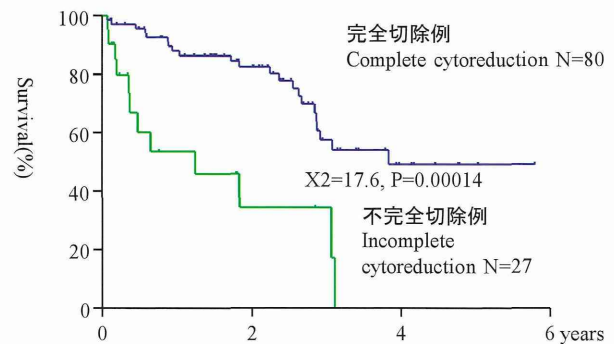


図-41:腹膜偽粘液腫完全切除例の再発にたいする手術根治度(CCR-0/-1 vs. CCR-2/-3)と生存曲線



文献

- 1) Carr NJ, et al. A consensus for classification and pathologic reporting of pseudomyxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia; The results of peritoneal surface oncology group interntional (PSOGI) modified Delphi process. Am J Surg Pathol. 2016, 40: 14-26. doi 10.1097/PAS.0000000000000535.
- 2) Chua T, et al.. Early recurrence of pseudomyxoma peritonei following treatment failure of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy is indicative of a poor survival outcome. Int J Colorectal Dis 2012; 27: 381-9.
- 3) Sugarbaker PH, Chang D, Stuart OA. Hyperthermic intraoperative thoracoabdominal chemotherapy. Gastroenterol Res Pract. 2012; Article ID 623417, 7 pages, doi: 10.1155/2012/623471

17) 腹膜播種に対する包括的治療を立ち上げる際の要点-1

市立岸和田市民病院外科 鍛利幸

1: HIPECの役割

腹膜切除を伴う減量手術(CRS)と腹腔内温熱化学療法(HIPEC)は、腹膜播種性悪性疾患に対する根治的治療法として認められつつある。欧米を心とした多くの専門施設において良好な治療成績が報告されており、新たにこの治療法を開始する施設も増えている。腹膜播種に対する積極的な局所治療の理論的根拠は、転移が腹膜に限局するような悪性疾患、腹膜偽粘液腫や大腸癌、卵巣癌の生物学的特性に基づいており、大腸癌の肝転移・肺転移に対する外科的切除と同様である。しかし、肝切除・肺切除と異なり、腹膜播種性腫瘍の切除では肉眼的に完全切除してもR0切除は得られない。また、腹腔内に遊離した腫瘍細胞を完全に除去することはできない。HIPECの目的はこの残存する腫瘍細胞を治療することによって根治性を高めることである。通常、CRSとHIPECは組み合わせて行われる。腹腔全体に及ぶ長時間の手術と切除後の術中温熱化学療法は極めて大きな侵襲であり、そのために術後合併症率と死亡率は他の手術と比べて高く、それぞれ33～56%、0～18%と報告されている。新たにこの治療を開始する施設にとっては安全性の確保が最も重要な問題である。この論文では、一般病院において新たにCRS+HIPECを開始する時の問題点について述べる。

2: 臨床試験の申請

我が国の大腸癌ガイドラインでは、大腸癌腹膜播種に対するCRSとHIPECは推奨されていない。我々が以前におこなったアンケート調査では、腹膜偽粘液腫に対してもCRSとHIPECを施行する施設は我が国には極めて少ない。抗癌剤の腹腔内投与も一部を除いて保険適応がなく、抗癌剤の添付文書の用法には腹腔内温熱化学療法は記載されていない。従って、CRS+HIPECを開始する場合には、施設の倫理委員会に臨床試験として申請する必要がある。

市立岸和田市民病院において、2012年7月に臨床試験として申請し承認された。(別紙)

3: HIPECの装置

HIPECの装置は我が国においては医療用に承認されたものはない。我々は、HIPECを開腹して行うための加温灌流装置を作製した。灌流用のローラーポンプ1台、加温用ステンレスコイル2個、温浴水槽、加温器からなり、吸水・注水用のチューブを連結して腹腔内を灌流する(図1)。ステンレスコイルの内腔を確実に洗浄するために、コイルの上部を切離し、洗浄・滅菌後にシリコンチューブで接続して使用した。

HIPECに用いる装置は医療工学士によって中央管理され、手術中の操作も医療工学士によって行われる。腹腔内に温度センサーを置いて、灌流中は腹腔内温度が42℃に保たれるように加温器の温度を調節する。

4: 医療スタッフの安全性

手術室で抗癌剤を配合・投与することはほとんどないので、手術室スタッフは抗癌剤の取り扱いに慣れていない。HIPECを開始するに当たって、医療従事者の安全を確保するために、以下の点に注意した。

- 1: 術野は不透過性のdisposable sheetを用いる。
- 2: HIPEC中は、HIPECを行うために必要な最小限のスタッフのみが手術室内に残る。
- 3: 手術室のドアは閉鎖する。
- 4: 抗癌剤専用の廃棄ボックスあるいは袋を設ける。
- 5: スタッフは不透過性のdisposable gown、シューズカバー、防護用眼鏡を着用する。
- 6: 灌流液を腹腔内からこぼさないようにする。もしこぼれた時は吸引あるいはきれいに拭いて、拭いたガーゼは
- 7: 専用の廃棄ボックスに捨てる。
- 8: 実際のHIPECの現場を化学療法室スタッフに視察してもらい、問題点を検討する。
- 9: HIPECのスタッフには、健康に問題のあるもの、妊娠中のものや近く妊娠を希望するものは避ける。

5: 麻酔科医との連携

CRSとHIPECは極めて侵襲の高い特殊な治療であり、手術中の麻酔管理は重要である。手術操作だけでも10時間以上を要することが多く、出血量は数リットルに及ぶ。更にHIPECによる腹膜の炎症によって間質へ移行する水分は10 ml/kg/hrを越す。これらの大量の水分喪失に対する術中術後の十分な輸液管理は術後合併症に直結する。特にHIPECでシスプラチンを用いる場合、輸液不足は腎障害を引き起こす要因となる。また、HIPEC中の体温・代謝管理、循環・呼吸管理、凝固能異常の対処など、他の手術と異なる麻酔管理が必要であり、麻酔科医とこの治療法の内容と術中の変化、その対応についてよく話し合い理解してもらうことが重要である。

6: 看護スタッフとの連携

術直後は大量の輸液を必要とするので、術当日は挿管したままICUで人工呼吸器管理を行うことが多い。術後合併症として、心不全、腎不全、呼吸不全、縫合不全、感染症などの頻度が高い。合併症の予防や早期発見、対処のために看護スタッフとの連携が不可欠である。手術室・ICU・外科病棟の看護スタッフに対して、CRS+HIPECの目的、内容、効果、合併症、その対処について説明し理解してもらう必要がある。

17) 腹膜播種に対する包括的治療を立ち上げる際の要点-2

7: 初期成績と問題点

2012年7月から2014年7月までの2年間に19例が登録された。小腸への広範囲な浸潤のために切除不能であった2例を除いた17例について、その初期成績と問題点を報告する。手術は40例以上の腹膜切除の経験のある術者が行った。これまで施設ではCRSまたはHIPECは行われたことはなかった。

術後合併症は grade 2が2例、grade 4が3例に認められた。Grade 4 有害事象の内訳は、1例が小腸穿孔、1例が呼吸不全、縫合不全、敗血症、1例が術後出血、腎不全、心不全であった。開始後1年経過した時点で7例中3例にgrade 4 の合併症が見られたので、以下の対策を行った。

1: 止血、腸管損傷の修復を含めた手術手技を見直す。直腸低位前方切除を行う症例では一時的な回腸ストマ造設も考慮する。

2: 危険性が高いと考えられる症例や高齢者ではHIPECやCDDPの使用を避ける。

3: 術中輸液量を増やす。

特に3)は、初期の症例でICU入室後に低血圧・無尿となる症例が多くみられ、術後合併症の一因である可能性が考えられたので、麻酔科医の協力を得て術中輸液量を見直した。前期7例と後期10例を比較すると、出血量は1735 mlから914.5 mlに減少したにもかかわらず、術中輸液量(/体重/時間)は、12.1 ml/kg/hrから16.7 ml/kg/hrに増加した。その結果、術中尿量/体重/時間はそれまでの0.66 ml/kg/hrから2.28 ml/kg/hrに増加し、輸液バランス(=[輸液輸血量 - 出血量 - 尿量]/体重/時間)は、6.13 ml/kg/hr から10.53 ml/kg/hr へとより正のバランスに傾いた。その後の10例にはgrade 2が1例のみでgrade 3以上の合併症はなかった。

術後合併症の危険因子を検討した過去の報告では、CRS+HIPEC術後合併症は、年齢、術前の化学療法の既往、ASA-PS、PCI、腹膜切除範囲、手術時間、出血量など、患者側の因子と腫瘍量・手術侵襲に関わる因子が有意な危険因子である。今回の検討では術中尿量が危険因子として示され、術中の輸液管理が合併症の予防に重要であることが示唆された。CRS+HIPECを日常的に行う専門施設では腎機能保護を目的とした十分な術中輸液は常識である。しかし、一般の消化器癌の手術では、fast track surgeryの考え方から術中の過剰な輸液を避ける方向にあり、初期の症例で十分な補液が行われなかった。CRS+HIPECを施設として新たに開始する際には、十分な術中補液を行うよう麻酔科とよく協議しなければならない。

8: まとめ

新たに腹膜播種に対する包括的治療を立ち上げる際の要点を述べた。CRS+HIPECは新規に開始する施設でも比較的安全に行うが、外科医の経験のみならず、術中術後管理を行ううえで麻酔科、看護スタッフとよく連携しなければならない。特に輸液管理は術後合併症を予防するために重要である。

文献

Bell JC, Rylah BG, Chambers RW, Peet H, Mohamed F, Moran BJ. Perioperative management of patients undergoing cytoreductive surgery combined with heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: a multi-institutional experience. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:4244-51.

Saxena A, Yan TD, Chua TC, Morris DL. Critical assessment of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1291-301.

Schmidt C, Moritz S, Rath S, Grossmann E, Wiesenack C, Piso P, Graf BM, Bucher M. Perioperative management of patients with cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2009;100:297-301.

González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique*. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2:68-75.

Cooksley TJJ, Haji-Michael P. Post-operative critical care management of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Oncol* 2011;9:169. doi: 10.1186/1477-7819-9-169.

Elias D, Di Pietrantonio D, Boulet T, Honore C, Bonnet S, Goere D, Kohneh-Shahri N, Raynard B. "Natural history" of complete cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:434-8.

Webb CA1, Wewker PD, Moitra VK, Raker RK. An overview of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for the anesthesiologist. *Anesth Analg* 2013;116:924-31.

Kajdi ME, Beck-Schimmer B, Held U, Kofmehl R, Lehmann K, Ganter MT. Anaesthesia in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of a single centre three-year experience. *World J Surg Oncol* 2014;12:136. doi: 10.1186/1477-7819-12-136.

18) 倫理委員会提出書類-1

市立岸和田市民病院外科 鍛利幸

研究実施計画書:

腹膜播種性悪性腫瘍に対する腹腔内温熱化学療法の実験的安全性と有効性の検証

研究の経緯と背景

1:研究の経緯及び背景これまで、腹膜播種は極めて予後不良な病態であり腹腔内腫瘍の最終段階と認識されてきた。大腸癌腹膜播種症例に対して全身化学療法を行った報告では、ほとんどが生存期間5.2~12.6カ月であった。最近のFOLFOXを用いた小規模第II相試験でも生存期間21.5カ月と報告されているが、5年以上の生存例はほとんどない。一方、広く播種した腫瘍の外科的切除は困難であり、合併症や手術関連死を伴って術後早期に再発を来すことが多い。腹膜播種を伴う進行癌では、切除後ほとんどは腹腔内再発が直接死因であった。

しかし、最近、腹膜播種は腫瘍外科医の新たな興味を集めている。腹膜播種症例のあるグループは腫瘍が腹腔内にとどまり遠隔転移がほとんどない。このような臨床所見から腹膜播種性腫瘍に対する生物学的理解が深まり、これらの症例に対しては積極的な局所治療が有効であることがわかってきた。なかでも、腹腔内温熱化学療法は、1980年に日本で胃癌に対して行われたのが最初で、その後、Sugarbakerによって始められた腹膜切除と組み合わせられて、大腸・虫垂由来の腫瘍や婦人科腫瘍に適用された。現在、多くの専門施設において腹膜切除を伴う減量手術 (CRS: cytoreductive surgery) と腹腔内温熱化学療法 (HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) が腹腔内臓器由来の癌の腹膜播種症例に対する標準治療のひとつとして行われるようになり、その報告は年々増加している。2003年、Verwaalらは大腸癌腹膜播種症例に対してCRS + HIPECと全身化学療法の比較試験において、生存期間中間値がそれぞれ22.4か月vs.12.6か月、2年生存率が43%vs.16%と有意にCRS + HIPECが優れていることを報告した。その後に報告された長期成績では、CRS + HIPEC症例の5年生存率は20%、特に完全切除が得られた症例の5年生存率は45%であった。2010年のEliasらの523例の大腸癌腹膜播種症例に対するCRS+HIPECの他施設の治療成績では、生存期間中央値が30.1カ月、5年生存率27%、5年無再発生存率は10%であった。また、Moranらによる腹膜偽粘液腫に対するCRS + HIPECのreviewでは、5年生存率は52~75%、10年生存率は55%、観察終了時点での無病生存率は23~68%と、従来の減量手術より明らかに良好な予後が得られている。世界の潮流として、腹膜播種症例の多くは腹腔内に“限局”しており、大腸癌肝転移に対する肝切除のように、CRS + HIPECによって治癒するというパラダイムシフトがおこりつつある。この新しい治療法は、限局性の播種のみならず腹腔全体に広がった腫瘍に対しても有効である。治療に関連した合併症はやや高いものの、従来の治療よりも明らかに良好な長期予後が報告されている。

CRS + HIPECを行う理論的根拠は、CRSで遺残腫瘍を最大限に減量した後に、非常に高い濃度の抗癌剤を腫瘍細胞に暴露させることによって腹腔内から腫瘍細胞を消滅させることである。In vitroのデータでは癌細胞に対する抗癌剤の感受性はある一定の濃度で急峻な曲線を描いており、どのような癌細胞でも十分に高い濃度の抗癌剤に一定時間接触すれば死滅する。マイトマイシン溶液を42°Cで60分間腹膜灌流したときの薬剤の到達深度は2~3mmであり、遺残腫瘍を2~3mm以下に減量することによって理論上すべての癌細胞に高濃度の抗癌剤を接触させることができる。HIPECの手技は施設によって一定ではないが、使用される薬剤はマイトマイシン、シスプラチン、5-FUが多く、併用する場合はマイトマイシン+シスプラチンを推奨する専門医が多い。用量はマイトマイシン10~50mg/m²、シスプラチン50~100mg/m²である。腹腔内投与された抗癌剤の約50%は組織内に吸収される。体循環に移行する過程は緩徐でAUCは静脈投与した場合よりも低く保たれるため、血液毒性など全身の有害事象は少ない。腹腔内投与した時の腹腔と血漿のArea under curve (AUC) の比は、シスプラチンで12、マイトマイシンで71と報告されている。温熱治療を加える理由は、1) 癌細胞は正常細胞より温熱を加えることによってよりアポトーシスを起こしやすくなること、2) 抗癌剤と併用することによって相乗効果が期待できること、3) 温熱を加えることによって抗癌剤の組織内への移行が促進され、到達深度がより深くなることが挙げられる。温度設定と治療時間は40~42°Cで60~90分間行う。

我が国において腹膜播種に対してCRS + HIPECを行っている施設はまだ限られており、その報告は少ない。CRS + HIPECはこれまで終末期として治療を断念してきた腹膜播種患者にとって大きな福音となる可能性がある。腹腔内に限局した播種性腫瘍、特に有効性が高いとされている虫垂・大腸由来の腹膜播種性腫瘍に対して、CRS + HIPECの実験的安全性と有効性を検証する必要がある。

2:目的

腹膜播種性悪性腫瘍に対する腹腔内温熱化学療法の実験的安全性と有効性の検証

Primary endpoint: 有害事象の発生割合と程度

Secondary endpoint: 無病生存期間、全生存期間

18) 倫理委員会提出書類-2

3: 対象及び方法

(1) 対象症例

下記疾患で、25～75歳の患者で、ECOG Performance Status (PS)= 1以下のもの。ただし、原疾患によって一時的にPSが悪化し、治療によって回復が期待されるものは対象として考慮する。癌種は、おもに虫垂・大腸由来の腹膜播種性腫瘍(腹膜偽粘液腫を含む)を対象とする。

(2) 手技

腫瘍切除後、リング状の鉤で腹壁を挙上し加温した生理的食塩水を腹腔内に満たし42°Cを60分間維持しながら抗癌剤を腹腔内投与する。腹腔内に満たす生理的食塩水は約3Lである。終了後、常温の生理的食塩水で洗浄し、抗癌剤を除去する。

(3) 使用薬剤

シスプラチン50 mg/m²、マイトマイシン10 mg/m²を腹腔内投与する。ただし、年齢、術前の患者の状態、癌種、切除範囲、吻合数、手術時間、出血量、腫瘍量によって適宜減量する。減量基準、減量の程度は担当医の判断による。

(4) 除外基準

以下のいずれかの項目に該当するものは除外する。

- ① 遠隔臓器に転移があつてコントロールできないもの。
- ② 重篤な腎機能不全・肝機能不全・心肺機能不全・骨髄機能低下があるもの。
- ③ その他、担当医師が不相当と判断した患者

4: 患者の同意

研究担当医師は本研究の実施に際し研究の内容等を別紙1の説明文書に従って患者に説明し、本研究への参加について原則として文書により自由意志による同意を得るものとする。但し、やむを得ず口頭で同意を得た場合は口頭同意取得の理由を文書に記録するとともに、症例記録にも同様に理由を記載する。なお、同意年月日及び同意の方法(文書または口頭)も症例記録に記載する。

患者に対する説明事項は下記のとおりである。

- 1) 研究の目的及び方法
- 2) 期待される効果及び予想される合併症
- 3) 当該疾患に対する他の治療方法の有無及びその内容
- 4) 患者が研究への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと
- 5) 患者が研究への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること
- 6) その他患者の人権の保護に関して必要な事項

5: 評価項目およびその時期

- 1) 患者背景:年齢、身長、体重、PS、既往症、癌の原発部位、組織型1)
- 2) 術前の自他覚症状
- 3) 手術所見
- 4) 術後の自他覚症状、血液・生化学検査、レントゲン
- 5) 術後CT、腫瘍マーカー

上記、④、⑤は術後担当医が必要に応じて行う。

有害事象の評価は、NCI-CTCAE ver.4に準じて評価する。

再発の有無は、CT所見、腫瘍マーカーから担当医が総合的に判断する。

6: 予想される自他覚的副作用およびその対処

これまでに報告されたCRS + HIPECの有害事象の発生頻度は、合併症率=33～56%、再手術率=11～21%、死亡率=0～18%である。おもな合併症は、縫合不全(0～9%)、腸瘻(0～23%)、腸閉塞(0～86%)、腹腔内膿瘍(0～37%)、深部静脈血栓あるいは肺塞栓(0～9%)、その他、創感染、出血、胸水貯留などであった。手術による合併症とHIPECによる有害事象と区別することは困難であり、多くは手術によるものと考えられる。経験のある外科医であれば合併症は少ない。使用する薬剤に関して、以下のような重大な副作用が報告されている。

シスプラチン: ①急性腎不全、②汎血球減少等の骨髄抑制、③ショック、アナフィラキシー様症状、④聴力低下・難聴、耳鳴、⑤うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲、⑥脳梗塞、一過性脳虚血発作、⑦溶血性尿毒症症候群、⑧心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈、⑨溶血性貧血、⑩間質性肺炎、⑪抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、⑫劇性肝炎、肝機能障害、黄疸、⑬消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔、⑭急性膵炎、⑮高血糖、糖尿病の悪化、⑯横紋筋融解症、⑰その他、悪心・嘔吐、食欲不振、全身倦怠。

マイトマイシン: ①溶血性尿毒症症候群、微小血管症性溶血性貧血、②急性腎不全等の重篤な腎障害、③汎

18) 倫理委員会提出書類-3

血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血、貧血等の骨髄機能抑制、④間質性肺炎、肺線維症、⑤ショック、アナフィラキシー様症状、⑥(肝動脈内投与において)肝・胆道障害(胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害)、⑦その他、悪心・嘔吐、食欲不振、膀胱炎、血尿、倦怠感。

HIPECの薬物動態研究では、血液中のAUCは静脈投与した場合よりも低く、腹腔内投与した時の腹腔と血漿のAUCの比はシスプラチンで12、マイトマイシンで71と報告されている。上記、全身投与時に見られるような有害事象の危険性は低いと考えられる。一方で、手術による合併症と区別することは困難であるが、消化器に関する有害事象の危険性は高くなる可能性がある。

7: 研究の安全性確保

CRS + HIPECは、高度進行癌の症例に対して行う外科的切除を伴う癌局所治療であり、専門施設あるいは十分に経験を積んだ腫瘍外科医が行うことが勧められている。この研究総括医師はすでに前施設において自らCRS+HIPECを40例以上行い、共同研究者として他施設で80例以上経験している。自らの経験症例では、手術関連死はなく合併症率も欧米の専門施設からの既存の報告とほぼ同等であった。術後有害事象が発生した場合は、通常の術後症例と同様に、すみやかに患者に病状を説明したうえで適切な処置をとる。

8: 目標症例数

特に定めないが、10例の治療が終了した時点で安全性の検討を行う。

9: 研究実施予定期間

平成24年5月1日～平成25年4月31日とする。

必要に応じて研究期間の延長を申請する。術後再発、生存に関する観察は可能な限り行う。

10: 症例記録記載事項の妥当性及び不完全例の取り扱いの検討

研究終了後、研究者は症例記録記載事項の妥当性及び研究実施計画書違反例等の取り扱いについて検討を行い、研究担当医との協議の上最終決定とする。

研究実施計画書の変更及び研究の中止

11: 研究実施計画の変更

研究進行中に実施計画書の重大な変更が必要となった場合、研究総括医師は、その変更内容を研究担当医師に連絡する。

1) 研究の中止

2) 研究進行中に研究全体を中止せざるを得ない事態が生じた場合、研究総括医師は、その変更内容を研究担当医師に連絡する。

12: 症例記録の様式及び記入上の注意

症例の記録は、所定の臨床成績症例記録に記載する(別紙2)。

症例記録の作成及び取り扱いにおいては、患者のプライバシー保護について配慮する。

黒色のペンまたはボールペンで記載する(鉛筆は不可)。

記載内容を確認の上、表紙の担当医師欄に署名する。

13: 審査委員会の承認

本研究の実施に先立ち、当該医療機関の倫理委員会にて研究実施計画書の審議を受け承認を得るものとする。

14: 研究者

本研究は次のメンバーにより研究、実施する。

1) 研究総括医師

外科部長

2) 研究担当医師

A.A., B.B., C.C.

文献

Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43

Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Sooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426-32

Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dube P, Glehen O. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-68

Moran B, Baratti D, Yan TD, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol* 2008;98:277-282

Roviello F, Caruso S, Marrelli D, Pedrazzani C, Neri A, de Stefano A, Pinto E. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future development. *Surg Oncol* 2011;20:e38-54

Kitai T, Kawashima M, Yamanaka K, Ichijima K, Fujii H, Mashima S, Shimanara Y. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy to treat pseudomyxoma peritonei at nonspecialized hospitals. *Surg Today* 2011;41:1219-1223

Hasovits C, Clarke S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraperitoneal cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:203-224

Lee DH, Oh SY, Lee YR, Huh SJ, Yoon HH, Kim SH, Lee S, Lee JH, Kim Y, Kim HJ, Kwon HC. A phase 2 study of modified FOLFOX4 for colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Res Treat* 2011;43:225-230

Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29-42

National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) Cytoreduction surgery followed by hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. IPG 331. <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG331> (accessed 12 August 2013)

19) 倫理委員会提出書類: 患者説明文書-1

市立岸和田市民病院外科 鍛利幸

患者さんへ

はじめに:

担当医から説明を受けられたように、あなたの病気が腫瘍が腹腔内に広がった状態にあります。以前は、もう治らない病気として抗癌剤治療や緩和治療などでなるべく長く腫瘍と仲良くつきあうことが目標でした。しかし、最近、腹膜に播種した腫瘍を切除し、その後に腹腔内温熱化学療法を行うという治療が欧米を中心に広く行われるようになり、これまでの治療よりも長い期間元気で過ごすことができたり、病気が治ったりすることがわかってきました。この治療で重要なことは、手術で腫瘍を最小限に減量した後で、十分高濃度の抗癌剤を約42℃の温度で腹腔内に直接投与することによって、残った腫瘍細胞を消失させることです。この治療を我が国で行っている施設はまだ限られていますが、これまで報告された論文や学会発表では、欧米の報告とほぼ同等の治療成績が得られています。現在、腹腔内温熱化学療法は欧米では医療保険の対象になっていますが、我が国ではまだ保険診療ではありません。我々は、腫瘍が腹腔内に広がった患者さんに対して腹腔内温熱化学療法が安全に行うことができ、また有効であることを確かめるために、そしてこの治療法を我が国に定着させるために、この臨床試験を計画しました。

本施設では患者さんにより良い医療の提供をすべく日夜努力しております。今回の治療に対して十分理解していただけるよう、以下に臨床試験の内容を説明しています。この臨床試験の内容を理解し納得していただけたら、同意書にご署名をお願いいたします。

名称:

腹膜播種性悪性腫瘍に対する腹腔内温熱化学療法安全性と有効性の検証

治療方法:

腹腔内に播種した腫瘍を可能な限り切除した後、リング状の鉤で腹壁を挙上し、42℃に温めた生理的食塩水を腹腔内に満たし60分間維持します。その中へ抗癌剤を腹腔内投与し、終了後、常温の生理的食塩水で洗浄して抗癌剤を除去します。使用する薬剤は、シスプラチンとマイトマイシンです。

期待される効果:

この治療の要点は、通常の抗癌剤治療とは異なり、1)手術中に高い濃度の抗癌剤を直接腹腔内に投与すること、2)温熱治療と併用することです。これによって、腹腔内の腫瘍に対してより高い効果が期待できると考えられます。

予想される副作用:

この治療は、腹腔内に播種した腫瘍を取り除く手術と組み合わせた治療です。手術と併せた合併症率は33～56%、死亡率は0～18%、おもな合併症は、縫合不全、腸瘻、腸閉塞、腹腔内膿瘍、深部静脈血栓あるいは肺塞栓、その他、創感染、出血、胸水貯留などが報告されていますが、多くは手術による合併症であると考えられます。この治療に使用するシスプラチンとマイトマイシンは、日常の癌治療でよく使われている薬剤です。副作用として、骨髄抑制、腎不全、間質性肺炎、肝機能異常、神経障害、悪心・嘔吐などが報告されていますが、腹腔内投与では全身投与より副作用は少ないと考えられます。

今回の臨床試験では、経験ある外科医が十分な注意と慎重な観察を行い副作用の予防と早期発見に努めてまいります。副作用が生じた場合には、適切な治療を適宜行います。

他の治療法の可能性:

手術のみで腹腔内温熱化学療法を受けないという選択肢があります。また、手術を受けないで現在の標準治療である抗癌剤治療を受ける、あるいは、癌治療を受けないことを選択することもできます。

同意書について:

本書に同意頂く前に必ず本文を十分にお読み頂き、また不明な点については十分ご理解頂き納得のいく様、医師に確認する事ができます。

また、この同意書は、患者さんに対して何ら強制力を持つものではなく、これに同意されない場合においても、患者さんに対し今後の検査・治療に一切の不利益を与えるものではありません。同意後も、あなたの意思によりいつでも本臨床試験への参加を中止することができ、それによる不利益を受けることもありません。

患者さまのプライバシーおよび人権保護について:

この臨床試験の結果は、学会、論文などで公表されることがあります。しかし、本試験で得られたあなたのプライバシーは完全に保護され、あなたの名前や個人を識別する情報が明らかになることはございません。また、本試験は、患者さまの人権を侵害しないように計画、実施されており、臨床データ、採取した血液・組織等は、この試験以外に使用されません。

19) 倫理委員会提出書類: 患者説明文書-2

この治療に関する質問や心配事がありましたら、いつでもご遠慮なく担当医師にお尋ね下さい。

あなたの担当医師:

連絡先 :

臨床試験責任医師: 住所: 氏名 Y.Y.

電話: 000-000-0000

FAX: 000-000-0000

(病院側控え)

同意書

平成 年 月 日

XXXXXXXXX病院 病院長殿

この度、「腹膜播種性悪性腫瘍に対する腹腔内温熱化学療法の実験的安全性と有効性の検証」へ参加するにあたり、説明文書を用いて説明を受けました。そのうえで、下記の点について了承しましたので、その実施に同意します。

- 本臨床試験の目的、方法、その必要性
- 予想される効果、副作用および危険性
- 他の治療法の有無およびその内容
- この治療への参加について --- 同意されない場合でも不利益を受けないこと、また同意された後、いつでもこれを撤回できること
- プライバシーは守秘されること

本人署名

あるいは

法定代理人署名 _____ 続柄

代理人の理由:

平成

年

月

日

上記臨床試験について、私が説明し、了承されたことを確認します。

同意取得医師署名 _____

平成

年

月

日

(患者さん用)

同意書

平成 年 月 日

XXXXXXXXX病院 病院長殿

この度、「腹膜播種性悪性腫瘍に対する腹腔内温熱化学療法の実験的安全性と有効性の検証」へ参加するにあたり、説明文書を用いて説明を受けました。そのうえで、下記の点について了承しましたので、その実施に同意します。

- 本臨床試験の目的、方法、その必要性
- 予想される効果、副作用および危険性
- 他の治療法の有無およびその内容
- この治療への参加について --- 同意されない場合でも不利益を受けないこと、また同意された後、いつでもこれを撤回できること
- プライバシーは守秘されること

本人署名

あるいは

法定代理人署名 _____ 続柄

代理人の理由:

平成

年

月

日

上記臨床試験について、私が説明し、了承されたことを確認します。

同意取得医師署名 _____

平成

年

月

日