

研究課題 : がんの腹膜播種に対する標準的治療法の確立に関する研究

課題番号 : H17-がん臨床-008

主任研究者 : 大分大学医学部 臨床腫瘍医学講座 教授

白尾 国昭

1. 本年度の研究成果

本研究の目的は腹膜播種を伴う進行胃がん（腹膜播種を伴う術後再発胃がんを含む）を対象に MTX-5-FU 時間差療法(MF)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い、標準的治療法を確立することである。

本試験は平成 14 年 10 月より開始され、平成 17 年 7 月までに 162 例が登録された。当初登録症例数 160 例を予定していたが（標準治療である 5-FU 単独群の生存期間の中央値 5 ヶ月に対して試験治療群 MF の生存期間の中央値を 8 ヶ月とした）、予定登録症例数を 236 例へ変更した（3 ヶ月よりも短い生存期間の差であってもこれを検出可能とした）。その後も登録は順調に進み、平成 19 年 4 月までに予定の 236 例が集積され、登録は終了となった。現在、追跡期間中であるが、平成 20 年 10 月頃に最終結果解析の予定である。

2. 前年度までの研究成果

通常切除不能または術後再発胃癌に対して、JCOG において 5-FU 単剤 vs. 5-FU+CDDP (FP) vs. UFT+MMC (UFTM) の第Ⅲ相比較試験を行った。生存期間では 5-FU と他の 2 群間に有意差がなく、50%生存期間(MST)は 5-FU 7.1 ヶ月、FP 7.3 ヶ月、UFTM 6.3 ヶ月であった。一方、毒性は 5-FU 群が骨髄毒性・悪心嘔吐において明らかに他の 2 群に比べ軽微であった。以上、5-FU 単剤が切除不能進行胃癌に対するリファレンスアーム（標準治療ではないが今後の比較試験の際の control arm とする）であると結論した。

さらに、我々は胃がん既治療例を対象に MTX+5-FU 時間差療法 (MF) の第 II 相試験 (JCOG9207) を行った。奏効率は低かったが (9%)、対象 56 例中 12 例が腹膜転移を伴っており、さらに全例が既治療例であったにもかかわらず、MST は 8 ヶ月と比較的良好であり、毒性は軽度であった。引き続き、がん性腹水を有する切除不能・再発進行胃癌に対する MF(JCOG 9603)の検討を行ったが、37 例中 13 例(35.1%)に明らかな腹水の減少を認めた。grade 3 以上の有害反応は、白血球減少 16%、好中球減少 27%、貧血 24%、血小板減少 3%、T. Bil 上昇 24%、Cr 上昇 5%、下痢 5%であった。さらに、国立がんセンター中央病院で行った腹膜播種を主体とする胃癌 93 例に対する MF の検討では、腹水の明らかな減少率は 37%(24/65)、経口摂取不良例の明らかな改善率は 29%(22/76)であり、全 93 例の MST は 7 ヶ月であった。以上、腹膜転移に対する MF の有効性が示唆され、安全性に関しても十分な注意が必要ではあるが、認容できるものと考えられた。

以上の研究結果から、通常切除不能進行胃癌に対するリファレンスアームである 5-FU 単剤を対照群、MTX+5-FU を試験群とした今回の胃癌腹膜播種症例に対する第Ⅲ相比較試験を計画するに至った。

本試験の計画書の規定通り、これまでに効果・安全性評価委員会による中間解析が 2 回行われ、試験継続となった。現在試験続行中（追跡期間中）である。

3. 研究成果の意義および今後の発展性

本研究により、胃がん腹膜播種症例に対する標準的治療法が決定されれば、最も効果的でかつ安全な治療法を確立することができ、大きな利益をもたらすものと期待される。また、この研究結果は、漿膜浸潤陽性胃がん切除例に対する術後補助化学療法への展開も期待されるなど、今後の胃がん治療において極めて大きなインパクトを与える可能性が高い。

4. 倫理面への配慮

プロトコールの倫理審査委員会での承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。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。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を確保しプライバシー保護を厳守する。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。

5. 発表論文集

1. Ohtsu A, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer; The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). J Clin Oncol. 21(1): 54-59. 2003
2. Shirao K, et al. Phase I study of single-dose Oxaliplatin in Japanese Patients with Malignant Tumors. Jpn J Clin Oncol 36:295-300, 2006
3. Shimizu T, Shirao K, et al. Clinical Application of Immunoreactivity of Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) in Gastric Scirrhous Carcinoma Treated with S-1, a New DPD Inhibitory Fluoropyrimidine. Anticancer Res 25:2997-3002, 2005.
4. Yamaguchi K, Saito H, et al. Phase I-II study of biweekly paclitaxel administration with fixed-dose-rate cisplatin in advanced gastric cancer. Gastric Cancer 9:36-43, 2006/12/15 2.
5. Boku N, Shirao K, et al. Relationship between expression of vascular endothelial growth factor in tumor tissue from gastric cancers and chemotherapy effects: comparison between S-1 alone and the combination of S-1 plus CDDP. Jpn J Clin Oncol. 37(7) 509-514 .2007
6. Boku N, Shirao K, et al. Significance of biological markers for predicting prognosis and selecting chemotherapy regimens of advanced gastric cancer patients between continuous infusion of 5-FU and a combination of 5-FU and cisplatin. Jpn J Clin Oncol. 37(4):275-81.2007

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
白尾 国昭	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(総括)	日本医科大学院 昭和62年卒 医学博士 脳神経解剖学	大分大学医学部 臨床腫瘍医学講座	教授
小松 嘉人	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	東京医科大学 平成元年卒 医学博士 消化器内科	北海道大学 臨床腫瘍学 消化器病学	第3内科講師
村上 晶彦	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	岩手医科大学医学部大学院 昭和54年卒 医学博士 消化器内科	岩手県立中央病院	地域医療支援部次長兼消化器センター副センター長兼内視鏡科長
斎藤 博	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	東北大学医学部大学院 昭和52年卒 医学博士 内科・癌化学療法	山形県立がん・生活習慣センター	生活習慣病対策部長・外来化学療法センター長
矢野 友規	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	関西医科大学 平成9年卒	国立がんセンター東病院内視鏡部	医師
中村 朗	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	山形大学医学部 昭和63年卒	総合病院国保旭中央病院	内科医長
大川 伸一	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	横浜市立大学医学部大学院学研研究科 昭和62年卒 医学博士 消化器内科	神奈川県立がんセンター消化器内科	消化器内科部長
小松 弘一	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	慶應義塾大学大学院 昭和62年卒 医学博士 消化器内科	横浜市民病院 消化器内科	消化器科部長
朴 成和	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	東京大学医学部 昭和62年卒	静岡県立静岡がんセンター 消化器内科	診療科部長
澤木 明	胃癌腹膜播種に対する標準的治療の確立	鳥取大学医学部 平成3年卒 医学博士	愛知がんセンター中央病院 消化器臨床腫瘍学	医長
滝内 比呂也	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	大阪医科大学 昭和60年卒 医学博士 臨床腫瘍学	大阪医科大学附属病院	化学療法センターセンター長
西崎 朗	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	神戸大学医学部 昭和58年卒 医学博士	兵庫県立成人病センター 消化器がん化学療法内視鏡診断・治療	消化器科部長