

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 : H20-がん臨床-一般-008
研究代表者 : 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の標準治療を確立することである。目的達成のため、「腹膜転移を伴う進行胃がんに対する 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」を行った。平成 19 年 4 月までに予定症例が集積され、その後約 1 年 6 ヶ月の追跡期間を経て平成 21 年に最終解析を行った。

全登録症例数は 237 例であった。119 例が 5-FU 単独持続静注療法 (A 群、118 例が MTX+5-FU 時間差療法 (B 群) に割り付けられた。年齢の中央値は A 群 : 61 歳、B 群 : 59 歳、性別 (男/女) は A 群 : 66 例/53 例、B 群 : 70 例/48 例、PS (0/1/2) は A 群 : 46 例/69 例/4 例、B 群 : 46 例/68 例/4 例、切除不能胃がん/再発胃がんは A 群 : 91 例/28 例、B 群 : 96 例/22 例、登録直前の点滴 (無/有) は A 群 : 102 例/17 例、B 群 : 103 例/15 例であった。以上、A 群、B 群間に大きな差は見られなかった。その他、胃がんの原発巣切除の有無、術後補助化学療法の有無、原発巣肉眼型、原発巣の組織型、腹膜転移巣診断根拠 (腸管狭窄、腸管壁の変形、腹膜腫瘍、腹水)、腹膜以外の転移巣の有無、などについても両群に大きな偏りは見られなかった。

全 237 例の生存期間の中央値は 10.1 ヶ月であった。A 群および B 群の全生存期間の中央値はそれぞれ 9.4 ヶ月、10.6 ヶ月であり、両者に有意差は認められなかった (HR 0.94、 $p=0.31$)。登録時経口摂取可能例が経口摂取不能となるまでの期間 (経口摂取可能生存期間) の中央値は A 群、B 群それぞれ 8.1 ヶ月、9.0 ヶ月であり、両者に差はなかった。登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合も A 群 41% (7/17)、B 群 57% (8/14) と両者に有意差は認められなかった。B 群において、Grade 3 以上の白血球減少、好中球減少、発熱性好中球減少症、好中球減少を伴う感染、低ナトリウム血症、腹痛、下痢、嘔気などの有害事象の頻度がやや高い傾向にあった。治療関連死亡は 3 例であった (A 群 : 2 例、B 群 : 1 例)。治療中止の理由として「原病の悪化」がほとんどであったが、「有害事象による中止」または「有害事象に伴う患者拒否」が B 群でやや多い傾向にあった。

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がんに対して、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がん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・再発進行胃がんに対する 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がん 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がん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がん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）。登録はその後順調に進み、平成 19 年 4 月までに予定の 237 例が集積され、患者登録は終了となった。その後、約 1 年 6 ヶ月の追跡期間を経て、平成 20 年 10 月にデータ固定を行い、引き続き最終解析を行った。

3. 研究成果の意義および今後の発展性

胃がんの腹膜播種はこれまで抗がん剤による強い毒性が懸念され、治療開発が行われてこなかった領域である。しかし一方で、胃がんは今なお世界全体の悪性腫瘍の死因の第二位を占めており、早急に効果的治療法を確立する必要性に迫られている。以上のような理由で本研究の結果は世界的にも大きな貢献をもたらすことが予想される。今回の第 III 相試験の結果は、予想に反し MTX+5-FU 時間差療法の有用性を示すことが出来なかったが、腹膜播種を対象に化学療法を行った最初の大規模試験であり、今後のこの領域におけるレファレンスとなるものと考ええる。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、腹膜転移だけでなく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ものと考ええる。

なお、平成 17 年度より腹膜転移を伴う胃がんの二次治療に関する比較第 II 相試験（JCOG0407: best available 5-FU vs weekly Taxol: がん研究助成金指定研究 14 指-3 大津班）が開始されており、平成 22 年度にはその結果が判明する予定である。これらの結果を考慮にいれ次期第 III 相試験を計画する予定である。

4. 倫理面への配慮

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」に従い以下を遵守する。

- 1) プロトコールの IRB (倫理審査委員会) 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。
- 2) 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。
- 3) 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ーを確保しプライバシー保護を厳守する。
- 4) 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) Boku N, Shirao K et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 10(11):1063-9, 2009
- (2) 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
- (3) 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
- (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
- (5) Takashima A, Shirao K et al. Sequential chemotherapy with methotrexate and 5-fluorouracil for chemotherapy-naive advanced gastric cancer with disseminated intravascular coagulation at initial diagnosis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009 [in press]
- (6) 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.

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 腫瘍内科	教授
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 消化器腫瘍	大阪医科大学 化学療法センター	教授 センター長
那須 淳一郎	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	岡山大学医学部 大学院 平成10年卒 医学博士	独立行政法人国立病院 機構四国がんセンター 消化器内科	医師
天貝 賢二	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	自治医科大学 平成2年卒 消化器内科学 臨床腫瘍学	茨城県立中央病院 茨城県地域がんセンター 消化器内科・腫瘍内科・ 消化器内視鏡	消化器内科部長
浜本 康夫	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	札幌医科大学 平成7年卒 内科	栃木県立がんセンター 化学療法部 腫瘍内科	副部長
澤木 明	胃癌の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	愛知県がんセンター中央病院 消化器内科部 消化器臨床腫瘍学	医長
畠 清彦	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	自治医科大学大学院 昭和62年卒 医学博士 血液内科学、腫瘍内科学	財団法人癌研究会有明病院 化学療法科 腫瘍内科	部長
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 昭和58年卒 医学博士 消化器内科	財団法人神奈川県立がんセンター 消化器内科	部長
宮田 佳典	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	宮崎医科大学医学部 昭和62年卒 消化器がん化学療法	厚生連佐久総合病院 胃腸科	医長
奥野 達哉	胃癌腹膜播種に対する標準的治療の確立	神戸大学大学院医学系研究科内科系薬物動態学分野 平成19年卒 医学博士	神戸大学病院 消化器内科	助教
山口 研成	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	防衛医科大学校 平成2年卒	埼玉県立がんセンター 消化器がん診療	副部長