

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(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)。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った。現在、最終解析中であるが、平成20年12月中には解析が終了する見込みである。

以下、平成20年11月までに判明した患者背景について記載する。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:91例/28例、B群:94例/24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。

現段階で3例が治療継続中であり、残りはすべて治療を中止している。中止の理由として「原病の悪化」がほとんどあるが、「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。治療中もしくは最終治療日から30日以内の死亡は16例であった(A群:5例、B群:11例)。全237例の生存期間の中央値は10.1ヶ月であった。両群間別生存期間、有害事象は近々判明する予定である。

2. 前年度までの研究成果

通常の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。

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。本研究により、本疾患の標準的治療法が決定されれば、本疾患で悩む多数の患者に対し、最も効果的かつ安全な治療を行うことが可能となり、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、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可能性が高い。

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. 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 Scirrhus 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. 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. Tahara M, Shirao K, et al. Multicenter Phase II Study of Cetuximab Plus Irinotecan in Metastatic Colorectal Carcinoma Refractory to Irinotecan, Oxaliplatin and Fluoropyrimidines. Jpn J Clin Oncol. 38(11):762-9. 2008

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	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	脳神経解剖学 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 化学療法センター	センター長 准教授
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 内科	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 腫瘍内科	薬物療法科医長
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 医学博士 内科	静岡県立静岡がんセンター 消化器内科	診療科部長
加藤 俊介	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	東北大学 平成4年卒 医学博士 内科学	東北大学病院 腫瘍内科	講師
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	神奈川県立がんセンター 消化器内科	部長
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62年卒	総合病院国保旭中央病院 消化器内科	化学療法科部長
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 平成19年卒	神戸大学病院 消化器内科 光学診療部	医師
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 消化器内科	埼玉県立がんセンター 消化器がん診療	消化器内科 副部長
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
山田 康秀	胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	弘前大学大学院 平成5年卒 医学博士 内科学	国立がんセンター中央病院 消化器内科	第一領域外来部 第二胃科医長