

博士論文

腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌に対する  
集学的治療の開発

石神 浩徳

## 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌に対する集学的治療の開発

所属： 腫瘍外科

指導教員： 石原 聡一郎 教授

申請者： 石神 浩徳

### 要旨

腹膜播種陽性 (P1) または腹腔細胞診陽性 (CY1) の胃癌症例を対象として、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の臨床試験を実施した。用量増量第I相試験によりパクリタキセル腹腔内投与の推奨投与量を  $20 \text{ mg/m}^2$  に決定し、2つの第II相試験により1年全生存割合 78% (P1/CY1 症例対象) と 77% (P1 症例対象・先進医療) という結果を得た。本療法を実施した100例中、腹膜播種が消失または著明に縮小した64例に胃切除術を施行した。生存期間中央値は、切除例では30.5か月、非切除例では14.3か月であった。P1 または CY1 の胃癌に対して本集学的治療は安全かつ有効であることが示唆された。

## 目次

1. 序文 .....	4
1.1. Stage IV 胃癌の治療 .....	4
1.2. 腹膜播種に対する腹腔内化学療法 .....	5
2. S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法 .....	7
2.1. 第I相試験 .....	7
2.1.1.方法 .....	7
2.1.2.結果 .....	9
2.1.3.考察 .....	12
2.2. 第II相試験（P1/CY1 症例対象） .....	14
2.2.1.方法 .....	14
2.2.2.結果 .....	15
2.2.3.考察 .....	19
2.3. 第II相試験（P1 症例対象・先進医療） .....	21
2.3.1.方法 .....	21
2.3.2.結果 .....	22
2.3.3.考察 .....	26

2.4. 第Ⅲ相試験 .....	27
2.4.1 方法 .....	27
2.4.2.結果 .....	28
2.4.3.考察 .....	31
3. 化学療法奏効例に対する手術 .....	33
3.1. 方法 .....	34
3.1.1.目的 .....	34
3.1.2.対象と研究デザイン .....	34
3.1.3.治療方法 .....	34
3.1.4.評価項目と統計解析 .....	36
3.2. 結果 .....	38
3.2.1.患者背景 .....	38
3.2.2.手術の術式と結果 .....	41
3.2.3.生存期間 .....	45
3.3. 考察 .....	50
4. 参考文献 .....	54

## 1. 序文

### 1.1.Stage IV 胃癌の治療

遠隔転移を伴う Stage IV 胃癌に対する化学療法は、最近の進歩により高い腫瘍縮小効果を実現できるようになり、癌の進行に伴う臨床症状発現時期の遅延および生存期間の延長を目標として、第一に考慮されるべき治療法とみなされている [1-3]。近年の無作為化比較第Ⅲ相試験の結果 [4-9] に基づき、一次治療としてフッ化ピリミジン系薬剤（S-1、capecitabine）とプラチナ製剤（cisplatin [CDDP]、oxaliplatin）の併用療法、二次治療として paclitaxel (PTX) と ramucirumab の併用療法、三次治療として nivolumab を推奨する治療アルゴリズムが確立された [1]。しかし、標準的な化学療法による生存期間中央値 (median survival time [MST]) は 13-14 か月であり [4-7]、更なる治療成績の向上が望まれる。

最近では、化学療法の進歩により、転移巣が消失または著明に縮小した症例を経験するようになり、化学療法と手術を組み合わせた集学的治療に期待が集まっている。しかし、Stage IV 胃癌に対して胃切除を先行し、術後に化学療法を行う治療戦略は、術後の薬剤強度の低下が一因となり、化学療法との無作為化比較第Ⅲ相試験において生存期間の延長を示すことはできなかった [10]。一方で、「技術的または腫瘍学的に切除不能または境界切除可能とみなされた腫瘍に対して化学療法後に R0 切除を目指

して施行する外科治療」と定義される conversion therapy は、比較的良い全身状態で化学療法が実施でき、化学療法奏効例にのみ胃切除を施行するという点が利点と考えられ、最近の大規模な国際多施設共同後ろ向きコホート研究により良好な治療成績が報告されている [11]。

## 1.2.腹膜播種に対する腹腔内化学療法

胃癌において腹膜播種は頻度の高い転移であり、予後を規定する最も重要な因子の一つである。また、その進行に伴って腹水貯留、消化管閉塞、水腎症などをきたし、患者の QOL を著しく低下させる。手術による根治は困難であるため、生存期間の延長を目指して様々な治療法が試行されてきた [12,13]。腹膜播種陽性胃癌を対象とした第 III 相試験では、fluorouracil (5-FU) 持続静注療法 (5-FUci 療法) に対する methotrexate + 5-FU 時間差療法の優越性は検証されなかった [14]。その他、S-1、PTX、docetaxel などの有効性が報告されているが、腹膜播種陽性胃癌症例に限定した臨床試験は少なく、十分なエビデンスは存在しない。そのため、腹膜播種陽性 (P1) または腹腔細胞診陽性 (CY1) の進行胃癌症例に対しては、他の遠隔転移を有する症例と同様に全身化学療法が実施されている。しかし、全身化学療法では投与された薬剤の一部しか腹膜播種や腹腔内遊離癌細胞に到達しないという限界があり、十分な治療効果が得られないことが多い。腹腔という閉鎖空間に広がる腹膜播種の進展形式を考慮す

ると、腹腔内化学療法により腹膜播種や腹腔内遊離癌細胞に直接高濃度の薬剤を投与することは合理的と考えられる。実際、胃癌の術後補助化学療法のメタ解析では腹腔内化学療法の有効性が示されている [15]。しかし、2つの無作為化比較試験では相反する結果が得られており [16,17]、臨床研究による更なる検討が必要である。

PTX は脂溶性かつ高分子量という特性を有し、腹腔内投与後にはリンパ系より緩徐に吸収されるため、腹腔内濃度が長時間にわたって高く維持される [18]。そのため、高濃度の薬剤が腹膜播種の表面から内部に向かって浸透し、腫瘍の辺縁部では高い組織内濃度が得られる。一方で、腫瘍の深部には薬剤が到達しないという限界があり、手術歴がある症例などでは癒着のため薬剤が腹腔内全体に行き渡らない場合もある。これらの限界を補うため、腹腔内化学療法を実施する際には、十分な強度の全身化学療法を併用して頻回に繰り返すことが重要と考えられる。

胃癌と同様に腹膜播種の頻度が高い卵巣癌では、PTX 腹腔内投与 (intraperitoneal [IP] PTX) と全身化学療法の併用療法について、多くの臨床試験が実施されてきた [18-21]。既に第III相試験により全身・腹腔内投与併用化学療法の有効性が検証されており [21]、米国における推奨レジメンの一つとなっている。胃癌に対しては、卵巣癌の治療を参考にして、2002年より本邦において全身・腹腔内投与併用化学療法が実施されており、良好な治療成績が報告されてきた [22-24]。

## 2. S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法

前述の IP PTX の特性を考慮して、2005 年当時に標準治療レジメンの候補の一つであった S-1/PTX 療法に週 1 回の IP PTX を併用する S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法 (S-1/PTX+IP PTX 療法) を考案し、臨床試験による治療開発を行った。

### 2.1.第 I 相試験 [25]

#### 2.1.1.方法

主要臓器機能が保たれた P1 または CY1 の胃癌症例を対象として、S-1/PTX+IP PTX 療法の推奨投与量 (recommended dose [RD]) の決定を目的とする用量増量試験を実施した。進行胃癌と診断された患者に審査腹腔鏡および術中迅速腹腔洗浄細胞診を施行し、P1 または CY1 と診断された場合に腹腔ポート (バードポート Ti 腹腔用、バード社) を留置した。審査腹腔鏡の約 1 週間後より S-1/PTX+IP PTX 療法を開始した。21 日間を 1 コースとして、S-1 を 14 日間内服、7 日間休薬し、PTX を第 1 日と第 8 日に静脈内と腹腔内に投与した。S-1、PTX 経静脈投与の用量をそれぞれ基準量 (80 mg/m<sup>2</sup>/day)、50 mg/m<sup>2</sup>に固定し、IP PTX の用量を 20 mg/m<sup>2</sup> (レベル 1) より開始して 3 例コホート法により 30 mg/m<sup>2</sup> (レベル 2)、40 mg/m<sup>2</sup> (レベル 3) に増量する計画とした (図 1)。PTX の投与は、標準的な前投薬 (デキサメタゾンリン酸エステルナト

リウム注射液、ラニチジン塩酸塩注射液または注射用ファモチジン、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠)の後に経静脈投与と腹腔内投与を同時に行った。腹腔内投与では、腹腔ポートより500 mlの生理食塩水を投与した後、500 mlの生理食塩水に溶解したPTXを1時間かけて投与した。

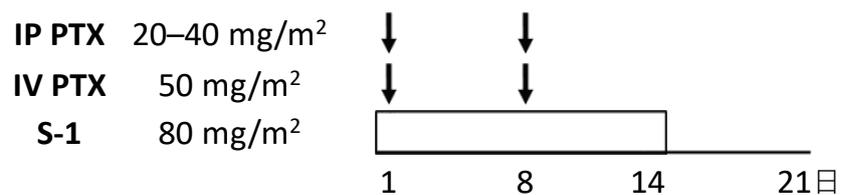


図1. S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法 (S-1/PTX+IP PTX 療法)

用量制限毒性 (dose limiting toxicity [DLT]) を Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 Grade 4 の白血球減少、および Grade 3 の発熱性好中球減少症、血小板減少、非血液毒性と定義した。各レベルに3例を登録し、DLTが出現しなかった場合には次のレベルに進んだ。3例中1例にDLTが出現した場合は3例を同レベルに追加し、DLTが出現しなかった場合は次のレベルに進んだ。最初の3例中2例以上または追加された計6例中2例以上にDLTが出現した場合はその用量を最大耐用量 (maximal tolerated dose [MTD]) とし、その1レベル下の用量をRDとした。

薬物動態試験として、全症例において、PTXの投与前、投与完了時およびその1、3、8、24、48、72時間後に血液および腹水を採取し、PTXの濃度を逆相高速液体クロマトグラフィー法により測定した。

## 2.1.2.結果

レベル 1 に 6 例、レベル 2 に 3 例が登録された。計 9 例の患者背景を表 1 に示す。

表 1. 患者背景 (n = 9)

性別	男性	5
	女性	4
年齢 (歳)	中央値	64
	範囲	40–77
ECOG* Performance status	0	6
	1	3
前治療	胃切除	4
	化学療法	6
組織型	分化型	3
	未分化型	6
転移部位	腹膜播種	7
	腹腔細胞診陽性	7
	リンパ節転移	4

\* Eastern Cooperative Oncology Group

DLTとして、レベル1において6例中1例にGrade4の白血球減少を認め、レベル2において3例中2例にGrade3の発熱性好中球減少症および下痢を認めた(表2)。

その結果、MTDを30 mg/m<sup>2</sup>、RDを20 mg/m<sup>2</sup>に決定した。

表2. 有害事象発現状況

有害事象	レベル1 (n = 6)				レベル2 (n = 3)				
	Grade	1	2	3	4	1	2	3	4
白血球減少		2	1	1	<u>1</u>	1	1	1	
好中球数減少		1	1	1	2			2	
発熱性好中球減少								<u>1</u>	
貧血		1	5				3		
血小板減少		1							
疲労		3				1			
食欲不振		2	1			2			
悪心		1	2			1			
下痢			3					<u>1</u>	
腹痛		2				1			
感覚性神経障害		1				3			

下線はDLTを示す。

薬物動態試験では、RD に決定されたレベル 1 の 6 例における腹腔内濃度のピーク値は  $47,217 \pm 19,634$  ng/mL、濃度時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve [AUC]) は  $275,312 \pm 132,028$  ng/mL·h であり、投与後 72 時間以上にわたって有効濃度である 8.5 ng/mL を超えていた。血中濃度のピーク値は  $2,048 \pm 690$  ng/mL、AUC は  $4,468 \pm 466$  ng/mL·h であった (図 2)。

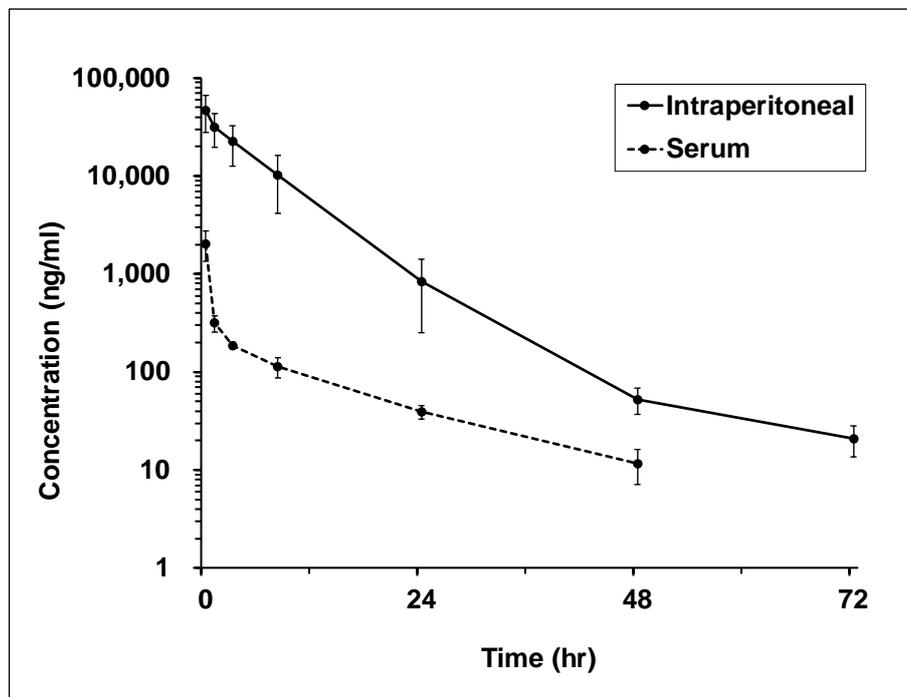


図 2. PTX 投与後の腹腔内および血清中濃度

### 2.1.3. 考察

週 1 回の IP PTX を S-1/PTX 療法と併用するレジメンを考案し、P1 または CY1 の胃癌症例を対象として用量増量試験を実施した。9 例における有害事象の発現状況の検討では、好中球数減少が最も Grade 3 以上の頻度が高い有害事象であった。S-1/PTX 療法 [26] と比較して、好中球数減少がやや強い傾向がみられ、PTX が腹腔内から緩徐に吸収され、血中濃度が上昇するためと考えられた。非血液毒性は S-1 単剤療法 [27] や S-1/PTX 療法 [26] と同等であった。卵巣癌を対象とした臨床試験では腹痛が IPPTX の DLT と報告されているが [19]、本試験では腹痛は比較的軽度であり、IPPTX の用量が低いためと考えられた。結果として、S-1/PTX +IPPTX 療法の IPPTX の推奨投与量は、腹腔局所の有害事象ではなく、全身性の有害事象を DLT として 20 mg/m<sup>2</sup> に決定された。

薬物動態試験では、PTX の腹腔内濃度が長時間にわたって高く維持され、腹腔内濃度の AUC は以前の PTX 経静脈投与の報告 [28] より極めて高いことが確認された。

結論として、本研究により S-1/PTX +IPPTX 療法は安全に実施可能であることが明らかとなり、臨床試験による更なる評価に値すると考えられた。

## 研究資金

本研究は東京大学医学部附属病院の研究費により実施した。

## 利益相反

本研究に関連して開示すべき利益相反はない。

## 倫理規範

本研究は東京大学医学部附属病院治験審査委員会の承認（整理番号 P2006019-11X）を得て、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施した。

## 2.2. 第Ⅱ相試験（P1/CY1 症例対象） [29]

### 2.2.1.方法

P1 または CY1 の胃癌症例を対象として、S-1/PTX+IPPTX 療法の安全性および有効性の評価を目的とする非対照探索的臨床試験を実施した。適格基準は、①組織学的に腺癌であることが証明された切除不能または再発胃癌、②P1 または CY1、③年齢 20 歳以上、④ECOG performance status 0~2、⑤十分な骨髄・肝・腎機能、⑥経口摂取可能、⑦3 か月以上の生存が期待されるなどとした。主な除外基準は、①肝転移、肺、骨などの遠隔転移、②多重癌、③重篤な基礎疾患や合併症などとした。

進行胃癌と診断された患者に審査腹腔鏡および術中迅速腹腔洗浄細胞診を施行し、P1 または CY1 と診断された場合に腹腔ポートを留置した。画像診断により術後腹膜再発と診断された患者では局所麻酔下に腹腔ポートを留置した。21 日間を 1 コースとして、基準量 (80 mg/m<sup>2</sup>) の S-1 を 14 日間内服、7 日間休薬し、第 1 日と第 8 日に PTX 50 mg/m<sup>2</sup>を経静脈投与、20 mg/m<sup>2</sup>を腹腔内投与した (図 3)。

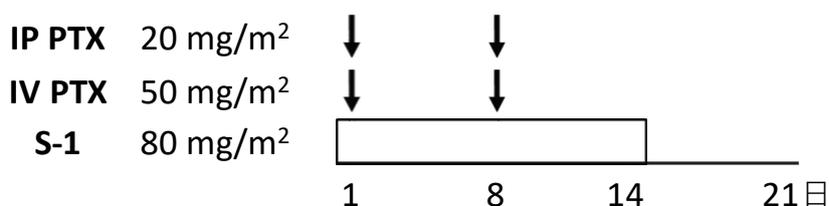


図 3. S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法 (S-1/PTX+IP PTX 療法)

化学療法は主に外来で3週ごとに繰り返して実施し、腫瘍増悪または治療継続が困難となる有害事象の発現まで継続した。治療効果は3コースごとに胸腹部CT、上部消化管内視鏡検査等により判定した。また、各コース開始前に腹腔ポートより腹水または腹腔洗浄液を回収し、Papanicolaou染色による細胞診を実施した。

主要評価項目は1年全生存割合、副次的評価項目は奏効率、癌性腹水に対する効果および安全性とした。1年全生存割合は登録完了後1年の時点においてKaplan-Meier法により推定した。奏効率は標的病変を有する症例を対象としてResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ガイドライン v1.0 に基づいて算出した。癌性腹水に対する効果判定として、CT画像を基に放射線科医が腹水量の相対的变化を評価した。また、腹腔ポートを利用して腹腔洗浄細胞診を実施し、その陰性化割合を算出した。安全性の評価のため、有害事象をCTCAE v3.0 に基づいてグレード分類した。

### 2.2.2.結果

2006年8月から2007年12月までにP1症例34例、POCY1症例6例が登録された(表3)。登録完了から1年後の解析時点において、中央値7(範囲1-23)コースの試験治療が実施され、5例では有害事象、15例では腫瘍増悪のため治療が中止されていた。観察期間中央値は20.3か月であった。

表 3. 患者背景 (n = 40)

性別	男性	24
	女性	16
年齢 (歳)	中央値	62
	範囲	29-86
ECOG Performance status	0	23
	1	15
	2	2
前治療	胃切除	13
	化学療法	17
組織型	分化型	12
	未分化型	28
転移状況	腹膜播種	34
	腹腔細胞診陽性	28
	癌性腹水	21
	卵巣転移	6
	リンパ節	16

主要評価項目である1年全生存割合は78% (95% 信頼区間 [CI] 65–90%) であった (図4)。標的病変を有する18例における最良総合効果はPR 10例、SD 6例、PD 2例であり、奏効率は56% (95% CI 32–79%) であった。治療前に腹水が貯留していた21例中、腹水の消失を5例、明らかな減少を8例に認め、有効例は13例、有効率は62%であった。腹腔洗浄細胞診では、治療開始前に陽性であった28例中24例 (86%) において陰性化が確認された。

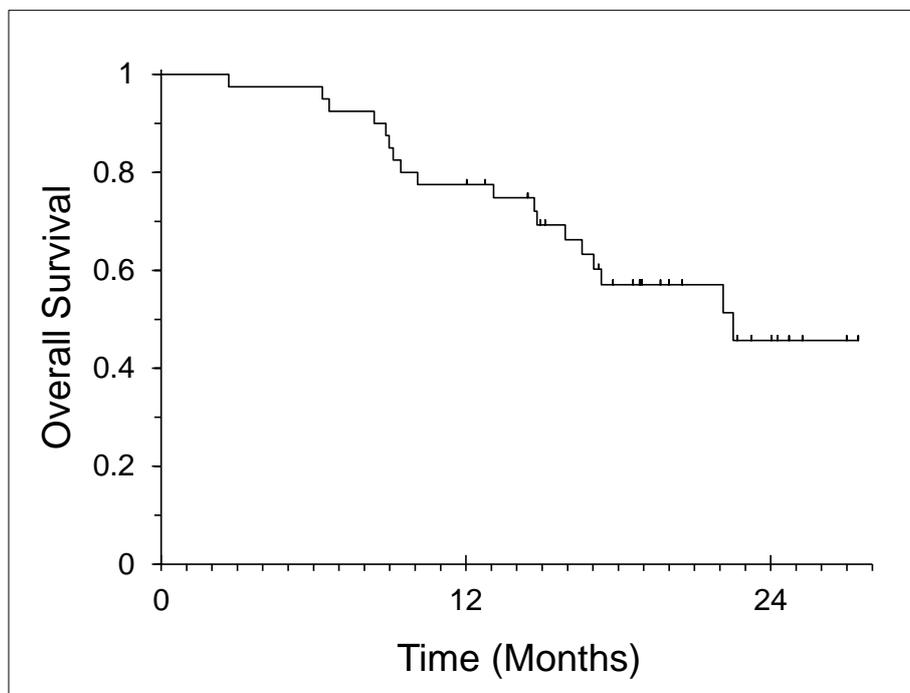


図4. 全生存期間

有害事象としては、Grade 3以上の血液毒性を40%、非血液毒性を15%に認めた。主な有害事象 (Grade 3/4) は、好中球数減少 (38%)、白血球減少 (18%)、貧血 (10%) であり、悪心、食欲不振などの非血液毒性は比較的軽度であった (表4)。

表 4. 有害事象発現状況 (n = 40)

	Grade (CTCAE v3.0)					3/4
	1	2	3	4		
白血球減少	3	13	5	2		18%
好中球数減少	3	5	11	4		38%
貧血	14	21	3	1		10%
血小板減少	3					0%
疲労	19	4				0%
食欲不振	13	7	2			5%
悪心	8	6	3			8%
疲労	5	5	1			3%
腹痛	8	1				0%
皮疹	1	2				0%
口内炎	11	1				0%
感覚性神経障害	8	5				0%

腹腔内投与に関連した腹痛などの有害事象はみられなかった。腹腔ポート関連では、  
 腹腔カテーテル閉塞を 1 例に認めた。治療関連死はみられなかった。

### 2.2.3. 考察

腹腔内投与後に長時間にわたり高濃度が維持されるという PTX の特性を考慮して S-1/PTX+IP PTX 療法を考案し、先行する第 I 相試験において推奨投与量を決定した。

本試験では、主要評価項目である 1 年全生存割合は 78% (95% CI 65–90%) であり、腹水減少割合 62%、腹腔洗浄細胞診陰性化割合 86% という結果が得られた。切除不能進行・再発胃癌を対象とした標準的化学療法の臨床試験では 1 年全生存割合は 50% 前後であり [4-7]、一般に腹膜播種症例では他臓器転移の症例よりも予後が不良であることを考慮すると、本試験の結果により本併用療法の有効性が示唆されたと考える。

有害事象に関しては、血液毒性、非血液毒性とも認容範囲内であり、腹腔内投与に関連した有害事象はカテーテル閉塞 1 例のみであった。IP PTX を併用しない S-1/PTX 療法 [26] との比較では、好中球数減少、白血球減少の発現頻度が高く、非血液毒性は同程度であった。本療法では、腹腔内投与された PTX が血中に緩徐に吸収されることにより、血中濃度のピーク値には影響しないものの、消失速度が低下することが、毒性の相違の原因であると推定された。

本試験の結果より、S-1/PTX+IP PTX 療法は安全に実施可能であり、P1 または CY1 の胃癌に対して有効であることが示唆され、更なる無作為化第 III 相試験による評価に値すると考えられた。

## 研究資金

本研究は東京大学医学部附属病院の研究費により実施した。

## 利益相反

本研究に関連して開示すべき利益相反はない。

## 倫理規範

本研究は東京大学医学部附属病院治験審査委員会の承認（整理番号 P2006019-11X）を得て、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施した。

### 2.3. 第Ⅱ相試験（P1 症例対象・先進医療）[30]

先行する臨床試験の結果に基づき、本療法は厚生労働省により第3項先進医療（高度医療）に承認された。厚生労働省からの指示により、P1の初発胃癌症例を対象として、S-1/PTX+IP PTX 療法の安全性および有効性の評価を目的とする非対照探索的臨床試験を実施した。

#### 2.3.1.方法

進行胃癌と診断された患者に審査腹腔鏡および術中迅速腹腔洗浄細胞診を施行し、P1と診断された場合に腹腔ポートを留置した。21日間を1コースとして、基準量（80 mg/m<sup>2</sup>）のS-1を14日間内服、7日間休薬し、第1日と第8日にPTX 50 mg/m<sup>2</sup>を経静脈投与、20 mg/m<sup>2</sup>を腹腔内投与した。化学療法は主に外来で3週ごとに繰り返して実施し、腫瘍増悪または治療継続が困難となる有害事象の発現まで継続した。治療効果は3コースごとに胸腹部CT、上部消化管内視鏡検査等により判定した。

主要評価項目は1年全生存割合、副次的評価項目は奏効率、癌性腹水に対する効果および安全性とした。1年全生存割合は登録完了後1年の時点においてKaplan-Meier法により推定した。奏効率は標的病変を有する症例を対象としてRECISTガイドライン v1.0に基づいて算出した。癌性腹水に対する効果判定として、CTにより腹水量の

変化を評価し、腹腔ポートを利用した腹腔洗浄細胞診の陰性化割合を算出した。

### 2.3.2.結果

2009年12月から2010年11月までに35例が登録された(表5)。登録完了1年後の生存解析の時点までに中央値11(範囲2~29)コースの試験治療が実施されていた。23例では腫瘍の増悪のため、5例では有害事象のため治療が中止され、7例では治療が継続されていた。

主要評価項目である1年全生存割合は77.1%(95%CI60.5-88.1%)であった(図5)。標的病変を有する7例における最良総合効果はPR5例、SD1例、PD1例であり、奏効率は71.4%であった。腹腔洗浄細胞診では、治療前に陽性であった29例中28例(96.7%)において陰性化が確認された。CTによる腹水量の評価では、治療前に骨盤腔を越える腹水が貯留していた9例中2例で腹水の消失、4例で著明な減少を認め、有効率は66.7%であった。

主な有害事象(grade3/4)は好中球数減少(34%)、白血球減少(23%)であり、非血液毒性は比較的軽度であった(表6)。腹腔内投与関連の有害事象として、腹腔ポート感染およびカテーテル閉塞を各3例に認めた。治療関連死亡はみられなかった。

表 5. 患者背景 (n = 35)

性別	男性	18
	女性	17
年齡 (歲)	中央值	55
	範圍	28–74
ECOG Performance status	0	25
	1	10
前治療	胃切除	9
	化学療法	15
組織型	混合型	4
	未分化型	31
轉移狀況	P <sub>2</sub> <sup>*</sup>	13
	P <sub>3</sub> <sup>*</sup>	22
	腹水貯留	24
	腸管狹窄	8
	卵巢轉移	4
	水腎症	1

\*肉眼的腹膜播種性転移の程度の分類（胃癌取扱い規約第12版 [34]）

P<sub>0</sub>：胃漿膜面、大網、小網、腸間膜、腹腔内臓漿膜面、腹壁腹膜、後腹膜のどこ

にも播種性転移を認めないもの

P<sub>1</sub>：胃癌腫に近接する腹膜（横行結腸より上部、ただし大網を含む）に播種を認め

るが、遠隔腹膜には転移を認めないもの

P<sub>2</sub>：遠隔腹膜に少数の転移を認めるもの

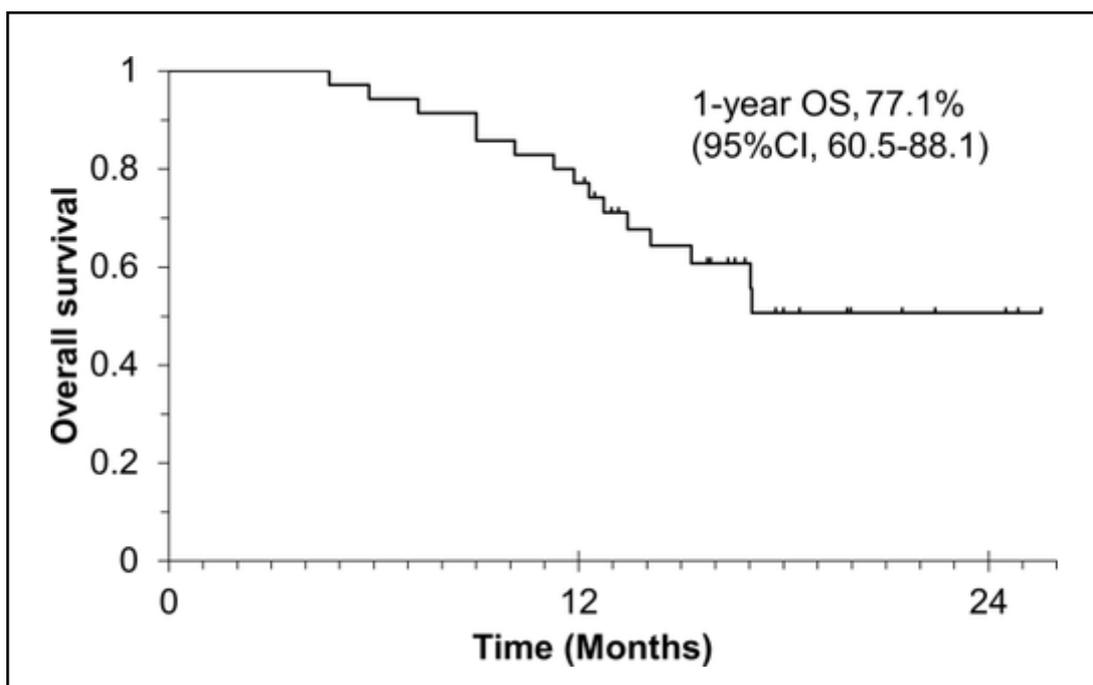


図5. 全生存期間

表 6. 有害事象発現状況 (n = 35)

	Grade (CTCAE v3.0)					3/4
	1	2	3	4		
白血球減少	8	13	7	1		23%
好中球数減少	4	13	9	3		34%
貧血	14	16	3			9%
血小板減少	8					0%
疲労	23	2	1			3%
食欲不振	16	8				0%
悪心	8	7				0%
嘔吐	5	2	1			3%
下痢	4	4	1			3%
口内炎	6	2				0%
感覺性神經障害	6	2				0%

### 2.3.3.考察

先行する P1 または CY1 の胃癌を対象とする第 II 相試験に続き、先進医療として P1 胃癌を対象とする第 II 相試験を実施した。本試験には先行する第 II 相試験と比較して腹膜播種がより進行した症例が多く登録されたにもかかわらず、1 年全生存割合 77.1% (95% CI 60.5–88.1%)、腹水減少割合 66.7%、腹腔洗浄細胞診陰性化割合 96.7% というほぼ同等の結果が得られた。また、有害事象の発現状況も同程度であった。本試験により、本療法の安全性と有効性が示唆され、更なる第 III 相試験による評価に値すると考えられた。

### 研究資金

本研究は東京大学医学部附属病院の研究費により実施した。

### 利益相反

本研究に関連して開示すべき利益相反はない。

### 倫理規範

本研究は東京大学医学部附属病院治験審査委員会の承認（整理番号 P2009021-11X）を得て、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施した。

## 2.4. 第Ⅲ相試験 [31]

### 2.4.1 方法

腹膜播種を伴う初発胃癌を対象として、S-1/PTX+IP PTX (IP) 療法の S-1/CDDP (SP; S-1 80 mg/m<sup>2</sup> 21 日間内服、14 日間休薬、CDDP 60 mg/m<sup>2</sup> 第 8 日経静脈投与) 療法に対する全生存期間における優越性を検証することを目的とした多施設共同無作為化比較第Ⅲ相試験を先進医療制度下に実施した。無作為化調整因子は施設、前治療の有無、腹膜播種の程度（胃癌取扱い規約第 12 版分類 P<sub>1</sub>/P<sub>2-3</sub>）とした。主要評価項目は全生存期間、副次評価項目は抗腫瘍効果、安全性、3 年全生存割合とした（図 6）。

多施設共同のランダム化比較第Ⅲ相試験

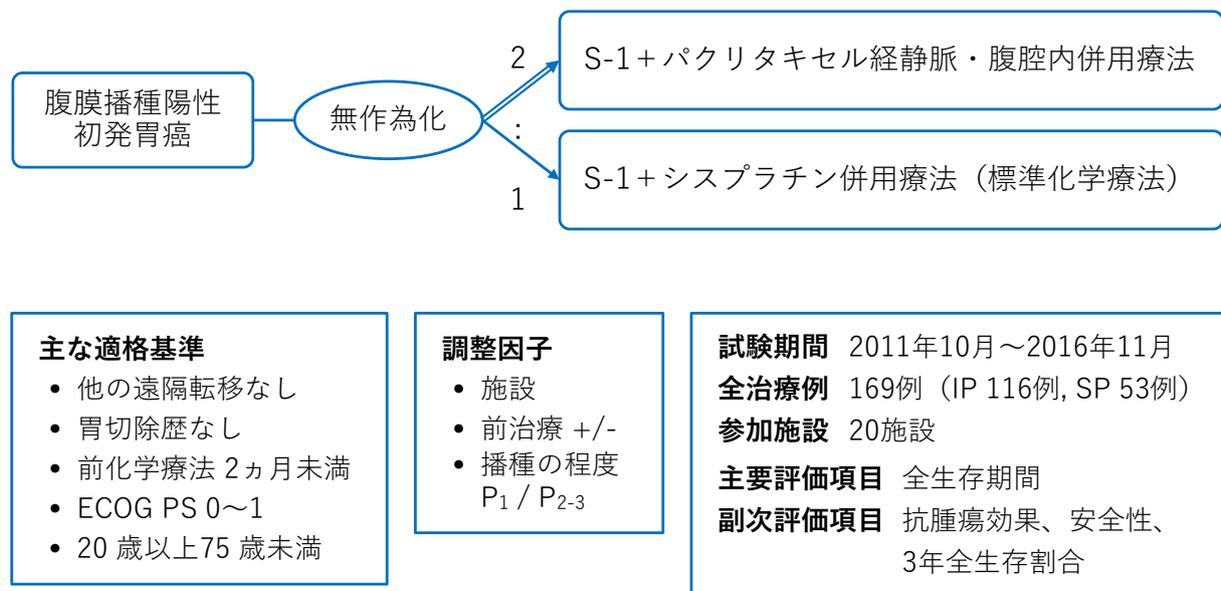


図 6. 試験デザイン

#### 2.4.2.結果

2011年から2013年までに183例（IP群122例、SP群61例）が登録された。患者希望や腫瘍増悪などの理由により14例ではプロトコル治療が開始されず、全治療例はIP群116例、SP群53例となった。実施コース数の中央値はIP群13（範囲1～60）コース、SP群3（範囲1～19）コースであった。SP群の6例が治療開始後に試験を辞退し、後治療としてプロトコルで禁止されていた腹腔内化学療法を受けた。また、解析前の症例検討によりIP群2例、SP群3例が不適格と判断され、適格例は164例（IP群114例、SP群50例）となった。両群間において、年齢、性別、ECOG performance status、前治療の有無、腹膜播種の程度などの患者背景のバランスは取れていたが、IP群において腹水量が多い症例の割合が有意に高かった（表7）。

表 7. 患者背景

		IP 群 (N=114)		SP 群 (N=50)		p 値
年齢	中央値 (範囲)	60 (25-74)		63 (37-72)		0.106
性別	男性	65	57%	25	50%	0.406
	女性	49	43%	25	50%	
ECOG PS	0	83	73%	36	72%	0.915
	1	31	27%	14	28%	
前化学療法	有	26	23%	12	24%	0.868
	無	88	77%	38	76%	
腹膜播種の程度	P <sub>1</sub>	3	3%	3	6%	0.370
	P <sub>2</sub>	26	23%	19	38%	
	P <sub>3</sub>	51	45%	21	42%	
	P <sub>2</sub> -P <sub>3</sub> (画像診断)	34	30%	7	14%	
腹水貯留	無	42	37%	29	58%	0.015
	少量	34	30%	14	28%	
	中等量	38	33%	7	14%	

全適格例の生存期間中央値は IP 群 17.7 か月、SP 群 15.2 か月と 2.5 か月の延長を認

めたものの、主解析では IP 群の SP 群に対する優越性は示されなかった（層別 log-rank test  $p=0.080$ , hazard ratio [HR] 0.72 [95% CI 0.49–1.04]）（図 7 A）。後治療に関する違反（SP 群における腹腔内化学療法）があった 6 例を除外した感度解析では、SP 群の生存期間中央値は 14.3 か月となり、両群間に有意差を認めた（ $p=0.022$ , HR 0.64 [95% CI 0.43–0.94]）。また、両群間に腹水量の不均衡を認めた（表 7）ため、腹水量を調整した解析を実施し、HR 0.59 (95% CI 0.39–0.87) という結果を得た。主解析 1 年後の追跡調査の結果、副次評価項目である 3 年全生存割合は IP 群 21.9% (95% CI 14.9–29.9)、SP 群 6.0% (95% CI 1.6–14.9) であった（図 7 B）。また、登録時に中等量の腹水貯留を認めた 45 例では、腹水が消失または減少した症例の割合は、IP 群ではそれぞれ 39%、47%と SP 群の 0%、29%と比較して有意に高かった。

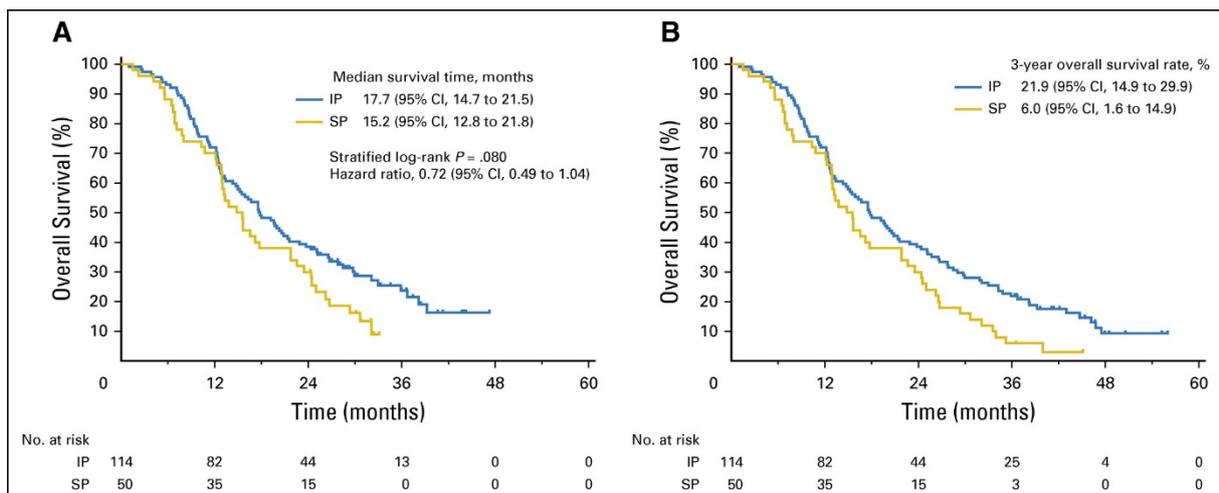


図 7. 全生存期間

主な有害事象は白血球減少、好中球数減少および貧血であり、grade 3以上の頻度はIP群ではそれぞれ25%、50%、13%、SP群では9%、30%、11%であった。非血液毒性としては、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、疲労などが発現したが、両群間に差はなく、認容範囲内であった。腹腔内投与に関連した有害事象としては、腹腔ポート感染、腹腔カテーテル閉塞、皮下血腫、腹腔カテーテル小腸瘻など、計8件の既知の有害事象を認めたが、腹膜炎や腸閉塞など重篤な事態に至った症例はなかった。

#### 2.4.3. 考察

全適格例における主解析では、IP療法のSP療法に対する優越性は示されなかった。しかし、実施計画書に適合した対象集団における感度解析、腹水量の不均衡を調整した感度解析および追跡調査では、本療法の有効性を示唆する結果が得られた。本試験では、患者背景の不均衡およびSP群におけるクロスオーバーにより本療法の有効性が過小評価され、予定された観察期間では優越性が示せなかったものと推定された。以上より、P1胃癌に対して、S-1/PTX+IP PTX療法は安全に実施可能であり、有効であることが示唆された。本研究成果をもとに、腹腔内化学療法の実用化への道が開かれていくことに期待したい。

## 研究資金

本研究は東京大学医学部附属病院の研究費および日本医療研究開発機構研究費により実施した。

## 利益相反

本研究では日本化薬株式会社および沢井製薬株式会社より腹腔内投与用のパクリタキセルの提供を受けた。

## 倫理規範

本研究は東京大学医学部附属病院治験審査委員会の承認（整理番号 P2010040-11X）を得て、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施した。

### 3. 化学療法奏効例に対する手術 [32]

全身・腹腔内投与併用化学療法の症例経験の蓄積に伴い、多くの症例において腹膜播種は長期間にわたり強力に制御される（図8）ものの、原発巣やリンパ節転移の長期制御は極めて困難であることが明らかとなった。

化学療法前

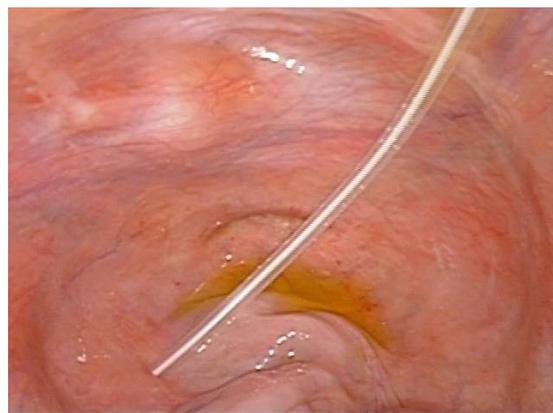
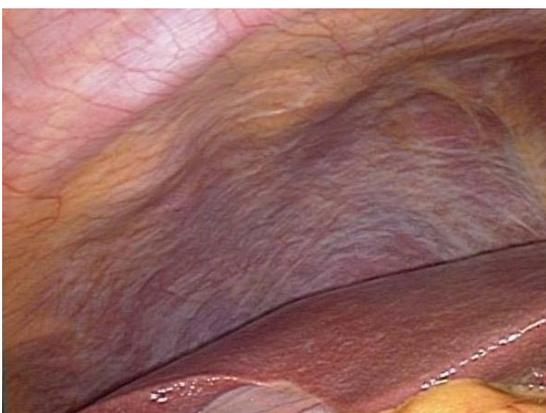
右横隔膜下



膀胱直腸窩



化学療法後



壁側腹膜に多発していた腹膜播種は6か月間の治療により著明に縮小した。

図8. 本療法の効果（審査腹腔鏡所見）

そして、生存期間の延長および原発巣関連症状の緩和を目的として、化学療法奏効例に対して胃切除を試行するに至った [33]。今回、第Ⅲ相試験以前に経験した症例を対象として、全身・腹腔内投与併用化学療法奏効後の胃切除の安全性と有効性について評価するための後方視的検討を行った。

### 3.1. 方法

#### 3.1.1. 目的

P1 または CY1 の初発胃癌症例に対する S-1/PTX+IP PTX 療法奏効後の胃切除の安全性および有効性を評価することを目的とした。

#### 3.1.2. 対象と研究デザイン

2005 年から 2011 年までに東京大学医学部附属病院において S-1/PTX+IP PTX 療法を実施した P1 または CY1 の初発胃癌症例を対象として、化学療法奏効後胃切除の安全性および有効性に関する後方視的検討を行った。

#### 3.1.3. 治療方法

S-1/PTX+IP PTX 療法が奏効し、肉眼的に腫瘍遺残がない切除の実現可能性がある  
と判断された場合に胃切除を検討した。その具体的条件は、腹腔洗浄細胞診が陰性化

して腹膜播種が消失または著明に縮小し、画像診断上明らかな非治癒因子がないこととした。腹膜播種の評価は審査腹腔鏡検査により行い、その実施時期は化学療法前の腹膜播種の程度と化学療法の奏効度を考慮して決定した。腹膜播種が肉眼的に完全に消失した症例や腹膜病変の生検により癌細胞を認めない症例が手術の最も良い適応と考えたが、腹膜播種が一部遺残していた症例でも治療前と比較して著明に縮小した場合は適応と判断した。そして、開腹所見により定型的胃切除または臍頭十二指腸切除や開胸を除く拡大胃切除により切除可能と判断した場合に胃切除を施行した。

化学療法開始前および化学療法後の原発巣の占拠部位を考慮して、胃切除の範囲を決定した。脾門部リンパ節腫大や胃脾間膜に腹膜播種を認めた場合は脾摘を施行し、臍体尾部、結腸、小腸に原発巣の浸潤や腹膜播種を認めた場合は合併切除を行った。卵巣転移を認めた場合は付属器切除を施行した。壁側腹膜や腸間膜に白色結節や瘢痕様変化がみられた場合は可及的に切除または電気メスにより焼灼した。なお、広範囲にわたる腹膜切除や温熱化学療法を含む術中腹腔内化学療法は実施しなかった。

術後患者の状態が安定し、経口摂取が可能となった段階で可及的速やかに同じ化学療法を再開した。患者の全身状態や副作用の発現状況等を考慮して、S-1 および PTX の用量を適宜減量し、治療前の腹膜播種の程度や手術の根治度を考慮して化学療法の実施期間を決定した。

### 3.1.4. 評価項目と統計解析

患者背景として、切除例と非切除例の年齢、性別、ECOG performance status、前化学療法の有無、腫瘍の肉眼型、組織型、腹膜播種の程度（胃癌取扱い規約第 12 版 [34] 分類）等について、Pearson のカイ二乗検定または Fisher の正確確率検定により比較した。手術に関連した項目として、手術当時の胃癌取扱い規約第 14 版 [35] に基づき、術式、合併切除臓器、リンパ節郭清範囲、手術時間、出血量、術後合併症（Clavien-Dindo 分類）、腫瘍の遺残および原発巣における組織学的効果等を集計した。

#### 肉眼的腹膜播種性転移の程度の分類（胃癌取扱い規約第 12 版 [34]）

P<sub>0</sub>：胃漿膜面、大網、小網、腸間膜、腹腔内臓漿膜面、腹壁腹膜、後腹膜のどこ

にも播種性転移を認めないもの

P<sub>1</sub>：胃癌腫に近接する腹膜（横行結腸より上部、ただし大網を含む）に播種を認め

るが、遠隔腹膜には転移を認めないもの

P<sub>2</sub>：遠隔腹膜に少数の転移を認めるもの

P<sub>3</sub>：遠隔腹膜に多数の転移を認めるもの

組織学的効果判定基準（胃癌取扱い規約第 14 版 [35]）

Grade 0：癌組織・癌細胞に治療効果を認めない

Grade 1a：「増殖し得る」と判断される癌細胞が 2/3 以上を占める場合

Grade 1b：「増殖し得る」と判断される癌細胞が 1/3 以上 2/3 未満の場合

Grade 2：「増殖し得る」と判断される癌細胞が 1/3 未満を占めるに過ぎず、核の崩壊に傾いた癌細胞で占められる場合

Grade 3：「増殖し得る」と判断される癌細胞が全くみられずに、核の崩壊に傾いた癌細胞のみで占められるか、癌の瘢痕のみをみる場合

全生存期間を S-1/PTX+IP PTX 療法の開始日を起算日として、あらゆる原因による死亡をイベントとする生存期間と定義した。最終追跡調査時における生存例や追跡不能例では最終生存確認日をもって打ち切りとした。全生存期間を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、切除例におけるサブグループ解析として、腹膜播種の程度別、腫瘍遺残度別、組織学的効果別の全生存期間について Log-rank 検定を行った。有意水準を 5% に設定し、3 群間の比較には Bonferroni の調整を行った。統計解析は JMP Pro ソフトウェア ver. 11.0.0 (SAS Institute) を用いて実施した。切除例においては、手術日を起点とした MST および胃癌の診断時点を起点とした MST を算出した。

## 3.2. 結果

### 3.2.1.患者背景

S-1/PTX+IP PTX 療法を施行した初発胃癌 100 例（POCY1 10 例、P1 90 例）のうち、68 例において腫瘍縮小、腹腔細胞診陰性化等の明らかな臨床効果を認め、胃切除の実施を検討した。高齢を理由に手術を辞退した 1 例を除く 67 例に審査腹腔鏡を施行し、65 例において腹膜播種の消失または著明な縮小を確認した。そして、原発巣が臍頭部および十二指腸球部に浸潤していた 1 例を除く 64 例に対して胃切除術を施行した。術前に実施した化学療法のコース数は中央値 4（範囲 2-18）コースであった。

S-1/PTX+IP PTX 療法開始時における患者背景を表 8 に示す。43 例が前化学療法歴を有しており、そのうち 39 例が S-1 を含むレジメン（S-1/CDDP 療法 25 例、S-1/docetaxel または S-1/PTX 療法 8 例、S-1 単剤療法 6 例）を受けていた。肉眼型では 4 型、組織型では未分化型が多く、15 例では卵巣転移、4 例では傍大動脈リンパ節転移を伴っていた。両群間に年齢、性別、前化学療法の有無、肉眼型、組織型に有意差はなかった。しかし、非切除例は切除例と比較して performance status が不良であり、腹膜播種の程度がより進行した症例や腹水貯留、腸閉塞を合併した症例が多くみられた。切除例では、53 例（83%）が遠隔腹膜への転移（P<sub>2</sub>または P<sub>3</sub>）を有しており、37 例が腹膜播種関連の合併症（腹水貯留 36 例、腸閉塞 7 例、水腎症 7 例）を有していた。

表 8. 患者背景 (n = 100)

	切除例 (n = 64)	非切除例 (n = 36)	P 値
年齢 中央値 (範囲)	57 (28-86)	59 (39-86)	0.20
性別			0.88
男性	33	18	
女性	31	18	
ECOG performance status			0.015
0	49	19	
1	15	15	
2	0	2	
前化学療法			0.83
あり	28	15	
なし	36	21	
肉眼型			0.69
2 型	1	0	
3 型	22	10	
4 型	41	26	
組織型			0.53

分化型	6	5	
混合型	7	6	
未分化型	51	25	
腹膜播種の程度*			0.035
P0CY1	8	2	
P <sub>1</sub>	3	0	
P <sub>2</sub>	18	4	
P <sub>3</sub>	35	30	
その他の遠隔転移			0.54
なし	53	28	
あり	11	8	
卵巣	10	5	0.82
リンパ節	1	3	0.10
腹膜播種関連合併症			
腹水貯留	36	33	<0.0001
腸管狭窄	7	12	0.007
水腎症	7	7	0.24

---

\*胃癌取扱い規約第 12 版分類 [34]

### 3.2.2.手術の術式と結果

手術術式の詳細を表9に示す。術式としては、胃全摘が58例(91%)と多く、脾門部リンパ節腫大や胃脾間膜に腹膜播種を認めた19例に対して脾摘を施行し、原発巣の膈体尾部浸潤を認めた3例に対して膈体尾部を合併切除した。大腸の漿膜面や壁内に腹膜播種を認めた13例に対して大腸の部分切除または拡大切除(結腸右半切除、結腸亜全摘)を施行し、卵巣転移を伴う8例に対して付属器切除を施行した。リンパ節郭清範囲は、37例では脾摘および脾門部リンパ節の郭清を省略したD1+、26例では標準的なD2、傍大動脈リンパ節腫大を認めた1例ではD3とした。郭清したリンパ節は中央値35個(範囲8-101個)であった。手術時間は中央値296分(範囲165-550分)、出血量は中央値685ml(範囲130-2340ml)であり、11例に輸血を実施した。

表9. 手術術式 (n = 64)

	症例数
術式	
胃全摘	58
幽門側胃切除	6
合併切除臓器	
脾臓	19
膵臓	3
大腸	13
小腸	2
付属器	8
リンパ節郭清範囲*	
D1+ (D2-No.10)	37
D2	26
D3	1

\*胃癌治療ガイドライン第4版 [36]

術後、Grade 3 以上の重篤な合併症はみられず、Grade 2 の合併症は縫合不全、腓液瘻各 2 例であった。全例が保存的治療により回復し、治療関連死亡は認めなかった。

切除例 64 例中 44 例 (69%) では腫瘍遺残を認めなかった (R0)。切除標本の病理検査により 10 例で顕微鏡的な腫瘍遺残 (R1) が確認され、その内訳は 6 例が近位または遠位断端陽性、4 例が腹膜播種の遺残であった。その他の 10 例では、治療前に認めた多数の腹膜播種が手術時には化学療法により著明に縮小していたが、術中に全ての腹膜播種を完全に切除することは困難であり、一部の微小な腹膜播種が遺残する結果となった (R2) (表 10)。

原発巣における組織学的効果判定では、Grade 2 以上の奏効が 16 例 (25%) で確認され、うち 2 例は Grade 3 (完全奏効) であった。転移リンパ節は中央値 4 個 (範囲 0-67 個)、平均 8.8 個 (標準偏差 1.5 個) であり、N3a 以上 (7 個以上) のリンパ転移を 24 例 (38%) に認めた (表 10)。原発巣の浸潤が U (上部) 領域に及ぶ 51 例中 19 例に脾摘を施行し、うち 5 例に脾門部リンパ節転移を認めた。

表10. 結果

	症例数	%
腫瘍の遺残 (R)*		
R0 (遺残なし)	44	69%
R1 (顕微鏡的遺残)	10	16%
R2 (肉眼的遺残)	10	16%
組織学的効果*		
Grade 1a	35	55%
Grade 1b	13	20%
Grade 2	14	22%
Grade 3	2	3%
pN*		
N0 (0 個)	12	19%
N1 (1-2 個)	14	22%
N2 (3-6 個)	14	22%
N3a (7-15 個)	9	14%
N3b (16 個以上)	15	23%

\*胃癌取扱い規約第 14 版 [35]

### 3.2.3.生存期間

全症例の MST は 20.6 か月（95% CI 17.3–27.7 か月）であった。切除例および非切除例の MST はそれぞれ 30.5 か月（95% CI 23.6–37.7 か月）、14.3 か月（95% CI 10.0–17.8 か月）であった（図 9）。切除例の手術日を起点とした MST は 25.6 か月（95% CI 17.2–33.2 か月）、1 年全生存割合は 73.3% (95% CI 61.2–82.7%) であり、胃癌の診断時点を起点とした MST は 34.6 か月（95% CI 26.8–39.4 か月）であった。

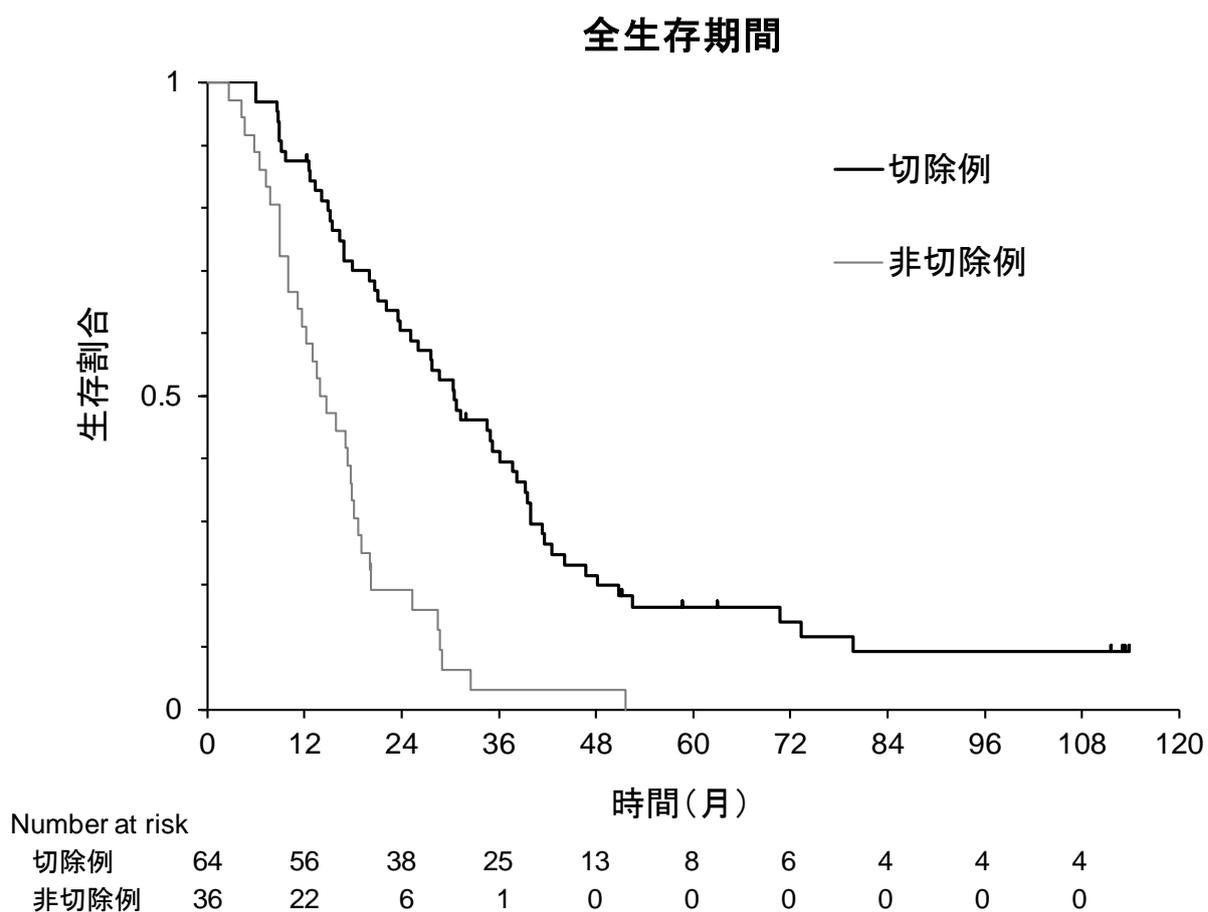


図 9. 切除例 64 例および非切除例 36 例の全生存期間の Kaplan-Meier 生存曲線

切除例におけるサブグループ解析では、腹膜播種の程度別の MST は、P0CY1/P<sub>1</sub>症例 未到達 (95% CI 22.1 か月-)、P<sub>2</sub>症例 36.9 か月 (95% CI 23.6–39.9 か月)、P<sub>3</sub>症例 23.8 か月 (95% CI 15.5–30.4 か月) であった。腹膜播種の程度が軽い P0CY1/P<sub>1</sub>症例はより進行した P<sub>3</sub>症例と比較して有意に予後良好であり (p = 0.0037)、5 年以上の長期生存例もみられた (図 10)。

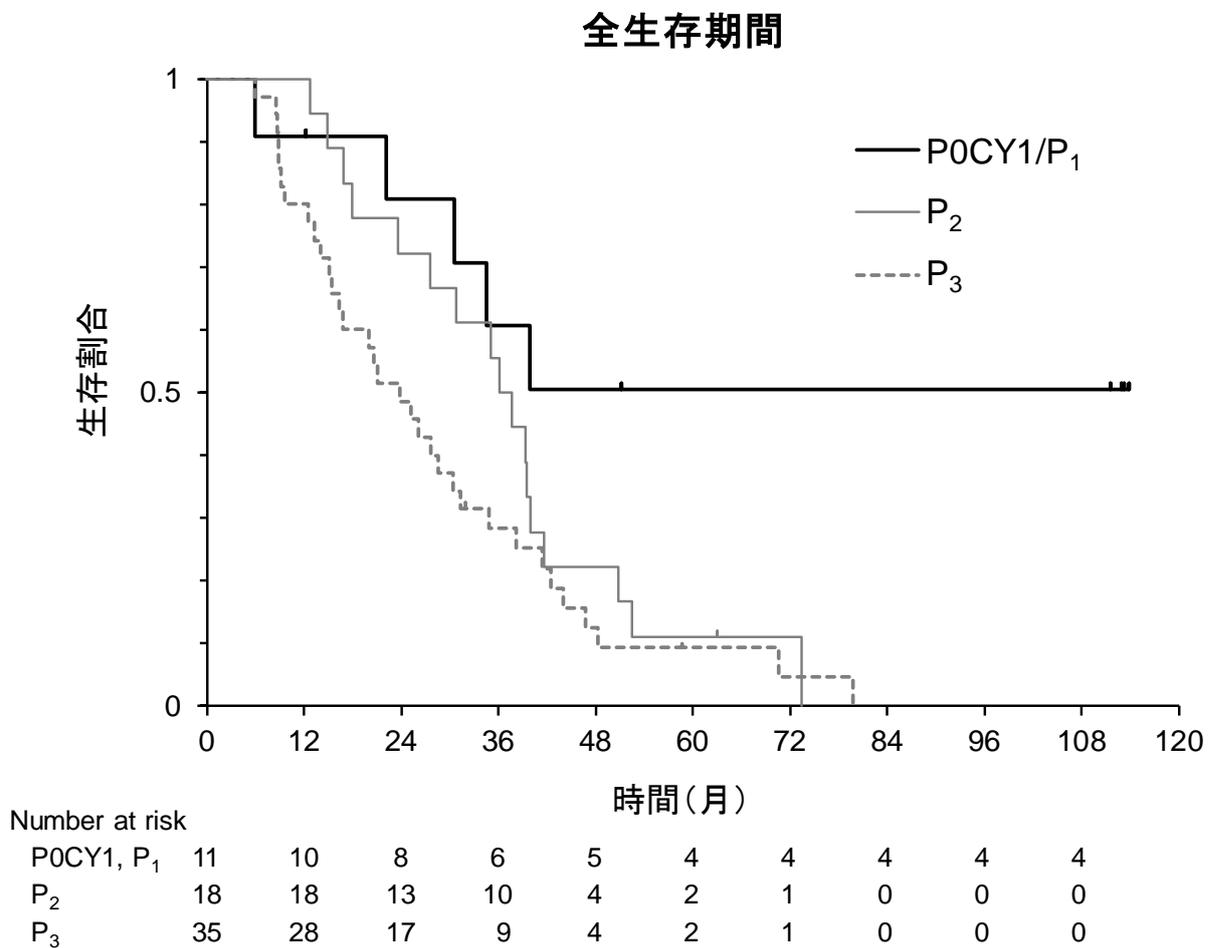


図 10. 切除例における腹膜播種の程度別の全生存期間の Kaplan–Meier 生存曲線

腫瘍の遺残別の MST は、R0 症例 30.5 か月（95% CI 20.0–41.4 か月）、R1 症例 33.1 か月（95% CI 12.6–30.3 か月）、R2 症例 29.5 か月（95% CI 14.8–38.2 か月）であった。

3 群間には統計学的有意差を認めなかったが、5 年以上の長期生存例は全例が R0 症例であった（図 11）。

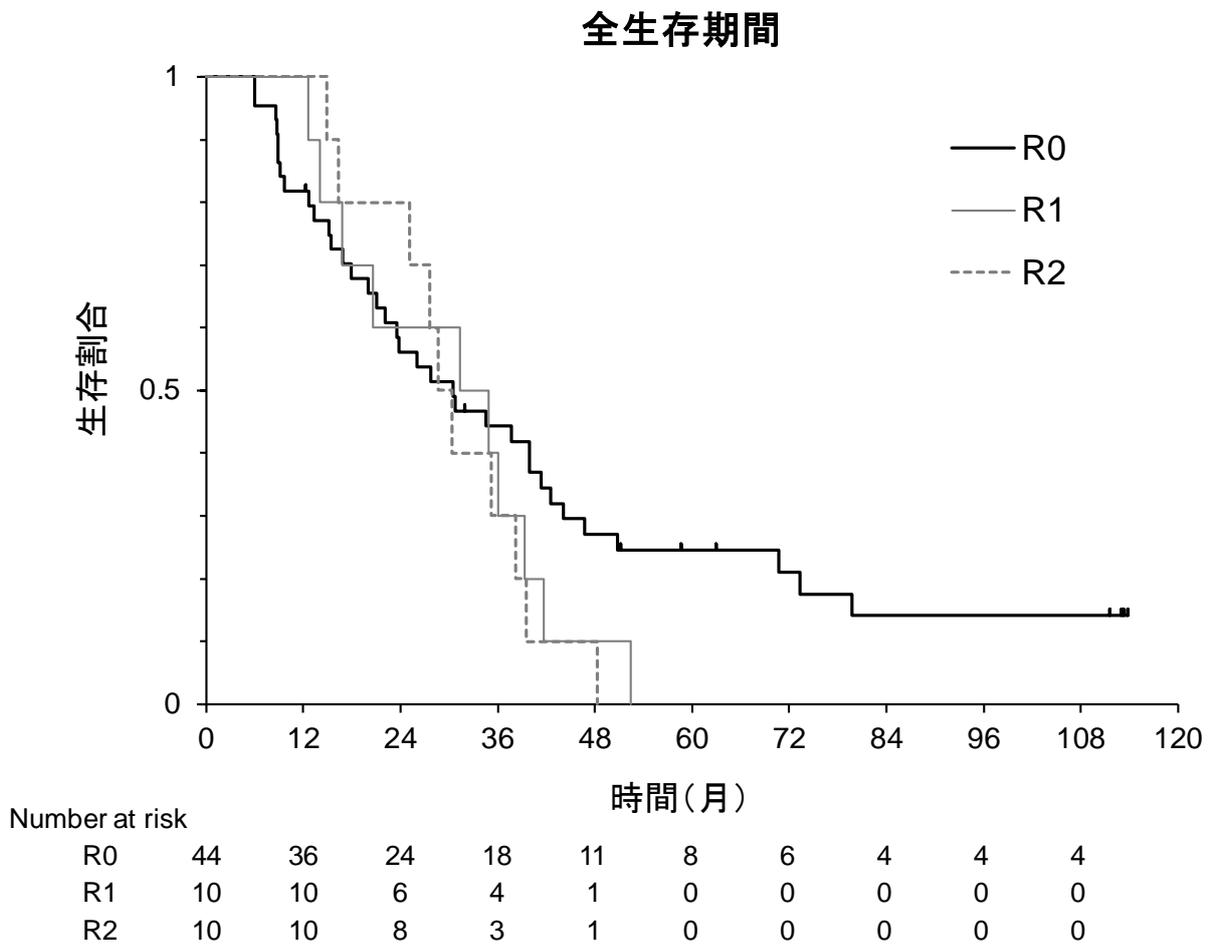


図 11. 腫瘍遺残度別の全生存期間の Kaplan-Meier 生存曲線

原発巣における組織学的効果別の MST は、Grade 2/3 症例 39.9 か月（95% CI 34.5–79.7 か月）、Grade 1a/1b 症例 26.1 か月（95% CI 20.0–30.8 か月）であった。組織学的効果が高い Grade 2/3 の症例は Grade 1a/1b の症例と比較して有意に予後良好であった（ $p = 0.019$ ）（図 12）。

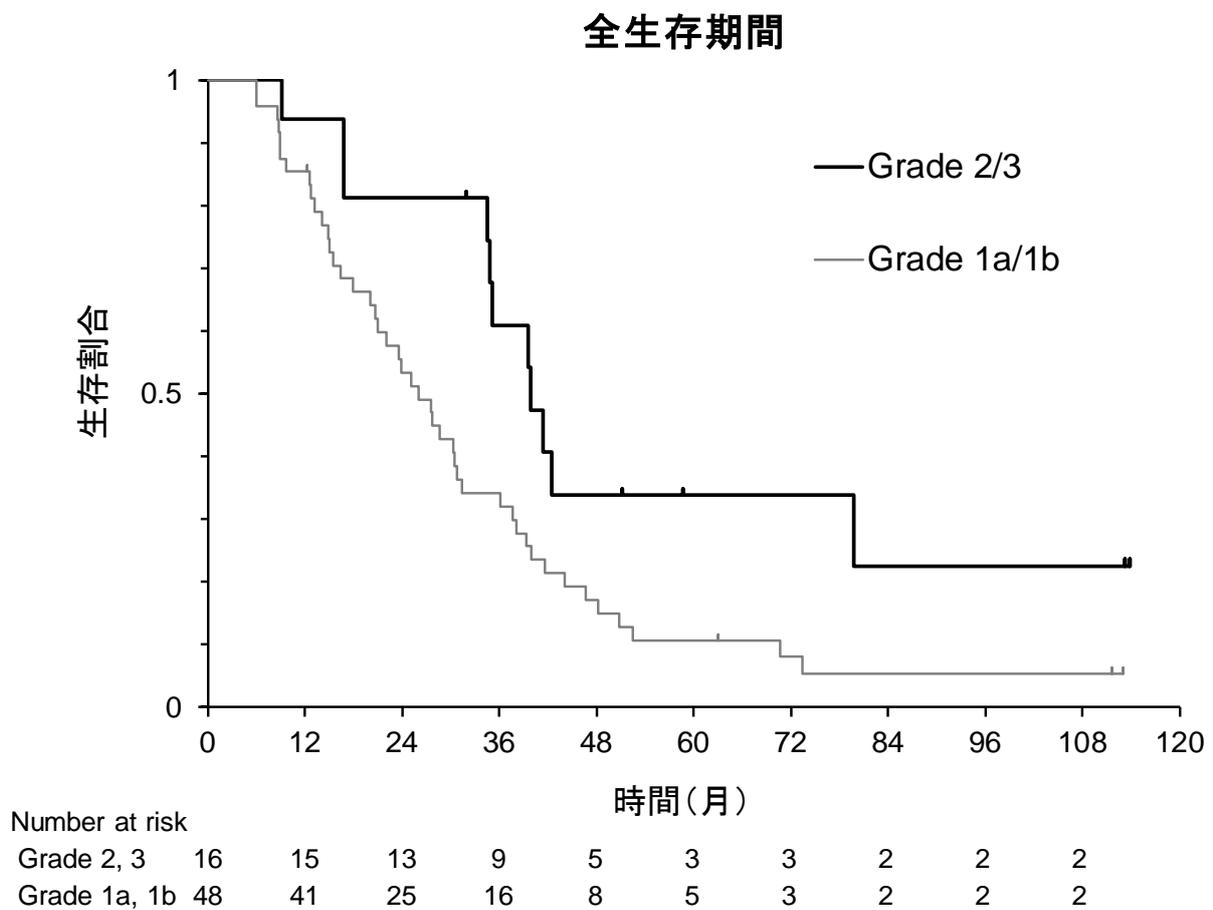


図 12. 組織学的効果別の全生存期間の Kaplan–Meier 生存曲線

術後、64 例中 58 例において腫瘍増悪を認め、無増悪生存期間中央値は 17.0 か月（95% CI 13.8–24.6 か月）であった（図 13）。腫瘍増悪の初発部位は、腹膜が 38 例、腹膜以外が 26 例（うち 6 例では腹膜と腹膜以外の両方）であった。腹膜以外の腫瘍増悪部位は、リンパ節 13 例、肝 5 例、骨 4 例、卵巣 3 例、胸膜 2 例、副腎 2 例、髄膜 2 例（8 例では複数部位）であった。

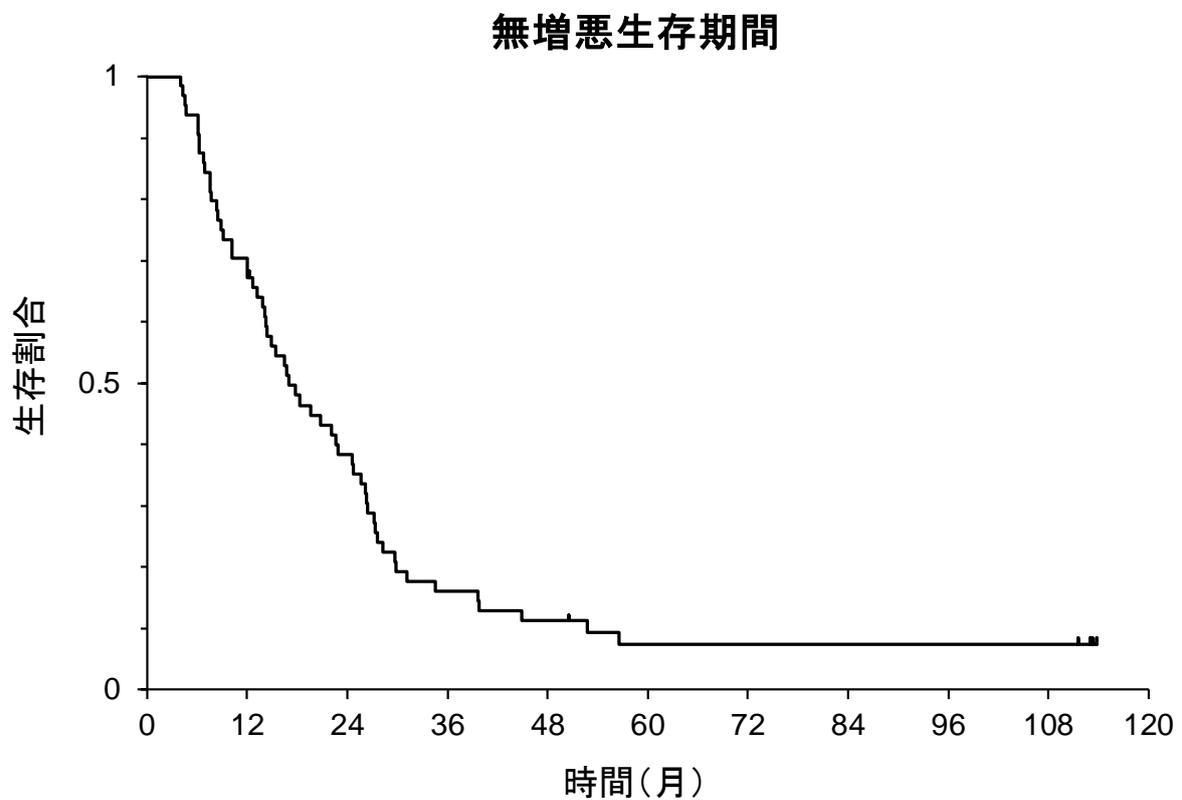


図 13. 切除例 64 例の無増悪生存期間の Kaplan–Meier 生存曲線

### 3.3. 考察

S-1/PTX+IP PTX 療法を行った P1 または CY1 の初発胃癌を対象として、化学療法奏効後の胃切除の有効性と安全性に関する後方視的検討を行った。切除例と非切除例では performance status や腹膜播種の程度などの背景因子が異なり（表 8）、化学療法の奏効度も異なるため、統計学的な比較可能性はないが、両群における全生存期間（図 9）からは化学療法奏効後の胃切除が有効であることが示唆された。安全性に関しては、術後に Grade 3 以上の重篤な合併症はなく、Grade 2 の合併症は縫合不全、膵液瘻各 2 例であり、一般的な胃切除術後の合併症の発現状況と同程度であったことより、化学療法奏効後の胃切除は安全に実施可能であると考えられた。

S-1/PTX+IP PTX 療法では、PTX の腹腔内濃度が血中濃度より遥かに高く維持される（図 2）。一般に抗癌剤の効果は腫瘍に到達する薬剤の濃度に依存するため、本療法は原発巣やその他の転移臓器と比較して腹膜播種に対してより有効である可能性がある [18]。実際、我々は腹膜播種が長期間にわたって強力に制御される一方で、原発巣が数か月以内に増大した症例を多く経験した。そのため、腹膜播種が制御されている間の原発巣切除は、原発巣によって生じうる新たな転移や出血、狭窄を防ぎ、生存期間の延長に繋がる可能性があると考えた。このような観点からは、我々の化学療法奏効後の胃切除は、特に P<sub>2</sub> 症例や P<sub>3</sub> 症例に対しては、既報の S-1/CDDP 療法や

docetaxel/S-1/CDDP 療法後の胃切除 [37,38] のような治癒を目指した厳密な意味での“conversion surgery”とは異なるものである。一方で手術は、術前の化学療法の休止、術後の化学療法に対する忍容性の低下および腫瘍免疫能の低下により、顕在性または潜在性の遺残腫瘍の増悪を招く危険性もある。そのため、手術は腹膜播種が十分に縮小するか、可能であれば消失した後に施行するべきであり、過度の手術侵襲や術後合併症は回避するべきである。

このような集学的治療において、手術の適応条件は最も重要な問題である。我々は初期には「腹膜播種が肉眼的に消失し、複数箇所の腹膜生検により癌細胞が検出されないこと」を胃切除の実施条件としていた。しかし、経過が良好な症例を数例経験した後、慎重に症例を選択しながら、手術の適応条件を「肉眼的に腹膜播種が消失したこと」にまで徐々に拡大し、次に「腹膜播種が著明に縮小し、大多数の播種を切除または焼灼できること」にまで拡大した。このように適応条件を拡大したことにより、10例では顕微鏡的な腫瘍遺残 (R1)、10例では微小な腫瘍遺残 (R2) を認める結果となったが、全生存期間においては腫瘍遺残のない (R0) 症例と比較して有意差はなかった (図 11)。この結果から、化学療法の著効例においては、遺残した腫瘍は術後に全身・腹腔内投与併用化学療法を継続することにより制御可能であり、適応を拡大した場合も手術が有効であることが示唆された。

原発巣における組織学的効果に関しては、Grade 2/3 の症例は Grade 1a/1b の症例と比較して有意に予後良好であった（図 12）。組織学的効果が高い症例においては、顕在性または潜在性の遺残腫瘍の制御が良好であると考えられた。

手術の実施時期はもう一つの重要な問題である。最善の時期は化学療法により腫瘍が最も縮小した時期と考えられるが、その時期を前以って知ることは不可能である。我々は臨床経験に基づき、手術までに実施する化学療法のコース数は、POCY1/P<sub>1</sub>症例では3コース、P<sub>2</sub>症例では6コース、P<sub>3</sub>症例では9～18コースを目安とし、腹腔細胞診陰性化の時期、CT所見、腫瘍マーカーの変動などを参考に決定している。

本研究の結果から判断すると、我々の全体的な治療方針および治療は適切であったと考えられる。しかし、術後早期に腫瘍増悪を認めた症例も経験しており、どのような症例に胃切除が有効であるかを見極める必要がある。臨床的には腹膜播種の程度と化学療法の奏効度が予後と相関することが示唆されるが、現時点ではこれらの因子について正確に分類または定量化する方法がないため、予後因子の解析は困難である。

結論として、P<sub>1</sub> または CY1 の胃癌に対して全身・腹腔内投与併用化学療法後の胃切除は安全であり、生存期間延長に寄与する可能性があることが示唆された。本研究は単施設における後方視的検討という点で限界があり、有効性を検証するためには大規模な無作為化比較試験を実施することが必要である。しかし、手術または化学療法

継続への無作為化は患者や主治医にとって受け入れ難いも部分もあり、その実施は容易ではない。近年、無作為化比較試験の実施が困難な場合に、傾向スコアマッチング法による比較が行われているが、本研究と比較の対象になりうる臨床試験や多数例のデータが存在しないため、腹腔内化学療法および奏効後胃切除の有効性について解析することは困難である。

我々は本研究の対象期間後も症例集積を続けており、2011年から2015年までの158例の検討でも、切除例94例のMSTが31.3か月という成績を得た [39]。また、我々の研究グループで実施した3つの多施設共同試験におけるP1胃癌222例の検討でも、切除例93例のMSTは26.3か月であった [40]。今後、更に症例を集積することにより、本集学的治療の安全性と有効性を確認することが重要と考える。

本研究は東京大学医学部附属病院治験審査委員会（整理番号 P2006019-11X および P2009021-11X）の承認の範囲内で行われた。研究資金、利益相反で追加すべき事項はない。

#### 4. 参考文献

1. 日本胃癌学会編. 日本胃癌学会編. 胃癌治療ガイドライン第5版医師用 2018年1月改訂. 東京, 金原出版 2018.
2. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14(10):1286-312.
3. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v38-v49.
4. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, 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. 2008;9(3):215-21.
5. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol. 2009;20(4):666-73.
6. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. Ann Oncol. 2015;26(1):141-8.

7. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224-35.
8. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
9. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10111):2461-71.
10. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):309-18.
11. Terashima M, Yoshida K, Rha SY, Bae JM, Li G, Katai H, et al. International retrospective cohort study of conversion therapy for stage IV gastric cancer 1 (CONVO-

- GC-1). *J Clin Oncol*. 2018;36:4042-.
12. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: Best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology*. 2000;58(2):96-107.
  13. Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K, Kure M, Mutou T, Masaoka H, et al. Relation between clinical and histologic outcome of intraperitoneal hyperthermic perfusion for patients with gastric cancer and peritoneal metastasis. *Oncology*. 1993;50(5):338-43.
  14. Shirao K, Boku N, Yamada Y, Yamaguchi K, Doi T, Goto M, et al. Randomized Phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106). *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(10):972-80.
  15. Yang S, Feng R, Pan ZC, Jiang T, Xu Q, Chen Q. A Comparison of Intravenous plus Intraperitoneal Chemotherapy with Intravenous Chemotherapy Alone for the Treatment of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2015;5:12538.
  16. Miyashiro I, Furukawa H, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Nakajima T, 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*. 2011;14(3):212-8.

17. Kang YK, Yook JH, Chang HM, Ryu MH, Yoo C, Zang DY, et al. Enhanced efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer: results from a phase 3 randomized trial (AMC0101). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(1):139-49.
18. Markman M, Rowinsky E, Hakes T, Reichman B, Jones W, Lewis JL, Jr., et al. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992;10(9):1485-91.
19. Francis P, Rowinsky E, Schneider J, Hakes T, Hoskins W, Markman M. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group pilot Study. *J Clin Oncol*. 1995;13(12):2961-7.
20. Markman M, Brady MF, Spirtos NM, Hanjani P, Rubin SC. Phase II trial of intraperitoneal paclitaxel in carcinoma of the ovary, tube, and peritoneum: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2620-4.
21. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(1):34-43.
22. Fushida S, Furui N, Kinami S, Ninomiya I, Fujimura T, Nishimura G, et al. [Pharmacologic study of intraperitoneal paclitaxel in gastric cancer patients with peritoneal dissemination]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2002;29(12):2164-7.
23. Kodera Y, Ito Y, Ito S, Ohashi N, Mochizuki Y, Yamamura Y, et al. Intraperitoneal paclitaxel: a possible impact of regional delivery for prevention of peritoneal

- carcinomatosis in patients with gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(75):960-3.
24. Imano M, Peng YF, Itoh T, Nishikawa M, Satou T, Yasuda A, et al. A preliminary study of single intraperitoneal administration of paclitaxel followed by sequential systemic chemotherapy with S-1 plus paclitaxel for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Anticancer Res*. 2012;32(9):4071-5.
25. Ishigami H, Kitayama J, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, et al. Phase I pharmacokinetic study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer. *Oncology*. 2009;76(5):311-4.
26. Narahara H, Fujitani K, Takiuchi H, Sugimoto N, Inoue K, Uedo N, et al. Phase II study of a combination of S-1 and paclitaxel in patients with unresectable or metastatic gastric cancer. *Oncology*. 2008;74(1-2):37-41.
27. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, Hasegawa K, Study SCGC. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2000;58(3):191-7.
28. Kobayashi M, Sakamoto J, Namikawa T, Okamoto K, Okabayashi T, Ichikawa K, et al. Pharmacokinetic study of paclitaxel in malignant ascites from advanced gastric cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12(9):1412-5.
29. Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, Hidemura A, Kato M, Otani K, et al. Phase II study of

- weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol.* 2010;21(1):67-70.
30. Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, Emoto S, Yamashita H, Watanabe T. A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis. *Cancer.* 2013;119(18):3354-8.
31. Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, Nashimoto A, Yabusaki H, Imano M, et al. Phase III Trial Comparing Intraperitoneal and Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Patients With Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis: PHOENIX-GC Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1922-9.
32. Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Asakage M, Kitayama J. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings. *Gastric Cancer.* 2017;20(Suppl 1):128-34.
33. Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Emoto S, Kaisaki S, et al. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(2):539-46.
34. 胃癌研究会編. 胃癌取扱い規約第 12 版. 東京, 金原出版. 1993.
35. 日本胃癌学会編. 胃癌取扱い規約改訂第 14 版. 東京, 金原出版. 2010.

36. 日本胃癌学会編. 胃癌治療ガイドライン第4版医師用 2014年5月改訂. 東京, 金原出版. 2014.
37. Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Sasako M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg*. 2014;101(6):653-60.
38. Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, Oyama K, Okamoto K, Makino I, et al. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(10):1354-60.
39. Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Asakage M, Kitayama J. Gastrectomy after response to intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology. *Ann Oncol*. 2017;28 (suppl\_5):v209-v68.
40. Aizawa M, Ishigami H, Omori T, Kodera Y, Fukushima R, Imano M, et al. Gastrectomy after intraperitoneal plus systemic chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology: analysis of 124 patients from four clinical trials. 11th International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy 2018 Sept 9-10: Abstr C26.

## 謝辞

本研究を実施するにあたり、本学大学院医学系研究科腫瘍外科学の石原総一郎教授、名川弘一元教授、北山丈二前准教授をはじめとする先生方および院内関連部署のスタッフの皆様には多くのご支援とご指導を賜りました。ここに厚く感謝を申し上げます。