

## 論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 石神 浩徳

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。腹膜播種陽性（P1）または腹腔細胞診陽性（CY1）の胃癌に対しては、他の遠隔転移を伴う症例と同様に全身化学療法が実施されているが、投与された薬剤の一部しか腫瘍に到達せず、十分な効果は得られていない。抗癌剤の腹腔内（intraperitoneal [IP]）投与は、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できる合理的な治療法である。パクリタキセル（PTX）は IP 投与後に高濃度が維持されるという特性を有し、卵巣癌に対する有効性が検証され、胃癌でも有効例が報告されてきた。また、近年の化学療法の進歩に伴い、遠隔転移を有する胃癌に対して化学療法を施行し、奏効後に手術を施行する conversion therapy が提唱され、有効例が報告されている。

胃癌を対象として 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。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。第 I 相試験では、S-1、PTX 経静脈投与の用量をそれぞれ 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> より増量した。用量制限毒性として、30 mg/m<sup>2</sup> において 3 例中 2 例に Grade 3 の発熱性好中球減少症および下痢を認めたため、推奨投与量を 20 mg/m<sup>2</sup> に決定した。薬物動態試験では、腹腔内濃度は投与後 72 時間以上にわたり有効濃度を超えていた。

第Ⅱ相試験には P1 症例 34 例、P0CY1 症例 6 例が登録され、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。腹水貯留例 21 例中、腹水の消失を 5 例、減少を 8 例 13 例に認め、有効率は 62% であった。腹腔洗浄細胞診では、陽性例 28 例中 24 例 (86%) において陰性化が確認された。主な有害事象 (Grade 3/4) は、好中球数減少 (38%)、白血球減少 (18%) 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。本試験により、本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。

腹腔内化学療法の症例経験の蓄積に伴い、腹膜播種は長期間にわたり強力に制御されるものの、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り、生存期間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。今回、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。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して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。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化学療法を再開した。

S-1/PTX+IP PTX 療法を施行した初発胃癌 100 例 (P0CY1 10 例、P1 90 例) 中、68 例において腫瘍縮小、腹腔細胞診陰性化等の効果を認め、胃切除の実施を検討した。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。原発巣が膣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。

患者背景では、切除例と非切除例の間に年齢、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が、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、腸閉塞を合併症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。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、原発巣の腓体尾部浸潤を認めた 3 例に対して腓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、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 685 ml（範囲 130-2340 ml）であり、11 例に輸血を実施した。

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）。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。

全症例の生存期間中央値（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。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/P1 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) であり、腹膜播種の程度が軽い P0CY1/P1 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った (p = 0.0037)。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。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) であり、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)。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。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。

S-1/PTX+IP PTX 療法を行った P1 または CY1 の胃癌 100 例中 64 例に胃切除を施行し、安全性と有効性に関して有望な結果を得た。切除例と非切除例では背景因子と化学療法の奏効度が異なるため、統計学的な比較可能性はないが、本検討の結果からは胃切除が有効であることが示唆された。本研究は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が必要であるが、手術または化学療法継続への無作為化は容易ではない。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。