

P-3-313 CDDP/TS-1 併用療法の高長期成績からみた高度進行胃癌に対する術前化学療法の意義と問題点

岩橋 誠, 中村公紀, 中谷佳弘, 中森幹人, 飯田 武, 勝田将裕, 石田興一郎, 中 禎二, 尾島敏康, 山上裕機
(和歌山県立医科大学第2外科)

【目的・方法】Low dose-CDDP/TS-1 併用療法の高長期成績から高度進行胃癌に対する Neoadjuvant chemotherapy の意義と問題点を検討した。高度リンパ節転移をともなう進行胃癌 8例を対象とし、TS-1 80mg/m²/day 4 週間、CDDP 3mg/m²/day を5投2休で4週間投与を1クールとし2クール以上を原則とした。【結果】有効率 (PR) は原発巣 4/8 (50%)、リンパ節 6/8 (75%) であった。5例に手術を施行し3例が根治切除となった。組織学的効果は原発巣 Grade (G) 3:1例, G2:1例, G1a:3例, リンパ節は G3:2例, G1b:3例と組織学的にも著明な効果が確認できた。副作用はPS3の1例にGrade 4の白血球減少を認めたのみであった。MSTは10ヶ月であり、1年以上の生存率は2例 (25%) のみであったが、原発巣, pathological CR が得られた1例では5年生存が得られた。【結語】臨床効果よりも組織学的効果が予後とよく相関しており、組織学的効果がNeoadjuvant chemotherapy の regimen 選択の極めて重要な基準となる。当科で施行した high dose-CDDP/TS-1 併用療法との比較検討についても報告する。

P-3-314 進行再発胃癌に対する TS-1 レジメン療法の臨床成績と長期生存例の検討

芳賀紀裕, 河野至明, 中村哲之, 外村修一, 中島政信
(群馬県立がんセンター消化器外科)

【はじめに】進行再発胃癌の予後は不良だが化学療法の進歩により長期生存例も認められる。特に TS-1 は単独治療でも 15% 以上の2年生存率が報告され、さらに他剤との併用療法が試みられている。今回、TS-1 を含むレジメンを施行した症例について検討を行なった。【対象】当院で1996年から2002年12月までにTS-1を含むレジメンにて治療した進行再発胃癌 61例である。【結果】TS-1 単独 47例, TS-1+CDDP 12例, TS-1+TXL 2例で生存期間中央値は361日, 2年生存率は9例で14.8%であった。3年の長期生存が2例存在し、1例は高度リンパ節転移を有する胃癌でTS-1 単独治療を7コース施行, PDとなり weekly Paclitaxel 療法に変更, 12コース施行し3年3ヶ月後に死亡した。2例目は4型進行胃癌でTS-1+CDDP を施行, 5コース目よりTS-1 単独とし長期NCを持続し22コース終了後 weekly Paclitaxel 療法に変更し3年2ヶ月後生存中である。【結語】進行再発胃癌の予後は不良であるがTS-1を主体とした化学療法によりQOLを維持した長期生存が得られ、その有用性が確認された。

P-3-315 新規抗癌剤の高度進行胃癌に対する効果

山本裕司¹⁾, 森永聡一郎¹⁾, 笠原彰夫¹⁾, 米山克也¹⁾, 神 康之¹⁾, 吉川貴己²⁾, 石和直樹³⁾, 野口芳一³⁾

(神奈川県立足柄上病院外科¹⁾, 神奈川県立がんセンター消化器外科²⁾, 横浜市立港湾病院外科³⁾)

【目的】高度進行胃癌に対する新規抗癌剤 (TS-1, Taxane) 出現後の延命効果と手術適応について検討した。【対象と方法】1995年から2004年までの10年間に当科で経験した切除不能胃癌・非治療切除胃癌のうち治療前のPSが0-1の症例を対象とし, best supportive care 群 (BSC 群), 1995年から1999年までに化学療法を施行した群 (B 群), 新規抗癌剤を当科で使用し始めた2000年以降の化学療法群 (A 群) に分け, MSTを比較検討した。【結果】切除不能例 (34例) および非治療切除症例 (49例) とA 群のMSTが有意に延長していた。Cox の多変量解析では T/N/P/H の因子数と新規抗癌剤使用が予後に関与していた。非治療切除因子が2因子以上の症例のMSTはA 群の切除不能症例のMSTと差は見られなかった。【結語】新規抗癌剤の出現により高度進行胃癌のMSTは延長したが, T-N-P-H 因子数の多い高度進行癌に対しては延命効果は見られなかった。非治療切除因子が2因子以上となる症例では切除の意義は見られなかった。

P-3-316 胃癌腹膜転移に対するモノクローナル抗体結合抗癌剤の腹腔内投与と静脈内投与の比較検討

栗生宜明, 大辻英吾, 金 修一, 中瀬有速, 福田賢一郎, 岡本和真, 阪倉長平, 萩原明於, 山岸久一
(京都府立医科大学消化器外科)

【目的】胃癌の腹膜転移は多くみられ、治療成績は不良である。我々はヒト胃癌と特異的に反応する A7 を抗癌剤 NCS と結合させ、これを腹腔内及び静脈内投与した場合の治療効果を比較検討した。【方法】1) A7-NCS: A7 に NCS を架橋剤を用いて結合させた。2) 腹膜播種モデル: MKN45 をマウス腹腔内に移植, 4 週後に腹腔内に多数の腫瘍結節を確認した。3) in vitro 抗腫瘍効果: MKN45 に段階希釈した A7-NCS, NCS 溶液を加えて抗腫瘍効果を検討した。4) 腹腔内・静脈内投与による治療効果: MKN45 移植 48 時間後に A7-NCS を腹腔内, 静脈内に投与した。移植 4 週後に開腹, 効果判定は腹腔内腫瘍結節数をもっておこなった。【結果】1) in vitro 抗腫瘍効果: A7-NCS の方がより強い抗腫瘍効果を示した。2) 腹腔内・静脈内投与による治療効果: 腹腔内投与群は腹膜転移を有意に抑制した。【まとめ】A7-NCS による胃癌腹膜転移の治療効果は、腹腔内投与の方が有効であった。

P-3-317 胃癌における 5-FU 代謝関連酵素の検討

金沢義一¹⁾, 田中宣威¹⁾, 横井公良¹⁾, 石川紀行¹⁾, 瀬谷知子¹⁾, 堀場光二¹⁾, 山田岳史¹⁾, 白川 毅²⁾, 山下精彦²⁾, 田尻 孝²⁾
(日本医科大学千葉北総病院外科¹⁾, 日本医科大学第1外科²⁾)

【はじめに】消化器癌の化学療法は5-FUを中心とした多剤併用が主流だが、感受性は個々の腫瘍によって異なる。よって5-FUの効果発現に関与する代謝関連酵素の意義が大事となる。【対象と方法】当科にて切除された進行胃癌 26 症例で、標本の腫瘍部, 正常組織を採取し OPRT 活性, DPD 活性, TS 活性を測定し臨床病理学的因子との関連を検討した。【結果】症例の内訳は年齢中央値 70 歳, 男性:女性=17:9 で stageIb から IVb である。OPRT は正常組織では 0.026±0.007nmol/min/mg protein であるが、腫瘍部では 0.138±0.115 と有意に高かった (p<0.05)。ほか腫瘍部ではそれぞれ DPD は 69.0±38.5pmol/min/mg protein, TS は 7.2±7.8 pmol/min/mg protein で正常組織と有意差はなかった。組織学的因子別の検討においては OPRT および TS は各因子における有意差はなかった。しかし DPD は組織型においては高分化で 34.0±22.5 であるが、低分化型では 80.7±37.1 と有意に高かった (p<0.05)。【結語】OPRT は腫瘍部で活性値が高く、選択的に5-FUのリン酸化がすすむが、症例によって効果発現において差異があり、低分化型の腫瘍においては5-FU 単独では抵抗性を示すことが示唆された。

P-3-318 胃癌細胞株に対する 5-FU, Paclitaxel の Schedule-dependent cytotoxicity に関する検討

問山裕二, 田中光司, 登内 仁, 小西尚巳, 毛利靖彦, 吉山繁幸, 廣純一郎, 三木誓雄, 楠 正人
(三重大学第2外科)

胃癌細胞株に対して5-FU, PXL の投与順序に依存する抗腫瘍効果について検討した。対象と方法: 1) 胃癌細胞株 MKN45 を用い, 5-FU, PXL の濃度, 時間依存的殺細胞効果。2) 5-FU, PXL 投与順序による MKN45 に対する殺細胞効果。3) 24 時間単剤による MKN45 細胞の細胞周期変化。4) 薬剤暴露に起因する細胞周期関連蛋白の発現変化の検討。結果: 1) 5-FU, PXL 暴露では濃度, 時間依存的殺細胞効果を認めた。2) PXL →5-FU は相乗的殺細胞効果を認めた。5-FU→PXL では5-FU, PXL 単剤投与より殺細胞効果が低下し拮抗的作用を示した。3) PXL 曝露にて細胞の G2/M 集積が認められた。4) G2 arrest に関与する Wee1, Chk1 は PXL にて誘導され, 5-FU で発現が低下した。Mitosis check point にて機能する Mad2 は, PXL にて誘導され, 5-FU でさらに誘導された。考察: PXL 先行投与が相乗的殺細胞効果を認めた。PXL 先行による細胞の G2 arrest, その後5-FUによる致死的 damage による mitotic catastrophe が推測された。

P-3-319 胃癌株を用いた S-1 投与後の 5-fluorouracil 活性化経路関連遺伝子発現の変化

吉田郁男, 桜井洋一, 増井利彦, 殿村周平, 稲葉一樹, 庄司光孝, 中村康子, 宇山一郎, 小森義之, 落合正宏
(藤田保健衛生大学第3消化器外科)

【背景】胃癌に対する S-1 の抗腫瘍効果は DPD 発現には依存せず, 作用発現には 5FU の 3 種の異なる活性化経路が重要と考えられる。【目的】2 種のヌードマウス胃癌株に S-1 を投与し, これらの 5FU 活性化過程の経路にかかわる酵素である orotate phosphoribosyl transferase (OPRT), uridine phosphorylase (UP), thymidine phosphatase (TP) mRNA 発現の化学療法施行後変化を検討し 5FU の活性化経路の変化について基礎的検討を行った。【方法】胃癌株 MKN-45, TMK-1 に S-1 (10mg/kg) を 14 日間経口投与した群 (n=16), 対照群 (n=16) を作成し実験的治療法を行った。投与終了後直ちに腫瘍組織を採取し, real time RT-PCR 法を用いて S-1 投与後の腫瘍組織における OPRT, UP, TP mRNA 発現を検討した。【結果】MKN-45, TMK-1 における TP mRNA は, 対照群で 0.45±0.11, 161±9, S-1 投与群ではそれぞれ 2.37±0.13, 258±24 と S-1 群で有意に増加したが (P<0.05) OPRT, UP mRNA には有意な変化を認めなかった。【考察】S-1 投与後は TP の増加による FdUMP 生成の増加により活性化され, TS の 3 量体生成の増加, DNA 障害の有意な増加がおり著明な抗腫瘍効果を発揮するものと考えられた。

P-3-320 進行・再発胃癌に対する weekly paclitaxel を用いた second line chemotherapy の検討

中村公紀, 岩橋 誠, 中谷佳弘, 中森幹人, 稲田佳紀, 石田興一郎, 中 禎二, 勝田将裕, 飯田 武, 山上裕機
(和歌山県立医科大学第2外科)

【目的】進行・再発胃癌に対する weekly paclitaxel を用いた second line chemotherapy の有用性を検討した。【対象および方法】対象は進行・再発胃癌症例 20 例 (再発症例 10 例, 非切除症例 5 例, 非治療切除症例 5 例) で, 投与は全例外来で施行し, 60mg/m² (3例は 70mg/m²) を週1回3週投与, 1 週休薬を1コースとした。【結果】年齢は平均 57.1 歳, 全例化学療法の前治療があり, TS-1 の前治療は 16 例であった。投与コース数は平均 4.2 コース (1-16 コース) であり, 有害事象は 60mg/m² 症例では 11 例に認められたが, 全例 grade2 以下で, 減量・中止することなく続行可能であった。70mg/m² 症例では 2 例認め, 1 例に grade4 の白血球減少を認めた。治療効果は, 1 例に肝転移 PR とリンパ節転移 SD を認め, 6 例に SD を認め, 腫瘍マーカーの明らかな低下を 7 例に認め, MST は paclitaxel 開始時から 5 ヶ月で, 転移部位別では腹膜転移症例の MST が 6 ヶ月, 血行性転移症例が 5 ヶ月, リンパ節転移症例が 4 ヶ月であった。【結語】Weekly paclitaxel 療法は, 進行・再発胃癌の特に腹膜転移を有する症例に対して second line として有用であり, 副作用が軽微であるため患者の QOL を十分保ちながら施行できる効果的な外来化学療法である。