総 説

胃癌の腹膜転移に対する腹腔内化学療法

山下 裕 玄

日本大学医学部外科学系消化器外科学分野

Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Metastasis from Gastric Cancer

Hiroharu YAMASHITA

Department of Digestive Surgery, Nihon University School of Medicine

The survival outcomes of gastric cancer patients with peritoneal metastases are still dismal, even with recent advances in chemotherapy. Paclitaxel is an antineoplastic agent with high molecular weight and hydrophobic features. It has a pharmacokinetic advantage for the control of peritoneal lesions. After intraperitoneal delivery using an implantable peritoneal access port, it slowly exits the peritoneal cavity, resulting in reduced systemic uptake and toxicity, as well as sustained high concentrations in the peritoneal cavity. Intraperitoneal paclitaxel plus S-1 and intravenous paclitaxel therapy was developed, and phase II trials were conducted to evaluate the efficacy for gastric cancer patients with peritoneal disease. Although two trials showed promising results, a subsequent phase III trial failed to show statistical superiority over S-1 plus cisplatin doublet systemic chemotherapy. I reviewed the historical background of this therapy and discussed its pros and cons.

Key words: gastric cancer, peritoneal metastasis, intraperitoneal chemotherapy, paclitaxel

胃癌, 腹膜播種, 腹腔内化学療法, パクリタキセル

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2021; 80 (6): 297–301)

はじめに

胃癌は、かつてわが国においては罹患数1位であり続いていた悪性腫瘍である。「がんといえば胃癌」と言ってもよいほど罹患数が多く、わが国民の胃癌に対する関心は極めて高い。実際に検診での上部消化管内視鏡検査は普及しており、少なくない数の国民がスクリーニング検査としての内視鏡を受けている現状にある。結果として、本邦においては早期病変で発見される胃癌は多く、内視鏡治療 (endoscopic submucosal dissection, ESD) で治療が得られることも少なくない。近年は外科的切除件数よりも ESD 件数の方が増えており、外科手術なしで治療していく患者が多いことを反映してか、胃癌による死亡患者数は漸減傾向が顕著である¹⁾。

一方で、発見時から高度進行癌で遠隔転移を伴っていることも少なからず経験することもまた事実である。特に、type4 胃癌、いわゆる「スキルス胃癌」は、初診時から腹膜転移を伴っていることが多く、無症状であっても腹膜転移を伴った stage IV 胃癌として発見されることは現在においても稀ではない。国立がんセンター中央病院のデータでは、腹膜病変のない type4 胃癌は 153 例中 53 例 (34%) のみであったことが報告されている²⁾。この論文は 1992 年から 1998 年に手術を受けた患者が対象となっており、後に述べる経口化学療法剤である S-1 が保険承認を受ける前の時期である。注目すべきは type4

胃癌とそれ以外の肉眼型の胃癌とでは術後の生存期間に違いがあることである。腹膜転移は肉眼的に認めないが (P0) 腹腔洗浄細胞診は陽性 (CY1) という場合に、type4 以外の肉眼型であれば 5 年生存率は低いものの (5 年生存率 12.5%) 生存例はいた。一方で、type4 胃癌の場合には 2 年生存率が 12.1%, 3 年生存率は 0% と極めて予後不良であり、他の肉眼型とは異なる特殊な集団と言わざるを得ない。直近の胃癌全国登録データ (2013 年治療例) を参照しても、type4 胃癌全体での 5 年生存率が 23.6% で、type3 胃癌の 50.6% とは大きな開きがある。腹膜転移陽性例では 5 年生存率 7.8%, 腹腔洗浄細胞診陽性例では 13.5% と、腹膜病変を有する胃癌自体の予後が不良であり、中でも type4 胃癌は特に治療成績が悪いという認識が妥当と考えられる。

一方、根治切除後の再発形式としても最も多いのも腹膜である。1967–1986 年に外科手術が行われた症例の集計では T2 以深の進行癌全体で治療切除後の再発が 34.5%, 再発例の中で再発形式が最多であったのは腹膜で 44.2% であった³⁾。1986 年までとなると、その当時に保険診療で使用できた薬剤は 5-FU, UFT, アドリアマイシン、マイトマイシン C のみで術後補助化学療法も標準化されておらず、化学療法の選択肢も極めて限られていた時期のデータと言える。1995 年に CPT-11, 1999 年に S-1, 2000 年に入りドセタキセル, パクリタキセルといったタキサン系薬剤が国内の保険診療で次々と使用可

能となり、年々我が国の胃癌化学療法の治療成績は改善し、術後補助化学療法も標準的に行われるようになった。しかし、最新の全国胃癌登録（2013年手術症例）の解析結果を参照すると、腹膜再発が最多であることは変わっておらず、特に深達度SEでは20.6%、SIでは22.3%に腹膜再発が認められた結果からも、漿膜を超える浸潤を認める進行胃癌では「いかに腹膜転移を制御するか」が治療成績向上に最も重要な課題と考えられ、この点は長らく変わっていない。

胃癌に対する以前の腹腔内化学療法の効果は？

さて、腹膜転移の制御を考えた場合に最も効率の良い drug delivery system は何か？を考えると、腹腔という一種の「閉鎖空間」に直接投与する方法ではないかと考える訳である。腹腔内化学療法というものである。実際に腹膜再発を予防する手段として腹腔内化学療法は魅力的なツールと期待された。しかし、術後補助療法としてのマイトマイシン^{C4}やシスプラチン⁵の腹腔内投与の試験が海外で行われたものの、いずれにおいても生存期間の延長は認められなかった。国内でも、漿膜浸潤陽性の胃癌を対象にJCOG9206-2試験が行われ、シスプラチン腹腔内投与併用療法群は手術単独群と生存曲線は重なっており、腹膜再発率も同等で無再発生存率も差を認めなかった⁶。但し、シスプラチンの腹腔内投与は手術時の閉腹前の1回のみである。海外のシスプラチン腹腔内投与の試験では腹腔ポートが留置され、月1回投与で繰り返し腹腔内投与を行うものであったが、手術単独群と比較して生存率に差がなかった⁵。これらは全て negative に終わった試験であるが、いずれも1990年代に行われたものである。

パクリタキセル腹腔内投与のポテンシャル

パクリタキセルはタイハイヨウイチイの樹皮の抽出物に由来する抗がん剤で、微小管に結合し脱重合を阻害、細胞分裂を抑制することで抗腫瘍効果を示す。白血病細胞株を用いて微小管結合について評価され、濃度依存性、時間依存性に増殖抑制効果を発揮することが示されている。胃癌と同様に腹膜転移を来しやすい癌腫として知られているのは卵巣癌であるが、これに対するパクリタキセル腹腔内投与の効果は胃癌よりも早い時期から試されてきた。卵巣は解剖学的に見ても腹腔内に大部分が露出した形で存在しており、卵巣癌は早期から腹腔内に播種をきたす。従って、消化管の癌とは異なり腹膜播種を前提として治療開発が行われてきたという背景がある。パクリタキセルは高分子量で疎水性という特徴があり、腹腔内投与後のクリアランスに時間を要する。結果として、腹腔内に長い時間吸収されずにとどまることが1992年に報告された第I相試験で確認された (Fig. 1)⁷。3-4週毎の投与スケジュールでは、用量規定毒性 (dose limiting

Fig. 1 Intraperitoneal paclitaxel disposition curve for a patient treated with 175 mg/m². Inset, plasma concentration during the same time period. (reference 7)

toxicity, DLT) の腹痛が認められたのが 175 mg/m²であったが、この濃度の投与で得られるパクリタキセル濃度のピーク値は、腹腔内が 202–313 µmol/L であったのに対し、血漿濃度は 0.19–0.47 µmol/L と極めて低値にとどまっていることが示されている。毎週投与の場合には 60–65 mg/m² が推奨用量であったが⁸、多くの患者において、腹腔内投与7日の段階での腹水中パクリタキセル濃度が抗腫瘍効果を出す濃度 (0.1 µmol/L) 以上であったと報告された。濃度依存性、時間依存性に増殖抑制効果を発揮するという *In vitro* の結果からも、腹膜病変にパクリタキセルを長時間高濃度に作用させるという視点で腹腔内投与は極めて優れていると推測された。

GOG172 試験は、stage III 卵巣癌（残存腫瘍径 1 cm 未満）を対象に、パクリタキセル経静脈投与 (iv) + シスプラチン iv (IV 群) とパクリタキセル iv + シスプラチン腹腔内投与 (ip) + パクリタキセル ip (IP 群) を比較した第 III 相試験である⁹。無増悪生存期間中央値は IV 群で 18.3 か月であったのに対し、IP 群は 23.8 か月と有意に長かった。全生存期間中央値で見ても IV 群が 49.7 か月、IP 群が 65.7 か月と、有意に IP 群の方が成績良好であった。シスプラチンも腹腔内投与されていることから、単純にパクリタキセル腹腔内投与の効果と言えないが、腹腔内化学療法の可能性を示す結果ではある。しかし、この試験では IP 群の quality of life が IV 群に劣っていること、腹腔内投与目的の留置カテーテルによる合併症（カテーテル感染、閉塞など）で 40 例が腹腔内化学療法を中止したことも同時に報告され¹⁰、腹腔内化学療法についての課題は少なくないと考えられた。

胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与

さて、上記の卵巣癌の試験で示されている通り、腹腔内投与されたパクリタキセルは緩徐に吸収されていくた

Fig. 2 Chemotherapy regimen of S-1 + PTX iv, ip.

めに、血中濃度の上昇が極めて限定的で血液毒性を示しにくい一方、高濃度に長期間腹腔内に留まっているため腹膜上の病変に対しての暴露は良好である。パクリタキセルは経静脈投与した場合においても腹水移行が良好であることが知られており¹¹⁾、腹膜播種陽性の胃癌に対して奏効した症例報告も少なくない。実際に胃癌腹膜播種で腹水貯留例に対し、経静脈的にパクリタキセルを投与した場合に、腹水中の濃度は抗腫瘍効果を出す濃度以上となっており、72時間経過しても濃度は維持されていた¹²⁾。しかし、濃度は抗腫瘍効果を示す値をわずかに上回る程度に留まっており、血液毒性のために経静脈投与量に限界があることから、経静脈投与単独では高濃度と言えるほどの腹腔内パクリタキセル濃度は期待しにくい。より高いパクリタキセル濃度維持が達成できれば、より強い抗腫瘍効果が理論上期待できると、*in vitro*の結果を参照すると考えられることから、パクリタキセルの腹腔内投与に対する期待は強かった。

そこで、既に安全性が確認されている全身投与レジメンに腹腔内パクリタキセルを加える形で、至適腹腔内投与量を設定する目的で第I相試験が行われた。当時胃癌化学療法の中心的位置にあったS-1に、パクリタキセルの経静脈的投与併用で安全性が確認されていたのは50 mg/m²投与(day1, 8)のレジメンであった¹³⁾。このレジメンにパクリタキセル腹腔内投与をday1とday8に付加した場合、30 mg/m²が最大耐用量で20 mg/m²が推奨用量となった¹⁴⁾(Fig. 2)。このレジメンではパクリタキセルは経静脈的投与も行われているため投与直後の血清濃度が高くなっていることが分かるが、腹水中濃度はこれと比較し更に高くなっていた(Fig. 3)。卵巣癌での毎週投与の場合には60–65 mg/m²が推奨用量であったが、20 mg/m²であっても腹腔内投与によって桁違いに高い濃度を実現することが分かった。第I相試験の前にはパクリタキセルは腹腔内投与のみでも良いのでは?という意見もあった。その後の*in vivo*研究の結果、腹腔内投与のパクリタキセルが腹膜播種巣へ浸透していく距離は1 mm程度であり、腫瘍深部に薬剤をとどかせるには血流を介した投与が必要という結論となり、結果的には全身投与との併用がより効果的と考えるに至った¹⁵⁾。

第II相試験から第III相試験へ

次に腹膜病変を有する40例を対象に第II相試験が行われた。34例では腹膜転移あり(P1)、残りの6例は腹

Fig. 3 Concentration-versus-time curves of intraperitoneal and serum paclitaxel concentration after 50 mg/m² i.v. and 20 mg/m² i.p. paclitaxel. (reference 14)

腔洗浄細胞診陽性で肉眼的腹膜転移はない症例であった(P0CY1)。主要評価項目である1年全生存率は78%、生存期間中央値は22.5か月という結果が得られ、当時標準治療(S-1 + シスプラチン併用療法)の全生存期間中央値が13か月であったことから、本治療は有効なレジメンの一つであると期待された。治療前と治療後の腹膜播種病巣について自験例を提示するが、全例ではないものの肉眼的に明らかに播種巣は平坦化し、硬化像も緩和している症例を少なからず経験した(Fig. 4)。しかしながら、肉眼的腹膜転移を有さないP0CY1が含まれていたために全体としての成績が良好である可能性が指摘され、腹膜播種陽性例に限定して第II相試験が先進医療制度下に再度行われた。対象は35例で、1年全生存率は77.1%、生存期間中央値は17.6か月であった¹⁶⁾。腹腔洗浄細胞診陰性化割合は97%と非常に高く、微小な腹膜病変の制御には極めて有効であると考えられた。本試験ではperitoneal cancer index (PCI)の値から腹膜播種が非常に高度の症例を多く含んでいるコホートでの成績であり、本治療は有効なレジメンであることを支持する結果と考えられた。

これらの結果を受けて、腹膜播種を伴う初発胃癌症例を対象とした第III相試験(PHOENIX-GC試験)が行われた¹⁷⁾。当時標準治療であったS-1 + シスプラチン併用療法(SP)に対する優越性を検証することを目的とし、前試験と同様に先進医療制度下に行われることになった。全生存期間中央値は腹腔内投与された症例では17.7か月、一方SP群では15.2か月で、log-rank testで $p = 0.080$ 、ハザード比0.72 (95%信頼区間0.49–1.04)と優越性を示すには至らなかった(Fig. 5A)。SP群では後治療で腹腔内化学療法を受けていた症例が6例おり(プロトコル違反)、これらを除外した感度解析では両群間に有意差を認めた($p = 0.022$, ハザード比0.64)。さらに、登録完了後3年の追跡調査では、3年生存率はSP

Fig. 4 Representative laparoscopic images of peritoneal metastases before and after systemic and intraperitoneal chemotherapy

Fig. 5 Kaplan-Meier curves of overall survival. A, primary analysis of the full analysis set. B, Additional 1-year follow-up analysis of the full analysis set. IP, intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1; SP, S-1 plus cisplatin. (reference 17)

群が6.0%であったのに対し腹腔内投与群では21.9%であり、腹膜播種陽性でありながら長期生存例が多く得られていることが分かった (Fig. 5B)。

腹腔内投与（ポート）に関連した合併症

腹腔内投与のためのカテーテル留置は、腹膜播種の評価も兼ねて全身麻酔下に審査腹腔鏡を行い、同時に腹腔リザーバーポートを埋め込むことにしている [バードポート-Ti (腹腔用)]。しかし、大量腹水症例の場合には、初回治療対応として腹水濾過濃縮再静注療法を行うことが多く、腹水を抜くことと腹腔内投与を行うことを兼ねてカテーテルを留置する (筆者は10Frの内瘻用カ

テーテルをセルジンガー法で留置することを好んで行う)。化学療法が奏効し腹水貯留が抑制された時点で腹腔ポートを留置する。

留置した腹腔ポートの合併症として最も多いのはカテーテル閉塞で、次に感染である¹⁸⁾。異物であるため感染時には局所麻酔下に外科的に除去し、治療継続のためには腹腔ポートを再度造設することが必要となる。少数ではあるが、個人的にはこれまでに2例腸管との瘻孔形成を経験している。しかし、瘻孔が完成していたため、いずれも腸管内容が腹腔内に漏れ出ることはなく、カテーテルを徐々に抜いていくことで保存的に対応可能であった。腹腔ポートに関連した合併症は確かにあり、そ

の種類・対応方法には精通しておく必要がある。パクリタキセル腹腔内投与は繰り返し行うが、これに伴う癒着の発生はゼロと言って良い程にほとんど経験していない。

今後に向けて

パクリタキセルの腹腔内投与は現状保険承認されておらず、胃癌治療ガイドライン第6版（2021年7月改訂）でも「推奨される化学療法レジメン」に含まれていない¹⁹⁾。しかしCQ19にはPHOENIX-GC試験の結果に触れられており、“パクリタキセル腹腔内投与の臨床的有用性が示唆され、今後の臨床研究によるさらなる検討が必要であると考え”と記載されている。高度腹膜転移による大量腹水貯留例に対して、パクリタキセル腹腔内投与が劇的な効果を示したことは何度となく経験してきており²⁰⁾、患者の症状緩和という視点でも有望な治療と感じている。

しかしながら1st line, 2nd lineの全身化学療法に不応になってからの大量腹水貯留例では無効であったことは少なくない。特に、パクリタキセルの経静脈投与療法が既に行われ不応となった患者には、少なくとも個人的には奏効した経験がない。パクリタキセルそのものに対して不応になった場合は、いかに高濃度であっても奏効しないのだと解釈している。さらに、腹膜表面の播種巣は良好に制御できることは多いが、その場合においても管腔臓器の狭窄は多く経験してきた。胆管狭窄、尿管狭窄、腸管狭窄といった事象に対して、順次ステント治療や手術治療で介入していく必要がある。本治療法を含めて、胃癌腹膜播種治療の更なる成績向上には、この「管腔臓器の狭窄」を如何に制御できるかにかかっていると、個人的に考えるところである。

著者のCOI (Conflicts of interest) 開示：特になし。

文 献

- Inoue M. Changing epidemiology of *Helicobacter pylori* in Japan. *Gastric cancer*. 2017; **20**: 3–7.
- Fukagawa T, Katai H, Saka M, et al. Significance of lavage cytology in advanced gastric cancer patients. *World J Surg*. 2010; **34**: 563–568.
- Katai H, Maruyama K, Sasako M, et al. Mode of recurrence after gastric cancer surgery. *Dig Surg*. 1994; **11**: 99–103.
- Rosen HR, Jatzko G, Repse S, et al. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer: results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. *J Clin Oncol*. 1998; **16**: 2733–2738.
- Sautner T, Hofbauer F, Depisch D, et al. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1994; **12**: 970–974.
- Miyashiro I, Furukawa H, Sasako M, 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**: 212–218.
- Markman M, Rowinsky E, Hakes T, et al. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992; **10**: 1485–1491.
- Francis P, Rowinsky E, Schneider J, et al. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group pilot Study. *J Clin Oncol*. 1995; **13**: 2961–2967.
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006; **354**: 34–43.
- Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2006; **100**: 27–32.
- Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res*. 1987; **47**: 2486–2493.
- Kobayashi M, Sakamoto J, Namikawa T, et al. Pharmacokinetic study of paclitaxel in malignant ascites from advanced gastric cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2006; **12**: 1412–1415.
- Narahara H, Fujitani K, Takiuchi H, et al. Phase II study of a combination of S-1 and paclitaxel in patients with unresectable or metastatic gastric cancer. *Oncology*. 2008; **74**: 37–41.
- Ishigami H, Kitayama J, Otani K, et al. Phase I pharmacokinetic study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer. *Oncology*. 2009; **76**: 311–314.
- Soma D, Kitayama J, Konno T, et al. Intraperitoneal administration of paclitaxel solubilized with poly(2-methacryloxyethyl phosphorylcholine-co n-butyl methacrylate) for peritoneal dissemination of gastric cancer. *Cancer Sci*. 2009; **100**: 1979–1985.
- Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, et al. 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**: 3354–3358.
- Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, 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**: 1922–1929.
- Emoto S, Ishigami H, Hidemura A, et al. Complications and management of an implanted intraperitoneal access port system for intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; **42**: 1013–1019.
- 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン第6版. 金原出版株式会社, 2021.
- Kitayama J, Ishigami H, Kaisaki S, et al. Weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for malignant ascites due to advanced gastric cancer. *Oncology*. 2010; **78**: 40–46.