

機関番号：33303

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007 ～ 2010

課題番号：19591569

研究課題名 (和文) 胃癌再発抑制の新しい戦略—治癒手術後潜在再発に対する抗癌剤効果予測—

研究課題名 (英文) A novel strategy of prevention of gastric cancer recurrence - prediction of effect of chemotherapy for potential recurrence after curative operation -

研究代表者

小坂 健夫 (KOSAKA TAKEO)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：30186663

研究成果の概要 (和文)：胃癌の治癒手術後において、リンパ節に転移があること、総コレステロール値が低いこと、リンパ球数が少ないこと、静脈侵襲が陽性であること、および血中のCA19-9値が高値であることは再発リスクが高くなる。このような症例では抗がん剤などの補助治療を考慮すべきである。さらに、進行胃癌の治療において5-FU代謝酵素活性を測定することが、抗がん剤の効果および患者の予後の予測に有用な可能性がある。

研究成果の概要 (英文)：Multivariate analysis identified positive lymph node metastasis, low total cholesterol level, a small number of lymphocytes, positive venous invasion, and elevated serum CA19-9 level as independent prognostic factors in curatively resected gastric cancer patients. It should be considered to administer anti-cancer drugs in such cases. In addition, it may be useful to evaluate enzyme activity regarding 5-FU metabolism in predicting the effect of anticancer drugs and prognosis of gastric cancer patient.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医学・消化器外科学

科研費の分科・細目：医歯薬学・外科系臨床医学・消化器外科学・胃十二指腸外科学

キーワード：胃癌、化学療法、予後因子、5-FU代謝酵素

1. 研究開始当初の背景

早期胃癌では治癒手術後の10年再発率は5%に満たないが、進行胃癌においては治癒手術であっても10年再発率は40～50%にも上る。治癒手術と診断された進行胃癌症例の再発が予測でき、しかもそれぞれの腫瘍に有効な抗癌剤の投与を選択的に投与可能であれば胃癌の治癒成績を飛躍的に向上できるものと思われる。一方、進行再発胃癌に対する抗癌剤はS-1などフッ化ピリミジン系薬剤中心として使用

され、その奏効率は近年向上しているものの、いまだ抗癌剤が無効な例や重篤な有害事象の発症のため治療を中断する例も少なく、化学療法の個別化が望まれている。

5-Fluorouracil (5-FU)は胃癌治療で最も広く用いられている抗癌剤である。5-FU代謝の第1段階はdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)により5-FUが5-dihydrouracil (5-DHU)に変換されることで、5-FUとその代謝産物はDNA経路およびRNA経路とよばれる2つの経

路によって活性化される。Thymidine phosphorylase (TP)およびthymidine kinase (TK)はDNA経路に関わり、一方、RNA経路では uridine phosphorylase (UP)あるいは orotate phosphoribosyl transferase (OPRT)によりRNA障害性を有する代謝産物に変換される。またThymidylate synthase (TS)は5-FU化学治療の効果と相関することが知られているさらにTPは5'-Deoxy-5-fluorouridine (doxifluridine, 5'-DFUR)やCapecitabineを活性のある物質に変換する酵素である。これらの酵素はおのおの別々にフッ化ピリミジン系抗癌剤の腫瘍での活性化に関わっている。これらの酵素 (DPD、TP、TK、UP、OPRTおよびTS)の発現のレベルは個々により異なることが知られ、患者により抗癌剤の効果が一定しない主な原因の一つと考えられている。

2. 研究の目的

本研究では、消化器癌化学療法個別化を目的に、切除標本から得られた組織中の各酵素の発現と抗癌剤の効果を比較検討する。さらに、各酵素の組織分布についての見解は一致していないため、これを明らかにすることを目的に消化器癌、背景正常部および所属リンパ節におけるフッ化ピリミジン代謝関連酵素発現と抗腫瘍効果の相関について検討する。

ヒト癌細胞株でTP発現と5'-DFURのIC50値が相関すること、またTPをtransfectした癌細胞株では5'-DFURに対する感受性が約20倍に増加したと報告されている。またTSmRNA発現が5-FU中心の化学療法の効果と相関することは報告されている。一方DPD活性が5-FUに対する効果と相関したが、TS活性は相関しなかったとする結果がしめされているなど、主にin vitroでの研究は多いが、臨床での研究にはいまだ見るべきものが少なく、早急の取り組みが待たれている状況である。

3.

研究(1)の方法

方法：1994年から2006年までに、胃癌に対しD2郭清を伴う胃切除術を施行した311例を後方視的に検討した。予後因子としての検討項目は、治療期間、年齢、性、BMI、リンパ球数、Albumin値、総コレステロール値、腫瘍長径、腫瘍占居部位、組織型、術式、リンパ節郭清度、壁深達度(pT)、リンパ節転移(pN)、リンパ管侵襲、静脈侵襲、CEA値、CA19-9値について検討した。BMI、リンパ球

数、Albumin、総コレステロール、腫瘍径などの連続変数のカテゴリー分類には、ROC曲線を用いた。手術日を治療開始日として、生存率の計算は全ての死因を死亡としてKaplan-Meier法にて行った。単変量解析にはGeneralized Wilcoxon testを、多変量解析にはCox proportional hazard modelを用い、推計学的計算にはSPSSを使用した。

Table 1a Backgrounds of host- and tumor-related factors

Variables	Categories	No	Variables	Categories	No
Periods	1994-1997	102	Albumin (g/dl)	2.0-3.4	60
	1998-2002	86		3.5-3.9	108
	2003-2006	123		4.0-4.8	143
Age (years)	25-59	77	Total cholesterol (mg/dl)	77-129	24
	60-69	107		130-219	229
	70-89	127		220-310	58
Gender	Male	208	Tumor size (cm)	1.3-3.4	89
	Female	103		3.5-6.9	143
BMI (kg/m ²)	14.4-18.4	31		7.0-20.5	79
	18.5-24.9	225	Tumor location	Upper	62
	25.0-31.2	55		Middle	110
Lymphocyte count (/mm ³)	489-999	32		Lower	126
	1,000-1,999	205		Diffuse	13
	2,000-3,633	74	Histology	Differentiated	171
				Undifferentiated	140

Table 1b Backgrounds of host- and tumor-related factors

Variables	Categories	No.	Variables	Categories	No
Gastrectomy	Distal	210	Lymphatic invasion	Ly0	100
	Proximal	5		Ly1	104
	Total	96		Ly2	72
		Ly3		35	
Lymphnodes dissection	D2	220	Venous invasion	V0	181
	D3	91		V1	88
Pathological T	T1 (M, SM)	112		V2	37
	T2 (MP)	39		V3	5
	T3 (SS)	72	CEA (ng/ml)	ND-6.9	273
	T4 (SE, S)	88		7.0-303	37
Pathological N	N0	151	CA19-9 (U/ml)	ND-36	264
	N1 (1-2)	57		38-4,260	40
	N2 (3-6)	42			
	N3 (7-)	61			

研究(2)の方法

方法：切除進行胃癌53例を対象とし、臓器摘出後速やかに癌部、正常粘膜およびリンパ節から組織を採取した。Thymidylate synthase (TS)、dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)、orotate phosphoribosyltransferase (OPRT)の測定はELIZA法をもちい、各々低値群と高値群に分けた。対象症例の性比は男:女=37:16、組織分化度は分化:低分化=22:31、T3以上44、N3 9例、H1 5例、P1 18例、M1 3例、CY1 21例、進行度は、I b 3、II 4、III a 8、III b 7、IV 30例、根治度はA 7、B 15、C 29例であった。術後化学療法は33例(5FU 13、UFT 17、TS-1 21)に行われ、その効果はResponse 4、Stable 9、Progressive 2例で、有害事象は21例(Gr1 12、Gr2 9)にみられた。

表1. 臨床病理学的因子

性比	男	37	H1	5	
	女	16	P1	18	
分化度	分化	22	M1	3	
	低分化	31	CY1	21	
癌型	2	6	進行度	IB	3
	3	32		II	4
	4	8		IIIA	8
	5	4		IIIB	7
				IV	30
深達度	T2	8	Cur	A	7
	T3	25		B	15
	T4	19		C	29
			非切除		2
リンパ節	N0	6	化学療法	UFT	15
	N1	17		5-FU	14
	N2	15		S-1	22
	N3	9			

4.

研究(1)の成果

結果：① 単変量解析で予後因子として有意な重みを示したものは、期間、リンパ節郭清度、術式、深達度、リンパ節転移程度、リンパ管侵襲、静脈侵襲、腫瘍長径、リンパ球数、Albumin、総コレステロール値、CEA 値、CA19-9 値であった。

② 多変量解析で予後因子として有意な重みを示した因子は、リンパ節転移程度 (p<0.001)、総コレステロール値 (p<0.001)、リンパ球数 (p=0.017)、静脈侵襲 (p=0.033)、および CA19-9 値 (p=0.043) であった。

Table 3 Multivariate analysis of the various factors according to Cox proportional hazard model

Variables	Hazard ratio (95% CI)	P value
Pathological N	1.88 (1.59-2.22)	<0.001
Total cholesterol	0.40 (0.26-0.62)	<0.001
Lymphocyte count	0.61 (0.41-0.92)	0.017
Venous invasion	1.38 (1.03-1.87)	0.033
CA19-9	1.72 (1.02-2.92)	0.043

結論：リンパ節の高転移程度、低総コレステロール値、リンパ球数減少、静脈侵襲陽性、および CA19-9 値高値では胃癌治療手術後の再発リスクが高い。このような症例では補助治療を考慮すべきである。

研究(2)の成果

結果：

①TS は癌およびリンパ節で正常より有意に高値であった。DPD はリンパ節、癌、正常の順に有意に高値であった。OPRT では癌でリンパ節より有意に高値であった。

表2. 採取部位別のTS、DPDおよびOPRT量

部位	TS	DPD	OPRT
癌 (n=51)	37±64	157±69	7.7±8.1
正常胃粘膜 (n=49)	10±5	123±47	6.3±6.4
リンパ節 (n=43)	28±23	202±88	4.0±3.6
その他の転移 (n=3)	14±1	219±88	2.2±1.2

(数値はM±SD; ng/mg protein, 平均値の比較*: p<0.01, #: p<0.05)

②各因子別の酵素活性の比較では有意差は認めなかった。

表3. 根治度別の癌部のTS、DPDおよびOPRT量

根治度	TS	DPD	OPRT
A (n=7)	45±60	139±55	11.9±15.0
B (n=15)	41±65	144±74	6.4±3.5
C (n=29)	33±66	168±69	7.3±7.6

(数値はM±SD; ng/mg protein, 平均値の比較: N.S.)

③ 正常粘膜 DPD 低値群では、TS-1 投与例においても有害事象がやや高率であった。

表4. 各enzyme値別の有害事象発生率

部位	Enzyme	高値群	低値群
癌部	TS	50% (4/8)	23% (3/13)
	DPD	37% (3/8)	30% (4/13)
	OPRT	44% (4/9)	25% (3/12)
正常	TS	33% (4/12)	37% (3/8)
	DPD	27% (3/11)	44% (4/9) p=0.07
	OPRT	25% (2/8)	41% (5/12)
リンパ	TS	46% (6/13)	14% (1/7)
	DPD	45% (5/11)	22% (2/9)
	OPRT	60% (6/10)	10% (1/10)

(S-1投与例、Grade 2の有害事象)

④TS-1 投与例では、癌部 TS・DPD 高値群でも低値群と同程度の奏効率を示した。

表5. 各enzyme値別の奏効率

部位	Enzyme	高値群	低値群
癌部	TS	50% (2/4)	25% (1/4)
	DPD	0% (0/2)	50% (3/6) p=0.14
	OPRT	50% (2/4)	25% (1/4)
正常	TS	66% (2/3)	0% (0/4)
	DPD	50% (1/2)	20% (1/5)
	OPRT	33% (1/3)	25% (1/4)
リンパ	TS	66% (2/3)	0% (0/4)
	DPD	25% (1/4)	33% (1/3)
	OPRT	50% (2/4)	0% (0/3)

(S-1投与例)

⑤予後では、現在まで根治 A+B では再発例はなく、根治 C の 1YS は 32%である。根治 C では TS-1 投与群、Gr. 2 の有害事象群および癌

部 TS 低値群は予後良好の傾向であった。

図1. 癌部の酵素値別の予後曲線

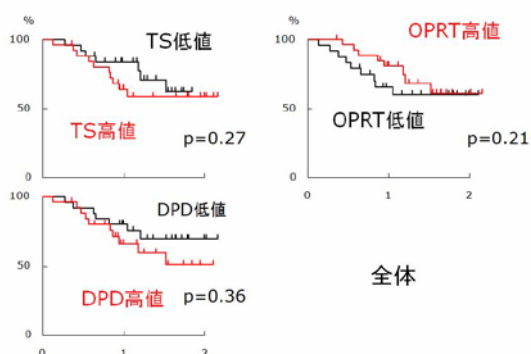
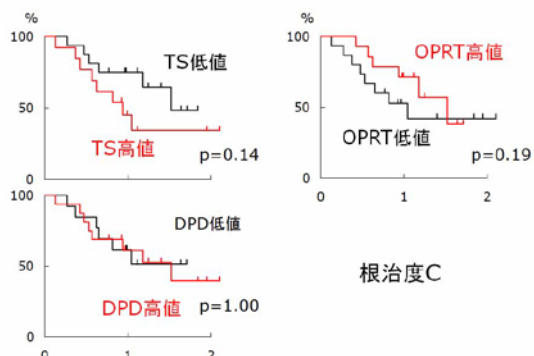


図2. 癌部の酵素値別の予後曲線



結論：進行胃癌の治療において 5-FU 代謝酵素活性の測定は予後の予測に有用な可能性がある。また薬剤では TS-1 投与が有用である可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 8 件)

① 木南伸一、小坂健夫、他：TS-1 + CDDP 療法は、腹膜播種陽性胃癌の術前の化学療法として妥当か？第 35 回日本外科系連合学会学術集会、平成 22 年 6 月 17 日、浦安市

② 木南伸一、小坂健夫、他：StageIV 胃がんに対する TS-1+CDDP 療法の、術前化学療法としての有用性と問題点、さらに外科治療の役割。第 82 回日本胃癌学会総会、平成 22 年 3 月 4 日、新潟市

③ Takeo Kosaka, et al: Neoadjuvant chemotherapy with a combination of S-1 and cisplatin in nonresectable advanced gastric cancer - A short communication. ESMO conference: 12th World Congress on Gastrointestinal Cancer, July 1, 2010, Barcelona, Spain

④ Takeo Kosaka, et al: Prognostic

significance of nutritional factors in curatively resected gastric cancer patients. 21st Meeting of the European Association for Cancer Research, June 28, 2010, Oslo, Norway

⑤ Takeo Kosaka, et al: Neoadjuvant chemotherapy with a combination of S-1 and cisplatin in nonresectable advanced gastric cancer. The 17th Czech-Japan Surgical Symposium, June 6, 2010, Kanazawa, Japan

⑥ 小坂健夫、他：深達度と再建法からみた残胃癌治療の個別化。第108回日本外科学会定期学術集会、平成20年5月16日、長崎

⑦ 小坂健夫、他：再発リスク予測に基づいた術後補助治療とフォローアップ。第 80 回日本胃癌学会総会、平成 20 年 2 月 28 日、横浜市

⑧ 小坂健夫、他：5-FU代謝酵素活性と胃癌進展度および化学療法の効果と予後。第 45 回日本癌治療学会総会、平成 19 年 10 月 24 日、京都市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小坂 健夫 (KOSAKA TAKEO)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：30186663

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし