

臨床研究に関するお知らせ

宮崎大学医学部附属病院 呼吸器・乳腺外科では、下記の臨床研究を実施しています。皆様には本研究の趣旨をご理解頂き、ご協力を承りますようお願い申し上げます。

研究課題名：「胸膜播種・悪性胸水を伴う胸部悪性疾患に対する次世代温熱化学療法の開発、有効性・安全性評価に関する臨床研究」

1. 研究の概要

当該診療科は 1980 年代の温熱化学療法の抗腫瘍効果に関する基礎研究に基づき、原発巣が切除可能、リンパ節転移や遠隔転移のない進行肺癌症例、全身麻酔下分離肺換気が可能な症例に限定して、1988 年より胸腔内温熱化学療法 (intrapleural perfusion hyperthermochemotherapy, 以下 IPHC と略す) を施行し、その適応を悪性胸膜中皮腫症例にまで拡大し、2010 年まで、実地臨床で応用し、成果を報告してきました。

IPHC は、癌性胸膜炎に対する集学的治療の一つとして、腫瘍の局所制御率、胸水制御率、QOL、延命効果の面から、有効な緩和的治療法の選択肢の一つと考えられます。

肺癌化学療法は、新規抗癌剤(ナベルビン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、ペメトレキセド)＋プラチナ製剤や、分子標的薬も開発され、進行肺癌の延命効果も 3 倍以上に長期化し、現在もさらなる発展が期待されます。

従来型 IPHC はシスプラチン単剤の胸腔内投与であり、これらの臨床成績と臨床経験を基礎に、当該診療科は次世代の IPHC を開発します。次世代 IPHC は、新規抗癌剤を用いた第 II 相臨床試験で、有効性・安全性・QOL を評価し、胸部悪性疾患の癌性胸膜炎・悪性胸水に対する積極的・理想的緩和治療として期待されます。

対象の患者さんは、

- 1) 術前に胸膜播種や悪性胸水が疑われる切除可能な肺癌の症例、
- 2) 治療前診断時には既に悪性胸水・胸膜播種を伴った完全切除不能症例、
- 3) 肺癌切除後に胸膜播種や悪性胸水を伴って再発した症例、
- 4) 肺癌以外の胸部悪性疾患(悪性胸膜中皮腫、間葉系肉腫、乳癌や大腸癌からの転移性腫瘍など)で胸膜播種・悪性胸水を伴う症例、です。

上記の患者さんに対する治療は、手術以外の治療法、化学療法、分子標的治療、放射線治療などを適切に組み合わせて最適な集学的治療が行われますが、現在でもあまり有効な治療法とは成り得ていません。

次世代 IPHC は、従来型のシスプラチンの胸腔内投与に追加して、新規抗癌剤の点滴注射投与や経口抗癌剤経口内服治療を組み合わせた新しい方法で行います。進行肺癌の延命効果が 3 倍以上(2 年～3 年)得られる昨今の状況から、進行胸部悪性疾患における癌性胸膜炎・悪性胸水が貯留した患者さんの症状マネージメントは重要であり、延命効果のみならず、QOL 改善を目的にした積極的・理想的緩和治療の一つとして、有効性の確立が望まれます。

2. 目的

胸膜播種や癌性胸膜炎による悪性胸水を伴う胸部悪性疾患(切除不能進行肺癌、肺癌術後再発、悪性胸膜中皮腫、間葉系肉腫、乳癌や大腸癌からの転移性腫瘍、その他の悪性腫瘍)に対して、次世代の温熱化学療法(シスプラチン+S-1 併用療法、シスプラチン+ペメトレキセド併用療法、低張性シスプラチン療法)を開発し、有効性・安全性・QOL を第 II 相臨床試験で検討します。

組織型による個別化温熱化学療法として、3つの治療法を提案し、認容性を検討します。

- 1) 非小細胞肺癌に対しては、経口抗癌剤 S-1 + シスプラチン (IPHC) 併用療法
- 2) 悪性胸膜中皮腫に対しては、ペメトレキセド + シスプラチン (IPHC) 併用療法
- 3) その他の胸部悪性疾患 (肉腫、転移性肺腫瘍、胸腺腫、その他) に対しては、低張性 (蒸留水) + シスプラチン (IPHC) 療法

3. 対象者

平成 26 年 10 月から平成 28 年 3 月に本院第二外科に入院され、胸部悪性疾患の治療を受けられた方が対象となります。

4. 方法 (S1 + シスプラチン (CDDP) を例に)

次世代 IPHC は、シスプラチン + S-1 療法では IPHC 前 1 週間から S-1 が開始され、第 8 日目に IPHC でシスプラチンを投与し、第 21 日目まで S-1 を投与します。IPHC は、加温装置および回路セットを用いて、胸腔鏡下、または、開胸下に行います。胸腔内を 43°C に加温された抗癌剤 (CDDP) を含む生理食塩水合計 3L で約 120 分間、人工心肺ポンプ装置を用いて胸腔内を温めて灌流します。

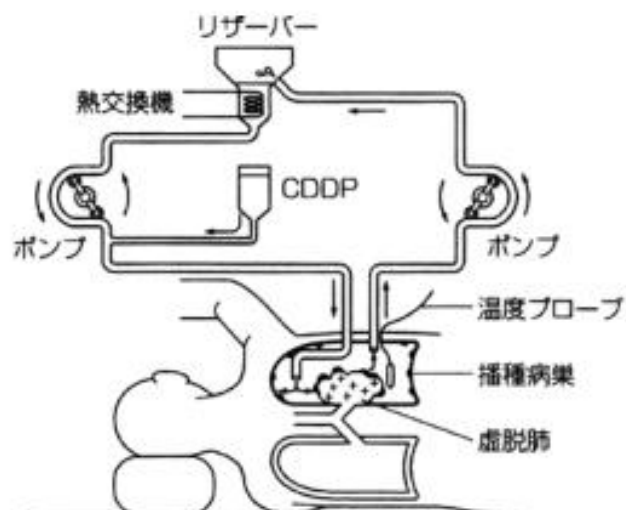


図 4. 胸腔内温熱灌流化学療法.

全身麻酔下に、側臥位、患側肺を虚脱させ、側胸部に作成した 12mm の穴 (ポート) から胸腔鏡で観察し、IPHC のために胸腔内の癒着は可及的に剥離し、原発巣を部分切除 (あるいは肺葉切除) し、播種の部位、縦隔リンパ節を採取します。2 つのポートから人工心肺用の脱血管 2 本を送水用、脱水用として挿入し、各々胸腔の高い位置と低い位置に置き、回路と接続します。回路は人工心肺用の塩化ビニール管に心筋保護用の熱交換機内リザーバーを組み込んだものを使用します (宮大式ハイパーサーミア回路、泉工医科工業 (株))。灌流装置 [宮大式ハイパーサーミア装置] は、心臓血管手術で使用している人工心肺装置に附属した送脱水用の 2 つのポンプ、熱交換機 (-10°C ~ +80°C)、温度モニターを活用して行います。胸腔内の温度センサー値を 43°C に保つように熱交換器の温度 (45°C 前後) とポンプスピード (約 2L/min) を制御します。抗癌剤は、シスプラチン 200mg/体表面積 (m²) を灌流用生理食塩水約 2L に混入し 3L とします。CDDP の灌流液中の濃度は 33.7 μg/ml 以上の高濃度を維持し、IPHC 終了時の胸膜生検による胸膜組織中のシスプラチン含有濃度は平均 29.2 μg/g と高値、この CDDP 濃度は IPHC 中および試行後のシスプラチンの血中濃度測定や生化学検査で臨床的に問題がないことが確認されています (2 時間灌流後のシスプラチン血清値はシスプラチン全身点滴投与 80mg/m² の約 1/2 ~ 1/4 に相当します)。IPHC 終了後は速やかに灌流液を除去し、胸腔内を観察後、胸腔ドレーンを留置し、2 ヶ所のポート孔を閉鎖して IPHC を終了します。

対象となる方のカルテ情報、身体診察所見、自覚症状、他覚症状、病理診断、血液生化学検査、呼吸機能、心電図、胸部 X 線、胸腹部 CT、胸部エコー、腫瘍マーカー、脳 MRI または CT、骨シンチ、QOL 評価、ドレーン量、ドレーン排液細胞診、胸水評価、酸化度・抗酸化能、有害事象、増悪情報、予後情報から、IPHC の安全性、有用性を評価します。

5. 費用負担

この研究を行うあたり、対象となる方が新たに費用を負担することは一切ありません。

6. 利益及び不利益

この研究にご参加いただいた場合の利益・不利益はありません。参加を拒否された場合でも同様

です。

7. 個人情報の保護

研究にあたっては、対象となる方の個人を同定できる情報は一切使用しません。

8. 研究成果の公表

この研究で得られた研究成果を学会や医学雑誌等において発表します。この場合でも個人を特定できる情報は一切利用しません。

9. 参加拒否したい場合の連絡先

この研究に参加したくない（自分のデータを使ってほしくない）方は下記連絡先へ遠慮無く申し出てください。また、参加拒否をしたい場合は平成34年3月31日までに申し出てください。

10. 疑問や質問があった場合の連絡先

この研究に関して疑問や質問があった場合は下記連絡先へ遠慮無く連絡をお願いいたします。

宮崎大学医学部附属病院 呼吸器・乳腺外科

講師(病院准教授) 綾部貴典

電話：0985-85-2291

FAX：0985-85-5563