

Current State of Adjuvant Chemotherapy Using S-1 for Curative Resected Gastric Cancer Patients at Two Referable University Hospitals in Fukuoka

Takafumi MAEKAWA¹⁾, Koji MIKAMI¹⁾, Kazumasa KAWAHARA¹⁾,
Yuji EGAWA¹⁾, Tetsuo SHINOHARA²⁾, Seiichirou HOSHINO²⁾,
Keisuke SATOH¹⁾, Kitaro FUTAMI¹⁾ and Yuichi YAMASHITA²⁾

¹⁾ Department of Surgery, Chikushi Hospital, Fukuoka University

²⁾ Department of Gastrointestinal Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract : Background : A large scale clinical trial to evaluate adjuvant chemotherapy for gastric cancer using S-1 (ACTS-GC) was performed and the findings of this trial are herein reported; S-1 group had a higher rate of overall survival and a better relapse-free survival than the surgery-only group. Patients and Methods : All patients were proven to have gastric cancer of either stage (excluding T1 cases), A, or B; D2 lymph-node dissection with no residual tumor (R0) at Fukuoka Chikushi Hospital and Fukuoka University Hospital and therefore were administered adjuvant chemotherapy using S-1. Results : Among the 56 patients in the safety population who received adjuvant chemotherapy, 40 patients received S-1 treatment. Treatment was continued for 12 months in 27 patients (67.5%). The regimen for S-1 therapy was changed by introducing a 1-week drug-free interval after each 2-week dosing session in 13 patients and the dose thereafter decreased in 4 patients. An adverse event of grade 3 was leukopenia in 2 patients. Adverse events of grades 1 or 2 were observed in 13 patients. Seven patients had fatigue and 4 patients developed anorexia. Conclusion: It is necessary to improve the dosing schedule and to identify new methods of preventive medicine in order to reduce the occurrence of adverse events. In addition, it is also important to have sufficient knowledge about the characteristics of S-1, especially regarding associated adverse events, and potential medicine interactions.

Key words : Gastric cancer, Adjuvant chemotherapy, S-1, Complacence

胃癌に対する S-1 を用いた術後補助化学療法のコンプライアンス 福岡大学筑紫病院および福岡大学病院における胃癌患者の服薬状況の検討

前川 隆文¹⁾ 三上 公治¹⁾ 河原 一雅¹⁾
永川 祐二¹⁾ 篠原 徹雄²⁾ 星野誠一郎²⁾
佐藤 啓介¹⁾ 二見喜太郎¹⁾ 山下 裕一²⁾

¹⁾ 福岡大学筑紫病院外科

²⁾ 福岡大学病院消化器外科

要約 : S-1 単独療法を用いた術後補助化学療法の大規模試験 (ACTS-GC) の結果が報告され, 全生存期間および無再発生存期間において有意に S-1 群が手術単独群を上回り, その有効性が証明された. 福岡大学筑紫病院外科および福岡大学病院消化器外科で根治度 A と B 胃切除術症例に対する胃癌補助化学療

法で、S-1 服薬の割合と服薬コンプライアンスを調べた。補助化学療法が56例に施行され、40例に S-1 が使用されていた。1年間の S-1 完遂率は26例 (65.0%) であったが、13例は投与スケジュールの変更が行われ、4例は減量が必要であった。Grade 3 の有害事象は白血球減少で、2例に起こった。投与中止となった主な理由は、倦怠感、食欲不振を呈する有害事象であった。今後の課題として、完遂率を上げる投与スケジュールの研究と倦怠感と食欲不振を緩和する薬剤の開発が必要と考える。また、治療担当者は S-1 の抗腫瘍効果を安全性と有効性のバランスを保つため、S-1 の特性、有害事象のマネージメント、薬物相互作用など十分な知識を持ち、使用する必要があると思われた。

索引用語：胃癌，補助化学療法，S-1，コンプライアンス

はじめに

胃癌治療ガイドラインにおける胃癌補助化学療法の適応は T1 を除く stage および stage である¹⁾。S-1 単独療法を用いた術後補助化学療法の大規模試験 (ACTS-GC) が2001年より実施され、2007年その結果が報告された²⁾。結果は全生存期間および無再発生存期間において有意に S-1 群が手術単独群を上回り、その有効性が証明された。一方で1年間の S-1 完遂率は65.8%と低かった。今回、福岡大学筑紫病院外科および福岡大学病院外科における S-1 の服薬コンプライアンスを調査し、問題点とその対策について検討した。

対象と方法

福岡県筑紫地区の基幹病院である福岡大学筑紫病院および福岡市西南部の基幹病院である福岡大学病院で、2005年1月からの2年間に行った根治度 A および B 胃切除術症例207例を対象とした。ただし、福岡大学病院での2005年1月から2006年9月までは第二外科の症例で、2006年10月から12月は消化器外科の症例である。Stage と根治度は、それぞれ胃癌取り扱い規約と胃癌治療ガイドラインに基づき分類した。80歳以下で、病期的に胃癌治療ガイドラインで補助化学療法の適応となる症例数と実際に補助化学療法が導入となった症例数、投与スケジュールの変更、服薬量の減量、投薬中止の有無およびその理由を調べた。S-1 の投与は承認された用法用量で行うことを原則とした。すなわち、体面積 1.25m² 未満

の症例は 80mg/day, 1.25~1.50m² 未満の症例は 100mg/day, 1.50m² 以上の症例は 120mg/day とし、いずれも1日2回 (朝夕食後) で4週投与と2週休薬の6週毎のスケジュールを推奨した。投与スケジュールの変更、中止、変更および減量は、治療担当医の判断と患者との話し合いの結果行われた。外来診察の間隔は2~4週間で、定期画像診断は6ヶ月毎とした。再発診断は画像検査で行った。有害事象は日本癌治療学会の基準を基に grade 分類した。

結 果

胃癌治療ガイドラインに基づいた80歳未満の術後化学療法適応例は77例であった。化学療法が行われた症例は56例で、このうち40例に S-1 が投与されていた。

S-1 が術後1年間投与可能であった症例は26例 (65.0%) であった。9例 (23.0%) は初回設定投与量、推奨投与スケジュールの継続ができたが、13例 (33%) は投与スケジュール変更、4例 (10%) は減量が必要であった (表1)。減量が必要となった理由はいずれも有害事象で、その内容は Grade 2 の下痢 (1例)、Grade 1 の全身倦怠感 (2例) および Grade 1 の食欲不振であった。1年間投薬継続できた症例の50.0%が投与スケジュールの変更が行われ、15.4%に減量が必要であった。投与スケジュールの変更症例は、患者背景などを考慮し治療担当医の判断で13例すべてが初回投与から4週投与と2週休薬から2週投与と1週休薬への変更であった。1年間の服薬継続が不可能であった症例は14例 (35.0%) であった。中止の原因は、有害事象による中止10例

表1 S-1 内服状況 (1年間)

投与継続 (26例; 65.0%)	変更なし	9 (23%)
	投与スケジュール変更 (担当医判断)	13 (33%)
	減量	4 (10%)
投与中止 (14例; 35.0%)	有害事象	10 (25%)
	患者希望	2 (5%)
	再発	2 (5%)

表2 有害事象 Grade 別症例数

血液毒性		非血液毒性	
Grade 1/2	Grade 3/4	Grade 1/2	Grade 3/4
1	2	11	0

表3 非血液毒性有害事象

	Grade 1	Grade 2
全身倦怠感	5	2
食欲不振	3	1
下痢	1	1
下肢脱力感	1	0
色素沈着	1	0

(重複あり)

(25.0%)と有害事象は認めなかったが患者の希望で中止した症例2例(5.0%)および再発のため抗癌剤のレジメが変更となった症例2例(5.0%)であった。有害事象の内容は血液毒性3例、非血液毒性11例で、Grade3は高度白血球減少の血液有害事象2例であった(表2)。非血液毒性は全身倦怠感7例、食欲不振4例、下痢2例、下肢脱力感1例、色素沈着1例を認めた(表3)。

考 察

ACTS-GCの結果から術後補助化学療法におけるS-1の今後の課題のひとつは、服薬コンプライアンスを上げることである³⁾。ACTS-GCの完遂率は6ヶ月で77.9%、12ヶ月で65.8%であった。1年完遂できた症例の42.4%はS-1の投与量を下げることによってS-1の継続できている²⁾。S-1市販後の使用成績調査では、1、2コースで終了した割合はそれぞれ26.8%、28.6%であった⁴⁾。今回の検討では、12ヶ月の完遂率は65.0%で、ACTS-GCの結果とほぼ一致した。1年間投与できた症例の約65%は、投与スケジュールの変更や減量が必要であった。試験ではPS、年齢などの制約があったが、臨床の間ではこの制限を越える症例でも、インフォームド・コンセントのもと補助化学療法を行うことがあり、副作用により完遂率はさらに低下する可能性がある。副作用を軽減するための方法として、投与スケジュールの変更が報告されている。Kimuraらは4週投与2週休薬から2週投与1週休薬を勧め、効果はほぼ同程度、Grade2以上副作用は少ない傾向あり、コンプライアンスも良好であったと報告している⁵⁾。AraiらはS-1を92人の患者に対し隔日投与を行い、術後補助化学療法として施行された例では34例中28例に無再発、非治癒切除後の58例は生存期間332日、53%の腫瘍抑制効果を認め、その有用性を報告している⁶⁾。この隔日投与は、腫瘍細胞の細胞周期と正常細胞の細胞周期の差を利用して

る。Terashimaらは5-FUの接触実験を行い、細胞周期が短い正常細胞は24時間の休薬で約半数近い正常細胞は回復し得るが細胞周期の長い腫瘍細胞は回復できないと報告している⁷⁾。今回の検討ではS-1の減量はS-1使用患者の10%であった。術後の補助化学療法を受ける患者は、明らかな腫瘍残存のない状態であるため、一旦非血液毒性を生じると補助化学療法の再開を敬遠する患者も少なくなかった。今回の検討において多い非血液毒性は全身倦怠、食欲不振であった。市販後の使用成績調査と一致しており、全身倦怠、食欲不振の克服がコンプライアンスを改善する方法のひとつと考える。

ACTS-GCの結果より胃癌術後補助化学療法の有用性が確認され、改定される治療ガイドラインには、S-1の使用が具体的に記載されると予想される。また、ASCOでは切除不能胃癌と再発胃癌に対するS-1+CDDPのphaseの結果が発表され、その有効性が報告された⁸⁾。このような背景から胃癌化学療法のキードラッグはS-1となることは間違いない。S-1の抗腫瘍効果を安全性と有効性のバランスを保つため、S-1の特性、有害事象のマネージメント、薬物相互作用など十分な知識を持ち、使用しなければならない。また、食欲低下を予防する有効な前投薬の探索および副作用の少ない投与スケジュールの研究が必要であると思われる。

ま と め

福岡大学筑紫病院外科と福岡大学病院消化器外科における胃癌術後補助化学療法でS-1服薬の割合と服薬コンプライアンスを調査した。1年間のS-1服薬完遂率は65%であった。今後、服薬完遂率向上のための投与スケジュールに関する研究と消化器症状を緩和する薬剤の開発が必要と思われる。

文 献

- 1) 胃癌治療ガイドライン 医師用 2004年4月改訂【第2版】: 日本胃癌学会/編 金原出版株式会社, 2004年.
- 2) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K, for the ACTS-GC Group: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357:1810-1820, 2007.
- 3) 平島詳典, 山田康秀, 笹子三津留: S-1の胃がんにおける術後補助療法とコンプライアンスの改善. *医学のあゆみ* 222: 1203-1208, 2007.
- 4) 大津 敦: S-1市販後使用成績調査. *癌と化学療法* 33: 52-56, 2006.
- 5) Kimura Y, Kikkawa N, Iijima S, et al: A new regimen for S-1 therapy aiming at adverse resection miti-

- gation and prolonged medication by introducing a 1-week drug-free interval after each 2-week dosing session: efficacy and feasibility in clinical practice. *Gastric Cancer* 6 (Suppl 1): 34-39, 2003.
- 6) Arai W, Hosoya Y, Hyodo M, et al : Alternate-day oral therapy with TS-1 for advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 9 : 143-148, 2004.
- 7) Terashima M, Irinoda T, Kawamura H, et al : Intermittent FLDP:24-h infusion of 5-FU on days 1, 3 and 5 combined with low-dose cisplatin on days 1-5 for gastric cancer, and its pharmacologic and kinetic rationale. *Cancer Chemother Pharmacol* 51:240-246, 2003.
- 8) Narahara H, Koizumi W, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O : Randomized phase study of S-1 alone versus S-1+cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer(The SPIRITS trial)SPIRITS: S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer. 43rd ASCO Annual Meeting Abstract No. 4514 , 2007.

(平成20. 3.11受付 , 20. 6.12受理)