学位論文内容の要旨

Body Weight Loss after Surgery is an Independent Risk Factor for Continuation of S-1 Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer

（胃癌術後の体重減少は術後 S-1 補助化学療法の継続性に関するリスク因子となる）

Toru Aoyama

青山　徹

Department of Surgery

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学大学院医学研究科　外科治療学

（　Thesis Adviser：Munetaka Masuda, Professor　）

（指導教員：益田　宗孝　教授）

学位論文内容の要旨

Body Weight Loss after Surgery is an Independent Risk Factor for Continuation of S-1 Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer

（胃癌術後の体重減少は術後 S-1 補助化学療法の継続性に関するリスク因子となる）

http://link.springer.com/article/10.1245%2Fs10434-012-2776-6

【序論】

過去の我々報告から，胃癌術後の S-1 補助化学療法の継続性に関わる因子は化学療法開始前のクレアチニンクリアランス値(CCr)が有意なリスク因子であった．しかしながら，S-1 の作用・分解機序を考えた場合，この結果はある程度予測されたことである．実際に，進行胃癌における S-1 単剤の治療成績から現在では体表面積と CCr 値から投与量を調整することが勧められている．しかしながら，依然として胃癌術後の S-1 補助化学療法の継続率は低く，生存率の改善のためにはさらなる S-1 補助化学療法の継続率の向上が必要である．今回，D2 胃切除を施行し術後病理学的に Stage II/III と診断された胃癌(以下，局所進行胃癌)のうち，腎機能良好例(CCr60ml/min 以上)における S-1 補助化学療法の継続性に影響する因子を検索するために後ろ向きに検討行った．

【対象と方法】

対象患者

神奈川県立がんセンターで前向きに収集されたデータベースの中から，以下の条件を満たした症例を抽出した．①組織学的に胃腺癌と診断された症例，②2002 年 6 月から 2011 年 12 月までに胃癌の診断で根治胃切除を施行された症例(術前化学療法ないしは術前化学放射線治療施行症例は除外)，③胃癌取扱い規約第 14 版に基づいて術後病理検査で Stage IIA/IIB/IIIA/IIIB/IIIC と診断された症例，④術後 6 週間以内に 80mg/m^2 の投与量で術後 S-1 補助化学療法を施行し

た症例，⑤CCr 値が 60ml/min 以上の症例を対象とした．本研究は，疫学研究として神奈川県立がんセンター倫理委員会での承認を受けた．

術後 S-1 補助化学療法

S-1 補助化学療法は，原則的に外来で行った．神奈川県立がんセンターでの S-1 補助化学療法施行症例は，次に 3 つのパターンで施行された．①The adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer (以下，ACTS-GC)試験登録症例，②The Stomach Cancer Adjuvant Multi institutional Trial Group (以下，Samit)試験登録症例，③日常診療での施行症例である．ACTS-GC 試験での治療方法は，術後 6 週間以内に 80mg/m^2 の投与量(1 日 2 回に分割して内服)を 4 週間内服のち 2 週間休薬の 6 週間投与スケジュールで術後 1 年間施行した．Samit 試験での治療方法は，投与量は ACTS-GC 試験と同量であるが，投与方法と投与期間は 2004 年 2 月から 2007 年 4 月に登録された症例では 2 週間内服のち 1 週間休薬の 3 週間投与スケジュールで術後半年間施行，2007 年 5 月から 2009 年 9 月に登録された症例は 3 週間投与スケジュールで術後 1 年間施行した(投与期間の変更は ACTS-GC 試験の結果を受けて 2007 年 5 月にプロトコールの改訂が行われたためである)．日常診療での治療方法は，原則的に ACTS-GC 試験に基づいて治療した．

評価方法と統計学的事項

S-1 補助化学療法の継続率は，S-1 術後補助化学療法開始日から 180 日目までの投与日もしくは次のイベント発生日までの投与日で算出した．イベント発生日は，①有害事象による施行医師の治療中止日，②有害事象による患者からの治療中止日，③有害事象によらない患者からの治療中止日，④再発もしくは死亡日とした．継続率の算出方法は Kaplan-Mayer 法で算出し，危険因子の解析は Cox 比例ハザードモデルを使用して単変量・多変量解析を行った．なお，解析には，SPSS (v11.0J Win; SPSS, Chicago, IL,USA)を使用した．

S-1 補助化学療法に伴う有害事象の評価は，National Cancer Institute common toxicity criteria を使用して評価した．腎機能の評価は，Cockroft 法を用いてクレアチニンクリアランス値を計算した．臨床病理学的用語は胃癌取扱い規約 14 版に準じた．

【結果】

2002 年 6 月から 2011 年 12 月までに当院で胃癌の診断で D2 胃切除を施行し，術後に StageⅡ/Ⅲと診断された症例は 286 例であった．このうち，S-1 補助化学療法を施行された 103 例を対象に検討を行った．対象の年齢の中央値は 62 歳

(Range:36～80 歳)，男性が 70 例・女性が 33 例，進行度は StageII33 例/StageIII70 例であった．観察期間の中央値は 24.3 か月であった．ログランク検定で，年齢・Performance status (PS)・術式・術後 1 ヶ月の体重減少率・血清アルブミン値・進行度と S-1 補助化学療法の継続性を検討すると術後 1 ヶ月の体重減少率のみが有意な因子となった．3 カ月・6 カ月の S-1 補助化学療法の継続率から術後 1 ヶ月の体重減少率は 15%が cut off 値となった．単変量及び多変量解析の結果，術後 1 ヶ月の体重減少率が S-1 補助化学療法の継続性に影響する唯一独立したリスク因子となった．体重減少率が 15%未満の症例では 6 カ月の継続率が 66.4%，体重減少率が 15%以上の症例では 6 カ月の継続率が 36.4%であった．

【考察】

今回の検討では，腎機能正常例における胃癌術後の S-1 補助化学療法の継続率に関するリスク因子は，単変量・多変量の解析の結果から術後 1 ヶ月の体重減少率が関与することがわかった．さらに，術後に体重減少率が 15%以上の症例では約半数の症例で 1 コース以上の S-1 補助化学療法の継続ができず，これらの症例では S-1 補助化学療法によるメリットが少ない可能性が示唆された．

術後の体重減少が，胃癌術後の S-1 補助化学療法の継続率に関与する理由は，次の二つが挙げられる．一つ目は，体重減少に伴う筋肉量の低下が挙げられる．実際に Prado らは，進行乳癌の化学療法において筋肉量の低下(以下，サルコペニア)が 5-FU の毒性発現の有意な因子であることを報告している(Prado et al,. 2009)．二つ目は，体重減少に伴う身体機能の低下が挙げられる．胃癌術後の体重減少は術後の QOL 低下や低栄養と関連する．Fearon らは，187 人の進行膵癌患者を体重減少率 10%未満と 10%以上のグループに分けた両者を比較すると，体重減少率が 10%以上のグループでは身体機能の低下，握力の低下，Performance Status の低下を認めた(Fearon et al,. 2006)．しかしながら，正確なメカニズムは不明であり，今後さらなる検討が必要と考えられた．

【引用文献】

Fearon KC, Voss AC, Hustead DS; Cancer Cachexia Study Group. (2006), Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*, 83, 1345-1350.

Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K,

Mackey JR, Koski S, Pituskin E, Sawyer MB. (2009), Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. Clin Cancer Res, 15, 2920–2926.

論　文　目　録

Ⅰ　主　論　文

Body weight loss after surgery is an independent risk factor for continuation of S-1 adjuvant　chemotherapy for gastric cancer.

Toru AOYAMA：*Ann Surg Oncol*　Vol. 20, No. 6, Page 2000-6, 2013 June

Ⅱ　副　論　文

なし

Ⅲ　参　考　論　文

1. Risk factors for 6-month continuation of S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer.
Aoyama T, Yoshikawa T, Hayashi T, Kuwabara H, Mikayama Y, Ogata T, Cho H,　Tsuburaya A. *Gastric Cancer* Vol. 16, No. 2, Page 133-139, 2013 Apr

2. Safety and feasibility of S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer in elderly patients.
Aoyama T, Yoshikawa T, Watanabe T, Hayashi T, Ogata T, Cho H, Tsuburaya A. *Gastric Cancer* Vol. 15, No. 1, Page 76-82, 2012 Jan

3. 胃癌周術期EPA配合栄養剤投与の有用性の検討―術後体重減少とS-1補助化学療法継続性への影響.
青山　徹，林勉，藤川寛人，尾形高士，長晴彦，和田博雄，木谷勇一，湯川寛夫，大島貴，利野靖，小澤幸弘，益田宗孝，吉川貴己　癌と化学療法　第40巻第12号1794頁～1796頁　平成25年11月発行

4. 胃癌術後の体重減少の検討　手術単独群とS-1補助化学療法群の比較.
青山 徹, 吉川 貴己, 白井 順也, 林 勉, 山田 貴允, 長谷川 慎一, 土田 知史, 尾形 高士, 長 晴彦, 湯川 寛夫, 大島 貴, 利野 靖, 小澤 幸弘, 木谷 勇一, 和田 博雄, 益田 宗孝, 円谷 彰. 癌と化学療法　第39巻第12号1794頁～1796頁　平成24年11月発行

5.【消化管がん薬物療法】 Close Up　胃がんに対する薬物療法のすべて　胃癌

治療ガイドライン改訂と薬物療法、そしてその評価　術後化学療法をどう進めるか　術後化学療法のスタンダードとその進め方
青山徹, 吉川貴己　臨床腫瘍プラクティス　別冊 54 頁～58 頁　平成 23 年 3 月発行

6. 【各領域におけるネオアジュバントの位置付け-2】 胃癌補助化学療法の開発戦略 胃癌補助化学療法の開発戦略.
吉川貴己，桑原寛，青山徹，三箇山洋，林勉，尾形高士，長晴彦，円谷彰，森田智視，坂本純一. 日本外科系連合会雑誌 第 37 巻第 4 号 686 頁～690 頁　平成 24 年 8 月発行

7.【術前化学療法の新展開】胃癌に対する術前補助化学療法　海外の Evidence と本邦における治療開発.
吉川貴己, 青山徹, 林勉, 桑原寛, 三箇山洋, 尾形高士, 長晴彦, 円谷彰.　癌と化学療法　第 39 巻第 6 号 866 頁～870 頁　平成 24 年 6 月発行

8.　【がん治療と栄養療法～最近の話題から～】 がんの時間学と栄養障害
吉川貴己, 三箇山洋，桑原寛，青山徹, 林勉，尾形高士, 長晴彦, 円谷彰.　静脈経腸栄養　第 26 巻第 5 号 1205 頁～1210 頁　平成 23 年 9 月発行