

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 青山 徹

横浜市立大学大学院医学研究科外科治療学専攻

審査員

主 査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	前田 慎
副 査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	大野 茂男
副 査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	遠藤 格

## 博士の学位論文審査結果の要旨

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

研究内容要旨：

### 【背景】

ACTS-GC の結果，Stage II/III 胃癌の標準治療は根治胃切除と術後 S-1 補助化学療法が標準治療となった．術後補助化学療法は微小転移を抑制することを目的に施行され一定期間の治療継続が必要である．しかし ACTS-GC では，S-1 治療の 1 年間の完遂率は 65.8%で，治療中止理由としては有害事象が最も多かった．治療継続性の改善にはこれらに影響を及ぼす因子の検討が必要である．

### 【対象と方法】

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 Stage II/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．

### 【結果】

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．

### 【結語】

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．

以上の論文要旨説明の後に、以下の質疑応答がなされた。

まず大野副査から以下の論評と質問がなされた。

- 1) 今回の検討における S-1 補助化学療法の継続可否の判断基準は何か？
- 2) 胃癌術後の体重減少には術後の食事摂取量との関連が考えられるが、胃癌術後患者を対象とした臨床試験では、術後の食事などに関する規定はあるか？
- 3) 2010年に Cancer から報告された胃癌の5年生存率が Stage IV で約20%程度とあるが、実際の Stage IV でも20%の生存率があるのか？
- 4) 化学療法の臨床試験において血中濃度を測定して投与量を決定している試験はあるか？
- 5) 腎機能が低下している症例での S-1 投与時に有害事象を軽減する対策は何かあるか？

これらの論評、質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) 本検討は、胃癌術後の S-1 補助療法の有効性を検討した ACTS-GC 試験の中止・減量・休薬基準に則り治療の継続可否の判断を行った。具体的には、S-1 治療に伴う非血液毒性（悪心、嘔吐、下痢、口内炎など）の Grade2(CTCAE 基準)以上の有害事象、または血液毒性（白血球や血小板の減少や肝機能酵素の上昇など）の Grade3 以上の有害事象発現時には、中止・減量・投与延期と判断した。
- 2) 胃癌術後患者を対象とした第三相試験では、現在までのところ術後の食事に関する規定はない。
- 3) 2010年に Cancer で報告された結果は、手術を受けその後 Stage IV と症例であり、Stage IV 胃癌の中でも比較的予後良好な対象が含まれている可能性が高い。実際に、診断時に遠隔転移があり切除不能進行胃癌と診断された場合の治療成績は、第三相試験から現在では化学療法単独治療で生存期間の中央値は13から16カ月程度で、5年生存率は5%以下である。
- 4) 進行胃癌を対象とした S-1 化学療法の第 I 相試験では、血中の薬物濃度を測定し至適な投与量を決定されたが、現在進行中の胃癌を対象とした第三相試験では行われていない。
- 5) 切除不能進行胃癌及び根治切除後胃癌の症例の検討から、クレアチニンクリアランスが60ml/min 未満の症例では、有害事象の頻度が高くまた S-1 投与後早期に有害事象が発現することが報告されている。このため、現在腎機能低下症例では標準投与量（体表面積 1.25m<sup>2</sup> 未満：80mg/day, 1.25-1.5m<sup>2</sup> 未満：100mg/day, 1.5m<sup>2</sup> 以上：120mg/day）から1段階減量した投与量が推奨されている（1段階投与減量時の投与量、体表面積 1.25m<sup>2</sup> 未満：60-80mg/day, 1.25-1.5m<sup>2</sup> 未満：80mg/day, 1.5m<sup>2</sup> 以上：100mg/day）。

次に、遠藤副査から以下の論評と質問がなされた。

- 1) 本検討での胃癌術後 S-1 補助療法の中止の原因はなにか？
- 2) 本検討での胃癌術後 S-1 補助療法中の減量及び中止の割合は体重減少率ごとで差はみられるか？
- 3) プレアルブミン・好中球などの他の因子は術後 S-1 補助化学療法の継続性を規定する指標にならないか？
- 4) 胃癌術後の S-1 補助療法を 1 コースクリアできれば、術後 1 ヶ月の時点で 15%以上の体重減少があっても 1 コース後の S-1 治療の継続率は変わらないのか？
- 5) 術後 1 ヶ月の体重減少率が重要であるならば、術後の栄養療法は 1 ヶ月以降不要ではないか？
- 6) 胃癌術後の体重減少と S-1 補助化学療法の継続率が低下したメカニズムは何か？

これらの論評,質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) 本検討の治療中止原因は、有害事象による医師の判断が 10 人、有害事象による患者からの治療中止が 10 人、有害事象によらない患者からの治療中止が 2 人、治療中の再発が 8 人であった。
- 2) 本検討での術後 S-1 補助療法中の減量及び中止の割合は、術後 1 ヶ月の体重減少率が 15%以上のグループでも 15%未満グループでも、ともに約半数の症例に休薬・減量が必要であった。
- 3) 本検討では、血清のアルブミン値が治療継続性に関わる因子であるか否かを検討し、検討の結果治療継続性に関わる因子ではなかった。また、今回の検討ではプレアルブミンや好中球などは検討しておらず、今後の検討課題と考えられる。
- 4) 術後 1 ヶ月の体重減少率が 15%以上のグループでは、体重減少率が 15%未満のグループに比べて術後の 1 コース目の S-1 補助化学療法の治療脱落率が非常に高かった。一方で、2 コース目以降の治療脱落率は、両方のグループでほぼ同様の治療脱落率となっている。このため、体重減少率 15%以上のグループでは術後の 1 コース目の治療の脱落率を改善することが重要と考えられる。
- 5) 術後 1 ヶ月の体重減少率が、1 コース目の S-1 治療の継続率に大きく関与すると考えられる。このため、術後 1 ヶ月の体重減少の抑制が重要であり、術後の栄養療法も術後 1 ヶ月までの期間が重要であると考えられる。現在進行中の胃癌術後の体重減少抑制を目的とした第三相試験でも、術前及び術後 1 ヶ月に集中的に栄養療法を行うプロトコルで施行中である。
- 6) 胃癌術後の体重減少と S-1 補助化学療法の継続率が低下した真のメカニズムは不明である。一方で、乳癌領域の検討では筋肉量の低下が 5-FU の毒性発現に関与することが報告されている。このため、現在神奈川県立がんセンターにおいて胃癌術後患者を対象として

体組成計を用いて術前後の筋肉量を測定し、術後の筋肉量の変化が術後の S-1 補助療法の継続性に影響を及ぼすか否かを検討中である。

最後に、前田主査から以下の論評と質問がなされた。

- 1) 研究の貢献度はどれくらいあるか？
- 2) 胃癌術後の S-1 化学療法の継続率に関わる因子では、体重成分のうち筋肉の減少に着目しているが脂肪の減少との関連はあるか？
- 3) 術前の体重や body mass index は胃癌術後 S-1 補助療法の継続性に関連するか？
- 4) 胃全摘術と幽門側胃切除では術後の体重減少率に差が生じ、術後 S-1 補助療法の継続率に影響を及ぼすことが考えられるが、術式の違いは治療継続率に影響を与えないのか？
- 5) 過去の知見では S-1 は人種差が指摘されているが、日本人における個人差はどれくらいあるか？
- 6) たとえ体重減少が抑制できても S-1 継続率が向上しない可能性があるか？

これらの論評、質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) 本研究のアイディアは、神奈川県立がんセンター胃食道外科の吉川貴己部長から 2010 年に神奈川県立がんセンター胃食道外科に赴任した時に頂いた。臨床データの収集、解析、論文作成に関してはすべて自分が関わり責任を持って行った。
- 2) これまで、術後の脂肪減少と化学療法の継続率や有害事象の発現の関連を検討した報告はない。また、現在研究・解析中の体組成と胃癌術後の S-1 補助化学療法の関連においても脂肪の減少と化学療法の継続率に関連はみられていない。このため、術後の脂肪減少は化学療法の継続性とは関連が低いと考えられる。
- 3) 本検討では、術前体重や body mass index は胃癌術後 S-1 補助療法の継続性に関連する因子とはならなかった。
- 4) 本検討では、術式の違いは有意ではないが術後の S-1 継続率に影響を与える可能性が示唆された。今後、症例数をさらに増やし術式が術後 S-1 補助療法の継続に関連するか否かを検討する必要があると考えられる。
- 5) 日本人における S-1 の代謝酵素と S-1 治療の継続性や有害事象の発現頻度を検討した報告がいくつか報告されている。しかしながら、特定の薬物代謝酵素と治療継続性の関連や有害事象の発現の関連は報告されておらず、個体間の差は日本人の中ではみられない。
- 6) 体重減少に伴う筋肉量の減少が、胃癌術後の S-1 補助化学療法継続性に関与することが考えられる。このため、筋肉量の減少抑制を伴わない体重減少の抑制では、術後の S-1 補助化学療法の継続性を向上できない可能性がある。

以上の審査により、本学位論文は、今まで報告がない胃癌術後の S-1 補助化学療法において化学療法開始前の術後 1 カ月の体重減少率が治療の継続性に関わる重要な因子であることを示した貴重な報告であり、今後胃癌の治療をさらに発展させる可能性をもつ、学術的価値の高い研究と判断された。また、申請者は本学位論文の内容を中心に幅広い質問に的確に答え、この課題について深い理解と洞察を持っていることを示した。以上より、申請者は医学博士を授与されるに相当であると判定した。