

試験の結果などもあり、欧米ではあまり用いられていないようです。現在、S-1の恩恵を受けているのは、日本・韓国・中国などの、主としてアジア地区で（胃がん多発地域、また胃がんの臨床の先進地域でもあります）、欧米の大腸がんとの逆の事象が起こっているのは、興味深いことです。

## 本稿の構成

今回はまず、胃がん化学療法のキードラッグであるS-1、タキサン系、イリノテカン、CDDPにつき、単剤としてのレジメン、有害事象、注意点などについて概説します。次いで、併用療法のレジメンを紹介していきますが、ここでの効果や有害事象は、単剤が持つものの相加あるいは相乗となりますので、単剤について理解できれば、比較的容易に進むと思います。

薬剤名は一般名と商品名を併記しますが、レジメンは一般名が使用されることが多いようです。ただ、患者への説明は、商品名が分かりやすいと思いますので、レジメンの図に使用する薬剤は商品名とします。

## 経口摂取可能症例のレジメン

### 単剤

#### S-1

(tegafur gimerasil oterasil potassium  
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム)

商品名: TS-1

#### 機序・特徴

代謝拮抗剤に分類されます。5-FUの前駆体FTと、5-FU分解酵素阻害薬のギメラシル(CDHP)と、消化管粘膜を保護するためのオテラシルカリウム(Oxo)を1:0.4:1で配合した合剤で、胃がん化学療法の第一選択

薬剤です。

体表面積(BSA: body surface area, 身長と体重から計算できます)による用量設定がなされています。1日量80mg/m<sup>2</sup>が標準容量で、これを4週間、毎日服用し、2週間休み(4投2休)が1コースです(図1)。

治療継続困難な時は、2週投薬1週休薬や3週投薬2週休薬、隔日投与法などがありますが、可能な限り、4投2休で開始することが望ましいと思います。

CDDP+S-1がS-1単剤をしのぐ結果の報告もありますが、現状は、若年者や、状態の特に良い患者以外では、S-1単剤を一次治療に用いても良いと思われます。

#### 有害事象

消化器毒性(嘔気・嘔吐、下痢、口内炎、皮膚炎)、味覚障害、血液毒性(白血球・顆粒球減少、血小板減少、貧血)、皮膚の色素沈着、手足症候群(hand and foot syndrome)、腎障害など

#### 注意点

##### ①食事摂取の有無にかかわらず

##### 服用してもらう

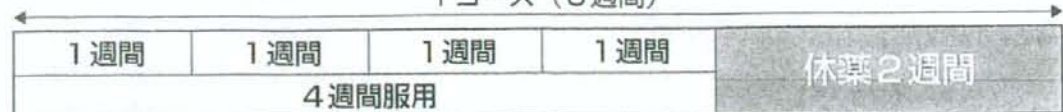
経口剤であることは、患者のQOLを高める大きなメリットですが、同時に患者のコンプライアンスが悪い場合は、効果が減じたり、有害事象を増悪させたりしてしまいます。看護師や薬剤師の薬剤指導が重要です(例えば、食事を摂らなかった時や、飲み忘れた時はどうするかなど)。

レジメン上で、内服時間を8時・20時と指定しているのは、通常は7時・19時ごろの食事開始を想定して、8時・20時が食後30分以内となるように考え、食事の摂取に関係なく、きちんと服用してもらいたいと考えたからです。「食事をしなかったので、食後と書いてある薬を飲まなかった」と話す患者は、結構多く見られます。

当科では、食事にかかわらず、服用しても

図1 S-1 (TS-1) 内服療法

1コース (6週間)



〈実際の投与例〉 TS-1 80mg/m <sup>2</sup> (8時・20時) 内服 (毎日)	具体的には	
	朝：8時	夕：20時
①120mg (20mg 6カプセル) 2×朝・夕 (BSA≥1.5m <sup>2</sup> )	120mg (20mg 6カプセル) ×2	120mg (20mg 6カプセル) ×2
②100mg (25mg 4カプセル) 2×朝・夕 (1.25m <sup>2</sup> ≤BSA<1.5m <sup>2</sup> )	100mg (25mg 4カプセル) ×2	100mg (25mg 4カプセル) ×2
③80mg (20mg 4カプセル) 2×朝・夕 (BSA<1.25m <sup>2</sup> )	80mg (20mg 4カプセル) ×2	80mg (20mg 4カプセル) ×2

らうためにこのような記載を行っています。もちろん、多少時間がずれても、朝食後・夕食後に飲んでもらうことが基本です。動物実験では、空腹時投与ではオテラシルカリウムの生体利用率が下がり、抗腫瘍効果が減弱するとされており、食後の服用が勧められます。内服状況を手帳に記載してもらい、外来受診日にチェックしましょう。

### ②副作用への対処

口内炎は、フッ化ピリミジン系特有のdose limiting toxicity (DLT：治療継続ができなくなる副作用)で、早めの対策が必要であり、十分なoral care (口腔ケア)の指導が求められます (当院の院内ガイドライン)。保険適応外ですが、Rebamipide (レバミピド、商品名：ムコスタ)の含嗽などの治療があります。ただ、なかなか決定版がないのが実情で、今のところは、口内を清潔にし、早期発見することが第一です。

また、味覚障害もほぼ必発です。味覚の甘味、塩味、酸味、苦味のうち、塩味が最も抗がん剤で障害されるので、一般的には濃いめの味が好まれるようです。また、柑橘や酢な

どの使用も良いようです。口腔内乾燥を避けましょう。栄養士にも早めに相談しましょう。

### ③日焼け防止

皮膚の色素沈着は紫外線で増悪するので、直射日光になるべく曝されないように指導しましょう (長袖やスカーフ、帽子の着用、日焼け止めクリームの塗布など)。

## CPT-11 (Irinotecan イリノテカン)

### 商品名：トポテシン/カンプト

#### 機序・特徴

中国原産の喜樹の葉から単離された抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから誘導され、合成されました。CPT-11は、主に肝臓で活性代謝物であるSN-38に変換され、I型トポイソメラーゼとDNAの複合状態に結合して、その後の酵素活性を阻害することでDNA合成を阻害します。肝転移やリンパ節転移に効果が高いとされています。

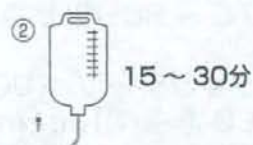
S-1のセカンドラインのほか、前回大腸がんで出てきたFOLFIRIなどにも使われています。単剤では、主として2週に1回投与のレジメンとなります (図2)。

図2 CPT-11療法

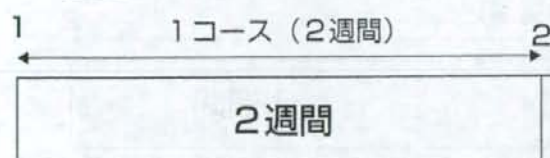
①ナゼア (0.3mg/2mℓ) 1 A + 5%ブドウ糖 20mℓ  
 静脈注射 (前処置薬)



②デカドロン注 (8mg/2mℓ) 1 A + 生理食塩水 100mℓ  
 15 ~ 30分掛けて点滴静注 (前処置薬)



③トポテシン/カンプト (100mg/5mℓ)  
 150 (~ 180) mg/m<sup>2</sup> + 5%ブドウ糖 250mℓ  
 90分掛けて点滴静注



イレウスや通過障害のある患者では、原則禁忌となります。また、必ずしも禁忌ではありませんが、UGT1A1\*28などの遺伝子多型を持つ人には有害事象が強く出ます (今後は、遺伝子検査も保険収載となります。2009年4月から検査可能となる予定です)。

### 有害事象

最も注意を要するのは下痢です。この下痢の機序には、早期に起こるコリン作動性のものと、やや遅れて出現する消化管粘膜への直接毒性のもの2つがあります。前者には、ブスコパンなどの抗コリン剤が効きます。重篤なのは後者です。ラックビーなどの整腸剤や半夏瀉心湯 (ツムラ<sup>®</sup>)、タンナルピンも使われますが、Roperamide (ロペラミド 商品名:ロペミン) を使うことが多いです。その際は、1回に1~2カプセルを2時間以上空けて、1日8回までを目安としています。患者は夜間対応することができなくなることを心配され、夜間外来受診されることが多いので、このようにすれば、次の日の日中の外来受診まで、待てる可能性が高まります。

また、逆に便秘ぎみになる患者もいます。そのほかには、脱毛 (50%程度)・全身倦怠

感も比較的強いです。さらに、脂肪肝 (yellow liver) などもあります。

### 注意点

#### ①排便状態への注意

患者の排便状態に十分注意しておいてください。下痢であることはもちろん危険ですが、便秘であることも、SN-38がいつまでも腸管に滞留し、腸管粘膜障害を増幅させることとなります。排便コントロールを十分に行う必要があります。

#### ②脱毛へのケア

脱毛は50%程度に起こるので、そのケアも必要です (次のタキサン系のところで述べます)。

## Taxane (タキサン) 系

PTX (Paclitaxel パクリタキセル)

商品名:タキソール

DTX (Docetaxel ドセタキセル)

商品名:タキソテール

### 機序・特徴

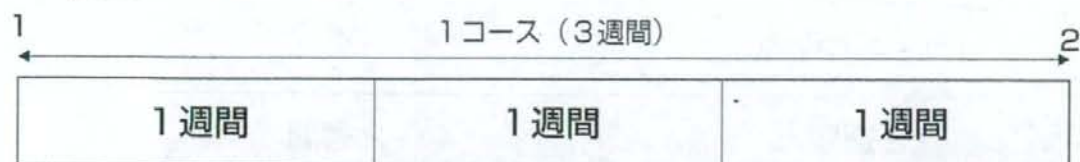
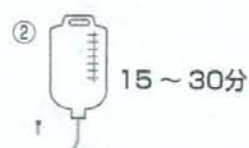
タキサン系の薬剤は、細胞分裂時の微小管の脱重合を抑制して細胞分裂を阻害することで抗腫瘍効果を発揮します。PTXが1963年に

### 図3 DTX療法

①ナゼア (0.3mg/2ml) 1 A + 5%ブドウ糖 20ml  
 静脈注射 (前処置薬)

②デカドロン注 (8mg/2ml) 1 A + 生理食塩水 100ml  
 15 ~ 30分掛けて点滴静注 (前処置薬)

③タキソテル / (90mg/2ml)  
 60 (~70) mg/m<sup>2</sup> + 生理食塩水 250ml  
 60分掛けて点滴静注



Taxus brevifolia (イチイ科, アメリカ西部産) の樹皮から合成されました。DTXはTaxus baccata (イチイ科, 欧州産) から得られる 10-deacetylbatatin から合成され、後に、PTX も同一物質から合成されるようになり、安定供給が可能になりました。特に、腹水や腹膜播種転移に効果があり、腹腔内投与も有効のようです。また、イレウスでも使用可能です。

この薬も、ほかの胃がんの使用される抗がん剤と交叉耐性がないので、CPT-11同様、セカンドラインでの使用が多いようです。婦人科がんでは、キードラッグとなっています。

PTX, DTX共に、胃がん日本で保険で認められているのは3週に1回の投与方法です(図3)。

一方現状では、PTXについては、dose dense therapy (1回量はそのまま、投与間隔を短くする方法)として、3週投薬1週休薬のweekly Paclitaxel という方法が広く用いられています(3週ごとの投与より有害事象が軽度であり、有効性も高いとの報告も多く、当科のみならず、多くの施設でこの方法が使われています。婦人科がんでは、RCTでこの方法の有効性が示されています)(図4)。

タキサン系抗がん剤は、もともと水に不溶

性のため、PTXでは無水エタノールと、クレモフォールが、DTXにはポリソルベートが添加されており、この添加剤のアレルギー反応防止のため、抗ヒスタミン剤やステロイドの前投与が必須です。

#### 有害事象

アレルギー、特にアナフィラキシーショック、脱毛(ほぼ必発で、ほぼ完全脱毛、毛髪以外に体毛も抜ける)、浮腫、末梢神経障害、筋肉痛、Beau's line (爪が層状になる症状)など、ほかの薬剤に見られない特徴的な副作用が見られます。

#### 注意点


##### ①PTXには専用点滴セットが必要

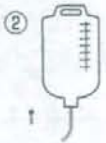
PTXでは、可塑剤としてクレモフォールが添加されており、普通の塩化ビニールの点滴セットが使えず、ポリエチレン製などの可塑剤を用いていないフィルター(0.22ミクロン以下)付き専用点滴セットなどが必要です。


##### ②PTX, DTXは、混合時にコツが必要

PTX, DTX共に粘性が高く泡立ちやすいので、混合時にコツが必要です(特にDTXの調剤は手間がかかるため、溶解指導専用ビデオもあります)。

図5 CDDP/S-1療法 (day8投与法)

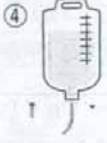


①ナゼア (0.3mg/2ml) 1 A + 5%ブドウ糖 20ml  
 静脈注射 (前処置薬)  1分

②デカドロン注 (8mg/2ml) 1 A + ヴィーンF 500ml  
 120分掛けて点滴静注 (前処置薬)  120分

③生理食塩液「扶桑」1ℓ 500ml  
 + ランダ注 (50mg/100ml) 60mg/m<sup>2</sup>  
 120分掛けて点滴静注  120分

④マンニトール注20% (300ml) 300ml  
 120分掛けて点滴静注

⑤ヴィーンF 500ml  
 120分掛けて点滴静注 (④と同時滴下可)


⑥ヴィーンF 500ml  
 120分掛けて点滴静注  120分  120分  120分

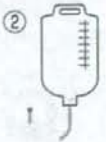
8日目 1コース (5週間)

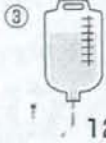
1週目	2週目	3週目	休薬2週間
S-1 80mg/m <sup>2</sup> /日 3週連続服用			

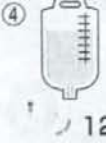
9日目

(なくても可)

①ナゼア (0.3mg/2ml) 1 A + 5%ブドウ糖 20ml  
 静脈注射 (前処置薬)  1分

②デカドロン注 (8mg/2ml) 1 A + ヴィーンF 500ml  
 120分掛けて点滴静注 (前処置薬)  120分

③ヴィーンF 500ml  
 120分掛けて点滴静注  120分

④ヴィーンF 500ml  
 120分掛けて点滴静注  120分

必要です。

②CDDP投与後の水分摂取


CDDP投与後も、努めて水分摂取をするよう、指導してください。

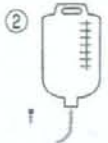
CDDP分割投与法

機序・特徴

以前のLow-dose FP療法の流れをくむ方法です。この方法では、葉酸代謝系を介して、CDDPの5-FUへの相乗効果が考えられます (白板理論)。週2回 (月・木または火・金)

図6 CDDP/S-1療法 (分割投与法)

①ナゼア (0.3mg/2mℓ) 1 A + 5%ブドウ糖 20mℓ  
 静脈注射 (前処置薬)  1分

②ランダ (10mg/20mℓ) 7 (~ 10) mg/m<sup>2</sup> + 生理食塩水100mℓ  
 30分掛けて点滴静注  30分

1コース (6週間)

1 2 3 4 5 6 7 8

1週目	2週目	3週目	4週目	休薬2週間
S-1 80mg/m <sup>2</sup> /日 4週連続服用				

CDDP 7 (~10) mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、S-1を4週連続2週休薬 (4投2休) とする方法です (図6)。輸液付加がいらず、全身倦怠感 は軽微で、高齢者でも施行可能です。CDDPを併用したいが、day 8投与方法では有害事象のため継続困難な場合のオプションとしても有用です。ただ、1カ月に8回、外来を受診する必要があります。採血は1週間に1回程度で十分です。嘔気の強い患者には、デカドロンの投与も勧められます。

### 有害事象

基本的には、S-1の有害事象とあまり変わりませんが、倦怠感と、骨髄抑制がやや強くなります。忍容性はよいので、治療が比較的長期になり、CDDP投与総量が1,000mgを超えると、腎機能の低下や神経毒性が見られる場合があります、注意が必要です。

### 注意点

#### ①食事摂取の有無にかかわらず

##### 服用してもらおう

基本的には、S-1のコンプライアンスを良くすることです (「S-1」の項 (P.88) を参照してください)。

#### ②十分な水分摂取

低容量とはいえ、腎臓に負担の掛かるCDDPを投与していますので、特に投与日 (特に造

影CTや、上部消化管内視鏡の検査と同時施行の場合) には、十分な水分摂取を指導してください。絶飲食の必要な検査日と同時施行の時は、500mℓ程度の点滴を1本しておくのもよいでしょう。

## CPT-11+S-1療法 (IRIS)

### 機序・特徴

CPT-11はTS活性を下げる効果が示唆されており、S-1との併用ではこのことでsynergy効果を得ているようです。ただし、最初のS-1 vs S-1+CPT-11 (TOP002) のRCTでは、生存期間に有意差は出ませんでした。現在、胃がんのほかに、大腸がんや膵がんでも使われています。1日目にCPT-11を150mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、S-1を2週投薬1週休薬 (2投1休) する方法と1日目と15日目にCPT-11を100 (~125) mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、S-1を2週投薬2週休薬 (2投2休) する方法の2つの方法を示します (図7, 8)。

### 有害事象

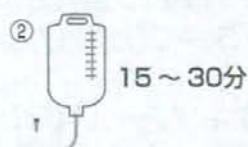
TS-1とCPT-11はいずれも消化管粘膜への毒性があり、単剤よりも消化管毒性、特に下痢の増悪には注意が必要です。また、いずれも肝代謝型ですので、肝障害にも注意が必要です。

図7 CPT-11+S-1療法 (IRIS)

①ナゼア (0.3mg/2mℓ) 1 A+5%ブドウ糖 20mℓ  
 静脈注射 (前処置薬)



②デカドロン注 (8mg/2mℓ) 1 A+生理食塩水 100mℓ  
 15～30分掛けて点滴静注 (前処置薬)



③トポテシン/カンプト (100mg/5mℓ)  
 150mg/m<sup>2</sup>+5%ブドウ糖 250mℓ  
 90分掛けて点滴静注



1 コース (3週間)

1

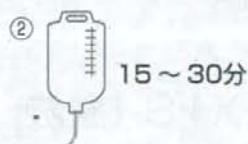
1 週目	2 週目	休薬 1 週間
S-1 80mg/m <sup>2</sup> /日 2 週連続服用		

図8 CPT-11+S-1療法 (IRIS) biweekly

①ナゼア (0.3mg/2mℓ) 1 A+5%ブドウ糖 20mℓ  
 静脈注射 (前処置薬)



②デカドロン注 (8mg/2mℓ) 1 A+生理食塩水 100mℓ  
 15～30分掛けて点滴静注 (前処置薬)



③トポテシン/カンプト (100mg/5mℓ)  
 100 (~125) mg/m<sup>2</sup>+5%ブドウ糖 250mℓ  
 90分掛けて点滴静注



1 コース (4週間)

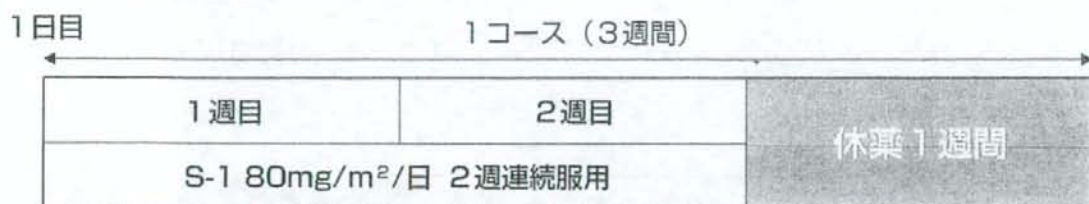
1 日目

15 日目

1 週目	2 週目	休薬 2 週間
S-1 80mg/m <sup>2</sup> /日 2 週連続服用		

## 図9 DTX+S-1療法

- ①ナゼア (0.3mg/2mℓ) 1 A + 5%ブドウ糖 20mℓ  
静脈注射 (前処置薬)
- ②デカドロン注 (8mg/2mℓ) 1 A + 生理食塩水 100mℓ  
15 ~ 30分掛けて点滴静注 (前処置薬)
- ③タキソテール (80mg/2mℓ)  
40mg/m<sup>2</sup> + 生理食塩液 250mℓ  
60分掛けて点滴静注



### 注意点

#### かかりつけ医の手配

全身倦怠感や食思不振がかなり強く、外来での点滴が必要になることが多いので、地域に点滴や往診をするかかりつけ医を複数持つておくことが大切です (地域連携)。これは、このレジメンに限ったことではありません。

## DTX+S-1療法

### 機序・特徴

DTXは、5-FUとの併用でTSやDPD活性を下げる働きがあり、S-1との併用ではこのことで相乗効果を得ているようです。1日目にDTXを40mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、S-1を2週投薬1週休薬 (2投1休) する方法です (図9)。

### 有害事象

このレジメンも、消化器毒性 (特に下痢) や全身倦怠感はかなり強いようです。また、長期に使うと、末梢神経障害が増悪する可能性もあります。脱毛はほぼ必発です。

### 注意点

#### 脱毛や下痢へのケア

脱毛や下痢に対するケアが大事です (脱毛については、「タキサン系」の項 (P.92) 参照)。

## CPT-11+CDDP療法

### 機序・特徴

JCOG9912で、5-FUに対して生存期間でごくわずかの差で有意差が示せず、標準療法となれませんでした。有害事象が強く、治療継続が困難であったことが大きかったようです。しかし、S-1不応時のセカンドラインとしては、期待できると思います。

いろいろなレジメンがありますが、ここでは、JCOG9912で使用された方法を紹介します。1日目と15日目にCPT-11を70mg/m<sup>2</sup>、CDDPを1日目に80mg/m<sup>2</sup>投与し、2週間休薬する方法です (図10)。

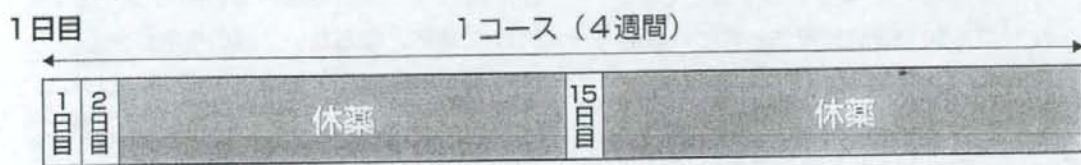
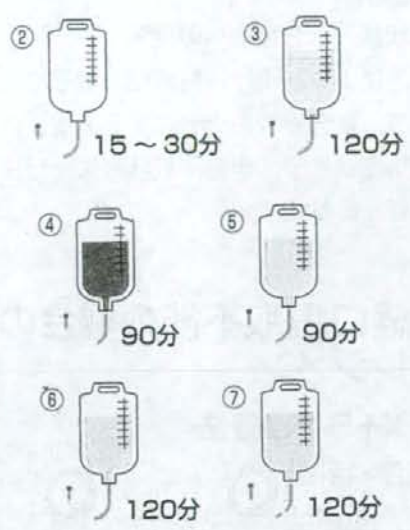
### 有害事象

主なものは、消化管毒性と腎毒性で、腎毒性のため7コース以降CDDP投与は行わず、



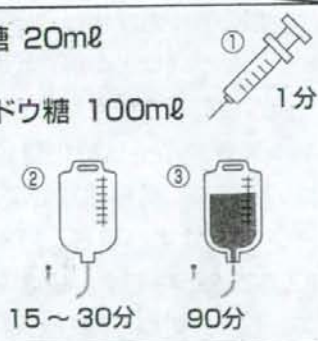
図10 CPT-11/CDDP療法

- ①ナゼア (0.3mg/2mℓ) 1 A+5%ブドウ糖 20mℓ  
静脈注射 (前処置薬)
- ②デカドロン注 (8mg/2mℓ) 1 A+5%ブドウ糖 100mℓ  
15～30分掛けて点滴静注 (前処置薬)
- ③ヴィーンF 500mℓ  
120分掛けて点滴静注
- ④トポテシン/カンプト (40mg/2mℓ)  
70mg/m<sup>2</sup>+5%ブドウ糖250mℓ  
90分掛けて点滴静注
- ⑤生理食塩液「扶桑」1ℓ 500mℓ  
+ランダ注 (50mg/100mℓ) 80mg/m<sup>2</sup>  
90分掛けて点滴静注
- ⑥マンニトール注20% (300mℓ) 300mℓ  
120分掛けて点滴静注
- ⑦ヴィーンF 500mℓ  
120分掛けて点滴静注 (⑥と同時滴下可)



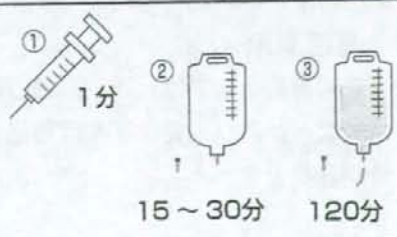
2日目 15日目

- ①ナゼア (0.3mg/2mℓ) 1 A+5%ブドウ糖 20mℓ  
静脈注射 (前処置薬)
- ②デカドロン注 (8mg/2mℓ) 1 A+5%ブドウ糖 100mℓ  
15～30分掛けて点滴静注 (前処置薬)
- ③トポテシン/カンプト (40mg/2mℓ)  
70mg/m<sup>2</sup>  
+5%ブドウ糖 250mℓ  
90分掛けて点滴静注



(2日目はなくても可)

- ①ナゼア (0.3mg/2mℓ) 1 A+5%ブドウ糖 20mℓ  
静脈注射 (前処置薬)
- ②デカドロン注 (8mg/2mℓ) 1 A+5%ブドウ糖 100mℓ  
15～30分掛けて点滴静注 (前処置薬)
- ③ヴィーンF 500mℓ  
120分掛けて点滴静注



CPT-11のみ投与となります。Grade3以上の有害事象が極めて高いレジメンですので、十分な注意が必要です。

### 注意点

#### 排便状態、水分摂取への注意

下痢による脱水は、腎機能の増悪を助長するので、水分摂取を十分にする必要があります。排便状態や、水分摂取状態に十分注意する必要があります。

## 経口摂取不能の場合の レジメン

### MTX+5-FU療法

#### 機序・特徴

MTX (methotrexate メトトレキサート) を先行投与することで、葉酸代謝系を変化させ5-FUの抗腫瘍効果を増強する治療法です。そのため、MTX-5-FU時間差療法と言われることもあります。必ず、MTXを先に投与しなければなりません。逆順や同時投与では効果がありません。これらによる有害事象の緩和のため、MTX/5-FU終了後にl-leucovorin (l-ロイコボリン) が投与されます。この治療の際は、尿のアルカリ化が必要で、メイロンやダイアモックスなどの混注が必要となります。

腹水に対して効果があるとされており、スキルス胃がんや低分化腺がん、がん性腹膜炎・胸膜炎、骨髄線維症によるDICなどには良い適応です。現在、PTXとの臨床試験がJCOGで進行中です。投与法は1週を1コースとして、可能な限り継続します(図11)。経口摂取が可能なら、ロイコボリンは錠剤もあるので、外来施行も可能です。

#### 有害事象

有害事象としては、下痢、白血球減少、口内炎などがあり、特に下痢は難治性なので注意が必要です。

### 注意点

#### ①尿を酸性化する利尿剤の使用を避ける

尿を酸性化する利尿剤(ラシックスなど)は、避ける必要があります(酸性尿では、MTXが結晶化し尿管に詰まる)。

#### ②非ステロイド系消炎鎮痛剤の使用を避ける

プロスタグランジンE2の合成阻害に起因した腎血流の低下によるMTXの毒性増強を防ぐため、非ステロイド系消炎鎮痛剤(ボルタレンなど)の使用を避ける必要もあります。患者の内服薬の確認をお願いします。

### FP療法(5日間投与法)

#### 機序・特徴

基本的には、S-1+CDDPと同様の機序(というよりは、この治療の直系の先祖です)。S-1自体は胃瘻や腸瘻からの投与も可能ですが、何らかの理由で通過障害があり、PEGやPTEGの適応とならない、経口摂取が全く不可能な患者が適応となります。胃がん以外に、食道がん・頭頸部がんなども適応です。特に、5-FU、CDDPとも放射線の増感剤ですので、後者2つは良い適応と言えます。

いろいろな投与方法がありますが、ここではJCOG0508のレジメンを示します。投与方法は、1日目にCDDP、1～5日目に5-FU持続静注が入り、その後4週間休薬するものです(図12)。当院では5-FUの注入は携帯型持続インフューザーポンプを用いています。補液が必要なことや、嘔気・嘔吐が強いことは、S-1+CDDPのday8投与方法と同様です。

#### 有害事象

消化管毒性、特に嘔気・嘔吐はかなり強く、CDDP投与後の倦怠感はかなり強いです。また、腎機能障害も強いです。

#### 注意点

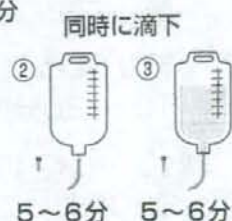
#### 5-FUの注入は行わない

CDDP投与中は、5-FUの注入は行わないでください。CDDPの活性が下がり、抗腫瘍効

①ナゼア (0.3mg/2mℓ) 1A+5%ブドウ糖 20mℓ  
 静脈注射 (前処置薬)

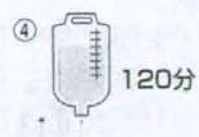


②メトトレキサート注 100mg/m<sup>2</sup>+生理食塩水 50mℓ  
 5~6分掛けて点滴静注

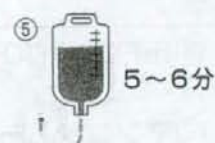


③ダイアモックス注 250mg+生理食塩水 50mℓ  
 5~6分掛けて点滴静注

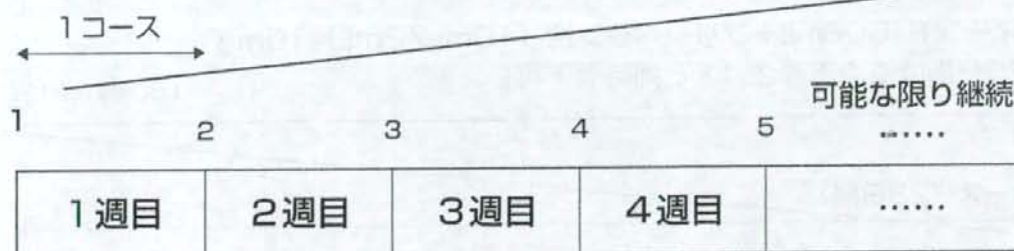
④メイロン84注 (8.4% 20mℓ) 40mℓ+ラクテック注 500mℓ  
 120分掛けて点滴静注



⑤5-FU (250mg/5mℓ) 600mg/m<sup>2</sup>+生理食塩水 50mℓ  
 5~6分掛けて点滴静注



翌日から2日間  
 ロイコボリン 10mg/m<sup>2</sup> (静注または経口) 6回  
 (MTX投与24時間後より6時間ごと)



果が減弱します。

## その他の注意点

### ① 1~2週間に1回は採血を行う

採血は、1~2週間に1回が目安です。項目は、前号 (本誌Vol.2, No.2) を参照してください。2週ごと、3週ごとのレジメンでも、現実には全身倦怠感や食思不振、あるいは骨髄抑制などで、来院の必要がある場合が多いです。

### ② 中心静脈リザーバーの留置

今回掲載したレジメンは、すべて末梢のラインからでも可能です。しかし、コース数が進むにつれて末梢血管が採りにくくなること、レジメンの変更が必ず必要になること、食思

不振や脱水、嘔気などで点滴が必要となることを考えれば、S-1単剤でスタートする時から、中心静脈リザーバーの留置が推奨されます。

### ③ かかりつけ医の手配

IRIS療法でも触れましたが、かかりつけ医を持っておくことは重要です。地域連携室などを通じて、積極的な病診連携を行ってください。病院内のみならず、地域も含めたチーム医療が必要と考えます。

胃がん化学療法について、特にS-1とその併用について概説しました。今後は、分子標的薬剤併用療法も出現してくると思いますので、情報収集を怠らないようにしてください。本稿が少しでも皆さまの一助となれば幸いです。

図12 FP療法 (5日間投与法)

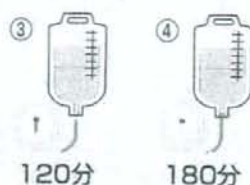
①ナゼア (0.3mg/2ml) 1A+5%ブドウ糖 20ml  
 静脈注射 (前処置薬)



②デカドロン注 (8mg/2ml) 1A+生理食塩液 100ml  
 15~30分掛けて点滴静注 (前処置薬)

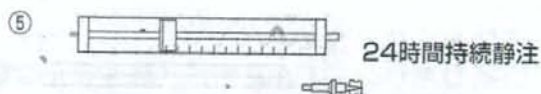


③ヴィーンF 500ml+プリンペラン注 (10mg/2ml) 10mg  
 120分掛けて点滴静注

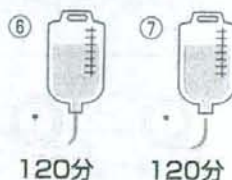


④生理食塩液「扶桑」1ℓ 800ml  
 +ランダ注 (50mg/100ml) 70 (~80) mg/m<sup>2</sup>  
 180分掛けて点滴静注

⑤5-FU : 700 (~800) mg/m<sup>2</sup>



⑥マンニトール注 20% (300ml) 300ml  
 120分掛けて点滴静注



⑦ヴィーンF 500ml+プリンペラン注 (10mg/2ml) 10mg  
 120分掛けて点滴静注 (⑥と同時滴下可)

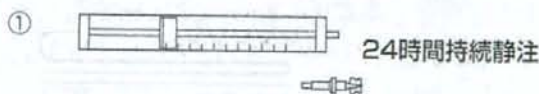
1コース (28日間)

1



2 3 4 5

①5-FU : 700 (~800) mg/m<sup>2</sup>



引用・参考文献

- 1) 小林和真, 辻晃仁: 進行・再発胃がんに対する化学療法, 月刊ナースセミナー, Vol.27, No.4, P.58~69, 2006.
- 2) 腫瘍内科診療データファイル, 内科, Vol.100, No.6, 2007.
- 3) 久保田哲朗, 大村健二編: オンコロジークリニカルガイド 消化器癌化学療法—食道・胃・大腸, 南山堂, 2007.

- 4) Boku N, Yamamoto S, Shirao K et al. Randomized phase III study of 5-fluorourasil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG 9912). ASCO proceedings LBA : 4513 2007.
- 5) Koizumi W, Narahara H, Hara T et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) : a phase III trial. Lancet Oncol 2008 ; 9 : 215-221.

肝転移巣が下大静脈腫瘍栓を形成した  
膵ガストリノーマの1例\*西村 公男<sup>1)</sup>・志摩 泰生<sup>1)</sup>・中村 敏夫<sup>1)</sup>・谷木 利勝<sup>1)</sup>  
堀見 忠司<sup>1)</sup>・辻 晃仁<sup>2)</sup>・岩田 純<sup>3)</sup>

要約：症例は57歳女性。半年前に近医を上腹部不快感と下痢を主訴に受診。上部消化管内視鏡で胃潰瘍と診断された。PPI投与で胃潰瘍は軽快するも下痢は続き前医受診、腹部エコーで肝右葉に占拠性病変を認め当科紹介となった。腹部CTにて肝右葉に12cmの腫瘍と下大静脈腫瘍栓を認めた。肝細胞癌の術前診断で肝右葉切除術および下大静脈腫瘍栓摘出術を行った。術後経過良好で第12病日に退院した。術後病理診断は内分泌細胞癌で、内分泌検査はガストリンが上昇しており、切除標本の免疫染色ではガストリンが弱陽性であった。TS-1内服にて経過を見ていたが、術後6ヵ月目のCTで右肺・膵頭部・膵尾部に腫瘤を認め膵ガストリノーマと診断した。腫瘍増大およびガストリン上昇傾向、出血性十二指腸潰瘍のためoctreotideを開始したところ、腫瘍の縮小を認め、十二指腸潰瘍も軽快、術後18ヵ月目の現在も生存中である。

Key words: gastrinoma, inferior vena cava tumor thrombus, metastatic liver tumor

## 緒言

ガストリノーマはしばしば肝臓へ転移するが<sup>1)</sup>、肝転移巣が下大静脈腫瘍栓 (inferior vena cava tumor thrombus, 以下IVCTT) を形成することは稀である<sup>2)</sup>。今回われわれはIVCTTを伴う肝細胞癌との術前診断で切除したが、術後に膵ガストリノーマ肝転移と診断された1例を経験したので報告する。

## I. 症例

患者：50歳代、女性。

主訴：上腹部不快感、下痢。

\* A Resected Case of Hepatic Metastasis of Gastrinoma with Tumor Thrombus in the Inferior Vena Cava

1) 高知医療センター消化器外科 (〒781-8555 高知市池2125-1)

2) 同 腫瘍内科

3) 同 病理診断科

受付日：平成20年11月18日

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：半年前に近医を上腹部不快感と下痢を主訴に受診、上部消化管内視鏡で十二指腸潰瘍と診断された。プロトンポンプ阻害剤 (以下、PPI) 投与で胃潰瘍は軽快するも下痢は続いた。やがて発熱を伴うようになり前医受診、腹部エコーで肝右葉に占拠性病変を認め精査加療目的で当科紹介となる。

入院時現症：腹部は平坦軟、圧痛は認めず。

入院時検査所見：ALB 3.7 g/dl, T-Bil 0.8 mg/dl, PT 71.8%, ICG15 5.8%, 腹水は認めず肝障害度Aであった。Hbs抗体陰性、HCV抗体陰性であった。腫瘍マーカーはCEA 1.9 ng/ml, AFP 2.1 ng/ml, PIVKA II 30 U/mlと正常であった。

腹部造影CT検査所見：腹部CTにて肝右葉に径12cmの不均一な造影効果を有する腫瘍とIVCTTを認めた (図1a)。また門脈右枝に達する門脈腫瘍栓を認めた (図1b)。膵および膵周囲に腫瘤は認めなかった。

腹部MRI検査所見：T1強調画像で肝右葉にhigh intensityな径12cmの腫瘍とIVCTTを認めた。腫瘍栓の先進部は胸部下大静脈に達していた (図1c)。

以上よりIVCTTを伴う肝細胞癌と診断し開腹手術を施行した。

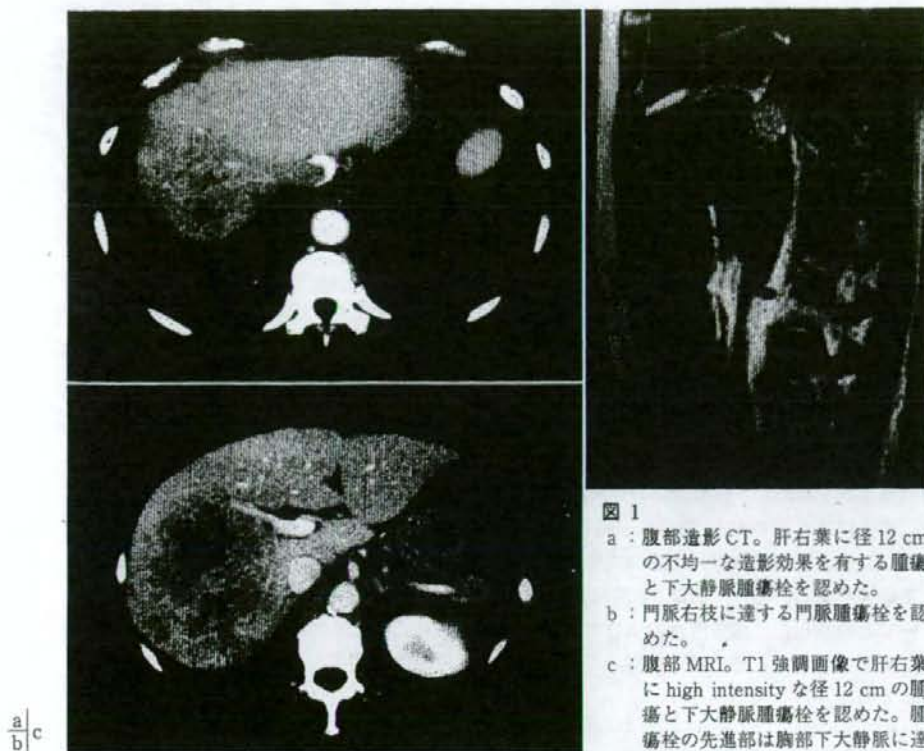


図 1  
 a : 腹部造影 CT。肝右葉に径 12 cm の不均一な造影効果を有する腫瘍と下大静脈腫瘍栓を認めた。  
 b : 門脈右枝に達する門脈腫瘍栓を認めた。  
 c : 腹部 MRI。T1 強調画像で肝右葉に high intensity な径 12 cm の腫瘍と下大静脈腫瘍栓を認めた。腫瘍栓の先進部は胸部下大静脈に達していた。

**手術所見**：肝右葉に約 12 cm の腫瘍を認め、肝拡大右葉切除術および下大静脈腫瘍栓摘出術を行った。まず肝門部剝離を行い右グリソンを結紮、左グリソンをテーピングした (図 2a)。変色域に沿って肝実質を切離し下大静脈 (inferior vena cava, 以下 IVC) 前面に到達した。肝臓を尾側に牽引すると IVCTT の頭側で IVC を確保できた。全肝血行遮断下 (total hepatic vascular exclusion; THVE) に IVC を切開し、腫瘍栓および肝右葉を摘出した (図 2b)。IVC は単純縫合にて閉鎖した。手術時 6 時間 47 分、出血量 5,840 ml であった。

**摘出標本所見**：切除肝重量 1,340 g で、右肝静脈断端に腫瘍栓を認めた (図 2c)。

**病理組織学的所見**：術後病理診断は内分泌腫瘍であった (図 3a, b)。切除標本の免疫染色ではガストリン (図 3c)、クロモグラニン A、シナプトフィジンが陽性であった。ソマトスタチン受容体 (somatostatin receptors: sstr) 2 および 5 は陰性であった。

**術後経過**：術後経過は良好で、12 病日に退院した。術前の発熱・下痢といった症状は消失していた。術中、残肝に数 mm 大の肝内転移を多数認めていたので、第 20 病日に肝動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization; TAE) を施行した。

原発巣検索のため FDG-PET 施行したところ、左腸骨に集積を認め骨転移と診断された。残肝には集積は認めなかった。ホルモン検査はガストリンが 365 pg/ml (正常値は 37~172 pg/ml) と軽度上昇していたが、その他のホルモンは全て正常であった。上部および下部消化管内視鏡検査では十二指腸に隆起性病変を認めたが生検では悪性所見はなかった。TAE 施行時の総肝動脈・脾動脈・胃十二指腸動脈の造影では腫瘍浸染は認めなかった。TS-1 内服にて経過を見ていたが、術後 6 か月の CT で脾頭部・脾尾部・右肺に腫瘍を認め (図 4a~c)、CTP11/CDDP を導入した。しかし脾腫瘍はさらに増大し、ガストリンは 2,720 pg/ml まで上昇した。術後 9 か月目には出血性十二指腸潰瘍を来したため octreotide 皮下注射を開始した。その後、腫瘍の縮小認め、ガストリンは 85 pg/ml まで低下し、十二指腸潰瘍も軽快した。術後 18 か月目の現在も生存中であり、octreotide LAR30 mg を月 1 回皮下投与し、ガストリン過剰症状は抑えられている。

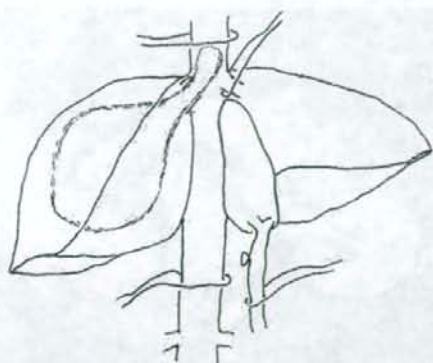
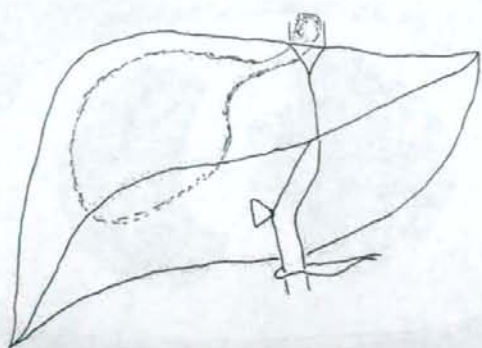


図 2  
 a: 右グリゾンを切離し、左グリズンをテーピングした。  
 b: 肝臓を切離した後、肝臓を尾側へ牽引し IVC を IVCTT より頭側でクランプした。腎静脈頭側でも IVC をクランプし、左肝静脈も根部でクランプした。  
 c: 検出標本、右肝静脈断端に腫瘍栓を認めた。

a b  
c

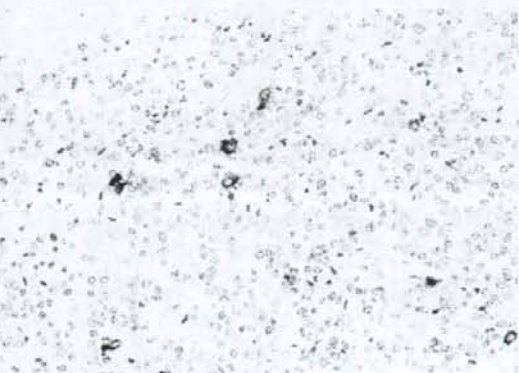
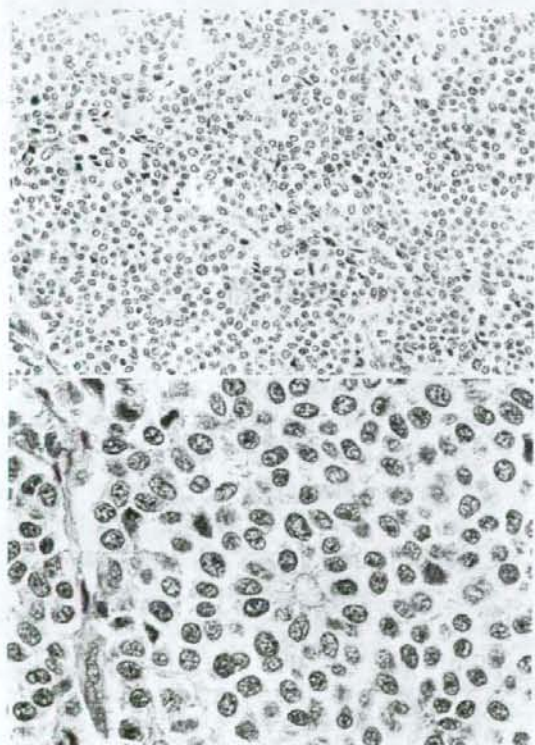


図 3  
 a, b: HE 染色。比較的小さく形態の均一な好酸性の腫瘍細胞がシート状に密に増殖している。ロゼットの形成も認められた。  
 c: ガストリン染色。ガストリンは散在性に陽性であった。

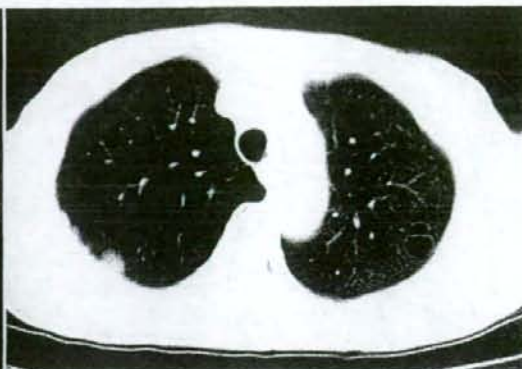
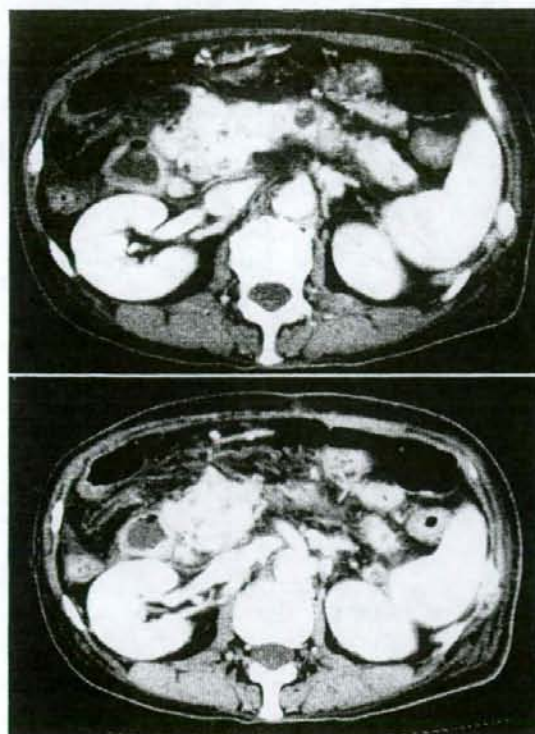


図 4  
 a, b: 腹部造影 CT 膵頭部および膵体部に不均一な造影効果を示す腫瘍を認めた。  
 c: 胸部造影 CT 右肺末梢に腫瘍を認めた。

### III. 考 察

1955年, Zollingerら<sup>3)</sup>が2例の膵頭腫瘍を伴う難治性消化性潰瘍の患者を提示し, 膵島腫瘍が胃酸分泌を促す物質を過剰に分泌しているという仮説を発表し, この病態は Zollinger-Ellison 症候群と呼ばれるようになった。1960年, Tracyら<sup>4)</sup>は, Zollinger-Ellison 症候群の患者の膵島腫瘍からガストリン活性のある物質が分泌されていることを証明し, 膵や十二指腸に発生するガストリン産生腫瘍が Zollinger-Ellison 症候群の本態であることが分かった。そのような腫瘍はガストリノーマと呼ばれるようになった。

現在ではヒスタミン受容体拮抗薬やPPIにより胃酸過剰症状は十分に抑制されるようになっているが, PPIの普及によりガストリノーマの症状が隠され診断が遅れることも危惧されている<sup>5)</sup>。ガストリノーマのもう1つの症状は下痢で, 50%程度に認めるとされる<sup>6)</sup>。自験例では胃潰瘍はPPI投与で改善したが下痢は続いた。

ガストリノーマの肝転移の頻度は膵ガストリノーマで22~35%, 十二指腸ガストリノーマで10%程度とされ, 最大の予後因子となる<sup>1)</sup>。すなわち肝転移のない

症例では10年生存率は90~100%であるが, 肝転移のある症例では10~20%とされる。根治切除により長期予後が期待できるが<sup>7)</sup>, 根治切除不能の場合でも, cytoreduction 目的での肝切除も予後改善に寄与するとの報告<sup>8)</sup>もある。その他の治療法としては全身化学療法, TAE, 肝移植がある。ソマトスタチン誘導体の octreotide はホルモン過剰症状を緩和する効果があり, ときに腫瘍抑制効果もみられる。その効果は腫瘍に発現する sstr のサブタイプと関連しており, 特に sstr2 と親和性が高いことが知られている<sup>9)</sup>。しかし自験例では sstr2 は発現していないにも関わらず, octreotide による腫瘍抑制効果がみられた。

IVCTT は肝細胞癌で形成されるもので, 内皮細胞でおおわれ血管壁に接しながら進展し手動的に容易に剝離されるのが特徴である<sup>10)</sup>。IVCTT を伴う肝細胞癌では, 門脈腫瘍栓とそれに付随する肝内転移の頻度も高い<sup>11)</sup>。したがって切除しても長期予後は不良である。しかし放置すると IVC 閉塞により肝機能障害や下肢の著明な浮腫・腹水を来し quality of life (以下 QOL) は著しく損なわれる<sup>11)</sup>。さらに肺塞栓や三尖弁閉塞による突然死のリスクも考えられる。したがって当科では, 全身状態および肝予備能が良好であれば, 緊急避難的に腫瘍栓と主病変を切除した後 TAE や

a/c  
b/



全身化学療法を行って予後の改善を図るという治療方針を採用している<sup>12)</sup>。腫瘍栓はIVCに直接浸潤することは稀で血管合併切除の必要性は低くTHVEは短時間で終了することが多い<sup>13)</sup>。したがって右心房より尾側で血行遮断できる症例では、本症例のように十分な輸液後に静脈-静脈バイパスを用いない単純全肝血行遮断のみ手術を行っている。

転移性肝癌では、通常は腫瘍栓は形成されず、IVCに浸潤性に進展する<sup>2)</sup>。医学中央雑誌およびPubMedで1983年から2008年の期間で「転移性肝癌」、「下大静脈腫瘍栓」あるいは「metastatic liver tumor」、「inferior vena cava tumor thrombus」をキーワードとして検索したが、大腸癌肝転移によるIVC・右房内腫瘍栓の報告<sup>14)</sup>を1例認めるのみで、神経内分泌腫瘍肝転移によるIVCTTの報告はなかった。

自験例は肝細胞癌によりIVCTTではなかったが、腫瘍と脳腫瘍の切除により突然死の危険性を回避できた。また肝細胞癌と同様に門脈腫瘍栓・肝内転移を伴っており、後に肺転移も出現した。神経内分泌腫瘍は悪性度が比較的低いこと、非腫瘍部の肝臓は正常であることから、肝細胞癌の症例よりも長期予後が期待できるので手術の意義の意義は大きかったと考えている。またホルモン過剰分泌による症状を抑えることによりQOL向上にも献立したといえる。

## 結 語

ガストリノーマ肝転移が下大静脈腫瘍栓を形成したが先に対して、肝右葉切除・下大静脈腫瘍栓摘出術を行った。

## 参 考 文 献

- 1 Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al : Gastrinoma (Duodenal and Pancreatic), *Neuroendocrinology* 84 : 173-182, 2006.
- 2 伊田敬一 : 胆管細胞癌・転移性肝癌による下大静脈浸潤の診断, *外科* 66 : 627-630, 2004.

- 3 Zollinger RM, Ellison EH : Primary Peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 142 : 709-728, 1955.
- 4 Gregory RA, Tracy HJ, French JM, et al : Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumour in a case of Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet* 14 : 1045-1048, 1960.
- 5 Coreleto VD, Annibale B, Gibril F, et al : Does wide-spread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther* 15 : 1555-1561, 2001.
- 6 今村正之 : 膵内分泌腫瘍の最新の治療, *日外誌* 106 : 472-478, 2005.
- 7 Norton JA, Doherty GM, Fraker DL, et al : Surgical treatment of localized gastrinoma within the liver : A prospective study. *Surgery* 124 : 1145-1152, 1998.
- 8 Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, et al : Improved Outcome With Cytoreduction Versus Embolization for Symptomatic Hepatic Metastases of Carcinoid and Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol* 13 : 572-581, 2006.
- 9 笹野公伸, 小野克彦 : NETにおけるソマトスタチン受容体とソマトスタチン製剤, *医学のあゆみ* 224 : 775-779, 2008.
- 10 神代正道 : 肝細胞癌・腫瘍栓の病理, *外科* 70 : 129-133, 2008.
- 11 Kojiro M, Kawabata K, Kawano Y, et al : Hepatocellular carcinoma with intrahepatic tumor growth : a clinicopathological study of 18 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med* 108 : 989-992, 1984.
- 12 志摩泰生, 古北由仁, 西村公男, ほか : 高度脈管侵襲肝細胞癌の治療戦略, *高知市医師会医学雑誌* 13 : 96-101, 2008.
- 13 猪飼伊和夫, 田浦康二郎, 藤井英明, ほか : 肝静脈・下大静脈腫瘍栓合併肝細胞癌, *外科* 66 : 671-674, 2004.
- 14 Hwang YJ, Chang BH, Kim JW, et al : Successful resection of cecal hepatic metastasis extending into the right side of the heart under cardiopulmonary bypass. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6 : 320-323, 1999.

\* \* \*

## Combination Chemotherapy of S-1 and Low-dose Twice-Weekly Cisplatin for Advanced and Recurrent Gastric Cancer in an Outpatient Setting: A Retrospective Study

AKIHITO TSUJI<sup>1</sup>, YASUO SHIMA<sup>2</sup>, SOJIRO MORITA<sup>3</sup>, MIZUKI UCHIDA<sup>4</sup>, KOICHI OKAMOTO<sup>4</sup>,  
MASANORI MORITA<sup>4</sup>, TADASHI HORIMI<sup>2</sup> and TETSUHIKO SHIRASAKA<sup>5</sup>

Departments of <sup>1</sup>Clinical Oncology, <sup>2</sup>Surgery, <sup>3</sup>Radiology, and  
<sup>4</sup>Gastroenterology, Kochi Health Science Center, Kochi;  
<sup>5</sup>Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato University, Tokyo, Japan

**Abstract.** Background: We have reported the efficacy and safety of S-1 combined with low-dose consecutive cisplatin therapy for advanced and recurrent gastric cancer, but the regimen was difficult because daily cisplatin administration was necessary. We have already confirmed that cisplatin of 6 mg/m<sup>2</sup> twice-weekly maintained the same protein-bound Pt concentration as that of 3 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin daily. In the present study, the efficacy and safety of a combination of S-1 and low-dose twice-weekly cisplatin were investigated. Patients and Methods: The participants were 32 patients treated at our hospital, and all were admitted for the first 2 weeks of therapy. S-1 at 80 mg/m<sup>2</sup> daily was administered orally in two divided doses. Cisplatin at 6 mg/m<sup>2</sup> was administered by intravenous drip infusion over 30 minutes on 2 days each week, day 1 and day 4. Each treatment cycle consisted of 4 weeks of drug administration followed by a 2-week drug-free period (6 weeks in total). Results: A total of 146 cycles were administered, with a median of three cycles (range: 1-24) per patient. The results were rated as a complete response in 1 case, partial response in 24 cases and stable disease in 5 cases. The response rate was 78.1% (25/32) and the median survival time was 12.0 months (95% confidence interval (CI) 8.9-15.1 months). The response rate did not differ between previously treated and untreated patients. The one-year survival rate was 48.2% (95% CI 30.3-66.0%). The major adverse reactions were myelosuppression and gastrointestinal symptoms. The total

incidence of grade 3 or greater adverse reactions was 15.6% (5/32). Conclusion: The combination of S-1 and low-dose twice-weekly cisplatin therapy appears to be highly efficacious and safe and shows promise as a useful treatment strategy, even in outpatient clinics.

5-Fluorouracil (5-FU) has been used worldwide for the treatment of solid cancers for many years since its development by Heidelberger in 1957 (1), and it is considered one of the key drugs for the treatment of gastrointestinal cancer. However, insufficient evidence has been collected to establish its effectiveness against gastric cancer. The guidelines for the treatment of gastric cancer published in April 2004 by the Japanese Gastric Cancer Association (2) state that although regimens containing cisplatin or 5-FU are very promising as standard regimens for the chemotherapy of gastric cancer, no particular regimen can be recommended.

Cisplatin and 5-FU therapy (FP therapy) are popular treatments for gastric cancer in Japan. In particular, a combination of low-dose cisplatin and 5-FU therapy (low-dose FP therapy), in which cisplatin is used as a modulator of 5-FU and administered in divided doses to reduce the single dose level to avoid the need for hydration, has frequently been used. Low-dose FP therapy has also been used in advanced and recurrent gastrointestinal cancer (3-5) at our institution with excellent results and it has yielded a response rate of 65.4% (68/104) and median survival time (MST) of 8.2 months (6).

A succession of chemotherapeutic agents that are effective against gastric cancer has recently been developed. Shirasaka *et al.* reported S-1, a dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitor fluoropyrimidine (DIF), as a novel 5-FU-based preparation for oral administration. S-1 consists of tegafur (a prodrug of 5-FU) and two modulators, 5-chloro-2,4-dihydropyridine (CDHP) and potassium oxonate, at a molar

Correspondence to: Akihito Tsuji, MD, Department of Clinical Oncology, Kochi Health Science Center, Ike 2125-1, Kochi, Kochi 781-8555, Japan. Tel: +81 88 8373000 (Ext. 7151), Fax: +81 88 8376766, e-mail: a-tsuji@r4.dion.ne.jp

Key Words: S-1, low-dose cisplatin, gastric cancer, combination therapy, outpatient setting.

ratio of 1:0.4:1. Since CDHP is a reversible competitive inhibitor of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), an enzyme that degrades 5-FU, CDHP with tegafur was expected to yield prolonged high 5-FU concentrations in plasma and tumor tissue (7). Oxonate is a reversible competitive inhibitor of orotate phosphoribosyltransferase, an enzyme that catalyzes 5-FU phosphoribosylation in the gastrointestinal mucosa (8). Oxonate has been reported to selectively concentrate in gastrointestinal tissue after oral administration and suppress gastrointestinal toxicity caused by phosphoribosylation of 5-FU in the gastrointestinal tract without decreasing its antitumor activity (9). S-1 administered as a single agent for advanced gastric cancer yielded more favorable results than other agents in a late phase II clinical study. The response rate was 46.5% with on MST of 8.3 months (10). Because it is an oral preparation and its adverse effects are relatively mild, S-1 is gradually replacing continuous 5-FU infusion therapy in the treatment of gastric cancer (11). The Japan Clinical Oncology Group is currently conducting a phase III clinical study comparing S-1 with continuous 5-FU infusion.

We have already reported the efficacy and safety of S-1 combined with low-dose consecutive cisplatin therapy for advanced and recurrent gastric cancer (12). However, this regimen is difficult because cisplatin is administered daily. We confirmed that cisplatin of 6 mg/m<sup>2</sup> twice-weekly maintained the same protein-bounded Pt concentration as that of 3 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin daily (13). The present study was undertaken to evaluate the efficacy and safety of S-1 combined with low-dose twice-weekly cisplatin therapy (S-1/low-dose P therapy) in advanced and recurrent gastric cancer patients in an outpatient setting.

## Patients and Methods

**Eligibility criteria.** The study protocol was approved by the Kochi Health Science Center and written informed consent was obtained from all the patients. The eligibility criteria were: (i) histologically or cytologically confirmed gastric cancer; (ii) measurable disease; (iii) age 18 years or more; (iv) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 2 or less; (v) estimated life expectancy of 3 months or more; (vi) adequate bone marrow function (leukocyte count >3500/ $\mu$ l, neutrophil count >1500/ $\mu$ l and platelet count >100,000/ $\mu$ l); (vii) transaminases <3 times the upper limit of normal and normal renal function tests (creatinine level <1.5 mg/dl, or creatinine clearance >30 ml/min). Patients with a concomitant malignancy or serious concomitant disease were excluded from the study.

**Treatment schedule.** All patients were admitted to the hospital for the first 2 weeks of therapy. During the first two weeks, cisplatin (3 mg/m<sup>2</sup>) dissolved in 100 mL of physiological saline was administered by intravenous drip infusion over 30 minutes daily on 5 consecutive days of each week (days 1-5) and, after discharge, cisplatin (6 mg/m<sup>2</sup>) dissolved in 100 mL of physiological saline was administered by intravenous drip infusion over 30 minutes on 2 days of the week (day 1 and day 4). S-1 was

administered orally daily at a daily dose level of 80 mg/m<sup>2</sup> in two divided doses. Each treatment cycle consisted of 4 weeks of drug administration followed by a 2-week drug-free period (6 weeks in total). Cycles of treatment were repeated unless exacerbation of symptoms was observed. As a rule, the first cycle of treatment was administered in the hospital and the second and subsequent cycles were administered in the outpatient clinic.

**Study evaluation and statistical methods.** The primary endpoint of this study was the tumor response rate to the treatment protocol. Tumor response was evaluated according to the Japanese Research Society for Gastric Cancer (14). The primary lesion was estimated by roentgenographic and endoscopic findings and, for metastatic lesions, CT scanning was used. Adverse events were evaluated using the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.0 (NCI-CTC) (15). Survival time was counted from the day combined S-1/low-dose P therapy was started. The survival curve began on the day when the combined S-1/low-dose P therapy was started and the survival rate was calculated by the Kaplan-Meier method. The *U*-test was used for comparisons of antitumor efficacy.

## Results

**Patient characteristics.** Between June 2000 and July 2005, a total of 32 patients were enrolled in this study. Table I shows the background characteristics of the patients. There were 25 males and 7 females, with a median age of 60 years (range: 30-74 years). Twenty patients had received no prior treatment, and the other 12 had received some prior treatment consisting of 5-FU therapy in 1 case; low-dose FP therapy in 3; low-dose FP therapy (1st line) followed by paclitaxel therapy (2nd line) in 2; low-dose FP therapy (1st line), S-1 therapy (2nd line) followed by paclitaxel therapy (3rd line) in 1; S-1 therapy (1st line) followed by paclitaxel therapy (2nd line) in 1; CPT-11 and cisplatin therapy in 1; and UFT therapy (postoperative adjuvant therapy) in 3 cases.

The median follow-up period for the entire population was 13 months. Ambulatory treatment from the third week onward was possible in 31 (96.8%) of the 32 patients.

**Antitumor efficacy.** A total of 146 cycles of combined S-1/low-dose P therapy were administered, with a median of three cycles (range: 1-24) per patient. The results were rated as a complete response in 1 case, partial response in 24 and stable disease in 5. As shown in Table II, the response rate was 78.1% (95% confidence interval (CI): 61.2-89.0%). The median response duration was 5.0 months (range: 1.7-32.9 months). Analysis of the response rate according to whether previous treatment had been received, showed no difference between the previously untreated group (75.0%, 9/12) and the group that had received prior treatment (80.0%, 16/20) (*U*-test). Analysis of the response rate according to tumor site (Table III) showed that it was 100% effective (5/5) for primary gastric lesions, 80.0% (12/15) for intraperitoneal lymph node metastases, 66.7% (8/12) for

Table I. Patient characteristics (n=32).

Characteristic	Number of patients (%)
Gender	
Male	25 (78)
Female	7 (22)
Age (years): Median (range)	60 (30-74)
ECOG PS	
0	19 (59)
1	9 (28)
2	4 (13)
Type of lesion	
Unresectable	12 (38)
Recurrence	10 (31)
Residual	10 (31)
Histology	
Intestinal	12 (38)
Diffuse	20 (63)
Prior chemotherapy	
None	20 (63)
1 regimen	8 (25)
2 regimens	3 (9)
3 regimens	1 (3)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

hepatic metastases, 60.9% (3/5) for lung metastases and 73.3% (11/15) for peritoneal lesions.

**Survival time.** The MST after combined S-1/low-dose P therapy was 12.0 months (95% CI 8.9-15.1 months) and the one-year survival rate was 48.2% (95% CI 30.3-66.0%) (Figure 1).

**Adverse events.** The incidence of adverse events for the entire population was 56.3% (18/32). Grade 3 or greater adverse events were seen in 5 (15.6%) of the 32 patients. The major grade 3 or greater adverse events were thrombocytopenia (12.5%) and renal dysfunction (3.1%), as shown in Table IV.

## Discussion

We treated 32 patients with S-1/low-dose P therapy to evaluate its usefulness against advanced and recurrent gastric cancer, and the results showed a better response rate (78.1%) and MST (12.0 months) than with conventional FP therapy. The conventional low-dose FP therapy requires continuous 24-hour infusion of 5-FU, and this requirement can be eliminated by S-1/low-dose P therapy, in which 5-FU is replaced by an oral preparation (S-1). This regimen is simple and there are fewer complications than with the conventional method. Patients' compliance with therapy is improved by substituting S-1/low-dose P therapy for low-dose FP therapy.

Table II. Response to S-1/low-dose P therapy.

	CR	PR	SD	PD	Response rate	95% C.I.
All Patients	1	24	5	2	78.1% (25/32)	61.2-89.0
Prior chemotherapy						
No	1	15	3	1	80.0% (16/20)	58.4-91.9
Yes	0	9	2	1	75.0% (9/12)	46.8-91.1

CR: Complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease; C.I.: confidence interval.

Table III. Response to S-1/low-dose P therapy by evaluable lesions.

Site of lesion	CR	PR	NC	PD	Response rate
Primary	0	5	0	0	100.0% (5/5)
Intraperitoneal					
lymph nodes	1	11	3	0	80.0% (12/15)
Liver	1	7	4	0	66.7% (8/12)
Lung	0	3	2	0	60.0% (3/5)
Peritoneum	0	11	2	2	73.3% (11/15)
Bone	0	1	3	0	25.0% (1/4)
Other	0	5	1	0	83.3% (5/6)

CR: Complete response, PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease.

Table IV. Adverse events associated with S-1/low-dose P therapy.

Adverse event	Grade*				Incidence of grade 3-4	
	1	2	3	4	n	Percentage
<b>Hematological</b>						
Leukocytopenia	0	1	0	0	0	0%
Anemia	0	3	0	0	0	0%
Thrombocytopenia	0	1	4	0	4	12.5%
<b>Non-hematological</b>						
Nausea/vomiting	4	3	0	0	0	0%
Diarrhea	0	2	0	0	0	0%
Liver dysfunction	0	0	0	0	0	0%
Renal dysfunction	0	0	1	0	1	3.1%
Fatigue	2	1	0	0	0	0%

\*National Cancer Institute common toxicity criteria version 2.0.

Koizumi *et al.* (16) recommended the following dosing regimen for S-1 combined with cisplatin therapy for advanced gastric cancer based on the results of phase I and II clinical studies: S-1 for 3 weeks (80 mg/m<sup>2</sup>/day) followed by a 2-week drug-free period, and cisplatin on day 8 at a dose level of 60 mg/m<sup>2</sup>. They obtained a high response rate of 73.7% (14/19) with this regimen. Hyodo *et al.* (17) reported a regimen suitable for use in outpatient clinics in which S-1 is administered for 2 weeks at a dose level of 70 mg/m<sup>2</sup>/day,