

特

集

消化器疾患と漢方

Gastrointestinal
Research

消化管血流と漢方

河野 透*

Summary

漢方は日本の伝統的医学であり、西洋医学と同等に使用できる唯一の医療先進国である。消化器外科領域を中心に大建中湯は臨床で高い実績と信用を得た漢方薬でありながら、薬効発現の本質的な機序が不明であった。大建中湯の腸管血流増加作用を実験的に検証した結果、大建中湯の主要生薬である山椒の主成分 hydroxy- α -sanshool、乾姜の主成分 6-shogaol が腸管粘膜に作用し神経終末から神経ペプチド calcitonin gene-related peptide、腸管上皮細胞からアドレノメデュリンという2つの強力な微小血管拡張作用を有するカルシトニンファミリーペプチドを介して作用を発現し、さらに受容体関連因子をも増強させることで腸管血流を増加させることを概説した。また、血流低下が病因論的に関与しているクローン病への大建中湯の応用も、血流改善だけでなくカルシトニンファミリーペプチドによる抗 TNF- α 抑制効果からその可能性について言及した。

Key words

大建中湯 カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) アドレノメデュリン hydroxy- α -sanshool 6-shogaol

はじめに

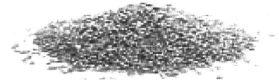
伝統医学が世界中で汎用されていることが世界保健機関 (World Health Organization : WHO) から報告され、さらに確固たるものにするように提言までなされている。漢方 (Kampo ; Japanese herbal medicine) は日本の伝統的医学であり、西洋医学と同等に使用できる唯一の医療先進国である。しかしながら、そのハーバルメディスンは西洋医学中心である欧米では代替補完医療の域を出ていないのが現状である。わが国でも、漢方に対して懐疑的であり、その作用機序に関してまったく関心がなかった。その理由は医師が納得できる

evidence-based medicine (EBM) のある情報を得ていないこと。もう一つ大きな理由は安全性である。その突破口となったのがわが国の消化器外科医を中心に使用されてきた大建中湯 (国際名 daikenchuto, 略称 DKT) の消化管血流増加作用機序に関する分子レベルでの研究成果である¹⁾。その研究が発端となり、プラセボを使用した二重盲検多施設臨床試験が全国大学病院の 80% が参加して開始された。さらに数年前より、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) は日本の漢方の代表として大建中湯の米国での臨床試験の許可を与え、2009年6月、メイヨークリニックで大建中湯の二重盲検臨床試験が開始され

*KONO Toru/旭川医科大学外科学講座消化器病態外科学分野

生薬エキスの構成

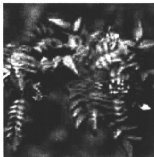
- 山椒 (Japanese pepper) 2.2%
- 乾姜 (processed ginger) 5.6%
- 人参 (ginseng radix) 3.3%
- マルトース粉末 (maltose powder) 88.9%



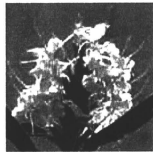
剤型：顆粒
薬剤の色：明るい灰白色



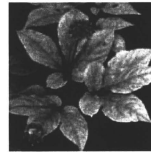
山椒
Japanese Pepper



乾姜
Processed Ginger



人参
Ginseng Radix



稻
Rice Plant

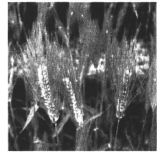


図 1. 大建中湯 Daikenchuto (DKT)

大建中湯の有効性が実証されたことは特筆すべき点である²⁾。

1 ■ 大建中湯と腸管血流

大建中湯は4種類の生薬エキスから構成されている(図1)。その90%近くはマルトースであり、甘く飲みやすい工夫がなされているが、二糖類なので低カロリーで、甘みも3分の1程度に抑えられている。大建中湯は1回2.5~5g, 1日3回服用することを基本としているが、服用しやすくしているのはマルトースのおかげである。ちなみに大建中湯の「大はきわめて」という意味で、建は建て直す、中は消化管を意味し、湯は水溶性を意味し、あわせて消化管を大々的に建て直すという意味で大建中湯と名づけられているそうである¹⁾。その成分を三次元 HPLC (high performance liquid chromatography) でみると sanshool や shogaol

など多数の化学的 성분で構成されていることが一目瞭然である(図2)。大建中湯は臨床で高い実績と信用を得た漢方薬であり、とくに、術後の麻痺性イレウス改善などを期待して使用されてきた^{3)~6)}。EBMは必ずしも十分とはいえないが、機序として腸管運動神経の関与が示唆され⁷⁾、腸管運動改善が期待できる機序である²⁾。ところが、大建中湯の健康保険上の適応は「腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの」とある。つまり、腸管運動改善効果は腹部膨満感の改善につながると考えられるが、適応の最初にある「腹が冷えて痛み」という点に関しての機序にはつながらない。実際、患者さんに大建中湯服用後の様子を尋ねると、しばしばお腹が温かくなるという経験談を聞くことができる。そこで、腹の冷えを改善することは消化管の血流改善と置き換えることができると考えた。しかしながら、腸管運動改善効果とは対照

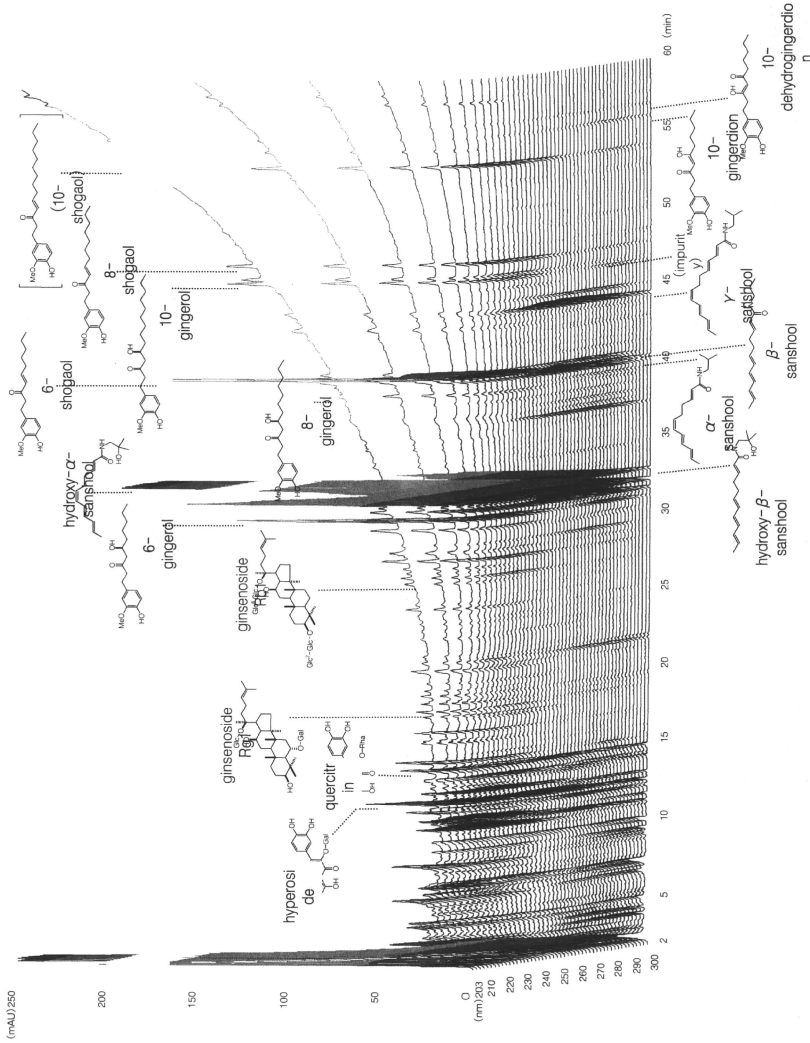


図 2. 大建中湯の 3D-HPLC による成分表示

的に大建中湯の腸管血流改善効果に関する機序はいまだに決着がつかない。そこで、われわれは最初に腸管血流増加機序解明を目的に実験をお

こない、大建中湯の腸管血流改善機序を薬理学的、分子生物学的に明らかにしたその概略と今後の展開について述べる。

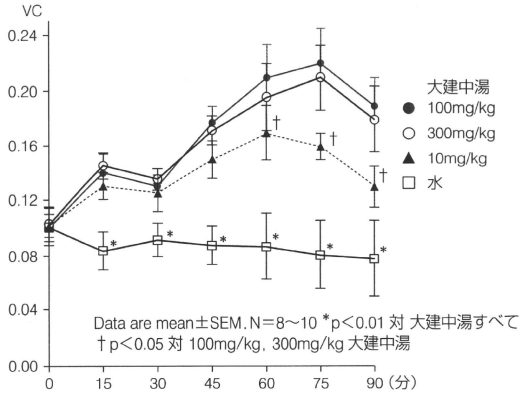


図 3. 大建中湯による腸管血流増加作用
VC: 血管コンダクタンス

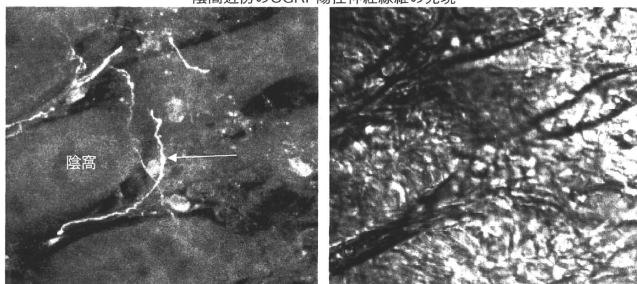
(Kono T *et al.*, 2008⁹⁾より引用)

2 腸管血流増加機序とカルシトニンファミリーペプチド

麻酔下に人工呼吸管理されたラットを使用し、腸管壁全体の血流を非接触型レーザー組織血流計にて血流指標は血管コンダクタンス (vascular conductance: VC) を用いた腸管血流測定系で大建中湯の血流増加作用を確認し、その作用機序を実証した (図 3)⁹⁾。本作用発現には神経組織由来のカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP) と非神経組織、とくに腸管上皮細胞由来のアドレノメデュリン (ADM) が深く関与することがわかった¹⁸⁾⁹⁾。CGRP は大建中湯の腸管運動改善機序の重要な因子としてもその関与が示唆されている¹⁰⁾。CGRP はおもに神経組織、とくに感覚神経で生成、放出される神経ペプチドで、ヒトがもちうる最も強い微小血管拡張物質であり、その他消化管に関連した作用では分泌作用、抗炎症性作用などが知られている。一方、ADM は CGRP と同じカルシトニンファミリーペプチドであり、強い微小血管拡張

作用をもつペプチドである¹¹⁾¹²⁾。CGRP と大きく異なる点は、生成する細胞が神経組織ではなく、上皮細胞、平滑筋細胞など非神経組織である。消化管で特徴的なのは腸管上皮細胞で ADM が産生されていることである (図 4)。また、作用機序も CGRP 同様に抗炎症性作用を有するが、抗サイトカイン作用が強く、とくに腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF)- α インターフェロン (IFN)- γ の抑制作用が知られている。さらに ADM 自身も抗菌物質としても知られている。つまり ADM と CGRP は産生部位の違いはあるものの微小血管拡張作用、抗炎症性作用、抗炎症性サイトカイン作用など多くの生理活性を有しており、大建中湯の多彩な作用機序解明において重要な手がかりとなっている。CGRP、ADM を理解するうえでもう一つの重要な要素はそれぞれの受容体の特色にある¹¹⁾。CGRP、ADM 受容体は恒久的に存在しない。リガンドをもたない 7 回膜貫通型の未成熟なカルシトニン受容体様受容体 (calcitonin receptor like receptor: CRLR) に調節性膜蛋白である RAMP (receptor activity modi-

陰窩近傍のCGRP陽性神経線維の発現



ADMの腸管粘膜上皮細胞での発現



図 4. CGRP と ADM の産生部位の違い

ADM: アドレノメデュリン, CGRP: カルシトニン遺伝子関連ペプチド

tying protein) が結合することで成熟化し受容体となることができる。複雑なのはその調節性膜蛋白の種類によって CGRP 受容体, ADM 受容体に変化してしまうことである (図 5)。大建中湯を腸管内に投与した実験でわれわれは粘膜に存在する感覚神経終末に貯蓄された CGRP を放出させるだけでなく CGRP 自身, および受容体となる CRLR と RAMP1 が強く腸管に誘導され, 腸管血流が投与直後から増加することを見出し報告した。また ADM 受容体成熟化に関与する RAMP2, RAMP3 の産生が増強されることも明らかにした。さらに大建中湯によって腸管粘膜上皮から ADM が放出されることを腸管上皮細胞株を使用した実験から明かとなり, 経口摂取された大建中湯が最初に接触する腸管粘膜に直接的に作用するのであれば, 粘膜に存在する神経終末と

腸管粘膜上皮細胞がファースト・ターゲットになり, 感覚神経終末から CGRP, 粘膜上皮細胞から ADM を放出させる機序が示唆された (図 6)。つぎに, 有効成分同定のために腸管粘膜上皮細胞培養系を使用して検討した結果, 生薬レベルで山椒と乾姜が ADM 産生増加作用があることが判明し, それらの成分について無作為化試験をおこなったところ, 山椒の主成分である hydroxy- α -sanshool, 乾姜の主成分である 6-shogaol に ADM 産生増加作用があることが明らかとなった。腸管血流測定系でも山椒の主成分である hydroxy- α -sanshool, 乾姜の主成分である 6-shogaol が血流増加機序の主役であることが明らかとなった。また, これらの成分が大建中湯を経口摂取後に血中成分として同定されることも明らかとなりつつあり, 現在検討を進めている。

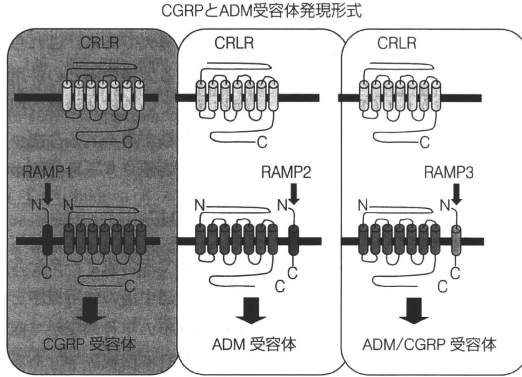


図 5. CGRP と ADM の受容体発現
 ADM：アドレノメデュリン
 CGRP：カルシトニン遺伝子関連ペプチド

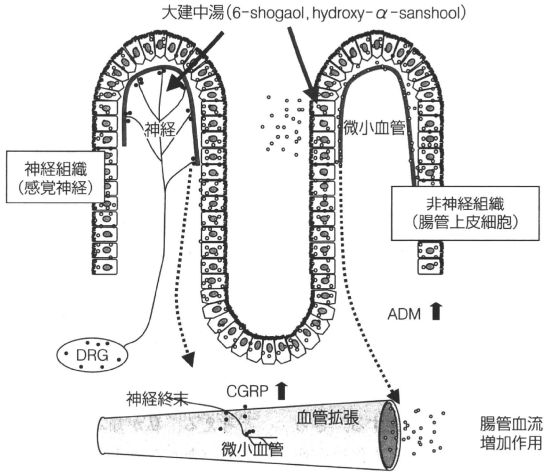


図 6. 大建中湯による腸管血流増加作用機序
 ADM：アドレノメデュリン, CGRP：カルシトニン遺伝子
 関連ペプチド, DRG：後根神経節

3 | カルシトニンファミリーペプチドと消化器疾患

大建中湯が粘膜感覚神経終末から CGRP、粘膜上皮細胞から ADM という 2 つのカルシトニンファミリーペプチドを放出させる機序が明らかになりつつあるが、CGRP および ADM に関して消化器病態分野では以前よりクローン病と強く関連づける報告が臨床的にも実験的にもなされている^{13)–15)}。とくに、くり返す全層性の炎症によって神経組織へのダメージも大きく、神経組織で産生される CGRP の減少がクローン病の血流障害や炎症などに関与していることが示唆され、外来性 CGRP が動物モデルで効果があることが報告されている。また、ADM に関して、動物モデルで外来性に投与することで効果があることが報告されており、CGRP と ADM がクローン病の治療薬としての可能性が示唆される結果ではあるが、外来性に投与することは全身の循環動態への影響、デリバリーの問題などから不可能であることは明らかである。しかしながら、腸管の内因性 CGRP や ADM の存在が腸管粘膜血流維持や抗炎症性作用に重要であることは疑いのないことである。したがって、大建中湯は局所的に内因性 CGRP や ADM を増強させる作用を有していることから、神経組織にダメージを受け CGRP がうまくはたらかない状態のクローン病腸管において腸管粘膜上皮から ADM を放出させ、CGRP 減少を補う形で血流異常や炎症性変化に対して大建中湯が有効である可能性があるという仮説が誕生する。さらに、ADM は TNF- α の産生を抑制する作用が報告されており⁹⁾¹⁶⁾、現在のクローン病治療における最も有効かつ有力な治療薬であるインフリキシマブとまったく同じ治療ターゲットであることも注目される¹⁷⁾。われわれもクローン病動物モデルで大建中湯の効果を確認できた⁹⁾。インフリキシマブやアダリムマブは TNF- α に対する抗体であるため、自己抗体産生など副作用も懸念され、長

期使用も制限されることが多い。また、費用面においても莫大である。これらの点からも、作用機序の異なる大建中湯との併用により現在 8 週に一回投与している抗体治療の期間も使用量も軽減できる可能性がある。したがって、大建中湯が医療費抑制に貢献できる可能性がある。

おわりに

これまで未公表データを含めて明らかとなりつつある大建中湯の作用機序を概説してきたが、漢方は 500 年の年月のなかで臨床的経験値から培われてきた日本伝統医学である。西洋医学と同じ医薬品として取り扱うことを国として認可してきたことは、国から医薬品と同等の品質を求められてきた経緯があり、漢方は品質が担保されたハーバルメディスンであるといえる。つまり、西洋医学と漢方を同時に使用できるわれわれ日本人医師が、基礎的にも臨床的にも EBM を構築し、世界に向けて発信することは医師としての義務であると考え。最近、同じように考える研究者たちによって大建中湯以外の漢方においても EBM の高いレベルでの報告がなされつつある。これまで米国ではハーバルメディスンを単なる代替医療としてとらえ国立補完代替医療センター (National Center for Complementary and Alternative Medicine : NCCAM) などが多くの予算で EBM を得るべく活動しているが、その研究対象となるハーバルメディスンは品質が保証され、EBM が高いレベルで支持されたものに限局すべきであると考え。私が知る限り、日本のハーバルメディスン (ただしエクス製剤に限る)こそ第一に検討すべきのものであると確信している。黒船で日本が開国し近代国家になった始まりは西欧のおかげである。漢方が日本から西欧への 21 世紀の黒船となることを期待する。

文献

- 1) Kono T, Kanematsu T, Kitajima M : Exodus of

- Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines : is it time yet? *Surgery* **146** : 837-840, 2009
- 2) Manabe N, Camilleri M, Rao A *et al* : Effect of Daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. *Am J Physiol Gastro-intest Liver Physiol* **298** : G970-G975, 2010
 - 3) Endo S, Nishida T, Nishikawa K *et al* : Dai-kenchu-to, a Chinese herbal medicine, improves stasis of patients with total gastrectomy and jejunal pouch interposition. *Am J Surg* **192** : 9-13, 2006
 - 4) Itoh T, Yamakawa J, Mai M *et al* : The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus. *J Int Med Res* **30** : 428-432, 2002
 - 5) Iwai N, Kume Y, Kimura O *et al* : Effects of herbal medicine Dai-Kenchu-to on anorectal function in children with severe constipation. *Eur J Pediatr Surg* **17** : 115-118, 2007
 - 6) Suehiro T, Matsumata T, Shikada Y *et al* : The effect of the herbal medicines dai-kenchu-to and keishi-bukuryo-gan on bowel movement after colorectal surgery. *Hepatogastroenterology* **52** : 97-100, 2005
 - 7) Shibata C, Sasaki I, Naito H *et al* : The herbal medicine Dai-Kenchu-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery* **126** : 918-924, 1999
 - 8) Kono T, Koseki T, Chiba S *et al* : Colonic vascular conductance increased by Daikenchuto via calcitonin gene-related peptide and receptor-activity modifying protein 1. *J Surg Res* **150** : 78-84, 2008
 - 9) Kono T, Kaneko A, Hira Y *et al* : Anti-colitis and-adhesion effects of daikenchuto via endogenous adrenomedullin enhancement in Crohn's disease mouse model. *Journal of Crohn's and Colitis* **4** : 161-170, 2010
 - 10) Sato Y, Katagiri F, Inoue S *et al* : Dai-kenchu-to raises levels of calcitonin gene-related peptide and substance P in human plasma. *Biol Pharm Bull* **27** : 1875-1877, 2004
 - 11) Brain SD, Grant AD : Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev* **84** : 903-934, 2004
 - 12) Martinez V, Tache Y : Calcitonin gene-related peptide and gastrointestinal function. In : *Handbook of Biologically Active Peptides*. ed by Kastin AJ, Elsevier, London, 2006, pp. 1005-1111
 - 13) Gonzalez-Rey E, Fernandez-Martin A, Chorny A *et al* : Therapeutic effect of urocortin and adrenomedullin in a murine model of Crohn's disease. *Gut* **55** : 824-832, 2006
 - 14) Reinshagen M, Flamig G, Ernst S *et al* : Calcitonin gene-related peptide mediates the protective effect of sensory nerves in a model of colonic injury. *J Pharmacol Exp Ther* **286** : 657-661, 1998
 - 15) Talero E, Sanchez-Fidalgo S, de la Lastra CA *et al* : Acute and chronic responses associated with adrenomedullin administration in experimental colitis. *Peptides* **29** : 2001-2012, 2008
 - 16) Wu R, Zhou M, Wang P : Adrenomedullin and adrenomedullin binding protein-1 downregulate TNF-alpha in macrophage cell line and rat Kupffer cells. *Regul Pept* **112** : 19-26, 2003
 - 17) Sandborn WJ : Clinical perspectives in Crohn's disease. Moving forward with anti-TNF-alpha therapy : current needs and future treatments. *Rev Gastroenterol Disord* **7** (Suppl 2) : S23-S35, 2007

特集 外科臨床に必要な漢方治療の知識

外科臨床に取り入れたい漢方治療とエビデンス

Evidence-based Kampo to take in the field of surgery

河野 透

KONO Toru

エビデンス重視の現代医療で漢方は異端児扱いである。世界が日本の伝統的薬草剤である漢方の例外的な高品質および標準化されている点に注目し始めている。その契機となったのが大建中湯の薬効機序に関する分子レベルの研究である。この研究を契機に米国でプラセボ二重盲検臨床試験が行われ大建中湯の有効性がいち早く証明された。黒船来襲前に日本の外科医が今の漢方を理解し、積極的に日常の外科臨床に取り入れるべきである。

はじめに

古の時代から植物由来の抽出物を利用した医療、ハーバル・メディシンが世界各地で利用されている。世界保健機構 WHO の試算によればこのような伝統医学は100ヶ国以上でそれぞれの基準を持って使用されている。伝統医療の主役であるハーバル・メディシンは欧米諸国では代替補完医療の枠組みの中にあり、エビデンス重視の現代医療の中に組み込まれることを阻んできた¹⁾。しかしながら高騰する医療費と合成薬剤の限界から代替補完医療に対する期待感が巻き起こり、米国では年間1億2千万ドル以上の巨額の研究費が投資され、代替補完医療の研究が行われてきた²⁾。残念ながら、米国の食品医薬品局(FDA)で認可されるにいたった代替補完医療はなく、そのような状況下でFDAは日本の伝統的薬草剤である漢方の例外的な高品質および標準化されている点に

注目し始めた。その契機となったのが大建中湯(TJ-100, Daikenchuto)の薬効機序に関する分子レベルの研究である³⁾⁻⁵⁾。

最近まで日本でも、漢方に対する偏見から多くの医師が漢方の薬効に関心を示すことはなかった。しかし大建中湯のエビデンスレベルの高い研究を契機に全国大学病院の80%が参加する大建中湯の二重盲検プラセボ比較試験が2009年から開始された。同時に米国で臨床試験が行われ大建中湯の有効性がいち早く証明された⁶⁾。今まさに米国で矢継ぎ早に臨床試験結果が生まれつつある。漢方、とくに大建中湯を中心に使用してきた日本の外科医だからこそ今の漢方を理解し、西洋医学と漢方医学の融合を始める契機となることを目的に、本稿で今の漢方の状況とそこに至るまでの大建中湯の研究を概説する。

旭川医科大学外科学講座消化器病態外科学分野 准教授

Key words: 代替補完医療 / 漢方 / エビデンス / 大建中湯 / カルシトニン遺伝子関連ペプチド / クロウン病

I. アメリカで漢方の臨床試験

2002年, 世界保健機構 WHO はグローバル戦略として伝統医療を世界中の医療に組み込むように提言していた。日本では80年代から漢方が医療保険として組み込まれ, 世界で唯一, 西洋医学とハーバル・メディシンを同時に保険診療できる環境になった。

漢方は日本独自に発展してきた伝統医療で, 起源は中国であるが, 中国では中医として発展してきたものである。

米国で代替補完医療が注目される契機となったのはアイオワ州選出のある上院議員が長年悩んでいた喘息がハーバル・メディシンで軽快したことに始まる。それまで政府関係者誰もが見向きもしなかったハーバル・メディシンに対して, 彼が中心となり議会で働きかけ, 1992年, 200万ドルという少額予算ではあるが国立衛生研究所 (National Institutes of Health : NIH) に Office of Alternative Medicine という代替医療を専門とするオフィスが初めて誕生した。その後, 組織は改組され国立補完代替医療センター NCCAM となり, 予算も年々大幅に増加し, 現在では1億2千万ドル以上の巨額の予算で運営されている。しかしながらエビデンス獲得のために行われた大規模臨床試験が次から次へとネガティブデータとなり, 最も可能性が高かった風邪治療に対するエキナセア (Echinacea) の有効性さえ証明することができなかった²⁷⁾。そこで困った FDA は安全性, 信頼性がきわめて高い日本の伝統医療である漢方に注目した。

従来, 米国には中国から中医が大量に健康食品として輸入されていたが重金属, 抗生物質, 農薬などが混入していたため副作用が多く発生し, 社会問題となり多くの医師たちは患者に説明し, 推奨することをためらってきた。そこで FDA は安全性第一の立場から米国の医師が納得できるエビデンスレベルの高い薬理作用機序, さらには臨床試験の結果をつまらに求めてきた。実際, 米国で

大建中湯の臨床試験を行うための FDA への治療薬申請は2005年に認可されている。しかしながら, 米国の外科医が臨床試験を行うに当たり, 十分納得できるだけのエビデンスの高い薬理作用機序がその時点でなかったため臨床試験は頓挫していた。しかし, 最近の大建中湯の基礎研究成果が米国の外科学会の権威ある雑誌に掲載され, 国際学会で発表されるようになって米国医師の理解が得られ始め, 臨床試験が米国でもトップテンに入る病院で次々と計画されるようになり, すでにメイヨー・クリニックで行われた正常人による腸管運動促進作用に関して, 最初のプラセーボ使用の二重盲検試験で大建中湯の有効性が証明された⁶⁾。

II. 大建中湯のエビデンスのある薬効機序

1. 大建中湯

これから述べていく大建中湯 (TJ-100, TU-100) はツムラで抽出されたものである。大建中湯は日本で最も多く使用されている漢方薬である。構成生薬は3種類で山椒 (サンショウ2.2%), 乾姜 (カンキョウ5.6%), 人參 (ニンジン3.3%) で, 残りはマルトース (膠糖コウイ) でできている⁴⁾。中医にも大建中湯があるが, 山椒は入っていない。またすべて抽出されたエキス製剤である。3D-HPLC で成分をみても多数の化学物質が含まれていることがわかる (図1)。適応症は腹部膨満感, 腹部の冷えの改善であるが, 実臨床では術後の腸管運動麻痺改善目的で使用されることが多い^{8)~10)}。

2. 腸管血流増加

大建中湯の薬理作用機序に関して, 最初に注目されたのが腸管運動亢進作用で神経ペプチドでカルシトニン・ファミリー・ペプチドの一つである CGRP (calcitonin gene related peptide) が大建中湯によって刺激されることが報告され, さらにアセチルコリン, セロトニンなど神経因子やモチリン, パニロイド受容体が関与することが報告された^{11)~16)}。CGRP は末梢血管拡張作用が最も強いペプチドであることは有名であり¹⁷⁾, われわれは

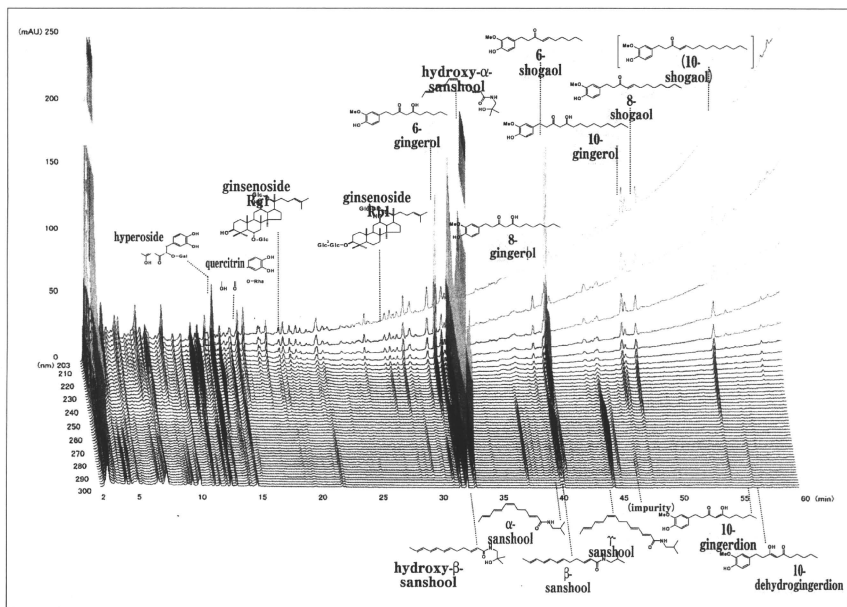


図1 大建中湯の3D-HPLC

3-D HPLC(three-dimensional high-performance liquid chromatography)によって大建中湯(TJ-100)の構成生薬に含まれる主要成分以外の農薬、重金属、抗生物質などが含まれていないことが明らかとなった。

機序解明が遅れていた腹部の冷えの改善に関与しているという仮説の元に研究を進めた⁴⁾⁵⁾。その結果、CGRPだけでなくCGRP受容体関連因子も大建中湯によって刺激を受けることが明らかとなった。CGRPの受容体は恒常的に存在せず、未成熟な受容体であるCRLR(calcitonin receptor-like receptor)が成熟化するプロセスが必要で、その成熟化にはRAMP(receptor activity-modifying membrane protein)が必須であり、さらに検討をすすめるとRAMPには3種類のタイプがあり、RAMP1が成熟化に関与するとCGRP受容体になるが、RAMP2、RAMP3が成熟化に関与するとCGRPと同じカルシトニン遺伝子関連ペプチドであるADM(adrenomedullin)の受容体に変化することが報告されていた¹⁷⁾。われわれ

の実験結果から大建中湯によってRAMP1, 2, 3いずれも増加することが明かとなり、カルシトニン・ファミリー・ペプチドの二つのペプチド、CGRPとADMおよびその受容体関連因子が大建中湯の血流改善機序に関与していることが示唆された。

両ペプチドの生理学的作用で共通しているのは強い末梢血管拡張作用である^{17)~19)}。さらにCGRPは腸管運動亢進作用、分泌作用があり²⁰⁾、ADMには抗炎症性サイトカイン作用がある²¹⁾。したがって、大建中湯の多彩な作用を理解する上できわめて重要な鍵となるペプチドである。両ペプチドの大きな違いは産生部位である。CGRPは主に神経終末など神経組織、ADMは主に上皮細胞、平滑筋細胞など非神経組織である。大建中湯が腸管

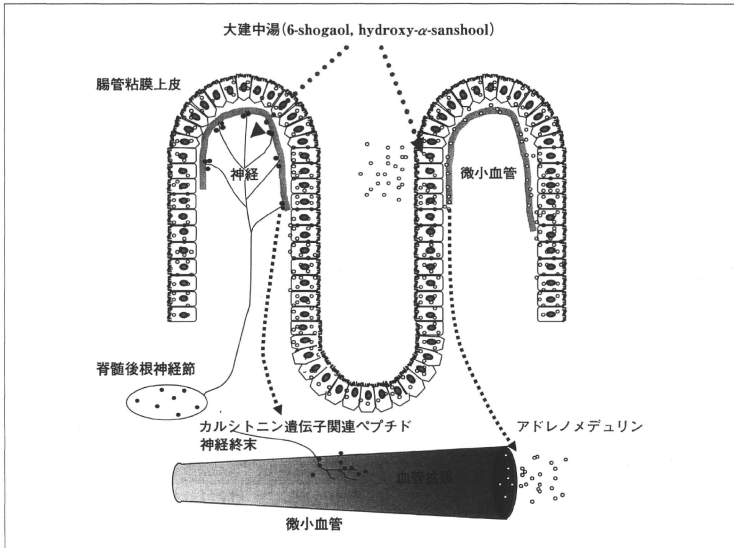


図2 大建中湯と腸管血流

大建中湯が腸管粘膜上皮細胞と感覚神経終末を刺激することでアドレノメデュリンとカルシトニン遺伝子関連ペプチドおよび受容体関連因子が動員され血流増加が起こることが推察された。

粘膜上皮細胞と感覚神経終末を刺激することで ADM と CGRP および受容体関連因子が動員され血流増加が起こることが推察された(図2)。そこで次に成分レベルでの解析を進めるため腸管上皮培養細胞を用いた。腸管上皮細胞が ADM を産生することを確認し、大建中湯によって濃度依存性に ADM 産生が起こり、生薬レベルでは山椒と乾姜が ADM 産生を起こすことを確認した。さらに山椒と乾姜の主成分のランダム試験を行い、hydroxy- α -sanshool と 6-shogaol が有効成分であることが判明した。

3. クロウン病

クローン病は炎症性腸疾患の代表的疾患であり原因は特定されていない。30年前には1,000人にも満たなかったが、その後患者数は急増し、現在日本全体で13,000人以上いると厚労省難病患者登

録数から推定されている。欧米では100万人以上のクローン病患者がいてと推定されている。クローン病は漢方が確立した時代には存在しなかった疾病である。日本において一時期、厚労省炎症性腸疾患班会議で大建中湯をクローン病に使用することが推奨されたことがあったが、臨床の効果はあるものの機序が不明ということで、現在では一部の専門医師が使用しているに過ぎない。そのクローン病において腸管血流が減少していることが動物モデルおよび臨床でも報告されている²²⁾²³⁾。その原因として繰り返す炎症で神経がダメージを受け、とくに血流に関与する CGRP が顕著に減少していることが原因と考えられている。腸管血流低下によってクローン病の主病変である潰瘍治療が遅延し、肉芽の過剰形成それに伴う腸管狭窄に寄与していると考えられ、さらに潰瘍病変再発原因にも考えられていて血流改善が重要な治療タ

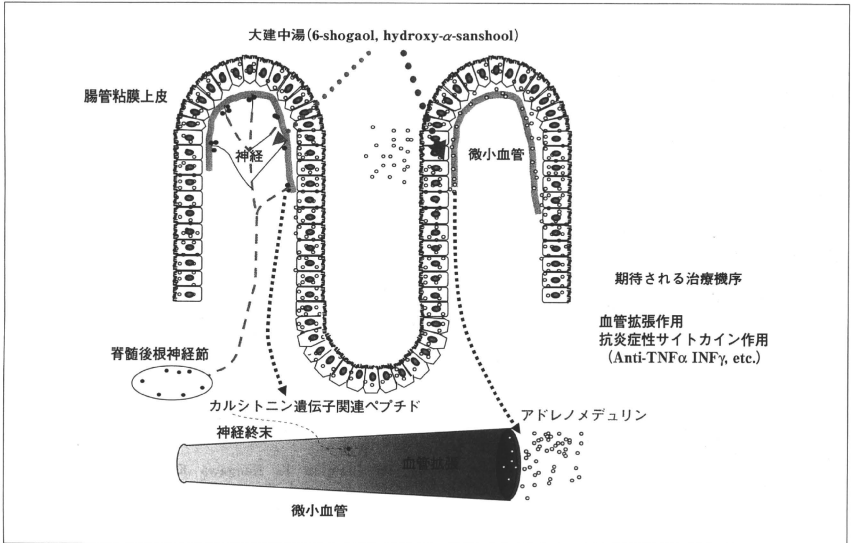


図3 大建中湯とクローン病

クローン病において繰り返す炎症でダメージを受けている神経組織から血流維持に必要なカルシウム遺伝子関連ペプチドが減少し、血流低下が発生。大建中湯は腸管粘膜上皮細胞のアドレノメデュリンを刺激することで血流を改善する可能性とアドレノメデュリンによる抗炎症性サイトカイン、とくにクローン病治療のターゲットである TNF α や INF γ を抑制し、炎症を制御できる可能性の2つが考えられる。

ターゲットになりうるということが指摘されているが具体的な治療法は存在しない^{24)~26)}。

そこで、大建中湯は減少した腸管血流を増加させ、クローン病の病勢悪化を防ぐことができるのではないかと考えた⁴⁾。また、ADM には抗炎症性サイトカイン作用が報告されており、クローン病における病因論的に関与している重要な炎症性サイトカインである TNF α や INF γ に対する抑制効果も期待できると考え研究を進めた³⁾。とくに TNF α 抗体は臨床的に特効薬的に使用され劇的な効果を生んでいる^{27)~29)}。そこで、大建中湯がクローン病動物モデルにおいて炎症性サイトカインを抑制するか検討した結果、腸管粘膜の炎症性サイトカイン TNF α と INF γ を抑制することを明らかにした。また大建中湯を投与することで粘膜障害が軽減することも観察された。血流に関してもクローン病変部の血流低下が大建中湯投与に

よって正常腸管レベルまで改善されることが観察された(投稿中)。

クローン病において大建中湯を投与する臨床的意義は、繰り返す炎症でダメージを受けたことで神経組織が破壊され血流維持に必要な CGRP が減少した腸管において腸管粘膜上皮細胞の ADM を刺激することで CGRP 減少を補い、血流を改善する可能性と ADM による抗炎症性サイトカイン、とくにクローン病治療のターゲットである TNF α や INF γ を抑制し、炎症を制御できる可能性の2つが考えられる(図3)。現在、日米でプラセボ使用二重盲検試験が計画されており、その結果が期待される。

おわりに

最近の研究で大建中湯の成分が吸収され血中に増加することが明らかとなり(投稿中)、ますます

機序解明が進むものと考えられる。漢方が代替補完医療から脱出し、西洋薬と同じように使用される時代はもうそこまできている⁴⁾。漢方のエビデンスの高い臨床試験結果がこれからどんどんと国際誌に発表され、黒船となって日本に押し寄せてくることは間違いない状況で、これまでの経緯か

ら日本において外科医が中心となってエビデンスの高い臨床試験に参加することが第一歩であるが、その前に外科臨床において実際に漢方を使用し、その効果を実感することが肝要であり、本特集がそのきっかけとなることを期待する。

文 献

- Zollman, C. A Vickers : What is complementary medicine? *Bmj* 319(7211) : 693-696, 1999.
- Turner RB, R Bauer, K Woelkart, et al : An evaluation of *Echinacea angustifolia* in experimental rhinovirus infections. *N Engl J Med* 353(4) : 341-348, 2005.
- Kono T, Kaneko A, Hira Y, et al : Anti-colitis and adhesion effects of daikenchuto via endogenous adrenomedullin enhancement in Crohn's disease mouse model. *J Crohn's & Colitis* 4 : 161-170, 2010.
- Kono T, Kanematsu T, Kitajima M : Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines: is it time yet? *Surgery* 146(5) : 837-840, 2009.
- Kono T, Koseki T, Chiba S, et al : Colonic vascular conductance increased by Daikenchuto via calcitonin gene-related peptide and receptor-activity modifying protein 1. *J Surg Res* 150(1) : 78-84, 2008.
- Manabe N, Camilleri M, Rao A, et al : Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 298(6) : G970-975, 2010.
- Sampson W : Studying herbal remedies. *N Engl J Med* 353(4) : 337-339, 2005.
- Endo S, Nishida T, Nishikawa K, et al : Dai-kenchu-to, a Chinese herbal medicine, improves stasis of patients with total gastrectomy and jejunal pouch interposition. *Am J Surg* 192(1) : 9-13, 2006.
- Itoh T, Yamakawa J, Mai M, et al : The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus. *J Int Med Res* 30(4) : 428-432, 2002.
- Suehiro T, Matsumata T, Shikada Y, et al : The effect of the herbal medicines dai-kenchu-to and keishi-bukuryogan on bowel movement after colorectal surgery. *Hepatogastroenterology* 52(61) : 97-100, 2005.
- Jin XL, Shibata C, Naito H, et al : Intraduodenal and intrajejunal administration of the herbal medicine, dai-kenchu-to, stimulates small intestinal motility via cholinergic receptors in conscious dogs. *Dig Dis Sci* 46(6) : 1171-1176, 2001.
- Nagano T, Itoh H, Takeyama M : Effect of Dai-kenchu-to on levels of 3 brain-gut peptides (motilin, gastrin and somatostatin) in human plasma. *Biol Pharm Bull* 22(10) : 1131-1133, 1999.
- Sato Y, Katagiri F, Inoue S, et al : Dai-kenchu-to raises levels of calcitonin gene-related peptide and substance P in human plasma. *Biol Pharm Bull* 27(11) : 1875-1877, 2004.
- Satoh K, Hashimoto K, Hayakawa T, et al : Mechanism of atropine-resistant contraction induced by Dai-kenchu-to in guinea pig ileum. *Jpn J Pharmacol* 86(1) : 32-37, 2001.
- Satoh K, Hayakawa T, Kase Y, et al : Mechanisms for contractile effect of Dai-kenchu-to in isolated guinea pig ileum. *Dig Dis Sci* 46(2) : 250-256, 2001.
- Shibata C, Sasaki I, Naito H, et al : The herbal medicine Dai-Kenchu-To stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery* 126(5) : 918-924, 1999.
- Brain, SD, AD Grant : Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev* 84(3) : 903-934, 2004.
- Hinson JP, Kapas S, Smith DM : Adrenomedullin, a multi-functional regulatory peptide. *Endocr Rev* 21(2) : 138-167, 2000.
- Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al : Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 192(2) : 553-560, 1993.
- Kastin AJ : Calcitonin gene-related peptides and gastrointestinal function. *Handbook of Biologically Active Peptides* 138 : 1005-1011, 2006.
- Wu R, Zhou M, Wang P : Adrenomedullin and adrenomedullin binding protein-1 downregulate TNF-alpha in macrophage cell line and rat Kupffer cells. *Regul Pept* 112(1-3) : 19-26, 2003.
- Carr ND, Pullan BR, Schofield PF : Microvascular studies in non-specific inflammatory bowel disease. *Gut* 27(5) : 542-549, 1986.
- Hulten L, Lindhagen J, Lundgren O, et al : Regional intestinal blood flow in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology* 72(3) : 388-396, 1977.
- Angerson WJ, Allison MC, Baxter JN, et al : Neoterminal ileal blood flow after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Gut* 34(11) : 1531-1534, 1993.
- McLeod RS, Wolff BG, Ross S, et al : Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 52(5) : 919-927, 2009.
- Hatoum OA, Heidemann J, Binion DG : The intestinal microvasculature as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Ann N Y Acad Sci* 1072 : 78-97, 2006.
- Zabana Y, Domenech E, Manosa M, et al : Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: 9-year experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 31(5) : 553-560, 2010.
- Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K : Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 15(10) : 1460-1466, 2009.
- Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P : Immunosuppression in inflammatory bowel disease: traditional, biological or both? *Curr Opin Gastroenterol* 25(4) : 323-328, 2009.



Original article

A feasibility study of postoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin (CDDP) for gastric carcinoma (CCOG0703)

YASUHIRO KODERA¹, AKIHARU ISHIYAMA², TAKAKI YOSHIKAWA³, TAKASHI KINOSHITA⁴, SEIJI ITO⁵, HIROYUKI YOKOYAMA⁶, YOSHINARI MOCHIZUKI⁶, HIROAKI ITO⁷, AKIRA TSUBURAYA³, JUNICHI SAKAMOTO⁸, and AKIMASA NAKAO¹ for the Chubu Clinical Cancer Group

¹Department of Surgery II, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

²Department of Surgery, Okazaki City Hospital, Okazaki, Japan

³Department of Surgery, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan

⁴Department of Surgery, Yokkaichi Municipal Hospital, Yokkaichi, Japan

⁵Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan

⁶Department of Surgery, Komaki Municipal Hospital, Komaki, Japan

⁷Department of Surgery, Tajimi Hospital, Tajimi, Japan

⁸Young Leaders Program, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

Abstract

Background. The outcome of stage III gastric cancer patients treated by D2 dissection followed by adjuvant chemotherapy with S-1 remains unsatisfactory. Moreover, some patients with a preoperative diagnosis of stage II/III turn out to be stage IV after surgical exploration, and a standard postoperative treatment for this population has not been established.

Methods. A feasibility study of postoperative S-1/cisplatin (CDDP) was performed with patients who underwent gastrectomy for what turned out to be a stage IV gastric cancer. The primary endpoint of the trial was the relative dose intensity during five courses of S-1/CDDP. Several criteria to skip, postpone, or reduce the dose had been predetermined.

Results. Between 2007 and 2009, 31 patients were accrued, including 19 patients who were positive for peritoneal washing cytology, 6 with peritoneal seeding, 5 with metastasis to the paraaortic nodes, and 4 with other distant metastases. Only 7 patients completed five cycles as planned (median, two cycles). The median relative dose intensities of S-1 and CDDP were 37% and 40%, respectively. Causes of treatment failure were failure to fulfill criteria for starting a new course within 5 weeks of the last administration of S-1 in 7, patient refusal in 6, disease recurrence/progression in 4, need to reduce dose by two levels in 4, and two successive skips of CDDP in 3 patients. The median progression-free survival time of all patients was 363 days.

Conclusions. Although promising in the neoadjuvant and advanced/metastatic setting, S-1/CDDP is too toxic as a post-gastrectomy treatment for Japanese patients.

Key words Gastric cancer · Metastasis · S-1 · CDDP · Relative dose intensity

Introduction

Gastric carcinoma is the second most common cause of cancer-related death worldwide [1], and remains a major health problem in the Far East. The survival of patients with gastric cancer is often dismal even if treated with potentially curative resection, and various perioperative therapies directed against micrometastases have been proposed and delivered in addition to improve the outcome [2–4].

In Japan, S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) has become a key drug in the treatment of gastric cancer. It was found to be remarkably active as a single agent in the treatment of unresectable/metastatic gastric cancer [5, 6], while the response rate was shown to be further enhanced by the addition of cisplatin (CDDP), exceeding 70% in a phase II trial [7]. A phase III trial has shown that single-agent S-1 administered postoperatively for 1 year significantly improves the outcome of patients with stage II/III gastric cancer over treatment with surgery alone [4]. Another phase III trial has shown the benefit of S-1/CDDP over S-1 in the treatment of unresectable/metastatic cancer [8]. These facts point to a strategy of administering S-1/CDDP instead of S-1 alone as an adjuvant therapy for the further improvement of outcome in patients with resectable disease, although the gastrointestinal toxicity of this combination casts doubt as to its feasibility when delivered postoperatively.

Advanced gastric cancer is often associated with peritoneal metastasis. Current imaging studies rarely detect peritoneal deposits, although the detection of even minute amounts of cancer, such as those represented by positive cytology of peritoneal washes, usually renders the cancer incurable [9]. This knowledge

Offprint requests to: Y. Kodera

Received: March 10, 2010 / Accepted: May 19, 2010

prompted several investigators to perform staging laparoscopy prior to radical surgery [10]. However, it is not currently considered as a part of routine preoperative workup in Japan, where gastric cancer is one of the commonest types of cancer and is often treated at community hospitals in the hands of general surgeons. Consequently, a certain proportion of patients for whom curative surgery had been planned turn out to have a stage IV disease at surgery, in the form of peritoneal deposits and positive washing cytology. When peritoneal deposits are found to be minimal, these patients usually undergo resection as planned, but no evidence-based strategy as a postoperative therapy exists for this population.

In the present study, the feasibility of an S-1/CDDP combination given postoperatively was evaluated, primarily to establish a standard of care for patients who undergo gastrectomy for stage IV disease. In addition, we had an intention to test this combination as a candidate for novel postoperative adjuvant chemotherapy to be delivered to stage III patients, whose prognosis remain poor when treated with postoperative S-1 monotherapy, the current standard of care.

Patients and methods

Patient eligibility

Eligible patients had to meet all of the following criteria: (i) a confirmed diagnosis of gastric adenocarcinoma, (ii) age less than 75 years, (iii) gastrectomy performed within 6 weeks of initiation of chemotherapy (iv), stage IV disease according to the *Japanese classification of gastric carcinoma* [11] as confirmed by preoperative imaging studies and/or histopathological examinations, (v) no prior treatment besides surgery, (vi) European Cooperative Oncology Group performance status of 0 to 1, (vii) adequate organ functions, defined as white blood cell count 4000–12000/mm³, total neutrophil count 2000/mm³ or more, platelet count 100000/mm³ or more, hemoglobin 9.0 g/dL or more, serum creatinine within the normal range according to the criteria of the hospital where the study was performed, total serum bilirubin less than 1.5 mg/dl, serum aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase less than 100 IU/l, and creatinine clearance 60 ml/min or more. Patients had to have a life expectancy of more than 3 months, with no other active malignancies or uncontrolled concomitant diseases. Written informed consent was obtained from all participants after they had received a full explanation of the nature of the study. The study was approved by the institutional review board of Nagoya University Hospital and all other hospitals belonging to the Chubu Clinical Oncology Group (CCOG) that participated in this multicenter trial.

Pretreatment evaluation, treatment plan, and dose attenuation

At baseline, a complete medical history was taken, and a physical examination was performed. Laboratory assessment at baseline included blood cell counts, serum chemistry profiles, serum tumor markers (carcinoembryonic antigen; CA19-9), and urinalysis. Patients also underwent a baseline electrocardiographic examination and computed tomography (CT) scans of the chest, abdomen, and pelvis. At surgery, the intraperitoneal cavity was searched for peritoneal deposits and a cytologic examination of the peritoneal washes collected at the Douglas pouch was routinely performed. Histopathological detection of cancer cells by this examination is designated in the *Japanese classification of gastric carcinoma* [11] as CY1 and the patient is subsequently classified as stage IV.

Chemotherapy was to be started at 2–6 weeks after surgery. Patients received S-1 orally at the following doses twice daily for 3 weeks, followed by 2 weeks without chemotherapy. Patients with a body surface area of less than 1.25 m² received 80 mg daily; those with a body surface area of 1.25 m² to less than 1.5 m² received 100 mg daily; and those with a body surface area of 1.5 m² or greater received 120 mg daily. This 5-week cycle was repeated mainly in an outpatient setting. The exception was the delivery of CDDP, for which the patients were to be admitted for three nights and given continuous intravenous fluid administration with the antiemetics granisetron and dexamethasone. Five cycles of S-1/CDDP were to be delivered as a protocol treatment, after which the patients were recommended to receive further chemotherapy with single-agent S-1 in the absence of disease progression. If the patients had either hematological toxicity of grade 3 or greater, nonhematological toxicity of grade 2 or greater, serum creatinine exceeding the normal range according to the criteria of the hospital, or creatinine clearance of less than 50 ml/min during the previous course, the daily dose of S-1 was decreased from 120 mg to 100 mg, from 100 mg to 80 mg, or from 80 mg to 50 mg, and the dose of CDDP was decreased by 10 mg/m². If the patients failed to fulfill the above criteria on day 1 of the new course, the new course was to be postponed until recovery. If such toxicity occurred on day 8, CDDP was to be skipped. Under these strict rules, the protocol treatment was to be discontinued in the event of (i) postponement of the new course for 3 weeks in a row, (ii) dose reduction of S-1 or CDDP by two levels, (iii) skipping CDDP for two cycles in a row, (iv) other adverse events that were considered unmanageable, (v) withdrawal of consent from the patient, or (vi) disease recurrence or progression. Patients who failed the treatment were allowed to be given a second-

line chemotherapy at the discretion of the surgeons/oncologists.

Disease status was assessed once every 3 months on the basis of serum tumor markers and at least once every 6 months by CT scanning until the completion of five cycles of treatment. Adverse events were monitored by interviews, blood chemistry profiles, and blood cell counts once every 2 weeks. All toxic effects were graded according to National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC; version 2.0).

Endpoints and study design

The primary endpoint of the study was the relative dose intensity (percentage of the dose actually administered out of the planned dose calculated from the body surface area) during five cycles of treatment with S-1/CDDP. The secondary endpoints were the proportion of patients who tolerated five cycles, safety, progression-free survival time, and overall survival time.

No data on relative dose intensity actually exist for the present combination therapy in the postoperative setting. A relative dose intensity of 80% is generally considered acceptable. Postoperative S-1/CDDP could be considered feasible for further exploration if the parameter in this study fell between 66% and 95% (95% confidence interval when a relative dose intensity of 80% was obtained with 27 patients). Thus, the accrual of 30 patients was planned to prove this point.

Results

Patient population

Thirty-one patients were enrolled between October 2007 and February 2009. The demographic and clinicopathological characteristics of the patients are shown in Table 1. The mean age of the patients was 61.5 years

(range, 34–73 years). The male/female ratio was 22:9. Ten patients underwent distal gastrectomy and the other 21 received a total gastrectomy. Splenectomy was performed in 10 patients, of whom 1 also underwent resection of the pancreatic tail. Three patients underwent coresection of the transverse colon and 1 patient received a hepatectomy. Surgery in 19 patients was R2 resection, mostly due to peritoneal deposits, whereas surgery turned out to be R1 in 9 patients who were positive for cytologic examination of the peritoneal washes (CY1) without any other distant metastasis. Three other patients underwent R0 resection. One of these had been classified as stage IV due to pT4bN2 disease but had a curative resection. One patient had metastasis to the paraaortic lymph node and underwent D3 dissection (eradication of the paraaortic lymph nodes). Another patient had a liver metastasis which was coresected.

Compliance, relative dose intensity, and toxicity

The median relative dose intensity of CDDP was 40% and that of S-1 was 37% (Fig. 1). Patients tolerated a median of two cycles of treatment, and only seven patients (22%) completed all five cycles. The reasons for discontinuation of the treatment were failure to start S-1 within 3 weeks after the end of the previous course in seven patients, patient refusal due to adverse events in six patients, disease progression in four patients, dose reduction of S-1 or CDDP by two levels in four patients, and skipping CDDP for two cycles in a row in three patients. Time to treatment failure was 70 days (Fig. 2). Most patients (15/20; 75%) who discontinued the designated treatment due to adverse events received chemotherapy with single-agent S-1. Only S-1 delivered as the protocol treatment was included in the calculation of relative dose intensity.

The most frequent grade 3/4 toxicity was neutropenia, observed in 29% of the patients (Table 2). Grade 3/4

Table 1. Patient demographics ($n = 31$)

Variables	Mean (range)	
Age (years)	61.5	(34–73)
Sex	Male/female	22/9
PS (ECOG)	0/1	21/10
pT	T3/T41/T4b	2/18/10
pN (JCGC)	N0/N1/N2/N3/NX	1/10/14/5/1
pN (TNM)	N0/N1/N2/N3/NX	1/2/7/20/1
Liver metastasis	Negative/positive	29/2
Peritoneal metastasis	Negative/positive	23/8
M (TNM)	M0/M1	15/16
Peritoneal washing cytology	Negative/positive	8/20

PS, performance status; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; JCGC, Japanese classification of gastric carcinoma; TNM, tumor node metastasis classification by the International Union Against Cancer

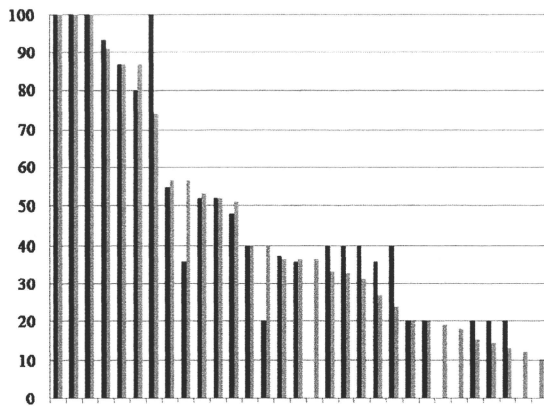


Fig. 1. Relative dose intensity of S-1 (gray bars) and cisplatin (CDDP; black bars) in each patient registered. The median relative dose intensities of S-1 and CDDP were 37% and 40%, respectively. S-1 given as monotherapy after failure of the protocol treatment was excluded from the calculation of relative drug intensity

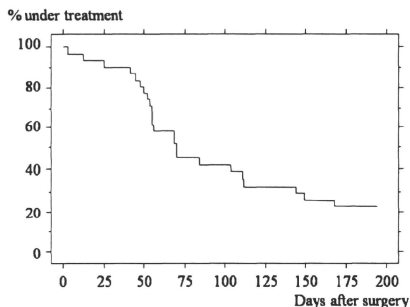


Fig. 2. Curve showing time to treatment failure. The median number of cycles delivered was two, with only 7/31 patients completing the five cycles as originally planned

nonhematological toxicity included anorexia (23%), nausea (10%), and fatigue (10%). Anemia of all grades was observed in 97% of the patients, possibly reflecting the fact that the treatment was given postoperatively. Anorexia and nausea of all grades was observed in 77% and 74%, respectively. The most prominent skin manifestation was pigmentation, a symptom peculiar to S-1, showing diffuse darkening of skin color, which is sometimes observed in various parts of the body.

Survival

At a median follow-up time of 536 days or until death, the median progression-free survival time was

Table 2. Adverse events

Events	All grades (%)	Grade 3 and 4 (%)
Leukopenia	21 (68)	2 (6.5)
Neutropenia	21 (68)	9 (29)
Anemia	30 (97)	5 (16)
Thrombocytopenia	13 (42)	0 (0)
Anorexia	24 (77)	7 (23)
Nausea	23 (74)	3 (10)
Vomiting	7 (23)	0 (0)
Fatigue	17 (55)	3 (10)
Diarrhea	13 (42)	1 (3.2)
Pigmentation	12 (39)	0 (0)
Stomatitis	8 (26)	0 (0)
GOT	13 (42)	0 (0)
GPT	12 (39)	0 (0)
Bilirubin	3 (9.6)	0 (0)
Creatinine	6 (19)	0 (0)

363 days, and the median overall survival time was 813 days (Fig. 3).

Discussion

Preoperative or perioperative adjuvant therapy with cytotoxic agents with or without radiation is considered promising for the treatment of gastric cancer [2–4]. In a trial testing perioperative chemotherapy, chemotherapy was more easily delivered preoperatively than postoperatively [3], partially because patients are more vulnerable to the drug-related adverse reactions shortly after gastrectomy. Accurate staging by arrays of examinations including staging laparoscopy followed by several months of preoperative therapy is not suitable for

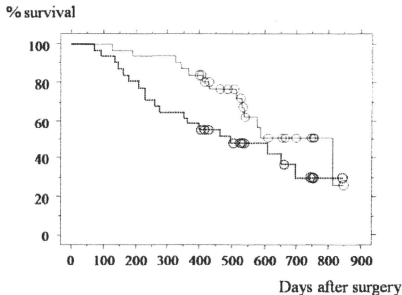


Fig. 3. Overall survival (solid line) and progression-free survival (dotted line) of all patients obtained after the mean follow up of 536 days or until death

delivery in general practice worldwide, and the standard of care in the United States, for example, is surgery followed by postoperative chemoradiation [2]. The optimal moment to perform curative surgery during the course of multimodal treatment is actually unknown, and is often decided upon according to common medical practice in each country.

Gastric cancer is more often diagnosed at an early stage in Japan compared with the timing in Western countries, due in part to nationwide screening, and this has led to a favorable outcome [12]. Early diagnosis and early treatment has therefore been considered the gold standard, and surgery is generally performed as soon as possible for fear of disease progression. Owing to the limitations in the sensitivity of preoperative imaging studies, with staging laparoscopy still not a standard practice in community hospitals, peritoneal metastases are sometimes found at surgery, either as macroscopically recognizable deposits or as micrometastases (CY1). In such circumstances, surgeons often proceed with gastrectomy as originally planned, and what is considered as the best available chemotherapy is given afterwards. Whether this strategy is superior to stomach-conserving therapy (staging laparoscopy followed by chemotherapy) is unknown, and the question is currently under investigation by a Japan Clinical Oncology Group (JCOG) randomized trial [13]. In the meantime, identification of the best available chemotherapy in the postoperative setting is warranted. It was logical to consider S-1/CDDP as a candidate for the standard of care in this setting, because this combination achieved a significantly longer median survival time in a phase III trial for advanced/metastatic gastric cancer when compared with S-1 monotherapy [8].

In the present study, the feasibility of postoperative S-1/CDDP was explored with patients who underwent surgery for stage IV disease. Another intention was that a positive result in this study may lead to the future application of this promising regimen as postoperative adjuvant therapy for stage III cancer, whose outcome remains unsatisfactory with the strategy of surgery followed by single-agent S-1. Difficulties had been anticipated, however, because the Japanese patients seemed vulnerable to various adverse events in the postoperative setting. S-1/CDDP has been feared because of its gastrointestinal and renal toxicity. Nausea and anorexia are commonly observed adverse reactions after the administration of CDDP, and dehydration due to impaired oral food intake could enhance the renal toxicity of CDDP. Despite the use of serotonin antagonists that have decreased the incidence of severe vomiting, patients already with some degree of gastrectomy-related discomfort might suffer from even mild gastrointestinal toxicities; much more so than those who have received other types of surgery. Renal toxicity in turn affects the clearance of gimestat, a component of S-1 that inhibits the metabolism of tegafur, leading to myelotoxicity and other adverse events [14]. Actually, the toxicity profile of S-1 monotherapy observed in a phase II study for advanced/metastatic cancer [6] was far less intense compared with that reported in a feasibility study in the postoperative adjuvant setting [15]. Myelotoxicity of all grades was increased by twofold and gastrointestinal toxicity by three-fold in the feasibility study. Surprisingly, patients who received the same treatment in a subsequent randomized trial comparing postoperative S-1 with surgery alone in curatively resected stage II/III cancer did better [4], owing to the establishment of more precise rules regarding dose attenuation, alteration of the treatment schedules, and discontinuation of the protocol treatment.

In addition to adhering to these rules for the safe postoperative delivery of S-1, the present study paid particular attention to renal function: serum creatinine level had to be within the normal range and creatinine clearance had to be no less than 50 ml/min for a patient to continue with the treatment. Consequently, 14 patients failed to fulfill either of several criteria to continue treatment, and had to refrain from receiving all five cycles, in addition to the 6 patients who refused further treatment. No long-lasting or life-threatening toxicity occurred, and the treatment could be considered safe as long as one adhered to the protocol. On the other hand, more patients might have completed the treatment as planned had the criteria been less stringent.

Anemia was the commonest adverse event, observed in 97% of our patients, and this may have enhanced general fatigue. Anorexia, nausea, and fatigue were the

commonest nonhematological adverse events. Toxicities generally tended to linger on, preventing the treatment from being delivered on schedule. Surprisingly, a comparison with the phase III trial comparing S-1/CDDP with S-1 monotherapy for advanced/metastatic cancer [8] revealed that the incidences of various toxicities observed in the S-1/CDDP group of that study, including those of grade 3 or greater, were actually similar to those observed in the present study. Presumably, it took longer to recover from these toxicities to fulfill the criteria for the initiation of a new cycle of treatment among the postoperative patients. In addition, even grade 1 or 2 gastrointestinal toxicities may have significantly affected patients who had just received gastrectomy.

In the present study, discontinuation of S-1/CDDP did not mean termination of chemotherapy, because 21 of the 24 patients who could not tolerate S-1/CDDP were treated with a second-line chemotherapy. Fifteen of the 20 patients who discontinued S-1/CDDP for reasons other than disease progression were given S-1 monotherapy. Thus, most patients who were entered in the trial eventually received S-1 until progression, and this presumably led to the median progression-free survival of 363 days. In another trial, the authors evaluated the efficacy of S-1 monotherapy among patients with free cancer cells in the peritoneal cavity (CY1 stage patients) treated with R1 resection [16]. Overall survival time in that trial was 705 days and progression-free survival was 496 days. With several patients treated by R2 resection included, the progression-free survival obtained in the present study could be considered as acceptable. With the relative dose intensity of less than 40%, however, S-1/CDDP did not meet the expectation as a candidate for further evaluation in the postoperative setting.

S-1 being a key drug for chemotherapy for gastric cancer in Japan, one may need to turn to other combinations if S-1 alone is deemed insufficient [17–19]. Taxanes with a lower incidence of gastrointestinal toxicities may be particularly good candidates as a partner of S-1 in the postoperative setting, although the superiority of these combinations over S-1 alone is yet to be proven by randomized trials. Another option could be oxaliplatin, which has been shown not to be noninferior to CDDP [20] and is associated with a lower incidence of gastrointestinal and renal adverse events. A combination of S-1 and oxaliplatin has been established and evaluated in a phase II trial [21], and further steps for its approval for gastric cancer treatment in Japan are awaited.

On the other hand, further attempts to reevaluate postoperative S-1/CDDP may not be futile. Aprepitant, a novel anti-emetic recommended by the National Comprehensive Cancer Network guideline that became available after the termination of the present study,

could significantly improve tolerability to CDDP. In the meantime, members of the Japan Clinical Oncology Group proposed a modified version of the postoperative treatment in which the first course consisted of S-1 alone while CDDP was to be added only from the second course onwards, thus delaying the administration of CDDP. This strategy led to a significant improvement in compliance, and final analysis and publication of their data is eagerly awaited.

Of note, the combination of 5-fluorouracil (5FU) and CDDP has repeatedly failed to show prognostic benefit as a postoperative adjuvant therapy in Western countries [22, 23]. This could eventually be the fate of the S-1/CDDP combination given postoperatively. S-1/CDDP can be administered more easily in the neoadjuvant setting [24, 25], and this strategy is currently being explored in the JCOG0501 study (a phase III trial comparing a group treated by two to three courses of S-1/CDDP followed by surgery and S-1 monotherapy with a group treated by surgery followed by S-1 monotherapy) in a population with linitis plastica-type cancer. This trial could result in a paradigm shift in Japan, after which more patients with newly diagnosed advanced cancer would initially undergo chemotherapy.

To conclude, the combination of S-1 and CDDP in the dose and schedule used in the present study cannot be recommended as a candidate for postoperative chemotherapy in Japanese patients with gastric cancer. The use of less toxic drug combinations and a greater focus on neoadjuvant chemotherapy are among future strategies to improve the outcome of advanced gastric cancer.

References

1. Pisani P, Parkin D, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83:18–29.
2. Macdonald J, Smalley S, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725–30.
3. Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.
4. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810–20.
5. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, Hasegawa K. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 2000;58:191–7.
6. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, Sugimachi K, Mitachi Y, Taguchi T. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998;34:1715–20.
7. Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, Ohtsu A, Boku N, Nagashima F, et al. Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2003;89:2207–12.