

当科における切除不能進行・再発 胃癌に対するSOX療法の経験

いし ばし しゅう いち まつ ばら たけし ひら はら のり ゆき
石 橋 脩 一 松 原 毅 平 原 典 幸
たか なし とし ひろ た じま よし つぐ
高 梨 俊 洋 田 島 義 証

キーワード：高齢者，SOX療法，切除不能進行・再発胃癌

要 旨

最新の胃癌ガイドラインで，TS-1+オキサリプラチン（L-OHP）併用のSOX療法はHER2陰性の切除不能進行・再発胃癌に対する一次治療における推奨度2の標準治療となった。今回，切除不能進行・再発胃癌に対するSOX療法の有用性を自験例で検討した。

【方法】2014年12月から2015年12月までにSOX療法を施行した6例を対象とした。L-OHPは原則100mg/m²を3週間毎としたが，患者の状態により適宜減量した。

【結果】6例の内訳は切除不能進行例4例，再発例2例で，男性4例，女性2例であった。平均年齢は79歳で，4例が80歳以上であった。投与回数の平均は4.3回で，Progressive disease (PD)を1例に認めた。有害事象はCTCAE v 4.0のAll gradeで貧血，末梢神経障害などを認めたが，grade 3以上は貧血，食欲不振のみであった。これら有害事象の発生頻度を80歳以上に限定し，TS-1+シスプラチン併用療法（SP療法）と比較したが，低い傾向にあった。

【結語】SOX療法は高齢者胃癌でも有害事象が少なく，忍容性が高いと考えられた。

はじめに

切除不能進行胃癌・再発胃癌患者を対象としたJCOG 9912試験およびSPRITS試験でTS-1単剤に対するTS-1+シスプラチン(CDDP)併用療法（SP療法）の優越性が示された。SP療法に

おける全生存期間（OS）は13.0ヶ月と良好で，この結果を受けて本邦では現在，SP療法が一次治療の標準治療と位置づけられている¹⁾。オキサリプラチン（L-OHP）に関してはTS-1を併用したSOX療法の第Ⅱ相試験が本邦で行われ，奏効率と全生存期間の中央値が良好であった結果を受けて第Ⅲ相試験（G-SOX試験）が施行された。その結果が2015年に報告され，SP療法に対する無増悪生存期間（PFS）の非劣性が証明された²⁾。

Shuichi ISHIBASHI et al.

島根大学医学部消化器・総合外科

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部消化器・総合外科

最新の胃癌ガイドラインでは、この G-SOX 試験と海外での REAL-2 試験の結果を踏まえて、SOX 療法は SP 療法に代替可能なレジメンとして HER2 陰性の切除不能進行・再発胃癌に対する推奨度 2 の一次治療として推奨されている³⁾。当科でも切除不能進行・再発胃癌の一次治療として SOX 療法を導入している。治療対象患者の中には高齢者が多く含まれており、自験例における SOX 療法の有用性と安全性を retrospective に評価した。

対象と方法

2014年12月から2015年12月までに、当科で切除不能進行・再発胃癌に対する一次治療で SOX 療法を施行した 6 例を対象とした。原則的に HER2 陰性で、Performance status (PS) は 2 までの症例を治療対象とした。SOX 療法は初回のみ入院で行い、その後は外来で継続した。TS-1 は通常量の 40mg/m² を 2 週投与し、L-OHP は原則 100 mg/m² を 3 週毎に投与したが、患者の状態により適宜減量を行った。治療効果判定は RECIST v1.1 で、有害事象は CTCAE v4.0 で評価した。

さらに高齢者での安全性を評価するため、今回 SOX 療法を施行した 80 歳以上の症例と当科で

表 1 SOX 療法を施行した切除不能進行・再発胃癌 6 例の患者背景

年齢	79 (61-84)
性別(男性/女性)	4例/2例
PS (0.1/2以上)	4例/2例
治癒切除不能進行胃癌 / 再発胃癌	4例/2例
組織型(分化型/未分化型)	2例/4例
転移巣 (肝/リンパ節/腹膜/局所/肺)	0/0/5/1/0
治療レジメン数 (1 st line/2 nd line以降)	6/0
HER2 (2+以上/未満)	1例/5例
adjuvant施行症例(再発2例中)	2例

2010年1月から2015年3月までの間に切除不能進行・再発胃癌に対する一次治療で SP 療法を施行した 80 歳以上の症例で安全性を比較検討した。

結 果

SOX 治療群 6 例の内訳は治癒切除不能進行胃癌症例 4 例、再発胃癌症例 2 例であった。平均年齢 79 歳、男性 4 例、女性 2 例で、PS 0-1 が 4 例、PS 2 が 2 例であった。治癒切除不能進行胃癌 4 例における切除不能因子の内訳は、腹膜播種が 1 例、他臓器浸潤が 1 例、洗浄細胞診陽性が 2 例であった。治癒切除後の再発胃癌症例が 2 例で、いずれも腹膜再発であった (表 1)。HER2 陰性例が 5 例で、HER2 陽性例が 1 例であった。HER2

表 2 SOX 療法の投与状況

症例	年齢	性	投与回数	体表面積	eGFR	L-OHPの 投与開始量 (mg/m ²)	L-OHPの 総投与量 (mg/body)	効果判定	2 nd line
1	61	男	9	1.5	93.1	100	450	Non-PD/Non-CR	
2	84	女	2	1.2	77.3	100	200	Non-PD/Non-CR	
3	84	男	8	1.4	64.1	100	620	PD	施行
4	81	男	1	1.4	73.2	100	100	NE	
5	84	男	2	1.5	43.5	80	160	Non-PD/Non-CR	
6	78	女	1	1.0	49.5	80	80	NE	
平均	78.6		3.8		66				

表3 SOX療法の有害事象

有害事象	G1	G2	G3	G4	≥G3	ALL	P-III(All / >G3)
血液毒性							
白血球減少	0	2	0	0	0	2(33%)	60.7 / 4.1
好中球減少	0	2	0	0	0	2(33%)	68.9 / 19.5
貧血	1	4	1	0	1(17%)	6(100%)	55.3 / 15.1
血小板減少	4	0	0	0	0	4(67%)	78.4 / 10.1
非血液毒性							
発熱性好中球減少	0	0	0	0	0	0	0.9 / 0.9
食欲不振	1	1	1	0	1(17%)	3(50%)	74.6 / 15.4
嘔気/嘔吐	3	0	0	0	0	3(50%)	61.5 / 3.8
下痢	4	0	0	0	0	4(67%)	48.2 / 5.6
T-bil上昇	0	1	0	0	0	1(17%)	38.8 / 2.7
AST上昇	1	0	0	0	0	1(17%)	60.7 / 3
ALT上昇	0	0	0	0	0	0	40.2 / 3
Cr上昇	2	0	0	0	0	2(33%)	8.9 / 0.3
低Na血症	1	1	0	0	0	2(33%)	21.9 / 4.4
末梢神経障害	3	1	0	0	0	4(67%)	85.5 / 4.7

陽性例は腎機能低下がありシスプラチン投与が懸念されたことに加え，本人と家族が外来治療を強く希望されたことから，十分なインフォームド・コンセントの後のSOX療法の導入となった。

投与状況は，80歳以上の高齢者が4例で，またGFR 50以下が2例にみられ，総投与回数の平均は4.3回であった。年齢，PS，栄養状態などを考慮し，主治医の判断で初回投与時のL-OHPの減量を行った(表2)。効果判定として1例がPDとなり，当該症例には2nd line化学療法を施行した。

有害事象はAll gradeで末梢神経障害を多く認め，Grade 3以上では貧血，食欲不振が認められた(表3)。無再発生存期間，全生存期間に関しては現在追跡中であり，評価していない。有害事象について，これまでに当科で施行したSP療法と今回のSOX療法で比較検討を行った。80歳以上の治療例はSOX療法群4例，SP療法群5例であった。SP療法群は比較的全身状態が良好で，腎機能低下のない症例が選択されていた(表4，

表4 80歳以上のSP療法を施行した切除不能進行・再発胃癌5例の患者背景

年齢	80.6 (80-81)
性別(男性/女性)	4例/1例
PS (0.1/2以上)	4例/1例
治癒切除不能進行胃癌 / 再発胃癌	3例/2例
組織型(分化型/未分化型)	4例/1例
転移巣 (肝/リンパ節/腹膜/局所/肺)	3/0/2/0/0
治療レジメン数 (1 st line/2 nd line以降)	6/0
HER2 (2+以上/未満)	1例/4例
adjuvant施行症例(再発2例中)	1例

5)。血液毒性を見るとAll gradeでは両群とも白血球減少や血小板減少などを認めたが，Grade 3以上の血液毒性はSP療法群に多い傾向があった。また非血液毒性ではSP療法群においてGrade 3以上の発熱性好中球減少や食欲不振などを認めたが，SOX療法群ではGrade 3以上の有害事象はみられなかった(表6)。SOX療法に特有の末梢神経障害はSP療法群には認められなかった。なお，当科での80歳以上のSP療法施行

表5 80歳以上のSP療法を施行した5例の投与状況

症例	年齢	性	投与回数	体表面積	eGFR	CDDPの 投与開始量 (mg/m ²)	CDDPの 総投与量 (mg/body)	効果判定	2 nd line
1	81	女	6	1.2	90.6	50	420	PD	施行
2	81	男	1	1.6	53.7	60	90	SD	施行
3	80	男	6	1.3	95	60	480	PD	施行
4	80	男	6	1.6	80.5	50	450	CR	
5	81	男	3	1.3	77.8	60	270	SD	施行
平均	80.6		4.4		79.5				

表6 80歳以上のSOX施行4例とSP療法施行5例の有害事象

有害事象	SOX施行群(N=4)		SP施行群(N=5)	
	≥G3	ALL	≥G3	ALL
血液毒性				
白血球減少	0	2(50%)	1(20%)	4(80%)
好中球減少	0	2(50%)	1(20%)	3(60%)
貧血	1(25%)	4(100%)	1(20%)	5(100%)
血小板減少	0	3(75%)	0	2(40%)
非血液毒性				
発熱性好中球減少	0	0	1(20%)	1(20%)
食欲不振	0	2(50%)	1(20%)	4(80%)
嘔気/嘔吐	0	2(50%)	2(40%)	4(80%)
下痢	0	3(75%)	1(20%)	2(40%)
T-bil上昇	0	1(25%)	0	1(20%)
AST上昇	0	1(25%)	0	0
ALT上昇	0	0	0	0
Cr上昇	0	2(50%)	0	4(80%)
低Na血症	0	1(25%)	0	0

症例の生存期間中央値は17.0ヶ月であった。

考 察

今回当科で施行したSOX療法は、6例中5例が70歳以上の高齢者で、80歳以上の超高齢者が4例含まれていた。本邦における胃癌患者全体の死亡率は低下してきているが、70歳以上の胃癌罹患率および死亡率は増加傾向にある⁴⁾。化学療法を実施するにあたり、高齢者と非高齢者を区別する

意義に関連して、日本老年医学会から「高齢者に対する適切な医療提供の指針」が発表されている⁵⁾。この中で高齢者医療の問題点として、加齢に伴う生理的な変化によって疾患の表れ方や治療に対する反応が若年者とは異なること、それに伴い投与される薬剤数が増え薬物の相互作用や有害事象が起りやすいこと、高齢者を対象とした診療ガイドラインが十分に確立されていないこと、さらに若年者に対する診療ガイドラインを高齢者に適用することで必ずしも良好な結果が得られないことなどが指摘されている。

本邦では現在、高齢者胃癌の化学療法において確立されたエビデンスではなく、SPIRITS試験に基づいたSP療法が標準治療とされてきた¹⁾。しかしSPIRITS試験は75歳以下を対象とした臨床試験であり、75歳以上の胃癌患者の化学療法に関してはTS-1単剤やTS-1+ α による忍容性などの報告が散見されるにとどまり、標準治療のエビデンスは存在しない。近年、高齢者胃癌治療においてCDDPに対しL-OHPがより有用であることを示唆する第Ⅲ相試験の結果がAIOグループから報告されている⁶⁾。この試験は、5-FU/LV/CDDP (FLP) 療法をcontrol armとして、5-FU/LV/L-OHP (FLO) 療法のProgression

Free Survival (PFS) における優越性を検証した比較試験であり、参加年齢の規定はなく、最高で86歳の患者がエントリーされている。高齢者のサブ解析 (65歳以上) において、FLP 療法群 (n=48) と FLO 療法群 (n=46) の PFS は3.1ヶ月対6.0ヶ月で (p=0.029)、FLO 療法群で有意に延長し、Overall Survival (OS) 中央値は7.2ヶ月対13.9ヶ月 (p=0.083) と FLO 療法群で延長される傾向が示された。この理由として高齢者における CDDP の忍容性の低さが指摘され、FLP 療法群において毒性や患者希望による中止が多かったことが要因に挙げられている。治療期間は FLP 療法群2.1ヶ月に対し、FLO 療法群5.2ヶ月と有意に FLO 療法群で長期間の治療継続が可能であった (p=0.0015)。本邦でも G-SOX 試験の70歳以上を対象としたサブ解析⁷⁾において、PFS に差はなかったものの、OS 中央値は SP 療法群対 SOX 療法群で 13.5ヶ月対 17.5ヶ月 (p=0.325) と SOX 療法群で良好な傾向であった。また安全性については SOX 療法群に有意に見られた Grade 3 以上の有害事象は末梢神経障害のみであった (p=0.02)。その頻度は5.3%と比較的低率で、治療中断により改善し、致命的なものではなく、忍容性に問題はなかったと報告されている。一方、SP 療法における血液毒性は高齢者に顕著に現れ、発熱性好中球減少症は約11%の患者に発生していた。このように、高齢者に対する SP 療法ではより注意深い観察が必要と考えられた。また、L-OHP は CDDP に必要とされる腎保護のための治療前の大量補液が不要で、腎機能低下のある患者でも使用することができる。当院での使用経験では、PPS や OS は追跡中であるため比較が困難であるが、発熱性好中球減少に関しては SP 療法群の1例に認められた。また腎

機能障害も SP 療法群に多い傾向であった。一方、SOX 療法群では末梢神経障害が多くみられた。しかし Grade 3 以上はなく、その他の有害事象に関しても SP 療法群より少ない傾向にあり、非血液毒性に関しては Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。末梢神経障害は L-OHP でよくみられる有害事象である。残念ながらその治療法は確立されておらず、オピオイドや漢方などの薬物療法と神経刺激やマッサージなどの非薬物療法が有効との報告があり⁸⁾、集学的なチームアプローチが重要である。

SOX 療法は有害事象が比較的少なく、高齢者でも安全に施行でき、大量補液などが不要であることから外来治療が可能という利点が挙げられる。高齢者胃癌症例に対する化学療法を選択する際には、治療効果のみならず全身状態や社会的因子も考慮に入れる必要がある。外来で施行可能で、比較的有害事象の少ない SOX 療法は高齢者には有用性が高いと考える。高齢者に対する治療で最も問題となるのは、暦年齢だけでなく所謂 "vulnerable" な高齢者を如何に選別するか、という点である。本研究は preliminary な研究であり、有数の高齢者県である島根県における癌拠点病院として今後更に症例を蓄積し、新たな情報を発信していく必要がある。

おわりに

今回、SOX 療法を施行した切除不能進行・再発胃癌患者6例の検討を行った。SOX 療法は大量補液が不要で、外来にて施行可能であった。また SP 療法に比べて有害事象が少ない傾向にあった。しかし、末梢神経障害の発現頻度は高く、その対策が必要である。

利益相反：なし

文 献

- 1) Koizumi W, Nakahara 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*, 9(3): 215-222, 2008
- 2) Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer.: *Ann Oncol*, 26(1): 141-148, 2015
- 3) 日本胃癌学会/編. 胃癌治療ガイドライン医師用2014年5月改訂 (第4版). 金原出版, 東京, 2014
- 4) Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the monitoring of cancer incidence in Japan (MCIJ) project.: *Jpn J Clin Oncol*, 44: 388-396, 2013
- 5) 日本老年医学会. 高齢者に対する適切な医療提供の指針. www.jpn-geriat-soc.or.jp/proposal/pdf/geriatric_care_GL.pdf
- 6) Salah-Eddin Al-B, Joerg TH, Stephan P, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie.: *J Clin Oncol*, 26(9): 1435-1442, 2008
- 7) Bando H, Yamada Y, Tanabe S, et al. Efficacy and safety of S-1 and Oxaliplatin combination therapy in elderly patients with advanced gastric cancer.: *Gastric Cancer*. 2015 Oct 16
- 8) Stubblefield MD, McNeely ML, Alfano CM, et al. A prospective surveillance model for physical rehabilitation of women with breast cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy.: *Cancer*, 118: 2250-2260, 2012