

—原 著—

切除不能進行再発胃癌に対する S-1 + シスプラチン療法の 有害事象対策と外来化学療法

前島 颯太郎^{1,2} 谷合 信彦² 吉田 寛³¹蓮田病院外科²日本医科大学武蔵小杉病院消化器外科³日本医科大学付属病院消化器外科

Measures for Adverse Events and Outpatient Chemotherapy of S-1 + Cisplatin for
Unresectable Progressive Recurrent Gastric Cancer

Kentaro Maejima^{1,2}, Nobuhiko Taniai² and Hiroshi Yoshida³¹Department of Surgery, Hasuda Hospital²Department of Surgery, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital³Department of Surgery, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Although S-1 + cisplatin therapy is used as first-line therapy for unresectable progressive/recurrent gastric cancer, the incidence of adverse events is not low. Renal dysfunction, especially, is an important side effect of dose-limiting toxicity and requires caution. Conversely, outpatient chemotherapy is becoming popular nationwide, but at the time of cisplatin administration, it is burdensome for patients to be infused for hospitalization to prevent renal dysfunction. It is possible that there is no difference between the incidence of renal dysfunction in patients to whom cisplatin is administered during hospitalization and that in outpatients treated with a short hydration regimen. Furthermore, currently, because of the increase in the infusion speed and use of magnesium, data on renal dysfunction associated with cisplatin administration in outpatient settings have not been reported. Here we report a case of the onset of renal dysfunction.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 128–133)

Key words: cisplatin, renal dysfunction, outpatient chemotherapy

緒 言

現在の切除不能進行・再発胃癌に対する治療方針は、胃癌治療ガイドライン第5版に記載されているように、化学療法が第一選択であり、HER2陰性胃癌に

対しては SPIRITS trial の結果¹により S-1 + CDDP が推奨されている。

しかし、それによる有害事象の頻度、程度は低いとは言えず施行に当たっては慎重を要する。特に腎機能障害については注意が必要である。

一方、外来化学療法室の整備が全国的に広がり、多

Correspondence to Kentaro Maejima, Department of Surgery, Hasuda Hospital, 1662-1 Negane, Hasuda-shi, Saitama 349-0131, Japan

E-mail: ken3363-attacker@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

Table 1 Eligible criteria for chemotherapy

Administration start criteria (Next course start criteria)	
Performance Status	PS 0 ~ 2
White blood cell count	3,000/mm ³ or more and less than 12,000/mm ³
Neutrophil count	2,000/mm ³ or more
Hemoglobin	9.0 g/dL or more
Platelet count	75,000/mm ³ or more
AST, ALT	Less than 2.5 times the upper limit of facility standard value
Total bilirubin	Less than 1.5 mg/dL
Serum creatinine	Less than 1.2 times the upper limit of the facility standard value
Infection	There is no fever (more than 38 degrees) to suspect infection
Other	Nausea, vomiting, diarrhea, stomatitis and skin symptoms (except pigment abnormality) that occurred in the previous course have all recovered to Grade 1 or lower
Withdrawal criteria	
Leukopenia	Less than 2,000/mm ³ (Grade 3 or more)
Neutropenia	Less than 1,000/mm ³ (Grade 3 or more)
Hemoglobin reduction	Less than 8.0 g/dL (Grade 3 or more)
Thrombocytopenia	Less than 50,000/mm ³ (Grade 3 or more)
Serum creatinine elevation	1.5 mg/dL or more
Infection	A clinical symptom that suggests infection such as fever over 38 degrees that lasts for 3 days or more appears
Non-hematologic	Grade 2 or more diarrhea, stomatitis, skin symptoms
Other	When non-hematologic toxicity of Grade 2 or more appears that the causal relationship with the drug can not be denied, and the doctor in charge decides that withdrawal is necessary
In-course dosing resumption criteria	
White blood cell count	3,000/mm ³ or more
Neutrophil count	2,000/mm ³ or more
Hemoglobin	9.0 g/dL or more
Platelet count	75,000/mm ³ or more
Serum creatinine	Less than 1.2 times the upper limit of the facility standard value
Infection	There is no fever (more than 38 degrees) to suspect infection
Other	Nausea, vomiting, diarrhea, canker sores, skin symptoms (except pigment abnormalities) and other non-hematological toxicological reasons for withdrawal have all returned below Grade 1

くの治療レジメンで外来投与が基本となる中、CDDP投与時に腎障害予防の輸液のため多くの施設で入院での投与が行われていることは、患者の負担となると考えられる。

そこでわれわれの行っている実際の施行方法、有害事象対策と輸液療法室での外来化学療法への導入について検討を行った。

研究材料および方法

対象は2009年から2015年にかけてわれわれが行ってきた切除不能・再発胃癌でS-1+CDDPが1st lineであった40例(男性30例, 女性10例)について検討した。平均年齢は64.6歳(33~81歳)。症例の選択基準は、病理組織学的又は細胞学的所見に基づき胃癌

と診断されかつ外科的切除不能な進行胃癌もしくは外科的切除不能な再発胃癌の患者。年齢制限は設けず、Performance Status 0~2, 白血球数3,000/mm³以上かつ12,000/mm³未満, 好中球数2,000/mm³以上, ヘモグロビン9.0 g/dL以上, 血小板数75,000/mm³以上, 肝機能(AST, ALT)施設基準値の上限(40 U/L)の2.5倍以下, 総ビリルビン値1.5 mg/dL以下, 血清クレアチニン施設基準値の上限(1.04 mg/dL)の1.2倍未満, 感染を疑う発熱(38度以上)がないことを適格基準とし, 休薬基準, コース内投与再開基準も設定した(**Table 1**)。

S-1 80 mg/m²/日, 3週経口投与2週休薬, day 8にCDDP 60 mg/m²を経静脈投与し1コースとした。

CDDP投与は2010年までは全例入院で施行。2011年からは初回投与時は入院で行い, 2回目以降は患者

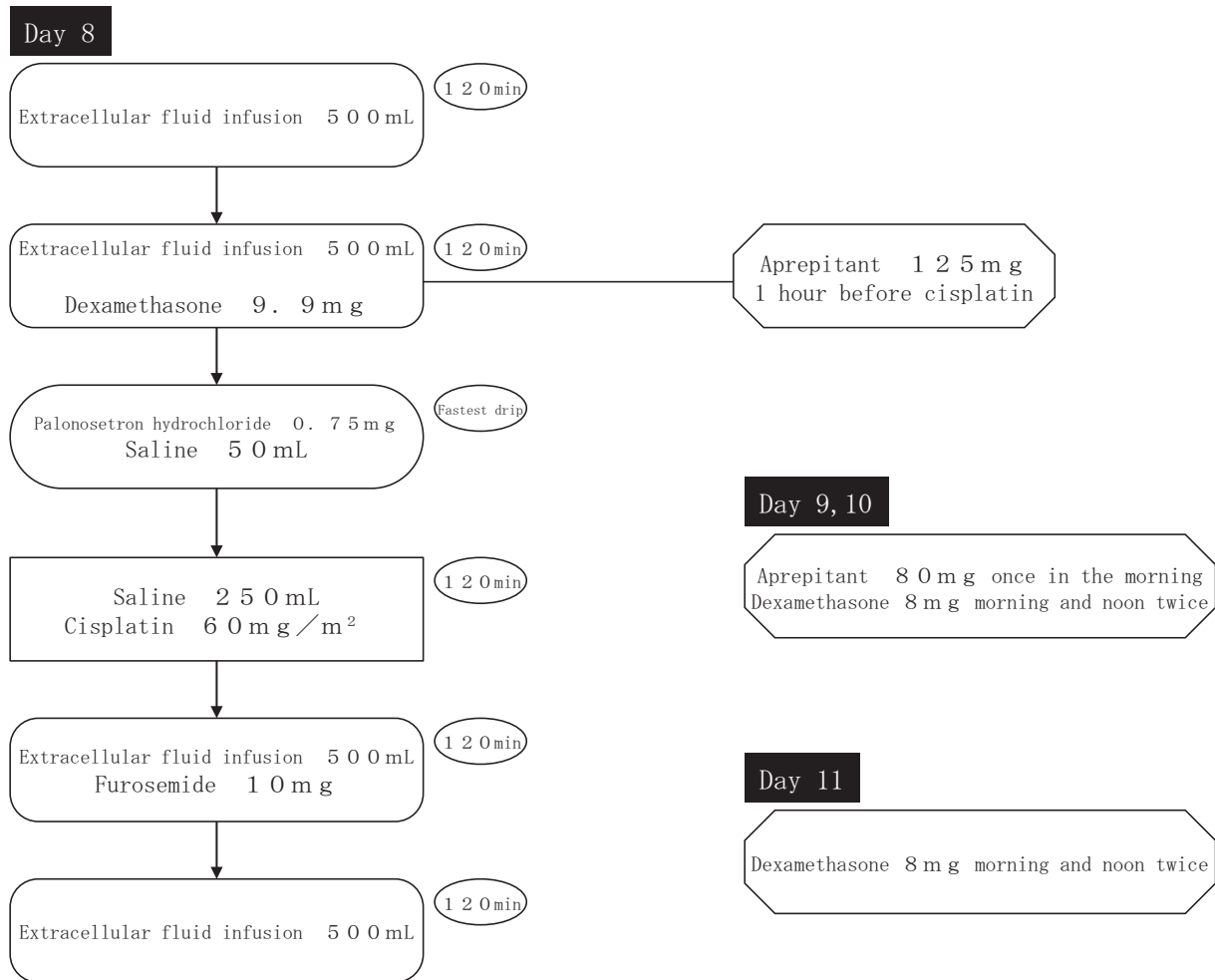


Fig. 1 Hospitalization regimen (A group)

の同意が得られれば、外来で投与を行い、同意が得られなかった患者は入院で継続した。2009年から2012年まででCDDP投与を入院で行った症例をA群、2011年から2012年まででCDDP投与2回目以降を外来で行った症例をB群とした。入院投与では輸液量2,300 mL/10時間（A群、Fig. 1）、外来投与では輸液量1,600 mL/6.5時間（B群、Fig. 2）で施行した。2013年からはさらなる腎機能障害予防対策として輸液スピードの上昇とマグネシウムの使用を開始し、輸液量2,100 mL/4.5時間（C群）とし入院・外来とも全例共通の内容とした（Fig. 3）。

制吐対策は2010年から日本癌治療学会編 制吐薬適正使用ガイドラインに従いCDDP点滴当日（Day 8）にパロノセトロン0.75 mgとデキサメタゾン9.9 mgの静注とアプレピタント125 mgの内服を行い、Day 9, 10にアプレピタント80 mg内服、Day 9~11にデキサメタゾン8 mgの内服とした。

結果

A群13例、B群10例、C群17例において年齢、男女比、Performance Status、組織型、切除不能因子、奏効率、median survival time、1年生存率に有意差は認めなかった（Table 2）。投薬コース数については、A群で有意に少ない結果であった（ χ^2 検定、 $p < 0.01$ ）。化学療法開始前の血液生化学的所見に有意な差は認めなかった（Table 3）。各群における有害事象発生頻度を調査した（Table 4）。なお有害事象はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0に従い判定した。クレアチニン上昇（腎機能障害）においては、A群（入院）とB群（外来）で明らかな差は認めなかった。また、C群ではA、B群に比べクレアチニン上昇率が減少していた（尤度比検定、 $p=0.0121$ ）。

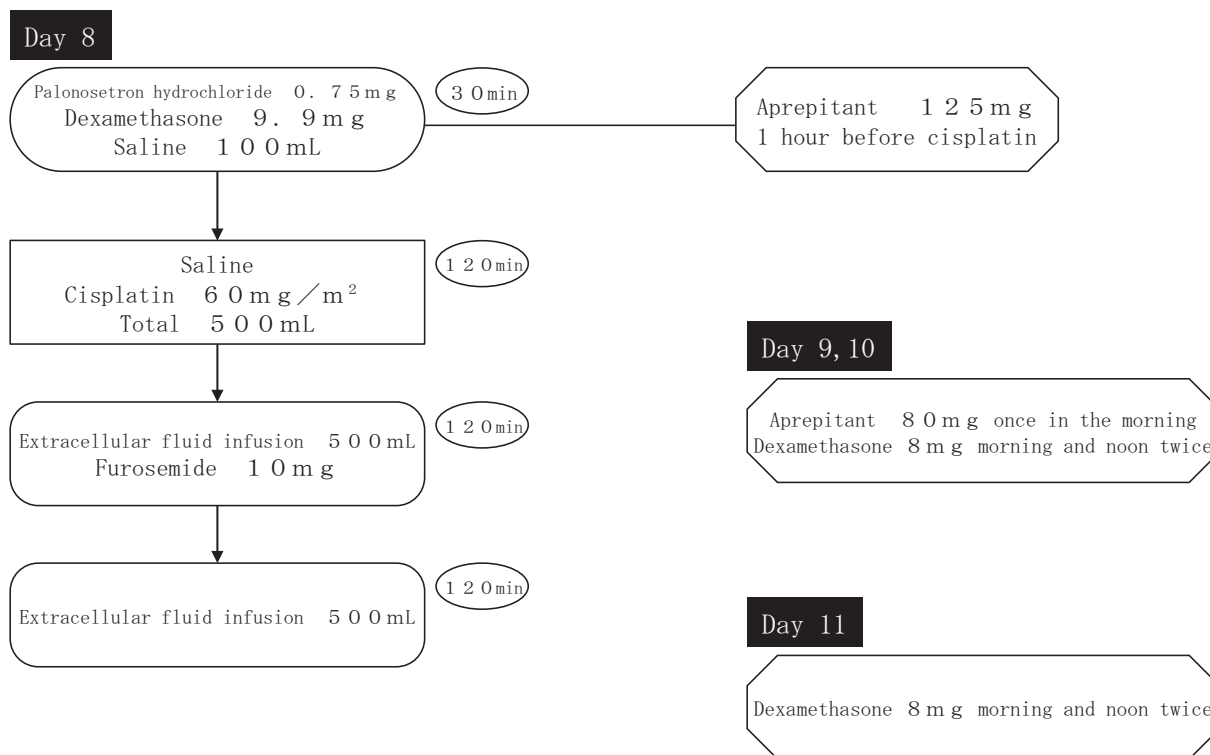


Fig. 2 Outpatient regimen (B group)

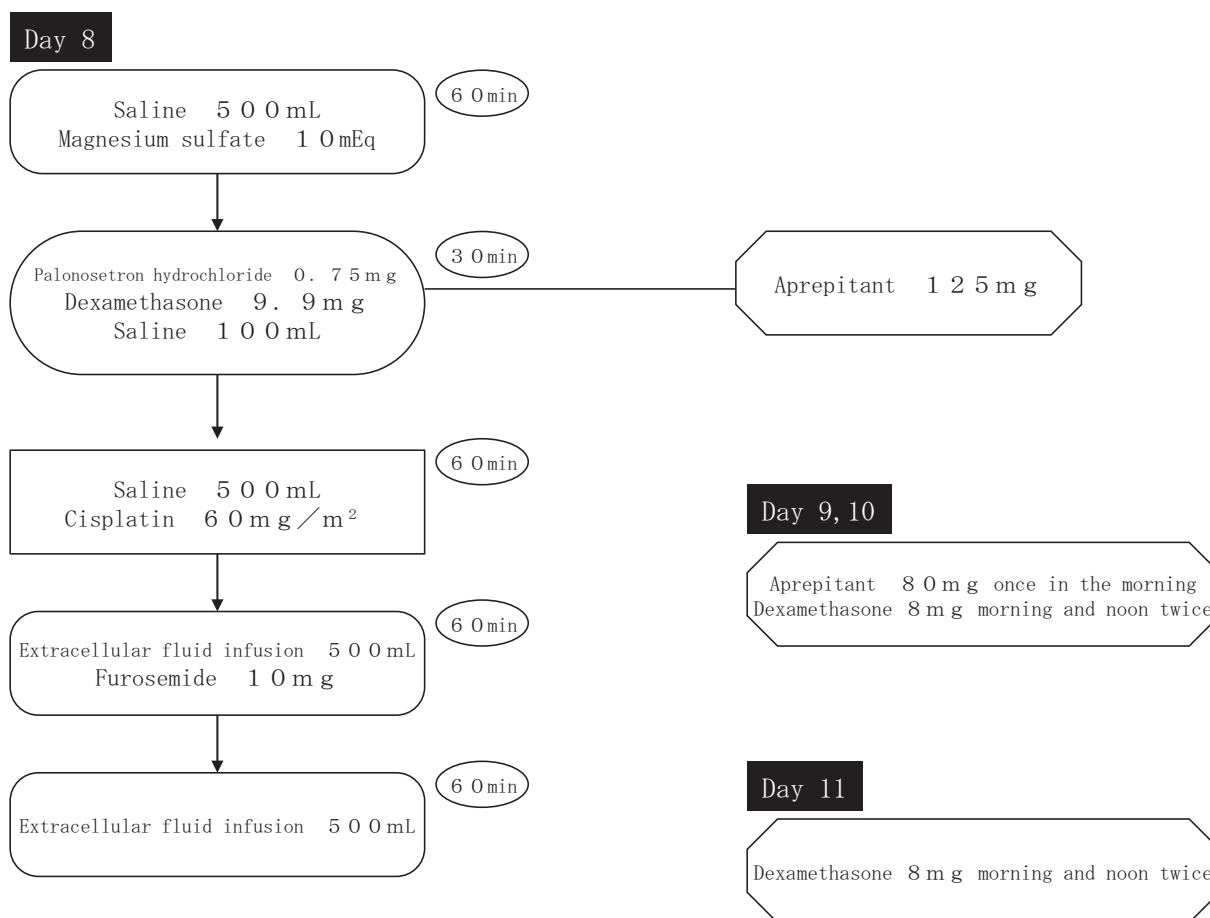


Fig. 3 Regimen from 2013 (C group)

Table 2 Patient background for each group

	A group	B group	C group	
Cases	13	10	17	
Age (years old)	60.3	68	65.8	N.S.
Male:Female	10:3	7:3	13:4	N.S.
PS (0:1)	11:2	10:0	17:0	N.S.
Pathological type (tub:por:sig)	5:6:2	2:7:1	4:10:3	N.S.
Number of courses	2.5	6.2	5.6	$p < 0.01$
Unresectable factor (LN:P:Liver meta:Other organs invasion)	5:2:2:6	7:3:2:2	10:8:4:0	N.S.
Response rate	23.1%	50.0%	29.4%	N.S.
MST (days)	338	328	320	N.S.
1 year survival rate	48.6%	30.0%	32.5%	N.S.

Table 3 Hematological and biochemical findings before chemotherapy

	A group	B group	C group	
White blood cell (/mm ³)	5,826	6,373	6,368	N.S.
Hemoglobin (g/dL)	13.8	13.5	13.7	N.S.
Platelet ($\times 10^4$ /mm ³)	26.1	23.4	24.6	N.S.
Average of AST and ALT (U/L)	27	30	29	N.S.
Total bilirubin (mg/dL)	0.66	0.65	0.72	N.S.
Serum creatinine (mg/dL)	0.64	0.71	0.73	N.S.

Table 4 Adverse events for each group by CTCAE ver.4.0

	A group all Grade	A group Grade 3 or more	B group all Grade	B group Grade 3 or more	C group all Grade	C group Grade 3 or more	
Leukopenia	69.2%	30.8%	90%	20%	41.2%	23.5%	N.S.
Neutropenia	61.5%	46.2%	90%	60%	64.7%	35.3%	N.S.
Hemoglobin reduction	76.9%	46.2%	80%	40%	52.9%	11.8%	N.S.
Thrombocytopenia	61.5%	7.7%	70%	30%	17.6%	0%	$p < 0.01$
Rising average of AST and ALT	7.7%	0%	10%	0%	5.9%	0%	N.S.
Total bilirubin increase	30.8%	0%	10%	0%	17.6%	0%	N.S.
Creatinine increase	30.8%	7.7%	30%	0%	0%	0%	$p = 0.0121$
Stomatitis	15.4%	0%	10%	10%	5.9%	5.9%	N.S.
Pigmentation	0%	0%	0%	0%	5.9%	0%	N.S.
Exanthema	15.4%	15.4%	20%	0%	0%	0%	N.S.
Anorexia nausea vomiting	61.5%	23.1%	70%	10%	23.5%	5.9%	$p < 0.01$
Diarrhea	7.7%	7.7%	10%	0%	5.9%	0%	N.S.

考 察

CDDP には強い催吐性、聴力障害、末梢神経障害、骨髄抑制などの副作用が知られているが、なかでも腎障害は CDDP の用量制限毒性となる重要な副作用である²。CDDP による腎障害は排泄された白金化合物による尿細管障害、特に近位尿細管の障害によると考えられている³。CDDP が近位尿細管の基底膜側から

細胞内に取り込まれ、ミトコンドリア DNA を障害してアポトーシスを引き起こすと同時に、細胞内に沈着することで炎症反応や酸化ストレス、虚血性障害を引き起こす⁴。また、マグネシウムは尿細管における能動輸送機構に関与すると考えられ、低マグネシウム血症も腎障害の誘因となる⁵。

CDDP は投与量が 50 mg/m²を超えると嘔気、嘔吐、食思不振などの消化器症状が 90% 以上の患者で出現するとされ、消化器毒性に対しては 5-HT₃拮抗

剤やステロイド剤が有効とされる⁶。また、同様に 50 mg/m²を超えると腎障害を予防するため尿量が 100 mL/hr 以上になるように補液が必要とされる⁷。

本研究においては、クレアチニン上昇(腎機能障害)について、A 群 (入院) と B 群 (外来) で明らかな差は認めず、外来でも施行できる可能性が示唆された。また、C 群では A、B 群に比べクレアチニン上昇率が減少していたため、腎機能障害対策として輸液スピードの上昇とマグネシウムの使用は有用である可能性が示唆された。

「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」では、ショートハイドレーション法は弱い推奨となった。特に外来でシスプラチンをショートハイドレーション法で投与する際には腎機能、パフォーマンスステータス (performance status : PS)、年齢をよく考慮した上で行うことが推奨された。つまりは、腎機能低下例、PS の悪い例、高齢者においては、入院での施行が望ましいと考えられる。また、そのような症例では、SOX や CapeOX といったシスプラチンを含まないレジメンの選択も考慮されるべきと考えられる。ショートハイドレーション法が従来法と比較して腎障害の発現率の増加がなく、安全に実施可能であることが複数の文献で報告されている⁸⁻¹⁰。ただし、ショートハイドレーション法を安全に行うには十分な経口水分補給と尿量確保が必須である。このためわれわれは、CDDP 投与前日から通常より 1,000 mL 以上飲水量を増やすよう患者に指導を行っている。これが守られれば今回の検討での C 群レジメンで外来で施行していても腎機能障害の発症は抑制できる可能性が示唆された。

結 論

外来化学療法は患者の QOL の改善をもたらし、安全に施行できれば医療経済的にもメリットは大きい。

S-1 + CDDP 療法は適切な患者指導と患者選択により外来で施行できる可能性があると考えられた。

文 献

1. 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.
2. 松岡 歩, 安藤雄一: がん薬物療法と腎障害—白金製剤 (シスプラチン, カルボプラチン)—. *癌と化学療法* 2017; 44: 200-203.
3. Dobyant DC, Levi J, Jacobs C, et al: Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: II. Morphologic observations. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213: 551-556.
4. Pabla N, Dong Z: Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008; 73: 994-1007.
5. Sobrero A, Guglielmi A, Aschele C, et al: Current strategies to reduce cisplatin toxicity. *J Chemother* 1990; 2: 3-7.
6. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology Guideline for antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-2947.
7. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA: In *Cancer*. (6th ed). 2001; pp 2968-2969, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
8. Hotta K, Takigawa N, Hisamoto-Sato A, et al: Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy: results of a prospective feasibility study in advanced lung cancer in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1002. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 1115-1123.
9. Horinouchi H, Kubota K, Itani H, et al: Short hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥ 75 mg/m²) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 1105-1109.
10. Tiseo M, Martelli O, Mancuso A, et al: Short hydration regimen and nephrotoxicity of intermediate to highdose cisplatin-based chemotherapy for outpatient treatment in lung cancer and mesothelioma. *Tumori* 2007; 93: 138-144.

(受付: 2019 年 3 月 8 日)

(受理: 2019 年 5 月 2 日)