

— 綜 説 —

胃癌化学療法の変遷

金沢 義一 柿沼 大輔 松野 邦彦 藤田 逸郎 萩原 信敏
 松谷 毅 野村 務 吉行 俊郎 加藤 俊二 吉田 寛

日本医科大学消化器外科

Historical Changes in Chemotherapy for Gastric Cancer in Japan

Yoshikazu Kanazawa, Daisuke Kakinuma, Kunihiko Matsuno, Itsuo Fujita,
 Nobutoshi Hagiwara, Takeshi Matsutani, Tsutomu Nomura, Toshiro Yoshiyuki,
 Shunji Kato and Hiroshi Yoshida

Department of Gastrointestinal and Hepato-biliary-pancreatic Surgery, Nippon Medical School

Abstract

In Japan, the three major treatment options for gastric cancer are gastrectomy, endoscopic mucosal resection, and anticancer drugs (or combinations of the three). The surgical procedures are well established and the results are satisfactory, but there is no prospect of extending surgical approaches beyond the techniques that already exist. On the other hand, remarkable developments have been made in chemotherapy and molecularly-targeted therapy, and these have contributed to a reduction in deaths from gastric cancer. However, patients with gastric cancer that progresses to a certain level are classified as having systemic disease with an increased risk of postoperative recurrence. Therefore, adjuvant chemotherapy aimed at preventing recurrence, such as metastases or peritoneal dissemination, after surgery can be said to be an indispensable partner of surgical treatment. S-1 is still a key drug in gastric cancer treatment, and maintenance of nutrition and skeletal muscle mass after gastrectomy are important for the continuous use of S-1 after surgery. Taking skeletal muscle mass measurements after surgery is a useful and simple way to predict prognosis.

(日本医科大学医学会誌 2019; 15: 155-163)

Key words: gastric cancer, chemotherapy, surgery, long-term survival, skeletal muscle mass evaluation

はじめに

胃癌は、世界で4番目に多いヒトの悪性疾患であり、2番目に多い癌関連の死因である¹。日本での胃癌

による死亡例数は年間約5万人であり、国内の悪性新生物による死因の第2位である。対人口10万人として、その死亡率は男女それぞれ53.9, 33.2(1980年), 53.3, 26.3(2011年)と減少傾向にあるが、一方の罹患率は依然として高く、1980年には男女それぞれ

Correspondence to Yoshikazu Kanazawa, Department of Gastrointestinal and Hepato-biliary-pancreatic Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: kanazawa-y@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

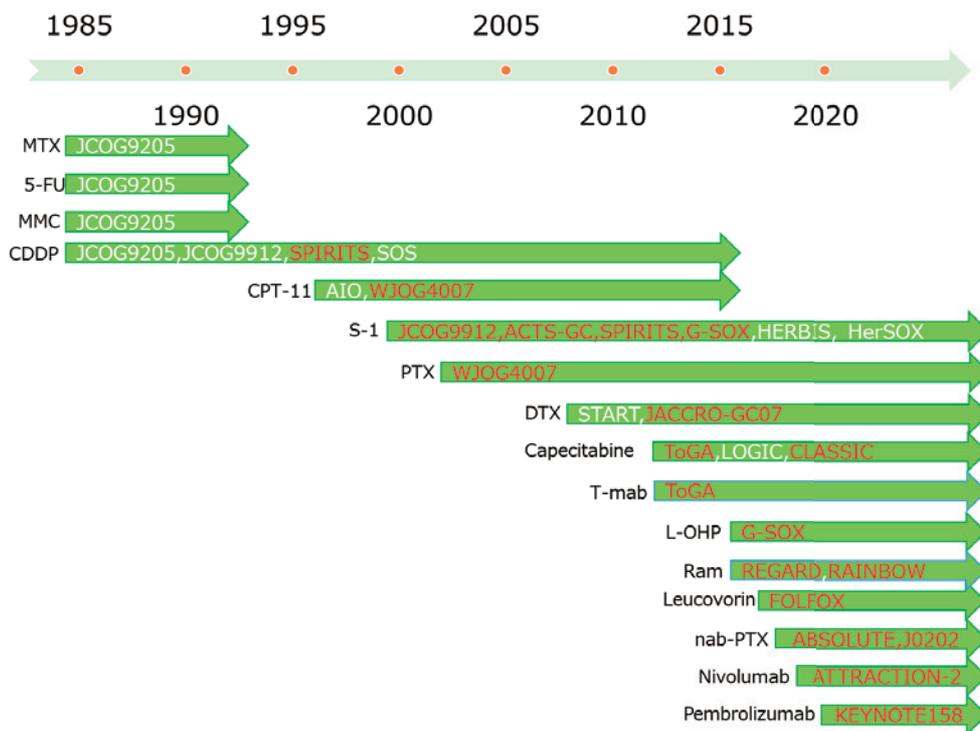


図1 本邦における胃癌化学療法の変遷

MTX : Methotrexate, 5-FU : Fluorouracil, MMC : Mitomycin C, CDDP : Cisplatin, CPT-11 : irinotecan, PTX : Paclitaxel, DTX : Docetaxel, T-mab : Trastuzumab, L-OHP : Oxaliplatin, Ram : Ramucirumab, nab-PTX : nab- Paclitaxel

86.8, 49.3であったのが, 2011年にはそれぞれ144.9, 63.9と上昇し, 男性では第1位, 女性では乳癌について第2位となっている²³.

本邦の胃癌治療において, 外科治療, 抗癌剤治療, 内視鏡的治療と, これら3つが癌に立ち向かう手段である。なかでも進行癌に対しては, 外科治療と抗癌剤治療は治療の主体となる。胃癌治療は, 手術的切除のみが根治をもたらす可能性があるが, 進行胃癌では再発の可能性が残る。日本では1990年代後半より, 胃癌手術におけるD2リンパ節郭清という手技の重要性を示され, 広く標準的術式となってきた⁴。日本における胃癌の標準手術は, 検証をもとに一定の治療成績をあげながら, 着実な進歩と安定性を示してきた。一方で, 抗癌剤治療は1980年代後半より数々の殺細胞性治療薬が登場し, 様々な試験が試みられたが, コントロール群に対して有意性を見出すことはできなかった。しかし, 2000年以降はFluorouracil系薬剤であるUFTやS-1などの有用性が示され, 特にS-1を主軸にさまざまな併用を工夫され急速に治療は発展してきた⁵⁶。S-1が中心となる胃癌化学療法はガイドラインに切除不能・再発胃癌に対する化学療法と補助化学療法に分類されている⁷。そして最近では, 分子標的薬, そして免疫チェックポイント阻害へと治療の進化

は目覚ましい。本稿では, 胃癌治療における抗癌剤治療の変遷と胃癌治療Key DrugであるS-1治療における予後マーカーとしての大腰筋面積の有用性についての概説を述べる。

1. 胃癌抗癌剤治療の変遷

抗癌剤治療はまだ歴史が浅く35年ほどである。胃癌における化学療法はMitomycin C, Fluorouracil, Tegafur, Adriamycinといった殺細胞性薬剤の登場によってその端緒を開いた。1990年代に入るとFluorouracilの新たなbiochemical modulationとしてS-1が登場し, 2000年以降はUFT (N-SAS-GC) やS-1 (ACTS-GC試験) などが報告されるようになり, 術後補助化学療法としてS-1の有効性を確立した⁵⁶。その後, 次々と新規抗癌剤が開発されるなか, S-1は術後補助化学療法のみならず進行胃癌に対する化学療法において重要なKey Drugとしての揺るぎない位置づけを確立している (図1)。

以上の抗癌剤治療発展の根底には, 本邦ではリンパ節郭清の重要性を示されたことにある⁴。1990年後半から, D2リンパ節郭清という根治手術が広く普及し標準的となった。さらなる外科治療による根治性を求

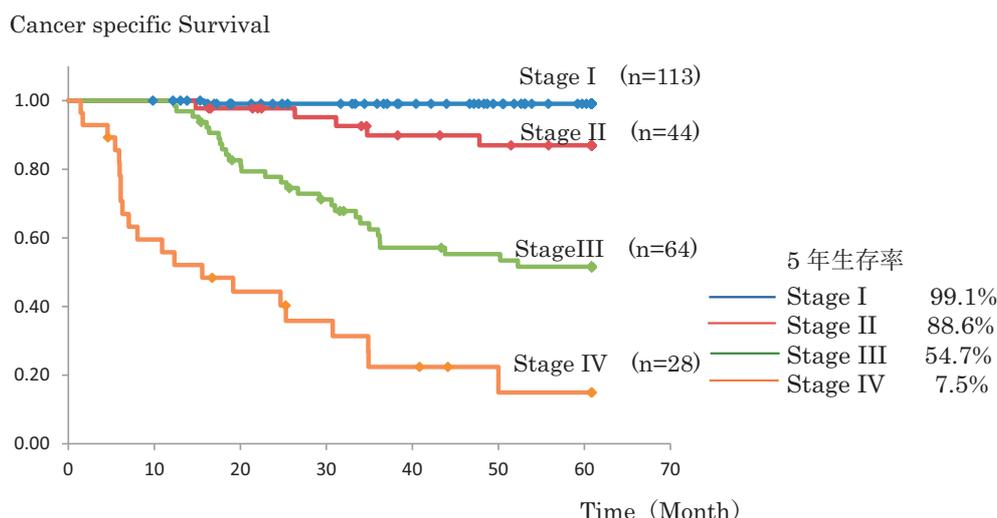


図2 全280症例における胃癌特異的5年生存率
5YCSS : 5 years cancer specific survival

め、上部胃癌に対する傍大動脈リンパ節の予防的郭清、左開胸胃全摘手術、上部胃癌胃全摘における郭清を伴う脾合併切除、網嚢内遊離癌細胞摘除、4つの臨床試験が行われたが、それぞれの有効性は立証されなかった⁷⁻¹⁰。当院での手術成績において、2010年3月から2013年12月までの予後を5年間の追跡し得た280例において後方視的に解析した。胃切除術は、当時の胃癌取り扱い規約第4版と治療ガイドライン第14版に従って、D1またはD2リンパ節郭清が行われた^{11,12}。Stage I/II/III/IVのそれぞれの5年生存率は99.1%/ 88.6%/ 54.7%/ 7.5%であった(図2)。この成績は、既存の報告と遜色ない安定したデータといえる^{13,14}。

よって、最近の胃癌治療においては、確かな検証のもとに安定した手術成績があるゆえに、抗癌剤治療は進化をできている。抗癌剤治療は、S-1以外にも分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤など作用機序を変えて発展してきた。さらには、様々な薬剤の組み合わせにより Doublet や Triplet 治療が開発され、より高い治療奏功を期待された。しかし殺細胞性薬剤としての有害事象は必須であり、患者のコンプライアンス管理は複雑となる。つまり有害事象がある以上、治療継続性を重視され Relative Dose Intensity (RDI) が腫瘍縮小や予後に相関することが検討された¹⁵⁻¹⁷。さらには、われわれは患者個々からの摘出した腫瘍検体をサンプルとし、collagen gel droplet embedded culture drug test (CD-DST) の手法を用いて薬剤選択性の研究やその有用性を報告してきた(図3)^{18,19}。

現在、臨床で使用されている主な抗癌剤治療レジメ

ンについて行われ臨床試験とその成績を示す(表1)。現行の胃癌治療ガイドライン第5版では、胃癌化学療法は切除不能・再発胃癌に対する化学療法と補助化学療法に分類されて扱われている²⁰。最近では、高齢、臓器機能低下、合併症などを考慮した社会の変化や実臨床に合わせた治療を必要される場合が多い。第5版ガイドライン上で抗癌剤治療実施においては、「条件付きで推奨されるレジメン」として多様性を示されている(図4)。

2. 切除不能・再発胃癌に対する化学療法

1) 一次化学療法

一次化学療法とは、切除不能進行・再発のように全身性疾患を有する場合に適応となる。化学療法の survival benefit については best supportive care (BSC) を対象としたランダム化比較試験が施行された。国内外の臨床試験の結果から切除不能進行・再発胃癌における median survival time (MST) は、7~13カ月である。このため、癌の進行に伴う臨床症状の発現時期を遅らせることと全生存期間の延長が outcome となる。進行胃癌に対する標準治療のひとつとして、Fluoropyrimidine + Cisplatin 療法が使用され、日本では S-1 + Cisplatin (SP) が標準治療であった。これは2つの大規模試験を根拠としている。それらは、2007年に発表された Fluorouracil 持続静注に対する Irinotecan + Cisplatin の優越性および S-1 の非劣性を検証した JCOG9912 試験において S-1 単剤がそれぞれの治療に対して非劣性を証明され、さらに S-

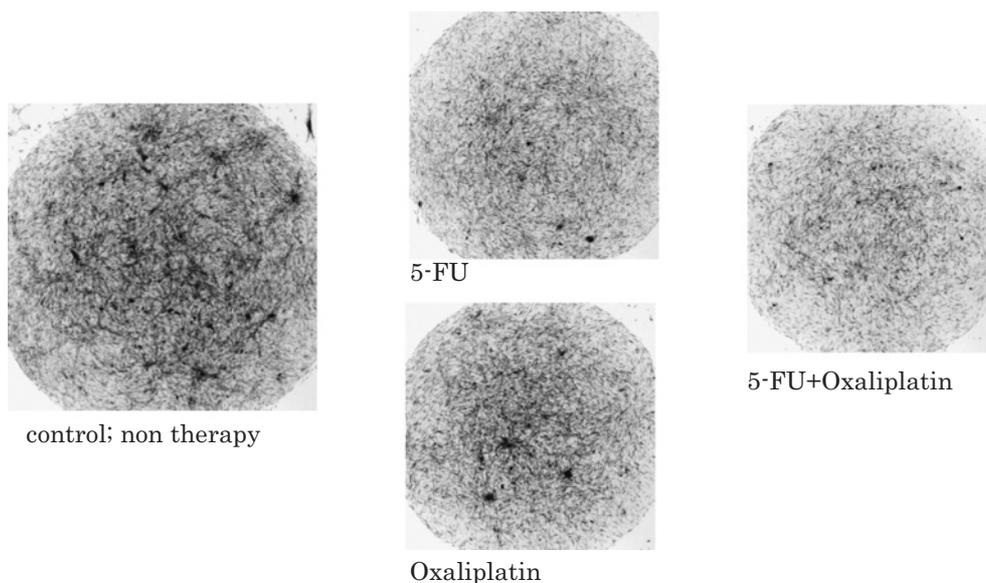


図3 CD-DST 法による薬剤感受性試験

CD-DST ; collagen gel droplet embedded culture drug test

手術検体をサンプルとし, collagen gel 上で培養. Control は薬剤未使用で, それぞれ 5-FU (Fluorouracil), Oxaliplatin, 5-FU + Oxaliplatin 併用で細胞増殖が抑制されている.

表1 抗癌剤における各臨床試験とその成績

	Title	Arm	RR (%)	PFS (month)	OS (month)
1st line	SPIRITS	S-1	31	4	11
		S-1 + CDDP	54	6	13
	START	S-1	26.8	4.2	10.8
		S-1 + DTX	38.8	5.3	12.5
	ML17032	5-FU + CDDP	32	5	9.3
		Cape + CDDP	46	5.6	10.5
	G-SOX	S-1 + CDDP	52.2	5.4	13.1
		S-1 + L-OHP	55.7	5.5	14.1
	SOS	S-1 + CDDP (5 weeks)	50	4.9	13.9
		S-1 + CDDP (3 weeks)	60	5.5	14.1
ToGA	(5-FU or Cape) + CDDP	35	5.5	11.1	
	(5-FU or Cape) + CDDP + Tmab	47	6.7	13.8	
2nd line	WJOG4007	weekly PTX	21	3.6	9.5
		IRI	14	2.3	8.4
	ABSOLUTE	weekly PTX	24	3.8	10.9
		weekly nab-PTX	33	5.3	11.1
	RAINBOW	weekly PTX	16	2.9	7.4
		weekly PTX + Ram	28	4.4	9.6
REGARD	BSC	3	1.3	3.8	
	Ram	4	2.1	5.2	
3rd line	ATTRACTION-2	BSC	0	1.45	4.14
		Nivo	11.2	1.61	5.26

RR ; Response Rate, PFS ; Progression Free Survival, OS ; Overall Survival

5-FU ; Fluorouracil, CDDP ; Cisplatin, DTX ; Docetaxel, Cape ; Capecitabine, L-OHP ; Oxaliplatin, PTX ; Paclitaxel, IRI ; Irinotecan, nab-PTX ; nab-Paclitaxel, T-mab ; Trastuzumab, Ram ; Ramucirumab, BSC ; Best Supportive Care, Nivo ; Nivolumab

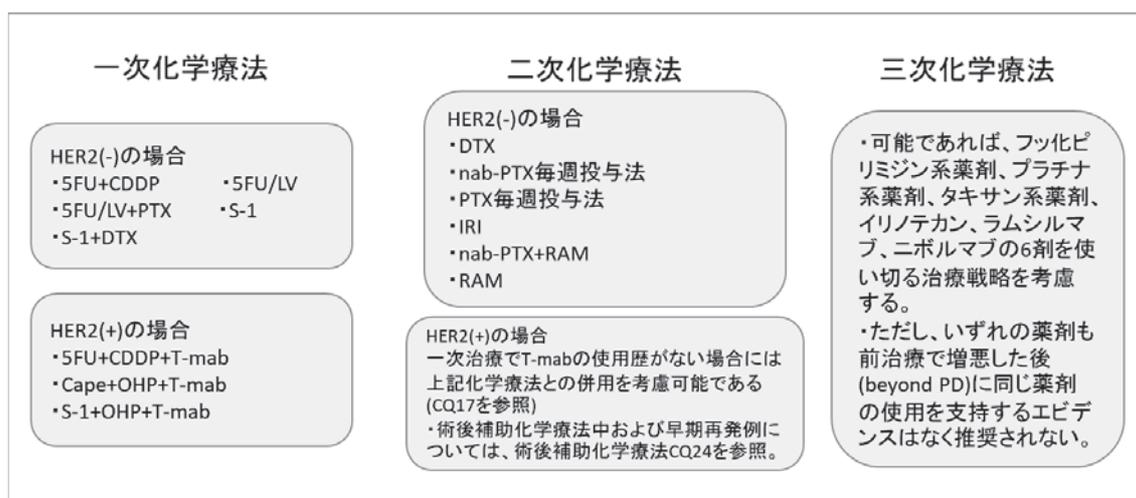


図4 条件付きで推奨される化学療法レジメン

胃癌治療ガイドライン第5版より転載

5-FU: Fluorouracil, CDDP: Cisplatin, DTX: Docetaxel, LV: Levofolinate, PTX: Paclitaxel, Cape: Capecitabine, OHP: Oxaliplatin, IRI: Irinotecan, nab-PTX: nab-Paclitaxel, T-mab: Trastuzumab, Ram: Ramucirumab

1 に対し S-1 + Cisplatin (SP) の優越性を証明したことによる SPIRITS 試験であり、S-1 + Cisplatin は生存期間中央値 SP 療法群 13.0 カ月、S-1 単独群 11.0 カ月であったことによる^{21,22}。一方、Cisplatin 投与による腎障害などが問題となり、それに変わるプラチナ製剤として Oxaliplatin が期待されてきた。2006 年に報告された REAL-2 試験では、Fluorouracil を Capecitabine に、Cisplatin を Oxaliplatin に置き換え可能であることが示唆された²³。国内でも、S-1 + Oxaliplatin 併用 (SOX) 療法の SP 療法に対する非劣勢を検証するための G-SOX 試験が実施され、SP 療法に対する SOX 療法の非劣勢が検証されている²⁴。また、それぞれの一次化学療法には HER2 陽性である場合に Trastuzumab の上乘せ効果の可能性がある。それは、切除不能な進行再発の胃癌・食道胃接合部癌を対象に、主評価項目を全生存期間として、コントロール群である 5-FU + Cisplatin あるいは Capecitabine + Cisplatin 療法に対する Trastuzumab を上乘せした治療法の優越性を本邦が参加した国際共同試験 (ToGA 試験) で示された²⁵。

2) 二次化学療法以降

本邦における二次化学療法に関しては、過去より、Irinotecan もしくは Taxan 系薬剤が多く使用されてきていた。いずれにおいても一次化学療法以降の前化学療法ありの症例では、奏効率約 20% と考えられており、この場合も各薬剤の副作用プロファイルを考慮

しつつ選択することとなる。セカンドライン以降の治療は performance status の維持が必要である。本邦では Taxan 系薬剤である Paclitaxel 毎週投与が選択されることが多く、それは community standard であった。Irinotecan と Paclitaxel を比較した検討としては、西日本がん研究機構 (WJOG4007) で、試験の主要評価項目である Paclitaxel に対する Irinotecan の優越性は検証出来なかったものの、生存期間においては 8~9 カ月の生存期間が期待できることが報告された²⁶。さらに、腹膜転移を有する胃癌に対する best-available として、Fluorouracil と Paclitaxel を比較したランダム化 II 相試験の結果 (JCOG0407) では、無増悪生存期間は 2.4 カ月 vs 3.7 カ月と Paclitaxel 群で有意に良好であった²⁷。

血管新生阻害剤として抗 VEGFR-2 抗体である Ramucirumab が開発され、単剤でもその治療効果を示し、2013 年に報告された REGRAD 試験 (日本は不参加) において、二次治療以降で BSC と比較し、その有用性が見いだされている²⁸。2014 年に Paclitaxel に対する Ramucirumab の上乘せ効果を検証した RAINBOW 試験の結果により、国内の二次治療の標準は Paclitaxel + Ramucirumab 併用療法となった²⁹。一方で、Taxan 系で主薬の組織移行性を特徴とした nab-Paclitaxel が開発され、Paclitaxel との比較第三相試験の結果もって、その有用性が認められ、特に腹膜転移を有する症例においてその有用性を示している³⁰。また、nab-Paclitaxel と Ramucirumab の併用試

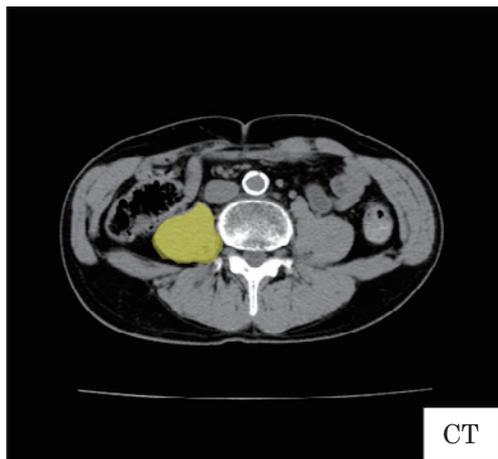


図5 腹部CT画像による大腰筋断面積測定
CT: computed tomography, 第3腰椎の下縁におけるコンピュータ断層撮影画像で測定された大腰筋断面積の輪郭がトレースして測定

験においては、奏効率 54.8%, 無増悪生存期間 7.6 カ月と良好な成績を示している³¹。

その後、免疫チェックポイント阻害剤としての Nivolumab が、進行再発胃癌三次治療以降症例を対象とし、BSC と比較して全生存期における優越性を検証した (ATTRACTION-2 試験)³²。免疫チェックポイント阻害剤である Nivolumab は、抗 PD-1 抗体であり、腫瘍の免疫監視機構からの逃避因子である PD-1 と PD-L1 の結合を阻害することで、ヒトの免疫力を高め、リンパ球による癌細胞への攻撃を行わせる薬剤である。免疫チェックポイント阻害剤は、各癌腫への適応拡大に至っており、胃癌治療における 2019 年現時点での適応は 3 次治療以降の症例が対象であるが、今後はよりフロントラインでの殺細胞性抗悪性腫瘍剤との併用療法などの結果に期待が持たれている。

3. 補助化学療法

補助化学療法とは D2 郭清胃切除後の T1 症例を除く病理学的 Stage II/III の胃癌治療切除症例に対する予後改善を目的とする治療である。ACTS-GC 試験は、結果として 1,000 例を超える大規模研究であり、5 年無再発生存率は手術単独群 53.1% (95% CI: 48.7~57.4) に対して、S-1 群 65.4% (95% CI: 61.2~69.5) と 10% 以上の予後寄与の結果をもたらした⁵⁶。

最新の補助化学療法における知見として、前述の ACTS-GC 試験における Stage III 症例の予後改善のために S-1+Docetaxel 併用による治療が Start2 試験 (JACCRO GC-07) として登場した。3 年無再発生存

期間は S-1+Docetaxel 群 66%, S-1 単剤群 50% と、併用群で有意に延長した (HR: 0.632, 99.99%CI: 0.400~0.998, $p < 0.001$)。よって試験は 1,100 例の登録が計画されていたが、中間解析において、有効中止という形で実証された³³。本試験の結果は、術後 Stage III 症例における標準治療になると考えられる。

European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) として「サルコペニア」診断基準が報告された³⁴。そして、周期器消化器がん患者においてもサルコペニアの概念が導入され、EWGSOP 診断基準の項目は、各々独立して予後不良因子として報告されている³⁵⁻³⁸。その検査手段として画像診断を用いた報告が多く、そのひとつとして、腹部 CT 上の大腰筋面積値は骨格筋の輪郭をトレースし、region of interest (ROI) として面積値を算定する (図 5)³⁹⁻⁴¹。本研究の目的は、日常診療で検査される腹部 CT を用いて、胃癌根治切除前と手術後 1 年の大腰筋面積を簡便的に評価し、長期予後の指標となることを評価することである。

当科の研究では、前述で手術成績を示した 2010 年 3 月から 2013 年 12 月における胃癌手術患者 280 症例のうち、当時の胃癌治療ガイドラインに沿って根治手術を施行した Stage II~III 症例に、S-1 単剤または S-1 を含む他剤併用治療補助化学療法が行われた 84 症例において検討した^{11,12}。S-1 は手術後 8 週間以内で開始され、投与量は体表面積に応じて 80~120 mg/日で、投与方法は 2 週間投与 1 週間休薬または 4 週間投与 2 週間休薬であり、約 1 年間投与した⁵⁶。

研究パラメータとして、手術前 4 週以内と手術後 1 年で実施された腹部 CT を用いて、腸骨最頭側レベルをランドマークとして腹部 CT 横断像上の大腰筋の輪郭を術后面積値/術前面積値×100 (%) として算出した。解析結果は、Cox 比例ハザードモデルにより多変量解析され、術後/術前の面積比で 90% が独立した予後因子であった。面積比が $\geq 90\%$ 群と $< 90\%$ 群の生存期間を解析すると、5 年生存率はそれぞれ 83.7%, 56.1% であり有意に差があった ($p = 0.009$, HR=3.19, 95% CI: 1.33-7.64) (図 6)。

胃切除をされた場合、身体への侵襲に加えて術後の栄養摂取量は減る。よって体重や骨格筋量の減少は免れない^{42,43}。診療上、ルーチンで検査する CT 所見による大腰筋面積を計測することは簡便であり、かつ予後を反映するサロゲートマーカーとして有用である。また、術後化学療法において、大腰筋量を維持して S-1 治療を完遂することが重要である。

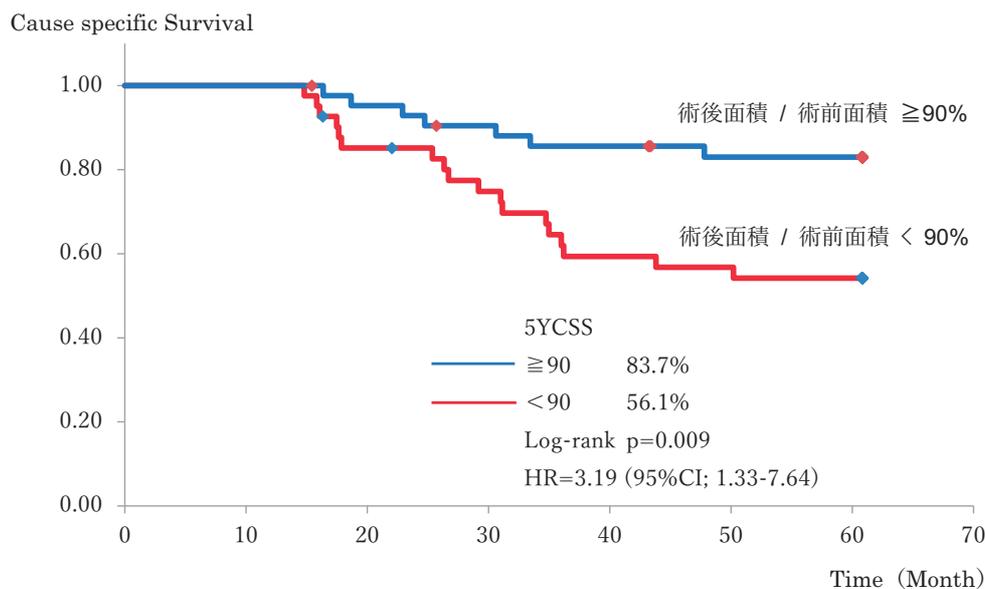


図6 補助化学療法症例における大腰筋術後面積/術前面積比と胃癌特異的生存率
HR: Hazard Ratio, 5YCSS: 5 years cancer specific survival

おわりに

日本での胃癌による死亡例数は年間約5万人であり、治療の発展や診断技術の向上により死亡率は減少傾向にあるが、罹患率は依然として高い。胃癌外科手術治療において、手術手技は安定している。つまり早期発見による治療と化学療法の向上が死亡率改善に寄与されている部分が多い。手術は癌切除においては主軸ではあるが、壁深達度やリンパ節転移の多い症例は、全身疾患の概念で取り扱われ、術後の再発抑制を目的とする補助化学療法は根治のための外科的治療における不可欠なパートナーとも言える。胃癌治療においてS-1はkey drugであり、その継続性には骨格筋維持が重要であり、大腰筋面積比は予後を反映し、簡便なサロゲートマーカーとして有用である。

文献

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
2. 厚生労働省 人口動態調査. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>
3. 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス. <https://ganjoho.jp/public/index.html>
4. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al.: The number of metastatic lymph nodes: A promising prognostic determinant for gastric carcinoma in the latest edition of the TNM classification. J Am Coll Surg 1998; 187: 597-603.

5. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al.: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007; 357: 1810-1820.
6. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al.: Five Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 4387-4393.
7. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al.: Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. J Clin Oncol 2004; 22: 2767-2773.
8. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al.: Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502). Lancet Oncol 2006; 7: 644-651.
9. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al.: Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Ann Surg 2017; 265: 277-283.
10. Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, et al.: Bursectomy versus omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG1001): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 460-468.
11. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric cancer: 3rd English edition. Gastric Cancer 2011; 14: 101-112.
12. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese gastric Cancer Treatment Guidelines 2010 (ver 3). Gastric Cancer 2011; 14: 113-123.
13. Katai H, Registration Committee of the Japanese

- Gastric Cancer Association: Five-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: a retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001-2007). *Gastric Cancer* 2018; 21: 144-154.
14. Kano Y, Ohashi M, Hiki N, et al.: Favorable long-term outcomes of one-year adjuvant S-1 monotherapy for pathological stage II or III gastric cancer treated at a high-volume center. *Gastric Cancer* 2018; 21: 1024-1030.
 15. Kanazawa Y, Furukawa K, Yamada T, et al.: Evaluation of S-1 for stage IV gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 1619-1622.
 16. Kanazawa Y, Fujita I, Kakinuma D, et al.: Initial Experience with Nab-Paclitaxel for Patients with Advanced Gastric Cancer: Safety and Efficacy. *Anticancer Res* 2017; 7: 2715-2720.
 17. Makiyama A, Arimizu K, Hirano G, et al.: Irinotecan monotherapy as third-line or later treatment in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2018; 21: 464-472.
 18. Maejima K, Tokunaga A, Kiyama T, et al.: Chemosensitivity test for 5-fluorouracil and 5-chloro-2, 4-dihydropyridine predicts outcome of gastric cancer patients receiving S-1 postoperatively. *Gastric Cancer* 2010; 13: 231-237.
 19. Kanazawa Y, Yamada T, Fujita I, et al.: In Vitro Chemosensitivity Test for Gastric Cancer Specimens Predicts Effectiveness of Oxaliplatin and 5-Fluorouracil. *Anticancer Res* 2017; 37: 6401-6405.
 20. 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン。第5版，2018；金原出版 東京。
 21. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al.: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1063-1069.
 22. 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.
 23. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al.: Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46.
 24. 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* 2015; 26: 141-148.
 25. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697.
 26. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al.: Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4438-4444.
 27. Nishina T, Boku N, Gotoh M, et al.: Randomized phase II study of second-line chemotherapy with the best available 5-fluorouracil regimen versus weekly administration of paclitaxel in far advanced gastric cancer with severe peritoneal metastases refractory to 5-fluorouracil-containing regimens (JCOG0407). *Gastric Cancer* 2016; 19: 902-910.
 28. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al.: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31-39.
 29. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al.: Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224-1235.
 30. Shitara K, Takashima A, Fujitani K, et al.: Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 277-287.
 31. Bando H, Shimodaira H, Fujitani K, et al.: A phase II study of nab-paclitaxel in combination with ramucirumab in patients with previously treated advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2018; 91: 86-91.
 32. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al.: Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461-2471.
 33. Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, et al.: Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1296-1304.
 34. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al.: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-423.
 35. Peng PD, van Vledder MG, Tsai S, et al.: Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 439-446.
 36. Van Vledder MG, Levolger S, Ayez N, et al.: Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012; 99: 550-557.
 37. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, et al.: Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1478-1486.
 38. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, et al.: Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer* 2012; 107: 931-936.
 39. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, et al.: Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes:

- estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* 2004; 97: 2333-2338.
40. Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, et al.: A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1173-1179.
 41. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, et al.: Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1133S-1137S.
 42. Kiyama T, Mizutani T, Okuda T, et al.: Postoperative changes in body composition after gastrectomy. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 313-319.
 43. Aoyama T, Sato T, Segami K, et al.: Risk Factors for the Loss of Lean Body Mass After Gastrectomy for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1963-1970.

(受付：2019年7月21日)

(受理：2019年9月2日)
