

## stage III, IV 胃癌に対する術後補助化学療法としての etoposide, adriamycin, cisplatin 療法の有用性の検討

千葉大学第2外科, 国立佐倉病院外科<sup>1)</sup>

鹿島労災病院外科<sup>2)</sup>, 千葉社会保険病院外科<sup>3)</sup>

鈴木 孝雄 落合 武徳 永田 松夫 軍司 祥雄  
横山 健郎<sup>1)</sup> 柏原 英彦<sup>1)</sup> 蜂巢 忠<sup>1)</sup> 坂本 薫<sup>1)</sup>  
徳元 伸行<sup>2)</sup> 久賀 克也<sup>2)</sup> 西島 浩<sup>3)</sup> 磯野 可一

胃癌に対する術後補助化学療法としての EAP 療法の有用性を検討する目的で, 原発巣が切除された stage III 胃癌12例, stage IV 胃癌13例に対して, 術当日に mitomycin C 10mg を静注した後, 術後3週, 3か月, 6か月目に EAP 療法(etoposide 60mg/m<sup>2</sup> ×3, adriamycin 20mg/m<sup>2</sup> ×2, cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> ×2) を施行した. 骨髄毒性, 腎毒性は十分コントロール可能であり, 全例安全に治療を遂行しえた. 治療成績は historical control 群と比較して, stage III では有意差はなかったものの, stage IV で EAP 施行群の生存率が有意に良好であった (p=0.0358). また, アンケート調査の結果からは患者の負担は許容範囲と思われた. 以上, EAP 療法は, 進行胃癌に対する安全で有効な, 術後補助化学療法であると思われた.

**Key words:** stage III and IV gastric cancer, EAP therapy as a postoperative adjuvant chemotherapy

### I. 目的

進行胃癌術後補助化学療法の有用性に関しては誰もが納得できるような成績の報告は少ない. その最も大きな原因として, 胃癌に対し高い奏効率を示す化学療法剤がないことが指摘されていた<sup>1)</sup>. しかし, 最近, 胃癌に対していくつかの合併療法で比較的高い奏効率が報告されるようになってきている<sup>2)3)</sup>. そこで, われわれは癌遺残の考えられる進行癌術後において tumor burden の小さい段階に, 強力な化学療法を補助化学療法の導入療法として施行することは意味があるとの理論に基づき, 現在, 胃癌に対して最も高い奏効率が報告されている EAP 療法を術後補助化学療法として施行し, その安全性と有用性を検討したので報告する<sup>4)</sup>.

### II. 対象と方法

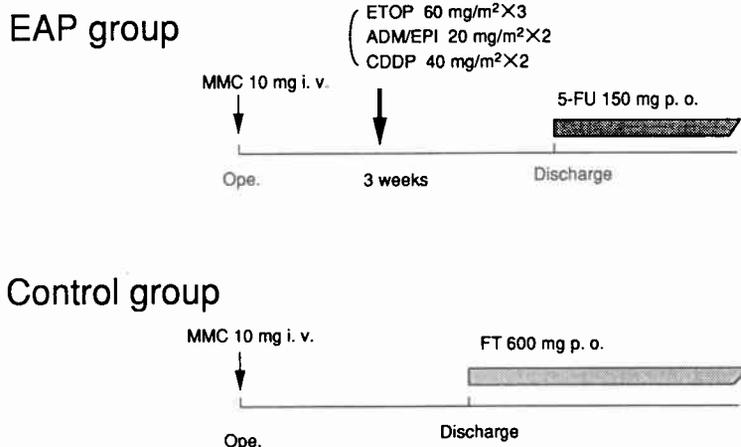
1989年5月から1992年3月までに教室関連4施設で切除された stage III, IV 胃癌のうち65歳以下で合併症のない25例を対象とし, 1987年1月から1988年12月にかけて切除された EAP 療法未施行の stage III 22例, stage IV 18例を historical control とした.

EAP 群では術当日に mitomycin C (MMC) 10mg 投与し, 術後, 全身状態の安定した3週目前後に EAP 療法を開始した. Preusser らの原法では etoposide (ETOP) の1回投与量は120mg/m<sup>2</sup>であるが60mg/m<sup>2</sup>と減量し day 4, 5, 6に投与し, adriamycin (ADM) または epirubicin (EPI) 20mg/m<sup>2</sup>を day 1, 7に, cisplatin (CDDP) 40mg/m<sup>2</sup>を day 2, 8と原法に従って投与した. CDDP 投与時には4,000ml 程度の hydration を行い furosemide を適宜投与した. 悪心, 嘔吐に対しては metoclopramide, methyl prednisolone で対処した. 末梢白血球数が1,000/mm<sup>3</sup>以下になった場合には顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 2μg/kg/day を投与した. 維持療法として5-FU 150mg/day を経口投与し, stage IV では3, 6か月目に EAP 療法の第2, 3クールを施行することを原則とした. 一方, コントロール群に対しては, 術当日に MMC 10mg 投与され, 退院時前後より, フッ化ピリミジン系統の経口抗癌剤が投与されていた (Fig. 1).

各ステージ分類は胃癌取扱い規約の組織学的分類にのっとり, 背景因子の解析は chisquare test で行った<sup>5)</sup>. 生存率は Kaplan-Meier 法で求め, logrank test で検定した.

<1993年9月8日受理> 別刷請求先: 鈴木 孝雄  
〒260 千葉市中央区亥鼻 1-8-1 千葉大学医学部第2外科

Fig. 1 Treatment regimens of EAP group and control group



患者の治療中の自覚症状、治療に対する意識、quality of life (QOL) を検討するため、アンケート調査を実施した。調査項目としては、1) 症状の程度、①食欲不振、②悪心、③嘔吐、④下痢、⑤口内炎、⑥倦怠感、⑦発熱、⑧いらいら感、2) 治療の印象、3) 改善して欲しい事項、などである。

副作用の客観的評価は日本癌治療学会副作用記載様式による。

### III. 成績

#### 1) 術後補助EAP療法の安全性

EAP療法群は、stage III 12例、stage IV 13例が登録された。1クールのみ施行11例、2クールないし3クール施行がおのおの7例であった。EAP療法の用量規定因子となる骨髄抑制と腎機能障害について治療回数別に検討した。

末梢白血球数の最低値は1, 2, 3クール目がおのおの $1,885 \pm 729/\text{mm}^3$ ,  $2,189 \pm 681/\text{mm}^3$ ,  $2,345 \pm 904/\text{mm}^3$ と1クール目が最も低値を示した。最低値がgrade 4( $<1,000/\text{mm}^3$ )になったクールは、延べ2クールであり、G-CSFが使用された。血小板数は白血球数より早期に $100,000/\text{mm}^3$ 前後の最低値を迎え、grade 4( $<30,000/\text{mm}^3$ )は2クールで血小板輸血を必要としたのは1クールのみであった (Table 1)。

腎機能として、血中尿素窒素 (BUN) と血清creatinine (Cr) の推移を検討した。BUNは1, 2, 3クール前後でおのおの $12.4 \pm 4.2\text{mg/dl}$  から $13.3 \pm 5.8\text{mg/dl}$ ,  $14.5 \pm 5.4\text{mg/dl}$  から $15.9 \pm 4.8\text{mg/dl}$ ,  $18.4 \pm 10.0\text{mg/dl}$  から $20.4 \pm 7.0\text{mg/dl}$  とクールが進むにつれて上昇した。3クール目開始直前にBUNが

Table 1 Bone marrow toxicity of EAP therapy.

The nadir of white blood cell (WBC) and platelet (PLT) counts after treatment for each course.

\*Days from the first day of EAP therapy

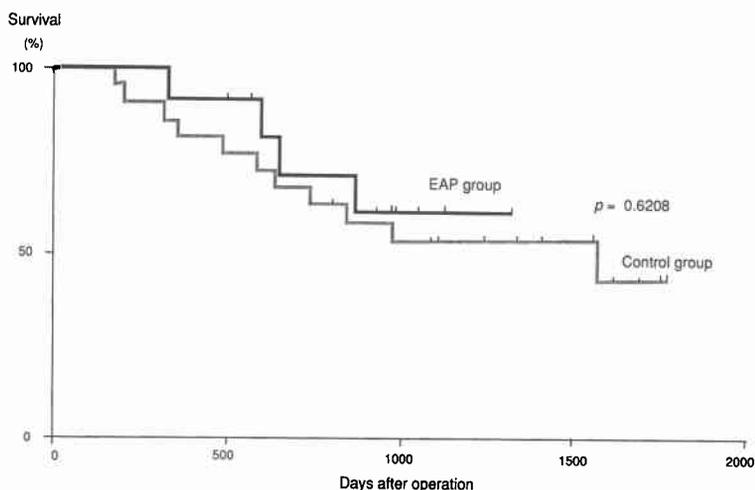
		Value of nadir	Day of nadir*
First course (n=25)	WBC(/mm <sup>3</sup> )	1,885±729	19.0±2.7
	PLT(×10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	98.5±65.5	16.9±2.4
Second course (n=14)	WBC	2,189±681	18.9±1.4
	PLT	103.4±37.3	17.3±2.2
Third course (n=7)	WBC	2,345±904	22.5±4.4
	PLT	93.7±58.0	16.7±3.0

Table 2 Nephrotoxicity of EAP therapy. The data of serum creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) before and after treatment for each course

		Before treatment	After treatment
First course (n=25)	BUN(mg/dl)	12.4±4.2	13.3±5.8
	Cr (mg/dl)	0.73±0.19	0.76±0.23
Second course (n=14)	BUN	14.5±5.4	15.9±4.8
	Cr	0.81±0.22	0.79±0.22
Third course (n=7)	BUN	18.4±10.0	20.4±7.0
	Cr	0.91±0.10	0.91±0.10

38mg/dlまで上昇した症例を経験したが、これは腹膜播種のために両側水腎症となった症例であった。一方Crの上昇はわずかであり、正常範囲にとどまりgrade 0であった (Table 2)。

**Fig. 2** Survival curves for stage III gastric cancer patients in EAP group versus control group. There was not a significant difference between two groups.



**Table 3** Clinicopathologic characteristics of stage III gastric cancer in EAP group and control group

Variable	EAP group (n=12)	Control group (n=22)	p value
Age	52.3±11.3	64.5±8.6	<0.005
Sex			
Men	7	18	NS
Women	5	4	
Tumor maximal diameter (cm)	7.7±2.4	8.4±4.5	NS
Location of tumor			
Upper(C)	4	8	NS
Middle(M)	5	4	
Lower(A)	3	8	
Gross appearance			
Type 0	0	1	NS
Type 1	0	0	
Type 2	2	5	
Type 3	7	7	
Type 4	2	6	
Type 5	1	3	
Histology			
Differentiated	5	10	NS
Undifferentiated	7	12	
Depth of invasion			
No serosal invasion	4	14	NS
with serosal invasion	8	8	
Histologic lymph node metastasis			
n <sub>0</sub>	1	5	NS
n <sub>1</sub>	5	5	
n <sub>2</sub>	6	12	
Curability			
Absolute curative	5	11	NS
Relative curative	7	11	

NS: not significant.

2) 術後補助 EAP 療法の有効性

① stage III : EAP 治療群12例, コントロール群22例の治療成績を検討した。背景因子は年齢で両群間に有意差を認めたが(p<0.005), 性別, 腫瘍の長径, 局在, 肉眼型, 組織型, 壁深達度, リンパ節転移程度, 手術の治癒度に有意差を認めなかった (Table 3)。両群の生存率の比較では有意差はなかった (Fig. 2)。

② stage IV : EAP 治療群13例, コントロール群18例の治療成績を比較検討した。背景因子では, EAP 群に分化型腺癌が多かった (p<0.05) 以外には腹膜播種, 肝転移度など有意差を認めなかった (Table 4)。両群の生存率を比較すると, EAP 療法群が有意に良好であった (p=0.0358) (Fig. 3)。

3) 術後補助 EAP 療法に対するアンケート調査

EAP 療法施行上の障害として, 前述の骨髄障害, 腎障害のほかにも患者に与える苦痛が指摘されている。そこで, 一部の患者ではあるが, 治療終了後にアンケート調査を実施したところ, 回答は7名より得られた。

まず, 自覚症に関する回答をみると, 食欲不振, 悪心はほとんどの患者が訴え, 半数以上が, 中等度以上であったと回答した。嘔吐, 下痢に関しては症状なしと, 軽度から中等度の症状があったと答えたものが半々であった。口内炎はほとんど訴えず, 倦怠感やさまざまの程度で訴えた。脱毛は全例中等度以上であり, 患者にとって精神的な負担となっていることが示された。半数の患者にみられたいらいら感 は metoclopramide の休薬によって軽快したことから, 同薬の副

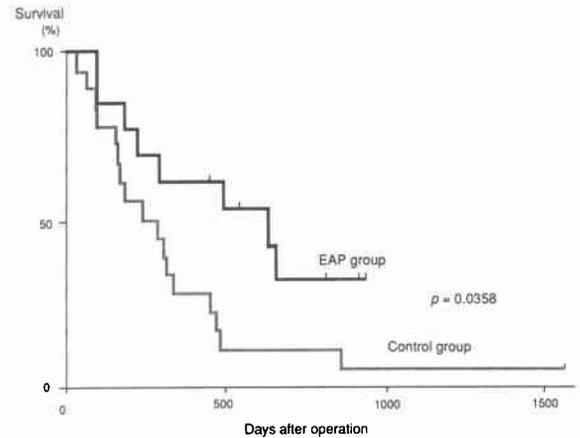
**Table 4** Clinicopathologic characteristics of stage IV gastric cancer in EAP group and control group

Variable	EAP group (n=13)	Control group (n=18)	p value
Age	56.2±8.7	54.3±14.2	NS
Sex			
Men	10	11	NS
Women	3	7	
Tumor maximal diameter (cm)	8.3±3.0	8.6±6.1	NS
Location of tumor			
Upper(C)	2	4	NS
Middle(M)	5	8	
Lower(A)	5	6	
Whole stomach	1	0	
Gross appearance			
Type 0	0	0	NS
Type 1	0	0	
Type 2	4	3	
Type 3	7	8	
Type 4	2	6	
Type 5	0	1	
Histology			
Differentiated	9	4	<0.05
Undifferentiated	4	14	
Depth of invasion			
No serosal invasion	2	4	NS
with serosal invasion	5	10	
Invasion into neighboring structure	6	4	
Histologic lymph node metastasis			
n <sub>0</sub>	1	0	NS
n <sub>1</sub>	3	4	
n <sub>2</sub>	4	2	
n <sub>3,4</sub>	5	12	
Peritoneal dissemination			
Negative	8	10	NS
Positive	5	8	
Liver metastasis			
Negative	12	15	NS
Positive	1	3	
Curability			
Absolute curative	0	1	NS
Relative curative	3	1	
Relative noncurative	4	6	
Absolute noncurative	6	10	

NS: not significant.

作用であった(Fig. 4)。客観評価において食欲不振、悪心嘔吐、脱毛は grade 3まで認めたが補液以外の治療を必要としなかった。

次に、EAP療法に対する感想と要望について調査した。もう治療は受けたくないと回答した患者は1名

**Fig. 3** Survival curves for stage IV gastric cancer patients in EAP group versus control group. A survival rate of EAP group was better than control group significantly in stage IV ( $p = 0.0358$ ).

(14%)であり、残り6名(86%)は必要なら再度の治療を受けると回答した。また改善を望む事項としては、悪心、脱毛、長期入院が指摘された(Fig. 5)。

#### IV. 考 察

近年、胃癌治療成績は診断技術の進歩、手術術式の改良に伴って向上している。特に進行胃癌に対する他臓器合併切除、大動脈周囲リンパ節の郭清を含む拡大手術は予後向上に大いに貢献した。このような時点で、補助化学療法はいかにあるべきかが見直されている。すなわち、本邦における胃癌に対する補助化学療法は、術直後のMMCを中心とする導入療法と、術後長期にわたるフッ化ピリミジン製剤の投与が中心となっているが、その治療効果は多くの外科医を満足させうる結果とは言いがたかった<sup>6)</sup>。その原因として、導入療法として施行される化学療法のレジメが胃癌に対して十分に殺細胞効果を持っていなかったことが指摘された<sup>1)</sup>。

一方、EAP療法はPreusserらにより73%という高い奏効率が報告された<sup>4)</sup>。しかし、その後、本邦でETOPを100mg/m<sup>2</sup>と減量した研究が行われ、徳永らは初回治療例で14%、再発例で43%の奏効率であり、副作用としては全例癌治療学会基準のGrade 2以上の白血球減少を認め、消化器症状も86%と高度であったと報告し、また田口らは43.8%の奏効率であったが平均生存期間は5.1か月であったとし、grade 3以上の白血球減少が76%に認められたと報告した<sup>7)</sup>。奏効率は

Fig. 4 Results of questionnaires (I) : Symptoms of EAP therapy.

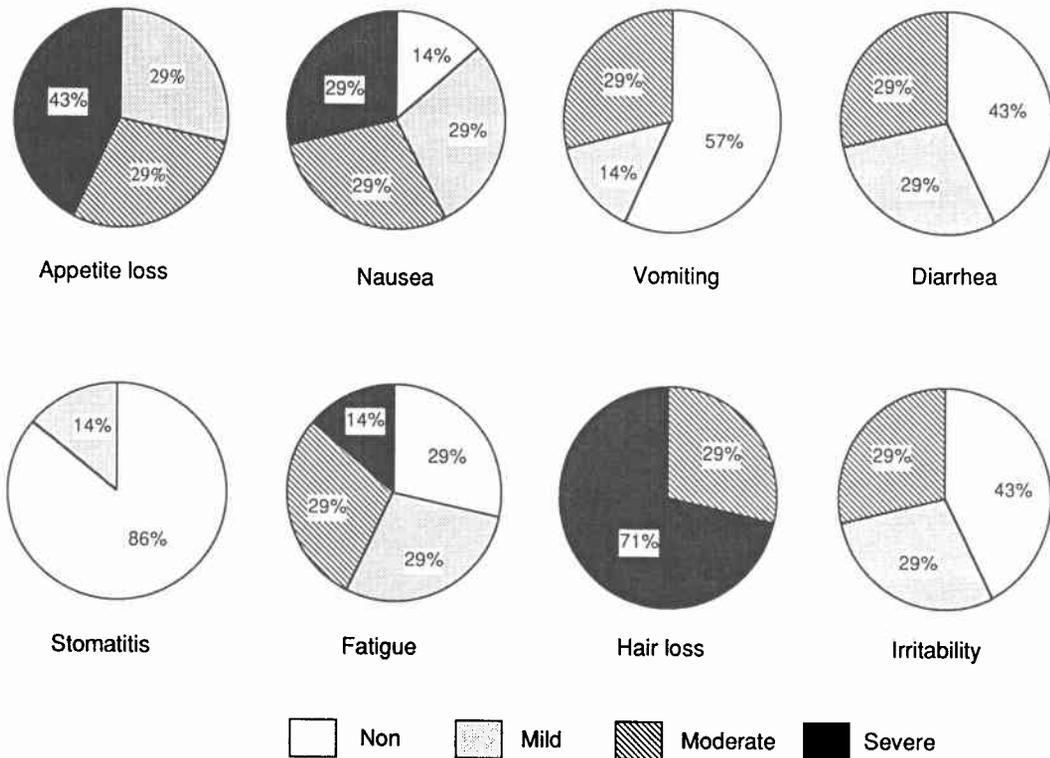
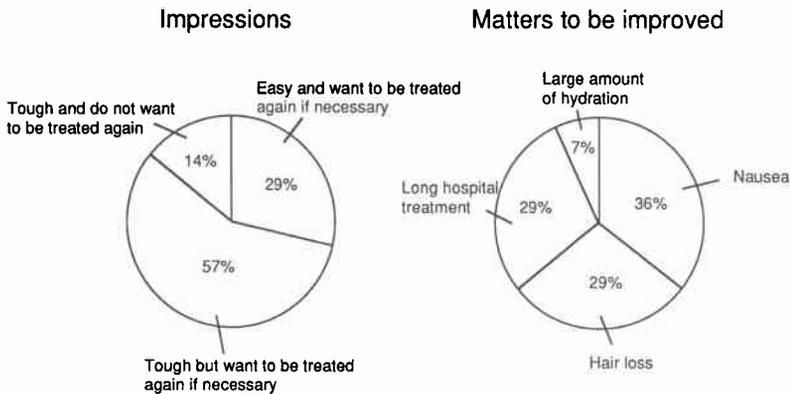


Fig. 5 Results of questionnaires (II) : Impressions of EAP therapy (left) and matters which patients wanted to improve (right).



高いものの、見過ごすことのできない血液毒性と、奏効率が生命予後に反映しない事実が指摘された。これらの事実は、EAP療法といえども切除不能胃癌のごとき腫瘍負荷の膨大な患者においては十分に威力を発揮できないことを示すとともに、治癒切除が行われた後の、残存腫瘍細胞に対する効果を期待する術後補助化

学療法としての応用であれば、効果が期待できることを示唆した。

そこで、本研究ではEAP療法を高い奏効率を有する併用療法の代表例として選択し、術後早期に強力な化学療法を補助化学療法として施行することの安全性と有用性を原発巣切除が行われた stage III, IV 胃癌を

対象とし検討した。

EAP 療法の骨髄抑制はすでに注目されており、本研究では、術当日に MMC 10mg/body が投与され、術後早期に治療が開始されるために、ETOP の 1 回投与量を原法の 120mg/m<sup>2</sup> から 60mg/m<sup>2</sup> と半減させたところ、延べ 74 回の治療に対して grade 4 の白血球数減少で G-CSF 投与が必要となったのは 2 回のみであった。一方、腎障害に関しては癌治療学会の基準では問題がなかったものの、治療を重ねるに伴い BUN の上昇を認めた。CDDP の蓄積毒性は注意すべきであり、その際 BUN の変動に注目する必要があると思われる。しかし、重篤な合併症や、治療死は経験せず、一般の術後化学療法と同様に安全に施行しうることが示された。

治療成績では historical control との比較ではあるが、stage IV で EAP 療法群が有意に良好な生存率を示した。背景因子の組織型で両群間に有意差があるものの、これまでの報告から、組織型の違いが stage IV 胃癌の予後にそれほどの重みを持つとは考えにくく、EAP 療法は補助化学療法として有効であると考えられた<sup>9)</sup>。stage III では手術療法による生存率の底上げから、両群間の差は判然としない。下松谷らも stage IV 胃癌に対して術後 11 例に EAP 療法を施行し、従来の補助化学療法あるいは無治療群と比較して有意に予後良好であったと報告している<sup>10)</sup>。

一方、強力な合併療法を手術不能と診断された胃癌に施行し、down staging を図った後に治癒切除を行う neoadjuvant chemotherapy も近年多くの施設で行われ良好な成績を報告している<sup>11)12)</sup>。しかし、術前の化学療法による担癌患者の抵抗力の低下に伴い、術後合併症の頻度の増加や術後経過の修飾といった問題が危惧されるため、現在のところ教室ではまず手術を第 1 に行うとする方針をとっている。今後は、術前術後の補助療法のコンビネーションも検討すべきと考えている。

また、患者の QOL も癌治療の根治性を高める一方で十分考慮すべき問題と思われる。副作用の客観的な評価とは別に、対象患者のアンケート調査による検討を行ったところ、消化器症状、脱毛といった自覚症状を高頻度に訴えたものの、治療に関してはその必要性を理解したうえで、ほとんどの患者が肯定的にとらえていた。これは治療開始前に患者に対して病名告知を含めた説明を十分行ったためと思われる。また、改善を望む事項としてあげられた消化器症状、長期入院に

関しては、セロトニンレセプター拮抗剤、各種コロニー刺激因子の投与などで今後対応できるものと思われる<sup>13)</sup>。

本療法の安全性と有用性が示された今、① randomized controlled trial による有効性の確認、②薬剤感受性試験による有効症例の選択、③ biochemical modulation の応用、などが今後の課題といえよう。

なお、本論文の要旨は第 41 回日本消化器外科学会総会にて発表した。

## 文 献

- 1) 田口鐵男：胃癌の術後補助化学療法の現況。癌と化療 16：2169—2172, 1989
- 2) MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV et al: 5-Fluorouracil, Doxorubicin, and Mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. Ann Intern Med 93: 533—536, 1980
- 3) Moertel CG, Rubin J, O'Connell MJ et al: A phase II study of combined 5-Fluorouracil, Doxorubicin, and Cisplatin in the treatment of advanced upper gastrointestinal adenocarcinomas. J Clin Oncol 4: 1053—1057, 1986
- 4) Preusser P, Wilke H, Achterrath W et al: A phase II study with EAP (etoposide, adriamycin, cisplatin) in patients with primary inoperable gastric cancer and advanced disease. Recent Results Cancer Res 110: 198—205, 1988
- 5) 胃癌研究会編：胃癌取り扱い規約。改訂第 11 版。金原出版、東京、1985
- 6) 中島聰總：胃癌補助化学療法の問題点。癌と化療 18: 952—957, 1991
- 7) 徳永 昭, 恩田昌彦, 水谷 崇ほか：進行および再発胃癌に対する Etoposide, Adriamycin, Cisplatin (EAP) 併用療法の検討。癌と化療 16: 3713—3718, 1989
- 8) 田口鐵男, 太田 潤, 折野真哉ほか：進行胃癌に対する Etoposide, ADM, CDDP (EAP) 療法の共同研究。癌と化療 17: 2191—2196, 1990
- 9) 山田栄吉：進行胃癌の子後。城所 仿監修。胃癌の臨床。ヘルス出版、東京、1985, p736—752
- 10) 下松谷匠, 谷川允彦, 堀内哲也ほか：Stage IV 胃癌に対する外科治療と化学療法の効果。臨外 54: 16—22, 1993
- 11) 鷹伊正義, 荻野知己, 上田 博ほか：Borrmann 4 型胃癌に対する術前化学療法—Neoadjuvant chemotherapy の有用性とその意義—。日癌治療会誌 25: 586—597, 1990
- 12) 石原 省, 中島聰總, 大田恵一郎ほか：切除不能進行胃癌に著効を示した Neoadjuvant chemotherapy (FLEP 療法) の臨床的検討。癌と化療 18:

1748-1752, 1991

13) 古江 尚, 太田和雄, 田口鐵男ほか: 抗悪性腫瘍剤

による悪心・嘔吐に対する granisetron の臨床評価. 臨薬理 6(補): 63-86, 1990

**A Study on the Value of Combination Chemotherapy with Etoposide, Adriamycin and Cisplatin as a Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Stage III and IV Gastric Cancer**

Takao Suzuki, Takenori Ochiai, Matsuo Nagata, Yoshio Gunji, Takeo Yokoyama<sup>1)</sup>, Hidehiko Kashiwabara<sup>1)</sup>, Tadashi Hachisu<sup>1)</sup>, Kaoru Sakamoto<sup>1)</sup>, Nobuyuki Tokumoto<sup>2)</sup>, Katsuya Kuga<sup>2)</sup>, Hiroshi Nishijima<sup>3)</sup> and Kaichi Isono

Department of Surgery (II), Chiba University School of Medicine

<sup>1)</sup>Department of Surgery, Sakura National Hospital

<sup>2)</sup>Department of Surgery, Kashima Rosai Hospital

<sup>3)</sup>Department of Surgery, Chiba Social Insurance Hospital

In order to investigate the value of EAP therapy as a postoperative adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer, 12 patients with stage III gastric cancer and 13 patients with stage IV gastric cancer were treated by 10 mg/body of mitomycin C on the day of surgery and 3 courses of EAP therapy (etoposide 60 mg/m<sup>2</sup> ×3, adrimycin 20 mg/m<sup>2</sup> ×2, cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> ×2) 3 weeks, 3 months and 6 months after surgery. Since bone marrow toxicity and nephrotoxicity were controllable, the treatments were carried out safely in all cases. The survival rate of the EAP therapy group was significantly better than that of the historical control group in stage IV (p=0.0358), whereas there was no significant difference in stage III. The results of questionnaires indicated that the patients could tolerate the side effects of EAP therapy. In conclusion, EAP therapy is a safe and effective treatment as a postoperative adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer.

**Reprint requests:** Takao Suzuki Department of Surgery (II), Chiba University School of Medicine  
1-8-1 Inohana, Chuou-ku, Chiba-shi, 260 JAPAN

---