

● 原 著 ●

札幌月寒病院報告その3—進行胃癌（腹膜播種，癌性腹膜炎）に対する
化学療法（IntFP・wkPTX regimen）山光 進*¹ 木村 弘通*¹ 山田 能之*¹ 乾 典明*¹ 檜山 繁美*¹
平田 公一*² 木村 康利*² 山口 浩司*² 白坂 哲彦*³〔*Jpn J Cancer Chemother* 34(9):1405-1411, September, 2007〕

The Third Report from Sapporo Tsukisamu Hospital—Chemotherapy for Patients with Advanced Gastric Cancer (Peritoneal Dissemination, Peritonitis Carcinomatosa): Susumu Yamamitsu*¹, Hiromichi Kimura*¹, Yoshiyuki Yamada*¹, Noriaki Inui*¹, Shigemi Hiyama*¹, Koichi Hirata*², Yasutoshi Kimura*², Kouji Yamaguchi*² and Tetsuhiko Shirasaka*³, (*¹Sapporo Tsukisamu Hospital, *²First Dept. of Surgery, Sapporo Medical University, *³Kitasato Institute for Life Science, Kitasato University)

Summary

Recently, it became possible to reduce the size of tumors in patients with advanced or relapsed gastric cancer by chemotherapy with the combination of several kinds of anti-cancer drugs which are all effective and allowed for use with gastric cancer patients.

However, chemotherapy alone can not cure patients with advanced gastric cancer that was shown to improve median survival time (MST), compared with patients provided with the best supportive care (BSC). According to reports from Europe, US and Japan, the MST of patients with advanced gastric cancer and those with peritoneal expansion treated by chemotherapy is almost 7-12 months and 5-6 months, respectively, both of which are short and unsatisfactory. From March 2002, we started to treat patients with advanced gastric cancer (stage IV) with a new regimen; intermittent dosage of 5-FU (→S-1), CDDP and paclitaxel utilizing the difference of cell cycle between normal and cancer cells (intermittent FP・weekly PTX). In the present study, therefore, we analyzed advanced gastric cancer patients with peritoneal expansion (9 cases, 4 with cancerous peritonitis) treated with this regimen. The results were as follows. The one- and 2-year survival rate was 55.6% and 27.8%, respectively, and the MST was 14 months. Four patients (44.4%) had hematological toxicities over grade 3. All of them had anemia (3 cases) and neutropenia (3 cases). Toxicities of thrombocytopenia were all under grade 1 and non-hematological toxicities were all under grade 2, which were clinically manageable. These results, although the sample was small, suggested that this may contribute to the extension of survival time of patients with stage IV advanced gastric cancer with peritoneal expansion. **Key words:** Advanced gastric cancer, Chemotherapy, 5-FU, S-1, CDDP, Paclitaxel (PTX), Peritoneal expansion, IntFP・wkPTX regimen (Received Apr. 9, 2007/Accepted Apr. 23, 2007)

要旨 進行・再発胃癌に対する化学療法は適応承認薬も多く、種々の併用療法が可能であり、最近では癌腫の縮小をしばしば認めるようになったが、完全治癒の達成は現状では極めて困難である。進行胃癌に対する化学療法の意義ある仕事は、対症療法、best supportive care (BSC) 群に比較して化学療法群で median survival time (MST) を延長させたことである。日本および欧米の成績をまとめると、化学療法による進行胃癌の MST は約 7~12 か月であるが、腹膜播種を伴う症例群での MST は約 5~6 か月と極めて予後が悪い。われわれは 1996 年 10 月以降、5-FU の 24 時間持続点滴静注 (CIV) の隔日 (月、水、金) 投与または S-1 隔日 (月、水、金) 投与に少量 cisplatin (CDDP) 投与を併用した intermittent FP (IntFP) 療法により、Stage IV 胃癌の治療を実施し MST の延長を認めている。また 2002 年 3 月からは IntFP 療法に weekly paclitaxel (wkPTX) 毎週 1 回投与、3 週投薬 1 週休薬を併用した IntFP・wkPTX 療法を開始している。今回は腹膜播種を伴う胃癌 9 症例 (癌性腹膜炎 4 症例を含む) に対して IntFP・wkPTX 療法を実施した。その結果、MST 14 か月、1 年生存率 (1 生率) 55.6%、2 生率は 27.8% と過去の成績に比べて 2 倍以上の MST の改善が認められた。血液学的有害事象は grade 3 以上が 4 例 (44.4%) と多かったが、その内訳は白血球減少 3 例とヘモグロビン減少 3 例 (重複あり) で、血小板減少は全例が grade

*² 札幌医科大学・第一外科*³ 北里大学北里生命科学研究所

1以下で臨床的対処に困難はなく、また非血液毒性はすべて grade 2 以下であり長期の継続治療が可能であった。今回の成績は症例数が少なく、さらなる検討を要するが、本療法は腹膜播種を合併する進行胃癌の生存期間の延長に寄与する可能性が高いと考えられた。

はじめに

進行・再発胃癌に対する化学療法の歴史は FAM (5-FU/ADR/MMC) 療法から始まり、FAMTX (5-FU/ADR/MTX), EAP (etoposide/ADR/CDDP), FEMTX (5-FU/epirubicin/MTX) や FAP (5-FU/ADR/CDDP) 療法などの流れがある。これらの療法と前後して、1993年に Murad ら¹⁾が、1995年に Pyrhonen ら²⁾が切除不能進行胃癌に対する化学療法は対症療法、best supportive care (BSC) 群に比べて median survival time (MST) の延長が認められると報告している。化学療法群の MST は FAMTX で 10 か月¹⁾、FEMTX で 12.3 か月²⁾といずれも BSC 群の MST 3 か月¹⁾、4 か月²⁾より優れた成績であり、化学療法の有用性が検証された。このように、3 剤併用療法の比較試験から大きな流れが生まれてきた。1980年に MacDonald ら³⁾により、FAM 療法が報告された。その結果は 62 例の進行胃癌に対して奏効率 42.0%、MST 5.5 か月 (responder の MST は 12.5 か月) で、当時の標準治療とされた。1989年に Preusser ら⁴⁾は EAP 療法を報告した。その奏効率は 64.0%と当時としては驚異的な成績であった。次いで 1991年に Wils ら⁵⁾により FAMTX 療法が報告されている。FAMTX 療法の奏効率 41.0%、MST 9.7 か月であった。1992年 Kelsen ら⁶⁾は FAMTX と EAP の比較試験 (RCT) を報告し、EAP 療法は奏効率で 33.0% vs 20.0%と劣り、さらに重篤な副作用および高頻度の化学療法関連死が認められたために早期に臨床試験は打ち切られた。その後、1994年に Cullinan ら⁷⁾により FAP 療法が報告されているが MST は 6.0~8.3 か月と 5-FU 単独群の 7.7 か月と差がなく、化学療法関連死が高頻度に認められ治療の舞台から姿を消している。これらの療法は EAP 療法を除いてすべて 5-FU が基本薬として使用されている。

最近のわが国の進行胃癌に対する化学療法の流れは、1998年に Sakata ら⁸⁾が、2000年に Koizumi ら⁹⁾により報告された理想的な 5-FU 血中濃度が長時間持続する経口剤である S-1 の承認から始まる。それぞれの報告^{8,9)}で、S-1 単剤での奏効率は 49.0% (25/51) と 44.2% (19/43)、MST は 8.2 か月と 6.8 か月、1 生率は 37.0% と 36.0%であった。原発巣に対する奏効率は 38.9% (14/36) と 28.9% (11/38) であり、未分化型腺癌に対する奏効率が 52.0% (13/25) と従来の 3 剤併用療法と比較して

同等以上の良好な成績が得られた。さらに、2003年と 2004年に S-1 と cisplatin (CDDP) との併用による Koizumi ら¹⁰⁾と Nakata ら¹¹⁾の報告がある。それぞれ MST は 12.6 か月と 15.2 か月、その 1 生率は 52.0% と 62.8% と良好な成績が得られている。しかし、腹膜播種を伴う Stage IV胃癌症例に関しては、Kurihara ら¹²⁾や Yamao ら¹³⁾の報告から、それぞれ MST は 5 か月と 5.1 か月であり極めて予後が悪い。

われわれは、進行消化器癌の治療薬として 5-FU をキードラッグとし長期間繰り返し治療が可能な化学療法を模索し、1990年 1月から low-dose FP 療法¹⁴⁻¹⁶⁾、1996年 10月から intermittent FP (IntFP) 療法^{17,18)}、2002年 3月からはこれに作用機序の異なる weekly paclitaxel (wkPTX) を併用した intermittent FP・weekly paclitaxel (IntFP・wkPTX) 療法を検討してきた。今回は特に予後の悪い腹膜播種および癌性腹膜炎を伴う Stage IV胃癌 9 症例に対して IntFP・wkPTX 療法を実施し、優れた延命効果が得られたのでその成績を報告し、さらに進行胃癌に対する 5-FU の投与方法の違いによる延命効果の可能性について考察する。

I. 対 象

IntFP・wkPTX 療法の対象は 2003年 9月 1日から 2005年 10月 31日までに当院を受診した Stage IV胃癌症例のうち、胃癌取扱い規約第 13 版¹⁹⁾の腹膜播種で P1 と確認できた症例 9 例で、このうち癌性腹膜炎症例 (腹水細胞診で class V 多数) が 4 例あった。その詳細については表 1 に示すように、男性 5 例と女性 4 例、年齢は 56~76 歳までの平均 67.2±6.8 歳で、組織は tub 1, tub 2, por であった。組織の確認できていない症例 4 はスキルス胃癌で、前医による 4 か所の胃生検ではすべて正常胃粘膜であり、当院入院後の胃内視鏡検査では噴門狭窄で内視鏡が入らず組織を決定できなかったが、多量に認められた腹水穿刺による細胞診で group V が多数であり、また胃透視でスキルス胃癌と診断された。P1 の確定については症例 1, 3, 8, 9 は胃切除時に、症例 2, 4, 5 は腹水細胞診で、症例 6, 7 では試験開腹時に診断された。開腹症例全例において腹膜播種は多数のため腹膜播種切除は実施していない。

表1 Stage IV胃癌

症例	年齢	性別	Stage IV因子	腹水細胞診	組織	切除	血液毒性	予後 (2006.12.31)
1	63	♀	P 1	ascites class V	tub 2	(+)	grade 2	33 M, alive
2	71	♀	P 1	ascites class V	por	(-)	grade 3	7 M, dead
3	76	♂	P 1		tub 2 > tub 1	(+)	grade 3	22 M, dead
4	56	♀	P 1	ascites class V		(-)	grade 3	10 M, dead
5	66	♂	N 16 (+)/P 1	ascites class V	tub 2	(-)	grade 2	14 M, dead
6	59	♂	H 1/M 1 (PUL)/P 1		tub 1	(-)	grade 1	15 M, dead
7	74	♀	P 1		tub 1 > tub 2	(-)	grade 3	11 M, dead
8	70	♂	P 1		tub 1	(+)	grade 2	23 M, alive
9	70	♂	P 1		tub 2	(+)	grade 2	14 M, alive

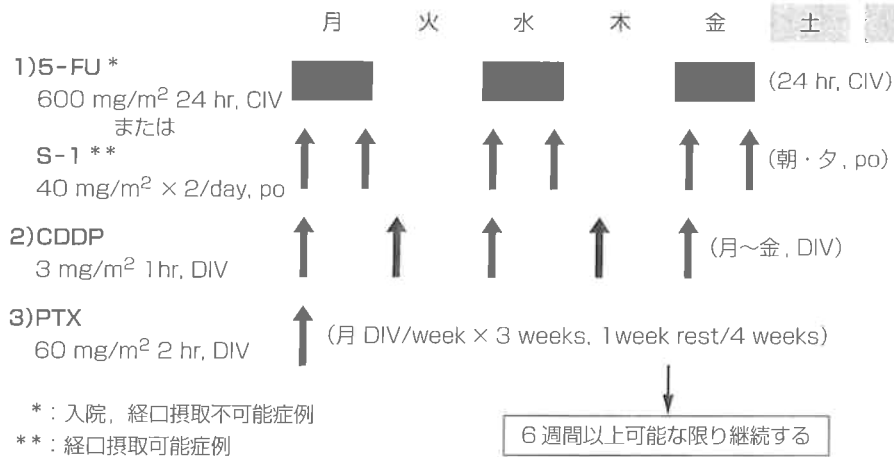


図1 方法

Intermittent F (or S-1) P · weekly PTX 療法 - Int FP · wkPTX 療法 - (札幌月寒病院 · 外科)

II. 方法

IntFP · wkPTX 療法は基本的には入院にて実施した。本療法は図1に示すように、(1) 5-FU 600 mg/m²/24 hr CIV, day 1, 3, 5 (月, 水, 金投与, 火, 木, 土, 日休薬)/every week, (2) CDDP 3 mg/m²/1 hr DIV, day 1~5 (月~金投与, 土, 日休薬)/every week, (3) PTX 60 mg/m²/2 hr DIV, day 1, 8, 15 (毎週月曜日)/4 weeks で4週間を1クールとして2~4クルールの治療を行い、退院後は外来でS-1 40 mg/m²を朝・夕食後2回, day 1, 3, 5 (月, 水, 金)/every week とCDDP 6 mg/m²/1 hr DIV, day 1, 5 (月, 金)/every week の併用療法に変更した。grade 3以上の有害事象発生時には薬剤の減量や2週間以内の休薬を行い、また必要に応じて対症療法が行われた。通院中に癌腫の増大や腫瘍マーカーの上昇がみられた時には再入院してIntFP · wkPTX の治療を行ったが、抗癌剤の耐性改善のために

1~2か月間IntFP · wkPTX 療法を中断し, weekly CPT-11 (wkCPT-11) 療法としてCPT-11 30 mg/m²/24 hr CIV, day 1, 8, 15/4 weeks を実施した症例もあった。

III. 結果

表1に示すように症例の観察期間は7~33か月で、2006年12月31日時点での生存例3例のうち最短生存期間は14か月である。1生率55.6%, 2生率27.8%で、MSTは14か月であった(図2)。MSTを左右する各因子について解析すると、原発巣切除あり4例となし5例の間で生存期間に有意差があり、原発巣切除により生存期間の延長が認められた(図3)。腹水の有無による生存期間には有意差はなかった(図4)。全体の有害事象は表2, 3に示すように、血液学的有害事象はgrade 3が4例(44.4%)認められたが、その内訳は白血球減少3例とヘモグロビン減少3例(重複あり)で、血小板減少は全例

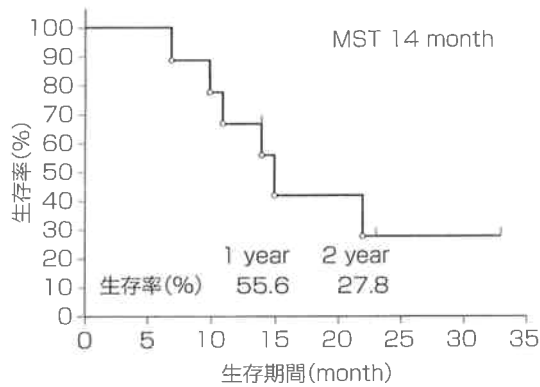


図 2 Stage IV胃癌 (n=9)

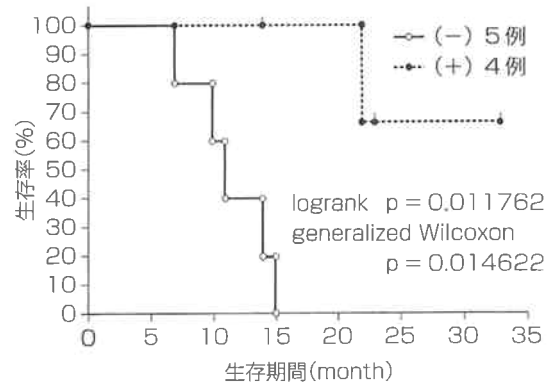


図 3 原発巣切除の有無別 (n=9)

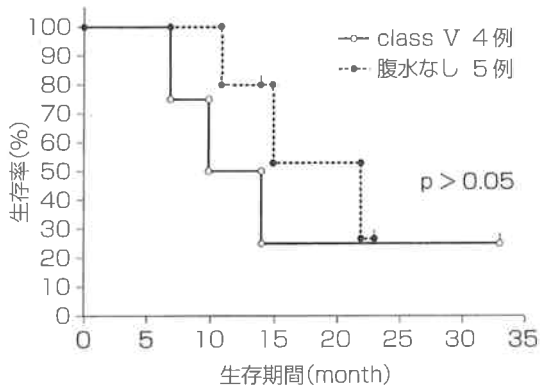


図 4 腹水の有無別

表 2 胃癌 hematological toxicity (9 cases)

Grade	0	1	2	3	4
Case	0	1	4	4	0
Detail of hematological toxicity (10 cases)					
grade	0	1	2	3	4
WBC	0	2	4	3	0
Hb	0	1	5	3	0
Plt	5	4	0	0	0

表 3 胃癌 non hematological toxicity (9 cases)

	grade				
	0	1	2	3	4
Anorexia	5	2	2	0	0
Stomatitis	4	3	2	0	0
Nausea	6	3	0	0	0
Vomiting	9	0	0	0	0
Diarrhea	6	3	0	0	0
Taste alteration	5	4	0	—	—
H & F syndrome	9	0	0	0	—
Hyper pigmentation	7	2	0	—	—

が grade 1 以下であり，臨床的対処に困難はなかった。また非血液毒性はすべて grade 2 以下であり，長期継続治療が可能であった。

IV. 考 察

欧米の 3 剤併用療法の流れについて「はじめに」で述べたように，EAP 療法以外はすべての療法に 5-FU が参画している。また臨床試験によっては奏効率が高くとも，MST に寄与していない成績が多々ある。このことは，時間依存性の高い代謝拮抗剤である 5-FU の投与方法に左右されているように思われる。抗癌剤として 5-FU の効果を上げるには至適濃度 (100~200 ng/mL) で長時間 (24 時間) 投与を繰り返すことが必須である。5-FU の投与方法を変えることで，さらに利便性の高い併用療法の可能性があるように思われる。

進行癌に対する臨床試験の現状はまだ発展途上で investigational あるいは experimental の段階であり，治療法のエビデンスとは問われると現状ではまだまだ未完であるといわざるを得ない。特に進行・再発胃癌に対する新しい化学療法は，罹患率の高いわが国から発信すべきだと思う。

最近のわが国の進行胃癌に対する化学療法の流れは S-1 (TS-1) の承認^{8,9)}から始まったといっても過言では

ない。S-1 は 5-FU の効果増強と副作用軽減の両作用を同時にもつ経口薬とするために配合剤にした抗癌剤である^{20,21)}。現在は S-1 や 5-FU のベストパートナー，セカンドパートナーとの併用療法が期待されている。2003 年と 2004 年に相次いで，S-1 のベストパートナーとして考えられる CDDP との併用の S-1/CDDP 療法の成績が報告された。CDDP が低用量¹⁰⁾と高用量¹¹⁾の二つの興味ある個別の試験がある。S-1/低用量 (L) CDDP と S-1/高用量 (H) CDDP の奏効率はそれぞれ 55.0%と 74.0%，MST 15.2 か月と 12.6 か月，1 生率は 62.8%と 52.0%であった。奏効率では S-1/H・CDDP のほうが優れているが，MST と 1 生率では S-1/L・CDDP のほうが優れており，S-1/L・CDDP は入院の必要性もなくハイドレーションも不要で患者にとって安全かつ有用性の高い

治療法といえる。S-1の投与法はS-1/L・CDDPでは4週投与に対し、S-1/H・CDDPは3週投与が基本である。S-1の総投与量と投与期間が長く、有害事象の少ないS-1/L・CDDP療法のほうが長期間の治療が可能であり、患者に優しく、MSTのさらなる改善が期待できる。

腹膜播種を伴った進行胃癌に限った化学療法の報告は少ない。報告をみると、MSTはそれぞれ5.9か月¹²⁾と5.1か月¹³⁾であり予後が極めて悪い。現状ではStage IV進行胃癌の腹膜播種や癌性腹膜炎症例を完全治癒させることはほぼ不可能である。次善の策として求められることはPSとQOLの良好な状態で長期間生存できることであろう。そのためには奏効率がよく、有害事象が少なく、長期間繰り返し治療のできる化学療法が必須である。われわれは1980年代後半から、フッ化ピリミジン(5-FUなど)を主体とした長期間継続治療が可能な化学療法を求めて検討してきた。5-FUの投与法に関しては、5-FUの至適投与法である長期持続点滴静注(continuous intravenous infusion: CIV)²²⁾を想定した。しかし、われわれの経験では5-FU単独のCIV(5-FU 750~1,000 mg/body/24 hr CIV, day 1~5/every week)は投与後3週を過ぎたところから口内炎、下痢、下血などの副作用が頻発し、治療継続が困難になり十分な抗腫瘍効果を得ることができなかった。これらの臨床成績とそれに関連する種々の基礎研究の結果から以下の治療法を検討した。

最初に、5-FUの長期にわたり繰り返し治療に使える可能性について検討を開始した。1963年から1965年にかけてLipkinら²³⁾やClarksonら²⁴⁾は、ヒトの正常細胞(骨髄、消化管粘膜)と腫瘍細胞の細胞周期に大きな差があることを報告している。すなわち、正常細胞の細胞周期は約1日であるが腫瘍細胞のそれは5~7日である。この違いに着目して、*in vitro*と*in vivo*の基礎研究の結果^{17,25)}からintermittent F(IntF)療法を提案した。この理論を利用し、胃全摘、胃亜全摘術後のS-1連日服用胃癌患者で副作用(悪心・嘔吐、下痢、口内炎、食欲不振や骨髄毒性)のため、連日(4週間)投与が不可能になった100症例以上についてS-1の連日投与から隔日投与に変更したところ、これらの副作用が大幅に減少し長期継続治療が可能になった²⁶⁾。そこで5-FUの投与法として、5-FUの24時間CIV隔日(月、水、金)あるいはS-1の隔日(月、水、金)投与に固定した。

次にベストパートナーとセカンドパートナーの検討を開始した。抗癌剤として開発されたCDDPは直接DNAに結合してDNA合成を阻害する直接作用の他に5-FUのmodulatorとして働く間接的作用があることが明らかになってきた^{27,28)}。われわれは1991年からこの理論を用いたlow-dose FP療法について報告してきた¹⁴⁻¹⁶⁾。わ

れわれは5-FUのベストパートナーとしてCDDPを選んだ。この理論に基づいたlow-dose FP療法は種々の進行消化器癌に対し50.0%を超える高い奏効率と少ない有害事象を得ることができた。しかし期待したほどには生存期間が延びなかった。その原因は3~5か月後には骨髄抑制が生じて治療の継続ができなくなることであった。特に血小板減少が問題であった。そこで、low-dose FP療法より、長期継続治療が可能なIntF療法に週2回のCDDPを併用したIntFP療法を1996年10月から実施し、報告してきた^{17,18,29)}。なお、これらの療法のFは入院時には基本的に5-FU(CIV)であるが、経口摂取可能な症例または外来治療においては5-FUの代わりに経口剤のS-1を使用している。さらに2002年3月からは、IntFP療法に作用機序が異なる細胞周期の分裂期(M期)に作用するPTXをセカンドパートナーとして選択し、wkPTXを併用したIntFP・wkPTX療法を開始した。

今回の癌性腹膜炎4例を含む腹膜播種9例の進行胃癌に対するIntFP・wkPTX療法の結果は、1生率55.6%、2生率27.8%、MST14か月で、これまでに報告されているMST5~6か月に比べて2倍以上のMSTの改善が認められた。また非血液毒性はすべてgrade2以下であり、血液学的有害事象として白血球減少とヘモグロビン減少がgrade3に認められたが、血小板減少は全例grade1以下で長期間の繰り返し治療が可能であった。この理由は代謝拮抗剤の代表である5-FUの投与法に起因すると考えられる。5-FUは隔日投与でも繰り返し投与することにより、5-FUの力を十分に発揮できると同時に副作用も軽減できることが強く示唆された。今回は9症例での成績であり症例数を増しての検討が必要であるが、長期間の繰り返し治療が可能なることから進行胃癌に対して生存期間の改善に寄与できるものと考えられる。今後、多施設での医師主導型臨床試験が実施されることを切望する。

おわりに

基本的なこととして癌化学療法ばかりでなく、病気の治療においては薬剤の投与量と投与方法はその症例の身体の大きさ(身長、体重)のみではなく、年齢、栄養状態、肝腎心肺などの内臓機能、PSといわれる身体機能そして病状に合わせて調整するものと認識している。Stage IV進行胃癌は適応薬剤も多く多数の多剤併用療法があるが、臨床の現場ではMST10か月を得るのに苦勞している。5-FU系の薬剤は時間依存性の高い代謝拮抗剤であり細胞周期のS期にのみ作用するため、5-FUの血中濃度は高濃度短時間より低濃度(100~150 ng/mL)

長時間のほうが殺細胞効果は高い。それぞれの抗癌剤の特性を考慮し、また宿主の状態を考慮して治療することが必要であると考え。1年間頑張ることができれば、新しい治療に巡り会える可能性がある。進行癌においては、病気の進行状況と病気をもつ人の人生の目的と希望、そして生活、治療の可能性と苦痛とを相談し合い長期展望で取り組まなければならない。最後に癌診療に苦勞している各施設から IntFP・wkPTX 療法のように日常診療から試行錯誤して生まれた新しい療法が発信されることを望むとともに、臨床試験から除外された症例についての追跡と検討をも希望する。胃癌に対する新しい化学療法は罹患率の高いわが国から発信すべきではなかろうか。

文 献

- 1) Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, *et al*: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* **72**: 37-41, 1993.
- 2) Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, *et al*: Randomized comparison of 5-fluorouracil, epidoxorubicin, and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *J Br Cancer* **71**: 587-591, 1995.
- 3) 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.
- 4) Preusser P, Wilke H, Achterrath W, *et al*: Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* **7**: 1310-1317, 1989.
- 5) Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, *et al*: Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin—a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* **9**: 827-831, 1991.
- 6) Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, *et al*: FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* **10**: 541-548, 1992.
- 7) Cullinan SA, Moertel C, Wieand HS, *et al*: Controlled evaluation of three drug combination regimens versus fluorouracil alone for the therapy of advanced gastric cancer. North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* **12**: 412-416, 1994.
- 8) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, *et al*: 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* **34**: 1715-1720, 1998.
- 9) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, *et al*: 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* **58**: 191-197, 2000.
- 10) Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, *et al*: Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* **89**: 2207-2212, 2003.
- 11) Nakata B, Mitachi Y, Tsuji A, *et al*: Combination phase I trial of a novel oral fluorouracil derivative S-1 with low-dose cisplatin for unresectable and recurrent gastric cancer (JFMC 27-9902). *Clin Cancer Res* **10**: 1664-1669, 2004.
- 12) Kurihara M, Izumi T, Yoshida S, *et al*: A cooperative randomized study on tegafur plus mitomycin C versus combined tegafur and uracil plus mitomycin C in the treatment of advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* **82**: 613-620, 1991.
- 13) Yamao T, Shimada Y, Shirao K, *et al*: Phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy against peritoneally disseminated gastric cancer with malignant ascites: a report from the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG 9603) Trial. *Jpn J Clin Oncol* **34**: 316-322, 2004.
- 14) Kondo K, Murase M, Kodera Y, *et al*: Feasibility study on protracted infusional 5-fluorouracil and consecutive low-dose cisplatin for advanced gastric cancer. *Oncology* **53**: 64-67, 1996.
- 15) Chung YS, Yamashita Y, Inoue T, *et al*: Continuous infusion of 5-fluorouracil and low dose cisplatin infusion for the treatment of advanced and recurrent gastric adenocarcinoma. *Cancer* **80**: 1-7, 1997.
- 16) Shirasaka T, Yamamitsu S, Tsuji A, *et al*: Conceptual changes in cancer chemotherapy: from an oral fluoropyrimidine prodrug, UFT, to a novel oral fluoropyrimidine prodrug, S-1, and low-dose FP therapy in Japan. *Invest New Drugs* **18**: 315-329, 2000.
- 17) Terashima M, Irinoda T, Kawamura H, *et al*: Intermittent FLDP: 24-h infusion of 5-FU on days 1, 3, and 5 combined with low-dose cisplatin on days 1-5 for gastric cancer, and its pharmacologic and kinetic rationale. *Cancer Chemother Pharmacol* **51**: 240-246, 2003.
- 18) 山光 進, 木村弘通, 乾 典明・他: 再発消化器癌に対する 5-FU 隔日 (月, 水, 金)・low dose P 療法の有用性について. *日癌治療会誌* **39**: 250, 2004.
- 19) 日本胃癌学会/編: 胃癌取扱い規約. 第13版, 金原出版, 東京, 1999.
- 20) Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, *et al*: Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* **7**: 548-557, 1996.
- 21) Shirasaka T and Taguchi T: Timeline from discovery of 5-FU to development of an oral anticancer agent S-1 and its drug concept. *Jpn J Cancer Chemother* **33**(Suppl I): 4-18, 2006.
- 22) Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, *et al*: A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* **7**: 425-432, 1989.
- 23) Lipkin M, Sherlock P and Bell B: Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. II. Cell renewal in stomach, ileum, colon, and rectum. *Gastroenterology* **45**: 721-729, 1963.
- 24) Clarkson B, Ota K, Ohkita T, *et al*: Kinetics of proliferation cancer cell in neoplastic effusions in man. *Cancer* **18**: 1189-1213, 1965.
- 25) Saga Y, Suzuki M, Sato I, *et al*: An *in vitro* examination of a 5-fluorouracil regimen involving continuous venous infusion using cultured cell lines derived from ovarian cancers. *Oncol Rep* **7**: 625-628, 2000.

- 26) Arai W, Hosoya Y, Hyodo M, *et al*: Alternate-day oral therapy with TS-1 for advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol* **9**: 143-148, 2004.
- 27) Scanlon KJ, Safirstein RL, Thies H, *et al*: Inhibition of amino acid transport by cis-diamminedichloroplatinum (II) derivatives in L 1210 murine leukemia cells. *Cancer Res* **43**: 4211-4215, 1983.
- 28) Shirasaka T, Shimanoto Y, Ohshimo H, *et al*: Metabolic basis of synergistic antitumor activities of 5-fluorouracil and cisplatin in rodent tumor models *in vivo*. *Cancer Chemother Pharmacol* **32**: 167-172, 1993.
- 29) Shirasaka T, Tsuji A, Yamamitsu S, *et al*: Preclinical and clinical practice of low-dose FP therapy in Japan: Japanese use of low-dose FP therapy. Fluoropyrimidine in Cancer Therapy (ed by Rustum YM), Humana Press Inc, Totowa, NJ (USA), 2003, pp 303-317.
-