

表 題 ビッグデータを用いた高齢者切除不能・再発胃癌一次化学療法の有用性に関する後方視的研究

論文の区分 博士課程

著 者 名 知念 崇

担当指導教員氏名 山口 博紀 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
地域域医療学系 専攻
腫瘍医学 分野
地域がん総合医学 専攻科

2022年1月7日申請の学位論文

博士課程

ビッグデータを用いた高齢者切除不能・再発胃癌一次化学療法
の有用性に関する後方視的研究

知念 崇

指導教員 山口 博紀 教授

自治医科大学大学院 医学研究科

専攻 地域医療学系

分野 腫瘍医学

専攻科 地域がん総合医学

2022年1月7日申請の学位論文

目次

1. 序論	3
2. 方法	6
2-1. 研究デザインとデータ	6
2-2. 研究対象	8
2-3. 評価項目	9
2-4. 共変量	10
2-5. 統計学的分析	11
3. 結果	14
4. 考察	23
5. 結論	26
6. 申告	27
7. 引用文献	29

1. 序論

世界的に人口が高齢化してきているが、それと共にがんを患う高齢者の数が増加してきている[1,2]。日本では、2018年には、胃癌で4.4万人が死亡し、3番目に多いがんの死因となっていたが、その70歳以上の割合は78%と多い[3]。胃癌の高齢患者に対して、どのように対応していくかが、社会的に重大な問題となっている[4,5]。

治癒切除不能進行再発胃癌の一次化学療法は、現在のガイドラインでは、ランダム化比較試験の結果に基づき、プラチナ製剤と経口フルオロピリミジン系薬剤の2剤併用レジメンが推奨されている。すなわち、オキサリプラチンまたはシスプラチンと S-1 またはカペシタビンの併用レジメンが推奨されていて、オキサリプラチンをベースとしたレジメンとシスプラチンをベースとしたレジメンの2つが推奨され実臨床で使用されている[6-11]。第III相ランダム化比較試験の G-SOX 試験および REAL2 試験では、オキサリプラチンレジメンとシスプラチンレジメンを比較が行われ、全生存時間に統計学的有意差は示されなかったが、オキサリプラチンレジメンはシスプラチンレジメンよりも消化器毒性や血液毒性が少なかったことが示された[10,11]。

しかし、高齢者は非高齢者と比較して一般的に全身状態が悪く、また、複数の慢性疾患を抱えることが多いため、化学療法に対して不応であることが多い。そのため、胃癌化学療法の臨床研究において、適格基準が厳しいランダム化比較試験の対象から除外される高齢患者が多い[12-15]。これまでの臨床試験における 70 歳以上の患者の割合は、SPIRITS 試験で 17%[9]、G-SOX 試験で 31%であり[10]、日本の胃癌患者全体に占める 70 歳以上の高齢患者の割合(78%)よりもはるかに少ない[3]。そのため、ランダム化比較試験に含まれる高齢者は併存疾患が少ない人が多く、実臨床で治療されている高齢者は併存疾患が多いため、患者背景が異なっていると考えられる[4,5,16,17]が、G-SOX 試験のサブグループ解析では、70 歳以上の進行再発胃癌患者において、オキサリプラチンはシスプラチンよりも有効性において劣らないことが示された[18]。

その一方で、進行再発胃癌の高齢患者のみを対象とした研究が行われるようになってきた。70 歳以上の進行再発胃癌患者を対象とした後方視的研究では、全生存期間において S-1 単独療法と比較して、S-1 にシスプラチンを追加しても延命効果が統計学的に認められないことが示された[19]。一方、最近施行された第 III 相試験では、進行再発胃癌の高齢患者に対するカペシタビン単剤療法と比較して、カペシタビンにオキサリプラチン追加による延命効果が統計学的に示された[20]。70 歳以上の進行再発胃癌患者において、S-1 単剤レジメンと

S-1・オキサリプラチンレジメンの有効性を比較検証する無作為化第 II 相試験が現在進行中である [21]。

以上のように、進行再発胃癌の高齢患者における化学療法レジメンの臨床研究は進んでいるものの、オキサリプラチンレジメンとシスプラチンレジメンを、有効性と安全性の観点から比較した研究はまだない。そのため、本研究では、レセプトデータから得られる実臨床のビッグデータを使用し、70 歳以上の進行再発胃癌患者を対象とした、「オキサリプラチンと S-1 またはカペシタビン」群と、「シスプラチンと S-1 またはカペシタビン」群の、全生存期間と有害事象について比較検証した。

2. 方法

2-1. 研究デザインとデータソース

日本の医療保険制度のデータベースから抽出されたデータを使用し、後方視的コホート研究を行った。日本の医療保険制度は、以下の3つのタイプに分けられる。事業主が75歳未満の従業員とその家族に保険をかける健康保険、地方自治体が75歳未満の非従業員とその家族に保険をかける国民健康保険、地方自治体が75歳以上の高齢者に保険をかける後期高齢者医療制度の3つである[22]。本研究では、熊本県と栃木県の国民健康保険と後期高齢者医療制度の診療報酬請求のレセプトデータを使用した。このデータベースには、熊本県では2012年4月から2017年2月まで、栃木県では2014年6月から2019年2月までが含まれており、内容に医療および薬局の診療報酬請求データ、匿名化された識別番号、性別、生年月、日付が付与された診断名、投薬、医療行為、および死亡の情報が含まれている。この2県のデータベースは合計すると、約170万人の登録者が含まれており、2県の住民の約45%を占める。

これらのデータベースは、内閣府革新的研究開発プログラム「社会リスクを低減する超ビッグデータプラットフォームセキュリティ」の一環とし

て、承諾頂いた熊本県の全市町村から本学に提供された国民健康保険と後期高齢者医療制度の医療レセプトデータと、その継続プロジェクトである文部科学省科学研究費助成事業若手研究「医療・介護レセプト、特定健診データベースの構築とこれを用いた臨床疫学研究（19K19394）」において、承諾頂いた栃木県の18市町から本学に提供された国民健康保険と後期高齢者医療制度の医療レセプトデータと国保データベース住民基本台帳データを元としている。このデータは、本学にデータが提供される前に、国民健康保険団体連合会の内部で匿名化処理を実施され、個人情報の外部への持ち出しは行われていない。また、氏名や被保険者証の記号・番号等の個人情報とは接続不能な、ID（；identification）を新たに作成することで、月毎・施設毎・種別毎に存在する各種のレセプトを、個人毎に時系列に追跡可能な形にし、本学データサイエンスセンター内に保管されている。データサイエンスセンターのデータ解析室の入室は登録制となっており、指の静脈認証で入室管理され、その記録は保存されている。解析室の端末から、別の入室管理があるサーバー室にあるサーバーへのアクセスは、VPN（；Virtual Private Network）接続となっており、サーバーと解析端末の間でのデータの授受は行われておらず、データ漏洩はない。解析室の端末で、SQL（；Structured Query Language）というデータベース言語を利用し、目的のデータ抽出を行う。

リレーショナルデータベースには、基本情報レコードに性別や生年月
など、傷病名レコードに診断名など、診療行為レコードに検査や手術など、医
薬品コードに処方薬剤などがそれぞれ格納されているが、それらを SQL で、
ID を元に連結して抽出する。本研究では、熊本県と栃木県のデータベースの
それぞれで抽出後、対象患者を合計した。

2-2. 研究対象

組入基準は、レセプトデータ上、1) 観察期間中に胃癌または食道胃接
合部癌（国際疾病分類、第 10 改訂[ICD-10; International Statistical
Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision]コードの
C16.0 から C16.9 および C15.8) の診断名があり[23]、かつ、2) 経口フルオロ
ピリミジン系薬剤（S-1 またはカペシタビン）とプラチナ製剤（オキサリプラ
チンまたはシスプラチン）の両方を処方されたことがある患者である[6-8]。

除外基準は以下の 8 項目とし、抵触した場合は不適格として除外し
た。1) カペシタビンとオキサリプラチンを組み合わせたレジメンおよび S-1
とシスプラチンを組み合わせたレジメンが、それぞれ、結腸直腸癌、肺癌に使
用されるため、結腸直腸癌または肺癌に関連する診断検査および抗がん剤の使
用がある場合 [24,25]、2) プラチナ製剤を投与された日の 11 日前から翌日

までに、経口フルオロピリミジン系薬剤を投与されたことがない場合、3) プラチナ製剤を投与された最初の日の 11 日前から翌日までに、経口フルオロピリミジン系薬剤を投与されていない場合、4) 進行再発胃癌に対しての一次化学療法として、経口フルオロピリミジン系薬剤とプラチナ製剤より先に、その他の抗癌剤を投与された場合、5) 化学療法開始前に 6 か月間の観察期間がない場合、6) 胃切除または結腸切除後 60 日以内にオキサリプラチンを開始された場合（胃癌・大腸癌の術後補助化学療法としてカペシタビンとオキサリプラチンのレジメンが投与されている患者を除外するため）、7) トラスツズマブを投与された場合（HER-2 陽性の進行再発胃癌として治療したものを除外するため）、8) 70 歳未満。

2-3. 評価項目

本研究の主要評価項目を全生存期間とし、化学療法開始日から死亡日までの生存時間を測定した。オキサリプラチン群の化学療法の開始日は、オキサリプラチン初回投与日と定義した。カペシタビンとシスプラチンの化学療法の開始日は、シスプラチン初回投与日と定義した。日本では、SPIRITS 試験に基づき、多くの患者が S-1 開始後 8 日目にシスプラチンを投与されるため、S-1 とシスプラチンの化学療法の開始日は、シスプラチン初回投与日の 7 日前

と定義した[9,26]。死亡日の定義を、熊本県のデータの場合は、レセプトの転帰に死亡がある日に、栃木県のデータの場合は、国保データベースの被保険者台帳データの各保険資格喪失事由が死亡によるものであったときの資格喪失日とした。死亡日が明らかでない場合には、レセプトの最終日を打ち切りとした。

本研究の副次評価項目は、有害事象評価として、化学療法の開始日から、オキサリプラチンまたはシスプラチンの最終投与日から 28 日後までの間に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF; granulocyte colony-stimulating factor）の使用の有無とした。

2-4. 共変量

共変量は、年齢、性別、併存疾患、および投薬とした。併存疾患は、Quan ら[27]によって開発されたアルゴリズムを使用して、化学療法の開始前 6 か月間のレセプトデータから、チャールソン併存疾患指数の各要素に従って抽出した。また、医薬品は、化学療法の開始前 6 か月間のレセプトデータから、解剖学的治療化学分類法（ATC 分類；Anatomical Therapeutic Chemical 分類）[28]に従って抽出した。共変量の欠測はなかった。

2-5. 統計学的分析

記述統計では、カテゴリ変数は数と割合を、また連続変数の中で、年齢は平均と標準偏差で示し、年齢以外は中央値と四分位で示した。

熊本県と栃木県の異なる2地域のデータベースを利用しているため、データに地域差があるか、打ち切り症例の割合を含め、2地域での患者背景を調べた。

まず、追跡期間の中央値を、オキサリプラチン群とシスプラチン群毎に求めた。

ここで、比較群間の治療効果をみる上で、適応による交絡を調整する統計手法である、傾向スコア分析について説明を加える。ランダム化比較試験では、すべての背景因子が揃っているため、比較群間のアウトカムの差は介入効果とみなすことが可能となるが、観察研究では、背景因子に偏りがあると、比較群間のアウトカムの差には、介入効果以外に交絡が含まれて、正しい効果推定ができない[29]。また、交絡の中で、「処方理由による交絡」とも称されることもある「適応による交絡」は、同じ適応症であったとしても、異なる併存疾患を持つ患者に処方されることがあれば、二群間で患者背景の分布の違いが生じ、本研究の死亡というアウトカムの発生に影響を与えてしまう[30]。そのため、測定可能な患者背景因子を共変量として、傾向スコアという1つの変数に要約すること

で、個々の症例が治療介入を受ける予測確率を求め、この傾向スコアを利用し患者背景因子を二群間で揃えることができれば、擬似ランダム化を行なったような集団が作成でき、治療介入効果を正しく推定することが可能となる[29]。

本研究では、この「適応による交絡」を減らすために、overlap weightを使用した傾向スコアの重み付け分析を行った[31,32]。オキサリプラチンのレジメンを受ける傾向スコアは、年齢、性別と、「抗悪性腫瘍薬および免疫調節薬」の項目を含まない ATC 分類の 10 の項目、および「皮膚の悪性新生物を除くリンパ腫および白血病を含む悪性腫瘍」の項目を含まないチャールソン併存疾患指数の 16 の項目から、多変量ロジスティック回帰モデルから求めた。上記 2 つの項目を除いた理由は、解析対象のすべての患者が、抗がん剤を投与され、進行再発胃癌を患っているためである。また、傾向スコアを計算する際、そのモデルが収束しなかった場合、その変数はモデルから除外した。傾向スコアを推定した後、オキサリプラチン群には、 $(1 - \text{傾向スコア})$ を、シスプラチン群には、 (傾向スコア) を掛け算することで、overlap weight としての重み付けをした[32,33]。この overlap weight の重み付けで、傾向スコア分布の両極端の患者の重みを減らすことで、2 つの群間の共変量が最も重複するような、解析対象の全ての患者を重み付けされた疑似集団を作成した[32]。傾向スコアの overlap weight での重み付けの前後のオキサリプラチン群とシスプラチン群との患者背景の balan

スを評価するために、平均標準化差（MSD; mean standard deviation）を計算した。0.1未満の平均標準化差であれば、2つの群間の不均衡は無視できると見なした[33]。

ここで、比較のため、傾向スコアによる重み付け前の全生存期間を、オキサリプラチン群とシスプラチン群毎にカプランマイヤー法で求めた。

次に、この傾向スコアによる重みづけられたコホートで、2つの治療群の全生存期間を比較した。生存曲線は、重み付けカプランマイヤー法によって描出し、生存期間中央値と1年生存率を求め、重み付けログランク検定によって比較した。全生存期間に対する治療の効果を調べるために、重み付けCox比例ハザードモデルを使用してハザード比と95%信頼区間を求めた。

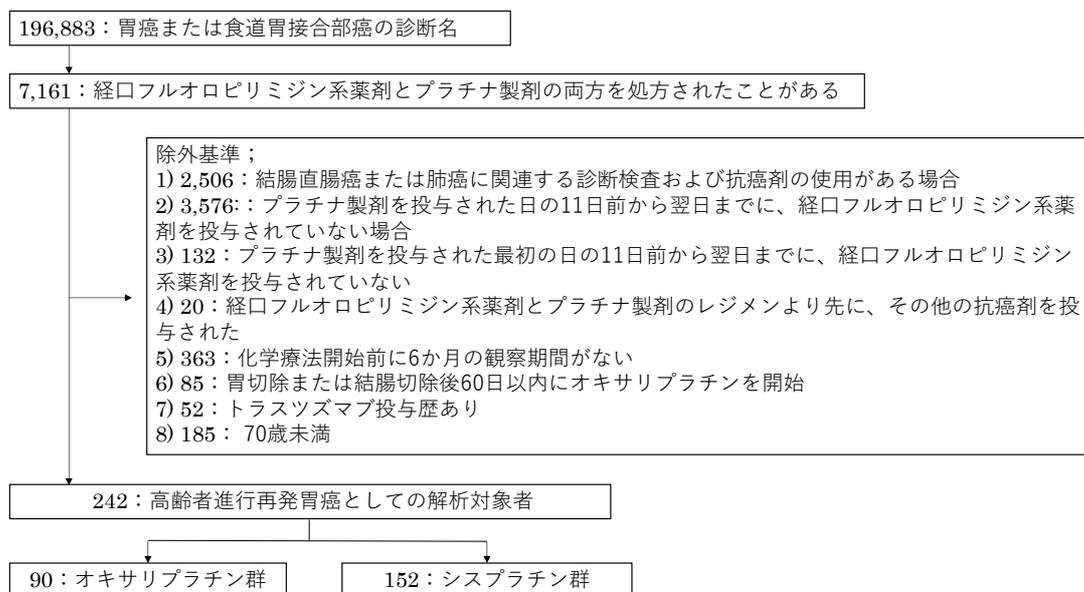
G-CSFの使用を2群間で比較するため、フィッシャーの正確確率検定を実施し、オッズ比と95%信頼区間を求めた。

すべての統計解析は、Rバージョン3.5.3ソフトウェア（R Foundation、ウィーン、オーストリア）を使用した。有意水準0.05の両側p値を使用した。

3. 結果

約 170 万人のデータベースに組入基準を適用した結果、進行再発胃癌に対して経口フルオロピリミジン系薬剤とプラチナ製剤を投与された 70 歳以上の高齢者が、熊本県のデータから 176 人、栃木県のデータから 66 人の合計 242 人抽出された。オキサリプラチン群が 90 人、シスプラチン群が 152 人であった (図 1)。

図 1 解析対象者のフローチャート



熊本県のデータと栃木県のデータの患者背景を、表 1 に示した。打ち切り症例の割合は、合計 41.3% (242 人中 100 人) で、オキサリプラチン群の打ち切り症例の割合が、熊本県のデータで 68.6%、栃木県のデータで 15.0%であった。

表 1 重み付け前の熊本県のデータと栃木県のデータの患者背景

データ毎のレジメン群	熊本県データ		栃木県データ	
	オキサリプラチン	シスプラチン	オキサリプラチン	シスプラチン
人数 (%)	70 (39.8)	106 (60.2)	20 (30.3)	46 (69.7)
年齢 (平均 (偏差))	77.4 (4.06)	76.4 (4.23)	72.8 (1.83)	73.0 (2.01)
性別 = 女性 (%)	27 (38.6)	27 (25.5)	5 (25.0)	7 (15.2)
打ち切り症例 (%)	48 (68.6)	33 (31.1)	3 (15.0)	16 (34.8)

追跡期間中央値（四分位範囲）は、オキサリプラチン群とシスプラチン群でそれぞれ 7.3 ヶ月（3.5-10.9）と 9.3 ヶ月（5.4-16.9）であった。

傾向スコアの計算時に収束しなかったため、モデルから除外された「その他」とは、アレルギー抽出物、解毒剤、診断薬、一般栄養剤、造影剤、診断用放射性医薬品の薬剤であった。

傾向スコアによる overlap weight での重み付けの前後の患者背景を表 2 に示した。重み付け後、基本特性は 2 つの群間でバランスが取れていた。

表2 傾向スコア重み付け前後のオキサリプラチン群とシスプラチン群の患者背景

特性	重み付け前			重み付け後		
	オキサリプラチン	シスプラチン	MSD	オキサリプラチン	シスプラチン	MSD
人数	90	152		36.7	36.7	
年齢 (平均 (偏差))	76.4 (4.16)	75.4 (4.02)	0.24	75.9 (4.01)	75.9 (4.14)	<0.001
性別 = 女性 (%)	32 (35.6)	34 (22.4)	0.29	10.7 (29.1)	10.7 (29.1)	<0.001
ATC 分類						
消化管と代謝作用 (%)	90 (100.0)	150 (98.7)	0.16	36.7 (100.0)	36.7 (100.0)	<0.001
血液と造血器官 (%)	90 (100.0)	151 (99.3)	0.12	36.7 (100.0)	36.7 (100.0)	<0.001
循環器系 (%)	74 (82.2)	116 (76.3)	0.15	31.8 (86.6)	31.8 (86.6)	<0.001
皮膚科用薬 (%)	33 (36.7)	51 (33.6)	0.07	14.0 (38.2)	14.0 (38.2)	<0.001

泌尿生殖器系と性ホルモン (%)	15 (16.7)	17 (11.2)	0.16	5.0 (13.7)	5.0 (13.7)	<0.001
全身ホルモン製剤 (性ホルモン とインスリンを除く) (%)	90 (100.0)	82 (53.9)	1.31	36.7 (100.0)	36.7 (100.0)	<0.001
全身用抗感染症薬 (%)	53 (58.9)	94 (61.8)	0.06	22.5 (61.4)	22.5 (61.4)	<0.001
筋骨格系 (%)	64 (71.1)	113 (74.3)	0.07	27.3 (74.5)	27.3 (74.5)	<0.001
神経系 (%)	88 (97.8)	146 (96.1)	0.10	35.6 (97.2)	35.6 (97.2)	<0.001
抗寄生虫、殺虫剤と防虫剤 (%)	78 (86.7)	125 (82.2)	0.12	31.7 (86.5)	31.7 (86.5)	<0.001
呼吸器系 (%)	47 (52.2)	59 (38.8)	0.28	19.1 (52.0)	19.1 (52.0)	<0.001
感覚器 (%)	31 (34.4)	40 (26.3)	0.18	11.2 (30.7)	11.2 (30.7)	<0.001
その他 (%)*	90 (100.0)	148 (97.4)	0.23	36.7 (100.0)	35.9 (97.8)	0.21

併存疾患†

心筋梗塞 (%)	3 (3.3)	12 (7.9)	0.20	1.5 (4.0)	1.5 (4.0)	<0.001
うっ血性心不全 (%)	18 (20.0)	35 (23.0)	0.07	7.1 (19.4)	7.1 (19.4)	<0.001
末梢血管疾患 (%)	8 (8.9)	21 (13.8)	0.16	4.5 (12.2)	4.5 (12.2)	<0.001
脳血管障害 (%)	11 (12.2)	21 (13.8)	0.05	5.0 (13.7)	5.0 (13.7)	<0.001
認知症 (%)	1 (1.1)	0 (0.0)	0.15	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	<0.001
慢性肺疾患 (%)	28 (31.1)	34 (22.4)	0.20	10.9 (29.8)	10.9 (29.8)	<0.001
膠原病 (%)	1 (1.1)	7 (4.6)	0.21	0.6 (1.8)	0.6 (1.8)	<0.001
消化性潰瘍 (%)	26 (28.9)	52 (34.2)	0.14	13.0 (35.4)	13.0 (35.4)	<0.001
軽度肝疾患 (%)	26 (28.9)	54 (35.5)	0.14	11.2 (30.6)	11.2 (30.6)	<0.001
糖尿病 (3大合併症なし) (%)	14 (15.6)	20 (17.1)	0.04	6.1 (16.5)	6.1 (16.5)	<0.001
糖尿病 (3大合併症あり) (%)	1 (1.1)	8 (5.3)	0.24	0.7 (1.9)	0.7 (1.9)	<0.001

片麻痺 (%)	1 (1.1)	2 (1.3)	0.02	0.3 (0.9)	0.3 (0.9)	<0.001
腎機能障害 (%)	4 (4.4)	3 (2.0)	0.14	0.9 (2.5)	0.9 (2.5)	<0.001
中等度－高度肝機能障害 (%)	1 (1.1)	0 (0.0)	0.15	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	<0.001
転移性固形癌 (%)	65 (72.2)	120 (78.9)	0.16	28.3 (77.1)	28.3 (77.1)	<0.001
AIDS/HIV (%)	90 (100.0)	152 (100.0)	<0.001	36.7 (100.0)	36.7 (100.0)	<0.001

MSD = mean standard deviation 平均標準化差, ATC = anatomical therapeutic chemical, AIDS = acquired immunodeficiency syndrome, HIV = human immunodeficiency virus.

*この項目は、傾向スコアの計算時に収束しなかったため、モデルから除外された。

†ここでの併存疾患とは、チャールソン併存疾患指数の項目であることを意味している。

比較のために求めた、傾向スコアによる重み付け前の生存期間中央値
 (95%信頼区間) は、オキサリプラチン群とシスプラチン群でそれぞれ 10.5 ヶ
 月 (8.5-計測できず) と 11.3 ヶ月 (9.9-15.6) であった。

図2) プロペンシティブスコアで重み付けされたカプランマイヤー曲線

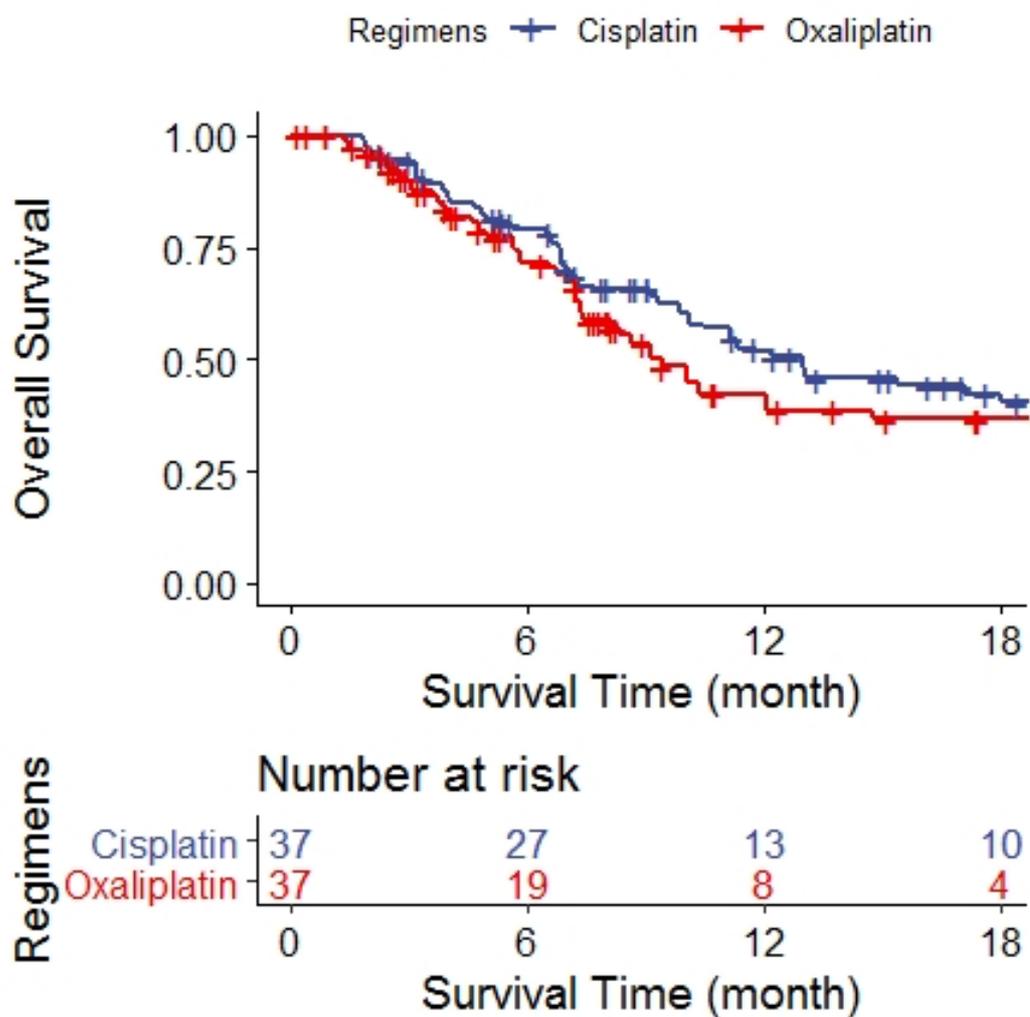


図2は、重み付けされた Kaplan-Meier 曲線を示しており、オキサリプラチンおよびシスプラチンのレジメンで治療された切除不能・進行再発胃癌の高齢患者の全生存期間を示している。生存期間中央値（95%信頼区間）は、オキサリプラチン群 9.6 ヶ月（7.3-計測できず）、シスプラチン群 13.1 ヶ月（9.3-27.3）、1年生存率は、オキサリプラチン 42%（26-68）、シスプラチン 52%（37-73）であったが、2つの群間に統計学的に有意な差は観察されなかった（重み付けされたログランク検定 $p = 0.76$ ）。ハザード比は 1.06（95%信頼区間、0.56-1.99; $p = 0.86$ ）であった。

傾向スコアで重み付けされる前に、化学療法中に G-CSF を投与された患者は、オキサリプラチン群で 2 人 / 90 人（2.2%）、シスプラチン群で 36 人 / 152 人（23.7%）であった。フィッシャーの正確確率検定の p 値は 0.001 未満であった。傾向スコアの重み付け後、シスプラチン群と比較して、オキサリプラチン群では有意に G-CSF を投与された患者の割合が低かった（オッズ比、0.09; 95%信頼区間、0.002-0.68; $p = 0.007$ ）。

4. 考察

本研究は、医療レセプトデータという実臨床でのビッグデータを用いた、進行再発胃癌の高齢患者に対するプラチナ製剤と経口フルオロピリミジン系薬剤の2剤併用レジメンの有効性と安全性を調査した最初の研究である。本研究では、実臨床で進行再発胃癌の高齢患者について、経口フルオロピリミジン系薬剤と共に使用されたオキサリプラチンとシスプラチンの間で全生存期間に有意な差がないことが示された。その一方で、経口フルオロピリミジン系薬剤と共に使用されたオキサリプラチンを投与された患者は、シスプラチンを投与された患者よりも、G-CSFを使用した頻度は、有意に少ないことが示された。

Makiyama らの先行研究では、経口フルオロピリミジン系薬剤に対するシスプラチンを追加する利点は示されなかったが[19]、Hwang らの別の研究では、オキサリプラチンを追加することで、生存期間の延長が示された[20]。これらの先行研究の結果を統合したものは、本研究の結果と一貫性がなかった。これらが一致しない理由ははっきりしないが、プラチナ製剤の投与量を減量することが生存期間に良い影響を与えた可能性があり、高齢患者への害が少ないために全生存期間が延長された可能性がある。Makiyama らの先行研究では、シスプ

ラチンの初期用量を減量したのは 27.5%の患者だけであったが[19]、韓国で行われた Hwang らの研究ではカペシタビンと併用したオキサリプラチンの初期用量を、 $110\text{mg}/\text{m}^2$ として、全員が減量されていた [20] (REAL2 試験に基づいた標準的なレジメンとして、カペシタビンと併用時のオキサリプラチンの通常の初期用量は、 $130\text{mg}/\text{m}^2$ である [11])。実臨床の現場では、ほとんどの高齢患者で緩和化学療法の抗がん剤投与量が初回から減量されており [34,35]、また、日本では、G-SOX 試験に基づき、進行再発胃癌の標準的なレジメンとして、S-1 と併用するオキサリプラチンの初回投与量は、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ となっている [10,36]。

本研究の結果と、オキサリプラチンを外来患者に投与できる [37] という事実に基づけば、オキサリプラチンのレジメンは、シスプラチンのレジメンよりも、高齢患者にとって好ましい可能性がある。

本研究には、いくつかの研究限界がある。第一に、2 地域のレセプトデータベースを使用したのが、診断病名の正確性は検証されておらず、また、がんの進行期に関する情報は含まれていない。しかし、胃癌または食道胃接合部癌の診断名と、胃癌に対する抗癌剤の処方歴の両方がある患者を進行再発胃癌と判断した。また、2 地域のデータベースで、オキサリプラチン群に打ち切り症例の割合が異なり、栃木県に比較して熊本県が少なかった。この理由として、2 地域のレセプトデータの利用可能期間の違いが挙げられる。オキサリプラチンが切除

不能・再発胃癌の保険適応となったのは2014年9月であり、実臨床で一般的に使われるようになるのは2015年以降である。熊本県のレセプトデータは2017年2月まで、栃木県は2019年2月まで利用可能であった。熊本県でのオキサリプラチン投与例は生存中にレセプトデータ提供が終了となったため打ち切りとなった症例が多く存在し、このために熊本県でのオキサリプラチン投与症例での死亡数が比較的少数であったと考えられる。第二に、データベースにはパフォーマンスステータスが含まれていないため、患者の状態によってレジメンを選ぶことがあれば、結果に影響を与えた可能性がある。しかし、パフォーマンスステータスの悪い高齢患者は、シスプラチンと比較して害が少ないと考えられているオキサリプラチンを投与される傾向がある。したがって、パフォーマンスステータスに関するデータがないことで、オキサリプラチン群が、生存に関してはより悪い方へ偏っていた選択バイアスが働いた可能性がある。第三に、本研究のサンプルサイズは、グループ間の生存率の違いを検出するのに十分ではない可能性がある。第四に、このデータベースには老年医学的評価[38]に関するデータが欠けている。通常の臨床では、老年医学的評価に基づいて、抗がん剤を減量することが求められている[39,40]。最後に、このデータベースには、体表面積と抗がん剤の投与量に関する情報は含まれていない。

5. 結論

進行再発胃癌の高齢患者に対し、実臨床のビッグデータを用いた解析で、オキサリプラチンのレジメンは、シスプラチンのレジメンと同等の生存期間があり、G-CSF の使用が少なかったことが示された。本研究の結果は、進行再発胃癌の高齢患者に対して、レジメンを適切に選択する上で、有用な情報となりうる。

6. 申告

研究助成金：

本研究は、文部科学省の科学研究費助成事業（若手研究）の課題番号19K19394の助成を受けている。

利益相反：

本研究に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

倫理審査とインフォームドコンセント：

本研究は、臨大19-205「各種健康医療情報のデータベース化及びこれを用いた臨床疫学研究」として、本学臨床研究等倫理審査委員会の承認を受けている。また、匿名加工済のデータを取得したため、インフォームドコンセントを新たに取得することは不要と判断された。

謝辞：

本研究をすすめるにあたり、本学臨床腫瘍科 山口博紀 教授には、臨床腫瘍学に関する事を初歩的なことから、的確なご助言と全面的なご支援を賜りました。本学データサイエンスセンター 笹渕裕介 先生には、臨床疫学、医療情報学、生物統計学の初歩から、英語論文執筆まで、懇切丁寧にご指導を賜りました。東京大学大学院医学研究科臨床疫学・経済学分野 康永秀生 教授には、臨床疫学や英語論文執筆に関して、的確なご指導を賜りました。東京大学大学院医学研究科臨床疫学・経済学分野 松居宏樹 先生には、臨床疫学、医療情報学に関して、詳細にご指導賜りました。本学データサイエンスセンター 興梠貴英 教授を始めスタッフの皆様には、研究を続けていく上で多大なるご支援を頂きました。

東京大学の医療リアルワールドデータ活用人材育成事業の講義や実習を通じ、臨床疫学、医療情報学に関して、知識や技術を身につけることができました。

ここに深甚なる謝意を表します。

7. 参考文献

1. Soto-Perez-de-Celis E, de Glas NA, Hsu T, Kanesvaran R, Steer C, Navarrete-Reyes AP, Battisti NML, Chavarri-Guerra Y, O'Donovan A, Avila-Funes JA, Hurria A. Global geriatric oncology: Achievements and challenges. *J Geriatr Oncol.* 8:374–86, 2017.
2. DeSantis CE, Miller KD, Dale W, Mohile SG, Cohen HJ, Leach CR, Goding Sauer A, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019. *CA Cancer J Clin.* 69:452–67, 2019.
3. Cancer Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (Vital Statistics of Japan, Ministry of Health, Labour and Welfare). Available from https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#a7. Accessed December 24, 2021.
4. DuMontier C, Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Dale W. Decision Making in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol.* 39:2164–74, 2021.

5. Sedrak MS, Freedman RA, Cohen HJ, Muss HB, Jatoi A, Klepin HD, Wildes TM, Le-Rademacher JG, Kimmick GG, Tew WP, George K, Padam S, Liu J, Wong AR, Lynch A, Djulbegovic B, Mohile SG, Dale W; Cancer and Aging Research Group (CARG). Older adult participation in cancer clinical trials: A systematic review of barriers and interventions. *CA Cancer J Clin.* 71:78–92, 2021.
6. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 24:1–21, 2021.
7. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 396:635–48, 2020.
8. Muro K, Van Cutsem E, Narita Y, Pentheroudakis G, Baba E, Li J, Ryu MH, Zamaniah WIW, Yong WP, Yeh KH, Kato K, Lu Z, Cho BC, Nor IM, Ng M, Chen LT, Nakajima TE, Shitara K, Kawakami H, Tsushima T, Yoshino T, Lordick F, Martinelli E, Smyth EC, Arnold D, Minami H, Tabernero J, Douillard JY. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 30:19–33, 2019.

9. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* 9:215–21, 2008.
10. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H, Hamada C, Hyodo I. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 26:141–8, 2015.
11. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 358:36–46, 2008.

12. Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin.* 67:362–77, 2017.
13. Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Oncol.* 23:3112–24, 2005.
14. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, Young J. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol.* 26:1091–101, 2015.
15. Baxter MA, Petty RD, Swinson D, Hall PS, O'Hanlon S. Real-world challenge for clinicians treating advanced gastroesophageal adenocarcinoma (Review). *Int J Oncol.* 58:22, 2021.
16. Extermann M, Brain E, Canin B, Cherian MN, Cheung KL, de Glas N, Devi B, Hamaker M, Kanavaras R, Karnakis T, Kenis C, Musolino N, O'Donovan A, Soto-Perez-de-Celis E, Steer C, Wildiers H; International Society of Geriatric Oncology. Priorities for the global advancement of care for older adults with cancer: an update of the International Society

- of Geriatric Oncology Priorities Initiative. *Lancet Oncol.* 22:e29–36, 2021.
17. Ludmir EB, Mainwaring W, Lin TA, Miller AB, Jethanandani A, Espinoza AF, Mandel JJ, Lin SH, Smith BD, Smith GL, VanderWalde NA, Minsky BD, Koong AC, Stinchcombe TE, Jagsi R, Gomez DR, Thomas CR Jr, Fuller CD. Factors Associated With Age Disparities Among Cancer Clinical Trial Participants. *JAMA Oncol.* 5:1769–73, 2019.
18. Bando H, Yamada Y, Tanabe S, Nishikawa K, Gotoh M, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H, Hamada C, Hyodo I. Efficacy and safety of S-1 and oxaliplatin combination therapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 19:919–26, 2016.
19. Makiyama A, Kunieda K, Noguchi M, Kajiwara T, Tamura T, Takeda K, Sugiyama J, Minashi K, Moriwaki T, Sugimoto N, Nagase M, Negoro Y, Tsuda T, Shimodaira H, Okano N, Tsuji A, Sakai D, Yanagihara K, Ueda S, Tamura S, Otsu S, Honda T, Matsushita Y, Okuno T,

- Kashiwada T, Nozaki A, Ebi M, Okuda H, Shimokawa M, Hironaka S, Hyodo I, Baba E, Boku N, Muro K, Esaki T. First-line chemotherapy with S-1 alone or S-1 plus cisplatin for elderly patients with advanced gastric cancer: a multicenter propensity score matched study. *Gastric Cancer*. 21:792–801, 2018.
20. Hwang IG, Ji JH, Kang JH, Lee HR, Lee HY, Chi KC, Park SW, Lee SJ, Kim ST, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. A multi-center, open-label, randomized phase III trial of first-line chemotherapy with capecitabine monotherapy versus capecitabine plus oxaliplatin in elderly patients with advanced gastric cancer. *J Geriatr Oncol*. 8:170–5, 2017.
21. Randomized phase II study comparing S-1 plus oxaliplatin with S-1 monotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer. (WJOG8315G, UMIN000020864). Available from https://rctportal.niph.go.jp/en/detail?trial_id=UMIN000020864. Accessed December 24, 2021.
22. Ikegami N, Yoo BK, Hashimoto H, Matsumoto M, Ogata H, Babazono A, Watanabe R, Shibuya K, Yang BM, Reich MR, Kobayashi Y. Japanese

universal health coverage: evolution, achievements, and challenges.

Lancet. 378:1106–15, 2011.

23. Karve S, Lorenzo M, Liepa AM, Hess LM, Kaye JA, Calingaert B.
Treatment Patterns, Costs, and Survival among Medicare-Enrolled
Elderly Patients Diagnosed with Advanced Stage Gastric Cancer:
Analysis of a Linked Population-Based Cancer Registry and
Administrative Claims Database. *J Gastric Cancer*. 15:87–104, 2015.
24. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T,
Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y,
Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi
H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M,
Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S,
Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K,
Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and
Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR)
guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*.
25:1–42, 2020.

25. Akamatsu H, Ninomiya K, Kenmotsu H, Morise M, Daga H, Goto Y, Kozuki T, Miura S, Sasaki T, Tamiya A, Teraoka S, Tsubata Y, Yoshioka H, Hattori Y, Imamura CK, Katsuya Y, Matsui R, Minegishi Y, Mizugaki H, Nosaki K, Okuma Y, Sakamoto S, Sone T, Tanaka K, Umemura S, Yamanaka T, Amano S, Hasegawa K, Morita S, Nakajima K, Maemondo M, Seto T, Yamamoto N. The Japanese Lung Cancer Society Guideline for non-small cell lung cancer, stage IV. *Int J Clin Oncol.* 24:731–70, 2019.
26. Ryu MH, Baba E, Lee KH, Park YI, Boku N, Hyodo I, Nam BH, Esaki T, Yoo C, Ryoo BY, Song EK, Cho SH, Kang WK, Yang SH, Zang DY, Shin DB, Park SR, Shinozaki K, Takano T, Kang YK; SOS study investigators. Comparison of two different S-1 plus cisplatin dosing schedules as first-line chemotherapy for metastatic and/or recurrent gastric cancer: a multicenter, randomized phase III trial (SOS). *Ann Oncol.* 26:2097–101, 2015.
27. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity

- index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 173:676–82, 2011.
28. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification. Available from <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification> Accessed December 24, 2021.
29. Kabata D, Shintani A. Statistical analysis of observation study. *Journal of Japan Society of Pain Clinicians.* 26:1–6, 2019.
30. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン. Available from <https://www.pmda.go.jp/files/000147250.pdf> Accessed December 24, 2021.
31. Thomas LE, Li F, Pencina MJ. Overlap Weighting: A Propensity Score Method That Mimics Attributes of a Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 323:2417–8, 2020.
32. Li F, Thomas LE, Li F. Addressing Extreme Propensity Scores via the Overlap Weights. *Am J Epidemiol.* 188:250–7, 2019.

33. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med.* 28:3083–107, 2009
34. Hwang IG, Kwon M, Kim JW, Kim SH, Lee YG, Kim JY, Koh SJ, Ko YH, Shin SH, Hong S, Kim TY, Kim SY, Kim HJ, Kim HJ, Lee MA, Kwon JH, Hong YS, Lee KH, Bae SH, Koo DH, Kim JH, Woo IS. Prevalence and Predictive Factors for Upfront Dose Reduction of the First Cycle of First-Line Chemotherapy in Older Adults with Metastatic Solid Cancer: Korean Cancer Study Group (KCSG) Multicenter Study. *Cancers (Basel)*. 13:331, 2021.
35. Gajra A, Klepin HD, Feng T, Tew WP, Mohile SG, Owusu C, Gross CP, Lichtman SM, Wildes TM, Chapman AE, Dotan E, Katheria V, Zavala L, Akiba C, Hurria A; Cancer and Aging Research Group (CARG). Predictors of chemotherapy dose reduction at first cycle in patients age 65 years and older with solid tumors. *J Geriatr Oncol.* 6:133–40, 2015.
36. Yagi S, Yamada K, Terayama M, Wake H, Enomoto N, Nohara K, Takemura N, Kiyomatsu T, Kokudo N. Current status of doublet

- combinations of platinum and fluoropyrimidines using oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Glob Health Med.* 3:31–6, 2021.
37. Kito Y, Machida N, Kawai S, Hamauchi S, Tsushima T, Todaka A, Yokota T, Yamazaki K, Fukutomi A, Onozawa Y, Tsuji K, Doyama H, Haraguchi Y, Nakashima K, Kunieda K, Taku K, Mori K, Yasui H. Phase II study of S-1 plus oxaliplatin 130 mg/m² in Japanese patients with advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol.* 23:1084–9, 2018.
38. Rostoft S, O'Donovan A, Soubeyran P, Alibhai SMH, Hamaker ME. Geriatric Assessment and Management in Cancer. *J Clin Oncol.* 39:2058–67, 2021.
39. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, Canin B, Cohen HJ, Holmes HM, Hopkins JO, Janelins MC, Khorana AA, Klepin HD, Lichtman SM, Mustian KM, Tew WP, Hurria A. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol.* 36:2326–47, 2018.
40. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, Waters JS, Petty R, Allmark C, Ruddock S, Falk S, Wadsley J, Roy R, Tillett T, Nicoll J, Cummins S,

Mano J, Grumett S, Stokes Z, Kamposioras KV, Chatterjee A, Garcia A, Waddell T, Guptal K, Maisey N, Khan M, Dent J, Lord S, Crossley A, Katona E, Marshall H, Grabsch HI, Velikova G, Ow PL, Handforth C, Howard H, Seymour MT; GO2 Trial Investigators. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 7:869–77, 2021.