

2 わが国における大腸癌の補助療法

島田 安博

はじめに

大腸癌の術後補助療法に関しては、国内においても従来より大規模比較試験が実施され、その有用性に関して検討されてきた。国内ではおもに、経口抗癌剤と MMC (マイトマイシン C) や 5FU (フルオロウラシル) などによる術後補助療法が実施され、さらに免疫賦活剤の併用が多く検討されてきた。しかしながら、海外大規模比較試験と比較検討すると、臨床試験の方法論や基盤整備が不十分な点があり、また症例登録速度が遅いことなどから、国内からのエビデンスの発信ができていなかった現状がある。

最近では、これらの反省から大規模比較臨床試験により経口抗癌剤の術後補助療法での有用性を検証しようとする国内臨床試験成績が報告されてきている。

本稿では TAC-CR と NSAS-CC-01 (直腸) の成績を中心に解説し、さらに現在進行中の臨床試験を紹介する。また、術後補助療法に関する海外臨床試験成績をどのように評価するかについても言及する。

1 国内での手術単独との比較試験成績 [表 V-2-1^{1)~8)}]

本邦では 1970 年代より結腸癌と直腸癌を対象とし、手術単独を対照群とする術後補助化学

療法の比較試験が行われてきた。

梶谷班では直腸癌において MMC 静注+FT (テガフル) 群で有効であった¹⁾。大腸癌手術の補助化学療法研究会 (腸化研) では、直腸癌で化学療法群が手術単独群よりも生存期間 (OS) の延長がみられた。一方、結腸癌には肝転移予防を目的とした門脈内投与、直腸癌では局所再発予防を目的とした動脈内投与が行われたが、ともに肝転移、局所再発率を低下させることはできなかった²⁾。がん集学的治療研究財団の特定研究 7 (集学・特 7) の研究では、抗癌剤の局所投与と全身投与が組み合わせられた^{5),6)}。結腸癌では有意差はみられなかったが、直腸癌の無増悪生存期間 (DFS) において補助療法群で良好であり、とくに Dukes C で顕著であった。東海大腸癌補助化学療法研究会 (TAC-CR) では、UFT (ウラシル/テガフル) 単独投与群と手術単独群において、直腸癌において生存期間が良好であった。がん集学的治療研究財団の特定研究 15 (集学・特 15) の研究では、MMC+5FU に加えて HCFU (カルモフル) か UFT の追加効果、さらには抗悪性腫瘍溶連菌製剤 (OK 432) の併用意義が検討されたが、手術単独と比較して有意ではなかった⁷⁾。

これまでの国内比較試験成績から、術後補助化学療法が手術単独群と比較して、結腸癌では明らかな有用性が認められず、直腸癌とくに Dukes C に対して有用であるとの報告があり、直腸癌の局所再発率の低下が認められたとされ

表V-2-1 国内における手術単独群を対照とした比較試験

報告者	症例数	治療法	5年無病生存割合 (%)	5年生存割合 (%)	
梶谷班一次 ¹⁾ 1974~1979 16施設 Dukes A B C	結腸	146 MMC 門注+静注+FT		75.5 NS	
	433登録	148 MMC 静注+FT		74.0 NS	
		139 手術単独		63.6	
	直腸	238 MMC 動注+静注+FT		48.3 NS	
	723登録	228 MMC 静注+FT		62.7 p=0.042	
		257 手術単独		55.3	
腸手化一次 ²⁾ 1982~1983 125施設 Dukes A B C	結腸	(534) ACNU 静注+FT FT 手術単独		77.0 NS 69.4	
	直腸	(563) ACNU 静注+FT FT 手術単独		66.6 NS 65.7 NS 66.3	
	結腸	(899) MMC 門注+静注+5FU 経口	77.3	80.4 NS	
		MMC 静注+5FU 経口	81.4	82.1 NS	
手術単独		76.3	79.5		
直腸	(906) MMC 動注+静注+5FU 経口	71.8	70.7 p=0.004		
	MMC 静注+5FU 経口	73.2	73.6 p=0.000		
	手術単独	56.5	60.2		
腸手化二次 ³⁾ 1984~1985 357施設 Dukes A B C	結腸	669 MMC 静注+FT	75.5	74.9 NS	
	1443登録	587 手術単独	74.8	75.7	
	直腸	647 MMC 静注+FT	70.8	72.1 NS	
	1343登録	574 手術単独	66.2	70.5	
集学 特 ⁷⁾ 1986~1988 253施設 Dukes A B C	結腸	(823) MMC 腹腔内散布・間欠静注 +5FU 経口 手術単独	78.1 77.4	80.1 NS 78.2	
	直腸	(793) MMC 術野散布・間欠静注+UFT 手術単独	69.1 59.3	70.3 NS 66.3	
	前期	760+669			
		後期	495+391		
集学 特 ¹⁵⁾ 1989~1990 1989.12まで前期 後期はOK 432 併用群は割付ず ²⁾ 262施設 Dukes A B C	結腸	254 MMC+5FU+HCFU+OK 432	71.5 NS	75.4 NS	
		259 MMC+5FU+HCFU	77.6	81.9	
		247 手術単独	71.3	76.9	
	直腸	222 MMC+5FU+UFT+OK 432	67.8 NS	73.5 NS	
		218 MMC+5FU+UFT	65.4	71.8	
		229 手術単独	64.8	72.6	
TAC-CR ^{8),9)} 1991~1994 43施設 Dukes B & C	全体	145 UFT 単独	75.7 p=0.0081	80.4 NS	
		144 手術単独	60.1	76.5	
	結腸	79 UFT 単独	77.4	84.2 NS	
		81 手術単独	74.0	84.0	
	直腸	66 UFT 単独	73.6 p=0.0016	75.9 NS	
		63 手術単独	42.4	66.7	
NSAS-CC-01 ¹⁰⁾ 1996~2001 28施設 Dukes C	直腸	140 UFT 単独	3年 RFS 78 p=0.0014	3年 OS 91 p=0.0048	
		136 手術単独	60	81	

ている。

しかしながら、経口抗癌剤の術後補助療法としての一般臨床での使用は広く術後大腸癌患者に対して処方され、十分な根拠をもって治療されているとは言えなかった。さらに、ソリブジンとの併用により重篤な有害事象を併発し、経口抗癌剤の術後補助療法での意義が再度問われることになった。1996年より開始されたNSAS-CC-01では、Dukes C大腸癌を対象として手術単独群と経口UFT単独群との比較試験が行われた。この試験は、厚生省の班研究による市販後臨床試験のプロジェクトとして実施されたものである。

II TAC-CR^{8),9)}およびNSAS-CC-01¹⁰⁾試験成績の概略と解説

これらの2試験は、試験開始時に十分な根拠なく汎用されていたUFTの術後補助療法での意義を明確にすることを目的として計画された試験である。手術単独群と比較して多くの抗癌剤併用療法が術後補助療法として検討されてきたが、明らかな再発抑制効果を確認することができなかったことから、対照群はいずれの試験も手術単独群が設定された。

1. TAC-CR

1) 概 略

このため、再度5FU系薬剤単剤に戻り、手術単独との比較試験を行ったのがTAC-CR (Tokai Adjuvant Chemotherapy Study Group for Colorectal Cancer) 試験である。1991年3月から1994年4月までの約3年間に43施設から320例の症例登録が実施されている。解析対象は289例であり、Dukes B/Cは133/156であった。試験群のUFT群は400mg/dayを術後2年間内服する。主評価項目は5年無再発生存割合、副評価項目は5年生存割合である。統計学的デザインは、5年生存割合を対照群70%、

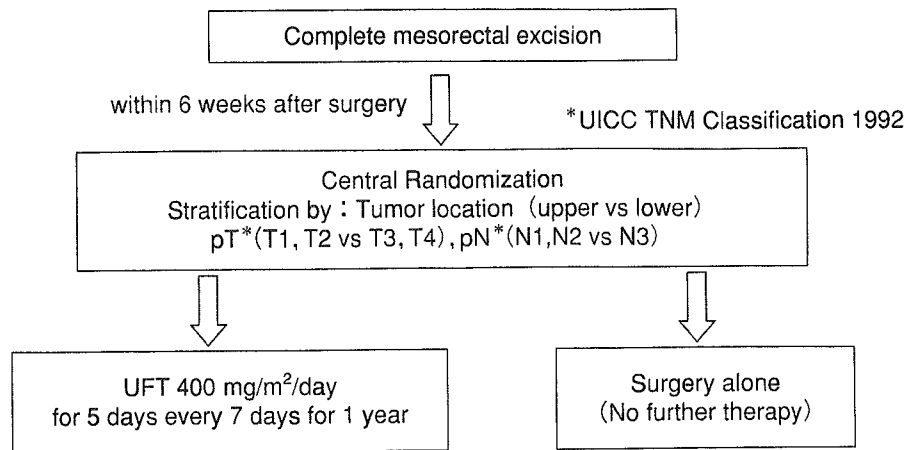
UFT群82%と予想し、 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, 2年間登録, 5年間追跡の条件下で各群140例と必要症例数が計算されている。予め規定された第2回中間解析の結果、有意であることが判明し、この結果が1997年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で口頭発表され⁸⁾, 2002年に論文発表されている⁹⁾。登録320例のうち、31例が解析から除外されているが、内容は追跡データなし9例, Dukes' A 20例, 非治癒切除例2例で、UFT群は15例である。UFT内服コンプライアンスは69.7%で1年以上内服, 初回投与量は57.2%で投与継続できている。投与中止理由は、治療期間中の再発6.9%, 外来受診中断14.8%, 有害事象による11.7%, 合併症による4.1%などである。おもな有害事象は、食欲低下, 色素沈着, 悪心/嘔吐, 下痢が5%程度に認められているが、UFT群での有害事象頻度は軽度であり、重篤な有害事象は認めていない。

2) 5年無再発生存割合

主評価項目である5年無再発生存割合は、UFT群75.7%, 手術単独群60.1%であり、UFT群が有意に優れる(Log-rank検定: $p=0.0081$)成績であった。結論は、UFT単独400mg/day, 2年間の術後補助療法は直腸癌に有用であるとされた。5年無再発生存割合はサブセットでみると、結腸癌でUFT群77.4%($n=79$), 手術単独群74.0%($n=81$), 直腸癌で、UFT群73.6%($n=66$), 手術単独群42.4%($n=63$)であり、有意に直腸癌で優れる結果であった($p=0.0016$)。さらに直腸癌Dukes' Bでは、UFT群87.8%($n=26$), 手術単独群50.0%($n=26$), 直腸癌Dukes' Cではそれぞれ65.0%($n=40$), 37.1%($n=37$)で、ともにUFT群で優れるとされている($p=0.0095$, $p=0.0392$)。

3) 5年生存割合

5年生存割合は全体ではUFT群80.4%($n=145$), 手術単独群76.5%($n=144$)であり、有意差は認めていない($p=0.2877$)。結腸癌ではUFT群84.2%($n=79$), 手術単独群84.0%



➤ Primary endpoint : Relapse-free survival (RFS)

➤ Secondary endpoint : Overall survival (OS)

図 V-2-1 試験デザイン

(n=81), 直腸癌ではそれぞれ 75.9% (n=66), 66.7% (n=63) であり, いずれのサブセットでも有意差を認めていない (p=0.9712, p=0.1669).

4) 再 発

再発は 289 例中 71 例に認められ, UFT 群では 32 例 (22.1%), 手術単独群では 49 例 (34.0%) であった。初再発部位は, 結腸癌では治療群間で差はなかったが, 直腸癌では, 局所再発, 肺転移が UFT 群で少なく, とくに局所再発は著明に減少していた。

5) 考 察

本試験の背景として, すでにいくつかの抗癌剤同士の比較を術後補助療法の臨床試験として実施されていた時期であり, 敢えて手術単独群を設定することはきわめて難しかったと考えられる。このため, 320 例の集積に 3 年を要するなど, 従来国内試験よりも集積に時間がかかっている。しかしながら, 対象症例全体では UFT 群において 5 年無再発生存割合で有意であることから, この対象における UFT 群の意義は検証できていると考える。サブセット解析ではこの差が, おもに直腸癌での大きな差を反映していることが推定されている。しかし, 症例数の少ないサブセットでの検討であり, 結論は慎重

であるべきと考える。また, 再発部位でも局所再発, 肺転移, 肝転移の頻度のいずれも UFT 群で減少しており, 十分な手術郭清と術後補助療法により, 術後補助療法の意義は十分達成されていると考える。今後は, より大規模な臨床試験において, この成績を再確認する必要があると考えられた。

2. NSAS-CC

1) 概 略

TAC-CR の追跡期間中に, 厚生省主導による経口抗癌剤の再評価を目的とした市販後臨床試験として NSAS-CC (National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer) 試験が 1996 年から開始された。症例登録期間は 1996 年 10 月から 2001 年 4 月までに, 28 施設から 276 例が登録された。試験デザインは図 V-2-1 に示すように, 治癒切除の行われた Stage III 直腸癌を対象とし, 術後 6 週までに UFT 群 (400 mg/m²/day を 5 日間内服, 2 日間休薬で 12 カ月間内服, n=140) か, 手術単独群 (n=136) のいずれかに割り付けられた。各群 1 例が割付後に重複癌のため不適格とされた。調整因子は腫瘍部位 (上部直腸か, 下部直腸), pT (T1, T2 対 T3, T4), pN (N1, N2 対 N3), 施

設の4因子である。主評価項目は無再発生存 (relapse-free survival ; RFS), 副評価項目は全生存期間 (overall survival ; OS) である。統計学的デザインは、5年生存割合を対照群 50~65%, UFT 群のハザード比を 0.667 と設定して、 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, 2年間登録, 5年間追跡の条件下で各群 156~223 例と必要症例数が計算されている。2003年に登録後3年での中間解析が実施され、有意に UFT 群が優れる成績が得られたため、2004年 ASCO にて報告された¹¹⁾。患者背景は、性、年齢、腫瘍部位、深達度 (pT), リンパ節転移陽性数、側方郭清実施数において群間の偏りは認められなかった。4個以上のリンパ節転移陽性症例数は UFT 群 40 例、手術単独群 37 例、側方郭清例 (38%) は UFT 群 49 例、手術単独群 54 例であった。

2) 無再発生存, 全生存期間

主評価項目の RFS では 3年 RFS が UFT 群で 78%, 手術単独群で 60%, ハザード比 0.52 (95%信頼区間 0.33~0.81), $p=0.0014$ (Log-rank test) であった。また、OS は UFT 群 91%, 手術単独群 81%, ハザード比 0.42 (95%信頼区間 0.21~0.83), $p=0.0048$ (Log-rank test) と UFT 群が生存割合においても有意に優れる成績であった。

3) 再 発

再発は UFT 群 32 例、手術単独群 53 例と UFT 群に少なく、初再発部位は局所再発、肝転移、肺転移のいずれも UFT 群でほぼ半数に減少した。とくに局所再発率は UFT 群 6%, 手術単独群で 10%とともに海外と比較して低い成績が示された。UFT 内服コンプライアンスは 12カ月で 80%の患者が維持できていた。有害事象は Grade 3 が UFT 群で 16.5%, 手術単独群で 3.7%であったが、内容は総ビリルビン上昇、AST/ALT 上昇、下痢、食欲不振、皮疹が主体であった。18 例 (13%) が有害事象により内服中止をしている。

本試験の結論として、Stage III 直腸癌に対し

て治癒切除後に UFT を 12カ月投与することにより、再発および生存を改善できることが示された。また、内服コンプライアンスは良好であり、重篤な有害事象は少なく、治療関連死亡は認めなかった。

4) 考 察

本試験開始時には、国内では海外の標準治療薬であるロイコボリン® (LV) が使用できず、1999年になって国内承認が行われた。ロイコボリン承認を受けて、国内でも 5FU+アイソボリン® (I-LV) の週 1 回投与を術後補助療法として実施すべきとの意見もあったが、臨床現場ではまだ経験がほとんどなく、本試験を中止して、海外標準をすぐに受け入れることには抵抗があった。また、国内において経口抗癌剤の術後補助療法での意義を検証するためには最後の機会であり、試験を継続することが決定された。もちろん、患者への説明文書には、海外での状況と本試験の意義を説明し、被験者の試験参加決定の自由意思を尊重した。

本試験では症例数が少ないという問題点はあるが、Stage III に限定したこと、UFT 群の投与量を切除不能進行・再発大腸癌の適応量の最大量を使用し、スケジュールはいわゆる 5 投 2 休という休薬期間を挟んだこと、施設数が 28 施設と従来の国内試験と比較するときわめて少数の参加施設で実施され、手術内容のばらつきを最小限にするなどの多くの改善が試みられた。UFT 群が手術単独群と比較して、再発あるいは生存において臨床的有用性を示すことができなかったら、経口抗癌剤の術後補助療法での意義はないと結論する意図をもって試験計画が立てられたものであった。当時は UFT 以外の経口抗癌剤も使用されており、本試験で経口抗癌剤の術後補助療法をすべて評価できるわけではないが、もっとも汎用されていた UFT を科学的に評価することにより、方向性をつける意図もあった。手術単独群を対照群にするという臨床的にも厳しいデザインで開始したが、前述のよ

うに1999年以降アイソボリンが使用できるようになり、手術単独群の妥当性が微妙となってきた。このため、試験期間を延長して症例数を増やすことが現実的でなくなり、検出力不足を覚悟して2001年4月で症例登録を打ち切った。登録終了後3年の中間解析により、予想を覆す結果が報告されたのである。

3年RFSにおいて手術単独と比較してUFT群が有意に優れる結果であり、かつその差が生存割合においても確認されたことである。さらに手術単独群の成績は直腸癌であるにもかかわらず、海外の結腸癌の術後補助療法例の無再発生存割合に匹敵するデータであった。この成績は、国内の直腸癌手術の治療成績がきわめて優れていることを示唆していると考えられる。海外では直腸癌に対して術前放射線化学療法を行うことを標準としているが、手術合併症や晩期障害を考慮すると、今回のNSAS-CCで示された成績は国内医療レベルの高さを示すものでもある。強い有害事象を伴う術前放射線化学療法と比較して、適正な手術、病理診断と経口抗癌剤のみによる術後補助療法で、海外と同等以上の治療成績を実現しているからである。同時に実施された結腸癌に対するUFT群の成績はまだ報告されておらず、結腸癌での意義は不明である。しかしながらTAC-CRとNSAS-CCで示された直腸癌に対する経口抗癌剤UFTの臨床的有用性はきわめてインパクトが大きい。

今後は、経口抗癌剤同士の比較や、イリノテカンやオキサリプラチンとの併用療法を術後補助療法として適応して、その臨床的意義を検証する大規模臨床試験の実施が望まれる。

III 最近の海外大規模比較試験の成績の国内導入に関する考察^{11)~16)}

切除不能進行・再発大腸癌に対する標準治療の進歩を術後補助療法に適応するために、海外ではすでにイリノテカンやオキサリプラチンの

併用療法の検討が実施されている。対象症例はStage IIまたはIIIであり、対照群は5FU+LVがMayo, RPMI, de Gramontなどで使用されている(表V-2-2)。経口抗癌剤では、UFT/LV¹²⁾とCapecitabine¹³⁾が、イリノテカン併用ではIFL療法は治療関連死亡を含む有害事象が強いとされ、IFL療法は術後補助療法として使用すべきでないとされている¹¹⁾。PETACC-3試験では、調整後ではあるがFOLFIRI療法の術後補助療法の意義が検証されている¹⁶⁾。一方、オキサリプラチンの併用療法であるFOLFOX4療法についてはMOSAIC試験によりde Gramont(LV 5FU 2)療法よりも3年DFSで5%改善することが示されている¹⁴⁾。さらにNSABP C-07試験により、急速静注の5FU+LV(RPMI)療法にオキサリプラチンを併用したFLOX療法でも同様に3年DFSで5%改善することが報告された¹⁵⁾。

これらは大規模比較試験の成績であり、エビデンスレベルはもっとも高い。イリノテカンやオキサリプラチンには、悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状や末梢神経炎などの強い有害事象が認められている。さらに、持続点滴が必要な場合にはカテーテル・ポート設置が必要である。薬剤費も最近ではきわめて高価で、FOLFOX療法では月に50万円程度になり、カテーテル・ポート費用が10万円必要である。大腸癌患者数の急激な増加、手術症例の増加は、最終的に術後補助療法の対象例の増加につながる。有害事象、医療費を考慮しながら、さらには国内の手術成績を冷静に評価したうえで、海外術後補助療法の国内導入を判断しなければならない。術前診断、正確な手術、リンパ節郭清、病理診断など国内の優れた医療システムは、海外の高価な医療を適応せずに同等以上の治療成績を国内患者に提供できる可能性があると考えられる。

現在、JCOG 0205試験において症例登録が実施されている5FU+アイソボリン対UFT/LVのStage III大腸癌治療切除症例での術後補

表V-2-2 最近の術後補助化学療法の第III相試験

レジメン	症例数	生存割合 OS	無病生存割合 DFS	無再発生存割合 RFS
C 89803 ¹¹⁾				
5 FU/LV (RPMI)	629			
IFL	635			
Stage III		p=0.88		p=0.84
NSABP C-06 ¹²⁾		5年	5年	5年
5 FU/LV (RPMI)	803	78.7%	68.3%	76.4%
UFT/LV	805	78.7%	66.9%	74.5%
Stage II/III		p=0.88	p=0.79	p=0.62
X-ACT ¹³⁾		3年	3年	3年
5 FU/LV (Mayo)	983	77.6%	60.6%	61.9%
Capecitabine	1,004	81.3%	64.2%	65.5%
Stage III		p=0.0706	p=0.0528	p=0.0407
MOSAIC ¹⁴⁾		3年	3年	
FL (De Gramont)	1,123	86.6%	72.8%	
FL+Oxaliplatin (FOLFOX 4)	1,123	87.7%	77.9%	
Stage II/III			p<0.01	
NSABP C-07 ¹⁵⁾				
FL (RPMI)	1,207		71.6%	
FLOX	1,200		76.5%	
Stage II/III			p<0.004	
PETACC-3 ¹⁶⁾			3年	3年
LV 5 FU 2	1,050		60.4%	62.5%
FOLFIRI	1,044		65.2%	67.9%
Stage III			p=0.021	p=0.009

助療法の検討は、術後補助療法の投与ルートの同等性を評価するだけでなく、国内での手術内容やリンパ節郭清に関する最近の前向き研究として1,100例の重要な臨床データを提供することが可能である¹⁷⁾。海外データの国内導入については、結果のみではなくその医療環境の背景を十分に吟味しないと時に不要な医療を取り込むリスクがあるため慎重な対応が必要である。

まとめ

大腸癌治療ガイドラインには術後補助療法の

推奨レジメンとして、5FU+アイソボリン療法を第一に推奨している。なんらかの理由で静注療法ができない場合には、海外で比較試験成績が報告されているUFT/LVやCapecitabine(国内未承認)を次の選択肢と考えてもよい。現時点においては、術後補助療法としてのイリノテカンやオキサリプラチンの併用療法の使用は慎重であるべきであろう。

文献

- 1) 北條慶一, 梶谷 環: 大腸癌の補助化学療法(梶谷班一次方式)の成績—厚生省がん研究助成金による大腸癌各種治療法に関する総合的研究班(班

- 長 梶谷環)の第一次共同研究の報告. 癌と化学療法 1986; 13: 3063-3073
- 2) 松田泰次, 安富正幸, 菊地金男, 他: 共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討(第3報) 術後5年成績について. 癌と化学療法 1991; 18: 461-469
 - 3) The Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan: Five-year results of randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1995; 25: 91-103
 - 4) 小平 進, 菊地金男, 井口 潔, 他: 共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討—第2次研究(第1報) 治癒切除例の背景因子, 副作用ならびに3年生存割合の検討. 癌と化学療法 1989; 16: 3399-3408
 - 5) 西田 修, 内野純一, 菊地金男, 他: 共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討—第2次研究(第3報) 治癒切除例の術後5年成績について. 癌と化学療法 1993; 20: 101-108
 - 6) Kodaira S, Kikuchi K, Yasutomi M, et al: Postoperative adjuvant chemotherapy with mitomycin C and UFT for curatively resected rectal cancer. Results from the Cooperative Project No. 7 Group of the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer. *Int J Clin Oncol* 1998; 3: 357-364
 - 7) Watanabe M, Nishida O, Kunii Y, et al: Randomized controlled trial of the efficacy of adjuvant immunochemotherapy and adjuvant chemotherapy for colorectal cancer, using different combinations of the intracutaneous streptococcal preparation OK-432 and the oral pyrimidines 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil and uracil/tegafur. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 98-106
 - 8) Nakazato H, Koike A, Sail S, et al: Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: a prospective randomized clinical trial. *Proc ASCO* 1997; 16: 279 a, (# 990)
 - 9) Kato T, Ohashi Y, Nakazato H, et al: Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: multicenter prospective randomized trial. *Langenbeck's Arch Surg* 2002; 386: 575-581
 - 10) Akasu T, Moriya Y, Yoshida S, et al: Adjuvant oral uracil and tegafur (UFT) improves survival after complete mesorectal excision (ME) for pathological TNM stage III rectal cancer (RC): Results of the National Surgical Adjuvant Study (NSAS)-Colorectal Cancer (CC)-01 randomized trial. *Proc ASCO* 2004; 22: 251 s (abst # 3524)
 - 11) Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (Intergroup trial CALGB C 89803). *Proc ASCO* 2004; 22: 245 s (abst # 3500)
 - 12) Wolmark N, Wieand S, Lembersky B, et al: A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: Results of NSABP protocol C-06. *Proc ASCO* 2004; 22: 247 s (abst # 3506)
 - 13) Cassidy J, Scheithauer W, Mckendrick J, et al: Capecitabine (X) vs bolus 5-FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): positive efficacy results of a phase III trial. *Proc ASCO* 2004; 22: 247 s (abst # 3509)
 - 14) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2342-2351
 - 15) Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP, et al: A phase III trial comparing FULV to FULV+oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *Proc ASCO* 2005; 23: LBA # 3500
 - 16) Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al: Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3) *Proc ASCO* 2005; 23: LBA # 8
 - 17) 島田安博, 濱口哲弥, 森谷宜皓, 他: JCOG 0205 Stage III 治癒切除大腸がんに対する術後補助療法のランダム化第III相比較臨床試験: 5FU/1-LV 対 UFT/LV. *日本大腸肛門病学会誌* 2005; 58: 482 (S 2-01)

切除不能・転移性進行大腸がんに対する標準的化学療法のエビデンス

大腸がんは、生活様式の変化から近年国内でも急激に患者数が増加しています。多くの患者は早期発見、外科手術により長期生存、治療が可能です。しかしながら、手術後に再発したり、初診時に肝転移や肺転移が認められ、治療切除ができない患者も増加しています。以前は大腸がんに対する有効な抗がん剤は少なく、効果と副作用のバランスからはその臨床的意義さえ疑われた状況でした。1980年代後半から5-FU + ロイコボリン併用療法、1990年代前半のイリノテカンの登場、2000年以降のオキサリプラチン併用療法の臨床評価により、大腸がん患者の生存期間は大幅に改善しました。抗がん剤治療において生存期間を3カ月延長することは大変なことですが、大腸がんでは約4年あまりで10カ月もの延命が実現され、生存期間の中央値は20カ月を越えています。このような治療成績の進歩は多くの海外臨床試験により実現されてきました。すなわち、大腸がんにおいては、抗がん剤の「標準治療」が確立したといえることができます。「標準治療」とは、臨床的有用性である生存期間の延長が複数の臨床試験により証明され、初回化学療法例では最初に使用することが強く推奨される治療レジメンであると定義できます。したがって、臨床現場では、可及的速やかにこのような標準治療レジメンを実施し、患者に対して適切な医療を提供しなければならないこととなります。

2005年7月に、「大腸癌治療ガイドライン(2005年版 医師用)」(1)が大腸癌研究会から発表されました。本治療ガイドライン前文には、①治療方針の標準化、②施設間格差の解消、③適正な診療・治療の実施などを目的としている旨が記載されています。今回取りあげるFOLFOX/FOLFIRI療法はガイドラインでも標準治療として記載されています。海外のガイドラインの一つであるNCCNガイドライン(<http://www.nccn.org/>)にも同様に引用されております。

1 転移性大腸がんに対する抗がん剤治療のエビデンス

転移性大腸がんに対する抗がん剤治療は、いくつかの大規模臨床試験の結果、現在のFOLFOX/FOLFIRI療法が確立されてきました。

転移・再発大腸がんに対して化学療法を実施しない場合の生存期間の中央値はわずか約8カ月であり、抗がん剤治療によりこの生存期間を延長することを目指して臨

表1 切除不能・転移性大腸がんに対する抗がん剤治療の第Ⅲ相試験

レジメン	症例数	生存期間	無増悪期間	奏効率
Mayo	448	56.8W	22W	14.4%
De Gramont	433	62W	27.6W	32.6%
		P = 0.067	P = 0.0012	P = 0.0004
Mayo	167	11.9M	4.0M	12%
AIO	164	13.7M	5.6M	17%
		P = 0.70	P = 0.029	NS
BSC	90	6.5M		
Irinotecan (2nd Line)	189	9.2M		
		P = 0.0001		
Bolus 5-FU/LV	226	12.6M	4.3M	21%
Irinotecan+Bolus 5-FU/LV	231	14.8M	7.0M	39%
		P = 0.04	P = 0.004	P < 0.001
Infusional 5-FU/LV	188	14.1M	4.4M	31%
Irinotecan+Infusional 5-FU/LV	199	17.4M	6.7M	49%
		P = 0.031	P < 0.001	P < 0.001
LV5FU2	210	14.7M	6.2M	22.3%
FOLFOX4	210	16.2M	9.0M	50.7%
		P = 0.12	P = 0.0003	P = 0.0001
LV5FU2	151		2.7M	0.0%
Oxaliplatin	156		1.6M	1.3%
FOLFOX4	152		4.6M	9.9%
(2nd Line, EFC4584)			P = 0.03	P = 0.50
			P < 0.0001	P < 0.0001
IFL	264	15.0M	6.9M	31%
FOLFOX4	267	19.5M	8.7M	45%
Irinotecan+Oxaliplatin (1st Line, N9741)	264	17.4M	6.5M	34%
		P = 0.0001	P = 0.0014	P = 0.002
		P = 0.04	P > 0.05	P = 0.03
IFL+Placebo	411	15.6M	6.2M	34.8%
IFL+Bevacizumab (1st Line)	402	20.3M	10.6M	44.8%
		P < 0.001	P < 0.001	P = 0.004
Irinotecan	111	6.9M	1.5M	10.8%
Irinotecan+Cetuximab (2nd Line)	218	8.6M	4.1M	22.9%
		P = 0.48	P < 0.001	P = 0.007
FOLFOX4	289	10.7M		
FOLFOX4+Bevacizumab (10 mg/kg) (2nd Line, E3200)	290	12.5M		
		P = 0.0024		

床試験が実施されてきました。5-FU+ロイコボリン(LV)併用療法と5-FU単独の比較、5-FU+ロイコボリン併用療法の急速静注(Mayo Clinicレジメン, RPMIレジメン)と持続静注(de Gramontレジメン)の比較、CPT-11単独とBSC(Best supportive care)との比較、IFLレジメンと5-FU+ロイコボリンの比較、FOLFIRI(infusional 5-FU+LVとIrinotecanの併用)/AIO+IRIとde Gramont/AIOとの比

較, N9741 試験での FOLFOX (infusional 5-FU+LV と Oxaliplatin の併用) 対 IFL (bolus 5-FU+LV と Oxaliplatin の併用) 対 IROX (Irinotecan と Oxaliplatin の併用) の比較など, 多くの大規模比較試験の積み重ねにより, 治療成績の驚異的な向上が実現できました. 国内において現時点で臨床試験成績に基づき推奨できる標準的な 1 次治療 (初回化学療法例に対する抗がん剤治療) は FOLFOX 療法あるいは FOLFIRI 療法と考えられます. この基礎になっている臨床試験成績は N9741 試験と GERCOR 試験です.

N9741 試験での生存期間は, FOLFOX: 19.5 カ月, IFL: 15.0 カ月, IROX: 17.4 カ月であり, IFL と比較して有意 ($P = 0.0001$) に FOLFOX の延命効果が示されています. また GERCOR 試験での生存期間は FOLFIRI → FOLFOX: 21.5 カ月, FOLFOX → FOLFIRI: 20.6 カ月とともに 20 カ月を越える成績を示し, 高く評価されています. 現時点では, 5-FU+ロイコボリン, Irinotecan, Oxaliplatin の 3 種類の作用機序の異なる薬剤を併用療法として使用することが, 全体としての生存期間の延長に繋がると考えられています. このため, 治療に伴う有害事象にいかにかうまく対応して, 長期間治療を継続できるかが治療のポイントになります.

FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法以外に選択できる治療法として以下の治療法がありますので, 全身状態や臓器機能を十分に考慮して実施の可否を判断する必要があります. 例えば, 高齢者や臓器機能に問題のある患者, 全身状態の悪い患者では, より毒性の少ない 5-FU+アイソボリン (活性部分である L 型ロイコボリン) 療法あるいはこれとの非劣性の検証された UFT/LV 錠療法が選択可能です. 海外で承認されている Capecitabine も同様に 5-FU+LV 療法との非劣性が海外試験で証明されていますが, 国内未承認です. 今後は Oxaliplatin や Irinotecan との併用療法で検討されることになると思います. Irinotecan に関しては, 急速静注の 5-FU+LV との併用である IFL 療法は下痢や白血球減少/好中球減少などの有害事象が比較的強く, N9741 試験成績から FOLFOX に劣ることが示され, 選択順位は低くなっています.

さらに最近では新規抗がん剤として分子標的治療薬が FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法との併用で検討されています. 新たな展開を考えるうえでも, FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法が基礎的治療法となります. 海外においては, 抗 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 抗体医薬品である Bevacizumab (Avastin) の併用が積極的に検討され, 2005 年 ASCO では 2 次治療として FOLFOX4+Bevacizumab 対 FOLFOX4+Placebo の比較試験である E3200 試験の結果が報告されました. 高用量 Bevacizumab (10 mg/kg) の併用により, 無増悪生存期間や生存期間が延長するという結果でした. 1 次治療において既に IFL+Bevacizumab で 20 カ月を越える生存期間の報告があり, 2 次治療においてもその併用効果が実証されたことになり, 大腸がん治療のさらなる進歩が期待されています. 現在, 1 次治療例を対象として FOLFOX4+Bevacizumab 対 FOLFOX4+Placebo の比較試験が実施されており,

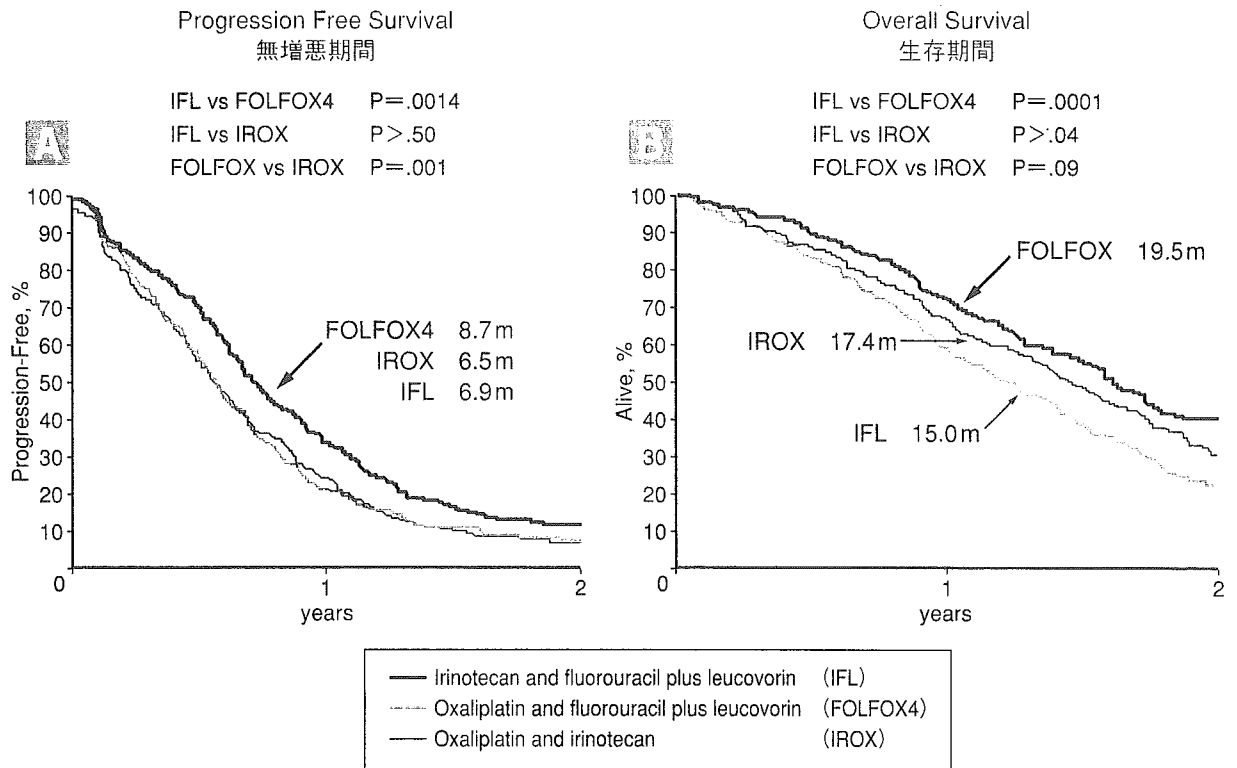
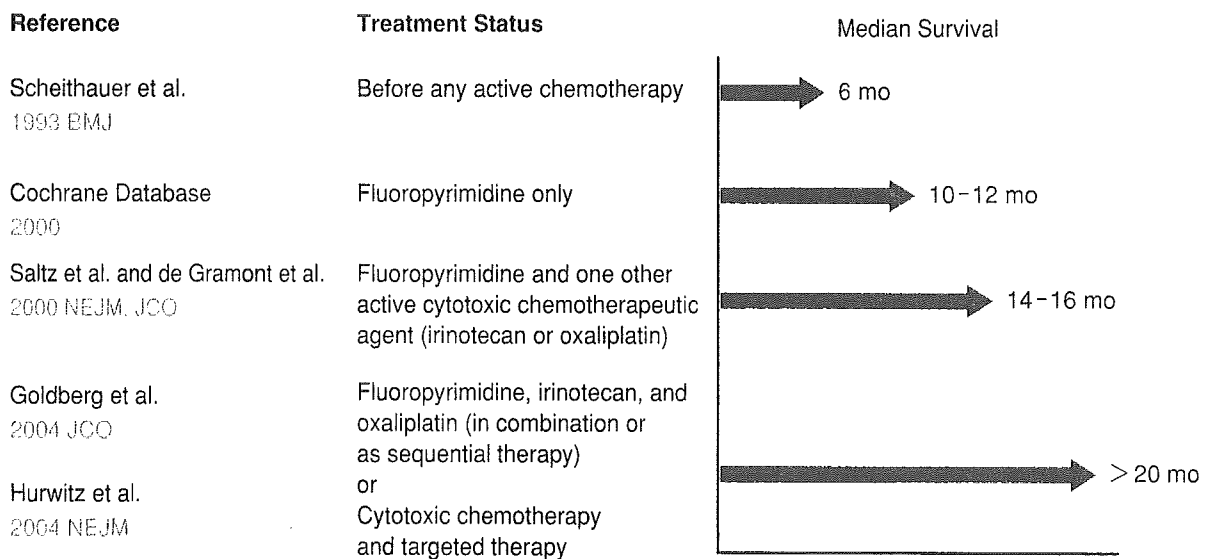


図1 IFL/FOLFOX/IROX in Advanced Colorectal Cancer (1st Line)

初回化学療法例の転移進行大腸がんを対象とした IFL/FOLFOX/IROX の第Ⅲ相比較試験

Conclusion : The FOLFOX regimen was active and comparatively safe. It should be considered as a standard therapy for patients with advanced colorectal cancer.

FOLFOX は有用で比較的 safely に実施できる。初回化学療法例の標準治療と判断される。



Trends in the Median Survival of Patients with Advanced Colorectal Cancer.
 Adapted from Grothey et al.

N Engl J Med 2005 ; 352 : 476-87.

図2 転移性大腸がんに対する抗がん剤治療の革命的進歩 新治療による着実な生存期間の延長

その結果により、Bevacizumabの大腸がん治療における位置づけが明確になると考えられています。また、EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) 阻害剤であるCetuximab (Erbix) はIrinotecan 抵抗性あるいは不耐性例でIrinotecan と再度併用することにより有効性を示すことが報告されています。

切除不能転移・再発大腸がんに対する化学療法は、5-FU → 5-FU/LV → IFL → FOLFOX → FOLFIRI → IFL + Bevacizumab → FOLFOX + Bevacizumab と着実に進歩し、現在では生存期間が20カ月を越える時代になりました。国内でも2005年2月持続点滴による5-FU + アイソボリン療法、4月には待望のOxaliplatinが承認され、2006年以降にはBevacizumabやCapecitabineの承認が予想されています。

かつて消化器がんのなかで最も抗がん剤が効かないがん腫とされていた大腸がんに対する評価は最近の数年で大きく変化し、最も抗がん剤治療が有効な消化器がんとなりました。そして、多くの計画的な臨床試験の積み重ねにより、標準的治療が進化し、国際的標準治療としてFOLFOX/FOLFIRI療法が確立されたといえます。第一線病院において、このような標準治療を実施し、きたるべく次世代の標準治療である抗体医薬品の併用に向けて十分な準備を行わなければなりません。「標準治療」であるが故に、最善の医療として患者さんに提供する責任が臨床現場の医療者にはあるわけです。

2 国際的標準治療を臨床現場に導入するために

FOLFOX/FOLFIRI療法は **図3** に示すように、複雑な投与スケジュールです。持続点滴静注による5-FU + LV療法をベースにIrinotecanやOxaliplatinが組み込まれたものですが、いくつかのスケジュールがあり、煩雑です。

さらに、48時間持続点滴というスケジュールのために、中心静脈ルートへカテーテル挿入とポート造設が必要になります。混雑する外来での対応を考慮しますと、2週間に2日受診するFOLFOX4よりも1日のみのmFOLFOX6 (modified FOLFOX6, **表2**) あるいはFOLFIRIの選択も考慮しなければなりません。

そして、患者さんにはこのような複雑な点滴を入院ではなく、外来と自宅で実施するために、治療に伴う有害事象やカテーテル/ポート合併症についてもご理解をいただく必要があります。看護師さんを中心に入院から外来への継続的患者指導も重要になります。

5-FU, アイソボリン, Irinotecan あるいは Oxaliplatin の3種類の薬剤を使用し、特に5-FUをInfusorという持続点滴用の容器に注入したり、アイソボリンの小用量バイアルのために薬剤調製に長時間かかることが判明しました。

このような国立がんセンター中央病院での経験から、医師のみではなく、看護師，

薬剤師の治療チームによる共同作業が必要であると考えました。これらの成果が、クリニカルパス、患者服薬指導パンフレット、退院時処方の一統化などであります。看

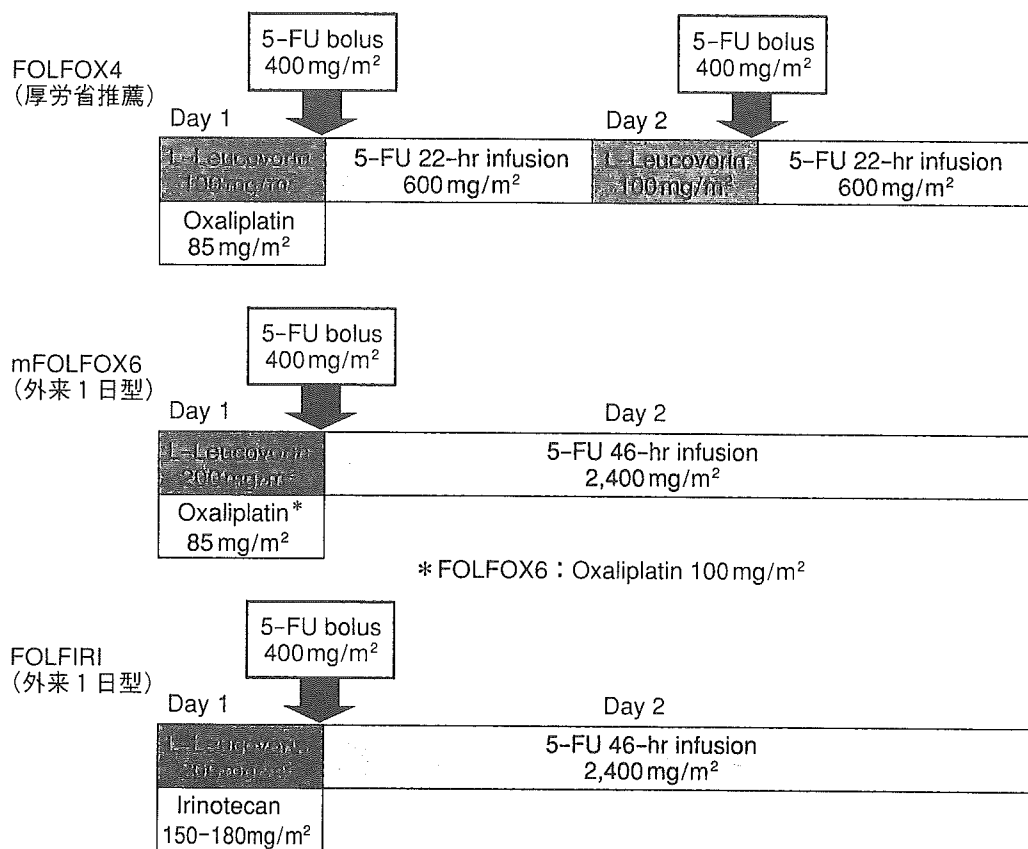


図3 FOLFOX/FOLFIRI 治療スケジュール

表2 mFOLFOX6 (オキサリプラチン 85mg/m²) 指示票

No	薬品名・規格	投与量	手技	投与ルート	点滴時間・速度	day (1)
1	カイトリル注 3mg/3mL デカドロン注 8mg/2mL 5%ブドウ糖液 100mL	1A 8mg 50mL	中心静脈注射	中心静脈ルート メイン1	15分	0:00
2	アイソボリン注 25mg 5%ブドウ糖液 500mL	200mg/m ² 500mL	中心静脈注射	中心静脈ルート メイン1	2時間	0:15
3	エルプラット注 100mg 5%ブドウ糖液 250mL	85mg/m ² 250mL	中心静脈注射	中心静脈側管1	2時間	0:15
4	5-FU 250mg/5mL	400mg/m ²	ワンショット静注	中心静脈ルート メイン1		2:15
5	5-FU 250mg/5mL 生理食塩液 250mL	2400mg/m ² 全量で230mL に調整	中心静脈注射	中心静脈ルート メイン1	5mL/h インターミット LV5	2:15

護師も病棟，放射線診断部 IVR 部門，外来通院治療センターの3部門の協力で，継続的なクリニカル・パスの完成につながりました。抗がん剤治療のチーム医療のモデルの一つとして，多くの医療機関のスタッフの方々にもご参考にしていただきたく，チームのメンバーにポイントについて述べていただきました。

3 抗がん剤治療と医療費

大腸がんに対する抗がん剤治療は生存期間の延長において極めて素晴らしい進歩を成し遂げました。患者数の多い大腸がんであり，このような治療成績の向上は，患者にとっても，医療者にとっても大変勇気づけられることです。しかし，治療に伴う医療費が高騰しており，生存期間の延長とそのために必要な医療費について検討しなければいけない状況になっています（表3）。がん治療の進歩は社会にとっても重要であることは誰も否定しないわけですが，現実的に医療保険制度が逼迫している現状で，医療費の膨張についても継続的に検討する必要があります。臨床現場では，治療の適応についても慎重に判断することが要求されています。FOLFOX療法やFOLFIRI療法に関するエビデンスはまだ1次治療と2次治療でしか確立していません。状態の悪い患者にとって，強い副作用と不要な経済的負担を強いることにならないような臨床的判断が要求されます。

参考までに国立がんセンター中央病院でのFOLFOX療法とFOLFIRI療法の制吐剤を含めた薬価ベースの1回投与の薬剤料はFOLFOX療法で212,509円，

表3 The Price Tag on Progress・Chemotherapy for Colorectal Cancer : Deborah Schrag, M.D.

Estimated Drug Costs for Eight Weeks of Treatment for Metastatic Colorectal Cancer 治療開始2カ月の薬剤費の比較		
Regimen	Drugs and Schedule of Administration	Drug Costs *
		\$
Regimens containing fluorouracil	(3万円/2月)	
Mayo Clinic	Monthly bolus of fluorouracil plus leucovorin	63
Roswell Park	Weekly bolus of fluorouracil plus leucovorin	304
LV5FU2	Biweekly fluorouracil plus leucovorin in a 48-hr infusion	263
Regimens containing irinotecan or oxaliplatin	(100万円/2月)	
Irinotecan alone	Weekly bolus	9,497
IFL	Weekly bolus of fluorouracil plus irinotecan	9,539
FOLFIRI	LV5FU2 with biweekly irinotecan	9,381
FOLFOX	LV5FU2 with biweekly oxaliplatin	11,889
Regimens containing bevacizumab or cetuximab	(200～300万円/2月)	
FOLFIRI with bevacizumab	FOLFIRI with fortnightly bevacizumab	21,399
FOLFOX with bevacizumab	FOLFOX with biweekly bevacizumab	21,033
Irinotecan with cetuximab	Weekly irinotecan with cetuximab	30,790
FOLFIRI with cetuximab	FOLFIRI and weekly cetuximab	30,675

* Costs represent 95 percent of the average wholesale price in May 2004.

FOLFIRI で 124,485 円 (体表面積 1.7m^2 として) です。2 週ごとの投与ですので、月 42 万円、25 万円がかかります。消化器毒性、血液毒性、末梢神経障害などの有害事象や症状コントロールと延命を目指した対症療法であることを考慮し、医療費を意識しながら治療法の選択を行うことが臨床現場では必要となってきました。

(島田安博)

Q1. 初回化学療法の場合、FOLFOX と FOLFIRI はどちらがより推奨されますか。

A1. GERCOR 試験で示されているように、現時点で明らかにどちらの治療法が優れるという結果はありません。しかしながら、N9741 試験では FOLFOX4 > IFL の成績があります。これを根拠に初回化学療法例に対する 1 次治療を FOLFOX4 とすることは妥当ですが、FOLFIRI を否定しているわけではありません。したがって、現時点では有害事象の種類や程度などを参考にして選択することになります。FOLFIRI では悪心、嘔吐、下痢、白血球減少、脱毛が主であり、FOLFOX では白血球減少、血小板減少、末梢神経障害が主です。FOLFIRI では消化器症状が比較的強く発現します。また脱毛も FOLFOX より高度です。FOLFOX では投与初期の消化器症状は少ない印象がありますが、複数回投与後の末梢神経障害や蓄積性の血液毒性が問題になります。稀に出現する複数回投与後のアレルギー症状の注意も必要です。

Q2. FOLFOX では FOLFOX4 と FOLFOX4 以外でどちらがより推奨されますか。

A2. 本来は比較試験で新規治療スケジュールを評価してゆくのが通常ですが、FOLFOX 療法では少数例での検討から投与スケジュールの修正が実施されています。その中で多くの第Ⅲ相試験で採用され、汎用されているのが FOLFOX4 療法といえます。しかしながら、2 週間の間に 2 日間外来通院が必要であることが問題です。持続 5-FU の投与量が 600mg/m²/22 時間を 2 日間ですので有害事象が軽度である可能性があります。一方 mFOLFOX6 などの外来 1 日法は外来通院が 1 日となる利点がありますが、大規模比較試験での検討が少ない問題点があります。

本来ならば、これらの投与スケジュールの比較検討が必要なのですが、抗体医薬品の登場により、FOLFOX の投与スケジュール評価の研究優先度が下がったと考えられます。

国内においても FOLFOX4 や mFOLFOX6, FOLFOX6 などの検討が行われていますので、歴史的対照での比較ですが、それぞれの治療法の特徴が判明することが期待されます。

Q3. 持続点滴静注の代替に経口抗がん剤を使用することが許容されますか。

A3. 中心静脈カテーテル挿入やポート造設の煩雑さを考えると、経口抗がん剤と

切読不能
転写ミス
編集ミス
印刷ミス
Q&A

Irinotecan や Oxaliplatin との併用を検討したいという考えも理解できます。現在 Capecitabine や UFT/LV などとの併用試験が検討されていますが、最終的な大規模比較試験成績は公表されていません。

したがって、経口抗がん剤の代替を積極的に検証した臨床試験成績がないため、「試験的治療」と位置づけられます。標準的治療が持続点滴の FOLFOX や FOLFIRI であることを患者に十分に説明したうえで、臨床試験として経口抗がん剤との併用療法を検討することは可能です。しかし、一般臨床において、経口抗がん剤の利便性のみでこのような併用療法を実施することは推奨できません。標準治療と比較して臨床的に劣る可能性が否定できないからです。国内は経口抗がん剤に関しては多くの臨床経験がありますので、ぜひとも FOLFOX や FOLFIRI の経口剤併用レジメンを検討する必要があります。さらに、術後補助療法への展開も期待されますので、早急に検討すべきと考えます。

Q4. FOLFOX での末梢神経障害の対処法は？

A4. FOLFOX での末梢神経障害は、投与早期に発現する冷たいもので誘発される神経障害や咽頭絞扼感が有名です。しかしながらこれらは一過性で数日間のうちに消失します。点滴後数日の日常生活の注意で対応可能です。

一方、Oxaliplatin 総投与量が 850mg/m^2 で 10%、 $1,020\text{mg/m}^2$ で 20% の患者に遅発性末梢神経炎が出現すると添付文書に記載されています。現状では、この投与量に達し、ボタンをはめにくい、新聞をめくれないなどの日常生活に支障が出るような場合には、中断をするべきと考えます。その間は Oxaliplatin を除いた deGramont で継続する方法や FOLFIRI 療法へ変更するなどを考慮してよいと思います。治療効果が極めて良好であれば、いったん抗がん剤治療を休止することも可能です。現在、カルシウムやマグネシウムの補給や末梢神経障害の治療薬も検討されていますが、有効性は未定です。

(島田安博)

FOLFOX, FOLFIRI の 有害事象と投与継続のコツ

1 FOLFOX, FOLFIRI の有害事象とその対策

a. FOLFOX

FOLFOX は、5-フルオロウラシル (5-FU) + ロイコボリン (LV) 療法の持続静注 regimen に、オキサリプラチンを加えた治療法です。したがって、それぞれの有害事象がどちらも出現する可能性があります。

1) 末梢神経毒性

オキサリプラチンに特徴的な有害事象として、末梢神経毒性があります。これは可逆的なもので、手足末端や口唇周囲のしびれ、痛みなどの感覚異常として出現し、投与後すぐに出現する急性神経毒性と、投与を繰り返すことによる蓄積性の慢性神経毒性に大別されます。

急性神経毒性は、手足末端や口唇周囲のしびれとして 90% 以上の症例で出現し、ごく稀に重症例ではテタニー様症状 (手足やあごのこわばりなど) を呈することがあります。通常は感覚障害のみで、投与中もしくは投与後すぐに出現し、数時間から数日のうちに消失する可逆性変化です。この「しびれ」は冷たいものや冷たい空気に触れることで誘発されることが特徴的です。患者にオキサリプラチン投与後数日間は冷たいものに直接触れないよう指導する必要があります。また他に重要な急性神経毒性として、1% 弱の確率で起こるといわれる咽頭喉頭感覚異常があります。これは、主に投与中に呼吸困難感や嚥下困難感で出現するものですが、実際に咽頭や喉頭が収縮・閉塞するわけではなく感覚異常のみであり、患者にあらかじめ十分にそのことを知らせておく必要があります。

慢性神経毒性は、オキサリプラチンを繰り返し投与するにつれて蓄積性に増強する神経症状です。急性神経毒性と同様に手足末端のしびれなどの感覚異常として出現し、シスプラチンで見られるような内耳神経障害はほとんどありません。総投与量が増加するにつれてしびれの出現期間も延び、程度も悪化していきます。そのため FOLFOX 療法の DLT (容量制限毒性) とされていて、重症例では投与サイクルの間 (14 日間) ずっとしびれが持続し、ボタンをかける動作ができないなど日常生活に支障をきたすほどになることもあります (総投与量 $1,170 \text{ mg/m}^2$ になると全体の 50% に出現¹⁾。添付文書の記載では、総投与量 850 mg/m^2 (10 回投与) で 10%、 $1,020 \text{ mg/m}^2$

(12回投与)で20%に出現)。その場合はオキサリプラチン投与を休止し、神経毒性が改善するのを待つ必要があります。Grotheyら¹⁾の報告によると、日常生活に支障をきたし投与を中止してから神経毒性が改善するまで、中央値で13週間かかるとされています。また慢性神経毒性は冷たいものにより誘発されることはなく持続的なものです。運動神経に障害が出ることもありません。

オキサリプラチンの神経毒性に対する対処法・予防法については、現段階ではまだコンセンサスの得られている薬剤や方法はありません。

急性神経毒性については、まず冷たいものに触れるのを避けることが第一です。咽頭喉頭感覚異常が出現した場合は、オキサリプラチンの投与速度を遅くする(6時間かけて投与する)ことでほぼ防ぐことができます。

慢性神経毒性については、オキサリプラチンをしばらく休薬することが必要です。そこで、その可逆性を利用して欧米では、オキサリプラチンの総投与量をできるだけ増やすために、3カ月ごとに計画的にオキサリプラチンをon/offする臨床試験が現在行われています。

他に、神経毒性に対する予防・対処法として現在有力視されている薬剤としては、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ の点滴投与、Carbamazepine、Glutathioneなどがありますが、いずれも信頼性のあるエビデンスはまだありません。

2) 血液毒性

FOLFOXに含まれる5-FU+LV持続静注regimenにはde Gramont regimenやsLV5FU2 regimenがあり、いずれも5-FUの急速静注と持続静注の両方を含んでいますが、5-FUの急速静注では有害事象として白血球減少、好中球減少など骨髄抑制が出やすいことが知られています。そこにオキサリプラチンが加わることでやや血液毒性の頻度が増し、Grade 3以上の好中球減少は添付文書の記載では40～50%にみられるとされています。また血小板減少についてもGrade 3以上は4～5%でみられると記載されています。

発熱性好中球減少が出現した場合は、原則として入院のうへ抗菌薬の投与、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の投与を行います。また、発熱を伴わない骨髄抑制の場合でも、次サイクルの投与延期や適切な減量を行う必要があります(オキサリプラチンを $65\text{mg}/\text{m}^2$ にするなど、詳細は2. 減量と延期; 79ページ参照)。

3) 消化器毒性

食欲不振・悪心は約60%で、嘔吐・下痢・便秘は約20%でみられます。

また、5-FU急速静注の有害事象として口内炎が出やすいとされています(20～30%)。

食欲不振、悪心、嘔吐については、前投薬としてリン酸デキサメタゾンナトリウム(デカドロン®)と塩酸グラニセトロン(カイトリル®)を点滴投与することである程度予防が可能です。また、筆者らはday2とday3にもデカドロン錠®(0.5mg錠)を8