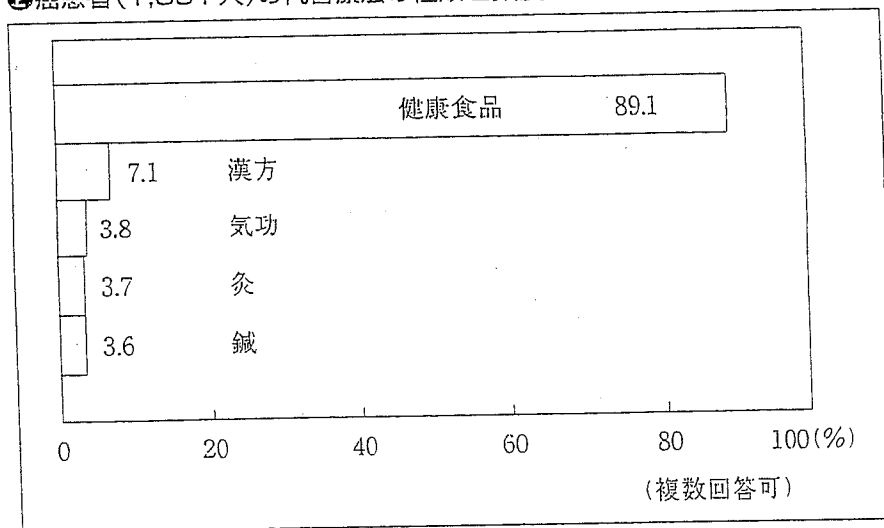


①補完代替医療(CAM)の種類

分類と名称	内容
代替医学系 Alternative medical systems	伝統医学系統, 民族療法(東洋伝統医学, アーユルヴェーダ, ユナニシヤーマニズムなど)
精神・身体交流 Mind-body interventions	瞑想, 催眠, 舞踏, 音楽, 芸術療法, 祈りなど
生物学に基づく療法 (代替バイオ療法) Biologically based therapies	ハーブ, 特殊食品, 生理活性分子(マグネシウム, メラトニン, ビタミンなど), サメ軟骨などを利用した治療
指圧など外部からの力で治療する方法 Manipulative and body-based methods	マッサージ, 整体, 整骨療法など
エネルギー療法 Energy therapies	気功, 霊気, タッチング療法, 電磁療法

②癌患者(1,381人)の代替療法の種類と頻度



している(①)。米国では現在, CAMに関する多くの臨床試験を実施中である。

①のようにCAMの範疇と考えられる医学体系は多数存在し, 哲学的医学体系を構成するものからサメの軟骨やメガビタミンなどの内服治療薬あるいは健

康食品まで様々である。2001～2002年に実施した全国アンケート調査では癌患者の45%がCAMを利用し、その約9割が健康食品であった(2)。ホスピス・緩和ケア病棟での健康食品利用者はさらに多く60%を超えていた。これまでの調査からCAM利用者の特徴は、高学歴、高収入、女性、若年者、不安の強い患者、有症状の患者とされている。

医療者側としてはCAMを利用する患者にどのように対処すべきか悩み、あるいは無視し関心を示さず放置していることも多い。遺伝子研究は飛躍的に進み、様々な癌の生物学的特性が明らかにされ、分子標的薬も次々に臨床に登場している現代、ますます医学は専門化、分業化し複雑さを増している。このような中でCAMに対して科学的評価を行うだけの価値はなく、人的、経済的医療資源と時間は有効に使われなければならないとする考えは当然である。しかしCAM提供者によるインターネット、新聞広告、体験本などを利用した巧妙な宣伝とインターネット販売をはじめとする通販機構の進歩によりCAM利用者が増加し、それに伴い患者や家族からCAMの有効性についての質問が多くなり、有害反応に対する危惧が増している。次第に臨床医にとって避けて通れない問題となりつつある。全国751人の臨床腫瘍医のアンケート調査結果では、82%が癌で使用される健康食品類には有効性はないと考え、また84%の腫瘍医が抗癌薬との相互作用を危惧している。最近、ハーブの一種であるセントジョーンズ・ワート(西洋オトギリソウ)は抗癌薬のirinotecanから、その活性体であるSN38への変換を低下(42%)させ、抗腫瘍効果を減弱させる可能性が示唆されている(JNCI 94: 1187-1181, 2002)。

ギア・チェンジの実際

まず患者が利用しているCAMの内容を調査することが必要である。大多数は健康食品である。一般的に癌に対する効果は直接的なものではなく免疫を介した間接的なものとされ、そのため副作用の心配がないと宣伝されている。しかし、このような内容はまったく医学的にその有用性が検証されたものではないことを認識してもらうことが重要である。医学博士などの肩書き、〇〇学会での発表や難解な専門用語などは、まったく意味を持たないことを理解してもらう必要がある。また体験談は一方的な医学的に不十分な内容で、追跡ができず、その信憑性は疑わしいこと、場合によっては、捏造も可能であることも伝えることが大切である。また利用するCAMの費用も以上のことから冷静に判断する必要がある。アンケート調査の結果では約6割の患者が癌の治療や進行抑制を期待して健康食品を利用していた。今後の治療の選択肢が緩和医療しかない

とされた患者や家族が、癌の治癒や増殖抑制を望む精神的背景は十分に理解される必要があり、注意深い対応が必要である。

以上のような内容を患者や家族と十分に話し合ったうえで、健康食品を含むCAMの利用を容認した場合、CAMによる有害事象や通常医療に及ぼす影響を観察し評価することの了承を得ておくことが大切である。同時に十分な緩和治療が提供できているか検討する。

注意すること

医療者に相談なくCAMが利用されている場合があるので、最初に確認する。将来、利用を考慮する場合には相談するよう伝える。また利用に際してはCAMの内容につき医学的にアドバイスできることを伝え、内容によっては患者が希望するCAMの利用を許容し治療経過を観察していくことを伝えておく。

患者は代替医療(多くは健康食品)に期待と疑問を抱きながら使用している場合が多く、医療者の対応は重要であることを認識しておく。CAMを頭ごなしに否定し、毛嫌いし、患者や家族の気持ちを傷つけることのないよう慎重に議論を進める。しかし、CAMが治癒、延命、症状緩和をもたらすものと過度の期待を抱き、通常医療に支障を来す場合がある。このようなときには十分時間をかけて冷静な判断を促す。それでも翻意が困難な場合には、そのうえで医療者として可能な援助を行うことを明確に伝える。

Case の教訓

質問を受けた主治医は「使用している健康食品が癌の進行抑制や症状緩和に有効であるという医学的な根拠は乏しく、過度の期待は禁物である。経済的負担や摂取の困難さ(食欲不振や悪心をおして多数の健康食品をとる)からくる身体的・精神的負担を考えると中止することをお勧めする」と答えた。患者と息子は主治医の話した内容は十分に理解し忠告に従おうと考えたが、妻は継続を強く希望した。妻は患者に無理を強いていると感じていたが、自分の気持ちをどうしても抑えることができない状態であった。主治医と患者は相談の結果、一種類のみ継続することで妻の同意を得た。

教訓：CAMに関する不確かな都合の良い情報のみが巷にあふれ、大きな混乱を生じている。医療者の適切な認識と有害反応への注意、取り扱い業者に対する当局の適正な規制と指導が必要である。

メールアドバイス

Q 健康食品の中には癌に効果があると宣伝されているものが多数ありますが、違法ではないのですか？

現在、健康食品を定義する法律はなく、一般的に健康維持の目的で用いられ、通常の食品とは異なる形態の粒状、カプセル状などの食品と考えられています。薬理的作用により疾病の予防や改善が期待される食品(高血圧や糖尿病などに良いとされるものなど)で、法的に規定されているものには特定保健用食品があります。2003年10月7日現在、396品目が厚生労働省より認可されています。これはあくまで通常の食品の形をしたもので、錠剤やカプセル状の形態をしていないものとされています。健康食品の効能・効果を謳うことは違法です(薬事法, 栄養改善法, 景品交換法)。健康食品と呼ばれるものの中には錠剤, カプセル, 粉末状のものを業者が健康食品と勝手に名づけて市販しているものが多くあります。現在, このような健康食品に対しては財団法人日本健康・栄養食品協会が含有成分などの製品規格, 製造と加工の基準, 適切な表示と広告(食品衛生法, 薬事法, 栄養改善法などに適合しているか)などを審査していますが, 実際には無審査の健康食品が非常に多く存在しています。

文 献

- 1) 兵頭一之介(編). 補完・代替医療. 緩和医療学 5:1-43, 2003
最新の代替医療に関する事項が, すべて掲載されているので, この分野に興味のある方はご一読ください。
- 2) 兵頭一之介, 江口研二(共訳). がん患者・家族との会話技術, 南江堂, 東京, 2001
様々な状況における癌患者・家族とのコミュニケーションの方法が具体的に詳細に記載された翻訳書. 会話例が多く掲載されていて読みやすい. 癌にかかわる方, ぜひ一度ご覧ください。
- 3) 江口研二(編集). がん治療・臨床試験のインフォームド・コンセント, 南江堂, 東京 1997
がん治療の臨床試験とインフォームド コンセントに関することについて知りたい方に最適。
- 4) Gertz MA, Bauer BA. Caring (really) for patients who use alternative therapies for cancer. J Clin Oncol 21:125-128, 2003
アメリカの代替医療に関する現状を簡単に知りたい方は, ぜひお読みください。

まとめ

緩和医療の知識

- 代替医療には十分ではないが、ある程度の有効性、安全性に関する西洋医学のエビデンスを有するものと、西洋医学的検証が行われていない補完代替医療(CAM : Complementary and Alternative Medicine)とがある。
- CAMにはどのようなものがあるか知っておく。
わが国の癌のCAMの大部分は健康食品であり、医療者の認識を確認しておく。
健康食品の癌に対する効果に関するエビデンスはほとんどないか、あっても質の低いものしかないことを知っておく。
- インターネットや体験本などの過剰な宣伝により大きな誤解が生じていることが多く、治療法の科学的・医学的評価法を熟知しておくことが必要。

ギア・チェンジの実際

- CAMの内容を調べる。
- CAMの功罪を話し合う。
- 患者や家族がCAMを求める精神的背景を分析する。
- CAMの効果と有害事象を観察することを伝える。
- 効果と有害事象を多角的に評価する。
- 十分な緩和治療が提供できているか検討する。

注意すること

- 医療者に相談なくCAMが利用されている場合があるので、最初に確認しておく。
- 患者はCAM(多くは健康食品)に期待と疑問を抱きながら使用している場合が多く、医療者の対応は重要であることを認識しておく。
- CAMが治癒、延命、症状緩和をもたらすものと過度の期待を抱き、通常医療に支障を来す場合がある。

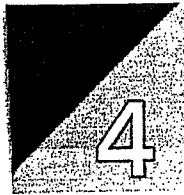
～抗がん剤治療に伴う～
有害反応対策の実際

編集

国立がんセンター東病院 西條長宏



日本化薬



4 倦怠感発現時の対策

森脇俊和 兵頭一之介

✿ポイント✿

- ✿化学療法による倦怠感の頻度は高い。
- ✿倦怠感の発生メカニズムは単一のものでない。
- ✿対策方法は確立しておらず、投与量の減量もしくは投与スケジュールの変更をおこなう。
- ✿他の有害反応の発現の手がかりとなる。

1. おもな症状と鑑別のポイント

倦怠感とは、体のエネルギー（体力）が減少することによって生じる精神的苦痛と身体的機能低下によって特徴づけられる状態である。倦怠感はいずれも純粋に自覚的症状であるので、患者の自己申告が一番の診断であるが、その客観的評価がむずかしい。有害反応に関する評価基準である National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver. 3.0¹⁾ に疲労 (fatigue) の Grading がある (表①)。これにあてはまる最も近い状態に Grading し、評価する。

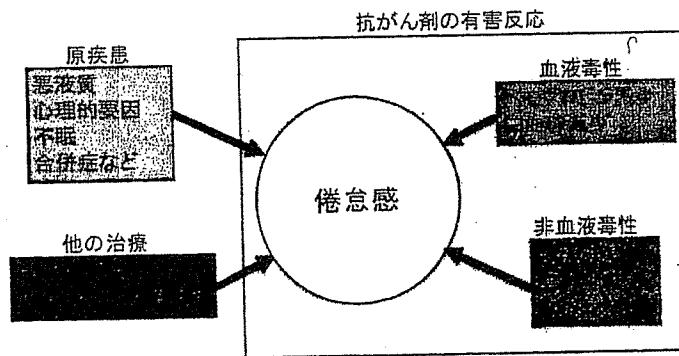
倦怠感はいずれもさまざまな要因が重なっていることが多く、鑑別しにくい²⁾。おもな要因との関連を図①に示した。倦怠感が発現したときは、有害反応に関連して発現したのか、抗がん剤治療によるものでなく、悪液質、心理的要因（うつ状態、不安など）、不眠といったような原疾患によるものか、がんに伴う合併症（貧血、浮腫、胸・腹水、消化器症状、発熱など）によるものか、他の治療（放射線療法、サイトカイン療法など）によるものかを鑑別する必要がある。

表① CTCAE ver. 3.0 における fatigue の Grading

疲労（無力、嗜眠、倦怠感） Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)	
Grade 0	なし
Grade 1	ベースラインに比較して軽度の疲労の増強
Grade 2	中等度の疲労、または日常生活の一部に困難を生じる
Grade 3	高度の疲労、日常生活に支障あり
Grade 4	活動不能/動作不能
Grade 5	—

(CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版, 2004¹⁾より改変引用)

4



図① 倦怠感と他の要因との関係

2. 有害反応を引き起こしやすい抗がん剤

倦怠感はいままでがん化学療法において注目されることが少なく、頻度については大きなひらきがあるが、多くの患者に自覚的症候として発現し、QOL (quality of life) を低下させている³⁾。ここでは倦怠感が添付文書に記載されている抗がん剤を列記した。白金製剤、タキサン系、アントラサイクリン系、フルオロウラシル、イホスファミド、イリノテカン、ビンデシン、アクチノマイシンD、エトポシド、シタラビン、ゲムシタビン

3. 有害反応の発症メカニズム

倦怠感を引き起こすあるいは増悪させる機序に関する詳細は現在のところ不明で、さまざまな原因が関与していると考えられる。抗がん剤は細胞傷害作用があるので、一時的に体細胞の生理機能を障害することが考えられる。サイトカイン(インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子など)の場合は、中枢神経系の有害反応である可能性を指摘する報告もある⁴⁾。しかし抗がん剤の中枢神経系への障害が倦怠感の原因になるかどうかは現在のところはっきりしていない。

4. 予防策

治療前に倦怠感を悪化させる要因を把握、除去しておく。全身状態の不良な患者にやむを得ず投与する場合は、事前に投与量の減量もしくは投与スケジュールを変更する。

抗がん剤治療前後の副腎皮質ステロイドの投与が有効との報告がある⁵⁾。

5. 有害反応発生時の対策

倦怠感は純粹に自覚的症状であり、特別な治療をしなくても、比較的短期間に自然寛解することが多いので放置されることが多かったが、なかには他の有害反応発見の手がかりにもなりうる。

現在のところ、確立された治療法はなく、倦怠感が発現した場合は、まず十分に鑑別、評価したうえで、投与量を減量、もしくは投与スケジュールを変更することが最良の対策である。以下にあげる経験的な治療法があるが、これまでに倦怠感を対象とした臨床試験は少なく、いまだ十分な検討はなされて

いない。パロキセチン（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）⁶⁾、メチルフェニデート⁷⁾などは、がん患者の倦怠感を緩和したとの報告がある。副腎皮質ステロイドは、終末期のがん患者の倦怠感に対して最も使用されている薬剤であるが、臨床試験において十分な実証が得られていない⁸⁾。プロゲステロンは食欲増進作用が知られており、終末期がん患者にも使用される⁹⁾。

4

今後、倦怠感に対する明確な評価方法、治療法の確立が望まれる。

文献

- 1) 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG 版, Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) : http://www.jcog.jp/SHIRYOU/fra_ma_guidetop.htm. 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG), 2004
- 2) Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT *et al* : Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer* 10 : 389-398, 2002
- 3) Hofman M, Morrow GR, Roscoe JA *et al* : Cancer patients' expectations of experiencing treatment-related side effects : a University of Rochester Cancer Center--Community Clinical Oncology Program study of 938 patients from community practices. *Cancer* 101 : 851-857, 2004
- 4) Quesada JR, Talpaz M, Rios A *et al* : Clinical toxicity of interferons in cancer patients : a review. *J Clin Oncol* 4 : 234-243, 1986
- 5) Inoue A, Yamada Y, Matsumura Y *et al* : Randomized study of dexamethasone treatment for delayed emesis, anorexia and fatigue induced by irinotecan. *Support Care Cancer* 11 : 528-532, 2003
- 6) Ninan PT, Hassman HA, Glass SJ *et al* : Adjunctive modafinil at initiation of treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor enhances the degree and onset of therapeutic effects in patients with major depressive disorder and fatigue. *J Clin Psychiatry* 65 : 414-420, 2004
- 7) Sarhill N, Walsh D, Nelson KA *et al* : Methylphenidate for fatigue in advanced cancer : a prospective open-label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care* 18 : 187-192, 2001
- 8) Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M : Effect of methylprednisolone

lone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients : a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25 : 1817-1821, 1989

- 9) Simons JP, Aaronson NK, Vansteenkiste JF *et al* : Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer : a placebo-controlled multicenter study. *J Clin Oncol* 14 : 1077-1084, 1996

消化器がん 化学療法

編集 市倉 隆

2006

 日本メディカルセンター

第4章

大腸癌に対する化学療法

はじめに

切除不能・再発大腸癌に対する有効薬剤は永らく5-fluorouracil (5-FU) に限られており、最近まで5-FU/leucovorin (LV) 療法が標準治療と認識され、その生存期間中央値 (median survival time ; MST) は12カ月前後であった。その後、irinotecan (CPT-11) やoxaliplatin (L-OHP) の登場により、これらの薬剤と5-FU/LVとの多剤併用療法が開発された結果、最近では20カ月を超えるMSTが報告されている。また、uracil/tegafur (UFT)/LV, capecitabine (ゼロータ®), S-1 (ティーエスワン®) などの経口フッ化ピリミジン薬剤やbevacizumab, cetuximabなどの分子標的治療薬の登場により新たな治療戦略が検討されている。

本稿では切除不能・再発大腸癌に対する全身化学療法について欧米および本邦での現状について概説する。

I. 切除不能・再発大腸癌の化学療法の役割

切除不能・再発大腸癌に対する抗癌剤による化学療法の意義を明らかにするため、BSC (best supportive care) を対照としたランダム化比較試験 (RCT) が行われた。対照のMSTが5カ月に対し、5-FU/LV/cisplatinのそれは11カ月で化学療法の有用

性が示されたり。またBSCを対照においたRCTのうち個々の患者データが利用可能であった七つの試験を対象としたメタアナリシスの報告もある。これによれば化学療法はBSCに比べて35% (95%信頼区間：24～44%)の死亡リスクの減少をもたらし、MSTは3.7カ月の延長が認められている。これらのエビデンスを基に切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法は意義あるものと評価されている。

Ⅱ. 切除不能・再発大腸癌に対する抗癌剤治療

以下に切除不能・再発大腸癌に対するkey drugについて薬剤別に臨床試験の結果の変遷について述べる。また、主要なRCTの結果を表にまとめた。

1. 5-fluorouracil (5-FU)

切除不能・再発大腸癌に対しては、CPT-11の登場まで5-FU以外に有効な薬剤は少なく、その投与方法の工夫やbiochemical modulationの概念を利用し、5-FUの効果増強を目的とした併用化学療法が開発され、多数の臨床試験が行われてきた。5-FU/LV療法もその一つであり、1980年代より世界的に標準治療法として用いられてきた。5-FU/LV療法は5-FU単剤投与とのRCTのメタアナリシスにおいて、奏効率のみならずMSTにおいてもやや優れていることが報告されている²⁾。

1) 欧米での5-FU/LV療法

5-FU/LV療法における5-FUの投与方法には米国で開発されたMayo法、RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 法などの急速静注 (bolus) 法、欧州で開発されたde Gramont法 (LV5FU2法)、simplified LV5FU2法 (sLV5FU2法)、AIO法などの5-FUの持続静注 (infusional) 法がある。de Gramont法とMayo法、AIO法とMayo法のRCTにおいて、MSTには差を認めないものの、無増悪生存期間 (progression free survival ;

表 最近の切除不能・転移性大腸癌に対するおもな第Ⅲ相試験

レジメン	奏効率 (%)	無増悪期間 中央値(月)	生存期間 中央値(月)	文献 番号
5-FU/LV (Mayo法)	21	4.3	12.6	6)
IFL (0038試験)	39	7.0	14.8	
5-FU/LV (de Gramont/AIO)	31	4.4	14.1	7)
5-FU/LV (de Gramont/AIO) +CPT-11 (V303試験)	49	6.7	17.4	
FOLFOX 4	45	8.7	19.5	12)
IFL	31	6.9	14.8	
IROX (N9741試験)	34	6.5	17.4	
FOLFIRI→FOLFOX 6	56	8.5	21.5	13)
FOLFOX 6→FOLFIRI (GERCOR試験)	54	8.0	20.6	
IFL+placido	34.8	6.2	15.6	17)
IFL+Bevacizumab	44.8	10.6	20.3	
CPT-11	10.8	1.5	6.9	15)
CPT-11+Cetuximab (二次治療) (BOND試験)	22.9	4.1	8.6	

PFS) は持続静注法である de Gramont 法, AIO 法が優れていた³⁾. 消化器毒性や好中球減少などの有害事象においても de Gramont 法, AIO 法が低かったことより, 急速静注法より持続静注法は優れた治療法であると認識されている. 最近では, 後述する CPT-11 や L-OHP などとの併用療法における 5-FU/LV の投与方法も急速静脈法から持続静注法へと移行してきている. しかし, 持続静注法は持続静注用のデバイスの埋め込みや携帯型注入ポンプが必要なこと, あるいはカテーテル関連の合併症などの欠点を有している.

2) 本邦での 5-FU/LV 療法

本邦での 5-FU/LV 療法は LV の光学異性体で生物活性を有する 1 体のみを成分とした 1-LV が承認されている. 世界に比べ開

<i>Day</i>	1	8	15	22	29	36	43	50
l-LV (250mg/m ² · 2hr · div)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	休薬	休薬
5-FU (600mg/m ² · iv bolus)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	休薬	休薬

図1 5-FU/LV療法
(投与例はp.294参照)

発が遅れ、1999年に臨床使用可能となった。本邦で最初に承認された用法は急速静注法のRPMI法 (l-LV : 250mg/m², 5-FU : 600mg/m², 週1回, 6週投与2週休薬) であり (図1), 2005年によくde Gramont法, AIO法, などの持続静注法が承認されたが, 本邦における臨床試験は皆無の状態である。

2. Irinotecan (CPT-11)

CPT-11は1980年代に本邦で開発されたDNA修復酵素であるtopoisomerase-Iの阻害剤である。第I相試験における用量制限毒性は下痢, 骨髄毒性であった。1993年に転移性大腸癌に対する第II相試験が行われ, 27%の奏効率が報告されている。欧米での追試でも同等な効果が示された。その後, 欧州にて5-FUに抵抗性となった転移性・再発大腸癌を対象としてCPT-11とBSCおよびCPT-11とbest estimated 5-FU-based chemotherapyを比較した二つのRCTが行われ, CPT-11群において有意な生存期間の延長が認められ^{4),5)} 二次治療の標準治療として用いられるようになった。

その後, 一次治療としての意義が検討され, 欧州よりDouillardらがAIO法またはde Gramont法をベースとしたinfusional 5-FU/LV + CPT-11併用療法のRCT⁶⁾ を行い (V303試験), 米国でもSaltzらがbolus 5-FU/LV + CPT-11 (IFL法) とのRCTを行い (0038試験)⁷⁾, 奏効率, PFS, MSTすべてにおいて3剤併用療法が優れていたことより, 標準治療の一つとなった。IFL法に関してはその後の北米における二つの臨床試験 (N9741,

C89803) においてCTP-11/5-FU/LVの3剤併用療法の間解析にて早期死亡例が多いことが指摘され、初回投与量やスケジュールの変更がなされている。欧米でのCPT-11 + 5-FU/LVの各種レジメンについては図2に示す。

本邦ではCTP-11 + 5-FU/LVの3剤併用療法のI/II相試験がいくつか報告されているのみである。

3. Oxaliplatin (L-OHP)

L-OHPは本邦で開発されたoxalateとdiaminocyclohexane (DACH) 基を有する新たな白金錯体系抗癌剤である。L-OHP単剤の効果と安全性が検討され、既治療例では約10%、初回治療例では約20%の奏効率が示され、本剤の大腸癌に対する有効性が確認されている。用量制限毒性は末梢神経障害で蓄積性が認められる。その後、欧州において1990年代の半ばに相乗効果を有する5-FU/LVとの併用療法 (FOLFOX法) が開発された。現在までに、FOLFOX法はさまざまな用法、用量が検討されFOLFOX 1~7までが報告されている (図3)^{8)~10)}。

1) FOLFOX 4

de Gramontらは切除不能・再発大腸癌に対する一次治療としてLV5FU2 + L-OHP併用療法 (FOLFOX 4) とLV5FU2療法のRCT (EFC2962試験) を行った⁸⁾。主要評価項目であるPFSがFOLFOX 4群で優れていた (中央値: 9.0カ月 vs 6.2カ月, $p = 0.0003$) が、MSTに有意差は認められなかった。欧州ではこれらの結果から1999年にL-OHPが一次治療薬として承認された。Rothenbergらは米国におけるIFL法治療抵抗性例を対象としたLV5FU2法 vs FOLFOX 4法 vs L-OHP単独の比較試験を実施した¹¹⁾。その結果、FOLFOX 4群がLV5FU2群に比べて奏効率およびPFSにおいて有意に優れていた。この結果によって欧米でFOLFOX 4は2002年にCPT-11 + 5-FU/LV治療抵抗例に対する2次治療として承認された。

Goldbergらは、一次治療としてFOLFOX 4法 vs IFL法 vs L-

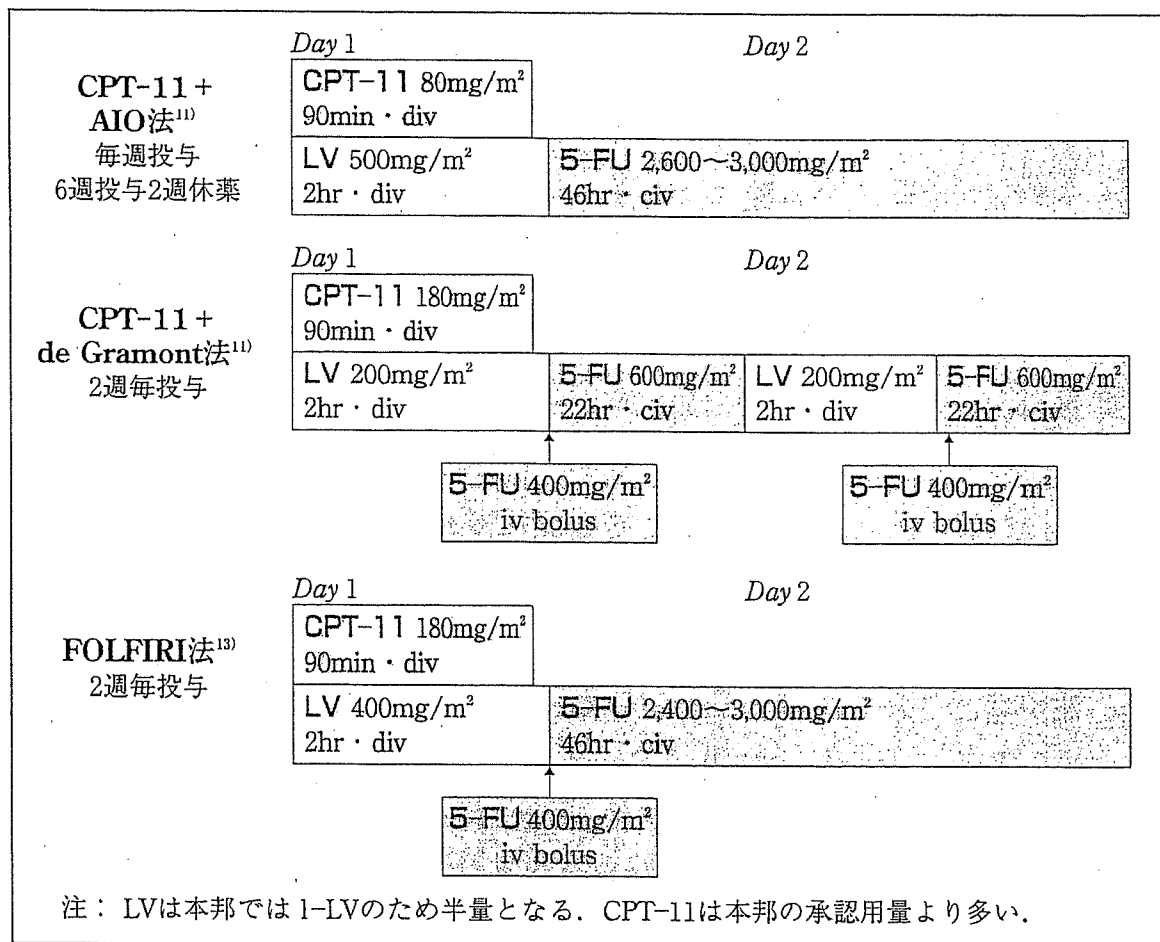


図2 5-FU/LV + CPT-11療法

OHP/CTP-11 (IROX法) のRCTを実施した (N9741試験)¹²⁾。MST, PFS, 奏効率のすべてでIFL法よりFOLFOX 4法が有意に良好な結果を示した。好中球減少, 下痢などの重篤な有害事象もFOLFOX 4法で有意に少なく, 唯一L-OHPの特徴である末梢神経障害が多かった。この結果をもって, 2004年米国においてFOLFOX 4法は一次治療として切除不能・再発大腸癌の標準化学療法としての地位を確立した。

2) FOLFOX 6, FOLFIRI

続いて2004年にはTournigandらにより一次治療にFOLFIRI法 (図2), 二次治療にFOLFOX 6法を用いた群と, 一次治療にFOLFOX 6法 (図3), 二次治療にFOLFIRI法を用いた群とのRCTが行われた (GERCOR試験)。それぞれの初回治療法の奏

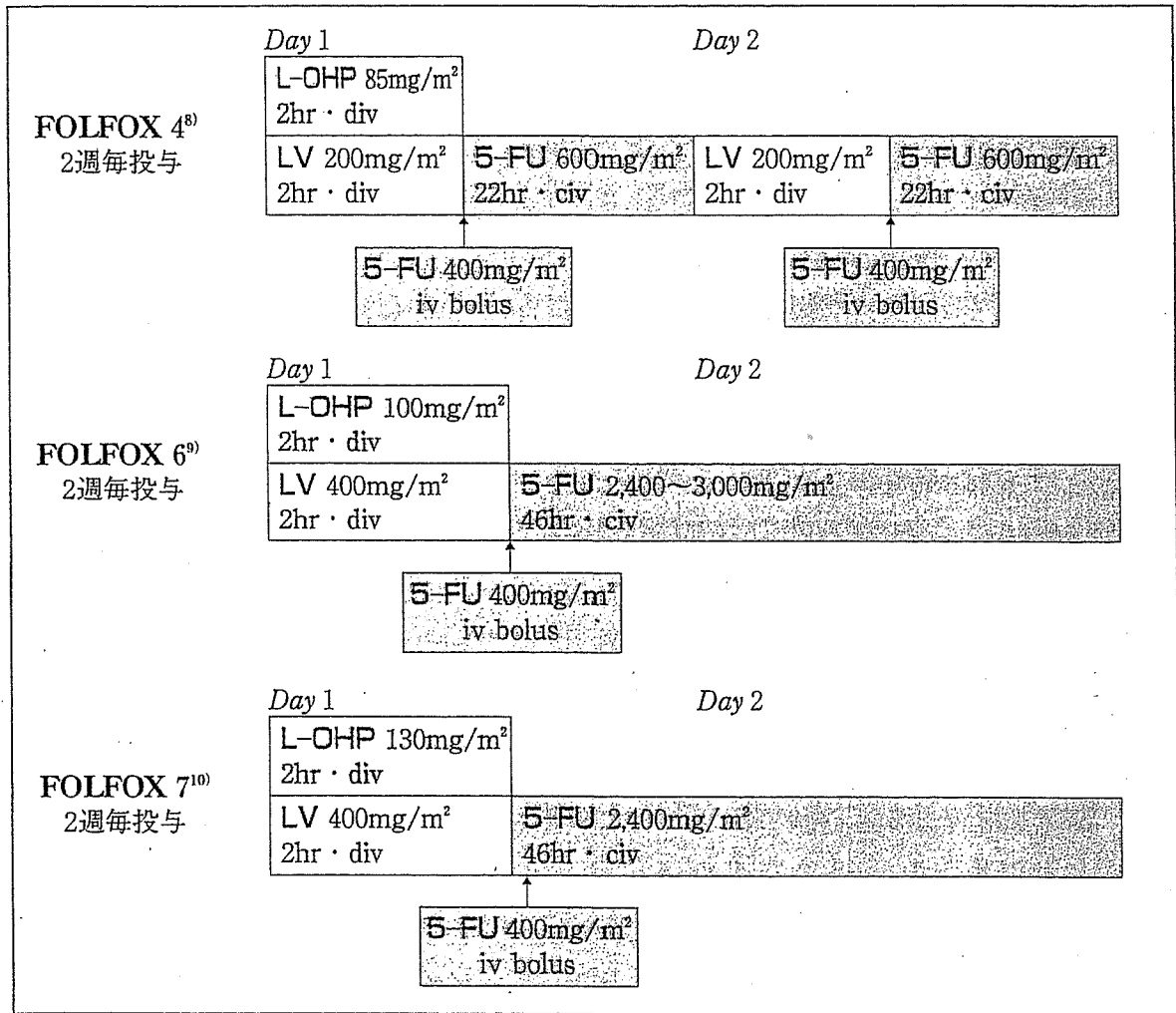


図3 おもな5-FU/LV + L-OHP (FOLFOX) 療法

効率 (56% vs 54%), PFS (中央値: 8.5カ月 vs 8.0カ月), 全体のMST (21.5カ月, 20.6カ月) は同等の成績が得られた¹³⁾. また, 上述のRCTを含むおもなRCTの検討において5-FU/LV, CTP-11, L-OHPの3種類の薬剤が全治療期間中に使用された症例の割合と全生存期間が相関することが明らかにされており, 3剤を全治療経過中にうまく組み合わせることにより, 20カ月を超えるMSTが得られるとされている¹⁴⁾.

以上のような結果より, 欧米においてはFOLFOX法, およびFOLFIRI法が切除不能・再発大腸癌の標準化学療法とされている.

本邦ではL-OHPは2005年4月よりinfusional 5-FU/LV療法

との併用において、L-OHP 85mg/m²を1日1回静脈内に2時間で点滴投与する方法で承認され、2005年7月現在、市販後調査、安全性確認試験が施行されている。

4. 分子標的治療薬

細胞の癌化，増殖，浸潤，転移にかかわる分子機構が次第に解明され，それぞれのkey moleculeをtargetとした分子標的治療薬の開発が精力的に行われている。

1) Cetuximab

cetuximab (C-225) は大腸癌細胞で過剰発現することが知られるEGFR (epidermal growth factor receptor) を標的にしたIgG1モノクローナル抗体である。CPT-11に不応性となった大腸癌に対してCPT-11 + C-225併用療法群とCPT-11単剤群のRCTが行われ，奏効率，TTPとも有意差をもってCPT-11 + C-225併用療法群の優れていることが報告された (BOND試験)¹⁵⁾。有害事象としてはアレルギー反応，にきび様の皮疹，肺臓炎などが報告されている。2004年1月に米国にて承認された。現在，FOLFIRI法やFOLFOX法との併用療法が検討されている。

2) Bevacizumab

bevacizumabは，腫瘍組織の血管新生に主要な役割を果たしているVEGF (vascular endothelial growth factor) に対する抗体である。一次治療としては5-FU/LV療法 (RPMI法) にbevacizumabの併用効果を検討したRCTが行われた。奏効率はbevacizumab + 5-FU/LV療法で26.0%，5-FU/LV療法15.2%で有意差は認めなかったが，PFSでそれぞれ9.2カ月 vs 6.8カ月と有意にbevacizumab併用群で延長された¹⁶⁾。IFL法 vs IFL法 + bevacizumabの併用療法のRCTが行われ，奏効率 (34.7% vs 44.9%)，MST (15.6カ月 vs 20.3カ月) とともに，bevacizumab群で有意に優れていた。有害事象に関してはbevacizumab併用群で消化管穿孔，高血圧，静脈血栓症などが特徴的に認められたが，忍容性があるとされている¹⁷⁾。この結果よりbevacizumabは2004