

Fig. 4. Two-dimensional map of the PA-*N*-glycans. The elution profiles of each PA-*N*-glycan on normal and reversed phase HPLC were expressed in glucose units (GU) based on the elution times of the PA-isomaltooligosaccharides and plotted on the map. (A) Map of peaks G1–G12. (B) Map of the sequential exoglycosidase digests of peaks G7, G8, and G11. Circles indicate the positions of the each peak. X indicates the position of the standard PA-*N*-glycan. Solid arrows indicate the direction of change in the elution positions after digestion with β 1,4-galactosidase. Dotted arrows indicate the direction of change in the elution position after digestion with α 1,3/4-fucosidase.

Table 2
Mass analysis of the PA-*N*-glycans G1–12

Peak	Mass		Estimated composition
	Observed	Calculated	
G1	1598.2	1598.6 [M+H] ⁺	Hex ₃ HexNAc ₅ -PA
G2	1744.3	1744.7 [M+H] ⁺	Hex ₃ HexNAc ₅ dHex ₁ -PA
G3	1744.2	1744.7 [M+H] ⁺	Hex ₃ HexNAc ₅ dHex ₁ -PA
G4	1906.2	1906.7 [M+H] ⁺	Hex ₄ HexNAc ₅ dHex ₁ -PA
G5	1906.2	1906.7 [M+H] ⁺	Hex ₄ HexNAc ₅ dHex ₁ -PA
G6	2069.1	2068.8 [M+H] ⁺	Hex ₅ HexNAc ₅ dHex ₁ -PA
G7	2215.1	2214.9 [M+H] ⁺	Hex ₅ HexNAc ₅ dHex ₂ -PA
G8	2213.9	2214.9 [M+H] ⁺	Hex ₅ HexNAc ₅ dHex ₂ -PA
G9	2229.8	2230.8 [M+H] ⁺	Hex ₆ HexNAc ₅ dHex ₁ -PA
G10	2068.5	2068.8 [M+H] ⁺	Hex ₅ HexNAc ₅ dHex ₁ -PA
G11	2359.7	2360.9 [M+H] ⁺	Hex ₅ HexNAc ₅ dHex ₃ -PA
G12	2230.2	2230.8 [M+H] ⁺	Hex ₆ HexNAc ₅ dHex ₁ -PA

β -galactosidase, respectively. Thus the structure of G11 was estimated to be 22bisF with two Lewis^x structures.

The estimated structures of PA-*N*-glycans G1–G12 are summarized in Table 3. One of the seven identified *N*-glycans is a triantennary complex-type *N*-glycan with core α (1,6) fucose residue, whereas the other six are derivatives of the

bisecting GlcNAc-bearing complex-type *N*-glycans with or without Lewis^x α (1,3) and/or the core fucose residues.

Discussion

Tissue heterogeneity and the consequent need for enrichment of specific cell types before sample analysis presents a major problem in the study of cancer. The presence of contaminating cells within a sample hampers its accurate molecular analysis, and the results obtained cannot easily be traced back to the biological properties of the tumor itself. Acquisition of specific cell populations in sufficient quantity and quality is a substantial challenge. LMD is one of the methods that is being increasingly used to overcome this problem, and has already been extensively employed for the analysis of DNA, RNA, and protein.

In this study, we have investigated the potential of LMD as a tool in cancer glycomic studies using colon cancer as a model. First, we confirmed the preservation of *N*-glycan profiles after histological procedures, including alcohol fixation, H&E staining, PBS washing, and dehydration with alcohol, followed by solubilization with HFIP/acetic acid mixture (Supplementary Fig. 1). PA-*N*-glycans prepared from the microdissected tissue samples were of sufficient quality for structural analysis in the form of two-dimensional sugar chain mapping and ESI-MS. These findings demonstrated the feasibility of using LMD in combination with *N*-glycan analysis for the clinical evaluation of cancerous tissue samples.

In this study, we compared the profiles of *N*-glycans derived from LMD samples (new method) with those from the non-LMD samples (conventional method). Our analysis of the LMD samples readily identified seven characteristic *N*-glycans whose marked expression differences between normal and cancerous colon cells could only be detected using the LMD procedure (Fig. 3). By contrast, analysis of the bulk samples (conventional method) did not reveal such alterations in these *N*-glycans. This result clearly indicates the existence of cells-type specific expression of *N*-glycans in the tissue specimen that can be detected with the aid of LMD. Thus, our study has demonstrated the general utility of LMD in glycan analysis by overcoming problems associated with tissue heterogeneity.

In summary, to the best of our knowledge, this is the first application and evaluation of LMD in cancer glycomics. The usefulness of this technique was demonstrated by showing the existence of unique changes to the expression of *N*-glycans in cancerous colon cells that can only be detected using microdissected cell samples. We believe that the combination of LMD and glycomics will define changes in glycan expression patterns that occur with cancer development and progression, and thereby facilitate the identification of new molecular markers and/or potential therapeutic targets. However, further refinements of the LMD technology to permit more rapid and reliable procurement of a substantial amount of sample will be required.

Table 3
Estimated structures of PA-N-glycans G1–G12

Peak	Structure	Abbreviation	CC/NC ratio ^a	
			LMD (–)	LMD (+)
G1	$\begin{array}{c} \text{GlcNAc}\beta\text{1-2Man}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \\ \text{GlcNAc}\beta\text{1-4Man}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-4GlcNAc-PA} \end{array}$	ag22bis	1.13	0.12
G2 (G3)	$\begin{array}{c} \text{GlcNAc}\beta\text{1-2Man}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \\ \text{GlcNAc}\beta\text{1-4Man}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-4GlcNAc-PA} \\ \text{Fuca}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \end{array}$	ag22bisF	1.20	0.10
G4 (G5)	$\left. \begin{array}{c} \text{GlcNAc}\beta\text{1-2Man}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \\ \text{GlcNAc}\beta\text{1-4Man}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-4GlcNAc-PA} \\ \text{GlcNAc}\beta\text{1-2Man}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \end{array} \right\} \text{Gal}\beta\text{(1,4)}_1$	G ₁ 22bisF	0.91	0.09
G6 (G10)	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-2Man}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \\ \text{GlcNAc}\beta\text{1-4Man}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-4GlcNAc-PA} \\ \text{Gal}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-2Man}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \\ \text{Fuca}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \end{array}$	22bisF	0.66	0.13
G7 and G8	$\begin{array}{c} \text{Fuca}\alpha\text{(1,3)}_1 \\ \text{Gal}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-2Man}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \\ \text{GlcNAc}\beta\text{1-4Man}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-4GlcNAc-PA} \\ \text{Gal}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-2Man}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \\ \text{Fuca}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \end{array}$	(Le ^x) ₁ 22bisF	0.74	0.09
G9 (G12)	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-2Man}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \\ \text{Gal}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-2Man}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \\ \text{Gal}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-2Man}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \\ \text{Gal}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-2Man}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \\ \text{Man}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-4GlcNAc-PA} \\ \text{Fuca}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \end{array}$	224F	0.92	0.22
G11	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-2Man}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \\ \text{GlcNAc}\beta\text{1-4Man}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-4GlcNAc-PA} \\ \text{Gal}\beta\text{1-4GlcNAc}\beta\text{1-2Man}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \\ \text{Fuca}\alpha\text{1} \begin{array}{l} \diagdown 6 \\ \diagup 3 \end{array} \end{array}$	(Le ^x) ₂ 22bisF	0.78	0.07

^a Ratios were calculated from the peak areas on reversed phase HPLC in Fig. 3.

Acknowledgments

This work was supported in part by Grant-in-Aid for Scientific Research (C) No. 17510191 from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan and by research grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.bbrc.2006.10.191.

References

[1] A. Varki, Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct, *Glycobiology* 3 (1993) 97–130.

- [2] R.A. Dwek, *Glycobiology: "towards understanding the function of sugars"*, *Biochem. Soc. Trans.* 23 (1995) 1–25.
- [3] J.W. Dennis, M. Granovsky, C.E. Warren, Protein glycosylation in development and disease, *Bioessays* 21 (1999) 412–421.
- [4] A. Kobata, A journey to the world of glycobiology, *Glycoconj. J.* 17 (2000) 443–464.
- [5] D.H. Dube, C.R. Bertozzi, Glycans in cancer and inflammation—potential for therapeutics and diagnostics, *Nat. Rev. Drug Discov.* 4 (2005) 477–488.
- [6] S. Hakomori, Tumor malignancy defined by aberrant glycosylation and sphingo(glyco)lipid metabolism, *Cancer Res.* 56 (1996) 5309–5318.
- [7] S. Hakomori, Glycosylation defining cancer malignancy: new wine in an old bottle, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99 (2002) 10231–10233.
- [8] M. Fukuda, Possible roles of tumor-associated carbohydrate antigens, *Cancer Res.* 56 (1996) 2237–2244.
- [9] J.W. Dennis, J. Pawling, P. Cheung, E. Partridge, M. Demetriou, UDP-N-acetylglucosamine:α-6-D-mannoside β1,6 N-acetylglucosaminyltransferase V (Mgat5) deficient mice, *Biochim. Biophys. Acta* 1573 (2002) 414–422.

- [10] M. Fukuda, Roles of mucin-type *O*-glycans in cell adhesion, *Biochim. Biophys. Acta* 1573 (2002) 394–405.
- [11] R. Kannagi, M. Izawa, T. Koike, K. Miyazaki, N. Kimura, Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis, *Cancer Sci.* 95 (2004) 377–384.
- [12] Y. Zhang, I. Schmack, D.G. Dawson, H.E. Grossniklaus, A.H. Conrad, Y. Kariya, K. Suzuki, H.F. Edelhauser, G.W. Conrad, Keratan sulfate and chondroitin/dermatan sulfate in maximally recovered hypocellular stromal interface scars of postmortem human LASIK corneas, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47 (2006) 2390–2396.
- [13] N. Hirota, K. Mizuno, Y. Goto, Cooperative α -helix formation of β -lactoglobulin and melittin induced by hexafluoroisopropanol, *Protein Sci.* 6 (1997) 416–421.
- [14] S. Hess, F.J. Cassels, L.K. Pannell, Identification and characterization of hydrophobic *Escherichia coli* virulence proteins by liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry, *Anal. Biochem.* 302 (2002) 123–130.
- [15] S. Natsuka, S. Hase, Analysis of *N*- and *O*-glycans by pyridylamination, *Methods Mol. Biol.* 76 (1998) 101–113.
- [16] A. Kondo, J. Suzuki, N. Kuraya, S. Hase, I. Kato, T. Ikenaka, Improved method for fluorescence labeling of sugar chains with sialic acid residues, *Agric. Biol. Chem.* 54 (1990) 2169–2170.
- [17] K. Yanagida, S. Natsuka, S. Hase, A pyridylamination method aimed at automatic oligosaccharide analysis of N-linked sugar chains, *Anal. Biochem.* 274 (1999) 229–234.
- [18] S. Nakakita, D. Ama, S. Natsuka, S. Hase, Analysis of oligosaccharide structures of glycoproteins in polyacrylamide gel, *Anal. Biochem.* 303 (2002) 206–209.
- [19] I. Fujimoto, K.K. Menon, Y. Otake, F. Tanaka, H. Wada, H. Takahashi, S. Tsuji, S. Natsuka, S. Nakakita, S. Hase, K. Ikenaka, Systematic analysis of N-linked sugar chains from whole tissue employing partial automation, *Anal. Biochem.* 267 (1999) 336–343.
- [20] N. Tomiya, J. Awaya, M. Kurono, S. Endo, Y. Arata, N. Takahashi, Analyses of N-linked oligosaccharides using a two-dimensional mapping technique, *Anal. Biochem.* 171 (1988) 73–90.
- [21] Y. Makino, K. Omichi, S. Hase, Analysis of oligosaccharide structures from the reducing end terminal by combining partial acid hydrolysis and a two-dimensional sugar map, *Anal. Biochem.* 264 (1998) 172–179.
- [22] T. Takemoto, S. Natsuka, S. Nakakita, S. Hase, Expression of complex-type *N*-glycans in developmental periods of zebrafish embryo, *Glycoconj. J.* 22 (2005) 21–26.

Stage IV 大腸癌と診断したらどうするか

肺転移を伴う stage IV 大腸癌の治療方針

Surgical strategy for the treatment for stage IV colorectal cancer with pulmonary metastases

大植 雅之*2 OHUE Masayuki	東山 聖彦*5 HIGASHIYAMA Masahiko	尾田 一之*4 ODA Kazuyuki
能浦 真吾*1 NOURA Shingo	岡見 次郎*4 OKAMI Jiro	前田 純*4 MAEDA Jun
矢野 雅彦*3 YANO Masahiko	児玉 憲*7 KODAMA Ken	石川 治*6 ISHIKAWA Osamu
今岡 真義*8 IMAOKA Shingi		

当施設において1981~2006年までに149例の大腸癌肺転移に対する初回肺切除を経験し、全体の3年生存率66.9%、5年生存率54.9%、10年生存率40.7%、中央生存期間は5年9か月であった。とくに、肺転移巣に限った胸部所見(胸部CT)では、①縦隔リンパ節腫大がなく、②転移個数が2個まで、③悪性胸水、播腫がない症例では、積極的適応として外科切除を行い、5年生存率61%と良好な成績を上げている。一方、これら149例中、肺転移を伴うstage IV大腸癌(同時性肺転移症例)は12例(8.1%)で、肺単独転移8例、肺肝転移4例であった。症例数は少ないものの、肺単独転移例の5年生存率は83.3%で、肺肝転移例の3年生存率は25.0%であった。肺転移を伴うstage IV大腸癌に対しては原発巣、転移巣ともに外科的切除が原則とされているが、とくに肺孤立性転移症例では長期生存例がみられるため、良好な適応と考えられる。一方、他臓器転移(主に肝転移)例や肺転移個数が複数である症例では、その治療選択は慎重に行う必要がある。

はじめに

大腸癌26,091人の同時性遠隔転移頻度は、肝10.7%、腹膜5.0%、肺1.6%、骨0.3%と報告されており¹⁾、Stage IVの遠隔臓器として肺は3番目に多いことになる。肺転移を伴うStage IV大腸癌症例で、原発巣に対する外科切除の機会は少な

くないが、肺転移巣に対する外科治療は比較的まれである。したがって、大腸癌肺転移巣に対する手術成績は大半を占める異時性肺転移症例の成績を反映していることが多く、同時性肺転移症例に限った肺切除の適応、成績と意義はまだまだ明確ではない。

大阪府立成人病センター *1消化器外科 **同副部長 ***同部長 ****呼吸器外科 *****同部長 ****同センター院長 ****同センター副院長 ****同センター総長
Key words : 大腸癌 / Stage IV / 肺転移 / 治療方針

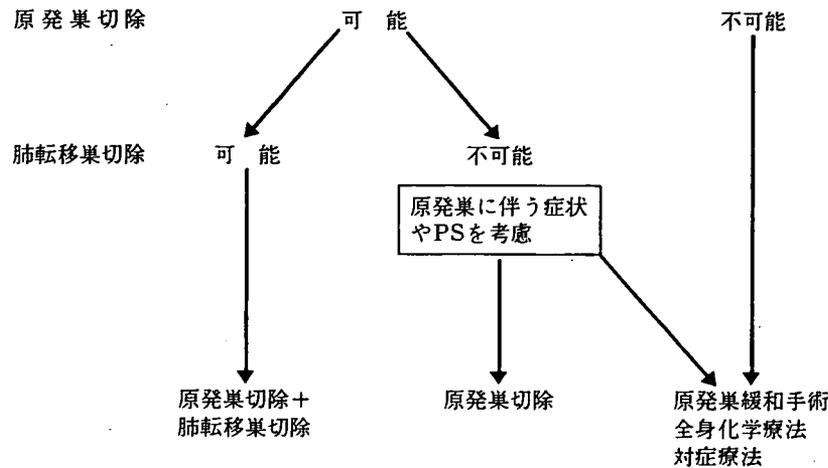


図1 肺転移を伴う stage IV 大腸癌の治療方針(文献1より一部改変)

従来の一般的な転移性肺腫瘍に対する外科治療の適応は、1965年に Thomford らが報告したように、①耐術能があること、②原発巣がコントロールされていること、③肺以外に遠隔転移再発がないこと、④肺転移が一侧肺であること、4つの基準が引用されている²⁾。その中でも大腸癌肺転移の外科成績は比較的良好で、近年の手術手技や器具、術後管理、化学療法などの進歩に伴い、肺転移切除後の3年生存率は30~60%と報告されている³⁾⁻⁵⁾。また、2001年の第55回大腸癌研究会(主題I:大腸癌肺転移のすべて)でアンケート調査が行われ、わが国の主要な79施設から回答を得た結果、肺転移切除例569例の5年生存率は38.8%、中央生存期間は39.2ヵ月、肺転移非切除例416例の5年生存率は2.4%、中央生存期間は14.4ヵ月と報告され、肺切除は明らかに有効な治療法であることが示されている⁶⁾。すなわち、大腸癌では Thomford らの適応のうち、④はすでに基準から外され、②③に関してもその制御が可能と判断すれば適応拡大が試みられようとしている。

同時性肺転移症例は、②の項目(さらに③も加わりうる)に対する積極的な適応拡大と考えられる。実際、すでに“肺転移を伴う stage IV 大腸癌の治療方針”について、大腸癌治療ガイドラインでは原発巣、転移巣ともに切除可能であれば切除すると明記されている(図1)¹⁾。

今回、当施設で経験した同時性肺転移症例に対

する肺切除症例の治療成績を示すとともに、その治療戦略に関する最近の知見を加えて述べる。

I. 術前診断

当施設では大腸癌の術前検査として、肺転移の発見目的に胸部単純 X 線に加えてヘリカル CT スキャンによるスクリーニングを行っている。画像上肺転移が疑われる陰影を発見したときには、造影 CT により縦隔リンパ節転移の有無なども含めて精査を行う。孤立性陰影では、原発性肺癌との鑑別は thin-section による高分解能 CT でおおむね鑑別が可能であるが、困難な時には気管支鏡検査などにて生検組織診や細胞診を行う。多発肺陰影では、CT にてその個数を確認するが、まれながら原発性肺癌も含まれている場合があり、その陰影の性状にも注意を払う⁷⁾。また、CT の高い分解能のために数 mm の小陰影が指摘され、肺転移か、原発性肺癌か、炎症性結節かの質的鑑別が困難な際には、原発巣の切除を優先し、肺の陰影については少なくとも3~4ヵ月の経過後、再度胸部 CT を撮り肺病変に対する手術適応を決定すべきである。

II. 大腸癌肺転移巣に対する外科治療

ここでは、まず大腸癌肺転移巣に対するわれわ

れの施設における外科治療の基本的な適応・手技(原発巣との同時性肺転移症例には限らない)の概略を述べる。

大腸癌肺転移巣に対する胸部領域のみに限定した手術適応は、積極的適応と妥協的適応の2つに大きく分けている⁸⁾。前者は、胸部CTで、①縦隔リンパ節の転移を疑わせる腫大がない、②肺転移巣が2個まで、③悪性胸水や播種がない、である。一方、後者は、①所属リンパ節転移を認める、②肺転移巣が4～6個までとし、さらに多発肺転移では、その左右別、表在性・深在性、肺葉上・中・下別など、その分布を考慮して手術適応と術式を決めている。とくに左右両側性の場合には、病態と手術侵襲程度より、開胸アプローチ法や、一期か二期手術かを定めるべきである。

術式は、肺部分切除・区域切除を基本としているが、腫瘍径が3 cmを越えたり、2～3 cmでも肺門に近い場合や原発性肺がんとの鑑別が困難な場合には肺門リンパ節の転移のサンプリングを兼ねた肺葉切除が選択される。多発肺転移では、それら転移巣の分布と手術侵襲(とくに肺機能)を考慮した術式を選ぶ。近年は胸腔鏡による肺切除術が普及し低侵襲の利点が報告されているが、肺切除マージンの確保、局所散布、微小転移の遺残などの問題点もあり、本手技は慎重に行われるべ

きである。

さらに当施設では大腸癌肺転移巣手術時に以下の工夫を行っている。潜在的な胸膜播種を検出するために、開胸時には胸腔内洗浄細胞診(PLC)を施行している。PLC陽性例の予後は不良である。また、肺転移巣の周囲には娘結節を伴うことがしばしば経験され、しかも切除マージンが不十分であると断端再発を招くことになる。このような術後再発を防止するため、術中肺切離面迅速細胞診を行っている。すなわち図2に示すように、肺切除時に使用した自動縫合切離器の使用後のカートリッジを生食水で洗浄し、その洗浄液の細胞診を術中迅速診断し、肺切除マージンが十分であるか(完全切除できているか)を確認する方法である⁹⁾。本手技で今までに約10%の細胞診陽性を経験しており、陽性例では追加切除を行っている。また切離マージンを一定に確保するために、自動縫合切離器よりNd:YAGレーザーや電気メスを用いて肺切離することもある。

このような適応や手技の工夫の結果、当施設では1981～2006年までに149例の大腸癌肺転移に対する初回肺切除を経験し、全体の3年生存率66.9%、5年生存率51.9%、10年生存率40.7%、中央生存期間は5年9ヵ月であった(図3)。そのうち、積極適応症例の成績は5生率61%と良好であ

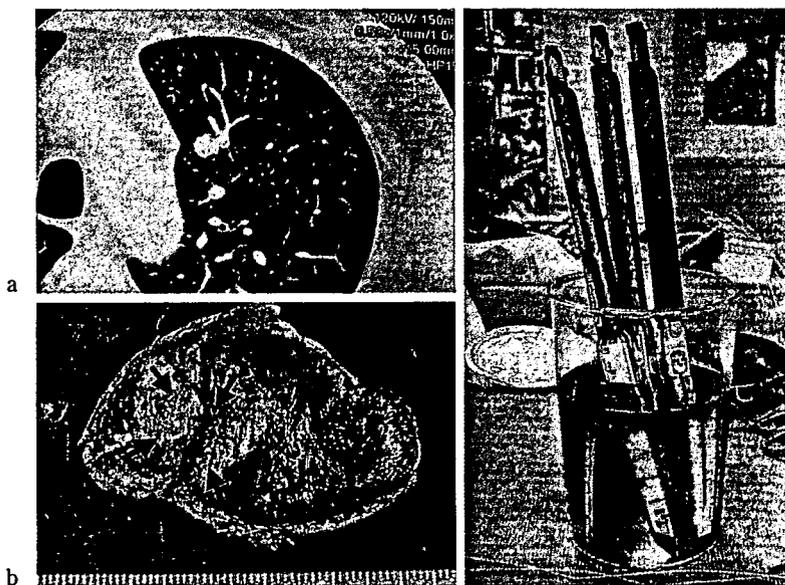


図2 大腸癌肺転移に対する肺部分切除時の肺切離面洗浄細胞診

左肺上葉の孤立性転移巣対し(a)、肺部分切除を行った(b:腫瘍矢印)。その際、使用した自動縫合切離器のステイブルカートリッジを生食水にて洗浄し(c)、洗浄液を細胞診として提出、肺切離面細胞診陰性を術中に確認する。

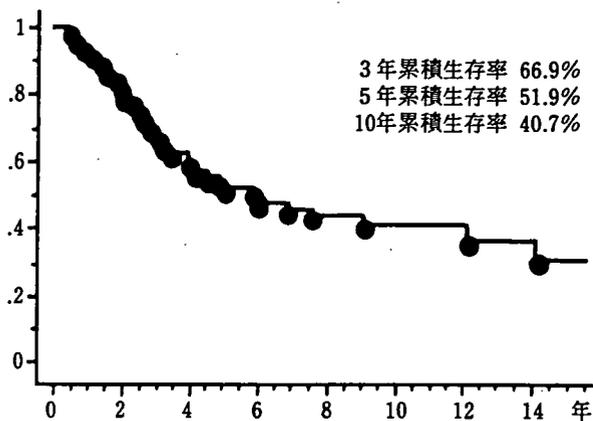


図3 大腸癌肺転移(149例)の初回肺切除からの長期累積生存率

った。

III. 当センターにおける同時性手術症例と成績

Stage IV の症例では Stage II, III 症例に比べて生物学的に悪性度が高く、原発巣における癌の浸潤やリンパ節転移が高度であることも多いので、まずは原発巣の切除を先行し局所の根治性を評価する必要がある。また、原発巣と転移巣が異なる体腔内にあるために、大腸癌肝転移とは異なり同時性肺転移症例でも異時切除となることが多い。表1に当施設で経験した大腸癌 Stage IV 肺転移切除12例(症例番号は年次順)を示した。肺切

除時平均年齢は62.5歳、男性8例、女性4例である。原発巣には根治手術がなされており、結腸が8例と多く、肺転移8例に加えて肺肝転移は4例であった。当初は肺孤立性転移のみであったが、時代の変遷とともに肺両側多発や肺肝転移も切除の対象となっている。他院で原発巣手術を行った3例を除く9例中4例は1期的手術であり、いずれも肺転移は1個である。また、肺肝転移4例中3例は2期的切除であるが、腹腔内の病巣はいずれも1期的に切除されている。最近では両側肺転移を2期的切除としている、などの傾向がある。初再発部位は、残肺、肝、大動脈リンパ節などで、再発した5例中3例に再発巣切除が行われ、うち1例(症例5)では再々発を認めず、他癌死したものの長期生存に至っている。肺孤立性転移の2例(症例3, 4)は10年以上の無再発長期生存である。全体では症例が少ないものの、図4に示すように肺単独転移例の5年生存率は83.3%で、肺肝転移例の3年生存率は25.0%であった。

文献的には、DFIが有意な予後規定因子であるという報告もみられ⁵⁾⁶⁾、同時性肺転移が異時性肺転移と比較して予後が不良であるとされているが、われわれの検討では両者に有意差は認めなかった。また、制御可能な肝転移例における肺切除の有用性の報告^{10)~12)}や、肺切除後の残肺再発に対する再肺切除の有用性の報告¹³⁾もなされている

表1 Stage IV 同時性肺転移大腸癌(12例)

症例	年/性	原発	リンパ節転移個数	転移部位 之個数	肺切除までの日数	手術回数	再発	再発巣切除	再々発	観察期間	転帰
1	60代 M	結腸	NA	肺1	124	2	無			3年	他病死
2	50代 F	結腸	0	肺1	0	1	無			2年2月	生存
3 ^a	50代 F	直腸	NA	肺1	181	2	無			13年8月	生存
4	50代 F	結腸	0	肺1	0	1	無			15年11月	生存
5	60代 M	結腸	1	肺2	58	2	肝	有	無	12年2月	他癌死
6 ^a	60代 M	結腸	0	肺2肝2	177	2	肺肝	有	肺肝	2年2月	原癌死
7	50代 F	直腸	34	肺両2肝1	16	2	N4 ^c	無		1年6月	原癌死
8	50代 M	結腸	2	肺3肝1	30	2	肺	無		3年10月	担癌生存
9	70代 M	結腸	1	肺1肝1	0	1	肺	有	小脳 ^d	2年7月	原癌死
10	70代 M	直腸	0	肺1	0	1	無			3年11月	生存
11	70代 M	結腸	0	肺両5 ^b	25	2	無			8月	生存
12 ^a	50代 M	直腸	NA	肺両2 ^b	56	3	無			3年8月	生存

a: 原発巣手術は他院 b: 両側肺転移に対して2期的肺切除 c: 大動脈リンパ節 d: 小脳転移巣切除

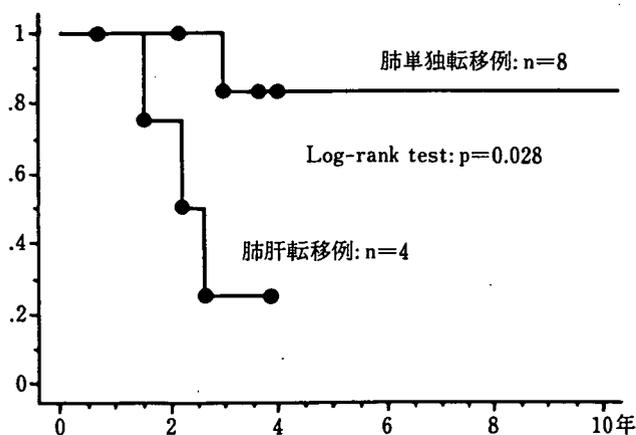


図4 肺転移を伴う Stage IV 大腸癌に対する外科治療成績

が、stage IV 大腸癌についてのデータは少なく今後の検討課題である。

IV. 予後因子

一般的な大腸癌肺転移術後の5年生存率は30~60%と報告によりかなりの差がある³⁾⁻⁵⁾。この要因として、単一施設から症例数が100例を超える報告は少なく肺転移手術自体が少ないこと、各施設間の手術適応が異なることなどがあげられる。われわれは肺切除の適応を積極的適応と妥協的適応に分けているが、肺転移の予後因子についてはいまだに十分なコンセンサスは得られていない。また、とくに今回のテーマである同時性肺転移例は異時性に比較して手術の対象となる症例が少な

く、今後、多施設間で症例を集積するとともにさまざまな予後因子を解析(=良好な手術適応基準の決定)する必要がある。現在までによく検討されている大腸癌肺転移(主に異時性肺転移例)の予後因子を表2に列挙した⁴⁾⁻⁶⁾¹⁴⁾。大腸癌取扱い規約(第7版)では、肝転移症例のGradeに原発巣のリンパ節転移の程度が加味されているが³⁾、肺転移症例でも検討に値すると思われる。

V. その他の肺転移巣に対する治療

1. 化学療法

最近ではわが国でも新規抗癌剤を併用したFOLFOX (infusional 5-FU/LV/oxaliplatin)やFOLFIRI (infusional 5-FU/LV/irinotecan)が日常臨床で積極的に用いられるようになってきた¹⁵⁾¹⁶⁾。欧米では40%を超える高い奏効率や2年以上の生存期間延長がすでに報告されているが、肺転移切除不能例においても同様で、全体の成績の底上げだけでなく、化学療法により新たに切除可能となる例や肺転移疑い例などに対する適応など、新たな効果が期待される。CPT-11+TS-1は外来投与も容易で本邦ではすでに広く用いられているが、現在国内でFOLFIRIとの臨床比較試験が行われており効果に対する最終的な結論はこの結果を待ちたい。ただし現時点では、化学療法による長期CRの報告はきわめてまれで、補助療法の域を脱しておらず、長期生存を期待するには手

表2 肺転移を伴う stage IV 大腸癌の検討すべき予後因子

(身体所見)	性別、年齢
(原発巣)	部位(結腸、直腸)、組織型、リンパ節転移(有無、個数)、病期/進行度、郭清度、術前CEA、術後CEA、原発巣術後化学療法(neoadjuvant)の有無
(肺外転移巣)	肺外遠隔(肝転移、腹膜播腫など)転移の有無
(肺転移巣)	原発巣切除から肺切除までの期間(1期的、2期的、など)、転移個数、最大径、片側性か両側性か、末梢性か中枢性か、転移巣組織型、肺門、縦郭リンパ節転移の有無、胸水の有無、胸膜浸潤の有無、開胸時洗浄細胞診、胸膜播腫の有無、肺切除術式、肺切除根治度、肺切除断端距離、輸血の有無、肺切除前CEA、肺切除後CEA、周術期合併症の有無、在院日数、肺切除後化学療法(adjuvant)の有無、肺再発の有無、肺再切除の有無、肺外再発の有無、など

術と併用する必要がある。

原則的に大腸癌の肺転移は, systemic disease と考えられるが, 局所制御にメリットがあると考えられる場合には, 手術以外に以下のような局所療法が存在する。

2. ラジオ波組織熱凝固療法

(RFA : radio-frequency ablation)

肝ではなく, 肺に対する RFA の報告は2002年頃より散見される。Yan らは切除不能大腸癌肺転移例に対す経皮的な RFA の成績として, 1年生存85%, 2年生存64%, 3年生存46% (平均観察期間2年) という成績を報告しており, 予後不良因子は最大転移径3 cm 以上である¹⁷⁾。

3. 放射線療法

肺転移巣に対して, 定位的, また3次元に狭い領域にビームを集光する定位的3次元集光照射 (stereotactic radiation therapy, SRT) が普及してきている。治療期間の短縮 (小分割化) も目的とされ, Hara らは転移性肺癌48例 (うち大腸癌由

来は9例), 原発性肺癌11例を対象に30 Gy 前後の1回照射で, 1年局所制御率93%, 2年局所制御率78%と良好な成績を報告している¹⁸⁾。また, より局所制御に優れているとされる重粒子線¹⁹⁾も, すでに重粒子医科学センター病院や兵庫県立粒子線医療センター病院では肺転移巣に照射する試みがなされており, その結果が期待される。

おわりに

肺転移を伴う stage IV 大腸癌の治療方針について検討した。当施設の切除症例数は12例と少ないが, 肺単独でしかも孤立性転移の成績は良好で長期生存も得られている。また, 肺肝転移例では成績が劣るものの文献的に非切除の成績と比較すると良好であり, 切除可能であれば原発巣と転移巣を切除するという原則は成り立っている。今後は, 多施設間の多数症例で予後規定因子を検討し良好な手術適応を決定するとともに, 化学療法や放射線療法などの集学的治療を駆使して予後や QOL を改善する必要がある。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005年版, 金原出版, 東京, 2005.
- 2) Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT: The surgical treatment of metastatic tumors in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 49: 357-363, 1965.
- 3) Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, et al: Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer; experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112: 867-874, 1996.
- 4) Higashiyama M, Kodama K, Higaki N, et al: Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: the importance of prethoracotomy serum carcinoembryonic antigen as an indicator of prognosis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 51: 289-296, 2003.
- 5) Yedibela S, Klein P, Feuchter K, et al: Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Annals of Surg Oncol* 13: 1538-1544, 2006.
- 6) 金光幸秀, 加藤知行, 平井 孝: 大腸癌肺転移に対する治療の現況 - 第55回大腸癌研究会アンケート結果. *日本大腸肛門病学会誌* 57: 121-131, 2004.
- 7) Higashiyama M, Kodama K, Higaki N, et al: Surgical treatment for metastatic lung tumors with incidentally coexisting lung cancer. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 47: 185-189, 1999.
- 8) 東山聖彦, 高見康二, 檜垣直純ほか: 大腸癌肺転移に対する外科治療. *臨床消化器内科* 20: 199-206, 2005.
- 9) Higashiyama M, Kodama K, Takami K, et al: Intraoperative lavage cytologic analysis of surgical margins as a predictor of local recurrence in pulmonary metastatectomy. *Arch Surg* 137: 467-474, 2002.
- 10) Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, et al: Surgical treatment for hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 66: 214-218, 1998.
- 11) Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al: Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 82: 274-278, 1998.
- 12) Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, et al: Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 202: 468-475, 2006.
- 13) Kandioler D, Kromer E, Tuchler H, et al: Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 65: 909-912, 1998.
- 14) Girard P, Ducreux M, Baldeyrou P, et al: Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 14: 2047-2053, 1997.
- 15) Goldberg R, Sargent D, Morton R, et al: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22: 23-30, 2004.
- 16) Tournigand C, André T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in

- advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22 : 229-237, 2004.
- 17) Yan TD, King J, Sjarif A, et al : Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases from colorectal carcinoma : prognostic determinants for survival. *Ann Surg Oncol* 13 : 1529-1537, 2006.
- 18) Hara R, Itami J, Kondo T, et al : Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer* 106 : 1342-1357, 2006.
- 19) Tsujii H, Mizoe JE, Kamada T, et al : Overview of clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS. *Radiother Oncol* 73 : S41-49, 2004.

FOLFOX療法 最前線

加藤健志

箕面市立病院 胃腸センター
外科副部長／外来点滴センター長

【かとう・たけし】1964年和歌山県生まれ。1989年関西医科大学卒業。1997年河内総合病院外科医長，1999年箕面市立病院胃腸センター・外科医長，2001年胃腸センター・外科副部長，現在に至る。外来点滴センター長，集中治療部部長。専門領域は大腸外科，内視鏡外科，大腸内視鏡。



はじめに

Oxaliplatin (オキサリプラチン) の承認以降，FOLFOX療法が本邦の切除不能大腸がんに対する標準治療となり，多くの施設で行われている。承認当初は推奨投与方法であるFOLFOX 4 が広く行われたが，最近では約80%の症例でmFOLFOX 6が行われていると，国立病院機構大阪医療センターの三嶋氏が報告している¹⁾。当院でも当初はFOLFOX 4 を入院にて行っていたが，2週間に3日間の入院を繰り返すことは，患者のQOLを著しく低下させていると考えられることから，現在では1日の受診で治療が可能なmFOLFOX 6療法を外来で行っている。

本稿では，FOLFOX療法を外来で安全に行うためのポイントについて述べたいと思う。

大腸がんに対する 化学療法のエビデンス

切除不能大腸がんに対する標準治療は，ここ数年間で大きく変化した。1980年代の前半までは生存期間の中央値 (MST) が約半年で，best supportive care群と化学療法施行群

で有意差を認めず，大腸がんには化学療法が無効であると思われていた。1980年代後半になって，初めて5-FU/LV (ロイコボリン) による生存期間の延長効果が報告され，MSTは約11カ月となった。

1990年代の標準治療は5-FU/LVで，フランスやドイツでは5-FUを持続で投与し，アメリカでは急速静注していた。本邦では2000年までは内服治療が主に行われ，注射薬におけるエビデンスは皆無である。

2000年に，Saltzが5-FU/LVの急速静注にIrinotecan (イリノテカン) を併用するIFL療法が，5-FU/LVと比較して有意に生存期間を延長することを報告し²⁾，IFL療法が標準治療となった。IFL療法のMSTは15カ月であった。しかしその後，有害事象による死亡率が4.5%と高いため，慎重に投与するように注意が喚起された。本邦では，Irinotecanと内服薬の併用療法の第二相試験が多数行われたが，現在はあまり行われていない (現在はFOLFIRI)。

2002年に，GoldbergがFOLFOX 4 のMSTが19.5カ月であり，IFLと比較して有意に生存期間を延長する³⁾ ことを報告した。また2004年に，TourniganがIrinotecanに持続の5-FU/LVを併用するFOLFIRIとFOLFOX 6の効果が同等であることを報告し⁴⁾，FOLFOX

とFOLFIRIが標準治療となり、MSTは20カ月を超えた。2007年現在、欧米ではFOLFOXやFOLFIRIに分子標的治療薬を併用する治療が標準となっている。

本邦においては、2004年に持続の5-FU/1-LVが、2005年にOxaliplatinが承認され、FOLFOX、FOLFIRI療法を行うことが可能となり、欧米からのエビデンスを取り入れ、FOLFOX、FOLFIRI療法が標準治療としてガイドライン⁵⁾に記載されている。また、2007年の6月にbevacizumab（ベバシズマブ）が承認された。

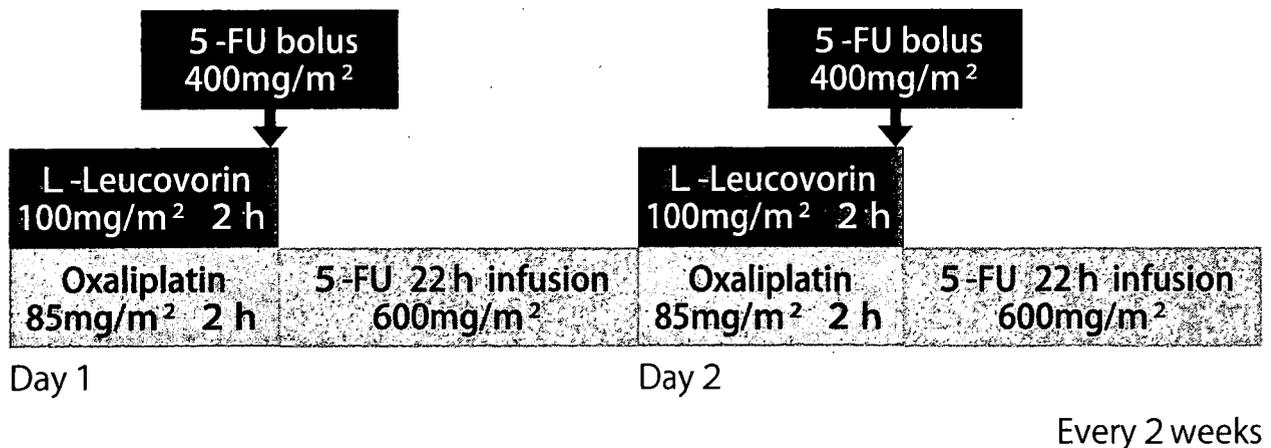
標準療法FOLFOX4, 6とは

FOLFOX療法はフランスのde Gramontが開発した、5-FU/LVの持続投与（LV5FU2）

をベースに、Oxaliplatinを併用したレジメンである。FOLFOX1より順に行われたが、系統立てた臨床試験は行っておらず、安全性を確認し用量を決定する第I相試験は実施されていない。FOLFOX4において初めて奏効率など腫瘍縮小効果を調べる第II相試験を行い、腫瘍縮小効果と安全性が確認された。さらに投与方法・投薬量を変更し、現在欧米ではFOLFOX6, 7が広く行われている。本邦においては第I, II相試験は共に施行されておらず、市販調査が実施されたのみである。

FOLFOX療法は、図1に示すように5-FU/LVとOxaliplatinの急速静注に加えて5-FUの持続投与が必要で、投与方法が大変煩雑である（本邦ではLVは1-LVで、海外と投与量が

FOLFOX 4



mFOLFOX 6

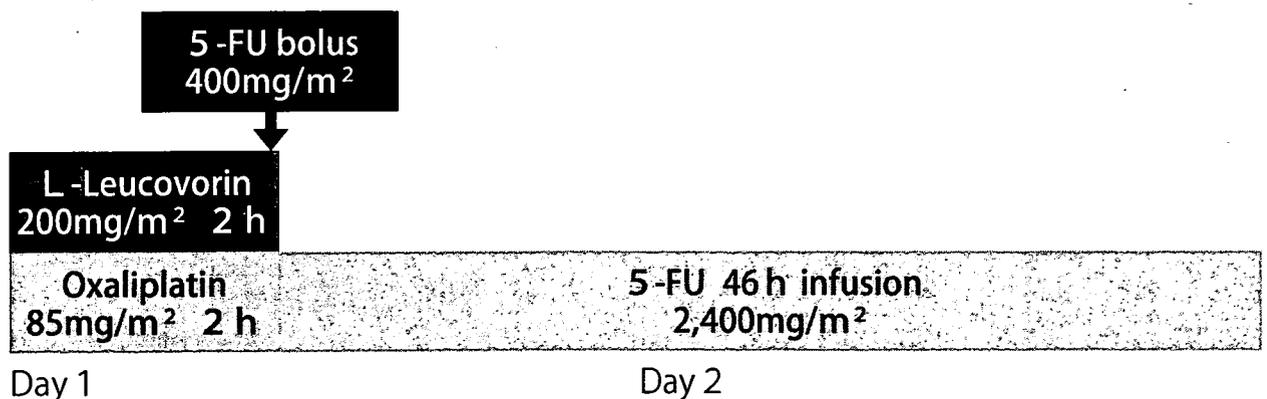


図1 FOLFOX療法の投与スケジュール

異なるので注意が必要である)。厚生労働省の推奨投与方法であるFOLFOX4は、1日目にI-LV（アイソボリン®）100mg/m²、Oxaliplatin（エルプラット®）85mg/m²を2時間で点滴し、5-FU400mg/m²を急速静注し、その後5-FU600mg/m²を22時間かけて持続投与する。2日目は5-FU/LVのみを1日目と同様の投与方法で投与する。これを2週間隔で施行する。

本邦でのFOLFOX6は、Oxaliplatinを欧米の100mg/m²から承認投与量である85mg/m²に減量しているため、m (modified) FOLFOX6と呼ばれている。1日目にI-LV200mg/m²、Oxaliplatin85mg/m²を2時間で点滴した後、5-FU400mg/m²を急速静注し、その後5-FU2,400mg/m²を46時間で持続投与する。これを2週間隔で行う。



FOLFOX療法導入のポイント

本稿では、当院で行っている外来でのmFOLFOX6療法について述べるが、入院でFOLFOX療法を行う施設にも参考してもらえらると思う。

1) 中心静脈カテーテルの挿入と リザーバーの留置

FOLFOX療法を外来で行うには、多忙な外来の状況を考慮すると、受診回数の少ないmFOLFOX6で行うのが現実的で、多くの施設がmFOLFOX6を行っている。外来でFOLFOX療法を安全に行うには、中心静脈カ

テーテルの挿入とリザーバーの留置が必須であり、中心静脈カテーテルとリザーバーについて十分理解する必要がある。詳細は別記される「リザーバー管理のポイント」(P.57～65)を参照されたい。

2) 化学療法における管理体制

化学療法を安全に行うには、病院全体で化学療法を管理することが重要で、医師が個人的な考えに基づいて化学療法を行うことを避けなければならない。

当院では、一般診療におけるプロトコールは化学療法委員会で審査する。承認されるプロトコールは標準治療であり、投与スケジュールが診療科を越えて統一されていることが最低条件である。図2に、当院で登録しているmFOLFOX6の投与スケジュールを示したが、支持療法を含めて統一している。また、先進的治療は治験委員会や倫理委員会で審査する。審査承認されると院内のイントラネットに登録され、実施することができる。

3) チーム医療と外来点滴センター

FOLFOX療法を安全に行うには、病院の全職種が関与する必要がある。特に看護師と薬剤師の役割は重要で、外来がん化学療法におけるチーム医療の中心とならなければならない。また、可能なら外来で化学療法を重点的に行うスペースがあることが望ましい。

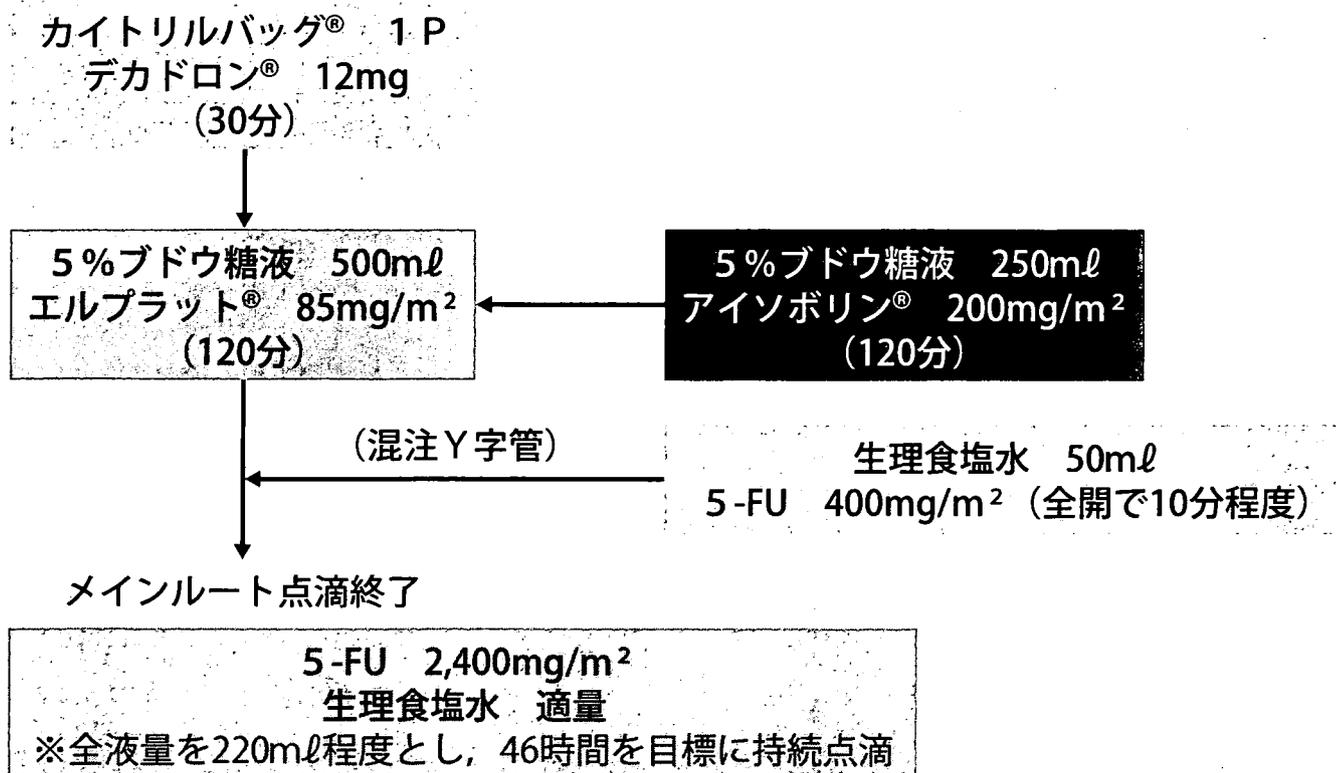
当院では外来点滴センターを設置し、化学療法中心に診療している。当院の外来点滴センターは、医師（各科当番性）、看護師（専任、がん化学療法看護認定看護師）、薬剤師（専任）で運営している。

4) 説明と同意

当院では、患者・家族の理解度を高めるために、説明用資材を独自で作成し用いている。この資材を用いて、医師、看護師、薬剤

メインルート (CVポート)

側管ルート



※インフューザーポンプからの投与はメインルート終了後、すぐに開始
※アイソボリン®はエルプラット®点滴終了予定時刻120分前から開始する

図2 m-FOLFOX6療法投与スケジュール (支持療法も統一している)

師が繰り返し説明することで理解度を高め、最後に再度医師が説明し、疑問点に対して回答し、同意書に署名をいただいた後に治療を開始している。

外来FOLFOX療法は治療の大半を自宅で行うため、患者および家族のセルフケア能力を向上させ、異常を早期に発見し、早期に対処することが重要である。患者のセルフケアを充実させるためにも、治療前後の説明を充実し、FOLFOX療法について十分理解できるまで繰り返し説明する必要がある。

5) 説明資料の作成

説明資料の作成には医師以外の看護師や薬剤師が中心となることが望ましく、当院では看護師が中心になって作成している。作成することにより説明が均一化され、患者セルフケア能力が向上するばかりではなく、治療に

対するスタッフの理解度が高まり、結果的に医療チームのレベルアップにつながっている。

(1) mFOLFOX6のクリニカルパス

当センターでは、患者用のクリニカルパス(資料1)のみを運用している。ここでは、治療のスケジュール、治療中の注意、副作用とその対策のポイントについてA3用紙1枚にまとめ、一目で治療全体が理解できるようにしている。

(2) 患者説明用資料

外来点滴センターでの治療の流れを記載した「外来で化学療法を受けられる患者様へ」(資料2)と、プロトコールごとに作成している「外来化学療法のご案内」を用いている。

「外来化学療法のご案内」の目次を資料3に示したが、副作用とその予防法、さらに副作用発生時の対策について具体的に記載している。作成にはASCOのガイドラインなどを

外来でFOLFOX6療法を受けられる患者さまへ

月日	/	/	/	/	/
	投与前			手術日	治療日（1コース1日目）
受診場所	専門外来日帰り手術センター	点滴センター	専門外来	日帰り手術センター手術室	採血室→点滴センター→専門外来→点滴センター
検査					<input type="checkbox"/> 診察前に採血を行います <input type="checkbox"/> 採血後、点滴センターで看護師が問診を行います <input type="checkbox"/> 約1時間後医師の診察、治療を行うかを決定します
治療処置					治療の開始 1. リザーバー穿刺後、吐き気止めの点滴（30分） 2. エルプラット®とアイソボリン®の2種類の薬剤を同時に点滴（2時間） 3. 2が終了後5-FUを点滴（数分） 4. 持続注入ポンプを接続
説明など	<input type="checkbox"/> 担当医師が病状、今後の治療計画、治療法、治療における併発症について説明します <input type="checkbox"/> 手術について、日帰り手術センターコーディネーターが説明します	<input type="checkbox"/> 点滴センター看護師から、治療や副作用対策およびポート管理と抜針方法について説明します <input type="checkbox"/> 薬剤師から薬剤について説明します	<input type="checkbox"/> 担当医師が疑問点について再度説明します <input type="checkbox"/> 治療に同意いただければ、同意書を提出してください	<input type="checkbox"/> 手術室で皮下にポートを挿入します <input type="checkbox"/> 日帰り手術センターコーディネーターが術後の注意事項を説明します	<input type="checkbox"/> 点滴センター看護師が、自宅での注意事項についての不明点の確認と説明をします（治療や日常生活について不安なことなど、遠慮なく質問してください）
食事	制限ありません				制限ありません。吐き気がある場合は少量ずつ食べられるものを食べましょう
入浴	制限ありません			下半身浴は可能です。術後1週間はポートが入っている部分が濡れないように注意してください	
運動	制限ありません				

点滴中に針が入っている場所の痛み、腫れ、違和感などはすぐに看護師にお知らせください。



その他の注意事項

☆印の症状があれば、病院にご連絡ください
 箕面市立病院 点滴センター
 ○○○-○○○-○○○○



約1〜2カ月に一度CTやMRIで治療の効果を判定します

/	/	/ ~ /	/	/ ~ /	/
2日目	3日目	4〜7日目	8日目	9〜14日目	15日目 (2コース1日目)
			採血室→点滴センター→専門外来		採血室→点滴センター→専門外来→点滴センター
			<input type="checkbox"/> 診察前に採血を行います <input type="checkbox"/> 採血後、点滴センターで看護師が問診を行います <input type="checkbox"/> 約1時間後、医師の診察があります		<input type="checkbox"/> 診察前に採血を行います <input type="checkbox"/> 採血後、点滴センターで看護師が問診を行います <input type="checkbox"/> 約1時間後医師の診察、治療を行うかを決定します
	<input type="checkbox"/> 自宅で抜針してください				治療の開始 1. リザーバー穿刺後、吐き気止めの点滴 (30分) 2. エルプラット®とアイソボリン®の2種類の薬剤を同時に点滴 (2時間) 3. 2が終了後5-FUを点滴 (数分) 4. 持続注入ポンプを接続
			<input type="checkbox"/> 看護師が副作用症状の確認と生活指導を行います		<input type="checkbox"/> 前コースの副作用について問診にお答えください <input type="checkbox"/> 点滴センター看護師が、前コースの問題点や注意点について説明します (治療や日常生活について不安なことなど、遠慮なく質問してください)
	針を抜いた後、入浴できます	制限ありません			下半身浴は可能です。ポートが入っている部分が濡れないように注意してください

☆

帰宅後も腫れ、痛みなどがないか、チューブの入っている場所を3回/日は確認をしてください。異常があればすぐに病院に連絡してください。



点滴後7〜14日ぐらいに白血球が低下します。感染予防に努めましょう!!

体重測定をしましょう



☆

発熱 (38度以上)、下痢、食欲低下などがあれば、病院に連絡してください。



しびれの症状を軽くするためにも、寒冷刺激 (冷たい空気、冷たい飲み物、氷、冷蔵庫の冷気など) をできるだけ避けましょう。特に点滴後から7日間に症状が出やすくなります。手帳に症状を記録しましょう。

平成17年3月作成
平成18年7月改訂

《緊急時》

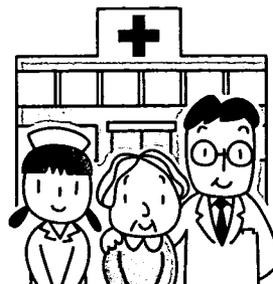
以下の症状がある場合には
下記へ御連絡ください。

- ・38℃以上の発熱
- ・排便回数が通常より4~6回多い
- ・下痢が止まらない
- ・食べることが出来ない
- ・水分を飲むことが出来ない
- ・点滴部位が痛い
- ・腹痛
- ・嘔吐 など

◆ 平日	9:00~17:00	→ 点滴センター
◆ 平日夜間	17:00~9:00	→ ER受付△
◆ 土・日・祝日	9:00~9:00	→ ER受付△



外来で化学療法を受けられる患者様へ



化学療法を受けられる患者様が安心して抗癌剤治療を受けられるよう、治療当日の受診の流れや日常生活についての注意点を説明しています。

箕面市立病院 外来点滴センター
住所 ○○○○
電話番号 ○○○-○○-○○

2006年7月作成

 Minoh City Hosp.

資料3 患者説明用資材「外来化学療法のご案内」目次

外来化学療法のご案内

これから外来で FOLFOX療法を行なっていきます。

帰宅されてから、息苦しかったり下痢や熱が出たり
の調子がすぐれない場合は、病院にご連絡ください。

 Minoh City Hosp.

— もくじ —

1. 治療を受けるうえでの注意事項 4
2. 副作用	
① 代表的な副作用 5
② 自分でできる副作用チェック 7
③ 副作用を抑えるために 8
④ 副作用をもっとくわしく	
白血球減少 11
下痢 11
口内炎 12
吐き気・嘔吐・食欲不振 13
手足症候群 14
色素沈着 15
知覚障害が発現したら 17
下痢の処置方法 18
吐き気の処置方法 19
発熱したとき 19
3. 自宅での注射針の抜き方 20
4. 患者日誌の使い方 22
5. 通院記録 23
6. 患者日誌 26
7. 連絡先 44

参考にした。また、リザーバーの説明や5-FUの持続投与中の注意点、自己抜針の方法についても記載した(資料4)。巻末には簡単な治療日誌を掲載し、副作用や問題点を適

宜記入し、後日外来で確認できるようにした(資料5)。これらの説明用資材には、緊急連絡先を繰り返し記載している。

資料4 患者説明用資材「外来化学療法のご案内」リザーバーの説明

3. 自宅での注射針の抜き方(使用する医療器具)

<皮下埋込み式ポートとは?>

<携帯型ディスプレイ注入ポンプとは?>

携帯型ディスプレイ注入ポンプとは、合成ゴム製のパルーンに薬液を満たし、パルーンのしぼみ力によって薬液を注入する装置です。

抗がん剤入り薬液が充填されたポンプ(開始時) → 目盛を目安にする、蓋をよけるなどして薬液の残りを確認してください。 → 薬液がなくなり注入が終了したポンプ(終了時)

あなたの治療:
 ポンプ内の抗がん剤入り薬液は1時間に() mL注入されます。
 薬液投与開始から()時間で終了する予定です。
 終了時間が数時間前後する場合がありますが治療上問題はありません。

6) 医療従事者の教育

FOLFOX療法には多くのスタッフがかかわるため、すべてのスタッフを対象として学習会を実施した。学習会では副作用について特に詳しく説明すると共に、救急外来や放射線科に協力を依頼した。また、薬剤部には5-FU持続投与に伴うポンプの扱いについて、ポンプメーカーによる学習会を実施した。ポンプによる投与速度は5-FUの量、気温、ポンプの種類によって異なるので、状況により調節が必要である。FOLFOX療法の導入が決定すると、前述した2種類の説明用資材を使用して患者オリエンテーションを実施する。医師が治療スケジュールや有害事象に

資料5 患者説明用資材「外来化学療法のご案内」治療日誌

4. 患者日誌の使い方

患者日誌は、日記(手帳)のようなものです。これには日付、質問、医師に相談したいことなどを書く欄があります。また、下痢などの副作用症状を確認するスペースもあります。副作用を症状が軽いうちに発見することは、治療を続けていくためにとても大切です。治療中は毎日、患者日誌の記入を行いましょう。そして、医師と会うときは必ずこれを持っていきましょう。

FOLFOX療法は2週間に1回注射による治療をします。
 あなたの体調が悪かったり副作用が起こった場合などは注射をお休みしたり、薬の量を減らしたりすることもあります。

治療週目		
日付	症状の確認(特に知覚障害)	質問・不安なこと
/		
()		
/		
()		
/		
()		
/		
()		
/		
()		
/		
()		

表 MOSAIC Studyにおける末梢神経障害の頻度

Grade	During treatment (N = 1,106)	1 Mo Follow-up (N = 1,092)	6 Mo Follow-up (N = 1,058)	12 Mo Follow-up (N = 1,018)	18 Mo Follow-up (N = 967)
	Number (%)				
0	87 (7.9)	424 (38.8)	624 (59.0)	718 (70.5)	738 (76.3)
1	533 (48.2)	439 (40.2)	338 (31.9)	240 (23.6)	191 (19.8)
2	349 (31.9)	174 (15.9)	82 (7.8)	49 (4.8)	33 (3.4)
3	137 (12.4)	55 (5.0)	14 (1.3)	11 (1.1)	5 (0.5)

ついて説明した後、点滴センターの受け持ち看護師がクリニカルパス用紙と説明用資材に沿って再度、治療スケジュールや有害事象が理解できているか確認する。その後、ポートの管理方法ならびにヒューバー針の抜去方法について、ポートやポンプ、ヒューバー針を利用し実際に患者自身にポートから針を抜く感覚を確認してもらっている。器具に触れて練習することで、不安を解消することができる。

FOLFOX療法で特に重要なのは、末梢神経症状に対するオリエンテーションである。後で詳しく述べるが、末梢神経症状は効果的な治療法やケアが確立されておらず、増悪すると患者の日常生活を大きく阻害する。そのため外来でFOLFOX療法を実施するには、末梢神経症状を的確に診断することが重要で、医師には話しづらいことも聴取可能な看護師が、患者の状態を適切に観察し、患者の訴えをよく聴き、そして必要な情報を提供することが必要であると思われる。実際に患者は医師に対してよりも看護師に対しての方が、より正直に症状について話すことが多いと思われる。化学療法における看護師の役割は重要である。

FOLFOX療法の有害事象

1) 末梢神経症状

Oxaliplatin特有の有害事象に末梢神経毒性がある。多くの場合可逆的な症状ではあるが、休薬後も症状が遷延することも多く、次のレジメンに移行した後も症状が増強することがある。表に欧米の補助化学療法 (MOSAIC study症例数：1,108例⁶⁾) におけるFOLFOX 4の治療終了後の神経症状を示した。治療終了時90%以上の症例で何らかの症状が出現し、終了後1年経過した時点でも約30%の症例に末梢神経症状を認める。

症状の多くは手足末端の症状で、しびれ感が多く、重篤になると疼痛や機能障害が出現する。また口、喉の症状も認め、嚥下時の不快感や口唇のしびれ感を訴えることも多い。これらの症状は、冷感刺激により誘発増強されることが多い。具体的な症状について資料6のような問診表を用いて問診し、Grade 3に至る前に休薬できるように、患者の理解を促す。さらに対処方法について、「家事や炊事はお湯を使用する」「冷蔵庫の食品を素手で触らない」などを具体的に説明する。

末梢神経症状に対する対処方法としてCa/Mg

資料6 末梢神経症状の問診表

医療関係者記入欄
 (200 年 月 日 コース目)

FOLFOX療法に伴う急性・慢性の神経症状に対するアンケート用紙 (1)

※手の症状についてお聞きします。当てはまるところに○を付けてください。

□どのような症状でしたか？	□どの程度ありましたか？	□普段の生活に支障がありましたか？
しびれ, 痛み (ピリピリ, ジンジンする感じ)	1 . 2 . 3 . 4	1 . 2 . 3 . 4
でこぼこなものと平らなものの区別がつかない	1 . 2 . 3 . 4	1 . 2 . 3 . 4
熱いものを識別するのが困難	1 . 2 . 3 . 4	1 . 2 . 3 . 4
冷たいものを識別するのが困難	1 . 2 . 3 . 4	1 . 2 . 3 . 4
いつもより感覚が鈍い (手袋を着けている感じ)	1 . 2 . 3 . 4	1 . 2 . 3 . 4
冷たいものに触れると焼けるような痛みや不快感がある	1 . 2 . 3 . 4	1 . 2 . 3 . 4
小さいものをつかむのが困難 (硬貨やボタン)	1 . 2 . 3 . 4	1 . 2 . 3 . 4
無意識の手の動きがある (痙攣やふるえ)	1 . 2 . 3 . 4	1 . 2 . 3 . 4
その他 ()	1 . 2 . 3 . 4	1 . 2 . 3 . 4