

特集

Stage IV 大腸癌と診断したらどうするか

Stage IV 大腸癌の化学療法

Systemic chemotherapy for stage IV colorectal cancer

島田 安博

SHIMADA Yasuhiro

高張 大亮

TAKAHARI Daisuke

Stage IV 大腸癌に対する化学療法は、5-FU+L-LV, irinotecan, oxaliplatin を基本とした併用療法である FOLFIRI/FOLFIRI療法が標準治療である。今後 bevacizumab の併用が導入され、生存期間が20ヵ月を超えることが可能となってくる。臨床現場では、標準治療の実践と患者のQOLや医療経済的概念も熟知した上で適切な薬剤選択と治療継続の判断を行うことがますます重要となっている。

はじめに

肝転移、肺転移、リンパ節転移などの転移を有する Stage IV 大腸癌に対する化学療法の治療成績は、最近新薬の登場とともに急速に向上してきている。「がんの統計 '05」¹⁾によると、本邦における結腸・直腸癌の年齢調整死亡率(2003年)は男性で肺癌、胃癌、肝臓癌に次いで4番目、女性ではついに胃癌を抜き1番目となっている。大腸癌による年間死亡者数は2005年には年間3.9万人であったが、2015年には6万人にのぼると推定されている。大腸癌治療の中心はあくまで外科的切除であるが、Stage IV 大腸癌に対する化学療法の確立がきわめて重要となっている。

I. Stage IV 大腸癌に対する化学療法の適応

Stage IV 大腸癌の予後は BSC (best support-

ive care) 群では8ヵ月とされ、化学療法により12ヵ月に延長することが可能であるというメタアナリシスの報告がある²⁾。これを根拠として、全身状態のよい症例では、積極的に化学療法を行うことが勧められている。大腸癌では、切除不能転移病巣を有する症例においても自覚症状や臨床検査値異常を認めることは少なく、食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、白血球減少などの化学療法に伴う有害事象による全身状態の一過性の低下との兼ね合いで治療を考慮する必要がある。なお、骨転移や脳転移などを認める症例では、化学療法の選択よりも、局所症状のコントロールを目的として放射線照射や、適応がある場合には手術療法が選択される。

国立がんセンター中央病院消化器内科

Key words : 5-FU/irinotecan/oxaliplatin/分子標的治療薬

II. Stage IV 大腸癌に対する化学療法の推奨レジメン

1. 標準的治療レジメン

大腸癌に対して有効性の検証された抗癌剤には、5-FU, irinotecan, oxaliplatin の3剤がある。現時点では、これらの3剤の併用療法として使用することがもっとも勧められる。代表的な推奨レジメンは、FOLFOX, FOLFIRI, 5-FU + アイソボリンなどである。

Oxaliplatin は cisplatin とは抗腫瘍スペクトラムが異なる本邦で開発された第3世代白金系抗がん剤である³⁾。本邦での臨床開発では十分な臨床効果を示すことができず、フランスを中心とした海外臨床試験の結果、その有効性が見出され、単独よりも5-FU + LVとの併用療法にて高い奏効率⁴⁾が報告された。最終的には北米での Intergroup 試験である N9741 試験⁴⁾の結果がもっとも大きなインパクトを与えた。N9741 試験は、初回化学療法症例を対象として当時の標準治療であった IFL 療法を対照群とし、FOLFOX4 療法と IROX (irinotecan + oxaliplatin) 療法を試験群とした3アームの第III相試験である。2003年の ASCO において中間解析結果が報告され、FOLFOX4 療法が奏効率(45%)、無増悪生存期間(8.7ヵ月)、全生存期間(19.5ヵ月)において IFL 療法、IROX 療法を有意に上回るという結果であった(表1)。この成績に基づき、FOLFOX4 療法は標準治療としての評価を受けた。続いて2004年には Tournigand らにより FOLFIRI/FOLFOX をクロスオーバーさせた第III相試験が行われ(GER-

COR 試験)⁵⁾、それぞれの初回治療法の奏効率(56% vs 54%)、無増悪生存期間(8.5 vs 8.0ヵ月)、全生存期間(21.5 vs 20.6ヵ月)は同等の結果が得られた(表2)。ついに、Stage IV 大腸癌の化学療法は20ヵ月超の生存期間中央値が得られる時代に到達した訳である。Grothey らは主な第III相試験の検討において5-FU + LV, irinotecan, oxaliplatin の3剤が全治療期間内に使用された症例の割合と全生存期間が相関することを明らかにしており⁶⁾、薬剤を変更しながら治療を継続することが生存期間の延長に結びつくとされている。

また、現在5-FU + LVを含む各種併用療法において、経口抗癌剤へ置換可能かどうかを検討する比較試験が行われ、経口抗癌剤の位置づけが検討されている。たとえば、FOLFOX 療法の infusional 5-FU + LV の部分を capecitabine へ置換した XELOX (capecitabine + oxaliplatin, =CAPOX) 療法⁷⁾は第II相試験において奏効率: 55%、無増悪生存期間: 7.7ヵ月、生存期間中央値: 19.5ヵ月と FOLFOX 療法と同程度の治療成績を認めた。この結果よりさらに、XELOX ± bevacizumab および FOLFOX ± bevacizumab の比較試験が実施された(TREE1, 2 試験; 次項

表2 GERCOR 試験の成績(文献5より)

	FOLFOX6	FOLFIRI
症例数	111	109
奏効率%	54	56
PFS(月)	8.0	8.5
MST(月)	20.6	21.5

PFS: 無増悪生存期間 MST: 生存期間中央値

表1 N9741 試験の成績(文献4より)

	FOLFOX4	IFL	IROX
症例数	267	264	264
奏効率%	45	31	35
TTP(月)	8.7	6.9	6.5
MST(月)	19.5	15.0	17.4

TTP: 無増悪期間 MST: 生存期間中央値

参照)。2006年 ESMO でも FOLFOX に対して XELOX の非劣性が示されている (NO16966 試験)⁹⁾。

2. 分子標的治療薬併用による治療成績の向上

大腸癌化学療法のさらなる進歩は、分子標的治療薬の出現によりもたらされた。2003年の ASCO において、大腸癌領域において分子標的治療薬の臨床応用がはじめて報告された。

1) 血管内皮増殖因子阻害剤

最初の報告は IFL +/- bevacizumab (Avastin) の第 III 相試験成績である⁹⁾。Bevacizumab は、血管内皮細胞増殖因子 VEGF (vascular endothelial growth factor) に対するヒト化単クローン抗体であり、IFL 療法を対照群として IFL + bevacizumab 併用群を試験群として初回化学療法例を対象に比較検討がなされた。結果は、奏効率 (35 vs 45%)、無増悪生存期間 (6.2 vs 10.6 ヶ月)、全生存期間 (15.6 vs 20.3 ヶ月)、のいずれにおいても併用群が有意に優れるというものであった (表 3)。有害事象では出血、血小板減少、蛋白尿、高血圧などが認められ、併用群において消化管穿孔が低頻度であるが認められている。本剤は、血管新生阻害剤として初めて生存期間を延長すると

いう事実を示し、2004年2月にはアメリカにおいて承認されている。続いて現在の標準治療の一つである FOLFOX 療法と bevacizumab の併用療法の有効性が二次治療症例を対象としたランダム化第 III 相試験 (E3200 試験)¹⁰⁾ で示された (生存期間中央値 bevacizumab 無 vs 有 = 10.8 vs 12.9 ヶ月) (表 4)。さらに 2006年 ESMO における NO16966 試験により、初回治療例における FOLFOX + bevacizumab の有用性が検証され、現在海外においては FOLFOX + bevacizumab 併用療法が初回治療例に対する標準治療と認識されている。さらに bevacizumab の初回治療例での有用性を検討した比較試験の結果 (TREE1, 2 試験)¹¹⁾¹²⁾ は 2006年の ASCO でその最終解析が公表され、oxaliplatin と 3つの異なるフッ化ピリミジンの併用療法 (mFOLFOX6, bFOL = bolus 5-FU + oxaliplatin, CapeOX = XELOX) に bevacizumab を加えることにより、毒性は忍容可能な範囲にとどまりつつ、奏効率の改善と無増悪期間、全生存期間の延長が得られた。3群併せての生存期間中央値は bevacizumab 無 vs 有 = 18.2 vs 24.4 ヶ月と、bevacizumab の併用でついに 2年を超えた (表 5)。

VEGF の受容体 (VEGFR) には VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1), VEGFR-3 (Flt-4) の 3種類があり、これらの構造は、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) や GIST などでも過剰発現する c-kit と類似している。VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, c-kit を抑える PTK/ZK (vatalanib) は multi-target VEGFR 阻害薬として検討されている。大腸癌の初回治療例を対象に FOLFOX4 に PTK/ZK を併用した CONFIRM-1 試験¹³⁾ では、

表 3 IFL + Bevacizumab vs IFL 第 III 相試験の成績 (文献 9 より)

	IFL + Bevacizumab	IFL
症例数	402	411
奏効率%	44.8	34.8
PFS (月)	10.6	6.2
MST (月)	20.3	15.6

PFS: 無増悪生存期間 MST: 生存期間中央値

表 4 E3200 試験の成績 (文献 10 より)

	FOLFOX + BV	FOLFOX4	BV
症例数	271	271	230
奏効率%	21.8	9.2	3.0
TTP (月)	7.2	4.8	2.7
MST (月)	12.9	10.8	10.2

BV: bevacizumab TTP: 無増悪期間 MST: 生存期間中央値

表5 TREE1 および TREE2 試験の成績(文献11, 12より)

	TREE1			TREE2		
	mFOLFOX6	bFOL	CapeOx	FOLFOX+BV	bFOL+BV	CapeOx+BV
症例数	49	50	48	71	70	72
奏効率%	43	22	35	52	34	46
TTP/TTF(月)	8.7/6.6	6.9/4.9	5.9/4.4	9.9/5.8	8.5/5.3	10.3/5.5
MST(月)	19.2	17.9	17.2	28.0	20.7	27.0
MST(3群併せて:月)	18.2			24.4		

BV: bevacizumab TTP: 無増悪期間 OS: 全生存期間 MST: 生存期間中央値

表6 BOND 試験の成績(文献15より)

	Cetuximab 単独群	CPT-11+Cetuximab 併用群	P-value
症例数	111	218	
奏効率(%)	10.8	22.9	0.0074
TTP(月)	1.5	4.1	<0.001
MST(月)	6.9	8.6	0.48

TTP: 無増悪期間 MST: 生存期間中央値

奏効率, 無増悪生存期間に差は認めなかったが, サブセット解析ではLDHの高い群ではPTK/ZK群では良好な結果が得られた。前治療を有する症例を対象としたCONFIRM-2試験成績が2006年ASCOで報告されたがやはりCONFIRM-1同様, LDHの高い群のみでの生存期間の延長を示すに留まっている¹⁴⁾。

2) 上皮成長因子受容体阻害薬

上皮成長因子受容体EGFR(Epidermal growth factor receptor)に対するマウス-ヒトキメラ単クローン抗体であるcetuximab(Erbitux)も同年のASCOにおいてirinotecan 不応性大腸癌に対する比較試験成績(BOND試験)¹⁵⁾が報告された(表6)。EGFR陽性でirinotecan 不応例に対してcetuximab 単独群とcetuximab+irinotecan 併用群を比較する試験であり, 奏効率(11% vs 23%)や無増悪期間(1.5 vs 4.1ヵ月)での優位性は検証されたが, 全生存期間では有意でなかった。主な有害事象は, キメラ抗体であるためinfusion reactionが認められること, にきび様の皮疹, 爪の変形, 肺臓炎などが報告されている。さらに, Saltzらはirinotecan 不応性の切除不能再発結腸直腸癌74例を対象に, cetuximab+bevacizum-

ab+irinotecan 併用療法を実施した(BOND2試験)¹⁶⁾。cetuximab+bevacizumab(CB)群/cetuximab+bevacizumab+irinotecan(CBI)群の奏効率はそれぞれ, 23%, 38%, 無増悪生存期間は6.8ヵ月, 8.5ヵ月という結果で, bevacizumabはirinotecan 不応例に対し, cetuximab 単剤またはcetuximab/irinotecan 併用群の有効性を高めた。現在 bevacizumab 不応例に対し, CB/CBI群の有用性の検討がなされている(BOND3試験)。主に2次治療以降で検討されていたcetuximabの初回治療における有用性は, IFL, irinotecan+AIO, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOXとの併用療法の第II相試験で報告されている。なかでもFOLFOX4とcetuximabの併用療法であるACROBAT試験では, 奏効率81%, 無増悪生存期間12.3ヵ月, また当初切除不能であった転移巣の切除が9例で可能となるなど非常に良好な成績が報告された¹⁷⁾。また, FOLFIRI/FOLFOX±cetuximabの4群の比較試験の中間発表が2006年のASCOでなされ, cetuximabあり:なしで奏効率は52%:32%と有意に優れていた¹⁸⁾。現在, 一次治療として, CRYSTAL試験(FOLFIRI±cetuximab)が, 二次治療として

FOLFOX 抵抗例に対する EPIC 試験 (irinotecan ± cetuximab) が、また 5-FU, irinotecan および oxaliplatin すべてに不応な症例に対して NCIC-CO.17 試験 (Best Supportive care vs cetuximab) が進行中あるいは終了している。cetuximab の大腸癌における survival benefit が検証されるか、結果の解析が待たれていたが、このうち、NCIC-CO.17 試験では、全生存期間において cetuximab 群が有意に優れていたとのプレスリリースが2006年11月に報告された。

完全ヒト型抗 EGFR 抗体である ABX-EGF (panitumumab) は、キメラ抗体である cetuximab に比べ、infusion reaction などの有害事象の頻度が少ないと報告されている。irinotecan および oxaliplatin に不応となり有効な治療法がない大腸癌患者を対象に panitumumab 単剤と BSC との比較試験が行われ、無再発生存期間において panitumumab が優れていた¹⁹⁾。

これら分子標的治療薬は 5-FU + LV, irinotecan, oxaliplatin に続く、第 4 の薬剤として大きな期待が持たれているが、現在その薬剤費の高価なことがアメリカにおいては大きな問題となっている。治療開始 2 ヶ月間の薬剤費が bevacizumab 併用で 2 万ドル、cetuximab 併用で 3 万ドルという事実²⁰⁾ は、個々の症例のみならず、社会全体としてこのような症状コントロールと延命を目的とした癌患者に対する高額医療をどのように受け入れるかのコンセンサスを必要とする。前述のような、経口抗癌剤が静注療法に置き換えることが可能となれば、利便性、医療経済性などの患者負担や臨床現場での負担が大幅に軽減することが可能となりその意義は大きいと考える。

3. 現在の治療体系

現在 NCI-PDQ²¹⁾ や全米癌総合ネットワーク (National Comprehensive Cancer Network: NCCN)²²⁾ などにおいてこれらの臨床試験の結果に基づいた治療法選択のガイドラインが公表されており、腫瘍専門医がこの情報をもとに治療法を選択するという流れが起こっている。それによる

と、1 次治療として FOLFOX (または CAPOX) + bevacizumab を行った場合、2 次治療は FOLFIRI もしくは irinotecan 単剤、そして 3 次治療で irinotecan + cetuximab となっている。または、1 次治療で FOLFIRI もしくは irinotecan 単剤 + bevacizumab を選択した場合は、2 次治療、3 次治療で FOLFOX あるいは FOLFIRI もしくは irinotecan 単剤を用いることが推奨されている。ゆえに、現在は Grothey の説いた 3 剤に bevacizumab, cetuximab を加えた“5 剤”の薬剤を変更しながら治療を継続し、生存期間の最大限の延長を求めていくこととなる。

III. 本邦における Stage IV 大腸癌化学療法の変遷と現状

本邦においては、主に経口フッ化ピリミジン製剤が汎用されてきた歴史がある。とくに術後補助療法ではその利便性から長期にわたり使用されてきたが十分な臨床的意義は確認されていなかった。1995年には irinotecan が海外に先駆け承認されたが標準化使用には至らず、その後1999年に本邦で 5-FU + LV が RPMI レジメンにて承認され、最近まで頻用されてきた。2003年には UFT/LV²³⁾、S-1²⁴⁾²⁵⁾ が使用可能となった。その後、IFL が臨床応用されるようになったが、FOLFOX4 に劣ることが報告され、また有害事象も強く出現しやすく早期死亡例も出現したため現在は使用が減少しつつある。2005年 2 月、持続点滴による 5-FU + LV 療法が、2005年 3 月に oxaliplatin が承認され、その結果2005年 4 月より FOLFOX レジメンが使用可能となり標準治療として急速に普及した。また、FOLFIRI も用量の規制はあるものの使用可能となり普及し、2006 年秋には臨床第 II 相試験の結果が報告された²⁶⁾。Capecitabine は海外用量での検討が終了している。Bevacizumab は2007年 3 月に承認され、cetuximab, panitumumab も国内治験は終了し、承認待ちの状況である。標準治療へ経口抗癌剤導入の試みとしては S-1 と oxaliplatin や irinotecan

との併用療法の検討がなされている。

以上より、本邦では現時点では FOLFOX, FOLFIRI(または IFL)が、進行大腸癌に対する第一選択の治療とされる。FOLFOX, FOLFIRI いずれを先行させるべきかについては明確なコンセンサスはないが、消化管閉塞の可能性や全身状態を懸念し、有害事象を患者に十分説明した上で決定すべきである。高齢者やPS不良例では5-FU+LVやUFT+LV, S-1なども第一選択となりうる。これらは2005年7月に大腸癌研究会から発表された「大腸癌治療ガイドライン²⁷⁾」にも記されている。

ま と め

Stage IV 大腸癌に対する化学療法は、1990年

文 献

- 1) 国立がんセンターホームページ：
www.ncc.go.jp/statistics/2005/index.html
- 2) Colorectal cancer collaborative group: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 321: 531-535, 2000.
- 3) Kidani Y, Noji M, Tashiro T: Antitumor activity of platinum (II) complexes of 1, 2-diamino-cyclohexane isomers. *Gann* 71: 637-643, 1980.
- 4) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, 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.
- 5) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: A FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229-237, 2004.
- 6) Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22: 1209-1214, 2004.
- 7) Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al: XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22: 2084-2091, 2004.
- 8) Cassidy J et al: First efficacy and safety results from XELOX-1/NO16966, a randomised 2x2 factorial phase III trial of XELOX vs. FOLFOX + bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 17 supplement 9(abst#LBA30), 2006.
- 9) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350: 2335-2342, 2004.
- 10) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *Proc ASCO*. 23: 1S (abst#2), 2005.
- 11) Hochster HS, Welles L, Hart L, et al: Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 & 2 Studies *Proc ASCO*. 23: 16S (abst#3515), 2005.
- 12) Hochster HS, Hart L, Ramanathan RK, et al: Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study. *Proc ASCO* 24: 18S (abst #3510), 2006.
- 13) Hochster HS, Hart L, Ramanathan RK, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study in patients (pts) with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum receiving first-line chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin and PTK787/ ZK222584 or placebo (CONFIRM-1). *Proc ASCO* 23: 16S (abst#3), 2005.
- 14) Koehne CH, Bajetta E, Lin E, et al: Results of an interim analysis of a multinational randomized, double-blind, phase III study in patients (pts) with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo (CONFIRM 2). *Proc ASCO* 24: 18S (abst#3508), 2006.
- 15) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351: 337-345, 2004.
- 16) Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al: Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352: 1413-1418, 1998.

- 17) DiRubio E, Tabernero J, van Cutsem E, et al: Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: An international phase II study. Proc ASCO 23:(abst#3535), 2005.
- 18) Venook AP, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR): CALGB 80203 preliminary results. Proc ASCO 24: 18S (abst#3509), 2006.
- 19) Peeters M, Van Cutsem E, Sienna S, et al: A phase 3 multicenter randomized controlled trial (RCT) of panitumumab plus best supportive care (BSC) vs BSC alone in patients with metastatic colorectal cancer. AACR Annual Meeting abst CP-1, 2006.
- 20) Schrag D: The Price Tag on progress-Chemotherapy for colorectal cancer. N Engl J Med 351: 317-319, 2004.
- 21) NCI homepage: <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/colon/healthprofessional/>
- 22) NCCN Practice Guidelines in Colon Cancer: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/
- 23) Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, et al: Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer: joint United States and Japan study of UFT/LV. J Clin Oncol 22: 3466-3474, 2004.
- 24) Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, et al: Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-1 Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. Br J Cancer 83: 141-145, 2000.
- 25) Shirao K, Ohtsu A, Takada H, et al: Phase II study of oral S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma. Cancer 100: 2355-2361, 2004.
- 26) 宇良 敬, 稲葉吉隆, 佐藤洋造ほか: 切除不能転移・再発大腸癌患者を対象とした5-FU/レロイコボリンと塩酸イリノテカン併用療法 (FOLFIRI) の安全性確認試験. 日本癌治療学会誌 41: 321, 2006.
- 27) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン 2005年版, 金原出版, 東京, 2005.

消化器毒性

Toxicity of digestive system associated with chemotherapy

沖田南都子* 島田 安博*
Natsuko Okita Yasuhiro Shimada

●要旨●抗悪剤による消化器毒性は主に嘔気・嘔吐と粘膜炎（口内炎、下痢）があげられ、これらのマネージメントは治療を維持するうえでたいへん重要である。米国臨床腫瘍学会（ASCO）や National Comprehensive Cancer Network（NCCN）のガイドラインでは抗悪剤の催嘔吐性を4段階に分類し、それぞれ予防的にステロイドやセロトニン受容体拮抗薬を使用する方法を示しており、それに準じて十分に制吐剤を使用する。また粘膜毒性は時に重篤となるため骨髄抑制の併存などに注意し、必要であれば入院とし止痢薬の投与や腸管安静・点滴を十分に行う必要がある。

● key words : 嘔気・嘔吐, 口内炎, 下痢

はじめに

嘔気、嘔吐などの消化器毒性は患者にとって抗悪剤の副作用の代名詞のようなものであり、また下痢などの副作用に骨髄抑制を併発すると、重篤な有害事象となり治療関連死亡を引き起こすこともある。消化器毒性のマネージメントは抗悪剤治療継続にとってたいへん重要である。NCCNやASCOのガイドラインを中心に、消化器毒性の実際的な対処法について解説する。

嘔気・嘔吐

1. 嘔気・嘔吐の発生起序, 分類

抗悪剤による嘔気・嘔吐は、①化学受容器引金帯（chemoreceptor trigger zone: CTZ）、②咽頭や消化管の迷走神経、③大脳皮質からの3つの経路で延髄にある嘔吐中枢が刺激されると引き起こされる。嘔気を誘発する神経伝達物質としてセロトニン（5-hydroxytryptamine: 5-HT₃）、ドパミン、ニューロキニン（neurokinin-1; NK-1）などがあげられる。

抗悪剤によって引き起こされる嘔気・嘔吐は急性、

遅発性、予測性の3つに分けられる。急性悪心・嘔吐は通常薬剤開始から24時間以内に起こるものを指し、遅発性嘔吐は24時間以後に起こるものを指す。多くは48~72時間ごろに高度となり、7日までに消失する。予測性嘔吐は抗悪剤投与による嘔気・嘔吐の経験があり、次回投与前に起こるものを指す。

抗悪剤の催嘔吐性は急性嘔吐が出現する割合により high (>90%), moderate (30~90%), low (10~30%), minimal (<10%) の4つのリスクに分けられる。2006年に改訂された米国臨床腫瘍学会（ASCO）のガイドラインにあげられている薬剤を表1に示す¹⁾。

2. 嘔気・嘔吐に対する薬物療法の実際

使用する抗悪剤の催嘔吐性に合わせて、制吐剤を組み合わせる。併用療法の場合にはもっともリスクの高い薬剤に対する治療を選択する。制吐剤は5-HT₃受容体拮抗薬・ステロイドを中心に使用し、患者の状態に合わせてその他薬剤を組み合わせる²⁾。米国では2003年にNK-1受容体拮抗薬（aprepitant）が承認され high, moderate risk 群に使用されているが、本邦では現在治験中である。

high risk, moderate risk の抗悪剤を使用する場合には、5-HT₃受容体拮抗薬、デキサメタゾンを組み合わせる。high risk 群では初日の抗悪剤投与前に

* 国立がんセンター中央病院消化器内科

表 1 抗癌剤催嘔吐性の分類

High	Moderate	Low	Minimal
cisplatin cyclophosphamide $\geq 1500\text{mg}/\text{sqm}$ dacarbazine streptozotocin	carboplatin cyclophosphamide $< 1500\text{mg}/\text{sqm}$ doxorubicin epirubicin imatinib irinotecan oxaliplatin	5-FU capecitabine cetuximab etoposide docetaxel gemcitabine methotrexate mitomycin paclitaxel pemetrexed topotecan	bevacizumab bleomycin gefitinib sunitinib

[文献1)より引用]

表 2 制吐剤使用の実際 (催嘔吐性分類別)

化学療法開始前		Day 2, 3	Day 4
High デキサメタゾン 20mg 内服または点滴静注 および 5-HT ₃ 受容体拮抗薬 内服または点滴静注 (ロラゼパム内服)		16mg 内服 (または点滴静注)	16mg 内服
Moderate デキサメタゾン 8 mg 点滴静注 および 5-HT ₃ 受容体拮抗薬 内服または点滴静注		8 mg 内服 (または点滴静注) または 内服	なし
Low デキサメタゾン 8 mg 内服または点滴静注		なし	なし
Minimal 予防的投与不要			

[文献2)より引用]

5-HT₃受容体拮抗薬を投与し、デキサメタゾン (デカドロン®) を静注または経口で1日目20mg (aprepitant 使用時は12mg)、2~4日目までは16mg (aprepitant 使用時は8mg) を使用する (表2)。moderate risk 群では初日は5-HT₃受容体拮抗薬およびデキサメタゾン8mgにて予防投与を行い、2~3日には5-HT₃受容体拮抗薬またはデキサメタゾン8mgを使用する。low risk 群では1日目にデキサメタゾン8mgを使用する。minimal risk 群では予防的な制吐剤の使用は不要である。5-HT₃受容体拮抗薬の使用量を表3に示した。

予防的制吐剤の使用によっても嘔気、嘔吐が出現した場合にはドパミン拮抗薬であるメトクロプラミド (プリンペラン®)、フェノチアジン系のプロクロルペラジン (ノバミン®)、ブチロフェノン系のハロペリ

ドール (セレネース®)、ベンゾジアゼピン系のロラゼパム (ワイパックス®) など異なる種類の制吐剤を追加する。また遅発性嘔吐に関しても予防が重要であり、ステロイドと5-HT₃受容体拮抗薬の投与でも嘔気が出現する場合には、定期的に制吐剤を追加使用することが有効である。

予測性嘔吐の予防にもっとも重要なことは、治療ごとに有効な制吐剤を用いて嘔気を予防することである。また音楽やアロマなどのリラクゼーションの導入も検討する。予測性嘔吐に対する薬物療法としては、ベンゾジアゼピン系抗不安薬 (アルプラゾラム; ソラナックス®, ロラゼパム; ワイパックス®) を前日夜や当日朝に内服させると有効である。

表3 5-HT₃受容体拮抗薬の使用量

5-HT ₃ serotonin receptor antagonists		注 (1日1回)	内服 (1回量)
azasetron	セロトーン®	10mg (1日2回まで可)	10mg 1日1回
granisetron	カイトリル®	3mg (1日2回まで可)	2mg 1日1回 (増減可)
indisetron	シンセロン®		8mg 1日1回
odansetron	ゾフラン®	4mg (追加投与可)	4mg 1日1回 (増減可)
ramosetron	ナゼア®	0.3mg (1日2回まで可)	0.1mg (OD錠) 1日1回
tropisetron	ナボバン®		5mg (カプセル) 1日1回

口内炎

口内炎は抗癌剤の直接作用により炎症性サイトカインや活性酸素が放出され、口腔粘膜細胞が傷害され出現する。また抗癌剤による好中球減少による口腔内感染が二次的に関与している。抗癌剤投与前からの口腔歯肉炎や口腔内感染症が発症に関与しており、口腔内感染症の治療や口腔内衛生管理が発症予防に重要である³⁾。口内炎を起こしやすい抗癌剤としては、5-フルオロウラシル (5-FU)、メトトレキサート、エトポシド、シタラビン、ドキソルビシンなどがあげられる。

1. 口内炎予防に対する薬物療法

口内炎予防に対する方法として口腔内冷却法 (cryotherapy) やアロプリノール含嗽があげられる。口腔内冷却法は氷片により口腔内血管を収縮させ、抗癌剤の口腔粘膜への移行を減少させ口内炎を予防する方法である。5-FUの急速静注の5~10分前から30分後まで氷片で冷やすことでGrade 3~4の口内炎を軽減させることが報告されている。またアロプリノール含嗽は5-FUによる口内炎を軽減させる効果がいくつかの少数例で報告されているが、比較試験では有効性が示されなかった。その他クロルヘキシジン、スクラルファート、G-CSF・GM-CSFなどの口内炎軽減効果が報告されているが少数例の報告であり、結果がさまざまであるため標準的な治療とはなっていない。

実際的には歯周病やカンジダなどの真菌感染症を化学療法前に治療し、化学療法中もうがいなどで口腔内を清潔に保つよう指導する。

2. 口内炎に対する薬物療法

軽度の口内炎の場合は抗炎症薬であるアズレン (ハチアズレ®, アズノール®) や口腔用ステロイド軟膏 (デキササルチン®, ケナログ®), 口腔内ステロイド貼付錠 (アフタッチ®) などを使用し、刺激の強

い食事を避けるよう指導する。疼痛が強い場合にはキシロカイン® (ビスカス) での含嗽や消炎鎮痛薬の内服を、潰瘍形成が強い場合にはエレース® 含嗽を試みる。

下痢

1. 下痢の発症起序

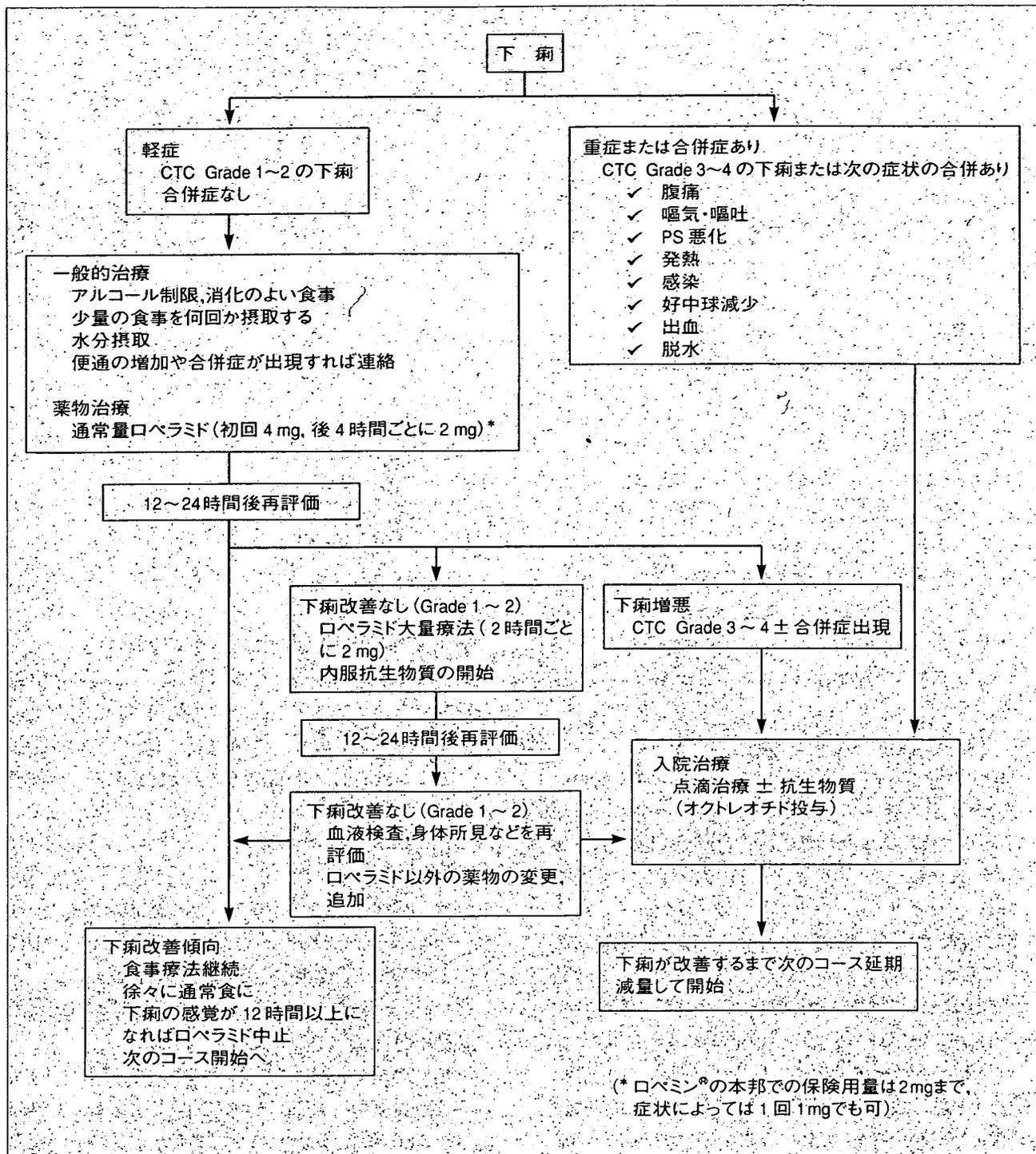
下痢を起こしやすい薬物としては5-FU、イリノテカン、メトトレキサートなどがあげられる。抗癌剤に起因する下痢は早期に起こるコリン作動性に生じる下痢と、投与後数日~2週ぐらいで生じる抗癌剤の腸管粘膜障害による下痢の大きく2種類に分けられる。

イリノテカンはコリン作動性による早発性の下痢を引き起こす代表的な薬剤で、投与後蠕動亢進、発汗などととも発症する。前投薬に硫酸アトロピンを加えることでコントロール可能である。遅発性下痢はイリノテカンの容量制限毒性で、投与後数日~2週間のうちに発症する。イリノテカンの代謝酵素である uridine diphosphoglucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) の遺伝子変化による活性の低下があると、イリノテカンの活性体 SN-38の代謝が遅延し下痢などの副作用が重症化することが報告されている。

5-FUによる下痢はロイコボリン (LV) との併用により増強される。5-FUの代謝酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 欠損のある患者では強い副作用が出現し、骨髄抑制や口内炎、下痢などの合併により治療関連死亡の可能性があり注意が必要である。

2. 下痢に対する治療

抗癌剤による下痢の治療の基本は対症療法である。腸管に負担をかけないような食事に変更し、症状が強い場合は腸管安静 (絶食) とし、点滴で水分、電解質補給を十分に行う。嘔吐、発熱、脱水、骨髄抑制などを合併する場合には入院のうえ治療を行う (図1)。



[文献4)より引用]

図1 抗癌剤起因性下痢の対処

薬物療法としてはロペラミド (ロペミン®), オクトレオチド (サンドスタチン®), アヘンチンキ, ビスマス製剤, タンニン酸アルブミン (タンナルビン®) などがあげられる。

ロペラミドは腸管運動を抑制すると同時に, 腸管における水分・電解質の分泌を抑止し吸収を促進させ強

力な止痢作用を有している。ロペラミド大量療法はロペラミド 2 mg を下痢症状の発現とともに 2 時間ごとに服用する方法で, イリノテカンによって引き起こされる下痢のほとんどが 3 日以内にコントロール可能であったと報告されている。

オクトレオチドはソマトスタチンの合成アナログ

で、下痢を引き起こす vasoactive intestinal peptide (VIP) などの消化管ホルモンの分泌を抑えたり、腸管分泌の抑制・吸収促進を促したりすると考えられている。ASCO のガイドラインではオクトレオチド 100~150 μg を 1 日 3 回皮下注射または 25~50 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 持続点滴の使用が勧められているが、本邦では下痢に対する使用は保険適応外である。

その他症状に合わせてコデインやビスマス、タンニン酸アルブミンなどを併用し、発熱や骨髄抑制を合併する場合には G-CSF や抗生物質の投与を考慮する。

おわりに

消化器癌で多く使用する抗癌剤は比較的強い消化器毒性を有し、治療の継続を左右するため適切な対処が重要である。これらの症状は原病の増悪でも認められることがあり、コントロール可能であった副作用が強くなった場合には、脳転移や腹膜病変の評価も同時に必要である。

文 献

- 1) Kris, M. G., Hesketh, P. J., Somerfield, M. R., Feyrer, P., Clark-Snow, R., Koeller, J. M., Morrow, G. R., Chinnery, L. W., Chesney, M. J., Gralla, R. J. and Grunberg, S. M.: American society of clinical oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. J. Clin. Oncol., 24: 2932~2946, 2004.
- 2) National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology: Antiemesis, v. 1.2007, <http://www.nccn.org>
- 3) Rubenstein, E. B., Peterson, D. E., Schubert, M., Keefe, D., McGuire, D., Epstein, J., Elting, L. S., Fox, P. C., Cooksley, C. and Sonis, S. T.: Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer, 100: 2026~2046, 2004.
- 4) Benson, A. B., 3rd., Ajani, J. A., Catalano, R. B., Engkeling, C., Kornblau, S. M., Martenson, J. A., Jr., McCallum, R., Mitchell, E. P., O'Dorisio, T. M., Vokes, E. E. and Wadler, S.: Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. J. Clin. Oncol., 22: 2918~2926, 2004.



定価2,310円 (本体2,200円+税)

1. 病理医から消化器外科医へのメッセージ
一標本を大切に作る病理のわかる消化器外科医とは
2. 食道癌に伴うルゴール不染帯の解釈
3. 食道浸潤を伴う胃上部胃癌の癌進展状態に
どのような特徴があるのか
4. 胃過形成ポリープの安易な摘除は回避せよ
5. 十二指腸に浸潤を示す進行胃癌の切除・郭清範囲は
どこまで必要か
6. 肝細胞癌に併存する結節性病変のうち
治療の対象となる病変は
7. 膵癌 TS' 1 の組織学的進展度の幅は広く、
すべてが予後良好とはいえない
8. 膵管内乳頭粘液性腺癌の水平・垂直方向への
進展において外科治療上の注意点は何か
9. 肝門部胆管癌進展様式と
肝臓側切除断端の臨床病理学的特徴
10. 側方発育型大腸腫瘍 (LST) の治療に
消化器外科医はどう関わるべきか