

図1 治療経過 (症例1)

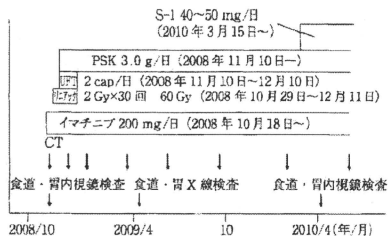


図4 治療経過 (症例2)

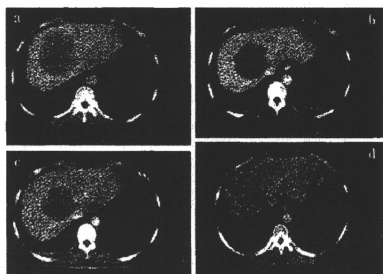


図2 肝転移巣CT所見の変化 (症例1)
a: 2005年8月25日。b: 2005年10月15日。
c: 2005年11月25日。d: 2010年5月14日。

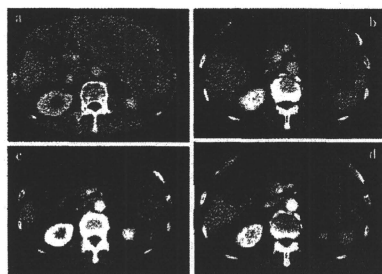


図5 胃GIST CT所見の変化 (症例2)
a: 2008年10月20日。b: 2009年1月19日。
c: 2009年8月21日。d: 2010年6月7日。

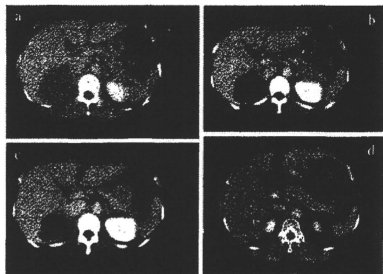


図3 肝転移巣CT所見の変化 (症例1)
a: 2005年8月25日。b: 2005年10月15日。
c: 2005年11月25日。d: 2010年5月14日。

投与15日目のCT検査にて低吸収域、液状変性が認められ、現在まで約4年6か月間イマチニブ200 mg/日の投与を継続しているが、著明な縮小を続けている(図2, 3)。

症例2患者は82歳、男性。

主訴: 食欲不振、ふらつき。

家族歴、既往歴: 特記することなし。

現病歴: 2008年9月ごろより食欲不振、ふらつきを来し近医を受診、腹部の巨大腫瘍を触知されたため、近くの総合病院へ紹介、入院となった。精査の結果、胃の壁外性巨大GIST (c-kit (+))、食道癌 (Ut~Mt, 2型) と診断され、当科紹介となった。また、高度貧血 (Hb 4.9 g/dL, RBC $139 \times 10^4/\mu\text{L}$) が認められ、6単位の輸血を受け、Hb 11.3 g/dL, RBC $348 \times 10^4/\text{mL}$ に改善していた。

入院時現症: 身長166 cm, 体重48 kg。全身衰弱著明、心窩部を中心に超手拳大の可動性のない腫瘍を触知した。

治療経過: 血液所見、腫瘍マーカーに異常は認められず、CT検査にて胃壁外性に発育する巨大な腫瘍を認め、膀胱尾部、横行結腸への浸潤が疑われた。また、食道内視鏡検査ではUt~Mtに広範な食道癌が認められた。全身衰弱著明、胃GISTの周囲浸潤を考慮し、GISTに対しては2008年10月18日からイマチニブ200 mg/日の

投与を開始、食道癌に対してはリニアック60 Gy (2 Gy × 30回)、UFT 200 mg/日を行った(図4)。GISTはイマチニブ投与開始2か月後のCT検査にて低吸収域、液状変性が認められ、現在まで約1年6か月間イマチニブ200 mg/日の投与を継続しているが、著明な縮小を続けている(図5)。食道癌はリニアック終了約6か月後の食道X線造影にてCRであったが、1年6か月後の現在、再燃を認めており、S-1 40~50 mg/日の投与を開始している。

II. 考 察

GISTの遺伝子変異に関しては、c-kit遺伝子が90% [エクソン11 (67%), 9 (18%), 13 (2%), 17 (2%)], PDGFRA遺伝子が5%と報告されており¹⁾、切除不能・転移GISTに対してイマチニブ400 mg/日の投与を行った場合、CR+PR 68.5%、CR+PR+SDが82.2%とされている¹⁾。MSTは49~57か月、無増悪生存期間中央値18~20か月、抗腫瘍効果発現までの期間の平均は2.7か月(0.8~39か月)とされている¹⁾。また、病勢コントロールが得られた場合、ならびに耐性・PD症例でもイマチニブを中断すると腫瘍が増大するため、投与の継続が必要であるとされている¹⁾。自験例はイマチニブ200 mg/日の投与ではあるが、症例1では投与2週目ごろから、症例2では投与2か月目ごろから抗腫瘍効果と考えられる低吸収域、液状変性が認められ、以後、縮小が続いている。イマチニブ200 mg/日以下の投与による奏効

例の報告は最近散見されるようになっており²⁻⁴⁾、長期間の投与が必要な場合が多く、今後、少量長期投与の重要性に関する検討が必要であると考えられた。

結 語

直腸GISTの多発性肝転移、ならびに胃壁外性巨大GISTに対し、イマチニブ200 mg/日の少量長期投与を行い、著明な縮小を続けている2症例を報告した。

近年、少量長期投与の有効例の報告が散見されるとともに、耐性・PD症例に対する継続投与の意義も報告されており、GISTに対する分子標的治療薬の少量長期継続投与の意義を強調した。

本論文の要旨は第32回日本癌局所療法研究会において発表した。

文 献

- 1) 西田俊朗: GIST ビジュアルガイド. NOVARTIS oncology, 2008.
- 2) 後藤順一, 北 健吾, 河合昭昭・他: メシル酸イマチニブが有効であった小腸原発 gastrointestinal stromal tumor 肝転移の2例. 日腫外会誌 66(6): 1950-1954, 2005.
- 3) 横井公良, 田中宣威, 石川紀行・他: 再発小腸GISTに対しGlivecの低用量投与にて奏効を示した1例. 日癌治療会誌 40(2): 460, 2005.
- 4) 吉田 徹, 小原 眞, 佐藤耕一郎・他: メシル酸イマチニブが奏効した胃GISTの2例. 日腫外会誌 39(7): 1054, 2006.

胃癌化学療法中に発症したニューモシスチス肺炎の1例

三代 雅明*1 飯島 正平*1 間狩 洋一*1 山口 充洋*2 加藤 文*1
 阪本 卓也*1 土井 貴司*1 星 美奈子*1 三宅 泰裕*1 大島 聡*3
 加藤 健志*1 黒川 英司*1 吉川 宣輝*1 小島 治*3

[Jpn J Cancer Chemother 37(12): 2412-2414, November, 2010]

A Case of Pneumocystis Pneumonia during Chemotherapy for Gastric Cancer: Masaaki Miyoshi*, Shohei Iijima*, Yoichi Makani*, Mitsuhiro Yamaguchi*, Aya Kato*, Takuya Sakamoto*, Takashi Doi*, Minako Hoshi*, Yasuhiro Miyake*, Satoshi Oshima*, Takeshi Kato*, Eiji Kurokawa*, Nobuteru Kikkawa*1 and Osamu Kojima*3 (*1Dept. of Surgery, and *2Dept. of Internal Medicine, Minoh City Hospital, *3Kojima Clinic)

Summary

We report a death case of a man in his sixties with pneumocystis pneumonia during chemotherapy for gastric cancer. He was diagnosed with cStage IIIb (T4a, N2, H0, P0, M0). Because of bulky N2, systemic chemotherapy of S-1 and CDDP was performed from April 2009. But no reductions were noted after 2 courses. We next treated this patient with S-1 and CPT-11. He had also received corticosteroid treatment for nausea. Because of high fever and choke, he came to our hospital at day 12 in 3 courses, and a severe respiratory failure occurred. CT of the chest showed diffuse ground-glass bilateral opacities, and we immediately started a treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole and corticosteroid for the possibility of pneumocystis pneumonia. We finally deduced pneumocystis pneumonia from markedly elevated serum beta-D-glucan and PCR positive after hospitalization. In spite of early treatments, he died of bacterial pneumonia and gastric cancer. We should be careful of pneumocystis pneumonia during chemotherapy and corticosteroid treatment. Key words: Gastric cancer, Pneumocystis pneumonia, Chemotherapy

要旨 症例は60歳台、男性。腹痛と黒色便を主訴に2009年4月当院を受診され、bulky N2を伴う2型進行胃癌(T4a, N2, H0, P0, M0, cStage IIIb)と診断した。S-1+CDDP療法を施行するもPDとなったため、S-1+CPT-11療法に変更した。その際、化学療法に伴う吐気に対してステロイドも内服していた。3コース目第12病日に高熱と呼吸苦で当院を受診され、急激に進行する呼吸不全のため同日人工呼吸器管理となった。胸部CT検査にて両肺野にすりガラス状陰影が多発し、PCP、菌毒性肺炎などを疑い入院直後よりST合剤、ステロイドを含む治療を開始した。入院後の検査でβ-D-グルカン高値・PCR検査陽性であり、PCPと診断した。早期治療にもかかわらず人工呼吸器からの離脱はできず、細菌性肺炎の合併、胃癌の進行も併い入院第51日目に原病死した。化学療法やステロイド投与時には、致死的なPCPの発症に十分な注意が必要である。

はじめに

ニューモシスチス肺炎(pneumocystis pneumonia: PCP)は、致死的な日和見感染症として知られている。特に後天性免疫不全症候群(AIDS)患者において重要な感染症とされ、化学療法中やステロイド治療中などの患者においても注意が必要であるが、消化器癌治療中に発症したPCPの報告は少ない。今回胃癌に対する外来化学療法中にPCPを発症し、最終的には人工呼吸器から離脱

できず原病死した症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 60歳台、男性。
既往歴: なし。
家族歴: 特記事項なし。
現病歴: 腹痛と黒色便の精査目的で2009年4月に当院を受診となった。上部消化管内視鏡検査、CT検査でbulky N2を伴う2型進行胃癌(T4a, N2, H0, P0, M0。

*1 箕面市立病院・外科

*2 同 内科

*3 こじまクリニック

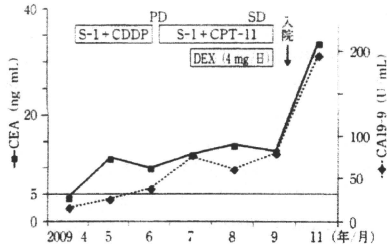


図1 治療経過

S-1 80 mg m² day 1~21)+CDDP 60 mg m² (day 8) 併用療法を2コース施行後PDとなったため、S-1 80 mg m² (day 1~14)+CPT-11 150 mg m² (day 1) 併用療法に変更した。7月末から吐気に対してdexamethasone (DEX) 4 mg 日⁻¹ (=PL 25 mg)を開始している。

cStage IIIB)と診断した。患者と相談の上、まずは術前化学療法を施行する方針となった。化学療法はS-1 (80 mg m²)+CDDP (60 mg m²)を選択した。

治療経過(図1):2009年4月より一次療法を開始した。治療終了時にPDが確認されたため、二次療法としてS-1 (80 mg m²)+CPT-11 (150 mg m²)療法を開始した。3コース目開始時点でその効果はSDであった。また吐気・全身倦怠感に対して7月末からdexamethasone (4 mg/日)を開始し、その効果は良好であった。この間grade 3以上の有害事象は認めなかった。3コース目第10病日から断続的な38℃台の発熱を認めるようになった。第12病日の夕方から39℃台の発熱とともに全身倦怠感が増強し、呼吸苦も認めためたため当院救急外来を受診され、急激な呼吸不全の進行のため同日人工呼吸器管理となった。

入院時現症:体温39.4℃、血圧102/58 mmHg、脈拍99 分、SpO₂ 88% (room air)、呼吸音:清。

入院時検査所見:WBC 3,900 μL、Hb 11.3 g dL、Plt 9.5×10⁴ μL、CRP 5.42 mg dL、尿中レジオネラ抗原陰性、尿中肺炎球菌莢膜抗原陰性、インフルエンザA・B陰性、サイトメガロウイルスIgM陰性、喀痰・咽頭・血液培養陰性。

胸部CT検査(図2):両側下葉・末梢優位にすりガラス状陰影が多発していた。

入院経過(図3):呼吸器内科と相談の上、画像所見・臨床症状・経過などからPCP・薬剤性肺炎を疑い、また細菌性・ウイルス性肺炎などの可能性も考慮し、入院直後からST合剤、抗菌薬、抗真菌薬、ステロイドパルス療法を開始した。入院後の検査で、β₂-グルカン 600 pg mL以上と高値であるとともに、気管支肺胞洗浄液

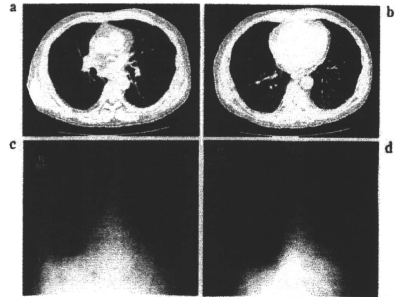


図2 胸部CT, X線検査

- a,b:入院時の胸部CT検査。両側下葉・末梢優位にすりガラス状陰影が多発している。
c:入院時の胸部X線検査。
d:入院第14日目の胸部X線検査。両肺野の透過性は改善している。

ニューモシスチスPCR検査陽性であることからPCPと診断した。治療開始後徐々に呼吸状態は改善し、β₂-グルカン・CRPともに低下傾向であった。胸部X線にても透過性の改善を認め、いったんはPCPの改善を認めたが、その後細菌性肺炎の増悪と改善を繰り返し、さらには胃瘍の進行も伴い、入院第51日目に原病死した。

II. 考 察

PCPは日和見感染症の代表として広く認識されている。発熱、呼吸困難、咳嗽が主な症状とされ、早期からの酸素飽和濃度の低下、X線、CT検査ではびまん性すりガラス陰影が斑状・地図状に分布することが特徴的といわれている。確定診断は菌体の検出であるが、検出頻度は低い。針谷¹⁾によると、自覚症状、低酸素血症、画像所見に加えて菌体検出があれば診断は確実であるが、菌体が検出されない場合でもβ₂-グルカンの上昇またはPCR検査陽性であればPCPの可能性が高いと判断し速やかに治療を開始すべきとしている。治療に関しては、鳴河²⁾によると、ST合剤とペンタミジンがあるが、効果の面からST合剤を第一選択としている。また治療により崩壊した虫体による免疫反応に誘発されたサイトカインにより、肺構造的崩壊や線維化による呼吸不全の増悪が生じると考えられており、ステロイドの併用が重要であり、重症例ではステロイドパルス療法が必要であるとしている。non-HIVのPCPの予後は不良で、Yale³⁾は、PCPを発症したnon-HIV患者の43%に急性呼吸不全が生じ、さらにその死亡率は66%に達したと報告している。また発症リスクについては、白血病では16%、造血幹細

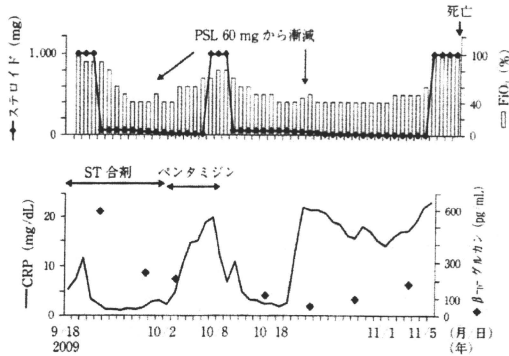


図3 入院経過

いったんはPCPの改善を認めたが、その後は細菌性肺炎の増悪と改善を繰り返し、さらには胃癌の進行も伴い入院第51日目に原病死した。

脳移植後は5~16%であり、それらについては予防策がガイドライン化されているが、それ以外の疾患についてはST合剤の副作用が懸念されるため、今のところ予防投与の適応、投与量など一定の見解は定まっていない。Greenら⁴⁾はST合剤の重大な副作用の頻度が約3.1%であり、PCPの予防投薬の条件として、その背景疾患におけるPCP発症リスクが3.5%以上であることをあげている。胃癌治療中のPCPの報告は少なく⁵⁾、和文検索でも1例のみであった。Yaleら³⁾は、non-HIVのPCP 116例の基礎疾患として固形腫瘍が12.9%であったと報告しているが、そのうち胃癌の報告はなく、Sepkowitzら⁶⁾も同様に142例を分析しているものの、消化器癌での報告はなかった。

以上の報告から考察すると、本症例では入院直後から積極的にPCPを疑い適切な治療を行ったが人工呼吸器より離脱できなかった。non-HIVのPCPによる死亡率は高いものの、胃癌での発症リスクはたいへん低いと考えられ、予防投薬は行われるとしても対象を限定して慎重に行われるべきものと思われる。胃癌治療中の患者でも、PCPの発症には十分に注意すべきであると考えられる。

本論文の要旨は第32回日本癌局所療法研究会において発表した。

文 献

- 1) 針谷正祥: ニューモシスチス肺炎. 内科 97(4): 680-683, 2006.
- 2) 鳴河宗総, 安岡 彰: 知っておきたい真菌感染症~ニューモシスチス肺炎の診断, 治療~. 呼吸器科 6(1): 80-86, 2004.
- 3) Yale SH and Limper AH: Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 71(1): 5-13, 1996.
- 4) Green H, Paul M, Vidal L, et al: Prophylaxis of pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 82(9): 1052-1059, 2007.
- 5) 根本 洋: 消化器癌抗腫瘍治療中に発症した重症呼吸器感染症により死亡した3例. 感染症誌 (臨増) 82: 339, 2008.
- 6) Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, et al: Pneumocystis carinii pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA* 267(6): 832-837, 1992.

残胃癌術後リンパ節再発に対して CPT-11+CDDP 併用療法が奏効した1例

大島 聡 間狩 洋一 飯島 正平 加藤 健志 三宅 泰裕
星 美奈子 土井 貴司 三代 雅明 阪本 卓也 加藤 文
黒川 英司 吉川 宣輝*

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(12): 2455-2457, November, 2010]

A Successful Case with CPT-11+CDDP Chemotherapy for Recurrent Gastric Cancer of the Remnant Stomach:
Satoshi Oshima, Yoichi Makari, Shouhei Iijima, Takeshi Kato, Yasuhiro Miyake, Minako Hoshi, Takashi Doi, Masaaki Miyo,
Takuya Sakamoto, Aya Kato, Eiji Kurokawa and Nobuteru Kikkawa (Dept. of Surgery, Minoh City Hospital)

Summary

We report a successful case with irinotecan (CPT-11 60 mg/m²) + cisplatin (CDDP 30 mg/m²) chemotherapy (once in 2 weeks) for recurrent gastric cancer of the remnant stomach. A 77-year-old man was performed a distal gastrectomy for duodenal ulcer 42 years ago. He had a total gastrectomy for gastric cancer of remnant stomach when he was at 73 years old. After the surgery, we treated this patient with S-1 mono-therapy for five courses. However, we finished this treatment for lymph-node metastases. Next we treated him with CPT-11+CDDP. An abdominal CT revealed a CR after 6 courses. We finished this treatment after 12 courses for anemia (grade 3). After the treatment, the metastatic lymph-nodes appeared in no change. So we considered that CR was continued for 3.5 years. Key words: Remnant stomach, Gastric cancer, Chemotherapy

要旨 残胃癌術後に空腸腸間膜リンパ節転移を来した症例に対して、irinotecan (CPT-11 60 mg/m²) + cisplatin (CDDP 30 mg/m²) 併用療法 (2週間隔投与) を行い、長期CRを得た1例を報告する。症例は77歳、男性。35歳時、十二指腸潰瘍に対して胃切除術 (Billroth II法) を施行。73歳時 (2005年10月) 胃空腸吻合部の3型胃癌で残胃全摘術を施行した。術後S-1 120 mg/日を5コース施行したが、2006年6月、腫瘍マーカーの増加、空腸腸間膜のリンパ節腫大を認めリンパ節再発と診断され、CPT-11+CDDP 併用療法に変更した。9月、腫瘍マーカーは正常値となり、12月には腹部CT上リンパ節の腫大は認めなくなりCRと診断された。2007年1月、貧血 (grade 3) のため計12コースを施行して化学療法を中断し、その後、経過観察とした。以後、3年6か月間、腫瘍マーカーは正常域にあり、画像検査上、明らかな再発は認められない。

はじめに

残胃癌は発見時には進行癌であることが多いが、残胃の血行動態やリンパ流は通常の胃に比べて大きく変化しており、リンパ節郭清を含めた系統的手術の施行は困難なことが多い。今回、われわれは残胃癌術後に空腸腸間膜リンパ節転移を来した症例に対して、CPT-11+CDDP 併用療法を行い、長期CRが得られている1例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 77歳、男性。

主訴: 特になし。

既往歴: 35歳時、十二指腸潰瘍に対して胃切除術 (Billroth II法) を施行。糖尿病、内服加療中。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2005年9月の検診で、胃空腸吻合部に3型病変を指摘され当科へ紹介された。

入院時現症: 身長171 cm、体重67 kg。胸腹部に異常は認めず。

* 箕面市立病院・外科

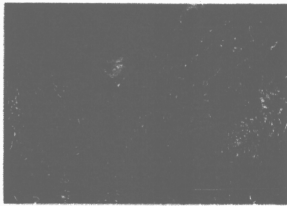


図1 切除標本
胃空腸吻合部に4.0×3.5 cm大の3型病変を認める。

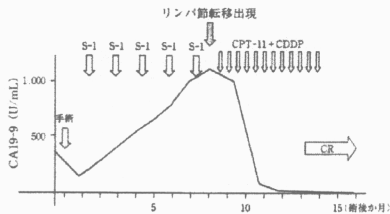


図2 治療経過

術後14か月以降は、化学療法は施行せず経過観察のみ。
術後12か月以降は、CA19-9の値は正常範囲内。

入院時血液検査所見: HbA_{1c} 6.9%, CA19-9 359 U/mL。左記以外に異常値なし。

上部消化管内視鏡検査所見: 残胃の胃空腸吻合部に3型病変(組織型 tub 2)を認める。

手術: 2005年10月、残胃全摘術、脾合併切除術施行。吻合部付近の空腸腸間膜のリンパ節に腫大を認め、腫大は上腸間膜動脈周囲のリンパ節まで続いていた。

切除標本所見: 胃空腸吻合部に4.0×3.5 cm大の3型病変を認める(図1)。

病理組織学的所見: tub 2, ly1, v3, CY0, PM(-), DM(-), No. 1, No. 3, No. 10およびNo. J1, No. J2(空腸腸間膜のリンパ節)に転移を認めた。pT2(SS), pN2, sP0, sH0, cM0, fStage IIIA。

術後経過: 術後4週後よりS-1(120 mg/日)を開始した。5コース終了時、CA19-9の上昇と腹部造影CT検査で空腸腸間膜リンパ節の腫大を認め(図2, 3)、リンパ節再発と診断し、S-1投与を中止した。二次療法としてCPT-11(60 mg/m²) + CDDP(30 mg/m²)併用療法(2週間隔投与)を開始した。4コース投与後、CA19-9は正常値となり、10コース投与後には腹部CT上リンパ節の腫大は認めなくなりCRと診断された(図2, 3)。

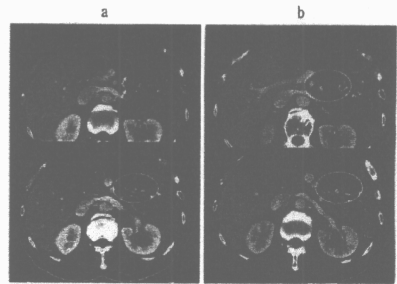


図3 腹部造影CT所見

- a: 2006年6月。S-1 5コース終了時、空腸間膜リンパ節の腫大を認める。
b: 2006年12月。CPT-11+CDDP併用療法10コース終了時、リンパ節の腫大は消失した。

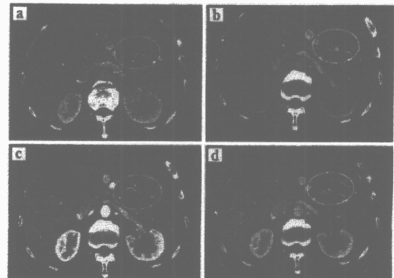


図4 腹部造影CT所見

- a: 2006年6月。S-1 5コース終了時、空腸間膜リンパ節の腫大を認める。
b: 2006年12月。CPT-11+CDDP併用療法10コース終了時、リンパ節の腫大は消失した。
c: 2007年4月。化学療法終了4か月後、リンパ節の腫大は認めない。
d: 2010年6月。化学療法終了42か月後、リンパ節の腫大は認めない。

当初、副作用は grade 1 の悪心・嘔吐のみであったが、9コース施行後に grade 3 の貧血を認め、輸血を要するようになった。2006年1月、貧血(grade 3)のため、計12コースを施行してCPT-11+CDDP併用療法を中断した。その後、貧血は速やかに改善したが、患者の希望で化学療法は再開せず経過観察とした。以後、3年6か月間、CA19-9は正常域にあり、4か月ごとに腹部造影CTで経過をみているが、明らかな再発は認められない(図4)。

II. 考 察

胃切除術の行われた残胃は、通常の胃と比べてリンパ流が大きく変化する¹⁾。本症例のような Billroth II 法再建例の吻合部浸潤癌では吻合部空腸間膜内リンパ節は第1群リンパ節とし、吻合部空腸動脈起始部リンパ節は第2群リンパ節として郭清に臨むべきであるとした報告もある²⁾。しかし、輸入脚側の空腸間膜リンパ節を完全に郭清しようとするれば、十二指腸水平脚末端の血流維持が困難となり、十二指腸合併切除も考慮すべき状況が予想され、実際の臨床の場では完全な郭清は困難な症例が多いと予想される。本症例でも、リンパ節腫大が上腸間膜動脈周囲のリンパ節にまで及び、完全な郭清は困難な状況にあった。したがって、残胃癌の治療成績向上には術後化学療法が重要になると考えられる。現在、S-1を軸とした療法が一次療法として定着しているが、S-1不応症例に対する二次療法として何を選択するかという問題がある。CPT-11+CDDP併用療法はBokuらが奏効率48%、MST 272日と良好な成績を上げたが、重篤な副作用が問題であった³⁾。KoizumiらはCPT-11(60 mg/m²)とCDDP(30 mg/m²)をbi-weekly投与し、奏効率32.5%、MST 288日、二次療法症例で奏効率20%、MST

274日と良好な成績を報告し、重篤な副作用もほとんど認めなかった⁴⁾。S-1不応例である本症例にCPT-11+CDDP併用療法を施行し、3年6か月間にわたる長期CRを得た。副作用は貧血(grade 3)のみであった。CPT-11+CDDP併用療法は二次療法の選択肢の一つとして有望である可能性が示唆された。

本論文の要旨は第32回日本癌局所療法研究会において発表した。

文 献

- 1) 加藤 誠, 高橋 滋, 井川 理・他: 血管造影所見からみた残胃癌のリンパ節転移経路. 日消外会誌 25(4): 1000-1006, 1992.
- 2) 山田真一, 岡島邦雄: 残胃癌の臨床病理学的背景と進行度因子について. 外科治療 57: 285-290, 1987.
- 3) Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, et al: Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 17(1): 319-323, 1999.
- 4) Koizumi W, Kurihara M, Satoh A, et al: A phase I/II study of bi-weekly irinotecan plus cisplatin in the treatment of advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 25(2B): 1257-1262, 2005.

切除不能・再発癌に対する 分子標的治療と最新化学療法

Current chemo- and molecular targeting-therapy for unresectable/recurrent colorectal cancer

富田 尚裕*
Naohiro Tomita

野田 雅史**
Masafumi Noda

松原 長秀**
Nagahide Matsubara

外賀 真***
Makoto Gega

塚本 潔***
Kiyoshi Tsubamoto

久野 隆史***
Takashi Kuno

山岸 大介***
Daisuke Yamagishi

●要旨●近年の切除不能・再発大腸癌に対する化学療法の進歩は著しく、生存期間中央値は30カ月に及ぼうとしている。これは、5-FU, CPT-11, oxaliplatinなどの強力な抗癌剤に bevacizumab, cetuximabなどの分子標的治療薬を加えたコンビネーションレジメンに負うところが大きい。切除不能の転移巣が化学療法後に治癒切除される症例も増加しており、手術との連携によって“治療 cure をめざす化学療法”の概念も出てきている。分子標的治療薬は、その作用機序において癌細胞の増殖などに関わる特定の分子を標的としていることから“個別化治療”のモデルケースとしてもその重要性は高い。現在まで多くのエビデンスが海外で作られてきたが、今後わが国においても大規模臨床試験によるエビデンスの構築が急務である。

● key words : 進行再発大腸癌, 化学療法, 分子標的治療薬, 臨床試験, 個別化治療

はじめに

最近10年間で、進行再発大腸癌に対する化学療法は飛躍的に進歩した。それは、5-FU, CPT-11, oxaliplatinの3つの cytotoxic key drug によるコンビネーションレジメンの成果でもあったが、最近では bevacizumab, cetuximab といった分子標的治療薬の追加によって、更なる生存期間の延長が達成され、今や大腸癌は比較的予後良好な癌腫の1つであるような印象すらある。大腸癌に対する化学療法全般については、昨年の本誌第32巻第13号に三嶋らの詳細な総説¹⁾があり、参照されたい。本稿では、進行再発大腸癌の化学療法における分子標的治療薬の位置づけとそれを含んだ国内外の臨床試験の紹介を中心に概説することとする。

進行再発大腸癌に対する 化学療法の概要

大腸癌における3つの cytotoxic key drug(5-FU,

CPT-11, oxaliplatin)を最終的にすべて使い切ることが、患者の生存期間と相関するという報告がある²⁾。これに2種の異なった作用機序の分子標的治療薬、すなわち、腫瘍の血管新生阻害作用を有する抗 VEGF モノクローナル抗体である bevacizumab (アバスタ[®])と腫瘍増殖などに関係する EGF レセプター下流のシグナル伝達を阻害する抗 EGFR モノクローナル抗体である cetuximab (アービタックス[®])や panitumumab を含めた5種の異なった薬剤すべてを最終的に使い切ろうというのが現在の大腸癌化学療法の基本コンセプトである。作用機序の異なる2種の分子標的治療薬の併用によって最大限の臨床効果を得ようとする試みは非常に魅力的なアプローチであるが、残念ながら現在までの複数の臨床試験はすべて negative な結果に終わっている(表1)。この中の代表的な第Ⅲ相試験である CAIRO-2試験では、XELOX (capecitabine+oxaliplatin)+bevacizumab に対する cetuximab の上乗せ効果を検証しているが、併用によって予後はむしろ不良となり、現時点では同時併用のレジメンは推奨されない³⁾。しかしながら後述するように、複数の分子標的治療薬の併用による予後向上への探求に関しては現在もいくつかの臨床試験が進行中である。

近年の進行・再発大腸癌化学療法による治療成績の向上を各レジメンの生存期間中央値で示したのが図1

* 兵庫医科大学外科学講座下部消化管外科教授
** 同講師 *** 同教室

表1 切除不能・進行再発大腸癌に対する分子標的治療薬の併用に関する臨床試験

study title	phase	line	regimen	RR (%)	PFS (m)	OS (m)			
BOND-2*	II	2nd	Cetu+Bev vs Cetu+Bev+CPT-11	20 37	4.9 7.3	11.4 14.5			
			PACCE**	II/III	1st	FOLFOX+Bev vs FOLFOX+Bev+Pani	46 45	11.1 9.6	not reached 19.3
FOLFIRI+Bev vs FOLFIRI+Bev+Pani	39 43	10.7 10.6				20.5 20.7			
CAIRO-2***	III	1st				CAPOX+Bev vs CAPOX+Bev+Cetu	50.6 52.7	10.7 9.4	20.3 19.4

OS : overall survival, RR : response rate, PFS : progression free survival, Bev : bevacizumab, Cetu : cetuximab, Pani : panitumumab

* BOND-2 : Saltz, L. B., Lenz, H. J., Kindler, H. L., et al. : Randomized Phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer : The BOND-2 Study. *J. Clin. Oncol.*, 25 : 4557~4561, 2007.

** PACCE : http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=53&abstractID=10384

http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=53&abstractID=10392

*** CAIRO-2 : Tol, J., Koopman, M., Cats, A., et al. : Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 360 : 563~572, 2009.

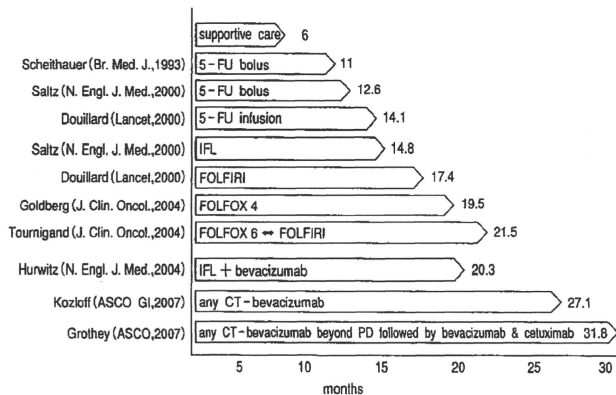


図1 進行・再発大腸癌に対する化学療法の変遷—生存期間中央値—

である。複数の cytotoxic drug のコンビネーションレジメンおよび、それらの sequential な継続によって生存期間の延長を達成してきた大腸癌化学療法における近年の最大の貢献はやはり分子標的治療薬の登場であろう。1st line, 2nd line での FOLFOX 療法, FOLFIRI 療法などに対する bevacizumab の上乗せ

効果は, AVF2107g, E3200, NO16966, BICC-C など複数の大規模臨床試験によって示され⁶⁻⁷⁾, 同様に cetuximab の上乗せ効果も BOND, CRYSTAL, OPUS などの臨床試験によって示されてきた⁸⁻¹⁰⁾. bevacizumab, cetuximab の有用性を確立したこれら過去の大規模臨床試験はすべて海外のものである

表2 切除不能・進行再発大腸癌に対する bevacizumab の臨床試験 (phase III)

study title	line	regimen	dose of Bev (mg/kg)	RR (%)	PFS (m)	OS (m)
AVF2107g*	1st	IFL+placebo vs IFL+Bev	5	34.8	6.2	15.6
				44.8	10.6	20.3
NO16966**	1st	FOLFOX4+placebo vs FOLFOX4+Bev	5 (FOLFOX+) 7.5 (XELOX+)	38 (chemo+placebo)	8.0 (+placebo)	19.9 (+placebo)
		vs XELOX+placebo		38 (chemo+Bev)	9.4 (+Bev)	21.3 (+Bev)
		vs XELOX+Bev				
BICC-C***	1st	FOLFIRI+Bev vs mIFL+Bev	5 7.5	58	11.2	not reached
				54	8.3	19.2
E3200*4	2nd	FOLFOX vs FOLFOX+Bev	10	21.8	4.8	10.8
				9.2	7.2	12.9

* AVF2107g : Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., et al. : Bevacizumab plus Irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N. Engl. J. Med., 350 : 2335~2342, 2004.

** NO16966 : Saltz, L. B., Clarke, S., Diaz-Rubio, E., et al. : Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : A randomized phase III study. J. Clin. Oncol., 26 : 2013~2019, 2008.

*** BICC-C : Fuchs, C., Marshall, J., Mitchell, E., et al. :

http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=35441

*4 E3200 : Giantonio, B. J., Catalano, P. J., Meropol, N. J., et al. : Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer : Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J. Clin. Oncol., 25 : 1539~1544, 2007.

が、その一覧を表2, 3にそれぞれ示した。興味深いことに、bevacizumabに関しては、少なくとも現時点では大腸癌に対する単剤での治療効果は示されておらず、一方、cetuximabは、5-FU, oxaliplatin, CPT-11すべてが奏効しなくなった症例を対象としたNCI CTG CO.17試験において、best supportive careに對して単剤で有意の予後延長効果を示している¹¹⁾。わが国においては未承認である panitumumab に関しても best supportive care に対する単剤での生存延長効果が示されており¹²⁾、これら EGFR 抗体医薬は 3rd line における有用性のエビデンスを有する唯一の治療薬剤でもある。

大腸癌の再発部位でもっとも頻度の高いのは肝であり、肝転移の制御は進行再発大腸癌の治療戦略上きわめて重要である。現在、化学療法後に肝切除、とくに治療的肝切除 (RO切除) の施行できる症例が増えてきている。それとともに、切除不能の転移症例に対する化学療法的位置づけが、従来の姑息的治療から化学療法後の根治的切除の可能性を含めた治療へと大きくシフトしてきている。表4に最近の報告からのレジメ

ン別の肝切除の割合を示したが、それぞれの症例数も少なく現時点ではどのレジメンが最適かの結論は出ず、症例ごとにそれぞれのレジメン特有の副作用なども考えあわせて検討する必要がある。また過去の報告例の metaanalysis からはレジメンの奏効率と RO 切除の割合にはある程度正の相関がみられることも報告されており¹³⁾、より抗腫瘍効果の高いレジメンの選択が望ましいとも考えられる。その観点からは、bevacizumab, cetuximab などの分子標的治療薬を含めて、どのようなレジメンが後の治療的転移巣切除の可能性への期待を含めた 1st line 治療として最適なのかについての大規模臨床試験での検証は最優先課題である。

ガイドラインで推奨される 現時点での標準治療

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン¹⁴⁾

海外の標準治療としてよく参照・引用されるのが NCCN のガイドラインであるが、本ガイドラインの

表3 切除不能・進行再発大腸癌に対する cetuximab の臨床試験 (phase III)

study title	line	regimen	RR (%)	PFS (m)	OS (m)
EPIC*	2nd	CPT-11 vs	4.2	2.6	10.0
		CPT-11+Cetu	16.4	4.0	10.7
CRYSTAL**	1st	FOLFIRI vs	KRASwt 39.7 KRASmt 36.1	KRASwt 8.4 KRASmt 7.7	KRASwt 20.0 KRASmt 16.7
		FOLFIRI+Cetu	KRASwt 57.3 KRASmt 31.3	KRASwt 9.9 KRASmt 7.4	KRASwt 23.5 KRASmt 16.2
NCI CTG CO. 17***	3rd	BSC+Cetu vs	KRASwt 12.8 KRASmt 1.2	KRASwt 3.7 KRASmt 1.8	KRASwt 9.5 KRASmt 4.5
		BSC	KRASwt 0.0 KRASmt 0.0	KRASwt 1.9 KRASmt 1.8	KRASwt 4.8 KRASmt 4.6

* EPIC : Sobrero, A. F., Maurel, J., Fehrenbacher, L., et al. : EPIC : Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J. Clin. Oncol., 26 : 2311~2319, 2008.

** CRYSTAL : Van Cutsem, E., et al. : ECCO/ESMO Congress 2009. Abstract No : 6077.

*** NCI CTG CO. 17 : Karapetis, C. S., Khambata-Ford, S., Jonker D. J., et al. : *k-ras* mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N. Engl. J. Med., 359 : 1757~1765, 2008.

表4 切除不能大腸癌肝転移症例におけるRO切除率

治療レジメン (試験名)	症例数	RO 切除率
FOLFOX/XELOX+BEV (N016966)*	n=211	12.3%
FOLFOX+BEV (First BEAT)*	n=350	15.4%
FOLFIRI+BEV (First BEAT)*	n=230	11.7%
FOLFOX+CET (OPUS)**	n=169	4.7%
FOLFIRI+CET (CRYSTAL)**	n=122	9.8%
FOLFOX+CET (CELIM)**	n=53	37.7%
FOLFIRI+CET (CELIM)**	n=53	30.2%

* Okines, A., Puerto, O.D., Cunningham, D., et al. : Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III N016966 trial. Br. J. Cancer, 101 : 1033~1038, 2009.

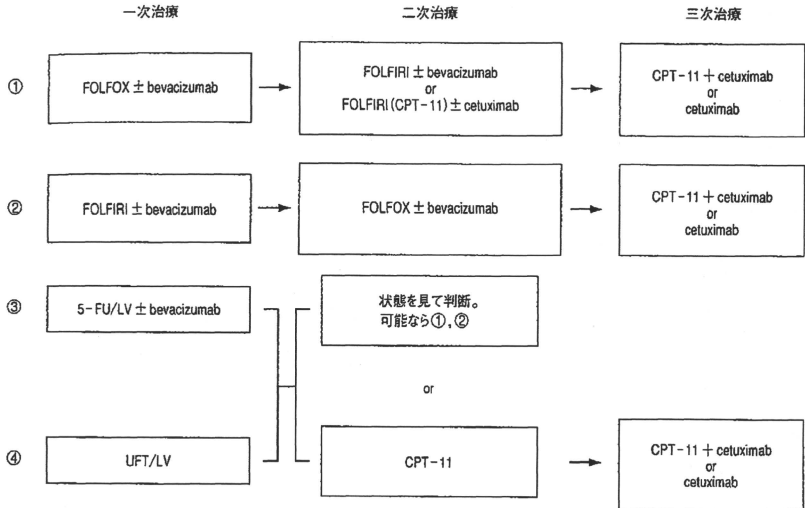
** Bokemeyer, C., Bondarenko, I., Makhson, A., et al. : Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J. Clin. Oncol., 27 : 663~671, 2009.

*** Bokemeyer, C., Bondarenko, I., Makhson, A., et al. : Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) : OPUS, a randomized phase II study. J. Clin. Oncol., 25 : 4035, 2007.

** Folprecht, G., Gruenberger, T., Hartmann, J. T., et al. : Cetuximab plus FOLFOX6 or cetuximab plus FOLFIRI as neoadjuvant treatment of nonresectable colorectal liver metastases : A randomized multicenter study (CELIM-study). 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract No 296.

近年の改訂ペースは非常に速い。2006年, 2007年には Version 1, 2 までであったものが, 2008年では Version 4, 2009年では 8月の時点で Version 3 となり, 同年11月30日にはすでに2010年の Version 1が生まれ, 今後もかなりの頻度で部分的改訂が行われるものと推測される。このように, 現在の大腸癌の化学療

法は日進月歩であり, 新しいエビデンスが次々と創出されて逐次ガイドラインに反映されていくのが海外の現状である。NCCNのガイドラインの詳細は Webなどを参照いただきたいが, 基本的には, 1st lineとして推奨されるレジメンは, FOLFOX (5-FU/LV+oxaliplatin) 療法, CapeOX (capecitabine+oxalipl-



【大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版】より引用・一部改変)
 図2 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法

atin) 療法, FOLFIRI (5-FU/LV+CPT-11) 療法, あるいは5-FU/LV 療法などの抗瘍剤のコンビネーションレジメンに分子標的治療薬の bevacizumab あるいは cetuximab (*KRAS* 遺伝子が wild type の場合のみ) の on, off を加えた形となっており, それにわが国ではあまり用いられないが, FOLFOXIRI (5-FU/LV+oxaliplatin+CPT-11) 療法も併記されている。FOLFOXIRI 療法については, GONO 試験において FOLFIRI 療法との比較がなされているが, response rate (RR), progression free survival (PFS) とともに, 化学療法後に肝切除を施行できた割合においても FOLFOXIRI 療法が有意に優れており¹⁵⁾, 今後, わが国においても検討する余地があるレジメンの1つであると考えられる。

2nd line 以降は, 原則的にはそれまでの化学療法で抵抗性を示した薬剤から別の薬剤に順次変更していく形式となっている。一次治療に bevacizumab を含めたレジメンを使用して progressive disease (PD) となった場合 (beyond PD) の bevacizumab の継続使用については, BRiTE 試験において bevacizumab 継続使用による予後延長効果が示されたが¹⁶⁾, あくまでも後向きの観察研究であり, この結果のみでの 2nd line 以降の bevacizumab の継続使用は

推奨されないというのが NCCN ガイドラインのスタンスである。

なお, NCCN ガイドラインでは, cetuximab, panitumumabの使用は KRAS wild typeに限ることが明記されており, 改訂された最新版においては, これらの使用に際して KRAS wild type の場合には後述する BRAF 遺伝子検査を行うことも推奨しており, BRAF 変異陽性の場合には使用を推奨しないことも付記している。

2. 大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版¹⁷⁾

一方, わが国の『大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版』においては, 海外での臨床試験から得られたエビデンスをもとに, わが国での保険承認条件なども勘案して図2のような記載となっている。基本的には, 1st lineには FOLFOX 療法, FOLFIRI 療法あるいは 5-FU/LV 療法に bevacizumab の on, off を考慮するレジメンが中心であり, それに加えて経口剤の UFT/LV 療法も併記されているが, 残念ながらこれらはいずれも日本人における大規模臨床試験のデータに基づくものではない。表5に, NCCN に代表される欧米のガイドラインで示された推奨レジメンとわが国の『大腸癌治療ガイドライン』で示されたレ

表5 進行再発大腸癌の化学療法における日本と欧米との違い

[大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版]	[NCCN ガイドライン]
<ul style="list-style-type: none"> ・経口5-FU 剤を含めたコンビネーションレジメンの記載はない ・1st line には, bevacizumab のみ ・cetuximab は2nd line 以降の位置付け ・cetuximab の使用に KRAS 測定の条件はなし 	<ul style="list-style-type: none"> ・コンビネーションレジメンにおいて, 静注5-FU/LV とともに, 経口5-FU 剤 (capecitabine) を含めたレジメンを併記 (FOLFOX or CapeOX など) ・1st line から, bevacizumab あるいは cetuximab の選択 ・2nd line 以降は, cetuximab あるいは panitumumab ・cetuximab, panitumumab の使用は KRAS wild に限定 ・また KRAS wild の場合, BRAF 変異を検査し, 変異陽性の場合, 使用を推奨せず

ジメンとの相違点を分子標的薬を中心に要約した。[大腸癌治療ガイドライン]においては、わが国の保険適応上の制限から、海外では静注5-FU/LVと同等の扱いとなってきた経口5-FU 剤の capecitabine が国内では術後補助化学療法にしか適応がなく、単剤でも CapeOX (XELOX) といったコンビネーションレジメンでも使用できないこと、また cetuximab を含んだレジメンが2nd line 以降に限定されていること、などいくつかの問題点が指摘されていた。これらは今後の臨床試験の結果や保険適応の変更などによって順次改訂されていくものと思われるが、2009年7月の改訂以降もすでいくつかの重要な適応追加などの保険承認がなされている。oxaliplatin については2009年8月に結腸癌における術後補助化学療法の適応追加、同年9月には静注5-FU/LV 以外の他の悪性腫瘍剤との併用や用法の変更などが承認され、また capecitabine に関しても同年9月に併用レジメンでの進行再発大腸癌症例に対する適応追加が承認された。これはわが国で従来多用されてきた経口5-FU 剤の利便性・有用性が近年海外においても検証され、認められてきたことが背景にある。日本におけるこれらの適応改訂は今後の注射薬と経口5-FU 剤の併用レジメンの実地臨床における標準治療としての確立・普及の方向性を示すうえで、このように大腸癌化学療法のレジメン選択の自由度はどんどん広がっていく傾向にあり、[大腸癌治療ガイドライン]も少なくとも化学療法領域に関しては、今後逐次、ホームページなどでの部分改訂がなされていくものと予想される。表6にわが国の大腸癌化学療法における問題点をまとめたが、なかでも海外では大規模臨床試験による十分なエビデンスのもとに認められている薬剤の使用が理由なく制限されることはわが国の大腸癌診療における患者側の大きな不利益でもあり、適正かつタイムリーな保険適応の改訂が望まれるところである。

【大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版】では、

表6 わが国の大腸癌化学療法における問題点

1. 海外の臨床試験で有用性が証明され承認されている薬剤の保険承認が遅い (“Drug lag”), あるいは、使用方法・用量などに制限がある
2. 日本人で有効性・有害事象を検証する国内での第Ⅲ相大規模臨床試験を行うことが難しい
3. 化学療法専門の医師その他職種養成やチーム医療・化学療法センターなどのシステム整備が遅れている

改訂前の2005年版に比べて化学療法に関する記述が多くなっているが、clinical question (CQ) として、分子標的治療薬に関して取り上げられたテーマは2つである。「CQ15: 二次治療における分子標的治療薬」という項目があり、一次治療に bevacizumab 投与がされていない場合の二次治療においては、投与可能な症例に対しては bevacizumab の投与が望ましく、また一次治療に bevacizumab が投与されて有効な効果が得られているが抗腫剤の有害事象によってレジメン変更となる場合も bevacizumab の継続投与が望ましいとされている。しかし、bevacizumab を含んだ一次治療の効果が増悪 (progressive disease; PD) であった場合の二次治療における bevacizumab の継続投与についてはエビデンスは確立していないとされており、後解析による観察研究である BRITe 試験で示された、bevacizumab を含んだ一次治療での beyond PD における bevacizumab の継続投与による生存延長効果は推奨するだけのエビデンスとはならないという評価である。この点に関しては前述の NCCN のガイドラインでの扱いとはほぼ同様であるが、やはりわが国での臨床試験によるわが国独自の検証も今後必要不可欠であろう。また、「CQ16: KRAS 遺伝子変異と cetuximab」では、前述した複数の臨床試験の結果を踏まえて、推奨カテゴリー A を付して、「cetuximab は KRAS 遺伝子に変異がない大腸癌において有用性が示唆されている」と明言しており、cetuximab は KRAS 遺伝子に変異がない (野生型) 場合での投与

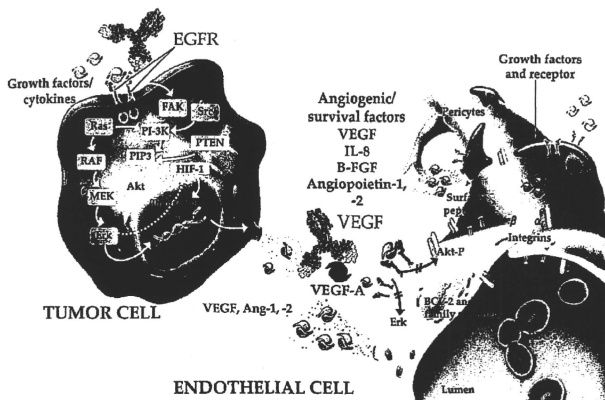


図3 分子標的治療薬の作用機序

表7 3つの分子標的治療薬の比較

	bevacizumab	cetuximab	panitumumab
標的分子	VEGF-A	EGFR	EGFR
標的分子の発現部位	癌近傍の血管内皮細胞から放出	癌細胞の表面	癌細胞の表面
コンセプト	癌細胞が増殖や転移のために血管新生が必要である	癌細胞では、EGFRが多く発現して、増殖や転移に関与して予後因子である	癌細胞では、EGFRが多く発現して、増殖や転移に関与して予後因子である
作用	抗癌剤の効果を高める間接作用	直接作用	直接作用
バイオマーカー	明確には不明	KRAS など	KRAS など
構造	ヒト化IgG1	ヒトマウスキメラ型IgG1	完全ヒト型IgG2

が推奨されるとしているが、しかし、現時点で、大腸癌におけるKRAS遺伝子検査には保険適応の承認がないことが実地臨床には大きな問題となっており、一刻も早い保険承認が待たれる。

大腸癌に対する分子標的治療薬と個別化癌化学療法

1. 大腸癌に対する分子標的治療薬

大腸癌に対して有効性が証明されている分子標的治療薬は大別すると2種類あり、血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial cell growth factor: VEGF)を標的とする薬剤と上皮細胞増殖因子受容体(epidermal cell growth factor receptor: EGFR)を標的とする薬剤である。その作用機序のシエマを図3に示

した。大腸癌に対する分子標的治療薬は現在開発中のものを含めると非常に多いが、臨床試験で有用性が確立しているのは、VEGF阻害薬のbevacizumabとEGFR阻害薬のcetuximab, panitumumabの3つの抗体医薬であり、NCCNのガイドラインではすべて記載されているが、わが国では、panitumumabのみはまだ保険承認申請中であり、臨床使用できない。EGFR阻害の分子標的治療薬の中で現在もっとも多く使用されているcetuximabはヒトマウスキメラ型のIgG1抗体であり、モノクローナル抗体としての抗原依存性細胞障害活性(antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC)による免疫反応としての抗腫瘍効果が期待されるなどの利点があるが、キメラ抗体であるため infusion reaction などの免疫反応の副作用が問題であり、その点では完全ヒト型抗体であ

表8 大腸癌に関する開発・治験中の分子標的薬

	phase I	phase II	phase III
血管新生阻害薬	pazopanib motesanib	axitinib sorafenib vandetanib	cediranib afibercept vatalanib sunitinib (SUTENT®) brivanib temsirrolimus
EGFR/HER 阻害薬		nimotuzumab trastuzumab lapatinib	erlotinib (Tarceva®)
その他	c-Met inhibitor ARQ 197	SAHA bortezomib MK-0646 everolimus (I/II/III) GDC-0449 conatumumab AMG655	

[National Cancer Institute : U. S. National Insititutes of Health. www.cancer.gov より作成]

る panitumumab が期待されるところでもある。3種の薬剤の比較を表7にまとめたが、これらの分子標的治療薬の詳細については成書を参照されたい¹⁸⁾。

大腸癌に対するその他の分子標的治療薬として現在、非常に多くの抗体医薬や小分子化合物が臨床治験の段階にあるが、そのほとんどは海外における開発・治験であり、エビデンスとして確立され、またわが国における使用承認に至るまでにはまだかなりの年月がかかるかと予想される。大別すると、血管新生阻害薬に属するものでは、VEGF trap、および VEGF レセプターのチロシンキナーゼ阻害剤の sunitinib (SUTENT®)、AV-951、AG-013736 (axitinib)、AZD2171 などがあり、EGFR などを標的とする分子では、nimotuzumab、erlotinib (Tarceva®) などがある¹⁹⁾。またまったく異なった機序の分子標的治療薬としては、組織修復を誘発するシグナルである hedgehog signal を阻害する GDC-0449 などもあり、今後も多くの新たな分子標的が開発されていくものと思われる。表8に現在開発・治験中の新規の分子標的治療薬をまとめた。

2. 個別化がん化学療法と分子標的治療薬

近年、抗癌剤感受性および副作用の予測から、個々の患者にあわせた薬剤選択や用量設定を考慮する“個別化がん化学療法 (individualized cancer chemotherapy)”の概念がクローズアップされ、2009年の米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical

Oncology : ASCO) のテーマにもなったことは記憶に新しい。この個別化療法については従来から基礎的な研究は多くなされてきたものの実地臨床への応用がなかなか進まなかったのが事実である。個別化を行う指標となる生物学的因子、すなわちバイオマーカーに関しても数多くの蛋白や遺伝子その他の分子などが探索され報告されているが、大腸癌治療において実際に臨床応用されているバイオマーカーは皆無である。その中で近年、2つの大きな進展がみられた。

その1つは、大腸癌化学療法法の key drug の1つである CPT-11の副作用予測における UGT1A1遺伝子多型の解析である。CPT-11の活性体である SN38は肝でグルクロン酸抱合を受けて解毒化されるが、その代謝酵素が UDP glucuronosyl transferase (UGT) で、複数の isoform とそれをコードする遺伝子が存在する。その中である種の遺伝子多型では酵素活性の低下から SN38の血中濃度が上昇して有害事象を引き起こすことが知られており、日本人においては、UGT1A1の*28、*6の遺伝子多型と重度の好中球減少との間に有意の相関が認められ²⁰⁾、臨床上の有用性は高い。UGT1A1の遺伝子多型解析は2008年12月に保険承認され、現在簡便なキットを用いて測定可能であり、分子生物学的マーカー検査の初めての臨床応用でもある。

もう1つは、2008年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) での大きなトピックスともなった cetuximab の効果と KRAS 遺伝子変異との関連である。数年来、

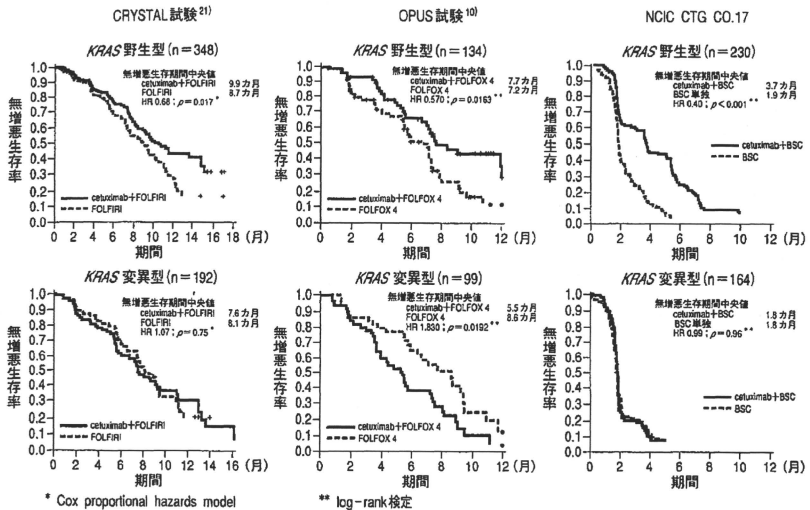


図4 cetuximabの効果とKRAS変異との関連

KRAS変異陽性の大腸癌においては、分子標的治療薬のEGFR inhibitorの効果が認められないことは報告されてきたが、cetuximabの有用性を示した後述する3つの大規模臨床試験において、いずれもKRAS遺伝子変異の有無をみたサブグループ別の後解析によって、KRAS変異陽性大腸癌にはまったくcetuximabの治療効果がないことが明らかとなり、現在、cetuximabの使用はKRAS遺伝子変異のない症例に限ることが推奨されている。しかしながら、現時点ではKRAS遺伝子変異の測定に関しては保険承認されており、また、臨床検体の関係などでKRAS測定のできない症例に関する適応の問題なども残っている。分子標的治療薬は、癌において特異的に発現している分子、あるいは癌の増進に必要な不可欠な経路の分子を標的targetとして阻害するべく設計・作成された薬剤である。したがって、標的分子あるいは標的経路の分子の動向による感受性・副作用の予測が原理的には可能と推測され、すなわち、“個別化治療”には最適の薬剤のはずである。ところが、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)に対するモノクローナル抗体であるbevacizumabに関しては、血中や腫瘍組織中のVEGF濃度と治療効果の間には相関を示す報告は現在までみられない。また、上皮細胞増殖因子

受容体(EGFR)に対するモノクローナル抗体であるcetuximabも腫瘍組織のEGFR発現の多寡と効果とに関連は認められない。その中で、近年注目を集めているのが、EGFRのモノクローナル抗体のcetuximab, panitumumabの効果とKRAS遺伝子変異との関連である。

EGFR阻害薬は基本的には細胞膜表面のEGFRから下流のシグナル伝達をブロックすることによって細胞増殖抑制その他の効果を発揮するわけであるが、EGFRの下流のシグナル伝達系における種々の分子の以上が存在する場合、シグナルが恒常的にonの状態となっているためにその作用がなくなると考えられる。そのEGFR下流の代表的分子の1つがKRASである。基本的に、KRAS遺伝子変異を有する大腸癌においては、これらEGFR inhibitorの抗腫瘍効果は認められない²²⁾。この事実は、近年終了した転移再発大腸癌に対する化学療法の大規模臨床試験の後解析によっても立証され、大腸癌治療に携わる医療者に大きなインパクトを与えた。すなわち、FOLFIRI療法に対するcetuximabの上乗せ効果をみたCRYSTAL試験、およびbest supportive care(BSC)に対する上乗せ効果をみたNCIC CTG CO.17試験においては、cetuximabの上乗せ効果はKRAS変異(-)

表9 切除不能・進行再発大腸癌に対する分子標的治療薬の比較に関する臨床試験 (phase III)

study title	locations	phase	KRAS	line	regimen	# of pts	end point	postscript
ASEPECCT*	U. S.	III	wild	>2nd 5FU, irinotecan, oxaliplatin に不応 となった症例	Cetu vs Panitumumab	1,000	OS	2010年 1月開始 予定
CAN-NCIC-CO20**	Canada	III	-	>2nd	Cetu vs Cetu+Brivanib	750	OS	on-going
SWOG-S0600***	U. S.	III	-	1st	FOLFIRI or CPT-11 +Cetu vs FOLFIRI or CPT-11 +Cetu+Bev vs FOLFIRI or CPT-11 +Cetu +Bev (高用量)	1,260	OS	on-going
SWOG-C80405**	U. S.	III	wild	1st	FOLFOX or FOLFIRI +Bev vs FOLFOX or FOLFIRI +Cetu vs FOLFOX or FOLFIRI +Bev+Cetu	2,900	OS	on-going
FIRE-3**	Germany	III	wild	1st	FOLFIRI+Cetu vs FOLFIRI+Bev	568	RR	on-going
CA225251**	U. S.	III	wild	1st	FOLFOX+Bev vs FOLF+Cetu+Bev	120	PFS	on-going

- * ASEPECCT : U. S. National Institutes of Health <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01001377>
 ** CAN-NCIC-CO20 : U. S. National Institutes of Health <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00640471>
 *** SWOG-S0600 : U. S. National Institutes of Health <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499369>
 ** SWOG-C80405 : U. S. National Institutes of Health <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00265850>
 ** FIRE-3 : U. S. National Institutes of Health <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00433927>
 ** CA225251 : U. S. National Institutes of Health <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00252564>

群に限られ、また FOLFOX 療法における上乗せ効果を検証した OPUS 試験においては、そのみならず、KRAS 変異 (+) 群における cetuximab 使用群がむしろ予後不良となることが示されたわけである (図4)。現在、NCCN ガイドラインでは転移性大腸癌に対する一〜三次治療において cetuximab の使用が選択肢の1つとなっているが、KRAS 変異陰性の大腸癌に限定されており¹⁴⁾、これはわが国の『大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版』でも同様である¹⁷⁾。EGFR を阻害する分子標的薬の効果に関しては、KRAS 以外にも EGFR からのシグナル伝達系の下流に位置するさまざまな分子の発現量や変異の有無などによって、影響を受けることが最近報告されている。その中でも重要なのは、KRAS から MAP kinase に至る経路の中間に位置する BRAF で、BRAF 遺伝子に変異を有する大腸癌は、KRAS 変異と同様、

cetuximab, panitumumab などの EGFR 阻害薬による治療効果は得られないことが示されている²⁰⁾。これ以外にも、EGFR からのシグナル伝達系における PI3 kinase, dual specificity phosphatases (DUSPs)²⁰⁾ や、モノクローナル抗体としての抗原依存性細胞障害活性 (ADCC) に影響する Fcγ-receptor 遺伝子の遺伝子多型など、EGFR に対するモノクローナル抗体に関しては、その効果を予測する分子マーカーの候補は数多く検証されており、preliminary ではあるが、EGFR 阻害薬の効果との関連が示されたものもある²⁰⁾。実地臨床における個別化の点で、KRAS, BRAF ほどの重要性やインパクトを有するかどうかの検証は必要であり、今後の臨床研究の成果が待たれるところである。今後の大腸癌化学療法において個別化化学療法の観点には必要不可欠となると推測されるが、分子標的薬は個別化化学療法の1つのモジュール

表 10 切除不能・進行再発大腸癌に対する分子標的治療薬の国内臨床試験 (phaseⅢ)

study Title	group	line	regimen	criteria	# of Pts	primary endpoint
EAGLE 試験*	ECRIN	2nd	FOLFIRI+Bev 5mg/kg vs FOLFIRI+Bev 10mg/kg	一次治療において oxaliplatin および bevacizumab が治療継続困難と判断された結腸癌または直腸癌の患者	280	PFS
WJOG4407G**	WJOG	1st	FOLFOX+Bev vs FOLFIRI+Bev	切除不能・再発結腸/直腸癌	400	PFS
SOFT***	大鵬薬品工業株式会社	1st	FOLFOX+Bev vs SOX+Bev	切除不能大腸癌	500	PFS
JIVROSG-0606**	JIVRO		5-FU 肝動注→FOLFOX+Bev vs FOLFOX+Bev	肝転移を伴った予後不良切除不能大腸癌	150	OS

* EAGLE 試験：UMIN 臨床試験登録システム公表資料

<https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000003077>

** WJOG4407G：UMIN 臨床試験登録システム公表資料

<https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000001698>

*** SOFT：医薬品情報データベース

<http://www.clinicaltrials.jp/user/cteDetail.jsp?clinicalTrialId=1963>

** JIVROSG-0606：UMIN 臨床試験登録システム公表資料

<https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000001808>

スとしても重要であると考えられる。

進行再発大腸癌に対する分子標的治療薬を含む化学療法レジメンに関する国内外の大規模臨床試験；現在進行中の第Ⅲ相無作為割り付け臨床試験

1. 海外の大規模臨床試験

前述したごとく、分子標的治療薬を含んだレジメンが標準治療となった現在において、海外において実施中の大規模臨床試験の多くは分子標的治療薬に関するものである。その中で、大きな関心を集めているのが、分子標的治療薬同士の有用性の優劣を比較する試験であろう。分子標的治療薬の比較に関する臨床試験の中で第Ⅲ相レベルのものを表9に示した。この中で、米国で実施されている SWOG-C80405試験は未治療の転移性結腸直腸癌を対象に FOLFOX あるいは FOLFIRI 療法をベースに bevacizumab, cetuximab, および bevacizumab+cetuximab を併用するレジメンを比較する 3 アームの大規模臨床試験である。primary endpoint には、全生存率 (overall survival ;

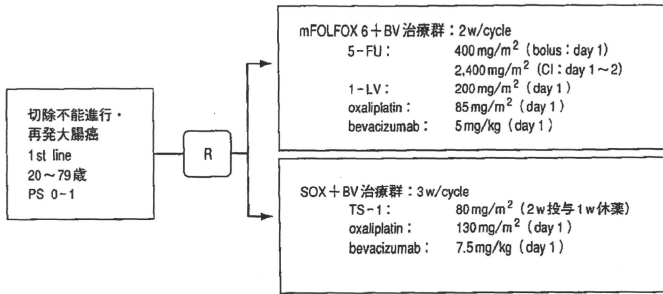
OS) をあげ、secondary endpoint としては、奏効率、無増悪生存率 (PFS)、有害事象の他、転移巣の切除率などもあげており、目標症例数も2,900例と多く、進行再発大腸癌の治療切除への期待も含めてどの分子標的治療薬がもっとも有効であるかという重要課題を直接検証する臨床試験として期待が大きい。

また、ドイツで行われている FIRE-3試験は Stage IV 大腸癌を対象に、FOLFIRI 療法をベースに、cetuximab と bevacizumab の併用の比較を行うもので、目標症例数は568例、primary endpoint は奏効率 (response rate ; RR) であるが、secondary endpoint として median PFS, median OS, 有害事象の他に、化学療法後の治療切除率をあげている。

2. 進行再発大腸癌の化学療法に関する本邦の臨床試験

一方、海外に比べて、新規抗癌剤および分子標的治療薬の承認が大幅に遅れたわが国においては、大規模臨床試験による国内データはほぼ皆無である。しかしながら、近年ようやく、適応などに若干の制約はあるものの、国際標準の薬剤のほますべてが使用可能となり、現在、複数の大規模臨床試験がスタートしている。

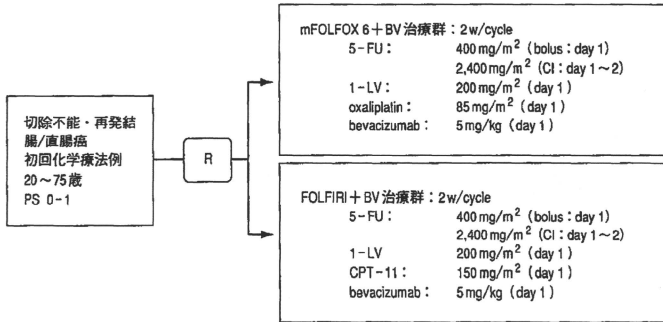
切除不能大腸癌に対する FOLFOX + bevacizumab と
SOX + bevacizumab とのランダム化比較第 III 相試験



- ◆ 目標例数: 500 例
- ◆ 登録期間: 2009年2月~2011年1月

図5 SOFT 試験

切除不能・再発大腸癌初回化学療法例に対する mFOLFOX + bevacizumab と
FOLFIRI + bevacizumab のランダム化比較第 III 相試験



- ◆ 目標例数: 400 例
- ◆ 登録期間: 2008年9月~2年間

図6 WJOG4407G 試験

筆者の知る限り、cetuximab に関する第 III 相臨床試験は、現時点ではないが、bevacizumab を含むレジメンに関する国内の第 III 相大規模臨床試験は現在 4 件が on-going であり、表 10 に示した。SOFT 試験 (図 5) は、FOLFOX + bevacizumab と SOX (TS-1 + oxaliplatin) + bevacizumab の比較を行うもので、目的の 1 つは、海外で確立された化学療法レジメンの日本人における有効性および毒性の検証であるが、同時

に静注 5-FU/LV の部分をわが国において多用されてきた新世代の経口 5-FU 剤に replace する新たなレジメンの検証としての期待がもたれる。その他、mFOLFOX6 + bevacizumab と FOLFIRI + bevacizumab の比較を行う WJOG4407G 試験 (図 6) や、FOLFIRI 療法をベースに併用する bevacizumab の用量 5 mg/kg、10 mg/kg の比較を行う EAGLE 試験 (図 7) などが現在行われており、日本人におけるエビデンス