

Table 1. Clinicopathologic features of CRC patients by CIMP marker status of the cancerous tissue

Characteristic	Total (n = 94)	CIMP positive, n = 26 (27.7)	CIMP negative, n = 68 (72.3)	<i>p</i>
Age (yr)				
Mean	65.2	65.8	64.9	0.66
Range	35–86	45–79	35–86	
Gender				
Female	49 (52.1)	14 (28.6)	35 (71.4)	1.00
Male	45 (47.9)	12 (26.7)	33 (73.3)	
Location¹				
Proximal	40 (42.6)	17 (42.5)	23 (57.5)	<0.01
Distal	54 (57.4)	9 (16.7)	45 (83.3)	
Stage				
I or II	40 (42.6)	9 (22.5)	31 (77.5)	0.36
III or IV	54 (57.4)	17 (31.5)	37 (68.5)	
Tumor differentiation				
Well/Moderate	86 (91.5)	21 (24.4)	65 (75.6)	0.03
Poor	8 (8.5)	5 (62.5)	3 (37.5)	
KRAS mutation				
+	32 (34.0)	9 (28.1)	23 (71.9)	1.00
–	62 (66.0)	17 (27.4)	45 (72.6)	
BRAF mutation				
+	6 (6.4)	5 (83.3)	1 (16.7)	<0.01
–	88 (93.6)	21 (23.9)	67 (76.1)	

Values in parentheses indicate percentages.

¹Proximal—cecum, ascending and transverse colon; Distal—descending and sigmoid colon and rectum.

constructed using Minitab and TreeView software, respectively. To avoid an artificial effect of excess signal values, signal ratios of greater than 10 were defined as 10 for the clustering analysis.

KRAS, BRAF and p53 genes mutation

Mutations in the *KRAS* gene (codons 12 and 13) and *BRAF* gene (codon 600) were determined by the pyrosequencing method as previously reported.^{20,21} Mutations in the *p53* gene (exons 5–8) were determined by direct sequencing analysis.¹⁶ The PCR primer sequences and sequencing primer sequences used are listed in Supporting Information Table 1.

Statistical analysis

All statistical analyses were conducted using StatView for Windows (version 5.0). Associations between methylation status and clinicopathological features were analyzed by an unpaired *t* test (Student *t* test or Welch *t* test) and Fisher's exact test. All reported *p* values were two-sided, with *p* < 0.05 being considered statistically significant. Pearson and Spearman tests were used to determine correlations, with significance set at *p* < 0.05; *r* represents the measure of the relationship between two variables and varies from –1 to

+1. Disease-free survival curves were generated with the Kaplan-Meier method. The log-rank test was used to estimate disease-free survival. Disease-free survival was calculated starting from the date of surgical procedure to the date of finding new metastatic lesion or local recurrences from primary CRC.

Results

Relationship between CIMP status and clinicopathological features in CRCs

The DNA methylation status of 94 CRCs was examined by pyrosequencing analysis. Methylation status was analyzed as both continuous variable (methylation level) and categorical variable. Genes with methylation levels greater than 15% were considered methylation-positive, since lower values could not be easily distinguished from background.^{6,13,22} Samples with simultaneous methylation of at least two of the five classical CIMP markers (*hMLH1*, *MINT1*, *MINT2*, *MINT31* and *p16*) were considered CIMP-positive.³ Using this criterion, 26 (27.7%) CRCs were classified as CIMP-positive (Table 1). On comparing the clinicopathological features of the CIMP-positive and CIMP-negative groups, we found that the CIMP-positive group was significantly associated

with proximal location, poor differentiation and *BRAF* mutation ($p < 0.01$, $p = 0.03$ and $p < 0.01$, respectively).

Quantitative methylation analysis in the proximal and distal colon

The majority of CIMP-negative CRCs appears to be located in the distal colon. To assess whether DNA methylation of genes other than the CIMP markers is affected by location, we first quantitatively examined methylation levels in the 94 corresponding normal-appearing colonic mucosae and compared the levels in the proximal and distal colon (Fig. 1a). To avoid sampling bias, normal-appearing mucosae of CRC patients were sampled from two distinct regions, 2 cm and 10 cm from the cancer. Because methylation levels of the two regions were highly consistent (Supporting Information Table 3), we will hereafter use the average methylation data. Methylation levels of *RASSF1A* and *SFRP1* were significantly higher in the distal than the proximal normal-appearing mucosae ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively). Methylation levels of *RUNX3* and *SFRP5* were 15% at most and showed no difference regardless of location. The classical CIMP markers exhibited very low levels of methylation. These methylation patterns were identical in the normal-appearing mucosae from the 38 colon polyp patients (Fig. 1a), suggesting that the accumulation of DNA methylation in certain genes is an early event known to be a field defect that occurs during tumorigenesis.¹³

In cancerous tissues, substantially increased methylation was detected in all of the genes examined (Fig. 1b). Methylation levels of *RASSF1A* were significantly higher in the distal than in the proximal CRCs, as was also observed in the normal-appearing mucosae ($p < 0.05$, Fig. 1b). On the other hand, methylation levels of the four classical CIMP markers, *MLH1*, *MINT1*, *MINT2* and *MINT31*, and a newly proposed CIMP marker, *RUNX3*²³, were significantly higher in the proximal than the distal CRCs. We also examined three genes, *MGMT*, *RASSF1A* and *SFRP1*, in 22 colon polyps (Fig. 1b). Several distal colon polyps showed higher methylation levels of *RASSF1A* and *MGMT* than proximal colon polyps, though the difference was not statistically significant.

These observations were also reproducible when CIMP-negative distal CRCs and CIMP-positive proximal CRCs were compared (Supporting Information Fig. 1). *RASSF1A* was most frequently methylated in distal CIMP-negative CRCs (51%, Fig. 1c). We also found that the methylation levels of *RASSF1A* were significantly higher in CIMP-negative than in CIMP-positive CRCs (mean, 18.3%; 95% CI, 14.6–22.0 vs. mean, 15.8%; 95% CI, 7.0–24.6; $p = 0.03$). In contrast, the five classical CIMP markers, as well as a new CIMP marker, *RUNX3*, were remarkably methylated in CIMP-positive CRCs. Five of six (83.3%) CRC cases with *BRAF* mutations fell into the proximal CIMP-positive group. Similarly, *RASSF1A* and *MGMT* were more frequently methylated in distal than in proximal colon polyps (Fig. 1d).

Concomitant methylation of *MGMT*, *RASSF1A* and *SFRP1* is correlated with age in distal normal-appearing mucosa from CRC cases

Substantial methylation of *MGMT*, *RASSF1A* and *SFRP1* was detected in normal-appearing mucosa from both CRC and colon polyp cases. We determined whether methylation of those three genes is associated with age and might occur concomitantly with methylation of the other loci. In distal normal-appearing mucosa from CRC cases, methylation levels of the three genes were significantly correlated with patient age (Pearson's correlation coefficients, *RASSF1A*, $r = 0.53$, $p < 0.01$; *SFRP1*, $r = 0.36$, $p < 0.01$; and *MGMT*, $r = 0.37$, $p < 0.01$), as well as with one another (all correlations with $p < 0.01$, Fig. 2a). In contrast, methylation levels of the genes in the proximal normal-appearing mucosa did not show strong correlations with patient age or with one another as was found in the distal colon (Fig. 2a).

In the normal-appearing mucosa from distal colon polyp cases, methylation levels of *RASSF1A* and *SFRP1* were significantly correlated with patient age (*RASSF1A*, $r = 0.42$, $p < 0.01$; and *SFRP1*, $r = 0.37$, $p = 0.03$; Fig. 2b), as was the case in CRC. No correlation was observed between the methylation levels of the three genes in the distal normal-appearing mucosae (Fig. 2b). Spearman's correlation coefficients calculated to evaluate the correlations yielded identical results (data not shown).

Interestingly, we found simultaneous methylation of the three target genes, *RASSF1A*, *SFRP1* and *MGMT*, affected the patient prognosis (Supporting Information Fig. 2). These data suggest that DNA methylation in multiple loci is simultaneously accumulated with aging in the distal normal-appearing mucosae in CRC cases and have the clinical impact for CRCs.

DNA methylation in normal-appearing mucosa as a clonal event

Densely methylated CpG promoters result in stable gene silencing.²⁴ To determine whether low or moderate overall levels of methylation in normal-appearing mucosae represent dense methylation in a subset of the cells in the sample or scattered methylation of different CpGs in a majority of the cells, we performed bisulfite sequences in *RASSF1A* and *MGMT* (Supporting Information Fig. 3). Several clones showed dense methylation in the *RASSF1A* and *MGMT* CpG promoter regions, implying that even in normal-appearing mucosa, a subset of cells harbors dense hypermethylation of tumor suppressor genes, which may be a component of a field defect.¹³

LINE-1 methylation status in CRCs and colon polyps

Aberrant global hypomethylation and regional promoter hypermethylation have been observed in many human malignancies⁴; however, it has not been well documented in non-cancerous tissues. To assess global DNA methylation in

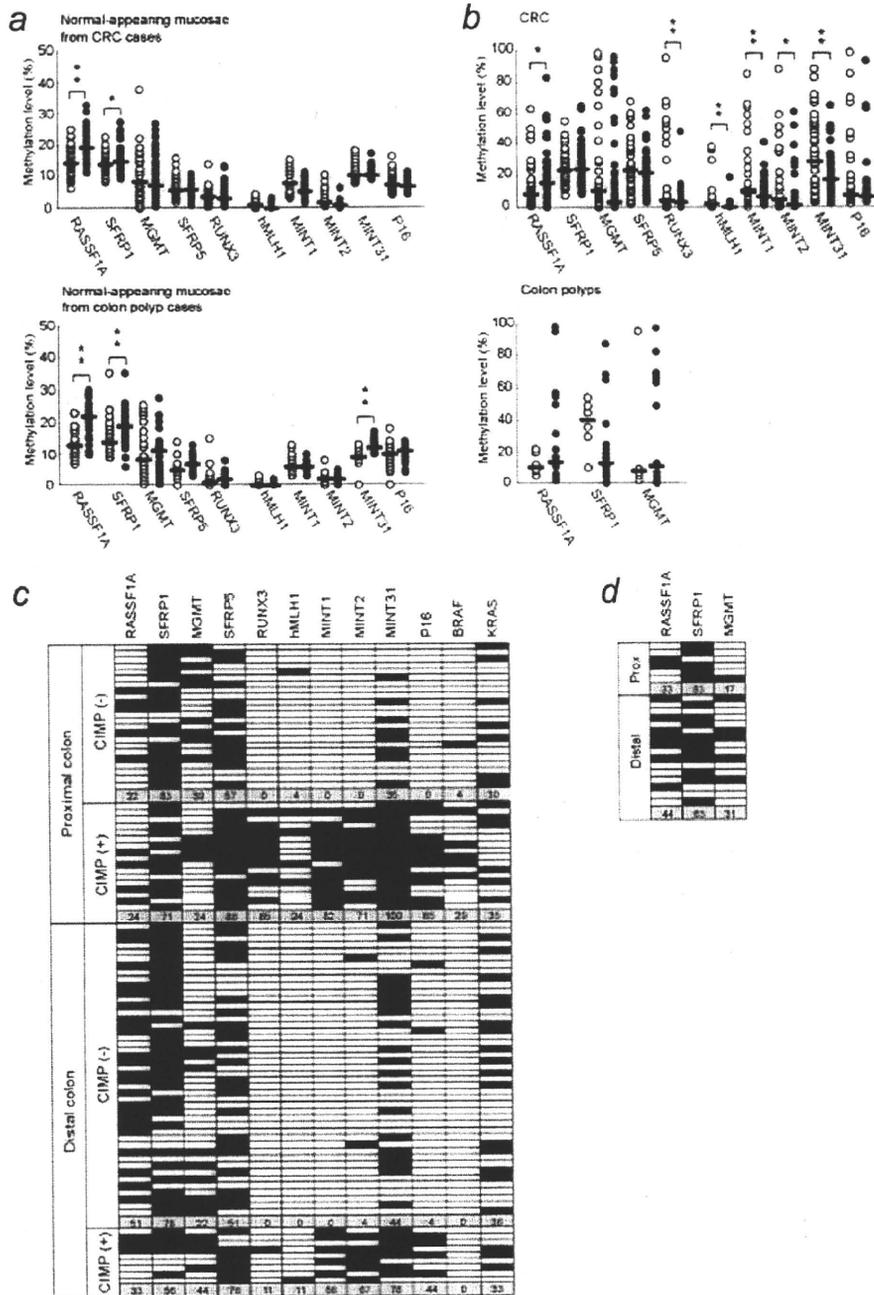


Figure 1. Distribution of the promoter methylation status of 10 genes (*RASSF1A*, *SFRP1*, *MGMT*, *SFRP5*, *RUNX3*, *hMLH1*, *MINT1*, 2 and 31 and *p16*). Levels of methylation measured by bisulfite pyrosequencing methylation analysis in CRC and colon polyp patients. Each circle represents the methylation level of normal-appearing mucosae from CRC or colon polyp cases (a) and cancerous tissues from CRC or colon polyp (b) from the proximal (white) or distal colon (black). Y-axis indicates the level of methylation of each gene. Horizontal bars denote median methylation levels for each group. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Methylation frequencies and mutation status of CRC (c) and colon polyp patients (d). Each column represents the methylation status or *BRAF* or *KRAS* mutations in cancerous tissues or polyps. Black boxes denote methylation levels >15% (methylation positive) or mutations in the *KRAS* or *BRAF* genes. Numbers inside the gray boxes indicate the percentage of cases in which the gene was methylated or mutated. Samples with methylation of at least two of the five CIMP markers (*hMLH1*, *MINT1*, 2, and 31 and *p16*) were considered CIMP positive. The proximal colon includes the cecum, ascending and transverse colon; the distal includes the descending and sigmoid colon, and the rectum.

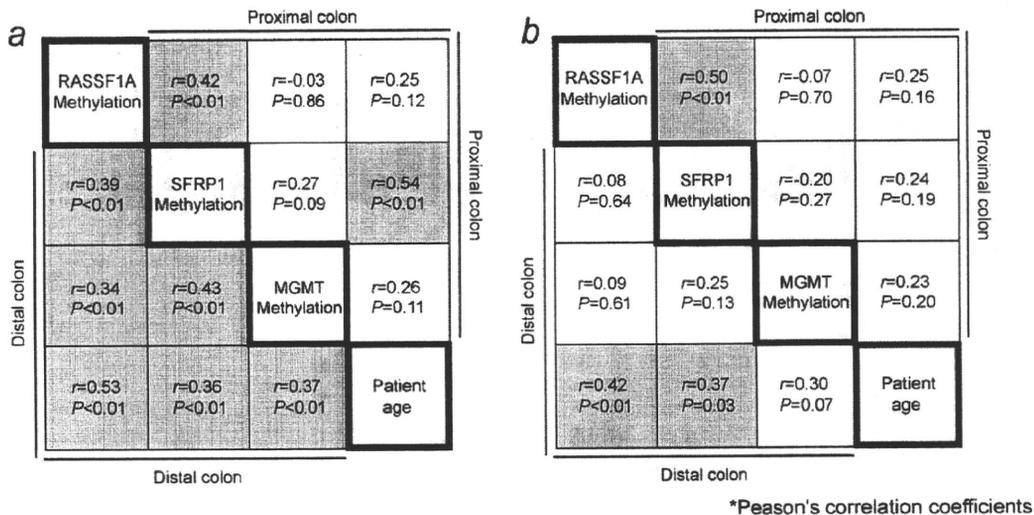


Figure 2. Correlation analysis between methylation levels of three genes (*MGMT*, *RASSF1A* and *SFRP1*) and patient age in the normal-appearing mucosae from CRC (a) and colon polyp patients (b). Upper right boxes indicate correlations for proximal colon samples, and lower left boxes indicate correlations for distal colon samples; *r* indicates Pearson's correlation coefficients. Colored boxes indicate a significant correlation ($p < 0.01$ or $p < 0.05$).

normal-appearing mucosa, *LINE-1* methylation, a good indicator of global methylation, was assessed by pyrosequencing (Fig. 3).^{25,26} Significant hypomethylation was found in both CRCs and colon polyps compared with normal-appearing mucosae (Fig. 3a, $p < 0.01$). In CRCs, *LINE-1* methylation was significantly lower in the CIMP-negative than the CIMP-positive group (mean, 56.8%; 95% CI, 54.7–58.9 vs. mean, 60.9%; 95% CI, 56.9–65.0, $p < 0.05$). These are concordant with a previous large-scale study using the same technology.²⁶ Interestingly, correlation coefficient analysis revealed a clear inverse correlation between methylation levels and age in the distal normal-appearing mucosae ($r = -0.48$, $p < 0.01$; Fig. 3b). However, no such correlation was observed in the proximal normal-appearing mucosae of either CRC or colon polyp cases (Figs. 3b and 3c). Along with these findings, normal-appearing mucosae with two or more hypermethylated genes showed a significantly lower level of *LINE-1* methylation than mucosae with one or no hypermethylated genes (mean, 67.0%; 95% CI, 65.4–68.6 vs. mean, 69.1%; 95% CI, 67.7–70.3, $p < 0.05$, Fig. 3d). These data suggest that in a subset of distal CRC cases, the normal-appearing mucosa becomes susceptible to age-related methylation, wherein even global DNA methylation is affected, and regional hypermethylation and global hypomethylation occur simultaneously in the same individuals.

Genome-wide methylation analysis of CIMP-negative and CIMP-positive CRCs

To decipher the global DNA methylation targets of CIMP-negative cancers, especially of distal CRCs, we performed

MCAM in 18 CRCs: 7 CIMP-positive proximal CRCs and 11 CIMP-negative distal CRCs (Materials and methods, and Supporting Information Table 2). We previously reported that a signal ratio of Cy5/Cy3 in excess of 2.0 in MCAM is concordant with hypermethylation status in pyrosequencing analysis.¹⁶ In this study, we validated the MCAM data (Cy5/Cy3 > 2.0 as methylation positive) with pyrosequencing assays and found that the specificity and sensitivity were both 77% (Supporting Information Table 4). Unsupervised hierarchical clustering analysis using 6,157 genes showed that CIMP-positive proximal CRCs had a prominent cluster of hypermethylated genes, confirming the five classical CIMP markers as reliable predictive markers for CIMP (Fig. 4a). Consistently, larger numbers of hypermethylated genes were observed in CIMP-positive proximal CRCs than in CIMP-negative distal CRCs (average of 1,321 genes vs. 1,112 genes, $p < 0.05$, Fig. 4b).

Although CIMP-positive proximal CRCs were classified by the five classical CIMP markers, four new CIMP markers, *RUNX3*, *CACNA1G*, *NEUROG1* and *CRABP1*, were also highly positive in these CRCs (Fig. 4c).^{23,27} However, another two new CIMP markers, *SOC1* and *IGF2*, were not more predictive than the five classical CIMP markers. We noted that mutations in the *BRAF* gene were found in CIMP-positive proximal CRCs, whereas mutations in the *p53* gene appeared in CIMP-negative distal CRCs.

Among the 1,224 genes identified from MCAM data that were methylated in more than half the CRC cases (*i.e.*, in more than 4/7 of the CIMP-positive proximal CRCs and 6/11 of the CIMP-negative distal CRCs), more genes were

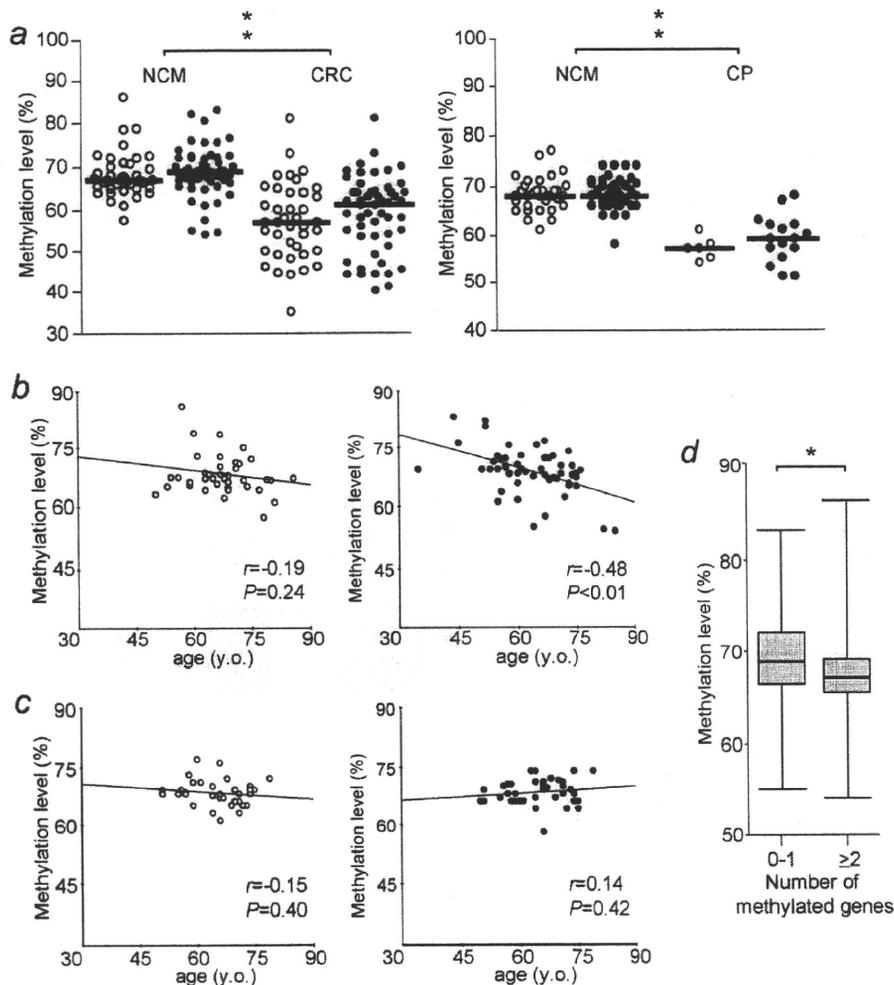


Figure 3. Distribution of *LINE-1* promoter methylation levels measured by bisulfite pyrosequencing methylation analysis in CRC and colon polyp patients. (a) Each circle represents the methylation level of normal-appearing mucosa, CRC and colon polyp from the proximal (white) and distal colon (black). Horizontal lines represent median methylation levels for each group. Scatter plots of *LINE-1* methylation level vs. patient age in normal-appearing mucosa from CRC (b) and colon polyp patients (c) taken from the proximal (white circles) or distal colon (black circles). (d) Box-and-whisker plot of *LINE-1* methylation level in normal-appearing mucosae with hypermethylation detected in 0–1 or ≥ 2 of 3 genes, *RASSF1A*, *SFRP1* and *MGMT*. The mean is marked by a bold line inside the box whose ends denote the upper and lower quartiles. Error bars represent 5 and 95 percentile values. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

methylation in CIMP-positive proximal CRC than CIMP-negative distal CRCs (1,056 genes vs. 504 genes, among which 336 genes were commonly methylated in both groups, $p < 0.01$, Fig. 5a). This tendency was also true when analyzing genes methylated in at least 30% of CRC cases ($p < 0.01$). Although CIMP-positive proximal CRCs appear to be more robustly affected by DNA methylation, there is a subset of genes preferentially methylated in CIMP-negative distal CRCs.

Combined array data analysis of CRCs and eight normal-appearing mucosae revealed that DNA methylation in either both normal-appearing mucosae and CRCs (age-related

methylation, type A genes), or specifically in CRCs (cancer-specific methylation, type C genes).⁵ The ratios of type A to type C genes in CIMP-negative distal CRCs and CIMP-positive proximal CRCs were significantly different. More than half of the hypermethylated genes in CIMP-negative distal CRCs were also methylated in the normal-appearing mucosae, as opposed to CIMP-positive proximal CRCs, where more than 60% of hypermethylated genes were cancer specific ($p < 0.01$, Fig. 5b). A heat-map overview of 168 genes (type C, 79 genes; type A, 89 genes), which were methylated in more than half of CIMP-negative distal CRCs revealed that DNA methylation was also found in CIMP-positive

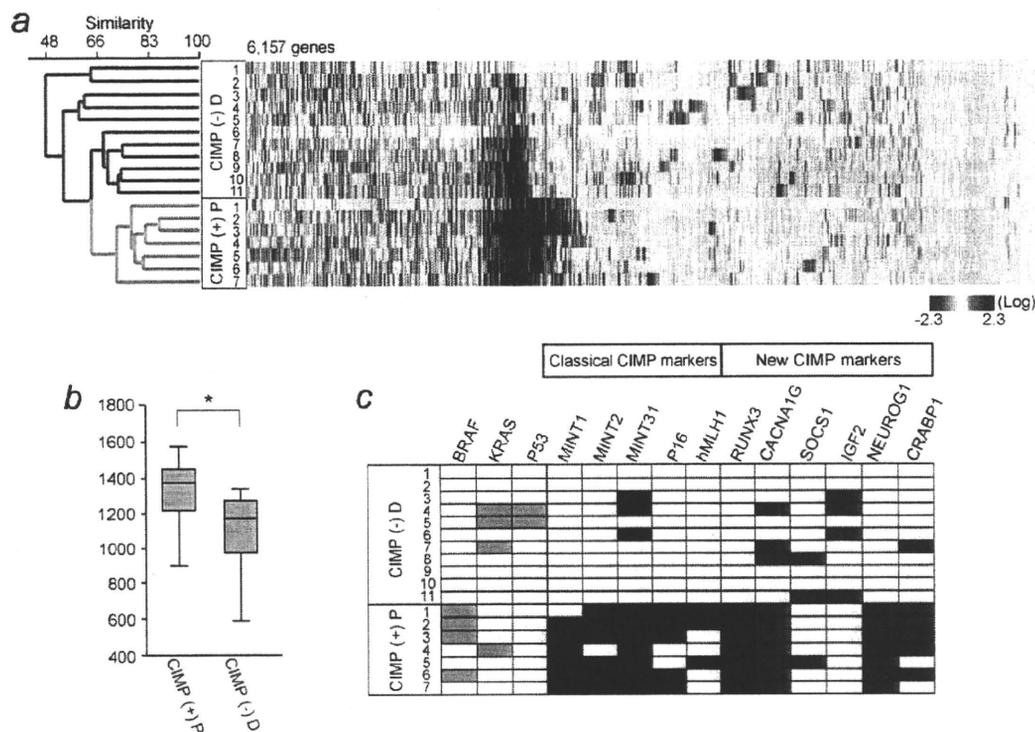


Figure 4. MCAM analysis of CRC cases. (a) Heat-map overview and cluster analysis of hierarchical cluster analysis using the DNA methylation status of 18 samples [11 CIMP-negative distal CRCs (CIMP (-) D), and 7 CIMP-positive proximal CRCs (CIMP (+) P)]. Red, yellow and blue in the cells reflect methylation levels as indicated in the scale bar below the matrix (log₂-transformed scale). All 7 CIMP-positive CRCs fall into one subgroup (blue line). (b) Box-and-whisker plot showing the number of methylated genes in CIMP-positive proximal CRCs and CIMP-negative distal CRCs. The median is marked by a bold line inside the box whose ends represent the upper and lower quartiles. Error bars denote 5 and 95 percentile values. * $p < 0.05$. (c) Comparison of methylation status of CIMP-positive and CIMP-negative CRCs. Each column represents the mutation or methylation status of each CRC case. Blue boxes indicate mutations in the *KRAS*, *BRAF* or *p53* genes. Black and red boxes indicate a methylation-positive status determined by pyrosequencing or MCAM analysis (average Cy3/Cy5 signal ratio > 2.0), respectively.

proximal CRCs in a certain extent (Fig. 5c). We further validated the identified hypermethylated genes in CIMP-negative distal CRCs. Methylation levels of *HOXA5* (type A gene) and *PDE10A* (type C gene) were examined by pyrosequencing in CRCs and their corresponding normal-appearing mucosae (Fig. 5d). In the normal-appearing mucosae of CRC cases, DNA methylation levels of both genes were significantly higher in the distal than the proximal colon (*HOXA5*, $p < 0.05$; *PDE10A*, $p < 0.01$). DNA methylation levels of *PDE10A* genes were also higher in the distal than the proximal CRCs ($p < 0.01$).

Discussion

Alterations in DNA methylation represent epigenetic phenomena that appear to be early events in tumorigenesis.²⁸ Recent comprehensive studies have suggested that CIMP is a distinct colon tumorigenesis pathway that shows an accumulation of high rates of aberrant promoter methylation events. CIMP tumors have a characteristic phenotype with such fea-

tures as *BRAF* or *KRAS* mutations, a specific histology (mucinous or poorly differentiated) and proximal location.^{3,6,27,29-31} In addition, cancer-specific DNA methylation is more frequent than age-related DNA methylation in a subclass of CIMP-positive CRCs.⁶ The CIMP-positive tumors we analyzed exhibited these features; however, we also found frequent methylation of some genes in the CIMP-negative distal CRCs. This suggests that during colon tumorigenesis, other mechanisms besides CIMP could be causing aberrant DNA methylation in the distal colon.

By focusing on the differences in hypermethylated genes between CIMP-positive proximal and CIMP-negative distal CRCs, our genome-wide analysis revealed that hypermethylated genes in the CIMP-negative distal CRCs largely overlapped with those in the CIMP-positive proximal CRCs; however, a set of genes was preferentially methylated in the CIMP-negative distal CRCs. Along with *RASSF1A* and *SFRP1*, two identified genes, *HOXA5* and *PDE10A*, were also frequently methylated in distal normal-appearing mucosae

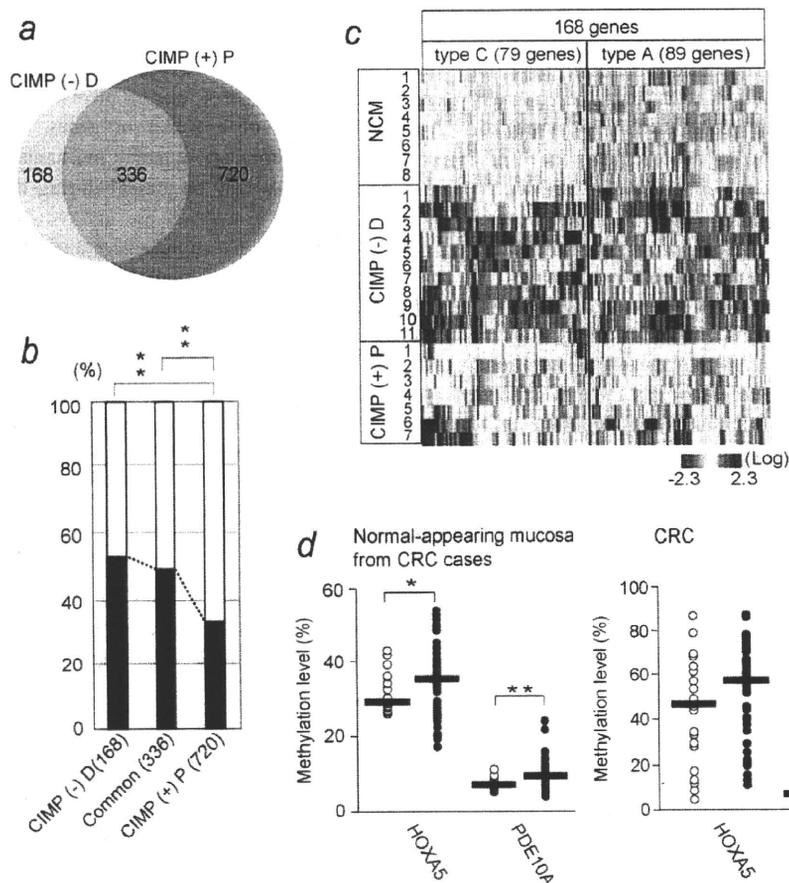


Figure 5. MCAM and pyrosequencing analysis associated with CIMP-negative distal CRCs. (a) Venn diagram illustrating the number of genes that were methylation positive in more than half of CRC cases as determined by MCAM. More genes were methylated in CIMP-positive proximal CRCs than CIMP-negative distal CRCs (1,056 genes vs. 504 genes, among which 336 genes were commonly methylated in both groups). (b) Percentages of type A (black box) and type C (white box) genes among CIMP-negative distal (CIMP (-) D), CIMP-positive proximal (CIMP (+) P) CRCs and both (common). ***p* < 0.01. (c) Heat-map overview with 168 genes which were methylation positive in more than half of CIMP-negative distal CRC cases. Red, yellow and blue in the cells reflect methylation levels as indicated in the scale bar below the matrix (log₂-transformed scale). (d) Levels of methylation in *HOXA5* and *PDE10A* measured by bisulfite pyrosequencing methylation analysis in CRC cases. Each circle represents the methylation levels of normal-appearing mucosae (b) and CRCs (c) from the proximal (white) or distal colon (black). **p* < 0.05; ***p* < 0.01.

and CRCs. *HOXA5*, a developmental regulator of several tissues, has also been known to act as a tumor suppressor through induction of apoptosis of cancer cells.³²⁻³⁴ A homozygous deletion at 6q26-27, which includes the *PDE10A* genes, has been observed in glioblastoma.³⁵ Simultaneous silencing of these sets of genes by epigenetic mechanisms in addition to genetic alteration (e.g., mutations in the *p53* gene) may contribute the distal colon tumorigenesis.

The multistep carcinogenesis of CRCs has suggested the existence of a period of preneoplastic condition, field defect, in which cells accumulate genetic and epigenetic alterations and are predisposed to tumor development.^{2,36,37} Age-related epigenetic defects have been proposed as potential sources of

the field defect in colon carcinogenesis.^{13,38} In this study, we analyzed the DNA methylation status of normal-appearing mucosae to elicit the DNA methylation behavior of distal CRC compared with proximal CRC. In the distal normal-appearing mucosae of CRCs, methylation levels of *RASSF1A*, *SFRP1* and *MGMT* were significantly correlated with one another and associated with age, whereas global methylation levels (estimated as *LINE-1* methylation levels) diminished with age. Both regional hypermethylation and global hypomethylation appear to occur simultaneously in a subset of distal normal-appearing mucosae. These data indicated that distal CRCs might be closely associated by field defect where age-related DNA methylation target genes were embedded,

involving the pathways and providing the cell with selective advantages that promote tumor progression.

The characteristic DNA methylation behavior in distal normal-appearing mucosa and CRCs may be partially explained by various environmental factors in the distal colon, where continuous exposure to stool is common.^{9,10,39–42} In addition, absorption of water from the stool increases the risk of exposure to higher concentrations of exogenous substances that may act as epimutagens, proposed environmental factors that can affect the epigenetic status of genes.^{30,42} The levels of exposure to environmental factors, patterns of genetic defects and types of epimutagens present differ in each case by location and may affect epigenetic variations. Consequently, accumulation patterns of DNA methylation in normal-appearing mucosae is not uniform by location, as the present study also indicates.

Although the fundamental cause of aberrant DNA methylation in cancers is still under investigation, combinations of such environmental exposures and genetic alterations might facilitate the deregulation of epigenetic control. In cancer cell lines, hypermethylation is triggered by low and random levels of DNA methylation (seeding) together with gene inactivation by the removal of Sp1 transcription factor binding

sites.⁴³ An Sp1/Sp3 binding polymorphism in the *RIL* promoter has also been reported to confer methylation protection.⁴⁴ Dysregulation of such *cis*-acting factors in addition to environmental exposures may be pivotal in perpetuating the hypermethylation of a subset of genes. Nevertheless, our study showed here that different mechanisms of acquiring epigenetic changes may be present during the tumorigenesis of CRCs.

In conclusion, our comprehensive analysis deciphered that particular patterns of aberrant DNA methylation in CIMP-negative distal CRCs are active during colon tumorigenesis; global DNA methylation levels were decreased and age-related DNA methylation in multiple genes was inappropriately induced, which may dictate a characteristic pathogenesis. Because recent combined genetic and epigenetic analyses of sporadic CRC suggest that there are different subsets possessing distinct clinicopathological features,⁴⁵ elucidation of the precise roles of epigenetic abnormalities might be a great help for the prevention, screening and treatment of CRCs.

Acknowledgements

We wish to thank Ms. Ikuko Tomimatsu for her technical assistance and Ms. Shana Straub for her advice and critical reading of the manuscript.

References

- Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004;10:789–99.
- Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996;87:159–70.
- Issa JP. CpG island methylator phenotype in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:988–93.
- Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002;3:415–28.
- Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:8681–6.
- Shen L, Toyota M, Kondo Y, Lin E, Zhang L, Guo Y, Hernandez NS, Chen X, Ahmed S, Konishi K, Hamilton SR, Issa JP. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:18654–9.
- Issa JP. Optimizing therapy with methylation inhibitors in myelodysplastic syndromes: dose, duration, and patient selection. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:S24–9.
- Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic gene silencing in cancer—a mechanism for early oncogenic pathway addiction? *Nat Rev Cancer* 2006;6:107–16.
- Buflin JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* 1990;113:779–88.
- Breivik J, Lothe RA, Meling GI, Rognum TO, Borresen-Dale AL, Gaudernack G. Different genetic pathways to proximal and distal colorectal cancer influenced by sex-related factors. *Int J Cancer* 1997;74:664–9.
- Deng G, Kakar S, Tanaka H, Matsuzaki K, Miura S, Sleisenger MH, Kim YS. Proximal and distal colorectal cancers show distinct gene-specific methylation profiles and clinical and molecular characteristics. *Eur J Cancer* 2008;44:1290–301.
- Azzoni C, Bottarelli L, Campanini N, Di Cola G, Bader G, Mazzeo A, Salvemini C, Morari S, Di Mauro D, Donadei E, Roncoroni L, Bordi C, et al. Distinct molecular patterns based on proximal and distal sporadic colorectal cancer: arguments for different mechanisms in the tumorigenesis. *Int J Colorect Dis* 2007;22:115–26.
- Shen L, Kondo Y, Rosner GL, Xiao L, Hernandez NS, Vilaythong J, Houlihan PS, Krouse RS, Prasad AR, Einspahr JG, Buckmeier J, Alberts DS, et al. MGMT promoter methylation and field defect in sporadic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1330–8.
- Clark SJ, Harrison J, Paul CL, Frommer M. High sensitivity mapping of methylated cytosines. *Nucleic Acids Res* 1994;22:2990–7.
- Colella S, Shen L, Baggerly KA, Issa JP, Krahe R. Sensitive and quantitative universal Pyrosequencing methylation analysis of CpG sites. *Biotechniques* 2003;35:146–50.
- Gao W, Kondo Y, Shen L, Shimizu Y, Sano T, Yamao K, Natsume A, Goto Y, Ito M, Murakami H, Osada H, Zhang J, et al. Variable DNA methylation patterns associated with progression of disease in hepatocellular carcinomas. *Carcinogenesis* 2008;29:1901–10.
- Toyota M, Ahuja N, Suzuki H, Itoh F, Ohe-Toyota M, Imai K, Baylin SB, Issa JP. Aberrant methylation in gastric cancer associated with the CpG island methylator phenotype. *Cancer Res* 1999;59:5438–42.
- Shen L, Kondo Y, Guo Y, Zhang J, Zhang L, Ahmed S, Shu J, Chen X, Waterland RA, Issa JP. Genome-wide profiling of DNA methylation reveals a class of normally methylated CpG island promoters. *PLoS Genet* 2007;3:2023–36.
- Eisen MB, Spellman PT, Brown PO, Botstein D. Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:14863–8.
- Spittle C, Ward MR, Nathanson KL, Gimotty PA, Rappaport E, Brose MS, Medina A, Letrero R, Herlyn M, Edwards RH. Application of a BRAF pyrosequencing assay for mutation detection and copy number analysis in malignant melanoma. *J Mol Diagn* 2007;9:464–71.
- Ogino S, Meyerhardt JA, Cantor M, Brahmandam M, Clark JW, Namgyal C, Kawasaki T, Kinsella K, Micheline AL,

- Enzinger PC, Kulke MH, Ryan DP, et al. Molecular alterations in tumors and response to combination chemotherapy with gefitinib for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:6650–6.
22. Goto Y, Shinjo K, Kondo Y, Shen L, Toyota M, Suzuki H, Gao W, An B, Fujii M, Murakami H, Osada H, Taniguchi T, et al. Epigenetic profiles distinguish malignant pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2009;69:9073–82.
23. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, Kang GH, Widschwendter M, Weener D, Buchanan D, Koh H, Simms L, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006;38:787–93.
24. Kass SU, Landsberger N, Wolffe AP. DNA methylation directs a time-dependent repression of transcription initiation. *Curr Biol* 1997;7:157–65.
25. Yang AS, Estecio MR, Doshi K, Kondo Y, Tajara EH, Issa JP. A simple method for estimating global DNA methylation using bisulfite PCR of repetitive DNA elements. *Nucleic Acids Res* 2004;32:e38.
26. Ogino S, Kawasaki T, Noshio K, Ohnishi M, Suemoto Y, Kirkner GJ, Fuchs CS. LINE-1 hypomethylation is inversely associated with microsatellite instability and CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2008;122:2767–73.
27. Ogino S, Cantor M, Kawasaki T, Brahmandam M, Kirkner GJ, Weisenberger DJ, Campan M, Laird PW, Loda M, Fuchs CS. CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. *Gut* 2006;55:1000–6.
28. Jones PA, Laird PW. Cancer epigenetics comes of age. *Nat Genet* 1999;21:163–7.
29. Issa JP, Shen L, Toyota M. CIMP, at last. *Gastroenterology* 2005;129:1121–4.
30. Grady WM. CIMP and colon cancer gets more complicated. *Gut* 2007;56:1498–500.
31. Nagasaka T, Koi M, Kloor M, Gebert J, Vilkin A, Nishida N, Shin SK, Sasamoto H, Tanaka N, Matsubara N, Boland CR, Goel A. Mutations in both KRAS and BRAF may contribute to the methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* 2008;134:1950–60.
32. Raman V, Martensen SA, Reisman D, Evron E, Odenwald WF, Jaffee E, Marks J, Sukumar S. Compromised HOXA5 function can limit p53 expression in human breast tumours. *Nature* 2000;405:974–8.
33. Shiraiishi M, Sekiguchi A, Terry MJ, Oates AJ, Miyamoto Y, Chuu YH, Munakata M, Sekiya T. A comprehensive catalog of CpG islands methylated in human lung adenocarcinomas for the identification of tumor suppressor genes. *Oncogene* 2002;21:3804–13.
34. Chen H, Zhang H, Lee J, Liang X, Wu X, Zhu T, Lo PK, Zhang X, Sukumar S. HOXA5 acts directly downstream of retinoic acid receptor beta and contributes to retinoic acid-induced apoptosis and growth inhibition. *Cancer Res* 2007;67:8007–13.
35. Yin D, Ogawa S, Kawamata N, Tunici P, Finocchiaro G, Eoli M, Ruckert C, Huynh T, Liu G, Kato M, Sanada M, Jauch A, et al. High-resolution genomic copy number profiling of glioblastoma multiforme by single nucleotide polymorphism DNA microarray. *Mol Cancer Res* 2009;7:665–77.
36. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963–8.
37. Ushijima T. Epigenetic field for cancerization. *J Biochem Mol Biol* 2007;40:142–50.
38. Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet* 1994;7:536–40.
39. Wynder EL, Reddy BS, Weisburger JH. Environmental dietary factors in colorectal cancer. Some unresolved issues. *Cancer* 1992;70:1222–8.
40. Elsaleh H, Joseph D, Grief F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000;355:1745–50.
41. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer* 2002;101:403–8.
42. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361:512–9.
43. Song JZ, Stürzaker C, Harrison J, Melki JR, Clark SJ. Hypermethylation trigger of the glutathione-S-transferase gene (GSTP1) in prostate cancer cells. *Oncogene* 2002;21:1048–61.
44. Bumber YA, Kondo Y, Chen X, Shen L, Guo Y, Tellez C, Estecio MR, Ahmed S, Issa JP. An Sp1/Sp3 binding polymorphism confers methylation protection. *PLoS Genet* 2008;4:e1000162.
45. Issa JP. Colon cancer: it's CIN or CIMP. *Clin Cancer Res* 2008;14:5939–40.

病診連携の実際

高知医療センター腫瘍内科 クリニカルパスからはじめる医療連携 辻 晃仁

高知医療センター腫瘍内科 科長

clinic

はじめに

高知医療センターにおける癌化学療法の医療連携は、前身である高知県立中央病院で1998年頃より始まった。当時は外来癌化学療法自体がまだ一般的ではなく、治療手技に関する情報の入手さえも困難な状況にあった。さらに医療連携に対する考え方も現在とは異なり、癌治療に関しては診療所が連携先として全く名乗りをあげてくれない状況があり、連携に関する大きな障害であった。当初、担当医の個人的関係に頼った連携を進めていったが、治療手技や有害事象の対処方法など、多くの障害もあり連携は困難であった。

転機となったのは、リザーバー、携帯型ポンプを使用する全国規模の臨床試験の開始であった。リザーバー、携帯型ポンプなどの治療手技の普及ツール作成(ビデオ、

表1 クリニカルパスからはじめる医療連携

- 医療連携はチーム医療の拡大版
(多職種→多施設)
- まず自分の周りでチーム医療ができれば、それを地域に広げるだけで医療連携が完成!
- 基本はチーム医療の充実
- チーム医療はクリニカルパスから
- 医療連携もクリニカルパスで!!

手引きなど)を行ったことで、これらの配布がきっかけとなり、連携先の拡大が図られることとなり、複数診療科レベルでの医療連携につながった。これを契機とし、当院での医療連携は手引き・マニュアルを活用することで広がってきており、現在では手引き・マニュアルにクリニカルパスを加えた形で医療連携がさらなる広がりを見

図1 なっとくパス(連携パス)

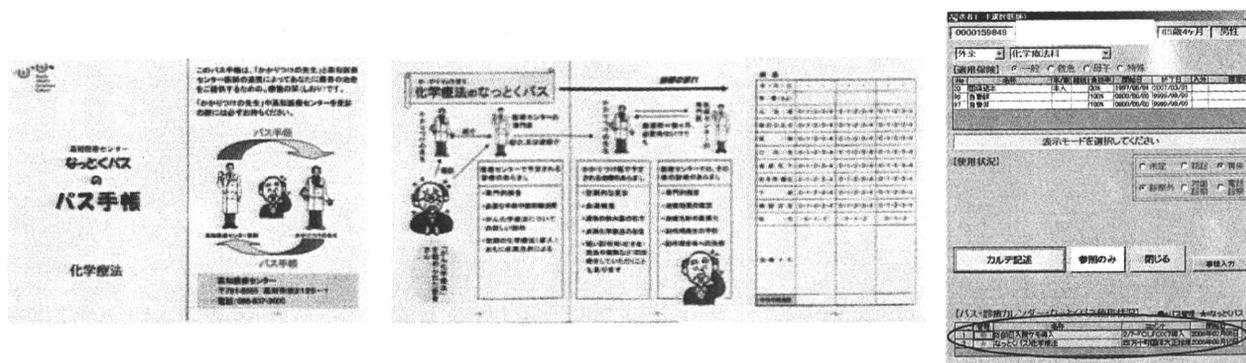


図2-A 化学療法別連携パス (FOLFIRI)

FOLFIRI 地域連携パス	患者	さま	○歳	○性							
治療開始日 ○年○月○日	day 1	day 8	day 15	day 22	day 29	day 36					
FOLFIRI	投薬日 1	休薬	投薬日 2	休薬	投薬日 3	休薬					
体温 (38度以上は休薬)	○℃	○℃	○℃	○℃	○℃	○℃					
血圧 (180/100以上は休薬)	○/○ torr										
体重 (1kg以上減少時は休薬)	○kg										
PS (3・4は休薬)	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4					
食事量 (4/10以下は休薬)	○/10	○/10	○/10	○/10	○/10	○/10					
悪心・嘔吐 (点滴必要は休薬)	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要					
口内炎 (点滴必要は休薬)	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要					
下痢 (3・4は休薬)	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4					
神経毒性 (日常生活に支障3以上は休薬)	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4					
倦怠感 (3・4は休薬)	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4					
皮膚障害 (3・4は休薬)	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4					
検査											
WBC (>12,000, 2,000>は休薬)	○	○	○	○	○	○					
Hb (9.0>は輸血もしくは休薬)	○	○	○	○	○	○					
Plt (7万>は休薬)	○	○	○	○	○	○					
Cr (1.2<は休薬)	○	○	○	○	○	○					
Tbil (3.0<は休薬)	○	○	○	○	○	○					
GPT (150<は休薬)	○	○	○	○	○	○					
腫瘍マーカー (CEA,CA19-9:月一回)	(○)										
胸写・腹単	○										
CT (造影あり・欠食で受診)											
(内視鏡・欠食で受診)											

看護						
内服状況の確認	○	○	○	○	○	○
嘔気・嘔吐	○	○	○	○	○	○
食欲	○	○	○	○	○	○
口内炎	○	○	○	○	○	○
下痢	○	○	○	○	○	○
発熱などの風邪症状	○	○	○	○	○	○
発疹・発疹	○	○	○	○	○	○
色素沈着 (皮膚・爪)	○					○
流涙	○					○

化学療法同意書確認	○					
服薬指導依頼	○					
自己管理日誌の説明・確認	○					○

初回治療	医療センター ○年○月○日	連携先 ○年○月○日	連携先 ○年○月○日	連携先 ○年○月○日	連携先 ○年○月○日	連携先 ○年○月○日	医療センター ○年○月○日
2回目以降	連携先 ○年○月○日	なし	連携先 ○年○月○日	なし	連携先 ○年○月○日	連携先 ○年○月○日	医療センター ○年○月○日

予約外受診の目安

38度以上の発熱
嘔吐が続く
身の回りの事ができない
口内炎がひどく食事の摂取ができない
1日5回以上の下痢が続く

悪心・嘔吐

軽度嘔吐リスク:デカドロン®6.6mg
中~高度嘔吐リスク:デカドロン®13.2~19.8mg+5HT₃受容体拮抗剤 (静注 or 点滴)

予防投薬や軽度の悪心の際の5HT₃受容体拮抗剤は経口投与で(カイトリル®細粒など、ゾフラン®ザイディスなど).
嘔気の際の5HT₃受容体拮抗剤は静注や点滴(カイトリル®バック、ナゼア®注など)を。

下痢

ロベミン® (1mg) 1 (-2) cap を頓用で2~3時間毎に
下痢が止まるまで、1日8回まで繰り返し内服。

タンニン酸アルブミン3.0g分3やピオフェルミン®3.0g分3なども併用可

有熱性好中球減少症

シプロキサン® (600-) 1200mg/day7日間
カロナル®400mg 頓用

可能な場合はスルベラゾン®などの点滴抗生剤投与

図2-B

化学療法別連携パス (DOC)

DOC 地域連携パス	患者	さま	○歳	○性		
治療開始日 ○年○月○日	day 1	day 8	day 15	day 22	day 29	day 36
DOC	投与			投与		
体温 (38度以上は休薬)	○℃	○℃	○℃	○℃	○℃	○℃
血圧 (180/100以上は休薬)	○/○ torr					
体重 (1kg以上減少時は休薬)	○kg					
PS (3・4は休薬)	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4
食事量 (4/10以下は休薬)	○/10	○/10	○/10	○/10	○/10	○/10
悪心・嘔吐 (点滴必要は休薬)	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要
口内炎 (点滴必要は休薬)	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要	なし・あり・点滴必要
倦怠感 (3・4は休薬)	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4
皮膚障害 (3・4は休薬)	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4
神経毒性 (2・3・4は休薬)	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4	0・1・2・3・4
検査						
WBC (>12,000, 2,000>は休薬)	○	○	○	○	○	○
Hb (9.0>は輸血もしくは休薬)	○	○	○	○	○	○
Plt (7万>は休薬)	○	○	○	○	○	○
Cr (1.2<は休薬)	○	○	○	○	○	○
Tbil (3.0<は休薬)	○	○	○	○	○	○
GPT (150<は休薬)	○	○	○	○	○	○
腫瘍マーカー (CEA,CA19-9:月一回)	(○)					
胸写・腹単	○					
CT (造影あり・欠食で受診)						○
(内視鏡・欠食で受診)						(○)

看護						
内服状況の確認	○	○	○	○	○	○
嘔気・嘔吐	○	○	○	○	○	○
食欲	○	○	○	○	○	○
口内炎	○	○	○	○	○	○
下痢	○	○	○	○	○	○
発熱などの風邪症状	○	○	○	○	○	○
発疹・発疹	○	○	○	○	○	○
色素沈着 (皮膚・爪)	○					○
流涙	○					○

化学療法同意書確認	○					
服薬指導依頼	○					
自己管理日誌の説明・確認	○					○

初回治療	医療センター ○年○月○日	連携先 ○年○月○日	連携先 ○年○月○日	連携先 ○年○月○日	連携先 ○年○月○日	医療センター ○年○月○日
2回目以降	連携先 ○年○月○日	なし	連携先 ○年○月○日	連携先 ○年○月○日	なし	医療センター ○年○月○日

予約外受診の目安

38度以上の発熱
嘔吐が続く
身の回りの事ができない
口内炎がひどく食事の摂取ができない
1日5回以上の下痢が続く

悪心・嘔吐

軽度嘔吐リスク:デカドロン®6.6mg
中～高度嘔吐リスク:デカドロン®13.2～19.6mg+5HT₃受容体拮抗剤 (静注 or 点滴)

予防投薬や軽度の悪心の際の5HT₃受容体拮抗剤は経口投与で(カイトリル®細粒など,ゾフラン®ザイディスなど),嘔気の際の5HT₃受容体拮抗剤は静注や点滴 (カイトリル®バック, ナゼア®注など)を.

下痢

ロペミン® (1mg) 1 (-2) cap を頓用で2～3時間毎に
下痢が止まるまで, 1日8回まで繰り返し内服.

タンニン酸アルブミン 3.0g 分3 やビオフェルミン®3.0g 分3 なども併用可

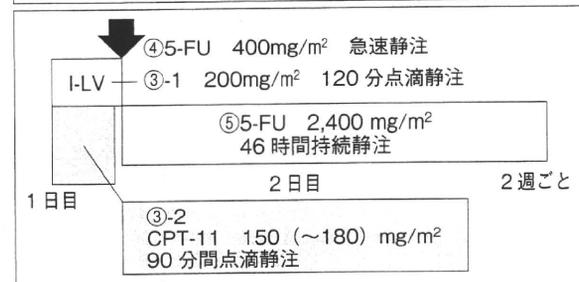
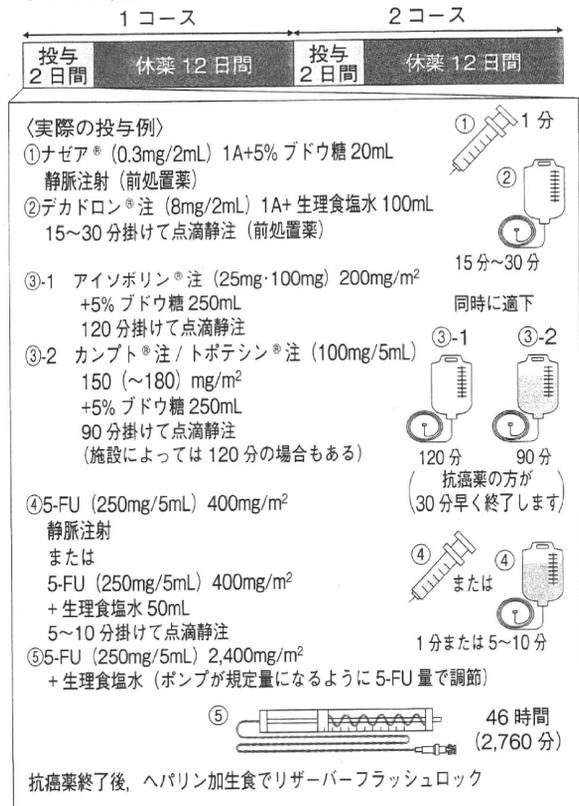
有熱性好中球減少症

シプロキサシ® (600-) 1200mg/day7日間
カロナル®400mg 頓用

可能な場合はスルペラゾン®などの点滴抗生剤投与

図3 実施レジメン (FOLFIRI・DOC)

FOLFIRI 療法



DOC 療法



せている。

本稿では抗癌薬regimen(レジメン)・手引き・マニュアルそしてクリニカルパスを活用した癌化学療法におけるチーム医療と、チームを地域に広げた形での癌化学療法の医療連携につき高知医療センターの現状を報告する(表1)。

医療連携の実際

1. 連携パスの実際

高知医療センターにおける地域連携パスは「なっとくパス -化学療法-」本体パス手帳：患者用(図1)に「化学療法別地域連携パス」(図2-A,B), それを補完する「実施レジメン^{1,2)}」(図3), 「がん化学療法施行時の検査, 有害事象対策の手引き(高知医療センター 腫瘍内科版 ver.2009-01; 現在改訂中³⁾)」(図4), 「がん化学療法の自己管理日誌」(図5), 「リザーバーより治療を行っている方へ(リーフレット)」(図6), 「自己抜針手順(リーフレット)」(図7), 「外来化学療法マニュアル」(図8), 「看護師化学療法実施マニュアル」(図9)などの各種マニュアル, 手引きなどを必要に応じ組み合わせ添付する形で使用するクリニカルパスである⁴⁾。

2. 連携パスの特徴

当院の癌化学療法においては, 業務分担によるワークシェアで, 医師の業務負担を軽減し, さらに多職種が参加するチーム医療を行うことでの医療レベル向上を目指した。

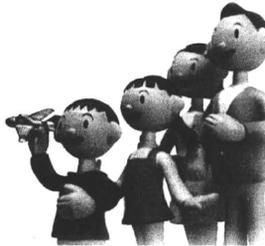
この際, 「業務分担を行うことに対する抵抗」などの多くの障害に対してはクリニカルパスなどを活用することで対応した(図10)。またこのチーム医療の担当者を地域医療機関, 調剤薬局, 居宅介護支援センター, 訪問看護ステーション, 行政にまで拡張することで癌化学療法の医療連携を構築することを考えた⁵⁾(図11)。

ここでポイントとなるのは連携診療機関の特性を生かす連携である。連携元医療機関では癌化学療法のプログラムを立案, パスによってそれを明示する。また多職種, 多施設間での癌治療のコーディネートの役割を担当する。

一方で連携先(紹介元)医療機関は, 基礎疾患, 併存疾患, 合併症, 精神面のフォロー, 相談役などの患者支援まで

医療関係者の皆さまへ
患者さん、ご家族、県民の皆さまへ

がん化学療法施行時の
検査、有害事象対策の手引き



高知県・高知市病院企業団立高知医療センター

目次

1. 予約外受診の目安 2
2. 血液検査 2
3. 貧血 2
4. 白血球・好中球減少 3
5. 血小板減少 5
6. 悪心・嘔吐 5
(ASCO 制吐療法ガイドライン)
7. 口内炎対策の院内標準指針 6
8. 下痢 7
9. 神経毒性 7
10. 皮膚症状 8
11. アレルギーの対応 9
12. 有害事象に対する減量、休薬の目安 10
13. 治療レジメン変更の目安 10
14. 血管外漏出時の対応 11
15. リザーバー 11
16. Q & A 15

連携先へ
定期的に配布

2. 血液検査

CBC 1週に1回
生化学 1-2週に1回
腫瘍マーカー 1カ月に1回
など
基本項目は癌腫、レジメンごとに院内で統一しておく
(BVは投与前に凝固系、検尿も)

4. 白血球・好中球減少

- 白血球減少・好中球減少はそのこと自体が問題となる 有害事象ではなく、「感染のリスクが増加する」ことが問題点である。
- 重篤な場合には G-CSF 製剤の投与を考慮する。
- G-CSF 製剤使用前後の抗癌薬投与は、造血細胞の枯渇をまねかえって重篤な骨髄抑制をきたすため注意すべきである。
- 有熱性好中球減少症に対しては、クラビット®500mg/day 7日間、カロナール®400mg 頓用を。
- 連携先で点滴加療が可能な場合はスルペラゾン®などの投与を。

6. 悪心・嘔吐

- 癌化学療法の際の制吐剤の基本は「ステロイド」と「5HT₃受容体拮抗剤」。
 - プリンペランなどはオプション程度の意味合い。
 - 嘔気・嘔吐の際は当然 静注や点滴の薬剤を使用する。
 - 新規制吐薬（アプレピタント、パロノセトロン）も認可された。
- ASCO 制吐療法ガイドライン 2006 改訂版

予防投薬や軽度の悪心の際は、経口制吐剤でもかまわない。
嘔気の際は静注や点滴の薬剤を使用すること。ステロイドを用いる際はデカドロン®が第1選択

前投薬

急性嘔吐	遅延性嘔吐
高度嘔吐リスク	: デカドロン® 単独またはデカドロン®と 5-HT ₃ 受容体拮抗薬併用や
: 5-HT ₃ 受容体拮抗薬 + デカドロン® 併用	プリンペランと 5-HT ₃ 受容体拮抗薬併用を
中等度嘔吐リスク	: 5-HT ₃ 受容体拮抗薬またはデカドロン®(単独)
軽度嘔吐リスク	予測性嘔吐
: デカドロン®8mg	: ワイバックス®, ソラナックス®

嘔吐出現後

5-HT₃ 受容体拮抗薬およびデカドロン® 追加投与を行う。次回からはワイバックス®, ソラナックス®の併用も考慮。

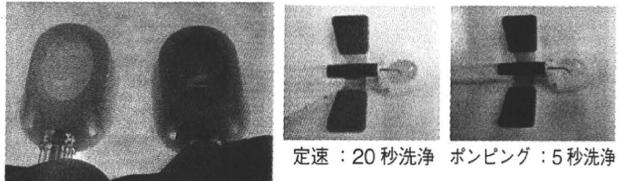
9. 神経毒性

- 近年大腸癌治療においてオキサリプラチンが多く使用されることになり神経毒性への対応が注目されている。
- これ以外に PTX などでも神経障害が多く認められるがこれらに対する対処法は減量、休薬、治療薬剤変更(例えば FOLFOX から sLV5FU2 や FOLFIRI, PTX から DOC) などが基本である。
- 大事なことはひどくなる前に (Gr2 で) 休薬、変更を!
- お化粧、服装をよく観察!!

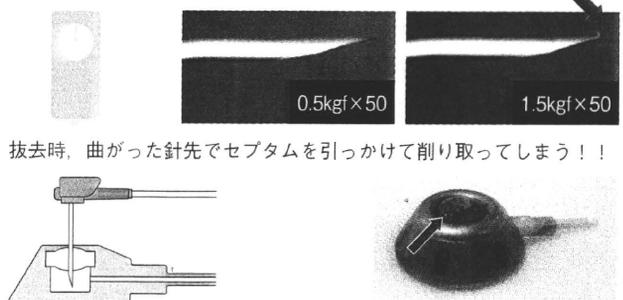
Q10: カテーテル洗浄時にポンピングをするのと、ポンピングをせずに注入するのでは、どのような違いがあるのでしょうか?

A. ポンピングを行わないと生食やヘパリンがポートの隅に十分流れず、そこに血液が残ることが知られています。是非ポンピングを行ってください。

勢いよく! ポンピングしながら! 陽圧ロック! (=注入しながらロック)



針を強く刺しすぎると・・・



頻用病名 - 分子標的薬-

対象	病名
<input type="checkbox"/>	乾皮症
<input type="checkbox"/>	発熱
<input type="checkbox"/>	歯肉炎
<input type="checkbox"/>	逆流性食道炎
<input type="checkbox"/>	貧血
<input type="checkbox"/>	癌性疼痛
<input type="checkbox"/>	下痢症
<input type="checkbox"/>	腰痛症
<input type="checkbox"/>	好中球減少症
<input type="checkbox"/>	血小板減少症
<input type="checkbox"/>	不眠症
<input type="checkbox"/>	潰瘍性口内炎
<input type="checkbox"/>	便秘症
<input type="checkbox"/>	血液凝固異常(詳細不詳)
<input type="checkbox"/>	化学療法に伴う嘔気
<input type="checkbox"/>	皮脂欠乏性湿疹
<input type="checkbox"/>	高血圧症
<input type="checkbox"/>	掌蹠角化症
<input type="checkbox"/>	皮脂欠乏症
<input type="checkbox"/>	肝機能障害
<input type="checkbox"/>	一過性甲状腺機能低下症
<input type="checkbox"/>	慢性甲状腺炎
<input type="checkbox"/>	口内炎

(高知医療センター 腫瘍内科版 ver.2009-01;現在改訂中)

図5 がん化学療法の自己管理日誌（抜粋）



図6 リザーバーより治療を行っている方へ

リザーバーより治療をおこなっている方へ

この治療法は「日常生活、動作に支障が少ない」ことを目指しています。いくつか気をつけていただきたい事があります。以下のことをご理解いただき、快適に治療生活をお過ごしください。

こんな時どうする？

- ①チューブの接続部から薬液がもれたり、はずれた場合

ゆるんでいる場合は、しめなおしてください。それでも漏れる時や写真のように完全に外れた場合は、チューブはつなげずに、接続部をアルコール消毒し、ヘパリンを注入して針を抜いてください。



- ②ポンプの液が予定通りに減らない

白いクリップが閉じたままになっていないか、チューブが途中で折れ曲がっていないか確認してください。また時々ポンプの黒い線が動いているか気をつけて見てください。



- ③ヘパリンが注入できない

針が浮いている可能性があります。リザーバー側の手のひらを上にした状態で、片方の手で針の部分を手を軽く押さえてください。また一日数回上記を行うことで、針が抜けてくることを予防することができます。それでもヘパリンが注入できない時は、注射器を無理に押さずに、白いクリップを閉じ来院してヘパリン処置を行ってもらってください。



連絡が必要な場合

- ①リザーバー留置部が痛い、腫れたり赤くなっている
- ②リザーバー留置側の手が腫れた、しびれる、手が冷たい
- ③目が見えにくい、しゃべりにくいなど普段と違う



リザーバー治療中でも入浴できます (前腕、上腕留置)

食材用のラップやアームバンドを用いて、穿刺部が濡れないようにします。アームバンドの中にポンプも入ると良いでしょう。



をも含む、患者のマネージメントを担当し、必要に応じて他の医療機関に紹介を行う。

これらの基本は医師、薬剤師、看護師がそれぞれの高い専門性を生かすといった考えに基づき弱点を補完する、チーム医療である⁶⁾。このように院内のチーム医療に連携先の医療チームを組み込んだチーム医療が、われわれの医療連携である。

3. 連携パスを使うメリット

連携先の診療レベルにあわせた、対応可能度別パス(対応可能度別連携パス：図12)であり、ほとんどの医療機関との連携が可能となっている。このパスを用いることにより従来の手法では困難であった紹介元への逆紹介を含む三点連携も可能となった。

このような連携パスを用いることで、実際の逆紹介率の向上とこれによる付加的効果である新規紹介患者の増加も期待できる(表2)。

4. 連携パス適応の考え方

連携パス適応のポイントは「対応可能度別」に分類し、無理な連携を行わないことである。どの病院、診療所もレベルの大きな違いはなく、ハードウェアの違いと、新たなことに対する受け入れの違い程度である。顔のみえる連携が基本であるが、このような連携先の状況を把握することにより(表3)、パスが改良され多くの施設に適応可能となった。

ただ注意すべき点は「私は近いから通院できます」な

図7

自己抜針手順

自己抜針手順

①石けんを使い流水できれいに手を洗ってください



②必要物品の準備をします

- ・カットパン
- ・ヘパリン
- ・アルコール類



③ヘパリンを注入しましょう



注射器を上に向い、白いクリップをへパリンを接続し、注射器の空気を抜き、針を止めます。白いクリップを開き、へパリンを注入します。へパリンを8ml注入したら、注入しながら白いクリップを止めましょう。

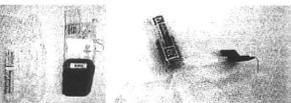
④針を抜きましょう



テープをはがし、針の翼をガーゼごと持ちます。針が入っている部分を押し、針はアルコール類で消毒し、針は毒し、針は貼りましょう。夜まっすぐ真上にはカットパンを抜きましょう。

⑤後始末

抜いた針は危険ですので、タッパーなどきちんとふたの開まる容器に入れ、次回来院時お持ちください。使用したポンプ、注射器もビニール袋などに入れ、一緒にお持ちください。医療廃棄物として処分いたします。



連絡先	高知県高知市病院企業団立 高知医療センター	平日 8:00~17:15 夜間・土・日・祝日	外来ケアルーム 救急外来
	TEL:088-837-3000 (代表) ※連絡時は「リザーバーから治療中」であることをお知らせください		

高知県高知市病院企業団立高知医療センター
平成19年3月 (平成18年度高知県がん診療連携拠点病院機能強化事業)

どと連携を望まない患者や、「担癌患者は手がかり診るのが大変だ」と連携を望まない施設である。

それらの患者、施設の本音は「近所で治療したくない」や「以前困ったときに紹介元が何もしてくれなかった」などであることも多い。従来、患者に連携の必要性を認識させずに連携を開始していたことや(図13)、患者への予後を含めた十分な告知を行っていなかったこと(図14)などがこのようなことを招いたことが推測され、連携開始時にはこれらの点を含めた連携元、連携先、そして患

図8

外来化学療法マニュアル

外来化学療法マニュアル

目次

1. 癌治療と化学療法のポイント
2. 癌化学療法に伴う主な副作用のケアについて
3. 腫瘍マーカー一覧
4. 抗癌薬一覧
5. 癌化学療法用語集
6. CV リザーバー管理の実際
7. 化学療法を安全に行うための看護体制ほか
8. 化学療法を受ける方への説明
9. 外来化学療法の流れ
10. 外来在宅癌化学療法の実施施行マニュアル
11. 外来化学療法の療養費について

高知医療センター 腫瘍内科 2008年版

者の意識統一が重要課題であると考えられる。

5. 連携時救急対応

前述のマニュアルなどの活用を行ってもトラブルや急変をきたすことがある。何かあったときにどう対処するかを、前もって決めておくことは医療連携時には非常に重要である。高知医療センターでは地域連携時を含め、いかなる状況であっても救急救命センターが24時間対応を行っている。

ただ一般病院の救急救命センターでは、癌化学療法には精通していない担当医も多く、その対応に温度差が生じることも多い。これに対しては、患者に渡す「有害事象発現時の対応マニュアル」にそった「がん化学療法患者 救急対応マニュアル」を作成し、有害事象発現時、救急救命センターの対応を行っている。この際、救急受診時患者がどういった治療を今まで受けており、どのように説明されているかをカルテで簡単に参照できることが重要となる。このため外来癌化学療法患者は経過を定期的にサマライズし、共有しやすいようカルテと掲示板に記載している。

おわりに

手引き・マニュアルを活用したクリニカルパスでチーム医療を行い、communication skillとteaching skillを高め、さらに「お互いを理解し、許し合い、認め合う」こ

図9 看護師化学療法実施マニュアル

安全に☆手際よく

◇ オタンコナーズの ◇

化学療法のお作法

「気分どうですか～」
「最近寒いですよね。風引いてないです？」
などと、おしゃべりしながら さりげなく 服装、お化粧、顔色や刺入部、ルート チェック★

初回投与時は
投与前・5分後・15分後・終了時に血圧・脈拍測定

投与開始前、以降約30分ごとに
お話ししながら、
滴下、刺入部異常、気分不良、
副作用症状の有無を確認
(カルテにも書きましょう！)

● リツキサン®
投与前ボルタレン内服確認
(リツキサン®開始30分前までに内服)

● アバスチン®
初回投与 ……90分かける
2回目 ……60分かける
3回目以降……30分かける
・毎回投与前後血圧測定・

PTX.DOC療法初回、オキサリプラチン 4回目～
アレルギー発生率が高いため、
投与開始後5分間、ベッドサイドでおしゃべり
(問診をかねて)

図10 業務分担の問題点は？

- 誰が業務分担を行うか？
- 分担された業務の経験がない。
- 仕事を誰に教わればよいのか??
- 業務レベルの低下。
- 業務分担に対するいら立ち・拒否の出現。
……分担した業務のマニュアル・手引きが不可欠



クリニカルパスで医療の質を確保する。
ワークシェアリングを指示 (誰が何を分担するかを
事前に決定) 分担した業務はどのように施行すれば
よいか、マニュアル、手順書を活用し指導、実施

- 2) 辻 晃仁：がん化学療法を安全・確実に行うためのレジメンの読み方・見方 大腸がん.がん患者ケア2(2)：102, 2008
- 3) 高知医療センターホームページ<http://www2.khsc.or.jp/index.html>
- 4) 辻 晃仁：パスでできる！がん診療の地域連携と患者サポート がん診療における地域連携パス-大腸癌- 岡田晋吾,谷水正人(編). 医学書院, pp57-64, 2009
- 5) 辻 晃仁：外来がん化学療法とチーム医療. 外科治療98：72-79, 2008
- 6) 辻 晃仁：外来癌化学療法と地域連携.治療学41(11)：50-51, 2007
- 7) 辻 晃仁：高知県におけるがん化学療法の病診連携. *oncology epoch* 2：13-14, 2007

とによりequal partnershipをはぐくむことで、よりよい医療連携が構築されるのではないだろうか。

文献

- 1) 小林和真：がん化学療法を安全・確実に行うためのレジメンの読み方・見方 胃がん.がん患者ケア2(3)：93, 2008

図11 医療チーム

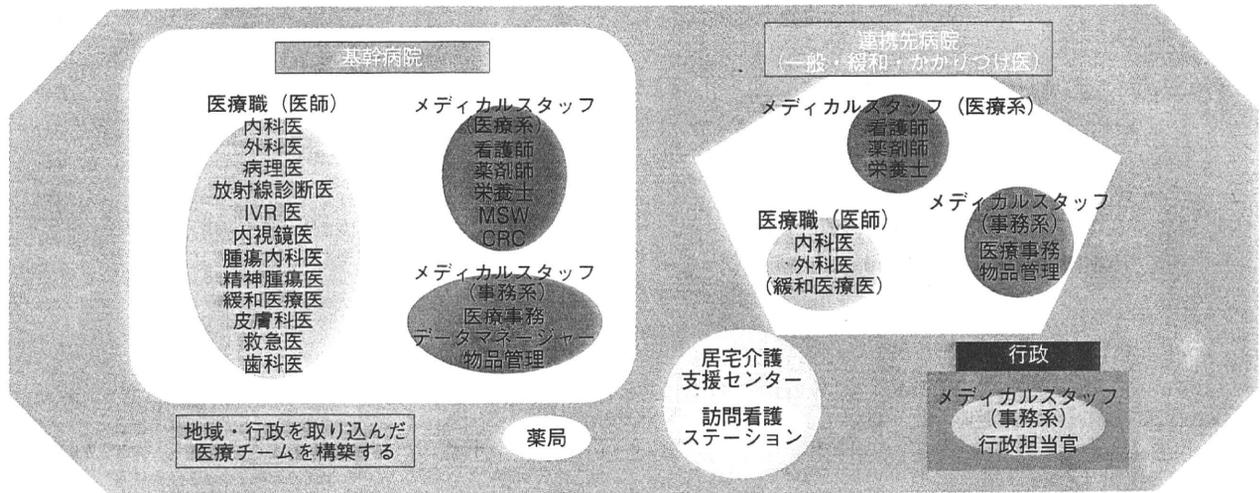


図12 対応可能度別連携パス

- | | |
|------------------------|---------|
| (A) すべて対応 | ①+◎ |
| (B) 化学療法実施 | ①+②+◎ |
| (C) 血液検査, 有害事象対応 | ①+②+③+◎ |
| (D) 併存疾患の治療, 有害事象の一次対応 | ①+②+③+◎ |

- ① I.C. 内容のサマリー, リザーバー指導内容, 化学療法 (レジメンを含む)・支持療法資料
- ② CT, MRI, 内視鏡などの予定日, 服薬指導内容
- ③ Data ごとの対応基準一覧 (マニュアル・手引き)
- ◎ 緊急時連絡先 平日日中: 高知医療センター 外来ケアルーム
夜間・休日: 高知医療センター 救急救命センター

表2 医療連携のポイント

- クリニカルパス・チーム医療で治療の標準・統一化。
- マニュアル・手引きの作成・活用でラーニングカーブの向上, スキルアップ。
- 条件のよい患者からの連携開始。
- 相手の顔のみえる連携 (情報の相互フィードバック)。
- 紹介・逆紹介患者の増加。

表3 診療連携開始時の対応可能度確認および対策項目

- | | |
|--------------------------|----------------------|
| ● 併存疾患の治療 | 可 |
| ● 血液検査確認 | 可 ← マニュアル |
| ● リザーバー管理 | 可 ← マニュアル |
| ● 有害事象出現時の対応 | 可 ← パス, マニュアル |
| ● 基本レジメンの実施 | 可 ← パス, マニュアル |
| ● Oncology emergency の対応 | 不可⇒ 地域連携 |
| ● 緩和ケア | 不可⇒ ホスピスなどとの連携 |
| ● 在宅 | 不可⇒ 居宅介護支援センターなどとの連携 |

図13 患者にも近医との連携の必要性を理解してもらう

車や自転車は,
「修理のことを考えて近所のお店で買う」
ことが多い。

↓

化学療法を行っている患者さんは
「とってもデリケートで手のかかる車や自転車」
のような状態なので, 同じように
近くでまずみてくれる先生が必要です。

図 14 連携に失敗する / はぐくむ病状説明

- | | | |
|--|----------|--|
| <p>紹介元 治療がうまくいって
ますからこれからは
近くの先生に診ても
らいましょう。
…紹介できて肩の荷
が下りた
今後悪くなってゆ
くことは伝えてい
ない</p> | <p>←</p> | <p>今後次第に悪くなると思いま
すが、今の治療はうまくいっ
ています。これからしばらくは
近くの先生に見てもらいま
しょう。
困ったことがあればいつでも
相談に乗ります。</p> |
| <p>紹介先 だんだん悪くなってき
て、「悪くなってきた
のは治療が悪いせい」
と患者にいわれる
…次からひき受ける
ものか！</p> | <p>←</p> | <p>悪くなってきても「自宅近く
でいい治療が長く続けられた
ことはよかった」と感謝され
る。</p> |

しっかりとした病状説明（告知）が連携の最低条件

Current Organ Topics:	Lower G. I./Colon and Rectum Cancer 大腸癌
	I. 大腸がんの地域連携パス 辻 晃 仁 (高知医療センター 腫瘍内科)

[Jpn J Cancer Chemother 37(11): 2067-2074, November, 2010]

はじめに

がん対策基本法に基づくがん対策推進基本計画およびがん診療連携拠点病院の指定要件の見直しに伴い、五大がん（肺がん、胃がん、肝がん、大腸がんおよび乳がん）の地域連携クリティカルパス（以下連携パス）の整備が

求められている。これらはがん診療における医療機関の役割分担を進め、がん医療の質の保証と安全の確保を図ることを目的としている。

さらには 2010 年 4 月の診療報酬改訂において、がん治療連携計画策定料、がん治療連携指導料（図 1¹⁾）などが新設されるに至り、その要件である「当該患者の治療計画」=連携パスの整備はがん治療の焦眉の急となっている。またこれらに対しては厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業において、「全国のがん診療連携拠点病院において活用が可能な地域連携クリティカルパスモデルの開発（課題番号: H20-がん臨床一般-002）」（平成 20 年度から 3 年計画、主任研究者: 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 谷水正人、以下、谷水班）などが行われており、現時点でも多くのひな形（病期、病態別）や患者手帳である「わたしのカルテ」や「わたしの療養手帳」、地域の医療情報なども作成されている。

大腸癌においても各施設個別や地域統一での連携パスの作成が進められているが、その多くは術後フォローアップ地域連携パスであり、化学療法地域連携のパスはまだ少数である。

B 005-6 がん治療連携計画策定料 （初回） **750 点**
 注 1 入院中のがん患者の退院後の治療を総合的に管理するため、別に厚生労働大臣が定める施設基準（※告示第 3・8 の 2、p.864）に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た病院である保険医療機関（以下この表において「計画策定病院」という）が、あらかじめがんの種類やステージを考慮した地域連携診療計画を作成し、がん治療を担う別の保険医療機関と共有し、かつ、入院中のがん患者に対して、患者の同意を得た上で、当該計画に基づき当該患者の治療計画を作成し、患者に説明し、文書により提供するとともに、退院時に当該別の保険医療機関に当該患者に係る診療情報を文書により提供した場合（がんが診断されたから最初の入院に係るものに限る）に、退院時に 1 回に限り所定点数を算定する。
 2 注 1 の規定に基づく当該別の保険医療機関への文書の提供に係る区分番号 B 009 に掲げる診療情報提供料 (I) の費用は、所定点数に含まれるものとする。

B 005-6-2 がん治療連携指導料 （初回） **300 点**
 注 1 別に厚生労働大臣が定める施設基準（※告示第 3・8 の 3、p.864）に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関（計画策定病院を除く）が、区分番号 B 005-6 に掲げるがん治療連携計画策定料を算定した患者であって入院中の患者以外のものに対して、地域連携診療計画に基づいた治療を行うとともに、患者の同意を得た上で、計画策定病院に当該患者に係る診療情報を文書により提供した場合に、月 1 回に限り算定する。
 2 注 1 の規定に基づく計画策定病院への文書の提供に係る区分番号 B 009 に掲げる診療情報提供料 (I) の費用は、所定点数に含まれるものとする。

図 1 B005-6 がん治療連携計画策定料 750 点（初回入院時）
B005-6-2 がん治療連携指導料 300 点（月 1 回）

表 1 大腸癌手術後のサーベイランス

	術後経過年月			1 年			2 年			3 年			4 年			5 年				
	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
結腸・RS 癌																				
問診・診察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
腫瘍マーカー	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
胸部 CT		●		●		●		●		●		●		○		●		○		●
腹部 CT		●		●		●		●		●		●		○		●		○		●
大腸内視鏡検査				●										●						
直腸癌																				
問診・診察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
腫瘍マーカー	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
直腸指診		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●
胸部 CT		●		●		●		●		●		●		○		●		○		●
腹部・骨盤 CT		●		●		●		●		●		●		○		●		○		●
大腸内視鏡検査				●				●				●								

●: Stage I ~ Stage III 大腸癌に行う。
 ○: Stage III 大腸癌に行う。Stage I ~ Stage II 大腸癌では省略してもよい。
 胸部の画像診断: CT が望ましいが、胸部単純 X 線検査でもよい。
 腹部の画像診断: CT が望ましいが、腹部超音波検査でもよい。