

共同診療計画書(大腸癌StageII)																																																																																																																																																																																																														
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 25%;"> <h3>共同診療計画書(大腸癌StageIII)</h3> <p>施設名</p> <p>担当医師</p> <p>施設番号</p> <p>施設名</p> <p>担当医師</p> <p>施設番号</p> <p>施設名</p> <p>担当医師</p> <p>施設番号</p> <p>施設名</p> <p>担当医師</p> <p>施設番号</p> <p>施設名</p> <p>担当医師</p> <p>施設番号</p> </div> <div style="width: 75%;"> <h3>(施設名:)における日常診療</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th>施設名</th> <th>担当医師</th> <th>(電話番号)</th> <th>施設番号</th> <th>(電話番号)</th> <th>施設名</th> <th>担当医師</th> <th>(電話番号)</th> <th>施設番号</th> <th>(電話番号)</th> <th>施設名</th> <th>担当医師</th> <th>(電話番号)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> </tr> <tr> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> </tr> <tr> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> </tr> <tr> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> </tr> <tr> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> </tr> <tr> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> </tr> <tr> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> </tr> <tr> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> </tr> <tr> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> </tr> <tr> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> </tr> <tr> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> </tr> <tr> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> </tr> <tr> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> </tr> <tr> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設番号</td> <td>(電話番号)</td> <td>施設名</td> <td>担当医師</td> <td>(電話番号)</td> </tr> </tbody> </table> </div> </div>												施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		
施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)	施設番号	(電話番号)	施設名	担当医師	(電話番号)																																																																																																																																																																																																		

(https://soudan-shien.on.arena.ne.jp/hina/down_hina.phpよりダウンロード)

図 2

お寄せされている患者様およびご家族の皆様へ

同意書

独立行政法人国立がん研究センター
がんセンター
病院長様

患者様へ

このたび、地域連携クリティカルパスの利用について説明医師に下記事項のついて十分な説明を受けました。

地域連携クリティカルパスについて、その

1. 目的
2. 方法
3. 期待されること
4. 期待される自由
5. 有害事項、費用負担
6. 賛同の自由

上記について、担当医師から説明を受けよく理解しました。地域連携クリティカルパスの利用について同意します。

『患者本人』 同意日 平成 年 月 日

患者氏名 _____

私は、地域連携クリティカルパスの利用について上記の項目を説明し、同意が得られたことを認めます。

『説明医師』 説明日 平成 年 月 日

説明医師 _____

『説明補助者』 説明日 平成 年 月 日

説明者 _____

連絡先 781-0260 松山市南権本町180 がん相談支援センター
Tel: 089-939-1111 (代表), 089-939-1114 (直通) Fax: 089-939-1100

私のカルテ

お名前: _____

独立行政法人国立がん研究センター

図 4 私のカルテ

図 3 同意書

本稿では上記の班研究の状況も踏まえ、大腸がんの地域連携パス、特に術後フォローアップ地域連携パスおよび化学療法地域連携パスにつき概説する。

1. 大腸癌術後フォローアップ地域連携パス

現在多くの医療機関や都道府県のパス作成グループにおいて作成が開始、もしくは施行開始されている大腸癌

のパスである。

術後大腸がんでは、大腸癌研究会の大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010年版²⁾に「大腸癌手術後のサーベイランス (表1)」として術後経過観察の指針が示されており、連携パスの多くはこれに準じて作成されている。谷水班により公開された地域連携クリティカルパスモデル

大腸がん地域連携パス(術後補助化学療法なし)

種 男・女

Header information including hospital names (OO病院, ΔΔ病院), dates (手術日, バス導入時期), and patient details (年齢).

Main body of the form for '術後補助化学療法なし', including follow-up completion status, examination results, and patient status check.

*A:よく食べている B:まあまあ食べている C:あまり食べていない D:全く食べていない E:便秘である F:便通はよい G:下痢をしている

Summary box for '異常発現時の連絡' and 'バス逸脱日'.

大腸がん地域連携パス(術後補助化学療法あり) ゼローダ

種 男・女

Header information for the 'ゼローダ' form, including hospital names, dates, and patient details.

Main body of the form for 'ゼローダ', including chemotherapy completion status, examination results, and patient status check.

*A:よく食べている B:まあまあ食べている C:あまり食べていない D:全く食べていない *E:便秘である F:便通はよい G:下痢をしている

Summary box for '異常発現時の連絡' and 'バス逸脱日'.

大腸がん地域連携パス(術後補助化学療法あり) UFT/ユースセル

種 男・女

Header information for the 'UFT/ユースセル' form, including hospital names, dates, and patient details.

Main body of the form for 'UFT/ユースセル', including chemotherapy completion status, examination results, and patient status check.

*A:よく食べている B:まあまあ食べている C:あまり食べていない D:全く食べていない *E:便秘である F:便通はよい G:下痢をしている

Summary box for '異常発現時の連絡' and 'バス逸脱日'.

図 5

表 2 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!!

のなかにも大腸癌術後共同診療計画書（大腸癌 Stage I, II 術後連携, 大腸癌 Stage III 術後連携）のひな形（岩手県立中央病院提供: 図 2）が提供されている。前者は補助化学療法なし, 後者は補助化学療法ありのパスである。この大腸癌術後共同診療計画書に, 各地域連携パス共通の「同意書（図 3）, 「がんにおける病診連携に関するアンケート」, 「連携医療機関の一覧, 私の診療情報, 連絡用メモ」, 「フローチャート, 連携医療機関決定後の流れ」, 「共同診療計画表（医療者用）のひな形」, 「私のカルテ（図 4）, パンフレット（医療者用）, パンフレット（患者用）」（以上, https://soudan-shien.on.arena.ne.jp/hina/download_hina_koukai02.php）を合わせることで, 大腸癌術後フォローアップ地域連携パスとなっている。

最近ではこのひな形を参照し, 各医療施設などで各々の連携パスが作成されてきている。1 例として, 高知県統一地域連携パスのなかの「大腸がん地域連携パス（術後補助化学療法なし）・（術後補助化学療法ゼロダ）・（術後補助化学療法 UFT/ユーゼル）」（高知県がん診療連携パス作成協議会作成。http://www.kochi-ms.ac.jp/~hsptl/gan/clinicalpath1-2.htm）を図 5 に示す。

2. 大腸がん化学療法の地域連携パスと高知医療センターにおける地域連携の実際

1) 大腸がん化学療法の地域連携パス

現状では, がん化学療法は術後フォローアップと比べ地域連携が進んでいない。その最大のハードルとなるものは, 大腸がん化学療法の特殊性である。特に昨今の「大腸がん化学療法の長足の進歩は目を見はるものがあるが, その背景には新薬やリザーバー, インフューザーポンプといった新たなデバイスなどの急速な臨床導入があった。これらに伴い化学療法の手技や有害事象のマネジメントに新たな知識やスキルが要求されるようになった。これらに対しては, 「大腸がん標準化学療法の実際³⁾」などのテキストも出版されてはいるものの, この状況が大腸がん化学療法の医療連携の障害となっていたことは否めない。

また, 術後フォローアップ地域連携であった stage II, III の大腸がんにも経口抗がん剤ばかりでなく, FOLFOX 療法のような難易度の高い化学療法の必要性が生じており, 「大腸がんの地域連携」の中でも, 「がん化学療法の

表 3 対応可能度別連携パス

(A) すべて対応	①+②
(B) 化学療法実施	①+②+③
(C) 血液検査, 有害事象対応	①+②+③+④
(D) 併存疾患の治療, 有害事象の一次対応	①+②+③+④

- 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）
- ④ 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

地域連携」の比重がさらに増えつつある。

このため, 大腸がん化学療法の連携が模索されてきたが, 紹介元病院でも十分な化学療法のクリニカルパスが施行できていない状況下では, 化学療法の地域連携は現実的ではない状態が続いており, 抗がん剤を含む連携としても, 経口抗がん剤を使用したものがほとんどであった。

こうした状況に対し, まずわれわれは, がん化学療法においてクリニカルパスを活用しチーム医療を行うことを試みた。そしてさらにそのチームメンバーを, 地域医療機関に広げる方法での地域連携をめざした（表 2）。

このため, 高知医療センターにおける大腸がん化学療法地域連携クリニカルパスは, がん化学療法の院内クリニカルパスをベースに作成された。各レジメンごとの化学療法地域連携パス本体に, 院内化学療法クリニカルパスで用いられた種々のパーツを組み合わせる形で地域連携パスを構成している。

さらに, このパスでは連携先の診療レベルに合わせた対応可能度別パス（表 3）とし, 多様な医療機関との連携を可能とした。このパスを活用することで, 従来の手法では困難であった「紹介元への逆紹介と同時にそれ以外の医療機関への追加紹介を行うトライアングルの連携（紹介元医療機関→拠点病院→地域化学療法担当医療機関→紹介元医療機関）」も可能となった⁴⁾。

さらには, 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といったさらなるベネフィットも得られた。

2) 高知医療センターにおける連携の実際

高知医療センター地域連携パスは, 「なっとくパスのパス手帳—化学療法—」（図 6）に「化学療法レジメン別地域連携パス」（図 7）, それを補完する「実施レジメン⁵⁾」（図 8）, 「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. 2010-3⁶⁾」（図 9）, 「がん化学療法の自己管理日誌」（図 10）, 「看護

このパス手帳は、「かかりつけの先生」と連携してセンターへ連絡し、必要に応じて連携センターへ受診する際に活用するものです。「かかりつけの先生」や連携センターへ受診の際に必ずお持ちください。

連携センター
なっとくパス
化学療法

連携センター
〒781-8505 高知市法皇1-2-1
電話: 099-827-3000

連携センター
なっとくパス
化学療法

連携センター
〒781-8505 高知市法皇1-2-1
電話: 099-827-3000

連携センター
なっとくパス
化学療法

連携センター
〒781-8505 高知市法皇1-2-1
電話: 099-827-3000

図6 なっとくパス (連携パス)

高知市電子処方箋 (eRx)

患者ID: 0000159848 | 年齢: 65歳4ヶ月 | 性別: 男性

診療科目: 化学療法科

【処方内容】

No.	剤名	剤/錠/粒	数量	開始日	終了日	入外	備考
96	5-FU	100mg	0000/00/00	1997/09/04	2007/03/31		
97	カンパト	100mg	0000/00/00	1996/09/09	1996/09/09		

表示モードを選択してください

【使用状況】

未定 初診 再来
診察外 対面 診察 電話 診察

カルテ記述 参照のみ 閉じる 事後入力

ひびき診療カレンダー「なっとくパス」使用状況

27-FOLFOX7 2006年02月08日
27-FOLFOX7 2006年08月10日

薬剤	用量	投与回数	副作用
5-FU	400mg/m ²	1回	嘔吐、下痢、食欲不振、体重減少、手足しびれ、脱毛、骨髄抑制
カンパト	150mg/m ²	1回	嘔吐、下痢、食欲不振、体重減少、手足しびれ、脱毛、骨髄抑制
5-FU	2400mg/m ²	1回	嘔吐、下痢、食欲不振、体重減少、手足しびれ、脱毛、骨髄抑制

図7 化学療法レジメン別連携パス (FOLFIRI)

体温(38度以上は休業)	〇	〇	〇	〇	〇
血圧(180/100以上は休業)	〇	〇	〇	〇	〇
体重(1kg以上減少時は休業)	〇	〇	〇	〇	〇
PS(3:4は休業)	〇	1	2	3	4
食事量(4/10以下は休業)	〇	〇	〇	〇	〇
悪心・嘔吐(点滴必要は休業)	なし	あり	点滴必要		
口内炎(点滴必要は休業)	なし	あり	点滴必要		
下痢(3:4は休業)	〇	1	2	3	4
神経毒性(日常生活に支障;3以上は休業)	〇	1	2	3	4
倦怠感(3:4は休業)	〇	1	2	3	4
皮膚障害(3:4は休業)	〇	1	2	3	4

検査

WBC(>12000, 2000>は休業) 〇

Hb(9.0>は輸血もしくは休業) 〇

Plt(7万>は休業) 〇

Cr(1.2<は休業) 〇

Tbil(3.0<は休業) 〇

GPT(150<は休業) 〇

腫瘍マーカー(CEA/CA19-9:月一回) (〇)

胸写・腹単 〇

CT(造影あり・欠食で受診)

1コース 2コース

投与2日目 休薬12日間 投与2日目 休薬12日間

【実際の投与例】

① ナゼア (0.3mg/2m²) 1A + 5%ブドウ糖20m²
静注注射 (前処置薬) 1分

② デキサメタゾン注 (8mg/2m²) 1A + 生理食塩水100m²
15~30分かけて点滴静注 (前処置薬) 15~30分

③-1 アイソボリン注 (25mg・100mg) 200mg/m²
+ 5%ブドウ糖250m²
120分かけて点滴静注

③-2 カンパトポチシン (100mg/5m²)
150 (~150) mg/m²
+ 5%ブドウ糖250m²
90分かけて点滴静注 (施設によっては120分の場合もある)

④ 5-FU (250mg/5m²) 400mg/m²
静注注射
または
5-FU (250mg/5m²) 400mg/m²
+ 生理食塩水50m²
5~10分かけて点滴静注

⑤ 5-FU (250mg/5m²) 2400mg/m²
+ 生理食塩水 (ポンプが規定量になるように5-FU量で調整)
1分または5~10分

抗がん剤終了後、ヘパリン加生食でリザーバーフラッシュロック

④ 5-FU 400mg/m² 急速静注

HLV ③-1 200mg/m² 120分点滴静注

⑤ 5-FU 2400mg/m² 46時間持続静注

1日目 2日目 2日目ごと

③-2 GPT:11.150 (~180) mg/m² 90分点滴静注

図8 実施レジメ (FOLFIRI 療法)

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

高知市 高知市がん医療センター

目次

1. 予期変換の目安 2
2. 血液検査 2
3. 腎臓 2
4. 白血球・好中球減少 3
5. 血小板減少 5
6. 悪心・嘔吐 (ASCO制吐薬ガイドライン) 5
7. 口内炎対策の病内標準指針 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. 有害事象に対する対応、休薬の目安 10
13. 治療レジメ変更の目安 10
14. 血管外漏出時の対応 11
15. リザーバー 11
16. Q & A 15

図9 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.2010-3)

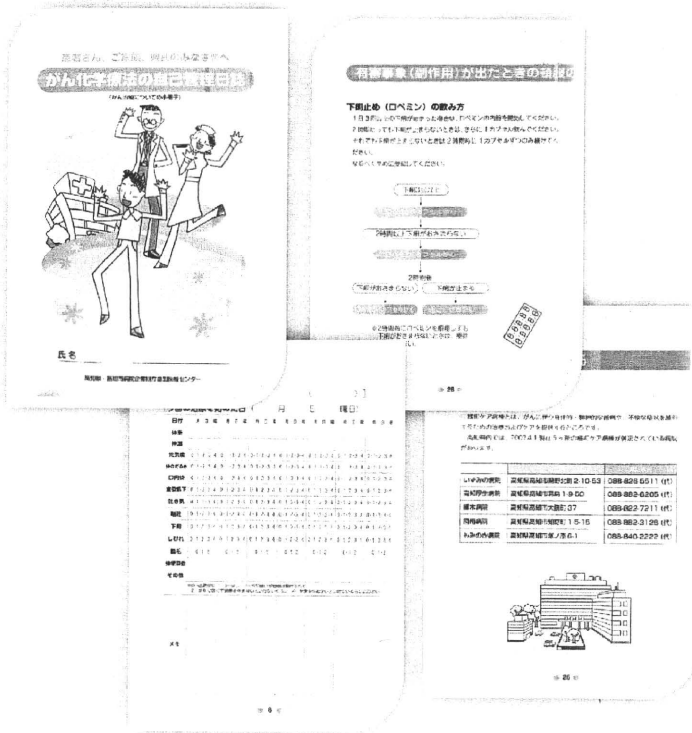


図 10 がん化学療法の自己管理日誌

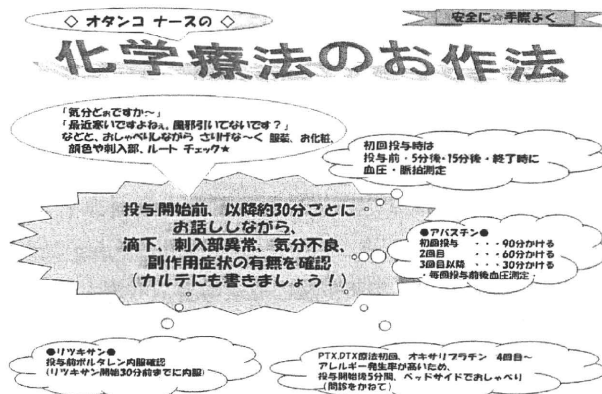


図 11 看護師化学療法実施マニュアル

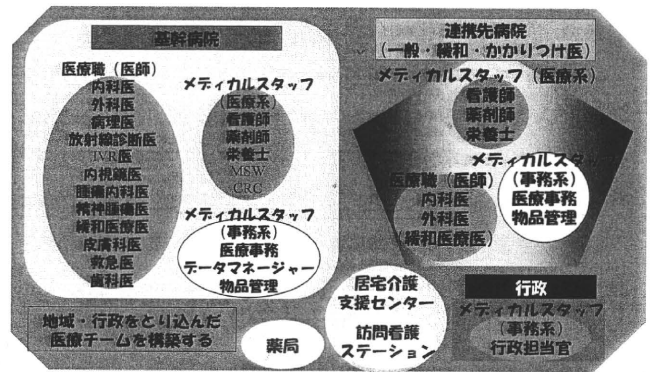


図 12 医療チーム

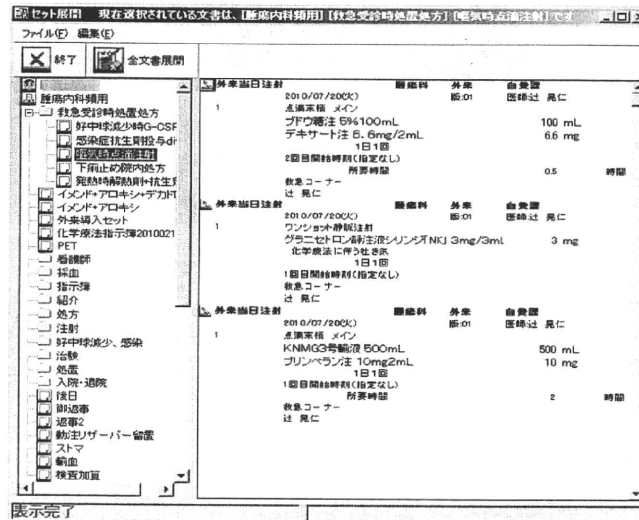


図 13 救急受診時処置処方セット

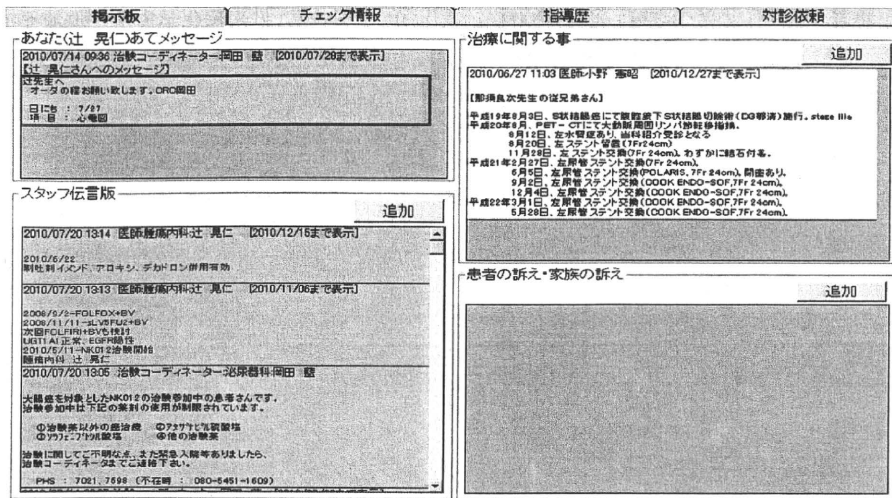


図 14 掲示板サマリ

師化学療法実施マニュアル」(図 11) 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て添付する形で使用するクリニカルパスとした⁷⁾。実際に化学療法を行ってゆく際の基準やマニュアルを共有することで、難易度の高いがん化学療法の連携を可能とした。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ている⁸⁾ (図 12)。

連携元医療機関では癌化学療法のプログラムを立案し、パスによってそれをはっきりと提示する。また多職種、多施設間でのがん治療のコーディネートも担当。連携先(紹介元)医療機関では、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も含む患者のマネジメントを担当し、必要に応じて他の医療機関に紹介を行う。

このように院内のチーム医療の一部として、連携先医療チームを組み込み、チーム化を行うことで地域との医療連携⁹⁾が可能となった。

また、がん化学療法時の大きな問題としてオンコロジーエマージェンシーがあげられる。何かあった時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連携時はこちらのことも、いかなる状況であっても救急救命センターで 24 時間対応している。しかしながら総合病院の救急救命センターでは、がん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」に準拠し作成された「がん化学療法患者 救急対応マニュアル」や「救急受診時処置処方セット」(図 13) を活用し、有害事象発現時に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も重要となる。このため外来がん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することとしている(図 14)。

おわりに

大腸がん地域連携パスの現状と課題につき概説した。谷水班による地域連携パスのひな形なども作成され、さらに 2010 年 4 月の診療報酬改訂以降は、各医療機関、各地域で地域連携パスが術後フォローアップを中心として積極的に作成されるようになってきているが、がん化学療法において連携はまだ不十分である。現在連携パスの作成が急がれてはいるものの、いまだ院内のパス作成も十分ではない施設も多い。

今後は、まず院内パスを充実させた後に、連携パスを追加作成し、その過程で、お互いの顔がみえる関係(情報の相互フィードバック)が成立し、さらに、「お互いを理解し、許し合い、認め合う」関係を地域との間に構築すること、その過程をお互いが共有することで、大腸がん地域連携パスの発展が期待される。

文 献

- 1) 診療点数早見表 2010 年 4 月版 医科. 医学通信社, 東京, 2010, pp174-175.
- 2) 大腸癌研究会/編: 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010 年版. 金原出版, 東京, 2010, p36.
- 3) 島田安博/編: 大腸がん標準化学療法の実践. 改訂第 2 版増補, 金原出版, 東京, 2010.
- 4) 辻 晃仁: 高知医療センター腫瘍内科 クリニカルパスから始める医療連携. 外来癌化学療法 1(1): 48-57, 2010.
- 5) 辻 晃仁, 秦 康博, 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 第 2 回 大腸がん. がん患者ケア 2(2): 102-119, 2008.
- 6) 高知医療センターホームページ. <http://www2.khsc.or.jp/index.html>
- 7) 辻 晃仁: 第 5 章 がん診療における地域連携パス 3 大腸がん. 岡田晋吾, 谷水正人/編: パスでできる! がん

- 診療の地域連携と患者サポート. 医学書院, 東京, 2009, pp57-64.
- 8) 辻 晃仁: 外来がん化学療法とチーム医療. 外科治療 98(Suppl 1): 508-515, 2008.
- 9) 辻 晃仁: 外来癌化学療法と地域連携. 治療学 41(11): 50-51, 2007.
-



RESEARCH

Open Access

TNFRSF1B A1466G genotype is predictive of clinical efficacy after treatment with a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma

Akiko Kuwahara^{1,3}, Motohiro Yamamori^{1,2,3}, Megumi Fujita^{1,3}, Tatsuya Okuno³, Takao Tamura³, Kaori Kadoyama^{2,3}, Noboru Okamura^{1,3*}, Tsutomu Nakamura³, Toshiyuki Sakaeda^{2,3}

Abstract

Background: Currently definitive 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin (CDDP) -based chemotherapy is recognized as one of the most promising treatments for esophageal cancer. A series of studies performed found genetic polymorphisms and the plasma concentration of 5-FU to be predictive of acute severe toxicities and clinical response. Genetic polymorphisms of *tumor necrosis factor (TNF) - α* and its surface receptors, *TNFRSF1A* and *TNFRSF1B* have been examined in terms of susceptibility to various cancers. In this study, genetic polymorphisms of *TNFRSF1B* gene were evaluated Japanese esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) patients treated with the definitive 5-FU/CDDP-based chemoradiotherapy and their predictive values of prognosis or severe acute toxicities were assessed.

Methods: Forty-six patients with ESCC were treated with the definitive 5-FU/CDDP-based chemoradiotherapy, one course of which consisted of the continuous infusion of 5-FU for days 1-5 and 8-12, the infusion of CDDP on days 1 and 8, and the radiation at 2 Gy/day on days 1-5, 8-12, and 15-19, with a second course repeated after 2-week interval. Genetic polymorphisms of a TNF- α receptor *TNFRSF1B* gene were determined by a TaqMan[®] MGB probe-based polymerase chain reaction.

Results: The genotype of *TNFRSF1B* A1466G, but not M196R/T587G or C1493T, was found to be predictive of clinical response, i.e., a complete response or not ($p = 0.040$). Clinical response was predicted by tumor size ($p = 0.002$), lymph node metastasis ($p = 0.007$), distant metastasis ($p = 0.001$) and disease stage ($p < 0.001$), but *TNFRSF1B* A1466G genotype was independent of these factors.

Conclusions: Genetic polymorphism of *TNFRSF1B* A1466G was found to be predictive response in Japanese ESCC patients with a definitive 5-FU/CDDP-based chemoradiotherapy. Further clinical investigation with a large number of patients or experiments in vitro should be performed to assess the predictive value of *TNFRSF1B* A1466G genotype after chemoradiotherapy.

* Correspondence: nokamura@mukogawa-u.ac.jp

¹School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University, Nishinomiya 663-8179, Japan



Background

A clinical report published in 1999, the RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 85-01 trial involving 134 patients with T1-3, N0-1 and M0 esophageal cancer, is of great interest in terms of clinical outcome because it demonstrated a 5-year survival rate of 26% [1]. This treatment consists of infusions of 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin (CDDP), and concurrent radiation, without pre- or post-surgical resection. Simultaneously in Japan, a modified version was proposed by Ohtsu and his co-workers for advanced metastatic esophageal cancer [2,3]. Two independent clinical investigations have shown curative potential using this regimen for unresectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) of T4 or M1a [2,3]. A long-term evaluation of efficacy and toxicity with 139 patients revealed a complete response (CR) rate of 56%, along with a 5-year survival rate of 29% [4,5]. Currently, definitive 5-FU/CDDP-based chemoradiotherapy is recognized as one of the most promising treatments for esophageal cancer [6]. A series of studies performed to find a marker predictive of clinical outcome after treatment with a definitive 5-FU/CDDP-based chemoradiotherapy found a genetic polymorphism, G-1154A, of vascular endothelial growth factor to be a predictor of severe acute leukopenia and cheilitis, and the plasma concentration of 5-FU to be predictive of clinical response [7-9].

Tumor necrosis factor (TNF)- α , a proinflammatory cytokine, plays a key role in the pathogenesis of inflammatory diseases. Its biological effects are elicited by binding to its two cognate cell surface receptors, TNFRSF1A/TNFR1 (p55/60) and TNFRSF1B/TNFR2 (p75/80), both of which are involved in increasing expression of other cytokines and immuno-regulatory molecules through the activation of nuclear factor κ B. Through extensive examinations of expression and function, some genetic variations have been shown to explain inter-individual variation. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *TNF- α* , *TNFRSF1A* and *TNFRSF1B* genes have been identified, however functional data pertaining to these polymorphisms is scarce. Nonetheless, the putative role of these polymorphisms in disease susceptibility has been examined in genetic association studies of various inflammatory disorders, including Crohn's disease [10-13], ulcerative colitis [10,11,14], systemic lupus erythematosus [15-17] and rheumatoid arthritis [18,19]. More recently, given that cancer progression is preceded by a long period of sub-clinical inflammation [20-22], the genetic polymorphisms of *TNF- α* , *TNFRSF1A* and *TNFRSF1B* have been examined in terms of susceptibility to various cancers [23-28]. In this study, genetic polymorphisms of the *TNFRSF1B* gene, M196R/T587G, A1466G and C1493T,

were evaluated in Japanese ESCC patients treated with a definitive 5-FU/CDDP-based chemoradiotherapy, and their predictive values of prognosis or severe acute toxicities were assessed. To our knowledge, this is the first paper to report that the *TNFRSF1B* genotype is predictive of the clinical efficacy of cancer chemoradiotherapy.

Methods

Patients

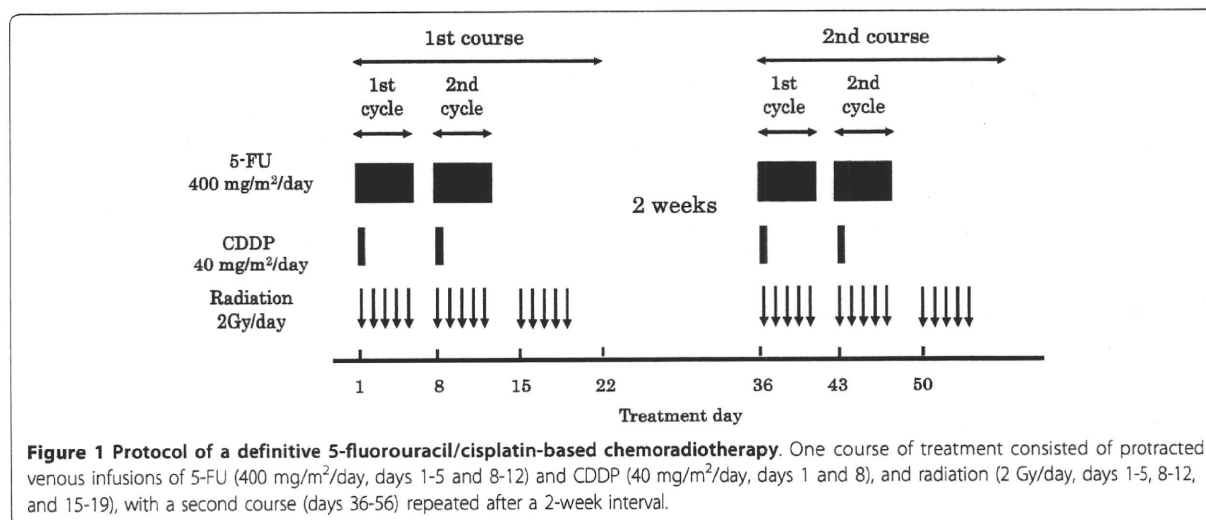
Forty-six male ESCC patients were enrolled in this study based on the following criteria: 1) ESCC treated with a definitive 5-FU/CDDP-based chemoradiotherapy at Kobe University Hospital, Japan, from August 2002 to June 2006; 2) clinical stage T1 to T4, N0 or N1, and M0 or M1a according to the International Union Against Cancer tumor-node-metastasis (TNM) classification; 3) age less than 85 years; 4) an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 to 2; 5) adequate bone marrow, renal, and hepatic function; 6) no prior chemotherapy; 7) no severe medical complications; and 8) no other active malignancies (except early cancer). The tumors were histologically confirmed to be primary, and no patients with recurrence were included in this study. Written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment. This study was conducted with the authorization of the institutional review board and followed the medical research council guidelines of Kobe University.

Protocol

The protocol is presented in Figure 1. A course consisted of the continuous infusion of 5-FU at 400 mg/m²/day for days 1-5 and 8-12, the infusion of CDDP at 40 mg/m²/day on days 1 and 8, and the radiation at 2 Gy/day on days 1 to 5, 8 to 12, and 15 to 19, with a second course repeated after a 2-week interval [2,3]. If disease progression/recurrence was observed, either salvage surgery, endoscopic treatment, or another regimen of chemotherapy was scheduled.

Genotyping

Genomic DNA was isolated from whole blood with a TaqMan[®] Sample-to-SNP[™] kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) according to the manufacturer's directions. Genetic polymorphisms of *TNFRSF1B*; M196R/T587G, A1466G and C1493T, were determined by a TaqMan[®] MGB probe-based polymerase chain reaction (PCR) using the StepOne[™] real-time PCR system (Applied Biosystems) and pre-manufactured TaqMan[®] SNP genotyping assays C_8861232_20 (M196R/T587G, rs1061622), C_8861229_10 (A1466G, rs1061624) and C_8861228_20 (C1493T, rs3397) (Applied Biosystems). The PCR was carried out according to the manufacturer's protocol. For each set of reactions,



DNA of cases and controls was taken and a negative control containing H₂O instead of DNA was added to check for contamination.

Clinical response

The clinical response was evaluated according to the method reported previously [2-5]. Briefly, a CR was defined as the complete disappearance of all measurable and assessable disease at the first evaluation, which was performed 1 month after the completion of chemoradiotherapy to determine whether the disease had progressed. The clinical response was evaluated by endoscopy and chest and abdominal computed tomography (CT) scans in each course. A CR at the primary site was evaluated by endoscopic examination when all of the following criteria were satisfied on observation of the entire esophagus: 1) disappearance of the tumor lesion; 2) disappearance of ulceration (slough); and 3) absence of cancer cells in biopsy specimens. If small nodes of 1 cm or less were detected on CT scans, the recovery was defined as an "uncertain CR" after confirmation of no progression for at least 3 months. An "uncertain CR" was included as a CR when calculating the CR rate. When these criteria were not satisfied, a non-CR was assigned. The existence of erosion, a granular protruded lesion, an ulcer scar, and 1.2 w/v% iodine/glycerin-voiding lesions did not prevent an evaluation of CR. The evaluations were performed every month for the first 3 months, and when the criteria for CR were not satisfied at 3 months, the result was changed to non-CR. Follow-up evaluations were performed thereafter every 3 months for 3 years by endoscopy and CT scan. After 3 years, patients were seen every 6 months. During the follow-up period, a routine course of physical examinations

and clinical laboratory tests was performed to check the patient's health.

Severe acute toxicities

Definitive 5-FU/CDDP-based chemoradiotherapy is associated with acute toxicities; leucopenia, anemia, thrombocytopenia, nausea/vomiting, diarrhea, mucositis (including stomatitis), esophagitis, and renal dysfunction [2-5]. Here, severe acute leucopenia, stomatitis, and cheilitis were subjected to analysis. Toxicity was evaluated using criteria defined by the Japan Clinical Oncology Group [29]. These criteria were based on the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Toxicity was assessed on a 2 to 3-day basis during the chemoradiotherapy and subsequent hospitalization period and on every visit after the completion of chemoradiotherapy. Episodes of leucopenia, stomatitis, and cheilitis during the first 2 courses and subsequent 2 weeks (until day 70) were recorded as acute toxicities and those of grade 3 or more as severe acute toxicities.

Survival after the chemoradiotherapy

The survival period was defined as the time from the date of treatment initiation to that of death from any causes or to the last date of confirmation of survival. Survival data were updated on December 31, 2006, and the 2-year survival rate was assessed using the data for 36 patients.

Data analysis and statistics

All values reported are the mean ± standard deviation (SD). The unpaired Student's *t*-test/Welch's test or Mann-Whitney's *U* test was used for two-group comparisons of the concentrations. Fisher's exact test was used for the analysis of contingency tables. The difference of overall

Table 1 Demographic and clinicopathologic characteristics of Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma.

Age, yr	64.6 ± 7.2 (range 48-78)
Height, cm	164.2 ± 6.2 (range 152-180)
Weight, kg	56.7 ± 9.6 (33-79)
Male/Female	46/0
Performance status, 0/1/2/unknown	23/19/3/1
Differentiation, well/moderate/poor/unknown	7/27/6/6
T1/T2/T3/T4	15/6/14/12
N0/N1	21/25
M0/M1a	39/7
Stage I/II/III/IVa	12/10/17/7

The values are the mean ± SD. Noncervical primary tumours with positive supraclavicular lymphnodes were defined as M1a.

survival curves was analyzed by Log-rank test. P values of less than 0.05 (two tailed) were considered to be significant.

Results

Demographic and clinicopathologic characteristics of the 46 ESCC patients are summarized in Table 1. The ratio of T1/T2/T3/T4 was 15/6/14/12, that of N0/N1 was 21/25, and that of M0/M1a was 39/7, resulting in a stage I/II/III/IVa ratio of 12/10/17/7. The CR rate was 47.8% (22/46), and 2-year survival rate was 50.0% (18/36). The clinical response, i.e., CR or non-CR, was predicted by T class ($p = 0.002$), N class ($p = 0.007$), M class ($p = 0.001$) and disease stage ($p < 0.001$). Episodes of severe acute leucopenia, stomatitis and cheilitis occurred in 39.1% (18/46), 13.0% (6/46) and 15.2% (7/46) of cases, respectively and no associations were found with the demographic and clinicopathologic characteristics.

Table 2 indicates the association of the *TNFRSF1B* genetic polymorphisms M196R/T587G, A1466G and C1493T with clinical response in the ESCC patients. *TNFRSF1B* A1466G genotype was predictive of clinical response ($p = 0.040$), whereas M196R/T587G and C1493T were not. No effects of the *TNFRSF1B* genotypes were found for TNM classes and disease stage (data not shown). Figure 2 shows the association of clinical response with overall survival of the patients. The patients with CR survived markedly longer than the non-CR patients ($p < 0.001$, Log-rank test). However, the 2-year survival rate was 25.0%, 60.0% and 50.0% in the patients with the *TNFRSF1B* genotypes AA¹⁴⁶⁶, AG¹⁴⁶⁶ and GG¹⁴⁶⁶, and the effect of *TNFRSF1B* A1466G genotype on the overall survival was not significant (Log-rank test). In addition, the effects of *TNFRSF1B* M196R/T587G, A1466G and C1493T genotypes were not found for severe acute leucopenia, stomatitis or cheilitis (data not shown).

Table 2 Effects of *TNFRSF1B* polymorphisms on clinical response in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma.

		Complete response N = 22	Not complete response N = 24	p
M196R/T587G (rs1061622)	TT	15	21	0.354
	TG	5	2	
	GG	2	1	
	T	35	44	
	G	9	4	
A1466G (rs1061624)	AA	2	10	0.040
	AG	15	10	
	GG	5	4	
	A	19	30	
	G	25	18	
C1493T (rs3397)	CC	9	12	0.787
	CT	9	9	
	TT	4	3	
	C	27	33	
	T	17	15	

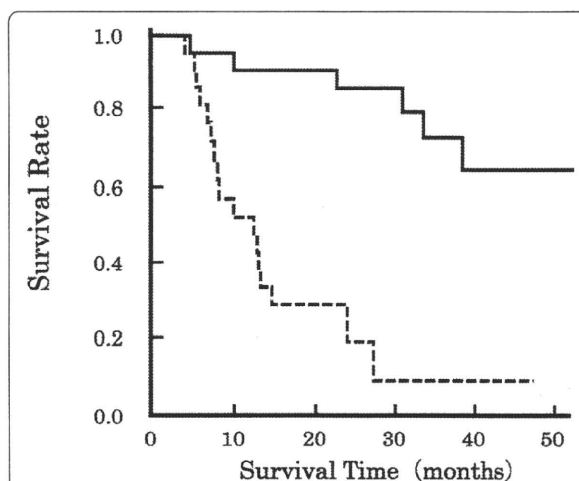


Figure 2 Association of clinical response with overall survival Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma.
 Line: CR, Dotted line: non-CR. The patients with CR survived extensively longer than the non-CR patients ($p < 0.001$, Log-rank test).

Discussion

The *TNFRSF1B* gene on chromosome 1 at p36 (IBD7) consists of 10 exons and encodes 415 amino acids, whereas the *TNFRSF1A* gene at 12p13 (IBD2) consists of 10 exons and encodes 455 amino acids. *TNFRSF1A* is

an important factor inducing apoptosis via an intracellular death domain, and TNFRSF1B is thought to be involved in ligand passing, thereby regulating the association of TNF- α with TNFRSF1A. TNFRSF1A is widely expressed, whereas TNFRSF1B is predominantly expressed in cells of the hematopoietic lineage. Several clinical investigations have been conducted to assess the predictive value of the genetic polymorphisms *TNF- α* G-308A, *TNFRSF1A* A36G and G-609T, and *TNFRSF1B* M196R/T587G, A1466G (or A1663G) and C1493T (or C1690T) regarding susceptibility to various inflammatory disorders [10-19], and recently, to cancer [23-28]. As for *TNFRSF1B*, the SNP M196R/T587G has proved predictive of Crohn's disease [13], systemic lupus erythematosus [15-17] and rheumatoid arthritis [18]. *TNFRSF1B* A1466G is not associated with Crohn's disease [13], but the haplotype 1466A-1493T might be important [11]. Recently, *TNFRSF1B* C1493T has been found to be a risk factor of tobacco-related oral carcinoma [28].

In this study, it was demonstrated that the *TNFRSF1B* A1466G genotype was a predictive factor of clinical response to treatment with a definitive 5-FU/CDDP-based chemoradiotherapy in Japanese ESCC patients. The *TNFRSF1B* G-allele at position 1466 is predictive of clinical response, whereas no such association was found for M196R/T587G or C1493T (Table 2). Clinical response was evaluated 1 month after the completion of the chemoradiotherapy, and a CR was defined as the complete disappearance of all measurable and assessable disease. Clinical response was determined by T class (an index of tumor size, $p = 0.002$), N class (lymph node metastasis, $p = 0.007$), M class (distant metastasis, $p = 0.001$) and disease stage ($p < 0.001$), but *TNFRSF1B* A1466G genotype was independent of these factors.

Clinical response was significantly associated with overall survival (Figure 2), however, *TNFRSF1B* A1466G genotype had no effect on the overall survival, presumably because it was not associated with death within 1 year after the completion of chemoradiotherapy. There is no report on the function of this polymorphism but it has been reported that higher expression levels of *TNFRSF1B* gene in colorectal cancer specimens from responding patients were observed compared with those from non-responding patients [30]. Thus, the polymorphism-dependent clinical response might be due to the polymorphism-dependent expression levels, although further studies are needed.

Conclusions

Genetic polymorphisms of the *TNFRSF1B* gene, M196R/T587G, A1466G and C1493T, were evaluated in Japanese ESCC patients treated with a definitive 5-FU/

CDDP-based chemoradiotherapy. It was found that A1466G, but not M196R/T587G or C1493T, was a predictive factor of clinical response to chemoradiotherapy. Clinical response was predicted by TNM classes and disease stage, but A1466G genotype was independent of these factors. Further clinical investigation with a large number of patients or experiments in vitro should be performed to assess the predictive value of *TNFRSF1B* A1466G genotype after chemoradiotherapy.

Acknowledgements

This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research and Service Innovation Program from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

Author details

¹School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University, Nishinomiya 663-8179, Japan. ²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan. ³Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe 650-0017, Japan.

Authors' contributions

AK, TT and TS made conception, designed and coordinated the study. MY carried out genotyping study and statistical analysis. MF and NO carried out genotyping study. TO and TT collected samples and evaluated clinical responses. AK, KK, NO, TN and TS prepared the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 14 June 2010 Accepted: 20 July 2010 Published: 20 July 2010

References

- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group. JAMA* 1999, **281**:1623-1627.
- Ohtsu A, Boku N, Muro K, Chin K, Muto M, Yoshida S, Satake M, Ishikura S, Ogino T, Miyata Y, Seki S, Kaneko K, Nakamura A: Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1999, **17**:2915-2921.
- Kaneko K, Ito H, Konishi K, Kurahashi T, Ito T, Katagiri A, Yamamoto T, Kitahara T, Mizutani Y, Ohtsu A, Mitamura K: Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the esophagus. *Br J Cancer* 2003, **88**:18-24.
- Tahara M, Ohtsu A, Hironaka S, Boku N, Ishikura S, Miyata Y, Ogino T, Yoshida S: Clinical impact of criteria for complete response (CR) of primary site to treatment of esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005, **35**:316-323.
- Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, Boku N, Hironaka S, Mera K, Muto M, Ogino T, Yoshida S: Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003, **21**:2697-2702.
- Sakaeda T, Yamamori M, Kuwahara A, Nishiguchi K: Pharmacokinetics and pharmacogenomics in esophageal cancer chemoradiotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2009, **61**:388-401.
- Miki I, Tamura T, Nakamura T, Makimoto H, Hamana N, Uchiyama H, Shirasaka D, Morita Y, Yamada H, Aoyama N, Sakaeda T, Okumura K, Kasuga M: Circadian variability of pharmacokinetics of 5-fluorouracil and CLOCK T3111C genetic polymorphism in patients with esophageal carcinoma. *Ther Drug Monit* 2005, **27**:369-374.
- Okuno T, Tamura T, Yamamori M, Chayahara N, Yamada T, Miki I, Okamura N, Kadowaki Y, Shirasaka D, Aoyama N, Nakamura T, Okumura K, Azuma T, Kasuga M, Sakaeda T: Favorable genetic polymorphisms

- predictive of clinical outcome of chemoradiotherapy for Stage II/III esophageal squamous cell carcinoma in Japanese. *Am J Clin Oncol* 2007, **30**:252-257.
9. Sakaeda T, Yamamori M, Kuwahara A, Hiroe S, Nakamura T, Okumura K, Okuno T, Miki I, Chayahara N, Okamura N, Tamura T: VEGF G-1154A is predictive of severe acute toxicities during chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese patients. *Ther Drug Monit* 2008, **30**:497-503.
 10. Cucchiara S, Latiano A, Palmieri O, Canani RB, D'Incà R, Guariso G, Vieni G, De Venuto D, Riegler G, De'Angelis GL, Guagnozzi D, Bascietto C, Miele E, Valvano MR, Bossa F, Annese V, Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha but not MDR1 influence response to medical therapy in pediatric-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, **44**:171-179.
 11. Sashio H, Tamura K, Ito R, Yamamoto Y, Bamba H, Kosaka T, Fukui S, Sawada K, Fukuda Y, Tamura K, Satomi M, Shimoyama T, Furuyama J: Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics* 2002, **53**:1020-1027.
 12. Šykora J, Subrt I, Didek P, Siala K, Schwarz J, Machalová V, Varvarovská J, Pazziora P, Pozler O, Stozický F: Cytokine tumor necrosis factor-alpha A promoter gene polymorphism at position -308 G>A and pediatric inflammatory bowel disease: implications in ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006, **42**:479-487.
 13. Waschke KA, Villani AC, Vermeire S, Dufresne L, Chen TC, Bitton A, Cohen A, Thomson AB, Wild GE: Tumor necrosis factor receptor gene polymorphisms in Crohn's disease: association with clinical phenotypes. *Am J Gastroenterol* 2005, **100**:1126-1133.
 14. Lu Z, Chen L, Li H, Zhao Y, Lin L: Effect of the polymorphism of tumor necrosis factor-alpha-308 G/A gene promoter on the susceptibility to ulcerative colitis: a meta-analysis. *Digestion* 2008, **78**:44-51.
 15. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group: Cigarette smoking, STAT4 and TNFRSF1B polymorphisms, and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *J Rheumatol* 2009, **36**:2195-2203.
 16. Horiuchi T, Kiyohara C, Tsukamoto H, Sawabe T, Furugo I, Yoshizawa S, Ueda A, Tada Y, Nakamura T, Kimoto Y, Mitoma H, Harashima S, Yoshizawa S, Shimoda T, Okamura S, Nagasawa K, Harada M: A functional M196R polymorphism of tumour necrosis factor receptor type 2 is associated with systemic lupus erythematosus: a case-control study and a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007, **66**:320-324.
 17. Horiuchi T, Washio M, Kiyohara C, Tsukamoto H, Tada Y, Asami T, Ide S, Kobashi G, Takahashi H, Kyushu Sapporo SLE Study Group: Combination of TNF-RII, CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and the risk of Japanese SLE: findings from the KYSS study. *Rheumatology (Oxford)* 2009, **48**:1045-1049.
 18. Barton A, John S, Ollier WE, Silman A, Worthington J: Association between rheumatoid arthritis and polymorphism of tumor necrosis factor receptor II, but not tumor necrosis factor receptor I, in Caucasians. *Arthritis Rheum* 2001, **44**:61-65.
 19. Glossop JR, Dawes PT, Hassell AB, Matthey DL: Anemia in rheumatoid arthritis: association with polymorphism in the tumor necrosis factor receptor I and II genes. *J Rheumatol* 2005, **32**:1673-1678.
 20. Vakkila J, Lotze MT: Inflammation and necrosis promote tumour growth. *Nature Rev Immunol* 2004, **4**:641-648.
 21. Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000, **100**:57-70.
 22. Corazza N, Kassahn D, Jakob S, Badmann A, Brunner T: TRAIL-induced apoptosis: between tumor therapy and immunopathology. *Ann N Y Acad Sci* 2009, **1171**:50-58.
 23. Canova C, Hashibe M, Simonato L, Nelis M, Metspalu A, Lagiou P, Trichopoulos D, Ahrens W, Pigeot I, Merletti F, Richiardi L, Talamini R, Barzan L, Macfarlane GJ, Macfarlane TV, Holcátová I, Bencko V, Benhamou S, Bouchardy C, Kjaerheim K, Lowry R, Agudo A, Castellsagué X, Conway DL, McKinney PA, Znaor A, McCartan BE, Healy CM, Marron M, Brennan P: Genetic associations of 115 polymorphisms with cancers of the upper aerodigestive tract across 10 European countries: the ARCAGE project. *Cancer Res* 2009, **69**:2956-2965.
 24. Vairaktaris E, Yapijakis C, Serefoglou Z, Avgoustidis D, Critselis E, Spyridonidou S, Vylliotis A, Derka S, Vassiliou S, Nkenke E, Patsouris E: Gene expression polymorphisms of interleukins-1 beta, -4, -6, -8, -10, and tumor necrosis factors-alpha, -beta: regression analysis of their effect upon oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008, **134**:821-832.
 25. Colakogullari M, Ulukaya E, Yilmaztepe Oral A, Aymak F, Basturk B, Ursavas A, Oral HB: The involvement of IL-10, IL-6, IFN-gamma, TNF-alpha and TGF-beta gene polymorphisms among Turkish lung cancer patients. *Cell Biochem Funct* 2008, **26**:283-290.
 26. Yapijakis C, Serefoglou Z, Vylliotis A, Nkenke E, Derka S, Vassiliou S, Avgoustidis D, Neukam FW, Patsouris E, Vairaktaris E: Association of polymorphisms in Tumor Necrosis Factor Alpha and Beta genes with increased risk for oral cancer. *Anticancer Res* 2009, **29**:2379-2386.
 27. Motoyama S, Miura M, Hinai Y, Maruyama K, Usami S, Saito H, Minamiya Y, Satoh S, Murata K, Suzuki T, Ogawa J: CRP genetic polymorphism is associated with lymph node metastasis in thoracic esophageal squamous cell cancer. *Ann Surg Oncol* 2009, **16**:2479-2485.
 28. Gupta R, Sharma SC, Das SN: Association of TNF-alpha and TNFR1 promoters and 3' UTR region of TNFR2 gene polymorphisms with genetic susceptibility to tobacco-related oral carcinoma in Asian Indians. *Oral Oncol* 2008, **44**:455-463.
 29. Tobinai K, Kohno A, Shimada Y, Watanabe T, Tamura T, Takeyama K, Narabayashi M, Fukutomi T, Kondo H, Shimoyama M, Suemasu K, Members of the Clinical Trial Review Committee of the Japan Clinical Oncology Group: Toxicity grading criteria of the Japan Clinical Oncology Group (The Clinical Trial Review Committee of the Japan Clinical Oncology Group). *Jpn J Clin Oncol* 1993, **23**:250-257.
 30. Matsuyama R, Togo S, Shimizu D, Momiyama N, Ishikawa T, Ichikawa Y, Endo I, Kunisaki C, Suzuki H, Hayasizaki Y, Shimada H: Predicting 5-fluorouracil chemosensitivity of liver metastases from colorectal cancer using primary tumor specimens: three-gene expression model predicts clinical response. *Int J Cancer* 2006, **119**:406-13.

doi:10.1186/1756-9966-29-100

Cite this article as: Kuwahara et al: TNFRSF1B A1466G genotype is predictive of clinical efficacy after treatment with a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2010 **29**:100.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



4. 切除不能進行胃がんに対する薬物療法の二次治療は必要か？ また、何を選択すればいいのか？

1 序論

二次化学療法とは、切除不能・進行再発がんに対する初回の化学療法（一次化学療法）において腫瘍増悪を認めた後に、新たに開始する化学療法のことを指す。ただし、再発胃がんにおいては術後補助化学療法中や、ある一定期間以内の再発の場合は術後補助化学療法を一次治療とみなし、再発直後の化学療法を意味する。再発までの期間に関しては、これまで24週間以内との意見が大勢であったが、今後の研究結果次第では再発までの期間は修正変更される可能性がある。

2 コンセンサス

二次化学療法に選択すべき薬剤としては、抗腫瘍効果から一次化学療法で用いられていない抗がん剤を用いるのが良好と考えられている。腫瘍学的観点として、一次化学療法で増悪した場合、残存するがん細胞は一次化学療法で用いられた薬剤に対し耐性を獲得したと判断されるからである。ただし、複数の薬剤を併用することで相乗効果が期待されるか、効果の期待できる薬剤数が残り少ない場合に限っては、例外的に同一薬剤でも投与方法を変更したり、併用薬剤を変更したりして再投与を行うこともありうる。

また、切除不能・進行再発がんに対する化学療法に関しては、臓器転移型、腹膜転移型に分類され、それぞれに治療戦略が立てられることが一般的である。

3 エビデンス

1] Ohtsu A, et al (J Clin Oncol. 2003; 21: 54-9)¹⁾

目的: 一次治療として、フルオロウラシル (5-FU) 持続静注法 (5-FUci) を control arm, 5-FU+シスプラチン併用療法 (FP) および UFT+マイトマイシン-C 併用療法 (UFTM) を試験治療群として、標準治療を検討。

対象: 切除不能・術後再発進行胃がん患者 (1992~1997)。

方法: 日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group; JCOG) 消化器がん内科グループにおける大規模無作為化比較試験 (JCOG9205 試験)。

結果: 登録280名で、FP療法は5-FUciと比較して、奏効率 (response rate; RR) は11% vs 34%、無増悪生存期間 (progression free survival; PFS) 1.9カ月 vs 3.9カ月と良好だったにもかかわらず、主要評価項目である全生存期間 (overall survival; OS) 7.1カ月 vs 7.3カ月と差が認められなかった。5-FUciは血液毒性などが明らかに少なく、今後もコントロールとすべきであるとの結論が得られた。

2] Boku N, et al (Lancet Oncol. 2009; 10: 1063-9)²⁾

目的: 一次治療として, 5-FUci を control arm, 試験治療群として CPT-11+シスプラチン併用療法 (CP) の優越性および S-1 療法の非劣性を検討.

対象: 切除不能・術後再発進行胃癌患者 (2000~2006).

方法: JCOG 消化器がん内科グループにおける大規模無作為化比較試験 (JCOG9912 試験).

結果: 登録 704 名で, 5-FUci, CP 療法, S-1 療法は, 主要評価項目である OS はそれぞれ 10.8 カ月, 12.3 カ月, 11.4 カ月であり, 5-Fuci に対する CP 療法の優越性は検証されなかったが, S-1 療法の非劣性は検証された.

3] Takashima A, et al (J Clin Oncol. 2010; 28: 7s, suppl; abstr 4061)³⁾

目的: JCOG 9205, JCOG 9912 試験の患者背景を調整したうえで, JCOG 9912 試験の予後が良好であるかどうかを評価し, 二次治療と初回治療不応後の OS との関連を検討.

対象: JCOG 9205, JCOG 9912 の両試験で 5-FU 持続静注療法群に割付けられた症例.

方法: 年齢 (<65/≥65), 性別 (男/女), PS (0/1/2), 肉眼型 (0/1/2/3/4/5), 組織型 (分化型/未分化型), 胃切除の有無, 標的病変の有無, 腹膜転移の有無, 転移臓器個数 (0/1/2) を調整因子として, OS, 治療成功期間 (time to treatment failure; TTF), 初回治療終了後の OS (OS-TTF), 二次治療の施行率とレジメンを評価する.

結果: JCOG 9205 試験のうち 89 例, JCOG 9912 試験のうち 230 例が解析対象で, それぞれの OS は 204 日, 327 日 (HR=0.63, 95% CI: 0.49-0.81), TTF は 60 日, 72 日 (HR=0.83, 95% CI: 0.65-1.08), OS-TTF は 128 日, 205 日 (HR=0.63, 95% CI: 0.49-0.82) であった. 患者背景を調整した HR は OS が 0.74 (95% CI: 0.56-0.99), TTF が 0.95 (95% CI: 0.73-1.26), OS-TTF が 0.76 (95% CI: 0.57-1.01) であった. 二次治療施行症例はそれぞれ 46 例 (52%), 190 例 (83%) で, 二次治療未施行例の HR は OS が 1.29 (95% CI: 0.71-2.34), TTF が 0.92 (95% CI: 0.51-1.65), OS-TTF が 1.37 (95% CI: 0.74-2.53), 二次治療施行例の HR は OS が 0.61 (95% CI: 0.43-0.87), TTF が 0.85 (95% CI: 0.60-1.22), OS-TTF が 0.66 (95% CI: 0.46-0.95) であった. これらの結果から二次治療が OS-TTF の延長に寄与した可能性が示唆された.

4] Thuss-Patience PC, et al (J Clin Oncol. 2009 ; 27: 15s, suppl; abstr 4540)⁴⁾

目的: 最良支持療法 (Best Supportive Care: BSC) を control arm, CPT-11 を試験治療群として, 二次化学療法の有用性を検討.

対象: すでに一次化学療法が行われ, 増悪が確認された切除不能・術後再発進行胃癌患者 (2002. 10~2006. 12).

方法: 二次治療での CPT-11 vs-BSC との無作為化比較試験 (ドイツの AIO グループ).

結果：40例が登録され、CPT-11群（21例）とBSC群（19例）に割付けられたが、目標登録症例数120例への集積が進まなかったことから、本試験は目標症例数集積前に登録中止された。主要評価項目であるOSは、CPT-11群4.1カ月、BSC群2.8カ月で、CPT-11群において有意な延長を認めた [p=0.023, HR: 0.48 (95%CI: 0.25-0.92)]。

5] Takiuchi H, et al (J Clin Oncol 2010; 28: 7s, suppl; abstr 4052)⁵⁾

目的：腹膜播種を伴う切除不能・術後再発進行胃がんに対する標準的二次化学療法を検討。

対象：一次化学療法として行われたフッ化ピリミジン系薬剤で増悪が確認され、腹膜播種を伴う切除不能・術後再発進行胃がん患者（2005.7～2008.12）

方法：腹膜播種型に対する二次治療のbest available 5-FU療法とweeklyパクリタキセル（WP）療法の無作為化比較第II相試験（JCOG0407試験）。

結果：主要評価項目であるOSは一次治療と異なる投与方法を用いたbest available 5-FU群（FU）、WP群ともに7.7カ月と有意差を認めなかったが、副次評価項目であるPFSはFU群の2.4カ月に対し、WP群は3.7カ月（HR=0.568, 95%CI 0.369-0.873, p=0.0044）と有意差を認めた。

6] Kodera Y, et al (Anticancer Res. 2007; 27(4C): 2667-71)⁶⁾

目的：切除不能・術後再発進行胃がんに対する二次化学療法としてWP療法の安全性と有効性を検討。

対象：一次化学療法が行われた切除不能・術後再発進行胃がん患者。

方法：二次治療としてのWP療法の第II相試験。

結果：45名が登録され、主要評価項目であるRR 16%で、病状制御率64%、PFS 2.6カ月、OS 7.8カ月と比較的良好で、Grade 3以上の毒性は16%と認容性が高い成績が報告された。

これまでに二次化学療法以降での生存期間の延長を示した臨床第III相試験成績は存在しない

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

かった。しかし、臨床第II相試験でのPFSの延長、レトロスペクティブ研究におけるPFSおよびOSの良好な報告から、二次化学療法が生存期間の延長に寄与していることが示唆されていた。また、一般臨床の場において十分な差を実感できることからBSCとの比較検証は必要なく、臨床試験は実施困難と考えられていた。それゆえ、本邦では一次化学療法が不応となり、PSなどの条件を整えば、以前から二次化学療法はすでに多くの対象患者に行われていた。

エビデンス 1] は、臨床第III相試験である。この結果、一次化学療法が良好なPFSを示しても、低い毒性であれば、二次以降の治療によりOSが同等となり、これまでの予想通り二次治療による生存への寄与が示唆された。

エビデンス 2] は、臨床第III相試験である。この結果、9205試験と比較するといずれの治

療においても OS の延長が認められ、その要因として二次治療への移行率、二次治療の有効性、患者背景の差異などが示唆された。

エビデンス 3] は、JCOG9205 と 9912 の 2 つの臨床第 III 相試験の統合解析である。この統合解析結果では、二次治療における OS への関与は大きく、二次治療の意義がある可能性が示唆された。JCOG 9912 試験で二次治療開始時に PS が良好であった可能性や、より早期に一次治療中止の判断がなされた可能性などの要因も否定はできないが、これら 2 つの試験では有効な化学療法薬剤数が異なっており、二次治療の有効性を最も大きく左右した可能性が高いと考えられる。

エビデンス 4] は、二次化学療法としての CPT-11 と BSC との無作為化比較試験である。予定登録症例数 120 例のうち、40 例で試験中止となってしまったにもかかわらず、主要評価項目の OS で CPT-11 群において統計学的に有意な延長を認めた。エビデンス 1] と 2] の結果を補填するような結果であり、これらの結果から、胃がん二次化学療法を行うことのコンセンサスが得られたと考えられ、CPT-11 は二次治療での有用性が示唆される。

エビデンス 5] は、腹膜播種型に対する二次治療の無作為化比較第 II 相試験である。この結果から、腹膜播種型の二次治療として WP 療法の有効性が示唆されるが、OS では両群間の差は認められなかった。FU 群の三次治療として WP が 67% にクロスオーバーでの治療がなされており、後治療による影響から OS での差が出なかったのではないかと推測される。

エビデンス 6] は、測定可能病変をもつ対象に対する二次治療の第 II 相試験である。臓器転移型に関しても二次治療として WP 療法の安全性と有効性が報告されている。

5 本邦の患者に適応する際の問題点

二次化学療法としての標準治療は確立していないが、その候補として、CPT-11 もしくは WP 療法が考えられている。現在わが国で行われている CPT-11 vs WP の無作為化比較試験 (WJOG4007G) の登録が終了し、観察期間中であり、その結果次第では胃がんの二次・三次化学療法に関する貴重な情報が得られる可能性がある。腹膜播種型でも胸腹水や通過障害がなければ、CPT-11 療法も施行可能であるが、治療中の病状増悪には注意を要する。腹膜播種型では二次および三次治療のいずれかで WP 療法を行うことが現時点では推奨される。

6 コメント

HER2 陽性胃がんに対しては、ToGA 試験で一次化学療法としてのトラスツズマブ併用療法の有用性の報告がなされており、今後術後補助化学療法や二次治療なども異なる治療戦略が行われるようになる可能性が推測される。

■文献■

- 1) Ohtsu A, Simada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). J Clin Oncol. 2003; 21: 54-9.
- 2) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of

- irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1063-9.
- 3) Takashima A, Boku N, Kato K, et al. Survival prolongation after treatment failure in patients with advanced gastric cancer (AGC): Results from combined analysis of JCOG9205 and JCOG9912. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 7s (suppl; abstr 4061).
 - 4) Thuss-Patience PC, et al. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as 2nd-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol.* 2009; 27: 15s (suppl; abstr 4540).
 - 5) Takiuchi H, Fukuda N, Boku N, et al. Randomized phase II study of best-available 5-fluorouracil (5-FU) versus weekly paclitaxel in gastric cancer (GC) with peritoneal metastasis (PM) refractory to 5-FU containing regimens (JCOG0407). *J Clin Oncol.* 2010; 28: 7s (suppl; abstr 4052).
 - 6) Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric cancer (CCOG0302 study). *Anticancer Res.* 2007; 27 (4C): 2667-71.

〈吉田元樹 瀧内比呂也〉

5. 胃がん術中腹腔内洗浄細胞診陽性の患者に対する化学療法は何を選択すればよいのか？

1 序論

胃がんにおいて腹腔内洗浄細胞診陽性 (CY1) は予後不良因子と考えられており、胃癌取り扱い規約第 14 版および TNM 分類の最新版 (第 7 版) では Stage IV に分類される。漿膜からのがん細胞遊離が主な機序として考えられており、漿膜浸潤例 (旧分類の T3/4) に多く、再発形式として腹膜播種が最も多いのが特徴である。また、リンパ節を介した転移形式もあると考えられており、漿膜浸潤がなくても (旧分類の T1/2)、リンパ節転移例において CY1 となることもある。CY1 の場合にどうすべきかに関しては、これまで CY1 胃がんを対象とした臨床試験はなく、標準治療がないのが現状である。

2 コンセンサス

日本臨床腫瘍グループ (JCOG) の胃がん外科グループに参加する 30 施設に対して行ったアンケート調査では、肉眼的に根治切除術可能な大型 3 型 (8cm 以上)・4 型胃がん 615 例のうち CY1 もしくは 1 かつ近接する腹膜への播種 (胃がん取り扱い規約第 12 版の P1 に相当) を認める症例 (P0CY1, P1CY0, P1CY1) は 121 例 (19.7%) で、生存期間中央値は 16.3 カ月、1 年生存割合は 62.0%、3 年生存割合は 22.5% と P0CY0 の症例とほぼ同等であった。また、P0CY1, P1CY0, P1CY1 症例それぞれの 3 年生存割合が 24.9%、20.8%、19.4% と大きく変わらなかったことから、根治切除術可能な大型 3 型・4 型胃がんにおいては P1, CY1 の有無にかかわらず、同様の治療開発を進める方向となっている¹⁾。

P0CY1, P1CY0, P1CY1 胃がん 121 例に対する治療は、胃切除先行群 99 例 (81.8%)、化学療法先行群 22 例 (18.2%) で、生存期間中央値はそれぞれ 17.2 カ月、13.5 カ月、1 年生存割合は 63.7%、54.6% と有意でないものの胃切除先行群で良好な傾向であった。このことから CY1 や P1 であっても、切除可能であれば胃切除術を行うことが一般的と考えられている。さらに、胃切除先行群 99 例の術後の治療は、TS-1 単独療法が 47 例、TS-1+シスプラチン併用療法が 8 例、無治療経過観察が 22 例、その他が 22 例であった。それぞれの生存期間中央値、1 年生存割合は TS-1 単独療法群が 17.8 カ月、62.5%、TS-1+シスプラチン併用療法群が 14.5 カ月、62.5%、無治療経過観察群が 12.4 カ月、52.4% であったことから、予後の点からも術後 TS-1 単独療法が現在のコミュニティスタンダードと考えられている。また、化学療法先行群 22 例中 TS-1+シスプラチン併用療法が施行された 14 例と術後 TS-1 単独療法群 47 例の比較では、生存期間中央値がそれぞれ 14.0 カ月、17.8 カ月、1 年生存割合が 64.3%、67.4% と術後 TS-1 単独療法群で良好な傾向であった。

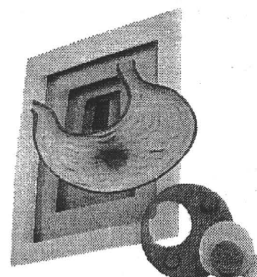
しかし、これらは後ろ向き検討で治療成績も不十分であることから、今後さらなる治療開

特集

胃癌を 診る・治療する

早期発見から緩和ケアまで

企画／大津 敦



特集にあたって	大津 敦	6
胃癌の分類		8
略語一覧		9

第1章 検査・診断 10

1) 胃癌を診る！スクリーニングと胃癌発見後の検査計画	土山寿志	10
2) 胃X線検査のコツ	山邊裕一郎, 石川 勉	18
3) 胃内視鏡検査のコツ		
① 早期胃癌を発見するための観察と鑑別診断の進め方	大野康寛	28
② 術前精査の進め方	江副康正, 武藤 学	35
③ 内視鏡医に必要な病理診断の知識	落合淳志	40
④ 新しい内視鏡診断機器	金子和弘	47
4) ステージング診断		
① 術前ステージ診断の進め方とそのポイント	後藤田直人	56
② 超音波検査およびCT読影のポイント	関口隆三	61

第2章 治療 69

1) 内視鏡治療		
① 早期胃癌内視鏡切除の適応	蓮池典明	69
② ESDの標準手技	佐竹悠良, 矢野友規	73