

れず二次治療以降の選択肢として使用することが可能である。捉え方によっては、治療ライン後半まで残しておくことができるといえる。

## ■ 食道癌に対するタキサン系抗癌剤

- 局所浸潤の強い進行食道癌、あるいは遠隔転移を有する食道癌に対する治療としては、化学療法・放射線療法が行われるが、予後不良でMSTは9ヵ月あまりで1年を超えない。
- 胃癌とは異なり、一次治療としての選択肢に放射線療法があり、術前・術後治療も組み合わせると治療方針の検討も複雑となる。
- 食道癌におけるタキサン系抗癌薬は、多剤併用療法の選択肢の1つとして使用されつつある。

### 1 術後療法

- 現在のところ、5-FU/CDDP (FP) が生存率に差はなかったものの無再発生存率が有意に良好であったとして、術後2コース行うことを標準としていることが多い。
- 放射線療法は治癒切除後について標準治療とする根拠は少なく、岐阜大学医学部附属病院腫瘍外科でも基本的に行っていない。
- 術後補助療法にタキサン系薬剤を使用することは標準ではない。

### 2 術前療法

- JCOG9907の臨床試験<sup>19)</sup>により、T4症例を除くStage II・III症例に対する術前FP療法が標準治療となっている。
- T4を含めた局所進行例においても、術前多剤併用療法を行っている施設は多い。
- 岐阜大学医学部附属病院腫瘍外科でも術前DCF<sup>20)</sup>を行い、良好な成績を得ている。
- 食道癌に対するタキサン系薬剤は治療完遂率が87.5%で、31例中8例のpCRの結果を得た術前DCFのfeasibility studyの結果<sup>21)</sup>から、胃癌と同様に切除不能食道癌・術前化学療法が必要な局所進行食道癌への多剤併用療法の選択肢として今後重要な役割を担うと思われる。

## ■ 結 語

- タキサン系抗癌剤は、一次治療において単独で使用されることはない。
- しかし、強力な多剤併用療法の一角を担う重要なKey drugである。
- タキサン系抗癌剤はWeeklyパクリタキセルを代表として、二次治療以降の病状の進んだ状

態においても使用できる比較的やさしい治療手段としても位置付けられる。

- したがって一連の治療経過のなかで一次・二次・三次治療など、どの治療ラインにおいても Key drug になりうるという特徴をもつ。

(山口和也／吉田和弘／田中善宏)

#### ■ 参考文献

- 1) Sakuramoto S, et al : Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *N Engl J Med*, 357: 1810-1820, 2007.
- 2) Koizumi W, et al : S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): A phase III trial. *Lancet Oncol*, 9: 215-221, 2008.
- 3) Sato Y, et al : Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Canc Chemother Pharmacol*, 66: 721-728, 2010.
- 4) Fushida S, et al : Feasibility and efficacy of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 in gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastases. *Anti-Cancer Drugs*, 20: 752-756, 2009.
- 5) Nakayama N, et al : Phase II study of combination therapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS) for advanced gastric cancer (KDOG0601). *ASCO Abstr. #4555*, 2009.
- 6) Ohtsu A, 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*, 21: 54-59, 2003.
- 7) Boku N, et al : Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Oncology*, 10 :1063-1069, 2009.
- 8) Narahara H, et al : Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP002). *Gastric Cancer*, 14: 72-80, 2011.
- 9) Yeul HK, et al : Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1+docetaxel in the treatment for advanced gastric cancer (The START Trial). *ASCO-GI*: 2011.
- 10) Ueda Y, et al : Multicenter phase II study of weekly paclitaxel plus S-1 combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 13: 149-154, 2011.
- 11) Ishigami H, et al : Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol*, 21: 67-70, 2010.
- 12) Sato Y, et al : Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol*, 26: (suppl: abstr 4537), 2009.
- 13) Nakayama N, et al : Phase II study of combination therapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS) for advanced gastric cancer: (KDOG 0601). *J Clin Oncol*, 27: (suppl: abstr 4555), 2009.
- 14) Fushida S, et al : Feasibility and efficacy of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 in gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastases. *Anti-Cancer Drugs*, 20 (8): 752-756, 2009.
- 15) Van Cutsem E, et al : Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*, 24 (31): 4991-4997, 2006.
- 16) 吉田元樹, ほか : 胃がんのセカンドライン化学療法. *臨床腫瘍プラクティス*, 5 (3): 221-231, 2009.
- 17) Yung-Jue B, et al : Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase III, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*, 376: 687-697, 2010.
- 18) Yoon-Koo K, et al : AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol*, 28 (18S): 4007, 2010.
- 19) Igaki H, et al : A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II / III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907). *J Clin Oncol*, 26 (15S): (suppl: abstr 4510), 2008.
- 20) Tanaka Y, et al : Biweekly docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase I dose-escalation study. *Cancer Chemother Pharmacol*, 66: 1159-1165, 2010.
- 21) Kato K, et al : Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel-cisplatin-fluorouracil (DCF) for clinical stage II / III esophageal squamous cell carcinoma. *ASCO-GI*: 2011.



大村 健二 KENJI Omura

1980年 金沢大学医学部 卒業  
 同 第一外科入局, 消化器外科専攻  
 1985年 同 大学院医学研究科 卒業  
 1987年 同 第一外科 助手  
 1992年 同 講師  
 1996年 同 医局長  
 1998年 文部省在外研究員として南カリフォルニア大学留学  
 2002年 金沢大学医学部心肺・総合外科 講師  
 2006年 金沢大学医学部附属病院 臨床教授/内分泌・総合外科 科長  
 2009年 厚生連高岡病院外科 診療部長  
 2010年 山中温泉医療センター センター長



瀧内 比呂也 HIROYA Takiuchi

1985年 大阪医科大学卒業  
 1985年 同 附属病院にて臨床研修開始  
 1987年 同 専攻医 (第二内科学教室)  
 1995年 同 助手 (第二内科学教室)  
 1996-97年 M.D. Anderson Cancer Centerに留学  
 1999年 大阪医科大学 講師 (第二内科学教室)  
 2006年 同 附属病院 化学療法センター長  
 2006年 聖マリアンナ医科大学 内科学 非常勤講師  
 2008年 大阪医科大学 准教授 (第二内科学教室)  
 2009年 同 化学療法センター 教授

オンコロジークリニカルガイド  
 消化器癌化学療法

©2011

定価 (本体 5,500 円+税)

2007年 11月 5日 1版1刷  
 2009年 11月 1日 2版1刷 (改題)  
 2010年 6月 15日 2刷  
 2011年 11月 5日 3版1刷

編者 大村 健二  
 瀧内 比呂也

発行者 株式会社 南山堂  
 代表者 鈴木 肇

〒113-0034 東京都文京区湯島4丁目1-11  
 TEL 編集(03)5689-7850・営業(03)5689-7855  
 振替口座 00110-5-6338

ISBN 978-4-525-42053-6

Printed in Japan

本書を無断で複写複製することは、著者および出版社の権利の侵害となります。

<(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

スキャン、デジタルデータ化などの複製行為を無断で行うことは、著作権法上での限られた例外 (私的使用のための複製など) を除き禁じられています。業務目的での複製行為は使用範囲が内部的であっても違法となり、また私的使用のためであっても代行業者等の第三者に依頼して複製行為を行うことは違法となります。



A 4 2 0 5 3 1 0 3 0 1 - A

## I - 4. 癌における Thymidine phosphorylase

並川 努<sup>1)</sup>, 小林 道也<sup>2)</sup>

高知大学医学部外科学講座外科<sup>1)</sup>  
高知大学医学部医療学講座医療管理学分野<sup>2)</sup>

### キーワード

Thymidine phosphorylase, 胃癌, 大腸癌, 化学療法, 抗癌剤

### はじめに

Thymidine phosphorylase (TP) はチミジンとチミンの間を変換するピリミジンヌクレオチド代謝に関与する酵素であり, 5-FU や 5-FU のプロドラッグを活性化する作用を有する<sup>1, 2)</sup>。また TP は血管新生因子である血小板由来血管内皮細胞増殖因子 (Platelet derived endothelial cell growth factor : PD-ECGF) と同一タンパクであることが知られており<sup>3, 4)</sup>, 腫瘍の増殖に伴う血管新生には TP の酵素活性が必須であり<sup>5)</sup>, 浸潤, 転移, リンパ管侵襲やリンパ節転移に関する相関性にも注目されている。

TP は悪性腫瘍症例の血中で高いことが発見され, 正常組織に比較して腫瘍組織内において比較的高い活性を示すことが知られている<sup>6)</sup> が, 超微形態的局在についての報告は少ない<sup>7, 8)</sup>。TP の局在を観察を行うことは, 癌の発育進展, 抗癌剤の臨床応用を考える上においても重要である。

### 1. TP 活性の定量測定

手術により切除された胃癌および大腸癌の腫瘍部と腫瘍近傍の正常組織を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法を用いて<sup>9)</sup>, TP 活性の定量測定を行った。

胃癌, 結腸癌, 直腸癌いずれにおいても腫瘍組織内で正常組織より有意に TP 活性が高値を示した (図 1)。

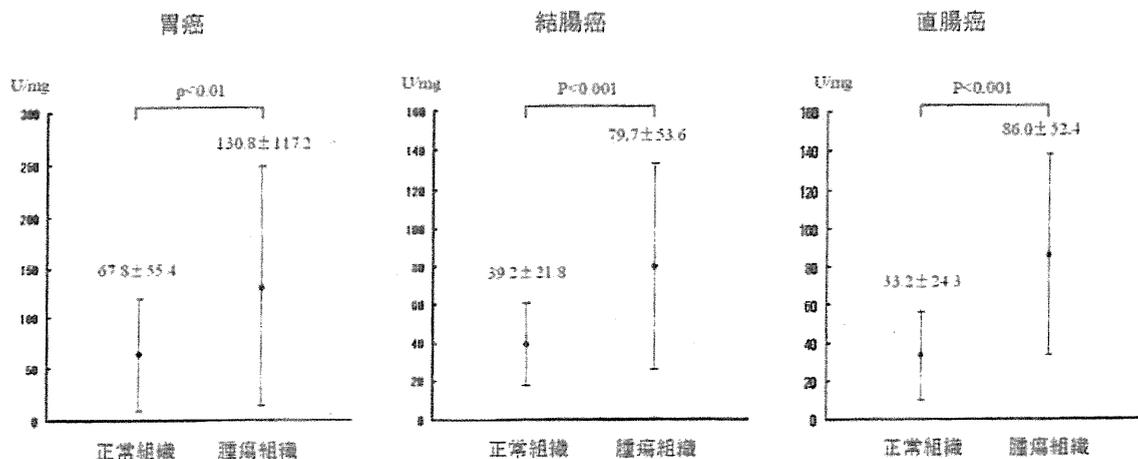


図 1 ELISA 法による TP 活性の定量測定

胃癌, 結腸癌, 直腸癌いずれにおいても正常組織より高い TP 活性が腫瘍組織にみられる。

## 2. TP の光学顕微鏡的局在

採取した標本を 20% フォルマリンで 24 ~ 48 時間固定後パラフィン包埋し、4  $\mu$ m 切片を作製し、抗 TP 抗体を用いて Abidin-biotin complex (ABC) 法で免疫組織染色を行い TP の光学顕微鏡的局在観察を行った。

TP は癌細胞とともに炎症細胞、なかでもマクロファージと好中球にみられ (図 2A, 図 3A), TP の陽性率は大腸癌より胃癌で有意に高く認められた。腫瘍組織だけでなく腫瘍間質の炎症細胞にもその存在が認められていることが指摘されており<sup>1, 7-9)</sup>, またすべての癌細胞に TP がみられているわけではなく、その発現の程度は臓器あるいは組織型、炎症細胞浸潤の程度にかかわってくる可能性が示唆される。

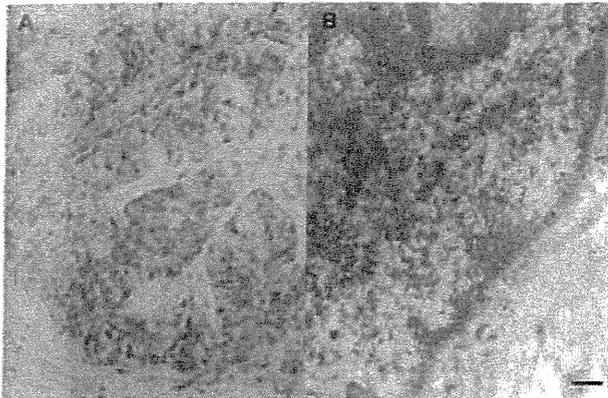


図 2 癌細胞における TP の局在

- A: ABC 法による TP の免疫組織学的観察では、癌組織に TP が局在している。
- B: 金コロイド包埋後染色法により TP に反応した金コロイドは癌細胞の細胞質と核にみられるが、特異的な細胞内小器官への反応はみられない。(Bar = 1  $\mu$ m)

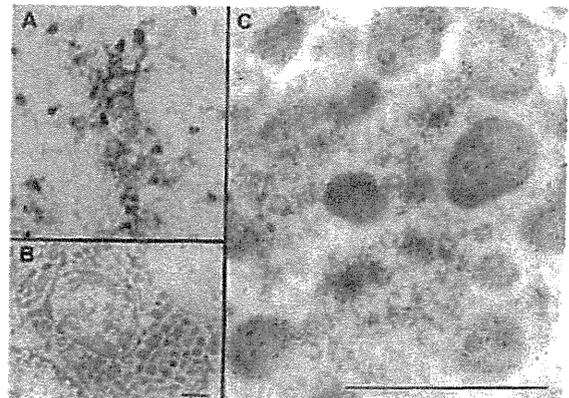


図 3 直腸癌組織内のマクロファージにおける TP の局在

- A: ABC 法による TP の免疫組織学的観察では、癌組織周辺に浸潤した炎症細胞に TP がみられる。
- B, C: 金コロイド包埋後染色法により、マクロファージ内の顆粒に特異的に金コロイドがみられる。(Bar = 1  $\mu$ m)

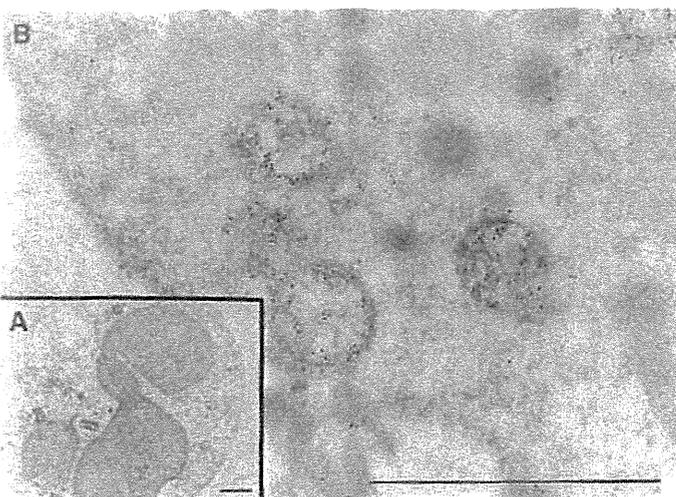


図 4 胃癌組織内の好中球における TP の局在

- A, B: 金コロイド包埋後染色法により、好中球のミトコンドリアに特異的に金コロイドがみられる。(Bar = 1  $\mu$ m)

### 3. TP の超微形態的局在

採取した標本を 1.0% パラフォルムアルデヒドと 1.25% グルタルアルデヒドの混合液にて 4℃で 24 時間浸漬の後 Lowicryl K4M に包埋し、超薄切片を作成した。1% BSA で 20 分間処理し、抗 TP 抗体に 4℃一晩、続いて 10nm 金コロイド標識抗マウス抗体で反応させ、電子染色の後透過電子顕微鏡で TP の超微形態的局在観察を行った。

TP に反応した金コロイドは、癌細胞の細胞質と核(図 2B), 直腸癌組織中のマクロファージ内の顆粒(図 3B, C), および胃癌組織中の好中球内のミトコンドリア(図 4)にみられた。マクロファージ内の顆粒に特異的に局在していることはマクロファージが TP を産生していることを示す所見であると考えられる。一方、癌細胞内に存在することは明らかであるが細胞内小器官への局在を証明することはできておらず、今後の解明が待たれる。

#### まとめ

免疫電子顕微鏡を用いた超微形態的局在観察により、TP はマクロファージで産生され、好中球のミトコンドリアと癌細胞の細胞質にも存在することが示された。今後、個々の症例に応じて有効な治療法を選択するテーラーメイド医療を実践するために、新たなバイオマーカーとして TP の有用性が期待される。

#### 参考文献

- 1) Miwa M et al. : Eur J Cancer 34 : 1274-1281, 1998
- 2) Nishida M et al. : Biol Pharm Bull 19 : 1407-1411, 1996
- 3) Furukawa T et al. : Nature 356 : 668, 1992
- 4) Haraguchi M et al. : Nature 368 : 198, 1994
- 5) Miyadera K et al. : Cancer Res 55 : 1687-1690, 1995
- 6) Yoshimura A et al. : Biochem Biophys Acta 1034 : 107-113, 1990
- 7) Kobayashi M et al. : J Mol Histol 35 : 69-74, 2004
- 8) Kobayashi M et al. : Med Mol Morphol 38 : 112-117, 2005
- 9) Yoshikawa A et al. : Biochem Biophys Acta 1034 : 107-113, 1999



# 消化器癌化学療法

改訂**3**版

編集 大村 健二 山中温泉医療センター センター長  
瀧内比呂也 大阪医科大学附属病院化学療法センター 教授

南山堂

高石官均	慶應義塾大学病院腫瘍センター 講師	藤井雅志	駿河台日本大学病院消化器外科 部長
高須充子	杏林大学医学部内科学腫瘍内科 助教	布施 望	国立がん研究センター東病院消化管腫瘍科 消化管内科
高橋常浩	慶應義塾大学医学部一般・消化器外科	船越信介	慶應義塾大学医学部消化器内科 助教
田島秀浩	金沢大学消化器・乳腺・移植再生外科 助教	古瀬純司	杏林大学医学部内科学腫瘍内科 教授
田中善宏	岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科学分野 助教	朴 成和	聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座 教授
丹保裕一	小松市民病院呼吸器内科 内科医長	松本友寛	兵庫医科大学外科学上部消化管外科 助教
塚田一博	富山大学消化器・腫瘍・総合外科 教授	松本正隆	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座消化器・乳腺甲状腺外科学分野 助教
円谷 彰	神奈川県立がんセンター消化器外科 部長	水島恒和	大阪大学大学院医学系研究科外科系臨床医学専攻外科学講座消化器外科学 助教
寺沢哲志	国立がん研究センター中央病院	室 圭	愛知県がんセンター中央病院薬物療法部 部長
寺島雅典	静岡県立静岡がんセンター胃外科 部長	毛利久継	金沢大学がん研究所腫瘍内科 助教
東野 健	NTT西日本大阪病院外科 外科部長	森 正樹	大阪大学大学院医学系研究科外科系臨床医学専攻外科学講座消化器外科学 教授
富田尚裕	兵庫医科大学外科学 主任教授	森田智視	横浜市立大学大学院医学研究科臨床統計学・疫学 教授
中島聰總	がん研有明病院 顧問	森田達也	聖隷三方原病院緩和和支持治療科 部長
長島文夫	杏林大学医学部内科学腫瘍内科 准教授	森脇俊和	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系消化器内科 講師
仲田文造	大阪市立大学大学院腫瘍外科 准教授	矢野聖二	金沢大学がん研究所腫瘍内科 教授
夏越祥次	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座消化器・乳腺甲状腺外科学分野 教授	山口俊晴	がん研有明病院 副院長, 消化器外科 部長
檜原啓之	広島大学大学院医歯薬学総合研究科がん治療学 教授	山口和也	岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科学分野 臨床准教授
西田俊朗	大阪警察病院 副院長	山下竜也	金沢大学大学院地域医療教育学 特任教授
西谷 仁	大阪医科大学附属病院化学療法センター	吉川貴己	神奈川県立がんセンター消化器外科
野田雅史	兵庫医科大学外科学 講師	吉田和弘	岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科学分野 教授
信岡隆幸	札幌医科大学医学部大学院医学研究科外科腫瘍学・消化器外科治療学講座 講師	吉野孝之	国立がん研究センター東病院消化管腫瘍科上部消化管科内科 外来・病棟医長
畠 清彦	がん研有明病院化学療法科 部長	若林 剛	岩手医科大学外科学 教授
兵頭一之介	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系消化器内科 教授	渡邊弘之	福井県済生会病院内科 部長
平川弘聖	大阪市立大学大学院腫瘍外科 教授	渡邊昌彦	北里大学医学部外科学 教授
平田公一	札幌医科大学医学部大学院医学研究科外科腫瘍学・消化器外科治療学講座 教授		
廣川 智	杏林大学医学部内科学腫瘍内科		

(五十音順, 敬称略)

# 神経毒性

## ■ 神経毒性の種類

- 癌化学療法に伴う神経障害には、中枢神経障害と末梢神経障害がある。
- 中枢神経障害には、精神症状（躁うつ状態、見当識障害、せん妄、傾眠、痴呆）と神経症状（痙攣、麻痺、運動失調、知覚障害）がある。
- 末梢神経障害は指先のしびれ、手足の麻痺などの知覚障害を呈することが多い。
- 神経毒性の発現は、総投与量、投与方法、他の薬剤や放射線照射との相乗効果、合併症などが要因となる。

## ■ 主な抗癌剤の神経毒性と対策

- 消化器癌に主に使用される抗癌剤の神経毒性を表1に<sup>1)</sup>、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0) の日本語訳JCOG版<sup>2)</sup>におけるの神経毒性の評価基準の一部を表2に示す。

### 1 メトトレキサート (MTX)

- 副作用は主として髄注した場合に認められ、急性の髄膜炎、ミエロパチーと慢性期に起こる白質脳症である。

表1 消化器癌で主に使用される抗癌剤の神経毒性

薬 剤	投与方法ならびに神経毒性
メトトレキサート	静注：急性局所性脳症、遅発性壊死性白質脳症 髄注：無菌性髄膜炎、亜急性脳症、亜急進行性脳脊髄症、遅発性壊死性白質脳症
フルオロウラシル カルモフル	静注：急性小脳症状、白質脳症、痙攣、錯乱 経口：小脳失調、白質脳症
テガフル	経口：自律神経症状、小脳失調、姿勢時振戦、ポリニューロパチー、嗅覚障害
シスプラチン	静注：感覚性多発ニューロパチー、聴覚障害、脳症、視神経障害、脳神経障害、痙攣
オキサリプラチン	静注：末梢神経障害
パクリタキセル	静注：感覚性多発ニューロパチー、感覚運動性ニューロパチー、自律神経性ニューロパチー、筋肉痛
ドセタキセル	静注：感覚性多発ニューロパチー

(文献1)より改変)

表2 CACAE v4.0-JCOGによる神経毒性の評価基準（一部）

有害事象	グレード				
	1	2	3	4	5
Peripheral motor neuropathy 末梢性運動ニューロパチー	症状がない。 臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない。	中等度の症状がある。身の回り以外の日常生活動作の制限。	高度の症状がある。身の回りの日常生活動作の制限；補助具を要する。	生命を脅かす；緊急処置を要する。	死亡
Peripheral sensory neuropathy 末梢性感覚ニューロパチー	症状がない。 深部腱反射の低下または知覚異常。	中等度の症状がある。身の回り以外の日常生活動作の制限。	高度の症状がある。身の回りの日常生活動作の制限。	生命を脅かす；緊急処置を要する。	死亡

日常生活動作 Activities of Daily Living (ADL)

- ・身の回り以外の日常生活動作 (instrumental ADL) とは食事の準備, 日用品や衣服の買い物, 電話に使用, 金銭の管理などをさす。
- ・身の回りの日常生活動作 (self care ADL) とは入浴, 着衣, 脱衣, 食事の摂取, トイレの使用, 薬の服用が可能で寝たきりではない状態をさす。

- 髄注の60%以上に髄膜刺激症状(頭痛, 嘔吐, 項部硬直)を生じるが, 2~5日で自然軽快する。
- 大量静注 (>200mg/kg) の場合, 亜急性脳症 (失語症, 片麻痺, 痙攣, 意識障害), 遅発性白質脳症 (精神症状, 痴呆, 昏睡) が発症することがある。
- 対策として, 投与の中止, ロイコボリン® (LV) の大量投与が行われているが, 死亡率も高い。

## 2 5-FU (5-fluorouracil)

- 投与量, 頻回の持続静注により, 小脳症状 (ふらつき, 運動失調, 眠振, 構音障害) が発症する。
- 投与の中止により改善する。

## 3 カルモフル

- 頻度は少ない (0.026%) が, 白質脳症が問題となる。
- 初発症状として, ふらつき歩行, 言語障害, めまいなどの小脳症状, 健忘, 痴呆などの精神症状がある。
- 脳CTで大脳白質の広範な低吸収域, MRIでT<sub>2</sub>強調画像で白質にびまん性高信号域を認める。
- 対策としては, 投与を中止する。
- 症状発現より服薬中止までの期間が短いほど予後は良い。

#### 4 テガフル

- 自律神経症状（起立性低血圧，神経因性膀胱）や小脳症状（ふらつき歩行，めまい，構音障害），味覚障害，嗅覚障害などが出現する。
- 対策としては，投与を中止する。

#### 5 シスプラチン（CDDP）

- 中枢神経障害（頭痛，痙攣）より，末梢神経障害が多い。
- 末梢神経障害は，CDDPの総投与量と関連し，用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）となる（900mg/m<sup>2</sup>で50%，1,300mg/m<sup>2</sup>でほぼ100%出現する）。
- 手指，足趾の知覚異常，振動覚の低下が見られる。
- 聴覚障害（高音性難聴）を生じることがあり，1回投与量と関連する。
- パクリタキセルなどの神経障害を有する抗癌剤との併用，糖尿病，腎疾患などの基礎疾患の合併が神経障害の発現頻度を高くする。
- 対策は投与を中止することにより多くは回復するが，長期間を要する。

#### 6 オキサリプラチン（L-OHP）

- 主な毒性は末梢神経障害であり，DLTとなる。
- 急性末梢神経障害（しびれ）は，投与当日から5日位までに発現し，発現頻度は高い。
- 冷たいものとの接触により誘発され，症状は四肢の他，口，舌，咽頭，喉頭にも出現する。
- ほとんどの症状は数日で改善するが，総投与量の増加に伴い慢性化する。
- 慢性の神経障害は，急性神経障害に引き続いて発現する。
- 四肢の知覚異常が延長し，ボタンをかけたたり，書いたり，運転することなどが困難になる。
- 投与後6ヵ月頃に発現し，発現率，及び重症度は総投与量に依存する。
- 進行・再発大腸癌におけるFOLFOX4では，L-OHPの総投与量680mg/m<sup>2</sup>が有効性と安全性の面から治療の継続の目安と考えられている<sup>3)</sup>（表3）。
- 対策として総投与量に依存するため，L-OHPの休薬期間を設定した投与方法“stop and go

表3 FOLFOX4療法における累積投与量と末梢神経症状発現率 (%)

	L-OHP累積投与量			
	600mg/m <sup>2</sup>	680mg/m <sup>2</sup>	800mg/m <sup>2</sup>	1,020mg/m <sup>2</sup>
グレード2	19	21	27	46
グレード3	3	4	6	18
グレード2,3	22	25	33	64
奏効例の割合*	82	93	97	100

\*N9741試験のFOLFOX4群 (n=267) における奏効例 (45%) の割合

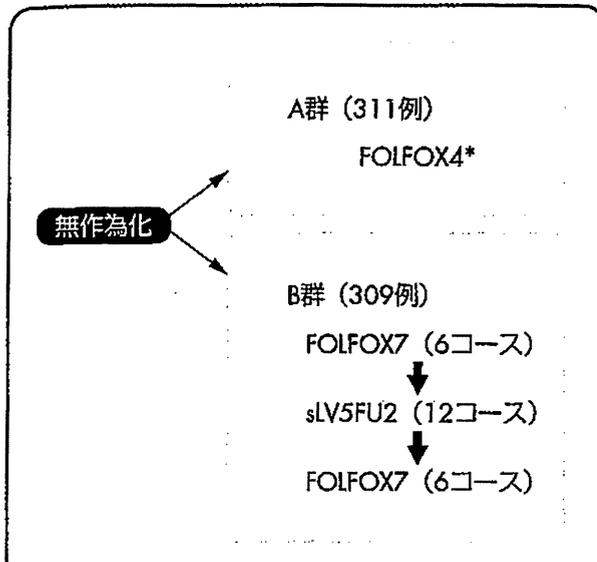


図1 OPTIMOX1における試験デザイン  
\*腫瘍がベースライン時の大きさへ増悪するまで継続

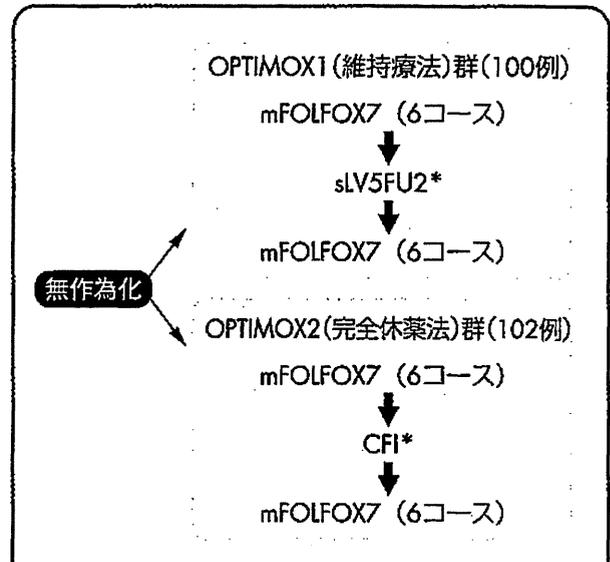


図2 OPTIMOX2における試験デザイン  
\*腫瘍がベースライン時の大きさへ増悪するまで継続

strategy”が検討され、OPTIMOX1試験<sup>4)</sup> (図1)、OPTIMOX2試験<sup>5)</sup> (図2) が行われている。

- これによりL-OHPの休業中は、LV/5-FUの静注療法を行い、その後L-OHPを再投与することが重要であるということが示された。
- Ca/Mgの投与は、末梢神経障害の発生を抑制するという報告 (レトロスペクティブ研究) があり<sup>6)</sup>、プロスペクティブ研究 (CONcePT試験, N04C7試験 図3) が行なわれていたが、Ca/Mg投与群で有意に奏効率が低下したため、試験が中止となった<sup>7)</sup>。
- その後の再評価ではCa/Mg投与による奏効率の低下は見られず、最終報告ではともに末梢神経障害の抑制効果が示された<sup>8-10)</sup>。
- しかし、試験の中止や解析症例数の少なさにより十分なエビデンスとして認識されていない。
- 従来、しびれや下肢痛に使用されていた漢方薬の牛車腎気丸がタキサン系薬剤における末梢神経障害に有効との報告があり、現在、L-OHPに対する末梢神経障害の抑制効果を証明するために第III相試験 (GENIUS試験) が行われている (図4)。

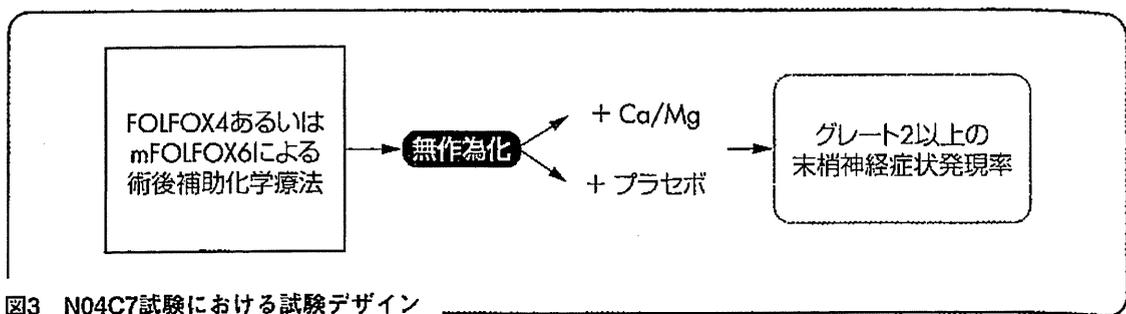


図3 N04C7試験における試験デザイン

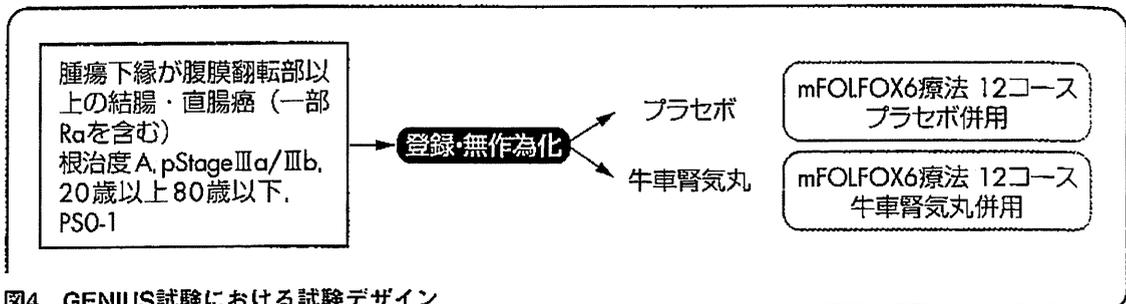


図4 GENIUS試験における試験デザイン

- ・症例数：310例（各群155例）
- ・主要評価項目：グレード2以上の末梢神経障害発生までの時間（TTN）
- ・副次評価項目：L-OHP用量，有害事象など

## 7 タキサン系薬剤

- タキサン系薬剤には、パクリタキセルとドセタキセルがあるが、神経毒性はパクリタキセルの方が頻度は高く症状も重篤である。

### a. パクリタキセル

- 末梢神経障害（手指，足趾のしびれ，知覚鈍麻，異常感覚，振動覚の欠損）が主で，運動神経障害（筋障害），自立神経障害（起立性低血圧，不整脈）の報告もある。
- パクリタキセルの1日投与量と総投与量は，末梢神経障害の発現に影響を与える。
- 末梢神経障害は1回投与量が $200\text{mg}/\text{m}^2$ ，総投与量が $1400\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると出現しやすくなる。
- 投与時間においても，3時間投与より24時間投与の方が神経障害は少ない。
- また神経障害は，糖尿病，腎疾患，アルコール性神経障害などの基礎疾患を有する場合や，CCDP，カルボプラチンなどの抗癌剤の既往例などで発症頻度が高い。
- 対策として神経障害は多くの場合，可逆的であり，投与中止により回復する。
- 臨床で効果が認められた薬剤として，アミノ酸であるグルタミン，三環系抗うつ薬であるトリプタノール，同じく抗うつ剤であるvenlafaxineがある<sup>7)</sup>。

## b. ドセタキセル

- 神経障害は、パクリタキセルと比較し軽度である。
- weekly投与において25～40mg/m<sup>2</sup>投与で、グレード2～3の末梢神経障害が6～17%に認められる。
- 総投与量とも密接な関係があり、600mg/m<sup>2</sup>を超えると神経障害が出現しやすい。
- 対策としては、投与中止により症状は改善する（可逆的）。

(野田雅史／外賀 真／富田尚裕)

## ■ 参考文献

- 1) Boogerd W : Neurological complications of chemotherapy. In: Headbook of Clinical Neurology, 21 (65), Intoxications of the Nervous System, Part3 ed. By the Wolff, F.A. Elsevir Science, Amsterdam, 527-546, 1995.
- 2) <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev4.html>
- 3) Goldberg RM et al : A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 22: 22-30, 2004.
- 4) Toumigard C et al : OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer- A GERCOR Study. J Clin Oncol, 24: 394-400, 2006.
- 5) Maiendault-Goebel F et al : OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFT) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC). A GERCOR Study. ASCO Abstr #3504, 2006.
- 6) Gamelin L et al : Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: A retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. Clin Cancer Res, 10: 4055-4061, 2004
- 7) Howard SH et al : Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. J Clin Oncol, 25 :4028-4029, 2007.
- 8) Grothey A, et al : Intermittent oxaliplatin administration improves time-to-treatment failure in metastatic colorectal cancer. Final results of the phase III CONcePT trial, 2008. ASCO Annual Meeting Abstract No.4010.
- 9) Nikceovich D.A, et al : Intravenous calcium and magnesium prevents oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer. Results of phase III placebo-controlled, double-blind trial (N04C7), 2008. ASCO Annual Meeting Abstract No.4009.
- 10) Grothey A, et al : Intravenous calcium and magnesium (CaMg) reduces chronic, but acute neurotoxicity associated with oxaliplatin: Results from a placebo-controlled phase III trial, 2009. ASCO Annual Meeting Abstract No.4025.
- 11) Makino H. Treatment and care of neurotoxicity from taxane anticancer agents. Breast Cancer, 11: 100-104, 2004.



大村 健二 KENJI Omura

1980年 金沢大学医学部 卒業  
 同 第一外科入局, 消化器外科専攻  
 1985年 同 大学院医学研究科 卒業  
 1987年 同 第一外科 助手  
 1992年 同 講師  
 1996年 同 医局長  
 1998年 文部省在外研究員として南カリフォルニア大学留学  
 2002年 金沢大学医学部心肺・総合外科 講師  
 2006年 金沢大学医学部附属病院 臨床教授/内分泌・総合外科 科長  
 2009年 厚生連高岡病院外科 診療部長  
 2010年 山中温泉医療センター センター長



瀧内 比呂也 HIROYA Takiuchi

1985年 大阪医科大学卒業  
 1985年 同 附属病院にて臨床研修開始  
 1987年 同 専攻医 (第二内科学教室)  
 1995年 同 助手 (第二内科学教室)  
 1996-97年 M.D. Anderson Cancer Centerに留学  
 1999年 大阪医科大学 講師 (第二内科学教室)  
 2006年 同 附属病院 化学療法センター長  
 2006年 聖マリアンナ医科大学 内科学 非常勤講師  
 2008年 大阪医科大学 准教授 (第二内科学教室)  
 2009年 同 化学療法センター 教授

オンコロジークリニカルガイド  
 消化器癌化学療法

©2011

定価 (本体 5,500 円+税)

2007年11月5日 1版1刷  
 2009年11月1日 2版1刷 (改題)  
 2010年6月15日 2刷  
 2011年11月5日 3版1刷

編者 大村 健二  
 瀧内 比呂也

発行者 株式会社 南山堂  
 代表者 鈴木 肇

〒113-0034 東京都文京区湯島4丁目1-11  
 TEL 編集(03)5689-7850・営業(03)5689-7855  
 振替口座 00110-5-6338

ISBN 978-4-525-42053-6

Printed in Japan

本書を無断で複写複製することは、著作者および出版社の権利の侵害となります。

<(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

スキャン、デジタルデータ化などの複製行為を無断で行うことは、著作権法上での限られた例外 (私的使用のための複製など) を除き禁じられています。業務目的での複製行為は使用範囲が内部的であっても違法となり、また私的使用のためであっても代行業者等の第三者に依頼して複製行為を行うことは違法となります。



A 4 2 0 5 3 1 0 3 0 1 - A

## 4. 大腸癌肝転移の治療戦略

兵庫医科大学外科学講座下部消化管外科教授 富田尚裕

**key words** colorectal cancer, liver metastasis, hepatic resection, chemotherapy, clinical trial

### 動 向

大腸癌はわが国において年々増加傾向にある癌腫の一つであり、その死亡者数は厚生労働省の2007年全国人口動態調査によると全癌中、男性で第4位、女性で第1位、全体では第3位となっている。大腸癌はその約1/3に肝転移を合併するとされ、肝転移の制御は大腸癌治療戦略上の大きな柱である。消化器固形癌に対する根治的治療の大原則は外科的完全切除であり、大腸癌肝転移も例外ではない。しかしながら、肝転移の状況、他臓器転移の存在などによっては切除不能となることも多く、その場合は化学療法が適応となる。大腸癌に対する化学療法の近年の進歩はめざましく、生存期間の大幅な延長が得られていると同時に、切除不能例が化学療法後に根治切除可能となる症例も多く経験されるようになり、化学療法の位置づけも palliation から cure の可能性を含む治療へと変わってきている。最近の動向として、外科的切除のタイミング、化学療法レジメンの選択、肝動注化学療法やRFA（ラジオ波凝固焼灼術）の併用など含めた集学的治療上の問題点が大きくクローズアップされてきたのが、大腸癌肝転移の治療であり、これらの解決・進歩によりさらなる予後向上も期待されるホットな領域であると言える。

大腸癌肝転移の治療に関しては、肝切除の術式・適応に代表されるように、海外と我が国での現行の考え方・治療方針にはかなりの隔りがある。過去からの歴史的経緯や国内外の差異等については、最近の数編の総説<sup>1-13)</sup>を参照いただくこととし、本稿では、2010年の本邦の大腸癌治療ガイドラインにおける基本方針を示しながら、本誌の主旨に基づき、2007年から2010年の直近の論文に限定して、最近の話題を紹介することとする。

### A. ガイドラインで示される基本原則

大腸癌の肝転移に対する治療方針として、本邦の大腸癌治療ガイドライン2010年版には以下のように記載されている<sup>14)</sup>。

まず、4. 血行性転移の治療方針の<sup>1)</sup>肝転移の治療方針の項で最初に

- ・肝転移の治療は肝切除、全身化学療法、肝動注療法および熱凝固療法に大別できる。
- ・根治切除可能な肝転移には肝切除が推奨される。
- ・肝切除術には系統的切除と部分（非系統的）切除がある。と記載されている。

すなわち、根治切除可能と判断した場合の第一選択は外科的肝切除術であり、その他の療法はあ

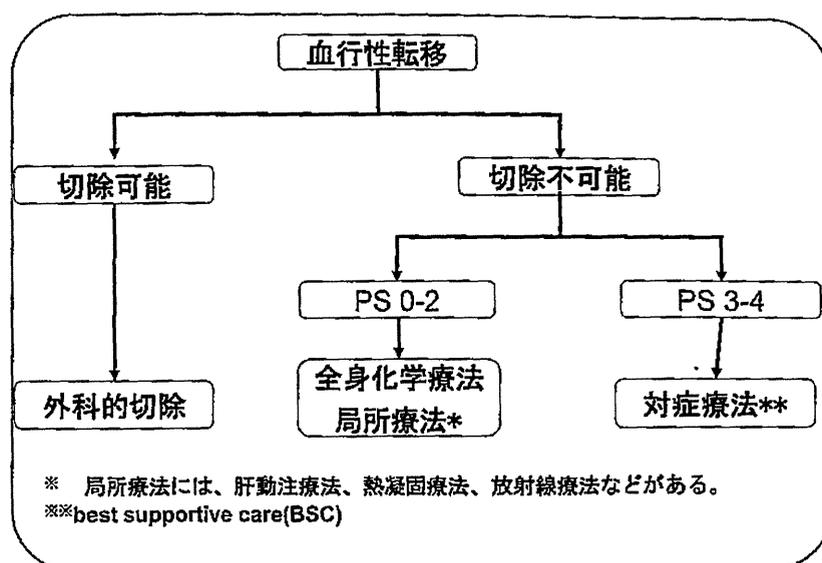


図1 大腸癌血行性転移の治療方針（大腸癌治療ガイドライン2010年版より一部改変）

くまでも、根治切除不可能な場合、あるいは、肝切除術の補助的手段であるということである。そして、肝切除の適応基準としては、次のような項目があげられている。

- (1) 耐術可能
- (2) 原発巣が制御されているか、制御可能
- (3) 肝転移巣を遺残なく切除可能
- (4) 肝外転移がないか、制御可能
- (5) 十分な残肝機能

このように、大腸癌肝転移に対してまず考慮すべきことは、切除可能かどうかであり、切除不可能の場合には、全身状態（PS: performance status）の評価に基づいて以下の方法が考慮される。すなわち、

- 切除不能な肝転移で全身状態が一定以上に保たれる場合（PS0～PS2）は、全身化学療法と肝動注化学療法の単独または併用を考慮する。
- 熱凝固療法にはマイクロ波凝固療法 microwave coagulation therapy (MCT) とラジオ波焼灼療法 radiofrequency (RFA: ablation) がある。
- 全身状態が不良な場合（PS $\geq$ 3）は適切な対

症療法 best supportive care (BSC) を行う。

以上をわかりやすく示したのが図1で、肝転移を含めた血行性転移症例に対する根本原則を示すものである。切除可能であれば、まず外科的肝切除を考慮するという基本方針については、NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>15)</sup>などの海外の主要なガイドラインにおいてもほぼ同様であるが、後述するように、肝切除の適応やその他の治療法の位置づけに関しては様々な考え方があり、ガイドラインによっても異なっている。

## B. 大腸癌肝転移に対する肝切除

大腸癌肝転移症例に対する肝切除の適応およびタイミングについては国、施設、あるいは外科医によって様々に異なるのが現状である。肝切除の適応については、実際の肝切除術症例の様々な臨床・病理因子（同時性/異時性、転移個数・部位、腫瘍径、組織型、切除断端、血清CEA値など）に予後を含めたデータの解析から、多くの予後予測モデルの検討がなされてきた<sup>16-20)</sup>。それぞれ採用している予後予測因子の種類や数は異なってお

り、併用する化学療法その他の関連もあってその相互比較・評価は困難で、臨床応用についてもまだまだ検討の必要のあるところである。その中で、Yamaguchiら<sup>19)</sup>は、日本の多施設のデータから新たな肝転移分類を提唱し、予後データとの良い相関を報告し、Welshら<sup>20)</sup>は、過去に報告された5つの予測モデルの比較検討もを行い、国際的にコンセンサスの得られる統一したモデルの作成の必要性を主張している。本邦の大腸癌取扱い規約<sup>21)</sup>では、肝転移の程度と原発巣のリンパ節転移の状況および遠隔転移の有無から肝転移のGrade分類(A,B,C)が作成されており、シンプルな分類ではあるが、切除群・非切除群とも5年生存率との相関も見られ、およその指標としてはある程度有用である<sup>18)</sup>。

切除術式に関しては、肝硬変をベースとする肝細胞癌と異なり、大腸癌肝転移は基本的に正常肝をベースとし、大切除が比較的安全に行えるため、特に欧米においては片葉切除を中心とする系統的肝切除が多く行われてきた。一方、わが国においては術中エコーなどで転移巣の部分のみをターゲットとして切除する小範囲切除が中心に行われてきた経緯がある。しかしながら、近年は欧米の基幹病院においても小範囲切除の割合が増加してきており<sup>11)</sup>、Goldら<sup>22)</sup>も440例の大腸癌両側肝転移症例に対する肝切除の検討を行った結果、肝実質をできるだけ残す術式(parenchymal-sparing surgery)が近年増加しているが、広範囲の切除(major hepatectomy)に比し、予後は変わらず、術後死亡や合併症の減少を認めると報告している。また両葉にまたがる高度肝転移症例に対しては、肝切除の安全性を担保しつつ、切除の適応を広げるべく、門脈塞栓術や2期的肝切除(two-stage hepatectomy)の工夫も多くなされており、いずれも正常肝あるいは残肝の肥大再生を待つて安全な根治切除を完成させようとする試みである。

切除断端については、腫瘍から十分な距離を確

保すべきとする意見と腫瘍が露出しなければ良いとする意見の二つがある。前者については、Nuzzoら<sup>23)</sup>は、185例の検討から、切除断端距離が5mm以下の場合、再発リスクが高く、生存率も減少したと報告しているが、他の臨床因子との交絡の関連もあり、正確な評価は困難である。現状では、本邦の大腸癌治療ガイドラインに示されるように、“遺残なく切除する”ことを指標としている施設が多く、断端距離に関して適応条件とする考えは少数である。また、R1切除でもR0切除と同様の生存率が得られ、化学療法の進歩した今日では特にR0切除にこだわる必要はないというde Haasら<sup>24)</sup>の報告もある。

肝門部リンパ節転移を有する肝転移症例は予後不良とされており、肝転移切除の適応から除外されることが多いが、近年ではこれらに関する積極的な手術に肯定的な意見もみられてきた。Adamら<sup>25)</sup>は、763例の肝転移切除症例の内、47例(6%)に同時に肝門部リンパ節郭清を行い、それら全例で術前化学療法を施行した結果、リンパ節転移の部位がceliac artery, paraaortaに及ばずhepatic pedicleに限局しており、術前化学療法に反応した、特に40歳以下の症例に対しては、予後改善が期待され、肝門部のリンパ節郭清は正当化されると主張している。また同様に、Oussoultzoglouら<sup>26)</sup>も、補助化学療法を前提として、肝門部に限局したリンパ節転移を有する肝転移症例に対しては、リンパ節郭清を施行することが治癒の可能性を残す重要な手段であると報告している。

肝切除と化学療法を含めた大腸癌肝転移の集学的治療に関しても、前述したフランスの肝臓外科医のAdamが以前から、多くの報告を出しており、特に近年は、切除不能肝転移症例に対するFOLFOX/FOLFIRIの化学療法施行後の良好な肝切除率および長期予後の報告を行っている<sup>27-29)</sup>。

後述する全身化学療法とも関連するが、切除不

能肝転移に対しては、患者毎に最も適切な化学療法レジメンを選択し、1～2コース毎にCTなどで転移巣の評価を行い、治癒切除可能と評価した時点で手術を考慮する。画像評価で完全奏効 (CR) と判定された場合の対応であるが、手術の切除標本の病理組織学的検索では、転移のあった部位の癒痕組織の中には viable な癌細胞の残存がみられることがほとんどで、画像的CRは病理学的CRを意味せず、転移のあった部位をすべて切除することが必要である。肝切除後の病理組織学的検索からは、術前画像診断上CRと判定されたもののうち83%に viable な癌細胞が存在し、組織学的CRはわずか4%であったとも報告されている<sup>6)</sup>。また化学療法の効果が著明であるほど、画像での病変の同定は困難となり、術中エコーなどでの癒痕組織の確認等も難しくなるので、転移巣縮小によって切除可能となることが期待されるような症例の場合は、CRとなる前に効果的な部分奏効(PR)の段階で手術をすることが望ましく、そのためには頻回の画像診断での評価が重要である。

## C. 切除不能肝転移に対する治療

### 1. 全身化学療法

Oxaliplatin CPT-11を中心とした化学療法レジメンの進歩によって切除不能の遠隔転移を有する進行・再発大腸癌の予後は大幅に延長した<sup>9,13,30)</sup>。主に海外で行われた多くの臨床試験の結果は明らかに化学療法の進歩と肝切除を中心とする手術療法のコンビネーションによる予後改善を示している<sup>31-37)</sup>。この生存率向上には大きく二つの要因が想定されている。いずれも直接的には腫瘍増殖抑制効果によるのであるが、一つは、治癒は望めぬまでも肝不全を含めた致命的な臓器不全となるまでの期間を延長させることによる生存期間延長であり、もう一つは、著明な腫瘍縮小効果によって治癒的肝切除 (R0切除) が可能となる症例が増えていることである。治癒的肝切除が唯一の根治的治療であることを考えると、特に後者の術前化学療法としての意味合いは大きい。前述した多くの海外文献における成績は、臨床試験の対象症例、転移巣の切除率の提示法などが様々に異なり、どのレジメンが有用なのかの比較評価は極めて困難である。その観点から分子標的薬剤を含んだレジ

表1 近年の全身化学療法各種レジメンの成績 (R0肝切除率を中心に)

切除不能進行・再発大腸癌に対する肝切除率

試験	報告者	年	Phase	化学療法	症例数	奏効率 (%)	R0肝切除率 (%)
GONO?	Falcone	2007	III	FOLFIRI	122	34	12
				FOLFOXIRI	122	60	36
NO16966 (肝限局転移)	Okines	2009	III	FOLFOX4/CapeOX	207	—	11.6
				FOLFOX4/CapeOX+Bev	211	—	12.3
First BEAT	Okines	2009	III	FOLFIRI+Bev	662	—	7.4
				FOLFOX/CapeOX+Bev	949	—	12.2
First BEAT (肝限局転移)	Okines	2009	III	FOLFIRI+Bev	230	—	11.7
				FOLFOX/CapeOX+Bev	350	—	15.4
CELIM <sup>KRAS Wild Type</sup> (肝限局転移)	Folprecht	2010	II	FOLFIRI+Cetu	53	57	30
				FOLFOX6+Cetu	53	68	38

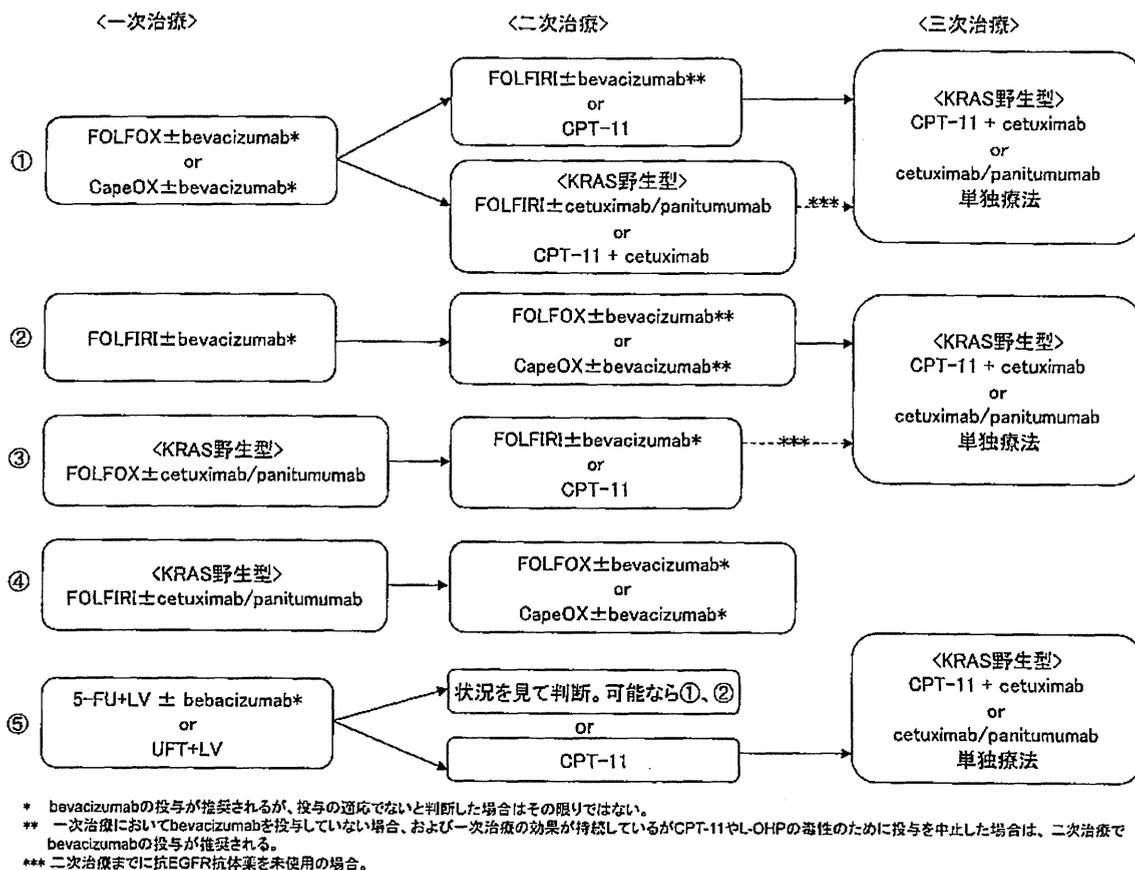


図2 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法 (大腸癌治療ガイドライン2010年版より)

メンも含めて、近年の臨床試験において報告された成績をR0肝切除率を中心にまとめたのが表1である<sup>31,36,37)</sup>。FOLFOX (5-FU/LV + oxaliplatin), FOLFIRI (5-FU/LV + CPT-11), あるいは本邦のガイドラインでの記載はないが、FOLFOXIRI (5-FU/LV + oxaliplatin + CPT-11) といった強力な抗癌剤のコンビネーションレジメンにVEGF抗体のbevacizumab, EGFR抗体のcetuximab, panitumumabといった分子標的治療薬をon/offするレジメンが登場し、臨床試験での良好な成績が示されてきている。大腸癌治療ガイドライン2010年版では、図2に示すような形で、1st line, 2nd line, 3rd line以降でのこれらのレジメンの使用を記載しており、EGFR抗体医薬の使用を治療効果の期待できるKRAS野生型の症例に限ることなど含めて、NCCNのガイドラインにかなり近い体裁となった。ただ、大腸癌治療ガイドライン

にもコメントとして、“bevacizumabとcetuximabおよびpanitumumabの有効性や安全性を直接比較した結果は報告されておらず、使い分けの明確なコンセンサスは得られていない”と記述されているが、実臨床上複数のレジメンからの選択に迷うことも多く、肝切除を念頭においた場合の最も有効なレジメンについては今後早急に解決せねばならぬ課題の一つである。

一方、これらの化学療法による副作用も大きな問題である。肝転移の切除との関連では、術前化学療法レジメンで、CPT-11を使用した場合の脂肪性肝炎 (steatohepatitis) や oxaliplatinを使用した場合の肝類洞拡張のsinusoidal injury (SI) が問題となり、術後肝不全等の合併症との関連が指摘されている。これに関して、Nakanoら<sup>38)</sup>は、術前化学療法を施行後、肝切除を受けた90例の大腸癌肝転移症例の切除肝組織の病理学的検索を