

to 5-FU alone or VPA alone ($P < 0.01$) (Fig. 1C).

In cholangiocarcinoma cell line, 5-FU (1.0 μM) did not suppress the cell viability, 5-FU (2.5 μM) suppressed by 23%, and 34% and 39% of proliferation-inhibitory effects were observed in dose of 5.0 and 10 μM (Fig. 2A). VPA (0.5 mM) did not suppress the cell viability, while VPA (1.0 mM) weakly decreased it by 11% (Fig. 2B). 5-FU (1.0 μM) and VPA (0.5 mM) reduced by 30%, which significantly augmented the anticancer effect of 5-FU alone or VPA alone ($P < 0.01$) (Fig. 2C).

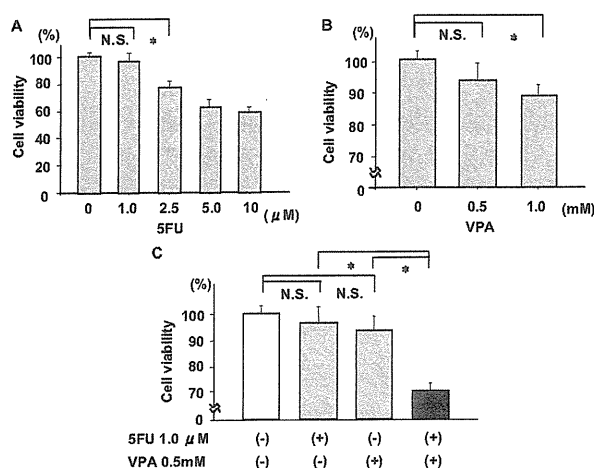


Figure 2 : The effect of 5-FU (A), VPA (B) and combination of 5-FU and VPA (C) in inhibiting cell proliferation of human cholangiocarcinoma cell line, HuCCT1.

* : $p < 0.01$.

DISCUSSION

In the present study, we assessed the effect of HDAC inhibitor (VPA) in combination with 5-FU on pancreatic-biliary carcinoma cell lines. To our knowledge, this is the first report to show that VPA enhances the effect of 5-FU on both pancreas cancer and cholangiocarcinoma cell lines.

HDAC inhibitors are useful in cancer treatment when used in combination with current chemotherapeutic drugs, especially in combination with 5-FU, HDAC inhibitor (MS275) enhance the effect of 5-FU in colorectal cancer cells (14), and other HDAC inhibitor (SAHA) enhance the effect of 5-FU in non-small cell lung cancer (15). The mechanisms of the additional effects on HDAC inhibitors to the cytotoxic agent are the enhancement of apoptosis (14) and the up-regulation of p21(waf1/cip1) expression (15). In this study, the mechanisms may be the augmentation of apoptosis or the enhancement of p21(waf1/cip1) expression.

However, some HDAC inhibitors are of limited therapeutic use due to toxic side effects at high doses (16). VPA is widely used as a therapeutic drug for epilepsy, its toxicity profile and pharmacokinetic properties are well established. Furthermore, in our study, the dose of VPA was 0.5 mM, because the peak plasma concentration in patients treated for epilepsy ranges between 0.5 and 1.2 mM (17). VPA at a dose of 0.5 mM may not cause any serious side effects in clinical setting.

Recently, S-1, an oral drug consisting of the 5-FU prodrug tegafur, combined with two modulators of 5-FU activity, has been developed (18-20). S-1 contains 5-chloro-2,4-dihydropyridine (CDHP), CDHP competitively inhibits the 5-FU degradative enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), resulting in the retention of a prolonged concentration of 5-FU in blood (18).

VPA has been investigated in clinical studies (21, 22), we plan the clinical trial of the combination therapy, S-1 and VPA. We have expected VPA enhances the anti-tumor effect of S-1 in this trial.

In conclusion, VPA augmented the inhibitory effects of 5-FU on the proliferation rates of both pancreas cancer and cholangiocarcinoma cell lines. Therefore, VPA in combination with 5-FU is suggested to be a promising therapeutic option for pancreatic and biliary tract cancers.

ACKNOWLEDGEMENTS

Grant support was provided by the Grants-in-Aid for Scientific Researches of the Japan Society for the Promotion of Science (Grant-in-Aid for Young Scientists B : No. 22791286). We would like to thank Ms. Harada for providing technical assistance.

REFERENCES

1. Hidalgo M : Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 362 : 1605-1617, 2010
2. Cereda S, Passoni P, Reni M, Viganò MG, Aldrighetti L, Nicoletti R, Villa E : The cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine (PEFG) regimen in advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 116 : 2208-14, 2010
3. Shimada M, Sugimoto K, Iwahashi S, Utsunomiya T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T : CD133 expression is a potential prognostic indicator in intrahepatic cholangiocarcinoma.

- J Gastroenterol 45 : 896-902, 2010
4. Takada T, Kato H, Matsushiro T, Nimura Y, Nagakawa T, Nakayama T : Combination of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Oncology* 51 : 396-400, 1994
 5. Kajanti M, Phyrönen S : Epirubicin-sequential methotrexate-5-fluorouracil-leucovorin treatment in advanced cancer of the extrahepatic biliary system. A phase II study. *Am J Clin Oncol* 17 : 223-226, 1994
 6. Haberland M, Montgomery RL, Olson EN : The many roles of histone deacetylases in development and physiology : Implications for disease and therapy. *Nat Rev Genet* 10 : 32-42, 2009
 7. Patra SK, Patra A, Dahiya R : Histone deacetylase and DNA methyltransferase in human prostate cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 287 : 705-713, 2001
 8. Lin RJ, Nagy L, Inoue S, Shao W, Miller WH Jr, Evans RM : Role of the histone deacetylase complex in acute promyelocytic leukaemia. *Nature* 391 : 811-814, 1998
 9. Miyake K, Yoshizumi T, Imura S, Sugimoto K, Batmunkh E, Kanemura H, Morine Y, Shimada M : Expression of hypoxia-inducible factor-1 α , histone deacetylase 1, and metastasis-associated protein 1 in pancreatic carcinoma : correlation with poor prognosis with possible regulation. *Pancreas* 36 : e1-9, 2008
 10. Minucci S, Pelicci PG : Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer* 6 : 38-51, 2006
 11. Glozak MA, Seto E : Histone deacetylases and cancer. *Oncogene* 26 : 5420-5432, 2007
 12. Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, Krämer OH, Schimpf A, Giavara S, Sleeman JP, Lo Coco F, Nervi C, Pelicci PG, Heinzl T : Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J* 20 : 6969-6978, 2001
 13. Xia Q, Sung J, Chowdhury W, Chen CL, Hoti N, Shabbeer S, Carducci M, Rodriguez R : Chronic administration of valproic acid inhibits prostate cancer cell growth in vitro and in vivo. *Cancer Res* 66 : 7237-7244, 2006
 14. Flis S, Gnyszka A, Flis K, Sławiński J : MS275 enhances cytotoxicity induced by 5-fluorouracil in the colorectal cancer cells. *Eur J Pharmacol* 627 : 26-32, 2010
 15. Noro R, Miyanaga A, Minegishi Y, Okano T, Seike M, Soeno C, Kataoka K, Matsuda K, Yoshimura A, Gemma A : Histone deacetylase inhibitor enhances sensitivity of non-small-cell lung cancer cells to 5-FU/S-1 via down-regulation of thymidylate synthase expression and up-regulation of p21(waf1/cip1) expression. *Cancer Sci* 101 : 1424-1430, 2010
 16. Warrell RP Jr, He LZ, Richon V, Calleja E, Pandolfi PP : Therapeutic targeting of transcription in acute promyelocytic leukemia by use of an inhibitor of histone deacetylase. *J Natl Cancer Inst* 90 : 1621-1625, 1998
 17. Blaheta RA, Michaelis M, Driever PH, Cinatl J, Jr : Evolving anticancer drug valproic acid : insights into the mechanism and clinical studies. *Med Res Rev* 25 : 383-397, 2005
 18. Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, Fujii S : Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn J Cancer Res* 78 : 748-755, 1987
 19. Shirasaka T, Nakano K, Takechi T, Satake H, Uchida J, Fujioka A, Saito H, Okabe H, Oyama K, Takeda S, Unemi N, Fukushima M : Antitumor activity of 1 M tegafur-0.4 M 5-chloro-2,4-dihydropyridine-1 M potassium oxonate (S-1) against human colon carcinoma orthotopically implanted into nude rats. *Cancer Res* 56 : 2602-2606, 1996
 20. Suzuki M, Sekiguchi I, Sato I, Shirasaka T : Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* 7 : 548-557, 1996
 21. Münster P, Marchion D, Bickel U, Schmitt M, Lee JH, DeConti R, Simon G, Fishman M, Minton S, Garrett C, Chiappori A, Lush R, Sullivan D, Daud A : Phase I Trial of Histone deacetylase inhibition by valproic acid followed by the topoisomerase II inhibitor epirubicin in advanced solid tumors : a clinical and translational study. *J Clin Oncol* 25 : 1979-1985, 2007
 22. Münster P, Marchion D, Bickel U, Lacey M, Kim J, Centeno B, Daud A, Neuger A, Minton S, Sullivan D : Clinical and biological effects of valproic acid as a histone deacetylase inhibitor on tumor and surrogate tissues : phase I/II trial of valproic acid and epirubicin/FEC. *Clin Cancer Res* 15 : 2488-2496, 2009

特集Ⅰ | 胃癌化学療法

根治切除不能進行胃癌に対する
TS-1+Paclitaxel腹腔内投与*

岩田 貴** 栗田信浩**
西岡将規** 森本慎也**
吉川幸造** 宮谷知彦**
柏原秀也** 三上千絵**
島田光生**

Key Words : paclitaxel, S-1, intraperitoneal infusion, peritoneal metastasis, gastric cancer

はじめに

進行胃癌腹膜播種症例は根治切除不可能であり、同様に予後不良とされる腹水洗浄細胞診陽性(以下CY1)症例とともに化学療法が選択されるが、多くの抗癌剤に対して抵抗を示し、必ずしも有効でない。これに対し直接的な効果を期待した投与方法として抗癌剤の腹腔内投与の報告¹⁾がある。ただし、MitomycinC(MMC)やcisplatin(CDDP)などの水溶性薬剤は腹腔内投与後早期に腹膜や大網から吸収され、血中へ移行するため腹腔内濃度を長時間高濃度に維持できないこと、腹膜下組織の浸透距離の限界、腹腔内の均一な薬剤分布が期待できないといった理由から、期待した効果が得られないことがある。しかし、腹腔内投与に適した薬物動態を示す抗癌剤を選択すれば効果が期待でき、特にCY1症例の一部に対して有効であったという報告もある²⁾³⁾。

近年CPT-11⁴⁾、TS-1⁵⁾、taxane系薬剤⁶⁾⁷⁾といった胃癌に対し有効な薬剤が上梓され、5-FU単剤の有効性を超える薬剤として期待されている。そのなかでTS-1は本邦で新たに開発された経口

5-FU系抗癌剤で、5FUのプロドラッグであるテガフルにギメラシル⁸⁾(5-FU分解系酵素の可逆的拮抗阻害剤：抗腫瘍効果の増強)およびオテラシルカリウム⁹⁾(5-FU合成系酵素の可逆的阻害剤：消化器毒性の軽減)を配合することで、生体内の5-FU濃度を高めて抗腫瘍効果を増強し、また付随して増大する消化器毒性の軽減を達成した薬剤であり¹⁰⁾¹¹⁾、経口摂取可能な患者に対して大きな利便性を有することが特長である。TS-1単剤(4週間連日投与方法)での胃癌に対する後期第II相臨床試験の奏効率は49%¹²⁾(25/51, MST: 250日)、および44%¹³⁾(19/43, MST: 207日)で、現在のところ単剤による治療成績としては最も高いものである。

また、paclitaxel(PTX)は、taxus brevifolia(イチイ科)の樹皮粗抽出物から単離された抗癌剤で、微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成をひき起こし、その結果、細胞分裂を阻害し新規の抗腫瘍作用を有する薬剤として注目されるようになり、通常の投与方法である経静脈的投与での胃癌に対する国内後期第II相試験⁷⁾の結果では、奏効率は全体で23.3%と良好な成績が得られている。また、未分化型に対する奏効率は31%と報告され、胃癌腹膜播種症例に対するPTXの有用性が期待できると考えら

* Intraperitoneal infusion of paclitaxel with S-1 for case of non curative resection of advanced gastric cancer.

** Takashi IWATA, M.D., Ph.D., Nobuhiro KURITA, M.D., Ph.D., Masanori NISHIOKA, M.D., Ph.D., Shinya MORIMOTO, M.D., Ph.D., Kozo YOSHIKAWA, M.D., Ph.D., Tomohiko MIYATANI, M.D., Hideya KASHIHARA, M.D., Chie MIKAMI, M.D. & Mitsuo SHIMADA, M.D., Ph.D., F.A.C.S.: 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部消化器・移植外科学[〒770-8503 徳島市蔵本町3-18-15]; Department of Surgery, The University of Tokushima, Tokushima 770-8503, JAPAN

れる。また分子量853.92を有し、脂溶性であることから腹腔内投与した場合のPTX腹腔内area under the curve (AUC)は血中AUCに比べ平均996倍(範囲336~2890倍)を示し、腹腔内の貯留時間が長い特性を示すことが明らか¹⁴⁾となっており、腹腔内投与としても有効性を期待できる。PTXの腹腔内投与による報告としては卵巣癌を対象としたいくつかの報告¹⁵⁻¹⁷⁾がある。そのなかでGynecologic Oncology Group (GOG)の行った第II相臨床試験の結果60mg/m²を毎週投与する方法において主な副作用としては腹痛(≥Grade 2)18%, 末梢神経障害(≥Grade 2)8%, 顆粒球減少(≥Grade 2)6%があり、経静脈的投与法に比べ安全性の高い投与法であることが確認されている。

しかし、PTXの腹腔内投与とTS-1併用療法の有効性や安全性は、報告が少ないため、今回われわれは腹膜播種あるいは他臓器浸潤胃癌症例を対象に、最大耐用量、用量制限毒性および推奨投与量について検討した。

対象・方法

研究者主導、施設単独の第I相臨床試験を施行した。

対象被験者：2005年1月から2009年12月に経験した組織診または細胞診で胃癌の確定診断の得られた症例のうち、腹腔鏡検査で腹膜転移を認める(P1)、腹腔内洗浄細胞診で癌細胞を認める(CY1)または他臓器浸潤を認め、そのまま手術を行っても根治度Cとなると判断される胃癌症例20例を対象とした。症例の詳細選択基準は表1に示す。腹腔鏡検査の所見はP1：16例、CY1：2例、T4：2例であった。

TS-1は体表面積に応じて80mg/dayから120mg/dayを14日間内服し、14日間休薬した。PTXは40mg/m²から100mg/m²までdose escalationを行い、生理食塩液500mlに溶解し、腹腔内に投与した。投与後は15分間隔で体位を変え、2時間かけて腹腔内全体に薬液を接触させた。なお、腹水貯留例ではPTX投与前に可能な限り腹水のドレナージを行った。day 1, 14に腹腔内投与しday 8, 21は休薬した。4週間を1サイクルとして2サイクルのPTXとTS-1による化学療法を70日以内に終了した場合を、プロトコル治療完了と定義し

表1 選択基準および除外診断

選択基準

- ①組織診または細胞診で胃癌の確定診断の得られた症例のうち、腹腔鏡検査で腹膜転移を認める(P1)、腹腔内洗浄細胞診で癌細胞を認める(CY1)または他臓器浸潤を認め、そのまま手術を行っても根治度Cと判断される胃癌症例。
- ②悪性腫瘍に対する前治療の既往がない症例。
- ③経口摂取が可能な症例。
- ④ECOGのperformance status(PS)が0-1の症例。
- ⑤年齢20歳以上75歳以下の症例。
- ⑥下記の主要臓器機能が十分保たれている症例。
- ⑦生存期間が3か月以上期待できる症例。
- ⑧重篤な合併症、活動性の重複癌のない症例。
- ⑨文書による同意の得られている症例。

除外診断：

- 重篤な合併症を有する症例。
治療を要する程度の虚血性心疾患、不整脈などの心疾患、心筋梗塞の既往、肝硬変、間質性肺炎、肺繊維症、消化管新鮮出血、精神障害、コントロール困難な糖尿病、腸閉塞、亜腸閉塞の症例。

たが、外来での治療を想定し2サイクルを通じてのMTD, DLTを検討した。MTD, DLTの評価は、PTX腹腔内投与後とTS-1経口投与終了後に行った(表2)。

検討項目は、primary endpoint(主要評価指標)として、用量制限毒性(dose limiting toxicity ; DLT)、最大耐用量(maximum tolerated dose ; MTD)、推奨投与量(recommended dose ; RD)とPTXの血中および腹水中の薬物動態を検討した。さらにsecondary endpoint(副次的評価指標)として抗腫瘍効果の確認(測定可能病変)、有害事象(副作用)を検討した。

PTXの血中および腹水中の薬物動態は1サイクル目のPTX投与後4, 8, 12, 24, 48時間後に末梢静脈から5ml採血し、腹腔内投与用ポートから腹水を5ml採取し、それぞれ3000rpmで10分間遠心し、血清および腹水中PTX濃度を液々抽出HPLC法(SRL Tokyo, Japan)で測定した。

毒性評価は、NCI-CTCAE Ver 3.0日本語JCOG版を用いた。DLTおよびMTDの確認はPTX腹腔内投与後とTS-1経口投与終了後に施行した。なお、DLT, MTDの確認は2サイクルともに行った。Level 1より開始し、DLTが0例であれば次の投与量レベルへ移行した。1/3例の場合、同レ

表 2-a 投与スケジュール

Paclitaxel+TS-1投与スケジュール				
	1 コース目			2 コース目
	day 1	day14	day15~day28	day29
Paclitaxel 40~100mg/m ²	↓	↓	休薬	↓
	day 1~14		day15~day28	day29~42
TS-1 80~120mg/body	↓ (2週間連日投与)		休薬 (2週間休薬)	↓ (2週間連日投与)

表 2-b TS-1およびTX投与のdose escalation

Dose escalation			
投与量Level	TS-1(mg/day)	PTX(mg/m ²)	登録予定症例数
Level 1	80~120	40	3~6
Level 2	80~120	60	3~6
Level 3	80~120	80	3~6
Level 4	80~120	90	3~6
Level 5	80~120	100	3~6

ベルで3例追加し、6例合計で、1/6例であれば次のレベルへ移行した。2/6例以上であればMTDとした。2/3例では、MTDと判断し、MTDより1段階下げた用量をRDとした(表3)。

結 果

本試験では重篤な過敏症状は発現しなかった。

1. 有害事象

有害事象はPTX40mg/m²で4例中Grade1の嘔吐が1例、Hb減少を1例認め、60mg/m²で6例中Grade2の腹痛が1例、白血球数減少を1例認めた。90mg/m²では4例中Grade1の白血球数減少を1例認め、100mg/m²で3例中Grade2の白血球数減少が1例、Grade3の白血球数減少を2例認めた。以上の結果からDLTは白血球数減少、MTD:90mg/m²、RDは80mg/m²と考えられた(図1)。

2. 血清中および腹水中PTX濃度の推移

PTXの薬物動態で血中濃度に関しては40mg/m²から90mg/m²は投与後4時間から48時間までの観察中は殺細胞効果発現濃度の10ng/mlから100ng/mlまでを推移していたが、PTX100mg/m²は投与後4時間から24時間までは100ng/mlを越え、血液毒性発現濃度である0.05~0.1μMを推移し、24時間から48時間後には殺細胞効果発現濃度に低下した。この結果からMTDは90mg/m²と考えられた。

腹水中のPTX濃度はPTX40mg/m²から100mg/m²いずれの群も血清中の濃度の1,000倍程度のレベルで推移し、時間の経過とともに漸減するパターンを示した。いずれの群も有意差なく、ほぼ同様の腹水中の濃度を示した(図2)。

3. 抗腫瘍効果

REIST分類ではpartial response(PR)が2例、stable disease(SD)が16例、progression disease(PD)が2例でresponse rateは10.0%であった。down stagingが可能であった症例はT4からT3になった症例(PR)が2例、CY陰転化した症例が2例で、down staging rateは20.0%であった。さらに腹水著効例は2例に認めた。化学療法後に胃切除術を施行したのは12例で、median survival rateは11か月でCYが陰転化した2症例の生存期間はそれぞれ32か月、48か月であった(表4)。

考 察

「胃癌治療ガイドライン第2版(2004年改訂)」では手術不能胃癌に対する化学療法の標準治療はなかったが、「胃癌治療ガイドライン第3版(2010年10月改訂)」では手術不能胃癌に対する化学療法としてTS-1とCDDPの併用療法が初回治療として推奨されるようになった。しかし、経口不可や中等量の腹水、腸管狭窄を呈している場合にはTS-1+CDDPは必ずしも適応とならないことが多い。このような腹膜播種に対する化学療法は

表 3-a 用量制限毒性(DLT)の定義

用量制限毒性(DLT)	Grade 4の白血球減少(1,000未満).
	Grade 4の好中球減少(500未満). または38℃以上の発熱を伴うGrade 3の好中球減少(1,000未満).
	Grade 3以上の血小板減少(50,000未満).
	Grade 3以上の非血液毒性(ただし, 脱毛は除く).
	3週間以内にPaclitaxel投与が終了しなかった場合(1回の投与延期までは可).

表 3-b 最大耐用量(MTD), 推奨投与量の決定

Dose escalation Levelの移行方法	
DLT発生状況	Levelの移行
当該投与量(Level)にてDLTが0/3例	次の投与量Levelへ移行する.
当該投与量(Level)にてDLTが1/3例	その投与量Levelでさらに3例を追加し, 追加症例を含めて1/6であれば次の投与量Levelへ移行する. それ以上であればそのLevelをMTDとする.
当該投与量(Level)にてDLTが2/3例以上	そのLevelをMTDとする.

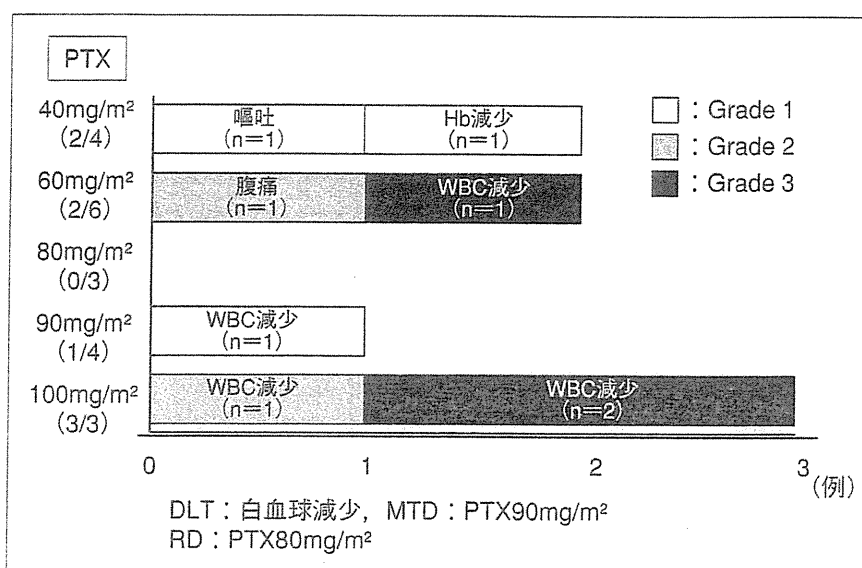


図 1 有害事象

有害事象についてgrade 3の有害事象が2例発症したレベルがDLTレベルとした。Level 5でgrade 3の白血球減少が2例認められたため、DLTは白血球減少、MTDはPTX90mg/m²で、RD: PTX80mg/m²となった。

メトトレキサート(MTX) + 5FU, 5FU, taxane系薬剤など報告があるが, JCOG0106試験¹⁸⁾の結果MTX+5FUの5FU単独に対する優越性は検証できなかったことから, MTX+5FUは積極的にガイドラインでは推奨されていない。今回われわれが施行したPTX腹腔内投与法は, PTXが脂溶性で, 血漿AUC/腹腔内AUCの比率がPTXは0.00038, docetaxelは0.0071に対してCDDPは0.05~0.35であることから, PTXは腹腔内投与に適していると

いう報告¹⁴⁾を応用したものである。しかし腹腔内投与されたPTXが腹膜表面から浸潤する距離は数百μmから数mmであるため, 大きい播種結節では薬剤が内部へ到達できない可能性がある¹⁹⁾。これに対して波多江らはヤギへの腹腔内へのPTX投与後の胸管中のリンパ液の濃度は血漿中の濃度の約1,000倍であったと報告²⁰⁾していることからPTX腹腔内投与法は大綱, 後腹膜に後発する腹膜播種には効率よくPTXを集積させる方法と考えら

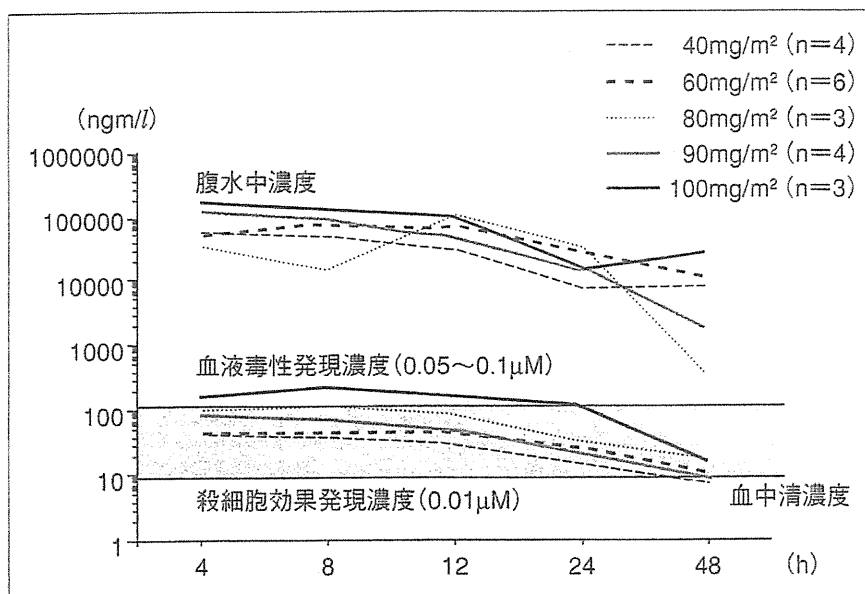


図2 Paclitaxelの薬物動態

薬物動態は、パクリタキセル100mg/m²を投与した症例で血液毒性発現濃度を超える血清濃度となった。腹水中濃度は血清中の1,000倍の濃度で推移していた。

表4 抗腫瘍効果

症例No.	Level	RECIST	Down staging	胃切除	予後	生存期間(月)
1	1	PR	—	+	死	8
2	1	SD	—	+	死	10
3	1	SD	+*	+	生	48
4	1	SD	+	+	生	18
5	2	SD	—	+	死	17
6	2	PR	—	+	死	21
7	2	SD	—	—	死	15
8	2	SD	—	—	死	14
9	2	SD	—	+	死	10
10	2	SD	—	—	死	11
11	3	SD	+*	+	生	32
12	3	SD	—	+	生	30
13	3	SD	—	+	死	8
14	4	PD	+	+	死	10
15	4	SD	—	+	死	9
16	4	SD	—	—	死	6
17	4	SD	—	+	死	5
18	5	PD	—	—	死	14
19	5	SD	—	—	死	7
20	5	SD	—	+	生	11

* 化学療法前腹水中の細胞診陽性症例。

れる。

近年、米国の大規模臨床試験でStage III卵巣癌術後の補助化学療法としてのPTX, CDDP腹腔内投与が全身投与に比較してMST(mean survival time)で16か月の増加をもたらすことが証明され、PTX腹腔内投与は進行卵巣癌に対する標準治療と

認識されている⁹⁾¹⁰⁾。本邦では東京大学で高度医療として2009年11月に承認を受けている。

一方、TS-1との併用療法に関しては、IshigamiらはTS-1: 80mg/m²を2週間経口投与し、day 1とday 8にPTX20mg/m²を腹腔内投与と同日に50mg/m²の経静脈的投与を加えた第II相臨床試験

を40例に施行し、1年生存率が78%、2年生存率が47%、生存期間中央値が23か月で、治療前に癌性腹水を認めた21例中5例が腹水消失し、8例が減少し(有効率:62%)、奏効率は56%で副作用は白血球数減少:18%、悪心・嘔吐:10%と報告²¹⁾しており、今回のわれわれの結果とほぼ同様であった。

本検討は第I相臨床試験ではあるため、response rateや生存率を論ずるには不十分ではあるが、CY1の2症例はいずれも30か月を越える長期間の生存を認めている。また、明らかな腹膜播種はないものの腹腔洗浄細胞診が陽性となった進行胃癌患者(CY+/P-)において、大量腹腔内洗浄および術中腹腔内抗癌剤投与(EIPL-IPC)の5年生存率の改善に対する効果の検討では、EIPL-IPC群の5年全生存率は43.8%であり、有意差をもって術中腹腔内抗癌剤投与(IPC)群(4.6%)やsurgery alone群(0%)より良好であった。さまざまな再発形式がみられるなかで、腹膜転移の発生率はEIPL-IPC群(40%)は他の2群(surgery alone群:89.7%, IPC群:79.3%)と比較して有意に低い結果が報告されている³⁾。

以上より、根治切除不能進行胃癌に対するTS-1+paclitaxel腹腔内投与併用療法は腹膜播種を予防する標準的治療として強く推奨される。

文 献

- 1) 表 和彦. I. 癌性腹膜炎. II. 動注療法. Biochemical modulationの基礎と臨床. 東京:医学書院;1995. 195, 200.
- 2) Yonemura Y, Endou Y, Bando E, et al. Effect of intraperitoneal administration of docetaxel on peritoneal dissemination of gastric cancer. *Cancer Lett* 2004; 210: 189.
- 3) Sugita Y, Fujiwara Y, Taniguchi H, et al. Quantitative molecular diagnosis of peritoneal lavage fluid for prediction of peritoneal recurrence in gastric cancer. *Int J Oncol* 2003; 23: 1419.
- 4) Kunimoto T, Nitta K, Tanaka T, et al. Antitumor activity of 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxy-camptothecin, a novel water-soluble derivative of camptothecin, against murine tumors. *Cancer Res* 1987; 47: 5944.
- 5) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1715.
- 6) Ajani JA, Fairweather J, Dumas P, et al. Phase II study of Taxol in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: 269.
- 7) Ohtsu A, Boku N, Tamura F, et al. An early phase II study of a 3-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 416.
- 8) Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, Fujii S. Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78: 748.
- 9) Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, et al. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* 1996; 7: 548.
- 10) Shirasaka T, Nakano K, Takechi T, et al. Antitumor activity of 1 M tegafur-0.4 M 5-chloro-2,4-dihydropyridine-1 M potassium oxonate (S-1) against human colon carcinoma orthotopically implanted into nude rats. *Cancer Res* 1996; 56: 2602.
- 11) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1715.
- 12) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. *Oncology* 2000; 58: 191.
- 13) Murad AM, Petroianu A, Guimaraes RC, et al. Phase II trial of the combination of paclitaxel and 5-fluorouracil in the treatment of advanced gastric cancer: a novel, safe, and effective regimen. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 580.
- 14) Markman M, Rowinsky E, Hakes T, et al. Phase I

- trial of intraperitoneal taxol : a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1992 ; 10 : 1485.
- 15) Francis P, Rowinsky E, Schneider J, et al. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel : a Gynecologic Oncology Group pilot Study. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 2961.
- 16) Markman M. Intraperitoneal paclitaxel in the management of ovarian cancer. Semin Oncol 1995 ; 22 (5 Suppl 12) : 86.
- 17) Markman M, Brady MF, Spirtos NM, et al. Phase II trial of intraperitoneal paclitaxel in carcinoma of the ovary, tube, and peritoneum : a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 2620.
- 18) Shirao K, Boku N, Yamada Y, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion (5-FU ci) versus methotrexate and 5-FU sequential (MF) in gastric cancer with peritoneal metastasis : JCOG 0106. Proc Am Soci Clin Oncol 2009 ; 27 : 4545.
- 19) Los G, Mutsaers PH, Lenglet WJ, et al. Platinum distribution in intraperitoneal tumors after intraperitoneal cisplatin treatment. Cancer Chemother Pharmacol 1990 ; 25 : 389.
- 20) Hattie M. The evaluation of the intraperitoneal chemotherapy. Oncology and chemotherapy 1999 ; 15 : 159.
- 21) Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, et al. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. Ann Oncol 2010 ; 21 : 67.

*

*

*

医療費の削減と副作用の軽減を目指した modified OPTIMOX 療法

Modified OPTIMOX therapy aims at cut of medical expenses and reduction of side effects

徳島大学外科学

西岡将規	島田光生	栗田信浩	岩田 貴
森本慎也	吉川幸造	東島 潤	宮谷知彦
柏原秀也	三上千絵	三宅秀則	

【ポイント】

- ◆ Modified OPTIMOX 療法は FOLFOX 療法と比較して無増悪生存期間および奏効率は同等であり、末梢神経障害を低率に抑える。
- ◆ ベパシズマブ併用にかかわらず modified OPTIMOX 療法と FOLFOX 療法では薬剤費に 170 万円の差を認める（治療期間 12 か月）。
- ◆ 薬剤費増加は保険財政を切迫し、患者負担も増加させるため、社会全体で考えていくべき問題である。

臨外 66(1) : 40~44, 2011

はじめに

大腸癌は、わが国における悪性腫瘍の罹患数の第2位（2003年）、死亡数の第3位（2007年）であり、この25年間で罹患数は約5倍、死亡数は約4倍と、罹患・死亡ともに年々増加している¹⁾。このように増えている大腸癌であるが、昨今、実地臨床に、分子標的薬を含む多くの抗癌剤が導入されてくるようになった。それらの抗癌剤の薬価は一般的に高額であり、臨床上のベネフィットとリスクのみならず、経済的な面からも十分に考慮して治療方針を決定する必要性が生まれている。

これまで抗癌薬の適応を決める場合、通常は生存期間の延長をプライマリ・エンドポイントとする臨床第Ⅲ相試験から得られたエビデンスをベースにしていた。しかし、本当に経済的な負担に見合った効果が期待できるのかという側面もきわめて大事である。われわれ医師は、使用しようとする抗癌剤の費用対効果はどのくらいであるのかを理解し、患者に対しても適切に情報開示をしたうえで、化学療法に関する同意を得る時代になってきているように思われる。

抗癌剤の費用対効果

抗癌剤によって得られる効果と経済的な負担のバランスを評価する指標の1つに「費用対効果」がある。標準的治療法と比較して分子標的薬併用で有意な生存期間の延長が得られる場合、全生存期間をアウトカム指標とした費用対効果を求めるには、その分子標的薬を併用することでどれだけの生存の延長が見込めるか〔増分効果（quality adjusted life year : QALY）、life year gain (LYG) など〕と、その分子標的薬を用いることでどのくらい経済的負担が増加するか（増分費用）が必要となる。

計算式は、増分費用効果比（incremental cost effectiveness ratio : ICER = 増分効果/増分費用）で求められる²⁾。費用効果分析における ICER の閾値はわが国では確固たる合意がないが、英国の National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) では約 480~720 万円/QALY を超えない治療が望ましいとされる。米国では約 510~1,020 万円/QALY という基準がしばしば用いられる。

STOP & GO strategy

■OPTIMOX1 療法

進行性大腸癌化学療法の key drug であるオキサリプラチン (L-OHP) はその蓄積性末梢神経障害が用量規定毒性であり、しばしば治療中止の要因となる。有効性を落とさずに末梢神経障害を減ずる方法として、すでに計画的な L-OHP 休止による STOP & GO strategy が報告されている (OPTIMOX1)。一方で、FOLFOX7 療法のうち L-OHP のみを休止する OPTIMOX1 を標準治療とし、化学療法を完全に休止する OPTIMOX2 に関しては、無増悪生存期間が劣ることが確認されており、持続静注 5-FU/LV 療法 (sLV5FU2) による maintenance 療法の実施が適切であり、L-OHP 休止による STOP & GO strategy が末梢神経障害発現や重篤化の遅延をもたらし、L-OHP の有効性を最大限に用いる最善の方法であるといわれている。

しかしながら、OPTIMOX1 の問題点としては以下の 3 点が挙げられる。

- ①FOLFOX7 療法のオキサリプラチン量は mFOLFOX6 療法よりも多い。
- ②FOLFOX7 療法 6 クール、sLV5FU2 による maintenance 療法 12 クール、FOLFOX7 療法 6 クール施行して化学療法を終了している。
- ③sLV5FU2 による maintenance 療法が 12 クールと長期間である。

そこでわれわれは、医療費削減および副作用軽減を目指し、modified OPTIMOX 療法の有効性および安全性を検討するために、治癒切除不能な進行・再発大腸癌に対する FOLFOX 療法と OPTIMOX 療法の比較第 II 相臨床試験を行うこととした。本稿では、その中間報告を行うとともに、医療費の観点からも検討する。

■Modified OPTIMOX 療法

Modified OPTIMOX 療法の原法と異なるポイントは、

- ①FOLFOX4, mFOLFOX6 のどちらでもよい
 - ②OPTIMOX 群の FOLFOX はオキサリプラチンの量を増加させない
 - ③オキサリプラチン抜きの期間を 6 サイクルに短くする
 - ④progressive disease (PD) まで 6 サイクルごとに続けるようにする
- の 4 点である (図 1)。

OPTIMOX 群の 27 例、FOLFOX 群の 28 例で行った

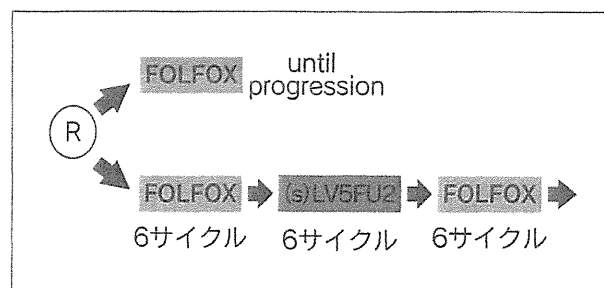


図1 modified OPTIMOX 療法の試験デザイン
治癒切除不能な進行・再発大腸癌に対する FOLFOX 療法と OPTIMOX 療法の比較第 II 相臨床試験 (UMIN000002493)

表1 化学療法の詳細

	OPTIMOX (n=27)	FOLFOX (n=28)	p value
FOLFOX レジメン			0.65
mFOLFOX6	23 (85%)	25 (89%)	
FOLFOX4	4 (15%)	3 (11%)	
Bevacizumab 併用			<0.01
あり	14 (52%)	26 (93%)	
なし	13 (48%)	2 (7%)	
コース数	12 (1~32)	10 (3~28)	0.72
累積 L-OHP 投与量 (mg/m ²)	510 (85~1,530)	850 (255~2,380)	0.04

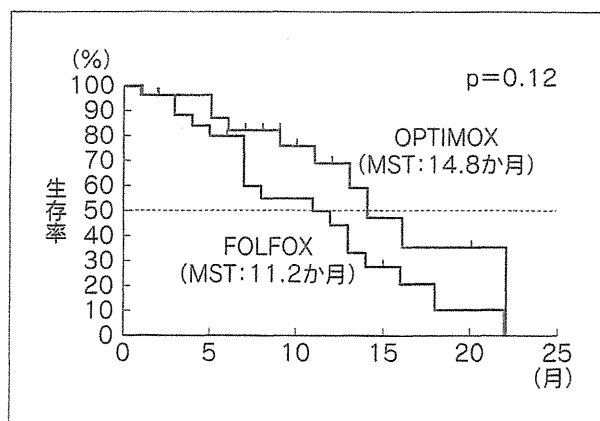


図2 無増悪生存期間

臨床試験の結果は年齢、性別、performance status (PS)、原発巣や転移巣部位に差は認めなかった。表 1 に示すように、化学療法に関しては両群間で FOLFOX レジメンの違いとコース数には差は認めなかったが、ベバシズマブの併用率は FOLFOX 群で高率となっていた。また、オキサリプラチンの累積投与量は当然ながら OPTIMOX 群で少なくなっていた。

無増悪生存期間の median survival time (MST) は OPTIMOX 群で 14.8 か月、FOLFOX 群で 11.2 か月であり、差は認めなかった (図 2)。奏効率に関しても response rate, disease control rate は OPTIMOX 群で

表2 末梢神経障害

	OPTIMOX (n=27)	FOLFOX (n=28)	p value
神経障害			0.16
Grade 0	3 (11%)	2 (7%)	
Grade 1	11 (41%)	12 (43%)	
Grade 2	11 (41%)	6 (21%)	
Grade 3	2 (7%)	8 (29%)	
Grade 3	2 (7%)	8 (29%)	0.04

75%, 95%, FOLFOX 群で 48%, 100%と両群間で差は認めなかった。

末梢神経障害に関しては表2に示すように、OPTIMOX 群で Grade が低い傾向にあり、Grade 3 の発現頻度は OPTIMOX 群で有意に低率であった。コースごとで Grade 2 以上の末梢神経障害の発現頻度をみると、10 コース前後から両群間に差を認め、OPTIMOX 群では低率に保たれていた(図3)。末梢神経障害以外の有害事象に関しては両群間に差を認めなかった。化学療法中止理由に関しては、PD 以外の理由として末梢神経障害を FOLFOX 群に 1 例認めた。

以上のことから、中間解析ではあるが、modified OPTIMOX 療法は FOLFOX 療法と比較して、無増悪生存期間、奏効率は同等であり、かつ末梢神経障害は低率に抑えることが可能であった。

■Modified OPTIMOX 療法と医療経済

当院の場合、たとえば体表面積 1.5 m²、体重 50 kg で計算すると、各レジメンの 1 か月の薬剤費は図4に示すようになり、mFOLFOX6 が 352,150 円、sLV5FU2 が 69,974 円、mFOLFOX6 + ベバシズマブが 651,904 円、sLV5FU2 + ベバシズマブが 369,728 円となる。前述の臨床試験の中間報告での検討による無増悪生存期間から治療期間を 12 か月で検討すると、ベバシズマブ併用にかかわらず modified OPTIMOX 療法と FOLFOX 療法では薬剤費に 170 万円の差を認め、ベバシズマブ併用 FOLFOX 療法では年間 780 万円の薬剤費となった。

一方、自己負担費用に関しては、同様に体表面積 1.5 m²、体重 50 kg で、70 歳未満、高額医療費制度を利用し、検査費用を含まない条件で治療期間を 12 か月として検討すると、ベバシズマブ併用なしでは modified OPTIMOX 療法で年間 14 万円低額になるが、ベバシズマブ併用では高額医療費制度が両群に適用されるため同額となった(図5)。

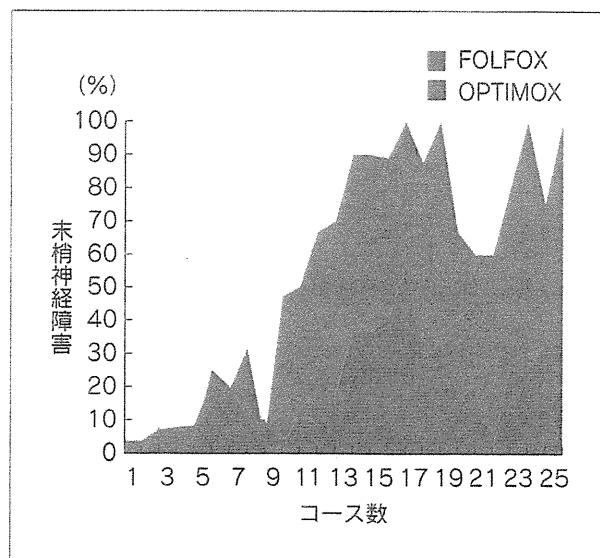


図3 Grade 2 以上の末梢神経障害

医療費増加を抑えるには どのような対策があるか

日本の国民医療費は年々増加し、対国民所得比も同様に増加しているが、特に薬剤費の国民医療費に占める割合は先進国中でも群を抜いており、薬剤費を抑えることが重要であるといわれている。近年、日本では大腸癌による死亡は年間 4 万人以上となっているため、大雑把な計算となるが、全症例に対して FOLFOX 療法を施行していたと仮定して、これを modified OPTIMOX 療法に切り替えた場合の薬剤費は年間 680 億円削減されることとなり、決して小さな額ではない。

一方、化学療法による医療費増加の削減方法としてスクリーニング検診が有効との報告がある³⁾。スクリーニング方法別(便潜血検査、S 状結腸ファイバー、トータル colon fiber (CF)、便潜血検査+S 状結腸ファイバー)に、スクリーニング費用と化学療法の治療費削減額を比較すると、トータル CF を行ったのではスクリーニング費用がかかりすぎるが、便潜血では最近の高額な化学療法による治療費を大幅に削減できる結果となっている。

大腸癌に対する新規化学療法の費用効果に関しては、大腸癌に対する新規化学療法薬は生存期間を改善するが、費用効果は高くないと最近では報告されている⁴⁾。1995～2005 年に進行再発大腸癌と診断された 66 歳以上の症例 4,665 例を対象に予後と生涯医療費に関して分析した結果、新薬投与群では余命が 6.8 か月延長されたが、生涯費用は 3 万 7,100 ドル増加していた(余命延長 1 年あたり 6 万 6,200 ドルの増加に相当)。

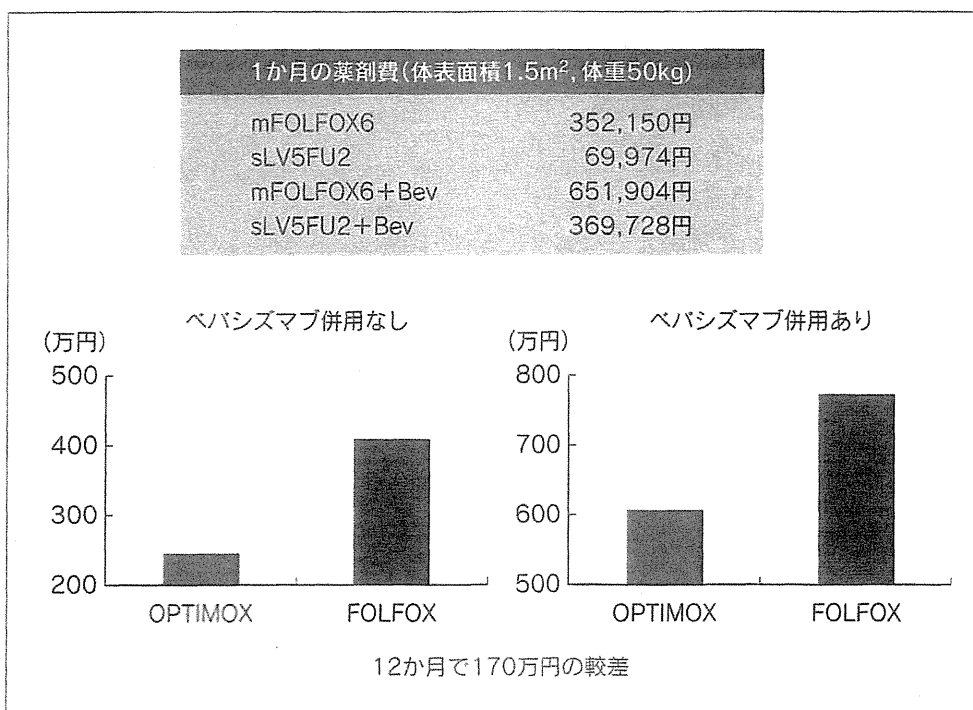


図4 OPTIMOX と FOLFOX の薬剤費の比較

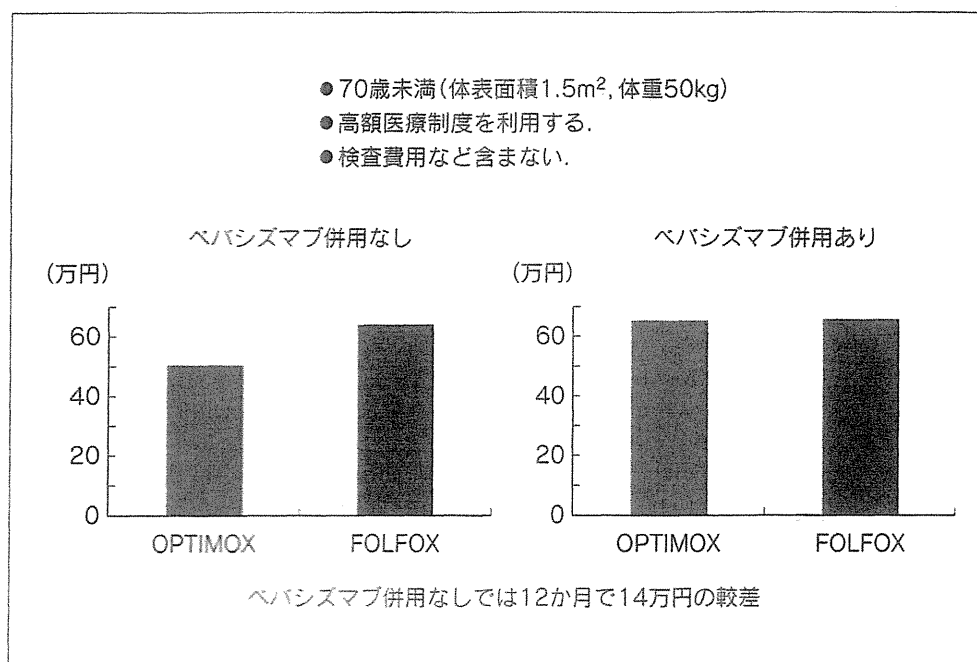


図5 OPTIMOX と FOLFOX の自己負担費用の比較

QOL 調整生存年(健康な生活ができた余命年数)あたりの費用でも9万9,100ドルの増加となっていた。

また、近年は大腸癌以外の新薬も沢山登場しているが、その開発への投資は一般的に回収できておらず、患者の利益は不十分であるといわれている⁵⁾。その改善策としては以下の点が挙げられている。

①独立した医薬品評価組織が必要である

②医薬品評価の透明性を向上させる

③すべての新薬に計画された臨床試験を導入する

④臨床試験の課題を患者と創設する

製薬業界の利益と患者の利益のバランスをとるのは政府の仕事であるとされているが、これらの改善策にはまだまだ多くの問題があり、時間を要すると思われる。

おわりに

薬剤費は保険財政の切迫をもたらすのみならず、患者自身の負担も大きくなるため、今後、医療界だけでなく、社会全体で考えていくべき問題である。そのなかで、modified OPTIMOX 療法は FOLFOX 療法と比較して無増悪生存期間および奏効率は同等で、かつ末梢神経障害および医療費（薬剤費）も抑えることが可能であり、進行再発大腸癌に対する化学療法としては有効な治療法と考えられる。加えて、われわれ外科医の大腸癌再発を最小限に抑える努力もコストパフォーマンスからみて重要と思われる。

文献

- 1) 国立がんセンターがん対策情報センター：がん情報サービス

(<http://ganjoho.jp/public/statistics/index.html>)

- 2) Nadler E, Eckert B, Neumann PJ : Do oncologists believe new cancer drug offer good value? *Oncologist* 11 : 90-95, 2006
- 3) Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, et al : Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 101 : 1412-1422, 2009
- 4) Howard DH, Kauh J, Lipscomb J : The value of new chemotherapeutic agents for metastatic colorectal cancer. *Arch Intern Med* 170 : 537-542, 2010
- 5) Garattini S, Chalmers I : Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ* 338 : b1107, 2009

NISHIOKA Masanori, et al

徳島大学外科学

〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3-18-15

原稿募集

「臨床外科」交見室

弊誌では“「臨床外科」交見室”欄の原稿を読者の皆様から募集しています。幣誌に掲載されました論文や記事などに対するご感想、ご意見をお寄せください。

誌上における読者間の交流を深め、外科臨床の向上に資する実りあるディベートが展開されることを期待します。

- 1) 原稿の内容については特に限定いたしません。左のほかに以下のような内容を歓迎いたします。原稿の採否は編集委員会で決定させていただきます。
・外科臨床、外科学（医学）教育、臨床研修制度などをめぐる諸問題
・医療行政、社会保険制度などについての感想、意見
- 2) 原稿枚数は400字4枚程度とします。レイアウトの関係で、多少変更させていただくことがあります。
- 3) 原稿には住所、氏名、E-mailアドレスを明記し、著作権譲渡同意書を添付してください。
- 4) 文章データを保存したCD、FDなどを同封してください。
- 5) 送付先：〒113-8719東京都文京区本郷局私書箱6号
株医学書院「臨床外科」編集室宛

● 症 例 ●

胆嚢癌術後再発に対する化学療法中、標準制吐療法では
制御困難であった悪心・嘔吐に対しアプレピタントが奏効した1症例川下陽一郎 島田 光生 宇都宮 徹 居 村 暁 森根 裕二
池本 哲也 森 大樹 花 岡 潤*

[Jpn J Cancer Chemother 38(5):861-864, May, 2011]

Aprepitant Successful for Controlling Nausea and Vomiting in a Case Having Difficulty with Control Treatment in a Standard Antienemic Therapy Involving Chemotherapy for Gallbladder Cancer Postoperative Recurrence: Youichirou Kawashita, Mitsuo Shimada, Tohru Utsunomiya, Satoru Imura, Yuji Morine, Tetsuya Ikemoto, Hiroki Mori and Jun Hanaoka (Dept. of Surgery, University of Tokushima Graduate School)

Summary

This case was a 62-year-old female. She underwent radical surgery for advanced gallbladder cancer 2 years ago after preoperative chemotherapy consisting of GEM/5-FU and CDDP (GFP). Two years after surgical treatment, multiple lung metastases and lymph node metastases appeared, and therefore, GFP chemotherapy was introduced. Rapid emesis occurred at two-cycle medication the first day, and was continued for several days. It was difficult to control the emesis by standard antienemic therapy. We therefore used aprepitant, a new medicine for antiemetic therapy. It had an excellent effect, and chemotherapy for this patient is still being continued. **Key words:** Aprepitant, NK-1 antagonist, CINV (Received Jul. 26, 2010/Accepted Oct. 20, 2010)

要旨 症例は62歳、女性。60歳時、傍大動脈リンパ節転移陽性の進行胆嚢癌に対し術前化学療法（GEM/5-FU/CDDP: GFP療法）を行った後に根治手術を施行した。術後2年、多発肺転移、リンパ節転移が認められ化学療法（GFP療法）を施行した。2サイクル投与初日より数日間持続する悪心・嘔吐が認められた。5-HT₃受容体拮抗薬を主体とした標準制吐療法では制御困難であったため、新規薬剤であるアプレピタントを使用した。投与後、制吐効果は良好となり、現在も化学療法を継続可能である。

はじめに

抗悪性腫瘍剤の投与に伴う悪心・嘔吐（chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV）は胆嚢癌者にとって大きな苦痛となり、患者の quality of life (QOL) のみならず化学療法の適切な継続にも影響を与えるため、その制御は極めて重要である¹⁾。CINVは抗悪性腫瘍剤の投与直後に引き起こされる急性期と、その後数日間持続する遅発期に分類される。5-hydroxytryptamine-3 (5-HT₃) 受容体拮抗薬などの既存薬による標準治療が施されるものの、特に遅発期のCINVに対する効果は十分ではないことも多い。

今回、われわれは胆嚢癌術後再発に対する GEM/5-

FU/CDDP (GFP) 療法中にCINVが認められ、5-HT₃受容体拮抗薬、ステロイド薬の併用投与では制御できず、新規薬剤 neurokinin-1 (NK-1) 受容体拮抗薬アプレピタントが奏効した1例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 62歳、女性。

既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 2008年4月上旬、進行胆嚢癌を認め、術前化学療法 [(GEM 1,000 mg/m² × 1 day / 5-FU 250 mg/m² × 5 days / CDDP 3 mg/m² × 5 days) × 4-week: GFP療法) を施行後、腫瘍縮小効果を認めたため5月20日、肝S4aS5切除、肝外胆管切除、十二指腸部分切除、横行結

* 徳島大学医学部・外科学

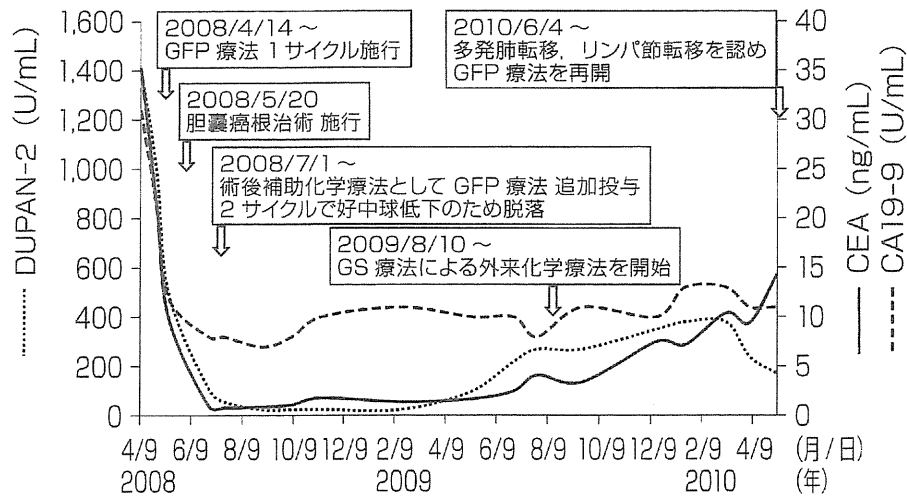


図 1 臨床経過図

症例の初診時から今回の化学療法を行うまでの経過を図式化した。腫瘍マーカーの推移を折れ線グラフで示し、グラフ上にNAC、根治手術、術後補助化学療法、肺転移およびリンパ節転移に対する化学療法などのイベント発生時をポイント表示した。

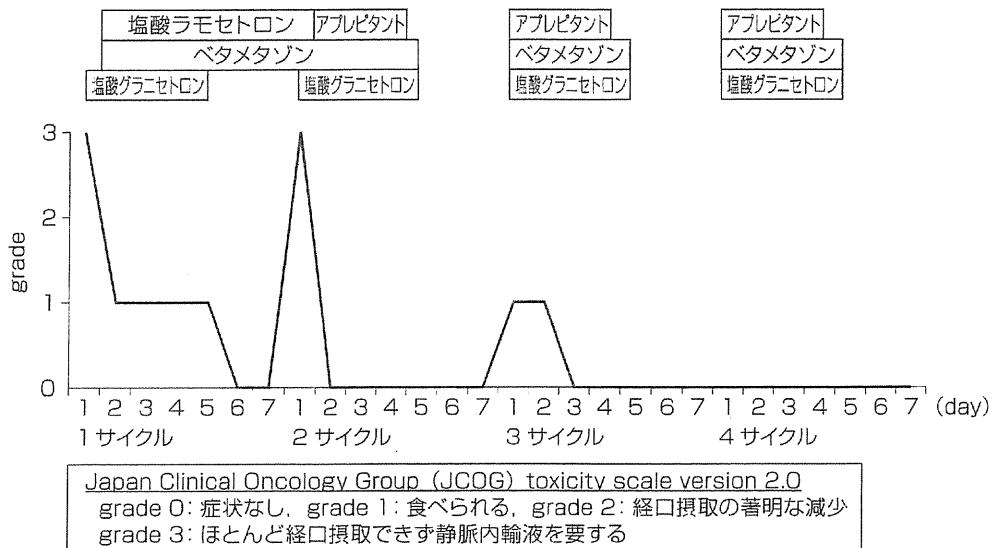


図 2 悪心・嘔吐の程度の推移ならびに使用制吐剤の内容

今回の化学療法（GFP療法）の際、発生した悪心・嘔吐に関して、症状の程度を日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group: JCOG）の toxicity scale の grade を用いて示し、経過中の grade の推移を折れ線グラフにした。また使用制吐剤の内容をグラフ上部に帯として示した。

腸合併切除術を施行した。術後補助化学療法（GFP療法）を開始したが白血球減少を認め脱落した。2009年8月10日より右肺下葉に転移を認め、GEM/S-1（GS）療法を開始した。しかし多発肺転移、傍大動脈リンパ節、鎖骨上リンパ節、頸部リンパ節に転移を認めたため、2010年6月3日、GFP療法再開目的に当科へ再入院となった（図1）。

入院後経過: GFP療法1サイクル day 1 にCINV（grade 3: JCOG toxicity scale）が出現した。制吐療法は各日塩酸グラニセトロン 1mg 静注を行っていた。CINVは抗癌剤投与後、約6時間から発生し数日間持続した。5-HT₃受容体拮抗薬（塩酸ラモセトロン）ならび

にステロイド（ベタメタゾン）の内服を追加し、一時的にCINVはgrade 1へ改善したものの、2サイクル day 1に再度 grade 3まで増悪した。2サイクル day 2から塩酸ラモセトロンをアプレピタントの内服へ変更した。その後CINVはgrade 0～1まで改善し、現在まで化学療法を継続することができている（図2）。

Ⅱ. 考 察

CINVは延髄外側網様体背側にある嘔吐中枢の刺激によって発生し、機序は以下の3経路が考えられている²¹（図3）。

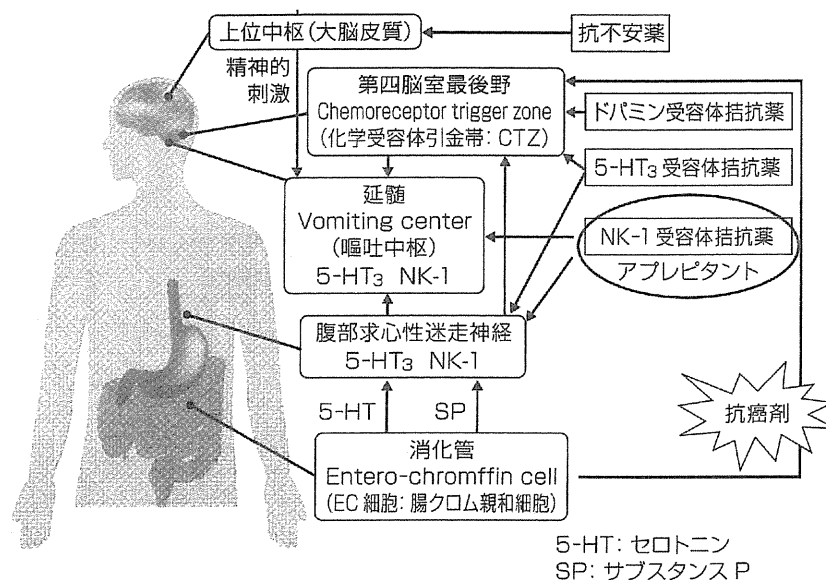


図3 抗癌剤による悪心・嘔吐の発現機序

抗癌剤による悪心・嘔吐の発現機序を図式化して示した。

- ① chemoreceptor trigger zone (CTZ) を直接刺激する経路: 第四脳室の最後野にある CTZ にはドパミン D_2 受容体とセロトニン $5-HT_3$ 受容体が分布しており、血中の抗癌剤の刺激を直接受ける。刺激は嘔吐中枢 (vomiting center) に伝達されて嘔吐を引き起こす。
- ② 末梢 (消化管) からの経路: 抗癌剤により消化管粘膜分布する entero-chromaffin cell (EC 細胞) が刺激され、セロトニンが産生されることにより、消化管の $5-HT_3$ 受容体を介して求心性の迷走神経を経て嘔吐中枢を刺激し、あるいは CTZ を経て嘔吐中枢を刺激し、嘔吐を引き起こす。またサブスタンス P (SP) が、迷走神経求心路にある NK-1 受容体に結合し、嘔吐を誘発する。
- ③ 大脳皮質からの刺激 (心理的要因): 大脳皮質は嘔吐中枢のコントロールに関与しており、心理的要因が嘔吐発生に影響する。

(文献2より引用改変)

表1 抗癌剤による催吐性のリスク別分類

American Society of Clinical Oncology (ASCO) ガイドライン 2006 を参考に抗癌剤を催吐性リスク別に群別表化して示した。

High 高度 (発現率 > 90%)	Moderate 中等度 (発現率 30~90%)	Low 低度 (発現率 10~30%)	Minimal 最小 (発現率 0~10%)
シスプラチン	オキサリプラチン	パクリタキセル	ベバシズマブ
メクロレタミン*	シタラビン $\geq 1 \text{ g/m}^2$	ドセタキセル	ブレオマイシン
ストレプトゾトシン*	カルボプラチン	ミトキサントロン	ブスルファン
シクロホスファミド $\geq 1,500 \text{ mg/m}^2$	イホスファミド	ノギテカン	2-クロロデオキシアデノシン*
カルムスチン*	シクロホスファミド	エトポシド	フルダラビン
ダカルバジン	$< 1,500 \text{ mg/m}^2$	ペメトレキセド*	リツキシマブ
アクチノマイシン	ドキシソルビシン	メトトレキセート	ビンブラスチン
	ダウノルビシン	マイトマイシン	ピンクリスチン
	エピルビシン	ゲムシタビン	ビノレルビン
	イダルビシン	シタラビン $\leq 1,000 \text{ mg/m}^2$	
	イリノテカン	フルオロウラシル	
		ボルテゾミブ	
		セツキシマブ*	
		トラスツズマブ	

*: 国内未承認

Kris MG, et al: American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006.

J Clin Oncol 24(18): 2932-2947, 2006. 日本語訳

1. Chemoreceptor trigger zone (CTZ) を直接刺激する経路

第4脳室にあるCTZは血液脳関門延髄外に存在し、ドパミンD₂受容体と5-HT₃受容体が分布し、抗癌剤の刺激を直接受ける。

2. 末梢（消化管）からの経路

抗癌剤により消化管粘膜に分布するentero-chromaffin (EC) 細胞からセロトニンが産生され消化管の5-HT₃受容体を介し嘔吐中枢を刺激、あるいはCTZを経て嘔吐中枢を刺激し嘔吐を引き起こす。また痛みの神経伝達物質として知られるサブスタンスPが迷走神経求心路にあるNK-1受容体に結合し嘔吐を誘発する。

3. 大脳皮質からの刺激（心理的要因）

大脳皮質は嘔吐中枢のコントロールに関与し心理的要因が嘔吐発生に影響する。

またCINVは抗癌剤の種類や投与量によっても発現頻度が異なる（表1）。高度リスクの抗癌剤によるCINVに対して、デキサメタゾン+5-HT₃受容体拮抗+NK-1受容体拮抗薬の3剤併用療法の安全性と有効性が示唆され³⁻⁵⁾、ASCOガイドライン2006や制吐薬適正使用ガイドライン（日本癌治療学会、2010年）でも推奨されている。

今回われわれが経験した症例では、高度リスクのシスプラチンは分割投与スケジュールであったが急性、遅発性、両時期のCINVが生じた。ステロイド+5-HT₃受容

体拮抗薬+アプレピタントによる3剤併用制吐療法に切り替えることで両時期ともにCINVを制御できた。

CINVを強力に抑制する新規薬剤NK-1受容体拮抗薬アプレピタントがわが国でも2009年12月に上市された。アプレピタントは急性期のみならず遅発性嘔吐に対しても有効な薬剤であり⁶⁾、今後の臨床活用が期待される。

文 献

- 1) 滝内比呂也, 川部伸一郎, 後藤昌弘・他: がん治療における支持療法の重要性 嘔気・嘔吐とその対策. 癌と化学療法 33(1): 19-23, 2006.
- 2) 嶋田 顕, 田口 進: 悪心・嘔吐, 食欲不振. 癌と化学療法 30(6): 760-764, 2003.
- 3) Curran MP and Robinson DM: Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs* 69(13): 1853-1878, 2009.
- 4) Jordan K, Kinitz I, Voigt W, *et al*: Safety and efficacy of a triple antiemetic combination with the NK-1 antagonist aprepitant in highly and moderately emetogenic multiple-day chemotherapy. *Eur J Cancer* 45(7): 1184-1187, 2009.
- 5) Oechsle K, Müller MR, Hartmann JT, *et al*: Aprepitant as salvage therapy in patients with chemotherapy-induced nausea and emesis refractory to prophylaxis with 5-HT₃ antagonists and dexamethasone. *Onkologie* 29(12): 557-561, 2006.
- 6) Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, *et al*: The oral NK₁ antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. *Eur J Cancer* 41(9): 1278-1285, 2005.

非切除胆道癌に対するGFP療法

森 根 裕 二* 島 田 光 生* 宇 都 宮 徹*
居 村 暁* 池 本 哲 也* 森 大 樹*
花 岡 潤* 金 本 真 美* 斎 藤 裕*

索引用語：化学療法, Gemcitabine, Cisplatin, 5-FU, 胆道癌

1 はじめに

厚生労働省による人口動態統計¹⁾では、2006年に本邦において死亡した胆道癌患者数は16,855人で死亡率第6位の癌腫とされている。その胆道癌の唯一の根治療法は外科切除であることはいうまでもないが、胆道癌登録事業の報告²⁾において、切除率は肝外胆管癌70.2%、胆嚢癌68.8%で、さらに根治切除率も肝外胆管癌では68.7%、胆嚢癌では68.7%と比較的低い割合となっている。このため切除例の5年生存率も肝外胆管癌33.1%、胆嚢癌41.6%にとどまり、切除例における予後も他の消化器癌と比較して不良である。

一方、肝内胆管癌は取り扱い規約上原発性肝癌として扱われるが、その生物学的特性や治療戦略は肝外胆管癌、胆嚢癌と同様にとらえられている。第18回全国原発性肝癌追跡

調査報告(2004～2005)³⁾において肝内胆管癌の発生率は原発性肝癌全体の4.4%で比較的罹患数は少ないが、その切除率は67.1%、根治切除率89.1%であるものの切除例の5年生存率は31.3%と極端に低く悪性度の高さが伺える。

このように、外科治療の進歩が著しい今日においてさえ、胆道癌に対する根治切除率は低いうえに、切除後再発率も高率であることから胆道癌の予後は極端に不良であるにもかかわらず、非切除胆道癌に対する標準治療や、術後補助療法は依然確立されていないのが現状である。われわれはこのような悪性度の高い胆道癌に対し、以前から積極的にGemcitabine (GEM), Cisplatin (CDDP), 5-Fluorouracil (5-FU)による3剤併用化学療法(GFP療法)を導入し、その有用性について報告してきた⁴⁾。現在ではそのコンセプトを非切除胆道癌に対するPalliative therapyと

Yuji MORINE *et al* : Gemcitabine combined with 5-Fluorouracil and cisplatin (GFP) for unresectable biliary carcinoma

*徳島大学消化器・移植外科 [〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3-18-15]

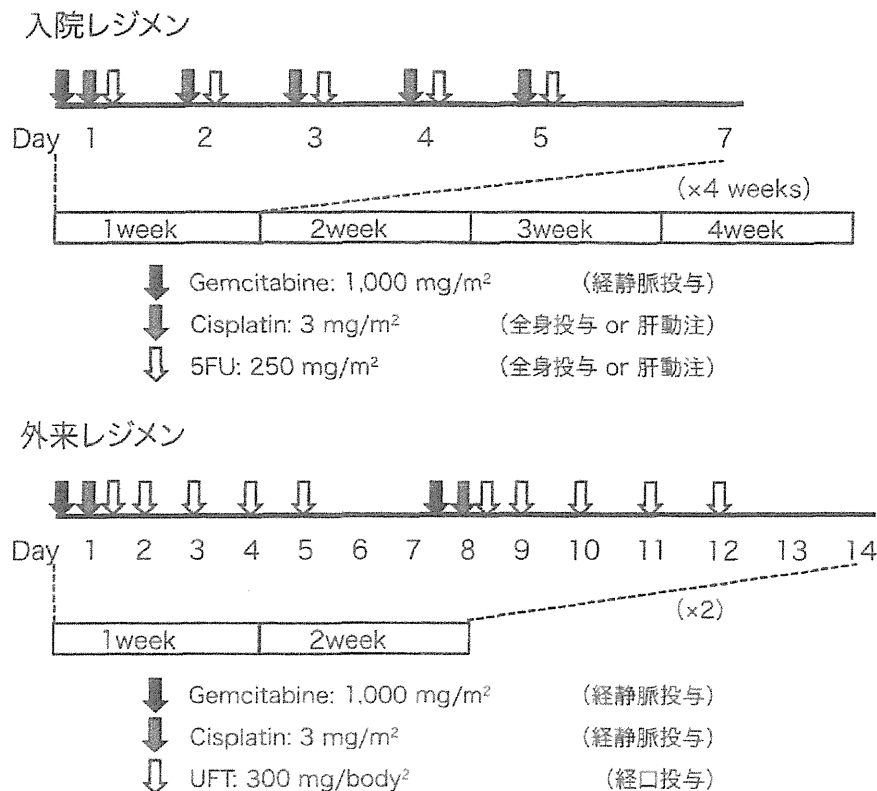


図1 GFP療法の投与レジメン

して導入するだけでなく、常に外科切除を念頭におくこととし、さらに根治度C切除例や独立予後規定因子を有する切除症例においても、術後補助化学療法として残存腫瘍の制御や再発防止のために積極的に導入している。

本稿では、GFP療法を用いた非切除胆道癌(肝内胆管癌, 肝門部胆管癌, 胆嚢癌)の治療成績を供覧するとともに、術後補助化学療法としての有用性についても検討を加える。

2 非切除胆道癌に対するGFP療法の効果

1. 投与レジメン

GFP療法の投与レジメンを図1に示した。われわれはYamashitaら⁵⁾が報告したGFP療法初期の投与レジメンにしたがっており、GEM1,000 mg/m²を週1回、低容量FP(CDDP: 3 mg/m², 5-FU: 250 mg/m²)を週5日投与・2日休薬で計4週間施行し、1クー

ルとしている。また標的病変が肝内に限局する症例では肝動注カテーテルによるCDDP, 5-FU動注投与を積極的に併用している。投与手順はGEMがCDDPのDNA結合を高める効果、およびGEMが5-FUによるdUMP産生抑制を強化する効果を考慮し、1. GEM(30分で投与)、2. CDDP(1時間で投与)、3. 5-FU(3時間で投与)の順で投与することとしている。入院レジメン2クール終了後に効果判定を行い、根治切除への可能性を検討する。依然根治不能と判断すれば、Palliative therapyとして外来化学療法に移行する。

外来治療レジメンは、2週間に1回GEM 1,000 mg / m², CDDPを3 mg / m²投与、UFTを毎週5投2休の間隔で300 mg / day投与し、4週を1クールとしている。入院・外来とも2クールごとに治療効果判定を行い、腫瘍の再増殖を認めるまで継続する。