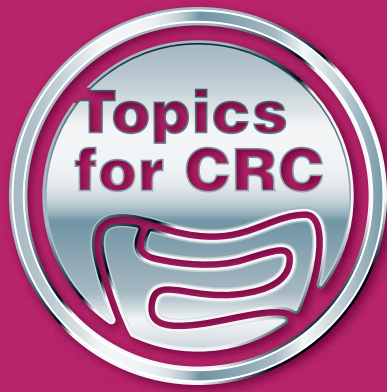




わが国における 大腸癌化学療法の治療戦略

筑波大学大学院臨床医学系消化器内科 教授

兵頭 一之介 先生



大腸癌化学療法の治療戦略

- 切除不能転移・再発大腸癌の標準的治療はFOLFOX±ベバシズマブ、FOLFIRI、LV/5-FU(RPMI)±ベバシズマブ
- 結腸癌の術後補助化学療法 of 標準的治療はRPMIまたはLV/UFT
- どのような患者さんに、どのようなレジメンを行うのか、治療の戦略を施設内で十分に検討しておくことが必要
- 注射剤と経口剤にはそれぞれメリット・デメリットがあり、患者さんの状態を考慮しながら選択することが大切

切除不能転移・再発大腸癌の日本における治療戦略例

1st line	2nd line
FOLFOX	FOLFIRI
FOLFIRI	FOLFOX
RPMI	FOLFOX/FOLFIRI
FOLFOX+ベバシズマブ	FOLFIRI
RPMI+ベバシズマブ	FOLFOX/FOLFIRI
FOLFIRI	FOLFOX+ベバシズマブ
FOLFOX→LV/5-FU→FOLFOX	FOLFIRI

使えるレジメンが増えた今、どのような患者さんに、どのような組み合わせで治療を行っていくのかを施設内で十分に検討しておく必要がある。

2007年6月に、新薬が承認となるなど、さらにレジメンのオプションが増えた大腸癌化学療法について、筑波大学大学院消化器内科教授の兵頭一之介先生に、これまでの大腸癌化学療法の変遷と現時点での標準的治療、さらに今後の治療戦略について、解説していただきました。

切除不能転移・再発大腸癌に対する化学療法の変遷

大腸癌の化学療法の歴史は、1957年に開発された5-FUに始まります。日本では1967年に販売され、今日まで大腸癌化学療法の中心的な薬剤として使われています。その間にさまざまな投与方法が研究され、とくに biochemical modulation の概念に基づいたロイコボリン (LV) との併用療方は、5-FU 単独投与と比べて奏効率が高く、生存期間の延長が認められることから、大腸癌の標準的治療として位置づけられてきました。

日本では、1999年に1体であるアイソボリン (I-LV) が承認され、投与方法としては、5-FUを急速静注するRPMI (Roswell Park Memorial Institute) レジメンと、5-FUを持続静注するde Gramont (LV5FU2) やAIOレジメンが承認されています。

LV/5-FU持続静注レジメンとイリノテカン (CPT-11)、オキサリプラチン (L-OHP) を組み合わせたFOLFIRI、FOLFOXは、従来の治療に比べて生存期間の延長が証明され、グローバルスタンダードとなっています^{1),2)}。

L-OHPは日本では2005年に承認され、簡略化されたmFOLFOX6も外来投与を中心に普及し始めています。

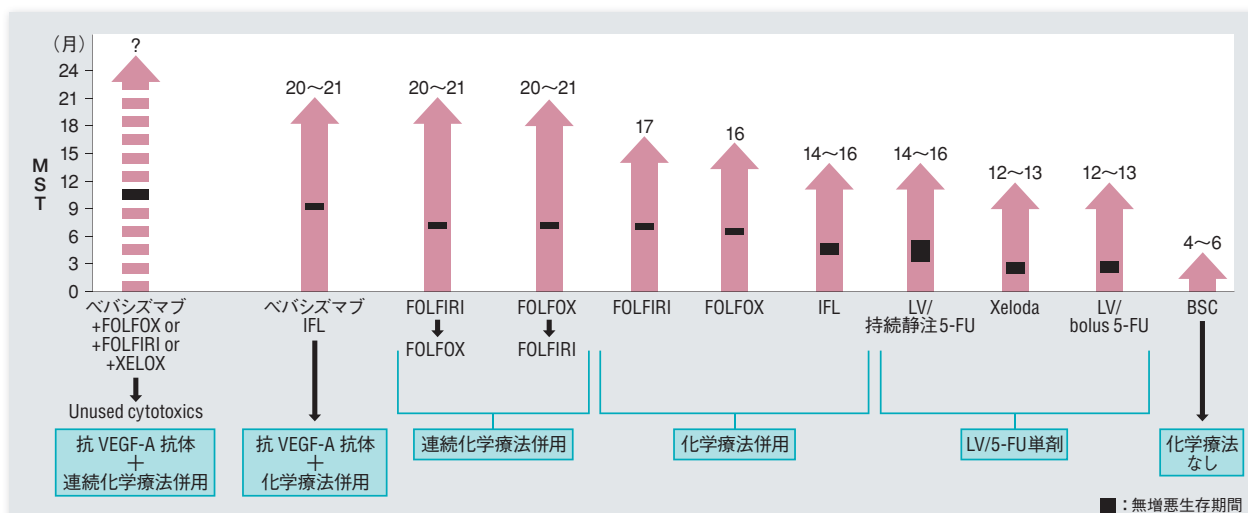
表1 大腸癌治療ガイドライン

切除不能転移・再発大腸癌に対する化学療法	術後補助化学療法
(1) FOLFOX (I-LV/持続静注 5-FU+L-OHP)	(1) I-LV/5-FU
(2) FOLFIRI (I-LV/持続静注 5-FU+CPT-11)	(2) LV/UFT
(3) IFL (I-LV/5-FU*+CPT-11)	
(4) I-LV/5-FU*または de Gramont, sLV5FU2, AIO	
(5) LV/UFT	

*: RPMI レジメン

大腸癌治療ガイドライン, 2005

図1 大腸癌に対する化学療法と生存期間の進歩



FOLFOXおよびFOLFIRIは、切除不能転移・再発大腸癌の標準的治療として、「大腸癌治療ガイドライン」でも推奨されています (表1)。

さらに、ベバシズマブ、セツキシマブなどの分子標的薬剤が開発され、大腸癌の治療成績はさらなる進歩を遂げています。米国のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインではRPMIやFOLFOX、FOLFIRIとベバシズマブの併用療方が切除不能転移・再発結腸癌の1st lineとして推奨されています。欧米では分子標的薬剤同士を併用する試みも行われており、さらに良好な成績が期待されています。

日本での治療戦略

ベバシズマブは血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体で、既存の治療レジメンと併用することで上乗せ効果が確認されています (図1)。

ベバシズマブの承認で、日本でもレジメンのオプションが増えました。従って、今後は、どのような患者さんにどのようなレジメンを1st line、2nd lineとして投与していくかという治療戦略を院内で決めておくことが重要となります。例えば、治療リスクが少なく、治療費の問題も少ないという場合には、1st lineでFOLFOXとベバシズマブ併用レジメンから開始し、2nd lineはCPT-11ベースのFOLFIRIなどにする。また、1st lineがRPMIとベバシズマブの併用であれば、2nd lineにFOLFIRIあるいはFOLFOXを選択することも可能です。

その他、ベバシズマブを併用せず、日本のガイドラインでも推奨されているFOLFOX、FOLFIRIから開始することも可能です。エビデンス的には、どちらを先にしても生存率には影響がないとされています。

また、積極的な治療ができない患者さんや、長時間の静注やリザーバーの挿入が困難な患者さん、ポンプの携帯を嫌がる患者さんの場合、日本での治療実績が多く、なじみのあるRPMIから治療を開始することも考えられます。NCCNでもintensiveな治療ができない患者さんにはLV/5-FUが推奨されています。外来での点滴時間が短いのもメリットです。

また、FOLFOXは1回投与量 $85\text{mg}/\text{m}^2$ のL-OHPを使用している場合、8～10コースから、重篤なしびれが問題になりますが、奏効がみられている場合は、L-OHPを抜いたLV/5-FUで維持療法を行い、増悪傾向となった時に再度FOLFOXを導入するという“Stop and Go戦略”も考えられます。欧米で臨床効果も確認されており、FOLFOXがPDになった場合の2nd line以降の治療オプションを残しておくことができるという点からも有用な戦略です。

一方、近年、切除不能であった肝転移がFOLFOXやFOLFIRIなどの治療で切除可能となる報告が増加しています。肝転移症例に対しては、転移個数も勘案し、FOLFOXをまず投与してみることで、切除につなげる戦略も考えられます。

現時点ではFOLFIRIとベバシズマブの併用は認められていませんが、現在、我々はFOLFOX+ベバシズマブ群とFOLFIRI+ベバシズマブ群の有効性と安全性を比較する第Ⅲ相試験をWJOG (NPO西日本がん研究機構)にて進めており、日本でも近い将来、FOLFIRIとベバシズマブの併用というオプションが加わることが期待されます。また、上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)に対するモノクローナル抗体であるセツキシマブが近いうちに臨床使用できるようになる予定です。海外の試験によってCPT-11抵抗性の症例に単剤あるいはCPT-11との併用で有効性が証明されていますので、認可されれば、さらに治療の選択肢が増えます。

このように多くのレジメンがある中で重要なことは、患者さんの状態、効果、治療費などを考慮に入れ、投与期間中に、LV/5-FU、L-OHP、CPT-11の3剤を使う治療戦略を考えることです(図2、表紙表)。

術後補助化学療法の変遷と治療戦略

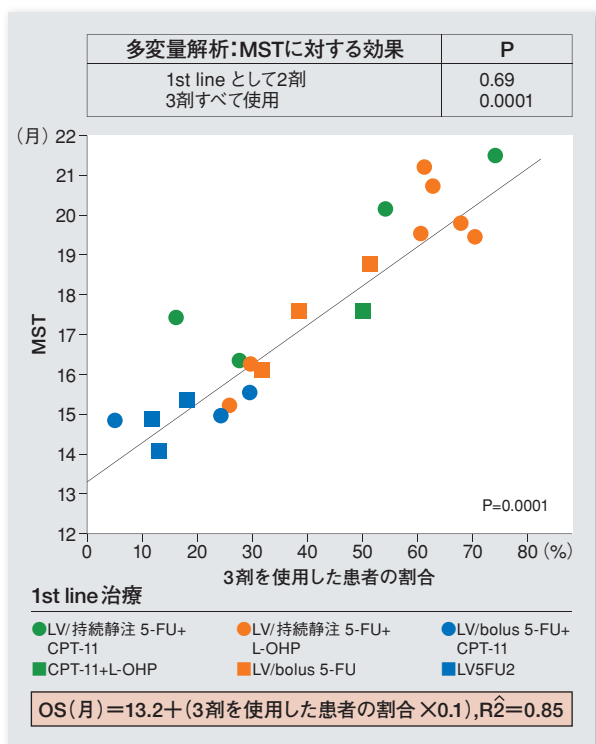
結腸癌の術後補助化学療法については、1990年代に多くの臨床試験が行われ、手術単独群に比べてLV/5-FU投与群の再発率、死亡率が有意に低いことが証明され、有用性が確立しています。また、経口療法であるLV/UFT(NSABP C-06試験³⁾)やカペシタビン(日本で

は適用拡大申請中)はLV/5-FUと術後補助化学療法としての効果が同等であることが証明されています。こうしたことから、日本においてもLV/5-FUとLV/UFTが結腸癌術後補助化学療法の標準的治療となっています(表1)。さらに海外ではStageⅢの結腸癌においてFOLFOXが術後補助化学療法の標準的治療と位置づけられています。現在、さらに分子標的薬剤を含めたレジメンも検討されています。

Stage別の治療戦略としては、StageⅡでは経口剤、StageⅢでは注射剤が考えられます。StageⅡは、エビデンス的には手術単独で80%以上の症例で治癒可能とされていますが、わが国では多くの医師が経口フツ化ピリミジン製剤による術後補助化学療法を実施しているのが現状です。もともと治癒率の高いStageでは、今後、エビデンスをしっかりと作っていくことが大切です。経口剤ではLV/UFTの他、今後効能追加予定のカペシタビンも有用だと思います。LV/UFTとカペシタビンは有害事象が異なるので、患者さんの状況に応じて使い分ける必要があります。カペシタビンでは手足症候群が特徴的であり、重篤化した場合は皮膚が傷ついたり、痛みのために歩行などに影響が出ることもあります(表2)。LV/UFTでは下痢などの症状が現れることがあります(表3)。

StageⅢは、リンパ節転移があるため、よりしっかりと術後補助化学療法を行う必要があります。コンプライアンスを保つことができ、頻繁に患者さんを観察できるという点からRPMIなどの注射療法が適応になります。

図2 各種薬剤の11種類の第Ⅲ相試験のMSTと3剤すべてを使用した患者さんの割合



海外で標準的治療となっているFOLFOXの術後補助化学療法への適応が承認されれば、StageⅢaにはRPMI、StageⅢbにはFOLFOXの施行が考えられます。

また、効果が同じであれば、患者さんは経口剤を好む傾向がありますが、注射療法と経口療法の両方を行った患者さんでは、次の治療として経口療法を選択する割合が減少し、注射療法でもレジメンを工夫することで患者さんの満足を得ることが可能であることが報告されています⁴⁾(図3)。経口剤と注射剤には、それぞれにメリット、デメリットがありますので、患者さんの状態を考慮しながら選択することが大切です(表4)。

日本における 大腸癌治療の将来展望

近年にみられた大腸癌領域の急激な進歩は、現在、小休止状態にあります。新規薬剤の開発も進んでいますが、ベバシズマブ、セツキシマブを凌ぐ薬剤はなく、当

分の間は今ある薬剤のベストコンビネーション、至適投与スケジュールなどを模索する試験が続くと思われます。そのような状況において、日本では少なくともFOLFOXやFOLFIRIと分子標的薬剤の併用療法といった国際的な標準的治療が、どこの施設でも確実に実施できるようになることが望まれます。

近年、新薬承認のスピード化を図るために、海外で行われた臨床試験データがそのまま日本の承認申請に用いられるようになりました。承認までの時間が短縮されるのは好ましいことですが、人種によって奏効率や毒性プロファイルなどが異なることも考えられるため、日本人での効果と安全性を検討し、日本人に合った治療戦略を考えていく必要があります。そのひとつの方法としてグローバル試験への参加と、それに伴って新たな試験様態を模索・考案することが求められています。

引用文献

- 1) Douillard JY et al: Lancet 355: 1041-1047, 2000
- 2) Goldberg RM et al: J Clin Oncol 22: 23-30, 2004
- 3) Lembersky BC et al: J Clin Oncol 24: 2059-2064, 2006
- 4) Twelves C et al: Ann Oncol 17:239-245, 2006

表2

結腸癌術後補助化学療法における カペシタビンの主な有害事象

	カペシタビン群	
	全グレード	グレード3以上
下痢	46.0%	11.0%
口内炎	22.0%	2.0%
手足症候群	60.0%	17.0%
脱毛	6.0%	0%
好中球減少症	32.0%	2.0%

Twelves C et al: N Engl J Med 352: 2696-2704, 2005

表3

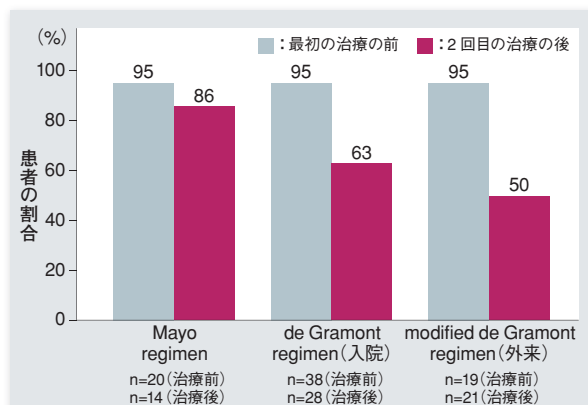
結腸癌術後補助化学療法における LV/UFTの主な有害事象

	LV/UFT群	
	全グレード	グレード3以上
下痢	74.8%	29.4%
口内炎	26.4%	1.3%
手足症候群	不明	0.7%
脱毛	15.0%	0%
顆粒球減少症	20.2%	1.3%

Lembersky BC et al: J Clin Oncol 24: 2059-2064, 2006

図3

経口療法を選択した患者さんの割合



前治療のない切除不能転移・再発大腸癌患者を対象に、カペシタビン→LV/5-FU静注[Mayo regimen、de Gramont regimen(入院)、modified de Gramont regimen(外来)]、LV/5-FU静注→カペシタビンを投与。投与前の患者アンケート調査では、「経口剤がよい」と答えた割合は、95%でしたが、LV/5-FUとカペシタビンの両方を経験した後は減少し、Mayo regimenを受けた患者では86%、de Gramont regimen(入院)では63%、modified de Gramont regimen(外来)では50%という結果でした。

Twelves C et al: Ann Oncol 17: 239-245, 2006

表4

経口剤、注射剤のメリット、デメリット

	経口剤	注射剤
メリット	●自宅薬を飲むだけでよいので、頻繁に通院する必要がなく便利。 ●注射の痛みがない。	●必要な量の薬剤を体内に入れることができる。 ●注射のたびに通院するため、そのつど効果や副作用のチェックができる。
デメリット	●飲み忘れや、飲む時間などを間違える可能性があり、効果や副作用に影響が出やすい。 ●消化管からの吸収に個人差があるため、効果や副作用の予測が難しい。 ●自宅薬で副作用が出た時に発見や処置が遅れると、副作用が悪化する可能性がある。	●注射のたびに通院する必要がある。 ●治療法によっては入院が必要なこともある。 ●注射時の痛みや活動制限(点滴中は動けない)がある。

武藤徹一郎総監修：大腸がんってなあに 術後補助化学療法編, 2006