

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床内科医会会誌 (2012.06) 27巻1号:46～52.

消化器悪性疾患における内科治療の進歩  
大腸がん診療における薬物療法の位置づけとその評価

高後 裕, 田邊裕貴, 藤谷幹浩, 鳥本悦宏

## 大腸がん診療における薬物療法の位置づけとその評価

旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野<sup>1)</sup>, 旭川医科大学病院腫瘍センター<sup>2)</sup>

高後 裕<sup>1)</sup>, 田邊 裕貴<sup>1)</sup>, 藤谷 幹浩<sup>1)</sup>, 鳥本 悦宏<sup>2)</sup>

### 1. はじめに

大腸がんは結腸がんと直腸がんを合わせた呼称で、わが国の罹患数(2005年)は、男性約6万人、女性約4.5万人、総計約10.5万人で、胃がんに次いで第2位です。部位別の死亡率からみると、男性では肺がん、胃がんに次いで第3位、女性では第1位を占め、全体では肺がん、胃がんに次いで第3位にランクされます。罹患数、死亡数とも年々増加傾向を示し、近い将来、日本でもがんの中で最も多くなると予想されています。つい最近まで、進行大腸がんに対する抗がん剤による薬物療法は無効と考えられてきましたが、5-FU系の抗がん剤、塩酸イリノテカン、オキサリプラチン、モノクロナル抗体による分子標的治療薬など有効な薬剤が次々に開発されるとともに、これらの薬剤の併用療法が進歩し、生存期間の延長と症状コントロールが可能となり、標準治療として位置づけられるようになってきました。

本稿では、大腸がん治療の基本的方針、薬物療法の位置づけを、エビデンスに基づいて臨床内科医がどのように考えるべきかについてふれてみます。

高後 裕 (こうご ゆたか)。昭和49年札幌医科大学医学部卒業。主研究領域：消化器内科学、血液内科学、腫瘍内科学

本編は平成23年9月18～19日に北海道で行われた第25回日本臨床内科医学会でのシンポジウム講演を整理、要約したものである。

### 2. 大腸がんの治療法の種類と基本方針

大腸がん患者に対するアプローチを表1に示します。基本的に大腸がんに対する治療では、多分野、多職種による集学的治療が重要であることと、化学療法に限ってもその選択肢が、他の消化器がんに比べて多いのが特徴です。

大腸がんに対して第一の選択は切除です。この場合には、開腹切除、腹腔鏡切除などの外科的アプローチと内視鏡的切除による消化器内視鏡的アプローチがあります。外科的アプローチに関して、内科側も留意しておくべきことは、(1)他の消化器がんと異なり、肺・肝臓などの遠隔転移があっても数が少なければ切除可能であること、(2)進行がんでも、術前化学療法や放射線療法により切除が可能となる症例があることです。もちろん、この判断は施設間で異なる場合があることはいまでもありません。一般的に大腸がん切除後の再発は、術後3年以内に80%が、術後5年以内に95%が出現することを念頭において術後のサーベイランスを行うことが、術後患者のフォローアップを依頼された場合の目安となります。内視鏡的アプローチには、ポリペクトミー、内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection, EMR)と内視鏡的粘膜下層剝離術(endoscopic submucosal dissection, ESD)があります。ESDは胃がんでは保険適応がありますが、大腸がんでは穿孔のリスク等も高いため、限られた施設での先進医療として実施されています(大腸がんのESDは平成

表 1 大腸がんの治療法の種類

<ul style="list-style-type: none"> <li>・切除           <ul style="list-style-type: none"> <li>開腹手術               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 大腸がんでは、遠隔転移（肺、肝など）があっても数が少なければ切除可能</li> <li>2. 進行例でも術前化学療法や放射線療法により切除可能となる症例がある</li> <li>3. 術後サーベイランスにおいて、再発は術後3年以内に80%、術後5年以内に95%以上が出現する</li> </ol> </li> <li>腹腔鏡手術               <ul style="list-style-type: none"> <li>内視鏡的切除（ポリペクトミー、EMR、ESD）</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・化学療法           <ul style="list-style-type: none"> <li>補助化学療法</li> <li>切除不能進行再発大腸がんに対する化学療法</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・放射線療法           <ul style="list-style-type: none"> <li>補助放射線療法（直腸がんの局所制御；術前，術中，術後）</li> <li>緩和的放射線療法（骨盤内腫瘍，骨転移などによる症状の緩和）</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・化学放射線療法</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・緩和療法</li> </ul>

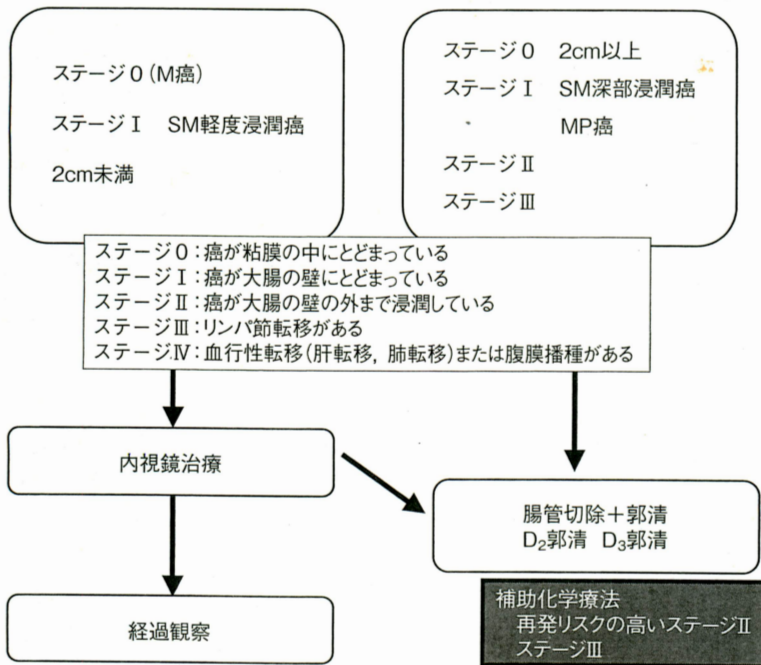


図 1 ステージ0～ステージIIIの大腸がんの治療方針  
 （大腸癌治療ガイドラインの解説<sup>2)</sup>より改変引用）

24年4月から保険適応).

図1に大腸癌研究会が示しているステージ0～ステージIIIの大腸がんの治療方針<sup>1,2)</sup>を参考に示

します。ステージ0 (M癌) およびステージIのうち軽度浸潤癌で2cm未満のものは原則的に内視鏡的切除の対象となり、断端陰性の場合には経

過観察，深部断端陽性の場合には腸管切除と郭清を加えることとされています。ステージⅡの中で再発リスクの高いものとステージⅢのものは補助化学療法の適応となります。

### 3. 大腸がん診療における薬物療法の位置づけ

大腸がん治療に対する薬物療法の目的は、今のところ「治癒を目指す」ものではなく、「生存期間の延長（延命）」と「症状コントロール（QOLの向上）」です。薬物療法にはステージⅡ、Ⅲの大腸がんの補助化学療法と、切除不能進行再発大腸がんに対する化学療法があります。すでに述べたように、大腸がんの化学療法の選択肢は、他の消化器がんにくらべて比較的多いのが特徴であり、あらかじめそれらを理解して、大腸がん患者に対して説明をする責任があります。化学療法のプロトコールは、エビデンスに基づいた標準治療の中に1次、2次、3次治療として位置づけられ、段階に応じての薬物選択が必要です。近年は、分子標的治療薬が標準治療のプロトコールに組み入れられてきており、どのような1次治療を選択するかにより、その後の薬剤の組み合わせは、薬剤耐性と効果を考慮して選択されます。プライマリーケアに携わる内科医は、専門医と協力して、これらの化学療法を担うことも多くなることが想定されます。

### 4. 補助化学療法

補助化学療法は、切除治癒（R0手術）が行われたステージⅢ大腸がん（結腸がん、直腸がん）で、再発を抑制し予後を改善することを目的として行われます。ステージⅡ大腸がんでは、再発高リスクのがんに的を絞って行うのが妥当と考えられます。本療法は、術後4～8週までに開始し、投与期間6ヵ月を原則としています。これまでに、推奨されている療法の中で、日本において保険適応収載されているレジメは、フルオロウラシル（5FU）+レボホリナート（ロイコポリン® LV）、テガシール・ウラシル（UFT）+LV、カペシタピン（ゼロー

ダ®）、FOLFOX4（5FU+LV+オキサリプラチン（エルプラット®、L-OHP））またはmFOLFOX6（5FU+LV+L-OHP）です。一方、切除不能大腸がんに適応となっている分子標的治療薬に関して、補助化学療法においてはその有用性がいまだ示されていません。

### 5. 切除不能進行再発大腸がんに対する化学療法

切除不能進行再発大腸がんに対する化学療法の目標は延命と症状コントロールにあります。この中には、(1) ステージⅣで遠隔転移切除不可能で、原発巣と転移巣ともに切除以外の対応が必要なものと、原発巣は切除可能であるが転移巣は切除不可能で切除以外の対応が必要なもの、(2) 再発大腸がんが切除不可能でかつPerformance Status (PS) が0から2までのもの、(3) 血行性転移で切除不可能でかつPSが0～2までのものが含まれ、一般的に化学療法の対象となります。さらに、化学療法が奏功して外科治療が可能となる場合もあります。これらの選択に関しては、大腸癌治療ガイドライン（2010年版<sup>1)</sup>に従い、患者・家族への説明・同意を得ます。切除以外の対応としては、原発巣緩和手術、化学療法、放射線療法があり、また再発大腸がんや血行性転移がある場合にPS3～4ではbest supportive care (BSC)の選択が優先されることも説明します。

### 6. 大腸がんに対する化学療法の変遷と大腸がん全身化学療法のアルゴリズム

大腸がんに対する化学療法の歴史は長いものです。1957年に5FUが開発され、それまでBSCのみであった進行再発大腸がんに対して、5FUのBolus injectionが、生命予後を改善し、化学療法の有効性が示されました。その後、点滴による5FU投与、5FUとLV併用Bolus injectionが開発され、5FUの効果を増強する試みが次々と導入され、約半年であった生存期間中央値は次第に延長されていきましたが、1年を超える成績が出る

には至りませんでした。その後わが国では、経口フッ化ピリミジン製剤を中心に開発が行われ、欧米では静注製剤の進歩が著しく、イリノテカン (CPT-11)、オキサリプラチン (L-OHP) の導入にともなって、現在の2大標準療法である FOLFIRI と FORFOX レジメが開発され現在に至っています。

ここに至った背景を再整理すると、進行・再発大腸がんに対する BSC と 5FU 系ベースの化学療法を行った 13 の無作為比較試験 (RCT) のメタ解析の結果が 2000 年の BMJ に公表され、その結果、生存期間 (OS) 中央値は BSC 群 8.0 ヶ月、化学療法群 11.7 ヶ月、OS のハザード比は 0.65 で化学療法群の優位性が確立されました<sup>3)</sup>。その後、5FU の効果増強を目的とした biochemical modulation が開発され、なかでも 5FU+LV の優位性が欧米を中心に確立され、それが現在の FOLFOX, FOLFIRI 療法のベースになったといえます。一方、わが国では、オキサリプラチン (L-OHP)、イリノテカン (CPT-11) が開発されましたが、この2剤は、まず欧米で認可されたという経緯は周知のことで、これらの薬剤は、おのおの FOLFOX, FOLFIRI 療法に取り入れられ、進行大腸がんの標準療法となった経緯があります。5FU 系薬剤については、先に述べたように、欧米では静注 5FU 系薬剤の効果が確立されてきていますが、わが国で開発された UFT, カペシタピン (5' DFUR の masked compound)、経口 5FU 系薬剤が標準治療の中に組み入れられています。さらに、わが国で開発された経口 5FU 剤である TS-1 の切除不能進行再発大腸がんに対する2次治療としての FOLFIRI 療法とイリノテカン (CPT-11)+S-1 併用療法 (IRIS) のランダム化第 II/III 相非劣性試験 (FIRIS 試験) では、両者に差がないことがわが国のグループによって報告され、今後の世界の標準治療に TS-1 が含まれていくことが期待されています<sup>4)</sup>。

## 7. 分子標的治療薬

分子標的治療薬は、がんの発育、増殖、進展に直接かかわるがん細胞自身の分子やその微小環境を構成する間質成分の分子を直接標的とする治療薬の総称といえます。それまでの抗がん薬物治療薬が、主に正常細胞とがん細胞に共通の DNA 合成や細胞分裂にかかわる天然または合成阻害薬で、殺がん細胞効果の発現に伴い、必然的に正常細胞にも影響を与え、強い有害事象が認められました。それに対して、分子標的治療薬の概念は、「よりがん組織やがん細胞に特異的に発現している分子を標的とした場合には、有害事象がより少なく、かつ強力な薬理作用を発揮することが理論的に可能である」との考え方に基づくものです。発がんには、ras などのがん遺伝子の変異・活性化や、p53 をはじめとするがん抑制遺伝子の変異が分子生物学的に明らかにされてきました。最初に開発された慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) のフィラデルフィア染色体 (Ph1 染色体) にある bcr-abl 遺伝子異常に対する蛋白リン酸化キナーゼ阻害薬であるイマチニブ (グリベック<sup>®</sup>) は、それまでの抗がん薬物療法の概念と CML 患者の生命予後を画期的に変えるものでありました。そのほぼ同時期に、Harvard 大学の Folkman 博士が、がん細胞由来の血管成長因子が腫瘍血管を増生させること、その阻害ががん治療に有効である可能性を指摘して以来、腫瘍細胞自身ばかりでなく、兵糧となるがん間質も分子標的治療の大きな対象となってきました<sup>5)</sup>。これらに関する具体的な記載は他書に譲ることとしますが、分子標的治療薬には、腫瘍細胞表面と細胞内シグナル伝達系の異常を含むがん細胞自身を標的とするものと、がん間質、特に腫瘍血管を標的とするものが現在、物質としてあげられています。

現在、大腸がんでは表 2 に示すように、前者としての分子として上皮細胞増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) に対する

抗体薬であるセツキシマブ（アービタックス®）とパニツムマブ（ベクティビックス®）、後者の分子として血管増殖因子受容体に対する抗体薬であるペバシズマブ（アバスチン®）が現在、標準治療薬として臨床で使用できます。当初、これらの薬剤は単剤で画期的な治療効果が得られるものと期待され、導入されましたが、いずれも、先に述べた従来の抗がん薬との併用でのみ生存率の改善が有意差をもって得られることが明らかになり、臨床現場でのこれらの分子標的治療薬の使用にあたっては、イマチニブやその後継薬以外は、おおむね多剤併用療法の1剤としての位置づけが主体です。さらに、EGFRを介したシグナル伝達経路には、PI3KからAKTへ伝達される経路と、RASからMEK、ERKを介した経路の2つの主要な経路があります。特に後者はRAS遺伝子が突然変異を起こして常にその下流が活性化している場合、EGFRを阻害しても変異RASの活性化経路は阻害できず、実際に臨床試験でRASの遺伝子変異

を検査して、KRASが野生型の場合には、本治療法が有効であることが明らかとなりました。現在、EGFR抗体薬の適応を決定する場合には、KRASの遺伝子検査をあらかじめ行い、KRASが野生型の場合に、本薬を併用することが推奨されています。

## 8. 多様な標準治療薬の選択法

現時点での大腸がん全身化学療法に関して、これまでに集積された結果をもととした大腸癌研究会が作成したガイドライン<sup>1)</sup>をみると、1次、2次、3次治療法として多様な選択肢があることが理解されます。その基本的な考え方を図2、図3にまとめます。主治医は1次治療としてFOLFOX、カペシタピン、FOLFIRI±血管新生阻害薬（1剤）を選択するか、FOLFOX、FOLFIRI、5FU+LV±EGFR阻害薬（KRAS変異の有無をあらかじめ確認して野生型なら2剤のうち1剤）を選択することとなります。また、わが国で開発された経口5FU製剤であるUFT+LVを選択することもできます。これらのいずれかが選択されると、2、3次治療に向けてイリノテカン（CPT-11）とカペシタピンが残り、また分子標的治療薬も2剤が手元に残ることとなります。たとえば図3のように、1次治療薬としてFOLFOXまたはカペシタピンを、血管新生阻害薬としてペバシズマブを併用した場合について考えてみます。さらにKRASが野生型であるときにはこの場合のそれ以降の治療選択肢について、大きく3つに分けられます。第1の選択としては、2次治療として化学療法と抗

表2 大腸がんの化学療法に使用される分子標的治療薬

<ul style="list-style-type: none"> <li>・上皮細胞増殖因子抗体薬 (epidermal growth factor receptor EGFR antibody) セツキシマブ（アービタックス®） パニツムマブ（ベクティビックス®）</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・血管内皮細胞増殖因子抗体薬 (vascular endothelial growth factor VEGF antibody) ペバシズマブ（アバスチン®）</li> </ul>

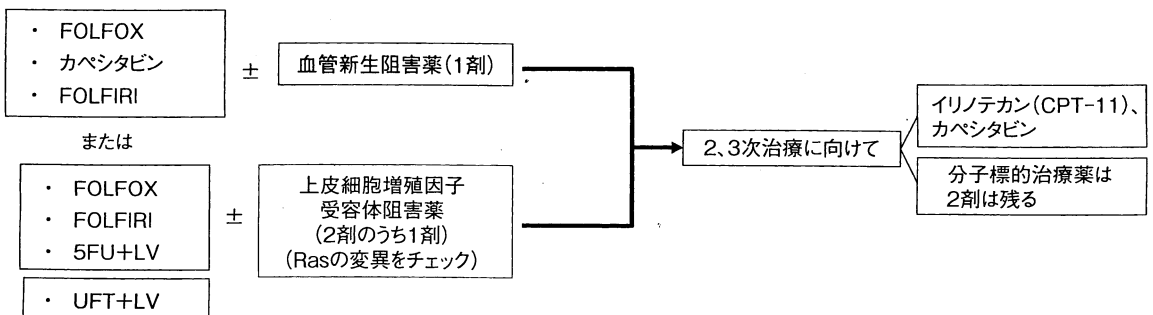


図2 大腸がんに対する化学療法（1次治療）の基本的な考え方

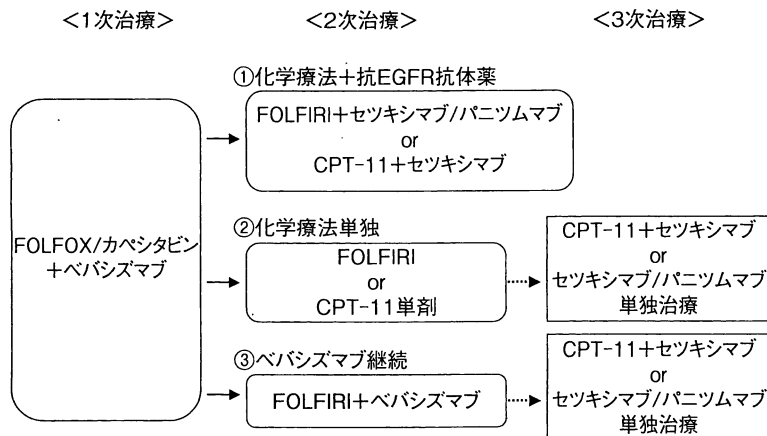


図 3 血管新生阻害薬を使用後の KRAS 野生型大腸がんに対する 2次, 3次治療

EGFR 抗体薬の使用, すなわち FOLFIRI+セツキシマブかパニツムマブ, ないしは CPT-11+セツキシマブを開始します。第 2 の選択は化学療法単独を選択することで, FOLFIRI または CPT-11 単独療法があります。第 3 の選択には, 1 次治療でペバシズマブを使用していない場合, および 1 次治療の効果は持続しているが CPT-11 や L-OHP の毒性のために投与を中止した場合には, 2 次治療でペバシズマブの投与が推奨されます。このように, 1 次治療の段階から 2 次治療の選択の可能性を考えながら治療法が選択されることとなり, その結果 3 次治療として現在残る選択は, 分子標的治療薬を使用しておらず, かつ CPT-11 を使用していない場合に, CPT-11+セツキシマブまたはセツキシマブ/パニツムマブの単独治療を選択していくこととなります。しかし, これらはいくまで可能性についての選択枝であり, 1 次治療の臨床プラクティスにおけるエビデンスが, 開発を目的とした臨床試験と比べてあるわけではないので, その時点での他の薬剤の開発状況も考慮に入れながら決定することとなるでしょう。治療法の選択に当たって, 一般臨床医が行えることは, これらの化学療法に関する原則を理解し, 精通した医療機関ないし医師と密接に連携すること, 化学療法を実施する場合には, 実際の実践での経験を大事にして, 想定される毒性発現に

対する対応を常に考えておく必要があります。

## 9. 分子標的治療薬を含む標準治療法における問題点

2011 年にシカゴで開催された米国臨床腫瘍学会 (ASCO2011) の抄録 3510 に, KRAS 野生型の切除不能進行・再発大腸がん初回治療例に対する FOLFOX+パニツムマブと FOLFOX 療法の無作為比較第Ⅲ相試験 (PRIME 試験) の登録終了後 30ヵ月後の progression free survival (PFS) および overall survival (OS) に関する最終報告が行われました。その結果, PFS および OS ともに, FOLFOX 療法より FOLFOX+パニツムマブ療法が有意差をもって優れていることがエビデンスとして確立されたこととなります。

これまで, 切除不能進行・再発大腸がんの KRAS 野生型にのみ有効で, 変異型に対しては無効とされてきましたが, さまざまな KRAS 変異すべてが同様に無効とされるか否かについて不明で, 細胞株を用いた *in vitro* の検討で, KRAS G12V 変異細胞株に対してセツキシマブが無効であるのに対し, K13D 変異細胞株では有効であることが示されています。

ASCO2011 の抄録 3511 で CRYSTAL 試験, OPUS 試験においてセツキシマブの治療効果が KRAS 変異部位の違いによって異なることが確

認され、特に G13D 変異をもつ切除不能進行・再発大腸がんの初回治療例で予後は不良なもの、KRAS 野生型と同様のセツキシマブの上乗せ効果があることが発表されています。このように KRAS 遺伝子変異に関する報告をとっても、現時点でのエビデンスが研究の進歩とともに絶えず検証される可能性があり、常に新たな情報に対して謙虚である必要があるでしょう。

わが国では、世界でエビデンスが得られた臨床試験の結果は、次々と日常臨床（クリニカルプラクティス）に取り入れられ、大腸がんにおいても大腸癌研究会が作成した治療ガイドライン<sup>1)</sup>に従って、全国の治療均てん化が行われています。分子標的治療薬も日常臨床で使用が可能であり、大腸癌研究会を中心として全国での日常臨床例の登録、検証が始まっています。薬剤開発にもなっている臨床試験と、患者が直接支払を負担する日常臨床における使用薬剤の解離は、世界的に問題となっており、特に抗がん剤の使用においても医療経済学的な影響を受けることは避けられません。その顕著な例が、英国の NICE（英国立医療評価機構）が、そのドラフトの中で進行大腸がんに対して、セツキシマブ、ペバシズマブ、パニツムマブの3剤は、それらの有益性からみて国の国民医療サービス（country's state-funded National Health Service）として提供するには十分な正当性がないと発表したことです。この発表自体は、

これまでに得られた臨床試験の結果を否定するものではありませんが、支払額と患者の生命延長を勘案した場合の一つの考え方を示しています。幸いわが国では、日常臨床においてこれらの分子標的治療薬が保険診療で使えるので、状況は異なります。ただし、今後、医療経済学的な側面がより深刻に討論されるようになった場合、急激に増加する進行・再発大腸がん患者の標準治療に影響を与えるか否か、注意深く見守っていく必要があるでしょう。

## 文 献

- 1) 大腸癌治療ガイドライン 2010 年版, 大腸癌研究会編, 東京, 金原出版, 2010
- 2) 大腸癌治療ガイドラインの解説 2009 年版, 大腸癌研究会編, 東京, 金原出版, 2009
- 3) Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer : systemic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. Br Med J, 2000 ; 321 : 531-535
- 4) Muro K, et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer : a randomized phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). Lancet Oncol, 2010 ; 11 : 853-860
- 5) Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nat Med, 1995 ; 1 : 27-31