

化学療法レジメン各論

消化器がん #1

2022年 6月29日

高槻赤十字病院 薬剤部

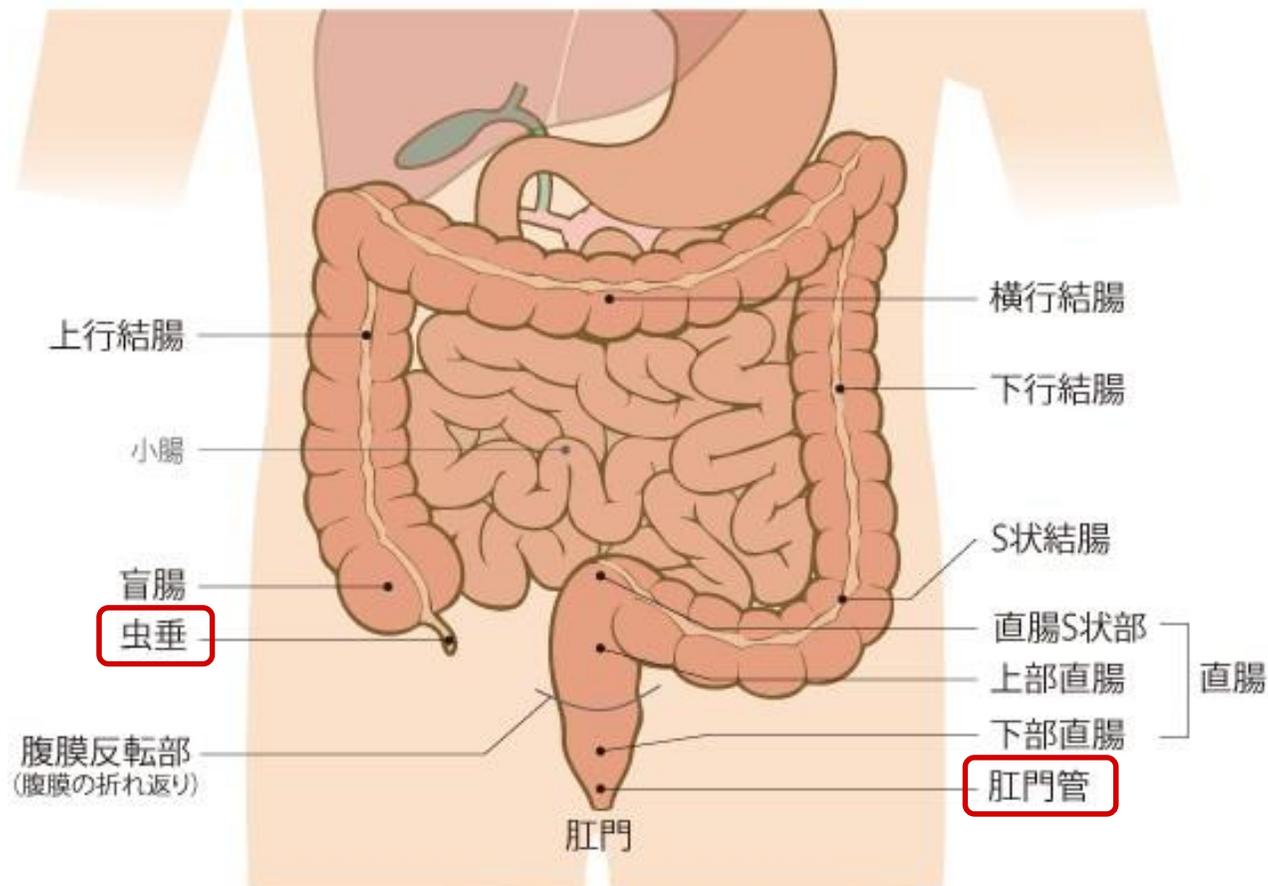
濱武 清範

内容

- 大腸がんの疫学
- 大腸がんの診断
- 大腸がんの治療
- 大腸がん（Adjuvant療法）で用いられるレジメン

大腸がんの疫学

● 部位



虫垂と肛門（肛門管）は大腸とは異なる

※がん情報サービス がん統計 HPより

大腸がんの疫学

- 死亡数（2020年）

	1位	2位	3位	4位	5位
男女計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓
男性	肺	胃	大腸	膵臓	肝臓
女性	大腸	肺	膵臓	乳房	胃

男女差はあるものの、全体では2位

※がん情報サービス がん統計 HPより

大腸がんの疫学

- 罹患数（2019年）

	1位	2位	3位	4位	5位
総数	大腸	肺	胃	乳房	前立腺
男性	前立腺	大腸	胃	肺	肝臓
女性	乳房	大腸	肺	胃	子宮

5年生存率は71.4%と比較的高く、罹患数が多くても死亡数は2位

※がん情報サービス がん統計 HPより

大腸がんの疫学

リスクファクター

- 生活習慣

赤肉、加工肉（ベーコン・ハム）、飲酒、喫煙、肥満

- 遺伝的要素

家族性大腸腺腫症（APC遺伝子）

10代でポリープができ、次第に増加し、50代ではほぼ100%が癌

リンチ症候群

DNAのミスマッチを修復する遺伝子に変化が起こり、

DNAの修復を正常に行うことができず、がんになりやすい体質

※国立がん研究センターがん対策情報センター HPより

大腸がんの診断

- 診断

大腸内視鏡、直腸診、注腸造影
CT、MRI、PET-CT

- 腫瘍マーカー

確定診断ではなく、日常のモニタリングに使用

CEA：腺癌

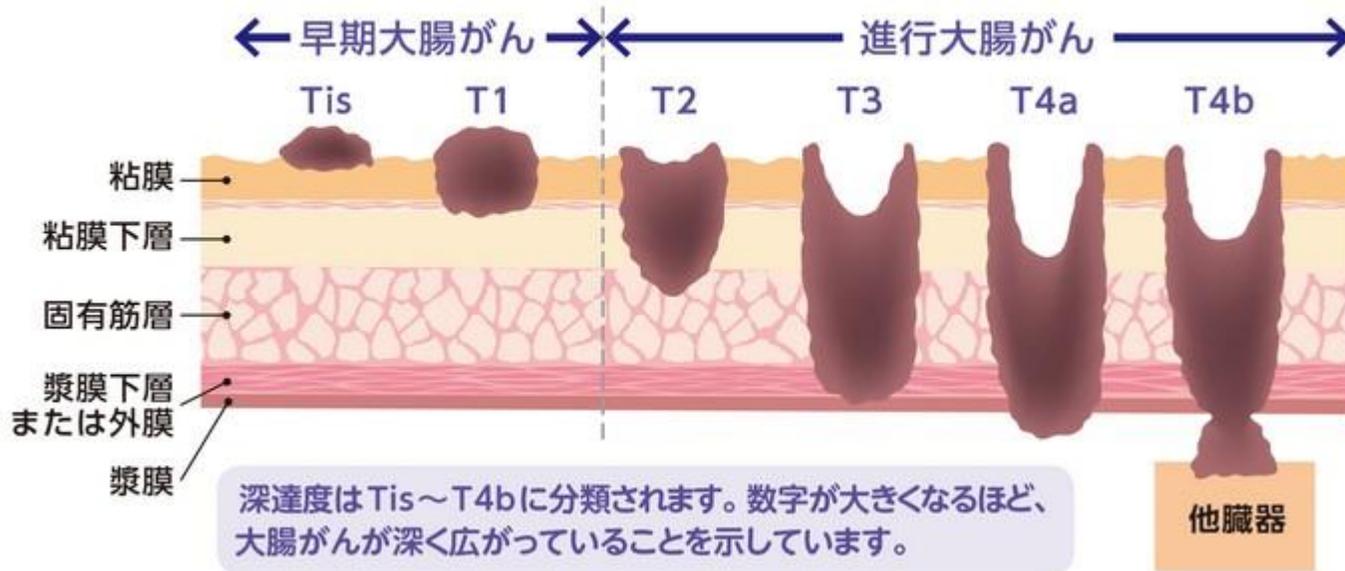
CA19-9：消化器系のがんで高値



※オリンパス HPより

大腸がんの診断

● TNM分類



T : 壁深速度
N : リンパ節転移
M : 他臓器転移

stage I : T1/2N0

stage III : TXN+

stage II : T3/4N0

stage IV : TXNXM1

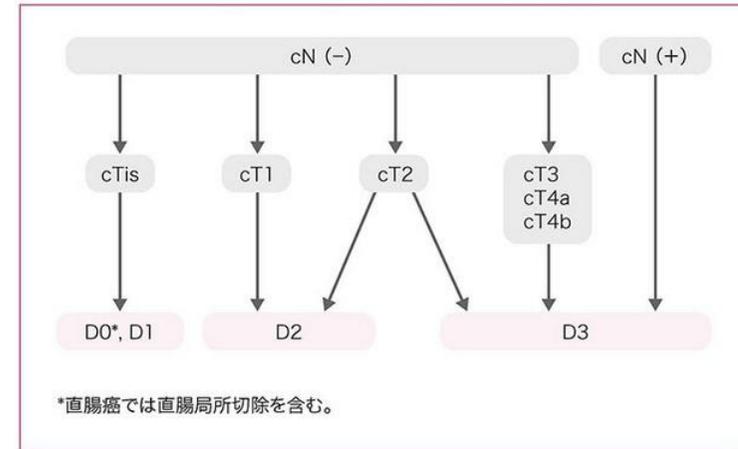
※オノ オンコロジー HPより

大腸がんの治療

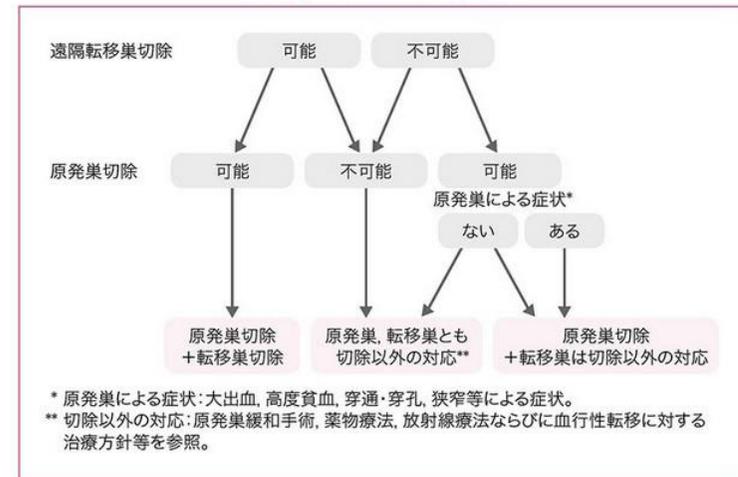
治療切除が出来る場合は切除

- Stage III 以下の大腸がん
原発巣切除+リンパ節郭清
- Stage IV
切除可能なものは切除

[cStage 0~cStage III大腸癌の手術治療方針]



[Stage IV大腸癌の治療方針]



※大腸がん治療ガイドライン 2019年版 より

大腸がんの治療

- 術後補助化学療法（Adjuvant療法）

対象：治癒切除後

目的：再発防止

期間：6カ月

推奨レジメン：XELOX、FOLFOX、
Capecitabine、UFT+LV など

- 薬物療法

対象：治癒切除不能

目的：延命

※薬物療法が奏功すれば治癒することも

XELOX療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	…	day14	…	day21
	内服 ゼローダ	カペシタビン	2000mg/m ²	1時間	→						
1	グラニセトロン注	グラニセトロン	3mg	30分	↑						
	デキサート注	デキサメタゾン	6.6mg								
	大塚糖液5%	-	100mL								
2	オキサリプラチン注	オキサリプラチン	130mg/m ²	2時間	↑						
	デキサート注	デキサメタゾン	1.65mg								
	ブドウ糖注射液5%	-	250mL								

カペシタビン
フッ化ピリミジン系
代謝拮抗剤

オキサリプラチン
白金製剤

カペシタビン：経口抗がん剤、2段階代謝、手足症候群

- 自宅での飲み忘れ等、医療従事者の目が届きにくい場所で管理
- フルオロウラシルのプロドラッグ
肝臓、がん細胞の2か所で代謝され薬効を発揮する
- 手や足の皮膚が赤みを帯びたり、ピリピリと痛みを伴いQOLを下げる
保湿ケアが重要で、場合によってはステロイドの塗布も行われる

手足症候群

表 CTCAE v5.0 「Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome(手掌・足底発赤知覚不全症候群)」

Grade1	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎(例:紅斑、浮腫、角質増殖症)
Grade2	疼痛を伴う皮膚の変化(例:角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症);身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade3	疼痛を伴う高度の皮膚の変化(例:角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症);身の回りの日常生活動作の制限

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版



紅斑と過角化が目立ち、亀裂を生じている。暗褐色調の色素沈着も伴う。疼痛があるが日常生活に支障はなし。(Grade2)



手掌の発赤増強と過角化、落屑を認め、激しい疼痛と関節の曲げにくさ、箸が持てない、字が書きづらい、水を使えないなど日常生活が障害された。(Grade3)



足底(土踏まず部以外の部位)に高度な紅斑がみられ、過角化と落屑、(水疱が破れて乾固した)痂皮を伴う。疼痛のため歩行が困難。(Grade3)

※抗がん剤NAVI HPより

XELOX療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	…	day14	…	day21
内服	ゼローダ	カペシタビン	2000mg/m ²	1時間	→						
1	グラニセトロン注	グラニセトロン	3mg	30分	↑						
	デキサート注	デキサメタゾン	6.6mg		↑						
	大塚糖液5%	-	100mL		↑						
2	オキサリプラチン注	オキサリプラチン	130mg/m ²	2時間	↑						
	デキサート注	デキサメタゾン	1.65mg		↑						
	ブドウ糖注射液5%	-	250mL		↑						

カペシタビン
フッ化ピリミジン系
代謝拮抗剤

オキサリプラチン
白金製剤

オキサリプラチン：溶解液がブドウ糖液、血管痛、末梢神経障害、過敏症

- ブドウ糖液で希釈する（生理食塩液では力価の低下を招く）
- 投与した血管に沿って痛みが発生する、Rp2のデキサートは血管痛対策、希釈液を増やし濃度を薄める
- 急性障害：冷感刺激で誘発される投与後直後から発生する痺れ
- 慢性障害：用量依存性の痺れ、休薬などで対処（stop and go）
- コース数を重ねるとリスクは大きくなる（6コース以降）

FOLFOX療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	…	day14
1	グラニセトロン注 デキサート注 大塚糖液5%	グラニセトロン デキサメタゾン -	3mg 6.6mg 100mL	30分	↑				
2	オキサリプラチン注 ブドウ糖注射液5% (レボホリナートと同時)	オキサリプラチン -	85mg/m² 250mL	2時間	↑				
3	レボホリナート ブドウ糖注射液5% (オキサリプラチンと同時)	レボホリナート -	200mg/m ² 250mL	2時間	↑				
4	フルオロウラシル注 生理食塩液	フルオロウラシル -	400mg/m² 50mL	急速	↑				
5	フルオロウラシル注 生理食塩液	フルオロウラシル -	2400mg/m² 合計で100mL	46時間	↑				

オキサリプラチン
白金製剤

レボホリナート
葉酸製剤

フルオロウラシル
フッ化ピリミジン系
代謝拮抗剤

オキサリプラチン：溶解液がブドウ糖液、血管痛、末梢神経障害、過敏症

- ブドウ糖液で希釈する（生理食塩液では力価の低下を招く）
- 投与した血管に沿って痛みが発生する、希釈液を増やし濃度を薄める
- 急性障害：冷感刺激で誘発される投与後直後から発生する痺れ
- 慢性障害：用量依存性の痺れ、休薬などで対処
- コース数を重ねるとリスクは大きくなる（6コース以降）

FOLFOX療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	…	day14
1	グラニセトロン注 デキサート注 大塚糖液5%	グラニセトロン デキサメタゾン -	3mg 6.6mg 100mL	30分	↑				
2	オキサリプラチン注 ブドウ糖注射液5% (レボホリナートと同時)	オキサリプラチン -	85mg/m² 250mL	2時間	↑				
3	レボホリナート ブドウ糖注射液5% (オキサリプラチンと同時)	レボホリナート -	200mg/m ² 250mL	2時間	↑				
4	フルオロウラシル注 生理食塩液	フルオロウラシル -	400mg/m² 50mL	急速	↑				
5	フルオロウラシル注 生理食塩液	フルオロウラシル -	2400mg/m² 合計で100mL	46時間	↑				

オキサリプラチン
白金製剤

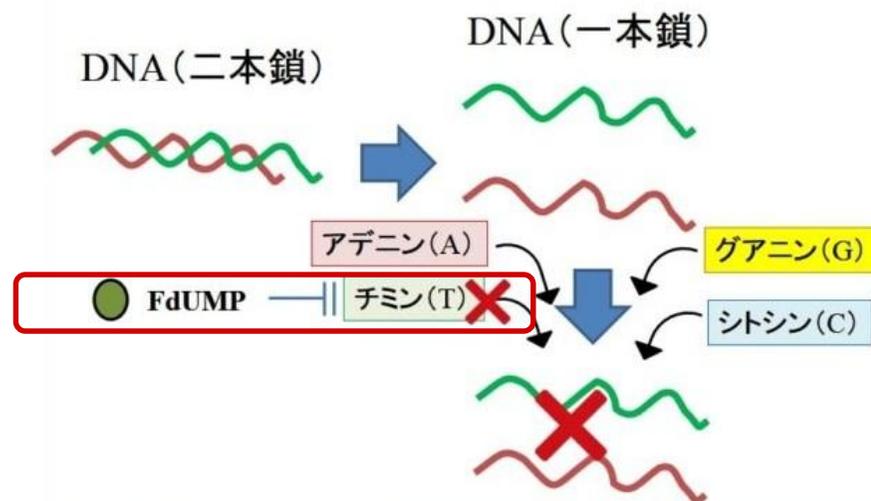
レボホリナート
葉酸製剤

フルオロウラシル
フッ化ピリミジン系
代謝拮抗剤

レボホリナート：活性型葉酸製剤

- フルオロウラシルと同時に投与することで、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる
- ホリナート（*dl*-ロイコボリン）から*d*体を分離させることで効率よく抗腫瘍効果を増強する

レボホリナート



- フルオロウラシルはチミジル酸シンターゼ (TS) を阻害することでチミジル酸の合成を阻害し、DNAの合成も阻害する
- レボホリナートはTSと強固な複合体を形成してフルオロウラシルの抗腫瘍効果を高める

※ニプロ HPより

FOLFOX療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	…	day14
1	グラニセトロン注 デキサート注 大塚糖液5%	グラニセトロン デキサメタゾン -	3mg 6.6mg 100mL	30分	↑				
2	オキサリプラチン注 ブドウ糖注射液5% (レボホリナートと同時)	オキサリプラチン -	85mg/m² 250mL	2時間	↑				
3	レボホリナート ブドウ糖注射液5% (オキサリプラチンと同時)	レボホリナート -	200mg/m ² 250mL	2時間	↑				
4	フルオロウラシル注 生理食塩液	フルオロウラシル -	400mg/m² 50mL	急速	↑				
5	フルオロウラシル注 生理食塩液	フルオロウラシル -	2400mg/m² 合計で100mL	46時間	↑				

オキサリプラチン
白金製剤

レボホリナート
葉酸製剤

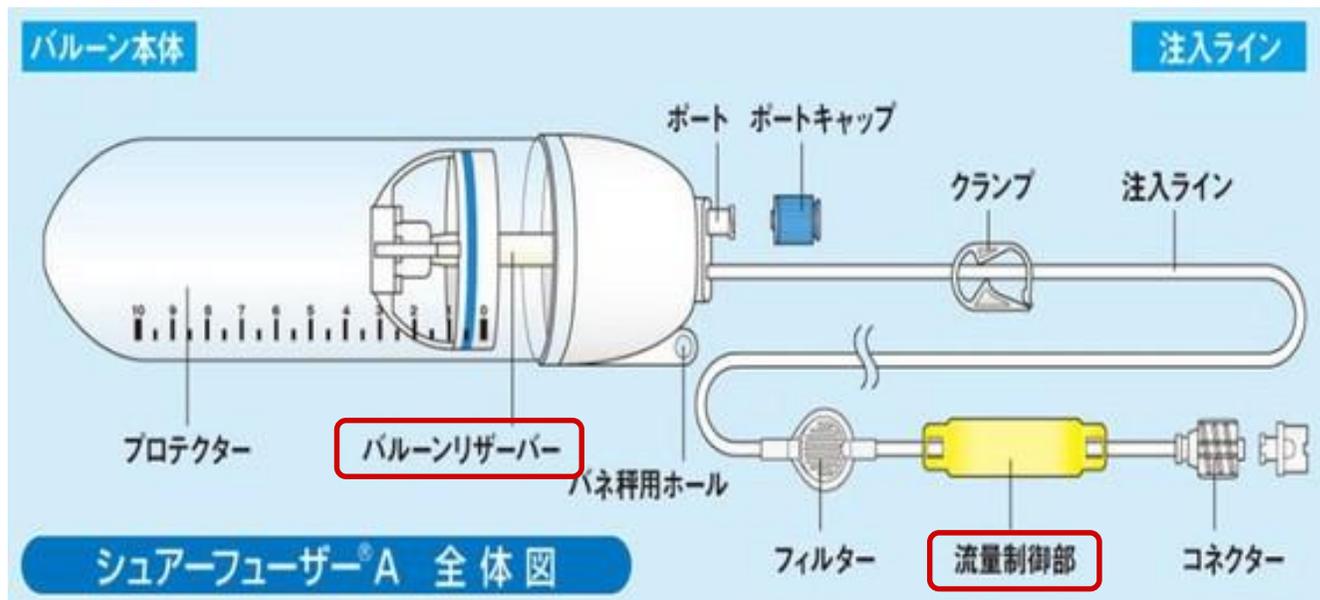
フルオロウラシル
フッ化ピリミジン系
代謝拮抗剤

フルオロウラシル：急速静注と持続点滴

- 急速静注…フルオロウラシルの血中濃度を上げるために投与される
好中球減少などの副作用への影響が大きい
- 持続点滴…携帯型注入器（インフューザー）を用いて投与される
消化器障害などの副作用への影響が大きい

FOLFOX療法

● インフューザーポンプ



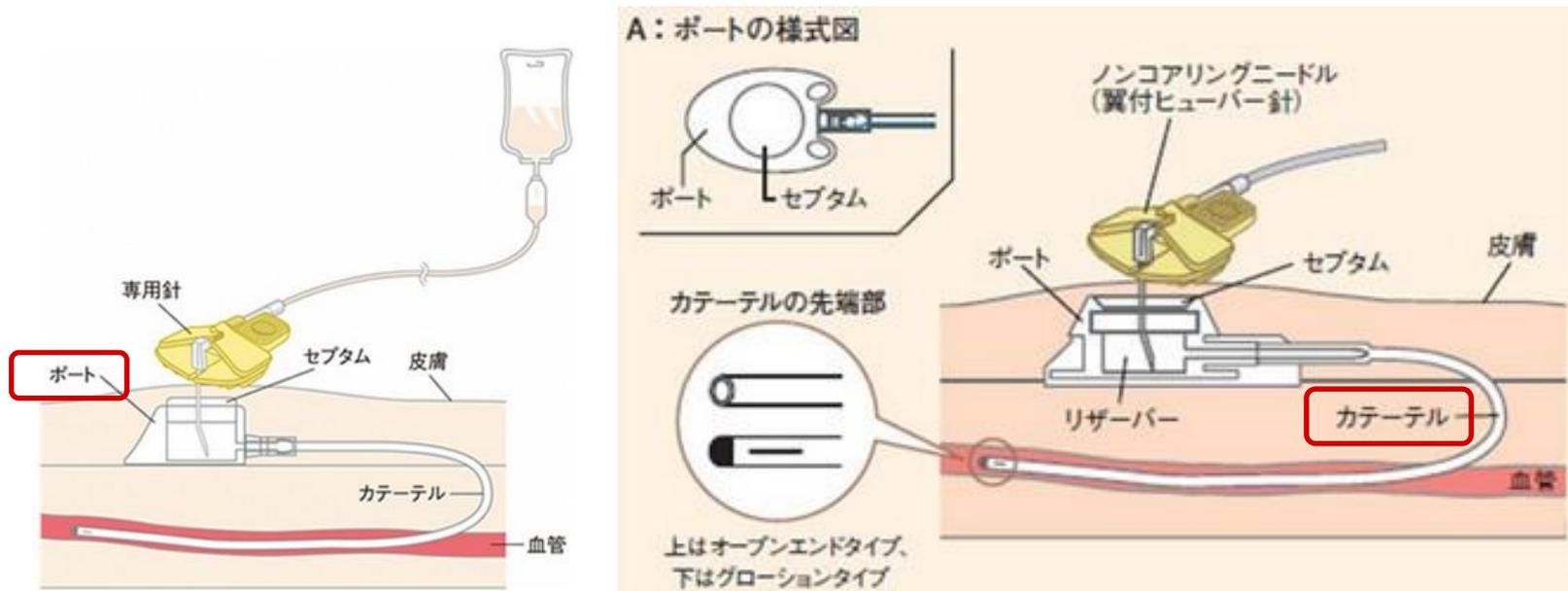
バルーンは一定の速度で収縮するように設計されている
ガラス製の流量制御部位

- 微量の持続注入が可能になる（投与中は帰宅可能）
抜針は病院、自宅どちらでも可能

※ニプロ HPより

FOLFOX療法

● CVポート



中心静脈などの太い血管にカテーテルを挿入し、外科的処置にてポートを埋没させたもの

- 薬剤を確実に静脈内に投与することができる
- 管理が簡便で感染率も低く、長期間使用が可能

※ナースのヒント HPより

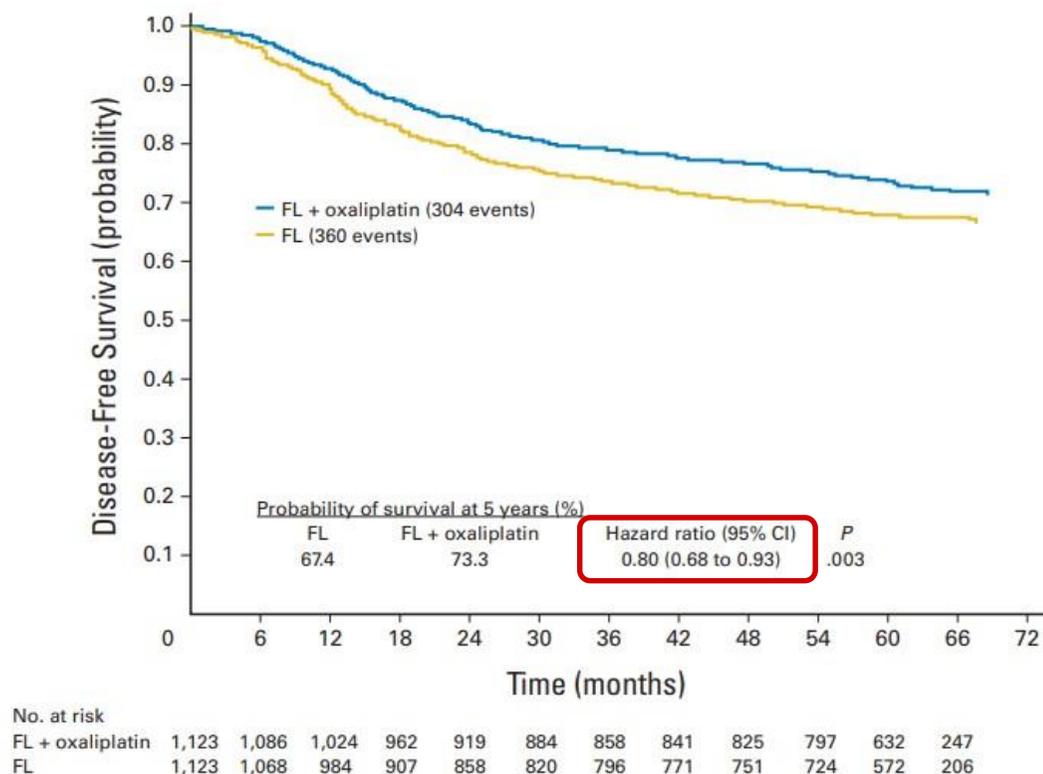
Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial

Thierry André, Corrado Boni, Matilde Navarro, Josep Tabernero, Tamas Hickish, Clare Topham, Andrea Bonetti, Philip Clingan, John Bridgewater, Fernando Rivera, and Aimery de Gramont

- オキサリプラチンの上乗せ効果を検討
- 術後補助化学療法として5-FU/LV、5-FU/LV+L-OHPを比較した試験

※Thierry André et al. J Clin Oncol. 2009 Jul 1;27(19):3109-16.より

MOSAIC試験



- オキサリプラチンを加えることで無病生存期間が改善
→ 再発のリスクを約20%減少させる

※Thierry André et al. J Clin Oncol. 2009 Jul 1;27(19):3109-16.より

MOSAIC試験

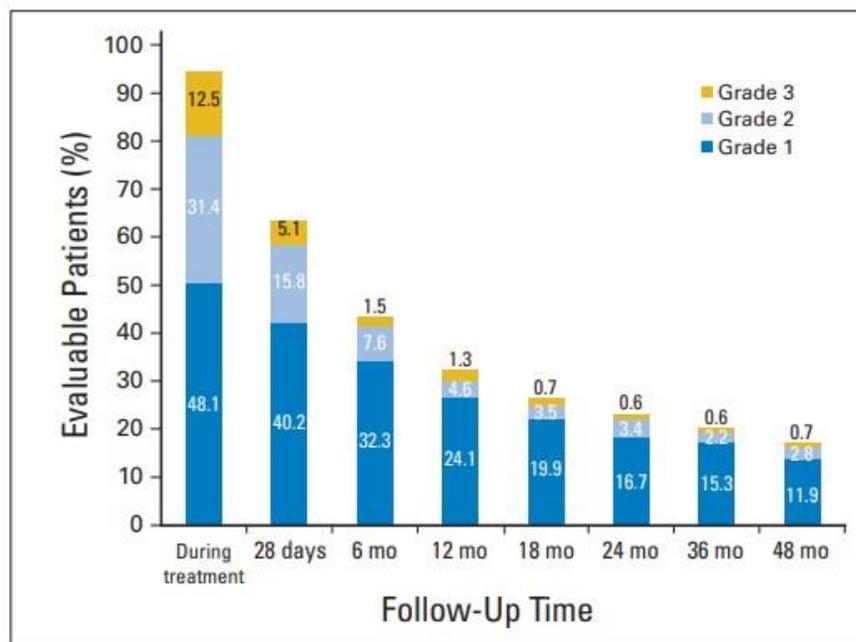


Fig 5. Proportion of patients treated with oxaliplatin plus fluorouracil and leucovorin with grade 1, 2, or 3 peripheral sensory neuropathy during treatment and after follow-up to 4 years.

- オキサリプラチン投与群で92%で末梢神経障害が発現
→ 時間経過とともに減少、4年後でも15.4%では残存

※Thierry André et al. J Clin Oncol. 2009 Jul 1;27(19):3109-16.より

まとめ

大腸がんにおける術後補助化学療法

- オキサリプラチン併用療法…**推奨度1**

XELOX、FOLFOX

末梢神経障害などの副作用マネジメントが重要

- フッ化ピリミジン単独療法…**推奨度2**

Capecitabine

5-FU+LV、UFT+LV、S-1

内服薬は、手足症候群などのマネジメントが重要

- ご清聴ありがとうございました

次回は、大腸がん Stage IV で用いられる
レジメン解説を予定しています