

Current State of Adjuvant Chemotherapy for Curatively Resected Colon Cancer at a Referral Center

Nobuharu YAMAMOTO, Koji MIKAMI, Yukiko ISHIBASHI,
Yuji EGAWA, Daijiro HIGASHI, Kitaro FUTAMI, Takafumi MAEKAWA

Department of Surgery, Chikushi Hospital, Fukuoka University.

Abstract: Background: The guidelines for the treatment of colon cancer in Japan recommend adjuvant chemotherapy for the patients with stage III or stage II cancer, that are at high risk for recurrence. This study analyzed the adherence to adjuvant chemotherapy in this institute. **Patients and Methods:** All patients were proven to have stage II or III colon cancer; with D2 lymph-node dissection and no residual tumor (R0) in Fukuoka Chikushi Hospital and underwent adjuvant chemotherapy. **Results:** Sixty-one of the 114 patients who were recommended to receive adjuvant chemotherapy underwent the therapy. Many did not receive adjuvant chemotherapy due to their age. Thirty-two patients were treated with S-1, 18 UFT, 5 UFT/LV, 3 capecitabine and 3 S-1/CPT11. Treatment was continued for 6 months in 44 patients (72.1%). Treatment could not be continued due to an adverse event in 65% of the patients. Adverse events of grade 1 or 2 were in 10 patients and grade 3 was in only one. **Conclusion:** The patient's condition must be regularly checked by the doctors, pharmacists and nurses. The team needs to help patients to expand their knowledge of their disease and understanding to the treatment. Preventing adverse events will increase the patient's adherence.

Key words : Colon cancer, Adjuvant chemotherapy, Adherence, Team -oncology

福岡大学筑紫病院外科における大腸癌補助化学療法の実状

山本 希治, 三上 公治, 石橋由紀子,
永川 祐二, 東 大二郎, 二見喜太郎,
前川 隆文

福岡大学筑紫病院 外科

要旨: 当院で大腸癌に対し、治癒切除術 (R0) を行った症例に対する補助化学療法のアドヒアランスを調べ、治療における問題点を検討した。114 例が補助化学療法の適応であったが、実際に補助化学療法を行った症例は 61 例 (53.5%) (stage III 結腸直腸癌 46 例; stage II 再発リスク高い結腸癌 15 例) であった。非施行の理由で最も多かったのが高齢であった。使用した抗癌剤は S-1 (32 例), UFT (18 例), UFT/LV (5 例), capecitabine (3 例), S-1/CPT-11 (3 例) で、6 ヶ月の完遂率は 72.1% であった。完遂できなかった主な理由は、有害事象 (65%) であった。治療医は有害事象を速やかに把握し、有害事象に対応し速やかに治療し、必要に応じてレジメ内容を変更することが必要である。

キーワード: 大腸癌, 補助化学療法, アドヒアランス, チーム医療

はじめに

固形癌は治癒切除後であっても術後には一定の頻度で再発が起ることから、術後成績を向上させる上で術後補助化学療法は大切である。わが国では1970年代より大腸癌の補助療法に経口5-FU, Tegafur, UFT, Carmofur, 5DFURなどの経口フッ化ピリミジン製剤が使用されてきた。これに対し欧米では、NSABP C-03などの大規模臨床試験の結果1990年代より注射薬による5-FU/LVが標準治療であったが¹⁾、近年NSABP C-06試験²⁾、X-ACT試験³⁾で経口フッ化ピリミジン製剤のUFTやカペシタビンが5-FU/LVと比較し、生存率に差がないことが発表され、国際的にも経口抗がん剤が術後補助化学療法の1選択枝になった。わが国の大腸癌治療ガイドライン(治療GL)では、R0手術が行われた大腸癌stageⅢおよび再発リスクが高い結腸癌stageⅡ症例が補助化学療法の適応とされている⁴⁾。推奨される療法は2005年版の治療GLではUFT単剤⁵⁾、2009年版では5-FU/LV, UFT/LV, capecitabine⁴⁾、2010年版ではFOLFOX4やmFOLFOX6が加えられた⁶⁾。

今回、福岡大学筑紫病院外科における補助化学療法の適応例に対する施行例の割合、6ヶ月の完遂率および完遂できなかった理由を調べ、アドヒアランスを向上させる対策について検討した。

対象と方法

福岡県筑紫地区の基幹病院である福岡大学筑紫病院では、外科医、化学療法認定看護師を含む看護師および薬剤師が大腸癌の化学療法を行っている。2007年1月からの3年間に大腸癌切除術のうち2010年版治療GLで補助化学療法の適応となるstageⅢ結腸癌・直腸癌および高再発リスクのstageⅡ結腸癌症例は、114例(結腸癌67例、直腸癌47例; stageⅢ73例、stageⅡ41例)であった。Stageと根治度は第7版大腸癌取り扱い規約に基づき分類した。stageⅡの高再発リスク症例とは、2010年版治療GLに従って郭清リンパ節個数が12個未満、T4症例、穿孔例、低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌症例、脈管侵襲、リンパ管侵襲、傍神経浸潤、高CEAレベルのいずれかひとつでも併せ持つものとした。補助化学療法を導入した症例の割合と導入しなかった主な理由を調べた。導入した症例に関しては、6ヶ月の完遂率、投与スケジュールの変更(服薬量の減量、投与中止)の有無およびその理由を調べた。投与スケジュールの変更は、治療担当医と患者との話し合いの結果行った。来院間隔は2~4週間で、定期画像診断は6ヶ月毎とした。有害事象は日本癌治療学会の基準を基にGradingした。

有意差検定は、 χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差有りとした。

結 果

1. 補助化学療法の施行率

化学療法が行われた症例は61例(53.5%)で、stage別施行率は、stageⅢでは46例(63.0%)、stageⅡでは15例(36.6%)であった(表1)。導入しなかった理由は、

表1 補助化学療法の施行例

	total	stageⅢ	stageⅡ
補助化学療法の適応	114	73	41
施行例	61 (53.5%)	46 (63.0%)	15 (36.6%)
未施行例	53 (46.5%)	27 (37.0%)	26 (63.4%)

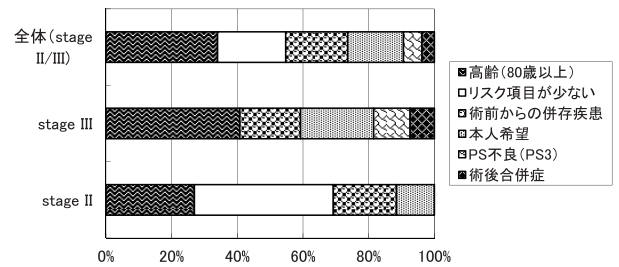


図1 補助化学療法が導入できなかった理由

StageⅢでは80歳以上の高齢、本人希望、併存疾患のため中等度以上の主要臓器障害を有するもの、Performance Status (PS)が3以上、術後合併症の影響と続いた。stageⅡではリスク因子数が少なく(2項目以下)、再発リスクありと判断したもののそのリスクが比較的低いと主治医が評価した症例が最も多く、年齢、本人希望と続いた。(図1)。

2. 完遂率と有害事象

施行した抗がん剤とその割合を表2に示す。S-1単剤32例、UFT単剤18例、UFT/LV併用5例、capecitabine単剤3例、S-1/CPT-11併用3例であった。S-1/CPT-11併用療法施行例は、手術所見で高度進行癌が疑われたため、十分なインフォームドコンセントのもと化学療法を行った。それぞれの薬剤における6ヶ月の完遂率は、S-1単剤で68.8%、UFT単剤83.3%、UFT/LV60.0%、capecitabine単剤33.3%、S-1/CPT-11100%であった。投与開始後6ヶ月以内に中止した症例は17例で、その理由は有害事象が11例(64.7%)、患者希望5例、併存疾患の増悪が1例で

表2 抗癌剤と完遂率

	施行症例	6ヶ月完遂 (完遂率)
S-1	32	22* (68.8%)
UFT	18	15 (83.3%)
UFT/LV	5	3 (60.0%)
capecitabine	3	1 (33.3%)
S-1/CPT-11	3	3 (100%)
	61	44 (72.1%)

*: 2例は投与スケジュールを変更し6ヶ月間完遂できた

表3 治療が継続できなかった理由

有害事象	割合	理由	Grade	例数
血液毒性	11 (64.7%)	非血液毒性	Grade2	1
			Grade3	1
			Grade2	4
			Grade1	5
その他	6 (35.3%)	患者希望		5
		併存疾患の増悪		1

あった(表3)。有害事象の程度はGrade3が1例で、残り10例はGrade2以下の副作用であった。70歳以上の高齢者に対する補助化学療法は16例(29.6%)に実施した。高齢者と非高齢者の完遂率は56.3%と75.6%で有意差は認めなかった(p=0.1459)。

考 察

がんの治療において重要なことは、適切な治療法をいかに継続させ、治療効果の向上に結びつけることである。このためには患者が主体となり自分自身の病態を理解し、医師の提示する治療方法の中から選択し、服薬、食事療法、そして生活習慣の改善を行うこと、すなわちアドヒアランスの向上が必要である⁷⁾。大腸癌の場合、推奨する治療法は治療GLによって、進行度、主要臓器機能、performance statusなどを参考に決定される。補助化学療法の領域は、日進月歩で進歩しており、対象期間にも推奨する薬剤が変わっている。

現行の補助化学療法にはいくつかの問題があると考えられる。まずは適応の問題である。結腸癌stage IIに関しては郭清リンパ節個数が12個未満、T4症例、穿孔例、低分化・印環細胞癌・粘液癌症例、脈管侵襲陽性、リンパ管侵襲陽性、傍神経浸潤陽性、高CEAレベルが再発リスクありと規定しているが、これらのリスク因子が多い症例と少ない症例には再発に差はないのか、あるいはこれらの因子のなかでも再発危険度の順位があるのかなど不明瞭な部分もある。今回の検討ではリスク因子が一

つ以上ある症例を適応として扱ったが、抗癌剤による再発率改善効果と生活の質が低下する可能性とを比較し、アドヒアランスが低い傾向にあった。Stage IIIのレジメの問題もある。大腸癌全国登録のデータ⁸⁾で、stage III Aの5年生存率は71.3%、III Bでは56.0%であり、stage IIIはすでに全身病に移行していると考えられるべきかもしれない。Stage IIIに関しては、MOSAIC試験⁹⁾とNSABP C-07¹⁰⁾でL-OHPの上乗せ効果の有用性が示され、2010年版治療GLには推奨される療法に切除不能進行大腸癌・再発大腸癌と同じFOLFOX4とmFOLFOX6が加えられた。適応とレジメ以外にアドヒアランスの問題がある。アドヒアランス不良を招く要因としては、①治療内容、②患者側の要因、③医師側の要因が挙げられる⁷⁾。治療内容の要因には有害事象のほか、薬物効果が不十分であったり、効果発現が遅かったり、服薬の方法が複雑であることなどが挙げられる。患者側要因としては疾病や薬物療法への理解不十分、精神・心理的要因、多忙などによる非心理的要因などがあり、医師側要因としてはインフォームドコンセントの不足や、薬物治療に対する知識や自信の無さ、患者の感情や生活の質の考慮不足がある。今回の検討では、治療中止となった理由で最も多かったのは有害事象で、そのほとんどがGrade2以下であった。患者にとってはGrade1や2であっても、治療継続を断念するきっかけになることを治療者は十分認識する必要がある。一方で、大腸癌治療のキードラッグである5-FU製剤は時間依存性に効果が発現することより¹¹⁾、効果を上げるには継続して使用する必要がある。

疾病や薬物療法への高い理解を得ることやアドヒアランス向上の助けになる患者の精神的・心理的要因を解決するために、チーム医療で患者を支援する必要があると考える。経口剤は利便性が高いが、患者は服薬を管理する必要がある。薬剤師は服薬指導や有害事象など薬に対する情報提供を行い、看護師は有害事象の把握や患者ケア、医師は病態の説明、有害事象の把握、抗癌剤内容の検討などの役割を担っているが、服薬状況、有害事象の発生、治療効果などの情報をチーム全員で共有し、患者治療に還元する必要がある。

がん治療にはなんらかの不利益を伴うことが多いが、治療チームは患者が必要以上に生活の質を落とさないよう支援し、アドヒアランスの向上に努めるべきである。

Reference

1) Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al: The benefit of leucovorin modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-3. J Clin Oncol11: 1879-1887, 1993.

- 2) Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: Results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol C-06. *J. Clin. Oncol* 24:2059-2064, 2006.
- 3) Twelves CJ, Wong A, Nowacki MP, et. al: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 352: 2696-2704, 2005.
- 4) 大腸癌治療ガイドライン医師用 2009 年版. 大腸癌研究会編 金原出版株式会社 (東京), P24-25, 2009.
- 5) 大腸癌治療ガイドライン医師用 2005 年版. 大腸癌研究会編 金原出版株式会社 (東京), P29-30, 2005.
- 6) 大腸癌治療ガイドライン医師用 2010 年版. 大腸癌研究会編 金原出版株式会社 (東京), P29-30, 2010.
- 7) 佐藤温: がん化学療法とアドヒアランス. *臨床腫瘍プラクティス* 5:191-193, 2009.
- 8) Japanese society for cancer of the colon and rectum: multi-institutional registry of large bowel cancer in Japan, cases treated in 1995-1998. 17. 1999.
- 9) André T, B. C., Navarro M, Tabernero J, et. al: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 27: 3109-3116, 2009.
- 10) Kuebler JP, W. H., O'Connell MJ, Smith RE, et. al: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 25: 2198-2203. 2007.
- 11) 下山正徳, 木村禧代二: 各種抗がん剤の in vitro における殺細胞作用について. *最新医学* 28:1024-1040, 1973.

(平成 23. 12. 26 受付, 平成 24. 3. 8 受理)