

進行・再発大腸癌に対する高用量レボホリナート／フルオロウラシル (LV/5-FU) 併用療法の検討

三上 佳子, 浦上 淳, 山下 和城, 木元 正利, 角田 司,
岩本 末治*

2000年8月から2002年8月までに再発・進行大腸癌14例に対して、高用量レボホリナート／フルオロウラシル (LV/5-FU) 併用療法を行った。投与方法はレボホリナート (LV) (200-250 mg/m² : 2hr) +フルオロウラシル (5-FU) (500-600 mg/m² : bolus) 週1回を6週間施行し2週間の休薬にて1サイクルとし、2サイクル以上を施行した。評価判定は腫瘍マーカー (carcinoembryonic antigen : CEA) 値を用いた。また、奏効期間 (time to progression : TTP) も同時に評価判定方法に加えた。14例中10例は外来投与が可能であった。有害事象は消化器症状8例、色素沈着4例、白血球減少3例であった。治療前には全例にCEA値の上昇を認めた。評価可能な14例のうち有効 (Partial Response : PR) 4例、不変 (No Change : NC) 6例、進行 (Progressive Disease : PD) 4例であった。TTPは全例で平均6.2ヵ月、中央値は6ヵ月であった。PR, NC, PD症例の平均はそれぞれ7.25, 8.83, 1.25ヵ月であった。高用量LV/5-FU併用療法は有害事象が少なく、安全に外来投与が可能であると考えられた。

(平成15年6月2日受理)

Treatment for Advanced Colorectal Cancer with High-dose Levofolinate and 5-fluorouracil

Yoshiko MIKAMI, Atsushi URAKAMI, Kazuki YAMASHITA,
Masatoshi KIMOTO, Tsukasa TSUNODA, Sueharu IWAMOTO*

From August 2000 to August 2002, 14 patients with non-curative postoperative or recurrent colorectal carcinomas were treated with high-dose levofolinate (LV) plus 5-fluorouracil (5-FU). Treatment consisted of a course of intravenous injection of LV (200-250 mg/m²) for two hours and rapid intravenous injection of 5-FU (500-600 mg/m²). Treatment was given every week for six weeks (one cycle) followed by a two-week rest period. All patients underwent more than two courses. We assessed the response by measurement of a tumor marker (carcinoembryonic antigen : CEA). We also assessed time to progression (TTP). The most frequent adverse events were nausea/vomiting and diarrhea (50%) delayed pigmentation (25%), and neutropenia (19%). Fourteen patients showed responses (four partial response (PR), six were stable (NC) and four progressed (PD)). The mean TTP was 6.2 months and the median time was six months. High-dose LV/5-FU therapy has few adverse events. Therefore, it is considered safe for outpatients.

川崎医科大学 外科消化器部門

〒701-0192 倉敷市松島577

* 慈恵会平井病院外科

e-mail address : yoshiko620@minos.ocn.ne.jp

Division of Gastroenterology, Department of Surgery,
Kawasaki Medical School : 577 Matsushima, Kurashiki,
Okayama, 701-0192 Japan

*Department of Surgery, Jikeikai Hirai Hospital

(Accepted on June 2, 2003) *Kawasaki Igakkaishi* 29(2): 99-104, 2003

Key Words ① Levofolinate ② 5-fluorouracil ③ Colorectal carcinomas
④ Carcinoembryonic antigen (CEA)

はじめに

欧米での無作為化試験において、大腸癌に対するLV/5-FU併用療法の有用性が確認された。それを機会に本邦でも大腸癌に対して同療法が施行され始めた。川崎医科大学附属病院消化器外科（以下当科）でも2000年8月より、高用量LV/5-FU併用療法を進行・再発大腸癌に対して行ってきたので、現時点でのLV/5-FU併用療法について検討結果を報告する。

対象と方法

1. 対象症例

対象は2000年8月から2002年8月において、以下の①から④を満たす大腸癌進行・再発患者14例に対し検討を行った。

- ①進行・再発例（ただし、肝転移に対する動注療法施行例は除く。）
- ②主要臓器（骨髄、心、肺、腎等）の機能が保持されている症例
- ③Performance Status (PS) 0～1の症例
- ④化学療法についてインフォームドコンセントの得られた症例

2. 患者背景

男性8例、女性6例、42から79歳（中央値59歳）で、結腸癌7例、直腸癌7例であった。また、局所進行再発5例、腹膜播種4例、異時性遠隔転移12例、大動脈周囲リンパ節転移2例であった。併用療法として、放射線療法(RT)を8例、肝転移に対するラジオ波焼灼法(RF)を2例に施行した。また、14例中10例に抗悪性腫瘍剤（テガフル、ドキシフルリジン）内服による治療歴が

あった。

3. 投与方法

LV(200-250 mg/m² : 2hr) + 5-FU(500-600 mg/m² : bolus) 週1回を6週間施行し2週間の休薬にて1サイクルとし、2サイクル以上を施行した (Fig. 1)。

4. 評価方法

進行・再発例において、治療前には全例に腫瘍マーカー（CEA）値の上昇を認めていた。よって、CEA値を用いて判定した。化学療法開始時の値と投与期間中で最も低下した時の値を比較し、-50%以下をmPR、-50%～+50%をmNC、+50%以上をmPD（いずれも4週間以上継続。mはmarkerの頭文字）とした¹⁾。また、time to progression (TTP)も同時に評価判定方法に加えた。薬物の有害事象は、薬物投与中の最大毒性をもって評価とした (Table 1)。

結 果

進行・再発症例14例中10例は外来投与が可能であった。評価可能な14例のうち有害事象は嘔気/嘔吐5例(31%)、下痢3例(19%)、色素沈着4例(25%)、白血球減少3例(19%)であった。gradeは白血球減少に関しては2、3であり、それ以外すべて1であった (Table 2)。奏効率はmPR 28.5% (4/14例)、mNC 43%

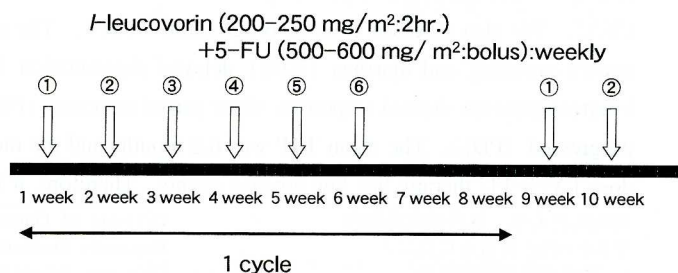


Fig. 1. Chemotherapy Administration Schedules

Table 1. Patient Characteristics

No.	Age	Sex	Advanced or Recurrent	Site	Histological type	Metastasis	Other treatment	Out or Admission	Dose / body (LV/FU mg)	Adverse event	Response	TTP (Mo)	Time (Mo)	Prognosis
1	42	F	Recurrent	Sigmoid	muc.	Bone,P3,Liver	RT	Out	350/825	pigmentation, nausea, diarrhea	mNC	11	20	died
2	55	M	Recurrent	Rectum	mod.	Local (Inguinal LN) Liver,Lung	RT,RF	Out	400/750	none	mNC	4	15	died
3	63	M	Recurrent	Cecum	muc.	Liver,P1		Out	250/400	none	mPR	5	11	died
4	79	M	Advanced	Rectum	muc.	Paraaortic LN (N4)		Out	400/750	none	mPD	1	2	died
5	59	F	Recurrent	Sigmoid	mod.	Lung		Out	375/750	pigmentation	mNC	8	16	alive
6	72	M	Recurrent	Sigmoid	mod.	Bone,Lung	RT	Admission	325/750	diarrhea	mPD	1	5	died
7	55	F	Recurrent	Ascending	mod.	Douglas (P1)	RT	Out	350/750	pigmentation, nausea	mNC	9	21	alive
8	52	M	Recurrent	Sigmoid	mod.	Bone,Lung Paraaortic LN (N4)	RT	Out	350/750	nausea	mPR	10	16	alive
9	67	M	Recurrent	Rectum	mod.	Neck LN,Bone	RT	Out	375/750	none	mNC	7	11	died
10	59	F	Recurrent	Rectum	mod.	Local,Liver	RT	Admission	350/750	nausea	mPD	1	15	died
11	65	M	Recurrent	Rectum	mod.	Local,Liver,P1		Admission	350/650	none	mPD	2	12	alive
12	74	M	Recurrent	Rectum	mod.	Local,Liver,Lung	RF	Out	350/1000	pigmentation, neutropenia	mPR	8	8	alive
13	45	F	Recurrent	Sigmoid	mod.	Local	RT	Admission	325/625	neutropenia	mPR	6	7	alive
14	50	F	Recurrent	Rectum	mod.	Abdominal wall		Out	250/500	diarrhea, pigmentation	mNC	14	14	alive

Table 2. Chemotherapy Toxicity

Toxicity	Patients	%	grade			
			1	2	3	4
Nausea/Vomiting	5	31	5	0	0	0
Diarrhea	3	19	3	0	0	0
Fever	0	0	0	0	0	0
Pigmentation	4	25	4	0	0	0
Neutropenia	3	19	0	2	1	0
Thrombocytopenia	0	0	0	0	0	0

考 察

レボホリナート (Levofolinate : LV) とフルオロウラシル (5-Fluorouracil : 5-FU) との併用療法は、5-FU の効果増強を目的とした生化学的反應である。5-FU

の抗腫瘍効果発現機序の1つにDNA障害がある。このことに注目し5-FUの抗腫瘍効果増強には細胞外液中に十分量の還元型葉酸が必須であることが示され、今日のLV/5-FU併用療法が確立された。LV/5-FU併用療法は欧米ではすでに結腸・直腸癌に対して数多くの成績が示

Table 3. Response rate and Time to progression (TTP)

	Response rate	TTP (Mo)
mPR	28.5 % (4/14)	7.25
mNC	43 % (6/14)	8.83
mPD	28.5 % (4/14)	1.25

Time To Progression average 6.2 months (TTP) (mean 6 months)

(6/14例), mPD 28.5% (4/14例)であった。TTPは全例で平均6.2ヵ月、中央値は6ヵ月であった。mPR, mNC, mPD症例の平均はそれぞれ7.25, 8.83, 1.25ヵ月であった (Table 3)。平均観察期間は12.4ヶ月で、Kaplan-Meier法による1年生存率68.6%、50%生存期間は約14ヶ月であった (Fig. 2)。

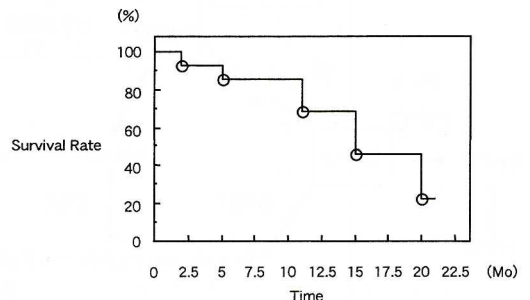


Fig. 2. Patient Survival Rate (n = 14)

され、現在その標準的治療法とみなされている^{2),3)}。日本でも胃癌、結腸・直腸癌に対して保険適応が認められた。

LVが5-FUの抗腫瘍効果を増強するメカニズムはLVの活性代謝物である5,10-methylene tetrahydrofolate (CH₂THF)の存在により、5-FUの活性代謝物である5-fluoro-2'-deoxyuridine 5-monophosphate (FdUMP)とthymidylate synthase (TS)の間に三者の強い結合(ternary complex)を形成し、5-FU単独投与に比べTS活性が強く阻害され、DNA合成阻害効果が増強されることにある⁴⁾(Fig. 3)。臨床研究の結果、Phase I, IIより5-FUの推奨投与量600 mg/m²が、またPhase IIIよりRoswell Park Memorial Institute (RPMI)のレジメン(LV 500 mg/m²の2時間点滴+5-FU 600 mg/m²の毎週投与)が進行大腸癌に対して有効であることが示された^{5)~7)}。LVの投与量は、20~25 mg/m³の低用量法と200~500 mg/m³の高用量法があり、我々は保険適応となった高用量法を用いた。Petrelliらは高用量法の奏効率30%に対して低用量法は18%と報告しているが、一方O'connellらは高用量法の奏効率が26%、低用量法は43%と報告している^{7),8)}。他にも数多くの報告がみられるが^{9)~12)}、LV高用量と低用量では奏効率に関しては高用量の方がやや良いという一方、生存期間に関してはほとんど差は認めず、現段階では高用量が必ずしも良いとは言えないようである。また、投与期間と投与間隔も2つの方法が報告

されている。Petrelliらは週1回連続6週間、2週間休薬の方法を用いており、我々もこの投与方法で行った。しかし、O'connellらは連続5日間で4週ごとの方法を報告している。また、投与方法も点滴静注と急速静注の方法があり、投与のタイミングについてもそれぞれの臨床試験で様々なデザインされている。我々はQOLを重視し、なるべく外来での施行可能な方法がより良いと考えており、今回は週1回の投与を行った。連続投与や持続投与を行おうとするとどうしても入院が必要となるため、成績に大差がない現状ではなるべく外来で投与可能な方法を選択すべきと考えている。

今回我々が行った高用量LV/5-FU併用療法は、Petrelliら⁷⁾、Burokerら⁸⁾により奏効率30~48%と報告されている。当科における腫瘍マーカーでの判定による奏効率は46%と良好な結果であったが、奏効期間(TTP)は7.83ヶ月であった。有害事象に関しては、嘔気、嘔吐、下痢といった消化器症状が50%と半数を占めており、ついで手指の色素沈着が25%、白血球減少が19%に認められた。消化器症状、色素沈着はgrade 1であり、白血球減少についてもgrade 3で入院の必要はなく、安全に外来での継続投与が可能であった。

LV/5-FU併用療法は進行・再発大腸癌のfirst lineの治療法として用いられてきたが、この治療法に抵抗性となった症例に対し、Irinotecan (CPT-11)がsecond lineの治療法として位置付けられている。これはIrinotecanが様々な臨床試験において、first line治療法に抵抗性を示した症例に対して生存期間を延長し、腫瘍関連症状を軽減し、有害事象を含めQOLを改善することが検証されたことによる。さらに米国、欧州からLV/5-FU併用療法とIrinotecan/LV/5-FU 3剤併用療法との2群比較試験が行われた結果、奏効率、無増悪期間、生存期間とも3剤併用の方が優れていたという結果が

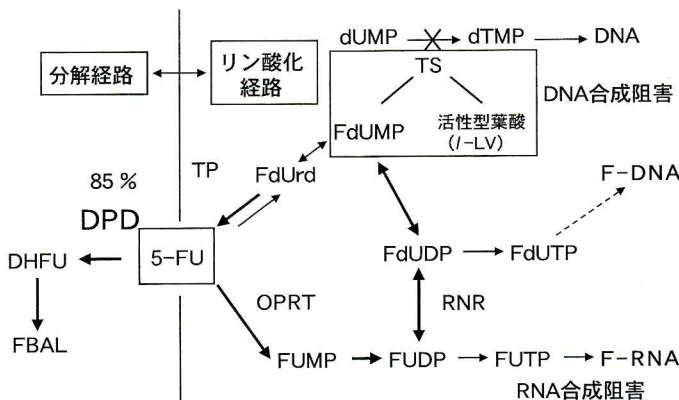


Fig. 3. Metabolism of 5-FU

出ており、現在海外においては Irinotecan が進行大腸癌化学療法 of the first line として高く評価され、汎用されるようになってきた^{13)~17)}。最近ではプラチナ系抗癌剤である oxaliplatin (OHP) が欧州を中心に臨床評価され第 3 の重要薬剤として評価されつつあり、本邦でも承認、許可が待たれている。当科においても LV/5-FU 併用療法が無効となった患者に対し Irinotecan の投与を行っており、現在のところ良好な結果が得られている。投与量によっては白血球減少、下

痢などの有害事象に対する管理に慎重にならなければいけないが、今後 first line への導入も検討している。

結 語

進行・再発大腸癌の患者に対して、治癒ではなく、無増悪期間を延ばし QOL の維持を目的とする意味においては、外来投与可能な高用量 LV/5-FU 併用療法は有用であると考えられた。

文 献

- 1) Yamao T, Kai S, Koizumi K, Hanada T, Takemoto N, Maruyama M: Tumor markers CEA, CA19-9 and CA125 in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 29: 550-555, 1999
- 2) 佐々木常雄, 前田義治: 進行大腸癌化学療法の進歩. *癌と化学療法* 27: 2185-2192, 2000
- 3) 朝戸裕二, 吉見富洋, 小野久之, 雨宮隆太, 小泉澄彦, 長谷川博, 宮 敏路, 呉屋朝幸: 進行・再発大腸癌に対する Leucovorin + 5-fluorouracil 療法の検討. *癌と化学療法* 26: 945-950, 1999
- 4) 佐々木常雄: Levofolinate (*l*-Leucovorin)・5-FU 併用療法. *癌と化学療法* 27: 315-322, 2000
- 5) Madajewicz S, Petrelli N, Rustum YM, Campbell J, Herrera L, Mittelman A, Perry A, Creaven PJ: Phase I-II trial of high-dose calcium leucovorin and 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *Cancer Research* 44: 4667-4669, 1984
- 6) Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, Burke P, Creaven P, Stulc J, Emrich LJ, Mittelman A: A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 5: 1559-1565, 1987
- 7) Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, Mayer RJ, Schinella R, Green MD, Muggia FM: The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group. Journal of Clinical Oncology* 7: 1419-1426, 1989
- 8) Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Mailliard JA, Schaefer PL, Levitt R, Kardinal CG, Gesme DH Jr: Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 12: 14-20, 1994
- 9) 佐々木常雄, 前田義治, 小林健彦: 消化器癌に対する Leucovorin・5-FU 療法. *癌と化学療法* 26: 440-446, 1999
- 10) 梅原有弘, 加藤博之, 高橋直樹, 遠藤俊吾, 吉松和彦, 橋本雅彦, 芳賀俊介, 梶原哲郎: Low Dose Leucovorin/5-fluorouracil 療法が著効した再発大腸癌の 1 例. *癌と化学療法* 26: 1189-1192, 1999
- 11) 志田晴彦, 坂佳奈子, 松本政雄, 武井芳樹, 野田泰永, 増田幸蔵, 今成朋洋, 町田武久, 山本登司: 進行大腸癌に対する 5-FU + Low-dose Leucovorin 療法の成績. *癌と化学療法* 21: 249-254, 1994
- 12) Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, Francois E, Bedenne L: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *Journal of Clinical Oncology* 15: 808-815, 1997
- 13) Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, Nakao I, Futatsuki K, Sakata Y, Kambe M, Taguchi T, Ogawa N: Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. *CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group.*

- Journal of Clinical Oncology 11 : 909 – 913, 1993
- 14) Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, Johannesen TB, Starkhammar H, Topham CA, Awad L, Jacques C, Herait P : Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352 : 1413 – 1418, 1998
 - 15) Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R, Navarro M, Morant R, Bleiberg H, Wils J, Awad L, Herait P, Jacques C : Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352 : 1407 – 1412, 1998
 - 16) Rougier P, Bugat R, Douillard JY, Culine S, Suc E, Brunet P, Becouarn Y, Ychou M, Marty M, Extra JM, Bonnetterre J, Adenis A, Seitz JF, Ganem G, Namer M, Conroy T, Negrier S, Merrouche Y, Burki F, Mousseau M, Herait P, Mahjoubi M : Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 15 : 251 – 260, 1997
 - 17) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P : Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomized trial. *Lancet* 355 : 1041 – 1047, 2000