

Title	大腸癌化学療法：標準的医療と遺伝子多型による個別化の試み
Sub Title	
Author	久保田, 哲朗(Kubota, Tetsuro)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.1 (2006. 3) ,p.13- 20
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	綜説
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060300-0013">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060300-0013</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

綜 説

大腸癌化学療法

—標準的医療と遺伝子多型による個別化の試み—

慶應義塾大学病院包括先進医療センター

くぼた てつ ろう  
久保田 哲 朗

Key Words : colon cancer, chemotherapy, efficacy, polymorphism, pharmacogenomics

近年、大腸癌化学療法の進歩には目覚ましいものがあり、特に米国癌治療学会 (American Society of Clinical Oncology ; ASCO) においては毎年のように治療法の進展が紹介され、時にはCNN ニュースやニューヨークタイムスで報道されるようなセンセーショナルな報告もみられるようになってきた。これは長期間 5-fluorouracil (5-FU) およびその類縁化合物のみに頼っていた大腸癌化学療法にロイコボリン (LV), イリノテカン (CPT-11), オキサリプラチン (L-OHP) などの新規抗癌剤が導入され、最近に至って bevacizumab (Avastin) や cetuximab (Erbix) などの分子標的モノクローナル抗体が登場し、抗腫瘍効果と延命効果が著しく向上したことによるものである。この世界的な大腸癌化学療法の進歩に対応し、本邦でも 2005 年に入って従来承認されていなかった 5-FU の持続静注投与方法が追加承認され L-OHP も承認されたことにより、新たな時代に入ったと言えよう。しかし、これらの著しい進歩は薬剤価格の急騰を伴い、効果もあるが高価でリスクを伴う薬剤の個別化医療が提起されるようになってきた。本報では大腸癌に対する標準的化学療法の現況と、遺伝子多型に基づく治療の個別化について概説する。

大腸癌化学療法の標準的治療

1. 抗がん剤適正使用のガイドライン

大腸癌化学療法については依然として 5-FU が key drug の役割を果たしてきており、多くのレジメンに 5-FU ないしフッ化ピリミジン製剤が含まれている。大腸癌化学療法については「抗がん剤適正使用のガイドライン」<sup>1)</sup> と「大腸癌治療ガイドライン医師用 2005 年版」<sup>2)</sup> が発表されている。適正ガイドライン第 I 項において切

除不能進行・再発大腸がんに化学療法を施行することは、エビデンスレベル I であり勧告グレードは A とされている。これは 90 年代初めに施行された 2 つの best supportive care (BSC) との比較試験<sup>3, 4)</sup> および、2001 年に報告された化学療法と BSC の meta-analysis<sup>5)</sup> を根拠としている。これを受けてガイドラインでは切除不能進行・再発大腸がんの初回化学療法としては①5-FU/LV, ②UFT/LV, ③5-FU/LV+CPT-11 がエビデンスレベル I で勧告のグレード A と推奨されている。ガイドラインでは「5-FU 単独と 5-FU/LV のランダム化比較試験のメタ・アナリシスでは、奏効率は 5-FU/LV が有意に優れるが、生存期間の延長は証明されていない」<sup>6)</sup> としている。しかし 10 年を経て再度のメタ・アナリシスが行われ<sup>7)</sup>、このメタ・アナリシスでは奏効率は 5-FU 単独 11%, 5-FU/LV 群 21% で併用群の奏効率は約倍であった (P<0.0001)。さらに生存期間の中央値 (mean survival time : MST) においても 5-FU 単

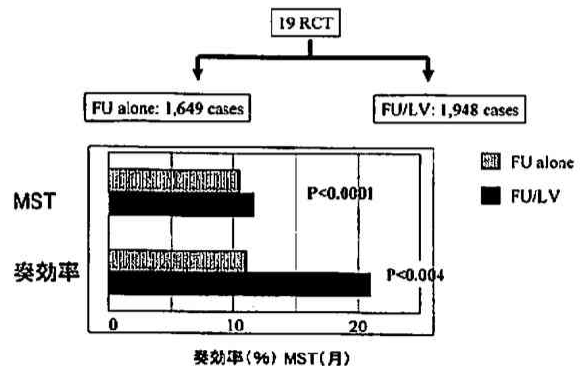


図1 進行・再発大腸癌に対する 5-FU 単独対 5-FU+ロイコボリンのメタ解析結果

独群 10.5 ヶ月に対して 5-FU/LV 群は 11.7 ヶ月と推計学的に有意な延長 ( $P < 0.004$ ) が示された。(図1).

## 2. ロイコボリン

本邦では大腸がんに対して LV の光学異性体の活性体である *l* 体のみを成分としたアイソボリン (*l*-LV) と 5-FU との併用療法の治験がなされた。この時検討された Roswell Park (RPMI) レジメンは、5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> + LV 500 mg/m<sup>2</sup> (*l*-LV 250 mg/m<sup>2</sup>) 毎週投与、6 回投与後 2 週休薬であり、LV を 2 時間持続点滴で投与し、その 1 時間目に 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> を急速静注 (bolus) する方法である<sup>9)</sup>。*l* 体を使用する場合 *d*1 体の LV の半量投与となる。本邦での第二相試験におけるこの投与方法の大腸がんに対する奏効率は 30-32.8% であり<sup>9, 10)</sup>、この結果本邦では RPMI レジメンの 5-FU/*l*-LV が大腸癌に対して認可された。本レジメンは Phase III 試験において 5-FU 単独よりも奏効率が高いことが証明されている<sup>11)</sup>。一方、欧州では infusional 5-FU が中心に開発されてきた。infusional 5-FU の一つである de Gramont レジメンは 1 日量として *l*-LV 100 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間点滴静注し、直後に 5-FU を 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静注、さらに 600 mg/m<sup>2</sup> 5-FU を 22 時間かけて持続静注する方法で、これを 2 日間連続投与し、この 2 日間投与を 2 週間毎に繰り返す<sup>12)</sup>。本法の奏効率は 32.57% である。米国で開発された Mayo レジメンは RPMI レジメンとは異なる bolus 投与方法であり、5-FU 425 mg/m<sup>2</sup> + LV 20 mg/m<sup>2</sup> を 5 日間連日投与し 4 週間毎に繰り返す方法である。de Gramont 療法と Mayo 療法との無作為比較試験 randomized control trial : RCT (GERCOR)<sup>13)</sup> では、MST はそれぞれ 15.5 ヶ月、14.2 ヶ月 ( $p = 0.067$ ) と差がなかったが、奏効率 ( $p = 0.0004$ )、無増悪生存期間 ( $p = 0.0012$ )、Grade 3-4 の毒性の頻度 ( $p = 0.0004$ ) において、Mayo 療法よりも de Gramont 療法が優れているとの成績であった。またドイツで開発された AIO レジメンは *l*-LV 250 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間点滴静注後、5-FU を 2,600 mg/m<sup>2</sup> を 24 時間持続静注し、このクールを毎週 6 回投与して 2 週休薬する。AIO レジメンと Mayo レジメンとの RCT (EORTC 40952)<sup>14)</sup> では、奏効率、生存期間については両群間に有意差は認められなかったが、無増悪生存期間 (5.6 ヶ月 vs 4.0 ヶ月,  $p = 0.03$ ) については AIO 療法が優れているとの結果であった。さらに持続静注をシンプルにした sLV5FU2 レジメンも用いられている。*l*-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間点滴静注直後に 5-FU を 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静注し、続いて 5-FU を 2,400-3,000 mg/m<sup>2</sup> を

46 時間持続静注する方法であり、これを 2 週間ごとに繰り返す。奏効率は 37% である。

## 3. イリノテカンとオキサリプラチン

ガイドラインにおいては 5-FU/LV+CPT-11 の大腸癌に対する効果はエビデンスレベル 1 とされている<sup>1)</sup>。実際、欧州では infusional 5-FU レジメンに *l*-OHP を組み合わせた FOLFOX レジメン (folate=LV+infusional 5-FU+*l*-OHP) (図 2) や FOLFIRI レジメン (folate=LV+infusional 5-FU+CPT-11) が切除不能・再発大腸がんに対する標準的レジメンとされている<sup>15, 16)</sup>。これらのレジメンは副作用も高い一方、奏効率が 50~60%、平均生存期間が 20 ヶ月に届いており、すぐれた成績が報告されている。Goldberg らは、当時米国で主流であった Saltz レジメン (IFL)<sup>17)</sup> と FOLFOX および CPT-11 + *l*-OHP の三群比較試験とおこなった<sup>18)</sup>。結果、FOLFOX レジメンの奏効率が明らかに高く (図 3)

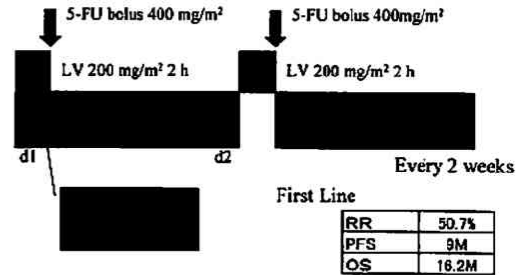


図2 FOLFOX 4 レジメン

Andre T, et al. J Clin Oncol, 17 : 3560-3568 (1999)  
Phase II de Gramont. J Clin Oncol 18 (16), 2938-2947 (2000) Phase III

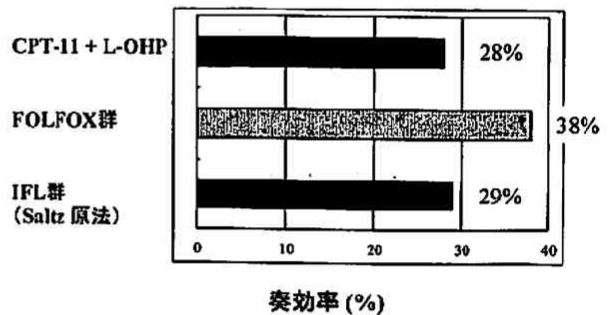


図3 N9741 トライアル (Mayo Clinic, NCCTG, CALGB, ECOG, SWOG, NCIC の共同研究) における奏効率

副作用も少なかった。さらに FOLFOX と FOLFIRI の sequential 投与の RCT が行われ、どちらの順序でも生存期間が 20 ヶ月を超える成績が得られている<sup>19)</sup>。これらの成績に基づき、米国における進行・再発大腸がんに対する標準的一次治療は FOLFOX, FOLFIRI レジメンが category 2A とされている<sup>20)</sup>。厚生労働省では「抗がん剤併用療法検討会」の結論に基づいて 2005 年に infusional 5-FU レジメンである de Gramond, AIO, sLVFU2 を承認し<sup>21)</sup>、2005 年 3 月には L-OHP を FOLFOX4 レジメンとして承認した。これによって本邦でも大腸癌化学療法の標準的レジメンである FOLFOX, FOLFIRI レジメンが使用可能となった。これを受けて、大腸癌治療ガイドライン医師用 2005 年版<sup>22)</sup>における切除不能転移再発大腸癌に対する化学療法には次の 5 つのレジメンが本邦において使用可能と表記されている。(1) FOLFOX, (2) FOLFIRI, (3) IFL (Saltz regimen), (4) 5-FU/LV (RPMI, de Gramond, sLV5FU, AIO), (5) UFT/LV。これら FOLFOX, FOLFIRI の導入、sequential な両レジメンの投与により、進行・再発大腸癌の golden standard は奏効率 50 %、MST 20 ヶ月の時代になってきた。

#### 4. 経口フッ化ピリミジン

本邦においては 82 施設において医療保険の包括評価が導入され、入院癌化学療法が包括されたため入院化学療法が医療経済上大きな問題となってきた。実際、FOLFOX, FOLFIRI は 48 時間持続点滴静注のレジメンであるため、2泊3日の入院が必要とされる場合もあるが、薬価の高額なこれらのレジメンが包括化されることは病院運営上問題となってくる。そこで多数の症例に手馴れた施設では埋め込み式のポートを挿入してインフューザーポンプによる外来治療を行っている。入院経費が高額である欧米においても患者の QOL の維持、医療経済の改善の面から経口フッ化ピリミジン製剤の導入が注目されてきており、capecitabine (Cape) や経口 UFT/LV が注目を集めている。Cape+CPT-11 (CapIri) と Cape+L-OHP (CapOx) についての randomized phase II では、RR CapIri 42.6%、CapOx 51.3%と奏効率も高く、最終死亡率は統計学的には差がなかったという成績が報告された。これらの成績は従来の FOLFOX に匹敵する奏効率である。また LV/UFT+L-OHP (TEGAFOX) については RR 34%との報告があり、LV/UFT は本邦でも既に 2004 年 9 月に薬価収載予定された。このように今まで日陰者だった経口フッ化ピリミジン製剤についても、欧米の標準的治療である静注

LV/5-FU とほぼ対等の立場が確立されてきている。今後は本邦においても、大腸癌に対して従来の標準的治療である静注 LV/5-FU に加えて、経口の LV/UFT や S-1 が使用可能となり、将来的には現在乳癌のみに認可されている Cape も応用可能になるかもしれない。

#### 5. 分子標的モノクローナル抗体

Bevacizumab (Avastin) はヒト 95%、マウス 5%のキメラ・モノクローナルの抗 VEGF 抗体である。ECOG の E2200 という phase II study では、IFL (LV/5-FU+CPT-11) との併用によって、CR が 5 例、PR が 35 例で、合わせて奏効率が 43%という成績が得られた。この試験では Saltz regimen を減量した modified regimen に比べて有害事象には統計学的に差がなかったものの、bevacizumab を加えることによって凝固線溶系の有害事象が増えたことが報告されている。この phase II study は phase III study に引き継がれ、placebo control で IFL+placebo が 412 例、IFL+bevacizumab が 403 例で、MST が 15.6 ヶ月に対し、20.3 ヶ月と著しい延長が認められ、奏効率も 35%から 45%に向上した。特に奏効率が 10%しか向上しなかったにも拘らず、MST が 4.7 ヶ月も延長されたことは注目される。これらの成績から NCCN ガイドライン 2006 年版では、FOLFOX, FOLFIRI, IFL, 5-FU/LV に bevacizumab を加えるレジメンが進行大腸癌に対する category 2A の標準治療とされている<sup>20)</sup>。今後は bevacizumab, cetuximab 抗体の効率的な臨床導入が本邦大腸癌化学療法の課題となるものと考えられる。

#### 抗癌剤耐性機構における遺伝子多型

このように多彩な薬剤が使用可能となった大腸癌化学療法についても、癌種の個性に基づいた個別的化学療法耐性の予測が臨床的に要求されるようになってきた。抗癌剤は、他の薬剤と同様に生体内で吸収・代謝（活性化・不活性化）・排泄される。一方、生体側の活性・不活性化酵素、基質（抗癌剤）を細胞より排出する膜輸送蛋白、DNA 修復酵素、活性体が標的とする癌細胞の蛋白はいずれもそれぞれの遺伝子により制御されており、その遺伝子の多型性（polymorphism）が蛋白発現に影響を与えることにより抗癌剤の感受性に影響を与えることがあきらかになってきた<sup>23)</sup>。遺伝子多型とは DNA の塩基配列の変異であり、多くの変異は遺伝子配列における単一の塩基配列の変異（single-nucleotide polymorphism: SNPs）を原因としている。以下、大腸癌化学療法にお

ける主要な抗癌剤の耐性機構と遺伝子多型について概説する。

**1. Thymidylate Synthetase (TS)-5-FU の標的酵素**  
 チミジル酸合成酵素 (thymidylate synthetase; TS) は分子量 67,000 の蛋白質であり、細胞質内では二量体として存在する。TS はピリミジンヌクレオチド合成酵素の一つであり、カルバモイル酸とアスパラギン酸の縮合から始まるピリミジン *de novo* 合成の終盤過程において、 $N_5, N_{10}$ -CH<sub>2</sub> tetrahydrofolate (5, 10-CH<sub>2</sub>FH<sub>4</sub>) が deoxyuridine monophosphate (dUMP) を deoxythymidine monophosphate (dTMP) すなわち thymidylate にメチル化する反応を触媒する。dTMP は *de novo* における核酸前駆体であり、主要な DNA 合成物質の一つであるため、TS は DNA 合成の盛んな癌細胞に対する抗癌剤の分子標的として重要な位置をしめる。TS が高い腫瘍に対しては、より多量の FdUMP が必要であるため、5-FU 感受性が低いとの多くの報告があるが、必ずしも 5-FU 感受性に相関しないとの報告もみられる。

TS 遺伝子のプロモーター領域の繰り返し配列には 28 ベースペアの 2 つ (2R) と 3 つ (3R) のタンデムリピートの多型性が存在する<sup>20)</sup>。多型には 3R/3R, 3R/2R, 2R/2R の 3 種類があり、3R は 2R に比べて TS 遺伝子の翻訳効率が高いことが知られている。すなわち 3R を含む遺伝子多型を有する群では TS mRNA の発現と TS 酵素活性が高く、5-FU による治療効果が低いことが推定される。この多型性には人種差があり、3R/3R の頻度は白人と南西アジア人では 38%、日本人と中国人では 67% と報告されている。ある報告では 5-FU 耐性群の 2R/2R の率は 22% であったのに対して、感受性群では 40% であった。また他の報告では 2R/2R における 5-FU の奏効率は 50% であり、3R/3R における奏効率 9%、2R/3R における奏効率 15% よりも、2R/2R 群における奏効率は高かった。5-FU を基盤とした補助化学療法においても 2R/2R 群では生存転帰の延長が認められたが、3R/3R 群ではその効果は認められなかった。

**2. Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD)-5-FU の分解律速酵素**

DPD は (フッ化) ピリミジン分解経路の第一段階かつ律速段階を触媒する酵素である。DPD は肝および単核球において高い活性を示し、小腸粘膜などの幅広い臓器においても活性分布を示すことが知られているが、分

解を律速する臓器は相対的な容量の大きさから肝であると考えられている。また投与された 5-FU の約 85% は DPD によって分解されることから、5-FU の血中濃度消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は僅か 20 分程度に過ぎない。5-FU を分解する主たる臓器は肝であるが、DPD 活性測定に供する試料の採取は容易ではない。そこで、肝臓の DPD 活性と弱い正の相関関係を示す、末梢血単核球が surrogate marker として用いられ、その DPD 活性 (PMNC-DPD) は 5-FU のクリアランスと逆相関することが報告されている。さらに PMNC-DPD 活性は日内変動を示し、持続静注時の血中 5-FU 濃度の変動に関与することも知られている。

DPYD 遺伝子は 1p22 染色体に位置し 23 塩基対よりなる。現在まで DPD の遺伝子多型には 39 種類の報告があり、このうち IVS14+1 における G→A の点突然変異 (DPYD\*2A) がもっとも高率であり、エクソン 14 を欠損するため 55 アミノ酸よりなる活性を持たない DPD を産生するため重度の DPD 欠乏障害、5-FU の重篤な副作用の原因となる<sup>21)</sup>。この DPYD\*2A は白人の 0.9% に存在し、5-FU に Gr. 3-4 の毒性を示した症例の 24-28% にこの変異が認められている。このほかにも c.1601G>A の変異による低 DPD、5-FU 中毒症の報告がされている。しかし、ある報告では 5-FU 毒性を発現した 57% の症例に DPYD 遺伝子多型が認められたとする一方、他の報告では DPD 欠乏症例で DPYD の遺伝子多型が認められた症例は 17% とするなど、DPD 欠損・低 DPD 活性は、遺伝子多型からは十分に説明できていない<sup>22)</sup>。また欧米においては、人口の約 3% が低 DPD 活性症例とする報告もあるが、本邦において報告された DPD 欠損症は僅か 2 症例に過ぎず、人種差についても興味を持たれる。

**3. トポイソメラーゼ-CPT-11 の標的酵素**

トポイソメラーゼ (トポ) は topology (位相) を語源とする酵素であり、DNA 鎖の切断と再結合という触媒反応を介して DNA の高次構造の変換を行っている。ヒト細胞には I 型 (トポ I) と II 型 (トポ II) が存在し、両酵素ともに細胞内 DNA の複製、転写、染色体の凝縮と分離など DNA 機能の発現に伴う DNA の超らせんや環状分子の連環化反応に関与している。トポは細胞増殖に必須の酵素であるため、癌細胞のように増殖が盛んな細胞においては発現レベルや活性が高く、これが正常細胞との選択毒性の標的として癌化学療法の対象となる。トポが癌化学療法の標的として広く着目されるようになったのは、CPT-11 が、最初のトポ I 阻害剤として大腸癌

を初め胃癌・肺癌などへの臨床に導入されてきたこと<sup>25)</sup>がきっかけである。CPT-11はカンプトテシン(CPT)の半合成誘導体であり、生体内では活性型であるSN-38に変換されることにより抗腫瘍性を発現する。CPT-11耐性株におけるトポイソメラーゼIの遺伝子変異はコドン361と363, 533, 722と729の点突然変異が報告されているが、その変異の有無はトポイソメラーゼIの蛋白発現とかならずしも一致していなかった<sup>26)</sup>。また臨床的にCPT-11耐性を示した非小細胞肺癌の臨床検体を用いた検討では、遺伝子多型は認められず、トポイソメラーゼImRNAの高発現が観察されている<sup>27)</sup>。これらのことから、トポイソメラーゼIについては遺伝子多型が耐性に結びつく根拠は今のところ見出されていない。

#### 4. UDP-glucuronosyltransferase (UGT)–CPT-11の副作用関連酵素－

グルクロン酸抱合は脂溶性の内因性・外因性基質を代謝・不活化する主要な経路であり、その酵素であるUDP-glucuronosyltransferase (UGT)には60種類のisoformが報告されており、UGT1とUGT2の二つのfamilyに大別される<sup>22)</sup>。CPT-11はcarboxyesteraseによりSN-38に活性化され、SN-38は肝臓でUGT1A1によりSN-38Gへとグルクロン酸抱合されて胆汁中へ排泄される。遺伝性で間接ビリルビン高値を示すジルベール症候群ではUGT1A1遺伝子のプロモーター領域に変異を有しUGT1A1酵素の発現が低下している。UGT1A1のプロモーター領域における最も多い多型性はTATA boxへのTAの挿入(TA)7であり、このUGT1A1\*28遺伝子発現はUGT酵素活性を30%減弱する。UGT1A1\*28のホモザイゴット(\*28/\*28)は人口の0.5-19%に認められジルベール症候群になることがあるが、必ずしも全例が高ビリルビン血症をきたすわけではない。UGT1A1の転写活性はTATA boxにおけるTAの数に反比例するために、(TA)7のホモザイゴット(7/7)は(6/7)(6/6)に比べてSN-38が不活性化されにくく血中濃度が上昇するため好中球減少をきたしやすいことが報告されている<sup>28)</sup>。UGT1A1\*28を有する(7/7)の症例ではUGT1A1\*28を持たない症例(6/6)に比してSN-38のAUCが増加するためにCPT-11の投与量を減量する必要がある。米国食品医薬局(FDA)ではUGT1A1\*28を有する症例に対してはCPT-11の投与量を減量するように勧告している。一方グルクロン酸化されたSN-38Gは胆汁排泄されて腸管に入ると腸内細菌のβ-glucuronidaseにより脱グルクロン化されSN-38となり、CPT-11の重大な副作用で

ある下痢を発現する。UGT1A1の遺伝子多型がなく酵素活性が高いと血中のSN-38は速やかにSN-38Gとして胆汁から腸管内へと移行するために、SN-38による好中球減少は低下するが、腸管内細菌により再び活性化されたSN-38が消化管毒性をもたらす可能性がある。このようにCPT-11の毒性はSN-38の不活性化酵素であるUGT1Aばかりではなく、SN-38へ活性化するcarboxyesterase、膜排泄蛋白、腸管内細菌のβ-glucuronidaseなどが複合して関連しているため、単一の酵素をコードする遺伝子多型によって抗腫瘍性と副作用を予知することは困難である。

#### おわりに

FOLFOX, FOLFIRの導入、sequentialな両レジメンの投与により、進行・再発大腸癌のgolden standardは奏効率50%、MST 20ヶ月の時代になってきた。さらにbevacizumab, cetuximabといった分子標的モノクローナル抗体の導入により、その奏効率はさらに向上

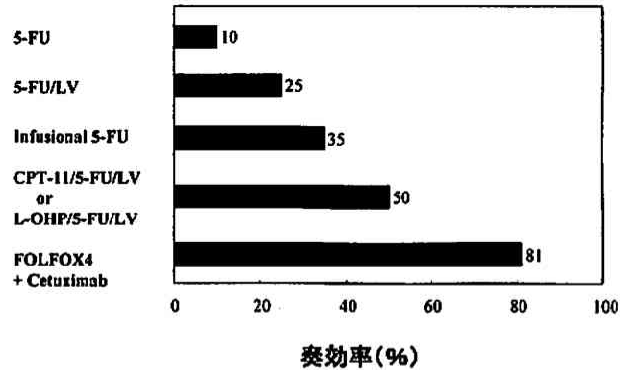


図4 大腸癌化学療法奏効率の進歩

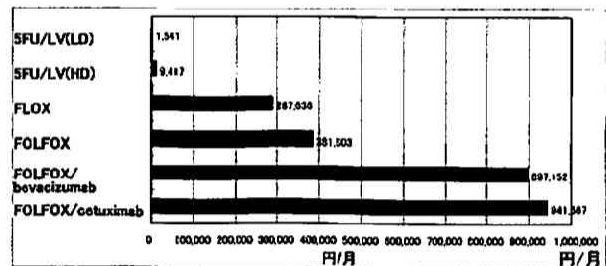


図5 大腸癌補助化学療法に要する医療費  
数値は1症例1月あたりの必要医療費(単位:円,  
\$1 = ¥113で換算)

され、FOLFOX+cetuximab の第二相試験<sup>29)</sup>では奏効率 81% (うち CR10%)、progression-free survival 12ヶ月、disease control rate (CR+PR+SD) 98% という驚異的な奏効率が報告されている (図4)。しかしながら、これらの薬剤価格は著しく高価であり、本邦で承認済みの FOLFOX4 で月に 40 万円、抗体を加えたレジメンでは月 90 万円となることが予測されている (図5)。Benson は 2005 年 ASCO 年次総会についてのサマリーにおいて、米国における大腸癌補助化学療法の対象となる Stage II, III 症例は年間 55,000 人と推定されること、これらの症例全例に FOLFOX/cetuximab を投与すると、総医療費は \$ 5.5 billion (6,215 億円) に到達することを指摘している<sup>30)</sup>。Stage II, III 症例全例にこの治療を補助化学療法として投与することは直ちに医療経済の破綻をきたすことは言うまでもなく、何千例を対象とした RCT で数パーセントの差があったからと言って、このような高額薬剤を標準治療とすることは RCT 原理主義の行きすぎである。年間 2,500 円のエイズ治療薬を購入できずに 1 分に一人の子供が死んで行くときに、先進国では手術で治癒したかもしれない大腸癌症例に年間一人 1,000 万円の補助化学療法を施行することは、どちらの世界からも一歩離れた日本では「いかなものか」というのが偽らざる心境である。

これらの RCT 原理主義に基づいて行き着いた「標準的治療」の経済的限界に対して、薬剤耐性予測による個別化医療の必要性が重要視されるようになってきた。薬剤の耐性に関与するのは、実際に薬剤の標的となったり、薬剤を代謝したり、薬剤を細胞外へ排出するなどの各種の蛋白ないし酵素であるが、これらの酵素活性を臨床的に測定するのは困難な場合が多い。そこで、これらの蛋白発現を制御する mRNA の発現、さらには mRNA をコードする cDNA の遺伝子多型により抗癌剤感受性を予測する試みがなされてきた。DNA の遺伝子多型の多くは SNPs であり、germ line の polymorphism であるため、末梢血の単核球を用いた測定が可能であり、腫瘍細胞の採取といった侵襲的な方法を取らずに判定可能なメリットがある。このように、従来型の細胞障害性抗癌剤についても律速遺伝子を診断することによりテーラーメイド癌化学療法が可能になってきたが、DPD や UGT の項で論じたように単一の酵素、単一の遺伝子多型で耐性や副作用の発現を予測することは困難である。癌細胞の感受性測定には DNA、mRNA、蛋白量、蛋白 (酵素) 活性、細胞活性、腫瘍、臨床反応の各段階があり、DNA の遺伝子多型測定は最終的な endpoint である臨床効果、副作用を究極の原因で予見しようとする試みで

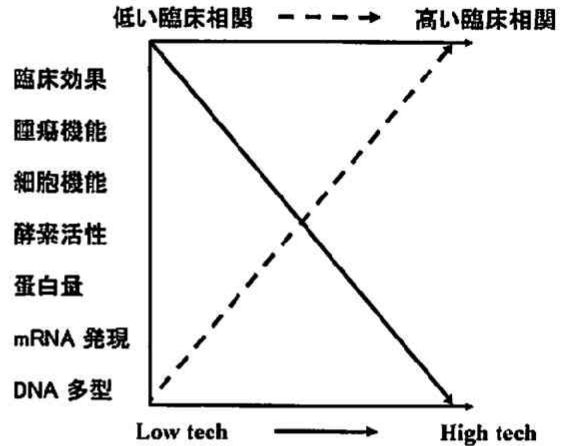


図6 癌細胞の感受性測定

癌細胞の感受性測定には DNA、mRNA、蛋白量、蛋白 (酵素) 活性、細胞活性、腫瘍、臨床反応の各段階があるが、low tech な細胞活性は臨床相関にもっとも近似する。(久保田哲朗: 抗癌剤感受性と遺伝子多型. *Biotherapy*, 19 (6): 471-476, 2005)

ある。その分種々の測定のうちでは最も high tech ではあるが、実際に遺伝子多型が臨床効果・副作用に影響を与えるためには、その下流で転写・翻訳・蛋白発現・酵素活性など種々の段階が必要とされる (図6)<sup>31)</sup>。現時点では、現在厚生労働省から 11 施設で認可されている細胞生物学的な *in vitro* 抗癌剤感受性試験を臨床に応用しつつ、上流の遺伝子・蛋白研究によるあらたな個別化がん治療を探索すべきであろう。

文 献

- 1) 日本癌治療学会がん診療ガイドライン委員会: 抗がん剤適正使用のガイドライン大腸がん *Int J Clin Oncol* 9 (Suppl II): 9-13, 2004
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン医師用 2005 年版, 金原出版, 2005.
- 3) Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group: Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 10: 904-911, 1992
- 4) Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D.: Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Br Med J* 306: 752-755, 1993
- 5) Simmonds PC: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis *Colorectal Cancer Collaborative Group. Br Med J* 321: 531-535, 2001

- 6) Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project : Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer : evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 10 : 896-903, 1993
- 7) The Meta-Analysis Group in Cancer : Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer : An updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 22 : 3766-3775, 2004
- 8) Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, Burke P, Creaven P, Stulc J, Emrich LJ, Mittelman A, et al : 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. *J Clin Oncol* 5 : 1559-1565, 1987
- 9) 吉野正暲, 太田和雄, 栗原稔, 赤沢修吾, 冨永健, 佐々木常雄他 : 多施設共同研究による大量 *l*-leucovorin・5-FU 併用療法の進行結腸・直腸癌に対する後期第II相試験 (東日本グループ). *癌と化学療法* 22 : 785-792, 1995
- 10) 小西孝志, 藪下和久, 田口鐵男, 太田潤, 高島茂樹, 阿部達生 他 : 多施設共同研究による *l*-Leucovorin・5-FU 併用療法の進行結腸・直腸癌に対する後期第II相試験 (西日本グループ). *癌と化学療法* 22 : 925-932, 1995
- 11) Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, et al : The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma : a prospective randomized phase III trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol* 7 : 1419-1426, 1989
- 12) De Gramont A, Krulik M, Cady J, Lagadec B, Maisani JE, Loiseau JP, et al : High-dose folinic acid and 5-fluorouracil bolus and continuous infusion in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24 : 1499-1503, 1988
- 13) de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, et al : 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. *J Clin Oncol* 15 : 808-815, 1997
- 14) Kohne CH, Wils J, Lorenz M, Schoffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C, et al : Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer : European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol* 21 : 3721-3728, 2003
- 15) Andre T, Bensmaine MA, Louvet C : Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J Clin Oncol* 17 : 3560-3568, 1999
- 16) de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al : Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18 : 2938-2947, 2000
- 17) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al : Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 343 : 905-914, 2000
- 18) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al : A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22 : 23-30, 2004
- 19) Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22 : 229-237, 2004
- 20) National Comprehensive Cancer Network : Clinical Practice Guidelines in Oncology - v. 1. 2006 ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf))
- 21) 抗がん剤報告書 : フルオロウラシル及びアイソボリン (大腸がん) (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5o.html>)
- 22) Nagasubramanian R, Innocenti F, Ratain MJ : Pharmacogenetics in cancer treatment. *Annu Rev Med* 54 : 437-52, 2003.
- 23) Kawakami K and Watanabe G : Identification and functional analysis of single nucleotide polymorphism in the tandem repeat sequence of thymidylate synthase gene. *Cancer Res* 63 : 6004-6007, 2003.
- 24) Raida M, Schwabe W, Hausler P, Van Kuilenburg AB, Van Gennip AH, Behnke D, et al : Prevalence of a common point mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) gene with the 5'-splice donor site of intron 14 in patients with severe 5-fluorouracil (5-FU)-related toxicity compared to control *Clin Cancer Res* 7 : 2832-2839, 2001.
- 25) Schneider, E., Hsiang, YH. and Liu, LF. : DNA topoisomerases as anticancer drug targets. *Adv Pharmacol* 21 : 149-183, 1990
- 26) Takatani H, Oka M, Fukuda M, Narasaki F, Nakano R, Ikeda K, et al : Gene mutation analysis and quantitation of DNA topoisomerase I in previously untreated non-small cell lung carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 88(2) : 160-165, 1997.
- 27) Ohashi N, Fujiwara Y, Yamaoka N, Katoh O, Satow Y, Yamakido M, et al : No alteration in DNA topoisomerase I gene related to CPT-11 resistance in human lung cancer. *Jpn J Cancer Res* 87(12) : 1280-1287, 1996.
- 28) Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka



- H, et al : Polymorphisms of UDP-glucuronosyl-transferase gene and irinotecan toxicity : a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 60 (24) : 6921-6926, 2000.
- 29) Diaz Rubio E et al. : Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer : An international phase II study. *Proc ASCO 2005*, Abstract #3535
- 30) Benson, AB : Gastrointestinal (colorectal) cancer, 2005 Annual Meeting Summaries of ASCO (Ed) Roth BJ, American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA, p. 64-70, 2005.
- 31) 久保田哲朗 : 抗癌剤感受性と遺伝子多型. *Biotherapy* 19 (6) : 471-476, 2005.
-