

IV 治療 ④化学療法

国立がん研究センター東病院 松原 裕樹, 坂東 英明, 吉野 孝之

ポイント

- BRAF変異型大腸癌において、BRAF阻害薬併用療法の治療開発が進んできた。
- 一次治療においてFOLFOX+エンコラフェニブ+セツキシマブが標準治療となり、化学療法の忍容性がない場合はエンコラフェニブ+セツキシマブも考慮される。
- BRAF阻害薬の投与歴がない場合は、二次治療においてはエンコラフェニブ(±ビニメチニブ)+セツキシマブが標準治療である。

① はじめに

本稿では、予後不良な大腸癌の筆頭であるBRAF V600E変異型切除不能大腸癌に対する化学療法に関して述べる^{1,2)}。

② BRAF V600E変異型大腸癌におけるシグナルパスウェイ

BRAF遺伝子に変異があると、MAPK経路が常に活性化状態となり、癌の発症や増殖を引き起こす。そこでBRAF変異タンパク質を直接阻害するBRAF阻害薬の利用が検討された。BRAF阻害薬単剤よりもMEK阻害

薬を併用することでMAPKのシグナルパスウェイをより強力に遮断することができ、すでに同様にBRAF変異を認める悪性黒色腫では、BRAF阻害薬+MEK阻害薬の治療開発が進み、標準治療となっていた³⁾。大腸癌においても、同様にBRAF阻害薬+MEK阻害薬の治療開発が進められたが、十分な抗腫瘍効果が得られなかった。大腸癌においてはBRAF阻害薬(+MEK阻害薬)ではMAPK経路の上流に位置するEGFRが代償的に活性化し、結果的にMAPK経路のシグナル伝達が増強し、下流のERKが活性化することが基礎的に示されている(図1)⁴⁾。そこで、BRAF阻害薬に抗EGFR抗体薬の併用が必要と考えられBRAF阻害薬(+MEK阻害薬)+抗EGFR抗体薬の治療開発が進んだ。

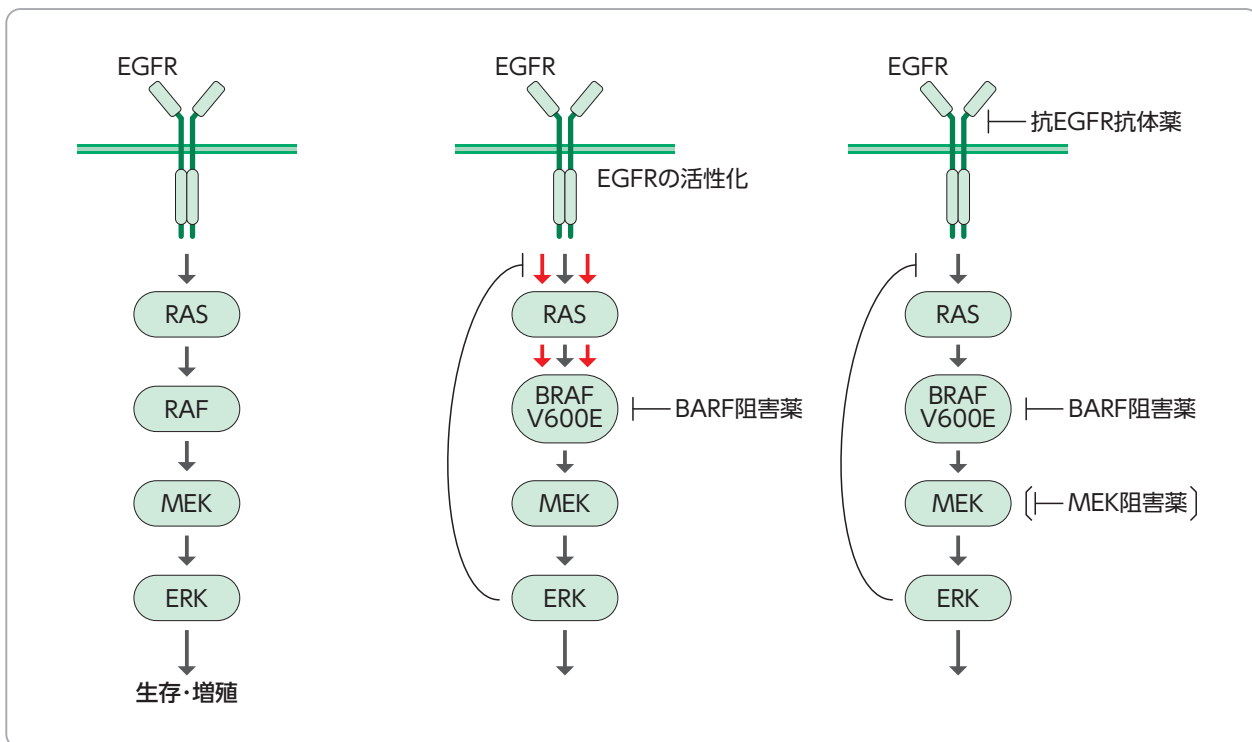


図1 BRAF V600E変異型大腸癌におけるMAPK経路の活性化状況

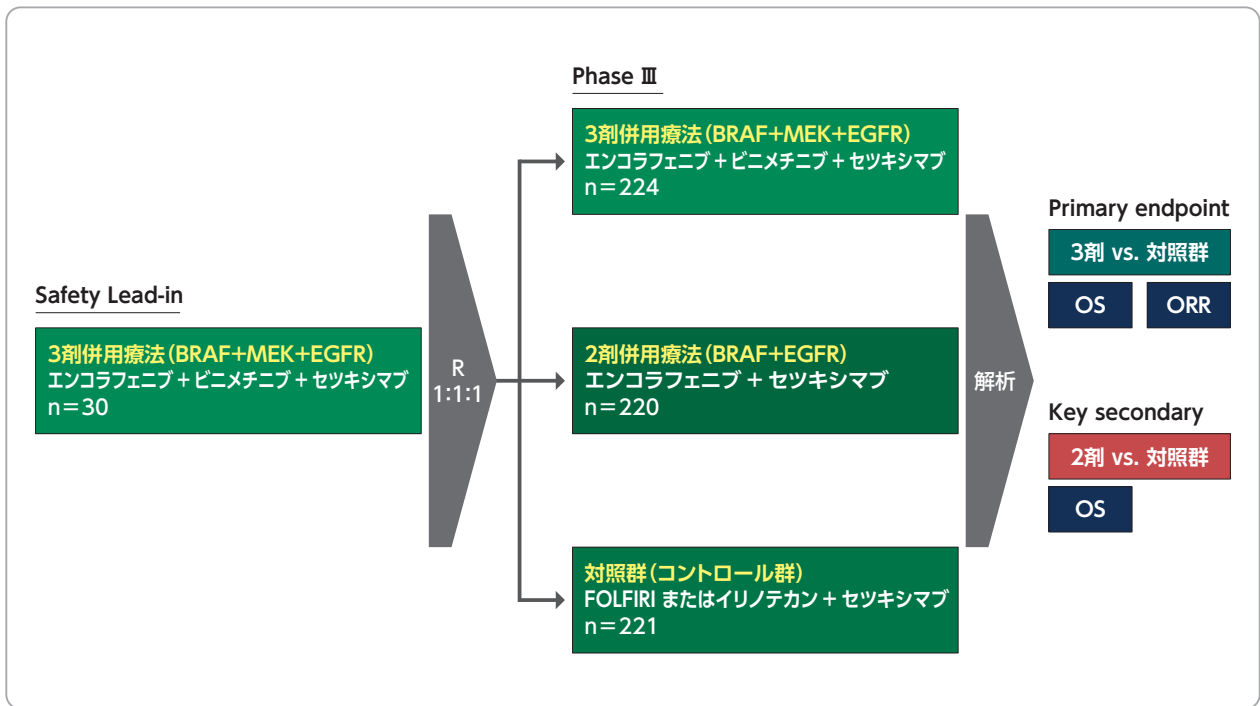


図2 1,2レジメンの治療歴を有するBRAF V600E変異型切除不能大腸癌に対するエンコラフェニブ(±ピニメチニブ)+セツキシマブを検証する国際共同第Ⅲ相試験(BEACON-CRC試験)

③ BRAF V600E変異型大腸癌における BRAF阻害薬+抗EGFR抗体薬

BRAF V600E変異型大腸癌の治療を大きく変えたのが、国際共同第Ⅲ相試験であるBEACON-CRC試験である。一次または二次治療後に進行したBRAF V600E変異を有する切除不能大腸癌症例を対象として、セツキシマブ(抗EGFR抗体薬)+エンコラフェニブ(BRAF阻害薬)+ピニメチニブ(MEK阻害薬)(3剤併用療法)またはエンコラフェニブ+セツキシマブ(2剤併用療法)の、FOLFIRI+セツキシマブまたはイリノテカン+セツキシマブ(対照群)に対する有効性および安全性を比較検証した(図2)⁵⁾。Safety-Lead inの後、PhaseⅢパートが行われ、主要評価項目は3剤併用療法群vs. 対照群の全生存期間(overall survival: OS)および奏効割合(objective response rate: ORR)であり、中間解析でOSの中央値は、3剤併用療法で9.0ヵ月、2剤併用療法で8.4ヵ月、対照群で5.4ヵ月であった。主要評価項目である3剤併用療法と対照群のOSの比較において、OSを有意に延長した[ハザード比(hazard ratio: HR): 0.52, 95%CI: 0.39-0.70, p<0.001]。なお、副次評価項目であったが、OSにおいて2剤併用療法もHR: 0.60, 95%CI: 0.45-0.79, p<0.001と良好な結果であった。ORRでも3剤併用療法で26%、2剤併用療法で20%、対照群で2%であり、3剤併用療法は対照群と比較して有意に良好であった(p<0.0001)。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は、3剤併用療法で58%、2剤併用療法で50%、対照群で61%に認められた。BRAF阻害薬による特徴的な副作用として、皮膚悪性腫瘍、手掌・足底発赤知覚不全症候群、眼障害、腫瘍崩壊症候群があげられ、MEK阻害薬では、眼障害、心機能障害、肝機能障害、横紋筋融解症、高血圧、出血、腫瘍崩壊症候群があげられる。その他、悪心、食欲不振といった消化器症状や併用する抗EGFR抗体薬による皮膚障害、低マグネシウム血症に注意する必要がある。

米国および欧州では、3剤併用療法と2剤併用療法でOS、無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)で大きな差を認めなかったことより、2剤併用療法のみが承認となった。

一方、わが国では前治療のあるBRAF V600E変異を有する切除不能大腸癌に対して、2剤併用療法、3剤併用療法がともに保険適用となった。承認時に大腸癌研究会よりガイドライン委員会のコメントが発出され、わが国においても、まずは2剤併用療法の適否を検討すべきであるとされた。しかし、2剤併用療法よりも3剤併用療法の方がORRおよび奏効の深さ(標的病変の腫瘍径和の縮小率)が良好な傾向を示しており、さらに2剤vs. 3剤のサブグループ解析では、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status(ECOG PS)が1、転移臓器3個以上、血清CRP高値(>1mg/dL)、原発巣切除歴なし、のグループでは2剤併用療法よりも3剤

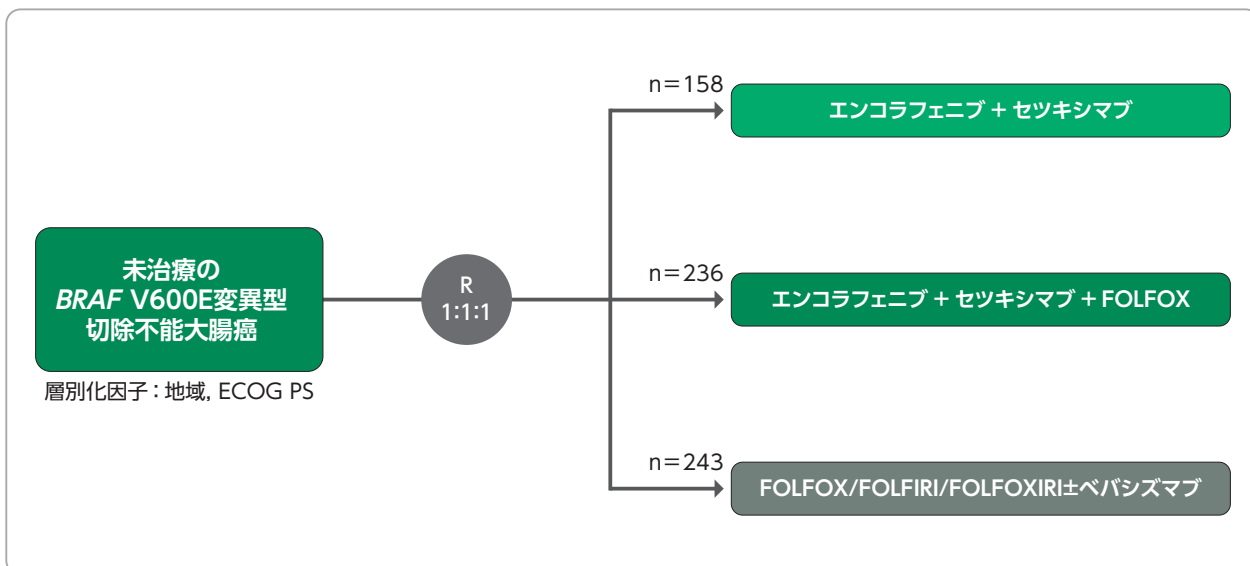


図3 未治療のBRAF V600E変異型切除不能大腸癌に対するFOLFOX+エンコラフェニブ+セツキシマブ(EC)と標準治療(SOC)を比較検証する第Ⅲ相試験(BREAKWATER試験)

併用療法の死亡リスクが低い傾向にあったことより、これら比較的腫瘍量が多いと考えられる患者集団では3剤併用療法がより考慮される⁶⁾。

④ BRAF V600E変異型大腸癌における一次治療の開発

その後、一次治療におけるBRAF阻害薬の開発が進められた。BREAKWATER試験は未治療のBRAF V600E変異型切除不能大腸癌に対するFOLFOX+エンコラフェニブ+セツキシマブ(FOLFOX+EC)と標準治療(FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI ± ベバシズマブ)を比較検証した国際共同第Ⅲ相試験である(図3)⁷⁾。主要評価項目であるPFSにおいて、FOLFOX+EC群で中央値 12.8ヵ月、標準治療群で中央値 7.1ヵ月とFOLFOX+EC群で優位に良好であった(HR 0.53, 95%CI 0.41-0.68, p<0.001)。OSにおいても、FOLFOX+EC群で中央値 30.3ヵ月、標準治療群で中央値 15.1ヵ月とFOLFOX+ECで優位に良好であった(HR 0.49, 95%CI 0.38-0.63, p<0.001)⁸⁾。本試験ではエンコラフェニブ+セツキシマブ(EC)による治療群も設けられ、PFS中央値 6.8ヵ月、OS中央値 19.5ヵ月と分子標的薬のみでも良好な予後が示された。奏効割合に関してはFOLFOX+EC 65.7%、標準治療37.4%とFOLFOX+ECで良好で、ECでは45.6%であった。FOLFOX+ECにおいて食欲不振、関節痛、皮疹、無力症、発熱といったECによる有害事象がFOLFOXに上乗せされ、Grade3以上の治療関連有害事象はFOLFOX+EC群で82%、標準治療群で67%、EC群で

43%であった。このようにFOLFOX+ECが切除不能BRAF V600E変異大腸癌における一次治療の標準治療となった。

一方で、ECは重篤な有害事象が少なくFOLFOX併用が困難な症例では、一次治療として考慮される結果であった。2025年11月にエンコラフェニブが一次治療へ適応拡大となり、本邦でもFOLFOX+ECが選択可能となった。なお、BREAKWATER試験はMSSのBRAF V600E変異型大腸癌を対象としており、MSI-HかつBRAF V600E変異型大腸癌に対しては免疫チェックポイント阻害薬が標準治療である。

⑤ まとめ

予後不良なBRAF V600E変異型大腸癌においてBRAF阻害薬の治療開発が進んできた。一次治療においてはFOLFOX+エンコラフェニブ+セツキシマブが標準治療となったが、化学療法の忍容性がない場合はエンコラフェニブ+セツキシマブも選択肢となる。一方で、BRAF阻害薬の投与歴がない場合は二次治療以降でエンコラフェニブ(±ビニメチニブ)+セツキシマブが選択可能である。

●参考文献

- 1) Richman SD, et al : J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 5931-5937.
- 2) Venderbosch S, et al : Clin Cancer Res. 2014 ; 20 : 5322-5330.
- 3) Flaherty KT, et al : N Engl J Med. 2012 ; 367 : 107.
- 4) Corcoran RB, et al : Cancer Discov. 2012 ; 2 : 227-235.
- 5) Kopetz S, et al : N Engl J Med. 2019 ; 381 : 1632-1643.
- 6) Tabernero J, et al : J Clin Oncol. 2021 ; 39 : 273-284.
- 7) Kopetz S, et al : Nat Med. 2025 ; 31 : 901-908.
- 8) Elez E, et al : N Engl J Med. 2025 ; 392 : 2425-2437.

ポイント

- Total neoadjuvant therapy (TNT)は、慎重に適応を判断する必要がある。
- Non-operative management (NOM)は、安易に行うべき治療ではない。
- Conversion therapyを行う際には、多職種で適応を判断する必要がある。

① Total neoadjuvant therapy (TNT)について

1) はじめに

下部進行直腸癌に対する治療戦略は、日本と欧米とは異なる。欧米ではいくつかの臨床試験で術前の化学放射線療法(chemoradiotherapy：CRT)が、局所再発の制御に有用であることが報告されて以来、下部進行直腸癌に対する標準治療は、術前CRT後の全直腸間膜切除(total mesorectal excision：TME)である。一方、日本では放射線療法よりも手術療法に重きがおかれており、『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』でも下部進行直腸癌に対する標準治療は、TME+両側側方郭清(lateral lymph node dissection：LLND)である。

しかし、近年、欧米で急速にTNTとCRTあるいはTNT後に手術を行わずに経過観察するNOMが普及してきた。この影響から、『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』でもTNTとNOMについてのClinical Questionが設けられた。

まずTNTが登場した背景であるCRTのメリット・デメリットについて解説したうえで、TNTとNOMについて概説する。

2) CRTのメリット・デメリット

CRTの意義は局所再発の抑制である。腹膜翻転部より口側の直腸では、直腸間膜を越えた周囲組織との血管やリンパ管の交通はほとんどなく、間膜を越えての周囲への微小転移は起こりにくい。しかし、腹膜翻転部より肛門側の下部直腸では、直腸間膜を貫通する内腸骨系の動静脈やリンパ管が存在し、直腸間膜外へ容易に癌の微小転移が起こり得る。このような症例にTMEのみを行った場合、取り残した微小転移から局所再発が生じる。術前CRTはこのような微小転移を消失

させることで局所再発を抑制する。日本で施行された、側方転移が疑われないT3/T4a症例に対し、TMEとTME+両側LLNDを比較したJCOG0212試験では、LLND群において、有意に局所再発率は低下したが、側方領域以外のcentral pelvisの再発は減少しなかった¹⁾。これも先の微小転移のメカニズムを考えれば当然の結果である。

しかし、このCRTにも限界がある。1つは、腫瘍の大きさと浸潤度によりCRTの効果が限定的となる点である。当科でのCRT症例とフォローアップ研究会のデータを解析した報告では、cT3/T4a症例ではCRTにより局所再発率が有意に減少したものの、cT4b症例では、CRT群23.5%、手術単独群16%と局所再発率の減少を認めなかった²⁾。また、CRTでは遠隔転移再発を抑制できないことも問題である。今までのCRTの臨床試験で、CRTによる遠隔転移の抑制や予後改善効果を示した報告はない。CRT後の予後改善のためには、術後オキサリプラチンを併用した術後補助化学療法の施行が推奨されるが、臨床試験でもCRT後のオキサリプラチン併用術後補助化学療法の減量なしの完遂率は半分以上に留まり、このこともCRTによる長期成績の改善が認められない原因となっていると考えられる。

3) TNTの日本での位置づけ

TNTは、CRTに術前化学療法を加えることで、局所制御率の向上、化学療法を先行させることによる全身微小転移の抑制とそれに伴う長期予後の改善を目的に導入された。CRT前に化学療法を追加するinduction therapyと、CRT後、根治術前に化学療法を追加するconsolidation therapyの2種類の投与方法がある(図1)。

これまで、CRTとTNTを比較した4つの第Ⅲ相試験が報告されている^{3~9)}(表1)。POLISH II試験は、542例のcT3/4直腸癌に対して、オキサリプラチン併用の

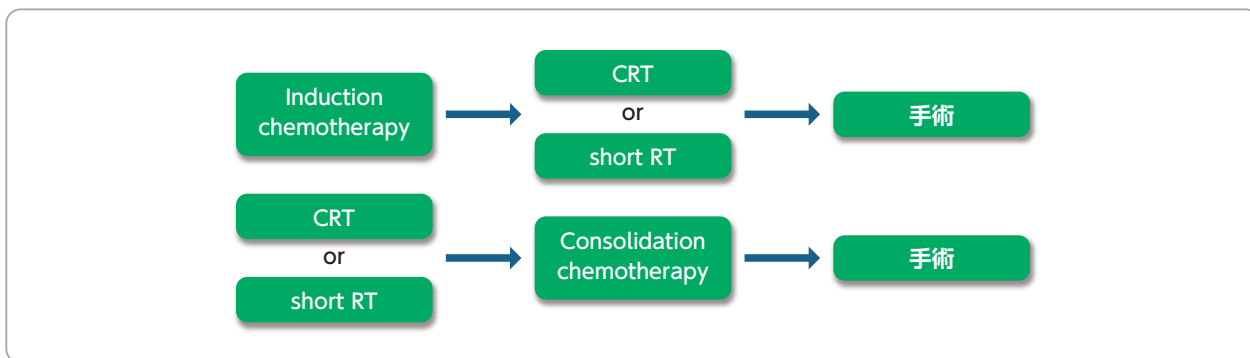


図1 TNTにおけるinduction therapyとconsolidation therapy

表1 TNTの有用性を検証した臨床試験

試験名	Induction/ Consolidation	併用化学療法	照射方法	pCR rate	局所再発率	遠隔転移再発率	全生存率
POLISH II	Consolidation	FOLFOX 3kur	Short	TNT16% vs CRT12%	TNT35% vs CRT32% (8年)	TNT36% vs CRT34% (8年)	TNT49% vs CRT49% (8年)
RAPIDO	Consolidation	Capox or FOLFOX 18week	Short	*TNT28.4% vs CRT14.3%	TNT11.7% vs CRT8.1% (5年)	*TNT23.0% vs CRT30.4% (5年)	TNT81.7% vs CRT80.2% (5年)
PRODIGE 23	Induction	FOLFIRINOX 12week	Long	*TNT27.5% vs CRT11.7%	TNT5.3% vs CRT8.1% (7年)	*TNT20.8% vs CRT27.7% (7年)	*TNT81.9% vs CRT76.1% (7年)
STELLAR	Consolidation	Capox 4kur	Short	*TNT22.5% vs CRT12.6%	TNT8.4% vs CRT11.0% (3年)	TNT22.9% vs CRT24.7% (3年)	*TNT86.5% vs CRT75.1% (3年)

*有意差あり

長期CRTを対照群として設定している。RAPIDO試験は、912例のT4、N2、EMVI+、CRM+、側方リンパ節転移+の高リスクな直腸癌を対象に、PRODIGE 23試験は、461例のT3/4、anyNの直腸癌を対象に、STELLAR試験は、599例のT3/4、anyNの直腸癌を対象におのおのカペシタビン併用の長期CRTを対照群としてTNTの有用性を検討している。以上の試験の結果をみると、pCR率に関しては、3つの試験でTNT群で有意に高く、また遠隔転移再発率も2つの試験で有意にTNT群で低かった。一方、局所再発率に関しては、両群間で差がないものの、RAPIDO試験の長期フォローの結果では、TNT群でやや高い傾向にあった。これは、TNT群でTME完遂率が低かったことが影響している可能性があり、TNT後にはTMEの難易度が上昇する可能性も示唆している。全生存率に関しては、PRODIGE23試験とSTELLAR試験でTNT群での延長が示された。しかし、STELLAR試験では、CRT群での全生存率(overall survival: OS)が他の試験と比較するとやや不良であり、他の2つの試験ではOSの延長を認めないことから、結果の解釈は慎重にすべきである。

以上より、TNTはたしかに病理学的完全奏効

(pathological complete response: pCR)率に関して優れている可能性があるものの、遠隔転移再発率の減少やOSの延長に寄与するかどうかは慎重に判断する必要がある。また、試験ごとに放射線照射方法、併用化学療法も異なり、その至適なレジメンについても一定の見解が得られていない。加えて、診断から治療の完了まで、術後補助化学療法を併用すると1年近くかかり、患者への精神的・肉体的負担も計り知れず、すべての患者に一律にTNTを行うのは過剰医療となる可能性がある。上記を踏まえたうえで、『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』では、「TNTは行わないことを弱く推奨する」というstatementとなっている。

4) TNTとNOM

CRT後根治手術前にpCRが予想される患者に対して、手術を行わずに経過観察するNOMが、欧米では急速に普及している。とくにTNTのpCR率の高さから、TNT後にNOMを行う治療戦略も海外では積極的に検討されている。

TNT後にNOMを行う場合、induction therapyがよいのかconsolidation therapyがよいのかに関して

表2 TNTにおけるinduction therapyとconsolidation therapyの比較

試験名	CRTレジメン	併用化学療法	pCR rate	TME free survival	局所再発率	遠隔転移再発率	全生存率
CAO/ARO/AIO-12	Long CRT + オキサリプラチン	FOLFOX 3kur	*Con25% vs Ind17%	—	Con5.9% vs Ind6.9% (5年)	Con23.76% vs Ind21.7% (5年)	Con84.2% vs Ind85.8% (5年)
OPRA	Long CRT	FOLFOX 8kur or Capox 5kur	—	*Con54% vs Ind39% (5年)	Con10% vs Ind6% (5年)	Con22% vs Ind20% (5年)	Con85% vs Ind88% (5年)

Con : Consolidation therapy, Ind : Induction therapy *有意差あり

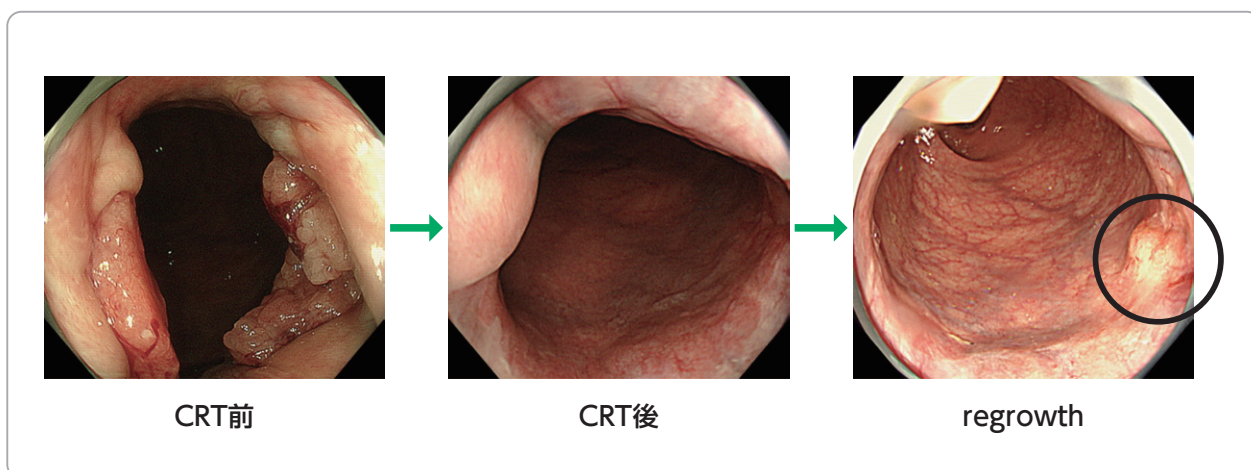


図2 当科で経験したregrowth症例

は、2つの前向き第Ⅱ相試験が報告されている^{10~13)}(表2)。CAO/ARO/AIO-12試験は、311例のStageⅡ/Ⅲの直腸癌に対して、primary endpointをpCR率としてinduction therapyとconsolidation therapyを比較したランダム化試験である。OPRA試験は、324例のStageⅡ/Ⅲの直腸癌に対してNOMも治療戦略に取り入れたinduction therapyとconsolidation therapyを比較したランダム化試験である。Primary endpointはDFS, secondary endpointは、「ランダム化からTME実施または死亡までの期間」と定義されたTME free survivalである。いずれの試験でも、局所再発率や遠隔転移再発率、全生存率には差を認めないものの、CAO/ARO/AIO-12試験ではpCR率はconsolidation群で有意に高く、またOPRA試験でもTME free survivalはconsolidation群で有意に高かった。以上より、NOMを考慮してTNTを行うのであれば、consolidation therapyが有利であることが分かる。

しかし、NOMに関しては、『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』では行わないことを弱く推奨するとの記載となっている。その詳細な理由は紙面の都合で割愛するが、NOMに関しては、長期的な治療データがまだ十分ではない。また、regrowthが25~30%に生じるとされるため、綿密なサーベイランスが必要

となるが、そのサーベイランス方法も確立されているとはいいがたい(図2)。また、regrowth症例では遠隔転移割合も高くなることが報告されており、予後を悪化させる可能性もある。加えて、NOM後の救済手術を行った場合の機能的予後も含めた検討も不十分である。以上より、現段階でNOMに関してはプロトコルをしっかりと定めたいうえで、十分に経験のある施設でのみ行われるべきだと考えられる。

② Conversion therapy について

1) はじめに

大腸癌では診断時にStageⅣである症例は18.8%に認められ、その内75~90%は切除不能であると報告されている。切除不能大腸癌の治療は、化学療法となるが、近年の化学療法の進歩から、腫瘍が縮小もしくは消失し、根治術に移行できる場合があり、これをconversion therapyと呼ぶ。しかし、conversion therapyに関しては、おのおのの臨床試験において、切除不能の基準やRAS/BRAFなどのmutation statusを含めた患者背景、アウトカムの設定などが大きく異なり、解釈を複雑にしている。ここではconversion therapyについて、最近の知見を踏まえて解説する。

2) 切除不能大腸癌におけるconversion therapyの実際

切除不能大腸癌に化学療法を行うことで、どの程度の症例が切除可能となるかどうか (conversion rate : CR) に関しては、わが国で行われた切除不能大腸癌における原発巣切除の意義を検証したJCOG1007試験が参考となる。本試験では、原発巣を切除後に化学療法を施行した群のCRIは3%、化学療法を施行した群のCRIは6%であったと報告している¹⁴⁾。他の臨床試験をみても、実際のCRは10%未満と考えられる。

後ろ向き解析で、conversion therapyを行った群は、非切除群と比較して予後が良好であったとの報告は散見されるが、背景因子の不均一性を考慮すると、各臨床試験においてCRが、OSに結びつくかどうかを検討することが重要である。Chrabaszczらは、2003年に以降に発表された化学療法のレジメンの効果を比較した30のRCTを横断的に解析して、CRがOSに結びつくかを検証した¹⁵⁾。その結果、CRの中央値は7.3%であり、同一試験内でのCRの差が2%未満の試験ではOSの差は0.8ヵ月、3%以上では1.6ヵ月であったとしており、CRの増加は、OSの改善と相関していたと報告している (P=0.021)。また奏効率が高いレジメンほど、CRも高かったとしている。以上より、conversion therapyは予後の延長に結びつく可能性が高く、conversion therapyを狙うには、より奏効率の高いレジメンを選択すべきであると考えられる。

3) 切除不能肝転移に対するconversion therapy

Conversion therapyに関する報告が最も多いのが肝転移である。非切除の肝転移の5年OSが8%である一方で、切除不能であったものの化学療法により切除可能となった肝転移の5年OSは33%と報告されており、colorectal cancer liver-only metastases (CRLM) に対する切除は強い予後改善効果があると考えられる。

Conversion therapyの際には抗腫瘍効果を高めるためdoublet/triplet + 抗EGFR/抗VEGF抗体薬を用いるのが一般的と考えられる。Bolhuis らはCRLMに対して、conversion therapyにむけた最適なレジメンやその切除率、長期成績を明らかにすべく、2008年以降に発表された第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験のうち、切除不能CRLM症例を対象とした7件の報告と、切除不能大腸癌の中でCRLMのサブグループ解析を行った13件の報告をレビューしている¹⁶⁾。その結果CRは、前者では27~69%、後者では22~37%であった。ただ、多くの論文で切除不能基準が明記されておらず、患者の選択基準も論文間で大きく異なっていた。また、多くの研究で

治療反応性、CR、R0切除率などが主目的となっており、長期成績の違いまでは明らかにできなかった。以上のことから、現段階でconversion therapyにおいて有効な治療戦略に関しては、エビデンスのある報告は存在しないが、RAS/BRAFの変異の有無やMSIの有無を踏まえて、奏効率の高いレジメンを選択していくことが重要と考えられる。また、薬物治療奏効例に対して、切除を行うタイミングに関しても定まったものはない。しかし、化学療法を行う期間が長くなるほど、薬剤性肝障害のリスクも上昇することから、腫瘍内科医・肝胆膵外科医・大腸外科医が連携をとりつつ、切除可能となったタイミングで切除を検討することが妥当と考えられる。

4) 切除不能肝外転移に対するconversion therapy

肝転移以外の遠隔転移に対するconversion therapyに関しては、文献的な報告も少なく、明確なエビデンスは存在しない。個々の症例において、大腸外科医、腫瘍内科医、肝胆膵外科医、呼吸器外科医、放射線科医などの多職種で連携して治療方針を決定していくことが重要であると考えられる。

③ おわりに

大腸癌に対するTNTとconversion therapyについて解説した。いずれの治療戦略も、患者個々の背景も加味したうえで、多職種が連携したmultidisciplinary teamで適応を判断していく必要があると考えられる。

⚠️ ピットフォール

- 集学的治療の適応は、多職種が連携したmultidisciplinary teamで判断しなくてはならない。

●参考文献

- 1) Fujita S, et al : Ann Surg. 2017 ; 266 : 201-207.
- 2) Ozaki K, et al : Int J Colorectal Dis. 2021 ; 36 : 1525-1534.
- 3) Bujko K, et al : Ann Oncol. 2016 ; 27 : 834-842.
- 4) Bujko K, et al : Ann Oncol. 2024 ; 35 : 873-883.
- 5) Bahadoer RR, et al : Lancet Oncol. 2021 ; 22 : 29-42.
- 6) Dijkstra EA, et al : Ann Surg. 2023 ; 278 : e766-e772.
- 7) Conroy T, et al : Lancet Oncol. 2021 ; 22 : 702-715.
- 8) Conroy T, et al : Ann Oncol. 2024 ; 35 : 873-881.
- 9) Jin J, et al : J Clin Oncol. 2022 ; 40 : 1681-1692.
- 10) Fokas E, et al : J Clin Oncol. 2019 ; 37 : 3212-3222.
- 11) Fokas E, et al : JAMA Oncol. 2022 ; 8 : e215445.
- 12) Garcia-Aguilar J, et al : J Clin Oncol. 2022 ; 40 : 2546-2556.
- 13) Verheij FS, et al : J Clin Oncol. 2024 ; 42 : 500-506.
- 14) Kanemitsu Y, et al : J Clin Oncol. 2021 ; 39 : 1098-1107.
- 15) Chrabaszcz S, et al : Am J Clin Oncol. 2022 ; 45 : 366-372.
- 16) Bolhuis K, et al : Eur J Cancer. 2020 ; 141 : 225-238.

ポイント

- 2022年より大腸癌術後の局所再発に対して重粒子線治療が保険適用となった。
- 骨盤内に限局した局所再発症例が適応であり、X線治療後の再照射も可能。
- 有害事象は少なく、治療効果は外科的切除に匹敵する。

① はじめに： 直腸癌局所再発治療の現状

直腸癌術後の局所再発(主に骨盤内の再発を指す)に対する治療原則は外科的な再切除であるが、根治的切除が困難な症例であっても放射線治療により長期制御や根治が得られる可能性があり、その選択肢の1つとして2022年以降に保険適用となった粒子線治療、とくに重粒子線治療(図1)が注目されている¹⁾。

② 重粒子線(炭素イオン線)の特性

一般的に放射線治療に用いられるX線と異なり、粒子線の持つ最大の特徴はきわめて高い線量集中性により、目的とする腫瘍周囲に対して限局したピンポイント治療が可能となる点である(図2)。正常組織への影響を最小限に抑えることで従来のX線治療の線量限界を大幅に超える高線量を処方することが可能となり、腫瘍の長期制御が得られるようになった。また、DNAの2本鎖を直接切断する重粒子線治療の作用により高い殺細胞

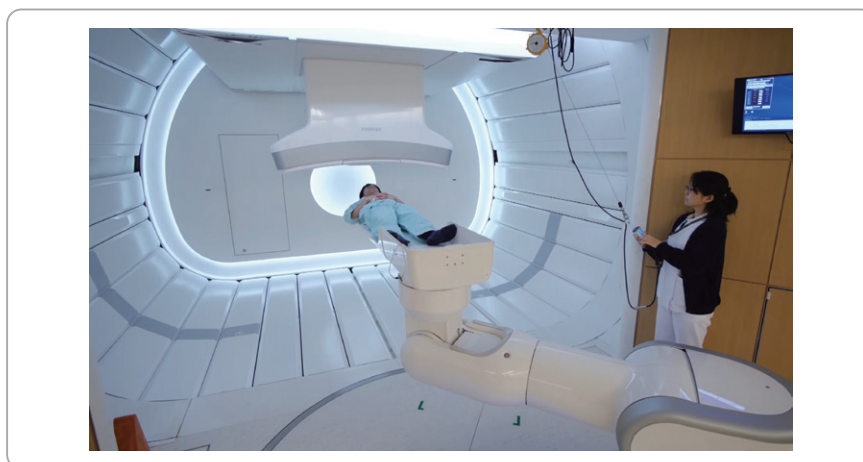


図1 重粒子線治療室

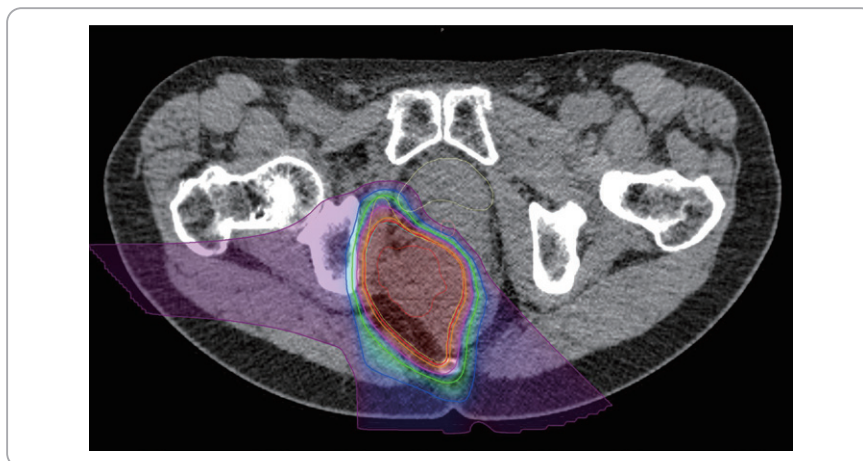


図2 線量分布例

胞効果を発揮し、とくに従来放射線抵抗性とされてきた腺癌や低酸素環境下にある腫瘍に対しても有効性が認められており、根治も期待できる治療である。

③ 治療体制と適応

国内では量子科学技術研究開発機構(QST)をはじめとする7カ所の重粒子線治療施設が、互いに連携して診療と情報共有が行われている。大腸癌(直腸癌ならびに結腸癌)術後の局所再発に対する主な治療適応は、以下の通りである。

- 画像上で確認可能な局所再発病変であること。
- 消化管や膀胱に腫瘍が接していないこと。
- 原則として遠隔転移がないこと。

消化管への浸潤が疑われる場合や吻合部の再発など、穿孔などのリスクが高いため原則として適応外となる。治療は週4回、全16回(約4週間)で行われ、1回あたりの治療時間は準備を含めて20分程度と短く、通院での治療も可能であるため、社会生活を維持しながら治療を受けられる点が大きなメリットである。

2025年時点では大腸癌原発巣に対する重粒子線治療は行われていない。

④ 治療成績と安全性

重粒子線治療の線量は73.6Gyまたは70.4Gy(1回2GyのX線換算で約88Gy相当)が設定されている。また、特筆すべき点として、骨盤内にX線治療の既往がある症例に対する再照射の有効性があげられる。原発巣に対する術前CRTの普及に伴い、このようなX線照射の既往がある再発症例はここ数年で増加傾向にある。一般的には正常臓器へのリスクの観点からX線による再治療は行えないことが多いため、再照射は重粒子線治療の良い適応である。

QST病院で行われた473例の重粒子線治療症例の解析²⁾では、X線治療の既往の有無に関わらず5年局所制御率70%程度、5年生存率50%程度という成績が得られた。この成績は、切除可能な局所再発例に対する根治的切除の成績に匹敵すると考えられている³⁾。有害事

象について、初回照射例ではGrade3以上の晩期有害事象(主に坐骨神経障害による疼痛や痺れ、消化管の潰瘍や骨盤内の感染など)が5.9%のみであったのに対して、再照射例では26.5%と高率に発生しており、注意深い管理が必要である²⁾。

これらの治療成績に基づき、昨今はがん診療拠点病院での多職種カンファレンスなどを経て、重粒子線治療の可能性について紹介される機会が徐々に増加傾向にある。とくに骨盤内の局所病変のみを標的として化学療法が実施されているような症例では、化学療法の休薬・離脱や、レジメンの温存といった観点から局所療法の適応が再評価されるようになってきている。

⑤ 今後の展望

重粒子線治療施設は設備や維持費用も高額であることから、今後すぐに施設数が増加することは想定されていない。したがって、ある程度遠方から来院する患者のニーズにあわせて相談窓口(地域拠点の放射線治療科など)の拡充や治療の短期間化が検討課題の1つである。ここ数年は外科的切除と重粒子線治療を併用した複合的治療戦略に関しても臨床試験の範囲ですすめられており、少しでも多くの症例で根治や長期生存が得られるよう、治療の可能性がさらに広がっていくことが期待される。

⚠️ ピットフォール

- 消化管が接している症例は治療適応外である。
- 再照射例では有害事象が少なくない。
- 近隣施設がない場合は、放射線治療科経由のご相談を。

●参考文献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版。金原出版、東京、2024。
- 2) Takiyama H, et al : Int J Radiation Oncol Biol Phys 2024 ; 118 : 734-742.
- 3) Jeans EB, et al : Cancers 2023 ; 15 : 3057.

遺伝性大腸癌

大阪国際がんセンター遺伝子診療部遺伝性腫瘍診療科 中島 健

①はじめに

大腸癌のうち、遺伝的な素因があるもの、とくに特徴的な表現型(ポリポーシス)や生殖細胞系列での病的バリエーション(疾患と関連がある変化)があるものを遺伝性大腸癌と呼ぶ¹⁾。

②遺伝性の大腸ポリポーシスの診断

大腸ポリポーシスの代表例は、家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis : FAP)で、原因遺伝子はAPCで常染色体顕性(優性)遺伝形式をとり大腸に腺腫性ポリープが多発する。古典型FAP(密生型、または非密生型)の場合でも、FAPの家族歴がない例や、APCの病的バリエーション同定率は100%ではないことが報告されている。FAPを含めたポリポーシスの鑑別診断の一覧を示す(表1)。

③非ポリポーシスの遺伝性大腸腫瘍

代表例はLynch症候群(Lynch syndrome : LS)で、

生殖細胞系列のミスマッチ修復遺伝子を原因とする常染色体顕性(優性)遺伝疾患である。腫瘍検体でのマイクロサテライト不安定性検査はスクリーニング検査として保険収載されている。原因遺伝子別の腫瘍発生リスクを示す(表2)。確定診断後は、特化したサーベイランスが推奨される。

④遺伝性腫瘍のMGPTについて

遺伝性腫瘍の遺伝学的検査は、従来は可能性の高い遺伝子から順に実施する傾向が強かったが、大腸癌患者の7.8~16.0%に遺伝性腫瘍の病的バリエーションありとの報告もあり^{2~4)}、多遺伝子パネル検査(multi-gene panel testing : MGPT)で一括判定の方法が費用対効果も高い。大腸癌関連遺伝子としてはTP53, FLCN, MUTYH(片アレル), BLM, CHEKなどもある⁵⁾。わが国でも自費診療として実施可能で、とくに濃厚な既往歴・家族歴症例や若年症例はMGPT検討の時代となってきている。

表1 腺腫性ポリープと過誤腫性ポリープからのポリポーシス鑑別診断一覧²⁾

大腸ポリープの種類と個数	病的バリエーションの遺伝子	疾患名
腺腫性ポリープが10個以上	APC	古典型FAP(家族性大腸腺腫症)
		非典型FAP(減弱型FAP : AFAP)
	MUTYH(両アレル)	MUTYH関連ポリポーシス(MAP)
	POLE/POLD1	Polymerase proofreading-associated polyposis : PPAP
	MSH3	MSH3-associated polyposis (MSH3-AP)
	NTHL1	NTHL1-associated polyposis (NTHL1-AP)
同定できない		原因不明の大腸腺腫性ポリポーシス(CPUE)*
過誤腫性ポリープが2個以上	STK11	ポイツ・ジェガース症候群(PJS)
	SMAD4/BMPR1A	若年性ポリポーシス症候群(JPS)
	PTEN	カウデン症候群(CS) / PTEN過誤腫腫瘍症候群(PHTS)

* CPUE : colonic adenomatous polyposis of unknown etiology

表2 Lynch症候群：原因遺伝子別癌リスク比較²⁾

部位	一般集団 (生涯) [#]	MLH1		MSH2/EPCAM		MSH6		PMS2	
		平均 発症年齢	80歳までの 累積リスク	平均 発症年齢	80歳までの 累積リスク	平均 発症年齢	80歳までの 累積リスク	平均 発症年齢	80歳までの 累積リスク
大腸 (結腸・直腸)	4.1%	44歳	46~61%	44歳	33~52%	42~69歳	10~44%	61~66歳	8.7~20%
子宮体部 (子宮内膜)	3.1%	49歳	34~54%	47~48歳	21~57%	53~55歳	16~49%	49~50歳	13~26%
卵巣	1.1%	46歳	4~20%	43歳	8~38%	46歳	≤1~13%	—	—
腎盂・尿管	—	59~60歳	0.2~5%	54~61歳	2.2~28%	65~69歳	0.7~5.5%	—	—
膀胱	2.3%	59歳	2~7%	59歳	4.4~12.8%	71歳	1.0~8.2%	—	—
胃*	0.8%	52歳	5~7%	52歳	0.2~9.0%	45歳と 81歳に 2例	≤1~7.9%	—	—
小腸	0.3%	47歳	0.4~11%	48歳	1.1~10%	54歳	≤1~4%	—	—
膵臓	1.7%	データ なし	6.2%	データ なし	0.5~1.6%	データ なし	1.4~1.6%	—	—
胆道 (胆道系)	—	50歳	1.9~3.7%	57歳	0.02~ 1.7%	データ なし	0.2~≤1%	—	—
前立腺	12.6%	63歳	4.4~ 13.8%	59~63歳	3.9~ 23.8%	63歳	2.5~ 11.6%	—	—
脳	0.5%	データ なし	0.7~1.7%	データ なし	2.5~7.7%	43~54歳	0.8~1.8%	—	—

注釈 ※乳癌、皮膚癌のデータは省略。#わが国でのデータではない
*ヘリコバクター・ピロリ菌感染率の高いわが国ではリスクが高くなる可能性あり

●参考文献

- 1) 大腸癌研究会編：遺伝性大腸癌診療ガイドライン医師用2024年版。金原出版、東京、2024。
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]), Genetic/Familial High-Risk Assessment : Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1. 2025.
- 3) Jiang W, et al : J Med Genet. 2022 ; 59 : 370-376.
- 4) Uson PLS Jr, et al : Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 ; 20 : e508-e528.
- 5) 日本遺伝性腫瘍学会／令和6年度厚労科研 がん対策推進総合研究事業 平沢班編：遺伝性腫瘍症候群に関する多遺伝子パネル検査 (MGPT) の手引き2025年版。金原出版、東京、2025。

おわりに

本特集「消化器難治癌シリーズⅦー予後不良な大腸癌」は、われわれ臨床医が日々向き合う“治しきれないがん”の現実を、改めて見つめ直す機会となりました。大腸癌は、近年の診断技術や手術手技の進歩、薬物療法の発展によって、多くの患者さんの命が救われるようになりました。しかしその一方で、再発を繰り返したり、腹膜や肝臓に転移したりして、思うように治療効果が得られないケースも少なくありません。こうした「予後不良」と呼ばれる症例こそ、私たち医療者が真剣に考え、力を合わせて取り組むべき課題だと感じます。

本号では、疫学や生物学的悪性度といった基礎的な視点から、画像・内視鏡・病理診断、さらには分子標的治療や遺伝子解析を活用した“コンパニオン診断”まで、幅広い内容がわかりやすくまとめられています。

これらの研究や報告は、がんの性格をより深く理解し、患者さん一人ひとりに合った治療を選ぶための大切な手がかりとなります。とくに炎症性腸疾患や遺伝性大腸癌など、背景疾患をもつ方に対して、どのように早期発見・予防を進めていくかという点は、今後の臨床現場でもますます重要になってくるでしょう。

治療の章では、外科手術や化学療法、重粒子線治療、さらにはTNTやconversion therapyといった新しい戦略まで、実に多様なアプローチが紹介されています。ロボット手術をはじめとした技術革新も目覚ましく、手術の安全性や術後の生活の質(QOL)を高めるための工夫が積み重ねられています。これらの進歩は、“根治が難しい”とされた症例に対しても、希望をもって治療を続けるための大きな支えとなっています。

今回の特集では、多くの先生方がそれぞれの立場から貴重な知見と経験を寄せてくださいました。最新の治療戦略だけでなく、日常診療に役立つ実際的な視点も数多く盛り込まれています。大腸癌を専門としない先生方にも、ぜひご一読いただき、今後の診療や患者説明の一助としていただければ幸いです。

消化器難治癌シリーズ — 予後不良な大腸癌

2026年4月

発行：一般財団法人 日本消化器病学会
編集：日本消化器病学会 難治癌対策委員会[予後不良な大腸癌]
担当理事：七島 篤志 宮崎大学医学部附属病院肝胆膵外科学分野
委員：石原 立 大阪国際がんセンター消化管内科
(五十音順) 稲森 正彦 横浜市立大学医学教育学・臨床研修センター
江崎 幹宏 佐賀大学医学部附属病院消化器内科
大塚 隆生 鹿児島大学病院消化器外科
勝田絵里子 東京科学大学病院肝胆膵外科
川嶋 啓揮 名古屋大学医学部附属病院消化器内科
上村 修司 鹿児島市立病院消化器内科
小無田美菜 国際医療福祉大学成田病院病理診断科
武藤 学 京都大学医学部附属病院腫瘍内科学講座
山口 直之 長崎大学病院消化器内科

制作協力：株式会社 協和企画

