



札幌月寒病院報告その2—進行大腸癌に対する化学療法

山光 進^{*1} 木村 弘通^{*1} 山田 能之^{*1} 乾 典明^{*1} 檜山 繁美^{*1}
平田 公一^{*2} 木村 康利^{*2} 白坂 哲彦^{*3}

(*Jpn J Cancer Chemother* 34(8): 1241-1247, August, 2007)

The Second Report from Sapporo Tsukisamu Hospital—Chemotherapy for Patients with Advanced Colorectal Cancer: Susumu Yamamitsu^{*1}, Hiromichi Kimura^{*1}, Yoshiyuki Yamada^{*1}, Noriaki Inui^{*1}, Shigemitsu Hiyama^{*1}, Koichi Hirata^{*2}, Yasutoshi Kimura^{*2} and Tetsuhiko Shirasaka^{*3} (^{*1}Sapporo Tsukisamu Hospital, ^{*2}First Dept. of Surgery, Sapporo Medical University, ^{*3}Kitasato Institute for Life Science, Kitasato University)

Summary

The remedy, especially recent chemotherapy, against colorectal cancer is improving median survival time (MST) of patients with Stage IV advanced colorectal cancer. According to other reports, however, it seems to be difficult to improve it longer than 20 months. In May 2002, we devised a new regimen by intermittent dosage of 5-FU (→ S-1), CDDP and paclitaxel utilizing the difference of cell cycle between normal and cancer cells, and thirteen patients with advanced colorectal cancer (Stage IV) were treated with this regimen.

As a result, a satisfactory efficacy rate of 53.8%, 1-year survival rate of 69.2%, 2-year survival rate of 53.9%, 3-year survival rate of 44.9%, 5-year survival rate of 17.9%, and MST 36 months were achieved. Five patients had hematological toxicities over grade 3 (38.5%) and most of them were anemia (3 cases) and neutropenia (5 cases). Thrombocytopenia and gastroenterological toxicity were all under grade 2. Adverse effects related to this regimen were clinically manageable. These results, although for a limited number of patients, indicated that this may contribute to the extension of survival time of patients with Stage IV advanced colorectal cancer. **Key words:** Advanced colorectal cancer, Chemotherapy, Intermittent FP therapy, Optimal schedule for 5-FU administration, 5-FU, S-1, CDDP, Paclitaxel (PTX), Repeatable regimen (Received May 9, 2007/Accepted May 23, 2007)

要旨 Stage IV進行大腸癌に対する化学療法の治療はここ10年で急速に進歩しているが、それぞれの報告によると median survival time (MST) の約20か月に一つの壁があるように思われる。その一つの理由として5-FUの投与法に問題があることもあげられる。そこでわれわれは、2002年3月から癌細胞と正常細胞の細胞周期の違いを利用し、5-FUの biochemical modulation の理論に基づいて、5-FUを24時間の持続点滴静注または経口摂取が可能な症例には経口抗癌剤であるS-1を隔日(月、水、金)投与し、週5回または週2回の少量の cisplatin(CDDP)と週1回の paclitaxel(PTX)を併用した IntFP・wkPTX療法を実施した。本療法は長期継続治療が可能になり、延命効果に結び付く良好な治療成績が得られたので報告する。この治療法による Stage IV大腸癌13例の成績は2006年12月31日現在(生存例4例のうち最短生存期間34か月)で、奏効率53.8%、1年生存率(1生率)69.2%、2生率53.9%、3生率44.9%、5生率17.9%、MST36か月であった。血液学的有害事象は grade 3以上が5例(38.5%)に認められたが、その内訳は白血球減少5例とヘモグロビン減少3例(重複あり)で、血小板減少は全例 grade 2以下であった。また非血液学的有害事象は全例 grade 2以下のため、臨床的対処と長期の継続治療が容易であった。この療法は進行大腸癌の生存期間の延長に有効な方法であると考えられる。

*2 札幌医科大学・第一外科

*3 北里大学北里生命科学研究所

はじめに

大腸癌研究会・大腸癌全国登録¹⁾によると、大腸癌全例の治癒切除率は78.4%と高いが、大腸癌診断時に遠隔転移は18.2%に認められている。また大腸癌研究会・プロジェクト研究²⁾では大腸癌治癒切除後の全体の再発率は17.0%で、再発は術後3年以内に約80%以上、術後5年以内に95.0%以上と報告されている。厚生労働省の2002年人口動態統計によると、この年の悪性新生物による死亡数は304,568人(全体の約31.0%)で大腸癌による死亡数は37,668人であった。大腸癌による死亡数は年々増加しており、進行・再発大腸癌に対する治療の主体は化学療法である。Stage IV大腸癌を完治させることは非常に困難であるが、最近ではCRが得られることもしばしば経験できるようになり、局所療法との組み合わせで完治することがゼロではなくなっている。しかし、Stage IV大腸癌のMST 20か月を超すことは非常に困難である。

1980年代から、進行・再発大腸癌化学療法の基本薬として5-FUが使用されてきている。しかし、5-FUの投与方法に関して、1989年Lokichら³⁾と1998年のメタアナリシス⁴⁾から、長期持続点滴静注(continuous intravenous infusion: CIV)法が急速静注(bolus)法より奏効率で有意に優れており、QOLの改善にも寄与していることが報告されている。その後、1980年の後半から1990年にかけてO'Connellが提唱した5-FU/LV療法⁵⁾が報告された。また2000年に米国からSaltzら⁶⁾により5-FU/LVにirinotecan(CPT-11)を併用したIFL療法、ヨーロッパからDouillardら⁷⁾により5-FU/LVにCTP-11を併用したFOLFIRI療法、de Gramontら⁸⁾により5-FU/LVにoxaliplatin(L-OHP)を併用したFOLFOX 4療

法が報告されている。さらに、2004年Tournigandら⁹⁾によるFOLFOX 6とFOLFIRIとのそれぞれに耐性症例に対する交叉療法の比較試験の成績が報告されている。ここ10年の間にそれぞれの試験のMSTは約10か月から20か月に倍増している。わが国も海外の流れに並行し、2000年に5-FU/LV療法の全国グループ¹⁰⁾による前期第II相試験が実施され、この結果に基づいて、東日本グループ¹¹⁾と西日本グループ¹²⁾による大規模な後期第II相試験が実施されている。さらに、Ohtsuら¹³⁾によりS-1単剤での治癒の成績とGotoら¹⁴⁾によりS-1/CPT-11療法が報告されている。これらの成績は決して海外の成績には劣っていない。しかし、当初から基本剤として使用されてきた5-FUの投与方法に問題があるように思われる。これら試験ですべての5-FU投与方法は、週1回のbolus投与を繰り返す方法、22時間のCIVを週1回や22時間を2日間2週に1回などのCIV法であり、長期CIV法ではない。そこでわれわれは、これらの併用療法のキードラッグを5-FUに固定し、その投与方法について種々検討を加えてきた。その結果、1996年以降、われわれは正常細胞(骨髄、消化管粘膜)と癌細胞の細胞周期の相異を利用したintermittent FP(IntFP)療法を実施してきた。さらに、2003年3月からはこれにweekly paclitaxel(wkPTX)を併用したIntFP・wkPTX療法を治療選択肢に加えてきた。今回はStage IV大腸癌に対するIntFP・wkPTX療法の成績、特に生存期間の大幅な改善が認められたので、その可能性について述べるとともに5-FU投与方法について考察する。

I. 対象と方法

対象は2002年1月から2005年3月までに当院を受診したStage IV大腸癌13例である(表1)。男性7例と女性

表1 Stage IV大腸癌

症例	年齢	性別	部位	Stage IV 因子	原発巣切除	肝動注	減量手術	化学療法		予後 (2006.12.31)	死亡原因
								効果	血液毒性		
1	66	♂	R	P ₁	(+)	(-)	(-)	PR	grade 2	16 M, dead	癌性腹膜炎
2	53	♂	R	P ₁	(-)	(-)	(-)	PR	grade 2	12 M, dead	癌性腹膜炎
3	53	♀	C	N ₄ (+)	(+)	(-)	(-)	PD	grade 3	10 M, dead	癌性腹膜炎
4	75	♀	R	H ₁ /P ₃	(-)	(-)	(-)	PR	grade 2	31 M, dead	癌性腹膜炎
5	74	♂	C	H ₃	(+)	(+)	(-)	PR	grade 2	43 M, alive	
6	79	♀	C	H ₂ /LM ₂	(+)	(+)	(+)	NC	grade 3	42 M, dead	肝・肺・脳転移
7	73	♂	R	H ₂	(+)	(+)	(-)	NC	grade 2	36 M, dead	肝・肺転移
8	50	♂	C	P ₁	(+)	(-)	(-)	NC	grade 1	10 M, dead	癌性腹膜炎
9	66	♂	C	H ₃	(+)	(-)	(-)	NC	grade 3	11 M, dead	肝転移
10	38	♀	R	H ₂	(+)	(+)	(-)	PR	grade 2	34 M, alive	
11	56	♀	R	M(+)(皮下脂肪)	(-)	(-)	(+)	CR	grade 3	47 M, alive	
12	71	♂	C	H ₃	(+)	(+)	(+)	NC	grade 3	60 M, dead	肝転移
13	60	♀	C	H ₃	(+)	(+)	(-)	CR	grade 2	71 M, alive	

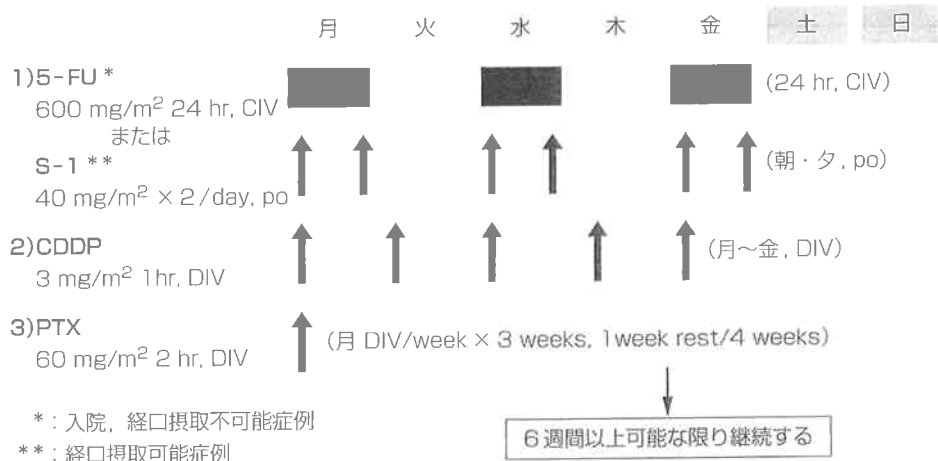


図1 方法
Intermittent F (or S-1) P · weekly PTX 療法—IntFP · wkPTX 療法—(札幌月寒病院 · 外科)

6例, 年齢は38~79歳までの平均62.6歳であった。原発巣占拠部位は結腸7例と直腸6例で, 肝転移のある8例のうち6例に肝動注が併用された。また13例のうち3例に対しては転移巣の腫瘍減量手術が行われた。IntFP · wkPTX 療法は, (1) 5-FU 600 mg/m²/24 hr CIV, day 1, 3, 5 (月, 水, 金投与, 火, 木, 土, 日休薬)/every week, (2) cisplatin (CDDP) 3 mg/m²/1 hr DIV, day 1~5 (月~金投与, 土, 日休薬)/every week, (3) paclitaxel (PTX) 60 mg/m²/2 hr DIV, day 1, 8, 15 (毎週月曜日)/4 weeks で4週を1クールとした(図1)。5-FUは, 最初は中心静脈からのCIVで投与したが, 1~2クール後, 経口摂取可能な症例に対してはS-1 40 mg/m²を朝・夕食後2回, day 1, 3, 5 (月, 水, 金)/every weekとした。入院で2~4クルールの治療を行い, 退院後はS-1 40 mg/m²の朝・夕食後2回をday 1, 3, 5 (月, 水, 金)/every week とCDDP 6 mg/m²/1 hr DIV, day 1, 5 (月, 金)/every week で通院により治療を継続した。grade 3以上の有害事象発生時には薬剤の減量や2週間以内の休薬により経過をみた。また必要に応じて対症療法を実施した。通院中に癌腫の増大や腫瘍マーカーの上昇が認められた症例については再入院してIntFP · wkPTXの治療を実施したが, 抗癌剤の耐性改善のために1~2か月間のweekly CPT-11 (wkCPT-11) 療法, CPT-11 30 mg/m²/24 hr CIV, day 1, 8, 15/4 weeks が行われた症例もあった。CTによる画像診断を入院時は1か月ごとに, 通院時は3~6か月ごとに実施した。血液一般と血液生化学検査を入院時は毎週2回, 通院時は1~3か月に1回以上症状を観察しながら実施した。腫瘍マーカーは毎月1回検査を行った。肝動注は総肝動脈に留置されたカテーテルと皮下に設置されたポートを用いて1週間に1~3回行った。シリンジポンプを用いて行われた肝動注のregimenは, CDDP 1~3 mg/1 hr→5-FU 100~250

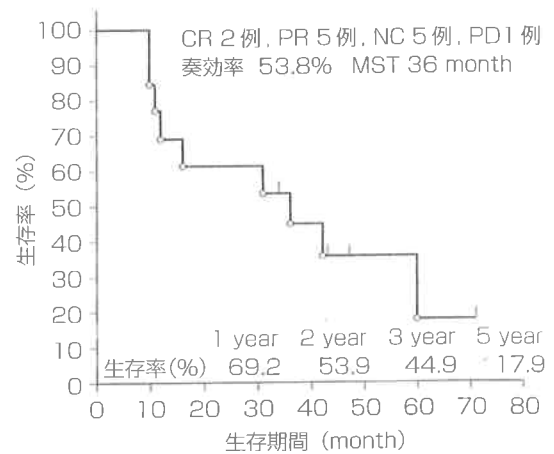


図2 Stage IV大腸癌 (n=13)

mg/5 hrである。

II. 結果

表1に示すように2006年12月31日の時点で症例13例のうち9例が死亡しており, 生存4症例での最短生存期間は34か月である。奏効率は53.8% (7/13), CR 2例, PR 5例, NC 5例, PD 1例であった(表1, 図2)。MSTは36か月であり, 1生率69.2%, 2生率53.9%, 3生率44.9%, 5生率は17.9%であった。64歳以下6例と65歳以上7例の比較, CR · PR 7例とNC · PD 6例の比較, 結腸7例と直腸6例の比較, 減量手術の有無の生存期間にはいずれも差は認められなかった(図3~6)。肝転移のある8例について肝動注実施の有無による生存期間の差について検討したところ, 有意差をもって肝動注実施群で生存期間の延長が認められた(図7)。しかし表2に示すように, 肝動注実施期間と生存期間には一定の傾向は認められなかった。血液学的有害事象grade 2の7例とgrade 3の5例について生存期間には差は認められな

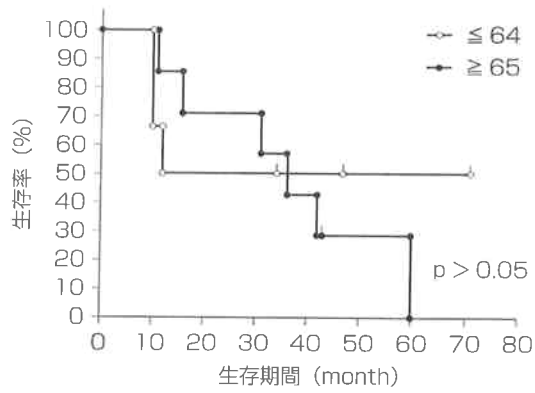


図 3 年齢別 (65 歳以上 vs 64 歳以下)

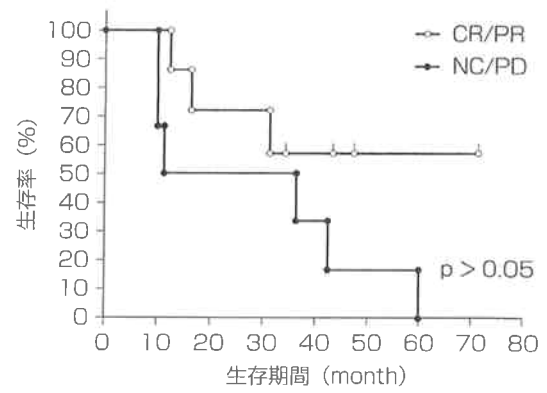


図 4 治療効果別

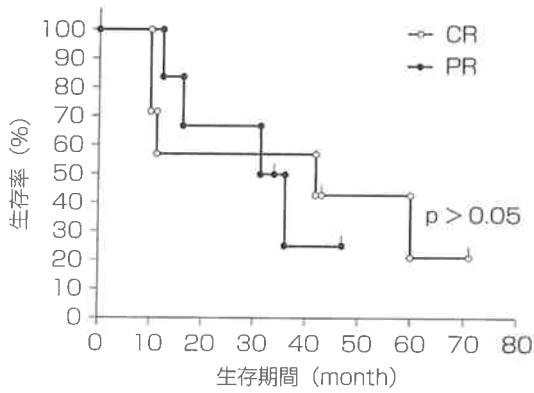


図 5 結腸・直腸別

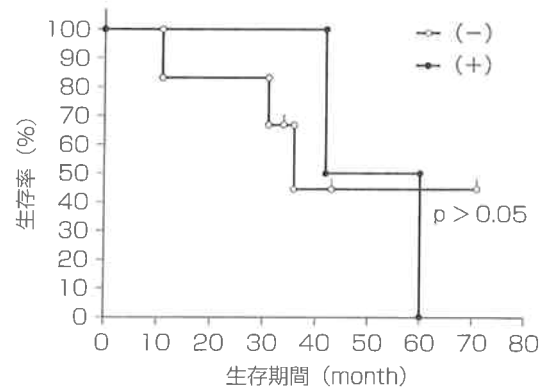


図 6 減量手術の有無別

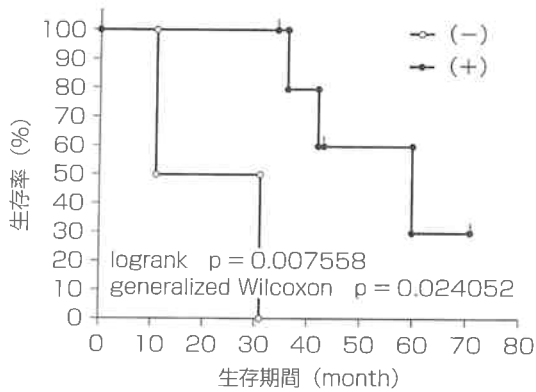


図 7 肝転移症例に対する肝動注の有無別 (n=8)

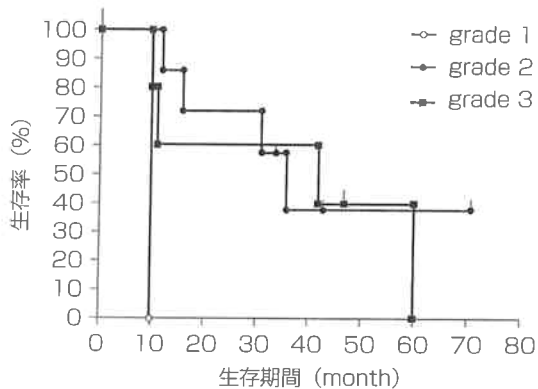


図 8 副作用 grade 別

表 2 Stage IV大腸癌の肝動注 (5-FU/CDDP) 6 例

症例	動注期間	予 後
5	4 か月	43 M, alive
6	1 か月	42 M, dead
7	5 か月	36 M, dead
10	11 か月	34 M, alive
12	18 か月	60 M, dead
13	7 か月	71 M, alive

(2006.12.31)

表 3 大腸癌 hematological toxicity (13 cases)

grade	0	1	2	3	4
Case	0	1	7	5	0

Detail of hematological toxicity (10 cases)

grade	0	1	2	3	4
WBC	0	1	7	5	0
Hb	0	3	7	3	0
Plt	4	4	5	0	0

かった (図 8)。血液学的有害事象は grade 3 以上が 5 例 (38.5%) に認められたが、その内容は白血球減少 5 例とヘモグロビン減少 3 例 (重複あり) で、血小板減少は全例が grade 2 以下であった (表 3)。非血液学的毒性は grade 3 以上は認められなかった (表 4)。

表4 大腸癌 non hematological toxicity (13 cases)

	grade				
	0	1	2	3	4
Anorexia	7	4	2	0	0
Stomatitis	6	4	3	0	0
Nausea	10	3	0	0	0
Vomiting	13	0	0	0	0
Diarrhea	9	4	0	0	0
Taste alteration	7	5	1	—	—
H & F syndrome	13	0	0	0	—
Hyper pigmentation	8	5	0	—	—

以下生存中の4症例について詳細に述べる。表1の症例5は43か月生存中であり、PRの肝転移巣は消失していないが、病巣の進展はなく、外来化学療法で長期継続治療を実施している。症例10は34か月生存中でPRとなった多発性肝転移巣が認められるが、外来化学療法で管理できている。症例13は71か月生存中で多発性肝転移(H₃)は化学療法でCRとなり、現在はUFT 600 mg分二隔日服用でCRを維持している。症例5, 10, 13の3例はいずれも肝動注が併用されており、その期間は症例5が4か月、症例10が11か月、症例13が7か月であった。症例11の47か月生存している症例は肛門管に近いRbの腺癌で初診時肛門に露出して疼痛著しく椅子に腰掛けることもできなかった。また下腹部の皮下に血行性の多発性転移があり化学療法を実施し、治療後4か月で皮下の転移も原発巣も消失(直腸粘膜生検 cancer free)して通院となったが、16か月後に再び下腹部の皮下の転移とRbの侵潤した再発が認められ、再度化学療法を実施し、皮下転移は消失したがRbの侵潤巣は消失せず、放射線療法をRb局所に実施したが消失せず、直腸切断術を実施し現在に至っている。

III. 考 察

5-FUの投与法に関する二つの重要な報告がある。CIV法とbolus法の比較試験である。1989年Lokichら³⁾が実施した比較試験と、1998年のメタアナリシスの報告⁴⁾によると5-FUの進行・再発大腸癌に対する投与法として長期CIV法とbolus法の奏効率はそれぞれ30.0% vs 7.0%と23.4% vs 13.9%で有意に長期CIV法が優れている。しかしMSTはそれぞれ10.3 vs 11.2か月と12.1 vs 11.3か月であり、生存曲線からは両群間に有意差は認められていないが、Lokichら³⁾によると長期CIV法は継続治療が可能である許容できる毒性とQOLの改善から有用性を認めており、今後の長期CIV法とLeucovorin (LV)との併用試験を期待していた。CIV法のdose limiting toxicity (DLT)はhand-foot

syndromeと口内炎であり、bolus法のDLTは骨髄毒性と口内炎である。特に重要なことは、Lokichら³⁾の報告しているCIV法の5-FUの投与法は10週間以上可能な限りの長期CIV法を実施していることである。この比較試験と相前後して、1989年A Mayo Clinic/North Central Treatment Groupの5-FU単独群と5-FU/high-LVおよび5-FU/low-LVとの3群比較の第III相試験が実施されている⁵⁾。その結果、進行大腸癌に対するそれぞれの奏効率とMSTは5-FU単独群が10.0%と約7か月、5-FU/high-LV群が26.0%と約12か月、5-FU/low-LV群が約43.0%と約12か月であり、5-FU単独群に比べLV併用の2群が奏効率、延命効果ともに優れていることを報告している。しかし5-FU単独群の奏効率が低くMSTも延びていないし、LVの量もlowのほうがよい成績が得られている。わが国でもMayo Clinic法の流れに沿って、2000年から三つの大規模な全国¹⁰⁾、東日本¹¹⁾、西日本¹²⁾の臨床試験が実施されている。それぞれの奏効率とMSTは32.4%と12.3か月、30.0%と9.7か月、32.8%と12.8か月であり、海外と同等の成績が得られている。ところが、これらの臨床試験で実施された5-FUの投与法はすべて先のLokichら³⁾やメタアナリシスとの報告⁴⁾から有用性が認められた長期CIV法ではなくbolus法が使用されているため、LVの真の上乗せ効果が認められているかどうかは疑問である。その後5-FU/LV法にCPT-11⁶⁾やL-OHP⁹⁾が併用されて今日に至っている。これら5-FUの投与法はすべて長期CIV法ではなく、週1回のbolus投与、4週に5日間のbolus投与、2時間を毎週、22時間を2日間2週に1回のCIV法が用いられている。どれもキードラッグは5-FUではなく、単なる併用薬として用いられており当初のLokichら³⁾が報告したものと大きくかけ離れている。そこでわれわれは、これらの併用療法のキードラッグを5-FUに固定しその投与法と併用薬について検討してきた。

最初にわれわれは、抗癌剤として開発されたCDDPは直接DNAに結合してDNA合成を阻害する直接作用の他に5-FUのmodulatorとして働く間接的作用があることを明らかにしてきた¹⁵⁻¹⁸⁾。この理論に基づいた5-FUの長期CIV法に少量・頻回のCDDPを併用するlow-doseFP療法は種々の消化器癌に対する継続治療が可能であった¹⁹⁻²²⁾。進行大腸癌に対する本療法での奏効率とMSTは35.5%と11.9か月である²²⁾。われわれは1990年以降5-FUを主体とした化学療法を行ってきた。Lokichら³⁾とメタアナリシス⁴⁾の長期CIV法に従い5-FU 750~1,000 mg/body/24 hr CIV, day 1-5/every weekを行ったが投与開始後3週を過ぎたころから口内炎、下痢、下血などが必発し、これを減量などで対応し、

継続しても3~4か月後には骨髄抑制が認められ長期継続治療を行うことは困難であった。特に血小板減少が認められ治療の継続が困難になり十分な抗腫瘍効果を得ることができず、期待したほど生存期間が伸びなかった。そこで、5-FUの効果を損なうことなく長期継続投与が可能な投与方法として5-FUの隔日投与方法を試みた。この理論的な根拠を以下に示す。

正常細胞（骨髄や消化管粘膜）と癌細胞との相違について各分野で膨大な研究がなされてきた。そのなかでその差が明確なものの一つとして細胞周期があげられる。1963年から1965年にかけてLipkinら²³⁾やClarksonら²⁴⁾により、ヒトの正常細胞と腫瘍細胞の細胞周期の違いについて研究報告されている。それによると、細胞周期は正常細胞（骨髄、消化管粘膜）が約1日であるのに対し、腫瘍細胞は5~7日であり腫瘍細胞のほうが長い。5-FUは時間依存性の高い代謝拮抗剤であり、細胞周期のS期にのみ作用する。われわれは²⁵⁾細胞周期の短い胃癌株と細胞周期の長い胃癌株をそれぞれ正常細胞と腫瘍細胞のモデルとして用い、5-FUの接触時間を種々変えて繰り返し実験を試験管内で実施した。その結果、24時間ごとの間欠投与にすると細胞周期の短い細胞は回復するが、細胞周期の長い細胞の殺細胞効果は減弱しにくいことを明らかにした。すなわち、長期間欠投与にすることにより、副作用（骨髄毒性、消化管毒性）が減少し、効果は長期CIV法と同等以上の殺細胞効果が期待できることが示唆された。さらに、S-1を悪心・嘔吐、食欲不振のために、用法・用量どおりの4週間連日投与ができなかった胃全摘、亜全摘の胃癌72症例を隔日投与に変更した結果、副作用が激減し長期の継続治療が可能になった²⁶⁻²⁸⁾。

上記理論に従って、われわれは1996年10月からIntFP療法を実施してきた。この方法は有害事象が少なく、長期にわたり繰り返し治療が可能で、進行大腸癌において奏効率48.6%、MST16.1か月と生存期間の延長が認められた²⁹⁾。しかし、この治療による進行大腸癌のMSTが20か月を超えることはできなかった。そこで、2002年3月から5-FUと作用機序の異なるPTXを用いて、wkPTXを加えたIntFP・wkPTX療法を導入した。

現在臨床で使用されている進行大腸癌の化学療法の成績についてみると、bolus 5-FU/LV+CPT-11 (IFL療法) と bolus 5-FU/LV との RCT の MST は 14.8 か月と 12.6 か月⁶⁾であるが、22時間の infusional 5-FU/LV+CPT-11 と 22時間の infusional 5-FU/LV との RCT の MST は 17.4 か月と 14.1 か月⁷⁾であった。また FOLFIRI→FOLFOX 6 と FOLFOX 6→FOLFIRI では

22時間の2日間のCIV法として5-FUのCIVの期間を延長すると、そのRCTのMSTは21.5か月と20.6か月⁹⁾と20か月を超す延命効果が得られてきた。

今回のStage IV大腸癌13例に対する5-FUの投与方法を隔日投与で継続したIntFP・wkPTX療法を用いた治療の奏効率は53.8%、MST36か月となり、IntFP療法よりもよく、PTXの上乗せ効果も認められ、現状では推奨できる成績であった。特に2年率53.9%は腹膜播種症例が4例あったことを考慮するとさらに有用性の高い治療法と考えられた。また消化器系有害事象がgrade2以下であり、血小板減少もgrade2以下であったことが、治療の繰り返しを可能として生存期間の延長に寄与したと思われる。しかし、今回の治療成績は症例数も少なく、同時進行無作為抽出試験ではないため単純に比較言及できない。

おわりに

Stage IV進行癌はどの臓器であっても、治療には困難を極めている。ただStage IV大腸癌については化学療法に多くの選択肢があり、多くの局所療法の選択肢（放射線療法、手術、IVRなど）もある。われわれが行っているIntFP・wkPTX療法は有害事象が少なく、長期間の繰り返し治療が可能であり、奏効率も50.0%を超えているので、局所療法との組み合わせでMSTが36か月と生存期間の大幅な延長が期待できる。進行癌においては、病気の進行状況と病気をもつ人の人生の目的と希望、そして生活、治療の可能性と苦痛とを相談して長期展望で取り組まなければならない。現在、CDDPもPTXも大腸癌の保険適応となっていないが、多施設による臨床試験が行われ適応拡大と同時に日常診療に広がっていくことを望む。

文 献

- 1) Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Multi-Institutional Registry of Large Bowel Cancer in Japan, Cases treated in 1995-1998. Vol. 17 (1999), Vol. 18 (2000), Vol. 21 (2001), Vol. 24 (2003).
- 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, 東京, 2005.
- 3) Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, *et al*: A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: A Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 7: 425-432, 1989.
- 4) The Meta-analysis Group In Cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16: 301-308, 1998.
- 5) O'Connell MJ: A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *Cancer* 63: 1026-1030, 1989.
- 6) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, *et al*: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal

- cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* **343**: 905-914, 2000.
- 7) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, *et al*: 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.
 - 8) de Gramont A, Figuer A, Seymour M, *et al*: Leucovorin fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* **18**: 2938-2947, 2000.
 - 9) Tournigand C, Andre T, Achille E, *et al*: FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* **22**: 229-237, 2004.
 - 10) 菅野康吉, 太田和雄, 田口鐵男・他: 多施設共同研究による *l*-leucovorin・5-FU 併用療法の進行結腸・直腸癌に対する前期第II相試験 (全国グループ). *癌と化学療法* **22**(5): 627-637, 1995.
 - 11) 吉野正曠, 太田和雄, 栗原 稔・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 (東日本グループ). *癌と化学療法* **22**(6): 785-792, 1995.
 - 12) 小西孝司, 藪下和久, 田口鐵男・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**(7): 925-932, 1995.
 - 13) Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, *et al*: Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer* **83**: 141-145, 2000.
 - 14) Goto A, Yamada Y, Yasui K, *et al*: Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* **17**: 968-973, 2006.
 - 15) Scanlon KJ, Safirstein RL, Thies H, *et al*: Inhibition of amino acid transport by cis-diamminedichloroplatinum (II) derivatives in L1210 murine leukemia cells. *Cancer Res* **43**: 4211-4215, 1983.
 - 16) Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohsimo H, *et al*: Metabolic basis of synergistic antitumor activities of 5-fluorouracil and cisplatin in rodent tumor models *in vivo*. *Cancer Chemother Pharmacol* **32**: 167-172, 1993.
 - 17) Shirasaka T, Yamamitsu S, Tsuji A, *et al*: Conceptual changes in cancer chemotherapy: from an oral fluoropyrimidine prodrug, UFT, to a novel oral fluoropyrimidine prodrug, S-1, and low-dose FP therapy in Japan. *Invest New Drug* **18**: 315-329, 2000.
 - 18) Araki H, Fukushima M, Kamiyama Y, *et al*: Effect consecutive lower-dose cisplatin in enhancement of 5-fluorouracil cytotoxicity in experimental tumor cells *in vivo*. *Cancer Lett* **160**: 185-191, 2000.
 - 19) Kondo K, Murase M, Kodera Y, *et al*: Feasibility study on protracted infusional 5-fluorouracil and consecutive low-dose cisplatin for advanced gastric cancer. *Oncology* **53**: 64-67, 1996.
 - 20) Chung YS, Yamashita Y, Inoue T, *et al*: Continuous infusion of 5-fluorouracil and low dose cisplatin infusion for the treatment of advanced and recurrent gastric adenocarcinoma. *Cancer* **80**: 1-7, 1997.
 - 21) Nakata B, Mitachi Y, Tsuji A, *et al*: Combination phase I trial of a novel oral fluorouracil derivative S-1 with low-dose cisplatin for unresectable and recurrent gastric cancer (JFMC 27-9902). *Clin Cancer Res* **10**: 1664-1669, 2004.
 - 22) Tsuji A, Morita S, Horimi T, *et al*: Combination chemotherapy of continuous 5-FU infusion and low-dose cisplatin infusion for the treatment of advanced recurrent gastric and colorectal adenocarcinoma. *Jpn J Cancer Chemother* **27**(Suppl II): 528-534, 2000.
 - 23) Lipkin M, Sherlock P and Bell B: Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. II. Cell renewal in stomach, ileum, colon, and rectum. *Gastroenterology* **45**: 721-729, 1963.
 - 24) Clarkson B, Ota K, Ohkita T, *et al*: Kinetics of proliferation cancer cells in neoplastic effusions in man. *Cancer* **18**: 1189-1213, 1965.
 - 25) Saga Y, Suzuki M, Sato I, *et al*: An *in vitro* examination of a 5-fluorouracil regimen involving continuous venous infusion using cultured cell lines derived from ovarian cancers. *Oncol Rep* **7**: 625-628, 2000.
 - 26) Terashima M, Irinoda T, Kawamura H, *et al*: Intermittent FLDP: 24-h infusion of 5-FU on days 1, 3 and 5 combined with low-dose cisplatin on days 1-5 for gastric cancer, and its pharmacologic and kinetic rationale. *Cancer Chemother Pharmacol* **51**: 240-246, 2003.
 - 27) Arai W, Hosoya Y, Hyodo M, *et al*: Alternate-day oral therapy with TS-1 for advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol* **9**: 143-148, 2004.
 - 28) 荒井 渉, 細谷好則, 横山 卓・他: TS-1 隔日投与により長期生存中の腹膜播種を伴う4型胃癌の1例. *癌と化学療法* **31**(2): 237-240, 2004.
 - 29) Shirasaka T, Tsuji A, Yamamitsu S, *et al*: Preclinical and clinical practice of low-dose FP therapy in Japan: Japanese use of low-dose FP therapy. Fluoropyrimidine in Cancer Therapy (ed by Rustum YM), Humana Press Inc, Totowa, NJ (USA), 2003, pp 303-317.