

FOLFOX, FOLFIRI の 保険請求の実際

本治療は、薬剤費以外にポート増設や在宅抗がん剤治療という特殊性があり、保険請求でも通常の抗がん剤治療とは異なります。参考までに保険請求に関する事項を整理しておきます。

1) カテーテル・ポート設置に関連する保険請求

FOLFOX 療法および FOLFIRI 療法は静脈内抗悪性腫瘍薬投与ですが「抗悪性腫瘍剤動脈内持続注入用埋没カテーテル設置」に準じて算定します。ただし、使用したカテーテル、カテーテルアクセスなどの材料の費用はこれらの点数に含まれます。

開腹して設置した場合：11,800 点

四肢に設置した場合：10,500 点

頭頸部その他に設置した場合：10,800 点

2) 外来化学療法に関連する保険請求

「在宅悪性腫瘍患者指導管理料」(月 1 回) 1,500 点

在宅における悪性腫瘍の鎮痛療法または化学療法を行っている入院中の患者以外の末期の悪性腫瘍患者に対して、当該療法に関する指導管理を行った場合に算定します。注入ポンプまたは携帯型ディスプレイ注入ポンプを使用した場合は、所定点数にそれぞれ 1,000 点または 2,500 点を加算します(月 1 回)。

なお、在宅悪性腫瘍患者指導管理料を算定している患者(入院中の患者を除く)については、皮下、筋肉内注射、静脈内注射、点滴注射、中心静脈注射の費用は算定できません。すなわち、無菌製剤処理に対する 1 日につき 40 点加算、および外来化学療法加算として 1 日につき 300 点は算定できません。

以上から、初回入院時にカテーテル挿入、ポート設置に関連して 10,800 点を請求できます。さらに「在宅悪性腫瘍患者指導管理料」1,500 点とディスプレイ注入ポンプ加算 2,500 点、合計 4,000 点を月 1 回保険請求することになります。

現在使用しているカテーテル・ポートの材料費は 60,000 円程度であり、インフューザーポンプも 4,000 円程度であり、ヒューバー針などの消耗品を含めても保険によりカバーできると考えられます。

(島田安博)

大腸癌の疫学

Epidemiological trends in colorectal cancer

固武健二郎^{*1,2} 本庄 哲^{*1,3}

Kenjiro Kotake and Satoshi Honjo

■^{*1} 大腸癌研究会全国大腸癌登録委員会 ^{*2} 栃木県立がんセンター外科, 手術部長 ^{*3} 同・疫学研究室

key words : 大腸癌登録, 大腸癌罹患率, 大腸癌死亡率, 5年生存率, 大腸癌の発生要因

はじめに

癌制圧のためには、癌の罹患と死亡の実態を正確に把握することがきわめて重要である。癌の罹患や死亡の地域差や経年変化などの観察により、癌の発生要因、癌の一次予防、二次予防および治療の効果などを検証していくことが可能となるからである。

わが国には厚生労働省の人口動態統計に基づく死亡情報は存在するが¹⁾、罹患状況については一部の都道府県の地域癌登録からの推定値²⁾に拠らざるを得ないのが現状である。アメリカの癌登録システム(hospital based)の1つであるNational Cancer Data Base³⁾(NCDB)に相当するようなカバー率の高い癌登録システムは存在しない。このような状況のなかで、大腸癌研究会は1980年より全国大腸癌登録を開始し、会員施設を対象として「大腸癌取扱い規約」に準拠した詳細な臨床病理学的情報を篤志登録により集積してきた⁴⁾。このような登録システムには一定の限界があるものの、実地臨床からみたわが国の大腸癌の動向を検討するための資料として活用されてきた⁵⁾⁶⁾。

大腸癌の疫学統計

1. わが国の現状

わが国の大腸癌罹患数および死亡数は著しく増加している。全国11地区の地域癌登録に基づく推定によれば、1999年の人口10万対年齢調整罹患率(1985年モデル人口で調整)は、結腸癌は男性43.8, 女性25.9, 直腸癌は男性25.7, 女性12.0であり、結腸癌と直腸癌を併せた大腸癌罹患率は、男性は胃癌について第2位、

女性は乳癌について第2位であった⁷⁾。

図1に主要な悪性腫瘍の人口10万対年齢調整死亡率の推移を示す(1950~2002年)¹⁾。大腸癌死亡率は1950年には男性8.6, 女性7.5であったが、2002年には男性23.0, 女性13.4まで高まり、男性は肺癌, 胃癌, 肝癌について第4位, 女性は胃癌について第2位となった。大腸癌死亡数で表すと1950年は男性1,819人, 女性1,909人, 2002年は男性20,568人, 女性17,100人で、半世紀でおよそ10倍になった。

図2に都道府県別の大腸癌死亡率を示す¹⁾。死亡率の地域較差の要因は詳らかでないが、大腸癌とは成因を異にすると考えられている胃癌の高死亡率地域が東北・北陸地方の一部で重なっている点など、検討すべき課題は多い。

2. 世界の現状

従来、大腸癌の発生は生活の豊かさに関係するといわれてきたが⁷⁾、大腸癌は発展途上国においてもすでに重要な疾患となりつつある。図3に世界21地域における大腸癌罹患率を示す(2002年)⁸⁾。罹患率はオセアニア, 北アメリカ, 西ヨーロッパで高く、わが国も世界の最高率国の1つとなった。罹患数では経済的先進国の男性が約35万人, 女性が約31万人, 発展途上国の男性が約19万人, 女性が約16万人であった⁸⁾。大腸癌有病率は、男性は前立腺癌について第2位, 女性は乳癌, 子宮頸癌について第3位であった⁸⁾。大腸癌有病率が上位であるのは、罹患率とともに治療率も比較的高いことによると考えられる。一方、すでに欧米では大腸癌罹患率が低下する傾向が観察されはじめており、今後の動向が注目される⁹⁾。

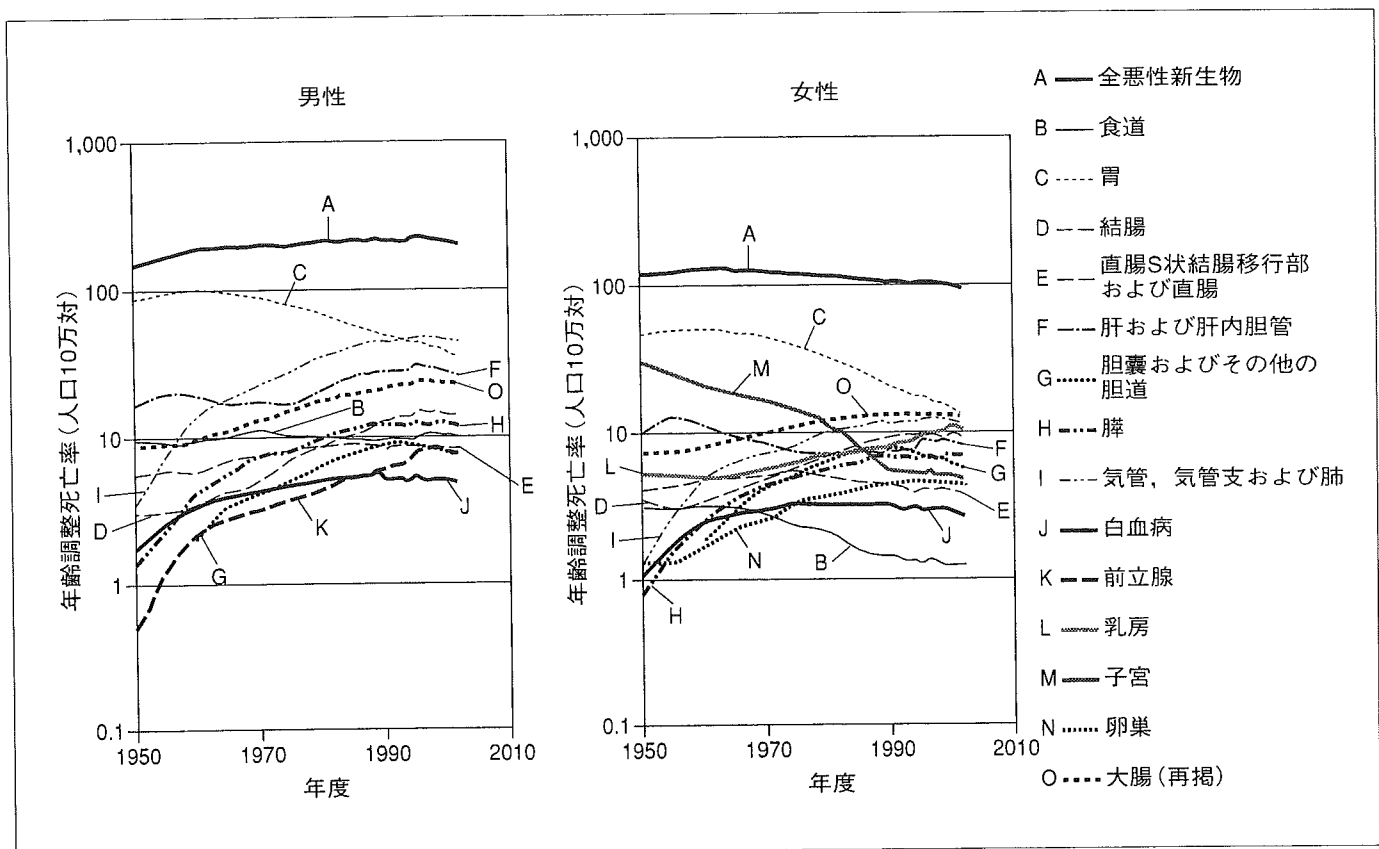


図1 わが国の主要な悪性腫瘍の死亡率の推移（1950～2002年）

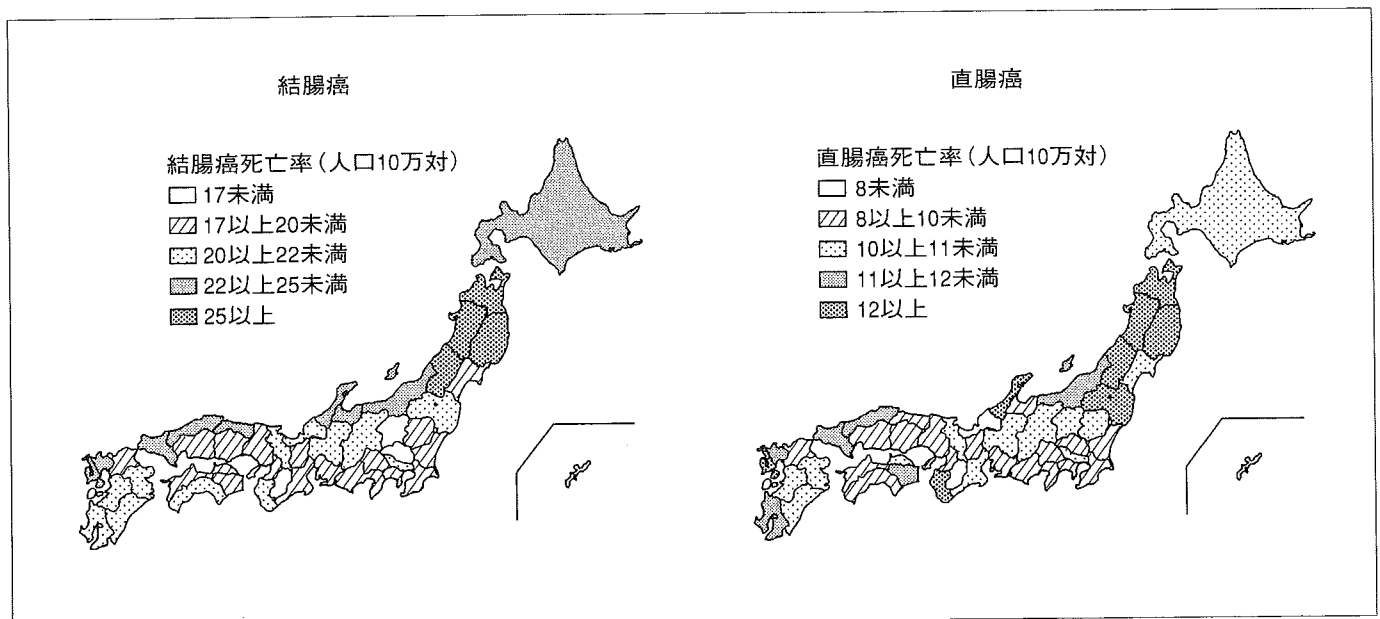
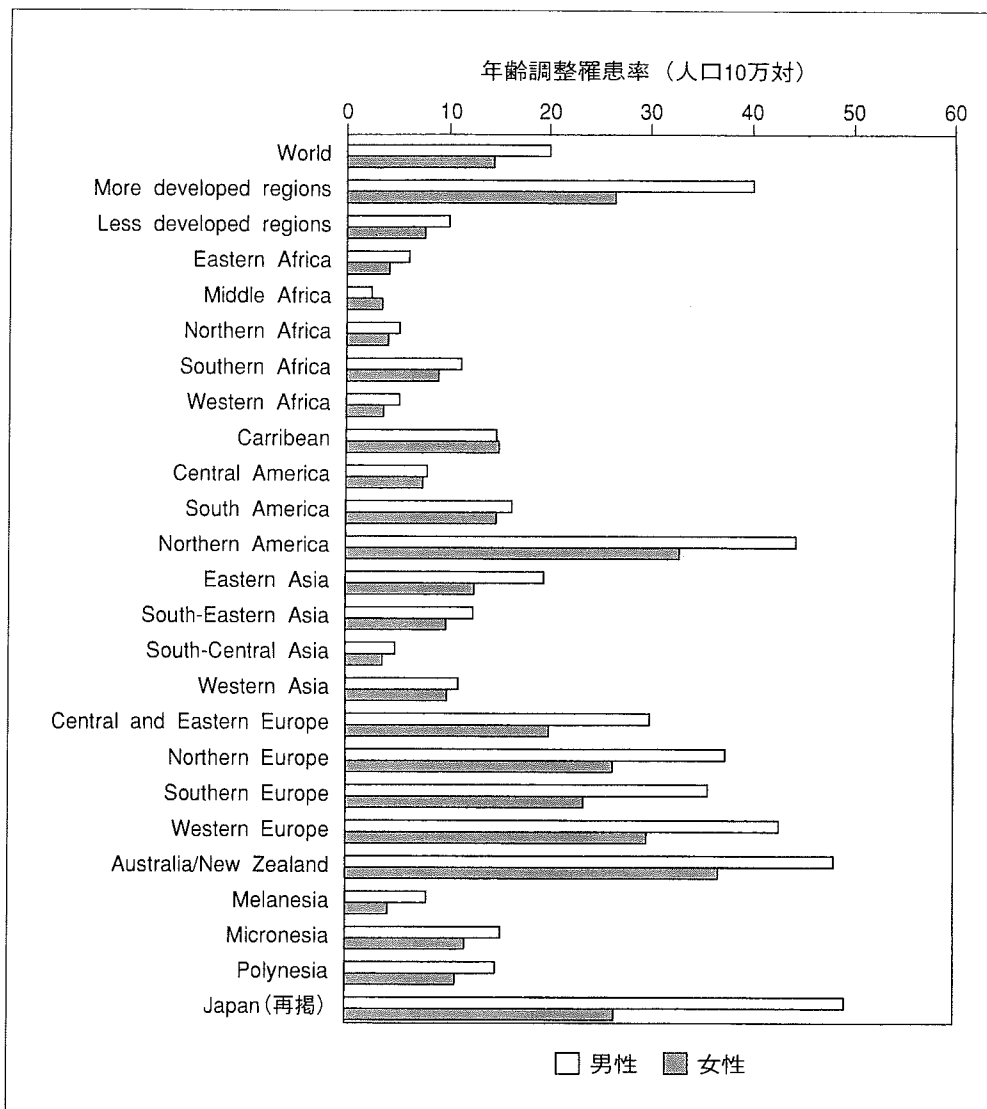


図2 都道府県別にみた大腸癌死亡率（2002年）

3. 罹患年齢

図4にわが国の地域癌登録²⁾とアメリカの癌登録システム (population based) の1つである Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)¹⁰⁾の1999年診断例における年齢階級別大腸癌罹患率を示す。日米の

男女とも、50歳以上の年齢階級の罹患率は直線的に高まっている。わが国の大腸癌罹患率は、男性では70歳台前半まで、女性では60歳台前半までは、すでにアメリカを上回っていることも注目し得る。全国大腸癌登録データによれば、右側結腸癌、左側結腸癌、直腸



地域の区分と名称は原文のまま記載した
日本の罹患率は East Asia のなかから再掲した

図3 世界21地域における大腸癌罹患率

癌のいずれにおいても、高齢者層の増加が著しいことが示されている⁶⁾。

4. 発生部位

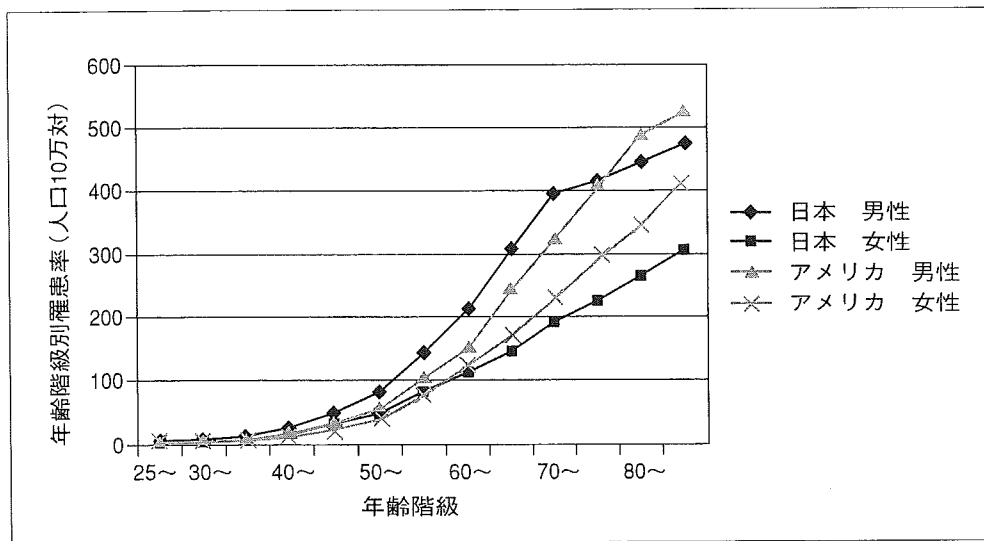
図5に全国大腸癌登録¹¹⁾とSEER¹⁰⁾における大腸癌発生部位の推移を示す。両者とも右結腸癌が増加した反面、直腸癌が相対的に減少したことが特徴的であるが、増減率は前者で高い。左結腸癌の割合は、全国大腸癌登録が7ポイント増加したのに対して、SEERはわずかながら減少している。一般に、大腸癌高率地域は低率地域よりも結腸癌が相対的に多く¹²⁾、結腸癌と直腸癌では、成因の一部が異なる可能性が示唆されている¹³⁾¹⁴⁾。大腸癌の発生部位が右側結腸へシフトするという現象 (proximal migration) は、欧米では1970年代にすでに認められているが¹⁵⁾、近年は白人以外の集団においても観察され¹⁶⁾、その要因として、真の増

加のほかに、total colonoscopyの普及による診断率向上も関与している可能性も指摘されている¹⁶⁾。

発生部位と年齢の関係については、アメリカの癌登録から、右側結腸癌は男性に比べて女性に多いこと、女性では70歳以上の高齢者により多いこと、男性では50歳未満あるいは70歳以上の高齢者に多いことが報告されているが¹⁷⁾、全国大腸癌登録においても同様の結果が観察されている⁶⁾。

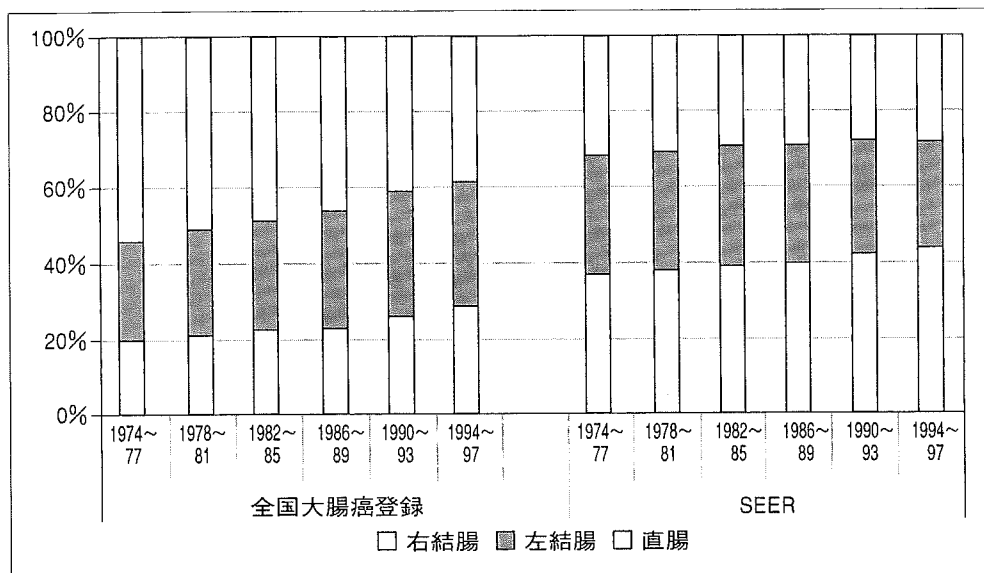
5. 癌の進行度 (stage)

図6に全国大腸癌登録におけるTNM stageの分布の推移を示す¹¹⁾。結腸癌、直腸癌ともに進行度の低い症例の割合が増加し、転移陰性例 (stage 0~II)の割合は、結腸癌は1974~1977年の50.8%から1994~1997年の59.4%に、直腸癌はそれぞれ51.4%から56.9%に高まった。同じ深達度であっても、癌の大き



罹患率 1.0 未満の年齢階級は省略した
 地域癌登録(文献 2), SEER(文献 10)とも 1999 年診断例の年齢階級別推定罹患率を示した
 SEER Statistics : Crude rates ; Year of diagnosis = 1999 ; Site record = 'Colon and Rectum' (文献 10)

図 4 日本(地域癌登録)とアメリカ(SEER)の年齢階級別大腸癌罹患率



右結腸は盲腸から脾曲部まで、左結腸は下行結腸とS状結腸とし、Rectosigmoid junction (SEER)は直腸に含めた

SEER Statistics : Frequencies ; Case = 'Colon and Rectum' (文献 10)

図 5 日本(全国大腸癌登録)とアメリカ(SEER)における大腸癌発生部位の推移

さは小さくなる傾向も認められている⁶⁾¹⁸⁾。なお、NCDBの結腸癌(1985~1993年)¹⁹⁾、直腸癌(1985~1995年)²⁰⁾では、病期不明例が減少したこと¹⁹⁾、stage分布に人種差があることが示されているが²⁰⁾、早期stageへのシフトは認められていない。

6. 生存率

生存率は、癌医療を評価するための重要なエンドポイントの1つである。図7に全国大腸癌登録におけるTNM stage別の実測5年生存率の推移を示す⁴⁾。

1978~1982年と1993~1994年の5年生存率を比べると、後者は右結腸のstageIVを除くすべての部位のstageで有意に高まった⁴⁾⁶⁾。図8にSEER¹⁰⁾における大腸癌の相対5年生存率の推移を示す。結腸癌の5年生存率は1973年の48.4%から1997年の61.8%まで、直腸癌では45.2%から64.0%まで高まった。いずれも大腸癌の治療成績は時代とともに着実に改善していることを示す成績である。

大腸癌生存率のその他の例を示す。大阪府の地域癌登録によれば、癌の進行度を限局、領域浸潤、遠隔転

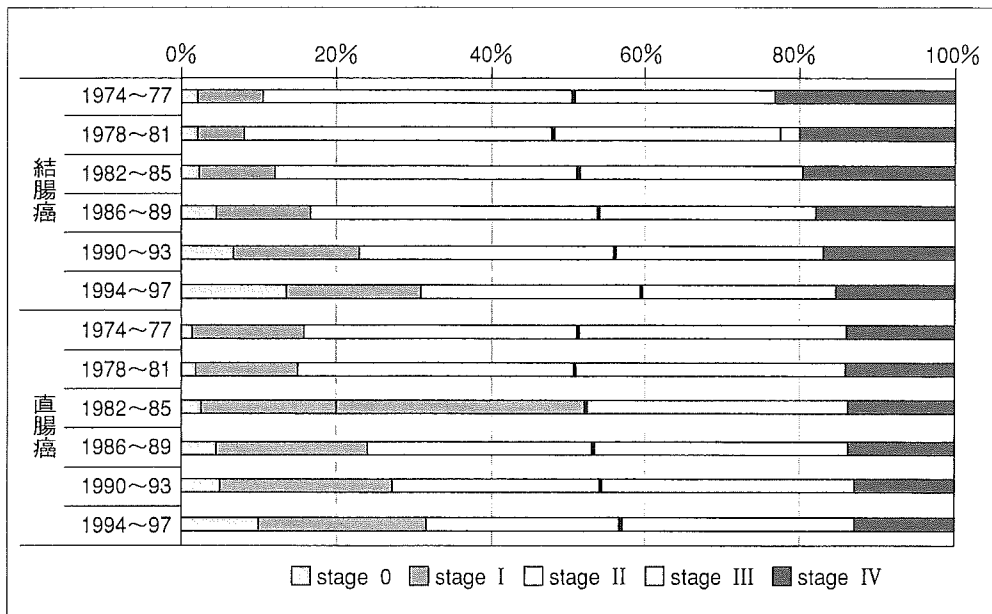


図6 全国大腸癌登録における TNM stage の分布の推移

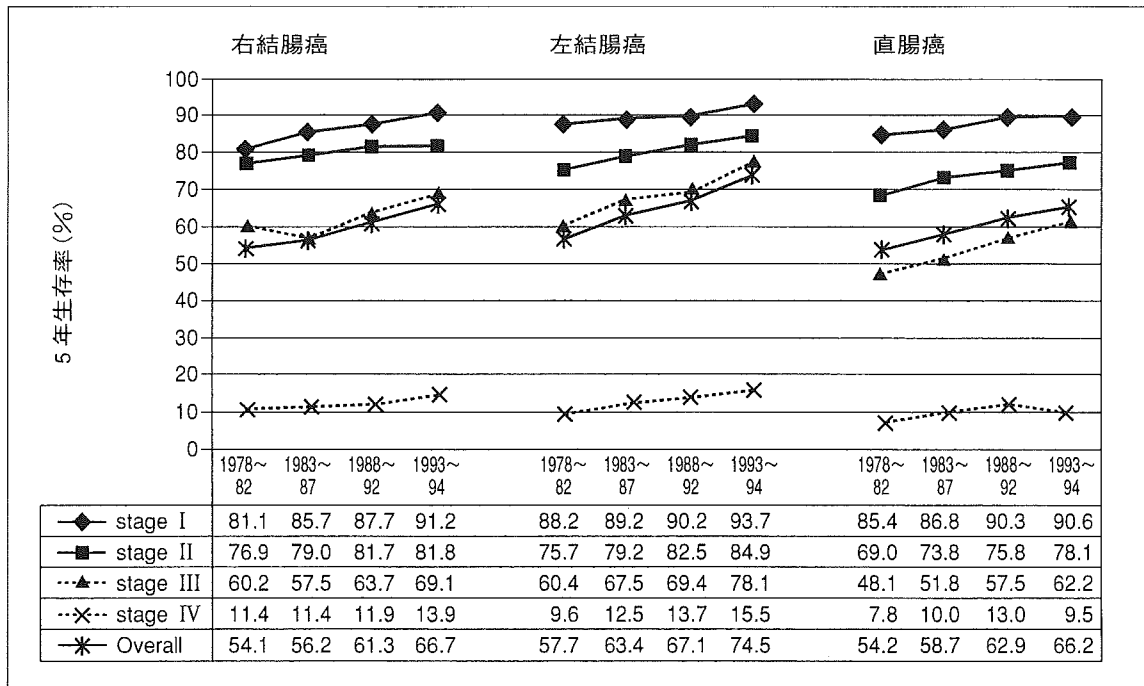


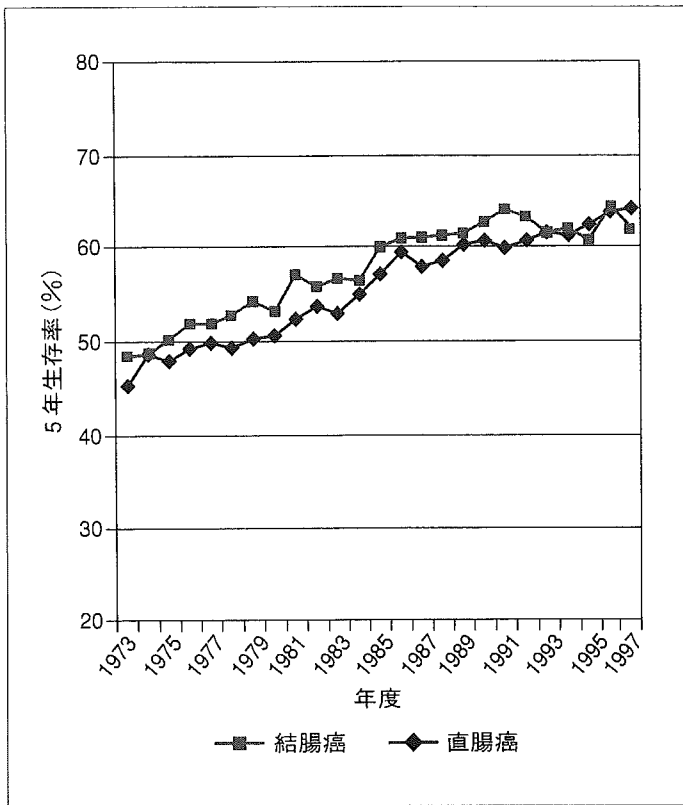
図7 全国大腸癌登録における TNM stage 別の実測5年生存率の推移

移りに分類して相対5年生存率で表すと、結腸癌はそれぞれ88.9%, 51.5%, 4.5%, 直腸癌はそれぞれ85.4%, 44.7%, 5.3%であった(1987~1989年)²¹⁾。NCDBのstage別(AJCC分類)の累積5年生存率は、結腸癌のstage I 69.6%, stage II 59.9%, stage III 44.4%, stage IV 7.0%, 直腸癌はそれぞれ68.9%, 56.7%, 45.4%, 5.1%であった(1995~1996年)³⁾。これらの生存率は、集計年度, staging, 生存率の算出法, 追跡方法と消息判明率²²⁾に加えて、対象とする母集団に大きく影響される。異なる集団の生存解析の数値のみ

を単純に比較するという pitfall に陥らないように留意すべきである。

大腸癌の発生要因

アメリカに移住した東洋人の大腸癌罹患率、とりわけ結腸癌罹患率はアメリカ人と同程度に高まるという疫学調査が示すように²³⁾、大腸癌の発生には環境因子が強く作用していると考えられている。



SEER Statistics : Relative survival ; Case = 'Colon excluding Rectum' and 'Rectum and Rectosigmoid junction' (文献 10)

図8 アメリカ (SEER) における相対5年生存率の推移

1. 環境因子

わが国における結腸癌死亡と食物摂取量の推移を観察した Kono ら²⁴⁾は、結腸癌年齢調整死亡率が男性で5倍、女性で3倍増加した45年間に、食物繊維の約40%を占める穀物の国民一人当たりの消費量は半減したとしている。ほかにも1990年代初頭の食物繊維摂取量は1920年頃に比べて半減したという報告もあり²⁵⁾、食物繊維は大腸癌の発生に抑制的に作用することが示唆されている²⁶⁾。

疫学研究の包括的レビューによれば²⁷⁾、大腸癌の予防因子のなかで、確実なもの (convincing) として野菜と運動 (結腸癌のみ)、可能性のあるもの (possible) として食物繊維があげられている。他方、危険因子には、疑われるもの (probable) として肉類とアルコール、可能性のあるものとして肥満 (結腸癌のみ) と脂肪などがあげられている。

ほかにも、予防因子としての非ステロイド性抗炎症薬²⁸⁾、危険因子としての喫煙²⁹⁾の関与を示唆する報告がある。

2. 遺伝的因子

大腸癌の遺伝的因子については、遺伝性大腸癌として他稿に詳述されるので、本稿では一般集団における遺伝的素因に関する、最近の興味ある疫学研究を紹介するにとどめる。

Lichtenstein らは、北欧3国の双生児44,788組を対象として、遺伝的素因、双生児に共通する環境因子と共通しない環境因子を調査し、大腸癌発生への関与度はそれぞれ35%、5%、60%であったとしている³⁰⁾。Hemminki らは、スウェーデンの家族・癌データベースを用いた研究から、親、同胞、および親と同胞の両者の大腸癌家族歴は、大腸癌の罹患リスクをそれぞれ2.04倍、3.01倍、7.74倍高めたとしている³¹⁾。

おわりに

癌医療のさらなる進歩のためには、われわれ臨床医が取り扱ったすべての悪性腫瘍に関する情報を高い精度で集積し、解析していくことがきわめて重要である。癌登録を推進していくことは癌診療に携わる者の責務であろう。

【文 献】

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：平成14年人口動態統計。厚生統計協会，東京，2004。
- 2) Ajiki, W., Tsukuma, H. and Oshima, A. (The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan) : Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1999 : Estimates based on data from 11 population-based cancer registries. Jpn. J. Clin. Oncol., 34 : 352~356, 2004.
- 3) <http://www.facs.org/cancer/ncdb/index.html>
- 4) 固武健二郎，小山靖夫，本荘哲，他：大腸癌研究会に

- における大腸癌全国登録の現況, 武藤徹一郎監, 渡辺英伸, 杉原健一, 多田正大編, 大腸疾患 NOW 2004, 日本メデイカルセンター, 東京, 2004, pp. 15-23.
- 5) Koyama, Y. and Kotake, K. : Overview of colorectal cancer in Japan. *Dis. Colon Rectum*, 40(10) : S2-S9, 1997.
 - 6) Kotake, K., Honjo, S., Sugihara, K., et al. : Changes in colorectal cancer during a 20-year period : An extended report from the multi-institutional registry of large bowel cancer, Japan. *Dis. Colon Rectum*, 46(10) : S32-S43, 2003.
 - 7) Willett, W. : The search for the causes of breast and colon cancer. *Nature*, 338(6214) : 389-394, 1989.
 - 8) Ferlay, J., Bray, F. P., Pisani P., et al. : GLOBOCAN 2002 : Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 2.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon (Limited version available from : URL : <http://www-depdb.iarc.fr/globocan2002.htm>) : IARC Press, 2004.
 - 9) Jemal, A., Clegg, L. X., Ward, E., et al. : Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer*, 101(1) : 3-27, 2004.
 - 10) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database : Incidence-SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2003 Sub (1973-2001), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2004, based on the November 2003 submission. Surveillance Research Program, National Cancer Institute SEER*Stat software (seer.cancer.gov/seerstat) version 5.2.2.
 - 11) 固武健二郎, 本莊哲, 小山靖夫 : 大腸癌外科治療および治療成績の変遷 ; 大腸癌研究会全国登録から. *Current Therapy*, 20 : 720-724, 2002.
 - 12) Parkin, D. M. : Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.*, 2 : 533-543, 2001.
 - 13) Wei, E. K., Giovannucci, E., Wu, K., et al. : Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int. J. Cancer*, 108 : 433-442, 2004.
 - 14) Tajima, K. and Tominaga, S. : Dietary habits and gastrointestinal cancers : A comparative case-control study of stomach and large intestinal cancers in Nagoya, Japan. *Jpn. J. Cancer Res.*, 76 : 705-716, 1985.
 - 15) Rhodes, J. B., Holmes, F. F. and Clark, G. M. : Changing distribution of primary cancers in the large bowel. *JAMA*, 238 : 1641-1643, 1977.
 - 16) Ji, B. T., Devesa, S. S., Chow, W. H., et al. : Colorectal cancer incidence trends by subsite in urban Shanghai, 1972-1994. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 7 : 661-666, 1998.
 - 17) Slattery, M. L., Friedman, G. D., Potter, J. D., et al. : A description of age, sex, and site distributions of colon carcinoma in three geographic areas. *Cancer*, 78 : 1666-1670, 1996.
 - 18) 固武健二郎, 小山靖夫 : 大きさ 2 cm 以下の大腸進行癌の特徴. 1) 臨床の特徴 ; 大腸癌登録から. *早期大腸癌*, 3 : 501-518, 1999.
 - 19) Jessup, J. M., McGinnis, L. S., Steele, G. D., et al. : The National Cancer Data Base Report on colon cancer. *Cancer*, 78 : 918-926, 1996.
 - 20) Jessup, J. M., Stewart, A. K. and Menck, H. R. : The National Cancer Data Base Report on pattern of care for adenocarcinoma of the rectum. *Cancer*, 83 : 2408-2418, 1998.
 - 21) 大阪府環境保険部, 大阪医師会, 大阪府立成人病センター監修 : 大阪府におけるがん患者の生存率1975-89年, 篠原出版新社, 東京, 1998.
 - 22) 木下洋子, 味木和喜子, 木下典子, 他 : がん専門施設における生存率計測の標準化. *癌の臨床*, 46 : 1197-1203, 2000.
 - 23) Parkin, D. M., Whelan, S. L., Ferlay, J., et al. : Cancer incidence in five continents IARC scientific publication ; No. 155, vol. VIII Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2002.
 - 24) Kono, S. and Ahn, Y. O. : Vegetable, cereals and colon cancer mortality : Long term trend in Japan. *Eur. J. Cancer Prev.*, 9 : 363-365, 2000.
 - 25) Munakata, A., Iwane, S., Ohta, M., et al. : Time trend of dietary fiber intake in Japan, 1917-1991. *J. Epidemiol.*, 5 : 205-210, 1995.
 - 26) Burkitt, D. P. : Related disease-related cause? *Lancet*, 2 (7632) : 1229-1231, 1969.
 - 27) World Cancer Research Fund : Food, nutrition and the prevention of cancer : A global perspective. Washington, DC : American Institute for Cancer Research, 1997, pp. 216-251.
 - 28) Huls, G., Koornstra, J. J. and Kleibeuker, J. H. : Non-steroidal anti-inflammatory drugs and molecular carcinogenesis of colorectal carcinomas. *Lancet*, 362 (9379) : 230-232, 2003.
 - 29) Giovannucci, E. and Martinez, M. E. : Tobacco, colorectal cancer, and adenomas : A review of the evidence. *J. Ntl. Cancer Inst.*, 88 : 1717-1730, 1996.
 - 30) Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., et al. : Environmental and heritable factors in the causation of cancer-Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N. Engl. J. Med.*, 343 : 78-85, 2000.
 - 31) Hemminki, K. and Czene, K. : Attributable risks of familial cancer from the Family-Cancer Database. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 11 : 1638-1644, 2002.

3. 臓器別

14) 他臓器転移を伴う肝転移

上野 秀樹 橋口陽二郎 望月 英隆*

▶▶ はじめに

多くの癌腫において、転移病巣が肝臓のみならず肝外臓器にも存在する場合は systemic disease と判断され、肉眼的に認識しうる病変以外の不顕性転移の存在が想定される。したがって、治療の柱は全身化学療法となり、各癌腫特有のレジメンによる治療が行われる。

一方、大腸癌に代表されるように、肝外臓器の転移を伴う肝転移症例において、外科治療が予後延長に寄与する癌腫も存在する。本稿においては、肝外臓器転移を伴う肝転移症例の外科治療の適応およびその成績を、大腸癌とそれ以外の癌腫にわけて概説する。

▶▶ I. 大腸癌

1. 肺転移を伴う肝転移

1) 歴史

大腸癌において最も頻度の高い肝外転移形式は肺転移であるが、1980年代後半より肺転移病巣と肝転移病巣を切除された症例のなかに、長期予後を得る症例が存在することが認識されるようになった。Goyaらは、1989年に肝肺切除5症例中1例が無再発5年生存を得たことを報告している¹⁾。1990年代の前半になり、10例前後の肝肺切除症例をまとめた報告が Memorial Sloan-Kettering Cancer Center や Mayo Clinic といった先駆的な治療施設からなされ²⁾³⁾、これらにおいても肝肺切除の意義が確認された。

1990年代の後半になり肝肺切除の報告は増え、50例を越える症例を経験する施設も存在するようになった⁴⁾。表48には20症例以上の経験症例に基づく報告を挙げた。現在でも肝肺転移の外科治療適応に関しては controversial であり、施設間の手術適応には大きな相違が存在すると考えられが、治療の対象となった症例においては概ね10～40%の5年生存率が報告されている^{4)・10)}。

肝肺切除による合併症に関しては、術式と周術期管理がともに進歩した現在、肝切除と肺切除を行うことによる死亡リスクは少なく、術死は皆無であるとする報告が大勢を占める^{4)・6)}。

表 48 大腸癌症例における肝・肺切除の手術成績と予後因子・手術適応基準

報告者 (年)	全症例 (肝, 肺転移が異時性に出現する症例を含む)		肝・肺同時出現症例		予後因子	手術適応基準
	症例数	予後	症例数	予後		
Regnard ら (1998)	43 (肝切除先行)	最終転移巣切除からの5生率: 11%	—	—	CEA, 肺転移個数, 肝肺転移出現時期	正常範囲のCEA値と肝切除後長期経過後の肺転移出現
Murata ら (1998)	30	最終転移巣切除からの5生率: 44%	10	最終転移巣切除からの5生率: 22%	肝・肺転移出現時期, 肺転移分布	—
Robinson ら (1999)	25	最終転移巣切除からの5生率: 9%	—	—	年齢, 肝転移個数, DFI	若年, 単発肝転移の先行, 長いDFI
Kobayashi ら (1999)	47	最終転移巣切除からの5生率: 31%	21	初回転移巣切除からの5生率: 22%	肺転移個数	肺転移が単発, 肝転移が少数
Nagakura (2001)	27	初回転移巣切除からの5生率: 27%	10	初回転移巣切除からの5生率: 0%	肝肺転移出現時期	肝肺転移の異時出現
Headrick (2001)	58	初回肺切除からの5生率: 30%	—	—	CEA	胸腔内LN腫大なくCEA正常域
Saito (2002)	26 (肝切除先行)	初回肺切除からの5生率: 34%	—	—	肺門・縦隔LN腫大, CEA	単発性肝転移, 同時性両側性の肺転移は適応外.

2) 予後因子・手術適応

肝肺切除が行われた症例における予後因子に関しては, 肝転移個数⁷⁾¹⁰⁾や肺転移の個数⁸⁾や分布¹⁰⁾, 両病変の出現時期⁵⁾⁷⁾⁹⁾, 腫瘍マーカー(CEA)⁴⁾⁵⁾などが重要であると報告されている(表48). これらは肝肺転移切除症例に特有のものではなく, 肝転移および肺転移のそれぞれに対する手術後の予後因子と overlap するものである.

このなかで臨床上最も重視されるものは, 肝, 肺それぞれの転移程度であろう. 肝単独転移症例における手術適応は拡大される傾向にあり, 従来 of 肝転移病巣3個までを手術適応とするという従来 of 基準から¹¹⁾, 1990年代以降はH2, H3といった個数の多いものにも肝切除が行われ, 一定の成績が上げられている¹²⁾. これに対し肝肺転移症例における肝転移個数に関しては, 現在でも単発ないしは少数を適応とする意見が優勢である⁷⁾⁸⁾.

一方, 肺転移個数からみた肝肺転移症例の手術適応に関しては, 片側性のみを適応と主張する意見や¹⁰⁾, さらに単発のみを適応とする意見⁸⁾もみられる. すなわち, 肺単独転移においては, 両側性肺転移症例の肺切除も, また複数回の肺切除も良好な予後に結びつくとするなど積極的な意見がみられるが¹³⁾, 肝転移を伴う場合 of 手術適応に関しては, より慎重な態度が推奨されている. 肺門・縦隔リンパ節腫大があるものを適応外とするHeadrickらやSaitoらの主張は⁴⁾¹⁰⁾, 肺単独転移症例における適応に関しても同様な意見が一般的¹⁴⁾であることから受容されよう.

3) 肝肺転移同時出現症例の手術適応

上記のごとく, 大腸癌 of 肝肺転移に肝肺切除が有効であることは次第に明らかになりつつあるが, これまでの報告はいずれも肝肺転移が異時性に存在する症例を多く含むものである. 肝肺転移 of 出現時期は外科治療成績に大きな影響を及ぼすが⁹⁾, 肝肺転移が同時に存在する症例に対する外科的治療 of 有効性は, 症例 of 蓄積が各施設とも乏しく(表48), 十

分に検証されているとは言い難い¹⁵⁾。

肝肺同時転移症例の外科治療成績に関しては、11施設からなる Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan からの報告が検索しうる限りで最も多くの症例数を検討している⁸⁾。47例の肝肺切除症例を解析したこの報告は、初回転移巣切除時を基点とした5年生存率を、肝転移発見時期が肺転移に先行する25症例における50%に対して、肝肺転移が同時性に存在する21例において22%としている。一方、肝肺転移が同時に存在する症例に対する外科治療には慎重であるべきとの見解もある。Nagakuraらは、異時出現症例の5年生存率44%に対して同時出現症例の5年生存率が皆無であることを報告し、肝肺転移が同時期に出現する症例に対する外科治療には否定的な意見を述べている⁹⁾。

2. 肺転移以外の肝外転移を伴う肝転移に対する手術適応

肺以外の血行性転移病変の合併が術前に判明している肝転移症例を、積極的に外科治療の適応とする施設は少ないと思われる。大腸癌は肝臓、肺臓の順に血行性進展し、それより downstream の臓器に転移が存在する場合は、より systemic disease としての性質を強く帯びるとする cascade theory が根本に存在するからである¹⁶⁾。

現状では腹膜播種、肝門部リンパ節転移、骨盤再発巣といった肝外転移巣が肝転移巣とともに切除されていることが、肝切除の治療成績に関する文献から窺われる¹⁷⁾。これらのは多くは開腹後に判明し、合併切除した転移病巣と考えられるが¹⁸⁾、長期生存が得られる症例も経験されている。235症例の肝切除症例の予後を検討した Minagawa らの報告では、肝外病変合併13症例の予後は、非合併222症例と比較し悪いものの統計学的有意差はなく、とくに限局した腹膜播種が存在する症例においては肝病巣との合併切除により3年を越える平均生存期間が示されている。

肺転移以外の肝外病変を肝転移とともに切除することの妥当性に関して系統的な検討は現在ほとんど皆無であり、今後の症例蓄積に基づく解析結果が待たれるところである。

▶▶ II. 大腸癌以外の癌腫に由来する肝転移

1. 肝切除の適応癌腫と予後

前述のごとく、肝切除が大腸癌以上に積極的に行われている癌腫はない。これは大腸癌と他の癌腫の、転移に関する生物学的態度の違いによる。すなわち、大腸癌以外の癌腫の肝転移は、血行性転移のみならず腹膜播種や遠隔リンパ節転移などの肝外病変を高率に合併するために、局所療法である外科治療の適応となる症例が極めて限定される。例えば、同じ消化器癌であっても、胃癌由来の肝転移症例で肝切除の適応となるものは高々2%前後でしかない¹⁹⁾。

一方、大腸癌以外の癌腫においても、肝切除により完全摘出が完遂された場合、長期予後を得る症例が存在することは確かである。大腸癌以外の癌腫に由来する肝転移の外科治療成績に関しては、Schwartz²⁰⁾とBüchlerら²¹⁾の総説に詳しい。転移が肝に限局する場合であっても手術が治療選択肢とならない膀胱癌、肺癌などの癌腫が存在する一方、胃癌¹⁹⁾、乳癌²²⁾、肉腫²³⁾、婦人科癌²⁴⁾、メラノーマ²⁵⁾などにおいては肝転移病変が外科治療の対象となることがあり、報告によりその成績には幅があるが、治癒切除症例の5年生存率は20%

前後、もしくはこれを上回ると報告されている²¹⁾。

Eliasら²⁶⁾、Harrisonら²⁷⁾、Ercolaniら²⁸⁾がそれぞれ単一施設における比較的多くの症例の解析を行っている。Eliasらは、乳癌、neuroendocrine tumor、精巣腫瘍、肉腫、胃癌、メラノーマ、胆嚢癌といった大腸癌以外の腫瘍由来の肝転移を切除した147症例を解析し、36%の5年生存率を報告している²⁶⁾。Harrisonらは、96例の大腸癌・neuroendocrine tumor以外の癌腫をgenitourinary cancer(腎癌、副腎癌、子宮癌、卵巣癌、精巣癌)、soft tissue tumor(乳癌、メラノーマ、肉腫)、gastrointestinal tumor(胃癌、膵癌)に分類し、肝転移切除後の予後がこれらの間で異なることを明らかにしている²⁷⁾。すなわち、genitourinary cancerの症例の肝切除後5年生存率は60%に達するのに対し、gastrointestinal tumor症例において40ヵ月以上の生存は皆無であり、soft tissue tumor症例の成績はこの中間(5年生存率26%)に位置するとしている。また、142例の大腸癌・neuroendocrine tumor以外の癌腫の肝切除症例を検討したErcolaniらも、genitourinary cancer由来の肝転移症例において良好な肝切除後予後が得られる一方で、gastrointestinal tumor症例の予後が極めて不良であることを報告している²⁸⁾。

2. Cytoreductive surgeryの意義

肝外病変が存在する肝転移症例にも外科治療が選択肢となる癌腫は、cytoreductive surgeryの概念が存在する癌腫である。neuroendocrine tumor由来の肝転移症例はその代表であり、肝転移と肝外臓器病変の合併切除がしばしば行われている²⁶⁾²⁹⁾。47例を検討したEliasらは、すべての病巣を肉眼的に取り残しなく切除することが可能か否かが手術適応を決定するうえで大事であるとし、病巣数、大きさ、存在部位の重要性はこれに劣るとしている³⁰⁾。Mayo clinicのSarmientoとQueは、neuroendocrine tumorの肝切除に関するreviewを行い、原発巣がコントロールされていること、患者のperformance statusが良好なこと、肝外病巣の広がりや限られていることを手術適応条件と述べている³¹⁾。

また、卵巣癌も化学療法を組み合わせることにより、予後延長が期待でき、cytoreductive surgeryの意義が存在する腫瘍とされる²⁴⁾。肝転移と肝外転移病巣が完全切除された場合の生存平均値を50ヵ月とする報告もある³²⁾。

一方、cytoreductive surgeryの意義が存在しない癌腫における肝転移の手術に関しては、例えば本邦からの報告が多い胃癌では肝外病変がない単発肝転移症例のみが適応とされている¹⁹⁾³³⁾³⁴⁾ことから理解されるように、より慎重な態度がとられている。すなわち、肝外病変を合併する肝転移症例は手術適応外とする考えが一般的である³⁵⁾。前述のHarrisonらの報告をみても、最も肝切除の手術適応となるgenitourinary tumor症例においても、肝単発病変のみが手術適応であると述べられている²⁷⁾。

これに対し、婦人科領域の癌腫を検討したTangjitgamolらは、たとえ卵巣癌以外でも肝外病変の存在が外科治療の意義を完全に否定するものでないと主張している²⁴⁾。手術以外に有用な治療法が存在しない症例において、肝病変および肝外病変が切除可能と判断された場合、手術が選択されることは現時点では誤りではないと考えられる。前述のごとく、大腸癌以外の癌腫において、肝病変と肝外病変が限局し、ともに切除可能なケースはまれであるが、このような症例の蓄積により今後外科治療選択の是非が明らかになる。また、各癌腫において近年化学療法の進歩が著しいが、化学療法の進歩によって将来的に外科治

療の意義付けが変わることも考えられる。これまでの奏功率を凌駕する抗癌剤の出現により、cytoreductive surgery の意義が存在する癌腫が新たに出現した場合、肝外病変を有する肝転移症例といえども外科治療の対象となる癌腫が出現する可能性は否定できないからである。

▶▶ おわりに

肝外病変を伴う肝転移症例に対する治療法の主軸は全身化学療法である。このなかで、大腸癌をはじめとする一部の癌腫に外科治療の意義が認められている。しかしながら、この大腸癌においてさえも、とくに肝肺同時出現症例に対する外科治療の経験は、先駆的な施設でもその経験は統計的解析に耐える症例数には達していないのが現状である。

肝外病変を外科治療の適応外とする考えがないわけではない。456 症例という豊富な経験症例を解析した Memorial Sloan-Kettering Cancer Center はこの考えを主張する施設の一つであり、肝外病巣の存在を絶対的な contraindication と主張する。しかしながら、彼らの施設において得られている肝外病変合併切除症例の 5 年生存率 13%¹⁸⁾、他の治療により達成できるかは疑問である。この問題を解決する手段として、RCT (randomized controlled trial) を組むことは倫理面からも困難であり、これまで試みられることはなかった。本稿では報告されている外科治療成績を提示したが、現段階で手術適応などに関して結論的なことを述べられないことは理解いただけよう。今後の症例の蓄積および全国規模での症例集積と解析が望まれる。

■ 文 献 ■

- 1) Goya T : Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer ; 10 - year follow - up. *Cancer* 64 : 1418 - 1421, 1989.
- 2) Smith J, Fortner J, Burt M : Resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Surg Oncol* 1 : 399 - 404, 1992.
- 3) Gough D, Donohue J, Trastek V, et al : Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 81 : 94 - 96, 1994.
- 4) Headrick J, Miller D, Nagorney D, et al : Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 71 : 975 - 980, 2001.
- 5) Regnard J-F, Grunenwald D, Spaggiari L, et al : Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 66 : 214 - 219, 1998.
- 6) Murata S, Moriya Y, Akasu T, et al : Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 83 : 1086 - 1093, 1998.
- 7) Robinson B, Rice T, Strong S, et al : Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer ? *J Thorac Cardiovasc Surg* 117 : 66 - 76, 1999.
- 8) Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T : Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118 : 1090 - 1099, 1999.
- 9) Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y, et al : Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection. *J Am Coll Surg* 193 : 153 - 160, 2001.
- 10) Saito Y, Omiya H, Kohno K, et al : Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma ; a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124 : 1007 - 1013, 2002.
- 11) Scheele J : Hepatectomy for liver metastases. *Br J Surg* 80 : 274 - 276, 1993.
- 12) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al : Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer ; Long - term results. *Ann Surg* 231 : 487 - 499, 2000.
- 13) Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, et al : Pulmonary resection for metastases from colorectal

- cancer. *Chest* 119 : 1069 - 1072, 2001.
- 14) Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, et al : Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 70 : 380 - 383, 2000.
 - 15) Fusai G, Davidson B : Management of colorectal liver metastases. *Colorectal Disease* 5 : 2 - 23, 2003.
 - 16) Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al : Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma ; An analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 150 : 195 - 203, 1986.
 - 17) Fong Y, Fortner J, Sun R, et al : Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer ; analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230 : 309 - 321, 1999.
 - 18) Fong Y, Cohen A, Fortner J, et al : Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 15 : 938 - 946, 1997.
 - 19) Okano K, Maeda T, Ishimura K, et al : Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* 235 : 86 - 91, 2002.
 - 20) Schwartz S : Hepatic resection for noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *World J Surg* 19 : 72 - 75, 1995.
 - 21) Buchler (Germany) P, Pfanns Schmidt H, Rudek B, et al : Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from non-colorectal and non-neuroendocrine carcinoma. *Scand J Surg* 91 : 147 - 154, 2002.
 - 22) Selzner M, Morse M, Vredenburg J, et al : Liver metastases from breast cancer ; long-term survival after curative resection. *Surgery* 127 : 383 - 389, 2000.
 - 23) DeMatteo R, Shah A, Fong Y, et al : Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg* 234 : 540 - 548, 2001.
 - 24) Tangjitgamol S, Beller CLU, Kavanagh J : Role of surgical resection for lung, liver, and central nervous system metastases in patients with gynecological cancer ; a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 14 : 399 - 422, 2004.
 - 25) Rose D, Essner R, Hughes T, et al : Surgical resection for metastatic melanoma to the liver. *Arch Surg* 136 : 950 - 955, 2001.
 - 26) Elias D, Albuquerque Ad, Eggen Spieler P, et al : Resection of liver metastases from a noncolorectal primary ; indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg* 187 : 487 - 493, 1998.
 - 27) Harrison L, Brennan M, Newman E, et al : Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases ; a fifteen-year experience with ninety-six patients. *Surgery* 121 : 625 - 632, 1997.
 - 28) Ercolani G, Grazi G, Ravaioli M, et al : The role of liver resections for noncolorectal nonneuroendocrine metastases ; experience with 142 observed cases. *Ann Surg Oncol* 12 : 459 - 466, 2005.
 - 29) Boudreaux J, Putty B, Frey D, et al : Surgical treatment of advanced-stage carcinoid tumors ; lessons learned. *Ann Surg* 241 : 839 - 846, 2005.
 - 30) Elias D, Lasser P, Ducreux M, et al : Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors ; a 15-year single center prospective study. *Surgery* 133 : 375 - 382, 2003.
 - 31) Sarmiento J, Que F : Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 12 : 231 - 242, 2003.
 - 32) Bristow R, Montz F, Lagasse L, et al : Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 72 : 278 - 287, 1999.
 - 33) Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, et al : Surgical resection of liver metastases of gastric cancer ; an analysis of a 17-year experience with 22 patients. *Surgery* 133 : 507 - 511, 2003.
 - 34) Miyazaki M, Nakagawa HIK, Ambiru S, et al : Hepatic resection of liver metastases from gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 92 : 490 - 493, 1997.
 - 35) Laurent C, Rullier E, Feyler A, et al : Resection of noncolorectal and nonneuroendocrine liver metastases ; late metastases are the only chance of cure. *World J Surg* 25 : 1532 - 1536, 2001.

6

大腸癌化学療法の実況

島田 安博

はじめに

切除不能・転移性大腸癌に対する抗癌剤治療は、ここ数年で大きな進歩がみられている。すなわち、生存期間が延長するという第 III 相試験成績の報告が毎年のように米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で報告されている。臨床腫瘍学の歴史においても、このような革命的な変化は未だ経験したことの無いことである。40 年来の key drug であった 5-FU (5-fluorouracil) に加え、新規薬剤として irinotecan や oxaliplatin が臨床導入され、さらに経口抗癌剤の臨床評価により、簡便性、安全性が客観的に検証された。最近では分子標的治療薬である抗体療法の大腸癌における有用性が示されることになり、臨床現場では適切な薬剤選択と治療継続の判断を行うことがますます重要となっている。国際的標準治療の変化を常にフォローしながら、最善の治療法を患者に提供することが求められている。

I 切除不能転移性大腸癌に対する 抗癌剤治療の適応

転移性大腸癌の予後は約 8 カ月とされ、抗癌剤治療により 12 カ月に延長することが可能で

あるというメタアナリシスの報告がある¹⁾。これを根拠として、全身状態のよい症例では、積極的に抗癌剤治療を行うことが勧められている。とくに肝転移、肺転移、リンパ節転移などの腫瘍縮小効果の指標である奏効率の向上のみならず、大腸癌では生存期間や無増悪期間の延長など治療法の評価として重要な指標において改善が認められていることは重要である。

大腸癌では、切除不能転移病巣を有する症例においても自覚症状や臨床検査値異常を認めることは少なく、食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、白血球減少などの抗癌剤治療に伴う有害事象による全身状態の一過性の低下との兼ね合いで治療を考慮する必要がある。とくに、手術適応のない多発性肝転移や肺転移で、個々の腫瘍径の小さい症例では、治療開始の適切なタイミングの判断は難しい。十分なインフォームド・コンセントのもとに、CT や腫瘍マーカーの変化について数カ月経過観察を行い、腫瘍増悪が明らかとなった時期に抗癌剤治療を開始するという選択も可能と思われる。

なお、骨転移や脳転移などを認める症例では、抗癌剤治療の選択よりも、局所症状のコントロールを目的として放射線照射や、適応がある場合には手術療法が選択される。

表 I-6-1、切除不能・転移性大腸癌に対する抗癌剤治療の第 III 相試験

レジメン	文献	症例数	生存期間	無増悪期間	奏効率
Mayo		448	56.8 W	22 W	14.4%
de Gramont	4)	433	62 W	27.6 W	32.6%
			p=0.067	p=0.0012	p=0.0004
Mayo		167	11.9 M	4.0 M	12%
AIO	5)	164	13.7 M	5.6 M	17%
			p=0.70	p=0.029	NS
BSC		90	6.5 M		
Irinotecan (2nd Line)	6)	189	9.2 M		
			p=0.0001		
Bolus 5-FU/LV		226	12.6 M	4.3 M	21%
Irinotecan+Bolus 5-FU/LV	8)	231	14.8 M	7.0 M	39%
			p=0.04	p=0.004	p<0.001
Infusional 5-FU/LV		188	14.1 M	4.4 M	31%
Irinotecan+	9)	199	17.4 M	6.7 M	49%
Infusional 5-FU/LV			p=0.031	p<0.001	p<0.001
LV 5-FU 2		210	14.7 M	6.2 M	22.3%
FOLFOX 4	13)	210	16.2 M	9.0 M	50.7%
			p=0.12	p=0.0003	p=0.0001
LV 5-FU 2		151		2.7 M	0.0%
Oxaliplatin		156		1.6 M	1.3%
FOLFOX 4	17)	152		4.6 M	9.9%
(2nd Line, EFC 4584)				p=0.03	p=0.50
				p<0.0001	p<0.0001
IFL		264	14.8 M	6.9 M	31%
FOLFOX 4		267	19.5 M	8.7 M	45%
Irinotecan+Oxaliplatin (N 9741)	18)	264	17.4 M	6.5 M	34%
			p=0.0001	p=0.0014	p=0.002
			p=0.04	p>0.05	p=0.03
IFL		411	15.6 M	6.2 M	34.8%
IFL+Bevacizumab	28)	402	20.3 M	10.6 M	44.8%
			p<0.001	p<0.001	p=0.004
Irinotecan		111	6.9 M	1.5 M	10.8%
Irinotecan+Cetuximab (2nd Line)	29)	218	8.6 M	4.1 M	22.9%
			p=0.48	p<0.001	p=0.007

II 切除不能転移性大腸癌に対する 抗癌剤の変遷 (表 I-6-1)

大腸癌の抗癌剤治療の臨床試験の変遷は、治

療法が臨床試験の積み重ねにより、いかにして
確立されたかを示す絶好のモデルである。

1. 5-FU 投与方法の検討—5-FU+(leucovorin, LV) の至適投与方法

5-FU+LV については5-FUの急速静注によるRPMI (Rosewell Park Memorial Institute) のweekly法²⁾, Mayo Clinicの5日間法³⁾, 5-FUの持続静注によるde Gramont法⁴⁾やAIO法⁵⁾がある。当初はMayo Clinicの5日間法が利便性などから汎用されていたが、白血球減少などの有害事象の頻度が高く、またLVの費用も安価となったことから、RPMIのweekly法が汎用されてきている。一方、欧州ではフランスを中心に5-FU持続静注法が検討され、LVの2時間点滴直後に5-FUの急速静注と22時間の持続点滴を2日間にわたり実施するde Gramont法が有害事象の点で優れるとして汎用されている。

Mayo Clinic法とde Gramont法との第III相試験⁴⁾の結果、後者が消化器症状や白血球減少などの有害事象で頻度や程度が低く、奏効率や無増悪期間・生存期間で優れると報告されている。また、ドイツを中心に、LVの2時間点滴に引き続き、2.4~3.0 g/m²の高用量の5-FUを46時間持続点滴で行う方法が使用されている⁵⁾。これらの持続点滴法ではカテーテルの挿入、ポートの埋め込み、注射部位の清潔管理に関する患者教育などが必要であるが、いったん導入すれば外来にて簡単に実施することが可能である。

最近では、irinotecanやoxaliplatinなどとの併用療法の第III相試験成績により、5-FU/LVの投与方法も急速静注から点滴静注へと移行してきている。

2. irinotecan (CPT-11) の臨床評価と新しい併用療法

irinotecanは、日本国内で開発されたI型DNAトポイソメラーゼ阻害剤であり、5-FU耐性大腸癌に対しても有効であることが報告されている⁶⁾。その後、英国を中心に5-FU治療

抵抗性症例を対象としたBSC (Best Supportive Care) 群との第III相試験により、二次治療としての臨床的意義が検証された⁷⁾。また、北米および欧州において一次治療としての意義が検討され、投与スケジュールは異なるものの従来の5-FU+LVとの比較においてirinotecan併用群の生存期間の延長が検証された^{8),9)}。これにより、転移性大腸癌の標準治療は5-FU+LVから5-FU+LV+irinotecan併用療法へと書き換えられることとなった。北米では、急速静注法である5-FU+LVとirinotecanの併用療法であるIFL療法が標準とされ、転移性大腸癌や術後補助療法の第III相試験での対照群として設定された。しかしながら、N 9741とC 89803試験の中間解析において、IFL療法での有害事象の頻度が問題となり、投与スケジュールの修正がなされている¹⁰⁾。

一方、欧州では、持続点滴の5-FU+LVであるde Gramont法にirinotecanを併用するFOLFIRI療法が検討され、高い奏効率と認容性が報告されている¹¹⁾。主たる副作用は下痢、悪心・嘔吐、白血球減少であるが、2週ごとの投与は可能である。また、後述するoxaliplatinと異なり、蓄積性の末梢神経障害がないこと、北米でのoxaliplatinの高薬価の問題などから、まだirinotecanの臨床的価値は十分認められると考えられる。

3. oxaliplatin の臨床評価と新しい標準療法

oxaliplatinは、cisplatinとは抗腫瘍スペクトラが異なる国産の新規白金系抗癌剤である¹²⁾。国内での臨床開発では十分な臨床効果を示すことができず、フランスを中心とした海外臨床試験の結果、その有効性が見出され、単独よりも5-FU+LVとの併用療法にて高い奏効率が報告された。

もっとも有名な併用療法は、FOLFOX療法である¹³⁾。de Gramont法にoxaliplatin 85 mg/m²を併用し、2週ごとに繰り返す方法で

ある。悪心・嘔吐，食欲低下，下痢，白血球減少，血小板減少，肝機能低下などの有害事象が認められるが，腎機能低下は少ない。しかし，特異的な有害事象として咽頭・喉頭の違和感，末梢神経炎がある。とくに後者は蓄積性があり，800 mg/m²以上でその頻度が高くなり，回復性が遷延するとされる¹⁴⁾。FOLFOX 療法はいくつかの投与方法が検討されているが，すべて第II相試験であり，かつ前治療を有する症例での検討であり，個々の治療法の比較検討ができないという問題がある。現時点では比較試験で検討されているFOLFOX 4療法や5-FU+LVの2日間の繰り返し投与を1日に簡便化したFOLFOX 6療法¹⁵⁾やFOLFOX 7療法¹⁶⁾が使用されている。しかしながら，どの治療スケジュールが優れるか否かについては十分なデータがない。

FOLOFX 4療法は初回化学療法症例の転移性大腸癌を対象としたde Gramont法との比較試験¹³⁾において，奏効率と無増悪生存期間で優れる結果であったが，生存期間では有意差は認めていない。また，末梢神経障害や消化器症状がより強いという結果が示されている。

北米での5-FU+LVの急速静注療法であるIFL療法抵抗性症例を対象とした二次治療でのFOLFOX療法の評価は，de Gramont法やoxaliplatin単独と比較して，奏効率，無増悪生存期間などで優れる結果が報告されている¹⁷⁾。これらの臨床試験成績から，oxaliplatinの大腸癌治療における意義は徐々に認知されるようになったが，最終的には北米でのInergroup試験であるN 9741試験¹⁸⁾の結果がもっとも大きなインパクトを与えた。N 9741試験は，初回化学療法症例を対象としてIFL療法を対照群とし，FOLFOX 4療法とIROX (irinotecan+oxaliplatin)療法を試験群とした3アームの比較試験である。2003年のASCOにおいて中間解析結果が報告され，奏効率，無増悪生存期間，生存期間，1年生存率において北米の標

準治療であるIFL療法をFOLOFX 4療法が有意に上回るという衝撃的な結果であった。2004年ASCOではその最終報告が行われ，FOLFOX 4療法の優位性が確認された。米国では，この結果oxaliplatinが大腸癌の一次療法として承認されている。今後は，FOLFOX療法が転移性大腸癌の標準治療として認知され，infusional 5-FU+LVの部分を経口抗癌剤であるcapecitabineへ置換したXELOX (capecitabine+oxaliplatin)療法¹⁹⁾などが利便性，医療経済性などの面から臨床評価をされることになる。

4. 経口抗癌剤の臨床評価とその位置づけ

経口抗癌剤はおもに国内において開発され，汎用されてきた歴史がある。とくに術後補助療法ではその利便性から長期にわたり使用されてきたが，十分な臨床的意義は確認されていなかった。米国において，経口抗癌剤の評価が進んだ1990年代に重要な大規模比較試験が実施されている。すなわち，転移性大腸癌を対象として，標準治療と考えられる5-FU+LV療法を対照群として，経口抗癌剤を試験群として各薬剤複数の第III相比較試験が実施された。これらの試験は，経口抗癌剤による治療が，生存期間，無増悪生存期間，奏効率，有害事象などの重要な臨床評価項目において，標準治療である静注群に劣らないことを検証する非劣性デザインで行われている。いくら利便性が優れていても，あるいは医療経済的に優れていても，臨床的有用性で劣るのであれば，経口剤を臨床導入する意義はないという仮説である。DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) 阻害薬であるUFT/LV，5-FU+eniluracil，および非DPD阻害薬であるcapecitabineの3種類の経口抗癌剤が検討された^{20)~24)}。その結果，capecitabineのみで非劣性が検証され，米国において史上初めて大腸癌の一次治療薬として経口抗癌剤が承認されることになった。UFT/

LVは無増悪生存期間で非劣性が検証されていないと判断されたが、欧州、日本では非劣性の検証がされたと判断され大腸癌に対して承認されている。一方、非可逆的DPD阻害薬であるeniluracil併用群は、非劣性が検証できず、臨床開発が中止された。このような大規模臨床試験により、初めて経口抗癌剤の臨床的意義が明確になったことは、利便性のみで経口抗癌剤を汎用している国内臨床現場にとって重要な警鐘と考えられる。この経口抗癌剤の競争を勝ち取ったcapecitabineは、現在5-FU+LVを含む各種併用療法において、置換可能かどうかを検討する比較試験でその併用療法での意義が検討されている。この結果、経口抗癌剤が静注療法に置き換えることが可能となれば、患者負担や臨床現場での負担が大幅に軽減することが可能となりその意義は大きい。

国内においては、現在UFT/LV²⁵⁾、TS-1^{26),27)}が使用可能となり、さらにcapecitabineの海外用量での検討が終了している。UFT/LVは海外第III相試験成績と、日米の架橋試験成績により承認されたが、1日3回内服とLV錠の高薬価が問題である。胃癌での高い奏効率を示したTS-1は大腸癌でも37%の奏効率を報告され、期待されているが、5-FU+LVとの比較試験成績がなく、併用療法あるいは単独療法での比較が必須である。capecitabineはhand-foot症候群という特異な有害事象があり、これに伴う末梢神経障害が臨床上問題となっている。臨床症状の詳細な観察と、適切な減量が本剤を使用する際のポイントとなる。

また、最近の経口抗癌剤は従来と比較して高い奏効率が報告されているが、それとともに静注療法に匹敵する有害事象も発生するので十分な注意が必要である。有害事象を恐れ、投与量を大幅に減量するのであれば、高い奏効率を期待することは難しい。

5. 分子標的治療薬のインパクト

2003年のASCOでのもっとも衝撃的な報告は、分子標的治療薬であるbevacizumab (Avastin[®])の第III相試験成績²⁸⁾の報告である。本剤は、VEGF (vascular endothelial growth factor)に対する単クローン抗体である。北米のかつての標準治療であるIFL療法を対照群としてIFL+bevacizumab併用群を試験群として初回化学療法例を対象に比較検討がなされた。結果は、生存期間、無増悪生存期間、奏効率、奏効期間のいずれにおいても併用群が有意に優れるというものであった。さらに注目すべきは併用群の生存期間が20.3カ月と20カ月を超えたことである。また、有害事象では出血、血小板減少、蛋白尿、高血圧などが認められ、併用群において消化管穿孔が数例において認められている。本剤は、血管新生阻害剤として初めて生存期間を延長するという事実を示し、2004年2月には米国において承認されている。

また、EGFR (epidermal growth factor receptor)に対する単クローン抗体であるcetuximab (Erbix[®])も2003年ASCOにおいて、そのCPT-11抵抗性大腸癌に対する比較試験成績²⁹⁾が報告された。EGFR陽性でCPT-11治療抵抗性の症例に対して抗体単独と抗体+CPT-11併用群を比較する試験であり、奏効率や無再発生存期間での優位性は検証されたが、生存期間では有意でなかった。おもな有害事象はキメラ抗体であるためinfusion reactionが認められること、搔痒を伴うにきび様の皮疹、爪の変形、肺臓炎などが報告されている。本剤も欧州に続き、2004年1月に米国にて承認された。

これら新規薬剤は5-FU+LV、irinotecan、oxaliplatinに続く、第4の薬剤として大きな期待がもたれているが、現在その薬剤費の高価なことが米国においては大きな問題となっている。治療開始2カ月間の薬剤費がbevac-

izumab 併用で2万ドル, cetuximab 併用で3万ドルという事実³⁰⁾は, 個々の症例のみならず, 社会全体としてこのような不治の癌患者に対する高額医療をどのように受け入れるかのコンセンサスが必要である。

最先端医学の進歩が果たして対象患者の治療成績全体の底上げに貢献できるかどうか, 今医療界が判断を問われている。

III stage III 大腸癌に対する術後補助療法

大腸癌に対する標準治療は外科切除であることは言うまでもないが, リンパ節転移を有する stage III 症例では, 再発予防を目的とした術後補助化学療法を追加することが国際的標準治療である。5年生存率が70%前後とされ, 5-FU+LV (国内では Isovorin[®]) の週1回, 6週投与, 2週休薬を1サイクルとして, 3サイクル18回投与, 6カ月間という抗癌剤投与である。

1. 国内での臨床試験成績

国内においては, おもに経口抗癌剤と mitomycin C (MMC) の併用療法や, 門脈注, 術野散布などのいろいろな方法が検討されてきた。しかしながら, 対象病期に stage I~III まで含んだり, 治療群の割付方法, 治療コンプライアンスが担保されない, 必要症例数が不十分などのいくつかの問題があり, 大規模試験結果が一般臨床へ十分に feed back されていない。最近では直腸癌において, 経口抗癌剤が手術単独群に比較して生存期間を延長する結果も報告されるようになり, 国内の優れた手術成績に補助化学療法を併用する意義が徐々に明らかになってきている。また, 1999年に国内承認された 5-FU+Isovorin 療法の術後補助療法としての臨床導入が積極的に行われ, 海外から10年以上遅れているが国際的標準治療が急速に広が

ってきている。

2. 海外での臨床試験成績—5-FU+LV 療法

海外において術後補助療法については NSABP (National Surgical Adjuvant for Breast and Bowel Project), Intergroup, IMPACT (International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials) などから継続的な臨床試験成績が報告されている。当初は手術単独が対照群であるが, その後 5-FU+levamisole (LEV), 5-FU+LV, 5-FU+interferon などが臨床評価をされ, 現時点では 5-FU+LV の6カ月間投与が標準治療となっている。術後補助化学療法により5年生存率が7~8%改善すると報告されている。

現在, この治療法を対照群として新規薬剤や新規併用療法が試験治療群として検討されている。投与スケジュールは当初 Mayo Clinic 法が採用されていたが, 最近では血液毒性の点で, 週1回の RPMI 法を使用することが多い。さらに転移性大腸癌での試験成績を受けて, de Gramont 法などの持続静注も補助療法として評価されている。

3. 最近の臨床試験成績 (表 I-6-2)

転移性大腸癌での第 III 相試験の結果を受け, 生存期間の延長が検証された併用療法が次々と術後補助療法としての意義を検証する第 III 相試験の試験治療群として採用された。術後補助療法の臨床試験は, 数百例から1,000例を超える症例数が必要であり, 長期の試験期間を要する。しかし, 海外では第 III 相試験が早期に開始され, 術後補助療法としての意義が確認されている。

1) IFL 療法 (C 89803 試験)

転移性大腸癌で, 5-FU+LV より優れた生存期間を示した IFL (irinotecan+5-FU+LV) 療法を stage III 結腸癌の術後補助療法として評価した臨床試験であり, 2004年 ASCO にて