

難な症例に対しては、手術リスクに問題がなければ、積極的に十分なマージンを確保するという点から手術的(開腹・開胸)アプローチを選択する。手術的アプローチの場合、腫瘍への穿刺が比較的安全に確実に行え、複数回穿刺により広範囲の凝固壊死を得ることができるが、腫瘍の大きさは5 cm までとされている。

3. 治療効果を増大させる方法

- ① 腫瘍内に同時に多数の電極を刺入する。Multi-needle insertion technique³³⁾, sequential PMCT³⁴⁾。
- ② バルーンカテーテルによる肝動静脈の血流遮断。
- ③ 開腹アプローチにおけるグリソン鞘のテーピングによる阻血。

4. 治療成績

Shibata らは³⁵⁾、大腸癌肝転移症例に対するMCTと肝切除術の生存率と生存期間中央値は同等であり、MCTの方が出血量も少なく、侵襲の少ない手技であると報告している。MD Anderson Cancer Centerでの、欧米で切除不能肝腫瘍に対して標準的局所凝固療法とされている凍結療法との比較試験において、RFAの方が安全でかつ確実な局所制御であると報告している³⁶⁾。

5. 合併症

血管貫通出血、血胸、気胸、肝膿瘍、一過性の肝機能障害、腹水、胸水、胆嚢炎、胆汁漏、皮膚穿刺部の熱傷などがあげられる。MCTの合併症では、RFAより出力が大きいための胆管損傷が一番の問題である。

6. 熱凝固療法の治療的意義

MCTおよびRFAの転移巣に対する局所制御能は、適切な技術と適応を厳密にすれば、肝切除術と同等な成績がえられるとしても、現在の時点では原則は肝切除術であり、切除不能例の場合が

・対照群：5-FU 肝動注群

週1回、5-FUを、1,000 mg/m²/5 hr 肝動注する。

5-FU 1,000 mg/m²/5 hr. 動注

・試験群：5-FU 肝動注+I-LV 静注群

週1回、I-LVを250 mg/m²を2時間点滴静注し、同時に5-FUを1,000 mg/m²/5 hr 肝動注する。

I-LV 250 mg/m²/2hr. div.

5-FU 1,000 mg/m²/5 hr. 動注

図2 肝動注プロトコール(関東肝動注療法研究会)

熱凝固療法の適応であると思われる。また、切除や肝動注療法などとの併用により、局所療法としての治療法を確実なものとするができる。このように熱凝固療法は、腫瘍に対する局所制御能が期待でき、かつ手術療法に比べて低侵襲であるため、大腸癌肝転移症例の成績向上に寄与すると考える。

III. 肝動注化学療法

大腸癌の肝転移巣が切除不能であり、かつ転移巣が肝に局限している場合には、肝動注化学療法が施行される。切除不能肝転移に対して肝動注療法が選択される理論的根拠は、①肝転移巣は主に肝動脈の血流支配を受け、正常肝細胞は主に門脈の血流支配を受けている、②一般的に肝動注に使用される5-FUは、大部分が肝で速やかに代謝されるため、全身的副作用は軽微である、の2点である。しかし、現在までに肝動注化学療法が大腸癌肝転移の予後向上に寄与したことを示すエビデンスは得られていない³⁷⁾³⁸⁾。

1. 適 応

一般に切除不能肝転移症例で、

- ① 肝転移巣が予後規定因子である(肝外病巣の有無は問わない)。
- ② 肝不全、肝実質性の黄疸症例は除外。

2. 技術的側面

本邦では、カテーテル留置法が interventional

表1 肝動注化学療法の副作用・合併症

注入薬剤の毒性に起因するもの	
消化器症状	悪心, 下痢, 口内炎
全身倦怠感	長期治療中発生することがある
皮膚症状	手指を中心とした色素沈着
骨髄抑制	白血球減少, 血小板減少
肝障害	
薬剤分布の不適切に起因するもの	
胃・十二指腸潰瘍	
膵炎	
胆嚢炎	
薬剤注入時の疼痛	
腹壁の発赤・色素沈着	
カテーテル留置に起因するもの	
肝動脈閉塞	
カテーテルシステム・ポートの破損	
感染	
悪寒・発熱	
血栓症	

radiology (IVR) の手技を用いて発展してきている³⁹⁾。

肝動注化学療法の原則は、

- ① 長期に反復して行えるように血管の閉塞やカテーテルの移動を起こさない留置法→側孔式カテーテル先端固定留置術。
- ② 注入薬剤が動脈経路で確実に治療目的である肝転移巣に到達し、この状態が維持される留置法→血流改変術(流入動脈の一本化)約30%の症例にみられる複数の肝動脈(解剖学的破格)。
- ③ 注入薬剤の肝以外臓器(胃・十二指腸・膵臓など)への流入遮断を行い、副作用を抑える留置法→流出動脈の塞栓。
- ④ 薬剤分布評価とその修正

以上の技術的条件は、薬剤の抗腫瘍効果や合併症などの治療結果に直接影響する重要なことであり、肝動注療法の評価に当たり、どのような技術で治療が行われたかについて考察することが必要である。

3. 治療法(WHF療法)

本邦では、週1回1,000 mg/m²の5-FUを5時間かけて投与する方法(WHF: weekly high-dose 5-FU)療法が一般的になっている。この方

法はバルーン式ポンプを用いて外来で施行可能である。現在、WHF療法に1-LV静注を付加することにより治療効果の上乗せがみられるかを検証する当科を含めた多施設共同第3相臨床試験を進行中である(図2)。

4. 治療効果

肝動注の奏効率は、42~62%と報告されている。Araiらの報告では、奏効率78%、生存期間中央値25.8ヵ月であった³⁹⁾。1980年代後半に欧米において、肝外病変のない切除不能肝転移症例を対象に、肝動注化学療法と全身化学療法との効果を比較したRCTがある⁴⁰⁾⁻⁴⁶⁾。この結果はメタアナリシスも行われたが、腫瘍に対する縮小効果は明らかであったが、生存期間の延長に関して有効性は立証されなかった³⁷⁾³⁸⁾。理由としては、肝動注療法では、肝外病変のコントロールが出来ない点、また欧米の肝動注では使用薬剤が肝毒性の高いFUDRが使用されている点、カテーテルの留置法に関しては、開腹によるものが多く、肝への薬剤分布、肝臓器以外の薬剤の流出や血管閉塞に関する技術的条件の記載がない点などがあげられている。

5. 副作用・合併症(表1)

肝動注療法の副作用・合併症は、注入する薬剤自体の毒性によるもの、注入薬剤分布が不適切(他臓器への薬剤流出)によるもの、そしてカテーテル留置自体が原因のものがある。

IV. 全身化学療法

切除不能肝転移症例で肝外病変がある場合は、第一選択として全身化学療法を行うのが一般的である。

1. 5-FU系薬剤+LV

5-fluorouracil (5-FU)は、開発以来40年を経過している大腸癌化学療法の中心的薬剤である。5-FUの抗腫瘍効果を改善増強するため、さまざま

の modulator を用いた研究の結果、還元型葉酸である leucovorin (LV) による 5-FU の biochemical modulation が臨床的にエビデンスを確立した。

2. irinotecan (CPT-11)

CPT-11 はトポイソメラーゼ I 阻害により抗腫瘍効果を示し、5-FU と交叉耐性を示さない本邦で研究開発された薬剤である。大腸癌に対する CPT-11 単独投与で約 25% の奏効率を示し、Phase II study でも 5-FU 抵抗性大腸癌に対して有効性を示し⁴⁷⁾、大腸癌に対する second line の標準治療法となっている。

3. その他

oxaliplatin (OXA) も本邦で開発された第 3 世

代のプラチナ製剤である。欧州で臨床使用が開始され、単剤での大腸癌に対する奏効率は初回治療例で 20~24%⁴⁸⁾⁴⁹⁾ を示し、5-FU+LV に OXA を加えた FOLFOX レジメンが行われている。しかし、本邦では大腸癌に対するプラチナ製剤の使用は保険適用外である。

capecitabine も日本で開発された経口フッ化ピリミジン剤で、腫瘍内 5-FU 濃度を高めるようにデザインされたプロドラッグである。進行大腸癌に対する奏効率は 20~26% で、毒性も 5-FU+LV のレジメンと比較して有意に低かったが、hand-foot syndrome の発生が有意に高値を示した⁵⁰⁾。

その他、最近注目されている bevacizumab と cetuximab によるモノクローナル抗体療法がある。

文 献

- Makuuchi M, Takayama T, Kosuge T, et al: The value of ultrasonography for hepatic surgery. *Hepatogastroenterology* 38: 64-70, 1991.
- Kawasaki S, Makuuchi M, Kakazu T, et al: Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization. *Surgery* 115: 674-677, 1994.
- Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN: Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 88: 165-175, 2001.
- Yanaga K, Nishizaki T, Yamamoto K, et al: Simplified inflow control using stapling devices for major hepatic resection. *Arch Surg* 131: 104-106, 1996.
- Curley SA, Izzo F, Abdalla E, et al: Surgical treatment of colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 23: 165-182, 2004.
- 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.
- Lehnert T, Knaebel HP, Duck M, et al: Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. *Br J Surg* 86: 241-243, 1999.
- Kokudo N, Tada K, Seki M, et al: Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 181: 153-159, 2001.
- Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al: Resection of non-resectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 231: 480-486, 2000.
- Rodgers MS, McCall JL: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg* 87: 1142-1155, 2000.
- Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, et al: Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 9: 430-438, 2002.
- Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, et al: Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 198: 884-891, 2004.
- Elias DM, Ouellet JF: Incidence, distribution, and significance of hilar lymph node metastases in hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 12: 221-229, 2003.
- Kokudo N, Sato T, Seki M, et al: Hepatic lymph node involvement in resected cases of liver metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 42: 1285-1290; discussion 1290-1291, 1999.
- Beckurts KT, Holscher AH, Thorban S, et al: Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 84: 1081-1084, 1997.
- Penna C, Nordlinger B: Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am* 82: 1075-1090, x-xi, 2002.
- Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, et al: Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg* 84: 977-980, 1997.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19: 59-71, 1995.
- Sugihara K, Yamamoto J: Surgical treatment of colorectal liver metastases. *Ann Chir Gynaecol* 89: 221-224, 2000.
- Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, et al: Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 86: 332-337, 1999.
- Yasui K, Shimizu Y, Hirai T, et al: [Surgical treatment

- for colorectal liver metastases--results of multi-institute study for effects of radical hepatectomy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 31 : 690-694, 2004.
- 22) Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al : Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 235 : 759-766, 2002.
 - 23) Imamura H, Kawasaki S, Miyagawa S, et al : Aggressive surgical approach to recurrent tumors after hepatectomy for metastatic spread of colorectal cancer to the liver. *Surgery* 127 : 528-535, 2000.
 - 24) Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, et al : Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am J Surg* 178 : 275-281, 1999.
 - 25) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al : Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 100 : 278-284, 1986.
 - 26) Wanebo HJ, Chu QD, Avradopoulos KA, et al : Current perspectives on repeat hepatic resection for colorectal carcinoma: a review. *Surgery* 119 : 361-371, 1996.
 - 27) Tono T, Hasuike Y, Ohzato H, et al : Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases: A randomized study. *Cancer* 88 : 1549-1556, 2000.
 - 28) Lorenz M, Muller HH, Schramm H, et al : Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg* 228 : 756-762, 1998.
 - 29) Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al : Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 341 : 2039-2048, 1999.
 - 30) Tabuse K : Basic knowledge of a microwave tissue coagulator and its clinical applications. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 5 : 165-172, 1998.
 - 31) Khatri VP, McGahan J : Non-resection approaches for colorectal liver metastases. *Surg Clin North Am* 84 : 587-606, 2004.
 - 32) Machi J, Uchida S, Sumida K, et al : Ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors : percutaneous, laparoscopic, and open surgical approaches. *J Gastrointest Surg* 5 : 477-489, 2001.
 - 33) Shiina S, Hata Y, Niwa Y, et al : Multiple-needle insertion method in percutaneous ethanol injection therapy for liver neoplasms. *Gastroenterol Jpn* 26 : 47-50, 1991.
 - 34) Sato M, Watanabe Y, Kashi Y, et al : Sequential percutaneous microwave coagulation therapy for liver tumor. *Am J Surg* 175 : 322-324, 1998.
 - 35) Shibata T, Niinobu T, Ogata N, et al : Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 89 : 276-284, 2000.
 - 36) Parikh AA, Curley SA, Fornage BD, et al : Radiofrequency ablation of hepatic metastases. *Semin Oncol* 29 : 168-182, 2002.
 - 37) Harmantas A, Rotstein LE, Langer B : Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver. Is there a survival difference? Meta-analysis of the published literature. *Cancer* 78 : 1639-1645, 1996.
 - 38) Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Meta-Analysis Group in Cancer. *J Natl Cancer Inst* 88 : 252-258, 1996.
 - 39) Arai Y, Inaba Y, Takeuchi Y, et al : Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 40 : 526-530, 1997.
 - 40) Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, et al : A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver : the Northern California Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 7 : 1646-1654, 1989.
 - 41) Rougier P, Laplanche A, Huguier M, et al : Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma : long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 10 : 1112-1118, 1992.
 - 42) Martin JK Jr, O'Connell MJ, Wieand HS, et al : Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. *Arch Surg* 125 : 1022-1027, 1990.
 - 43) Allen-Merish TG, Earlam S, Fordy C, et al : Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 344 : 1255-1260, 1994.
 - 44) Kemeny N, Daly J, Reichman B, et al : Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. *Ann Intern Med* 107 : 459-465, 1987.
 - 45) Kemeny MM, Goldberg DA, Browning S, et al : Experience with continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal primaries. A prospective randomized study. *Cancer* 55 : 1265-1270, 1985.
 - 46) Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, et al : A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 206 : 685-693, 1987.
 - 47) Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, et al : Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 11 : 909-913, 1993.
 - 48) Diaz-Rubio E, Sastre J, Zaniboni A, et al : Oxaliplatin as single agent in previously untreated colorectal carcinoma patients: a phase II multicentric study. *Ann Oncol* 9 : 105-108, 1998.
 - 49) Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, et al : Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. *J Clin Oncol* 16 : 2739-2744, 1998.
 - 50) Twelves C : Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials. *Eur J Cancer* 38 Suppl 2 : 15-20, 2002.

再発大腸癌セカンドライン治療

植竹 宏之 飯田 聡 角崎 秀文 樋口 哲郎 安野 正道
榎本 雅之 杉原 健一*

(*Jpn J Cancer Chemother* 32(1): 24-27, January, 2005)

Second-Line Chemotherapy for Advanced Colorectal Cancer: Hiroyuki Uetake, Satoru Iida, Hidehumi Tsunozaki, Tetsuro Higuchi, Masamichi Yasuno, Masayuki Enomoto and Kenichi Sugihara (Dept. of Surgical Oncology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University)

Summary

Chemotherapy for advanced colorectal cancer is much improved in this decade. Biochemical modulation and multi-drug therapies, such as FOLFOX, FORFIRI and IFL, contributed to higher response rate and prolonged patient's survival. It was recommended to administer oxaliplatin with 5-FU and leucovorin in first line chemotherapy and CPT-11 for the second line, or in reverse sequence. 5-FU+L-LV and UFT+LV are still common first line therapies and CPT-11 as a second line in Japan, as oxaliplatin, capecitabine and molecular target agents are not available. Physicians should consider maintaining good QOL of the patient, as well as tumor shrinkage and prolonged survival, in second line chemotherapy. Key words: QOL, CPT-11, Oxaliplatin, Address request for reprints to: Dr. Hiroyuki Uetake, Department of Surgical Oncology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan

要旨 近年、再発大腸癌に対する治療は、奏効率の高い薬剤や投与レジメンの開発により大きく変化した。ファーストライン治療は 5-FU と還元型葉酸製剤、oxaliplatin または CPT-11 の多剤併用投与が主流となっている。欧米では、oxaliplatin と CPT-11 のうちファーストラインで投与されていない薬剤を含むレジメンでセカンドライン治療が行われる。また、分子標的治療薬を加えたレジメンも有効であると報告された。わが国では使用可能な薬剤が限られているため、経口抗腫瘍剤などを用いて有効と思われるセカンドライン治療法を選択している。セカンドライン治療は抗腫瘍効果だけでなく、QOL に配慮して行われるべきである。

はじめに

大腸癌に対する化学療法の進歩は近年目覚ましい。使用される薬剤の種類も増え、また biochemical modulation や多剤併用療法によって再発大腸癌患者の生存期間の延長が得られている。5-fluorouracil (5-FU) 単独投与や MMC を中心に化学療法が行われていた時代、再発癌に対する化学療法の奏効率は 10% 程度であった。還元型葉酸の併用による 5-FU の biochemical modulation が開発され、大腸癌に対する 5-FU based 化学療法の奏効率は約 30% と報告されるようになり、予後が改善されることが明らかになった。Dukes C 症例に対する術後補助化学療法の有効性も示された。さらに経口投与で静注と同等の効果を示す UFT+LV のコンビネーションの他、単剤で高い奏効率を示す TS-1 と capecitabine が開

発されるに至り、経口 5-FU 系薬剤に大いなる注目が集まっている。また、CPT-11 や oxaliplatin と 5-FU 系薬剤との同時併用投与によるファーストライン治療は、欧米ではすでに再発大腸癌の標準治療として認知されている。

上記のように再発大腸癌に対するファーストライン治療が目覚ましい進歩を示している一方、セカンドライン治療の有効性は明確でない。ファーストライン治療が無効であった（または無効となった）場合、いかなるセカンドライン以降の治療を施しても予後はほぼ一定して約 9 か月である、という報告がある¹⁾。したがって、良好な QOL を維持し、可能なら予後の改善にも寄与するセカンドライン治療は患者の福音となるであろう。本稿で再発大腸癌に対するセカンドライン治療の実際を示し、また今後期待される治療法について論じてみたい。

表1 米国において推奨されるファーストライン治療 (文献8) による

AIO regimen (folic acid, 5-FU, irinotecan): Irinotecan (100 mg/m²) as a 2-hour infusion day 1; leucovorin (500 mg/m²) as a 2-hour infusion day 1; followed by 5-FU (2,000 mg/m²) intravenous (IV) bolus via ambulatory pump over 24 hours weekly × 4 every 52 weeks.

- 1) Douillard regimen (folic acid, 5-FU, irinotecan): Irinotecan (180 mg/m²) as a 2-hour infusion day 1; leucovorin (200 mg/m²) as a 2-hour infusion days 1 and 2; followed by a loading dose of 5-FU (400 mg/m²) IV bolus, then 5-FU (600 mg/m²) via ambulatory pump over 22 hours days 1 and 2 every 2 weeks.
- 2) FOLFOX 4* regimen (oxaliplatin, leucovorin, 5-FU): Oxaliplatin (85 mg/m²) as a 2-hour infusion day 1; leucovorin (200 mg/m²) as a 2-hour infusion days 1 and 2; followed by a loading dose of 5-FU (400 mg/m²) IV bolus, then 5-FU (600 mg/m²) via ambulatory pump over 22 hours days 1 and 2 every 2 weeks.
- 3) FOLFIRI regimen (folic acid, 5-FU, irinotecan): irinotecan (180 mg/m²) as a 2-hour infusion day 1; leucovorin (400 mg/m²) as a 2-hour infusion day 1; followed by a loading dose of 5-FU (400 mg/m²) IV bolus on day 1, then 5-FU (2,400-3,000 mg/m²) via ambulatory pump over 46 hours every 2 weeks.
- 4) IFL (or Saltz) regimen (irinotecan, 5-FU, leucovorin): Irinotecan (125 mg/m²), 5-FU (500 mg/m²) IV bolus, and leucovorin (20 mg/m²) IV bolus weekly for 4 out of 6 weeks.

*FOLFOX レジメンのうち代表として、米国 FDA が承認した FOLFOX 4 のみをここでは示した。

I. ファーストライン治療

わが国において、現時点で保険収載がなされ普及しているファーストライン治療は 5-FU + l-Leucovorin (l-LV, アイソボリン注[®]) と UFT + LV (内服薬) である。5-FU + l-LV 療法は Roswell Park レジメン²⁾, すなわち LV 高用量 (500 mg/m²) 2 時間で点滴静注, 1 時間経過後 5-FU 静注 (500 mg/m², 後に推奨用量は 600 mg/m² となった) 週 1 回, 計 6 回投与 2 週休薬が基礎となっている。UFT + LV 療法は 5-FU + LV 療法と同等の治療効果を有し副作用は比較的軽いことが示されたため³⁻⁵⁾, 当治療もわが国においてファーストライン治療の一つとして確立されつつある。切除不能な肝転移に対し, 肝外病変がなければわが国では肝動注療法がファーストライン治療として行われることが多い。全身化学療法に比べて生存期間の延長に貢献することが立証されていない⁶⁾が, 奏効率が高く全身化学療法に比し副作用が少ない⁷⁾ので, 精緻なカテーテルテクニックと管理の発達したわが国が肝動注療法の治療効果のエビデンスを検証する必要があるだろう。

一方, 米国においては, 5-FU + LV と CPT-11 ないし oxaliplatin を併用投与するレジメンが再発大腸癌に対するファーストライン治療と認知された。米国国立癌研究所 (National Cancer Institute: NCI) が臨床医向けに配信している Cancer Information Physician Data Query from NCI (PDQ)⁸⁾によると, 推奨されるファーストライン治療は FOLFOX, FOLFIRI, AIO, IFL となっている (表 1)。いずれも 5-FU + LV をベースに oxaliplatin や CPT-11 を加えるレジメンである。2005 年 1 月現在, わが国では oxaliplatin は市販されていない。一方, 前述のように UFT + LV 内服は 5-FU + l-LV と同等の治療効果を示すことから, 内服薬の利便性や副

作用の少なさに注目して UFT + LV + CPT-11 や TS-1 + CPT-11 といった併用療法が検討されている。われわれも UFT + LV + CPT-11 療法の第 I / II 相試験を行い, 奏効率 37.5% を得た。副作用も比較的軽く外来での治療継続性も良好であった。しかし, IFL など CPT-11 を用いたレジメンに比し FOLFOX は奏効率, 生存期間の中央値ともに優れていると報告されており, oxaliplatin がわが国でも市販されるのが待たれていることには変わりはない。

II. セカンドライン治療の原則

ファーストライン治療を中止する理由は, ① 治療効果がなかったためか, あるいは ② 高度な有害事象のためか, に大別される。いずれの場合でもセカンドラインに使用されるべき治療薬は, ファーストラインの薬剤とは作用機序が異なり交叉耐性がないものであることが第一条件となるであろう。CPT-11 はトポイソメラーゼ I 阻害により抗腫瘍効果を発揮し, 5-FU と交叉耐性を示さない薬剤である。単独投与でも大腸癌に対して約 25% の奏効率が示された^{9,10)}。また, これらの phase II study では 5-FU 抵抗性大腸癌に対する有効性も示しており, CPT-11 は UFT + LV や 5-FU + l-LV 療法のセカンドラインの治療薬として確立された (表 2)。

しかし, 前述のように近年はファーストラインとして多剤併用療法 (5-FU + LV をベースに oxaliplatin や CPT-11 を加える) が米国で普及し, わが国においても近い将来第一選択になる可能性が高い。よってセカンドライン治療に用いるレジメンの選択も, 「違う系統の薬剤に変更する」といった単純な選択ではなくなる。すなわち, 腫瘍が多剤併用療法に対して抵抗性になった場合 (あるいは有害事象が tolerable でない場合), ① いずれの薬剤に対し腫瘍が抵抗性になったかは必ずしも明らかでな

表 2 再発大腸癌治療の概要

	ファーストライン	セカンドライン
日本	5-FU+ <i>l</i> -LV UFT+LV CPT-11 併用*	→ CPT-11 → TS-1 など
	肝動注療法 放射線療法	→ 全身化学療法のファーストラインに準じる
欧米	FOLFOX FOLFIRI IFL AIO**	→ FOLFIRI など CPT-11 based (単剤を含む) → FOLFOX など oxaliplatin based
		分子標的治療薬の併用や capecitabine

*: 5-FU+*l*-LV, UFT+LV, TS-1 などと CPT-11 の併用投与

**: Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie

表 3 当科における切除不能・再発大腸癌の治療方針
化学放射線療法後、腫瘍が増大しセカンドライン治療となった場合は CPT-11 単剤

再発部位	ファーストライン	セカンドライン	セカンドライン以降
直腸癌局所再発 (切除不能例)	化学放射線治療 UFT+LV 5 投 2 休, 25 日間 照射 50 Gy	→ UFT+LV (経口)+ CPT-11	→ 5-FU+ <i>l</i> -LV または TS-1
肝転移単独 (切除不能例)	肝動注化学療法 5-FU 1,250 or 1,500 mg 週 1 回 <i>l</i> -LV 静注を加えることあり		
その他の切除不能症例	経口摂取可 UFT+LV (経口) → +CPT-11	5-FU+ <i>l</i> -LV または TS-1	
	経口摂取不可 5-FU+ <i>l</i> -LV →	CPT-11	

い、②薬剤に特異的な有害事象(oxaliplatin の神経毒性のように)でない限り有害事象を引き起こした薬剤は特定されない、からである。Tournigand らはファーストライン→セカンドラインとして FOLFOX → FOLFIRI, あるいは FOLFIRI → FOLFOX が望ましいと報告している¹¹⁾。すなわち、ベースとなる 5-FU+LV の投与レジメンは変更せずに、oxaliplatin と CPT-11 がファーストラインかセカンドラインのいずれかに投与される方法により生存期間の延長が得られるとした(表 2)。

ファーストラインでベースとなっている 5-FU+LV (ないし経口 5-FU 系薬剤)の投与スケジュールを変えてセカンドライン治療とする方法も考えられる。5-FU の主たる作用機序は DNA の *de novo* 合成酵素である thymidylate synthase を阻害することであるが、5-FU の代謝産物が核酸内に取り込まれフッ化 RNA, フッ化 DNA となって核酸に機能障害を起こす抗腫瘍効果もある。基礎実験においては、5-FU の持続投与法と急速静注法では主たる作用機序が異なる。また、5-FU 代謝経路における複数の酵素活性の高低により、その腫瘍が最も感受性が高くなる 5-FU 系薬剤やその投与レジメンがある

と考えられる。たとえば、5-FU の分解酵素 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) が高い症例に対しては、UFT や TS-1 といった DPD inhibitory fluoropyrimidine (DIF) が有効である可能性がある。capecitabine は thymidine phosphorylase (TP) により 5-FU に変換される 5'-DFUR のプロドラッグであり、大腸癌に対しファーストラインでは奏効率が高いと報告されている。セカンドライン以降、多剤併用療法での評価が待たれる。

分子標的治療薬にも注目が集まる。抗 VEGF 抗体である bevacizumab や抗 EGFR 抗体 cetuximab は、従来の抗癌剤とまったく作用機序が異なる薬剤群である。単剤での有効性は少ないが、IFL などのレジメンとの併用投与により治療効果を「上乘せ」する^{12,13)}。CPT-11 に耐性化した腫瘍にも有効と報告されており、セカンドライン以降の治療への応用が期待される。

III. 当科におけるセカンドライン治療レジメン

上記の原則に従い行っている、当科における再発大腸癌の治療方針を表 3 に示した。肝転移単独や骨盤内再発

に対するファーストライン治療は、肝動注や化学放射線療法といった副作用が少なくQOLが保たれる局所療法を選択している。肝動注のセカンドラインとしてUFT+LV+CPT-11を行っている。肝動注は肝外病変に対する作用はほとんどないと考えられ、全身化学療法に切り替える際にはファーストラインに準じてUFT+LV+CPT-11を行う。化学放射線療法ではUFT+LVの全身投与を併用しているため、セカンドラインはCPT-11の単独投与となる。ファーストラインでUFT+LV+CPT-11を行った症例に対してのセカンドライン治療は、現状では薬剤の選択肢が限られているわが国では確実な治療効果を期待するのは困難と考えられる。しかし、上述のようにわが国で保険収載となっている5-FU+*l*-LV週1回急速静注療法は、UFT+LVとは異なる機序で抗腫瘍効果を示すものと期待されている。また、UFTよりさらに強力なDIFであるTS-1もセカンドライン治療の選択肢となり得る。そして、5-FU+*l*-LV、TS-1ともに副作用が比較的少なく外来での治療が可能であり、QOLを保ちつつセカンドライン治療を行うことができるという大きな利点があると考えられる。

まとめ

大腸癌に対する抗癌剤が多様化し、ファーストライン治療が多剤併用療法の時代となった。わが国でoxaliplatinが市販されcapecitabineが大腸癌に対して保険適応となれば、ファーストライン治療の選択肢は増えるであろう。セカンドライン治療は各ファーストライン治療の治療効果や副作用のプロファイリングにより正しく選択されるべきであり、治療効果のみの追及でなくQOLに配慮したレジメンにて行われるべきである。

文献

- 1) Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, *et al*: Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* **21**: 2059-2069, 2003.
- 2) Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, *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.
- 3) Carmichael J, Popiela T, Radstone D, *et al*: Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **20**: 3617-3627, 2002.
- 4) Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, *et al*: Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer: Joint United States and Japan Study of UFT/LV. *J Clin Oncol* **22**: 3466-3474, 2004.
- 5) Ichikawa W, Uetake H, Shirota Y, *et al*: Combination of dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase gene expressions in primary tumors as predictive parameters for the efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* **9**: 786-791, 2003.
- 6) Meta-Analysis Group in Cancer: Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* **88**: 252-258, 1996.
- 7) 荒井保明: 肝動注化学療法. 肝胆膵 **37**: 655-661, 1998.
- 8) <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/colon/healthprofessional> または http://www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000062687.html#REF_1, 日本語版は <http://www.ccijapan.com/index.html>
- 9) Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, *et al*: Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* **11**: 909-913, 1993.
- 10) Pitot HC, Wender DB, O'Connell MJ, *et al*: Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* **15**: 2910-2919, 1997.
- 11) 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.
- 12) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, *et al*: Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc ASCO* **22**(abstr): A-3646, 2003.
- 13) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, *et al*: Cetuximab (C 225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc ASCO* **22**(abstr): A-1012, 252, 2003.

再発大腸がんに対するがん化学療法がもたらす症状緩和の効果と限界

植竹宏之 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学分野講師

杉原健一 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学分野教授

Key Words

再発大腸がん,
緩和化学療法,
palliative chemotherapy,
オーダーメイド治療,
肝動注療法,
化学放射線療法

近年、再発大腸がんに対する治療は、奏効率の高い薬剤や投与レジメンの開発により大きく変化した。5-FU と還元型葉酸製剤、オキサリプラチンまたは CPT-11 の多剤併用投与が主流となっており、分子標的治療薬を加えたレジメンも有効であると報告されている。そのような中で緩和化学療法においては、治療レジメンや薬剤投与量を症例個々の全身状態や愁訴に応じてオーダーメイド的に選択することが重要と考えられる。また肝動注療法や骨盤内再発に対する化学放射線療法など局所への治療効果が高い方法は、症状緩和において有用性が高い。

はじめに

進行再発大腸がんに対する化学療法の進歩は近年めざましい。使用される薬剤の種類も増え、また biochemical modulation (BM) や多剤併用療法によって再発大腸がん患者の生存期間の延長が得られている。フルオロウラシル (5-FU) 単独投与やマイトマイシン C (MMC) を中心に化学療法が行われていた時代、再発巣に対する化学療法の奏効率は10%程度であった。還元型葉酸製剤ホリナート (LV) 併用による 5-FU の BM 療法の開発により、進行再発大腸がんに対する 5-FU based 化学療法の奏効率は約30%と報告され

るようになり、best supportive care 群に対して有意な予後の改善が示された。さらに経口投与で 5-FU などの静注と同等の効果を示すテガフル・ウラシル (UFT) + LV のコンビネーションのほか、単剤で高い奏効率を示す S-1 とカペシタピンが開発されるに至り、経口 5-FU 系薬剤に大いなる注目が集まっている。

再発大腸がんに対する化学療法は、奏効率の向上と生存期間の延長を目的としており、症状緩和が主たる目的とはなりえない。しかし化学療法奏効例であっても、ほぼ全例においてある期間後には再び腫瘍が増殖する (time to progression は 8~9 ヶ月)。またファーストライン治療が無効

Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer

Hiroyuki Uetake, Kenichi Sugihara

であった（または無効となった）場合にはいかなるセカンドライン以降の治療を施しても予後はほぼ一定して約9ヵ月である，という報告がある。したがって再発患者の良好な QOL を維持すること，すなわち再発による症状をもつ患者に対してその症状を緩和することは，がん化学療法の重要なエンドポイントである。本稿では再発大腸がんに対する化学療法の実際を示し，再発患者の症状緩和への寄与について考えてみたい。

1 再発大腸がん化学療法の現状

1. 再発の発見と治療開始

大腸がんの転移・再発部位は肝（約50%），肺（15～30%），骨盤内（直腸がんで約30%），リンパ節，腹膜，骨，脳などである¹⁾。再発の好発部位である肝転移・肺転移は無症状のうちに発見して適切な治療を施すのが，大腸がん治療切除後フォローアップの原則である。骨盤内再発，腹膜転移は再発時すでに患者が症状を有することも少なくない（疼痛や閉塞症状）。骨転移や脳転移は症状をきっかけに病巣が発見されることが多いが，こ

れらは頻度が低く化学療法は効きにくい。

2. 抗がん剤投与レジメン（表1）

わが国において，現時点で保険収載がなされ普及している治療法は5-FU+ℓ-LV（ℓ-LV）とUFT+LV（経口）である。5-FU+ℓ-LV療法はRoswell Park レジメン，すなわちLV（500mg/m²，ℓ-LVでは250mg/m²）を2時間で点滴静注，1時間経過時に5-FU静注（600mg/m²）を週1回，これを計6回投与2週休薬することが基礎となっている。一方UFT+LV療法は5-FU+ℓ-LV療法と同等の治療効果を有し，副作用は比較的軽いことが示されたため，当治療もわが国において標準治療の1つとして確立されつつある。また切除不能な肝転移に対し，肝外病変がなければわが国では肝動注療法がファーストライン治療として行われることが多い。全身化学療法に比べて生存期間の延長に貢献することが立証されていないが，奏効率が高く全身化学療法に比し副作用が少ないので，精緻なカテーテルテクニックと管理が発達したわが国の肝動注療法において，

表1. 再発大腸がん治療の概要

	ファーストライン	セカンドライン
日本	5-FU+ℓ-LV	} → CPT-11
	UFT+LV	
	CPT-11 併用*	→ S-1 など
	肝動注療法 放射線療法	} → 全身化学療法のファーストラインに準ずる
欧米	ファーストライン	セカンドライン
	FOLFOX	} → FOLFIRI など CPT-11 based (単剤を含む)
	FOLFIRI	
	IFL	→ FOLFOX などオキサリプラチン based
		分子標的治療薬の併用やカペシタビン

* : 5-FU+ℓ-LV, UFT+LV, S-1などとCPT-11の併用投与

治療効果のエビデンスを検証する必要があるだろう。

5-FU系薬剤と交叉耐性を示さないイリノテカン(CPT-11)や、新しい白金製剤であるオキサリプラチンを5-FU系薬剤と同時併用投与する方法は、欧米ではすでに再発大腸がんの標準治療として認知されている。米国国立癌研究所(National Cancer Institute; NCI)が臨床医向けに配信しているCancer Information Physician Data Query from NCI (PDQ)によると、推奨されるファーストライン治療はFOLFOX, FOLFIRI, IFLなどである。いずれも5-FU+*ℓ*-LVをベースにオキサリプラチンやCPT-11を加えるレジメンである。一方、前述のようにS-1とUFT+LVは5-FU+*ℓ*-LVと同等の治療効果を示す内服薬であることから、内服薬の利便性や副作用の少なさに注目してUFT+LV+CPT-11やS-1+CPT-11といった併用療法が検討されている。なお、オキサリプラチンは2005年1月にわが国での販売が許可され、近々保険収載がなされる見込みである(2005年3月現在)。

3. 当科における治療(表2)

前述の原則に従っている、当科における再発大腸がんの治療方針を表2に示した。肝転移単独や骨盤内再発に対するファーストライン治療は、肝動注療法や化学放射線療法といった副作用が少なくQOLが保たれる局所療法を選択している。肝動注療法のセカンドライン治療としてUFT+LV+CPT-11を行っている。また、肝動注療法は肝外病変に対する作用はほとんどないと考えられ、全身化学療法に切り替える際にはファーストライン治療に準じてUFT+LV+CPT-11を行う。化学放射線療法ではUFT+LVの全身投与を併用しているため、セカンドライン治療はCPT-11の単独投与となる。ファーストラインでUFT+LV+CPT-11を行った症例に対してのセカンドライン治療は、現状では薬剤の選択肢が限られているわが国では、確実な治療効果を期待するのは困難である。しかし前述のように、わが国で保険収載となっている5-FU+*ℓ*-LV週1回急速静注療法は、UFT+LVとは異なる機序で抗腫瘍効果を示す期待がある。また単剤でUFT+LVと同

表2. 当科における切除不能・再発大腸がんの治療方針

再発部位	ファーストライン	セカンドライン	サードライン以降
直腸がん局所再発 (切除不能例)	化学放射線療法 UFT+LV 5日投与+2日休薬, 25日間 照射50Gy	UFT+LV(経口) +CPT-11	5-FU+ <i>ℓ</i> -LV またはS-1
肝転移単独 (切除不能例)	肝動注療法 5-FU 1,250mgもしくは1,500mg 週1回 <i>ℓ</i> -LVの静注を加えることもあり		
その他の切除不能症例	<経口摂取可> UFT+LV(経口)+CPT-11	5-FU+ <i>ℓ</i> -LV または S-1	
	<経口摂取不可> 5-FU+ <i>ℓ</i> -LV	CPT-11	

化学放射線療法後、腫瘍が増大しセカンドライン治療となった場合はCPT-11単剤

等の治療効果を示す S-1 内服もセカンドライン治療の選択肢となりうる。そして 5-FU+*l*-LV, S-1 とともに副作用が比較的少なく外来での治療が可能であり, QOL を保ちつつセカンドライン治療を行うことができるという大きな利点があると考えられる。

2 がん化学療法と症状緩和

1. 緩和化学療法の考え方

再発大腸がんに対する化学療法において, 治療の経過中に苦痛が緩和されることがある。すなわち, 有症状の患者は生存期間の延長を目的とした化学療法の治療経過中に, 薬剤の抗腫瘍効果により「結果的に」症状が緩和される場合がある。一方, 症状緩和をエンドポイントとした化学療法を緩和化学療法 (palliative chemotherapy) と称する。緩和化学療法においても抗がん剤の抗腫瘍効果によって症状の改善が得られることは通常の化学療法と同様であるが, 生存期間の延長や奏効率がファーストエンドポイントではない。したがって, 通常第 I・II 相試験で決定された「最大耐容量」から決定された投与方法と投与量をそのまま適応するのは必ずしも適切ではなく, 森らの報告した「最低治療量」²⁾ といった考え方の導入が重要であろう。

大腸がんの治療は, がんの進行度が高くなるに従って標準治療あるいはプロトコルスタディ的な治療からオーダーメイド的な治療の要素が多くなる。すなわち粘膜がんなら内視鏡治療, sm がん (粘膜下層がん) と進行がんには鏡視下手術あるいは開腹術, stage III 症例には補助化学療法を施行する, などの標準的な治療があるが, 側方転移症例や肝転移症例に対する治療はその適応や治療法が多様で議論が多い。進行再発大腸がんに対する化学療法も同様で, ファーストライン治療は奏効率が確認されている前述のような化学療法を

行うとする標準的治療が存在する一方, セカンドライン治療やサードライン以降の治療を施行する患者は複数の前治療によるさまざまな臓器障害や愁訴を有していることが多く, 患者個々にオーダーメイド的な薬剤や投与方法を選択する必要が生ずる。緩和化学療法の対象となる患者はまさにこのオーダーメイド治療を必要としており, 画一的な治療法を当てはめることはできない。すなわち緩和化学療法の原則は, 「前治療を考慮し, QOL に配慮した患者ごとの最適な治療」ということになる。

2. 緩和化学療法の現状と展望

新規抗がん剤や投与レジメンの開発と多数の大規模比較試験による検証により, いまや大腸がんに対する抗がん剤治療をリードする米国においても, 緩和化学療法に関する論文は多くない。症状緩和を論議した論文の多くは「5-FU 系薬剤耐性となった患者に対し, セカンドラインで CPT-11 を投与したら予後の改善と症状緩和効果があった」³⁾ といった主旨である。メタアナリシスを用いた解析⁴⁾ では, 緩和化学療法は予後の改善に寄与することが明らかになったが, 皮肉にも QOL の改善は明らかにならなかった。ただし, この解析の対象となった各研究と現在では治療レジメンが異なる。現在のファーストライン治療では 5-FU 系薬剤とオキサリプラチンまたは CPT-11 を同時併用投与するのが主流であり, 緩和化学療法も新しい局面を迎えると考えられる。

一方わが国でも, 再発大腸がんに対する緩和化学療法に関する体系化された研究ないし報告はない。しかし「臨床腫瘍医の熱意によって」(森ら)²⁾, 患者に最適の治療がオーダーメイド的に選択され, 症状の緩和や良好な QOL の保持が達成されたという報告がみられる²⁾⁵⁾。特にわが国独自の精緻なカテーテルテクニックと管理法を用いた肝動注療法は, 肝局所に対して高い奏効率が

得られるため、緩和化学療法としても有用性が高い（肝不全の回避）と考える。正常肝組織は主に門脈から血流を受けるのに対し、肝転移巣は肝動脈から多くの血流を受ける。また5-FU系薬剤の大部分は肝で分解されるため、肝動注の副作用は少ない。われわれは、正常肝細胞における5-FUの分解酵素DPDの遺伝子発現量は、肝転移巣における発現量より3.8倍高値であったことを報告しており⁶⁾、肝動注において高濃度の5-FUを投与しても副作用が少なく治療効果が高い機序の1つと考えている。

骨盤内再発の疼痛管理に対しては化学放射線療法が有効である。欧米では術前の化学放射線療法が主流であり、そのような治療がなされた症例の術後局所再発には放射線療法は行えない。わが国での熟練した大腸外科医による手術後の直腸がんの局所再発率の低さは、欧米での術前照射＋手術のそれに匹敵するとも報告されているので、わが国における直腸がん骨盤内再発巣に対する化学放射線療法は、十分に緩和化学療法的意味合いを有していると考えられる。

おわりに

再発大腸がん化学療法は、奏効率と生存期間の延長という観点においては、近年格段の進歩を遂げているが、この進歩に寄与している多剤併用療法は必ずしもQOLに配慮した治療とはいえない。再発消化器がんを非観血的治療により治癒せしめることは困難であることには変わりなく、そういった意味では再発大腸がんに対する化学療法はその開始時点から延命や症状の緩和にも主眼が置かれるべきものとする。緩和化学療法は、臨床腫瘍

医の熱意によって患者個々にオーダーメイド的になされているのが現状であり、原則はあっても体系化されにくい。しかし再発大腸がん患者のファーストライン治療が無効になった場合は、セカンドライン治療のいかにかわらず予後が限られるという報告があることを考えても、今後目指すべき化学療法は予後の改善とともに患者の利便性や症状緩和を含めたQOLに十分配慮するべきであろう。

文献

- 1) 白水和雄：大腸癌治癒切除後の再発。杉原健一 編，再発大腸癌治療ガイドブック。東京，南江堂，2003
- 2) 森 達也，坂田 優，棟方正樹，他：緩和医療における癌化学療法の可能性。癌と化学療法 32(2)：156-160，2005
- 3) Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al：Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. The Lancet 352：1413-1418，1998
- 4) Colorectal Cancer Collaborative Group：Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer；Systematic view and meta-analysis. BMJ 321(2)：531-535，2000
- 5) 辻 靖，本多加奈，高張大亮，他：消化器がん治療の最近の動向と緩和医療の接点；大腸癌。緩和医療学 6(3)：19-25，2004
- 6) Shirota Y, Ichikawa W, Uetake H, et al：Intratumoral dihydropyrimidine dehydrogenase messenger RNA level reflects tumor progression in human colorectal cancer. Ann Surg Oncol 9：599-603，2002

大腸癌の診断

病期分類

Staging system for colorectal cancer

安野 正道 杉原 健一

Masamichi Yasuno and Kenichi Sugihara

■東京医科歯科大学大学院腫瘍外科

key words : 病期分類, 取扱い規約, TNM 分類

はじめに

大腸癌は手術切除効果の高い癌腫であり、大腸癌に対するもっとも根治的治療は手術切除である。しかし、治癒切除がなされても約30%に術後再発がみられる。術後再発を早期発見し、適切な治療を迅速に開始すること、再発防止のための補助療法を行うことは、治療成績の改善のためにたいへん重要である。有効な術後補助療法がなかった時代には手術のみで治療を終了せざるを得なかった。しかし、有効な補助療法が確立しつつある現在、補助療法を行うことは成績改善にとって大きな意義があることとなった。また、癌の転移進展程度に応じた相応の補助療法を行うことも、副作用の軽減といったQOLの見地から重要である。

患者個別治療を、QOLだけでなく医療経済的にも検討する必要がある。術後補助療法や術後フォローアップ検査も画一的に行うのではなく、患者ごとに検査計画を立てて、効率よく行うことが求められている。その際、検査計画や治療方針の決定をする上で、何らかの客観的指標が求められる。その指標の一つとしてもっとも重要なのが病期分類である。このような脈絡において、大腸癌進展の程度を客観的定義により分類し、予後を推定することの指標として、いくつかの病期分類が考案されてきた。

病期分類は、患者の治療計画を立てる場合に有用なだけでなく、新しい治療法の開発においても重要である。たとえば、ある治療法の効果を判定する場合に、病期分類で対象症例を均一なグループに分けて、解析を容易にすることができる。結果として、病期ごとの有効性を解析することで、その治療法が必要な患者群

が選別可能となる。適切な病期分類を用いることは、より適切な治療の提供や有効な治療法の開発に繋がってゆく。したがって適切な病期分類とは、患者の予後を正しく推定できること、治療戦略の有効な指標となるものである。よりよい病期分類を求めて、新しい病期分類の提案がなされたり、既存のものが改訂されてきている。

病期分類

癌の再発予後因子として日常的に臨床医が用いる因子は、従来もいまま臨床的、病理学的な諸因子が主なるものである。事実、予後をもっともよく指し示し、簡単に迅速に得られる点で都合のよい因子でもある。近年、予後予測因子として臨床、組織学的診断のほか、p53 遺伝子などをはじめとする分子生物学的因子が多数報告されている。しかし、術後摘出標本の病理組織学的検査において決定される深達度、リンパ節転移度などの組織学的因子が、現在ももっとも適切な予後の指標と考える。深達度やリンパ節転移は、研究設備や施設によらず、簡便に得られる指標でもある。それゆえ、現在のところ、病理学的診断によって最終診断がなされ病期分類が決定され、フォローアップ計画、術後補助療法の適応や内容が決められている。

米国や本邦で使用されている病期分類には、Dukes 分類、Dukes 分類を modify した Astler Collier 分類、TNM 分類 (AJCC/UICC)¹⁾、本邦大腸癌研究会の大腸癌取扱い規約²⁾、などがある (表1~3)。そのほかに英国、オーストラリアにも独自の病期分類がある。おのおの国における手術治療、補助療法の適応に応じた独自の分類が必要なのだと推察する。いずれの病期

表1 Astler Coller Modification of Dukes' Staging System

A	mucosal ; above muscularis propria without LN metastasis
B1	Into muscularis propria but above pericolic or perirectal fat without LN involvement
B2	Into pericolic or perirectal fat without LN involvement
C1	Same penetration as B1 with LN involvement
C2	Same penetration as B2 with LN involvement
D	Distant metastases

表2 TNM Staging System

Primary tumor (T)	
Tis	Carcinoma in situ ; intraepithelial (within glanular basement membrane) or invasion of lamina propria (intramucosal)
T1	Tumor invades submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa, or into non-peritonealized pericolic or perirectal tissues
T4	Tumor directly invades other organs or structures, and/or perforates visceral peritoneum
Regional lymph node (N)	
NX	Regional nodes cannot be assessed
N0	No regional nodal metastases
N1	Metastases in 1 to 3 regional lymph nodes
N2	Metastases in 4 or more regional lymph nodes
Distant metastasis (M)	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Stage groupings	
Stage 0	TisN0M0
Stage I	T1-2N0M0
Stage II A	T3N0M0
Stage II B	T4N0M0
Stage III A	T1-2N1M0
Stage III B	T3-4N1M0
Stage III C	AnyTN2M0
Stage IV	AnyTanyNM1

[文献 1)より引用]

分類も臨床的、病理組織学的予後因子のうち、客観的かつ強力な予後因子のなかから、どの施設でも判定可能な、深達度、リンパ節転移、遠隔転移をパラメーターとして進行度を決めている。そのいずれの病期分類も予後をよく反映している(表4)³⁾。

医療の世界においても、治療方法のグローバル化が起こっているのは周知のとおりである。異なる治療法や患者集団を比較して治療のグローバル化を進めるた

めには、共通の病期分類が必須である。近年、異なる地域の施設間で治療効果の解析が可能になることを目的として、それぞれの分類がある程度の共通性をもって相互変換が可能となるような歩み寄りの努力があった。そのような相互の歩み寄りの一つとして、たとえば TNM 分類の 5 版から 6 版の改訂において Stage III が亜分類されるなど、UICC の TNM 分類と本邦の取扱い規約の改訂の変遷に読み取れる(表5)。本邦取

表3 大腸癌取り扱い規約病期分類 (第6版)

壁深達度 (漿膜を有する部位)					
M (m)		癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない			
SM (sm)		癌が粘膜下層にとどまり、固有筋層に及んでいない			
MP (mp)		癌が固有筋層にとどまり、これを越えていない			
SS (ss)		癌が固有筋層を越えているが、漿膜表面に出ていない			
SE (se)		癌が漿膜表面に露出している			
SI (si)		癌が直接他臓器に浸潤している			
壁深達度 (漿膜を有しない部位)					
M (m)		癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない			
SM (sm)		癌が粘膜下層にとどまり、固有筋層に及んでいない			
MP (mp)		癌が固有筋層にとどまり、これを越えていない			
A ₁ (a ₁)		癌が固有筋層を越えているが、さらに深くは浸潤していない			
A ₂ (a ₂)		癌が固有筋層を越えてさらに深く浸潤しているが、他臓器に浸潤していない			
A _i (a _i)		癌が直接他臓器に浸潤している			
リンパ節転移					
N ₁ (-) n ₁ (-)		リンパ節転移を認めない			
N ₁ (+) n ₁ (+)		第1群リンパ節に転移を認める			
N ₂ (+) n ₂ (+)		第2群リンパ節に転移を認める			
N ₃ (+) n ₃ (+)		第3群リンパ節に転移を認める			
N ₄ (+) n ₄ (+)		第4群リンパ節に転移を認める			
腹膜播種性転移					
P ₀		腹膜播種を認めない			
P ₁		近接腹膜にのみ播種性転移を認める (合併切除可能なもの)			
P ₂		遠隔腹膜に少数の転移を認める (卵巣のみの転移は P2)			
P ₃		遠隔腹膜に多数の転移を認める			
肝転移					
H ₀		肝転移を認めない			
H ₁		一葉のみに転移を認める			
H ₂		両葉に少数散在性 (4個以内) に転移を認める			
H ₃		両葉にわたり多数散在性 (5個以上) に転移を認める			
肝以外の遠隔転移					
M (-)		遠隔他臓器転移が認められないもの			
M (+)		遠隔他臓器転移が認められるもの			
病期分類					
Stage (stage)	壁深達度	リンパ節転移	腹膜転移	肝転移	腹腔外遠隔他臓器転移
0	M (m)	N (-) n (-)	P ₀	H ₀	M (-)
I	SM (sm), MP (mp)	N (-) n (-)	P ₀	H ₀	M (-)
II	SS (ss), SE (se), A ₁ (a ₁), A ₂ (a ₂)	N (-) n (-)	P ₀	H ₀	M (-)
IIIa	SI (si), A _i (a _i)	N ₁ (+) n ₁ (+)	P ₀	H ₀	M (-)
IIIb	壁深達度に関係なく	N ₂ (+), N ₃ (+), n ₂ (+), n ₃ (+)	P ₀	H ₀	M (-)
IV	壁深達度に関係なく	N ₄ (+) n ₄ (+)	P ₁ 以上	H ₁ 以上	M (+)

大文字は肉眼的所見, 小文字は組織学的所見

[文献2]より引用

扱い規約 (第6版) も近く改訂される。後述するが、規約改定委員会において本邦の規約独自の部分と TNM 分類との整合性に関し、とくにリンパ節分類について慎重に検討されている。

どの病期分類を採用するかということでは、海外に向けて研究報告発表するためには、国際的容認度からは TNM 分類となろう。英国では TNM 分類を臨床試

験における病期分類に採用統一化をはじめた⁴⁾。しかし、本邦などでは予後因子としてより詳細な病理診断情報が得られるので、本邦取り扱い規約の病期で記載するのが標準的である。Dukes 分類は単純であるが、きわめて簡単に病期分類ができ広く知られているものである。いまま汎用されている。大腸癌専門医以外の医師でも、患者の治療方針決定のためには、より

表4 各病期分類ごとの予後

		TNM	大腸癌研究会	Dukes
colon	0	91.3 (n = 98)	91.3 (n = 98)	
	I	84.1 (n = 433)	84.1 (n = 433)	85.5 (n = 501)
	II	77.1 (n = 2337)	79.4 (n = 1873)	77.1 (n = 2237)
	III	59.7 (n = 1664)	60.7 (n = 2003)	59.7 (n = 1664)
	IV	11.8 (n = 1195)	11.8 (n = 1195)	11.8 (n = 1195)
rectum	0	89.3 (n = 138)	89.3 (n = 138)	
	I	84.8 (n = 874)	84.8 (n = 874)	85.3 (n = 1012)
	II	69.5 (n = 2081)	72.2 (n = 1817)	69.5 (n = 2081)
	III	45.8 (n = 2178)	46.3 (n = 2442)	45.8 (n = 2178)
	IV	8.3 (n = 839)	8.3 (n = 839)	8.3 (n = 839)

[文献3]より引用・改変

表5 病期分類の比較

大腸癌取扱い (6 th 1998)	TNM (6 th 2002)	TNM (5 th 1997)	Dukes
0	0	0	
I	I	I	A
II	IIA/II B	II	B
IIIa	IIIA/IIIB	III	C
IIIb	IIIC		
IV	IV	IV	D

詳細に分類する取扱い病期分類などを使うべきである。

予後因子：病期分類の要素

現行の TNM 分類、取扱い規約などいずれの病期分類も、内視鏡検査、画像診断、手術所見、病理組織検査から総合的に深達度、リンパ節転移、遠隔転移を診断し、腫瘍の局所進展と転移範囲や程度をいわば anatomical に表現するものである。近年、分子生物学的手法の進歩により、細胞個々、分子レベルでの悪性度診断の研究に著しい発展がみられる。新しい生物学的、遺伝子的、分子細胞学的予後因子が多数報告されてきた。新しい分子生物学の予後因子は、従来の解剖学的な腫瘍の局所進展、転移程度とはまったく異なる因子である。放射線療法、化学療法の効果予測をある程度可能とするものもある。治療効果を予見するような因子は、患者各個人の治療戦略（テーラーメイド治療）を立てる上で有用と考える。新しい分子標的治療が可能となりつつあるこれからの時代において、分

子生物学的因子は、新たな病期分類の指標の候補として期待され、その評価位置づけが求められている。米国の College of American Pathologists (CAP) は、新しい生物学的、遺伝子的、分子細胞学的なものを含めて、予後因子を evidence level の高いものから順に予後因子をカテゴリー I～IV まで分類した⁵⁾。

カテゴリー I は十分な evidence が認められているもので、深達度、所属リンパ節転移、脈管侵襲、腫瘍遺残、血清 CEA が含まれる。カテゴリー II は、統計学的に evidence level が I より下がるもので、組織学的分化度、radial (circumferential) margin、マイクロサテライト不安定性、18q deletion (LOH)、budding などの腫瘍先進部様式が入る。組織学的分化度は、病期と独立した重要な予後因子であるとして TNM 分類のなかに Histologic Grade としての記載がある。

カテゴリー III は、予後因子としての価値が十分に研究結論されていないもので、DNA ploidy、微小血管密度、増殖活性 (PCNA、MIB-1/Ki 67)、多数のいわゆる molecular marker；遺伝子癌抑制遺伝子 (1p, 8p, 5q, 17pLOH)、癌遺伝子 (K-ras/c-myc)、アポ

トースス関連遺伝子 (*bcl-2/BAX*), 増殖因子 (EGFR, TGF β), 細胞周期 (*cyclin/p21*), 血管新生因子 (VEGF), 接着因子 (CD44, E-cadherin), マトリックスメタロプロテアーゼ, 転移抑制遺伝子 (*nm23-H1*) などが含まれる。カテゴリ-IVは, 予後因子か否か不明なものであり, 腫瘍径や肉眼的腫瘍形態などが含まれる。これらの詳細の一つひとつについては, 成書などを参考にしていきたい。

現在のところ, 十分なコンセンサスが得られる予後因子としては, 遠隔転移, 局所進展度 (深達度), リンパ節転移, surgical margin (腫瘍の遺残のあるなし) がもっとも重要であり, ついで脈管侵襲, 術前の高CEA血症が予後との相関が強い。大腸癌術後の予後を示すものとしての分子生物学的, 新しい組織学的因子は, あくまで病理組織学的病期を補助するものと位置づけされた。まだ統計学的に十分な検証が得られておらず, 分子生物学的マーカーは現時点では補助的な因子であると考えられるが, 治療効果予測など現行の病期分類では不可能な領域の予測を可能にすることが期待される。多くの患者にテーラーメイド型の医療の実践が望まれると考えられることから, 今後, 取扱い規約分類やTNM分類の病期分類に加えて取り入れてゆく必要があると思われる。その場合には, 多くのバックグラウンドデータが要求され, 病期決定までの手順が複雑化することが予想され, コンピュータ解析を基礎にした病期分類が必要かもしれない。

もちろん, 基本となる深達度, 所属リンパ節転移について研究を深め, 病期分類の改良をすることは, 今後重要なことである。

現行病期分類の課題 (本邦取扱い規約6版とTNM分類6版との比較を中心に)

1. 深達度

治療切除例の予後にとって, 深達度は強い独立因子である。漿膜浸潤 (漿膜面への癌の露出) の有無も独立した予後因子であり, とくに腹膜播種再発との関係で重要である。本邦大腸癌取扱い規約 (第6版) では, SS (ss), SE (se), Si (si) のように漿膜浸潤と他臓器浸潤で壁深達度を区別している。しかし, TNM分類には, 漿膜浸潤の有無での区別がない。TNM分類と大腸癌取扱い規約 (第6版) との対応関係は, $PTis = m$, $pT1 = sm$, $pT2 = mp$, $pT3 = a1/a2/ss$, $pT4 = ai/si/se$ となる。漿膜浸潤は, TNM分類では $T4(pT4) = \text{tumor directly invades other organs and/or perforates visceral peritoneum}$ と定義されており,

$T4(pT4)$ のなかに se と si の両方が含まれる。漿膜浸潤は病理学的に判定が困難であるが, 強い予後因子である。Shepherdらは, 412例の大腸癌を漿膜浸潤のないもの, 漿膜への露出があるもの, 腹膜面の潰瘍形成があるもので3群に分けた場合の5年生存率は90%, 70%, 35%と, 生存との有意の関係を報告している⁶⁾。米国でも一部の病理医は, 漿膜浸潤の有無で $pT4a$ と $pT4b$ に亜分類しているが, 一般的ではない。漿膜腹膜の癌による炎症性反応のため, 漿膜近傍の癌細胞が, 実際のところ腹膜面に遊離露出しているか否かの判断が困難であることがその理由である。

病理診断の困難さは, 壁外浸潤の判定にもある。本邦取扱い規約 (第6版) では, 壁外浸潤の程度を $A_1(a_1)$ と $A_2(a_2)$ に区別している。直腸癌の側方リンパ節転移頻度は a_1 と a_2 で有意に異なるなど臨床的に重要である⁷⁾。しかし, a_1 と a_2 の病理学的判定も客観的に困難であるため, 改訂第7版では壁外浸潤のありなしのみとして $a+$ または $a-$ と記載し, 筋層を越えた浸潤距離を併記する方向で検討中である。

$si(a_i)$, n_0 は, 本邦取扱い規約では stage IIIa で, TNM分類では Stage IIB に分類されている。他臓器浸潤例にも積極的合併切除が行われた結果, 予後が向上しているので取扱い規約改訂7版では, $si(a_i)$, n_0 は stage II に新分類される予定である。

2. 所属リンパ節

所属リンパ節転移は, 遠隔転移に次ぐ強い予後因子であり, 壁深達度と相関がみられる。従来から, 本邦取扱い規約では, 郭清範囲を明確に示すことと, 郭清程度の標準化を図る目的もあり, 転移リンパ節の部位でリンパ節転移程度を分類してきた (表3)。一方, 現在の2002年6版TNM分類では, リンパ節転移個数でリンパ節転移程度を分類している (表2)。これは1987年初版~1997年までの4版TNM分類では, $N1$ を1~3個の結腸直腸旁リンパ節転移, $N2$ を4個以上の結腸直腸旁リンパ節転移, $N3$ を主幹動脈に沿ったリンパ節転移 (apical LN) と定義していた。予後からみると, この4版での $N2$ と $N3$ の予後はほぼ同一であった⁸⁾。そのため1997年5版TNM分類からは, より簡便に個数のみでリンパ節転移程度を $N1$ (所属リンパ節3個以下) と $N2$ (所属リンパ節4個以上) に分類している。Vaccaroは大腸癌512例のリンパ節転移を解析し, リンパ節転移例の25%に主幹動脈に沿った転移がみられて, このapical LN陽性例を6版TNMで分類すると $N1$ が31%, $N2$ が69%であった。予後の上で, apical LN陽性も予後因子であるが, 3個以上

のリンパ節転移陽性のほうが単変量, 多変量のいずれにおいても強い予後因子であったと報告している⁹⁾。

リンパ節転移診断の精度は, 郭清範囲やその手技, 標本整理の精度にも依る。TNM 分類では7~14個のリンパ節が根治術において切除されることが重要と, 手術の quality について言及している。本邦での郭清手技は世界に類をみない精密なものである。当然, 摘出されるリンパ節も多く解剖学的位置を詳細に同定できるので, 本邦取扱い規約では, 転移部位別に n_1 ~ n_4 まで細分類してきた。この本邦のリンパ節分類には, 予後予測だけでなくリンパ節群を同定し, 手術時のリンパ節郭清の指標とする目的も含まれていると考える。本邦と欧米の手術治療効果を同一に比較することはできないが, 本邦の手術成績を世界に報告してゆくためには, TNM 分類への歩み寄りが必要との認識により, 次の取扱い規約の改訂第7版では, 所属リンパ節を壁在+旁結腸直腸, 主幹動脈に沿ったリンパ節を中間リンパ節と定義し, 所属+中間リンパ節転移が3個以内を $N_1(n_1)$, 4個以上を $N_2(n_2)$ とし, 主幹動脈根部, 直腸側方リンパ節転移陽性は $N_3(n_3)$ に新分類される予定である。固武らの大腸癌研究会登録例の生存率解析において, 結腸, 直腸癌のいずれにおいても, 新リンパ節分類 n_1, n_2, n_3 の間に TNM 分類の pN1, pN2が入り, よく予後を反映することが示されている¹⁰⁾。

免疫組織染色や分子生物学的手法でリンパ節微小転移が発見されるようになった。第61回大腸癌研究会(2004年新潟)で主題に取り上げられた。リンパ節微小転移は, 無再発生存期間と関与するが, 生存期間との関与が少ないとの報告が多くあった。いまのところ, その臨床的意義については明らかではない。転移がないリンパ節組織中の *K-ras* 変異, *p53* 変異, マイクロサテライト不安定性の有無などで, DukesBを予後の良いものと悪い群に区別できる可能性があるなど分子生物学的研究手法による新たな予後因子の発見が期待される。

3. 遠隔転移

CT, MRI, PET, 内視鏡, 超音波検査など各種画像検査手段の進歩により, 遠隔転移や局所進展, リンパ節転移の診断精度が向上している。しかし, 前述したように漿膜浸潤や, 腫瘍量の少ない腹膜播種の診断は, いまだ困難である。

近年欧米で標準治療となった感のある進行直腸癌術前放射線化学療法例の予後は, 現行の病期分類には当てはめられない。治療前に Stage IIIが治療で, 原発巣がCRとなりリンパ節転移も陰性であったからとして, その予後は Stage Iと同じにはならない。TNM 分類では術前療法後の手術例の各因子に yをつけて区別することを記している。O'Connell は, 119,363例の患者データ解析をして, TNM6版分類の Stage IIa (T4N0M0)の予後が Stage IIIa (T1-2N1M0)より悪いことを報告した。術後補助化学療法は, 米国では Stage III結腸癌には推奨され施行されるが, Stage II結腸癌には行われないことがその理由の一つであると述べている¹¹⁾。手術に加えて効果的な集学的治療が行われた場合, 従来の手術のみが主だった大腸癌患者の治療成績が変化し, 従来病期分類が予後を正確に反映しなくなる可能性がでてきた。また, 逆に術前補助療法後の手術例に対し新しい病期分類の必要性が生じることもある。

近年, 肝転移に対して, 積極的切除や肝動注化学療法, 局所焼灼療法 (RFA など) が行われた結果, 肝転移例の予後向上が目覚ましい。肝転移については, 肝転移の grading 作成が, 本邦取扱い規約委員会で検討中である。

以上のように, 治療 modality の進歩とともに病期分類も変化してゆく必要があるだろうし, 変化しつつある。また, 治療の多様化個別化を考えると, 分子生物学的因子も将来の病期分類にとって必須の因子となるのではないかと。患者予後と治療方針の指標となるべき病期分類は, 今後ますますその臨床的重要度を増してゆくだろう。重要な研究課題の一つであり続けると思われる。

【文 献】

- 1) Greene, F. L., Page, D. L., Fleming, I. D., et al.: AJCC Cancer Staging manual. 6th ed., Springer-Verlag, New York, 2002.
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約第6版, 金原出版, 東京, 1998.
- 3) 小山靖夫: 標準的手術. 大腸癌; 診断と治療, 小黒八七郎, 吉田茂昭編, 日本メデイカルセンター, 東京, 1996, pp. 257~266.
- 4) Walker, J. and Quirke, P.: Prognosis and response to therapy in colorectal cancer. Eur. J. Cancer, 38: 880~886, 2002.
- 5) Compton, C. C., Fielding, L. P., Burgart, L. J., et al.: Prognostic factors in colorectal cancer: College of Ameri-

- can Pathologic Consensus Statement 1999. Arch. Pathol. Lab. Med., 124 : 979, 2000.
- 6) Shepherd, N. A., Baxter, K. J. and Love, S. B. : The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer : A prospective evaluation. Gastroenterology, 112 : 1096-1102, 1997.
- 7) 安野正道, 竹下恵美子, 杉原健一 : 直腸癌に対する側方郭清の適応と効果. 大腸肛門病会誌, 59 : 506, 2004.
- 8) Hermanek, P., Guggenmoos-Holzmann, I. and Gall, F. P. : Prognostic factors in rectal carcinoma. A contribution to the further development of tumor classification. Dis. Colon Rectum, 32 : 593-599, 1989.
- 9) Vaccaro, C. A., Bonadeo, F. A., Benati, M. L., et al. : Colorectal Cancer Staging : Reappraisal of N/PN Classification Dis. Colon Rectum, 47(1) : 66-69, 2004.
- 10) 森武生, 高橋慶一, 松本寛, 他 : 大腸癌取扱い規約の問題点 (リンパ節分類について). 大腸疾患 NOW2004, 日本メデイカルセンター, 東京, 2004, pp. 81-88.
- 11) O'Connell, J. B., Maggard, M. A. and Ko, C. Y. : Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. JNCI, 96 : 1420-1425, 2004.