

方法である²³⁾¹⁹⁾。残肝に腫瘍がないことが絶対的な条件となる。

5. 肝所属リンパ節の郭清

肝門部リンパ節転移は肝外への転移病変の存在を示唆し、RodgersとMcCallによる15研究を統合したreviewにおいて、145名の肝所属リンパ節転移陽性大腸癌肝転移患者のうち、リンパ節転移陽性の5年生存者は5名であり、予後はきわめて不良であると報告した¹⁰⁾。大腸癌肝転移症例における病理組織学的に肝所属リンパ節転移を認める症例は11~28%である^{11)~15)}。予防的肝所属リンパ節郭清については、予後に対する寄与を認めず、また治療効果に関しても不明である¹³⁾。また肝門部リンパ節郭清を標準手術術式にすることは、残肝再発の多い大腸癌肝転移では、再手術時の切除が難しくなるため、障害となることがある。

6. 外科切除断端

肝離断面に腫瘍が露出した場合の予後が不良であることは明らかであるが¹⁶⁾¹⁷⁾、切除断端までの距離に関しては一定の見解が得られてはいない。つまり、10 mm以上必要だとする施設と、腫瘍が露出していなければ良いとする施設の意見がある。腫瘍が肝離断面に露出するという事は、腫瘍の遺残の可能性が高く絶対に避けなくてはならないが、切除断端までの距離を厳密に規定し切除の必要条件とすると、多発例の多い大腸癌肝転移の場合、手術適応例が制限されてしまう。そのため、切除断端距離は肝転移巣の数や部位、また切除技術のバランスにより決まるものである。

7. 成績

肝切除方針・適応と肝切除手術技術に密接に関連するが、肝切除施行率は25~52%である^{18)~20)}。

手術死亡率は、最近の手術技術の進歩や術中・術後管理の向上により0~3%である。本邦における厚生省がん研究・加藤班研究15施設で集積した410例の大腸癌肝転移肝切除例の累積5年生存率は50.1%であった²¹⁾。最近、欧米の報告でも

58%という50%を超える報告がみられるようになり、症例選択基準の確立、肝切除技術の向上、再肝切除の施行が貢献していると考えられる²²⁾。

8. 予後因子(Prognostic factors)

一般的には、

- ① 原発巣組織型
- ② 転移腫瘍数
- ③ 外科切除断端陽性の有無
- ④ 肝所属リンパ節転移
- ⑤ 肝外病巣
- ⑥ 肝内微小転移(衛星病変)

切除病理標本から、

- ① 腫瘍偽被膜
- ② 肉眼的胆管侵襲
- ③ 肝内血管侵襲
- ④ リンパ管侵襲
- ⑤ 腫瘍内に巻き込まれた島状の肝細胞集団

一方、

- ① 肝転移の診断時期(同時・異時)
- ② 原発巣病期の進行度
- ③ 転移巣の肝内分布(片葉・両葉)
- ④ 切除術式(部分切除・解剖学的切除)
- ⑤ 切除断端の距離(10 mm以上・未満)

などに関しては、各施設の報告により異なる。各研究における切除対象症例の基準の違いや、転移性肝腫瘍の病態の複雑さもあり、その予後には多くの因子が関与するため、一定の見解が得られにくいと思われる。

9. 再肝切除

初回肝切除時に完全に切除された症例でも45~80%に再発を認め、そのうち約30%は肝のみの再発である^{23)~25)}。

肝転移巣切除後の残肝再発に対して根治を得る可能性がある場合、積極的に再肝切除が行われる²⁴⁾²⁶⁾。Yamamotoら²⁴⁾は肝切除後の残肝再発75例に再肝切除を行い、3年生存率48%、5年生存率31%であったと報告している。他の報告でも5年生存率は30%前後であり、手術死亡も少なく安

全な治療となった。このことから、肝切除後残肝再発に対しては積極的な再肝切除にて治癒に持ち込むことができるようになったが、再肝切除術後再発率は70%と高い。

再肝切除の予後因子は初回切除時と同様で、

- ① 転移巣4個以上
- ② 外科切除断端陽性
- ③ 肝所属リンパ節陽性
- ④ 肝外病巣

が有意の予後不良因子である。

再肝切除の際の安全面から注意すべき点は、

- ① 初回肝切除後、補助肝動注療法施行症例では、残肝機能が低下している。
- ② 前回手術の影響による肝周囲の線維性癒着が術後の肝再生を阻害する場合がある。

以上のことに留意し、初回肝切除よりは残肝予備能に余裕をもたせることが必要である。

10. 肝切除後補助療法

治癒的肝切除後の残肝再発は前述したように45～80%であり、残肝再発予防として肝動注療法が試みられるが、結果は controversial である²⁷⁾²⁸⁾。その理由として、高い肺再発率がある。肝動注による残肝再発予防だけでは、予後の改善には必ずしも大きな比重を占めていない。一方 Kemeny ら²⁹⁾ は肝切除後の補助療法として、combined therapy (肝動注+全身化学療法) と monotherapy (全身化学療法) との比較試験を行い、2年生存率の比較において combined therapy 群の有意を明らかにしている。

II. 熱凝固療法

マイクロ波凝固療法(MCT: microwave coagulation therapy), ラジオ波焼灼療法(RFA: radiofrequency ablation)は、肝腫瘍内にマイクロ波またはラジオ波を発生する電極を刺入し、一定範囲の熱凝固により腫瘍壊死を誘導する治療法である。

マイクロ波は電磁波であり、周波数2,450 MHz、

原理は電子レンジと同じで、水分子の運動によって熱が生じる。体内にある水分子がマイクロ波により高速運動し、その際に発生した熱を利用して腫瘍組織を焼灼する治療法である³⁰⁾。ラジオ波の周波数は、450～480 MHz で、RFA は病変に挿入した電極から周囲組織にラジオ波の交流が流れることによるイオンの変動が摩擦熱を発生し、熱凝固壊死を起こす局所治療法である³¹⁾。

熱凝固療法は長期に局所制御が可能でかつ根治も可能な治療法であり、肝切除が困難な症例でも施行可能である。大腸癌肝転移の治療における熱凝固療法の位置づけとしては、肝切除に次ぐ局所治療方法と考えられる。しかし、あくまでも肝切除に次ぐ局所療法であり、完全焼灼が不確実と考える場合は根治的な肝切除を追加することを常に念頭に置いて経過観察しなければならない。

1. 適 応

MCT と RFA の適応条件は基本的には同じである。

- ① 原則的には、肝切除不能あるいは肝切除を行うにはリスクの高い症例。
- ② 超音波検査、CT 検査などで腫瘍の同定が可能。
- ③ 腫瘍が肝門部脈管や肝静脈根部に近接していない。
- ④ 腫瘍塞栓を認めない。
- ⑤ 高度な肝機能障害、高度な出血傾向を認める例は除外。

2. アプローチ法

経皮的、内視鏡下(腹腔鏡下・胸腔鏡下)、開腹、開胸下のアプローチがある³²⁾。

経皮的アプローチの際、超音波検査にて同定が困難な症例に対して、CT や MRI 検査ガイド下で施行も可能である。一般的に経皮的アプローチは、大きさ 2 cm 以下で深部に存在し、超音波検査、CT で同定が可能な病変を対象とする。内視鏡下アプローチは 3 cm 以下で肝表在性の病変を対象とする。経皮的、内視鏡下のアプローチが困

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/m ² /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./m ² /2hr. div. |
|--|

| |
|--|
| 5-FU 1,000 mg/m ² /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、かつ転移巣が肝に限局している場合には、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 注入薬剤が動脈経由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I-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, Kashu 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.

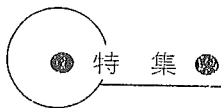
別刷

癌と化学療法

VOL.32(2005)

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製



セカンドライン化学療法の選択とその意義

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 + I-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、経口抗癌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。

別刷請求先: 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 * 東京医科歯科大学・腫瘍外科学分野
植竹 宏之

0385-0684/05/¥500/論文/JCLS

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/m ²) as a 2-hour infusion day 1; leucovorin (500 mg/m ²) as a 2-hour infusion day 1; followed by 5-FU (2,000 mg/m ²) 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/m ²) as a 2-hour infusion day 1; leucovorin (200 mg/m ²) as a 2-hour infusion days 1 and 2; followed by a loading dose of 5-FU (400 mg/m ²) IV bolus, then 5-FU (600 mg/m ²) via ambulatory pump over 22 hours days 1 and 2 every 2 weeks. |
| 2) FOLFOX 4* regimen (oxaliplatin, leucovorin, 5-FU): Oxaliplatin (85 mg/m ²) as a 2-hour infusion day 1; leucovorin (200 mg/m ²) as a 2-hour infusion days 1 and 2; followed by a loading dose of 5-FU (400 mg/m ²) IV bolus, then 5-FU (600 mg/m ²) via ambulatory pump over 22 hours days 1 and 2 every 2 weeks. |
| 3) FOLFIRI regimen (folic acid, 5-FU, irinotecan): irinotecan (180 mg/m ²) as a 2-hour infusion day 1; leucovorin (400 mg/m ²) as a 2-hour infusion day 1; followed by a loading dose of 5-FU (400 mg/m ²) IV bolus on day 1, then 5-FU (2,400-3,000 mg/m ²) via ambulatory pump over 46 hours every 2 weeks. |
| 4) IFL (or Saltz) regimen (irinotecan, 5-FU, leucovorin): Irinotecan (125 mg/m ²), 5-FU (500 mg/m ²) IV bolus, and leucovorin (20 mg/m ²) 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+/-Leucovorin (-LV, アイソボリン注[®])とUFT+LV (内服薬)である。5-FU+/-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時間経過時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⁾, 当治療法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+/-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+/-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

| 日本 | ファーストライン | セカンドライン |
|----|----------------|-----------------------------------|
| | 5-FU+/-LV | → CPT-11 |
| | UFT+LV | |
| | CPT-11 併用* | |
| | 肝動注療法 放射線療法 | |
| | | → 全身化学療法ファーストラインに準じる |
| 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 | |
| | AIO** | |

分子標的治療薬の併用や capecitabine

*: 5-FU+/-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+/-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 /-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+/-LV または TS-1 | |
| | 経口摂取不可 5-FU+/-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「上乗せ」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.

がん患者と対症療法

Symptom Management in Cancer Patients

vol.16 no.1 2005

別刷

メディカルレビュー社

〒541-0046 大阪府中央区平野町1-7-3 吉田ビル TEL06-6223-1468
〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11イトーピア湯島ビル TEL03-3835-3041

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、再発薬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ヵ月)。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、大腸がん治癒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+レボホリナート（ 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、当治療法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

| | | | |
|----|------------------|--|---------------------|
| 日本 | ファーストライン | セカンドライン | |
| | 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+ ℓ -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 ℓ -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+ ℓ -LV または S-1 | |
| | <経口摂取不可> 5-FU+ ℓ -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 -LIV, S-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。

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, 通常の第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ー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)⁵⁾, 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^{6,7)}。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⁹⁾、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にか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

安野 正道 杉原 健一

消化器外科 2005年4月臨時増刊号 第28巻第5号 通巻第344号

へるす出版

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に、*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 Coller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 Collier 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き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