

- results. *Eur J Cancer* 38 ; 1023-1033, 2002
- 21) Belli G, D'Agostino A, Ciciliano F, et al: Liver resection for hepatic metastases; 15 years experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9 ; 607-613, 2002
- 22) Zacherl J, Scheuba C, Imhof M, et al: Current value of intraoperative sonography during surgery for hepatic neoplasms. *World J Surg* 26 ; 550-554, 2002
- 23) Choti MA, Sitzmann JV, Tibuli NF, et al: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 235 ; 759-766, 2002
- 24) Sasson AR and Sigurdson ER: Surgical treatment of liver metastases. *Semin Oncol* 29 ; 107-118, 2002
- 25) Leen E: The detection of occult liver metastases of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6 ; 7-15, 1999
- 26) 井上達夫, 小川 力, 工藤正俊, 他: 大腸癌肝転移の存在診断, 治療法選択, 進行度診断における造影USの有用性について. *早期大腸癌* 7 ; 218-222, 2003
- 27) Ohlsson B, Nilsson J, Stenram U, et al: Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumors. *Br J Surg* 89 ; 757-762, 2002
- 28) Rodgers MS, Collinson R, Desai S, et al: Risk of dissemination with biopsy of colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum* 46 ; 454-459, 2003
- 29) Hughes K, Scheele J and Sugarbaker PH: Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver; Optimizing the results of treatment. *Surg Clin North Am* 69 ; 339-359, 1989
- 30) Ohlsson B, Stenram U and Tranberg K: Resection of colorectal liver metastases; 25-year experience. *World J Surg* 22 ; 268-277, 1998
- 31) Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al: Indications of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 110 ; 13-29, 1991
- 32) Schimanski C, Linnemann U, Galle PR, et al: Hepatic disseminated tumor cells in colorectal cancer; UICC stage 4 patients: Prognostic implications. *Int J Oncol* 23 ; 791-796, 2003
- 33) Bolton JS and Fuhrman GM: Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 231 ; 745-751, 2000
- 34) Vogt P, Raab R, Ringe B, et al: Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 15 ; 62-67, 1991
- 35) Martin R, Paty P, Fong Y, et al: Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 197 ; 233-242, 2003
- 36) Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, et al: Patients selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 131 ; 322-329, 1996
- 37) 高橋慶一, 森 武生, 安野正道: 大腸癌肝転移に対する切除の適応と限界. *消化器科* 25 ; 633-640, 1997
- 38) Sugihara K and Yamamoto J: Surgical treatment of colorectal liver metastases. *Ann Chirurg Gynecol* 89 ; 221-224, 2000
- 39) 井石秀明, 杉原健一: 大腸癌の肝転移; 予知~治療まで. *外科治療* 83 ; 449-455, 2000
- 40) Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19 ; 59-71, 1995
- 41) Kato T, Yasui K, Hirai T, et al: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy; Analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 46 (Suppl) ; S 22-S 31, 2003
- 42) Regnard J, Grunenwald D, Spaggiari L, et al: Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 66 ; 214-219, 1998
- 43) Labow DM, Buell JF, Yoshida A, et al: Isolated pulmonary recurrence after resection of colorectal hepatic metastases; Is resection indicated? *Cancer J* 8 ; 342-347, 2002
- 44) Ike H, Shimada H, Togo S, et al: Sequential resection of lung metastasis following partial hepatectomy for colorectal cancer. *Br J Surg* 89 ; 1164-1168, 2002
- 45) 亀山雅男, 村田幸平, 佐々木洋, 他: 肝切除; 肝・肺同時切除. *早期大腸癌* 7 ; 255-258, 2003
- 46) Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al: Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 82 ; 274-278, 1998
- 47) Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al: Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 71 ; 975-980, 2001

- 48) Hamy A, Baron O, Bennouna J, et al: Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 24; 607-609, 2001
- 49) Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T, et al: Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 221; 74-78, 1995
- 50) Kokudo N, Miki Y, Sugai S, et al: Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma; Minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 137; 833-840, 2002
- 51) 安井健三, 加藤知行, 森本剛史, 他: 大腸癌肝転移の予後因子を考慮した肝切除. *消化器科* 23; 302-308, 1996
- 52) Yasui K, Hirai T, Kato T, et al: Major anatomical hepatic resection with lymph node dissection for liver metastases from colorectal cancer. *J Hep Bil Panc Surg* 2; 103-107, 1995
- 53) Nakamura S, Yokoi Y, Suzuki S, et al: Results of extensive surgery for liver metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 79; 35-38, 1992
- 54) Doci R, Gennari L, Bifnami P, et al: One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection; analysis of prognostic determinations. *Br J Surg* 78; 797-801, 1991
- 55) Fujita S, Akasu T and Moriya Y: Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 30; 7-11, 2000
- 56) 山本順司, 小菅智男, 島田和明, 他: 転移性肝癌の外科治療; 適応と治療成績. *消化器外科* 18; 1655-1662, 1995
- 57) 皆川正巳, 幕内雅敏: 大腸癌肝転移・肝切除術; 転移性肝癌・いくつまで取るべきか. *外科* 62; 611-614, 2000
- 58) Okuno K, Yasutomi M, Hida J, et al: Longterm effects of hepatic arterial interleukin-2-based immunochemotherapy after potentially curative resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 187; 271-275, 1998
- 59) 安井健三, 清水泰博, 金光幸秀, 他: 肝切除; 系統的肝切除. *早期大腸癌* 7; 241-245, 2003
- 60) 田中邦哉, 度会伸治, 太田貢由, 他: 大腸癌肝転移に対する適切な切除術. *日消外会誌* 34; 1289-1294, 2001
- 61) Elias DM and Ouellet J: Incidence, distribution, and significance of hilar lymph node metastases in hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 12; 221-229, 2003
- 62) 横井佳博, 鈴木昌八, 中村 達: 大腸癌肝転移に対する外科的治療. *癌と化学療法* 29; 848-855, 2002
- 63) 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
- 64) 山本順司, 阪本良弘, 関 誠, 他: 肝切除; 局所切除 (非系統的肝部分切除). *早期大腸癌* 7; 246-254, 2003
- 65) Rodgers MS and NcCall JL: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement; a systematic review. *Br J Surg* 87; 1142-1155, 2000
- 66) Beckurts KTE, 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
- 67) Elias D, Saric J, Jaeck D, et al: Prospective study of microscopic lymph node involvement of the hepatic pedicle during curative hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 83; 942-945, 1996
- 68) Kane JM, Kahlenberg MS, Rodriguez-Bigas MA, et al: Intraoperative hepatic lymphatic mapping in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Am Surgeon* 68; 745-750, 2002
- 69) 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
- 70) Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, et al: Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am J Surg* 178; 275-281, 1999
- 71) Fernandez-Trigo V, Shamsa F, Sugarbaker PH, et al: Repeat liver resections from colorectal metastasis. *Surgery* 117; 296-304, 1995
- 72) Wanebo HJ, Chu QD, Avradopoulos KA, et al: Current perspectives on hepatic resection for colorectal carcinoma; A review. *Surgery* 119; 361-371, 1996
- 73) 岡部 聡, 杉原健一: 大腸癌血行性転移の外科治療. *臨外* 56; 767-773, 2001
- 74) Petrowsky H, Gonen M, Jamagin W, et al: Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from

- colorectal cancer; A bi-institutional analysis. *Ann Surg* 235 ; 863-871, 2002
- 75) Sugarbaker PH: Repeat hepatectomy for colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6 ; 30-38, 1999
- 76) Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, et al: Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 231 ; 59-66, 2000
- 77) Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, et al: Hepatic resection for colorectal metastases. *Dis Colon Rectum* 42 ; 632-639, 1999
- 78) 安井健三, 加藤知行: 系統的肝切除 (広範囲). *肝胆瘁* 37 ; 613-618, 1998
- 79) Pedersen IK, Burcharth F, Roikjaer, et al: Resection of liver metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 37 ; 1078-1082, 1994
- 80) Sasaki A, Aramaki M, Kawano K, et al: Prognostic significance of intrahepatic lymphatic invasion in patients with hepatic resection due to metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 95 ; 105-111, 2002
- 81) 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
- 82) Okano K, Yamamoto J, Moriya Y, et al: Macroscopic intrabiliary growth of liver metastases from colorectal cancer. *Surgery* 126 ; 829-834, 1999
- 83) Kubo M, Sakamoto M, Fukushima N, et al: Less aggressive features of colorectal cancer with liver metastases showing macroscopic intrabiliary extension. *Pathol Int* 52 ; 514-518, 2002
- 84) Okano K, Yamamoto J, Kosuge T, et al: Fibrous pseudocapsule of metastatic liver tumors from colorectal carcinoma. *Cancer* 89 ; 267-275, 2000
- 85) Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, et al: Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 127 ; 193-199, 2001
- 86) Koike M, Yasui K, Torii A, et al: Prognostic significance of entrapped liver cells in hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 232 ; 653-657, 2000
- 87) Yasui K, Hirai T, Kato T, et al: A new macroscopic classification predicts prognosis for patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 226 ; 582-586, 1997
- 88) Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, et al: Resection of liver metastases from colorectal cancer; the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol* 24 ; 174-179, 1998
- 89) Irie T, Itai Y, Hatsuse K, et al: Does resection of small liver metastases from colorectal cancer improve survival of patients? *Br J Radiol* 72 ; 246-249, 1999
- 90) Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 230 ; 309-321, 1999
- 91) Lorenz M, Muller H, 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. *Ann Surg* 228 ; 756-762, 1998
- 92) Kemeny N, Cohen A, Huang Y, et al: Randomized study of hepatic arterial infusion (HAI) and systemic chemotherapy (SYS) versus SYS alone as adjuvant therapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 263 a, 1999
- 93) 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. *Cancer* 88 ; 1549-1556, 2000
- 94) 森 武生, 高橋慶一, 大植雅之, 他: 大腸癌肝転移に対する肝切除後の残肝再発予防としての動注療法. *消化器外科* 24 ; 313-319, 2001
- 95) Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al: Combined-modality for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver; Surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy; An intergroup study. *J Clin Oncol* 20 ; 1499-1505, 2002
- 96) 今岡真義, 亀山雅男, 村田幸平, 他: 大腸癌肝転移の肝切除後生存率向上への経肝動脈的動注療法と残肝再発に対する再肝切除の評価. *日本外科系連合会誌* 24 ; 49-53, 2002
- 97) 栗原聰元, 中崎晴弘, 渡邊正志, 他: 大腸癌肝転移に対する肝切除および動注化学療法による治療. *癌と化学療法* 29 ; 2104-2107, 2002
- 98) 亀山雅男, 村田幸平, 津川猛士, 他: 大腸癌肝転移切除後の残肝再発制御を目的とした抗ガストリン剤併用予防肝動注療法. *癌と化学療法* 25 ;

- 1385-1387, 1998
- 99) Bjornland K, Flatmark K, Mala T, et al: Detection of disseminated tumor cells in bone marrow of patients with isolated liver metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 82; 224-227, 2003
- 100) Hosch SB, Steffani KD, Scheunemann P, et al: Micrometastases from HBP malignancies and metastatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9; 583-591, 2002
- 101) Uchikura K, Ueno S, Takao S, et al: Perioperative detection of circulating cancer cells in patients with colorectal hepatic metastases. *Hepato-Gastroenterol* 49; 1611-1614, 2002
- 102) Weitz J, Koch M, Kienle P, et al: Detection of hematogenic tumor cell dissemination in patients undergoing resection of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Surg* 232; 66-72, 2000
- 103) Bismuth H, Adam R, Levi F, et al: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 234; 509-522, 1996
- 104) Akasu T, Moriya Y and Takayama T: A pilot study of multimodality therapy for initially unresectable liver metastases from colorectal carcinoma: Hepatic resection after hepatic arterial infusion chemotherapy and portal embolization. *Jpn J Clin Oncol* 27; 331-335, 1997
- 105) 吉田 寛, 鈴木正徳, 海野倫明, 他: 肝動注癌化学療法後肝切除を施行した大腸癌肝転移症例の検討. *日消誌* 97; 1252-1260, 2000
- 106) 高橋慶一, 森 武生, 安野正道: 大腸癌多発性肝転移に対する動注後肝切除の適応について. *癌と化学療法* 27; 1934-1937, 2000
- 107) 本間重紀, 森 武生, 高橋慶一, 他: 大腸癌肝転移に対する手術の補助化学療法の意義について. *早期大腸癌* 7; 259-262, 2003
- 108) Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, et al: Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 7; 325-330, 2003
- 109) 皆川正巳, 幕内雅敏: 転移性肝癌; 大腸癌転移. *外科* 63; 1536-1540, 2001
- 110) 松倉 聡, 山本順司: 転移性肝癌に対する門脈塞栓術併用肝切除の適応と成績. *外科* 62; 643-647, 2000
- 111) Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al: Two-stage hepatectomy; A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 232; 777-785, 2000
- 112) Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, et al: Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer; Analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 116; 703-711, 1994
- 113) 初瀬一夫, 上野秀樹, 相原 司, 他: 大腸癌肝転移切除後に寄与する因子の確立とそれに基づく治療戦略. *日消外会誌* 34; 1506-1511, 2001
- 114) Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J, et al: Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. *Cancer* 77; 1254-1262, 1996
- 115) 上野秀樹, 橋口陽二郎, 望月英隆: 治療法の選択. *早期大腸癌* 7; 235-240, 2003
- 116) Yamaguchi T, Mori T, Takahashi K, et al: New classification for liver metastases from colorectal cancer. (投稿予定)
- 117) Kanemitsu Y, Kata T, Yasui K, et al: Prognostic models for predicting death after hepatectomy in individuals with hepatic metastases from colorectal cancer. (投稿中)

本稿の一部に、大腸癌研究会プロジェクト「大腸癌肝転移に関する研究」の研究内容を含む。

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ないことである。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

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。

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

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%の奏効率が報告され、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、掻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

表 I-6-2 最近の術後補助化学療法の第 III 相試験

レジメン	症例数	生存期間 OS	無病生存期間 DFS	無再発生存期間 RF
C 89803				
5-FU/LV (RPMI)	629			
IFL	635			
Stage III		p=0.88		p=0.84
NSABP C-06		5年	5年	5年
5-FU/LV (RPMI)	803	78.7%	68.3%	76.4%
UFT/LV	805	78.7%	66.9%	74.5%
Stage II/III		p=0.88	p=0.79	p=0.62
N-SAS-CC-01 (直腸)		3年		3年
Surgery alone	136	81%		60%
UFT	140	91%		78%
Stage III		p=0.0048		p=0.0014
X-ACT		3年	3年	3年
5-FU/LV (Mayo)	983	77.6%	60.6%	61.9%
Capecitabine	1004	81.3%	64.2%	65.5%
Stage III		p=0.0706	p=0.0528	p=0.0407
MOSAIC		3年	3年	
FL (De Gramont)	1123	86.6%	72.9%	
FL+Oxaliplatin (FOLFOX 4)	1123	87.7%	78.2%	
Stage II/III			p=0.002	

最終報告が行われた。1,264例の stage III 結腸癌症例が IFL と FL (RPMI) の 2 群に割り付けられ、2.6 年の追跡期間で生存期間および治療成功期間ではともに有意差を認めることはできなかった。しかし、治療関連死亡例は 18 例と 6 例で有意 ($p=0.008$) に IFL に多く、grade 3~4 の好中球減少、発熱性好中球減少で有意に高頻度であった。この結果から、IFL を stage III の結腸癌術後補助療法に使用すべきでない結論されている³¹⁾。

2) NSABP C-06 試験

本試験は、米国において経口抗癌剤の臨床評価が進み、術後補助療法における意義を検証する目的で実施されたものである。RPMI の 5-FU+LV 療法を対照群として、試験群は UFT+LV 療法である。UFT+LV 療法は、本試験実施中に転移性大腸癌に対する第 III 相試験成績が報告されたが、米国 FDA では非劣

性が検証されないと判定されている。

経口抗癌剤はその利便性から、臨床の有用性が確認されれば、静注療法と比較して利点があることは事実である。しかしながら、術後補助療法において無再発生存期間や生存期間が、標準治療である静注療法と同じか、優れているという臨床成績はない。このため、本試験が NSABP により実施された。2004 年 ASCO において、その最終成績が報告された。1,608 例の stage II/III を対象として UFT/LV 療法は 5-FU+LV 療法と比較して無再発生存期間 ($p=0.62$, 5年 UFT/LV : 74.5 対 5-FU/LV : 76.4), 無病生存期間 ($p=0.79$, 5年 UFT/LV : 66.9 対 5-FU/LV : 68.3) および生存期間 ($p=0.88$, 5年 UFT/LV : 78.7 対 5-FU/LV : 78.7) において非劣性が検証された。また有害事象では下痢、嘔吐では有意差はなかったが、治療中の QOL で経口群がよいとされ

ている。ただし、本試験成績の解釈において留意を要する点は、試験の対象が stage II/III であることである³²⁾。現在、JCOG 0205 MF として国内において stage III のみを対象として検討されている。

3) NSAS-CC-01 試験

UFT は 1981 年に国内にて開発された DPD 阻害薬である uracil を含む経口抗癌剤である。国内では、以前から術後補助療法に汎用されていたが、その臨床的意義は明確ではなかった。1997 年に TAC-CR 試験成績が報告され、直腸癌において手術単独群よりも UFT 単独が無再発生存期間や生存期間を延長することが示された。しかしながら、症例数が少なく、追試の必要性があった。

1996 年より厚生省の経口抗癌剤再評価を目的とした臨床試験 NSAS-CC-01 において、再度 stage III の結腸・直腸癌を対象として UFT 単独 12 カ月内服対手術単独の比較試験が開始された。当時は国内では 5-FU+Isovorin 療法は未承認であり、また手術単独群との優越性試験で経口抗癌剤の臨床的意義を明確にする目的で計画された。2004 年 ASCO において直腸癌に関する中間解析成績が報告され、予想以上の経口抗癌剤の再発予防効果が検証された³³⁾。276 例の直腸癌を対象とした 2 群比較試験であり、3 年での無再発生存率は UFT: 78%, 手術単独: 60% (HR: 0.52, p=0.0014), 生存率は UFT: 91%, 手術単独: 81% (HR: 0.42, p=0.0048) であった。有害事象でも T. Bil, AST/ALT の上昇以外は問題となるものはなかった。海外において毒性の高い放射線化学療法が主流であることを考慮すると、優れた手術と経口抗癌剤単剤のみという負担の少ない治療法で、きわめて優れた治療成績が得られることが示されたことはきわめて意義深いことである。

4) X-ACT 試験

本試験も 2004 年、ASCO において最終結果

が報告された³⁴⁾。Dukes C を対象として、capecitabine 対 Mayo 法の 5-FU/LV の比較試験である。1,987 例を対象として無病生存期間を主評価項目、無再発生存期間、生存期間、耐用性、医療経済、QOL が副評価項目である。3 年での無病生存期間は capecitabine: 64.2%, 5-FU/LV: 60.6% (HR=0.87, p=0.0528), 無再発生存期間は 65.5% 対 61.9% (HR=0.86, p=0.0407), 生存期間は 81.3% 対 77.6% (HR=0.84, p=0.0706) であった。有害事象では、hand-foot 症候群が capecitabine 群で多く、下痢、口内炎、好中球減少、悪心・嘔吐、脱毛が 5-FU/LV 群で多い結果であった。

結論としては、capecitabine は Mayo 法の 5-FU/LV と比較して、無病生存期間と生存期間では非劣性、無再発生存期間と安全性で優れ、静注治療に置き換えることができるとしている。しかしながら、特有の皮膚症状は患者にとって苦痛であり、今後、末梢神経障害を有する oxaliplatin との併用での意義は慎重に検討する必要がある。

5) MOSAIC 試験

2003 年 ASCO において報告され、2004 年に NEJM に発表された oxaliplatin の術後補助療法としての意義を検証した臨床試験である³⁵⁾。stage II/III の結腸癌 2,246 例を FL (de Gramont 法) と FL+oxaliplatin (de Gramont+oxaliplatin 85 mg/m² day 1) の比較試験である。無病生存期間を主評価項目とし、3 年での無病生存期間は FL: 72.9% 対 FL+oxaliplatin: 78.2% (p=0.002) であった。有害事象では、発熱性好中球減少は、FL+oxaliplatin で 1.8%, grade 3 の知覚性神経障害は治療中 12.4%, 1 年後 1.1% であり、消化器毒性は低いとされている。治療中の死亡は両群ともに 6 例 (0.5%) に認められている。この試験成績により、欧州では oxaliplatin の術後補助療法の適応が承認されるとのことである。

術後補助療法としての irinotecan, UFT/LV, capecitabine, oxaliplatin はすべて転移性大腸癌での素晴らしい臨床試験成績を進展させたものであり、重要な治療成績向上といえる。しかしながら、これら新規治療は新たな有害事象や医療費の高騰をもたらしていることも事実である。とくに末梢神経障害はより長期的な視点での評価が必要であり、現在進行中の試験成績も含めた総合的判断が必要と考えられる。

IV stage IV 臓器転移治癒切除例に対する補助療法

肝転移は大腸癌の再発部位としてもっとも多く、かつ転移巣の切除により長期延命を得ることができるという臨床的特徴がある。最近では肝切除が安全に実施できるようになり、肝転移の治癒切除後の補助療法を検討する必要が出てきた。従来はリンパ節転移のある stage III の術後補助療法である 5-FU/LV 療法や肝動注が行われているが、手術単独と比較して明らかな再発抑制は証明されていない。今後、臨床試験により、これら治療対象に対しても科学的評価が必要である。

まとめ

大腸癌に対する抗癌剤治療は、1990年代後半から10年足らずの間に大きな変貌を遂げた。科学的に計画された臨床試験の積み重ねにより、最短時間で新規治療法の評価と一般化を進め、転移性大腸癌の生存期間は今や無治療の8カ月から20カ月を超える時代となった。かつて抗癌剤がもっとも効かない癌腫として教科書に書かれていた大腸癌は、もっとも抗癌剤治療が有効な癌腫として評価されているのである。国内においても海外標準治療を早期に導入する努力が必要である。

文献

- 1) Colorectal cancer collaborative group: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 531-535
- 2) Poon MA, et al: Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1407-1418
- 3) Petrelli N, et al: The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol* 1989; 7: 1419-1426
- 4) de Gramont A, et al: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808-815
- 5) Kohne CH, Wils J, Lorenz M, et al: Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3721-3728
- 6) 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* 1993; 11: 909-913
- 7) Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al: Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-1418
- 8) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047
- 9) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 2000; 343: 905-914
- 10) Rothenberg ML, et al: Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovor-

- in: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3801-3807
- 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* 2004; 22: 229-237
 - 12) Kidani Y, Noji M, Tashiro T: Antitumor activity of platinum(II) complexes of 1,2-diaminocyclohexane isomers. *Gann* 1980; 71: 637-643
 - 13) de Gramont A, et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947
 - 14) Maindrault-Goebel F, et al: Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 6). *Eur J Cancer* 1999; 35: 1338-1342
 - 15) Maindrault-Goebel F, et al: High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer* 2001; 37: 1000-1005
 - 16) de Gramont A, et al: FOLFOX 7 compared to FOLFOX 4. Preliminary results of the randomized optimox study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 251 (abstr 3525)
 - 17) 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* 2003; 21: 2059-2069
 - 18) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23-30
 - 19) Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al: XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2084-2091
 - 20) Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al: Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282-2292
 - 21) Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al: Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097-4106
 - 22) Mayer RJ: Oral versus intravenous fluoropyrimidines for advanced colorectal cancer: By either route, it's all the same. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4093-4096
 - 23) Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al: Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3605-3616
 - 24) 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* 2002; 20: 3617-3627
 - 25) 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* 2004; 22: 3466-3474
 - 26) Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, et al: Phase II study of S-I, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-I Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. *Br J Cancer* 2000; 83: 141-145
 - 27) Shirao K, Ohtsu A, Takada H, et al: Phase II study of oral S-I for treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 2355-2361
 - 28) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342
 - 29) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345

- 30) Schrag D: The price tag on progress-chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 317-319
- 31) Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (Intergroup trial CALGB C 89803). *Proc ASCO* 2004 ; 22 : 245 s (abst # 3500)
- 32) Wolmark N, Wieand S, Lembersky B, et al: A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: Results of NSABP protocol C-06. *Proc ASCO* 2004 ; 22 : 247 s (abst # 3508)
- 33) Akasu T, Moriya Y, Yoshida S, et al: Adjuvant oral uracil and tegafur (UFT) improves survival after complete mesorectal excision (ME) for pathological TNM stage III rectal cancer (RC): Results of the National Surgical Adjuvant Study (NSAS) Colorectal Cancer (CC)-01 randomized trial. *Proc ASCO* 2004 ; 22 : 251 s (abst # 3524)
- 34) Capecitabine (X) vs bolus 5-FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): positive efficacy results of a phase III trial. *Proc ASCO* 2004 ; 22 : 247 s (abst # 3509)
- 35) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2343-2351

大腸癌肺転移に対する治療の現況 —第 55 回大腸癌研究会アンケート結果—

金光 幸秀 加藤 知行 平井 孝
愛知県がんセンター消化器外科

第 55 回大腸癌研究会主題「大腸癌肺転移のすべて」に関連して会員に行った大腸癌肺転移に関するアンケート結果を報告する。肺転移切除例 569 例の 5 年生存率は 38.8%，中央生存期間は 39.2 カ月に対して肺転移非切除例 416 例の 5 年生存率は 2.4%，中央生存期間は 14.4 カ月であった。肺転移切除例では性、原発巣組織型、原発巣リンパ節転移度、原発巣リンパ節転移個数、原発巣郭清度、原発巣術後補助療法の有無、胸膜播種の有無、肺転移分布、肺門・縦隔リンパ節転移の有無、肺転移時肺外転移の有無、肺転移個数、肺転移最大径、無再発生存期間、肺切除前 CEA 値、肺切除後 CEA 値、肺切除断端、肺切除根治度の因子において予後に差を認めた。上記因子は大腸癌肺転移切除例の予後規定因子になる可能性が示唆された。

索引用語：大腸癌，肺転移，全国調査

はじめに

1965 年に Mayo Clinic の Thomford ら¹⁾がある一定の適応で転移性肺腫瘍に切除術を行い良好な予後を報告して以来、大腸癌の肺転移に対しても積極的な外科治療が試みられてきた。しかしながら、大腸癌肺転移に対する従来の報告は retrospective な検討であり、また単一施設からでは症例数が 50 例を越えない報告が大部分で、大腸癌肺転移に対する外科治療に関してはコンセンサスはできていないのが現状である。また臨床的に肺切除の適応がないとされた症例に焦点をあてて解析をされた報告は見当たらない。非切除例の予後解析も外科治療成績の向上のためには必須である。

第 55 回大腸癌研究会（2001 年 7 月 13 日名古屋）では、大腸癌の肺転移を主題の一つとして取り上げ、これに関連して研究会施設会員に大腸癌肺転移に関するアンケート調査を施行した。全国規模の調査として非常に貴重であり、調査結果を共有の知識として残すべく、本誌上を借りて詳細に報告する。

I. 対 象

大腸癌研究会参加施設 353 施設にアンケート用紙

を送り、79 施設（22.4%）から回答を得た（表 1）。対象を 1990 年から 1994 年までに大腸癌の肺転移が診断された症例とし、切除例は肺転移初回切除例とした。非切除例は初再発・転移が肺であったものとし、肺以外の他臓器転移も含んだ。切除例 645 例のうち追跡期間判明例は 569 例（88.2%）であり、非切除例 526 例中の追跡期間判明例は 416 例（79.1%）であった。これらを対象として解析を行った。なお登録された肺転移全症例数は切除例 645 例 + 非切除例 526 例の計 1,171 例であったが各施設の肺転移全症例数が登録されてはいなかったため外科切除率は算出しなかった（肺切除例のみの回答が数施設あった）。

II. アンケート内容

アンケート項目は性別、年齢、大腸癌原発巣所見（手術所見、術式、病理組織学的所見、補助療法の有無）、肺転移巣所見（発見時期、発見動機、診断方法、肺転移術前確定診断の有無、術前 staging、肺手術所見、術式、リンパ節郭清、根治度、病理組織学的所見、組織型）、肺手術後経過、他臓器転移、CEA 値、CA19-9 値、転帰について記載を求めた。非切除例では上記項目から肺手術、肺病理組織学の項目が除かれ、非切除の理由、肺転移巣に対する治療の方法と

表 1 アンケート調査協力施設 (79 施設)

愛知県がんセンター	国立がんセンター中央病院	道都病院
NTT 西日本大阪病院	国立がんセンター東病院	栃木県立がんセンター
大分医科大学第 1 外科	国立呉病院	獨協医科大学越谷病院
大分医科大学第 2 外科	国立仙台病院	鳥取大学第 1 外科
大垣市民病院	国立病院四国がんセンター	富山県立中央病院
大阪府立成人病センター	埼玉社会保険病院	都立駒込病院外科
大阪府立病院外科	埼玉県立がんセンター	長崎大学第 2 外科
大阪厚生年金病院	札幌医科大学第 1 外科	名古屋市立大学第 1 外科
大宮赤十字病院	札幌社会保険総合病院外科	奈良県立医科大学第 1 外科
小倉記念病院	滋賀医科大学	新潟大学第 1 外科
香川医科大学第 1 外科	自治医科大学大宮医療センター	浜松医科大学
鹿児島大学第 1 外科	島根医科大学第 2 外科	福井県済生会病院外科
春日部市立病院	順天堂大学	福井県立病院
癌研究会附属病院	昭和大学第 2 外科	福岡大学筑紫病院
関西医科大学第 2 外科	信州大学	藤枝市立総合病院
北里大学東病院消化器外科	聖マリアンナ医科大学栗横病院外科	藤田保健衛生大学内分泌外科消化器外科
岐阜大学第 2 外科	仙台社会保険病院	藤田保健衛生大学第二教育病院
九州がんセンター	千葉県がんセンター消化器外科	藤田保健衛生大学消化器外科
九州大学生体防御医学研究所	帝京大学第 2 外科	防衛医科大学校第 1 外科
京都大学第 1 外科	東海大学外科	北海道大学腫瘍外科
近畿大学第 1 外科	東京医科大学第 3 外科	松下記念病院
熊本市市民病院大腸肛門科	東京医科歯科大学第 2 外科	名鉄病院
熊本大学第 2 外科	東京女子医科大学第 2 外科	焼津市立総合病院外科
久留米大学医療センター	東京大学大腸肛門外科	山形県立中央病院
慶應義塾大学外科	東京大学医科学研究所外科	山形大学
県西部浜松医療センター消化器科	東京通信病院	横須賀共済病院
県立愛知病院		

あいうえお順

効果判定の項目が加わった。なお大腸癌原発巣に関する記載は大腸癌取り扱い規約第 6 版²⁾に、肺転移巣の所見は肺がん取り扱い規約第 4 版³⁾に従った。

III. 解析方法

エンドポイントを切除例では肺切除後の生存期間とし、非切除例では肺転移診断日からの生存期間とした。変数が連続変数・離散変数の連続値の場合、Cox の比例ハザードモデルを用いて単変量解析を行い、カテゴリ変数の場合には Kaplan-Meier 法で生存率を算出し、有意差の検定を log-rank test で行った⁴⁾。連続変数・離散変数の比例ハザード性または対数線形性は対数プロット法により確認した。

IV. 結 果

肺切除例の予後

肺転移切除例 569 例の 1 年、3 年、5 年生存率はそれぞれ 90.4%、53.8%、38.8% で、中央生存期間は 39.2 カ月であった (図 1)。初回肺切除後の再々発の有無が明らかな 500 例中、353 例 (70.6%) に再々発を来

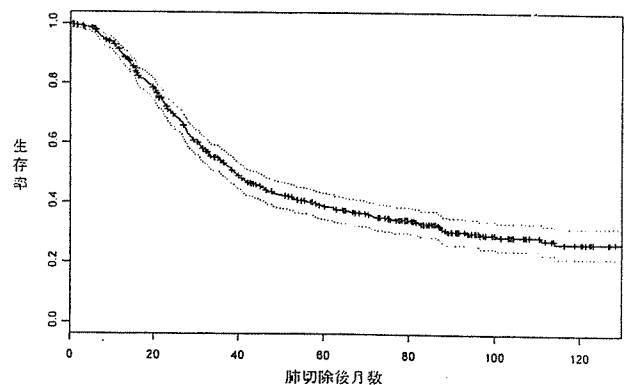


図 1 大腸癌肺転移切除後の生存曲線
点線は 95% 信頼区間を示す。

し、そのうち 235 例 (68.0%) が肺を含めた臓器に再発していた (図 2)。

1. 原発巣背景因子と予後

原発巣発生部位、深達度、P 因子、H 因子、ly 因子、v 因子では生存率に差を認めなかった。しかし、性、組織型、リンパ節転移度に有意差を認めた (表 2)。原発巣のリンパ節転移個数も予後規定因子であり、

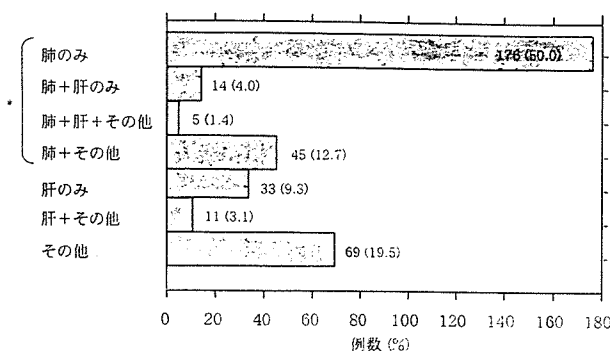


図2 初回肺切除後再発例 353 例の再発部位
その他には骨、腹膜、脳、局所、リンパ節転移再発が含まれる。
*肺を含んだ再発が 68% を占める。

転移個数が増えるとともに予後は不良であった (表 2, 図 3)。

2. 原発巣治療因子と予後

根治度では有意差を認めなかったが、郭清度、術後補助療法の有無で有意差を認めた (表 3)。

3. 肺転移巣背景因子 (手術, 病理所見) と予後

胸膜播種例, 両側肺転移例, 肺門リンパ節転移例, 縦隔リンパ節転移例, 肺転移時の他臓器転移例では有意に予後不良であった (表 4, 5)。肺転移個数, 肺転移最大径は数字が増えるとともに予後は不良であり, 肺転移時期は原発巣手術と同時に (肺転移が原発巣より早く発見したものを含む)・原発巣手術後とカテゴリー化した場合には生存率に差を認めなかった。しかし, 無再発生存期間 (DFI) として連続量で扱えば, DFI が長い程予後が良好であった (表 5, 図 3)。CEA 値は分布の歪みが強く, また単変量モデル上で線形性を評価した結果, 対数変換して解析に組み込むのが適当であった。その結果, CEA 値は肺切除前, 肺切除後いずれの測定値も予後規定因子であり, 数値が高い程予後が不良であった (表 5, 図 3)。なお CA19-9 値は欠損データの比率が 80% 近くあるため解析から除外した。

4. 肺転移巣治療因子と予後

肺切除術式, 胸腔内合併切除の有無, 胸腔内リンパ節郭清の有無, 肺切除後補助療法の有無では生存率に差を認めなかったが, 肺切除断端陽性, 非治癒切除例では有意に予後が不良であった (表 6)。

肺非切除例の予後

肺転移非切除例 416 例の 1 年, 3 年, 5 年生存率はそれぞれ 58.3%, 8.8%, 2.4% で, 中央生存期間は 14.4

カ月であった (図 4)。非切除の理由が 369 例で明らかになったが, 「他臓器転移」170 例 (46.0%) (中央生存期間 11.1 カ月), 「肺転移のみだが治癒切除不能」160 例 (43.4%) (中央生存期間 17.8 カ月), 「治癒切除可能だが PS が悪い」21 例 (5.7%) (中央生存期間 14.9 カ月), 「治癒切除可能だが患者が希望せず」18 例 (4.9%) (中央生存期間 22.9 カ月) の順が多かった。

1. 原発巣背景因子と予後

性, 原発巣発生部位, 組織型, リンパ節転移度, ly 因子, v 因子では生存率に差を認めなかったが深達度, P 因子, H 因子に関しては有意差を認めた (表 7)。原発巣のリンパ節転移個数は肺切除例と同様に予後規定因子であった (表 10)。

2. 原発巣治療因子と予後

郭清度, 根治度, 術後補助療法のいずれの因子においても有意差を認めなかった (表 8)。

3. 肺転移巣背景因子 (画像所見), 治療因子と予後

胸膜播種があるまたは疑われたもの, 胸水があるまたは疑われた例では有意に予後不良であった。また肺転移後化学療法を行った群の予後は有意に良好であった (表 9)。連続変数の肺転移巣最大径, CEA 値は肺切除例と同様に予後規定因子であったが, 肺転移個数, DFI は有意な因子ではなかった (表 10)。

V. 考 察

肺転移切除例を中心に考察を加えた。今回の肺転移のアンケート調査解析は全国の主要 79 施設から切除, 非切除例をあわせ 985 例の有効回答症例が集積されて行われたものであり, 医学中央雑誌・Medline で検索した限り, 200 を越える症例を扱った検討は報告されていない。日本の大腸癌肺転移治療の現況の一端を知ることができるという意味で極めて重要なものである。しかしながら, アンケートの回収率は 22.4% と低く, また解析に取り入れたすべての変数に欠損データを認め, なかには欠損データの比率が高いために本来解析対象とすべきでない変数も含まれている。症例数は多くても著しくバイアスを帯びたデータであるのも事実である。また, CEA 値などの重要と思える因子でより欠損データが多いため, サンプル数の減少から生じるタイプ II のエラーを避けるため多変量解析は行わなかった。それゆえ本報告は交絡因子を調整していない解析結果である。

表 2 肺転移切除例の原発巣背景因子

因子	N (%)	Median (range)	3 生率 %	5 生率 %	P
性別					0.046
女性	230 (40.4)		55.6	43.9	
男性	332 (58.3)		52.7	35.3	
不明	7 (1.3)				
原発部位					0.128
結腸	247 (43.4)		56.6	43.3	
直腸	284 (49.9)		50.4	34.9	
肛門管	6 (1.0)		40.0	20.0	
不明	32 (5.7)				
原発組織型					0.024
Well	268 (47.1)		56.6	42.0	
Mod	219 (38.5)		49.0	32.9	
Muc/Poor	15 (2.6)		53.3	53.3	
不明	67 (11.8)				
深達度					0.754
m/sm/mp	47 (8.3)		59.4	44.9	
ss/a1	227 (39.9)		52.9	37.5	
se/a2	189 (33.2)		50.7	36.0	
si/ai	36 (6.3)		46.7	36.7	
不明	70 (12.3)				
リンパ節転移					0.013
n0	201 (35.3)		60.4	42.6	
n1	158 (27.8)		48.5	39.9	
n2	104 (18.3)		41.5	24.7	
n3, 4	25 (4.4)		48.2	19.7	
不明	81 (14.2)				
P の有無					0.797
なし	485 (85.2)		53.3	38.5	
あり	12 (2.1)		42.4	31.8	
不明	72 (12.7)				
H の有無					0.407
なし	454 (79.8)		54.0	38.4	
あり	44 (7.7)		40.4	35.2	
不明	71 (12.5)				
ly					0.123
+	347 (61.0)		49.8	35.2	
-	121 (21.3)		59.5	40.5	
不明	101 (17.7)				
v					0.387
+	284 (49.9)		52.1	36.2	
-	186 (32.7)		53.1	37.4	
不明	99 (17.4)				
リンパ節転移個数	413 (72.6)	1 (1-58)	—	—	< 0.001

本解析にて大腸癌の肺転移は、手術以外の治療法あるいは自然経過では5年生存率がほとんど期待できないことが明らかになった。非切除例の多くの症例が肺転移診断後1年から3年の間に死亡していた。それに対して、切除例では5年生存率は38.8%であった。切除例と非切除例とでは患者背景が全く異なるため単純な治療方法の比較とはならないが、それでも Cascade 理論⁹⁾が示すように、病変が肺に留

まる限り切除により根治の可能性はあることは、5年以降の生存曲線において生存率がほぼ固定されてくることから明らかである。一方、約7割が初回肺切除後に再発し、その68%が肺を含めた再発であることから、肺切除後の予後不良因子についての検討が成され、すでにいくつか報告されている。

肺切除後の予後因子として原発巣の進行度を検討した報告はごく少数である⁶⁻⁸⁾。Ike⁹⁾は原発巣の組

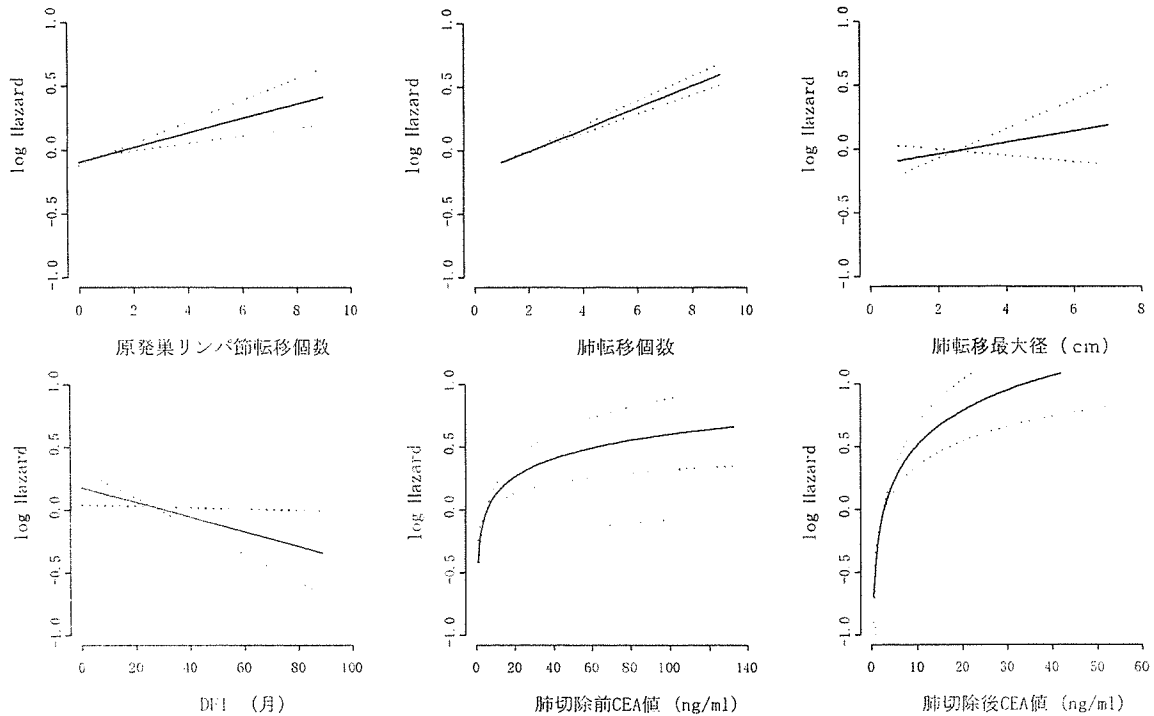


図3 対数ハザード曲線
点線は 95% 信頼区間を示す。

表 3 肺転移切除例の原発巣治療因子

因子	N (%)	3 生率 %	5 生率 %	P
郭清度				0.001
D0, D1	26 (4.6)	36.8	18.4	
D2	155 (27.2)	41.8	29.8	
D3	271 (47.6)	59.1	43.7	
不明	117 (20.6)			
根治度				0.129
A	368 (64.7)	57.2	40.8	
B	58 (10.2)	32.2	27.8	
C	40 (7.0)	54.7	33.5	
不明	103 (18.1)			
原発巣術後補助療法				0.034
あり	292 (51.3)	51.2	36.2	
なし	134 (23.6)	62.2	49.3	
不明	143 (25.1)			

織型を，石川⁷⁾は原発巣 n2 以上を，McCormack⁸⁾は Dukes C を有意な因子として報告しており，今回の解析結果はこれらと矛盾していない．更に原発巣のリンパ節転移個数が単変量解析では有意な因子であり，新しい予後因子としての可能性が示された．

肺転移巣に関する予後因子も過去の多くの報告^{6,9-13)}と概ね一致しており，肺転移巣の分布，肺門縦隔リンパ節転移，転移個数，転移巣の大きさ，DFI，肺切除前 CEA 値が単変量解析では有意な因子で

あった．独自の予後因子としては胸膜播種の有無，肺転移時の肺外臓器転移の有無，肺切除後 CEA 値の 3 つであった．胸膜播種はわずか 4 例にしか認めなかったが，全例切除後 16 カ月以内に死亡した．肺外の転移巣の存在は同症例が全身病であることを示し，肺切除のみでは治癒不能である可能性が高いが，それでも肝臓のみに限局していれば肝，肺両臓器の切除で約 30% の良好な 5 年生存率が報告されている^{12,14-16)}．しかし，転移の時相に注意して解析した場