

表V-1-5 大腸癌原発巣の状況

		MCT	RFA	p-value
肝転移	H <sub>0</sub>	17 (36.2%)	31 (46.3%)	N. S.*
	H <sub>1</sub>	11 (23.4%)	14 (20.9%)	
	H <sub>2</sub>	11 (23.4%)	10 (14.9%)	
	H <sub>3</sub>	8 (17.0%)	11 (16.4%)	
	不明	0	1 (1.5%)	
リンパ節転移	n <sub>0</sub>	10 (21.3%)	16 (23.9%)	N. S.*
	n <sub>1</sub>	15 (31.9%)	24 (35.8%)	
	n <sub>2</sub>	10 (21.3%)	17 (25.4%)	
	n <sub>3</sub>	2 (4.3%)	3 (4.5%)	
	n <sub>4</sub>	7 (14.9%)	0	
	不明	3 (6.4%)	7 (10.4%)	
腹膜播種	P <sub>0</sub>	40 (85.1%)	63 (94.0%)	N. S.*
	P <sub>1</sub>	4 (8.5%)	3 (4.8%)	
	P <sub>2</sub>	1 (2.1%)	0	
	P <sub>3</sub>	1 (2.1%)	0	
	不明	1 (2.1%)	1 (1.5%)	
他の遠隔転移	M (-)	43 (91.5%)	58 (86.6%)	N. S.**
	M (+)	3 (6.4%)	7 (10.4%)	
	不明	1 (2.1%)	2 (3.0%)	
組織型	高分化	18 (38.3%)	22 (32.8%)	N. S.*
	中分化	24 (51.1%)	33 (49.3%)	
	低分化	1 (2.1%)	3 (4.5%)	
	粘液	0	1 (1.5%)	
	カルチノイド	0	1 (1.5%)	
	不明	4 (8.5%)	7 (10.4%)	
根治度	A	14 (29.8%)	26 (38.8%)	N. S.*
	B	16 (34.0%)	14 (20.9%)	
	C	14 (29.8%)	25 (37.3%)	
	不明	3 (6.4%)	2 (3.0%)	

\* : Mann-Whitney's test, \*\* : Fisher's exact probability test

N. S. : no significant

### 2. 大腸癌原発巣の状況

大腸癌原発巣の状況は、MCT, RFA いずれも腹膜播種、遠隔転移は認めない症例が多かった。組織型では中分化型腺癌、また第1群リンパ節に転移を認める症例が多かった(『大腸癌取扱い規約』(改訂第6版))。しかし、MCTとRFAの間では、いずれの項目も差を認めなかった(表V-1-5)。

### 3. 肝転移治療時の状況

肝転移・再発巣の状況はMCTでは同時性肝転移が多いのに対し、RFAは異時性肝転移が多かった。肝転移個数の中央値はMCT, RFAいずれも2個で、転移巣の最大径はMCT, RFAそれぞれ中央値2.1cm, 2.7cmであった。またMCT, RFAいずれも5cmを超える症例にも施行されていた。遠隔転移ではMCT, RFAと

表V-1-6 肝転移治療時の状況

		MCT	RFA	p-value
肝転移発症時期	同時	30 (63.8%)	35 (52.2%)	N. S.**
	異時	17 (36.2%)	31 (46.3%)	
	不明	0	1 (1.5%)	
肝転移個数	中央値	2	2	N. S.*
	1個	15 (31.9%)	28 (41.8%)	
	2~4個	18 (38.3%)	28 (41.8%)	
	5個以上	12 (25.5%)	11 (16.4%)	
	不明	2 (4.3%)	0	
転移巣最大径 (cm)	中央値 (cm)	2.1	2.7	N. S.*
	x < 2	12 (25.5%)	15 (22.4%)	
	2 ≤ x < 3	19 (40.4%)	21 (31.3%)	
	3 ≤ x < 4	8 (17.0%)	12 (17.9%)	
	4 ≤ x < 5	2 (4.3%)	12 (17.9%)	
	5 ≤ x	3 (6.4%)	7 (10.4%)	
	不明	3 (6.4%)	0	
他の遠隔転移	なし	32 (68.1%)	40 (59.7%)	N. S.**
	あり	14 (29.8%)	23 (34.3%)	
	不明	1 (2.1%)	4 (6.0%)	
遠隔転移部位	肺	4 (8.5%)	13 (19.4%)	N. S.*
	腹膜	4 (8.5%)	2 (3.0%)	
	遠隔リンパ節	3 (6.4%)	5 (7.5%)	
	骨	0	1 (1.5%)	
	卵巣	0	1 (1.5%)	
	不明	3 (6.4%)	1 (1.5%)	

\* : Mann-Whitney's test, \*\* : Fisher's exact probability test

N. S. : no significant

もに肺が多かった (表V-1-6).

#### 4. 当該治療前治療

当該治療の前治療はMCTの約4割(20/47), RFAの約6割(40/64)に施行されていた。いずれも前治療法は肝切除, 肝動注が多かった。しかし, その効果判定については記載が不明なものも多く解析できなかった (表V-1-7)。

#### 5. 治療時平均年齢

治療時年齢 (mean ± s. d.) はMCT, RFAともに65 ± 11歳であった。

#### 6. 原発巣手術から肝転移当該治療開始までの期間

原発巣手術から肝転移当該治療開始までの期間 (mean ± s. d.) は, MCTは360 ± 478日, RFAは680 ± 763日であり, 有意差を認めた (p = 0.0129)。

#### 7. 当該治療を選択した理由

肝転移巣が切除可能と判断された症例で当該治療を選択した理由は, 他臓器転移合併がもっとも多く, 次いで全身状態不良, 手術手技困難, 患者希望であった。肝転移巣切除不可能例では

表V-1-7 当該治療前治療

		MCT	RFA	p-value
前治療の有無	なし	27 (57.4%)	24 (35.8%)	N. S.*
	あり	20 (42.6%)	40 (59.7%)	
	不明	0	3 (4.5%)	
前治療**	肝切	7 (14.9%)	26 (38.8%)	N. S.*
	MCT	1 (2.1%)	2 (3.0%)	
	RFA	0	5 (7.5%)	
	肝動注	5 (10.6%)	20 (29.9%)	
	全身化学療法	5 (10.6%)	3 (4.5%)	
	その他	1 (2.1%)	0	
	不明	1 (2.1%)	11 (16.4%)	
前治療の効果判定	CR	5 (10.6%)	0	N. S.*
	PR	3 (6.4%)	2 (3.0%)	
	NC	2 (4.3%)	0	
	PD	5 (10.6%)	0	
	不明	32 (68.1%)	65 (97.0%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

\*\*重複を含む

表V-1-8 当該治療を選択した理由

&lt;切除可能&gt;

	MCT	RFA	p-value
他臓器転移	9 (31.0%)	18 (42.9%)	N. S.*
全身状態不良	8 (27.6%)	7 (16.7%)	
手術手技困難	4 (13.8%)	8 (19.0%)	
患者希望	2 (6.9%)	3 (7.1%)	
不明	6 (20.7%)	6 (14.3%)	

&lt;切除不可能&gt;

	MCT	RFA	p-value
肝転移高度進展	18 (100%)	19 (76.0%)	N. S.*
不明	0	6 (24.0%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

肝転移高度進展が理由であった (表V-1-8).

## 8. 治療回数, 個数

治療回数は1回が大半であったが, 5回以上施行されている症例も, MCT, RFA 両方認められた. 治療個数が1個, 2個ではRFAのほうがMCTより多く, 3個以上ではMCTに多

かった. 全体としてはMCTのほうがRFAより若干多い傾向を認めた. しかし, 不明例を除いた頻度で比較すると, 治療個数が2個の場合, MCTとRFAでは差がなかった. 5個以上施行されている症例も, MCT, RFA 両方に認めた. とくにMCTでは6個以上施行されている症例があった (表V-1-9).

表V-1-9 治療回数, 個数

	MCT	RFA	p-value
1回	22 (46.8%)	45 (67.2%)	N. S.*
2回	9 (19.1%)	13 (19.4%)	
3回	4 (8.5%)	3 (4.5%)	
4回	1 (2.1%)	3 (4.5%)	
5回以上	9 (19.1%)	3 (4.5%)	
不明	2 (4.3%)	0	

	MCT	RFA	p-value
中央値	1.5	1	N. S.*
1個	18 (38.3%)	38 (56.7%)	
2個	7 (14.9%)	12 (17.9%)	
3個	4 (8.5%)	3 (4.5%)	
4個	1 (2.1%)	3 (4.5%)	
5個	2 (4.3%)	3 (4.5%)	
6個以上	4 (8.5%)	0	
不明	11 (23.4%)	8 (11.9%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

表V-1-10 凝固療法を施行した転移巣区域

	MCT	RFA
1区域	21 (44.7%)	31 (46.3%)
2区域	14 (29.8%)	19 (28.4%)
3区域	7 (14.9%)	11 (16.4%)
4区域	3 (6.4%)	4 (6.0%)
不明	2 (4.3%)	2 (3.0%)

## &lt;1区域&gt;

	MCT	RFA
A (前区域)	10 (21.3%)	10 (14.9%)
P (後区域)	4 (8.5%)	9 (13.4%)
M (内側区域)	2 (4.3%)	6 (9.0%)
L (外側区域)	5 (10.6%)	5 (7.5%)
C (尾状葉)	0	1 (1.5%)

## &lt;2区域&gt;

	MCT	RFA
A+P	2 (4.3%)	6 (9.0%)
A+M	0	2 (3.0%)
A+L	4 (8.5%)	2 (3.0%)
P+M	1 (2.1%)	1 (1.5%)
P+L	3 (6.4%)	5 (7.5%)
P+C	1 (2.1%)	1 (1.5%)
M+L	3 (6.4%)	2 (3.0%)

## &lt;3区域&gt;

	MCT	RFA
A+P+M	0	7 (10.4%)
A+P+L	2 (4.3%)	1 (1.5%)
A+M+L	1 (2.1%)	2 (3.0%)
P+M+L	3 (6.4%)	0
P+L+C	1 (2.1%)	0
M+L+C	0	1 (1.5%)

## &lt;4区域&gt;

	MCT	RFA
A+P+M+L	3 (6.4%)	3 (4.5%)
A+M+L+C	0	1 (1.5%)

表V-1-11 アプローチ

	MCT	RFA	p-value
経皮的	13 (27.7%)	36 (53.7%)	p=0.006*
開腹的	31 (66.0%)	28 (41.8%)	
不明	3 (6.4%)	3 (4.5%)	

\* : Fisher's exact probability test

表V-1-12 同時併用療法の種類

	MCT	RFA	p-value
肝切	18 (38.3%)	17 (25.4%)	N. S.*
全身化学療法	8 (17.0%)	15 (22.4%)	
肝動注	5 (10.6%)	7 (10.4%)	
塞栓術	0	2 (3.0%)	
免疫療法	1 (2.1%)	0	
PEIT	0	1 (1.5%)	
不明	15 (31.9%)	25 (37.3%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

表V-1-13 治療効果

< I. 治療部位の肝転移遺残 >

	MCT	RFA	p-value
なし	29 (61.7%)	48 (71.6%)	N. S.*
あり	14 (29.8%)	17 (25.4%)	
不明	4 (8.5%)	2 (3.0%)	

< II. 全体の奏効度 >

	MCT	RFA	p-value
CR	21 (44.7%)	35 (52.2%)	N. S.*
PR	7 (14.9%)	11 (16.4%)	
NC	4 (8.5%)	5 (7.5%)	
PD	8 (17.0%)	1 (1.5%)	
不明	7 (14.9%)	15 (22.4%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

CR : Complete Response, PR : Partial Response.

NC : No Change, PD : Progressive Disease

表V-1-14 腫瘍マーカーの変化 (中央値)

< CEA 値 (ng/ml) >

	MCT	RFA
当該治療前	11.3	10.5
治療1カ月後	3.2	13.7
治療3カ月後	4.9	15.7

< CA 19-9 値 (U/ml) >

	MCT	RFA
当該治療前	29	18.7
治療1カ月後	27	21.8
治療3カ月後	28	18.1

表V-1-15 合併症

	MCT	RFA	p-value
なし	42 (89.4%)	54 (80.6%)	N. S.*
あり	5 (10.6%)	7 (10.4%)	
不明	0	6 (9.0%)	

< 合併症の種類 >

	MCT	RFA	p-value
膿瘍形成	1 (20.0%)	2 (28.6%)	N. S.*
胆汁漏	2 (40.0%)	0	
肝機能障害	1 (20.0%)	0	
アレルギー	0	1 (14.3%)	
気胸	0	1 (14.3%)	
創感染	0	1 (14.3%)	
不明	1 (20.0%)	2 (28.6%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

表 V-1-16 肝転移状況と治療効果

&lt;MCT&gt;

	肝転移個数	大きさ (cm)	転移区域数	肝切除の状況		前治療の有無	
				可能	不可能	なし	あり
肝転移遺残							
なし	2.8±0.4 (n=28)	2.3±0.2 (n=27)	1.8±0.2 (n=28)	19(40.4%)	9(19.1%)	15(31.9%)	14(29.8%)
あり	3.5±0.8 (n=13)	3.2±0.8 (n=13)	2.1±0.2 (n=14)	7(14.9%)	7(14.9%)	9(19.1%)	5(10.6%)
全体の奏効度							
CR	3.0±0.5 (n=21)	2.2±0.1 (n=19)	1.8±0.2 (n=21)	13(27.7%)	7(14.9%)	12(25.5%)	9(19.1%)
PR	3.4±1.2 (n=7)	3.6±1.3 (n=7)	2.1±0.4 (n=7)	4(8.5%)	3(6.4%)	7(14.9%)	0
NC	3.8±1.0 (n=4)	2.1±0.4 (n=3)	2.3±0.6 (n=4)	2(4.3%)	2(4.3%)	0	4(8.5%)
PD	2.6±0.6 (n=7)	2.8±1.0 (n=8)	1.7±0.3 (n=7)	4(8.5%)	4(8.5%)	4(8.5%)	4(8.5%)

&lt;RFA&gt;

	肝転移個数	大きさ (cm)	転移区域数	肝切除の状況		前治療の有無	
				可能	不可能	なし	あり
肝転移遺残							
なし	2.1±0.2 <sup>a</sup> (n=48)	3.8±0.8 (n=48)	1.6±0.1 <sup>g</sup> (n=46)	37(55.2%)	9(13.4%) <sup>h</sup>	20(29.9%)	27(40.3%)
あり	3.6±0.6 <sup>b</sup> (n=17)	3.3±0.2 (n=17)	2.4±0.3 <sup>a</sup> (n=17)	6(9.0%)	10(14.9%)	3(4.5%)	13(19.4%)
全体の奏効度							
CR	1.9±0.2 <sup>c</sup> (n=35)	3.3±0.8 (n=35)	1.5±0.1 <sup>i</sup> (n=34)	25(37.3%)	8(11.9%)	16(23.9%)	18(26.9%)
PR	3.7±0.7 <sup>a</sup> (n=11)	3.5±0.3 <sup>e</sup> (n=11)	2.4±0.4 <sup>j</sup> (n=11)	3(4.5%)	7(10.4%)	3(4.5%)	7(10.4%)
NC	2.4±0.5 (n=5)	2.3±0.6 <sup>f</sup> (n=5)	2.4±0.5 <sup>k</sup> (n=5)	3(4.5%)	2(3.0%)	1(1.5%)	4(6.0%)
PD	8 (n=1)	2.9 (n=1)	3 (n=1)	0	1(1.5%)	0	1(1.5%)

a, b: p=0.0046, c, d: p=0.0015, e, f: p=0.0456, g, h: p=0.0013, i, k: p=0.0041

j, l: p=0.0156, #: p=0.0018

転移区域数は前区域, 後区域, 内側区域, 外側区域, 尾状葉の5区域とした。

肝転移遺残および全体の奏効度の記載のない症例は省いてある。

### 9. 熱凝固療法を施行した転移巣の区域

熱凝固療法を施行した転移巣の区域は, MCT, RFAともに1区域がもっとも多く, 領域としてはA(前区域)が多かった。2区域以上でも, A(前区域)またはP(後区域)が多かった(表V-1-10)。

### 10. アプローチ

治療経路はMCTでは開腹アプローチが経皮的アプローチより多いのに対して, RFAは経皮的アプローチのほうが多かった(p=0.006)(表V-1-11)。

### 11. 同時併用療法

同時併用療法は, MCT, RFAともに肝切が

もっとも多く, 次いで全身化学療法, 肝動注であった。そのほかに塞栓術, PEIT, 免疫療法であった(表V-1-12)。

### 12. 治療効果および予後

局所の治療効果は, MCT, RFAともに6割以上で肝転移遺残を認めず, 全体の奏効率としては約半数がCRと評価されていた(表V-1-13)。

しかし, 腫瘍マーカーの変化は, MCTではCEA値が術後正常値まで下降しているのに対し, RFAでは術後の値が術前より上昇していた。CA19-9値は, MCT, RFAともに治療前後とも正常範囲内であった(表V-1-14)。

MCTの3年生存率は47.7%, 5年生存率は

表V-1-17 施行方法と治療効果

<MCT>

	出力 (ワット)	回数	時間 (分)	経路		同時併用療法	
				経皮	開腹	なし	あり
肝転移遺残							
なし	68±3	5.0±1.3	0.9±0.03	7 (14.9%)	19 (40.4%)	11 (23.4%)	18 (38.3%)
あり	72±4	2.9±0.8	1.1±0.33	6 (12.8%)	8 (17.0%)	5 (10.6%)	9 (19.1%)
全体の奏効度							
CR	72±7	4.8±1.3 <sup>c</sup>	1.9±1.01	5 (10.6%)	15 (31.9%)	7 (14.9%)	14 (29.8%)
PR	64±7 <sup>a</sup>	1.6±0.4	1.7±0.75	2 (4.3%)	4 (8.5%)	4 (8.5%)	3 (6.4%)
NC	84±6	1.4±0.2 <sup>d</sup>	1.1±0.13	2 (4.3%)	2 (4.3%)	1 (2.1%)	3 (6.4%)
PD	93±3 <sup>b</sup>	9.5±4.2 <sup>e</sup>	1.0±0.00	3 (6.4%)	4 (8.5%)	3 (6.4%)	5 (10.6%)

a, b: p=0.0140, c, d: p=0.0448, e: p=0.0435

<RFA>

	出力 (ワット)	回数	時間 (分)	経路		同時併用療法	
				経皮	開腹	なし	あり
肝転移遺残							
なし	60±4 <sup>a</sup>	1.9±0.3	13.4±2.2	23 (34.3%)	24 (35.8%)	22 (32.8%)	26 (38.8%)
あり	76±4 <sup>b</sup>	1.6±0.2	17.5±2.9	11 (16.4%)	4 (6.0%)	10 (14.9%)	7 (10.4%)
全体の奏効度							
CR	59±4 <sup>c</sup>	2.0±0.3	13.7±2.4	21 (31.3%)	14 (20.9%)	22 (32.8%)	13 (19.4%)
PR	82±3 <sup>d</sup>	1.6±0.2	19.3±3.7	6 (9.0%)	4 (6.0%)	7 (10.4%)	4 (6.0%)
NC	76±3	1.2±0.2	11.1±2.6	5 (7.5%)	0	1 (1.5%)	4 (6.0%)
PD	—	—	—	0	0	1 (1.5%)	0

a, b: p=0.025, c, d: p=0.004

肝転移遺残および全体の奏効度の記載のない症例は省いてある。

22.5%で、RFA ではそれぞれ 38.8%と 19.9%で、両者に差を認めなかった (p=0.60)。

### 13. 合併症

MCT, RFA とともに 1 割程度の合併症があり、膿瘍形成、胆汁漏などを認めた (表V-1-15)。

### 14. 肝転移状況および実際の施行方法と治療効果 (肝転移遺残, 奏効度) との関係

表V-1-16, 17 に肝転移状況および実際の施行方法と治療効果 (肝転移遺残, 奏効度) との相関を示す。肝転移状況には転移個数, 大きさ, 転移肝区域数, 肝切除可能性の有無, 前治療の有無を, 施行方法では出力 (ワット), 回数, 時間 (分), 経路, 同時併用療法を取り上げた。その結果, 肝転移状況においては, MCT の場合,

転移個数が 3.0 以下であると肝転移が遺残する危険性は少なかった。ただし, 奏効度 PD 例の転移個数が 2.6 であった理由は, 治療した肝転移巣以外の病巣進展のためである。また大きさが 3 cm または転移区域数が 2 区域を超えると肝転移が遺残していた。肝切除可能例では遺残の可能性が低く, 同時に CR 率, PR 率が高かった。前治療の有無は治療効果とは関係がなかった。

RFA では, 転移個数が少ない症例ほど, CR が多かった。また大きさは奏効度とは関係なかった。転移区域は 2 区域までが奏効度が良好であった。肝転移状況は MCT と同様, 肝切除可能例では遺残の可能性が低く, 同時に CR 率, PR 率が高かった。

施行方法と治療効果の関係では, MCT では

出力とは関係なかった。また施行回数が多いものほど、奏効度が良好であった。時間、同時併用療法はいずれも関係を認めなかった。しかし、開腹経路のほうが、治療効果が良好であった。また RFA では、肝遺残を認めた症例ほど、出力が高かった。回数、時間、経路、同時併用療法はいずれも関係を認めなかった。

#### IV 考 察

マイクロ波は電磁波の一種で、周波数1~30 GHz、波長30 cm~1 m のものをいう。水やアルコールのような誘導物質は通過するが、有極性物質では分子運動が生じ摩擦熱が発生する。マイクロ波を腫瘍などに収束的に照射させると、熱変性してしまうのがこの治療の原理である<sup>9)</sup>。また、ラジオ波も電磁波の一種で、周波数450 kHz のラジオ波を照射して誘電熱を発生させ、熱変性させることにより治療に用いる。マイクロ波とほぼ同じ原理である<sup>10),11)</sup>。しかし、ラジオ波はマイクロ波に比較して周囲組織のインピーダンスの上昇が少なく、広い範囲を均一に焼灼でき、また低温侵襲性で、血管損傷は穿刺時損傷以外ほとんどないとされている<sup>12)</sup>。

これらの熱凝固療法は元来、肝細胞癌に施行され肝切除に匹敵する治療と評価されており、その適応基準が確立している<sup>13),14)</sup>。MCT では腫瘍径が2~3 cm 以下で、ことに15 mm 以下では治療効果が良好である。RFA では3 cm、3 個以下あるいは最大径5 cm 以下単発腫瘍が適応基準とされている。しかし、大腸癌肝転移に関しては、適応基準は定まっていない。別府ら<sup>15),16)</sup>の適応は、①超音波検査またはCTで腫瘍が同定可能、②腫瘍個数の制限なし、③腫瘍径は5 cm 以下とし、肝門部脈管近接例、腫瘍血栓を有する症例、肝機能高度低下例、高度の出血傾向を認める例は除外としている。またMCTとRFAの使い分けについては、①経皮的アプローチではRFAが第一選択、②2 cm 以

下の腫瘍ではRFA、③2 cm 以上の腫瘍ではMCT、と提唱している。

今回の検討から、本法の肝転移治療上問題となる以下の3点について考察する。

#### 1. MCTとRFAの使い分け

治療効果(表V-1-13)、合併症(表V-1-15)、肝転移状況および実際の施行方法と治療効果(肝転移遺残、奏効度)との関係(表V-1-16, 17)では、両者間では有意な差を認めないことから、利点、欠点は今回の結果から言及することはできない。しかし、治療経路(表V-1-11, 17)では、有意差をもって、RFAでは経皮的アプローチが多く、別府ら<sup>15),16)</sup>の提唱とも一致しており、開腹ができない症例にはRFAを第一選択とすべきであると考えた。ただし、1990年代初期のころはRFAが普及しておらず、MCTが中心的であったが、近年RFAに対しても保険適応が認められたことから、最近ではRFAがMCTよりも行われる頻度が高くなったものと考えられる。

#### 2. 安全性

肝細胞癌に対してはMCTでは5~14.2%、RFAでは10~12%の合併症が認められると報告されている<sup>13)</sup>。今回の結果ではMCTでは10.6%、RFAでは10.4%であり、大腸癌肝転移に施行した場合でも合併症の頻度は同じ程度であり、現段階では合併症の少ない安全な治療法であると考えられる。しかし、肝細胞癌に対してはMCTの場合、4 cmを超えると合併症の頻度が有意に高くなるとも報告されている<sup>13)</sup>。今後、大腸癌肝転移に対して熱凝固療法がますます普及していき、同時に適応範囲が拡大すると思われるが、従来の適応を外れて使用する場合には予想外の合併症に十分注意して行う必要がある。

#### 3. 将来への展望

肝切除を行わなくても、局所のCRが期待で



きる治療法である熱凝固療法を駆使することにより、肝転移巣を可及的にコントロールすることが大腸癌症例の予後のさらなる改善につながる。MCTの3年生存率は48%、5年生存率は23%、RFAは39%と20%である。これは肝切除の53%、39%よりは悪いが、肝動注の12%と6%よりは良好であり<sup>17)</sup>、生存率から判断して、MCT、RFAは肝切除にとってかわるまでには至っていないが、肝動注よりは有効である。現時点での大腸癌肝転移に対する治療の選択は、肝切除>熱凝固療法(MCT、RFA)>肝動注療法の順であると考えらる。

## おわりに

今回の検討の対象は2003年までに治療された症例である。現在では熱凝固療法は当時より普及しており、大腸癌肝転移に対する重要な治療手段の一つになったと考える。今後、肝切除、肝動注療法、化学療法などの治療法と組み合わせることで治療成績が向上することを期待する。

## 文 献

- 1) Bolton JS, Fuhrman GM: Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Radiology* 1995; 197: 451-454
- 2) 加藤知行, 安井健三, 平井 孝, 他: 大腸癌肝転移に関する研究—大腸癌の肝転移に対する外科治療. *大腸疾患 NOW* 2004. 2004, 89-104, 日本メディカルセンター, 東京
- 3) 山中若樹: 肝癌の外科的治療法の適応と手技—特に microwave coagulation therapy について (解説). *日本消化器外科学会雑誌* 1995; 28: 1883-1888
- 4) Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al: Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159-166
- 5) 土居浩一, 江上 寛, 別府 透, 他: 転移性肝癌における局所波凝固療法の治療成績と問題点—マイクロ波凝固療法とラジオ波凝固療法を中心に. *臨床外科* 2003; 58: 767-773
- 6) 蓮池稔徳, 武田 裕, 柏崎正樹, 他: 大腸癌肝転移に対するラジオ波熱凝固療法およびマイクロ波凝固療法の適応と治療成績. *早期大腸癌* 2003; 7: 280-285
- 7) 金吉俊彦, 清野哲司, 池田 弘, 他: 肝細胞癌に対するマイクロ波凝固療法併用下経皮的ラジオ波焼灼療法の検討. *倉敷中央病院年報* 2004; 66: 101-102
- 8) 永野靖彦, 渡会伸治, 森岡大介, 他: 転移性肝癌に対する局所凝固療法の検討. *日本臨床外科学会雑誌* 2004; 65: 1762-1766
- 9) Rosenthal DI, Springfield DS, Gebhardt MC, et al: Osteoid osteoma: percutaneous radio-frequency ablation. *Radiology* 1995; 19: 451-454
- 10) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al: Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 1999; 85: 1694-1702
- 11) 椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 小尾俊太郎, 他: Cool-tip型電極を用いた経皮的ラジオ波焼灼療法による肝細胞癌の治療. *肝臓* 2000; 41: 24-30
- 12) Siperstein A, Garland A, Engle K, et al: Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 106-113
- 13) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005年度版. 2005, 金原出版, 東京
- 14) 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告書 (2000~2001). 2004, 日本肝癌研究会
- 15) 別府 透, 土居浩一, 石河隆敏, 他: 大腸癌肝転移の局所凝固療法—ラジオ波熱凝固療法及びマイクロ波凝固療法を中心に. *日本外科学会雑誌* 2001; 102: 390-397
- 16) 別府 透, 土居浩一, 石河隆敏, 他: ラジオ波熱凝固療法とマイクロ波凝固療法の位置づけ. *早期大腸癌* 2003; 7: 286-291
- 17) 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* 2003; 46: 22-31

本稿は、大腸癌研究会「大腸癌肝転移の治療に関するプロジェクト研究」の研究内容の一部である。

## 2 わが国における大腸癌の補助療法

島田 安博

### はじめに

大腸癌の術後補助療法に関しては、国内においても従来より大規模比較試験が実施され、その有用性に関して検討されてきた。国内ではおもに、経口抗癌剤と MMC (マイトマイシン C) や 5 FU (フルオロウラシル) などによる術後補助療法が実施され、さらに免疫賦活剤の併用が多く検討されてきた。しかしながら、海外大規模比較試験と比較検討すると、臨床試験の方法論や基盤整備が不十分な点があり、また症例登録速度が遅いことなどから、国内からのエビデンスの発信ができていなかった現状がある。

最近では、これらの反省から大規模比較臨床試験により経口抗癌剤の術後補助療法での有用性を検証しようとする国内臨床試験成績が報告されてきている。

本稿では TAC-CR と NSAS-CC-01 (直腸) の成績を中心に解説し、さらに現在進行中の臨床試験を紹介する。また、術後補助療法に関する海外臨床試験成績をどのように評価するかについても言及する。

### I 国内での手術単独との比較試験成績 [表 V-2-1<sup>1)~8)</sup>]

本邦では 1970 年代より結腸癌と直腸癌を対象とし、手術単独を対照群とする術後補助化学

療法の比較試験が行われてきた。

梶谷班では直腸癌において MMC 静注+FT (テガフル) 群で有効であった<sup>1)</sup>。大腸癌手術の補助化学療法研究会 (腸化研) では、直腸癌で化学療法群が手術単独群よりも生存期間 (OS) の延長がみられた。一方、結腸癌には肝転移予防を目的とした門脈内投与、直腸癌では局所再発予防を目的とした動脈内投与が行われたが、ともに肝転移、局所再発率を低下させることはできなかった<sup>2)</sup>。がん集学的治療研究財団の特定研究 7 (集学・特 7) の研究では、抗癌剤の局所投与と全身投与が組み合わせられた<sup>5),6)</sup>。結腸癌では有意差はみられなかったが、直腸癌の無増悪生存期間 (DFS) において補助療法群で良好であり、とくに Dukes C で顕著であった。東海大腸癌補助化学療法研究会 (TAC-CR) では、UFT (ウラシル/テガフル) 単独投与群と手術単独群において、直腸癌において生存期間が良好であった。がん集学的治療研究財団の特定研究 15 (集学・特 15) の研究では、MMC+5 FU に加えて HCFU (カルモフル) か UFT の追加効果、さらには抗悪性腫瘍溶連菌製剤 (OK 432) の併用意義が検討されたが、手術単独と比較して有意ではなかった<sup>7)</sup>。

これまでの国内比較試験成績から、術後補助化学療法が手術単独群と比較して、結腸癌では明らかな有用性が認められず、直腸癌とくに Dukes C に対して有用であるとの報告があり、直腸癌の局所再発率の低下が認められたとされ

表 V-2-1 国内における手術単独群を対照とした比較試験

報告者	症例数	治療法	5年無病生存割合 (%)	5年生存割合 (%)	
梶谷班一次 <sup>1)</sup> 1974~1979 16施設 Dukes A B C	結腸	146 MMC 門注+静注+FT		75.5 NS	
	433登録	148 MMC 静注+FT		74.0 NS	
		139 手術単独		63.6	
	直腸	238 MMC 動注+静注+FT		48.3 NS	
	723登録	228 MMC 静注+FT		62.7 p=0.042	
		257 手術単独		55.3	
腸手化一次 <sup>2)</sup> 1982~1983 125施設 Dukes A B C	結腸	(534) ACNU 静注+FT FT 手術単独		77.0 NS 69.4	
	直腸	(563) ACNU 静注+FT FT 手術単独		66.6 NS 65.7 NS 66.3	
	結腸	(899) MMC 門注+静注+5FU 経口 MMC 静注+5FU 経口 手術単独	77.3	80.4 NS	
			81.4	82.1 NS	
76.3			79.5		
直腸	(906) MMC 動注+静注+5FU 経口 MMC 静注+5FU 経口 手術単独	71.8 73.2 56.5	70.7 p=0.004 73.6 p=0.000 60.2		
腸手化二次 <sup>5)</sup> 1984~1985 357施設 Dukes A B C	結腸	669 MMC 静注+FT	75.5	74.9 NS	
	1443登録	587 手術単独	74.8	75.7	
	直腸	647 MMC 静注+FT	70.8	72.1 NS	
	1343登録	574 手術単独	66.2	70.5	
集学 特 <sup>7)</sup> 1986~1988 253施設 Dukes A B C	結腸	(823) MMC 腹腔内散布・間欠静注 +5FU 経口 手術単独	78.1 77.4	80.1 NS 78.2	
	直腸	(793) MMC 術野散布・間欠静注+UFT 手術単独	69.1 59.3	70.3 NS 66.3	
	前期	760+669			
			後期	495+391	
結腸			254 MMC+5FU+HCFU+OK 432	71.5 NS	75.4 NS
後期はOK 432 併用群は割付ず 262施設 Dukes A B C	259	MMC+5FU+HCFU	77.6	81.9	
		247	手術単独	71.3	76.9
		直腸	222 MMC+5FU+UFT+OK 432	67.8 NS	73.5 NS
TAC-CR <sup>8),9)</sup> 1991~1994 43施設 Dukes B & C	全体	145 UFT 単独	75.7 p=0.0081	80.4 NS	
		144 手術単独	60.1	76.5	
		結腸	79 UFT 単独	77.4	84.2 NS
NSAS-CC-01 <sup>10)</sup> 1996~2001 28施設 Dukes C	直腸	81 手術単独	74.0	84.0	
		66 UFT 単独	73.6 p=0.0016	75.9 NS	
		63 手術単独	42.4	66.7	
			3年 RFS	3年 OS	
			78 p=0.0014	91 p=0.0048	
			60	81	

ている。

しかしながら、経口抗癌剤の術後補助療法としての一般臨床での使用は広く術後大腸癌患者に対して処方され、十分な根拠をもって治療されているとは言えなかった。さらに、ソリブジンとの併用により重篤な有害事象を併発し、経口抗癌剤の術後補助療法での意義が再度問われることになった。1996年より開始されたNSAS-CC-01では、Dukes C大腸癌を対象として手術単独群と経口UFT単独群との比較試験が行われた。この試験は、厚生省の班研究による市販後臨床試験のプロジェクトとして実施されたものである。

## II TAC-CR<sup>8),9)</sup>およびNSAS-CC-01<sup>10)</sup>試験成績の概略と解説

これらの2試験は、試験開始時に十分な根拠なく汎用されていたUFTの術後補助療法での意義を明確にすることを目的として計画された試験である。手術単独群と比較して多くの抗癌剤併用療法が術後補助療法として検討されてきたが、明らかな再発抑制効果を確認することができなかったことから、対照群はいずれの試験も手術単独群が設定された。

### 1. TAC-CR

#### 1) 概略

このため、再度5FU系薬剤単剤に戻り、手術単独との比較試験を行ったのがTAC-CR (Tokai Adjuvant Chemotherapy Study Group for Colorectal Cancer) 試験である。1991年3月から1994年4月までの約3年間に43施設から320例の症例登録が実施されている。解析対象は289例であり、Dukes B/Cは133/156であった。試験群のUFT群は400 mg/dayを術後2年間内服する。主評価項目は5年無再発生存割合、副評価項目は5年生存割合である。統計学的デザインは、5年生存割合を対照群70%、

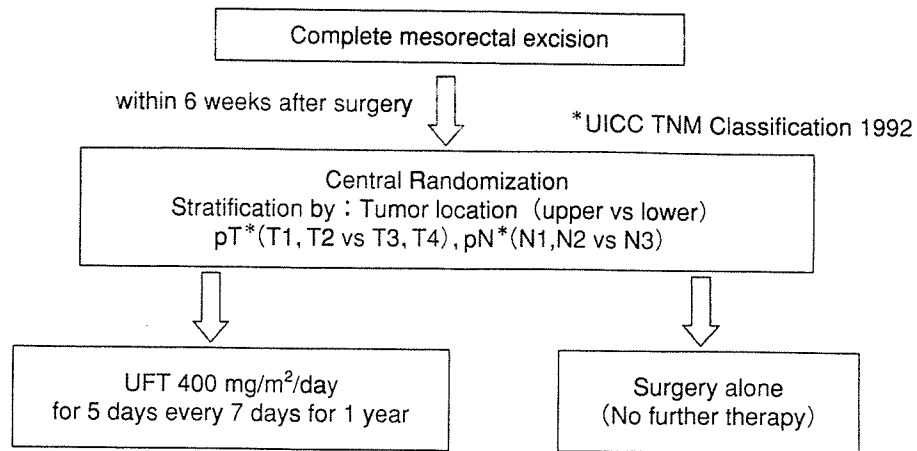
UFT群82%と予想し、 $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$ , 2年間登録、5年間追跡の条件下で各群140例と必要症例数が計算されている。予め規定された第2回中間解析の結果、有意であることが判明し、この結果が1997年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で口頭発表され<sup>8)</sup>、2002年に論文発表されている<sup>9)</sup>。登録320例のうち、31例が解析から除外されているが、内容は追跡データなし9例、Dukes' A 20例、非治癒切除例2例で、UFT群は15例である。UFT内服コンプライアンスは69.7%で1年以上内服、初回投与量は57.2%で投与継続できている。投与中止理由は、治療期間中の再発6.9%、外来受診中断14.8%、有害事象による11.7%、合併症による4.1%などである。おもな有害事象は、食欲低下、色素沈着、悪心/嘔吐、下痢が5%程度に認められているが、UFT群での有害事象頻度は軽度であり、重篤な有害事象は認めていない。

#### 2) 5年無再発生存割合

主評価項目である5年無再発生存割合は、UFT群75.7%、手術単独群60.1%であり、UFT群が有意に優れる(Log-rank検定： $p=0.0081$ )成績であった。結論は、UFT単独400 mg/day, 2年間の術後補助療法は直腸癌に有用であるとされた。5年無再発生存割合はサブセットでみると、結腸癌でUFT群77.4% ( $n=79$ )、手術単独群74.0% ( $n=81$ )、直腸癌で、UFT群73.6% ( $n=66$ )、手術単独群42.4% ( $n=63$ )であり、有意に直腸癌で優れる結果であった( $p=0.0016$ )。さらに直腸癌Dukes' Bでは、UFT群87.8% ( $n=26$ )、手術単独群50.0% ( $n=26$ )、直腸癌Dukes' Cではそれぞれ65.0% ( $n=40$ )、37.1% ( $n=37$ )で、ともにUFT群で優れるとされている( $p=0.0095$ ,  $p=0.0392$ )。

#### 3) 5年生存割合

5年生存割合は全体ではUFT群80.4% ( $n=145$ )、手術単独群76.5% ( $n=144$ )であり、有意差は認めていない( $p=0.2877$ )。結腸癌ではUFT群84.2% ( $n=79$ )、手術単独群84.0%



➤ Primary endpoint : Relapse-free survival (RFS)

➤ Secondary endpoint : Overall survival (OS)

図 V-2-1 試験デザイン

(n=81), 直腸癌ではそれぞれ 75.9% (n=66), 66.7% (n=63) であり, いずれのサブセットでも有意差を認めていない (p=0.9712, p=0.1669).

#### 4) 再 発

再発は 289 例中 71 例に認められ, UFT 群では 32 例 (22.1%), 手術単独群では 49 例 (34.0%) であった. 初再発部位は, 結腸癌では治療群間で差はなかったが, 直腸癌では, 局所再発, 肺転移が UFT 群で少なく, とくに局所再発は著明に減少していた.

#### 5) 考 察

本試験の背景として, すでにいくつかの抗癌剤同士の比較を術後補助療法の臨床試験として実施されていた時期であり, 敢えて手術単独群を設定することはきわめて難しかったと考えられる. このため, 320 例の集積に 3 年を要するなど, 従来の国内試験よりも集積に時間がかかっている. しかしながら, 対象症例全体では UFT 群において 5 年無再発生存割合で有意であることから, この対象における UFT 群の意義は検証できていると考える. サブセット解析ではこの差が, おもに直腸癌での大きな差を反映していることが推定されている. しかし, 症例数の少ないサブセットでの検討であり, 結論は慎重

であるべきと考える. また, 再発部位でも局所再発, 肺転移, 肝転移の頻度のいずれも UFT 群で減少しており, 十分な手術郭清と術後補助療法により, 術後補助療法の意義は十分達成されていると考える. 今後は, より大規模な臨床試験において, この成績を再確認する必要があると考えられた.

## 2. NSAS-CC

### 1) 概 略

TAC-CR の追跡期間中に, 厚生省主導による経口抗癌剤の再評価を目的とした市販後臨床試験として NSAS-CC (National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer) 試験が 1996 年から開始された. 症例登録期間は 1996 年 10 月から 2001 年 4 月までに, 28 施設から 276 例が登録された. 試験デザインは図 V-2-1 に示すように, 治癒切除の行われた Stage III 直腸癌を対象とし, 術後 6 週までに UFT 群 (400 mg/m<sup>2</sup>/day を 5 日間内服, 2 日間休薬で 12 カ月間内服. n=140) か, 手術単独群 (n=136) のいずれかに割り付けられた. 各群 1 例が割付後に重複癌のため不適格とされた. 調整因子は腫瘍部位 (上部直腸か, 下部直腸), pT (T1, T2 対 T3, T4), pN (N1, N2 対 N3), 施

設の4因子である。主評価項目は無再発生存 (relapse-free survival; RFS), 副評価項目は全生存期間 (overall survival; OS) である。統計学的デザインは、5年生存割合を対照群 50~65%, UFT 群のハザード比を 0.667 と設定して、 $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$ , 2年間登録, 5年間追跡の条件下で各群 156~223 例と必要症例数が計算されている。2003年に登録後3年での中間解析が実施され、有意に UFT 群が優れる成績が得られたため、2004年 ASCO にて報告された<sup>11)</sup>。患者背景は、性、年齢、腫瘍部位、深達度 (pT), リンパ節転移陽性数、側方郭清実施数において群間の偏りは認められなかった。4個以上のリンパ節転移陽性症例数は UFT 群 40 例、手術単独群 37 例、側方郭清例 (38%) は UFT 群 49 例、手術単独群 54 例であった。

#### 2) 無再発生存, 全生存期間

主評価項目の RFS では3年 RFS が UFT 群で 78%, 手術単独群で 60%, ハザード比 0.52 (95%信頼区間 0.33~0.81),  $p=0.0014$  (Log-rank test) であった。また、OS は UFT 群 91%, 手術単独群 81%, ハザード比 0.42 (95%信頼区間 0.21~0.83),  $p=0.0048$  (Log-rank test) と UFT 群が生存割合においても有意に優れる成績であった。

#### 3) 再発

再発は UFT 群 32 例、手術単独群 53 例と UFT 群に少なく、初再発部位は局所再発、肝転移、肺転移のいずれも UFT 群でほぼ半数に減少した。とくに局所再発率は UFT 群 6%, 手術単独群で 10% とともに海外と比較して低い成績が示された。UFT 内服コンプライアンスは 12 カ月で 80% の患者が維持できていた。有害事象は Grade 3 が UFT 群で 16.5%, 手術単独群で 3.7% であったが、内容は総ビリルビン上昇、AST/ALT 上昇、下痢、食欲不振、皮疹が主体であった。18 例 (13%) が有害事象により内服中止をしている。

本試験の結論として、Stage III 直腸癌に対し

て治癒切除後に UFT を 12 カ月投与することにより、再発および生存を改善できることが示された。また、内服コンプライアンスは良好であり、重篤な有害事象は少なく、治療関連死亡は認めなかった。

#### 4) 考察

本試験開始時には、国内では海外の標準治療薬であるロイコボリン® (LV) が使用できず、1999 年になって国内承認が行われた。ロイコボリン承認を受けて、国内でも 5FU+アイソボリン® (I-LV) の週 1 回投与を術後補助療法として実施すべきとの意見もあったが、臨床現場ではまだ経験がほとんどなく、本試験を中止して、海外標準をすぐに受け入れることには抵抗があった。また、国内において経口抗癌剤の術後補助療法での意義を検証するためには最後の機会であり、試験を継続することが決定された。もちろん、患者への説明文書には、海外での状況と本試験の意義を説明し、被験者の試験参加決定の自由意思を尊重した。

本試験では症例数が少ないという問題点はあるが、Stage III に限定したこと、UFT 群の投与量を切除不能進行・再発大腸癌の適応量の最大量を使用し、スケジュールはいわゆる 5 投 2 休という休薬期間を挟んだこと、施設数が 28 施設と従来の国内試験と比較するときわめて少数の参加施設で実施され、手術内容のばらつきを最小限にするなどの多くの改善が試みられた。UFT 群が手術単独群と比較して、再発あるいは生存において臨床的有用性を示すことができなければ、経口抗癌剤の術後補助療法での意義はないと結論する意図をもって試験計画が立てられたものであった。当時は UFT 以外の経口抗癌剤も使用されており、本試験で経口抗癌剤の術後補助療法をすべて評価できるわけではないが、もっとも汎用されていた UFT を科学的に評価することにより、方向性をつける意図もあった。手術単独群を対照群にするという臨床的にも厳しいデザインで開始したが、前述のよ

うに1999年以降アイソボリンが使用できるようになり、手術単独群の妥当性が微妙となってきた。このため、試験期間を延長して症例数を増やすことが現実的でなくなり、検出力不足を覚悟して2001年4月で症例登録を打ち切った。登録終了後3年の中間解析により、予想を覆す結果が報告されたのである。

3年RFSにおいて手術単独と比較してUFT群が有意に優れる結果であり、かつその差が生存割合においても確認されたことである。さらに手術単独群の成績は直腸癌であるにもかかわらず、海外の結腸癌の術後補助療法例の無再発生存割合に匹敵するデータであった。この成績は、国内の直腸癌手術の治療成績がきわめて優れていることを示唆していると考えられる。海外では直腸癌に対して術前放射線化学療法を行うことを標準としているが、手術合併症や晩期障害を考慮すると、今回のNSAS-CCで示された成績は国内医療レベルの高さを示すものでもある。強い有害事象を伴う術前放射線化学療法と比較して、適正な手術、病理診断と経口抗癌剤のみによる術後補助療法で、海外と同等以上の治療成績を実現しているからである。同時に実施された結腸癌に対するUFT群の成績はまだ報告されておらず、結腸癌での意義は不明である。しかしながらTAC-CRとNSAS-CCで示された直腸癌に対する経口抗癌剤UFTの臨床的有用性はきわめてインパクトが大きい。

今後は、経口抗癌剤同士の比較や、イリノテカンやオキサリプラチンとの併用療法を術後補助療法として適応して、その臨床的意義を検証する大規模臨床試験の実施が望まれる。

### III 最近の海外大規模比較試験の成績の国内導入に関する考察<sup>11)~16)</sup>

切除不能進行・再発大腸癌に対する標準治療の進歩を術後補助療法に適応するために、海外ではすでにイリノテカンやオキサリプラチンの

併用療法の検討が実施されている。対象症例はStage IIまたはIIIであり、対照群は5FU+LVがMayo, RPMI, de Gramontなどで使用されている(表V-2-2)。経口抗癌剤では、UFT/LV<sup>12)</sup>とCapecitabine<sup>13)</sup>が、イリノテカン併用ではIFL療法は治療関連死亡を含む有害事象が強いとされ、IFL療法は術後補助療法として使用すべきでないとされている<sup>11)</sup>。PETACC-3試験では、調整後ではあるがFOLFIRI療法の術後補助療法の意義が検証されている<sup>16)</sup>。一方、オキサリプラチンの併用療法であるFOLFOX4療法についてはMOSAIC試験によりde Gramont(LV 5FU 2)療法よりも3年DFSで5%改善することが示されている<sup>14)</sup>。さらにNSABP C-07試験により、急速静注の5FU+LV(RPMI)療法にオキサリプラチンを併用したFLOX療法でも同様に3年DFSで5%改善することが報告された<sup>15)</sup>。

これらは大規模比較試験の成績であり、エビデンスレベルはもっとも高い。イリノテカンやオキサリプラチンには、悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状や末梢神経炎などの強い有害事象が認められている。さらに、持続点滴が必要な場合にはカテーテル・ポート設置が必要である。薬剤費も最近ではきわめて高価で、FOLFOX療法では月に50万円程度になり、カテーテル・ポート費用が10万円必要である。大腸癌患者数の急激な増加、手術症例の増加は、最終的に術後補助療法の対象例の増加につながる。有害事象、医療費を考慮しながら、さらには国内の手術成績を冷静に評価したうえで、海外術後補助療法の国内導入を判断しなければならない。術前診断、正確な手術、リンパ節郭清、病理診断など国内の優れた医療システムは、海外の高価な医療を適応せずに同等以上の治療成績を国内患者に提供できる可能性があると考えられる。

現在、JCOG 0205試験において症例登録が実施されている5FU+アイソボリン対UFT/LVのStage III大腸癌治癒切除症例での術後補

表 V-2-2 最近の術後補助化学療法の第III相試験

レジメン	症例数	生存割合 OS	無病生存割合 DFS	無再発生存割合 RFS
C 89803 <sup>11)</sup>				
5 FU/LV (RPMI)	629			
IFL	635			
Stage III		p=0.88		p=0.84
NSABP C-06 <sup>12)</sup>		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
X-ACT <sup>13)</sup>		3年	3年	3年
5 FU/LV (Mayo)	983	77.6%	60.6%	61.9%
Capecitabine	1,004	81.3%	64.2%	65.5%
Stage III		p=0.0706	p=0.0528	p=0.0407
MOSAIC <sup>14)</sup>		3年	3年	
FL (De Gramont)	1,123	86.6%	72.8%	
FL+Oxaliplatin (FOLFOX 4)	1,123	87.7%	77.9%	
Stage II/III			p<0.01	
NSABP C-07 <sup>15)</sup>				
FL (RPMI)	1,207		71.6%	
FLOX	1,200		76.5%	
Stage II/III			p<0.004	
PETACC-3 <sup>16)</sup>			3年	3年
LV 5 FU 2	1,050		60.4%	62.5%
FOLFIRI	1,044		65.2%	67.9%
Stage III			p=0.021	p=0.009

助療法の検討は、術後補助療法の投与ルートの同等性を評価するだけではなく、国内での手術内容やリンパ節郭清に関する最近の前向き研究として1,100例の重要な臨床データを提供することが可能である<sup>17)</sup>。海外データの国内導入については、結果のみではなくその医療環境の背景を十分に吟味しないと時に不要な医療を取り込むリスクがあるため慎重な対応が必要である。

## まとめ

大腸癌治療ガイドラインには術後補助療法の

推奨レジメンとして、5FU+アイソボリン療法を第一に推奨している。なんらかの理由で静注療法ができない場合には、海外で比較試験成績が報告されているUFT/LVやCapecitabine(国内未承認)を次の選択肢と考えてもよい。現時点においては、術後補助療法としてのイリノテカンやオキサリプラチンの併用療法の使用は慎重であるべきであろう。

## 文献

- 1) 北條慶一, 梶谷 環: 大腸癌の補助化学療法(梶谷班一次方式)の成績—厚生省がん研究助成金による大腸癌各種治療法に関する総合的研究班(班



- 長 梶谷環)の第一次共同研究の報告, 癌と化学療法 1986; 13: 3063-3073
- 2) 松田泰次, 安富正幸, 菊地金男, 他: 共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討(第3報) 術後5年成績について, 癌と化学療法 1991; 18: 461-469
  - 3) The Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan: Five-year results of randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1995; 25: 91-103
  - 4) 小平 進, 菊地金男, 井口 潔, 他: 共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討—第2次研究(第1報) 治癒切除例の背景因子, 副作用ならびに3年生存割合の検討, 癌と化学療法 1989; 16: 3399-3408
  - 5) 西田 修, 内野純一, 菊地金男, 他: 共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討—第2次研究(第3報) 治癒切除例の術後5年成績について, 癌と化学療法 1993; 20: 101-108
  - 6) Kodaira S, Kikuchi K, Yasutomi M, et al: Postoperative adjuvant chemotherapy with mitomycin C and UFT for curatively resected rectal cancer. Results from the Cooperative Project No. 7 Group of the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer. *Int J Clin Oncol* 1998; 3: 357-364
  - 7) Watanabe M, Nishida O, Kunii Y, et al: Randomized controlled trial of the efficacy of adjuvant immunochemotherapy and adjuvant chemotherapy for colorectal cancer, using different combinations of the intracutaneous streptococcal preparation OK-432 and the oral pyrimidines 1-hexylcarbonyl-5-fluorouracil and uracil/tegafur. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 98-106
  - 8) Nakazato H, Koike A, Sail S, et al: Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: a prospective randomized clinical trial. *Proc ASCO* 1997; 16: 279 a, (# 990)
  - 9) Kato T, Ohashi Y, Nakazato H, et al: Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: multi-center prospective randomized trial. *Langenbeck's Arch Surg* 2002; 386: 575-581
  - 10) 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)
  - 11) 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)
  - 12) 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 # 3506)
  - 13) Cassidy J, Scheithauer W, Mckendrick J, et al: 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)
  - 14) 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: 2342-2351
  - 15) Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP, et al: A phase III trial comparing FULV to FULV+oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *Proc ASCO* 2005; 23: LBA # 3500
  - 16) Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al: Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3) *Proc ASCO* 2005; 23: LBA # 8
  - 17) 島田安博, 濱口哲弥, 森谷亘皓, 他: JCOG 0205 Stage III治癒切除大腸がんに対する術後補助療法のランダム化第III相比較臨床試験: 5FU/1-LV対UFT/LV. *日本大腸肛門病学会誌* 2005; 58: 482 (S 2-01)

# 切除不能・転移性進行大腸がんに対する標準的化学療法のエビデンス

大腸がんは、生活様式の変化から近年国内でも急激に患者数が増加しています。多くの患者は早期発見、外科手術により長期生存、治癒が可能です。しかしながら、手術後に再発したり、初診時に肝転移や肺転移が認められ、治癒切除ができない患者も増加しています。以前は大腸がんに対する有効な抗がん剤は少なく、効果と副作用のバランスからはその臨床的意義さえ疑われた状況でした。1980年代後半から5-FU+ロイコボリン併用療法、1990年代前半のイリノテカンの登場、2000年以降のオキサリプラチン併用療法の臨床評価により、大腸がん患者の生存期間は大幅に改善しました。抗がん剤治療において生存期間を3カ月延長することは大変なことです。大腸がんでは約4年あまりで10カ月もの延命が実現され、生存期間の中央値は20カ月を越えています。このような治療成績の進歩は多くの海外臨床試験により実現されてきました。すなわち、大腸がんにおいては、抗がん剤の「標準治療」が確立したといえることができます。「標準治療」とは、臨床的有用性である生存期間の延長が複数の臨床試験により証明され、初回化学療法例では最初に使用することが強く推奨される治療レジメンであると定義できます。したがって、臨床現場では、可及的速やかにこのような標準治療レジメンを実施し、患者に対して適切な医療を提供しなければならないこととなります。

2005年7月に、「大腸癌治療ガイドライン(2005年版 医師用)」(1)が大腸癌研究会から発表されました。本治療ガイドライン前文には、①治療方針の標準化、②施設間格差の解消、③適正な診療・治療の実施などを目的としている旨が記載されています。今回取りあげるFOLFOX/FOLFIRI療法はガイドラインでも標準治療として記載されています。海外のガイドラインの一つであるNCCNガイドライン(<http://www.nccn.org/>)にも同様に引用されております。

## 1 転移性大腸がんに対する抗がん剤治療のエビデンス

転移性大腸がんに対する抗がん剤治療は、いくつかの大規模臨床試験の結果、現在のFOLFOX/FOLFIRI療法が確立されてきました。

転移・再発大腸がんに対して化学療法を実施しない場合の生存期間の中央値はわずか約8カ月であり、抗がん剤治療によりこの生存期間を延長することを目指して臨

転移性大腸がんに対する抗がん剤治療のエビデンス

**表1** 切除不能・転移性大腸がんに対する抗がん剤治療の第Ⅲ相試験

レジメン	症例数	生存期間	無増悪期間	奏効率
Mayo	448	56.8W	22W	14.4%
De Gramont	433	62W	27.6W	32.6%
		P = 0.067	P = 0.0012	P = 0.0004
Mayo	167	11.9M	4.0M	12%
AIO	164	13.7M	5.6M	17%
		P = 0.70	P = 0.029	NS
BSC	90	6.5M		
Irinotecan (2nd Line)	189	9.2M		
		P = 0.0001		
Bolus 5-FU/LV	226	12.6M	4.3M	21%
Irinotecan+Bolus 5-FU/LV	231	14.8M	7.0M	39%
		P = 0.04	P = 0.004	P < 0.001
Infusional 5-FU/LV	188	14.1M	4.4M	31%
Irinotecan+Infusional 5-FU/LV	199	17.4M	6.7M	49%
		P = 0.031	P < 0.001	P < 0.001
LV5FU2	210	14.7M	6.2M	22.3%
FOLFOX4	210	16.2M	9.0M	50.7%
		P = 0.12	P = 0.0003	P = 0.0001
LV5FU2	151		2.7M	0.0%
Oxaliplatin	156		1.6M	1.3%
FOLFOX4	152		4.6M	9.9%
(2nd Line, EFC4584)			P = 0.03	P = 0.50
			P < 0.0001	P < 0.0001
IFL	264	15.0M	6.9M	31%
FOLFOX4	267	19.5M	8.7M	45%
Irinotecan+Oxaliplatin (1st Line, N9741)	264	17.4M	6.5M	34%
		P = 0.0001	P = 0.0014	P = 0.002
		P = 0.04	P > 0.05	P = 0.03
IFL+Placebo	411	15.6M	6.2M	34.8%
IFL+Bevacizumab (1st Line)	402	20.3M	10.6M	44.8%
		P < 0.001	P < 0.001	P = 0.004
Irinotecan	111	6.9M	1.5M	10.8%
Irinotecan+Cetuximab (2nd Line)	218	8.6M	4.1M	22.9%
		P = 0.48	P < 0.001	P = 0.007
FOLFOX4	289	10.7M		
FOLFOX4+Bevacizumab (10mg/kg) (2nd Line, E3200)	290	12.5M		
		P = 0.0024		

床試験が実施されてきました。5-FU+ロイコボリン(LV)併用療法と5-FU単独の比較, 5-FU+ロイコボリン併用療法の急速静注(Mayo Clinicレジメン, RPMIレジメン)と持続静注(de Gramontレジメン)の比較, CPT-11単独とBSC(Best supportive care)との比較, IFLレジメンと5-FU+ロイコボリンの比較, FOLFIRI(infusional 5-FU+LVとIrinotecanの併用)/AIO+IRIとde Gramont/AIOとの比

較, N9741 試験での FOLFOX (infusional 5-FU+LV と Oxaliplatin の併用) 対 IFL (bolus 5-FU+LV と Oxaliplatin の併用) 対 IROX (Irinotecan と Oxaliplatin の併用) の比較など, 多くの大規模比較試験の積み重ねにより, 治療成績の驚異的な向上が実現できました. 国内において現時点で臨床試験成績に基づき推奨できる標準的な 1 次治療 (初回化学療法例に対する抗がん剤治療) は FOLFOX 療法あるいは FOLFIRI 療法と考えられます. この基礎になっている臨床試験成績は N9741 試験と GERCOR 試験です.

N9741 試験での生存期間は, FOLFOX: 19.5 カ月, IFL: 15.0 カ月, IROX: 17.4 カ月であり, IFL と比較して有意 ( $P = 0.0001$ ) に FOLFOX の延命効果が示されています. また GERCOR 試験での生存期間は FOLFIRI → FOLFOX: 21.5 カ月, FOLFOX → FOLFIRI: 20.6 カ月とともに 20 カ月を越える成績を示し, 高く評価されています. 現時点では, 5-FU+ロイコボリン, Irinotecan, Oxaliplatin の 3 種類の作用機序の異なる薬剤を併用療法として使用することが, 全体としての生存期間の延長に繋がると考えられています. このため, 治療に伴う有害事象にいかにもうまく対応して, 長期間治療を継続できるかが治療のポイントになります.

FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法以外に選択できる治療法として以下の治療法がありますので, 全身状態や臓器機能を十分に考慮して実施の可否を判断する必要があります. 例えば, 高齢者や臓器機能に問題のある患者, 全身状態の悪い患者では, より毒性の少ない 5-FU+アイソボリン (活性部分である L 型ロイコボリン) 療法あるいはこれとの非劣性の検証された UFT/LV 錠療法が選択可能です. 海外で承認されている Capecitabine も同様に 5-FU+LV 療法との非劣性が海外試験で証明されていますが, 国内未承認です. 今後は Oxaliplatin や Irinotecan との併用療法で検討されることになると思います. Irinotecan に関しては, 急速静注の 5-FU+LV との併用である IFL 療法は下痢や白血球減少/好中球減少などの有害事象が比較的強く, N9741 試験成績から FOLFOX に劣ることが示され, 選択順位は低くなっています.

さらに最近では新規抗がん剤として分子標的治療薬が FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法との併用で検討されています. 新たな展開を考えるうえでも, FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法が基礎的治療法となります. 海外においては, 抗 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 抗体医薬品である Bevacizumab (Avastin) の併用が積極的に検討され, 2005 年 ASCO では 2 次治療として FOLFOX4+Bevacizumab 対 FOLFOX4+Placebo の比較試験である E3200 試験の結果が報告されました. 高用量 Bevacizumab (10mg/kg) の併用により, 無増悪生存期間や生存期間が延長するという結果でした. 1 次治療において既に IFL+Bevacizumab で 20 カ月を越える生存期間の報告があり, 2 次治療においてもその併用効果が実証されたことになり, 大腸がん治療のさらなる進歩が期待されています. 現在, 1 次治療例を対象として FOLFOX4+Bevacizumab 対 FOLFOX4+Placebo の比較試験が実施されており,