

contained in the HLA-D region, which spans about 1100 kilobases of the short arm of chromosome 6. The HLA-D region contains three principal sub-regions, DP, DQ, and DR. With respect to gastric cancer, it has been reported that, although HLA-DQB1*0602 and DRB1*1601 are positively associated with gastric adenocarcinoma,^{8,9} DQA1*0102 is negatively associated,¹⁰ and controversy exists regarding HLA-DQB1*0301.^{8,11} In the present study, we investigated if the HLA-DQB1 locus has an influence on gastric cancer susceptibility.

METHODS

Fifty-three patients with gastric adenocarcinoma, 122 *H. pylori*-infected non-ulcer dyspepsia (NUD) patients and 28 uninfected controls were studied (Table 1). All subjects were Japanese. NUD patients were endoscopically diagnosed to have atrophic gastritis, and those with limited lesions such as peptic ulcer or gastric cancer or gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) were excluded. Patients taking ulcerogenic drugs such as steroids or non-steroidal anti-inflammatory drugs were also excluded. Written informed consent was obtained from all subjects in this study.

Helicobacter pylori infection was diagnosed by culturing two biopsy samples (the greater curvature of the antrum and mid-corpus), microscopic examination (Warthin–Starry stain) of four biopsy samples (the greater curvature of the antrum and mid-corpus and the lesser curvature of the antrum and mid-corpus) and *H. pylori* antibody immunoglobulin G. Subjects were considered infected with *H. pylori* if two or more of these tests were positive (the antibody test is necessarily positive) and uninfected if all three tests were negative.

The grade of atrophic gastritis was estimated by histological evaluation (hematoxylin and eosin stain) at the lesser curvature of the mid-corpus according to the Updated Sydney System (0, normal; 1, mild; 2, moderate; 3, marked).¹⁹

Genomic DNA was obtained from peripheral blood leukocytes and HLA-DQB1 genotype was defined by the polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism (RFLP) method.²⁰ PCR primers for amplification and restriction endonuclease

for genotyping of DQB1 alleles were as described previously.⁷

The frequencies of HLA-DQB1 alleles were analyzed by the chi-squared and Fisher's exact tests. The significance of the difference in histological atrophic score was determined by Student's *t*-test for unpaired samples. *P*-values of <0.05 were considered significant.

RESULTS

Table 1 shows the clinical background of gastric cancer patients, *H. pylori*-infected NUD patients and uninfected controls. Cancer patients were all infected with *H. pylori*. The allele frequency of DQB1*0401 was significantly higher in cancer patients compared with *H. pylori*-infected NUD patients, resulting in an odds ratio of 2.83 (95% confidence interval = 1.44–5.55, *P* < 0.005) (Fig. 1a, Table 2). The allele frequency of DQB1*0401 was significantly different between these groups also after Bonferroni's correction (*P* < 0.05). However, there was a significant difference in the mean age between these groups.

As atrophic gastritis has been suggested to be the precursor lesion of intestinal type gastric adenocarcinoma, we classified the NUD group according to age ≥ 55 years to exclude the influence of age (Table 1) and compared this sub-group to the intestinal type cancer patients. The allele frequency of DQB1*0401 was significantly higher in intestinal type cancer patients (52.8%) compared with NUD patients aged 55 years and above (30.6%), resulting in an odds ratio of 2.53 (95% confidence interval = 1.04–6.19, *P* < 0.05). (Fig. 1b, Table 2). However, the allele frequency of DQB1*0401 was not significantly different between these groups after Bonferroni's correction (*P* < 0.1). There was no significant difference in the mean age, sex ratio or histological evaluation of atrophy between these groups (Table 1).

The allele frequency of DQB1*0302 was significantly higher in diffuse type cancer patients compared with NUD patients, resulting in an odds ratio of 5.83 (95% confidence interval = 2.01–16.9, *P* < 0.005) (Table 2). However, the number of diffuse type cancer cases was low, and an additional study is required to investigate this further.

There were no other significant differences among frequency of alleles.

Table 1 Clinical background of *Helicobacter pylori*-infected patients with either gastric cancer or non-ulcer dyspepsia compared to uninfected controls

Characteristic	Gastric cancer		Non-ulcer dyspepsia		Control
	Intestinal	Diffuse	All	Age ≥ 55 years	
No. patients (Male/Female)	36 (20/16)	17 (10/7)	122 (78/44)	49 (24/25)	28 (17/11)
Age (years) [mean \pm SD]	66.9 \pm 10.5	55.8 \pm 11.0	50.9 \pm 14.0	64.4 \pm 6.5	43.0 \pm 16.8
Age (years) [range]	30–84	34–69	16–80	55–80	21–78
Atrophy [mean \pm SD]	1.6 \pm 0.9	1.1 \pm 0.9	1.3 \pm 1.2	1.7 \pm 1.2	0.2 \pm 0.7

HP, *Helicobacter pylori*.

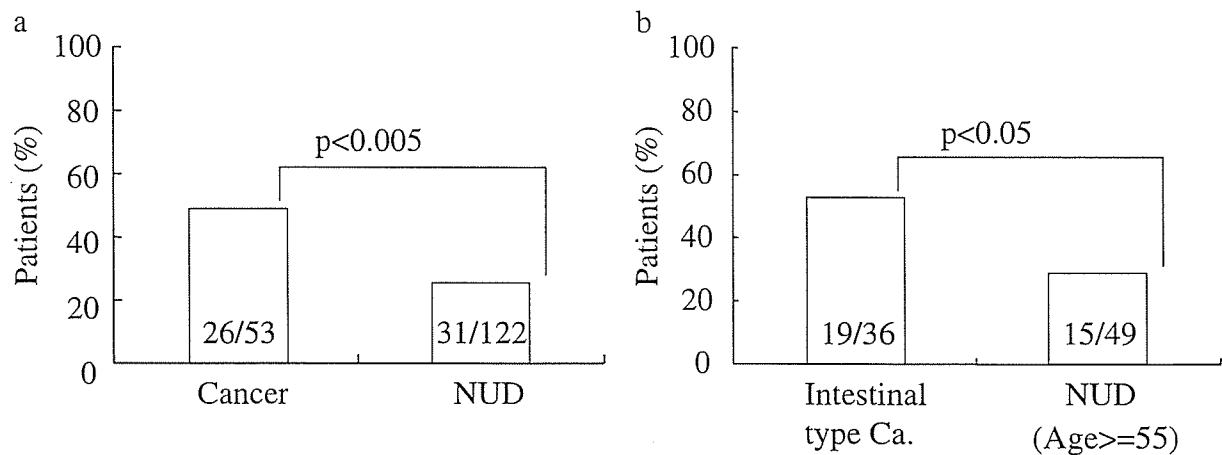


Figure 1 (a) Frequency of HLA-DQB1*0401 in *Helicobacter pylori*-infected patients with either gastric cancer or non-ulcer dyspepsia (NUD). (b) Frequency of HLA-DQB1*0401 in *Helicobacter pylori*-infected patients with either intestinal type cancer or non-ulcer dyspepsia (NUD) aged 55 years and above.

Table 2 Frequency of HLA-DQB1 alleles in *Helicobacter pylori*-infected patients with either gastric cancer or non-ulcer dyspepsia compared to uninfected controls

HLA-DQB1 allele	Gastric cancer (%)		Non-ulcer dyspepsia (%)		
	Intestinal	Diffuse	All	Age ≥55 years	Control (%)
0201	0	5.9	0	0	0
0301	2.8	5.9	21.3	10.2	21.4
0302	33.3	58.8 ^c	19.7 ^c	28.6	17.9
0303	11.1	0	23.0	24.5	25.0
0401	52.8 ^{a,b}	41.2	25.4 ^a	30.6 ^b	7.1
0402	8.3	0	6.6	6.1	7.1
0501	2.8	0	14.8	14.3	17.9
0502	0	5.9	4.9	2.0	3.6
0503	13.9	5.9	8.2	12.2	10.7
0504	0	0	0	0	0
0601	36.1	52.9	31.1	30.6	32.1
0602-0603	19.4	23.5	10.9	20.4	14.3
0604-0605	19.4	0	13.9	8.2	17.9

^{a,c} $P < 0.005$; ^b $P < 0.05$.

DISCUSSION

Human leukocyte antigen class II plays a pivotal role in the immune response against foreign antigens. Therefore, it is important to analyze HLA for susceptibility or resistance to disease affected by *H. pylori* infection. Previous studies showed that HLA-DQA1 genotypes contribute to peptic ulcer in *H. pylori* infection,²¹ and that HLA-DQ types affect progression to atrophy in *H. pylori* infection.²² Azuma *et al.*²¹ reported that DQA1*0102 might contribute to resistance against *H. pylori* associated gastric atrophy and its association with intestinal type gastric adenocarcinoma. Magnusson *et al.*⁹ reported that DRB1*1601 was associated with gastric adenocarcinoma. We reported the DQB1*0401 plays an important role in the development of atrophic gastritis in *H. pylori* infected patients.⁷

Although Lee *et al.*¹¹ reported that DQB1*0301 was positively associated with gastric adenocarcinoma, Wu *et al.*⁸ reported it was negatively associated. In the present study, DQB1*0301 was less common in cancer patients than in NUD patients and uninfected controls. We speculate this discrepancy may be caused by difference in ethnic background, as the frequency of HLA class II alleles differs markedly between races.²³

Helicobacter pylori infection is a significant risk factor for the development of atrophic gastritis and intestinal metaplasia,²⁴ and intestinal metaplasia is associated with increased risk for gastric carcinomas.²⁵ Atrophic gastritis was suggested to be the precursor lesion of the intestinal type gastric adenocarcinoma, so it is postulated that HLA-DQB1*0401 would also influence cancer susceptibility. It is suggested that immunogenic factors play an important role in the development of

atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma susceptibility in *H. pylori*-infected patients. The present study reveals that HLA-DQB1*0401 is a marker not only for the development of atrophic gastritis but also for the intestinal type gastric adenocarcinoma itself. Although it is useful that the association remains significant after Bonferroni's correction (Fig. 1b, Table 2), Bonferroni's correction for multiple inferences is not strictly required for the chi-squared analysis between HLA-DQB1*0401 and gastric cancer because this association was particularly sought in the current study. Concerning DQB1*0401, a positive association in duodenal ulcers was reported in Japan,²⁶ but gastric cancer patients were not investigated in that study. The finding that the frequency of HLA class II alleles differs markedly between races should be considered.²³ Therefore, DQB1*0401-positive Japanese with *H. pylori* infection may have a particular immune response to antigens and be susceptible to these diseases.

The 3-D structure of the HLA class II DR1 molecule has been determined by X-ray crystallography and is similar to that of the HLA class I molecule.²⁷ Both HLA class I and class II molecules are composed of two membrane-proximal immunoglobulin-like domains and a membrane-distal peptide-binding site formed by an eight-stranded β -sheet and two α -helical regions and have polymorphic pockets that accommodate side chains of peptides in the peptide-binding site.²⁷⁻²⁹ It was suggested that a particular amino acid at position 57 of the HLA-DQB chain contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus.¹⁶ The allele frequency of DQB1*0401 is significantly higher in intestinal type cancer patients than that in dyspepsia patients, but in the allele frequency of DQB1*0402 there is no difference. DQB1*0401 differs from DQB1*0402 by only a single amino acid at position 86 of the HLA-DQB chain (0401 glycine). This position is important to determine the 3-D structure of the DQ molecule, that is, to form a pocket that accommodates a side chain of peptides, similar to position 57 of the HLA-DQB chain. It is suggested that glycine at this position plays an important role in susceptibility to the development of atrophic gastritis and gastric cancer.

Therefore, it is suggested that DQB1*0401 is a useful marker for determining susceptibility to atrophic gastritis and intestinal type gastric cancer. However, about a half of gastric cancer patients do not have DQB1*0401 in this study. It has been suggested that gastric cancer is a multifactorial inherited disease, and future investigations should seek to define potential associations between HLA class II alleles and gastric cancer.

Recently it was discussed whether asymptomatic individuals with *H. pylori* infection should have their infection eradicated. Epidemiological evidence suggests that *H. pylori* infection increases the risk for gastric carcinoma.³⁰⁻³³ In Mongolian gerbils, long-term infection with *H. pylori* induced adenocarcinoma.^{34,35} In established experimental models of stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils it has been demonstrated that *H. pylori* infection exerts an enhancing effect on tumor development in animals treated with a chemical carcinogen.³⁶ Eradication therapy diminishes the enhancing effects of *H. pylori* infection on glandular stomach

carcinogenesis in Mongolian gerbils.³⁷ Further, the reduced likelihood of metachronous cancer development and growth inhibition in individuals by *H. pylori* eradication was reported.³⁸

Eradication therapy is advisable in *H. pylori*-positive patients with a family history of gastric cancer.³⁹ Due to the high costs of eradication therapy, it is impossible to eradicate infection in all *H. pylori*-positive patients; therefore, the identification of the high-risk group for eradication is very important. We suggest that DQB1*0401-positive individuals with *H. pylori* infection should have their infection eradicated and, because they are significantly susceptible to gastric cancer, it is necessary that they are observed carefully using follow-up endoscopy.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors express great thanks to Miss Satomi Shigeta and Mr Ken Yoshimura for excellent assistance in data collection.

REFERENCES

- Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1043-8.
- Sakaki N, Momma K, Yamada Y. *Helicobacter pylori* infection and the development of atrophic gastritis assessed by endoscopy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1992; 4 (Suppl.): S85-7.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP *et al.* *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1127-31.
- The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-62.
- Hansson LE, Engstrand L, Nyren O *et al.* *Helicobacter pylori* infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993; 105: 1098-103.
- Komoto K, Haruma K, Kamada T *et al.* *Helicobacter pylori* infection and gastric neoplasia: correlations with histological gastritis and tumor histology. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93: 1271-6.
- Sakai T, Aoyama N, Satonaka K *et al.* HLA-DQB1 locus and the development of atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterol.* 1999; 34: 24-7.
- Wu MS, Hsieh RP, Huang SP *et al.* Association of HLA-DQB1*0301 and HLA-DQB1*0602 with different subtypes of gastric cancer in Taiwan. *Jpn. J. Cancer Res.* 2002; 93: 404-10.
- Magnusson PKE, Enroth H, Eriksson I *et al.* Gastric cancer and human leukocyte antigen: distinct DQ and DR alleles are associated with development of gastric cancer and infection by *Helicobacter pylori*. *Cancer Res.* 2001; 61: 2684-9.
- Azuma T, Ito S, Sato F *et al.* The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helicobacter pylori* infection. *Cancer* 1998; 82: 1013-18.
- Lee JE, Lowy AM, Thompson WA *et al.* Association of gastric adenocarcinoma with the HLA class II gene DQB1*0301. *Gastroenterology* 1996; 111: 426-32.

- 12 Kaufman JF, Auffray C, Korman AJ, Shackelford DA, Strominger J. The class II molecules of the human and murine major histocompatibility complex. *Cell* 1984; 36: 1-13.
- 13 Sette A, Buus S, Colon S, Smith JA, Miles C, Grey HM. Structural characteristics of an antigen required for its interaction with Ia and recognition by T cells. *Nature* 1987; 328: 395-9.
- 14 Todd JA, Acha-Orbea H, Bell JI *et al.* A molecular basis for MHC class II associated autoimmunity. *Science* 1988; 240: 1003-9.
- 15 Hill AV, Allsopp CE, Kwiakowski D *et al.* Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature* 1991; 352: 595-600.
- 16 Todd JA, Bell JI, McDavitt HO. HLA-DQ beta gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1987; 329: 599-604.
- 17 Payami H, Thomson G, Khan MA *et al.* Genetics of rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1986; 27: 57-63.
- 18 Amar A, Rubinstein N, Hacham-Zadeh S, Cohen O, Cohen T, Brautbar C. Is predisposition to pemphigus vulgaris in Jewish patients mediated by HLA-Dw10 and DR4? *Tissue Antigens* 1984; 23: 17-22.
- 19 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 1161-81.
- 20 Nomura M, Ota M, Tsuji K. HLA-DQB1 genotyping by a modified PCR-RFLP method combined with group-specific primers. *Tissue Antigens* 1991; 38: 53-9.
- 21 Azuma T, Konishi J, Tanaka Y *et al.* Contribution of HLA-DQA gene to host's response against *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1994; 343: 542-3.
- 22 Beales IL, Davey NJ, Pusey CD, Lechler RI, Calam J. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 346: 381-2.
- 23 Spurkland A, Vartdal F. Linkage disequilibrium between DPA1 and DPB1 alleles among Norwegian caucasoids and Japanese. *Tissue Antigens* 1992; 40: 1-4.
- 24 Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS *et al.* Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525-8.
- 25 Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19 (Suppl. 1): S37-43.
- 26 Yoshitake S, Okada M, Kimura A, Sasazuki T. Contribution of major histocompatibility complex genes to susceptibility and resistance in *Helicobacter pylori* related diseases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11: 875-80.
- 27 Brown JH, Jardetzky TS, Gorga JC *et al.* Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature* 1993; 364: 33-9.
- 28 Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature* 1987; 329: 506-12.
- 29 Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC. The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens. *Nature* 1987; 329: 512-18.
- 30 Forman D, Newell DG, Fullerton F *et al.* Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer. *Br. Med. J.* 1991; 302: 1302-5.
- 31 Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP *et al.* *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1127-31.
- 32 Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1132-6.
- 33 Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S *et al.* *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 784-9.
- 34 Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115: 642-8.
- 35 Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, Nasu M. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res.* 1998; 58: 4255-9.
- 36 Shimizu N, Inada K, Nakanishi H *et al.* *Helicobacter pylori* infection enhances glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils treated with chemical carcinogens. *Carcinogenesis* 1999; 20: 669-76.
- 37 Shimizu N, Ikehara Y, Inada K *et al.* Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res.* 2000; 60: 1512-14.
- 38 Uemura N, Okamoto S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer in Japan. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2000; 29: 819-27.
- 39 [No authors listed.] Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maas-tricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.

転移性肝臓に対する化学療法

辻 晃 仁

消化器外科 2006年7月 第29巻第8号 通巻第360号

へるす出版

転移性肝臓に対する化学療法

Chemotherapy for metastatic liver cancer

辻 晃仁*

Akihito Tsuji

●要旨●転移性肝臓の化学療法につき、胃癌、大腸癌を中心に概説した。従来本邦で community standard として広く認知されてきた肝動注療法は、一次治療としての役割から、三次、四次治療や全身化学療法との併用へとその立場を変えている。一方で全身化学療法は新規抗癌剤や分子標的薬剤の開発により長足の進歩をとげ、生存期間延長効果はもちろんのこと、局所効果でも従来の肝動注療法をしのぐ成績が得られるようになってきた。今後も、新規治療法の開発が予想される。これらに速やかに対応し、安全確実にその治療法を施行するための施設やスタッフの整備が、今後ますます重要になってくると考えられる。

● key words : 転移性肝臓, 化学療法, 大腸癌, 胃癌

はじめに

消化器癌に対する化学療法は全身化学療法を中心に行われている。しかし本邦では大腸癌などの肝転移に対しては従来、肝動注化学療法が広く行われていた。

この理由としては、従来有効な抗癌剤が少なく、動注療法は薬剤の局所濃度を高めることで、その抗腫瘍効果を高める方法であったことがあげられる。

しかし、近年、抗腫瘍効果を高める方法として抗癌剤の biochemical modulation (生物化学的作用増強効果) の研究が進み、5-FU に対する CDDP や LV などの作用増強の機序も解明され、臨床の場で広く用いられるようになってきた。さらに有効性の高い新規薬剤や、新たな併用療法の開発も長足の進歩を遂げ、これに分子標的治療薬剤の登場により飛躍的な治療成績の向上が得られつつある。

このような状況のなか、われわれはどのように転移性肝臓の化学療法を行っていけばよいか、これまでのエビデンスと、最近の知見に基づき、臨床現場での治療法選択を、大腸癌と胃癌を中心に概説する。

大腸癌

大腸癌の遠隔転移のなかで肝臓はもっとも頻度が高い転移部位である。本邦における検討では、大腸癌と診断された時点で約10%の症例に肝転移を合併し治療切除後も約35%の症例で肝転移による再発をきたすと報告されている。肝転移は、大腸癌死亡の最大の因子となっており、肝転移の治療は大腸癌の治療において重要な位置を占めてきた。とくに肝外転移を認めない症例において肝局所療法の意義は大きいと考えられる。

ただ、現在の画像診断をもってしても大腸癌の肝転移症例において肝外病変を完全に否定することは困難である。また肝転移が良好にコントロールされた症例も多く肺転移や腹膜播種といった肝外転移の増悪により失われることが、臨床では多く経験される。加えて肝動注療法は手技的難易度が高く、治療成績のばらつき大きい治療法であることは否めない。

こういった状況であるものの、本邦では community standard として広く認知されてきた肝動注療法が、転移性肝臓に対する有用な治療法の一つであることは否定できない。

一方で、海外の報告では、腫瘍に対する高い直接効

* 高知医療センター化学療法科科長

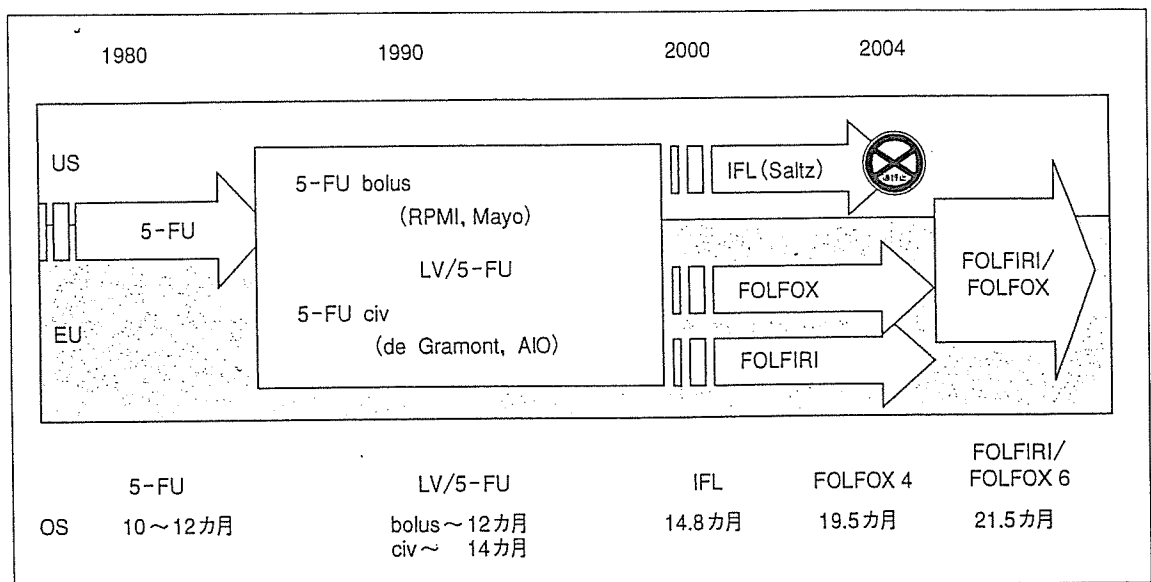


図1 切除不能，転移性大腸癌化学療法の変遷

果は得られるものの，生存期間に対しては否定的な結果¹¹⁻¹³⁾が大半を占める。これらをまとめたメタアナリシスでも生存期間に対するインパクトは少なかった⁴⁾⁵⁾。最近でも Allen-Mersh ら，Lorenz ら，Kerr らの比較試験でも肝動注療法は negative な結果^{6)~8)}に終わっている。

また，肝動注療法に対し positive data を出した本邦の多施設共同研究は第Ⅱ相試験であり，第Ⅲ相試験での成績は示されておらず，その限られた第Ⅱ相試験の結果も奏効率52%，MST 16.8カ月⁹⁾にすぎない。第Ⅲ相試験では一般に奏効率や生存期間が下がることを考慮すると，動注化学療法単独では全身化学療法に勝てない可能性が高い。とくに近年，全身化学療法良好な成績が相次いで確認されており，FOLFOX 療法の肝病変に対する奏効率は54.4%との第Ⅲ相試験の結果¹⁰⁾も報告された。

以上より，現時点での大腸癌肝転移に対する標準的の化学療法は全身化学療法であるといわざるを得ない。

ただ肝動注療法は肝での薬剤局所濃度を上げる投与方法のひとつであることを考えれば今後は，全身化学療法と同時もしくは交互に併用する治療法としてその適応を検討する必要があると思われる。

1. 切除不能，転移性大腸癌に対する化学療法

『大腸癌治療ガイドライン』では切除不能と判断された転移・再発大腸癌の生存期間の中央値は約8カ月と¹¹⁾されており，この病期の症例に対する化学療法の目的は腫瘍増大を抑制し症状のコントロールを行うこ

とと思われる。PS 0~2の症例を対象とした第Ⅲ相試験では，抗癌剤を用いない対症療法群と比較し化学療法群に生存期間の有意な延長が検証されている。

切除不能，転移性大腸癌に対する化学療法の代表的な臨床試験は以下のごとくである。

1) N9741 study¹²⁾

米国における FOLFOX4療法と IFL 療法の比較試験。FOLFOX4療法の奏効率，無増悪生存期間，生期間中央値における優越性が証明され，PDQ の大改訂に繋がった。

FOLFOX4療法の生存期間中央値19.5カ月が報告された。

これにより FDA が oxaliplatin を承認した。

2) GERCOR (FOLFIRI crossover FOLFOX6)¹³⁾

FOLFIRI 療法と FOLFOX 療法をそれぞれ一次療，二次治療と設定する2群での比較試験，FOLFIRI → FOLFOX 群，FOLFOX → FOLFIRI 群ともに良好な成績が得られた。生存期間中央値21.5カ月が報告された。N9741 study と同様に PDQ の大幅改訂に繋がった。

3) IFL + bevacizumab (Avastin™) vs. IFL 比較試験¹⁴⁾

IFL 療法に bevacizumab の併用効果をみた試験。生存期間中央値 (月)：20.3カ月 vs. 15.6カ月
無増悪生存期間 (月)：10.6カ月 vs. 6.2カ月
どの bevacizumab の上乗せ効果が証明され，bevacizumab の認可につながった。

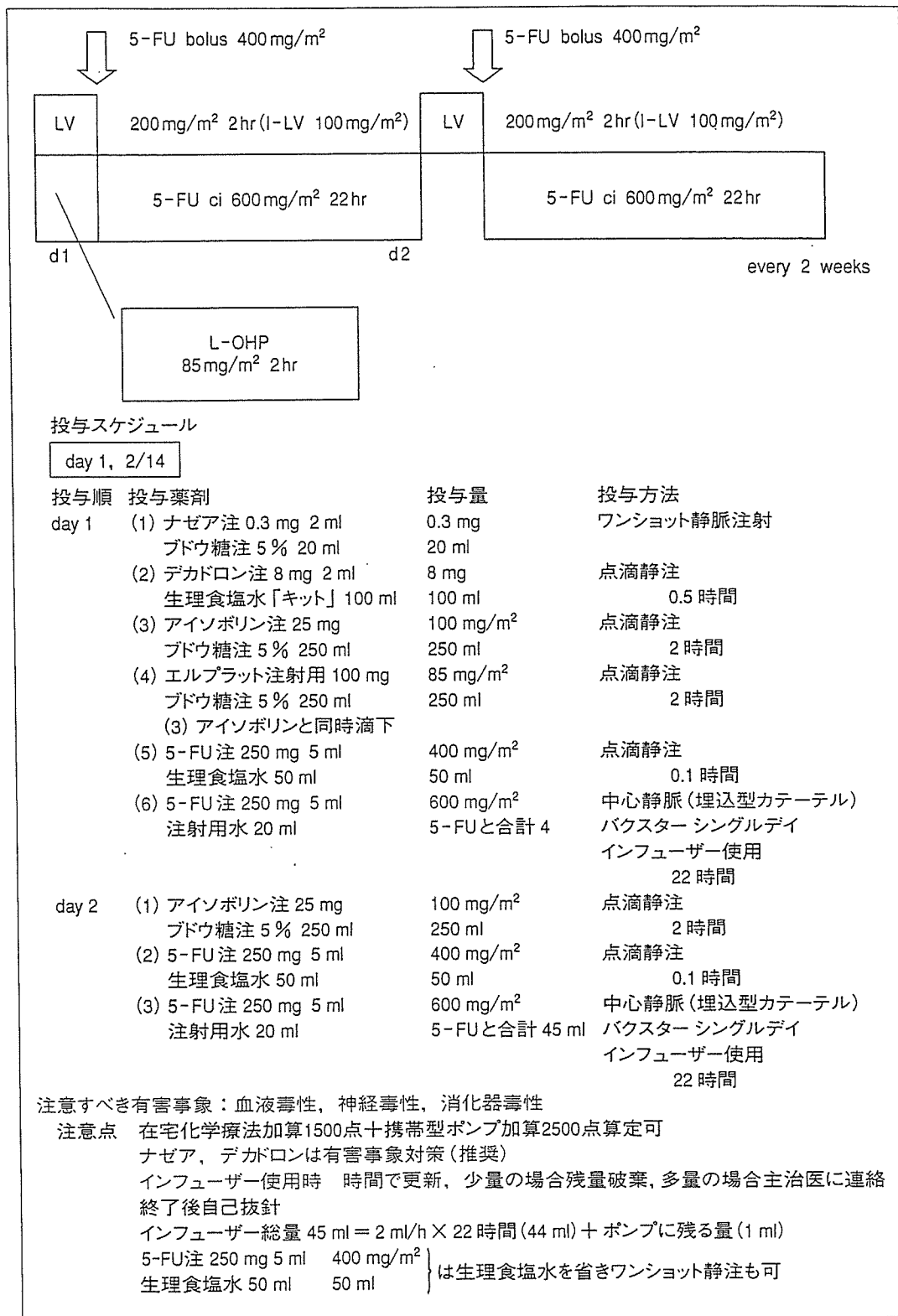


図2 FOLFOX4療法

現在までの切除不能、転移性大腸癌化学療法の変遷は図1のごとくである。

『大腸癌治療ガイドライン』によれば、生存期間の延長が検証され、現在、国内で使用可能な治療レジメンは以下の通りである。

(1) FOLFOX 療法

FOLFOX 療法には FOLFOX4 療法¹⁵⁾¹⁶⁾(図2)、FOLFOX6療法(図3)、FOLFOX7療法¹⁷⁾(図4)療法がある。現在、高知医療センターにおいては FOLFOX 療法を、まず厚生労働省の推奨する FOLFOX4

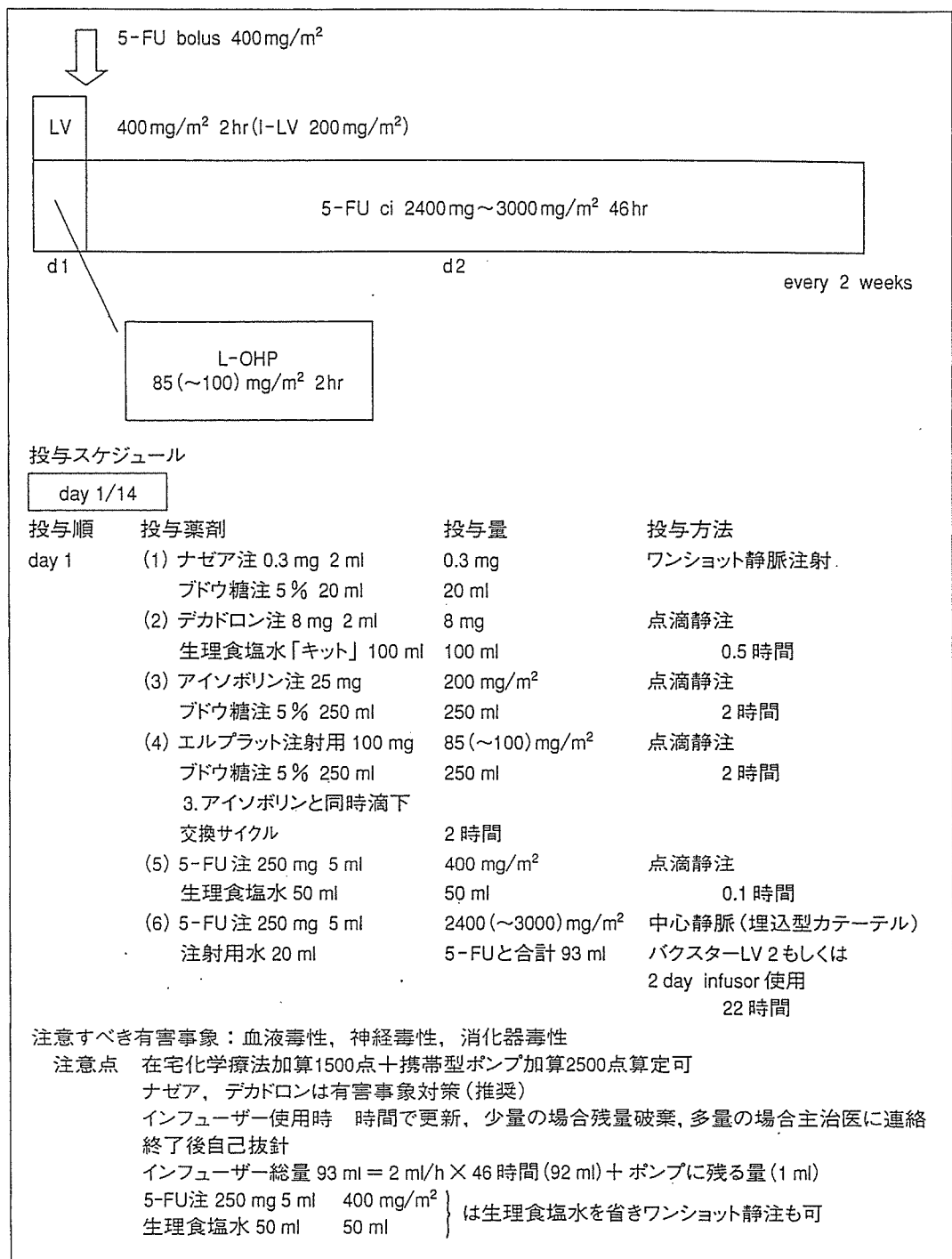


図3 m-FOLFOX6療法

療法から導入し，有害事象発現の程度をみた後，通院日数削減などの患者負担軽減目的で，FOLFOX6，FOLFOX7療法への移行を行っている。FOLFOX療法は5-FUの持続静脈内投与を行うために静脈リザーバーの留置，自己抜針とインフューザーポンプが必要となる。

〔注〕：日本で大腸癌に承認されているI-LVは欧米で使用されることの多いLV(d, I体)のうち活性体

(I体)のみを製剤化しており，LVの半量で同等の薬効とされる。]

(2) FOLFIRI療法¹⁸⁾(図5)

FOLFOX療法と相並ぶ優れた治療法である。CPT-11の日本での認可用量は，150mg/m²である。FOLFOX療法と同様にリザーバー，ポンプなどが必要となる。

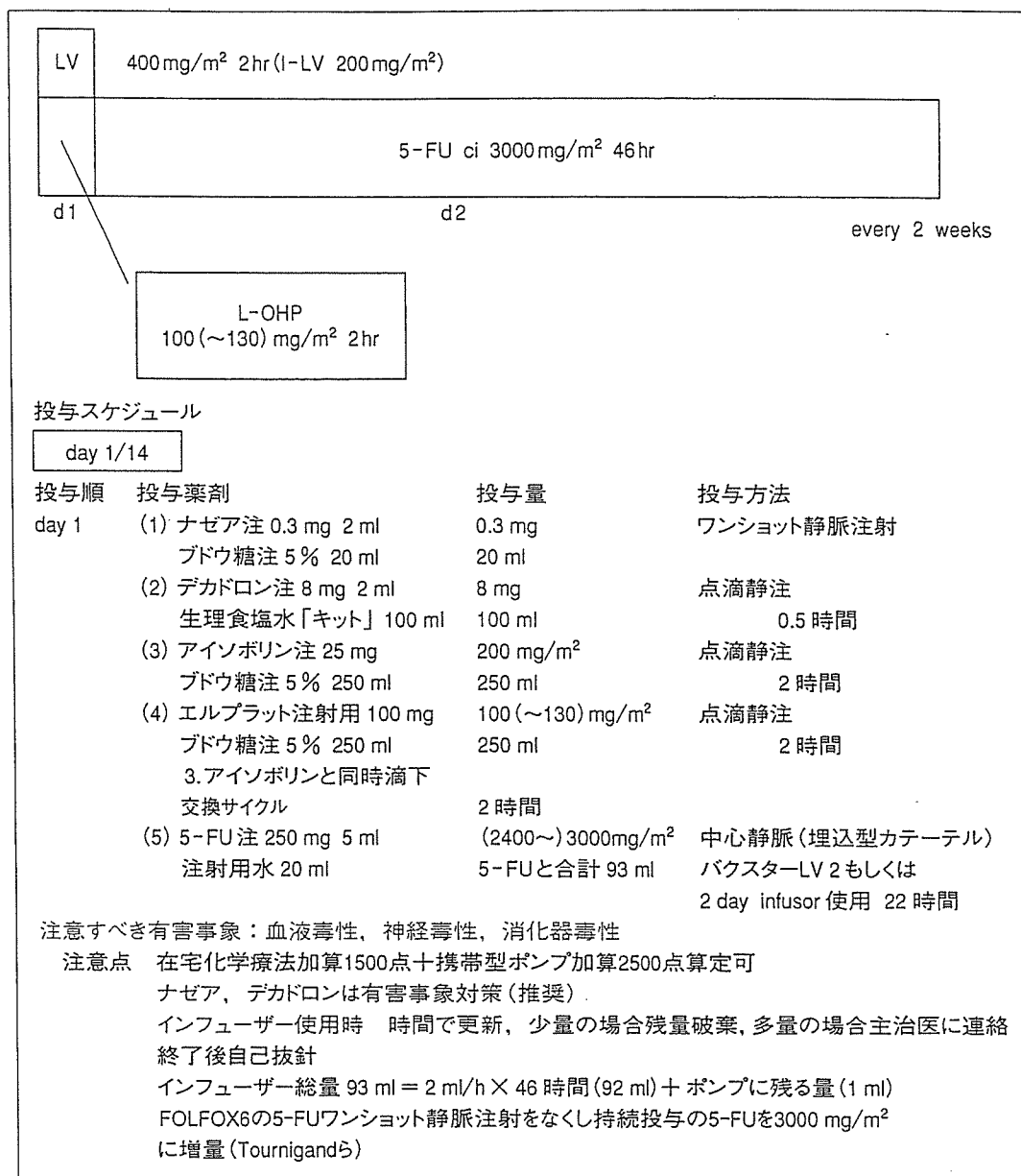


図4 m-FOLFOX7療法

(3) IFL療法¹⁹⁾(図6)

5-FU/1-LVを示す効果が証明され、標準治療とされた。その後にFOLFIRI療法より効果、有害事象ともに劣ることが比較試験で示されたため現在はFOLFIRI療法にその座を譲った。

(4) 5-FU/1-LV(図7)

旧来までの本邦における標準的治療法。ポートなどが不要であり簡便である。

(5) UFT/LV(図8)

5-FU/1-LVと同等の効果が期待される。経口剤であり利便性が高い。

(6) S-1

UFT/LVと同様に経口剤であり利便性が高く、

5-FU/1-LVと同等の効果が期待される。

とくに推奨されるfirst-line regimenとしてはoxaliplatinもしくはirinotecanにLV/5-FUを併用する以下のレジメンが推奨される。

<oxaliplatin + LV/5-FU regimen>

- FOLFOX4 (LV/5-FU bolus, civ + oxaliplatin)
- m-FOLFOX6 (LV/5-FU bolus, civ + oxaliplatin)
- m-FOLFOX7 (LV/5-FU civ + oxaliplatin)

<irinotecan + LV/5-FU regimen>

- FOLFIRI (LV/5-FU civ + irinotecan)
- Douillard (LV/5-FU bolus, civ + irinotecan)
- AIO (LV/5-FU civ + irinotecan)

一方でポート留置を希望されない症例や全身状態の

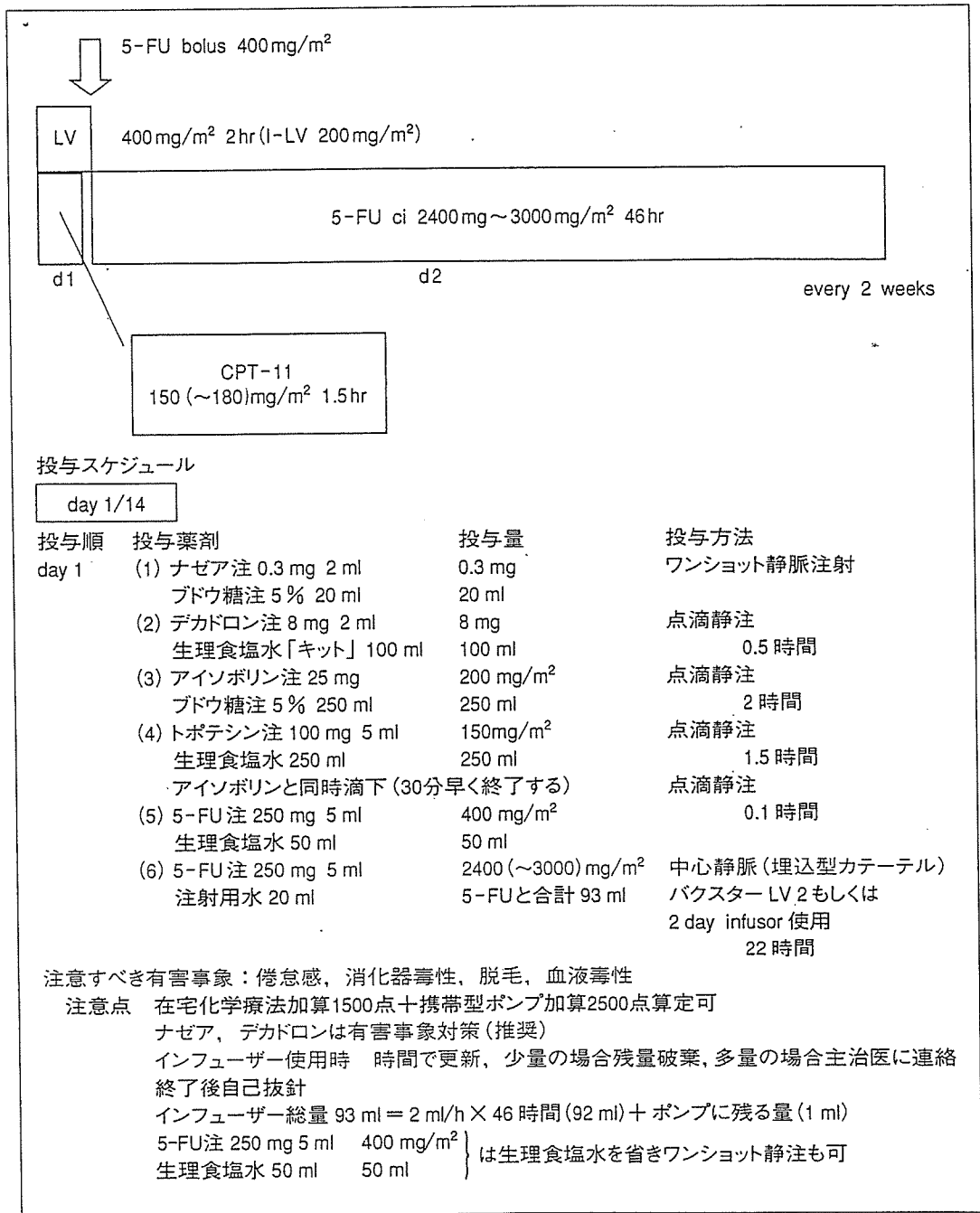


図5 FOLFIRI療法

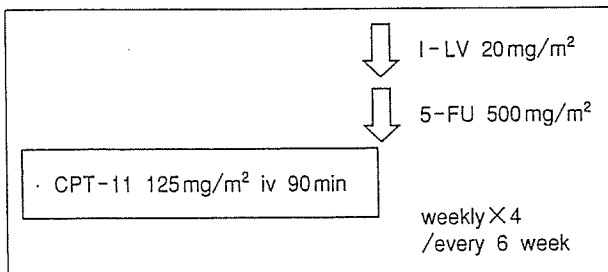


図6 IFL療法

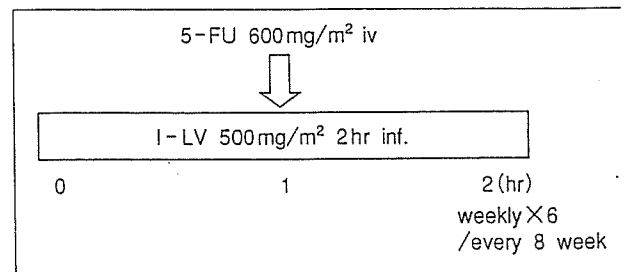


図7 5-FU/I-LV (RPMI)療法

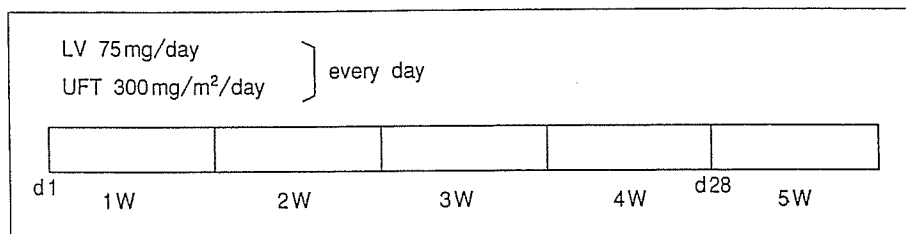


図8 UFT/LV

表1 各療法における有害事象の比較

Regimen	RPMI (n = 176)		LV5FU2 (n = 210)		FOLFIRI (n = 110)		FOLFOX4 (n = 209)	
	1/2	3/4	1/2	3/4	1/2	3/4	1/2	3/4
下痢	33.5	17.6	38.5	5.3	49	14	46.9	11.9
嘔吐	42.0	6.3	27.4	2.0	40	10	48.4	5.8
口内炎	21.6	1.1	34.1	1.5	41	10	37.8	5.8
脱毛	5.1	-	8.8	-	60	-	17.7	-
神経毒性	0.6	-	2.0	-	10	-	49.8	18.2
好中球減少	35.8	16.5	24.9	5.3	52	24	28.6	41.7
血小板減少	13.1	3.4	28.9	0.5	16	-	73.7	2.5
貧血	31.8	4.0	78.9	2.5	39	3	83.3	3.3

やや不要な症例においては、従来のLV/5-FU (RPMI 療法) 療法を選択してもよいと考えられる。

2. 切除不能、転移性大腸癌に対する全身化学療法の選択

前述のごとく、現在治療法は数多くあるが、大腸癌肝転移に対してはその抗腫瘍効果の高さから、初回治療としてFOLFOX療法、FOLFIRI療法などの3剤併用療法が考えられる。

とくに肝転移に対する高い奏効率を考えればoxaliplatinがCPT-11より選択しやすい。ただ海外の報告ではFOLFIRI療法よりFOLFOX療法のほうで、やや強い血液毒性やアレルギー反応が報告されており、これに対する注意が必要であると考えられる(表1)。

またこれら三剤併用療法はFOLFOX療法→FOLFIRI療法、FOLFIRI療法→FOLFOX療法などの順次療法²⁰⁾を行うことを考慮する際、二次治療としてCPT-11単独療法は選択可能だがoxaliplatin単独は本邦では使用しづらい点を考え、高知医療センターでは一次治療にはFOLFOX療法を、二次治療にはFOLFIRI療法もしくはCPT-11単独療法を用いている。

3. 肝動注化学療法の位置づけ

現時点での肝動注療法の位置づけは肝転移が予後規

定因子となっており、全身化学療法による効果が乏しい症例に適応となると考えられる。また、現在肝動注療法+全身化学療法 vs 全身化学療法単独の臨床第Ⅲ相試験も進行中である。

1) 肝動注療法の治療成績

高知県立中央病院(現/高知医療センター)において一次治療でのWHF動注療法の1年生存率32.1%、3年生存率3.6%であった²¹⁾。

その後、全身化学療法であるlow-dose FP (LFP) 療法²²⁾(5-FU/1-LV療法認可されるまでの当院での第一選択全身化学療法、図9)が導入された。大腸癌肝転移症例に対するLFP療法の成績は良好であり、その後のretrospectiveな検討(1年生存率59.9%、3年生存率9.4%)の結果(図10)より、当院では一次治療をWHF動注療法から全身化学療法であるLFP療法へ変更した。その後、LFP療法の一次治療での第Ⅲ相試験(JFMC30)での成績が奏効率25.3%、生存期間中央値479日と報告されている²³⁾。

2) 動注化学療法

局所療法としての動注化学療法には以下のようなものが知られている。詳細については本稿では省くが現在当院では動注療法の第一選択としてWHF肝動注療法を、次にはDSM(スフェレックスTM) + MMC肝動注療法を選択している。

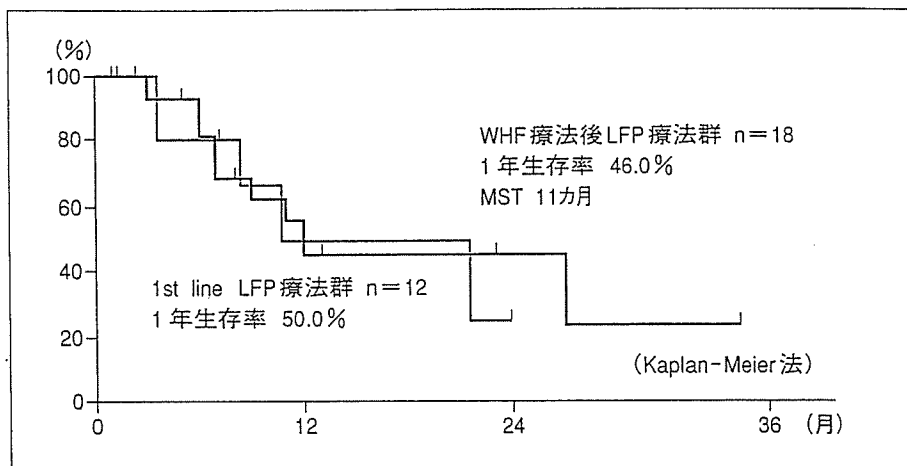


図10 1st line LFP療法群とWHF療法後LFP療法群の治療成績
大腸癌肝転移に対し、WHF療法後二次治療としてLFP療法を行った群と肝外転移もあったため一次治療としてLFP療法を行った群の生存期間に差は認められなかった

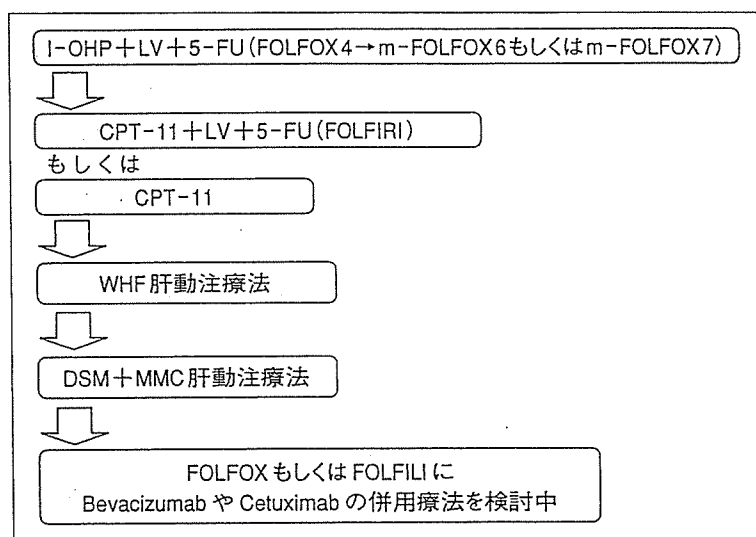


図11 高知医療センターにおける大腸癌肝転移に対する化学療法の流れ

毒性に注意が必要である。また悪心、嘔吐や脱毛の頻度も高いので事前に患者への有害事象の十分な説明も不可欠である。

3) 三次治療

肝動注療法を行う。

効果不良や有害事象のため、上記治療を継続できなくなった場合、かつ肝転移が予後決定因子である場合が現時点での肝動注療法のよい適応と考えられる。ただ肝転移制御の臨床的な重要性が肝動注療法の適否の判定を左右する点には十分留意する必要がある。

前述のように、当院ではまずWHF動注療法を、次にはスフェレックス® + MMC動注療法を試みている。

4) 四次治療以降

上記FOLFOX, FOLFIRI療法に分子標的治療薬剤 (bevacizumab や cetuximab など) の併用が考えられる。bevacizumab は近く認可も予定されている。

以上の流れを図11に示す。

胃 癌

胃癌の肝転移は腹膜やリンパ節などの転移とともに全身転移の一部症の要素が強い。このため局所療法の適応とされることは少なく、全身化学療法を中心に治療が進められてきた。しかし従来の全身化学療法の効果は不十分であったため、肝動注療法も検討されて

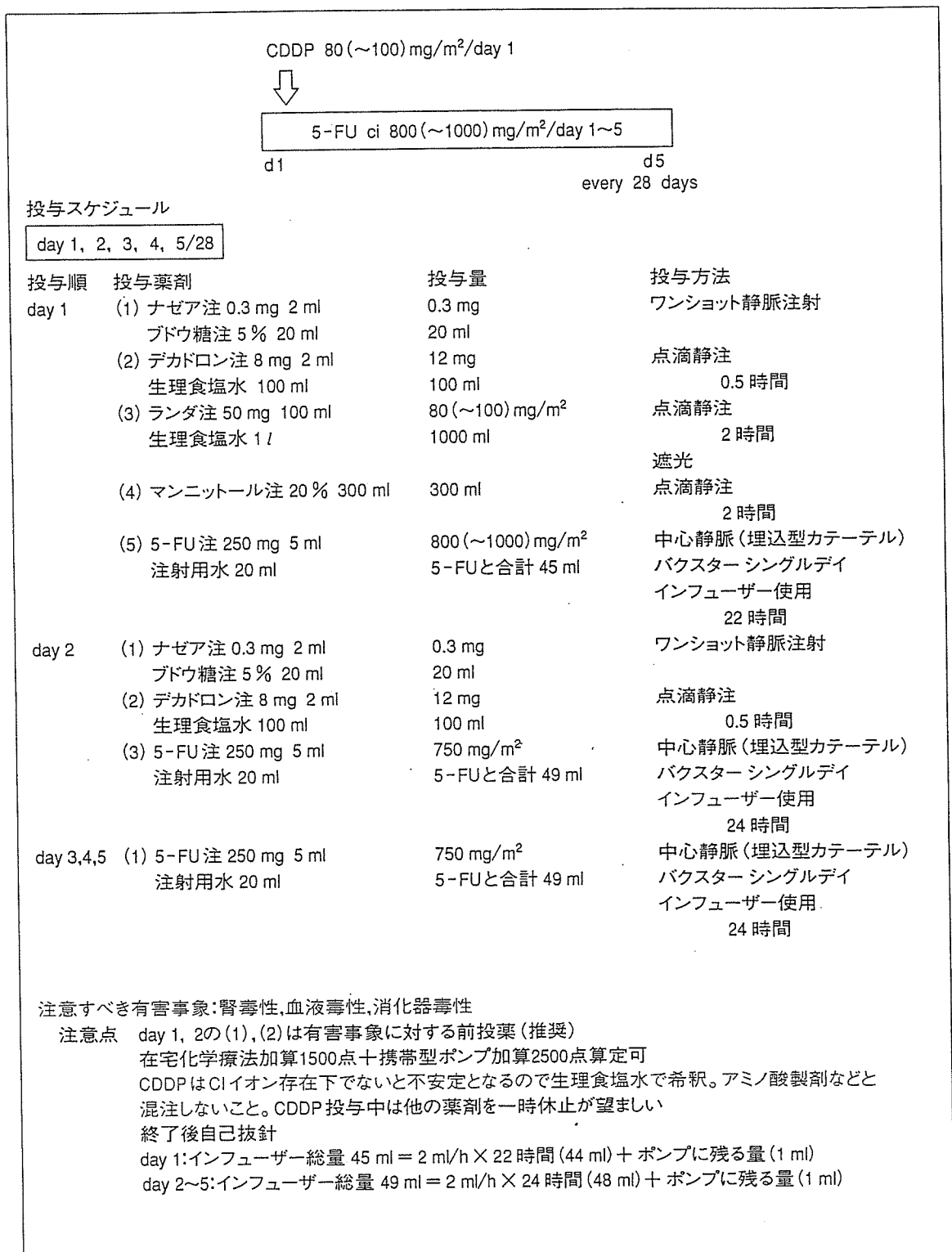


図12 FP療法

きた。

ただ、胃癌では肝動注化学療法と全身化学療法との一次治療での臨床第Ⅲ相試験は行われていない。

胃癌の生存に対して肝転移の有無は大きな因子であるとされるが、そのコントロールのために現時点ではまず全身化学療法を行い、その後、種々の全身化学療法

法不応の肝転移に対して動注化学療法を考慮する必要があるのではと考えられる。

1. 切除不能・再発胃癌の全身化学療法

切除不能・再発胃癌の標準治療としては欧米ではI療法 (図12) が確立されている。また DCF (DT)

DTX 60 (~75) mg/m²/day 1



CDDP 60 (~75) mg/m²/day 1



5-FU ci 750 mg/m²/day 1~5

d1

d5
every 21 days

投与スケジュール

day 1, 2, 3, 4, 5/21

投与順	投与薬剤	投与量	投与方法
day 1	(1) ナゼア注 0.3 mg 2 ml	0.3 mg	ワンショット静脈注射
	ブドウ糖注 5% 20 ml	20 ml	
	(2) ガスター注 20 mg	20 mg	ワンショット静脈注射
	生理食塩水 20 ml	20 ml	
	(3) ボララミン注 5 mg 1 ml	5 mg	点滴静注
	ブドウ糖注 5% 100 ml	100 ml	0.5 時間
	(4) デカドロン注 8 mg 2 ml	12 mg	点滴静注
	生理食塩水 100 ml	100 ml	0.5 時間
day 2	(5) ドセタキセル注 80 mg 2 ml<溶解液付>	60 (~75) mg/m ²	点滴静注
	生理食塩水 250 ml	250 ml	1 時間
day 3,4,5	(6) ランダ注 50 mg 100 ml	60 (~75) mg/m ²	点滴静注
	生理食塩水 1 l	1000 ml	2 時間
day 1	(7) マンニトール注 20% 300 ml	300 ml	遮光 点滴静注
			2 時間
day 1	(8) 5-FU注 250 mg 5 ml	750 mg/m ²	中心静脈 (埋込型カテーテル)
	注射用水 20 ml	5-FUと合計 45 ml	バクスター シングルデイ インフューザー使用 22 時間
day 2	(1) ナゼア注 0.3 mg 2 ml	0.3 mg	ワンショット静脈注射
	ブドウ糖注 5% 20 ml	20 ml	
	(2) デカドロン注 8 mg 2 ml	12 mg	点滴静注
day 3,4,5	生理食塩液 100 ml	100 ml	0.5 時間
	(3) 5-FU注 250 mg 5 ml	750 mg/m ²	中心静脈 (埋込型カテーテル)
day 3,4,5	注射用水 20 ml	5-FUと合計 49 ml	バクスター シングルデイ インフューザー使用 24 時間
			24 時間

注意すべき有害事象:腎毒性,血液毒性,消化器毒性

注意点 day 1: (1), (4) および day 2: 1, 2 は有害事象に対する前投薬 (推奨)

day 1: (2), (3) はアレルギー予防, 必須ではない

在宅化学療法加算1500点+携帯型ポンプ加算2500点算定可

CDDPはClイオン存在下でないと不安定となるので生理食塩水で希釈。アミノ酸製剤などと混注しないこと。CDDP 投与中は他の薬剤を一時休止が望ましい

DTXは添付の溶解液中にアルコールを含有するため注意が必要

終了後自己抜針

day 1: インフューザー総量 45 ml = 2 ml/h × 22 時間 (44 ml) + ポンプに残る量 (1 ml)

day 2~5: インフューザー総量 49 ml = 2 ml/h × 24 時間 (48 ml) + ポンプに残る量 (1 ml)

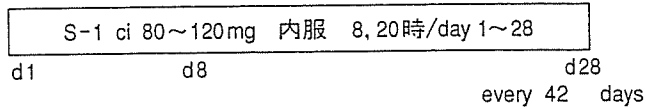
図13 DCF療法

CDDP/5-FU)療法(図13)も第Ⅲ相試験でFP療法を凌ぐ結果が報告されている。このようなエビデンスを考えれば、今後は欧米の標準治療であるFP療法やDCFを標準治療として検討する必要があると考えら

れる。

一方で本邦においては過去の臨床試験でFP療法を含め多くの治療法が抗腫瘍効果においては5-FUを上回るものの、生存期間で5-FU単剤を越える成績が得

CDDP 70mg/m²/day 8



投与スケジュール

day 8/42 (内服 day 1~21/42)

投与順	投与薬剤	投与量	投与方法
day 8	(1) ブドウ糖注 5% 20 ml	20 ml	ワンシヨット静脈注射
	ナゼア注 0.3 mg 2 ml	0.3 mg	
	(2) ヴィーン F 注 500 ml	500 ml	点滴静注
	デカドロン注 8 mg 2 ml	8 mg	0.5 時間
	(3) 生理食塩水 1 l	500 ml	点滴静注
	ランダ注 50 mg 100 ml	70 mg/m ²	2 時間
	1 日 1 回		遮光
day 9	(4) マンニトール注 20% 300 ml	300 ml	点滴静注
	1 日 1 回		2 時間
	ランダ終了後		
day 8	(5) ヴィーン F 注 500 ml	500 ml	点滴静注
	プリンペラ 10 mg	10 mg	2 時間
day 9	(6) ヴィーン F 注 500 ml	500 ml	点滴静注
			2 時間
day 1~21	(1) ブドウ糖注 5% 20 ml	20 ml	ワンシヨット静脈注射
	ナゼア注 0.3 mg 2 ml	0.3 mg	
	(2) ヴィーン F 注 500 ml	500 ml	点滴静注
	デカドロン注 8 mg 2 ml	8 mg	0.5 時間
day 1~21	(3) ヴィーン F 注 500 ml	500 ml	点滴静注
			2 時間
day 1~21	(4) ヴィーン F 注 500 ml	500 ml	点滴静注
			2 時間
内服	TS-1 (20mg or 25mg)	80~120 mg	分2 内服
			8時 20時

TS-1の量

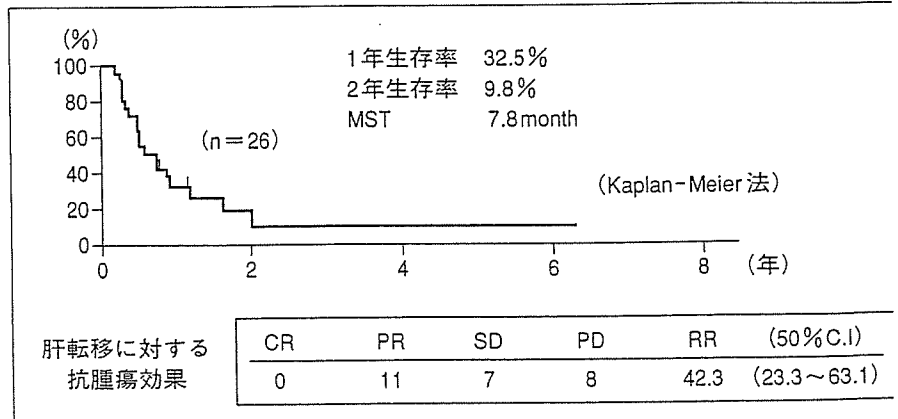
TS-1をday1~21内服併用	体表面積 < 1.25m ²	TS-1 (20 mg)	4 Cap	80 mg	分2	内服 8時 20時
	1.25m ² ≤ 体表面積 < 1.50m ²	TS-1 (25 mg)	4 Cap	100 mg	分2	内服 8時 20時
	1.50m ² ≤ 体表面積	TS-1 (20 mg)	6 Cap	120 mg	分2	内服 8時 20時

注意すべき有害事象：血液毒性、腎毒性、消化器毒性

注意点 CDDPはClイオン存在下でない不安定となるので生理食塩水で希釈。アミノ酸製剤などと混注しないこと
TS-1が内服されていることを確認すること、1回量、1日量、服薬回数など、TS-1手帳(日記)の利用を勧める

図14 S-1/CDDP 療法

図15 胃癌肝転移に対する low-dose FP 療法の治療成績



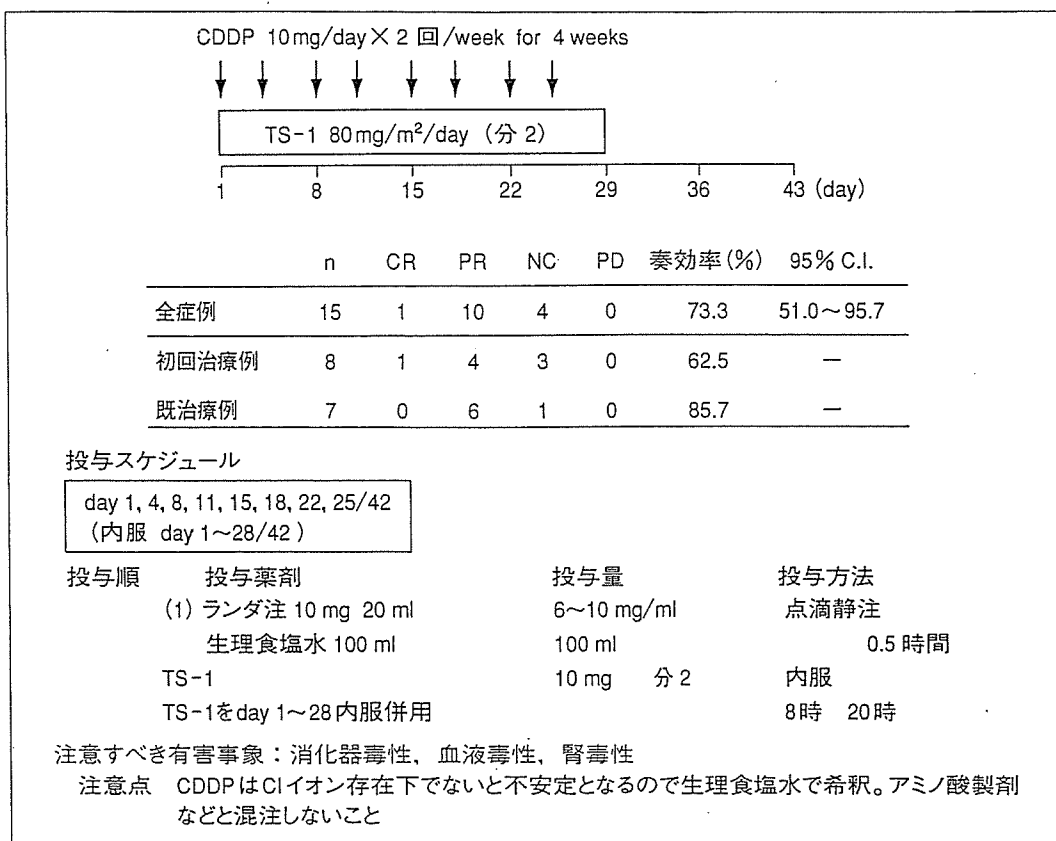


図17 切除不能進行再発胃癌に対する low-doseCDDP + S-1療法の治療成績

られなかったため、5-FU 単剤療法が長らく標準的治療とされるといった特異な状況が長く続いていた。この状況を打破するため、数多くの療法が試みられてきた。

とくに low-dose FP 療法は1990年頃より community standard²⁶⁾²⁷⁾として広く行われてきた。佐治らによると408例の集計での奏効率は34.8%であった。

さらに、S-1が市販されて以降その臨床効果の高さと、経口剤のメリットに後押しされ、臨床の場で広く用いられるようになってきた。さらに、JCOG9912 (5-FU vs. S-1 vs. CPT-11/CDDP) の臨床試験や S-1 vs. S-1/CDDP (図14)、S-1 vs. CPT-11/S-1などの試験が症例集積を終え、2007年にも新たに本邦における胃癌の標準治療が決定される状況である。

2. 肝転移に対する全身化学療法

進行・再発胃癌の全身化学療法の肝病変に対しての局所効果は比較的高い。low-dose FP 療法の胃癌肝転移に対する局所効果は辻らの報告²⁸⁾では42.3% (11/26例)であった (図15)。さらに、S-1を用いた化学療法においては単剤でも40%を越え²⁹⁾、併用療法では50~100%というきわめて高い局所効果が報

告^{30)~32)}されている。

また、CPT-11/CDDP 療法³³⁾ (図16) などでも高い奏効率が報告されている (表2)。

3. 肝動注化学療法の位置づけ

胃癌肝転移に対する肝動注化学療法の成績は FAM 動注化学療法³⁴⁾³⁵⁾、MMC + CDDP 動注療法³⁶⁾、CDDP + 5-FU³⁷⁾ 動注療法などが本邦から報告されている。ただ55.7~73.9%と高い局所効果は得られているものの多くがリンパ節転移や癌性腹膜炎のため動注化学療法が中止されており、大腸癌以上に肝動注療法の適応は慎重にならざるを得ないと考えられる。

近年は DSM (スフレックス[®]) + MMC 動注化学療法による奏効例の報告³⁸⁾もみられる。

4. 胃癌肝転移に対する全身化学療法、肝動注化学療法を含めた治療のストラテジー

胃癌肝転移に対する標準化学療法が決定されるには前述したように、現在登録終了した臨床試験の結果がでるまで今しばらくの時間が必要である。

ただ現時点では、S-1を中心とした治療に期待が集まっており、一般的に全身状態が良好で、経口摂取の

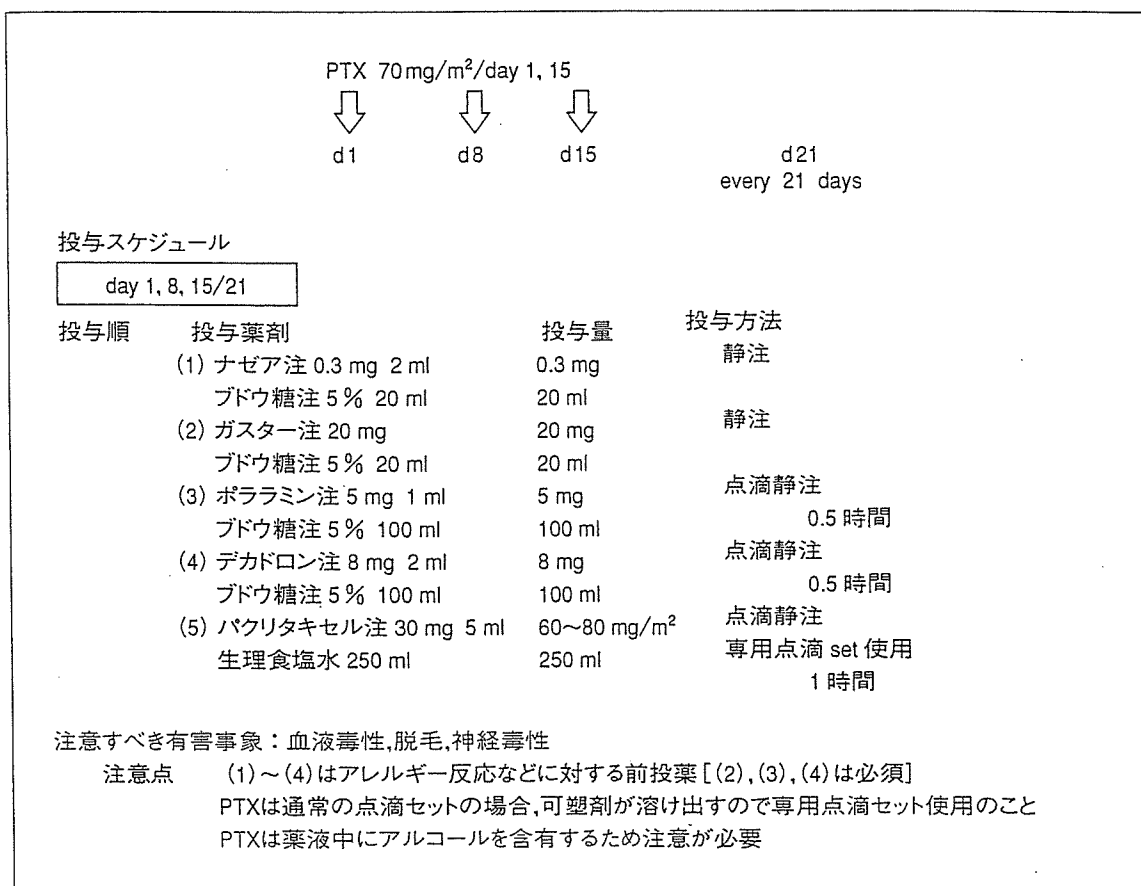


図18 weekly PTX 療法

可能な胃癌肝転移症例の化学療法は S-1, 次に CPT-11, Taxan などの順で単剤もしくは併用療法が臨床に用いられていることが多い。

当院では肝転移に対する局所効果, S-1が経口剤であること, CDDP が腎毒性を有することなどを考慮し, 以下の治療の流れを考えている。

1) 一次治療

S-1単剤療法もしくは CDDP 併用 S-1療法を選択する。

有害事象も軽微で使用しやすい。

S-1の配合剤のひとつであるオキソニン酸は腎排泄であり, 腎機能障害例では5-FU の血中濃度上昇をきたし, 重篤な有害事象をきたす危険性がある。このため投与に際して, 定期的に血中クレアチニンの測定が不可欠である。とくに血中クレアチニン1.3mg/dl 以上は慎重投与, 1.5mg/dl 以上は使用禁忌である。

また, S-1療法の肝転移に対する局所効果は, 高用量 CDDP を併用した場合のそれに見劣りしないことや, 二次治療に CDDP を使用する必要性が高いことなどを考えれば S-1単独療法が選択できる。low-dose

CDDP + S-1療法 (図 17) は肝転移に対する局所効果も良好で, 腎への負担も軽微であるため, 一次治療として使用可能と考えている。高用量 CDDP 併用療法での腎毒性には注意が必要である。

また, まれに DPD 欠損症の症例で重篤な有害事象が出現することがあるため注意が必要である。

2) 二次治療

CPT-11/CDDP 療法を行う。

有害事象としては下痢や血液毒性, とくに急速に進行する白血球減少, 血小板減少に注意が必要である。また悪心, 嘔吐や脱毛の頻度も高い。

当院における検討では二次治療での肝転移に対する奏効率 は CPT-11/CDDP 療法が40.0% (2/5例), weekly PTX 療法が28.6% (2/7例) %であり, 現時点では CPT-11/CDDP 療法を二次治療に用いることにしている。

3) 三次治療

weekly PTX (図 18) または DTX 療法を行う。

有害事象としては血液毒性のなかでもとくに好中球減少に注意が必要である。とくに DTX は nadir の期