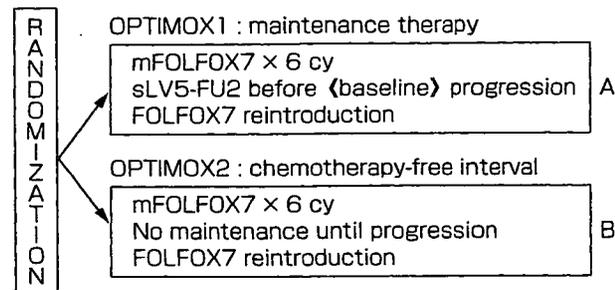


■ maintenance therapy vs chemotherapy-free interval with oxaliplatin stop and go

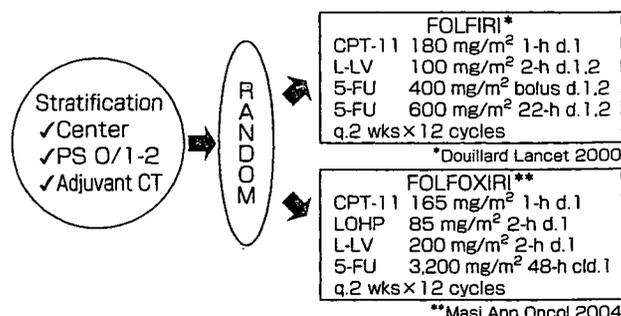


Only 6 patients in both arms had FOLFOX reintroduction more than 30 days after the first progression

図 2 OPTIMOX2 study design (文献9)

まった。その実現のためには FOLFOX, FOLFIRI 療法をしっかりと実践することであり、その結果 20 か月以上の OS が期待できる時代となり、本邦でもこの考え方が標準的と認識されるようになった。そこで FOLFOX の神経毒性が問題となっているが、投与法の工夫により治療成績の向上や QOL の改善を期待した OPTIMOX 2 の最終結果が報告された。この試験では、mFOLFOX 7 を 6 コース施行後に oxaliplatin を中止し sLV5-FU2 を増悪まで続行する OPTIMOX 1 と、mFOLFOX 7 施行後に完全休薬期間 (chemotherapy-free interval: CFI) を設ける OPTIMOX 2 が比較された。一次治療としての OPTIMOX 1 と OPTIMOX 2 は、PFS は 36 週 vs 29 週 ($p=0.08$)、生存期間中央値 (MST) で 26 か月 vs 19 か月 ($p=0.0549$) という結果であり、有意差はないものの前者で延長する傾向であり、CFI を置く OPTIMOX 2 を推奨する要素はない (図 2)⁹。また、OPTIMOX 1 で休止後に oxaliplatin の再導入ができた症例は有意に OS が伸びたという報告¹⁰もあるため現時点では治療に CFI を置かず、可能なら oxaliplatin の再導入をすることが有用であると思われる。

前述のごとく、大腸癌は key drug を使い切ることが必要であるが sequential な治療法では 25~50% の患者が 2nd line に進めないといわれている。そこで、その 3 剤を効率よく使うために FOLFOXIRI vs FOLFIRI の RCT が報告された (図 3)¹¹。結果は FOLFOXIRI の RR は 60%、FOLFIRI は 34% ($p<0.0001$)、PFS は 9.9 か月、6.9 か月 ($p<0.00009$) であり、前者で有意に良好であった。また OS は 23.6 か月、16.7 か月であり、やはり前者で有意に良好であった ($p<0.042$)。FOLFOXIRI は FOLFIRI よりも毒性が高かったが、RR、PFS、OS、さらに化学療法後の転移巣の治療切除率は著明に優れており、今後は分子標的薬剤を用いない治療の第一選択の一つになる可能性がある。



→ In pts progressed after FOLFIRI a second-line CT with an LOHP containing regimen (FOLFOX) was recommended

図 3 Study design (文献 11)

2. 経口フッ化ピリミジン系抗癌剤と併用療法

本邦においては、優秀な経口フッ化ピリミジン系抗癌剤がいくつも開発されているが、中でも S-1, capecitabine (Xeloda) は、特に注目される薬剤である。特に capecitabine は、本邦で開発されたにもかかわらず、海外において大きな二つの RCT^{12,13}が実施され、LV+5FU との同等性が検証された。FOLFOX は 48 時間に及ぶ 5-FU 持続静注があるため埋込み型のリザーバー留置が必要であり、持続注入のための携帯型ポンプも必要であることからその実施が、やや煩雑であった。しかし、上述の試験結果から FOLFOX の LV+5-FU 部分を capecitabine に置き換えた XELOX (CAPOX) 療法¹⁴が開発され RR 55%、PFS 7.7 か月、MST 19.5 か月と FOLFOX4 に匹敵する治療であることが示された。そして標準的治療である FOLFOX4 と XELOX の比較試験¹⁵が行われ非劣性が証明された。また S-1 は、未だ単剤での第 III 相試験はないが、国内の第 II 相試験では RR が 35~40% と良好な結果が報告されており^{16,17}、非常に有望な薬剤であると考えられる。そこで、FOLFOX と同様に、FOLFIRI 療法や IFL 療法でも LV+5-FU 部分の経口剤での置き換えは可能と考え、筆者の属する HGCSG (北海道消化器癌化学療法研究会) では irinotecan + S-1 療法を IRIS 療法と名付けて第 II 相試験を実施し、RR 52.5%、PFS 9.3 か月、1 年生存率 70% と良好な結果を得たため、その最新の結果を ASCO 2007 で報告した¹⁸。現在、IRIS を含む RCT が 2 本動いている。一つは企業主導の FIRIS 試験 (irinotecan 未使用の大腸癌 2nd line IRIS vs FOLFIRI 療法の RCT) と、HGCSG の IFOX 試験 (大腸癌 1st line IRIS vs mFOLFOX6 療法の RCT) でありその報告が待たれる。また S-1 関連演題として S-1 と LV の併用療法も RR 55% と高い RR を示し、同様に ASCO 2007 で報告された¹⁹。例年、本邦から ASCO の大腸部門にアクセプトされる試験はほとんどなく、今年の ASCO2007 で採択された臨床試験の演題もこの 2 報だけであり、大変有意義なことであると考え

ている。

3. 分子標的薬の登場

ここ2~3年の、大腸癌薬物療法における大きな変化は、やはり分子標的療法の登場であろう。2003年のASCOで bevacizumab の臨床応用が初めて報告されてから、今年2007年は、大腸の bevacizumab 関連の発表だけで22演題、cetuximab の報告では19演題が報告された。

1) Bevacizumab (Avastin)

bevacizumab は血管内皮細胞増殖因子 VEGF に対するモノクローナル抗体である。最初の RCT は当時の米国の標準的治療であった IFL 療法への bevacizumab の上乗せ効果を見る AVF2107 g 試験であった。結果は IFL+bevacizumab vs IFL+placebo で RR (44.8% vs 33.8%), PFS (10.6% vs 6.2%), MST (20.3% vs 15.6%) とすべてにおいて有意に併用群が優れていた²⁰⁾。この試験の結果をもって米国では2004年に bevacizumab が FDA で承認された。続いて行われた重要な RCT は FOLFOX4 と bevacizumab の併用療法と、FOLFOX4 単独、bevacizumab 単独の RCT (E3200 試験) であり、この結果より 2nd line においても FOLFOX4 と bevacizumab の併用は有意に優れていることが報告された²¹⁾。さらに 1st line の有用性については、TREE1 & TREE2 試験にて昨年の ASCO 2006 で報告された。この試験は irinotecan と三種の異なるフッ化ピリミジン系薬剤投与方法との併用の比較試験 (mFOLFOX6, bFOL, XELOX (TREE1)) であり、bevacizumab 登場後には、それぞれの群に併用するデザインとなった (TREE2)。いずれの群もその忍容性のあることが報告され、bevacizumab の上乗せは有意に RR や生存率を改善させた²²⁾。さらに、注目すべき試験として NO16966 試験がある。この試験は当初 XELOX 療法の FOLFOX4 に対する非劣性試験であったが、bevacizumab の登場により、XELOX, FOLFOX4 への bevacizumab の上乗せを

見るべくデザインが修正され、その最新の結果が今年の ASCO2007 にて報告された (図4)。この試験により XELOX の FOLFOX4 との非劣性が証明されたことと、oxaliplatin ベースの化学療法に対する bevacizumab の併用が PFS を有意に延長することが証明された。しかし bevacizumab 併用による MST の延長に関しては、統計学的に有意差を認めなかった (表2)²³⁾。

以上の結果から、米国の 1st line における標準療法は FOLFOX+bevacizumab, または FOLFOX と FOLFIRI は同等であるとの考え方から FOLFIRI+bevacizumab であると考えられている (図1)。本邦でも、2007年6月に bevacizumab の承認がなされ、全例調査という制限つきではあるが、FOLFOX, IFL, FOLFIRI, LV+5-FU 等のレジメンとの併用が可能となった。現時点での本邦の大腸癌ガイドラインには分子標的薬の記載はないが、次期ガイドラインでは bevacizumab 等の記載がなされるものと思われる。

2) Cetuximab (Erbix)

irinotecan は上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) に対するマウス-ヒトキメラモノクローナル抗体薬である。irinotecan は2003年のASCOにおいてirinotecan 耐性のEGFR陽性大腸癌に対する比較試験 (BOND-1 試験) として報告された。これはirinotecan と cetuximab の併用群対 cetuximab 単独群との比較試験であるが、PFS

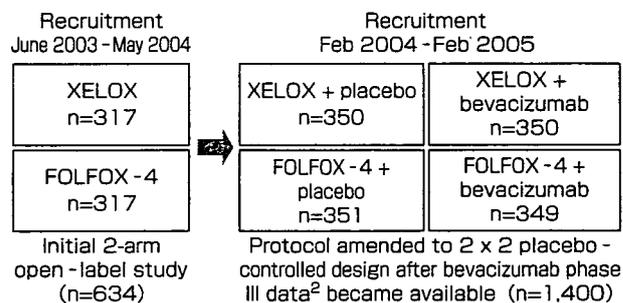


図4 XELOX-1/NO16966 study design (文献23)

表2 Secondary endpoints (文献23)

	Placebo + FOLFOX-4 or XELOX (n = 701)	Bevacizumab + FOLFOX-4 or XELOX (n = 699)	p value
Median PFS 'on treatment' ³ , months	7.9	10.4	<0.0001
Hazard ratio (97.5% CI)		0.63 (0.52-0.75)	
Time to treatment failure ^b , months	6.0	6.9	0.0030
Hazard ratio (97.5% CI)		0.84 (0.74-0.96)	
Median overall survival, months	19.9	21.3	0.0769
Hazard ratio (97.5% CI)		0.89 (0.76-1.03)	

³On treatment analysis includes only patients who received treatment as stated in the protocol.

^bBased on safety population.

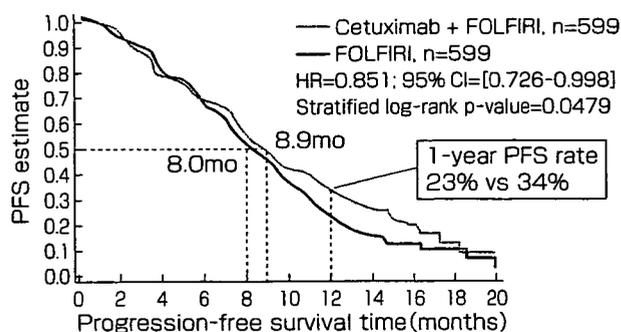


図5 CRYSTAL試験 (文献26)

でもRRでも併用群の方が有意に高く、irinotecan耐性例でもcetuximab併用により再び効果が期待できることが報告された²⁴⁾。また前述のbevacizumabを上乗せした形の試験もBOND-2試験として実施された。これは、同様の対象に対しcetuximab+bevacizumabとirinotecan+cetuximab+bevacizumabが比較され、RRは20%、37%、PFSは5.6か月、7.9か月とbevacizumabの上乗せによりさらに効果が高くなることが報告された²⁵⁾。今までcetuximabの併用療法は、二次治療以後の報告が多かったが、最新の大規模試験としては、一次治療としてのFOLFIRI+cetuximab vs FOLFIRI (CRYSTAL試験)の結果が本年2007年のASCOで報告された²⁶⁾。結果は、RRは46.9%、38.7%、PFSは8.9か月、8.0か月と一次治療においてもcetuximabの上乗せは有用であることが報告された (図5)。

二次治療に関してはoxaliplatin抵抗性の転移性大腸癌に対するirinotecan+cetuximab vs irinotecanの第Ⅲ相試験 (EPIC試験)の結果が報告された。結果は、RRは16.4%、4.2%、PFSは4.0か月、2.6か月と二次治療においてもcetuximabの上乗せは有用であることが証明された²⁷⁾。ただしMSTにおいて有意差は認められなかったため生存への寄与は不明である。またkey drugのすべてに耐性の大腸癌患者さんに対するcetuximab単剤 vs best supportive care (BSC)の結果 (NCIC CTG and AGITG CO 17試験)も報告されOSで6.1か月 vs 4.6か月と有意差をもってcetuximab単剤の有用性が証明された²⁸⁾。したがって、1st line以後、すべての段階でcetuximabの有用性が証明されたことになった。本邦では、未だ未承認であるが2008年前半には認可がなされることになるであろう。

3) Panitumumab (Vectibix)

panitumumabは完全ヒト型抗体であり、cetuximabに比べinfusion reactionや皮疹などの有害事象が少ないとされている。irinotecanやoxaliplatinに耐性の大腸癌患者を対象にpanitumumabとBSCの大規模比較試験が行われPFSにおいてpanitumumabが優れていた²⁹⁾。

上記の結果からoxaliplatin、irinotecan、5-FUに耐性となった大腸癌患者に対しては、cetuximab+irinotecanあるいはcetuximab単剤を実施するかpanitumumabを投与することが米国の標準的治療と考えられる。

4. 大腸癌薬物療法の現況

現在米国では、図1のごとく1st lineとしてはFOLFOXかXELOX (=CAPOX)、FOLFIRI、状況に応じてLV+5FUにbevacizumabを併用することが標準治療として承認されている。2nd lineは、oxaliplatin先行症例にはFOLFIRIまたはirinotecan単剤、もしくはそれらにcetuximabの併用を考慮する。FOLFIRI先行症例には各種oxaliplatin含有レジメンの実施をするか、cetuximab+irinotecanの併用や、cetuximab、panitumumabの単剤療法を考慮するというように実施されている。その後状況が許せば3rd lineへと移行するが、この場合にも、先行する治療を考慮して使用されていない分子標的薬などを考慮することになる。しかしFOLFOX+bevacizumab療法が、1か月当たりで約90万円程度、irinotecan+cetuximab療法が130万円程度かかってしまうという経済的問題³⁰⁾からも、その実施に際し様々な問題があるものと思われる。

本邦では、bevacizumabがやっと使えるようになったばかりであり、現在企業による全例調査期間であり、大きな問題は起こっていないように思われる。実診療では1st lineにはFOLFOX、FOLFIRI療法のいずれかを選択し、bevacizumabの特徴的な副作用である高血圧、血栓症、腸管穿孔などをしっかり説明した上でその併用を考慮すればよいと思われる。また2nd lineには、FOLFOX先行ならばFOLFIRI、またはirinotecan単剤を選択し、FOLFIRI先行であればFOLFOXを選択する。一次治療でbevacizumabを使用していなければ、二次治療でbevacizumabを考慮すればよいということになる。

おわりに

大腸癌化学療法は、この10年ほどの間にirinotecan、oxaliplatinなどの有用な薬剤が登場し大きな進歩を遂げてきた。また本年6月にはbevacizumabが承認され、本邦でも本格的な分子標的療法時代の幕開けとなった。cetuximabも2008年には承認され、panitumumabも承認申請がされることになるものと思われる。前述のごとく高額な分子標的薬の登場により、その使用がどうなるのか懸念されたが、本邦では高額医療補助の制度があるため、患者個人にとってはbevacizumabの使用自体はあまり問題にならないこととなった。しかし、今後次々と残りの分子標的薬も発売となり、米国と同様の治療が可能となってくると、わが国の保険医療制度自体がそれ

を支えられるのかなど医療経済全体の問題も出てくること予想される。しかし、これでやっと欧米と同じ分子標的治療薬併用療法が可能となり、本邦でも分子標的薬を含んだレジメンによる臨床試験を開始することができ。常に、海外で実施された試験の追試のような試験しかできず、新薬導入に大きな差をつけられていたが、今後は本邦の研究者も積極的に global study に参加すること等で、何とかこの格差が埋まることを切に願っている。

文 献

- 1) <http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/pub/update.html>
- 2) www.nccn.org
- 3) Goldberg R, Sargent DJ, Morton RF, *et al*: A randomized controlled trial of 10 fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22: 23-30, 2004.
- 4) Saltz LB, Cox JV, Miller LL, *et al*: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343 (13): 905-914, 2000.
- 5) Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, *et al*: CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 35 (9): 1343-1347, 1999.
- 6) Douillard J, Cunningham D, Roth A, *et al*: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1041-1047, 2000.
- 7) Tournigand C, Andre T, de Gramont A, *et al*: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22 (2): 229-237, 2004.
- 8) Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, *et al*: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22 (7): 1209-1214, 2004.
- 9) Maindrault-Goebel F, Lledo G, de Gramont A, *et al*: Final results of OPTIMOx2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC): A GERCOR study. 2007 ASCO Annual Meeting #4013, 2007.
- 10) de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, *et al*: Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer *J Clin Oncol* 25: 3224-3229, 2007.
- 11) Alfredo F, *et al*: Updated results, multivariate and subgroups analysis confirm improved activity and efficacy for FOLFOXIRI versus FOLFIRI in the G. O. N. O. randomized phase III study in metastatic colorectal cancer (MCRC). 2007 ASCO Annual Meeting #4026, 2007.
- 12) Hoff PM, Ansari R, Wong R, *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* 19 (8): 2282-2292, 2001.
- 13) Van Cutsem E, Twelves C, Harper P, *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* 19 (21): 4097-4106, 2001.
- 14) Cassidy J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, *et al*: XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22 (11): 2084-2091, 2004.
- 15) Cassidy J, *et al*: First efficacy and safety results from XELOX-1/NO16966, a randomized 2x2 factorial phase III trial of XELOX vs FOLFOX4 + bevacizumab or placebo in first line metastatic colorectal cancer. European Society for Medical Oncology Congress; 2006.
- 16) Shirao K, Ohtsu A, Satoh A, *et al*: Phase II study of oral S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 100 (11): 2355-2361, 2004.
- 17) Ohtsu A, Sakata Y, Taguchi T, *et al*: Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-1 Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. *Br J Cancer* 83 (2): 141-145, 2000.
- 18) Komatsu Y, Yuki S, Asaka M, *et al*: Phase II clinical study of combination therapy with irinotecan and S-1 (IRIS) for inoperable recurrent advanced colorectal cancer (2nd report): for Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group (HGCSG). 2007 ASCO Annual Meeting #4105
- 19) Yoshino T, Koizumi K, Boku N, *et al*: Phase I / II study of oral fluoropyrimidine S-1 plus oral Leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. 2007 ASCO Annual Meeting #4093
- 20) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Kabbinavar F, *et al*: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350 (23): 2335-2342, 2004.
- 21) Giantonio BJ, Schwartz MA, Benson AB, *et al*: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25 (12): 1539-1544, 2007.
- 22) Hochster HS, Hedrick E, Childs BH, *et al*: Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): final analysis of the TREE-Study. 2006 ASCO Annual Meeting #3510
- 23) Saltz L, Clarke S, Cassidy J, *et al*: Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. 2007 ASCO Annual Meeting #4028
- 24) Cunningham D, Humblet Y, Van Cutsem E, *et al*: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351 (4): 337-345, 2004.
- 25) Saltz LB, Lenz H, Chen HH, *et al*: Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer. 2005 ASCO Annual Meeting #3508
- 26) Van Cutsem E, Nowacki M, Köhne C, *et al*: Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. 2007 ASCO Annual Meeting #4000
- 27) Eng C, Maurel J, Sobrero AF, *et al*: Impact on quality of life of adding cetuximab to irinotecan in patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: The EPIC trial. 2007 ASCO Annual Meeting #4003
- 28) Au H, Karapetis C, Moore M, *et al*: Quality of life in pa-

tients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: Results of the NCIC CTG and AGITG CO. 17 trial. 2007 ASCO Annual Meeting #4002

29) Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, *et al.*: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care

compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25: 1658-1664, 2007.

30) Schrag D: The price tag on progress-chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl. J Med* 351: 317-319, 2004.



日本における大腸癌補助化学療法の現況と問題点

小松 嘉人*

(*Jpn J Cancer Chemother* 34(5):799-807, May, 2007)

Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer in Japan—Current State and Problem Areas: Yoshito Komatsu (Third Dept. of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University)

Summary

Chemotherapy that targets metastatic colorectal cancer originally developed in Europe and the US, and was introduced to Japan in April, 2005, where it has since headed toward full scale clinical applications. This event created an opportunity to re-evaluate the role of postoperative adjuvant chemotherapy in Japan. In Europe and the US, adjuvant therapy has centered on the intravenous administration of leucovorin/fluorouracil, while in Japan, it has been long-term continuous administration of oral fluoropyrimidine preparations. Despite this difference in historical background, guidelines created in 2005 recommend both LV/5-FU and LV/UFT regimens and there has been increased application of evidence-based adjuvant chemotherapy. The benefits of postoperative adjuvant chemotherapy in stage II and III (high risk of recurrence) colorectal cancer patients have also come to be recognized. Examination of a new survey of 100 medical specialists on the current state of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer in Japanese clinical settings revealed that for stage III patients, there is a tendency to choose treatment based on evidence gathered from both home and abroad. In contrast, a solid majority (60%) of stage II patients are treated exclusively with oral fluoropyrimidine despite a lack of, or limited evidence of efficacy. At the same time, half of the physicians who treated stage II patients with adjuvant chemotherapy initially attempted to identify those with a high risk of cancer recurrence and treat them accordingly; which was a breakthrough in the clinical treatment approach. While ongoing comparative Japanese clinical studies that use adjuvant chemotherapy for the treatment of colorectal cancer were noted, consideration was also given to the desired future direction clinical research should take. **Key words:** Colon cancer, Adjuvant chemotherapy, Examination

要旨 2005年4月、日本の転移性大腸癌治療に欧米で開発された標準的的化学療法が導入され、臨床応用がなされつつある。これを機に、術後補助化学療法についても見直してみるべきと思われる。欧米ではロイコボリン/fluorouracilの静脈内投与を中心に補助化学療法が検討されてきたのに対し、日本では経口フッ化ピリミジン製剤の長期連続投与を中心に検討が行われてきた背景があった。このような歴史的な背景の差はあるが、2005年に作成されたガイドラインではLV/5-FUとLV/UFTが推奨され、エビデンスに基づいた補助化学療法が普及してきている。また、術後補助化学療法はStage IIIならびにStage IIの再発高リスク症例に対して有効であることも確認されてきている。日本の臨床現場における大腸癌補助化学療法の現況について、100名の専門医を対象に実施された最新のアンケート調査を検討したところ、Stage III症例においては国内・外のエビデンスに基づいた治療法が選択されている傾向が認められたが、Stage II症例においてはエビデンスがないかエビデンスレベルが極めて低い経口フッ化ピリミジンの単用が、約60%行われている実態が明らかになった。一方、Stage II症例に補助化学療法を実施していた医師の半数が、再発高リスク症例の特定と、それに応じた治療法の選択を試みており、このアプローチが打開策の端緒と考えられた。現在日本で進行中の大腸癌補助化学療法に関する比較臨床試験も確認するとともに、今後進めるべき臨床研究の方向性について考察した。

はじめに

術後補助化学療法の開発には、まず進行癌において有用性が確立した標準的的化学療法を応用していくことになる。したがって欧米ではFOLFOX (L-OHP+LV+5-FU) やFOLFIRI (CPT-11+LV+5-FU) といった進行

癌における標準的的化学療法の外、さらに分子標的療法を併用したレジメンの再発予防効果も検討されている。日本では2005年ようやくFOLFOXの施行が可能となったが、術後補助化学療法には適応となっておらず、欧米との格差が生じている。一方、FOLFOXの承認と前後するように、大腸癌治療ガイドラインが作成され、標

標準法の確立と普及が進められている現状もある。

今回、欧米と日本での補助化学療法の相違や、日本での現状を確認することにより、日本における標準的大腸癌術後補助化学療法について考察する。

I. 大腸癌補助化学療法の変遷

1. 欧米における主な変遷

欧米において結腸癌補助化学療法の意義が比較臨床試験で評価されはじめたのは1970年代後半であり、これらの成績の多くは1980年代後半に報告されている。fluorouracil (5-FU) と levamisole (LEV) の併用療法群 (5-FU/LEV) の無再発生存率が手術単独群よりも高いことを示した Laurie ら¹⁾と、その成績を追認した Moertel ら²⁾の研究手法は、その後の結腸癌補助化学療法における臨床試験の進め方を規定したといつてよい。その後、leucovorin (LV) による5-FUのbiochemical modulationを臨床応用した併用療法 (LV/5-FU) が手術単独³⁻⁵⁾のみならず MOF (メチル CCNU + vincristine + 5-FU) 療法よりも優れ⁶⁾、さらに INT 0089⁷⁾、NSABP C-04⁸⁾、QUASAR⁹⁾のいずれの比較臨床試験においても5-FU/LEV群よりも優れた成績を示したため、欧米における結腸癌補助化学療法の標準的レジメンはLV/5-FUとなり、これを対照群とした新規レジメンの効果が検討されるようになっていく¹⁰⁻¹²⁾。LV/5-FUとoxaliplatin (L-OHP) との併用レジメンであるFOLFOXの補助化学療法を検討したMOSAIC試験¹⁰⁾では、無病生存率の有意な改善が認められ、欧米におけるStage III結腸癌に対する標準的な術後補助化学療法のひとつと位置付けられている。さらにNSABP C-08試験として、FOLFOXとbevacizumab (BEV) の併用効果の検討も進められている (図1)。また、経口フッ化ピリミジンがLV/5-FUに代わるものとなり得るかについて比較試験も実施され、LV/UFT¹²⁾やcapecitabine (XELODA[®])¹³⁾がLV/5-FUと同等であることが確認され臨床応用されている。capecitabineにL-OHPを併用したXELOXは、術後補助化学療法におけるFOLFOXとの同等性について臨床試験が進められているところである。筆者は、2007年1月18~22日オランダで開かれた2007 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI) に参加したが、今回の大腸癌セッションでの補助化学療法の報告はたいへん乏しく、トピックスといえる報告は見当たらず、たいへん残念であった。やはり、現在Globalで進行中のAVANT study (XELOX ± BEV と FOLFOX 4 ± BEV) の最終報告がなされるまでは、大きな報告は期待できないかもしれない。

一方、直腸癌治療に占める手術の比重が日本とは異なる

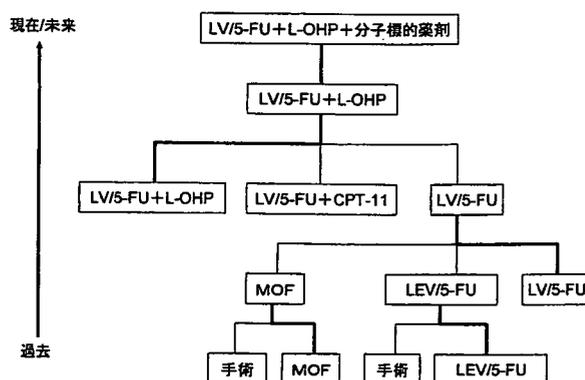


図1 欧米における結腸癌補助化学療法の変遷

る欧米においては、局所再発対策として補助放射線療法がより多く行われてきた。しかし、2001年に発表されたColorectal Cancer Collaborative Groupのメタアナリシス¹⁴⁾によれば、補助放射線療法の局所再発抑制効果は確認されたものの予後改善効果は確認されておらず、また、LV/5-FUと放射線の併用意義を検討したNSABPによるR-02試験¹⁵⁾においても補助化学放射線療法の予後改善効果は認められていない。術前補助放射線療法についてはメタアナリシスにより予後改善効果が確認されていることから¹⁶⁾、欧米においては直腸癌の効果的な補助療法の模索と同時に、直腸癌手術そのものの見直しも進められている。

2. 日本における主な変遷

日本でも1970年代の中頃から大腸癌補助化学療法の臨床研究が盛んに行われたが、その多くが症例集積型研究であり、エンドポイントを明確にし、手術単独群を対照とした大規模比較臨床試験はほとんどみられなかった。検討されたレジメンは当時、胃癌の化学療法としての有用性が示唆されていたレジメンの応用も含む経口フッ化ピリミジンの長期投与と、mitomycin Cなどのアルキル化薬剤の間欠投与の組み合わせであった¹⁷⁻²¹⁾。これらの試験は大腸癌化学療法研究会における直腸癌の5年生存率の改善効果¹⁹⁾を除き、サブ解析での有用性の示唆にとどまり、overallでの長期予後改善効果は明確にはされなかった。

当時の日本においては比較臨床試験の認識に施設間で差が大きく、登録、無作為化、プロトコール遵守などに問題があった。特に追跡に不備が多かったこともあり、1990年代後半以降になって、やっと主要な研究の症例個別データに立ち戻ったメタアナリシスが行われた。その結果、手術単独に対し、術後補助化学療法による予後改善効果が示された^{22,23)}。

一方、日本における直腸癌術後の局所再発対策は、切除範囲や側方郭清などの郭清範囲を統一した術式による

表1 日本で進行中の大腸癌補助化学療法に関する主な比較臨床試験

研究グループ (試験 No.)	対象	試験デザイン	エンドポイント
JCOG (205)	Stage II 結腸癌 直腸癌 (Rs, Ra) 治療切除例	LV/5-FU (点滴), 3 コース vs LV/UFT (経口), 5 コース	(主): UFT (副): OS, AE
JFMC (33-0502)	Stage IIB, III 結腸癌, 直腸癌 (Rs) 治療切除例	LV/UFT 28 投 7 休, 6 か月間 vs LV/UFT 5 投 2 休, 18 か月間	(主): DFS (副): OS, AE
BCOG (CC-01)	Stage III 大腸癌 治療切除例	UFT 5 投 2 休, 1 年間 vs S-1 28 投 14 休, 1 年間	(主): 3 年 DFS (副): OS
JFMC (35-C1)	Stage II, III 直腸癌 (Rs を除く) 治療切除例	UFT 5 投 2 休, 1 年間 vs S-1 28 投 14 休, 1 年間	(主): DFS (副): OS, AE
JFMC (32-0501)	大腸癌肝転移 肝切除例	5-FU 肝動注, 週 1 回, 6 か月間 →LV/UFT, 1 年間 vs LV/UFT, 1 年間	(主): DFS (副): OS, AE, 他
東京大学 肝胆膵外科	大腸癌肝転移 転移巣治療切除例	LV/UFT 28 投 7 休 5 コース vs 経過観察	(主): DFS (副): OS
東京大学 消化器内科	大腸癌肝転移 ラジオ波焼灼例	mFOLFOX 6, 2 週毎 12 コース vs 経過観察	(主): D (肝) FS (副): DFS, OS, AE
HGCSG (NCT 00209742)	Stage III 結腸癌直腸癌 治療切除例	LV+UFT 28 投 7 休 (5 コース) vs LV+UFT (5 コース)+UFT 1 年間 vs LV+UFT+PSK (5 コース)+ UFT+PSK 1 年間	(主): 3 年 DFS (副): OS, 5 年 DFS, AE

JCOG: 日本臨床腫瘍研究グループ, JFMC: がん集学的治療研究財団
BCOG: 房総臨床腫瘍研究グループ, DFS: 無病生存期間, OS: 生存期間, AE: 有害事象
HGCSG: 北海道消化器癌化学療法研究会
・他の study は UMIN-CTR
・HGCSG は FDA の PRS (Protocol Registration system)

手術が主体である点が欧米とは異なり, 直腸癌補助療法としては結腸癌と同様のものが実施されているのが現状である。

大腸癌補助化学療法に関する比較臨床試験は, 少なからず続けられている (表1)。これらはエビデンスレベルが高い LV/UFT のさらなる検討が多く, 国内エビデンスの構築が大いに期待される。われわれのグループ (北海道消化器癌化学療法研究会: HGCSG) でも, LV/UFT の術後補助化学療法に対する効果の再現と, 汎用されている UFT 単独長期維持療法の効果検証, PSK の上乗せ効果の検証を目的とした多施設共同第III相臨床試験を実施中である。

3. 治療ガイドライン

上述した臨床試験の結果を受けて, 各国で治療ガイドラインが作成されている (表2)。米国の NCCN (The

National Comprehensive Cancer Network)^{24,25)}では結腸癌の補助療法として具体的なレジメンを示し, Stage III 結腸癌への術後 LV/5-FU+L-OHP や Stage III 直腸癌への術前 5-FU 持続静注/放射線療法などがエビデンスレベルの高い治療法として推奨されている。また, エビデンスレベルは低いものの Stage II 症例への施行も可としており, 特に再発高リスク症例には LV/5-FU/L-OHP, LV/5-FU または capecitabine を勧めている。ただし, FOLFOX レジメンについては Stage II 症例への施行を支持するデータはないとしている。また, IFL レジメンは使うべきではなく, FOLFIRI または CAPIRI レジメンについても術後補助化学療法への応用を支持するデータは, いまだ得られていないとしている。一方, 欧州の ESMO (European Society for Medical Oncology)^{26,27)}では, 具体的なレジメン名は示していない

表 2 治療ガイドラインで推奨されている大腸癌補助療法レジメン

ガイドライン	対象	施行時期	レジメン
NCCN	結腸癌	術後	LV/5-FU (RPMI レジメン, Mayo レジメンまたは Machover レジメン), capecitabine, FLOX, FOLFOX 4 または mFOLFOX 6
		術前	5-FU (持続静注)/放射線, LV/5-FU (Mayo レジメン)/放射線, capecitabine/放射線
	直腸癌	術後 (術前治療あり)	LV/5-FU (Mayo レジメンまたは 5-FU のみ, RPMI レジメン)
		術後 (術前治療なし)	LV/5-FU (RPMI レジメン) 1 サイクル→化学放射線療法→LV/5-FU (RPMI レジメン) 2 サイクル, LV/5-FU (Mayo レジメンまたは 5-FU のみ) 2 サイクル→化学放射線療法→LV/5-FU (Mayo レジメンまたは 5-FU のみ) 2 サイクル, FOLFOX 4, mFOLFOX 6, capecitabine
ESMO	結腸癌		LV/5-FU (持続静注レジメン) ± L-OHP, capecitabine (bolus LV/5-FU と少なくとも同等)
	直腸癌	術前	放射線, 5-FU (持続静注)/放射線
		術後 (術前治療なし)	5-FU ベースの化学療法/放射線
大腸癌研究会	結腸癌	術後	LV/5-FU (RPMI レジメン), LV/UFT

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2, 2006

ESMO Minimum Clinical Recommendation, 2005

大腸癌研究会 大腸癌治療ガイドラインの解説

表 3 日本の病期分類 (大腸癌取扱い規約, 第7版より)

	H 0, M 0, P 0			H 1, H 2, H 3, M 1, P 1, P 2, P 3
	N 0	N 1	N 2, N 3	M 1 (リンパ節)
M	0			
SM MP	I			
SS, A SE SI*, AI*	II	IIIa	IIIb	IV

*: Si・N (-) 症例は TMN 分類 II 期または Dukes B であり, 日本の当病期分類 IIIa となる (第6版での扱い)

が, Stage III 結腸癌への術後 LV/5-FU ± L-OHP を推奨しており, 適切に選択された Stage II 結腸癌にも施行が検討されてよいとしている。また, 直腸癌については放射線または 5-FU (持続静注)/放射線療法を術前に施行することを推奨している。そしてこの術前補助療法が施行できず, 癌の遺残や穿孔などの局所再発高リスク症例に, 術後補助化学放射線療法が推奨されている。日本では FOLFOX が進行癌のみの適応となるため, 現時点で最もエビデンスの明らかなものとして LV/5-FU (RPMI レジメン) と LV/UFT が推奨されている²⁸⁾。

4. 対象 Stage

Stage II 大腸癌に対する補助化学療法の意義については近年議論的的となっているが, いまだに結論がでてい

ない。QUASAR 試験をはじめ, その有用性を指摘した比較臨床試験はあるものの²⁹⁻³¹⁾, Stage II および Stage III の症例を対象とした臨床試験のサブ解析結果にすぎず, 統計学的には疑問視する指摘もある³²⁾。ASCO の recommendation も直接的エビデンスではないとしながらも, 検査したリンパ節数, 腸閉塞や腫瘍近傍の穿孔, 脈管侵襲, 癌の遺残, 低分化腺癌などが指標となり得ることを示し, これらで選定された高リスク Stage II 結腸癌への施行を勧告している³³⁾。そして現在, 欧米では Stage II 症例のみを対象とする複数の比較臨床試験が改めて実施されている³³⁾。

日本においては手術手技や成績が欧米と異なるため, 欧米における試験結果をそのまま受け入れるには抵抗がある。すなわち, Stage III 症例への補助化学療法は必要だが, Stage II 症例への施行は疑問であるという認識で推移してきたといえるが, 近年, 再発のリスクファクターに関する研究が盛んに行われた結果, Stage II の再発高リスク症例への補助化学療法の施行が支持されるようになってきた。また, 大腸癌取扱い規約が 2006 年 3 月に改訂され, 従来 Stage III であった SI (AI) No が Stage II に編入された (表 3)³⁴⁾。Stage III 症例への補助化学療法のみならず, Stage II 症例への適応と, 化学療法の内容について日本でも再検討する時期にきているといえる。

表 4 大腸癌補助化学療法に関する医師調査

調査会社	AC ニールセン社
調査期間	2006 年 4~5 月 (1 か月)
調査対象	月間 3 例以上の大腸癌治療 (化学療法を含む) 経験を有し, 調査に賛同が得られた医師 100 名
調査方法	訪問面接調査方式
対象医師の所在地	首都圏: 46, 京阪神: 39, その他の地方都市: 15
対象医師の所属	大学病院: 29, 一般病院: 71
対象医師の診療科	外科: 92, 内科および化学療法科: 8
Stage 別患者構成	Stage I : 20%, Stage II : 34%, Stage III : 32%, Stage IV : 15%
補助化学療法実施状況	Stage I (8%), Stage II (73%), Stage III (95%), Stage IV (38%)

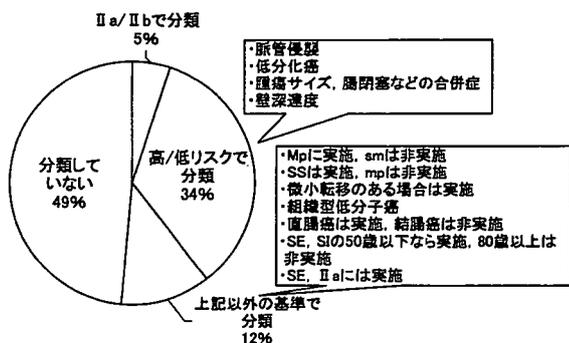


図 2 Stage II 症例のリスクによる分類と判断基準

II. 日本の臨床現場における大腸癌補助化学療法の現状—アンケート調査より—

前項では欧米と日本では、薬剤の承認状況を含め状況がかなり異なることを述べた。では実地臨床ではどのような補助化学療法が行われているのだろうか。全国 100 名の専門医を対象に行われたアンケート調査 (表 4) の結果を参照して検証してみたい。

1. 対象 Stage

補助化学療法は Stage III の 95% に実施されていたが、Stage II の 73%、Stage IV の 38% にも実施されていた (表 4)。Stage II 大腸癌に補助化学療法を施行していた 73 名の医師のうち、51% が再発高リスク症例の特定を試みていた (図 2)。臨床病理学的指標で再発リスクを判断していると回答した 40% の医師では、脈管侵襲と低分化癌を重要な指標と位置付けており、その他、腫瘍サイズ、壁深達度および腸閉塞などの合併症などを判断基準としていた。Stage II における術後補助化学療法の意義については毎年 ASCO の discussion テーマになるほどであるが、2005 年に実施した調査と比べると、Stage II を再発リスクで細分化する考え方が、日本の実地臨床医の間にも浸透していることがうかがえる。リスク分類の指標については、手術手技や成績が欧米と異なる状況で、欧米のリスク分類をそのまま受け入れることは議論の余地があるところであるが、欧米での検討結果を参考に分類

を試みているのが現状と思われる。

2. Stage II, Stage III 大腸癌に対する補助化学療法治療法と施行比率を Stage 別に図 3 に示す。Stage II では UFT 単独が 42.7% で、5'-DFUR 単独も加えると 51.1% が従来型経口フツ化ピリミジンの単剤で治療されていた。これらに対し、次世代型経口フツ化ピリミジンともいえる LV/UFT は 22.8%、S-1 は 7.9% であり、経口フツ化ピリミジン療法は 81.8% と非常に高い実施率であった。一方、Stage III 症例においては LV/UFT が 35.8%、S-1 は 7.7% であり、UFT 単独を含む経口フツ化ピリミジン単剤での治療は 30.1% と、欧米に準じて経静脈的な強力な全身化学療法を実施する割合が増えた分、経口フツ化ピリミジン療法は Stage II よりその実施率は低かった。

Stage II にはエビデンスよりも安全性や、簡便さ、経験を重視した処方を選択し、Stage III には欧米で再発予防効果の立証されたものを選択する傾向がみられた。また、経口フツ化ピリミジンの単剤処方では大学病院よりも一般病院で多く、一方経口フツ化ピリミジンの併用である LV/UFT は大学病院で多い傾向がみられた (表 5)。

また、FOLFOX や FOLFIRI など欧米における標準療法が施行されている症例もみられたが、一方では S-1 単独や、S-1/CPT-11 など術後補助化学療法としての効果が確認されていないレジメンも各 Stage において 10% 程度の症例に施行されていた。

3. Stage II 大腸癌に対する再発リスク別補助化学療法

再発リスク別補助化学療法の内容と施行率を図 4 に示す。再発高リスク群とみなされる 154 例に対する化学療法は、S-1 を用いた化学療法が最も多く施行されており (44.8%)、低リスク群とみなされる 588 例では UFT 単独が 42.7% と最も多く、次いで LV/UFT が 27.4% 処方されていた。高リスク群では、低リスク群に比べ、進行癌で効果が確認されているものを選択する意向がうかがえるが、S-1 単独ならびにそれを含む併用レジメンの RCT は直腸癌に対するものしかなく、大腸癌に対する再

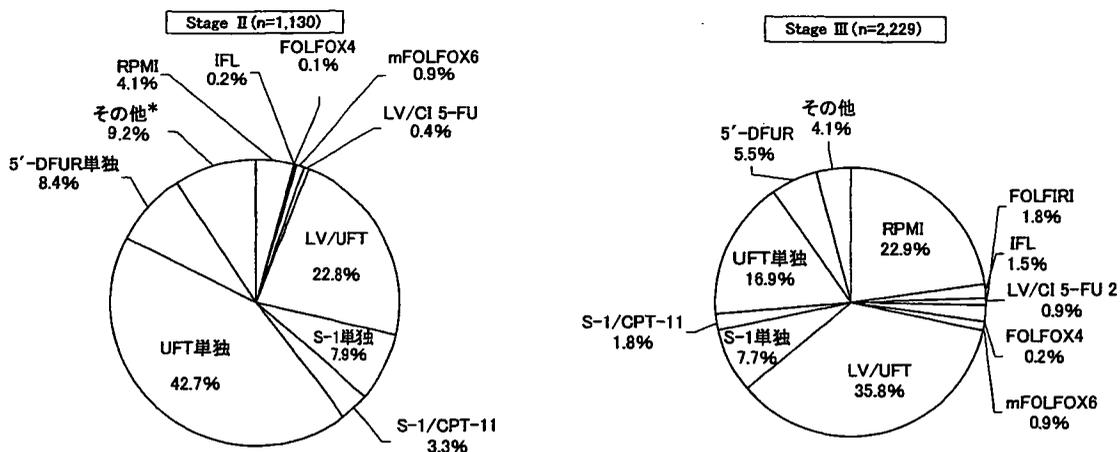


図 3 Stage 別治療と施行比率

CPT-11: irinotecan, 5'-DFUR: doxifluridine, UFT: tegafur・uracil, S-1: tegafur・gimeracil・oteracil potassium, LV/CI 5-FU: levofolinate・fluorouracil (持続静注) 療法, LV/UFT: folinate・tegafur・uracil 療法, RPMI: levofolinate・fluorouracil (bolus) 療法, IFL: irinotecan・levofolinate・fluorouracil (bolus) 療法, FOLFOX 4: oxaliplatin・levofolinate・fluorouracil (bolus+持続静注/日×2) 療法, mFOLFOX 6: oxaliplatin・levofolinate・fluorouracil (bolus+46 時間持続静注) 療法, FOLFIRI: irinotecan・levofolinate・fluorouracil (bolus+46 時間持続静注) 療法, L-OHP: oxaliplatin, BEV: bevacizumab, LV/S-1: folinate・tegafur・gimeracil・oteracil potassium 療法, LV/CI 5-FU 2: levofolinate・fluorouracil (bolus+持続静注/日×2) 療法, *: 経口 5-FU 単独, carmofur 単独, UFT/Krestin, 5'-DFUR/Krestin

表 5 施設区分別 Stage 別施行率

治療内容	大学病院		一般病院	
	Stage II	Stage III	Stage II	Stage III
経口フッ化ピリミジン単独	52.1	21.8	63.0	36.6
LV/UFT	35.6	47.1	13.7	26.7
S-1/CPT-11	0	2.0	5.6	1.6
RPMI	0.6	18.4	6.5	26.5
LV/CI 5-FU	0	0	0.8	1.7
併用化学療法*	2.1	3.5	0.5	5.1
その他	9.5	7.1	9.0	1.8

*: IFL, FOLFOX 4, mFOLFOX 6, FOLFIRI

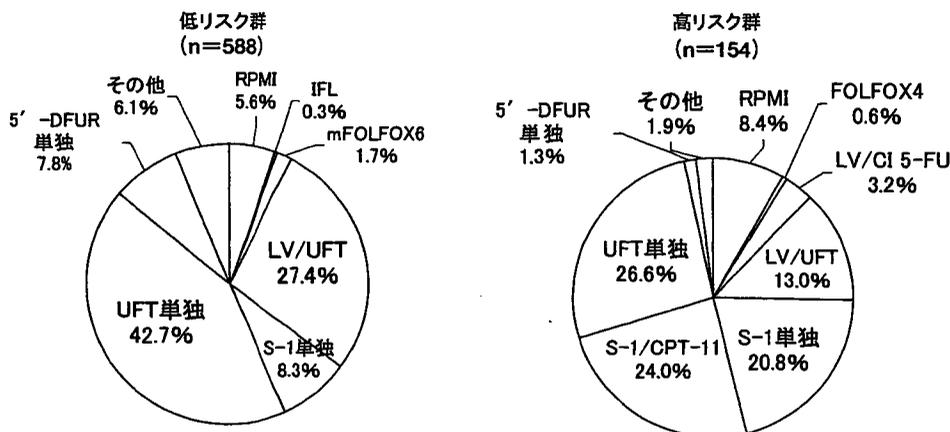


図 4 再発リスク別補助化学療法の内容

発予防効果も確認されていないレジメンである。Stage II は治癒の可能性が高いステージである。特に高リスク群に対しては Stage III に準じた、エビデンスのある、再発予防効果の確立している治療を選択すべきと考える。

III. 日本の大腸癌補助化学療法の問題点と今後の展望

大腸癌治療が大腸癌研究会の規約などにより均一化された手術主体で行われてきた日本においては、補助化学

表6 経口剤治療と注射剤治療の違い

	経口治療	注射治療
メリット	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自宅で薬を飲むだけでよいので、頻回に通院する必要がなく便利 ・ 注射の痛みがない 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 必要な量の薬剤を確実に体内へ入れることができる ・ 注射のたびに通院するため、その都度効果や副作用のチェックができる
デメリット	<ul style="list-style-type: none"> ・ 飲み忘れたり、飲む時間などを間違える可能性があり、効果や副作用に影響がやすい ・ 消化管からの吸収に個人差があるため、効果や副作用の予測が難しい ・ 自宅で副作用が起きたときに発見や処置が遅れると、副作用が悪化する可能性がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 注射のたびに通院する必要がある ・ 治療法によっては入院が必要なこともある ・ 注射時の痛みや活動制限(点滴中は動けない)がある

療法も欧米とは異なる薬剤強度で実施されてきた。また、初期の比較臨床試験では長期予後改善効果が不明確であったにもかかわらず、経口フッ化ピリミジンの長期投与が大腸癌補助化学療法のベースとして定着していることも事実である。

しかし、転移性大腸癌治療に欧米の標準的的化学療法が導入され、エビデンスに基づく治療が重要視されるようになった今日、補助化学療法も徐々に変化しつつある。今回のアンケート調査結果においても、エビデンスに乏しい治療法も目につくものの、特に Stage III 症例に対してはエビデンスレベルの高い治療法が選択される傾向がうかがわれた。一方、Stage II 症例に実施されている治療内容については、エビデンスレベルが低い治療法が気休めめかつ漫然と行われているのかのごとき状況まで推測され、特に治療のベースであるべき経口フッ化ピリミジンの単独での多用や S-1 の処方意向の高さが疑問視される。経口フッ化ピリミジン単独での予後改善効果のエビデンスは、極めて限られたものである。日本の臨床現場の現状を勘案すると、医療者にとっても簡便な経口薬は捨て難いところであるが、経口フッ化ピリミジン単独の有用性を証明するためのエビデンスをさらに構築するか、またはエビデンスレベルのより高い治療法に移行するかのいずれかが必要であろう。このことは患者への説明責任という点からも重要なポイントである。

今回のアンケート調査で特に注目されたのが、Stage II 症例に対する補助化学療法を再発リスク別に実施していたケースがあったことである。再発リスクの指標については、欧米でも病理学的指標に加え、染色体 18q のヘテロ接合性の喪失³⁵⁾やマイクロサテライトの不安定性³⁶⁾などの分子マーカーも検討されたが、再発高リスク Stage II 大腸癌の特定には至っておらず³⁷⁾、2006 年に改訂された ASCO のガイドラインではこれら二つの分子マーカーの予測因子としての臨床応用も推奨されるには至っていない³⁸⁾。

しかし、再発高リスク症例の抽出は Stage II 大腸癌に対する補助化学療法の意義を問う臨床研究には不可欠のアプローチといえよう。大腸癌の臨床病理、分子マーカーを含む予後予測因子の研究は、日本の研究者の得意分野であり、再発高リスク Stage II 大腸癌の特定、特定された患者群を対象とした比較臨床試験による国内エビデンスの構築は有望かつ十分に可能である。

近年、エビデンスが重要視され、患者への説明義務という点からもきちんとした裏付けデータのある治療を行っていく必要性が増している。特に術後補助化学療法は、治癒の可能性があることから、また、治癒切除術症例の転帰を左右する重要な化学療法と位置付けられる。今回のアンケート調査から、半ば気休め的な処方の実態も散見されたが、そのようなことは避けるべきである。本邦では医療者側も患者側も経口剤を好む傾向があるが、経口剤、注射剤にはそれぞれメリット、デメリットがある(表6)ので、患者の希望や状況を考慮した上で EBM に準じて選択すべきと考える。剤形よりも大切なことは、その治療法にエビデンスがあるかという点であることを忘れてはいけない。今後は、科学的にデザインされた厳密な臨床試験の実践に基づいて構築された国内エビデンスを基に、それらを臨床応用し、EBM によって裏付けられた大腸癌補助化学療法の成果が、優れた手術成績とともに日本発の情報として世界へ発信されていくことが望まれる。

文 献

- 1) Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, *et al*: Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: An evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* 7(10):1447-1456, 1989.
- 2) Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, *et al*: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322(6): 352-358, 1990.
- 3) Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, *et al*: Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon

- cancer. *Gastroenterology* 106(4): 899-906, 1994.
- 4) International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 345: 939-944, 1995.
 - 5) O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, *et al*: Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 15(1): 246-250, 1997.
 - 6) Wolmark N, Rockette H and Fisher B: The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-03. *J Clin Oncol* 11(10): 1879-1887, 1993.
 - 7) Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, *et al*: Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: Five-year final report of INT-0089. *Proc ASCO* 17: 256 a, 1998.
 - 8) Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, *et al*: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 17(11): 3553-3559, 1999.
 - 9) QUASAR Collaborative Group: Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: A randomized trial. *Lancet* 355: 1588-1596, 2000.
 - 10) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, *et al*: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350(23): 2343-2351, 2004.
 - 11) Wolmark N, Wieand HS, Kuwblar 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. *J Clin Oncol* 23(16 S): 1092 s, 2005.
 - 12) Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, *et al*: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 24(13): 2059-2064, 2006.
 - 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): Prospective efficacy results of phase III trial. *J Clin Oncol* 22(14 S): 247 s, 2004.
 - 14) Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: A systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 358: 1291-1304, 2001.
 - 15) Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, *et al*: Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 92: 388-396, 2000.
 - 16) Cammá C, Giunta M, Fiorica F, *et al*: Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 284(8): 1008-1015, 2000.
 - 17) 北条慶一, 梶谷 鏡: 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 鏡)の第一次共同研究の報告—。癌と化学療法 13(10): 3063-3073, 1986.
 - 18) 松田泰次, 安富正幸, 菊池金男・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 18(3): 461-469, 1991.
 - 19) The Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan: Five-year results of a randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 25(3): 91-103, 1995.
 - 20) 安富正幸, 高橋 孝, 小平 進・他: 大腸癌術後補助化学療法としてのCarmofurの有用性に関する臨床比較試験。癌と化学療法 24(13): 1953-1960, 1997.
 - 21) Kodaira S, Kikuchi K, Yasutomi M, *et al*: Postoperative adjuvant chemotherapy with mitomycin C and UFT for curatively resected rectal cancer: Result from the Cooperative Project No. 7 Group of the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer. *Int J Clin Oncol* 3: 357-364, 1998.
 - 22) Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S, *et al*: Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidines as main chemotherapeutic agents after curative resection for colorectal cancer: Individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Jpn J Clin Oncol* 29(2): 78-86, 1999.
 - 23) Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum and the Meta-Analysis Group in Cancer: Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol* 22(3): 484-492, 2004.
 - 24) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2, National Comprehensive Cancer Network, Inc., Philadelphia 2006, pp 1-9.
 - 25) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer. Version 2, National Comprehensive Cancer Network, Inc., Philadelphia 2006, pp 1-7.
 - 26) Van Cutsem EJD and Kataja VV: ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer: *Ann Oncol* 16(Suppl 1): i 16-i 17, 2005.
 - 27) Tveit KM and Kataja M: ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of rectal cancer: *Ann Oncol* 16(Suppl 1): i 20-i 21, 2005.
 - 28) 大腸癌研究会・編: 大腸癌治療ガイドラインの解説。金原出版, 東京, 2006.
 - 29) Gray RG, Barnwell J, Hills R, *et al*: QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 22(14 S): 245 s, 2004.
 - 30) Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, *et al*: Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 17(5): 1349-1355, 1999.
 - 31) Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, *et al*: Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for Stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 22(10): 1797-1806, 2004.
 - 32) Buyse M and Piedbois P: Should Dukes' B patients receive adjuvant therapy? A statistical perspective. *Semin Oncol* 28(1 Suppl 1): 20-24, 2001.
 - 33) Benson III AB, Schrag D, Somerfield MR, *et al*: American Society of Clinical Oncology Recommendations

- on adjuvant chemotherapy for Stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 22(16): 3408-3419, 2004.
- 34) 大腸癌研究会・編: 大腸癌取扱い規約. 第 7 版, 金原出版, 東京, 2006.
- 35) Jen J, Kim H, Piantadosi S, *et al*: Allelic loss of chromosome 18 q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 331(4): 213-221, 1994.
- 36) Gryfe R, Kim H, Hsieh ETK, *et al*: Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 342(2): 69-77, 2000.
- 37) Van Cutsem E, Dicato M, Wils J, *et al*: Adjuvant treatment of colorectal cancer (current expert opinion derived from the Third International Conference: Perspectives in Colorectal Cancer, Dublin, 2001). *Eur J Cancer* 38: 1429-1436, 2002.
- 38) Locker GY, Hamilton S, Harris J, *et al*: ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 24(33): 5313-5327, 2006.
-

ERCP 関連手技をより安全に行うために

胃切除術後症例における選択的胆管カニューレシヨンの工夫*

村上 晶彦¹⁾・藤原 隆雄¹⁾・谷合 久憲¹⁾・山口 智宏²⁾
 斉藤菜穂子²⁾・天野 良彦²⁾・小穴 修平³⁾・遠藤 昌樹³⁾

要約：Billrouth II 法胃切除後症例（以下 B-II）の内視鏡的経乳頭治療は、十二指腸乳頭部までの内視鏡の挿入と通常とは逆方向からの造影や処置を行う事が大きな問題であり、ガイドワイヤーを先行する方法、plastic stent を留置する方法など選択的胆管挿入後、内視鏡的乳頭バルーン拡張術（EPBD）にて治療する。胃切除術後症例では再建法の Roux-en-Y 法では、直視型の PCF かダブルバルーン小腸内視鏡を使用して乳頭まで到達出来たら、オーバーチューブのみを Roux-en-Y 脚内に留置して治療する。しかし、常に穿孔の危険が高い事を認識し、慎重に安全に行う事が大切であり、撤退する勇気も必要である。

Key words：胃切除後 Billrouth II 法、Roux-en-Y 法、内視鏡的経乳頭治療、胃切除後症例の選択的胆管挿入法

はじめに

Billrouth II 法胃切除後症例（以下 B-II）における、内視鏡的膵胆管造影（ERCP）および内視鏡的乳頭切開術（endoscopic sphincterotomy：EST）や内視鏡的乳頭バルーン拡張術（endoscopic papilla balloon dilatation：EPBD）には、十二指腸乳頭部までの内視鏡の挿入と通常とは逆方向からの造影や処置を行う事が大きな問題であり、さらに胃切除術後症例では、再建法としては Roux-en-Y 法、Double tract 法、空腸間置法があるが、このうち、Roux-en-Y 法が乳頭までの到達が一番困難である。さらに、膵頭部癌や中下部胆管癌などの外科治療の胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術（PPPD）術後の吻合例など、消化管切除吻合例で胆膵疾患に対する内視鏡的にアプローチする症例が増加してきており、最近ではさまざまな工夫がなされている。

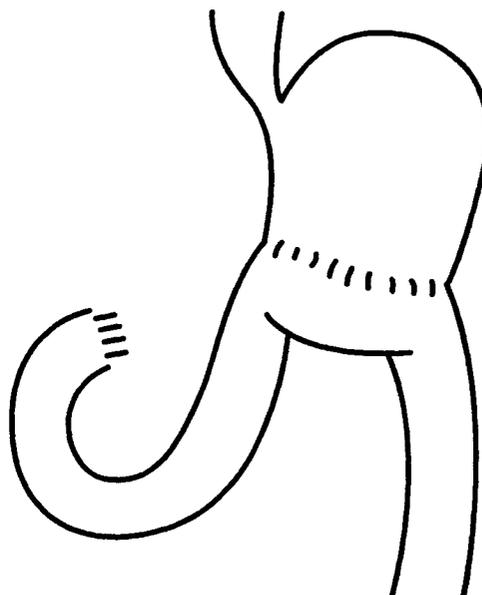


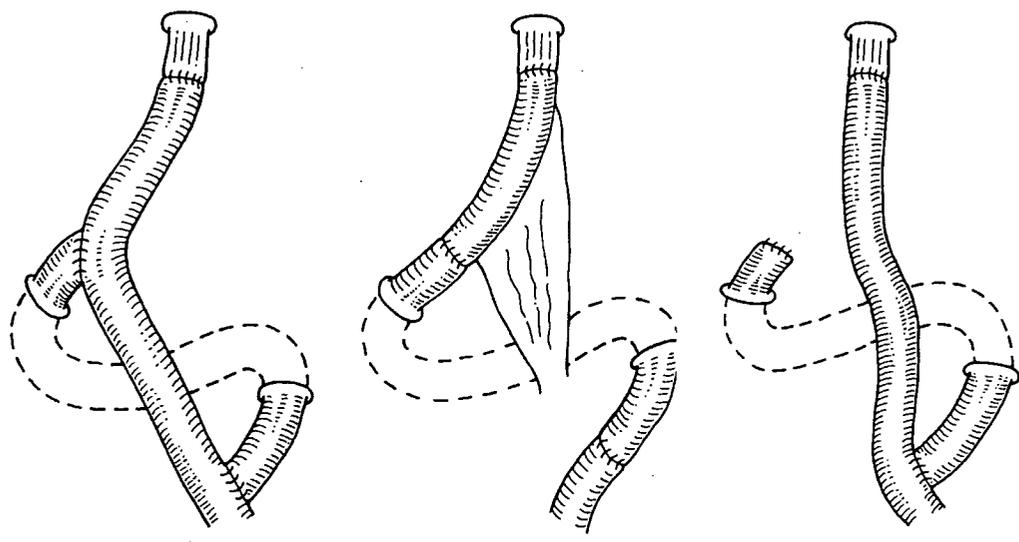
図 1 Billrouth II 再建法 (B-II 吻合)

* Endoscopic Transpapillary Procedures in Patients with Billrouth II Gastrectomy and Total Gastrectomy

- 1) 岩手県立中央病院内視鏡科 (〒 020-0066 盛岡市上田 1-4-1)
- 2) 同 消化器センター内科
- 3) 岩手医科大学第一内科

I. 対象と成績

2003 年から 2006 年までの 4 年間に ERCP 関連手技は 1,003 例であり、うち 44 例 (4%) が、初回の術者が選択的胆管挿入できず、または、他院からの紹介例であり、選択的胆管挿入困難例とした。44 例中その内



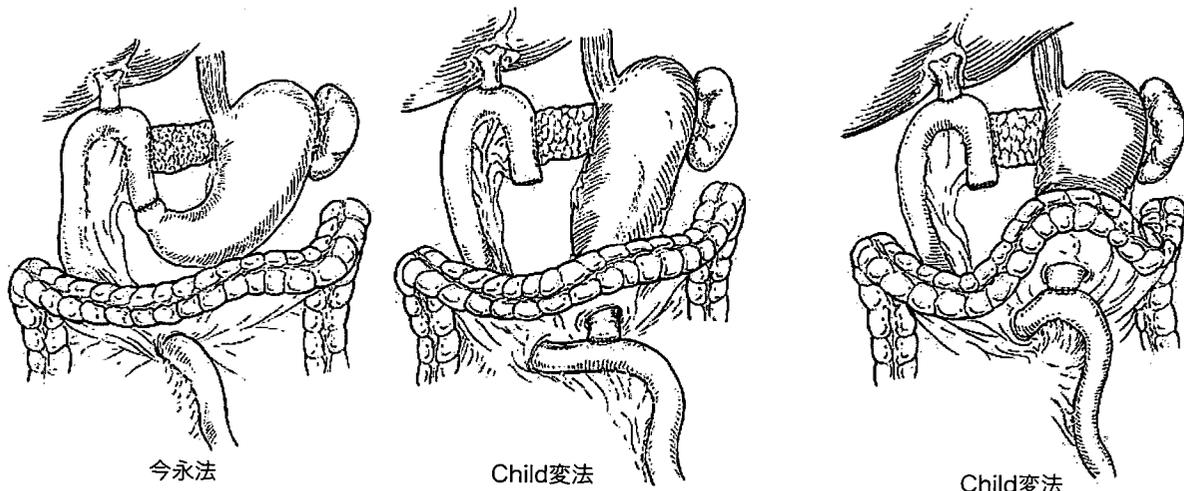
Double tract 法

空腸間置法

Roux-en-Y法

図 2 胃全摘術再建法

(参考文献 3 より引用)



今永法

Child変法

Child変法

全胃幽門輪温存臍頭十二指腸切除

全亜胃温存臍頭十二指腸切除

図 3 胃幽門輪温存
臍頭十二指腸切除術再建法

(参考文献 10 より引用)

訳は、B-II 吻合 5 例、胆管軸合わせ困難例は 16 例、乳頭形態から困難例は 10 例、胃切除術後症例 3 例であった。うち、B-II 5 例と胃切除後再建例 2 例 PPPD 術後 1 例については内視鏡的治療に成功している。これらの胃切除術後の症例について述べる。

II. ERCP のカニューレの選択

まず、ERCP のカニューレの選択が第一と考える。造影カニューレならびに治療手技の選択は下記の如くとして対処している。

先発 …標準型 Olympus pr-4Q-1.2 MTW カニューレ

+ガイドワイヤー (035) でガイドワイヤー先行

2 番目…先細型

+ガイドワイヤー (025) でガイドワイヤー先行

3 番目…バピロトミーナイフでダイレクトカニューレーション

+ガイドワイヤー

4 番目…臍管ガイドワイヤー法

5 番目…臍管ステント法

6 番目…プレカット法

しかし、B-II の場合は乳頭から胆管へ deep canula-



図 4 68 歳 B-II, 胆管結石



図 5 68 歳 B-II, 胆管結石, ERBD, チューブ, 留置

tion する場合, 通常と逆方向からのアプローチとなるため, ガイドワイヤーを通しておく事が可能な MTW カニューレが有効で, ガイドワイヤーさえ胆管深部挿入ができれば, EPBD の処置が可能であり, EPBD のよい適応である。EST では, プラスチックステントを胆管へ留置後に, 針状パピロトーム (オリンパス社 KD10Q-1) で乳頭開口部から口側隆起に向かって切開する方法¹²⁾が有効である。ガイドワイヤー方式では, ローテータブルパピロトミーナイフの活用もある。

III. 内視鏡の選択

B-II 法では, 前方斜視の K タイプや後方斜視型の JF タイプ型, または最細大腸内視鏡 (PCF-230 オリンパス社製)^{3,4)}も使用する時がある。最近では, Roux-en-Y 再建例では, ダブルバルーンの小腸内視鏡を使用し, 乳頭まで到達したのち, オーバーチューブのみを Roux-en-Y 脚内に留置して, スコープを通常の処置具が使用可能な短いものに入れ替えて内視鏡的な治療をする報告もある⁵⁾。しかし, 鉗子起立装置を有しておらず, また長い有効長を持つ専用処置具がまだ備えられておらず, カニューレシヨンの困難性など問題もある。

IV. 症例提示

■ 68 歳男性。32 歳時十二指腸潰瘍で手術。Billroth II 法再建。総胆管結石。

輸入脚が短く, 後方斜視鏡で到達できた。plastic stent を留置してから針状パピロトームで EST 後に機

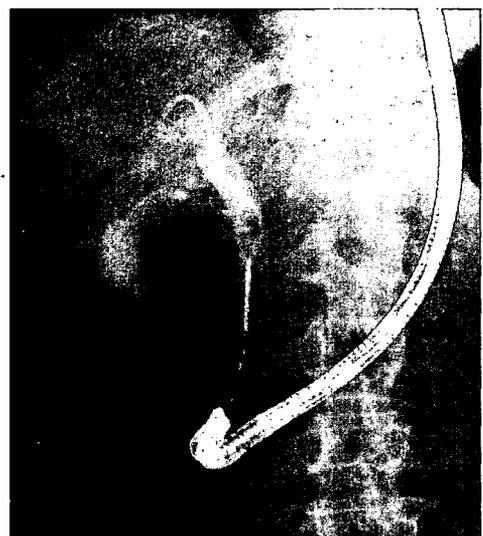


図 6 68 歳 B-II, 胆管結石, ERBD, チューブ, 留置後, 機械的碎石術

械的碎石バスケットで截石する (図 4~7)。

■ 76 歳男性。68 歳時に胃癌手術。Billroth II 法再建。今回閉塞性黄疸として受診。輸入脚が長い症例であったが, 後方斜視型内視鏡で, トライツ靭帯を超えてループを形成したが, 乳頭部まで到達し, 膵管ガイドワイヤー法で胆管へ選択的挿入ができて, EPBD 法で左右へ胆管ステントを留置して減黄した (図 8~10)。

■ 72 歳男性。膵頭部癌切除後肝転移にて肝門部で胆管閉塞したため, 経皮経肝的に Expandable Metallic Stent (EMS) を留置したが, tumor in growth にて黄疸となり, PCF の直視型内視鏡を使用し, 用手圧迫も併用して胆管吻合部まで到達し, ガイドワイヤーを先



図7 68歳, B-II, 胆管結石
ERBD留置後 バスケット截石術

行させて、EMS内へStent in stent法でplastic stentを留置した(図11~13)。

■70歳男性。胃切除術後Roux-en-Y法 再建例。

ダブルバルーンの小腸内視鏡を使用し、乳頭まで到達。総胆管結石例で内視鏡で治療した。

V. 考 案

B-II症例では、十二指腸乳頭までの内視鏡の到達ができるかどうか、さらに選択的胆管カニューレションが可能かどうか、内視鏡治療成功のキーポイントである。村木らの検討¹⁾では、B-II症例73例のうち、胆管造影不能であった10例で長い輸入脚などで、乳頭が

確認できない事を報告しており、長い輸入脚例では、直視スコープを用いて先端フード装着などの工夫がされている⁶⁾。

B-II例の総胆管結石の治療に関しては、選択的胆管カニューレションができれば、EPBDでの治療を選択した方が、手技の安全性からも推奨されている^{7,8)}。

さらに、機械的碎石術が必要な場合は鉗子起立装置のある後方斜視の内視鏡に変えて施行する。次に胃切除術後症例の再建法例では、最も頻繁に用いられるRoux-en-Y法が、輸入脚入口部からTreitz靭帯を超えて逆行性に乳頭にアプローチしなければならず、さらに腸管の屈曲および癒着などで、乳頭までの到達が一番困難であり、さらに処置具の操作性に一番制限を生じる。この場合は猪俣ら⁴⁾の報告の如く、PCFの直視型スコープを用い、時に先端フードを使用して、EPBDで治療するのが現在最も良い適応と考える。猪俣らは、12例中10例で乳頭まで到達し、7例で内視鏡的治療に成功している。しかし遠藤ら⁵⁾がダブルバルーン小腸内視鏡を使用して乳頭までアプローチする方法も、今後スコープの改良や処置具の開発などで発展してゆくものとする。偶発症については、B-II例で重篤なものは輸入脚穿孔が挙げられる⁹⁾。穿孔例は、輸入脚が長い症例で、内視鏡挿入時に強く抵抗のある場合は、いったん胃内に戻り、腸管内ガスを吸引してから再挿入しても、挿入不能時は撤退すべきである。Roux-en-Y再建例ではさらに輸入脚が長く、穿孔のリスクもあり、慎重なスコープ操作が必要であり、胆膵内視鏡検査に習熟した者が行うべきと考える。

一方、胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術(PPPD)術後の胆膵疾患例に対して内視鏡的にアプローチする症



図8 76歳男性, 胃癌手術後, B-II吻合
胆管癌, 膵管ガイドワイヤー法, EPBD



図 9 76 歳男性, 胃癌手術後, B-II 吻合
胆管癌, 膵管ガイドワイヤー
法, EPBD

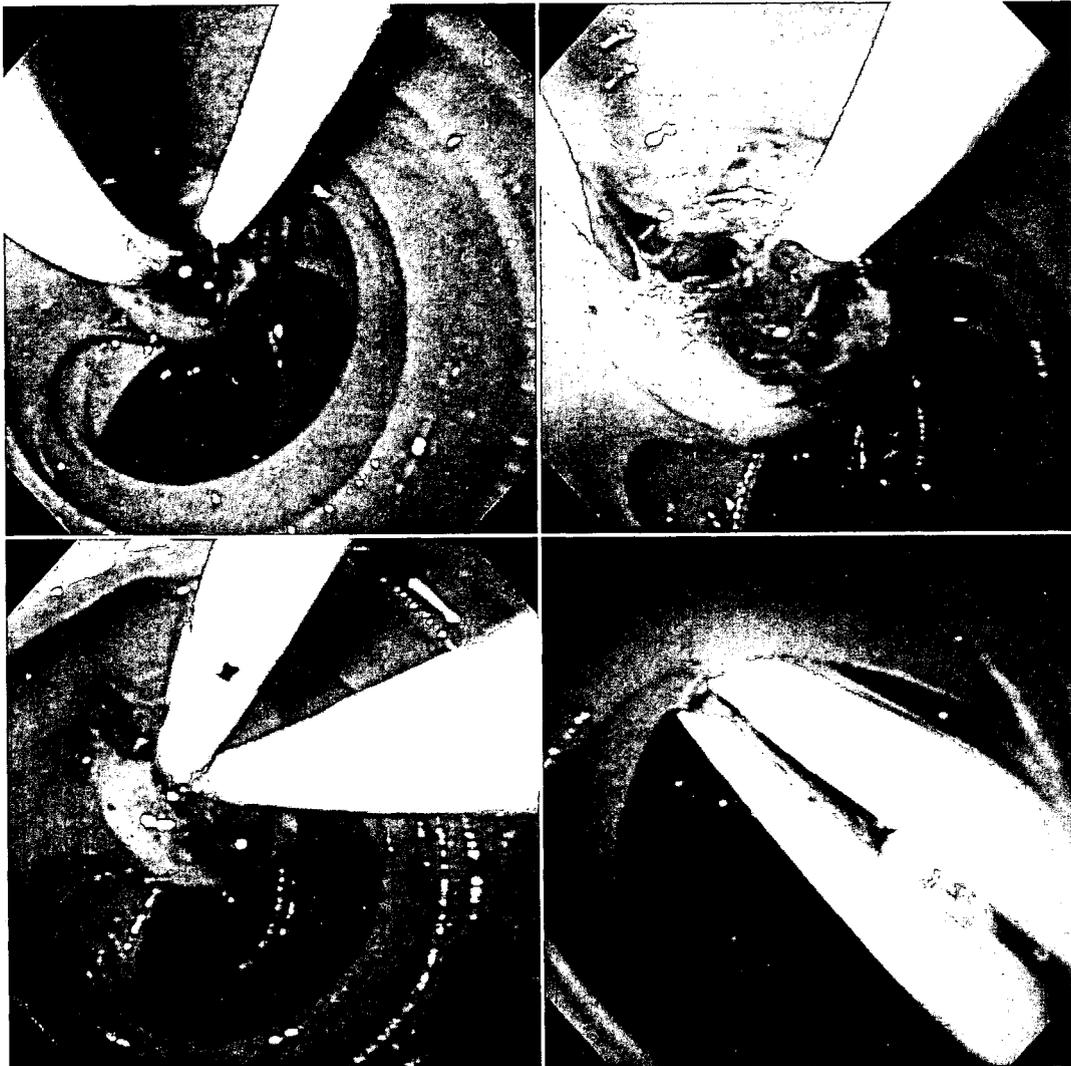


図 10 76 歳男性, 胃癌手術後, B-II 吻合, 胆管癌, Plastic stent, ERBD 2 本



図 11 72歳男性, PPD術後, EMS留置後, Tumor in Growth, PCFで胆管吻合部まで到達



図 12 72歳男性, PPD術後, EMS留置後, Tumor in Growth, PCFで胆管吻合部まで到達後, Stent in stent



図 13 72歳男性, PPD術後, EMS留置後, Tumor in Growth, PCFで胆管吻合部まで到達後, Stent in stent



図 14 70歳男性, 胃全摘術後, Roux-en-Y再建, ダブルバルーン, 小腸内視鏡で乳頭部まで到達後, 胆管造影

例が増加してきており, Child 変法では, 直視鏡の PCF のスコープを用いて用手圧迫の併用などで胆管空腸吻合部まで到達可能であり, 胆管内にガイドワイヤーを先行させての選択的カニューレションが可能であり, 経皮経肝的なアプローチと共に試みる価値がある。直視鏡の方が, 輸入脚挿入時の穿孔が少ないと報告されている⁹⁾。

結 論

胃切除術後症例では, 十二指腸乳頭までの内視鏡の到達できるかどうか, さらに選択的胆管カニューレ

ションが可能かどうか, 内視鏡治療成功のキーポイントである。しかし, 常に穿孔の危険が高い事を認識し, 慎重に安全に行う事が大切であり, 撤退する勇気も必要である。また, 最近の経乳頭的内視鏡治療における工夫について報告した。

参 考 文 献

- 1) 村木 崇, 小松健一, 浜野英明, ほか: 乳頭到達困難例—Billroth II 法胃切除後—. 胆と膵 25: 7-10, 2005.