

となる。この際、CDDPが不安定な白金錯体であり、配合禁忌も多いことに留意し、できるだけ生理食塩水などを用いることが望ましい（アミノ酸製剤などは避けることが望ましい）。

白血球・顆粒球減少に対してはG-CSFの使用も認められている。

消化器毒性のうち悪心・嘔吐に関しては、症状発現の兆しが治療の良いタイミングである。いったん出現すると完全には抑えることが困難となるため、速やかに制吐剤（5-HT<sub>3</sub>拮抗剤など）の投与を行うことがポイントである。

口内炎も多く見られる。口腔内を清浄に保ち予防することが基本であるが、出現した際は早期治療が望ましい。

#### ②low-dose FP療法

CDDP 3 mg/m<sup>2</sup>/day day 1～5  
点滴静注30分（4週投薬1週休薬）  
5-FU 170mg/m<sup>2</sup>/day day 1～7  
7日間持続静注（4週投薬1週休薬）  
〈または5-FU 250mg/m<sup>2</sup>/day  
day 1～5 持続静注（5日投薬  
2日休薬 毎週）〉  
可能な限り繰り返す

60%前後の高い奏効率<sup>4)</sup>が報告されている。

副作用はほかの治療法と比較し軽微である。grade 3以上の副作用発現率は数%と低い。また多くは軽度の悪心・嘔吐であり、初回治療時の対応で副作用が回避可能であることも多く、制吐剤（必要に応じ5-HT<sub>3</sub>拮抗剤など）の使用が肝要である。

FPとlow dose FP療法との放射線併用での比較試験が食道がんで行わ

れている。

#### ③DTX療法

胃がんの項を参照のこと。

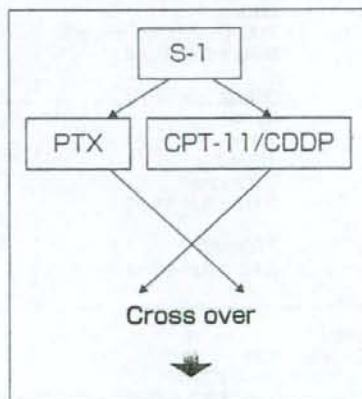
#### ④DCF療法

胃がんの項を参照のこと。

## 2) 胃がん

2006年12月も術後補助化学療法としてのTS-1療法の有用性が報告され、今後標準的補助化学療法となると考えられる。進行・再発胃がんに対しては、1992（平成4）年以降、化学療法の有用性が示されるようになってきた。さらに近年開発されたCPT-11やTS-1などの薬剤による治療成績の向上はめざましいものがあり、一部のphase II試験などでは70～80%という極めて高い奏効率が報告され始めており、今後が期待されている。

現在は次の図のようなTxが選ばれていることが多い。現在Second line以降については臨床試験が進んでいる。



#### 【代表的な治療法】

##### ①5-FU持続静注療法

5-FU 800mg/m<sup>2</sup> 持続静注  
day 1～5 28日ごと（可能な限

り繰り返す）

副作用は消化器毒性（悪心・嘔吐、下痢、口内炎、皮膚炎）が多く、ほかに血液毒性（白血球・顆粒球減少、血小板減少、貧血）も認められる。また精神神経毒性（錐体外路症状、意識障害、運動障害、言語障害）も認められるが、中でも重篤なものとしては白質脳症があり（比較的長期間の治療の後出現することが多い）注意が必要である。

従来は胃がんにおける標準的治療<sup>5)</sup>であった。最近では他療法との成績向上によりその位置づけは2007（平成19）年にも大きく変わる可能性がある。

#### ②low-dose FP療法

食道がんの項を参照のこと。

#### ③FP療法

食道がんの項を参照のこと。

#### ④MTX+5-FU療法<sup>5)</sup>

MTX100mg/m<sup>2</sup> one shot静注  
day 1  
5-FU 600mg/m<sup>2</sup>をone shot静注  
day 1（MTXの3時間後）  
ロイコポリン 45mg 3×6時間ごと（MTX投与24時間後より2日間経口投与）

維持輸液下に尿のアルカリ化を図るためにメイロン40mL、ダイアモックス250mgを混注する。尿が酸性化するとMTXの結晶が尿管に詰まるため、尿を酸性化する利尿剤（ラシックスなど）を使用しない。プロスタグランジンE<sub>2</sub>の合成阻害のため、腎血流の低下によるMTXの毒性増強を防ぐため非ステロイド系消炎鎮痛剤（ボルタレンなど）の使用を避ける。

以上を1ないし2週ごと施行。副作用回避のため、血中MTX濃度モニターが有用である。

副作用としては下痢、白血球減少、口内炎など。特に下痢は難治性のことが多く嚴重な注意が必要である。

初回治療例の奏効率は20~50%とされている。

⑤CPT-11+CDDP療法<sup>9)</sup>

CPT-11 70mg/m<sup>2</sup> 点滴静注  
day 1, 15  
CDDP 60mg/m<sup>2</sup> 点滴静注  
day 1 (4週ごと)

第2相試験では50%近い奏効率が認められた。

骨髄抑制 (特に白血球減少、血小板減少)、全身倦怠感、悪心・嘔吐、下痢などの副作用が比較的高頻度に認められる。

⑥LV+5-FU療法

大腸がんの項を参照のこと。

⑦S-1療法 (TS-1)<sup>7)</sup>

体表面積  
1.25m<sup>2</sup>未満: 80mg/day,  
1.25m<sup>2</sup>以上1.50m<sup>2</sup>未満: 100mg/day,  
1.50m<sup>2</sup>以上: 120mg/day  
1日2回, 28日間連日投与, 14日間休薬

単剤で40~50%の高い奏効率が認められた。

また骨髄抑制 (特に白血球減少、血小板減少)、全身倦怠感、悪心・嘔吐、下痢、皮膚症状、色素沈着、発熱などの副作用も高頻度 (70~80%) に認められる。

有効性も副作用も高く従来の経口抗がん剤とは一線を画す薬剤であり、

慎重に適応を検討する必要がある。

⑧Paclitaxel療法<sup>8)</sup>

3週毎投与方法

Paclitaxel 210mg/m<sup>2</sup>, 3時間  
点滴, (3週ごと)

第2相試験において、奏効率は23.4%, 前化学療法を有する症例でも22.7%であった。また、生存期間中央値が単剤で303日と生存に寄与する可能性も示唆されている。

副作用は脱毛や骨髄抑制 (特に顆粒球減少) が認められ、溶解剤によるアレルギー反応を防ぐために十分な前処置が必要である。また末梢神経障害、皮疹も注意が必要である。

放射線治療、CDDP、ADRの併用には相互作用があるので慎重投与が必要である。

Weekly投与方法

Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>/day 1, 8, 15;  
1時間点滴, 4週ごと

卵巣がんなどで有効性が示され、現時点ではこちらが主流となり、今後さらに増えてくることが予想される。

前投薬

Paclitaxel投与による過敏症予防のため、以下の前投薬を行う (Paclitaxel投与30分前までにすべて完了)。

デカドロン 24mg iv  
ボララミン 5 mg iv (または  
ベナ50mg 内服)  
ザンタック 50mg (または  
スター20mg) iv

⑨DTX療法<sup>9)</sup>

Docetaxel 60mg/m<sup>2</sup>/day 1を専用溶解液 (13%アルコール) に溶解後生理食塩水 (または5%ブドウ糖溶液) 500mlに加え, 1~2

時間で点滴静注 (3週ごと)。

奏効率は20~30%。

副作用は脱毛 (約80%, 完全脱毛約20%), 骨髄抑制 (特に顆粒球減少), 末梢神経障害 (約10%) が挙げられる。また浮腫 (約6%) や体腔液貯溜は本剤に特徴的なものである。

浮腫に対しては利尿剤 (ラシックス, アルダクトンなど) の使用やステロイドの予防投与 (デカドロンなど) が行われる。DocetaxelにおいてもPaclitaxelほどではないがアレルギー反応の出現を認める。

⑩DCF療法

DCFvsCF (FP) との比較試験でCF療法をしのぐ成績が得られ、アメリカでFirst lineとして勧められている (表1)。

3) 肝臓がん

化学療法の感受性は低く標準治療とされるものはないが、近年いくつかの臨床試験で有用性を示す結果が報告<sup>10)</sup> されている。

【代表的な治療法】

①low-dose FP療法

胃がんの項を参照のこと。

40~60%の高い奏効率が報告されているが、CDDPは保険適応がなく、現在臨床試験が行われている。

②low-dose FP動注療法

CDDP 7mg/m<sup>2</sup>/day day 1~5  
1時間肝動注  
5-FU 170mg/m<sup>2</sup>/day day 1~5  
CDDP投与後5時間肝動注

全身投与と同様に、60%以上の高い奏効率も報告されている。

表1 DCF療法

day1, 2, 3, 4, 5/21

注意点 腎 血 消

投与順	投与薬剤	投与量	投与法
day1	1 ナゼア注 0.3mg 2mℓ ブドウ糖注 5% 20mℓ	0.3mg 20mℓ	ワンシヨット静脈注射
	2 ガスター注 20mg 生理食塩液 20mℓ	20mg 20mℓ	ワンシヨット静脈注射
	3 ボララミン注 5mg 1mℓ ブドウ糖注 5% 100mℓ	5mg 100mℓ	点滴静注 0.5時間
	4 デカドロン注 8mg 2mℓ ブドウ糖注 5% 100mℓ	12mg 100mℓ	点滴静注 0.5時間
	5 ドセタキセル注 80mg 2m (溶解液付) 生理食塩液 250mℓ	60 (-75) mg/m <sup>2</sup> 250mℓ	点滴静注 1時間
	6 ランダ注 50mg 100mℓ 生理食塩液 1ℓ	60 (-75) mg/m <sup>2</sup> 1,000mℓ	点滴静注 2時間 遮光
	7 マンニトール注 20% 300mℓ	300mℓ	点滴静注 2時間
	8 5-FU注 250mg 5mℓ 注射用水 20mℓ	750mg/m <sup>2</sup> 5-FU注と合計 45mℓ	中心静脈 (埋め込み型カテーテル) バクスター シングルデイインフューザー使用 22時間
day2	1 ナゼア注 0.3mg 2mℓ ブドウ糖注 5% 20mℓ	0.3mg 20mℓ	ワンシヨット静脈注射
	2 デカドロン注 8mg 2mℓ ブドウ糖注 5% 100mℓ	12mg 100mℓ	点滴静注 0.5時間
	3 5-FU注 250mg 5mℓ 注射用水 20mℓ	750mg/m <sup>2</sup> 5-FU注と合計 49mℓ	中心静脈 (埋め込み型カテーテル) バクスター シングルデイインフューザー使用 24時間
day3,4,5	1 5-FU注 250mg 5mℓ 注射用水 20mℓ	750mg/m <sup>2</sup> 5-FU注と合計 49mℓ	中心静脈 (埋め込み型カテーテル) バクスターシングルデイインフューザー使用 24時間

原法 (TCF療法) : ドセタキセル注 75mg/m<sup>2</sup> 1時間点滴 (d1), シスプラチン注 75mg/m<sup>2</sup> 1-3時間点滴 (d1)

5-FU 750mg/m<sup>2</sup>/日の持続点滴5日間。これを3週ごとに繰り返す。

day1 : 1, 4および day2 : 1, 2は有害事象に対する前投薬 (推奨)。

day1 : 2, 3はアレルギー予防, 必須ではない。

在宅化学療法加算 1,500点 + 携帯型ポンプ加算 2,500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。

day1 : インフューザー総量 45mℓ = 2mℓ/h × 22時間 (44mℓ) + ポンプに残る量 (1mℓ)

day2-5 : インフューザー総量 49mℓ = 2mℓ/h × 24時間 (48mℓ) + ポンプに残る量 (1mℓ)

Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. : Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. J Clin Oncol 22 : 2774-2780, 2004.

#### 4) 胆道がん

肝臓がんと同様に化学療法の感受性は低いが、肝臓がんと同様なlow-dose FP療法 (動注, 全身投与) などが試みられ, 奏効例の報告もある。2006年6月にGemcitabineが適応追加となった。

##### 【代表的な治療法】

##### ①Gemcitabine療法

肝臓がんの項を参照のこと。

##### ②low-dose FP療法<sup>10)</sup>

食道がんの項を参照のこと。

#### 5) 膵臓がん

##### 【代表的な治療法】

##### ①放射線併用5-FU持続静注療法

5-FU 200~280mg/m<sup>2</sup>/持続静注  
(CVI) day1-38  
RT 1.8Gy/day 28Fractons/Total  
50Gy

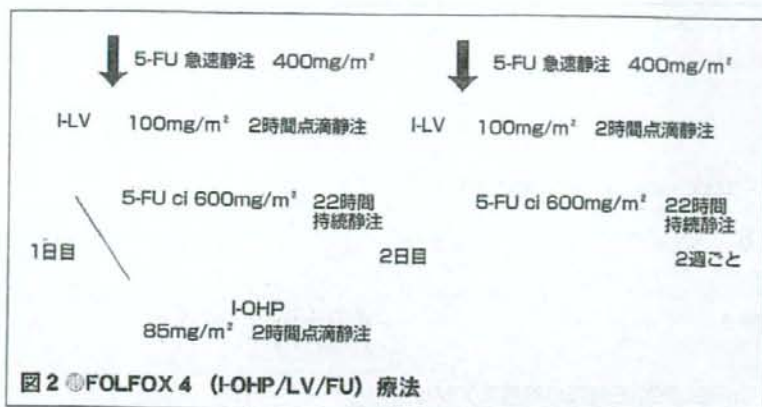
局所進行膵がんに対しては標準的に用いられてきた。奏効率15~20%, MST7.5~10M。

##### ②Gemcitabine療法<sup>10)</sup>

ジェムザール 1,000mg/m<sup>2</sup>/day  
1, 8, 15; 30分点滴, 4週ごと  
(生理食塩水に溶解)

切除不能進行膵がんでの効果: 奏効率約20%

切除不能進行膵がんでの生存期間中



中央値5.7カ月(5-FU療法 4.4カ月)  
 症状緩和効果23.8%(5-FU療法  
 4.8%)

副作用としては、特に骨髄抑制が  
 高頻度に出現(白血球減少約66%、  
 血小板減少約29%、貧血約67%)。  
 ほかに間質性肺炎、アナフィラキ  
 シー症状、食欲不振、肝機能異常、  
 全身倦怠感、発熱なども見られる。

投与時間が一時間以上の場合、副  
 作用の増強が認められるため、注意  
 が必要である。

③S-1療法

2006年より肺がんに対しても適  
 応が追加された。

GEMvsS-1vsGEM/S-1の臨床試験  
 が計画中である。

6) 大腸がん

大腸がんにおいては、術後補助化  
 学療法および転移性・再発性大腸が  
 んにおける化学療法などの有用性が  
 認められ、化学療法の意義が最も確  
 立されたがん種である。現在も、標  
 準的治療法としてのLV+5-FU療法  
 をはじめとし、さまざまな化学療法  
 が確立されつつある。

切除不能と判断された転移・再発  
 大腸がんの予後は約8カ月と報告さ  
 れ、現状では治癒させることができ  
 ない。

PS 0~2の症例を対象とした第  
 III相試験において、化学療法群に生  
 存期間の有意な延長が検証された結  
 果、国内で使用可能な治療レジメ  
 ンは次の通りである。

- ① FOLFOX
- ② FOLFIRI
- ③ IFL
- ④ 5-FU/I-LV
- ⑤ UFT/LV

【代表的な治療法】

①FOLFOX療法<sup>17)~19)</sup>

FOLFOX療法にはFOLFOX 4療  
 法(図2)・FOLFOX 6療法(図  
 3)・FOLFOX 7療法がある。

FOLFOX療法は5-FUの持続静脈  
 内投与を行うために、基本的に静脈  
 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。

治療開始早期の消化器毒性は  
 FOLFIRI療法より少ない傾向にある  
 もの、治療を重ねた場合の神経毒  
 性や蓄積性の血液毒性(特に血小板

減少)に注意が必要である。神経毒  
 性が増強し日常生活に支障が出るよ  
 うな場合はLV/FU療法(deGramont  
 法)やFOLFIRI療法への一時変更を  
 考慮する必要がある。

FOLFOX療法のアレルギーは、  
 約10%の症例に出現(4コース以  
 降)するとされている。対応として  
 は基本的には、レジメンを変更する。  
 FOLFOX療法への患者の希望が強  
 い場合は、文書によるインフォーム  
 ドコンセントの後、前投薬を追加し、  
 点滴時間を延ばして再投与を検討す  
 る。

I-OHP(オキサリプラチン)投与  
 時のgrade 3以上の神経毒性(遅発  
 性末梢神経障害)は、FOLFOX投  
 与10回で10%、15回で50%になる  
 と言われている。

対応としてはまずs-LV5FU2へ変  
 更する(FOLFOXの効果が今ひと  
 つの時はCPT-11、FOLFIRIへ変  
 更)。1カ月で30~50%、3カ月で  
 70~80%が改善するとされている。  
 改善後、FOLFOXを再開する。急  
 速静注5-FUを抜くことも効果的と  
 されている。

②FOLFRI療法(図4)<sup>20)</sup>

FOLFOX療法と並ぶ優れた治療  
 法である。有害事象では下痢や血液  
 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  
 明が不可欠である。

③LV+5-FU+CPT-11療法<sup>12)</sup>(IFL)  
 (図5)

CPT-11 125mg/m<sup>2</sup>+5%ブドウ  
 糖溶液250ml day 1/W; 90分点

↓ 5-FU 急速静注 400mg/m<sup>2</sup>

ILV 200mg/m<sup>2</sup> 2時間点滴静注

5-FU cl 2,400 (-3,000) mg/m<sup>2</sup> 46時間持続静注

1日目

2日目

2週ごと

I-OHP  
(85-) 100mg/m<sup>2</sup> 2時間点滴静注

mFOLFOX6療法の投与スケジュール

投与順	投与薬剤	投与量	投与法
day 1	1 ナゼア注 0.3mg 2ml ブドウ糖注 5% 20ml	0.3mg 20ml	ワンショット静脈注射
	2 デカドロン注 8mg 2ml 生理食塩液「キット」 100ml	8mg 100ml	点滴静注 0.5時間
	3 アインボリン注 25mg ブドウ糖注 5% 250ml	200mg/m <sup>2</sup> 250ml	点滴静注 2時間
	4 エルプラット注射用 100mg ブドウ糖注 5% 250ml 3. アインボリンと同時に滴下 交換サイクル	85 (-100) mg/m <sup>2</sup> 250ml 2時間	点滴静注 2時間
	5 5-FU注 250mg 5ml 生理食塩液 50ml	400mg/m <sup>2</sup> 50ml	点滴静注 0.1時間
	6 5-FU注 250mg 5ml 注射用水 20ml	2,400 (-3,000) mg/m <sup>2</sup> 5-FUと合計93ml	中心静脈 (埋込型カテーテル) バクスター LV2 もしくは 2 day infusor 使用 22時間

注意すべき有害事象 血液毒性 神経毒性 消化器毒性  
 注意点 在宅化学療法加算 1,500点 + 携帯型ポンプ加算 2,500点算定可  
 ナゼア、デカドロンは有害事象対策 (推奨)  
 インフューザー使用時 時間で更新、少量の場合残量破棄、多量の場合主治医に連絡  
 終了後自己抜針  
 インフューザー総量 93ml = 2ml/h × 46時間 (92ml) + ポンプに残る量 (1ml)  
 5-FU注 250mg 5ml 400mg/m<sup>2</sup>  
 生理食塩液 50ml 50ml は生理食塩水を省きワンショット静注も可  
 day 1, 2/14

図3 mFOLFOX6療法 (FOLFOX6 LOHP100mg/m<sup>2</sup>)

点滴静注

ロイコポリン 20mg/m<sup>2</sup>/day 1/W;  
 ゆっくり静注 (CPT-11 点滴終了後)

5-FU 500mg/m<sup>2</sup>/day 1/W;  
 ゆっくり静注 (ロイコポリン静注後)  
 4週投薬 2週休薬で1コースとする

対象疾患: 進行・再発大腸がん

治療効果: 奏効率は約60%

下痢、骨髄抑制、食欲不振、口内炎などの有害事象が高濃度に出現するため、注意が必要である。また、効果が減弱するためCPT-11と5-FUの同時投与は避ける。

④5-FU持続静注療法

胃がんの項を参照のこと。  
 奏効率は20~30%である。

⑤low-dose FP療法

胃がんの項を参照のこと。  
 40~50%の高い奏効率も報告されているがCDDPは保険適応がなく、現在臨床試験が進行中である。

⑥CPT-11療法<sup>10)</sup>

CPT-11 150mg/m<sup>2</sup> + 5%ブドウ糖溶液 250ml; 90分点滴静注 (2週ごと)

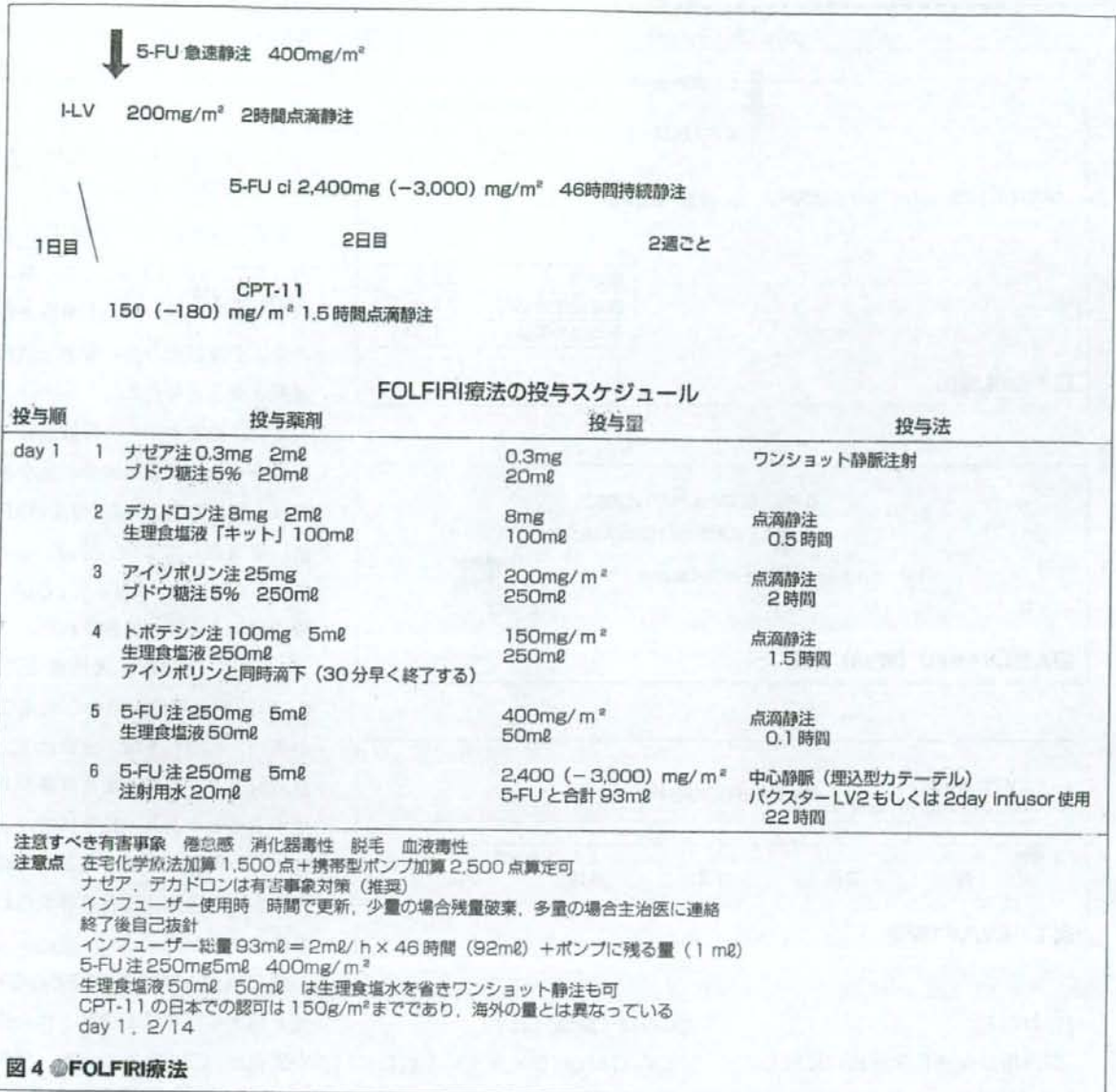


図4 ●FOLFIRI療法

5-FU抵抗性の大腸がんに対して20~25%の奏効率。  
 強い下痢、骨髄抑制 (特に白血球減少)、全身倦怠感、悪心・嘔吐などが比較的高頻度に認められるため、注意が必要である。

⑦LV+5-FU療法 (図6)<sup>11)</sup>  
 アイソボリン 250mg/m<sup>2</sup>/day 1, 8, 15, 22, 29, 36.

(電解質補液500mℓに溶解後2時間で点滴、毎週)  
 5-FU 600mg/m<sup>2</sup>/day 1, 8, 15, 22, 29, 36  
 (ゆっくり静注I-LV点滴開始後1時間の時点、毎週)  
 6週投薬2週休薬で1コースとする  
 制吐剤 (必要に応じて5-HT<sub>3</sub>拮抗剤など)、下痢の時はBT、ロペミンな

どを使用し、十分な補液も行うこと。  
 副作用は骨髄抑制 (特に白血球減少)、下痢、食思不振、嘔気・嘔吐などである。  
 ⑧Weekly high-dose 5-FU (WHF) 療法 (肝動注化学療法)<sup>12)</sup>  
 5-FU 1,000mg/m<sup>2</sup>/day 5時間  
 肝動注 (毎週)  
 大腸がん肝転移症例に対して本邦

Saltz LB. New Engl J Med 343 (13) : 905 (2000)

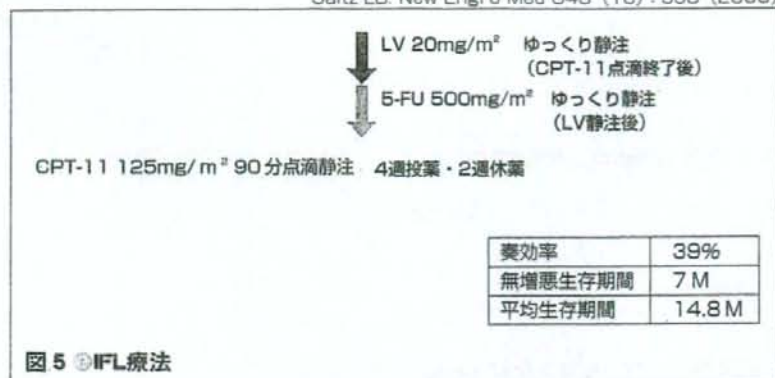


図5 IFL療法

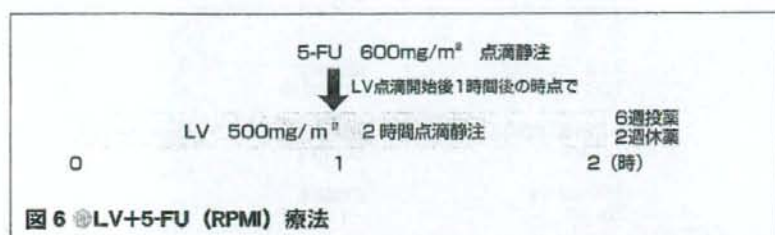


図6 LV+5-FU (RPMI) 療法

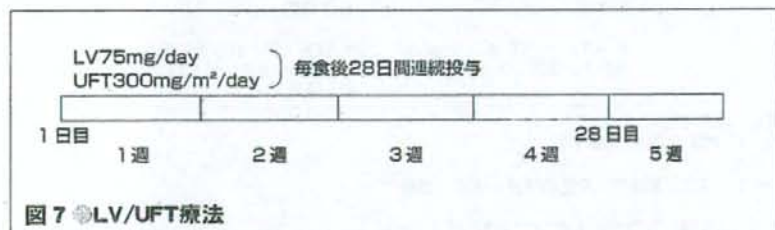


図7 LV/UFT療法

で行われる。

副作用は全身化学療法に比較して低い。ただ動注リザーバーの血流分布やポートの管理などに留意が必要であり、薬剤注入時の腹痛などはカテーテルトラブルが原因であることが多く、放置すると合併症を引き起こす危険がある。

奏効率は50%以上であるが、肝外病変の出現が問題とされ、現在ほかの全身化学療法との併用などの研究が進んでいる。

### ③LV/UFT療法 (図7)

LV (75mg/日・分3) を経口にて毎食後、UFT (テガフル/ウラシル) は300mg/m<sup>2</sup>/日を毎食後28日間連続投与し、7日間休薬する。

経口でLV/5-FU療法と共に同等の効果が認められた。今後、TS-1と共に経口剤として大腸がんの治療の大きな柱となると思われる。

対象疾患：進行および再発胃がん・大腸がん  
治療効果：奏効率は36.4% (ブリッジング試験)

有害事象：下痢・食欲不振・倦怠感・口内炎・嘔気・嘔吐など。

## 大腸がんの化学療法を選択するポイント

5-FUの持続静注を基礎としたFOLFOXやFOLFIRIでは、高い奏効率、生存期間の延長が報告されており、全身状態の良い症例では第一選択となると考える。

また、患者がポート留置を好まない場合や全身状態のやや不良な症例では、従来の5-FU/I-LV療法 (RPMI法) を選択してよい。なお、IFL療法はN9741試験においてFOLFOX療法に劣る成績が報告された。

5-FU/I-LVの二次治療としてCPT-11単独療法が用いられることが多い。しかし下痢、食欲低下、白血球減少などの重篤な有害事象を発生することがあり、投与に当たっては十分な注意が必要である。大腸がんにおける各療法の有害事象の比較を表2に示す。

経口抗がん剤では、5-FU/I-LV療法と臨床的同等性が検証された薬剤が優先的に選択されている。国内ではUFT/経口LV併用療法が、海外ではcapecitabineが一次治療として使用されている。S-1の大腸がん治療での位置づけは今後の検討課題である。

欧米では、FOLFOXやFOLFIRI、IFLなどの三剤併用療法が推奨されている。肝動注療法は肝転移縮小率は高いが、全身投与に比較して生存期間に関しては有用性は検証されておらず、今後の課題である。

表2 ●大腸がん各療法における有害事象の比較

Regimen	各療法における有害事象の比較							
	RPMI (n = 176)		LV5FU2 (210)		FOLFIRI (110)		FOLFOX 4 (209)	
Grade (%)	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

FOLFIRI療法は消化器毒性、脱毛が強く、FOLFOX療法は神経毒性、骨髄毒性が強くなっている。

引用・参考文献

- 1) Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer by the Meta-analysis Group in cancer, JCO16 (1) 301-308, 1998.
- 2) Kies MS, Rosen ST, Tsang T-K et al : Cisplatin and 5-fluorouracil in primary management of squamous esophageal cancer. Cancer 60 : 2156-2160, 1987.
- 3) Cocconi G, DeLisi V, DiBlasio B : Randomized comparison of 5-FU alone or combined with mitomycin and cytarabine (MFC) in treatment of advanced gastric cancer. Cancer Treat Rep. 66 : 1263-1266, 1982.
- 4) 辻晃仁, 森田荘二郎, 堀見忠司他 : 手術不能進行および再発胃癌に対する低用量CDDP・5-FU療法の検討, 癌と化学療法, Vol.26, No.7, P.933~938, 1999.
- 5) Bertino JR, Sawicki W, Lindquist CA, et al : Schedule-dependent antitumor effects of methotrexate and 5-fluorouracil. Cancer Res 37 : 327, 1977.
- 6) Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, et al : A phase II study of combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. J Clin Oncol 17 : 1-5, 1999.
- 7) Sakata Y. et al : Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 in advanced gastric cancer patients. Eur J Cancer 34 : 1715, 1998.
- 8) 小室泰司, 佐々木常雄 : 抗癌剤の至適投与法を検証する—Paclitaxel—, 癌と化学療法, Vol.28, No.10, P.1357~1362, 2001.
- 9) 鈴木育宏, 徳田裕 : 抗癌剤の至適投与法を検証する—Docetaxel—, 癌と化学療法, Vol.28, No.10, P.1363~1367, 2001.
- 10) Shimada Y : Phase II study of CPT-11, a new Camptothecin Derivative, in Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 11 (5) : 909, 1993.
- 11) Erlichman C : A Randomized Trial of Fluorouracil and Folic acid in Patient with Metastatic Colorectal Carcinoma. J Clin Oncol 6 (3) : 469, 1988.
- 12) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al : Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. Lancet ; 355 (9209) : 1041-1047, 2000.
- 13) 荒井保明, 松枝清, 稲葉嘉孝他 : 肝転移に対する動注化学療法の位置付けと展望, 癌と化学療法, Vol.27, No.2, P.182~188, 2002.
- 14) 永松洋明, 板野哲, 佐田通夫 : Low-dose FP (CDDP + 5-FU) 肝動注化学療法. 日本臨床, 59 (増刊号6), P.619~623, 2001.
- 15) 辻晃仁, 森田荘二郎, 堀見忠司他 : 手術不能進行・再発胆嚢癌に対する少量cisplatin・fluorouracil療法の初期成績, 癌と化学療法, Vol.27, No.2, P.233~237, 2000.
- 16) Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al : A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. Ann Oncol, 1996 Apr ; 7 (4) : 347-53.
- 17) Andre T, et al. Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. J Clin Oncol. 1999 ; 17 (11) : 3560-8.
- 18) de Gramont A, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 2000 ; 18 (16) : 2938-47.
- 19) Maindrault-Goebel F, et al. High-dose intensity oxaliplatin added to the



simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX7). Eur J Cancer.

2001 ; 37 ( 8 ) : 1000-5.

20) Douillard JY. et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line

treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. Lancet. 2000 25 ; 355 ( 9209 ) : 1041-7.

## 4. 胃癌の腫瘍マーカー

*Tumor markers of gastric cancer*

1. 高知医療センター消化器外科  
2. 高知医療センター化学療法科

西村 公男<sup>1</sup>・中村 敏夫<sup>1</sup>  
Takao Nishimura      Toshio Nakamura

辻 晃仁<sup>2</sup>  
Akihito Tsuji  
(科長)

### Summary

腫瘍マーカーは簡便な臨床検査だが、現在の腫瘍マーカーは、胃癌に特異的とはいえず、かつ早期胃癌における陽性率は低い。このため、CA19-9、CA50、SPan-1、CA72-4、STn、NCC-ST-439、SLX、CEAなど各種の腫瘍マーカーを臨床経過などにあわせて組み合わせ、使い分けている。

AFP産生胃癌は肝転移をきたしやすく、予後不良であることが多いとされる。Stage I、Stage IIの患者のうち、術前血清CEA高値の患者に再発症例が多く、潜在的な転移の可能性が高いとされる。さらにCEA高度上昇例ではリンパ節転移や多臓器転移も疑われる。

術前CA19-9値は深達度、リンパ節転移、遠隔転移に次ぐ重要な予後因子とされる。

腹膜播種がある際のCA125の陽性率は高い。

腫瘍マーカーの推移を見る際には、対数表示したグラフが有用である。

今後さらに特異性の高い、また、早期より検出可能な胃癌の腫瘍マーカーの開

### Key Words

胃癌、腫瘍マーカー、AFP産生胃癌、  
hepatoid adenocarcinoma

発が期待される。

### 診断における腫瘍マーカーの意義

胃癌における特異的な腫瘍マーカーは現時点で確立されていない。このため、現状では存在診断としての意義よりも、術前の進行度、転移の有無や術後の再発 follow-up としての有用性が高いとされている。臨床の場ではCEA、CA19-9などの腫瘍マーカーを臨床診断にあわせて組み合わせ、使い分けることが多い。

### 1 胃癌診断の補助となるマーカー

胃癌の腫瘍マーカーとしては、従来CEA<sup>1)</sup>、CA19-9などが広く測定されてきた。なかでも低分化型胃癌に比し、

### ◆メモランダム◆

#### AFP産生胃癌と肝様分化を示す胃癌

肝様分化を示す胃癌 (hepatoid adenocarcinoma) とは、肝細胞に類似した組織像をもつもので、AFP高値で、しばしば肝転移を伴い予後不良であることが多いとされる。一方、AFP産生胃癌でも肝様分化を示さないものは、悪性度はやや低いともいわれる<sup>2)</sup>。

Surgery Frontier 13(4) : 27-33, 2006

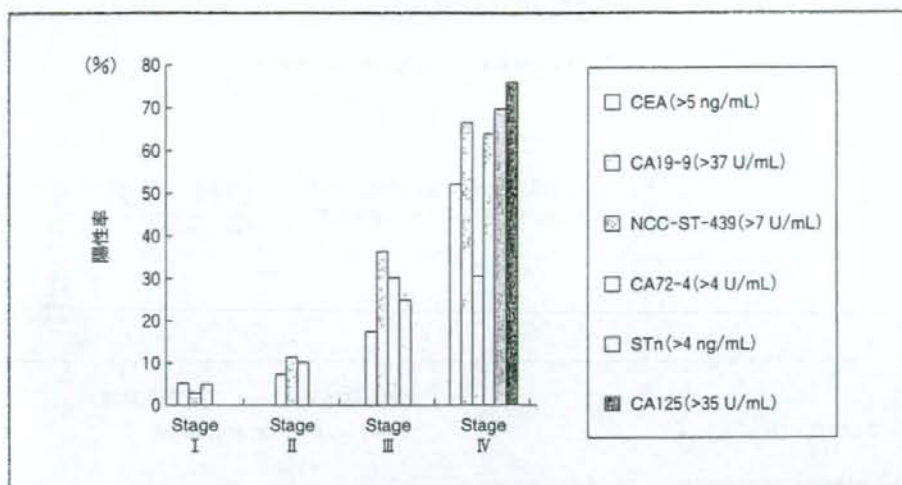


図1 胃癌における腫瘍マーカーの陽性率

(文献5より改変して引用)

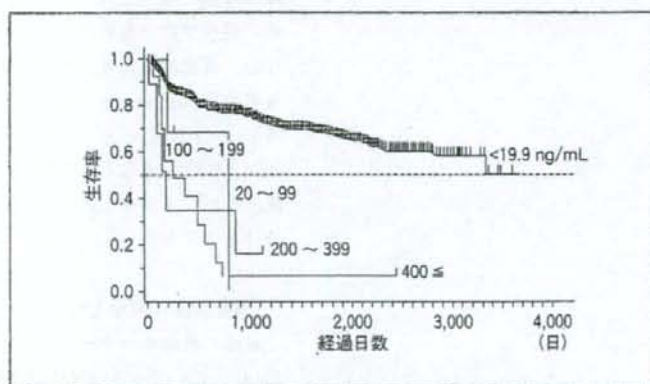


図2 胃癌術後AFP最低値ごとの生存率

(文献4より引用)

のマーカーとしても期待されている(図1)。

## 2 その他の胃癌の腫瘍マーカー

胃癌における陽性率は高くないが特殊なタイプの胃癌であることを示すマーカーにAFP, hCGなどがある。

### 1) AFP

AFP産生胃癌は転移しやすく(特に肝転移が多い), AFP高値(20 ng/mL以上)の症例は予後不良であることが知られている(図2)。

### 2) hCG

hCG産生胃癌は、絨毛癌と似た性質をもち、胃の絨毛癌と分類されることもある<sup>1)</sup>。化学療法の反応性も比較的よい。

## 経過観察時の腫瘍マーカーの意義

血清腫瘍マーカーが基準値をわずか

分化型胃癌における腫瘍マーカーの陽性率は高い<sup>2)</sup>。さらに、胃癌全体ではCEAよりもCA19-9, CA50, SPan-1などのシアリルLewis Aグループの糖鎖抗原やCA72-4, STn, CA546などのシアリルTn抗原グループの陽

性率が高く、予後との相関も高いとされている。進行胃癌における検討では、CA72-4などのシアリルTn抗原とNCC-ST-439などのシアリルLe<sup>x</sup>抗原グループの陽性率は高く、偽陽性率も低いとされている。胃癌の治療効果

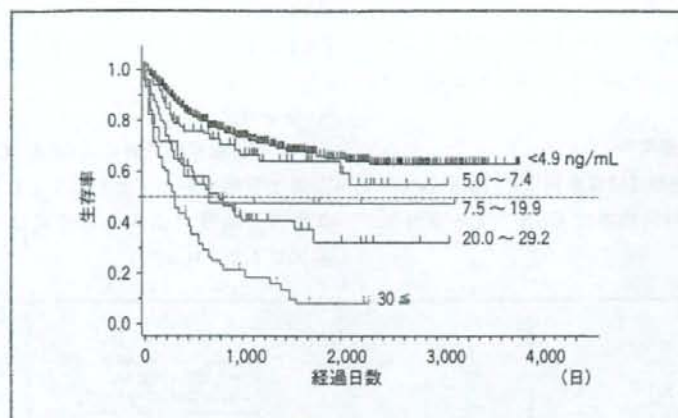


図3 胃癌術前 CEA 値ごとの生存率

(文献6より引用)

表1 腫瘍マーカーの陽性率

	肝転移	腹膜播種
CEA	38 ~ 65 %	8 ~ 9 %
CA 19-9	35 ~ 60 %	7 ~ 9 %
AFP	8 ~ 15 %	0 ~ 1 %
CA 125	15 %	43 ~ 52 %

(文献11より改変して引用)

表2 再発時の腫瘍マーカー陽性率

	術前陽性率	再発時陽性率
CEA	28.3 %	65.8 %
CA 19-9	29.2 %	55.0 %
Either/both	45.0 %	85.0 %

に超えるような場合は、そのマーカーが実際に陽性であるかを判断することは困難である。ただ、手術後、化学療法開始後に血中レベルの低下があったり、経過観察時経時的に増加したりする

場合には、経過観察時のモニターとなりうる。

一般的には画像診断で癌の再発が見られるよりも1~6ヵ月前(リードタイムとよばれる)より血清腫瘍マーカー値の上昇が観察されることが多い。

### 1 CEA

Stage I, Stage II の患者の術前血清 CEA が高値の患者には再発症例が多く、潜在性の転移の可能性が高いとされる(図3)<sup>1)</sup>。また、20.0 ng/mL 以上の高度上昇例では、リンパ節や多臓器(肝や肺など)への転移も疑われる。CEA 値の上昇で、比較的緩徐な上昇の際には局所再発が、急速な増加を示す際には血行性転移が多いとされている<sup>2)</sup>。

### 2 CA 19-9

胃癌全体での CA 19-9 の陽性率は、

25 ~ 30 % である。ただし、胆管炎や胆道閉塞、糖尿病、間質性肺炎などで高値を示すことが多い(100 U/mL を超えることは少ない)。術前 CA 19-9 値は深達度、リンパ節転移、遠隔転移に次ぐ重要な予後因子とされる<sup>3)</sup>。

### 3 CA 125

腫瘍が漿膜に達した場合と腹膜播種のある場合に、陽性となることが多い。腹膜播種がある場合の陽性率は、他の腫瘍マーカーが10%以下と低率であるのに対して、40%以上の高い感度である。ただ、他の腫瘍マーカーと異なり、胃癌細胞からはほとんど産生されず腹膜播種に伴う腹膜炎により上昇しているものと推測されているが、実際の臨床の場では、胃癌に腹膜炎を伴う症例の多くは癌性腹膜炎であり、腹膜播種は画像診断での指摘困難なものも多く経験されるため、CA 125 の有用性は高い。

### 4 AFP

肝転移における AFP の陽性率は10%前後で、決して高値ではないが、AFP 陽性の胃癌患者の肝転移率は70%を超えとの報告もある<sup>4)</sup>。肝硬変や肝細胞癌の合併でも上昇するので、注意が必要である。

### 5 FDP

Stage IV 症例にのみ異常値がみられ、高度の脈管侵襲による血管内凝固異常の存在と予後不良を示唆する。

## 6 IAP (免疫抑制酸性蛋白)

IAPは宿主の免疫能を反映するマーカーで、厳密には腫瘍マーカーとは異なるが、予後の予測に有用とされる<sup>10)</sup>。

カーの陽性率はCEA：38～65%，  
CA19-9：35～60%，AFP：8～15%，  
CA125：15%である(表1)<sup>11)</sup>。

CA19-9：7～9%，AFP：0～1%，  
CA125：43～52%である(表1)<sup>11)</sup>。

## 7 肝転移

胃癌肝転移症例における腫瘍マ-

## 8 腹膜播種

胃癌腹膜播種症例における腫瘍マーカーの陽性率はCEA：8～9%，

## 9 リンパ節

リンパ節転移の予測にはCEA、CA19-9が有用である。どちらかもしくは両方が陽性の場合の特異度は、90%以上とされる<sup>12)</sup>。

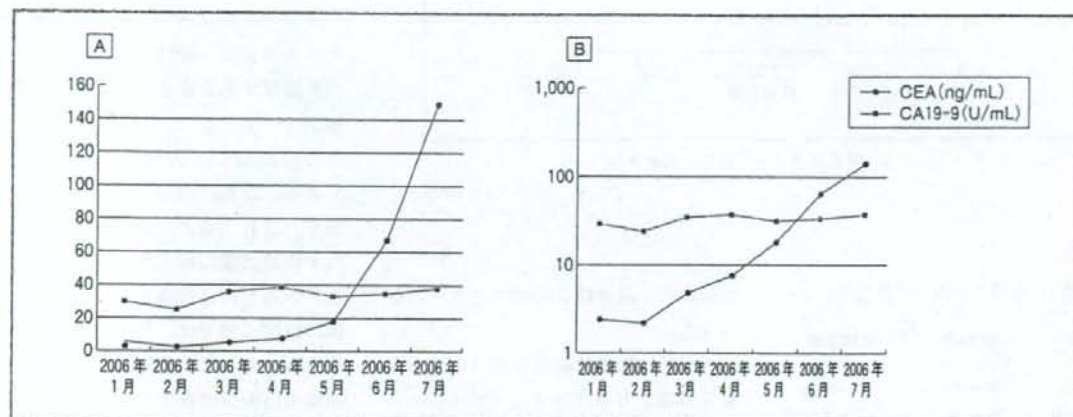


図4 腫瘍マーカー変動パターン1

図4-Aをみると、5月からCEAが急激に増加しているように見えるが、これを対数表示した図4-Bでは2月から一定のペースで増加していることがわかる。対数表示化により少し早く診断できる可能性があるといえる。

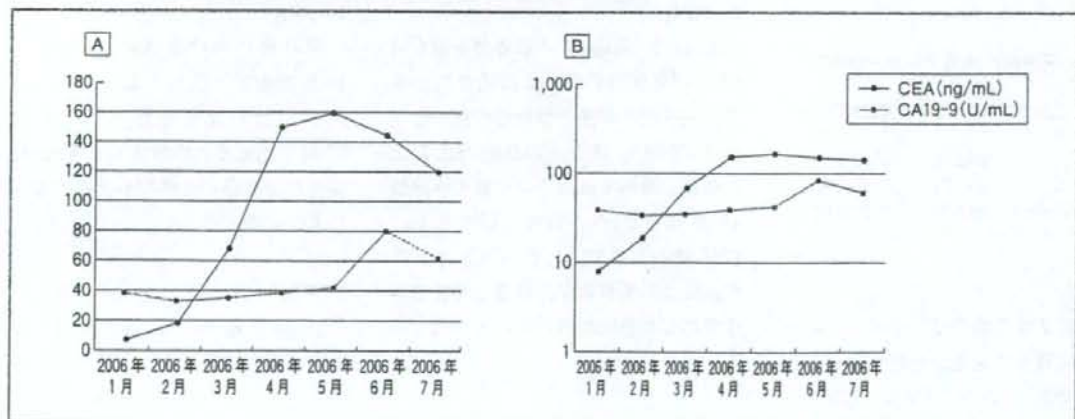


図5 腫瘍マーカー変動パターン2

図5-Aでは5月から改善したように見えるが、図5-Bをみると4月から改善傾向であり、4月の時点でのレジメン変更が有効であったと判断できる。

10 再発時

CEA, CA 19-9ともに陽性率が高まるとされている(表2)<sup>13)</sup>。

11 腹水などの検体中の腫瘍マーカー

腹水や腹腔洗浄液中のCEAが、腹膜播種の指標として一部施設で、細胞

診などとの併用で用いられている。

12 化学療法時の治療経過による腫瘍マーカーの推移

血中腫瘍マーカーの50%以下への低下が化学療法の効果と生命予後の延長効果を予測する指標になるとされる<sup>14)</sup>。

臨床の現場において腫瘍マーカー値の変動をみる際には、対数表示化したグラフが有用である。治療効果の正しい判定に際し、腫瘍マーカー値の増加が、対数表示化によって実際には治療効果が現れつつある兆候を示しているということなどが経験される(図4~7)。

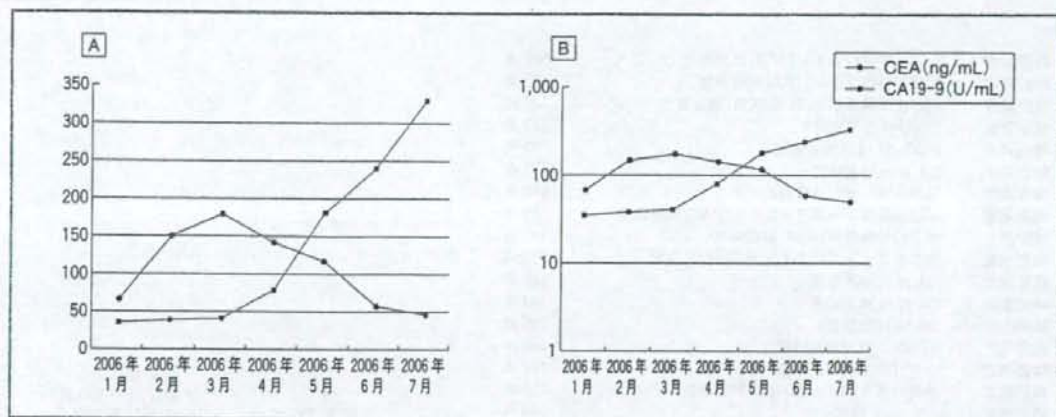


図6 腫瘍マーカー変動パターン3

3月の治療変更によりCEAは減少しはじめ、CA19-9が漸増を続けており、レジメンA(例えば5-FU)をレジメンB(例えばCPT-11)に変更したときに経験するようなパターンである(レジメンBがCA19-9産生細胞株に有用でないことを示し、併用を検討しなくてはならない)。

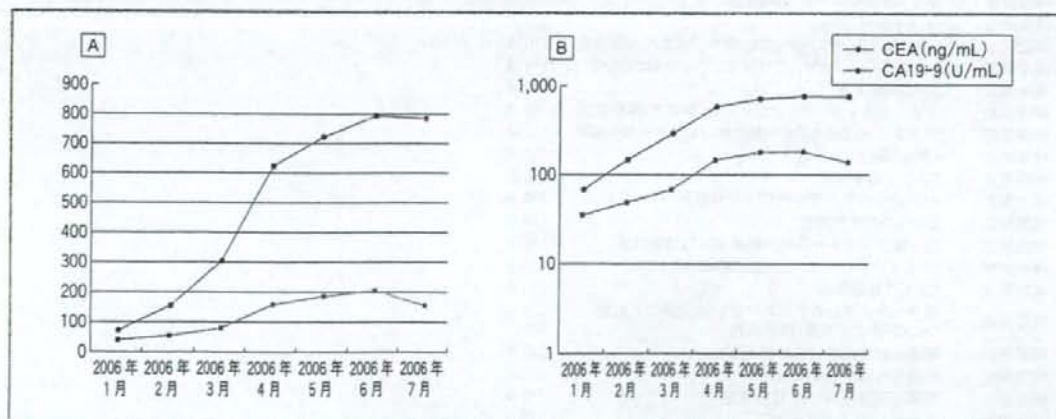


図7 腫瘍マーカー変動パターン4

図7-Aでは6月から改善傾向のようにみえるが、図7-Bでみると実際には4月には改善の兆候が認められる。

表3 検体検査実施料と悪性腫瘍特異物質治療管理料

検査項目名	悪性腫瘍であることが強く疑われる患者		悪性腫瘍であるとすでに診断が確定した患者
	検体検査実施料	悪性腫瘍特異物質管理料	
一般測定	αフェトプロテイン(AFP)	34点	220点
一般測定	免疫抑制蛋白(IAP)	55点	220点
一般測定	尿中BTA	70点	220点
精密測定	癌胎児性抗原(CEA)精密測定	120点	
精密測定	αフェトプロテイン(AFP)精密測定	120点	
精密測定	組織ポリペプチド(TPA)精密測定	120点	
精密測定	扁平上皮関連抗原(SCC抗原)精密測定	120点	
精密測定	DUPAN-2精密測定	130点	
精密測定	NCC-ST-439精密測定	130点	
精密測定	CA 15-3精密測定	130点	
精密測定	エラストラーゼ1精密測定	140点	
精密測定	前立腺酸性フォスファターゼ(PAP)精密測定	140点	
精密測定	前立腺特異抗原(PSA)精密測定	140点	
精密測定	塩基性フェトプロテイン(BFP)精密測定	150点	
精密測定	CA 19-9精密測定	150点	
精密測定	CA 72-4精密測定	150点	
精密測定	CA 50精密測定	150点	
精密測定	SPAN-I抗原精密測定	150点	
精密測定	シアリルTn抗原(STN)精密測定	150点	
精密測定	神経特異エノラーゼ(NSE)精密測定	150点	1項目360点
精密測定	PIVKA-II精密測定	150点	2項目以上400点
精密測定	尿中NMP 22精密測定	160点	初回月加算150点
精密測定	シアリルLe <sup>a</sup> -i抗原(SLX)精密測定	160点	当該初回月の前月に腫瘍マーカー検査実施料の所定点数を算定している場合は、当該初回月加算は算定できない
精密測定	CA 125精密測定	160点	
精密測定	シアリルLe <sup>a</sup> (CSLEX)精密測定	170点	
精密測定	フリーPSA/トータルPSA比	170点	
精密測定	BCA 225精密測定	170点	
精密測定	I型プロコラーゲンC-プロペプチド(PICP)精密測定	170点	
精密測定	I型コラーゲンC-テロペプチド(ICTP)精密測定	170点	
精密測定	SP 1精密測定	180点	2項目230点
精密測定	サイトケラチン19フラグメント(シフラ)精密測定	180点	3項目290点
精密測定	ガストリン放出ペプチド前駆体(ProGRP)精密測定	180点	4項目以上430点
精密測定	尿中遊離型アコース	190点	
精密測定	CA 602精密測定	190点	
精密測定	AFPのレクチン反応性による分画比(AFP-L3%)	190点	
精密測定	CA 54/61精密測定	190点	
精密測定	癌関連ガラクトース転移酵素(GAT)精密測定	190点	
精密測定	γ-セミノプロテイン(γ-Sm)精密測定	200点	
精密測定	CA 130精密測定	210点	
精密測定	尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピンβ分画コア定量(HCG-βコア定量)精密測定	210点	
精密測定	癌胎児性抗原(POA)精密測定	230点	
精密測定	乳頭分泌液中CEA精密測定	310点	
精密測定	乳頭分泌液中HER2蛋白測定	310点	
精密測定	血清中HER2蛋白測定	310点	
精密測定	インターロイキン2受容体(IL-2R)精密測定	460点	

(文献13より引用)

## 13 腫瘍マーカーの検査とコスト

悪性腫瘍の疑いでは、検体検査実施料として1項目では34～460点を、2項目では230点を、3項目では290点を、4項目以上では420点を算定可能である(ただしIL-2はATL, 非ホジキンリンパ腫の診断目的でのみ算定可能)。

悪性腫瘍と診断された患者の場合は、悪性腫瘍特異物質管理料として1項目では360点(一般測定の場合は220点)を、2項目では400点を算定可能である。

さらに、初回月では150点の加算も可能である(表3)。

## おわりに

腫瘍マーカーは簡便な臨床検査である。しかし、現在の腫瘍マーカーは、胃癌に特異的であるとはいえず、かつ早期癌における陽性率は低い。現時点での腫瘍マーカーの意義は以下のようなものであると考えられる。

- ①特異的なマーカーは少ないが、各種マーカーを組み合わせるにより、術後の再発、転移の発見に有用な情報となりうる。
- ②マーカー値の経時的な変化が、手術、化学療法、放射線療法などの各種治療の効果判定のよい指標となることが多い。

③画像診断が困難な腹膜播種に対するCA125や画像診断可能となる時期以前のリンパ節転移に対するCEA, CA19-9などの症例において有効な診断情報となる。

今後、特異性の高い、また早期より検出可能な胃癌の腫瘍マーカーの開発が期待される。

## 文献

- 1) 黒木政秀: CEA. 日本医学会雑誌 131: 625-628, 2004
- 2) 大倉久直: 胃癌の腫瘍マーカー. 臨床検査 38: 1186-1187, 1994
- 3) 児玉哲郎, 亀谷 徹, 下里幸雄, 他: 胃癌100例のAFP, hCGおよびCEAの産生. 癌の臨床 27: 291-293, 1981
- 4) Braunstein GD, Vaitukaitis JL: Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Ann Int Med* 78: 39-45, 1973
- 5) 坂本純一, 中里博昭, 大倉久直, 他: 胃癌の診断, ステージング, および予後に関する術前CEA値とそのFollow upの意義. 日本癌治療学会誌 25: 1095-1104, 1990
- 6) 杉山保幸, 佐治重豊, 国枝克之, 他: 腫瘍マーカーの読み方の実際. 臨床と研究 78: 1975-1978, 2001
- 7) Onorate A, Ohkura H, Okajima K, et al: Non-anatomical prognostic response to chemotherapy for gastric cancer patients: significance of tumor markers. In: *Recent Advances in Management of*

*Digestive Cancer*, 227-229, Springer, Tokyo, 1993

- 8) 高橋 豊, 磨伊正義, 萩野知巳, 他: AFP産生胃癌の臨床病理学的研究. 日本外科学会雑誌 88: 697-700, 1987
- 9) Sakamoto J, Teramukai S, Koike A, et al: Prognostic value of preoperative immunosuppressive acidic protein in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 77: 2206-2212, 1996
- 10) 高橋 豊: 臨床検査, 診断に用いる腫瘍マーカー 消化管腫瘍. 癌と化学療法 31: 1275-1279, 2004
- 11) 高橋 豊, 山田志郎, 太田孝仁, 他: CEAとCA19-9のCombination Assayによる胃癌の術前リンパ節転移の予測に関する検討. 外科 51: 613-616, 1989
- 12) Takahashi Y, Taguchi T, Sakamoto J, et al: The significance of CEA and/or CA 19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer cases. A prospective clinical study. *Gastric Cancer* 6: 142-145, 2003
- 13) Yamao T, Kai S, Kazami K, et al: Tumor marker CEA, CA 19-9 and CA 125 in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 29: 550-555, 1999
- 14) Nagai E, Ueyama T, Yao T, et al: Hepatoid adenocarcinoma of a stomach: a clinicopathologic and immunohistologic analysis. *Cancer* 72: 1827-1835, 1993



## 肝癌

## 肝癌に対する全身化学療法, 肝動注化学療法のエビデンスは?

小尾俊太郎・今村 潤

肝細胞癌に対する化学療法は, 切除, 経皮的局所療法, 肝動脈塞栓術などの適応基準から逸脱した症例に行われている。肝機能因子と腫瘍因子で化学療法の適応基準も定められるが, 現状では明確な基準はなく, 個々のStudyで規定されている。

一般的にはperformance status 2~3, コントロール不能の腹水, 腫瘍占有率50%以上, Vp4, 総ビリルビン2.0mg/dL以上の症例は除外されていることが多い。本項は肝細胞癌に対する化学療法のエビデンスを検討した。

## 全身化学療法のエビデンス

## ●単剤による全身化学療法のエビデンス (表1)

薬剤	症例数	奏効率	報告年	Study design	Evidence level
doxorubicin	35	28	1983 <sup>11)</sup>	RCT	II
doxorubicin	52	11	1984 <sup>20)</sup>	Cohort Study	IV
doxorubicin	66	24.5	1985 <sup>20)</sup>	CCT	IV
mitoxantrone	74	8	1987 <sup>41)</sup>	CCT	IV
etoposide	18	0	1987 <sup>51)</sup>	Case Series	IV
doxorubicin	106	3.3	1988 <sup>61)</sup>	RCT	I
etoposide	24	5	1989 <sup>71)</sup>	Cohort Study	IV
CDDP	42	2.3	1993 <sup>81)</sup>	Case Series	IV
CDDP	28	15.4	1993 <sup>81)</sup>	Cohort Study	IV
vindesine	16	0	1995 <sup>101)</sup>	Cohort Study	IV
5-FU	25	28	1995 <sup>111)</sup>	Cohort Study	IV
topotecan	36	13.9	1997 <sup>121)</sup>	Cohort Study	IV
paclitaxel	20	0	1998 <sup>131)</sup>	Cohort Study	IV
gemcitabine	28	17.8	2000 <sup>141)</sup>	Case Control Study	IV
IFN	58	6.6	2000 <sup>151)</sup>	RCT	II
epirubicin	52	9	2001 <sup>161)</sup>	Case Control Study	IV
tegafur/uracil	48	17.8	2001 <sup>171)</sup>	RCT	II
gemcitabine	17	0	2001 <sup>181)</sup>	Cohort Study	IV
irinotecan	14	7	2001 <sup>191)</sup>	Cohort Study	IV
5-FU	20	0	2002 <sup>201)</sup>	Cohort Study	IV
imatinib	17	0	2005 <sup>211)</sup>	Cohort Study	IV
erlotinib	38	8	2005 <sup>221)</sup>	Cohort Study	IV
thalidomide	37	5	2005 <sup>231)</sup>	Cohort Study	IV
thalidomide	42	5	2006 <sup>241)</sup>	Cohort Study	IV
irinotecan	29	0	2006 <sup>251)</sup>	Cohort Study	IV

(表1) つづき

薬剤	症例数	奏効率	報告年	Study design	Evidence level
docetaxel	15	6	2006 <sup>26)</sup>	Cohort Study	IV
sorafenib	137	2.2	2006 <sup>27)</sup>	Cohort Study	IV
arsenic trioxide	29	3	2007 <sup>28)</sup>	Cohort Study	IV

●多剤による全身化学療法のエビデンス (表2)

薬剤	症例数	奏効率	報告年	Study design	Evidence level
5-FU+IFN	29	18	1993 <sup>29)</sup>	Cohort Study	IV
doxorubicin+IFN	22	10	1994 <sup>30)</sup>	Cohort Study	IV
CDDP+IFN	56	13.3	1996 <sup>31)</sup>	CCT	III
epirubicin+etoposide	36	39	1997 <sup>32)</sup>	Cohort Study	IV
gemcitabine+doxorubicin	50	11.8	2002 <sup>33)</sup>	Cohort Study	IV
epirubicin+CDDP+5-FU	21	14.5	2002 <sup>34)</sup>	Cohort Study	IV
CDDP+IFN+doxorubicin+5-FU	188	20.9	2005 <sup>35)</sup>	RCT	II
gemcitabine+CDDP	30	20	2005 <sup>36)</sup>	Cohort Study	IV
5-FU+mitoxantrone+CDDP	51	27	2005 <sup>37)</sup>	Cohort Study	IV
CDDP+IFN+doxorubicin+5-FU	26	15	2005 <sup>38)</sup>	Cohort Study	IV
epirubicin+thalidomide	19	0	2005 <sup>39)</sup>	Cohort Study	IV
gemcitabine+oxaliplatin+bevacizumab	33	20	2006 <sup>40)</sup>	Cohort Study	IV
doxorubicin+CDDP+capecitabine	29	24	2006 <sup>41)</sup>	Cohort Study	IV

抗腫瘍効果や延命効果が確実な抗癌剤やそのレジメンは明らかにされていない。このためさまざまな薬剤が単剤あるいは多剤併用で用いられてきた。いずれも少数例を対象としたパイロット的研究であり、いまだ臨床研究段階といえる。1980年代はdoxorubicinが試みられ、90年代にはCDDP、5FUが試みられ、2000年になると血管新生阻害薬、分子標的薬が試みられている。それぞれの研究結果を論文上の奏効率として比較すると単剤での奏効率は0~28%であり、単剤では効果が期待

できない。そこで多剤併用の研究を検討したところ単剤にIFNの併用、多剤併用、最近では多剤併用に血管新生阻害薬や分子標的薬の併用が行われている。これらの奏効率は0~39%であり、単剤よりは奏効率が高い傾向がある。ただし動注化学療法と比較すると、薬剤が全身に均等に流れるため副作用に十分注意する必要がある。本邦の肝細胞癌患者は85%がC型慢性肝炎由来であることを勘案すると、肝硬変合併症例でも安全に施行できて効果の高いレジメンが切望される。

### 動注化学療法のエビデンス

全身化学療法に比較して肝動注化学療法は有効か？

全身化学療法に比較して肝動注化学療法は有効という十分な科学的根拠はない。単剤多剤ともに、既存論文の奏効率を全身化学療法と比較すると、動注化学療法の方が優れている。薬剤は5-FU、

CDDP、IFNが中心となっている。各研究によって薬剤の組み合わせ、投与量、投与時間が設定されているため、標準化されていない。また、動注化学療法の有効性を論じた論文が少ないため海外では認められていない。全身化学療法と動注化学療法を比較した論文は、奏効率は44% vs. 60%で動注

●単剤による動注化学療法のエビデンス (表3)

薬剤	症例数	奏効率	報告年	Study design	Evidence level
epirubicin	20	8	1997 <sup>42)</sup>	CCT	III
ifosfamide	19	37.5	1997 <sup>43)</sup>	Cohort Study	IV
doxorubicin	72	60	1999 <sup>44)</sup>	RCT	II
CDDP	67	37	2002 <sup>45)</sup>	Cohort Study	IV

●多剤による動注化学療法のエビデンス (表4)

薬剤	症例数	奏効率	報告年	Study design	Evidence level
etoposide + CDDP + 5-FU + doxorubicin	28	46	1992 <sup>46)</sup>	Cohort Study	IV
CDDP + 5-FU	21	14.3	1995 <sup>47)</sup>	Cohort Study	IV
CDDP + 5-FU	9	44.4	1997 <sup>48)</sup>	Cohort Study	IV
CDDP + 5-FU	52	71	1999 <sup>49)</sup>	Case Control Study	IV
CDDP + IFN	68	33	2000 <sup>50)</sup>	RCT	II
oxaliplatin + topotecan	13	77	2002 <sup>51)</sup>	Cohort Study	IV
CDDP + etoposide	26	38	2002 <sup>52)</sup>	Cohort Study	IV
CDDP + 5-FU	7	33	2002 <sup>53)</sup>	Cohort Study	IV
CDDP + 5-FU	48	48	2002 <sup>54)</sup>	Case Control Study	IV
CDDP + 5-FU + leucovorin	19	56	2002 <sup>55)</sup>	RCT	II
5-FU + IFN	11	73	2002 <sup>56)</sup>	Cohort Study	IV
CDDP + 5-FU + IFN + leucovorin + methotrexate	34	45	2002 <sup>57)</sup>	Cohort Study	IV
CDDP + mitomycin C + leucovorin + 5-FU	53	28.3	2004 <sup>58)</sup>	Cohort Study	IV
5-FU + IFN	28	21.5	2005 <sup>59)</sup>	Cohort Study	IV
5-FU + IFN	156	51	2006 <sup>60)</sup>	Historical Cohort Study	III

化学療法が優れていたが生存期間では有意差を証明できなかった。今後、遠隔転移への効果に関する

検討、そして何よりも全身化学療法との比較を行い、その有効性を証明していかなければならない。

### 肝癌診療ガイドライン

平成14～15年度の厚生労働省診療ガイドライン支援事業により、科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班が組織され、ガイドラインが取りまとめられた<sup>61)</sup>。化学療法では8つのリサーチクエスチョンがあった。①化学療法の適応、②動注化学療法の有用性、③有効な薬剤、④インターフェロン併用の有用性、⑤効果予

測。予後因子以上の5項目についての検討結果はすべて化学的根拠のある推奨はないとなっている。また⑥経口化学療法は有効という科学的根拠がなく推奨されていない。⑦ホルモン療法、⑧インターフェロン単独の2項目は無効なので推奨しないと結論されている。

### 現時点における肝癌に対する全身化学療法、肝動注化学療法に対する考え方

●進行肝細胞癌に対する化学療法はいまだ確立しておらず、標準的なものはない。今後エビデンスレベルの高い研究を重ね、早期に標準治療を確立する必要がある。

## 4. HCC に対する肝移植の現況と展望

広島大学大学院医歯薬総合研究科先進医療開発科学講座外科学准教授 板本敏行

同 教授 浅原利正

**key words** hepatocellular carcinoma, liver transplantation, Milan criteria, UCSF criteria, down-staging

### 動 向

肝細胞癌 hepatocellular carcinoma (HCC) の肝移植に関する controversy は、ミラノ基準からの適応拡大と、移植前の down-staging の有効性などである。

適応拡大に関しては、ドナーソースとその社会的背景が脳死と生体移植で異なり、別々に議論されなければならない。適応の Gold standard はミラノ基準で、この基準内で移植を行えば脳死、生体肝移植にかかわらず5年生存率70%以上、累積再発率15%以下は保証されている。脳死の場合、臓器分配の公平性からも、肝癌以外の疾病に対する肝移植と同等の成績でなければならない。しかし、生体では何%までの5年生存率、再発率なら許容されるのか、といった議論もされている。欧米ではミラノ基準外の症例に生体肝移植を行うことを推奨している<sup>1,2)</sup>。ミラノ基準以外の適応基準も提唱されているが、これらはいずれも摘出肝の肉眼的・病理組織学的検査を後ろ向きに検討した結果から提唱されたものであり、術前の画像診断に適用すると5年生存率が10~15%低下する。近年の画像診断の進歩にもかかわらず、術前評価と摘出肝の病理結果の乖離を改めて指摘する論文もみられる<sup>3,4)</sup>。

移植待機中の down-staging に関しては以前より後ろ向き研究で検討されてきたが、大規模な無作為比較試験はない。最近では肝動脈化学塞栓療法 transarterial chemoembolization (TACE) に加えラジオ波焼灼療法が積極的に行われるようになり、その効果が期待されている。しかし、down-staging が移植後の予後をも改善するかどうかは controversial である。

### A. 脳死肝移植の成績と適応

ミラノ基準が提唱されて10年が経過し、この基準の妥当性が検証されている一方で、同基準が厳格すぎるとの批判もある。しかし、米国肝臓学会からでた HCC に対する治療のガイドラインでは、脳死肝移植の適応基準としてやはりミラノ基準を推奨している。その理由として、適応拡大の可能性を提唱した報告は、摘出肝の病理学的検査結果に基づいており、その結果を移植前の適応基準として適用することは好ましくないとしている<sup>1)</sup>。

適応拡大の代表的な UCSF (University of California, San Francisco) 基準 (6.5cm 以下単発、4.5cm 以下2~3個で合計8cm 以下) の妥