

場合よりも延命効果があるとの報告はある^{10,11)}。しかし、治癒切除後、症状なしで早期に胃癌再発が診断されても生存期間に差はなく、早期再発診断も化学療法も延命効果がないとの意見や^{12,13)}、内視鏡によるサーベイランスも早期に切除可能胃癌を発見はできるが、生存に寄与していないなどの報告¹⁴⁾もみられる。日本では集団検診(集検)が発達しており、無症状胃癌が多く発見されている。早期胃癌の頻度や治癒切除率が高率であることにより、集検群の成績は病院発見群より良好である^{15,16)}。当科でも胃癌術後定期的な術後フォローアップにより発見された残胃癌手術の治癒切除率は86.5%であり、5年以内に48.1%が手術を受けていた¹⁷⁾。胃癌術後定期的な術後フォローアップによる早期発見が延命に寄与したものである。

胃癌治療ガイドラインにも術後フォローアップの項目があるが、ごく簡単にしか述べられていない¹⁸⁾。術後フォローアップに対するコンセンサスがまだしっかりと得られていないこと、患者個人、各施設での事情が様々であること、再発に対する治療方針が定まっていないこと、医療訴訟裁判に誤った形で引用される危険性があることなど、ガイドラインに掲載した場合の負の影響を考慮し、最小限必要な検査項目を述べたにとどまった経緯がある。現在、改訂作業に入っており、もう少し踏み込んだ内容を掲載すべく準備中である。是非、治療経験豊富な諸先生方から忌憚ないご意見をいただきたい。

結 語

初発単発性治癒切除胃癌データを根拠として連携パス(Stage IおよびStage II/III)を作成した。今後はこの連携パスを実臨床に応用し検証していくとともに、定期的な術後フォローアップが延命に寄与しているか否かについても科学的に検証していく必要がある。

文 献

- Whiting J, Sano T, Saka N, *et al*: Follow-up of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 9(2):74-81, 2006.
- Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, *et al*: Early and late

recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. *Cancer* 89:255-261, 2000.

- Maehara Y, Hasuda S, Koga T, *et al*: Postoperative outcome and site of recurrence after curative resection of cancer. *Br J Surg* 87:353-357, 2000.
- 中川 悟, 梨本 篤, 藪崎 裕・他:胃癌における再発治療の現況. 新潟がんセンター病医誌 46(1):6-12, 2007.
- 梨本 篤, 藪崎 裕, 瀧井康公・他:胃癌治療のプロトコル. 臨床外科 55:75-83, 2000.
- 梨本 篤:胃癌治癒切除後サーベイランスの意義と問題点-胃癌. 日外会誌 108(3):120-124, 2007.
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, *et al*: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357(18):1810-1820, 2007.
- 山口俊晴, 太田恵一朗, 大山繁和・他:再発胃癌の治療. 臨床外科 55(12):1389-1393, 2000.
- Otsuji E, Fujii T, Ueda S, *et al*: Is timing of death from tumor recurrence predictable after curative resection for gastric cancer. *World J Surg* 25:1373-1376, 2001.
- Bennett JJ, Gonen M, D'Angelica M, *et al*: Is detection of asymptomatic recurrence after curative resection associated with improved survival in patients with gastric cancer? *J Am Coll Surg* 201(4):503-510, 2005.
- Martin RC 2nd, Jaques DP, Brennan MF, *et al*: Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased mortality. *Ann Surg* 236(2):159-165, 2002.
- Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, *et al*: Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefit. *Ann Surg Oncol* 10(8):898-902, 2003.
- Böhner H, Zimmer T, Hopfenmüller W, *et al*: Detection and prognosis of recurrent gastric cancer—is routine follow-up after gastrectomy worthwhile? *Hepatogastroenterology* 47:1489-1494, 2000.
- Eckardt VF, Giessler W, Kanzler G, *et al*: Does endoscopic follow-up improve the outcome of patients with benign gastric ulcer and gastric cancer? *Cancer* 70(11):2741-2742, 1992.
- Kampschöer GH, Fujii A and Masuda Y: Gastric cancer detected by mass survey. Comparison between mass survey and outpatient detection. *Scand J Gastroenterol* 24(7):813-817, 1989.
- Lee KJ, Inoue M, Otani T, *et al*: Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer. A large-scale population-based cohort study, with a 13-year follow-up in Japan. *Int J Cancer* 118(9):2315-2321, 2006.
- 斉藤素子, 梨本 篤, 藪崎 裕:Billroth I法再建後の残胃癌についての臨床病理学的特徴. 日消外会誌 37(1):1-6, 2004.
- 日本胃癌学会・編:胃癌治療ガイドライン(医師用2004年4月改訂版). 第2版, 金原出版, 東京, 2004.

特

..... スキルス胃癌への新しいアプローチ

集

スキルス胃癌への新しいアプローチ： 術前化学療法の臨床試験

岩崎 善毅*¹ 笹子 三津留*¹ 佐野 武*¹ 片井 均*¹
木下 平*¹ 梨本 篤*¹ 福島 紀雅*¹ 辻 仲利政*¹
栗田 啓*¹ 古川 洋*¹ 加治 正英*¹ 円谷 彰*¹

Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Scirrhou Gastric Cancer: Iwasaki Y*¹, Sasako M*¹, Sano T*¹, Katai H*¹, Kinoshita T*¹, Nashimoto A*¹, Fukushima N*¹, Tsujinaka T*¹, Kurita A*¹, Furukawa H*¹, Kaji M*¹ and Tsuburaya A*¹ (*¹Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG))

Prognosis of both scirrhou type (type 4) and large ulcero-invasive type (type 3) gastric cancer is poor even after curative resection. We conducted a phase II study to evaluate the safety and efficacy of preoperative chemotherapy with S-1 (JCOG 0002) or S-1 plus cisplatin (JCOG 0210) followed by gastrectomy in patients with these tumors. Fifty-two patients received the scheduled 2 course of S-1 in JCOG 0002 study. There was no treatment-related death (TRD) and Grade 3 toxicity was observed in only 3 patients (5.5%). Survival analysis showed there are no statistical different with historical control. In JCOG 0210 study, 50 patients were entered. One TRD was observed during the first course of chemotherapy due to uncontrollable hemorrhage from the primary tumor. Grade 3/4 neutropenia occurred in 7 patients (14%). Median survival time and the 3-year OS were 1.44 years and 26.0%, respectively. Preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy was safe and promising for type 4 and large type 3 gastric cancer. The results of ongoing phase III study to evaluate this treatment are awaited.

Key words: Scirrhou gastric cancer, Type 4 gastric cancer, Large ulcero-invasive type gastric cancer, Neoadjuvant chemotherapy

Jpn J Cancer Clin 55 (1): 53~58, 2009

はじめに

わが国における胃癌の年間新規発生数は10.4万人で悪性腫瘍の第一位を占める¹⁾。しかし、診断技術の進歩により早期胃癌が相対的に増加したことと、進行胃癌の治療成績が向上した事により全体での5年生存率は70%以上に上昇している²⁾。

一方、診断時には胃壁全体に浸潤していることの多いいわゆるスキルス胃癌や Bulky リンパ節転移を有する高度進行胃癌などはたとえ手術が可能であったとしても予後不良であり、これらの胃癌に対する標準的治療は確立されていないのが現状である。

これら手術療法のみでは難治性の予後不良群に対して、補助化学療法の開発によって予後の大幅な向上を目指す新たな治療戦略が必要である。

*1 JCOG 胃がん外科グループ

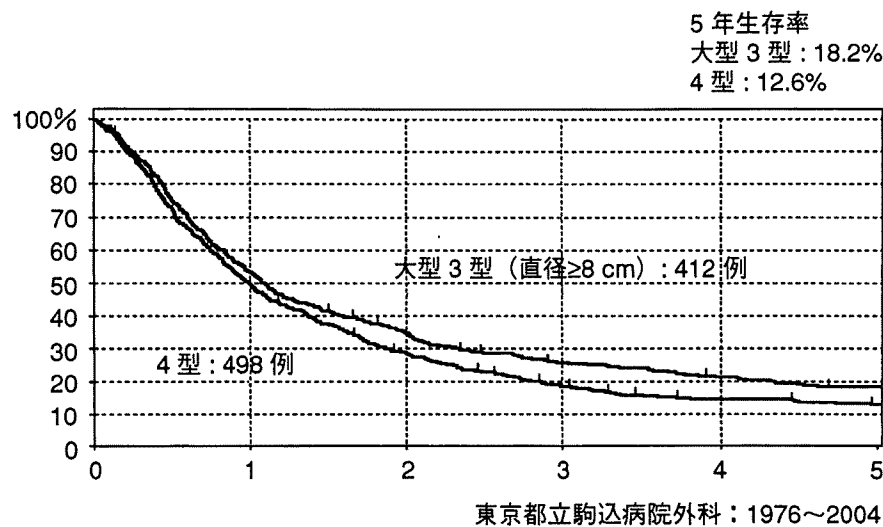


図1 4型胃癌と直径8 cm以上の大型3型胃癌の予後

1 ● スキルス胃癌とその類縁疾患の特徴

スキルス, *linitis plastica*, 4型胃癌などの用語はしばしば同義語とし扱われ, いささか混乱することが多いがこれは肉眼形態と組織学的所見を混同して用いられることが原因と考えられている³⁾.

一般には胃癌取扱い規約の肉眼分類に用いられている4型はいわゆるスキルスを含めると考えられるが, 本稿では4型を広義のスキルスと捉えることとする. 一方, スキルスと同様に浸潤性に胃壁に広がり, しばしば壁硬化像を示す肉眼型として3型がある. 笹子ら⁴⁾によると3型胃癌の予後は直径が大きくなるにつれて不良となり, 5年生存率は病理組織学的腫瘍径が4~8 cmで37.0%, 8~12 cmで20.3%, 12 cmを越えると0%であり, 4型胃癌のそれぞれ11.2%, 14.0%, 6.4%と比較すると, 病理組織学的腫瘍径が10 cmを越える大型3型胃癌ではむしろ4型胃癌よりも予後が不良であった. 都立駒込病院における根治切除が施行された直径8 cm以上の3型胃癌と4型胃癌の5年生存率(図1)はそれぞれ18.2, 12.6%でありほぼ同等であった. 大型3型胃癌と4型胃癌に共通の臨床・病理学的特徴を以下に示すと, 平均年齢は 58.7 ± 13.3 歳, 進行胃癌全体の平均年齢 62.2 ± 12.3 歳と比較して比較的若い年齢層に多い. 病理組織型では, 低分化

型腺癌が87%以上を占め, 進行胃癌全体では分化型腺癌が42%を占めるのに比べて低分化型腺癌が多い. 術前診断で根治切除可能と診断されていても腹膜播種を約40~60%に認め切除不能となり, 再発形式も腹膜播種が多い. この様に大型3型胃癌および4型胃癌は, 罹患者の平均年齢, 組織型, 進展形式など共通性が多く生物学的に類縁の疾患であると考えられる.

2 ● 術前補助化学療法

近年, このような再発の高危険群に対しては, 術前に十分な化学療法を施行することで, 再発の原因となる微小転移巣の治療に早期より取りかかることで, その増殖を防ぐ可能性が報告されており^{4,5)}, 延命効果の観点からも有望と期待される. また, 術後補助化学療法では, 手術の合併症や術後の全身状態などにより化学療法開始が大幅に遅れる事によって化学療法が施行できない場合があるが, それに比べ術前補助化学療法では高いcomplianceが期待できる. さらに切除標本の病理組織学的検討により治療効果を判定することで薬剤の感受性を確認できるなどのメリットが考えられる. 一方, デメリットとしては術前診断により遥に予後がよく, 化学療法の必要がない患者が誤診により混入すること, 術前補助化学療法の効果がなかった場合に手術が遅れ, 本来可能であった根治術が出来なくなる可能性がある点, 手術

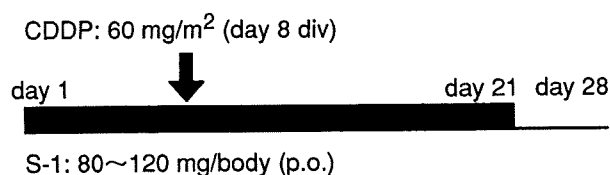


図2 S-1・CDDP療法

に先行して化学療法を行うことで術後の合併症が増加する可能性、術前治療中の入院の繰り返しなどマネジメントが煩雑であることや入院費を含めて治療費がかさむことなどの実務的欠点、などが考えられる。

化学療法レジメンに関しては近年、胃癌に対する化学療法は新規抗癌剤の導入、Biochemical modulationに基づく合理的な抗癌剤の組み合わせにより50%を超える奏効率を示す投与方法も珍しくなくなってきた。特にS-1は胃癌に適應を有する既承認薬の中ではもっとも強力な薬剤と位置づけることができる⁷⁾。一方、CDDPは5-FUに匹敵する広域な抗腫瘍スペクトラムを有する各種固形腫瘍の併用療法の中心的薬剤であり、近年、臨床的に5-FU系抗癌剤との併用により優れた抗腫瘍効果が報告されている⁸⁾。Ohtsuら⁹⁾はS-1とCDDPの併用療法について第I、II相試験の結果を示し、S-1: 80 mg/m²/dayの固定用量に対してCDDP: 60 mg/m²が推奨用量であること、76%の奏効割合と349日の生存期間中央値を報告し、現時点で最も有望なレジメンと判断される(図2)。有害事象に関しては、Ohtsuら⁹⁾の報告では、S-1・CDDPによるGrade 3/4の好中球減少は15%と少なかった。さらに、進行再発胃癌に対するS-1とS-1・CDDP療法の臨床的有用性を検討する目的で多施設共同第III相無作為比較試験(SPIRITS試験)が実施された¹⁰⁾。奏効率はS-1単独の31%に比較してS-1・CDDPの54%が高く、MSTではS-1単独が11カ月、S-1・CDDPが13カ月と生存期間において有意に延長していた。一方、有害事象についてはS-1・CDDPでGrade 3/4の白血球減少、好中球減少、貧血、食欲不振が多く認められたがともに治療関連死亡は無く、認容性の点でも優れておりS-1・CDDP療法はS-1単独に比較して

有効であり標準治療に位置づけられた。

以上の結果から、S-1・CDDP療法は高い有効性と同時に安全性が期待され、術前化学療法に最も適したレジメンの1つと考えられる。術前のコース数については、CRが多数出る乳がんなどは異なり、術前化学療法自体が確立されていない現在、あまり長期間は望ましくないと考えられ、胃癌では多くの化学療法のPR確認までのコース数が2コースであることから、現時点では2~3コースが適切と考えている。

3 ● 現在進行中のJCOG臨床試験

新しい治療戦略として期待される術前化学療法であるが、現在まで4型胃癌を対象とした術前補助化学療法としては、国立がんセンター東病院で行われた術前FAMTX療法の第II相試験がある。この試験では、奏効率15%、2年生存割合はhistorical controlとほぼ同じ27%であったが、毒性も強かったために20例の中間解析の時点で中止となった。このように安全性・有効性共に確立した治療法としては認められておらず、それを臨床試験で証明する必要があった。そのため日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)では4型胃癌を対象とした術前S-1単独療法の第II相試験をJCOG0002として実施した。これは治癒切除可能な4型胃癌を対象に術前に2コースのS-1内服による化学療法を行った後に根治切除術を施行し、その効果と安全性を評価することを目的とした臨床試験で2年生存割合をendpointとして、historical controlと比較検討した。このhistorical controlとの比較性を保つために治療開始前に腹腔鏡検査を行い腹膜播種のない症例(P0, CY0)を対象とした。登録55例の解析では、S-1単独の化学療法中のGrade 3/4の有害事象は5.5%であり、安全に施行可能であった。しかし、効果に関しては病理組織学的にGrade Ib以上の組織学的効果は32.6%に認められたものの、生存率ではhistorical controlとの間に有意差は認められなかった¹¹⁾。この結果を受け、前項で述べたさらに有望なレジメンと考えられるS-1・CDDP療法を術前補助

表1 JCOG0002 と JCOG0210

JCOG 試験	JCOG0002	JCOG0210
対象	4型	4型, 大型3型
試験腹腔鏡	(+)	(-)
治療関連死亡	0/55	1/50
Grade 3/4	5.5%	14.3%
組織学的効果 (GradeIb 以上)	25%	48%
根治切除割合	60%	62%(CYを除く)

化学療法のレジメンとして採用し、第Ⅱ相試験として臨床的に治癒切除可能な4型胃癌とその類縁疾患である直径8cm以上の大型3型胃癌を対象としたJCOG0210が行われた。その結果、有害事象に関しては1コース術前化学療法を施行中に腫瘍からの出血による治療関連死亡を1例認めたが、術前化学療法中のGrade3/4の好中球減少は8%であり、術後合併症についても手術単独のJCOG9501¹²⁾とほぼ同様で安全に施行する

ことができた。一方、有効性に関しては primary endpoint である治療完遂（術前補助化学療法2コース+胃切除にてCY1を除く根治度A・B）が全50例中37例（74%）で得られ、第Ⅲ相試験を行うと判断するための治療完遂割合（登録50例中28例以上で期待60%、閾値45%）を満たしていた。また、生存についてはMSTが17.3カ月、3年生存率は26.0%であり対象群の3年生存率と想定された15~20%を上回っていた。さらに切除標本における病理組織学検討でGradeIb以上の組織学的効果が48%に認められ、1例においては pathological CR が得られた¹³⁾。表1にJCOG0002とJCOG0210の結果の概要を示す。以上の結果より同療法の標準治療である手術単独群に対する有効性を証明する第Ⅲ相試験が計画された¹⁴⁾。これはJCOG0210と同じ根治切除可能な大型3型および4型胃癌を対象とし、術前S-1・CDDP療法が、標準治療であ

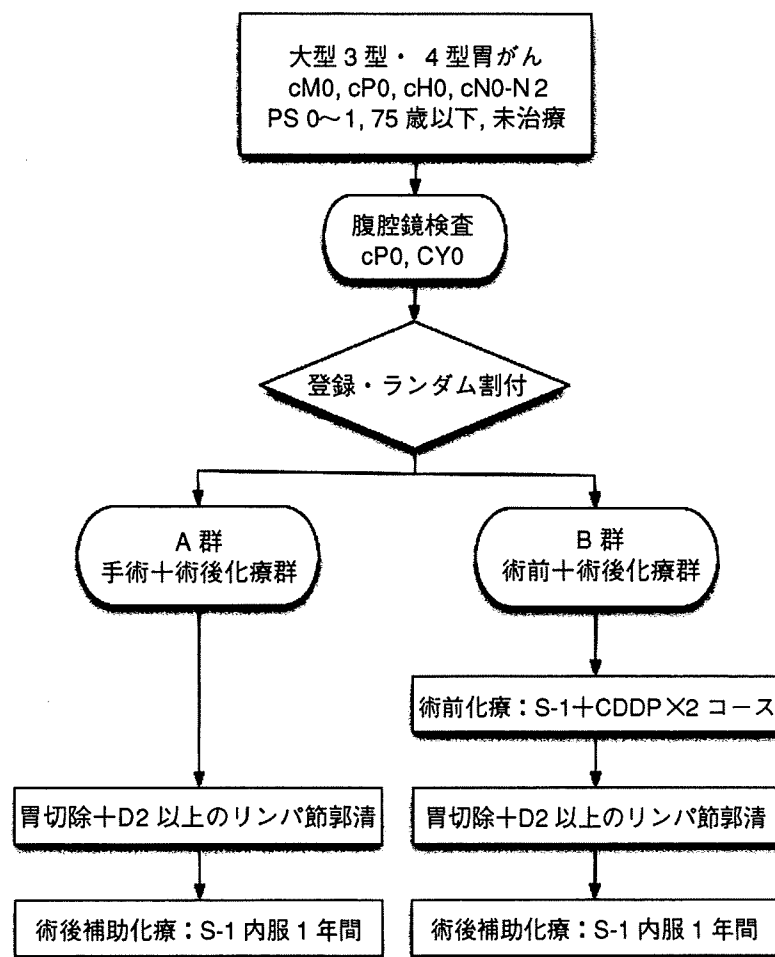


図3 JCOG 0501 (第Ⅲ相試験)

る手術療法に対して優れていることを検証するランダム化比較試験で primary endpoint は全生存期間、300例の予定登録数の JCOG0501 として 2005年10月より施行された。大型3型胃癌および4型胃癌に対する診断的腹腔鏡は、単腹術など患者にとっては不利益となる事態を回避するためにも有用であることが認知され、現在では治療方針決定に不可欠の検査として位置づけられている。さらに第Ⅲ相である本試験で臨床的に治療効果の意義がより認められる対象を選ぶ事になるという点からも JCOG0210 では行わなかった診断的腹腔鏡を必須とした。しかし、2006年7月、Stage II (T1を除く)、ⅢA、ⅢB胃癌を対象とし、手術単独群を control 群とした術後S-1補助化学療法の前Ⅲ相試験である ACTS-GC (Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer) の中間解析で有効中止が決定された¹⁵⁾。この結果をもって、Stage II (T1を除く)、ⅢA、ⅢB胃癌に対する標準治療は手術単独から手術+術後S-1補助化学療法にその座を譲ることになった。以上の経緯より、両群のプロトコール治療にS-1術後補助化学療法を加えるよう改訂を行い、術前S-1・CDDP療法+手術+術後S-1補助化学療法が、標準治療である手術+術後S-1補助化学療法に対して優れていることを検証するランダム化比較試験として現在試験を遂行中である。平成20年8月現在62例を登録し、合計316例を目指して登録中である。

おわりに

根治切除が得られても予後不良な大型3型および4型胃癌に対する有望な治療戦略としてのS-1・CDDPによる術前化学療法について述べた。本疾患のように予後や病態が特殊であり、絞り込んで治療開発を行う必要がある対象では、従来の第Ⅲ相試験は困難とされ行われてこなかった、しかし、多施設共同研究により第Ⅲ相試験を行わずして、真に有効な治療開発を行うことは不可能であり、そのためには質の良い多施設共同研究グループの形成が必須である。現在、JCOGを中心に臨床試験が進行中でありその結果が注目さ

れる。

文 献

- 1) 厚生労働省統データベースシステム・厚生統要覧：
<http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/youran/data13/1-35.htm>
- 2) 胃癌治療ガイドライン 医師用 2004年4月改訂第2版、金原出版、東京、2004
- 3) 松坂俊光、淵上忠彦、野見山裕次・他：4型胃癌の現状と推移胃と腸 27: 507-516, 1992
- 4) 笹子三津留、丸山圭一、木下平・他：胃癌における術前化学療法をどう評価するか—適応の選択と治験の設定について—。消化器外科 15: 159-167, 1992
- 5) Frei E, Miller D, Clark JR, et al: Clinical and scientific considerations in preoperative (neoadjuvant) chemotherapy. *Recent Result Cancer Res* 103: 1-5, 1986
- 6) Fisher B, Saffer E, Rudoc C, et al: Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production of and response to a serum growth-stimulating factor in mice. *Cancer Res* 49: 2002-2004, 1989
- 7) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al: Phase II study of S-1, a new oral derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. *Oncology* 58: 191-197, 2000
- 8) Ohtsu A, Shimada Y, Yoshida S, et al: Phase II study of protracted infusional 5-fluoracil with cisplatin for advanced gastric cancer. Report from Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Eur J Cancer* 30A: 2091, 1994
- 9) Ohtsu A, Boku N, Nagashima F, et al: A phase I / II study of S-1 plus cisplatin (CDDP) in patients with advanced gastric cancer. *Proc ASCO* 20: 165a, 2001
- 10) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 9: 215-221, 2008
- 11) Kinoshita T, Sasako M, Sano T, et al: Result of a Phase II Trial of neoadjuvant chemotherapy by S-1 for scirrhus gastric cancer. JCOG0002. *Proc 6th IGCC*: O20-022, 2005
- 12) Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al: Gastric Cancer Surgery: Morbidity and Mortality Results From a Prospective Randomized Controlled Trial Comparing D2 and Extended Para-Aortic Lymphadenectomy-Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol* 22: 2767-2773, 2004
- 13) Fujitani K, Sasako M, Iwasaki Y, et al: A phase II

- study of preoperative chemotherapy (CX) with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancer: JCOG 0210. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 25 (18S) (June 20 Supplement): 4609, 2007
- 14) Iwasaki Y, Sasako M, Sano T, et al: Phase II study of preoperative S-1 and cisplatin in patients with clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0210). *Proc ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 72*, 2006
- 15) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 1; 357(18): 1810-1820, 2007

日本臨牀 67巻 増刊号1 (2009年1月28日発行) 別刷

がん薬物療法学

—基礎・臨床研究のアップデート—

VI. 抗悪性腫瘍薬の合併療法—総論と基本コンセプト—

術前・術後補助化学療法

吉川貴己 円谷 彰 笹子三津留

術前・術後補助化学療法

Preoperative/postoperative adjuvant chemotherapy

吉川貴己¹ 円谷 彰¹ 笹子三津留²**Key words** : 補助化学療法, 術前, 術後, 微小転移

はじめに

手術によって肉眼的に癌を取りきっても、術後数カ月から数年を経て、再発することがある。再発とは、手術の際に、残っていた目に見えない癌(検査で検出できない癌、微小な癌)が、手術後に増殖して、癌の塊を作り、検査で、あるいは臨床的にわかる大きさにまで育ったことを意味している。最近の研究によると、多くの胃癌患者では、ごく初期から血中や骨髄中に遊離癌細胞が存在しているが、既に微小転移を形成していると思われる転移能力をもつ症例はその一部にすぎないことがわかった¹⁾。しかしながら、確実に実態をとらえるには至っておらず、'臨床的に検出できない微小な癌'という概念に基づき、これを標的として行われる抗癌剤治療のことを、補助化学療法と呼ぶ。

1. 補助化学療法の対象

a. 遠隔転移の存在診断

臨床で行われる遠隔転移診断には、ある一定以上の癌の大きさが必要である。すなわち、一般的に、遠隔転移部位に、 10^9 個(=10億個、2cm程度)以上の癌細胞の塊が存在しないと、'遠隔転移が存在する'とは診断できない。

遠隔転移を検出できない場合とは、①癌細胞が全身に広がっていない、② 10^9 個(=10億

個)未満の癌細胞(本稿では微小な転移と呼ぶ)が全身に広がっている、のどちらかとなる。①の場合には局所治療により完全に治癒するが、②の場合には局所治療のみを行ったとしても完全治癒は得られない。全身に残存した癌細胞が増殖し、その一部の腫瘍塊が臨床検出段階(10^9 個)を超えたときに'再発'が確認され、多くの固形癌では死に至る。

b. 補助化学療法が適応となる対象

現在、微小な転移の有無を症例ごとに鑑別することは不可能であり、ステージにより全身に転移した微小な癌が存在する割合を推測することしかできない。明らかな遠隔転移を有さない症例は、ほとんどの固形癌で局所治療の対象となるが、微小な転移を有していた場合には、局所治療のみでは多くの場合、再発する。補助化学療法は、微小な転移が存在する可能性を有する対象(ステージ)に対して、全身の微小な癌細胞を化学療法によって死滅させることを目的として行われる。特に手術前に行われる補助化学療法を術前補助化学療法、手術後に行われる補助化学療法を術後補助化学療法と呼ぶ。切除不能の固形癌に対して化学療法を行い奏効した場合、結果的に原発巣を切除することで、癌の肉眼的完全切除が達成されることもあるが、この場合の化学療法は、微小転移の完全治癒を目的とした補助化学療法ではなく、癌の減量による

¹Takaki Yoshikawa, Akira Tsuburaya: Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center 神奈川県立がんセンター 消化器外科 ²Mitsuru Sasako: Department of Surgery, Hyogo College of Medicine 兵庫県立大学 外科

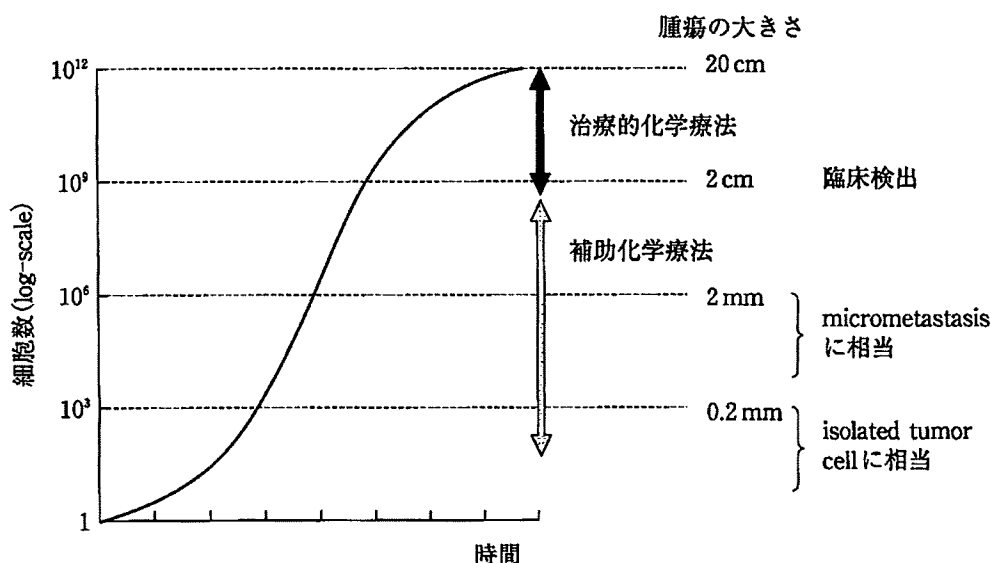


図1 Gompertzモデルとその臨床的意義

延命を目的とした‘primary chemotherapy’であり、明らかに目的が異なっている。このような結果的術前化学療法は、区別して考えるべきであろう²⁾。

c. 補助化学療法のメリット/デメリット

以上のように、補助化学療法の対象には、微小な癌が存在しない集団と存在する集団とが混在している。また、化学療法の効果と副作用は個人差が大きい。補助化学療法におけるメリット/デメリット決定因子には、①有害事象出現割合やQOL低下、②微小な癌の存在確率(=100%−5年生存率%とほぼ等しい)、③微小な癌が存在する対象に対して抗癌剤治療により癌が完全治癒する割合(risk reduction)など、がある。100%微小な癌が存在し、重篤な有害事象が出現せず、100%完全治癒が得られるなら、‘補助化学療法は、必ず受けるべき理想的治療’といえるが、実際には、微小な癌が存在しない、重篤な合併症が出現する、完全治癒が得られず再発する場合の方が多い。すなわち、NNT(number of patients needed to treat)は多くの場合10以上で、ほとんどの患者は有害事象を経験する。補助化学療法では①②③のバランスが重要である。対象とする癌種と進行度(すなわち②)や治療内容によって、①と③は異なる場合がある。信頼性の高い臨床試験によって、補助化学療法の有効性が証明された場合

にのみ、行うべき治療といえる。また、positiveな臨床試験の結果は、適格規準を満たした対象をmassとしてみた場合の科学的な証拠を示しているが、症例ごとに、メリット/デメリットを十分に理解してもらうことが極めて重要である。

2. 腫瘍の増殖と薬剤耐性からみた補助化学療法

補助化学療法と治療的chemotherapyの差は、標的とする‘腫瘍量の差’にある。この‘腫瘍量の差’は、‘増殖速度の差’、‘殺細胞効果の差’、‘薬剤耐性の差’につながる。

a. 増殖速度と殺細胞量の差

1) 腫瘍の増殖

固形癌では、腫瘍が増大するにつれて増殖速度は鈍くなり、増殖期にある細胞の割合も減少してくる³⁾。Nortonは、ヒト乳癌における観察研究の結果から、腫瘍の増殖は、Gompertzが提唱したS字曲線増殖モデル(Gompertz model, 図1)が当てはまると報告している⁴⁾。腫瘍量がある一定以上に増大すると、細胞死の増加、腫瘍内への栄養供給の悪化による細胞分裂の減少などにより増殖速度は鈍化する³⁾。最大腫瘍量の約37%に達したときに、増殖期の細胞割合はピークに達すると考えられている³⁾。初期に、増殖速度が遅い理由は明らかではないが、免疫

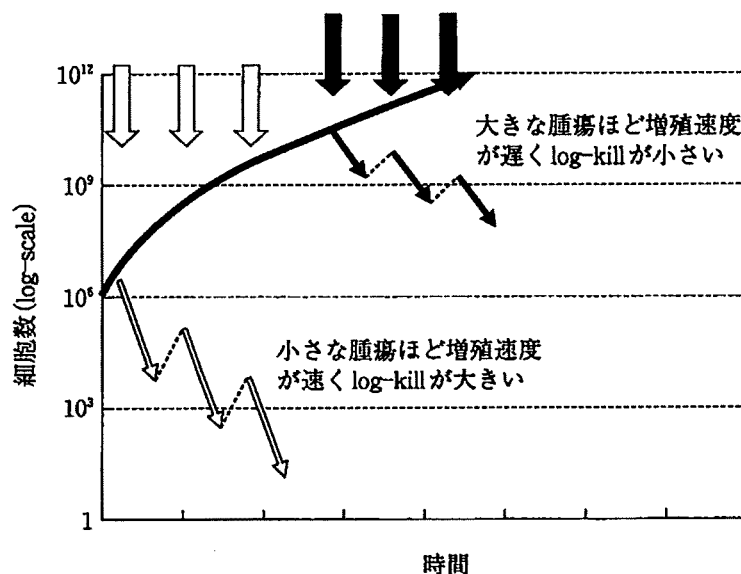


図2 Norton-Simon 仮説

系などの生体防御機構に打ち勝って少数の腫瘍細胞が増殖するためと考えられている³⁾。その後、腫瘍体積の増加とともに新生血管が誘導され、増殖速度は増大すると考えられている³⁾。図2に示すように、治療的薬療法と補助化学療法では、対象となる遠隔転移臓器の腫瘍量とその増殖速度に違いがある。

2) 抗癌剤による殺細胞効果

Gompertz モデルによると、腫瘍の増殖速度は、臨床検出段階以前では速く、検出限界以降では遅くなっていく。Norton と Simon は、臨床的/基礎的研究結果より、‘抗癌剤による殺細胞量は、腫瘍の大きさで規定される増殖速度に比例する’という仮説を報告している(図2)⁵⁾。すなわち、臨床検出限界を下回る腫瘍では増殖速度が速く抗癌剤による指数関数的な殺細胞量(log-kill 割合)が大きい一方で、臨床検出可能な腫瘍では増殖速度が低下し同じ抗癌剤を投与しても log-kill が小さくなる⁵⁾。抗癌剤は細胞の増殖機構に作用することで殺細胞効果を発揮するため、増殖速度の大きい腫瘍ほど殺細胞効果が大きくなることは、理にかなっている。

3) 増殖速度と殺細胞量からみた補助化学療法

補助化学療法が治癒に結びつく理由の一つに、手術後に残存した微小な腫瘍では、抗癌剤によ

る殺細胞効果が大きいことが挙げられる。

一定期間の抗癌剤治療によっても、腫瘍細胞が完全に消失せず残存する場合には、小さな残存腫瘍ほど早く増殖し、大きな残存腫瘍ほどゆっくりと増殖する。したがって、腫瘍細胞が完全に消失しないかぎり、抗癌剤治療をいつ開始しても、最終的には耐性をきたして同一の増殖曲線に乗ることになり、予後は変わらないことになる⁵⁾。‘有効な補助化学療法’とは、微小な癌を完全消失させることができる化学療法のことを意味しており、信頼性の高い臨床試験において、有効性が証明される必要がある。

b. 遺伝子変異による薬剤耐性の差

1) 遺伝子変異による薬剤耐性

遺伝子変異による薬剤耐性は、自然界においても、 10^{-7} から 10^{-5} の頻度で生じると推測されている⁶⁾。多くの抗癌剤は変異原性を有するため、抗癌剤治療により遺伝子変異率が增大すると推測されている⁶⁾。Goldie と Coldman は、腫瘍細胞の薬剤耐性について報告している⁷⁾。彼らの報告では、変異率 10^{-4} の細胞では、腫瘍の増殖が 10^1 個から 10^4 個の間に変異細胞が少なくとも1個出現していた⁷⁾。このように、腫瘍内に薬剤耐性細胞が存在するかどうかは単純に変異率と腫瘍の大きさにのみ依存している。

2) 薬剤耐性からみた補助化学療法

以上より、臨床検出段階(細胞数で 10^9 個)以降では、既に数種類の抗癌剤耐性クローンが出現していると考えられる⁹⁾。補助化学療法が治癒に結びつくもう一つの理由は、臨床検出段階以前の微小な腫瘍細胞の段階、すなわち抗癌剤耐性が出現していない段階で、早期に治療を開始できることにある。

変異率を最良の 10^{-6} と仮定した場合、Goldie-Coldman 仮説から、細胞は 10^3 個から 10^6 個に増殖する間、すなわち10回から20回の分裂で、1個の耐性クローンが出現することになる。代表的なヒト腫瘍のダブリングタイムは、観察研究における体積値で1-3カ月、細胞増殖速度解析研究による理論値で4.2-20日と考えられている⁹⁾。仮に、理論ダブリングタイムを20日と仮定した場合、200日(=約6.7カ月)から400日(=約13.4カ月)で耐性クローンが出現することになる⁹⁾。このように、実際の抗癌剤治療においては、変異率と腫瘍の大きさに加え、治療期間中に耐性クローンが出現しないことが重要となる。補助化学療法では、再発しないかぎり、腫瘍量を測定することができない。安易な長期間の抗癌剤投与は、遺伝子変異による薬剤耐性を招く危険性がある。

3. 腫瘍の増殖と薬剤耐性から考える補助化学療法

a. 補助化学療法の期間

補助化学療法は、微小な癌を完全治癒させることが目的となり、一定の期間が必要となる。抗癌剤による殺細胞効果は、残存腫瘍量と増殖速度に依存しているが、補助化学療法では、残存腫瘍量は癌種によらずほぼ一定(10^9 個以下)と考えられるので、増殖速度(ダブリングタイム)が治療期間の目安となろう。薬剤耐性や毒性を考慮した場合、必要最小限の補助化学療法期間が理想的となる。補助化学療法の効果が証明されていない癌種では、臨床試験で新たに期間を設定する必要があるが、その設定は難しい。臨床試験の結果、胃癌では12カ月、結腸癌では6カ月、卵巣癌では2.3-4.5カ月、となって

いる。癌種によっては、今後、期間を比較する臨床試験が組まれることで、短縮される可能性もある。

b. 補助化学療法が治癒に結びつく条件とは?

使用する抗癌剤に対して、耐性クローンが存在しない、もしくは、投与中に耐性化しないことが、補助化学療法が成功する、すなわち、治癒に結びつく条件となる(図3)。一方、以下の場合には、補助化学療法が成功せず治癒に結びつかないと考えられる。①耐性化：治療中に感受性クローンが耐性化し、耐性クローンが増殖、顕在化し、臨床検出段階を超えて、'再発'する(図4)。②もともと耐性クローンが存在：治療開始時点で耐性クローンが存在しており、これが増殖し顕在化、臨床検出段階を超えて、'再発'する(図5)。③残存感受性クローンの再増殖：微小な癌はすべて感受性クローンであったが、一定期間の抗癌剤では治癒に至らず、残存した感受性クローンが再増殖し、顕在化、臨床検出段階を超えて、'再発'する(図6)。

c. 補助化学療法後の再発

①と②の場合には、耐性クローンによる再発と考えられ、二次化学療法の対象となる。一方、③の場合には、感受性クローンによる再発と考えられ、同一の化学療法が有効となる。①②と③を鑑別するためには、補助化学療法期間と化学療法 free interval(補助化学療法終了後から再発までの期間、CFI)の割合が重要となろう(図6)。NCCNガイドラインによると、結腸癌では、6カ月のFOLFOXによる補助化学療法期間に対して、CFIが12カ月以上の場合には active な一次化学療法を、12カ月未満の場合には二次化学療法である FOLFILI+/-bevacizumab を推奨している¹⁰⁾。また、卵巣癌では、2.3-4.5カ月の taxane/carboplatin による補助化学療法期間に対して、CFIが6カ月以上の場合には active な一次化学療法を、6カ月未満の場合には二次化学療法または best supportive care を推奨している¹⁰⁾。

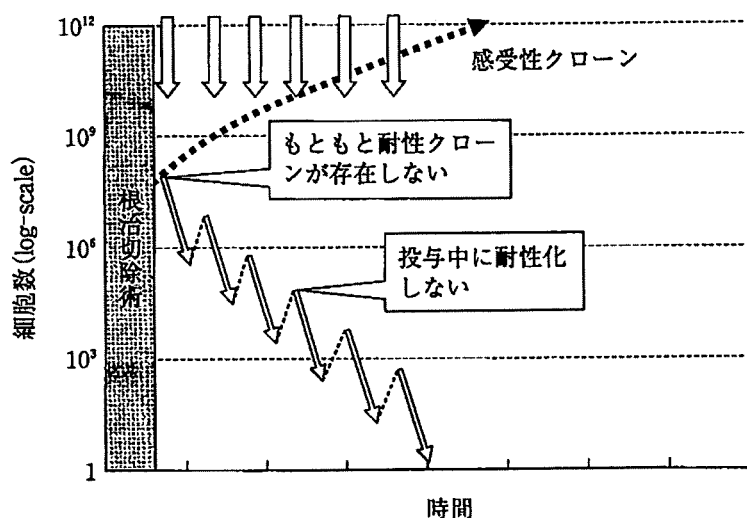


図3 術後補助化学療法で治癒する場合

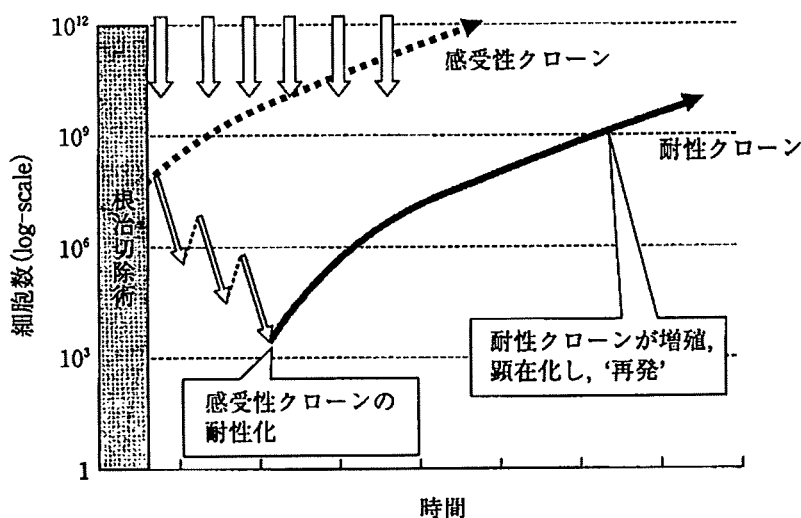


図4 術後補助化学療法で治癒しない場合—①耐性化

4. 術前か術後か

術前補助化学療法には多くの利点があるが、欠点もある。癌種や臓器ごとに、利点や欠点のバランスが異なるため、臨床試験によって証明される必要がある。

a. 術前補助化学療法の利点²⁾

癌の増殖と抗癌剤による殺細胞効果、および薬剤耐性を考慮した場合、微小な癌の段階で治療を開始するほど補助化学療法の効果は、理論的に高まると考えられる。すなわち、局所療法と補助化学療法の順番を考えた場合、補助化学療法を先行した方が理論的には治癒率は高まる。

ほかに、術前に行う利点として、①術後の合併症による影響を考慮することなく確実に強力な化学療法を行うことができる、②早晩きたす可能性のある遠隔転移の確実な見極めと不必要な手術を防止できる、③原発巣が大きく拡大手術や合併切除などが必要であった場合に、原発巣が縮小することで切除範囲を縮小した手術が可能となることや根治切除割合が向上する、④原発巣への効果が微小な転移癌に対する効果の指標(surrogate)であったと仮定した場合に、術後化学療法を選択に有用となる、ことが挙げられる²⁾。食道癌では、Phase III試験によって術前補助化学療法が術後補助化学療法に生

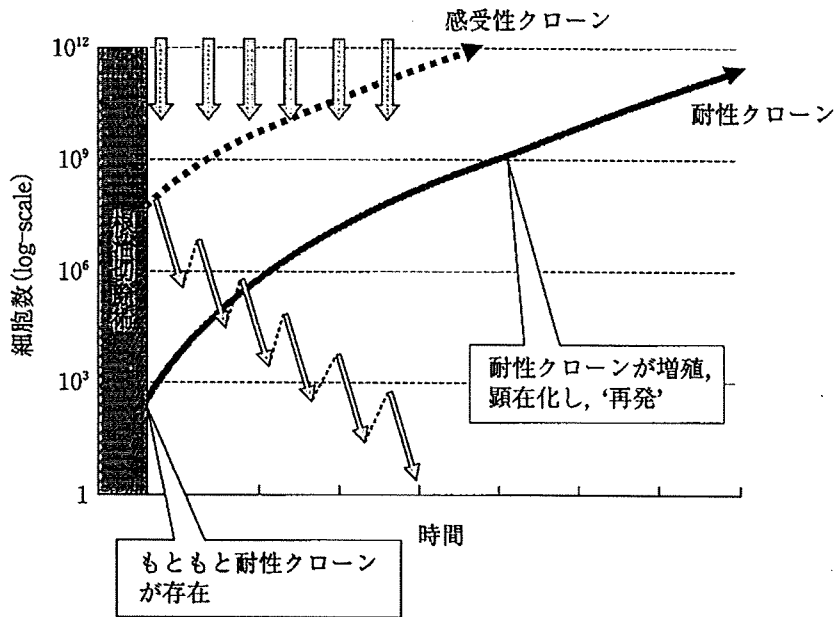


図5 術後補助化学療法で治癒しない場合—②耐性クローン

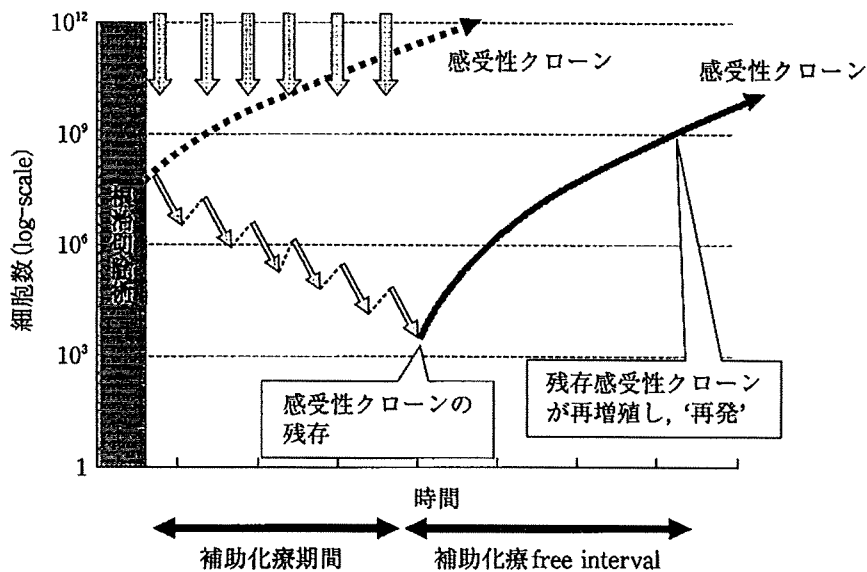


図6 術後補助化学療法で治癒しない場合—③残存感受性クローンの再増殖

存率で勝ることが証明された。乳癌では、複数の臨床試験によって、術前補助化学療法は術後補助化学療法に生存率の点で劣らず、乳房温存割合で優れることが証明されている。

b. 術前補助化学療法の欠点²⁾

術前補助化学療法が術後補助化学療法に劣る欠点には、①一定頻度で生じる進行度診断の誤診、②術後合併症と術後死亡の増加の可能性、がある。術後であれば、摘出手術検体の詳

細な病理学的検索が可能となり、正確な進行度診断が可能となる。正確な進行度診断とは、微小な転移がどの程度存在する集団であるかをより正確にとらえられることを意味し、正確な進行度診断によって、微小な転移が存在しない集団＝化学療法を受ける必要のない集団の割合を減らすことが可能となる。また、術前に化学療法を施行することで、術後合併症や術後死亡が増加する懸念もある。

■ 文 献

- 1) Mimori K, et al: Hematogenous metastasis in gastric cancer requires isolated tumor cells and expression of vascular endothelial growth factor receptor-1. *Clin Cancer Res* 14: 2609-2616, 2008.
- 2) 笹子三津留ほか: 胃癌における術前化学療法をどう評価するか—適応の選択と治験の設定について—. *消化器外科* 15: 159-167, 1992.
- 3) Donovan JCH, et al: Cell proliferation and tumor growth. In: *The Basic Science of Oncology*, 4th ed (ed by Tannock IF, et al), p167-193, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2005.
- 4) Norton L: A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res* 48: 7067-7071, 1988.
- 5) Norton L, Simon R: Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules. *Cancer Treat Rep* 61: 1307-1317, 1977.
- 6) Cole SPC, et al: Drug resistance. In: *The Basic Science of Oncology*, 4th ed (ed by Tannock IF, et al), p376-399, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2005.
- 7) Goldie JH, Coldman AJ: A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 63: 1727-1733, 1979.
- 8) Chu E, et al: Principles of medical oncology. In: *Cancer. Principles & Practice of Oncology*, 7th ed (ed by Devita VT Jr, et al), p295-306, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 2005.
- 9) 吉川貴己, 円谷 彰: 癌細胞動態から考える化学療法の基礎的理論. *オンコロジークリニカルガイド 消化器癌化学療法 食道・胃・大腸*(久保田哲郎, 大村健二編), p2-13, 南山堂, 2007.
- 10) *Clinical Practice Guidelines in Oncology™*, National Comprehensive Cancer Network. <http://www.nccn.org>

