

腹腔鏡手術の妥当性を検証する大規模臨床試験は現在進行中で、まだ結果が出ていないという点である。

このように大腸癌に対する腹腔鏡手術を標準療法と結論づけるにはまだ解決しなくてはならない問題点があることを認識しなくてはならない。

II. 海外臨床試験(表1)

海外での大腸癌腹腔鏡手術の無作為化比較試験(randomized control trial: RCT)の結果が複数報告され、またそれらのメタアナリシスも報告されている。それらは開腹手術と腹腔鏡手術は全生存率・無再発生存率にほぼ差がなく、両者の腫瘍学的成績はおおむね同等であると結論している。

1. Barcelona 大学 study⁴⁾⁵⁾

最も早く報告されたRCTで、症例数は219例と少ないが単施設での成績であることが特徴である。後述するCOST・CLASSIC・COLORそれぞれのstudyは術前後の化学療法や放射線療法を規定していないが、Barcelona 大学 studyは術後補助化学療法をstage II および III のすべての患者に行ったとしており、この点も特徴の一つ

であろう。長期成績も解析しており、cancer-related survivalで腹腔鏡手術で成績が良かったとしている(p=0.02)。

2. COST study⁶⁾⁷⁾

北米48施設の多施設で行ったstudyで872例の解析を行っている。COST studyはよくデザインされたstudyで、その評価は高い。開腹移行率が21%と決して低くなく、術後のサーベイランスにCTが義務付けられていないなどの問題点も指摘しうる。3年生存率・3年再発率は開腹手術と腹腔鏡手術で差がないと報告され、後には5年生存率・5年無再発生存率にも差がないことが報告された。

3. CLASSIC study⁸⁾⁹⁾

英国27施設の多施設で行ったstudyで794例の解析を行っている。本試験は下部直腸癌も登録対象とし腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術も評価している点が特徴である。ただし横行結腸癌は他のRCTと同様に除外している。ここであげた4つのRCTの中では開腹移行率が29%と最も高い。本試験においても3年生存率・3年再発率は開腹手術と腹腔鏡手術で差がなかった。

表1 海外臨床試験

臨床試験名	Barcelona University	COST	CLASICC	COLOR
登録施設	単施設	北米48施設	英国29施設	ヨーロッパ29施設
対象部位	結腸癌・肛門縁から15cm以上 肝彎曲部以外の横行結腸癌は除外	結腸癌 横行結腸癌は除く	大腸癌 横行結腸癌は除く	右側あるいは左側結腸癌
登録症例数	219	872	794	1,248
化学療法	5-FU+levamisole or calcium folinate を stage II と III に	とくに規定せず、診療医や患者の判断に任せる	とくに規定せず、その時点の英国の標準治療を行う	とくに規定せず、診療医に任せる
解析方法	intension-to-treat	intension-to-treat	intension-to-treat	intension-to-treat
開腹移行率	11%	21%	29%	17%
腫瘍学的な結果	cancer-related survivalでLAC群が優位(p=0.02)	同等	同等	同等?
掲載年	2002年/2008年	2004年/2007年	2005年/2007年	2005年 2009年

表2 メタアナライシス

著者	Rezaら	Bonjerら	Jacksonら	Kuhryら	Liangら
解析したRCTの数	12	4	10	12	10
解析患者総数	4,407	1,536	3,830	3,346	2,474
掲載年	2006年	2007年	2007年	2008年	2008年

4. COLOR study¹⁰⁾¹¹⁾

ヨーロッパ29施設の多施設で行ったstudyで、ここであげたRCTの中では最も多い1,248例の解析を行っている。3年無再発生存率・3年全生存率はそれぞれ開腹群で76.2%と84.2%、腹腔鏡群で74.2%と81.8%でいずれも有意差はなかった。ただ、非劣性試験としての設定値をわずかに超えて、無再発生存率が開腹群で高かった。したがってこのstudyのデータ解釈は慎重に行われるべきである。

5. Meta-analysis¹²⁾⁻¹⁶⁾(表2)

表2にあげたメタアナライシスをはじめとして複数のメタアナライシスが報告されている。それぞれ4報告から12報告のRCTをもとに、1,536人から4,407人の患者数を解析している。いずれの報告も腹腔鏡手術と開腹手術では腫瘍学的成績に差がないことを示している。また、在院日数など術後回復は腹腔鏡手術のほうが有利であることが示された。

以上、主なRCTとメタアナライシスを提示した。ただ、これらのデータをもとに、進行大腸癌に対する腹腔鏡手術が標準療法である、あるいは腹腔鏡手術と開腹手術は腫瘍学的には同等の手術である、と結論し、本邦の大腸癌治療に応用するにはいくつかの問題点を指摘しうる¹⁷⁾。進行大腸癌に対する手術成績が本邦と海外では異なること、術後補助化学療法の規定がないものや本邦の標準的術後補助化学療法とは異なるレジメの化学療法が行われているものが含まれていること、腹腔鏡群での開腹移行率が高いこと、などである。

先に示したRCTはいずれもintention-to-treat (ITT)の原則で解析が行われている。すなわち、

ランダム化の時に腹腔鏡手術群に割り付けられた症例は開腹手術に移行しようともそのまま腹腔鏡手術群としてデータ解析がなされるということである。確かにITTの原則での解析はRCTでは必要であろう。ただ、腹腔鏡手術から開腹手術への移行例には他臓器浸潤などの再発リスクの高い大腸癌症例が含まれるため、開腹移行率が高くなればなるほどおのずと腹腔鏡手術群の治療成績が下がる可能性がある。ここであげたRCTは開腹移行率が11~29%で、決して低い開腹移行率ではないことに注意を払うべきである。

III. 国内臨床試験(表3)

前述のように海外での大腸癌腹腔鏡手術のRCTにはいくつかの問題点が存在する。そこでこれらの問題点を改善した形で2004年からJapan Clinical Oncology Group (JCOG)の臨床研究としてJCOG 0404「進行大腸癌に対する腹腔鏡手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験」(研究代表者：北野正剛)が本邦でのRCTとして開始された¹⁸⁾。国内多施設によるRCTで、Stageによる術後補助化学療法も規定した質の高い臨床試験である。2009年3月に1,057例の症例登録が完了し、今後、本邦における進行大腸癌に対する腹腔鏡手術の妥当性が明らかとなる予定であり、その結果公表が待望される。

IV. ガイドライン

ガイドラインでの標準療法の位置づけは日常診療に大きな影響を与える。腹腔鏡下大腸癌手術に関するガイドラインとして、大腸癌研究会編集の

表3 JCOG 0404のプロトコール(一部)

対 象	<ul style="list-style-type: none"> ・ T3T4, NON1N2, M0 ・ 占拠部位が盲腸・上行結腸・S状結腸・直腸S状部 ・ 年齢が20歳以上75歳以下 ・ 腸管切除を伴う手術既往がない(虫垂切除は除く)など
手術規定	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腹腔鏡群は皮膚切開の大きさは8 cm 以下 ・ 登録した手術担当責任医が執刀 ・ 術中写真や術直後の創部写真などをもとに手術手技に関する中央判定を行う。など
術後化学療法	Pathological stage III に対してはRPMI療法を3コース行う。Stage II は行わない。

「大腸癌治療ガイドライン」, 日本内視鏡外科学会編集の「大腸癌に対する腹腔鏡手術のガイドライン」, 米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の Clinical Practice Guidelines in Oncology の「colon cancer」, 米国 The Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) の「Guidelines for Laparoscopic Resection of Curable Colon and Rectal Cancer」, 欧州 European Association for Endoscopic Surgery (EAES) の2002年の Laparoscopic Resection of

Colonic Carcinoma, EAES consensus conference の内容を紹介する。

1. 大腸癌治療ガイドライン—2005年版, 2009年度版¹⁹⁾(表4)

本ガイドライン2005年度版では「腹腔鏡手術は外科治療法の一つで, 結腸癌およびRs癌のうち Stage 0 および Stage I に適応される」としていた。このたび改定された2009年度版では手術適応は「結腸癌およびRS癌に対する D2 以下の

表4 大腸癌研究会編 大腸癌治療ガイドライン 医師用

2005年度版

腹腔鏡手術

- ・ 外科治療法の一つである。
- ・ 腹腔鏡手術は結腸癌およびRS癌のうち Stage 0 および Stage I に適応される。

コメント

- ・ 腹腔鏡手術は短期の QOL の改善が認められている。
- ・ 国内では結腸癌の Stage II, Stage III に対する腹腔鏡手術の治療効果の第 III 相試験が進行中である。
- ・ 米国で行われた結腸癌に対する腹腔鏡手術と開腹手術の第 III 相試験では, 生存率と再発率に差を認めなかった。

2009年度版

腹腔鏡下手術

- ・ 経腹的手術治療には, 開腹手術と腹腔鏡下手術がある。
- ・ 腹腔鏡下手術は, 癌の部位や進行度などの腫瘍側要因および肥満, 開腹歴などの患者側要因だけでなく, 術者の経験, 技量を考慮して適応を決定する。

Clinical Questions 3: 大腸癌に対する腹腔鏡下手術

腹腔鏡下手術には, 開腹手術とは異なる手術技術の習得と局所解剖の理解が不可欠であり, 手術チームの習熟度に応じた適応基準を個別に決定すべきである。

腹腔鏡下手術は, 結腸癌およびRS癌に対する D2 以下の腸切除に適しており, cStage 0~cStage I がよい適応である。D3を伴う腹腔鏡下結腸切除術は難易度が高いので, cStage II~cStage III に対しては習熟度を十分に考慮して適応を決定すべきである。また, 横行結腸癌, 高度肥満例, 高度癒着例も高難度である。直腸癌に対する腹腔鏡下手術の有効性と安全性は十分に確立されていない。

表5 日本内視鏡外科学会編 内視鏡外科診療ガイドライン 2008年版
大腸癌に対する腹腔鏡手術のガイドライン(一部要約)

- ・盲腸・上行結腸・S状結腸・直腸S状部の癌でStage 0, Iに対する腹腔鏡手術は低侵襲で手術として有用と考えられ、推奨される。
- ・Stage 0, Iでも結腸曲近傍の横行結腸や下行結腸、あるいは直腸の癌の場合は難易度が高くなるため、慎重に適応すべきである。
- ・Stage II, IIIに関しては、多施設での長期成績が十分明らかになっていないため、積極的には推奨されない。十分なインフォームド・コンセントのもとで行うことが望まれる。
- ・Stage IVに関しても積極的には推奨されない。個々の症例で十分な検討と適切なインフォームド・コンセントに基づいて手術を行うことが望まれる。

腸切除に適しており、cStage 0~cStage Iがよい適応である」とし、2005年版と基本的スタンスは変わっていない。ただ、「cStage II~cStage IIIに対しては(手術チームの)習熟度を十分に考慮して適応を決定すべきである」としており、進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術適応に関して一歩踏み込んだ記載となっている。

2. 大腸癌に対する腹腔鏡手術のガイドライン—内視鏡外科診療ガイドライン 2008年版—²⁰⁾(表5)

本ガイドラインは1991年から2006年9月までの期間の57編の論文や日本内視鏡外科学会の行ったアンケート結果を踏まえて作成している。その中で、Stage 0 およびIに関しては盲腸・上行結腸・S状結腸・直腸S状部に対する腹腔鏡手術は低侵襲手術として有用で推奨される、としている。一方、結腸曲近傍の横行結腸や下行結腸、あるいは直腸癌の場合は難易度が高く、慎重に適応すべきとし、さらにStage II・III・IVに関しては積極的には推奨されない、としている。

3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology -colon cancer v.2.2009-(表6)

NCCN ガイドライン「結腸癌」では以下のよう
に腹腔鏡下結腸癌手術を位置づけている。

- ①十分な腹腔鏡下大腸手術経験のある外科医に

表6 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
Clinical Practice Guidelines in Oncology - v.2.2009 Colon Cancer

- Laparoscopic-assisted colectomy may be considered based upon the following criteria :
- ・Surgeon with experience performing laparoscopically-assisted colorectal operations.
 - ・No disease in rectum or prohibitive abdominal adhesions.
 - ・No advanced local or metastatic disease.
 - ・Not indicated for acute bowel obstruction or perforation from cancer.
 - ・Thorough abdominal exploration is required.
 - ・Consider preoperative marking of small lesions.

よって行われること、

- ②直腸癌症例あるいは高度癒着症例を除く、
- ③局所進行癌・転移を有するものを除く、
- ④腸閉塞症例あるいは癌による穿孔症例を除く、
- ⑤腹腔内の検索を十分に行う、
- ⑥小さい病変に対しては術前マーキングを考慮する。

一方、NCCN ガイドライン「直腸癌」では腹腔鏡下直腸癌手術は臨床試験以外では推奨されない、としている。RCTの結果やhigh risk colon cancerの位置づけを踏まえた妥当なガイドラインと思われる。ただ、進行横行結腸癌を適応とすることや適応症例から除外される局所進行癌や転移の程度の定義が不明であることなどが疑問点としてあげられる。

4. SAGES Guidelines for Laparoscopic Resection of Curable Colon and Rectal Cancer (表7)

本ガイドラインでは腹腔鏡手術の適応となる結腸癌の病期などに関する記述はない。切除大腸を腹腔外へ取り出す創の保護によるimplantation予防を記載していることが他のガイドラインには見られないことである。

5. EAES consensus conference 2002(表8)

ガイドラインとしてではないがEAESのホームページには腹腔鏡下大腸癌手術のconsensus

表7 The Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES)
Guidelines for Laparoscopic Resection of Curable Colon and Rectal Cancer

I. DIAGNOSTIC EVALUATION
<ul style="list-style-type: none"> • The segment of colon or rectum containing the tumor should be localized accurately preoperatively. (Level III evidence, Grade C recommendation) • The liver should be evaluated with preoperative CT scan or ultrasound (US), or intraoperative US (Level II evidence, Grade B recommendation)
II. PREPARATION FOR OPERATION
<ul style="list-style-type: none"> • Preoperative mechanical bowel preparation to facilitate manipulation of the bowel during a laparoscopic approach (Level III evidence, Grade C recommendation)
III. OPERATIVE ISSUES
<ul style="list-style-type: none"> • Operative Techniques – Colon Laparoscopic resection should follow standard oncologic principles: proximal ligation of the primary arterial supply, adequate proximal and distal margins, and appropriate lymphadenectomy (Level I evidence, Grade A recommendation) • Contiguous Organ Attachment Open approach is required if a laparoscopic en-bloc resection for a T4 lesion cannot be safely performed. (Level II evidence, Grade B recommendation) • Tumor Perforation and the “No-Touch Technique” Perforation of the tumor should be avoided. (Level III evidence, Grade C recommendation) • Prevention of Wound Implants The extraction incision should be mechanically protected during specimen retrieval. (Level II evidence, Grade C recommendation)
IV. TRAINING AND EXPERIENCE
<ul style="list-style-type: none"> • Adequate training and experience are necessary to perform an appropriate oncologic resection. (Level II, Grade B)

表8 European Association for Endoscopic Surgery (EAES)
Laparoscopic Resection of Colonic Carcinoma, EAES consensus conference, Lisbon, June 2, 2002

<ul style="list-style-type: none"> • Preoperative imaging studies of colonic cancer to assess the size of the tumor, possible invasion of adjacent structures, and localization of the tumor are recommended in laparoscopic surgery for colonic cancer. • Invasive monitoring of blood pressure and blood gases is mandatory in ASA III-IV patients. Low pressure (lower than 12 mm Hg) pneumoperitoneum is advocated in ASA III-IV patients. • Potentially curative resections of colonic cancer suspected of invading the abdominal wall or adjacent structures should be undertaken by open surgery. • High quality videoscopic imaging and instrumentation is strongly recommended. • Preoperative tattooing of small colonic tumors is advised. The alternatives are intraoperative colonoscopy, or preoperative colonoscopic clipping followed by peroperative fluoroscopy or ultrasonography. Peroperative ultrasonography can be employed as well at the hands of experts. • Dissection of the mesocolon from medial to lateral is the preferred approach in laparoscopic colonic surgery. During hand-assisted laparoscopic surgery for colonic cancer, the mesocolon can also be resected from lateral to medial.
--

conference の内容が記載されている。この consensus conference は2002年に行われたもので、引用している論文や学会発表はやや古い。「Recommendation」と「Statement」に分けて記載してあり、表8には「Recommendation」のみを抜粋した。この consensus の中では腹腔鏡下大腸癌手術の適応病期については明記していない。手術方法としていわゆる外側アプローチを

否定はしないが内側アプローチが好ましい、としている点が特徴である。

以上のようにNCCN, SAGES およびEAESのガイドラインでは腹腔鏡下大腸癌手術適応に対する部位や病期について詳しく言及していないが、本邦のガイドラインは言及している。

本邦のガイドライン上の結腸癌に対する腹腔鏡手術の適応は「cStage 0～cStage Iの結腸癌」で

ある。

V. 技術認定制度²¹⁾(表9)

NCCN ガイドライン中にもあるように腹腔鏡下大腸癌手術は、いわゆる内視鏡手術のエキスパート外科医によって行われるべきであると考えられる。腹腔鏡手術の特殊性は、手術操作や手術器具が従来の開腹手術とは異なることや腹腔鏡手術の手順に応じた解剖理解も要求されることにある。したがって、安全かつ確実な腹腔鏡下大腸癌手術を行うためには、一定以上の技術水準が要求される。日本内視鏡外科学会は「技術認定制度」を設け、臓器別にその認定を行っている。大腸に対する腹腔鏡手術を含む消化器外科一般外科領域は、2005年に第一回目の認定がなされた。大腸に関しては、日本外科学会の専門医あるいは指導医で、

腹腔鏡下大腸切除を術者あるいは指導的助手として20例以上経験していることを条件にビデオ審査で可否を判定する。表9のような項目で評価がなされ、安全で確実な腹腔鏡技術を認定する。

VI. われわれの結腸癌に対する腹腔鏡手術の適応(表10)

われわれは本邦ガイドラインに記載されているような病期の大腸癌以外にも、インフォームドコンセントのもとに深達度 T3・T4 やリンパ節転移 N1・N2 の症例も腹腔鏡手術の適応としている。また、遠隔転移(たとえば治癒切除可能な肝転移)を有する症例でも、大腸癌と遠隔転移の切除を同時に行わないのであれば腹腔鏡手術適応としている。下部直腸癌・肛門管癌に関しては、側方郭清の必要のないものは腹腔鏡手術適応としている。

表9 日本内視鏡外科学会 腹腔鏡下大腸手術 技術認定評価基準(一部要約)

1. 病変部位、進行度など系統的な腹腔内検索後に手術を開始しているか?	11. 下腸間膜動脈、上直腸動脈、左結腸動脈、下腸間膜静脈などを確実に同定し、適切な方法で処理しているか?
2. ポートは行おうとする切除に適した位置に留置されているか?	12. 肛門側腸管切離する前に腸間膜の処置が適切な部位で、しかも適正な方法で行っているか?
3. 小腸・大腸・大網・腸間膜などが適切に排除され視野展開が良好か?	13. 肛門側での腸管切離を適切な部位・範囲で、しかも適正な方法で行っているか?
4. 適切な把持力で組織を把持し、組織損傷を起こしていないか?	14. 錐子などで病変を直接触れない、近傍に近づかないなどの癌手術を配慮した手技を行っているか?
5. 適切な部位を適切な方向に牽引しているか?	15. 癌手術の根治性を十分配慮して適正なリンパ節郭清と切除範囲となっているか?
6. 常に出血を制御して手技を進めているか?	16. 吻合の前に必要な準備と確認を適正に行っているか?
7. 腸管損傷を回避するための手技を行っているか?	17. 吻合操作(アンビルと吻合器本体の結合)を手際よく、良視野でしかも円滑に行っているか?
8. 外側や内側での腹膜の切開が適正な部位、範囲で、適切な方法で行われているか?	18. 吻合が確実に行われたか?
9. 後腹膜からの腸管の剝離・授動操作が適切な層で、しかも十分な範囲で行っているか?	19. 手術終了時の確認作業を確実に行ったか?
10. 適正な手技でリンパ節郭清を行っているか?	20. 大腸癌の手術としての手順が計画的で、かつスムーズに行われたか?

表10 広島大学内視鏡外科における腹腔鏡下大腸癌手術適応(2009年現在)

結腸癌	T1T2T3T4	T4のうち他臓器浸潤は原則除外
直腸 S 状部癌	N0N1N2	腫瘍径が極端に大きいものは除外
上部直腸癌	M0M1	明らかに主リンパ節転移があるもの(N3)は除外 遠隔転移は同時切除しなければ腹腔鏡手術の適応
下部直腸癌	T1T2	側方リンパ節郭清の必要のない症例
肛門管癌	N0	腫瘍径が極端に大きいものは除外
	M0M1	遠隔転移は同時切除しなければ腹腔鏡手術の適応

横行結腸癌に関しては、stage 0 程度であれば小切開からの操作で手術できる可能性が高いため、まず小切開からの手術を試み、肝彎曲や脾彎曲の受動が必要なときに腹腔鏡操作を追加することを考慮している。D3 郭清が必要な横行結腸癌に対する腹腔鏡手術はやはり難易度が高く、小切開からのリンパ節郭清や血管処理を先行させてから受動に腹腔鏡操作を用いる。腫瘍径が大きい症例や小切開での操作を先行させた症例では、Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) も考慮する²²⁾。

VII. 大腸癌腹腔鏡手術の問題点と今後の課題

1. 炭酸ガス気腹の生体に与える影響について

上述した RCT の結果からは、大腸癌腹腔鏡手術が開腹手術と比較して周術期の合併症や有害事象の点で劣るというデータはない。むしろ周術期、とくには術後回復の面では腹腔鏡の方が優れているというデータである。しかし、これらの臨床試験は心機能や肝機能などの臓器機能や performance status が保たれた患者を対象に行っている、ということに留意しなくてはならない。

動物実験や臨床例での研究では、気腹は腹腔内臓器血流を減少させ臓器機能に影響を与えたり²³⁾、また循環器系に負荷がかかることを示唆する結論が少なくない²⁴⁾。さらに炭酸ガス気腹によるアシドーシスは免疫能にも影響を与えるとする研究結果も散見される²⁵⁾。

このように炭酸ガス気腹の功罪はいまだ不明な点が多く、後述するような症例に対して果たして腹腔鏡手術が妥当なのか否かを検証する必要がある。

2. 臓器機能不全を有する患者に対する腹腔鏡手術

炭酸ガス気腹は腎血流、腸管血流、肝血流などの腹腔内臓器血流を減少させることが知られており、それらの臓器機能に影響を及ぼす可能性がある。また、炭酸ガスの血中への溶解に伴い高炭酸

ガス血症をきたし、また気腹は横隔膜を挙上するため肺容量の低下をきたすため呼吸機能低下患者に対しては炭酸ガス気腹の影響が懸念される。また、腹腔内臓器血流の低下は静脈還流を減少させ、結果として血圧の上昇・脈拍の増加をきたし、心臓への負荷が増す可能性がある。確かにこれまでの RCT の結果では、腹腔鏡群と開腹群間で周術期有害事象に差はない。しかし、これらの RCT には臓器機能不全を有する患者は含まれていない。術後回復の早さを根拠に、このような臓器機能不全を有する患者こそ低侵襲手術である腹腔鏡手術のよい適応である、という考え方も一理ある。やはり、多くの症例を集積し、臓器機能不全を有する患者に対する腹腔鏡手術の安全性・有効性の検証が必要であろう。

3. 高齢者に対する腹腔鏡手術

平均寿命の延長や麻酔の進歩などにより高齢者大腸癌手術の機会はいずれの施設でも増加していると思われる。これまでの検証から、腹腔鏡手術はトータルで考えればおそらく患者にとって低侵襲であろう。しかしながら、腹腔鏡手術は前述のように諸臓器に影響を与える可能性があり、加齢とともに必然的に起こる臓器機能の低下は手術適応決定の際に考慮されるべきである。高齢者に対する腹腔鏡手術の安全性・有効性を検証し、高齢者大腸癌に対する腹腔鏡手術の有用性を結論する報告も認められる。臓器機能の保たれた高齢者に対する腹腔鏡手術が安全かつ有効なことは想像に難くないが、やはり前述のように各臓器機能に応じた手術適応が決定されるべきであろう。

4. 根治不能大腸癌患者に対する腹腔鏡手術

根治切除不能大腸癌に対する腹腔鏡による姑息的大腸切除は、早い術後回復が期待できる面などを考えれば、より早期からの化学療法の導入も可能となりメリットがあると考えられる。ただ、炭酸ガス気腹が癌細胞に与える影響や免疫細胞与える影響など、未解決な点があることは留意しなくてはならない。

おわりに

結腸癌を含む大腸癌に対する腹腔鏡手術は多くの施設がすでに手術方法の一つとして取り入れ、また患者側もさまざまな方法で情報収集を行い腹腔鏡手術を希望するようになりつつある。ただ、本稿で述べたように進行大腸癌に対する腹腔鏡手術の有用性に関しては今日現在、まだ十分かつ確実なデータがそろっているとは言い難い。大腸癌腹腔鏡手術を標準治療の一つと位置づけるためにはJCOG 0404 試験の結果が重要であり、その結果報告を待ちたい。

また、大腸癌治療においては腹腔鏡手術を行う

ことが目的ではなく、大腸癌をいかに治療して治癒させるかが目的であることを認識する必要がある。大腸癌腹腔鏡手術の標準的手技は、多くの論文や学会発表を通じて確立されつつある。今後はこれらを外科医がいかにトレーニングを受け、いかに腹腔鏡手術を安全・確実に行うことができるようになるかが最も重要なポイントとなろう。

多くの外科医によって、安全・確実な大腸癌腹腔鏡手術が行えるようになることが「患者が誰でもどこでも同じような最良の治療を受けることができるようにすること」という標準治療制定の目的を達成するには必須である。

文 献

- 1) Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS: Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1: 144-150, 1991.
- 2) 渡邊昌彦, 大上正裕, 寺本龍生ほか: 早期大腸癌に対する低侵襲手術の適応 *日消外会誌* 26: 2548-2551, 1993.
- 3) Konishi F, Nagai H, Kashiwagi H, et al: Laparoscopic assisted colectomy with extracorporeal anastomosis. *Digestive Endoscopy* 6: 52-58, 1994.
- 4) Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al: Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 359(9325): 2224-2229, 2002.
- 5) Lacy AM, Delgado S, Castells A, et al: The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 248(1): 1-7, 2008.
- 6) The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 350(20): 2050-2059, 2004.
- 7) Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al: Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 246: 655-664, 2007.
- 8) Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al: Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 365: 1718-1726, 2005.
- 9) Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al: Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 25(21): 3061-3068, 2007.
- 10) Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al: Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 6(7): 477-484, 2005.
- 11) Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, et al: Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 10(1): 44-52, 2009.
- 12) Reza MM, Blasco JA, Andradas E, et al: Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer: *Br J Surg* 93(8): 921-928, 2006.
- 13) Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, et al: Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 142(3): 298-303, 2007.
- 14) Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, et al: Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a meta-analysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* 204(3): 439-446, 2007.
- 15) Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al: Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 34(6): 498-504, 2008.
- 16) Liang Y, Li G, Chen P, Yu J: Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence. *Eur J Surg Oncol* 34(11): 1217-1224, 2008.
- 17) 岡島正純, 池田 聡, 恵木浩之ほか: 悪性腫瘍に対する内視鏡外科の現状とその評価 7. 大腸癌. *日外誌* 107: 81-85, 2006.
- 18) Kitano S, Inomata M, Sato A, et al: Randomized controlled trial to evaluate laparoscopic surgery for colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Jpn J Clin Oncol* 35: 475-477, 2005.
- 19) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン 医師用2005年版・2009年度版. 金原出版, 東京, 2005, 2009.
- 20) 日本内視鏡外科学会編: 内視鏡外科診療ガイドライン2008年版. 金原出版, 東京, 2008.
- 21) 小西文雄: 大腸における技術認定制度の現況. *日鏡外会誌* 4: 95-99, 2008.

- 22) 岡島正純, 小島康知, 池田 聡ほか: 結腸癌に対する内視鏡手術. 外科治療 96: 36-42, 2007.
- 23) Henny CP, Hofland J: Laparoscopic surgery: pitfalls due to anesthesia, positioning, and pneumoperitoneum. Surg Endosc 19(9): 1163-1171, 2005.
- 24) Sharma KC, Brandstetter RD, Brensilver JM, et al: Cardiopulmonary physiology and pathophysiology as a consequence of laparoscopic surgery. Chest 110(3): 810-815, 1996.
- 25) Gupta A, Watson DI: Effect of laparoscopy on immune function. Br J Surg 88(10): 1296-1306, 2001.

特

…直腸癌に対する側方リンパ節郭清と術前化学放射線療法の治療成績…

集

局所進行直腸癌に対する S-1/CPT-11 を用いた術前化学放射線療法第 I 相試験

佐藤 武郎*1 小澤 平太*1 旗手 和彦*1 内藤 正規*1 中村 隆俊*1
小野 里航*1 筒井 敦子*1 三浦 啓寿*1 井原 厚*1 渡邊 昌彦*1

Phase I Trial of Neoadjuvant Preoperative Chemotherapy with S-1 and Irinotecan Plus Radiation in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: Sato T*1, Ozawa H*1, Hatate K*1, Naito M*1, Nakamura T*1, Onozato W*1, Tsutsui A*1, Miura H*1, Ihara A*1 and Watanabe M*1 (*1Department of Surgery, Kitasato University School of Medicine)

Purpose: The purpose of this study was to determine the maximum-tolerated dose (MTD) and recommended dose (RD) of irinotecan combined with preoperative chemoradiotherapy with S-1 in patients with locally advanced rectal cancer.

Patients and Methods: We gave preoperative radiation therapy (total dose, 45 Gy) to 23 patients with locally advanced (T3/T4) rectal cancer. Concurrently, S-1 was given orally at a fixed dose of 80 mg/m²/day on days 1 to 5, 8 to 12, 22 to 26, and 29 to 33 and irinotecan was given as a 90-minute continuous intravenous infusion on days 1, 8, 22, and 29. The dose of irinotecan was initially 40 mg/m²/day and gradually increased to determine the MTD and RD of this regimen.

Results: Among the 4 patients who received 90 mg/m² irinotecan, 2 had grade 4 neutropenia and 1 had grade 3 diarrhea. Because dose-limiting toxicity (DLT) occurred in 3 of the 4 patients, 90 mg/m² irinotecan was designated as the MTD. Consequently, 80 mg/m² irinotecan was given to 7 additional patients, with no DLT, and this was considered to be the RD. Of the patients who received irinotecan at the RD or lower doses, 6 (31.6%) had a complete pathological response (grade 3) and 9 (47.4%) underwent sphincter-preserving surgery.

Conclusions: With our new regimen, the MTD of irinotecan was 90 mg/m² and the RD of irinotecan for phase II studies was 80 mg/m². Although our results are preliminary, this new neoadjuvant chemoradiotherapy was considered safe and active, meriting further investigation in phase II studies.

Key words: Neoadjuvant chemoradiotherapy, S-1, Irinotecan, Rectal cancer

Jpn J Cancer Clin 55(2): 133~139, 2009

緒言

わが国では大腸癌罹患率が年々増加している。このまま罹患率の増加が続けば、2015年には、

大腸癌（結腸癌＋直腸癌）患者は約17万人におよび胃癌、肺癌を抜いて第1位になると予測されている¹⁾。欧米先進国においても大腸癌は肺癌について癌による死因の第2位を占めており、世界的にみても大腸癌の予防・早期診断・治療法の開発は非常に重要な課題である。

結腸癌は手術後の補助化学療法が標準治療となっているが、進行直腸癌の標準的治療は確立され

*1 北里大学医学部外科学

ていない。進行直腸癌の治療では、全生存率の向上のみならず、独特の再発形式である局所再発のコントロールが重要な課題である。全直腸間膜切除術は、局所再発率の低下をもたらした全世界で、標準治療として受けられている。一方、術後化学放射線療法が無再発生存率を向上させた GITSG 7175²⁾ の結果をから、米国の NIH は 1990 年から p-stage II および III の直腸癌の標準治療として「切除+術後化学放射線療法」を推奨している³⁾。しかし、最近の NSABP R02⁴⁾ では、化学放射線療法は局所制御率を向上させるが、無再発生存や全生存には寄与しないと報告された。ただし、術前照射は切除前の腫瘍縮小が期待できること、術後照射に比べ毒性が少ないこと、および肛門温存率の向上などの利点から、術前放射線照射の検討は、現在も欧米を中心に精力的に行われている。最近行われた 12 の術前放射線単独療法と手術単独とのほとんどの比較試験で、術前放射線治療により局所再発率の低下が認められ、うち 5 つの試験で有意差が認められた⁵⁾。さらに Swedish Rectal Cancer Trial⁶⁾ ではあきらかな生存への寄与が証明された。これに対し遡及的解析で、術前放射線療法単独と比較して術前化学放射線療法の方が病理学的な down-staging に優れているとされている。一方わが国では、欧米に比べて手術単独の局所再発率が低いために、補助放射線療法の大規模な臨床試験はほとんど行われなかった。しかし、手術単独での局所再発のさらなる低下や生存率向上は望めず、化学、放射線療法の併用を検討する必要があると考える。

そこで、われわれは経口フッ化ピリミジンを併用した新しい化学放射線療法を開発した。すなわち、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (S-1) / 塩酸イリノテカン (CPT-11) による術前化学放射線療法の臨床第 I 相試験を実施し、S-1 および CPT-11 の最大耐用量 (MTD: maximum tolerated dose) と推奨用量 (RD: recommended dose) を推定し、第 I 相試験における病理学的奏効率も評価した。

Table 1 Planned dose escalation schedule of irinotecan

Level	Irinotecan 90 min i.v. days 1, 8, 22, 29
Level 1	40 mg/m ²
Level 2	60 mg/m ²
Level 3	70 mg/m ²
Level 4	80 mg/m ²
Level 5	90 mg/m ²
Level 6	100 mg/m ²

1 実施方法

1.1 適格基準

組織学的検査が施行された、T3', T4', N0-3' の局所進行直腸癌患者のうち、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 0-2 の症例を対象とした。また、登録時年齢が 20 歳以上 80 歳以下で、前治療 (放射線療法、化学療法、ホルモン療法など) が実施されておらず、主要臓器機能 (骨髄、心、肺、肝、腎など) に高度の障害がないものに対象症例を限定した。

1.2 プロトコール

用量 Level を下記のように設定した。S-1 は、80 mg/m²/day 5 日投与 2 日休薬で第 1-5, 8-12, 22-26, 29-33 日目に経口投与する。CPT-11 は第 1, 8, 22, 29 日目に静脈内投与した。Level 1 (CPT-11 40 mg/m²) を開始用量として最大耐用量が推定されるまで増量し、CPT-11 の増量幅は 60 mg/m² までは 20 mg/m² (2 Level 増量) とし、それ以降の増量は 10 mg/m² (1 Level) とした。MTD の Level を確認後、10 mg/m² 幅 (1 Level) の減量を行うことによって RD を決定した (Table 1)。なお、MTD は化学療法終了後、1 週目までの有害事象により判断した (放射線との併用療法として評価する)。

各用量で 3 例に投与し、3 例中に 1~2 例の用量制限毒性 (DLT) が認められた場合は 3 例追加し、RD と考えられる用量では症例を追加して、合計 6 例の投与を行った。

Table 2 Criteria used to evaluate histopathological response

Grade	Evaluation	Histopathological findings
0	No response	Virtually no treatment-induced disturbances of cancer tissue or cells, such as degeneration or necrosis
1	a : Extremely slight response	Degradation or necrosis and fusion of cancer cells in about less than one third of tumor
	b : Slight response	Degradation or necrosis and fusion of cancer cells in about one third to less than two thirds of tumor
2	Considerable response	Marked degradation or necrosis and fusion of cancer cells in at least two thirds of tumor
3	Complete response	Necrosis of entire tumor, or replacement of tumors undergoing fusion and disappearance by granulation tissue or fibrotic tissue

Note : Grades 1 and 2 were differentiated primarily on the basis of quantitative differences in the region showing changes.

規定に従い増・減量を行い MTD の判断をした。MTD は化学放射線療法終了後、1 週目までの有害事象により判断し（放射線との併用療法として評価する）、各用量 Level での最終投与症例がコース投与終了後 1 週間の観察期間が終了した結果をもとに、全ての症例で有害反応の悪化が認められない場合に、次用量 Level に移行し、同一症例での CPT-11 の増量は行わなかった。

3 術前検査

現病歴、既往歴聴取、全身診察および、採血検査にて全身状態を検索した。注腸検査、組織学的検査を含めた大腸鏡検査、肺・腹部・骨盤 CT 検査および、骨盤 MRI 検査を用いて、遠隔転移を伴わない T3'、T4' の局所進行直腸癌であることを証明した。

4 治療詳細

照射は直腸周囲 1 cm に対し 1.8 Gy/日、25 日間(5 週)の分割照射とし総線量は 45 Gy とした。S-1 は 80 mg/m²/日 5 日投与 2 日休薬で第 1~5, 8~12, 22~26, 29~33 日目に分 2 で食後経口投与した。CPT-11 は第 1, 8, 22, 29 日目に点滴にて静脈内投与した。根治手術は 5 週間の化学放射線療法終了後、4~6 週以上経過した後に実施した。

手術は全直腸間膜切除術 (TME : Total Mesorectal Excision) および両側自律神経温存しつつ

両側側方リンパ節、すなわち、中直腸根リンパ節、内腸骨根リンパ節、閉鎖リンパ節のサンプリングを行った。括約筋温存手術の直腸肛門側の切除は、腫瘍下端から最低 2 cm 以上の切除距離を保ち施行し、肛門側縁が十分にとれない場合は腹会陰式直腸切断術とした。

5 奏効率の算出方法

術前化学放射線療法の抗腫瘍効果は、治療後に根治手術を行うため、4 週の効果持続確認は必須とはしなかった。また、手術後の組織学的効果判定は、癌の変性、壊死および融解等の程度により無効例を Grade 0、著効例を Grade 3 と判定し (Table 2)、術前化学放射線療法の病理学的な治療効果として評価した。

2 結果

1 患者背景

2004 年 8 月から 2005 年 8 月までに当院で施行された術前化学放射線療法を施行した 23 症例の患者背景を Table 3 に示す。

2 最大耐用量・推奨容量

放射線照射線量および S-180 mg/m² は固定として、CPT-11 40 mg/m² を Level 1 投与開始量とした。Level 1 で Grade 2 の好中球減少 1 例、Grade 1 食欲不振を認めたのみで Level 3 に増量

Table 3 Patient characteristics

Age, years	
Median	61
Range	37~80
Sex	
Male	18(78.3%)
Female	5(21.7%)
Carcinoembryonic antigen, ng/ml (upper limit of normal, 5.0 ng/ml)	
Median	4
Range	0.6~58.4
Tumor site	
Ra	5(21.7%)
Rab	7(30.4%)
Rb	11(47.8%)

Ra : Rectum above the peritoneal reflection, Rb : Rectum below the peritoneal reflection, Rab : tumor spreading on the both Ra and Rb

となった。Level 3 では、Grade 2 の下痢 2 例認めたが、保存的治療にて軽快した。Level 4 において、Grade 3 好中球減少 1 例、Grade 2 下痢を認めたが両症例共に保存的治療にて軽快し治療を完遂できたため、Level 5 CPT-11 80 mg/m² へと増量となった。Level 5 では、Grade 1 好中球減少を認めたが自然軽快し、Level 6 CPT-11 90 mg/m² へと増量となった。Level 6 CPT-11 90 mg/m² 投与の 3 症例中、Grade 4 好中球減少 2 例および Grade 3 下痢 1 例を認めた。Level 6 CPT-11 90 mg/m² を MTD として、Level 5 CPT-11 80 mg/m² にて 7 症例の追加登録を行った。追加登録の Level 5 にて血液毒性、および非血液毒性ともに有害事象を認めず、CPT11 の推奨用量を Level 5 CPT-11 80 mg/m² と決定した (Table 4)。

3 手術

RD 以下の 19 症例中、括約筋温存手術を 9 例 (47.4%)、腹会陰式直腸切断術を 10 例 (52.6%) に施行した。また、括約筋温存手術は全例に吻合部保護目的に回腸双孔式人工肛門を造設した。

4 術後合併症

推奨用量以下の 19 症例の術後合併症は、創感

染 2 例 (13.3%) を認めたのみで、重篤な術後合併症は認めなかった。

5 病理学的結果

病理学的結果は Unio Internationalis Contra Cancrum, International Union against Cancer に従った。括約筋温存手術および、腹会陰式直腸切断術の両術式において、平均リンパ節検索個数は 29 個 (12~52) であった。RD 以下の 19 症例において、リンパ節転移は 8 例に認められ、pN1 は 6 例、pN2 が 2 例であった。また、術後病理学的検討の結果、原発巣消失例は 7 症例で認められたが、このうち 1 症例において、pN1 リンパ節転移が認められた。結論としては、病理学的完全奏効 (以下 pCR) 6 例、病理学的部分奏効 (以下 pPR) 12 例であり、奏効率は 94.7%、pCR 率は 31.6% であった (Table 5)。

3 考察

本研究において S-1/CPT-11 投与および局所放射線療法第 I 相試験は安全に施行できた。MTD は好中球減少 2 例、下痢 1 例によって規定された。RD 以下では Grade の高い重篤な有害事象は認めず、RD 以下の CPT-11 投与で、pCR 6/15 40% を得た。従来報告されている局所進行直腸癌症例に対する術前化学放射線療法に比し、本療法は非常に有望な成績と考えられた。

Rolf Sauer は、術後放射線療法に比し、術前放射線療法は、生存率の向上には寄与しないが、副作用の軽減・局所再発の減少に寄与すると報告した⁷⁾。一方、pCR 率の向上は、局所再発率の低下に留まらず、生存率の向上に寄与する可能性がある。したがって今回の本研究の pCR 率 31.6% であり、生存率向上は十分に期待できる数字と考えた。また、術前化学放射線療法は、括約筋温存術の適応拡大に寄与する可能性もある。本治療によって本来 APR すべき症例も、NCRT により腫瘍の縮小が図られ、括約筋温存術が可能となった症例は 9 例 (47.4%) と考えられた。本療法は局所再発率の低下や、生存率の向上に加え、患者の生活の質 (QOL : Quality of Life) の向上をもた

Table 4 Acute toxicity of chemoradiotherapy

Dose level Number of patients	Level 1 n=3				Level 2 n=3				Level 3 n=3				Level 4 n=10				Level 5 n=4			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Hamatological																				
Neutropenia	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
Non-hematological																				
Anorexia	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0

* Toxicity grade according to NCI-CTC, ver. 2

Table 5 Response to chemoradiotherapy

Patient No.	Level	CPT-11 (mg/m ²)	Primary (T)*	L/N metastasis suspected*	Method	Primary tumor pathology	IMA area pN	IIA area pN	Remnant tumor (R)
1	1	40	3	1	APR	Grade 2	0/28	0/24	0
2	1	40	3	0	APR	Grade 3	0/13	0/7	0
3	1	40	3	0	APR	Grade 3	0/16	0/13	0
4	2	60	3	0	APR	Grade 3	0/12	0/28	0
5	2	60	4	0	SLAR	Grade 2	0/9	0/7	0
6	2	60	4	1	APR	Grade 3	1/12	0/0	0
7	3	70	3	1	SLAR	Grade 2	3/23	0/7	0
8	3	70	3	1	SLAR	Grade 3	0/2	0/20	0
9	3	70	3	1	SLAR	Grade 2	0/10	0/12	0
10	4	80	3	0	APR	Grade 3	0/25	0/19	0
11	4	80	3	1	APR	Grade 2	4/14	1/13	0
12	4	80	3	1	APR	Grade 2	1/18	0/12	0
13	4	80	3	1	SLAR	Grade 2	0/12	0/18	0
14	4	80	4	1	SLAR	Grade 2	2/11	0/10	0
15	4	80	4	0	APR	Grade 3	0/10	0/12	0
16	4	80	3	0	APR	Grade 2	0/25	0/21	0
17	4	80	3	1	SLAR	Grade 1b	2/6	0/21	0
18	4	80	3	1	SLAR	Grade 2	1/13	0/16	0
19	4	80	3	1	SLAR	Grade 2	3/8	2/23	0
20	5	90	4	0	APR	Grade 3	0/22	0/9	0
21	5	90	3	0	—	—	—	—	—
22	5	90	3	0	—	—	—	—	—
23	5	90	3	1	SLAR	Grade 2	0/6	0/6	0

Abbreviations : APR : Abdominoperineal resection, SLAR : Stapled low anterior resection, IMA : inferior mesenteric artery, IIA : internal iliac artery

* According to the pretreatment evaluations.

らす可能性がある。

経口抗癌剤の投与は、術前加療としてQOLを低下させることなくコンプライアンスを保ち、治療を継続することが可能であった。

CPT-11単剤の進行・再発大腸癌に対する奏効率は国内での治験^{8,9)}およびその後の欧米での追

試^{10~13)}を加えると、1次、2次療法の両方を含めて15~32%である。これらの結果から5-FU耐性の大腸癌を対象とした比較試験が行われ、CPT-11が有意に延命に寄与することが証明された^{14,15)}。一方、経口フルオロピリミジン系抗癌剤であるS-1(テガフル・ギメラシル・オテラシル

文 献

カリウム配合剤, 以下 S-1) は, 2003 年 12 月にわが国において結腸・直腸癌の効能が追加された。進行・再発大腸癌の初回治療例を対象とした臨床試験における奏効率は, 99 例中 37 例が PR (37.4%) と良好で, とくに原発巣とリンパ節転移巣に対してはそれぞれ 35.0% の奏効が得られた¹⁶⁾。一方で, grade 3 以上の副作用発現率は 30.3% と忍容性は満足できるものであった。また, S-1 に含むギメラシルは, 癌の放射線感受性を著しく上昇させることがわかっている¹⁷⁾。Borner らは経口の UFT/LV と静注による 5-FU/LV とをクロスオーバー法で比較し, 84% の患者が経口の UFT/LV が好ましいと答えたことを報告している¹⁸⁾。これらの成績は QOL の観点から S-1 のような経口投与が有用であることを強く示唆するものである。また, Mitchell らは, 局所進行・再発直腸癌に対して 5-FU/LV/CPT-11 を放射線照射と同時併用した phase I / II study を 2003 年の ASCO において報告した¹⁹⁾。その結果から, 5-FU/LV/CPT-11/Radiation は奏効が 100% で, 組織学的 CR 率 25% と有望な成績であった。基礎実験において CPT-11 は TSmRNA 量を低下²⁰⁾させ, TS 阻害時間を延長²¹⁾することが知られている。また, 5-Fu は Topo-I を誘導し, TS と Topo-I は正の相関を示すことも報告されている^{22,23)}。したがって TS を阻害する 5-Fu 系抗癌剤と Topo-I 活性を阻害する CPT-11 は作用機序が全く異なり, S-1 と CPT-11 の併用は理にかなっていると考えられる。現在 5Fu をベースとした化学放射線療法が標準治療とされており^{3,24)}, 基礎的実験結果も含め放射線療法と S-1, CPT-11 の併用は理想的な組み合わせの化学放射線療法と考えられる。

Phase I で得られた推奨用量を用いて, Primary endpoint を治療完遂率, Secondary endpoints として奏効率, 安全性 (有害反応発現割合, 合併症発症割合), 局所再発率, 全生存期間の評価を行う第 II 相試験の登録を終了し, 短期成績は良好であった。今後, Phase II の報告は行うが, 第 I 相試験での S-1/CPT-11 および局所放射線療法は, 安全かつ奏効率の高い有望な治療であることが示された。

- 1) がんの統計 '01 : 財団法人がん研究振興財団, 2001
- 2) Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* **312**(23): 1465-1472, 1985
- 3) NIH consensus conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* **264** (11): 1444-1450, 1990
- 4) 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** (5): 388-96, 2000
- 5) Skibber JM, Hoff PM, Minsky BD, et al: Cancer of the Rectum. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (6th ed), Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1271-1318, 2001
- 6) Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* **336**(14): 980-987, 1997
- 7) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al: German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* **351**(17): 1731-1740, 2004
- 8) Sakata Y, et al: An early phase II trial of CPT-11 in patients with advanced gastrointestinal cancer. *J Jpn Soc Cancer Ther* **27**: 2028, 1992
- 9) Shimada Y, et al: Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in a metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **11**: 909, 1993
- 10) Conti JA, et al: Irinotecan is an active agent in untreated patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* **14**: 709, 1996
- 11) Pitot HC, et al: A phase II trial of CPT-11 (irinotecan) in patients with metastatic colorectal carcinoma. A North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) study. *Proc Am Soc Clin Oncol* **13**: 573, 1994(abstr)
- 12) Rothenberg ML, et al: Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* **14**: 1128, 1996
- 13) Rougier P, et al: Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naive patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* **15**: 251, 1997

- 14) Rougier P, et al: Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* **352**: 1407, 1998
- 15) Cunningham D, et al: Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* **352**: 1413, 1998
- 16) Ohtsu A, et al: Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Brit J Cancer* **83** (2): 141-145, 2000
- 17) Fukushima M, et al: Japan Society of Clinical Oncology: # PS12-15, 2005
- 18) Borner MM, et al: Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomized crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* **38**: 349, 2002
- 19) Mitchell EP, et al: Chemoradiation with CPT-11, 5-FU in neoadjuvant treatment of locally advanced or recurrent adenocarcinoma of the rectum: A phase I / II study update. *Proc Am Soc Clin Oncol*: # 1052, 2003
- 20) Benito G Que, et al: Camptosar reduced the thymidylate synthase gene expression in 5Fu-resistant cell line. *Proceedings of the Am Association for Cancer Research* **4763** (abstr), 2000
- 21) Guichard S, Hennebelle I, Bugat R, et al: Cellular interactions of 5-fluorouracil and the camptothecin analogue CPT-11 (irinotecan) in a human colorectal carcinoma cell line. *Biochemical Pharmacology* **55** (5): 667-676, 1998
- 22) Funakoshi S, et al: Enhanced antitumor activity of SN-38, an active metabolite of CPT-11, and 5-fluorouracil combination for human colorectal cancer cell lines. *Proc Am Soc Clin Oncol* **12** (abstr): 563, 1993
- 23) Ichikawa W, et al: Topoisomerase (Topo-I) expression correlates to thymidylate synthase (TS) expression in colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* **18** (abstr): 946, 1999
- 24) Michael J, O'Connell, James A, et al: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* **331** (8): 502-507, 1994

大腸癌

三嶋 秀行 池永 雅一 安井 昌義 辻仲 利政

消化器外科 2009年12月 第32巻第13号 通巻第404号

へるす出版

大腸癌

Current chemotherapy for colorectal cancer

三嶋 秀行* 池永 雅一* 安井 昌義* 辻仲 利政*
 Hideyuki Mishima Masakazu Ikenaga Masayoshi Yasui Toshimasa Tsujinaka

●要旨●大腸癌の化学療法は、3つの殺細胞薬(5-FU, イリノテカン, オキサリプラチン)に加えて、2つの分子標的薬(ペバシズマブ, セツキシマブ)が使えるようになった。国内では2009年秋に進行再発癌にXELOX+ペバシズマブが、補助化学療法にFOLFOXが適応になり、治療の選択肢が増え、イリノテカンの副作用を予測するUGT1A1検査も保険適応になった。国内も海外と同様、いずれセツキシマブをKRAS wildでのみ使用することになるであろう。経口剤への移行, stop and goやpersonalized therapyなど化学療法に関する最新情報を取り入れながら日常診療における治療戦略を考えたい。

● key words : XELOX, stop and go, KRAS, UGT1A1, IRIS

はじめに

大腸癌の化学療法は2000年頃から急激な進歩を遂げた。5-FUのみの時代から、イリノテカン, オキサリプラチンの殺細胞薬に加えて、ペバシズマブやセツキシマブなどの分子標的薬も使えるようになった。薬の種類が増えたので薬剤の組み合わせや順序などの選択肢も多くなり、ある程度の知識をもたなければうまく使いこなせなくなってきている。数年前から化学療法は専門の腫瘍内科に任せるといった流れはあるが、大腸癌の化学療法を担当する腫瘍内科が十分でないため、癌治療を行っている基幹病院でも大腸癌の化学療法を外科医が担当している施設が今なお多くを占めている。本稿では、2009年9月のESMO発表などを含めた大腸癌化学療法の最新情報とともに、消化器外科医が大腸癌の化学療法を実施するために参考となる考え方を述べる。

大腸癌化学療法に関する最近(2009年)のトピックスは、経口剤への移行と個別化である。

(1) 進行再発でXELOX+ペバシズマブが使用でき

るようになった(国内)。

(2) 結腸癌の術後補助化学療法にFOLFOXが適応追加された(国内)。

(3) 補助化学療法でXELOXが5-FU/LVより有効であることが示された(海外)。

(4) KRAS wildでは一次治療や二次治療で標準化学療法に抗EGFR抗体を併用すると無増悪生存期間(PFS)が延長することが示された(海外)。

(5) イリノテカンの副作用を予測するUGT1A1検査が保険適応になった(国内)。

(6) セカンドラインでイリノテカンとTS-1を併用するIRISがFOLFIRIに劣っていないことが示された(国内)。

大腸癌化学療法の変遷(図1)

大腸癌に有効な薬剤は長らく5-FUだけであったが、1988年に活性型葉酸であるレボホリナートカルシウム(アイソボリン®)を加えると、5-FUのみより有効であることが報告された。その後しばらく5-FU/LVの時代が続いたが、2000年にイリノテカンと併用するIFLが5-FU/LVに生存期間で勝ることが報告された。IFLは主として米国で行われていたが、2004年に欧州で開発されたFOLFOX 4

* 国立病院機構大阪医療センター外科

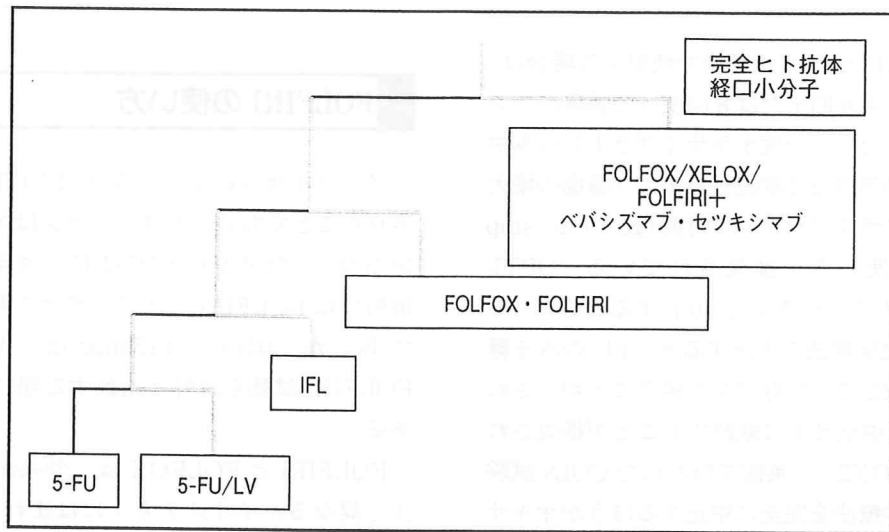


図1 進行再発大腸癌の化学療法の変遷

がIFLより生存期間で勝ることが報告された。FOLFOX 4はIFLと比較して生存延長効果だけでなく、副作用や60日以内の死亡率も少なかった。イリノテカンをLV5FU2と併用したのがFOLFIRIである。現在では、FOLFOXやFOLFIRIに分子標的薬であるペバシズマブや抗EGFR抗体を併用したほうがさらに有効であることが示され、標準治療と認識されている。

国内ではペバシズマブは2005年に、セツキシマブは2008年に承認され保険診療で使えるようになった。ペバシズマブは血管新生を阻害する抗VEGF抗体であり、大腸癌で有効性が確認され、他癌に先駆けて大腸癌の一次治療で使われるようになった。大腸癌領域における次なる新薬は、生存期間で勝るのではなく、FUを経口にする方向や、キメラ抗体を完全ヒト抗体にする方向、抗体（注射）を経口剤にする方向などで開発が進められている。このうち、経口剤のカペシタビン（ゼローダ®）は5-FU/LVと同等であることが示され、オキサリプラチンと併用するXELOXもFOLFOXと同等であることが示されている。

FOLFOXの使い方

オキサリプラチンは電解質やアルカリ性で不安定なので、強アルカリの5-FUと同時に投与せずブドウ糖で溶解する。基本はFOLFOX4であるが、実地臨床では主としてmFOLFOX6が行われている。FOLFOX6のオキサリプラチン使用量は100mg/m²で、mFOLFOX6は85mg/m²である。国内のオキサリプ

ラチンの添付文書に記載されている用法用量は、85mg/m²隔週であり、2009年9月に新たに130mg/m²の3週間隔が追加された。用法用量はどちらも海外と同じなので、比較がしやすい。

mFOLFOX7はFOLFOX6から5-FUの急速を省いたレジメンであり、CONCEPT試験¹⁾のベースレジメンとして使用された。FOLFOXで血液毒性が出るとまず5-FUの急速のみ省くという使い方は、ここからきている。5-FUのみを用いる場合は5-FUの急速と持続を併用したLV5FU2が有効であるが、ペバシズマブなどの分子標的薬を併用すると5-FUの違いによる差は小さくなり、血液毒性で化学療法が入らなくなるのを防ぐほうが効果を保てるようになったためと考えられる。

FOLFOXはずっと同じ量で続けられることは少ない。前コースでGrade 4の血液毒性やGrade 3以上の非血液毒性が出た場合は減量の適応であるが、実臨床では投与延期が2回以上続く場合や2週間以上続く場合なども減量の適応になる（通常1回目の1週間の延期は減量しない）。減量する場合は、5-FUの急速、持続、オキサリプラチンの3つをすべて1段階ずつ減量するのが基本であるが、血液毒性の場合は、まず5-FUの急速のみを省き、それでも血液毒性が続くようならオキサリプラチンを減量するという方法もある。また下痢や口内炎などの症状が軽度であれば5-FUの持続は減量しない方法もある。

FOLFOXは一次治療として標準治療の1つであるが、オキサリプラチンを使い続けると神経障害が重篤になり、中止しても回復に時間がかかることが問題で

ある。そこでFOLFOXを一次治療で使用する場合は、オキサリプラチンを6回または8回使って腫瘍がコントロールされていたら、一度オキサリプラチンのみ中止(stop)し、LV5FU2で継続した後に、腫瘍の増大がみられたらオキサリプラチンを再開(go)する“stop and go”という使い方が推奨されている(OPTIMOX1)²⁾。オキサリプラチンをstopするときにFUも含めて完全に化学療法を中止すると、FUのみを継続する場合と比較して、生存で少し劣ることが示されたので、5-FUは中止せずに継続することが推奨されている(OPTIMOX2)³⁾。英国で行われたCOIN試験でも、途中で化学療法を完全に中止するほうがオキサリプラチンのみを中止してFUで継続するより生存で少し劣ることがESMO2009で報告された。

オキサリプラチンによる神経症状は、冷たい物に触れたり食べたりしたときに生じるビリビリ感などの初期症状だけでなく、手先の細かい作業が行いにくくなる蓄積性の神経障害がある。オキサリプラチンで問題になっているのは後者の蓄積性の障害である。Grade 3になる前に中止するとされているが、神経症状はオキサリプラチンを中止してもすぐに回復せずむしろ増強することが多いこと、自覚症状としてGradeを正確にとらえにくいことなどから、回数を決めた“stop and go”が推奨されている。

オキサリプラチンのもう1つの問題はアレルギーである。初回だけでなく何回目でも起こる可能性がある。意識障害や血圧・酸素飽和度の低下などショック症状が現れたら、直ちにオキサリプラチンを中止し、酸素吸入や昇圧剤など他の薬剤性ショックと同様の対処を行う。この場合、以後オキサリプラチンの再投与は行わずに、5-FUのみで継続するかイリノテカンに変更するかを選択する。ショック症状がなく、発赤や痒み、蕁麻疹だけの場合はオキサリプラチンをまず中止し、ステロイドや抗ヒスタミン剤を追加し、症状が軽快すればオキサリプラチンの投与速度を緩徐(半分)にして再開する。この場合、次の投与はショックが起こることを想定して、ステロイド増量や緩徐投与などの対策をして行うとよい。オキサリプラチン投与日に発熱する場合もアレルギー反応と考えられる。オキサリプラチンを投与する場合の前投薬にステロイドや抗ヒスタミン剤を用いるのは、嘔気対策だけでなくアレルギー対策でもある。

まれであるが間質性肺炎もある。対応はステロイドパルス療法で、通常の間質性肺炎と同様である。

FOLFIRIの使い方

イリノテカンのトピックスはUGT1A1検査が承認されたことである。イリノテカンはアルカリ性で不安定なので、強アルカリの5-FUと同時に使用しない。海外ではFOLFIRIのイリノテカン用量は180mg/m²であるが、国内では150mg/m²と異なっており、FOLFIRI試験を海外と比較する際に問題となる点である。

FOLFIRIとFOLFOXは、効果が同等で副作用が少し異なる。イリノテカンにはまれ(50~100例に1例程度)にきわめて重篤な血液毒性や、下痢や嘔吐などの副作用が生じる。これらの副作用の一部はイリノテカンの代謝に関係するUGT1A1遺伝子の多型で説明できる。UGT1A1遺伝子の活性が低いとイリノテカンの副作用が強く出やすいのである。2009年にイリノテカンの代謝に関係するUGT1A1の*28と*6の2カ所の遺伝子多型を解析する検査が国内で保険適応になった。UGT1A1*28と*6はワイルド(野生型:正常,活性が高い),ヘテロ(変異型:活性が中程度),ホモ(変異型:活性が低い)に分類される。*28と*6両方ともヘテロの場合や,*28*6どちらかがホモの場合は、イリノテカンにより血液毒性が強く出やすいとされている。

UGT1A1だけではすべての副作用を予測できないこと、とくにイリノテカンで対応に困る下痢や嘔吐などの消化器症状や倦怠感などの非血液毒性は予測できないことも理解しておく必要がある。UGT1A1*28と*6両方ともヘテロの場合や*28*6どちらかがホモの場合、投与量をどうするかに関しては決まっていない。

FOLFOXとFOLFIRIの使い分け

FOLFOXとFOLFIRIはどちらを先に行っても交互に使えば生存期間で差はないとされている⁴⁾。有効な薬剤をすべて使い切ることが重要で、生存期間が延長されることが知られている⁵⁾。FOLFOXで開始すると、最初の1~2回副作用は大きくないが、途中で“stop and go”をしなければならぬ。FOLFIRIは最初の1~2回で副作用が出るので、ここさえ乗り切れば投与量を決めれば後は長く継続できる。UGT1A1検査では非血液毒性の予測は困難である。FOLFIRIのイリノテカンを150mg/m²で開始でき