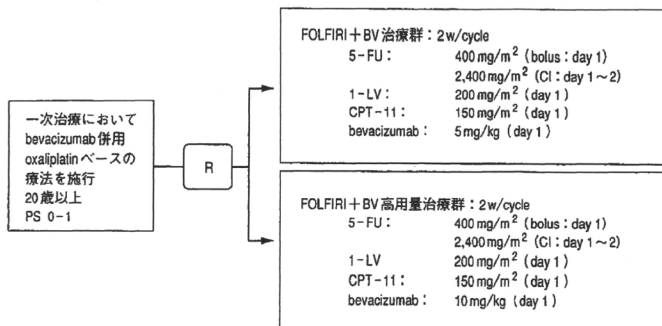


oxaliplatin, bevacizumab 既治療進行再発大腸癌に対する二次治療
bevacizumab + FOLFIRI 療法における bevacizumab 至適投与量を検証する
ランダム化比較第 III 相試験



- ◆ 目標例数: 280例
- ◆ 登録期間: 2009年10月～

図 7 EAGLE 試験

の確立という点で期待される。

おわりに

近年、進行再発大腸癌患者の治療成績は飛躍的に向上してきている。この理由としては、肝転移切除などの外科手術手技の向上もさることながら、化学療法の進歩に負うところがきわめて大である。しかしながら、種々のガイドラインの内容やその改訂スピードからもわかる通り、複数の cytotoxic drug に分子標的治療薬を加えたコンビネーションレジメン、およびその sequential な使用を柱とする大腸癌化学療法はかなり複雑化しており、高度の専門性を必要とする領域となっている。また標準治療の基盤となるエビデンスの多くが海外での臨床試験によるものであり、わが国の医療水準、保険システムなどに適合した最適の治療法を確立するためにはやはりわが国における臨床試験も必須である。とくに、経口 5-FU 剤を含めたコンビネーションレジメンに関してはわが国が率先してエビデンスを構築していかなばならぬ領域でもある。消化器外科・消化器内科・腫瘍内科など複数科の密接な連携・協力体制によって質の高い臨床試験が実施され、よりよい治療法が確立されていくことに期待するものである。

文 献

- 1) 三嶋秀行, 池水雅一, 安井昌義, 辻仲利政: 大腸癌. 消化器外科. 32: 1981-1991, 2009.
- 2) Grothey, A., Sargent, D., Goldberg, R. M. and Schmoll, H. J.: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J. Clin. Oncol.*, 22: 1209-1214, 2004.
- 3) Tol, J., Koopman, M., Cats, A., Rodenburg, C. J., Creemers, G. J., Schrama, J. G., Erdkamp, F. L., Vos, A. H., van Groenigen, C. J., Sinnige, H. A., Richel, D. J., Voest, E. E., Dijkstra, J. R., Vink-Börger, M. E., Antonini, N. F., Mol, L., van Krieken, J. H., Dalesio, O. and Punt, C. J.: Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 360: 563-572, 2009.
- 4) Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., Cartwright, T., Hainsworth, J., Heim, W., Berlin, J., Baron, A., Griffing, S., Holmgren, E., Ferrara, N., Fyfe, G., Rogers, B., Ross, R. and Kabbinavar, F.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 350: 2335-2342, 2004.
- 5) Giantonio, B. J., Catalano, P. J., Meropol, N. J., O'Dwyer, P. J., Mitchell, E. P., Alberts, S. R., Schwartz, M. A. and Benson, A. B., 3rd: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J. Clin. Oncol.*, 25: 1539-1544, 2007.

- 6) Saltz, L. B., Clarke, S., Diaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R., Koski, S., Lichinitser, M., Yang, T. S., Rivera, F., Couture, F., Sirzén, F. and Cassidy, J.: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.*, 26: 2013-2019, 2008.
- 7) Fuchs, C. S., Marshall, J., Mitchell, E., Wierzbicki, R., Ganju, V., Jeffery, M., Schulz, J., Richards, D., Soufi-Mahjoubi, R., Wang, B. and Barrueco, J.: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C Study. *J. Clin. Oncol.*, 20: 4779-4786, 2007.
- 8) Cunningham, D., Humblet, Y., Siena, S., Khayat, D., Bleiberg, H., Santoro, A., Bets, D., Mueser, M., Hartstick, A., Verslype, C., Chau, I. and Van Cutsem, E.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 351: 337-345, 2004.
- 9) Van Cutsem, E., Köhne, C. H., Hitt, E., Zaluski, J., Chang, Chien, C. R., Makhson, A., D'Haens, G., Pinter, T., Lim, R., Bodoky, G., Roh, J. K., Folprecht, G., Ruff, P., Stroh, C., Tejpar, S., Schlichting, M., Nippgen, J. and Rougier, P.: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 360: 1408-1417, 2009.
- 10) Bokemeyer, C., Bondarenko, I., Makhson, A., Hartmann, J. T., Aparicio, J., de Braud, F., Donea, S., Ludwig, H., Schuch, G., Stroh, C., Loos, A. H., Zubel, A. and Koralewski, P.: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 27: 663-671, 2009.
- 11) Jonker, D. J., O'Callaghan, C. J., Karapetis, C. S., Zalberg, J. R., Tu, D., Au, H. J., Berry, S. R., Krahn, M., Price, T., Simes, R. J., Tebbutt, N. C., van Hazel, G., Wierzbicki, R., Langer, C. and Moore, M. J.: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 357: 2040-2048, 2007.
- 12) Van Cutsem, E., Peeters, M., Siena, S., Humblet, Y., Hendlisz, A., Neyns, B., Canon, J. L., Van Laethem, J. L., Maurel, J., Richardson, G., Wolf, M. and Amado, R. G.: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone on patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 25: 1658-1664, 2007.
- 13) Folprecht, G., Grothey, A., Alberts, S., Raab, H. R. and Köhne, C. H.: Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumour response and resection rates. *Ann. Oncol.*, 16: 1311-1319, 2005.
- 14) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Colon Cancer V. 1. 2010: (<http://www.nccn.org>)
- 15) Falcone, A., Ricci, S., Brunetti, I., Pfanner, E., Allegri, ni, G., Barbara, C., Crinò, L., Benedetti, G., Evangelista, W., Fanchini, L., Cortesi, E., Picone, V., Vitello, S., Chiara, S., Granetto, C., Porcile, G., Fioretto, L., Orlandini, C., Andreuccetti, M. and Masi, G.: Gruppo Oncologico Nord Ovest: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J. Clin. Oncol.*, 25: 1670-1676, 2007.
- 16) Grothey, A., Sugrue, M. M., Purdie, D. M., Dong, W., Sargent, D., Hedrick, E. and Kozloff, M.: Bevacizumab beyond first progression is associated with overall survival in metastatic colorectal cancer: Results from a large observational cohort study (BRITE). *J. Clin. Oncol.*, 26: 5326-5334, 2008.
- 17) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2009年版. 金原出版, 東京, 2009.
- 18) 鶴尾隆編: がんの分子標的治療. 南山堂, 東京, 2008.
- 19) 佐藤太郎: 大腸癌に対するその他の分子標的治療. 大腸癌 Frontiers, 1: 218-222, 2008.
- 20) Minami, H., Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Suzuki, K., Kanawa, N., Sawada, J., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Shirao, K., Yamada, Y., Ohmatsu, H., Kubota, K., Yoshida, T., Ohtsu, A. and Saijo, N.: Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A1: genetic polymorphisms in Japanese: Roles of UGT1A1: *6 and *28. *Pharmacogenet. Genomics*, 17: 497-504, 2007.
- 21) Van Cutsem, E., Lang, I., D'haens, G., Moiseyenko, V., Zaluski, J., Folprecht, G., Tejpar, S., Kisker, O., Stroh, C. and Rougier, P.: KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *ASCO Plenary presentation 2008: abstract 2*.
- 22) Di Nicolantonio, F., Martini, M., Molinari, F., Sartore-Bianchi, A., Arena, S., Saletti, P., De Dosso, S., Mazzucchi, L., Frattini, M., Siena, S. and Bardelli, A.: Wild type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 26: 5705-5712, 2008.
- 23) De Roock, W., Fieuws, S., Biesmans, B., Jacobs, I., De Schutter, J., Humblet, Y., Peeters, M., Van Cutsem, E. and Tejpar, S.: DUSP expression as a predictor of outcome after cetuximab treatment in Kras wild type and mutant colorectal tumors. *ASCO GI Cancer Symposium 2009: abstract No. 289*.
- 24) Laurent-Puig, P., Cayre, A., Manceau, G., Buc, E., Bchet, J. B., Lecomte, T., Rougier, P., Lievre, A., Landi, J. Boige, V., Ducreux, M., Ychou, M., Bibeau, F., Bouch, O., Reid, J., Stone, S. and Penault-Llorca, F.: Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild type KRAS metastatic colon cancer. *J. Clin. Oncol.*, 27: 5924-5930, 2009.

4. 集学的治療

a) 肝切除後の補助化学療法*

富田尚裕 野田雅史 松原長秀
外賀 真 塚本 潔 久野隆史 山岸大介**

【要旨】大腸癌において肝転移はもっとも重要な予後規定因子であり、外科的切除・化学療法を含めた集学的治療戦略が必要である。肝転移の切除後の補助化学療法としては、全身化学療法と肝動注療法があるが、その臨床的意義、最適なレジメンに関するエビデンスはきわめて乏しい。肝動注療法は局所制御には優れるが、予後改善における有用性は示されておらず、全身化学療法が行われることが一般的である。しかしながら、いまだガイドラインに明記されるような標準治療は確立されておらず、今後の臨床試験によるエビデンスの構築が急務であると考えられる。

はじめに

近年の大腸癌化学療法の進歩はめざましく、進行再発大腸癌に対する化学療法では、分子標的治療薬の登場も相まって生存期間中央値は2年を越えさらに延長しつつある。一方、かつては外科での根治手術の後の付加的方策にすぎなかった術後補助化学療法も Stage III 結腸癌・直腸癌の原発巣根治切除後については、survival benefit の証明された集学的治療の一環としての位置づけが確立してきた¹⁾。しかしながら、大腸癌のもっとも大きな予後規定因子である肝転移の治療戦略において、その根治切除 (R0 切除) 後の補助化学療法に関する臨床試験によるエビデンスはきわめて少な

い。本稿では、大腸癌肝転移の切除後の補助化学療法について、現在までの知見とガイドラインなどで示されている考え方を提示するとともに、現在進行中の臨床試験を紹介して概説する。

I. 大腸癌の術後補助化学療法の意義

進行大腸癌に対する根治的治療は外科手術である。しかし、手術で治癒切除を行えた Stage I～II の症例においても、再発する症例が Stage に応じて 10～30% 存在する。これは手術時にすでに存在した、あるいは手術操作によって血液やリンパ液中に流入した癌細胞によって形成された“微小転移”によるものと考えられるが、これによる再発の割合を下げる目的で、これらの微小転移を標的として施行されるのが補助療法である。大腸癌に対する補助療法は、施行時期から術前、術中、術後に大別され、方法としては、全身化学療法、肝再発抑止目的の肝動脈・門脈への局所化学療法、直腸癌局所再発予防のための (化学) 放射線療法などがある。この中で現在標準治療として確立されているのは、直腸癌に対する放射線治療を

キーワード：大腸癌肝転移、肝切除後、補助化学療法、臨床試験

* Adjuvant chemotherapy after hepatic resection for colorectal cancer liver metastasis
** N. Tomita (教授), M. Noda (講師), N. Matsubara (講師), M. Gega, K. Tsukamoto, T. Kuno, D. Yamagishi : 兵庫医科大学下部消化管外科.

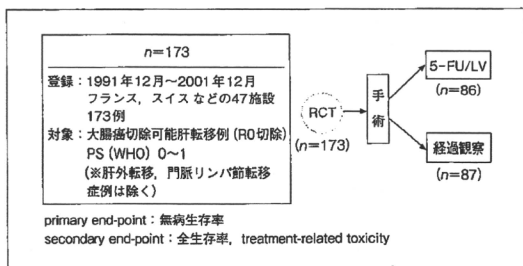


図1. FFCD ACHBTH AURC 9002 trialのデザイン (RCT: ランダム化比較試験)

除けば、すべて術後の全身化学療法であり、対象は Stage II 高危危険群および Stage III の大腸癌とされている。

大腸癌の肝転移に対しても、まず考慮すべきは根治的切除であることはいまでもない。肝切除後の5年生存率は欧米の報告では20～50%となっており、報告によって大きな差があるが、これは選択基準その他が異なり、対象例がまったく異なっているためである²⁾。本邦の大腸癌研究会の登録データから本邦の成績をみると、肝切除585例の3年生存率は52.8%、5年生存率は39.2%となっている。しかしながら、国内外におけるこれらの報告はかなり以前の症例のデータであり、近年の化学療法レジメンの進歩を考えると、現在の成績はもっと向上していると考えのが妥当であろう。この大腸癌肝転移の切除術後の補助化学療法に関しては議論のあるところである。大腸癌の進行度からすると Stage IV 相当であり、その再発率からはなんらかの補助療法が妥当であろうと推測されるが、肝転移をすでに有し、かつ切除を受けたという選別のかかった特殊なサブグループであるとも考えられる。このサブグループにおける術後補助化学療法に関して、Stage II, III 大腸癌の治療切除後のそれと同様のコンセプトが当てはまるのかどうかはやや疑問でもある。また、実際、このサブグループを対象とした術後補助化学療法において、十分な統計的パワーを有したランダム化臨床試験は現在まで皆無であり、今後の臨床試験によるデータの蓄積が必要と考えられる。

II. 肝転移切除後の補助化学療法

1. これまでの流れと成績

大腸癌の術後補助化学療法は、全身化学療法と肝動注化学療法の二つに大別される。肝転移切除後の再発においてもっとも頻度の高いのは残肝再発であり、それをコントロールする目的からは、肝に的を絞った化学療法、すなわち肝動注療法はきわめて理に合った治療法である。肝切除後の肝動注療法の有用性については、いくつかの報告があるが、統計的パワーの小さい小規模の臨床試験が多く、現時点で全身化学療法を上回る有用性を証明した臨床試験はない³⁻⁵⁾。肝動注化学療法と全身化学療法の併用による予後改善をめざす試みも報告されている^{6,7)}。併用療法の有用性に関して肝無再発生存率で有意差を認めた報告もあるが⁸⁾、無再発生存率で有意差を示したものはなく、現時点では全身化学療法を中心に考慮するのが一般的である。肝動注化学療法の詳細については本特集の他稿に譲り、以降、本稿では全身化学療法に的を絞って述べることにする。

全身化学療法に関しては、近年その有用性を示唆する二つの臨床試験の報告があるが、いずれも症例数が少なく、統計的パワー不足で手術単独群に対する生存率での優位性の確証にはいたっていない。Portier ら⁹⁾は、大腸癌肝転移に対して根治切除を施行した症例を対象に手術単独群と fluorouracil (5-FU) / folinic acid [d, l-leucovorin (LV)] による補助化学療法群とを比較するランダム化多施設共同臨床試験 (FFCD ACHBTH

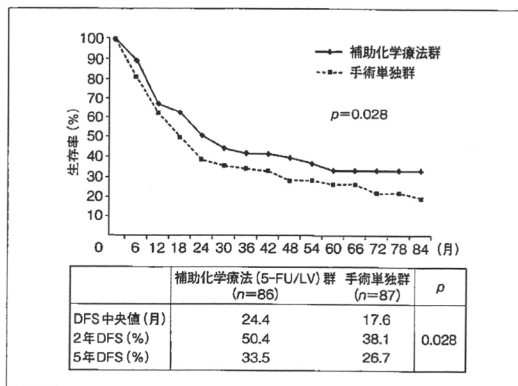


図2. FFCD試験のDFS

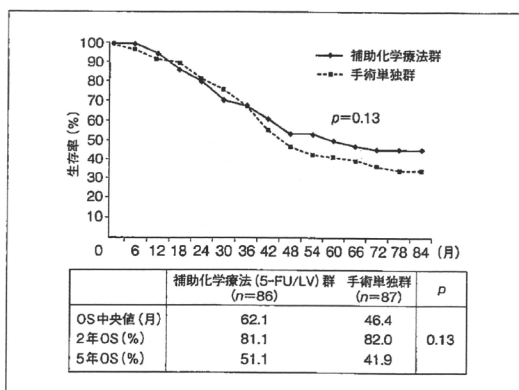


図3. FFCD試験のOS

AURC 9002 trial)を行った。臨床試験の概略を図1に示す。1991～2001年の10年にわたってフランス、スイスの47施設から手術単独群87例、補助化学療法群86例の計173例が登録された。観察期間の中央値は87ヵ月、5年無病生存率(disease free survival: DFS)は手術単独群26.7%、

補助化学療法群33.5%で、Cox多変量解析の結果、DFSでは有意差を認めた($p=0.028$)〔図2〕。一方、5年全生存率(overall survival: OS)はそれぞれ41.1%、51.1%となり、Cox多変量解析の結果、OSでは補助化学療法群の優位傾向は認めなかったが有意差は認めなかった($p=0.13$)〔図3〕。ま

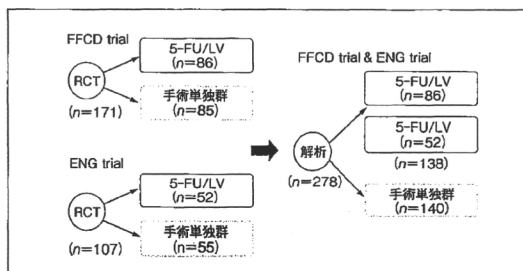


図4. Mirtyらの pooled analysis (文献10より引用改変)

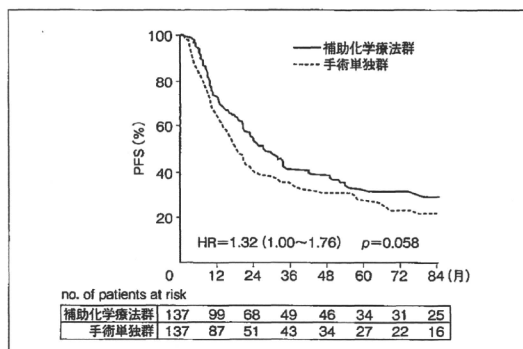


図5. Mirtyらの pooled analysisの PFS (文献10より引用改変)

た Langer 等は、大腸癌の肝あるいは肺転移で治療を受けた症例を対象に、手術単独群と 5-FU/L-V による補助化学療法群とを比較するランダム化臨床試験 (ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial) を行った。1994~1998 年にカナダとイタリアの複数の施設から 129 例が登録され、術後データ欠損の 22 例を除いた 107 例 (手術単独群 55 例、補助化学療法群 52 例) について解析した結果、4 年 DFS は手術単独群 35%、補助化学療法群 45% と有意差を認めず ($p=0.35$)、4 年 OS でもそれぞれ 47%、57% と有意差を認めなかった ($p=0.39$)。症例集積の遅延を理

由に早期終了となっており、この結果も 2002 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) における報告のみで論文発表はされていない。Portier らの臨床試験と同様、症例数からの統計学的パワーの問題が大きい。

以上、二つのランダム化試験のデータを総合して、Mirty 等は pooled analysis を行った (図 4)。手術単独群 140 例、補助化学療法群 138 例について解析した結果、無増悪生存期間 (progression free survival: PFS) 中央値は、手術単独群 18.8 ヶ月、補助化学療法群 27.9 ヶ月と、補助化学療法群で延長する傾向が認められた ($p=0.058$)

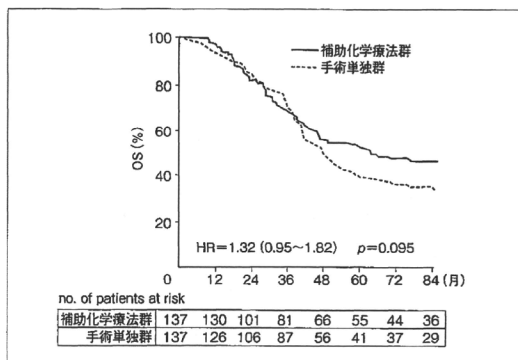


図6. Mirty らの pooled analysis の OS (文献10より引用改変)

〔図5〕。また OS の中央値でみると、手術単独群 47.3 ヶ月、補助化学療法群 62.2 ヶ月と、やはり補助化学療法群で延長する傾向を認めたが、これも有意差にはいたっていない ($p=0.095$)〔図6〕。次いで、予後に関連する臨床因子について単変量解析および多変量解析を行っているが、最終的に多変量解析において、DFS に関しては補助化学療法の有無 (hazard ratio (HR) = 1.39, $p=0.026$) と転移個数 (2 個以上 vs 1 個: HR = 1.43, $p=0.022$)、OS に関しても補助化学療法の有無 (HR = 1.39, $p=0.046$) と転移個数 (HR = 1.49, $p=0.023$) の二つの因子が生存と有意に関連することを示した。

この結果から筆者らは、今後の臨床試験においては対照群においてなんらかの全身化学療法を含めることが必要であろうと述べている。ただ、あくまでも二つの比較的小規模の臨床試験の pooled analysis であり、またこのうちの一つは肝・肺転移が一緒になっていること、DFS、OS いずれにおいても統計的有意差は検出していないことから、決定的なエビデンスとすることには疑問がある。これら肝転移切除後の補助化学療法の臨床試験に関しては、患者の同意を得ること自体が困難で症例集積に時間がかかり、その間にも全身化学療法のレジメンは日新月异ですすんでいくため、さらに症例エントリーが困難になるという問

題が多く指摘されている¹³⁾。臨床試験に根本的に内在する問題ではあるが、特に肝切除後の補助化学療法を考える際に、手術単独群を対照群としたランダム化臨床試験は困難な状況となっており、後述する Kokudo らの臨床試験の早期の終了および結果の解析が期待されるところでもある。

前述した臨床試験および pooled analysis の結果からは、肝転移切除後の全身化学療法の手術単独に対する有用性の絶対的な確証は得られなかったわけであるが、Stage III に対する術後補助化学療法の有用性の確立、および肝転移例が Stage III よりも明らかに予後不良であるという事実から、5-FU を基本としたなんらかの補助化学療法を施行することは欧米においてはほぼコンセンサスとなった。これらの臨床試験の行われた時期は、まだ静注 5-FU 療法が大腸癌化学療法を中心であったが、その後 oxaliplatin, irinotecan (CPT-11) などの新規抗癌薬、さらには bevacizumab, cetuximab といった分子標的治療薬の上乗せによる進行再発大腸癌の予後改善効果が証明されている。また、これらのコンビネーションレジメンの有用性が順次、術後補助化学療法においても検証されてきている。その流れの中で、肝切除後の補助化学療法におけるこれら新規レジメンの有用性を検証する方向性が出てきている。

CPT-11 の上乗せについては、近年 Ychou ら¹⁴⁾

が5-FU/LVを対照群として5-FU/LV+CPT-11の比較を行ったが、DFSに有意差を認めず、Stage III大腸癌に対する術後補助化学療法における臨床試験の結果に続いて、大腸癌術後補助化学療法におけるCPT-11の有用性が否定される結果となった。

一方、進行再発大腸癌に対するもう一つのキードラッグであるoxaliplatinの併用については、最近Nordlingerら¹⁸が、FOLFOX4療法(5-FU/LV+oxaliplatin)を肝切除の術前・術後に行う補助療法の有用性を検証する臨床試験EORTC Intergroup trial 40983の結果を報告した。その詳細は他稿に譲るが、3年PFSにおいて補助化学療法群が有意に優れており、大腸癌肝転移例に対して肝切除手術の術前・術後のFOLFOX療法が妥当であるとしている。しかしながら、症例選択有害事象などの問題もあり、特に術前のFOLFOX療法については異論も多く、肝切除後の補助化学療法におけるoxaliplatinの位置づけについては今後の検証をまづ必要があらう。

2. ガイドラインなどに示された肝切除後の補助化学療法の位置づけ

欧米のガイドラインをみると、まずNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)のガイドライン¹⁹においては、肝転移切除後の補助化学療法としての明確な記載はない。切除可能な遠隔転移巣に対する治療方針のアルゴリズムの中で、切除手術後にはFOLFOXなどの化学療法、あるいは術前に化学療法が施行されて感受性が確認されている場合にはそのレジメンの使用が一応示されているが、これも後述するように特にエビデンスに基づいたものではない。欧州臨床腫瘍学会(ESMO)その他のガイドラインにおいても同様で、明確な記載は皆無である。

わが国では、国内外でのエビデンスをベースにわが国における診療経験・保険適用なども考慮して、大腸癌治療ガイドラインが作成されており、2009年7月に改訂されたところである²⁾。この中で、肝転移切除後の補助化学療法に関する指針をピックアップしてみる。大腸癌の進行度分類にあてはめると肝転移例はStage IVに相当すると考えるのが妥当であろうが、「2. Stage IV大腸癌の治療方針」の中の「⑧ 遠隔転移巣切除後の補助化学療法」の項においては、「再発高危険群であり、

化学療法が一般的に行われているが、その治療効果は確認されておらず、臨床試験で検討中である」と記載されている。「5. 化学療法」の中の「1 補助化学療法」の項においては、「適応の原則(1) R0切除の行われたStage III大腸癌(結腸癌・直腸癌)」とあり、そもそも、いわゆる補助化学療法の適応原則の範疇には含まれていないわけである。またClinical questions 8としても「肝転移根治切除後の補助化学療法」として取り上げられており、その回答として「肝切除後の補助化学療法の有効性は確立されていない。臨床試験として検証していくことが望ましい」と、きわめて明快に記載されている。しかしながら、その推奨カテゴリーはBであり、まだこの結論をコンセンサスとして推奨すべき十分なエビデンスも現時点ではない。

一方、過去に行われた複数の臨床試験の結果などをふまえて、2006年1月に米国の3学会(The American Hepato-Pancreato-Biliary Association, The Society of Surgical Oncology, The Society for Surgery of the Alimentary Tract)合同のconsensus conference¹⁹が開催された。そのカンファレンスでは、それまでに得られた知見を総括し、大腸癌肝転移切除後の補助化学療法に関するexpert consensus statementが発表された。以下にその概要を記す。

1) 切除可能な肝転移に対して化学療法を施行することを支持するレベルI、IIのデータはないけれども、転移性大腸癌の治療においてみられた奏効率から推定される化学療法施行の妥当性は選択された患者においては十分正当化されるものである。この妥当性は、肝転移を有する大腸癌症例の多くが同時に、理論的に全身化学療法による恩恵があると考えられる肝以外の転移も有しているという事実からさらに支持されるものである。

2) 進行再発大腸癌に対するレジメン、補助化学療法のレジメンいずれも、患者の前治療歴とそのレスポンス、PS、臓器機能その他の因子を勘案して提示されてよい。

3) 肝切除後の補助全身化学療法の至達期間については不明であるが、多くの腫瘍医は4~6ヵ月の全身化学療法を採用している。

4) Bevacizumabを補助化学療法に使用する場合は、創傷治癒遅延その他の合併症の問題から、

表1. 大腸癌肝転移切除後の補助化学療法に関する国内外の臨床試験

プロトコルID	年齢 (歳)	setting	プロトコル	スタディ グループ	国
Phase II/III JCOG0603 UMIN000000653	20~75	術後	手術+mFOLFOX6 vs 手術単独	日本臨床腫瘍研 究グループ (JCOG)	日本
Phase III C000000013	20~80	術後	手術+UFT/LV vs 手術単独	東京大学	日本
Phase III HEPATICA NCT00394992	18以上	術後	XELOX+bevacizumab vs XELOX	Dutch Colo- rectal Cancer Group	オランダ
Phase III USCTU-4351 NCT00482222	18以上	術前・ 術後	(mFOLFOX6 or CAPOX) ± cetuximab + 手術 + (mFOLFOX6 or CAPOX) ± cetuximab	Southampton General Hospital	イングランド・ ウェールズ

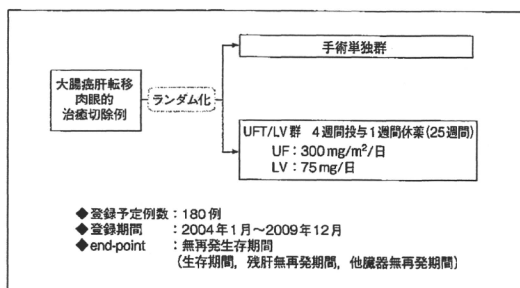


図7. Kokudoらの臨床試験 C000000013 (大腸癌肝転移に対する肝切除後の補助化学療法 (UFT/LV) の有効性に関する比較研究)

術前ならば8週前には中止、術後ならば8週以降に使用することを推奨する。

5) 肝切除後の補助療法の有効性と毒性をより明確にするため、臨床試験への参画が強く推奨される。

2006年以降の大腸癌化学療法のレジメンの進歩もあるが、この consensus statementは、現在でも参考になるところが大である。

3. 現在進行中の国内外の臨床試験

大腸癌肝転移切除後の補助化学療法については、国内外でいくつかの臨床試験が進行中である。筆者が検索した臨床試験の一覧を表1に示す。すべて全身化学療法であり、肝動注化学療法の大規模臨床試験は現在行われていない。この中

で、本邦における二つの臨床試験、C000000013試験とJCOG0603試験は、いずれも手術単独を対照群において全身化学療法の有用性を検証しようとするものである。

KokudoらのC000000013試験(図7)は、全身化学療法に経口のtegarfur-uracil(UFT)/LVを使用しているが、UFT/LV療法はStageⅢ結腸癌の術後補助化学療法においてはNSABP C-06試験で静注5-FU/LVとの同等性が証明され、現在本邦においては結腸癌術後補助化学療法の標準レジメンの一つとなっている。そのため、肝切除後の補助化学療法としてのこのレジメンの有用性の証明には大きな期待がもたれるところである。本臨床試験の特徴は、経口薬のUFT/LVを使用し

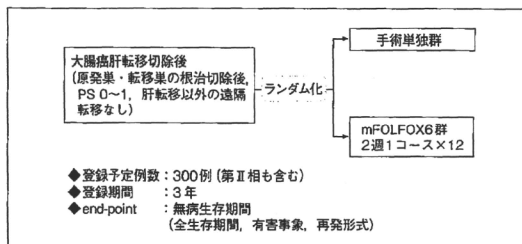


図8. JCOG0603試験(大腸癌肝転移切除後患者を対象とした5-FU/LVと oxaliplatin併用補助化学療法(mFOLFOX6)vs手術単独によるランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験)(研究代表者: 愛知県がんセンター中央病院・加藤知行)

ていることである。患者サイドにおける経口薬の利便性ととも、将来の残肝再発の際の再肝切除の可能性などを考慮すると、肝障害の有害事象を有する oxaliplatin などを含んだ強力なコンビネーションレジメンと比較しての有用性も期待される。

一方、欧米における StageⅢ 結腸癌の術後補助化学療法の標準レジメンとなっている mFOLFOX6 の肝切除後の補助化学療法レジメンへの適用を検証するのが JCOG0603 試験である(図8)。本臨床試験は mFOLFOX 群における有害事象などによって一時試験中断となっていたが、プロトコルの一部修正を行い近日再開予定であり、期待されることである¹⁰⁾。このほかに、海外においては、XELOX (capecitabine + oxaliplatin) 療法に対する bevacizumab の上乗せ効果を検証する HAPATICA 試験、術前・術後補助化学療法として mFOLFOX6 あるいは CAPOX (capecitabine + oxaliplatin) 療法に対する cetuximab の上乗せ効果を検証する USCTU-4351 試験などがあるが、いずれも対照群に 5-FU と oxaliplatin のコンビネーションレジメンがおかれたうえでの分子標的治療薬の上乗せ効果をみるデザインとなっており、本邦と海外の現状のスタンスには大きな差があるのは否めない事実である。

おわりに

近年の大腸癌化学療法の進歩は日新月异であり、特に海外からのエビデンス発信のスピードは

年々加速してきている。しかしながら、大腸癌肝転移の切除後の適切な補助療法については、臨床試験の実施それ自体の困難性もあり、現在までエビデンスの非常に乏しい分野でもある。最適な全身化学療法のレジメンの選択に加えて、局所制御効果の高い肝動注化学療法の併用の再評価も必要であろうと考えられ、今後解決すべき臨床課題を明確にして、質の高い臨床試験を早急に実施していくことが急務であろう。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 富田尚格, 野田雅史, 外賀 真ほか: 結腸癌の術後補助化学療法. 外科治療 98 [増刊]: 581-588, 2008
- 2) 大腸癌研究会(編): 大腸癌治療ガイドライン—医師用2009年版. 金原出版, 東京, 2009
- 3) 荒井保明, 竹内義人: 肝転移の治療方針—動注化学療法. 大腸癌 Frontier 1: 286-291, 2008
- 4) 赤須孝之: 大腸癌肝転移切除後の補助化学療法. ガイドラインサポートハンドブック—大腸癌一改訂版. 武蔵徹一郎(監), 医薬ジャーナル社, 東京, p116-119, 2008
- 5) 正木忠彦, 松岡弘芳, 小林敬明ほか: 大腸癌肝転移の再発予防を目指した補助化学療法の実験. 臨外 64: 905-909, 2009
- 6) Tono T, Hasuike Y, Ohzato H et al: Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases: a randomized study. Cancer 88: 1549-1556, 2000
- 7) Kemeny N, Huang Y, Cohen A et al: Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N Engl J Med 341: 2039-2048, 1999

- 8) Portier G, Elias D, Bouche O et al : Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastasis : FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 24 : 4976-4982, 2006
- 9) Langer B, Bleiberg H, Labianca R et al : Fluorouracil (FU) plus l-leucovorin (l-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC) : results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 : A149 (abstract 592), 2002
- 10) Miry E, Fields ALA, Bleiberg H et al : Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer : pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 26 : 4906-4911, 2008
- 11) Kokudo N, Hasegawa K, Makuuchi M : Control arm for surgery alone is needed but difficult to obtain in randomized trials for adjuvant chemotherapy after liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 25 : 1299-1300, 2007
- 12) Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S et al : A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastasis from colorectal cancer. *Ann Oncol* 20 : 1964-1970, 2009
- 13) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al : Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983) : a randomized controlled trial. *Lancet* 371 : 1007-1016, 2008
- 14) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer V.3.2009 <<http://www.nccn.org>> [Accessed November 30 2009]
- 15) Bartlett DL, Berline J, Lauwers GY : Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases : expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 13 : 1284-1292, 2006
- 16) Kanemitsu Y, Kato T, Shimizu Y et al : A randomized phase II / III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0603. *Jpn J Clin Oncol* 39 : 406-409, 2009

特集

外科臨床に必要な漢方治療の知識

癌化学療法や放射線療法に併用する漢方薬治療

Effect of kampo medicine on cancer chemotherapy and radiotherapy

佐々木 一見

SASAKI Kazuki

大野 敬祐^{*1}

OHNO Keisuke

佐々木 寿誉^{*1}

SASAKI Kazunori

染谷 哲史^{*2}

SOMEYA Tetsufumi

古畑 智久^{*3}

FURUHATA Tomohisa

平田 公一^{*4}

HIRATA Keichi

漢方薬に対する西洋医学的解析が進み、癌基礎研究分野で新たなエビデンスが多く得られている。これらの知見により十全大補湯、小柴胡湯、補中益気湯などの漢方薬は癌治療に使用され、直接または間接的に抗癌作用を及ぼしていることが多くの研究で明らかとなった。癌化学療法や放射線療法における漢方薬の有用性を文献的に、また、自験例から報告する。

はじめに

本邦において最大の死因は悪性疾患によるものである。最新の統計¹⁾では34万人以上の多くの人が悪性疾患で死亡している。その数は年々増加し、最近の25年間で約2倍となっている。部位別に死亡数をみると、最も多いものが肺癌で、次いで胃癌、大腸癌、肝臓癌と続く。悪性疾患による死亡の半数以上は消化器原発の癌が占めている。

著者らが治療を担当する消化器癌治療の原則は切除である。手術のほかに化学療法や放射線治療を必要とする場合もある。これら治療法の進歩は著しく、新たな抗癌剤の開発などにより治療効果は良好となってきた。しかし、手術療法、化学療法、放射線治療はいずれも生体にとって免疫抑制状態を招くこととなる。また、程度の差はあれ化

学療法や放射線療法による有害事象も高頻度に見られる。

このような癌治療における生体内環境改善に漢方薬の有用性が経験的に報告されていた。しかし、漢方薬に対する西洋医学的解析が進み、癌基礎研究分野でも新たなエビデンスが多く得られている。十全大補湯、小柴胡湯、補中益気湯などの漢方薬は生体の免疫状態を改善する可能性があり、Biological response modifier (BMR) としての作用を有している²⁾と考えている。

今回、漢方薬による抗癌作用、免疫賦活作用や有害事象軽減効果を文献的に検討するとともに、進行大腸癌の治療で化学療法に漢方薬を併用することの有用性について述べる。

小樽総合医療院(小樽市) 院長/札幌医科大学大学院医学研究科 臨床教授 ^{*}同外科医長 ^{*}同外科部長/副院長 ^{*}札幌医科大学医学部第一外科 准教授 ^{*}同教授
Key words : 漢方薬/癌化学療法/癌放射線療法/免疫賦活

I. 漢方薬治療を西洋医学に応用するためにはエビデンスが必要 —漢方薬による基礎的研究から—

漢方薬治療は本邦での広がりのみでなく、世界的な治療になりつつある。WHOは2015年に改定予定の国際疾病分類第11版(ICD-11)に漢方医学を取り入れる予定で改定作業が進められている³⁾。これらの事実は漢方薬治療が過去の経験医学から、薬効薬理の証明を行い科学的なエビデンスの構築が進んでいる証拠と考えている。

われわれは十全大補湯、小柴胡湯、補中益気湯などの漢方薬を、消化器癌術後や化学療法中の多くの症例に使用している。その理由は、基礎的研究で大腸癌肝転移抑制効果と免疫賦活作用を認めた⁴⁾ことである。その後も漢方薬の癌に対する種々の基礎的研究が多数行われ、新たなエビデンスが構築されている。

癌好発年齢である高齢者では液性免疫系のTh2が優位となり、Th1による細胞性免疫系機能は低下してくる。十全大補湯を老齢マウスに経口投与するとINF γ 産生が増加し、この刺激でTh1タイプの細胞性免疫能が賦活化される⁵⁾。同様に老齢マウスにメラノーマ細胞を用いた肝転移モデルで、十全大補湯はT細胞やNK細胞数を有意に増加することで肝転移を抑制した⁶⁾。一方、老齢マウスと若齢マウスを用いた検討では、補中益気湯投与により高齢マウスでNK細胞の増加を、十全大補湯投与と同様にT細胞の増加を有意に認めた。これらの変化を若年マウスではみられなかった⁷⁾。癌患者の多くは高齢者であるとともに、Th1/Th2バランスの崩れが発生している。漢方薬がTh1/Th2バランスを改善するため、癌患者に漢方薬を使用することを支持しているものである。

漢方薬による抗癌活性機序は薬剤により異なることも明らかになってきた。中島⁸⁾はトランスジェニックマウスを用いた自然発生メラノーマの実験系で小柴胡湯と十全大補湯の違いを検討した。

小柴胡湯は腫瘍発現時期の遅延による生存期間延長を、一方、十全大補湯では腫瘍発生時期の遅延を認めないものの腫瘍増殖が長期間抑制されることで延命がみられた。この機序として小柴胡湯はアポトーシスによる細胞死を誘導するとともに腫瘍の増殖と転移に関与するMMP2やMMP9増加とTIMP低下を誘導することが明らかとなった。一方、十全大補湯では癌抗原特異的細胞障害性Tリンパ球(CTL)を強く誘導して抗癌活性を示すと報告している。さらに、同じcell lineを用いた肝転移と肺転移実験モデルで2種類の漢方薬を投与したところ、十全大補湯は肝転移を抑制した。一方、人参養栄湯は肺転移を抑制し、転移部位の違いにより薬剤の効果が異なるという興味のある結果が得られた。しかし、この機序はいまだ不明な部分が多く、十分な解析がなされていない⁹⁾。

漢方薬ごとにみると十全大補湯はCTL活性を増強し抗癌作用を発生する⁹⁾。他にはIL1 α やTNFと同様にCOX2放出を抑制することで癌化を抑制する¹⁰⁾と報告されている。補中益気湯はNK細胞を増加させることで抗腫瘍作用を有する⁷⁾と考えられている。マウスの子宮内膜癌発生モデルに補中益気湯を経口投与すると癌発生が有意に低下した。その機序はプロオンコジーンであるc-jun, TNF- α , ER- α などを有意に抑制した結果であった¹¹⁾。各種胃癌細胞株を用いた胃癌モデルで補中益気湯は癌細胞分裂を抑制することで胃癌発育を抑制した¹²⁾。さらに膀胱癌発癌モデルにおける補中益気湯では発癌を有意に抑制した。この機序は細胞障害性とサイトカイン活性化による抑制であった¹³⁾。このように漢方薬による抗癌作用機序としてさまざまなものが報告されている。しかし、その機序解明はいまだ十分でなく、積極的な基礎研究が進められている最中である。

II. 癌化学療法や放射線療法施行症例に併用する漢方薬の有用性

これまで示したように漢方薬には動物実験など

の西洋医学的検討で免疫系を刺激して抗腫瘍効果を示すことが明らかである。また、後に述べるが臨床的にも手術治療、抗腫瘍剤や放射線療法における QOL 改善効果や、これら治療の有害事象を軽減することが明らかとなってきている^{20,21)}。

西田ら¹⁵⁾は婦人科癌に対して標準的な手術療法や放射線療法、化学療法施行後に再発をした症例に十全大補湯を投与した。これらの中で長期生存例では IL-6 値が有意に低値を示していた。これは Th1/Th2 バランスの安定化により宿主の免疫力維持に貢献したためと報告している。同様に婦人科領域で Takegawa ら¹⁶⁾は進行度 III 期や IV 期の子宮頸癌 405 例に対して放射線治療や化学療法に十全大補湯や補中益気湯などの漢方薬を併用した症例のなかで長期生存例の多く、有意に生存率の上昇が得られたと報告している。癌治療で漢方薬が生存率に有意な影響を与えた報告として大きな意義を持つものと考えている。

われわれは進行大腸癌切除例において術後補助化学療法とともに BRM であるクレスチン (PSK) と小柴胡湯の治療効果比較を行った⁴⁾。各々術後早期より 3 ヶ月間経口投与し、免疫系因子の検討した。小柴胡湯服用により術後早期より非特異的細胞性免疫能の賦活化が認められた。また、NK 細胞の増加も認めた。

以上より、進行大腸癌術後補助化学療法症例において小柴胡湯は早期から細胞性免疫能を賦活化し、癌手術後症例の生体内環境を良好なものにすることで、癌再発予防効果を示している可能性が示唆された。

これらの検討や文献的検討より、札幌医科大学第 1 外科およびその関連施設において、2001 年 7 月から 2005 年 3 月の間に治療切除を施行し化学療法を併用した stage II, III 大腸癌症例に対し十全大補湯併用の有用性についての前向き比較臨床試験を行った。現在、最終解析中であるが十全大補湯の有用性について中間報告を行った¹⁷⁾。これらによると stage II で十全大補湯により再発を抑制する傾向を認めた。今後、引き続き経過観察を行って行く予定である。

III. 小樽按済会病院の症例提示

1. 大腸癌治療切除後の再発予防効果

ここに著者の単一施設における大腸癌治療切除後の漢方薬併用症例の再発率と生存期間の検討を述べる¹⁸⁾。漢方薬は十全大補湯、補中益気湯、小柴胡湯のいずれかを使用した。対象症例は漢方薬併用例が 63 例 (漢方薬群)、補助化学療法のみが 148 例 (対照群) であった。進行度別には漢方薬群で stage II, IIIa, IIIb が各々 35, 16, 9 例であった。一方、対照群は 74, 49, 25 例であった。この比較検討は無作為試験ではない。再発率は stage II 症例の漢方薬群で 5 % と対照群の 15 % に比較して低値であったが $p=0.13$ と有意な差でなかった。より進行した stage III 症例では漢方薬併用でも再発に差をまったく認めなかった。Stage II の生存曲線を図 1 に示す。5 年生存率は漢方薬群で 97 %、対照群で 89 % と漢方薬群で全経過とも生存曲線は上にあった。再発危険因子の低い症例で術後補助化学療法に漢方薬の上乗せ効果がある可能性が示唆されたと考えている。

2. 切除不能大腸癌に対する漢方薬

切除不能病変を有する著しい進行大腸癌では抗癌剤治療や放射線治療が必要となり、生体の免疫能が抑制されることとなる。先に述べたように漢方薬を抗癌剤使用時の BMR として、また、抗癌剤の有害事象軽減目的に使用してきた。その結果、多くの治療有効症例を経験することができた¹⁹⁻²¹⁾。

以下に超高齢者大腸癌腹膜播種症例の治療経過を述べる。

症例は 80 歳、男性。数日前から腹痛、嘔吐、下痢を認め、当院内科外来を受診した。検索の結果、上行結腸に全周性狭窄を呈する大腸癌を認めた。少量の腹水と腫瘍周囲リンパ節の腫大を認めた。明らかな腹膜播種を画像上認めなかった。術前進行度診断は T3, N1, H0, P0, Stage III と診断し右半結腸切除術を行った。開腹すると大網には

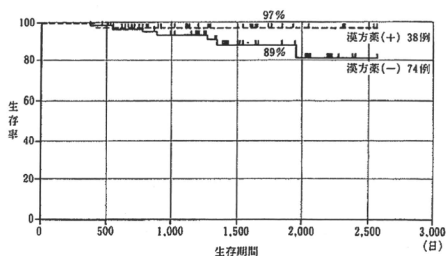


図1 Stage II 大腸癌における漢方薬併用の有無での生存曲線(文献18より)

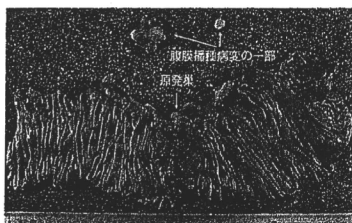


図2 摘出標本(80歳、男性)

上行結腸に5×7 cmの全周性、2型腫瘍と腹膜播種病巣の一部(最大1.5 cm)を示した。



図3 原発病巣と大網の腹膜播種病変
横隔膜下や小骨盤腔内的小結節は認識できなかった。

最大1.5 cmの小さな播種を全体に認めた。さらに、小骨盤腔内や左横隔膜下にも1～2 mmの結節を多数認めた。摘出標本を図2に示す。病理組織結果から、上行結腸癌、2型、tub1、5×7 cm、pSE、pN1、H0、P3、M0、stageIVであった。術前CT画像を再検すると大網に腫瘍を認め、腹膜播種と考える病変であった(図3)。術後経過は良好であった。症例は80歳と高齢者であったが、毎日5 km以上の散歩を日課としている元気な症例であった。患者への十分な説明のもと、術後2週目から全身化学療法(CPT-11+TS-1)と十全大補湯を開始した。化学療法はCPT-11を80 mg/m²を2週ごとに全身投与した。TS-1は100 mgを週5日間連続で服用した。経過を図4に示した。化学療法前のCEA値は12.5 ng/dlで

あったものが、化学療法により20ヵ月間前値を上回ることにはなかった。1st lineの化学療法施行中、血液毒性などで治療を延期した回数は8回で、1～2週の休薬で次の治療が可能であった。治療開始後23ヵ月目にCTで肝転移を認めた。しかし、明らかな腹膜播種を認めなかった。血小板の減少傾向がみられたため、漢方薬を人參養榮湯に、2nd lineの化学療法としてmFOLFOX6に変更した。本治療の9ヵ月間に血液毒性で5回の治療延期が必要であったが、全身状態は良好であった。しかし、死亡の4ヵ月ほど前から腹水の貯留、そ

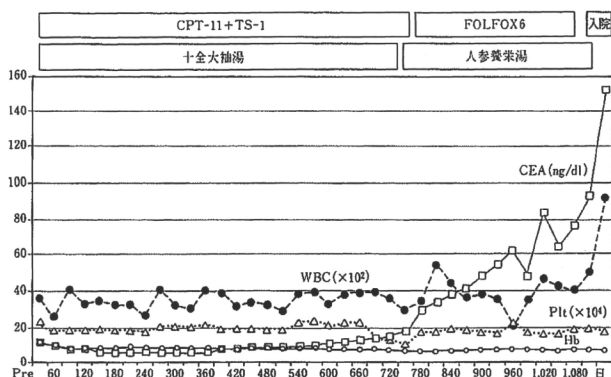
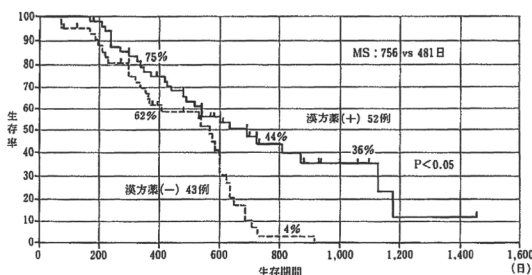


図4 腹膜播種(P3)症例(80歳, 男性)

右結腸切除術後, 全身化学療法を開始。1st line 治療で2年間CEA上昇を抑えた。漢方薬は十全大補湯を使用し, 血小板減少と2nd line 変更時に人參養榮湯に変更した。終末期の2ヵ月以外は外来治療で, 化学療法開始後36ヵ月生存した。

図5 切除不能大腸癌に対する漢方薬併用の有無による生存曲線
有意に漢方薬併用で生存期間の延長がみられた。

れによる食欲不振, 腰痛がみられ, 化学療法を終了した。在宅で生活していたが最後の2ヵ月間は入院治療となった。

本症例のように広範な腹膜播種を認めたものに対し, 積極的腫瘍切除術に腹腔内温熱化学療法の有用性がRCTで報告されている²¹⁾, これによる

と5-FU/LVの標準治療群の12.6Mに対して22.2Mと平均生存期間(MST)が有意に延長しており, 症例によっては長期生存例も報告している。しかし, 本治療法は決して一般的でないとしてASCO 2008 Educational Bookの中で述べられており²²⁾, 現時点での標準的な治療法は全身化学

療法の施行と考えられている。

今回の症例は80歳以上の超高齢大腸癌症例で36.9ヵ月の生存が得られた。これは特筆に値する効果が漢方薬の併用で得られた可能性があると考えている。

3. 切除不能症例に併用する漢方薬併用の効果

切除不能進行大腸癌症例に対しての化学療法が一定化した後の症例に対し、漢方薬併用の有無で生存に対する効果の検討が2009年の ASCO に採用された²⁰。その後の症例を追加して検討を加えた。症例数は87例で、漢方薬併用症例は47例(漢方薬群)であった。漢方薬は十全大補湯、補中益氣湯、小柴胡湯を使用した。漢方薬の使用については、抗がん剤の説明時と同時に、患者が選

択した、漢方薬群の1, 2, 3年生存率は各々75, 44, 36%で、対照群の62, 4, 0%に比べ有意に良好であった(図5)。Takegawa ら⁴⁰が報告した子宮頸癌症例に対する漢方薬の有意な生存率改善効果と同様に、進行大腸癌症例でも漢方薬による有意な生存期間延長効果を認めた。

ま と め

漢方薬は基礎的研究で明らかになったように癌に対する細胞レベルでの有用な直接作用や間接作用を有している。これらの作用により癌患者において生存期間の改善効果が得られるようになったことを報告した。漢方診療は今後の癌治療において重要な役割を果たす可能性を持った興味深い分野のひとつであると考えている。

文 献

- 厚生労働省大臣官房：人口動態統計。2010. 5.
- 佐々木一見。平田公一：術後の免疫機能改善に対する漢方薬の有用性。現代東洋医学 14: 45-48, 1993.
- 漢方は面白い。日本医事新報 4505: 4-5, 2010.
- 佐々木一見。高島 健。北川一彦ほか：漢方薬による大腸癌術後免疫機能活性化と肝転移抑制効果について。Prog Med 12: 1652-1655, 1992.
- Iijima K, Sun S, Cyong JC, et al: Juzen-taiho-to, a Japanese herbal medicine, modulates type 1 and type 2 T cell responses in old BALB/c mice. Am J Chin Med 27: 191-203, 1999.
- Ohnishi Y, Fujii H, Hayakawa Y, et al: Oral administration of a Kampo (Japanese herbal) medicine Juzen-taiho-to inhibits liver metastasis of colon 26-L5 carcinoma cells. Jpn J Cancer Res 89: 206-213, 1998.
- Utsuyama M, Seidler H, Kitagawa M, et al: Immunological restoration and anti-tumor effect by Japanese herbal medicine in aged mice. Mech Ageing Dev 122: 341-352, 2001.
- 中島 泉：癌免疫賦活と漢方。癌治療への漢方の寄与。丸山孝士(編)。pp137-149。森田出版新社。東京。2003.
- Matsuo M, et al: Organ selectivity of Juzen-taiho-to and Ninjin-yoei-to in the expression of anti-metastatic efficacy. J Trad Med 19: 93-97, 2002.
- Tagami K, Niwa K, Lian Z, et al: Preventive Effect of Juzen-taiho-to on Endometrial Carcinogenesis in Mice is Based on Shimotsu-to Constituent. Biol Pharm Bull 27: 156-161, 2004.
- Onogi K, Niwa K, Tang L, et al: Inhibitory effects of Hachu-ekki-to on endometrial carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitrosourea and 17beta-estradiol in mice. Oncol Rep 16: 1343-1348, 2006.
- Lin J, Dong HF, Oppenheim JJ, et al: Effects of astragali radix on the growth of different cancer cell lines. World J Gastroenterol 9: 670-673, 2003.
- Kurashige S, Akuzawa Y, Endo F: Effects of astragali radix extract on carcinogenesis, cytokine production, and cytotoxicity in mice treated with a carcinogen, N-butyl-N'-butanolnitrosamine. Cancer Invest 17: 30-35, 1999.
- 日本東洋医学会：漢方治療におけるエビデンスレポート。日東洋医雑誌 56, 2005.
- 西田欣広。川野由紀枝。横原久司ほか：担癌患者における漢方治療と Interleukin 6 を用いた新しい評価。漢方と最新治療 19: 63-69, 2010.
- Takegawa Y, Ikushima H, Ozaki K, et al: Can Kampo therapy prolong the life of cancer patients? J Med Invest 55: 99-105, 2008.
- 西館敏彦。古畑智久。目黒 誠ほか：大腸癌術後補助療法における十全大補湯の有効性の検討(中間報告)。日本癌治療学会抄録集。2007.
- 佐々木一見。高坂 一。古畑智久ほか：癌化学療法と漢方診療。外科治療 97: 504-510, 2007.
- 佐々木一見。平田公一：漢方による転移性肝癌治療。癌医療への漢方の寄与。丸山孝士(編)。pp95-10。森田出版新社。東京。2003.
- 佐々木一見。高坂 一。平田公一：漢方薬による転移性肝癌の抑制。癌の臨床 48: 171-176, 2002.
- 佐々木一見。平田公一：転移性肝癌における漢方治療。肝疾患の漢方治療。別冊・医学のあゆみ。山内 浩。鶴谷敬市(編)。pp152-154。医歯薬出版。東京。1998.
- Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al: 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. Ann Surg Oncol 15: 2426-2432, 2008.
- Levine EA, Ronnett BM, Mansfield PF, et al: Overview of Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy for Peritoneal Dissemination of Appendiceal and Colorectal Neoplasms. ASCO 2008 Educational Book 153-159, 2008.
- Sasaki K, Ohno K, Harada K, et al: Can Kampo medicine prolong the life of metastatic colorectal cancer (MCRC) patients with chemotherapy? J Clin Oncol 27: (suppl. abstr e18120) 2009.

原発巣切除 versus 非切除 — 根治切除不能 Stage IV 大腸癌に対する治療方針 —

古畑 智久 沖田 憲司 西館 敏彦 久木田和晴
山口 洋志 木村 康利 水口 徹 平田 公一

要 旨

これまで、根治切除不能 Stage IV 大腸癌に対する治療方針は、まず原発巣の切除を行い、その後切除不能な病変を対象に化学療法を行うことが標準的とされてきた。しかし、最近の大腸癌に対する薬物療法の著しい進歩により、その治療方針は徐々に変化してきている。原発巣による症状を有している症例においては、現在においても原発巣切除が必要と考えられるが、無症状の症例においては、最新の化学療法を施行可能であれば、多くの場合、経過中に原発巣に対する処置を必要としないとの報告がある。5-FU、イリノテカン、オキサリプラチンの細胞障害性薬剤にベバシズマブ、セツキシマブといった分子標的治療薬を加えることにより転移巣のみならず、原発巣のコントロールも可能と考えられてきており、さらに著効例では根治切除可能となる場合もある。今後、切除不能 Stage IV 大腸癌に対する原発巣切除の意義について、論議されていくことが予測される。

Key Words : 大腸癌, Stage IV, 原発巣切除, 化学療法, 腹腔鏡下手術

緒 言

根治切除不能 Stage IV 大腸癌における原発巣切除の意義については、これまでの多くの議論がなされてきた。原発巣切除を先行させた場合、術後合併症などにより、化学療法の開始の遅れが懸念され、一方、化学療法を先行させた場合、治療中に原発巣による合併症が出現し、緊急的な処置を必要とする可能性が懸念される。原発巣による症状を有する場合は、切除を先行させるべきとの報告が多いが、症状を有しない場合の治療方針は、化学療法の進歩とともに徐々に変化してきているものと考えられる。本稿では、化学療法の進

歩とともに変化してきている原発巣切除の意義について文献的に解説する。

大腸癌に対する化学療法の変遷

2000年ころまでは、切除不能に対する化学療法は5-FU/ロイコボリンが中心であり生存期間の中央値は11~14カ月程度であった¹⁾。その後、イリノテカン、オキサリプラチンを加えたFOLFIRI, FOLFOXなどの多剤併用療法が報告され、生存期間の中央値は20ヶ月に達するまでに至った²⁻⁴⁾。5-FU、イリノテカン、オキサリプラチンの3種類の薬剤を最終的に全て使い切ることが、患者の生存期間の延長において重要と考えられるようになった⁵⁾。その後、腫瘍の血管新生阻害作用を有する抗VEGF抗体ベバシズマブ、腫瘍増殖に関連するシグナル伝達を阻害する抗EGFR抗体セ

札幌医科大学第1外科

本論文の要旨は、平成22年2月20日に行われた日本外科学会北海道地区生涯教育セミナーにおいて講演されたものである。

ツキシマブが登場し、これらを加えることによって生存期間の延長が認められている⁶⁻⁹⁾。この10年間に於ける化学療法の著しい進歩により、初診時には切除不能と考えられた症例が切除可能となり長期生存を得たとの報告や経過中に原発巣による症状をコントロールし得たとの報告がなされている¹⁰⁾。外科医はこの現状を十分に把握し、適切な時期に、適切な術式を選択することが求められていると思われる。原発巣切除の意義を論じる場合は、化学療法の変遷を時代背景として考慮することが必要であるので、本稿では①オキサリプラチン、イリノテカンを含まない化学療法を施行していた時期（Ox, IRI 登場以前）、②オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法を施行していた時期（Ox, IRI 登場以降）、③分子標的薬剤を加えた化学療法が施行可能となった時期（分子標的薬剤登場以降）の3つの時期に分けて解説していく。

Ox, IRI 登場以前

この時代の化学療法は、5-FUとロイコボリンの併用療法が中心であり、奏功率は30%程度と考えられる¹⁾。

Law ら¹¹⁾による報告は、1996年～1999年における原発巣による症状を有する根治切除不能 Stage IV 大腸癌症例を対象としている。これらの症例における予後に関わる因子として、原発巣の切除、腹膜播種、両葉の肝転移、化学療法が統計的に有意と解析されている。原発巣切除群と非切除群の生存期間中央値は、7.1ヶ月と4.0ヶ月であり、切除群で予後が良好であっ

た。しかし、切除後の周術期死亡率は6.7%と高率であり、腹膜播種のある症例や両葉の肝転移のある症例では、手術適応の判定は慎重にするべきであると述べている（表1）。

Konyalian ら¹²⁾は、1991年～2002年における根治切除不能 Stage IV 大腸癌の全症例を対象としている。原発巣切除を先行させた群（切除群）と原発巣切除を行わず化学療法などを施行し、必要に応じ人工肛門造設などを行った群（非切除群）に分けて解析している。平均生存期間の中央値は、切除群12.5ヶ月、非切除群4.6ヶ月で切除群において有意に良好であった（表1）。2群間における背景の差が考えられるが、年齢、CEA 値、血液生化学検査値については差を認めていなかった。著者は、診断時の症状の有無にかかわらず、Stage IV 大腸癌の診療において、原発巣切除は姑息的であっても必須と結論している。

Ox, IRI 登場以降

5-FU/ロイコボリンにオキサリプラチンもしくはイリノテカンを加える多剤併用療法の登場により奏功率は50～60%までにも上昇し、この時期を境に、大腸癌の治療戦略に大きな変化を認めた²⁻⁴⁾。

Muratore ら¹³⁾の報告は、2000～2004年における症状のない切除不能 Stage IV 大腸癌症例を対象に検討している。この報告の特徴は、全例に対し第一治療として化学療法を行い、治療レジメがFOLFOX6に統一されていることである。FOLFOX6の奏功率は68.6%であり、化学療法中に原発巣による合併症の発生率は8.6%であり、手術を要したのは、わずか2.8%と報告されている。また、化学療法後に根治切除可能となった症例は、42.9%に達している（表2）。以上より、無症状の症例においては、オキサリプラチンを使用した化学療法は第一治療法として安全な治療戦略である述べている。

表1 Ox, IRI 登場以前 原発巣切除、非切除の生存期間と術後成績

著者・発表年度	生存期間中央値	術後合併症発生率	周術期死亡率
Law ら	切除 7.1ヶ月	18.7%	6.7%
(2004年)	非切除 4.0ヶ月	16.7%	23.3%
Konyalian ら	切除 12.5ヶ月	19.4%	4.8%
(2006年)	非切除 4.6ヶ月	6.4%	6.4%

表2 Ox, IRI および分子標的薬剤登場以降化学療法後の根治切除施行率と原発巣による合併症発生率

著者・発表年度	化学療法レジメ(施行率)	分子標的薬剤の使用(施行率)	根治切除施行率	原発巣による合併症発生率
Muratore ら (2007年)	FOLFOX6 (100%)	なし	42.9%	8.6%
Poultsides ら (2009年)	FOLFOX (60%) FOLFTRI, IFL (40%)	ペニシズマブ 一次治療 (48.1%) 二次治療以降 (69.5%)	20.2%	11.2%

分子標的薬剤登場以降

分子標的薬剤は、これまで使用されてきた細胞障害性薬剤とは全く異なる作用機序であることから多くの治療レジメに上乘せ効果をもたらししている⁶⁻⁹⁾。

2009年に報告された Poultsides ら¹⁰⁾の検討では、2000～2006年の遠隔転移を伴う、閉塞、出血など原発巣による症状の無い Stage IV 大腸癌を対象にしている。第一治療として、オキサリプラチンもしくはイリノテカンを含むレジメの化学療法が行われており、約半数の症例にペバシズマブが使用されている。化学療法中に、原発巣による合併症の発生率は11.2%で、手術を必要とした症例はわずか7%と報告されている。また、化学療法後に根治切除が可能となった症例は20.2%にまで達していることから、今後、化学療法が根治切除のためのひとつのツールとして位置付けられることが考えられる(表2)。切除不能大腸癌に対して、原発巣切除を行わずに化学療法を第一治療とすることは、合理的な選択と思われるが、化学療法中に原発巣による合併症のために緊急もしくは準緊急的に手術を行った症例の12.5%に術後30日以内の死亡を認めていることから、化学療法中においては原発巣および全身状態を十分に把握し、手術のタイミングと術式の選択を誤らないことが肝要と思われる。

Stage IV 大腸癌に対する腹腔鏡下手術

腹腔鏡下大腸切除術は、低侵襲手術としてのコンセンサスは定着し、広く行われるようになってきた。Fukunaga ら¹⁴⁾は、Stage IV 大腸癌に対する腹腔鏡下手術の安全性に関する検討を行っている。Stage IV と Stage 0～Ⅲ 腹腔鏡下手術症例の2群に分けて解析しており、術中出血量、手術時間、術後合併症、開腹手術移行率において両群に差を認めないと報告している(表3)。腹腔鏡下手術は、術後在院日数や臓場への復帰までの期間を短縮させるとの報告¹⁵⁻¹⁶⁾もあるこ

表3 腹腔鏡下大腸切除における術中・術後成績

	Stage IV	Stage 0～Ⅲ
手術時間	189.0min	182.5min
術中出血量	95.0g	60.0g
開腹移行率	4.6%	2.7%
術後合併症発生率	12.3%	15.1%
術後死亡率	0.0%	0.0%

とからよりズムズな化学療法への移行が可能と考えられ、考慮すべき術式と思われる。この報告では、巨大な腫瘍、大腸閉塞、大腸穿孔、下部直腸癌、癌性腹水を認める症例などは除外しているため、全ての Stage IV 大腸癌における腹腔鏡下手術の安全性が確認されているわけではない。したがって、Stage IV 症例に対し腹腔鏡下手術を行う場合は、症例の選択に關して十分な検討を行うべきであると考えられる。

考 察

原発巣による症状としては、出血、腸閉塞が主であり、薬剤などによるコントロールは困難であり、切除が最も有効な対処法である。また、頻度は高くないものの、腫瘍部分の穿孔による腹膜炎は、致死率が高く重篤な病態である。したがって、症状を有する場合は、化学療法が進歩した現在においても、切除が原則と考えられる。その際、広範な肝転移、多量の腹水を認める症例や Performance status や栄養状態が不良な場合は、術後合併症や術後死亡率が高率であるため、手術を行うにあたっては、できるだけ低侵襲となるような術式を選択する必要がある。

原発巣による症状が無い場合、もしくは軽度の場合は、化学療法の進歩した現在では、原発巣の予防的切除の必要性については議論を要する。オキサリプラチン、イリノテカンを用いた多剤併用化学療法、さらには分子標的治療薬を加えた場合は、高い奏効率が得られるようになった。化学療法を第一治療として行った場合、治療中に原発巣による合併症の発生率は10%程度であり、多くの症例で手術を必要とすることはないと報告されている^{10,13)}。しかしながら、生存期間の比較においては、化学療法を第一治療とするより、予防的原発巣切除施行後、化学療法を行ったほうが予後良好とする報告が多い¹⁷⁾。これは、オキサリプラチンやイリノテカンを用いた化学療法を施行した症例においても報告されている結果である。手術症例に全身状態良好例が偏っているなどのバイアスによるものと考えもあるが、患者背景のケースマッチが行われた Galizia ら¹⁸⁾の報告においても切除を行った群において有意に生存期間が良好であった。予防的原発巣切除は化学療法開始を遅延させるが、予後に及ぼす影響は少ないと考えられる。生存期間の延長をエンドポイントとした場合、化学療法が進歩した現在においても、化学療法のみでは、原発巣切除と化学療法を組み合わせ