

表1 GFP導入非切除胆道癌の背景因子

因子	症例数 (n=31)
性別: 男/女	20 / 11
年齢 (range)	66.1 (39-87)
投与クール数 (range)	3 (1-16)
ECOG performance status : 0-1 / >2	18 / 13
腫瘍の局在	
肝内胆管癌	15
肝門部胆管癌	5
胆嚢癌	11
非切除因子 (重複あり)	
多発肝内転移	18 (58.1%)
遠隔リンパ節転移	19 (61.3%)
他臓器転移	6 (19.4%)
腹膜播種	5 (16.1%)
局所進展	7 (22.6%)

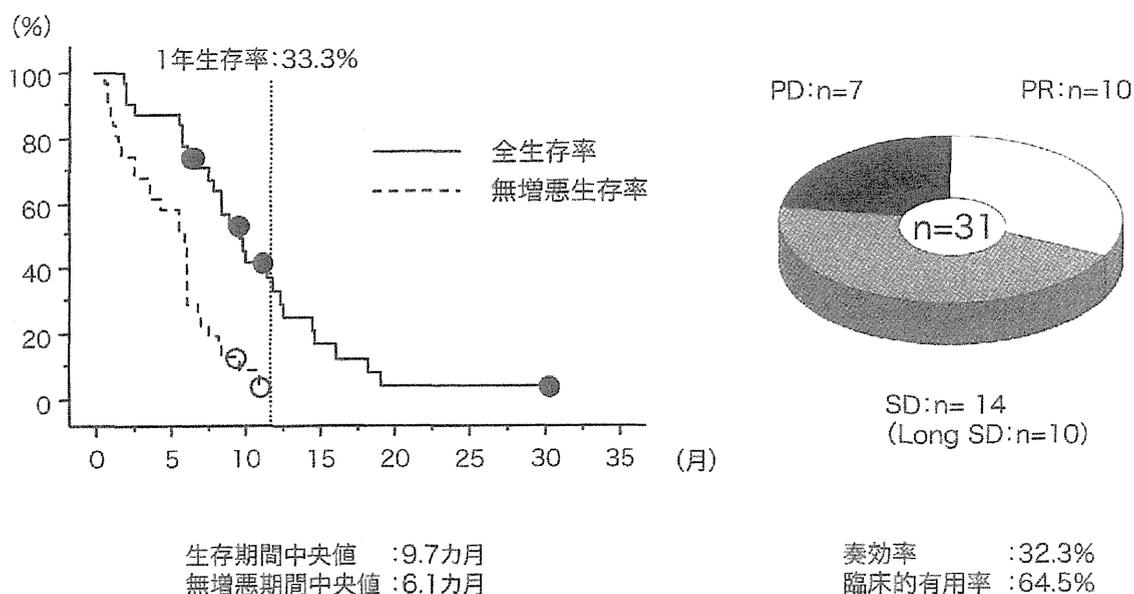


図2 GFP療法の効果 -非切除胆道癌全体-

2. 対象

根治切除不能と診断した未治療の非切除胆道癌31例を対象とした。背景因子を表1に示した。疾患の内訳は肝内胆管癌15例，肝門部胆管癌5例，胆嚢癌11例で，全例腫瘍生検や胆汁細胞診により悪性腫瘍の確定診断が得られている。性別は男性20例，女性11例で平均年齢66.1歳(39～87歳)，ECOG (Eastern

Cooperative Oncology Group) の performance statusは0-1 : >2が18 : 13で，比較的全身状態が低下した症例にも導入していた。

非切除因子は，症例ごとにも詳細を記述するが，全体としては肝転移18例，遠隔リンパ節転移19例，他臓器転移6例，腹膜播種5例，局所進展によるものが7例で，肝転移や遠隔リンパ節転移によるものが半数以上を占

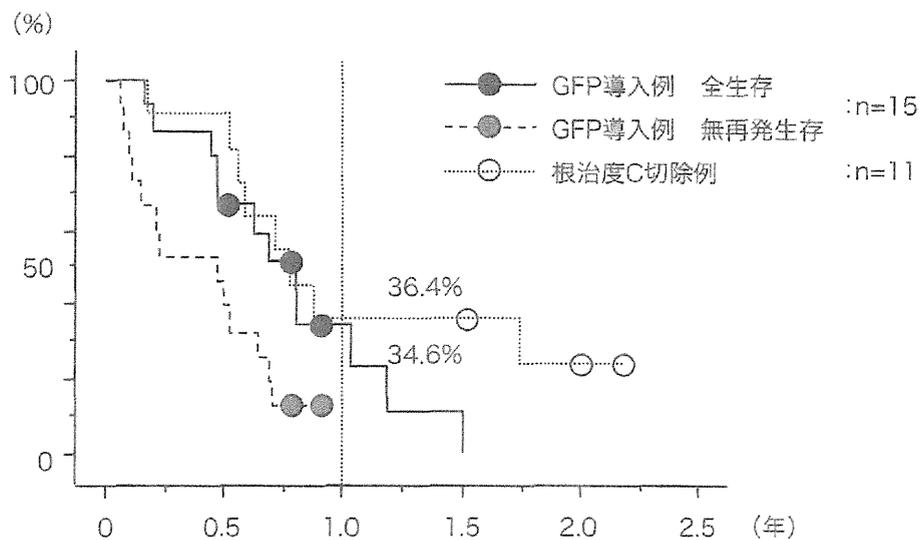


図3 GFP療法の効果-肝内胆管癌-

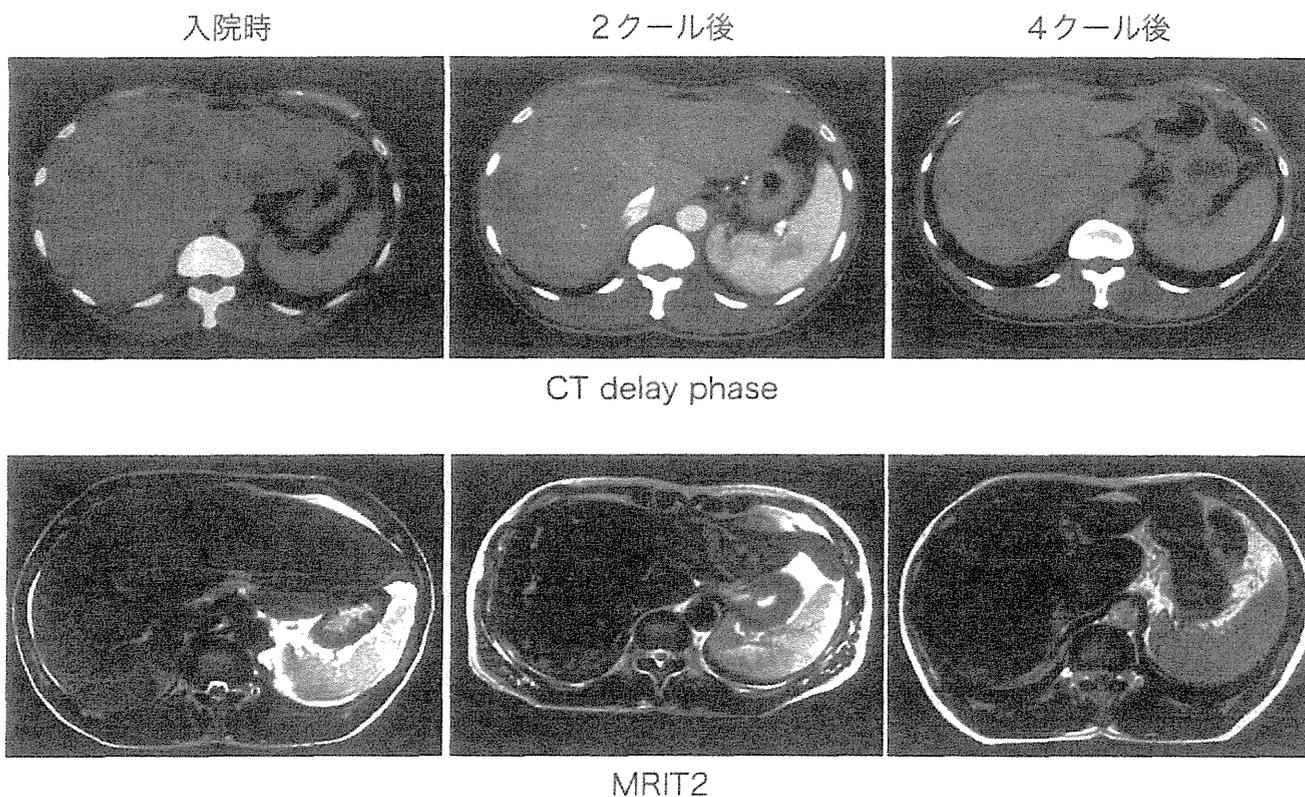


図4 肝内胆管癌における著効例

めていた。

3. 非切除胆道癌全体における治療効果

非切除胆道癌31例全体におけるGFP療法の効果はCR0例(0%), PR10例(32.3%), SD14例(45.2%), PD7例(22.6%)で、奏効率は32.3%, 臨床的有用率は64.5% (PR10

例+long SD10例)であった。1年生存率は33.3%で生存期間中央値9.7カ月, 無増悪期間中央値6.1カ月であった。

以下に腫瘍の局在によるGFP療法の効果の検討を示す。

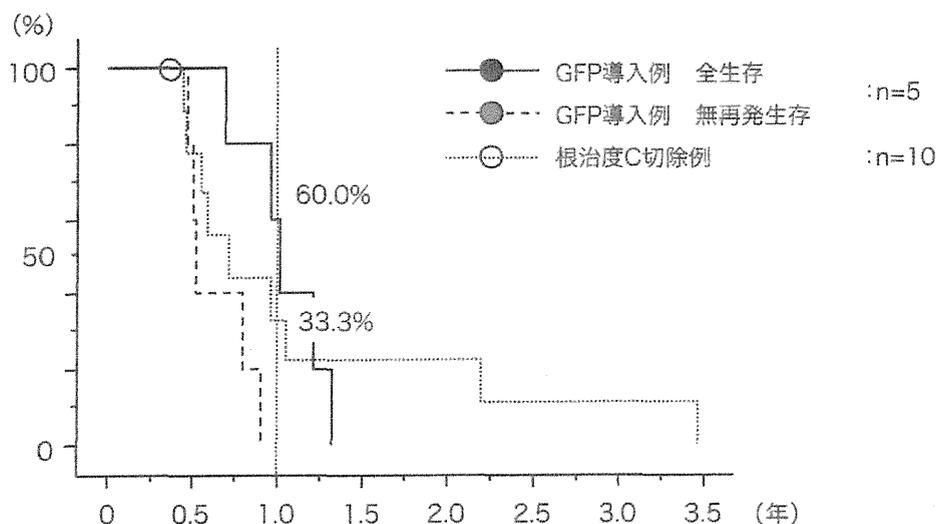


図5 GFP療法の効果-肝門部胆管癌-

a) 肝内胆管癌に対する効果

肝内胆管癌15例における非切除因子は多発肝内転移7例(46.7%)，大動脈周囲リンパ節転移9例(60%)，他臓器転移5例(33.3%)，腹膜播種5例(33.3%)，他臓器浸潤2例(13.3%)であった。奏効率は26.7%，臨床的有用率は53.3%で，1年生存率は34.6%，生存期間中央値9.6カ月，無憎悪生存期間中央値5.6カ月であった。同時期に施行した根治度C切除例と比較したところ，1年生存率はほぼ同等で良好な成績であった。しかしながら切除例では2年以上の生存例と2例認め長期予後が期待できるのに対し，GFP療法のみでは2年以上の生存を認めなかった。

非切除肝内胆管癌の著効例を図4に示す。50歳代の男性で肝全体をび慢性に占拠し，肝不全兆候をも示す肝内胆管癌を認めた。GFP療法2クール終了後に腫瘍病変が肝外側区域・後区域に認められるのみとなったため，FP動注療法に変更し，さらに入院レジメンにて2クール追加した。一時的に腫瘍は肝後区域のみとなったもののGFP療法導入1年頃より腫瘍マーカーの上昇とともに肺・骨転移を認め，結局18カ月の生存にとどまった。

この症例の経験により，非切除胆道癌に対しては化学療法単独で根治が得られないことを再確認し，根治切除可能と判断した時点で積極的に外科切除を導入する方針としている。

b) 肝門部胆管癌に対する効果

肝門部胆管癌は5例と少数例の検討にとどまるが，全例局所過進展症例で遠隔リンパ節転移を3例(60%)に認めた。奏効率は20%，臨床的有用率は100%で，1年生存率は60.0%，生存期間中央値12.2カ月，無憎悪生存期間中央値6.3カ月であった。同時期に施行された根治度C切除例との比較でも，1年生存率は良好であった。しかし肝内型胆管癌と同様に切除例では2年以上の長期生存例が2例存在するのに対し，GFP療法導入症例の最長生存期間は15カ月にとどまっている。

特に肝外胆管癌では主腫瘍の局所進展など縮小率の評価が困難で，外科切除導入に向けた適応確立のためのmodalityを検討する必要がある。

c) 胆嚢癌に対する効果

胆嚢癌11例における非切除因子は多発肝内転移11例(100%)，大動脈周囲リンパ節転移7例(63.6%)，他臓器転移1例(9.1%)，腹

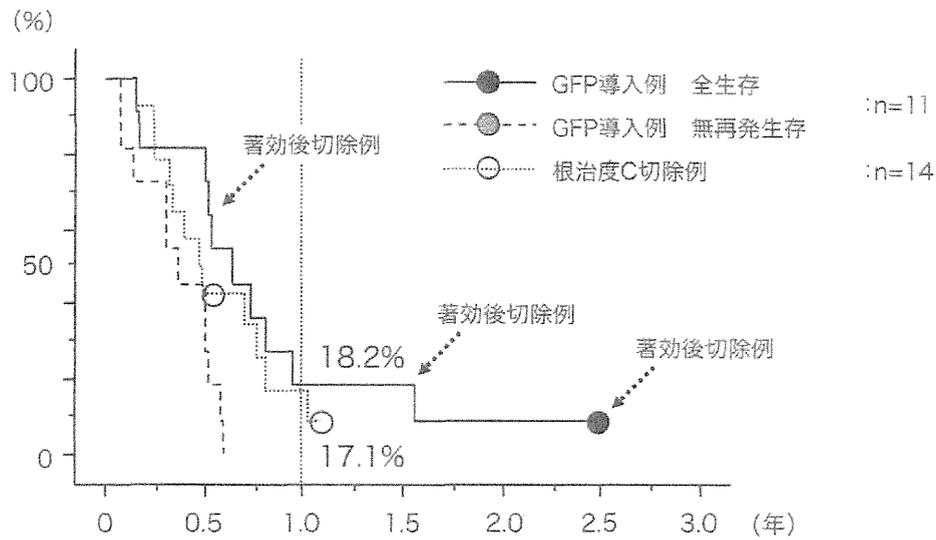


図6 GFP療法の効果-胆嚢癌-

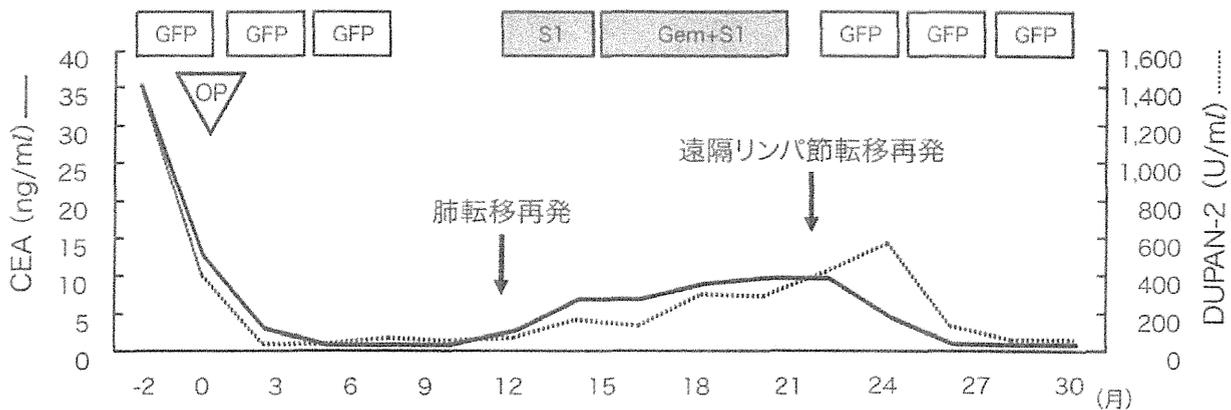
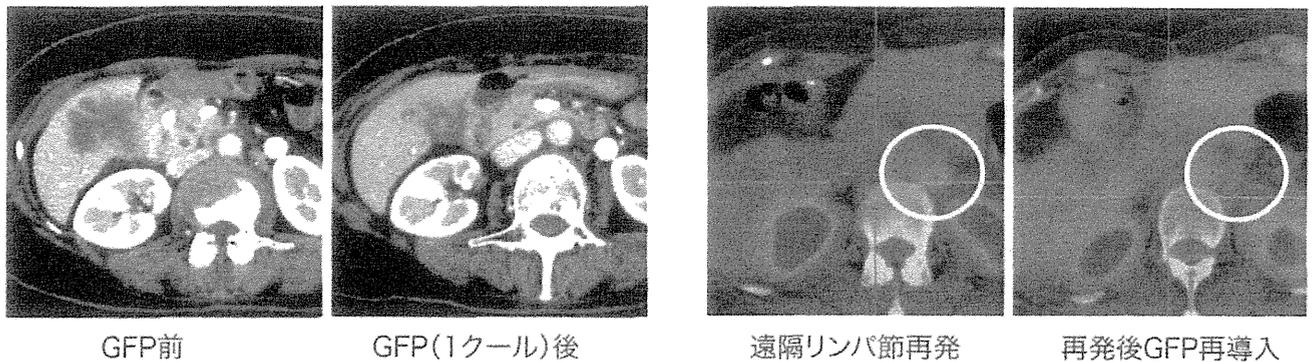


図7 胆嚢癌における著効例

膜播種0例(0%), 他臓器浸潤2例(13.3%)であった。奏効率は45.5%, 臨床的有用率は63.3%で, 他の胆道癌と比較して腫瘍縮小率が高く11例中3例に根治切除が導入可能であった。しかしながら1年生存率は18.2%にとどまり生存期間中央値8.7カ月, 無増悪生

存期間中央値4.4カ月と高い奏効率にもかかわらず, 無増悪期間が他の胆道癌と比較して短いことが, 生存余命に寄与していない要因と思われた。同時期に施行された根治度C切除例と比較したところ, 1年生存率はほぼ同等で, GFP療法著効後外科切除導入により2

表2 胆道癌の独立予後規定因子(徳島大学)

	因子		Hazard Ratio	p値
肝内胆管癌(n=40)	根治度	C / A, B	3.636	0.018
	リンパ節転移	+ / -	3.538	0.017
	肝内転移	+ / -	3.734	0.014
肝門部胆管癌(n=43)	根治度	C / A, B	4.100	0.046
胆嚢癌(n=52)	根治度	C / A, B	15.63	<0.0001
	リンパ節転移	+ / -	9.615	0.002
	静脈浸潤	+ / -	3.641	0.018

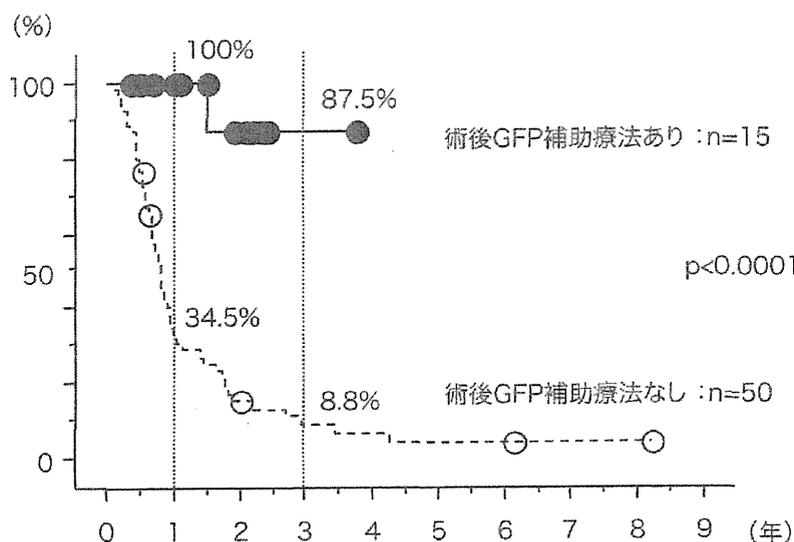


図8 GFP療法の効果-独立予後規定因子(+)症例-

年以上長期生存例も認めている。

著効した胆嚢癌の1例を図7に示す。50歳の女性で肝内転移浸潤を伴い、さらに十二指腸浸潤、大動脈リンパ節転移を認めた。1クール終了後、腫瘍の著明な縮小と著明な腫瘍マーカーの低下と認め、根治切除術(肝S4a+5区域切除、2群リンパ節郭清+大動脈周囲リンパ節郭清)を導入した。術後再発予防のためGFP療法をさらに2クール追加し外来経過観察とした。術後1年で肺転移再発を認めたため、S-1・GEMによる化学療法を導入したが、効果なく遠隔リンパ節(右鎖骨下リンパ節、大動脈周囲リンパ節)転移再発も出現したため、再度GFP療法を導入すること

とした。導入後3クールにて腫瘍の消失とともに腫瘍マーカーの正常化が得られたため、現在外来レジメンにて経過観察中である。

このように胆嚢癌に対するGFP療法は高い奏効率に比し、腫瘍の制御期間が比較的短いことから、比較的早い段階で根治切除のタイミングをはかることが重要と思われる。

3 術後補助療法としてのGFP療法の可能性

さきに述べたように、胆道癌は外科切除を導入しても、根治切除率がそれほど高くないことや、根治切除症例においても再発率が高いことが切除例における生存率低下の要因と

表3 切除不能胆道癌に対する化学療法

レジメン	著者	奏効率(%)	生存期間中央値(月)	1年生存率(%)
GEM ¹⁰⁾	Okusaka T	17.5	7.6	25.5
S-1 ¹¹⁾	Furuse J	35.0	9.4	32.5
GEM+S-1 ¹²⁾	Sasaki T	34.3	11.6	44.4
GEM+S-1 ¹³⁾	Kanai M	30.4	12.7	52.0
GEM+CDDP (ABC-01) ¹⁴⁾	Valle JW	27.8	8.0	19.0
GEM+CDDP ¹⁵⁾	Okusaka T	19.5	11.2	39.0
GEM+FP (GFP) ¹⁶⁾	Yamashita Y	33.3	18.8	57.5
GEM+FP (GFP)	Our data	32.3	9.7	33.3

思われる。このため非根治切除症例だけでなく、再発の可能性の高い症例には積極的に術後補助療法を導入すべきである。胆管癌の根治切除例に対する術後GEM投与に有用性についてはBCAT (Bile Duct Cancer Adjuvant Trial)がすでに症例集積を終了しており、その結果が期待されるが、われわれはそれ以外の症例において、特に独立予後規定因子を有する症例には術後補助療法として積極的にGFP療法を導入することとしている。

当科における胆道癌における独立予後規定因子を表2に示す。肝内胆管癌では根治度・リンパ節転移・肝内転移、肝門部胆管癌では根治度、胆嚢癌では根治度・リンパ節転移、静脈浸潤が同定されている。これらの症例に対する術後GFP補助化学療法導入の有無による生存曲線の比較を図8に示した。GFP導入症例の経過観察期間が短いものの、有意に生存期間の延長を認めている。今後長期的な予後評価により、術後補助療法としての有用性が期待される。

4 胆道癌に対する化学療法の知見

本稿では当科における非切除胆道癌に対するGFP療法の効果について供覧した。以前は非切除胆道癌に対する化学療法は5-FU

を中心とした多剤併用療法が多用された^{6~9)}が、標準化学療法の確立には至らなかった。現在ではGEMやS-1などの新規抗癌剤が保険収載されたことにより、最も有効な標準治療が模索されている。特に胆道癌治療のKey Drugと考えられるGEM、S-1、CDDPによる併用療法の報告例を表3にまとめた。多剤併用療法としてGEM+S-1、GEM+CDDPなどが有力視され、その奏効率は19.5~34.4%で1年生存率も19.0~52.0%と報告されている。一方、Yamashitaらの報告したGFP療法は奏効率33.3%と他の併用療法と同等であるにも関わらず、1年生存率が57.5%と最も良好な成績を得ている。この最大の要因は外科切除の積極的導入であり、非切除胆道癌21例中3例の胆嚢癌著高齢に対し根治切除を導入している。われわれのシリーズにおいても胆嚢癌の奏効率は他の胆道癌と比較し高率で、外科切除導入が可能で、この点においてほど同様の結果となっている。これらを考慮すると、GFP療法は非切除胆道癌の予後を向上するが、GFP療法単独での治療には限界があり、外科切除を導入できるか否かが(特に胆嚢癌)、さらなる長期生存獲得への必要条件であると思われた。今後は非切除胆道癌全体における化学療法後外科切除の適応確立やタイ

ミングについても検討する必要があると思われる。

5 おわりに

当科における非切除胆道癌に対するGFP療法の効果について検討した。GFP療法により予後向上の可能性が開けると思われるが、長期生存例や根治例を獲得するためには積極的な外科切除を導入する必要がある。今後は化学療法後外科切除の適応確立やタイミングについて検討すると同時に、切除例における術後補助療法の確立や、分子標的薬の可能性などの問題をクリアしていく必要もあると思われる。

文 献

- 1) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会・編：胆道癌診療ガイドライン [第一版] 医学図書出版株式会社。東京，2007
- 2) Miyakawa S, Ishihara S, Horiguchi A et al : Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 16 : 1-7, 2009
- 3) 日本肝癌研究会追跡調査委員会。第18回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004~2005)
- 4) Morine Y, Shimada M, Ikegami T et al : Usefulness of gemcitabine combined with 5-fluorouracil and cisplatin (GFP) in patients for unresectable biliary carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 56 : 307-312, 2009
- 5) Yamashita Y, Taketomi A, Fukuzawa K et al : Gemcitabine combined with 5-fluorouracil and cisplatin (GFP) in patients with advanced biliary tree cancers: a pilot study. *Anticancer Res* 26 : 771-775, 2006
- 6) Takada T, Amano H, Yasuda H et al : Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 95 : 1685-1695, 2002
- 7) Glimelius B, Hoffrnan K, Sjoden PO et al : Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7 : 593-600, 1996
- 8) Patt YZ, Jones DV Jr, Hoque A et al : Phase I trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 14 : 2311-2315, 1996
- 9) Raderer M, Hejna MH, Valencak JB et al : Two consecutive Phase II study of 5fluorouracil / leucovorin / mitomycin C and of gemchabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology* 56 : 177-180, 1999
- 10) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A et al : Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 57 : 647-653, 2006
- 11) Furuse J, Okusaka T, Boku N et al : S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 62 : 849-855, 2008
- 12) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y et al : Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65 : 1101-1107, 2010
- 13) Kanai M, Yoshimura K, Tsumura T et al : A multi-institution phase II study of gemcitabine/S-1 combination chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 Sep 2. [Epub ahead of print]
- 14) Valle JW, Wasan H, Johnson P et al : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study - The UK ABC-01 Study *Br J Cancer* 101 : 621-627, 2009
- 15) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 103 : 469-474, 2010
- 16) Yamashita Y, Taketomi A, Itoh S et al : Phase II trial of gemcitabine combined with 5-fluorouracil and cisplatin (GFP) chemotherapy in patients with advanced biliary tree cancers. *Jpn J Clin Oncol* 40 : 24-28, 2010

特

…………… 結腸・直腸癌の肺・肝転移に対する治療戦略 ……………

集

切除不能大腸癌肝転移に対する強力な新規抗癌剤・ 分子標的剤の試み：根治切除を目指して

宇都宮 徹*¹ 島田 光生*¹ 居村 暁*¹ 森根 裕二*¹
池本 哲也*¹ 森 大樹*¹ 花岡 潤*¹ 金本 真美*¹
岩橋 衆一*¹ 斉藤 裕*¹ 浅野間 理仁*¹ 山田 眞一郎*¹

Aggressive Treatment Using FOLFOXILI Plus Bevacizumab for Primarily Non-Resectable Colorectal Liver Metastasis—Possibility of Cure Hepatic Resection: Utsunomiya T*¹, Shimada M*¹, Imura S*¹, Morine Y*¹, Ikemoto T*¹, Mori H*¹, Hanaoka J*¹, Iwahashi S*¹, Saito Y*¹, Asanoma M*¹ and Yamada S*¹ (*¹Department of Surgery, The University of Tokushima)

Objective: We evaluated the effects of our aggressive regimen consisting of FOLFOXILI plus bevacizumab (Bev) for primarily non-resectable colorectal liver metastasis. We also examined the influence of Bev on liver injury due to oxaliplatin-based chemotherapy. **Patients and Methods:** 1) Clinical study: Forty-nine patients with advanced colorectal liver metastasis who received chemotherapy were included in this study. Clinicopathological factors, including patient's prognosis, were investigated. 2) Basic study: Rats were divided into the 2 groups; hepatectomy (Hx) alone and Hx + Bev group. The rats were pretreated with Bev (5 mg/kg) 7 days before Hx. The following parameters were evaluated: liver function tests (AST, ALT, T-Bil) and liver weight to body weight (Lw/Bw) ratio. **Results:** 1) Among the 39 patients treated with oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy since 2004, 12 patients could undergo Hx (rate of conversion to resectable liver metastases: 31%). Survival rate in these 12 patients, especially the 8 patients received curative Hx, was better than that in those with chemotherapy alone. The rate of sinusoidal dilatation was reduced in the patients received chemotherapy with Bev compared to the chemotherapy without Bev. Serum hyaluronic acid levels tended to be decreased in the patients treated with chemotherapy with Bev. 2) In the 90% Hx model, the results of liver function tests were significantly improved and Lw/Bw ratio was significantly increased by Bev administration. **Conclusion:** Our aggressive chemotherapy regimen provided the high rate of conversion to resectable liver metastases and good patient's prognosis. Furthermore, combined use of Bev may protect against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastasis.

Key words: FOLFOXILI, Advanced colorectal liver metastasis, Oxaliplatin-based chemotherapy, Conversion, Sinusoidal dilatation

Jpn J Cancer Clin 56(11): 811~818, 2010

はじめに

大腸癌肝転移に対する外科的手術は長期予後の改善が期待できる唯一の治療法である。大腸癌肝

転移切除後の5年生存率は30~50%、10年生存率は約25%^{1,2)}であり、積極的な手術適応の拡大により予後不良例といえども長期予後の得られる症例を経験する。しかしながら高度進行大腸癌肝転移症例の場合では、これまで一般に手術適応とはならなかった。一方、近年の化学療法法の進歩は目覚ましく、bevacizumabやcetuxmabといった

*1 徳島大学医学部消化器・移植外科

分子標的薬を含めた新規抗癌剤の導入により切除不能の高度進行大腸癌肝転移症例であっても化学療法のみで20カ月を超える生存期間中央値が得られるようになった³⁾。これに伴い新規化学療法の背景肝への影響について注目されるようになった。特に、FOLFILI レジメンでは yellow liver とよばれる脂肪性肝炎が、FOLFOX レジメンでは blue liver とよばれる類洞拡張が特徴とされ注意が必要である。

われわれの施設でも以前より大腸癌肝転移に対しては、個数や大きさに拘わらず治癒切除可能であれば積極的に肝切除を選択し、肉眼的根治を目指している。すなわち根治的切除が可能であるか否かが最も重要な予後因子と考え、化学療法著効後の肝切除においても同様の基準で肝切除の適応を決定している。今回、切除不能の高度進行大腸癌肝転移症例に対し、化学療法著効後肝切除の意義および背景肝への影響について検討した。

1 対象と方法

1) 化学療法著効後肝切除の意義

当科における1994年以後の大腸癌肝転移は158例。このうち診断時に切除不能であったのは72例であり、化学療法を施行したのは49例であった。化学療法の内訳は、5-fluorouracil (5-FU) を中心とした従来の化学療法が10例、2004年以後のFOLFOX や FOLFIRI を中心とする新規化学療法が39例であった。このうち化学療法が著効し、肝切除可能となったのは12例であった。さらに8例に根治切除が施行されていた。化学療法後肝切除群12例と化学療法のみ群37例および同時期の治癒切除群60例の予後を含む臨床病理学的因子を比較した。

2) 化学療法の背景肝に与える影響

1) 臨床的検討

Bevacizumab の化学療法後肝傷害への影響についてオキサリプラチンを基本とした化学療法施行10例を対象に肝機能などの血液検査と病理所見を比較検討した。②基礎的検討：ラット70%および90%肝切除モデルを用いて、bevacizu-

mab (5 mg/kg) 投与の肝再生への影響を肝機能検査、肝体重比 (肝再生率) にて評価した。

2 結果

1) 化学療法著効後肝切除の意義

まず、化学療法後の肝切除率をみてみると、1994年から2003年の5-FUを中心とした従来の化学療法を行った10例の中で肝切除可能となった症例は認めなかった。一方、2004年以後のFOLFOX や FOLFIRI を中心とした新規化学療法を行った39例においては12例で肝切除可能となり、肝切除導入率は31%(12/39)であった。なお、この間 Bevacizumab 併用 FOLFOXILI (FOLFIRI+オキサリプラチン) 療法といった強力な化学療法を導入した。肝切除可能となった12例の化学療法レジメンの内訳は、mFOLFOX-6:5例(2例は Bevacizumab 併用)、Bevacizumab 併用 FOLFOXIRI:5例、IRIS:1例、IFL:1例であった。

肝切除可能となった12例と肝切除の導入ができなかった非肝切除27例の背景因子の比較では、非肝切除例でGrade分類BまたはCが有意に高頻度であった他は、年齢、性、腫瘍個数や大きさ、分化度などで両群間に有意差を認めなかった(表1)。化学療法の効果判定は、初回は2コース終了後で、その後は4コース終了毎に定期的に腫瘍マーカーおよびCTなどの画像診断により行い、手術可能と判断した時点で肝切除術を行う方針とした。

前述のように、われわれは現行で最も強力な化学療法のひとつと考えられる Bevacizumab 併用 FOLFOXILI 療法を行っているが、まずは本療法を行っていない7例の臨床経過を示す(図1a)。肝切除前レジメンの7例中5例はmFOLFOX6であり、化学療法から肝切除可能となるまで、5~27コース(平均:約15コース)を要している。2例に Bevacizumab が併用されており、7例とも Partial response (PR) となった結果、肝切除が導入されている。肝切除術式は部分切除から肝葉切除まで様々であり、3例ではマイクロ波凝固療法が併用されている。また、肝切除前の休業期間

表1 患者背景因子の比較

因子	肝切除群 (n=12)	非肝切除群 (n=27)	P値
年齢 (60歳未満/以上)	6/6	12/15	NS
性別(男/女)	8/4	13/14	NS
転移時期 (同時/異時)	8/4	22/5	NS
個数 (5個未満/以上)	7/5	10/17	NS
大きさ (5cm未満/以上)	8/4	16/11	NS
個数×大きさ (30未満/以上)	9/3	14/13	NS
H分類 (H1/H2, 3)	4/8	8/19	NS
Grade分類 (A/B, C)	5/7	2/25	P<0.01
原発巣 (大腸/直腸)	8/4	16/11	NS
分化度 (低分化型/その他)	1/11	1/26	NS
Bevacizumab併用 (なし/あり)	4/8	12/15	NS

は、Bevacizumab併用例で4~8週間(平均:約6週間)、非併用例で2~8週間(平均:約4週間)であった。一方、Bevacizumab併用FOLFOXILI療法を行った5例では、化学療法から5~26コース(平均:約6コース)で肝切除可能となった。肝切除前の休薬期間は、4~8週間(平均:約6週間)であった。case 8, case 9, case 11のように、わずか6コースで肝切除可能となっており、さらにcase 10, case 12のように、2nd line, 3rd lineにおいても積極的に本レジメンを導入することで肝切除へのconversionが可能となった症例も認めた(図1b)。

化学療法後肝切除例の長期予後をみると、まず12例全体(図2a)ではbest supportive careのみの非治療例と比較し有意に良好であるものの、化学療法のみ37例との比較では3年目以後はほぼ同等となり両群間で有意差を認めなかった(P=0.14)。しかし根治切除が可能であった8例(図2b)では3年生存率が70%を超えており症例数が少ないものの良好な予後が期待され、同時期の初回治癒切除症例に匹敵する成績であった(図2c)。

2 化学療法の背景肝に与える影響

1) 臨床的検討

背景肝組織像ではmFOLFOX6の1例、Bevacizumab併用FOLFOXILIの1例に軽度類洞拡張(Grade 1)、IRISの1例にGrade 2の脂肪変性が見られた。オキサリプラチンを基本とした化学療法を行った10例について病理組織学的に評価したところ3例に類洞拡張を認めていた。その内訳では、bevacizumabを併用しなかった3例中2例(67%)に類洞拡張を認めたのに対し、併用した7例では1例(14%)に類洞拡張を認めるのみであった(図3)。このことよりbevacizumabを併用することでFOLFOX療法などによる類洞拡張は軽減すると考えられた。同様に血液検査にてbevacizumabの併用群と非併用群で比較を行ったところ、alanine aminotransferase (ALT) (P=0.45)、プロトロンビン時間(P=0.21)、血小板数(P=0.84)、アルブミン値(P=0.59)などでは両群間に有意差を認めなかったが、ヒアルロン酸においてはbevacizumab併用群では基準値内(50 ng/mL以下)に抑えられており、bevacizumab併用により内皮障害が軽減される可能性が考えられた(P=0.16)。一方、線維化マーカーであるIV型コラーゲン(P=0.87)に関しては両群間で有意差を認めなかった。

2) 基礎的検討

ラットにbevacizumab (5 mg/kg)を投与し、7日目に70%および90%肝切除を行った。24時間後に血液および肝組織を採取し、bevacizumab非投与群と肝再生への影響を比較検討した。70%肝切除モデルにおいては、aspartate aminotransferase (AST)、ALT、総ビリルビン値、肝体重比いずれも両群間で有意差を認めなかったが、90%肝切除モデルにおいては、bevacizumab投与群において有意にAST、ALT値が低値であり、肝再生を示す肝体重比が有意に高値であった。すなわちbevacizumab投与は大量肝切除後の肝傷害をむしろ軽減し肝再生を促進すると考えられた。

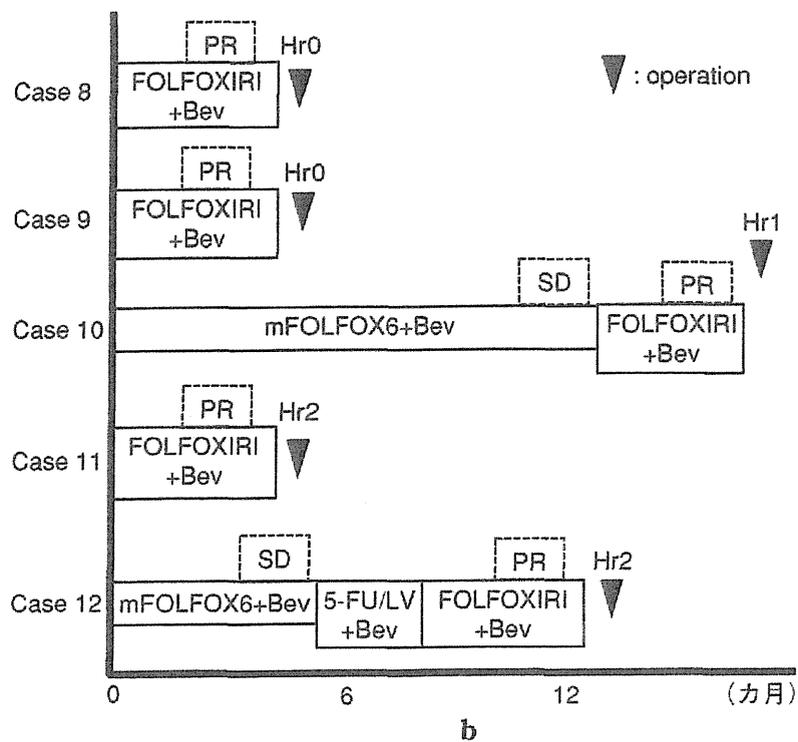
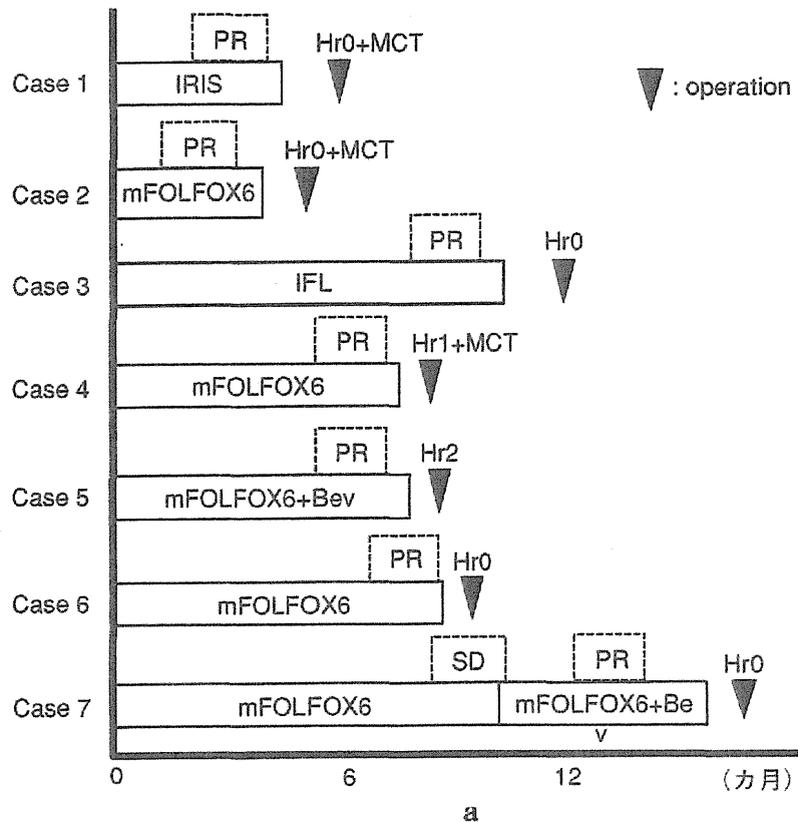


図1

- a: 臨床経過 (Bevacizumab 併用 FOLFOXILI 療法施行例を除く 7 例)
 PR : partial response, SD : stable disease, Bev : Bevacizumab,
 Hr0 : 肝部分切除術, Hr1 : 1 区域切除術, 2 区域切除術, MCT :
 microwave coagulation therapy
- b: 臨床経過 (Bevacizumab 併用 FOLFOXILI 療法施行 5 例)
 PR : partial response, SD : stable disease, Bev : Bevacizumab,
 Hr0 : 肝部分切除術, Hr1 : 1 区域切除術, 2 区域切除術

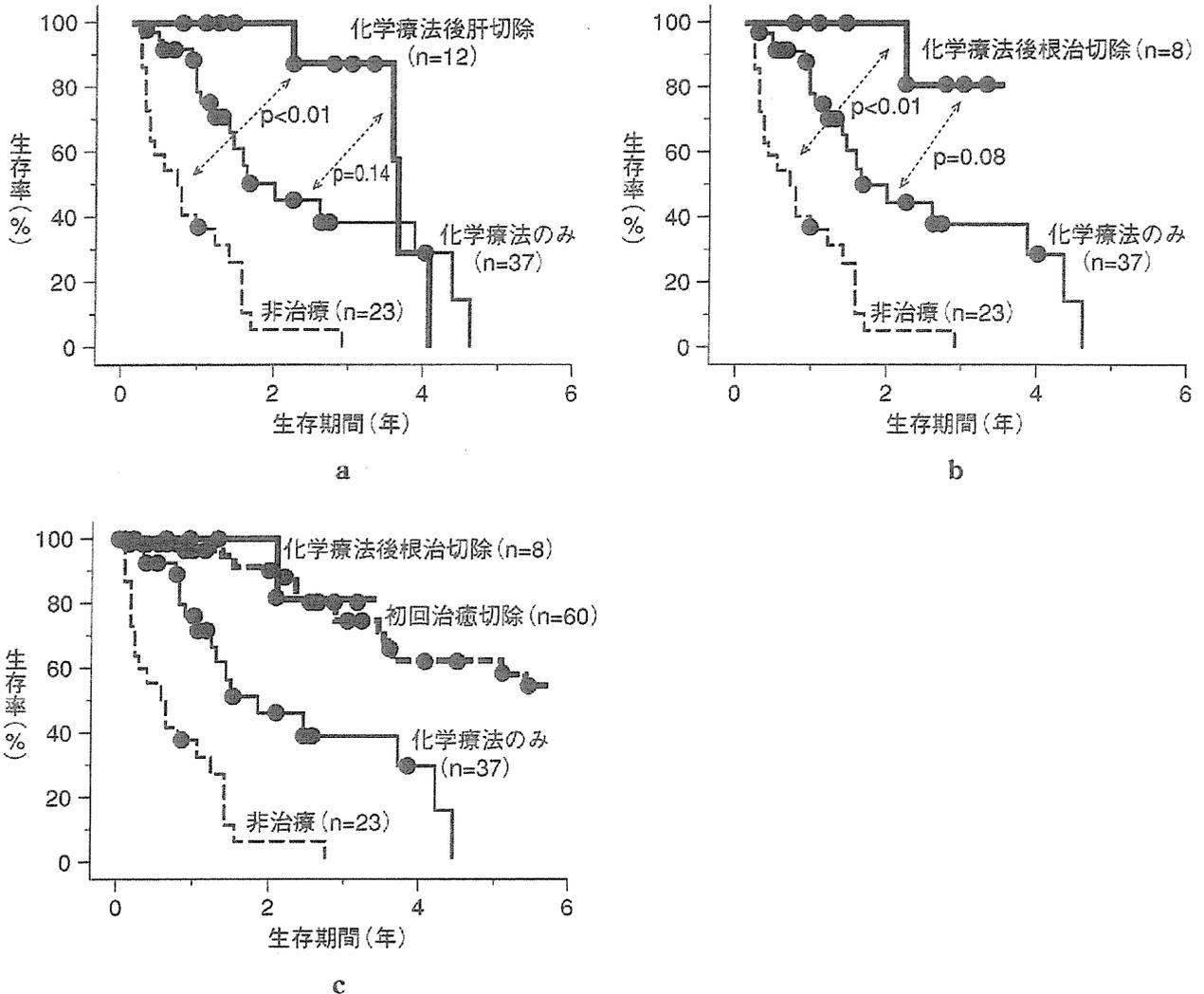


図2 治療法別生存率の比較

- a: 化学療法後肝切除 12 例の予後
- b: 化学療法後根治切除 8 例の予後
- c: 化学療法後根治切除 8 例と初回治癒切除例の予後

3 ● 結果のまとめ

1. 現行の化学療法導入後は肝切除率が 31% に増加した。
2. 化学療法後根治切除症例の予後は初回治癒切除症例とほぼ同等であった。
3. bevacizumab 併用例では、肝の組織学的な類洞拡張は軽度で、血清ヒアルロン酸は低値の傾向であった。
4. ラット肝切除モデルを用いた基礎的検討でも、bevacizumab の投与は肝再生を抑制せず、むしろ肝傷害を軽減した。

4 ● 考 察

当科では、2004 年に切除不能の進行大腸癌肝転移例に対して FOLFOX や FOLFIRI を中心とする新規化学療法を開始後 31% の肝切除率を得ている。中でも肝転移のみをターゲットとして Bevacizumab 併用 FOLFOXILI 療法を施行した 5 例の肝切除導入率は 100% で、Bevacizumab 併用 mFOLFOX6 で SD であった症例も肝切除へ conversion できた。また現在のところこれら 5 例の全例が生存中であり良好な成績を得ている。FOLFOXILI 療法に関しては、第 2 相試験で既にその安全性と有効性が報告されている^{4,5)}。さら

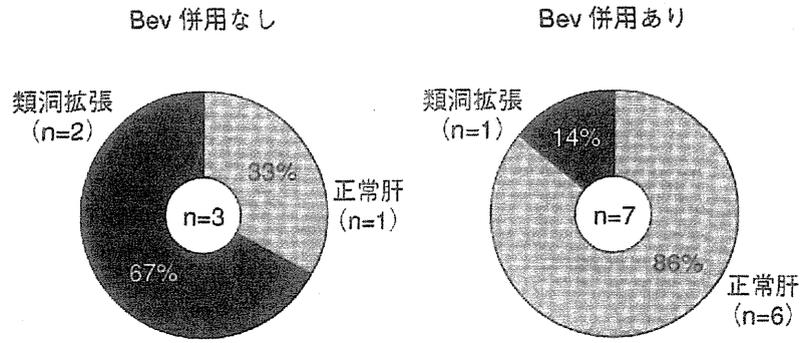


図3 Bevacizumabの化学療法後肝傷害への影響(病理診断)
オキサリプラチンを基本とした化学療法施行10例の病理診断

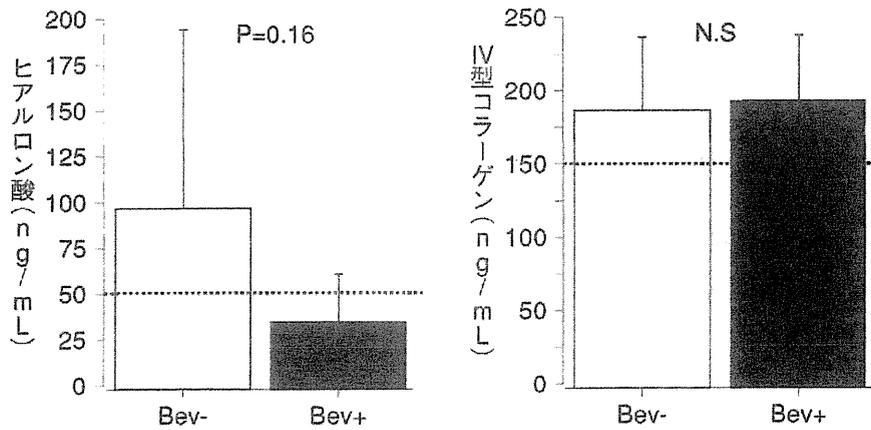


図4 Bevacizumabの化学療法後肝傷害への影響(血液検査)
Bev- : bevacizumab 併用なし, Bev+ : bevacizumab 併用あり.

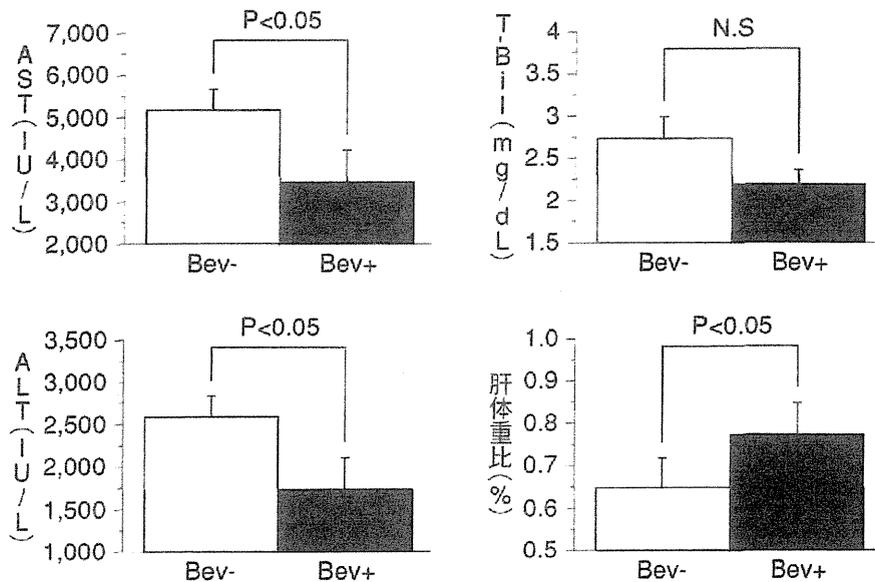


図5 ラット90%肝切除モデルにおける基礎的検討
Bevacizumab投与の有無による肝機能および肝体重比の比較(24時間後)
Bev- : Bevacizumab投与なし, Bev+ : Bevacizumab投与あり.

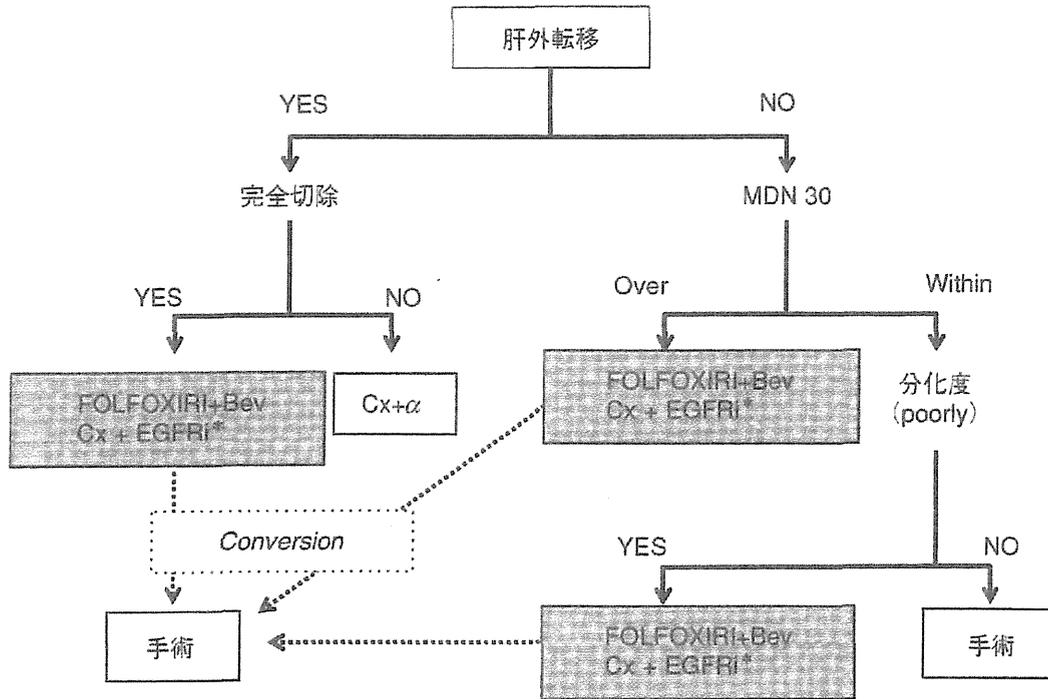


図6 大腸癌肝転移に対する治療戦略

MDN 最大腫瘍径+腫瘍個数, Cx : chemotherapy, EGFRi : epidermal growth factor receptor inhibitor, *K-ras wild type

に FOLFIRI とのランダム比較試験にてその優位性も報告されている⁶⁾。その後 FOLFOXILI と Bevacizumab の併用に関しても第2相試験が行われ、FOLFOXILI 単独でみられなかったような新たな副作用の出現は認めないことや有効性 (Response rate: 77%, Disease control rate: 100%) が最近報告された⁷⁾。また、切除不能大腸癌肝転移 196 例に対して FOLFOXILI 療法を行った結果 37 例 (19%) に R0 切除が可能となり、これら 37 例の予後は非切除例と比較し有意に良好であったとの報告もある⁸⁾。当科での経験ではさらに良い結果も伺われるが、症例数が 5 例と少なく観察期間も 3 年以内であり、今後の症例数の蓄積と観察期間の延長が必要である。

Bevacizumab の併用が化学療法による肝傷害に与える影響に関しては、Ribero らが、むしろ肝傷害を軽減すると報告している⁹⁾。彼らは、大腸癌肝転移 105 例に対して 5-FU とオキサリプラチンによる化学療法を行い、62 例の Bevacizumab 併用例と 43 例の非併用例を比較した。類洞拡張の頻度は、全体では併用例 27.4%、非併用例 53.5% であり、Grade 2~3 の高度傷害例に限

っても併用例 8.1%、非併用例 27.9% と有意に併用例で低率であった。Bevacizumab の併用が類洞拡張の頻度を低下させる機序は現在なお不明であるが、血管内皮細胞から過剰産生された活性酸素や matrix metalloproteinase (MMP) - 2 や MMP-9 の抑制が示唆されている⁹⁾。さらに最近、術前化学療法を行った肝切除例の検討で、腫瘍の壊死は Bevacizumab 併用により増強したが術後肝傷害は増強しなかったとの報告もある¹⁰⁾。われわれの検討でも、Bevacizumab 併用例で血中ヒアルロン酸濃度が低い傾向を認め、内皮障害が軽減されている可能性が考えられた。しかしながら、今後も基礎的研究も含め更なる機序解明のための検討が必要である。

以上より現時点における大腸癌肝転移に対する戦略として、まず、肝外転移がない症例では、腫瘍個数と腫瘍径による予後因子である MDN が 30 以下であり低分化型でなければ手術を選択する。それ以外の症例では強力な化学療法を行い手術への conversion を目指す。一方、肝外転移陽性例では、特に完全切除の可能性のある症例ではまず、同様に強力な化学療法を行い、手術への

conversion を行うことで根治を目指すという方針が妥当と考えている。

結 語

切除不能進行大腸癌肝転移症例といえども強力な化学療法 (Bevacizumab 併用 FOLFOXILI 療法) と積極的な肝切除により肉眼的根治を目指すことで良好な予後が期待される。また, Bevacizumab を併用することでオキサリプラチンを基本とした化学療法による肝傷害を軽減する可能性がある。

文 献

- 1) Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* **230**: 309-318, 1999
- 2) Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, et al: Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* **247**: 125-135, 2008
- 3) O'Neil BH, Goldberg RM: Innovations in chemotherapy for metastatic colorectal cancer: an update of recent clinical trials. *Oncologist* **13**: 1074-1083, 2008
- 4) Falcone A, Masi G, Allegrini G, et al: Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional Fluorouracil, and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **20**: 4006-4014, 2002
- 5) Masi G, Allegrini G, Cupini S, et al: First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOXIRI): results of a phase II study with a simplified biweekly schedule. *Ann Oncol* **15**: 1766-1772, 2004
- 6) Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) 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
- 7) Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al: Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* **11**: 845-852, 2010
- 8) Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al: Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* **249**: 420-425, 2009
- 9) Ribero D, Wang H, Donadon M, et al: Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* **110**: 2761-2767, 2007
- 10) Miyake K, Yoshizumi T, Imura S, Sugimoto K, et al: Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha, histone deacetylase 1, and metastasis-associated protein 1 in pancreatic carcinoma: correlation with poor prognosis with possible regulation. *Pancreas* **36**: e1-9, 2008

原 著 (第26回徳島医学会賞受賞論文)

**肉眼的門脈侵襲陽性肝癌切除後の Systemic IFN+Low dose FP の有用性
—理論的根拠と臨床的効果—**居 村 暁, 花 岡 潤, 金 本 真 美, 森 大 樹, 池 本 哲 也,
森 根 裕 二, 宇 都 宮 徹, 島 田 光 生

徳島大学病院消化器・移植外科

(平成23年6月20日受付) (平成23年6月29日受理)

肉眼的脈管侵襲陽性肝細胞癌(肝癌)に対するIFN α 併用Low dose FP全身化学療法(IFP療法)の有用性につき基礎的および臨床的に検討した。基礎的検討としてMH134マウス肝癌細胞株を用いてPeg-IFN α の増殖・浸潤・転移抑制効果を検討し、臨床的検討として二次分枝以上の門脈内腫瘍栓を有する($V_p \geq 2$)進行肝癌症例30例をIFP施行群14例、非施行群16例に分けてレトロスペクティブに生存率、再発形式などを検討した。基礎的検討では、MH134細胞はPeg-IFN α 投与により増殖・浸潤能が抑制され(*in vitro*)、皮下腫瘍モデルにおいて増殖を抑制した。癌細胞脾注による肝転移モデルにおいてPeg-IFN α は肝転移個数減少(投与群6個 vs. 対照群19個)および転移巣におけるmicrovessel densityが減少した(*in vivo*)。臨床的効果の検討では、累積および無再発生存率において、IFP施行群は非施行群と比較し、有意に予後良好であった。無再発生存率においてもIFP施行群が非施行群と比較し、有意に良好であった。 $V_p \geq 3$ (門脈一次分子内に腫瘍栓)症例で特に差を認めた。再発パターンは、非施行群はほとんど全て残肝多発、遠隔転移といった制御不能再発であったが、IFP施行群は再発9例中4例が残肝単発再発であり局所治療にて制御可能であった。以上より、 $V_p \geq 2$ 肝癌術後のIFP療法は予後を改善する有用な治療法であると考えられた。

はじめに

肝細胞癌(肝癌)に対して根治的治療として肝切除を施行しても術後の再発率は2年で50-60%、5年で80%と高く、予後不良な癌の1つである。特に脈管侵襲を伴うものは再発の危険性が高い¹⁻³⁾。また、門脈二次分枝より中枢側に腫瘍栓を有する($V_p \geq 2$)肉眼的門脈侵襲陽性肝癌は積極的に肝切除を施行しても術後早期に制御不能な再発をきたすことが多く非常に予後不良である。しかし、現行の肝癌診療ガイドライン⁴⁾やコンセンサスマーケティングが提唱する治療アルゴリズム⁵⁾には進行肝癌に対する術後補助療法に関する規定はない。われわれは以前より肉眼的門脈侵襲陽性肝癌術後の再発防止を目的としたSystemic IFN α +Low dose FP(IFP)療法を行ってきた。今回、根拠となる基礎的研究を含め、IFP療法が肉眼的門脈侵襲陽性肝癌術後の補助療法として有用であるという知見を報告する。

材料・対象と方法

(1) 基礎的検討

<*in vitro*>

MH134マウス肝癌細胞に対するIFN α の腫瘍細胞増殖抑制効果についてMTT Assay (Chemicon International Inc.)を用いて、また浸潤抑制効果の検討はCell Invasion Assay (Cultrex[®] 96 Well BME Cell Invasion Assay)を

用いて行った。さらに血管新生因子 の発現を RT-PCR を用いて検討した。IFN α は Peg-IFN α (Pegylated IFN α 2b, Schering-Plough K. K. Osaka, Japan) を使用した。

<in vivo>

6 週齢の雄性マウス (C3H/HeN Crj) に MH134細胞を 1×10^5 個注入し皮下腫瘍モデルを作製し、接種後 1 週間で腫瘍径を測定する。Peg-IFN α は MH134接種24時間前に皮下投与し、皮下腫瘍モデルにおける Peg-IFN α の腫瘍増殖抑制効果につき検討した。

さらに MH134細胞 1×10^5 個を脾下極に注入して脾注肝転移モデルを作製した。Peg-IFN α は MH134脾注24時間前に皮下投与し、Peg-IFN α の肝転移抑制効果を検討した。

(2) 臨床的検討

1992年11月から2010年3月までの期間に肝切除を施行した肝癌のうち、二次分枝より中枢側に門脈内腫瘍栓を有する (Vp ≥ 2) 進行肝癌症例30例を対象として、IFP療法施行群14例、非施行群16例に分け、レトロスペクティブに予後および再発形式を含む臨床病理学的検討を行った。また門脈一次分枝から本幹にかけて腫瘍栓を有する Vp3-4 の症例についても検討した。

IFP療法は図1に示すプロトコールで術後できるだけ早期から行い、投与期間は4週間としている。

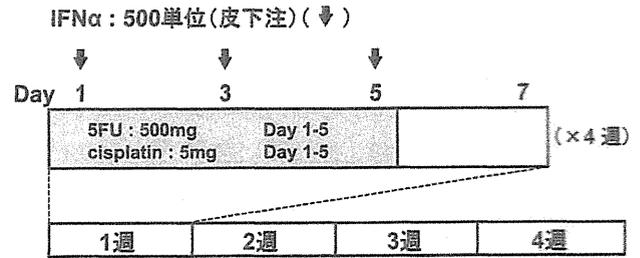


図1. IFP療法のプロトコール
IFN α は500万単位を週3回皮下投与、FP投与は5投2休で経静脈投与する(4週間投与)。

結 果

(1) 基礎的検討

<in vitro>

MTT Assay を用いた検討では、MH134細胞の増殖能は PegIFN α により濃度依存性に抑制された。Cell Invasion Assay を用いた腫瘍浸潤能の評価では、MH134細胞の浸潤能は PegIFN α により濃度依存性に抑制された(図2, 文献17より引用)。

<in vivo>

皮下腫瘍モデルにおいて、PegIFN α 投与群は対照群と比較し腫瘍径が有意に小さかった(図3, 文献17より引用)。また MH134細胞脾注による肝転移モデルでは、PegIFN α 投与により肝転移個数は有意に抑制された(PegIFN α 投与群6個 vs. 対照群19個, 図4, 文献17より引用)。

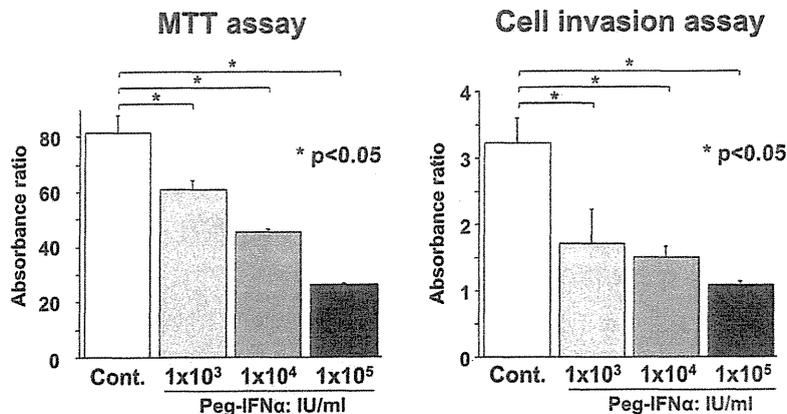


図2. MH134に対する PegIFN α の増殖・浸潤抑制効果
MH134細胞は PegIFN α により濃度依存性に増殖、浸潤能が抑制された。

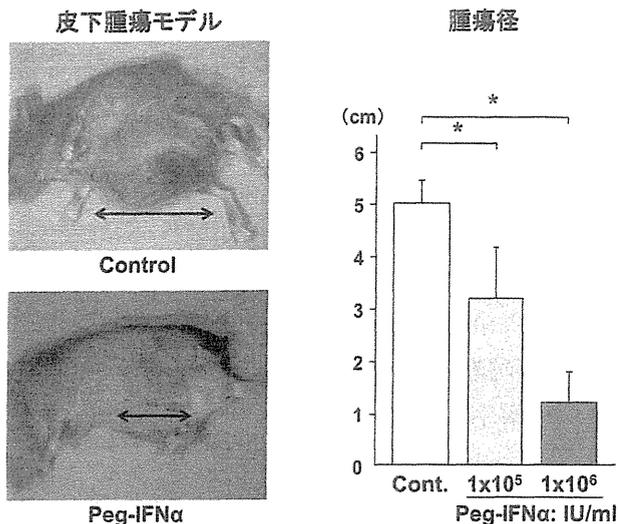


図3. 皮下腫瘍モデルにおける PegIFN α の抗腫瘍効果
皮下腫瘍モデルにおいて、PegIFN α 投与群は対照群と比較し腫瘍径が有意に小さかった。

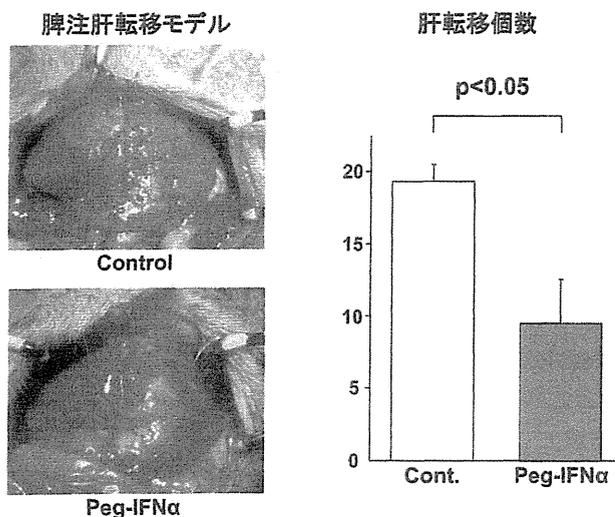


図4. 脾注肝転移モデルにおける PegIFN α の転移抑制効果
PegIFN α 投与により肝転移個数は有意に減少した（投与群6個 vs. 対照群19個）。

(2) 臨床的検討

IFP 施行群において、問題となる有害事象は認めなかった。患者背景では年齢、性別、肝炎ウイルス、肝機能、腫瘍因子において両群間で有意差は認めなかった（表1）。

IFP 群の累積生存率は1年100%、3年65%、5年54%であり、非施行群の1年38%、3年25%、5年19%と比較し有意に良好であった。無再発生存率でも IFP 施行群が非施行群と比較し有意に良好であったが、IFP 群においても術後早期に再発をきたす症例が多かった（図5，IFP 群：1年36%、3年36%、非施行群：1年25%、3年19%）。

表1. 臨床病理学的背景因子の比較

因子	IFP 群 (n=14)	非施行群 (n=16)
年齢 (歳)	56.0	57.5
男性/女性	12/2	12/4
HBV/HCV/NBNC	6/5/3	6/5/5
ICGR15 (%)	12.3	13.5
T-bil (mg/dl)	0.9	0.7
Alb (g/dl)	3.95	3.74
AFP (ng/ml)	2781	711
PIVKA-II (mAU/ml)	4050	5110
Child-Pugh (A/B)	14/0	15/1
腫瘍径 (cm)	8.6	8.2
分化度 (高/中/低)	0/11/3	1/10/5

全ての項目において有意差なし

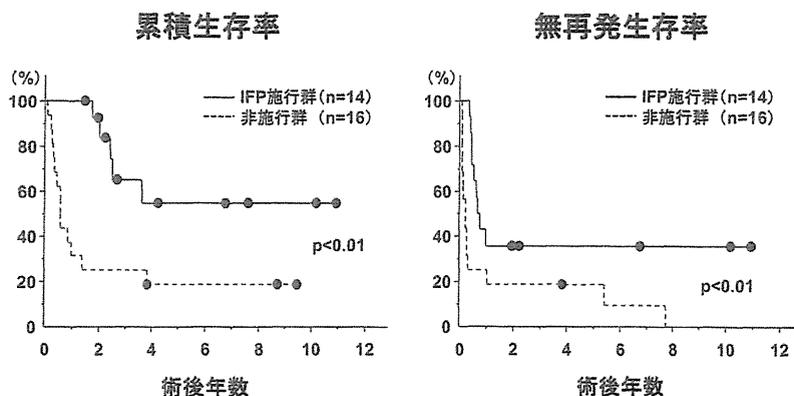


図5. Vp \geq 2 症例における累積・無再発生存率
IFP 群の累積生存率は非施行群と比較し有意に良好であった。無再発生存率でも IFP 施行群が非施行群と比較し有意に良好であった。

再発パターンをみると IFP 非施行群ではほとんど全て残肝多発，遠隔転移再発といった制御不能な再発であったのに対して，IFP 施行群では再発9例中4例は残肝単発での再発であり，再発時に局所治療での病勢コントロールが可能であった（図6）。同様に Vp3-4 症例で

IFP 療法により長期無再発生存している高度門脈侵襲陽性肝癌症例

50代の男性，HCV 陽性。肝右葉を占拠する径16cmの巨大腫瘍および右門脈から本幹さらには左門脈二次分枝まで伸びる腫瘍栓を認めた（図8）。肝機能は良好であり，肝外病変もなかったことから拡大肝右葉切除術，門脈内腫瘍栓摘出術を施行した。術後6週間後より IFP 療法を4週間施行した。以後，外来通院で経過観察しているが術後11年経過した現在も無再発生存中である。

IFP 群		無再発生存	5 (全生存)
	再発	9 (生存 3)	
	残肝単発	3	
	残肝多発	3 (1例:3個)	
	遠隔転移	3 (1例:腫瘍切除)	
制御可能: 5 / 9			
非施行群		無再発生存	3
	再発	13	
	残肝単発	1	
	残肝多発	9	
	遠隔転移	3	
制御可能: 1 / 13			

図6. IFP 群，非施行群における再発パターンの比較
非施行群では制御不能な再発がほとんどであったが，IFP 施行群では再発時に局所治療により病勢コントロールが可能で症例が多かった。

生存率を検討すると，累積生存率は IFP 施行群 (n=8) で1年100%，3年86%，非施行群 (n=8) で1年0%，無再発生存率は IFP 施行群で1年50%，3年50%，非施行群で1年0%と Vp3-4 の高度進行例ではより大きな差を認めた（図7）。

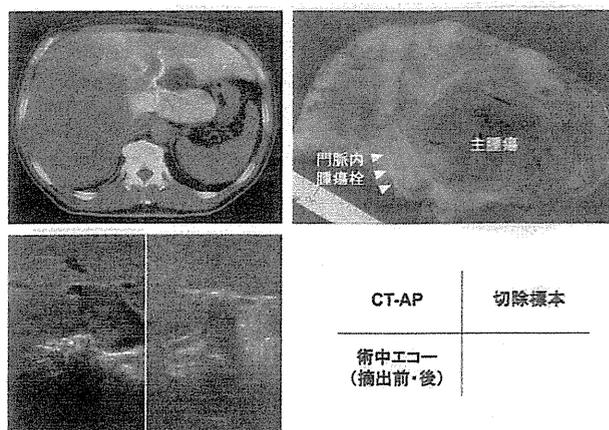


図8. 長期無再発生存している高度門脈侵襲陽性肝癌 (Vp4) 症例肝右葉を占拠する巨大肝癌で，門脈左枝 (対側) まで腫瘍栓が進展していた。術後 IFP 療法 (4週間) を施行し，術後11年経過し無再発生存中である。

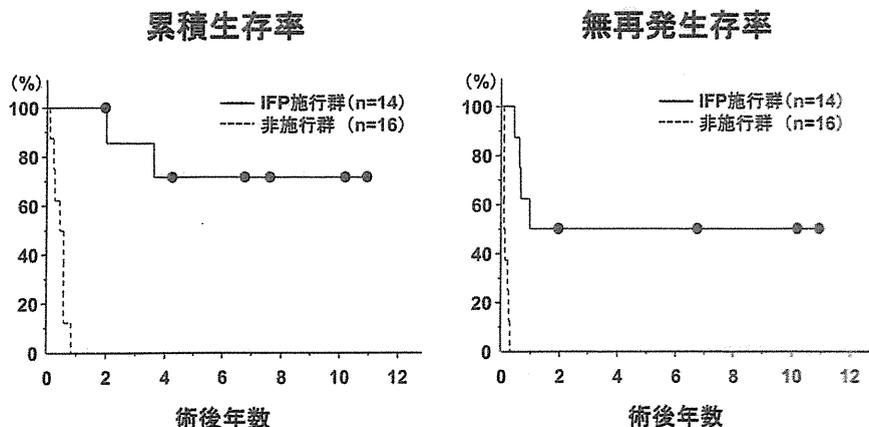


図7. Vp \geq 3 症例における累積・無再発生存率
Vp3-4 の高度進行例における累積・無再発生存率とも IFP 施行群 (n=8) で有意に良好であった (累積生存率: IFP 施行群 1年100%，3年86%，非施行群 1年0%，無再発生存率: IFP 施行群 1年50%，3年50%，非施行群 1年0%)。

考 察

近年の画像診断技術の進歩に伴い、肝臓は比較的早い段階で発見されることが多くなった⁶⁾。治療の面からも、肝切除・経皮的焼灼療法・肝動脈塞栓術等各種治療法の進歩、さらには肝移植治療の普及により、肝細胞癌の予後は全体として改善した⁷⁾。しかしながらその一方で、肉眼的門脈侵襲特に Vp 2 以上の進行肝臓となると、標準的かつ効果的な治療法はなく、その予後は未だ著しく不良である⁸⁾。「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン」においても、肉眼的脈管侵襲を伴わない肝細胞癌に関しては、積極的治療が勧められている⁴⁾。すなわち、肝障害度 A/B かつ単発あるいは 3 cm、3 個以内の肝細胞癌に対しては、切除もしくは局所療法、肝障害度 C で 3 cm、3 個以内の肝細胞癌に対しては肝移植、良好な成績とともに推奨されている。しかしながら、脈管侵襲あるいは肝外転移を伴うものに関しては標準的かつ効果的な治療法は推奨されておらず、肝臓治療の中でそれら高度進行肝臓の治療のみが、いわば手つかずの状態である^{4,8)}。2009年度版の肝臓診療ガイドラインでは「インターフェロン併用化学療法は有用か？」という clinical question に対して、「インターフェロン併用化学療法は有用と考えられ、行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない」(グレード C1)と記載されている。しかし、高度の門脈侵襲を伴う進行肝臓に対する IFN α 全身投与の併用療法は、門脈本幹に腫瘍栓を有する肝臓に対し、シスプラチン単独肝動注との比較試験 (RCT) でその有用性が証明されている⁹⁾。また、IFN α 併用シスプラチン全身投与では奏効率は 13.3% であり、生存期間の延長もみられたという報告もある¹⁰⁾。

IFN/5FU 療法は高度進行肝臓に対する治療として、わが国を中心として行われてきた^{11,12)}。歴史的にはまず IFN のみの単独全身投与が行われたが、それらの成績は、奏効率 10% 以下と芳しくなかった^{13,14)}。また、全身化学療法と IFN の併用では、奏効率が 10~25% と IFN 単独投与よりは高い傾向にあったが、まだ不十分な結果であった^{15,16)}。しかしながら、これら全身投与に使用された薬剤は、ほとんどが doxorubicin であった。その後、

肝動注療法と IFN との併用では、奏効率は 30~50% と非常に良好な結果が報告された^{11,12)}。肝動注に使用された薬剤は殆どが cisplatin あるいは 5FU 系薬剤であった。Ota ら¹¹⁾の報告では、Vp 4 あるいは多発肝内転移のため切除不能な症例に対して、IFN 併用 5FU 肝動注療法による 1 年生存率は 49%、CR 症例 (15%) に限ると 1 年生存率は 83% と報告されている。Obi ら¹²⁾の報告でも、全症例の 1 年生存率は 34%、CR 症例 (16%) の 1 年生存率は 81% と報告されている。さらに興味深いことに、既に肝外転移をきたしている症例に関する IFN 併用 5FU 肝動注療法の有効例はほとんど報告されておらず、PD 症例において 1 年以上の予後が得られた症例はほとんどみられない。すなわち、IFN/5FU 療法は、主腫瘍の進展の抑制のみならず、血液中癌細胞の着床・転移を抑制している可能性がある。そのような概念から、われわれは肉眼的門脈侵襲陽性肝臓に対する治療切除後の補助療法として、IFN 併用の Low-dose FP (5FU/CDDP) 経静脈的全身投与を行うことにした。

今回の検討では、IFP 施行群において累積および無再発生存率は、非施行群と比較して有意に良好であった。特に、Vp 3-4 症例 16 例では、8 例に肝切除後 IFP 療法を、8 例には肝切除のみを行ったが、IFP 施行群の 1 年生存率が 100% であったのに対して、非施行群では全例 1 年以内に死亡していた。しかしながら、無再発生存率をみると、IFP 施行群は非施行群より良好ではあるが、多くは術後早期に再発をきたしていた。IFP 施行群における良好な累積生存率には、再発形式の違いが影響しているのではないかと考えている。実際、IFP 群の再発の多くは、残肝内への単発再発や制御可能 (局所治療が可能) な肺転移であったのに対し、非施行群は全て制御不能な再発であった。

IFN の抗腫瘍効果に関しては、マウス肝臓細胞を用いた実験で増殖抑制、浸潤抑制効果および脾臓肝臓転移モデルでの肝臓転移抑制効果を証明した¹⁷⁾。臨床的には単独での抗腫瘍効果は認めないため、5FU あるいは CDDP との組合せで、ある種の相乗効果をしめしているものと考えられる。Takaoka ら¹⁸⁾は、IFN が 5FU による腫瘍細胞アポトーシスを増強させる p53 を誘導することを報告