

お わ り に

大腸癌に対する metronomic chemotherapy について筆者らの成績を中心に述べた。残念ながら現状の metronomic chemotherapy に対する認識は、その低毒性から高齢者やPSの低い患者などに対する標準治療の代替療法になり得るか? 程度であろう。Metronomic chemotherapy が真の標準治療の一つとなり、市民権を得るためには現行の標準治療に勝るとも劣らない治療成績を示すことが不可欠である。低用量、頻回投与、血管新生抑制などの漠然とした概念が明確な基準を持って確立されることが臨床試験の推進につながると期待したい。

文 献

- 1) Bergers G, Benjamin LE: Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 3: 401 - 410, 2003
- 2) Kerbel RS, Kamen BA: The antiangiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 4: 423 - 436, 2004
- 3) Munoz R, Man S, Shaked Y, Lee CR, Wong J et al: Highly efficacious non-toxic preclinical treatment for advanced metastatic breast cancer using combination oral UFT-cyclophosphamide metronomic chemotherapy. *Cancer Res* 66: 3386 - 3391, 2006
- 4) Ogata Y, Sasatomi T, Mori S, et al: Significance of thymidine phosphorylase in metronomic chemotherapy using CPT-11 and doxifluridine for advanced colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 27: 2605 - 2612, 2007
- 5) Ogata Y, Mori S, Ishibashi N, et al: Metronomic chemotherapy using weekly low-dosage CPT-11 and UFT as postoperative adjuvant therapy in colorectal cancer at high risk to recurrence. *J Exp Clin Cancer Res* 26: 475 - 482, 2007
- 6) Ogata Y, Sasatomi T, Akagi Y, et al: Dosage escalation study of S-1 and irinotecan in metronomic chemotherapy against advanced colorectal cancer. *Kurume Med J* 56: 1 - 7, 2009
- 7) Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275: 964 - 967, 1997
- 8) Asahara T, Takahashi T, Masuda H, et al: VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J* 18: 3964 - 3972, 1999
- 9) Bertolini F, Paul S, Mancuso P, et al: Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res* 63: 4342 - 4346, 2003
- 10) Murakami H, Ogata Y, Akagi Y, et al: Circulating endothelial progenitor cells in metronomic chemotherapy using irinotecan and/or bevacizumab for colon carcinoma: Study of their clinical significance. *Exp Ther Med* 2: 595 - 600, 2011
- 11) Beaudry P, Force J, Naumov GN, et al: Differential effects of vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor ZD6474 on circulating endothelial progenitors and mature circulating endothelial cells: implications for use as a surrogate marker of antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res* 11: 3514 - 3522, 2005

原 著

悪性疾患における皮下埋め込み型中心静脈カテーテルポートの 耐用期間についての検討 — 静脈栄養とカテーテル感染の関連 —

山口 圭三^{1),2)} 緒方 裕¹⁾ 五反田幸人^{1),2)}
 笹富 輝男^{1),2)} 大地 貴史^{1),2)} 内田 信治¹⁾
 村上 直孝¹⁾ 白水 和雄²⁾

当科で皮下埋め込み型中心静脈カテーテルポート（以下 CV ポート）を留置した悪性疾患 281 例における合併症および耐用期間について検討した。使用用途は化学療法目的（C 群）203 例、栄養療法目的（N 群）22 例および両方の用途に用いた（B 群）56 例であった。合併症により CV ポートを抜去した症例は 42 例（14.9%）で、カテーテル関連血流感染（Catheter-related blood stream infection：以下 CRBSI）とその疑い例 12 例、その他 30 例であった。合併症による抜去例を非打ち切り例として Kaplan-Meier 法で解析したところ、平均留置期間は 944 日と算出された。CRBSI およびその疑い例を非打ち切り例とした場合、静脈栄養を実施した N 群+B 群と C 群を比較すると、C 群で有意に留置期間が長期となった。N 群+B 群では 10.3% に CRBSI およびその疑い例を認め、C 群の 2.0% と比較し有意に高率であった。その要因が静脈栄養を必要とした患者背景にある可能性は否定できないが、静脈栄養により CRBSI 発症リスクが高まる可能性が示唆された。

皮下埋め込み型中心静脈カテーテルポート，合併症，血管内留置カテーテル関連血流感染症，静脈栄養

I はじめに

2005 年 2 月にフルオロウラシルの静脈内持続投与方法、同年 4 月にオキサリプラチンが保険適応となって以来、転移・再発大腸癌に対する化学療法実施時には皮下埋め込み型中心静脈カテーテルポート（以下、CV ポート）を用いた外来化学療

法が主流となった。また、乳癌患者では患側の静脈確保が不可能であり、末梢静脈からの長期間の化学療法が静脈炎により困難となるため、積極的に CV ポートが留置されている。悪性疾患以外にも短腸症候群など経腸栄養が困難な患者の在宅中心静脈栄養の投与ルートとして CV ポートは繁用されている。これまで CV ポート使用中における合併症については種々報告されているが、CV ポートの耐用期間についての報告は少ない。本研究では、当科で CV ポートを留置した悪性疾患 281 例について合併症と耐用期間について検討した。

2011 年 6 月 15 日受付：2011 年 9 月 13 日採用決定

久留米大学医療センター外科¹⁾

久留米大学医学部外科学教室²⁾

福岡県久留米市旭町 67（〒830-0011）

TEL：0942-35-3311

FAX：0942-34-0709

E-mail：yamaguchi_keizou@med.kurume-u.ac.jp

発表学会：第 47 回日本外科代謝栄養学会

II 対象と方法

2000年1月から2010年3月までに久留米大学医療センター外科でCVポートを留置した悪性疾患症例、281例（複数回症例を含む）を対象とした。男女比は162:119、平均年齢は 62.2 ± 11.6 歳（18-87歳、中央値64.0歳）であった。原疾患の内訳は、大腸癌152例、胃癌74例、肝・胆・膵悪性疾患25例、乳癌25例、その他の悪性疾患5例（婦人科、泌尿器科系）であった。CVポートの使用用途については、化学療法目的のC群（203例）、栄養療法目的のN群（22例）および両方の用途に用いたB群（56例）の3群に分類した（表1）。

CVポートの留置および抜去は手術室で無菌的に実施した。ポートは2006年7月以降BARD社製のBard X-Port isp[®]を使用している。穿刺についてはランドマーク法によって鎖骨下静脈を穿刺し、Seldinger法でカテーテルを中心静脈へ挿入した。挿入部位は右鎖骨下180例、左鎖骨下78例、その他23例であった。

カテーテル関連血流感染（Catheter-related blood stream infection：以下CRBSI）の確認はポートからの血液培養、末梢血管からの血液培養および摘出したポートもしくはカテーテルの培養検査で実施した。CRBSIは上記血液培養等で病原微生物が確認された症例とし、CRBSI疑い例は臨床的にカテーテル感染が強く疑われるが、病原微

生物が同定されなかった症例とした。

統計解析ソフトはJMP 9.0.2（SAS Institute, Inc.）を使用した。CVポートの留置期間はKaplan-Meier法にて算出し、log-rank testによって有意差検定を実施した。2群間の比較にはFisher's exact testを行った。なお、検定は $P < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

III 結 果

何らかの理由によりCVポートを抜去した症例は、60例（21.4%）であった。治療終了による抜去は18例であった。合併症による抜去（42例、14.9%）は、ポート露出を含めたポート周囲感染が11例、CRBSI疑い例9例、CRBSI例3例、ポートとカテーテルの接続不良6例、カテーテル断裂・亀裂5例、ポート・カテーテル閉塞5例、血栓塞栓症2例およびカテーテル逸脱1例であった（表2）。

CRBSI例および疑い例における培養結果とCVポートの使用用途を表3に示す。培養を実施した症例の30%でしか病原微生物が検出されなかった。12例中8例がN群・B群であり、経過中に静脈栄養を実施していた。N群・B群では78例中8例（10.3%）にCRBSIおよびその疑い例を認め、C群の203例中4例（2.0%）と比較

表2 CVポート抜去理由（n=60）
数値は症例数を示す。C：C群 N：N群 B：B群

抜去理由	例数	疾患	用途
治療終了	18例	大腸癌8、乳癌10	C18
ポート周囲感染	11例	大腸癌7、胃癌3、乳癌1	C8N1B2
CRBSI疑い例	9例	大腸癌5、胃癌3、肝胆膵癌1	C3B6
CRBSI例	3例	大腸癌1、胃癌1、他悪性1	C1B2
接続不良	6例	大腸癌6	C5N1
カテーテル断裂・亀裂	5例	大腸癌5	C5
閉塞	5例	大腸癌4、肝胆膵癌1	C4B1
血栓塞栓症	2例	大腸癌2	C1B1
逸脱	1例	大腸癌1	C1

表1 患者背景

（ ）内は治療終了以外の抜去数を示す。

性別	男：女＝162:119				
年齢	62.2±11.6歳				
原疾患	留置数	合併症による抜去数 (治療終了例を除く)	使用用途		
			C群 (化学療法)	N群 (栄養療法)	B群 (両者併用)
大腸癌	152例	31例(20.4%)	123例(23)	3例	26例(8)
胃癌	74例	7例(9.5%)	37例(1)	11例(1)	26例(5)
肝胆膵癌	25例	2例(8%)	15例(2)	7例	3例
乳癌	25例	1例(4%)	25例(1)	0例	0例
その他悪性疾患	5例	1例(20%)	3例(1)	1例	1例
計	281例	42例(14.9%)	203例(28)	22例(1)	56例(13)

表 3 CRBSI 例とその疑い例の詳細
MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

	原疾患	留置期間(日)	予後	検出菌	使用用途
CRBSI 疑い例 9例	大腸癌	35	癌死	陰性	C群
	大腸癌	109	癌死	陰性	B群
	大腸癌	120	生存	未実施	C群
	大腸癌	589	癌死	陰性	B群
	大腸癌	633	癌死	陰性	B群
	胃癌	137	癌死	陰性	B群
	胃癌	246	癌死	陰性	B群
	胃癌	286	癌死	陰性	B群
	肝胆膵癌	42	癌死	未実施	C群
CRBSI 例 3例	大腸癌	231	癌死	<i>Pseudomonas</i>	B群
	胃癌	137	癌死	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	B群
	他悪性	158	生存	MRSA	C群

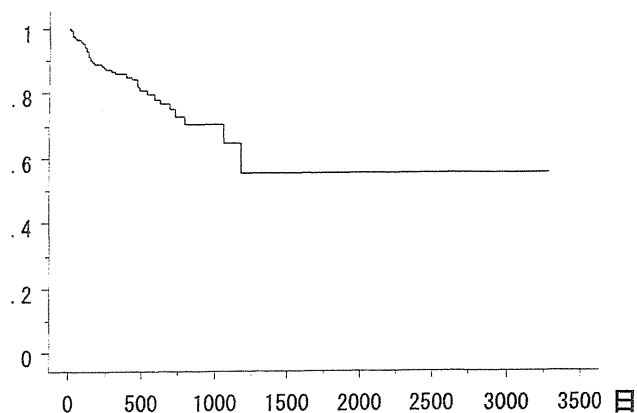


図 1 CV ポート留置期間
合併症による抜去例を非打ち切り例とした。

し有意に高率であった ($p=0.0047$)。

治療終了例を除いた合併症での抜去例を非打ち切り例 (42 例)、その他 (留置中、治療終了に伴う抜去例および留置したまま死亡 239 例) を打ち切り例として Kaplan-Meier 法で解析したところ、平均留置期間は 944 日と算出された (図 1)。

次に使用用途別に留置期間を検討した。合併症での抜去例を非打ち切り例 (42 例)、その他 (239 例) を打ち切り例とし、経過中に静脈栄養を実施した N 群+B 群と C 群を比較すると、C 群で有意に留置期間が長期となった (図 2, log-rank test $p=0.0074$)。さらに CRBSI もしくはその疑い例を非打ち切りとして N 群+B 群と C 群を比較すると、C 群で有意に留置期間が長期となった (図

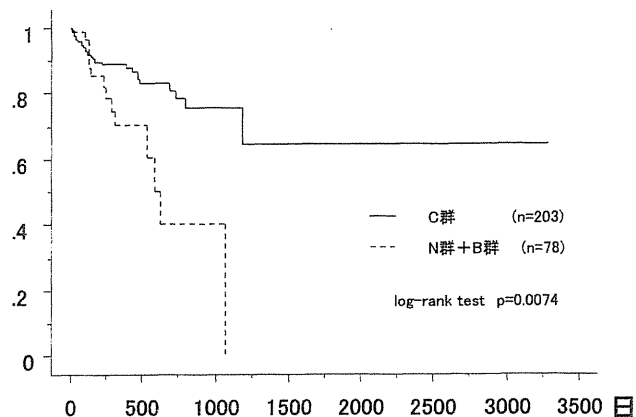


図 2 合併症による抜去例における CV ポート用途別
留置期間

合併症による抜去例を非打ち切り例とした。

3, log-rank test $p<0.0001$)。

総留置日数は 98,893 日で、1,000 カテーテル日あたりの抜去率は 0.42、1,000 カテーテル日あたりの CRBSI 発症率は 0.12 であった (表 4)。100 ポートあたりの CRBSI 発症率は 4.3% であった。

IV 考 察

CV ポートはクローン病や短腸症候群に対する静脈栄養ルートとして、また全身化学療法を施行する際の薬剤投与ルートとして繁用されている。特に 2005 年にオキサリプラチンが進行・再発大腸癌に対し保険適応となって以来、CV ポート挿入症例が増加している。また、2010 年には術後

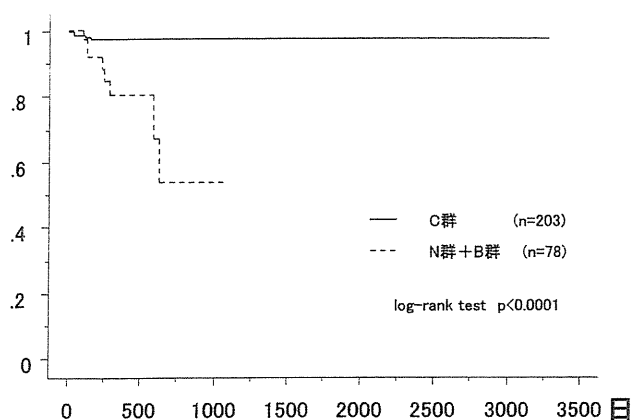


図3 CRBSI および疑い例における CV ポート用途別留置期間
CRBSI およびその疑い例を非打ち切り例とした。

補助療法として FOLFOX 治療が保険適応となり、CV ポート留置症例が今後さらに増加することが予想される。それに伴い CV ポート関連の合併症の増加も容易に推測される。これまでも種々の合併症について国内外で報告がなされているが、合併症の発生頻度については検討の対象や方法および観察期間により大きく異なるため直接比較が困難である¹⁾。そこで通常 1,000 カテーテル日あたりの発症率で検討することが多い。13 編の prospective study の解析における CV ポートによる 1,000 カテーテル日あたりの CRBSI 発症率中央値が 0.2 (CI: 0.1-0.2)、100 ポートあたりの発症率は 5.1% (CI: 4.0-6.3) であり、当院での結果 0.12、4.3% はほぼ同水準であった²⁾。また 1,000 カテーテル日あたりの抜去率についても過去の報告の 0.54 とほぼ同等の 0.42 であった³⁾。

CRBSI 発症のリスクとして完全静脈栄養 (total parenteral nutrition: TPN) の関与が注目されている³⁾⁻⁵⁾。Chang らは CV ポートを有する担癌患者での感染性合併症を評価した研究において、TPN がカンジダ感染のリスクとなることを報告している⁵⁾。その機序については明らかにしていないが、穿刺回数の問題でなく TPN 製剤自体が真菌感染において一定の役割を果たしている可能性について言及した。我々の結果では、静脈栄養を実施した N 群・B 群において実施しなかった

表4 1,000 カテーテル日あたりの CV ポート抜去率と CRBSI 発症率

	症例数	総留置日数(日)	CVポート抜去数	1,000カテーテル日あたり抜去率	CRBSI数(疑い症例を含む)	1,000カテーテル日あたりCRBSI発症率
C群	203	83,258	28	0.34	4	0.05
N群	22	1,352	1	0.74	0	0
B群	56	14,283	13	0.91	8	0.56
全体	281	98,893	42	0.42	12	0.12
N+B群	78	15,635	14	0.90	8	0.51

C 群と比較し、有意に高率に CRBSI および疑い例を発症した。しかしながら、実際には N 群における CRBSI 発症は皆無であった。この原因として以下のことが考えられる。B 群では 1,000 カテーテル日あたりの CRBSI 発症率が 0.56 であったため、これを基に N 群における CRBSI 数を推定すると $0.56 \times 1,352 \div 1,000 \div 0.76$ となり 1 例未満と算出される。一方、同様の CRBSI 発症率で CRBSI を 1 例観察するためには、 $1 \div 0.56 \times 1,000 \div 22 \div 81$ となり平均留置日数が最短でも 81 日必要となる。すなわち今回の検討では、N 群における平均留置日数が約 60 日と短期間であったため、CRBSI の発症が 1 例もなかったものと推測された。ただし、B 群における静脈栄養と化学療法の併用による何らかの相互作用のために CRBSI 発症に影響を及ぼしている可能性を否定し得ない。また本研究では CRBSI 発症に重大な影響を及ぼすとされる糖尿病および血糖管理の状態や静脈栄養のエネルギー投与量に関して^{6/7)}、全例を把握することが困難であるため調査し得なかった。このため CRBSI 発症リスクの上昇が静脈栄養そのものにあるのか、それとも静脈栄養を必要とした患者背景にあるのかについても今回の検討においては不明である。すなわち栄養サポートを必要とする免疫不全状態の末期癌患者が N 群および B 群に多く含まれていたというセレクションバイアスに由来する可能性は残る。ただし、静脈栄養により CRBSI 発症リスクが高まる可能性があることを否定できないため、CV ポートからの静脈栄養の施行は管理を厳密に行うべきと考

える。現在の当院での CRBSI に対する治療方針は抗生剤投与により、解熱および炎症反応の改善がみられなければ、早期抜去としている。最近 CRBSI に対し CV ポート抜去を回避するために抗生剤やエタノールでカテーテル、ポート内を充填するロック療法が試みられており、一定の成果を上げている⁸⁾⁹⁾。今後 CRBSI を繰り返し発症する良性疾患症例ではまず抗生剤ロック療法、効果がなければエタノールロック療法の適応を検討したい。

過去の報告でポートの耐用期間についての検討は少なかった。クローン病症例における少数例での検討ではカテーテル耐用日数は 436.5 ± 259.1 日、1,000 日あたりのカテーテル留置に伴う合併症発生率は 0.48 と報告されている¹⁰⁾。また消化器悪性腫瘍症例での検討では、平均留置期間が化学療法目的で 385 日、静脈栄養目的で 50 日と報告されており、121 例中 7 例でポート抜去が必要となり、5 例が感染例で 2 例がピンチオフによるカテーテル損傷であったと報告している。カテーテル感染の 5 例すべてが静脈栄養目的であったことは興味深い¹¹⁾。当院での検討では合併症での抜去例のみを非打ち切り例 (42 例) とした場合、平均留置期間は 944 日であった。合併症が起きなければ、耐用期間は約 1,000 日と考えられた。

ポート留置後合併症は CRBSI 以外にも種々存在する。癌患者におけるカテーテル関連血栓症の発症率は 12-66% と報告されている¹²⁾¹³⁾。血栓症発症率は比較的高率であるが、予防的な抗凝固療法については今のところ推奨されていない¹⁴⁾。当院での発症は 2 例のみであったが、bevacizumab 併用化学療法症例における血栓塞栓症の発症リスクの上昇が報告されており¹⁵⁾、今後増加する危険性を十分認識するべきである。

ピンチオフによるカテーテル断裂については近年報告例が増加している。ピンチオフとは埋没型 CV ポートを鎖骨下静脈経由で留置した場合にカテーテルが鎖骨と第 1 肋骨との間で物理的に圧迫される現象を総称したもので、その出現頻度は

0.2-2.0% とされ、カテーテル断裂の予兆とされている¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。また Hinke らはピンチオフの程度を胸部レントゲン写真で認められたカテーテルの圧迫度に応じ 4 段階に分類した¹⁹⁾。当院でのポート留置症例 281 例中、5 例、1.8% にカテーテルの断裂および亀裂が生じたが、5 例すべてエコーや血管造影などのガイドを使用しないランドマーク法による鎖骨下静脈穿刺を行っていた。ピンチオフの防止策として、従来は鎖骨中線の外側で穿刺することが推奨されてきたが²⁰⁾、従来主張されてきた肋骨と鎖骨による圧迫ではなく、カテーテルが鎖骨下筋もしくは肋鎖靭帯を貫通するために切断されとの説があり、解剖学的なランドマークによる鎖骨下静脈穿刺ではカテーテルの切断を避けることが不可能とも言われている²¹⁾。当院ではカテーテル断裂が頻発した 2010 年 4 月以降、鎖骨下静脈穿刺と比較し合併症が少ないと報告されているエコーガイド下の内頸静脈穿刺²²⁾に変更し、以後 44 例カテーテル断裂を経験していない。

当院における CV ポート抜去の原因は CRBSI もしくはその疑い例が多く、静脈栄養実施例でより高率であった。CV ポートの耐用期間は約 1,000 日であり、長期間使用の場合には交換の検討が必要と考えられた。

文献

- 1) 池田譲太, 森川 努, 長見ゆきほか: 中心静脈ポート留置における各種合併症の検討. 臨床放射線 54: 303-309, 2009
- 2) Crnich CJ, Maki DJ: The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. II. Long-term devices. Clin Infect Dis 34: 1362-1368, 2002
- 3) 繁本憲文, 田原 浩, 前田佳之ほか: 完全皮下埋め込み式カテーテルの抜去例の検討. 臨外 65: 411-415, 2010
- 4) 崎浜智子: 血管内留置カテーテル関連血流感染サーベイランス TPN は埋め込み式中心静脈ポート関連血流感染のリスクとなりうる! INFECTION CONTROL 16: 126-133, 2007
- 5) Chang L, Tsai JS, Huang SJ et al: Evaluation of infec-

- tious complications of the implantable venous access system in a general oncologic population. *Am J Infect Control* 31 : 34-9, 2003
- 6) Michalia M, Kompoti M, Koutsikou A et al : Diabetes mellitus is an independent risk factor for ICU-acquired bloodstream infections. *Intensive Care Med* 35 : 448-454, 2009
- 7) Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A et al : The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly* 138 : 512-519, 2008
- 8) 李 慶徳, 宮崎栄治, 鳥羽山滋生ほか：エタノールロック療法によりサルベージし得た小児カテーテル関連血流感染症の1例. *日小外会誌* 46 : 749-753, 2010
- 9) 井上善文, 阪尾 淳, 廣田昌紀ほか：無水エタノールロックにより治療し得た完全皮下埋め込み式カテーテル感染症の1例. *日生医誌* 32 : 190-193, 2004
- 10) 井上善文, 吉川正人, 水島恒和ほか：クローン病症例に対する完全皮下埋め込み式カテーテルを用いたHPNの施行経験. *静脈経腸栄養* 17 : 57-61, 2002
- 11) 石川晶久, 入江敏之, 岡裕爾：【リザーバーシステムを用いた悪性腫瘍の治療】皮下埋め込み式中心静脈ポートを造設した消化器悪性腫瘍症例の検討. *消化器科* 48 : 582-585, 2009
- 12) Cortelezzi A, Moia M, Falanga A et al : Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters : a prospective, multicenter study. *Br J Haematol* 129 : 811-817, 2005
- 13) De Cicco M, Matovic M, Balestreri L et al : Central venous thrombosis : an early and frequent complication in cancer patients bearing long term silastic catheter. A prospective study. *Thromb Res* 86 : 101-103, 1997
- 14) Vescia S, Baumgärtner AK, Jacobs VR et al : Management of venous port systems in oncology : a review of current evidence. *Annals of Oncology* 19 : 9-15, 2008
- 15) Nalluri SR, Chu D, Keresztes R et al : Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients : a meta-analysis. *JAMA* 300 : 2277-2285, 2008
- 16) Aitken DR, Minton JP : The "pinch-off sign" : a warning of impending problems with permanent subclavian catheters. *Am J Surg* 148 : 633-636, 1984
- 17) Andris DA, Krzywda EA, Schulte W et al : Pinch-off syndrome : a rare etiology for central venous catheter occlusion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 18 : 531-533, 1994
- 18) Punt CJ, Strijk S, van der Hoeven JJ et al : Spontaneous fracture of implanted central venous catheters in cancer patients : report of two cases and retrospective analysis of the 'pinch-off sign' as a risk factor. *Anticancer Drugs* 6 : 594-598, 1995
- 19) Hinke DH, Zandt-Stastny DA, Goodman LR et al : Pinch-off syndrome : a complication of implantable subclavian venous access devices. *Radiology* 177 : 353-356, 1990
- 20) 小南裕明, 川崎健太郎, 大野伯和ほか：癌化学療法目的の皮下埋め込み型中心静脈カテーテル断裂の2例. *日臨外会誌* 70 : 2628-2632, 2009
- 21) 篠浦伸禎, 山田良治, 中村 治ほか：埋設型鎖骨下刺入中心静脈ポート造設の安全性. *癌の臨* 51 : 949-953, 2005
- 22) Yip D, Funaki B : Subcutaneous chest ports via the internal jugular vein. *Acta Radiol* 43 : 371-375, 2002

The durability of subcutaneously implantable central venous catheter ports in cancer patients —The relation between parenteral nutrition and catheter-related blood stream infection—

Keizo Yamaguchi^{1), 2)}, Yutaka Ogata¹⁾, Yukito Gotanda^{1), 2)},
Teruo Sasatomi^{1), 2)}, Takafumi Ohchi^{1), 2)}, Shinji Uchida¹⁾,
Naotaka Murakami¹⁾, Kazuo Shirouzu²⁾

We analyzed complications and durability following the insertion of a subcutaneously implantable central venous catheter port (CV port) in 281 cancer patients in our department. The indications for placement were systemic chemotherapy in 203 patients (C group), total parenteral nutrition in 22 patients (N group) and chemotherapy combined with total parenteral nutrition in 56 patients (B group). The CV port was later removed for reasons of CV port complications in 42 patients (14.9 %). The complications included infection of the catheter or suspected infection (12 patients) and others (30 patients). The mean CV port insertion period, as calculated by the Kaplan–Meier method, was 944 days when patients requiring port removal due to complications were counted as uncensored cases. The CV port insertion period of C group was significantly longer than that of N group + B group who received parenteral nutrition from CV ports. When patients required port removal because the patients either had infection of the catheter or suspected infection, these were counted as uncensored cases. The rate of catheter infection and suspected infection in N group + B group (10.3%) was significantly higher than that of C group (2.0%). We could not deny the background of the patients who needed parenteral nutrition, but these results may suggest that intravenous parenteral nutrition from CV ports can increase the risk of catheter-related blood stream infection.

subcutaneously implantable central venous catheter port, complications, catheter related blood stream infections, parenteral nutrition

Department of Surgery, Kurume University Medical Center¹⁾

155-1 Kokubu-machi, Kurume, 839-0863 JAPAN

Department of Surgery, Kurume University School of Medicine²⁾

67 Asahi-machi, Kurume, 830-0011 JAPAN

術前化学放射線療法が著効した進行直腸癌の1例

浜中 美衣^{*1} 山野 智基^{*1} 野田 雅史^{*1} 塚本 潔^{*1} 久野 隆史^{*1}
 山岸 大介^{*1} 馬場谷彰仁^{*1} 松原 長秀^{*1} 上紺屋憲彦^{*2} 富田 尚裕^{*1}

[Jpn J Cancer Chemother 38(12): 2253-2255, November, 2011]

A Case Report of Pathologically Complete Response of Rectal Cancer after Preoperative Treatment of CPT-11, S-1, and Radiation Therapy: Mie Hamanaka^{*1}, Tomoki Yamano^{*1}, Masafumi Noda^{*1}, Kiyoshi Tsukamoto^{*1}, Takashi Kuno^{*1}, Daisuke Yamagishi^{*1}, Akihito Babaya^{*1}, Nagahide Matsubara^{*1}, Norihiko Kamikonya^{*2} and Naohiro Tomita^{*1} (^{*1}Division of Lower Gastrointestinal Surgery, Dept. of Surgery, and ^{*2}Dept. of Radiology, Hyogo College of Medicine)

Summary

A 52-year-old woman diagnosed with lower rectal cancer was referred to our hospital for the operation of anal sphincter preservation. Rectal examination and colonoscopy showed a type 2 semicircular tumor on the posterior wall at 4.5-7 cm from anal verge with incomplete mobility (cT3). She was diagnosed as the moderately differentiated tubular adenocarcinoma by biopsy. Computed tomography and magnetic resonance imaging showed no sign of invasion to the surrounding organs and metastasis to lymph nodes or the other organs (cN0, cM0). We performed a preoperative chemoradiotherapy (CRT) combined with S-1 and CPT-11. Radiation (1.8 Gy) was administered a total of 45 Gy (day 1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33). S-1 was taken orally (100 mg/day: day 1-5, 8-12, 22-26, 29-33), and CPT-11 was administered intravenously (60 mg/m²: day 1, 8, 22, 29). Endoscopy after CRT showed a reduction of the tumor size (from semicircular to quarter-circular) and lowering of marginal wall. Rectal examination revealed an improvement of tumor mobility. Eight weeks after CRT, the patient underwent ISR with partial ESR and covering ileostomy pathological examination demonstrated no residual cancer cell in the primary lesion and lymph node (Grade 3, pCR). Preoperative CRT can be a promising tool for locally advanced rectal cancer. Key words: Rectal cancer, Chemoradiotherapy, Pathological complete response

要旨 患者は52歳、女性。近医で下部直腸癌と診断され、肛門温存手術を希望し当院紹介となった。直腸診では肛門縁から4.5 cmの後壁に約半周性の可動性不良な腫瘍を触知した。内視鏡検査では肛門縁より4.5~7 cmに約半周性の2型腫瘍を認め、生検にて中分化腺癌と診断された。CT, MRI 検査で明らかなリンパ節腫大、周囲臓器への浸潤所見、遠隔転移を認めなかった。cT3, cN0, cM0と診断し、術前の化学放射線療法 (chemoradiation therapy: CRT) を施行した。放射線治療は1回1.8 Gyで計45 Gy施行。化学療法はS-1内服 (100 mg/day: day 1~5, 8~12, 22~26, 29~33) とCPT-11投与 (60 mg/m²: day 1, 8, 22, 29)を行った。CRT終了後の内視鏡検査で腫瘍は半周性から1/4周性に縮小し、周堤が平坦化、直腸診でも腫瘍の可動性は改善していた。CRT終了8週目に一部の外肛門括約筋切除を伴う肛門括約筋切除 (ISR+partial ESR) および回腸人工肛門造設術を施行した。術後の病理組織学的検査では原発巣、リンパ節に癌細胞を認めずGrade 3, 完全奏効 (pathological complete response: pCR) であった。

はじめに

当院では以前より深達度MPの一部、A~AIの下部直腸癌に対しては術前放射線療法、術前化学放射線療法 (chemoradiation therapy: CRT) を行っており、極力肛門温存を行った上、予防的側方リンパ節郭清は省略して

いる。今回われわれは術前 CRT (S-1+CPT-11+ radiation) を行い、術後の病理検査でGrade 3であった1症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 52歳、女性。

^{*1} 兵庫医科大学・外科学講座 下部消化管外科

^{*2} 同 放射線科



図 1 大腸内視鏡像
来院時半周性であった病変 (a) が CRT によって縮小、平坦化している (b)。

主訴: 肛門部違和感。

現病歴: 2009 年 5 月より肛門部違和感があり, 近医を受診し精査にて直腸癌 (中分化腺癌) と診断された。肛門温存手術を希望され, 2009 年 12 月当院紹介となった。

理学的所見: 直腸診では, 肛門縁から 4.5 cm の後壁に約半周性の腫瘍を触知した。一部可動性不良で外肛門括約筋層への浸潤が疑われた。

血液生化学検査: 血液生化学検査で異常なく, 腫瘍マーカーも正常範囲内であった。

下部消化管内視鏡検査: 肛門縁より 4.5~7 cm に約半周性の 2 型腫瘍を認めた (図 1a)。生検にて中分化腺癌と診断された。

腹部骨盤 CT・MRI 検査: 軽度の造影効果を受ける直腸壁の肥厚を認めたが, リンパ節転移, 周囲臓器への浸潤, 遠隔転移は認めなかった。

以上より cT3, cN0, cM0 と診断し, 術前 CRT 施行後, 肛門括約筋間切除 (intersphincteric resection: ISR) を行う方針とした。CRT のプロトコールは, S-1 内服 (50 mg×2 回/day, day 1~5, 8~12, 22~26, 29~33), CPT-11 投与 (60 mg/m², day 1, 8, 22, 29), 放射線治療 (1 回 1.8 Gy の分割照射を週に 5 回, 5 週間の計 45 Gy) である。day 22 に grade 2 の白血球減少, 好中球減少があり day 22~26 の S-1 内服を中止した。CRT 終了後の画像検査では著明な変化は認めなかったが, 内視鏡検査では腫瘍は半周性から 1/4 周性に縮小し, 周堤が平坦化していた (図 1b)。また直腸診でも腫瘍の可動性の改善がみられた。CRT 終了 8 週目の 2010 年 3 月に手術を施行。5 時方向の内外肛門括約筋間は組織が硬く浸潤が疑われたため, ISR に加え一部の外肛門括約筋切除 (partial external sphincteric resection: partial ESR) を行い covering ileostomy を併設した (図 2)。

病理組織学的所見: 主病巣, リンパ節に癌細胞はみられず, 広範なびらん, 潰瘍, 線維化を認め CRT の効果は Grade 3 (pCR) であった。



図 2 切除標本
腫瘍部は瘢痕化している。

術後経過: 術後補助化学療法は行わず, 2010 年 12 月に人工肛門閉鎖術を施行した。現在外来フォロー中であり再発を認めていない。

II. 考 察

従来欧米では進行直腸癌に対し術前放射線療法が標準治療であり, 局所制御率を向上させるとされているが無病生存率, 生存率の有意な向上を示す報告は Swedish Rectal Cancer Trial のみである¹⁾。Dutch trial では全例に total mesorectal excision (TME) を行い, 術前に短期照射 (5×5 Gy) を行う群と行わない群での比較を行い, 全生存率の改善は示せなかったが局所再発率を有意に低下させる (11%から 5%) と報告された²⁾。放射線療法単独では生存率の向上が期待できなかったため, 化学療法を併用した RCT が行われた。EORTC trial 22921 (術前の放射線療法は全例に行い, 術前のみ・術後のみ・術前と術後に化学療法を追加しその効果を比較, TME は一部の患者のみに施行), FFCD9203 (術前の放射線療法と術後の化学療法は全例に行い, 術前化学療法の有無による治療効果を比較, 手術は術者任せで TME は一部のみに) どちらにおいても術前に化学療法を追加することで局所再発率を有意に低下させたが, 生存率には差が認められなかった^{3,4)}。

本邦では, 進行下部直腸癌に対し TME や側方郭清が行われており, 局所再発率は 5%前後と低く欧米に比し,

手術単独でも良好な局所制御率が得られており、術前 CRT を組み入れた標準的治療は確立されてこなかった。放射線療法と併用する抗癌剤に関しては、静注 5-FU が大規模試験では用いられている。近年は CRT に用いる抗癌剤として、CPT-11, oxaliplatin, capecitabine など用いられている⁵⁻⁷⁾。また、Sato らは T3, T4 症例の下部進行直腸癌に対し、S-1 と CPT-11 を併用した術前 CRT を行い 34.7% の pCR 率を認めたと報告している⁸⁾。乳癌と異なり、直腸癌では pCR 率の向上が生存率の向上に寄与するかどうかは今後の検討課題である。CRT による局所制御率の向上は証明されており、さらに ISR を行うことで括約筋温存術を行える症例が増加する可能性がある。

当科では進行下部直腸癌に対し、2009 年より局所進行直腸癌に対する S-1/CPT-11 併用による術前 CRT の臨床第 I 相試験である SAMRAI trial に参加しており、臨床試験以外でも同様のプロトコルを採用している。対象症例は主占拠部位が Ra, Rb で、腫瘍下端が腹膜翻転部より肛門側にあり、臨床病期が T3-4 かつ N0-2 の切除可能症例としており、現在症例集積中である。

ま と め

進行下部直腸癌において、術前 CRT が著明に奏効した 1 例を経験した。TME + 側方郭清を標準手術とする本邦における術前 CRT の意義については、今後臨床試験、多数の症例の解析により検討される必要がある。

文 献

- 1) Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with

- preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336(14):980-987, 1997.
- 2) van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, *et al*: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 12(6):575-582, 2011.
- 3) Bosset J-F, Collette L, Calais G, *et al*: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355(11):1114-1123, 2006.
- 4) Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, *et al*: Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 24(28):4620-4625, 2006.
- 5) Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, *et al*: Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 24(4):650-655, 2006.
- 6) Chau I, Brown G, Cunningham D, *et al*: Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 24(4):668-674, 2006.
- 7) Ryan DP, Niedzwiecki D, Hollis D, *et al*: Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol* 24(16):2557-2562, 2006.
- 8) Sato T, Ozawa H, Hatate K, *et al*: A phase II trial of neoadjuvant preoperative chemoradiotherapy with S-1 plus irinotecan and radiation in patients with locally advanced rectal cancer: clinical feasibility and response rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79(3):677-683, 2011.

本論文の要旨は第 33 回日本癌局所療法研究会において発表した。

兵庫医科大学外科学講座下部消化管外科

富田 尚裕／野田 雅史

Naohiro Tomita / Masafumi Noda

はじめに

大腸癌の予後不良因子としては、遠隔転移の有無が最重要であるが、その部位として肝に次いで多いのが腹膜播種である。腹膜播種はその程度によっては切除が適応となることもあるが、通常は化学療法の対象となることが多い。海外の一部の施設において実施されている腹膜全切除+腹腔内温熱化学療法はわが国では一般的には行われていない。

本稿では、大腸癌の腹膜播種の分類と、それに基づく治療方針について主にわが国の『大腸癌治療ガイドライン』¹⁾に沿って概説する。

大腸癌腹膜播種の分類

大腸癌研究会で作成している『大腸癌取扱い規約』(第7版)²⁾では、腹膜播種の程度に関しては表1に示すように、腹膜播種の有無が不明のPXの他に、P0～P3までの4段階に分類されている。すなわち、PX：腹膜転移の有無が不明、P0：腹膜転移を認めない、P1：近接腹膜にのみ播種性転移を認める、P2：遠隔腹膜に少数の播種性転移を認める、P3：遠隔腹膜に多数の播種性転移を認める、というものである。

ただ、その分類上の定義については、近接腹膜・遠隔腹膜、あるいは少数の転移・多数の転移などの曖昧な表現が使用されていることから、実地臨床では分類が困難な場合も多い。また注1として、“卵巣にのみ転移が存在する場合にはP2とする”と付記されているが、その根拠などについても明確ではない。後述する治療法の選択にあたっては、予後とも相関して、その指標となるような腹膜播種の実際的なグレード分類が望まれる。臨床症状、術前のPeritoneal Cancer Index (PCI)、および組織型の3項目をそれぞれポイント化して評価するPelzら³⁾のPeritoneal Surface Disease Severity Scoreの提唱などもあるが、現時点では、国内外を通じてコンセンサスを得たものは存在しない。またNishikawaら⁴⁾は、手術時に肉眼的漿膜面露出陽性(SE)の大腸癌症例において、肉眼的播種(P)と細胞診(CY)を評価し、P、CY

いずれも(-)の群とP、CYいずれか一方が(-)の群、P、CYいずれも(+)の群の3つの群の比較において著明な予後の差が認められることを報告している。

大腸癌腹膜播種の治療方針

大腸癌の腹膜播種に関しては、大腸癌診断時に腹膜播種が存在する“Stage IV大腸癌”と大腸癌切除後に腹膜播種再発をきたした再発大腸癌の2つの場合があり、治療戦略上、当然、この両者は区別して考えなければならない。主に前者を想定した治療方針のアルゴリズムを図1に示したが、大腸癌切除後の腹膜播種再発の治療もほぼこれに準じて考えることができる。いずれにしても、腹膜播種症例は同時に他の遠隔臓器転移を伴っていることも多く、一定の標準的治療を示すことは困難で、あくまでも症例ごとの個別の検討が重要である。

表1 大腸癌腹膜播種の分類

PX：腹膜転移の有無が不明
P0：腹膜転移を認めない
P1：近接腹膜にのみ播種性転移を認める
P2：遠隔腹膜に少数の播種性転移を認める
P3：遠隔腹膜に多数の播種性転移を認める

〔文献2)より引用〕

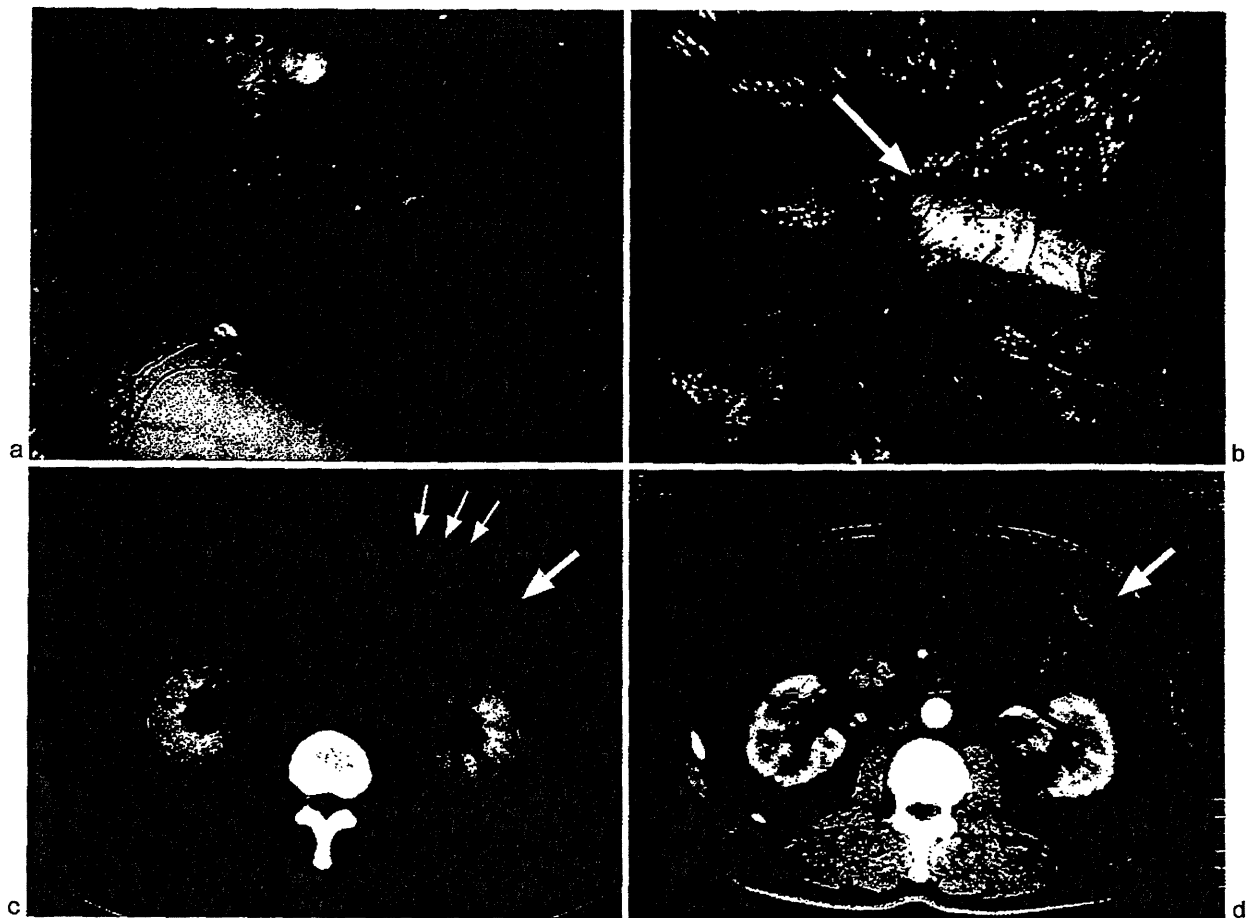


図2 化学療法が奏効した高度腹膜播種 (P3) を伴った虫垂癌症例

a: 審査腹腔鏡

壁側腹膜にはムチン産生を伴う大小不同の結節を多数認め、粘液産生性の腺癌の広範な播種と考えられた

b: 審査腹腔鏡

腫大した白色の虫垂 (矢印) には明らかな腫瘍の露出を認め、原発巣と考えられた。近傍の腹膜にも播種巣が認められる

c: mFOLFOX6療法施行前の腹部造影CT

壁側腹膜・腸間膜に大小不同の結節影 (細矢印) を認め、高度の腹膜播種と考えられる。一部には腸管に接して腫瘤の形成 (太矢印) も認める

d: mFOLFOX6療法9コース施行後の腹部造影CT

腹膜播種病巣の縮小傾向を認め、測定可能病変 (矢印) では、cとの比較において、18mmから13mmへ28%の縮小を認める

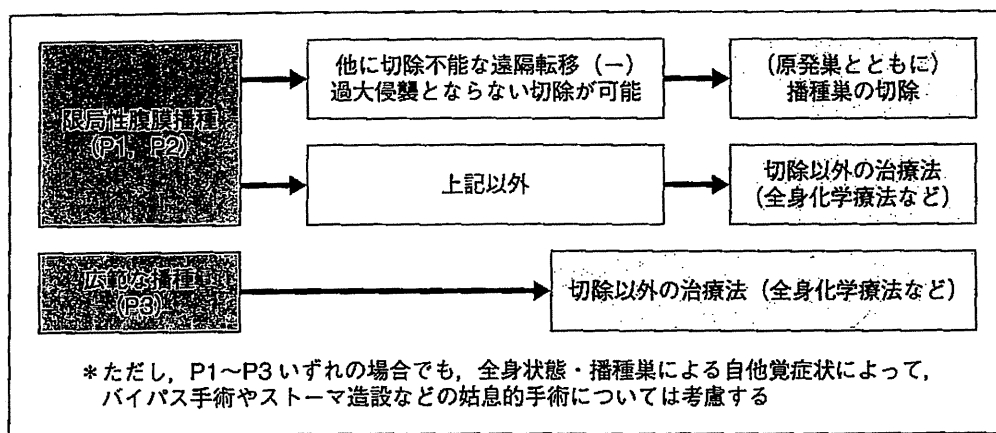
トマイシンC (MMC) などを用いた有用性の報告もあるが¹⁰⁾、保険適応の問題などもあって一般的ではなく、通常は近年飛躍的に進歩した全身化学療法が適応となると考えられる。FOLFOX (5-FU/ロイコボリン+オキサリプラチン) 療法やFOLFIRI (5-FU/ロイコボリン+CPT-11) 療法などをベースに分子標的薬のペバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブの上乗せを考慮するコンビネーションレジメンが第一選択にはなるが、通常、腹膜播種症例は高度進行例で

あることが多く、適応やレジメン選択、用量設定については、PSを含めた全身状態や併存疾患を考慮して慎重に検討することが重要である。また、播種病変が腸管に存在している場合などは、腸管穿孔の合併症を有する血管新生阻害薬のペバシズマブの併用などには慎重な検討が必要である。

C. 症例提示

切除不能の腹膜播種で全身化学療法を行い、部分奏効を得た症例を図2に提示した。症例は41歳の

男性で、腫瘍マーカーの上昇などから内科精査となったが、上部・下部消化管内視鏡検査で異常なく、審査腹腔鏡、およびその生検によって、広範な腹膜播種 (図2a) と原発巣としての虫垂粘液癌 (図2b) が診断された。消化管通過障害や大量下血などの症状はないことから切除などの外科的手術は施行せず、化学療法を選択した。肺・肝などへの遠隔転移は有さず、腹腔内化学療法が有効である可能性はあるが、前述したとおり、この有効性・安全性について



〔大腸癌治療ガイドライン〕2010年版をもとに作成

図1 腹膜播種の治療方針のアルゴリズム

A. 外科的切除

『大腸癌治療ガイドライン』2010年版においてはClinical Questions (CQ) 5: “腹膜播種（癌性腹膜炎）の切除”として取り上げられており，“限局性播種（P1, P2）で、他に切除不能な遠隔転移がなく、過大侵襲とならない切除であれば、原発巣切除と同時に腹膜播種巣を切除することが望ましい”とされている。それ以外の場合は原則として播種巣切除の適応はなく、化学療法その他の治療となる。しかしながら、この点における明確なエビデンスは乏しく、CQ5の推奨カテゴリーもCとなっている。大腸癌においてはすべての癌巣の摘除が治癒への唯一の手段であることから、限局した腹膜播種（P1, P2）については可能であれば当然切除することが望ましいと考えられるが、実際上は、P1/P2とP3との分別が困難な場合も多い。播種巣切除による予後改善や長期生存例も現在までいくつか報告されている。しかしながら、播種巣切除の生存率への寄与を証明する大規模臨床試験でのエビデンスは乏しい。

一方、広範な播種を伴う大腸癌症例に対する拡大手術・治療につ

いては従来から海外を中心として数多くの報告があり、その代表的なものが、腹膜全切除（total peritonectomy）に腹腔内温熱化学療法を併用する治療法である。本治療法は、1980年代後半からSugarbakerらを中心に始められ、腹膜切除の術式もほぼ確立したものとなっはいるが⁶⁾、症例の選択、併用する腹腔内化学療法、周術期管理なども含めて一般施設での実施は困難で、欧米の限られたセンターでの経験が中心である。それらの成績をretrospectiveにまとめたGlehenら⁸⁾の多施設共同研究(28施設、506例)の報告やほぼ唯一のRCTであるVerwaalら⁷⁾の報告は、他の姑息的治療法と比較して本治療の優位性を示しているが、complete cytoreductionが可能でな症例であることなど有効性の期待される症例の選択が重要である。ただNCCNのガイドライン⁹⁾では、このcytoreductive surgeryと温熱化学療法という治療手段に関しては、臨床試験以外では推奨されないとしており、本療法の治療実績がほとんどないわが国の『大腸癌治療ガイドライン』における記載とまったく同様である。したがって、現時点でのコンセンサスとし

ては、cytoreductionに術中腹腔内温熱化学療法を併用する治療法は、ある選択された患者群については時に非常に有効で長期生存も期待できるが、一般施設で標準的に行える治療法ではなく、専門のセンターにおいて実施するか、あるいは臨床試験として行うべきものであると考えられる⁹⁾。

以上のように、腹膜全切除+温熱化学療法併用療法は、根治・長期生存を視野に入れた治療法ではあるが、その治療法がまだコンセンサスを得られず、標準治療とされない現時点においては、P1（および一部のP2）を除いた広範な腹膜播種に対する外科的治療はあくまでもQOL向上のための姑息的治療と考えるべきであり、腹膜播種の部位での腸管狭窄による通過障害に対する腸管部分切除やバイパス手術・ストーマ造設術などが症例によって適応となる。

B. 全身化学療法

腹膜播種の病態は通常、切除不能の進行再発大腸癌と考えられるので、前述したような一部の外科的適応を除くと、化学療法の適応と考えられる。抗癌剤の腹腔内注入を行う腹腔内化学療法に関しては、マイ

は確立しておらず、またわが国における保険適応もないため、全身化学療法が選択された。年齢も若く、PSも良好で、強力なコンビネーションレジメンの選択が可能であるが、腸管に密着した播種病巣の存在などから腸管穿孔のリスクも考えてベバシズマブの併用は行わず、mFOLFOX6療法を選択した。現在まで9コース施行したが、化学療法前と後の腹部造影CTを図2c, dに示した。測定可能病変における評価は、矢印の腹膜播種結節が18mmから13mm(28%縮小)と縮小傾向を認め、腫瘍マーカーも1カ月ごとのCEAが、30.1→17.1→12.0→8.9→7.5 (ng/ml)と低下している。有害事象はグレード1の口内炎のみで、現在も化学療法継続中である。現在、わが国でも多くの全身化学療法レジメンが使用可能であり、今後、腹膜播種症例に対する大規模臨床試験なども望まれるところである。

おわりに

大腸癌の腹膜播種は進行大腸癌の臨床上しばしば遭遇する病態であり、一般的にはきわめて予後不

良であるが、なかに手術・化学療法などの集学的治療によって長期生存の得られる症例も存在する。今後、そのような症例を選別する評価法や効率的な治療戦略が確立されることを期待するものである。

●文献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン，医師用，2010年版，金原出版，東京，2010.
- 2) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約，第7版補訂版，金原出版，東京，2009.
- 3) Pelz JO, et al : Evaluation of peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. J Surg Oncol 99 : 9~15, 2009.
- 4) Nishikawa T, et al : Prognostic value of peritoneal cytology and combination of peritoneal cytology and peritoneal dissemination in colorectal cancer. Dis Colon Rectum 52 : 2016~21, 2009.
- 5) Sugarbaker PH : Peritonectomy procedures. Ann Surg 221 : 29~42, 1995.
- 6) Glehen O, et al : Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management

of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer : A multi-institutional study. J Clin Oncol 22 : 3284~92, 2004.

- 7) Verwaal VJ, et al : Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomaosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 21 : 3737~43, 2003.
- 8) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Colon Cancer V.2. 2011; www.nccn.org
- 9) Levine EA, et al : Overview of cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal dissemination of appendiceal and colorectal neoplasms. ASCO 2008 Educational Book, 2008, p153~9.
- 10) Noura S, et al : Effects of intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C on the prevention of peritoneal recurrence in colorectal cancer patients with positive peritoneal lavage cytology findings. Ann Surg Oncol Sep. 14 (Epub ahead of print)

外科と化学療法 — 大腸癌肝転移の治療 —

古畑 智久 沖田 憲司 西舘 敏彦
山口 洋志 伊東 竜哉 平田 公一

要 旨

大腸癌肝転移を制御することは、大腸患者の予後向上に直結する。EORTC40983 試験によって肝切除術前術後の FOLFOX4 療法は、切除可能な肝転移症例の予後を向上することが示された。その後、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) などのガイドラインは、切除可能な肝転移に対する肝切除術前術後化学療法を推奨している。本邦の大腸癌治療ガイドラインは、周術期の化学療法の安全性は確立されていないため、適正に計画された臨床試験として実施すべきとし、慎重な姿勢をとっている。

切除不能な肝転移に対して、化学療法と分子標的薬剤の併用療法が広く行われるようになってきている。その奏効率の高さから、化学療法前には肝切除不能と診断された症例の 10～15% が化学療法によって治癒切除可能となることが、多くの試験によって示されている。

化学療法と手術を適切に協調させることにより、これまで治癒不可能であった肝転移症例の予後が劇的に改善されることが大いに期待される。

Key Words : 大腸癌, 肝転移, neoadjuvant chemotherapy, conversion chemotherapy, 分子標的治療薬

はじめに

大腸癌は、手術と化学療法を組み合わせることによって、手術単独にくらべて予後が改善されることが、高いエビデンスのもとに示されている。大腸癌の転移臓器として最も頻度が高いのは肝であることから、肝転移の制御は、生存率の向上に直結すると思われる。肝転移に対する治療は、切除可能ならば切除を行い、切除不能ならば化学療法が選択されてきた。FOLFOX,

FOLFIRI 療法に代表される多剤併用療法, Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab といった分子標的薬剤の有効性が広く示されており、これら進歩の著しい化学療法と手術を組み合わせることによって、肝転移症例の予後改善が報告され、治療指針にも徐々に変化をきたしている。本稿では、大腸癌肝転移の新しい治療戦略における手術と化学療法についての知見について解説する。

肝転移に対する neoadjuvant chemotherapy

術前化学療法の目的は、腫瘍縮小に伴う肝切除量の減少、微小転移巣の早期治療、化学療法の奏功性判定

札幌医科大学第一外科

本論文の要旨は、平成23年2月12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。

である。しかし、非奏功例では切除不能となるリスク、抗癌剤による肝障害や周術期合併症の増加など問題点も同時に存在する。そのような背景のもと、切除可能な肝転移症例を対象に EORTC40983 試験が行われた¹⁾。この試験は、術前後に FOLFOX4 療法を 6 サイクルずつ行う化学療法群と手術単独の非化学療法群の無作為比較試験である (図 1)。3 年無増悪生存率は、intent to treat (ITT) 解析では有意差をわずかに認めなかったが、適格症例においては、化学療法群 36.2%、非化学療法群で 28.1% であり、2 群間に有意差を認めた (表 1)。この臨床試験の結果が発表されて以降、切除可能な肝転移に対する術前後の化学療法が治療方針のひとつとして NCCN などのガイドラインに記載されるようになった。

いっぽう本邦の大腸癌ガイドライン 2010 年版における血行性転移の治療方針は、切除可能ならば外科的切除を行い、切除不可能ならば performance status を考慮し化学療法などの適応を決定するとしている²⁾。肝切除術前の化学療法についての安全性は確立されていないので、臨床試験として検証していく必要性を述べ、現時点では慎重な姿勢をとっている²⁾。

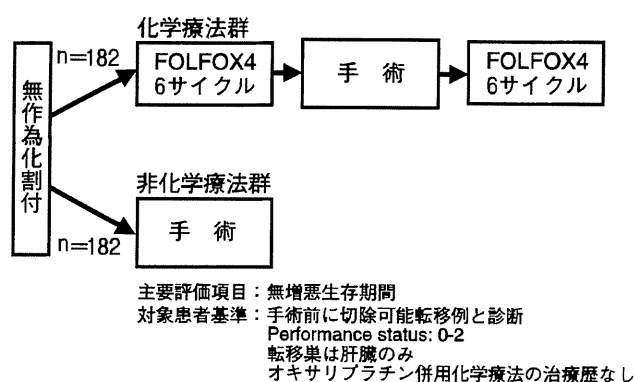


図 1 EORTC40983 試験のデザイン

表 1 EORTC40983 試験の解析対象別 3 年無増悪生存率

		3 年無増悪 生存率 (信頼区間)	ハザード比 p 値
ITT*解析	化学療法群 (n=182)	28.1%	0.79
	非化学療法群 (n=182)	35.4% (0.62-1.02)	0.058
適格症例	化学療法群 (n=171)	28.1%	0.77
	非化学療法群 (n=171)	36.2% (0.60-1.00)	0.041
肝切除例	化学療法群 (n=151)	33.2%	0.73
	非化学療法群 (n=152)	42.4% (0.55-0.97)	0.025

*intent to treat

化学療法と肝障害

EORTC40983 試験において、化学療法群では重篤な術後合併症は認めなかったものの、非化学療法群にくらべ合併症発生は高率であったと報告されている¹⁾。したがって、術前化学療法を行う場合は、肝切除後の合併症を十分に認識し、また本邦のガイドラインにおける記載内容についてもインフォームドコンセントを行うべきであろう。最近、使用する薬剤によって肝障害の病理学的特徴が異なることが明らかになった。イリノテカンベースの FOLFIRI 療法などのレジメンでは脂肪肝 (chemotherapy-associated steatohepatitis: CASH)、オキサリプラチンベースの FOLFOX 療法などのレジメンでは類洞拡張などの血管障害 (sinusoidal obstruction syndrome: SOS) の発生が特徴的に認められる³⁾。Vauthey らによると、肝切除後 90 日以内の死亡率は、CASH 症例の 14.7% に認められ、そうでない症例の 1.6% に比べて有意に高率と報告している⁴⁾。一方、SOS は術後合併症の増加はあるものの周術期死亡の発生とは相関しない⁴⁾。したがって、術前化学療法として使用するレジメンとしては、オキサリプラチンベースの安全性のほうがイリノテカンベースに比べて高いと考えられている。

conversion chemotherapy の概念

conversion chemotherapy とは、術前に切除可能と診断された病変に対して行う neoadjuvant chemotherapy と異なり、治療前に切除不能な病変に対し腫瘍を縮小することによって治癒切除を可能とすることを目的とする化学療法である。FOLFOX、FOLFIRI 療法に代表される多剤併用化学療法に分子標的治療薬を加えることによって高い腫瘍縮小効果が得られるようになり、治癒切除を目的とした conversion chemotherapy が注目されている。

Adam らの報告によると、治療前に切除不能と診断された症例の 13% が化学療法により切除可能となり (図 2)、化学療法後肝切除症例の 5 年生存率は 33% であったとしている (表 2)⁵⁾。症例の集積期間が 1988 年～1999 年であったことを考慮すると、現在の化学療法を用いることによってさらに高い conversion 率が期待できるものと思われる。

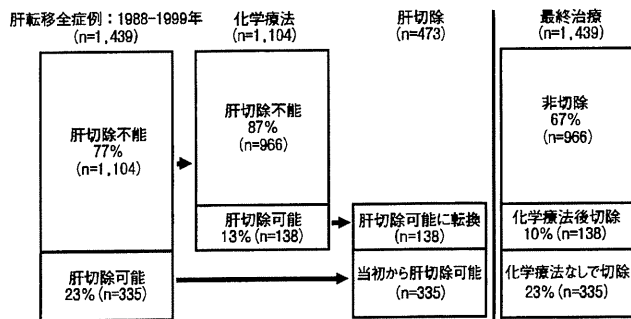


図2 肝転移症例の治療経過の概要

表2 肝切除症例の生存率

	3年生存率	5年生存率
治療前切除可能→肝切除 (n=335)	66%	48%
治療前切除不能→化学療法→肝切除 (n=138)	52%	33%

conversion chemotherapy に適した薬剤

conversion chemotherapy に用いる薬剤として求められる条件は、高い奏効率、早期の縮小効果、周術期における安全性を持ち合わせていることと考えられる。

① 高い奏効率

化学療法によって肝転移巣が縮小することにより、肝切除量の減少、あるいは重要脈管の温存が可能となるなどして、治療前に切除不能と考えられていても切除可能となることがある。Folprecht らは、肝切除率と奏効率は正の相関関係にあると報告しており、仮に

肝切除率30%を目指すなら奏効率は約50%以上と解析している⁶⁾。50%以上の奏効率を示す化学療法はFOLFOX, FOLFIRI 療法が中心となると思われる。無作為比較試験における両者の奏効率に関しては、明確な差はないように思われる(表3)^{7,8,9,10)}。分子標的薬の奏効率への上乗せ効果に関しては、bevacizumab と比べて、cetuximab や panitumumab のほうがやや高いように思われるが、本邦で行われた JO19380 試験では、XELOX 療法と bevacizumab の併用療法では、奏効率72%と非常に良好な結果が報告されている(表4)^{11,12,13,14,15,16)}。cetuximab 併用群の奏効率は KRAS 野生型の症例に限っての数値であり、KRAS の変異率は40%前後に認められる¹⁷⁾。OPUS 試験では、変異型の症例における奏効率と無増悪生存期間は、FOLFOX4 と cetuximab 併用群のほうが、FOLFOX4 群に劣るという結果である(表5)¹⁷⁾。したがって、cetuximab もしくは panitumumab の使用を考慮する場合は KRAS 遺伝子変異の検索は必須と考えられる。いず

表3 無作為比較試験における化学療法の奏効率

著者	発表年	化学療法	奏効率
Tournigand	2004	FOLFIRI	56%
		FOLFOX6	54%
Colucci	2005	FOLFIRI	31%
		FOLFOX4	34%
Tournigand	2006	FOLFOX4	59%
		FOLFOX7	59%
Falcone	2007	FOLFIRI	34%
		FOLFOXIRI	60%

表4 抗癌剤、分子標的薬剤の併用療法

臨床試験	分子標的薬剤	化学療法	奏効率 (%)		無増悪生存期間(月)	
			併用群	単独群	併用群	単独群
NO16966	bevacizumab	FOLFOX4 XELOX	47	49	9.4	8.0
			$p=0.31$		$p=0.0023$	
AVF2107g	bevacizumab	IFL	44.8	34.8	10.6	6.2
			$p=0.004$		$p<0.001$	
JO19380	bevacizumab	XELOX	72	67	11.0	8.3
OPUS (KRAS-wt*)	cetuximab	FOLFOX4	57	34	8.3	7.2
			$p=0.0027$		$p=0.0064$	
CRYSTAL (KRAS-wt*)	cetuximab	FOLFIRI	57.3	39.7	8.9	8.0
			$p<0.0001$		$p=0.048$	
PRIME (KRAS-wt*)	panitumumab	FOLFOX4	55	48	9.6	8.0
			$p=0.068$		$p=0.02$	

*wild type

表5 KRAS 突然変異の有無別奏効率と生存期間

	KRAS wt* n=179		KRAS mt** n=136	
	FOLFOX4 +cetuximab n=82	FOLFOX4 n=97	FOLFOX4 +cetuximab n=77	FOLFOX4 n=59
奏効率 (%)	57	34	34	53
	$p=0.0027$		$p=0.029$	
無増悪生存期間 (月)	8.3	7.2	5.5	8.6
	$p=0.0064$		$p=0.0153$	
生存期間中央値 (月)	22.8	18.5	13.4	17.5
	$p=0.39$		$p=0.20$	

*wild type, **mutant

れの分子標的薬剤を併用しても奏効率に上乘せ効果があることから、KRAS 遺伝子変異の有無を含めた個々の症例の背景、併存疾患などを考慮して薬剤を選択すべきであろう。

② 早期の縮小効果

FOLFOX や FOLFIRI 療法などの多剤併用療法を術前化学療法として施行した場合、その期間が長期に及ぶほど術後合併症の発生率は上昇すると考えられている。Karoui らの報告によると FOLFOX や FOLFIRI 療法などを6サイクル（12週）以上行くと急激に術後合併症発生が上昇している（図3）¹⁸⁾。したがって、より安全な切除を行う上で、早期の縮小効果は conversion chemotherapy に求められる条件のひとつとなると思われる。OPUS 試験と CRYSTAL 試験の症例において、cetuximab は奏効率を上昇させるだけでなく、早期の腫瘍縮小効果が報告されている^{14,15)}。KRAS 野生型の症例に限るが、化学療法開始8週後の腫瘍縮小率が20%以上に到達する頻度は、cetuximab を FOLFIRI もしくは FOLFOX4 療法と併用することによって、約20%上乘せされる。FOLFIRI, FOLFOX4

療法では、45%、46%であるのに対して FOLFIRI + cetuximab, FOLFOX4 + cetuximab 療法では、それぞれ64%、69%と報告されている。いっぽう bevacizumab については、NO19380 試験においてXELOX療法4サイクル（12週後）に30%以上の腫瘍縮小効果を認める症例は全症例の70.9%と報告されており、肝切除可否の判定が12週後にほぼ可能と考えられる¹³⁾。

③ 周術期における安全性

FOLFOX 療法と FOLFIRI 療法のいずれを選択するかについては、先述したようにオキサリプラチンベースの安全性のほうが高いことから、第一選択としては、FOLFOX 療法がより適当と考えられる。bevacizumab は、血管新生抑制効果というその作用機序から創傷治癒遅延などの術後合併症が懸念されるが、休業期間が30日以上ならば術後合併症が増加することはない¹⁹⁾。また、オキサリプラチンベースの化学療法を行った際に認められるSOSの頻度は、bevacizumab の併用により62.2%から31.4%に低下させるという報告もある²⁰⁾。いっぽう cetuximab, panitumumab については、術後合併症との関連は、現在までに報告はなく、特別な術前準備は必要ないものと思われる。

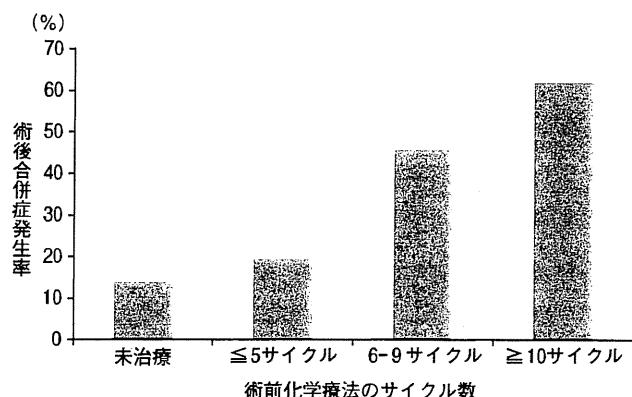


図3 術前化学療法の治療期間と術後合併症発生率

conversion chemotherapy の実際

表6に、切除不能の肝転移のみを有する症例に対して化学療法を行い、R0切除施行しえた各臨床試験における頻度を示す。化学療法と分子標的治療薬剤の併用によるR0切除率は、臨床試験によって多少の差はあるものの、10~15%と考えられる。CELIM 試験では、KRAS 野生型と変異型の両方を対象としても FOLFIRI, FOLFOX6 の両群で cetuximab との併用によって30%以上の高いR0切除率が報告されている。この試験は、他の試験と異なり、エンドポイントに化

表6 抗癌剤，分子標的併用療法による R0 切除率

臨床試験	化学療法	分子標的薬剤	R0 切除率
First BEAT	L-OHP ベース CPT-11 ベース	bevacizumab	15.4%
		bevacizumab	11.7%
NO16966	XELOX/FOLFOX4 XELOX/FOLFOX4	bevacizumab	12.3%
		placebo	11.6%
BOXER	XELOX	bevacizumab	10.0%
JO19380	XELOX	bevacizumab	13.8%
CRYSTAL (KRAS wt)	FOLFIRI FOLFIRI	なし	5.6%
		cetuximab	13.2%
OPUS (KRAS wt*)	FOLFOX4 FOLFOX4	なし	4.3%
		cetuximab	16.0%
CELIM (KRAS wt* and mt)**	FOLFOX6 FOLFIRI	cetuximab	37.7%
		cetuximab	30.2%

*wild type, **mutant

学療法後の肝切除率が明確に記載されており，切除の可否について定期的に評価することがデザインに含まれているため，切除率が高率となったものと考えられる。

化学療法と分子標的薬剤の併用による R0 切除率に関する報告は，前述のように多数存在するが，長期予後に関しては，その報告が待たれるところである。Adam らによる分子標的薬剤を併用しない術前化学療法で切除可能となった肝切除症例の長期予後に関する報告では，5 年全生存率 33%，無病生存率 19% である²¹⁾。最新の進歩した術前，術後化学療法，肝切除手術手技を考慮すると，良好な成績の報告が大きな期待を持って待たれるところである。

お わ り に

近年の化学療法と外科治療の進歩により，これまで治癒不能と考えられていた大腸癌を治癒へと導く道が開かれてきた。そのためには，腫瘍内科医と消化器外科医の緊密な連携の下，腫瘍の進展状態，患者の背景を十分に把握し，適切な薬剤の選択と手術適応の決定が必要と思われる。

文 献

- 1) 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 1007-1016.
- 2) 大腸癌研究会編，大腸癌治療ガイドライン医師用 2010

年版．東京：金原出版；2010.

- 3) Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 9073-9078.
- 4) Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2065-2072.
- 5) Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004 ; 240 : 644-657.
- 6) Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 1311-1319.
- 7) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 229-237.
- 8) Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4866-4875.
- 9) Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 394-400.
- 10) Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and ir-