

図3 分子標的治療薬の作用機序

表7 3つの分子標的治療薬の比較

	bevacizumab	cetuximab	panitumumab
標的分子	VEGF-A	EGFR	EGFR
標的分子の発現部位	癌近傍の血管内皮細胞から放出	癌細胞の表面	癌細胞の表面
コンセプト	癌細胞が増殖や転移するために血管新生が必要である	癌細胞では、EGFRが多く発現して、増殖や転移に関与して予後因子である	癌細胞では、EGFRが多く発現して、増殖や転移に関与して予後因子である
作用	抗癌剤の効果を高める間接作用	直接作用	直接作用
バイオマーカー	明確には不明	KRASなど	KRASなど
構造	ヒト化IgG1	ヒトマウスキメラ型IgG1	完全ヒト型IgG2

が推奨されるとしているが、しかし、現時点で、大腸癌におけるKRAS遺伝子検査には保険適応の承認がないことが実地臨床上は大きな問題となっており、一刻も早い保険承認が待たれる。

### 大腸癌に対する分子標的治療薬と個別化癌化学療法

#### 1. 大腸癌に対する分子標的治療薬

大腸癌に対して有効性が証明されている分子標的治療薬は大別すると2種類あり、血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial cell growth factor; VEGF)を標的とする薬剤と上皮細胞増殖因子受容体(epidermal cell growth factor receptor; EGFR)を標的とする薬剤である。その作用機序のシェーマを図3に示す。

した。大腸癌に対する分子標的治療薬は現在開発中のものを含めると非常に多いが、臨床試験で有用性が確立しているのは、VEGF阻害薬のbevacizumabとEGFR阻害薬のcetuximab、panitumumabの3つの抗体医薬であり、NCCNのガイドラインではすべて記載されているが、わが国では、panitumumabのみはまだ保険承認申請中であり、臨床使用できない。EGFR阻害の分子標的治療薬の中で現在もっとも多く使用されているcetuximabはヒトマウスキメラ型のIgG1抗体であり、モノクローナル抗体としての抗原依存性細胞障害活性(antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC)による免疫反応としての抗腫瘍効果が期待されるなどの利点があるが、キメラ抗体であるためinfusion reactionなどの免疫反応の副作用が問題であり、その点では完全ヒト型抗体であ

表 8 大腸癌に関する開発・治験中の分子標的薬

	phase I	phase II	phase III
血管新生阻害薬	pazopanib motesanib	axitinib sorafenib vandetanib	cediranib afibercept vatalanib sunitinib (SUTENT®) brivanib temsirolimus
EGFR/HER 阻害薬		nimotuzumab trastuzumab lapatinib	erlotinib (Tarceva®)
その他	c-Met inhibitor ARQ 197	SAHA bortezomib MK-0646 everolimus (II/III) GDC-0449 conatumumab AMG655	

[National Cancer Institute : U. S. National Institutes of Health, [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov) より作成]

る panitumumab が期待されるところでもある。3種の薬剤の比較を表7にまとめたが、これらの分子標的治療薬の詳細については成書を参照されたい<sup>18)</sup>。

大腸癌に対するその他の分子標的治療薬として現在、非常に多くの抗体医薬や小分子化合物が臨床治験の段階にあるが、そのほとんどは海外における開発・治験であり、エビデンスとして確立され、また我が国における使用承認に至るまでにはまだかなりの年月がかかると予想される。大別すると、血管新生阻害薬に属するものでは、VEGF trap、および VEGF レセプターのチロシンキナーゼ阻害剤の sunitinib (SUTENT®)、AV-951、AG-013736 (axitinib)、AZD2171などがあり、EGFRなどを標的とする分子では、nimotuzumab、erlotinib (Tarceva®) などがある<sup>19)</sup>。またまったく異なった機序の分子標的治療薬としては、組織修復を誘発するシグナルである hedgehog signal を阻害する GDC-0449などもあり、今後多くの新たな分子標的が開発されていくものと思われる。表8に現在開発・治験中の新規の分子標的治療薬をまとめた。

## 2. 個別化がん化学療法と分子標的治療薬

近年、抗癌剤感受性および副作用の予測から、個々の患者にあわせた薬剤選択や用量設定を考慮する “個別化がん化学療法 (individualized cancer chemotherapy)” の概念がクローズアップされ、2009年の米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical

Oncology : ASCO) のテーマにもなったことは記憶に新しい。この個別化療法については従来から基礎的な研究は多くなってきたものの実地臨床への応用がなかなか進まなかつたのが事実である。個別化を行う指標となる生物学的因子、すなわちバイオマーカーに関しても数多くの蛋白や遺伝子その他の分子などが検索され報告されているが、大腸癌治療において実際に臨床応用されているバイオマーカーは皆無である。その中で近年、2つの大きな進展がみられた。

その1つは、大腸癌化学療法のkey drugの1つである CPT-11 の副作用予測における UGT1A1 遺伝子多型 の解析である。CPT-11の活性体である SN38 は肝でグルクロン酸抱合を受けて解毒化されるが、その代謝酵素が UDP glucuronosyl transferase (UGT) で、複数の isoform とそれをコードする遺伝子が存在する。その中である種の遺伝子多型では酵素活性の低下から SN38 の血中濃度が上昇して有害事象を引き起こすことが知られており、日本人においては、UGT1A1 の \*28, \*6 の遺伝子多型と重度の好中球減少との間に有意の相関が認められ<sup>20)</sup>、臨床上の有用性は高い。UGT1A1 の遺伝子多型解析は2008年12月に保険承認され、現在簡便なキットを用いて測定可能である。分子生物学的マーカー検査の初めての臨床応用もある。

もう1つは、2008年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) での大きなトピックスともなった cetuximab の効果と KRAS 遺伝子変異との関連 である。数年来、

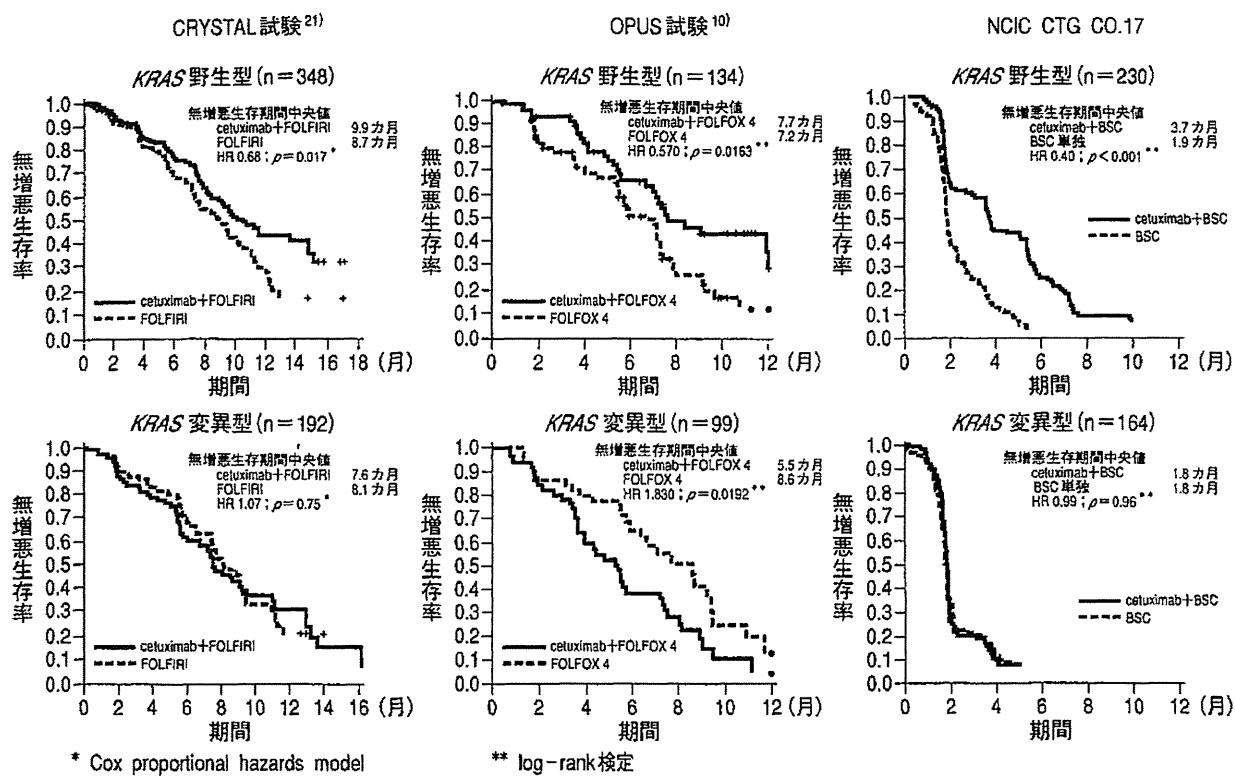


図4 cetuximabの効果とKRAS変異との関連

KRAS変異陽性の大腸癌においては、分子標的治療薬のEGFR inhibitorの効果が認められないことは報告されてきたが、cetuximabの有用性を示した後述する3つの大規模臨床試験において、いずれもKRAS遺伝子変異の有無をみたサブグループ別の後解析によって、KRAS変異陽性大腸癌にはまったくcetuximabの治療効果がないことが明らかとなり、現在、cetuximabの使用はKRAS遺伝子変異のない症例に限ることが推奨されている。しかしながら、現時点ではKRAS遺伝子変異の測定に関しては保険承認されておらず、また、臨床検体の関係などでKRAS測定のできない症例に関する適応の問題なども残っている。分子標的治療薬は、癌において特異的に発現している分子、あるいは癌の増殖に必要不可欠な経路の分子を標的targetとして阻害するべく設計・作成された薬剤である。したがって、標的分子あるいは標的経路の分子の動向による感受性・副作用の予測が原理的には可能と推測され、すなわち、“個別化治療”には最適の薬剤のはずである。ところが、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)に対するモノクローナル抗体であるbevacizumabに関しては、血中や腫瘍組織中のVEGF濃度と治療効果の間には相関を示す報告は今までみられない。また、上皮細胞増殖因子

受容体(EGFR)に対するモノクローナル抗体であるcetuximabも腫瘍組織のEGFR発現の多寡と効果とには関連は認められない。その上で、近年注目を集めているのが、EGFRのモノクローナル抗体のcetuximab、panitumumabの効果とKRAS遺伝子変異との関連である。

EGFR阻害薬は基本的には細胞膜表面のEGFRから下流のシグナル伝達をブロックすることによって細胞増殖抑制その他の効果を発揮するわけであるが、EGFRの下流のシグナル伝達系における種々の分子の以上が存在する場合、シグナルが恒常にonの状態となっているためにその作用がなくなると考えられる。そのEGFR下流の代表的分子の1つがKRASである。基本的に、KRAS遺伝子変異を有する大腸癌においては、これらEGFR inhibitorの抗腫瘍効果は認められない<sup>21)</sup>。この事実は、近年終了した転移再発大腸癌に対する化学療法の複数の大規模臨床試験の後解析によても立証され、大腸癌治療に携わる医療者に大きなインパクトを与えた。すなわち、FOLFIRI療法に対するcetuximabの上乗せ効果をみたCRYSTAL試験、およびbest supportive care(BSC)に対する上乗せ効果をみたNCIC CTG CO.17試験においては、cetuximabの上乗せ効果はKRAS変異(-)

表9 切除不能・進行再発大腸癌に対する分子標的治療薬の比較に関する臨床試験 (phaseⅢ)

study title	locations	phase	KRAS	line	regimen	# of pts	end point	postscript
ASEPECCT*	U. S.	Ⅲ	wild	>2nd 5FU, irinotecan, oxaliplatin に不応 となった症例	Cetu vs Panitumumab	1,000	OS	2010年 1月開始 予定
CAN-NCIC-C020**	Canada	Ⅲ	-	>2nd	Cetu vs Cetu+Brivanib	750	OS	on-going
SWOG-S0600***	U. S.	Ⅲ	-	1st	FOLFIRI or CPT-11 +Cetu vs FOLFIRI or CPT-11 +Cetu+Bev vs FOLFIRI or CPT-11 +Cetu +Bev (高用量)	1,260	OS	on-going
SWOG-C80405**	U. S.	Ⅲ	wild	1st	FOLFOX or FOLFIRI +Bev vs FOLFOX or FOLFIRI +Cetu vs FOLFOX or FOLFIRI +Bev+Cetu	2,900	OS	on-going
FIRE-3* <sup>5</sup>	Germany	Ⅲ	wild	1st	FOLFIRI+Cetu vs FOLFIRI+Bev	568	RR	on-going
CA225251* <sup>6</sup>	U. S.	Ⅲ	wild	1st	FOLFOX+Bev vs FOLF+Cetu+Bev	120	PFS	on-going

\* ASEPECCT : U. S. NAtional Insititutes of Health <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01001377>\*\* CAN-NCIC-C020 : U. S. NAtional Insititutes of Health <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00640471>\*\*\* SWOG-S0600 : U. S. NAtional Insititutes of Health <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499369>\*\* SWOG-C80405 : U. S. NAtional Insititutes of Health <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00265850>\*<sup>5</sup> FIRE-3 : U. S. NAtional Insititutes of Health <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00433927>\*<sup>6</sup> CA225251 : U. S. NAtional Insititutes of Health <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00252564>

群に限られ、また FOLFOX 療法における上乗せ効果を検証したOPUS 試験においては、それのみならず、KRAS 変異 (+) 群における cetuximab 使用群がむしろ予後不良となることが示されたわけである（図 4）。現在、NCCN ガイドラインでは転移性大腸癌に対する一～三次治療において cetuximab の使用が選択肢の 1つとなっているが、KRAS 変異陰性の大腸癌に限定されており<sup>14)</sup>、これはわが国の『大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版』でも同様である<sup>17)</sup>。EGFR を阻害する分子標的薬の効果に関しては、KRAS 以外にも EGFR からのシグナル伝達系の下流に位置するさまざまの分子の発現量や変異の有無などによって、影響を受けることが最近報告されている。その中でも重要なのは、KRAS から MAP kinase に至る経路の中間に位置する BRAF で、BRAF 遺伝子に変異を有する大腸癌は、KRAS 変異と同様、

cetuximab, panitumumab などの EGFR 阻害薬による治療効果は得られないことが示されている<sup>22)</sup>。これ以外にも、EGFR からのシグナル伝達系における PI3 kinase, dual specificity phosphatases (DUSPs)<sup>23)</sup>や、モノクローナル抗体としての抗原依存性細胞障害活性 (ADCC) に影響する Fc<sub>γ</sub>-receptor 遺伝子の遺伝子多型など、EGFR に対するモノクローナル抗体に関しては、その効果を予測する分子マーカーの候補は数多く検証されており、preliminary ではあるが、EGFR 阻害薬の効果との関連が示されたものもある<sup>24)</sup>。実地臨床における個別化の点で、KRAS, BRAF ほどの重要性やインパクトを有するかどうかの検証は必要であり、今後の臨床研究の成果が待たれるところである。今後の大腸癌化学療法において個別化化学療法の観点は必要不可欠となると推測されるが、分子標的薬は個別化化学療法の 1つのモデルケー

表 10 切除不能・進行再発大腸癌に対する分子標的治療薬の国内臨床試験 (phase III)

study Title	group	line	regimen	criteria	# of Pts	primary endpoint
EAGLE 試験*	ECRIN	2nd	FOLFIRI+Bev 5mg/kg vs FOLFIRI+Bev 10mg/kg	一次治療において oxaliplatin および bevacizumab が治療継続困難と判断された結腸癌または直腸癌の患者	280	PFS
WJOG4407G **	WJOG	1st	FOLFOX+Bev vs FOLFIRI+Bev	切除不能・再発結腸／直腸癌	400	PFS
SOFT ***	大鵬薬品工業 株式会社	1st	FOLFOX+Bev vs SOX+Bev	切除不能大腸癌	500	PFS
JIVROSG-0606** <sup>4</sup>	JIVRO		5-FU 肝動注→FOLFOX+Bev vs FOLFOX +Bev	肝転移を伴った予後不良切除不能大腸癌	150	OS

\* EAGLE 試験 : UMIN 臨床試験登録システム公表資料

<https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R0000003077>

\*\* WJOG4407G : UMIN 臨床試験登録システム公表資料

<https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R0000001698>

\*\*\* SOFT : 医薬品情報データベース

<http://www.clinicaltrials.jp/user/cteDetail.jsp?clinicalTrialId=1963>

\*<sup>4</sup> JIVROSG-0606 : UMIN 臨床試験登録システム公表資料

<https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R0000001808>

スとしても重要であると考えられる。

### 進行再発大腸癌に対する分子標的治療薬を含む化学療法レジメンに関する国内外の大規模臨床試験：現在進行中の第Ⅲ相無作為割り付け臨床試験

#### 1. 海外の大規模臨床試験

前述したごとく、分子標的治療薬を含んだレジメンが標準治療となった現在において、海外において実施中の大規模臨床試験の多くは分子標的治療薬に関するものである。その中で、大きな関心を集めているのが、分子標的治療薬同士の有用性の優劣を比較する試験であろう。分子標的治療薬の比較に関する臨床試験の中で第Ⅲ相レベルのものを表9に示した。この中で、米国で実施されている SWOG-C80405 試験は未治療の転移性結腸直腸癌を対象に FOLFOX あるいは FOLFIRI 療法をベースに bevacizumab, cetuximab, および bevacizumab+cetuximab を併用するレジメンを比較する 3 アームの大規模臨床試験である。primary endpoint には、全生存率 (overall survival :

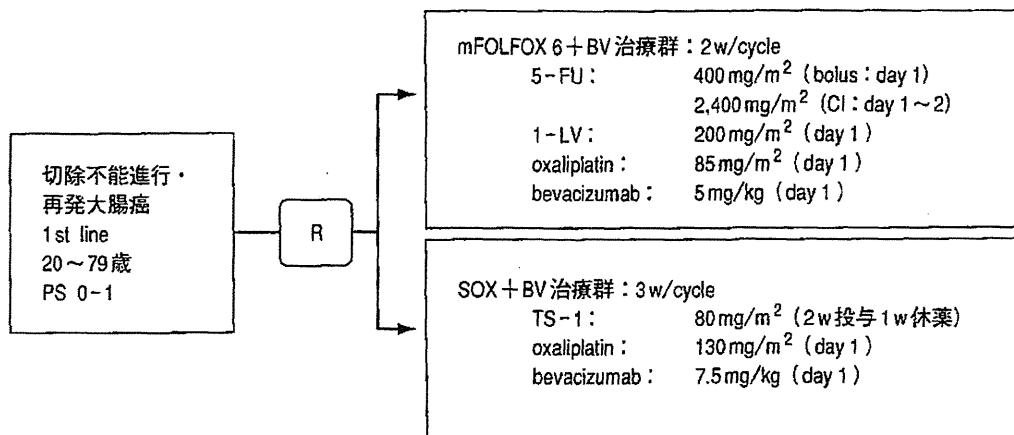
OS) をあげ、secondary endpoint としては、奏効率、無増悪生存率 (PFS)、有害事象の他、転移巣の切除率などもあげており、目標症例数も 2,900 例と多く、進行再発大腸癌の治癒切除への期待も含めてどの分子標的治療薬がもともと有効であるかという重要な課題を直接検証する臨床試験として期待が大きい。

また、ドイツで行われている FIRE-3 試験は Stage IV 大腸癌を対象に、FOLFIRI 療法をベースに、cetuximab と bevacizumab の併用の比較を行うもので、目標症例数は 568 例、primary endpoint は奏効率 (response rate : RR) であるが、secondary endpoint として median PFS、median OS、有害事象の他に、化学療法後の治癒切除率をあげている。

#### 2. 進行再発大腸癌の化学療法に関する本邦の臨床試験

一方、海外に比べて、新規抗癌剤および分子標的治療薬の承認が大幅に遅れたわが国においては、大規模臨床試験による国内データはほぼ皆無である。しかしながら、近年ようやく、適応などに若干の制約はあるものの、国際標準の薬剤のほぼすべてが使用可能となり、現在、複数の大規模臨床試験がスタートしている。

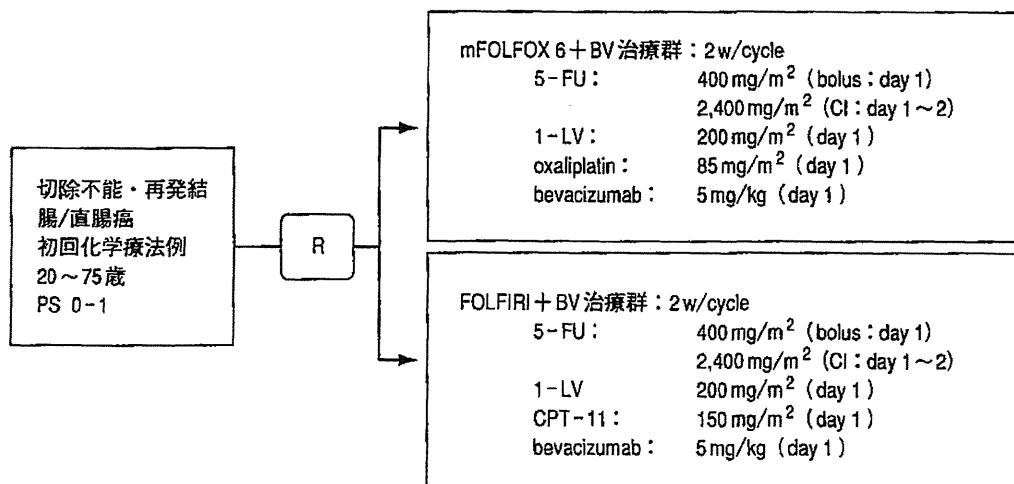
切除不能大腸癌に対するFOLFOX+bevacizumabと  
SOX+bevacizumabとのランダム化比較第Ⅲ相試験



- ◆ 目標例数 : 500例
- ◆ 登録期間 : 2009年2月～2011年1月

図5 SOFT 試験

切除不能・再発大腸癌初回化学療法例に対するmFOLFOX+bevacizumabと  
FOLFIRI+bevacizumabのランダム化比較第Ⅲ相試験



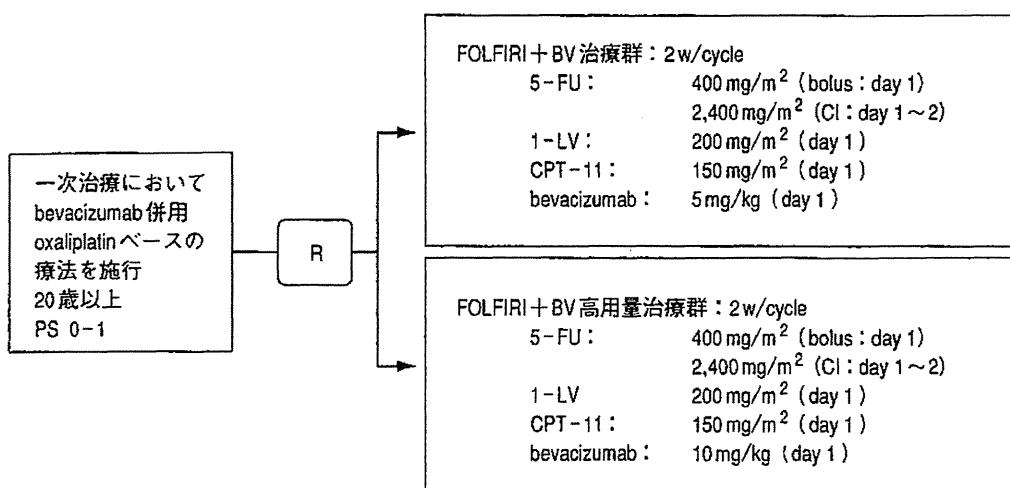
- ◆ 目標例数 : 400例
- ◆ 登録期間 : 2008年9月～2年間

図6 WJOG4407G 試験

筆者の知る限り、cetuximabに関する第Ⅲ相臨床試験は、現時点ではないが、bevacizumabを含むレジメンに関する国内の第Ⅲ相大規模臨床試験は現在4件がon-goingであり、表10に示した。SOFT試験(図5)は、FOLFOX+bevacizumabとSOX(TS-1+oxaliplatin)+bevacizumabの比較を行うもので、目的の1つは、海外で確立された化学療法レジメンの日本人における有効性および毒性の検証であるが、同時

に静注5-FU/LVの部分をわが国において多用されてきた新世代の経口5-FU剤にreplaceする新たなレジメンの検証としての期待がもたれる。その他、mFOLFOX6+bevacizumabとFOLFIRI+bevacizumabの比較を行うWJOG4407G試験(図6)や、FOLFIRI療法をベースに併用するbevacizumabの用量5 mg/kg, 10mg/kgの比較を行うEAGLE試験(図7)などが現在行われており、日本人におけるエビデンス

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きた。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ね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、池永雅一、安井昌義、辻伸利政：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 Groeningen, 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., Sirzen, 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 Barreco, 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., Harstrick, 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., Kohne, C. H., Hitre, E., Zaluski, J., Chang, Chien, C. R., Makhson, A., D'Haens, G., Pintér, 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., Zalcberg, 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<sup>TM</sup>, Colon Cancer V. 1. 2010 : (<http://www.nccn.org>)
- 15) Falcone, A., Ricci, S., Brunetti, I., Pfanner, E., Allegri, 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 (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.
- 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Frontier, 1 : 218~222, 2008.
- 20) Minami, H., Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Suzuki, K., Kaniwa, N., Sawada, J., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Shirao, K., Yamada, Y., Ohmatsu, H., Kubota, K., Yoshida, T., Ohtsu, A. and Sajio, N. : Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A: genetic polymorphisms in Japanese : Roles of UGT1A: \*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., Mazzucchelli, 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, E., 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., Bouché, 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.

## 特集 大腸癌肝転移に対する治療

### 4. 集学的治療 a) 肝切除後の補助化学療法\*

富田 尚裕  
外賀 真

野田 雅史  
塚本 潔

松原 長秀  
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つ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<sup>1)</sup>。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も紹介して概説する。

#### 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～III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、肝再発抑制目的の肝動脈・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。

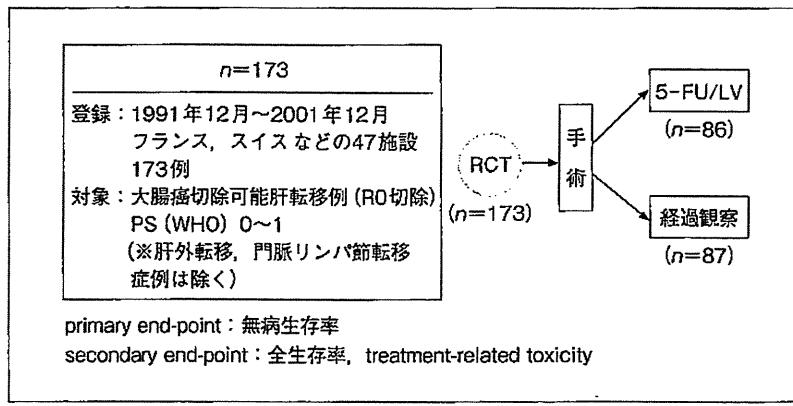


図1. FFCD ACHBTH AUROC 9002 trialのデザイン (RCT : ランダム化比較試験)

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うまでもない。肝切除後の5年生存率は欧米の報告では20~50%となってしまっており、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るためである<sup>2)</sup>。本邦の大腸癌研究会の登録データから本邦の成績をみてみると、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るのが妥当であろう。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大腸癌の治癒切除後のそれと同様のコンセプトがあてはまるのかどうかはやや疑問もある。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今まで皆無であり、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適った治療法である。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、現時点では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<sup>3~5)</sup>。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<sup>6~7)</sup>。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<sup>7)</sup>、無再発生存率で有意差を示したものではなく、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<sup>8)</sup>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

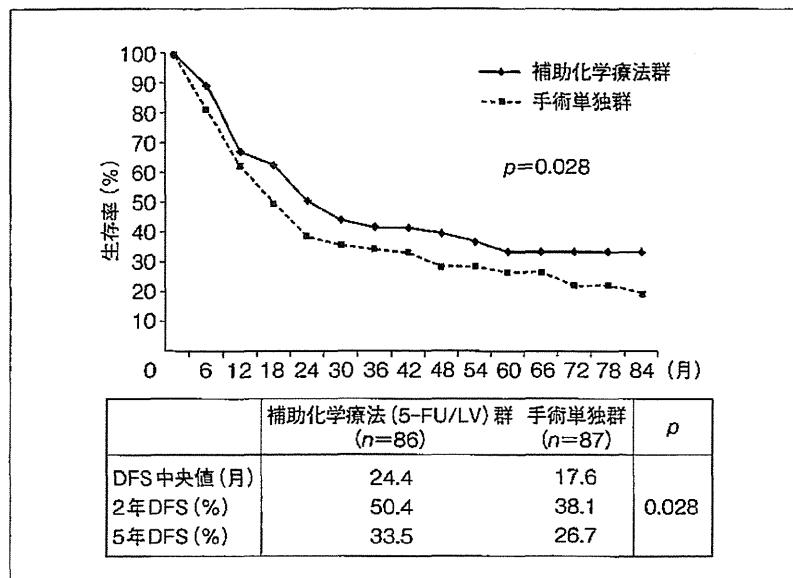


図2. FFCD試験のDFS

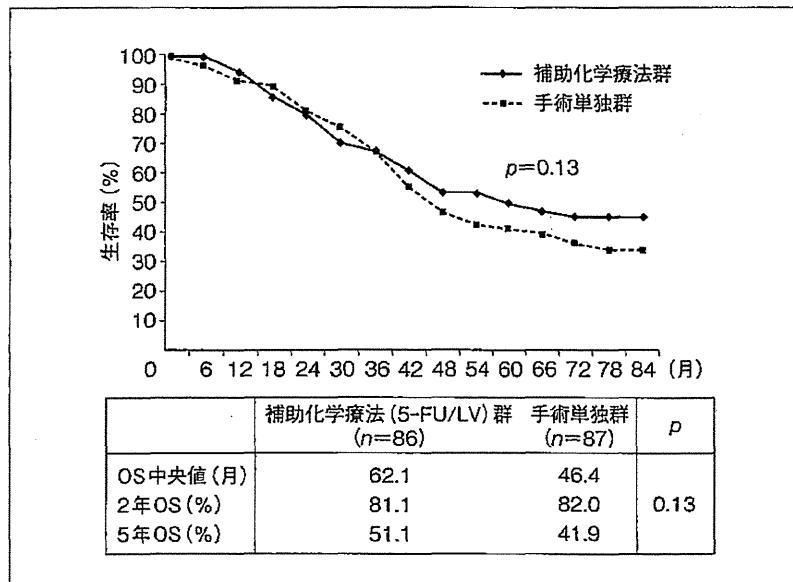


図3. FFCD試験のOS

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ヶ月、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られたが有意差は認めなかった( $p=0.13$ )〔図3〕。ま

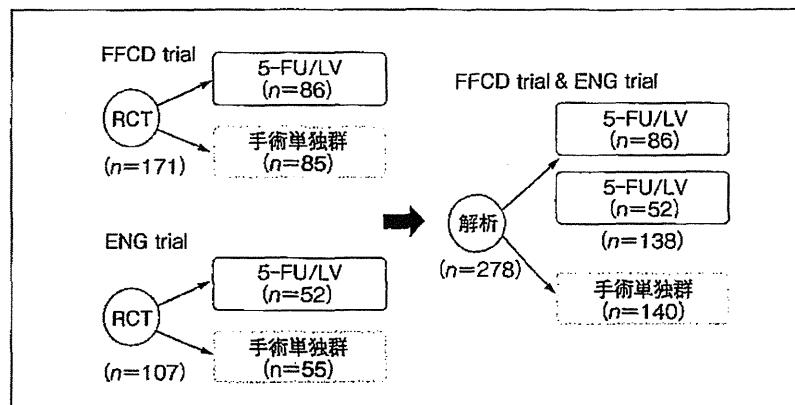


図4. Mirty らの pooled analysis (文献10より引用改変)

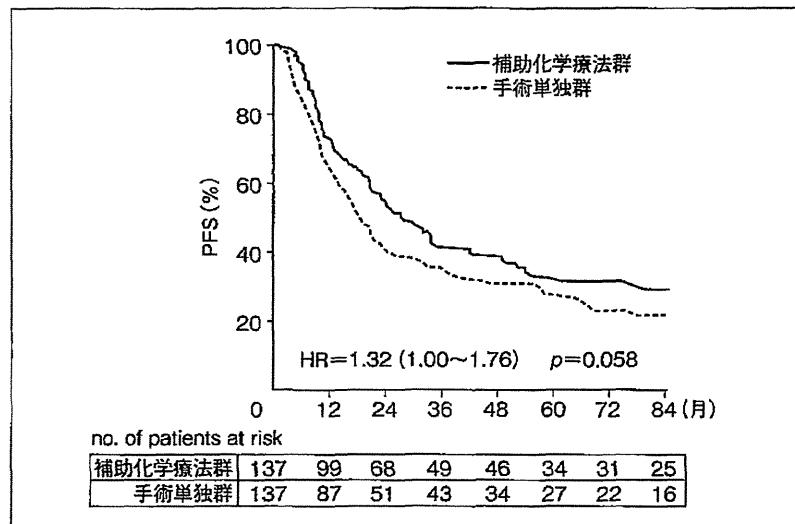


図5. Mirty らの pooled analysis の PFS (文献10より引用改変)

た Langer ら<sup>9</sup>は、大腸癌の肝あるいは肺転移で治癒切除を受けた症例を対象に、手術単独群と 5-FU/L-LV 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 ら<sup>10</sup>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 ( $p=0.058$ )

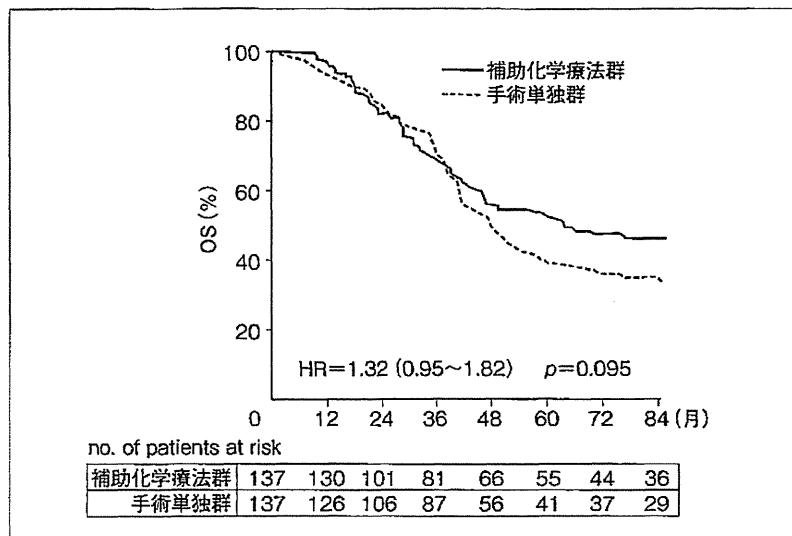


図6. Mirty らの pooled analysis の OS (文献10より引用改変)

[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变量解析および多变量解析を行っているが、最終的に多变量解析において、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に関しては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歩ですぐにいくため、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<sup>11</sup>。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きており、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つたわけであるが、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の中心であったが、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<sup>12</sup>

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統いて、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<sup>13)</sup>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つ必要があろう。

## 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てみると、まずNational Comprehensive Cancer Network(NCCN)のガイドライン<sup>14)</sup>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。欧洲臨床腫瘍学会(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<sup>2)</sup>。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 conference<sup>15)</sup>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適期間について不明であるが、多くの腫瘍医は4~6カ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	Southhampton General Hospital	イングランド・ ウェールズ

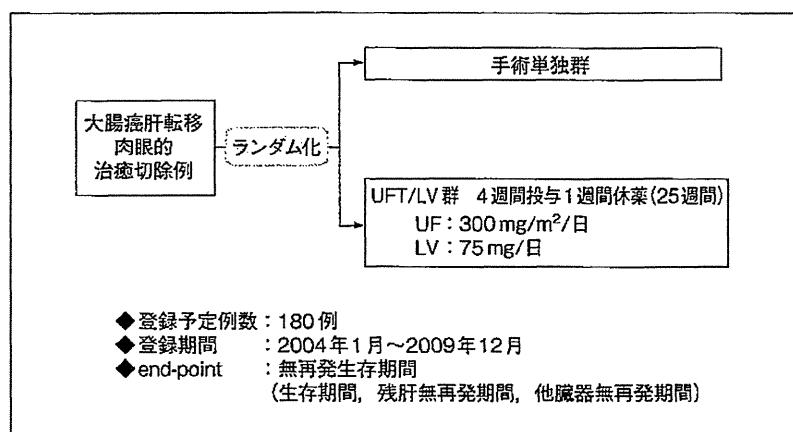


図7. Kokudo らの臨床試験 C000000013 [大腸癌肝転移に対する肝切除後の補助化學療法 (UFT/LV) の有効性に関する比較研究]

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 tegafur-uracil (UFT) / LV を使用しているが、UFT/LV 療法は Stage III 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

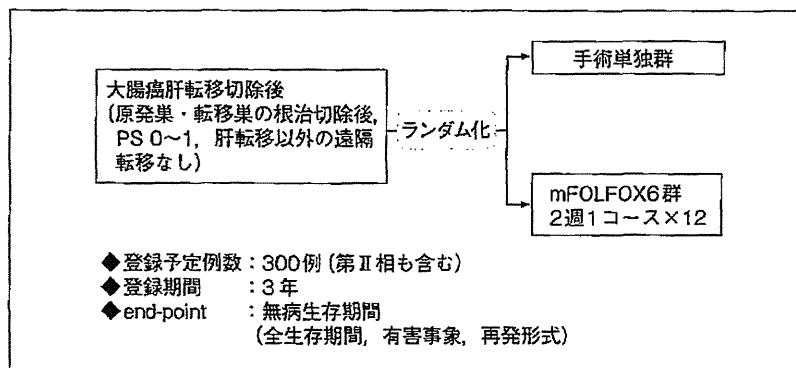


図8. JCOG0603試験[大腸癌肝転移切除後患者を対象とした5-FU/LVとoxaliplatin併用補助化学療法(mFOLFOX6) vs 手術単独によるランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験] (研究代表者：愛知県がんセンター中央病院・加藤知行)

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に、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Stage III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、期待されるところである<sup>10</sup>。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mFOLFOX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歩であり、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) 富田尚裕、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：大腸癌肝転移治療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—改訂版、武藤徹一郎(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際。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 1-leucovorin (L-V) 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) Mirty 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 一晃 大野 敬祐<sup>\*1</sup> 佐々木 寿耆<sup>\*1</sup>

SASAKI Kazuaki

OHNO Keisuke

SASAKI Kazunori

染谷 哲史<sup>\*2</sup>

SOMEYA Tetsufumi

古畑 智久<sup>\*3</sup>

FURUHATA Tomohisa

平田 公一<sup>\*4</sup>

HIRATA Koichi

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、補中益氣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治療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<sup>1)</sup>では34万人以上の多くの人々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、程度の差はある化

学療法や放射線治療による有害事象も高頻度にみられる。

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、補中益氣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) として的作用を有している<sup>2)</sup>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。

小樽掖済会病院(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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>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いく。十全大補湯を老齢マウスに経口投与するとINF $\gamma$ 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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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、十全大補湯投与で同様に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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>はトランシジエ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、人参養榮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<sup>9)</sup>。

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<sup>8)</sup>。他にはIL1 $\alpha$ やTNFと同様にCOX2放出を抑制することで癌化を抑制する<sup>10)</sup>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<sup>11)</sup>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- $\alpha$ , ER- $\alpha$ などを有意に抑制した結果であった<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。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、抗癌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た<sup>2)4)14)</sup>。

西田ら<sup>15)</sup>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<sup>16)</sup>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氣湯などの漢方薬を併用した症例のなかに長期生存例の多く、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治癒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<sup>4)</sup>。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月の間に治癒切除を施行し化学療法を併用したstageII, 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効性について中間報告を行った<sup>17)</sup>。これらによるとstageIIで十全大補湯により再発を抑制する傾向を認めた。今後、引き続いて経過観察を行って行く予定である。

### III. 小樽掖済会病院の症例提示

#### 1. 大腸癌治癒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癒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<sup>18)</sup>。漢方薬は十全大補湯、補中益氣湯、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stageII, 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stageII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stageIII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。StageII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<sup>19)-21)</sup>。

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, StageIIIと診断し右半結腸切除術を行った。開腹すると大網には