

表3 FOLFOX4療法における累積投与量と末梢神経症状発現率 (%)

	L-OHP累積投与量			
	600mg/m <sup>2</sup>	680mg/m <sup>2</sup>	800mg/m <sup>2</sup>	1,020mg/m <sup>2</sup>
グレード2	19	21	27	46
グレード3	3	4	6	18
グレード2,3	22	25	33	64
奏効例の割合*	82	93	97	100

\*N9741試験のFOLFOX4群 (n=267) における奏効例 (45%) の割合

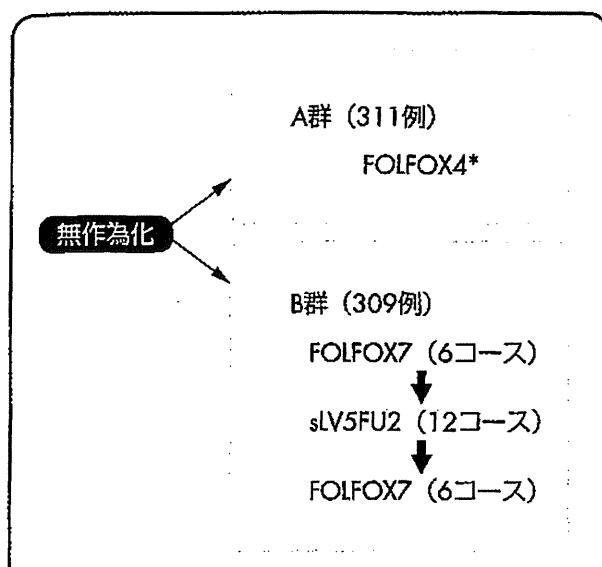


図1 OPTIMOX1における試験デザイン

\*腫瘍がベースライン時の大きさへ増悪するまで継続

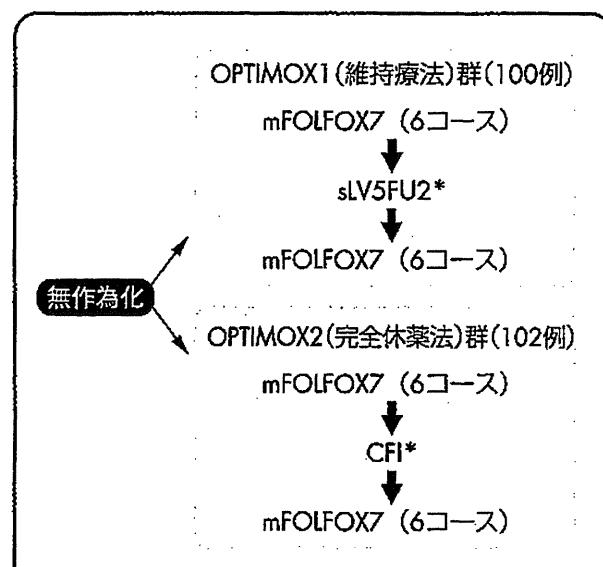


図2 OPTIMOX2における試験デザイン

\*腫瘍がベースライン時の大きさへ増悪するまで継続

strategy"が検討され、OPTIMOX1試験<sup>4)</sup>（図1）、OPTIMOX2試験<sup>5)</sup>（図2）が行われている。

- これによりL-OHPの休薬中は、LV/5-FUの静注療法を行い、その後L-OHPを再投与することが重要であるということが示された。
- Ca/Mgの投与は、末梢神経障害の発生を抑制するという報告（レトロスペクティブ研究）があり<sup>6)</sup>、プロスペクティブ研究（CONCePT試験、N04C7試験 図3）が行なわれていたが、Ca/Mg投与群で有意に奏効率が低下したため、試験が中止となった<sup>7)</sup>。
- その後の再評価ではCa/Mg投与による奏効率の低下は見られず、最終報告ではともに末梢神経障害の抑制効果が示された<sup>8~10)</sup>。
- しかし、試験の中止や解析症例数の少なさにより十分なエビデンスとして認識されていない。
- 従来、しづれや下肢痛に使用されていた漢方薬の牛車腎気丸がタキサン系薬剤における末梢神経障害に有効との報告があり、現在、L-OHPに対する末梢神経障害の抑制効果を証明するために第Ⅲ相試験（GENIUS試験）が行われている（図4）。

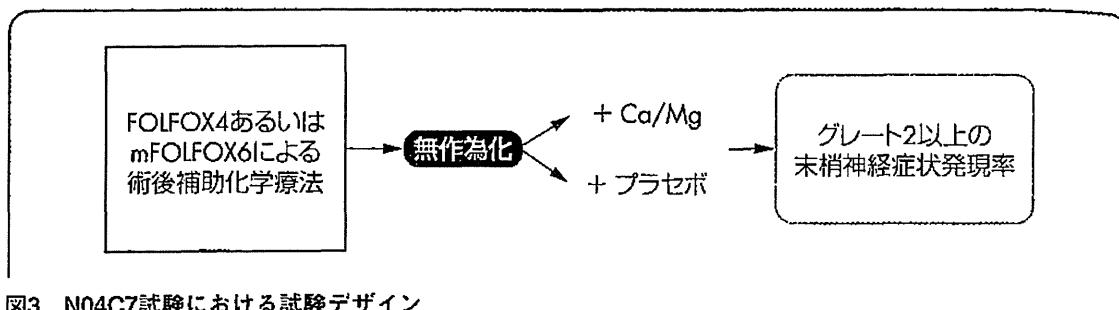


図3 N04C7試験における試験デザイン

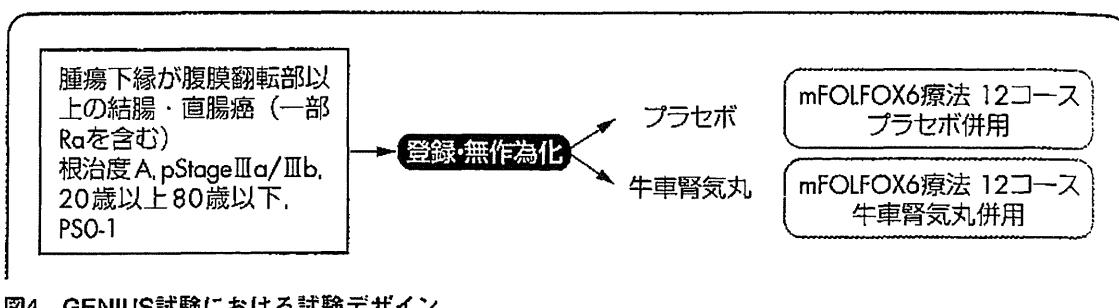


図4 GENIUS試験における試験デザイン

- 症例数：310例（各群155例）
- 主要評価項目：グレード2以上の末梢神経障害発生までの時間（TTN）
- 副次評価項目：L-OHP用量、有害事象など

## 7 タキサン系薬剤

- タキサン系薬剤には、パクリタキセルとドセタキセルがあるが、神経毒性はパクリタキセルの方が頻度は高く症状も重篤である。

### a. パクリタキセル

- 末梢神経症害（手指、足趾のしびれ、知覚鈍麻、異常感覚、振動覚の欠損）が主で、運動神経障害（筋障害）、自立神経障害（起立性低血圧、不整脈）の報告もある。
- パクリタキセルの1日投与量と総投与量は、末梢神経障害の発現に影響を与える。
- 末梢神経障害は1回投与量が $200\text{mg}/\text{m}^2$ 、総投与量が、 $1400\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると出現しやすくなる。
- 投与時間においても、3時間投与より24時間投与の方が神経障害は少ない。
- また神経障害は、糖尿病、腎疾患、アルコール性神経障害などの基礎疾患を有する場合や、CDDP、カルボプラチニなどの抗癌剤の既往例などで発症頻度が高い。
- 対策として神経障害は多くの場合、可逆的であり、投与中止により回復する。
- 臨床で効果が認められた薬剤として、アミノ酸であるグルタミン、三環系抗うつ薬であるトリプタノール、同じく抗うつ剤であるvenlafaxineがある<sup>7)</sup>。

### b. ドセタキセル

- 神経障害は、パクリタキセルと比較し軽度である。
- weekly投与において25～40mg/m<sup>2</sup>投与で、グレード2～3の末梢神経障害が6～17%に認められる。
- 総投与量とも密接な関係があり、600mg/m<sup>2</sup>を超えると神経障害が出現しやすい。
- 対策としては、投与中止により症状は改善する（可逆的）。

（野田雅史／外賀 真／富田尚裕）

#### ■参考文献

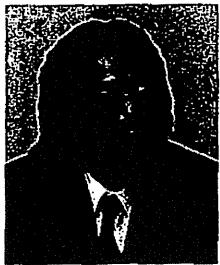
- 1) Boogerd W : Neurological complications of chemotherapy. In: Headbook of Clinical Neurology, 21 (65), Intoxications of the Nervous System, Part3 ed. By the Wolff,F.A. Elsevier Science, Amsterdam, 527-546, 1995.
- 2) <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev4.html>
- 3) Goldberg RM et al : A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 22: 22-30, 2004.
- 4) Tournigard C 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, 24: 394-400, 2006.
- 5) Maiendrault-Goebel F et al : OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC). A GERCOR Study. ASCO Abstr #3504, 2006.
- 6) Gamelin L et al : Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: A retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. Clin Cancer Res, 10: 4055-4061, 2004
- 7) Howard SH et al : Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. J Clin Oncol, 25: 4028-4029, 2007.
- 8) Grothey A, et al : Intermittent oxaliplatin administration improves time-to-treatment failure in metastatic colorectal cancer. Final results of the phase III CONCePT trial, 2008. ASCO Annual Meeting Abstract No.4010.
- 9) Nikcevich D.A, et al : Intravenous calcium and magnesium prevents oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer. Results of phase III placebo-controlled, double-blind trial (N04C7), 2008. ASCO Annual Meeting Abstract No.4009.
- 10) Grothey A, et al : Introvenous calcium and magnesium (CaMg) reduces chronic, but acute neurotoxicity associated with oxaliplatin: Results from a placebo-controlled phase III trial, 2009. ASCO Annual Meeting Abstract No4025.
- 11) Makino H. Treatment and care of neurotoxicity from taxane anticancer agents. Breast Cancer, 11: 100-104, 2004.

大村 健二 KENJI Omura



1980年 金沢大学医学部 卒業  
同 第一外科入局、消化器外科専攻  
1985年 同 大学院医学研究科 卒業  
1987年 同 第一外科 助手  
1992年 同 講師  
1996年 同 医局長  
1998年 文部省在外研究員として南カリフォルニア大学留学  
2002年 金沢大学医学部心肺・総合外科 講師  
2006年 金沢大学医学部附属病院 臨床教授／内分泌・総合外科 科長  
2009年 厚生連高岡病院外科 診療部長  
2010年 山中温泉医療センター センター長

瀧内 比呂也 HIROYA Takiuchi



1985年 大阪医科大学卒業  
1985年 同 附属病院にて臨床研修開始  
1987年 同 専攻医（第二内科学教室）  
1995年 同 助手（第二内科学教室）  
1996-97年 M.D. Anderson Cancer Centerに留学  
1999年 大阪医科大学 講師（第二内科学教室）  
2006年 同 附属病院 化学療法センター長  
2006年 聖マリアンナ医科大学 内科学 非常勤講師  
2008年 大阪医科大学 准教授（第二内科学教室）  
2009年 同 化学療法センター 教授

オンコロジークリニカルガイド  
消化器癌化学療法

©2011

定価（本体 5,500 円+税）

2007年11月5日 1版1刷  
2009年11月1日 2版1刷（改題）  
2010年6月15日 2刷  
2011年11月5日 3版1刷

編 者 大 村 健 二  
瀧 内 比 呂 也  
発 行 者 株式会社 南 山 堂  
代表者 鈴 木 肇

〒113-0034 東京都文京区湯島4丁目1-11  
TEL 編集(03)5689-7850・営業(03)5689-7855  
振替口座 00110-5-6338

ISBN 978-4-525-42053-6

Printed in Japan

本書を無断で複写複製することは、著作者および出版社の権利の侵害となります。

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、  
そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979,  
e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

スキャン、デジタルデータ化などの複製行為を無断で行うことは、著作権法上での  
限られた例外（私的使用のための複製など）を除き禁じられています。業務目的での  
複製行為は使用範囲が内部的であっても違法となり、また私的使用のためであっても  
代行業者等の第三者に依頼して複製行為を行うことは違法となります。



A 4 2 0 5 3 1 0 3 0 1 - A

## 4. 大腸癌肝転移の治療戦略

兵庫医科大学外科学講座下部消化管外科教授 富田尚裕

**key words** colorectal cancer, liver metastasis, hepatic resection, chemotherapy, clinical trial

### 動向

大腸癌はわが国において年々増加傾向にある癌腫の一つであり、その死亡者数は厚生労働省の2007年全国人口動態調査によると全癌中、男性で第4位、女性で第1位、全体では第3位となっている。大腸癌はその約1/3に肝転移を合併するとされ、肝転移の制御は大腸癌治療戦略上の大柱である。消化器固形癌に対する根治的治療の大原則は外科的完全切除であり、大腸癌肝転移も例外ではない。しかしながら、肝転移の状況、他臓器転移の存在などによっては切除不能となることも多く、その場合は化学療法が適応となる。大腸癌に対する化学療法の近年の進歩はめざましく、生存期間の大幅な延長が得られていると同時に、切除不能例が化学療法後に根治切除可能となる症例も多く経験されるようになり、化学療法の位置づけも palliation から cure の可能性を含む治療へと変わってきている。最近の動向として、外科的切除のタイミング、化学療法レジメンの選択、肝動注化学療法やRFA（ラジオ波凝固焼灼術）の併用など含めた集学的治療上の問題点が大きくクローズアップされてきたのが、大腸癌肝転移の治療であり、これらの解決・進歩によりさらなる予後向上も期待されるホットな領域であると言える。

大腸癌肝転移の治療に関しては、肝切除の術式・適応に代表されるように、海外と我が国での現行の考え方・治療方針にはかなりの隔たりがある。過去からの歴史的経緯や国内外の差異等については、最近の数編の総説<sup>1-13)</sup>を参照いただくこととし、本稿では、2010年の本邦の大腸癌治療ガイドラインにおける基本方針を示しながら、本誌の主旨に基づき、2007年から2010年の直近の論文に限定して、最近の話題を紹介することとする。

### A. ガイドラインで示される基本原則

大腸癌の肝転移に対する治療方針として、本邦の大腸癌治療ガイドライン2010年版には以下のように記載されている<sup>14)</sup>。

まず、4. 血行性転移の治療方針の<sup>1)</sup> 肝転移の治療方針の項で最初に

- ・肝転移の治療は肝切除、全身化学療法、肝動注療法および熱凝固療法に大別できる。
- ・根治切除可能な肝転移には肝切除が推奨される。
- ・肝切除術には系統的切除と部分（非系統的）切除がある、と記載されている。

すなわち、根治切除可能と判断した場合の第一選択は外科的肝切除術であり、その他の療法はあ

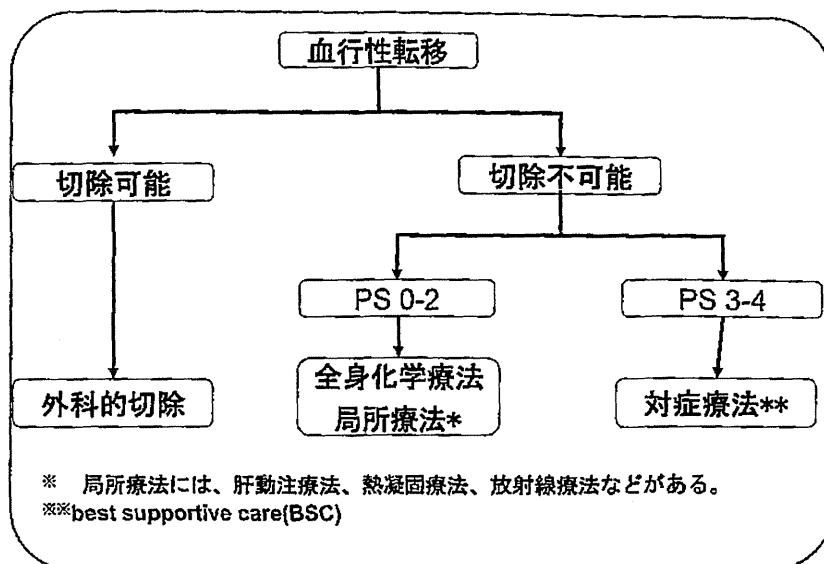


図1 大腸癌血行性転移の治療方針（大腸癌治療ガイドライン2010年版より一部改変）

くまでも、根治切除不可能な場合、あるいは、肝切除術の補助的手段であるということである。そして、肝切除の適応基準としては、次のような項目があげられている。

- (1) 耐術可能
- (2) 原発巣が制御されているか、制御可能
- (3) 肝転移巣を遺残なく切除可能
- (4) 肝外転移がないか、制御可能
- (5) 十分な残肝機能

このように、大腸癌肝転移に対してまず考慮すべきことは、切除可能かどうかであり、切除不可能の場合には、全身状態（PS: performance status）の評価に基づいて以下の方法が考慮される。すなわち、

- ・切除不能な肝転移で全身状態が一定以上に保たれる場合（PS0～PS2）は、全身化学療法と肝動注化学療法の単独または併用を考慮する。
- ・熱凝固療法にはマイクロ波凝固療法 microwave coagulation therapy (MCT) とラジオ波焼灼療法 radiofrequency (RFA: ablation) がある。
- ・全身状態が不良な場合（PS≥3）は適切な対

症療法 best supportive care (BSC) を行う。

以上をわかりやすく示したのが図1で、肝転移を含めた血行性転移症例に対する根本原則を示すものである。切除可能であれば、まず外科的肝切除を考慮するという基本方針については、NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>15)</sup>などの海外の主要なガイドラインにおいてもほぼ同様であるが、後述するように、肝切除の適応や他の治療法の位置づけに関しては様々な考え方があり、ガイドラインによっても異なっている。

## B. 大腸癌肝転移に対する肝切除

大腸癌肝転移症例に対する肝切除の適応およびタイミングについては国、施設、あるいは外科医によって様々に異なるのが現状である。肝切除の適応については、実際の肝切除術症例の様々な臨床・病理因子（同時性/異時性、転移個数・部位、腫瘍径、組織型、切除断端、血清CEA値など）に予後を含めたデータの解析から、多くの予後予測モデルの検討がなされてきた<sup>16-20)</sup>。それぞれ採用している予後予測因子の種類や数は異なってお

り、併用する化学療法その他の関連もあってその相互比較・評価は困難で、臨床応用についてもまだ検討の必要のあるところである。その中で、Yamaguchi ら<sup>19)</sup>は、日本の多施設のデータから新たな肝転移分類を提唱し、予後データとの良い相関を報告し、Welsh ら<sup>20)</sup>は、過去に報告された5つの予測モデルの比較検討も行い、国際的にコンセンサスの得られる統一したモデルの作成の必要性を主張している。本邦の大腸癌取扱い規約<sup>21)</sup>では、肝転移の程度と原発巣のリンパ節転移の状況および遠隔転移の有無から肝転移のGrade分類(A,B,C)が作成されており、シンプルな分類ではあるが、切除群・非切除群とも5年生存率との相関も見られ、およその指標としてはある程度有用である<sup>18)</sup>。

切除術式に関しては、肝硬変をベースとする肝細胞癌と異なり、大腸癌肝転移は基本的に正常肝をベースとし、大切除が比較的安全に行えるため、特に欧米においては片葉切除を中心とする系統的肝切除が多く行われてきた。一方、わが国においては術中エコーなどで転移巣の部分のみをターゲットとして切除する小範囲切除が中心に行われてきた経緯がある。しかしながら、近年は欧米の基幹病院においても小範囲切除の割合が増加しており<sup>11)</sup>、Gold ら<sup>22)</sup>も440例の大腸癌両側肝転移症例に対する肝切除の検討を行った結果、肝実質ができるだけ残す術式(parenchymal-sparing surgery)が近年増加しているが、広範囲の切除(major hepatectomy)に比し、予後は変わらず、術後死亡や合併症の減少を認めると報告している。また両葉にまたがる高度肝転移症例に対しては、肝切除の安全性を担保しつつ、切除の適応を広げるべく、門脈塞栓術や2期的肝切除(two-stage hepatectomy)の工夫も多くなされており、いずれも正常肝あるいは残肝の肥大再生を待って安全な根治切除を完成させようとする試みである。

切除断端については、腫瘍から十分な距離を確

保すべきとする意見と腫瘍が露出しなければ良いとする意見の二つがある。前者については、Nuzzo ら<sup>23)</sup>は、185例の検討から、切除断端距離が5mm以下の場合、再発リスクが高く、生存率も減少したと報告しているが、他の臨床因子との交絡の関連もあり、正確な評価は困難である。現状では、本邦の大腸癌治療ガイドラインに示されるように、“遺残なく切除する”ことを指標としている施設が多く、断端距離に関して適応条件とする考えは少数である。また、R1切除でもR0切除と同様の生存率が得られ、化学療法の進歩した今日では特にR0切除にこだわる必要はないというde Haas ら<sup>24)</sup>の報告もある。

肝門部リンパ節転移を有する肝転移症例は予後不良とされており、肝転移切除の適応から除外されることが多いが、近年ではこれらに関する積極的な手術に肯定的な意見もみられてきた。Adam ら<sup>25)</sup>は、763例の肝転移切除症例の内、47例(6%)に同時に肝門部リンパ節郭清を行い、それら全例で術前化学療法を施行した結果、リンパ節転移の部位がceliac artery, paraaortaに及ばずhepatic pedicleに限局しており、術前化学療法に反応した、特に40歳以下の症例に対しては、予後改善が期待され、肝門部のリンパ節郭清は正当化されると主張している。また同様に、Oussoultzoglou ら<sup>26)</sup>も、補助化学療法を前提として、肝門部に限局したリンパ節転移を有する肝転移症例に対しては、リンパ節郭清を施行することが治癒の可能性を残す重要な手段であると報告している。

肝切除と化学療法を含めた大腸癌肝転移の集学的治療に関しても、前述したフランスの肝臓外科医のAdamが以前から、多くの報告を出しており、特に近年は、切除不能肝転移症例に対するFOLFOX/FOLFIRIの化学療法施行後の良好な肝切除率および長期予後の報告を行っている<sup>27-29)</sup>。

後述する全身化学療法とも関連するが、切除不

能肝転移に対しては、患者毎に最も適切な化学療法レジメンを選択し、1～2コース毎にCTなどで転移巣の評価を行い、治癒切除可能と評価した時点で手術を考慮する。画像評価で完全奏効（CR）と判定された場合の対応であるが、手術の切除標本の病理組織学的検索では、転移のあった部位の瘢痕組織の中にはviableな癌細胞の残存がみられることがほとんどで、画像的CRは病理学的CRを意味せず、転移のあった部位をすべて切除することが必要である。肝切除後の病理組織学的検索からは、術前画像診断上CRと判定されたものうち83%にviableな癌細胞が存在し、組織学的CRはわずか4%であったとも報告されている<sup>6)</sup>。また化学療法の効果が著明であるほど、画像での病変の同定は困難となり、術中エコーなどでの瘢痕組織の確認等も難しくなるので、転移巣縮小によって切除可能となることが期待されるような症例の場合は、CRとなる前に効果的な部分奏効（PR）の段階で手術をすることが望ましく、そのためには頻回の画像診断での評価が重要である。

### C. 切除不能肝転移に対する治療

#### 1. 全身化学療法

Oxaliplatin CPT-11を中心とした化学療法レジメンの進歩によって切除不能の遠隔転移を有する進行・再発大腸癌の予後は大幅に延長した<sup>9,13,30)</sup>。主に海外で行われた多くの臨床試験の結果は明らかに化学療法の進歩と肝切除を中心とする手術療法のコンビネーションによる予後改善を示している<sup>31-37)</sup>。この生存率向上には大きく二つの要因が想定されている。いずれも直接的には腫瘍増殖抑制効果によるのであるが、一つは、治癒は望めぬまでも肝不全を含めた致死的な臓器不全となるまでの期間を延長させることによる生存期間延長であり、もう一つは、著明な腫瘍縮小効果によって治癒的肝切除（R0切除）が可能となる症例が増えていることである。治癒的肝切除が唯一の根治的治療であることを考えると、特に後者の術前化学療法としての意味合いは大きい。前述した多くの海外文献における成績は、臨床試験の対象症例、転移巣の切除率の提示法などが様々に異なり、どのレジメンが有用なのかの比較評価は極めて困難である。その観点から分子標的薬剤を含んだレジ

表1 近年の全身化学療法各種レジメンの成績（R0肝切除率を中心に）

切除不能進行・再発大腸癌に対する肝切除率

試験	報告者	年	Phase	化学療法	症例数	奏効率(%)	R0肝切除率(%)
GONO?	Falcone	2007	III	FOLFIRI	122	34	12
				FOLFOXIRI	122	60	36
NO16966 (肝限局転移)	Okines	2009	III	FOLFOX4/CapeOX	207	—	11.6
				FOLFOX4/CapeOX+Bev	211	—	12.3
First BEAT	Okines	2009	III	FOLFIRI+Bev	662	—	7.4
				FOLFOX/CapeOX+Bev	949	—	12.2
First BEAT (肝限局転移)	Okines	2009	III	FOLFIRI+Bev	230	—	11.7
				FOLFOX/CapeOX+Bev	350	—	15.4
CELIM KRAS Wild Type (肝限局転移)	Folprecht	2010	II	FOLFIRI+Cetu	53	57	30
				FOLFOX6+Cetu	53	68	38

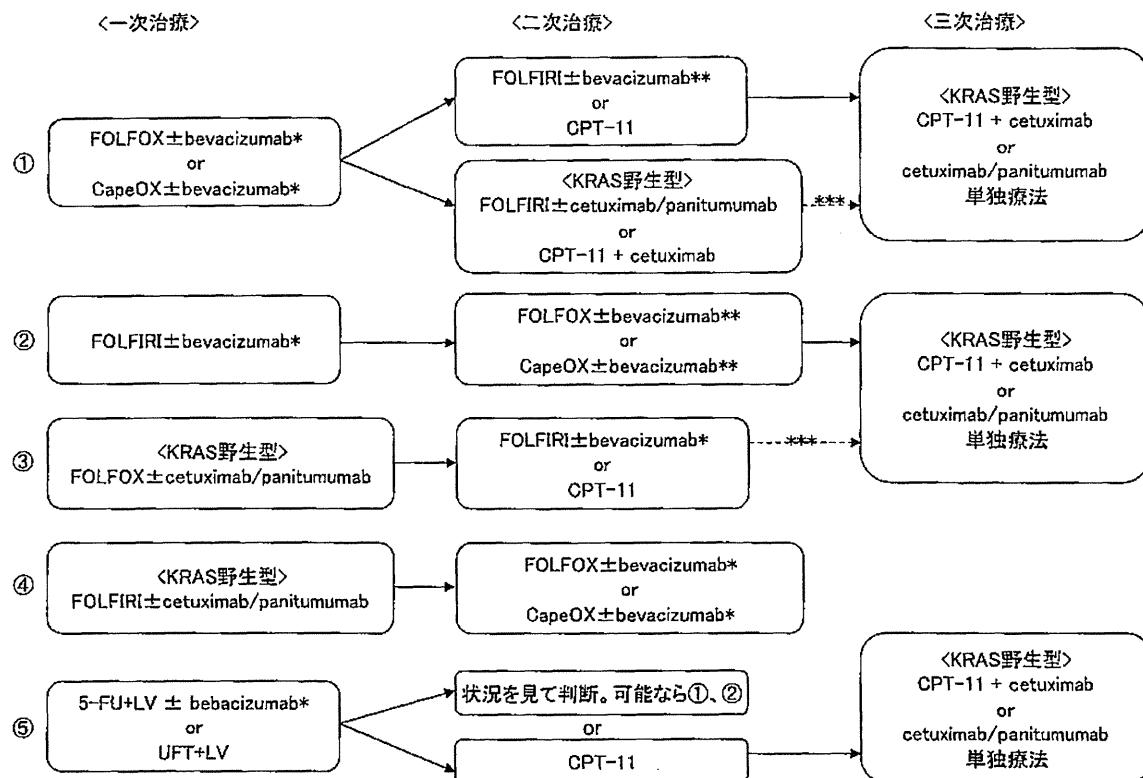


図2 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法（大腸癌治療ガイドライン2010年版より）

メンも含めて、近年の臨床試験において報告された成績をR0肝切除率を中心にまとめたのが表1である<sup>31,36,37)</sup>。FOLFOX (5-FU/LV + oxaliplatin), FOLFIRI (5-FU/LV + CPT-11), あるいは本邦のガイドラインでの記載はないが、FOLFOXIRI (5-FU/LV + oxaliplatin + CPT-11) といった強力な抗癌剤のコンビネーションレジメンにVEGF抗体のbevacizumab, EGFR抗体のcetuximab, panitumumabといった分子標的治療薬をon/offするレジメンが登場し、臨床試験での良好な成績が示されてきている。大腸癌治療ガイドライン2010年版では、図2に示すような形で、1st line, 2nd line, 3rd line以降でのこれらのレジメンの使用を記載しており、EGFR抗体医薬の使用を治療効果の期待できるKRAS野生型の症例に限ることなど含めて、NCCNのガイドラインにかなり近い体裁となつた。ただ、大腸癌治療ガイドライン

にもコメントとして、“bevacizumabとcetuximabおよびpanitumumabの有効性や安全性を直接比較した結果は報告されておらず、使い分けの明確なコンセンサスは得られていない”と記述されているが、実臨床上複数のレジメンからの選択に迷うことも多く、肝切除を念頭においていた場合の最も有効なレジメンについては今後早急に解決せねばならぬ課題の一つである。

一方、これらの化学療法による副作用も大きな問題である。肝転移の切除との関連では、術前化学療法レジメンで、CPT-11を使用した場合の脂肪性肝炎 (steatohapatitis) やoxaliplatinを使用した場合の肝類洞拡張のsinusoidal injury (SI) が問題となり、術後肝不全等の合併症との関連が指摘されている。これに関して、Nakanoら<sup>38)</sup>は、術前化学療法を施行後、肝切除を受けた90例の大腸癌肝転移症例の切除肝組織の病理学的検索を

行い、oxaliplatinを含んだ化学療法と肝のSIと関連があり、それは、術後の肝機能低下と合併症の増加、在院日数の増加などに結びつくと報告している。またこのSIの予測に関して、Overmanら<sup>39)</sup>は、術前化学療法施行中の脾腫の程度がこのSIと密接に関連することを見出し、SIの予測に有用であると報告しているが、実地臨床上すぐにも応用可能な予測手段でもあり、興味深い。

## 2. 肝動注療法 hepatic arterial infusion (HAI)

局所の腫瘍コントロールの点からの奏効率では優れるものの全体の予後改善効果に関して全身化学療法に対する優位性を示すに至っていない動注化学療法であるが、近年その見直しも行われ、全身化学療法との併用による良好な成績の報告も散見される。

国内外の主要なガイドラインで、切除不能大腸癌の標準治療としての全身化学療法の位置づけが確定した現在、肝動注療法の適応は極めて微妙であると言わざるを得ない。しかしながら、実臨床上で、全身化学療法の不応例、副作用での使用不能例などの肝限局転移症例に対して肝動注療法を施行し、良好な局所コントロールと長期生存を得た経験を有する臨床医も多い。また、肝転移切除あるいは原発巣の姑息的切除などの手術を想定して術前化学療法を行う場合、肝機能の悪化、全身の副作用等によって手術のタイミングを失するリスクなども懸念されるが、その観点からは肝動注療法の利点があるとも考えられる。すなわち、FOLFOX療法で3週間、bevacizumabを含んだレジメンでは6週間とされる化学療法終了から手術までの待機期間に比し、肝動注療法では通常1週間の休薬で手術可能である<sup>40)</sup>。Iguchiら<sup>41)</sup>は、切除不能肝転移のために高度の肝機能異常を有する21例の同時性肝転移合併の進行大腸癌症例に対して、5-FU 1,000mg/m<sup>2</sup>, 5hr, weeklyの肝動

注化学療法を施行し、HAIの延期・中止に至るような有害事象はなく、全例で肝機能の著明な改善が認められ、19例において大腸癌原発巣の切除手術を施行し得たと報告した。このように、集学的治療の一環の中で、症例によっては、肝動注療法の選択の余地は今後も検討されるべきであろう。また、Kemenyら<sup>42)</sup>は、切除不能肝転移を有する大腸癌症例49例を対象に floxuridine/dexamethasone の肝動注療法と oxaliplatin/irinotecan の全身化学療法による有効性を2つのプロトコールで検討し、CTおよび血中CEA値に基づく奏効率は92% (CR: 8%, PR: 84%) で、47%で切除可能となったと報告した。今後のさらなる検討は必要であろうが、HAI+全身化学療法の治療は、切除不能肝転移症例の有用な選択肢となることが示唆されたものと考える。

## D. 切除可能肝転移に対する術前補助化学療法 neoadjuvant chemotherapy (NCM)

切除可能な肝転移症例に対しても術前化学療法を行うメリットがあるとしたのが、2008年のNordlingerらの報告<sup>43)</sup>である。彼らは、FOLFOX4療法を肝切除の術前・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を行い、その結果として、3年PFSにおいて補助化学療法群が有意に優れており、大腸癌肝転移症例に対して、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。また、その後もexpert panelからのrecommendationとして、切除の可否にかかわらず大腸癌肝転移症例に対しては分子標的薬の併用も考慮した何らかの化学療法の有用性を主張している<sup>44)</sup>。しかしながら、症例選択、有害事象等の問題もあり、特に術前のFOLFOX療法については異論も多い。術前化学療法の期待されるメリットとしては、肝

転移巣の治癒切除率の向上、潜在的な微小転移の制御、ひいては生存率の向上があり、また、肝切除範囲の縮小化による術後合併症の減少や術後の全身化学療法の薬剤感受性の予測・評価なども期待されているが、一方、デメリットとしては、化学療法による肝機能障害による術後合併症の増加、化学療法中の腫瘍増大によって手術不能になる危険性なども指摘されている。一方、Gallagherら<sup>45)</sup>は、切除可能な大腸癌同時性肝転移症例111例を対象にNCMを施行し（その内訳は、FOLFIRI: 54例、5-FU/LV: 37例、FOLFOX: 13例）、効果としては、CR/PR: 41例、37%、SD: 52例47%，PD: 18例、16%という結果で、全例に肝切除を施行し得たが、化学療法の奏効率と生存率(OS)の間には全く相関を認めず、術後に肝動注(HAI)を施行した群に若干の予後改善傾向が認められたとしている。ただ、これは、retrospectiveな観察研究の結果であり、前述したNordlingerらの報告と合わせても、切除可能な肝転移症例に対する術前化学療法の有用性についてはまだコンセンサスは得られておらず、今後の臨床試験による検証を待たねばならない。

## E. 肝切除後の術後補助化学療法

肝転移の治癒切除後の補助化学療法としては、近年めざましい進歩を遂げた全身化学療法と肝動注療法、およびその併用が考えられるが、それらの臨床的意義、また最適な治療法に関するエビデンスは極めて乏しい<sup>10)</sup>。

2008年のMirtyらの報告<sup>46)</sup>では、過去の二つの無作為割付け臨床試験のpooled analysisで手術単独群138例、5-FU/LVによる補助化学療法群140例について解析した結果、PFS(Progression free survival)中央値は、手術単独群で18.8カ月、補助化学療法群で27.9カ月と補助化学療法群で延長する傾向が認められ( $p = 0.058$ )、またOS

の中央値でも手術単独群で47.3カ月、補助化学療法群で62.2カ月とやはり補助化学療法群で延長する傾向を認めたが、これも有意差には至っていない( $p = 0.095$ )。予後に関連する臨床因子についての多変量解析において、DFSに関しては補助化学療法の有無[hazard ratio (HR) = 1.39,  $p = 0.026$ ]と転移個数(2個以上 vs 1個; HR = 1.43,  $p = 0.022$ )、OSに関しても補助化学療法の有無(HR = 1.39,  $p = 0.046$ )と転移個数(HR = 1.49,  $p = 0.023$ )の二つの因子が生存と有意に関連することを示した。この結果から筆者らは、今後の臨床試験においては、コントロール群において何らかの全身化学療法を含めることは必要であろうと述べているが、決定的なエビデンスとすることには疑問がある。ただ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、患者の同意取得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進み、さらに症例エントリーが困難になるというジレンマが指摘されており<sup>47)</sup>、現在我が国で行われているKokudoらの臨床試験(手術単独 vs UFT)<sup>47)</sup>およびJCOG0603試験(手術単独 vs mFOLFOX6)<sup>48)</sup>の早期の症例集積完了および結果の解析が期待されるところでもある。

このように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ていないが、大腸癌肝転移症例は、大腸癌の臨床病期ではStage IVに相当するとも考えられ、Stage IIIに対する術後補助化学療法の有用性の確立、および、肝転移症例がStage IIIよりも明らかに予後不良であるという事実からは、5-FUを基本とした何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ている。また、oxaliplatin、CPT-11、さらには分子標的治療薬を含めたより強力なレジメンの有用性を検証する方向性も出てきている。前述したように、Nordlingerらは、切除可能な肝転移症例を対象に術前および

術後のFOLFOX4療法の有用性を報告したわけであるが、治癒的肝切除後の補助化学療法としてのoxaliplatinの位置づけについてもまだ今後の検証を待つ必要はあると考えられる。一方、CPT-11の上乗せについては、近年、Ychouら<sup>49)</sup>が、大腸癌肝転移治癒切除後の症例を対象に5-FU/LVをコントロールとしてFOLFIRI (5-FU/LV + CPT-11) 療法の比較を行ったが、無病生存期間に有意差を認めず、治癒切除のStage III大腸癌に対する術後補助化学療法における臨床試験の結果に続いて、大腸癌の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。以上、確定したエビデンスには極めて乏しい肝転移切除後の補助化学療法ではあるが、最新のNCCNのガイドライン<sup>15)</sup>では、進行再発大腸癌と同様の化学療法レジメンの6カ月（術前化学療法を施行した場合は、短縮可）の施行を推奨しており、疑問のあるところである。

## F. ラジオ波凝固焼灼術 radiofrequency ablation (RFA)

RFAは、従来、肝細胞癌に対して主に行われてきた手法であり、腫瘍径3cm以下で個数が3個以内、あるいは腫瘍径5cm以下で単発などの条件のもとで、有効な肝局所療法の一つとして位置づけられている<sup>50,51)</sup>。大腸癌の肝転移に対しても、このRFAによる局所制御の有用性については複数の報告があるが、他の治療法と比較しての大規模臨床試験はほぼ皆無であり、少なくとも切除可能な肝転移に対しての適応は極めて限られると考えられる。肝切除術とRFAとの比較を行った近年の報告でも、予後に差がないとするものから、RFA群で不良あるいは、むしろ良好とするものまで様々である<sup>52-58)</sup>。予後因子としてほぼ確立しているのは肝転移個数と腫瘍径であり、Hurら<sup>57)</sup>は、67例の大腸癌単発性肝転移症例の検討

から、腫瘍径3cm以下であれば、RFAと切除術とで術後再発、5年生存率とも差がなかったことから、適応を選べば、諸条件から肝切除術が困難な症例に対する選択肢の一つとして有用であると報告した。Veltriら<sup>53)</sup>も同様に腫瘍径3cm以下の症例での有用性と共に、肝外転移の存在が予後不良因子であることを報告しているが、これはすべての局所治療に共通する課題であろう。また切除不能肝転移症例に対する有用性について、Ruersら<sup>52)</sup>は、肝外転移はないが開腹時切除不能であった大腸癌異時性肝転移症例を対象に、術中ablation治療を施行した45例 (cryoablation: 前期18例、RFA: 後期27例) と化学療法施行39例を比較し、統計学的有意差はないものの、RFA群で良好な5年生存率が得られた (27% vs 15%) と報告した。現在、化学療法に対するRFAの併用効果を検証する臨床試験が進行中のことであるが、興味深い。これらの流れの中で、2009年、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) はそれまでの報告をまとめたsystematic reviewを行い、現時点での一応の見解を発表している<sup>59)</sup>。そのステートメントによると、まず過去の報告からは大腸癌肝転移のRFA治療に関するRCTによる明確なエビデンスは皆無であることを述べた上で、現時点での次の3つの結果を報告している。すなわち、1) 肝切除術に関しては、切除可能な肝転移、特に肝外病変のない肝転移症例については、過去のエビデンスは生存率向上を明らかに示しているのに対し、RFAによる5年生存率は14～55%，肝局所の再発率は3.6～60%と報告者によって大きな差異がみられ、一定の評価が定まらないこと、2) RFAによるmajor complicationは6～9%と比較的低率であること、3) RFAが現在、開腹、腹腔鏡下、経皮的の3つのアプローチで行われていること、である。以上から結論としては、RFAに関しては肝切除のような確実な有用性は確立しておらず、今後の臨床試験による検証が必須である。

るとしている。

肝転移に対する熱凝固療法としてはRFAの他に、マイクロ波凝固療法 microwave coagulation therapy (MCT) があるが、現在のところデータもまだ限られており、一般的ではない。

## G. その他の治療

原発性肝細胞癌 (HCC) に対して行われる塞栓療法は、大腸癌肝転移に対して一般的に行われる治療ではない。しかし、標準的な全身化学療法が奏効しない肝限局転移症例に対して、5-FUの静注に加えて yttrium-90 resin microsphere を用いた radioembolization を行って、肝転移巣の TTP (Time to progression) の延長を得た Hendlisz ら<sup>60)</sup> の RCT の報告もある。この radioembolization は、どこでも行える一般的な治療法ではないが、今後、症例を選んで選択肢の一つとなる可能性は考えられる。この他にも、免疫療法、遺伝子治療、癌幹細胞治療など多くの試みがあり、今後の臨床研究・臨床試験の結果に期待されるところである。

### むすび

進行・再発大腸癌の治療戦略の中で、肝転移の治療は大きな柱である。手術に加えて、化学療法、RFA など多彩なアプローチが可能であり、まだ十分なエビデンスが確立しない部分も多いが、今後の集学的治療による予後改善がおおいに期待される領域である。

### 文献

- 1) Vauthey JN. Colorectal liver metastases: treat effectively up front and consider the borderline resectable. *J Clin Oncol.* 2007; 25(29): 4524-5.
- 2) Petrelli NJ. Perioperative or adjuvant therapy for resectable colorectal hepatic metastases. *J Clin Oncol.* 2008; 30: 4862-3.
- 3) Shimada H, Tanaka K, Endou I, et al. Treatment for colorectal liver metastases: a review. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 973-83.
- 4) Nasti G, Ottaiano A, Berretta M, et al. Pre-operative chemotherapy for colorectal cancer liver metastases: an update of recent clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 66: 209-18.
- 5) Power DG, Kemeny NE. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2300-9.
- 6) 斎藤誠哉, 別府 透, 林 尚子, 他. I. 大腸癌化学療法update 2, 大腸癌肝転移に対する肝切除への化学療法の効果. In: 武藤徹一郎, 監修. 大腸疾患 NOW2010. 東京: 日本メディカルセンター; 2010. p. 25-35.
- 7) 秦正二郎, 三瀬祥宏, 長谷川潔, 他. 大腸癌肝転移に対する治療. 2. 外科的治療 a) 肝切除術式. 外科. 2010; 72(2): 123-7.
- 8) 辛島龍一, 別府 透, 近本 亮, 他. 大腸癌肝転移に対する治療. 4. 集学的治療 b) 術前化学療法併用肝切除. 外科. 2010; 72(2): 148-52.
- 9) 高橋慶一, 山口達郎, 松本 寛, 他. 大腸癌肝転移に対する治療. 2. 外科的治療 b) 肝切除のタイミングと適応. 外科. 2010; 72(2): 128-33.
- 10) 富田尚裕, 野田雅史, 松原長秀, 他. 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. 外科. 2010; 72(2): 139-45.
- 11) 山本順司, 初瀬一夫, 柿原 稔, 他. 特集 大腸癌肝転移に対する治療のUpdate. 大腸癌肝転移に対する治療法の変遷. 外科治療. 2010; 102(6): 829-35.
- 12) 竹村信行, 長谷川潔, 秦正二郎, 他. 特集 大腸癌肝転移に対する治療のUpdate. 大腸癌肝転移に対する肝切除の治療成績と予後因子. 外科治療. 2010; 102(6): 829-35.
- 13) 富田尚裕, 野田雅史, 松原長秀, 他. 特集 大腸癌診療のトピックス. 切除不能・再発癌に対する分子標的治療と最新化学療法. 消化器外科. 2010; 33(2): 243-56.
- 14) 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.
- 15) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Colon Cancer V. 1. 2011; www. nccn. org (updated on Sep. 10. 2010)
- 16) Zakaria S, Donofue JH, Que FG, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Oncol.* 2007; 246: 183-91.

- 17) Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2007; 246: 806-14.
- 18) Kanemitsu Y, Kato T. Prognostic models for predicting death after hepatectomy in individuals with hepatic metastases from colorectal cancer. *World J Surg.* 2008; 32: 1097-107.
- 19) Yamaguchi T, Mori T, Takahashi K, et al. A new classification system for liver metastases from colorectal cancer in Japanese multicenter analysis. *Hepatogastroenterology.* 2008; 55: 173-8.
- 20) Welsh FK, Tekkis PP, John TG, et al. Predictive models in colorectal liver metastases - can we personalize treatment and outcome? *Dig Surg.* 2008; 25: 406-12.
- 21) 大腸癌研究会, 編. 大腸癌取扱い規約第7版補訂版. 東京: 金原出版; 2009.
- 22) Gold JS, Are C, Kornprat P, et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg.* 2008; 247(1): 109-17.
- 23) Nuzzo G, Giulianite F, Ardito F, et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery.* 2008; 143(3): 384-93.
- 24) de Haas RJ, Wicherts DA, Flores, E, et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases; is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008; 248: 626-37.
- 25) Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3672-80.
- 26) Oussoultzoglou E, Romain B, Panaro F, et al. Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens. *Ann Oncol.* 2009; 249: 879-86.
- 27) Adam R, Aloia T, Wicherts DA, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4593-602.
- 28) Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases; myth or reality? *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1635-41.
- 29) Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases; is there a possibility of cure? *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1829-35.
- 30) Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3677-83.
- 31) 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.* 2007; 25: 1670-6.
- 32) Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer; a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2013-9.
- 33) 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.* 2009; 249: 420-5.
- 34) Van Cutsem E, Rivera F, Berry F, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer; the BEAT study. *Ann Oncol.* 2009; 20: 1842-7.
- 35) Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1408-17.
- 36) Okines A, Puerto OD, Cunningham D, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer.* 2009; 101: 1033-8.

- 37) Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 38-47.
- 38) Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg.* 2008; 247: 118-24.
- 39) Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C, et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol.* 2010; 28(15): 2549-55.
- 40) 山浦秀和, 稲葉吉隆, 佐藤洋造, 他. 大腸癌肝転移に対する治療. 4. 集学的治療 c) 集学的治療における肝動注化学療法の位置づけ. *外科*. 2010; 72(2): 153-7.
- 41) Iguchi T, Arai Y, Inaba Y, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy through a port-catheter system as preoperative initial therapy in patients with advanced liver dysfunction due to synchronous and unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008; 31: 86-90.
- 42) Kemeny NE, Huitzil Melendez FD, Capanu M, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastasis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3465-71.
- 43) 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.* 2008; 371: 1007-16.
- 44) Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol.* 2009; 20: 985-92.
- 45) Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival with synchronous colorectal hepatic metastases. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 1844-51.
- 46) Miriy E, Fields AL, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4906-11.
- 47) 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.* 2007; 25(10): 1299-300.
- 48) 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 JCOG0603. *Jpn J Clin Oncol.* 2009; 39: 406-9.
- 49) 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.* 2009; 20: 1964-70.
- 50) 堀内彦之, 石川博人, 久下亨, 他. 大腸癌肝転移に対する治療. 3. Ablationの成績と位置づけ. *外科*. 2010; 72(2): 134-7.
- 51) 山門亨一郎. 特集 大腸癌肝転移に対する治療のUpdate. ラジオ波焼灼治療の成績と肝転移治療における位置づけ. *外科治療*. 2010; 102(6): 842-7.
- 52) Ruers TJ, Joosten JJ, Wiering B, et al. Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(3): 1161-9.
- 53) Veltri A, Sacchetto P, Tosetti O, et al. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008; 31: 948-56.
- 54) Gillam AR, Lees WR, Five-year survival following radiofrequency ablation of small, solitary, hepatic colorectal metastases. *J Vasc Interv Radiol.* 2008; 17: 712-7.
- 55) Park IJ, Kim HC, Yu CS, et al. Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from

- colorectal cancer after curative surgery. Ann Oncol. 2008; 15: 227-32.
- 56) Berber E, Siperstein A. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumor; an analysis of 1032 tumors. Ann Surg Oncol. 2008; 15: 2757-64.
- 57) Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. Am J Surg. 2009; 197(6): 728-36.
- 58) Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, et al. Radiofrequency ablation vs resection for hepatic colorectal metastasis; therapeutically equivalent? J Gastrointest Surg. 2009; 13: 486-91.
- 59) Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009; 27: 493-508.
- 60) Hendisz A, den Bynde MV, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with Yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. J Clin Oncol. 2010; 28: 3687-94.

## 直腸進行癌

13. 大腸癌

松原 長秀・富田 尚裕

13-6

直腸は大腸癌取扱い規約（第7版）から、上部直腸と下部直腸のみを含むようになり、直腸S状部が独立した<sup>1)</sup>。しかし、疫学統計上は従来通りの直腸S状部を含む直腸癌での比較が現実的である。直腸癌の年齢調節罹患率は男女とも緩やかに増加し、年齢調節死亡率は男性では横這い、女性では減少傾向にある。スクリーニングとしては便潜血反応による大腸癌検診が行われており、わが国では40歳以上を対象として、免疫法を用いた2日法が採用されている。しかし、受診率が

低く、死亡率減少効果が限られている。直腸癌の初期症状は血便、便秘、便柱狭小化、腹痛などであり、これらの症状に留意することも重要である。外来での直腸指診が重要である。診断法としては、大腸内視鏡の技術革新や超音波内視鏡により、早期癌深達度診断の精度が向上し、内視鏡切除や局所切除の適応が拡大している。肛門管癌（扁平上皮癌）に対しては、化学放射線療法が標準治療である。

### TOPICS 化学療法における personalized therapy

遺伝子解析により副作用の有無や薬剤の治療効果を予測し、個々の患者に最適な薬物療法を選択するという個別化治療（personalized therapy）という治療概念が現実のものになろうとしている。大腸癌に対する分子標的治療薬の中で、キメラ抗体のセツキシマブやヒト化抗体のパニツムマブなどの抗EGFR抗体の治療効果とK-RASおよびBRAF遺伝子異変との関係が注目されている。セツキシマブの1st lineの有効性を評価した臨床試験には、CRYSTAL試験およびOPUS試験がある。K-RAS遺伝子野生型において増悪リスクがそれぞれ32%、43%低減し、奏効率もともに20%改善され、一貫性のある結果が認められた<sup>A,B)</sup>。セツキシマブ単剤投与でも、2nd lineおよび3rd lineにおいてK-RAS遺伝子野生型における有効性が示されている。2nd lineおよび3rd lineにおけるセツキシマブの併用療法の有効性は、CPT-11との併用効果を検討したBOND試験やEPIC試験でも実証され、2nd lineにおいてベバシズマブを併用したE3200試験と比較して高い奏効率がみられた。

このように複数の大規模第Ⅲ相試験で同様の結果が得られており、ヒト化・キメラ化と異なる抗体での単独投与・併用化学療法の両方に同様の結果が得られていること、奏効率と無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）に矛盾がないこと、変

異型K-RAS群でのセツキシマブ、パニツムマブの奏効率はほぼ0%であることなどから、これらEGFR抗体薬はK-RAS遺伝子に変異のない患者に限定して投与されることとなった。

一方、CPT-11の活性代謝産物であるSN-38の肝内の代謝酵素であるUGT1A1遺伝子の\*6,\*28のダブルヘテロ接合体、あるいはそれをホモ接合体として持っている患者への投与は、好中球減少など重篤な副作用が出現する可能性があり注意を要する。前回のCPT-11投与で高度な毒性をきたした患者は、次回投与前にUGT1A1遺伝子多型の有無を調べておくことが望ましい。

今後、このようなバイオマーカーの探索の推進、およびバイオマーカーを用いた臨床試験が推進されるものと思われる。バイオマーカーを正しく判定するためには臨床サンプルの質、検査の精度管理も重要になる。また、転移が出現してからバイオマーカーを測定するのではなく、初回の手術時にバイオマーカーを測定して、将来の総合的な治療戦略を立てる時代もすぐそこまで来ている。

A) Van Cutsem E et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 360: 1408-1417, 2009

B) Bokemeyer C et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 27: 663-671, 2009

## 手術適応

A

Stage 0～Ⅲの直腸癌では原発巣を切除することにより根治が期待できる。Stage 0 (pM 癌) および Stage I でも pSM 軽度浸潤癌で最大径 2 cm 未満であれば、結腸癌と同様に内視鏡切除、あるいは経肛門的局所切除の対象となる。病理診断の結果、垂直断端陽性（腫瘍が露出していないなくても切除断端から 500 μm 未満であれば陽性）の場合は、結腸癌と同様に外科切除の適応となる。低分化腺癌・未分化癌、浸潤度が 1,000 μm 以上、脈管侵襲陽性の場合も外科切除を考慮する。しかし、直腸の場合は、ストーマ造設を含め術後の QOL が損なわれる可能性、術後合併症の可能性、患者背景（本人の意思、年齢、合併症など）を総合的に評価し、十分なインフォームドコンセントを得た上で、追加手術の適応を決定する。一方、欧米では、pT2 (pMP) の癌では局所切除に加えて術後放射線療法が行われている。cStage Ⅲまでの外科的手術療法の基本は、腸管切除および所属リンパ節の郭清である。

cStage Ⅳの手術適応は結腸癌と同様である。遠隔転移巣は切除不可能だが原発巣が切除可能な場合は、原発巣切除が QOL と生命予後に及ぼす利益と損失のバランスを考慮して適応を決める。原発巣の完全切除が不能の場合でも、大出血、高度貧血、穿通・穿孔、狭窄などがみられた場合、姑息的切除や人工肛門造設の適応となる。狭窄例に対してはステント留置も試みられている。近接臓器に直接浸潤をきたした原発癌・再発癌に対しては、骨盤内蔵全摘術と呼ばれる拡大切除も行われる。仙骨に直接浸潤をきたした腫瘍でも合併切除が可能な場合がある。血行性転移として頻度が高いのは肝転移、肺転移である。いずれも、積極的な切除で予後を改善できる。切除不能肝転移・肺転移症例であっても、化学療法によって切除に持つていければ根治できる可能性もある。

## 標準術式の選択

B

進行直腸癌に対する標準術式は、括約筋を温存する前方切除、もしくは肛門および肛門括約筋を切除する直腸切斷術である。SM 癌および MP 癌

の一部で中間リンパ節までの D2 が行われる場合もあるが、基本は領域リンパ節をすべて切除する D3 郭清である。肛門側腸間膜内の微小癌進展を完全切除して根治性を確保するために肛門拳筋までの直腸間膜全切除 (total mesorectal excision : TME) が提唱された<sup>2)</sup>。その後の研究で肛門側に関しては、一定距離 (RS と Ra では肛門側に 3 cm, Rb では 2 cm) の間膜切除 (tumor specific mesorectal excision : TSME) を行えばよいことが分かった。わが国における D3 は TSME に側方リンパ節郭清を加えたものである。

結腸癌に比べ直腸癌の予後が不良とされるが、その理由の 1 つに局所再発率が結腸癌に比べ高いことがある。欧米では術前化学放射線療法と TME が標準治療であるが、わが国では TSME に側方リンパ節郭清を加えることで局所制御を図り、手術単独で良好な治療成績を上げてきた。しかし、これまで側方郭清の適応基準が各施設に委ねられていたため施設間格差があり、側方リンパ節郭清の効果が得られる症例は限定的(10%程度)と考えられていた。

大腸癌研究会のプロジェクト研究によると、腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側に位置し、壁深達度が A 以深の直腸癌の側方リンパ節転移率が約 20%，直腸間膜内にリンパ節転移があると、深達度に関わらず側方リンパ節転移率は約 25% であった。腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側に位置する深達度 A 以深例に側方郭清を行った場合、5 年生存率は 9% 改善し、局所再発は約 50% 低下すると推計された<sup>3)</sup>。現在、JCOG0212 として側方リンパ節廓清の有用性に関するランダム化比較試験が進行中で、2011 年に登録が終了する予定であり、追跡調査の解析結果が待たれる。

直腸癌の治療法は、拡大郭清から、根治性と自律神経温存・肛門温存などの機能温存との両立を図る術式に変化している。直腸癌に関連した自律神経は、腰内臓神経、上下腹神経、下腹神経、骨盤内臓神経、骨盤神経叢がある。排尿機能や性機能温存のため自律神経の温存に努めるが、術前の画像診断と術中の診断による癌の占拠部位と進行度、周囲リンパ節転移の状況で自律神経の温存の程度を適宜選択していく。下部直腸癌では骨盤神経叢と神経血管束 (neuro-vascular bundle : NVB) を十分に意識した術式が求められる。

外科的肛門管やその近傍の超低位直腸癌では、直腸切断術が標準術式であり、永久人工肛門が余儀なくされる。しかし、手術手技や切離・吻合器機の発達により、腫瘍の状況（大きさ、腫瘍下線の位置）、骨盤の状況によっては、吻合が肛門管に位置する超低位前方切除も可能となった。狭骨盤などで腹腔側からの吻合が困難であれば、手縫い肛門吻合による結腸肛門吻合(colo-anal anastomosis : CAA)を選択することもできる。さらに低位の癌では、括約筋間切除術(intersphincteric resection : ISR)が一部の専門施設では導入されるようになり、肛門温存手術例が増加している。しかし、十分な surgical margin を確保し、安全に手術を実施するためには、肛門および肛門管の解剖生理に精通する必要があり、難易度の高い手術である。

一般に適応になるのは、肛門管に腫瘍の主座がなく、肛門管での深達度がT2までで、超低位前方切除術が不可能な症例であろう。機能面を含めた長期的な予後に関しては不明な点もあり、一般臨床において標準手術になり得ていないことも考慮する必要がある。

## 術前処置

C

術前検査として、一般的な手術前の検査の他に、癌の進展度（病期）を決定するために、癌の局在・深達度・リンパ節転移・遠隔転移を検索する。大腸内視鏡・注腸造影・胸腹部骨盤CT・骨盤MRIなどが行われる。状況によっては注腸造影が省略され、CTコロノグラフィで代用される場合もある。MRIは深達度診断・腸間膜内・側方リンパ節転移診断に有用である。MD-CTにより立体的な把握が可能になり、術前に血管走行を把握できるようになった。また、PET/CTの普及で従来の画像診断では診断できなかった遠隔転移巣の病巣検索が可能になった。

surgical site infection (SSI) 対策として、禁煙指導・血糖管理・栄養管理が必要である。抗菌薬は皮切30分前に経静脈的に投与する。術後2日までの血糖を200mg/dLまでにすることが望ましい。

下剤による腸管内容の前処置は、縫合不全や感染予防のために通常行うが、行わなくても変わら

ないという無作為割り付け前向き試験の結果もでている。わが国では手術前日の抗菌薬の予防的経口投与は行われるのが一般的だが、有効との報告もある。

## 全国集計からみた遠隔成績の概要

D

国立がんセンターがん対策情報センターの統計によると、わが国で2008年に癌で死亡した人は342,963人（男性206,354人、女性136,609人）であった。このうち大腸癌での死亡数は43,354人であり、男子で第3位（23,592人）、女子では第1位（19,762人）、男女合わせると肺癌、胃癌に次いで死因の第3位であった。大腸癌の死亡数の増加は人口の高齢化のためであり、年齢調節死亡率でみると男女とも減少に転じている。一方、2004年に新たに診断された癌患者（罹患推計値）は648,491人（男性372,913人、女性275,578人）であり、このうち大腸癌は、男性では胃癌に次いで2位、女性でも乳癌に次いで2位、男女合わせると肺癌に次いで第2位であった。やはり2004年の統計によると、罹患大腸癌のうち、結腸癌と直腸癌の比率は結腸癌が66.5%、直腸癌が33.5%であり、直腸癌の割合が漸減している。

1995～1998年の全国大腸癌登録の集計によると、直腸（Ra, Rb）のStage別治癒切除率は、Stage I（98.9%）、Stage II（95.5%）、Stage IIIa（89.0%）、Stage IIIb（74.4%）であった。直腸（Ra, Rb）の累積5年生存率は、Stage 0（92.9%）、Stage I（89.3%）、Stage II（76.4%）、Stage IIIa（64.7%）、Stage IIIb（47.1%）、Stage IV（11.1%）であった。

## 集学的治療

E

欧米においては、T3、T4またはN1～2の直腸癌症例に対して、主に局所制御を目的として、術前化学放射線療法が標準治療として行われている。さらなる治療成績の向上を目指して、新規抗悪性腫瘍薬を併用する化学放射線療法の臨床試験が国内外で多く施行されており、pathological complete response (pCR) が30%を超える報告も出てきている。しかしづわが国では、手術単独で局所再発率・生存率を含めた治療成績が良好であ

る。欧米と手術法・治療成績が違うことを踏まえ、わが国の外科手術との併用における術前化学放射線療法の適応について、適正に計画された臨床試験を実施し、有効性（局所再発の軽減、腫瘍量減少、肛門温存、生存率の向上）と有害事象（肛門括約筋機能障害、排尿機能障害、性機能障害、腸管障害など）の観点から評価していくことが重要である。一方、切除不能転移・再発大腸癌の症状を軽減することを目的とした緩和的補助放射線療法がある。

切除不能大腸癌に対して、従来の 5-FU に加えて、イリノテカン塩酸塩水和物 (CPT-11) やオキサリプラチンといった殺細胞性の抗悪性腫瘍薬のみならず、ペバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブといった分子標的治療薬の登場により治療選択肢が増え、治療成績が飛躍的に向上してきた。わが国では治療薬の導入が遅れ気味であったが、パニツムマブの認可により、欧米で使用されている治療薬が出そろった。これに伴い治療アルゴリズムはかなり複雑になっているが、わが国では腫瘍内科医が少ないため、多くは外科医の手によって抗悪性腫瘍薬治療が行われている。

しかし、劇的な進歩のみられる化学療法も、key drug を使い切ることにより生存率の延長は図れても、palliative care を目指す治療に変わりはない。cure (長期生存) を目指す治療戦略としては、治療経過の中で、原発巣・転移巣の完全切除に持ち込む必要がある。FOLFOX (背景肝の障害による合併症が少ない)、FOLFOX+ペバシズマブ (組織学的抗腫瘍効果が高い)、またはセツキシマブを併用した治療法は高い肝切除率が報告されており、これら薬剤の使用により、肝切除に持ち込める可能性が高い。

2010 年大腸癌治療ガイドラインの化学療法の改訂内容については、「巻頭トピックス-5」の図 1 (p23) 参照のこと。

## 合併症、後遺症への対策

F

### ① 縫合不全

低位での吻合になればなるほど、縫合不全の頻度は高くなる。また、術前化学放射線療法を行った場合も、縫合不全の頻度は高い。このような場合、あらかじめ diverting ileostomy を造設する

場合がある。発熱、CT などで縫合不全が疑われたら絶食とし、CT などによるドレナージが効果的か判断する。炎症所見を伴わない限局化した軽度の縫合不全 (minor leakage) であれば保存的治療 (絶食・高カロリー輸液・抗菌薬投与) で治癒させることができる。汎発性腹膜炎を認める場合には、緊急に人工肛門造設術、腹腔内洗浄およびドレナージを行う。

### ② 術後排尿、性機能障害

TSME あるいは TME などの全自律神経温存手術の場合、自律神経にはまったく触れないで、機能温存成績がもっとも優れている。その際、下腹神経前筋膜と直腸固有筋膜の間を正確に剥離する必要があり、とくに側方において層を乗り越えて神経に切り込まない注意が必要である。下腹神経前筋膜は前壁では Denonvilliers 筋膜の外側に連続するので、外側に入った場合には NVB に注意する必要がある。自律神経系を全温存しても、側方郭清を行った場合、排尿機能や男性性機能が障害されることがあるので、十分なインフォームドコンセントを行って手術をする必要がある。

### ③ 排便機能障害

直腸低位による吻合は、double stapling technique (DST) であり、ISR や CAA などの経肛門吻合であれ、便貯留能の低下、頻便、soiling といった症状が高頻度に発現する。もっとも問題となるのは、日中および夜間に少し便が漏れてしまう soiling である。ガスの失禁例もある。Kirwan 分類や Wexner score などで評価することが多い。経時的に改善する傾向があるが、長期経過しても機能不良例があり、術前の括約筋機能、年齢、生活習慣の評価が重要である。短い結腸叢成も機能改善に寄与することが報告されている。

## 文 献

- 1) 大腸癌研究会(編)：大腸癌取扱い規約、改訂第 7 版、金原出版、東京、2006
- 2) Heald RJ et al: The mesorectum in rectal surgery-the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 69: 613-616, 1982
- 3) Sugihara K et al: Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. Dis Colon Rectum 49: 1663-1672, 2006