

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』<sup>1)</sup>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)<sup>2)</sup>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てから、実地臨床上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<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>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]

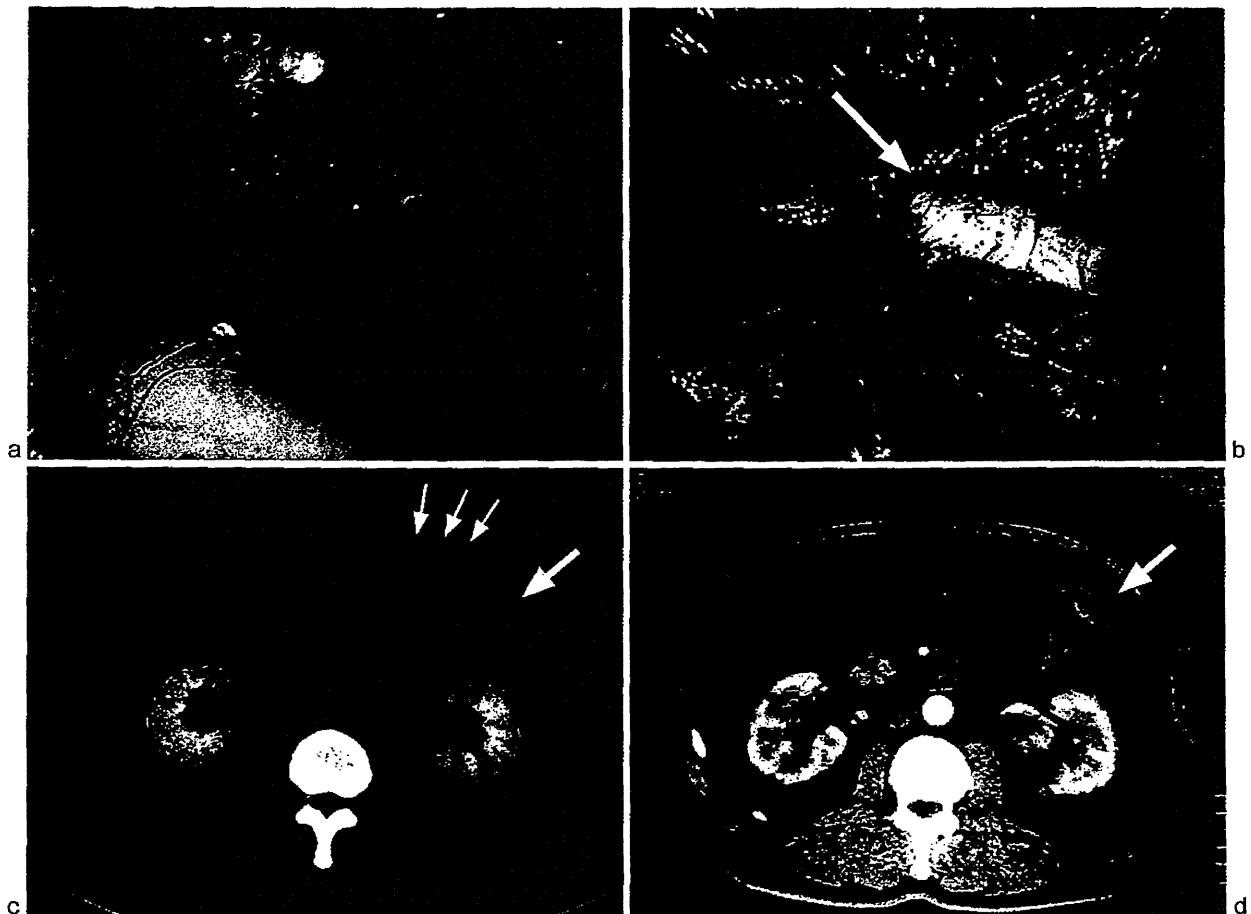


図2 化学療法が奏効した高度腹膜播種（P3）を伴った虫垂癌症例

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瘍の形成（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

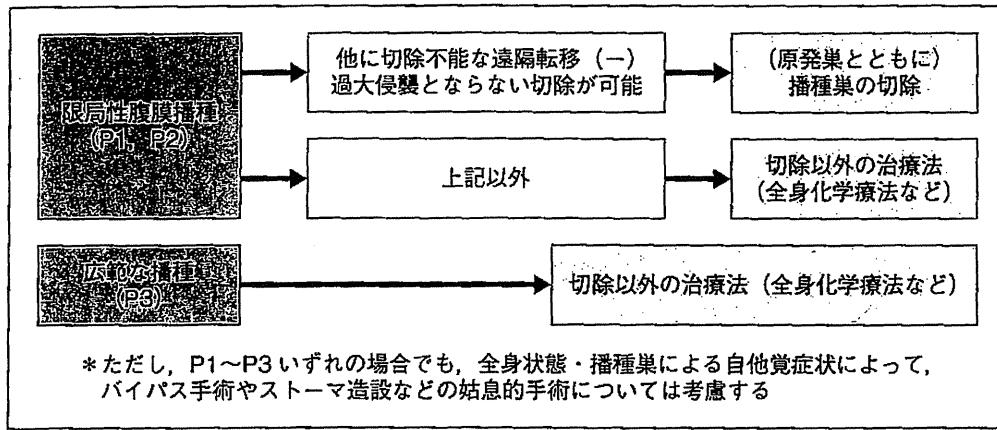
トマイシンC (MMC)などを用いた有用性の報告もあるが<sup>10)</sup>、保険適応の問題などもあって一般的ではなく、通常は近年飛躍的に進歩した全身化学療法が適応となると考えられる。FOLFOX (5-FU/ロイコボリン+オキサリプラチン) 療法やFOLFIRI (5-FU/ロイコボリン+CPT-11) 療法などをベースに分子標的薬のペバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブの上乗せを考慮するコンビネーションレジメンが第一選択にはなるが、通常、腹膜播種症例は高度進行例で

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つたが、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、実際には、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てはいるが<sup>5)</sup>、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。これらの成績をretrospectiveにまとめたGlehenら<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>。

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ペ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。測定可能な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 carcinoma 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](http://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—

古畠 智久 沖田 憲司 西館 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。その奏功率の高さから、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多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,

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。

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

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<sup>1)</sup>。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つたが、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<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>。

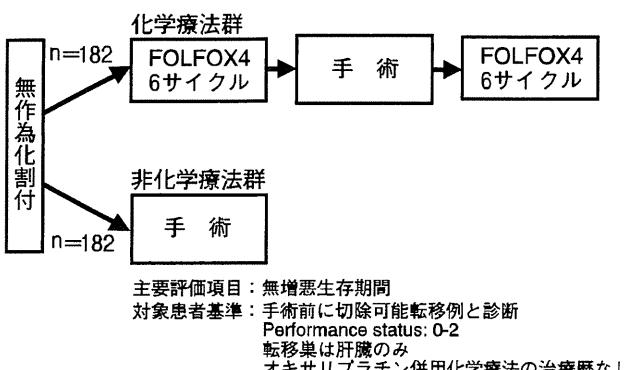


図 1 EORTC40983 試験のデザイン

表 1 EORTC40983 試験の解析対象別 3 年無増悪生存率

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

\* 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<sup>1)</sup>。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るべきであろう。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)，オキサリプラチニンベースの 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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup>。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、オキサリプラチニ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）<sup>5)</sup>。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。

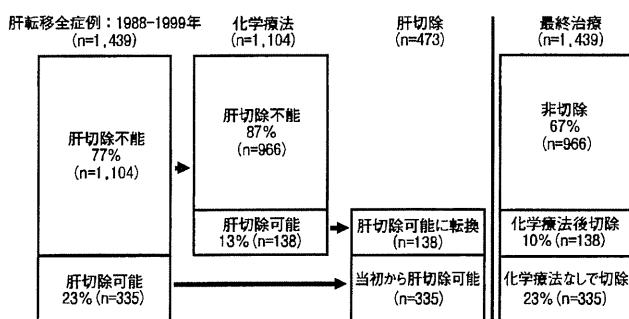


図2 肝転移症例の治療経過の概要

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、高い奏功率、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 高い奏功率

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、肝切除率と奏功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%を目指すなら奏功率は約50%以上と解析している<sup>6)</sup>。50%以上の奏功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功率に関しては、明確な差はないようと思われる（表3）<sup>7,8,9,10)</sup>。分子標的薬の奏功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と思われるが、本邦で行われた JO19380 試験では、XELOX 療法と bevacizumab の併用療法では、奏功率72%と非常に良好な結果が報告されている（表4）<sup>11,12,13,14,15,16)</sup>。cetuximab 併用群の奏功率は 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<sup>17)</sup>。OPUS 試験では、変異型の症例における奏功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）<sup>17)</sup>。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功率

著者	発表年	化学療法	奏功率
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	奏功率 (%)		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 <i>p=0.31</i>	49	9.4 <i>p=0.0023</i>	8.0
AVF2107g	bevacizumab	IFL	44.8 <i>p=0.004</i>	34.8	10.6 <i>p&lt;0.001</i>	6.2
JO19380	bevacizumab	XELOX	72	67	11.0	8.3
OPUS (KRAS-wt*)	cetuximab	FOLFOX4	57 <i>p=0.0027</i>	34	8.3 <i>p=0.0064</i>	7.2
CRYSTAL (KRAS-wt*)	cetuximab	FLOFIRI	57.3 <i>p&lt;0.0001</i>	39.7	8.9 <i>p=0.048</i>	8.0
PRIME (KRAS-wt*)	panitumumab	FOLFOX4	55 <i>p=0.068</i>	48	9.6 <i>p=0.02</i>	8.0

\*wild type

表5 KRAS 突然変異の有無別奏功率と生存期間

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

\*wild type, \*\*mutant

れの分子標的薬剤を併用しても奏功率に上乗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) 以上行うと急激に術後合併症発生が上昇している (図3)<sup>18</sup>。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 は奏功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<sup>14,15</sup>。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% 上乗せされる。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<sup>13</sup>。

## 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ナ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、休薬期間が 30 日以上ならば術後合併症が増加することはない<sup>19</sup>。また、オキサリプラチナ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<sup>20</sup>。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。

## 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

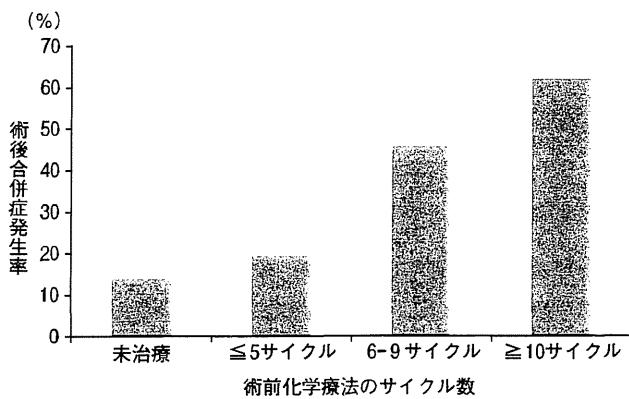


図3 術前化学療法の治療期間と術後合併症発生率

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	bevacizumab	15.4%
	CPT-11ベース	bevacizumab	11.7%
NO16966	XELOX/FOLFOX4	bevacizumab	12.3%
	XELOX/FOLFOX4	placebo	11.6%
BOXER	XELOX	bevacizumab	10.0%
JO19380	XELOX	bevacizumab	13.8%
CRYSTAL (KRAS wt)	FOLFIRI	なし	5.6%
	FOLFIRI	cetuximab	13.2%
OPUS (KRAS wt*)	FOLFOX4	なし	4.3%
	FOLFOX4	cetuximab	16.0%
CELIM (KRAS wt* and mt)**	FOLFOX6	cetuximab	37.7%
	FOLFIRI	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<sup>21)</sup>。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-

- inotecan (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: 1670–1676.
- 11) Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006–2012.
- 12) Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, et al. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. *J Clin Oncol* 2008; 26: 183–189.
- 13) Doi T, Boku N, Kato K, et al. Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 913–920.
- 14) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663–671.
- 15) 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: 1408–1417.
- 16) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697–4705.
- 17) Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011 Jan 12, published on line.
- 18) Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006; 243: 1–7.
- 19) Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, et al. Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5254–5260.
- 20) Vauthey JN, Mentha G, Terris B, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology*. 2010 ; 56 : 430–439.
- 21) 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 : 1829–1835.

## Summary

### A novel strategy for liver metastases from colorectal cancer

Tomohisa FURUHATA, Kenji OKITA  
Toshihiko NISHIDATE, Hiroshi YAMAGUCHI  
Tatsuya ITO and Koichi HIRATA

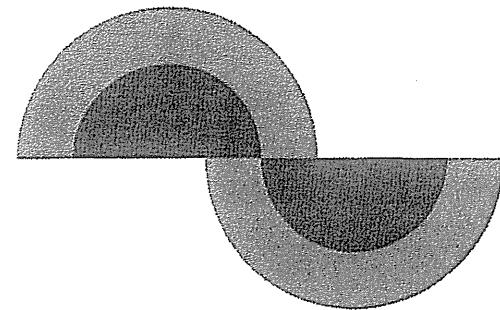
First Department of Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine

Control of the liver metastases is essential to improve the prognosis of patients with colorectal cancer. The EORTC40983 trial showed that perioperative chemotherapy with FOLFOX4 for resectable liver metastases from colorectal cancer could improve the prognosis compared with surgery alone. Since this trial was published, perioperative chemotherapy for resectable liver metastases has been recommended in the clinical practice guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). In the Japanese guideline, it is explained that perioperative chemotherapy should be performed in a clinical trial designed adequately because the safety in the Japanese population has not been confirmed.

Chemotherapy with molecular targeting agents is widely accepted for unresectable liver metastases from colorectal cancer. Several trials have reported that chemotherapy with a molecular targeting agent can downsize tumor for curative resection, and the conversion rate from unresectable to resectable after chemotherapy is 10~15%.

Thus it is expected that surgery combined with the latest chemotherapy can increase resectability and improve the prognosis of patients with liver metastases.

セミナー



## がん診療における

# 漢方の役割

HIRATA Koichi FURUHATA Tomohisa  
**平田 公一\*** **古畠 智久\***  
 OKITA Kenji HARADA Keisuke KAWAMOTO Masaki  
**沖田 憲司\*** **原田 敬介\*** **川本 雅樹\***  
 MORII Yuko YAMAYA Yoriko NOBUOKA Takayuki  
**森井 由香\*** **山谷 依子\*** **信岡 隆幸\***

### はじめに

がん診療における漢方薬の役割については、最近の臨床試験の実施などから得られたエビデンスそして分子レベルでの薬理機構の解明により、科学的根拠に基づいた医療貢献の可能性が明らかになりつつある。一方、多種類の漢方薬全般においてしっかりととした知見が得られるには、相当の時間を要する状況にある。したがって、今日、提示されている約20がん種のがん診療ガイドラインにおいて、漢方薬の使用に関する推奨度AあるいはBとして示されているのは必ずしも十分とは言い難いのが現状である(表1)。一方で、がん医療上の漢方薬の有用性を示唆する報告は急増しており、国内外のがん診療の専門家、指導者の間でのコンセンサスが形成された内容は少なくない<sup>1)</sup>。またその薬理作用に関する解明の成果が、高名なジャーナルにpublishされるなど<sup>2,3)</sup>、今後の臨床展開に期待が寄せられ、がん診療の支持療法あるいは緩和医療において大きな役割を果たすことになるものと考えられる。厚生労働省の「がん診療ガイドラインの作成(新規・更新)と公開の維持およびその在り方に関する研究」や「臓器別の学術団体によるガイドラインの新規作成・更新への努力」などにより、多くのガイドラインが存在している。薬剤師にあってはこれらの知見を掌握するとともに、がん医療現場へ正確で有益な漢方薬の最新情報提供を果たしうると、他の医療従事者、特に医師、看護師を介して、そして誰よりも患者へ光明

を投じる機会が多くなりうると考えられる。チーム医療が推進される中で、がん薬物療法チーム、栄養サポートチーム、緩和医療チーム、在宅医療チームなどにおいて、薬剤師の役割に大きな期待が寄せられている。本稿ではがん医療における漢方薬の位置づけの概要を掌握していただき、チーム医療の一貫として貢献していただきたく、がん医療における漢方薬の有用性が示唆されている内容の一部を紹介をさせていただく。

表1 漢方薬記載のあるがん関連症状・徵候関連ガイドライン

推奨度	診療ガイドライン
A	心身症、男性下部尿路症状
B	肝がん、呼吸器感染症、前立腺肥大症
C	抗がん剤適正使用、NASH-NAFLD、ペインクリニック、がん疼痛治療

### がん医療における

## 漢方薬の役割と意義

### 1. がん診療におけるチーム医療と漢方薬の関わり

がん診療におけるチーム医療については、米国MDアンダーソン病院のそれがよく紹介されている。しかし、米国の医療施設全体に同様のチーム医療が行き渡っているかというと、必ずしもそうとは言えないのが実情のようである。本邦でもチーム医療の有用性に関するコンセプトの認識を深め、その普及が図られた。近年では保険診療支払において緩和医療、栄養サポートそしてがん薬物療法においてはその行為に加算が認められるに到っている。その結果として、一人一人の患者を中心とした集学的医療(図1)に配慮が成され、客観性ある医療管理と高レベルの知識・技術の提供が可能となっている。北島による、「日本型チーム医療のひとつの理想像」

**Key words** がん／漢方／ガイドライン／有害事象／エビデンス

\*札幌医科大学第一外科

として提言した内容は注目すべき点がある<sup>4)</sup>。すなわち、臨床病期や医療提供段階別のチーム医療が望ましく、その形の例として、①診断を中心としたチーム、②治療を中心としたチーム、③リハビリテーション・精神的支援を中心としたチーム、④在宅医療・緩和医療を中心としたチーム、を提案した。これらのチーム間において医療提供専門スタッフによる柔軟な連携構築が成されることにより、患者への貢献度は膨らむことが推察されよう。このような本邦

のチーム医療の推進の中で、先ず図2において、実際には既に高頻度に用いられているであろう代表的な漢方薬を、チーム医療別に概略的に紹介し入門としたい。

## 2. がん患者の代表的症状と漢方薬の役割

がん患者の症状については、がん種や病期、あるいは転移巣の有無や転移部位によって異なる。表2にその代表的な症状と治療に用いられている代表的な漢方薬を列記した。併せて臨床医学的に認知されている薬理作用についても紹介した<sup>5)</sup>。尚、ここに紹介した漢方薬以外にも有用性の示唆されている漢方薬は多く存在するが、使用頻度が少ないためここではその紹介を割愛させていただく。

今後、漢方薬については臨床症状別に解説されるなどの解り易い処方ガイドラインが公表されることが望ましい。さらには個別化医療における究極ともいえる個人の病態に対する有用性を判定しうる簡易な漢方適用決定(診断)法の開発、そして西洋薬を同じ土台に載せての有用性の比較あるいは選択基準について情報公開が成されていくことが望ましい。現状では、患者の症状緩和のために、特徴を生かした活用を図り、QOL向上と生命の尊厳に結びつく医療の実践に適用させたいものである<sup>6)</sup>。

## 3. 抗がん剤治療における漢方薬の役割

抗がん剤の継続投与完遂例では、生命予後延長効果が得られるとのエビデンスは衆知のことである。一方、抗がん剤投与に伴う有害事象の発生頻度は高く、時に有害事象が重症化することもあり、患者のQOLの維持・改善そして生命をおびやかす病態発生からの回避への努力は、医療者の絶対的任務あるいは責務といえる。発生頻度の高い有害事象を表3

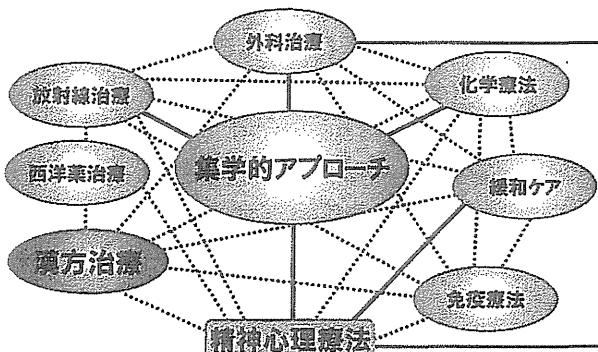


図1 集学的のがん治療の在り方

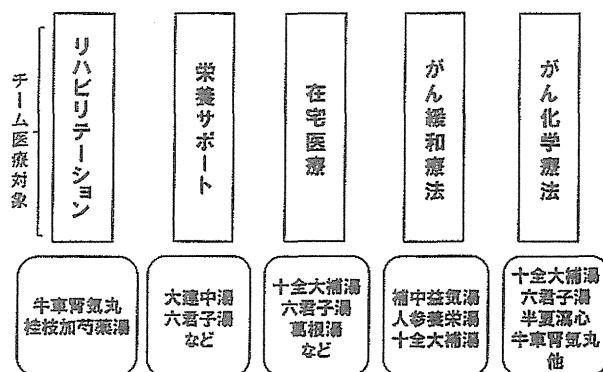


図2 チーム医療一薬剤師の役割

表2 がん患者の症状対応に用いる漢方薬

症状	漢方薬	他の薬理作用
全身倦怠感	十全大補湯	免疫力強化・QOLを改善・副作用軽減全般
	補中益氣湯	食欲不振改善・術後の体力改善
嘔気・嘔吐	六君子湯	がん術後の消化器症状(消化管運動調節)特に食道・胃移行部及び胃運動について改善
	茯苓飲	胃酸の逆流防止 E-G結合部の接器部運動障害改善
便秘・イレウス	大建中湯	がん術後の消化器症状改善(消化管運動調節)オピオイドによる便秘改善
再発・転移症状	十全大補湯	全身倦怠感改善(QOL向上)、化学療法・放射線治療の有害事象軽減
食欲不振	六君子湯	(上記の“六君子湯の項”を参照)
骨髓抑制	十全大補湯	(上記の“十全大補湯の項”を参照)
腎毒性軽減	十全大補湯	同上
末梢神経障害	牛車腎気丸	化学療法時の神経障害性疼痛軽減(パクリタキセルなど)
下痢	半夏瀉心湯	化学療法(イリノテカンド)中の下痢を改善
吃逆	吳茱萸湯	化学療法中の吃逆を改善
口内炎	立効散	(特になし)
消化管出血	田七人参	(特になし)

表3 抗がん剤の有害事象と漢方

有害事象	主たる薬剤	漢方薬
食欲不振・上腹部膨満感		六君子湯
下痢	イリノテカン	半夏瀉心湯
末梢神経障害	オキサリプラチン タキサン系	牛車腎氣丸 芍薬甘草湯
全身倦怠感		補中益氣湯, 十全大補湯, 人參養榮湯
筋肉痛		芍薬甘草湯
貧血(骨髄抑制)		十全大補湯
便秘	オピオイド	大建中湯

持木彰人ほか. 外科治療. 2010; 103 (6), p.591. より

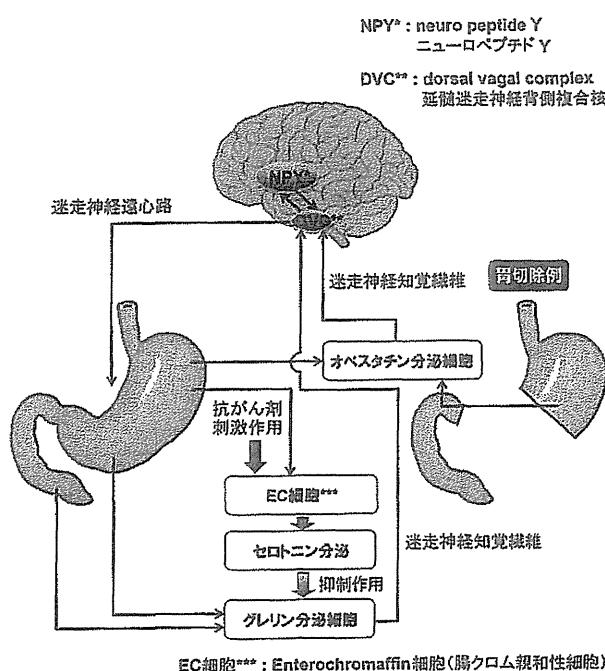


図3 視床下部・下垂体系、内分泌系、免疫系の相関

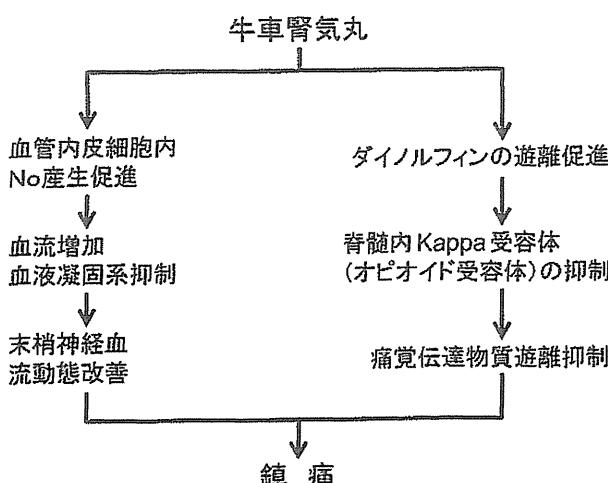


図4 牛車腎氣丸の鎮痛作用順序

に紹介する。DNA合成阻害に直接関与する抗がん剤において、共通にみられる有害事象は、消化器症状（食思不振、恶心、嘔吐など）や骨髄抑制（好中球減少、血小板減少、貧血、倦怠感など）が代表的である。発症抑制に有用な漢方薬としては、前者について六君子湯が、後者については補中益氣湯、十全大補湯、が紹介されよう。六君子湯については、詳細な臨床研究によりその有用性の根拠が本邦より科学的に証明されており<sup>3)</sup>、その関連説明として解り易く図3に示した。半夏瀉心湯の口内炎発生防止作用も良く知られている<sup>7)</sup>。一方、イリノテカンによる下痢、オキサリプラチンやタキサン系薬剤による末梢神経障害、のような特異的な有害事象に対しては、牛車腎氣丸、芍薬甘草湯の有用性が知られ、前者の薬理機序については図4に示す知見が得られており、動物を用いた研究で明らかにされた<sup>8)</sup>。

#### 4. 漢方薬と西洋薬の併用における注意点

漢方薬の医療上の長い歴史を振り返ると、単剤服用時の有害事象あるいは二次的有用事象については、既に経験的に明らかである。しかし、西洋薬との併用における注意点については、必ずしも強調されているとは言えない。表4にその代表的な併用に伴う生体反応を紹介した。がん患者において、処方頻度の高い組み合わせとなりうるかという視点からみると、特段、協調すべき組み合わせはないと言えるが、担がん患者の平均年齢を考えると、併存疾患からありうる組み合わせということも常に念頭に置いておかなくてはならない。

表4 漢方薬との併用による生じうる生体反応

漢方薬	他剤	報告内容
安中散	ニューキノロン系 抗菌薬	抗菌剤吸収阻害
甘草含有漢方薬	クリチルリチン製剤	偽アルドステロン症 発症
柴朴湯	テオフィリン	テオフィリン 血中濃度増加
四逆散	ニカルジピン	薬物代謝酵素阻害
小柴胡湯	インターフェロン製剤	間質性肺炎の 惹起・増悪
小青竜湯	アストフィリン	花粉症患者の 咳症状の持続化
大建中湯	アカルボース	腸閉塞様症状を惹起

#### 5. 著者の経験

がん患者に漢方薬を適用する機会の多くは、がん治療における補完的療法、支持療法としてである。その場合の個々の漢方薬の有効率（奏効率）が如何ほどかというような事実を西洋薬と比較をした厳密な研究発表は極めて少ないことが課題として指摘さ

表5 著者の処方内容に関する経験頻度

症状分類	具体的症状	処方高頻度	処方低頻度
全身倦怠感		十全大補湯, 人参養榮湯, 大建中湯, 补中益氣湯	四物湯, 八味地黃丸, 人参湯, 六君子湯, 小柴胡湯, 大柴胡湯, 真武湯
胃・腸運動改善	消化機能低下 腹水・がん性腹膜炎, 下痢, 便秘 過敏性大腸症候群 嘔気・嘔吐 口渴感 口内炎	六君子湯, 大建中湯, 柴苓湯 (小柴胡湯 + 五苓散) 瀉心湯類, 半夏瀉心湯, 桂枝加芍藥湯 大柴胡湯, 大黃 桂枝加芍藥湯 半夏瀉心湯, 大柴胡湯 白虎加入參湯, 滋陰降火湯 小柴胡湯	桂枝湯, 小建中湯 真武湯 潤腸湯, 麻子仁丸 半夏瀉心湯, 四君子湯 麥門冬湯, 牛車腎氣丸 茵陳五苓散
呼吸器症状	痰 咳嗽 虚弱者	小竈湯 人參湯, 小建中湯	清肺湯 小青竈湯, 柴朴湯, 清肺湯
慢性腎障害	軽度機能低下 頻尿・膀胱炎	小柴胡湯, 补中益氣湯 八味地黃丸 (男), 人參湯	柴胡桂枝湯
皮膚症状	のぼせ・熱感 下肢だるさ・冷え	黃連解毒湯 八味地黃丸, 牛車腎氣丸	
筋痙攣	こむら返り	芍藥甘草湯	
末梢循環不全	下半身冷え 手足 更年期障害	牛車腎氣丸, 八味地黃丸 人參養榮湯 桂枝茯苓丸	加味逍遙散, 当帰芍藥散

れている。著者は、隨症（証）による治療方針を立案することが望ましいと考えている。しかし、知識と処方経験により、表5に示したような使用頻度にて通常の処方動向としている。東洋医学的な指摘としては、体型、全身状態、表情などについての「問診」、「望診」、そして「脈診」、「舌診断」、「腹診」そして四肢の症状・徵候を重視すべきとされている。もちろんひとつの“症”に対し有用とされる漢方薬は複数存在し、適切な選択と変更への努力姿勢を忘れてはならない。

漢方薬が経口剤で、担がん症例あるいは外科治療例に適用することなどから、消化管の状況、特に腸内細菌や消化液成分・分泌量の差などは、漢方薬の有用性を左右する。無効時などにおいて、漢方薬の処方変更を常に考えておくこと、前項で触れたように、浮腫、皮膚症状（搔痒感、発疹など）、消化管症状（食欲不振、下痢、便秘）、肝機能障害の発生などに注意を要する。表5に示した薬剤の使用頻度として高い低いの背景は別にして、全身状態の程度、隨症の程度で有害事象の発症程度も異なるようである。ここには一般に広く有用とされていて、処方頻度の高い薬剤を具体例として提示したと理解していただきたい。

全身倦怠感については、十全大補湯、人参養榮湯が多く用いられ、衰弱度が進行している場合には四物湯、人参湯、八味地黃丸などを用いる。

消化器症状については、消化管運動回復に六君子湯を頻用し、“虚証例”には小建中湯を用いている。消化器がん、婦人科がん、泌尿器科がんの腹膜播種・転移に由来する腹水のコントロールには柴苓湯、小柴胡湯が有用とされている。

更年期障害、卵巣機能不全には、加味逍遙散、桂

枝茯苓丸、当帰芍藥散を用いる。

## 6. エビデンスの確立を目指して

がん医療における漢方薬への期待は、米国での臨床研究にもみられる。例えば、Mayo Clinicでは大建中湯を用いた消化管運動改善の有用性を検討しており、FDAの認可を得てさらなる臨床薬理試験を行っている<sup>2)</sup>。本邦でもDKT (Daikenchuto) フォーラムという大規模研究組織を形成してエビデンス確立のために広くその臨床応用の有用性および薬理学的機序の解析が進められている。この他、六君子湯についても先に紹介したような消化管ホルモンを中心とした分子レベルでの作用機序の解明により、欧米からの信頼度の高い薬剤として注目されつつある。

## おわりに

担がん症例でQOLの向上を目指した補助療法、支持療法を必要とする場合に、症状・徵候別の薬剤使用を原則としていると、多剤投与になりがちである。その回避とともに、有益な処方を目指すために、質の高い情報の収集と提供が望まれる。漢方薬については、多目的応用が可能と考えられるだけに、薬剤師がそのことを示唆できるならば、患者に益をもたらしうる。科学的エビデンスとして確立しつつある漢方薬は少なからず存在するが、多くは不十分な状況にある。したがって、がん診療ガイドラインに明記されていない内容も少なくない。ゆえに、ガイドライン以外の新しい知見に対する正しい理解と普及に務めていただきたい。

## 文 獣

- 1) Kono T, Kanematsu T, Kitajima M : Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines : is it time yet? *Surgery*, 146(5) : 837-840, 2009
- 2) Manabe N, Camilleri M, Rao A, et al : Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 298(6) : G970-G975, 2010
- 3) Takeda H, Sadakane C, Hattori T, et al : Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. *Gastroenterology*, 134 (7) : 2004-2013, 2008
- 4) 北島政樹：チーム医療のコンセプトは、ただひたすら患者さんのために. *漢方医学*, 35 : 206-209, 2011
- 5) 安達 勇：漢方薬の取り入れ方のコツ. *緩和医療*. JOHNS, 26 : 627-631, 2010
- 6) 伊東俊雅：漢方薬のがん治療・緩和ケア領域での応用. *ファルマシア*, 47 : 397-402, 2011
- 7) Kono T, Satomi M, Chisato N, et al : Topical application of Hangeshashinto (TJ-14) in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis, *World J Oncol*, 1 (6) : 232-235, 2010
- 8) Nishioka M, Shimada M, Kurita N, et al : The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. *Int J Clin Oncol* : Published online : 22 January, 2011

## UFT/LV 内服療法にて長期 CR が得られている 大腸癌術後多発肺転移の 1 例

坂本 義之<sup>\*1</sup> 村田 晓彦<sup>\*1</sup> 小山 基<sup>\*1</sup> 諸橋 一<sup>\*1</sup> 堤 伸二<sup>\*1</sup>  
米内山真之介<sup>\*1</sup> 森田 隆幸<sup>\*2</sup> 森田 健一<sup>\*1</sup>

[Jpn J Cancer Chemother 38(12): 2520-2522, November, 2011]

A Case of Lung Metastases after Surgery for Colon Cancer Demonstrating Complete Response for More Than Six Years after Treatment with UFT/LV: Yoshiyuki Sakamoto<sup>\*1</sup>, Akihiko Murata<sup>\*1</sup>, Motoi Koyama<sup>\*1</sup>, Hajime Morohashi<sup>\*1</sup>, Shinji Tsutsumi<sup>\*1</sup>, Shinnosuke Yonaiyama<sup>\*1</sup>, Takayuki Morita<sup>\*2</sup> and Kenichi Hakamada<sup>\*1</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. of Surgery, Hirosaki University School of Medicine, <sup>\*2</sup>Dept. of Surgery, Aomori Prefectural Central Hospital)

### Summary

A 54-year-old female with cecal cancer underwent Rt. hemicolectomy in December 2000. The lesion was mod, ss, p1 (+), n1, stage IV. The level of CEA increased around August 2002. Abdominal CT revealed a recurrent tumor in the RLQ in July 2003, peritoneal dissemination was suspected. In December 2003, we performed a partial resection of the ileum and transverse colon including initial anastomosis. Lung metastases were found by chest CT in right S4, S5, S9 and S3, S8 in February 2004. Because of experience of severe side effect of intravenous chemotherapy, UFT/LV was administered from February 2004. Chest CT revealed the disappearance of tumor in September 2004, and no signs of recurrence were observed for 65 months. Key words: Multiple lung metastases, UFT/LV, Colorectal cancer

**要旨** 症例は54歳、女性。2000年12月、盲腸癌に対し右半結腸切除術を施行。C, 2型, 2.5×3.5 cm, SE, N1, P1, H0, M (-), Stage IV, Cur B。mod, ss, ly2, v2, n1, p1であった。2002年8月ごろより徐々にCEAの上昇を認めた。2003年7月、腹部CT検査にて右下腹部に腫瘍性病変が認められ、腹膜播種が疑われた。12月、多発腹膜結節に巻き込まれた回腸・横行結腸・S状結腸部分切除術を施行。2004年2月の術後follow up CTにて両肺野に多発する小結節像を認め、肺転移と判断された。化学療法による強い副作用の経験から本人と相談の結果、UFT/LVの内服療法を開始した。9月の胸部CTにて腫瘍の縮小を認めた。その後、肺野の結節像はさらに縮小し、2011年2月の胸部CTではCRの状態を維持している。

### はじめに

大腸癌治療ガイドライン2010年版では、切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法としてFOLFOX療法、FOLFIRI療法、5-FU/LV療法に各種分子標的薬を加えたレジメンおよび経口抗癌剤であるUFT/LV療法を推奨している<sup>1)</sup>。今回われわれは、高度な有害事象のため経静脈的な化学療法が施行できず、UFT/LV内服療法にて長期CRが得られている大腸癌術後多発肺転移の1例を経験したので報告する。

### I. 症 例

患者: 54歳、女性。

主訴: 右下腹部痛。

既往歴: 12歳時、虫垂切除。35歳時、卵巣茎捻転にて手術。

現病歴: 2000年11月、右下腹部痛を訴え、前医を受診。精査にて盲腸癌の診断を得た。12月、手術目的に当科紹介となり、右半結腸切除術を施行した。

入院時検査成績: CEA 3.2 ng/dLと正常範囲内であった。

<sup>\*1</sup> 弘前大学大学院医学研究科・消化器外科学講座

<sup>\*2</sup> 青森県立中央病院・外科

**手術所見:** 腫瘍は盲腸に存在し、その周辺に腹膜播種と思われる結節も認めたため、それも一塊として切除した。C, 2型, 2.5×3.5 cm, SE, N1, P1, H0, M (-), Stage IV, Cur B。

**病理組織学的所見:** mod, ss, ly2, v2, nl, pl, stage IV (大腸癌取扱い規約第6版)。

**術後経過:** stage IV, Cur B であったため、術後補助化学療法として5-FU 750 mg iv/w, UFT 200 mg 2×1/day を投与した (PMC療法) が、嘔気・嘔吐など高度な有害事象のため2コースで投与中止となった。2002年8

月ごろより徐々にCEAの上昇を認めた。2003年7月、腹部CT検査を施行 (図1a)。右下腹部に腫瘍が認められたため、腹膜播種が疑われた。10月の腹部CT (図1b) にて右下腹部腫瘍の増大およびCEA 32.0 ng/mLと上昇を認めたため12月、前回吻合部を含めた再発腫瘍を切除 (回腸・横行結腸部分切除)、およびS状結腸間膜にも腫瘍を認めたため、S状結腸部分切除術を施行した (図2a,b)。術後、CPT-11 80 mg civ/2w, 5'-DFUR 400 mg 2×1/day の投与を行ったが、今回も有害事象のため、わずか3コースで投与中止となった。その後外来followとしていたが、2004年2月の胸部CTにて両側肺に多発する結節像 (右肺S4, S5, S9, 左肺S3, S8に結節性病変) が認められ、肺転移と判断された (図3a)。過去の化学療法による有害事象の経験から、本人と相談の

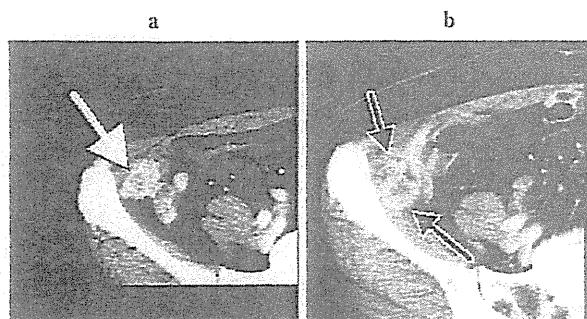


図1 腹部CT像

a: 2003年7月31日。

b: 2003年10月24日。CT像にて腫瘍の増大および周囲への毛羽立ちを認める。

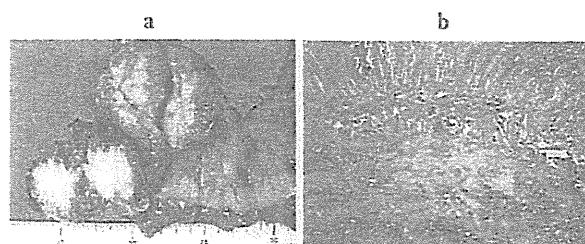


図2 再発手術時の摘出標本(a)および病理組織像(b)

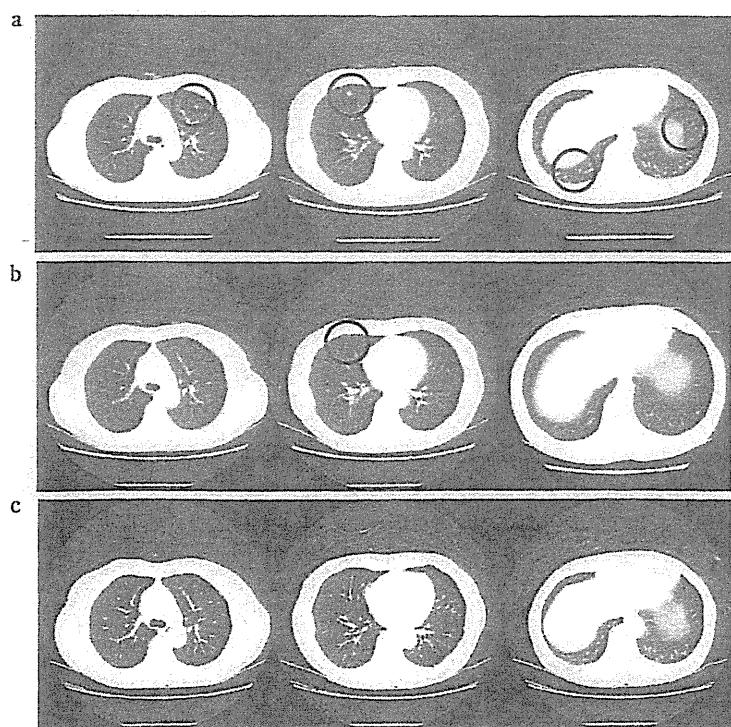


図3 胸部CT像

a: 2004年2月 (UFT/LV内服前)。

b: 2004年9月 (UFT/LV内服後)。

c: 2011年2月 (CRを維持)。

上 UFT/LV の内服療法を低用量 (UFT 200 mg/LV 50 mg 2×1/day) で開始することとなった。内服開始 7か月後の胸部 CT では、腫瘍サイズの縮小が認められた(図 3b)。2011 年 2 月の胸部 CT では、画像上 CR を維持している(図 3c)。

### III. 考 察

現在、本邦において切除不能進行再発大腸癌に対しては、大腸癌治療ガイドラインにより FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法などに各種分子標的薬を加えた全身化学療法が推奨されている<sup>1)</sup>。実際これらのレジメンを使用することにより、Tournigand らの報告<sup>2)</sup>では、生存期間の中央値が FOLFOX6 → FOLFIRI で 20.6 か月、FOLFIRI → FOLFOX6 で 21.5 か月と、いずれも 20 か月を超えている。一方、UFT/LV 内服療法は転移性結腸直腸癌の初回治療において、5-FU/LV の静注療法との比較で同等な生存期間が得られ、有害事象の発現頻度はむしろ低い<sup>3)</sup>と報告されており、抗腫瘍効果についても同等以上の効果が期待される。有害事象も下痢などの消化器症状がみられることがあるものの、静注療法に比べると軽微であり、再発大腸癌へ行った症例で CR 例も散見される<sup>4,5)</sup>。自験例では術後補助療法として、初回手術後は 5-FU、再発手術後は CPT-11 の経静脈的投与を行ったが、いずれも grade 2~3 の有害事象が認められ、継続は困難であった。本人への十分なインフォームド・コンセントの下、UFT 200 mg/day、LV 50 mg/day を

4 週間投与 1 週間休薬の投与法で UFT/LV 内服療法を行った。約 7 か月間の治療期間で腫瘍縮小が認められ、現在では画像上 CR を維持している。約 7 年近くの内服治療を行っているが、以後どの程度治療を継続したほうがよいかは、今後の研究が待たれるところである。また現在のところ、CEA の上昇や腹膜播種などの所見も認められず、FOLFOX や FOLFIRI などの強力な化学療法を行わなくとも、UFT/LV 内服療法にて十分な抗腫瘍効果が得られている症例であると思われた。

### 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, pp25-29.
- 2) Tournigand C, André T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22(2): 229-237, 2004.
- 3) Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al: Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 20(17): 3605-3616, 2002.
- 4) 岡村幹郎, 上泉 洋, 川村典生・他: UFT/Leucovorin 内服療法が著効した大腸癌術後肺転移の 1 例. 癌と化学療法 35(7): 1205-1207, 2008.
- 5) 龜山仁史, 鎌井康公, 野村達也・他: UFT/LV 療法で CR が得られた再発大腸癌の 3 例. 癌と化学療法 35(11): 1951-1954, 2008.

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。

## Effects of S-1 as a second-line chemotherapy for patients with relapsed pancreatic cancer

KEINOSUKE ISHIDO, YOSHIKAZU TOYOKI, DAISUKE KUDO, NORIHISA KIMURA,  
DAISUKE YAMANA, TAKUYA MIURA, SHINJI TSUTSUMI, TAKAHIRO MUROYA,  
TORU YOSHIKAWA, HIROSHI OGASAWARA, SHINNOSUKE YONAIYAMA,  
SHUNJI NARUMI and KENICHI HAKAMADA

Department of Gastrointestinal Surgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki, Japan

Received April 18, 2011; Accepted August 19, 2011

DOI: 10.3892/ol.2011.412

**Abstract.** Adjuvant chemotherapy with gemcitabine is the standard treatment in Japan for patients who have undergone resection of pancreatic cancer. However, few reports have described suitable regimens for patients who present cancer relapse following adjuvant chemotherapy. In the present study, we retrospectively evaluated the efficacy and safety of S-1, an oral fluoropyrimidine derivative, as a second-line chemotherapy for patients who had suffered relapse of pancreatic cancer following adjuvant chemotherapy with gemcitabine. A total of 51 patients with pancreatic cancer suffered relapse after curative resection and subsequent adjuvant chemotherapy with gemcitabine at our institution. A group of 26 of these patients were administered S-1 orally twice daily after meals at a dose of 80 mg/m<sup>2</sup> for body surface areas for 14 consecutive days, followed by a 7-day rest (S-1 group). The remaining 25 patients received no additional anticancer drugs other than continuation of gemcitabine (GEM/BSC group). During a median follow-up period of 35 months, a significant difference was observed in overall survival (OAS) between the S-1 group and the control group (median OAS, 20.9 vs. 13.7 months; p=0.0157, log-rank test). Furthermore, there was a significant inter-group difference in survival after relapse (SAR) (median SAR, 11.4 vs. 6.20 months; p=0.0025, log-rank test). No increase in grade 3/4 hematological and non-hematological toxicity was observed in the S-1 group. In conclusion, second-line chemotherapy using a combination of S-1 and adjuvant chemotherapy with gemcitabine may be an efficient and beneficial strategy for patients with relapsed pancreatic cancer.

### Introduction

Pancreatic cancer is one of the most aggressive types of malignancy, with the majority of patients exhibiting surgically unresectable disease at the time of diagnosis (1). Surgical resection is the only potentially curative therapy, but even in resectable cases the overall 5-year survival rate is only 15-20% (2-3). Accordingly, surgical resection, as well as other forms of adjuvant therapy are required for improving the prognosis of such patients.

Since Neoptolemos *et al* reported the significant effect of postoperative chemotherapy on survival time after curative resection for pancreatic cancer (4), a number of studies have focused on adjuvant postoperative chemotherapy for improving the outcome of patients with pancreatic cancer (5-6). Gemcitabine (GEM), a deoxycytidine analogue of arabinosylcytosine, is one of the most promising chemotherapeutic agents to have emerged in recent years. Oettle *et al* reported that adjuvant chemotherapy with GEM was capable of prolonging not only disease-free survival, but also overall survival following curative resection for pancreatic cancer (7). That report, known as the CONKO-001 study, resulted in the adoption of GEM as a standard form of adjuvant chemotherapy following resection of pancreatic cancer. However, few reports have described suitable regimens for patients who suffer relapse after adjuvant chemotherapy.

Thus, we retrospectively evaluated the efficacy and safety of S-1, an oral fluoropyrimidine derivative (8), as a second-line chemotherapy for patients who had suffered relapse after adjuvant chemotherapy with GEM.

### Patients and methods

**Patients.** Between 2001 and 2009, 51 patients with pancreatic cancer treated at our institution suffered relapse after curative resection and subsequent adjuvant chemotherapy with GEM. A group of 26 of these patients received S-1 orally twice daily after meals at a dose of 80 mg/m<sup>2</sup> for body surface areas for 14 consecutive days, followed by a 7-day rest (S-1 group). After the disease was judged to be progressive, 10 patients underwent a third-line chemotherapy. In total, 3 patients were administered paclitaxel at

**Correspondence to:** Dr Keinosuke Ishido, Department of Gastrointestinal Surgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 5 Zaifu-cho, Hirosaki 036-8562, Japan  
E-mail: kekemo110@yahoo.co.jp

**Key words:** second-line chemotherapy, S-1, gemcitabine, pancreatic cancer

Table I. Patient characteristics.

	S-1	GEM/BSC	p-value
Patients	26	25	
Gender (male/female)	14/12	14/11	0.903
Age (years)	63.8 (50-78)	68.4 (48-81)	0.091
Pathological stage <sup>a</sup> (I/II/III/IV)	6/18/0/2	4/20/0/1	0.416
T factor (T1,2/T3,4)	3/23	4/21	0.406
N factor (N0/N1)	9/17	14/11	0.125
Operative procedure (head/distal resection)	20/6	18/7	0.938
Resection status (R0/R1)	23/3	22/3	0.959
Recurrence pattern (liver met. <sup>b</sup> /local rec. <sup>c</sup> /dissemination <sup>d</sup> )	6/16/4	8/13/4	0.188
Median of disease-free survival (months)	6.40	5.86	0.602

GEM/BSC, gemcitabine group. <sup>a</sup>UICC sixth edition; <sup>b</sup>liver metastasis; <sup>c</sup>local recurrence; <sup>d</sup>peritoneal dissemination.

80 mg/m<sup>2</sup>; 4 patients returned to chemotherapy with GEM (at 1000 or 800 mg/m<sup>2</sup>); 2 patients were administered GEM and S-1 concurrently; and 2 patients underwent the two-drug chemotherapy with CDDP and CPT-11. The remaining 25 patients were not administered any other anticancer drugs other than continuation of GEM (GEM/BSC group). If GEM was continued after disease recurrence, it was administered at 1000 mg/m<sup>2</sup> bi-weekly for as long as possible. Among the latter 25 patients, 5 (20%) continued to receive GEM, and 20 (80%) were not administered any other anticancer drugs. The differences between the S-1 and GEM groups were analyzed with regard to patient demographics, clinical characteristics, overall survival (OAS), and survival after recurrence (SAR).

**Statistical analysis.** Demographic and clinical characteristics were expressed as means, medians and ranges (continuous outcomes). Groups were compared using the Wilcoxon rank-sum test for continuous outcomes and the Fisher's exact test for categorical outcomes. Survival distributions were estimated using the Kaplan-Meier method, and groups were compared using the log-rank test. Differences were considered to be significant at p<0.05. The data were analyzed using the Stat View software program (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, California, USA).

## Results

**Patient characteristics.** Patient characteristics in the S-1 and GEM/BSC groups are shown in Table I. This retrospective study included 51 patients (26 in the S-1 group and 25 in the GEM/BSC group). The following parameters were compared between the groups: gender, age, final stage, T factor, N factor, operative procedure employed, R0/R1 resection rate, and pattern of recurrence. However, the two groups were statistically similar. Disease-free survival periods for the two groups were estimated by the Kaplan-Meier method. The median

disease-free survival period was 6.4 months in the S-1 group and 5.9 months in the GEM/BSC group; the difference was not significant (p=0.6019).

**Survival.** Survival periods after recurrence in the two groups were compared using the Kaplan-Meier method (Fig. 1). The median survival period after recurrence was 11.4 months in the S-1 group and 6.2 months in the GEM/BSC group, with survival in the former being significantly longer than that in the latter (p=0.025). The estimated OAS in the S-1 and GEM/BSC groups at 3 years was 24.7 and 7.6%, respectively, again being significantly longer in the former than in the latter (p=0.0157) (Fig. 2). The median period until progression and the 6-month progression-free survival rate were 5.4 months and 38.5%, respectively (Fig. 3).

**Toxicity.** The toxicity profiles are shown in Table II. Severe adverse events (grade 3/4) included leukopenia (3.8%), neutropenia (7.7%), anorexia (3.8%), and fatigue (3.8%). No treatment-related death occurred.

**Efficacy of S-1 in terms of recurrence pattern.** Among the 51 patients studied, 16 suffered relapse with liver or lung metastasis, 10 developed peritoneal dissemination, and 25 had local recurrence. The efficacy of S-1 in terms of the various patterns of recurrence was evaluated (Table III). The median OAS of the patients who developed lung or liver metastasis and peritoneal dissemination was 10.5 and 13.5 months in the S-1 group and 11.6 and 8.7 months in the GEM/BSC group, respectively. A log-rank test using the Kaplan-Meier method revealed significant difference between the two groups. However, the median OAS of the patients who developed local recurrence was 26.9 months in the S-1 group and 17.8 months in the GEM/BSC group (p=0.0469). This result indicates that S-1 was capable of prolonging the OAS in patients who developed local recurrence.