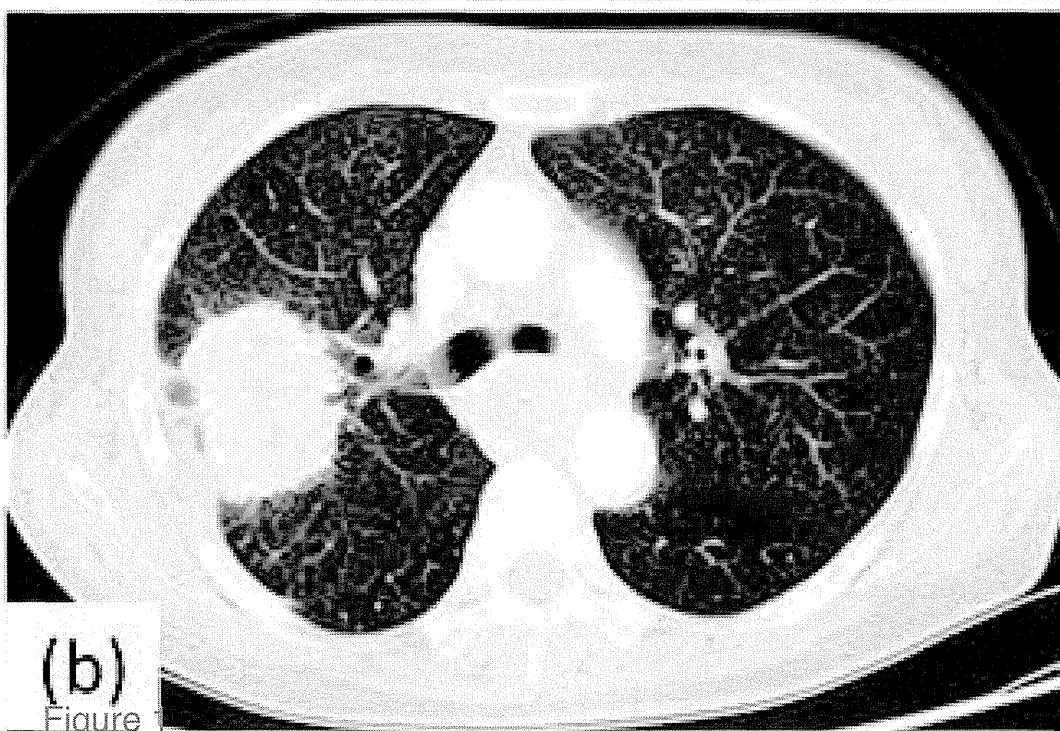
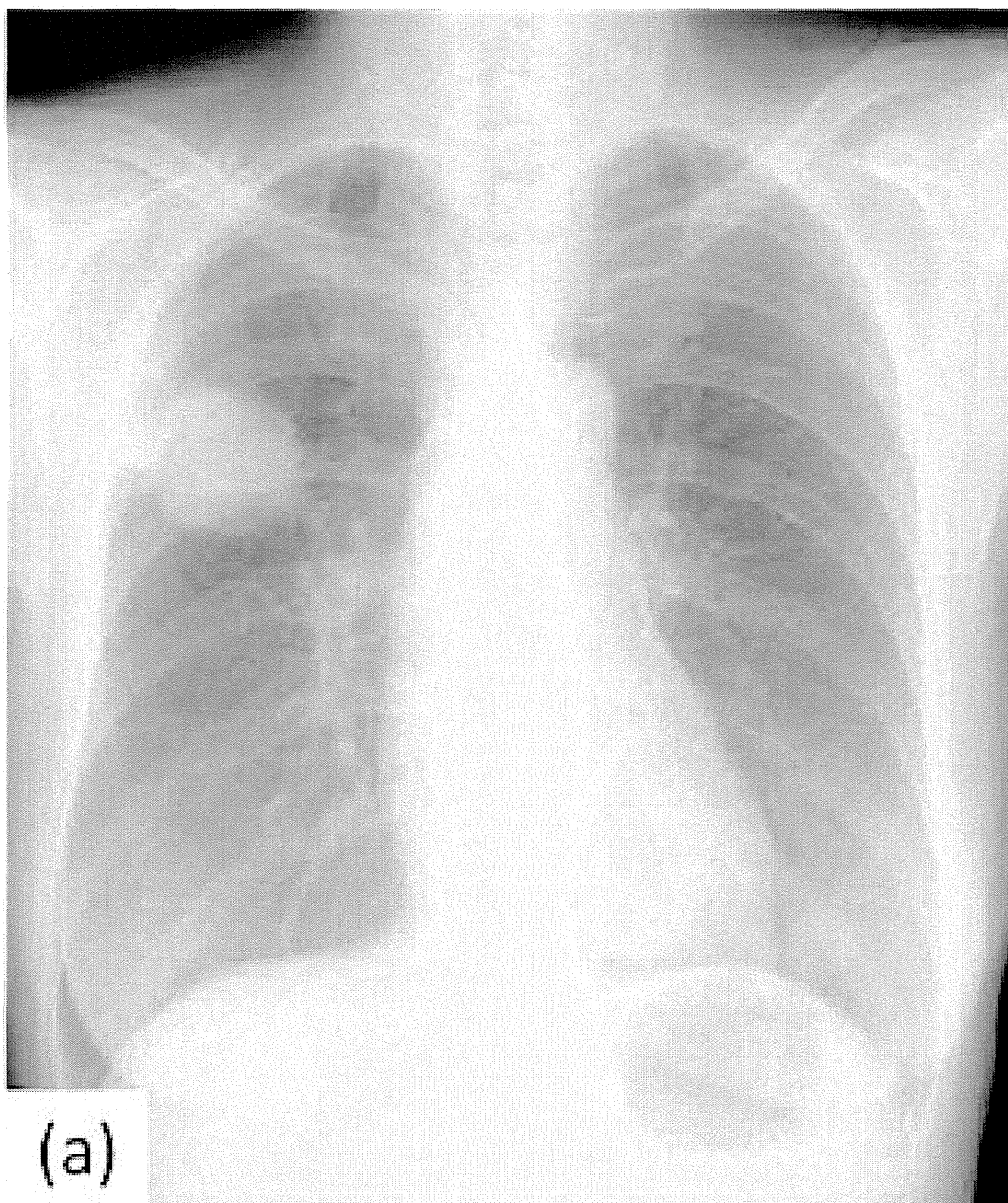
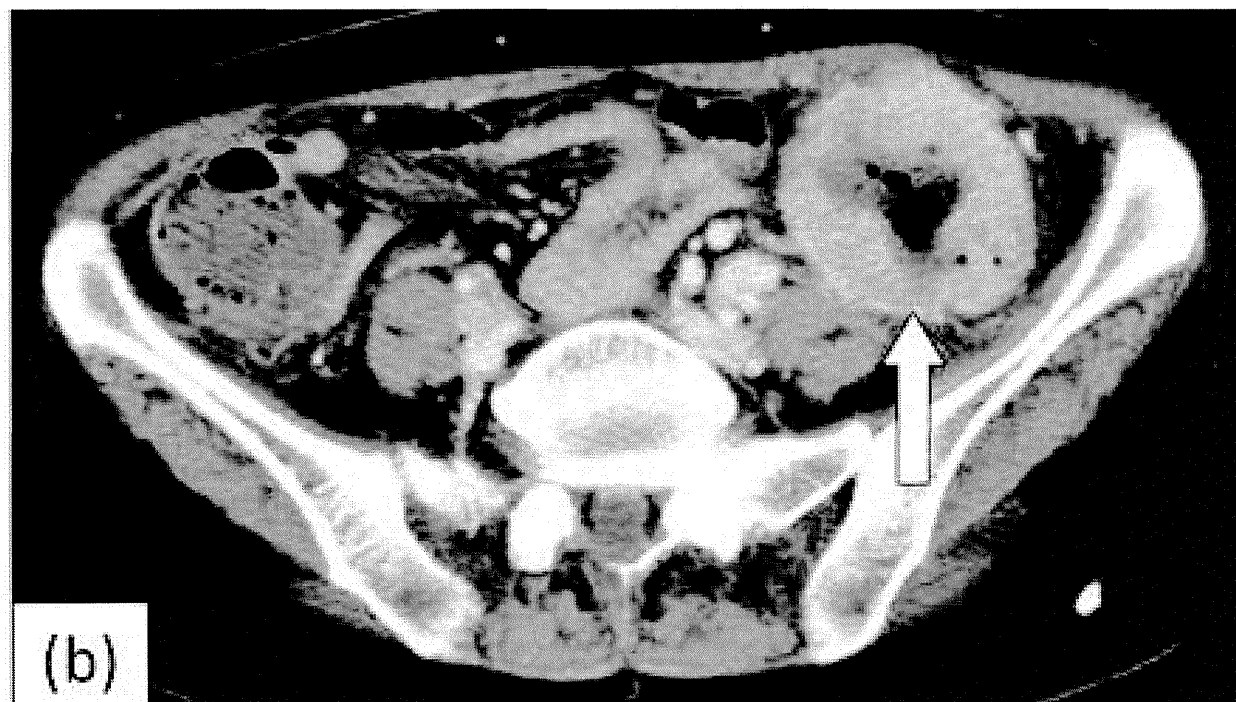
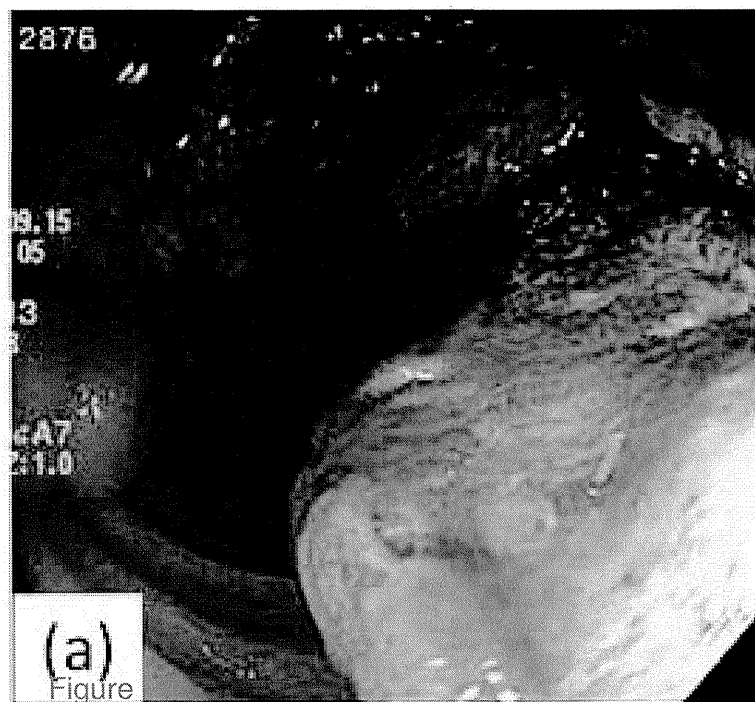


18. Carroll D, Rajesh PB: **Colonic metastases from primary squamous cell carcinoma of the lung.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2001, **19**(5):719–720.
19. Bastos I, Gomes D, Gouveia H, de Freitas D: **Colonic metastasis of a lung carcinoma with ileocolic fistula.** *J Clin Gastroenterol* 1998, **26**(4):348.
20. Gateley CA, Lewis WG, Sturdy DE: **Massive lower gastrointestinal haemorrhage secondary to metastatic squamous cell carcinoma of the lung.** *Br J Clin Pract* 1993, **47**(5):276–277.
21. Brown KL, Beg RA, Demany MA, Lacerna MA: **Rare metastasis of primary bronchogenic carcinoma to sigmoid colon: report of a case.** *Dis Colon Rectum* 1980, **23**(5):343–345.
22. Smith HJ, Vlasak MG: **Metastasis to the colon from bronchogenic carcinoma.** *Gastrointest Radiol* 1978, **2**(4):393–396.
23. Garwood RA, Sawyer MD, Ledesma EJ, Foley E, Claridge JA: **A case and review of bowel perforation secondary to metastatic lung cancer.** *Am Surg* 2005, **71**(2):110–116.
24. Stenbygaard LE, Sorensen JB: **Small bowel metastases in non-small cell lung cancer.** *Lung Cancer* 1999, **26**(2):95–101.



Figure





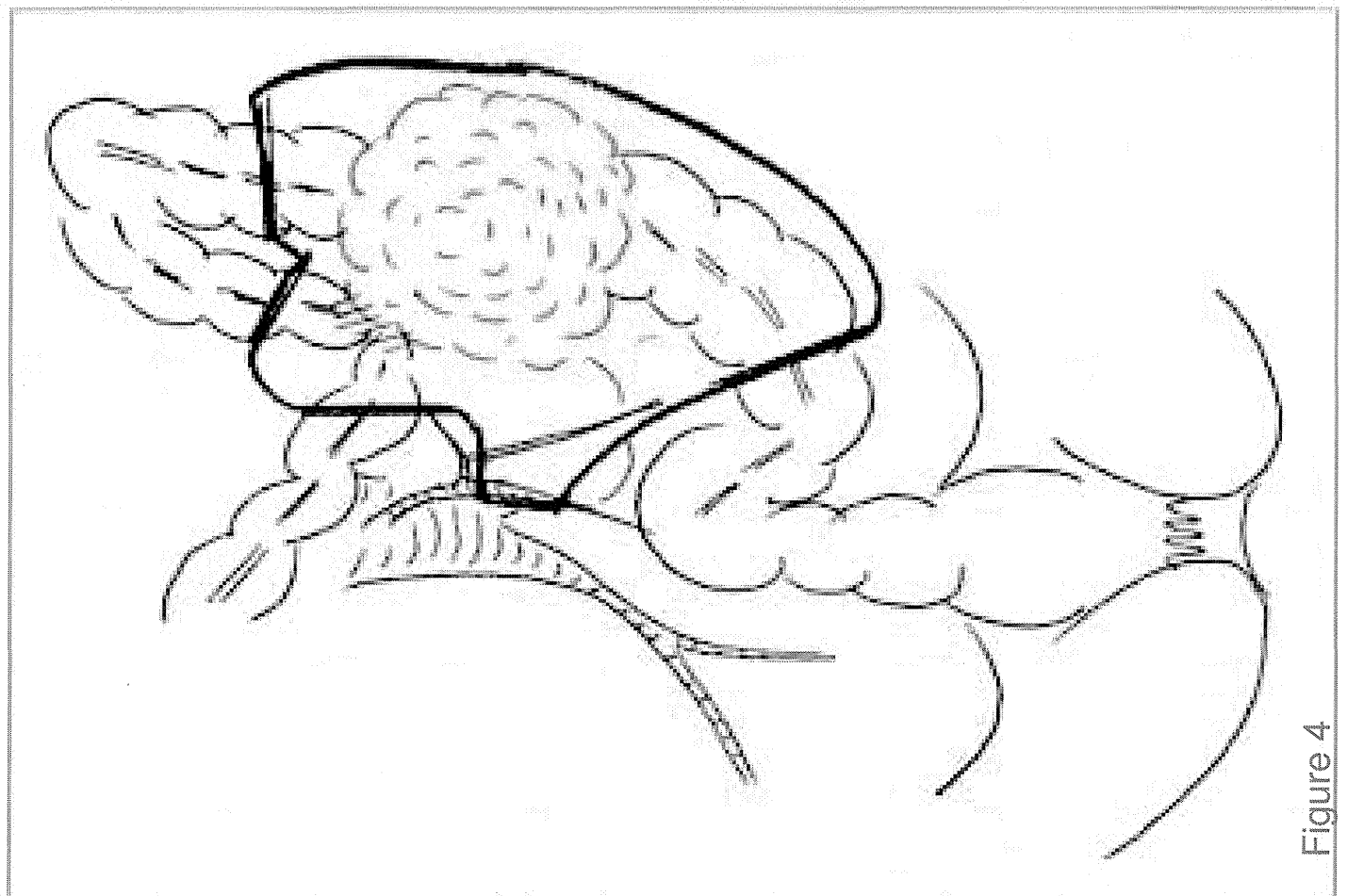
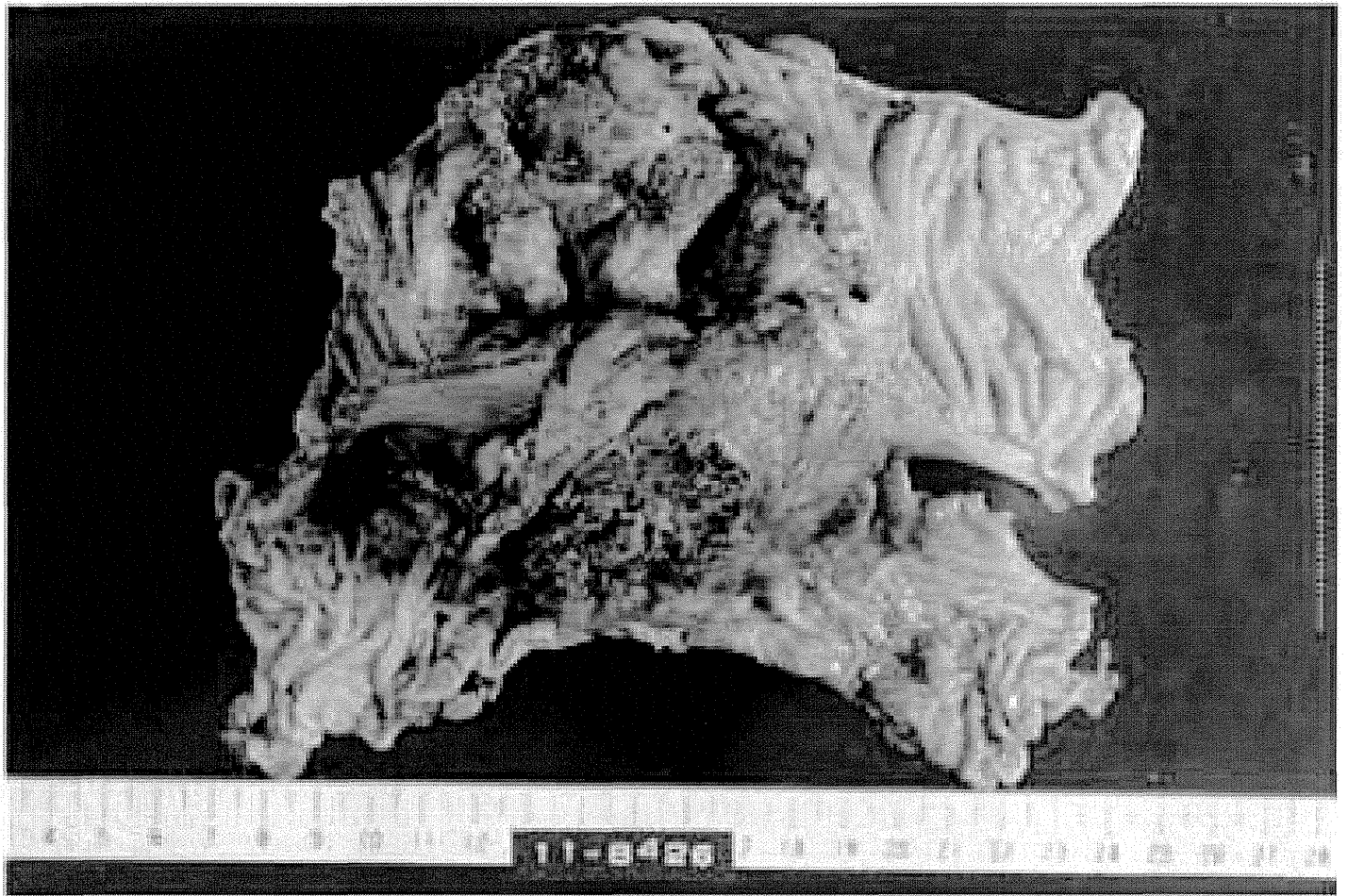
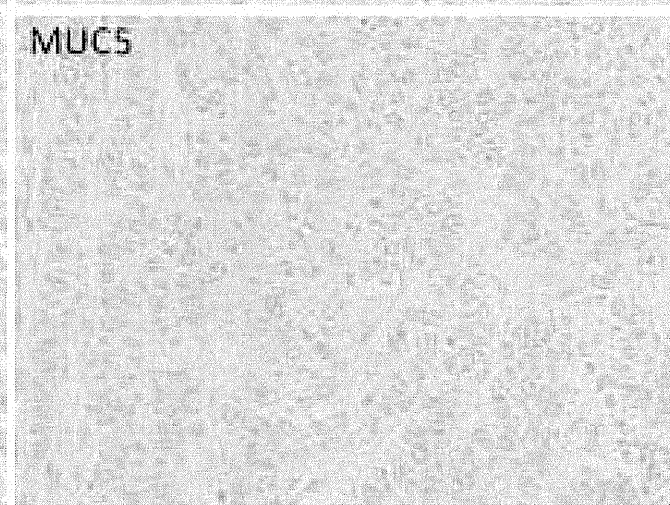
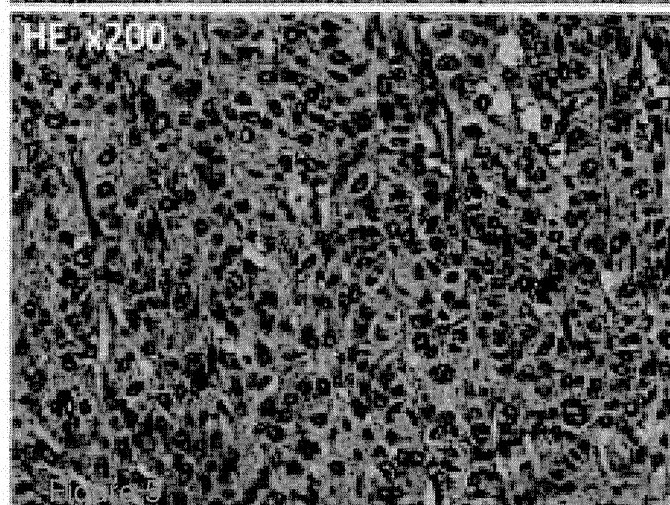
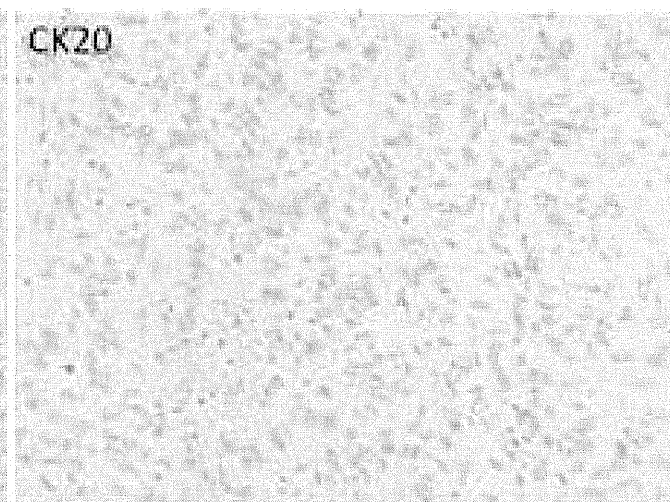
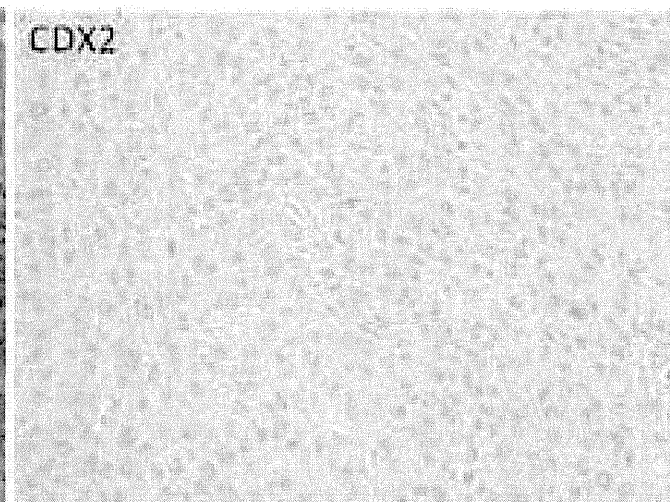
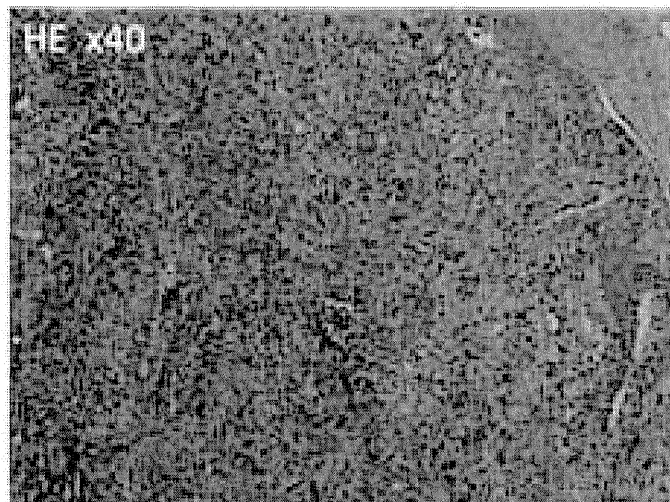


Figure 4



局所放射線治療と化学療法を併用した 膵癌集学的術前治療法の確立（多施設共同臨床試験） —臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験、進捗報告—

江口 英利*

要旨 膵癌は極めて予後の不良な疾患であり、切除術のみならず術前や術後の補助療法を併用する場合も少なくない。術前治療では有効性の高い治療を短期間に施行する必要があるが、術前治療に最適なプロトコルに関しては一定の見解がない。切除不能膵癌症例に対する無増悪期間において優れている Gemcitabine と S-1 を併用した化学療法に加えて局所放射線治療をも併用する術前化学放射線療法は、その有効性が期待されるため、我々は同療法の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を開始した。第Ⅰ相では推奨容量を決定すべく症例集積を行っており、現在までに15例の症例集積が終了した。これまでのところ50%以上の症例に用量制限毒性が発現するレベルは認めない。有害事象は白血球減少及び好中球減少の頻度が最も高く、次いで便秘、悪心であった。今後は安全性を確認した上で有効性の検証が望まれる。

はじめに

通常型膵癌は消化器癌の中で最も予後が悪く、切除術のみでは治癒が期待できないため、手術に加えて手術前や手術後の補助療法（放射線治療、抗癌剤治療）が積極的に試みられている。術後補助療法については、Gemcitabine を用いることによって有意に無再発生存期間や全生存期間が延長することが証明されているが¹⁾、術前療法については臨床試験が試みられている段階である。これまでに Gemcitabine と放射線治療を併用した術前療法の有効性を示唆する報告が散見されているが^{2), 3)}、術前療法では有効性の高い治療を術前の短期間に施行する必要がある、より有効性の高い治療薬の選択が望まれる。一方、近年行われた大規模なランダム化第Ⅲ相試験では Gemcitabine と S-1 を併用することによって切除不能膵癌の無増悪生存期間が有意に延長するとの報告がなされた⁴⁾。さらに S-1 には放射線感受性を上昇させる効果が報告されているため⁵⁾、Gemcitabine と S-1 と放射線治療を併用した術前併用療法は有効性が期待される。そこで我々は、これらの組み合わせを用いた術前療法の安全性と有効性を検証することを目的として臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始した。

*大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学

対 象

本臨床試験参加施設を受診し本臨床試験に参加の同意が得られた症例のうちで、表1の適格基準を満たし除外基準に合致しない症例を対象として第I相試験を開始した（表1、図1）。

表1 適格基準および除外基準

適格基準 1.組織診又は細胞診により通常型膵癌であることが確認されている患者 2.年齢:20歳以上80歳以下 3.PS:0-1 (ECOG grade) 4.画像診断等により、根治的切除が可能と判断される患者。次のような画像診断所見を有する場合は切除可能と診断する。①門脈浸潤陽性であるが合併切除可能である、②胃・大腸等の周辺臓器へ直接浸潤しているが合併切除可能である、③下大静脈へ直接浸潤しているが合併切除可能である、④体尾部で腹腔動脈・総肝動脈が浸潤を受けているが、胃十二指腸動脈～固有肝動脈が温存でき、動脈再建が不要である。 5.試験開始日より6か月以上の生存が期待される患者 6.以下のごく主要臓器の機能が保持されている患者。①白血球数:3,500/mm³以上、12,000/mm³未満、②好中球数:2,000/mm³以上、③血小板数:100,000/mm³以上、④ヘモグロビン:9.0 g/dL以上、⑤総ビリルビン:2.0 mg/dL以下、⑥AST(GOT)、ALT(GPT):150 U/L以下、⑦血清クレアチニン値:1.2 mg/dL以下、⑧クレアチニンクリアランス:60mL/min以上 7.他の化学療法や放射線療法の前治療施行患者の場合は前治療の影響(効果、有害事象)が持ち越されていない患者(前治療の最終日より4週間以上経過していること) 8.本試験の参加について文書による本人の同意が得られている患者	除外基準 1.次を満たす切除不能膵癌症例。①遠隔臓器転移、②腹膜播種陽性、腹腔内細胞診陽性、③傍大動脈リンパ節転移、④大動脈・上腸間膜動脈・腹腔動脈・総肝動脈・固有肝動脈のいずれかへの浸潤があり動脈再建を要する場合、⑤門脈浸潤による閉塞や著しい狭窄があり再建不可能な場合。 2.肺動脈症または間質性肺炎ならびにそれら既往歴を有する症例、又は、それを疑う画像所見を有する症例。 3.本臓器の下痢を有する症例。 4.活動性の感染症(ウイルス性肝炎は除く)を有する症例。 5.重篤な合併症(心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、腸管麻痺、腸閉塞、コントロール不良な糖尿病など)を有する症例。 6.中等度以上(穿刺を必要とするなど)の腹水、胸水を認める症例。 7.中枢神経系への転移を有する症例。 8.活動性の重複癌(同時性重複癌または無病期間が3年以内の異時性重複癌)を有する症例。 9.フルトシン、フェニトイン、ワルファリンカリウムを使用している症例。 10.妊娠中または妊娠中の可能性がある、妊娠を希望している、あるいは授乳中である女性、パートナーの妊娠を希望する男性。 11.重症の精神障害がある症例。 12.重篤な薬剤性過敏症がある症例。 13.その他、医師が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した症例。
---	---

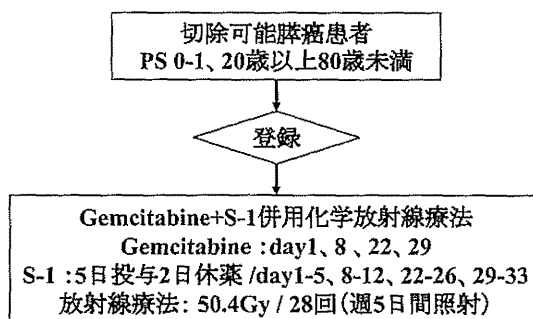


図1 臨床試験計画

方 法

1. 主要評価項目と副次的評価項目

第Ⅰ相部分の主要評価項目は安全性（最大耐用量の決定および推奨用量の推定）とした。第Ⅱ相部分の主要評価項目は組織学的効果とし、副次的評価項目は、抗腫瘍効果、手術終了後の根治切除率、手術終了までの治療完遂率、局所再発率、無再発生存期間（RFS）、全生存期間（OS）とした。

2. 投与方法と投与スケジュール

GEM は day 1, 8, 22, 29 に静脈内投与する。S-1 は体表面積に合わせ規定された投与量を朝食後および夕食後の 1 日 2 回に分けて、5 日（day 1 - 5）投与 2 日休薬／週にて、第 1 - 5, 8 - 12, 22 - 26, 29 - 33 日目に経口投与する。放射線は 1 日 1 回 1.8Gy, 週末を除く連続 28 日間に合計 50.4Gy を照射する（図 2）。

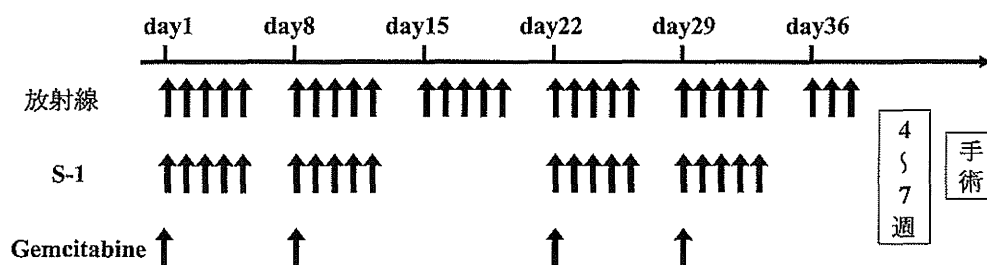


図2 抗癌剤および放射線治療の投与スケジュール

表2 Gemcitabine および S-1 の増量計画

投与レベル	Gemcitabine (mg/m ²)	S-1 (mg/m ²)	登録予定症例数
レベル0	600 mg/m ²	40 mg/m ²	3～6
レベル1	600 mg/m ²	60 mg/m ²	3～6
レベル2	800 mg/m ²	60 mg/m ²	3～6
レベル3	800 mg/m ²	80 mg/m ²	3～6
レベル4	1,000 mg/m ²	80 mg/m ²	3～6
推奨用量	最大耐用量の1レベル下の用量		

3. 増量計画および症例数

レベル1を開始用量として、最大耐用量（50%以上の症例に用量制限毒性が発現するレベル）が推定されるまで増量を行う（表2）。増量の上限はレベル4とする。推奨用量は最大耐用量の1レベル下の用量とする。なお最大耐用量は化学放射線療法終了後、7日後までの有害事象

により判断する。

4. 放射線療法

照射範囲は下記の計画標的体積とする。

- a) 肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume: GTV)：原発巣については CT 上で描出される腫瘍の範囲とする (GTV primary)。転移リンパ節については CT にて短径 1 cm 以上に描出されるものとする (GTV node)。
- b) 臨床標的体積 (clinical target volume: CTV)：原発巣については subclinical extension を考慮し、上記 GTV primary にマージン 0.5cm 加えたものとする (CTV primary)。転移リンパ節については上記 GTV node と同一とする (CTV node)。
- c) 予防照射体積 (prophylactic radiation field)：予防照射として膵臓後面組織、傍大動脈リンパ節、腹腔動脈幹、総肝動脈、上腸間膜動脈にも照射する。膵臓後面組織の背側境界は椎体前面の 1 cm 背側とする。傍大動脈リンパ節は大動脈を中心に周囲 1 cm の範囲とし、頭側は腹腔動脈根部の 0.5cm 頭側まで、尾側は左腎静脈下縁までとする。腹腔動脈幹、総肝動脈、上腸間膜動脈はこれを中心に周囲 0.5cm の範囲とする。なお上腸間膜動脈の長軸方向はその根部から中結腸動脈分岐部までとする。
- d) 計画標的体積 (planning target volume: PTV)：上記 CTV と予防照射体積にそれぞれ呼吸性移動、患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージン（側方 1 cm 程度、腹背側 1 cm 程度、頭尾側 1 - 2 cm 程度）を加えたものを PTV とする。典型的な症例において照射野辺縁の線量低下を考慮に入れると、側方向に関して原発巣辺縁から照射野辺縁までは 2.0cm となる。

4. 手術および後治療

術前化学放射線療法終了後に手術適格性を再評価し、本療法終了日から原則として 4 ～ 7 週間以内に根治手術を施行する。手術後の補助化学療法は規定しない。

5. 予定症例数

第 I 相部分は各レベル 3 ～ 6 例、第 II 相部分は 55 例とする。

成 績

1. 症例数と投与レベル

これまでに第 I 相部分の 15 例が症例登録され、治療が施行された。現時点の 15 例の検討では 50% 以上の症例に用量制限毒性の出現した投与量を認めておらず、従って推奨用量の決定はなされていない。15 例の平均年齢は 68.9 ± 7.0 歳、男女比は 9 : 6 で、腫瘍部位は膵頭部が 11 例、体部が 2 例、尾部が 2 例、進行度は stage III が 2 例、stage IVa が 13 例であった。投与レベル別の症例数は、レベル 1 およびレベル 2 でそれぞれ 1 例に Grade 4 の白血球減少および好中球減

少を認めたため、レベル1 = 6例、レベル2 = 6例、レベル3 = 3例となった。Gemcitabineの投与回数は 3.7 ± 0.5 回、S-1の内服日数は 17.2 ± 2.6 回であった。表3に15例の症例一覧を示す。

表3 症例一覧

レベル	年齢	性別	腫瘍部位	Stage	Gemcitabine 回数	S-1 回数	有害事象(Grade)	用量制限 毒性
レベル1	72	女	頭	4a	4	11	WBC(4)、Neu(4)	+
	64	男	体	4a	4	17	WBC(3)、Neu(3)	—
	66	男	頭	4a	4	20	WBC(2)、Neu(2)、便秘(2)、悪心(2)	—
	63	男	頭	4a	4	20	WBC(2)、Neu(2)、PLT(2)	—
	67	女	尾	4a	4	20	WBC(2)、胃潰瘍(2)	—
	77	女	体	4a	4	18	悪心(2)	—
レベル2	77	男	頭	4a	4	19	WBC(3)、Neu(3)、便秘(2)、口内炎(2)	—
	57	男	尾	4a	3	17	WBC(3)、Neu(3)、便秘(1)	—
	79	女	頭	4a	4	17	WBC(4)、Neu(4)、口内炎(2)、悪心(2)	+
	74	男	頭	3	4	16	WBC(3)、Neu(3)、便秘(2)、悪心(2)、肝障害(2)	—
	74	男	頭	3	4	20	なし	—
	62	男	頭	4a	3	14	WBC(2)、Neu(2)	—
レベル3	66	女	頭	4a	4	16	WBC(3)、Neu(2)、皮疹(2)、肝障害(2)	—
	75	女	頭	4a	3	18	WBC(3)、Neu(3)	—
	60	男	頭	4a	3	15	WBC(3)、Neu(2)、下痢(2)、悪心(2)、皮疹(2)	—

2. 有害事象

15例で認められた有害事象は、白血球減少の頻度が最も高く、次いで好中球減少、悪心、便秘であった(表3)。1例において穿通性の胃潰瘍(Grade 2)を認めた(症例5)。第I相臨床試験観察期間終了後の発生事象であったが、全参加施設に報告し討議の上、脾腫が消化管浸潤を来している症例は不適格とするようプロトコルを修正した。

考 按

術前治療の利点として、微小転移を早期に治療できること、奏効例では非切除症例が切除可能になる可能性があること(down-staging)、手術操作による播種の危険性を減らせる可能性があること、全治療期間が短縮することなどが推察されている。また、術前治療中に遠隔転移を診断し得た場合や、同治療に全く奏効しない場合には、開腹術を回避できる可能性もあるとされている。Evans ら²⁾は Gemcitabine と放射線治療の併用による術前治療により5年生存率が27%と改善したと報告している。また Ohigashi ら³⁾は進行脾腫症例に対して Gemcitabine と放射線治療の併用による術前治療を行い、82%の症例が切除可能で、切除例の5年生存率は53%であったと報告している。一方 Gemcitabine と S-1による併用療法は、切除不能脾腫に対

して使用することによって、Gemcitabine 単独治療または S-1 単独治療と比較して無増悪期間が有意に長かったとの報告がなされた⁴⁾。以上より、Gemcitabine を用いた術前化学放射線療法や、Gemcitabine + S-1 併用療法についてはその有効性が期待されるが、これらを全て組み合わせた Gemcitabine + S-1 による術前化学放射線療法に関しては報告がない。

大阪府立成人病センターでは、切除不能局所進行膵癌症例を対象として、1 回 1.8 Gy × 5 日 / 週 × 28 回、計 50.4 Gy の放射線療法に併用して S-1 及び Gemcitabine を併用する臨床試験を施行し、奏効率（PR 以上）は 9/15（60%）と良好であったと報告している⁶⁾。ただし同様の治療法を術前症例に施行する場合の安全性や手術に対する影響は全く報告がなく、我々の本臨床試験で明らかにする必要がある。これまでの 15 例では手術に対する影響も見られておらず、引き続き臨床試験を継続中である。

おわりに

根治切除可能症例であっても高率に術後再発する膵癌に対して、本臨床試験にて検討されている術前化学放射線治療が本当に有益かどうかを出来るだけ早期に明らかにすることが望まれる。

文 献

- 1) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* **297**: 267–277, 2007.
- 2) Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al: Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* **26**: 3496–3502, 2008.
- 3) Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, et al: Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg* **250**: 88–95, 2009.
- 4) Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, et al: Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* **29** (suppl; abstr 4007), 2011.
- 5) Ren Q, Kao V, Grem JL: Cytotoxicity and DNA fragmentation associated with sequential gemcitabine and 5-fluoro-2'-deoxyuridine in HT-29 colon cancer cells. *Clin Cancer Res* **4**: 2811–2818, 1998.
- 6) 井岡達也: 切除不能の局所進行膵癌に対する Gemcitabine・S-1 併用の化学放射線療法の試み. *消化器科*, **48**(2): 234–238, 2009.

臨床 腫瘍 プラクティス

The Practice of Medical Oncology

別 刷

Vol. 8 No. 2 (2012)

ヴァン メディカル

特集 術前補助化学療法をめぐって

1 術前補助化学療法の適応と実際—2) 食道がんに対する術前補助化学(放射線)療法の実際

①術前補助化学療法が適応となる症例と、期待される効果

宮田博志^{*1)}・山崎 誠^{*1)}・土岐祐一郎^{*2)}

^{*}大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学 ¹⁾助教, ²⁾教授

View Points !

- ▶わが国では、JCOG 臨床試験の結果より stage II/III 食道がんに対しては術前化学療法+手術が標準治療となりつつある。
- ▶術前化学療法は術後化学療法に比べてプロトコール治療の完遂率が高い。
- ▶術前化学療法は原発巣を縮小させ、リンパ節転移や微小転移をコントロールすることで治療成績を向上させることが期待される。

術前化学療法の適応

- わが国での食道がん外科手術の治療成績は3領域郭清導入を含めた根治性の追求や周術期管理の進歩などにより確実に向上してきた。
- 2003年の食道がん切除の治療成績は5年生存率でcStage Iで76.3%, cStage IIが53.4%, cStage IIIで36.3%と報告されており¹⁾, Stage I 症例に対する外科切除の治療成績は良好である一方で, Stage II/III 症例においては外科切除の治療成績は満足のいくものではなく, 有効な補助療法の確立が望まれていた。
- このようにわが国での食道がんに対する集学的治療のトライアルは主に cStage II/III 症例を対象として手術単独に上乗せ効果を期待する補助化学療法を中心に施行されてきた。
- 1992~1997年 JCOG 食道癌グループが行った手術単独群 vs 術後化学療法群のランダム化比較試験 (JCOG9204) において

は化学療法群でシスプラチン (CDDP) 80mg/m², day 1 とフルオロウラシル (5-FU) 800mg/m², day 1~5 の2コースが施行された。

- 同試験では全生存率で手術単独群と術後化学療法群で有意差を認めなかったが (5年生存率: 手術単独群52% vs 術後化学療法群61%, p=0.13), 無再発5年生存率では手術単独群45%に対して術後化学療法群55%であり両群間に有意差を認め (p=0.037), 術後化学療法による再発予防効果が証明された (図1)²⁾。
- そのサブグループ解析においてはリンパ節転移を有する pN1 症例では術後化学療法による無再発生存率の改善がみられたが, リンパ節転移を持たない pN0 症例では術後化学療法による survival benefit はみられなかった。この結果より, わが国では食道がん根治切除後のリンパ節転移陽性患者に対しては術後化学療法として CDDP 80mg/m² と 5-FU 800mg/m² を2コース施行することが推奨されるに至った。

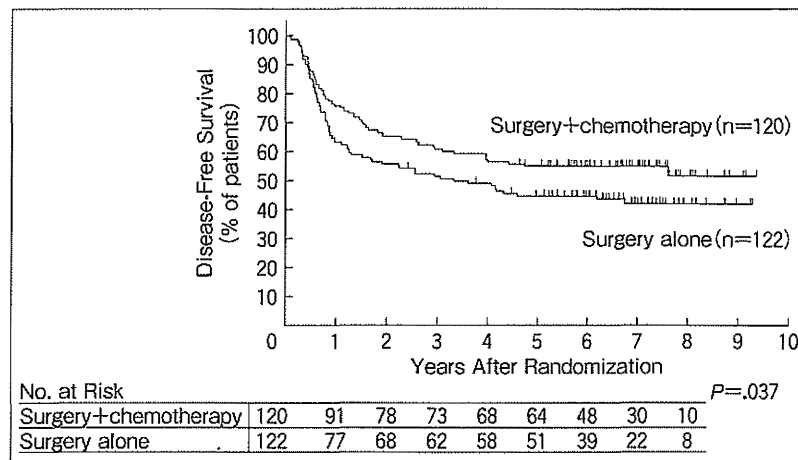


図1 術後化療 vs 手術単独 (JCOG 9204) の無再発生存曲線
(文献2)より引用)

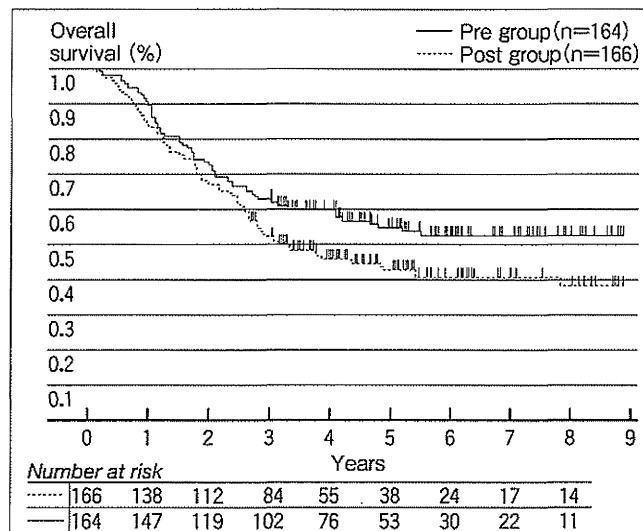


図2 術前化療 vs 術後化療 (JCOG 9907) の全生存曲線
(文献3)より引用)

- JCOG9204の結果を受けて、2000～2006年にT4を除くcStage II/Ⅲ食道がんを対象としてCDDP 80mg/m², day 1と5-FU 800 mg/m², day 1～5の2コースを化学療法として用いる術前化学療法 vs 術後化学療法のランダム化比較試験 (JCOG9907) が行われ、両群合わせて330例の症例登録がなされた。
- 本試験の最終解析においてプライマリーエンドポイントである無再発生存率では両群

間で有意差を認めなかったが (5年無再発生存率: 術前化学療法44% vs 術後化学療法39%, $p=0.22$), セカンダリーエンドポイントの全生存率において術前化学療法群が術後化学療法群に比べて有意に良好であった (5年生存率: 術前化学療法55% vs 術後化学療法43%, $p=0.04$) (図2)³⁾。

- 対象を同じくする根治的化学放射線療法のphase II試験JCOG9906の治療成績 (3, 5年生存率: 45%, 37%)⁴⁾と比べても術前

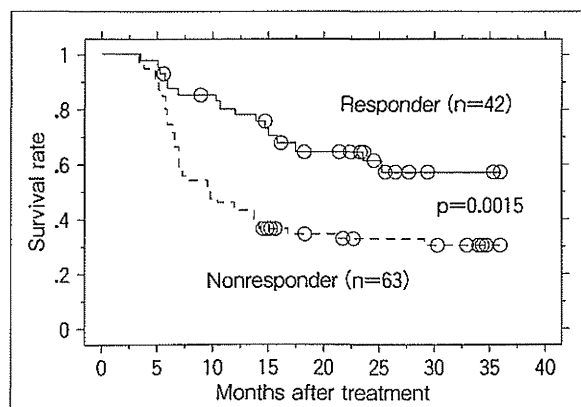


図3 術前化学療法における化学療法効果別の生存曲線
(文献8)より引用)

化学療法群の予後は良好であった。以上の結果より、わが国ではcStage II/Ⅲ食道がんに対しては術前化学療法+手術が標準治療として認められるに至った。

- 一方、欧米では進行食道がんに対しては術前化学放射線療法が広く行われており、community standardとなっている。

期待される効果

- 前述のJCOG9907（術前化学療法 vs 術後化学療法）におけるプロトコル完遂率が、術前化学療法群で85%であるのに対して術後化学療法群では75%と報告されているように、一般に術前化学療法は術後化学療法に比べてプロトコル治療の完遂率が高い。
- 術前化学療法では原発巣を縮小させ、down-stagingによる治癒切除率の向上が期待できる。またリンパ節転移や微小転移（micrometastasis）をコントロールすることで術後再発を減少させ、遠隔成績を向上させることが期待される⁹⁾。
- JCOG9907においてcStageは術前化学療法群と術後化学療法群で差がなかったが、pStageでは術前化学療法群でpStage II以下の症例が有意に多く（ $p=0.01$ ）、術前化学療法によりdown-stagingが可能となつたと考えられる。治癒切除（R0）率も術後化学療法群の91%に対して術前化学療法群では96%であり、術前化学療法群で有意に治癒切除率が高かった（ $p=0.04$ ）。
- 術前化学療法症例では術後の合併症が増加することが懸念されていた。しかし、JCOG9907の結果では年齢、性別、腫瘍占拠部位が合併症の発生に影響する因子であったが、術前化学療法は合併症の発生や在院死に影響しなかった⁹⁾。
- 術前化学療法では化学療法の奏効例においては予後の改善が期待できるが、非奏効例の予後は不良と報告されている（図3）^{7,9)}。
- FDG-PETによる原発巣のSUVmaxの減少率は化学療法効果と相関し、術前化学療法の予後を反映すると報告されている⁹⁾。
- JCOG9907の解析ではcT3症例やcStageⅢ症例では標準的化学療法であるFP療法による予後の上乗せ効果が十分でなく、より進行した症例においてはより強力な補助療法が必要であることが示唆された。
- 現在の標準的化学療法のレジメンは5-FUにシスプラチンを加えたFP療法と考えられているが、同レジメンでの奏効率は35%程度であり、より奏効率の高いレジメンの確立が望まれている。

文 献

- 1) The Japan Esophageal Society : Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2003 the registration committee for esophageal cancer
- 2) Ando N et al : Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus : a Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *J Clin Oncol* 21 : 4592 - 4596 (2003)
- 3) Ando N et al : A Randomized Trial Comparing Postoperative Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Preoperative Chemotherapy for Localized Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 19 : 68 - 74 (2012)
- 4) Kato K et al : Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for stage II - III esophageal squamous cell carcinoma : JCOG trial (JCOG9906) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : 648 - 690 (2011)
- 5) 日本食道学会編 : 食道癌診断・治療ガイドライン 2007年4月版 : 金原出版, 東京 (2007)
- 6) Hirao M et al : Influence of preoperative chemotherapy for advanced thoracic oesophageal squamous cell carcinoma on perioperative complications. *Br J Surg* 98 : 1735 - 1741 (2011)
- 7) Miyata H et al : Tumor budding in tumor invasive front predicts prognosis and survival of patients with esophageal squamous cell carcinomas receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 115 : 3324 - 3334 (2009)
- 8) Motoori M et al : Chemotherapy-induced toxicities and treatment efficacy in advanced esophageal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. *Esophagus* 8 : 81 - 87 (2011)
- 9) Makino T et al : Utility of response evaluation to neo-adjuvant chemotherapy by (18) F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Surgery* 148 : 908 - 918 (2010)

高度進行肝細胞癌に対するIFN併用 化学療法的作用機序解明と治療効果予測

和田浩志 丸橋 繁 小林省吾 川本弘一
江口英利 種村匡弘 梅下浩司
土岐祐一郎 森 正樹 永野浩昭

消化器内科 第54巻 第1号 別刷
2012年1月発行

東京都千代田区神田司町 2-10-8

科学評論社

電話 03(3252)7741(代表)

特集Ⅱ 進行肝細胞癌の治療選択

高度進行肝細胞癌に対するIFN併用化学療法的作用機序解明と治療効果予測*

和田浩志** 丸橋 繁**
 小林省吾** 川本弘一**
 江口英利** 種村匡弘**
 梅下浩司** 土岐祐一郎**
 森 正樹** 永野浩昭**

Key Words: hepatocellular carcinoma, hepatic arterial infusion chemotherapy, interferon, 5-fluorouracil (5-FU), portal vein tumor thrombus

はじめに

門脈の一次分枝から本幹に腫瘍栓(Vp3-4)を伴う高度進行肝細胞癌症例は既存の治療法に抵抗性を示し、有効な治療が施されなければ、ほぼ1年以内に癌死に至り、きわめて予後不良である¹⁾²⁾。このような症例では一般的に化学療法が選択されてきたが、肝細胞癌は抗癌剤の感受性が低く、奏効率は20%以下と抗腫瘍効果は期待しがたい³⁾。また、既存の治療が適応外となる進行肝癌に対しては、分子標的治療薬のソラフェニブの適応であるが、第III相無作為比較試験の結果から、プラセボ群と比較して2.8か月の予後延長効果を示したのみであり十分とは言えない⁴⁾。最近このような難治性高度進行肝癌に対するインターフェロン(以下IFN)と種々の抗癌剤との併用療法により良好な抗腫瘍効果と生存率の著明な改善が認められることが明らかになってきた^{5)~8)}。本稿では、これら抗癌剤の中でIFN-αと5-FUの併用療法(IFN/5-FU併用化学療法)の適応と投与方法、治療成績および抗腫瘍効果的作用

機序に関する基礎的検討、治療効果予測について概説する。

肝細胞癌に対するIFN併用化学療法

Laiら⁹⁾は、肝細胞癌に対するIFN-α単剤投与により31%(11/35例)の奏効率を得たと報告しているが、その後の諸家の追試では奏効率0~7%と高い有効性は確認できず、その抗腫瘍効果は期待できない。一方で、IFN単剤ではなく、5-FUやcisplatin(CDDP)などの薬剤を併用することによって、その効果を確認した報告は少なくない。われわれは、術後肝内多発再発と肺、骨の肝外転移を伴う肝細胞癌に対してIFN-α投与とUFT内服によりcomplete remission(CR)を得られた症例の経験⁸⁾から、1997年から既存の治療法では十分な治療効果の期待できない門脈内腫瘍栓を伴った高度進行肝細胞癌症例に対して、IFN-αと5-FU持続肝動注化学療法(FAIT)を併用してきわめて良好な結果^{10)~14)}を報告してきた。

IFN/5-FU併用化学療法の治療成績についての諸家の報告を表1にまとめた。5-FUの投与方法については、全身投与ではPattらの、肝細胞癌28症例(FLHCCを除く)に対する5-FU持続静脈内投与の報告のみで¹⁵⁾、本邦からは、教室からの報告も合わせてすべて動脈内投与であった^{10)~14)16)~19)}。

* Molecular mechanism of combined interferon-alpha and 5-fluorouracil treatment for advanced hepatocellular carcinoma.

** Hiroshi WADA, M.D., Ph.D., Shigeru MARUBASHI, M.D., Ph.D., Shogo KOBAYASHI, M.D., Ph.D., Koichi KAWAMOTO, M.D., Ph.D., Hidetoshi EGUCHI, M.D., Ph.D., Masahiro TANEMURA, M.D., Ph.D., Koji UMESHITA, M.D., Ph.D., Yuichiro DOKI, M.D., Ph.D., Masaki MORI, M.D., Ph.D. & Hiroaki NAGANO, M.D., Ph.D.: 大阪大学大学院医学系研究科消化器外科[〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2]; Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, JAPAN

表 1 IFN/5-FU併用化学療法に関する報告

報告者	奏効例/症例数	奏効率	備考
【全身化学療法】			
Patt YZ, et al(2003)	4/28	14.3%	FLHCCを除くHCC症例
【肝動注化学療法】			
Sakon M, et al(2002)	5/8	62.5%	Vp3-4症例
Ota H, et al(2005)	24/55	43.6%	
Nagano H, et al(2011)	40/102	39.2%	
Obi S, et al(2006)	61/116	52.5%	
Uka K, et al(2007)	9/31	29.0%	Vp(-)症例を含む
Enjoji, et al(2005)	6/28	21.5%	
Uka K, et al(2007)	16/55	29.0%	

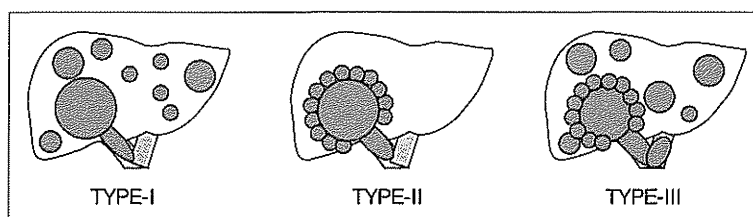


図 1 門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌症例の病型分類
(文献¹³⁾より引用)

したがって、以降は、IFNを併用した5-FUの肝動注学療法について述べる。

1. 適応と投与方法

教室における本療法の対象は、門脈一次分枝または本幹侵襲(Vp3-4)を伴う高度進行肝細胞癌症例であり、図1に示すように3群に分類し切除不能症例のみならず肝機能良好で肝切除可能症例では、肉眼的治癒切除後もしくは減量肝切除後の補助療法として本療法を組み入れている¹³⁾。適応は、副作用や抗癌剤投与による肝障害を考慮して、70歳未満、総ビリルビン値が正常範囲内で、AST、ALTがともに100IU/l未満、血小板80,000/mm³以上、血清クレアチニン値が1.5mg/dl以下で、外来通院が可能なperformance statusが0,1としている(表2)。全肝多発病変を伴う症例や耐術が不可能と考えられる切除不能症例では、Seldinger法で肝動注カテーテルを挿入する。肝切除可能例では、術中にカテーテルを留置し、肝切除後の補助療法として本療法を施行している。治療スケジュール(図2)は、皮下埋め込み式動注リザーバーより5-FUを300mg/m²/dayで5日間持続投与を2週間行い、2週間休薬を1クールとする。同時に天然型IFN-αを500

表 2 IFN-α併用5-FU動注化学療法(FAIT)の適応基準

肝細胞癌	門脈内腫瘍栓	Vp3以上
	肝外転移	なし
肝機能	AST	<100IU/l
	ALT	<100IU/l
	T-Bil	正常(閉塞性黄疸は除く)
血液検査	血小板	8,000/ml以上
腎機能	血清Cr	<1.5mg/dl
PS		0, 1

万単位/回を週3回、4週間を1クールとして皮下投与する。

2. 治療成績

(1) 切除不能症例に対するFAITの治療成績(TYPE-I)

図1に示すTYPE-Iの各施設からの報告249例¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾をまとめると、抗腫瘍効果は、CR:31例、PR:79例と、その奏効率は44.2%で、生存期間の中央値は、6.9~9か月あった。また、生存率は、1年生存率が29.0~36.8%、2年生存率が5.6~21.2%であり、これらの治療成績は、対象となる高度進行肝癌は既存の治療法が奏効せず、ほとんどの症例が6か月以内に死亡することと比較すると、きわめて有効な治療法である