

大腸癌の術後補助化学療法

新潟大学第1外科

島山 勝義

大腸癌の術後補助化学療法の効果を統計学的に判定するためには、手術単独群と比較する randomized controlled study (以下, RCS) が必要であるが, 症例数の関係より1施設だけで RCS を行うことには大きな限界がある。したがって, 本稿では教室の成績は簡単に紹介するだけにとどめ, 本邦でこれまでに行われ結果が報告されている, 多施設規模 (主に全国的規模) の手術単独群との比較による RCS の成績を中心に検討した。結腸癌においては, 6 研究グループいずれも生存率に有意差を認めなかった。一方, 直腸癌においては6 研究グループのなかで2 研究グループだけが有意に良好な生存率を認めたにすぎず, さらに新しいプロトコル (抗癌剤の投与量, 投与期間やその組み合わせ, biochemical modulation の併用など) による臨床研究が望まれる。

Key words: adjuvant chemotherapy for colorectal carcinoma, randomized controlled study, biochemical modulation

はじめに

大腸癌は, 化学療法や放射線療法が比較的効を奏さない固形癌の1つとされているが, 近年は進行大腸癌に対して化学療法でも単剤より多剤の併用, 化学療法と放射線療法の併用, 化学療法と免疫療法の併用などが多く用いられている。大腸癌切除後の補助療法も同様であり, 多様な試みがなされている。しかし, 術後の補助療法の効果を実証的に判定するためには, 手術治療単独群との randomized controlled study (以下, RCS)^{1)~6)}が必要であり, これを一定期間に1施設だけで行うには症例数が満たされず, 多施設や全国的な規模の臨床研究が必要となる。したがって, ここでは教室の成績 (historical study) を簡単に紹介するだけにとどめ, また紙面の都合上, 本邦でこれまでに行われた全国的な手術治療単独群との比較による RCS の成績を中心に述べてみたい。

I. 教室における術後補助化学療法

1. 対象および方法

著者らの施設で1981年から1991年までに切除された壁深達度 sm 以深の, 根治度 A と B の大腸癌329例を対象とした。術後補助化学療法としては5-FU または

その誘導体 (tegafur, HCFU, UFT) を6~12か月以上投与された症例を術後補助化学療法 (+) 群 (以下, 化療 (+) 群), 6か月未満の投与と非投与の症例を術後補助化学療法 (-) 群 (以下, 化療 (-) 群) とし, historical study ではあるが術後補助化学療法の有無で生存率を比較した。生存曲線は Kaplan-Meier 法, 群間比較は logrank 検定で検討した。

2. 結果

大腸癌症例全例において, 化療 (+) 群と化療 (-) 群との間には5年生存率 (以下5生率) に有意差は認められなかった。また, 結腸癌と直腸癌 (Fig. 1), stage 別 (Fig. 2), 組織学的壁深達度別 (Fig. 3), リンパ節転移の有無 (Fig. 4), 病理組織型別, 根治度別などをそれぞれ検討したが, いずれも化療 (+) 群と化療 (-) 群との間には5生率に有意差は認められなかった。

II. 欧米における補助化学療法

欧米における大腸癌に対する補助化学療法の変遷の概略 (Table 1) を参考までに述べておく。1957年頃より first generation として, Nitrogen Mustard, ThioTEPA, 5-FU, FUDR などの単剤が用いられた。1970年代には second generation として, Methyl-CCNU + 5-FU, または Methyl-CCNU + 5-FU + Vincristine の組み合わせによる多剤併用が行われた。また, 免疫化学療法として, 1970年代より BCG または BCG-MER + 5-FU, 1980年代より Levamisole + 5-FU の組

* 第32回・消化器癌術後補助療法の適応と方法
<1998年5月19日受理>別刷請求先: 島山 勝義
〒951-8510 新潟市旭町通1-757 新潟大学医学部
第1外科

Fig. 1 Survival curves of colorectal carcinoma patients with and without adjuvant chemotherapy. A: colon, B: rectum
 —: with adjuvant chemotherapy, - - -: without adjuvant chemotherapy

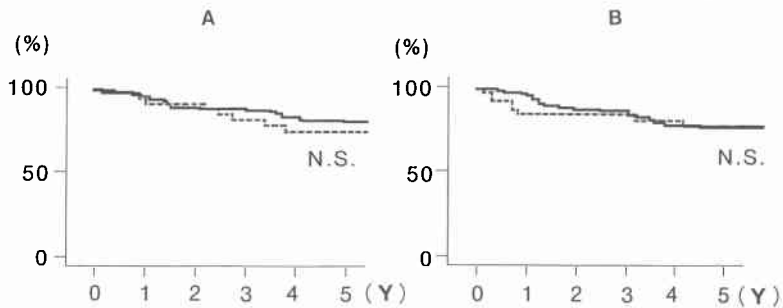
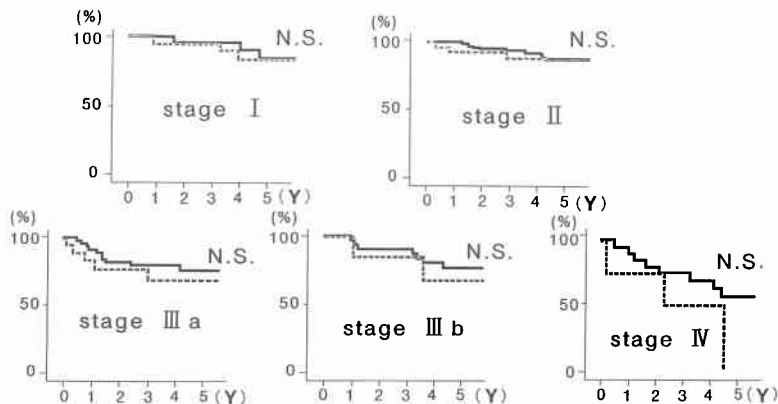


Fig. 2 Survival curves of colorectal carcinoma patients with and without adjuvant chemotherapy by stage.

—: with adjuvant chemotherapy, - - -: without adjuvant chemotherapy



み合わせが用いられ、その成績より後者の Levamisole+5-FU の組み合わせが現在は標準療法として推奨されている。その他として、Leucovorin+5-FU, Methotrexate+5-FU, 5-FU の持続静注法などが行われているが、結果はいまだ得られていない。なお、欧米では本邦より早い時期に既に RCS による臨床研究が行われていたことを付け加えておきたい。

III. 本邦における RCS の成績

1. 結腸癌に対する RCS の成績

厚生省がん研究助成金による研究班（以下、厚生省梶谷班）の成績では、MMC（門注+静注）+テガフル群、MMC（静注）+テガフル群、手術単独群の8年生存率（以下、8生率）はそれぞれ75.5%、74.0%、63.6%と有意ではないが、化療（+）群で8生率に良好な傾向を認めている（ $p=0.058$ ）。なお、後層別ではあるが、Dukes B 病期にだけ8生率に有意差を認めて

いる（ $p=0.017$ ）。しかしながら、MMCを門脈内注入した群と注入しなかった群との間には有意差を認めていない¹⁾。大腸癌手術の補助化学療法研究会の第1次研究（以下、腸手化学1次）では、ACNU（静注）+テガフル群、テガフル群、手術単独群の5生率はそれぞれ67.3%、77.0%、69.4%であり、化療（+）群と化療（-）群の間には有意差を認めていない。しかしながら、ACNU+テガフル群とテガフル群では、テガフル単独投与群で有意に良好な5生率が得られている²⁾（ $p=0.028$ ）。その後の大腸癌手術の補助化学療法研究会の第2次研究（以下、腸手化学2次）でのMMC（静注）+テガフル群と手術単独群の5生率はそれぞれ74.9%、75.7%と両群間に5生率の有意差は認めていないが、COXの比例ハザードモデルにより組織学的深達度とリンパ節転移程度の偏りを補正すると、両群間に有意傾向を示している³⁾（ $p=0.0723$ ）。大

Fig. 3 Survival curves of colorectal carcinoma patients with and without adjuvant chemotherapy by microscopic depth of invasion.

—: with adjuvant chemotherapy, ----: without adjuvant chemotherapy, sm: submucosa, mp: proper muscle, ss: subserosa, se: serosal exposure, si: infiltration to the other organs

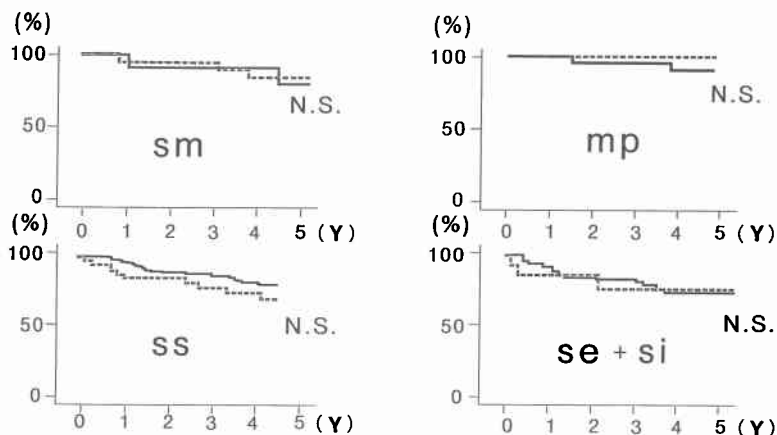


Fig. 4 Survival curves of colorectal carcinoma patients with and without adjuvant chemotherapy by microscopic lymphnode metastasis.

—: with adjuvant chemotherapy, ----: without adjuvant chemotherapy, n (-): negative lymphnode metastasis, n (+): positive lymphnode metastasis

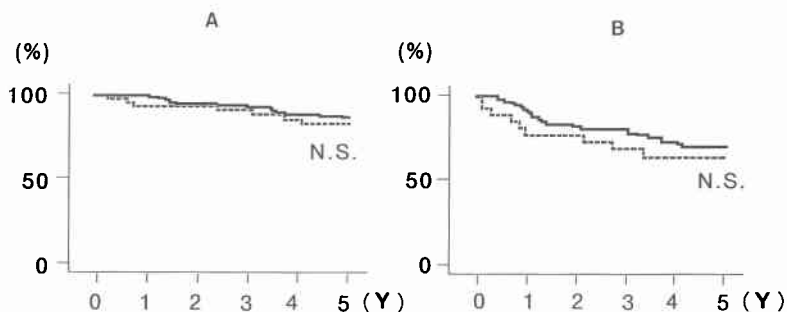


Table 1 Adjuvant chemotherapy for colorectal carcinoma in U.S.A. and Europe.

1. First generation(1957~1976)	Nitrogen Mustard, Thio-TEPA, 5-FU, FUDR
2. Second generation(1970~)	Methyl-CCNU+5-FU (+Vincristine)
3. Immunochemotherapy	BCG, BCG-MER+5-FU(1970~) Levamisole+5-FU(1980~)
4. Others	Leucovorin+5-FU Methotrexate+5-FU Continuos infusion of 5-FU

腸癌手術の補助化学療法研究会 (以下, 腸化研) での MMC (門注+静注)+5-FU 群, MMC (静注)+5-FU 群, 手術単独群の 5 生率はそれぞれ 80.4%, 82.1%, 79.5%と 3 群間に有意差は認められていない⁴⁾. 一方, 1996年に発表されたがん集学的治療研究財団 (以下, がん集学治療) による特定研究 7-I では, MMC (腹腔内+静注)+5-FU 群と手術単独群を比較しているが, 5 生率はそれぞれ 80.1%, 78.7%と有意差を認めていない⁵⁾. 引き続いてのがん集学治療の特定研究 7-II での MMC (静注)+HCFU 群, 手術単独群の 5 生率はそれぞれ 79.3%, 76.4%と両群間に有意差を認めないものの, stage IIIb+IV においての 5 生率はそれぞれ

Table 2 Randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for colonic carcinoma in Japan.

研究グループ (発表年)	対象症例	補助化学療法	投与期間	症例数	5年生存率	備考
厚生省梶谷班 (1986)	治癒切除例 m, sm 除外	MMC(門注+静注)+テガフル MMC(静注)+テガフル 無処置	3か月以上 3か月以上 —	132 136 126	75.5%* 74.0%* NS 63.6%*	後層別で Dukes B で有意差あり.
腸手化一次 (1991)	治癒切除例 m, sm 除外	ACNU(静注)+テガフル テガフル 無処置	1年 1年 —	157 164 120	67.3% 77.0% NS 69.4%	テガフル単独群 と併用群で有意差 あり.
腸手化二次 (1993)	治癒切除例	MMC(静注)+テガフル 無処置	1年 —	669 587	74.9% 75.7% NS	背景因子の補正に より有意傾向あり.
腸化研 (1995)	治癒切除例 SS以上 or N(+)	MMC(門注+静注)+5-FU MMC(静注)+5-FU 無処置	6か月 6か月 —	293 327 279	80.4% 82.1% NS 79.5%	
がん集学的治療 研究財団 特定研究7-I (1996)	治癒切除例 SS以上 or N(+)	MMC(腹腔内+静注)+5-FU 無処置	1年 —	418 405	80.1% 78.7% NS	
がん集学的治療 研究財団 特定研究7-II (1997)	治癒切除例 SS以上 or N(+)	MMC(静注)+HCFU 無処置	1年 —	466 462	79.3% 76.4% NS	stage III b+IVに おいて有意差 あり.

* 8年生存率

62.4%, 46.2%と化療(+)群の生存率が有意に良好となっている⁶⁾ ($p=0.035$) (Table 2).

2. 直腸癌に対するRCSの成績

一方、直腸癌に対するRCSでは、厚生省梶谷班でのMMC(静注)+テガフル群の8生率は62.7%と、手術単独群の55.3%に比べ有意に良好であるが ($p=0.042$)、MMCの動注を加えると逆に48.3%とMMC(静注)+テガフル群に比べ有意に ($p=0.012$) 8生率は低下している¹⁾。腸手化1次でのACNU(静注)+テガフル群、テガフル群、手術単独群の5生率はそれぞれ66.6%, 65.7%, 66.3%と差は認められていない²⁾。腸手化2次のMMC(静注)+テガフル群、手術単独群の5生率もそれぞれ72.1%, 70.5%と両群間に有意差は認めないものの、背景因子の補正により化療(+)群が有意に良好な5生率を示している³⁾ ($p=0.0156$)。腸化研のMMC(動注+静注)+5-FU群、MMC(静注)+5-FU群、手術単独群の5生率はそれぞれ70.7%, 73.6%, 60.2%と化療(+)群で有意に良好な結果が得られている ($p=0.004$, $p=0.000$)。また、5年無再発生存率もそれぞれ71.8%, 73.2%, 56.5%と化療(+)群で有意に良好となっている⁴⁾ ($p=0.001$, $p=0.000$)。一方、がん集学治療特定研究7-IでのMMC(手術野+静注)+5-FU群、手術単独群の5生率はそれぞれ70.3%, 66.3%と有意差はないが、5年無再発生存率はそれぞれ69.1%, 59.3%と化療(+)群で有意に良好な結果が得られている⁵⁾ ($p=0.005$)。

またとくにDukes C+D病期に有効で ($p=0.007$)、局所再発率も有意に低下している ($p=0.0071$)。しかしながら、続いてのがん集学治療特定研究7-IIでは、MMC(静注)+HCFU群、手術単独群の5生率はそれぞれ69.7%, 68.4%と両群間に有意差は認められていない⁶⁾ (Table 3)。

3. 大腸癌に対する経口抗癌剤だけによるRCSの成績

東海HCFU補助化学療法研究会では補助化学療法として、HCFU (8mg/kg/日)を1年間投与した群と手術単独群を比較している。その結果では、直腸癌に対しては5年無再発生存率に有意差を認めないものの、結腸癌に対してはそれぞれ86%, 69%と化療(+)群で有意に良好な結果が得られており ($p=0.0498$)、これを反映してと考えられるが結腸癌+直腸癌の総症例でも5年無再発生存率に有意差を認めている⁷⁾ ($p=0.0469$)。これに対して、東海大腸癌補助化学療法研究会ではUFT (400mg/日)を2年間投与した群と手術単独群を比較しているが、結腸癌ではその4年無再発生存率に有意差を認めないものの、直腸癌においてはそれぞれ74.2%, 45.0%と化療(+)群で有意に良好な4年無再発生存率が認められている ($p=0.0015$)。また、結腸癌+直腸癌の総症例でも4年無再発生存率に有意な生存率の改善が示されている⁸⁾ ($p=0.0267$) (Table 4)。

Table 3 Randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for rectal carcinoma in Japan.

研究グループ (発表年)	対象症例	補助化学療法	投与期間	症例数	5年生存率	備考
厚生省梶谷班 (1986)	治癒切除例 m, sm 除外	MMC(動注+静注)+テガフル MMC(静注)+テガフル 無処置	3か月以上 3か月以上 —	222 208 227	48.3%* 62.7%* 55.3%* P=0.012 P=0.042	
腸手化一次 (1991)	治癒切除例 m, sm 除外	ACNU(静注)+テガフル テガフル 無処置	1年 1年 —	172 158 148	66.6% 65.7% 66.3% NS	
腸手化二次 (1993)	治癒切除例	MMC(静注)+テガフル 無処置	1年 —	647 574	72.1% 70.5% NS	背景因子の補正により有意差あり。後層別で Dukes C に有効。
腸化研 (1995)	治癒切除例 SS 以上 or N(+)	MMC(動注+静注)+5-FU MMC(静注)+5-FU 無処置	6か月 6か月 —	316 297 293	70.7% 73.6% 60.2% P=0.004 P=0.000	5年無再発生存率にも有意差あり。
がん集学的治療 研究財団 特定研究 7-I (1996)	治癒切除例 SS 以上 or N(+)	MMC(手術野+静注)+UFT 無処置	1年 —	396 398	70.3% 66.3% NS	5年無再発生存率にも有意差あり。特に Dukes C+D に有効で、局所再発率が低下する。
がん集学的治療 研究財団 特定研究 7-II (1997)	治癒切除例 SS 以上 or N(+)	MMC(静注)+HCFU 無処置	1年 —	357 356	69.7% 68.4% NS	

* 8年生存率

Table 4 Randomized controlled trial of adjuvant therapy by peroral anti-cancer agent for colorectal carcinoma in Japan.

研究グループ (発表年)	癌占居 部位	補助化学療法	投与 期間	症例数	5年無再 発 生 存 率	備考
東海 HCFU 補助化学療法 研究会 (1996)	結腸	HCFU (8mg/kg/日) 無処理	1年 —	44 43	86%* 69%* P=0.0498	結腸+直腸 の総症例でも 5年無再発 生存率に 有意差あり。 (P=0.0469)
	直腸	HCFU (8mg/kg/日) 無処理	1年 —	33 39	NS	
東海大腸癌 補助化学療法 研究会 (1997) ASCO	結腸	UFT (400mg/日) 無処理	2年 —	79 81	77.9%* 79.2%* NS	結腸+直腸 の総症例でも 4年無再発 生存率に 有意差あり。 (P=0.0267)
	直腸	UFU (400mg/日) 無処理	2年 —	66 63	74.2%* 45.0%* P=0.0015	

* 4年無再発生存率

IV. 補助化学療法の今後の展望

大腸癌に対する補助化学療法の今後の展望としては、いわゆる biochemical modulation をねらったプロトコルの再評価や新しい抗癌剤が挙げられよう (Table 5)。再評価の必要なものとして、5-FU+Leucovorin または 5-FU+Leucovorin+Interferon- α (投与量や投与方法も含めて)、5-FU+Methotrexate (投与量や投与方法も含めて)、5-FU+CDDP (とくに low dose FP 療法) が挙げられる。直腸癌に対しては、このような化学療法に放射線療法を併用した補助放射

Table 5 Future of adjuvant chemotherapy for colorectal carcinoma.

1. Reevaluation of adjuvant chemotherapy
 - 1) 5-FU+Leucovorin(+Interferon- α)
 - 2) 5-FU+Methotrexate
 - 3) 5-FU+CDDP
2. New anti-cancer agent
 - 1) Irinotecan(CPT-11)
 - 2) Tomudex(ZD 1649)
3. Others

線化学療法も検討する価値があると思われる。一方、新しい抗癌剤である Irinotecan (CPT-11) や Tomudex (ZD 1649) にも期待がかけられている。

文 献

- 1) 北條慶一, 梶谷 環: 大腸癌の補助化学療法(梶谷班一次方式)の成績. 癌と化療 13: 3063-3073, 1986
- 2) 松田泰次, 安富正幸, 菊池金男ほか: 共同研究による大腸癌手術の INTENSIVE ADJUVANT CHEMOTHERAPY の検討(第3報); 術後5年成績について. 癌と化療 18: 461-469, 1991
- 3) 西田 修, 内野純一, 菊池金男ほか: 共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討; 第2次研究(第3報)治癒切除例の術後5年成績について. 癌と化療 20: 101-108, 1993
- 4) The Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan: Five-year results of a randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. Jpn J Clin Oncol 25: 91-103, 1995
- 5) (財)がん集学的治療研究財団編: 特定研究7「大腸癌術後補助化学療法としてのフッ化ピリミジン系薬剤の有用性に関する臨床比較試験」研究報告書. (財)がん集学的治療研究財団, 東京, 1996
- 6) 安富正幸, 高橋 孝, 小平 進ほか: 大腸癌術後補助化学療法としての Carmofur の有用性に関する臨床比較試験. 癌と化療 24: 1953-1960, 1997
- 7) Ito K, Yamaguchi A, Miura K et al: Oral adjuvant chemotherapy with carmofur (HCFU) for colorectal cancer: Five-year follow-up. Tokai HCFU study group-Third study on colorectal cancer. J Surg Oncol 63: 107-111, 1996
- 8) 中里博昭: 直腸癌で有意に高い4年無再発生存率を示す. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 33rd Annual Meeting Report. ファーマメディア, 東京, 1997, p7

Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Carcinoma

Katsuyoshi Hatakeyama

The First Department of Surgery, Niigata University School of Medicine

Randomized controlled study (RCS) compared with surgery alone is necessary to evaluate the significance of post-operative adjuvant chemotherapy for colorectal carcinoma. In this paper, I introduced a part of the results of our department by historical study, and mainly described the results of the national RCSs for adjuvant chemotherapy. The results of a study groups have been reported up to now. In adjuvant chemotherapy for colonic carcinoma, all of 6 study groups showed no significantly better survival rates. In adjuvant chemotherapy for rectal carcinoma, only 2 groups of them showed significantly better survival rates. Further RCSs which change the variety and combination of anti-cancer agents, or use the biochemical modulation together are required.

Reprint requests: Katsuyoshi Hatakeyama The First Department of Surgery, Niigata University School of Medicine
1-757, Asahimachi-dori, Niigata, 951-8510 JAPAN