

特集 9

# 高度進行消化器癌に対する低用量 CDDP/5FU 分割投与法の有効性 とくに long NC 症例に注目して

金沢医科大学一般消化器外科

上野 桂一	吉谷新一郎	仁丹 利行
北林 一男	中野 泰治	斉藤 人志
小坂 健夫	喜多 一郎	高島 茂樹

教室で施行している高度進行消化器癌に対する低用量 CDDP/5FU 分割投与法の成績を検討した .6 か月以上 NC 継続例を「long NC 症例」, long NC でかつ同期間に腫瘍マーカーの上昇を認めなかった症例を「dormant 症例」と定義した . 評価可能症例115例のうち奏効例 ( CR+PR ) は11例 ( 9.6% ) で , 有効例 ( CR+PR+long NC ) は30例 ( 26.1% ) であった . Long NC 症例は19例にみられ , Dormant 症例は9例であった . 奏効例 , 有効例の生存期間は PD 症例に比べ有意に延長し , 経動脈的投与が経静脈的投与に比し有効例が多く , 有効例はすべて3クール以上施行例であった . Dormant 症例を PD 症例と比較すると , 治療前の小野寺指数が高く , 施行クール数の多いものやフッ化ピリミジン内服併施例の占める割合が高かった . 本療法は患者の生存期間延長と負担軽減を目的としたものであり , tumor dormancy therapy としての可能性が示された .

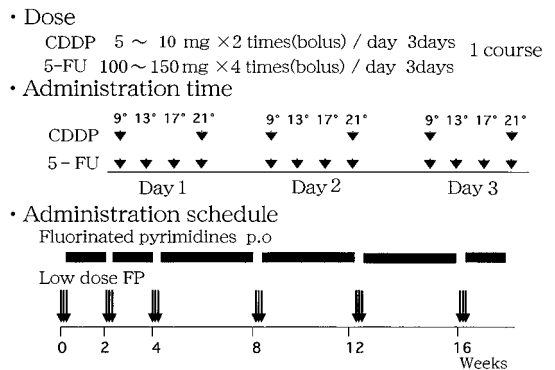
## はじめに

Tumor dormancy については , すでに以前よりその概念はあり , dormancy 誘導が宿主の長期延命につながるものとして期待されてきた<sup>1)</sup> . 最近 本邦においても注目され誘導法に関する研究が盛んに行われているもの , まとまった臨床成績の報告は少ない<sup>2)</sup> . 教室では長期延命と患者の負担軽減を目的として独自の low dose CDDP/5FU 分割投与法を考案し , 高度進行消化器癌を対象に施行してきた . そこで「tumor dormancy therapy」の観点から本法の有効性について , その臨床成績を中心に検討したので報告する .

## 対象と方法

教室で施行している low dose CDDP/5FU 分割投与法を示す ( Fig. 1 ) . Cis-diammine-dichloroplatinum ( 以下 , CDDP と略す ) は1回5から10mg を1日2回 ( 初回と最終回 ) , 5-fluorouracil ( 以下 , 5-FU と略す ) は1回100から150mg を1日4回 ( 9時 , 13時 , 17時 , 21時 ) , とともに bolus で投与する . この投与を3日間継続

Fig. 1 Low dose CDDP/5FU bolus injection schedule in our department



し , これを1クールとして2から4週間隔で可能な限り繰り返した . 投与3日間のみ入院とし , その他の期間は外来通院としフッ化ピリミジンの内服を原則とした .

過去4年間に本療法を施行した高度進行消化器癌症例は144例で , 術後補助療法として施行した症例や画像による癌巣の評価が不能な症例は今回の検討から除外し , 評価可能であった115例を対象とした . すなわち対象は術後再発例 , 切除不能例および手術時肉眼的癌遺

\* 第55回日消外会総会シンポ9・消化器癌における tumor dormancy therapy  
<2000年12月19日受理> 別刷請求先 : 上野 桂一  
〒920 0293 石川県河北郡灘町大学1 1 金沢医科大学一般消化器外科

残例である。原発巣の内訳は胃癌45例、大腸癌34例、膵癌17例、肝胆道癌19例であった。主たる標的部位は肝転移49例、腹膜播種29例、リンパ節転移15例、その他(原発巣非切除または遺残、肺や脳転移などの全身転移)22例であった(Table 1)。投与経路は経静脈的投与が68例、経動脈的投与が47例であり、投与クール数は1回から19回まで、平均5.4クールであった。なお、原発臓器別、標的部位別に投与経路および投与クール数には偏りはなかった。また、対象例においてGrade 3以上の副作用発現例はなく、副作用による本療法中断例もなかった。

治療効果の判定は癌取扱い規約の奏効度判定に準拠した。奏効度 no change(以下、NC と略す)のうち、6か月以上 NC を継続したものを「long NC」症例と定義した。さらに long NC のうち、指標として有効な腫瘍マーカーを有し、NC 期間中にその腫瘍マーカーの上昇がみられなかった症例を「dormant 症例」と定義した。臨床的效果として、complete response(以下、CR と略す)症例と partial response(以下、PR と略す)症例の合計を奏効例(significantly effective case)とし、奏効例に long NC 症例を加えたものを有効例(effective case)とした。

原発臓器別、標的部位別にみた臨床的效果、治療効果に影響を及ぼす諸因子の解析、臨床的效果と生存率の関係を検討した。Dormant 症例については、各症例を解析するとともに progressive disease(以下、PD と略す)症例と比較してその背景因子を検討した。統計学的検討は $\chi^2$ 検定、t検定により行った。生存率はKaplan-Meier法にて算出し、検定はgeneralized Wilcoxon法にて行った。

## 成 績

### 1. 原発臓器別治療効果

対象症例の奏効度別内訳はCR 1例、PR 10例、NC 49例(うち long NC 19例)、PD 55例であった(Table

2)。奏効例は11例で奏効率9.6%、有効例は30例で有効率は26.1%であった。原発臓器別では胃癌、肝胆道癌で有効率が高く、大腸癌、膵癌で低い傾向を示したが、統計学的有意差はなかった。

### 2. 標的部位別治療効果

標的部位別の治療効果では肝転移、腹膜播種、リンパ節転移、その他の4群のうち、肝転移で奏効率が高い傾向を示したが、奏効率、有効率ともに統計学的な差異は認めなかった(Table 3)。

### 3. 治療効果に与える諸因子の検討

投与経路別に治療効果をみると、経動脈的投与47例では奏効例8例、有効例16例、経静脈的投与68例では奏効例3例、有効例14例であった。経動脈的投与群の奏効例が経静脈的投与群のそれに比べて有意に多くみられた( $p < 0.05$ )。さらに標的部位別に検討すると肝転移では経動脈的投与群の有効例が経静脈的投与群のそれに比べて有意に多かった( $p < 0.05$ )。施行クール数では1クール施行例(16例)および2クール施行例(11例)に有効例はなかったが、3から5クール施行例(45例)ではCR 1例、PR 3例、6から9クール施行例(26例)ではPR 3例、long NC 9例、10クール以上施行例(17例)ではPR 4例、long NC 10例であった。6クール以上の施行例は5クールまでの施行例に比して有意に有効例が多かった( $p < 0.01$ )。

### 4. 治療効果と生存期間

全症例の1, 2, 3年生存率は32.0%, 8.5%, 6.8%であった(Fig. 2)。治療効果別にみるとCRおよびPR症例(奏効例)の1, 2, 3年生存率は50.5%, 20.2%, 0%, NC症例では57.3%, 17.7%, 17.7%, PD症例では7.0%, 0%, 0%であった。なお、Long NC症例(19例)では83.0%, 20.9%, 20.9%であり、有効例全体では71.2%, 20.2%, 15.1%であった。奏効例および有効例の生存率は全症例に対し有意に高く( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ )、PD症例に対しても有意に高かった(ともにp

Table 1 Target organ, administration route and number of course in relation to tumor type

Tumor types	No. of patients target site				No. of patients route		No. of courses	
	H	P	N	The others	i.v.	i.a.	mean	(range)
Gastric cancer	16	18	7	4	33	12	5.7	(1 ~ 19)
Colon cancer	16	9	2	7	20	14	5.5	(1 ~ 16)
Pancreatic cancer	6	1	3	7	6	11	4.8	(1 ~ 15)
Hepatobiliary cancer	11	1	3	4	9	10	5.1	(1 ~ 18)
Totals	49	29	15	22	68	47	5.4	(1 ~ 19)

H : liver metastases P : peritoneal disseminations N : lymph nodes metastases

i.v. : intravenous infusion i.a. : intraarterial infusion

Table 2 Clinical response and effectiveness in relation to tumor type

Tumor types	No. of patients clinical response					No. of significantly effective cases (%)	No. of effective cases (%)
	CR	PR	NC	( long NC )	PD		
Gastric cancer	0	4	22	( 10 )	19	4( 8.9 )	14( 33.3 )
Colon cancer	0	3	13	( 4 )	18	3( 8.8 )	7( 20.6 )
Pancreatic cancer	0	2	5	( 1 )	10	2( 11.8 )	3( 17.6 )
Hepatobiliary cancer	1	1	9	( 4 )	8	2( 10.5 )	6( 31.6 )
Totals	1	10	49	( 19 )	55	11( 9.6 )	30( 26.1 )

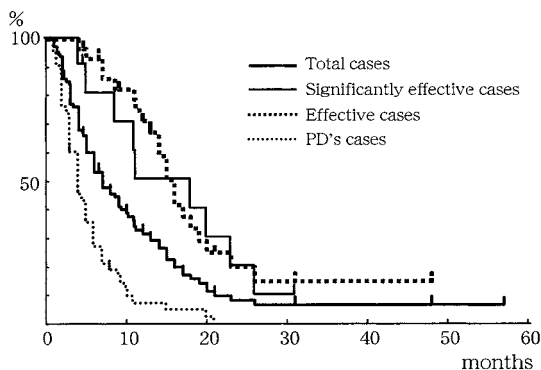
CR : complete response PR : partial response NC : no change long NC : NC for at least six months  
 PD : progressive disease Significantly effective cases : Cases of CR and PR Effective cases : Cases of CR, PR and long NC

Table 3 Clinical response and effectiveness in relation to target organ

Target sites	No. of patients clinical response					No. of significantly effective cases (%)	No. of effective cases (%)
	CR	PR	NC	( long NC )	PD		
H	0	6	18	( 6 )	25	6( 12.2 )	12( 24.5 )
P	0	2	13	( 6 )	14	2( 6.9 )	8( 27.6 )
N	1	0	9	( 3 )	5	1( 6.7 )	4( 26.7 )
The others	0	2	9	( 4 )	11	2( 9.0 )	6( 27.3 )
Totals	1	10	49	( 19 )	55	11( 9.6 )	30( 26.1 )

Fig . 2 Cumulative survival curves of various clinical effectiveness ( Kaplan-Meier method )

p < 0.001 between significantly effective cases vs. PD 's cases  
 p < 0.05 between significantly effective cases vs. total cases  
 p < 0.001 between effective cases vs. PD 's cases  
 p < 0.001 between effective cases vs. total cases  
 p < 0.001 between PD 's cases vs. total cases



< 0.001 ). なお PD 症例の生存率は全症例に対し有意に低かった ( p < 0.001 ).

5 . long NC 症例 , dormant 症例の内訳

long NC 19例について NC 期間中の腫瘍マーカーの推移を検討した . 化学療法開始時に検索した腫瘍マーカーのすべてが陰性であった症例は 4 例であった . 腫瘍マーカーが NC 期間中に増加を示した症例が 6 例 , 低下または不変であった症例 ( dormant 症例 ) が 9 例であった . これら dormant 症例 9 例の内訳は男 8 例 , 女 1 例と男性が大部分を占め , 原発臓器は胃癌 5 例 , 大腸癌 2 例 , 胆嚢癌 1 例 , 肝癌 1 例であった ( Table 4 ) . 標的部位では肝転移 4 例 , 腹膜播種 3 例 , リンパ節転移再発 1 例 , 局所再発 1 例であった . 全例 6 クール以上施行例で , 6 か月以上の NC 期間中に腫瘍マーカーの上昇を示さず , 全例 12 か月以上生存した . 有効な腫瘍マーカーは carcinoembryonic antigen ( 以下 , CEA と略す ) 7 例 , carbohydrate antigen 19-9 ( 以下 , CA19-9 と略す ) 1 例 , α-fetoprotein ( 以下 , AFP と略す ) 1 例であった .

6 . Dormant 症例の解析 PD 症例との比較

Dormant 症例の 9 例を PD 症例 55 例と比較検討し

Table 4 Analysis of dormant cases

No.	Age ( years )	Sex	Primary organ	Target site	Route	No. of courses	Valuable tumor marker	Follow-up ( months )	Outcome
1	60	male	stomach	P	i.v.	6	CEA	20	dead( cancer death )
2	76	male	stomach	H	i.a.	13	CEA	14	dead( cerebral hemorrhage )
3	73	female	stomach	P	i.v.	11	CEA	16	dead( cancer death )
4	68	male	stomach	H	i.a.	14	CEA	17	dead( cancer death )
5	69	male	stomach	N	i.v.	13	CEA	17	dead( cancer death )
6	37	male	colon	P	i.v.	9	CEA	19	dead( pneumonia )
7	69	male	colon	The others	i.a.	7	CEA	48	alive
8	30	male	gallbladder	H	i.v.	8	CA19-9	14	dead( duodenal hemorrhage )
9	82	male	liver	H	i.a.	13	AFP	12	alive

Table 5 Characteristics in dormant cases and PD's cases

	Dormant cases	PD's cases	
Age( mean $\pm$ S.D. )	65.8 $\pm$ 12.4	66.5 $\pm$ 12.0	N.S.
Sex( male/female )	8/1	33/22	N.S.
Administration route( i.a./i.v. )	5/4	19/36	N.S.
Administration course( mean $\pm$ S.D. )	10.4 $\pm$ 3.0	3.5 $\pm$ 2.5	p < 0.001
Fluorinated pyrimidines p.o.( + / - )	9/0	27/28	p < 0.05
Immunotherapy( + / - )	4/5	14/41	N.S.
Primary organ			
Stomach/Colon/Pancreas/Hepatobiliary system	5/2/0/2	19/18/10/8	N.S.
Target sites			
H/P/N/The others	4/3/1/1	25/14/5/11	N.S.
Multiple metastases/Single metastasis	3/6	22/33	N.S.
Recurrent cases/Remnant or unresectable cases ( Before the treatment )	5/4	19/36	N.S.
WBC( / $\mu$ l ) ( mean $\pm$ S.D. )	6,425 $\pm$ 1,935	7,143 $\pm$ 3,645	N.S.
Lymphocyte( / $\mu$ l ) ( mean $\pm$ S.D. )	1,388 $\pm$ 554	1,126 $\pm$ 501	N.S.
IAP( $\mu$ g/ml ) ( mean $\pm$ S.D. )	599 $\pm$ 286	573 $\pm$ 280	N.S.
Onodera's index( mean $\pm$ S.D. )	42.7 $\pm$ 5.0	37.8 $\pm$ 6.2	p < 0.01

S.D. : standard deviation N.S. : no significant p.o. : per os IAP : serum immunosuppressive acidic protein  
Onodera's index : Serum albumin level( g/dl ) $\times$  10 + lymphocyte( / $\mu$ l ) $\times$  0.005

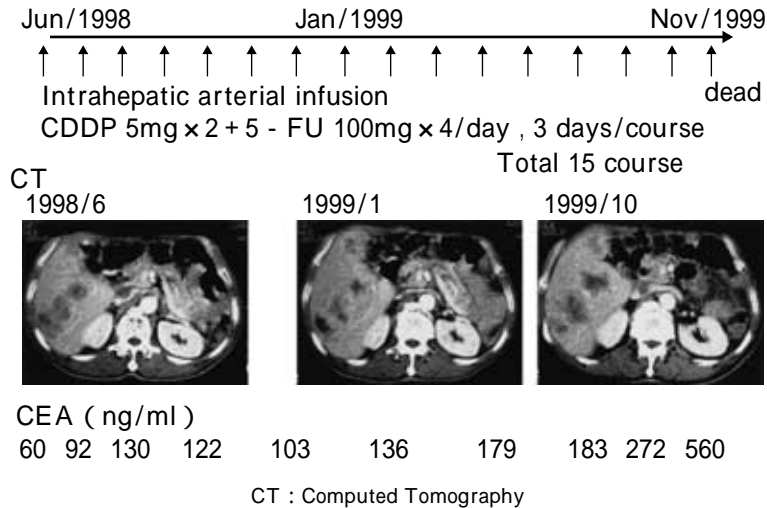
た( Table 5 ). 年齢, 性別, 原発臓器, 標的部位, 複合転移と単臓器転移との割合, 再発症例と遺残・非切除症例の割合について検討したが, 両群間に差はなかった. Dormant 群で経動脈的投与の割合が高い傾向を示し, 施行クール数が有意に多く(  $p < 0.001$  ), フッ化ピリミジンの内服併用例が有意に多かった(  $p < 0.01$  ). 免疫療法併施例の割合に有意差はなかった. 化学療法開始前の血中 immunosuppressive acidic protein( 以下, IAP と略す ), 白血球数, リンパ球数に差はなかったが, 小野寺指数( 血清アルブミン値  $\times$  10 + リンパ球数  $\times$  0.005 ) は Dormant 群で有意に高値を示した(  $p < 0.01$  ). ここで dormant 症例の 1 例を供覧する( Fig. 3 ). 症例は胃癌肝転移再発例で, 経動脈的投与により計 15

クールを施行した. 画像上は少なくとも 7 か月 NC を維持し, 腫瘍マーカー( CEA )もその間に明らかな上昇を認めなかった. 本例は化学療法施行 1 年 5 か月後に肝不全で死亡した.

### 考 察

従来の化学療法の考え方は, 腫瘍の縮小や消失を目指すことによって結果的に宿主の長期生存を計ろうとするものであった. すなわち化学療法の有効性は CR と PR の合計である奏効率により評価されてきた. 一方, 「tumor dormancy therapy」では宿主の延命を第一義的な目的とし, 腫瘍自体は縮小, 消失せずとも増大しなければよいとする考えである. 言い換えれば宿主が癌と共存しながら延命の得られる long NC 症例を

Fig. 3 Example of 'Dormant' case : Assessment by the abdominal CT and serum CEA level



有効性の評価のなかに加えようとするものである。この概念は以前よりあったが、最近本邦で注目を集めているのには、いくつかの理由がある。一つには奏効率と宿主の生存期間とが必ずしも相関しないという現状に対する反省、また一つには癌治療全体が根治性重視の考え方から quality of life 重視の考え方にシフトしてきていることである。

教室で施行してきた低用量 CDDP/5FU 分割投与法の目的は患者の長期延命と負担軽減であり、「tumor dormancy therapy」の臨床プロトコールとして、従来の方法とは一線を画する独自の方法である。本研究において全体の奏効率は9.6%であったが、long NC を含めた有効率は26.1%であり、しかもこれら有効例の生存期間は全症例やPD例に比べて有意に延長していた。対象が再発や切除不能な高度進行消化器癌症例であることを考慮すると、この結果は本療法が有用な治療法であることを示唆する。

教室の低用量 CDDP/5FU 分割投与法は一般に用いられている低用量 FP 療法<sup>3)</sup>といくつかの点で違いがある。一般的な低用量 FP 療法は従来の高用量 FP 療法の投与量を分割して投与することによって副作用の軽減化を計るものであるが、一定期間の総投与量に大きな差はない。いずれも腫瘍の縮小効果を目的としており、投与限界量を超えると休薬せざるをえない。その結果、短期間で奏効判定と生存期間が解離することになる。教室の FP 療法は1クールの投与量としては従来法の1/5程度であり、この投与を可能なかぎり

繰り返すことによって長期の延命を得ようとするものである。短期間で投与限界量に達するのではなく、生涯投与量が一定量以上になることを目的としている。また5-FUの投与が持続ではなく、1日4回の bolus 投与であることも従来法と異にする。5-FUの単独投与では、腫瘍の縮小効果や副作用発現の面で持続投与が bolus 投与に優っているとされている<sup>4)</sup>。また5-FUの bolus 投与では比較的短期間で血中濃度が低下し、長時間にわたる DNA の合成障害が得られにくいともいわれる。しかし私どもの施行している bolus の反復投与では、短時間ではあるが癌細胞が高濃度の5-FUに繰り返し暴露され、これが腫瘍体積の増大を抑制する可能性が推察された。

本治療法の有効性をさらに向上させ、積極的に Dormancy を誘導する方法を探る目的で Dormant 症例を分析した。フッ化ピリミジンの内服継続は本法の有効性を確保する上で重要な要件と考えており、本研究でも PD 症例で本例の内服を欠く症例が多かった。免疫賦活剤の投与も Dormant 誘導の有効な併用療法と考えているが、今回の検討では有意差を認めなかった。化学療法時の栄養状態、免疫能は薬剤の耐容性を規定するのみでなく、薬剤感受性にも影響を与えらる。今回の検討では小野寺指数が Dormant 症例で有意に高かった。

化学療法の評価法としては画像診断による腫瘍縮小効果の判定法が用いられ、各種の癌取扱い規約をはじめとして広く臨床に定着している。一方、Tumor dor-

mancy についてはその概念が確立しつつある段階であり、判定法についてのコンセンサスは得られていない。今回 long NC を 6 か月以上と定義したことについても乳癌領域の概念を踏襲したに過ぎず、その妥当性については今後の検討を待つ必要がある<sup>5,6)</sup>。さらに今回の検討では画像による評価のみでなく腫瘍マーカーを加味して Dormant 症例を規定した概念がまだ定着していない現在、いたづらに範囲を広げるのではなく、より厳選された症例から認知していきいたいという考えからである。

「Tumor dormancy therapy」の臨床的検討はその緒についたばかりである。教室の低用量 CDDP/5FU 分割投与法を継続するとともに、有効な併用療法の確立、易誘導性因子の発見、判定法の確立について今後も検討していきたい。

#### 文 献

- 1) Alsabti EAK : Tumor dormancy. J Cancer Res Clin Oncol 95 : 209 220, 1979
- 2) Nemunaitis J, Poole C, Primrose J et al : Com-

bined analysis of studies of the effects of the matrix metalloproteinase inhibitor marimastat on serum tumor makers in advanced cancer : selection of a biologically active and tolerable dose for longer-term studies. Clin Cancer Res 4 : 1101 1109, 1998

- 3) 山下好人, 鄭 容錫, 加藤保之ほか : 進行・再発消化器癌に対する low dose 5-Fluorouracil (5-FU) 持続点滴静注と少量連日の Cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) 併用療法. J Jpn Soc Cancer Ther 29 : 1927 1933, 1994
- 4) Lokin J, Ahlgren JD, Gullo JJ et al : A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma : A midatlantic oncology program study. J Clin Oncol 7 : 425 432, 1989
- 5) 富永 健 : 乳癌のホルモン療法における long NC の意義. 癌治療と宿主 10 : 256 262, 1998
- 6) 高橋 豊 : Tumor dormancy therapy. 医学書院, 東京, 2000, p81 99

### Effectiveness of Low-dose CDDP and 5FU Bolus Administration for the Treatment of Advanced Gastrointestinal Cancer : Emphasis on Long-NC Cases

Keiichi Ueno, Shinichirou Yoshitani, Toshiyuki Nitani, Kazuo Kitabayashi,  
Yasuharu Nakano, Hitoshi Saito, Takeo Kosaka,  
Ichirou Kita and Shigeki Takashima

Department of General and Digestive Surgery, Kanazawa Medical University

We studied the therapeutic outcome of low-dose Cis-diammine-dichloroplatinum (CDDP) and 5-fluorouracil (5FU) administration our department used to treat advanced gastrointestinal cancer. Long non-changed (NC) cases consisted of patients in whom no changes were seen for at least 6 months. Dormant cases consisted of those in whom no changes were seen for at least 6 months and tumor markers did not increase during this period. In the 115 cases analyzed, our present therapy was significantly effective (complete response : CR+partial response : PR) in 11 cases (9.6%) and effective (CR+PR+long-NC) in 30 cases (26.1%). There were 19 long-NC cases and 9 dormant ones. Survival among significantly effective and effective cases was significantly longer than in patients with progressive disease (PD). More effective results were seen in patients undergoing intraarterial administration than in intravenous administration, and at least 3 courses were conducted in every effective case. Between the dormant and PD cases, the pretherapy Onodera index, number of courses, and ratio of patients on pyrimidine fluoride were higher in dormant than PD cases. The present therapy extended patient survival and reduced stress, marking it useful in establishing and maintaining the tumor-dormant state.

Key words : combination therapy of low-dose CDDP and low dose 5FU, advanced gastrointestinal cancer, tumor dormancy

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 387 392, 2001]

Reprint requests : Keiichi Ueno Department of General and Digestive Surgery, Kanazawa Medical University  
1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa, 920-0293 JAPAN