

胃がん, 大腸がんに対する術後補助療法

峠 哲哉*¹ 金 隆史*¹ 吉田 和弘*¹ 平田 公一*²〔*Jpn J Cancer Chemother* 29(6): 1015-1024, June, 2002〕

要旨 胃がんに対する術後補助化学療法の効果は、本邦および欧米での臨床試験のメタアナリシスの結果から、stage I に対してはその survival benefit は認められていない。一方、stage II および III に対しては、手術単独群と比較し、MMC、アンスラサイクリン系、アルキル化剤、フッ化ピリミジン系薬剤との併用効果が示されている (odds ratio: 0.8~0.82, 95%CI < 1.0)。また、術後免疫化学療法では、本邦での MMC およびフッ化ピリミジン系薬剤と PSK あるいは OK-432 との併用療法で、生存率および腹膜再発防止に及ぼす効果が示唆されている。一方、これら個々の臨床試験での study design, sample size などの質的問題点も指摘されており、今後、質の高い臨床試験が求められている。

大腸がんに対しては、本邦で MMC およびフッ化ピリミジン系薬剤との併用療法が手術単独群と比較検討されてきたが、メタ分析でその survival benefit が示唆されている。欧米では 5-FU+LV 療法が、Dukes C に対して survival benefit が証明された唯一のレジメンといえるが、CPT-11+5-FU+LV 療法あるいは UFT+LV との比較試験が進行中である。Dukes B に対する効果、肝再発防止での経肝動脈、経門脈内あるいは経静脈的投与、進行直腸がんに対する術後補助放射線療法による局所効果での survival benefit は、さらに長期予後を含めて検討が必要である。今後、術後補助化学療法の有効性を科学的に実証するために、抗がん剤感受性群の層別および治療の個別化を目指した臨床試験の開発が望まれる。

はじめに

消化器がん領域、特に胃がん、大腸がんにおける術後補助化学療法に関する有効性の是非は、古くて新しい問題ともいえる。本邦では、1960年代からその有効性の実証にいち早く取り組み、これまでに数多くの臨床試験が行われてきたにもかかわらず、残念ながらその survival benefit を証明するエビデンスは乏しいといわざるを得ない。その原因については諸報告で指摘されているが、これまでの本邦での臨床試験がすべて無に帰すものではなく、その経験を基に質の高い臨床試験が求められている。術後補助療法の場合、survival benefit がエンドポイントである以上、その有効性の証明は生存率の向上である。したがって、手術単独群との比較は無作為比較試験を前提とし、その結果が統計学上、適正に評価されたものでなければならない。すなわち、EBM (evidence-based medicine) の観点から術後補助療法の有効性を評価した標準的治療の確立が必要である。

一方、これまでの実地医療のすべてが、必ずしも無作為比較試験でのエビデンスに基づいて行われているものではないが、治療法の選択に EBM の概念の導入が一般化しつつあるといえる。米国では臨床試験のエビデンスの質に関する一つの評価基準が、医療政策研究機関 (The Agency for

*² 札幌医科大学・第一外科

Health Care Policy and Research: AHCPR) から提唱され、それに基づき治療法に対する勧告の強さから診療ガイドライン (Clinical Practice Guideline) の研究が行われている。

本稿は、胃がんおよび大腸がんに対するこれまでの国内外における術後補助療法に関する臨床試験をそのエビデンスレベルから総括し、わが国における実地医療での胃がん、大腸がんに対する術後補助化学療法に関する抗癌剤適正使用ガイドラインの作成を目的とする。

I. 胃がん術後補助療法

1. 術後補助化学療法の役割と効果

〔ガイドライン〕術後補助化学療法には survival benefit を有するとされるものがある。

- ・エビデンスのレベル: Ia
- ・勧告のグレード: A

術後補助化学療法の目的はがんの治癒を目指すものであり、肉眼的治癒切除が施行された症例に対して行われる。すなわち、ミクロレベルでの遺残がん細胞 (minimum residual cancer cell) に対する total cell kill をねらうものであり、その目的は外科手術単独と比較して、術後補助化学療法施行群での無再発生存期間および全生存期間の延長にある。胃がんにおける肉眼的治癒切除後の術後補助化学療法の意義は、がん病巣の深達度、リンパ節転移の有無などの進行度別に評価されることが肝要である。手術単独を対照群とした13試験のメタ解析では¹⁾、odds ratio 0.80 (95%CI: 0.66~0.97) であり、術後補助化学療法の有効性が示唆されている。後層別解析ではリンパ節転移陽性群に有効性がみられている。5-fluorouracil (5-FU) + epirubicin (Epi-ADM) + mitomycin C (MMC) を用いた比較試験では、5年生存率に有意差は認められなかったが、組織学的異型度IIIで生存期間の延長傾向がみられている²⁾。MMC + tegafur vs MMC の比較試験では、リンパ節転移陰性群および stage IB あるいはII群で、5年生存率の延長が認められている³⁾。さらに、stage III を対象とした MMC + tegafur 投与による比較試験でも、5年無再発生存率および5年生存率の延長がみられている⁴⁾。局所投与では、腹膜再発防止

から stage III で MMC + 5-FU の腹腔内投与により、5年生存率の向上がみられているが⁵⁾、MMC 単独投与では5年生存率の向上は認められていない⁶⁾。

2. 対象

〔ガイドライン〕術後補助化学療法の対象は stage II, III である。

- ・エビデンスのレベル: Ia, Ib
- ・勧告のグレード: A

stage I に対する術後補助化学療法の有効性は証明されていない。リンパ節転移陰性群および stage IB で MMC + tegafur 投与の有効性がみられたとの報告もあるが³⁾、MMC 投与群を active control としているためにエビデンスとしては低い。漿膜非浸潤例 (T1, T2) に対しての MMC + 5-FU + UFT を用いた手術単独群との比較試験では、5年生存率の延長は認められていない⁷⁾。したがって、stage II およびIIIの胃がん患者で肉眼的治癒切除が施行された例が対象となる。予想される遺残がん細胞に対して、術後補助療法によるがん細胞の制御による延命あるいは治癒が期待できるのは、stage II およびIIIであり³⁻⁵⁾、特に T3, T4 の漿膜浸潤陽性例、あるいはリンパ節転移陽性例での延命効果が期待できるのか否かが重要である。

3. 補助療法のレジメンとその効果および安全性

1) 化学療法

i) 全身的投与 (経静脈的投与)

〔ガイドライン1〕MMC の単独投与には survival benefit を有するとされるものがある。

- ・エビデンスのレベル: Ib
- ・勧告のグレード: A

〔ガイドライン2〕MMC と経口フッ化ピリミジン系薬剤 (5-FU, doxifluridine (5'-DFUR), HCFU) およびその合剤 (UFT) との併用療法の survival benefit は証明されていない。

- ・エビデンスのレベル: Ib
- ・勧告のグレード: A

〔ガイドライン3〕MMC, 5-FU 系薬剤, アンスラサイクリン系薬剤, ピンカアルカロイド系薬剤, アルキル化剤との併用療法には survival benefit

を有するとされるものがある。

- ・エビデンスのレベル: Ia, Ib
- ・勧告のグレード: A

MMC単剤による手術単独群との比較研究は本邦ですすでに行われており⁹⁾, 5年生存率でMMC投与群が手術単独群よりも優れていたことから, 人道的理由から以後それを active control として経口フッ化ピリミジン系薬剤との併用効果が比較検討されてきた経緯がある^{9,10)}。Grauら¹¹⁾のMMC単独投与も, 本邦での比較試験をもとにデザインされており, MMC単独投与の有効性が示唆されている。また, その安全性も許容されるものである。経口フッ化ピリミジン系薬剤の有効性に関しては, これまで手術単独群との無作為比較試験が行われなかったことから, 現在までその有効性を示す根拠は得られていない。しかしながら, 本邦 National Surgical Adjuvant Study (N-SAS) で漿膜浸潤陰性およびリンパ節転移陽性例 (n 1-2) での手術単独群と UFT 投与群との比較試験がすでに進行中であり, その結果が待たれるところである。また, 新規 DPD (dehydropyrimidine dehydrogenase) inhibitory fluoropyrimidine (DIF) 製剤である S-1 は, 進行胃がんに対する第II相試験で50%近くの奏効率が得られており, 術後補助化学療法への貢献が期待されているが, 未だその根拠はない。

併用療法に関しては, これまで欧米で手術単独群をコントロールとした種々の無作為比較試験が行われてきているが, 術後補助化学療法の有効性に関して相反する報告がみられる。odds ratio のみで解析した場合の有効例は, MMC+tegafur^{4,5)}, MMC+5-FU+adriamycin (ADM)¹²⁻¹⁴⁾, 5-FU+methyl-CCNU (mCCNU)¹⁵⁾, 5-FU+BCNU¹⁶⁾, Epi-ADM+5-FU+leucovorin (LV)¹⁷⁾, 無効例は, MMC+5-FU+Epi-ADM³⁾, Epi-ADM+5-FU¹⁸⁾, 5-FU+vinblastine (VLB)+cyclophosphamide (CPA)¹⁹⁾, 5-FU+mCCNU²⁰⁻²²⁾であるが, 95%CI はすべて1以上となっている。治療レジメンでは, MMC, 5-FU, ADM, Epi-ADM が中心に用いられているが, mCCNU, BCNU などのアルキル化剤も試みられている。同一レジメンあるいは同系統の治療レジ

メンの間においても, 臨床試験で相反する結果がみられており, 薬剤別あるいは治療レジメンでの一定の傾向は認められない。

一方, Earleら¹¹⁾の13試験のメタ分析の結果では, odds ratio は0.80 (95%CI: 0.66~0.97) となり, Hermasら²³⁾の0.82 (95%CI: 0.68~0.98) とほぼ同等であり, 補助化学療法の有効性が示唆されている。さらに subgroup 解析では, リンパ節転移陽性例, 5-FU+アンスラサイクリン系薬剤, 5年以上の観察期間, 質の高い臨床試験で術後補助化学療法の有効性が示唆されている。また, これらの併用療法における安全性は許容範囲であり, 実行可能であるとされているが, 日本人に対する同一用量での安全性の根拠はなく, 実地医療での用量設定, 施行に際しては専門医による取り扱いが必要である。

有効性に関した相反する結果の原因として, 第一に, sample size が小さかったために統計学的に有意の差に至らなかったこと, 第二に, 抗癌剤に感受性が低く, 奏効率の高い治療レジメンが存在しなかったこと, 第三に, 対象症例での個々の腫瘍に対する抗がん剤感受性および薬理動態などに影響する遺伝的相違が存在していたことがあげられる。したがって, 奏効率の低いレジメンを用いた臨床試験では普遍的有効性の証明は極めて困難といえる。しかしながら, 漿膜浸潤陽性例, リンパ節転移陽性例などのある特定の high risk 群に対して, 質の高い無作為比較試験を行うことは術後補助化学療法の有効性を証明するために最も重要である。

ii) 局所投与 (腹腔内投与)

〔ガイドライン4〕MMC+5-FUの腹腔内投与は survival benefit を有する。

- ・エビデンスのレベル: Ib
- ・勧告のグレード: A

〔ガイドライン5〕MMCあるいはCDDP単独の腹腔内投与は survival benefit がない。

- ・エビデンスのレベル: Ib
- ・勧告のグレード: A

肉眼的漿膜浸潤陽性例 (T3, T4) に対して, MMC+5-FUの腹腔内投与により, 手術単独群に比べて5年生存率の延長を認めているが,

MMC+5-FUの早期投与群で腹腔内感染症、出血などの合併症の増加がみられている⁶⁾。MMC活性炭吸着(MMC-CH)を用いた比較試験では、生存率の向上は認められなかったが、同様に腹腔内膿瘍、臍液瘻などの合併症の増加がみられている⁷⁾。cisplatin (CDDP) 腹腔内投与でも、有効性を示すエビデンスはみられていない²⁴⁾。本邦では、漿膜浸潤陽性胃癌に対して、CDDP 腹腔内投与の有効性に関する第III相比較試験が、がん集学的治療研究財団の特定研究 20, 21 で行われ終了しているが、コントロール群に手術単独は設定されていない。一方、手術単独群設定による比較試験が Japan Clinical Oncology Group (JCOG) で進行中である。

2) 免疫化学療法

[ガイドライン 6] MMC および 5-FU 系薬剤と非特異的免疫剤 (PSK, OK-432) との併用療法は survival benefit を有するとされるものがある。

・エビデンスのレベル: Ib

・勧告のグレード: A

本邦では術後補助化学療法の基本レジメンとして、MMC を active control とした経口フッ化ピリミジン系との併用効果が検討されてきたが、同時に免疫療法の併用効果が検討された。治療切除がなされた胃癌症例で、MMC+5-FU と MMC+5-FU+PSK との比較試験が行われ、MMC+5-FU+PSK 投与群の 5 年無再発および生存率の向上が認められている²⁵⁾。また、漿膜浸潤陽性の胃癌治療切除症例での OK-432 の腹腔内投与の併用療法は、MMC+UFT 群に比較して腹膜再発防止による生存率の向上がみられている²⁶⁾が、一方、生存率の向上に影響しなかったとの報告もある²⁷⁾。

4. 補助療法の開始時期と期間

1) 開始時期

[ガイドライン 1] 補助療法は、術後 2~6 週以内に開始するのが最も効果的であると考えられるが、そのエビデンスはない。

・勧告のグレード: D

全身的補助療法の開始時期は、合併症がみられなければ術後 2~6 週以内に行われるのが一般的である。その理論的根拠として、がん病巣の外科

的切除により遺残がん細胞の細胞周期での S 期への導入により、抗癌剤感受性が高まることから、比較的早期が望まれる。さらに、手術操作によるがん細胞の末梢血液中への流入の可能性からも、術後早期の開始が理想的といえる。開始時期に関する比較試験はこれまでみられていない。一方、腹腔内投与では術後早期 (day 1~7) に行われている。

2) 投与期間

[ガイドライン 2] 補助療法の施行期間は、静脈投与で 4~6 コース (4~6 か月)、経口投与で 1~2 年が行われてきているが、最も効果的であるとするエビデンスはない。

・勧告のグレード: D

補助化学療法の投与期間も、その有効性に関してのエビデンスはみられていない。一般的に、治療レジメンにより静脈内投与であれば 4~6 コースとされているが、その有効性を示す根拠はない。また、経口フッ化ピリミジン系薬剤では、通常 1~2 年が行われてきたが、同様にその有効性を示す根拠はない。

5. 今後の課題と展望

これまでの諸報告から EBM の観点からみた場合、胃癌に対する補助化学療法の有効性は小さく部分的であるといわざるを得ない。しかしながら、一方で免疫化学療法の有効性も一部で示されており、胃癌に対する術後補助免疫化学療法による生存率向上の可能性を示唆している。したがって、その客観性、再現性、科学性をいかに証明するか、その方法論をどのようにして確立するかが残された課題といえる。今後、高奏効率を有するレジメンの開発、化学療法感受性群の層別が必要であり、治療の個別化を目指した臨床試験の開発が求められている。

II. 大腸がん術後補助療法

1. 術後補助療法の役割

大腸がんにおける術後補助療法の役割は、外科手術後の局所、リンパ節、あるいは血中での遺残がん細胞の除去および制御であるが、その再発様式は腫瘍特異性から胃癌とは多少異にしている。すなわち、分化型腺がんが多いことから胃が

んに比べて腹膜再発は少なく、肝、肺への血行性転移が多いことである。したがって、術後補助療法的手段として主に、遠隔転移防止のための抗がん剤の全身的投与、局所制御効果を目的とした放射線療法、肝局所療法に分けられる。そのエンドポイントは生存率の向上である。

1) 全身的治療

[ガイドライン1] 術後補助化学療法は survival benefit がある。

- ・エビデンスのレベル: Ia, Ib
- ・勧告のグレード: A

進行結腸がん, Dukes C (T 4, N 1, M 0) に対する 5-FU+LV による術後補助化学療法は、手術単独群に比べて3年無再発生存率および全3年生存率で有意に優れていることが示されている^{28,29)}。National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) C-03 の報告では、5-FU 単独群 (active control) との比較において5年生存率で有意な向上が示されている³⁰⁾。Dukes B (T 3 or T 4, N 0, M 0) 症例に対しては、NSABP C-03 の報告では同様に5年生存率の有意な向上がみられ有効としているが、Mayo clinic の報告³¹⁾では手術単独群に比較して、5年生存率の向上は認めていない。したがって、高度脈管およびリンパ管浸潤などの予後不良因子に対してわずかな survival benefit が期待できる可能性はあるが、そのエビデンスはない。進行再発大腸がんに対して、5-FU+LV 投与群と irinotecan (CPT-11)+5-FU+LV 投与群の無作為比較試験で、CPT-11+5-FU+LV 投与群の有意な生存期間の延長が認められたことから³²⁾、米国 FDA は大腸がんに対する第一次治療として承認している。現在、CPT-11+5-FU+LV 併用療法の術後補助療法としての有効性を第III相試験 (N 9741, C 89803) で検討中である。NSABP C-06 では、術後補助療法での 5-FU+LV vs UFT+LV の比較試験が終了している。NSABP C-07 では、5-FU+LV vs 5-FU+LV+oxaliplatin の比較試験が進行中であり、oxaliplatin の上乗せ効果が検討されている。

一方、欧米の進行直腸がんでは、Dukes B, C に対する術後補助化学療法の有効性は証明されてい

ない。日本人に対する同一用量での安全性の根拠はなく、実地医療での用量設定、施行に際しては専門医による取り扱いが必要である。本邦では、治癒切除例で HCFU 投与群の5年生存率の向上が示されている³³⁾。また、進行直腸がん T3, T4 and/or N 1, N 2 or N 3 症例に対して、MMC+UFT 併用療法で生存率の延長が報告されている³⁴⁾。

2) 局所的治療

i) 術後肝局所療法

[ガイドライン2] 肝再発防止の経門脈内投与、肝転移巣切除後の経肝動脈内および経静脈内投与には、survival benefit を有するとされるものがある。

- ・エビデンスのレベル: Ia, Ib
- ・勧告のグレード: A

結腸がん術後再発で、肝再発が最も多く、門脈血流を介して1~3 mm 以下の微小転移が術後すでに生じていると考えられている。術後肝再発防止のために5-FUの門脈内投与の有無により、生存期間への影響について検討されている。10 試験のメタ解析では、2年生存率では有意差はみられていないが、5年生存率で門注群で有意の生存期間の延長が認められている^{28,29)}。また、NSABP C-02 の試験では、Dukes B で5年生存率の有意な延長がみられている³⁰⁾。

一方、肝再発の肝切除後の肝動注の有効性では、fluorodeoxyuridine (FUDR) による肝動注に5-FU+LVの全身的投与を併用した群と5-FU+LVの全身的投与のみとの比較試験で、残肝無再発2年生存率および全2年生存率の向上を認めている^{28,29)}。

ii) 術後放射線療法

[ガイドライン3] 術後放射線療法には survival benefit を有するとされるものがある。

- ・エビデンスのレベル: Ib
- ・勧告のグレード: A

進行直腸がん再発の50%以上が骨盤内局所再発を示すことから、術後放射線療法の目的は、肉眼的治癒切除後の局所遺残がん細胞の制御による局所再発の減少および生存率の向上である。進行直腸がん, Dukes B, C に対する術後補助放射線

療法により、骨盤内局所再発の防止による生存期間の延長が検討されたが、術前照射に比較して局所制御および生存率におけるは benefit は小さい。その原因の一つに、術後創傷治癒機転での低酸素症が放射線感受性を低下させている可能性が指摘されている。英国 Medical Research Council (MRC) の比較試験では、術後照射により局所再発率の低下がみられている³⁵⁾。

一方、術前照射に関しては、1988年初期のメタ解析では、局所再発の低下のみで生存率の向上はみられなかったが、スウェーデンの Swedish Rectal Cancer Trial (SRCT) における 25 Gy/over 5 f の照射で、切除群に比べて局所再発の低下および生存率の向上が認められている³⁶⁾。さらに、術前 (25.5 Gy) および術後照射 (60 Gy) 間の比較試験では、局所再発率は術前照射群で有意に低かった (12% vs 21%)。以上のことから、術後の局所再発防止および生存率の向上には術前照射により有効性が高いといえる³⁷⁾。放射線増感作用を有する抗がん剤 (5-FU) との併用療法 (chemoradiation) は、現在欧米で比較試験が進行中である。術後照射と 5-FU の併用療法では局所再発率は低下させるが生存率に効果を認めていない³⁸⁾。

2. 対象

〔ガイドライン 1〕術後補助療法の対象は、進行度 Dukes B, C すなわち漿膜浸潤陽性あるいはリンパ節転移陽性例である。

- ・エビデンスのレベル: Ia, Ib
- ・勧告のグレード: A

血行性あるいはリンパ行性転移による肝、肺および局所再発防止による生存率の向上を目的とする。ただし、進行結腸がん Dukes B, 進行直腸がんで Dukes B, C における術後補助化学療法の有効性に関するコンセンサスはまだ得られていない。

3. 補助化学療法のレジメンとその効果および安全性

〔ガイドライン 1〕5-FU+LV 併用療法は survival benefit がある。

- ・エビデンスのレベル: Ia, Ib
- ・勧告のグレード: A

〔ガイドライン 2〕MMC とフッ化ピリミジン系

経口剤の併用療法は survival benefit がある。

- ・エビデンスのレベル: Ia, Ib
- ・勧告のグレード: A

進行大腸がんに対する基本レジメンは、1960年代、欧米では 5-FU 単独とされていたが、その後効果増強のために併用療法に移行した。ニトロソウレア系薬剤 (mCCNU) との併用療法が検討され、mCCNU/vincristine (VCR)/5-FU (MOF) 療法が登場した³⁹⁾。その後、1970年代に 5-FU+levamisole (LEV) の有効性が報告されたが⁴⁰⁾、本邦の追試ではその効果は確認されていない。1980年代には 5-FU+LV 療法が検討され、MOF 療法との比較試験において 3 年生存率の向上が認められた⁴¹⁾。さらに、NSABP C-04 の試験により⁴²⁾、5-FU+LV 療法が 5-FU+LEV に勝ること、および 5-FU+LV で LEV の上乘せ効果はみられないことが判明した。5-FU+LV 療法に関するメタ分析では、5-FU+LV 療法と手術単独群との比較試験を行い、3 年生存率および 3 年無再発生存率において 5-FU+LV 群が優れていた⁴³⁾。したがって、現時点での生存率からみた標準的レジメンは 5-FU+LV であり、外来でも安全に行える利点を有する。5-FU+LV 療法は RPMI レジメン、Machover レジメン、Mayo レジメンが知られているが、英国の Quick and Simple and Reliable (QUASAR) の比較試験では高用量 (175 mg) と低用量 (25 mg) の間で、3 年生存率・無再発生存率に差を認めず⁴⁴⁾、200 mg/m²以上で消化管毒性が多く、20 mg/m²以下では生存率向上への効果は認められていない。また、5-FU 投与方法での 5 日間の連日投与方法と毎週投与方法での比較試験でも 3 年生存率・無再発 3 年生存率ともに差を認めず、毎週投与方法では口内炎、下痢などの副作用の発生が少なかった⁴⁵⁾。さらに、Mayo レジメンと 12 週持続点滴法との比較試験では、生存期間で差を認めず⁴⁶⁾、5-FU の bolus injection と short-term infusion においても生存率に差はみられていない⁴⁷⁾。本邦では 1960年代より、経口フッ化ピリミジン薬剤が補助化学療法として用いられており、直腸がんでの MMC/tegafur の有効性から MMC と 5-FU 系経口薬剤が使用された。直腸がんで補助化学療法群の無再発生存・生存期間の向上が観察されて

いる。臨床試験のメタ分析では、MMC+経口フツ化ピリミジン系薬剤投与群の生存率の向上が示されている⁴⁸⁾。

進行再発大腸がんに対する5-FU+LVとの比較試験で、CPT-11+5-FU+LV療法の生存期間の延長が認められているが、術後補助療法でのエビデンスはまだない。5-FU+LVへのCPT-11の併用効果の機序として、5-FU投与によるthymidylate synthase (TS)発現の上昇に伴う標的酵素topoisomerase Iの発現量の増大による抗腫瘍効果の増強が示唆されている。一方、再発大腸がんに対してUFT+LV⁴⁹⁾およびcapecitabine^{50,51)}は5-FU+LVと同等の生存率の向上が認められている。また、第三世代のoxaliplatinは5-FU耐性にも30%程度の有効率を認めており、5-FU+LVとの併用が期待されている。現在、進行大腸がんに対して、米国のIntergroupによる5-FU+LVをベースにしたCPT-11+5-FU+LV, oxaliplatin+5-FU+LV, CPT-11+oxaliplatin⁵²⁾の無作為比較試験が進行中であり、術後補助化学療法に対する新たな治療レジメンの開発が期待される。これら治療レジメンの術後補助療法に関するエビデンスはまだなく、本邦ではoxaliplatinの再評価、capecitabineの臨床試験が進行中である。

4. 補助化学療法の開始時期と期間

1) 開始時期

[ガイドライン1]補助療法は、術後2~6週以内に開始するのが最も効果的であると考えられるが、そのエビデンスはない。

・勧告のグレード:D

術後補助化学療法の開始時期に関する比較試験のエビデンスは存在しない。術後周囲組織あるいは血液中の遺残がん細胞への抗がん剤の殺細胞効果(total cell kill)を期待しているため、術後早期が理想的である。しかしながら、術後合併症増加の危険性なども考えられることから、一定の規定はない。

2) 施行期間

[ガイドライン2]補助療法の施行期間は、6~12か月が最も効果的で妥当性を有する。

・エビデンスのレベル: Ib

・勧告のグレード:A

North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) 89-46-51では、5-FU+LV/6 monthsと5-FU+LV/12 monthsとの比較試験を行っているが、無再発生存および生存率において、12か月施行群のほうが優れていた⁵³⁾。一方、North American Studyでは、6か月施行は12か月と同等の効果を有することから、cost benefitの観点からは12か月より6か月がよいとする報告もある。一般的に外来にて実行可能な期間として、その妥当性から静脈投与であれば6か月、経口剤であれば1~2年がこれまでの多くの報告でみられている。

5. 今後の課題と展望

これまでの欧米のエビデンスから、術後補助化学療法の標準レジメンはDukes Cに対する5-FU+LV療法といえるが、CPT-11, oxaliplatin併用との比較試験が進行中である。わが国では、MMCと経口フツ化ピリミジン系薬剤の併用療法が中心に行われ、メタ分析でその有効性が示唆されている。今後、新規抗がん剤を含めた質の高い臨床試験の実施が望まれており、進行直腸がんに対する術後放射線療法の局所制御および生存率向上への効果も検討を要する。さらに、化学療法あるいは放射線療法に奏効する群の層別が必要であり、分子生物学的マーカーを用いた治療の個別化も重要課題といえる。

おわりに

術後補助化学療法のsurvival benefitの証明は、手術単独群に対する無作為比較試験で、初めて科学的に証明されることは広く認められているが、多くの症例の集積と多大の時間を要している。臨床試験の目的およびエンドポイントを明確にし、より質の高い臨床試験の実施が望まれる。単なる欧米式の追従ではなく、分子標的あるいは個別化を目指した独自の臨床試験の開発が必要であり、21世紀におけるわが国発のエビデンス作りが求められている。がん治療の標準化の根幹は、臨床試験でのエビデンスの質の評価であり、科学的でかつ客観的なコンセンサス作りが癌治療全体のレベルの向上に寄与するものといえる。

本報告は、日本癌治療学会および日本臨床腫瘍研究会合同部会への厚生労働省委託事業である抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会（委員長：有吉寛）で討議されたものである。

文 献

- 1) Earle CC, *et al*: Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 35:1059-1064, 1999.
- 2) Tsavaris N, *et al*: A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, epirubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. *Chemotherapy* 42: 220-226, 1996.
- 3) Grau JJ, *et al*: Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin plus fluorouracil versus mitomycin alone in resected locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 16: 1036-1039, 1998.
- 4) Cirera L, *et al*: Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. *J Clin Oncol* 17: 3810-3815, 1999.
- 5) Yu W, *et al*: Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 228: 347-354, 1998.
- 6) Rosen HR, *et al*: Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer: Results of a Randomized Multicenter Trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. *J Clin Oncol* 16: 2733-2738, 1998.
- 7) Nakajima T, *et al*: Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: A randomized trial. *Lancet* 354: 273-277, 1999.
- 8) Imanaga H, *et al*: Results of surgery for gastric cancer and effect of adjuvant mitomycin-C on cancer recurrence. *World J Surg* 1: 213-221, 1977.
- 9) Inokuchi K, *et al*: Postoperative adjuvant chemotherapy for gastric carcinoma. Analysis of data on 1805 patients followed for 5 years. *Cancer* 53: 2393-2397, 1984.
- 10) Hattori T, *et al*: Postoperative adjuvant chemotherapy for gastric cancer, the second report. Analysis of data on 2873 patients followed for five years. *Jpn J Surg* 16: 175-180, 1986.
- 11) Grau JJ, *et al*: Positive results of adjuvant mitomycin-C in resected gastric cancer: A randomised trial on 134 patients. *Eur J Cancer* 29 A: 340-342, 1993.
- 12) MacDonald JS, *et al*: Adjuvant chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: A Southwest Oncology Group Study. *Ann Surg Oncol* 2: 488-494, 1995.
- 13) Lise M, *et al*: Final results of a phase III clinical study trial of adjuvant chemotherapy with the modified fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin regimen in resectable gastric cancer. *J Clin Oncol* 13: 2757-2763, 1995.
- 14) Coombes RC, *et al*: A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. *J Clin Oncol* 8: 1362-1369, 1990.
- 15) Douglass HO, *et al*: Controlled trial of adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 49: 1116-1122, 1982.
- 16) Schlag P, *et al*: Adjuvant 5-fluorouracil and BCNU chemotherapy in gastric cancer: 3-year results. Recent Results. *Cancer Res* 80: 277-283, 1982.
- 17) Neri B, *et al*: Adjuvant chemotherapy after gastric resection in node-positive cancer patients: A multicentre randomised study. *Br J Cancer* 73: 549-552, 1996.
- 18) Krook JE, *et al*: A prospective randomised evaluation of intensive course 5-fluorouracil plus doxorubicin as surgical adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer. *Cancer* 67: 2454-2458, 1991.
- 19) Huguier M, *et al*: Gastric carcinoma treated by chemotherapy after resection: A controlled study. *J Surg* 139: 197-199, 1980.
- 20) Bonfanti G, *et al*: Adjuvant treatments following curative resection for gastric cancer. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Br J Cancer* 75: 1100-1104, 1988.
- 21) Engstrom PF, *et al*: Postoperative adjuvant 5-fluorouracil plus methyl CCNU therapy for gastric cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group Study (EST 3275). *Cancer* 55: 1868-1873, 1985.
- 22) Higgins GA, *et al*: Efficacy of prolonged intermittent therapy with combined 5-FU and methyl CCNU following resection for gastric carcinoma. A Veterans Administration Surgical Oncology Group Report. *Cancer* 52: 1105-1112, 1983.
- 23) Hermas J, *et al*: Meta-analysis of adjuvant

- chemotherapy in gastric cancer-in reply. *J Clin Oncol* 12: 879-880, 1994.
- 24) Sautner T, *et al*: Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 12: 970-974, 1994.
 - 25) Nakazato H, *et al*: Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. *Lancet* 343: 1122-1126, 1994.
 - 26) Maehara Y, *et al*: Postoperative immunochemotherapy including streptococcal OK-432 is effective for patients with gastric cancer and serosal invasion. *Am J Surg* 168: 36-40, 1994.
 - 27) Sugimachi K, *et al*: Postoperative chemotherapy including intraperitoneal and intradermal administration of the streptococcal preparation OK-432 for patients with gastric cancer and peritoneal dissemination: A prospective randomised study. *Cancer Chemother Pharmacol* 33: 366-370, 1994.
 - 28) Midgley RS, *et al*: Adjuvant treatment of colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 23: 135-152, 1997.
 - 29) Midgley RS, *et al*: Colorectal cancer. *Lancet* 353: 391-399, 1999.
 - 30) Mamounas E, *et al*: Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients Dukes'B versus Dukes'C colon cancer: Results from for National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Adjuvant Studies (C-01, C-02, C-03, C-04). *J Clin Oncol* 17: 1349-1355, 1999.
 - 31) International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 17: 1356-1363, 1999.
 - 32) Douillard JY, *et al*: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1041-1047, 2000.
 - 33) Ito K, *et al*: Oral adjuvant chemotherapy with capecitabine (HCFU) for colorectal cancer: Five-year follow-up. Tokai HCFU Study Group-Third Study on Colorectal Cancer. *J Surg Oncol* 63: 107-111, 1996.
 - 34) Kodaira S, *et al*: Postoperative adjuvant chemotherapy with mitomycin C and UFT for curatively resected rectal cancer. Results from the Cooperative Project No. 7 Group of the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer. *Int J Clin Oncol* 3: 357-364, 1998.
 - 35) Second Reports of an MRC Working Party: The evaluation of low dose pre-operative x-ray therapy in the management of operable rectal cancer: Results of a randomly controlled trial. *Br J Surg* 71: 21-25, 1984.
 - 36) Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336: 980-987, 1997.
 - 37) Camma C, *et al*: Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. *JAMA* 284: 1009-1015, 2000.
 - 38) Wolmark N, *et al*: Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 92: 388-396, 2000.
 - 39) Higgins GA, *et al*: Efficacy of prolonged intermittent therapy with combined 5-fluorouracil and Me-CCNU following resection for carcinoma of the large bowel: A veterans administration surgical oncology group report. *Cancer* 53: 1-8, 1984.
 - 40) Laurie JA, *et al*: Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma: An evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* 7: 1447-1456, 1989.
 - 41) Wolmark N, *et al*: The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-03. *J Clin Oncol* 11: 1879-1887, 1993.
 - 42) Wolmark N, *et al*: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes'B and C carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 17: 3553-3559, 1999.
 - 43) International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) Investigators: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 345: 939-944, 1995.
 - 44) QUASAR Collaborative Group: Comparison of fluorouracil with additional levamisole, high-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: A randomised trial. *Lancet* 355: 1588-1596, 2000.
 - 45) Kerr DJ, *et al*: Adjuvant chemotherapy with

- 5-fluorouracil, L-folinic acid and levamisole for patients with colorectal cancer: Non-randomised comparison of weekly versus four-weekly schedules—less pain, same gain. *Ann Oncol* 11: 947-955, 2000.
- 46) Saini A, *et al*: Multicentre randomised trial of protracted versus infusion (PVI) 5 FU compared to 5 FU/folinic acid (5 FU/FA) as adjuvant therapy for colorectal cancer. *Proc ASCO* 19: 240 a, 2000.
- 47) Glimelius B, *et al*: Bolus injection (2-4 min) versus short-term (10-20 min) infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: A prospective randomised trial. *Eur J Cancer* 34: 674-678, 1998.
- 48) Sakamoto J, *et al*: Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidines as main chemotherapeutic agents after curative resection for colorectal cancer: Individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Jpn J Clin Oncol* 29: 78-86, 1999.
- 49) Twelves C: UFT plus calcium folinate/irinotecan in colorectal cancer. *Oncology (Huntingt)* 13: 51-54, 1999.
- 50) Cox JV, *et al*: A phase III trial of XELODA (capecitabine) in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO* 18: 265a, 1999.
- 51) Cassidy J: Potential of Xeloda in colorectal cancer and other solid tumors. *Oncology* 57: 27-32, 1999.
- 52) Cvitkovic E, *et al*: Oxaliplatin: A new therapeutic option in colorectal cancer. *Semin Oncol* 26: 647-662, 1999.
- 53) O'Connell MJ, *et al*: Prospectively randomised trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 16: 295-300, 1998.
-