

平成 22 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2009

課題番号：18590670

研究課題名（和文） 進行肝癌症例に対する新治療戦略の確立
－ I V R ・化学療法併用治療の評価研究課題名（英文） Establishment of new treatment strategy for advanced cancers:
evaluation of the combination therapy of interventional
radiology and chemotherapy

研究代表者

椎名 秀一郎 (SHIINA SHUICHIROU)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70251238

研究成果の概要（和文）：進行癌症例は化学療法しか選択肢がなかった。外科手術は一般に侵襲が大きいので、減量治療に用いることはできなかった。本研究は、IVR(interventional radiology)と全身化学療法とを併用した治療の有用性を評価し、進行癌症例に対する新たな治療戦略を確立することを目的として計画した。当初は、肝転移が主な病変であり、肝外には比較的小さな病変しかないような症例に対し、開腹手術等と比較して低侵襲の経皮的ラジオ波焼灼療法で効率的に癌の減量治療を施行した後に化学療法を行ない、化学療法単独治療群と比較して、生存率の改善が認められるかどうかを検討する計画であった。しかし、患者をラジオ波と化学療法の併用治療群と化学療法単独治療群にランダムに割り付けることが困難であり、ランダム化比較試験は断念した。

今回の研究で主な対象とした大腸癌肝転移では切除可能例は 10～30%とされ、肝切除後再発や高齢者等は切除を希望しない場合も多い。当科では大腸癌肝転移にラジオ波中心の集学的治療を行ってきた。適応は、根治目標群では、切除不能または切除希望せず、5cm5 個以内、肝外病変なし、主要脈管に広範に接しない、とした。腫瘍減量により予後改善を図る群では、主病変が肝臓に存在し化学療法未施行または有効例とした。135 例にラジオ波を実施した。内訳は、年齢 64.8±11.1 歳（81 歳以上 12 例）、男性 85 例、径 3.2±1.3cm、病変数 4.1±4.8 個だった。107 例（79%）で前治療（全身化療 77 例、肝切除 38 例、動注 22 例、他）があった。82 例は切除不能・困難と考えられたが、理由は切除不能肝外病変 46 例（肺 29 例[切除可能 3 例は含まず]）、リンパ節 13 例、腹膜播種 10 例、原発巣再発 7 例、他）、心肺疾患合併 7 例、多発肝転移 20 例、肝切除後多発再発 4 例、断端再発 3 例（重複あり）だった。術前検査は胸部～骨盤部 CT と US だけで PET 等を行っていない。治療後は 3 ヶ月毎に胸部～骨盤部 CT と腫瘍マーカーを検査した。FOLFOX、FOLFIRI のレジメン導入後は術後全身化療を原則としたが、患者希望等により無治療、S-1 内服となる症例もあった。ラジオ波初回日を開始点とした 135 例の生存率は 1, 3, 5, 7 年 91%, 64%, 36%, 27%で、5 年生存 12 例、7 年生存 6 例だった。根治目標群 67 例では 1, 3, 5, 7 年 95%, 86%, 58%, 43%だった。合併症は消化管穿孔・穿孔 3 例、肝梗塞 3 例、肝膿瘍 2 例、気胸 1 例、熱傷 1 例、胆管損傷 1 例だった。

なお、ラジオ波を中心とした集学的治療を行なった胃癌肝転移 16 例の生存率は 1, 2, 3, 4, 5 年 74%, 52%, 43%, 43%, 43%で 5 年以上生存が 2 例だった。

従来、肝転移では切除以外には長期生存が得られないとされ、第一選択は切除とされている。今回検討したラジオ波中心の集学的治療では、切除不能例が多く含まれるにもかかわらず、生存率は良好であり長期生存例も少なくない。再発を早期発見し低侵襲治療を繰返すという治療戦略は肝転移でも有効と思われる。ラジオ波は治療の選択肢に加えられるべきであろう。

研究成果の概要（英文）：Only chemotherapy was a treatment of choice for advanced cancers. Surgical resection is invasive and cannot be used for debulking purpose.

This study was planned to evaluate the usefulness of the combination of interventional radiology and systemic chemotherapy and to establish a new treatment strategy for advanced cancers. At the initial plan, it was planned to compare the combination of radiofrequency ablation and systemic chemotherapy with systemic chemotherapy alone. However, it was difficult to randomly assign patients with advanced cancers into two groups: those treated by the combination of radiofrequency ablation and systemic chemotherapy and those by systemic chemotherapy alone. Thus, the randomized controlled trial was not performed.

In liver metastasis from colorectal cancer, that is the main subjects in this study, only 10 to 30% of the patients are said to be candidates for surgical resection. Furthermore, patients who already underwent hepatectomy or elderly patients often refuse surgery. At our department, we have performed a multimodal treatment using radiofrequency ablation as a main element. Indication of RFA with curative intent was; 1) unresectable lesions or refusal of surgery, 2) lesion number ≤ 5 & size ≤ 5 cm, 3) no extrahepatic lesions, and 4) no extensive contact with major vessels. Indication of RFA with debulking intent was; 1) most lesions were in the liver, and 2) chemotherapy had not been performed or had been effective. We put no restrictions on lesion location. The subjects were 135 consecutive patients with liver metastasis from colorectal cancer on whom RFA was performed. There were 85 males and 50 females. The age was 64.8 ± 11.1 (mean \pm S.D.) years. Twelve of them were 81 years old or older. Maximum lesion size was 3.2 ± 1.3 cm. Lesion number was 4.1 ± 4.8 . A total of 107 patients (79%) had received other treatment before RFA: 77 had received systemic chemotherapy, 38 hepatectomy, 22 intra-arterial chemotherapy, and so on (some patients had received multiple treatments). A total of 82 patients were not candidates for surgical resection, because 46 had unresectable extrahepatic lesions (29 unresectable lung metastases [three others had resectable lung metastasis], 13 lymph node metastases, 10 peritoneal seeding, 7 local recurrence at the primary site, and so on), 7 comorbid cardiopulmonary diseases, 20 unresectable multiple liver metastases, 4 unresectable multiple recurrences after hepatectomy, and 3 unresectable recurrence at the site of surgical margin after hepatectomy (some patients had plural conditions). After the therapy, CT scan from the chest to the pelvis and serum tumor marker levels were checked every 3 months. Systemic chemotherapy was generally recommended since the introduction of FOLFOX and FOLFIRI. However, some patients refused chemotherapy and others accepted only oral chemotherapy using S-1. Overall survival after RFA in 135 patients with liver metastasis from colorectal cancer was 91% at 1-year, 64% at 3-years, 36% at 5-years, and 27% at 7-years.

12 patients had already survived over 5 years and 6 patients over 7 years. Encountered complications were GI tract penetration in 3 cases, hepatic infarction in 3, liver abscess in 2 and others in 3. There was no mortality.

Overall survival after RFA in 16 patients with liver metastasis from gastric cancer was 74% at 1-year, 52% at 2-years, 43% at 3, 4, and 5-years. Two patients survived over 5 years.

Resection has been said to be the treatment of choice for metastatic liver tumors. However, the multimodal therapy using RFA as a main element achieved a high survival and not a small number of patients had survived more than 5 years, although many patients in this study had disadvantageous conditions. Treatment strategy to find recurrence at an early stage and to repeat minimally invasive therapies would be useful for metastatic liver tumors. The multimodal treatment using RFA as a main therapy should be among the treatments of choice for liver metastasis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,000,000	0	1,000,000
2007年度	800,000	240,000	1,040,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,400,000	720,000	4,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：①進行癌、②IVR、③化学療法、④大腸癌、⑤肝転移

1. 研究開始当初の背景

進行癌症例はそれまで化学療法しか選択肢がなかった。外科手術は一般に侵襲が大きいため、減量治療に用いることはできなかった。今回の研究で主な対象とした大腸癌肝転移では切除可能例は10～30%とされ、肝切除後再発や高齢者等は切除を希望しない場合も多い。胃癌肝転移等、他の癌腫では切除の適応となる症例はさらに少ない。

2. 研究の目的

本研究では、IVR(interventional radiology)と全身化学療法とを併用した治療の有用性を評価し、進行癌症例に対する新たな治療戦略の確立を目的とした。具体的には、体内に存在する癌細胞の大部分が肝臓に存在するような進行癌症例(すなわち、肝転移が主な

病変であり、肝外には比較的小さな病変しかないような症例)に対し、開腹手術等と比較して低侵襲の経皮的ラジオ波焼灼療法で効率的に癌の減量治療を施行した後に化学療法を行ない、化学療法単独治療群と比較して、生存率の改善が認められるかどうかをランダム化比較試験により検討することを計画した。

3. 研究の方法

当初は肝転移が主な病変であり、肝外には比較的小さな病変しかないような症例に対し、開腹手術等と比較して低侵襲の経皮的ラジオ波焼灼療法で効率的に癌の減量治療を施行した後に化学療法を行ない、化学療法単独

治療群と比較して、生存率の改善が認められるかどうかを検討する計画であった。しかし、患者をラジオ波と化学療法の併用治療群と化学療法単独治療群にランダムに割り付けることが困難であり、ランダム化比較試験は断念した。かわって、肝転移症例にラジオ波を中心とした集学的治療を行うこととした。

4. 研究成果

当科では大腸癌肝転移にラジオ波中心の集学的治療を行なった。適応は、根治目標群では、切除不能または切除希望せず、5cm5個以内、肝外病変なし、主要脈管に広範に接しない、とした。腫瘍減量により予後改善を図る群では、主病変が肝臓に存在し化学療法未施行または有効例とした。135例にラジオ波を実施した。内訳は、結腸癌90名、直腸癌45名、年齢 64.8 ± 11.1 歳(81歳以上12例)、男性85例、径 3.2 ± 1.3 cm(2.0cm以内26名、2.1~3.0cm43名、3.1~5.0cm55名、5.1~10.0cm11名)で最大の症名は径9.4cmだった。病変数 4.1 ± 4.8 個(1個48名、2個27名、3個11名、4個17名、5個3名、6~10個17名、11個以上12名)だった。CEAは10ng/dl以下68名、10~50ng/dl41名、50~100ng/dl13名、100ng/dl以上13名で最高値は8,964ng/dlだった。107例(79%)で前治療(全身化療77例、肝切除38例、動注22例、他院でのRFA4名、肝動脈塞栓術2名、肺切除2名、放射線治療2名(重粒子線1名)、原発巣局所再発に対して子宮両側付属器切除1名[重複あり])があった。82例は切除不能・困難と考えられたが、理由は切除不能肝外病変46例(肺29例[切除可能3例は含まず]、リンパ節13例、腹膜播種10例、原発巣再発7例、骨転移2名、脾臓転移1名、卵巣転移1名、副腎転移1名[重複あり])だった。この他、心肺疾患合併7例、多発肝転移20例、肝切除後多発再発4例、断端再発3例などが認められた。術前検査は胸部~骨盤部CTとUSだけでPET等は行っていない。治療後は3ヶ月毎に胸部~骨盤部CTと腫瘍マーカーを検査した。FOLFOX、FOLFIRIのレジメン導入後は術後全身化療を原則としたが、患者希望等により無治療、S-1内服となる症例もあった。ラジオ波初回日を開始点とした135例の生存率は1,3,5,7年91%,64%,36%,27%で、5年生存12例、7年生存6例だった。根治目標群67例では1,3,5,7年95%,86%,58%,43%だった。合併症は消化管穿通・穿孔3例、肝梗塞3例、肝膿瘍2例、気胸1例、熱傷1例、胆管損傷1例だった。11例とも開腹手術などは必要とせず、保存的に回復した。術死はなかった。

なお、ラジオ波を中心とした集学的治療を行なった胃癌肝転移16例の生存率は1,2,3,4,5年74%,52%,43%,43%,43%で5年以上生存が2例だった。

初回の再発に当院でのRFAが実施されたのは135例中28例(21%)に過ぎず、大部分の症例は他の治療後に当科を受診している。このことからわかるように、日本では、大腸癌肝転移に対するRFAは広く認知されているとはまだ言いがたい。従来、肝転移では切除以外には長期生存が得られないとされ、第一選択は切除とされている。今回検討したラジオ波中心の集学的治療では、切除不能例が多く含まれるにもかかわらず、生存率は良好であり長期生存例も少なくない。再発を早期発見し低侵襲治療を繰返すという治療戦略は肝転移でも有効と思われる。ラジオ波は治療の選択肢に加えられるべきであろう。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計11件)

- ① 椎名秀一郎、ラジオ波焼灼術(RFA):低侵襲治療の現状と今後の展開、医学のあゆみ、査読無、231巻、2009、187-188
- ② 椎名秀一郎、内野康志、他(11番中1番目)、転移性肝腫瘍に対するラジオ波焼灼術(RFA)、臨床外科、査読無、64巻、2009、1507-1514
- ③ 椎名秀一郎、進行癌症例に対する新治療戦略の確立-IVR・化学療法併用治療の評価、がん治療のあゆみ、査読無、2008、23-31
- ④ 椎名秀一郎、転移性肝癌に対する経皮的ラジオ波焼灼術(RFA)、消化器科、査読無、45巻、2007、108-113
- ⑤ 椎名秀一郎、転移性肝癌、内科、査読無、97巻、2006、1034-1035

[学会発表](計7件)

- ① 椎名秀一郎、大腸癌肝転移に対するラジオ波焼灼術(RFA)を中心とした集学的治療、第51回日本消化器病学会、2009.10.16、京都
- ② 椎名秀一郎、PD2 大腸癌肝転移に対するラジオ波焼灼術(RFA)、DDW JAPAN、2008.10.1、東京
- ③ 椎名秀一郎、WS1 進行消化器癌に対する経皮的ラジオ波焼灼術(RFA)を中心とした集学的治療の成績、第94回日本消化器病学会、2008.5.10、福岡
- ④ 椎名秀一郎、PD11 転移性肝がんの治療戦略 転移性肝腫瘍に対する経皮的ラジオ波焼灼術(RFA)、DDW Japan、2006.10.13、札幌

〔図書〕（計1件）

- ① 椎名秀一郎、医学書院、動画で学ぶ肝癌
ラジオ波焼灼療法の実際、2009、35

〔産業財産権〕 特になし

○出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計◇件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

椎名 秀一郎 (SHIINA SHUICHIROU)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：70251238

(2) 研究分担者

加藤 直也 (KATO NAOYA)
東京大学・医学部附属病院・助手
研究者番号：90313220

※平成18年度～平成20年度。平成21年度は異動に伴い研究参加に困難の為、研究分担者からはずれる。

(3) 連携研究者

()

研究者番号：