P1-8 大腸癌肝転移に対する集学的治療

近畿大学第1外科

奥野清隆, 安富正幸

【目的】肝転移に対する肝切除術は有効な治療法であるが半数近くに残肝再発を来すため、その対策が重要課題である。肝は網内系を構築する免疫担当臓器であり、肝類洞内にはクッパー細胞（肝マクロファージ）をはじめ胸腺外分化する独特のT細胞の存在が知られている。われわれはT細胞増殖因子であるInterleukin-2 (IL-2)を利用した免疫化学肝動注によってきわめて効果的に残肝再発を予防できることを報告してきた。その集学的治療の意義と治療成績を述べたい。【方法】(1) 切除可能例には肝切除を施行後、IL-2(140～210万単位), Mitomycin C(MMC) (2～4mg), 5-Fluorouracil (5-FU)(250mg)の週1回肝動注を6か月間投与する（予防的肝動注）。(2) 切除不能例にはIL-2 (70万単位/日), 5-FU(250mg/日) 持続動注, MMC (4mg/週) bolus 動注を入院にて3～4週間投与後退院、以後は通院にてIL-2(210万単位), 5-FU(250mg)を週2回, MMC (4mg)を週1回の割合で肝動注を施行した（治療的肝動注）。【結果】(1) 肝切除後に予防的肝動注を施行した18例の5年生存率は75% (Kaplan-Meier 法), 平均生存期間は54.4か月, 中央値は52か月であった（1998年4月現在）。しかも異時性肝転移では生存率が100%であり、一次転移臓器が肝である場合、確実な肝転移の治療が生存期間の延長に寄与すると考えられた。再発は6例に認められたものの（肺転移3例, 骨盤内再発2例, 脳転移1例）, 残肝再発例はなく、本療法の意義が確認されつつある。今後さらに症例数を重ねて検討したい。(2) 切除不能肝転移25例のpilot study では19例の奏効(CR6例, PR13例)を認めた（奏効率:76%）。そこで1993年4月より全国15施設による前期第Ⅱ相試験が施行された。A群: MMC, 5-FU(MF), B群: IL-2(210万単位/週2回) MMC, 5-FU (大量間歇IL-2MF), C群: IL-2(70万単位持続) MMC, 5-FU(少量持続IL-2MF)の3群設定で1995年12月までに46例の登録を得た。うち42例が適格症例であり、うちわけはA群15例, B群15例, C群12例で、さらに観測不備など不完全3例（いずれもC群）を除いた39例が完全例であった（A群15例, B群15例, C群9例）。奏効率はそれぞれ A群40% (6/15), B群60% (9/15), C群78% (7/9)であったことから IL-2併用効果が強く示唆された。副作用ではB, C群にIL-2による発熱, 頭痛などが多くみられるものの消化器症状には有意差がなく、とくに重篤なものはみられなかった。現在さらに大規模な症例数を目標とした後期第Ⅲ相試験が開始されている。【考察】ラットによる作用機序の解析ではIL-2による類洞内リンパ球の抗腫瘍活性の増強, 細胞数の増加が認められ、免疫学的機序の関与は明らかであるがそれ以外のIL-2の作用として併用薬剤の肝抽出率の増強, 5-FUのBiochemical Modulation作用も有することが確認されている。【結論】肝切除術とIL-2, MMC, 5-FU肝動注による集学的治療によって肝転移の制御は可能であり、生存期間の延長も期待できる。今後はさらに肺転移を含めた遠隔転移に対する治療法の確立が望まれる。

主題 V 「大腸疾患の免疫学および分子生物学的診断と治療」

特別講演II-1 大腸癌の発癌機構と遺伝子治療

岡山大学医学部第一外科

田中紀章, 松原長秀, 池田雅彦, 高島寛年, 藤原俊義, 邵 江華, 小川誠之, 深澤拓也, 日伝晶夫

大腸癌の癌化には大きく2つの機構が考えられている。一つは染色体の不安定を伴い幾つかの癌抑制遺伝子の変異 (LOH) を伴う経路であり、他の一つはDNA複製に伴うミスマッチ修復不全が原因となる経路である。

われわれは後者の経路について検討を行い、遺伝子不安定性を示す癌だけに、細胞周期の重要な転写活性因子E2F-4遺伝子の高率な突然変異が見いだされること、そしてこの変異には、MSH3の突然変異を高率に伴うことを明らかにした。現在、種々の変異型E2F-4の転写活性について検討中である。

次にLOH経路で発癌したものに対しては癌抑制遺伝子p53に注目して遺伝子治療を考えている。すでにヒト正常型p53遺伝子を非増殖性アデノウイルスベクター (Adp53) に組み込み、非小細胞肺癌を対象とした臨床試験を計画しているが、さらに、大腸癌への応用の可能性を検討している。

ヒト大腸癌細胞DLD-1 (p53変異株)、LoVo (p53正常株)、SW620 (p53変異株) にAdp53を感染させると、いずれの細胞株においても著しいアポトーシスの誘導が観察された。アポトーシスにはNF- κ Bが抑制的に作用していることが知られているが、アスピリン (ASA) はNF- κ Bの活性化を阻害する。suboptimal doseのAdp53を感染させたDLD-1細胞を3mMのASAで処理すると、アポトーシスの誘導が促進され、明らかな併用効果が確認された。ヒト大腸癌細胞WiDr (p53変異株) では、Adp53感染のみではアポトーシスは生じないが、Adp53感染後にシスプラチンに暴露することで、アポトーシスが誘導された。WiDr細胞をヌードマウスの皮下に移植し、同部位にAdp53を局所投与すると同時にCDDPを腹腔内に投与したところ、併用効果が認められた。さらに、Adp53を感染させたSW620細胞をチャンバーに封入しヌードマウスの背部皮下に移植したところ、血管新生の抑制が観察された。

p53遺伝子導入はアポトーシス誘導作用血管新生阻害による抗腫瘍活性を有し、さらに抗癌剤やASAにより効果の増強が期待され、大腸癌の新しい治療戦略として、臨床応用も可能と考える。

P1-7

Treatment strategy for liver metastasis from colorectal cancer

Department of Surgery, Kurume University School of Medicine
Yutaka Ogata, Mamoru Hiraki, Yoshito Akagi, Akira Ohkita,
Kokushi Yamasaki, Atushi Kaibara, Masamitsu Kanazawa, Kouji
Tokuhara, Shinjiro Mori, Kazuo Shirouzu

A total of 150 patients with liver metastasis from colorectal cancer was reviewed with regard to long term results. The survival rate of the patients treated by hepatic resection was significantly higher than that of the patients treated by chemotherapy in metachronous liver metastasis. In synchronous liver metastasis, however, there was no statistical difference in survival rate between the patients with and without hepatic resection, because the recurrence occurred in a high rate, and died within 2 years after hepatectomy like as the patients treated by chemotherapy. Recurrence in residual liver occurred in 45% in synchronous liver metastasis and in 57% in metachronous liver metastasis after hepatic resection. However, the incidence of recurrence in residual liver in the patients treated with hepatic arterial infusion (HAI) following hepatectomy in synchronous liver metastasis was 24% (4 out of 17), which was lower compared with a 45% of hepatectomy alone. Also survival rate of patients with HAI was significantly higher than that of hepatectomy alone. On the other hand, extra hepatic recurrence such as lung metastasis occurred in a high rate even in patients with HAI.

We conclude that HAI should be carried out following hepatectomy, and additional systemic therapy would be necessary for prevention of extra hepatic recurrence in patients with liver metastasis from colorectal cancer.

P1-8 Multi-modal treatment of colorectal liver metastases

Kiyotaka Okuno and Masayuki Yasutomi
First Dept. of Surg., Kinki Univ. Sch. of Med.

Hepatic resection is the only potentially curative treatment currently available for patients with liver metastases from colorectal carcinoma. Previous studies have shown that the 5-year survival rate of patients treated with liver resection is in the range of 35% to 40%. However, the majority of the patients after liver resection develop recurrent metastatic disease, and nearly half of the recurrence occurs in the liver. As our previous study of hepatic arterial infusion of interleukin-2 (IL-2)-based immuno-chemotherapy showed a high response rate of patients with unresectable liver metastases, we applied this therapy to the prevention of liver recurrence in patients after potentially curative resection of liver metastases. Eighteen patients with colorectal liver metastases underwent successful hepatic resection and adjuvant hepatic arterial infusion of IL-2 plus chemotherapy. The regimen was a weekly injection of IL-2 ($1.4 - 2.1 \times 10^6$ units) and 5-fluorouracil (250mg) in 2-hour infusion and bolus of mitomycin C (2 - 4mg) for six months. Of 18 patients, 14 are still alive with a median postoperative follow-up of 54.4 months (April, '98). Five-year overall survival rate was 75%. Recurrent cancer has developed in 6 of the 18 patients. However, no patients had recurrence in the residual liver. This complete prevention of the liver recurrence may contribute to the high 5-year survival rate (75%) compared with surgery alone (average: 35 - 40 %) or several adjuvant therapy trials. The present study is small scale, but had sufficient observation period. We conclude that this adjuvant therapy can be recommended for the prevention of liver recurrence and propose to design a randomized trial.

特別講演II-1 Molecular colorectal tumorigenesis and gene therapy

N. Tanaka, N. Matsubara, M. Ikeda, H. Takashima, T. Fujiwara, J. Shao, M. Ogawa, T. Fukazawa, A. Hizuta.
First Department of Surgery, Okayama University Medical School

Genomic instability and genetic instability are 2 major pathways contribute to colorectal carcinogenesis. We have identified E2F-4, an important transcription factor in cell cycle control, having frequent tumor-specific mutations at the coding microsatellite in human colorectal cancer of the latter pathway. It was also shown that somatic mutations in the E2F-4 gene are closely associated with defects in the hMSH3 gene.

We are thinking to apply gene therapy by transfection of wt-p53 recombinant adenovirus vector (AdCMVp53) for colorectal cancer on the basis of following results. Transfection of AdCMVp53 induced apoptosis on DLD-1, LoVo, SW620 colon cancer cell lines. Suboptimal dose of Ad-p53 and aspirin or CDDP cooperatively induced apoptosis on DLD-1 cells. Experiments using diffusion-membrane chambers in athymic mice demonstrated that AdCMVp53 inhibited neovascularization of SW620 tumors. These results suggest that the p53 gene replacement may be applicable for the treatment of colorectal cancer in combination with anticancer drugs or aspirin as a potent apoptosis inducing or antiangiogenic therapy.

特別講演II-2 Digestive tract as a major immunological tissue for the mucosal immune system

H. Kiyono
Department of Mucosal Immunology, Research
Institute for Microbial Diseases, Osaka University,
3-1 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565

In human adults, the mucosal surface is enormous which covers almost an entire basketball court. Among these large mucosal surface area, the gastrointestinal tract alone is close to 300-400 m² and so requires a significant expenditure of lymphocytes, mononuclear cells and effector molecules for the induction of appropriate immunity. To provide an appropriate first line of defense for the distinction of self and nonself antigens, the gastrointestinal tract possesses sophisticated and elegant immune system known as the mucosal immune system. In the gastrointestinal tract, a unique cellular and molecular network exist, and recently named as a mucosal intranet. This crosstalk system is consisted with epithelial cells, mucosal $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells, and B α cells which uses cytokine and corresponding receptor signaling pathways for immunological communication in order to induce and regulate both mucosal and systemic immune responses. Disturbance of the mucosal intranet leads to the destruction of intestinal immune system which results in the development of inflammatory bowel diseases.