

家族性腫瘍相談室の活動とホームページによる情報提供について

分担研究者 那須 淳一郎 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター・内科医師

研究要旨

- 1) 四国がんセンターで入院患者の網羅的家族歴調査と家族性腫瘍相談室の活動を継続した。
- 2) ホームページによる情報発信を行い、家族性腫瘍に関心がある個人への情報提供を試みた。ホームページ内に記載した電子メールと直通電話に3年間で22件の連絡があった。このうち明らかに家族性腫瘍に関する問い合わせは7件であった。

A. 研究目的

近年遺伝子診断をはじめとする家族性腫瘍に関連した知見は急速に深まっているが、特に本邦ではそれを臨床の現場で活用する体制は未整備である。当院の家族性腫瘍相談室では網羅的な家族歴調査から家族性腫瘍患者をピックアップする試みを継続している。その実践上の問題点を検討した。

B. 研究方法

当院で平成12年から行っている入院患者の網羅的家族歴調査システムにもとづく家族性腫瘍相談室の活動を継続する。家族性腫瘍カウンセリング、フォローアップシステムを構築する。

さらに、ホームページによる情報発信により、家族性腫瘍に関心がある個人への情報提供を試みた。

C. 研究結果

2000年11月から2006年3月までに集積した家族歴は4292件である。カウンセリングは39件に行われ、遺伝子診断は11人に行った。

さらに、インターネットを利用した情報発信を行った。病院のホームページ内に家族性腫瘍相談室のページを設け、更新した。家族性腫瘍の疾患概念の説明から、診断基準まで解説した。近年パーソナルコンピューターが一般家庭に普及したことで、インターネット人口は爆発的に増加している。ホームページ内に連絡用の電子メールアドレスと直通電話

番号を記載しているが、最近3年間にホームページを閲覧しての問い合わせは22件あった。このうち明らかに家族性腫瘍に関する問い合わせは7件であり、家族性腺腫性ポリポージス(以下FAP)に関するものが4件であった。FAP患者の問い合わせはカウンセリング外来や患者会に関するものなど、ある程度知識を持つ患者からの疾患に特化した要求が主であった。なお、電子メールやファックスは連絡手段であり、具体的な医療相談は受診して行う原則をホームページ上で説明し、実際にそうしている。

D. 考察・結論

FAPは非医療従事者にも臨床像が理解しやすい疾患と思われる。家族性乳癌や遺伝性非ポリポージス大腸癌などに関する問い合わせは少なかった。

急速に情報化社会はすすみ、個人は道具さえあれば様々な情報を手に入れることができる。しかし、情報は時に正しくない場合がある。特にインターネットで発信された情報はその真偽の判断は個人では困難なことがある。また、正しい情報でも受け手が正しく利用できないこともある。今回も、ウイルス性疾患を家族性腫瘍と思い込んだ問い合わせが2件あった。これは医療分野に限らず、ネット社会全体の今後の問題でもあると思われる。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 那須淳一郎、平家勇司、谷水正人. 遺伝相談のカルテ. 家族性腫瘍 2005; 5(2): 105-108.
- 2) Nasu J, Doi T, Endo H, Nishina T, Hirasaki S, Hyodo I. Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection. Endoscopy 2005; 37(10): 990-3.
- 3) 谷水正人、新海哲、兵頭一之介、舛本俊一、那須淳一郎、平崎照士. 【がん治療後の患者ケア 家庭医に知ってもらいたいこと】患者ケアにおけるインターネットがん情報の検索. 治療 2005; 87(4):1635-1639.
- 4) 那須淳一郎、仁科智裕、片岡淳朗、壺内栄治、梶原猛史、森脇俊和、今峰聡、谷水正人、野崎功雄、栗田啓. 早期胃癌における遠位胃切除術は残胃癌の危険因子か. 消化器科 2005; 41(6): 466-470.
- 5) Moriwaki T, Hyodo I, Nishina T, Hirao K, Tsuzuki T, Hidaka S, Kajiwara T, Endo S, Nasu J, Hirasaki S, Masumoto T, Kurita A. A phase I study of doxifluridine combined with weekly paclitaxel for metastatic gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol 56(2):138-144, 2005
- 6) Hirasaki S, Tanimizu M, Nasu J, Shinji T, Koide N. Treatment of elderly patients with early gastric cancer by endoscopic submucosal dissection using an insulated-tip diathermic knife. Intern Med 44(10):1033-8, 2005

2. 学会発表

- 1) 那須淳一郎、兵頭一之介、片岡淳朗、日高聡、壺内栄治、梶原猛史、森脇俊和、平崎照士、仁科智裕、山内雄介、舛本俊一、谷水正人: 切除不能局所進行胃癌に対する塩酸ゲムシタビン療法および5-FU併用放射線療法の検討. 第91回日本消化器病学会総会 2005.4.16 東京
- 2) 那須淳一郎、平崎照士、片岡淳朗、大道真志、日高聡、梶原猛史、壺内栄治、森脇俊和、仁科智裕、今峰聡、谷水正人、舛本俊一、兵頭一之介: 早期胃癌への EMR 適応拡大にともなう問題～未分化形成分が混在していても根治としてよいか. 第70回日本消化器内視鏡学会総会 2005.10.8 神戸
- 3) 那須淳一郎、森脇俊和、仁科智裕: 早期胃癌の内視鏡的

粘膜下層切開剥離術における劣勢未分化型成分の取り扱い, 第78回日本胃癌学会総会 2006.3.10 大阪

H. 知的所有権の取得状況

特になし

平成 17 年度厚生労働科学研究（第 3 次対がん総合戦略研究事業）
「患者の視点を重視したネットワークによる在宅がん患者支援システムの開発」

平成 17 年度研究報告書

分担研究者 本家好文 県立広島病院緩和ケア科部長
がん終末期の在宅支援を目指した医療連携システムの構築

研究概要 末期がん患者に対する在宅緩和ケアは、これまで医療従事者の個人的な熱意や努力によって実施されてきたのが現状である。この点を改善するために、在宅で緩和ケアを受ける患者や家族の QOL の改善を目的として、在宅緩和ケアを担う人材育成を積極的に行いながら、地域ごとにかかりつけ医、訪問看護ステーション、後方支援病院などの連携を推進して在宅緩和ケアシステムの構築を推進した。そのうえで在宅緩和ケアのネットワークを広げるための今後の方策を検討した。

A. 研究目的

末期がん患者の多くは、できれば自宅で過ごすことを望んでいる。しかし、現実には在宅緩和ケアが十分実現できているとは言えない状況にある。在宅緩和ケアの推進を阻む要因として、かかりつけ医、訪問看護ステーション、地域の医療機関などとの連携が十分行われていないことが理由のひとつと考えられる。また実際に在宅緩和ケアを担う人材が不足していることも大きな要因と考えられる。

そこで広島県内の二次保健医療圏域ごとに在宅緩和ケアのネットワークを構築するために、医師、看護師、福祉関係者、薬剤師、行政関係者などが参加する「緩和ケア推進のための連絡協議会」を開催した。

また広島県緩和ケア支援センターにおいて、緩和ケアを担う看護師・医師・福祉関係者などの人材育成を目的とした独自の研修プログラムを開催した。

このような取り組みを実践することにより、地域において緩和ケアの理解を深めることによって、末期がんになっても安心して自宅で過ごせる体制の整備に貢献することを目的とする。

B. 研究方法

在宅緩和ケアを推進するためには、都市部、山間部、島嶼部といった地域ごとに、それぞれの状況に見合ったネットワークシステムを構築する必要がある。

そこで地域保健対策協議会が中心となって「緩和ケア推進のための連絡協議会」を設置して、二次保健医療圏域ごとに研修会・講演

会・事例検討会・ワーキンググループ会議などを開催した。

また広島県緩和ケア支援センターにおいて、緩和ケアを担う看護師・医師・福祉関係者などの人材育成を目的とした独自の研修プログラムを開催した。

（倫理面への配慮）

地域における在宅緩和ケアシステム構築のための研究であり、直接患者のプライバシーを侵害するような結果を生じることはない。

C. 研究結果

広島県とも協力して、7 か所ある二次保健医療圏域の地域保健対策協議会を中心として研修会を 10 回・事例検討会 10 回・ワーキンググループ会議を 18 回開催した。

これらの地域での活動に対して、広島県緩和ケア支援センターから総計 28 回に渡ってアドバイザーを派遣して、県内全域の緩和ケア推進の支援を行った。

協議会開催の結果、在宅緩和ケアを担う職種や地域によって、緩和ケアに関する知識や取り組みの差が大きいことや、人材の育成が急務であることが分かった。

また各圏域で在宅緩和ケア資源マップの作成に取り組みはじめ、今年度すでに 2 つの圏域で住民に配付できる資源マップが完成した。

また広島県緩和ケア支援センターで人材育成のための各種プログラムを開催した。緩和ケアナース育成研修（入門コース・1 日コース）は計 6 回開催し、県内から 110 名、県外から 27 名の計 137 名が参加した。5 年前から

広島県独自で開催してきた緩和ケアナース育成研修（専門コース・66時間の講義と2週間の実践）に23名が参加した。また緩和ケアナース育成研修（フォローアップコース）を2回開催し35名が参加した。

福祉関係者研修も2回開催して55名が参加した。さらに医師の一日研修にも28名の医師が参加した。

今後、さらに地域ごとに研修会や事例検討会を継続して開催して、関係者が意見交換する機会を設けて、在宅緩和ケアに関する意識を高めることが必要と考えられた。

また地域ごとに異なる社会資源を有効に活用するために、地域住民に対して情報提供できるような資料を継続して作成することによって、在宅緩和ケアの推進が円滑に進むようにしていく予定である。

D. 考察

在宅緩和ケアを推進するためには、医療関係者の緩和ケアに対する理解を深めることとともに、それぞれの地域の状況に見合ったシステムを構築することが重要であり、そのためには、まず各地域が保有する社会資源情報を収集して、地域住民に情報提供できるようにすることが必要である。

地域ごとに在宅緩和ケアを担うかかりつけ医師、後方支援病床を有する緩和ケア病棟や一般病棟の窓口、24時間対応可能な訪問看護ステーションなどの情報を盛り込んだ、緩和ケア資源マップの作成が必要である。

地域の在宅緩和ケアチームには、一般病院や緩和ケア病棟のスタッフも加わり、緊急時の受け入れ先として後方支援病床を確保する体制を組むことも重要である。

こうした情報は医療提供者だけでなく、常に医療の受け手側に情報公開される必要がある。

また地域ごとに、積極的に在宅緩和ケアの推進に取り組む医療チームを構築することも必要である。今後は、それらのチームが経験した事例について、定期的に事例検討会などを開催して問題点を話し合いながら、各職種がチームとして対応できる体制を築くことによって、在宅緩和ケアを受けられる患者数が増加することが期待できる。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究成果

論文発表

1. Morita, T, Honke, Y et al: Existential concerns of terminally ill cancer patients receiving specialized palliative care in Japan Supportive Cancer Care:12 137-140, 2004

2. Morita, T, Honke, Y et al: Concerns of family members of patients receiving sedation therapy Supportive Cancer Care:12 885-889, 2004

3. Morita, T, Honke, Y et al: Family Experience with palliative sedation therapy for terminally ill cancer patients J Pain and Symptom Management: 28(6) 557-565, 2004

4. 田中桂子, 本家好文: 呼吸困難のマネジメント指針 ターミナルケア: 14 (4) 272-274, 2004

5. 小原弘之, 本家好文: 症状の緩和をどのように行なうかー呼吸困難の薬物療法を中心にーターミナルケア: 14 (4) 287-292, 2004

6. 本家好文:

放射線科医がはじめた緩和医療 緩和医療学: 7 (1) 83-86, 2005

7. 小原弘之, 本家好文: 難治性疼痛とせん妄の関連が疑われた進行食道がんの1例 広島医学: 58 (8) 468-471, 2005

8. 小原弘之, 本家好文: がん疼痛マネジメントにおけるオキシコドンーオキシコドン徐放錠の臨床的特性と使用法の実例 がん患者と対症療法: 16 (2) 27-32, 2005

G 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森脇俊和, 兵頭一之 介	倦怠感発現時の対策	西篠長宏	～抗がん剤治療に伴う～有害反応対策の実際	日本化薬	東京	2005	26-30
仁科智裕, 兵頭一之 介	大腸癌に対する化学療法	市倉 隆	消化器がん化学療法	日本メディカルセンター	東京	2006	205-218

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagashima F, <u>Hyodo I.</u> , et al.	Biological markers as a predictor for response and prognosis of unresectable gastric cancer patients treated with irinotecan and cisplatin.	Jpn J Clin Oncol	35(12)	714-9	2005
Moriwaki T, <u>Hyodo I.</u> , <u>Nasu J.</u> , <u>Masumoto T.</u> , et al.	A phase I study of doxifluridine combined with weekly paclitaxel for metastatic gastric cancer.	Cancer Chemother Pharmacol	56(2)	138-44	2005
<u>Hyodo I.</u> , et al.	Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan.	J Clin Oncol	23(12)	2645-54	2005
Morita T, <u>Hyodo I.</u> , et al.	Association between hydration volume and symptoms in terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. Japan Palliative Oncology Study Group.	Ann Oncol	16(4)	640-7	2005

Hirasaki S, <u>Tani mizu M, Nasu J, Masumoto T.</u> , et al.	Gastritis cystica polyposa concomitant with gastric inflammatory fibroid polyp occurring in an unoperated stomach.	Intern Med	44(1)	46-9	2005
Kohno H, <u>Nasu J.</u> , et al.	Stool decay-accelerating factor as a marker for monitoring the disease activity during leukocyte apheresis therapy in patients with refractory ulcerative colitis.	J Gastroenterol Hepatol	20(1)	73-8	2005
Nishikawa Y, <u>Nasu J.</u> , et al.	Clinical application of an indwelling needle for esophageal varices in endoscopic injection sclerotherapy with simultaneous ligation.	Digestive Endoscopy	17(4)	331-333	2005
Tsubouchi E, <u>Masumoto T, Hyodo I.</u> , et al.	Unusual metastasis of hepatocellular carcinoma to the esophagus.	Intern Med	44(5)	444-7	2005
Hirasaki S, <u>Tani mizu M, Nasu J.</u> , et al.	Treatment of elderly patients with early gastric cancer by endoscopic submucosal dissection using an insulated-tip diathermic knife.	Intern Med	44(10)	1033-8	2005
<u>Nasu J, Hyodo I.</u> , et al.	Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection.	Endoscopy	37(10)	990-3	2005
Hirasaki S, <u>Tani mizu M, Nasu J.</u> , et al.	Acute pancreatitis occurring in gastric aberrant pancreas treated with surgery and proved by histological examination.	Intern Med	44(11)	1169-73	2005
富田淳子, <u>那須淳一郎</u> , 他	潰瘍性大腸炎術後に門脈血栓症を合併し低用量ワーファリン内服が奏効した1例	日本消化器病学会雑誌	102(1)	25-30	2005
<u>那須淳一郎, 谷水正人</u> , 他	家族歴調査のシステム化による家族性腫瘍相談室の運営	家族性腫瘍	5(1)	57-60	2005

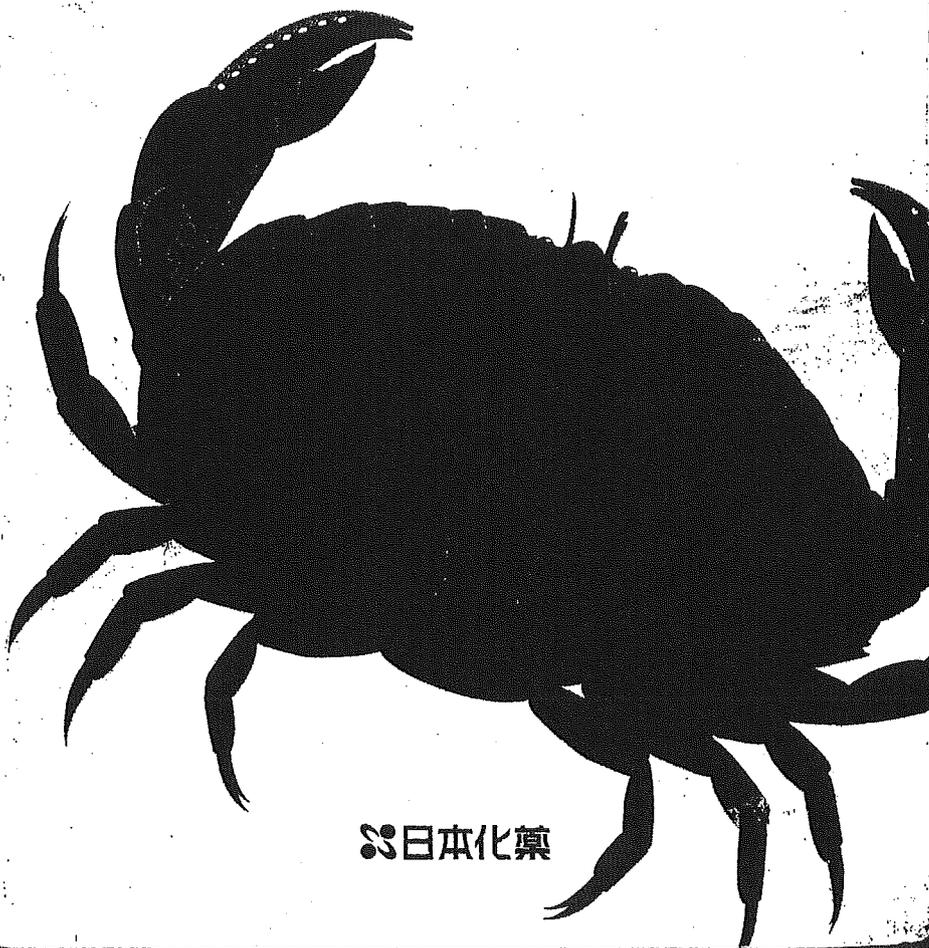
本家好文	放射線科医がはじめた緩和医療	緩和医療学	7(1)	83-86	2005
那須淳一郎, 谷水正人, 他	遺伝相談のカルテ	家族性腫瘍	5(2)	105-8	2005
本家好文, 他	がん疼痛マネジメントにおけるオキシコドン-オキシコドン徐放錠の臨床的特性と使用法の実際	がん患者と対症療法	16(2)	27-32	2005
本家好文	そこが知りたい放射線治療: Q&A	緩和ケア	15(3)	218-220	2005
仁科智裕, 兵頭一之介	癌緩和医療における消化管閉塞の診断と治療	癌の臨床	51(3)	177-80	2005
谷水正人, 兵頭一之介, 舛本俊一, 那須淳一郎, 他	【がん治療後の患者ケア 家庭医に知ってもらいたいこと】患者ケアにおけるインターネットがん情報の検索	治療	87(4)	1635-39	2005
平崎照士, 谷水正人, 兵頭一之介, 他	胆管細胞癌を合併したCronkhite-Canada症候群の1例	日本消化器病学会誌	102(5)	583-8	2005
梶原猛史, 那須淳一郎, 舛本俊一, 谷水正人, 兵頭一之介, 他	膵癌に伴う上部消化管病変の検討	日本消化器内視鏡学会雑誌	47(6)	1220-1226,	2005
那須淳一郎, 谷水正人, 他	早期胃癌における遠位胃切除術は残胃癌の危険因子か	消化器科	41(6)	466-470	2005
森脇俊和, 兵頭一之介	【がん患者の倦怠感と緩和ケア】がん患者の倦怠感に対する薬物療法	看護技術	51(7)	592-595	2005
本家好文, 他	難治性疼痛とせん妄の関連が疑われた進行食道がんの1例	広島医学	58(8)	468-471	2005
森脇俊和, 兵頭一之介	【大腸がん患者の治療方針】化学療法の実際とポイント セカンドライン・サードラインの選択基準	臨床腫瘍プラクティス	1(2)	185-187	2005
Hyodo I.	Timing of significant adverse events is essential information during early development of new drugs.	Int J Clin Oncol	11(1)	69	2006

Morita T, <u>Hyodo I.</u> , et al.	Artificial hydration therapy, laboratory findings, and fluid balance in terminally ill patients with abdominal malignancies. for the Japan Palliative Oncology Study Group.	J Pain Symptom Manage	31(2)	130-9	2006
Sakamoto J, <u>Hyodo I.</u> , et al.	Phase II study of a 4-week capecitabine regimen in advanced or recurrent gastric cancer.	Anticancer Drugs	17(2)	231-236	2006
梶原猛史, <u>兵頭一之介</u>	薬の知識 オキサリプラチン	臨床消化器内科	21(1)	123-126	2006

～抗がん剤治療に伴う～
有害反応対策の実際

編集

国立がんセンター東病院 西條長宏



日本化薬

4

倦怠感発現時の対策

森脇俊和 兵頭一之介

✿ポイント✿

- ♣化学療法による倦怠感の頻度は高い。
- ♣倦怠感の発生メカニズムは単一のものでない。
- ♣対策方法は確立しておらず、投与量の減量もしくは投与スケジュールの変更をおこなう。
- ♣他の有害反応の発現の手がかりとなる。

1. おもな症状と鑑別のポイント

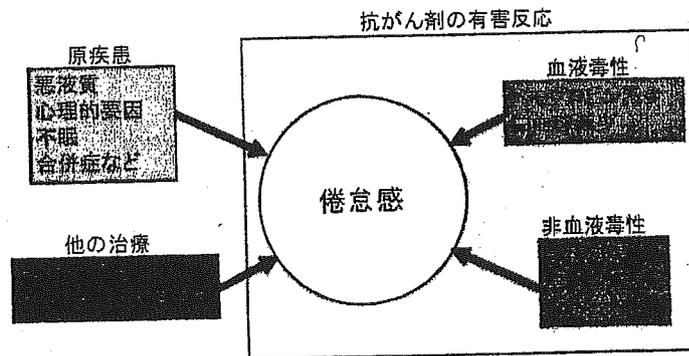
倦怠感とは、体のエネルギー（体力）が減少することによって生じる精神的苦痛と身体的機能低下によって特徴づけられる状態である。倦怠感はいずれも自覚的症状であるので、患者の自己申告が一番の診断であるが、その客観的評価がむずかしい。有害反応に関する評価基準である National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver. 3.0¹⁾に疲労 (fatigue) の Grading がある (表①)。これにあてはまる最も近い状態に Grading し、評価する。

倦怠感はいずれもさまざまな要因が重なっていることが多く、鑑別しにくい²⁾。おもな要因との関連を図①に示した。倦怠感が発現したときは、有害反応に関連して発現したのか、抗がん剤治療によるものでなく、悪液質、心理的要因（うつ状態、不安など）、不眠といったような原疾患によるものか、がんに伴う合併症（貧血、浮腫、胸・腹水、消化器症状、発熱など）によるものか、他の治療（放射線療法、サイトカイン療法など）によるものかを鑑別する必要がある。

表① CTCAE ver. 3.0 における fatigue の Grading

疲労（無力，嗜眠，倦怠感） Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)	
Grade 0	なし
Grade 1	ベースラインに比較して軽度の疲労の増強
Grade 2	中等度の疲労，または日常生活の一部に困難を生じる
Grade 3	高度の疲労，日常生活に支障あり
Grade 4	活動不能／動作不能
Grade 5	—

(CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版，2004¹⁾より改変引用)



図① 倦怠感と他の要因との関係

2. 有害反応を引き起こしやすい抗がん剤

倦怠感はいままでがん化学療法において注目されることが少なく，頻度については大きなひらきがあるが，多くの患者に自覚的症狀として発現し，QOL (quality of life) を低下させている³⁾。ここでは倦怠感が添付文書に記載されている抗がん剤を列記した。白金製剤，タキサン系，アントラサイクリン系，フルオロウラシル，イホスファミド，イリノテカン，ビンデシン，アクチノマイシンD，エトポシド，シタラビン，ゲムシタビン

3. 有害反応の発症メカニズム

倦怠感を引き起こすあるいは増悪させる機序に関する詳細は現在のところ不明で、さまざまな原因が関与していると考えられる。抗がん剤は細胞傷害作用があるので、一時的に体細胞の生理機能を障害することが考えられる。サイトカイン(インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子など)の場合は、中枢神経系の有害反応である可能性を指摘する報告もある⁴⁾。しかし抗がん剤の中枢神経系への障害が倦怠感の原因になるかどうかは現在のところはっきりしていない。

4. 予防策

治療前に倦怠感を悪化させる要因を把握、除去しておく。全身状態の不良な患者にやむを得ず投与する場合は、事前に投与量の減量もしくは投与スケジュールを変更する。

抗がん剤治療前後の副腎皮質ステロイドの投与が有効との報告がある⁵⁾。

5. 有害反応発生時の対策

倦怠感は純粋に自覚的症状であり、特別な治療をしなくても、比較的短期間に自然寛解することが多いので放置されることが多かったが、なかには他の有害反応発見の手がかりにもなりうる。

現在のところ、確立された治療法はなく、倦怠感が発現した場合は、まず十分に鑑別、評価したうえで、投与量を減量、もしくは投与スケジュールを変更することが最良の対策である。以下にあげる経験的な治療法があるが、これまでに倦怠感を対象とした臨床試験は少なく、いまだ十分な検討はなされて

いない。パロキセチン（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）⁶⁾、メチルフェニデート⁷⁾などは、がん患者の倦怠感を緩和したとの報告がある。副腎皮質ステロイドは、終末期のがん患者の倦怠感に対して最も使用されている薬剤であるが、臨床試験において十分な実証が得られていない⁸⁾。プロゲステロンは食欲増進作用が知られており、終末期がん患者にも使用される⁹⁾。

今後、倦怠感に対する明確な評価方法、治療法の確立が望まれる。

文献

- 1) 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG 版, Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) : [http : //www.jcog.jp/SHIRYOU/fra_ma_guidetop.htm](http://www.jcog.jp/SHIRYOU/fra_ma_guidetop.htm). 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG), 2004
- 2) Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT *et al* : Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer* 10 : 389-398, 2002
- 3) Hofman M, Morrow GR, Roscoe JA *et al* : Cancer patients' expectations of experiencing treatment-related side effects : a University of Rochester Cancer Center--Community Clinical Oncology Program study of 938 patients from community practices. *Cancer* 101 : 851-857, 2004
- 4) Quesada JR, Talpaz M, Rios A *et al* : Clinical toxicity of interferons in cancer patients : a review. *J Clin Oncol* 4 : 234-243, 1986
- 5) Inoue A, Yamada Y, Matsumura Y *et al* : Randomized study of dexamethasone treatment for delayed emesis, anorexia and fatigue induced by irinotecan. *Support Care Cancer* 11 : 528-532, 2003
- 6) Ninan PT, Hassman HA, Glass SJ *et al* : Adjunctive modafinil at initiation of treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor enhances the degree and onset of therapeutic effects in patients with major depressive disorder and fatigue. *J Clin Psychiatry* 65 : 414-420, 2004
- 7) Sarhill N, Walsh D, Nelson KA *et al* : Methylphenidate for fatigue in advanced cancer : a prospective open-label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care* 18 : 187-192, 2001
- 8) Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M : Effect of methylprednisolone

lone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients : a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25 : 1817-1821, 1989

- 9) Simons JP, Aaronson NK, Vansteenkiste JF *et al* : Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer : a placebo-controlled multicenter study. *J Clin Oncol* 14 : 1077-1084, 1996

消化器がん 化学療法

編集 市倉 隆

2006

 日本メディカルセンター

第4章

大腸癌に対する化学療法

はじめに

切除不能・再発大腸癌に対する有効薬剤は永らく5-fluorouracil (5-FU) に限られており、最近まで5-FU/leucovorin (LV) 療法が標準治療と認識され、その生存期間中央値 (median survival time ; MST) は12カ月前後であった。その後、irinotecan (CPT-11) やoxaliplatin (L-OHP) の登場により、これらの薬剤と5-FU/LVとの多剤併用療法が開発された結果、最近では20カ月を超えるMSTが報告されている。また、uracil/tegafur (UFT)/LV, capecitabine (ゼローダ®), S-1 (ティーエスワン®) などの経口フッ化ピリミジン薬剤やbevacizumab, cetuximabなどの分子標的治療薬の登場により新たな治療戦略が検討されている。

本稿では切除不能・再発大腸癌に対する全身化学療法について欧米および本邦での現状について概説する。

I. 切除不能・再発大腸癌の化学療法の役割

切除不能・再発大腸癌に対する抗癌剤による化学療法の意義を明らかにするため、BSC (best supportive care) を対照としたランダム化比較試験 (RCT) が行われた。対照のMSTが5カ月に対し、5-FU/LV/cisplatinのそれは11カ月で化学療法の有用

性が示されたり。またBSCを対照においたRCTのうち個々の患者データが利用可能であった七つの試験を対象としたメタアナリシスの報告もある。これによれば化学療法はBSCに比べて35% (95%信頼区間：24～44%)の死亡リスクの減少をもたらし、MSTは3.7カ月の延長が認められている。これらのエビデンスを基に切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法は意義あるものと評価されている。

Ⅱ. 切除不能・再発大腸癌に対する抗癌剤治療

以下に切除不能・再発大腸癌に対するkey drugについて薬剤別に臨床試験の結果の変遷について述べる。また、主要なRCTの結果を表にまとめた。

1. 5-fluorouracil (5-FU)

切除不能・再発大腸癌に対しては、CPT-11の登場まで5-FU以外に有効な薬剤は少なく、その投与方法の工夫やbiochemical modulationの概念を利用し、5-FUの効果増強を目的とした併用化学療法が開発され、多数の臨床試験が行われてきた。5-FU/LV療法もその一つであり、1980年代より世界的に標準治療法として用いられてきた。5-FU/LV療法は5-FU単剤投与とのRCTのメタアナリシスにおいて、奏効率のみならずMSTにおいてもやや優れていることが報告されている²⁾。

1) 欧米での5-FU/LV療法

5-FU/LV療法における5-FUの投与方法には米国で開発されたMayo法、RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 法などの急速静注 (bolus) 法、欧州で開発されたde Gramont法 (LV5FU2法)、simplified LV5FU2法 (sLV5FU2法)、AIO法などの5-FUの持続静注 (infusional) 法がある。de Gramont法とMayo法、AIO法とMayo法のRCTにおいて、MSTには差を認めないものの、無増悪生存期間 (progression free survival ;

表 最近の切除不能・転移性大腸癌に対するおもな第Ⅲ相試験

レジメン	奏効率 (%)	無増悪期間 中央値(月)	生存期間 中央値(月)	文献 番号
5-FU/LV (Mayo法)	21	4.3	12.6	6)
IFL (0038試験)	39	7.0	14.8	
5-FU/LV (de Gramont/AIO)	31	4.4	14.1	7)
5-FU/LV (de Gramont/AIO) +CPT-11 (V303試験)	49	6.7	17.4	
FOLFOX 4	45	8.7	19.5	12)
IFL	31	6.9	14.8	
IROX (N9741試験)	34	6.5	17.4	
FOLFIRI→FOLFOX 6	56	8.5	21.5	13)
FOLFOX 6→FOLFIRI (GERCOR試験)	54	8.0	20.6	
IFL+placido	34.8	6.2	15.6	17)
IFL+Bevacizumab	44.8	10.6	20.3	
CPT-11	10.8	1.5	6.9	15)
CPT-11+Cetuximab (二次治療) (BOND試験)	22.9	4.1	8.6	

PFS) は持続静注法である de Gramont 法, AIO 法が優れていた³⁾. 消化器毒性や好中球減少などの有害事象においても de Gramont 法, AIO 法が低かったことより, 急速静注法より持続静注法は優れた治療法であると認識されている. 最近では, 後述する CPT-11 や L-OHP などとの併用療法における 5-FU/LV の投与方法も急速静脈法から持続静注法へと移行してきている. しかし, 持続静注法は持続静注用のデバイスの埋め込みや携帯型注入ポンプが必要なこと, あるいはカテーテル関連の合併症などの欠点を有している.

2) 本邦での 5-FU/LV 療法

本邦での 5-FU/LV 療法は LV の光学異性体で生物活性を有する 1 体のみを成分とした 1-LV が承認されている. 世界に比べ開

Day	1	8	15	22	29	36	43	50
1-LV (250mg/m ² · 2hr · div)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	休薬	休薬
5-FU (600mg/m ² · iv bolus)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	休薬	休薬

図1 5-FU/LV療法
(投与例は p.294 参照)

発が遅れ、1999年に臨床使用可能となった。本邦で最初に承認された用法は急速静注法のRPMI法（1-LV：250mg/m²，5-FU：600mg/m²，週1回，6週投与2週休薬）であり（図1），2005年によくde Gramont法，AIO法，などの持続静注法が承認されたが，本邦における臨床試験は皆無の状態である。

2. Irinotecan (CPT-11)

CPT-11は1980年代に本邦で開発されたDNA修復酵素であるtopoisomerase-Iの阻害剤である。第I相試験における用量制限毒性は下痢，骨髄毒性であった。1993年に転移性大腸癌に対する第II相試験が行われ，27%の奏効率が報告されている。欧米での追試でも同等な効果が示された。その後，欧州にて5-FUに抵抗性となった転移性・再発大腸癌を対象としてCPT-11とBSCおよびCPT-11とbest estimated 5-FU-based chemotherapyを比較した二つのRCTが行われ，CPT-11群において有意な生存期間の延長が認められ^{4),5)} 二次治療の標準治療として用いられるようになった。

その後，一次治療としての意義が検討され，欧州よりDouillardらがAIO法またはde Gramont法をベースとしたinfusional 5-FU/LV + CPT-11併用療法のRCT⁶⁾を行い（V303試験），米国でもSaltzらがbolus 5-FU/LV + CPT-11（IFL法）とのRCTを行い（0038試験）⁷⁾，奏効率，PFS，MSTすべてにおいて3剤併用療法が優れていたことより，標準治療の一つとなった。IFL法に関してはその後の北米における二つの臨床試験（N9741，

C89803) においてCTP-11/5-FU/LVの3剤併用療法の間解析にて早期死亡例が多いことが指摘され、初回投与量やスケジュールの変更がなされている。欧米でのCPT-11 + 5-FU/LVの各種レジメンについては図2に示す。

本邦ではCTP-11 + 5-FU/LVの3剤併用療法のI/II相試験がいくつか報告されているのみである。

3. Oxaliplatin (L-OHP)

L-OHPは本邦で開発された oxalate と diaminocyclohexane (DACH) 基を有する新たな白金錯体系抗癌剤である。L-OHP単剤の効果と安全性が検討され、既治療例では約10%、初回治療例では約20%の奏効率が示され、本剤の大腸癌に対する有効性が確認されている。用量制限毒性は末梢神経障害で蓄積性が認められる。その後、欧州において1990年代の半ばに相乗効果を有する5-FU/LVとの併用療法(FOLFOX法)が開発された。現在までに、FOLFOX法はさまざまな用法、用量が検討されFOLFOX 1~7までが報告されている(図3)^{8)~10)}。

1) FOLFOX 4

de Gramontらは切除不能・再発大腸癌に対する一次治療としてLV5FU2 + L-OHP併用療法(FOLFOX 4)とLV5FU2療法のRCT(EFC2962試験)を行った⁸⁾。主要評価項目であるPFSがFOLFOX 4群で優れていた(中央値: 9.0カ月 vs 6.2カ月, $p = 0.0003$)が、MSTに有意差は認められなかった。欧州ではこれらの結果から1999年にL-OHPが一次治療薬として承認された。Rothenbergらは米国におけるIFL法治療抵抗性例を対象としたLV5FU2法 vs FOLFOX 4法 vs L-OHP単剤の比較試験を実施した¹¹⁾。その結果、FOLFOX 4群がLV5FU2群に比べて奏効率およびPFSにおいて有意に優れていた。この結果によって欧米でFOLFOX 4は2002年にCPT-11 + 5-FU/LV治療抵抗例に対する2次治療として承認された。

Goldbergらは、一次治療としてFOLFOX 4法 vs IFL法 vs L-