

## V 結 論

膵癌の診断時に56%の症例において膵癌に伴う上部消化管病変が認められた。

膵癌を示唆する上部消化管内視鏡所見として、胃のみの静脈瘤、胃上部領域後壁の壁外圧迫や直接浸潤、十二指腸下行脚内側の異常所見が重要であると考えられた。

### 文 献

1. 小林迪夫, 熊谷義也, 鈴木博昭ほか. IV内視鏡検査. 門脈圧亢進症取扱い規約第1版. 日本門脈圧亢進症食道静脈瘤学会編, 金原出版株式会社, 東京, 1996; 58-71.
2. TNM Classification of Malignant Tumours. UICC International Union Against Cancer Sixth Edition. eds L. H. Sobin, Ch. Wittekind, A JOHN WILEY AND SONS, INC., 2002; 93-6.
3. Cubilla A, Fitzgerald PJ. Pancreas cancer. I. Duct adenocarcinoma. A clinical-pathologic study of 380 patients. *Pathol Annu* 1978; 13: 241-89.
4. 神沢輝実, 伊沢友明, 屠 聿揚ほか. 剖検例における膵管癌進展様式の検討. 癌の臨床 1994; 40: 402-6.
5. 神沢輝実, 伊沢友明, 屠 聿揚ほか. 膵癌症例の上部・下部消化管内視鏡検査所見. 消化器内視鏡の進歩

1993; 43: 120-2.

6. 中島俊之, 西谷篤史, 柿沼 徹ほか. 膵癌例における上部消化管内視鏡所見の検討. 消化器内視鏡の進歩 1995; 47: 90-3.

7. 高木忠之, 入澤篤志, 小原勝敏ほか. 膵疾患に伴う胃食道静脈瘤の内視鏡的検討. *Gastroenterol Endosc* 2004; 46: 1333-9.

8. 原 雅文, 池田知純, 牧野孝史ほか. 胃静脈瘤を認めた膵臓癌の3例. 消化器内視鏡の進歩 1982; 20: 344-7.

9. 石崎雅浩, 棚田 稔, 栗田 啓ほか. 脾静脈閉塞による門脈圧上昇のため胃静脈瘤破裂を来した膵尾部癌の1例. 手術 2001; 55: 1861-4.

10. Smith TA, Brand EJ. Pancreatic cancer presenting as bleeding gastric varices. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 444-7.

11. Mullan FJ, McKelvey ST. Pancreatic carcinoma presenting as bleeding from segmental gastric varices: pitfalls in diagnosis. *Postgrad Med J* 1990; 66: 401-3.

12. Lee P, Sutherland D, Feller ER. Massive gastrointestinal bleeding as the initial manifestation of pancreatic carcinoma. *Int J Pancreatol* 1994; 15: 223-7.

13. 和田豊人, 川崎仁司, 鳴海俊治ほか. 結腸浸潤による下血を主訴にした膵癌の1例. 腹部救急診療の進歩 1993; 13: 95-7.

論文受付 平成16年8月30日

同 受理 平成17年1月19日

## UPPER GASTROINTESTINAL LESIONS IN PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER

Takeshi KAJIWARA, Junichirou NASU, Shoji HIRASAKI, Tomohiro NISHINA, Junrou KATAOKA, Satoshi HIDAKA, Toshikazu MORIWAKI, Eiji TSUBOUCHI, Yuusuke YAMAUCHI, Toshikazu MASUMOTO, Masahito TANIMIZU AND Ichinosuke HYODO

*Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center.*

Abnormal findings in the upper gastrointestinal tract are often observed in patients with pancreatic cancer. We retrospectively reviewed the abnormal findings in 77 patients who were performed upper gastrointestinal endoscopy at the time of the diagnosis of pancreatic cancer during the last five years. Fifty-six percent of the patients had upper gastrointestinal lesions caused by pancreatic cancer. Seven patients (9%) had lesions in the esophagus, 23 (30%) in the stomach, and 19 (25%) in the duodenum. In cancers of the tail of the pancreas, the prevalence of abnormal findings was 88%. Specific findings caused by pancreatic cancer were varices only in the stomach, extrinsic compressions or direct invasions to the posterior wall of the upper third of the stomach, and lesions in the descending part of the duodenum. If these findings were observed by upper gastrointestinal endoscopy, it is important to consider the presence of pancreatic cancer.

## 特集I

## 残胃癌の特徴と発生機序

# 早期胃癌における遠位胃 切除術は残胃癌の危険因子か\*

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\*\*\*

**Key Words :** early gastric cancer, remnant stomach, distal gastrectomy, endoscopic mucosal resection, gastric remnant cancer

## はじめに

近年の消化管内視鏡技術の進歩により胃癌手術症例における早期胃癌の占める割合は増加傾向にあり<sup>1)</sup>, 日常臨床において術後胃の内視鏡検査を行う機会が増している. 一方でプロトンポンプ阻害剤や*Helicobacter pylori*菌の除菌療法の登場により, 消化性潰瘍などの良性疾患に対する手術は劇的に減少した. 従来, 残胃の癌は良性疾患術後に発生するものを指すことが多かった. 残胃の癌は多くが進行病期で発見され, 系統的なリンパ節郭清の難しさや隣接臓器の合併切除が必要な症例があることなどから, 予後は悪いとされる. 残胃の癌はしばしば吻合部の近くにできることから, 発生要因として, 胆汁や膵液を含む十二指腸液の逆流がいわれている. しかし, 胃癌術後の残胃の癌は吻合部から離れた部位に発生し, 初発癌からの間隔が短いとされている<sup>2)</sup>.

一方, 機能温存を目指した縮小手術の試みは各癌種で行われている. 胃癌でも適応病変を限つ

て局所切除・幽門保存幽門側胃切除術pylorus preserving gastrectomy(以下, PPG)・内視鏡的胃粘膜切除術endoscopic mucosal resection(以下, EMR)などが行われている. これらはいずれも幽門機能が温存される術式である. 今回われわれは遠位胃切除術という幽門機能の廃絶が異時性多発胃癌のリスクを増しているかを検証するために, 当院で早期胃癌に対し遠位胃切除術を行った症例と, EMRをはじめとする幽門機能が温存される縮小手術を行った症例をretrospectiveに比較した.

## 対象と方法

1987年10月~2003年3月の期間に当院で胃の中部3分の1領域(以下, M領域)ないし下部3分の1領域(以下, L領域)に発生した分化型早期胃癌に対する初回治療として, 外科的胃部分切除術ないしEMRを施行し, その後12か月以上残胃の内視鏡的経過観察を行った患者477症例を対象とした(図1). 当院では1987年からEMRを行っている. 対象症例を遠位胃切除術を受けた群(幽門切除群)と, 局所切除術・幽門保存幽門側胃切除術・EMRといった幽門を温存する手技で治療された群(幽門保存群)に分けて, 治療後のU領域の異時性多発癌の発生頻度とその臨床像を比較検討し

\* Risk of distal gastrectomy for gastric remnant cancer.

\*\* Junichirou NASU, M.D., Tomohiro NISHINA, M.D., Junro KATAOKA, M.D., Eiji TSUBOUCHI, M.D., Takeshi KAJIWARA, M.D., Toshikazu MORIWAKI, M.D., Satoshi IMAMINE, M.D. & Masahito TANIMIZU, M.D.: 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター消化器内科〔〒790-0007 松山市堀之内13〕; Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama 790-0007, JAPAN

\*\*\* Isao NOZAKI, M.D. & Akira KURITA, M.D.: 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター消化器外科

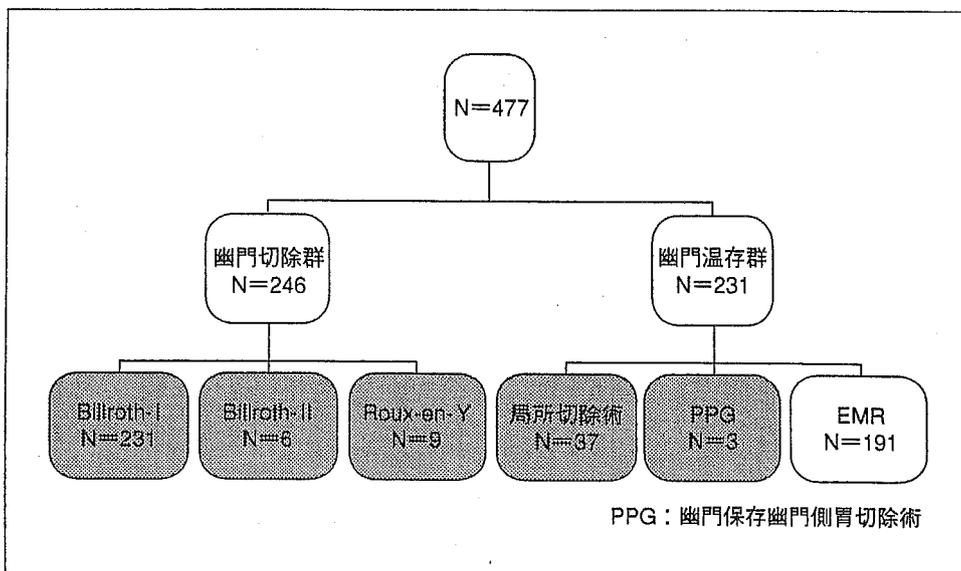


図1 胃中部および下部に発生した分化型早期胃癌患者477症例の内訳

表1 早期胃癌幽門切除群と幽門保存群の患者背景

因子	幽門切除群 (N=246)	幽門保存群 (N=231)	P
診断時年齢(歳)			ns
中央値	66	67	
範囲	35-84	41-94	
性			ns
男	195(79%)	167(72%)	
女	51(21%)	64(28%)	
病変部位			ns
中部(M)	123(50%)	112(48%)	
下部(L)	123(50%)	119(52%)	
病変大きさ			<0.001
≤20mm	109(44%)	201(87%)	
>20mm	137(56%)	30(13%)	
病変肉眼型			0.004
隆起型 (0I, 0IIa)	53(22%)	77(33%)	
陥凹型 (0IIb, 0IIc)	193(78%)	154(67%)	
病変深達度			<0.001
粘膜(m)	134(54%)	215(93%)	
粘膜下層(sm)	112(46%)	16(7%)	
内視鏡観察期間(月)			<0.001
中央値	61.5	39	
範囲	12-192	12-157	

ns ; not significant

た。両群の背景胃粘膜を統一するため、初発癌は分化型癌のみとし未分化型癌を除いた。残胃の癌は胃癌取り扱い規約では「初回手術時の病変、切除範囲、再建法など問わず、再発癌の可能性のある症例も含めて、胃切除後の残胃に発生したと考えられる胃癌」と記載されている<sup>3)</sup>。今回の検討では、初発癌の非治癒切除に基づく明らかな再発癌は除

き、初発癌の診断から1年以内に発見された胃癌は同時性多発癌として除外した。残ったものを異時性多発癌として検討した。病変の性状は胃癌取り扱い規約<sup>3)</sup>に従って分類した。

統計学的解析は $\chi^2$ 検定, Mann-Whitney検定, Log-rank検定を用いて行い,  $P < 0.05$ を有意差ありとした。

表2 早期胃癌初発病変とU領域の異時性多発癌の臨床像

## A. 幽門切除群

患者	性	初発病変(M・L領域)				発生間隔 (月)	異時性多発病変(U領域)			
		年齢	肉眼型	深達度	治療法		肉眼型	組織型	深達度	治療法
1	男	71	0IIc	m	遠位胃切除術 (Billroth I)	30	0IIc	分化型	(m)	レーザー焼却
2	男	74	0IIc 2病変	m	遠位胃切除術 (Roux-en-Y)	31	0IIa	分化型	m	EMR
3	男	64	0IIc	m	遠位胃切除術 (Billroth I)	37	0IIc	分化型	sm1	EMR
4	男	64	0IIc 4病変	sm	遠位胃切除術 (Billroth I)	46	0IIc	分化型	m	EMR
5	男	65	0IIc	sm	遠位胃切除術 (Billroth I)	64	0IIc	分化型	m	EMR
6	男	70	0IIc	sm	遠位胃切除術 (Billroth I)	77	0IIc	分化型	m	EMR
7	男	54	0IIc	sm	遠位胃切除術 (Billroth I)	90	4	未分化型	se	残胃全摘

## B. 幽門保存群

患者	性	初発病変(M・L領域)				発生間隔 (月)	異時性多発病変(U領域)			
		年齢	肉眼型	深達度	治療法		肉眼型	組織型	深達度	治療法
8	男	60	0IIc	m	EMR	16	0IIa	分化型	m	EMR
9	男	68	0IIc	m	EMR	28	0I	分化型	m	EMR
10	男	76	0I	sm1	局所切除	35	0IIa	分化型	sm1	EMR
11	男	63	0IIc	m	EMR	38	0IIc	分化型	m	EMR
12	男	74	0IIa	m	EMR	41	0IIa+IIc	分化型	sm2	EMR

## 結 果

## 1. 患者背景

幽門切除群は246例、幽門保存群は231例であった(図1)。観察期間中央値は幽門切除群で61.5か月(12~192か月)、幽門保存群で39か月(12~157か月)であった。両群で年齢・性に有意差は認めなかったが、当然の結果として幽門切除群で病変が大きく、深達度が粘膜下層のものが多かった(表1)。

## 2. 異時性多発癌の発生率

幽門切除群において異時性多発癌は2.8%(7例/246例)に発生した。初発癌診断から異時性多発癌診断までの発生間隔中央値は幽門切除群で46か月(30~90か月)であった。異時性多発癌は、7例中6例が吻合部から離れた分化型の早期胃癌であり内視鏡的に治療された(m癌5例、sm1癌1例)。初発癌から90か月後に未分化型癌を発見された1例は残胃全摘を行ったが、深達度seの4型胃癌であった。腹膜再発にて化学療法を施

行されたが、残胃全摘術後19か月後に死亡した。この患者はseの癌を発見される前、37か月間内視鏡検査を受けていなかった(表2)。

一方、幽門保存群において異時性多発癌は9.5%(22例/231例)に発生した。22例中、U領域の病変は5例であった(2.2%:5例/231例)。5例いずれも分化型腺癌であり、EMRが施行された。発生間隔中央値は35か月(16~41か月)であった。幽門切除群と比較して経過観察期間が短いにも関わらず、異時性多発癌診断までの発生間隔は短い傾向にあったが差は有意ではなかった。

また、U領域の異時性多発癌がみられた症例はすべて男性であった。

## 3. U領域の異時性多発癌の累積無発生率

U領域の異時性多発癌の5年累積無発生率は幽門切除群95.9%、幽門保存群96.3%であった。Log-rank検定で、両群の間に有意差はなかった(図2)。

## 考 察

今回のわれわれの検討で、幽門切除群・幽門

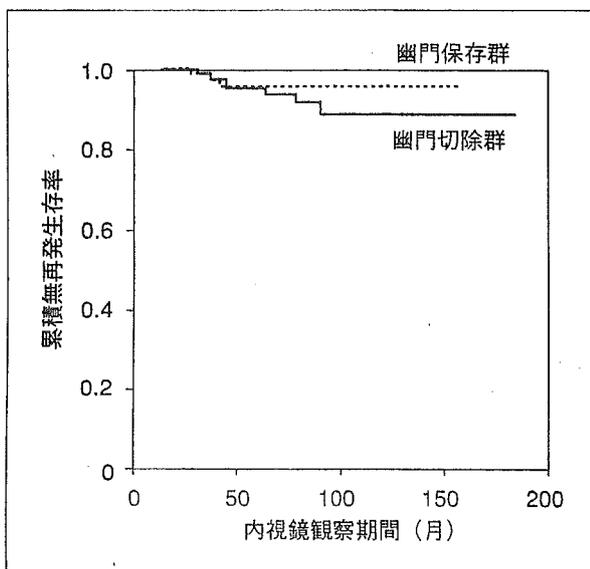


図2 早期胃癌幽門切除群と幽門保存群のU領域の異時性多発癌の累積無再発生率

保存群ともにU領域の異時性多発癌の5年累積発生率は約4%であった。よって、幽門の有無でU領域の異時性多発癌の発生に差はなかった。Hosokawaらの報告では5年累積発生率は2.4%とされている<sup>4)</sup>。

過去には、残胃の癌は良性疾患術後10年以上の経過を経て進行癌として発見されるものが多く、Billroth II法術後の吻合部に多いとされていた<sup>5)6)</sup>。進行した病期で発見されるのはサーベイランスによる影響が大きいと思われる。遠位胃切除術後の消化管の細菌叢の変化や、胆汁逆流が残胃内にN-ニトロソ化合物などの発癌物質を生成することが発癌の要因になると推測されてきた<sup>7)~9)</sup>。また、近年は*Helicobacter pylori*菌と胃十二指腸逆流の発癌における相乗作用がいわれている<sup>10)</sup>。遠位胃切除術という操作が胃の生理的状态を変化させていることは容易に推測できる。しかし、ヒトのデータからそれは証明されていない<sup>11)</sup>。一般人口と比較した良性疾患術後胃患者のコホート研究で、術後胃患者で発癌のリスクが高いという報告<sup>6)</sup>と低いという報告<sup>12)</sup>がある。

一方、縮小手術の最たるものであるEMRは主として粘膜に限局した分化型腺癌に対して行われる局所治療であり、その最大の利点は胃が温存されることである。EMR後の再発様式は、胃局所再発・胃異時性多発・転移性再発に分けられる。胃局所再発はITナイフに代表される新し

いデバイスの登場により劇的に減少している<sup>13)</sup>。また、2センチ以内の潰瘍を伴わない病変に代表される、リンパ節転移が統計学的にほとんどない病変<sup>14)</sup>を対象に治療すれば、転移性再発もほとんど発生しないと予想される。最後に残る胃異時性多発は、EMRが胃を温存する治療法であるがゆえに避けては通れない再発様式である。われわれは以前に、EMR後の異時性多発癌は、約半数が同じ胃の3分の1領域に発生することを報告した<sup>15)</sup>。これは主に幽門腺領域に発生する分化型腺癌では初発癌が発生した時点ですでに背景粘膜の発癌リスクが高まっているためと考えられる。

異時性多発癌の多くは上西ら<sup>16)</sup>が提唱している、いわゆる残胃潜在癌であると考えられる。異時性多発癌は初回病変発見時にすでに存在していた可能性が高いが、これを検証するのは困難である。分化型腺癌は未分化型に比べ同時性多発癌や術後の遺残微小癌が多いことは以前から報告されている<sup>17)18)</sup>。よって、遠位胃切除術はリスクが高い背景粘膜を除去することで、異時性多発癌のリスクを減少させているという考え方もある<sup>19)</sup>。未分化型癌が吻合部に発生した症例が1例存在したがこれは上西らのいう残胃新生癌に相当し、胆汁逆流が発生に関与した可能性がある。

遠位胃切除術の吻合操作は胆汁逆流により残存粘膜の発癌のリスクを増大させていることが予想されたが、今回の観察では否定的であった。しかし、10年以上の長期経過後には胆汁逆流による発癌機構が作用することが考えられるので、長期経過後のリスクについては今後も症例の集積が必要である。

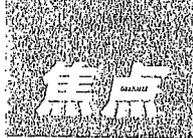
## おわりに

胃癌術後の残胃粘膜は、胃癌EMR後の胃粘膜と同程度の高い発癌リスクをもっている。残胃患者の中には術後数年すると定期的なサーベイランスから脱落する例もありうることから、残胃の発癌のリスクの啓蒙は今後の重要な課題である。また、効果的なサーベイランス方法の確立も急務であると考えられる。

## 文 献

- 1) Longo WE, Zucker KA, Zdon MJ, et al. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *Am Surg* 1989 ; 55 : 100-4.
- 2) Furukawa H, Iwanaga T, Hiratsuka M, et al. Gastric remnant cancer as a metachronous multiple lesion. *Br J Surg* 1993 ; 80 : 54-6.
- 3) 日本胃癌学会・編. 胃癌取扱い規約, 13版. 東京: 金原出版; 1999.
- 4) Hosokawa O, Kaizaki Y, Watanabe K, et al. Endoscopic surveillance for gastric remnant cancer after early cancer surgery. *Endoscopy* 2002 ; 34 : 469-73.
- 5) 近藤 建, 山内晶司, 佐々木隆一郎, ほか. 残胃癌の統計的および臨床病理学的研究; B-II 法残胃癌の癌発生リスクについて. *日消外会誌* 1991 ; 24 : 2105-12.
- 6) Lundegardh G, Adami HO, Helmick C, et al. Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 195-200.
- 7) Nishidoi H, Koga S, Kaibara N. Possible role of duodenogastric reflux on the development of remnant gastric carcinoma induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *J Natl Cancer Inst* 1984 ; 72 : 1431-5.
- 8) Domellof L, Reddy BS, Weisburger JH. Microflora and deconjugation of bile acids in alkaline reflux after partial gastrectomy. *Am J Surg* 1980 ; 140 : 291-5.
- 9) Kaminishi M, Shimizu N, Yamaguchi H, et al. Different carcinogenesis in the gastric remnant after gastrectomy for gastric cancer. *Cancer* 1996 ; 77 : 1646-53.
- 10) Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM, et al. Cell proliferation in the gastric corpus in *Helicobacter pylori* associated gastritis and after gastric resection. *Gut* 1995 ; 36 : 351-3.
- 11) Kondo K. Duodenogastric reflux and gastric stump carcinoma. *Gastric Cancer* 2002 ; 5 : 16-22.
- 12) Asano A, Mizuno S, Sasaki R, et al. The long-term prognosis of patients gastrectomized for benign gastroduodenal diseases. *Jpn J Cancer Res* 1987 ; 78 : 337-48.
- 13) Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer : technical feasibility, operation time and complications from a large cosecutive series. *Dig Endosc* 2005 ; 17 : 54-8.
- 14) Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer : estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000 ; 3 : 219-25.
- 15) Nasu J, Doi T, Endo H, et al. Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2005 ; 37 : 990-3.
- 16) 上西紀夫, 下山省二, 山口浩和, ほか. 「残胃癌」の分類と発生機序. *消化器外科* 1993 ; 16 ; 1253-65.
- 17) 谷光利昭, 稲田高男, 五十嵐誠治, ほか. 早期多発胃癌症例の検討からみた早期胃癌術後の残胃follow upの意義. *日消外会誌* 2000 ; 33 : 1450-4.
- 18) Honmyo U, Misumi A, Murakami A, et al. Clinicopathological analysis of synchronous multiple gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1989 ; 15 : 316-21.
- 19) Kosaka T, Miwa K, Yonemura Y, et al. A clinicopathologic study on multiple gastric cancers with special reference to distal gastrectomy. *Cancer* 1990 ; 65 : 2602-5.

\* \* \*



# がん患者の倦怠感に対する薬物療法

もりわきとしかず ひょうどういちのすけ  
森脇俊和\* 兵頭一之介\*\*

\*独立行政法人国立病院機構四国がんセンター内科 \*\*同・臨床研究部長

## はじめに

全身倦怠感とは、がんの様々な経過において多くの患者が経験することであり、かつQOLを大きく阻害する。がん性疼痛の場合と同様に、積極的な緩和が望まれている症状の一つである。がんに関連した倦怠感とは、ほかの症状に伴って2次的に発現することがあり、まずその原因をつきとめることが重要であるが、倦怠感の原因は必ずしも一つではない。様々な要因が重なっていることが多い<sup>1)</sup>ので、患者の情報をできる限り収集し、把握することが大切である。倦怠感の発症メカニズムはいまだ解明されておらず、その倦怠感を主目的とした薬物の臨床試験はほとんど行われていない。そのため、有用性が確立された薬物はないのが現状であり、病態の改善は難しい。

本稿では、貧血による倦怠感と、末期がん患者に多い悪液質による倦怠感の薬物治療について解説する。

## がん関連倦怠感の薬物治療

主な原因を表1に示す<sup>2)3)</sup>。主要因子としては、貧血、疼痛、悲観的感情、睡眠障害、甲状腺機能低下がある。その他の因子としては、薬物、主要臓器障害(うっ血性心不全、肺気腫、腎不全、アルツハイマー病など)、

表1 がんに関連した倦怠感の原因

主要因子	その他の因子
● 貧血	● 薬物
● 疼痛	● 主要臓器障害(うっ血性心不全、肺気腫、腎不全、アルツハイマー病など)
● 悲観的感情	● 低栄養
● 睡眠障害	● 無気力
● 甲状腺機能低下	終末期
	● がん悪液質

低栄養、無気力があげられる。末期がん患者の倦怠感には、がんそのものが原因となる悪液質によることが多い。原因に応じた治療薬の選択が重要である。

## 使用薬剤

### 1. エリスロポエチン

貧血は、がん関連倦怠感の原因の一つにあげられる。以前は、がんおよびがん化学療法後の貧血には輸血が効果的で、唯一の対処法であった。しかし、輸血は必ずしも安全ではない。非常にまれではあるが、過敏反応や感染症を引き起こす可能性がある<sup>4)</sup>ので、緊急時を除いてはなるべく避けたい治療法である。エリスロポエチンは、主として後期赤芽球前駆細胞に作用し、これを分化・増殖させ、赤血球産生を促進させる。主に腎臓で産生される糖タンパク質である<sup>5)</sup>。

1980年代後半に遺伝子組み換え型エリスロポエチン(エポエチンアルファ)が開発され、1990年代に臨床

## keywords

倦怠感 貧血 がん悪液質 エリスロポエチン  
副腎皮質ステロイド プロゲステロン製剤 精神刺激薬  
フェノバルビタール ミダゾラム

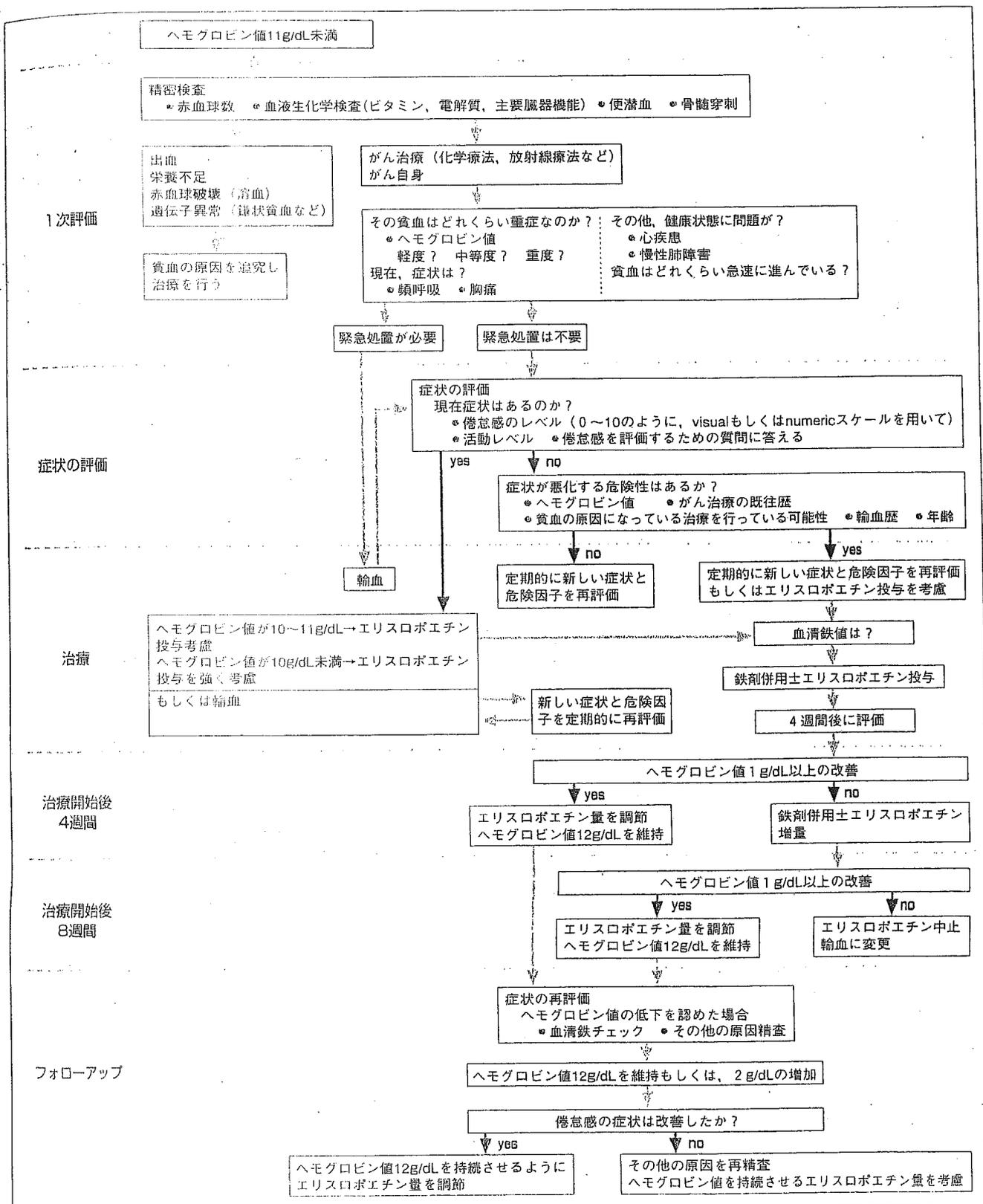


図 貧血治療のガイドライン

(Mock, V. et al.: NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue, Oncology (Huntingt), 14: 151-161, 2000. より引用改変)

導入された。しかし、わが国では透析中の腎性貧血および未熟児貧血にしか適応がない。このエポエチンアルファは、がんおよびがん化学療法後に伴う貧血に対して、輸血量の減少と倦怠感などの症状を有意に改善

させることが多数報告されており<sup>5)6)</sup>、欧米ではがん関連倦怠感と貧血の治療ガイドラインがつくられている<sup>2)</sup>。そのガイドラインのフローチャートを図に示した。

これによると、まずがん患者のヘモグロビン値が

表2 貧血の原因

- ① がん (血液腫瘍, 転移性腫瘍など)
- ② がん治療 (化学療法, 放射線療法)
- ③ 持続性の出血
- ④ 特異的なビタミン・電解質不足
- ⑤ 主要臓器機能不全 (心・肺・肝・腎機能など)
- ⑥ 赤血球の破壊 (溶血など)
- ⑦ 遺伝子疾患 (鎌状貧血など)
- ⑧ これら因子の組み合わせ

11g/dL未満であった場合に、貧血の原因を精査する(表2)。がんおよびがん治療による貧血であった場合、臨床所見と重症度を観察、診断し緊急性があるか判断する。緊急に貧血の改善が必要なときは、輸血を行い、緊急性がない場合に、倦怠感のレベル、活動性のレベルなど、質問表を用いて調査する。症状が強い場合に、エポエチンアルファ投与の適応となり、ヘモグロビン値が10g/dL未満であれば、積極的に投与を考える。症状が軽い場合、今後悪化することが懸念されるなら、新しい症状、危険因子の有無を定期的に評価していくか、もしくはエポエチンアルファの投与を行う。また血清鉄値も調べ、必要なら併用投与も考える。エポエチンアルファを投与した場合は、4週間後にヘモグロビン値が1g/dL以上改善しているか評価し、改善しているならヘモグロビン値が12g/dLを維持するようにエポエチンアルファの投与量を調節することを推奨している。がんおよびがん治療患者への適応が求められている薬剤である。

●処方例

- エポエチンアルファ(エスポー®)：1回、150～300U/kg、週3回皮下注入。

## 2. 副腎皮質ステロイド

ステロイドは、終末期の倦怠感に対してその使用が推奨されている薬剤である。しかし、その倦怠感に対する効果を目指した臨床研究は十分ではない。これまでに食欲不振および体重増加を目的としたデキサメタゾン、あるいはメチルプレドニゾンといった薬剤

による無作為臨床試験の結果がいくつか報告されている<sup>11,12</sup>が、その結果はまちまちである。このように、ステロイドは臨床的によく使用されている薬物でありながら、がん患者の倦怠感に対する有効性については十分には実証されていない。

終末期がん患者のステロイドの使用を考える時期は、全身状態が比較的保たれ、QOLを損なう症状として全身倦怠感、体重減少、食欲不振が出現する死亡前の数か月が最も良い治療開始時期と考えられる<sup>13</sup>。

ステロイドの使用時は、有害反応の出現に十分な注意が必要である。また、漠然と使用せず、その有用性が認められないと判断されるときは、速やかに漸減あるいは中止を図ることが重要である。

●処方例

- ベタメタゾン(リンデロン®)もしくはデキサメタゾン(デカドロン®)：1日1回2～4mg。
- プレドニゾン(プレドニン®)：1日1回15～30mg。7日間使用し、効果がなければ中止する。

## 3. プロゲステロン製剤

もともとは月経異常の治療や流産の予防、ホルモン感受性がんの補助療法に用いられる薬物である。本剤による食欲増進作用は、副作用とみられていた。近年、その食欲増進作用が末期がん患者の食欲不振に有効であることが報告され<sup>14</sup>、代謝の改善による直接効果や、その食欲増進による間接効果として倦怠感緩和効果が期待されている。わが国では、乳がんや子宮体がんの治療薬である酢酸メドロキシプロゲステロンで代用できるが、がん悪液質に対しての保険適用は認められていない。

●処方例

- 酢酸メドロキシプロゲステロン(ヒスロンH®)：1回100～200mg、1日3回。

## 4. 精神刺激薬

精神刺激薬のがん患者の倦怠感への効果を実証した

報告はない。メチルフェニデートは、わが国ではうつ状態やナルコレプシーに認可されている精神刺激薬である。モルヒネを持続的に使用しているがん患者に対して使用したところ、眠気の改善とともに倦怠感も改善したという報告がある<sup>14)</sup>。しかし、逆に焦燥感やイライラ感が強くなることもあるので注意を要する。ペモリンも同様にうつ状態やナルコレプシーに認可されている精神刺激薬であり、有効であったという二重盲検下試験の報告もある<sup>15)</sup>。

#### ●処方例

- メチルフェニデート(リタリン<sup>®</sup>)：1回10～20mg、1日1～2回(朝・昼)。

### 5. フェノバルビタール, ミダゾラム

死亡前数日に出現する倦怠感、「身の置き所がないようなつらさ」や「体の位置が定まらないようなだるさ」というように表現されることが多い。このような緩和困難な倦怠感が著明に増強し持続する場合は、症状緩和のため鎮静が必要になる。conscious sedation(呼びかけには開眼し、簡単な応答もできるが、すぐ入眠できるようなレベル)を目標に使用される<sup>16)</sup>。

#### ●処方例

- フェノバルビタール(フェノバル<sup>®</sup>)：1日120～240mg、持続皮下注入。
- ミダゾラム(ドルミカム<sup>®</sup>)：1日10～30mg、持続皮下注入。

## おわりに

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、様々な原因が関与していると考えられる。今後の研究として、倦怠感に関する病態の解明、倦怠感の緩和治療の臨床的検討が望まれる。医療従事者は、患者と十分なコミュニケーションを図りながら状態を把握し、薬物治療に限らず個々に合った治療を積極的に行っていくことが重要である。

#### 参考文献

- 1) Morrow, G., et al. : Fatigue associated with cancer and its treatment, *Support Care Cancer*, 10 : 389-398, 2002.
- 2) Mock, V., et al. : NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue, *Oncology (Huntingt)*, 14 : 151-161, 2000.
- 3) Puccio, M., et al. : The cancer cachexia syndrome, *Semin Oncol*, 24 : 277-287, 1997.
- 4) 浦部昌夫 : エリスロポエチンとその作用機序, 診断と治療, 78 : 241-244, 1990.
- 5) Rizzo, J., et al. : Use of epoetin in patients with cancer ; evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology, *J Clin Oncol*, 20 : 4083-4107, 2002.
- 6) Turner, R., et al. : Epoetin alfa in cancer patients ; evidence-based guidelines, *J Pain Symptom Manage*, 22 : 954-965, 2001.
- 7) Moertel, C., et al. : Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer, *Cancer*, 33 : 1607-1609, 1974.
- 8) Bruera, E., et al. : Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients ; a prospective randomized double-blind study, *Cancer Treat Rep*, 69 : 751-754, 1985.
- 9) Della Cuna G., et al. : Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients ; a placebo-controlled, multicenter study, *Eur J Cancer Clin Oncol*, 25 : 1817-1821, 1989.
- 10) Popiela, T., et al. : Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients, *Eur J Cancer Clin Oncol*, 25 : 1823-1829, 1989.
- 11) 池永昌之・他 : 緩和医療における全身倦怠感と食欲不振に対するステロイドの有効性と副作用, *ターミナルケア*, 7 : 162-168, 1997.
- 12) Bruera, E. : Pharmacological treatment of cachexia ; any progress ?, *Support Care Cancer*, 6 : 109-113, 1998.
- 13) Bruera, E., et al. : Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain, *Pain*, 48 : 163-166, 1992.
- 14) Weinschenker, B., et al. : A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis, *Neurology*, 42 : 1468-1471, 1992.
- 15) 茅根義和・他 : 末期がん患者における少量フェノバルビタールの持続皮下注入によるconscious sedation, 死の臨床, 22 : 76-80, 1999.

## 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

小原 弘之・本家 好文

## I. 緒 言

近年がん進行期にさまざまな苦痛症状が出現し、その一部は治療抵抗性で難治となり、標準的な緩和治療のみで緩和されない症状になることが明らかになっている<sup>1), 2)</sup>。現在疼痛の治療は WHO が提唱する疼痛ラダーに沿って行うのが標準治療とされている<sup>3)</sup>。しかし神経因性疼痛はオピオイドに対する効果が不十分で、鎮痛補助薬などを組み合わせて治療することが推奨されているが、難治性になることも多い<sup>4)</sup>。さらにがん進行期には身体症状だけでなく精神症状を合併することが多いことが先行研究から明らかになっており、疼痛との関連性が指摘されている<sup>5), 6)</sup>。

今回われわれは、難治性疼痛から過活動型せん妄を発症し、せん妄の治療を強化することで症状が軽減して良好な QOL (quality of life) を維持することができた進行食道がんの症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

## II. 症 例

症 例：52 歳，女性。

主 訴：背部痛，嚥下困難，嘔気。

現病歴：X 年 3 月に嚥下困難を自覚し耳鼻科的な精査を受けたが、異常は指摘されなかった。同年 6 月頃より右肩甲骨下，前胸部に鈍痛を自覚し，7 月当院消化器科に入院した。胸部 CT・上部消化管内視鏡検査の結果から進行期食道がん，胸椎浸潤，肺転移で臨床病期 IVB 期と診断された。疼痛に対してモルヒネの坐薬が開始になり，シスプラチン・フルオロウラシルを用いた放射線化学療法と同時に併用療法が行われた。しかし嘔気が強く化学療法は中止になり，モルヒネはフェンタニルパッチに変更して，短期間に増量し 1 回貼付量は 25 mg になったが，嘔気は持続した。また体動時の痛みもコントロール不良で当科に紹介され転科転棟になった。

入院時所見：身長 154 cm，体重 53 kg，血圧 124/72 mmHg，脈拍数 72/分であった。意識レベルは清明で，両側頸部にリンパ節を触知した。嚥下は一切不可能で絶えず唾液や喀痰を口腔外に喀出していた。痛みは，背上部正中に鈍痛，殴打痛があり，体動時には右肩甲骨下から腋窩，右側胸部にかけて電撃痛を認めた。痛

みの程度は Numerical Rating Scale (NRS) で 1 日の平均が 8/10 で，最大時は 10/10 であった。下肢は両側の大腿，下腿の廃用性の筋萎縮を認め，介助なしではトイレ歩行が困難であり，10 分以上の座位保持は不可能であった。血算・一般生化学検査では ALP 936 IU/L で高値となり，腫瘍マーカーは CEA 3.4 ng/ml，SCC 3.7 ng/ml，CYFRA 3.9 ng/ml に上昇していた。

胸部 CT では，上部食道にある腫瘍が 4 cm にわたってほぼ内腔が完全閉塞した形で存在し，気管は右上方に圧排されて，気管への浸潤も疑われた。また腫瘍は胸椎 (Th2, 3) に直接浸潤し，椎体が融解していた。肺野条件では，複数の小結節影を認め，食道がんの肺転移と診断した (図 1)。

入院後経過：入院後経過を図 2 に示す。入院時から嚥下困難があったため，消化器科にて高カロリー輸液が持続的に投与されていたが，喀痰の排出が多かったために，減量して投与した。胸椎浸潤部を含む領域に行っていた放射線照射および化学療法は途中で中止になった。モルヒネをフェンタニルパッチに変更増量し転棟後には非ステロイド性消炎鎮痛剤の注射剤であるフルビプロフェンを定期投与にし，さらにステロイドを少量併用したが効果は僅かで痛みの NRS の 1 日平均の評価では 6/10 で最大時は 10/10 の状態が続いた。転棟後第 11 病日の午後激痛の訴えの後に不穏状態となった。数日前から注意力の低下を伴う意識障害を認め，また「部屋に知らない人が立っている」，臥床静止した状態で「足がすべるから何とかして」など幻覚妄想様症状も認め，DSM-IV (米国精神医学会神経障害分類診断基準第 4 版) の診断基準に従って，過活動型せん妄と診断した。

ハロペリドール 5 mg 静注を行い，フルニトラゼラム 4 mg 点滴静注を行うが不穏が続き，塩酸クロロプロマジン 12.5 mg 点滴静注後に不穏が落ち着き，2 時間の睡眠後にはせん妄が軽減した。以後本例では，塩酸クロロプロマジン 12.5 mg を定期投与し，フルビプロフェン 1 回 50 mg を疼痛時に追加投与した。さらに疼

Hiroyuki Kohara, Yoshifumi Honke: A case of esophageal cancer with refractory pain and delirium. Department of Palliative Care, Hiroshima Prefectural Hiroshima Hospital.  
県立広島病院緩和ケア科

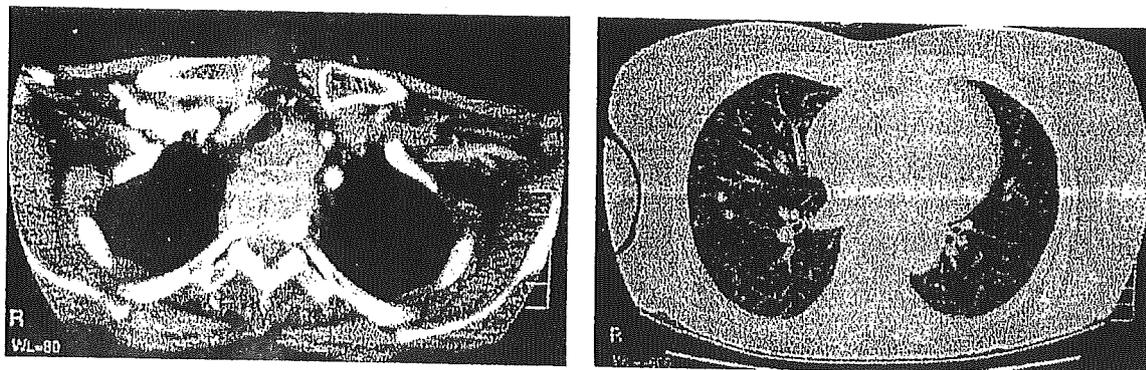


図1 胸部 CT

左：縦隔条件では上部食道の腔がほぼ完全閉塞して腫瘍を認め、胸椎に直接浸潤して骨が破壊されている。さらに気管は右前方に圧排されている。  
 右：肺野条件では右肺有意に小結節影を複数認める。

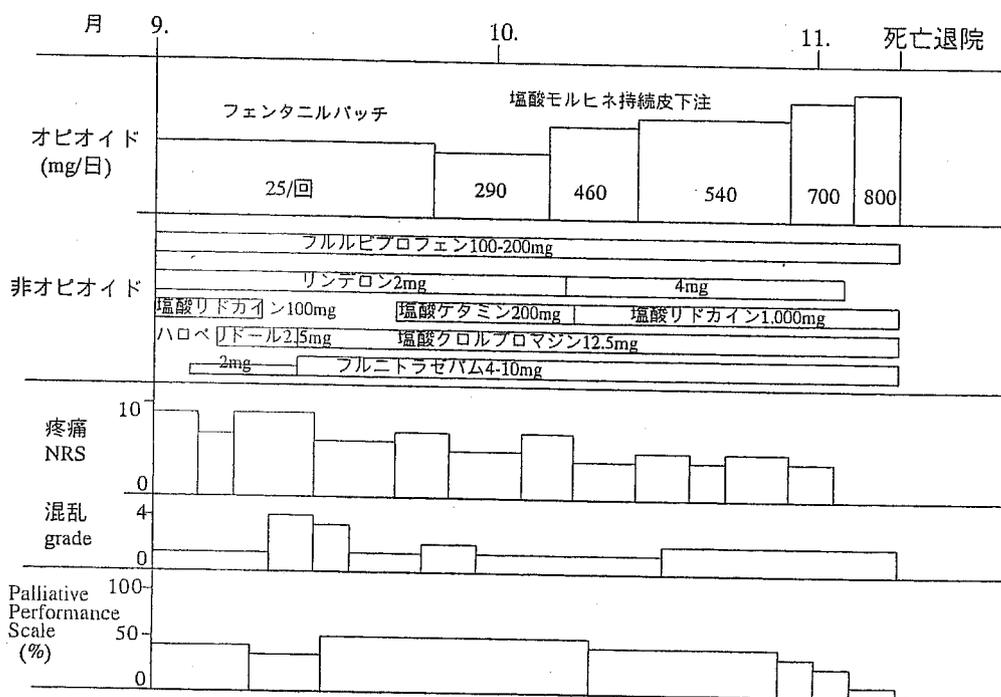


図2 臨床経過

痛が増強して不穏状態になりかけた時にはフルニトラゼパムを浅く間歇的に鎮静剤として点滴投与した。2～3時間の睡眠後には、疼痛や嘔気が治まっていることが多く、経過中本人から処置を希望する場面も何回も認めた。

向精神病薬・抗不安薬を用いてから本人の痛みの自覚は相対的に減少し、フルルビプロフェンの追加投与で痛みのコントロールが困難になってからは、フェンタニルパッチを塩酸モルヒネ持続皮下注に変更し、疼痛増強時にはモルヒネを追加投与した。臨死期にはモルヒネの使用量は経口量換算で1,600 mg/日が必要であった。さらに鎮痛補助薬として塩酸ケタミンや塩酸リドカインを追加投与したが、体動痛は持続し独力で

の体位変換は困難であった。神経ブロックは、全身状態が不良で予測された予後が限られていたため、適応にならなかった。軽度のせん妄はその後も持続したが、対応可能な範囲内で、深い持続鎮静を行った死亡退院の2日前まで、活動性や意識レベルは比較的保たれた。

### III. 考 察

せん妄はがん進行期に高頻度で出現する症状であり、その頻度は医療機関に入院した時点で26～44%に、予後数日の終末期には80%を越えると報告されている<sup>7) - 10)</sup>。さらにせん妄の10～30%には終末期鎮静が必要になることが先行研究から明らかになっている<sup>11), 12)</sup>。緩和ケア病棟では、せん妄の約50%は適切

な治療を行うことで改善するとされ、改善が期待できるせん妄の原因は、薬剤と脱水、高カルシウム血症とされている<sup>13)</sup>。

本例では、電解質異常、肝機能異常、血糖値の異常や感染症の悪化は認めなかった。頭部 CT は施行しておらず原因の特定が困難であるが、入院後の薬剤投与歴から、薬剤が誘因になった可能性が高い。特に睡眠剤として用いたフルニトラゼパム、難治性疼痛の治療として使用したステロイド、フェンタニルなどの関与が疑われた。Tuma R らは<sup>14)</sup>、過活動型せん妄の原因として肝不全、オピオイド、コルチコステロイドが関連することを報告しており、本例の因果関係を支持する結果といえる。

せん妄の治療は、原因治療と対症療法が並行して行われるが、原因が除去されない場合はせん妄が改善しないため、可能な範囲で原因治療を行うことが優先されるべきである。その一方で森田らは緩和ケアが対象となる症例では、モルヒネや神経因性疼痛の治療薬として抗うつ剤や抗てんかん薬を使用することが多く、薬剤が原因と考えられるせん妄での薬剤の変更が困難な場合があることを報告している<sup>15)</sup>。本例では、薬剤の関与が疑われたため、減量もしくは中止を検討したが、モルヒネではなくフェンタニルの投与であったこと、睡眠剤を常用して夜間睡眠確保の希望が強かったこと、難治性の電撃痛が入院後も持続したため、鎮痛補助薬として使用したステロイドを継続して使用し、結果的には薬剤の変更ではなくせん妄に対する薬物療法が中心となった。

せん妄の薬物療法は向精神病薬であるハロペリドールが第一選択になることが多い<sup>16)</sup>。本例では、せん妄が発症する前に制吐剤としてハロペリドールを使用しており、発症時にも使用したが効果不十分で、より鎮静作用の強力な塩酸クロルプロマジンを使用した。本例はハロペリドールの投与量が少ないために、効果が不十分であった可能性があるが、興奮の強いタイプのせん妄に対しては、レボメプロマジンや塩酸クロルプロマジンが推奨されており、本例においても強力な鎮静効果を期待して薬剤を選択した<sup>17)</sup>。

またハロペリドールに反応しないタイプのせん妄には、ロラゼパムのようなベンゾジアゼピン系の薬剤の使用が必要になることが報告されている<sup>18)</sup>。本例では、フルニトラゼパムを追加投与し、以後重度の疼痛から不穏状態になる場合に、臨時で少量追加投与して症状の緩和に努めた。本例では予後は週単位以上と考えられ、終末期の深い持続的鎮静にならないように細心の注意を払った。ある程度長期間使用する可能性があったため、薬剤の耐性の問題が指摘されているミダゾラ

ムではなく、半減期の長いフルニトラゼパムを選択した<sup>19)</sup>。

また非薬物的な対応として、看護ケアを中心に家族にケアへの参加を促し、静かで明るい部屋で写真やカレンダー、時計などを患者本人になじみのある日用品を意識して配置するように心掛けた。また医療者は優しい声かけやタッチングを行うようにして、室温や照明なども本人の希望を優先しながら、時間経過が意識できるように配慮した。さらに家族に対しては、せん妄が単なる「脳の機能障害」であり、必ずしも死が目前に迫っているわけではなく、身体的な条件によって普段は認識できることがわかりにくくなっている状態であること、状態に変動があること、家族の協力が必要であることなどを説明した。

本例では薬物療法と非薬物療法を組み合わせを行い、また疼痛が増強してからはフェンタニルパッチをモルヒネの持続皮下注に変更して疼痛治療を強化し、疼痛の訴えは減少した。せん妄も経過中軽度の症状は出現したが、強い不穏としては出現せず、フルニトラゼパムを臨時で少量追加投与することで対応可能であった。本例は全身状態の悪化から倦怠感と気道狭窄による呼吸困難が増強して終末期せん妄が再燃し、2日間の持続的な深い鎮静を行った後に永眠された。

今回の症例では、せん妄の治療効果は医療者の評価であり、患者本人の苦痛に対する治療効果や QOL を直接評価していないため、実際の治療効果は不確定な部分がある。しかしせん妄の治療を強化したことで痛みの訴えが減少し、痛みが軽度の際は笑顔が多く見られるようになり、家族や面会者と歓談する時間が数時間確保できるようになり、せん妄に対する治療は奏効したと考えられた。本例は嚥下不可能な状態であり、投与する薬剤の選択が限られたため、疼痛が難治で治療抵抗性になり、せん妄による不穏の程度も強かったが、ある程度の症状緩和は達成することができたといえる。今後は痛みの治療を含めて、難治性の症状に対する有効な治療法の開発と評価方法の検討が必要と考えられた。

#### IV. 結 語

難治性の疼痛とせん妄の関連が疑われた進行食道がんの 1 例を経験した。疼痛治療や睡眠確保で使用した薬剤がせん妄の原因と考えられたが、せん妄に対する治療を強化した結果、疼痛の訴えも減少して良好な QOL を維持することが可能であった。

なお、本論文の要旨は、第 6 回日本死の臨床研究会中国四国支部研究会 (高知) において発表した。

文 献

- 1) Sykes N, Thorns A: Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making. *Arch Intern Med* 163: 341-344, 2003.
- 2) Kohara H, Ueoka H et al: Sedation for terminally ill patients with cancer with uncontrollable physical distress. *J Palliat Med* 8: 20-25, 2005.
- 3) Jadad AR, Browman GP: The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 274: 1870-1873, 1995.
- 4) Portenoy RK: Adjuvant analgesic agents. *Hematol Oncol Clin North Am* 10: 103-119, 1996.
- 5) Chochinov HM, Wilson KG et al: Desire for death in the terminally ill. *Am J Psychiatry* 152: 1185-1191, 1995.
- 6) Lawlor PG: The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer: a critical literature appraisal. *Cancer* 94: 1836-1853, 2002.
- 7) Minagawa H, Uchitomi Y et al: Psychiatric morbidity in terminally ill cancer patients. A prospective study. *Cancer* 78: 1131-1137, 1996.
- 8) Cobb JL, Glantz MJ et al: Delirium in patients with cancer at the end of life. *Cancer Pract* 8: 172-177, 2000.
- 9) Lawlor PG, Gagnon B et al: Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 160: 786-794, 2000.
- 10) Sarhill N, Walsh D et al: Assessment of delirium in advanced cancer: the use of the bedside confusion scale. *Am J Hosp Palliat Care* 18: 335-341, 2001.
- 11) Bruera E, Miller L et al: Cognitive failure in patients with terminal cancer: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 7: 192-195, 1992.
- 12) Morita T, Tei Y et al: Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 22: 997-1006, 2001.
- 13) Gagnon P, Allard P et al: Delirium in terminal cancer: a prospective study using daily screening, early diagnosis, and continuous monitoring. *J Pain Symptom Manage* 19: 412-426, 2000.
- 14) Tuma R, DeAngelis LM et al: Altered mental status in patients with cancer. *Arch Neurol* 57: 1727-1731, 2000.
- 15) 森田達也, 井上 聡ら: 終末期せん妄の緩和ケア. *精神医学* 38: 355-361, 1996.
- 16) Mazzocato C, Stiefel F et al: Psychopharmacology in supportive care of cancer: a review for the clinician: II. Neuroleptics. *Support Care Cancer* 8: 89-97, 2000.
- 17) Centeno C, Sanz A et al: Delirium in advanced cancer patients. *Palliat Med* 18: 184-194, 2004.
- 18) Breitwart W: Diagnosis and management of delirium in terminally ill. In Bruera E, Portenoy R eds. *Topics in palliative care. Volume 5*. New York: Oxford University Press; 2001, p.303-321.
- 19) Morita T, Tei Y et al: Correlation of the dose of midazolam for symptom control with administration periods: the possibility of tolerance. *J Pain Symptom Manage* 25: 369-375, 2003.

(受付 2005-6-10)

特集 大腸がん患者の治療方針

6. 化学療法の実際とポイント

3) セカンドライン・サードラインの選択基準

森脇俊和\*<sup>1)</sup>・兵頭一之介\*<sup>2)</sup>

\*独立行政法人国立病院機構四国がんセンター <sup>1)</sup>内科 <sup>2)</sup>臨床研究部長  
<sup>2)</sup>(現・筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系消化器内科教授)

View Points !

- ▶二次治療以降も含めた全経過中にフルオロウラシル (5-FU), ホリナートカルシウム (LV, ロイコボリン®), レボホリナートカルシウム (L-LV, アイソボリン®), オキサリプラチン (L-OHP, エルプラット®), 塩酸イリノテカン (CPT-11, カンプト注®, トポテシン注®) の3剤を用いることが延命につながる。
- ▶転移性結腸・直腸がん患者の場合, performance status (PS) 2以上で best supportive care (BSC) も考慮する。

セカンドライン以降の治療成績(表1)

●5-FU 抵抗性の転移性結腸・直腸がん症例に対する CPT-11 vs. BSC および CPT-11 vs. infusional 5-FU の第III相試験が行われ, CPT-11群でいずれも有意な生存期間の延長が認められた<sup>1,2)</sup>。

●5-FU/LVおよびL-OHP + infusional 5-FU/LV (FOLFOX) が無効になった転移性結腸・直腸がん症例に対する CPT-11 + infusional 5-FU/LV (FOLFIRI) 療法の第II相試験が行われ, 奏効率は6%であったが, stable disease が61%, 生存期間中央値(MST)は10.7ヵ月と良好な成績であった<sup>3)</sup>。

表1 セカンドライン以降の主な治療成績

著者	試験	前治療	セカンドラインもしくはサードライン				全生存期間中央値(月)
			治療法	奏効率(%)	無増悪期間中央値(月)	生存期間中央値(月)	
Fougier(1998)	Phase III	5-FU	CPT-11	—	4.2	10.8	—
			infusional 5-FU	—	2.9	8.5	—
Cunningham(1998)	Phase III	5-FU	CPT-11	—	—	9.2	—
			BSC	—	—	6.5	—
Andre(1999)	Phase II	5-FU/LV, FOLFOX4	FOLFIRI	6	4.5	10.7	—
Tournigand(2004)	Phase III	FOLFIRI FOLFOX 6	FOLFOX6	15	4.2	—	21.5
			FOLFIRI	4	2.5	—	20.6
Nishina(2004)	Retrospective	5-FU	CPT-11(±MMC)	11	—	12	—
Pitot(2005)	Phase III	5-FU	CPT-11	15	4	14.7	—
		5-FU	FOLFOX4	27	5.2	13.5	—

\* : 有意差あり

CPT-11: irinotecan  
 BSC: best supportive care  
 MMC: mitomycin C

5-FU/LV: 5-fluorouracil + folinate calcium  
 FOLFOX: oxaliplatin + infusional 5-FU + folinate calcium  
 FOLFIRI: irinotecan+infusional 5-FU + folinate calcium

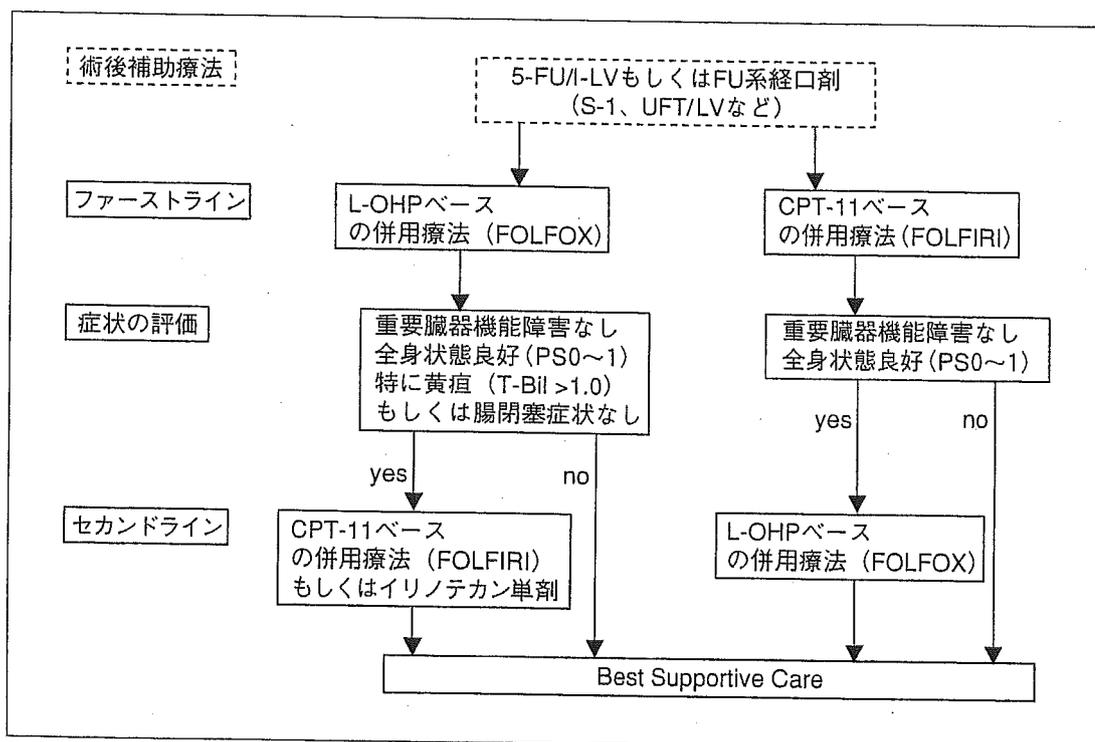


図1 セカンドライン以降の化学療法

- 転移性結腸・直腸がん症例に対する FOLFOX と FOLFIRI のクロスオーバーデザインの第Ⅲ相試験が行われ、セカンドラインでは FOLFIRI 群に比べ、FOLFOX 群の無増悪期間中央値が4.2ヵ月と有意に延長していたが、全生存期間には有意差がなかった<sup>4)</sup>。
- 5-FU 抵抗性の転移性結腸・直腸がん症例に対する本邦の CPT-11単剤の成績は奏効率11%、MST 12ヵ月と実臨床でも有用性が示唆されている<sup>5)</sup>。
- 5-FU 抵抗性の転移性結腸・直腸がん症例に対するセカンドラインにおける CPT-11 と FOLFOX のクロスオーバーデザインの第Ⅲ相試験が行われ、生存期間には有意差は認めなかったが、奏効率、有害事象頻度においては末梢神経毒性を除き、CPT-11群に比べ、FOLFOX 群が有意に良好な成績であった<sup>6)</sup>。
- 本邦ではようやく2005年4月よりファーストラインで FOLFIRI または、FOLFOX の標準治療が可能となった。未だ本邦のま

まった成績はない。

- これまでにセカンドライン以降のティーエスワン<sup>®</sup> (S-1)、ユーエフティ<sup>®</sup> (UFT)/LV 療法の有用性に関する報告はない。

### セカンドライン以降の化学療法はこう進める (図1)

- 全治療経過のなかで CPT-11, L-OHP, 5-FU/LV の3剤を用いることで、生存期間が延長することが報告されている<sup>7)</sup>。
- ファーストラインが FOLFOX の場合は、CPT-11ベースの併用療法 (FOLFIRI) か CPT-11単剤による治療がセカンドラインとなる。
- ファーストラインが CPT-11ベースの併用療法 (FOLFIRI) の場合は FOLFOX がセカンドラインとなる。
- 5-FU/LV または、S-1 または、UFT/LV 療法の補助化学療法中または終了後6ヵ月以内の再発の場合は、FU系薬剤は効果が乏しいと考えられる。次治療は Pitot ら<sup>8)</sup> (表

1) の試験成績が参考となる。

- 現段階では基本的には5-FU/LV, CPT-11, L-OHP の3剤使用後のサードラインの治療はなく, BSCとなる。

### ■ こんなとき、どうするか？

- PS 3 以上の場合：化学療法は困難であるため, BSC とする。
- PS 2 の場合：化学療法は困難なことも多く, BSC も選択肢のひとつである。患者が強く希望する場合は, 十分なインフォームドコンセントのもとで治療を行う。ただし, 70~80%の減量投与から開始するなどの工夫が必要である。
- 高齢者(主に75歳以上)：高血圧, 糖尿病, 脳・心血管障害などの合併症を有する症例も多く, より安全性の高い治療が望ましい。Infusional 5-FU/LV, S-1 もしくは UFT/LV の投与が実施されることが多いが, これまでにこの対象群のセカンドライン以降での有用なデータは乏しい。
- 血清総ビリルビン値上昇症例 (>1.0mg/dL), 腹膜播種による便通異常を有する症例：CPT-11による重篤な副作用が出現しやすいので慎重に適応を考慮する<sup>8)</sup>。
- 前化学療法による骨髄機能低下症例：原則として化学療法は行えない。十分な回復を待って治療を開始する。または減量投与も考慮する。

### ■ このように考えて治療をすすめる

- セカンドラインまでは積極的な治療を行うことが望ましいが, 常に患者の状態 (PS, 検査データ, 転移部位など) を把握し, 適切な画像評価, 安全性評価を行うことが重要である。著効例では, 治癒を目指した切除手術も念頭に置き, 効果の不十分な症例

では, BSC への移行のタイミングを常に意識することが大切である。

- セカンドラインにおいても主軸は FOLFOX, FOLFIRI の3剤併用療法である。患者によっては, CPT-11単剤治療や経口薬剤による治療も選択肢となる。

### 文 献

- 1) Rougier P et al: Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352: 1407-1412 (1998)
- 2) Cunningham D et al: Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352: 1413-1418 (1998)
- 3) Andre T et al: CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 35: 1343-1347 (1999)
- 4) Tournigand C et al: FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22: 229-237 (2004)
- 5) Nishina T et al: Clinical study of irinotecan therapy in patients with fluoropyrimidine-resistant advanced colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 31: 1361-1364 (2004)
- 6) Pitot HC et al: A randomized phase III equivalence trial of irinotecan (CPT-11) versus oxaliplatin/5-fluorouracil (5FU) /leucovorin (FOLFOX 4) in patients (pts) with advanced colorectal cancer (CRC) previously treated with 5FU. *Pro Am Soci Clin Oncol* 23: #3506 (2005)
- 7) Grothey A et al: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22: 1209-1214 (2004)
- 8) Raymond E et al: Dosage adjustment and pharmacokinetic profile of irinotecan in cancer patients with hepatic dysfunction. *J Clin Oncol* 20: 4303-4312 (2002)
- 9) カンプト注<sup>®</sup>, トポテシン注<sup>®</sup>添付文書

LETTER TO THE EDITOR

Ichinosuke Hyodo

## Timing of significant adverse events is essential information during early development of new drugs

Received: June 17, 2005 / Accepted: July 5, 2005

### To the Editor

I read with great interest the report by Saeki et al.<sup>1</sup> about the phase I study of continuous capecitabine administration in Japanese cancer patients. I would like to point out some relevant details that were not included in this report.

The authors determined the maximum tolerated dose (MTD) to be 1255 mg/m<sup>2</sup> twice daily for 6 weeks and suggested a recommended dose (RD) that was lower, 828 mg/m<sup>2</sup>, twice daily, for the phase II study. However, the administration period recommended for the phase II trial was 3 weeks, not 6 weeks. No data were provided that clearly supported the authors' conclusion regarding shortened length of treatment. In terms of toxicity in the phase I trial, grade 2 skin toxicity and grade 3 hyperbilirubinemia were reported in only two of the six patients in the cohort given the RD. Why did not the authors conclude that the RD of continuous capecitabine for phase II study should be 828 mg/m<sup>2</sup> twice daily for 6 weeks? If we accept intermittent administration of capecitabine as the authors recommended, a higher dose could be adopted for future study. Minimum treatment duration at the MTD level appears to be 32 days (see Table 2 of the Saeki report). We can conjecture that the onset of dose-limiting toxicity (DLT) was on this day or later. If so, would it be possible to study an RD of 1255 mg/m<sup>2</sup> twice daily for 2 weeks with a 1-week rest? It would be helpful for readers to be given specifics about the day during capecitabine administration when severe adverse events occurred, especially for patients at the levels of MTD and RD. These crucial data are lacking.

Although hemorrhagic gastric ulcer as a DLT is generally rare with this class of anticancer agents, details of this toxicity are not described in the report. Information on

whether the affected patient had a past history of peptic gastric ulcer or any treatment-related mucositis and/or diarrhea would be valuable for selection of patients and management of toxicities in future trials.

I would also like to make sure that concentration of doxifluridine were measured in plasma, not in tumor cells, as was described in the abstract. Careful wording is needed to avoid confusion.

Finally, it is somewhat curious that there is no comparison of the results of this Japanese study with those in a preceding preliminary study with the same study design that was conducted in the United States.<sup>2</sup> Toxicity profiles, as well as MTD and RD, differ for the two studies.

If the points I addressed here are clarified by an authors' reply, it would be helpful for future capecitabine trials.

Ichinosuke Hyodo

### References

1. Saeki T, Takashima S, Terashima M, et al (2005) A Japanese phase I study of continuous oral capecitabine in patients with malignant solid tumors. *Int J Clin Oncol* 10:51–57
2. Budman DR, Meropol NJ, Reigner B, et al (1998) Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. *J Clin Oncol* 16:1795–1802

### In reply

#### Recommended administration period for a phase II study of capecitabine in patients with advanced/metastatic breast carcinoma

In this phase I study, we designed continuous administration of capecitabine, because our standard treatment of oral 5-FU was given daily. However, new trends of chemotherapeutic regimens are shifting to evaluate the efficacy and tolerability in a cycle. In addition, the incidence of grade 3 hand-foot syndrome (HFS) frequently occurred after 4

I. Hyodo (✉)  
University of Tsukuba, Division of Gastroenterology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba 305-8575, Japan  
Tel. +81-29-853-3019; Fax +81-29-853-3218  
e-mail: ihyodo@md.tsukuba.ac.jp

*Original Article*

# Artificial Hydration Therapy, Laboratory Findings, and Fluid Balance in Terminally Ill Patients with Abdominal Malignancies

Tatsuya Morita, MD, Ichinosuke Hyodo, MD, Taisuke Yoshimi, MD, Masayuki Ikenaga, MD, Yoichiro Tamura, MD, Akitaka Yoshizawa, MD, Akira Shimada, MD, PhD, Tatsuo Akechi, MD, PhD, Mitsunori Miyashita, RN, MHLthSc, and Isamu Adachi, MD, for the Japan Palliative Oncology Study Group  
*Department of Palliative and Supportive Care, Palliative Care Team and Seirei Hospice (T.M.), Seirei Mikatahara General Hospital, Hamamatsu; Department of Gastroenterology (I.H.), National Shikoku Cancer Center Hospital, Ehime; Department of Internal Medicine (T.Y.), Dozono Medical House (T.Y.), Kagoshima; Hospice (M.I.), Yodogawa Christian Hospital, Osaka; Department of Surgery (Y.T.), Kasumigaura National Hospital, Ibaragi; Department of Internal Medicine (A.Y.), Kanamecho Hospital, Tokyo; Department of Palliative Medicine (A.S.), Tohoku University Hospital, Miyagi; Psycho-Oncology Division (T.A.), National Cancer Center Research Institute East, Chiba; Psychiatry Division (T.A.), National Cancer Center Hospital East, Chiba; Department of Adult Nursing/Terminal and Long-Term Care Nursing (M.M.), The University of Tokyo, Tokyo; and Department of Palliative Medicine (I.A.), Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan*

---

**Abstract**

To explore the association between hydration volume and laboratory findings, and between calculated fluid balance and changes in clinical signs of dehydration and fluid retention in terminally ill cancer patients, a secondary analysis of a large multicenter, prospective, observational study was performed. The study enrolled 125 abdominal cancer patients who received laboratory examinations in the last week before death. Patients were classified into two groups: the hydration group ( $n = 44$ ), who received 1 L or more of artificial hydration per day both 1 and 3 weeks before death, and the nonhydration group ( $n = 81$ ). The mean albumin level 1 week before death was significantly lower in the hydration group than in the nonhydration group, and the interaction between hydration group and decrease in the albumin level was statistically significant after adjusting multiple covariates (from  $2.8 \pm 0.68$  mg/dL 3 weeks before death to  $2.4 \pm 0.56$  mg/dL 24 hours before death in the hydration group vs. a decrease of  $2.8 \pm 0.53$  to  $2.6 \pm 0.45$  mg/dL in the nonhydration group,  $P = 0.015$ ). There was no significant difference between the groups in the mean blood urea nitrogen/creatinine, sodium, or potassium levels 1 week before death. Among 53 patients who had oral fluid intake of less than 500 mL/day throughout the last 3 weeks and completed a fluid balance study, the median of calculated fluid balance was  $-400$  mL/day 3 weeks before death,  $-521$  mL/day 1 week before death, and  $-421$  mL/day 24 hours before

---

Address reprint requests to: Tatsuya Morita, MD, Department of Palliative and Supportive Care, Palliative Care Team and Seirei Hospice, Seirei Mikatahara General Hospital, 3453 Mikatahara-cho,

Hamamatsu, Shizuoka 433-8558, Japan. E-mail: tmorita@sis.seirei.or.jp

Accepted for publication: June 23, 2005.

*death. Calculated fluid balances did not significantly differ between the patients with deterioration of dehydration signs, edema, ascites, and pleural effusion during the final 3 weeks and those without. These data suggest that active artificial hydration might result in hypoalbuminemia, with no clear beneficial effects on normalizing blood urea nitrogen/creatinine, sodium, or potassium levels. Fluid balance did not significantly correlate with changes in dehydration—and fluid retention—signs. Calculated fluid balance is not an appropriate alternative to direct monitoring of patient symptoms. More studies are needed to determine the clinical efficacy of artificial hydration for terminally ill cancer patients.* J Pain Symptom Manage 2006;31:130–139. © 2006 U.S. Cancer Pain Relief Committee. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

### Key Words

*Palliative care, dehydration, water depletion, rehydration, neoplasm*

## Introduction

The dehydration–rehydration problem is one of the most important issues in the recent literature on end-of-life care.<sup>1</sup> Although the primary focus of medical treatment should be placed on patient comfort in the late stages of cancer, an empirical survey revealed that laboratory findings still comprise an important factor when physicians determine the indications for artificial hydration therapy.<sup>2</sup> Therefore, it seems important to clarify the effects of artificial hydration therapy on laboratory data in terminally ill cancer patients. Existing empirical studies have suggested that blood urea nitrogen (BUN) and creatinine levels tend to be higher in patients who do not receive artificial hydration therapy than in patients who receive artificial hydration, but that mean sodium and potassium levels are essentially normal even when artificial hydration therapy is not performed.<sup>3–6</sup> However, these studies were single institution studies, and, to our best knowledge, there are no multicenter prospective studies to explore the association between hydration practice and laboratory findings in terminally ill cancer patients. Moreover, while a fluid balance study is a classical method for monitoring the treatment effects of intravenous hydration therapy,<sup>7–9</sup> no studies have been reported about its usefulness in palliative care settings.

The primary aims of this study were thus to explore the association between (1) hydration volume and laboratory findings and (2) calculated fluid balance and the changes in clinical signs of dehydration and fluid retention during the last 3 weeks of life in terminally ill cancer patients.

## Methods

This was a secondary analysis of data collected during a multicenter, prospective, observational study to investigate the associations between hydration volume and patient symptoms in the last 3 weeks of life in terminally ill patients.<sup>10,11</sup> The participants were consecutive, terminally ill cancer patients treated in 14 oncology units, 19 palliative care units, and 4 home-based palliative care programs in Japan. Patients were considered potential participants if they met the following inclusion criteria: (1) older than 20 years; (2) life expectancy estimated by a physician to be 3 months or less; and (3) incurable malignancy of lung or abdominal origin (excluding hepatic malignancies). Exclusion criteria were (1) liver cirrhosis, renal failure, nephritis syndrome, protein-losing enteropathy, intra-abdominal shunt for ascites, hypercalcemia, endocrine disorders, and vital organ complications unrelated to underlying malignancies; (2) surgical, radiological, or oncological treatments in the 3 weeks prior to study inclusion; (3) existing communication difficulty; and (4) the use of artificial enteral nutrition. Patients were enrolled from August 2002 to February 2003, and followed up until March 2003.

To explore the association between hydration volume and the laboratory findings in the final week of life, we analyzed data for patients who received laboratory examinations during the last week. Laboratory examinations were performed for clinical purposes, and we investigated potential sampling bias by comparing the backgrounds of the patients who did and did not