

真ん中に分類されている漢方、鍼灸、ビタミン、ミネラルに関しては、両者共に使います。特に、漢方などは、医薬品として厚生労働省が承認している薬剤がたくさんあり、保険適用が得られている療法もたくさんございます。以上のように定義に関しては混沌としておりますが、通常簡単に言いますと、西洋医学以外の医学体系であるというふうに考えていただければ結構です。

II. 世界と日本の代替医療の現状

1. 世界の状況

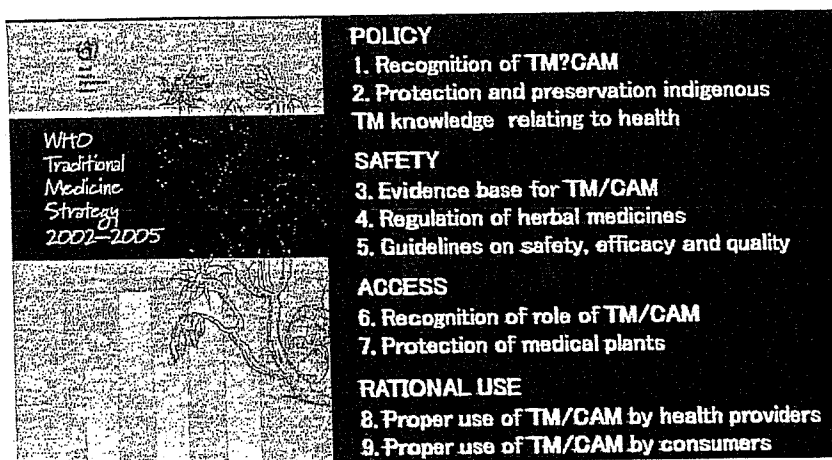
代替医療が現在どのようになっているかというお話ですが、まず世界的には、WHOが2002年から2005年の四年間で、トラディショナル・メディスン・ストラテジー (traditional medicine strategy) というパンフレットを作成しております。その期間にたくさんの研究がなされていますが、これが一番今の世界の状況を知るには役に立つパンフレットです。中身は英語ですが、インターネットでWorld Health Organization, WHO Policy and Strategy on Traditional Medicine の Web Site の一つを入力していただいたら、WHOのトラディショナル・メディスン・サイトに移ります。そこで、70~80ページ、もっとあるかもしれませんが、A4判で非常にごつい本になってしまうくらいのボリュームがあるストラテジーがダウンロードできます。これは、タダ

でダウンロードできますので、是非ダウンロードされると、今の伝統医学というものが世界的にはどういう状況になっているかがよくわかります。

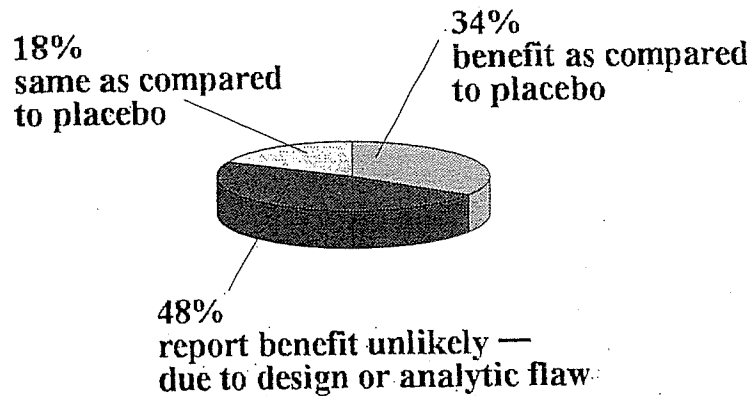
そこから取ったスライドですが、これは上の方のブルーのラインがいわゆる発展途上国です。多くはアフリカですね。それから緑のところがいわゆる先進国の欧米諸国です。代替医療は、上のブルーのところでは主流の医学になっております。要するに、西洋医学が受けられない国々が、今なお世界中にはたくさんございます。インドもその一つであり、つまり病気になるとどこに行くかという病院ではなくて民間療法あるいは伝統医学の先生の所へ行くということになります。

この主流医学になっている代替医療を受ける比率は、やはりエチオピアなどでは90%の方が西洋医学ではなく、通常の伝統医学をお受けになっています。ところが、先進国のカナダ、オーストラリア、フランス、アメリカ、ベルギーでは、主流医学を受けながら同時に代替医療を併用したことのある方の割合は、30~70%ぐらいありますので、結局、先進国においてもその利用率は、三人に一人から三人に二人ということになります。

先ほどお見せしたWHOのパンフレットによると、ハーブの売り上げが非常に最近伸びております。ハーブというものの効果はどうかということで、いままである文献を詳しく調べて、簡単な円グラフでサマリーを作っております。



Evidence of efficacy for some herbal medicines



プラシーボ、偽薬と比べて明らかに何らかのメリットがハーブで認められたという結果は34%、そして、別に48%有効であるというふうにレポートはされてはいるが、これは試験のデザインや分析の方法に誤りがあるというふうに判断されています。また、プラセボと何ら変わりなかったということで、約二割ぐらいの文献に関しては、全くネガティブな結果が得られたということです。ここから言えることは、約三分の一ぐらいは有用性を示すような論文があるということです。ただ、三分の二ぐらいはその有効性は疑わしいということです。これは最後の方でまた少しふれますが、いわゆる代替医療の評価という点においては、いまわれわれが用いている西洋医学的な手法で評価すると、その一部しか有効性を証明できないという表れの一つであります。

2. 世界のがん医療における代替療法

今日のテーマであるがんではどうかということですが、まず海外の調査を調べてみますと、ノルウェー、中国、オーストラリア、米国、イスラエルにおいて、がんの患者さん数百名を調べて、どのぐらいの代替医療の利用率があつたかということ報告しています。一国だけは45%ですが、その他はすべて50%を超えるほど、非常に高率な利用率であつたということです。

注目いただきたいのは、医師への相談率です。

患者さんへのいろんなアンケートの結果、代替医療を非常に高率に利用しているということがわかったのですが、それを医師に相談しているかどうかということです。ノルウェーのレポートでは、約四割の方は相談しておりますが、六割の方は相談していません。アメリカにおいては50%ですから、半数の方は相談して、半数は相談していません。これは、調査の内容によっていろいろありますので、医療にかかってない方が相談しないのは当然かもしれませんが、いわゆる代替医療というものを受けて、西洋医学といいますか通常の我々の医療にはかからない方も一部いるでしょうし、あるいはかかっていても主治医に話をしていないという方もいると考えられます。

3. 日本のがん医療における代替療法

我が国においては、これに関しては今までほとんど調査研究のデータがありませんでした。そこで、2001年度から厚生労働省のがん研究助成金という援助を受けて、わが国におけるがんの代替療法に関する研究班ができました。私は班長をさせていただいておりますが、班を構成している先生方の中には代替療法の専門家も何人かいらっしゃいます。そして、我が国の実態がわからないということで、大規模なアンケート調査をしました。これは、2001年の10月から2002年の3月にかけて、全国のがん・成人病センター協議会に加盟している施設と、全国

のホスピス・緩和ケア病棟連絡協議会A会員の施設、当時の88施設を対象に、入院、外来患者のアンケート調査を依頼しました。配布したアンケートは、無記名の自己記入式で、郵送で我々の施設へ返送していただくという形をとりました。

アンケートの結果は、今からお話いたします。得られた回答数は、3000を少し超える有効回答が得られました。大体この有効回答率が50%ぐらいになりますので、6000ぐらい送り、3000くらいの方からご協力をいただきました。その方々の背景は、平均年齢は60歳、性別は男女半々であります。宗教を持っているとお答えになった方は、二割でした。疾患については、消化器系のがんが23%と一番多く、その次に、乳がん、肺がん、婦人科のがん、と色々ながん種の方がお答えになっております。

この調査で興味があったことは、がんの診断後、人生観が変わったかどうかという質問です。この質問に対して、半数の方は人生観が変わり、約半数の方は変わらない、がんになる以前と同じだと答えておられます。人生観がどのように変わったかということについては、自己記入式でたくさん書いていただいておりますが、簡単に申しますと、やはり命の大切さを自覚するようになったということで、貴重な時間をどう使うかということがたくさん記入されておりました。それから、もう一つの質問は、現在の医療に対する不満があるかどうかということで、これはちょっと直接的な問いはよろしくないかもしれませんが、現在の医療は自分の望んでいるものと一致しているかどうかをお聞きしました。そうすると、約六割の方は自分の望んでいた通りと答えておられました。この患者さん方の中には、もちろん手術をして治ったような方もいますし、さまざまな方がいらっしゃいますが、治癒が望めるような方にももちろん一致しているというお答えが多く、思わないという方は5%でした。わからないという方が34%でした。こ

れは、医療機関がやっている自己記入式のアンケート調査でありますので、バイアスがかかり入っているかもしれませんが、こういう結果は今まであまり明らかにされていないと思いますのでご紹介いたします。

我が国の代替療法の利用率は、この調査で44.6%でした。代替療法を開始した時期は、この調査対象となった方の87%、約九割の方は、がんの診断後から開始しているということです。それから、この調査対象の方々のうち、代替医療を現在も続けているという方が73%ですから、約四分の三の方がこのアンケートの回答時にまだそれをやっているとお答えになっております。

施設ごとに利用率がどう違うかということですが、全国のがん・成人病センター協議会いわゆるがんセンターあるいは総合病院の入院と外来では、四割ぐらいの利用率ですが、ホスピス・緩和ケア病棟の方々入院と外来では六割を超えていますので、一般の方々よりホスピス・緩和ケアの方のほうが20%ほど代替療法の利用率が高いということがわかります。

それから、どのような方が利用しているかということですが、その方々の基礎的な体力、全身状態に関して良好なものから寝たきりの状態までみてみますと、寝たきりの状態に近い方に利用率が非常に高いということがわかっております。

実際の代替療法の種類と頻度は、九割の方は健康食品と圧倒的です。その他、漢方、気功、灸、鍼などがありますが、漢方以下は一割にも満たないパーセントです。ですから、我が国の特徴でもありますが、がん患者さんの利用している代替利用率の大多数は、健康食品であるということが明らかになっております。

それから、健康食品と漢方の利用率が上位二つを占めておりましたが、この二つでは全国のがん・成人病センター協議会と緩和ケア・ホスピスをみてみますと、ほぼ同じなんです。漢方の利用率は、ホスピス・緩和ケアでは少し高くなっております。これはいろんな全身症状の改

善に漢方をご利用になる先生方も非常に多いですし、利用されている方も多いという背景を表しているのかと思います。

ご覧のように、漢方の利用率は思ったほど高くなかったというのが私の印象です。それから、九割ぐらいが健康食品を利用していることになりましたが、その種類は、アガリクス、これはうちのレジデントはアガクスリと言っており、私もなれるまで非常に時間がかかりましたが、アガリクスが60%です。それから、プロポリスが、28.8%、約30%で、この二つが圧倒的に多かったです。

地域によって違いがあるのかということについては、全国からアンケートが戻ってきたのですが、特に違いはございません。やはり、人気ナンバーワンはアガリクスでした。それから、AHCC、キチンキトサン、鮫の軟骨、霊芝（レイシ）、ウコン、ビタミン療法というものもございます。それから、メシマコブ、これは昆布だと思ってましたが、これはキノコなんですね。そして、クロレラなどがありました。AHCC以下は一割にも満たない数字でありましたが、アガリクスとプロポリスは圧倒的な人気でした。

次に、代替療法をどのようにして知ったかについては、ちょっと調査の仕方も悪かったのかもしれませんが、要するに自分が求めてやったのか、あるいはほかの人から言われてやったのかということを知りたくて質問を決めました。その結果、八割近い回答は、家族や友人からの勧めで知り、23%の方は自分で調べたということでした。ですから、多くの方々は、やはり周囲の方から聞いて利用するようになったということかと思えます。

それから、代替療法を受ける前に、その効果、副作用に関する情報が入手できたかについては、これはやはり非常に困難だろうと思っておりましたが、なんと四割ぐらいの方は十分情報はわかったと回答されております。不十分と答えた方は、54%ですので、かなりの方、おそらく九割が健康食品ですから、健康食品

の情報は十分だったという方がかなりいらっしゃるんですね。また、その理由について、67%の方は、がんの進行を抑制することを期待していると答えられました。44.5%、つまり約45%と半数近い方は、治癒を期待していることでした。それから、27%は症状の改善、20%ぐらいの方が現代医学では不十分だからあわせて使うということです。また中には、6.7%の人は、人からの勧めで仕方なくやっているとお答えになっております。驚くべきことに、利用されている方の中には、治癒ということ、がんが治るということを期待してやっている方が45%もいらっしゃるんですね。これはビックリです。

次に、健康食品の効果については、実際に利用されている方は1232名、ほぼ九割の方がいましたが、その人たちに実際に効果があったかどうかを回答いただきました。効果があったと答えた方は、22%でした。効果がなかったという方は、6%でした。大半の70%は、わからないということです。効果の内容については、抗がん剤の副作用が軽くなった、あるいはがんが縮小した、がんの進行が止まった、あるいは長生きできているので延命効果があったと思っている、あるいは体調が良くなった、それから痛みなどの症状が緩和された、ということが記載してあります。

ただ、同時に患者さんの背景を聞いている箇所では、そのお答えになった方々のほぼ全例は、過去に手術を受けたり、抗がん剤の治療を受けた、あるいはそれを受けている方々なんですね。当然アンケートをした施設がそういう施設であり、西洋医学いわゆる通常医療、治療を過去に受けたかあるいは現在も受けているということになります。代替療法の副作用は、ありと答えた方が5%で、なしと答えた方が56%でした。医療従事者から代替療法の利用について聞かれたかという質問に対して80%の患者さんが「聞かれなかった」と答えています。さらに、主治医にその利用について相談したかという問いに対して「しなかった」と答えた方が58%

でした。主治医に相談しなかった理由については半数以上の方が「質問されなかったから」としています。以上のようにこの問題に関する医師と患者のコミュニケーション不足がうかがわれます。

1ヶ月あたりに代替療法に費やす費用は、平均5.7万円でした。日本のがん生存者は推定約300万人とされていますので、135万人が代替療法を利用していると推定され月77億円、年間923億円が支出されていることとなります。

がんの代替療法に対する医師の認識と対応について調査いたしました。健康食品に対する腫瘍医の認識では、「無効」と考えている人が8割でした。従って、がん患者から代替療法の相談を受けたとき「推奨も中止の忠告もしなかった」人が74%になっています。このように臨床腫瘍医の大部分は、がん患者で使用されている健康食品に対しては懐疑的であることが分かります。

次に私の班の中村先生が「インターネット上における癌補完代替医療情報」を研究されているのでその1部をご紹介します。インターネット上における癌補完代替医療情報の発信主体は、個人あるいは企業が大変多く、非常に熱心に研究されている研究機関はどうかという点ほとんどないのです。ここに少しありますけれども、だから発信元はそれを売っているところだということを言いたいわけです。

患者やその家族が、自助努力か自己判断、代替療法により疾患を治癒させようとする行為を批判するものでなければ、対象事業の企業、団体、個人の意思を否定したり誹謗したりするものではないと考えます。非医療従事者が憶見による誤りを招くことなく、どうしたら信頼できる医療情報を入手できるのかということを検討したいということで、いろんなインターネット上のことを調査してみました。代替医療に関して49件ぐらいのサイトについて客観的ないろんな指標を用いて評価、つまり有効性についての根拠となるデータが示して

あるかどうかを検討しました。その結果、半数ほどは、そのデータの所在が明らかではなく、安全性に関してはなんと記載のないものがありました。こういうときにこういう悪いこと、副作用がありますよ、有害症状がありますよ、と書いていないサイトがあるのです。それから、内容自体に矛盾があるようなサイトがあるというようにことがわかっております。以上の結果から、インターネット上のデータは、非常に問題があるということがわかります。

Ⅲ. 世界における代替医療の研究

1. 研究の必要性

次に代替医療の研究に移りますが、臨床の先生方の疑問というのがここにあります。なぜ根拠の薄い代替療法に関わる必要があるのかと、ほっときゃいいじゃないかと。現代の医学には、もっと優先的に検討しなければならない新しい治療法や開発が沢山あると。テレビ等でも、新規抗がん剤の開発が、海外に比べて非常に遅れている、海外で使えるのに日本では使えないのはどうしてだというようなことが言われておりますが、その様に優先的に有効性安全性が確認されているものを検討すべきではないかと考えるのは当然のことかもしれません。

しかしながら、代替療法を検討すべき時代になっているというのも現状であります。その理由をここに挙げます。まず、患者さんからの効果と安全性に関する情報を求める声が増している。それから、インターネットをはじめとしてだれでも簡単に情報を取り、商品がインターネットで購入できる。そしてそれにつれて、副作用の恐れが増している現状があります。また、効果や安全性を検証すべきという要求が高まっているということでもあります。先ほどご紹介しました、インターネットを検討されています中村先生のところには、患者さん方からの問い合わせが沢山きます。その問い合わせは、どのようなものが多いかということも紹介されておりますが「インターネットで健康食品をたくさん見

るのですが、どれが一番がんに効きますか」ということ聞いてくる質問が一番多いということをおっしゃっておいりました。

2. 代替医療における健康食品の位置づけ

では実際に、代替医療において食物あるいは食品の役割とはどのようなことかについて、どの辺までが科学的にわかっているかということについてお話しします。つい最近、金沢大学の医学部に補完・代替医療学講座が出来ました。日本で初めてですが、そこの大野先生、鈴木先生が精力的に研究されております。食と健康についてはたくさんの雑誌がございますし、これは昔から多くの研究がなされてきたわけですが、いわゆるがんに効くと標榜されて健康食品がたくさん出回っているところが問題なのです。食品の重要性を決して否定するつもりではございませんが、食品に関してはここにあります法律、食品衛生法で規定されておりますし、医薬品については薬事法で規定されています。医薬品と食品の区別ですが、こちらが医薬品であります。それでこちらがいわゆる健康食品と言われているものであります。

	保険機能食品		
医薬品 (医薬部 外品含む)	特定保健 用食品	栄養機能 食品	一般食品 (いわゆる健康食品を含む)
医薬品と食品の区分			

保健機能食品とは、厚生労働省の基準を満たした外郭団体がそれを認定します。栄養機能食品とは、必要な成分がすべて表示してあり、その均一性が非常に保たれているという基準を満たしているもので、栄養機能食品と承認を受けてマークがつけられます。特定保健用

食品とは、そのなかの成分、例えばコレステロールを低下させる作用がある、あるいは糖尿病の血糖値を下げる作用があるということなど、そのような効能については一部商品販売において明示してもよろしいですよと許可が得られた食品です。したがって、食品の中で、ここに分類されるものはほとんど問題はないのですが、いわゆる一般食品ですね、この中には問題のものが多数あります。

これからは、先ほどお話した健康食品、がんに効果があると宣伝されているものについてお話ししていきます。

1) プロポリス

これは、ミツバチの巣の建築あるいは補修用材に使われている樹脂、脂状の物質です。樹脂を出す木の種類によって成分が異なるため、産地によってかなり効果に違いがあると言われており、抗腫瘍活性物質の中には、フラボノイドの一種のケルセチン、あるいはクレロダン、それからアルテピリンC、このようなものが同定されている、含まれているということがわかっています。では、科学的な検証がどこまで行われているかについては、インビトロ (invitro)、試験管のことでありますが、試験管レベルではがんを抑制する効果があるというふうにプロポリスは言われておりますが、マウス、ラットなどへの動物実験、臨床試験はないということになります。

もう一つ、プロポリス軟膏というのは、これは欧米で結構使われていたようですが、接触性皮膚炎の報告がございますので注意が必要です。

2) 大豆

「あるある大事典」ではありませんが、しばらくこういうお話になります。大豆も抗腫瘍活性があり、それはイソフラボンという物質だそうです。科学的検証については、疫学調査で、乳がん、あるいは前立腺がん、結腸、直腸がんの発症予防効果が少しあるのではないかということが言われているということですが、それを大規模に検証したというデータはございません。それからエストロゲン様作用が一部にあります。

3) 緑茶

抗腫瘍活性を示す成分として、βカロチン、それから、ポリフェノールの一種であるエピガロカテキンガレートが知られております。緑茶が話題になったのは、だいたい1日10杯緑茶を飲めば、胃がんの予防効果があるということで、5杯くらいでは効果がなかったという胃がんの疫学調査です。これは、New England Journal of Medicine という非常に権威のある雑誌に載っているのですが、最近の検証データではなかなか効果が明らかにできなかったと言われております。

4) その他の食品

ニンニクは、揮発性硫黄化合物というのが抗腫瘍活性を示すようですが、食べ物には、ほとんど抗腫瘍活性があるんです。

だから、もうキリがないのですが、高麗人参は、サポニンという成分が抗腫瘍活性を示しますが、これは動物実験のレベルでしかありません。田七人参には、サポニンが含まれていて同じであります。

それから、クレソンにも、抗腫瘍活性を示す物質が同定されております。疫学調査によりますと、タバコによる肺がんの発症を低下させるのではないかとというようなことが一部出ているということです。

それからDHA。頭が良くなるDHAですけど、これにも抗腫瘍活性があるということが動物実験では言われております。

また、昆布のぬめりの成分であるフコダイン、あるいはフコイダンとも言うようですが、これにも抗腫瘍活性があると言われておりますが、臨床試験はございません。それからキャベツまでであると。キリがないですね。

そして、舞茸には、D-フラクシオンという多糖類、多糖体に抗腫瘍活性があります。これらのキノコの成分のほとんどが多糖類ですが、免疫活性を増強する作用を基礎的に有しております。エイズ患者は免疫力がなくなりますので、非常に利用されているということで、今話題になっております。

アロエには皮の部分に抗腫瘍活性があるんだそうです。肉のところはダメなんだそうです。これも動物のレベルでしかない。

紫イペというのは僕よく知りませんが、ラバコールという木の皮のところに抗腫瘍活性があるということです。

スピルリナ、これはちょっと気持ち悪いのですが、藻の一種だそうですが、これにもある。

そして、なんとビールにもあるじゃないかと。フムロンというホップに含まれる成分が抗がん効果があるそうです。

こう考えていきますと、ちょっとあげきれませんが、まあ、アガリクス、キノコの成分の中でグルカンという多糖体と呼ばれるもの、糖が連なっているものですが、これに免疫活性作用がございまして腫瘍を抑制するということが言われております。キノコはほとんどそうですが、いわゆる免疫活性によってがんを抑えるということです。

3. 代替医療におけるハーブの位置づけ

次に、ハーブについてお話しします。ハーバル・メディスンと呼ばれておまして、これはイギリスを発祥の地として、ヨーロッパではたくさん使われているようです。

コーヒーを飲んで眠れないという経験は誰にでもあります。ハーブとは、そのような植物由来の薬理作用をもっているもの、これをすべてハーブと呼んでいます。厳密にいうと、柔らかい茎をもつ植物なんだそうです。その中には、薬用のハーブ、非常に薬理作用の強いハーブ、それから調理用のハーブがあります。これは、臭いそのほか味付けなど、そのようなものに利用できるハーブに分類されます。

ハーブには二つの大きな誤解があります。一つは、臨床的な効果はなく、同時に危険なものだということです。ハーブの中には、副作用を持っているものがあるので、効果はそれほど期待できないのだからやめた方が良いというのが一つですね。もう一つは、逆に、自然界にある

ものなので害はない、という誤解です。ハーブに関しては、そういう意見は全く二つとも誤りであると考えます。

医薬品の25%はハーブ由来です。今までなじみの深いものを挙げておりますが、ジギタリスという強心剤ですね。これは何か狐の手袋というジギタリス・プルプレアという学名のハーブからとれるんだそうです。

それから、鎮痛剤のアスピリンは、シモツケソウ（下野草）、あとはまた別のものがあるようで、スピラエアというハーブからとれます。アスピリンのSPR、アスのところはこの頭文字がとられたそうです。

また、ピルや、我々の領域であるピンクリスチンとかタキソールという抗がん剤についてはご存知かもしれませんが、ピンクリスチンはマダガスカル・ツルニチソウというハーブ、それからタキソールはイチイの木の針葉、あるいは樹皮からタキソール、タキソテールがとれます。

かなりの医薬品はハーブ由来ですので、もとのハーブには確かに薬理効果を示す成分がございますし、同時に医薬品として効果も見られますが、大きな副作用も持っているような薬剤でありますので、当然ハーブにも効果と毒性がみられると考えると間違いはない。

4. 安全性・有効性のエビデンス

一般的に我が国ではたくさんの食品が出回っていますが、それではどうすればいいんだということになります。注意するのは、「驚異の治癒力」とか「末期がんからの生還」といったような文章が、いわゆるマスメディアではたくさん踊っておりますけれど、そういう文言は全く安全性を示すもの、あるいは有効性を示すものではないということです。安全性というのはどのくらいの量でどういう有害反応、副作用が出たのかをきちんと示してないといけません。有効性というのは、同じような病気を持つ患者さん何人に使って何人に効果があったのかということをはっきりとしないとわからない。こ

れを科学的に明らかにしていく方法論として、臨床試験をしないと明らかににはできないのです。

問題なのは、やはり健康食品は、科学的にその有効性や安全性が示されていないということです。逆に応じ申すと、そういうものが健康食品なので仕方がないというところもあります。これは、厚生労働省の私の班にいる埼玉医科大学臨床腫瘍科の奈良林先生が、キャンサー・ファクト（Cancer Fact）からとってこられて訳されたものですが、患者さんは補完・代替医療を利用したいとき、医者には何を聞いたらいいのかということをお話します。この代替医療をして、どのような利益が期待できるんでしょうかということをお聞き下さい。それに医者が答えられるかどうかは別ですよ。それで、この治療に関するリスクや利益はどうか。利益は、リスクを上回るかどうか。どのような副作用が予測されるか。治療は、通常の治療を妨害するものかどうか。その治療は、臨床試験の一部なのかそうでないのか。臨床試験の一部であればスポンサーは誰か。それから、健康保険でそれがカバーできるのか、これはちょっとアメリカの事情が入っておりますね。

つまり私が言いたいのは、細かい有効性と安全性について、患者さん自身が、あるいは周りの人たちが、このような問いをメーカーサイド、あるいはそれを良いと勧める方に聞くべき質問だと考えるので紹介しました。

今はいろんなガイドラインができてつあります。緩和治療のガイドラインも緩和医療学会で作成途上にありますが、そこでは文献の評価の仕方がいろいろ提唱されております。

検索結果（アガリクス）

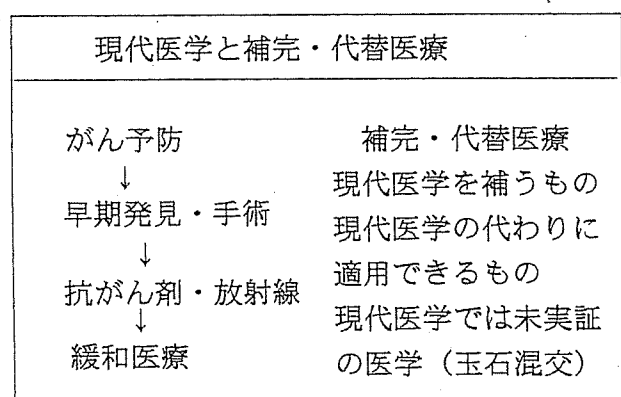
分類別件数

in vivo	13件
in vivo	48件
基礎研究その他	1件
症例報告	5件
ケースシリーズ	1件
不明	13件

その研究していらっしゃる京都府立の今西先生によると、アガリクスについて調べたらどんな文献が出てくるかということですが、ここにお示ししましたように、この上の方は動物実験あるいは試験管の実験です。大半がそうなります。人に使ってよかった、あるいは害があったなど、いろんな報告に関しては五件ありました。それからケースシリーズは、何人かの方で有効であったというのが一件ありました。これは、症例報告ですね。ですから、大規模な臨床試験というのはありません。あるいは、まとまった数の報告は全くないということをおっしゃられます。

いろんなガイドラインを作る上で、このような過去の報告の質がどうかという点でご紹介しておきますが、プロポリスについては少しあります。AHCCについては、この辺の試験はですね、非常に臨床試験としての質の高い、エビデンス・レベルの高いものですが、それにしても非常にわずかなデータしかございません。色々言われている健康食品のエビデンスは、ほとんどないわけです。逆に申しますと健康食品ですから仕方ないわけですがね。

5. 現代医学における代替医療の位置づけ



現代の医学と補完・代替医療をどう結びつけられるかについて、現代の医学は、がんに関しては、このようなフロー（スライド資料）になっているかと思えます。代替医療は、すべての領域で関わってまいります。一番大きいのは、やはりがんの予防ではないかと思えます。

この領域は、非常に検討する価値がある。それからもう一つは、この緩和医療であります。これは後の方で述べますけども、今まであまりに健康食品のことばかりを取り上げておりますが、健康食品でなんとかしたいという方がほとんどなんですね。ですが、そうではなくて、ほかに有用な代替医療があるということです。午前中はヒーリング・タッチかなんかのお話もあったようですが、そのようなものもございませぬということなんです。

玉石混交の状態ですが、じゃあどれが石でどれが玉かを見分けることが可能かということあります。抗がん剤が承認されるまでの過程を示すと、ご存知かもしれませんが、前臨床と申しまして、まず動物で調べる。それをヒトに応用するというのが第一相、第二相、第三相、第四相までございます。第一相というのは、ある新しい薬剤がどのような毒性を持っているかということをお調べします。それから第二相では、どのような効果を持っているかということをおヒトで調べます。だいたいこの段階で、100人ぐらいのがんの患者さんで、抗がん剤を使用して、一般的には20%ぐらいの効果、奏効率があれば、厚生労働省が承認いたします。しかし、その薬剤が本当に有効かどうかというのは、この第三相試験を行って見ないとわからない。つまり、従来ある治療法と新しい治療法は、新しい薬剤はどちらが優れているのか、比較試験を行わないとわからないということです。これには、多数の年月を費やします。腫瘍が縮小するのは、やはりCT、誰が見ても間違いがないような客観的なデータで示されるべきです。

その例として、この大きながんが非常に治療によって小さくなった。これは50%縮小したということなんです。一定の縮小率をもって効果があつたと判定します。ご存知のとおりです。腫瘍が明らかに縮小した、あるいは消滅したという症例をもって奏効例と申しますが、全体の治療した患者さんのうちの奏効例の頻度、割合を奏効率と申します。つまり100人の患者さんに使って、20人の患者さんはがんが半分以下に

縮小した、あるいはがんが消失したということが臨床試験で確認されれば、一般的には保険承認されます。このように、もちろん安全性が許容できる範囲でないといけないわけですが、安全性と有効性のデータがきちんとないといけない。

第三相試験は、従来の標準治療に比べて生命予後に寄与したかどうかということが証明されなければならない。あるいはQOLを改善したか。いろんなエンドポイント、目標でもって評価されなければならない。

結局、どれが石かどれが玉かという見分けをするのは、第三相試験までいって、適切な臨床試験を行うことなくして見分けることはできないわけですから、今お見せしたように、動物のところだけでは全くヒトでの安全性や有効性はわからないわけです。臨床試験が行なわれず、有効性と安全性が確認されていないもの、がんの効果があると宣伝される健康食品、健康食品はあくまでも薬ではなくて、健康食品といえども副作用が起こりうるということも知っておく必要がありますし、それを患者さんに言う必要があります。さらに、患者さん自身をご理解された上で、敢えて使ってらっしゃる場合もあると思いますが、今の二つの点は重要かと思えます。

これは、アメリカの National Cancer Institute (NCI) という国立がん研究所のホー

ムページにあります代替医療に関する臨床試験のページです。アメリカでは、こういう健康食品の臨床試験が行われるようになっております。最近も非常にたくさんのもが行われております。その一つに鮫の軟骨があります。まず、臨床第一、二相試験というのを行いました。これが Journal of Clinical Oncology (JCO) という非常に腫瘍学では権威のある文献に載っております。治療歴のある進行がん患者60人に対して、鮫の軟骨、シャーク・カートリッジの粉末を飲んでいただいた結果、腫瘍が消失した例はなかった。腫瘍が縮小した例はなかった。ただ、この不変というの、12週間以上腫瘍のサイズが有意に増大しなかったという方が10人だった。その他、残りの50人は全く効果がなく、大きくなっていったということです。それから、有害事象に関しては21件みられました。結論として、単剤としては無効でありQOLもプラスにならないとのこと。それはどうしてかと申しますと、ここにある有害事象ですね。グレード3の悪心が2例、それから全体で有害事象が21例も認められた。60例のうち21例ですから、三分の一ぐらいです。この手のお薬としては、やはり効果がない限りは、この有害事象は重大なものと考えざるを得ません。グレード3の悪心というのは、殆ど食事がとれなくなって点滴が必要になったというような状況です。

NATIONAL CANCER INSTITUTE

Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine

The Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine (OCCAM) was established in October 1998 to coordinate and enhance the activities of the... in the arena of complementary and alternative medicine (CAM). The OCCAM is administratively under the Office of the Deputy Director of Extramural Science and its responsibilities are to:

1. Support the development of high-quality CAM cancer research.
2. Coordinate the NCI's collaborations with the National Center for Complementary and Alternative Medicine.
3. Facilitate the development of a prospective agenda for NCI-supported CAM cancer research.
4. Provide an interface for the NCI with the general public, health practitioner communities and research communities regarding CAM cancer issues.

Welcome to the OCCAM Homepage

Warning and Disclaimer

このようにして、市販されている健康食品は、アメリカでは臨床試験を通じてその効果や有害事象、安全性が明らかにされつつあるというのが今の世界の状況です。日本では、まだそういうところにまったくいておりません。

IV. 代替医療の功罪

1. 代替医療選択における医療者の役割

一般的な話に戻りたいと思います。怪しげな健康情報がアメリカでも氾濫しているということで、ニューヨーク・タイムズでコラムニストもこのような事を書いているんです。インチキ療法の見破り方ということで勧める人が儲かっているか。しかし、こんなのはわからないですよ。医学博士、学会などの肩書、権威を誇示していないか。わかりにくい科学データを並べたてていないかどうか。ほとんどの食事あるいは今受けている治療が誤っている、ほとんどの人の治療や食事は誤っていると言っているかどうか。これを飲めば治るといっているか。この療法をすれば治るというのも同じかもしれませんが。免疫を活性化するというのを唯一の根拠としていないか。これが見破り方だそうです。確かに一理あると思います。

患者さんにどのような助言をしたらいいのかについてですが、自分の病状をきちんと把握していただく。これには当然長い時間をかけて病状を説明する必要があります。当然、治療を選択するためのインフォームド・コンセントが重要になってきます。ずいぶん以前には、がん告知の問題、なかなか我が国は告知することが出来なかったということもあり、がん患者においてはがんの告知などとてもないことだったわけでありまして、現在ではむしろ逆に、きちんと説明しないと大変なことになるという時代です。

それから、複数の体験者に直接聞くとありますが、これもちょっと難しいかもしれません。

また、専門家の意見を求める。どこに専門家

がいるんだということになりますけども、これはやはり医療の専門家という意味で、反対の人、代替医療を信奉している方からしますと西洋医学を信奉している方の意見も聞く必要がある。

そして、経費が妥当かよく考えてみる。的確な情報を収集する。その的確な情報というのが素人の方にはほとんどわからないので、先ほどのコラムニストのところを参考にするとか、あるいは私の紹介したような内容を今日お聞きになった方々がお教え頂く。それから、保健薬と民間薬はどのように違うのかということを考えていただきたい。

それから、今度は医療者自身ですが、代替療法に関しては成功者の一方的な勝ち逃げ状態の発表しかございません。それで、失敗者の体験談の発表というのが絶対必要だと思います。しかしながら、これらはなかなか勇気をもって発表することは難しいという点はございますし、がんで失敗しちゃうと取り返しがつかないということもありますので、なかなかこれは難しいかもしれませんが「ただ効果がなかった」、あるいは「こんな副作用があった」ということはなかなか表に出にくいので、これは集めて明らかにする必要があります。そして、気安く相談できる体制作りをする。当然、最初の間診の時に、そういうものを利用しているかどうか、あるいは今後そういうものに興味があるかどうかということをお聞きしておく必要があるかと思います。それから、患者家族との親密な信頼関係づくりです。これは通常の医療で当然のことです。それからもう一つ、代替療法の臨床試験への試みというのをアメリカのように、今後少し検討していく必要があるのではないかと思います。

さらに、一般市民への啓蒙活動です。薬剤師の先生方は非常に重要な役割をもっています。というのは、多くの健康食品は薬局で売っております。ですから、薬剤師の先生方、特に薬局の薬剤師の方ですね。

先ほど、アガリクスが第一位の人気を博していましたが、「アガリクスは本当に効くのか」という分厚い本を、NPO法人代替医療研究機

構学術委員会が出しております。ここの代表者は、佐々木先生という東大の大学院のまだ若い先生ですが、このあいだお話をうかがう機会があり聞いたところ、この本は比較的アガリクスが本当に効くのかどうかを真剣に考えようという内容で書いてあります。このNPO法人でがんの臨床試験をやっておりますので、もう少ししたらその結果を公表されると思います。ですから、もしそういうものがありましたら注意して見ておいてください。

それから、一般的な代替療法についての推薦図書は、「代替医療ガイドブック」、「代替療法の医学的証拠」、それから「代替医療」という今西先生が書いた翻訳書です。これらは非常に、なんと申しますか科学的な内容で書いてありますので、これを読んで間違えることはないと思います。また、「適切な代替医療」、「食べ物とがん予防」、これは安い本で、坪野先生が書いております文春から出ている本です。これらは非常に役に立つのではないかと思います。

V. 癒しの代替医療

最後に癒しの代替医療ということですが、私は一つ一つはほとんどわかりませんので、絵をお見せするだけになります。園芸療法や音楽療法、アロマ・セラピーというのがございます。それぞれ本当に力を入れてやっている先生方を、もし必要であれば言っていただきましたらご紹介できると思います。最近はこのアロマ・セラピーの中でも、アロマ・マッサージがけっこう流行っているようですし、先ほどの音楽療法、これも一部の方あるいは一部の施設でしか難しいとは思いますが、そういうものが癒しの医療として、とくに緩和ケアの領域では非常にマッチした療法ではないかと思っております。

先ほどから臨床試験のことばかりお話してきましたが、こういうものに関しては、全く臨床試験はある意味では無力ですし、関係ない

のではないかと思います。ある人にとって、これらの癒しの療法が精神的に癒しをもたらすものであれば、それはその人にとってよろしいことですので、「臨床試験をしてその有効性を証明しろ」ということには、ならないと思うのです。ただ、ある人にとってはそれが不快なこともあり得るというのは事実ですので、それらの療法を実践するには注意して行っていく必要があると思います。

最後に自前の宣伝ですが、とにかく患者さんやご家族との会話をする技術というのがさかんに言われております。この南江堂から出版されている「がん患者・家族との会話技術—不安をやわらげるコミュニケーションのとり方」は、私と、今、東海大学に行かれました江口研二先生が訳した本でございまして、どこかで機会があればパラパラとめくって、つまみ食いをしていただけたらと思います。

< 質疑応答 >

【参加者】国の方でも、これだけ代替療法について調査をしていますが、一般に患者様の方から「買ったけれど、なんか騙されてるみたいだ」など、そういう苦情をどこに持ってっていいのかわからないという利用者、あるいは消費者はどの程度いいるのでしょうか。日本には消費者センターがあり、何かあったら駆け込むところがないわけではないのですが、健康食品やアガリクスなど、そこのところが非常にファジーのようなので、泣き寝入りをしている患者さんについては調査されているのでしょうか。

【兵頭】今、ご指摘にあったように消費者の苦情を受けられるセンターでは、メール等でも受けてもらえると思います。それから、医薬品等、有害事象、副作用救済センターみたいなものもございますし、インターネットサイトでみるとそういうところは沢山あると思います。ただ、そこでは情報収集というのがほとんどであり、具体的に個々の方々にアドバイスはできませんが、

個々の事例に対する対応、事後対応まではちょっとできないと思います。

やはり賢い消費者にならないといけないというのが、健康食品では一番のポイントだと思います。ご家族ががんになられた、不治の病、あるいは難病にかかったということでしたら、もう少し冷静な立場の方がそばでアドバイスする、特に医療者、看護師さんたちがアドバイスしてあげるのが、個々の事例に非常に役に立つことだろうと思います。

【参加者】ありがとうございます。また、調査の中で、代替療法科をもっている病院はどのくらいあるのでしょうか。

【兵頭】それはないと思います。東洋医学という部門の科は、総合病院あるいは大学病院等で一部ございますけれど、いわゆるそれを全部ひっくるめた補完・代替医療というものに関する大学講座は、今のところ金沢大学にしかございません。そこ一つだけですね。ですから、個々の療法に関しては、そこの先生方がよくご存知かもしれないです。

【参加者】私は、夫ががんでずっと病んでいましたので、いろいろな民間療法、アガリクスからプロポリス、海洋深層水、鮫の軟骨も取り寄せて、気持ち悪くて飲めなければ注腸でやったり、さまざまなことをしました。それぞれの業者で、そのような療法は縦に並んでしまうので、いくつ併用してもあまり効果は無いようなことを説明されるのですが、そう言えるのでしょうか。

患者様からもそんな事をよく聞かれるのですが、今宣伝がたくさんあるので「いくつもやりたいんだけどどうなんでしょうか」と。あと、うちも丸山ワクチンなどをしたのですが、泌尿器系病棟にいと蓮見ワクチンなどそういったものを使ってらっしゃる方もいました。そういうものは、代替療法ではないのでしょうか。保険適用薬ではないけれども、民間療法ではないのかをお聞きしたいです。

【兵頭】いわゆる医薬品としては承認されていないのですが、いろんな申請が厚生労働省にはあがっています。一部の研究機関では効果、有効性が指摘されていて、それを保険承認するだけの十分なデータがない、適切な臨床試験が行われていないということで保険適用を却下されている、あるいはまだ止められているような丸山ワクチンなどのことです。そういう意味では、日本補完・代替医療学会の定義によりますと、まだ医学的に効果や安全性が未検証のものも代替療法に含みますので、丸山ワクチン、蓮見ワクチンなんかも代替医療の一つだろうと思います。

また、健康食品に関しては、がんに対する有効性はほとんど動物のレベルなんですね。人に対しては体験談のようなものしかないんです。ですから、これは有効性が示されたものではないというのが現状です。何種類もご使用になると効果が薄れてしまうかもしれないというのは、それはメーカー、業者のお話ですから、業者がそういうことを言うこと自体がおかしいですよ。それから、そういうことを言っちゃいけない。そういうことを言って売ること自体が違法なんです。いわゆる健康食品は、効能効果を標榜してはならないということが薬事法で決まっておりますし、あるいはたくさんの健康食品、先ほどの衛生法もそうですし、景品交換法とかいろんな法律がございます。その中で効能効果を標榜していいのは医薬品に限られるんです。

あとは、先ほどお見せした特定保健栄養食品の二つは、こういう病気にいいですよと宣伝してもいい、あるいはパンフレットに書いてもいい、その瓶に書いてもいいというふうになっているんです。医薬品は、副作用も含めて絶対書いておかなければ怒られてしまいます。ですから、たとえば、アガなんとかっていうのがですね、がんに効くってパンフレットに書いていたら、それは違法なんです。ですから、適切な行政当局サイドが取り締まりを行えば、今の健康食品はすべてなくなってしまう。それが行われ

ていないというのが現状なんです。それがどうして適切に行われえないのかは、私はそちらのサイドにおりませんのでわかりません。

【参加者】代替医療では、健康食品が中心で一番パーセントが大きかったというお話だったのですが、今回来る前にいろいろな代替療法の本を読んでみましたら、鍼灸や漢方のことも書いてありました。そのことに関する資料や詳しく書いた本、先生などをご存知であれば教えてください。

また、食品に比べて、効果はどうなんでしょうか。鍼は、効いた人は「効いた、効いた」と言ってくれるのですが、西洋医学の中にあるとちょっと頭をひねってしまう印象があります。

【兵頭】書物はすぐ出てまいりませんが、そのような方々が書いたものを幾らか知っております。あとで連絡先を教えてくださいなと思います。

現実的に、漢方薬は緩和ケアの施設でたくさん使用されているのではないかと思います。鍼灸は、なかなか難しいのではないかと思います。そういう施設も少ないのではないかと思いますけれどね。鍼はあるかもしれませんが、灸はなかなか難しいんじゃないかな。症状緩和に用いられるものに関しては、僕は別にそれでいいのではないかと思うんです。効く人には有害反応がない限り、悪いことがない限り、いいのではないのでしょうか。ですから、鍼灸、漢方については、利用できるチャンスがあれば、あるいはそれで患者さんがやってみたいということであれば一度やってみて、満足頂ければそれでいいと思います。癒しとしての音楽やアロマも一緒だと思っています。

【参加者】私の病棟では、健康食品を使っている方が結構います。家族の方に勧められて利用されている方が結構いるのですが、積極的な治療ができなくなり、体に優しいというような意味で、健康食品や他の代替医療、アロ

マなど、いろんなことをされているようです。公立病院なので宗教などにはなかなか入りにくいのですが、患者様自身はこれをするだけで少しでも気持ちが安定する部分がありますし、患者様というよりは御家族の方が「本人に何かしてあげられている」という思いが随分あるのかなと思います。別に絶対これで治すという形では使っていないことが多いのですが、その点について何かお考えがありましたら教えてください。

【兵頭】：今のご指摘はよくわかります。それで、今日お話した調査の結果を発表したりすると、健康食品で非常に良い効果が現れたという患者さんからお叱りのいろんな手紙をいただきます。その方々にとっては西洋医学がもたらしたと思われる結果を、ご本人が健康食品もそれに役に立った、あるいはそれが良かったと思っていらっしゃる方にとっては、私の今日のお話は非常に腹立たしいことでもあります。

それと、ご自身あるいは家族も、本当に効くとは思っていないけれど、一縷の望みとして害がないのであればやってみたい、多少の安心感や精神的な安定も訪れるだろうという目的で使用されることもあると思います。確かに、治癒を求めてやろうという方もいらっしゃいますし、今お伺いしたような方も確かにいらっしゃるので、その人たちに「それは非科学的だからやめろ、やめろ」といろんな医学的なことをならべたてて、論破して打ち負かして止めさせるというような非人道的なことはできないのではないかと思いますし、また、そうする必要もないと思います。ですが、たくさんの薬を飲んでいる人がいます。それから、高額なものを利用して

いる人がいます。それは、やっぱり明らかにやめた方が良く、無理して無理してやっている方がいらっしゃる。もし使うのであれば、安心のために使いたいたんだというご希望があるのでしたら、どれか一種類に決めていただいて、値段もリーズナブルなところで抑えていただくというように折り合いをつけるしかないんだらうと思います。全部

それをやめちゃって、ほかになにか先生は提供してくれるのかというたないんですよ。

「では死を待つだけか」という話になりますし、「何か使っていれば、ひよっとすると」と心の片隅に持っている方がいらっしゃるのは事実なので、一つにしてもらったということで折り合いをつけるしかないかと思います。

先ほどの話に戻りますと、たくさんの種類の健康食品を高額で無理に使っていることのないように、一つには、リーズナブルなものにしてくださいということによって安心感も湧くでしょうし、使用する上で起こる有害事象もわかりやすいと思います。たくさん使っていると、何が何だかわからないことがあります。

次のことに当てはまることも非常に多いです。

- ・勧める人が儲かっているか？
- ・医学博士、学会など肩書、権威を誇示しているか？
- ・わかりにくい科学データを並べたてているか？
- ・ほとんどの人の食事、治療は誤っていると言っているか？
- ・これを飲めば治ると言っているか？
- ・免疫を活性化するというを唯一の根拠としていないか？

これはほとんど全て当てはまると思います。

いわゆるがんに効くと称して、宣伝して出回っている健康食品にほとんど当てはまっていると思います。ちょっと言い方は柔らかくなっておりますけれど、もうほとんどこれで、要するに怪しいものがいっぱいあるということです。

フッ化ピリミジン系抗癌剤に治療抵抗性の転移性・再発大腸癌に対する Irinotecan Hydrochloride を用いた化学療法の治療成績

仁科 智裕*¹ 兵頭一之介*¹ 森脇 俊和*¹ 日高 聡*¹ 梶原 猛史*¹
 筑木 隆雄*¹ 平尾 謙*¹ 壺内 栄治*¹ 那須淳一郎*¹ 平崎 照士*¹
 舛本 俊一*¹ 久保 義郎*² 栗田 啓*²

[*Jpn J Cancer Chemother* 31(9):1361-1364, September, 2004]

Clinical Study of Irinotecan Therapy in Patients with Fluoropyrimidine-Resistant Advanced Colorectal Cancer: Tomohiro Nishina*¹, Ichinosuke Hyodo*¹, Toshikazu Moriwaki*¹, Takeshi Kajiwara*¹, Takao Tsuzuki*¹, Ken Hirao*¹, Eiji Tubouchi*¹, Junichirou Nasu*¹, Shoji Hirasaki*¹, Toshikazu Masumoto*¹, Yoshiro Kubo*² and Akira Kurita*² (Dept. of *¹Internal Medicine and *²Surgery, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center)

Summary

The clinical efficacy and safety of irinotecan (CPT-11) therapy were studied retrospectively in patients with fluoropyrimidine-resistant advanced colorectal cancer. The subjects were 44 patients who were treated with CPT-11 alone or with a combination of CPT-11 and mitomycin C (MMC) at our institute from April 1999 to March 2003. CPT-11 (120-150 mg/m²) alone or CPT-11 with MMC (5 mg/m²) was administered every 2 weeks. The objective overall response rate was 11% (95% confidence interval, 3.8-25%). In 38 patients who were treated until October 2002, the median survival time was 12 months. Two-year survival rate was 13%. Grade 3 anorexia or diarrhea occurred in 6 patients (14%) and 5 patients (11%), respectively. There was no treatment-related death or early death within 30 days from the last administration of CPT-11 (+MMC).

This retrospective study demonstrated the reproducible activity and safety of CPT-11 for the treatment of fluoropyrimidine-resistant advanced colorectal cancer in clinical practice. Key words: Colorectal cancer, 5-fluorouracil, Irinotecan, Mitomycin C, Refractory, Chemotherapy (Received Jan. 19, 2004/Accepted Mar. 1, 2004)

要旨 フッ化ピリミジン系抗癌剤に抵抗性の転移性・再発大腸癌に対する irinotecan hydrochloride (CPT-11) を用いた化学療法の成績を retrospective に検討した。1999年1月から2003年3月までに後治療としてCPT-11単剤あるいはCPT-11/mitomycin C (MMC) 併用療法を開始した測定可能病変を有する44例を対象とした。年齢中央値64歳(42~76歳)、男性/女性:21/23例、PS 0/1/2:28/13/3例、転移部位:肝24例、肺22例、リンパ節16例、腹膜7例、その他7例であった。治療方法はCPT-11単独療法(120~150 mg/m², 隔週):22例、CPT-11/MMC併用療法(CPT-11 120~150 mg/m², MMC 5 mg/m², 隔週)22例であった。腫瘍縮小効果(WHO criteriaにて評価)はCR/PR/NC/PD:1(2.3%)/4(9.1%)/23(52%)/16(37%)例であり、奏効率は11%(95%信頼区間:3.8~25%)であった。2002年10月までに治療を開始した38例の生存期間中央値は12か月、2年生存率は13%であった。grade 3以上の主な有害反応は好中球減少45%、食欲不振14%、下痢11%であった。治療関連死亡や治療後30日以内の早期死亡は認めなかった。

実地臨床においても海外の第Ⅲ相試験と同様に二次治療としてのCPT-11の有用性が示唆された。

はじめに

転移性大腸癌に対しては、irinotecan hydrochloride (CPT-11)の登場まで5-fluorouracil (5-FU)以外に有効な薬剤は少なく、主としてその投与方法の工夫や各種

biochemical modulationの概念に基づいた治療法に関する多数の臨床試験が行われてきた^{1,2)}。その結果、欧米においては5-FU/Leucovorin (LV)併用療法が標準治療とされてきた。

CPT-11は1980年代に本邦で開発されたDNA修復

*2 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター・外科

酵素である topoisomerase-I の阻害剤である。1993 年に本邦の第II相試験の結果がまとめられ、27%の奏効率が報告されている³⁾。その後、欧米でも同等な効果が示され、18~32%の奏効率が示された⁴⁻⁶⁾。この結果をもって 5-FU に抵抗性となった転移性・再発大腸癌を対象とし、欧州にて CPT-11 と best supportive care および CPT-11 と best estimated 5-FU-based chemotherapy の第III相試験が行われ、生存期間中央値 (median survival time: MST) においてそれぞれ 9.2 か月 vs 6.5 か月、10.8 か月 vs 8.5 か月と CPT-11 群において有意に生存期間の延長が認められ、二次治療としての有効性が明らかにされた^{7,8)}。その後、欧米にて CPT-11 と 5-FU/LV の併用療法が開発され、5-FU/LV との間で初回治療例を対象に第III相試験が行われた^{9,10)}。ここでも CPT-11/5-FU/LV が有意に優れ、標準治療と位置付けられ、CPT-11 が転移性・再発大腸癌に対する key drug の一つとなった。本邦では 1999 年まで 5-FU/LV の保険適応が得られていなかったため、CPT-11 と infusional 5-FU の併用療法の検討が行われ良好な成績はみられるものの¹¹⁾、5-FU/LV との併用療法の開発は遅れている。そのため、本邦の実地臨床ではいまだ 5-FU/LV 療法が 1st-line で、CPT-11 が 2nd-line で用いられることが多いと考えられる。

mitomycin C (MMC) は主として消化器癌の治療に用いられ、大腸癌に対して有効な数少ない薬剤の一つである。基礎的に *in vitro*, *in vivo* で CPT-11 との相乗効果が報告されている^{12,13)}。臨床的にもフッ化ピリミジン抵抗性となった症例を対象として第II相試験が行われ、最近その治療成績が報告され有望なレジメンとされている¹⁴⁻¹⁶⁾。

今回われわれは、当センターのフッ化ピリミジン系抗癌剤に治療抵抗性の転移性・再発大腸癌に対する CPT-11 単剤および CPT-11/MMC 併用化学療法の治療効果、有害事象について検討を行った。

I. 対象および方法

対象は、当科にて 1999 年 4 月から 2003 年 3 月までの 4 年間に CPT-11 を用いた化学療法を開始したフッ化ピリミジン系抗癌剤に治療抵抗性の転移性・再発大腸癌 44 例である。

投与方法別内訳は承認用法・用量である CPT-11 単剤 150 mg/m² の 90 分点滴静注を 2 週ごとに繰り返す方法が 22 例、あるいはこれに MMC 5 mg/m² を静注にて併用する方法が 22 例であった。MMC との併用療法はその有効性が示唆され始めた 2001 年 4 月以降に主に用いられた。外来化学療法を基本としているため、年齢 70 歳

表 1 症例背景 (n=44)

年齢	中央値 (範囲)	64 (42~76)
性別	男性	21
	女性	23
ECOG PS	0	28
	1	13
	2	3
原発巣	あり	5
	なし	39
原発部位	結腸	26
	直腸	18
化学療法歴	1 レジメン	32
	2 レジメン	12
転移部位	肝	24
	肺	22
	リンパ節	16
	腹膜	7
	骨	4
	卵巣	2
	副腎	1

以上、performance status (PS) 2、有症状の腹膜播種のいずれかを有する 15 例では CPT-11 の量を 120 mg/m² に減量して治療を開始した。血液毒性では、投与予定日の白血球数が 3,000/mm³ または血小板が 10 万/mm³ 未満の場合、非血液毒性では grade 2 以上の下痢が認められる場合は治療を 1 週間単位で延期した。2 週以上の延期が必要となる場合には CPT-11 の量を 20% 減量して治療を再開した。

抗腫瘍効果は WHO criteria¹⁷⁾ を用い 2 か月ごとに判定した。生存期間については、2002 年 10 月までに治療を開始した 38 例で求め、生存率は Kaplan-Meier 法で算出した。有害事象の grade は National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0 を採用した。

II. 結果

1. 患者背景 (表 1)

性別は男性 21 例、女性 23 例、年齢中央値は 64 歳 (42~76 歳)、PS は PS 0: 28 例、PS 1: 13 例、PS 2: 3 例、組織型は高・中分化型腺癌 38 例、低・未分化型腺癌 6 例。前治療が 1 レジメンは 32 例、2 レジメンは 12 例であった。初回化学療法のレジメンは 5-FU/LV 療法 23 例、5-FU 持続静注療法 10 例、UFT/LV 療法 5 例、5-FU 肝動注療法 3 例、Low-dose 5-FU/cisplatin 療法 2 例、doxifluridine/MMC 療法 1 例であった。

2. 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果の評価は全症例で可能であった。全体の奏効率は 11% (95% 信頼区間: 3.8~25%) であった (表 2)。投与方法別では、CPT-11 単剤例は奏効率 9.1% (95% 信

表2 抗腫瘍効果 (n=44)

抗腫瘍効果	CR	PR	NC	PD
n (%)	1 (2.3)	4 (9.1)	23 (52)	16 (36)

CR: complete response, PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease
 腫瘍縮小効果の判定は WHO criteria による

表3 全投与コースにおける有害事象発現割合 (n=44)

有害事象	grade 1~4	
	n (%)	n (%)
血液毒性		
白血球	32 (73)	8/4 (27)
好中球	34 (77)	13/7 (45)
ヘモグロビン	29 (66)	0/0 (0)
血小板	10 (23)	1/0 (2)
非血液毒性		
悪心	35 (80)	3/0 (7)
嘔吐	12 (27)	1/0 (2)
食欲不振	38 (86)	6/0 (14)
下痢	21 (48)	5/0 (11)
倦怠感	38 (86)	5/0 (11)
口内炎	2 (5)	0/0 (0)
脱毛	32 (72)	0/0 (0)
発疹	3 (7)	0/0 (0)
感染	2 (5)	0/0 (0)
間質性肺炎	0 (0)	0/0 (0)

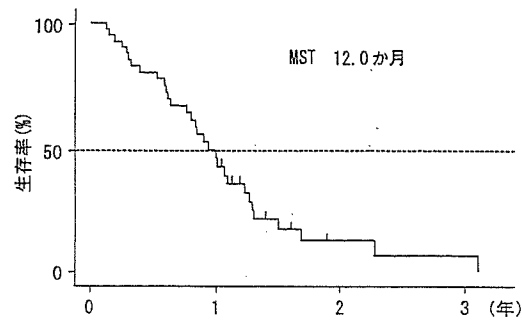


図1 CPT-11 投与症例の生存曲線 (n=38)

の検討の対象とした。生存期間の解析対象症例の奏効率および有害事象は44例全例の結果とほぼ同程度であった。MSTは12.0か月、2年生存率は13.1%であった(図1)。投与方法別では、CPT-11単独例はMST11.7か月、CPT-11/MMC併用例は13.3か月であった。また、CPT-11を120 mg/m²で開始した15例のMSTは11.0か月であった。

III. 考 察

今回の検討ではフッ化ピリミジン系抗癌剤に治療抵抗性の転移性・再発大腸癌症例に対するCPT-11単剤での奏効率は9.1%であり、欧米での第II相試験の成績18~23%^{6,7)}に比べやや低い成績であったが、64%の症例でNC以上の効果が得られ、さらにMSTに関しては11.7か月と欧米での第III相試験の成績9.2~10.8か月^{9,10)}と比較しても良好な結果であった。

CPT-11とMMCとの併用に関しては、Japan Clinical Oncology Groupにて5-FU抵抗性大腸癌に対しCPT-11 150 mg/m², MMC 5 mg/m², 2週ごと投与の臨床第II相試験が行われた。最近その結果が報告され、奏効率34%と高い抗腫瘍効果が得られ、MSTも11.9か月と長く、その有用性が報告された¹⁴⁾。欧米からも同様の成績が報告されている^{15,16)}。少数例のretrospectiveな検討ではあるが、本検討でもMST13.3か月と良好な成績であった。二次治療としての本併用療法の有用性の証明には、CPT-11単剤との比較試験が必要であると考えられる。

有害反応に関しては主なgrade3以上のものは好中球減少、食欲不振、下痢であり、過去の報告³⁻⁵⁾の程度と頻度に関しほぼ変わりがなかった。これらの有害事象が、RDI 0.81とdose intensityが低下した主な原因であったが、悪心・嘔吐、食欲低下、下痢に関してはgrade1, 2のものでも患者の希望で投与延期に至る症例も少数ではあるが認めており、支持療法などで十分管理することが重要と考えられた。CPT-11の承認用量(100~150 mg/m²)では中等度の骨髄抑制、一割程度の重篤な消化

頼区間:1.1~29%)、CPT-11/MMC併用例は奏効率14% (95%信頼区間:2.9~35%)であった。

3. 有害事象

全投与コースにおけるgrade3以上の有害事象発現例は25例(57%)であり、そのうち主なものは血液毒性では好中球減少20例(45%)、非血液毒性では食欲不振6例(14%)、下痢5例(11%)、倦怠感5例(11%)であった(表3)。CPT-11単独例とCPT-11/MMC併用例では有害事象の発現頻度に有意な差は認められなかった。

有害事象によるCPT-11の減量が行われた症例は20例(45%)であった。減量・延期理由の内訳は、好中球減少が10例、悪心・嘔吐あるいは食欲不振が7例、下痢が3例であった。治療関連死亡および治療後30日以内の早期死亡は認めなかった。

4. 投与回数・薬剤強度

投与回数中央値は6回であった。CPT-11の150 mg/m²隔週投与を1.0とした時の投与6回までのrelative dose intensity (RDI)の平均値±標準偏差は0.81±0.13であった。

5. 生存期間

2002年10月までに治療を開始した38例を生存期間

器毒性の出現などによる外来投与の困難さが指摘され、低用量での検討も報告されている^{18,19)}のも事実で、市販後の使用成績調査における1,152例の検討でも平均1回投与量が90 mg/m²未満の症例が46%との結果であった²⁰⁾。

本検討では標準の用法・用量で治療開始した場合でも、投与前に必ず血液検査を行い、注意深く問診を取り、毒性に応じ適切な減量・延期を行った結果、ほとんどの症例(39/44例)で外来ベースでの治療継続が可能であった。また、患者背景が比較的不良の症例においてはCPT-11を120 mg/m²に減量の上治療を開始し、慎重に継続したことでMSTも11.0か月と全体症例と変わらない良好な成績が得られたと考えている。さらに治療関連死、治療後早期死亡なども認めておらず、本療法は十分忍容性がある治療法と考えられた。

今回の検討では、フッ化ピリミジン抵抗性の転移性大腸癌に対する二次治療としてのCPT-11を用いた化学療法は実地臨床においても一定の効果と安全性が再確認され、さらに欧州の第III相試験と同様の生存期間が得られていることからその延命効果も示唆された。

文 献

- 1) Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 10(6): 896-903, 1992.
- 2) Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 12(5): 960-969, 1994.
- 3) Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, et al: Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 11(5): 909-913, 1993.
- 4) Conti JA, Kemeny NE, Saltz LB, et al: Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 14(3): 709-715, 1996.
- 5) Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG, et al: Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 14(4): 1128-1135, 1996.
- 6) Rougier P, Bugat R, Douillard JY, et al: Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 15(1): 251-260, 1997.
- 7) Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al: Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352(9138): 1413-1418, 1998.
- 8) Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al: Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352(9138): 1407-1412, 1998.
- 9) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 355(9209): 1041-1047, 2000.
- 10) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343(13): 905-914, 2000.
- 11) Ohtsu A, Boku N, Yoshioka T, et al: A Phase II study of irinotecan in combination with 120-h infusion of 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 9703). *Jpn J Clin Oncol* 33(1): 28-32, 2003.
- 12) Kano Y, Suzuki K, Akutsu M, et al: Effects of CPT-11 in combination with other anti-cancer agents in culture. *Int J Cancer* 50(4): 604-610, 1992.
- 13) Villalona-Calero MA and Kolesar JM: Mitomycin as a modulator of irinotecan anticancer activity. *Oncology (Huntingt)* 16(8 suppl 7): 21-25, 2002.
- 14) Yamada Y, Shirao K, Hyodo I, et al: Phase II study of biweekly irinotecan and mitomycin C combination therapy in patients with fluoropyrimidine-resistant advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 52(2): 125-130, 2003.
- 15) Comella P, Biglietto M, Casaretti R, et al: Irinotecan and mitomycin C in 5-fluorouracil-refractory colorectal cancer patients. A phase I/II study of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *Oncology (Huntingt)* 60(2): 127-133, 2001.
- 16) Scheithauer W, Kornek GV, Brugger S, et al: Randomized phase II study of irinotecan plus mitomycin C vs. oxaliplatin plus mitomycin C in patients with advanced fluoropyrimidine/leucovorin-pretreated colorectal cancer. *Cancer Invest* 20(1): 60-68, 2002.
- 17) WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland), World Health Organization, Offset Publication, No. 48, 1979.
- 18) 高橋 豊, 表 和彦, 北方秀一・他: Low dose CPT-11により著明な効果が認められた直腸癌再発症例の1例. *癌と化学療法* 26(8): 1193-1196, 1999.
- 19) 川崎誠康, 藤田益継, 柴田純祐・他: 少量CPT-11外来投与により著効を示した大動脈周囲リンパ節転移を有する大腸癌の1例. *癌と化学療法* 29(6): 949-953, 2002.
- 20) 塩酸イリノテカン使用成績調査のまとめ(第一報). 第一製薬株式会社, 東京, 2001, p.4.

術後再発・転移性膵癌に対する Gemcitabine Hydrochloride の検討

森脇 俊和*¹ 兵頭一之介*¹ 仁科 智裕*¹ 那須淳一郎*¹ 日高 聡*¹
 梶原 猛史*¹ 筑木 隆雄*¹ 平尾 謙*¹ 壺内 栄治*¹ 山内 雄介*¹
 平崎 照士*¹ 舛本 俊一*¹ 棚田 稔*²

[*Jpn J Cancer Chemother* 31(9):1373-1376, September, 2004]

Clinical Study of Gemcitabine Therapy for Recurrent or Metastatic Pancreatic Cancer: Toshikazu Moriwaki*¹, Ichinosuke Hyodo*¹, Tomohiro Nishina*¹, Junichirou Nasu*¹, Satoru Hidaka*¹, Takeshi Kajiwara*¹, Takao Tsuzuki*¹, Ken Hirao*¹, Eiji Tsubouchi*¹, Yusuke Yamauchi*¹, Shoji Hirasaki*¹, Toshikazu Masumoto*¹ and Minoru Tanada*² (*¹Dept. of Internal Medicine and *²Dept. of Surgery, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center)
 Summary

The clinical efficacy and safety of gemcitabine (GEM) monotherapy were studied retrospectively in the patients with recurrent or metastatic pancreatic cancer. The subjects were 30 patients who were treated with GEM at our center between May 2001 and August 2003. The objective overall response rate was 11% (3/28; 95% confidence interval, 2.3-28%). The disease control rate (CR+PR+SD) was 54%. Grade 3 or 4 neutropenia was most frequently seen in 46%. Non-hematological toxicities were mild. The median survival time was 4.8 months. One-year survival rate was 15%. This study showed the reproducible activity and safety of GEM in practice. Key words: Pancreatic cancer, Gemcitabine, Chemotherapy (Received Jan. 19, 2004/Accepted Mar. 1, 2004)

要旨 術後再発または遠隔転移を有する膵癌症例に対する gemcitabine hydrochloride (gemcitabine: GEM) の有用性を retrospective に検討した。当センターで 2001 年 5 月から 2003 年 8 月までに治療を開始した全 30 例を対象とした。年齢中央値 61 歳 (43~82 歳), 男性/女性: 17/13 例, PS 0/1/2/3: 8/11/9/2 例, 再発/遠隔転移: 4/26 例, 転移部位: 肝 20 例, リンパ節 14 例, 腹膜 11 例 (腹水 7 例), 肺 4 例などであった。原則的に GEM 投与は 1,000 mg/m² を 30 分点滴静注, 週 1 回, 3 週間投与 1 週間休薬で行った。投与回数中央値は 6 回 (1~29 回) であった。抗腫瘍効果の評価 (response evaluation criteria in solid tumors) が可能であった症例 28 例で, 奏効率は 11%, SD 以上の症例は 54% であった。疼痛の軽減, PS の改善はそれぞれ 40, 12% に認められた。GEM 投与中における grade 3 以上の有害事象は, 好中球減少が 46% と最も多かった。非血液毒性はほとんどが grade 2 以下であった。生存期間中央値は 4.8 か月, 1 年生存率は 15% であった。術後再発・転移性膵癌に対する GEM 治療は実地臨床において腫瘍進行の抑制と症状緩和をもたらす有用と考えられた。

はじめに

gemcitabine hydrochloride (gemcitabine: GEM) はヌクレオチド代謝拮抗薬であり, 細胞内でリン酸化を受けて活性化される薬剤である。活性代謝産物である三リン酸化物は細胞内で長く保持され, ニリン酸化物がリボヌクレオチド還元酵素を強く阻害して, 固形癌に対して抗腫瘍活性を示すと考えられている¹⁾。

これまでに報告されている臨床試験において, GEM の膵癌に対する奏効率は 5.4~18%²⁻⁷⁾ と決して高いも

のではない。しかし, 海外で癌性疼痛 (visual analogue scale による疼痛の強さとモルヒネ投与量) と全身状態 (Karnofsky performance status) による症状緩和効果を評価項目とした 5-FU と GEM との無作為比較試験が実施され, 5-FU 群が 4.8% に比して GEM 群が 24% と有意に高く, 生存期間中央値 (median survival time: MST) においても 4.4 か月に比して 5.7 か月と有意に優っていたと報告されている²⁾。本邦の転移性膵癌 11 例に対する臨床第 I 相試験では奏効率 18%, 症状緩和効果 29%, MST 6.4 か月であったと報告されている³⁾。この

*2 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター・外科