

結果と海外での臨床試験の成績との比較により本邦でも2001年4月に膀胱癌への適用が早期に追加承認され、現在、膀胱癌に対する第一選択の抗癌剤として期待されている。

進行膀胱癌の進展形式は局所進行型と遠隔転移型とがあり、これまでの報告によると局所進行型は放射線療法を併用することでMSTは5~12か月⁸⁻¹²⁾であるのに対し、遠隔転移型の化学療法例では3~4か月¹³⁾と明らかに予後不良である。海外で行われた転移性膀胱癌のみを対象としたGEM単独の臨床第II相試験では、奏効率は11%、MSTは5.6か月と報告されている⁴⁾。本邦では、GEM承認後、実地臨床における転移性膀胱癌を対象としたGEM単独のまとまった報告はいまだなされていない。そこでわれわれは、当センターの術後再発・転移性膀胱癌に対するGEMの治療効果、有害事象についてretrospectiveに検討を行った。

I. 対象および方法

当センターにおいて2001年5月から2003年8月までに治療を開始した術後再発・転移性膀胱癌30例を対象とした。膀胱癌の診断根拠は、組織学的診断3例、細胞学的診断9例、画像および腫瘍マーカーの異常18例であった。GEMは承認用法・用量である1,000 mg/m²の週1回、3週間連続投与、1週間休薬を原則として治療を行った。

抗腫瘍効果の評価はCTにて4~6週ごとにresponse evaluation criteria in solid tumors (RECIST)¹⁴⁾で判定した。腫瘍に関連した症状の評価は、癌性疼痛と全身状態を検討した。疼痛の強さは、6段階評価のface scale¹⁵⁾を採用し、1以上の低下を改善とした。鎮痛剤の用量は、すべての鎮痛剤を含めてその減量をもって有効とした。全身状態は、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)のperformance status (PS)を採用し、1以上の低下を改善とした。有害事象のgradeはNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0を採用した。GEM治療開始後の生存期間はKaplan-Meier法で算出し、有意差検定にはlog rank法を用いた。

II. 結果

1. 患者背景

患者背景を表1に示した。年齢中央値は61歳(43~82歳)、性別は男性17例、女性13例、PSはPS 0: 8例、PS 1: 11例、PS 2: 9例、PS 3: 2例、病巣は原発巣26例、肝20例、リンパ節14例、腹膜11例(腹水7例)、肺4例、その他5例であった。治療開始当初よりGEMの投与量

表1 症例背景 (n=30)

年齢	中央値 (範囲)	61 (43-82)
性別	男性/女性	17/13
ECOG PS	0/1/2/3	8/11/9/2
原発巣	あり/なし	26/4
化学療法歴	なし/あり	27/3
転移部位	肝	20
	リンパ節	14
	肺	4
	腹膜 (腹水)	11 (7)
	その他	5

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

表2 抗腫瘍効果 (n=28)

	n	%
CR	0	0
PR	3	11
SD	12	43
PD	13	46

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease

を800 mg/m²に減量して施行した症例は7例で、その内訳はPS 2が4例、PS 3が2例、高齢(82歳)が1例であった。治療中の用法・用量の変更例は11例で全例有害事象によるものであった。全症例の投与回数中央値は6回(1~29回)であった。一般的な前向き臨床試験の基準、①初回治療例(手術を除く)、②ECOG PS 2以下、③75歳未満、④血液・生化学検査(白血球3,500/ μ l以上、ヘモグロビン9.5 g/dl以上、血小板10万/ μ l以上、AST・ALT施設正常上限の3倍以内(肝転移のある場合は5倍以内)、総ビリルビン2.0 mg/dl以下、血清クレアチニン1.5 mg/dl以下)を満たさなかった症例は10例あり、その内訳は前化学療法歴を有するものが3例(CDDP+5-FU)、PS 3が2例、白血球数の不足が2例、貧血が2例、肝機能異常が1例であった。

2. 効果

抗腫瘍効果は、測定可能病変を有する28例中、complete response (CR) 0例、partial response (PR) 3例、stable disease (SD) 12例、progressive disease (PD) 13例で、奏効率は11%(95%信頼区間: 2.3~28%)であった(表2)。奏効部位は肝2例、リンパ節1例であった。SD以上の症例は54%に認められた。無増悪生存期間(time to progression: TTP)中央値は2.4か月であった。

疼痛、PSの改善は、それぞれ39、14%に認められ、改善した症例の82%でSD以上の抗腫瘍効果が認められ

ていた。

3. 有害事象

grade 3以上の有害事象は19/30例(63%)に認められた(表3)。grade 3以上の血液毒性は、好中球減少(46%)、白血球減少(23%)、貧血(13%)、血小板減少(10%)であった。非血液毒性はgrade 2以下のものがほとんどで、grade 3以上のものは倦怠感(3%)、食欲不振(7%)、悪心(3%)であった。grade 2の過敏反応(蕁麻疹)を1例に認めたが、ステロイドの前投与で治療継続が可能であった。

4. 生存期間

MSTは4.8か月、1年生存率は15%であった(図1)。背景因子別の生存期間の検討を表4に示した。PS良好群(PS 0, 1)および腫瘍増大の抑制された群(PR+SD)において、有意に生存が良好であった。用法・用量変更、腹水、腫瘍マーカー20%以上改善などの背景因子の検討では有意差を認めなかった。

表3 全投与コースにおける有害事象の発現症例割合

	grade (%)				
	0	1	2	3	4
血液毒性					
白血球減少	30	7	40	23	0
好中球減少	37	13	3	43	3
貧血	20	27	40	10	3
血小板減少	47	23	20	10	0
非血液毒性					
倦怠感	37	53	7	3	0
食欲不振	63	7	23	7	0
発熱	90	10	0	0	0
悪心	53	27	17	3	—
嘔吐	83	10	7	0	0
下痢	93	0	7	0	0
口内炎	97	3	0	0	0
AST/ALT	93	3	3	0	0
脱毛	93	7	0	—	—
発疹	87	3	10	0	0
過敏反応	97	0	3	0	0
grade 3, 4症例	63%				

III. 考 察

今回のわれわれの術後再発・転移性膵癌に対するGEM単剤の検討では奏効率11%、SD以上54%、TTP 2.4か月と海外の転移性膵癌に対するGEM単剤の第II相試験⁴⁾の成績(奏効率11%、SD以上43%、TTP 1.2か月)と遜色のない結果であった。実地臨床においてもGEMは有用と判断してもよい結果と考えられる。

臨床試験におけるgrade 3以上の有害事象は、好中球減少が26~36%、grade 3以上の非血液毒性は悪心・嘔吐が8~13%と報告されている^{2,3,5)}。今回の検討でgrade 3以上の有害事象は全体で63%の症例に認められ、事象別では、好中球減少が46%と最も多かった。このため11例(37%)が用法あるいは用量の変更を余儀なくされた。また、時に同時に強い血小板減少を伴うことがあり、有害反応のなかではこの骨髄抑制が最も注意を要するもので、治療直前のチェックが必須である。grade 3の非血液毒性はほとんど認めなかったが、grade 1~2の倦怠感、悪心、食欲不振は比較的多く発現していた。しかし、これらの症状はGEM投与後、数日間で比較的早期に消失することが多く、治療を継続していく上で支障を来すことはほとんどなかった。

生存期間に関しては、MST 4.8か月、1年生存率15%と転移性膵癌を対象とした第II相試験⁴⁾のMST 5.6か月、1年生存率23%に比べやや不良であった。これは対

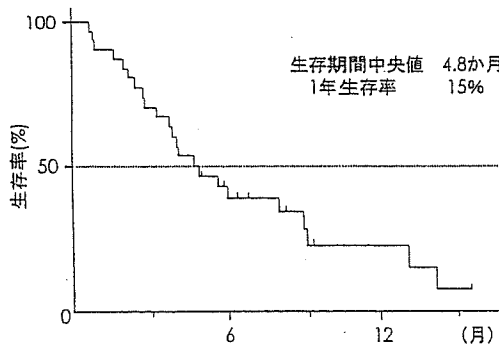


図1 生存曲線

表4 背景因子別生存期間

背景因子	生存期間*(月)	p
PS 0, 1 vs 2, 3	8.1±2.2 vs 2.8±0.3	<0.0001
抗腫瘍効果 PR, SD vs PD	9.1±0.8 vs 3.8±0.8	0.0001
用法・用量変更 なし vs あり	8.1±1.8 vs 3.9±0.4	ns
腹水 なし vs あり	5.7±1.0 vs 3.8±1.1	ns
腫瘍マーカー改善 (20%以上)		
CA 19-9 あり vs なし	9.3±3.4 vs 4.2±1.0	ns
CEA あり vs なし	9.1±3.7 vs 3.0±1.4	ns

* 生存期間中央値±標準誤差, ns; not significant (p≥0.05)

象の背景が異なるためと考えられ、今回検討した30例のうち、一般的な前向き臨床試験の基準を満足した症例20例に限ると、MST 5.7 か月、1年生存率22%とほぼ同等の結果を示した。今回の検討で、PS 0~1群の生存期間が8.1か月にに対しPS 2~3群は2.8か月と有意な差が認められており、背景因子として全身状態が大きな要因になっていると考えられる。治験段階では全身状態が良好な症例が選択されるのに比べ、臨床では全身状態が不良な症例であったとしても、患者または家族からの強い希望があった場合、十分話し合った上で投与を行うこともある。しかし、このような症例におけるGEMの有用性は乏しいものと考えられ、重篤な有害事象の発現する可能性も高く慎重な投与が必要である。5-FUとGEMとの無作為比較試験において、GEMによる症状緩和効果が得られた症例のMSTが11か月と無効例の4.8か月に比し、延長が認められたと報告されている²⁾。今回の検討では症状の改善した症例のほとんどがSD以上の効果を認めており、やはり腫瘍のコントロールが生存期間の延長につながっていると考えられた。

今回、GEM単独療法は実地臨床において、治験段階と同様の効果と安全性が再現された。今後はGEM単剤を上回る有意な延命効果を示す併用療法の開発が望まれる。

文 献

- 1) Plunkett W, Huang P, Searcy CE, *et al*: Gemcitabine: preclinical pharmacology and mechanisms of action. *Semin Oncol* 23(5 suppl 10): 3-15, 1996.
- 2) Burris HA, Moore MJ, Andersen J, *et al*: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15(6): 2403-2413, 1997.
- 3) Okada S, Ueno H, Okusaka T, *et al*: Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 31(1): 7-12, 2001.
- 4) Casper ES, Green MR, Kelsen DP, *et al*: Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 12(1): 29-34, 1994.
- 5) Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, *et al*: A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 7(4): 347-353, 1996.
- 6) Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, *et al*: An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 85(6): 1261-1268, 1999.
- 7) Crinò L, Mosconi AM, Calandri C, *et al*: Gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a phase II trial. *Am J Clin Oncol* 24(3): 296-298, 2001.
- 8) Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, *et al*: Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2(7626): 865-867, 1969.
- 9) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, *et al*: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads+5-fluorouracil), and high dose radiation+5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 48(8): 1705-1710, 1981.
- 10) Gastrointestinal Tumor Study Group: Radiation therapy combined with adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 56(11): 2563-2568, 1985.
- 11) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, *et al*: Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil—an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 3(3): 373-378, 1985.
- 12) Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 80(10): 751-755, 1988.
- 13) Brennan MF: Cancer of the pancreas. *Cancer* (DeVita VT Jr, *et al*, eds): Principles and practice of oncology. 4th ed, J. B. Lippincott Company, 1993, pp 849-882.
- 14) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, *et al*: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92(3): 205-216, 2000.
- 15) Kurihara M, Shimizu H, Tsuboi K, *et al*: Development of quality of life questionnaire in Japan: quality of life assessment of cancer patients receiving chemotherapy. *Psychooncology* 8(4): 355-363, 1999.

末期癌患者における消化管閉塞に伴う消化器症状に対する Octreotide Acetate の臨床試験

志真 泰夫*¹ 山口 研成*² 宮田 佳典*³
兵頭一之介*⁴ 八木 安生*⁵ 本家 好文*⁶

[*Jpn J Cancer Chemother* 31(9):1377-1382, September, 2004]

A Clinical Study Using Octreotide in Relieving Gastrointestinal Symptoms Due to Bowel Obstruction in a Terminally Ill Cancer Patient: Yasuo Shima*¹, Kensei Yamaguchi*², Yoshinori Miyata*³, Ichinosuke Hyodo*⁴, Yasuo Yagi*⁵ and Yoshifumi Honke*⁶ (*¹Palliative Care Unit, National Cancer Center Hospital East, *²Dept. of Gastroenterology, Saitama Cancer Center, *³Dept. of Gastroenterology, Saku Central Hospital, Nagano Prefectural Foundation of Agricultural Cooperatives for Health and Welfare, *⁴Dept. of Internal Medicine, National Shikoku Cancer Center, *⁵Palliative Care Unit, Kobe Central Hospital, *⁶Palliative Care Unit, National Kure Medical Center (Currently, Dept. of Palliative Care, Hiroshima Palliative Care Promotion Center))

Summary

Terminally ill cancer patients with complicated bowel obstructions often have poor quality of life (QOL) due to gastrointestinal symptoms such as nausea and vomiting. Many of these patients are inoperable because of poor general conditions, and half of these patients can't be managed by conventional antiemetics. There are many reports indicating octreotide is effective for these patients. In the present study, 13 patients (5 patients without a nasogastric tube and 8 patients with) were administered octreotide at 300 μ g/day by 24 hours continuous subcutaneous infusion. Among the effectively evaluable 10 cases, 6 cases (60.0%) were assessed as effective according to the efficacy criteria based on the JCOG toxicity scale. In the 6 cases who had nasogastric tubes, the nasogastric aspirates decreased from 890 ml (550-1,950) to 480 ml (180-1,790).

Vomiting was successfully controlled after the removals of nasogastric tubes in 4 out of 6 cases (66.7%), regarding safety, 2 out of 13 cases (15.4%) showed an excess of liver enzymes but no clinically suspected adverse effect was observed. Octreotide is effective and well tolerated in terminally ill cancer patients with malignant bowel obstruction. Key words: Bowel obstruction, Octreotide, Terminally ill cancer patients (Received Jan. 7, 2004/ Accepted Mar. 1, 2004)

要旨 末期癌患者が合併する消化管閉塞は、悪心・嘔吐などの消化器症状を伴い患者のQOLを著しく低下させる。しかし、全身状態が不良であることから手術不能である場合が多く、既存の制吐剤では効果が不十分である症例が少なくない。従来から行われている薬物療法では十分な症状緩和効果が得られない症例に対して、octreotide acetate (SMS 201-995) が有用であるとの臨床報告が数多くなされている。

今回、消化管閉塞を伴う末期癌患者13例(胃管挿入例:8例, 非胃管挿入例:5例)を対象に、本剤300 μ g/日を24時間持続皮下注にて多施設共同臨床試験を実施した。

有効性においては、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の副作用判定基準における悪心・嘔吐のgrade低下が認められた場合に「有効」と判定し、解析対象とした10例(胃管挿入例:6例, 非胃管挿入例:4例)中6例(60.0%)に有効例を認めた。胃管挿入例6例における投与開始前と最終観察時の消化液排出量は、中央値で890 ml (550~1,950) から480 ml (180~1,790) へと減少傾向を示した。これら胃管挿入例6例中、消化液排出量の減少が著明であった4例(66.7%)においては胃管の抜去が可能となり、抜去後の嘔吐回数も数日間にわたって(1~8日間) grade 0 にコントロールされた。同様に、嘔吐回数の推移を非胃管挿入例4例の投与開始前と最終観察時で比較した結果、中央値で4.5回(3~9) から3.0回(1~13)

*² 埼玉県立がんセンター・消化器科

*³ 佐久総合病院・胃腸科

*⁴ 国立病院四国がんセンター・内科

*⁵ 社会保険神戸中央病院・内科(緩和ケア病棟)

*⁶ 国立病院呉医療センター・内科(緩和ケア病棟)
(現 広島県緩和ケア支援センター・緩和ケア科)

へと減少傾向を示した。

安全性においては、解析対象例13例中2例(15.4%)の症例において本剤との関連が疑われる肝酵素の上昇が認められたものの、臨床上、特に問題となる有害事象の発現は認められなかった。

以上より、octreotide acetate はすでに胃管を挿入している末期癌の消化管閉塞症例に対して、胃管抜去を可能にし、抜去後も悪心・嘔吐に対して有用な薬剤であると考えられた。

はじめに

末期癌患者における消化管閉塞は、消化器癌や卵巣癌に多く発症する¹⁾。病状の進行や再発による癌性腹膜炎が消化管閉塞の主な原因となる。特徴的な症状は消化液の貯留などによる悪心・嘔吐、腹痛および腹部膨満感などの消化器症状である²⁾。

消化管閉塞の治療法としては、まず、閉塞部位の切除などの外科的処置の適応の有無を検討する。しかし、末期癌患者では、病巣の広がり、体力の低下などの理由から手術が困難な場合が多く、悪心・嘔吐などの症状緩和措置としては薬物療法が第一選択となる。しかし、既存の薬物療法では十分な効果が得られない症例が20~50%存在し³⁾、このような症例に対しては現状では経鼻的胃管を挿入するしか治療法は残されていない。症例によっては、胃管挿入により悪心・嘔吐の緩和は可能であるが、同時に鼻腔や咽頭、胃の粘膜のびらんや出血、食道炎などを生じやすく、誤嚥性肺炎併発の可能性もある。特に胃管挿入に伴う患者の不快感は強く、症状の緩和を望む末期癌患者に対して推奨できる治療法とはいえない^{4,5)}。

既存の薬物療法により、十分な症状緩和が得られない末期癌患者を対象として、本剤が有効であるとの報告がKhooらによってなされてから本剤の臨床使用が進み、悪心・嘔吐の改善に良好な結果を示すとの報告が、本邦においても前野ら、末永らをはじめとして多数なされている⁶⁻¹³⁾。本剤が他の薬物療法にて効果が認められない症例に効果を有する理由は、既存の治療薬にはない消化液分泌抑制作用によるものと考えられる。

本剤(octreotide acetate)はソマトスタチン誘導体であり、成長ホルモンや各種の消化管ホルモンの分泌抑制作用が知られているが、その他の作用としての消化液分泌抑制作用や消化管における水・電解質などの吸収促進作用により消化管閉塞時の消化器症状を改善すると考えられている。

今回われわれは、胃管挿入例における経鼻的胃管からの消化液排出量の減少作用および胃管の抜去の可能性について検討することを主な目的として本臨床試験を実施することとした。

I. 対象・方法

1. 対象症例

本試験は、多施設共同、一般臨床試験であり、参加6施設すべての施設の治験審査委員会の承認を得て実施された。

対象患者は、悪性腫瘍による消化管閉塞を併発し、悪心・嘔吐に対する従来の薬物療法が無効で胃管の挿入以外に他に有効な治療法が認められない末期癌患者とした。その他の適格基準としては、①3週間以上の生存が期待され、②総ビリルビン値が2.0 mg/dl以下、③重篤な合併症を併発していない、④入院症例とした。なお、消化管閉塞の診断は、画像および臨床症状によって行った。

症例数の集積予定としては、期待有効率を50%、閾値有効率を10%とし、検出力90%、有意水準両側5%でFlemingの1段階法^{14,15)}により閾値有効率よりも有意に優ることを示すために必要な最低症例数が10例であることから、12例と設定した。

2. 方法

本剤投与前に2日間の観察期間を設定し、胃管挿入例の場合は、観察期以前に1日2回以上の嘔吐が確認された後に経鼻的胃管が挿入され、かつ観察期間中に1日500 ml以上の排液量が観察された症例について本剤を投与し、非胃管挿入例の場合は観察期間中に消化管閉塞に伴う嘔吐が1日2回以上2日間連続して観察された症例について本剤を投与することとした。また、臨床試験に先立ち、治験内容を被験者に説明後、本人による文書同意を得た。

投与スケジュールは観察期間2日間の後、投与期間を14日間とし、本剤300 μg/日を24時間持続皮下投与することとした。また、担当医師が必要と判断した場合には100 μg/日もしくは200 μg/日への減量を可能とし、15日目以降の継続投与についても担当医師の判断により可能とした。治験期間中の抗癌剤投与は禁止とし、他の制吐剤は観察期間より用法用量を変更せずに投与する場合のみ併用可能とし、新たな制吐剤の追加投与は行わないものとした。

調査項目については、観察期開始時より悪心・嘔吐の

表1 有効性判定基準

	有効	無効
胃管挿入例	胃管抜去後から投与14日目の間に ・grade 0 (悪心・嘔吐なし) となった日数が1日 (24時間) 以上保たれた または ・grade 1 (悪心のみ) となった日数が連続して2日 (48時間) 以上保たれた場合	左記以外の場合
非胃管挿入例	投与4日目以降14日目の間に ・grade 0 (悪心・嘔吐なし) となった日数が1日 (24時間) 以上保たれた または ・開始日前日と比較して grade が1段階以上低下した日数が連続して2日 (48時間) 以上保たれた場合 ただし、評価期間中の grade は開始日前日より悪化しないこと	同上

回数、胃管からの排液量、悪心・嘔吐以外の消化器症状 (腹部膨満感、腹痛、下痢) の程度、輸液量、飲水量、performance status (PS) を毎日観察し、安全性の確認のための臨床検査は、本剤投与前および投与15日目の2回実施することとした。

有効性の評価は、JCOGの副作用判定基準の悪心・嘔吐の症状の grade 分類に従い、胃管挿入例と非挿入例に分けて作成した有効性判定基準 (表1) を用いた。胃管挿入例の場合は、胃管からの消化液排出量が500 ml以下に減少した段階で抜去を試みた。

有効性の解析対象は、本剤の投与を4日以上受けた症例とし、安全性の解析対象は、1日以上投与された症例とした。

また、有効性については、上述の有効性判定基準により、1. 有効、2. 無効の2段階評価により「有効」とされた症例の割合を有効率として算出し、その両側95%信頼区間を求めた。

II. 結果

1. 患者背景

19例が本試験に登録され、2日間の観察期間中に適格性基準に合致しなかった6例には本剤の投与が行われなかった。本剤が投与された症例13例中、あらかじめ規定した有効性評価の解析対象としての「本剤の投与を4日以上受けた症例」に該当しなかった3例は安全性評価のみの解析対象例となった。

本剤が投与された患者13例の背景因子を表2に示した。性別は男性7例 (53.8%)、女性6例 (46.2%) で、年齢は26~66歳で中央値は53歳であった。癌腫は胃癌と大腸癌、脂肪肉腫があり、それぞれ9例 (69.2%)、3例 (23.1%)、1例 (7.7%) と胃癌が半数以上を占めた。また、投与開始前日における胃管挿入・非挿入の割合は挿入8例 (61.5%)、非挿入5例 (38.5%) であり、試験

表2 患者背景

背景因子	解析対象例 (%)
性別	男性 7 (53.8)
	女性 6 (46.2)
年齢	最小~最大 26~66
	中央値 53
診断名	胃癌 9 (69.2)
	大腸癌 3 (23.1)
	脂肪肉腫 1 (7.7)
胃摘出の有無	なし 9 (69.2)
	あり 4 (30.8)
消化管閉塞に対する手術の有無	なし 11 (84.6)
	あり 2 (15.4)
開始前日の胃管挿入	なし 5 (38.5)
	あり 8 (61.5)
合併症の有無	なし 8 (61.5)
	あり 5 (38.5)
開始前日の PS	PS 1 1 (7.7)
	PS 2 3 (23.1)
	PS 3 6 (46.2)
	PS 4 3 (23.1)

開始前の PS は3以上の症例が9例 (69.2%) であった。

試験途中で本剤の減量が必要であった症例はなく、全症例300 µg/日が投与された。投与期間については14日間を満たした症例は5例であり、14日未満で投与を中止した症例は8例であった。本剤の投与日数の中央値は13日 (1~23) であり、投与開始から死亡日までの日数の中央値は20日 (2~166) であった。

2. 有効性評価

有効性評価対象である4日間以上本剤の投与を受けた症例10例について有効性を検討した結果を表3に示した。有効と評価された症例は6例 (60.0%)、無効と評価された症例が4例 (40.0%) であった。なお、胃管挿入例は6例 (60.0%) あり、有効4例 (66.7%)、無効2例

表 3 有効率

評価	有効	無効	合計	有効率の95%信頼区間	
例数 (割合)	6 (60.0%)	4 (40.0%)	10	26.2~87.8	
開始時	胃管挿入なし	2 (50.0%)	2 (50.0%)	4	6.8~93.2
	胃管挿入あり	4 (66.7%)	2 (33.3%)	6	22.3~95.7

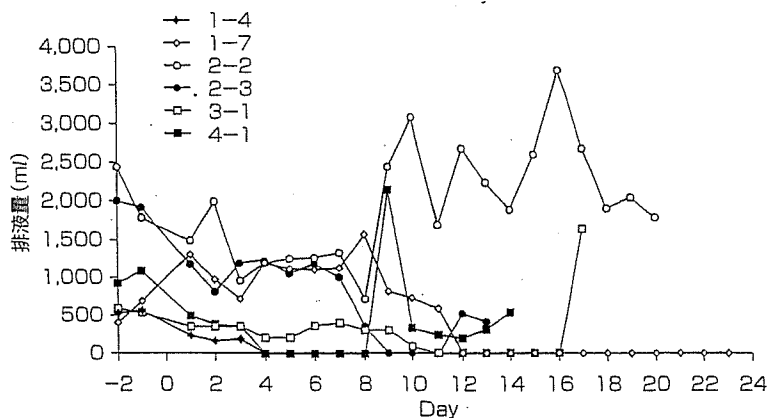


図 1 胃管挿入 6 例の消化液排出量の推移

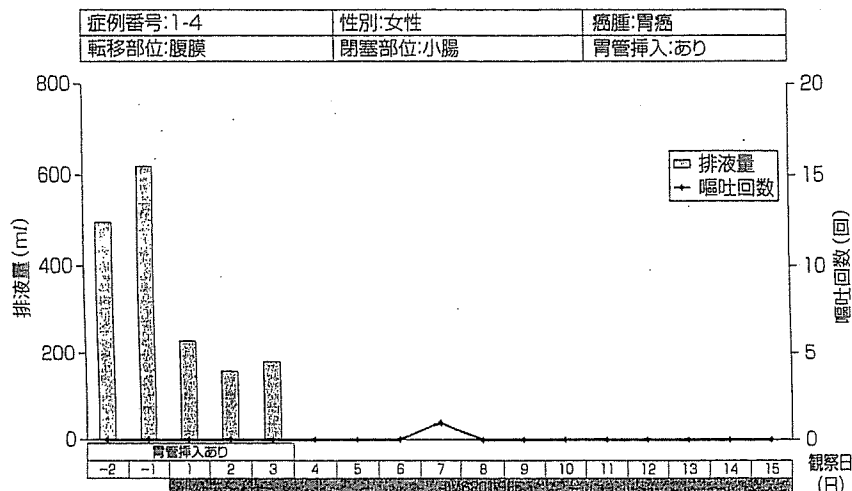


図 2 著効を示した症例の嘔吐回数および消化液排出量の推移

(33.3%)であった。試験開始時に胃管が挿入されていなかった症例は4例(40.0%)であり、有効2例(50.0%)、無効2例(50.0%)であった。

胃管挿入例6例に対する消化液排出量の減少効果を検討した。投与開始前日と最終観察時(胃管が抜去された場合は胃管抜去前日の値を集計し、投与中に胃管が抜去できなかった場合は投与最終日の値を集計した)における消化液排出量の中央値を比較すると、890 ml (550~1,950) から 480 ml (180~1,790) へと減少傾向を示した (Wilcoxon 1 標本検定, $p=0.063$)。胃管挿入例6例の個々の消化液排出量の推移を図1に示した。治験薬投与開始前に胃管が挿入されていた症例6例中5例(83.3%)において投与開始後3~5日と比較的短期間に消化液排出量の減少が認められ、うち4例(66.7%)に

おいては胃管抜去後も嘔吐回数が数日間にわたって(1~8日間) grade 0 にコントロールされた。

図2に胃管抜去が可能となった著効例の経過を示した。なお、本剤投与開始日から胃管抜去までの日数は中央値で8日(4~12)であった。

非胃管挿入例4例に対する嘔吐回数の減少効果について検討した。投与開始前日と最終観察時における嘔吐回数の中央値を比較すると、4.5回(3~9)から3.0回(1~13)へと減少傾向を示した。

悪心・嘔吐以外の消化器症状の改善度について検討した。JCOG 副作用判定基準に従った、腹部膨満感、腹痛、下痢の grade 改善度を投与開始前日と投与終了時とで比較すると、腹部膨満感に改善が認められた症例は3例、不変であった症例が5例、悪化した症例が2例であった。

腹痛については、改善が3例、不変が4例、悪化が3例であった。

3. 安全性評価

有害事象について、本剤を投与した13症例において本剤との関連性が否定できない臨床症状として、悪心増悪および注射部位硬結が各1例に認められた。

臨床検査値異常変動で、本剤との関連性が否定できないとされたものは3例(23.1%)あり、GPT上昇2例(15.4%)、GOT上昇2例(15.4%)、 γ -GTP上昇2例(15.4%)、Ca値低下1例(7.7%)、T-Bil上昇1例(7.7%)、ALP上昇1例(7.7%)であった。うち、JCOG副作用判定基準によるgrade3のGOT上昇、 γ -GTP上昇、T-Bil上昇がそれぞれ1例、grade4のALP上昇が1例あった。肝酵素の上昇が認められた2例についてはいずれも、本剤の投与終了後に測定した臨床検査値では改善傾向を示していたことより本剤との因果関係が疑われた。

III. 考 察

本試験の主な目的は、すでに経鼻的胃管が挿入されている症例に対する本剤の有効性を検討することであった。本試験に登録された症例中、有効性解析対象症例10例中6例(60.0%)が胃管挿入例であった。それらの胃管挿入例6例中4例(66.7%)が胃管からの消化液排出量が減少したことで胃管抜去が可能となり、抜去後の嘔吐回数もgrade1以下にコントロールされ有効例と判定された。

これまでの本剤の有用性に関する報告は、胃管が挿入されていない症例の嘔吐回数の減少効果について検討されたものが多く、胃管挿入例を中心にその有用性を検討した報告は少なかった^{6-8,11)}。いずれの報告においても、本剤投与により胃管挿入例の胃管からの消化液排出量の減少作用が認められたとしている。すなわち、Mercadanteら⁶⁾によると、3例の胃管挿入例において胃管からの消化液排出量が、本剤投与前が1,600~2,000 mlであったものが、投与後110~800 mlと減少しており、うち2例の胃管の抜去が可能となり、その後の症状コントロールが得られたとしている。また、Khooら⁷⁾は、5例の胃管挿入例全例に消化液排出量の減少が認められたとしている。これらの報告と同様に、本試験においても6例の胃管挿入例において、投与開始前日890 mlであった消化液排出量が最終観察時には480 mlと減少を示した(いずれの値も中央値)。これらの結果は、本剤のもつ消化液分泌抑制作用によるものであると考えられ、本剤の他の制吐作用を有する薬剤とは異なる薬理作用が臨床的にも示されたものと考えられる。

一方、胃管挿入例に対する有効性の評価指標について他の報告をみると、Khooら⁷⁾が胃管からの消化液排出量を指標とし、消化液排出量が本剤投与前の1/3に減少した症例を有効例としている他は明確な基準を規定した報告は見当たらない。本試験においてはMercadanteら⁶⁾の報告を参考に、胃管挿入例における患者自身の最大のメリットは、胃管からの消化液排出量の減少ではなく、胃管抜去後の悪心・嘔吐の症状が認められなくなることでありと考え有効性の判定基準を作成した。すなわち、胃管挿入例の胃管抜去後の嘔吐回数がJCOG副作用基準のgrade1以下になるか否かを有効性の判定基準とした。その結果、胃管挿入6例中4例が有効と判定された。これらの結果は、他の報告では示されていない本剤の胃管挿入例に対する有用性を示唆するものと考えられる。

嘔吐回数に対する効果について、投与開始前日値と投与最終時の嘔吐回数を比較すると、4.5回から3回へと減少傾向を示した(いずれも中央値)。また、悪心・嘔吐以外の消化器症状(腹部膨満感、腹痛、下痢)を観察したところ、腹部膨満感および腹痛についてはそれぞれ10例中3例が改善した。

消化管閉塞が発症することで消化液分泌に伴う消化管内容量の増大が消化管の膨張・伸展をもたらす、血液循環が遮断されて酸素供給障害が生じ、消化管からの電解質や水の吸収能が低下し、さらに消化管が拡張するという悪循環が形成される。本剤は、消化液の分泌抑制作用および水・電解質などの吸収促進作用をもつことから、これら悪循環を断ち切ることで¹⁶⁾症状緩和効果が得られるものと考えられる。すなわち、今回の臨床試験によって示された胃管からの消化液排出量減少は、消化液分泌抑制作用による直接的な効果であり、悪心・嘔吐や腹部膨満感、腹痛などの症状緩和はそれに伴う効果であると考えられた。

安全性については、本剤との関連性が疑われると判定された臨床症状を伴う有害事象が、悪心増悪、注射部位硬結の各1件が認められただけであり、これらの事象はこれまで報告されている事象と同様のものであった。しかしながら、肝酵素上昇が2例において認められ、いずれも本剤の投与を終了することで回復傾向を示していることから本剤との因果関係が疑われた。本剤投与により肝酵素が上昇したとの報告は多くないが、ある程度の長期間本剤を投与する場合には注意すべき点であると考えられた。

上述したとおり、今回の試験により、胃管からの消化液排出量の減少作用だけではなく、胃管抜去後も悪心・嘔吐の症状コントロールが可能であることが示され、本剤の胃管挿入例に対する有用性が確認できたものと考え

る。これらの結果は、これまで多くの報告がなされている胃管が挿入されていない患者に対する悪心・嘔吐の改善効果だけではなく、すでにやむを得ない理由で胃管挿入がなされ、QOL低下を招いている症例に対する本剤の有用性を示すものであり、胃管の抜去を望む症例に対する本剤の有効な使用方法が示されたものと考えられる。

文 献

- 1) 前野 宏: 消化管閉塞. ターミナルケア 11(suppl): 181-185, 2001.
- 2) Tsuneto S, Ikenaga M, Hosoi J, *et al*: Malignant intestinal obstruction. Current Perspective and Future Directions in Palliative Medicine (Eguchi K, Klastersky J, Fled R, eds), Springer, Tokyo, 1998, pp 25-32.
- 3) Chan A and Woodruff RK: Intestinal obstruction in patients with widespread intraabdominal malignancy. *J Pain Symptom Manage* 7(6): 339-342, 1992.
- 4) 恒藤 暁: IV 消化器症状. 最新緩和医療学, 最新医学社, 大阪, 1999, pp 93-117.
- 5) 前野 宏: 消化管閉塞患者の症状コントロール オクトレオチドを中心に. 緩和医療学(柏木哲夫, 石谷邦彦・編), 三輪書店, 東京, 1997, pp 114-119.
- 6) Mercadante S, Spoldi E, Caraceni A, *et al*: Octreotide in relieving gastrointestinal symptoms due to bowel obstruction. *Palliat Med* 7(4): 295-299, 1993.
- 7) Khoo D, Hall E, Motson R, *et al*: Palliation of malignant intestinal obstruction using octreotide. *Eur J Cancer* 30 A (1): 28-30, 1994.
- 8) Mangili G, Franchi M, Mariani A, *et al*: Octreotide in the management of bowel obstruction in terminal ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 61 (3): 345-348, 1996.
- 9) 前野 宏, 池永昌之, 恒藤 暁・他: 末期癌患者の消化管閉塞に対するオクトレオチドの効果. 死の臨床 19(1): 49-52, 1996.
- 10) 末永和之, 藤沢利宗, 古賀龍彦・他: イレウス症状を伴う癌性腹膜炎の症状マネジメント 5-FUとオクトレオチドの有効性について. 日本医事新報 3878: 38-42, 1998.
- 11) Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, *et al*: Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support Care Cancer* 8(3): 188-191, 2000.
- 12) Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, *et al*: Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: A prospective randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 19(1): 23-34, 2000.
- 13) Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O, *et al*: Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Res* 22(2 B): 1187-1192, 2002.
- 14) David M and Michael JC: Statistical tables for the design of clinical trials. 1st ed. Oxford, 1987, pp 178-202 (Blackwell Scientific Publications).
- 15) Thomas RF: One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics* 38: 143-151, 1982.
- 16) Marie TF: The physiology of somatostatin and its synthetic analogue, Octreotide. *Eur J Palliative Care* 1(1): 20-22, 1994.

肝癌のターミナルケア

舛本俊一 谷水正人 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消化器内科 医長

SUMMARY

肝癌ではほかの癌種と異なり、圧倒的に基礎疾患を有することが多い。肝癌はほとんど肝炎ウイルス保因者に発症することが知られ、発癌の高危険群が容易に想定される。このことより、早い時期から終末期の対応が可能である。終末期にとらわれず早期より、症状に対する緩和的な医療を心がけるべきである。他の癌種と比べて、肝不全を伴うことが多く、薬物の副作用が容易に出現することがある。しかし、緩和医療を目的とする場合にはモルヒネを初めとする麻薬の投与をためらうべきではない。また、在宅医療を初めとする患者の要望には、ほかの癌腫と同様、積極的にこたえるべきである。

はじめに

日本人の三大死因のうち、悪性新生物による死が急激に増加している。その中で、欧米に比べて、ウイルス肝炎の罹患率の高いわが国では、肺癌、胃癌について、肝癌が3番目の悪性新生物の死因となっている¹⁾。肝癌では、基礎肝疾患を有

することが多いこと、肝臓が多機能を有することにより、その終末期では多彩な症状が出現する。ターミナルケアを行う場合に肝癌でのこの特性を理解したうえでの対処が肝要となる。

I

癌の告知

医療における Informed consent (以下 IC) の重要性が指摘されている。癌患者において IC を得るためには、“癌の告知”をすることが前提となる。わが国でも、癌の告知を希望する人が増加しており、告知を行う医師が急速に増えている。

肝癌では、その約 90% が B 型あるいは C 型肝炎ウイルスの罹患者であり、マスコミをはじめとする現代の情報社会では、肝炎ウイルスが代表的な発癌ウイルスであることは周知のこととなっている。医療者からの告知を待たずして、これらの

ウイルス感染者が、肝癌であることを、知ることはきわめて容易となっている。患者との信頼関係をよく保つためには、積極的に病名告知を行う必要がある。その際、患者には“知りたくない権利”があることに留意し、個々のケースにおいて、患

者の希望を癌発生の前より、早めに聞いておくことが重要となる。緩和医療に代表されるターミナルケアを行う際には、告知が行われていることが原則となることを、その際、説明しておくことが必要である。

II

肝癌の死亡原因

肝癌の死亡原因を表1²⁾に示す。代表的な肝癌である肝細胞癌の死因として癌死が60%弱となっている。肝癌の中での肝内胆管癌では約85%の患者が癌死しており、基礎に肝疾患を伴う肝細胞癌では、癌死以外にも肝不全、食道、胃静脈瘤破裂をはじめとする消化管出血によるものが認められる。また、肝細胞癌で癌死とされた患者でも、その実態は肝不全によるものが多く占めていることが類推される。本稿では肝癌のうち、その大部分を占める、肝細胞癌について以後述べていく。一般に肝細胞癌（以後、肝癌）では肝臓が生命維持に不可欠な臓器であることより、他臓

器に転移する前に死の転帰をとることが指摘されていた。しかし、手術しか治療法がなかった時代から、近年は肝動脈塞栓術、PEI、PMCT、RFAなどの局所療法、リザーバー動注療法などの治療法の発達³⁾をみている。また、腹部超音波およびCTの機器の性能が急速に向上したことにより、早期の肝癌の診断が容易となり、長期生存される症例が増加している。肝臓内の肝癌のコントロールが容易になったことに伴い他臓器への転移の症例が増加していることが、伊藤ら⁴⁾により指摘されている（表2）。このことより、癌死の中で、転移による死が増えてくることが推定され、伊藤ら

表1 肝癌の死亡原因

	肝細胞癌	肝内胆管癌	混合型
死亡総数（「その他」を除く）	3048	275	44
癌死	1744 (57.2%)	233 (84.7%)	33 (75.0%)
肝不全	798 (26.2%)	31 (11.3%)	9 (20.5%)
消化管出血	82 (2.7%)	4 (1.5%)	0 (0.0%)
食道・胃静脈瘤破裂	150 (4.9%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
腫瘍腹腔内破裂	226 (7.4%)	2 (0.7%)	2 (4.5%)
手術死	48 (1.6%)	4 (1.5%)	0 (0.0%)
その他の原因により死亡	311	17	3
不明	128	5	3

(文献2)より改変して引用)

表2 剖検例における時期別での肝癌の転移部位とその頻度

	1976～1980年	1981～1986年	1987～1998年	計
剖検例数	18例	46例	75例	139例
転移症例数	6例 (33%)	31例 (67%)	56例 (75%)	93例 (67%)
呼吸器	6例 (33%)	26例 (57%)	45例 (60%)	77例 (55%)
骨	3例 (17%)	8例 (17%)	13例 (17%)	24例 (17%)
副腎	3例 (17%)	4例 (9%)	11例 (15%)	18例 (13%)
横隔膜	4例 (22%)	3例 (7%)	7例 (9%)	14例 (10%)
膵臓	0例 (0%)	3例 (7%)	6例 (8%)	9例 (7%)
胆嚢	0例 (0%)	3例 (7%)	5例 (7%)	8例 (6%)

(文献4)より改変して引用)

も肺転移などの呼吸不全による死因が増加していることを指摘している。以上、肝癌のターミナルケアを論ずる場合、肝癌が基礎疾患をもつこと、

および、経時的にその死因が変化していることを、勘案することが必要である。

III

緩和医療

癌患者におけるターミナルケア（終末期医療）と緩和医療はほぼ同義語のように現在用いられている。ターミナルケアは癌患者が終末期であることの、その時期をとらえて、その段階での緩和医療を主体とした医療に対して用いられる。一方、緩和医療は癌の告知段階での精神的苦痛をはじめとする精神科領域の医療も含めて、症状緩和を目的とした、すべての医療に対して用いられるべきである。肝癌の場合、基礎疾患の肝硬変による症状が、患者に苦痛を強いることが多い。代表的な症状として、腹水、肝性脳症があげられる。これらに対する治療も広義での緩和医療に含まれるものと考えられる。

① 腹水の治療

腹水に対する治療法を表3に示す。安静臥床、塩分制限がまず最初に行われるべき治療であり、

次に薬物療法として抗アルドステロン剤を第1選択とした利尿剤の投与を行う。ループ利尿剤の投与でもコントロールできない腹水の場合、血清アルブミン値を考慮してアルブミン製剤を用いる。また、血清Na濃度が低値の場合、水分制限も取り入れる。難治性腹水の場合、腹膜頸静脈シャントなども念頭におく。肝機能への悪影響の考えられるTIPSについては、特殊なケースを除いては、現在施行されることが少なくなっている。いずれの治療も、終末期になる前に行われるべきで、とくにシャントなどの観血的治療は全身状態を考慮する必要がある。終末期に、急に塩分制限などを取り入れても、患者の嗜好がそれに対応できないことをよくみかける。再発が多く予後不良の肝癌では、終末期を意識して早期からの塩分制限の習慣を指導すべきである。また、終末期では食事摂取ができていない場合が多く、その時

表3 腹水の治療法

一般的治療	安静臥床	
	食事療法	塩分制限 2～7g/day 水分摂取制限 1L以下 (血清ナトリウム濃度 130mEq/L 以下の場合)
薬物療法	アルブミン補充	血清アルブミン濃度を 2.5g/dL 以上に保つようにアルブミン製剤 10～25g/day 静注
	利尿薬	抗アルドステロン薬 スピロラクトン (50～150mg 経口) または カンレノ酸カリウム (200～400mg 静注) ループ利尿薬 フロセミド (20～80mg 経口または静注) エタクリン酸 (25～50mg 経口) ブメタニド (0.5～2mg 経口または静注) など
難治性腹水への対策	腹水穿刺排液+アルブミン静注 腹水濾過濃縮再静注 腹膜頸静脈シャント 経頸静脈的肝内門脈静脈短絡術 (TIPS)	

の塩分制限は逆に食欲減退などの患者の苦痛を強
 いるだけの可能性がある。患者および家族とコン
 タクトを綿密にとり、最終的には、患者の希望を
 最大限に考慮した食事の提供を考えるべきである。

② 肝性昏睡の治療

終末期の患者の尊厳を保つために患者の意識レ
 ベルの維持に心がけることが必要である。肝癌の
 終末期では肝性脳症を合併することが多く、その
 対策が必要となる。基本的な治療として低蛋白食
 (40g/day) と難消化性二糖類 (ラクツロース)
 の投与があげられる。さらに、脳症の覚醒が十分
 に得られない場合には分枝鎖アミノ酸製剤 (アミ
 ノレバン®, ヘパン ED®) を使用する。また、排

便のコントロールが重要で、酸化マグネシウムを
 基本として各種緩下剤を使用する。ただ、終末期
 においては、極度の下痢は、患者の苦痛ととも
 に、全身状態の悪化を誘発する可能性もある。
 個々のケースにおいて、それぞれに対応すること
 が必要である。腹水の治療のときにも述べたが、
 蛋白制限などの食事制限については、実際の摂取
 がなされていない場合もあり、最終的には患者の
 希望を最大限に考慮した食事を提供すべきである。

③ 疼痛および終末期に出現する症状に 対する治療

他の癌種と比較して、肝癌では疼痛を訴えるこ
 とが比較的少ないとされていた。しかし、原発巣

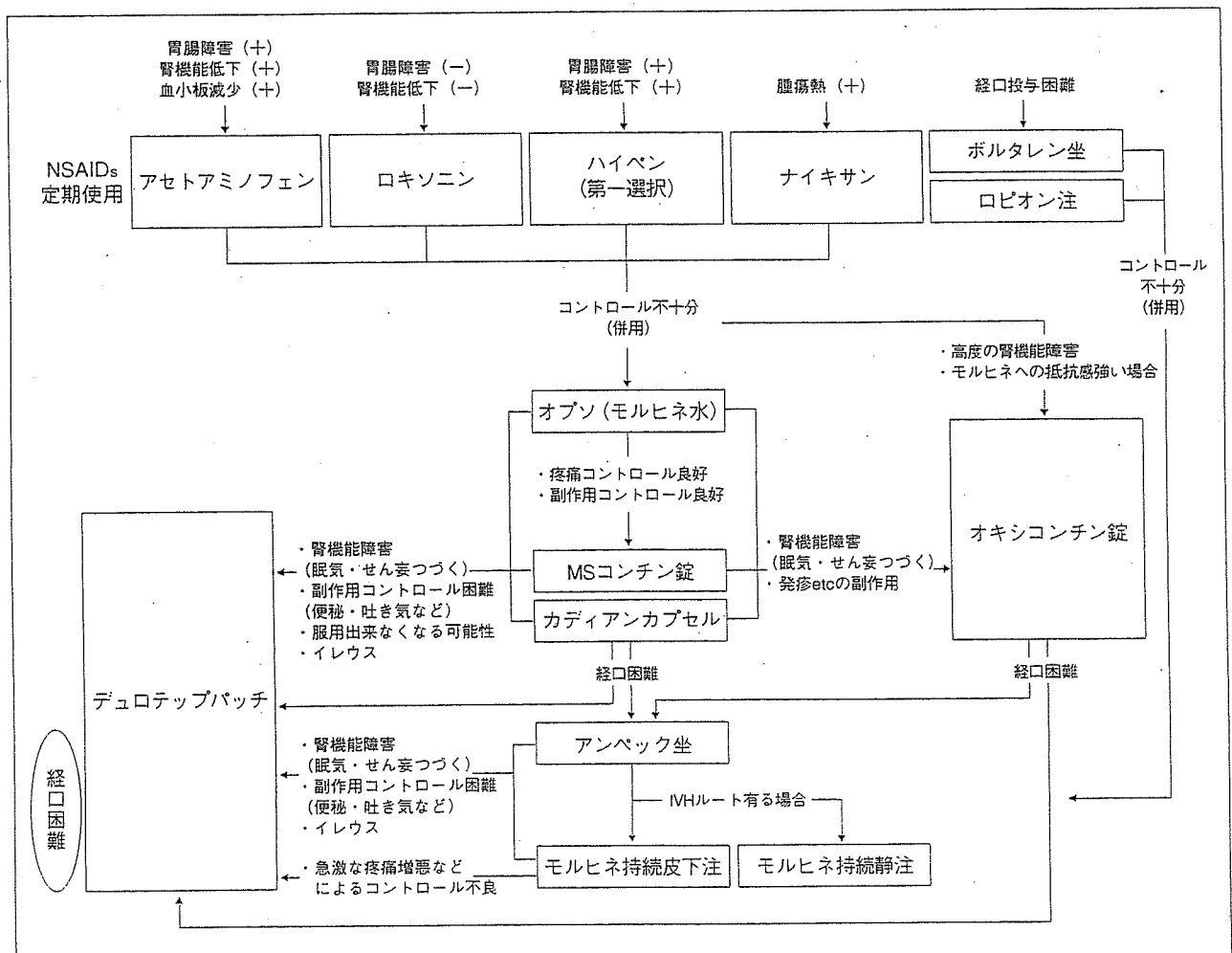


図 1 緩和ケアチーム方式 癌疼痛治療フローチャート

のコントロールが容易になり、長期生存される患者の増加とともに、骨を初めとする転移巣が疼痛の原因となることがある。また、腹腔内出血や肝癌による門脈閉塞で難治性の腹水を誘発することが多く、腹膜伸展による苦痛が訴えられることを終末期にはたびたび経験する。骨転移に対する放射線治療や、腹水に対する一般的治療を行ってもこれらの、苦痛は容易に解除されない。このような症例においては、麻薬を含めた疼痛治療をためらうべきではない。もちろん、消炎鎮痛剤による消化管出血や、麻薬による肝性脳症の誘発が問題となる。しかし、疼痛治療に伴うリスク（生命予

後を悪化させる可能性）を十分説明したのちに、患者サイドからの希望があれば、疼痛管理を積極的に行うべきである。当院の緩和チームによる癌疼痛治療フローチャートを図1に示す。NSAIDsを第一選択として、次に経口摂取が可能かどうかで、麻薬の種類を決めていく。また、麻薬の副作用である便秘、あるいは悪心・嘔吐に対する緩下剤、鎮吐剤は予防的に投与を行っている。

疼痛以外の終末期に出現する極度の全身倦怠、食欲不振に対してはステロイド剤を、肺転移などによる呼吸困難に対してはステロイド剤、鎮静剤、モルヒネ投与を考慮する。

IV 在宅医療

癌専門病院である当院入院患者を対象として、医療を受けたい場所についてアンケートを行った。その結果を図2に示す。治癒を目指す医療としては半数以上の患者で入院を希望しているが、ターミナルケアでは入院希望は23%と減少し、在宅医療を多くの患者が望んでいる。このような

観点より、今後のターミナルケアについては、在宅医療を意識したものが必要である。肝癌においても他の癌種と同様、可能な限り在宅医療を提供するように努めるべきである。ただ、在宅においても、症状が重くなれば50%以上の患者で入院を希望される。肝不全、消化管出血などで病状が

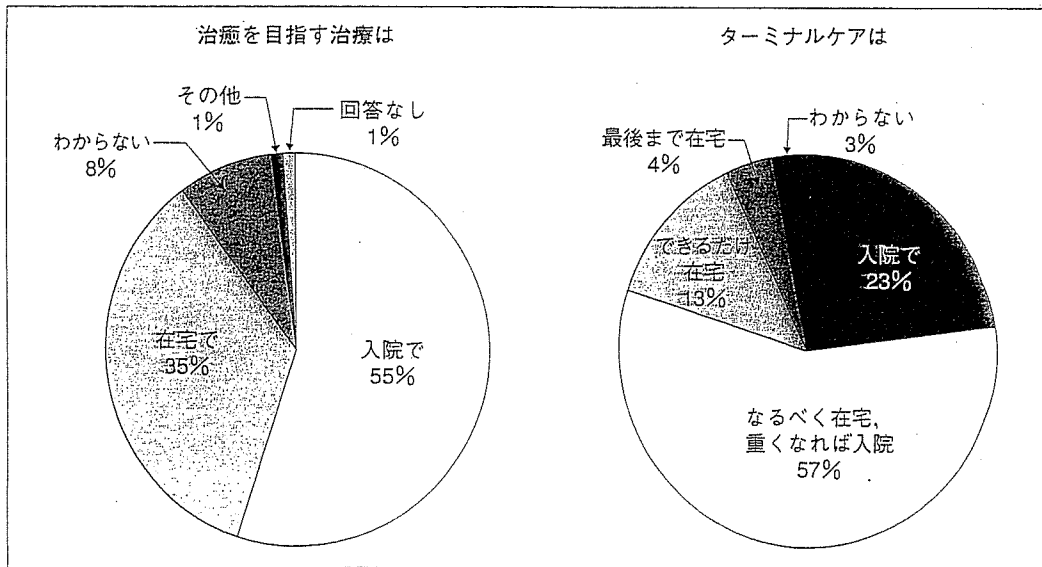


図2 医療を受けたい場所
 入院患者 156名
 男 57/女 97、不明 2
 癌（疑いを含む）83%、癌以外 13%

急変することの多い肝臓では病診連携を綿密にとり、地域として終末期をサポートすることが大事である。終末期になると患者だけでなく家族の不安が強く、在宅医療導入が困難となることが多い。厚生労働省がん研究助成金がん克服戦略研究の補助金により、患者宅にテレビ電話を設置し、

当院病棟詰め所と24時間連絡がとれる体制をとったところ、スムーズに在宅医療の導入が行えることが分かった。今後、発展の著しいIT機器を利用して、在宅支援がより円滑に行われていくことが望まれる。

おわりに

ターミナルケアでは、医療としての観点だけでなく、全人的な対応を行うことが要求される。肝臓では、慢性肝疾患のときから長期間に渡り患者に接することが多い。また、慢性肝疾患が治療に至らない時には高率に発癌し、肝臓が再発を繰り返すことにより今だ予後の悪い癌であることは周知のことである。このことより、肝臓では日頃

から、その個人の死生観を知る機会が多く、終末期における患者の希望について常に意識して診療にあたるべきである。ターミナルケアでは、絶対的な正解はなく、個々のケースで異なる対応を行う必要がある。また、死に対する社会的コンセンサスが時代とともに変わること十分に配慮することが大事である。

(参考文献)

- 1) 肝臓白書—平成11年度—、日本肝臓学会編集、廣済堂、東京、1999。
- 2) 第16回全国原発性肝臓追跡調査報告(2000～2001)、日本肝臓研究会肝臓追跡調査会編集、進行印刷出版、京都、2004。
- 3) Hussain SA, Ferry DR, El-Gazzaz G, et al : Hepatocellular carcinoma. *Annals of Oncology*, 12 : 161-172, 2001.
- 4) Itoh Y, Ohkubo K, Iuchi H, et al : Chronological changes of causes of death and distant metastasis in hepatocellular carcinoma. *Oncology Reports*, 9 : 331-335, 2002.

特集・手術不能進行胃癌への化学療法をどう行うか

胃癌の化学療法に用いられる主な薬剤とその使い方

今後期待される新しい薬剤

兵頭一之介*

Summary

進行胃癌に対して殺細胞効果を示す抗癌剤としてはオキサリプラチン、カペシタビン、塩酸ゲムシタビンなど海外から有望な治療成績が報告されている。現在、癌薬物療法においてもっとも注目されているのは腫瘍増殖あるいはアポトーシスに関連する分子を標的とした薬剤である。上皮細胞増殖因子、血管新生因子、細胞周期調整因子などの分子標的薬の開発が進んでいる。いまだ胃癌に対して実用化されたものはないが、早期の臨床試験において有望な結果が得られつつある。

Key Words

新規抗癌剤／分子標的薬／胃癌／化学療法

はじめに

胃癌に対する薬物療法は、これまでフルオロウラシル (5-FU) を中心に多くの抗がん剤が使用されてきた。わが国では塩酸イリノテカン (CPT-11)、ティーエスワン® (S-1)、ドセタキセル、パクリタキセルなどの新規抗癌剤は世界に先駆けて承認され、既に臨床において活用されている。しかし胃癌治療に対する標準的化学療法は定まっておらず、これらの薬剤を用いた第III相試験がわが国をはじめ世界中で実施されており、従来の5-FUを超える延命効果を示す治療法開発の期待が高まっている。ここでは次世代を担う開発中の新規抗癌剤と分子標的治療薬について

解説する。

胃癌に対して研究が進められている新規抗癌剤

1. ペメトレキセド：Pemetrexed (アリムタ：Alimta)

多標的抗葉酸剤で thymidylate synthase, dihydrofolate reductase, glycinamide ribonucleotide formyl transferase, aminimidazole carboxamide ribonucleotide formyl-transferase などの酵素を阻害するプリン、ピリミジン代謝の抑制剤である。最近、イタリアと米国で実施された進行胃癌に対する第II相試験結果が報告された¹⁾。最初の6

* 国立病院機構四国がんセンター臨床研究部長 (ひょうどう いちのすけ)

例において重篤な白血球減少と嘔吐や下痢の消化器症状を認め、このうち2例は治療関連死亡で試験は一時中止された。その後、本剤の毒性が葉酸の補給により著明に軽減されることが明らかとなり、これを併用して試験が再開された。奏効率は21%で有害反応も許容範囲に抑えられたとされている。現在、オキサリプラチンとの併用が検討されている。本薬剤は、これまでに葉酸とビタミンB₁₂の補給のもと、悪性中皮腫、非小細胞肺癌などでも研究が進み、その有効性が報告されている。

2. E7070

新規のスルホンアミド系薬剤で用量と暴露時間に依存性の抗腫瘍効果を有している。G₁-S期で細胞周期を止めアポトーシスを誘導する。ヨーロッパを中心に様々なスケジュールで第I相試験が実施され、好中球減少と血小板減少が最も頻度の高い用量制限毒性(Dose limiting Toxicity: DLT)と報告されている²⁾。

3. エドテカリン: Edotecarin, テザシタビン: Tezacitabine, イロフルベン: Irofulven

エドテカリン(J-107088)はインドールカルバゾール化合物NB-506の誘導体で、優れたトポイソメラーゼI阻害剤である³⁾。テザシタビンはシトシンアラビノシド(Ara-C)、塩酸ゲムシタビンの次世代のヌクレオシド誘導体で、非可逆的RNR阻害を目的に作成された⁴⁾。イロフルベン(MGI-114)は色覚や視野異常の特異なDLTを有する半合成化合物である⁵⁾。これら新規化合物は米国でフッ化ピリミジン系薬剤に耐性を示す既治療例あるいは初回治療の進行胃癌患者を対象に臨床試験が進行中である。

分子標的治療薬

様々な細胞増殖のシグナル経路を遮断する目的で開発が進められ、臨床的にも次々と成功を収めている。

1. 上皮細胞増殖因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR)を標的とした薬剤

EGFRに対するモノクローナル抗体(anti-EGFR mAbs)とEGFRチロシンキナーゼに対する低分子阻害剤(Tyrosine kinase inhibitor: TKI)がある。anti-EGFR mAbsはEGFRの細胞外ドメインに結合し、本来のリガンドであるEGFやTGF(Transferring growth factor)- α などの内因性増殖因子に対して拮抗阻害する。EGFR-TKIはレセプターの細胞内ドメインに存在するチロシンキナーゼATP結合部位に作用し、これを阻害する。両者とも結果としてEGFRを介する下流のRas, Aktなどの細胞増殖にかかわるシグナル伝達系を遮断する。腫瘍細胞障害の機序は抗体依存性あるいは補体活性化による細胞障害やアポトーシスの誘導などが考えられている。

1) anti-EGFR mAbs (表1)

セツキシマブ: Cetuximab (C225)は既にCPT-11を含む治療に対して抵抗性を示した転移性大腸癌のEGFR発現例を対象とした2つの大規模な臨床第III相試験が実施され、その有効性が証明されている⁶⁾。2004年2月、米国で臨床使用が承認された。単剤で約10%、CPT-11との併用で20%以上の奏効率が認められている。しかし、現在までのところ胃癌に対する臨床試験は実施されていない。

EMD72000はEGFRに高親和性を有する

表1 EGFR に対するモノクローナル抗体

抗体名	グロブリン型	種類	臨床試験の開発相
セツキシマブ (Erbix)	IgG1	キメラ	III
EMD72000	IgG1	ヒト化	II
パニツムマブ	IgG2	ヒト	II/III
h-R3	IgG1	ヒト化	I/II

キメラ抗体：遺伝子工学的にマウス抗体の可変領域とヒト定常領域を結合し、作成したモノクローナル抗体で約70%がヒト由来の蛋白で構成される。

ヒト化抗体：超可変領域をさらにヒト由来に改変し95%以上をヒト蛋白としたもの。

ヒト化抗体で、現在、第I/II相試験が実施中である。海外で終了した第I相試験結果によると最も頻度の高い有害反応は、にきび様の皮疹で、DLTは頭痛と発熱で、重篤なアレルギー反応や下痢の発現は認められていない⁷⁾。前治療を有するEGFR陽性の大腸癌11例中2例、頭頸部癌4例中2例、食道癌2例中1例の奏効例（奏効率23%、95%信頼区間8~45%）が報告されている。奏効期間も4~18ヵ月と良好な持続期間を示している。薬物動態の検討から本抗体は長い半減期を有し、薬力学的検討からも2~3週間毎の投与で有効とされている。進行胃癌の既治療例を対象にドイツ、日本で単剤の第II相試験が、英国ではEGFR陽性の下部食道癌・胃癌を対象にECX（塩酸エピルビシン/シスプラチン/カペシタビン）との併用の第I/II相試験が行われている。胃癌治療における分子標的薬として大きな期待が寄せられている薬剤である。

パニツムマブ：Panitumumab (ABX-EGF) は進行大腸癌で9%の奏効率が報告されている⁸⁾。h-R3は頭頸部での検討が行われている⁸⁾。両薬剤とも胃癌に関する試験データは今のところない。

2) EGFR-TKI (表2)

ゲフィチニブ：Gefitinibはこのクラスの薬剤では、もっとも検討されている薬剤である。進行胃癌既治療例を対象とした第II相試験が終了している⁹⁾。本剤の胃癌細胞に対する生物学的効果は薬力学的に証明されたが、奏効例は71例中1例にしか見られず、不変も12例と少数で臨床的効果はわずかであった。しかし、この試験の約半数の症例において3次治療として本剤が投与されており、有効性の解釈を困難にしている。有害反応は他の癌種と同様に皮疹と食欲不振で忍容性には問題はなかったと報告されている。最近、大腸癌において標準治療のひとつである5-FU+ロイコボリン (LV)+オキサリプラチン (FOLFOX) とゲフィチニブの併用療法 (IFOX) の第II相試験結果が報告された¹⁰⁾。重篤な下痢の頻度の増加などの有害反応の上乗せが認められるが、初回治療例で77%、既治療例で35%と驚異的な奏効率が得られている。胃癌においても抗癌剤との併用が検討中である。また、非小細胞肺癌においてゲフィチニブ感受性とEGFR遺伝子変異の相関が報告され¹¹⁾、セツキシマブ感受性の胃癌においても一部に同様の変異が見られることも明らかになりつつある。胃癌でも同様の検討

表2 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤

薬剤名	EGFR (HER*1) IC50**, μ M	HER2 IC50, μ M	阻害形式	臨床試験 開発相
ゲフィチニブ(イレッサ®)	0.02	3.7	EGFR 特異的, 可逆的	II/III
エルロチニブ(タルセバ)	0.02	3.5	EGFR 特異的, 可逆的	II/III
PKI-166	0.0007	-	EGFR 特異的, 可逆的	I
EKB-569	0.038	1.2	EGFR 特異的, 不可逆的	I/II
GW-2016	0.011	0.009	HER1 & 2(共通), 可逆的	I/II
CI-1033	0.0008	0.019	HER1 & 2(共通), 不可逆的	I
AEE788	0.002	0.006	HER1 & 2+KDR, 可逆的	I

* HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor

** IC50 : 受容体キナーゼ活性50%阻害濃度

が進むものと考えられる。

エルロチニブ : Erlotinib (OSI-774) は単剤では前治療を有する非小細胞肺癌, 頭頸部癌, 卵巣癌で有効例が見られ, 奏効率は6~13%, 病状の安定化は29~44%と報告されているが⁸⁾, 今のところ胃癌の成績はない。PKI-166, EKB-569, GW-2016, CI-1033, AEE788等のEGFR-TKIは第I相試験が終了したところで⁹⁾, もちろん胃癌のデータはない。

2. 血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor : VEGF) とその受容体を標的とした薬剤

強い血管内皮増殖因子である VEGF は血管新生において主要な役割を演じており, 格好の標的分子とされている。胃癌においても VEGF の発現と予後の相関が報告されている。VEGF に対する抗体あるいは VEGFR-TKI が開発中である。最近, 転移性大腸癌において VEGF 抗体のベバシズマブ : bevacizumab (アバスタチン : Avastin) が

CPT-11/5-FU/LV との併用で生存期間を有意に延長することが明らかにされた¹²⁾。ベバシズマブ単独の抗腫瘍効果はほとんど期待できないものと考えられており, 事実, FOL-FOX との併用の比較試験において単剤の治療アームの有効性が乏しく明らかに併用に比べ劣るため, 早期にこのアームは中止されている。現在, 海外において切除不能・再発胃癌を対象とした CPT-11, シスプラチンとの併用療法の臨床第II相試験が進行中である。

このほか, VEGF の受容体のひとつである KDR (VEGF-R2) に対するキメラ抗体 IMC-1C11, あるいは VEGFR-TKI である PTK787/ZK222584, ZD6474, SU6668などの薬剤が臨床試験段階にあるが¹³⁾, いまのところ抗血管新生薬のうちベバシズマブ以外に臨床的有用性が示されたものはない。

3. その他の分子標的薬

サイクリン依存性キナーゼ (Cyclin-dependent kinase : CDK) 阻害剤 : 胃癌においては合成フラボンのフラボピリドール : Flavopiridol がもっとも検討が進んでいる。

CDK2, CDK4に対する強い阻害作用を示す。そのほか, CDK1, プロテインキナーゼC, EGFR キナーゼなどの抑制作用も報告されている。第I相試験において胃癌の1例で腫瘍の消失が認められ, 早々に第II相試験が開始された¹⁴⁾。フラボピリドール50mg/m²/日, 72時間持続投与, 2週間毎の投与方法で16例に投与され奏効例が見られず, 予期せぬ重篤な疲労, 下痢が高頻度に認められた。またカテーテルの血栓が高率に見られ, この治療法は無効で有害と結論された。その後, 投与時間を短くしてドセタキセルとの併用療法が検討された。現在, 海外では既治療例でタキサン系薬剤の投与歴のない胃癌症例を対象としたドセタキセル+フラボピリドールとドセタキセル単剤のランダム化第II相比較試験が予定されている。

トラスツズマブ: Trastuzumab (ハーセプチン[®]) はHER2蛋白に対するキメラ抗体で, 本邦でも乳癌で臨床使用が可能となっている。胃癌細胞も高率にHER2蛋白が陽性であり, 現在, 臨床試験が計画されている。

イマチニブ: Imatinib Mesylate (グリベック[®]) はKIT蛋白陽性のGastrointestinal Stromal Tumor (GIST) に対する第一選択薬として知られている薬剤であるが, 現在, 海外で治療抵抗性の転移性胃癌患者を対象とした第II相試験が進行中である。

ボルテゾミブ: Bortezomib (PS-341) は細胞内蛋白代謝を担うプロテアソームの阻害剤で多発性骨髄腫における有効性が知られている。米国では胃癌を対象に本剤単独あるいはCPT-11との併用で臨床第II相試験が実施中である。

おわりに

多数の有望な新規薬剤が開発途上にあり,

近い将来, 胃癌治療は大きく前進すると思われる。

文 献

- 1) Bajetta E, Celio L, Buzzoni R *et al*: Phase II study of pemetrexed disodium (Alimta) administered with oral folic acid in patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 14: 1543-1548 (2003)
- 2) Dittrich C, Dumez H, Calvert H *et al*: Phase I and pharmacokinetic study of E7070, a chloroindolyl-sulfonamide anticancer agent, administered on a weekly schedule to patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 9: 5195-5204 (2003)
- 3) Yoshinari T, Ohkubo M, Fukasawa K *et al*: Mode of action of a new indolocarbazole anticancer agent, J-107088, targeting topoisomerase I. *Cancer Res* 59: 4271-4275 (1999)
- 4) Rodriguez GI, Jones RE, Orenberg EK *et al*: Phase I clinical trials of tezacitabine [(E)-2'-deoxy-2'-(fluoromethylene) cytidine] in patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 8: 2828-2834 (2002)
- 5) Alexandre J, Raymond E, Kaci MO *et al*: Phase I and pharmacokinetic study of irifolven administered weekly or biweekly in advanced solid tumor patients. *Clin Cancer Res* 10: 3377-3385 (2004)
- 6) Cunningham D, Humblet Y, Siena S *et al*: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351: 337-345 (2004)
- 7) Vanhoef U, Tewes M, Rojo F *et al*: Phase I study of the humanized antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody EMD72000 in patients with advanced solid tumors that express the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 22: 175-184 (2004)
- 8) Grunwald V, Hidalgo M: Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 95: 851-867 (2003)
- 9) Doi T, Koizumi W, Siena S *et al*: Efficacy,