

- tolerability and pharmacokinetics of gefitinib (ZD1839) in pretreated patients with metastatic gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 22 : abstr 1036 (2003)
- 10) Fisher GA, Kuo T, Cho CD *et al* : A phase II study of gefitinib in combination with FOLFOX-4 (IFOX) in patients with metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 22 : abstr 3514 (2004)
- 11) Pao W, Miller V, Zakowski M *et al* : EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl Acad Sci U S A 101 : 13306-13311 (2004)
- 12) Fernando NH, Hurwitz HI : Targeted therapy of colorectal cancer : clinical experience with bevacizumab. Oncologist 9 : 11-18 (2004)
- 13) Scappaticci FA : Mechanisms and future directions for angiogenesis-based cancer therapies. J Clin Oncol 20 : 3906-3927 (2002)
- 14) Schwartz GK, O'Reilly E, Ilson D *et al* : Phase I study of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol in combination with paclitaxel in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 20 : 2157-2170 (2002)

資料・消化器疾患関連学会開催日程 (2004年12月10日～2004年12月31日)

◆第 35 回日本肝臓学会東部会

- ・日時：2004年12月10日(金)～11日(土)
- ・会場：新宿京王プラザ(東京都)
- ・大会長：佐藤信紘(順天堂大学医学部消化器内科)

◆第 282 回日本消化器病学会関東支部

- ・日時：2004年12月11日(土)
- ・会場：栃木県総合文化センター(宇都宮市)
- ・当番会長：菅谷 仁(獨協医科大学)

Case Report

A Case of Chemothermotherapy for Advanced Gastric Cancer

MINORU TAKARA ^{1*}, TSUYOSHI HIRAGINO ¹, MASAHARU TOJO ²,
TSUNEHUMI KOHNO ², TAKAHIRO NOGAWA ³, HIROSHI NAKANE ⁴,
ICHINOSUKE HYODO ⁵, MICHINOBU NAGAO ⁶, TAKAAKI SHODA ⁷

¹Department of Urology, ²Department of Internal Medicine, ³Radiologist Technology,
Matsuyama West Hospital, Matsuyama Ehime 791-8034, JAPAN

⁴Department of Urology, Konan St., Hill Hospital, Ube Yamaguchi 755-0091, JAPAN

⁵Department of Internal Medicine, National Shikoku Cancer Center, Matsuyama Ehime
790-0007, JAPAN

⁶Department of Radiology, Matsuyama Adult Disease Center, Matsuyama Ehime
790-0014, JAPAN

⁷The third department of Internal Medicine, Ehime University School of Medicine,
Shigenobu Ehime 791-0204 JAPAN

Abstract: A female patient underwent a total ovario-hysterectomy for metastasis after a gastrectomy, and disseminated peritoneal metastasis was detected.

At another hospital, the patient was informed that chemotherapy would not be effective treatment; as a result, she chose to undergo chemothermotherapy at Matsuyama West Hospital.

The patient responded to chemothermotherapy, and FDG-PET images showed the disappearance of the disseminated tumor. The quality of life (QOL) for this patient improved remarkably, and she survived for more than 300 days after the treatment.

Key words: advanced gastric cancer, chemothermotherapy, intermittent FP therapy, peritoneal carcimatosis

Introduction

Cancer treatments include surgery, radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy. However, terminal or recurrent cancers do not respond to these treatments and are difficult to treat; therefore, symptomatic therapy must be selected.

Recent attention to chemothermotherapy is showing that it is an effective treatment for cancer ¹⁾. This is a report of a patient who received chemothermotherapy, as a result of which her QOL improved and her life was prolonged. In addition, the immunological effects of the treatment are reported.

Case

A 57-year-old female patient was being treated in another hospital. She underwent a partial gastrectomy for gastric cancer in October 1997 and a total ovariectomy and postoperative chemotherapy for metastasis from this cancer in March 2001. In June 2002, abdominal pain and general malaise developed, and vomiting and diarrhea began to occur in August 2002. The patient was admitted to the same hospital under a diagnosis of subileus related to disseminated peritoneal metastasis. For this patient, previous chemotherapy with the anticancer agents (5-FU, MTX, PTL) had been ineffective. Therefore, terminal care was recommended. The patient desired thermotherapy and was referred to Matsuyama West Hospital in December 2002.

Table I. Laboratory findings after admission

	on admission	302days [*] after admission
Complete blood count		
WBC (/ $\mu\ell$)	3,400	1,500
RBC ($\times 10^4$ / $\mu\ell$)	285	257
Hb (g/dl)	8.1	8.6
Ht (%)	24.2	25.5
PLT ($\times 10^4$ / $\mu\ell$)	23.9	2.9
Blood chemistry		
TP (g/dl)	4.7	7.6
ALb (g/dl)	2.4	4.1
TB (mg/dl)	0.2	1.1
GOT (IU/ ℓ)	21	42
GPT (IU/ ℓ)	14	41
ALp (IU/ ℓ)	349	455
TC (mg/dl)	62	180
HDL-C (mg/dl)	19	36
Fe (μ /dl)	27	198
BUN (mg/dl)	18.8	9.6
Cr (mg/dl)	0.5	0.4
Tumor marker		
CEA (ng/ml)	1.5	1.6
CA19-9 (u/ml)	<5	<5
CA-50 (u/ml)	<1	11
Other		
Ferritin (ng/ml)	7.3	1,903
NK cell act. (%)	13.4	42.3

Physical examination on admission: height, 150 cm; body weight, 46 kg; and blood pressure, 110/70 mmHg. Her face exhibited pallor, and malnutrition without jaundice was observed. In the thoracic region, there were no abnormal physical findings, and, in the abdomen, the bulge of a surgical scar and pressure pain were noted. In the bilateral lower limbs, cachexia, including marked edema, was observed. Laboratory data on admission showed normocytic normochromic anemia, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, and hypocholesterolemia. The level of alkaline phosphatase was increased;

however, the levels of tumor markers were within the normal ranges (Table I). Computed tomography (CT) revealed dilatation of the upper abdomen, a solid mesenteric structure in the right lower abdomen, and a funicular structure in the pelvis (Fig. 1). The course of treatment selected included hyperthermia in the upper abdomen (3 times/week, 45 min/set, 1,296 w/set) with a Thermotron RF-8 (Yamamoto Vinyter Co., Ltd., Japan), chemohyperthermia with 10 mg/week of MMC, and total parenteral nutrition (TPN), since oral ingestion was impossible. One month after the start of treatment, abdominal pain, general malaise, abdominal swelling, and cachexia, including marked edema of the lower limbs, gradually subsided. When the total dosage of MMC reached 100 mg, therefore, administration was discontinued due to grade 2 bone marrow suppression, whereas hyperthermia was continued (Fig. 2). At the end of MMC administration, the CT revealed that the solid structure in the lower abdomen had disappeared and that there had been a marked improvement in the ileus. Passage disorder in the pelvic region remained (Fig. 1). Three weeks after the end of MMC administration, intermittent FP therapy²⁾ (CDDP: 3 mg/day, 5 days/week; 5-FU: 750 mg/day, 3 days/week), which is a procedure of biochemical modulation (BCM), was started. To treat the passage disorder, hyperthermia in the pelvic region was started 20 days after the start of BCM. Because upper abdominal pain recurred 215 days after admission, the hyperthermia site was switched to the upper abdomen. About one month later, the pain subsided. At about 280 days after admission, gastric juice, which had persisted for a long time, had been completely eliminated, facilitating oral ingestion. Therefore, TPN was discontinued, and the QOL also improved. Bone marrow suppression was observed, as described with MMC, and a similar treatment was performed. No serious adverse event occurred, and intermittent FP therapy was eventually discontinued according to the wishes of the patient (Fig. 2).

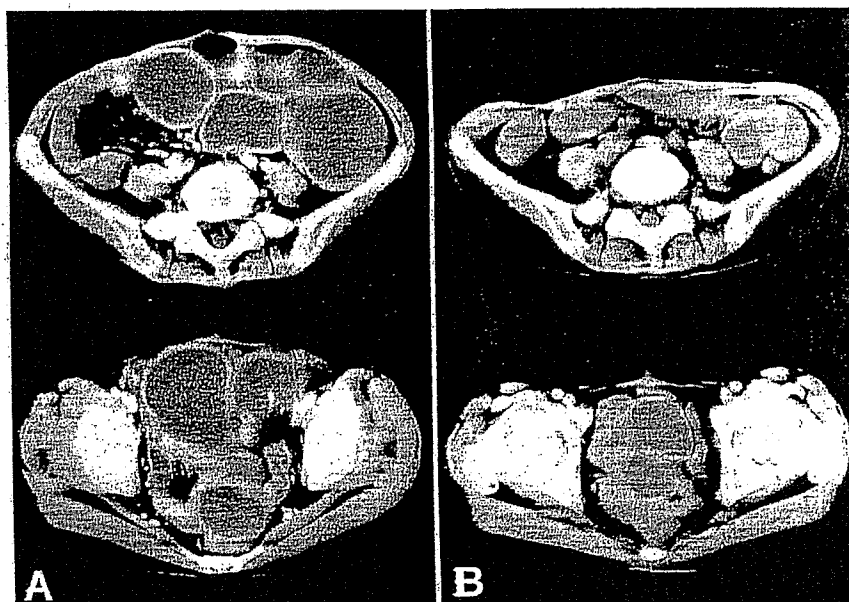


Fig. 1A. Original CT prior to chemohyperthermia with MMC shows both intestinal distension with mesenteric solid stricture and rectal strand stricture.

Fig. 1B. CT after chemohyperthermia with MMC shows the disappearance of both intestinal distension and mesenteric solid stricture; however, the rectal passage failure is still present.

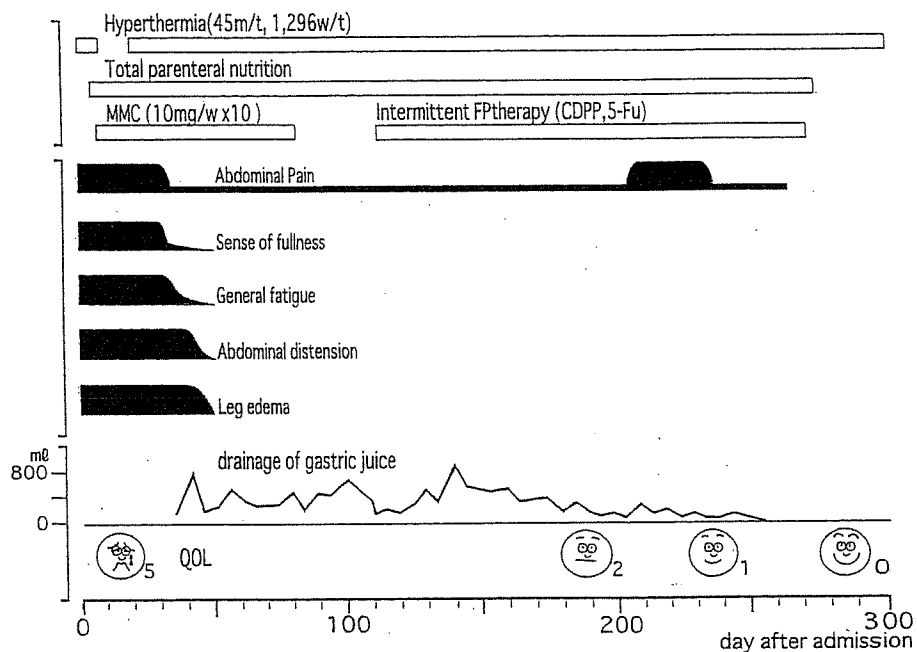


Fig. 2. Clinical course

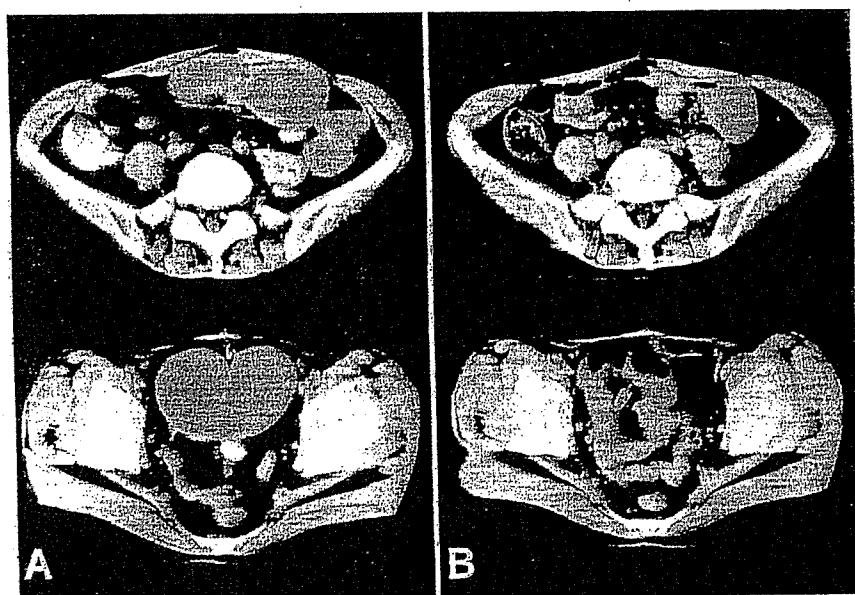


Fig. 3A. CT prior to chemohyperthermia with intermittent FP therapy shows distension of both the intestine and rectum.

Fig. 3B. CT two months after chemohyperthermia with intermittent FP therapy shows the disappearance of both intestinal (distension) and rectal distension.

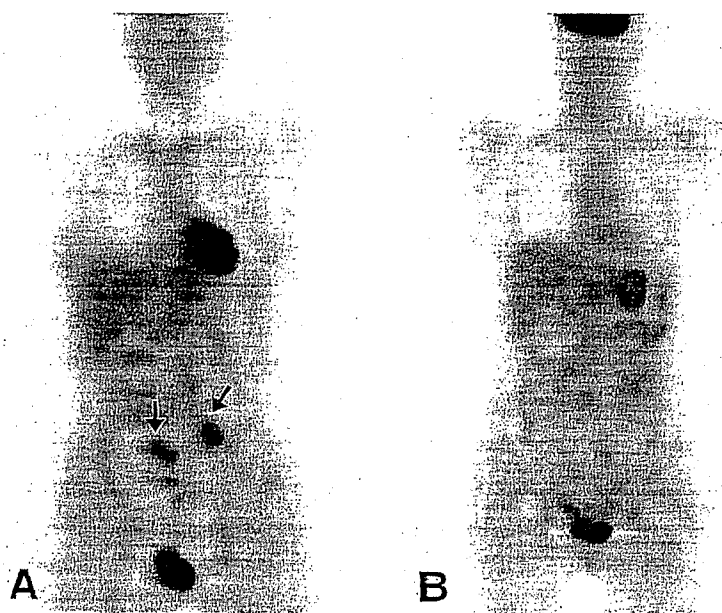


Fig. 4A. FDG-PET prior to chemohyperthermia with intermittent FP therapy shows two marked areas of uptake (→). Fig. 4B. FDG-PET two months after chemohyperthermia with intermittent FP therapy shows disappearance of the uptake.

The passage disorder, which had been discovered through CT at the onset of recurrent upper abdominal pain, had improved markedly within two months of detection (Fig. 3).

However, the area where the passage disorder had been detected was not enhanced in the CT. In that area, fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) showed that the accumulation had been enhanced at two points, and this finding disappeared within two months of the chemohyperthermia (Fig. 4).

The levels of ferritin and NK cell activity gradually increased after admission. The ferritin level at 300 days after admission was 260 times higher than it had been on admission.

The NK cell activity also increased from 13.4% to 47.3% (Fig. 5).

Hypoalbuminemia and hypocholesterolemia, which were observed on admission, improved to normal levels approximately 300 days after admission; however, there were no changes in the alkaline phosphatase level (Table I).

Discussion

Currently, symptomatic therapy is performed to treat terminal gastric cancer with disseminated peritoneal metastasis; however, the prognosis is poor.³⁾ Recently, Nakabayashi *et al.*⁴⁾ reported a new treatment; they inserted a 24-F silicon tube into the peritoneal cavity during a gastrectomy for progressive gastric cancer with peritoneal dissemination. The chemothermotherapy group, in which intraperitoneal administration of CDDP was combined with thermotherapy 2 weeks after surgery, showed a better prognosis than the surgery group. However, when intestinal adhesion related to gastrectomy and additional surgery or ileus related to disseminated peritoneal metastasis are observed, as in this case,

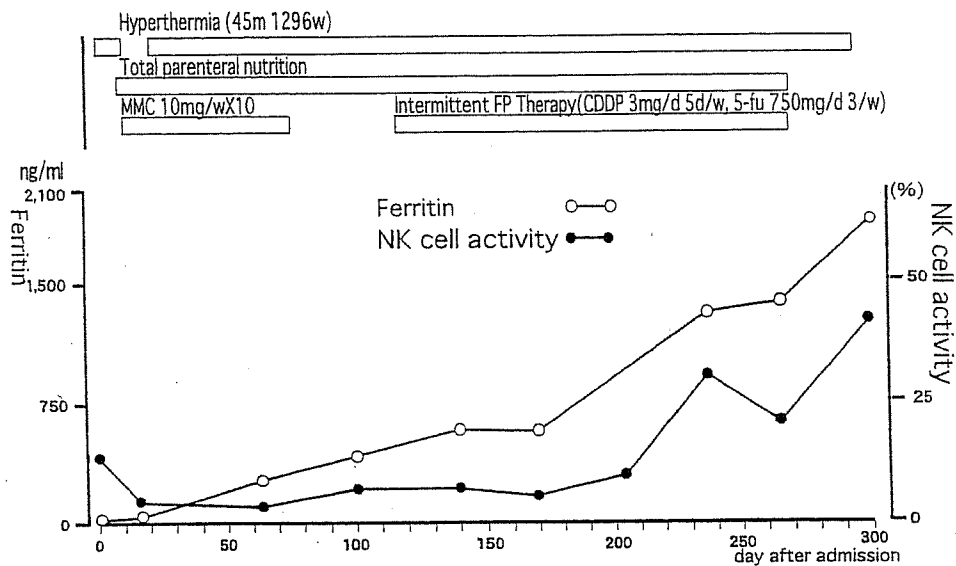


Fig. 5. Values of ferritin and NK c.a. during chemohyperthermia

intraperitoneal administration of anticancer agents is difficult. Therefore, we carried out thermotherapy combined with systemic administration of antitumor agents.

In this patient, an issue was ineffectiveness of multiple drug, however, chemothermotherapy with MMC was performed because results of basic studies have shown that heat enhances the effects of anticancer agents⁵⁾ and that, in MMC-resistant Chinese hamster-derived ovary cells, cell killing is enhanced at 43°C or higher.⁶⁾

In clinical practice, MMC is commonly used for chemothermotherapy in patients with digestive cancer.⁷⁾ Thus, improvement of the symptoms in the upper abdominal area and cachexia, such as edema of the lower limbs, was achieved.

Despite the improvement of symptoms in the upper abdominal area, there was a passage disorder in the pelvic region.

As the total dosage of MMC reached 100 mg, continuous administration of this agent proved to be difficult; therefore, intermittent FP therapy was performed with a BCM procedure.

Scanlon et al.⁸⁾ and Shirasaka et al.⁹⁾ have established a basic theory that, in BCM, low-dose CDDP acts on the cellular membrane as a modulator and inhibits the intracellular uptake of methionine, enhancing the effects of 5-FU as an effector. Intermittent FP therapy²⁾ was developed by improving continuous FP therapy,¹⁰⁾ with the purpose of saving normal cells. With respect to the results of using this procedure for the treatment of digestive cancer, a high response rate, the relief of side effects, and the prolongation of the administration period have been reported.¹⁾ In the present patient, resistance to 5-FU was indicated. However, since Shiu et al.¹¹⁾ and Murakami et al.¹²⁾ have reported that hyperthermia over 43°C enhances the effects of 5-FU, chemothermotherapy was performed by intermittent FP therapy, and the effects were consistent with those reported by Yamamitsu et al.²⁾ The QOL was improved without adverse reactions except for mild bone marrow suppression.

A procedure was developed to relieve bone marrow suppression; however, it caused more severe side

effects (grade 3) than MMC. This may have been associated with the massive administration of MMC prior to intermittent FP therapy. Generally, CT is used to evaluate the effects of chemothermotherapy; however, FDG-PET is used in tumor diagnosis. In particular, Kurosaki *et al.*¹³⁾ have reported that glucose metabolism with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) provides information that cannot be obtained by standard morphological diagnosis, facilitating a more accurate evaluation. In the present patient, an ordinary CT showed enhanced accumulation at two points.

In addition, the symptoms subsided 2 months after the start of treatment, and FDG-PET showed that the accumulation had disappeared, suggesting that this procedure is more accurate than CT for evaluating the treatment response. Thermotherapy increases NK cell activity,¹⁴⁾ which is considered its indirect effect. In the present patient, NK cell activity also increased, although bone marrow suppression was observed during intermittent FP therapy. It was speculated that the thermal effects of this procedure may have overcome the influence of bone marrow suppression and that the improvement in parasympathetic actions may have been related to the improvements in the clinical symptoms.

It also resulted in an increase of the relaxation period, which persistently increased the NK cell activity and exhibited antitumor effects.

It appears then that the intermittent FP therapy led to the decay of the cancer cells via the direct effects of thermotherapy, in other words, it had tumoricidal effects, and that ferritin was released into the blood, resulting in a gradual increase.

In MMC therapy, there were no increases in NK cell activity or in the ferritin level. Concerning NK cell activity, MMC-related bone marrow suppression may have been involved; however, concerning the ferritin level, an etiological factor is unclear, although the influence of MMC cannot be ruled out.

Chemothermotherapy by systemic administration of anticancer agents to patients with terminal gastric cancer, in whom it was expected that multiple drug resistance would make the prognosis poor, exhibited antitumor effects, improved the QOL, and has prolonged a patient's survival by, so far, 300 days. In particular, chemothermotherapy by intermittent FP therapy increased the immune capacity, which suggests its usefulness.

References

- 1) Kuwano H., Sadanaga N., Watanabe M., Ikebe M., Mori M., Sugimachi K.: Clinical study of hyperthermia combined with chemotherapy for the treatment of carcinoma. *Jpn J Cancer Chemother*, 20: 597-602, 1993.
- 2) Yamamitsu S., Shirasaka T., Hirata K.: Biochemical modulation therapy as an effect of 5-Fu against gastric interstitial tract cancer. "Clinical Practice in Cancer Chemotherapy" Ed. Inuyama M., Mikuni T. Inoue E., Shinohara Press, pp 383-391, 2001.
- 3) Chu D.Z., Lang N.P., Thompsonc., Osteen P.K., Westbrook K.C.: Peritoneal carcinomatosis in non gynecologic malignancy. Aprospective study of prognostic factors. *Cancer*, 63: 364-367, 1989.
- 4) Nakabayashi T., Mochiki E., Kamiyama Y., Aihara R., Ishikawa H., Harashima K., Saitoh J., Asao T., Kuwano H.: Efficacy of intraperitoneal chemohyper-thermia for gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Jpn J Hyperthermic Oncol*, 19: 195-200, 2003.
- 5) Hasegawa T.: The biological ground of hyperthermia for malignant tumors. *Research Reports of Suzuka University of Medical Science*, 3: 3-9, 1996.
- 6) Wallner K.E., Banda M., Li G.C.: Hyperthermic enhacement of cell killing by Mitomycin C in Mitomycin C resistant

- Chinese hamster overycells. *Cancer Res*, 47 : 1308-1312, 1987.
- 7) Shimoyama T., Tanaka Y., Ishiwata J., Watanabe N., Mukojima T., Kakei M., Endo M., Okamoto Y., Yoshikawa T., Seto O., Doi O., Kaibara N., Ohno T., Shiomi M., Tanida N. : Thermochemo-therapy for gastrointestinal cancer results of a multicenter trial. *Jpn J Hyperthermic Oncol*, 9 : 62-73, 1993.
 - 8) Scanlon K.J., Newman E.M., Lu Y., Priest D.G. : Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83 : 8923-8925, 1986.
 - 9) Shirasaka T., Shimamoto Y., Ohshimo H., Saito H., Fukushima M. : Metabolic basis of the synergistic antitumor activities of 5-fluorouracil and cisplatin in rodent tumor models in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol*, 32 : 167-172, 1993.
 - 10) Sasaki K., Hirata K., Denno R., Oikawa I., Mukaiya M., Yamashiro K., Yamamitsu S., Shirasaka T. : Combination chemotherapy of continuous infusion of 5-fluorouracil and daly low dose cisplatin in advanced gastrointestinal and lungadenocacinoma. *Jpn J Cancer chemother*, 24 : 959-964, 1997.
 - 11) Shiu M.H., Cahan A., Fogh J., Fortner J.G. : Sensitivity of xenografts of human pancreatic adenocarcinoma in nude mice to heat and heat combined with Chemotherapy. *Cancer res*, 43 : 4014-4018, 1983.
 - 12) Murakami A., Koga S., Maeta M. : Thermochemosensitivity : augmentation by hyperthermia of cytotoxicity of anticancer drugs against human colorectal cancers, measured by the human tumor clonogenic assay. *Oncology*, 45 : 236-241, 1988.
 - 13) Kurosaki M., Maruno M., Uki A., Okazaki A. : Assesment of efficacy of thermoradiotherapy by FDG-PET : a preliminary report. *Jpn J Hyperthermic Oncol*, 18 : 199-205, 2002.
 - 14) Ostapenko V. : Clinical application of hyperthermia-induced immune response. *Rad Biol Res Commic*, 38 : 301-311, 2003.
-

一症例報告一

超音波内視鏡検査で術前深達度診断が可能であった 回腸悪性リンパ腫の1例

平 崎 照 士 兵 頭 一之介 梶 原 猛 史
仁 科 智 裕 舩 本 俊 一¹⁾

要旨：症例は76歳、女性。大腸内視鏡検査で回盲弁より逸脱する2cm大の粘膜下腫瘍様病変を認め、生検で悪性リンパ腫と診断された。超音波内視鏡で腫瘍の深達度は粘膜下層までと診断した。回腸部分切除を施行し、病理学的にはdiffuse large B cell lymphomaであった。大腸内視鏡下に生検を行い確定診断に至った回腸悪性リンパ腫の報告例は少なく、超音波内視鏡で腫瘍の深達度を診断し得た例は本症例が初めてであった。

索引用語：回腸悪性リンパ腫，大腸内視鏡，超音波内視鏡

緒 言

大腸内視鏡検査により発見され、さらに生検で回腸原発悪性リンパ腫の診断がつくことは比較的まれである。今回われわれは大腸内視鏡により生検診断がなされ、超音波内視鏡検査で術前深達度診断が可能であった回腸悪性リンパ腫の1例を経験したので報告する。

1 症 例

患者：76歳、女性。

主訴：特になし。

既往歴：70歳時、胃癌にて手術。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：胃癌の手術後定期的に外来経過観察を行っていたが患者が大腸癌検診を希望し、平成12年12月大腸内視鏡検査を施行した。回盲弁より逸脱する2cm大の粘膜下腫瘍様病変を認め、生検病理組織で悪性リンパ腫と診断され、精査加療目的で当科に入院した。

入院時現症：血圧110/76mmHg，脈拍66/min，整，聴診上心肺に異常なし。眼瞼，眼球結膜に貧血，黄染なし。表在リンパ節触知せず。肝脾腫な

く，四肢に浮腫を認めなかった。

入院時検査成績：軽度貧血を認める以外可溶性IL-2レセプター(sIL-2R)を含め入院時検査所見に異常を認めなかった。(Table 1)。

上部消化管内視鏡検査：残胃に萎縮性胃炎を認める以外，食道・十二指腸にも異常は認めなかった。

全身ガリウムシンチ：有意な集積は認められなかった。

大腸内視鏡検査：回盲弁から逸脱した2cm大の腫瘤を認めた(Figure 1a)。腫瘤は中心に陥凹をともなう粘膜下腫瘤様病変であった(Figure 1b)。

生検所見：小血管の周囲に中型の異型リンパ球がびまん性に増殖した像が見られ悪性リンパ腫が疑われる像であった。

超音波内視鏡検査：低エコーで内部均一な腫瘍が第2～3層にかけて存在しており，第4層は保たれていたため深達度は粘膜下層までと診断した(Figure 2)。病変近傍に腫大したリンパ節は認められなかった。

小腸造影検査所見：回盲弁より約6cm離れた

1) 国立病院四国がんセンター内科

Malignant lymphoma with submucosal invasion in the terminal ileum diagnosed with colonoscopy and examined by endoscopic ultrasonography

Shoji HIRASAKI, Ichinosuke HYODO, Takeshi KAJIWARA, Tomohiro NISHINA and Toshikazu MASUMOTO¹⁾

1) Department of Internal Medicine, National Shikoku Cancer Center

Table 1. 入院時血液生化学検査

WBC	5200 / μ l	GOT	28 IU/l	Cr	0.7 mg/dl
St	1.0 %	GPT	12 IU/l	BUN	10.8 mg/dl
Seg	50.0 %	LDH	325 IU/l	UA	4.4 mg/dl
Mono	6.0 %	γ GTP	11 IU/l	Na	141 mEq/l
Eo	3.5 %	ChE	0.65 Δ pH	K	4.1 mEq/l
Baso	2.0 %	LAP	49 IU/l	Cl	103 mEq/l
Lymph	37.5 %	ALP	192 IU/l	Ca	8.8 mg/dl
RBC	322×10^4 / μ l	T. Bil	0.4 mg/dl	CEA	1.6 ng/ml
Hb	9.5 g/dl	D. Bil	0.1 mg/dl	CA19-9	9.1 U/ml
Ht	29.9 %	T. Cho	182 mg/dl	sIL-2R	209 ng/ml
Plt	21.0×10^4 / μ l	T. P	7.2 g/dl		
		Alb	4.0 g/dl		
		ZTT	5.1 Ku		
		TTT	0.6 Ku		

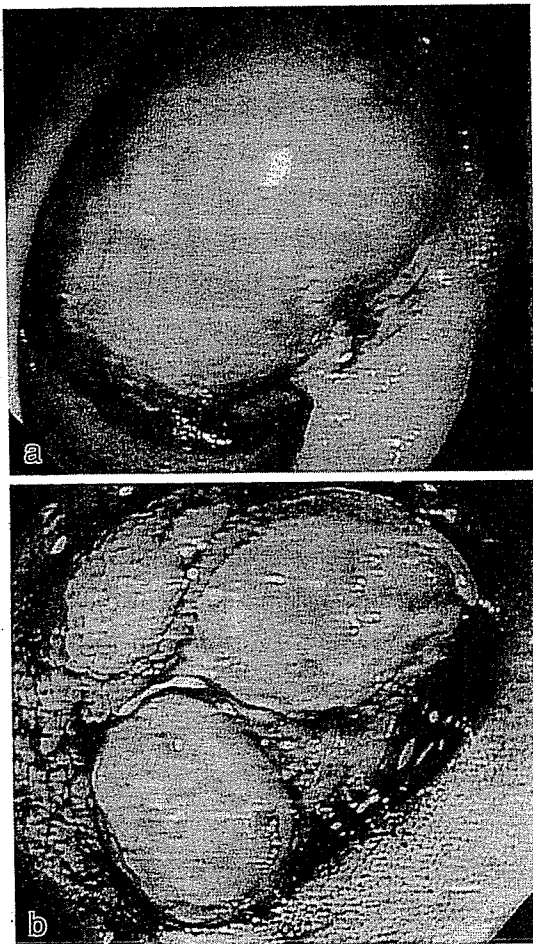


Figure 1. 大腸内視鏡検査所見 a: 回盲弁から逸脱した比較的表面が平滑な腫瘤を認めた。
b: 回腸末端に2 cm 大の中心に陥凹をともなう粘膜下腫瘤様病変を認めた。

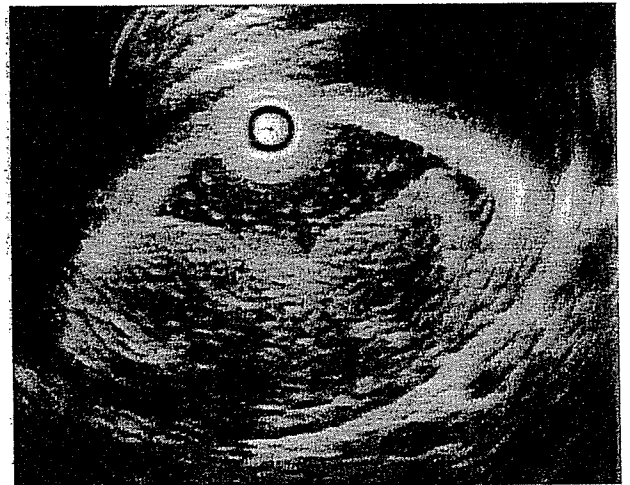


Figure 2. 超音波内視鏡検査所見: 低エコーで内部均一な腫瘍が第2~3層にかけて存在しており, 第4層は保たれていた。

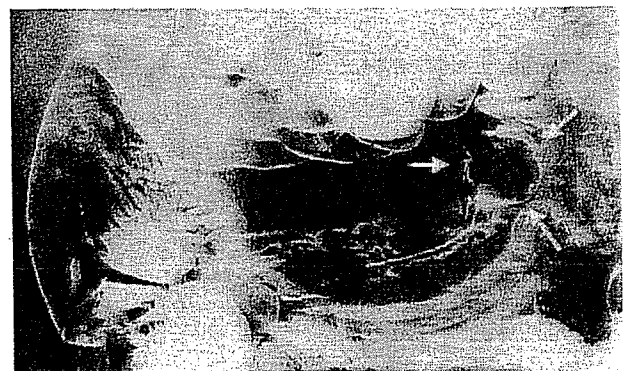


Figure 3. 小腸造影検査所見: 回腸末端に, 直径2 cm 大の中心部に淡いバリウムのたまりをともなう円形陰影欠損を認めた。

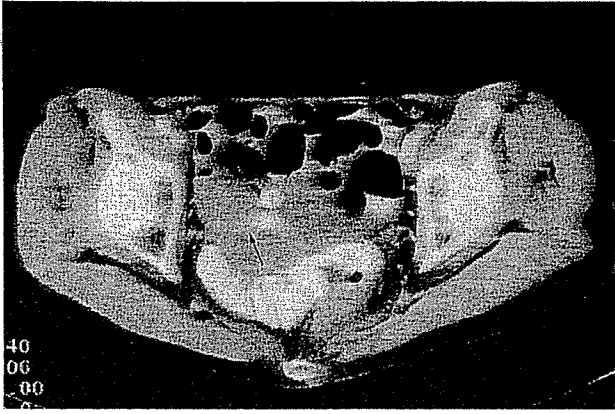


Figure 4. 腹部CT検査所見：回盲部に2 cm大の造影効果を有する腫瘤を認めた。明らかなリンパ節腫大はみられなかった。

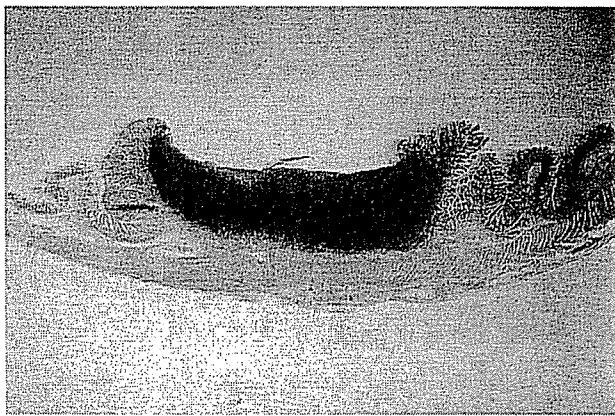


Figure 5. 切除標本：2.2×2.0cmの狭い耳朶様周堤に囲まれた境界明瞭な潰瘍性病変を認めた。

回腸に、直径2 cm大の中心部に淡いバリウムのたまりをとともう円形陰影欠損を認めた (Figure 3)。

腹部CT検査所見：腹腔内リンパ節腫大や肝脾腫などの異常所見は認めなかった。回盲部に2 cm大の造影効果を有する腫瘤を認めた (Figure 4)。近傍に明かなリンパ節腫大はみられなかった。

胸部CT検査所見：肺野に異常なく、縦隔リンパ節腫大などの異常所見は認めなかった。

骨髄穿刺：病的所見を認めず、異型リンパ球などもみられなかった。

以上の所見から回腸を原発とした深達度粘膜下層までの悪性リンパ腫、臨床病期分類 Stage I と診断した。治療は腫瘍を含めた回腸部分切除を施

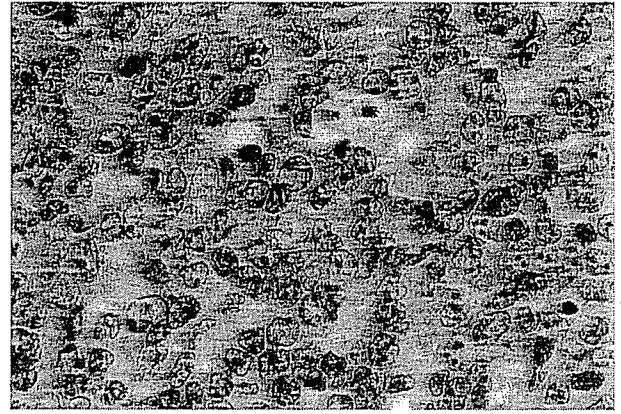


Figure 6. 腫瘍部組織像：1～2個の核小体を含む水疱状核を有する中～大型の異型リンパ球が髄様・びまん性に増殖していた。

行した。術中腹腔内リンパ節の腫脹はみられなかった。小腸間膜の小結節を2個切除したが後の検索で組織学的に脂肪組織であり、結果としてリンパ節廓清は行われなかった。

切除病理組織学的所見：病巣は2.2×2.0cmの狭い耳朶様周堤に囲まれた潰瘍性病変で境界は明瞭であった (Figure 5)。HE染色では1～2個の核小体を含む水疱状核を有する中～大型の異型リンパ球が髄様にびまん性増殖し (Figure 6)、固有筋層直上に達するものの粘膜下層にとどまっていた。免疫染色ではL26 (CD20/cy) 陽性、UCHL-1陰性でB細胞性リンパ腫と考えられた。その他CD79a陽性、bcl-2陰性、CD5陰性、cyclin D1陰性で、diffuse large B cell lymphomaと診断した。インフォームドコンセントを行い患者の希望により化学療法などの術後追加治療は行わず経過観察中であるが、2年6カ月後の現在再発を認めていない。

II 考 察

消化管原発悪性リンパ腫の発生部位は胃が最も多く、次いで小腸、大腸の順であり小腸の悪性リンパ腫は消化管原発悪性リンパ腫の20～40%、全悪性リンパ腫の約2%を占めるにすぎない¹²⁾。八尾らの検討では小腸悪性リンパ腫99例中86例(86.7%)が回盲弁より40cm以内に位置し、79.4%が単発性病変であったと報告されている³⁾。

Dawsonら⁴⁾は消化管原発悪性リンパ腫の診断

Table 2. 大腸内視鏡検査を契機に診断された回腸悪性リンパ腫の本邦報告例

著者	年齢	性別	報告年	症状	大きさ (cm)	形態	超音波 内視鏡所見	深達度	生検診断	最終診断
1 小池	47	男	1986	腹痛	9.5 × 5.5 × 4.5	隆起型	施行せず	sm	cancer or sarcoma	B cell, diffuse medium
2 今箇	69	男	1986	腹痛	10.5 × 11	潰瘍型	施行せず	se	B cell, diffuse large	B cell, diffuse large
3 池口	76	女	1986	腹痛	6 × 6 × 5	隆起型	施行せず	s	sarcoma	B cell, diffuse medium
4 池口	73	男	1986	腹痛	14 × 12	潰瘍型	施行せず	ss	cancer	B cell, diffuse medium
5 村田	43	男	1987	腹痛	3.8 × 3.4 × 1.5	隆起型	施行せず	ss	B cell, diffuse med-large mixed	B cell, diffuse med-large mixed
6 加藤	16	男	1987	腹痛	5 × 4	隆起型	施行せず	mp	B cell, diffuse medium	B cell, diffuse medium
7 大岩	58	女	1987	腹痛	7 × 4.5 × 7	隆起型	施行せず	記載なし	B cell, diffuse large	B cell, diffuse large
8 落合	51	男	1988	腹痛	25	潰瘍型	施行せず	記載なし	記載なし	B cell
9 飯田	76	女	1988	腹満感	6	隆起型	施行せず	ss	非特異性炎症	B cell, diffuse medium
10 飯田	63	男	1988	腹痛	17	隆起型	施行せず	s	非特異性炎症	B cell, diffuse medium
11 飯田	59	男	1988	腹痛	4.8	潰瘍型	施行せず	ss	非特異性炎症	B cell, diffuse large
12 飯田	30	女	1988	腹痛	10	記載なし	施行せず	ss	潰瘍	B cell, diffuse large
13 竹本	51	女	1989	腹痛	3 × 2 × 1	隆起型	施行せず	mp	記載なし	B cell, diffuse small
14 稲垣	67	女	1989	発熱・体重減少	12 × 11	動脈瘤型	施行せず	s	B cell, diffuse large	B cell, diffuse large
15 築野	76	男	1990	腹痛	8 × 5	動脈瘤型	施行せず	se	malignant lymphoma	B cell, diffuse medium
16 澤井	52	男	1990	腹痛	4.3 × 3.5 × 3	隆起型	施行せず	ss	malignant lymphoma	B cell, diffuse large
17 西田	60	男	1992	腹痛	6 × 6	潰瘍型	施行せず	記載なし	malignant lymphoma	B cell, diffuse mixed
18 鈴木	22	女	1993	腹痛	記載なし	潰瘍型	施行せず	se	B cell, diffuse large	B cell, diffuse large
19 川手	58	男	1994	腹痛	15 × 13	潰瘍型	施行せず	記載なし	malignant lymphoma	B cell, diffuse large
20 花立	61	女	1994	腹痛	9.5 × 4	潰瘍型	施行せず	ss	malignant lymphoma	B cell, large
21 花立	69	女	1994	腹痛	6 × 6	隆起型	施行せず	sm	malignant lymphoma	B cell, diffuse medium
22 高谷	48	女	1997	腹痛	8	隆起型	施行せず	ss	B cell, diffuse large	B cell, diffuse large
23 宇野	68	女	1998	下血	14.5 × 9.2	潰瘍型	施行せず	se	malignant lymphoma	B cell, diffuse large
24 橋本	53	男	2000	発熱	記載なし	隆起型	施行せず	si	B cell, diffuse medium	B cell, diffuse medium
25 自験例	76	女	2003	なし	2.2 × 2.0	潰瘍型	粘膜下層まで浸潤	sm	B cell, diffuse large	B cell, diffuse large

基準として、1) 表在リンパ節腫大がない、2) X線学的に縦隔リンパ節腫大を認めない、3) 末梢血で白血球数および分画に異常がない、4) 腫瘍が腸管およびその所属リンパ節に限局している、5) 肝臓・脾臓に転移を認めないことをあげているが、本症例はこのすべてを満たし回腸原発悪性リンパ腫と診断した。

1984年から2002年の報告例を医学中央雑誌にて検索した結果、本邦において大腸内視鏡検査により発見されさらに組織型が検討されている回腸悪性リンパ腫の報告例はTable 2のごとく自験例を含めて25例⁹⁾であった。平均年齢は57歳、男女比は14:11で男性に多く、主訴は腹痛が19例(76%)と最も多かった。腸重積や腫瘤触知などの所見を認めた例も多く、無症状のものは本症例のみであった。病理組織学的にはすべての報告でB cell typeであり、diffuse large cell typeが11例、diffuse medium cell typeが9例であった。大腸内視鏡下に回腸部生検を行い小腸悪性リンパ腫の確定診断にいたった報告例は15例と少なかった。

さらに今回われわれは、悪性リンパ腫の深達度を診断するために超音波内視鏡検査を行った。回腸原発悪性リンパ腫のうち深達度が粘膜下層までの症例は、Table 2では25例中3例と比較的少なかった。またTable 2の25例のうち超音波内視鏡検査で深達度を診断し得た症例は本例のみであった。消化管原発悪性リンパ腫の場合、病変が消化管内に限局していれば手術療法のみで治癒する可能性がある⁶⁾⁷⁾。超音波内視鏡検査は病巣周囲のリンパ節腫脹や漿膜浸潤の有無を診断するために重要であると思われる。本症例においては病巣周囲や腹腔内のリンパ節腫脹がみられず、超音波内視鏡検査で第4層は保たれていたため術前に腫瘍が回腸に限局していることが確認され、超音波内視鏡検査の意義は大きかった。病巣が限局した小腸悪性リンパ腫の治療法は未だ確立されておらず、治療を手術療法のみとするか術後放射線または化学療法を加えるべきかを検討するためには本例のような超音波内視鏡検査を含めた画像診断で病巣の限局が証明された症例の集積が今後必要であると思われた。

回腸悪性リンパ腫は、一定期間は無症状で、腸重積や穿孔といった合併症をおこして発見される例が比較的多い⁸⁾⁹⁾。成人の腸重積の多くは器質的疾患を有しており、その原因として小腸腫瘍が多いと報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。本症例は無症状であったが、病変が先進部となって腸重積がおこったために大腸内に逸脱したと考えられた。小腸悪性リンパ腫の大部分が回盲弁より40cm以内に位置し、単発性が多いことを考えると、大腸内視鏡時に回腸末端部を詳細に観察すれば、本症例のように無症候性の早期の悪性リンパ腫を発見できる可能性がある。回腸末端部ならば細径プローブによる超音波検査を用いた深達度診断も可能であると思われ、大腸内視鏡時には回腸悪性リンパ腫を念頭においた回腸末端部の観察を行うことが重要であると思われた。

治療方針としてはNaqvi¹²⁾の病期分類でStage I, IIのものに対しては手術療法を行い、化学療法・放射線療法を併用するものが多い。Stage III, IVの進行したものに対しては化学療法が第一選択とされることが多い。本症例はStage Iの症例で回腸部分切除のみを施行し患者の希望で追加治療は行わずに経過観察しているが、術後2年6カ月経過した現在も再発は認めていない。

結 論

超音波内視鏡で術前深達度診断が可能であった無症候性回腸悪性リンパ腫の1例を報告した。回腸部分切除を施行し追加治療は行わなかったが、その後2年6カ月再発を認めていない。

文 献

- 1) Freeman C, Berg JW, Culter SJ: Occurrence and prognosis of extranodal lymphoma. *Cancer* 1972; 29: 252-260
- 2) Amer MH, el-Akkad S: Gastrointestinal lymphoma in adult: clinical feature and management of 300 cases. *Gastroenterology* 1994; 106: 846-858
- 3) 八尾恒良, 日吉雄一, 田中啓二, 他: 最近10年間の本邦報告例からみた空・回腸腫瘍. *胃と腸* 1981; 16: 935-941
- 4) Dawson IM, Cornes JS, Morson BC: Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract. *Br*

J Surg 1961;49:80-89

- 5) 橋本恵介, 林 勝吉, 福本信介, 他: 大腸内視鏡および内視鏡的逆行性回腸末端造影法により診断しえた悪性リンパ腫の1例. Gastroenterol Endosc 2000;42:998-1005
- 6) 福原資郎, 森真一郎: 病期診断の実際. 悪性リンパ腫治療マニュアル, 改訂第2版, 平野正美, 他編, 南江堂, 東京, 2003;51-54
- 7) 藤野雅之: 悪性リンパ腫の治療方針. 臨牀消化器内科 1998;13:377-383
- 8) 竹本洋人, 関 寿人, 久保田佳嗣, 他: 回腸原発悪性リンパ腫による成人腸重積症の1例. 日消誌 1989;86:1154-1158
- 9) Vadala G, Salice M, L'Anfusa G, et al: Complications of ileal lymphoma. Minerva Chir 1995;50:963-966
- 10) 堀 公行: 成人腸重積症. 外科 1976;38:692-698
- 11) 窪田智行, 山口晃弘, 磯谷正敏, 他: 成人腸重積の検討. 日腹部救急医学会誌 1997;17:911-916
- 12) Naqvi MS, Burrow L, Kark AE: Lymphoma of gastrointestinal tract: prognostic guides based on 162 cases. Ann Surg 1969;170:221-231

(論文受領, 平成15年7月29日)
(受理, 平成15年10月17日)

【総 説】

がんの補完代替医療
Complementary and
Alternative Medicine in
Cancer Treatment

兵 頭 一之介
Ichinosuke HYODO

国立病院四国がんセンター

1. はじめに

この総説を書き始めるにあたって著者の立場を明らかにしておきたい。著者は補完代替医療 (Complementary and Alternative Medicine: CAM) として用いられる療法の専門家でも施術者でもなく、しばしばこれら療法を利用する患者の主治医として西洋医学の治療に当たっているものである。転移を生じているような進行した段階の患者の化学療法 (抗がん剤治療) に従事している腫瘍内科医である。そこではエビデンスに基づくインフォームドコンセントを行ったうえで患者の自己選択権を尊重し、可能な限り科学的な治療を提供し客観的な評価を行うよう努めている。インフォームドコンセントの過程では標準的な治療法から始まり代替治療として有用性のエビデンスが劣るものをも紹介している。この代替治療の中には有効性が標準治療に劣るものも含まれているが、いまだ標準治療との優劣が明らかにされていない新規の有望な治療法も含まれている。しかし、代替治療といえども現在の科学的評価法によって有効性と安全性が一定の基準で実証されているものしか提示すべきでないことはもちろんである。このように近代西洋医学における代替治療とは標準治療の代わりに提供することができるだけの科学的検証を受けた治療法を指している。一方、CAMとは西洋医学的手法によって有効性や安全性が確認されていない医療と考えられている。代替という用語が同一であるため混乱や誤解を生じやすく、違和感をぬぐえないが、世界的にも名称については同様の状況にある。いずれにしてもCAMは西洋医学的手法によって評価されていない医学ということになるが、それでは西洋医学的手法とは何か?それは臨床試験である。臨床試験の倫理的規範はヘルシンキ宣言に求められ、科学的検証法は近年ICH-GCP (International Conference on Harmonization—Good Clinical Practice) へと結実している。つまりCAMにおいては臨床試験がほとんど行われていないということである。CAMには古くからの経験に基づく療法があったり、自然界の生物を用いたりするものが多く、臨床試験には馴染まないとする意見も多い。確かに瞑想や民族哲学的な療法などに関しては臨床試験で評価することは困難を伴うが、医学的に臨床試験でしか評価しようのないサプリメントなども存在している。著者はCAMに対して否定的な立場を取るものではなく、臨床試験を通じてCAMの有用性を客観的に明らかにすべきであるとの立場を取るものである。この総説ではがんに関連した

【要 旨】

世界的なインターネットの普及や予防医学、自己健康管理への関心、患者の治療選択における自己決定意識の高まりなどから、近年、補完代替医療 (CAM; Complementary and Alternative Medicine) の利用者が急速に増加している。わが国のがん患者においてCAMのうち最も利用頻度の高いものは健康食品で、情報もこれに偏っているが、臨床試験で有効性を確認されたものはほとんどない。先進諸国では西洋医学的手法に則ったCAMの有効性を検証するための臨床試験を遂行しようとする機運が広がっている。米国補完代替医療センターでは、現在、多くの臨床試験が行なわれており、我が国でも厚生労働省がん研究助成金によるがんのCAMに関する研究班が設けられ、金沢大学医学部に我が国初のCAMの専門講座が開設され、この分野の本格的な研究がスタートしている。

【キーワード】

補完医療, 代替医療, がん治療, 臨床試験

CAM について記載することにする。

CAM は近年急速に利用者が増加している。これには世界的なインターネットの普及や予防医学、自己健康管理への関心の高まりなどが理由と考えられる。近年、我が国のインフォームドコンセントの形式は医師依存型—主導型から情報公開—患者自主選択・自立型の形態へと大きく変化し、患者の治療選択の意識が大きくなっている。そのひとつに CAM があるが、中にはこれが主体の医療に置き換わり問題となる例も知られている。このような背景から西洋医学的手法に則った有効性を検証するための臨床試験を遂行しようとする機運が先進諸国に広がっている。米国国立補完代替医療センター (NCCAM: National Center for Complementary and Alternative Medicine) では現在 17 のがんに関連した CAM の臨床試験が行なわれている¹⁾。我が国でも 2001 年度から日本内科学会認定専門医部会で健康食品に関するデータベースの作成が開始され、厚生労働省がん研究助成金によるがんの代替療法に関する研究班が設けられ、2002 年には金沢大学医学部に我が国初の CAM の専門講座が開設され、この分野の本格的な研究がスタートしている。

2. CAM の定義

大学医学部で教育されている現代西洋医学以外の医療とされているが、近年、CAM の授業を取り入れる大学も増えてきている。西洋医学は現代の主流の医学であり mainstream medicine と呼ばれている。この西洋医学を通常医学 (conventional medicine) として代替医療を非通

常医学 (unconventional medicine) と呼称したり、漢方、鍼、灸を中心とした東洋医学や世界中の伝統的、民族的な医療を伝統医学 (traditional medicine)、その他に主流の医学の変わりになる医学あるいはこれにとって代わる医学として代替医学 (alternative medicine)、あるいは補うものとして補完医学 (complementary medicine) と呼ばれる。日本補完代替医療学会では「現代西洋医学領域において、科学的未検証および臨床未応用の医学・医療体系の総称」としている。近年、多額の研究費をつぎ込み精力的に CAM 研究を推し進めている米国では補完代替医療 (CAM: complementary and alternative medicine) と呼んでいる。米国国立補完代替医療センター (NCCAM: National Center for Complementary and Alternative Medicine) では「通常の医療に加えて、あるいは代えて (替えて) 使用される治癒への思考体系、方法、治療 (Healing philosophies, approaches, and therapies used in addition to, or instead of conventional treatment)」と定義されていたが²⁾、最近、日本補完代替医療学会の CAM の定義と類似した内容に変更されている。そして CAM と考えられている分野は表 1 のように分類されている。

このように CAM の範疇と考えられる医学体系は多数存在し、哲学的医学体系を構成するものからサメの軟骨やメガビタミンなどの内服治療薬あるいは健康食品まで様々である。この中には漢方薬の一部、鍼、整体、認知行動療法、患者教育など世界中の多くの国々で主流医学に組み込まれているものも多い。また現在西洋医学で使用される治療薬には民間療法として使用されてきた植物などから抽出、製造されたものも多数存在する。従って、CAM を論ずるときには、その何を具体的に問題にしているのかを明確にする必要がある。

表 1 CAM の種類

分類と名称	内容
代替医学系 Alternative medical systems	伝統医学系統、民族療法 (東洋伝統医学、アーユルベータ、ユナニ、シャーマニズム等)
精神・身体交流 Mind-body interventions	瞑想、催眠、舞踏、音楽、芸術療法、祈り等
生物学に基づく療法 (代替バイオ療法) Biologically based therapies	ハーブ、特殊食品、生理活性分子 (マグネシウム、メラトニン、ビタミン等)、サメ軟骨等を利用した治療
指圧など外部からの力で治療する方法 Manipulative and body-based methods	マッサージ、整体、整骨療法等
エネルギー療法 Energy therapies	気功、霊気、タッチング療法、電磁療法

3. CAM の現状

3.1 世界の状況³⁾

CAM は多くの発展途上国においては高い利用頻度を示し、主流医学としての位置を占めている。西欧の先進国においても CAM の利用頻度は近年急速に増加傾向にある。これまでに報告されている各国の CAM の利用頻度を図 1 に示した。エチオピアからウガンダまでは、初期の医療として CAM が利用される頻度を示し、カナダからベルギーまでは利用経験者の比率を示している。つまり、前者は通常医療として、後者は主に補完医療として CAM が使用される頻度である。

このように先進国においても国民の 3 分の 1~2 の人々が CAM を利用したことがあると報告されている³⁾。米国での一般家庭を対象とした CAM 調査では、1990 年 34

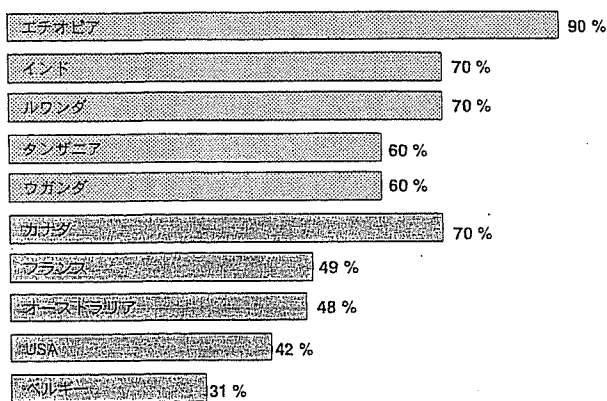


図1 世界の代替医療の利用状況
WHO Policy Perspectives on Medicines. Traditional Medicine 2002

%, 1997年42%の利用率で、診療所に受診する回数よりもCAM提供者のところを訪れる回数のほうが多くなっていると報告されている⁴⁾。がん患者におけるCAM利用率は26の論文において7%から64%と大きな違いがあるが、これは各論文間の調査方法、調査対象、CAMの定義などの違いに起因していると考えられる⁵⁾。利用頻度ではハーブ、健康食品などが上位を占めている。

CAMの費用に関する統計資料は世界的にも少ない。マレーシアでは年間5億ドルが代替療法に費やされ、通常医療は3億ドル。米国では1997年の代替医療への国民支出は277-344億ドル(約3兆~4兆円)であり、同年の通常医療費の総自己負担費に相当すると見積もられている。英国では23億ドル、カナダでは24億ドルと推定されている。世界中のCAMで使用されるハーブ療法の支出は600億ドルと推定され、米国では1996年から1998年の2年間でハーブの売上は倍増している。

3.2 日本の現状

我が国では医療者のがんのCAMに対する認識は希薄で、これまでに系統だった研究はほとんどなされてこなかった。しかも、インターネットやその他のメディアを通して、健康食品あるいは民間療法に関する情報は大量に流布しているが、医学的、科学的見地からして信頼性の置ける正確で有用な情報は決して多くない。このような現状の中で多くのがん患者が医学的根拠に乏しいCAMを利用し、医療従事者は参照すべき情報不足から、この問題に対処せず、医療現場では患者と家族は氾濫する情報に振り回されるといふ好ましくない状況を招いている⁶⁾。これまで日本においてはCAMの実態は不明であった。そこで著者らは厚生労働省がん研究助成金による援助を受け、「我が国におけるがんの代替療法に関する

研究」班を組織し、2001年から2002年にかけて全国56施設の協力を得て大規模患者アンケート調査を実施した。3099人のがん患者から有効回答が得られ、CAM利用率は44.6%であった。CAMの内訳は健康食品89.1%、漢方7.1%、気功3.8%、灸3.7%、鍼3.6%であった。CAMを利用する理由としては進行抑制・改善を期待67.1%、治癒を期待44.5%、症状軽減を期待27.1%。がん患者一人当たりのCAMに要する費用は月平均5.7万円であった。CAMのほとんどは健康食品であることが明らかとなったが、使用されている健康食品はアガリクス、プロポリス、AHCCなどである。これら健康食品のがんに対する効果を検証するための臨床試験は未だ十分とはいえない。しかし現実には動物を用いた基礎的研究や体験本を通してがんに対する効果が強調され多くのがん患者で使用されている。この研究班では本アンケート調査の他、がんに対する健康食品のデータベースの作成、がんの代替療法の評価と臨床試験の可能性などについて研究を行っている。

4. CAM 研究

米国では1992年国立衛生研究所(NIH: National Institute of Health)内に代替医療事務局(Office of Alternative Medicine)が創設され本格的なCAM研究が開始された。その目標は1)代替薬物治療評価を進める、2)CAMの効果の調査と評価、3)市民との情報を交換するための情報収集センターの設置、4)CAMの研究支援などであった。この研究施設は1998年にNCCAMに昇格され2003年には、11,400万ドル(約135億円)の年間予算が計上され、臨床試験を含めた多くの研究活動を行なっている。米国国立がん研究所(NCI)内にはがん領域におけるCAM研究を目的とするがんのCAMに関する事務局(OCCAM: Office for Cancer CAM)が設けられNCCAMと連携しながら研究を進めている。

ここで少し米国におけるCAMの評価方法を紹介する。これはNCIのホームページのCancer Fact: Complementary and alternative medicine in cancer treatment: Questions and Answersに掲載されているもので基本的には次の3項目からなっている。1)通常医療で用いられる評価法をCAMにも当てはめて評価する。つまり臨床試験を行なって客観的な評価を行なう。2)CAMに特徴的な評価過程として1991年から代替医療の早期データの評価法Best Case Series(BCS)Programを開始している。3)NCIが資金提供して臨床試験を行なう。表2に現在NCIが行なっているCAMを用いたがん治療の臨床試験の一部をまとめた。その中には鍼治療やマッサージ

表2 NCIが行なっているCAMのがん臨床試験（一部のまとめ）

試験治療（CAM治療）	対象がん種	試験の相	症例数	評価項目	対照（標準）治療
標準治療＋サメ軟骨（Benefin）	進行乳癌，進行大腸癌	III	600	生存期間，安全性，QOL	標準治療
白金抗がん剤＋放射線サメ軟骨抽出物（Neovastat）	非小細胞肺癌（IIIA/IIIB期）	III 二重盲検	756	生存期間，無増悪生存期間，奏効率，安全性	白金抗がん剤＋放射線＋プラセボ
強化腫蛋白分解酵素療法（Kelley/Gonzalez regimen）	切除不能肺癌 Stage II, III, IV	III 患者選択	72-90	生存期間，QOL	ゲムシタビン
セレンウム＋プラセボ ビタミンE＋プラセボ セレンウム＋ビタミンE	前立腺癌予防	III 二重盲検	32,400	前立腺がん発癌率，その他のがんの発癌率など	プラセボ
ヤドリギレクチン（Mistletoe lectin, Recombinant viscum）皮下注射＋ゲムシタビン	肺癌，大腸癌，非小細胞肺癌，乳癌	I	40-50	至適投与量の決定，毒性評価，薬物動態検討，免疫パラメーターの検討	なし
朝鮮人参 イチョウ 朝鮮人参＋イチョウ	健常者（がん予防）	II 無作為化 二重盲検	60	薬物／ハーブ相互作用の検討 4つの薬物を使用した代謝能の測定も含まれる	プラセボ
本当の鍼治療 見せかけの鍼治療	2種類の化学療法に抵抗性を示した進行大腸癌	I 無作為化 単一施設	170	終末期の苦痛改善	通常の緩和ケア
カルニチン（L-carnitine）	末期がん	II 無作為化 二重盲検	130	終末期の疲労の改善 カルニチン欠乏を対象	プラセボ
とりなしの祈り（Distant healing, DH）	脳腫瘍（グリオブラストーマ）	II 無作為化	150	生存期間，機能改善	DHなし
マッサージ（REST: reducing end-of life symptoms with touch）	末期がん患者	II	440	疼痛緩和，QOL改善	—
マッサージ	乳癌治療に伴う上肢のリンパ浮腫	— 無作為化	88	リンパ浮腫改善	マッサージ＋圧迫包帯
スウェーデン・マッサージ	乳癌，卵巣癌，前立腺癌，大腸癌	II 無作為化	60	疲労改善	通常ケア

や写真を用いた遠隔地からの“とりなしの祈り”（他人のために祈るあるいは治癒を願う）など，臨床試験が困難に思える治療法も含まれている。そのような治療法をも現代医学の検証法に当てはめて科学的に解明しようとする姿勢には驚かされる。しかし，NCIがスポンサーとなって臨床試験を開始するには，ある程度のエビデンスが必要とされており，その最初の段階がBCS Programである。

新たなCAMは多くの場合，既に実践されはじめてから，つまり市井に出回ってから初めて医療者や患者に知られるところとなる。したがってNCIのOCCAMのBCS担当者（薬剤開発の知識を有する医師や看護婦）はCAM実践者から5～10例の有効例を報告させ，内容の批判的な吟味が行なわれる。この報告には，あらかじめ記載さ

れるべき内容が規定された症例報告書（case report form）が必要とされているが，提出された報告書には次のような様々な問題点が指摘されている。

1. 診断が正確に為されていない，あるいは記載されていない
2. アジュバント設定でありながら病巣が残存しているか否か，明らかにされていない
3. 主観的な評価項目（気分が良くなった，元気を取り戻したなど）を使用している
4. 例外的な長期生存を取り上げている
5. 直前あるいは同時期に通常医療が施行されている
6. 製品の製造過程や成分の均質性などが不明確
7. 後ろ向きの報告のため必要とされるデータが欠損している

8. 患者は死にそうなのにひとつの腫瘍塊が縮小したと報告

このような内容は体験本でしばしば経験するところである。いずれにしろこのような検討を行なった後、がんに対する効果が示唆される CAM については Cancer Advisory Panel for CAM (CAPCAM) に上げられ、さらに詳細な検討が行われる。この CAPCAM は 1999 年に NCI と NIH の NCCAM とが協力して結成されたもので、腫瘍医、腫瘍専門看護師、代替医療専門家、FDA の統計家、疫学専門研究者、患者代表などの計 15 名のメンバーで構成されている。ここでの検討において BCS process の次のステップが以下のいずれかに決定される。1) 小規模の前向き試験 (数十例の prospective trial あるいは 100 例以下の無作為化比較試験)、2) NCI から CAM 実践者への実地調査、3) 作用機序などの基礎的研究。これらを行なった後、有望なものに関しては NCI 主導の大規模第 III 相試験が行なわれる。以上の試験結果も含め、これまでに発表された論文は CAM 専用のエビデンス評価基準で評価される。4 段階の試験デザイン (無作為化比較試験～有効症例報告) による証拠の強さ (Strength of study design) と同じく 4 段階の評価項目 (全生存率～奏効率) による証拠の強さ (Strength of endpoints measured) の両者を組み合わせて判定する方法である。しかし、これは専門的な医療関係者でもわかり難い複雑な評価方法であり、もっと簡便な方法を考案する必要があると思われる。

グローバルなレベルでは世界保健機構 (WHO: World Health Organization) が 1970 年代から CAM に関する取り組みを開始し、1990 年代以降ガイドラインやレビューを相次いで公表している。Guideline for the assessment of herbal medicine (1991)⁷⁾, Research guideline for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines (1993)⁸⁾, Guidelines for clinical research on acupuncture (1995)⁹⁾, Regulatory situation of herbal medicine: a worldwide review (1998)¹⁰⁾, Guideline on basic training and safety in acupuncture (1999)¹⁰⁾, WHO traditional medicine strategy 2002-2005³⁾ これらの解説は省略するが CAM に関する世界的関心は急速に増し、その科学的評価や正確な情報を求める機運は高まっている。

我が国では 1998 年に日本で初めて CAM に関する学術会議が開催され、日本補完代替医療学会として現代西洋医学の立場から CAM の科学的な検証を事業の主たる目的として活動がスタートしている。また 2002 年 3 月に日本で初めて金沢大学医学部に CAM 研究を専門とする補完代替医学講座が開設された。この分野における我が国の取り組みは端緒についたばかりといわざるを得ない。ここまでのまとめとして CAM に関する日米比較を

表 3 CAM の日米比較

	米 国	日 本
利用頻度	42%	66-76% ^{12,13)} , (がん患者で 45%)
費用 (年間)	270 億ドル (約 3 兆円) 以上	通常医療の自己負担費の 50% ¹³⁾ , (がん患者で約 530 億円以上)
医学教育	75/117 大学	16/80 大学 ¹⁴⁾ *
推進者	60% は医師	不祥 (がん領域では企業が主体)
研究機関	NCCAM (NIH)	金沢大学医学部に専門講座 (基礎・臨床系)
	OCCAM (NCI)	山梨大学医学部に専門講座 (基礎系)
研究予算	1993 年 200 万ドル**	2003 年, 文部科学省科学研究費の細目として「代替医療」が初登場
	2003 年 11400 万ドル** (約 135 億円)	

*東洋医学の講義・講座が主体, **NCCAM の年間予算

表 3 に示した。

5. 臨床医の CAM に対する認識

CAM に関するさまざまな疑問を持ち、それを利用する患者にどのように対処すべきか悩んでいる臨床医は多い。あるいは有効性の科学的証明に乏しいことから CAM を無視し関心を示さず放置していることも多い。確かに遺伝子研究は飛躍的に進み、がんの生物学的特性が明らかにされ、分子標的薬も次々に臨床に登場している現代、ますます医学は専門化、分業化し複雑さを増している。このような中で CAM に対して科学的評価を行なうだけの価値は無く、人的、経済的医療資源と時間は有効に使われなければならないとする意見には説得力がある。このような実態は多くの西欧医学を主流医学としている国々の共通の問題となっている^{15,16)}。しかし米国の腫瘍関連学会でも、近年、様々なジョイントシンポジウムが催され、臨床腫瘍医の CAM に対する関心も少しずつ広がりを見せ始めている¹⁶⁻¹⁸⁾。その理由としては、CAM 提供者によるインターネット、新聞広告、体験本などを利用した巧みな宣伝とインターネット販売をはじめとする通販機構の進歩により CAM 利用者が増加していること、それに伴い患者や家族から CAM の有効性や有害事