

4. 排遺(参考:米国内での試験成績)⁴⁾

癌患者に5-FU-2-14C 15mg/kgを静脈内投与後24時間以内に放射能は呼吸中にCO₂として57%、尿中に18%排泄された。

【臨床成績】^{5)~12)}

全国32施設における単独使用例と併用使用例別の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率は日本癌治療学会判定基準の「軽快」、Karnofsky判定基準の「1-A」以上、あるいは各部門判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した。

(医薬品再評価資料, 1982年)

【静脈内投与】

対象疾患	有効率(単独使用例)	有効率(併用使用例)
胃癌	27.3% (41/150)	37.8% (202/535)
肝癌	22.2% (2/9)	40.9% (36/88)
結腸・直腸癌	41.9% (13/31)	49.3% (36/73)
乳癌	35.1% (13/37)	58.7% (37/63)
肺癌	21.1% (4/19)	23.1% (3/13)
子宮癌(頭癌, 体癌)	—	57.1% (24/42)
卵巣癌	100.0% (1/1)	56.0% (28/50)
食道癌	33.3% (2/6)*	12.5% (2/16)
肝癌	9.1% (1/11)*	25.8% (89/345)
頭頸部腫瘍	40.0% (2/5)*	78.1% (25/32)

*参考値(他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要なため)

【動脈内投与】

対象疾患	有効率
胃癌	50.0% (11/22)
肝癌	52.7% (29/55)
乳癌	81.0% (17/21)
肺癌	72.7% (8/11)
頭頸部腫瘍	75.0% (18/24)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性(マウス移植腫瘍でのデータ)¹³⁾

NCI(National Cancer Institute, 米国)抗腫瘍剤スクリーニングモデルのいずれに対してもやや有効以上の抗腫瘍性を示した。

腫瘍系	実験腫瘍	投与経路	抗腫瘍効果	
			T/C(%)	効果判定基準
腹水型腫瘍	Leukemia L1210 (白血病)	腹腔内	180	2+ T/C ≥ 125%
	Leukemia P388 (白血病)	腹腔内	220	2+ ≥ 120
	Melanoma B16 (メラノーマ)	腹腔内	140	+ ≥ 125
	Lewis Lung carcinoma (肺癌)	静脈内	150	+ ≥ 140
固形腫瘍	Colon 26 (大腸癌)	腹腔内	200	2+ ≥ 130
	Colon 38 (大腸癌)	皮下	0	3+ ≤ 42
固形腫瘍	CDBF1 (乳癌)	皮下	0	3+ ≤ 42

効果 { +: やや有効
2+: 有効
3+: 著効 } T/C { 腹水型腫瘍: 生存日数の対照比
固形腫瘍: 腫瘍重量の対照比 }

2. 作用機序¹⁴⁾¹⁵⁾

5-FUの抗腫瘍効果は主としてDNAの合成障害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUがウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じるF-deoxy UMPがチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミジルの合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。

他方、5-FUはウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成することや、リボソームRNAの形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: フルオロウラシル Fluorouracil

化学名: 5-Fluorouracil

5-Fluoropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

略名: 5-FU

分子式: C₄H₃FN₂O₂ = 130.08

化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

溶解性: N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

融点: 約282°C (分解)

分配係数: logP^{oct} = -1.00

測定法: フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝液

【包装】

10管

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)	(文献請求No.)
1) 菊地金男, 他: 癌と化学療法, 6, (3), 559, (1979)	002-488
2) 小池利彦, 他: 癌と化学療法, 17, (7), 1309, (1980)	010-193
3) N. Christophidis, et al.: Clinical Pharmacokinetics, 3, 330, (1978)	001-473
4) Chaudhuri N. K., et al.: Biochem. Pharmacol., 1, 326, (1958)	003-010
5) 菊地金男, 他: 癌の臨床, 13, (9), 670, (1967)	002-084
6) 木村輝代二: 癌の臨床, 14, (3), 184, (1968)	005-019
7) 坂部 孝, 他: 日大医学会誌, 29, 352, (1970)	005-005
8) 古江 尚, 他: 癌の臨床, 16, (9), 896, (1970)	005-006
9) 田口雄男, 他: 癌の臨床, 19, (2), 105, (1973)	002-356
10) 青島達雄, 他: 最新医学, 28, (5), 903, (1973)	005-020
11) 三浦 誠, 他: 癌と化学療法, 1, (4), 595, (1974)	001-637
12) 太田和雄, 他: 治療, 56, (5), 885, (1974)	003-269
13) Goldin A., et al.: Eur. J. Cancer, 17, 129, (1981)	011-814
14) Hartmann K. U., et al.: J. Biol. Chem., 236, (11), 3006, (1961)	001-465
15) Spiegelman S., et al.: Cancer, 45, (5), 1129, (1980)	003-261

(文献請求先)

協和発酵工業株式会社 医薬品情報センター

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3262) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03 (3262) 0102

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

製造発売元

協和発酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

EB



活性型薬酸製剤

指定医薬品 要指示医薬品^{※1)}

アイソボリン注25mg

ISOVORIN® INJECTION 25mg
レボホリナートカルシウム注射剤

承認番号	21100AMY00140
高価収載	1999年8月
販売開始	1999年10月

貯法：室温保存
使用期限：表示の使用期限内に
使用すること。
(表示の使用期限内
であっても、開封後
はなるべく速やかに
使用すること。)

【警告】*

- レボホリナート・フルオロウラシル療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強する療法であり、臨床試験において本療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。本療法は高度の危険性を伴うので、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、【禁忌】、「1. 慎重投与」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い実施すること。
- 本療法は重篤な骨髄抑制、激しい下痢等が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
なお、本療法の開始にあたっては、両剤の添付文書を熟読のこと。
- 本療法以外の他の化学療法又は放射線照射との併用、前化学療法を受けていた患者に対する安全性は確立していない。重篤な骨髄抑制等の副作用の発現が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には本療法を施行しないこと。
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、本療法との併用を行わないこと(「3. 相互作用」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】*

- 重篤な骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。]
- 下痢のある患者
[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし致命的となることがある。]
- 重篤な感染症を合併している患者
[骨髄抑制により感染症が増悪し、致命的となることがある。]
- 多量の腹水、胸水のある患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
- 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者
[症状を増悪又は再発により、致命的となることがある。]
- 全身状態が悪化している患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
- 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者(「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

販売名	アイソボリン注25mg
成分・含量 1バイアル中	レボホリナートカルシウム 27.0mg (レボホリナートとして 25.0mg)
添加物 1バイアル中	D-マンニトール 25.0mg
色・性状	帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊
pH	6.8～8.2 [レボホリナート10mg/mL注射用水]
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約0.2 [5mg/mL注射用水] 約1 [5mg/mL生理食塩液] 約1 [0.5mg/mL生理食塩液]

【効能・効果】

レボホリナート・フルオロウラシル療法
胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

【用法・用量】

- レボホリナート・フルオロウラシル療法
- 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m²を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回600mg/m²を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
なお、下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。
 - レボホリナートを投与する際には、3～5mLの5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を500mLとし点滴静脈内注射する。

【使用上の注意】*

レボホリナート・フルオロウラシル療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強するので、本療法施行に際しては、下記に注意すること。

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発することがある。]
 - 感染症を合併している患者
[骨髄抑制により感染症が増悪することがある。]
 - 心疾患又はその既往歴のある患者
[症状を増悪又は再発させることがある。]
 - 肝障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
 - 腎障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
 - 高度に進行した肝転移のある患者
[血小板減少があらわれることがある。]
 - 消化管潰瘍又は出血のある患者
[症状を増悪させることがある。]

注1) 要指示医薬品；注意-医師等の処方せん・指示により使用すること。

- (8) 水痘患者
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- (9) 高齢者
[[5. 高齢者への投与]の項参照]
- (10) 他の化学療法、放射線治療を受けている患者
[骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。]
- (11) 前化学療法を受けていた患者
[骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本療法の施行に際しては、白血球、血小板の変動に十分注意し、投与当日の白血球数あるいは血小板数等の検査により重篤な骨髄抑制が認められた場合には、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。
- (2) 下痢のある患者は回復するまで投与を延期すること。
- (3) 国内では、本療法による手術後の補助化学療法については有効性、安全性は確立していない。
- (4) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (5) 重篤な腸炎により脱水症状があらわれることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、脱水症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行うこと。
- (6) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中後、本療法を施行する場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。[[3. 相互作用]の項参照]
- (8) 高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (9) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるため、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるがフルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	フルオロウラシルがワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の化学療法、放射線治療	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	副作用が相互に増強される。

4. 副作用

本療法の副作用集計対象となった336例中、297例（88.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢160例（47.6%）、食欲不振160例（47.6%）、悪心・嘔吐155例（46.1%）、口内炎69例（20.5%）、発熱64例（19.0%）であった。このうちグレード3^{※1}以上の副作用は、下痢47例（14.0%）、食欲不振45例（13.4%）、悪心・嘔吐27例（8.0%）、発熱5例（1.5%）、口内炎3例（0.9%）であった。また、主な臨床検査値の変動は白血球減少204例/336例（60.7%）、血色素減少136例/336例（40.5%）、総蛋白低下48例/332例（14.5%）、血小板減少46例/336例（13.7%）であった。このうちグレード3^{※1}以上の臨床検査値異常例は、白血球減少59例（17.6%）、血色素減少30例（8.9%）、血小板減少8例（2.4%）であった。〔承認時の集計¹⁾〕

注2) 日本癌治療学会「副作用の記載様式」1986年

(1) 重大な副作用

- 1) 激しい下痢（5%以上）
激しい下痢があらわれ、脱水症状にまで至ることがあるので、観察を十分に行い、下痢があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な腸炎（頻度不明）
出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 骨髄抑制（頻度不明）
汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- *4) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）
ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- *5) 白質脳症、精神・神経障害（頻度不明）
白質脳症（初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等）、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、せん妄、記憶力低下、自覚性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 6) うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症（いずれも頻度不明）
うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- *7) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）
AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、γ-GTPの上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8) 急性腎不全（頻度不明）
急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 間質性肺炎 (頻度不明)

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

10) 消化管潰瘍 (頻度不明)、重篤な口内炎 (0.1~5%未満)

消化管潰瘍、重篤な口内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 手足症候群 (頻度不明)

手足症候群 (手掌、足趾の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (頻度不明)

播種性血管内凝固症候群 (DIC) があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

* 13) 劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、急性肺炎、ネフローゼ症候群、嗅覚脱失、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群)、溶血性貧血 (頻度不明) フルオロウラシルの類似化合物 (テガフル等) で劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、急性肺炎、ネフローゼ症候群、嗅覚脱失、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群)、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	副作用の頻度		
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
消化器 ^(*)	食欲不振、悪心・嘔吐	味覚異常、腹痛、心窩部痛、口渇、便秘、歯肉炎	下血、口角炎、舌炎、胸やけ、腹部膨満感
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇	ALP上昇、LDH上昇	
* 腎 臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿	クレアチニンクリアランス低下、血尿
* 精 神 系		しびれ	めまい、末梢神経障害
皮 膚	色素沈着、脱毛	落屑、紅斑、表皮剥離、角化	麻痺、水疱、浮腫、紅潮、痒痒感、爪の異常、光線過敏症
過敏症 ^(*)		発疹	
循環器			心電図異常 (ST上昇、T逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶
* 眼		流涙、眼充血、眼脂	結膜炎
* その他	発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症	倦怠感、糖尿、頭痛感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛	頭痛、低カルシウム血症、低カリウム血症、耐糖能異常、白血球増多、CRP上昇、嗅覚障害

注3) 潰瘍又は出血等が疑われる場合には投与を中止すること。

注4) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髄抑制、消化器障害 (激しい下痢、重篤な口内炎等)、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[フルオロウラシルの動物実験 (ラット、マウス) で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない [使用経験がない]。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内に投与しないこと。

(2) 投与時

本剤の静脈内投与により、血管痛、血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

(3) 調製方法

本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は24時間以内に使用すること。

9. その他の注意

(1) フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病 (前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群 (MDS) が発生したとの報告がある。

(2) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用 (口内炎、下痢、血液障害、神経障害等) が発現するとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人にレボホリナート125mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度は点滴開始2時間後にみられ、その値は7.5μg/mLである。また、半減期は0.67時間である。²⁾

癌患者にレボホリナート125、250mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度はそれぞれ点滴開始2時間後にみられ、その値は9.7、25.9μg/mLである。また、半減期は0.92、1.17時間である。

2. 代謝²⁾

健康成人及び癌患者にレボホリナートを静脈内投与後の血漿中には、代謝物としてS-methyl tetrahydrofolate (S-5-CH₃-THF) が検出されている。S-5-CH₃-THFのC_{max}及びAUCは、2時間点滴静脈内投与及び静脈内投与の両投与でレボホリナートの投与量に依存して増加する。

3. 排泄²⁾

健康成人にレボホリナート125mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時、レボホリナートあるいはS-5-CH₃-THFとして尿中に排泄され、それぞれの累積尿中排泄率は投与24時間後投与量の46.4%、31.8%である。

【臨床成績】

国内で実施されたレボホリナート・フルオロウラシル療法臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

疾患名	奏効率 (有効以上例/適格例)
胃 癌	29.8% (50/168)
結腸・直腸癌	30.2% (54/179)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果増強作用

(1) in vitro試験⁴⁾

ヒト結腸・直腸癌細胞 (COLO201)、ヒト胃癌細胞 (TMK-1, KATO III, MKN28) に対し20 μ M濃度のレボホリナートを用いたin vitro試験で、フルオロウラシルの抗腫瘍効果増強作用が認められている。

(2) in vivo試験^{5, 6)}

ヒト大腸癌Co-4細胞及びヒト胃癌H-111細胞を移植したヌードマウスに対し、レボホリナート (200mg/kg) とフルオロウラシル (90mg/kg) の併用で腫瘍細胞増殖抑制効果を示す。

2. 作用機序

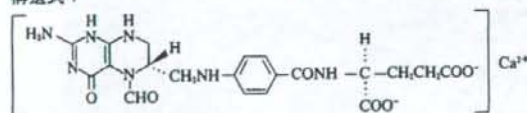
レボホリナートは、Biochemical Modulationによりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。フルオロウラシルは活性代謝物であるフルオロデオキシウリジン酸 (FdUMP) が、チミジル酸合成酵素 (thymidylate synthase: TS) と結合し、TS活性を阻害することにより、チミジル酸合成を抑制しDNA合成を阻害する。レボホリナートは細胞内で還元され、5,10メチレンテトラヒドロ葉酸 (5,10-CH₂-THF) となる。この5,10-CH₂-THFはFdUMP、TSと強固な三元複合体 (ternary complex) を形成し、TSの解離を遅延させることにより、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。

【有効成分に関する理化学的知見】*

一般名: レボホリナートカルシウム (Levofolinate Calcium) [JAN]

化学名: (+)-calcium N-[4-[[[(6S)-2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-pteridiny]methyl]amino]benzoyl]-L-glutamate

構造式:



分子式: C₂₀H₂₇CaN₇O₇

* 分子量: 511.50

融点: 約264℃ (分解)

旋光度: [α]_D: -15~-19°

(脱水物に換算したもの0.250g, 0.2mol/Lトリス緩衝液 pH 8.1, 25mL, 100mm)

* 性状: 本品は淡黄白色～淡黄褐色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品は酢酸 (100) 又は水にやや溶けにくく、エタノール (95)、ジエチルエーテル又はメタノールにほとんど溶けない。

【包装】

[バイアル] 25mg×10

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 日本ワイスレダリー株式会社集計 (副作用集計)
- 2) 川田 和仁他: 薬理と治療, 22(9)3889(1994)
- 3) 佐々木 常雄他: 癌と化学療法, 20(4)485(1993)
- 4) Sugimoto, Y. et al: Cancer Chemother. Pharmacol., 30, 417 (1992)
- 5) Kase, S. et al: Surgery Today Jpn. J. Surg., 23, 615(1993)
- 6) 加瀬 卓他: 日本外科学会雑誌, 94(6)659(1993)

〈文献請求先〉

日本ワイスレダリー株式会社 医薬情報部
〒104-0031東京都中央区京橋一丁目10番3号

輸入 日本ワイスレダリー株式会社 販売 武田薬品工業株式会社
東京都中央区京橋一丁目10番3号 大阪府中央区道頓堀四丁目1番1号

新臨床外科学

第4版

監修

武藤徹一郎

癌研究会明病院院長

幕内雅敏

東京大学大学院教授

編集

川崎誠治

順天堂大学教授

佐野俊二

岡山大学大学院教授

名川弘一

東京大学大学院教授

野口眞三郎

大阪大学大学院教授

平田公一

札幌医科大学教授

編集協力

渡邊聡明

帝京大学教授

医学書院

歴代監修・編集・編集協力者

【初版】

編集 中村紀夫 阿部令彦 堀原一 森岡恭彦
編集協力 尾形佳郎 武藤徹一郎 井島 宏

【第2版】

監修 中村紀夫 阿部令彦 堀原一
編集 森岡恭彦 小山研二 杉町圭蔵 中條俊夫 齋藤康彦 田島知郎
編集協力 齋藤英昭

【第3版】

監修 森岡恭彦
編集 武藤徹一郎 加藤紘之 齋藤英昭 田島知郎 鷹伊正義 幕内雅敏 齋藤康彦
編集協力 名川弘一

新臨床外科学

発行 1981年6月15日 第1版第1刷
1986年11月1日 第1版第4刷
1989年2月1日 第2版第1刷
1994年5月1日 第2版第3刷
1999年3月15日 第3版第1刷
2004年12月15日 第3版第4刷
2006年7月15日 第4版第1刷©

監修者 武藤徹一郎・幕内雅敏
発行者 株式会社 医学書院
代表取締役 金原 優
〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3
電話 03-3817-5600(社内案内)

印刷・製本 横山印刷

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)
は(株)医学書院が保有します。

ISBN 4-260-00096-9 Y23000

JCLS (株)日本著作出版権管理システム委託出版物

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム
(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199) の許諾を得てください。

贈呈

執筆一覽 (執筆順)

【1. 基礎的知識】

自見厚郎 久留米大学教授、病理学
小田秀明 東京女子医科大学教授、病理学
西紀夫 東京大学大学院教授、消化管外科学
小松孝美 札幌医科大学教授、外科
上平田公一 札幌医科大学教授、外科
前原喜彦 九州大学大学院教授、外科
田口哲也 大阪大学大学院講師、乳腺、内分泌外科
荻野尚 国立がんセンター東病院陽子線治療部
北野正剛 大分大学教授、外科
白水和雄 久留米大学教授、外科
平川弘聖 大阪市立大学大学院教授、外科
村田宣夫 帝京大学教授、溝口病院外科
島田光生 徳島大学大学院教授、外科
岡本好司 産業医科大学講師、外科
村田厚夫 福岡和白病院副院長、高度集中治療センター

荻原章嘉 防衛医科大学校講師、救急医学
里見進 東北大学大学院教授、外科
辻本広紀 防衛医科大学校校外科
望月英隆 防衛医科大学校教授、外科
安田秀喜 帝京大学教授、市原病院外科
中根恭司 関西医科大学教授、外科
竹末芳生 兵庫医科大学教授、感染制御学
山上裕機 和歌山県立医科大学教授、外科
森正樹 九州大学生体防衛医学研究所教授、外科
中島祥介 奈良県立医科大学教授、消化器、総合外科
桂巻正 札幌医科大学助教授、外科
阪真 国立がんセンター中央病院外科
澤芳樹 大阪大学大学院教授、外科
宮崎耕治 佐賀大学教授、一般、消化器外科
岡正朗 山口大学教授、外科
田淵崇文 東京医科大学教授、霞ヶ浦病院外科
渡辺善徳 東京医科大学講師、霞ヶ浦病院外科
許俊鋭 埼玉医科大学教授、心臓血管外科
水口徹 札幌医科大学講師、外科
加藤正人 東北大学大学院教授、麻酔科
真弓俊彦 名古屋大学大学院講師、救急、集中治療医学
谷谷徹 滋賀医科大学教授、外科
遠藤重厚 岩手医科大学教授、救急医学
氏家良人 岡山大学大学院教授、救急医学
小野聡 防衛医科大学校講師、外科
嶋津岳士 大阪大学大学院助教授、救急医学
石川雅健 東京女子医科大学助教授、救急医学
木所昭夫 順天堂大学教授、浦安病院救急診療科

【2. 救急救命処置】

田中行夫 東京大学大学院講師、救急医学
奥屋朝幸 杏林大学教授、外科

古谷良輔 公立昭和病院部長補佐、救急医学科
福田充宏 高知医療センター救命救急センター長
加藤正哉 自治医科大学助教授、救急医学
小松孝美 帝京大学講師、救命救急センター
氏家良人 岡山大学大学院教授、救急医学
杉田昭 横浜市立市民病院部長、外科
本間之夫 日本赤十字社医療センター部長、泌尿器科
久志本成樹 日本医科大学講師、救急医学
坂本照夫 久留米大学教授、救急医学
三浦文彦 帝京大学講師、外科
友田要 大阪大学大学院助教授、放射線医学
安田保 東京医科大学助教授、心臓外科
有賀徹 昭和大学教授、救急医学
細川互 大阪大学大学院教授、形成外科
嶋津岳士 大阪大学大学院助教授、救急医学
小井土雄一 日本医科大学講師、高度救命救急センター
川井真 日本医科大学助教授、高度救命救急センター
坂本哲也 帝京大学教授、救命救急センター
和田卓郎 札幌医科大学助教授、整形外科
行岡哲男 東京医科大学教授、救急医学

【3. 基本手技】

渡邊剛 金沢大学大学院教授、外科
奥屋朝幸 杏林大学教授、外科
熊谷一秀 昭和大学教授、豊洲病院外科
森川利昭 東京慈恵会医科大学教授、外科
大谷吉秀 埼玉医科大学教授、消化器、一般外科
小井戸一光 札幌医科大学講師、放射線医学
前場隆志 社会保険栗林病院院長
奥野清隆 近畿大学教授、外科
山下裕一 福岡大学教授、手術部
内藤博昭 国立循環器病センター部長、放射線診療部
窪田正幸 新潟大学教授、小児外科

【4. 消化管】

甲斐崎祥一 東京大学特任講師、腫瘍外科
瀬戸泰之 癌研究会有明病院副部長、外科
北山丈二 東京大学大学院講師、腫瘍外科
佐野武 国立がんセンター中央病院医長、外科
阪真 国立がんセンター中央病院外科
深川剛生 国立がんセンター中央病院医長、外科
佐藤裕二 前北海道大学助教授
高金明典 函館五稜郭病院部長、外科
小棚木均 秋田赤十字病院部長、外科
小山勇 埼玉医科大学教授、消化器、一般外科
松本隆 松本内科消化器クリニック
赤須孝之 国立がんセンター中央病院医長、外科
正木忠彦 杏林大学助教授、外科
渡邊聡明 帝京大学教授、外科

- 鈴木公孝 富士クリニック
 板橋道朗 東京女子医科大学講師・外科
 八杉巧 愛媛大学大学院講師・外科
 関本貢嗣 大阪大学大学院助教授・消化器外科学
 水元一博 九州大学講師・外科
 市川靖史 横浜市立大学準教授・外科
 猪股裕紀洋 熊本大学大学院教授・小児外科・移植外科
 岡田真樹 芳賀赤十字病院院長・外科
 大矢雅敏 癌研究会明病院副部長・外科
 難波美津雄 佐野医師会病院院長・外科
- [5. 肝胆臓]**
 上本伸二 京都大学大学院教授・外科
 高山忠利 日本大学教授・消化器外科
 國土典宏 東京大学大学院助教授・肝胆臓外科
 伊藤博 深谷赤十字病院副院長・外科
 木村文夫 千葉大学大学院助教授・外科
 古川博之 北海道大学大学院教授・外科
 窪田敬一 獨協医科大学教授・外科
 柳野正人 名古屋大学大学院助教授・外科
 渡辺五朗 虎の門病院部長・消化器外科
 木村理 山形大学教授・消化器・一般外科
 武田和憲 国立病院機構仙台医療センター医長・外科
 小菅智男 国立がんセンター中央病院部長・外来部
 杉山政則 杏林大学教授・外科
 土井隆一郎 京都大学大学院講師・外科
 杉谷篤 九州大学講師・腎疾患治療部
- [6. 脾臓、門脈]**
 橋爪誠 九州大学大学院教授・先端医療医学
- [7. イレウス]**
 安達実樹 国際医療福祉大学教授・三田病院外科・消化器センター
- [8. 乳腺]**
 太田智彦 聖マリアンナ医科大学助教授・外科
 紅林淳一 川崎医科大学助教授・外科
- [9. 呼吸器]**
 三好新一郎 獨協医科大学教授・胸部外科
 鈴木聡 東北大学講師・呼吸器外科
 松村輔二 東北大学助教授・呼吸器外科
 伊達洋至 岡山大学大学院教授・胸部外科
 横見瀬裕保 香川大学教授・外科
- [10. 心臓・大血管]**
 角秀秋 福岡市立こども病院部長・心臓血管外科

- 河田政明 自治医科大学教授・とちぎ子ども医療センター心臓血管外科
 八木原俊克 国立循環器病センター副院長
 佐野俊二 岡山大学大学院教授・心臓血管外科
 石野幸三 岡山大学大学院講師・心臓血管外科
 川副浩平 岩手医科大学教授・外科
 許俊鋭 埼玉医科大学教授・心臓血管外科
 米田正始 京都大学大学院教授・心臓血管外科
 福高教偉 大阪大学大学院助教授・心臓血管・呼吸器外科
- 末田泰二郎 広島大学大学院教授・外科
 坂田隆造 鹿児島大学大学院教授・外科
 古森公浩 名古屋大学大学院教授・血管外科
 高本眞一 東京大学大学院教授・心臓外科
 大北裕 神戸大学大学院教授・呼吸循環器外科
 井上芳徳 東京医科歯科大学大学院講師・血管外科
 笹嶋唯博 旭川医科大学教授・外科
 折井正博 東海大学講師・心臓血管外科
 正木久男 川崎医科大学助教授・胸部心臓血管外科
 太田敬 愛知医科大学外科学講座教授・血管外科
- [11. 頭頸部、体表、内分泌外科、その他]**
 占部和敬 九州大学大学院助教授・皮膚科
 杉田孝 県立広島病院部長・整形外科
 猪原秀典 大阪大学大学院講師・耳鼻咽喉科
 芝英一 大阪プレストクリニック院長
 奴田原紀久雄 杏林大学教授・泌尿器科
 三木恒治 京都府立医科大学大学院教授・泌尿器科
 榎本隆之 大阪大学大学院講師・産婦人科
 松宮清美 大阪警察病院部長・泌尿器科
 谷昭博 北里大学講師・産婦人科
 福島亮治 帝京大学教授・外科
- [12. 小児外科]**
 生野猛 北九州市立医療センター部長・小児外科
 窪田昭男 大阪府立母子保健総合医療センター部長・小児外科
- 山高篤行 順天堂大学助教授・小児外科
 前田貢作 神戸大学大学院助教授・呼吸循環器外科
 山崎洋次 前東京慈恵会医科大学教授・外科
 福澤正洋 大阪大学大学院教授・小児外科
 宮北英司 東海大学助教授・泌尿器科
 轟知光 久留米大学講師・聖マリア病院小児外科

向上を目指して、手術、放射線療法、化学療法をさまざまに組み合わせたかたちで治療が行われる。化学療法と放射線療法の併用については、頭頸部癌、食道癌、肺癌(非小細胞、小細胞ともに)、子宮頸癌などでその有効性が明らかとなっている。

一方、手術との併用については術前あるいは術後照射が施行されるが、生存に寄与するというデータは少ない。早期乳癌における乳房温存療法では局所切除後に術後の全乳房照射が必要で、18~35%の局所再発率を照射により2~13%に減少し、乳房切除術と同等の予後であったが、最近温存療法のほうが予後がよいという結果もみられる。術後照射の利点は、手術により病巣を肉眼的・病理学的に確認できるため、正確な診断のもとに不要な照射を避けられる点である。一般的に顕微鏡的遺残病巣(preclinical disease)の制御には50 Gy/5週程度の放射線が必要とされるが、頭頸部癌では60 Gy/6週は必要である。

術前照射が試みられているのは食道癌と直腸癌、そして一部の肺癌である。特に直腸癌では術後より術前照射のほうが副作用は少ない。これは術後では腹腔内臓器(小腸)の動きが制約されるのに対して、術前ではそれが無いことに起因していると考えられる。術前照射の利点はdown staging、ならびに手術操作による播種の抑制にあると考えられる。

放射線療法後の創傷治癒は、照射から1~2か月程度では悪化しない。むしろ根治照射の数年後のほうが線維化が進行し、血流量が減るため創傷治癒は遅延する。しかしながら、今日の化学放射線療法法の進歩を考えると、外科医に求められるのは根治的放射線療法後の再発に対する救済手術であり、再生医療も含めて取り組むべき課題である。

文献

- 1) Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al: Principles and Practice of Radiation Oncology, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004
- 2) Cox JD, Ang KK: Radiation Oncology, Rationale, Technique, Results, 8th ed. Mosby, St Louis, 2003
- 3) Hall EJ: Radiobiology for the Radiologist, 4th ed. Lippincott, Philadelphia, 1994
- 4) 大川智彦, 田中良明, 佐々木武仁: 癌・放射線療法 2002. 篠原出版新社, 2002
- 5) 柴田尚武, 白土博樹, 平岡真寛: 直線加速器による定位放射線治療の理論と実際. 医学書院, 1999
- 6) 加納永一: 集学的治療の研究と臨床. 篠原出版新社, 2001
- 7) 渋谷 均, 笹井啓資, 小久保雅樹: 放射線治療-専門医に聞く最新の臨床. 中外医学社, 2004

(荻野 尚)

侵襲と生体反応

A. 外科的侵襲とは

1 概念

a. 外科的侵襲とは

外科的侵襲(surgical stress)とは、手術によって生じる正常な生理的平衡(ホメオスタシス)を乱そうとする有害な事象を意味する。外科的侵襲を軽減することによって、手術後の患者の回復を早め、手術に伴う合併症を減少させることができ、患者にやさしい有益な外科治療を提供することが重要である。例えば、同じ胆嚢を摘出する場合でも、開腹して摘出するより腹腔鏡下に摘出するほうが、患者の回復が早く、肺合併症などが少ないことが明らかになってきている。腹腔鏡下胆嚢摘出術が、従来の開腹胆嚢摘出術と比較し、生体に与える侵襲が少ないためであり、1980年代後半より胆嚢摘出術の標準術式として世界的に急速に定着した。

外科的侵襲に対し、生理的平衡を保とうと全身に生体反応が生じるが、生体に生じる障害を完全に回避できないこともある。外科的侵襲を理解するため、侵襲によって生じる生体反応と機能障害とに分けて概説する。

b. 外科的侵襲に対する生体反応

外科的侵襲に対する生体反応(biological response)には、古くから知られる①神経内分泌代謝反応と、近年明らかになってきた②免疫炎症反応とに大別できる。

① 神経内分泌代謝反応 neuro-endocrine-metabolic reactions

神経内分泌代謝反応は、自律神経(交感神経-副腎髓質)を介する系(autonomic-adrenal medullary system)と、視床下部-下垂体-副腎皮質を介する系(hypothalamic-pituitary-adrenal axis; HPA axis)の二つの機構から成り立っている。自律神経を介した生体反応は即時型の反応で、交感神経興奮とアドレナリン放出が関与する。闘争-逃避反応(fight and flight)ともいわれ、瞳孔散大、心拍数増加、血管収縮、血圧上昇、筋緊張亢進などが生じる。視床下部-下垂体-

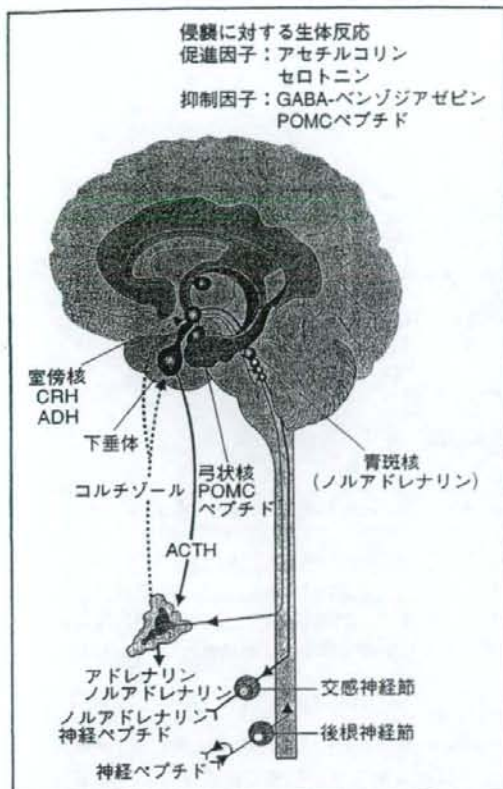


図 1-38 外科的侵襲に対する生体反応 (Chrousos GP: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med 332: 1351-1362, 1995 を改変)

副腎皮質系を介した反応は、視床下部から産生される CRH(corticotropin-releasing hormone)が、下垂体での ACTH(adrenocorticotropic hormone)産生を促進し、副腎皮質にてコルチゾール(糖質コルチコイド)が放出され全身反応が生じる。

CRHの産生はアセチルコリンやセロトニン作動性の神経伝達物質で促進され、GABA(γ -aminobutyric acid)-ベンゾジアゼピン、弓状核由来の POMC(proopiomelanocortin)ペプチド、およびその他のオピオイドペプチドによって抑制される(図 1-38)。受動的ストレス反応ともいわれ、攻撃に備えて蛋白の異化を亢進させ、肝臓において糖新生を促進し、血液中のブドウ糖を上昇させる。また病原微生物の進入や、手術によって生じる過剰な全身炎症反応を抑制し、ホメオスタシスを保つように働く。体液を保持するため、副腎皮質よりアルドステロン(鉱質コルチコイド)の分泌が促進され、レニン-アンジオテンシン-アルドス

テロン系が活性化されるとともに、視床下部より下垂体後葉を経て ADH(anti-diuretic hormone)が分泌され、尿量が減少し、血漿浸透圧が低下する。

実際の反応はこれ以外の系も複雑に運動して起こり、中枢神経系では食欲や性欲が抑制され、痛みに対する耐性、認識力、感情が高められる。膵 Langerhans 島ではグルカゴン産生が増加し、肝での糖新生、急性相蛋白、凝固因子産生を促進する。インスリン分泌も増加するが、末梢の脂肪細胞や筋細胞におけるインスリン抵抗性が強まり、糖の取り込みが低下するため、高血糖、高インスリン血症が並存した状態となり、外科的糖尿病状態(surgical diabetes)となる。卵巣や精巣では、性ホルモンの分泌が抑制され、生殖機能が低下する。消化管ではガストリンやセクレチンなどの消化管ホルモンの分泌が抑制され、腸管運動、消化・吸収機能は低下する。

こうした一連の反応は、驚愕、恐怖、疼痛、出血、組織破壊、病原微生物進入、飢餓などの生命の危機に対して、闘争、逃避、止血、心拍出量と循環血液量の維持、創修復、感染防御、エネルギー確保など、動物が進化の過程で獲得した生存に不可欠な反応である。

② 免疫炎症反応 immune-mediated inflammatory reaction

近年、外科局所で起きる免疫炎症反応が、全身生体反応に関与していることが明らかになってきた(図 1-39)。生体に侵襲が加わると、局所の血管は拡張し、透過性が亢進し、血漿が浸出する。活性化された白血球(好中球、単球、リンパ球)と血管内皮細胞には接着分子とそのレセプターが発現し、両者は接着可能となり、活性化された白血球は局所のケモカインによって血管外に遊走する。全身を循環している活性化された白血球や遊走した白血球、局所の免疫担当細胞、末梢神経などから、種々の内因性メディエータ、すなわちサイトカインやアラキドン酸代謝産物、血小板活性化因子、神経ペプチドなどが産生される。こうしたメディエータには、IL-6、ロイコトリエン、補体 C5a、TGF- β (transforming growth factor- β)などのように免疫担当細胞を活性化するものや、TNF- α (tumor necrotic factor- α)、IL-1、IL-6 などのように局所から逸脱して全身を循環し、全身反応を誘導するものがある。

こうしたメディエータが過剰に産生されると、敗血症(sepsis)、急性肺障害(acute lung injury)、播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation; DIC)といった不可逆性の病態が惹起され、多臓器不全(multiple organ failure; MOF)から死に至

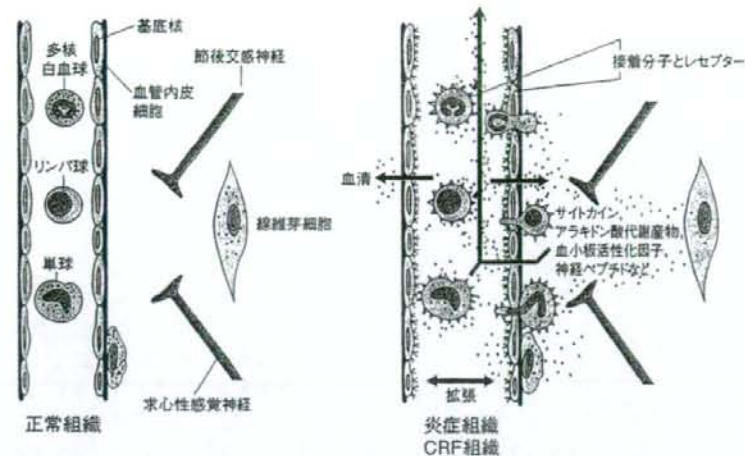


図1-39 免疫炎症反応 (Chrousos GP: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med 332: 1351-1362, 1995を改変)

る場合もある。内視鏡外科手術など低侵襲外科手術 (minimally invasive surgery) は、こうした免疫反応を軽減することが明らかにされてきている。

③ 免疫炎症反応と神経内分泌代謝反応の相互作用

免疫炎症反応は、神経内分泌代謝反応とも密接に関連しており、局所で産生された $TNF-\alpha$ 、 $IL-1$ 、 $IL-6$ などは、視床下部-下垂体-副腎皮質系を活性化し、コルチゾール産生を促進する働きがあり、組織コルチコトロピン分泌因子 (tissue corticotropin-releasing factor; tissue CRF) ともいわれている。一方コルチゾールは、 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1$ 、 $IL-6$ の産生を抑制しており、negative feed back 機構が働いている。

自律神経系の反応 (交感神経刺激) により放出されるアドレナリンなどのカテコールアミンは $IL-6$ の産生を強く促進し、免疫炎症反応制御の中心的役割を担っている。サイトカイン同士も相互作用がみられ、 $IL-6$ は $TNF-\alpha$ や $IL-1$ の産生を抑制し、 $TNF-\alpha$ や $IL-1$ は $IL-6$ の産生を促進している。 $IL-6$ は肝において、CRP (C-reactive protein) などの急性相蛋白の産生を促進している。

c. 外科的侵襲によってもたらされる機能障害

外科的侵襲によって、生体には種々の機能障害 (impairment) が生じる。大部分が術後障害であり、①疼痛、②免疫抑制 (易感染性)、③嘔気・嘔吐、麻痺性腸閉塞、④低酸素血症、肺機能障害、⑤安静、臥床、⑥

異化、筋肉量の減少、⑦睡眠障害などが挙げられる。これらの障害は、前述した生体反応が複雑に関与して成立しており、術後早期合併症に直結した病態である。

① 疼痛 pain

すべての外科手術によって疼痛は生じ、全身反応や嘔気・嘔吐、麻痺性腸閉塞を増悪させる。除痛方法は、局所の硬膜外麻酔、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAID)、オピオイドなどの全身投与が主体であり、除痛により外科的侵襲は軽減され、術後早期離床、リハビリテーションを可能にする。

② 免疫抑制 immunosuppression

外科的侵襲が大きくなると、生体には遅延型過敏反応の抑制、T細胞依存抗原認識の抑制、 $IL-2$ 産生低下、HLA-DR 抗原発現の抑制、 $IFN-\gamma$ 産生低下、T細胞幼若化の抑制といった免疫抑制がみられる。それに対し、顆粒球やマクロファージ、一部のリンパ球は種々のメディエータにより活性化され、遊走が活発となることは前項で述べた。免疫抑制は術後感染症を増加させ、癌再発の危険を高める可能性がある。また周術期の輸血は、免疫抑制を増幅すると考えられている。

③ 嘔気・嘔吐 postoperative nausea and vomiting (PONV)、麻痺性腸閉塞 ileus

嘔気・嘔吐、麻痺性腸閉塞の発症は、手術の種類や麻酔方法と関連がある。経口摂取の早期開始は術後感染症を減少させ、蛋白異化の進行を抑制する。持続的硬膜外麻酔は、交感神経遮断作用により麻痺性腸閉塞

を軽減することが明らかになっている。

④ 低酸素血症 hypoxemia, 肺機能障害 pulmonary dysfunction

低酸素血症の多くは、手術後2~5日目に発症し、機能的残気量(functional residual capacity; FRC)の減少による肺血流シャントが主な原因であるが、睡眠障害に関連した低換気や無呼吸も関連する。低酸素血症により心・脳・創に関連した合併症の頻度が増加し、除痛により酸素化は改善される。また特に上腹部手術後などでは、努力肺活量(forced vital capacity; FVC)の低下や1秒量(forced expiratory volume in 1 second; FEV_{1.0})の低下などの肺機能障害がみられる。低侵襲手術である内視鏡下手術では開腹手術と比較し、肺機能障害が軽減されることが知られている。

⑤ 安静, 臥床 immobilization

安静, 臥床は手術術式や疼痛によって余儀なくされることが多く、肺合併症や塞栓症などを誘発する。術後早期歩行, リハビリテーションの開始は、十分な除痛により達成され、術後合併症の減少と治療費用の削減につながる事が明らかとなっている。

⑥ 蛋白異化, 筋肉量の減少 catabolism and muscle wasting

蛋白異化, 筋肉量の減少は、外科的侵襲と安静・臥床, 絶食によって発症し、術後の倦怠感と回復に関連している。術後数か月持続することもあり、高齢者ほど回復が遅い。早期離床, 筋の電気刺激, 早期経口摂取開始, 成長ホルモン投与などが、こうした障害を軽減すると考えられている。

⑦ 睡眠障害

術後の患者には、全睡眠時間の減少, REM睡眠と徐波睡眠の減少が生じる場合があり、侵襲に対する生体反応を増強する。特に術後2~4日目には、こうした睡眠障害が原因で睡眠時無呼吸, 低酸素, 交感神経の活性化により循環動態が不安定となりやすく、心合併症や精神障害などを起こしやすい。内視鏡外科手術は、開腹手術に比べて睡眠障害を軽減できると考えられている。

2 侵襲の評価法

a. 外科治療における外科的侵襲の位置づけ

外科治療成績の評価方法は、手術後の時期によって術後早期(short-term outcome)と術後晩期(long-term outcome)に分けられる。早期の治療成績には、術後早期合併症や手術関連死亡, 術後在院日数などの評価方法があり、晩期の治療成績には、晩期合併症や、悪性疾患など生命にかかわる疾患であれば全生存期間や無再発生存期間, 種々の臓器機能や生活の質などの評価方法がある。外科的侵襲に対する生体反応は、術中および術直後に生じる生体の変化(short-term change)として位置づけられ、主に術後早期の治療成績と関連している。

b. 侵襲の評価項目

① 全身生体反応 biological and systemic response の評価(表1-16)

自律神経系の評価にはカテコールアミン類の測定, 代謝内分泌系の評価には副腎皮質ホルモンである cortisol, および下垂体ホルモンである ACTH の測

表1-16 全身生体反応の評価方法

1) 神経内分泌代謝反応
カテコールアミン(血漿, 血清, 尿)
エピネフリン, ノルエピネフリン, メタネフリン(尿), VMA(valine mandelic acid)(尿)
コルチゾール(血漿, 血清, 尿)
ACTH(adrenocorticotrophic hormone)
成長ホルモン, プロラクチン
グルコース, インスリン, グルカゴン
蛋白代謝
骨格筋蛋白量
クレアチニン・身長係数
= (24時間クレアチニン排泄量/標準クレアチニン排泄量)
窒素平衡(N-balance)
= 蛋白摂取量 + 6.25 - (尿中窒素排泄量 + 4)
蛋白崩壊量
3-メチルヒスチジン排泄量(尿)
rapid turn-over protein
プレアルブミン, トランスフェリン, レチノール結合蛋白
2) 免疫炎症反応
白血球数, CRP, IL-6, IL-1, TNF- α , 顆粒球エラスターゼ, 補体 C3・C5a

主に主に行われる。糖代謝の評価には血糖値の測定や、インスリン、グルカゴンなどのホルモンの測定が行われる。蛋白代謝の評価には、窒素平衡や血中の rapid turnover proteinなどを測定する。

免疫炎症反応の評価には、主に血液中の白血球数、CRP、IL-6などが測定される。

② 機能障害 impairment の評価(表 1-17)

疼痛の評価は、客観的に痛みの程度を表すため、VAS や face scale などの評価基準が利用されている。また鎮痛薬使用回数なども評価の対象となる。免疫抑

制の評価は、総リンパ球数や遅延型過敏反応など簡便に測定できるものから、最近では HLA-DR 抗原発現、末梢血リンパ球サブセット、リンパ球幼若化反応など特異性の高い項目の測定が行われる。嘔気・嘔吐、麻痺性腸閉塞の評価は、胃管チューブ使用、排ガス、経口摂取開始などで評価され、低酸素血症は、動脈血酸素濃度(PaO₂)や酸素飽和度(SpO₂)、肺機能障害は種々の肺機能検査項目で評価する。安静・臥床は歩行開始日が指標となり、異化・筋肉量の減少は体重、上腕筋囲などで評価する。睡眠障害は、簡便に睡眠時間を測定する場合と、より詳細に脳波を測定しつつ評価する場合がある。

表 1-17 機能障害の評価方法

1) 疼痛	VAS(visual analogue scale), face scale 鎮痛薬使用回数
2) 免疫抑制	総リンパ球数 遅延型過敏反応 HLA-DR 抗原発現 末梢血リンパ球サブセット(CD3+, CD4+, CD8+ T-cell, CD4/CD8 比) リンパ球幼若化反応 免疫グロブリン INF- γ IL-2
3) 嘔気・嘔吐、麻痺性腸閉塞	胃管チューブ使用期間 初回排ガス時期 経口摂取開始時期
4)-1 低酸素血症	動脈血酸素濃度(PaO ₂) 動脈血酸素飽和度(SpO ₂)
4)-2 肺機能障害	FVC FEV _{1.0} FRC peak flow V _T (tidal volume)
5) 臥床	歩行開始時期
6) 異化・筋肉量の減少	体重(BW: body weight) 上腕囲(AC: midupper arm circumference) 上腕筋囲(AMC: midupper arm muscle circumference) (AMC=AC- π ×TSF) 上腕三頭筋皮下脂肪厚(TSF: triceps skinfold thickness) 握力, 呼吸筋力(MIP: maximal inspiratory pressure)
7) 睡眠障害	全睡眠時間, 徐波睡眠時間, REM 睡眠時間

文献

- 1) 相川直樹: 外科的侵襲に対する生体反応: 最新の知見 1. 特集によせて, 日外会誌 104: 809-810, 2003
- 2) 遠藤重厚, 佐藤信博: 外科的侵襲に対する生体反応: 最新の知見 2. 侵襲後の生体反応における内因性メディエータの役割, 日外会誌 104: 811-815, 2003
- 3) 青木克憲, 仁科雅良, 吉野篤人: 外科的侵襲に対する生体反応: 最新の知見 3. 侵襲後の内分泌・代謝の変動と栄養管理, 日外会誌 104: 816-821, 2003
- 4) 白石憲男, 安達洋祐, 北野正剛: 内視鏡外科と生体侵襲: 4. 侵襲後の免疫系の変動と感染防御, 日鏡外会誌 5: 516-519, 2000
- 5) 北野正剛, 白石憲男: 内視鏡外科の基礎と臨床 - 内視鏡外科における癌の増殖・進歩・転移, 日外会誌 101: 526-530, 2000
- 6) George PC: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med 332: 1351-1362, 1995
- 7) Kehlet H: Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth 78: 606-617, 1997
- 8) Kehlet H: Surgical stress response: does endoscopic surgery confer an advantage? World J Surg 23: 801-807, 1999
- 9) Kehlet H: Manipulation of the metabolic response in clinical practice. World J Surg 24: 690-695, 2000
- 10) Carli F, Mayo N: Measuring the outcome of surgical procedures: what are the challenges? Br J Anaesth 87: 531-533, 2001
- 11) Wilmore DW: From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. Ann Surg 236: 643-648, 2002
- 12) Adachi Y, Shiraishi N, Kitano S: Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy compared with conventional open gastrectomy. Arch Surg 135: 806-810, 2000

(北野正剛)

インフォームドコンセントのための図説シリーズ

大腸がん

改訂版

帝京大学医学部外科学客員教授

小平 進 編

Ⓔ 医業ジャーナル社

6. 大腸がんの 治療と成績

8) 転移巣の手術療法

肝転移

大腸がんと診断された方の約11%に肝転移が認められます。また、手術で大腸がんを取りきった方の約7%に肝臓での再発(肝転移)を認めます。

大腸がんからの転移の広がりには、「まず、肝臓に転移し、ある程度の大きさになると次に肺に転移する。さらに、肺から全身にがん細胞が広がる(肝臓を経由しないで直接肺に転移することもあります)」と考えられています(図1)。このため、転移が肝臓に限られている時期に肝転移巣をすべて切除できれば、転移であってもがんを治せる可能性があります。

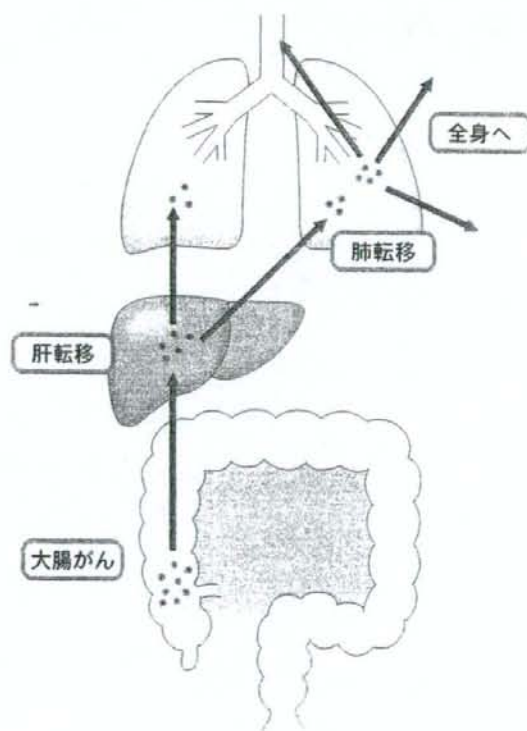


図1 大腸がんからの転移の広がり

肝転移の治療では「転移巣を切除することにより根治が期待できる場合、手術が最も余命をのばす」ことが知られています。切除が可能かどうかは、肝転移の位置や数、大きさなどから判断します。肝転移で手術を受けた場合、治ったと判断される5年生存率（その治療を受けた人の何%が5年後に生存しているかを表す率）は30～50%程度です。決して楽観はできませんが、治癒への道は開かれています。

標準的な術式は、転移巣を切除する部分切除です（図2）。また、転移巣の位置や大きさから、大きく切除した方が簡単で安全と思われる症例には葉切除（肝臓は右葉と左葉に分かれている）も行われます。

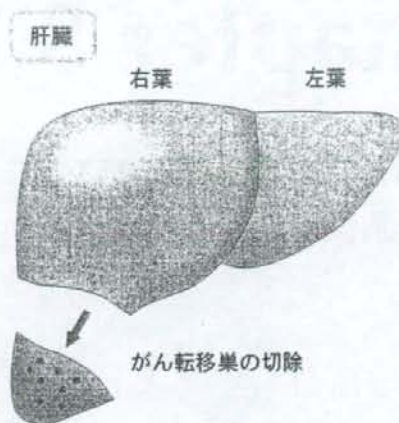


図2 肝部分切除術

肺転移

大腸がんと診断された方の約2%に肺転移が認められます。また、手術で大腸がんを取りきった方の約5%に肺での再発（肺転移）を認めます。肝転移と同様に、転移が肺のみ（または肝臓と肺のみ）に限られている時期に肺転移巣を完全に切除できれば、転移であってもがんを治せる可能性があります。

肺転移の治療でも、「転移巣を切除することにより根治が期待できる場合、手術が最も余命をのばす」ことが知られています。切除が可能かどうかは、肺転移の位置や数、大きさなどから判断します。肺転移で手術を受けた場合、5年生存率は30～60%程度です。

肺転移の標準的な術式も、転移巣を切除する部分切除です（図3）。最近では転移の状態によっては胸腔鏡を用いた手術も行われています。

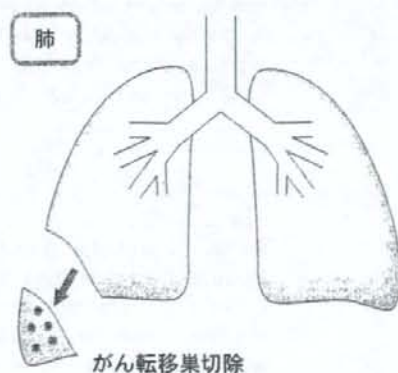


図3 肺部分切除術

（加藤俊介・杉原健一）

Chapter 8.3

Right Colectomy

Junji Okuda and Nobuhiko Tanigawa

Indications

Although benign tumors not resectable by a colonoscopic procedure and stricturing inflammatory bowel disease may be good indications for laparoscopy, they are not so common. The most common disease for right colectomy is right-sided colon cancer. Colon cancer seems to be a good indication for laparoscopic surgery if performed using proper oncologic methods, i.e., early proximal ligation of the major mesenteric vessels and wide mesenteric and intestinal resection with complete lymphadenectomy. Patients with complete obstruction caused by the cancer, cancer extensively invading adjacent organs, and bulky cancer larger than 10 cm in size should be excluded. According to these concepts, a proper oncologic approach using laparoscopy for right colon cancer is described in this chapter.

Patient Positioning and Operating Room Setup

The patient is fixed in a moldable "bean bag" form with both arms tucked in, and placed in a modified lithotomy position using Levitator stirrups. We prefer the Hasson (open) technique to safely insert the first port through the umbilicus. After establishing pneumoperitoneum, the surgeon stands on the patient's left side to expose the right mesocolon and to mark the lower border of the ileocolic vessels. Next, the surgeon moves between the patient's legs, the assistants position themselves on the patient's left side and the nurse stands near the patient's right knee (Figure 8.3.1A and B). The main monitor is placed near the patient's right shoulder to give the surgeon and the assistants optimal viewing. The second monitor is placed on the left side close to the head, a location that gives the best view for the nurse. After completing the proximal vessel ligation with lymphadenectomy and mobilization of the terminal ileum and the cecum, the surgeon moves back to the patient's left side and the first assistant stands between the patient's legs for take-down of right flexure and whole mobilization of the right colon (Figure 8.3.1A).

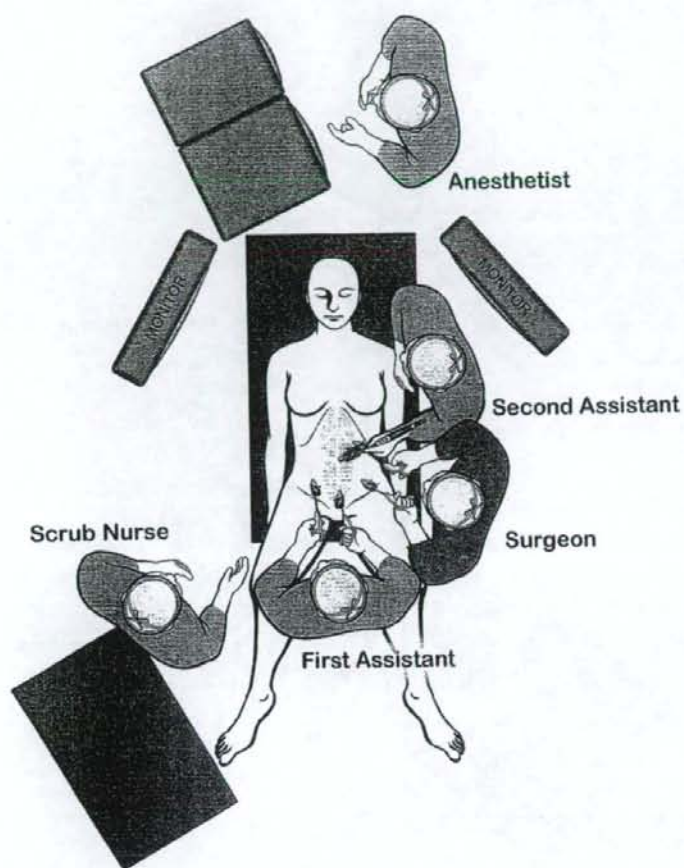


Figure 8.3.1. Positions of the equipment and the surgical team for the laparoscopic right colectomy. **A** Initially the surgeon is at the left side of the patient, and returns to this position after lymphovascular pedicle ligation. **B** The surgeon assumes a position between the legs for optimizing the approach to the dissection of the mesenteric pedicles.

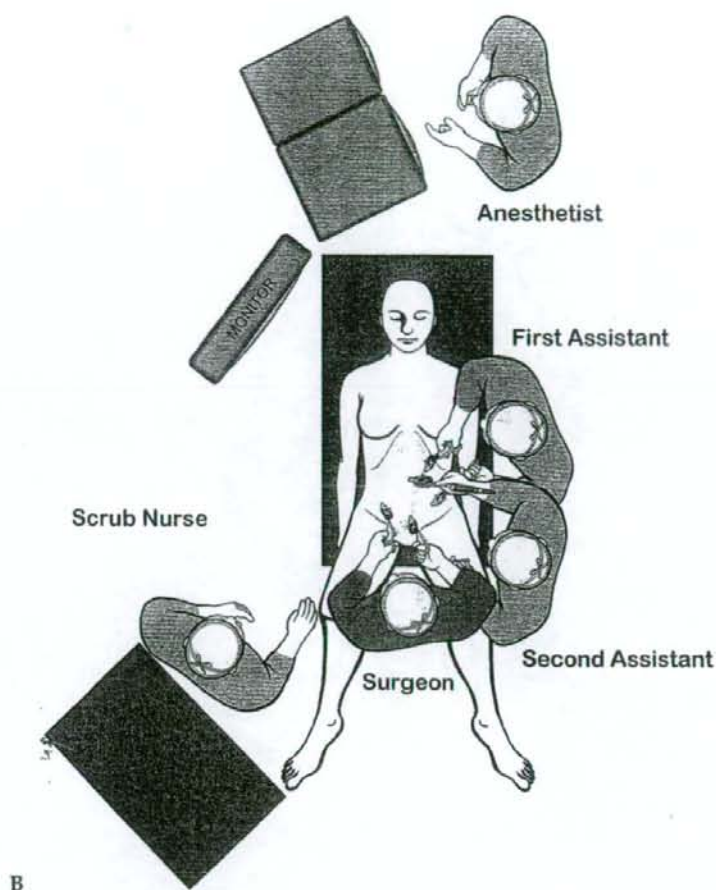


Figure 8.3.1. Continued

Instruments

Specific instruments recommended for laparoscopic right colectomy are listed in Table 8.3.1.

Table 8.3.1. Specific instruments recommended for laparoscopic right colectomy

3-5	Cannulae (1 × 12 mm, 2-4 × 5 mm)
1	Dissecting device (i.e., LigaSure V™ or Ultrasonic Shears™ or electrocautery)
1	Laparoscopic scissor
1	Laparoscopic dissector
2	Laparoscopic graspers