

図1 十二指腸側からの bursectomy の切り直し

では、右1/3程度の領域では部分的な bursectomy は必須である。

手順とコツ：完全な bursectomy はそれなりの熟練を要する。両結腸曲は授動して結腸間膜に均等な緊張がかけられるようにすること。結腸間膜前葉を剝離しようとする部位を中心に、助手に結腸間膜をシート状にぴんと張らせて、カウンターアクションがかかるようにすること。両サイドから bursectomy を進め、もっとも困難な中央部分は最後に両側から攻めること。出血させないためには、電気メスを用いること。後の操作のためにも、bursectomy を施行する症例では、この層による剝離を臍の後面に連続させ、いったん臍後面に入ること。

b) 幽門下リンパ節郭清±上腸間膜静脈リンパ節 (No.14v) 郭清

適応補足：No.14v リンパ節郭清は時にセンチネルリンパ節であることから、L領域にかかる進行癌では全例で行うべきである。この部位の郭清に不安がないならば、幽門保存胃切除の適応から外れるような(幽門輪から4cm以内にある)早期胃癌でも実施するほうが悔いを残さない。

手順とコツ：転移頻度がきわめて高く、正確

な剝離層を失いがちとなりやすい部位で、外科医による腕の差がもっとも出る部位である。臍前筋膜に沿って十二指腸側から bursectomy の層を切り返すことがもっとも肝心である(図1)。左右両方から正しい層で剝離を済ませると、右胃大網血管を軸とした腸間膜のような形状となる。十二指腸側から左に向かって臍前筋膜を正しく剝離すると、その下に走る下脘十二指腸静脈は臍頭部にへばりついて残り、郭清すべき組織が臍から浮き上がる。この層を右から剝離を進めると右胃大網静脈を右側面から確認することができる。また、bursectomy 時に容易に認識可能である中結腸静脈(右枝)に沿って正面から剝離を進めても右胃大網静脈根部は発見できるが、この両方から行うことがもっとも危険の少ない方法となる。ただ、症例によっては右副結腸静脈が存在し右胃大網静脈と連絡していて、bursectomy を進めるうちに同静脈が宙に突き突っ張るような状況となる場合がある。そのような場合では、裂けて出血することが多く、切離してしまうほうがいい。本部位の郭清時に助手が結腸を過度に牽引してこれらの静脈がちぎれたり、裂けたりすることには十分注意する。No.14v を郭清する場合、右胃大網静脈根部から Henle の胃結腸静脈幹を中枢方向へたどり、血管壁に沿って剝離すると上腸間膜静脈本幹が確認できる。その後、中結腸血管根部の前方にある組織を郭清し、上腸間膜静脈本幹前面を露出し、臍下縁までを郭清する。上腸間膜静脈本幹から臍下縁に1~2本細い静脈が出ているので出血に注意する。同部位では上腸間膜静脈本幹左縁より左側は郭清していない。臍全面の被膜を剝離して胃十二指腸動脈を確認しそれを尾側に剝離を進め、右胃大網動脈の根部を確認する。臍下縁に沿って右側に組織を郭清し、注意深く脾実質と脂肪組織の間の剝離を進め、先に確認した右胃大網動脈根部を露出する。

c) 胃十二指腸動脈に沿った郭清・幽門後面の処理と幽門後リンパ節

適応補足：原則的にはすべての D2 郭清の基

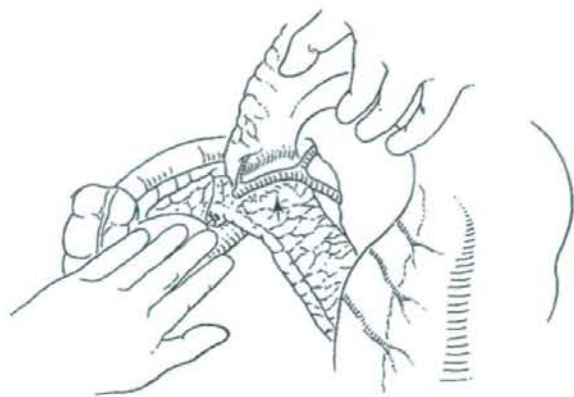


図2 郭清の基準をなす胃十二指腸動脈

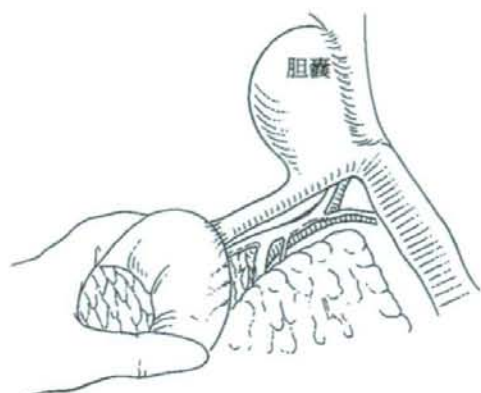


図3 D2における郭清範囲

本手順であるが、幽門保存胃切除では胃十二指腸動脈から十二指腸後壁への血管処理は行うべきでない。また、幽門側胃切除後に Billroth I 法再建を行う場合にはできるだけこの部の血管を温存するほうが縫合不全は少ないという意見もある。幽門後リンパ節という名称は現行の取扱い規約では用いられないが、胃十二指腸動脈と総肝動脈の分岐部内側・尾側で腭上縁と総肝動脈に挟まるように存在するリンパ節で、No.8a リンパ節の一部である。時には腭全面の層より背側にあるので、うっかりすると取り残すことになる。このリンパ節はNo.5 リンパ節にきわめて近く、しばしば幽門前庭部小彎からのセンチネルリンパ節となっている重要なリンパ節で、むしろ1群と考えて郭清すべきである。

手順とコツ：No.5～12a リンパ節を含めて胃十二指腸動脈に沿った郭清を行うことは、幽門上部の郭清の基本である。幽門下の郭清終了後、確認露出した胃十二指腸動脈を頭側に剝離を進めるが、球部後壁に入る数本の十二指腸後動脈や、大半の症例では上十二指腸動脈は胃十二指腸動脈から分枝しているの、それら进行处理する。やがて、総肝動脈からの分岐部に達するが、そこまでは、小彎側の操作を行う前に済ませておく(図2)。幽門後リンパ節が胃十二指腸動脈の上にかかるように存在する場合はこの操作中に郭清するほうがいいが、そうでない場合は十二指腸切離後に行える。

d) 肝十二指腸間膜左側の郭清と右胃動脈の処理

手順とコツ：右胃動脈の根部を見つけて切離するのがNo.5の郭清ではなく、肝十二指腸間膜左半の郭清の一部と考える必要がある。小網膜の付着部より1cmほど尾側で小網膜を切離し、その線を延長して肝十二指腸間膜全面を覆う漿膜を総胆管左縁の位置まで切離し、そこから十二指腸に向かって尾側に間膜の漿膜を切離する。図3のように郭清範囲が決定すると、上十二指腸血管を十二指腸に接して切離する。先述した胃十二指腸動脈に沿った剝離により十二指腸後壁は遊離しているの、上十二指腸血管を処理すると十二指腸の頭側に窓が開き、そこから胃十二指腸動脈がよく見える。同血管の右縁をD2郭清の右縁と定め、同動脈に沿って右縁から中枢側へ、十二指腸から肝門に向かって郭清を進める(図3)。胃十二指腸動脈は総肝動脈と合流するが、この手順では同動脈は固有肝動脈につながり、やがて左右の肝動脈に分枝する。右胃動脈の多くは固有肝動脈あるいは固有肝動脈と胃十二指腸動脈の分岐部から分枝するが、時に胃十二指腸動脈や低位で分枝した左肝動脈から出ることもあるので注意する必要がある。右胃動脈切離後に十二指腸を切離する。No.12aの郭清では門脈の左壁を必ず確認し、それにへばりつくリンパ節を門脈壁から剝離し、No.8a; No.8p とつなげていく。

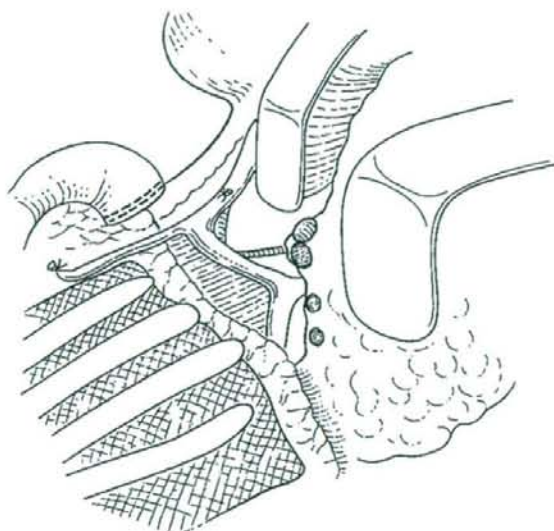


図4 膵上縁に沿った郭清

e) 膵上縁に沿った郭清 (No.8a~11p まで)

手順とコツ：先述した幽門後リンパ節をすでに膵より遊離している例では、それより左側を膵の上縁から膵実質との境界に沿って剥離していく(図4)。正常の膵では、リンパ節を含む脂肪織と膵実質の間は粗な結合でしか接着せず、膵実質を損傷することなく剥離できるが、膵炎の既往のある患者や糖尿病や肥満の高度な患者では内臓脂肪の周囲特有の炎症があることも多く、剥離困難で膵損傷を起しやすい。ていねいに進むしかない。この部位に肉眼的な転移が存在しない症例では、総肝動脈や脾動脈周囲の神経組織を極力温存する層で郭清を行う。肉眼的に転移を疑う症例では、これらの神経を切除する層で剥離する。幽門側胃切除でも胃全摘でも、とりあえずNo.11pとNo.11dの分かれ目あたりまでは、この操作を完了する(図5)。膵上縁から総肝動脈リンパ節あるいはNo.11pリンパ節には出血しやすい細い血管が走るのて、ていねいに止血する。

左胃静脈の解剖：左胃静脈は主として3つのパターンで門脈系に合流する。もっとも頻度の高いのは、総肝動脈の裏面を通り門脈本幹あるいは脾静脈門脈角(合流部)あたりに流入する

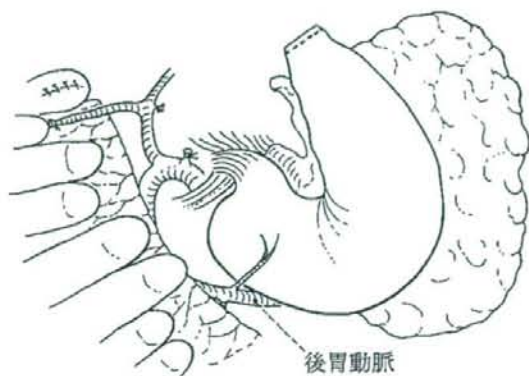


図5 No.11pの郭清と後胃動脈

パターンである。このケースではNo.8a, No.8pから右側No.9リンパ節の郭清時に本静脈に遭遇することとなる。もう一つは、総肝動脈全面を乗り越えて膵の後面で脾静脈に流入するパターンで、この場合には膵上縁の郭清時に遭遇する。頻度は低いがもう一つのパターンは脾動脈を乗り越えて膵後面から脾静脈に入る場合で、この場合も膵上縁でNo.11p郭清時に遭遇する。

f) 腹腔動脈周囲・左胃動脈根部郭清

手順とコツ：両側の横隔膜脚に乗っている脂肪織と脚の筋膜は粗な結合であり、脂肪織は適切な層で入れれば膜に包まれたまま完全に切除できる。膵上縁組織の後面の境界をなす層をここできれいに出しておくことがコツといえる。腹腔神経節、腹腔神経叢、迷走神経腹腔枝など多数の神経がこの部位には存在するが、肉眼的転移のない症例では可能なかぎり温存する。転移のある症例では神経の温存は一部にとどめる。神経周囲と強固に癒着あるいは浸潤する例では、総肝動脈と固有肝動脈の分岐部辺りからすでに神経をすべて切除し、動脈の外膜が露出する層で郭清する。左胃動脈はおおむね定型的分布をするが、時に腹腔動脈から上行枝と下行枝が別々に出ることもある。また、通常は左胃動脈根部は総肝動脈と脾動脈の分岐から1~2cm以内の頭側にあるが、同分岐部より頭側に4~5cmの腹腔動脈根部に近い部位にある症例も

あり、この場合はなかなか左胃動脈が出てこないために不安になるが、慎重に郭清すれば問題はない。

g) 左胃大網動静脈根部の郭清と切離

手順とコツ：Bursectomyの有無にかかわらず、脾門部の脾下縁から脾前面へと剝離を進めると胃に向かって立ち上がる血管が出てくる。これが左胃大網動・静脈である。脾の下極動脈と共通管を成していることが多く、取扱い規約上は下極動脈分岐部より胃側が左胃大網動脈であり、分岐部より遠位部で処理する。しかし、肉眼的に転移を疑うリンパ節があるような場合は、さらに根部下極動脈との共通幹で処理する。この場合は、下極動脈も結紮・切離する必要が生じ、脾の下極付近の一部が梗塞となり紫色に変色するが、臨床的な実害はない。この血管もバリエーションが多い。本動脈の末梢での分枝は1本の幹から順次分枝するのではなく、通常根部付近で3本程度が箒状に枝分かれすることが多い。しかし、時にもっとも右寄りの枝が左胃大網動脈大網枝より分枝することがあり、大網温存手術では注意を要する。

2. 幽門側胃切除での操作

a) 右噴門リンパ節郭清と小彎の剝離

手順とコツ：食道胃接合部から尾側に向かって郭清を行う方法もあるが、個人的には前壁側から後壁側に向かう方法を常に採用している。迷走神経肝枝温存症例では、この操作に先立ってあらかじめ肝枝にテーピングをして、Latarjet(小彎前主神経)を切離して郭清の上縁を設定しておく。右噴門リンパ節と小彎リンパ節の解剖学的な境界はまったくなく、胃の切離線を想定して小彎を覆う脂肪織の郭清範囲を決定し、処理すべき左胃動脈の分枝を決める。小彎脂肪織の最前壁側で脂肪織を覆う漿膜が胃壁漿膜に移行する部分で漿膜だけを切開し、脂肪織を包む膜を破ることなく胃壁から剝離し、脂肪織を貫通する形となる左胃動・静脈の枝をていねいに1本ずつ処理する。左胃動脈の枝には胃壁に沿って2~3cm前壁に回り込んで流入する

long branchと小彎に近い部分で壁に直角に流入するshort branchがある。前壁から小彎、小彎から後壁へとていねいに処理を進めると同部のen blocな郭清が実施できる。

3. 胃全摘における操作

a) 脾温存胃全摘におけるNo.10, 11d郭清
適応補足：広範な早期胃癌は絶対適応。相対的には胃上部小彎にある比較的小さな進行癌。進行胃癌に対するこの術式の適否は、現在進行中のJCOG0110という臨床試験により解決される。

手順とコツ：現時点では、脾臓を脱転してまで行う必要がある病変に対しては、次項で説明する脾温存脾摘を伴う胃全摘を行うべきであり、脾臓を脱転しない方法を説明する。No.11p部分は既に説明した方法により、脾上縁郭清の一環として既に済ませておく。またNo.4sbリンパ節郭清も既に述べたように行っておく。この操作で、脾動脈本幹のもっとも遠位部分が確認でき、脾門部の浅い部分はこの動脈を上極に向かってていねいに追いかけることで、安全に郭清できる。また、すべての短胃動脈の根拠を確認して処理することができる。脾門の最上極を残し、脾門郭清が大半終了した時点で、脾門で確認できた脾動脈幹を中枢側に、また既にNo.11pを郭清してきた脾動脈幹をさらに遠位側に郭清し、両者をつなげるようにすることでNo.11pの郭清は完了する。脾の脱転はしないが、脾上縁付近から頭側では脾後筋膜、脾前筋膜、Gerata筋膜をそれぞれ確認し剝離する。No.11dから脾の上極の組織は一連であり、前後の脾筋膜の内にある。膜を意識しながら郭清することがコツといえる。

b) 脾温存胃全摘におけるNo.10, 11d郭清
適応補足：腫瘍本体あるいは転移リンパ節から脾もしくは脾動脈幹への直接浸潤を認める例では脾脾合併切除を行うが、そうでない症例では脾温存術式が標準となる。

手順とコツ：Bursectomyを行う場合には、その層での剝離をさらに頭側に続けると、脾後

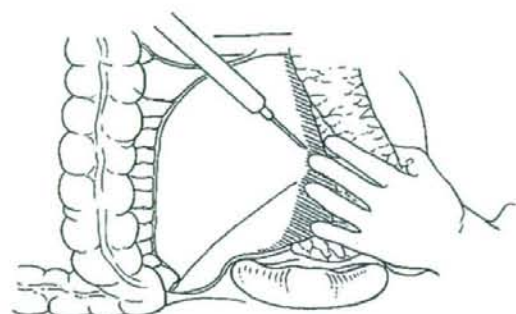
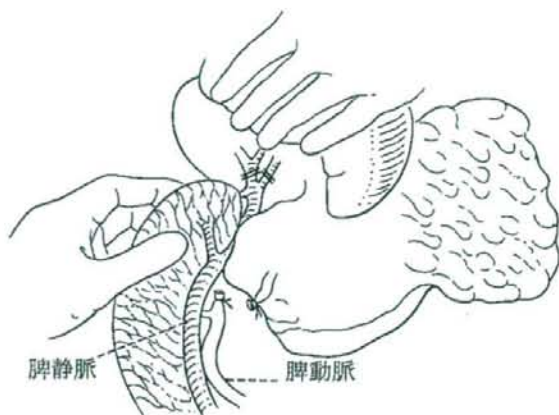


図6 脾臓の授動と脱転

筋膜と Gerota 筋膜の間を剥離することになる。脾の後面の剥離が脾上縁に達するまで行う。その剥離層を脾体部から脾尾部へと拡大し、脾の下極が剥離されてくると脾の外側の後腹膜を切離していく(図6)。脾の授動を頭側に進めつつ、外側の後腹膜を切り進め、上極近くまで遊離してきた時点で、前方からのアプローチに変えて、後腹膜の切離を脾上極から左の横隔膜脚まで連続させる。このような直視下の剥離を行えば、Gerota 筋膜への切り込みや左副腎と脾尾部とを連絡する細い血管の損傷による出血を最小限にすることができる。脾動脈肝は大脾動脈の分岐より遠方で切離するが、脾静脈はできるかぎり脾門近くまで温存し、脾尾部のうっ血が引き金となる壊死性脾炎を避ける。No.11p 郭清終了後に脾臓の脱転を行い、脾の前面と後面を見ながら、脾動静脈を確認しながらいねいに郭清を行う(図7)。肥満例などでは食道を先に切離してから本操作を行うほうがやりやすい。

c) 左下横隔血管根部処理と No.2 リンパ節郭清

手順とコツ: 食道裂孔左側の横隔膜脚を覆っている後腹膜を切開し、脚に沿って剥離を進めると左下横隔動脈を認識できるが、この動脈は左の横隔膜に分布する本幹と食道噴門枝に分かれる。この分枝の根部までが No.2 リンパ節で

図7 脾温存術式における脾血管の処理
脾臓を脱転して背面から見たところ。

あり、根部での結紮・切離と郭清を行う。食道裂孔を形成する横隔膜脚の筋膜を意識するように心掛ければ、食道周囲の剥離もきれいに行え、安全な食道空調吻合を行う基本となる。

おわりに

D2 郭清は進行胃癌に対する標準術式であり、我が国の外科医が作り上げてきた胃癌に対する最高の局所治療といえる。しかし、1 群リンパ節である幽門下リンパ節郭清1つをとっても、膜構造を理解して、さまざまな症例に対応できる手技を身につけている外科医がどれだけいるか、少々不安を感じるこのごろである。腹腔鏡下胃切除を開腹と同じようにできると豪語する外科医に限って、開腹手術の手技がいまひとつで、その程度の手術なら腹腔鏡でも同じようにできるはずだ、という方が眼につく。腹腔鏡を用いる手術はあくまでアプローチの違いであり、メリットが限られていることを忘れずに開腹手術のレベルを上げる研鑽をたえまなく続けていただきたい。筆者も毎回そのように肝に銘じて手術と取り組んでいる。

外科治療 Vol. 98 (2008:増刊)

外科医に必要ながん化学療法知識

A. 総論

がん化学療法における外科医の役割

笹子 三津留

永井書店

A. 総論

がん化学療法における外科医の役割

What Japanese surgeons have to do in chemotherapy of solid cancers

笹子 三津留

SASAKO Mitsuru

兵庫医科大学 特命教授(外科)

Key Words 固形がん化学療法/有害事象/集学的治療

わが国では固形がんの化学療法は補助化学療法のみならず進行再発がんの治療も外科医が担当せざるを得ない状況である。手術を中心に仕事をしている外科医が担当すること自体に根ざす問題と外科医自身の勉強不足という問題の両面に根ざした似非化学療法はもはや許されない。国民が外科医のする化学療法に突きつけた不審を払拭すべく、化学療法の基本を学び、基本的な診療体制を築いて、患者が不安を感じることなく腫瘍内科医が行うものと同じレベルの治療を受けられるようにすることが外科医に科せられた最大の仕事と言える。

▶▶▶ 固形がん治療の現状

本特集の第1章ですでに詳細が述べられているが、現在わが国において米国で言うところの Medical Oncologist に匹敵する腫瘍内科医は日本臨床腫瘍学会の専門医125人とその指導者で腫瘍内科を専門とする内科医を加えても200人未満である。これらの専門家が固形がんの抗がん剤治療のすべてを担ってくれることは現状ではあり得ない。地域のがん拠点病院であっても、一人の専門医も居ないところもあると聞いている。そこでは、多くのがん患者の化学療法が外科医、婦人科医、泌尿器科医などの手によって行われている。婦人科などは別の考え方もあるが、少なくとも一般外科が関与する領域では、将来的には腫瘍内科

医がすべての化学療法を担当するようになることが理想と考えられる。しかし、この現状は一気に解決するものではなく、当面は外科医が化学療法も担当し続けることは避けられない。数年前に、国民が化学療法の専門家によらない治療が日常的に行われていることに気づき、実際行われている化学療法が時代遅れの治療であったり、時にエビデンスに則らないやり方で行われ、さらにはとんでもない有害事象が生じていることもあることを指摘し、外科医のやっている化学療法に対して不信感をあらわにした。わが国のがん治療における外科治療偏重の实情も厳しく指摘された。このような指摘を外科医であるわれわれは真摯に受け止める必要がある。

▶▶▶ 外科医が果たさねばならない役割

個々の化学療法において、外科医が担う特殊な役割などあるはずはなく、この原稿では、日本の化学療法のあり方を全体として考えたときに、外科医の果たすべき役割を考察する。この特集の監修者は術後補助化学療法、術前化学療法、進行再発がんに対する化学療法などで、外科医と内科医が領域分担をするようなストーリーを期待したのかもしれないが、固形がんの化学療法をすべて外科医が行っている病院は地方ではむしろ普通であり、それを前提に書く。

がん治療における外科医の最大の役割は手術を担当することである。しかし、固形がんの多くは局所コントロールだけでは治らない。固形がんの治療は腫瘍の局所コントロールと転移の制御が両輪となる。局所コントロールを怠っても治癒させることができる固形がんはまれであり、手術の原則に則った正確な手術により局所コントロールを行うことが外科医の最大の使命である¹⁾。局所コントロールには原発巣のコントロールのみならず、多くの固形がんでは所属領域リンパ節のコントロールが含まれる。したがって、その技術を持ち合わせることは外科医にとって基本的事項である。もちろん、がん腫によっては放射線治療や化学放射線治療で手術を置き換える場合もある。

次に重要な役割は、腫瘍治療の他の専門家と協力して集学的治療を行うことである。そのためには、腫瘍内科医、放射線腫瘍医と同じ言葉で会話ができること、自分の専門臓器に関しては他の専門領域の常識的な標準を理解していること、各治療法の特徴を十分理解していること、つまり、各治療の治療効果と有害事象を理解している必要がある。集学的治療に関するエビデンスを理解し、化学療法がどのタイミングでどのように入るのが最善とされているか(手術後に化学療法を行う場合と手術前に行うことでどのような違いがあるのか)、放射線治療と手術がどのような役割を分け合うのか、などを十分理解していないと他領域の

専門家と協力して最良の治療を行うことはできない。

▶▶▶ 外科医が化学療法をするなら

補助化学療法でも術前治療などでは、治療関連死亡が時に発生するようなレジメンが推奨される時代である。まして進行再発がんの治療においては、標準治療として推奨されているものの多くは、治療効果において最も強力なレジメンであり、当然のことながら重篤な有害事象や時には治療関連死亡を覚悟せねばならない。このような治療を担当するにはそれなりの知識も経験も必要であり、生半可な態度で臨むことは避けねばならない。

1. 治療の特性を十分勉強すること

固形がんの化学療法では単剤治療はむしろまれで、2剤併用あるいは3剤併用が標準的に用いられることが多い。その分、毒性も多様であり、かつ重篤例(Grade3/4)の比率が高くなってきている²⁾。手術では術前のインフォームド・コンセントで、起こりうる術後合併症の頻度、起こった場合の治療法、手術の後遺症、治療関連死に匹敵する術後在院死亡率を説明せずに手術を行う外科医はもはやいないと信じているが、外科医が化学療法を行う場合に、起こりうる有害事象、後遺障害、治療関連死亡率などを患者にきちっと説明しているだろうか。手術と異なり、技術が関与する率が低いから自分のデータを提示する必要はなく、その治療法が確立された時点の第III相試験のデータを提示すればいい。このような原則的な情報を把握し、説明することを怠らないことはきわめて重要である。毒性の出現する時期や自覚症状との関係、患者に何をどう注意しておけば、重篤な事態を避けられるかと言ったことも知っておくべき知識と言える。

2. 緊急時に対応できるシステムを確保すること

外科医が化学療法を担当しているケースで起こ

りがちな危惧を2~3あげておく。外科医の大半は手術が本業であり、中小の病院では、手術中に緊急に対応できるシステムを確保できるほどの人的余裕のない病院もまれではなくなってきている。しかし、発熱性好中球減少症など即座に適切な対応をしないと患者の命が危険にさらされる状況も少なくないので、本格的な化学療法を担当する以上、緊急時の診療体制の確立は欠かせない。また、外科医は手術予定患者の入院を中止してまで化学療法中の患者の緊急入院を優先することは少なかった。しかし、化学療法中の患者は手術患者と同様に大切な患者であり、どうしても病床がない場合には、術前患者の入院を延期してでも緊急の対応を要する化学療法中の患者を入院させるべきである。TS-1のような経口抗がん剤ですら、食欲の低下、下痢などに併発する急性腎不全できわめて重篤となったケースが知られており、外科が化学療法を行うなら、手術優先の診療体制を捨てる覚悟も必要である。近隣の関連施設にとりあえず入院させて点滴してくださいとお願いするだけで済む場合もあるかも知れないが、発熱性好中球減少症などでは、待ったなしの適切な治療が必要であり、患者が敗血症によるショックとなつてから慌てて自院に転院させるようなことは厳に避けねばならない。

3. 重篤な有害事象に対する治療を知ること

リンパ節転移が高度であるが腹膜播種や肝転移がない症例に対する治療戦略の開発を目指し、JCOG 胃がん外科グループでは術前化学療法後に拡大手術を実施するという治療の第II相試験を行った。この試験では60例の登録を予定していたが、55例の患者を登録した時点で3例の治療関連死が発生し、登録を中止することとなった。このうち2例では術前の化学療法中に、Grade4の好中球減少、それに引き続いて肺炎あるいは偽膜性腸炎を併発し、敗血症を生じて死亡している。効果安全性評価委員会がG-CSFの使用法や抗生剤の使用法等に関して詳細な検討が行われ、抗生剤の使用法について厳しい注文がついた。外科臨床

では遭遇しない特殊な状況であり、適切な対応を習得しておく必要がある。このほかにも腎毒性や心毒性で危機的な状況が生ずることもあり得るので、それらについても早期から十分な対応ができるように、知識を得ておく必要がある。

4. エビデンスのない治療をしないこと

定期化学療法を行う時に繰り返し数日間の入院が必要となるというレジメンは少なからず存在する。多くはシスプラチンを含むレジメンであるが、肺がん、胃がん、食道がん、などでは標準治療の一角を成している。また、毒性が強く、緊急対応を必要とすることがしばしばあるレジメンも少なくない。外科医が化学療法を行う場合の危うさとして国民に厳しく指摘された点として、片手間にやっているような治療だという点がある。

すでに述べたように、手術中に対応できない、緊急入院する病床を常時確保することが困難である、等の理由から、科学的根拠のない治療法の変更を平気ですという点である。正しく行われた臨床試験で有効性が認められた、あるいは既存の標準治療に対する優位性が証明された治療は、その試験のプロトコル通りに使用してこそ有効であると考えべきである。毒性を低く押さえることを目的に、投与量、投与期間、投与間隔等を任意に変更して行われる治療は、本当に有害事象が減るのか、本当に有効性は同じなのか、ということが十分分からないまま行われる治療であり、安易に同じ治療と考えるべきではない。使用薬剤の組み合わせが同じだから標準治療をしていますと言ってはいけないことは肝に銘ずるべきである。

ガイドラインが整備され、ほとんどのがん腫瘍が国独自のガイドラインが揃ってきた。したがって、標準を逸脱した治療を行って有害事象で重篤となった場合は当然であるが、無効であった場合でも、標準治療をしていていたら治るチャンスがあったはずだ、といって非難を受けることは十分あり得る。どのような説明がなされ、患者が納得して治療を受けたかどうかによっては、訴訟で負けることすら十分あり得る。行おうとしてい

る治療が標準ではないこと、なぜ標準治療でない治療を推薦するのか、第一選択でないとしても行う治療の効果や有害事象に関するしっかりしたエビデンス、などを十分説明していることがない場合には大きな問題となるであろう。わかりやすい例をあげれば、今でも進行胃癌に対する標準的治療の一つと言える5-FU+CDDP (FP) 併用療法は、欧米あるいはわが国のがん専門施設で実施されたレジメンと過去にいわゆる low dose FP として多くの外科医が安易に使用したレジメンはCDDPの1回当たりの投与量が大きく異なっている。低容量FPが通常量投与のFPに劣らない効果を持つかどうかは一度も比較試験で証明されていない。それどころか、有害事象で勝っていると言うことすら証明されていない。もちろん、腎毒性という点だけに絞れば、低容量では毒性が低く外来で通院治療として行える。しかし、通常量FPも十分な水分負荷をかけて行えば腎毒性は低く抑えられ、入院を要するかどうかと言った違い以外ははっきりしない。きちっとした臨床試験で、総合的な評価をしていないことは遺憾といわざるを得ない。現在JCOG食道がんグループが放射線を併用する通常量FPと低容量FPの比較試験を実施しているが、これが唯一の比較研究である。他のがん腫では、このような正面切ったの比較を行う時機を逸してしまっただけと言わざるを得ない。この治療を実施する場合には、標準治療ではないことも含めて注意深い説明が必要といえる。

▶▶▶ べからず4原則

1. 臨床試験で科学的評価のされていない減量

試験を経て開発された薬剤、医師主導の臨床試験で確立された併用療法など、どれをとっても標準治療とみなされているような治療には、用法・容量に関する標準があり、有害事象が生じた場合の減量の仕方もある。このような標準的な治療を有害事象が出るかどうかともわからないうちから減量することは、敢えて有効性を下げる治療を提供していることになりかねない。高齢者で

あるとか、身体的に通常量投与できないリスクがある場合を除くと、してはいけない選択である。ことに初回治療(ファーストライン治療)では、すでに入った他の抗がん剤による主要臓器や骨髄のダメージを考慮する必要がないことが多く、標準量を投与して患者さんに最良の効果を期待したい。外科医だから、緊急入院になるような有害事象は100%避けたいんだ、と言う言い訳で根拠のない減量をするのは、患者が有効な治療を受ける権利の侵害である。そのような発想をするなら、化学療法を担当するのは辞めるべきである。

2. 臨床試験で科学的評価のされていない投与スケジュール変更

TS-1+CDDP 併用療法には、2週投与1週休薬、3週投与2週休薬、3週投与1週休薬など、少なくとも3つのスケジュールがあり、いずれも第II相試験で評価を受けて、有効性や安全性が評価されている³⁾。投与スケジュールにより少しずつCDDPの投与量が異なるが、いずれも科学的に正確に評価されて実施されている。これらを適当につきはぎにするようにして、投与量や投与間隔を適当にさじ加減することはするべきではない。独自のスケジュールを実施したいなら、読むに耐えうる研究計画書を書いて倫理審査委員会の審査を経て、臨床研究として行うべきである。

昨年、TS-1単剤による胃癌術後補助化学療法が標準治療となったが、この治療は規定量のTS-1を4週投与し、2週休薬するという治療スケジュールである。これを2週投与1週休薬にするのは、毒性の出現で基本スケジュール通りの投与が無理な場合を除いて行うべきではない。ある講演会で、どこに根拠があるのか知らないが、5日間投与2日間休薬という投与法はどうか、と言う質問を受けたことがある。恐らくUFTの投与で試されたやり方に準じたものと推測するが⁴⁾、TS-1では今まで一度も正統な方法で評価のされていない投与法であり、万一この投与法で治療関連死でも発生したら医師としての一生を棒に振ることになるであろう。

術前化学療法がさまざまながん腫で脚光を浴び、標準治療となろうとしている分野も出てきたが、殊に消化器系のがんでは術前というスケジュールの歴史は浅い。科学的な手続きに則った臨床試験の結果が分かるまでは、あくまで臨床研究として行うべき治療である。術前化学療法や化学放射線治療の場合、手術に術前治療がどのような影響をもたらすのか(手術の合併症や治療関連死を増やさないか)、化学療法の有害事象の出方は術後とどう違うか、化学療法や放射線治療から手術までの間隔はどれくらいが安全か、投与期間やコース数など、個々の臨床試験ごとに異なっている。どのがん腫にも当てはまる定説のない部分も多い。

いずれにしろ臨床研究で証明された治療を正確に行ってこそ意義があり、3コース実施したら治療成績が大いに改善した治療がある場合、1コースだけでも有効かどうかはきわめて疑問である。ましてや、入院を待っている間だけ適当に経口抗がん剤を飲ませておこうなどと言う抗がん剤の使い方は言語道断である。このようなことをやっている限りは、消化器外科医の化学療法は国民の信頼を勝ち得ない。

3. 有効性を評価する検査を怠る

進行再発がんの抗がん剤治療においては、有効薬あるいは有効レジメンの選択は個別の感受性等によるものではなく、確率の高いレジメンから順に行うことが一般的である。第一選択治療を実施し、それが有効な間はその治療を継続し、無効となったら次に移ると言うのが今の原則である。その効果を評価する指標は評価可能病変があれば画像診断、ない場合には臨床症状による病状の観察である。新規の転移が出現した場合、あるいは既存の転移巣や原発巣が明らかに増大した場合(計測可能病変では評価可能病変の長径の和が20%以上増加した場合)、進行(PD)と判定される。PDとなった場合には、それまで行われている治療を無効と考え治療を変更するのが原則である。多くの固形がんでは、少なくとも複数の抗がん剤ある

いはその組み合わせが有効であり、治療が無効とわかった時点ですみやかに他の治療に移行するのが重要と考えられる。検査を怠り、無効な治療をいたずらに継続することは決して許されない。次の治療に移るタイミングを失う場合もあり、定期検査の重要性を肝に銘ずるべきである。胃がんの治療では無増悪生存期間の平均は数ヵ月から6ヵ月であり、2ヵ月に1度くらいのCT検査等は必須と考えられる。補助化学療法の場合は、そこまでの高頻度の検査は必要ないが、投与期間中なら6ヵ月に1回程度は必要であろう。

4. PD(増悪)とわかっている治療の継続

外科医の中には、抗がん剤治療を実施中に新病変が出現したり、明らかに病勢が進行しても治療を変更しない医者があるようだ。その人達に言わせると、治療を行っているからこの程度の病状の進行速度に抑えているのであり、治療を完全に辞めたら瞬刻間に病状が進行して死に至る、と言うのである。この考え方が間違いであることは言うまでもない。そのような治療を継続するなら、早期に別の治療法に変更すべきである。

もうPSが悪く、他の抗がん治療ができない場合はどうであろうか。そのような終末期に近い患者に、それ以上の治療を継続することの意義があるであろうか。自分たちが患者さんに適切なスピリチュアルケアを提供できないことを棚上げて「死の寸前まで希望を持たせたい」、「見捨てたくない」などという自分勝手な理屈が通るわけがない。すでに適切な抗がん治療がない患者さんには、十分な緩和ケアと心温まるスピリチュアルケアを提供すべきである。まかり間違っても、細胞毒性を持つ抗がん剤治療をこの時期の患者さんに精神的な期待して行うことは絶対にすべきではない。人はみな死ぬ存在であり、それを受け入れることで短くとも豊かな時間を持つことが可能となる。そのようなことに思いが至ることなく、まだやれる、まだ頑張れ、と言われて抗がん治療を受け続けるとしたら、死に方を医者に歪められたと言えないだろうか。

▶▶▶ 役割を全うするために必要なこと

1. 抗がん剤治療の原理原則を学ぶこと

これにはさまざまな方法があるが、日本癌治療学会や日本臨床腫瘍学会などのセミナーが充実しており、勉強の機会は多くあると思われる。がん治療認定医のためのセミナーを受け、認定医の資格を取ることを強くお勧めしたい。この資格は決して目標ではなく、始めの一步であるが、何も知らないでいるより、しっかり系統的な勉強をすることは決して無駄ではない。患者の信用も得やすいと思われる。

2. 新しい標準治療を常時勉強していくこと

欧米に多いがん腫では、薬物療法の進歩は早い。殊に、分子標的薬を併用するような標準治療が今

後どんどん出てくる可能性があり、米国臨床腫瘍学会の注目を集める発表は逃さず押さえておきたい。米国のこの学会に参加するのは、一般の日本人外科医には難しいかもしれないが、注目度の高い発表、言い換えれば内容を把握しておくべき発表を日本語でサマリーとして聞ける会がある。これは「Best of ASCO」として毎年開かれているので、標準治療の流れを押さえておくのに役立つ。通常、ASCOの発表から1~2年でガイドラインが変更となる。

おわりに

外科医がわが国の化学療法の世界で担うべき役割について考察した。一言で言えば、やる以上しっかり常識を勉強し、標準から外れた我流の化学療法を行わないことであろう。

文 献

- 1) Mitsuru Sasako: Role of surgery in multidisciplinary treatment for solid cancers. *Int J Clin Oncol* 9: 346-351, 2004.
- 2) Kazuhiro Yoshida, Motoki Ninomiya, Norihisa Takakuwa, et al: Phase II study of Docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin Cancer Res* 12: 3402-3407, 2006.
- 3) Wasaburo Koizumi, et al: Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 89: 2207-2212, 2003.
- 4) Toshifusa Nakajima, et al: Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 94: 1468-1476, 2007.

日本臨牀 67巻 増刊号1 (2009年1月28日発行) 別刷

がん薬物療法学

—基礎・臨床研究のアップデート—

VI. 抗悪性腫瘍薬の合併療法—総論と基本コンセプト—

術前・術後補助化学療法

吉川貴己 円谷 彰 笹子三津留

VI. 抗悪性腫瘍薬の合併療法—総論と基本コンセプト—

術前・術後補助化学療法

Preoperative/postoperative adjuvant chemotherapy

吉川貴己¹ 円谷 彰¹ 笹子三津留²

Key words : 補助化学療法, 術前, 術後, 微小転移

はじめに

手術によって肉眼的に癌を取りきっても、術後数カ月から数年を経て、再発することがある。再発とは、手術の際に、残っていた目に見えない癌(検査で検出できない癌、微小な癌)が、手術後に増殖して、癌の塊を作り、検査で、あるいは臨床的にわかる大きさにまで育ったことを意味している。最近の研究によると、多くの胃癌患者では、ごく初期から血中や骨髄中に遊離癌細胞が存在しているが、既に微小転移を形成していると思われる転移能力をもつ症例はその一部にすぎないことがわかった¹⁾。しかしながら、確実に実態をとらえるには至っておらず、'臨床的に検出できない微小な癌'という概念に基づき、これを標的として行われる抗癌剤治療のことを、補助化学療法と呼ぶ。

1. 補助化学療法の対象

a. 遠隔転移の存在診断

臨床で行われる遠隔転移診断には、ある一定以上の癌の大きさが必要である。すなわち、一般的に、遠隔転移部位に、 10^9 個(=10億個、2cm程度)以上の癌細胞の塊が存在しないと、'遠隔転移が存在する'とは診断できない。

遠隔転移を検出できない場合とは、①癌細胞が全身に広がっていない、② 10^9 個(=10億

個)未満の癌細胞(本稿では微小な転移と呼ぶ)が全身に広がっている、のどちらかとなる。①の場合には局所治療により完全に治癒するが、②の場合には局所治療のみを行ったとしても完全治癒は得られない。全身に残存した癌細胞が増殖し、その一部の腫瘍塊が臨床検出段階(10^9 個)を超えたときに'再発'が確認され、多くの固形癌では死に至る。

b. 補助化学療法が適応となる対象

現在、微小な転移の有無を症例ごとに鑑別することは不可能であり、ステージにより全身に転移した微小な癌が存在する割合を推測することしかできない。明らかな遠隔転移を有さない症例は、ほとんどの固形癌で局所治療の対象となるが、微小な転移を有していた場合には、局所治療のみでは多くの場合、再発する。補助化学療法は、微小な転移が存在する可能性を有する対象(ステージ)に対して、全身の微小な癌細胞を化学療法によって死滅させることを目的として行われる。特に手術前に行われる補助化学療法を術前補助化学療法、手術後に行われる補助化学療法を術後補助化学療法と呼ぶ。切除不能の固形癌に対して化学療法を行い奏効した場合、結果的に原発巣を切除することで、癌の肉眼的完全切除が達成されることもあるが、この場合の化学療法は、微小転移の完全治癒を目的とした補助化学療法ではなく、癌の減量による

¹Takaki Yoshikawa, Akira Tsuburaya: Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center 神奈川県立がんセンター 消化器外科 ²Mitsuru Sasako: Department of Surgery, Hyogo College of Medicine 兵庫医科大学 外科

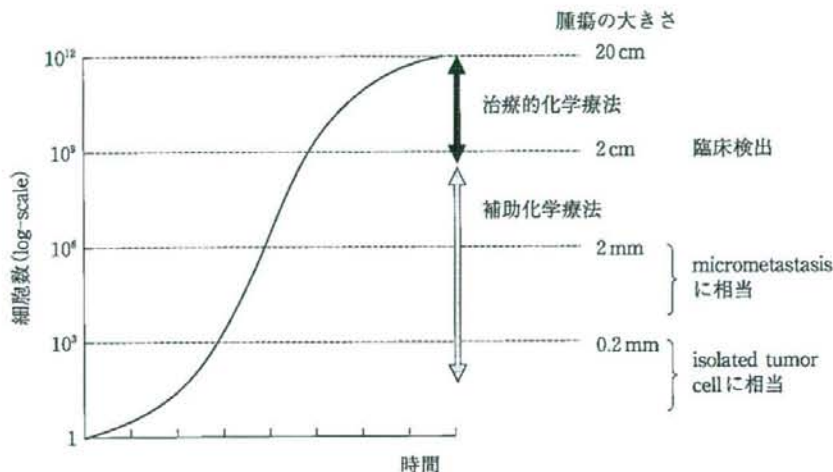


図1 Gompertzモデルとその臨床的意義

延命を目的とした‘primary chemotherapy’であり、明らかに目的が異なっている。このような結果的術前化学療法は、区別して考えるべきであろう²⁾。

c. 補助化学療法のメリット/デメリット

以上のように、補助化学療法の対象には、微小な癌が存在しない集団と存在する集団とが混在している。また、化学療法の効果と副作用は個人差が大きい。補助化学療法におけるメリット/デメリット決定因子には、①有害事象出現割合やQOL低下、②微小な癌の存在確率(=100%-5年生存率%とはほぼ等しい)、③微小な癌が存在する対象に対して抗癌剤治療により癌が完全治癒する割合(risk reduction)などがある。100%微小な癌が存在し、重篤な有害事象が出現せず、100%完全治癒が得られるなら、‘補助化学療法は、必ず受けるべき理想的治療’といえるが、実際には、微小な癌が存在しない、重篤な合併症が出現する、完全治癒が得られず再発する場合の方が多い。すなわち、NNT(number of patients needed to treat)は多くの場合10以上で、ほとんどの患者は有害事象を経験する。補助化学療法では①②③のバランスが重要である。対象とする癌種と進行度(すなわち②)や治療内容によって、①と③は異なる場合がある。信頼性の高い臨床試験によって、補助化学療法の有効性が証明された場合

にのみ、行うべき治療といえる。また、positiveな臨床試験の結果は、適格規準を満たした対象をmassとしてみた場合の科学的な証拠を示しているが、症例ごとに、メリット/デメリットを十分に理解してもらうことが極めて重要である。

2. 腫瘍の増殖と薬剤耐性からみた補助化学療法

補助化学療法と治療的化学療法の差は、標的とする‘腫瘍量の差’にある。この‘腫瘍量の差’は、‘増殖速度の差’、‘殺細胞効果の差’、‘薬剤耐性の差’につながる。

a. 増殖速度と殺細胞量の差

1) 腫瘍の増殖

固形癌では、腫瘍が増大するにつれて増殖速度は鈍くなり、増殖期にある細胞の割合も減少してくる³⁾。Nortonは、ヒト乳癌における観察研究の結果から、腫瘍の増殖は、Gompertzが提唱したS字曲線増殖モデル(Gompertz model, 図1)が当てはまると報告している⁴⁾。腫瘍量がある一定以上に増大すると、細胞死の増加、腫瘍内への栄養供給の悪化による細胞分裂の減少などにより増殖速度は鈍化する³⁾。最大腫瘍量の約37%に達したときに、増殖期の細胞割合はピークに達すると考えられている³⁾。初期に、増殖速度が遅い理由は明らかではないが、免疫

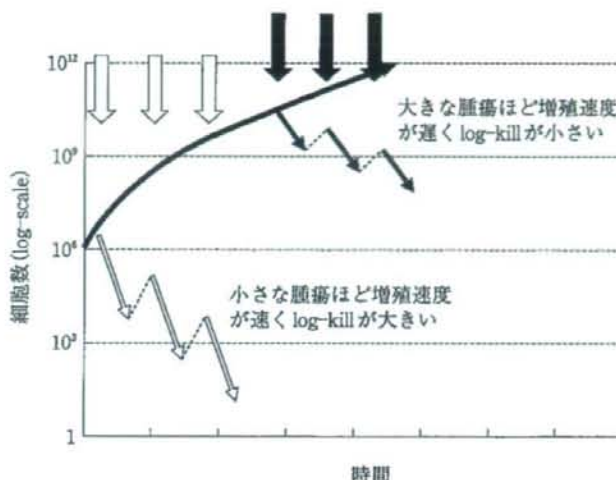


図2 Norton-Simon 仮説

系などの生体防御機構に打ち勝って少数の腫瘍細胞が増殖するためと考えられている³⁾。その後、腫瘍体積の増加とともに新生血管が誘導され、増殖速度は増大すると考えられている³⁾。図2に示すように、治療的化学療法と補助化学療法では、対象となる遠隔転移臓器の腫瘍量とその増殖速度に違いがある。

2) 抗癌剤による殺細胞効果

Gompertz モデルによると、腫瘍の増殖速度は、臨床検出段階以前では速く、検出限界以降では遅くなっていく。Norton と Simon は、臨床的/基礎的研究結果より、'抗癌剤による殺細胞量は、腫瘍の大きさで規定される増殖速度に比例する' という仮説を報告している(図2)⁵⁾。すなわち、臨床検出限界を下回る腫瘍では増殖速度が速く抗癌剤による指数関数的な殺細胞量(log-kill 割合)が大きい一方で、臨床検出可能な腫瘍では増殖速度が低下し同じ抗癌剤を投与しても log-kill が小さくなる⁵⁾。抗癌剤は細胞の増殖機構に作用することで殺細胞効果を発揮するため、増殖速度の大きい腫瘍ほど殺細胞効果が大きくなることは、理にかなっている。

3) 増殖速度と殺細胞量からみた補助化学療法

補助化学療法が治癒に結びつく理由の一つに、手術後に残存した微小な腫瘍では、抗癌剤によ

る殺細胞効果が大きいことが挙げられる。

一定期間の抗癌剤治療によっても、腫瘍細胞が完全に消失せず残存する場合には、小さな残存腫瘍ほど早く増殖し、大きな残存腫瘍ほどゆっくりと増殖する。したがって、腫瘍細胞が完全に消失しないかぎり、抗癌剤治療をいつ開始しても、最終的には耐性をきたして同一の増殖曲線に乗ることになり、予後は変わらないことになる⁵⁾。'有効な補助化学療法'とは、微小な癌を完全消失させることができる化学療法のことを意味しており、信頼性の高い臨床試験において、有効性が証明される必要がある。

b. 遺伝子変異による薬剤耐性の差

1) 遺伝子変異による薬剤耐性

遺伝子変異による薬剤耐性は、自然界においても、10⁻⁷から10⁻⁵の頻度で生じると推測されている⁶⁾。多くの抗癌剤は変異原性を有するため、抗癌剤治療により遺伝子変異率が增大すると推測されている⁶⁾。Goldie と Coldman は、腫瘍細胞の薬剤耐性について報告している⁷⁾。彼らの報告では、変異率 10⁻⁴の細胞では、腫瘍の増殖が 10¹個から 10⁶個の間に変異細胞が少なくとも 1 個出現していた⁷⁾。このように、腫瘍内に薬剤耐性細胞が存在するかどうかは単純に変異率と腫瘍の大きさだけに依存している。

2) 薬剤耐性からみた補助化学療法

以上より、臨床検出段階(細胞数で 10^9 個)以降では、既に数種類の抗薬剤耐性クローンが出現していると考えられる⁹⁾。補助化学療法が治癒に結びつくもう一つの理由は、臨床検出段階以前の微小な腫瘍細胞の段階、すなわち抗薬剤耐性が出現していない段階で、早期に治療を開始できることにある。

変異率を最良の 10^{-6} と仮定した場合、Goldie-Coldman 仮説から、細胞は 10^3 個から 10^6 個に増殖する間、すなわち10回から20回の分裂で、1個の耐性クローンが出現することになる。代表的なヒト腫瘍のダブリングタイムは、観察研究における体積値で1-3カ月、細胞増殖速度解析研究による理論値で4.2-20日と考えられている³⁾。仮に、理論ダブリングタイムを20日と仮定した場合、200日(=約6.7カ月)から400日(=約13.4カ月)で耐性クローンが出現することになる⁹⁾。このように、実際の抗薬剤治療においては、変異率と腫瘍の大きさに加え、治療期間中に耐性クローンが出現しないことが重要となる。補助化学療法では、再発しないかぎり、腫瘍量を測定することができない。安易な長期間の抗薬剤投与は、遺伝子変異による薬剤耐性を招く危険性がある。

3. 腫瘍の増殖と薬剤耐性から考える補助化学療法

a. 補助化学療法の期間

補助化学療法は、微小な癌を完全治癒させることが目的となり、一定の期間が必要となる。抗薬剤による殺細胞効果は、残存腫瘍量と増殖速度に依存しているが、補助化学療法では、残存腫瘍量は癌種によらずほぼ一定(10^9 個以下)と考えられるので、増殖速度(ダブリングタイム)が治療期間の目安となろう。薬剤耐性や毒性を考慮した場合、必要最小限の補助化学療法期間が理想的となる。補助化学療法の効果が証明されていない癌種では、臨床試験で新たに期間を設定する必要があるが、その設定は難しい。臨床試験の結果、胃癌では12カ月、結腸癌では6カ月、卵巣癌では2.3-4.5カ月、となつて

いる。癌種によっては、今後、期間を比較する臨床試験が組まれることで、短縮される可能性もある。

b. 補助化学療法が治癒に結びつく条件とは?

使用する抗薬剤に対して、耐性クローンが存在しない、もしくは、投与中に耐性化しないことが、補助化学療法が成功する、すなわち、治癒に結びつく条件となる(図3)。一方、以下の場合には、補助化学療法が成功せず治癒に結びつかないと考えられる。①耐性化：治療中に感受性クローンが耐性化し、耐性クローンが増殖、顕在化し、臨床検出段階を超えて、「再発」する(図4)。②もともと耐性クローンが存在：治療開始時点で耐性クローンが存在しており、これが増殖し顕在化、臨床検出段階を超えて、「再発」する(図5)。③残存感受性クローンの再増殖：微小な癌はすべて感受性クローンであったが、一定期間の抗薬剤では治癒に至らず、残存した感受性クローンが再増殖し、顕在化、臨床検出段階を超えて、「再発」する(図6)。

c. 補助化学療法後の再発

①と②の場合には、耐性クローンによる再発と考えられ、二次化学療法の対象となる。一方、③の場合には、感受性クローンによる再発と考えられ、同一の化学療法が有効となる。①②と③を鑑別するためには、補助化学療法期間と化学療法 free interval(補助化学療法終了後から再発までの期間、CFI)の割合が重要となろう(図6)。NCCN ガイドラインによると、結腸癌では、6カ月のFOLFOXによる補助化学療法期間に対して、CFIが12カ月以上の場合には active な一次化学療法を、12カ月未満の場合には二次化学療法である FOLFILI+/ - bevacizumab を推奨している¹⁰⁾。また、卵巣癌では、2.3-4.5カ月の taxane/carboplatin による補助化学療法期間に対して、CFIが6カ月以上の場合には active な一次化学療法を、6カ月未満の場合には二次化学療法または best supportive care を推奨している¹⁰⁾。

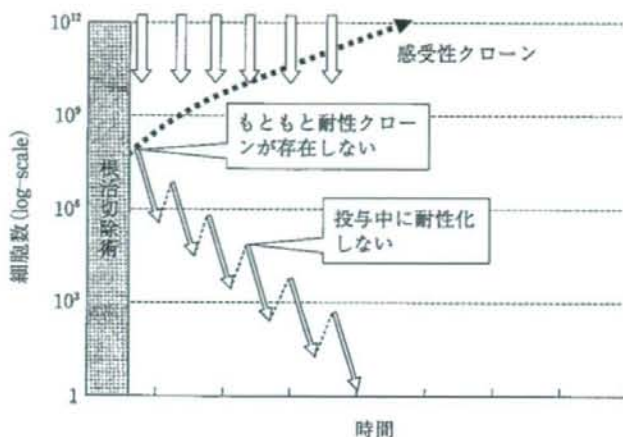


図3 術後補助化学療法で治癒する場合

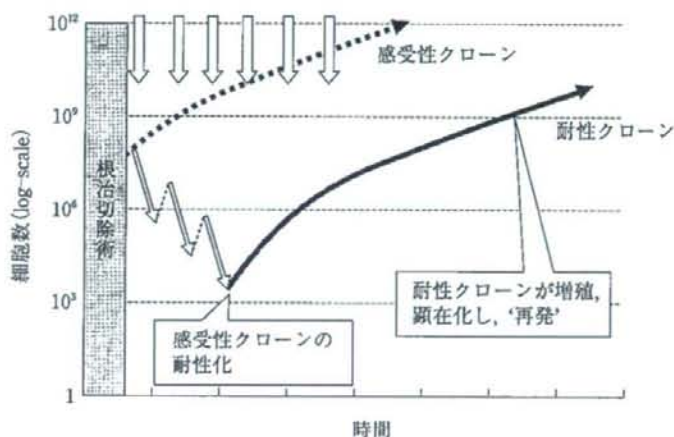


図4 術後補助化学療法で治癒しない場合①耐性化

4. 術前か術後か

術前補助化学療法には多くの利点があるが、欠点もある。癌種や臓器ごとに、利点や欠点のバランスが異なるため、臨床試験によって証明される必要がある。

a. 術前補助化学療法の利点²⁾

癌の増殖と抗癌剤による殺細胞効果、および薬剤耐性を考慮した場合、微小な癌の段階で治療を開始するほど補助化学療法の効果は、理論的に高まると考えられる。すなわち、局所療法と補助化学療法の順番を考えた場合、補助化学療法を先行した方が理論的には治癒率は高まる。

ほかに、術前に行う利点として、①術後の合併症による影響を考慮することなく確実に強力な化学療法を行うことができる、②早晩きたす可能性のある遠隔転移の確実な見極めと不必要な手術を防止できる、③原発巣が大きく拡大手術や合併切除などが必要であった場合に、原発巣が縮小することで切除範囲を縮小した手術が可能となることや根治切除割合が向上する、④原発巣への効果が微小な転移癌に対する効果の指標(surrogate)であったと仮定した場合に、術後化学療法を選択に有用となる、ことが挙げられる²⁾。食道癌では、Phase III試験によって術前補助化学療法が術後補助化学療法に生

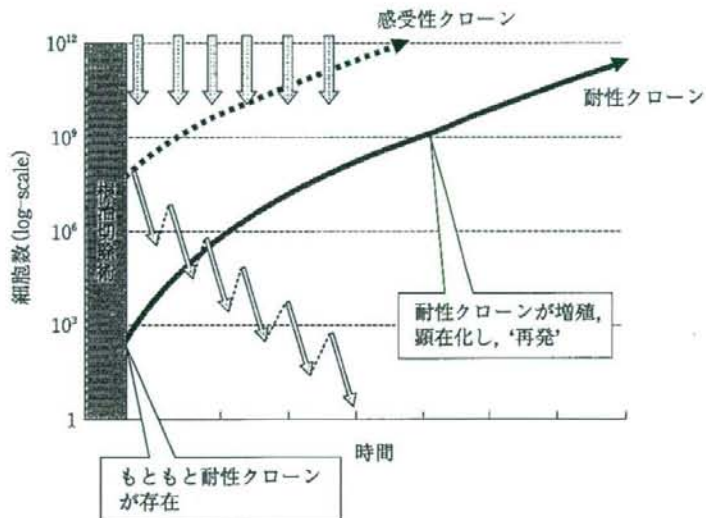


図5 術後補助化学療法で治癒しない場合—②耐性クローン

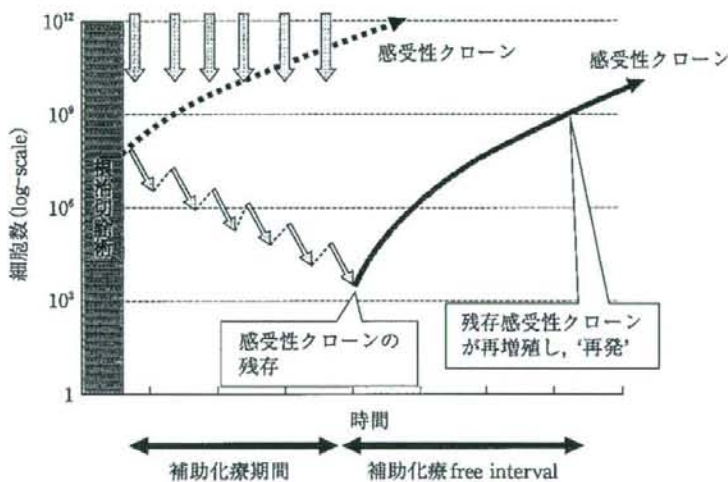


図6 術後補助化学療法で治癒しない場合—③残存感受性クローンの再増殖

存率で勝ることが証明された。乳癌では、複数の臨床試験によって、術前補助化学療法は術後補助化学療法に生存率の点で劣らず、乳房温存割合で優れることが証明されている。

b. 術前補助化学療法の欠点²⁾

術前補助化学療法が術後補助化学療法に劣る欠点には、①一定頻度で生じる進行度診断の誤診、②術後合併症と術後死亡の増加の可能性、がある。術後であれば、摘出手術検体の詳

細な病理学的検索が可能となり、正確な進行度診断が可能となる。正確な進行度診断とは、微小な転移がどの程度存在する集団であるかをより正確にとらえられることを意味し、正確な進行度診断によって、微小な転移が存在しない集団＝化学療法を受ける必要のない集団の割合を減らすことが可能となる。また、術前に化学療法を施行することで、術後合併症や術後死亡が増加する懸念もある。

■ 文 献

- 1) Mimori K, et al: Hematogenous metastasis in gastric cancer requires isolated tumor cells and expression of vascular endothelial growth factor receptor-1. *Clin Cancer Res* 14: 2609-2616, 2008.
- 2) 笹子三津留ほか: 胃癌における術前化学療法をどう評価するか—適応の選択と治験の設定について—. *消化器外科* 15: 159-167, 1992.
- 3) Donovan JCH, et al: Cell proliferation and tumor growth. In: *The Basic Science of Oncology*, 4th ed (ed by Tannock IF, et al), p 167-193, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2005.
- 4) Norton L: A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res* 48: 7067-7071, 1988.
- 5) Norton L, Simon R: Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules. *Cancer Treat Rep* 61: 1307-1317, 1977.
- 6) Cole SPC, et al: Drug resistance. In: *The Basic Science of Oncology*, 4th ed (ed by Tannock IF, et al), p 376-399, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2005.
- 7) Goldie JH, Coldman AJ: A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 63: 1727-1733, 1979.
- 8) Chu E, et al: Principles of medical oncology. In: *Cancer. Principles & Practice of Oncology*, 7th ed (ed by Devita VT Jr, et al), p 295-306, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 2005.
- 9) 吉川貴己, 円谷 彰: 癌細胞動態から考える化学療法の基礎的理論. *オンコロジークリニカルガイド 消化器癌化学療法 食道・胃・大腸* (久保田哲郎, 大村健二編), p 2-13, 南山堂, 2007.
- 10) Clinical Practice Guidelines in Oncology™, National Comprehensive Cancer Network. <http://www.nccn.org>