

2. Paclitaxel (PTX)

PTX は、セイヨウイチイの木 (*Taxusbrevifolia*) から抽出される植物成分で、米国立がん研究所 (NCI) において強い抗腫瘍活性が見出されて以来、臨床実験が行われた。その優れた抗腫瘍効果が評価され、本邦では、適応症として卵巣がん、乳がん、非小細胞肺癌、胃がんならびに子宮体がんが承認されている。

PTX は、DTX と同様タキサン系の抗がん剤に分類される。タキサン系抗がん剤の作用メカニズムは、細胞の分裂に必要な微小管 (チューブリン) の働きを阻害し、がん細胞の分裂を防ぎ、最終的にがん細胞の死滅に導くと考えられている。

1) Cisplatin (CDDP)

シスプラチンは、DNA の構成塩基であるグアニン、アデニンの N-7 位に結合することでがん細胞の DNA 合成を阻害する。

CDDP の PTX に対する modulator としての機序や効果については不明な点が多い。未治療もしくはほとんど治療がなされていない固型腫瘍に対して CDDP→PTX の順に投与した場合は、PTX→CDDP 順に投与した場合に比して *in vitro* の実験では弱い殺細胞活性を示し、しかも、好中球減少が高度であった¹³⁾。CDDP→PTX 投与時には、PTX のクリアランスが 25% 低下しており、そのことが、好中球減少の要因となるのではないかと推測された。CDDP→PTX と PTX→CDDP の効果と安全性を検証した未治療の卵巣がん患者を対象として行われた第 II 相試験において、ともに神経毒性や難聴の発現頻度が高く、CDDP と PTX 併用治療自体の再考を要すると考えられる¹⁴⁾。

2) Carboplatin (CBDCA)

カルボプラチンは、シスプラチンの抗腫瘍活性を弱めることなく、腎毒性および嘔気・嘔吐などの副作用を軽減することを目的に開発されたシスプラチンと同じ白金錯体である。シスプラチンと同様の機序でがん細胞の DNA 合成を阻害する。

Konecny らは、ヒト乳がん細胞を用い、carboplatin (CBDCA)、epirubicin (EPI)、gemcitabine (GEM)、vinorelbine (VIN) の PTX 併用時の腫瘍効果に及ぼす影響を検討した¹⁵⁾。CBDCA/PTX は、細胞によって相乗効果を示したり相加効果を示したりした。EPI/PTX は、細胞に依存して相加効果や拮抗効果を示し、GEM/PTX と VIN/PTX では、拮抗効果を認めた。

卵巣がんのステージ II B から IV までの卵巣がんの患者を対象とした第 III 相試験では、奏効率、無増悪生存期間、生存期間において PTX→CBDCA の PTX→CDDP に対する非劣性を証明した¹⁶⁾。PTX→CBDCA 群では、血液毒性の頻度は高かったものの、消化器症状や神経症状は軽度であった。現在、PTX/CBDCA は、肺癌や卵巣がんなどの 1 次治療として広く使用されている。

多くの併用薬剤で BCM としての薬物動態が検討され、その機序が明らかになりつつあるが、薬剤によってはその影響は臨床的に見れば小さいこともあり、慎重に対応すべきである。しかしながら、BCM に基づき臨床効果がより発揮される薬剤やレジメンも最近では数多く開発されており、今後ますます重要視されるものと考えられる。

●文 献

- 1) Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3(5): 330-8.
- 2) Cadman E, Heimer R, Davis L. Enhanced 5-fluorouracil nucleotide formation after methotrexate administration: explanation for drug synergism. *Science*. 1979; 205(4411): 1135-7.
- 3) No authors listed. Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project*. *J Clin Oncol*. 1994; 12(5): 960-9.
- 4) Herrmann R, Spehn J, Beyer JH, et al. Sequential methotrexate and 5-fluorouracil: improved response rate in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1984; 2(6): 591-4.
- 5) Morgan RG. Leucovorin enhancement of the effects of the fluoropyrimidines on thymidylate synthase. *Cancer*. 1989; 63(6 Suppl): 1008-12.

- 6) Zhang ZG, Rustum YM. Pharmacologic rationale for fluoropyrimidine-leucovorin combination: biochemical mechanisms. *Semin Oncol.* 1992; 19 (2 Suppl 4): 46-50.
- 7) No author listed. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. J Clin Oncol.* 1992; 10(6): 896-903.
- 8) Thirion P, Michiels S, Pignon JP, et al. Meta-Analysis Group in Cancer. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2004; 22(18): 3766-75.
- 9) Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2001; 19(8): 2282-92.
- 10) Schwartz EL, Baptiste N, Wadler S, et al. Thymidine phosphorylase mediates the sensitivity of human colon carcinoma cells to 5-fluorouracil. *J Biol Chem.* 1995; 270(32): 19073-7.
- 11) Ishii T, Marumo K. Biochemical modulation of 5-fluorouracil with interferon alpha/beta and gamma on murine renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2004; 11(11): 993-1000.
- 12) Hausmaninger H, Moser R, Samonigg H, et al. Biochemical modulation of 5-fluorouracil by leucovorin with or without interferon-alpha-2c in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomized phase III study. *Eur J Cancer.* 1999; 35 (3): 380-5.
- 13) Rowinsky EK, Gilbert MR, McGuire WP, et al. Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study. *J Clin Oncol.* 1991; 9(9): 1692-703.
- 14) Poole CJ, Perren T, Burton A, et al. Phase II clinical trials of cisplatin-then-paclitaxel and paclitaxel-then-cisplatin in patients with previously untreated advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2000; 11 (12): 1603-8.
- 15) Konecny G, Untch M, Slamon D, et al. Drug interactions and cytotoxic effects of paclitaxel in combination with carboplatin, epirubicin, gemcitabine or vinorelbine in breast cancer cell lines and tumor samples. *Breast Cancer Res Treat.* 2001; 67(3): 223-33.
- 16) du Bois A, Lück HJ, Meier W, et al. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(17): 1320-9.

〈渡邊浩一郎 白尾國昭〉

1 消化管

1 食道がん

食道は管腔臓器であるため、食道がんの増大により食道狭窄が起こるまで、または気管、大動脈、脊椎などの周辺組織へ浸潤が広がるまではほぼ無症状である。さらに、早期にリンパ節転移を起こしやすいこともあり、進行した状態で発見されることが多い。しかし近年では、診断技術の著しい向上、とくに内視鏡の性能向上と普及、ならびにヨード染色法の広まりにより早期食道がんも発見されるようになった。一方、治療法は、胸部食道がんの標準療法である頸胸腹3領域のリンパ節郭清を伴う食道切除術に加え、内視鏡治療、術前・術後の補助化学療法、化学放射線療法など多様化してきており、それらの適応を熟知しておくと同時に、集学的治療の考え方が重要である。

1) 概要

(1) 疫学, 病因

わが国における2005年度の食道がん死亡者数は111,182人(全がんの3.4%)であり、がん種別では日本人男性において6番目に多い。年齢別にみた食道がんの罹患率、死亡率はともに40歳代後半以降で高くなり、とくに男性は女性に比べ急激である。罹患率、死亡率も男性が高く、罹患率は増加傾向、死亡率はほぼ横ばいである。一方、地理的に大きな差もみられ、中国、イランなどは食道がんの頻度が高い。組織型についてみると、日本では扁平上皮がんがほとんどである。欧米では、これまで扁平上皮がんの頻度が高かったが、最近では腺がんの数が急速に増加している。

食道がんの発生危険因子は飲酒と喫煙であり、とくに扁平上皮がんではその関連性が高く、飲酒と喫煙が相乗的に作用しさらに危険性が高まることも報告されている。その他、貧困やアカラシア、食道損傷、頭頸部がん歴、プラマービンソン症候群、熱い飲食物の摂取などは扁平上皮がんの危険因子である。欧米で急増している食道腺がんでは、バレット食道、逆流性食道炎、肥満などが危険因子としてあげられる。一方、野菜、果物の摂取により食道がん(扁平上皮がんおよび腺がん)罹患のリスクを下げる事が報告されている。

(2) 組織型分類

食道癌取扱い規約によると、食道の悪性腫瘍は扁平

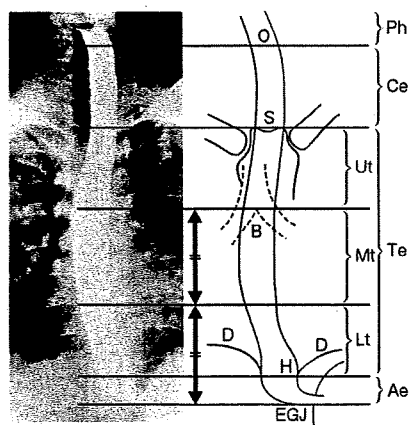


図1 占居部位

上皮がん、類基底細胞がん、がん肉腫、腺がん、腺扁平上皮がん、粘表皮がん、腺様嚢胞がん、内分泌細胞腫瘍、未分化がんといった上皮性悪性腫瘍と、平滑筋性腫瘍、消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor: GIST)、神経性腫瘍といった非上皮性悪性腫瘍、また、悪性黒色腫といったその他の悪性腫瘍やリンパ球系腫瘍に分類される。わが国においては扁平上皮がんが全体の92~93%と大部分を占め、腺がんは1~2%程度である。一方、前述のとおり欧米においては腺がんの比率が急増しており全体の50~70%、扁平上皮がんの頻度は30~50%とされている。一般に、腺様嚢胞がん、未分化がんの予後はきわめて不良とされる。

(3) 食道がんの発生部位と頻度

食道は、その発生部位により頸部食道、胸部食道、腹部食道に大別され、さらに胸部食道は胸部上部、胸部中部、胸部下部の3つに分かれる(図1)。食道学会全国食道がん登録によれば1998年、1999年度の食道がん占拠部位別頻度は、頸部食道4.8%、胸部食道88.4%(胸部上部12.7%、胸部中部52%、胸部下部23.7%)、食道胃接合部を含む腹部食道がん4.7%、不明を含むその他1%であり、大多数は胸部食道がんであった。

2) 臨床症状

早期の食道がんは無症状で、健康診断のときに内視鏡検査で指摘されるものが約20%存在する。食べ物を飲み込んだとき胸の奥がチクチクしたり、熱いものを飲んだとき胸がしみると感じる症状も初期にみられる症状である。がんが大きくなるにつれ、食物が喉につかえる感じが起こるようになり、さらに進行しがんの浸潤が胸椎や大動脈、気管に及べば背部痛や咳嗽、反回神経に及べば嗝声が出現するようになる。

3) 診断

(1) 局在診断、質的診断

食道がんの診断は一般にX線による食道造影や内視鏡検査によって行われる。X線造影は病変部位、大きさ、深達度診断の判定に用いられることが多い。内視鏡検査では直接食道粘膜を観察できるため、がん表面の形状、色調、大きさや広がりなどの観察が可能である。ヨード染色を用いた色素内視鏡検査(p.78, 図2参照)では、粘膜下層にとどまる表在がんの発見が比較的容易である。また、局在診断と同時に生検による質的診断も可能なことから、きわめて有用な検査である。

(2) 壁深達度診断

食道壁は内層より粘膜上皮(epithelium: EP)、粘膜固有層(lamina propria muscularis: LPM)、粘膜筋板(muscularis mucosae: MM)、粘膜下層(submucosa: SM)、固有筋層(muscularis propria: MP)、外膜(adventitia: A)よりなる(図2)。壁深達度の診断は内視鏡検査、食道造影検査、超音波内視鏡検査、CT、MRI検査などを行い、総合的に診断する。がん最深部が粘膜上皮に留まるものをM1、粘膜固有層までをM2、粘膜筋板に達するものをM3と表現し、粘膜下層は三等分され、表層から順にSM1、SM2、SM3と表現される。研究段階ではあるが、近

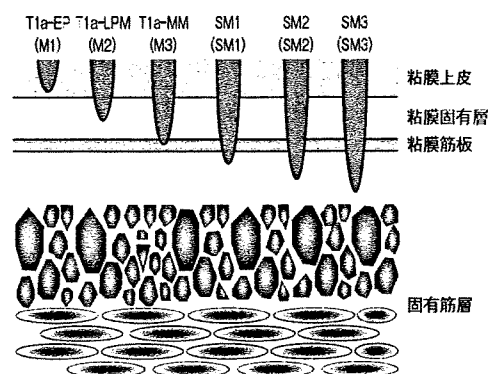


図2 食道表在がんの深達度亜分類

年、表在がんの診断に拡大内視鏡の有用性が報告されている。隣接臓器の浸潤にはCT、MRI、超音波内視鏡検査が有用である。気管および気管支浸潤が疑われる場合は、気管支鏡検査を行うこともある。

(3) 遠隔転移、リンパ節転移の診断

頸部、腹部の超音波検査、CT・MRI検査、超音波内視鏡検査、FDG-PET、骨シンチグラフィなどの検査を行い、総合的に判断する。

(4) 腫瘍マーカー

扁平上皮がんではSCC(扁平上皮がん関連抗原)とCEA(がん胎児性抗原)、腺癌ではCEAがあげられるが、他のがん腫同様、病勢を把握するのに使われるのが現状であり、早期診断には有用でない。

4) 治療

(1) 肉眼型・病期分類・予後因子

① 肉眼型分類(p.77, 図1参照)

がんの壁深達度が肉眼的に粘膜下層までと推定される病変を表在型、固有筋層以深に及んでいと推定される病変を進行型とする。表在型は0型とし、0-I、0-II、0-IIIに亜分類される。進行型は1, 2, 3, 4型に細分化され、その分類で表現できない病変を5型とする。

② 病期分類(表1)

食道がんの進展度を判定し、治療法を決定する際に、わが国では食道癌取扱い規約が用いられることが多いが、国際的にはUICC-TNM分類が用いられる。

③ 予後因子

食道がん(stage I-III)の予後因子として、BMI(body mass index)の10%以上の体重減少、嚥下困難の存在、大きな腫瘍、高齢、などがある。

表1 TNM分類

病期分類	T	N	M
0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
IIA期	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
IIB期	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
III期	T3	N1	M0
	T4	Nに関係なく	M0
IV期	T, Nに関係なく		M1
IVA期	T, Nに関係なく		M1a
IVB期	T, Nに関係なく		M1b

M1a: 胸部上部食道がんの場合の頸部リンパ節転移, 胸部下部食道がんの場合の腹肺動脈周囲リンパ節への転移.

M1b: 胸部上部・下部食道がんの場合の, 他への遠隔転移. 胸部中部食道がんの場合の所属リンパ節以外のリンパ節転移, または他への遠隔転移.

UICC International Union Against Cancer 第6版(2002年)抜粋改変

(2) 治療

食道がんの治療方針は臨床病期により異なり, 切除可能病期(T0-3, N0-1, M0), と切除不能病期(T4, M0-1)に分けられる(表1). 食道がんの治療法として, 外科療法単独(内視鏡的粘膜切除術を含む), 術前化学療法+外科療法, 根治目的化学放射線療法, 放射線療法単独, 化学療法単独(+姑息的放射線照射)があげられる. 各stageにおける標準治療と治療のオプションを(表2)に示す.

① stage 0, stage I

食道癌診断・治療ガイドラインによれば, 食道がんの深達度別のリンパ節転移率は, M1, M2ではリンパ節転移はきわめてまれであり, M3, SM1では10~15%, SM2以深では50%程度のリンパ節転移の可能性があるとされる. このような早期の場合は, 実際にリンパ節転移を画像的に診断することが難しいため, 上述した可能性をもとに治療方針を決定する.

すなわち, 壁深達度がM1, M2にとどまり, 粘膜切除後の癒痕狭窄を及ぼさない周在性2/3以下のものは内視鏡治療の絶対的適応であり, 画像上リンパ節転移がない症例で壁深達度M3, SM1と診断したもの, あるいはM1, M2で周在性2/3以上は内視鏡治療の相対的適応(基本は外科療法だが, 年齢, 全身状態などより総合的に判断する)SM2以深であれば進行がん(固有筋層以深へ浸潤したがん)に準じてリンパ節郭清を伴う食道切除術を行う. stage Iの標準治療である食道切除術を行った場合の5年生存率は70~75%程度と, 予後不良な食道がん全体の中では良好である.

表2 各stageにおける標準的治療とオプション

Stage	標準的治療	治療オプション	食道切除術後5年生存割合
0	内視鏡的治療	外科手術	70.2%
I	内視鏡的治療(~m2) 外科手術	内視鏡的治療(m3~) 化学放射線療法 放射線療法	64.5%
IIa	術前化学療法+外科手術	化学放射線療法	51.5%
IIb	術前化学療法+外科手術	放射線療法	34.0%
III	術前化学療法+外科手術	化学放射線療法 放射線療法	19.8%
IV	化学療法 化学放射線療法	放射線療法	5.5~13.7%

全国食道癌調査報告1999より引用改変

② stage II, およびstage III (T4を除く)

a. 外科療法

右開胸開腹のうえ頸部にも弧状切開をおき, 頸部, 胸部, 腹部の3領域郭清を行う. 食道再建には胃が第1選択で用いられ, ついで左結腸または, 空腸が用いられる. 再建経路は胸骨前経路, 胸骨後経路, 後縦隔経路があるが, 最近では後縦隔経路がよく用いられる. 術後合併症としては, 縫合不全, 肺合併症, 循環不全, 反回神経麻痺などがある.

1980年代以降, 3領域郭清に代表される拡大リンパ節郭清の導入・普及により, 食道がんの治療成績は向上しているものの, 1988~1997年の全手術例(11,642例)の5年生存割合は36.1%に留まり, いまだ治療困難な予後不良のがんといえる. 加えて手術直接死亡率は1.8%, 全体の在院死亡率(術後日数にかかわらず入院中の死亡)は5.4%と, 他部位の手術と比較して高く, 術後合併症割合も60~70%と高数字が報告されている. このように, 3領域郭清などの拡大郭清の患者に及ぼす手術侵襲は許容限界に近く, 手術単独ではこれ以上の予後改善は望めない現状にある.

b. 術前・術後補助化学療法

2つの大きな臨床試験(手術単独 vs 術後補助化学療法, 術後補助化学療法 vs 術前補助化学療法)の結果が報告され, これまでの標準治療である外科単独療法から手術+化学療法へと標準療法が変わってきた.

最近の臨床研究の結果, 5-FUとシスプラチンを根治術後に約2カ月間投与する化学療法は, 5年無再発生存率が58%と, 手術単独群46%に比べ有意にすぐれていることが判明した. 次に補助療法をどの時期に施行するのがより有効かを検討するため, 術前補助化学療法と術後補助化学療法の比較試験が行われた. 結果は5年生存率が術前補助化学療法群で60.1%,

術後補助化学療法群で38.4%であり、術前補助化学療法群が有意にすぐれていた。以上より、stage II, stage III 食道がんの標準治療は5-FUとシスプラチンを用いた術前補助化学療法+外科療法である。

c. 放射線単独根治照射

一般的にstage II, またはstage III 食道がんの根治的放射線治療の適応は全身状態が不良で化学療法を併用できない場合となる。治療を目的とした治療の場合は通常分割照射が用いられ、2 Gy/11, 5回/週、合計60~70 Gyを照射するのが一般的である。照射野の設定はX線シュミレータによる二次元治療計画法あるいはCT画像を基にする三次元治療計画法を用いるが、最近では多門照射により他臓器への線量を低減できる三次元治療計画法が行われている。放射線治療の合併症として、早期のものは放射線皮膚炎、放射線食道炎、放射線肺炎が代表的であり、晩期のものとして食道穿孔、出血、食道潰瘍・狭窄、心嚢水貯留、胸水貯留などがあげられる。

d. 根治的放射線化学療法

1980年代から、放射線と5-FU+シスプラチンを中心とした化学療法の併用により、外科切除に匹敵する治療成績が多数報告されてきた。わが国においてもstage II, IIIを対象とした5-FU+シスプラチン+放射線療法の臨床第II相試験が行われた。奏効割合（一時的に病変が完全に消失する割合）は62%、3年生存割合が45%、5年生存割合が37%であり、外科手術成績と比べ良好とはいえなかった。約2/3の症例で一時的に病変消失したが、そのうちの約半分が再発をきたしており、今後放射線化学療法が標準治療となるためには、治療後の遺残、または再発に対する外科的救済切除術 (salvage surgery) の検討が必要である。

副作用に関しては、悪心・嘔吐、骨髄抑制、食道炎といった早期の有害事象に加え、放射線療法に伴う心嚢水貯留、胸水貯留や肺臓炎といった心・肺障害などの晩期毒性についても注意が必要である。以上より、わが国における現在の進行食道がんにおける放射線化学療法は、第1選択である術前化学療法+外科療法につづく、次点の治療選択肢の一つという位置づけとなる。

③ stage III (T4), stage IVA

周辺組織に浸潤したstage III (T4) 症例、またはstage IVAといった局所高度進行型食道がんは、手術成績が悪く、術死や術後合併症の頻度も高いこともあり、現在では主に5-FUとシスプラチンを用いた化

学放射線療法を中心とした非外科療法が中心となっている。わが国より、T4またはM1a症例を対象とした臨床第II相試験が報告されており、生存期間の中央値は8.4カ月、2年生存率は31.5%であった。T4症例では食道穿孔や原発巣からの大量出血などの危険があるため、慎重な管理が必要となる。

④ stage IVB, 再発症例

stage IVBおよび術後再発例には、手術や放射線療法は適応とならず、主に5-FUとシスプラチンを用いた全身化学療法が適応となるが、生存期間延長のエビデンスは明確でなく、姑息的治療としての位置づけである。わが国において遠隔転移を有する症例を対象として行われた臨床第II相試験では、奏効割合33.3%、生存期間中央値6.6カ月、1年生存率27.8%と報告されて、現在、同対象における標準療法として汎用されている。腎毒性のあるシスプラチンの代替に、その誘導体であるネダプラチンを用いた5-FUとの併用療法が報告されており、シスプラチンを投与しづらい症例に対する治療オプションとされている。

その他の有効な薬剤としてタキサン系抗がん薬 (ドセタキセル) があげられ、初回治療無効例に汎用されている。なお、全身状態の悪い症例や高齢者など、抗がん薬治療に忍容性のない場合は緩和療法となる。緩和の一環として食道摂取の改善を目的とする場合には、姑息的放射線治療やステント挿入術を検討する。

この項の キーポイント

- わが国における食道がんのほとんどは扁平上皮がんであり、罹患率、死亡率ともに男性の方が高く、喫煙、飲酒が代表的な危険因子である。好発部位は胸部食道で、中部に多くみられる。
- 症状は嚥下困難、体重減少、他臓器に及べば胸痛、咳嗽、嘔声を生じるが、早期は症状に乏しい。
- 局所診断では生検が可能な内視鏡検査が有用であり、表在がんの検出にはルゴールによる色素散布が有用である。その他病期判定のために、食道造影、超音波内視鏡、CT、MRIなどを用いる。
- 各ステージにおける標準療法はstage 0~I (~M2) が内視鏡的切除術、stage I (M3~) が外科手術、stage II~III (T4を除く) が術前化学療法+外科療法、stage III (T4), stage IVA が放射線化学療法、stage IVB, 再発症例が化学療法である。

(平島詳典, 白尾国昭)

2 胃がん

胃がんの年齢調整死亡率は1960年代から男女とも大幅な減少傾向にあるが、依然として2004年全がん死亡の中で、男性では肺がんに次いで2位、女性では1位を占めている。胃がんの予後因子としては、リンパ節転移と深達度が重要であり、stage分類に反映されている。胃がんの治療法には、内視鏡的粘膜切除、腹腔鏡的手術、縮小手術、定型手術、拡大手術、薬物療法、放射線療法などがある。外科的治療（とくにリンパ節郭清）およびそれに付随した補助薬物療法において、欧米と違いが認められる。わが国においては、stage IIあるいはIIIの胃がんに対しては定型手術+S-1による術後補助薬物療法が標準である。また切除不能進行・再発胃がんに対する薬物療法においても、欧米とは臨床試験のreference armの設定に違いがあり、標準的治療が同じではなく、最近行われた臨床試験の結果からS-1+シスプラチンが標準的治療である。

概要

(1) 罹患率と死亡率

日本人の胃がんの年齢調整罹患率は、男女とも30歳代以上のほぼすべての年齢層で減少しているが、死亡率に比べて減少が緩やかである。しかし、2001年の年間罹患数は、男性では依然1位を占めており、女性は大腸がん、乳がんに次いで3位である。年齢調整死亡率は1960年代から男女とも大幅な減少傾向にあるが、2005年全がん死亡の中で、男性では肺がんに次いで2位、女性では1位を占めている（図1）。

(2) 病因

胃がんの病因として、食物では食塩の過剰摂取が胃がんのリスクを高めると考えられている。H. Pylori

感染と胃がん発症の関連については、これまでの臨床疫学的報告に加えて分子レベルでの証拠が集積されつつある。しかし、発がんに至るまでには数十年の感染期間が必要であり、H. Pylori以外の環境因子との相互作用も重要で、これからの解明が待たれる。またEBウイルス（Epstein-Barrウイルス：EBV）との関連も示唆されているが、EBVがどのように胃上皮細胞へ感染し、一部のヒトのみにEBV感染胃がんが発生するのかは不明である。

(3) 病理分類ならびに浸潤・転移様式

日本では胃がんの肉眼的分類および組織学的分類として、日本胃癌学会編集の「胃癌取扱い規約」を使用することが多い。肉眼型分類（p.79図4参照）、病理組織学的分類を表1に示す。肉眼型分類には基本分

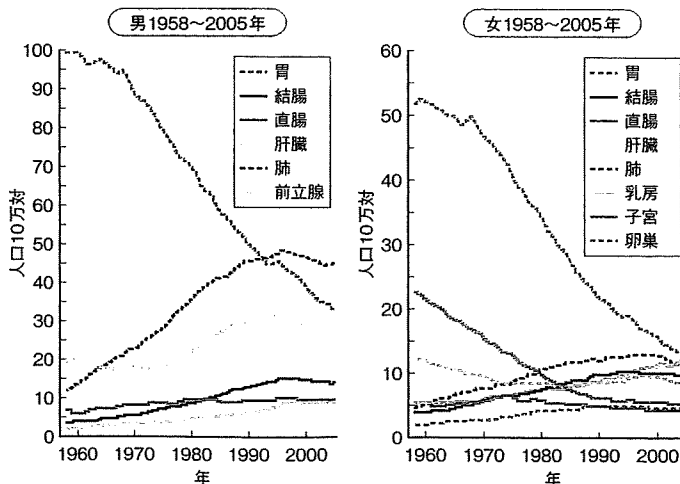


図1 部位別がん年齢調整死亡率の推移 (主要部位)

資料：国立がんセンターがん対策情報センター

類と0型（表在型）の亜分類とがある。また病理組織分類は、胃がんのほとんどが腺がんであることから、腺がんを一般型（common type）として、その他を特殊型（special type）として2大別されている。そのなかでも一般型については、わが国では分化型（differentiated type）と未分化型（undifferentiated type）とに2大分類して、臨床病理学的あるいは疫学的研究に用いることが多いが、欧米では、intestinal type と diffuse type に分類されることが多い。

分化型がんは腸上皮化生粘膜から、未分化型がんは胃固有粘膜（胃底腺粘膜、幽門腺粘膜）から発生するといわれている。未分化型がんの特徴は進展様式がびまん性で、早期がんでは陥凹型（IIc）、進行がんでは多くは3型、4型を示す。転移様式としてはリンパ行性ならびに播種性転移が多い。分化型がんの多くは隆起型で、早期がんではI型、IIa型、進行がんではI型、2型が多い。転移様式としては、血行性転移のことが多く、高齢者で男性に多い。

2) 臨床症状と鑑別診断

(1) 臨床症状

早期がんの場合は無症状のことも多く、偶然検診で見られることが少なくない。症状・症候としては、上腹部痛、食思不振、貧血、体重減少、嘔気・嘔吐、吐血、嚥下困難などがあげられる。また身体所見として、腹部腫瘤の触知、がん性腹膜炎による腹水貯留、左鎖骨上リンパ節転移、肝転移による肝腫大などがみられることがある。

(2) 鑑別診断

鑑別すべき疾患として、胃炎、胃びらん、良性潰瘍、良性ポリープ、粘膜下腫瘍、他の悪性腫瘍の胃転移などがあげられる。

3) 診断

(1) 検査と診断法

一般的に胃がんは、胃X線検査か上部消化管内視鏡検査によって診断されることが多い。胃X線検査の最大の利点としては、内視鏡検査に比べてがん病変の広がりを客観的に判断しやすい点があげられる。とくに浸潤型進行胃がんの進展状況、切除範囲の決定には欠かせない検査である。また超音波内視鏡検査（EUS）は胃がんの深達度診断において有用である。

CTおよびMRI検査は主として転移の診断に用い

表1 胃癌の病理組織型分類

一般型	Common Type
乳頭腺がん	Papillary adenocarcinoma (pap)
管状腺がん	Tubular adenocarcinoma (tub)
高分化型	well differentiated type (tub 1)
中分化型	moderately differentiated type (tub 2)
低分化型腺がん	Poorly differentiated adenocarcinoma (por)
充実型	solid type (por 1)
非充実型	non-solid type (por 2)
印環細胞がん	Signet-ring cell carcinoma (sig)
粘液がん	Mucinous adenocarcinoma (muc)
特殊型	Special Type
腺扁平上皮がん	Adenosquamous carcinoma
扁平上皮がん	Squamous cell carcinoma
カルチノイド腫瘍	Carcinoid tumor
その他のがん	Miscellaneous carcinoma

表2 肉眼的進行度分類

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IB	II	
T2	IB	II	III A	
T3	II	III A	III B	IV
T4	III A	III B		

H1, P1, CY1, M1

H1: 肝転移を認める。

P1: 腹膜転移を認める。

CY1: 腹腔細胞診でがん細胞を認める。

M1: 肝転移、腹膜転移および腹腔細胞診陽性以外の遠隔転移を認める。

られる。しかし、軽度の腹膜播種はCT、MRIにおいては診断困難であり、腹腔鏡による観察や術中洗浄細胞診をしないとわからない場合が多い。また最近注目されているFDG-PETは、胃がんの早期診断という点においては、現状胃X線検査や内視鏡検査に比べて限界がある。

4) 治療

(1) 病期分類・予後因子

わが国においては、病期分類として胃癌取扱い規約による進行度分類を使用することが多い。肉眼的進行度（stage）を表2に示す。Tを1~4、Nを0~3に分類し、stage IVはN3あるいはH1（肝転移あり）、P1（腹膜転移あり）、CY1（腹腔洗浄細胞診陽性）、M1（遠隔転移あり）が1個でもあるものをいう。予後因子としてはリンパ節転移と深達度が重要であり、stage分類に反映されている。

(2) stage別治療法

胃がんの治療法には内視鏡的粘膜切除 (endoscopic mucosal resection: EMR), 腹腔鏡の手術, 縮小手術, 定型手術, 拡大手術, 薬物療法, 放射線治療などがある。2001年3月に日本胃癌学会が公表した「胃癌治療ガイドライン」には, 日常診療における stage 分類別の治療法の適応が記載されている (表3)。胃切除術の種類を表4に示し, 術後補助薬物療法の必要性については後述する。

①stage I A (T1N0) の治療

選択すべき治療法として内視鏡的粘膜切除 (EMR) と縮小手術 (A, B) がある。EMR の適応症例はリンパ節転移がない症例であり, その条件として肉眼的粘膜がんと診断される病変で, 組織型が分化型。陥凹型では UL (-) に限る。EMR 適応以外の粘膜がん, 粘膜下層がんはわずかながらリンパ節転移の可能性があり, 表3の適応に従って縮小手術を行う。

②stage I B (T1N1, T2N0) の治療

術中所見で T1N1 の場合は, 2 cm を境にして縮小手術 B か定型手術を行う。T2N0 は大きさに関係なく定型手術を行う。

③stage II (T1N2, T2N1, T3N0) の治療

stage II はすべて定型手術の適応となる。定型手術は表4のように 2/3 以上の胃切除と D2 郭清を行う。

④stage III A (T2N2, T3N1, T4N0) の治療

stage III A に対する治療は, がんの深達度やリンパ節転移の状況により定型手術または拡大手術が選択される。拡大手術としては表4に示したように定型手術+他臓器合併切除または D3 リンパ節郭清が行われる。ただしわが国で行われた臨床試験結果からは, 予防的な D3 リンパ節郭清による延命効果は認められていない。

⑤stage III B (T3N2, T4N1) の治療

stage III B の治療も定型手術または拡大手術が選択されるが, stage III A の項でも述べたように, T4 症例以外に対する拡大手術の効果は証明されていない。

⑥stage IV (N3, H1, P1, CY1, M1) の治療

stage IV の場合, 多くの場合が根治は望めない。ただし, N3 が唯一の stage IV 規定因子である場合には, 拡大手術 (D3 リンパ節郭清) によって根治が期待できる場合もある。高度の他臓器浸潤, 肝転移, 腹膜播種, 遠隔転移のある場合は, 薬物療法が第1選択となる。

表3 stage I AにおけるEMR, 縮小手術の適応

深達度	組織型	大きさ	適応
粘膜	分化型	2 cm 以下	→ EMR
粘膜	上記以外の条件		→ 縮小手術 A
粘膜下	分化型	1.5 cm 以下	→ 縮小手術 A
粘膜下	上記以外の条件		→ 縮小手術 B

表4 胃切除術の種類

胃切除術の種類	切除範囲	リンパ節郭清	オプション
縮小手術 A	2/3 未満	D1+No.7*	迷走神経温存
縮小手術 B	2/3 未満	D1+No.7, 8a, 9	幽門温存, 腹腔鏡手術・
定型手術	2/3 以上	D2	
拡大手術	2/3 以上, 他臓器合併切除	D2	D3

*下部胃がんでは 8a も郭清する。

(3) 予後

stage I A および stage I B では 5 年生存率が約 90 % 以上あり, stage II の 5 年生存率は約 70 %~75 % 程度である。stage III A では 5 年生存率は約 50 % 程度, stage III B では約 30 %~35 % 程度である。stage IV の 5 年生存率は約 5 % 程度であり, 胃がんの予後は stage 分類に反映されている。

(4) 術前・術後補助薬物療法

わが国においては ACTS-GC (Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer) の結果が重要である。この試験は D2 以上の郭清がされた stage II (T1 を除く), III A または III B 患者に対する S-1 による補助薬物療法群と, 手術単独群の無作為化比較試験である。S-1 群において, S-1 投与は術後 6 週間以内に開始し, 1 年間継続投与した。治療レジメンは S-1 80 mg/m²/日を 4 週間経口投与し, そのうち 2 週間休薬する計 6 週間のコースをくり返し行った。2001 年 10 月~2004 年 12 月までに 529 例が S-1 群に, 530 例が手術単独群に割りつけた。3 年全生存率は S-1 群で 80.1 %, 手術単独群で 70.1 % であった。S-1 群の手術単独群に対する死亡のハザード比は 0.68 (95 % CI 0.52~0.87, P=0.003) であった。この試験は, 術後補助薬物療法の有用性を, 手術単独群と比較して証明した世界で初めての大規模比較試験である。ACTS-GC の結果により, わが国において stage II, III の胃がんに対して S-1 による 1 年間の術後補助薬物療法が標準治療となった。

(5) 切除不能進行・再発胃がんに対する薬物療法

① 薬物療法は、実際生存に寄与するのか

1990年代に相次いで、手術不能・再発進行胃がんを対象としたBSC (best supportive care) 群と薬物療法群との無作為化比較試験が行われ、BSCでの生存期間中央値 (median survival time: MST) がわずか3~5カ月であったのに対して、FAMTX (5-FU + アドリアマイシン + メトトレキサート), ELF (エトポシド + 5-FU + ホリナート) などの薬物療法群のMSTは10~12カ月と有意に良好であることが報告された。その結果、performance status (PS) が良好で主要臓器機能が保たれている患者に対しては、薬物療法が治療の第1選択として推奨される。

② わが国における標準的薬物療法

JCOG (Japan Clinical Oncology Group) では引きつづき、より毒性の軽い5-FU単剤がreference armとしてもっとも適していると判断し、5-FU vs イリノテカン + シスプラチン (toxic new regimen) ならびに5-FU vs S-1 (less toxic new regimen) を比較するJCOG 9912を行った。2007年ASCOでその成績が報告され、残念ながらイリノテカン + シスプラチンは5-FUに対する優越性は示すことができなかったが、S-1の5-FUに対する非劣性が示された。また、わが国ではほぼ同時期に企業主導で、S-1 vs S-1 + シスプラチン (SPIRITS試験) およびS-1 vs S-1 + イリノテカン (GC0301/TOP002試験) が並行して行われた。S-1 + イリノテカンは、S-1に対して優越性を示すことができなかったが、S-1 + シスプラチンは、S-1に対する優越性が示すことができた。これら試験結果から、現状S-1 + シスプラチンがわが国における標準的治療として推奨できる (表5)。

表5 胃がんにおける無作為化比較試験 (単剤 vs 併用療法)

	治療法	症例数	奏効率	MST	p値
JCOG 9205 (2003)	5FU	106	10%	7.1カ月	NS
	UFTM	70	9%	6カ月	
	FP	104	34%	7.2カ月	
JCOG 9912	5-FU	234	9%	10.8カ月	
	CPT+CDDP	236	38%	12.3カ月	NS
	S-1	234	28%	11.4カ月	p < 0.001 (非劣性)
SPIRITS	S-1	150	31%	11.0カ月	
	S-1+CDDP	148	54%	13.0カ月	p = 0.0366

この項の キーポイント

- 年齢調整死亡率は1960年代から男女とも大幅な減少傾向にあるが、2004年全がん死亡の中で、男性では肺がんに次いで2位、女性では1位を占めている。
- 未分化型がんの特徴は進展様式がびまん性で、早期がんでは陥凹型 (IIc)、進行がんでは多くは3型、4型を示す。転移様式としてはリンパ行性ならびに播種性転移が多い。
- 分化型がんの多くは隆起型で、早期がんではI型、IIa型、進行がんでは1型、2型が多い。転移様式としては、血行性転移のことが多く、高齢者で男性に多い。
- 予後因子としてはリンパ節転移と深達度が重要であり、stage分類に反映されている。
- 日本胃癌学会が公表した「胃癌治療ガイドライン」には、日常診療におけるstage分類別の治療法の適応が記載されている。
- ACTS-GCの結果により、わが国においてstage II、IIIの胃がんに対してS-1による1年間の術後補助薬物療法が標準治療となった。
- 切除不能進行・再発胃がん患者に対して、PSが良好で主要臓器機能が保たれている場合は、薬物療法が治療の第1選択として推奨される。
- 最近報告された試験結果から、わが国においてS-1 + シスプラチンを標準的治療として推奨できる。

(瀧内比呂也)

2 下痢

POINT

- *消化管毒性である下痢は、患者のQuality of Life (QOL)を大きく損なうため、治療困難あるいは治療継続拒否の原因となる。迅速かつ十分なマネジメントが重要である。
- *消化管毒性である下痢に対する迅速かつ十分なマネジメントのためには、積極的な評価を行うことが重要である。医療者側は下痢の発生率を過小評価していることが多い。
- *十分な評価とマネジメントを行うためには、医師のみではなく看護師、薬剤師、栄養士、歯科医師などの協力が不可欠である。

化学療法実施における下痢管理の意義

- ④ 下痢は抗がん薬使用で問題となる消化管毒性の代表である。
- ④ 大腸がん化学療法を受ける半数を超える患者が、治療の変更や軽減、遅延、あるいは中止が必要になるグレード3以上の下痢を経験していた。
- ④ 下痢は患者のQOLを大きく損なうため、治療困難あるいは治療継続拒否の原因となる。
- ④ 下痢がもたらす臨床結果は重大であり、生命を脅かす。
- ④ 下痢が重症化すると、高度の脱水から腎不全、電解質異常、循環不全など、致死的な状況に至ることがある。
- ④ とくに、好中球減少時期の下痢発症は敗血症を続発する恐れがある。重篤化する前の適切な対処が必要である。
- ④ 消化管毒性を管理することにより、安全性が確保されると同時に患者のQOLが維持され、計画通りの化学療法の実施、継続が可能になる。

抗がん薬による下痢の発生機序

- ④ 下痢を起しやすい抗がん薬を表1-16に示す。
- ④ 抗がん薬に起因する下痢は、その機序によって、コリン作動性下痢と腸粘膜傷害性下痢に大別される。
- ④ コリン作動性に生じる下痢は、抗がん薬投与により消化管の副交感神経が刺激され、蠕動運動が亢進して生じる。抗がん薬投与中あるいは投与直後から発症する可能性があり、ほとんどが投与当日に起こる(早発性下痢)。
- ④ 早発性下痢は持続時間が比較的短時間で、一般的に抗コリン薬が奏効する。
- ④ 腸粘膜傷害による下痢は、抗がん薬やその代謝物により消化管粘膜が直接傷害されて生じる。抗がん薬投与開始後数日～2週くらいで起こり、多くは遷延化する(遅発性下痢)。骨髄抑制の時期と重なるため注意が必要である。
- ④ 臨床的に問題になるのは腸管粘膜傷害による遷延性下痢である。

表1-16 下痢を起こしやすい抗がん薬(単剤)

・5-フルオロウラシル(5-FU)、カペシタビン、TS-1
・メトトレキサート
・シタラビン
・ドキソルビシン
・エトポシド
・イリノテカン(CPT-11)
・シスプラチン、オキサリプラチン

抗がん薬以外の下痢の原因

- ④ 化学療法中でも抗がん薬以外の原因で下痢は起こる。したがって、下痢の原因を把握することは重要である。
- ④ 抗がん薬以外の薬剤、がん自体、外科手術または外科的処置、放射線療法、骨髄移植、合併症、感染症、宿便、食事、低栄養状態あるいは不安などの精神的要因に関連したものなどがある。
- ④ 抗がん薬以外で下痢を誘発する薬剤(制酸・緩下剤、メトクロプラミド(プリンペラン®)、抗菌薬など)処方の有無をチェック。下痢発症時はそれらの中止、減量を検討する。
- ④ 下痢を起こす主ながんにはカルチノイド症候群、結腸がん、リンパ腫、甲状腺髄様がん、膵内分泌腫瘍(WDHA症候群)、褐色細胞腫などがある。
- ④ 下痢を起こす主な外科手術、外科的処置としては腹腔神経叢ブロック、胆嚢摘出

術、食道胃切除術、胃切除術、臍頭十二指腸切除術、臍全摘術、腸管大量切除術(短腸症候群)、迷走神経切離術などがある。

- ④ 下痢を起こす主な合併症としては糖尿病、甲状腺機能亢進症、炎症性腸疾患、腸管閉塞症などがある。
- ④ 腹部、骨盤、腰椎、あるいは傍大動脈への放射線照射は、放射線性腸炎を発症し得る。急性放射線性腸炎は、治療後8週間から12週間程度続く。慢性放射線腸炎は、治療終了後数ヵ月から数年続き、時には外科的介入が必要になることもある。
- ④ 感染症の病因はウイルス性、細菌性、原虫、寄生虫、真菌性である。また、抗生物質の投与が*Clostridium difficile*の増殖を加速し、放出された毒素が腸管粘膜傷害性を発揮し偽膜性大腸炎を発症する。

下痢を起こしやすい抗がん薬レジメン

- ④ 実臨床現場では、効果増強を目的に抗がん薬は単剤よりも併用療法として組み合わせて使用されることが多い。
- ④ あらゆる抗がん薬で下痢は起こり得るが、単剤治療に比較して併用療法はより高率、重度に発症する傾向がある。
- ④ メトトレキサート(MTX)/5-FU交替療法、ロイコポリン(LV)/5-FU療法などは、投与回数依存的に下痢が出現してくることが多く、投与回数ごとに注意していく必要がある。
- ④ 下痢の発生率および重症度は、報告により大きく異なる。5-FUやイリノテカン(CPT-11)を含むレジメンは発生率が高い。
- ④ CPT-11の毒性として下痢は重要である。CPT-11の活性代謝産物であるSN-38による腸管粘膜傷害が強く現れ、グレード3以上の下痢が20%に出現する。
- ④ CPT-11の副作用としての下痢は早発性下痢と遅発性下痢に分けられる。
- ④ 早発性下痢はCPT-11が有するコリン作動性によるものと考えられている。
- ④ 遅発性下痢は軟便・水様便に加えて程度の差はあるが腹痛、嘔吐、などの腸炎症状をともなう。
- ④ 抗がん薬の投与を継続することにより重症化し、骨髄抑制や麻痺性イレウスをともなって重篤化することもあり十分な対策が必要である。
- ④ とくにIFL療法(Saltz regimen, CPT-11/5-FU/LV)で高率に出現し、下痢をともなう早期死亡も2%と報告されている。
- ④ 上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブやエルロチニブにおいても下痢が高頻度に認められている。分子標的薬でも注目される有害事象である。

抗がん薬による下痢の評価

- ④ 迅速かつ十分なマネジメントのためには、早急かつ徹底した評価が重要である。
- ④ 米国国立がん研究所(NCI)における一般毒性規準(common toxicity criteria)では、1日の排便の回数、非経口的支持の必要性、夜間の排便、失禁、循環虚脱により下痢の評価をする(表1-17)。
- ④ 下痢が臨床的に問題となる抗がん薬を使用する治療期間中は、週1回以上実施する厳密なモニタリングが必要である。

表1-17 CTCAE v3.0による下痢の評価基準

グレード1	ベースラインと比べて	<4回/日の排便回数増加 人工肛門からの排泄量が軽度増加
グレード2		4~6回/日の排便回数増加<24時間の静脈内輸液を要する 人工肛門からの排泄量が中等度増加, 日常生活に支障がない
グレード3		≥7/日の排便回数増加, 便失禁≥24時間の静脈内輸液を要する 入院を要する 人工肛門からの排泄量が高度増加, 日常生活に支障あり
グレード4	生命を脅かす(例:循環動態の虚脱)	
グレード5	死 亡	

注: 下痢には、小腸または結腸に原因がある下痢と人工肛門にともなう下痢の両者が含まれる
CTCAE v3.0: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0; 有害事象共通用語基準

観察時のポイント

- ④ 身体診察が重要である。とくに血行動態と脱水の有無をチェックする。そのためバイタルサインおよび、皮膚緊張と口腔粘膜の評価を合わせて行う。
- ④ 腹部診察では、聴診、打診、触診を丁寧に行い、腸蠕動の減弱または亢進、腸閉塞、腫瘍の有無、腹膜炎兆候の有無などの情報を得る。
- ④ 体重減少および尿量の減少は、下痢の重症度を判断する上で補足的データとなる。
- ④ NCI-CTC評価は安全性評価であり、患者自身の苦痛度の評価(QOL評価)ではない。
- ④ 化学療法実践のためには、安全性評価とQOL評価の両方を行うことが必要である。
- ④ 評価の際は患者に積極的に介入して評価することが重要である。医療者側は発生率を過小評価していることが多い。
- ④ 十分な評価を行うためには医師のみではなく、看護師、薬剤師、栄養士、歯科医師などの協力が不可欠である。

抗がん薬による下痢の治療方針

- 抗がん薬による下痢治療の基本は対症療法である。対症療法を基本とし、栄養、電解質バランスに注意する。重症度に合わせて抗がん薬の減量や中止を考慮する。
- 現在の治療の多くは過去の経験に頼ったものである。根本的原因の治療、下痢を誘発する因子の除去を同時に行う。
- 下痢症状の消失、患者の下痢に関連する苦痛の解消を目標とする。不可能な場合は、忍容できる最善の状況を目指す。

抗がん薬による下痢の薬理的対策(表1-18)

- 薬物療法の目的は、腸蠕動の抑制、腸内分泌の減少、および吸収の促進である。
- 腸蠕動抑制としてはオピオイド、副交感神経遮断薬(抗コリン薬)が使用される。
- オピオイドは消化管内の受容体に結合し、通過時間の短縮により下痢を軽減する。
- ロペラミド(ロペミン[®])はもっとも一般的に使用されるオピオイド製剤であるが、コデインおよびその他のオピオイド製剤も有効である。
- わが国でのロペラミドの一般的な投与量は1mg分1あるいは2mg分2である。症状により適宜増減する。海外では、最大量はおよそ12mg/日まで推奨されている。
- ただし、重度の下痢の患者には投与量にかかわらず有効でないという報告がある。
- 疼痛が強いときは抗コリン薬のブチルスコポラミン(ブスコパン[®])を用いる。
- 5-FUやシスプラチンのように消化管内容の吸収が遅発性下痢と無関係である薬剤では、コリン作動性下痢を止めても何ら問題ではない。
- CPT-11投与時にみられるコリン作動性下痢を強力に止めると腸管内容の吸収を助長し、遅発性下痢が高度になる可能性がある。
- その他、収斂薬、吸着薬、殺菌薬、乳酸菌製剤・生菌製剤を組み合わせる。

表 1-18 抗がん薬による下痢の薬物治療例

収斂薬	ビスマス製剤(次硝酸ビスマス 2g 分2～3) タンニン製剤(タンナルピン 3～4g 分3～4)
吸着薬	天然ケイ酸アルミニウム(アドソルビン [®] 3～10g 分3～4) ジメチルポリシロキサン(ガスコン [®] 錠 120～240mg 分3)
殺菌・止瀉薬	塩化ペルベリン(フェロベリン [®] 6錠 分3)
乳酸菌製剤・ 生菌製剤	ビオラクチス [®] 散 3.0g 分3 ビオスリー [®] 散・錠 3.0g 分3 ビオフィミン [®] 散・錠 3.0g 分3 ラックビー [®] 微粒 3.0g 分3 ミヤBM [®] 細粒・錠 3～6錠
オピオイド	リン酸コデイン 60mg 分3 ロペラミド(ロペミン [®]) 1日1～2mg 分1～2)
抗コリン薬	ブチルスコポラミン(ブスコパン [®]) 1日30～100mg 分3～5)

- ・ 乳酸菌製剤・生菌製剤は、変化した腸内細菌叢を正常化するため経験的に簡便かつ有用である。
- ・ ソマトスタチンアナログ製剤であるオクトレオチドは、さまざまな疾患や治療によって引き起こされる重度の下痢の管理において有望な薬物である。
- ・ ASCO (米国臨床腫瘍学会)ガイドラインでは、重症あるいは重症化が予測される時にはオクトレオチド(サンドスタチン®) 100 ~ 150 μ g/hr 持続投与が推奨されている。ただし、わが国では保険適応外である。
- ・ 下痢に起因する脱水症状の防止として、適切な補液によって水・電解質バランスを保持する。とくに重度の下痢の場合は、もっとも重要な治療である。
- ・ 下痢で失われた水と電解質の補給には、細胞外液補充液が適している。
- ・ 高度の悪心・嘔吐、口内炎などの摂食障害を有する重度の下痢では完全静脈栄養法(TPN)を施行する。
- ・ 下痢と同時に好中球の低下が認められる場合には、G-CSF製剤や適切な抗菌薬を併用する。

下痢に有効な支持療法

- ・ 安静を心がける。ストレスの関与および下痢による体力消耗、苦痛があるため、体を動かす運動や仕事は避けて温かい部屋でリラックスするよう指導する。
- ・ 腹部保温をする。冷房を避ける、下着を1枚増やす、腹巻をする、女性ならスカーフ、ショールを持ち歩くよう指導する。
- ・ 水分補給をする。室温程度の水をこまめに少量ずつ摂る、イオン飲料を2倍程度にうすめて摂る(吸収を高める)、牛乳・柑橘系ジュースは避けるよう指導する。
- ・ 食事の変更(症状が強いつきは絶食)を指導する。

下痢に対する食事の工夫

- ・ 食事は温かくて易消化、低残渣食を数回に分けて少量ずつ摂る。
- ・ 下痢を起こす主な食品であるアルコール、牛乳および乳製品(とくに乳糖不耐性の患者)、カフェイン含有食品、高繊維食物、高脂肪食品を避ける。
- ・ ガスを産生させる食品および飲料(炭酸飲料など)を避ける。
- ・ 低脂肪高蛋白の食事を摂る。
- ・ ミネラル(カリウムなど)含有の高いものを摂る。

(佐藤 温)

参考文献

- 1) National Cancer Institute : PDQ® Cancer Information Summaries : Supportive Care. Gastrointestinal Complications (PDQ®). <http://www.cancer.gov/>
- 2) Benson AB et al : Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. J Clin Oncol, 22 (14) : 2918-2926, 2004
- 3) Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- 4) 有害事象共通用語基準 v3.0 日本語版JCOG/JSCO版2007年3月8日. <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae.html>
- 5) Cascinu S et al : High-dose loperamide in the treatment of 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. Support Care Cancer 8 (1) : 65-67, 2000
- 6) がん向きあって. <http://survivorship.jp/>

7 胃がん

a 進行胃がんの標準治療と臨床研究

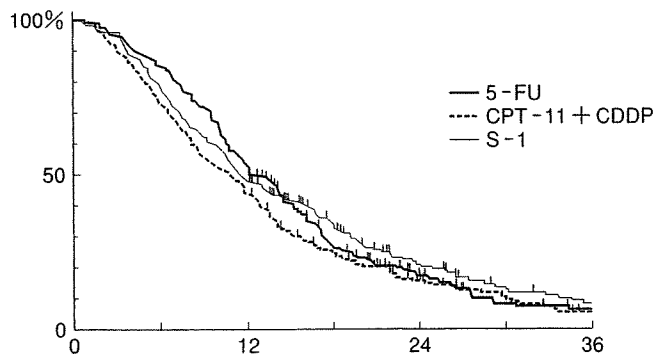
近年わが国における切除不能・再発胃がんの化学療法は、経口アッ化ピリミジン製剤のS-1をはじめとした新規抗がん剤の導入により飛躍的な進歩を遂げた。2007～2009年にかけて切除不能・再発胃がんに対するS-1単剤および併用レジメンを検証する無作為化比較試験の結果が相次いで報告され、わが国における標準的治療が確立した。

1. わが国における標準治療を確立した臨床試験

1) JCOG 9912 試験 (5-FU vs. S-1 vs. CPT-11/CDDP 併用)

2007年の American Society of Clinical Oncology

(ASCO)においてこの試験結果が報告された¹⁾。この試験において、5-fluorouracil(5-FU)に対するS-1の非劣性ならびに5-FUに対する塩酸イリノテカン(CPT-11)/cisplatin(CDDP)併用療法の優越性が検証された。この試験における生存期間中央値(Median Survival Time: MST)は、5-FUが10.8カ月、CPT-11/CDDP併用療法が12.3カ月、S-1が11.4カ月であり、1年生存率は、それぞれ44.0%、52.5%、47.9%だった。治療成功期間(Time to Treatment Failure; TTF)は5-FU群が2.3カ月、CPT-11/CDDP群が3.7カ月であるのに対し、S-1群が4.0カ月と最長だった。生存曲線をみていると、5-FUに対してS-1は明らかに良好な生存曲線を示している(図1)。しかも1年以上の生存の部分



	n	MST	1-yr	HR	95%C.I.	p-value	Significance level †
5-FU	234	10.8M	44.0%	-	-	-	0.05
CPT-11+CDDP	236	12.3M	52.5%	0.85	0.70-1.04	0.055 †	0.025
S-1	234	11.4M	47.9%	0.83	0.68-1.01	0.034 †	0.025

† one-side log-rank test (superiority), ‡ multiplicity adjusted Holm's method

図 1 JCOG 9912 試験の生存に関するデータ

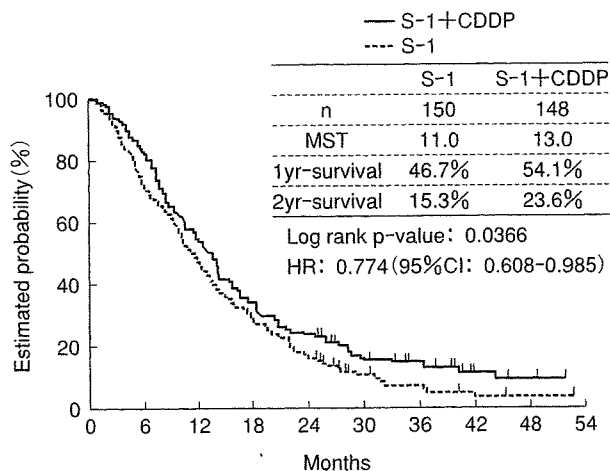


図2 SPIRITS試験の生存に関するデータ

においては、CPT-11/CDDP 併用療法を凌駕する生存曲線であった。一方 CPT-11/CDDP 併用療法は、1年までの生存曲線が一番良好であるが、途中から5-FU とほぼ重なる生存曲線となっている。主要評価項目の全生存期間(OS)においては、統計学的にCPT-11/CDDP 併用の5-FU に対する優越性は示されなかったが($p=0.055$)、S-1の5-FU に対する非劣性は明らかに証明された($p<0.001$)。本試験結果により、S-1は優れた経口抗がん剤であることが証明され、5-FU 単独に代わって胃がん化学療法の標準的治療薬の1つとなった。

2) SPIRITS 試験(S-1 vs. S-1/CDDP 併用)

SPIRITS 試験も JCOG9912 試験と同じく、2007年 ASCO において試験結果が報告された。幸い先に報告された JCOG9912 試験により、S-1 単剤が標準的治療薬の1つとなったことから、結果的にこの試験では標準的治療薬である S-1 単剤に対する CDDP の上乗せ効果が検証されたことになった。この試験における MST は、S-1 単剤が 11.0 カ月、S-1/CDDP 併用が 13.0 カ月、1 年生存率はそれぞれ 46.7%、54.1% で、S-1/CDDP 併用療法で良好な治療成績だった²⁾。また TTF も、S-1 単剤が 3.9 カ月、S-1/CDDP 併用が 4.8 カ月と S-1/CDDP 併用で良好な結果であった。生存曲線を見ると、明らかに S-1/CDDP 併用が S-1 単剤を凌駕していることが示されている(図2)。主要評価項目である OS で

は、統計学的にも S-1 に対する CDDP の上乗せ効果が示されている($p=0.0366$)。S-1/CDDP 併用では、好中球減少や消化管毒性の頻度が若干高くなるが、良好な認容性が示された。SPIRITS 試験と JCOG9912 試験の結果と考え併せると、現状 S-1/CDDP 併用がわが国における標準的治療であるといえる²⁾。ただしこの併用レジメンは、CDDP (60 mg/m²) の投与時に 3~4 日の入院を必要とする点で少し利便性が悪く、oxaliplatin への replacement が期待されている。

3) GC0301/TOP002 試験(S-1 vs. S-1/CPT-11 併用)

標準的治療薬の1つである S-1 単剤と CPT-11 の併用については、いくつかの多施設臨床第 I/II 相試験が実施された。そのいずれの報告も約 50% を超える奏効率と 1 年を超える MST および良好な認容性が示されていた。GC0301/TOP002 試験は、それら試験結果をふまえて実施された無作為化比較試験である。まず本試験の中間報告が、2007 年の ASCO で報告された。奏効率は S-1 単剤および S-1 + CPT-11 併用でそれぞれ 26.9%、41.5% で、統計学的に有意な差を認めた($p=0.035$)。また毒性においても、S-1 単剤に比べて S-1 + CPT-11 併用で Grade 3 以上の毒性が若干高頻度に認められたが全体的に認容性が高いことが併せて報告された。そして 2008 Gastrointestinal Cancer Symposium (2008

ASCO-GI)で、本試験の主要評価項目であるOSの結果が報告された³⁾。残念ながらS-1+CPT-11併用は、統計学的にS-1単剤を上回ることができなかった($p=0.2327$)。前述のSPIRITS試験で、S-1+CDDP併用がOSにおいてS-1単剤を有意に上回ったことより、S-1+CPT-11はもはやS-1のbest partnerの候補者とはいえなくなってしまった。現状S-1+CPT-11併用は切除不能進行・再発胃がんに対するファーストライン治療としては推奨できない。現状CPT-11は、セカンドライン以降に使用すべき薬剤として位置づけられている。

4) JCOG0106 試験 (5-FU vs. MTX/5-FU sequential 療法)

腹膜転移を主体とする患者において、毒性や経口摂取不能といった観点から、前述した胃がんの標準的治療(S-1/CDDP併用療法)を行うことは困難な場合も少なくない。また明らかな腹膜転移を有する症例、たとえば中等度腹水を有する症例などは、前述した第Ⅲ相試験の対象から除外されるケースも多く、腹膜転移を主体とする患者に対する検討はいままで不十分であった。JCOG0106試験では、JCOG9912試験と同じく5-FUをコントロールにおいて、JCOG9603試験で高度腹水症例に有効例が認められたMTX/5-FU sequential療法を試験アームとして優越性が検証された。2009年ASCOで主要評価項目であるOSの結果が報告された⁴⁾。この試験におけるMSTは、5-FUが9.4カ月、MTX/5-FU sequential療法が10.6カ月で、残念ながらMTX/5-FU sequential療法は、統計学的に5-FUを上回ることができなかった($p=0.31$)。この試験結果から腹膜転移を主体とする患者に対する標準的治療の確立はなされず、JCOG0407試験で探索的な検討が行われているweekly paclitaxelやJCOGグループで検討されているFLTAX(5-FU+LV+paclitaxel)などが新たな標準的治療の候補として期待されている。

2. 欧米における標準的治療

欧米では、わが国のように単剤をコントロールにおいた比較試験にあまり積極的ではなく、多剤併用療法同士の比較試験が数多く行われてきた。European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)は、FAM(5-FU+adriamycin+mitomycin C)をreference armにしたFAM vs FAMTX(5-FU+adriamycin+MTX)の無作為化比較試験を行い、FAMTXが奏効率および生存期間で優れていたため、一時期欧米の標準的治療と目された⁵⁾。しかしその後EORTCが行ったFAMTX vs ELF(etoposide+5-FU+LV)vs FP(5-FU+CDDP)の3群比較で、奏効率およびOSにおいて3群間に有意な差を認めなかったため推奨できる標準的治療がないと結論づけられた⁶⁾。その一方で、UKを中心に行われたMRC試験において、ECF(epirubicin+CDDP+5-FU)がFAMTXに比べて、有意にOSを改善した⁷⁾。またV325試験においてDCF(doce-taxel+CDDP+5-FU)は、FPと比べて、RRおよびOSで良好な成績が報告された⁸⁾。しかしながらECFは試験の質、DCFは毒性に問題があることが指摘されており、これらレジメンは必ずしも世界的にみれば、全世界共通の標準的治療法として認められていないのが現状である。

3. 胃がん化学療法における新たな展開—分子標的治療

2009ASCOでToGA試験の結果が報告された⁹⁾。この試験は、HER2陽性の進行胃がん患者に対する1st-line治療にtrastuzumabを追加することのベネフィットを検証した試験である。スクリーニングされた3807例のうち、3667例の標本が評価可能であり、810例(22.1%)がHER2陽性であった。そのうち適格基準を満たした584例を5-FUまたはcapecitabine+CDDP(FC群: 290例)、5-FUまたはcapecitabine+CDDP+trastuzumab(FC+T群: 294例)に無作為割り付けした。MSTはFC群(11.1カ月)に比べ、FC+T群(13.8カ月)で有意に長かった