

(JO 18157, JO 18158)。

FOLFOX 療法には変法がいくつか存在するが、日常診療では外来化学療法により適したスケジュールである modified FOLFOX 6 が汎用されるようになってきた。この modified FOLFOX 6 と bevacizumab との併用療法に関して海外では転移性結腸・直腸癌に対する初回治療の第Ⅱ相試験が行われているものの (TREE 2 study)¹⁰⁾、日本では安全性の証明がなされていないのが現状である。なお、FOLFIRI+bevacizumab, FOLFOX+bevacizumab の比較試験については、現在日本で比較第Ⅲ相試験が計画中である。

2) cetuximab

cetuximab は EGFR に対するキメラ型の IgG 1 モノクローナル抗体である (図 3)。

2001 年 Saltz らは、CPT-11 不応で EGFR 陽性の再発結腸・直腸癌に対する、cetuximab+

CPT-11 併用の第Ⅱ相試験で奏効率 17% であったと報告した¹¹⁾。この後、Cunningham らにより、EGFR 陽性で CPT-11 不応となった転移性結腸・直腸癌に対する cetuximab vs. cetuximab+CPT-11 の無作為化比較第Ⅱ相試験の結果が報告された¹²⁾。奏効率は 10.8%、22.9% と併用群で有意に優れており、無増悪期間も有意な延長がみられた (表 3)。

2006 年には、FOLFIRI 不応の二次治療もしくは三次治療の患者を対象とした FOLFIRI+cetuximab の有用性も報告されている¹³⁾が、CPT-11 単剤+cetuximab に対する FOLFIRI+cetuximab の明らかなベネフィットは証明されていない。これらの試験を通して EGFR 陰性の患者にも奏効する例を認めたため、EGFR の検出は奏効度の予測因子としては不適切であることが指摘されている。

初回治療としては、FOLFOX 4+cetuximab 療法の第Ⅱ相試験の中間解析が報告され、奏効率

表 3 結腸・直腸癌に対する cetuximab 併用試験

Cunningham D et al.	cetuximab	cetuximab+CPT-11
奏効率 (%)	10.8	22.9 (p=0.007)
無増悪期間中央値 (月)	1.5	4.1 (p<0.001, HR=0.54)
生存期間中央値 (月)	6.9	8.6

(文献 12 より引用)

CRYSTAL trial	cetuximab+FOLFIRI	FOLFIRI
奏効率 (%)	46.9 (p=0.0038)	38.7
無増悪生存期間中央値 (月)	8.9 (p=0.0479, HR=0.851)	8.0

(文献 14 より引用)

BOND2 Study	cetuximab+bevacizumab+CPT-11	cetuximab+bevacizumab
奏効率 (%)	37	20
無増悪期間中央値 (月)	7.3	4.9
生存期間中央値 (月)	14.5	11.4

(文献 15 より引用)

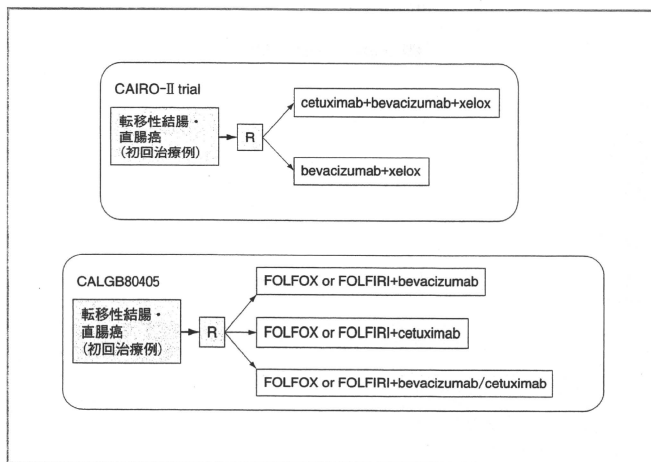


図4 現在進行中の cetuximab を用いた転移性結腸・直腸癌の初回治療の第Ⅲ相試験

72%で9%にCRを認めたとという非常に有望な結果であった。また2006年のASCOではmFOLFOX6との併用も報告されている。

2007年ASCOでは初回治療例を対象にFOLFIRI+cetuximab vs. FOLFIRIの第Ⅲ相比較試験の結果が公表され(表3), primary endpointである無増悪生存期間でそれぞれ8.9ヵ月, 8.0ヵ月(HR 0.851)と有意差を認めた(CRYSTAL trial)¹⁴⁾。現在NCCNの結腸癌ガイドラインではcetuximabは二次治療以降に含まれているが、これら一次治療を対象とした臨床試験の結果は、今後initial therapyとして用いられる可能性を示唆している。

このほか、cetuximabとbevacizumabとの併用(BOND2試験)臨床第Ⅱ相試験が報告された。CPT-11不応の結腸・直腸癌に対して、CPT-11+cetuximab+bevacizumab vs. cetuximab+bevacizumabの比較第Ⅲ相試験であるが、奏効率、無増悪期間ともにCPT-11+cetuximab+beva-

cizumabでよい傾向がみられた¹⁵⁾。現在進行中のcetuximabを用いた大腸癌の一次治療の臨床第Ⅲ相試験としては、CAIRO-II trial, CALGB 80405 などがある(図4)。

3) panitumumab (vectibix™)

panitumumabは、EGFRに対する完全ヒト型抗体であり、NCCNガイドラインでは結腸癌に対し2nd line以降で単独投与として採用されているが、日本では承認されていない。2006年AACRにてoxaliplatin, CPT-11を含んだ標準治療に不応となった転移性結腸・直腸癌患者で、BSC (best supportive care)+panitumumab vs. BSC aloneの第Ⅲ相比較試験が報告され、無増悪生存期間はpanitumumab群で良好であったが、奏効率、生存期間に差はなかった¹⁶⁾。

日本においては第Ⅰ相, Ⅱ相試験が終了している。



◆ 今後の課題

癌薬治療法に分子標的治療薬が導入され十余りか経過した。癌種によって臨床応用の段階が異なるが、数多くの分子標的治療薬から、どのような確な治療法を効率よく開発していくかが今後の課題といえる。さらに、分子標的治療薬だけでなく従来からの cytotoxic agents との併用、組み合わせなど、ますます臨床開発が難しい時代に突入したといえる。

References

- 1) Gerwins P, Sköldenberg E, Claesson-Welsh L : Function of fibroblast growth factors and vascular endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 34 : 185-194, 2000
- 2) Achen MG, Stacker SA : The vascular endothelial growth factor family : proteins which guide the development of the vasculature. *Int J Exp Pathol* 79 : 255-265, 1998
- 3) Ciardiello F, Tortora G : A novel approach in the treatment of cancer : targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 7 : 2958-2970, 2001
- 4) Sartor CI : Biological modifiers as potential radiosensitizers : targeting the epidermal growth factor receptor family. *Semin Oncol* 27 : 15-20 ; discussion 92-100, 2000 Review
- 5) Kabbinnar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al : Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21 : 60-65, 2003
- 6) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350 : 2335-2342, 2004
- 7) Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J : Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bolus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer : Updated Results From the BICC-C Study. *J Clin Oncol* Feb 1 : 689-690, 2008
- 8) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al : Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX 4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer : Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E 3200. *J Clin Oncol* 25 : 1539-1544, 2007
- 9) Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al : Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer : A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* Apr 20 : 2013-2019, 2008
- 10) Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al : Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) : Final analysis of the TREE-Study. *ASCO Meeting Abstracts* Jun 20 : 3510, 2006
- 11) Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al : Cetuximab (IMC-C 225) Plus Irinotecan (CPT-11) is Active in CPT-11-Refractory Colorectal Cancer (CRC) that Expresses Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 : abstr 7, 2001
- 12) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351 : 337-345, 2004
- 13) Smith DM, Legoux J, Brune R, et al : Cetuximab in combination with irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFIRI) in second and third-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) : Safety and efficacy analysis. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No.18 S (June 20 Supplement), 2006
- 14) Cutsem EV, Nowacki M, Lang I, et al : Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) : The CRYSTAL trial. *ASCO Meeting Abstracts* Jun 20 : 4000, 2007
- 15) Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al : Randomized Phase II Trial of Cetuximab, Bevacizumab, and Irinotecan Compared With Cetuximab and Bevacizumab Alone in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer : TheBOND-2 Study. *J Clin Oncol* 25 : 4557-4561, 2007
- 16) Cutsem EV, Peeters M, Siena S, et al : Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 25 : 1658-1664, 2007

特集・大腸癌の化学療法

大腸癌化学療法の実際

ファーストライン—どう選び、どう行うか

FOLFIRI

渡邊浩一郎*1)・白尾國昭*2)

Summary

大腸癌に対する新規抗癌剤の開発や臨床試験の積み重ねによって、現在では生存期間の中央値が2年を超えるまでになった。今後、分子標的薬の登場によりさらなる生存期間の延長が見込まれている。本項では、ホリナートカルシウム (LV)/フルオロウラシル (5-FU)/オキサリプラチン (L-OHP) 併用療法 (FOLFOX) と同様に、現在の標準治療において大腸癌の一次治療の骨格をなすホリナートカルシウム (LV)/フルオロウラシル (5-FU)/塩酸イリノテカン (CPT-11) 併用療法 (FOLFIRI) について考えたい。

Key Words

FOLFIRI/CPT-11/塩酸イリノテカン/FOLFOX/分子標的薬

はじめに

塩酸イリノテカン (CPT-11) は、植物アルカロイドであるカンプトテシンからつくられた水溶性化合物であり、その作用は DNA トポイソメラーゼ I を阻害することにより DNA 合成を阻害する薬剤であり、フルオロウラシル (5-FU) 抵抗性結腸・直腸癌における有用性 (1998年)^{1,2)}、さらには bolus 5-FU との併用による一次治療としての有用性が欧米の臨床試験で示された (2000年)³⁾。現在の転移・再発大腸癌に対する一次治療は、さまざまな infusional 5-FU 療法に CPT-11 やオキサリプラチン (L-OHP) を併用し、改良を加えていくことでより効果的で副作用を軽減

したレジメンが開発されてきた。そのなかで、FOLFIRI は、FOLFOX とともに、現在の大腸癌に対する治療の中心となるレジメンである。最近では、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) や上皮成長因子受容体 (EGFR) を標的とした分子標的薬を併用することで、より効果的なレジメンの開発が行われている。

FOLFIRI 開発の歴史

5-FU 抵抗性大腸癌に対する CPT-11 群と best supportive care (BSC) 群との比較試験¹⁾ と、5-FU 抵抗性転移性大腸癌に対する CPT-11 群と 5-FU 持続投与群との比較試験²⁾ で、それぞれで CPT-11 の有用性が証明され、二次治療としての CPT-11 の標準治療の位置

*大分大学医学部臨床腫瘍医学講座 1) 助教, 2) 教授

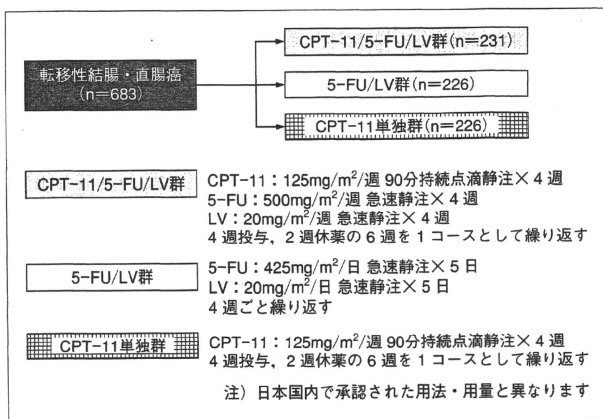


図1 0038試験: デザイン・投与スケジュール

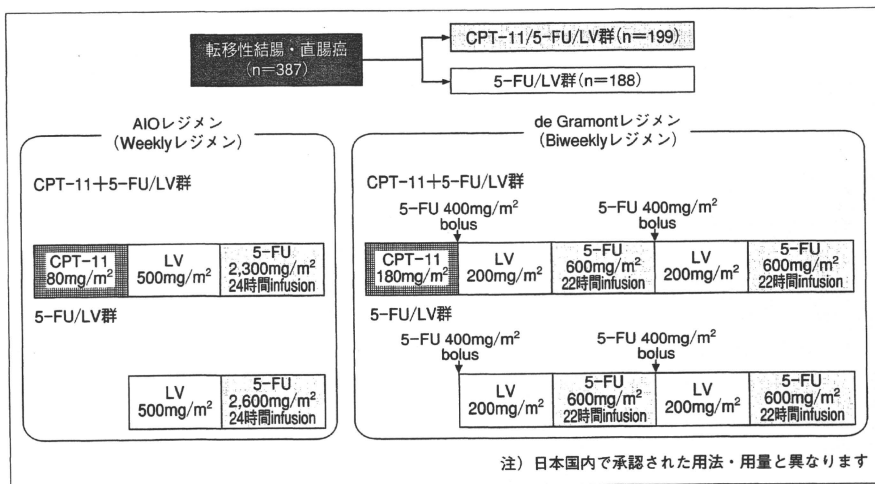


図2 V-303試験: デザイン・投与スケジュール

づけが決定された。

これらの結果を受けて、一次治療においてそれまでの標準治療であった5-FU/ホリナートカルシウム (LV) 療法にCPT-11の上乗せ効果を検証する試験が行われた。Saltzら³⁾は、bolus 5-FU/LV + CPT-11 (IFL療法)、

bolus 5-FU/LV療法 (Mayo療法)、CPT-11単独療法の3群での比較 (図1) を行い、IFL療法の有用性を報告した。また、Douillardらによって de Gramont療法とAIO療法をベースとした infusional 5-FU/LV + CPT-11の3剤併用療法と infusional 5-FU/LV療法

の比較試験 (図2: V-303試験)⁴⁾ が行われた。Infusional 5-FU/LV+CPT-11療法において、奏効率 (RR) が高く (evaluable population を対象とした解析にて40.8 vs 23.1%, $p < 0.001$, intention to treat 解析にて34.8 vs 21.9%, $p < 0.005$), 無増悪期間 (TTP) (中央値 6.7 vs 4.4ヵ月, $p < 0.001$) および生存期間 (OS) (中央値 17.4 vs 14.1ヵ月, $p = 0.031$) が延長されることが報告された。Infusional 5-FU/LV+CPT-11療法群で、Grade 3/4の有害事象が infusional 5-FU/LV療法群に比べてより多く経験されたが、それらは、予見できコントロール可能であると考えられた。これら第Ⅲ相試験の結果を受けて、infusional 5-FU/LV+CPT-11療法または bolus 5-FU/LV+CPT-11 (IFL療法) が、5-FU/LV療法に代わる切除不能大腸癌に対する標準治療と、その時点ではみなされた。

その後、2日間の5-FU持続静注にLVとCPT-11を併用するレジメンを FOLFIRI とし、進行・再発大腸癌患者に対する一次治療を FOLFIRI療法、二次治療を FOLFOX6療法を用いた (FOLFIRI → FOLFOX6) 群と、一次治療に FOLFOX6療法、二次治療に FOLFIRI療法を用いた (FOLFOX6 → FOLFIRI) 群の無作為化比較試験 (図3, 4: GERCOR, V-308試験) の結果を Tournigandらが報告した⁵⁾。その試験において、OSの中央値は、FOLFIRI → FOLFOX6群で21.5ヵ月、FOLFOX6 → FOLFIRI群で20.6ヵ月であり、OSに有意差 ($p = 0.99$) はなかった。FOLFIRIとFOLFOX6において、一次治療のRRと無増悪生存期間 (PFS) の中央値はそれぞれ56 vs 54%, 8.5 vs 8.0ヵ月 ($p = 0.26$) であり、二次治療のRRとPFSの中央値は4 vs 15%, 2.5 vs 4.2ヵ月であった。一次治療においてGrade 3/4の消化管障害、悪心・嘔吐、Grade 2の脱毛は FOLFIRI群で

多く、Grade 3/4の好中球減少、神経障害は FOLFOX6で多く観察され、有害事象のプロフィールは異なっているものの、初回治療として FOLFIRI もしくは FOLFOX6いずれの治療を選択しても、延命効果が同等であることが示された。この結果によって、標準治療としての FOLFIRI と FOLFOX の位置づけが決まり、現在の分子標的薬併用レジメンの開発へ大きな影響を及ぼしている。

FOLFIRIの改良レジメンとして、FOLFIRI-2, FOLFIRI-3などのレジメンが報告されている。

FOLFIRI-2は、5-FU持続静注の後にCPT-11を投与する方法であり、5-FUとL-OHPの前治療を有する進行再発大腸癌患者に対する効果と認容性を検討するために第Ⅱ相試験が行われた⁶⁾。なお、このレジメンでは hydroxyurea 1,500 mg を3回投与する。RRは17%, PFSの中央値は4.1ヵ月、OSの中央値は9.7ヵ月であった。Grade 3/4の嘔気17%, 下痢31%, 粘膜炎14%, 好中球減少52%, 発熱性好中球減少14%であった。

FOLFIRI-3は、5-FU持続静注の前後にCPT-11を分割投与するレジメンである。FOLFOXを前治療に含む進行再発大腸癌に対する FOLFIRI-3の効果と安全性を検証する第Ⅱ相試験⁷⁾では、RRが23%, PFS中央値が4.7ヵ月、OS中央値が10.5ヵ月と報告された。主な有害事象は、Grade 3/4の下痢が23%, Grade 4の好中球減少が11%であった。

二次治療での良好な結果を受けて、FOLFIRI-2およびFOLFIRI-3の一次治療での治療効果の検証が今後必要であると思われる。

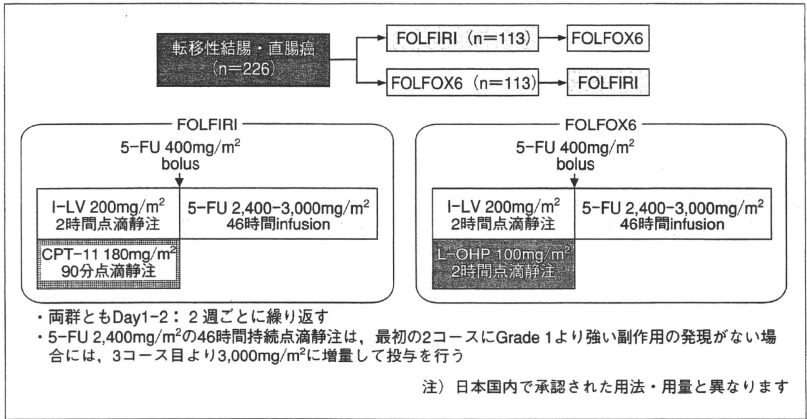


図3 GERCOR, V-308試験: デザイン・投与スケジュール

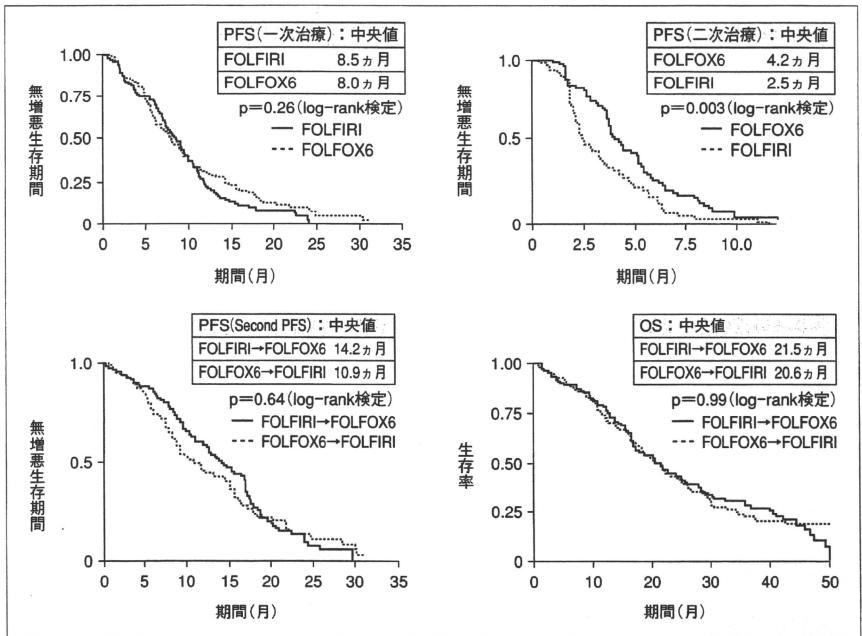


図4 GERCOR, V-308試験: 無増悪生存期間 (PFS), 生存期間 (OS)

一次治療での分子標的薬との併用

Hurwitz らにより、転移性大腸癌の未治療例に対する IFL 療法においてペバシズマブ (BV) の上乗せ効果が AVF2107 試験にて報告された⁸⁾。OS の中央値は、IFL+BV 群で 20.3ヵ月、IFL+プラセボ群で 15.6ヵ月であり、IFL+BV 群で有意に延長した (ハザード比 0.66, $p < 0.001$)。また、PFS の中央値は、IFL+BV 群で 10.6ヵ月、IFL+プラセボ群で 6.2ヵ月であり、IFL+BV 群で有意に良好であった (ハザード比 0.54, $p < 0.001$)。また RR, 奏効期間ともに BV 併用群で上乗せ効果が示された。

Saltz らは、一次治療としての BV 併用の有用性を FOLFOX4 と XELOX に関してランダム化第Ⅲ相試験にて検証した⁹⁾。Primary endpoint である PFS の中央値は、BV 併用群で 9.4ヵ月、プラセボ群で 8.0ヵ月 (ハザード比 0.83, 97.5% CI: 0.72 to 0.95, $p = 0.0023$) と有意差を認めた。OS の中央値は、BV 併用群で 21.3ヵ月、プラセボ群で 19.9ヵ月 (ハザード比 0.89, 97.5% CI: 0.76 to 1.03, $p = 0.077$) と有意差を認めず、RR も有意差を認めなかった。

Sobrero らは、ASCO2007にて、一次治療としての FOLFIRI+BV 併用療法に対する安全性とともに、RR は 44%, disease control rate は 90%であることを報告した¹⁰⁾。6ヵ月 PFS も 82%と AVF2107 試験の結果を凌ぐものであり、最終解析の結果が待たれるところである。

EGFR を発現している転移性大腸癌患者を対象に、一次治療として、FOLFIRI+セツキシマブ (CET) 群と FOLFIRI 単独群を比較した大規模第Ⅲ相臨床試験 (CRYSTAL 試験)¹¹⁾ では、1,198人の患者が参加した結果、

PFS 中央値が FOLFIRI+CET 群で 8.9ヵ月、FOLFIRI 単独群で 8.0ヵ月と有意な延長を認め ($p = 0.036$)、RR も FOLFIRI+CET 群が 46.9%、FOLFIRI 単独群が 38.7%と良好であった ($p = 0.005$)。有害事象については、FOLFIRI+CET 群で下痢と皮疹が多くみられた。その他、現在進行中の切除不能もしくは転移性大腸癌未治療例に対する FOLFOX or FOLFIRI+BV vs FOLFOX or FOLFIRI+CET vs FOLFOX or FOLFIRI+BV+CET を比較した CALGB80405 の結果も待たれる。

考 察

一次治療としての FOLFIRI は、FOLFOX と比して OS に関しては有意差はないため⁵⁾、有害事象のプロフィールなどをよく理解してどちらかを選択するのが望ましいと思われる。両者の有害事象を比較した場合、一般的に FOLFIRI は下痢など消化管症状、脱毛の頻度が高く、FOLFOX は感覚神経障害、好中球減少が多い。

CPT-11 は、生体内で速やかに活性型代謝物の SN-38 (脂溶性物質) となり、SN-38 は主に肝臓でグルクロン酸抱合酵素 (UGT) によってグルクロン酸抱合を受けて解毒され、胆汁を介して腸管に排泄される。腸内細菌の β -グルクロニダーゼによってふたたび腸管内で活性型 SN-38 へ戻ることで消化管毒性をもたらすと考えられている。高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショックを併発し、死亡した例も報告されており、下痢 (水様便) のある患者や腸管麻痺、腸閉塞のある患者への投与は控えるべきである。

また、UGT 活性の低下をきたす *UGT1A1* 遺伝子多型を持つ人は、白血球減少や激しい下痢など重篤な副作用リスクが高まることが

報告されている。UGT1A 遺伝子には30種類以上多型の遺伝子多型があるが、プロモーター領域の多型である UGT1A1*28, 日本人を含むアジア人にみられる UGT1A1*6 などは、CPT-11の有害事象発現との関連が高いと考えられている。UGT1A1 遺伝子多型を調べることは、副作用の予測または回避のための有用な情報となりうる。

一方、L-OHP は、神経毒性が累積投与量に依存し、重症化すると QOL が著しく損なわれる。一次治療に FOLFIRI を用い、二次治療に FOLFOX を行うことで、生存期間内での L-OHP 毒性期間を短くする試みが一部の施設で行われている。しかしながら、補助療法やレジメンの改良がなされており、有害事象の軽減については QOL を主眼においた大規模な試験による検証が必要であると思われる。

また、一次治療の期間の方が二次治療よりも一般的に長いことから、治療費の安い FOLFIRI が一次治療として選択されることが、有害事象だけでなく経済的側面からも望ましいという考えもある。本邦では、FOLFIRI、FOLFOX いずれのレジメンにおいても高額療養費の適用となるため、実質的な個人負担額に大きな差は生じないと考えられるが、患者個人の経済的負担だけでなく、社会としての医療費の節減についても考慮し包括的に治療が選択されることも、高齢者社会となり、がんの死亡率が増加傾向にある現在では重要であり今後の課題と言えよう。

一次治療として BV を併用する場合、NCCN ガイドライン (Colon cancer : Practice Guidelines in Oncology-v.2.2008) では FOLFIRI+BV と FOLFOX+BV は同等に扱われており⁵⁾、大腸癌化学療法的一次治療として FOLFIRI+BV 療法が、FOLFOX+BV 療法と同様に推奨されている。しかしな

がら、FOLFOX+BV 療法の方が現時点のエビデンスレベルは上だと言わざるをえない^{12,13)}。未治療例に対する CET も含めた分子標的薬と FOLFIRI の併用の有用性については、今後の臨床研究の結果が待たれるところである。

おわりに

近年のさまざまな多剤併用療法の開発により、治療成績が向上するにつれ、治療は複雑になってきた。治療の選択肢が増えた反面、治療選択が難しくなっている。また、抗癌剤治療が高額であることより、社会経済的な問題も無視できなくなっている。したがって、臨床試験などの結果を適切に解釈し、エビデンスに基づいた治療選択をすることは、生存期間の延長に寄与するだけでなく、社会的・経済的観点からも重要であると言える。

文 献

- 1) Cunningham D, Pyrhönen S, James RD *et al* : Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352(9138) : 1413-1418 (1998)
- 2) Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E *et al* : Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352(9138) : 1407-1412 (1998)
- 3) Saltz LB, Cox JV, Blanke C *et al* : Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 343 : 905-914 (2000)
- 4) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD *et al* : Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. *Lancet* 355

- (9209) : 1041-1047 (2000)
- 5) Tournigand C, André T, Achille E *et al* : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* **22** (2) : 229-237 (2004)
 - 6) Mabro M, Louvet C, André T *et al* : GERCOR. Bimonthly leucovorin, infusion 5-fluorouracil, hydroxyurea, and irinotecan (FOLFIRI-2) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* **26** (3) : 254 (2003)
 - 7) Mabro M, Artru P, André T *et al* : A phase II study of FOLFIRI-3 (double infusion of irinotecan combined with LV5FU) after FOLFOX in advanced colorectal cancer patients. *Br J Cancer* **94** (9) : 1287 (2006)
 - 8) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W *et al* : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **350** (23) : 2335-2342 (2004)
 - 9) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E *et al* : Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : a randomized phase III study. *J Clin Oncol* **26** (12) : 2013-2019 (2008)
 - 10) Sobrero AF, Young S, Balcewicz M *et al* : Phase IV study of first-line bevacizumab plus irinotecan and infusional 5-FU/LV in patients with metastatic colorectal cancer : AVIRI. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 25* (18S) (Supplement) : (2007)
 - 11) Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I *et al* : Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) : The CRYSTAL trial. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 25* (18S) (Supplement) : 4000 (2007)
 - 12) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ *et al* : Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* **25** (12) : 1539-1544 (2007)
 - 13) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E *et al* : Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : a randomized phase III study. *J Clin Oncol* **26** (12) : 2013-2019 (2008). Erratum in : *J Clin Oncol* **26** (18) : 3110 (2008)



大学腫瘍内科のあり方

石岡千加史*¹ 西條 康夫*² 佐々木康綱*³ 白尾 國昭*⁴ 柳原 一広*⁵
 矢野 聖二*⁶ 吉岡 孝志*⁷

[Jpn J Cancer Chemother 35(6): 1044-1052, June, 2008]



石岡: 大学に腫瘍内科講座が設置されて、教育、診療および研究のすべての面で期待されていると思います。最初に、診療に関することから討論したいと思います。

まず、腫瘍内科が中心的に担うべき診療としては、が

んの薬物療法があると思います。しかし、がん薬物療法に限定されるのではなく、緩和医療とのつながりや臨床腫瘍学の広い意味を考えて検診や予防に関する知識も必要ですし、当然、他の治療モダリティや腫瘍生物学な

*¹ 東北大学加齢医学研究所・癌化学療法研究分野 教授 (司会)

*² 弘前大学大学院医学研究科・腫瘍内科学講座 教授

*³ 埼玉医科大学国際医療センター・包括的がんセンター腫瘍内科 教授

*⁴ 大分大学医学部・臨床腫瘍医学講座 教授

*⁵ 京都大学大学院医学研究科・探索臨床腫瘍学講座 准教授

*⁶ 金沢大学がん研究所・腫瘍内科研究分野 教授

*⁷ 山形大学医学部・器官機能統御学講座臨床腫瘍学分野 教授

ども含めたオンコロジーのかなり広い領域の知識をカバーしなければなりません。しかし、現在、実際に腫瘍内科に期待されているのは、われわれの期待とは別に、化学療法屋とかがん薬物療法屋とみられている状況があります。

一方で、日本では化学療法は外科または外科系診療科がずっとやってきたという歴史があります。たとえば泌尿器科は泌尿器がんをやるし、婦人科は婦人科がんをやる、耳鼻咽喉科は頭頸部腫瘍をやるというような臓器別の縦割りがあります。このような状況で、さて腫瘍内科が自分の領域をどのように開拓していくかということについて、始めにお一人ずつご発言をお願いします。

白尾: 診療についてどのように期待されているかについては、まだよくわからないところがあります。自分としてはもちろん化学療法を中心にやっていきたいと思っていますが、それ以前の問題として腫瘍内科医がコーディネーターとなり、外科、従来の内科、放射線治療といった人たちを集めて臓器横断的な体制を作るという役割が非常に重要ではないかと思っていますので、そこをめざしています。

矢野: 実際に臓器別診療が約10年前に始まり、それがようやく落ち着いた時点で新たに腫瘍内科医、臨床腫瘍医という話が持ち上がってきて、臨床の場も混乱とまではいいませんがクリアでない部分があると思います。短・中期的には、内科医や外科医など、いろいろなサブスペシャリティーを持ったドクターが集まって、チームを組んで薬物療法を中心とした診療を行っていく。個々のドクターとしてはすべてのがん腫を同じようにカバーすることは非常に難しいと思いますから、自分のサブスペシャリティーを大事にしながら、がん腫とか薬物に限らず、緩和とかスクリーニングといったいろいろな方面に少しずつ広げていく。ピラミッドにたとえると、頂点を高くすることによって相対的に最終的に面積を広げるような、そういったやり方で進めていけばよいのではないかと考えています。

石岡: つまり一人一人がオールマイティーにできることをめざすというよりは、一人一人もそれなりに幅広くはやるものの、ある程度のサブスペシャリティーを持つということですね。そして腫瘍内科には少しずつ得意分野の違う人が集まってくるというイメージですね。

矢野: はい、私はそのような腫瘍内科、臨床腫瘍科をめざそうと思っています。

石岡: 柳原先生、今までのご意見も踏まえて、あるいは先生ご自身のお考えも併せてお聞かせください。

柳原: われわれのところは寄附講座で、もともといろいろな領域の出身者が集まっています。このためチーム全

体で見ると様々ながん腫の治療ができるという状態になっているので、矢野先生のお話はよいことだと思います。ただ、われわれの場合は実際にやっているのは外来での治療だけなので、今後のビジョンとして外来だけでなく入院も抗がん剤の治療はすべて1か所で行うべきだろうと考えています。そのなかで、たとえば呼吸器外科や消化器外科の先生でも、大学に在る間は外科医として手術だけやればよいのですが、赴任先の病院に行くと、必ずその先生が抗がん剤治療をしなければいけない状況になるので、そういう外科の先生に対する化学療法の基礎を作るための役割も果たさざるを得ないと思います。そういう意味では、入院も外来も同じところで抗がん剤の治療をすることによって、有害事象にどのように対応したらよいか、あるいはどのような治療方針をとっていくのかとか、様々な診療科から勉強しにくるような場所作りが必要ではないかと思っています。

先ほど白尾先生からコーディネーターという話ができましたが、まれな症例についてしばしば他診療科からのコンサルトを受けます。われわれの独自性という意味では、そういう部分に対応しなければならぬと思います。さらに、未だ十分にはできていませんが、phase I, II試験をきちんとできるチームにしなければいけないと思います。

石岡: 柳原先生が所属する寄附講座に所属する医師のスペシャリティーは、たとえば柳原先生はもともと外科のご出身ですね。他のメンバーの方のサブスペシャリティーはいかがですか。

柳原: 私はもともと呼吸器外科医です。最初に講座がスタートした時は消化器内科医と血液内科医と乳腺外科医の四人でした。その後、乳腺外科医が一人辞めてアメリカでメディカル・オンコロジーをやっていた医師が一人入りました。現在は、他に sponsored research program で消化器内科医が二人増え、さらに呼吸器内科医、小児科医、もう一人呼吸器内科医という形で増えてきています。ただ、(寄附講座なので) ポジションが安定していない部門です。いろいろながん腫を診ていた人たちが集まって、お互いに教え合い、そこに若い医師がきて様々ながん腫を診ることができると、そしてそのなかで自分のサブスペシャリティーをより高めるとというのが今後の若い医師の育て方ではないかと思っています。

石岡: 要するに一つの組織としてはすべての機能があるけれども、組織のなかの個々のメンバーはそれぞれ異なった機能、サブスペシャリティーを持っているという理解のしかたですね。

柳原: はい、そのような形になっています。日本の現状では、どうしてもそうならざるを得ないのではないかと

思います。自分一人で全部を診られるというアメリカのメディカル・オンコロジストのようなスタイルは、今までの歴史を考えると日本ではなかなか確立しにくいのではないかと思います。しかし、われわれは将来そういう人を育てられるような立場にいるのではないかと思います。

石岡: 吉岡先生、講座を立ち上げられたばかりというお立場でいかがですか。これまでの話にはあまりとらわれずに、日本ではどうあるべきかという視点でお話いただけますか。

吉岡: 将来的には薬物療法から緩和医療まで、内科医がカバーするべきではないかと自分は考えています。ただ現在、緩和ケアは麻酔科の先生が主体になっていますが。薬物療法から緩和医療まですべてトータルに扱うことは現在のマンパワーでは無理ですが、病院のなかでその機能を担っていくような教室にしたいと思っています。

私が赴任した時に他の診療科の先生から「先生は中央診療部ですよ」といういわれ方をしたので、たぶんそのような見方をされているのだと思います。要は実際に患者さんを診るというよりも、外来化学療法室の管理をするとか、院内の他の診療科の方たちはそういうイメージでとらえているので、これを少し変えていかないと存在意義が問われるだろうと思います。何のために腫瘍内科を新しく作ったのかということになりかねないので、まずは自分の得意分野で患者さんを集めながら、スタッフが増えればさらに自分の現在のサブスペシャリティーではない分野も分担して取り入れ、最終的には緩和医療も含めたオールラウンドな形にしたいと思っています。院内に緩和チームは形だけあるのですが、これを実質的なものにするのもめざしていきたいとも思っています。

石岡: 西條先生のところも新しい講座として誕生したばかりですが、今の吉岡先生の話も踏まえて、ご自分の講座の場合、現状とビジョンをご紹介いただけますか。

西條: 私のところは講座ができたばかりなのですが、ベッドも10床ありますし、大学院の講座なので、しっかりした内科の一部門であり、吉岡先生とは少し立場が違うかもしれません。診療については、理想的には可能な限りいろいろながん腫を診ればよいのですが、大学の講座という立場を考えると研究しなければいけないし、エビデンスを発信する立場からいくと、いろいろながん腫を診ていると、症例の数が少ないという問題も生じてきます。われわれは腫瘍内科ですから、もちろん複数のがん腫は診ますが、特に2~3種類の領域に力を入れてやっていきたいと思っています。具体的には消化器と肺がんに力を注ぎたいと考えています。

石岡: 皆さんが置かれているそれぞれの立場から、いろいろな考え方がでてきたと思います。佐々木先生は大学の腫瘍内科ではかなり大きいところですし、治験や様々な臨床試験もやられていますね。また、以前は国立がんセンターにおられたという立場と、現在は大学に移られて一定期間が経過した立場で、大学の腫瘍内科の診療フィールドは何かということについてお話しいただけますか。

佐々木: 私は2002年に3名で埼玉医大へ赴任をしたのですが、その時大学が求めていたのはたぶん吉岡先生の場合と同じコンサルテーションを中心とした機能であったと思います。ちょうどその時に感染症科もできたのですが、感染症科はスーパーバイザーとして自分たちはベッドを持たずに、問題があったら、そこへ行ってアドバイスをするわけですが、われわれそれはしないという宣言をしました。メジャーながん腫である消化器がん・肺がん・乳がんは主治医としてきっちりやろうというのが私自身の最初の考え方でした。

その背景というのは、私自身が肺がんの内科医として働いていて、国立がんセンターで研修が終わったら田舎へ帰るつもりでした。しかし、肺の陰があって乳がんの転移の場合、肺がんは診られるけれども乳がんは診られない、消化器がんの肺転移は診られないということでは地方では使い物にならないだろうと考えました。そういう意味で、私はかなり最初のころから幅広くやりたいと思っていました。そしてちょうど東病院ができた時に、化学療法科という国立がんセンターでは最初の臓器横断的な診療科ができたので、そこへ赴任したということです。やはりバックグラウンドはきっちり持つべきだろうと思います。

それともう一つは、今は過渡期なので、それぞれのサブスペシャリティーを持った集団が集まって、互いに勉強しあって、その凸凹を埋めていきながら、それぞれのサブスペシャリティーを伸ばしていくという作業が必要になると思います。ただし、10年後には反対に広いフィールドから入って行って、そこでサブスペシャリティーを打ち立ててもらうような状況になるのではないのでしょうか。

石岡: では、私の所属する東北大学の場合ですが、40年以上の歴史があり他の診療科との付き合いも長いのですが、すでに枠組みが固まっているので逆にこれ以上診療の幅を広げようとする場合にフレキシブルにできない部分があります。われわれは長い間、白血病や末梢血幹細胞移植などいろいろ診療の幅を持ってやってきたのですが、現在は肺がんはやっていないので今から肺がんをやるといよりは、呼吸器科との連携プログラムを考えて

います。血液内科との関係も同様です。

新設の腫瘍内科講座・診療科は、佐々木先生が実際にやられているように、開拓する余地があって非常にポテンシャルがあるように思います。そういう点では新設の腫瘍内科の場合は、これからどのようにセットアップするかということが大変大事になると思います。

佐々木:ただ、その点において一つ問題があって、肺がんについては埼玉医科大学病院では、COPDを専門としている呼吸器内科の教授は肺がんを離さないのです。要するに、今各大学で肺がんの患者さんが入院している病棟は、肺がんを必ずしも専門にしていない診療科の病棟である場合が半分以上を占めています。特に私立大学の場合には、病院での収入が評価されるため、残念ながら埼玉医科大学の場合は腫瘍内科と呼吸器内科というダブルスタンダードができています。

埼玉医科大学では消化器内科は内視鏡や肝疾患を専門にしているので、腫瘍内科との関係はまったく問題ないのですが、では呼吸器内科医が肺がんを診るのか、腫瘍内科医が肺がんを診るのかということ、実をいうとアメリカでも多少交通整理ができていないところがあるようですね。

柳原:京都大学も正にそうだと思います。消化器内科はまさしく内視鏡や肝疾患を専門にしていたので消化器がんの化学療法に取り組むことについては問題がありませんでした。一方、私自身は呼吸器外科医だったということもあって、肺がんを診たいとは思いますが、肺がんの患者さんが病棟からなかなか外来化学療法室にできてくいのです。それでも他施設に比べると外来で治療をしている肺がんの患者さんは多いのですが、外来化学療法を担当する部門に所属する立場からは、既存の呼吸器内科講座とうまくやっていないといけな部分ではないかと思っています。

西條:私も出身が呼吸器内科ですが、矢野先生と同じで今はメインが消化器になっています。ただ、私の大学には呼吸器外科、呼吸器内科と放射線科で肺がんのカンファレンスがあり、私もカンファレンスに入っています。そうすることにより肺がん診療に関してもいろいろと意見が交わるし、実は2例ほど患者さんを紹介いただいて外来で肺がんの化学療法を始めています。ですから私のように肺がんをやってきた者にとっては、肺がんの患者さんも消化器がんを中心に診療している腫瘍内科でも診ることができるのではないかと考え、他科と協力しながらやっていこうと考えています。

白尾:皆さんの話を聞いていて感じたのですが、私のところも新設なので比較的やりやすいのではないかと思います。うちもスタッフは四人ですが、呼吸器内科から一

人きているという関係もあって、肺がんの化学療法はほとんど全部うちに集まるようになってきています。肺がんや胃がんなどの化学療法はこれまで各診療科でやっていたのですが、それをなるべく一本化するということです。私の専門である消化器も一本化するという方向で話が進んでいます。うちの大学は、組織改革に関して比較的フットワークが軽い状況だと思います。私のフットワークが軽いのではなくて、周囲の先生のフットワークが軽くて、やりやすいと思っています。

そういう事情もあり、私が当初やろうとしていたのは消化器がんと肺がんだけだったのですが、将来的には乳がんも含めて広く携わってゆきたいと思っています。われわれ腫瘍内科が直接手をださなくてもいろいろな仕組みを作っていけば、大学が多少変わるかなと思います。甘いかもしれませんが…。

石岡:今のお話はすばらしいことで、新設のところはポテンシャルが高いと思います。しかし、最初に吉岡先生がいわれた中央診療部のような組織に扱われると、講座の機能という意味では、診療はともかく、後で取り上げる教育や研究をやる場合に本当に中央診療部で大丈夫かという点が心配なのです。その点ではいかがでしょうか。

白尾:仕組み自体に難しいところがあるのかもしれませんが。しかし、私のところは、あまりそういうことは考えないで、みんなに「こうしましょうよ」と積極的に提案をするようにしています。その代わり私は直接いろんな教授のところを動きまわっています。

石岡:先ほど、佐々木先生から呼吸器内科との関係で肺がんを例に他の診療科との関係について話ができました。そこで、いつも気になりながら、なかなか明確にはしていない部分として外科との関係、特に消化器外科との関係についてディスカッションしていただきたいと思っています。消化器がんの化学療法をやるということは、消化管がんと肝・胆・膵がんを合わせると患者さんの2/3ぐらいになってしまいますが、この点についてはどうお考えでしょうか。

吉岡:山形大学では外科の先生はもとより、患者さんの側に「切ってから最後まで診てください」という意識が強いようで、そういうこともあって外科の先生が化学療法を離れたがらないという状況があります。赴任してからまだ日が浅く、実質的な診療をやっていないのであまり発言できませんが、将来的には消化器がんの化学療法を腫瘍内科に持ってきていたいと考えています。treatment boardと名付けた各診療科が参加するカンファレンスを主宰していますが、いちばん出席が悪い診療科が消化器外科という状況で、これをどうにかしなければと考えて

います。患者さん側の意識の問題もあるのだろうと思います。前任地で10年以上前に経験したような状況です。石岡: 組織の話題を続けますが、私の場合、分野は大学の附置研究所で診療科は大学病院です。矢野先生の場合も研究所と診療科の関係がまったく同じ関係にあると思いますが、先生の場合、医学部の消化器外科との関係というところはいかがでしょうか。

矢野: 消化器外科に関しては、患者さんの意識は吉岡先生のところと同じようなことなのですが、症例数があまりに多くて、外科の先生も手いっぱいになってきています。今われわれは消化器内科のスタッフが結構多いのですが、痔がんの患者さんが多くて、消化器外科の症例まで手が回りきれっていません。

呼吸器外科のほうは、マンパワー的にも苦しいのだけれども、診療報酬の問題で、病院での評価が下がるので化学療法を離せないという問題があります。そこを病院長など上のレベルで調整してもらえれば、呼吸器外科の化学療法はこちらでいくらでもやれると思います。

柳原: 診療報酬でいうと、われわれの場合、外来化学療法部が一つの内科の部門ということでレセプトを上げると、たとえば乳腺外科の患者さんはホルモン剤とか内服の抗がん剤を飲みながらわれわれのところで点滴をした場合に、レセプトが内科系・外科系と2枚上がってしまいます。大学病院では診療科ごとに診療報酬の請求が行われているので、そのような場合に患者さんが高額医療の免除が受けられないということができてきます。そのような理由があって、開設して4年経った今でもわれわれのところレセプトを上げてもらえないのです。ただ、そういうまずい点もあるのですが、外科医としての立場を考えると、自分が手術した患者さんを最後まで診たいという人たちが多い一方で、手術のみに興味のある先生方には抗がん剤治療はやりたくないという方もいらっしゃいます。われわれのところでも最初は外科の先生方の間で自分たちが抗がん剤治療を含めて最後まで診るという意識が強かったのですが、だんだん考え方がシフトしてきているのではないのでしょうか。特に消化管がんに関してはかなりシフトしています。進行大腸がんでも自分は3か月に1回ぐらいしか診ないけれども、われわれのところ隔週にFOLFOX, FOLFIRI療法を受けにくるという状態なので、実際はわれわれがその患者さんを診ているという状況になっています。

ただ、外科医のなかには自分が手術した人は最後まで診るのだという意識が強い方とか、あるいは患者さん側にも、この人に手術をしてもらったから最後まで診てもらふのだという意識が強い方もいるので、その意識を少しずつ変えていっていただくようにしなければならない

と思います。外科の先生は外科の仕事をきちんとしてもらえるように進行再発がんの患者さんはわれわれが診ますという体制をとらざるを得ないのではないかと思います。

石岡: 佐々木先生はかなり外科との関係をクリアにしているのではないかと思います。

佐々木: 実際にシステムができてしまえば、患者さんは内科だとか外科だとかいわずに、腫瘍内科医に診てもらうことをすごく喜んで来られます。埼玉医科大学は抗がん剤の医療事故が起こったということが一つのきっかけで腫瘍内科を設置したということと、その当時、第一外科・第二外科があって、そのうち第一外科では私が赴任した時点で化学療法をやめました。第二外科はやっていましたので、教授が退任されて一つにまとめた時点で消失しましたので、そういう点ではわれわれは非常にラッキーだったと思います。たとえば結腸がんで腸管に狭窄があって肝転移があるというようなケースは、外科のほうでストーマを置くとともに、ポートを入れて直ぐ送ってくれるというような感じですから、外科と腫瘍内科間の苦労は今ほとんどありません。

白尾: 診療報酬ということに関してはどうなのでしょう。

佐々木: 埼玉医科大学病院では各講座別の診療報酬表が診療科長会議でたてたのですが、今の新しい病院ではそれはもうださないことにしたのです。

白尾: 何かそういう対策が…。

佐々木: ださないほうがよいということでしょう。下手にだすとみんなこう(喧嘩)なっちゃって…(笑)。

白尾: 診療科ごとの診療報酬表のためにそういうことが起こっているのですね。

石岡: うち各診療科と並んで腫瘍内科として管理会計システムによる収支ができてきます。一方、化学療法センターの場合は中央施設になっているので、化学療法センターでの収益は各診療科に分配されます。腫瘍内科も化学療法センターを利用する単なる1診療科という形になっています。やはり、管理会計システムで診療科ごとに稼働額、経費、実収益などを計算すると、ご指摘のように診療科間の壁が高くなる要因になる可能性はあると思います。

佐々木: 問題は各診療科の浮き沈みではなくて、病院全体でどうなってくるかということのほうは、はるかに大事だと思います。

* *

石岡: では次に、研究について討論しましょう。大学の講座である以上、研究は必要です。研究するには、大学院生あるいは研究生でも若い教員でもよいですが、若い

人の力が必要で、論文にして研究成果を発表しなければなりませんし、当然研究費も必要になります。たとえば、腫瘍内科の場合は呼吸器内科とか血液内科とは異なり、内科の研究領域に「腫瘍」がないですね。そのため研究費を獲得するのは結構大変です。新しくできてきた腫瘍内科において、このような研究の枠組みをうまくかみ合わせるにはどのような工夫や仕組みが必要ですか。どなたか発言をしていただけませんか。

矢野:今のことは非常に大事だと思っています。これからの薬物療法は個別化医療が大事だと思います。たとえば、分子標的薬の場合には効く人と効かない人とがだいぶわかってきました。その一方で、化学療法剤でも効く人と効かない人がいるはずなのに、それを予測する技術を持っていません。私が自分の教室でやりたいのは、そういう薬物療法の感受性や耐性あるいは副作用といった、患者さんにとっては非常に大事な情報を提供できるようなトランスレーショナル・リサーチ (translational research: TR) です。このようなことを前面にだしていくことによって、先ほど呼吸器内科や血液内科との住み分けの話ができましたが、腫瘍内科ではこういうことができるのだということを若い医療従事者にアピールして、人を集め、患者さんにも理解していただき来院してもらう、さらに研究費も集めたいと考えています。

石岡:柳原先生に伺います。先生が所属されている探索医療の寄附講座では、そのミッションとして当然研究は切り離せないと思うのですが、いかがですか。

柳原:われわれの寄附講座は設置されて5年が経ちました。最初のミッションとして、抗がん剤の有害事象をきちんととらえることができるシステムを作ろうということでやってきて、今、実際にデータベース・システムが整いました。そこで次期ミッションは、そのデータベース・システムを使って、どういう薬物でどういうふうなことが起こり得るのか、それがどういう患者さんで起こり得るのかということをも明らかにしていくことが大事だと考えています。佐々木先生のところでは、UGT1A1 遺伝子多型もご自身のところで測っておられるということですが、京都大学では薬剤部の薬剤師が自分たちの研究としてわれわれとの共同研究で行っています。自分たちのところでさらに、何が今できるのかという点については、いろいろな種類のがんについて他大学での研究をさらに発展させたい研究者を受け入れて臨床研究を展開することができるのではないかと考えています。

石岡:西條先生は、東北大学時代に p53 遺伝子治療をやってこられ、1月から弘前大学に移られたわけですが、人員の数とか施設など大学のインフラや研究費をどう獲得するかという視点から何かございますか。

西條:弘前に赴任する時から地方国立大学には人がいない、予算も削られている、という状況を覚悟して行ったのですが、やはりインフラは天と地まではいかないけれども、かなり差があります。たとえば論文を読みたいと思っても PDF ファイルが落ちてきません。一流のジャーナルが PDF ファイルで読めません。大学にお金がないので契約してないという問題があるので、研究室にいて読みたい論文を読めないという状況がありますし、共通機器として高額な機器がないということもありましたので、今の研究レベルを維持できるかということ、基礎的な研究はかなり方向を変えないとまずいのではないかということが少しはあります。ただ、組織でいちばん大事なのは人だろうと思います。弘前大学も人という面では、非常にやる気があって素直で一生懸命にやる人間がいますので、それについては問題ないと感じています。

石岡:診療に割かれる時間が多くなり、今は教育も非常に大きい問題です。そのようななかで研究費を獲得するには、大学腫瘍内科における大学院生はどういう研究をやればよいか、あるいは大学院生はどうあるべきだと思いますか。

佐々木:私自身はずっと抗悪性腫瘍薬の臨床薬理学的な研究をしてきたので、今の時点ではあまり風呂敷を広げたくないのです。この部分は絶対に日本のなかでトップが維持できるというようなスタンスで対応することと、pure basic research をしない、それは非常に明確に教室員にいつています。臨床にダイレクトに返ってくるようなテーマに限って研究をして、文科省 (文部科学省) や厚生労働省 (厚生労働省) の科学研究費の申請をしています。それともう一つ重要な点は、確かに治験というのは魅力的ですし、研究費のかなりの部分は治験で入ってきます。たぶん、今の病院の半分以上の治験はわれわれのグループに入っています。ただし国立がんセンターの時の経験を考えると、国立がんセンターの場合には治験は億単位でグループにきます。そうするとお金はあるのですが、スタッフが少ないので、本当の scientific work ができません。治験をやっていると、何となくそれで満足してしまいます。そうではなくて、大学はもっとアカデミアとしてのきちんとしたリサーチをしなければいけないと考えています。要するに治験は単に一つのアクティビティーにすぎないということを事あるごとに皆にいつていますし、きちんと scientific work をしましょうということだろうと思います。

石岡:白尾先生は正にそこを (国立がんセンターで) 経験されて大学に入られたわけですが…。

白尾:私は今、佐々木先生がいわれたとおりだと考えて

います。研究をするためには大学がよいと思って移ったところもあります。臨床研究に関しては、先ほどいわれたように厚労省もあるし、文科省もそれなりに実績で取っていきます。治験もやろうと思えば患者さんが多いのでできます。ただ、治験に関しては、臨床面は別として研究的側面からみれば、われわれが関与していたのはまだまだ浅い部分だったと考えます。もう少し深く入り込むにはやはり大学や研究所でないとできないと考えます。自分自身でそれがすべてできるわけではないのですが、大学は基礎研究室がたくさんあるので、基礎研究者と組んでやっていくことができるのではないかと考えています。

石岡: 佐々木先生と白尾先生は国立がんセンターのご出身でいらっしゃると思いますが、他の先生方はたぶん皆さん大学畑でずっとやってきたと思います。治験に関してどうでしょうか。だいぶ前には、現在の GCP 基準にはクオリティーの点では劣っているものの、数多くの抗がん剤治験が大学でも行われていました。私の大学院生時代はそういう時代だったのですが、その後、治験は減り、数少ない治験は国立がんセンターを中心に行われています。佐々木先生は現在大学としては例外的にたくさんやっておられるということですが、全体的には大学腫瘍内科でも治験への参加は少ないです。われわれは、この前久しぶりに治験（大腸がんにおける bevacizumab の効果安全性試験）は参加しましたが、やはり治験もできるだけ参加したいと思っています。

大学で治験にもっと参加していくにはインフラ整備が必要になってきますが、大学のよい点は診療科がすべて揃っていることです。分子標的薬の様々な有害事象、emergency に対応できます。診療科ごとにやっていた臨床研究を横断的に行えるようなよい組織、たとえばより高度な化学療法センターや治験センター、さらには TR センターが有機的に結合すれば、むしろ国立がんセンターよりも機能的には治験依頼者側が治験を投げかけてくれるような組織にできると思います。この点に関してどなたかご意見はないでしょうか。大学の腫瘍内科が本当はそういうこともやれば、大学に治験をもっと呼び込めるような気がするのですが。

白尾: 多くの大学では良性疾患に対する治験はやっているんで…。

佐々木: 大学には治験センターがありますよね。

白尾: うちの中核センターになっています。つまり基盤はあります。ただ、悪性腫瘍に対しての治験をやったことがなかったということで、がんに対する CRC などの点で多少手薄のところがあります。しかし、それを育てて一緒に組んでやっていきたいと思いますという話になってしまし

た。今、先生がいわれたように、総合的にいろいろなこともみられるし、基盤も含めて大学にしかできないというところもあると思います。今後は、企業も大学のほうに治験をだしてくるのではないかと思います。

石岡: 京都大学ではたとえば抗がん剤の治験などの状況はどうでしょうか。

柳原: 抗がん剤の治験は乳腺外科の戸井教授が来られて、ようやく乳がんに関する治験は少しずつ始まってきたというところなんです。われわれも治験はやりたいとは思っています。そのためには自分たちの臨床試験を立案から実施まで適切に行い、その結果をきちんとデータとしてまとめていくことが重要で、企業もそこをみているのではないかと考えています。

われわれが先に述べたデータベースを作った一つの目的は、CRF をいかにうまく電子媒体として外にだしていくのかということですが、実績を作っていないと企業から依頼もされないと考えます。市販後調査も含めて依頼を受けたものはきちんと仕上げていくことが大事です。契約に見合った症例数を実施しないのであれば、大学は信用されず、いつまでたっても企業からはお声がかからないだろうと思います。企業治験もそうですが、京都大学にはせっかくいろいろなシーズがあるので、基礎系からでてきたシーズを臨床に持っていけるような本当の意味の治験、すなわち医師主導の治験を是非やってみようにならないといけないと思っています。

石岡: 大学で、臨床研究、企業や医師主導の治験やいわゆる市販後調査もできるという状況になった時に、様々な枠組みの臨床試験や治験をスムーズに行えるためには、個人の力でも駄目だし、1 診療科の力でも駄目でしょう。実施する受け皿の組織に総合力が求められてきます。われわれ腫瘍内科が抗がん剤の臨床試験あるいは治験を主体的にやるためには、腫瘍内科の教授が治験センター、探索医療センターあるいは TR センターなどの組織の運営委員会などの意見がいえるところに食い込んでいかないといけないのではないのでしょうか。西條先生と吉岡先生は最近まで東北大学で治験も担当されていましたが、抗がん剤の治験は少しずつ依頼がくるようになりましたが、割合と少ないですね。

西條: 私がいた東北大学呼吸器内科の場合、肺癌の症例数は年間百数十例もあるわけで、抗がん剤は phase II 以降の治験と市販後がメインです。それ以外では支持療法である制吐剤や鎮痛剤に関する依頼が結構きました。それも 10 年前まではほとんど依頼がなかったのですが、少しずつ増えてきたので依頼者側はかなり実績を重視してみているのだらうと思います。

石岡: 治験について山形大学はどうですか。

吉岡: 泌尿器科などは結構治験をやっていますので、治験をやる基盤組織は一応あります。ただ、新設腫瘍内科としてそのなかに入り込んでいくには、まだパワー不足です。5年計画でやっていきたいと思っています。先ほど石岡先生が話したように、東北大学時代に大学院生だったころは最高で40件近い治験が動いていて、一生懸命データ整理をさせられていました。その後、GCPの導入により10年単位でどんどん治験依頼がなくなって、一時はゼロになりました。ようやくこの間から大腸がんの bevacizumab の治験に参加できました。その間に東北大学の腫瘍内科は、治験室から距離が離れた状況に甘んじていました。

石岡: そうでしたね。今もその点はちょっと苦労しています。われわれは歴史的に臨床試験や治験について知識と経験があったのに、なかなか食い込めない状況が続いてしまいました。

西條: 佐々木先生は治験センターには関与されているのですか。

佐々木: センター長は脳外科の西川教授です。センター長が審査の司会をしますので、私がセンター長になるわけにはいきません。われわれのところは圧倒的に治験が多いので…。ただし、深く関与はしています。新しい病院ができるに当たって、私が提案して「治験管理室」ではなく「臨床研究支援部」とネーミングしました。臨床研究支援部では、治験だけでなく、CRCの余裕があったら医師サイドの研究にもCRCを派遣するというのを大原則にしています。さらに、臨床試験支援部ではCRCの人事権は看護部・薬剤部から完全に切り離してセンター長が握っています。ですから一般の看護師や薬剤師とは無関係に外からよい人材を探れるというシステムになっています。

もう一点は、私立大学だということから、理事長が治験自体をかなりプロモートしています。それが業績の評価にもかかわってきているということと、今40床の通院治療施設を持っていますが、その隣に臨床試験支援部を置いて、その反対側にそのラボを作りました。そこで検体のプレパレーションやがん組織のストックとか、そこまで全部できるように設計の最初からデザインしたので、そういう点ではインフラはかなり進んでいると思います。

* * *

石岡: では、最後に教育の問題に移ります。腫瘍内科の教育について、卒前教育でも卒後教育でもよいので、ご自分がどういうふうやっていきたいか、どこに問題があるかなどの視点からお話いただきたいと思います。

柳原: 卒前教育に関しては、抗がん剤の治療に関して卒

前に色々説明してもしょうがないので、がんを診ない科に進む学生たちにも、がんという病気はどんなものなのかということ、緩和医療まで含めてがん患者さんを診るという視点から教えています。卒後教育は担当していません。しかし、医療事故のないように、学生の間から必ず添付文書を読んでから治療するということを徹底して教えています。さらに、oncologyの教本を作り学生に配っています。

矢野: 卒後教育に関しては、選択科目のなかの一つとして腫瘍内科を選んでもらえるように特色をだしていきたいと思っています。具体的には分子標的薬を使った個別化医療に関するようなことを考えています。今、がんプロがスタートし、そこでレクチャーする機会も多くなりました。そこで、医師だけでなく、いろいろな職種に対してしっかりとした講義もやっていきたいと思っています。

白尾: 私の場合、大分に来てから、まだ5か月ぐらいしか経っていません。最初に授業をした時みんな寝ていましたから(笑)、どうやって興味を引きつけたらよいのかを考えています。卒後の人に関してはがんプロが走っているので、そちらを利用してということになります。がんプロに関連して研修生が十人ぐらい入ってきたので、実習をとおして自分自身も教え方を勉強していかないといけないと思っています。皆さんの意見を聞いて、教えていただきたいと思っています。

吉岡: 山形大学の場合は、4年次に2週間、腫瘍特論の講義が確保されているので、次年度からはスムーズにその時間を使えます。学生と会う場面が多くないと、なかなか腫瘍内科に入ってくれないので今後は学生をリクルートする意味でも、特論ではなく系統講義のなかに入り込まないと。それから東北地方のなかでもさらに地方の山形では、研修医が地元に残ってくれないという非常に大きな問題があります。山形では初期研修医として大学に残ってくれないと、永遠に大学には戻ってきてくれないという事情があるので、なるべく臨床腫瘍学の early exposure が大切だと思っています。卒後に関しては、大学に戻ってがんプロで教育ができると考えています。

西條: 卒前教育ではいろいろな臓器別講義がありますから、それぞれのがんに関するベーシックな話はそこで話すとして、臨床腫瘍学講義では、なるべく学生には scientific に臨床腫瘍学のおもしろさ、たとえば今は分子標的薬が研究と密接に結び付いているので、そういう話をして魅力を語りたと思っています。とにかく講義や実習をとおして学生と接して、リクルートメントを最大の目標にしてやっていきたいと思っています。

佐々木: 必ずしも腫瘍内科医でなくてもよいと思います

が、このコミュニティの仲間をとにかく増すことが非常に重要なポイントで、日本人にとって最も重要な病気、がんに対して正面から向き合うような人材を育てたいと思っています。たとえば私は新潟大学で講義をしていますが、分子標的薬の話をするとか、がん診療が全体で今こういうふうダイナミックに動いているのだというと、学生は皆すごく興味を持ってきます。そのなかで一人でも二人でも次の世代のがん診療を担う人がでてくれるような魅力ある講義をすることがわれわれの使命ではないかと思っています。

石岡:最後にまとめさせていただきます。今、腫瘍内科は新しい診療科あるいは講座として、ようやく大学のなかで、あるいは医学界でも少しずつ認められている状況にあると思います。今、診療だけではなく研究、教育を含めたすべての面において、腫瘍内科がどういう方向に

あって、どれだけ役に立つかということは仲間の間でも非常に注目されていると思います。そういう状況であっても、各大学の様々な事情によって、自分が描いている理想がなかなか達成できないというのは、私も他の先生方も同じだと思います。今日のご出席になれなかった何人かの腫瘍内科の先生も含めたネットワークを作って、これからも今回のような議論を定期的に行う場ができたらよいと感じました。

本日は大変お忙しいところ、ありがとうございました。

この座談会は2008年2月8日、仙台に於いて主催:東北がんプロフェッショナル養成プラン、共催:橋渡し研究支援推進プログラム、後援:NPO 東北臨床腫瘍研究会によって開催された。

特集

国外大規模臨床試験の意義と国内がん診療へのインパクト

国外大規模臨床試験 (REAL-2 試験)の結果とわが国の胃がん診療にもたらす影響*

森永亮太郎**
白尾國昭**

Key Words: gastric and esophageal cancers, REAL-2 study, chemotherapy, oxaliplatin, capecitabine

はじめに

ここ数年の消化器がん領域における化学療法
の進歩にはめざましいものがあり、切除不能進行
胃がんに対する化学療法に関しても、わが国
から3つの第III相試験の結果が2007年ASCO
(American Society of Clinical Oncology)および
2008年のASCO-GI (Gastrointestinal Cancers
Symposium)において報告された。しかしながら、
以前行われたJCOG (Japan Clinical Oncology
Group) 9205試験の結果をもとに¹⁾、5-fluorouracil
(5-FU)単剤療法を切除不能進行胃がんに対する
標準治療の1つとして位置づけてきたわが国と
5-FUを軸とした多剤併用化学療法を標準治療と
認識してきた海外諸国との間で、胃がん化学療法
の考え方において隔たりが存在していたことも
事実である。本稿では、英国において進行胃
食道がんを対象に行われた大規模第III相試験
(REAL-2試験)の結果を概説するとともに、わが
国における切除不能進行胃がんに対する化学療法
の現状について述べる。

胃がん化学療法の各国における状況

これまで、国内外含めて切除不能進行・再発
胃がんに対する化学療法においてさまざまな臨
床試験の結果が報告されているが、そのほとん
どが5-FUを中心とした治療法に関する検討であ
る。海外においては、1980年にFAM(5-FU+アド
リアマイシン+マイトマイシン-C)の有効性が報
告されて以来²⁾、標準治療として多用されてきた。
その後1990年代に入り、欧州においてはEORTC
(European Organisation for Research and Treat-
ment of Cancer)から、FAMTX(5-FU+アドリア
マイシン+メトトレキサート)がFAMと比較し、
生存期間の有意な延長が得られることが報告さ
れた〔生存期間中央値(median survival time;
MST): FAMTX(10.5か月) vs. FAM(7.2か月)]³⁾。
このため、FAMTXは欧米における標準治療の1
つと位置づけられてきたが、1999年にFAMTXと
ECF(エビルピシン+シスプラチン+5-FU)の比
較試験の結果が報告され、奏効率(ECF: 46% vs.
FAMTX: 21%)および生存期間(MST: ECF(8.7
か月) vs. FAMTX(6.1か月))において有意にECF
が良好であることが示された⁴⁾。この結果を受け、
欧州やカナダにおいては、切除不能・再発胃がん
に対する標準治療に準ずる治療法としてECF
が広く用いられてきた。一方、米国や韓国など
ではFP(5-FU+シスプラチン)が胃がん化学療法

* Impact of REAL-2 study on the treatment for advanced gastric cancer in Japan.

** Ryotaro MORINAGA, M.D. & Kuniaki SHIRAO, M.D., Ph.D.: 大分大学医学部臨床腫瘍医学講座(☎879-5593 由布市挾間町医大ヶ丘1-1); Department of Medical Oncology, Oita University Faculty of Medicine, Yufu 879-5593, JAPAN