

進行癌の治療

Treatment of Advanced Cancer

第548回新潟医学会

日時 平成11年4月17日(土)午後2時～4時
会場 新潟大学医学部 有壬記念館

司会 日戸 平太(県医師会)

演者 張 高明(がんセンター新潟病院内科部長), 小越和栄(がんセンター新潟病院副部長), 丸山正則(県立中央病院救命救急部長), 坂田安之輔(県立吉田病院院長)

発言者 今井(がんセンター新潟病院), 小山 眞(桑名病院), 市井吉三郎(新潟市民病院大山台診療所)

司会 本日は進行癌をテーマといたしまして、シンポジウムを開くことになりました。1960年代 Bleomycin という制癌剤が出来まして、皮膚の扁平上皮癌に、初めて、その有効性が証明されました。副作用は、肺線維症でした。30年の歳月が経ちまして、抗癌剤にも進歩があ

り、また、使用法も改良されております。2010年頃には、現在平均50%の5年生存率は、70%を越えるだろうとのことであります。しかし難治性、進行性癌のあることも確かです。本日のテーマは終末期ケアの問題にも及ぶと存じますが、宜しく申し上げます。

1) 化学療法

新潟県立がんセンター病院内科 張 高明

Chemotherapy

Takaaki CHOU

*Department of Internal Medicine
Niigata Cancer Center Hospital*

Chemotherapy has been playing a major role in the treatment of various cancers especially in advanced stage. Chemotherapy is the only way to get complete disappearance

Reprint requests to: Takaaki CHOU
Department of Internal Medicine Niigata
Cancer Center Hospital
2-15-3 Kawagishi-chou, Niigata-shi,
Niigata, 951-8566 Japan.

別刷請求先: 〒951-8566 新潟市川岸町2-15-3
新潟県立がんセンター新潟病院内科 張 高明

of tumor cells (total cell kill) in hematological malignancies, such as acute leukemia and lymphoma. Several therapeutic strategies including highdose chemotherapy with stem cell transplantation has been performed and resulted in the cure of the diseases, even in case of advanced, refractory phase. These results demonstrated that complete remission or response is essential for the ultimate cure of the disease, since there is no cure in case of partial response or stable disease. Unfortunately, present chemotherapeutic approaches are not effective enough to get CR in various solid tumors. The main reason for this tragedy is that the chemotherapeutic agents used in current treatment protocol do not possess enough anti-tumor activity to eradicate vast majority of the tumor cells. Palliative chemotherapy should also be considered in case of advanced cancer with minimal chemo-sensitivity. Because of this, development of new cytotoxic anticancer agents is essential. Other than this, different therapeutic approaches, such as clinical application of apoptosis inducing agents, angiogenesis inhibitor, and adhesion molecule blocker, which may inhibit distant metastases.

Key words: Advanced cancer, Chemotherapy, Combination modality treatment, New therapeutic approach
 進行癌, 化学療法, 集学的治療, 新規治療戦略

はじめに

悪性腫瘍の治療においては癌の種類やその臨床病期によって手術療法, 化学療法, 放射線治療, 免疫療法, ホルモン療法などが単独あるいは併用されて実施される(集学的治療)。臨床病期が進んだ状態, すなわち進行癌においては全身に播種した癌細胞が標的となるため, その治療の主体は化学療法である。抗癌剤による治療の歴史は古く, また種々の悪性腫瘍に対して色々な化学療法が実施されてきたが, その利点, あるいは欠点, 限界も次第に明らかにされてきている。今回, 進行癌における化学療法の現況について概説する。

化学療法の目的

悪性腫瘍患者において化学療法を実施する場合, 大きく分けて2つの目的がある。ひとつは主に固形腫瘍において手術療法後に微少残存病変をターゲットとして再発予防目的に実施する補助療法と, 今回のテーマである, 進行癌のように実際に存在する原発巣, 転移巣を相手とする化学療法である。この場合, 治療効果判定は腫瘍縮小率で判定する近接効果と治療による生命予後の判定の長期効果によってなされてきたが, 最近では治療を受けた患者の quality of life (QOL) の評価も重要な基準となっている。この点に関しては, 従来, 化学療法といえ

ばほとんどが盲目的に腫瘍縮小効果, あわよくば治癒を目的として実施されてきたが (curative chemotherapy), 現実的には化学療法で治癒まで到達する進行癌は極めて限られていることが明確になってくるに依り, 一時的な腫瘍縮小ではなく, 腫瘍による苦痛除去を主たる目的とした化学療法 (palliative chemotherapy) という治療概念が導入されてきたためである。進行癌, 特に化学療法の有効性が確立されていない腫瘍においては, いたずらに大量の抗癌剤を使用して患者の QOL を低下させるだけにならないように, 十分注意する必要がある。

進行癌に対する化学療法の効果

表1に現在の進行癌における化学療法の効果についてまとめた。腫瘍縮小率, 長期生存率によって A-D ランクに分類されるが, A ランクは有効率80%以上, CR 率40%以上の近接効果が得られる腫瘍であり, 急性白血病, 悪性リンパ腫, 精巣癌, 絨毛癌などがあげられる。これらの腫瘍では高い有効率を反映して長期生存率(治癒率)も30%以上が得られている。B ランクには頭頸部癌, 小細胞肺癌, 乳癌, 卵巣癌, 子宮頸癌, 膀胱癌などが含まれるが, これらの腫瘍では A ランクよりは劣るものの, 有効率50%以上, CR 率30%前後の近接効果が得られており, 長期生存も約1割の症例で得られる。C

表1 成人悪性腫瘍における標準的化学療法の効果別
ランク

ランク	A	B	C	D
有効率	80%以上	40-80%	20-40%	20%以下
CR 率	40%以上	10-40%	まれ	0
長期生存率	30%以上	10-20%	まれ	0
癌種	急性白血病 リンパ腫 睾丸腫瘍 絨毛癌	頭頸部癌 小細胞肺癌 乳癌 卵巣癌 子宮頸癌 膀胱癌	食道癌 胃癌 大腸癌 肝癌 非小細胞肺癌	胆道癌 腎癌 膵癌

ランクとなると CR への導入はまず不可能な癌腫となり、化学療法によって得られる有効率も PR どまりで 30%程度となる。従って、長期生存は非常にまれとなり、このランクからは化学療法による治癒は不可能となる。さらに D ランクでは、たとえ化学療法を実施しても満足な腫瘍縮小効果も得られない癌腫であり、膵臓癌、胆道癌、腎癌などがこのグループに含まれる。D ランクの腫瘍においては、従来の治癒指向の化学療法の有効性という点では全く適応無しといわざるを得ないが、最近、膵臓癌に対して Cytosine-arabioside 誘導体である, Gemcitabine が米国の FDA から適応承認を受けている。FDA の承認基準は非常に厳しく、腫瘍縮小率、生存期間の延長などに関する大規模な臨床試験の結果が必要とされるが、Gemicytabine の場合、適応承認の決め手となったのは、この薬剤使用による患者の疼痛緩和効果である。すなわち、腫瘍による症状の緩和という、palliative chemotherapy の理念が導入されており、今後の新規抗癌剤についても同様の検討がなされていくようになると考えられる。

化学療法の種類と特徴

前述のように、各癌腫に対して、ある程度の標準的化学療法は存在するが、治療効果向上、患者 QOL 向上を目的として様々な化学療法が開発・検討されている。そのなかで、投与量別に化学療法を整理してみたい。まず、少量療法であるが、この治療法については前述のように、CR への導入は不可能であり、あくまでも palliative chemotherapy として位置づけるべきである。大量療法は dose-intensity, すなわち短期間のうちに

表2 新潟県立がんセンターにおける造血幹細胞移植併用
超大量化学療法対象疾患

血液悪性腫瘍（急性白血病, リンパ腫, 骨髄腫）
小細胞肺癌（限局型）
乳癌
卵巣癌
泌尿器癌（精巣癌, 胚細胞癌など）

できるだけ大量の抗癌剤を投与することにより、腫瘍細胞の効果的な撲滅を計る理念による治療であるが、G-CSF の臨床導入によって各癌腫で盛んに試みられている。治療期間の短縮も可能であり、QOL 向上も期待できるが、現在のところ、dose-intensified therapy が通常化学療法に比較して勝っているという成績はなく、現時点ではその有効性は確立していない。今後、各癌腫における key drug の dose-intensity を高めた臨床試験が必須であろう。化学療法の究極は造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法である。造血幹細胞移植によって化学療法実施時の最大の投与規定毒性である骨髄抑制を回避し、通常量の数倍から数十倍の抗癌剤を使用することによって血中薬剤濃度を高め、その結果として通常量では達成しえない腫瘍細胞の撲滅、さらに耐性細胞の撲滅という、total cell kill の理念による治療法である。進行癌のなかでは、この超大量療法の臨床的意義が確立しているのは前述の A ランクのうち、白血病と悪性リンパ腫である。超大量療法の実施時期については、通常化学療法によって完全寛解に導入後、強化療法として実施した場合に最も有効であると考えられるが、白血病、リンパ腫においては通常化学療法に不応性、あるいは再発・難治性となった状態でも救援療法として超大量療法を実施し、完全寛解に導入可能な症例が10-20%程度存在するため、この治療を常に念頭において治療計画を立てるべきである。その他の癌腫においては超大量療法の臨床的意義については現在、通常化学療法との比較臨床試験の段階であり、その実施に当たっては十分な知識と経験のある施設で実施されるべきであり、一般臨床として安易に施行してはならない。表2に当院における造血幹細胞移植併用大量化学療法の対象疾患をまとめた。化学療法に感受性の高い腫瘍を対象として臨床各科と密接な連携をとりながら集学的治療の一環として実施している。また、大規模な多施設共同臨床試験に参加して実施しており、近い将来、各癌腫におけるこの治療の臨床的意義が明確にされる予定である。

今後の展望

進行癌に対する化学療法は新規抗癌剤の開発・臨床応用、補助療法の進歩、各種免疫・内分泌療法の進歩によって安全に、かつ高い治療効果が得られるようになってきている。さらに、ある種の進行癌においては造血幹細胞移植大量化学療法などによって治癒がもたらされる希望がでてきた。しかしながら、発症症例数が非常に多い肺癌、消化器癌などについては依然として化学療法では治癒不可能である。この事態を打開するためには、さらに新たな抗癌剤の開発、従来の薬剤とは作用機序が異なる抗腫瘍剤の開発 (apoptosis 誘導物質、腫瘍血管

新生阻害薬、接着因子ブロックによる転移阻害物質など) が切望される。また、治癒まで持ち込めない進行癌に対しては QOL 重視の palliative chemotherapy のさらなる検討が必要であると考えられる。

司会 張先生ありがとうございました。最近の進歩のところを大変よくまとめていただきました。50~60%の癌がまだアタックできないという状態ですので、そう言う患者さんと一緒に生きていかないといけないと言うことで、その後の話も我々医師にとって大変大事なことであります。それらの話題をはじめに小越先生にお願いしたいと思います。

2) がん患者のターミナル・ケア

県立がんセンター新潟病院 小越和栄

Terminal Care in Cancer Patients

Kazuei OGOSHI

Niigata Cancer Center Hospital

In this paper, the concept of terminal-care, history (relation to informed-consent), practice of terminal-care (pain control, team care etc) and the place of terminal-care are discussed.

The concept of terminal had arisen naturally along with informed-consent and medical ethics. therefore, the basis of terminal-care will be the establishment of dignity in human being.

Key words: terminal care, informed consent, pain control, hospice care, palliative care

ターミナル・ケア, 終末期医療, インフォームド・コンセント, 緩和ケア, 疼痛対策, ホスピス

はじめに

がん患者のターミナル・ケアとは、末期医療または終

末期医療とも呼ばれている。それは、末期の状態にあり、回復の望みのないがんの患者に対し、その最後の人生を出来るだけ他人に迷惑をかけず、いかに人間らしく

Reprint requests to: Kazuei OGOSHI
Division of Internal Medicine Niigata
Cancer Center Hospital
2-15-3 Kawagishi-chou, Niigata-shi,
Niigata, 951-8566 Japan.

別刷請求先: 〒951-8566 新潟市川岸町2-15-3
新潟県立がんセンター新潟病院内科 小越和栄