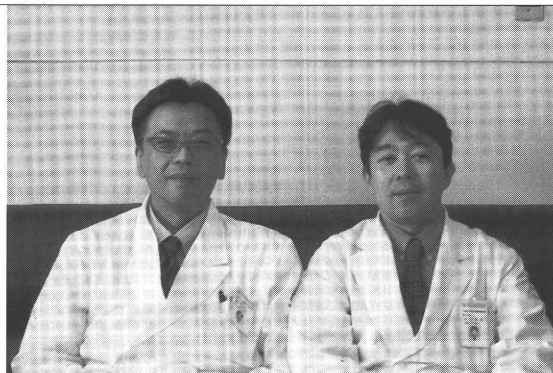


TOPIC 03



がん患者に対して想うこと

三重大学 医学部第二外科

楠 正人 井上 靖浩

楠 正人 ▶▶▶ 私が三重大学第二外科へ教授として着任し、3年目になりました。私が1989年から始めたPharmacokinetic modulating chemotherapy (PMC) を三重県に導入して、3年目にもなるわけです。PMCは大腸癌に対し、5-FUとuracilとのmodulationに着目し、1989年に私が臨床応用に成功した化学療法です。これまでに、切除不能大腸癌において生存率を有意に改善させること、肝転移症例においても経動脈的投与に応用し、生存率を有意に改善させること、通常化学療法に対し抵抗性を示しやすいp53 mutantの症例においても有効性が見られることを報告してきました。さらに、2001年にはcell lineを用いた基礎実験により、大腸癌cell cycleにおいてp53依存性にG1/S arrest、apoptosisに至る経路とp53非依存性にG2/M

arrest、mitotic catastropheに至る経路が存在することを解明し、p53非依存性経路では14-3-3 σ が重要な役割を果たしていることを明らかにしました。これまでcell cycleのG1/Sには5-FUを含む多くの抗癌剤が作用することが報告されていましたが、PMCは5-FUに高低2相の濃度をつけることで、5-FU単独では確認されていなかったG2/Mを含む2経路を制御することを証明し、高い臨床効果を裏付けることができたのです。また、この年PMCの臨床成績、理論的裏付けが評価され、抗癌作用に有効性があるとして、米国でPMCのpatentを取得することができました。

ところで、私がPMCを始めた1989年は、時を同じくしてNational Cancer Institute (NCI) からのRandomized trialが、大腸癌治療に強い

インパクトを与えた年でもあります。すなわち、レバミゾール/5-FUが手術単独群に対して有意に治療効果が高く、それまで手術のみに頼っていた大腸癌治療に新たな流れが始まりました。続く1990年代には大腸癌化学療法の gold standardといわれる5-FU/ロイコボリンに始まり、CPT-11など様々な新薬の登場で、大腸癌化学療法に関する大きなブレイクスルーが起り、治療成績は大いに向上しました。一方、わが国においてはmade in JapanのCPT-11をはじめロイコボリンの使用でさえも1999年になってようやく認められたことが示すように、大腸癌化学療法においては世界から大きく遅れをとってしまっていました。海外ではrandomized controlled trial (RCT)の積み上げにより、着実に大腸癌の治療を進歩させてきたにもかかわらず

ならず、わが国では施設ごと医師ごとで治療が異なり、RCTなどEvidence Based Medicine (EBM)に基づく治療がなかなか進みませんでした。しかし考え方を変えますと、いくつかの施設が示したように自由な発想のもとに化学療法を発展させ得る環境にあったとも考えられます。それこそmade in JapanのSurgical Oncologyとも言える、手術を中心とした集学的療法の発展につながってきていると思います。

私が三重でPMCを開始するにあたり、癌の集学的テーラーメイド治療というべきコンセプトのもとに、1人の助手にその担当を任せました。そこで、三重におけるPMCを中心とした化学療法の現状を教室の井上靖浩助手に述べさせたいと思います。

井上 靖浩 ▶▶ 三重大学第二外科の井上靖浩と申します。私が三重大学第二外科でPMCを担当し、約2年半が経ちました。その間、大腸癌だけでも約130例にリザーバーを留置し、外来、入院を含め、手術と化学療法を行う日々をおくっています。多くの外科医と同様に当初、私自身も、化学療法は内科が専門ではないか、と考えていました。そんな私にとって、PMCの効果はその考えを変えさせるに十分でした。

すなわち、以前まであきらめざるを得なかった切除不能症例においてもPRやCRを得ることができ、明らかに予後を延ばすことができたのです。また、PMCのタイミングによっては手術不能が可能になり、QOLも考慮した新たな外科治療のコンセプトも展開することが可能になりました。これらのことは純粋に医学への探究心、知識欲を駆り立てるだけでなく、効果を体験する患者さんからも医師として得られるものが多くありました。

このように実際の効果を目のあたりにすると、なによりもまず私自身が化学療法についてしっかりと学ばなければなりませんでした。

大腸癌の化学療法は1957年の5-FU誕生に始まり、さまざまなmodulation、および投与方法、経路による効果の違い、それが臨床面ではRCTという形でエビデンスを形成してきました。また近年ではそれを分子生物学が裏付けし、さらには分子生物学から新たなdrug designによる薬剤、レジメンの開発が行われるまでになってきました。私どものPMCもまさにこの流れのなかにあることが理解できたわけです。

一方、化学療法専門外来開設とともに、治療方針をホームページで公開するようになってから、数多くの問い合わせが、他府県の患者さんからも寄せられるようになりました。しかし、これらのほとんどが主治医と良好なコミュニケーションがとれず、second opinionを求めてのものでした。残念なことに、エビデンスとは程遠い

治療を提案された例が多くあり、とくに切除不能といったstage IV大腸癌では、抗がん剤も放射線も効かない、行っても副作用で苦しむことが多いと言われ、藁をつかむ思いで、家族がインターネットで検索し、連絡を取ってこられるのです。Oncology専門施設が現実には少ない上、患者自身がどこを受診したらよいか分からないという問題もあると思われますが、何でも手に入る平和な日本とはいえ、この現実にはいろいろと考えさせられてしまいます。

私どもでは、それまで漫然としていた過去の外来を一新、化学療法専門外来をつくり、スタッフを固定することで、どんな状況の患者さんでもご本人が望まれるのであれば、決してあきらめず、治療を追求するようにしました。またこの方針により、いくつかの上乗せ効果も得られるようになりました。基本的には私自身がし

っかりとしたエビデンスを習得し、現在施行中の臨床試験までグローバルに把握することが大切であることに変わりはありません。しかし、こういった姿勢を患者さんの前でも示

し、その質問に的確に答えることで、患者さん自身に安心感を与えることができます。それにより患者さん自身が自分の予後をよく考え、また自分自身の生活と治療を上手く両立できるようにもなります。

私どもは原則として癌告知を行います。概して都会からホームページを見てこられる方は、よく癌について勉強されています。しかし、その分不安のため、情報の選択に誤りが多いのも事実です。一方、わが三重県ではのどかな田舎が多く、全て先生におまかせします、という患者さんも依然多くみられます。しかし、人間だれでも死にたくないという気持ちは同じです。私どもが、こういった患者さんに対しても、話し方は変えても内容的にはエビデンスを示し、治療法にしてもいくつかの選択肢を提示することで、安心して外来を受診されるようになります。

した。また患者さん同士の会話もあって、自分の投薬内容、白血球数、腫瘍マーカーなどをあえて指導するわけでもなく、把握するようになりました。加えて、常に私たちと患者さんのやりとりに参加していることで、看護師含めパラメディカルの知識および、仕事へのモチベーション向上にもつながっていると思います。副作用に関しても起こりうる症状を情報として与えておくことで、患者本人、看護師とも迅速な対処ができるようになり、より安全性が高まりました。これらのことが、正の相乗効果をあげ、治療効果にも大きくプラスに作用すると考えられます。

話は少しはずれますが、私どもの教室では2001年9月より、厚生労働省中心の国家的事業である日本病院感染サーベイランスシステム（JNIS）に参加することでSurgical site infection（SSI）が23.5%から15.2%へと大幅に改善いたしました。これにはサーベイランスを行うことにより、SSIに対するホーソン効果が現れたことと、感染コントロールチームの的確な介入ができたことによると思われました。新しい治療法を受けていることが分かると、担当医がこの研究に成功するとよいという気持ちが働き、また自分により結果が起こることを期待するのは当然です。すなわち監視されていることにより人々の行動が変化することをホーソン効果と呼ぶそうです。私どもの化学療法においても、感染症対策と同様にこの効果が得られていると思われました。

化学療法の進歩で大腸癌治療成績が大きく改善してきているとはいえ、切除不能例においては、良好な化学療法を用いても平均生存期間20カ月が限界といわれています。私どものPMCにしても現時点、すべての切除不能大腸癌では2年生存39%が現実です。やはりPMC導入後2年が、治療現場の私どもの悩みでもあります。この時点で予後考えた患者自身のテーラーメイドも分化していくわけで、他府県の地元へ戻

TOPIC
03

られる方、最後まで当方で可能性を求めてセカンド、サードラインへと治療を進める方、様々です。また最近では私ども治療側からのテーラーメイド化のみでなく、患者個々の生活、人生観などによる要求も出てきているように思われます。裏を返せば、それだけ延命治療に対する患者さんの思いも変化してくるようになったと言えるかもしれませんが、更なる治療成績改善に一層努力しなければと思っています。

私どもが解決しなければならない問題は、まだまだ山ほどあります。臨床データのフィードバックや研究活動を通じて、癌で苦しむ患者さんに対し少しでも貢献できればと考える今日この頃です。

近況

楠 正人 (三重大学第二外科教授 S55 卒)

井上靖浩 (三重大学第二外科助手 H5 卒)

教授の指導の下、大腸癌化学療法患者を外来で毎週約50人、集学的治療を中心に入院で常時15人程を治療しております。そのほか手術、研究とスタッフともども充実した毎日です。

Anti Free Radical & PG Inducer



薬価基準収載

〔禁忌〕(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔効能・効果〕及び〔用法・用量〕

〔効能・効果〕	〔用法・用量〕
胃潰瘍	通常、成人には1回1錠(レバミピドとして100mg)を1日3回、朝、夕及び就寝前に経口投与する。
下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期	通常、成人には1回1錠(レバミピドとして100mg)を1日3回経口投与する。

〔使用上の注意〕一抜粋—

副作用

調査症例10,047例中54例(0.54%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。このうち65才以上の高齢者3,035例では18例(0.59%)に副作用がみられた。副作用発現率、副作用の種類においても高齢者と非高齢者と差は認められなかった。以下の副作用には別途市販後に報告された自発報告を含む。(承認時～2001年6月までの集計)

重大な副作用

- 1.白血球減少(0.1%未満)、血小板減少(頻度不明*)：白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2.肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明*)：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、AI-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*：自発報告において認められた副作用のため頻度不明。

◇その他の使用上の注意等は、製品添付文書をご参照ください。

胃炎・胃潰瘍治療剤

指定医薬品

ムコスタ錠 100
Mucosta® tablets レバミピド錠



製造発売元
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

資料請求先
大塚製薬株式会社 学術部
〒101-8535 東京都千代田区神田司町2-2
大塚製薬 神田第2ビル

〈'01.09作成〉