

抗がん剤適正使用のガイドライン (案)

消化器がん

— 進行がん (胃がん/大腸がん/膵がん) —

佐々木常雄\*1 前田義治\*1 向山 雄人\*2

[*Jpn J Cancer Chemother* 29(6):1008-1014, June, 2002]

はじめに

手術不能進行・再発消化器がんの化学療法のガイドラインは、胃がん、結腸直腸がん、膵臓がんに区別して記載した。

消化器がんは一般的に抗がん剤に低感受性がんであり、手術不能進行・再発消化器がんは化学療法で治癒を望むことは困難である。特に、膵臓がんは診断時すでに進行期であることが多く、治癒的手術が可能な症例は決して多くはないため、術中放射線照射など集学的治療を行うこともあるが、抗がん剤には最も低感受性のがんの一つである。消化器がんに対する化学療法の有効性は決して満足すべき状況ではない。

ガイドライン

I. 手術不能進行・再発胃がんの化学療法

1. 手術不能進行・再発胃がんの化学療法の役割

[ガイドライン] 進行期胃がん患者 (PS 0~2) に対し抗がん剤による化学療法を実地医療で行うことは生存期間延長に関してメリットがある。

・エビデンスのレベル: I

・勧告のグレード: A

切除不能の進行期胃がんに対して抗がん剤による化学療法の意義を検討した臨床試験は、外国において best supportive care (BSC) を対照に PS 0~2 の患者で行われており<sup>1-3)</sup>、対照の生存期間がいずれも 3~4 か月に対して化学療法群では 9~12 か月であり、すべての報告で有意に生存期間延長が認められている。化学療法のレジメンは methotrexate (MTX)/5-fluorouracil (5-FU)/adriamycin (ADM), MTX/5-FU/epirubicin (EPI), etoposide (ETP)/leucovorin (LV)/5-FU であった。この種の臨床試験は日本では行われていない。しかし、日本における BSC のみの報告では生存期間が 3.9 か月となっている<sup>4)</sup>ため、予後 3~4 か月が切除不能進行期胃がん (PS 0~2) (natural history と考えられる。

2. 手術不能進行・再発胃がん化学療法レジメンと安全性

[ガイドライン 1] 単剤の化学療法では

- ① 5-FU (±LV)
- ② 経口フッ化ピリミジン tegafur (FT), doxifluridine (5'-DFUR), carmofur (HCFU)
- ③ 経口フッ化ピリミジン合剤 UFT, S-1
- ④ irinotecan (CPT-11)

\*2 東京都立豊島病院・緩和ケア科

連絡先: 〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 \*1 東京都立駒込病院・化学療法科  
佐々木常雄

・エビデンスのレベル: II

・勧告のグレード: B

[ガイドライン1] 併用化学療法では

- ① MTX/5-FU
- ② 5-FU/mitomycin C (MMC)/Ara-C (MFC)
- ③ 5-FU/MMC (FM)
- ④ FT/MMC
- ⑤ UFT/MMC
- ⑥ 5'-DFUR/MMC
- ⑦ 5-FU/ADM
- ⑧ 5-FU/ADM/MMC (FAM)
- ⑨ 5-FU/cisplatin (CDDP)
- ⑩ 5-FU/ADM/MTX (FAMTX)
- ⑪ ETP/ADM/CDDP (EAP)

・エビデンスの質: I

・勧告のグレード: B

進行期胃がんに対して行う化学療法レジメンは種々試みられ、その有用性を証明するため多くの比較試験が施行されている。そのうち、エビデンスの質をIと評価した臨床試験(無作為比較試験、第III相試験)で検討された化学療法レジメンと、第II相試験で有効性が証明され、胃がんが保険診療の適応疾患として承認されている HCFU, S-1, および CPT-11 を進行期胃がんに対する化学療法剤として記載した。

エビデンスの質をIと評価した臨床試験で検討された化学療法では奏効率で対照群より有意性を示すものがあるが、生存期間延長が示された化学療法レジメンはFAM療法に対するFAMTX療法<sup>9)</sup>のみであり、これもその後否定されている。一時、欧米ではFAMTX療法を標準的治療とする考え方があったが、日本の検討では骨髄抑制が強いため安全性の観点からADMの使用ができないこと、またその後の報告ではFAMTX, ELF, FPの比較試験でFAMTXは他をしのぐ成績は得られなかった<sup>6)</sup>、現時点において進行期胃がんの化学療法には標準的治療が存在しないと判断する。したがって、前述の化学療法レジメンはどれをも実地医療として施行可能であり、現時点で得られるエビデンスから特定の化学療法を施行すべきかを勧めることはできない。

ここで、日本で行われた大規模臨床試験の結果

を尊重すれば、厚生省がん助成金による臨床試験(JCOG)の結果<sup>7)</sup>は参考になる。その比較試験では、UFT/MMC: 5-FU/CDDP: 5-FU単独の奏効率は9%: 34%: 10%であり、生存期間に有意差は認めないものの5-FU/CDDP (FP療法)の有効性が高いことを示した。ただしこの結論として、今後の胃がんの化学療法比較試験では5-FU単独が対照群として必要であるとの見解を示しており、実地医療においてFP療法の施行を勧めるものではない。しかし、最近の日本胃癌学会のアンケート調査は進行胃がん、PS 0~2の症例に対する第一選択はFP療法(64%)という結果を示しており、2位のMTX/5-FU(15%)を大きく引き離している。ちなみに、第二選択の第1位はMTX/5-FU(43%)であった。FP療法は安全性が高いといわれているが、問題点は5-FUの投与方法が静注、持続点滴、経口投与、あるいは5-FUとCDDPの投与量が少量、中等量と極めて多様な施行方法がとられており、適正使用と安全性の観点からは実地医療として行う時は統一した方法が望まれるものの、現時点ではそれは困難な状況である。日本において大規模な臨床試験でその有用性を示すことが期待される。

なお、胃癌学会における胃癌治療ガイドライン<sup>8)</sup>で、奏効率30%以上を示した主な治療レジメンを示した。このなかで、「FP療法はフッ化ピリミジンを経口とした場合でも、ETP, LV, MMCなどと併用した場合でも優れた奏効率を示したが、投与量、投与期間などは報告により異なり、標準治療として推奨するにはさらなる検討が必要である」としている。

胃がんに対し最近承認されたCPT-11<sup>9)</sup>とS-1<sup>10)</sup>は第II相試験の成績は前者の奏効率が20~25%、後者が50%前後である。しかし、有用性を検証する比較試験が未施行であるため、実地医療での使用は慎重に行う必要があり、特に安全性を保つ意味で投与方法と投与量については当該薬剤の使用指示に従って投与すべきである。

なお、ADMの誘導体として開発されたpirarubicin (THP)とEPIも日本では胃がんも適応疾患として承認されており、ADMの代替として使用可能である。さらにはtaxan系としてdocetax-

el も使用可能となり、使用可能な薬剤の範囲が広がった感がある。

### 3. 手術不能進行・再発胃癌化学療法の期間

[ガイドライン]薬物有害反応が許容範囲内で患者の同意があれば、増悪が認められない間は同じ化学療法を続けることが勧められる。

- ・エビデンスのレベル: なし
- ・勧告のグレード: E

進行期胃癌の化学療法をどこまで継続すべきかのエビデンスはないが、化学療法に低感受性の腫瘍では“stable disease”の意義も論じられており、腫瘍に増悪傾向が認められない間は施行している化学療法を中止する理由はない。したがって、胃癌の実地医療では、stable diseaseが継続する間は同じ化学療法を続けることが無難である。

### 4. 手術不能進行・再発胃癌の second line の化学療法

[ガイドライン]最初に行った化学療法と異なるレジメンでガイドラインで取り上げられたレジメンが second line の化学療法となり得るが、その有効性の証明はない。

- ・エビデンスのレベル: なし
- ・勧告のグレード: E

標準的でない胃癌の化学療法に、未だ first line の化学療法と second line の化学療法の区別はない。一般的に、最初に行った化学療法と異なるレジメンが second line の化学療法となる。その場合、どの程度の効果が期待できるのかエビデンスはない。

## II. 手術不能進行・再発大腸がんの化学療法

### 1. 手術不能進行・再発大腸がんの化学療法の役割

[ガイドライン]進行・再発大腸がんに対し、抗がん剤による化学療法を実地医療で行うことは生存期間延長に関してメリットがある。

- ・エビデンスのレベル: I
- ・勧告のグレード: A

進行・再発大腸がんに対して抗がん剤による化学療法の意義を BSC を対照に検討した臨床試験では対照の生存期間 (MST) が5か月に対し、5-

FU/LV/CDDP のそれは11か月であった<sup>11)</sup>。また、70歳以上の高齢者で、大腸がんを主体とする消化管がん157例を BSC 群と5-FU/LV の化学療法群で無作為比較試験をした最終報告では、抗腫瘍効果も生存期間延長においても化学療法群が有意に優っていた<sup>12)</sup>。さらに、完治不能例を診断直後から化学療法 (MTX/5-FU) を行った群と症状発現後に初めて化学療法を行った群の比較では、1年生存率も MST も前者が良好であったという報告<sup>13)</sup>もある。これらのエビデンスを基に考慮すれば、進行・再発大腸がんに対する併用化学療法は意義あるものと評価できる。なお、患者の PS では、PS 0~1 と PS 2 では前者が奏効率も MST も優っており、化学療法施行の対象患者 PS を重視する必要がある。

### 2. 手術不能進行・再発大腸がんの化学療法レジメンと安全性

[ガイドライン1] 進行・再発大腸がんに対し標準的とみなされる併用化学療法レジメン。

- ① 5-FU/LV
- ② UFT/LV
- ③ MTX/5-FU
- ④ CPT-11/5-FU

- ・エビデンスのレベル: I
- ・勧告のグレード: A

[ガイドライン2] 標準的ではないが、実地医療で行われている化学療法レジメン。

- ① 5-FU (静注, また持続点滴)
  - ② 経口フッ化ピリミジン (FT, 5'-DFUR, HCFU)
  - ③ 経口フッ化ピリミジン (UFT)
  - ④ CPT-11
  - ⑤ 5-FU/CDDP
- ・エビデンスのレベル: II
  - ・勧告のグレード: B

進行・再発大腸がんに対して行う化学療法レジメンは種々試みられ、他の化学療法レジメンと比較試験でその有用性を証明されているものは、5-FU/LV (対5-FU) で10報告ある。その有意性は奏効率で認められているが、生存期間延長では認められず、メタアナリシスでも同じ傾向である (エビデンスのレベル: I)<sup>14)</sup>。しかし、欧米では5-

FU/LVは大腸がんの標準的化学療法と位置付けられており、日本でも保険診療により実地医療でも行える状況となっていることから尊重すべきレジメンである。また、UFT/LVは5-FU/LVに対して抗腫瘍効果は同等であるが、毒性が少ないとされており、日本の本格的な報告はないが、考慮すべき化学療法である。MTX/5-FUもメタアナリシスで5-FU単剤より奏効率もMSTも有意に良好であるとされている(エビデンスのレベル: I)<sup>15)</sup>。CPT-11/5-FU/LVについては、最近の欧米の臨床試験の報告は奏効率、MSTとも5-FU/LVをしのいでおり<sup>16)</sup>、このレジメンが5-FU/LVに代わり欧米での標準的治療の地位を確立したに思われたが、早期死亡例も数多く注意を要する報告がみられる。日本では臨床試験が未施行であるため、その確認がなされるまでは実地医療で行うことは慎重にすべきである。これら進行・再発大腸がんの標準的化学療法とみなされる化学療法(5-FU/LV)には投与方法や投与量が多様であるという問題点があり、実地医療ではその統一が諮られたいが、なかなか困難である。たとえば、5-FUは静注(one push)か持続点滴か、LVは大量投与か、低用量投与かなどである。前者はやや持続点滴が有利という成績<sup>17)</sup>があり、後者はほぼ同じ結果という成績が示されている<sup>18)</sup>ことが参考となる。

前述した化学療法レジメンは標準的な治療とみなされているが、生存への影響にそれほど大きなインパクトを示しておらず、そのため本邦の実地医療では他の化学療法レジメンを行うことがしばしば認められる。5-FU単剤と5-FU/CDDP併用の比較試験では、5-FU/CDDPのほうが奏効率が高い報告もみられるが、多くの報告では奏効率、MSTともに差を認めず、5-FU単剤よりもよい成績は得られていない。そうしたなかで近年、本邦において最も多く行われている化学療法レジメンが5-FU/低用量CDDPである。しかし、このレジメンの真の有用性を示す大規模な臨床試験成績はなく施行方法も多様であり、たとえ一定の有効性が認められても、それらの報告のエビデンスのレベルは低く、勧告のグレードはBとせざるを得ない。その他、経口フッ化ピリミジン、5-FU単剤、

CPT-11単剤も実地医療として行うことは、種々の臨床試験報告で有効性が示されているため問題はないが、エビデンスのレベルから勧告の強さは同じくBと評価する。

大腸がんの化学療法レジメンの安全性はおおむね良好であるが、すべてのレジメンで血液毒性発現の可能性はあり、非血液毒性の口内炎(5-FU)や下痢(CPT-11)には十分注意すべきである。特にPSが良好でない症例での化学療法は慎重になるべきであり、安全性の観察を密にする必要がある。

### 3. 手術不能進行・再発大腸がんの化学療法の期間

[ガイドライン]薬物有害反応が許容範囲内であり、患者の同意があれば、増悪が認められない間は化学療法を続ける。

- ・エビデンスのレベル:なし
- ・勧告のグレード:E

再発・進行大腸がんの化学療法をどれだけ継続するかのエビデンスはないが、腫瘍に増悪が認められない間は施行している化学療法を中止する理由はない。化学療法に低感受性の腫瘍ではstable diseaseが継続する間は一般的に継続する傾向が強い。

### 4. 手術不能進行・再発大腸がんのsecond lineの化学療法

[ガイドライン] CPT-11

- ・エビデンスのレベル: I
- ・勧告のグレード: A

5-FUが耐性となった進行・再発大腸がんに対してCPT-11を投与する臨床試験が行われ、CPT-11がMSTを有意に延長し、QOLも改善するとの報告がある<sup>19)</sup>。ただし、CPT-11は血液毒性や下痢が発症しやすいため実地医療では慎重に利用すべきである。なお、このsecond lineのCPT-11の有用性を示した臨床試験の投与方法は日本のそれと異なるものであり、注意を要する。

## III. 進行・再発膵臓がんの化学療法

### 1. 進行膵臓がんの化学療法の役割

[ガイドライン]進行膵臓がんに対し、抗がん剤による化学療法を実地医療で行うことが生存期間

延長に有利であるかは不明である。

- ・エビデンスのレベル: II
- ・勧告のグレード: B

進行膵臓がんに対して、抗がん剤による化学療法についてその意義を検討した二つの臨床試験の報告が認められる。一つは5-FU/CPA/MTX/VCR併用から5-FU/MMC併用を行った21例と無治療19例を比較した報告であり、この成績では併用化学療法群のMSTが44週であるのに対し対照群のMSTは9週であった<sup>20)</sup>。他の一つは5-FU/ADM/MMC (FAM療法) と無治療の比較で、前者のMST 33週に対し後者のそれは15週であった<sup>21)</sup>。しかし、日本で行われた1/2のFAMと無治療では差は認められていない<sup>22)</sup>。したがって、これらの成績のみから進行膵臓がんに対し抗がん剤による化学療法を実地医療で行うことの意義を明確に述べることはできない。

なお、無治療との比較においてtamoxifenなどホルモン剤を投与した群との比較試験も認められるが、生存期間に差を認めていない。

## 2. 進行膵臓がんの化学療法レジメンと安全性

[ガイドライン1] 進行膵臓がんの第一選択薬剤はGEMである。

- ・エビデンスのレベル: I
- ・勧告のグレード: A

[ガイドライン1] 膵臓がんに対する抗がん剤として5-FUも選択に値する薬剤である。

- ・エビデンスのレベル: II
- ・勧告のグレード: B

進行膵臓がんに対しての臨床試験の化学療法レジメンは種々行われているが、いずれも小規模な比較試験、あるいは第II相試験的なもので、各群44~50例で行われた5-FU単独、5-FU/ADM、5-FU/ADM/MMCの比較試験では、各奏効率が30%:30%:8%であり、生存期間もすべて22週と優れた化学療法の成績は得られていない。したがって、実地医療としてはこれらのレジメンで化学療法を行うことが可能であるが、薬物有害反応の観点からは現時点では5-FU単独投与が「勧告の強さB」として勧められる。

しかし、米国で行われたGEMの臨床試験では5-FU単独と比較し1年生存率、寛解期間 (time

to progression) の他に、症状緩和 (癌性疼痛軽減など) に有意な効果を示し、進行膵臓がんの標準的化学療法の薬剤と位置付けられている<sup>23)</sup>。また、MSTは4.41か月対5.65か月 ( $p=0.022$ ) で、有意差はあるものの大きく生存期間の延長を認めたものではない。このことから、膵臓がんに対しては極めて期待できる化学療法は存在しないのが現状であるため、化学療法を行うことが一定の有用性を示す可能性があるも、実地医療では化学療法の施行は慎重に考慮すべきである。

## おわりに

消化器がんの化学療法のガイドラインを検討するに当たって数多くの海外、国内の文献を見直したが、強いエビデンスとなるものはそのほとんどが海外の文献によるものであった。これは他の種類のがんにおいても同様かもしれない。しかし、胃がんは日本において長年最も多い死亡割合を示してきたことや、まだ標準レジメンを示せない状況にあり、本邦においてきちんとした第III相試験が望まれる。

これに加え消化器がんで強く感じることは、海外と化学療法効果判定基準に差のあることである。海外においては胃原発巣についての評価がほとんど行われてこなかった。しかし今後、世界中で使用されるであろう世界共通の判定基準RECISTにおいても同様で、特に内視鏡による判定は特別なセンターにおいてバリデーション目的のために限るべきであるとしており、ここに大きな問題が残っている。

大腸がんは胃がんに比べ欧米において罹患率が高いこともあり、数多くのエビデンスが示されている。前述したごとく、5-FU単独に比べて5-FU/LVは奏効率が高いもののMSTに差を認めないにもかかわらず標準治療とされている。このことは術後補助化学療法において、手術単独よりも手術プラス5-FU/LV療法が初めて有意差をもってよい成績を示したことにもよると思われる。

胃がん、大腸がんにおいてもPS 3~4の症例に対しては化学療法が有効であることのエビデンスはない。このような症例に対して化学療法を行う場合は薬物有害反応が強くなる可能性があり、十

分なインフォームド・コンセントと検査値から抗がん剤の減量を検討するなど、より注意深い観察が必要である。

## 文 献

- 1) Murad AM, *et al*: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 72: 37-41, 1993.
- 2) Pyrhönen S, *et al*: Randomized comparison of fluorouracil epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 71: 587-591, 1995.
- 3) Glimelius B, *et al*: Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 5: 189-190, 1994.
- 4) 中村 朗・他: 切除不能胃癌に対する best supportive care (BSC) の長期成績. 日癌治療会誌 30: 1488 (示-283), 1995.
- 5) Wils J, *et al*: Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: A step a head in the treatment of advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 9: 827-831, 1991.
- 6) Vanhoefer U, *et al*: Final results of a randomized, phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 18: 2648-2657, 2000.
- 7) Shimada Y, *et al*: Phase III study of UFT+MMC versus 5-FU+CDDP versus 5-FU alone in patients with advanced gastric cancer: JCOG Study 9205. *Proc ASCO* 18: 1043, 1999.
- 8) 日本胃癌学会: 胃癌治療ガイドライン (医師用) 2001年版. 金原出版, 東京, 2001, pp 12-13.
- 9) 坂田 優・他: 進行胃癌に対する CPT-11 (塩酸イリノテカン) の後期第II相試験. 癌と化学療法 21: 1039-1046, 1994.
- 10) Sakata Y, *et al*: Late phase II study of oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 34: 1715-1720, 1998.
- 11) Scheithauer W, *et al*: Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Br Med J* 306: 752-755, 1993.
- 12) Beretta G, *et al*: Should we consider the weekly (w) chemotherapy (CT) with fluorouracil (F)+racemic folinic acid (f) a standard treatment for advanced/metastatic carcinoma of digestive tract (DTC) in elderly patients (pts)? *Proc ASCO* 16: 257 a, 1997.
- 13) Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group: Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 10: 904-911, 1992.
- 14) ACCMP (advanced colorectal cancer meta-analysis project): Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 10: 896-903, 1992.
- 15) Advanced colorectal cancer meta-analysis project: Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 12: 960-969, 1994.
- 16) Douillard JY, *et al*: A randomized phase III trial comparing irinotecan (IRI)+5-FU/folinic acid (FA) to the same schedule of 5-FU/FA in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) as front line chemotherapy (CT). *Proc ASCO* 18: 899, 1999.
- 17) Rougier P: Meta-analysis of all trials comparing intravenous bolus administration to continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer. *Proc ASCO* 16: 267 a, 1997.
- 18) Jager E, *et al*: Weekly high-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicentre trial. Study Group of Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. *J Clin Oncol* 14: 2247-2279, 1996.
- 19) Cunningham D, *et al*: Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352: 1413-1418, 1998.
- 20) Mallinson CN, *et al*: Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomized multicentre trial. *Br*

- Med J* 281:1589-1591, 1980.
- 21) Palmar KR, *et al*: Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 81: 882-885, 1994.
- 22) 高田忠敬・他: 非切除腫瘍, 胆道癌における 1/2 FAM (5-fluorouracil (5-FU) + Adriamycin + Mitomycin C) 療法と緩和療法対照群との無作為比較試験. *癌と化学療法* 23: 707-714, 1996.
- 23) Burris III HA, *et al*: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. A randomized trial. *J Clin Oncol* 15: 2403-2413, 1997.
-