内科学の展望（第15回）消化管疾患の診断と治療 最近の進歩

II. 食道癌と胃癌

5. 癌化学療法（外科治療も含めて）

東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門 涌井 昭

はじめに

食道、胃癌治療の基本はいうまでもなく手術であるが、薬物療法、特にその中心をなしている化学療法は手術成績の向上を目ざした術後補助療法として、あるいは手術不能および再発癌を対象として行なわれている。また、最近では手術適応の拡大を目的として、術前化学療法（neo-adjuvant chemotherapy）が行なわれつつある。これは抗癌薬に対して感受性をもつ癌細胞集団を減少させた後に、残存している抗癌薬抵抗性の癌細胞集団を手術で除去するものである。このように、化学療法の果す役割は食道・胃癌治療においてもますます重要になってきている。

本講演会において演者が与えられたテーマは食道・胃癌の化学療法であるが、今回は主として内科医が対象としている手術不能および再発食道・胃癌に対する化学療法の現況についておべる。

I. 食道癌の化学療法

これまでは食道癌に対しては、進行癌であっても第1選択の治療は放射線療法であり、化学療法は積極的治療法となり得なかったが、最近では術前、術後の補助療法として、また手術不能・再発癌に対しても単独あるいは放射線療法と併用して、化学療法が積極的に行なわれるようになった。

1) 選択抗癌薬

食道癌の95%が扁平上皮癌であることから、本腫瘍に対してはbleomycin (BLM), peplomycin (Peplo), mitomycin C (MMC), adriamycin

(ADR), 5-fluorouracil (5-FU), methotrexate (MTX)などが用いられており、さらに最近ではcisplatin (CDDP) やvindesine (VDS) が有効薬物として登場してきた。

これらの抗癌薬の奏効率は演者の集計によればBLM15%(12/81), MMC20%(10/52), ADR18%(6/34), 5-FU17.3%(4/23), CDDP22%(16/73), VDS33.7%(28/83)であった。しかしこれらの抗癌薬の単独投与における効果の持続期間は短かく、延命に寄与するまでにはいたっていない。

2) 多薬併用療法

前述の理由から、食道癌に対する化学療法の効果をさらに高めるため、2薬以上の抗癌薬を併用する多薬併用療法が種々提唱され、その効果が検討されてきた。

表1に、食道癌に対する併用療法のなかから主なものの成績を示したが、奏効率からみてHellersteinら¹⁾が報告した5-FUとCDDP併用の成績が目される。この併用において、5-FUは1000mg/m²/日は治療第1日から5日間連日持続静注し、CDDPは第1日に100mg/m²静注投与するのを1クールとし、3週ごとにくり返すのである。対象は2例が遠隔転移を有し、8例が限局型の進行癌症例であるが、3例は放射線照射の前治療を有している。CR 2例, PR 6例, 80%の奏効率が得られ、奏効期間の中央値は8カ月と報告されている。このように80%の奏効率が得られたことは注目に値するが、この報告における効果を確認する必要がある。

Review on Internal Medicine (1987) Recent Progress in Diagnosis and Treatment of Digestive Diseases.

II. Esophageal cancer and gastric cancer.

5. Chemotherapy of esophageal and gastric cancer.

Akira WAKUI, Department of Clinical Cancer Chemotherapy Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University, Sendai.

表1. 進行食道癌に対する化学療法の効果(併用投与)

薬 物	奏(有)効率%(例数)	奏効期間(週)	報 告 者	(年)
CDDP, BLM	14.8 (9/61)	20~38	Kelsenら	(1978)
	37.5 (3/8)	4~28	佐々木ら	(1982)
	23.5 (4/17)		Bossetら	(1983)
CDDP, 5FU	80.0 (8/10)	32	Hellersteinら	(1983)
CDDP, VDS	27.3 (3/11)	8~42+	赤沢ら	(1984)
MTX, CDDP	76.2(32/42)		Advaniら	(1985)
BLM, ADM	18.8 (3/16)	10~20	Kolaricら	(1980)
MTX, BLM, CDDP	50.0 (5/10)	14~28	Vogelら	(1981)
CDDP, VDS, BLM	52.9(36/68)	28	Kelsenら	(1983)
CDDP, BLM, VP-16	31.3 (5/16)	20~44	Forastiereら	(1983)
CDDP, ADM, 5-FU	33.3 (7/21)	12~88	Gisselbrechtら	(1983)
	41.2 (7/17)	4~156+	涌井	(1987)
CDDP, VCR, BLM, 5-FU	23.1 (6/26)		El-Akkadら	(1983)

あろう。

Kelsenら²⁾が報告しているCDDP・VDS・BLM併用療法(DVB)の薬物投与スケジュールは、CDDPは第1日に120mg/m²を、VDSは第1, 8, 15, 22日にそれぞれ3mg/m²をBLMは第1日に10mg/m²を静注し、さらにBLMは第3~6日の4日間10mg/m²/日を追加持続静注するのを1サイクルとし、4週後に1回反復するのであるが、2サイクル後はCDDPは6週ごと、VDSは2週ごとに投与し、BLMは投与しない。全例の奏効率(PR率)は55%(29/53)であったが、限局型では59%(22/37)、有転移例の奏効率は44%(7/16)であったとしている。奏効例中限局型の7例、有転移例の2例ではX線写真上原発巣あるいは転移巣の消失がみられ、CRと考えられたが、手術あるいは生検所見、または内視鏡所見で残存癌巣がみられたのでPRとなったものである。

演者が施行しているE-FU・CDDP・ADR併用療法では、奏効率は41.2%であったが、17例中CRが2例得られており、うち1例は治療開始3年2ヵ月を経た現在でもCRが持続している。本併用では、5-FUは350mg/m²を治療開始の第1~5日の5日間静注し、CDDPは第1日に70mg/m²を、ADRは第5日に30mg/m²を静注投与するのを1コースとして、3~4週ごとに反復している。本併用をうけた進行食道癌症例の50%生存期間は40週、平均生存期間は56週以上であった。副作用としては、骨髄抑制特に白血球減少が症例の90%に

みられたが、BUNの上昇、creatininの増加、悪心・嘔吐などは軽度であり、いずれも2コース以上施行されている。演者は、現在、この3薬併用を手術不能あるいは再発食道癌に対する第1選択の治療法としているが、本併用が無効な場合あるいは抵抗性となった場合には、BLM・MTX・VDS併用療法を第2選択の治療法としている。

II. 胃癌の化学療法

胃癌に対しても化学療法は主として術後の補助療法、あるいは手術不能および再発癌を対象として行なわれているが、最近では手術適応の拡大を意図した術前療法としての意義が検討されている。

1. 選択抗癌薬

演者の部門において、1977年までの過去15年間に単薬による化学療法が施行された265例の進行胃癌例を対象として、直接効果が検討された種々の抗癌薬のなかで、比較的高い奏効率を示したのはMMC(23%), CQ(30%), 5-FU(18%), tegafur(17%), ADRなどであった。表2はわが国で検討された種々の抗癌薬の奏効率の主なものを示したものである。このなかには、奏効率の算出が固形がん化学療法直接効果判定基準(固形がん基準)が設立される以前になされたもの(表中固形がん基準PR以外のもの)も含まれているので、優劣を一律には論じ得ないが、胃癌に活性を示す抗癌薬としては5-FUをはじめとする弗化ピリミジン薬、MMC、ADRなどをあげることができる。そのほか、ACNU、CQ、aclarubicinなどにもある程度の

表2. 進行胃癌に対する化学療法の効果(単独投与, 本邦例)

薬 物	報 告 者	例数	有効例	有効率(%)	効果判定法
5-FU(静注)	古江ら(集計)	181	24	13.3	腫瘍25%以上縮小
5-FU(経口)	古江ら(集計)	115	32	27.8	腫瘍25%以上縮小
5-FU(ドライシロップ)	栗原ら(集計)	150	28(9)	18.7(6.0)	K-C, I-A(I-B)以上
5-FU(錠)	栗原ら(進計)	139	28(2)	20.1(1.4)	K-C, I-A(I-B)以上
FT-207(静注)	古江ら(集計)	75	12	16.0	腫瘍25%以上縮小
FT-207(経口)	古江ら(集計)	163	33	20.2	腫瘍25%以上縮小
FT-207 (カプセル)	栗原ら(集計)	107	18(7)	16.8(6.5)	K-C, I-A(I-B)以上
FT-207 E (顆粒)	栗原ら(集計)	113	27(6)	23.9(5.3)	K-C, I-A(I-B)以上
FT-207(坐剤)	栗原ら(集計)	119	31(9)	26.1(7.6)	K-C, I-A(I-B)以上
SF-SP	田口ら	34	9	26.5	固形がん基準PR以上
SF-SP	佐藤ら	65	14	21.5	固形がん基準PR以上
UFT	涌井ら	29	5	17.2	固形がん基準PR以上
UFT	中野ら	21	4	19.0	固形がん基準PR以上
UFT	村上ら	14	6	42.9	固形がん基準PR以上
UFT	渡辺ら	36	10	27.8	固形がん基準PR以上
HCFU(錠)	小山ら	80	16	20.0	固形がん基準PR以上
HCFU(細粒)	小山ら	28	5	17.9	固形がん基準PR以上
5-DFUR	仁井谷ら	140	20	14.3	固形がん基準PR以上
MMC	古江ら(集計)	398	90	22.6	腫瘍25%以上縮小
ADR	横山ら(集計)	48	7	15.0	K-C, I-A以上
ADR	小川 (集計)	62	9	14.5	K-C, I-A以上
NCS	古江ら(集計)	65	5	7.7	腫瘍25%以上縮小
NCS	姉齒ら	141	12(1)	8.5(0.7)	K-C, I-A(I-B)以上
ACR	岡(集計)	44	3(0)	6.8(0)	K-C, I-A(I-B)以上
ACR	菊地	43	5(0)	11.6(0)	K-C, I-A(I-B)以上
ACR	石引ら	39	5(0)	12.8(0)	K-C, I-A(I-B)以上
CQ	古江ら(集計)	67	18	26.9	腫瘍25%以上縮小
CQ(静注)	高橋ら	43	9(4)	20.9(9.3)	東京化療基準やや有効(有効)
ACNU	横山(集計)	37	4(2)	10.8(5.4)	K-C, I-A(I-B)以上
ACNU	斉藤(集計)	99	8(2)	8.1(2.0)	K-C, I-A(I-B)以上

NCS: neocarzinostatin, ACR: aclarubicin, K-C: Karnofsky's categories

活性がみられている。

米国において、MMCは初期にはわが国と同様に連日投与のスケジュールで検討され18%の奏効率が得られたが、重篤かつ蓄積性の骨髄毒性がみられたことから、それ程多用されなかった。その後、本薬についてnitrosoureasに準じた6～8週ごとに反復する間歇投与の成績が検討され、30%の奏効率が得られたとともに骨髄毒性の管理も可能となったので、胃癌に対する多薬併用療法におけるすぐれた構成抗癌薬の一薬となった³⁾。ADRの奏効率は22～36%であり、5-FUのloading course scheduleによる奏効率は21%と報告されている³⁾。CDDPの胃癌に対する有効性が示唆されてから、米国において胃癌を対象とした第2相試

験が行なわれ、19～36%の奏効率が得られている⁴⁾。これらの成績は5-FU, MMCおよびADRの成績に匹敵するものであるが、本薬の利点として、さらに、5-FU, ADRなどとの間に交差耐性を示さないことがあげられている⁴⁾。

2) 多薬併用療法

食道癌における同様胃癌に対しても、化学療法効果の増強を目ざして抗癌薬の併用効果が種々検討されてきた。わが国では主なものとして表3に示したような併用投与の成績が報告されているが、これらも評価法に差があるので、一律に論ずることはできない。いずれにしても、現在胃癌に対する多薬併用の構成薬としては5-FUおよびその誘導体が主体となり、これにMMC、殊に最近で

表3. 進行胃癌に対する化学療法の効果 (併用投与, 本邦例)

薬 物	奏(有)効率%(例数)	報告者 (年)
5-FU, CHRM	32.1 (9/28)*	齊藤ら (1978)
5-FU, MMC	21.9 (16/73)*	古江ら (1980)
	20.8 (5/24)	山本ら (1979)
FT(経口), MMC	30.0 (13/43)*	坂野 (1979)
HCFU, MMC	25.7 (9/35)	涌井ら (1984)
5-FU, ACR	25.0 (8/32)	菊地ら (1982)
5-FU, CHRM, Ps	39.5 (17/43)*	齊藤ら (1977)
MMC, 5-FU, AraC (MFC)	35.8(211/580)*	涌井ら (1977)
	11.5 (3/26)	青山ら (1981)
MMC, 5-FU, ACNU (MFU)	40.0 (8/20)	齊藤 (1982)
5-FU, ADM, MMC (FAM)	26.1 (6/23)	篠井ら (1979)
(AFM with IHC)	41.4 (12/29)	涌井ら (1987)
MMC, 5-FU, AraC, CHRM (MFCT)	24.0 (6/25)	齊藤 (1982)
MMC, 5-FU, CHRM, SP-G, Ps, (Azetepa) (5, 6薬併用)	31.6 (12/38)*	齊藤ら (1978)

*: 固形がん基準以外, Ps; Prednisolone, IHC; Induced hypertension chemotherapy, SP-G; Benzylidenate glucosides of Podophyllum emodi

はADRも併用される傾向にある。

5-FUとMMCの併用はわが国で多用されている2薬併用であるが、奏効率は20%代でその期間は約3～5ヵ月との報告が多い。この併用にcytosine arabinosideを加えたMFC療法もわが国で多用された併用療法の一つであるが、固形がん基準が設定される以前の効果判定法による進行胃癌に対する奏効率は、演者の集計によれば35.8%(211/580)であった。しかし欧米での奏効率は17%(3/18)³⁾で、また青山ら⁵⁾の固形がん基準による奏効率も11.5%(3/26)となっている。

ADRを含む3薬併用の中では、MacDonald, Schein一派に³⁾によるFAM療法が注目された。この療法は、5-FU600mg/m²を第1, 8, 29, 36日に、ADR30mg/m²を第1, 29日に、MMC 10mg/m²を第1日に投与し、8週ごとに反復するものであるが、MacDonaldらによる奏効率は42%(26/62)で、奏効例の生存期間の中央値は全症例の6ヵ月に対し13ヵ月であった。外国における追試成績もほぼ同率であったが、わが国における篠井ら⁶⁾、青山ら⁵⁾による奏効率はそれぞれ26.1%, 21.1%で、毒性がつよく期待された程の成績は得られていない。MMCにかえてCDDPを5-FU, ADRと併用したFAP療法の奏効率は29%(10/35)であるが、ACNUを5-FU, MMCあるいは5-FU, ADRと併用

したMFUおよびAFU療法の奏効率はいずれも40%と報告されている⁴⁾。

以上が進行胃癌に対する多薬併用療法の現況であるが、いずれも弗化ピリミジン薬が組み込まれているので、その効果をさらに高めることができれば胃癌に対する化学療法効果がより向上するであろうとの考えから、5-FUにMTXを併用する治療法が開発され、その臨床効果が検討されている。この併用の理論的背景はbiochemical modulationに基づいているものであるが、演者らは、本併用の効果を基礎的検討結果から次のように考えている。すなわち、本併用においては、MTXの前投与により癌細胞内PRPPプールが増大する結果、5-FUのりん酸化が促進され、一方では5-FUのRNAへの取り込みが亢進してRNA代謝障害を増強し、他方、FdUMPの生成も増加してthymidylate synthetase阻害を強め、DNA合成抑制が増強することによって発現するものである。わが国においても、進行胃・大腸癌を対象として本併用の効果が多施設共同研究で検討された。MTX100mg/m²投与1～7時間後に5-FU600mg/m²を投与し、MTX投与24時間後からleucovorin15mgを6時間ごとに6回投与するスケジュールを週1回反復することによって、胃癌に対し44%(16/36)の奏効率が得られている⁷⁾。

現在、無作為化比較試験が行なわれているので、これらの成績が客観的に確認されるであろう。

3. 昇圧化学療法

腫瘍組織はangiotensin II (A II) による昇圧で、血流量が選択的に増加するという微小循環的特性を有する。A II昇圧による腫瘍組織における血流量の増加は、血流速度の増加、腫瘍組織に占める血管面積比および腫瘍血管内外の圧差の増大をもたらし、血管内から血管外への物質の移行を促進するので、抗癌薬は選択的に腫瘍組織に到達し効果の増強が期待される。演者らはこの知見に基づいて、A IIによる昇圧を併用した化学療法（昇圧化学療法）の臨床応用を展開してきた⁴⁾。これまでADR・5-FU・MMC併用を用いて本療法を施行した胃癌例における適格完全例29例の奏効率は41.4%で、CRが3例得られている。この成績は、共同研究による無作為化比較試験におけるAFM療法による昇圧群の奏効率42.3%（非昇圧群10.5%）と同率であった。このような成績から、演者らは本療法を癌の化学療法において癌腫を問わず広く利用できるターゲティング療法と考えている。

おわりに

以上、進行食道・胃癌に対する化学療法の現況についてのべた。これら癌腫はいずれもこの10年間で化学療法の成果が徐々に向上しつつあるものであるが、延命という観点からはまだ満足すべき

ものではない。したがって、今後ともquality of lifeに重点を置いた延命効果を目指した化学療法の開発が急務であり、そのための努力がのぞまれる。

今回、これらの癌腫の外来治療については特に触れなかったが、いずれも弗化ピリミジン薬、特にその経口薬が副作用などの点から用いられていることを付記しておく。

文 献

- 1) Hellerstein S, et al: Diammine-dichloroplatinum and 5-fluorouracil combined chemotherapy of epidermoid esophageal cancer. Proc Assco 2: 127, 1983.
- 2) Kelsen DP, et al: Combination chemotherapy of esophageal carcinoma using cisplatin, vindesine and bleomycin. Cancer 49: 1174, 1982.
- 3) Kisner DL, Macdonald JS: The impact of chemotherapy on the treatment of gastric cancer. Muggia F, et al, ed, Cancer Chemotherapy I, Cancer Treatment and Research 7, Martinus Nijhoff Publishers, Boston 1983, p281.
- 4) 涌井 昭: 進行胃癌の化学療法, 化学療法の領域 2: 675, 1986.
- 5) 青山政史, 他: 末期胃癌におけるFAM療法とMFC療法の比較, 癌と化学療法 8: 757, 1981.
- 6) 篠井 格, 他: 消化器癌に対する5-FU, adriamycin, MMCの併用に関する臨床的検討, 日癌治 14: 380, 1979.
- 7) 太田和雄: MTX・5-FUによるbiochemical modulation, 日癌治 21: 1760, 1986.