

がんの治療

がんとは

- 正常な細胞は、増殖や分裂が制御され、増えすぎないようになっている
- がんは、制御が外れ、制限なく増殖するようになった細胞のこと
- がん細胞は、体の異なる場所に「転移」したり、臓器の境を越えて「浸潤」する
- がんが進行すると、死亡に至る
- 日本人の死因のトップである(昭和56年から)
- 高齢者に多い

がんの病期（ステージ）

- がんの状態を示す指標
- がんの種類によって異なるが、おおまかには、0～IV期
 - ✓ がんがどれくらい大きさか
 - ✓ 周辺のリンパ節に転移しているか
 - ✓ 別の臓器への転移はあるか
 - ✓ IV期に近いほど、がんが広がっている（進行癌）

がんの病期の例（肺がんの場合）

UICC-TNM 分類(第7版, 2009)

T-原発腫瘍

- TX 原発腫瘍の存在が判定できない, あるいは, 喀痰または気管支洗浄液細胞でのみ陽性で画像診断や気管支鏡では観察できない
- T0 原発腫瘍を認めない
- Tis 上皮内癌 (carcinoma *in situ*)
- T1 腫瘍最大径 ≤ 30 mm, 肺が臓側胸膜に覆われている, 葉気管支より中枢への浸潤が気管支鏡上なし(すなわち主気管支に及んでいない)
- T1a 腫瘍最大径 ≤ 20 mm
- T1b 腫瘍最大径 > 20 mm でかつ ≤ 30 mm
- T2 腫瘍最大径 > 30 mm でかつ ≤ 70 mm, または以下のいずれかであるもの
- ・主気管支に及ぶが気管分岐部より ≥ 20 mm 離れている
 - ・臓側胸膜に浸潤
 - ・肺門まで連続する無気肺か閉塞性肺炎があるが一側肺全体には及んでいない
- T2a 腫瘍最大径 > 30 mm でかつ ≤ 50 mm, あるいは ≤ 30 mm で胸膜浸潤あり(PL1, PL2, 葉間の場合はPL3)
- T2b 腫瘍最大径 > 50 mm でかつ ≤ 70 mm
- T3 最大径 > 70 mm の腫瘍; 横隔膜, 胸壁 (superior sulcus tumor を含む), 横隔膜, 横隔神経, 縦隔胸膜, 心嚢のいずれかに直接浸潤; 分岐部より 2 cm 未満の主気管支に及ぶが分岐部には及ばない; 一側肺に及ぶ無気肺や閉塞性肺炎; 同一葉内の不連続な腫瘍結節
- T4 大きさを問わず縦隔, 心, 大血管, 気管, 反回神経, 食道, 椎体, 気管分岐部への浸潤, あるいは同側の異なった肺葉内の腫瘍結節

N-所属リンパ節

- NX 所属リンパ節転移の評価が不可能
- N0 所属リンパ節転移なし
- N1 同側の気管支周囲および/または同側肺門, 肺内リンパ節への転移で原発腫瘍の直接浸潤を含める
- N2 同側縦隔および/または気管分岐部リンパ節への転移
- N3 対側縦隔, 対側肺門, 同側あるいは対側の前斜角筋, 鎖骨上窩リンパ節への転移

M-遠隔転移

- MX 遠隔転移の評価が不可能
- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移がある
- M1a 対側肺内の腫瘍結節, 胸膜結節, 悪性胸水, 悪性心嚢水
- M1b 他臓器への遠隔転移がある

■ Stage 分類 (TNMを指標とし病期を分類する)

潜伏期	TX	N0	M0
0期	Tis	N0	M0
IA期	T1a または T1b	N0	M0
IB期	T2a	N0	M0
IIA期	T1a または T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB期	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA期	T1a または T1b	N2	M0
	T2a または T2b	N2	M0
	T3	N1 または N2	M0
	T4	N0 または N1	M0
IIIB期	Any T	N3	M0
	T4	N2	M0
IV期	Any T	Any N	M1a または M1b

がんの病期の例(大腸がんの場合)

■ UICC-TNM 分類(第6版, 2002)

T-原発腫瘍

- TX 原発腫瘍の評価が不可能
- T0 原発腫瘍を認めない
- Tis 上皮内癌
- T1 粘膜下層に浸潤する
- T2 固有筋層に浸潤する
- T3 漿膜下層または腹膜被覆のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤
- T4 直接他臓器または他組織に浸潤

N-所属リンパ節

- NX 所属リンパ節転移の評価が不可能
- N0 所属リンパ節転移なし
- N1 1~3個の所属リンパ節転移
- N2 4個以上の所属リンパ節転移

M-遠隔転移

- MX 遠隔転移の評価が不可能
- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移あり

■ Stage 分類 (TNMを指標とし病期を分類する)

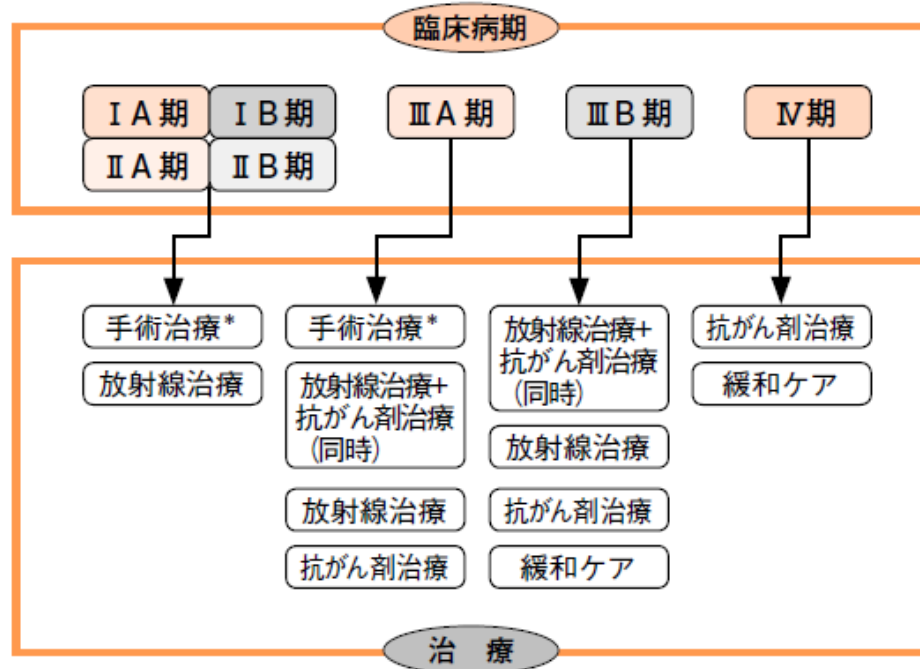
0期	Tis	N0	M0
I期	T1, T2	N0	M0
IIA期	T3	N0	M0
IIB期	T4	N0	M0
IIIA期	T1, T2	N1	M0
IIIB期	T3, T4	N1	M0
IIIC期	any T	N2	M0
IV期	any T	any N	M1

がんの治療

- **局所療法**
 - ✓ 原発巣(がんが最初にできた場所)に、がんがとどまる場合には、局所療法(外科療法、放射線療法等)ができる
 - ✓ 局所療法で、がんを取りきれた場合に治癒することもあるが、再発することもある
 - ✓ 症状を軽減するために行うこともある(例:骨転移部位に放射線をあてることで、痛みをとる)
- **全身療法**
 - ✓ 薬剤等を注射や内服等で使用し、がん細胞の増殖を防ぐ薬物療法
 - ✓ 複数の薬剤を併用することが多い(多剤併用療法)
 - ✓ 反復して行うことが多い
 - ✓ がんそのものへの治療の他に、症状や副作用を軽減するため等の、支持療法や緩和医療もある
- がんの種類、病期、患者の体力、年齢、臓器機能等から判断し、個々の患者と医師が相談して治療を選ぶ

病期と治療の例

(肺がんの例)



* I B期、II A期、II B期、III A期では術後に抗がん剤治療が行われることがあります。

図2：非小細胞がんの臨床病期と治療

参考文献：日本肺癌学会編「肺癌診療ガイドライン 2005年版」(金原出版)

病期と治療の例

(大腸がんの例)

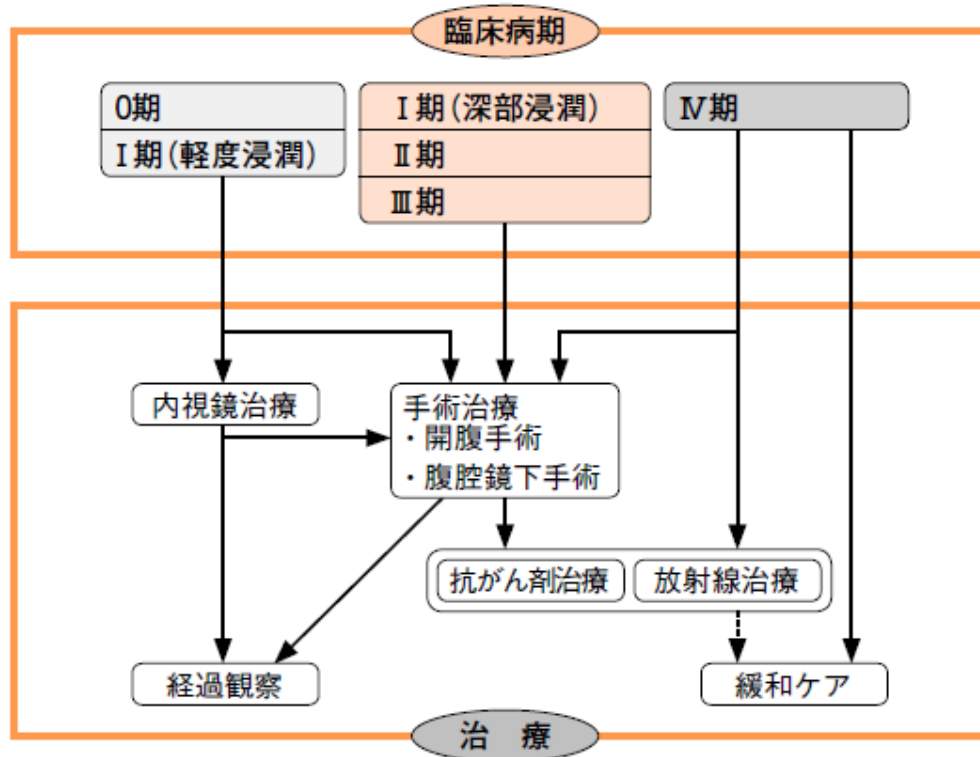


図2：大腸がんの病期と治療法

大腸癌研究会編「大腸癌治療ガイドラインの解説 2006年版」(金原出版)より一部改変

薬物療法

①殺細胞性の薬剤(従来から、がんの薬物療法に用いられてきた薬剤)

- ✓ がんの増殖を抑え、がん細胞を破壊する
- ✓ 代謝拮抗剤、アルキル化剤、抗がん性抗生物質、微小管作用薬、白金製剤、トポイソメラーゼ阻害剤など
- ✓ 正常な細胞も破壊し、脱毛や、吐き気、白血球減少、貧血等が生じる

②分子標的薬剤

- ✓ がん細胞が持つ分子を標的にした薬
- ✓ ①と副作用の特徴が異なる(アレルギーのような症状、心不全、間質性肺炎、皮膚炎等)

③ホルモン療法剤

- ✓ ホルモンを調節して、がんの増殖を抑える
- ✓ 前立腺がんや、一部の乳がんで行うことがある

④免疫療法剤

- ✓ 腎がんや、膀胱がん等で行うことがある

①、又は①と②を「抗がん剤」と呼んでいることが多い

がん診療レジデントマニュアル第5版、新臨床腫瘍学改訂第2版、入門腫瘍内科学、
国立がん研究センターがん対策情報センターホームページより抜粋(一部改変)

薬物療法の「効果」

- 期待できる効果は、延命、がんの縮小、症状の緩和等
- 治癒する場合があるのは、ごく一部
- 長期の延命が得られるのは、ごく一部
- 得られる効果は、がんの種類や患者の個別の状態により多様
 - ✓ 現状では、「やってみないと効果はわからない」
 - ✓ 治療を行っても、がんが悪化した場合には、異なる薬剤の治療に変える

薬物療法の「副作用」

- どの副作用が出やすいかは、薬剤の種類や、個別の患者等により異なる
- 一般的な薬と比べると、「効果」が少なく、「副作用」が多い
- 命にかかわる副作用が出て、死亡することがある
- 副作用の少ない薬剤の開発や、副作用を予防したり軽減したりする薬の開発等により、以前よりは、副作用を軽くできるようになってきた
- 通院で治療を受けられる場合も増えてきている

一般的な薬物療法の副作用の例

国立がん研究センターがん対策情報センターホームページから抜粋、一部改変

http://ganjoho.jp/data/public/qa_links/hikkei/odjrh30000012j1o-att/hikkei_a3-1-5.pdf

	治療日	1週間以内	1～2週間後	3～4週間後
自分でわかる副作用	アレルギー反応、吐き気、嘔吐、血管痛、発熱、便秘	疲れやすさ、だるさ、食欲不振、吐き気、嘔吐、下痢	口内炎、下痢、食欲不振、胃もたれ	脱毛、皮膚の角化やしみ、手足のしびれ、膀胱炎
検査でわかる副作用			骨髄抑制（白血球減少、貧血、血小板減少）、肝障害、腎障害	

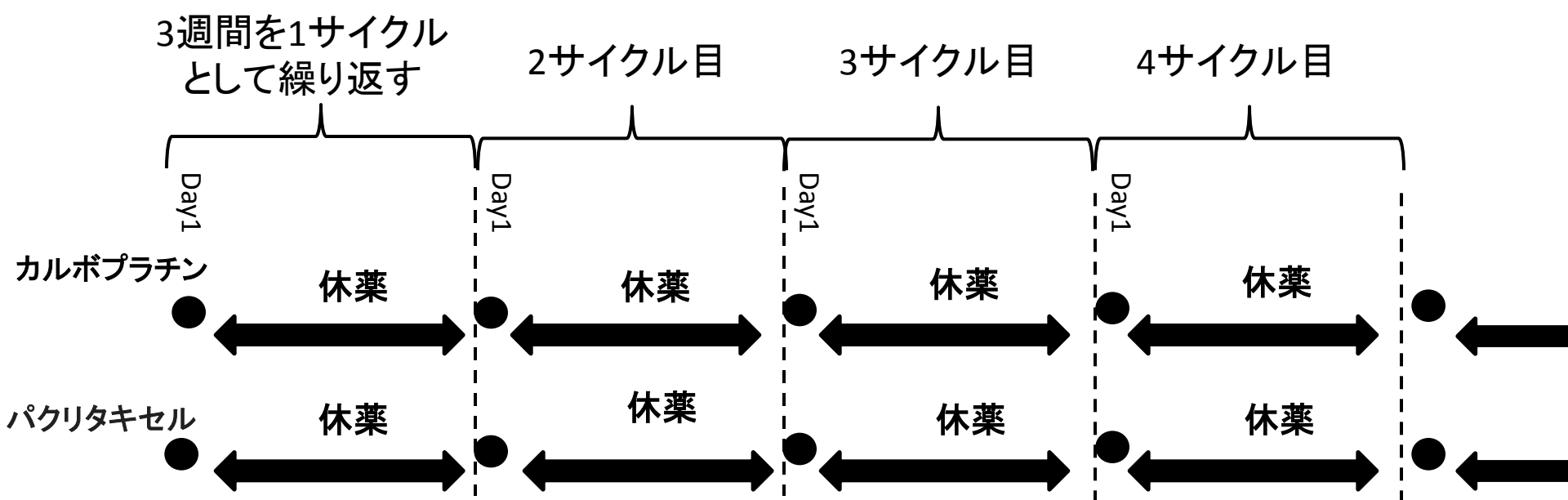
がん診療レジデントマニュアル第5版、新臨床腫瘍学改訂第2版、入門腫瘍内科学、国立がん研究センターがん対策情報センターホームページより抜粋（一部改変）

進行がんの例

(進行肺がん患者に、初めて薬物療法を行う場合)

- 以下の治療を比較する臨床試験では、がんが小さくなる人の割合(奏効率)は30%程度、1年生存率50%程度、2年生存率25%程度(Annals of Oncology 18:317-23, 2007)
- ✓ シスプラチンとイリノテカンの併用
- ✓ シスプラチンとビンレルビンの併用
- ✓ シスプラチンとゲムシタビンの併用
- ✓ カルボプラチンとパクリタキセルの併用
- 骨髄抑制等の一般的な副作用のほか、各薬剤に特徴的な副作用がある(例:パクリタキセルにおけるしびれ)
- 上記臨床試験での、治療に関連する死亡は、1%程度(592例中、5例が死亡)

注:これらの治療が適さない患者もいる

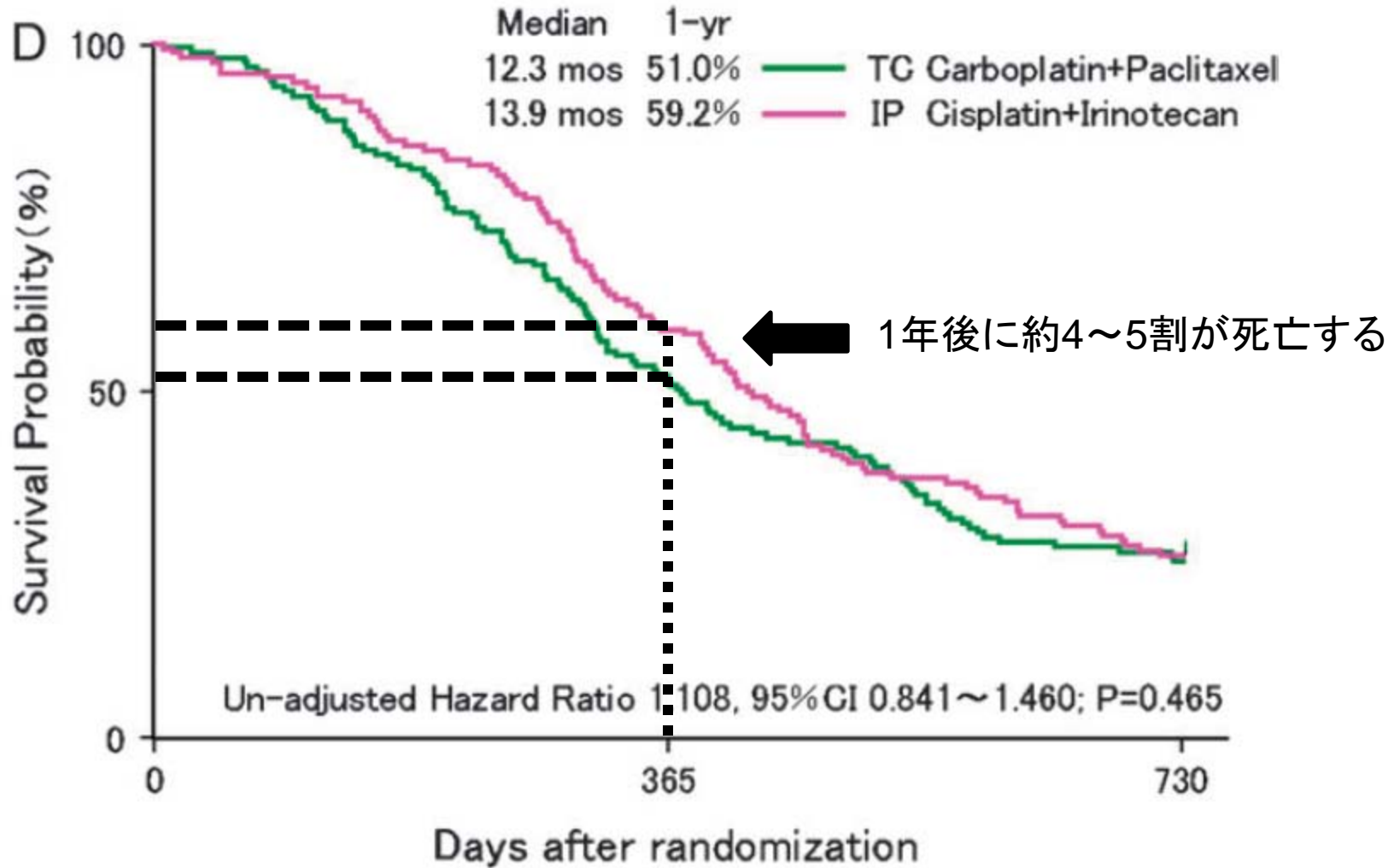


カルボプラチンとパクリタキセルの併用治療の例

(Annals of Oncology 18:317-23, 2007)

- 投与を繰り返す
- 副作用が出て、治療を継続できないと判断された場合は、治療を終了する
- がんが悪化したら、治療を終了する
- 治療を終了後に、がんの治療が必要な場合には、別の治療が行われる

治療後の生存に関する結果

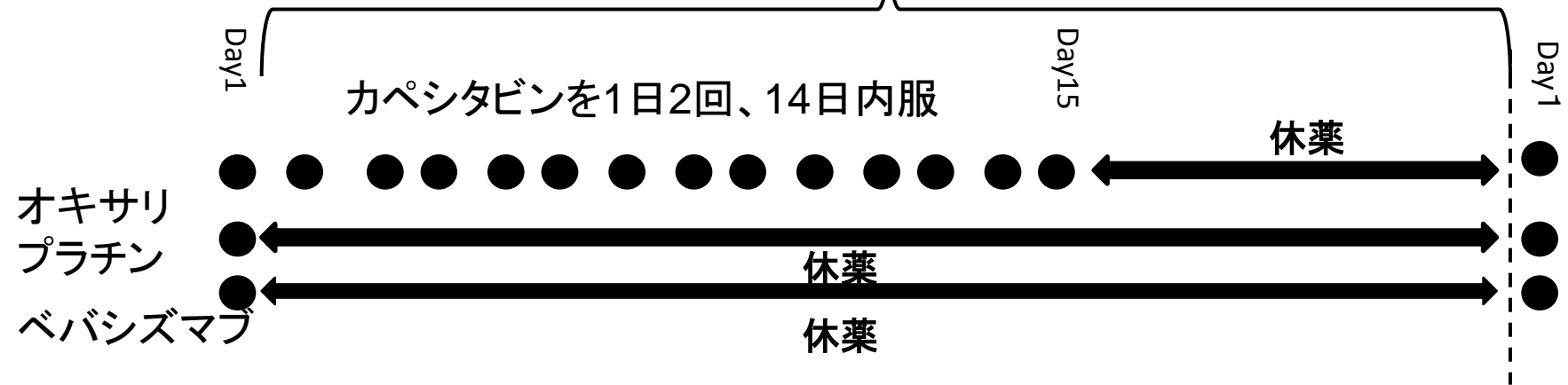


進行がんの例

(進行大腸がん患者に、初めて薬物療法を行う場合)

- 以下の治療を比較する臨床試験(NO16966試験)では、骨髄抑制等の一般的な副作用のほか、ベバシズマブを用いた治療では、ベバシズマブに特徴的な副作用がある(消化管穿孔、創傷治癒遅延、高血圧、血栓症、出血、蛋白尿等)
 - ✓ FOLFOX法(オキサリプラチン、5-FU、ロイコボリン)
 - ✓ FOLFOX法とベバシズマブの併用
 - ✓ XELOX法(オキサリプラチン、カペシタビン)
 - ✓ XELOX法とベバシズマブの併用
- 上記臨床試験での、治療に関連する死亡は、2%程度(1369例中28例)
注:これらの治療が適さない患者もいる

3週間を1サイクルとして繰り返す



NO16966試験での、XELOX法とベバシズマブの併用治療の例

平成19年2月14日付け、ベバシズマブ審査報告書より抜粋(一部改変)

- 投与を繰り返す
- 副作用が出て、治療を継続できないと判断された場合は、治療を終了する
- がんが悪化したら、治療を終了する
- 試験では、最大16サイクル(48週間)まで治療したら終了する
- 治療を終了後に、がんの治療が必要な場合には、別の治療が行われる

平成19年2月14日付け、ベバシズマブ審査報告書より作成

Grade 3以上の、副作用の例 (NO16966試験)

	FOLFOX4+プラセボ群 336例 n, (%)	FOLFOX4+ベバシズマ ブ群341例 n, (%)	XELOX+プラセボ群 339例 n, (%)	XELOX+ベバシズマブ 群353例 n, (%)
好中球減少	148 (44%)	137 (40%)	26 (8%)	25 (7%)
血小板減少症	11 (3%)	10 (3%)	16 (5%)	9 (3%)
発熱性好中球減少	16 (5%)	15 (4%)	1 (<1%)	4 (1%)
白血球減少	5 (1%)	6 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)
貧血	4 (1%)	4 (1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
下痢	31 (9%)	41 (12%)	67 (20%)	75 (21%)
嘔吐	6 (2%)	19 (6%)	16 (5%)	18 (5%)
悪心	7 (2%)	11 (3%)	13 (4%)	22 (6%)
口内炎	6 (2%)	12 (4%)	6 (2%)	7 (2%)
腹痛	4 (1%)	3 (<1%)	10 (3%)	10 (3%)
錯感覚	20 (6%)	21 (6%)	19 (6%)	18 (5%)
末梢性感覚ニューロパ シー	11 (3%)	16 (5%)	13 (4%)	8 (2%)
末梢神経障害	10 (3%)	9 (3%)	10 (3%)	17 (5%)
ニューロパシー	11 (3%)	10 (3%)	7 (2%)	6 (2%)
異常感覚	8 (2%)	4 (1%)	5 (1%)	9 (3%)
嗜眠	2 (<1%)	5 (1%)	5 (1%)	2 (<1%)
疲労	22 (7%)	20 (6%)	16 (5%)	24 (7%)
無力症	15 (4%)	15 (4%)	18 (5%)	26 (7%)
低カリウム血症	8 (2%)	7 (2%)	18 (5%)	10 (3%)
無食欲症	7 (2%)	8 (2%)	8 (2%)	11 (3%)
脱水	1 (<1%)	5 (1%)	8 (2%)	9 (3%)
手掌・足底発赤知覚不 全症候群	4 (1%)	7 (2%)	19 (6%)	42 (12%)
高血圧	2 (<1%)	9 (3%)	4 (1%)	10 (3%)
深部静脈血栓症	7 (2%)	10 (3%)	2 (<1%)	5 (1%)
血栓症	3 (<1%)	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
肺塞栓症	2 (<1%)	7 (2%)	3 (<1%)	9 (3%)
呼吸困難	6 (2%)	1 (<1%)	5 (1%)	6 (2%)
咽頭知覚不全	1 (<1%)	0 (0%)	9 (3%)	4 (1%)
アレルギー反応	7 (2%)	6 (2%)	2 (<1%)	6 (2%)
高ビリルビン血症	0 (0%)	1 (<1%)	5 (1%)	3 (<1%)

治療後の生存に関する結果

投与群	無増悪生存期間 ^{注9)}		生存期間 ^{注10)}	
	中央値(月)	ハザード比	中央値(月)	ハザード比
化学療法 ^{注11)} + プラセボ群 (n=701)	8.02	0.83 P=0.0023	19.91	0.89 P=0.0769
化学療法 ^{注11)} + アバスチン群 (n=699)	9.36		21.22	
XELOX 療法 + プラセボ群 (n=350)	7.39	0.77 P=0.0026	19.19	0.84 P=0.0698
XELOX 療法 + アバスチン群 (n=350)	9.26		21.36	

投与群	無増悪生存期間 ^{注9)}		生存期間 ^{注10)}	
	中央値(月)	ハザード比	中央値(月)	ハザード比
FOLFOX 4 療法 + プラセボ群 (n=351)	8.57	0.89 P=0.1871	20.34	0.94 P=0.4937
FOLFOX 4 療法 + アバスチン群 (n=349)	9.40		21.16	

注9) カットオフ日：2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注10) カットオフ日：2007年1月31日

注11) 化学療法：FOLFOX 4 療法又は XELOX 療法

術後補助療法の例

- 手術(や放射線)後に、がんの再発予防目的で行う薬物療法
- 乳がん、胃がん、食道がん、大腸がん、非小細胞肺癌等の一部の患者で、再発リスクが高い場合に、実施することがある
- **例えば、大腸がんの場合、原則としてⅢ期の患者が対象となる**
- 手術後の大腸がん患者で、以下の治療を比較する臨床試験(MOSAIC試験)では、骨髄抑制等の一般的な副作用に加えて、FOXFOX法では、オキサリプラチンに特徴的な副作用がある(しびれ等)
- ✓ FOLFOX法(オキサリプラチン、5-FU、ロイコボリン)を12サイクル
- ✓ 5-FUとロイコボリンの併用を12サイクル
- 上記試験での、治療中の死亡は、0.5%(2219例中12例)

平成21年7月16日付オキサリプラチン審査報告書、N Engl J Med 350:2343-51, 2004
がん診療レジデントマニュアル第5版、新臨床腫瘍学改訂第2版、入門腫瘍内科学、
国立がん研究センターがん対策情報センターホームページより抜粋(一部改変)

発現率10%以上の有害事象(MOSAIC試験)

有害事象名 (WHO基本語)	発現例数 (%)			
	FOLFOX4群、n = 1,108		LV5FU2群、n = 1,111	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
末梢性感覚神経障害	1,019 (92.0)	137 (12.4)	173 (15.6)	2 (0.2)
顆粒球減少症	874 (78.9)	455 (41.1)	443 (39.9)	52 (4.7)
血小板減少症	858 (77.4)	19 (1.7)	211 (19.0)	4 (0.4)
貧血	838 (75.6)	9 (0.8)	743 (66.9)	3 (0.3)
悪心	817 (73.7)	56 (5.1)	679 (61.1)	20 (1.8)
肝酵素上昇	629 (56.8)	21 (1.9)	379 (34.1)	11 (1.0)
下痢	624 (56.3)	120 (10.8)	538 (48.4)	74 (6.7)
嘔吐	523 (47.2)	65 (5.9)	267 (24.0)	15 (1.4)
疲労	482 (43.5)	40 (3.6)	427 (38.4)	14 (1.3)
アルカリホスファターゼ増加	467 (42.1)	2 (0.2)	222 (20.0)	1 (0.1)
口内炎	461 (41.6)	30 (2.7)	440 (39.6)	24 (2.2)
皮膚障害	349 (31.5)	23 (2.1)	394 (35.5)	27 (2.4)
脱毛症	335 (30.2)	-	312 (28.1)	-
発熱	303 (27.3)	11 (1.0)	135 (12.2)	6 (0.5)
感染	279 (25.2)	45 (4.1)	277 (24.9)	32 (2.9)
便秘	239 (21.6)	5 (0.5)	207 (18.6)	4 (0.4)
ビリルビン血症	221 (19.9)	47 (4.2)	221 (19.9)	53 (4.8)
腹痛	201 (18.1)	11 (1.0)	193 (17.4)	17 (1.5)
鼻出血	174 (15.7)	1 (0.1)	135 (12.2)	0 (0.0)
食欲不振	147 (13.3)	11 (1.0)	84 (7.6)	3 (0.3)
味覚倒錯	128 (11.6)	4 (0.4)	89 (8.0)	0
注射部位反応	123 (11.1)	35 (3.2)	116 (10.4)	36 (3.2)
アレルギー反応	114 (10.3)	33 (3.0)	21 (1.9)	2 (0.2)
体重増加	114 (10.3)	4 (0.4)	115 (10.4)	3 (0.3)
結膜炎	104 (9.4)	5 (0.5)	170 (15.3)	5 (0.5)
流涙異常	46 (4.2)	1 (0.1)	133 (12.0)	2 (0.2)

注: 有害事象が収集されており、治療との関連に関する情報は収集されていない。

治療後の生存に関する結果

疾患名	ITT解析対象 (FOLFOX 4法 ^{注1} /LV5FU2法)	3年無病生存率		6年全生存率	
		FOLFOX 4法 ^{注1}	LV5FU2法	FOLFOX 4法 ^{注1}	LV5FU2法
原発巣治療 切除後の結 腸癌 ¹⁰⁾¹¹⁾	全例 (1,123/1,123例)	78.2%	72.9%	78.5%	76.0%
		P=0.002 ^{注2)}		P=0.046 ^{注2)}	
	Stage III (672/675例)	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
		P=0.0052 ^{注2)}		P=0.023 ^{注2)}	
	Stage II (451/448例)	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%
		P=0.2286 ^{注2)}		P=0.986 ^{注2)}	

薬物療法後の死亡

- 薬物療法後の死亡と、薬物療法との関係を判断する上で、判断が困難な場合が多いと想定される
- ✓ 薬物療法の効果がなく、がんが進行する場合
- ✓ がんそのものによる合併症がある場合
(例：免疫力低下による感染、肝転移による肝機能悪化、肺がんでの喀血や肺炎、消化管がんでの食欲不振や嘔吐、凝固機能の異常による血栓や出血等)
- ✓ 副作用の原因となりうる併用薬が他にある場合
- ✓ 放射線や手術を、薬物療法の前又は後に、もしくは同時に実施した場合(例：食道がんへの化学放射線療法等)
- ✓ がん以外の疾患がある場合(例：心筋梗塞の既往) 等

主な参考文献

新臨床腫瘍学 南江堂 改訂第2版

入門腫瘍内科学 篠原出版新社

がん診療レジデントマニュアル 医学書院 第5版

国立がん研究センターがん対策情報センター
がん情報サービスホームページ

国立がん研究センターがん対策情報センター編著
「患者必携 がんになったら手にとるガイド」