

報告者	報告年	治療法	症例数	奏効率 (%)	p値	生存期間中央値(月)	p値
Berlin	2002	GEM + 5-FU	160	7	NS	6.7	0.09
		GEM	162	6		5.4	
Colucci	2002	GEM + シスプラチン	53	26	0.02	7.5	0.43
		GEM	44	9		5	
Heinemann	2003	GEM + シスプラチン	98	10	NS	7.6	0.12
		GEM	100	8		6	
Louvet	2003	GEM + oxaliplatin	157	26	0.03	NA	NA
		GEM	156	16		NA	
Rocha Lima	2003	GEM + イリノテカン	173	16	<0.001	6.3	0.79
		GEM	169	4		6.6	
Van Cutsem	2002	GEM + R115777	341	6	NS	6.4	0.75
		GEM	347	8		6.1	
Bramhall	2002	GEM + marimastat	120	11	NS	5.5	0.95
		GEM	119	16		5.5	

表4
進行膵癌に対する多剤併用法とゲムシタピン単剤療法の比較試験 (第Ⅲ相試験)
NA: not available,
GEM: gemcitabine

high dose infusionなどさまざまな方法で試みられてきた。第Ⅱ相試験では比較的良好な奏効率と生存期間が報告されたが、Berlinら⁷⁾が行ったゲムシタピンと5-FU bolus injectionとの併用療法vsゲムシタピン単剤療法の比較試験では、生存期間中央値が6.7か月vs 5.4か月と有意差を認めなかった(p=0.09)。

シスプラチンは、ゲムシタピンとの併用により相乗効果を示し、他の癌種において良好な成績が報告されていることから、膵癌に対しても併用効果が期待された。Colucciら⁸⁾は、weeklyのシスプラチン(25mg/m²)を、Heinemannら⁹⁾は2週に1回のシスプラチン(50mg/m²)をゲムシタピンと併用し、それぞれゲムシタピン単剤と比較試験を行った。両試験とも併用群のほうが無増悪生存期間は優れていたが、生存期間の有意な延長は認めなかった。

イリノテカンも膵癌に対し期待された抗癌剤であるが、Rocha Limaら¹⁰⁾の報告ではイリノテカン(100mg/m²)とゲムシタピン併用群とゲムシタピン単剤群の間で、生存期間の差は認めなかった。

Louvetら¹¹⁾は、第三世代の白金化合物であるoxaliplatin(100mg/m²)と定速静注法のゲムシタピン(1,000mg/m²を100分間で投与)の併用とゲムシタピンの通常投与方法を比較し、奏効率と無増悪生存期間は併用群のほうが有意に優れていたことを報告している。現在生存期間に関する解析が進行中であり、結果が期待されている。その他、ドセタキセルやカベシタピン、raltitrexed, pemetrexedなどの新しい抗癌剤とゲムシタピンの併用療法に関する

臨床試験が現在進行中である。

分子標的薬剤では、matrix metalloproteinase阻害剤であるmarimastatや、farnesyl transferase阻害剤であるR115777とゲムシタピンの併用療法がゲムシタピン単剤療法と第Ⅲ相試験にて比較されたが、生存期間の差を認めなかった^{12), 13)}。その他、EGFR阻害剤のcetuximab、HER2阻害剤のトラスツズマブ、VEGF阻害剤のbevacizumabなどの分子標的薬剤とゲムシタピンの併用療法が積極的に行われており、今後の結果が注目される。

IV おわりに

ゲムシタピンの登場により、膵癌に対する化学療法は大きな変貌を遂げてきた。2003年には米国臨床腫瘍学会(ASCO)で膵癌の化学療法に関する大規模な比較試験について3演題報告され、分子標的薬剤を含む新規抗癌剤の臨床試験も活発に報告されている。膵癌患者の予後は今なお不良であり、近い将来に、より優れた治療法が開発されることを期待したい。

参考文献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 15: 2403-2413, 1997

- 2) Tempero M, Plunkett W, Van Haperen VR, et al : Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine : Thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 21 : 3402~3408, 2003
- 3) Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, et al : Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 20 : 160~164, 2002
- 4) Okada S, Okusaka T, Ueno H, et al : A phase II and pharmacokinetic trial of S-1 in patients with advanced pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 : 171a, 2002
- 5) Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, et al : Marimastat Pancreatic Cancer Study Group. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 19 : 3447~3455, 2001
- 6) Moore M, Hamm J, Eisenberg P, et al : A Comparison between gemcitabine and the matrix metalloproteinase inhibitor BAY12-9566 in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19 : A930, 2000
- 7) Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al : Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma : Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 20 : 3270~3275, 2002
- 8) Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al : Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma : a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94 : 902~910, 2002
- 9) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al : A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : A1003, 2003
- 10) Rocha Lima CMS, Rotche R, Jeffery M, et al : A randomized phase 3 study comparing efficacy and safety of gemcitabine (GEM) and irinotecan (I), to GEM alone in patients (pts) with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who have not received prior systemic therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : A1005, 2003
- 11) Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al : Gemcitabine versus GEMOX (gemcitabine + oxaliplatin) in non resectable pancreatic adenocarcinoma : Interim results of the GERCOR/GISCAD) intergroup phase III. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : A1004, 2003
- 12) Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al : A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 87 : 161~167, 2002
- 13) Van Cutsem E, Karasek P, Oettle H, et al : Phase III trial comparing gemcitabine + R115777 (Zarnestra) versus gemcitabine + placebo in advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 : A517, 2002

Medical Practice

2005 vol. 22 no. 2 別冊

切除不能膵癌に対する化学療法，放射線療法

上野秀樹・奥坂拓志

東京 文光堂 本郷

切除不能膵癌に対する化学療法，放射線療法

上野秀樹・奥坂拓志

国立がんセンター中央病院肝胆膵内科/うえの・ひでき おくさか・たくじ

はじめに ●

わが国では年間約2万人が膵癌のために死亡しており，これは癌による死因の第5位を占めている。膵癌を根治する治療は切除術しかないが，診断技術が進歩した現在でも8割以上の患者は切除不能な進行癌の状態で見出されており，その予後はきわめて不良である。膵癌患者の予後改善のためには，早期診断技術の向上とともに非切除療法の進歩が必要である。

切除不能膵癌は治療戦略上，明らかな遠隔転移を認めないが周囲への浸潤のために切除できない局所進行膵癌と，遠隔転移を有する膵癌に分けられ，局所進行膵癌に対しては放射線化学療法または化学療法が，遠隔転移を有する膵癌に対しては化学療法が，延命や症状緩和効果を目的として行われている。本稿では，進行膵癌に対するこれらの非切除療法の現状と展望について解説する。

化学療法 ●

1. 化学療法の対象

局所進行膵癌に関しては過去の比較試験の結果，放射線化学療法が標準治療として認識されており(放射線療法の項参照)，遠隔転移を伴った膵癌が化学療法の良い対象である。しかし遠隔転移を有する患者は全身状態が悪いことが多く，そのような例は一般に治療抵抗性で予後不良であることから化学療法の適応は慎重に行う。当院では，日常の大半を臥床して過ごす例(performance status 3以上)，経口摂取が不良な例，減黄不能な黄疸や多量の腹水を有する例，などに対しては緩和ケアを勧めている。実際に化学療法を行う際は，治療内容や副作用について十分に説明し，患者本人の同意を得ることが大切である。また，治療前に組織学的診断がなされていることが望ましい。

2. 化学療法の実際

膵癌に対しては従来5-fluorouracil(5-FU)を中心とした化学療法が行われていたが，その治療成績は満足できるものではなかった。近年，海外で膵癌の初回化学療法例を対象にgemcitabine(ジェムザール®)と5-FUの無作為化比較試験が行われ，gemcitabine群の方が，症状緩和効果および生存期間に関して有意に優れていたことが報告された¹⁾。その後の臨床試験でも膵癌に対するgemcitabineの効果が報告されており，gemcitabineは現在，進行膵癌に対する第一選択の抗癌剤と考えられている。週1回，1,000 mg/m²のgemcitabineを30分かけて点滴静注し，3週間投与したら1週間休薬するパターンを1コースとして，病態が増悪しない限り継続する方法が一般的である。gemcitabineの主な副作用は，骨髄抑制，悪心・嘔吐，食欲低下，倦怠感，皮疹，肝機能障害などであるが，軽度なことが多く，通常は外来での治療が可能である。間質性肺炎はまれな副作用であるが，投与中に咳や息切れなどが出現した場合はX線などで胸部を確認する。gemcitabine投与日に診察と血液生化学的検査を行い，異常の程度によっては，減量や休薬を考慮する。投与当日の好中球数が1,000/mm³未満または血小板数が70,000/mm³未満であれば，骨髄機能が回復するまで投与を延期する。前投薬は必要ないことが多いが，悪心や皮疹を認める場合はセロトニン受容体拮抗剤(カイトリル®)やステロイドを併用する。進行膵癌に対するgemcitabine単剤の奏効率は5~15%程度であり，5~6ヵ月前後の生存期間中央値(MST)が報告されている。

3. 新しい化学療法

a. gemcitabine 定速静注法

gemcitabineは代謝拮抗剤に分類される抗癌剤で，細胞内でdeoxycytidine kinaseによって

- 日本では膵癌のために年間2万人が死亡しており、癌の死因の第5位を占める。
- 膵癌患者の8割以上は切除不能な進行癌であり、その予後は著しく不良である。
- 切除不能膵癌は、局所進行膵癌と遠隔転移を有する膵癌に分けられる。

表1 進行膵癌に対する単剤療法の治療成績(gemcitabine 以外)

抗癌剤	症例数	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)	報告者
paclitaxel	14	0	7.2	Gebbia (1996)
docetaxel	40	15	7.0	Rougier (2000)
docetaxel	21	0	3.9	Okada (1999)
docetaxel	21	5	5.9	Lenzi (2002)
topotecan	27	0	4.1	O'Reilly (1996)
topotecan	35	10	4.4	Scher (1996)
irinotecan	34	9	5.2	Wagener (1995)
irinotecan	37	27	7.3	Funakoshi (2004)
rafitrexed	42	5	NA	Pazdur (1996)
pemetrexed	42	6	6.5	Miller (2000)
capecitabine	42	10	6.1	Cartwright (2002)
S-1	19	21	5.6	Okada (2002)
tipifarnib	20	0	4.6	Cohen (2003)
marimastat	102	3	4.2	Bramhall (2001)
BAY12-9566	138	1	3.7	Moore (2003)

NA : not available

ン酸化されてDNAの合成を阻害する。gemcitabineは30分かけて点滴する方法が一般的であるが³、gemcitabineがdeoxycytidine kinaseによって効率よくリン酸化されるための投与方法の検討がなされ、10 mg/m²/minの速度で投与方法(定速静注法: fixed dose rate infusion)が最適であることが報告された。これを受けて最近、定速静注法(1,500 mg/m²/150 min, 週1回, 3週投与1週休薬)と30分の投与方法(2,200 mg/m²/30 min, 2週に1回投与)の無作為化比較第II相試験が行われ、定速静注法の方が生存期間が優れていたことが報告された²⁾。現在、この定速静注法がgemcitabineの標準的な投与方法になり得るかについて米国で無作為化比較試験が行われている。

b. 新規抗癌剤

最近報告された膵癌に対するgemcitabine以外の抗癌剤の成績を示す(表1)。docetaxelは開

発当初比較的良好な奏効率が報告されたが、その後の追試では良い成績は得られなかった。topoisomerase I阻害剤のirinotecanは、最近わが国で行われた遠隔転移例に対する第II相試験で奏効率27%、MST 7.3ヵ月と良好な成績を示したが、膵癌に対する世界的な評価は確立していない。その他、最近では経口のフッ化ピリミジン系抗癌剤であるcapecitabineやS-1が膵癌に対して試みられている。capecitabineは5-FUのプロドラッグで、現在欧米を中心に臨床試験が行われており、最近報告された第II相試験では、10%の奏効率と24%の症状緩和効果が報告されている。S-1はわが国で開発されたtegafurとbiochemical modulatorの配合剤で、進行膵癌を対象とした前期第II相試験では21%の奏効率が示され³⁾、現在後期第II相試験がわが国で進行中である。分子標的治療は現在最も注目されている分野であり、細胞外matrixを分解する酵素

- 遠隔転移を有する膵癌に対する第一選択の抗癌剤は、gemcitabine である。
- gemcitabine の膵癌に対する奏効率は5~15%、MSTは5~6ヵ月程度である。
- 定速静注法は、gemcitabine が効率良くリン酸化されるための投与方法である。

(matrix metalloproteinase)を阻害し腫瘍の発育を抑制することを目的に開発された marimastat や BAY 12-9566, 膵癌に K-ras の突然変異が高率にみられることから, ras 蛋白の機能発現に必要な farnesyl 化を抑制するために開発された farnesyl transferase 阻害剤 (tipifarnib), 上皮成長因子受容体 (ECFR) のモノクローナル抗体である cetuximab や選択的 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の erlotinib, などの分子標的薬剤による臨床試験が膵癌に対して積極的に行われている。現時点では膵癌に対する分子標的薬剤の役割は明らかにされていないが、今後の進展が期待される。

c. 多剤併用療法

gemcitabine は単剤で膵癌に対する効果が証明され、毒性も比較的軽度であることから、近年 gemcitabine と他の抗癌剤との併用療法が積極的に試みられており、多くの第 II 相試験 (表 2) および第 III 相試験 (表 3) が報告されている。併用される薬剤は、当初は 5-FU や cisplatin など古くから膵癌に対して使用されてきた薬剤が中心であったが、最近では分子標的薬剤を含む新規抗癌剤が試みられている。

5-FU は週 1 回の静注や持続静注などのさまざまな投与方法で gemcitabine と併用され、安全性と比較的良好な奏効率 (20% 前後) が第 II 相試験で報告されてきたが、gemcitabine と週 1 回の 5-FU の静注を併用した群と gemcitabine 単独群とを比較した第 III 相試験では、生存期間に有意な差を認めなかった (MST: 併用群 6.7 ヶ月, gemcitabine 単独群 5.4 ヶ月)⁴⁾。

次に注目されたのは cisplatin で、gemcitabine との併用療法の第 II 相試験では 20% を越える奏効率が報告され期待されたが、これまでに報告された二つの第 III 相試験では、両試験とも併

用群の方が gemcitabine 単独群に比べ無増悪生存期間は優れていたものの、生存期間の有意な延長は認めなかった。また、gemcitabine と irinotecan の併用療法と gemcitabine 単独投与とを比較した第 III 相試験も行われたが、併用群で毒性の増強が認められ、生存期間の差は認めなかった。

最近では、新しい白金製剤である oxaliplatin と gemcitabine の併用療法の第 III 相試験が行われ、奏効率と無増悪生存期間は併用群の方が gemcitabine 単独群に比べ有意に優れていたことが中間解析で報告され注目されたが、最終解析では残念ながら生存期間の有意な差を認めなかった。

現時点では gemcitabine 単剤よりも明らかに生存期間を上回る併用療法の報告はされていないが、奏効率や無増悪生存期間が単剤より優れている報告も多く、今後も積極的に併用療法の臨床試験が展開されていくものと思われる。わが国では、現在、S-1 と gemcitabine の併用療法の多施設共同試験が進行中である。

分子標的薬剤では、matrix metalloproteinase 阻害薬や farnesyl transferase 阻害薬と gemcitabine の併用療法の無作為化比較試験が行われたが、良い結果は得られなかった。その他、EGFR 阻害薬の cetuximab, EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の erlotinib, HER 2 阻害薬の trastuzumab, 血管内皮細胞成長因子 (VEGF) 阻害剤の bevacizumab などの分子標的薬剤と gemcitabine の併用療法が行われており、報告が待たれている。

放射線療法 ●

1. 放射線療法の対象

放射線療法は、局所進行膵癌 (画像診断上明ら

- 新規薬剤では経口フッ化ピリミジン系抗癌剤や分子標的薬剤が注目されている。
- gemcitabine を中心とした多剤併用療法が現在積極的に試みられている。
- gemcitabine 単剤よりも有意に生存期間が優れた治療法はまだみつかっていない。

表2 進行膵癌に対する多剤併用療法の治療成績(第II相試験)

治療法	症例数	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)	1年生存率 (%)	報告者
GEM+5-FU (bolus injection)	36	14	4.4	8.6	Berlin(2000)
GEM+5-FU (continuous infusion)	26	19	10.3	40	Hidalgo(1999)
GEM+5-FU (high dose infusion)	23	9	8.3	30	Wein(2002)
GEM+cisplatin	52	31	NA	NA	Colucci(1999)
GEM+cisplatin	41	11	8.2	27	Heinemann
GEM+cisplatin	42	26	7.1	19	Philip(2001)
GEM+docetaxel	18	6	5.4	NA	Cascinu(1999)
GEM+docetaxel	34	18	8.9	29	Ryan(2002)
GEM+irinotecan	45	20	5.7	27	Rocha Lima(2002)
GEM+irinotecan	60	25	7.0	23	Stathopoulos(2003)
GEM+oxaliplatin	64	31	9.2	36	Louvet(2002)
GEM+oxaliplatin	47	11	6.2	NA	Alberts(2003)
GEM+epirubicin	44	25	10.9	23	Neri(2002)
GEM+capecitabine	27	19	6.4	33	Hess(2003)
GEM+capecitabine	41	17	9.5	NA	Scheithauer(2003)
GEM+raltitrexed	25	12	6.2	12	Kralidis(2003)
GEM+pemetrexed	42	15	6.5	29	Kindler(2002)
GEM+trastuzumab	21	22	NA	NA	Safran(2001)
GEM+cetuximab	41	12	7.1	32	Xiong(2004)
GEM+bevacizumab	21	38	NA	54	Kindler(2003)

NA : not available, GEM : gemcitabine

表3 進行膵癌に対する多剤併用療法と gemcitabine 単剤療法の比較試験(第III相試験)

治療法	症例数	奏効率 (%)	P 値	生存期間中央値 (月)	P 値	報告者
GEM+5-FU	160	7	NS	6.7	0.09	Berlin(2002)
GEM	162	6		5.4		
GEM+cisplatin	53	26	0.02	7.5	0.43	Colucci(2002)
GEM	44	9		5		
GEM+cisplatin	98	10	NS	7.6	0.12	Heinemann(2003)
GEM	100	8		6		
GEM+oxaliplatin	157	27	0.04	9	0.13	Louvet(2004)
GEM	156	17		7.1		
GEM+irinotecan	173	16	<0.001	6.3	0.79	Rocha Lima(2004)
GEM	169	4		6.6		
GEM+tipifarnib	341	6	NS	6.4	0.75	Van Cutsem(2004)
GEM	347	8		6.1		
GEM+marimastat	120	11	NS	5.5	0.95	Bramhall(2002)
GEM	119	16		5.5		

NA : not available, GEM : gemcitabine

- 明らかな転移は認めないが、局所の切除が困難な腫瘍を局所進行腫瘍と呼ぶ。
- 局所進行腫瘍に対しては、放射線化学療法が標準治療と考えられている。
- 放射線化学療法を受けた局所進行腫瘍患者の MST は 10~12 ヶ月前後である。

表 4 局所進行腫瘍に対する無作為化比較試験

放射線化学療法	コントロール	症例数	生存期間中央値 (月)	P 値	報告者
40Gy+5FU	放射線単独(40Gy)	64	10.4 vs 6.3	<0.05	Moertel(1969)
40~60Gy+5FU	放射線単独(60Gy)	194	10.1~10.6 vs 5.7	<0.01	GITSG(1985)
40Gy+5FU	化学療法単独(5FU)	91	8.3 vs 8.2	NS	ECOG(1985)
54Gy+5FU	化学療法単独(SMF)	43	10.5 vs 8.0	0.02	GITSG(1988)

SMF : streptozotocin, mitomicin C, 5-FU, NS : not significant

かな遠隔転移を認めないが、局所への浸潤のために切除が困難な腫瘍)を対象として行われている。局所進行腫瘍の多くは、腹腔動脈や上腸間膜動脈などの主要な動脈への浸潤のために切除不能と判断された例である。明らかな遠隔転移を有する例では放射線療法を含む局所療法の延命効果は期待できず、化学療法が選択される。

2. 放射線療法の実際

局所進行腫瘍に対しては、放射線化学療法と放射線療法、または放射線化学療法と化学療法とを比較した第 III 相試験がこれまでに 4 試験行われており、そのうち 1 試験を除く 3 試験において、放射線化学療法の MST がコントロール群の MST よりも有意に優れていた(表 4)。これらの成績に基づき現在では、放射線化学療法が局所進行腫瘍に対する標準治療として位置づけられている。5-FU は腫瘍に対して放射線化学療法を施行する際に最も用いられている抗癌剤であり最近照射期間中持続静注で投与方法が主流となっている。図 1 に当院で行っている放射線化学療法の方法を示す。5-FU 併用放射線化学療法の主な副作用は、食欲不振、悪心、嘔吐などの消化器症状が中心であり、その他、口内炎や下痢などを認めることがあるが、骨髄抑制は一般に軽度である。消化管潰瘍や穿孔はまれであるが、治療中および治療後は下血や腹痛の増強に注意する必要がある。放射線化学療法を受けた局所進行腫瘍患者

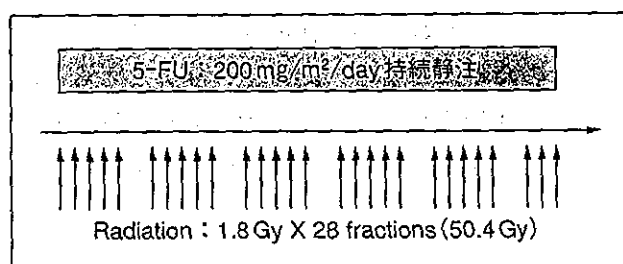


図 1 5-FU 持続静注併用放射線化学療法

の MST は 10~12 ヶ月とする報告が多い。

3. 新しい放射線療法

a. GEM 併用放射線化学療法

5-FU 以外の抗癌剤としては cisplatin や paclitaxel が検討されているが良好な成績は得られていない。gemcitabine は進行腫瘍に対して化学療法を行う際の第一選択薬であり、放射線増感作用をも有するため、放射線療法との併用に期待が集まり、多くの臨床試験が行われてきた。しかし、gemcitabine を併用した放射線化学療法は、従来の方法と比較して消化管毒性や骨髄抑制が強い傾向にあり、現時点では 5-FU 併用放射線化学療法を明らかに上回る評価は得られていない。当院で行った gemcitabine 併用放射線化学療法の MST は 9.5 ヶ月であった⁵⁾。

b. 重粒子線

ブラッグピーク(Bragg peak)を有し、深部の癌組織に線量集中が可能である重粒子線治療は、

- 膵癌に対する放射線化学療法の際に広く使用されている抗癌剤は5-FUである。
- gemcitabine と放射線療法の併用は、消化管毒性や骨髄抑制に注意が必要である。
- 日本では多施設共同試験を行うための環境整備が、今後必要である。

従来の X 線に比べ相対的生物学的効果比が高く、膵癌のような放射線抵抗性腫瘍に対しても有効性が期待され、現在臨床試験が行われている。

おわりに ●

化学療法、放射線療法の進歩により、進行膵癌に対しても積極的に非切除療法を試みる機会が増えてきた。しかし、膵癌患者の予後は今なお不良であり、より優れた治療法の開発が求められている。そのためには新しい治療法の開発とともに、効率よく多施設が共同して臨床試験を実施するための環境を整備することがわが国では重要である。

文 献

- 1) Burris, H. A. 3rd, Moore, M. J., Andersen, J. et al. : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for

patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. J Clin Oncol 15 : 2403-2413, 1997

- 2) Tempero, M., Plunkett, W., Van Haperen, V. R. et al. : Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine : Thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 21 : 3402-3408, 2003
- 3) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M. et al. : An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. Oncology in press
- 4) Berlin, J. D., Catalano, P., Thomas, J. P. et al. : Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma : Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. J Clin Oncol 20 : 3270-3275, 2002
- 5) Okusaka, T., Ito, Y., Ueno, H. et al. : Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 91 : 673-677, 2004

増加の一途をたどる糖尿病性腎症に多角的にアプローチ！

メディカルスタッフのための

糖尿病性腎症の
アプローチ

編 吉川 隆一 滋賀医科大学教授



糖尿病性腎症の診断、治療はもとより、疫学、成因、病理、さらに腎不全の管理や、小児・妊婦・高齢者など特殊な患者の管理、心血管合併症、糖尿病透析患者の壊疽ケア、感染症の治療、網膜症の扱い、自律神経障害に至るまで、カラーの図表を豊富に用いてたいへんわかりやすく解説。糖尿病性腎症のチーム医療に携わるメディカルスタッフにお薦めの書。

AB判120頁4色刷 定価 2,520円(本体2,400円+税5%)

文光堂

6. 胆嚢癌に対する化学療法・放射線療法

国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

上野 秀樹／池田 公史／奥坂 拓志

Hideki Ueno / Masafumi Ikeda / Takuji Okusaka

はじめに

胆嚢癌は比較的まれな疾患であるが、本邦や南米などでは罹患率が高いことが知られており、2002年に本邦で死亡した胆道癌患者(胆嚢癌、肝外胆管癌、乳頭部癌を含む)の数は約16,000人と、癌による死亡の第6位であった。現時点では切除術が唯一の根治療法であるが、自覚症状が出現しにくいことから進行癌の状態で見られることが多く、また切除後の再発も高率である。

今回のテーマである化学療法や放射線療法は、切除術の適応とならない進行癌や再発癌患者が通常対象となるが、これらの治療が胆嚢癌患者の予後を明らかに改善するというエビデンスはなく、胆嚢癌に対してコンセンサスが得られている化学療法や放射線療法は現時点では存在しない。胆嚢癌に対する非切除治療の意義が明らかにされていない理由としては、胆嚢癌がそれらの治療に抵抗性であるという背景がもちろん存在するが、それに加えて、胆嚢癌は症例数が少なく集積が難しいため、大規模な臨床試験が行いにくいという点もあげられる。症例集積が困難であるため、胆嚢癌のみを対象とした非切除療法の報告は少なく、

ほとんどの臨床試験は胆管癌や乳頭部癌など他の胆道系腫瘍を合わせた不均一な集団を対象としたものである。

胆嚢癌と胆管癌では治療の効果や予後が異なる可能性があり、本来なら別々の疾患として検討するのが理想であろうが、ひとまとめに胆道癌として扱わざるを得ないといった事情が、個々の治療成績の解釈を難しくしている。また、胆道系の腫瘍は原発巣が測定しにくいといった問題もあり、同じレジメンで治療を行っても報告される奏効率がいずれも原因の一つとなっている。当院では、胆嚢癌に対し化学療法の臨床試験を行う場合、胆嚢癌以外に肝外胆管癌、乳頭部癌を含む集団を対象とし、胆道癌(biliary tract cancer)と総称して治療成績を報告している。また、奏効率を求める際は、胆管癌の原発巣および一部の胆嚢癌・乳頭部癌の原発巣は正確な計測が困難なため、測定可能病変ではなく評価可能病変として扱っている。

以上のように、胆嚢癌に対する非切除治療は、症例数が少ないという問題に加えて、対象とする集団の設定や治療効果の判定方法などもまだ世界的に統一された見解がなく、多くの問題を含んでいる。しかし、胆嚢癌患者の予後改

善のためには、これらの非切除治療の進歩が必要不可欠であり、今後大規模な臨床試験が行われ、コンセンサスが得られていくことを期待したい。

本稿では、胆嚢癌に対する化学療法および放射線療法に関し、現在まで試みられてきた臨床試験の成績を中心に報告する。

化学療法

化学療法は、進行・再発胆嚢癌患者に対して行われる非切除治療の中心的存在である。原発巣や転移巣が肝内に限局している場合には、局所への効果を期待して肝動脈から抗癌剤の投与が行われることがあるが、通常の投与は全身への効果を期待して経静脈的もしくは経口的に行われ、全身化学療法と呼ばれる。

A. 化学療法の対象

進行・再発胆嚢癌はすべて化学療法の対象となる。しかし、現在のところ、胆嚢癌に対し確実な効果を有する抗癌剤はなく、胆嚢癌に対する化学療法はすべて臨床試験の段階にあると考えてよい。したがって、全身状態が比較的良好(performance status 0-2)で、重篤な合併症がなく、肝機能、腎機能、

表1 患者選択基準の一例

- 1) 切除不能の進行胆道癌（胆嚢癌，肝外胆管癌，乳頭部癌）患者である
- 2) 組織診または細胞診にて腺癌（腺扁平上皮癌を含む）であることが確認されている
- 3) 測定可能な病変を有する^{注1}
 - 注1：胆管癌の原発巣は測定可能病変としない
- 4) 年齢は20歳以上，75歳未満である
- 5) ECOG Performance Status が0～2である
- 6) 化学療法や放射線療法による前治療歴がない
- 7) 主要臓器の機能が十分に保持されている
 - 白血球数 : 4,000/mm³以上
 - 好中球数 : 2,000/mm³以上
 - 血小板数 : 100,000/mm³以上
 - 血色素量 : 10g/dl 以上
 - 総ビリルビン : 2.0mg/dl 以下^{注2}
 - 注2：閉塞性黄疸減黄後の症例は3.0mg/dl 以下
 - ASTおよびALT : 施設基準値上限の2.5倍以下
 - 血清クレアチニン：施設基準値範囲内
- 8) 患者本人から文書にて同意が得られている

表2 進行胆道癌に対する単剤療法の治療成績

報告者	報告年	治療内容	全症例数 (胆嚢癌数)	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)	文献
Chen	1998	5-FU + LV	19 (6)	33	7	Anticancer Drugs
Choi	2000	5-FU + LV	28 (9)	32	6	Am J Clin Oncol
Malik	2003	5-FU + LV	30 (30)	7	14.8	Am J Clin Oncol
Patt	1996	5-FU + IFN- α	35 (10)	34	12	J Clin Oncol
Taal	1993	mitomycin C	30 (13)	10	4.5	Ann Oncol
Okada	1994	cisplatin	13 (6)	8	5.5	Oncology
Jones	1996	paclitaxel	15 (4)	0	NA	J Clin Oncol
Pazdur	1999	docetaxel	17 (0)	0	NA	Am J Clin Oncol
Papakostas	2001	docetaxel	25 (16)	20	8	Eur J Cancer
Sanz-Ahamira	2001	irinotecan	25 (10)	8	10	Ann Oncol
Mani	1999	UFT + LV	13 (NA)	0	7	Invest New Drugs
Ueno	2003	S-1	19 (16)	21	8.4	Proc ASCO
Mezger	1998	gemcitabine	13 (4)	8	NA	Onkologie
Valencak	1999	gemcitabine	24 (8)	17	6.8	Onkologie
Valencak	1999	gemcitabine*	14 (5)	29	10.5	Onkologie
Raderer	1999	gemcitabine	19 (5)	16	6.5	Oncology
Penz	2001	gemcitabine*	32 (10)	22	11.5	Ann Oncol
Kubicka	2001	gemcitabine	23 (0)	30	9.3	Hepatogastroenterology
Gallardo	2001	gemcitabine	26 (26)	36	7	Ann Oncol
Gebbia	2001	gemcitabine	18 (12)	22	8	J Clin Oncol

5FU : 5-fluorouracil, LV : leucovorin, IFN- α : interferon- α , NA : not available

*biweekly

骨髓機能ともに高度の障害がない例が化学療法のよい適応となる。胆道癌に認められることが多い閉塞性黄疸に関しては、事前に胆道ドレナージを行い十分に減黄してから治療を行う。表1に、当院で臨床試験を施行する際の患者選択基

準の一例を示す。既述したように、当院では、胆嚢癌，肝外胆管癌，乳頭部癌患者を対象とし、胆道癌として治療成績を報告している。また、経皮的生検や胆汁細胞診などで組織学的に癌の確認をしてから治療を行うことを原則とし

ている。

B. 化学療法の治療成績

1) 単剤療法

胆嚢癌を含む胆道癌に対し、現在までに行われてきた抗癌剤の単剤投与による治療成績を示す(表



治療前
治療後(3カ月)
図1 S-1が奏効した例(44歳, 女性。胆嚢癌切除後, 肝転移再発)
S-1投与後, 肝転移は著明に縮小した

2)。

胆道癌に対して, 現在までもっとも広く使用されてきた抗癌剤は5-fluorouracil(5-FU)である。しかし5-FU単剤の効果には限界があるため, 最近では5-FUにbiochemical modulatorとしてleucovorinやinterferon- α などが併用され, 比較的良好な奏効率が報告されている¹⁾。

5-FU以外の抗癌剤では, mitomycin Cやcisplatin, paclitaxel, docetaxel, irinotecanなどが報告されている。mitomycin Cは胆道癌に対して5-FUと並んで使用されることが多い抗癌剤であるが, 30例の胆道癌患者を対象としたTaalらの報告では奏効率は10%, 生存期間中央値は4.5カ月と不良であった。cisplatinも単剤での効果は, 奏効率は8%(1/13)と限界があり, 他の抗癌剤と併用して使用されることが多い。docetaxelは, Pazdurらの報告では17例の胆管癌患者に対して1例も奏効例が得られなかったが, 25例中16例の胆嚢癌患者を含んだPapakostasらの報告では, 20%の奏効率と8カ月の生存期間中央値が報告されており, 一定の見解は得られていない。

新規抗癌剤のgemcitabineは, 胆

道癌に対し現在もっとも注目されている抗癌剤の1つであり, 15~30%と比較的良好な奏効率が単剤で報告されている²⁾。今後大規模な臨床試験が施行され, 本治療の意義が明らかにされることが期待される。

その他, capecitabineやS-1などの経口のフッ化ピリミジン系抗癌剤も胆道癌に対し注目されている。S-1は5-FUのプロドラッグであるtegafurにmodulatorを配合した抗癌剤で, 本邦で行われた前期第II相試験では19例の胆道癌患者(16例の胆嚢癌患者を含む)中4例にPRを認め, 21%の奏効率が示された³⁾。この結果を受けて, 現在, 後期第II相試験が多施設共同で進行中である。図1にS-1にて肝転移が著明に縮小した胆嚢癌患者の一例を示す。

2) 多剤併用療法

胆道癌に対しては, 抗癌剤単剤では効果に限界がみられることから, 多剤を併用した化学療法も積極的に試みられてきた(表3)。もっとも多く行われてきた組み合わせは, 5-FUを中心としたleucovorinやcisplatin, mitomycin Cなどとの併用

療法であり, 単剤よりも高い奏効率が報告されているが, 生存期間の延長に寄与するかは明らかでない⁴⁾。

また, 最近ではgemcitabineを中心とした併用療法が注目されており, 今後の成果が期待される。

C. 術後補助化学療法

進行・再発胆嚢癌の化学療法にコンセンサスが得られていないと同様に, 切除後の補助療法に関しても現時点ではその意義は明らかにされていない。Takadaら⁵⁾は, 切除術を受けた膵癌と胆道癌患者508例を対象に, 補助化学療法(5-FU+mitomycin C)の有無で無作為化比較試験を行い, 胆嚢癌患者では補助化学療法を受けた群が受けなかった群よりも5年生存率が有意に優れていた(26.0% vs 14.4% $p=0.0367$)ことを報告している。術後補助化学療法がコンセンサスを得るためには, 今後このような比較試験の積み重ねが必要である。

放射線療法

他臓器への明らかな転移は認めないが, 局所への浸潤のために切

表3 進行胆道癌に対する多剤併用療法の治療成績

報告者	報告年	治療内容	全症例数 (胆嚢癌数)	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)	文献
Kajanti	1994	5-FU + LV + EPI + MTX	17 (6)	0	9	Am J Clin Oncol
Ellis	1995	5-FU + EPI + CDDP	25 (9)	40	10	Eur J Cancer
Polyzos	1996	5-FU + LV + MMC	13 (4)	23	5.5	Ann Oncol
Ducreux	1998	5-FU + CDDP	25 (11)	24	10	Ann Oncol
Sanz-Altamira	1998	5-FU + LV + carboplatin	14 (4)	21	5	Cancer
Raderer	1999	5-FU + LV + MMC	20 (7)	25	9.5	Oncology
Chen	2001	5-FU + LV + MMC	25 (3)	26	6	Anticancer Drugs
Patt	2001	5-FU + IFN- α + ADR + CDDP	41 (19)	21	14	Clin Cancer Res
Taieb	2002	5-FU + LV + CDDP	29 (6)	34	9.5	Ann Oncol
Nehls	2002	5-FU + LV + oxaliplatin	16 (7)	19	9.5	Br J Cancer
Morizane	2003	5-FU + EPI + CDDP	37 (32)	19	5.9	Oncology
Kim	2003	capecitabine + CDDP	42 (19)	21	9.1	Ann Oncol
Gebbia	2001	gemcitabine + 5-FU + LV	22 (10)	36	11	J Clin Oncol
Kuhn	2002	gemcitabine + docetaxel	43 (26)	9	11	Invest New Drugs
Murad	2003	gemcitabine + 5-FU	9 (NA)	33	NA	Am J Clin Oncol
Malik	2003	gemcitabine + CDDP	11 (11)	64	10	Am J Clin Oncol
Bhargava	2003	gemcitabine + irinotecan	14 (NA)	14	NA	Oncology

5-FU : 5-fluorouracil, LV : leucovorin, EPI : epirubicin, MTX : methotrexate, CDDP : cisplatin, MMC : mitomycin C, IFN- α : interferon- α , ADR : doxorubicin, NA : not available

除が困難な場合は、症状緩和効果や延命効果を期待して放射線療法が選択されることがある。X線を用いた外部照射では、1回1.8~2Gyを合計50Gy前後照射することが多い。また、効果の増強を期待して5-FUなどの抗癌剤が経静脈的もしくは経動脈的に併用されることがある。閉塞性黄疸に対し減黄術が行われている例では、ドレナージのルートを通して¹²⁵Iなどの線源を利用した腔内照射が試みられている。放射線療法が胆道癌患者の症状緩和に有用であるとする報告もあるが、大規模な比較試験の報告はなく、胆道癌に対する放射線療法の意義は今のところ明らかでない。

おわりに

以上、胆嚢癌に対してコンセンサスが得られている非切除療法は

現時点ではないが、近年gemcitabineなどの新しい治療法が開発され、期待が高まっている。胆嚢癌は比較的まれな疾患であり、多施設が協力して臨床試験を行っていくことが今後の化学療法や放射線療法の発展のためには必要である。

文献

- 1) Patt YZ, et al : Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. J Clin Oncol 14 : 2311~5, 1996.
- 2) Gallardo JO, et al : A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. Ann Oncol 12 : 1403~6, 2001.
- 3) Ueno H, et al : A phase II and pharmacokinetic trial of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer (BTC). Proc Am Soc Clin Oncol 22 : A1355, 2003.
- 4) Taieb J, et al : Optimization of 5-

fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. Ann Oncol 13 : 1192~6, 2002.

- 5) Takada T, et al : Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. Cancer 95 : 1685~95, 2002.

レビュー文献

- 1) Okusaka T : Chemotherapy for biliary tract cancer in Japan. Semin Oncol 29 : 51~3, 2002.
- 2) Scheithauer W : Review of gemcitabine in biliary tract carcinoma. Semin Oncol 29 : 40~5, 2002.