

特集

化学放射線療法の現況ならびに対象症例の選択

(第41回日本癌治療学会総会より)

膵がんに対する放射線化学療法の現況と展望

奥坂拓志*¹ 伊藤芳紀*²

Chemoradiotherapy for Pancreatic Cancer - Current Status and Perspective - : Okusaka T*¹ and Ito Y*²
(*¹Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, *²Radiation Oncology Division, National Cancer Center Hospital)

Chemoradiotherapy has been used in the management of pancreatic cancer both for treatment of locally advanced pancreatic cancer and as adjuvant therapy after resection. Postoperative chemoradiotherapy appeared to improve median survival in the GITSG trial, although recent European randomized studies did not confirm this result. In patients with locally advanced unresectable disease, three randomized trials have proved that chemoradiotherapy is slightly superior to either radiotherapy or chemotherapy alone. However, there is an urgent need to develop more effective nonsurgical treatment, because the survival for both resectable and unresectable pancreatic cancer patients remains unfavorable even after receiving chemoradiotherapy.

Key words: Pancreatic cancer, Chemoradiotherapy, Adjuvant therapy

Jpn J Cancer Clin 50(2): 119~123, 2004

はじめに

わが国における膵がんの死亡数は年々増加傾向にあり、現在、年間約2万人が膵がんにより死亡し、がんによる死亡原因の第5位を占めている。膵がん患者の多くは切除が困難な状態で発見されており、日本膵臓学会膵癌全国登録調査報告によると、切除例は膵がん全体の42.6% (2000年)にとどまっている。切除は根治の期待できる唯一の治療法ではあるが、切除例の多くは術後早期に再発し、切除例の5年生存率はわずか12.2%となっている¹⁾。このような膵がん患者の予後を改善するためには手術療法のみでは限界があり、化学療法や放射線療法などの非手術療法の発展が必要である。本稿では、膵がん(浸潤性膵管がん)に対する放射線化学療法の成績を国内外の臨床試験の結果を基に解説し、現在進行中の試験

や今後の展望についても述べる。

1. 膵がんの病態と治療の選択

膵がんの治療は、病態により選択され、一般にUICC (国際対がん連合, International Union Against Cancer) 分類²⁾のStage II Bまでが切除可能例, Stage III以上が非切除例とされている(図1)。非切除例のうち、遠隔転移は認めないが腹腔動脈あるいは上腸間膜動脈に浸潤したUICC-Stage III (局所進行例)には、後に述べる無作為化比較試験の結果、放射線療法と化学療法との併用療法(放射線化学療法)が標準的治療法と位置づけられ繁用されてきた。遠隔転移を認めるUICC-Stage IVに対しては、化学療法を中心に様々な臨床試験が行われてきており、治療法の開発が進められてきている。

2. 切除例に対する補助放射線化学療法

膵がん切除後の患者の多くは術後早期に再発し、その予後は未だ不良である。これらの患者の

*1 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

*2 国立がんセンター中央病院放射線治療部

Stage 0	Tis	NO	MO
Stage I a	T1	NO	MO
Stage I b	T2	NO	MO
Stage II a	T3	NO	MO
Stage II b	T1, T2, T3	N1	MO
Stage III	T4	Any N	MO
Stage IV	Any T	Any N	M1

Tis	上皮内癌
T1	臍内に限局する最大径 2 cm 以下の腫瘍
T2	臍内に限局する最大径 2 cm を超える腫瘍
T3	臍外進展あり
T4	腹腔動脈または上腸管膜動脈浸潤あり
N1	所属リンパ節転移あり
M1	遠隔転移あり

図1 UICC 進行度分類 (第6版)²⁾

表1 術後補助療法に関する無作為化比較試験

報告者	報告年	症例数	補助療法	コントロール	50%生存期間 (月)	P 値	
GITSG ³⁾	1985	43	放射線化学療法	補助療法なし	20 vs 11	0.03	
Bakkevold ⁴⁾	1993	61	化学療法 (AMF)	補助療法なし	23 vs 11	0.02	乳頭部癌を含む
EORTC ⁵⁾	1999	218	放射線化学療法	補助療法なし	24.5 vs 19	n.s.	乳頭部領域癌を含む
ESPAC ⁶⁾	2001	826	放射線化学療法* 化学療法 (5-FU/LV)**	* **	15.5 vs 16.1 19.7 vs 14	n.s. 0.0005	

AMF: doxorubicin, mitomicin C, 5-FU

LV: leucovorin

n.s.: 有意差なし

*: 両群とも化学療法施行例を含む

**: 両群とも放射線化学療法施行例を含む

子後の改善をめざして様々な補助療法が試みられており、欧米においては術後補助療法に関する無作為化比較試験が行われてきた (表1)。1985年、米国の Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) は補助療法として放射線化学療法を施行した群が無治療群に比べ、生存期間が有意に良好であることを報告している³⁾。しかし、その後の European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) による無作為化比較試験では、放射線化学療法群と無治療群との間には有意差が得られていない⁵⁾。さらに近年 European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) により実施された比較試験では、化学療法 (5-FU, leucovorin) 群において有意な延命

効果を認めたが、放射線化学療法群では延命効果が得られなかったことを報告している⁶⁾。このように、米国においては術後補助放射線化学療法が標準的治療法として実地臨床でも用いられている一方、欧州で行われた臨床試験はこれを支持する成績が得られておらず、未だ一定の結論が得られていない。

3. 切除可能例に対する放射線化学療法と切除術の比較試験

わが国においては、切除可能例のうち比較的進行した症例を対象に放射線化学療法と切除術の比較試験が実施されている。膵癌取扱い規約第4版に基づき、1) S2, RP2, PV2 のいずれか1つ

表2 局所進行腺がんに対する無作為化比較試験

報告者	報告年	症例数	放射線化学療法	コントロール	50%生存期間(月)	P値
Moertel ⁸⁾	1969	64	40 Gy+5 FU	放射線単独(40 Gy)	10.4 vs 6.3	<0.05
GITSG ⁹⁾	1985	194	40-60 Gy+5 FU	放射線単独(60 Gy)	10.1-10.6 vs 5.7	<0.01
ECOG ¹⁰⁾	1985	91	40 Gy+5 FU	化学療法単独(5 FU)	8.3 vs 8.2	n.s.
GITSG ¹¹⁾	1988	43	54 Gy+5 FU	化学療法単独(SMF)	10.5 vs 8.0	0.02

SMF: streptozotocin, mitomicin C, 5-FU

n.s.: 有意差なし

が陽性, 2) A2, A3 を除外, 3) N2 を除外, 4) H0, P0, 5) PL3 を除外, 6) TS1, TS2 を除外, のすべての項目を開腹にて確認した症例について, 放射線化学療法または切除術に無作為に割付け, 生存期間を比較した. 42 人が登録されたところで解析が行われ, 切除術群の成績が良好と判断され, この時点で試験は中止されている⁷⁾.

4. 局所進行例に対する放射線化学療法

切除は困難であるが明らかな遠隔転移を認めない局所進行腺がん例に対しては, これまでに欧米において放射線化学療法と放射線療法単独あるいは化学療法単独とを比較する4つの無作為化比較試験が行われている(表2)⁸⁻¹¹⁾. このうち3つの比較試験において放射線化学療法群の生存期間が有意に良好であり, これらの成績より局所進行腺がんに対しては放射線化学療法が標準的治療法と位置づけられている.

従来の放射線化学療法では, 5-FU が主に放射線増感剤として bolus で投与されているが, 最近, 5-FU の化学療法剤としての効果増強を目指し, 5-FU の持続投与法が試みられている. わが国では体外照射期間中(総線量 50.4 Gy), 5-FU (200 mg/m²/day) は連日, 持続静注する方法を用いて第II相試験が実施されている¹²⁾. 50%生存期間は 10.3 カ月と, 従来の放射線化学療法とほぼ同様の成績であったが, 重篤な有害反応の発現頻度がきわめて少ないことが報告されている. その後, 米国より発表された報告においても, 5-FU の持続投与法は分割投与法に比べ, 放射線化学療法に伴う好中球減少や治療中断の割合が少なくなることが明らかにされた¹³⁾. 以上の成績より, 局所進行腺がんに対しては標準的治療法と

して放射線化学療法が位置づけられており, そのレジメンとしては近年, 5-FU の分割投与法に代わり持続投与法が繁用されるようになっている.

5. 放射線化学療法適応症例の選択

上記の無作為化比較試験の成績より, 放射線化学療法は局所進行腺がんに対する標準的な治療法として位置づけられている. しかし, 放射線化学療法を行っても予後のきわめて不良な例や重篤な有害反応を伴う例があり, 放射線化学療法の適応は慎重に検討する必要がある.

国立がんセンター中央病院にて放射線化学療法が施行された局所進行腺がん例を対象に予後因子を検討したところ, 有意な独立因子は Performance status (PS), リンパ節転移の有無, CA19-9 値であった. すなわち, PS 不良例, リンパ節転移陽性例, CA19-9 高値例では予後が有意に不良となっていた¹⁴⁾. 特に PS 2 の例では, 生存期間中央値はわずかに 3.3 カ月となっており, このような例では局所進行例といえども放射線化学療法と適応はないと考えられる(表3).

次に重篤な有害反応の発現頻度から放射線化学療法の適応を検討した. 腺がん患者において放射線化学療法の治療開始後, 臨床的に最も問題となるのは急性期の消化器毒性であり, この発現頻度と患者背景・治療関連因子との関係をゲムシタピン併用放射線療法施行症例を対象として検討した(表4). この結果, 放射線治療における計画標的体積が大きい例では小さい例に比べ, 重篤な急性期消化器毒性の発現頻度が有意に高かった¹⁵⁾. すなわち, 本療法においては照射体積の大きい例では, 急性期消化器毒性が強く発現する可能性が高く, このような例に対する放射線化学療法の適

表3 局所進行膵がん例における予後因子¹⁴⁾

背景因子	50%生存期間 (月)	1年生存率 (%)
Performance status		
0-1	10.3	38.8
2	3.3	0.0
リンパ節転位		
(-)	11.2	46.6
(+)	7.6	17.9
CA19-9		
<1,000 U/ml	10.3	42.2
≥1,000 U/ml	7.2	20.2

表4 局所進行膵がん例における急性期消化器毒性
と患者背景・治療関連因子との関係¹⁵⁾

	患者背景・ 治療関連因子	急性期消化器 毒性 発現頻度 (grade 3/4)	P 値
性別	男性/女性	63.2% /60.9%	>.999
年齢	<60/≥60	54.5% /70.0%	0.355
PS	0/1	41.7% /70.0%	0.158
腫瘍径	≤4 cm/ >4 cm	54.5% /70.0%	0.355
腫瘍部位	頭部/体尾部	65.0% /59.1%	0.758
化療施行回数	<5/≥5	80.0% /56.3%	0.270
小腸照射体積	<250 cc/ ≥250 cc	66.7% /58.3%	0.750
大腸照射体積	<400 cc/ ≥400 cc	59.1% /65.0%	0.758
計画標的体積	<500 cc/ ≥500 cc	37.5% /76.9%	0.021

応については慎重に考慮する必要がある。

6. 膵がんに対する放射線化学療法の今後の展望

これまで、全身性化学療法は遠隔転移を有する例を中心に臨床試験として実施されてきたが、近年この成績が急速に向上しつつある。特に最近開発されたゲムシタビンは5-FUと比較し、切除不能進行膵がんの予後を有意に改善することが明らかにされ、進行膵がんに対する第一選択薬と位置づけられている¹⁶⁾。また、このゲムシタビン

の単独療法を凌駕する可能性のあるレジメンが多数考案され、現在臨床試験が展開されている。このような背景より実地臨床においては局所進行例に対しても、放射線療法を行わず全身性化学療法のみを行う場合もある。しかし、全身性化学療法の局所進行膵がんに対する有効性については十分には明らかにされておらず、現在までのところ前述の放射線化学療法の成績を上回るレジメンについても明らかとはなっていない。

ゲムシタビンは上述のように膵がんに対する優れた化学療法剤であるが、さらに、強い放射線増感効果をも有することが明らかにされており、ゲムシタビンを用いた放射線化学療法により治療成績が向上することが期待され、現在多くの臨床試験が実施されている。また、遠隔転移の出現を防止することにより予後の改善を得ることをめざして、放射線の照射範囲を狭くし化学療法剤を増量する試みや、放射線化学療法の前後にゲムシタビンを中心としたより強力な全身性化学療法を併用する試みも検討され臨床試験が進行している。

放射線療法についても様々な工夫や改良が加えられており、治療成績の向上に寄与する可能性がある。多分割照射法は正常組織への晩発性障害を軽減するために総線量の増加が可能となるほか、増殖期細胞への照射頻度の増加、亜致死障害の回復阻害、酸素効果回復による放射線感受性の増加などの効果が指摘されており、膵がんにおいても有効性が検討されている。また、ブラッグピーク(Bragg peak)を有し、深部のがん組織に線量集中が可能である重粒子線治療は、従来のX線に比べ相対的生物学的効果比が高く、膵がん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、検討が加えられている。

まとめ

放射線化学療法は局所進行膵がんに対する標準的な治療法として位置づけられ繁用されてきた。また、米国においては、標準的な術後補助療法として実地臨床において広く用いられている。しかし、膵がん患者の予後は未だきわめて不良であり、遠隔転移の制御を目的とした全身療法の強化や、有害反応の少ない局所療法の開発など、より

有効な治療法の開発が必要不可欠である。今後、分子標的治療薬を中心として、様々な治療方法が膵がんにおいても試みられることが予想されるが、質の高い臨床試験によりこれらの評価を適切に行い、その有効性を明らかにしていくことが重要である。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. 膵臓 18: 101-169, 2003
- 2) UICC International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumours. Sixth Edition. Wiley-Liss, New York, 93-96, 2002
- 3) Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 59: 2006-2010, 1987
- 4) Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, et al: Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater—results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 29: 698-703, 1993
- 5) Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 230: 776-782, 1999
- 6) Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 358: 1576-1585, 2001
- 7) 今村正之, 浅野武彦, 今泉俊秀・他: Stage N a 膵癌の治療戦略. コンセンサス癌治療 2: 43-45, 2003
- 8) Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, et al: Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2: 865-867, 1969
- 9) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma. A randomized comparison of high dose (6000 Rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 Rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 48: 1705-1710, 1981
- 10) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al: Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 3: 373-378, 1985
- 11) Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 80: 751-755, 1988
- 12) Ishii H, Okada S, Tokuyue K, et al: Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 79: 1516-1520, 1997
- 13) Poen JC, Collins HL, Niederhuber JE, et al: Chemoradiotherapy for localized pancreatic cancer: increased dose intensity and reduced acute toxicity with concomitant radiotherapy and protracted venous infusion 5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 93-99, 1998
- 14) Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, et al: Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy. *Cancer* 9: 490-495, 2001
- 15) Ito Y, Okusaka T, Kagami Y, et al: Evaluation of acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: S383-S384, 2003
- 16) 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

膵癌に対する新しい化学療法

上野秀樹*・奥坂拓志**・池田公史*

abstract

現在でも多くの膵癌は切除不能な状態で発見され、進行膵癌患者の予後は不良である。これらの進行膵癌に対しては、海外で行われた臨床試験の結果、ゲムシタビンの有用性が明らかにされ、進行膵癌に対する第一選択薬として現在広く認識されている。わが国でも2001年4月に膵癌に対するゲムシタビンの保険適用が承認され、膵癌に対して化学療法を行う機会が増加している。しかし、ゲムシタビン単剤の効果には限界があり、さらに優れた治療法を求めてゲムシタビンを中心とした多剤併用療法や分子標的薬剤を含む新しい抗癌剤の開発などが積極的に行われている。本稿ではそれらの新しい化学療法について、最近報告された臨床試験の成績を中心に解説する。

I はじめに

わが国において膵癌で死亡する患者は年々増加しており、2001年には約19,000人に達している。これは日本における癌の死因の6.4%にあたり、肺、胃、大腸、肝に次いで第5位である。膵癌と診断された患者のうち切除可能な例は20%前後にすぎず、画像診断が進歩した現在においても多くの患者が進行膵癌の状態で見られ、その予後は不良である。

進行膵癌は脈管への浸潤などのために切除不能な局所進行膵癌と遠隔転移を伴った膵癌に分けられ、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行われ、遠隔転移を伴った膵癌に対しては化学療法が一般に行われている。ただし、全身状態が不良な例、黄疸を伴う例、著しい腹水を認める例などに対しては化学療法の効果は期待できないことから、緩和ケアを中心とした治療が選択される。

膵癌に対する化学療法は、進行膵癌に対する化学療法と術前または術後の補助化学療法に大別されるが、本稿では前者について最近の話題を中心に述べる。

II 単剤療法

1) ゲムシタビン

膵癌に対しては従来フルオロウラシル (5-FU) を中心とした化学療法が行われてきたが、その治療成績は満足できるものではなかった。1997年、米国とカナダにおいて膵癌の初回化学療法例を対象としたゲムシタビンと5-FUの無作為化比較試験が行われ、生存期間中央値はゲムシタビン群が5.7カ月、5-FU群が4.4カ月と有意な ($p=0.0025$) 差を認められた¹⁾。また疼痛などの症状を緩和する効果もゲムシタビン群のほうが明らかに優れていた (24% vs 5%, $p=0.0022$)。これらの結果に基づきゲムシタビンが進行膵癌に対する第一選択薬と現在考えられており、

* 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

** 同 医長

表1 進行膵癌に対するゲムシタビン単剤療法の治療成績

報告者	報告年	対象	GEM投与量 (mg/m ²)	症例数	奏効率 (%)	症状緩和 効果(%)	生存期間 中央値(月)	1年生存率 (%)
Casper	1994	初回化学療法例	800	44	11	NA	5.6	23
Carmicheal	1996	初回化学療法例	800	34	6	29	6.3	NA
Rothenberg	1996	5-FU無効例	1,000	63	11	27	3.9	4
Burris	1997	初回化学療法例	1,000	63	5	24	5.7	18
Crino	2001	初回化学療法例+他の化学療法無効例	1,000	33	12	NA	7.7	NA
Okada	2001	初回化学療法例	1,000	11	18	29	6.4	NA
Storniolo	1999	初回化学療法例+他の化学療法無効例	1,000	3,023	12	18	4.8	15

NA : not available, GEM : gemcitabine

報告者	報告年	抗癌剤	症例数	奏効率 (%)	生存期間 中央値(月)
Gebbia	1996	バクリタキセル	14	0	7.2
Rougier	2000	ドセタキセル	40	15	7.0
Okada	1999	ドセタキセル	21	0	3.9
Lenzi	2002	ドセタキセル	21	5	5.9
O'Reilly	1996	topotecan	27	0	4.1
Scher	1996	topotecan	35	10	4.4
Sakata	1994	イリノテカン	35	11	NA
Wagener	1995	イリノテカン	34	9	5.2
Pazdur	1996	raltitrexed	42	5	NA
Miller	2000	pemetrexed	42	6	6.5
Cartwright	2002	カベシタビン	42	10	6.1
Okada	2002	ティーエスワン [®]	19	21	5.6
Cohen	2003	R115777	20	0	4.6
Bramhall	2001	marimastat	102	3	4.2
Moore	2003	BAY12-9566	138	1	3.7

表2
進行膵癌に対する単剤療法の治療成績 (ゲムシタビン以外)
NA : not available

日本でも2001年4月に膵癌に対する保険適用が承認された。ゲムシタビンは代謝拮抗剤に分類される抗癌剤であり、細胞内で三リン酸化合物に代謝され、DNAの合成を阻害する。用法・用量は1,000mg/m²を30分かけて点滴静注し、これを週1回3週続けて投与した後、1週休薬する方法が一般的である。治療は病状の明らかな進行や重篤な副作用を認めない限り継続する。主な副作用は、骨髄抑制と悪心、食欲不振、倦怠などであるが、比較的軽度のことが多く、通常外来での治療が可能である。膵癌に対するゲムシタビン単剤の奏効率は5~15%程度であり、生存期間中央値は5~6カ月前後の報告が多い。ゲムシタビン投与により20~30%の患者で疼痛などの症状改善が報告されている。表1に進行膵癌に対するゲムシタビン単剤療法の治療成績を示す。

2) ゲムシタビン定速静注法

ゲムシタビンは、細胞内でdeoxycytidine kinaseによってリン酸化されて抗腫瘍効果を発揮する。ゲムシタビンがdeoxycytidine kinaseによって効率よ

くリン酸化されるよう投与方法の検討がなされ、10mg/m²/分の速度での投与が最適であることが示唆された。この投与方法を定速静注法 (fixed dose rate infusion) とよび、米国における第I相試験の結果、ゲムシタビンの定速静注法の推奨用量は1,500mg/m²/150分であることが報告された。Temperoらは、定速静注法 (1,500mg/m²/150分、週1回、3週投与1週休薬) と30分の点滴静注法 (2,200mg/m²/30分、2週に1回投与) との無作為化比較第II相試験を行い、生存期間中央値および1年生存率において定速静注法のほうが優れていたことを報告した³⁾。さらに現在、この定速静注法がゲムシタビンの標準的な投与方法になりうるかについて、米国で第III相試験が行われている。

3) 新規抗癌剤

最近報告された進行膵癌に対するゲムシタビン以外の抗癌剤による単剤療法の成績を表2に示す。ドセタキセルは開発当初比較的良好な奏効率が報告され注目を集めたが、その後の追試では良好な成績は

表3 進行膵癌に対する多剤併用療法の治療成績 (第II相試験)

報告者	報告年	治療法	症例数	奏効率 (%)	生存期間 中央値(月)	1年生存率 (%)
Berlin	2000	GEM + 5-FU (bolus injection)	36	14	4.4	8.6
Hidalgo	1999	GEM + 5-FU (continuous infusion)	26	19	10.3	40
Wein	2002	GEM + 5-FU (high dose infusion)	23	9	8.3	30
Colucci	1999	GEM + シスプラチン	52	31	NA	NA
Heinemann	2000	GEM + シスプラチン	41	11	8.2	27
Philip	2001	GEM + シスプラチン	42	26	7.1	19
Cascinu	1999	GEM + ドセタキセル	18	6	5.4	NA
Ryan	2002	GEM + ドセタキセル	34	18	8.9	29
Rocha Lima	2002	GEM + イリノテカン	45	20	5.7	27
Stathopoulos	2003	GEM + イリノテカン	60	25	7.0	23
Louvet	2002	GEM + oxaliplatin	64	31	9.2	36
Alberts	2003	GEM + oxaliplatin	47	11	6.2	NA
Neri	2002	GEM + エピルピシン	44	25	10.9	23
Hess	2003	GEM + カペシタビン	27	19	6.4	33
Scheithauer	2003	GEM + カペシタビン	41	17	9.5	NA
Kralidis	2003	GEM + raltitrexed	25	12	6.2	12
Kindler	2002	GEM + pemetrexed	42	15	6.5	29
Safran	2001	GEM + トラスツマブ	21	22	NA	NA
Abbruzzese	2001	GEM + cetuximab	41	12	6.8	33
Kindler	2003	GEM + bevacizumab	21	38	NA	54
Hecht	2003	GEM + ONYX-015 (intratumoral injection)	21	10	7.5	29

NA : not available, GEM : gemcitabine

得られなかった。イリノテカンやtopotecanなどのtopoisomerase I 阻害剤も膵癌に対して試みられてきたが、有効性は明らかでない。最近注目されている抗癌剤のひとつに、経口フッ化ピリミジン系抗癌剤であるカペシタビンやティーエスワン[®]が挙げられる。カペシタビンは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、膵癌に対する奏効率は10%であったが、24%に症状の改善が認められた³⁾。ティーエスワン[®]はわが国で開発されたテガフルとギメラシル、オテラシルカリウムの配合剤で、進行膵癌を対象とした前期第II相試験で21% (4/19) の奏効率が示され⁴⁾、後期第II相試験がわが国で進行中である。分子標的薬剤は現在最も注目されている抗癌剤のひとつであり、最近さまざま作用機序をもった薬剤が膵癌に対して試みられている。marimastatやBAY12-9566は、細胞外matrixを分解する酵素であるmatrix metalloproteinaseを阻害し、癌の発育を抑制することが期待されて開発された薬剤である。また、膵癌にK-rasの突然変異が高率にみられることに着目し、rasタンパクの機能発現に必要なfarnesyl化を抑制するfarnesyl transferase阻害剤 (R115777) を用いた治療が試み

られている。さらに、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 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OSI-774などの分子標的薬剤についても臨床試験が進んでいる。これらのうち、marimastatとBAY12-9566は、それぞれゲムシタビン単剤との間で第III相試験が行われたが、いずれの試験においてもゲムシタビン単剤を上回る成績は得られていない^{5), 6)}。

III 多剤併用療法

単剤で良好な抗腫瘍効果を示したゲムシタビンは、他の抗癌剤との併用によりさらに治療成績が向上することが期待されており、現在多くの臨床試験が世界中で進行している (表3, 4)。併用する薬剤は、単剤でも膵癌に対してある程度の効果が認められている5-FUやシスプラチンなど既存の抗癌剤や、分子標的治療薬などの新規抗癌剤が中心となっている。

現在までに最も多く報告されている併用薬は5-FUであり、bolus injection, continuous infusion,

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療法とゲムシタビ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⁾が行ったゲムシタビンと5-FU bolus injectionとの併用療法vsゲムシタビン単剤療法の比較試験では、生存期間中央値が6.7カ月vs 5.4カ月と有意差を認めなかった(p=0.09)。

シスプラチンは、ゲムシタビ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)をゲムシタビンと併用し、それぞれゲムシタビ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)とゲムシタビン併用群とゲムシタビン単剤群の間で、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ビン(1,000mg/m²を100分間で投与)の併用とゲムシタビンの通常投与法を比較し、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ビン、raltitrexed, pemetrexedなどの新しい抗癌剤とゲムシタビ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とゲムシタビンの併用療法がゲムシタビン単剤療法と第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阻害剤のトラズズマブ、VEGF阻害剤のbevacizumabなどの分子標的薬剤とゲムシタビ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

ゲムシタビンの登場により、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

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未滿または血小板数が70,000/mm³未滿であれば，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

- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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)
raltitrexed	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，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

- ④ 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。
- ④ 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。
- ④ 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 単剤群とを比較した第 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 単剤群 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 単剤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 単剤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 単剤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

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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

- ① 明らかな転移は認めないが、局所の切除が困難な膵癌を局所進行膵癌と呼ぶ。
- ② 局所進行膵癌に対しては、放射線化学療法が標準治療と考えられている。
- ③ 放射線化学療法を受けた局所進行膵癌患者のMSTは10~12ヵ月前後である。

表4 局所進行膵癌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膵癌)を対象として行われている。局所進行膵癌の多くは、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

局所進行膵癌に対しては、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膵癌に対する標準治療として位置づけられている。5-FUは膵癌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では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膵癌患者

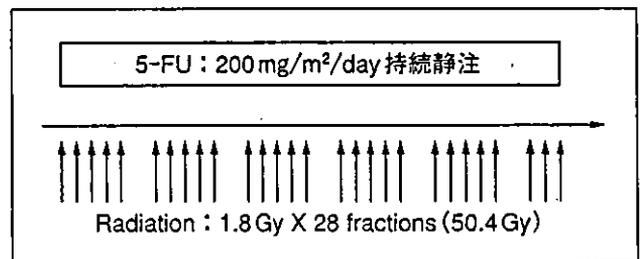


図1 5-FU 持続静注併用放射線化学療法

のMSTは10~12ヵ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 は進行膵癌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ヵ月であった⁹⁾。

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、

- ① 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。
- ② gemcitabine と放射線療法との併用は、消化管毒性や骨髄抑制に注意が必要である。
- ③ 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

AB判120頁4色刷 定価 2,520円(本体2,400円+税5%)



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。

文光堂

膵癌・胆道癌

竹迫 賀子 奥坂 拓志 上野 秀樹 池田 公史
森実 千種 名嶋 弥菜*

(*Jpn J Cancer Chemother* 31(9):1443-1446, September, 2004)

Tumor Markers for Pancreatic and Biliary Tract Cancer: Yoriko Takezako, Takuji Okusaka, Hideki Ueno, Masahumi Ikeda, Chigusa Morizane and Mina Najima (*Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital*)

Summary

There are a variety of tumor markers used for diagnosis of pancreatic and biliary tract cancer including carbohydrate antigens such as CA19-9, DUPAN-2, CA50 and Span-1, the carcinoembryonic antigen and pancreatic enzymes such as elastase 1. The tumor marker kinetics in serum help to predict survival in patients receiving surgical and/or non-surgical treatment. Since each of those tumor markers remains at a low sensitivity and specificity in the early stage, none are useful for detecting early cancer. In spite of the development of various diagnostic techniques, pancreas and biliary tract cancer is usually diagnosed at an incurable stage, and the 5-year survival rate is extremely low. Therefore, improvements in survival may well result from screening for early-stage pancreatic and biliary cancer. The development of tumor markers with higher sensitivity and specificity should have the highest priority. Key words: Pancreas cancer, Biliary tract cancer, Diagnosis, Tumor marker, Address request for reprints to: Dr. Yoriko Takezako, Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

要旨 胆膵癌の腫瘍マーカーは糖鎖抗原のCA 19-9, DUPAN-2, CA 50, Span-1, 癌胎児蛋白のCEA, 膵酵素のエラスターゼ1などが汎用されている。外科的切除や化学療法などの治療後の腫瘍マーカーの変化は、治療効果や予後の予測に有用であり、日常臨床において利用されている。しかし、いずれの腫瘍マーカーも早期癌では特異度および陽性率が低いことから、早期癌のスクリーニングにおける有用性は低いのが現状である。膵癌・胆道癌は画像診断の進歩が認められる現在においても、切除不能な進行癌で発見されることが多く、極めて予後不良である。治療成績の向上のためには早期発見が不可欠であり、診断補助の手段として膵癌・胆道癌に特異性の高い腫瘍マーカーの開発が望まれる。

はじめに

近年、胆膵領域の悪性腫瘍は増加傾向にあり、日本における悪性腫瘍部位別死亡順位では膵臓癌は第5位、胆道癌は第6位を占めている。膵癌は95%が膵管由来の腺癌であり、胆道癌も同様に腺癌が大部分を占める。解剖学的にも胆道、膵臓は隣接する臓器であることから、原発部位の鑑別が困難となる場合も多い。このように膵癌・胆道癌は組織型が類似していること、近接した臓器であることから、同じ種類の腫瘍マーカーが高い陽性率を示す。

表1には膵癌・胆道癌の血清腫瘍マーカーとして多く用いられている糖鎖抗原を中心としたものに加え、最近

の分子生物学的研究の進歩により同定された癌遺伝子や癌抑制遺伝子のうち腫瘍マーカーとして臨床応用されつつあるものを掲げた。本稿では、これら腫瘍マーカーの臨床学的有用性について述べる。

I. 胆膵癌の腫瘍マーカー

1. 糖鎖抗原

1) Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9)

CA 19-9はKorprowskiら¹⁾が大腸癌培養細胞SW 1116をマウスに免疫して作製したモノクローナル抗体であり、消化管の癌細胞膜と反応するが、正常腸粘膜とは反応しない。CA 19-9抗原は正常胎児および成人の唾液腺、胆管系および膵管系上皮の組織中に微量に検

表 1 胆膵癌の腫瘍マーカー

A. 糖鎖抗原	
1. 1型糖鎖抗原	
1) CA 19-9	
2) DUPAN-2	
3) CA 50	
4) Span-1	
2. 2型糖鎖抗原	
1) CSLEX	
2) sialy SSEA-1	
3) ST 439	
3. 母核糖鎖	
1) STN	
2) CA 72-4	
4. 構造未決定の糖鎖	
1) CA 125	
B. 糖鎖以外のもの	
1) CEA	
C. 癌関連遺伝子	
1) <i>K-ras</i>	
2) <i>p53</i>	
D. 酵素	
1) エラスターゼ 1	

出され、癌では膵、胆管系、消化管系などの癌に多く存在する。また、CA 19-9 抗原は血液型物質 Lewis^a (Le^a) の非還元末端にシアル酸を結合した形が terminal sequence である carbohydrate であり、血中では分子量 500 万以上の巨大シアロムチンとして他の糖鎖とともに存在する²⁾。日本人に約 4~10% いる Le^a 陰性者は Le^a 糖鎖が作れず、CA 19-9 抗原も産生されないため CA 19-9 抗体も陰性となる。このため CA 19-9 陰性例には同様にムチンに発現する糖鎖エピトープの DUPAN-2 や Span-1 が有用である。CA 19-9 の測定はラジオイムノアッセイ (RIA) か、酵素免疫測定法 (ELISA または EIA) が用いられ、正常血清中の CA 19-9 値は、37 U/ml がカットオフ値とされる。10~20 代の若年女性に高い傾向にあり、日内変動、日差変動、食事などの影響はない。

CA 19-9 は膵癌では 67~90%、胆道癌では 60~70% と比較的高い陽性率が示されている³⁾。しかし、CA 19-9 抗原は正常胆管や膵管に微量ながら存在し、炎症が生じた胆管や化生膵管にも高頻度に発現することから急性膵炎、慢性膵炎、胆管炎および閉塞性黄疸でも高率に陽性となる。また、卵巣嚢腫や肺の炎症性疾患、糖尿病などでも陽性を示す場合がある。通常、良性疾患の場合、血清 CA 19-9 値は 100 U/ml 以下の軽度の上昇にとどまる。閉塞性黄疸を伴うような胆管炎では高度な上昇が認められる場合が多いが、閉塞の解除や炎症の改善により血清 CA 19-9 値は速やかに低下する。

2) DUPAN-2

1982 年、米国デューク大学免疫学教室の Metzgar ら⁴⁾ は膵腺癌培養細胞を免疫原として、細胞融合法により得られた 5 種のモノクローナル抗体を見だし、そのうちの一つを DUPAN-2 と命名した。正常では DUPAN-2 抗原は主として膵管上皮細胞で合成され、膵液中に分泌されているが、この他胆管上皮細胞、膵ラ氏島、耳下腺細胞などでも作られ、これら臓器の悪性腫瘍では大量に生産される。

Metzgar ら⁴⁾ は 100 U/ml をカットオフ値とした時、膵癌において 68% が陽性であったと報告している。しかし、胆膵以外の良性疾患患者でも 9.8% が 420 U/ml 以下の陽性値を示し、肝硬変、慢性肝炎では 36% が陽性となり、癌の存在診断に対する有用性は CA 19-9 に及ばない。

3) CA 50

CA 50 は 1983 年スウェーデン、ゲーテボルグ大学の Lindholm ら⁵⁾ によってヒト結腸直腸癌由来培養細胞 (colo-205) を免疫原としてハイブリドーマ技法を用いて作られたモノクローナル抗体である。CA 50 は酵素免疫測定法 (EIA) で測定され、カットオフ値は 40 U/ml である。悪性腫瘍では膵癌・胆道癌の陽性率が高く、75, 68% を示す⁶⁾。一方、良性疾患では CA 19-9 より多くの臓器、細胞で検出され、肝炎、肝硬変症例で陽性例が多く認められる。

CA 50 のエピトープ構造は CA 19-9 よりフコースの除かれた sialyl Le^x である。その抗体は構造中に sialyl Le^x を有する CA 19-9 に対しても交差免疫性を示す。Le^x 陰性者では CA 19-9 を産生できないが、CA 50 の産生は可能であり、これが CA 50 の利点としてあげられている。しかし、抗原決定基が CA 19-9 と類似しているため血清 CA 50 と CA 19-9 との間には高い相関性が認められ、両者を併用する利点は乏しい⁷⁾。

4) Span-1

Span-1 は 1985 年に Kyriazis ら⁸⁾ がヒト膵癌培養細胞株 SW 1990 を免疫原として作成したモノクローナル抗体である。マウス IgM 抗体に属し、これが認識する Span-1 抗原はエピトープがシアル酸を非還元末端に有する糖鎖抗原であり、高分子ムチン様糖蛋白質として存在する。このため Span-1 抗原の発現もルイス血液型に影響されない。Span-1 は IRMA (ビーズ固定法) で測定され、カットオフ値は 30 U/ml である。膵癌、胆道癌の陽性率はそれぞれ 81.9, 70.3% とされる⁹⁾。一方、膵炎や慢性肝炎、肝硬変といった症例でも上昇が認められるが、この場合 100 U/ml を超えるものはほとんどなく、CA 19-9 でみられるような総ビリルビン値との相関も認

表 2 主な膵癌・胆道癌腫瘍マーカーの陽性率

腫瘍マーカー	カットオフ値	膵癌陽性率	胆道癌陽性率	文献
CA 19-9	37 U/ml	67~90%	60~70%	3)
DUPAN-2	100 U/ml	68%	50%	4)
CA 50	40 U/ml	75%	68%	6)
Span-1	30 U/ml	82%	70%	9)
CEA	5.0 ng/ml	40~65%	35~61%	13)
エラスターゼ 1	400 ng/ml	51%		15)

められない¹⁰⁾。また、膵癌の場合、腫瘍径が2 cm以下のT1症例でも高い陽性率(55.6%)が報告されており、早期診断における有用性が示唆されている¹¹⁾。

2. 糖鎖以外のマーカー

1) Carcinoembryonic antigen (CEA)

癌胎児蛋白 (carcinoembryonic antigen: CEA) は、1968年にGoldら¹²⁾により結腸癌と2~6か月の胎児結腸粘膜に存在する共通抗原成分として発見された。生化学的に過塩素酸可溶性の糖蛋白であり、その分子量は18~20万とされる。CEAの蛋白組成はほぼ一定しているが糖含量が40~70%と多く、糖組成に著しいheterogeneityのあることが指摘されている。

CEAの測定は特異性の高い抗体を用いた免疫測定法によるが、現在わが国で日常診療に使用されているキットは30数種類にも及ぶ。キット間のデータ相関性は高いが、いずれのキットでもCEA値が低くなるほど変動係数が大きくなる傾向にあるため複数施設のデータを比較する場合は念頭におくべきである。

正常血清中のCEAレベルは5.0 ng/mlがカットオフ値とされる。主に大腸癌で上昇することが知られているが、膵癌では40~65%に、胆道癌では35~61%に上昇が認められる¹³⁾。CEAはほぼすべての上皮細胞が産生するが、正常組織では体外(たとえば消化管では管腔内)へ向かって排泄されるため血中レベルは上昇しない。しかし、上皮細胞が腫瘍化すると体外へ排出されず、行き場を失ったCEAが血中に移行すると推測されている。

長期喫煙、加齢、肝炎、肝硬変、閉塞性黄疸、膵炎、炎症性腸疾患、胃潰瘍、糖尿病、慢性肺疾患、甲状腺機能低下、腎不全などでもCEAが高値となる場合がある。しかし、これらの良性疾患で上昇が認められる場合は、通常、一過性、また中等度の変化であり、10 ng/ml以上の値をとることはまれである。

3. 癌関連遺伝子

膵癌組織では*K-ras* コドン12変異が75~100%と高率に発現することが報告されている。しかし、慢性膵炎などの非悪性疾患でも膵液中の*K-ras*が検出されるため特異度が低い。Watanabeら¹⁴⁾はPCR-RFLP法では膵癌で78%、慢性膵炎で19%陽性となったのに対し、

PCR-HPA法では膵癌で66%、慢性膵炎で4%検出され、PCR-HPA法を用いれば偽陽性率を抑えることができ、小膵癌の診断に有用であるとしている。

一方、*p53* 癌抑制遺伝子の変異はコドン12のような都合のよいホットスポットがないため、検出法が*K-ras*に比して煩雑である。また、単独検出における有用性は見いだされていない。

いずれの場合も測定を行う検体が内視鏡下経乳頭的に採取した膵液であることもあり、一般に汎用されるに至っていない。

4. 膵酵素

血清中アミラーゼ、リパーゼ、トリプシンは膵癌の30~40%に異常値を示すが、膵炎をはじめとした膵疾患を疑う手掛かりにはなり得るものの膵癌に特異的ではない。一方、エラスターゼ1は、膵癌により膵管の狭窄や閉塞が起こり随伴性の膵炎を起こすことにより血中へ逸脱し、他の膵酵素に比べ長く異常高値を呈することが知られている。膵癌での陽性率は50.8%と報告され¹⁵⁾、小膵癌でも上昇が認められることがあり、その診断的利用価値は高いとされている。

II. 腫瘍マーカーの臨床的有用性

1. 補助診断

膵癌・胆道癌はともに外科的切除が唯一治癒の期待できる治療法であるが、いずれの癌も早期発見が困難であり、外科的切除が可能となる症例は限られている。また、切除が可能であった症例でも術後早期に再発する例が多く、遠隔成績は不良である。

このため膵癌・胆道癌ともに切除可能な段階での早期発見が重要であり、腫瘍マーカーを用いた早期癌のスクリーニングシステムの確立が必要である。しかし、一般臨床において利用されている各種腫瘍マーカーはいずれも早期癌においては陽性率が低く、早期診断における有用性は限界が認められる。

2. 治療効果判定、予後判定

外科的切除後の再発を早期に予知、発見するためには、切除によりいったん低下した腫瘍マーカーの再上昇の有無を定期的にモニタリングすることが重要であり、一般

臨床の現場では日常的に行われている。

また、腫瘍マーカーは治療効果や予後を予測する際にも用いる場合があり、CA 19-9の有用性が報告されている。診断時のCA 19-9高値が予後不良因子であることや¹⁶⁾、また術前のCA 19-9高値が切除不能の指標として有用であることが示されている³⁾。また、進行膵癌に対する放射線化学療法や全身化学療法の治療開始後のCA 19-9値の減少が治療効果を反映すると報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。

まとめ

膵癌・胆道癌は画像診断の進歩が認められる現在においても、診断時にすでに外科的切除困難である場合が多く、切除可能な段階での早期発見が重要である。しかし膵癌・胆道癌に対する腫瘍マーカーは、早期癌の段階で陽性となるものは少なく、スクリーニングにおける有用性は低い。今後、より特異度、感度の高い新しい腫瘍マーカーの開発が望まれる。

文 献

- 1) Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, *et al*: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 5(6): 957-971, 1979.
- 2) Magnani JL, Brockhaus M, Smith DF, *et al*: A monosialoganglioside is a monoclonal antibody-defined antigen of colon carcinoma. *Science* 212(4490): 55-56, 1981.
- 3) Steinberg W: The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 85(4): 350-355, 1990.
- 4) Metzgar RS, Gaillard MT, Levine SJ, *et al*: Antigens of human pancreatic adenocarcinoma cells defined by murine monoclonal antibodies. *Cancer Res* 42(2): 601-608, 1982.
- 5) Lindholm L, Holmgren J, Svennerholm L, *et al*: Monoclonal antibodies against gastrointestinal tumour-associated antigens isolated as monosialogangliosides. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 71(2): 178-181, 1983.
- 6) 石井 勝, 阿部令彦, 大倉久直・他: CA-50 EIA キットの基礎的検討ならびに臨床的有用性. *癌と化学療法* 14(8): 2548-2555, 1987.
- 7) Haglund C, Kuusela P, Jalanko H, *et al*: Serum CA 50 as a tumor marker in pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9. *Int J Cancer* 39(4): 477-481, 1987.
- 8) Kyriazis AP, McCombs WB 3rd, Sandberg AA, *et al*: Establishment and characterization of human pancreatic adenocarcinoma cell line SW-1990 in tissue culture and the nude mouse. *Cancer Res* 43(9): 4393-4401, 1983.
- 9) 梅山 肇, 竹内 正, 鄭 容錫・他: 新しい膵癌関連 Span-1 抗原の測定法とその臨床的有用性に関する検討. *膵臓* 3(4): 528-531, 1988.
- 10) 仲田文造, 鄭 容錫, 横松秀明・他: 膵癌関連 Span-1 抗原測定の際の肝・胆・膵疾患における臨床的意義. *日消病会誌* 87(4): 1050-1055, 1990.
- 11) 鄭 容錫, 梅山 肇: 膵癌診断における Span-1 抗原測定の応用. *クリニカ* 16: 251-256, 1989.
- 12) Gold P and Freedman SO: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 122(3): 467-481, 1965.
- 13) 大倉久直, 田尻久雄: 膵癌診断における腫瘍マーカー. *Pharma Med* 5: 21-27, 1987.
- 14) Watanabe H, Yamaguchi Y, Ha A, *et al*: Quantitative determination of K-ras mutations in pancreatic juice for diagnosis of pancreatic cancer using hybridization protection assay. *Pancreas* 17(4): 341-347, 1998.
- 15) 渡辺伸一朗, 白鳥敬子, 大井 至・他: 血清 elastase 1 の膵疾患における臨床的意義. *日消病会誌* 80: 1001-1006, 1983.
- 16) Saad ED, Machado MC, Wajsbrodt D, *et al*: Pretreatment CA 19-9 level as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Int J Gastrointest Cancer* 32(1): 35-41, 2002.
- 17) Ishii H, Okada S, Sato T, *et al*: CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 44(13): 279-83, 1997.
- 18) Okusaka T, Okada S, Sato T, *et al*: Tumor markers in evaluating the response to radiotherapy in unresectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 45(21): 867-72, 1998.
- 19) Halm U, Schumann T, Schiefke I, *et al*: Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 82(5): 1013-1016, 2000.