

## 8. 原発性肝癌\*

奥坂拓志 上野秀樹 池田公史\*\*

【要旨】肝切除術、経皮的局所療法、肝動脈塞栓療法は肝細胞癌に対する標準的治療法として位置づけられ繁用されているが、肝細胞癌患者の予後は今なお不良であり、これらの治療のみでは限界がある。肝細胞癌の治療成績向上のためには、化学療法をはじめとする新しい治療法の発展が必要である。現在、肝細胞癌に対して確実な効果のある抗癌薬はなく、延命効果の明らかなレジメンは確立していない。治療効果の高いレジメンの開発を目指して、現在多くの臨床試験が行われている。

## はじめに

肝細胞癌患者の多くは慢性肝炎・肝硬変を合併しており、肝切除術や経皮的局所療法、肝動脈塞栓療法が施行されても早期に再発・再燃をきたし、その予後は今なお非常に不良である。肝細胞癌に対し、確実な効果を有する抗癌薬やレジメンの開発を目指して、これまでに多くの臨床試験が行われてきた。

本稿では、原発性肝癌の大部分を占める肝細胞癌に対する化学療法について、おもに進行期症例を対象としたエビデンスを中心にまとめる。

## I. 化学療法の位置づけ

抗腫瘍効果や延命効果が確実な抗癌薬や化学療法のレジメンはこれまでのところ明らかではないため、肝細胞癌に対する化学療法は現在もなお臨床試験と位置づけられるべき治療法である。そのため、その対象は肝細胞癌に対する治療効果が確実である肝切除術、経皮的局所療法(エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法)、肝動脈塞栓療法の適応とならない進行した患者や、これらの治療の効果が期待できない患者に対して行われる。ただし、肝細胞癌の多くは慢性肝疾患を合併しているため治療開始後の肝機能障害や骨髄抑制などの副作用が強く出現する傾向にある。また高度に癌が進行した例ほど治療効果が得られにくい傾向にあるため、肝機能不良な高度進行癌症例への適応は不適である。肝切除術や経皮的局所療法などの根治療法後の再発予防を目指した補助化学療法も臨床試験として行われている。

キーワード：全身性化学療法、動注化学療法

\* Evidence-based chemotherapy for hepatocellular carcinoma

\*\* T. Okusaka(医長), H. Ueno, M. Ikeda: 国立がんセンター肝胆膵内科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1).

表1. おもな非比較試験の成績(全身投与)

レジメン	奏効率*	報告者(年)
5-FU, leucovorin	10% (3/29)	Eeden ら (1992)
5-FU, IFN $\alpha$	0% (0/10)	Stuart ら (1996)
	14% (4/28)	Patt ら (2003)
5-FU, cisplatin	47% (18/38)	Tanioka ら (2003)
5-FU, cisplatin, doxorubicin, IFN $\alpha$	26% (13/50)	Leung ら (1999)
5-FU, cisplatin, mitoxantrone	27% (14/51)	Ikeda ら (2004)
UFT, leucovorin	0% (0/14)	Mani ら (1999)
gemcitabine	18% (5/28)	Yang ら (2000)
	0% (0/30)	Fuchs ら (2002)
gemcitabine, doxorubicin	12% (5/28)	Yang ら (2002)
gemcitabine, cisplatin	21% (10/47)	Yang ら (2003)
gemcitabine, docetaxel	10% (2/21)	Kim ら (2004)
gemcitabine, oxaliplatin	15% (4/26)	Taieb ら (2004)
doxorubicin, IFN $\alpha$	3% (1/31)	Kardinal ら (1993)
doxorubicin, tamoxifen	33% (12/36)	Cheng ら (1998)
epirubicin, IFN $\alpha$	3% (1/30)	Bokemeyer ら (1995)
epirubicin, tamoxifen	11% (1/9)	Raderer ら (1996)
vindesine	0% (0/14)	Falkson ら (1995)
etoposide	0% (0/15)	Wierzbicki ら (1994)
etoposide, tamoxifen	24% (8/33)	Cheng ら (1996)
ifosfamide	0% (0/15)	Lin ら (1993)
mitoxantrone	23% (4/17)	Colleoni ら (1992)
mitoxantrone, IFN $\beta$	24% (9/38)	Colleoni ら (1993)
cisplatin	15% (4/26)	Okada ら (1993)
paclitaxel	0% (0/26)	Chao ら (1998)
irinotecan	0% (0/25)	Boige ら (2004)
topotecan	14% (5/36)	Wall ら (1997)
topotecan, oxaliplatin	8% (1/13)	Alexandre ら (2002)
tomudex	0% (0/26)	Rougier ら (1997)
thalidomide	6% (4/63)	Hsu ら (2003)
thalidomide, capecitabine	18% (2/11)	Chun ら (2003)
thalidomide, IFN $\alpha$	0% (0/5)	Rasila ら (2004)
irofulven	9% (2/23)	Stuart ら (2003)
	7% (2/29)	Falcon-Lizaraso ら (2004)

\*: 奏効例 / 症例数

## II. 化学療法薬を中心とした臨床試験の成績

表1, 2におもな全身性化学療法の成績を示す。代謝拮抗薬である5-fluorouracil(5-FU)は、肝細胞癌に対し古くから使われてきた抗癌薬であるが、その奏効率は10%程度であり、単剤では十

分な治療効果が得られない。Biochemical modulationの効果を期待して、5-FUにleucovorinあるいはインターフェロン(IFN)の併用が試みられているが、明らかな抗腫瘍効果の増強は得られていない。UFT投与群と無治療群とのランダム化比較試験が実施され、UFT群の生存期間が有意

表2. おもな比較試験の成績(全身投与)

レジメン	患者数	奏効率 (%)	生存期間		報告年
			中央値	p	
化学療法薬を中心とした試験					
doxorubicin	28	28	4週		
etoposide	22	18	3週	NS	1983
doxorubicin	20	25	13週		
5-FU, methotrexate, cyclophosphamide, vincristine	19	0	7週	NS	1984 <sup>4)</sup>
neocarzinostatin	58	8	11週		
amsacrine	59	0	13週		
doxorubicin	29	11	15週	NS	1984
mitoxantrone	34	0	14週		
cisplatin	35	6	14週	NS	1987 <sup>3)</sup>
doxorubicin	60	3	11週		
best supportive care	46	—	8週	0.04	1988 <sup>2)</sup>
UFT	28	17.8	12月		
best supportive care	20	—	6月	< 0.01	2001 <sup>1)</sup>
gemcitabine 標準投与方法	25	2	—		
gemcitabine 定速静注法	23	0	—	NS	2003
doxorubicin	89	11	7月		
cisplatin, IFN $\alpha$ -2b, doxorubicin, 5-FU	91	20	8月	NS	2004 <sup>5)</sup>
ホルモン療法薬を中心とした試験					
tamoxifen, doxorubicin	29	16	11週		
doxorubicin	30	11	9週	NS	1987 <sup>6)</sup>
tamoxifen (30 mg/日)	16	—	35%*		
best supportive care	16	—	0%*	< 0.01	1992
tamoxifen (60 mg/日)	11	—	74週		
best supportive care	11	—	52週	0.04	1994
tamoxifen (10 mg/日)	20	—	261日		
best supportive care	16	—	172日	< 0.05	1994
triptorelin, tamoxifen	33	—	282日		
triptorelin, flutamide	23	—	112日		
プラセボ	29	—	127日	0.02	1995
tamoxifen (20 mg/日)	58	0	51%*		
プラセボ	62	0	43%*	NS	1995
tamoxifen (40 mg/日)	40	—	30%*		
プラセボ	40	—	38%*	NS	1998
tamoxifen (40 mg/日)	240	—	15月		
best supportive care	237	—	16月	NS	1998
tamoxifen (30 mg/日)	61	0	44日		
プラセボ	58	0	41日	NS	2000
tamoxifen (120 mg/日)	120	—	2.2月		
tamoxifen (60 mg/日)	74	—	2.1月		
プラセボ	130	—	2.7月	0.01	2002
tamoxifen, octreotide	24	46	13週		
5-FU, mitomycin C	15	0	6週	0.01	2003
octreotide	28	—	13月		
best supportive care	30	—	4月	< 0.01	1998 <sup>7)</sup>
octreotide	35	0	2月		
プラセボ	35	0	2月	NS	2002 <sup>8)</sup>
antiandrogen, プラセボ	60	2	4月		
LHRH agonist, プラセボ	62	3	3月		
antiandrogen, LHRH agonist	62	2	4月		
プラセボ, プラセボ	60	0	6月	NS	1998 <sup>9)</sup>
IFNを中心とした試験					
IFN $\alpha$ -2b	50	10	8週		
doxorubicin	25	0	5週	NS	1989 <sup>11)</sup>
IFN $\alpha$ -2b	35	31	15週		
best supportive care	36	0	8週	0.047	1993 <sup>10)</sup>
IFN $\beta$	31	0	11週		
menogaril	34	0	23週	NS	1995 <sup>13)</sup>
IFN $\alpha$ -2b	30	7	58%*		
best supportive care	28	0	36%*	NS	2000 <sup>12)</sup>

\*: 1年生存率

に良好であることが報告されているが、少数例での検討である<sup>1)</sup>。UFTとleucovorinの併用療法では奏効例は得られていない。アントラサイクリン系抗癌薬であるdoxorubicinやepirubicinは肝細胞癌に対してもっとも多用されている抗癌薬である<sup>2)</sup>。Doxorubicin投与群は無治療群に比較し生存期間の延長を示したが、心毒性や敗血症などの致命的な副作用が高頻度に発現したため、その有用性は否定されている<sup>2)</sup>。IFNとの併用が試みられているが、効果は不十分である。Vindesine, etoposide (VP-16), ifosfamide, paclitaxel, irinotecan, topotecan, irifolvenなどについても報告されているが、その成績は不良である。Mitoxantroneについては23% (4/17例)、cisplatinでは15% (4/26例)の奏効率が報告されている。ランダム化比較第II相試験での検討では、mitoxantrone投与群、cisplatin投与群のあいだの生存期間に差がなく、両薬剤とも奏効率は低値であった<sup>3)</sup>。新規抗癌薬の一つであるgemcitabineは当初、18% (5/28例)の奏効率が報告されたが、その後の追試では奏効率は0~5%にとどまっている。Gemcitabineと他剤の併用や、gemcitabineの投与方法の改良(定速静注法)が試みられているが、明らかな効果の増強は得られていない。

多剤併用療法ではいずれも比較的高い奏効率が報告されている。しかし、doxorubicin投与群と多剤併用療法群とを比較する二つのランダム化比較試験では、多剤併用療法の延命効果は証明されていない<sup>4,5)</sup>。

### III. ホルモン療法薬などを中心とした臨床試験の成績

肝細胞癌にはエストロゲン受容体の発現が知られており、エストロゲン受容体拮抗薬であるtamoxifenの効果に期待が集まり、多数の臨床試験が実施されている。初期の比較試験ではtamoxifenの有用性が報告されたが、近年行われた多数例での検討では、いずれも延命効果は明らかではなく、現在はtamoxifenの進行肝細胞癌への効果は否定的と考えられている。肝細胞癌には

多剤耐性に関与するp-糖蛋白質が高率に発現しているため、その耐性克服を期待して、tamoxifenとdoxorubicin, epirubicin,あるいはetoposideとの併用療法が試みられている。比較的良好的な奏効率が報告されているが、その延命効果については明らかとなっていない<sup>6)</sup>。

ソマトスタチン受容体も肝細胞癌には高率に発現していることから、持続性ソマトスタチンアナログであるoctreotideを用いた検討も行われている。Octreotide単剤と無治療またはプラセボと比較した2本の比較試験が実施されているが、その延命効果については一定の結論が得られていない<sup>7,8)</sup>。抗アンドロゲン療法の効果についても検討が加えられているが、有用性を示す結論は得られていない<sup>9)</sup>。

IFNは、初期の比較試験では無治療と比較し生存期間の延長が報告されているが<sup>10)</sup>、その後の無治療との比較試験あるいは他の抗癌薬治療との比較試験では、その有用性は明らかではない<sup>11~13)</sup>。前述のように、5-FU, doxorubicin,あるいはmitoxantroneなどの各抗癌薬とIFNとの併用療法においても抗腫瘍効果の改善は得られていない。

## IV. 分子標的治療薬を中心とした新規抗癌薬の開発

最近の分子細胞生物学の急速な進歩に伴い、癌の増殖、浸潤、転移に関するメカニズムが明らかになれつつあり、これらを規定する分子を標的とした新しい抗癌薬の開発がすすめられており、肝細胞癌に対しても臨床試験が始まっている。これまでにthalidomide, bevacizumab, imatinib, erlotinib (OSI-774), rofecoxib, BAY-43-9006, bortezomibなど、多くの薬剤の効果が期待され検討がすすめられている。

## V. 動注化学療法

肝臓は肝動脈と門脈の二重支配を受けており、肝細胞癌はおもに肝動脈により栄養されていること、肝内腫瘍の増大が肝細胞癌患者のおもな死因となることや標準的な全身性化学療法が確立して

表3. おもな非比較試験の成績(肝動脈投与)

レジメン	奏効率*	報告者(年)
5-FU	27% (3/11)	Ansfieldら (1971)
5-FU, mitomycin C	69% (9/13)	Misraら (1977)
5-FU, mitomycin C, epirubicin	22% (9/37)	Senoら (1999)
5-FU, methotrexate, cisplatin, IFN $\alpha$	47% (7/15)	Urabeら (1998)
5-FU, cisplatin	14% (3/21)	Toyodaら (1995)
5-FU, cisplatin	29% (9/31)	Okudaら (1999)
5-FU, cisplatin	48% (23/48)	Andoら (2002)
5-FU, cisplatin	47% (18/38)	Taniokaら (2003)
5-FU, IFN	63% (5/8)	Sakonら (2002)
FUDR	54% (15/28)	Wellwoodら (1979)
FUDR, mitomycin C	50% (5/10)	Atiqら (1992)
FUDR, leucovorin, doxorubicin, cisplatin	41% (12/29)	Pattら (1994)
mitomycin C	50% (7/14)	Kinamiら (1978)
doxorubicin	60% (6/10)	Olwenyら (1980)
cisplatin	47% (33/71)	Shibataら (1989)
SMANCS	43% (96/222)	Konno (1992)
SM-11355	44% (7/16)	Okusakaら (2004)

FUDR : fluorouridine, SMANCS : zinoastatin stimalamer

\*: 奏効例 / 症例数

表4. おもな比較試験の成績(肝動脈投与)

レジメン	患者数	奏効率(%)	生存期間		報告年
			中央値	<i>p</i>	
epirubicin, 5-FU(肝動脈投与)	10	20	15ヵ月		
epirubicin, 5-FU(全身投与)	10	20	14ヵ月	NS	1992
epirubicin	17	12	43%*		
epirubicin, lipiodol	19	42	73%*	NS	1994 <sup>15)</sup>
cisplatin, IFN $\alpha$ -2b	19	33	19週		
cisplatin	23	14	11週		
best supportive care	26	0	5週	< 0.01**	2000 <sup>16)</sup>
doxorubicin(肝動脈投与)	30	60	7ヵ月		
doxorubicin(全身投与)	34	44	7ヵ月	NS	1999 <sup>14)</sup>
carboplatin, lipiodol	31	29	17ヵ月		
doxorubicin, lipiodol	34	21	12ヵ月	0.03	2004 <sup>17)</sup>

\*: 1年生存率

いないことなどから、肝細胞癌に対して多くの動注化学療法が試みられている。抗癌薬の投与方法には、経皮的あるいは開腹下にリザーバーを留置する方法と、血管造影下にカテーテルを使用し投

与する方法がある。表3, 4に動注化学療法の成績を示すが、現在までのところ、標準的治療法としてコンセンサスが得られているレジメンや投与方法は確立していない。

Doxorubicin, epirubicinはこれまで肝細胞癌の動注製剤としてもっとも多く用いられてきた抗癌薬である。Doxorubicinの動注投与群は全身性投与群に比較し、高い奏効率が得られることが報告されている<sup>14)</sup>。またepirubicinは、油性造影剤であるlipiodolと併用し投与することにより、単独投与に比べ有意に高い奏効率が示されている<sup>15)</sup>。また、5-FUやmitomycin C, fluorouridine(FUDR), cisplatinなどが単独、あるいは他の抗癌薬やIFNと併用して検討されている。zinostatin stimalamer(SMANCS), SM-11355は肝細胞癌の動注製剤としてわが国で開発された薬剤である。Lipiodolとの親和性が高いため、lipiodolと懸濁して投与することにより腫瘍内へ選択的に取り込まれ、優れた抗腫瘍効果が示されている。CisplatinとIFNの併用療法やcarboplatinによる延命効果が報告されているが、いずれも少数例を対象とした試験であり、追試を行いさらに検討を加える必要がある<sup>16,17)</sup>。

## VI. 補助化学療法

肝細胞癌は、肝切除術や経皮的局所療法などの根治的な治療が行われた患者においても、治療後早期に再発することが多い。再発予防を目指して術後補助化学療法の臨床試験が行われてきたが、明らかな延命効果を有するレジメンは報告されていない<sup>18-20)</sup>。IFNについてはいずれも少数例での検討であるが、有用性が報告され期待されている<sup>21-24)</sup>。Acyclic retinoidの再発抑制および延命効果、ビタミンK<sub>2</sub>の再発抑制効果が報告され、それぞれ追試が行われている<sup>25,26)</sup>。養子免疫療法も有意な再発抑制と生存率の改善傾向が報告されている<sup>27)</sup>。

### おわりに

肝細胞癌に対する化学療法は標準的なレジメンは明らかでなく、今なお臨床試験の段階にある治療法である。しかし、新しい抗癌薬の開発や、多剤併用療法、投与方法の工夫などがすすめられており、その成果が期待されている。質の高い臨床試験を通して、肝細胞癌患者の予後改善に寄与し

うる治療法の確立が求められている。

### ◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Ishikawa T, Ichida T, Sugitani S et al : Improved survival with oral administration of enteric-coated tegafur/uracil for advanced stage IV-A hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 16 : 452-459, 2001
- 2) Lai CL, Wu PC, Chan GC et al : Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma ; a prospective randomized trial. *Cancer* 62 : 479-483, 1988
- 3) Falkson G, Ryan LM, Johnson LA et al : A random phase II study of mitoxantrone and cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma ; an ECOG study. *Cancer* 60 : 2141-2145, 1987
- 4) Choi TK, Lee NW, Wong J : Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma ; adriamycin versus quadruple chemotherapy. *Cancer* 53 : 401-405, 1984
- 5) Yeo W, Zee B, Leung, WT et al : A phase III study of doxorubicin(A) versus cisplatin(P)/interferon-2b(I)/doxorubicin(A)/fluorouracil(F) combination chemotherapy(PIAF) for inoperable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 22 : 320, 2004
- 6) Melia WM, Johnson PJ, Williams R : Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen versus doxorubicin alone in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rep* 71 : 1213-1216, 1987
- 7) Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K et al : Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide ; a randomised controlled study. *Gut* 42 : 442-447, 1998
- 8) Yuen MF, Poon RT, Lai CL et al : A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 36 : 687-691, 2002
- 9) Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F et al : Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma ; results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 16 : 411-417, 1998

- 10) Lai CL, Lau JY, Wu PC et al : Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma ; a randomized controlled trial. *Hepatology* 17 : 389-394, 1993
- 11) Lai CL, Wu PC, Lok AS et al : Recombinant alpha 2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma ; a prospective randomised trial. *Br J Cancer* 60 : 928-933, 1989
- 12) Llovet JM, Sala M, Castells L et al : Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31 : 54-58, 2000
- 13) Falkson G, Lipsitz S, Borden E et al : Hepatocellular carcinoma ; an ECOG randomized phase II study of beta-interferon and menogaril. *Am J Clin Oncol* 18 : 287-292, 1995
- 14) Tzora-coleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T et al : Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 46 : 1122-1125, 1999
- 15) Yoshikawa M, Saisho H, Ebara M et al : A randomized trial of intrahepatic arterial infusion of 4'-epidoxorubicin with Lipiodol versus 4'-epidoxorubicin alone in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 33 [Suppl] : 149-152, 1994
- 16) Chung YH, Song IH, Song BC et al : Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 88 : 1986-1991, 2000
- 17) Homma H, Mezawa S, Doi T et al : A comparative randomized trial of intermittent intrahepatic arterial carboplatin- versus doxorubicin-lipiodol emulsion in advanced hepatocellular carcinoma (stage IV). *Hepatogastroenterology* 51 : 1135-1139, 2004
- 18) Lai EC, Lo CM, Fan ST et al : Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma ; randomized controlled trial. *Arch Surg* 133 : 183-188, 1998
- 19) Ono T, Nagasue N, Kohno H et al : Adjuvant chemotherapy with epirubicin and carmofur after radical resection of hepatocellular carcinoma ; a prospective randomized study. *Semin Oncol* 24 [2 Suppl 6] : 18-25, 1997
- 20) Yamamoto M, Arii S, Sugahara K et al : Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 83 : 336-340, 1996
- 21) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S et al : Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor ; a prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* 32 : 228-232, 2000
- 22) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K et al : Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *Br J Surg* 89 : 418-422, 2002
- 23) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T et al : Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 138 : 299-306, 2003
- 24) Lin SM, Lin CJ, Hsu CW et al : Prospective randomized controlled study of interferon-alpha in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after medical ablation therapy for primary tumors. *Cancer* 100 : 376-382, 2004
- 25) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M et al : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma ; Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 334 : 1561-1567, 1996
- 26) 水田俊彦, 山本匡介 : 肝臓癌の再発を抑えるビタミンK<sub>2</sub>剤. *治療* 85 : 1554-1555, 2003
- 27) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M et al : Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma ; a randomised trial. *Lancet* 356 : 802-807, 2000

特集

進行膵癌への挑戦

進行膵癌の化学療法—現状と将来

上野 秀樹 奥坂 拓志

消化器画像

第7巻 第5号 別刷

2005年9月15日 発行

医学書院



# 進行膵癌の化学療法—現状と将来\*

上野 秀樹<sup>1)</sup> 奥坂 拓志

Key Words : 膵癌, 化学療法, ゲムシタビン

**要旨** 画像診断が発達した現在でも多くの膵癌は進行癌の状態で見られ、その予後は極めて不良である。膵癌患者の予後を改善するためには、早期診断技術の進歩とともに化学療法を含む非切除療法の向上が必要である。進行膵癌に対してはゲムシタビン(gemcitabine)が現在広く使用されているが、その効果には限界があり、さらに優れた治療法を求めて新規抗癌剤や多剤併用療法の開発が活発に行われている。本稿ではそれらの新しい化学療法の試みについて、最近の報告を中心に解説する。

消化器画像 2005 ; 7 : 667-672

## はじめに

本邦では年間約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。画像診断が進歩した現在でも大半の膵癌は進行癌の状態で見られており、膵癌患者全体の5年生存率は5%未満と極めて不良である。したがって、膵癌患者の

予後改善のためには、早期診断技術の進歩とともに化学療法を含めた非切除療法の向上が必要である。

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きたが、その治療成績は満足できるものでなかった。Burrisら<sup>1)</sup>は進行膵癌を対象にgemcitabine(GEM)と5-FUの無作為化比較試験(randomized controlled trial:RCT)を行い、GEM群のほうが5-FU群よりも明らかに症状緩和効果、および延命効果が優れていたことを1997年に報告した。この結果を受けて本邦でも進行膵癌に対するGEMの第I相試験が行われ、2001年4月に膵癌に対するGEMの保険適用が承認された。Burrisらの報告以降も、GEMの膵癌に対する効果と安全性は世界中で評価されており、GEMは現在、進行膵癌に対する第一選択の抗癌剤として広く認識されている。しかし、進行膵癌に対するGEMの効果には限界があり(奏効率5~15%,生存期間中央値(median survival time:MST)5~6か月前後)、さらに優れた治療法を求めてGEMを中心とした多剤併用療法や分子標的薬剤を含む新規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。

## 進行膵癌に対する化学療法

GEMの通常投与方法よりもさらに優れた治療を開

\* Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer : Present and Future

1) 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科(〒104-0045 東京都中央区築地5丁目1-1) Hideki UENO, Takuji OKUSAKA : Hepato-biliary-Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo

## 特集

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	報告者	症例数	奏効率 (%)	MST (月)	文献
5-FU + Leucovorin	Rijswijk ら	37	9	4.4	Eur J Cancer 2004
5-FU + Eniluracil	Rothenberg ら	58	8	3.6	Ann Oncol 2002
Capecitabine	Cartwright ら	42	10	6.1	J Clin Oncol 2002
S-1	Ueno ら	19	21	5.6	Oncology 2005
S-1	Furuse ら	41	37.5	8.8	ASCO 2005
Raltitrexed	Pazdur ら	42	5	NA	Invest New Drug 1996
Pemetrexed	Miller ら	42	6	6.5	Ann Oncol 2000
Oxaliplatin	Ducreux ら	17	0	3.4	Ann Oncol 2004
Paclitaxel	Gebbia ら	14	0	7.2	Eur J Cancer 1996
Docetaxel	Okada ら	21	0	3.9	Br J Cancer 1999
Docetaxel	Rougier ら	40	15	7.0	Eur J Cancer 2000
Topotecan	O'Reilly ら	27	0	4.1	Anti-Cancer Drug 1996
Topotecan	Scher ら	35	10	4.4	Invest New Drug 1996
Irinotecan	Wagener ら	34	9	5.2	Ann Oncol 1995
Irinotecan	Funakoshi ら	37	27	7.3	ASCO 2004
Exatecan	Cheverton ら	169	0.6	5.0	ASCO 2004
Marimastat	Bramhall ら	102	3	4.2	J Clin Oncol 2001
BAY 12-9566	Moore ら	138	1	3.7	J Clin Oncol 2003
Tipifarnib	Cohen ら	20	0	4.6	J Clin Oncol 2003

MST：生存期間中央値，NA：not available

(作用機序順)

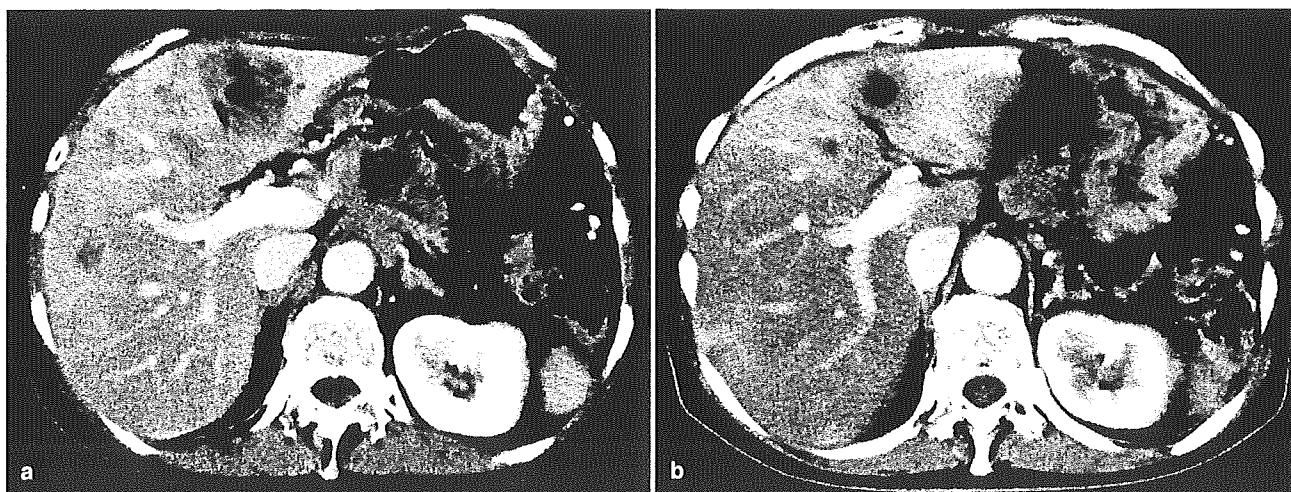


図 1 S-1 奏効例

a. 治療前, b. 3 コース後

S-1 3 コース施行後，膵原発，肝転移ともに著明に縮小し，臨床症状の改善を認めた。

発するために，① GEM の投与方法の工夫，②新規抗癌剤の開発，③多剤併用療法の開発，などが進行膵癌に対して試みられている。これらは独立した存

在ではなく，オーバーラップした治療法も開発されている。また，GEM 不応例に対するセカンドライン治療の開発も最近の重要な課題であり，徐々に報

告が増えている。

1. GEMの投与方法の工夫

静脈内へ投与されたGEMは細胞内でリン酸化され、gemcitabine triphosphateとなって抗腫瘍効果を発揮する。GEMは1,000 mg/m<sup>2</sup>を30分かけて投与する方法が一般的だが、GEMを10 mg/m<sup>2</sup>/分の速度で投与する方法(定速静注法: fixed dose rate infusion)では、より効率的にGEMがリン酸化されることが基礎研究で報告された。Temperoら<sup>3)</sup>は、定速静注法(1,500 mg/m<sup>2</sup>/150分, 週1回×3週投与後1週休薬)と30分の投与方法(2,200 mg/m<sup>2</sup>/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、定速静注法の方がMSTおよび1年生存率が優れていたことを報告した。さらに現在、この定速静注法がGEMの標準的な投与方法になり得るかについて、米国で第III相試験が行われている(ECOG 6201)。

2. 新規抗癌剤の開発

最近報告された膵癌に対するGEM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膵癌に対して報告されたが、その後の追試では効果が確認されなかった。Topoisomerase I阻害剤のirinotecanは、わが国で行われた膵癌遠隔転移例に対する第II相試験で、奏効率27%、生存期間中央値7.3か月の良好な成績を示した<sup>3)</sup>が、irinotecanが膵癌患者の延命に寄与するかは明らかになっていない。新しいtopoisomerase I阻害剤であるexatecanに関しては、進行膵癌患者を対象にexatecan vs. GEMのRCTが行われたが、exatecan群のMSTが5.0か月、GEM群のMSTが6.5か月でGEM単剤を上回ることはできなかった<sup>4)</sup>。経口のフッ化ピリミジン系抗癌剤のcapecitabineは欧米中心に開発が進められており、進行膵癌に対する第II相試験の奏効率は10%であったが、24%に症状の改善が認められた<sup>5)</sup>。また、わが国で開発された経口のフッ化ピリミジン系抗癌剤のS-1に関しては、膵癌遠隔転移例に対する後期第II相試験で37.5% (15/40)の奏効率と8.8か月のMSTが報告され、注目されている<sup>6)</sup>。S-1が奏効した膵癌、肝転移症例のCT像を示す(図1)。

分子標的治療は現在最も脚光を浴びている分野であり、様々な作用機序を有する薬剤が膵癌に対して

表2 第III相試験の結果(gemcitabine単剤 vs. gemcitabine併用)

併用薬剤	報告者	症例数		奏効率(%)		MST(月)		P値	文献
		GEM単剤	GEM併用	GEM単剤	GEM併用	GEM単剤	GEM併用		
5-FU	Berlin ら <sup>9)</sup>	162	160	5.6	6.9	5.4	6.7	NS	J Clin Oncol 2002
5-FU + Leucovorin	Riess ら <sup>10)</sup>	238	235	7.2	4.8	6.2	5.9	NS	ASCO 2005
Capecitabine	Herrmann ら <sup>11)</sup>	159	160	7.9	10.1	7.3	8.4	NS	ASCO 2005
Pemetrexed	Richards ら <sup>14)</sup>	282	283	7.1	14.8	6.3	6.2	0.004	ASCO 2004
Cisplatin	Colucci ら <sup>12)</sup>	54	53	9.2	26.4	5.0	7.5	0.02	Cancer 2002
Cisplatin	Heinemann ら	100	98	8.0	10.2	6.0	7.6	NS	ASCO 2003
Oxaliplatin	Louvet ら <sup>15)</sup>	163	163	17.3	26.8	7.1	9.0	0.04	J Clin Oncol 2005
Irinotecan	Rocha Lima ら <sup>13)</sup>	180	180	4.4	16.1	6.6	6.3	< 0.001	J Clin Oncol 2004
Exatecan	O'Reilly ら	174	175	7.1	8.2	6.2	6.7	NS	ASCO 2004
Marimastat	Bramhall ら <sup>16)</sup>	119	120	16	11	5.4	5.4	NS	Br J Cancer 2002
Tipifarnib	Van Cutsem ら <sup>17)</sup>	347	341	8	6	6.0	6.3	NS	J Clin Oncol 2004
Erlotinib	Moore ら	284	285	8.0	8.6	5.9	6.4	NS	ASCO 2005

MST: 生存期間中央値, GEM: gemcitabine, NS: not significant

表3 Gemcitabine 不応例に対するセカンドライン治療の成績

治療法	報告者	症例数	奏効率(%)	MST(月)	文献
Irinotecan + Raltitrexed	Ulrich-Pur ら	19	16	6.5	Br J Cancer 2003
MMC + Docetaxel + Irinotecan	Reni ら	15	0	6.1	Cancer Invest 2004
Irinotecan + Oxaliplatin	Cantore ら	30	10	5.9	Oncology 2004
Oxaliplatin	Androulakis ら	18	0	NA	Cancer Invest 2005
GEM + Oxaliplatin	Van Laethem ら	33	23	4	ASCO 2004
Raltitrexed + Oxaliplatin	Reni ら	38	24	NA	ASCO 2005
Capecitabine + Erlotinib	Blaszowsky ら	30	11	5.7	ASCO 2005
5-FU + Leucovorin + Oxaliplatin	Oettle ら	23	NA	4.8	ASCO 2005

MST：生存期間中央値，NA：not available

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 蛋白の機能発現に必要な farnesyl 化を抑制する farnesyl transferase 阻害剤 (tipifarnib) も試みられている。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 erlotinib、血管内皮細胞成長因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 阻害剤の bevacizumab 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 BAY 12-9566 は、それぞれ GEM 単独との間で第 III 相試験が行われたが、何れの試験においても GEM 単剤を上回る成績は得られなかった<sup>7, 8)</sup>。

### 3. 多剤併用療法の開発

GEM は毒性が比較的軽度であることから他の抗癌剤と併用しやすく、GEM を含めた併用療法は膵癌に対する新しい治療開発の中心的存在となっている。最近では大規模な第 III 相試験も膵癌に対して行われており、結果が相次いで報告されている (表 2)。

5-FU は古くから膵癌に対して使用されてきた抗癌剤であり、bolus injection, continuous infusion, leucovorin との併用、など様々な方法を用いて GEM との併用が試みられてきた。しかし、Berlin ら<sup>9)</sup> が行った GEM と 5-FU bolus injection との併用療法と GEM 単独療法との RCT では、MST が併用群 6.7 か

月、GEM 単独群 5.4 か月で有意差を認めなかった。また、GEM に 5-FU と leucovorin を併用したレジメンの RCT も行われたが、併用群の MST は 5.85 か月、GEM 単独群の MST は 6.2 か月で差を認めなかった<sup>10)</sup>。最近では、5-FU のプロドラッグである capecitabine と GEM の併用療法の RCT が行われ、全身状態が良好な (KPS 90-100) 群では MST が併用群 10.1 か月、GEM 単独群 7.5 か月と有意差 ( $p = 0.024$ ) を認めたものの、KPS 60-80 の患者も含めた全例での解析では有意差は認めなかった<sup>11)</sup>。Cisplatin も GEM と相乗効果を有することから併用の効果が期待されたが、Colucci ら<sup>12)</sup> が行った RCT では、GEM + cisplatin 群の方が GEM 単独群よりも奏効率や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。同様に、irinotecan や pemetrexed に関しても、併用群のほうが GEM 単独よりも優れた奏効率を示したものの、生存期間の延長には寄与しなかった<sup>13, 14)</sup>。新しい白金製剤である oxaliplatin と定速静注の GEM を併用した Louvet ら<sup>15)</sup> の報告では、併用群のほうが奏効率と無増悪生存期間が有意に優れており期待されたが、生存期間では有意差が認められなかった (MST 9.0 か月 vs. 7.1 か月,  $p = 0.025$ )。GEM と oxaliplatin の併用療法に関しては現在米国でも第 III 相試験が行われており (ECOG 6201), その報告が待たれている。

分子標的薬剤では、marimastat や tipifarnib と GEM の併用療法の第 III 相試験が行われたが、GEM 単独療法との間に生存期間の差を認めなかった<sup>16, 17)</sup>。一方、2005 年の米国腫瘍学会 (ASCO) では、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の erlotinib と GEM の併用療法

がGEM単剤療法よりも有意に生存期間を延長したことが報告され注目を集めた。しかし、その差は小さく(MST6.4か月 vs. 5.9か月,  $p = 0.025$ )、本併用療法に関してはさらなる評価が必要と考えられている。その他、cetuximabやbevacizumabなどの併用療法の臨床試験が現在進行中である。

#### 4. セカンドライン化学療法

GEM登場後、膵癌に対して化学療法が積極的に行われるようになったため、それに伴ってGEM不応例に対する二次治療の重要性が増している。最近報告された臨床試験の結果を表3に示す。CPT-11, raltitrexed, oxaliplatin, capecitabineなどの比較的新しい抗癌剤を組み合わせたレジメンが多く試みられている。2005年のASCOではoxaliplatinと5-FU, leucovorinの併用療法とbest supportive careの比較試験が行われ、二次治療開始からの生存期間は併用群の方が有意に優れていたことが報告された(MST 21週 vs. 10週,  $p = 0.0077$ )<sup>10)</sup>。現時点でGEM不応例に対するセカンドラインの標準治療は確立していないが、今後この分野でも研究が発展することが期待されている。

## おわりに

GEMの登場により、膵癌にする化学療法は大きな変貌を遂げており、最近では大規模な試験の結果も相次いで報告されている。2005年には、初めてGEM単剤投与よりも有意差をもって生存期間が優れていた治療(GEM + erlotinib)が報告された。分子標的薬剤を含む医学の進歩は目覚しく、今後より優れた治療が開発されることを期待したい。

#### 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* 1997; 15: 2403-2413
- 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* 2003; 21: 3402-3408
- 3) Funakoshi A, Okusaka T, Ishii H, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) alone in Patients (pts) with metastatic pancreatic cancer [abstract]. *Proc ASCO* 2004; 23: # 4102
- 4) Cheverton P, Friess H, Andras C, et al. Phase III results of exatecan (DX-8951f) versus gemcitabine (Gem) in chemotherapy-naïve patients with advanced pancreatic cancer (APC) [abstract]. *Proc ASCO* 2004; 23: # 4005
- 5) 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* 2002; 20: 160-164
- 6) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, et al. A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer [abstract]. *Proc ASCO* 2005: # 4104
- 7) 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* 2001; 19: 3447-3455
- 8) Moore MJ, Hamm J, Dancey J, et al. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3296-3302
- 9) 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* 2002; 20: 3270-3275
- 10) Riess H, Helm A, Niedergethmann M, et al. A randomized, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings # 4009
- 11) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine (G) plus capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group. *Proc ASCO* 2005: # 4010
- 12) 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* 2002; 94: 902-910
- 13) Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3776-3783
- 14) Richards DA, Kindler HL, Oettle H, et al. A randomized phase III study comparing gemcitabine + pemetrexed versus gemcitabine in patients with locally advanced and metastatic pancreas cancer [abstract]. *Proc ASCO* 2004; 23: # 4007
- 15) Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol*

## 特集

- 2005 ; 23 : 3509-3516
- 16) 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 2002 ; 87 : 161-167
- 17) Van Cutsem E, Van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1430-1438
- 18) Oettle H, Pelzer U, Stieler J, et al. Oxaliplatin / folinic acid / 5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003) [abstract]. Proc ASCO 2005 : # 4031

## 書評

### 山口幸二 田中雅夫 著 外科臨床と病理よりみた 小膵癌アトラス

白鳥敬子(東京女子医科大学教授 消化器内科)

膵癌で死亡する患者数は年間2万人、男女とも癌死亡率の第5位を占めるようになった。近年、胃癌や大腸癌の死亡率がかなり低下してきているのに比べ、膵癌だけは罹患率と死亡率がいまだに同じであり、膵癌が治癒してないことがわかる。膵癌全国登録調査(日本膵臓学会)によれば膵癌切除例の5年生存率は約13%に過ぎないが、2cm以内の小膵癌で切除されれば約30%に向上する。しかし、小膵癌の症例数は全膵癌症例の6%(87例)(1999年度全国調査)に過ぎず極めて少ないのが現実である。したがって、膵癌の治療成績をあげる近道は、小膵癌をいかに早く発見するにかかっているとんでも過言ではない。

本書は、長年、膵疾患の研究、外科診療に取り組んでこられた九大臨床・腫瘍外科、山口幸二先生と田中雅夫先生が共著で出版された。小膵癌だけに焦点をあてた textbook は今までになく、本書が初めてと思われる。例数が限られる中、小膵癌35症例を集積されアトラスとして一挙にまとめられたことに心から敬意を表したい。折しも昨年来、日本膵臓学会主導で田中雅夫先生を委員長として「エビデンスに基づいた膵癌診療ガイドライン」が作成されつつある。山口先生も事務局幹事として取りまとめ役をされており、膵癌診療のエキスパートだからこそ書けた小膵癌アトラスであるといえる。また、本書の特徴として英文による写真説明と症例解説が付記され、外国人も読者の対象としている。国際的にも広く活躍されている著者ならではの企画であろう。

本書では、小膵癌の豊富な経験例の中から選ばれた35例

について、病歴、検査成績、各種画像、そして切除標本の写真、シェーマ、病理までを簡潔にまとめている。各章のネーミングにも工夫がされており、「糖尿病と小膵癌」、「膵炎と小膵癌」、「背部痛と小膵癌」、「黄疸と小膵癌」などのように、日常診療でみられる疾患や症状が小膵癌の発見につながることを読者に伝えたいという著者の気持ちがよく表れている。提示された症例から、小膵癌発見の最前線に立っているのは高次医療施設の膵臓専門医よりも、むしろ地域医療、プライマリ診療、一般内科に携わる医師たちであることがわかる。その意味で、本書は広く消化器領域以外の先生がたにも推薦したい一冊である。内容は疾患解説→症例提示→問題点の順に構成され、消化器医でなくとも大変わかりやすい。

小膵癌の発見は容易ではないように思われているが、提示された症例を読むと膵癌検出のきっかけの多くが腹部超音波検査であることがわかる。腫瘍マーカーなどはほとんどが正常値である。日常診療で疑わしい患者さんを腹部超音波検査へ早く導くことが、小膵癌の最初の検出になるのかもしれない。小膵癌の知識と認識を少しでも広げることが、早期発見率の上昇と膵癌全体の治療成績を向上させることにつながるものであり、本書の果たす大きな役割に期待したい。

A4・184頁・定価15,750円(本体15,000円+税5%)  
2005年 [ISBN4-260-12267-3] 医学書院刊

# がん分子標的治療

別刷

Vol.4 No.1 2006.1

メディカルレビュー社

# ゲムシタビンの薬理ゲノム学

## —シチジンデアミナーゼの遺伝子多型

Pharmacogenomics of gemcitabine — genetic polymorphisms of cytidine deaminase

上野 秀樹 Hideki Ueno ・ 鹿庭なほ子\* Nahoko Kaniwa

国立がんセンター中央病院肝胆膵内科  
国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部第3室室長\*

### Summary

ゲムシタビンは膵がんをはじめとするさまざまながんに使用されている抗がん剤である。その毒性は一般に軽度であるが、時に強い骨髄抑制などが発現することがある。現在われわれは、遺伝子情報に基づく個別化治療の実現化を目指して、ゲムシタビンの投与を受けたがん患者を対象に薬理ゲノム学の研究を行っている。ゲムシタビンの代謝関連酵素や膜輸送蛋白の遺伝子多型を明らかにし、薬物動態や副作用、効果と関連する遺伝子多型を見出すことができれば、個別化治療への有力な情報になると考えられる。今回は、ゲムシタビンをゲムシタビンウラシル体に不活性化する酵素であるシチジンデアミナーゼの遺伝子多型とゲムシタビンの薬物動態、副作用との関連について述べる。

### Key words

- ゲムシタビン
- シチジンデアミナーゼ
- 薬理ゲノム学
- 遺伝子多型
- 個別化治療

### はじめに

ゲムシタビンは代謝拮抗剤に分類されるデオキシシチジンの類似体で、さまざまながんに対して効果を示すことが知られている。特に膵がんに対してはいくつかの臨床試験でその優れた効果が実証されており<sup>1)3)</sup>、進行膵がんにおける第1選択の抗がん剤として現在世界中で使用されている。ゲムシタビンの主な副作用は、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、食欲不振、悪心、疲労、皮疹などであるが、それらの副作用は一般に軽度で一過性のことが多く、全身状態のよい患者であれば外来で治療することが可能である。しかし、稀ではあるが、ゲムシタビン投与後に骨髄抑制をはじめとする強い副作用が出現することがあり、特に他の抗がん剤や放射線治療と併用する場合には注意が必要である。

ゲムシタビンを投与する前に個々の患者に対する副作用や効果を予測することができれば、安全で効率的な治療につながると考えられるが、現時点ではそれらの発現を予測することは困難である。最近では遺伝子解析技術の進歩に伴って、遺伝子情報に基づく個別化治



療の研究が盛んに行われており、イリノテカンなど一部の薬剤では薬剤代謝関連酵素の遺伝子多型と副作用との関連が明らかにされている。そこでわれわれは、ゲムシタビンの投与を受けたがん患者を対象に、ゲムシタビンの代謝関連酵素や膜輸送蛋白の遺伝子多型を明らかにし、薬物動態、副作用、効果との相関を探索することを目的としてゲムシタビンの薬理ゲノム学的研究を計画した。本研究は、厚生労働省ミレニアム・プロジェクト「遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」より研究資金を得て、国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院、国立がんセンター研究所、国立医薬品食品衛生研究所の共同研究として行われた。本研究にて、ゲムシタビンの副作用や効果と関連のある遺伝子多型が発見されれば、個別化治療への手がかりになるものと考えられる。

## 1 ゲムシタビンの代謝経路

ゲムシタビンの代謝経路を示す(図1)。血中に投与されたゲムシタビンは、膜輸送蛋白により細胞内へ取り込まれた後、デオキシシチジンキナーゼ(DCK)によりリン酸と結合し、ゲムシタビン一リン酸となる。

ゲムシタビン一リン酸はさらにリン酸化されて、活性型ヌクレオチドであるゲムシタビン二リン酸およびゲムシタビン三リン酸に代謝される。ゲムシタビン三リン酸はDNAに取り込まれ細胞死を引き起こすことが知られている。また、ゲムシタビン二リン酸はデオキシシチジン三リン酸の産生に関与する酵素であるリボヌクレオチドリダクターゼを抑制するため、ゲムシタビン二リン酸によりこの酵素が阻害されると、細胞内のデオキシシチジン三リン酸濃度が低下し、DCKによるゲムシタビンのリン酸化が増強されることが知られている。ゲムシタビンの不活性代謝物はゲムシタビンウラシル体(dFdU)であり、ゲムシタビンからシチジンデアミナーゼ(CDA)により直接dFdUに変換される経路、および、ゲムシタビン一リン酸からdCMPデアミナーゼによりアミノ基が外された後にdFdUになる経路が存在する。以上のように、本薬剤の薬物動態は種々の要因により複合的に決定されると思われる。現在われわれは、DCK、CDA、トランスポーターであるENT1およびCNT2など、ゲムシタビンの薬物動態および活性化に関与する主要な酵素や膜輸送蛋白をコードする遺伝子を対象に解析を行っており、今回はそれらの中で、CDA 遺伝子に関する解析結果が

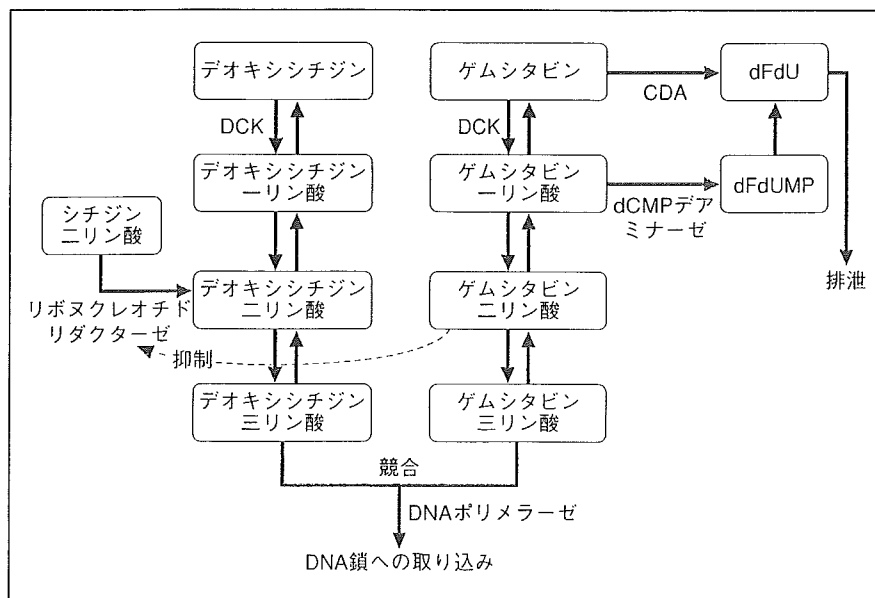


図1 ゲムシタビンの代謝経路  
DCK：デオキシシチジンキナーゼ、CDA：シチジンデアミナーゼ、dCMP：デオキシシチジン一リン酸、dFdU：ゲムシタビンウラシル体、dFdUMP：ゲムシタビンウラシル体一リン酸

明らかになったため報告する。なお、本稿の内容は2005年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で報告され、一部が論文文化されている<sup>15)</sup>。

## 2 研究方法

初めてゲムシタピンの投与を受ける、年齢20歳以上、performance status 0～2のがん患者を対象とした。ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針にしたがってインフォームドコンセントが行われた後、文書による同意が得られた患者を登録した。

ゲムシタピンは単剤あるいは他の抗がん剤との併用として、週1回経静脈的に投与された。単剤投与の場合は原則として、1000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて3投1休(3週続けて投与した後1週休薬)で投与した。薬物動態解析のための採血は、ゲムシタピン投与前から投与後240分までの間に計8回行われ、CDAの阻害剤であるtetrahydrouridineと混和した後血漿が分離された。血漿中のゲムシタピンと代謝物であるdFdUの濃度は高速液体クロマトグラフィーで分離した後、紫外吸光度計および質量分析計により検出した。遺伝子の解析は患者の末梢血から抽出したDNAを用いて、CDA遺伝子の4つのエクソン全領域およびプロモータ領域をPCRにより増幅し、得られたPCR産物の塩基配列が解読された。また、治療前から治療後8週目(2コース)までの臨床情報が解析のために用いられた。なお、登録センターに集められた患者の検体や臨床情報は、個人情報管理者によって匿名化された後、それぞれの解析先へ移送された。集積されたデータに基づいて、遺伝子多型と薬物動態との相関、遺伝子多型と薬物有害反応との相関、遺伝子多型と効果との相関などが解析された。

## 3 研究結果

2002年7月から2004年9月までの約2年間に国立がんセンター東病院と中央病院で256人の患者が登録され、全例でCDA遺伝子多型の解析が行われた。それらの集団から、ゲムシタピンが30分の通常法で投与

された250人を対象にCDA遺伝子多型と薬物動態との相関が解析された。さらに、ゲムシタピン単剤による治療を受けた180人を対象に、CDA遺伝子多型と血液毒性との相関が解析された。

### 1. CDA 遺伝子多型の解析

256人の患者から、14の新しい遺伝子多型を含む26種類の遺伝子多型が認められた。22種類は一塩基多型(SNP)であり、アミノ酸変異を伴ったSNPとして、79A>C(Lys 27 Gln)、および208G>A(Ala 70 Thr)が同定され、それぞれのアレル頻度は20.7%と3.7%であった。これらのSNPは既知のSNPであり、Fukunagaら<sup>16)</sup>によると79A>Cのアレル頻度は白人では36.3%、黒人では3.5%、208G>Aの頻度は白人では0%、黒人では12.5%であると報告されており、人種差が認められている。

### 2. CDA 遺伝子多型と薬物動態

事前に行われた解析の結果、併用された抗がん剤はゲムシタピンの薬物動態に大きな影響を与えていないことが確認されたため、ゲムシタピン単剤群と併用群を一緒にして薬物動態の解析が行われた。解析対象となった患者は、男性165人、女性85人の合計250人で、年齢の中央値は63歳(範囲:32~80歳)、performance statusは240人が0か1であった。肺癌患者が205人、肺がん患者が38人を占めており、単剤療法を受けた患者は180人、併用療法を受けた患者は70人であった。

26種類のCDA遺伝子多型と薬物動態の相関を解析した結果、アミノ酸変異を伴ったSNPの1つである208G>Aが、ゲムシタピンの薬物動態に影響を与えていることが明らかになった。一方、79A>Cを含む、他の25種類のCDA遺伝子多型はゲムシタピンの薬物動態との間に明らかな相関を認めなかったことから、以後の解析は208G>AのSNPに焦点を絞って行われた。250人を208G>Aに基づいて分類すると、208G/Gは232人、208G/Aは17人、208A/Aは1人に認められた。

ゲムシタピンの薬物動態パラメーターと208G>A

との関係を解析した結果、ゲムシタビンのCmaxとAUCは208Aのアレルの数に依存して増加しており、208A/Aの患者のAUCは52.9h・μg/mLで208G/Gの患者のAUC(中央値:9.9h・μg/mL)の約5倍高値であった。一方、ゲムシタビンのクリアランスは、208Aのアレルの数が増えるにしたがい有意に低下した。ゲムシタビンの不活性代謝物であるdFdUのAUCをゲムシタビンのAUCで割ったmetabolic ratioは208G/Gと比較して208G/A, 208A/Aでは有意に低下しており、208A/Aの患者のmetabolic ratioは208G/Gの患者の10分の1以下であった。以上のことより、208Aのアレルを有する患者ではCDAの活性が低下し、ゲムシタビンからdFdUへの不活性化が阻害され、ゲムシタビンのCmaxやAUCが増加することが示唆された。また、208Aをホモ接合体でもつ患者(208A/A)では、この変化が著明に現れるものと考えられた。

本研究においては、208Aをホモ接合体(208A/A)でもつ患者が1人しか検出されなかったが、この患者はシスプラチンとの併用化学療法を受けていた。図2は、この患者のゲムシタビン血中濃度プロファイルと、同じくシスプラチンとの併用化学療法を受けていた5人の患者の平均血中濃度プロファイルと比較したものである。208Aをホモ接合体でもつ患者では、ゲムシタビンの高い血中濃度が長時間持続した。

### 3. CDA 遺伝子多型と毒性

次に、CDA 遺伝子多型と血液毒性との関連が調べられた。ゲムシタビン投与前の好中球数から2ヵ月間における最悪の好中球数を引いた数値を投与前の好中球数で割った値を好中球の減少割合として解析した。他の抗がん剤との併用療法を受けた患者では骨髄抑制が強い傾向にあったため、ゲムシタビンの単剤投与を受けた180人を解析対象とした。208A/Aの患者は併用療法を受けていたため、この解析から除外された。その結果、208G/Aのほうが、208G/Gよりも好中球減少割合が高い傾向にあったが、有意な差は認められなかった。その他、血小板、赤血球についても同様の解析を行ったが有意差は認められなかった。また、208G>A以外のCDA 遺伝子多型についても解析された

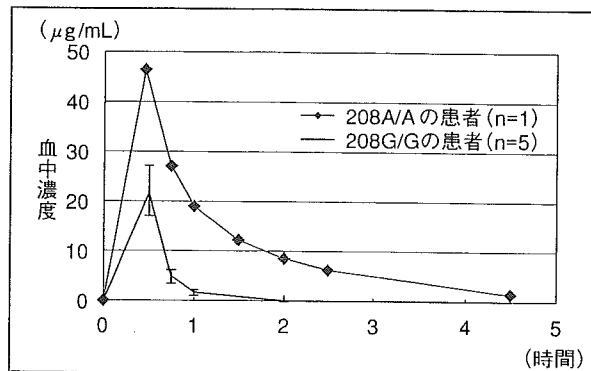


図2 シスプラチン併用投与患者におけるゲムシタビン血中濃度プロファイル<sup>3)</sup>

が、血液毒性と相関している遺伝子多型は認められなかった。

一方、208A/Aを有した患者では、著明な骨髄抑制と非血液毒性が認められた。この患者の臨床経過図を図3に示す。治療前の全身状態は良好で、day 8のゲムシタビン投与までは特に異常を認めなかったが、day 10よりgrade 3の口内炎、皮疹、食欲不振、疲労が出現し、day 14には著明な骨髄抑制が出現した。G-CSF、抗生剤の投与と血小板の輸血にてday 24には回復したが、同じ併用療法を受けた他の患者より明らかに強い毒性が認められた。この患者には腎毒性は生じなかったことから、重篤な毒性はゲムシタビンの血中濃度が異常に高かったためと考えられた。なお、本患者では腫瘍の縮小も認められたが、重篤な毒性が発現したためゲムシタビンの投与は中止した。

### おわりに

ゲムシタビンの投与を受けたがん患者を対象とした薬理ゲノム学の研究にて、CDAのSNPの1つである208G>Aがゲムシタビンの薬物代謝と毒性に影響を与えている可能性が示唆された。酵母のCDA-null変異株による*in vitro*の研究では、208Aを導入された酵母のシチジンとara-C(ゲムシタビンに類似した抗がん剤)に対する脱アミノ基活性は、208Gを導入された酵母の活性と比較して、それぞれ40%、32%に低下し

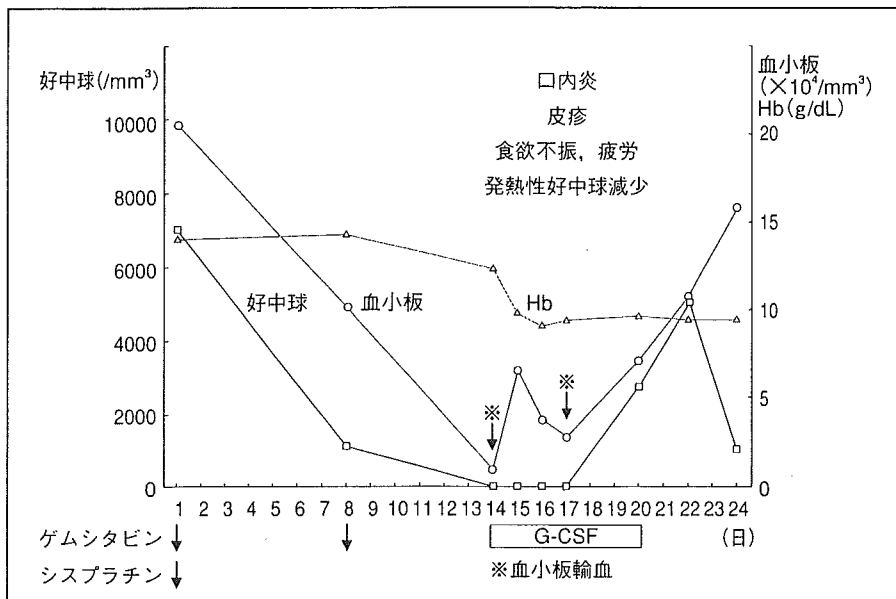


図3 208A/A患者の臨床経過図

ていたことが報告されている<sup>7)</sup>。208G>Aのアレル頻度は日本人では3.7%と稀であり、208A/Aをもつ人は1000人に1人程度と推測されるが、208A/Aを有する患者にゲムシタピンが投与された場合は、ゲムシタピンの血中濃度の上昇に伴って強い毒性が発現する可能性があり注意が必要である。ゲムシタピンの薬物動態はCDA以外にも、膜輸送蛋白やDCKなどさまざまな因子が関与しており、現在引き続きこれらの遺伝子多型に対する解析が進行中である。これらの研究の積み重ねにより、近い将来、遺伝子情報に基づく個別化治療が可能になることを期待したい。

#### 文献

- 1) Burris HA III, 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) Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al : A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 7 : 347-353, 1996
- 3) Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, et al : Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer ; a randomized trial. *J Clin Oncol* 19 : 3447-3455, 2001
- 4) Ueno H, Okusaka T, Saijo N, et al : Impact of cytidine deaminase genetic polymorphisms on gemcitabine kinetics and toxicity in Japanese cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 : #2009 (Abstr.), 2005
- 5) Yonemori K, Ueno H, Okusaka T, et al : Severe drug toxicity associated with a single-nucleotide polymorphism of the cytidine deaminase gene in a Japanese cancer patient treated with gemcitabine plus cisplatin. *Clin Cancer Res* 11 : 2620-2624, 2005
- 6) Fukunaga AK, Marsh S, Murry DJ, et al : Identification and analysis of single-nucleotide polymorphisms in the gemcitabine pharmacologic pathway. *Pharmacogenomics* 4 : 307-314, 2004
- 7) Yue L, Saikawa Y, Ota K, et al : A functional single-nucleotide polymorphism in the human cytidine deaminase gene contributing to ara-C sensitivity. *Pharmacogenetics* 13 : 29-38, 2003