

the specificity, and the overall accuracy of EUS-FNA for pancreatic cancer are 80% to 92%, 100%, and 85% to 95%, respectively.<sup>1,5</sup> These results are almost identical to those of the present study. Thus, differentiation between benign and malignant pancreatic lesions has been considerably improved because of the development and the improvement of echoendoscopes and because of the introduction of rapid staining techniques that allow immediate assessment of aspirated material by a cytopathologist or a cytotechnician. However, there is still a relatively large number of cases in which the differential diagnosis of pancreatic mass lesions remains problematic.<sup>16,17</sup>

Various genetic abnormalities have been demonstrated in pancreatic cancer.<sup>4,18</sup> The most frequent is the *K-ras* codon 12-point mutation. This mutation is detected in 75% to 100% of pancreatic ductal cancers,<sup>18,19</sup> whereas it is rarely present in mass-forming pancreatitis.<sup>4</sup> Thus, it was hypothesized by us that detection of the *K-ras* point mutation by using tissue obtained by EUS-FNA would be an ideal method for clarification of the presence of malignancy.

The *K-ras* codon 12-point mutation was detected in 74% of the cases of pancreatic cancer in the present study, and it was not observed in any case of focal pancreatitis. This rate of detection is slightly lower than that found in other studies that used pancreatic resection specimens. This is possibly attributable to two factors: (1) heterogeneity in gene mutation in pancreatic cancer and (2) a sufficient specimen of pancreatic cancer could not be collected by EUS-FNA. However, the sensitivity for the diagnosis of pancreatic cancer improved markedly, from 82% to 94%, in cases of pancreatic cancer when the presence of the *K-ras* mutation was taken into consideration. Thus, the detection of the *K-ras* codon 12-point mutation by using specimens obtained by EUS-FNA proved to be useful in differentiating pancreatic cancer and focal pancreatitis.

In conclusion, the present study found that the *K-ras* mutation can be detected in specimens obtained by EUS-FNA. With the addition of *K-ras* mutation analysis, EUS-FNA was highly accurate for the differentiation of benign vs. malignant pancreatic mass lesions. The results of the current study suggest that *K-ras* mutation analysis can provide important information with regard to the diagnosis of pancreatic masses. Further prospective trials are required to confirm the efficacy of this technique.

## REFERENCES

- Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic mass. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1386-91.
- Muller MF, Meyenber C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology* 1994;190:745-51.
- Howard TJ, Chin AC, Streib EW, Kopecky KK, Wiebke EA. Value of helical computed tomography, angiography, and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma. *Am J Surg* 1997;174:237-41.
- Matsubayashi H, Watanabe H, Ajioka Y, Nishikura K, Yamano M, Seki T. Different amounts of *K-ras* mutant epithelial cells in pancreatic carcinoma and mass-forming pancreatitis. *Pancreas* 2000;21:77-85.
- Tada M, Komatsu Y, Kawabe T, Sasahira N, Isayama H, Toda N. Quantitative analysis of *K-ras* gene mutation in pancreatic tissue obtained by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: clinical utility diagnosis of pancreatic tumor. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1386-90.
- Villanueva A, Reyes G, Cuatrecasas M, Martinez A, Erill N, Lerma E. Diagnostic utility of *K-ras* mutations in fine-needle aspirates of pancreatic masses. *Gastroenterology* 1996;110:1587-94.
- Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997;112:1087-95.
- Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997;45:387-93.
- Erickson RA, Sayage-Rabie L, Avots-Avotins A. Clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1997;41:1647-53.
- Owens DM, Smart RC. A multihit, multistage model of chemical carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1999;20:1837-44.
- Huber KR, Bittner J, Bauer K, Trumper L, Sek A, Sebesta C. Restriction digest PCR (RD-PCR) for the analysis of gene mutations. Application to *Ki-ras*. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:593-5.
- Kopreski MS, Benko FA, Kwee C, Leitzel KE, Eskander E, Lipton A. Detection of mutant *K-ras* DNA in plasma or serum of patient with colorectal cancer. *Br J Cancer* 1997;76:1293-9.
- Ronai Z, Minoamoto T. Quantitative enriched PCR(QEPCR), a highly sensitive method for detection of *K-ras* oncogene mutation. *Hum Mutat* 1997;10:322-5.
- Banerjee SK, Makdisi WF, Weston AP, Campbell DR. A two-step enriched-nested PCR technique enhances sensitivity for detection of codon 12 *K-ras* mutations in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 1997;15:16-24.
- Okai T, Watanabe H, Yamaguchi Y, Mouri I, Motoo Y, Sawabu N. EUS and *K-ras* analysis of pure pancreatic juice collected via a duodenoscope after secretin stimulation for diagnosis of pancreatic mass lesion: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1999;50:797-803.
- Mallery JS, Centeno BA, Hahn PF, Chang Y, Warshaw AL, Brugge WR. Pancreatic tissue sampling guided by EUS, CT/US, and surgery: a comparison of sensitivity and specificity. *Gastrointest Endosc* 2002;56:218-24.
- Eloubeidi MA, Jhala D, Chheng DC, Chen VK, Eltoun I, Vicker S. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003;99:285-92.
- Berrozpe G, Schaeffer J, Peinado MA, Real FX, Perucho M. Comparative analysis of mutation in p53 and *K-ras* genes in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 1994;58:185-91.
- Tada M, Omata M, Ohto M. Clinical application of *ras* gene mutation for diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1991;100:233-8.

Received February 17, 2004. For revision April 28, 2004. Accepted September 2, 2004.

Current affiliations: Department of Gastroenterology, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi-gun, Japan, Departments of Gastroenterology and Pathology/Genetics, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan.

Reprint requests: Kenji Yamao, MD, Department of Gastroenterology, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-0021, Japan.

# Inactive Aldehyde Dehydrogenase-2 Increased the Risk of Pancreatic Cancer Among Smokers in a Japanese Male Population

Kyoko Miyasaka, MD, PhD,\* Takako Kawanami, PhD,† Hiroshi Shimokata, MD, PhD,‡  
Shigeo Ohta, MD, PhD,§ and Akihiro Funakoshi, MD, PhD†

**Objectives:** Most of the acetaldehyde, a recognized animal carcinogen, generated during alcohol metabolism is eliminated by liver mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2). More than 40% of Japanese have the inactive form of ALDH2, and inactive ALDH2 is a risk factor for multiple cancers of the esophagus as well as head and neck cancer. Possible associations between pancreatic cancer and ALDH2 gene polymorphism, in conjunction with smoking and/or drinking habits, were examined in a Japanese population.

**Methods:** We investigated 114 patients (70 male and 44 female) with pancreatic cancer and compared them with 2070 control subjects (1050 male and 1020 female). The drinking (5 g ethanol consumption/d) and/or smoking habits as well as ALDH2 gene polymorphism were examined.

**Results:** In male subjects, the frequency of the active form of ALDH2 (2\*1/2\*1) was lower in pancreatic cancer patients than in control subjects ( $P = 0.018$ ). The frequency of subjects with both smoking and drinking habits was significantly higher in pancreatic cancer patients than in control subjects having ALDH2\*1/2\*1 and ALDH2\*1/2\*2. The frequency of smoking habit alone was significantly higher in pancreatic cancer patients compared with control subjects having inactive ALDH2. Drinking habit had no relation to pancreatic cancer. In female subjects, neither habit had a relation to pancreatic cancer.

**Conclusions:** Smoking habit did increase the risk of pancreatic cancer, and this risk was further enhanced in subjects with inactive ALDH2 in a male population but not in a female population. There was no relationship between drinking habit and pancreatic cancer in either sex population.

**Key Words:** pancreatic cancer, alcohol, smoking, ALDH2, genotype (*Pancreas* 2005;30:95–98)

Received for publication May 17, 2004; accepted August 30, 2004.

From the \*Department of Clinical Physiology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan; †Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan; ‡Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, Ohbu, Japan; and §Department of Biochemistry and Cell Biology, Institute of Gerontology, Nippon Medical School, Kanagawa, Japan.

Reprints: Kyoko Miyasaka, Department of Clinical Physiology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho Itabashiku, Tokyo 173-0015, Japan (e-mail: miyasaka@tmig.or.jp).

Copyright © 2005 by Lippincott Williams & Wilkins

In Japan, pancreatic cancer ranks as the fifth most common cause of cancer death, and the 5-year survival rate of its victims is less than 10%.<sup>1</sup> Smoking is a well-documented risk factor for the development of pancreatic adenocarcinoma.<sup>2</sup> In contrast, alcohol intake has not been firmly established as causally related or unrelated to pancreatic cancer.<sup>3,4</sup> Heavy alcohol intake may cause chronic pancreatitis. Alcoholic pancreatitis, which accounts for 55.5% of pancreatitis cases, is the most common type in Japanese men (68.5%).<sup>5</sup> Chronic pancreatitis has been indicated as a risk factor for pancreatic cancer.<sup>6–9</sup>

In the body, alcohol is processed as follows. Orally ingested ethanol is metabolized by alcohol dehydrogenase, and the first metabolite is acetaldehyde. Most of the acetaldehyde generated during alcohol metabolism is eliminated by liver mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) by converting the acetaldehyde into acetic acid. The Japanese population is deficient in ALDH2 because of the high frequency of a mutant allele in the ALDH2 gene (ALDH2\*2). The ALDH2\*2 allele encodes a Glu-to-Lys amino acid substitution at the 14th and last codon. More than 40% of Japanese have the inactive form of ALDH2, encoded as either heterozygous ALDH2\*1/2\*2 or homozygous ALDH2\*2,<sup>10</sup> while the majority of whites possess the active form of ALDH2 (2\*1/2\*1).

Acetaldehyde is a recognized animal carcinogen.<sup>11</sup> A recent report<sup>12</sup> showed that inactive ALDH2 is a risk factor for multiple carcinomas of the esophagus in alcoholics and that acetaldehyde appears to play a critical role in field cancerization. More recently, there has been an association between ALDH2 gene polymorphisms and cancers of the head and neck.<sup>13</sup>

In this study, we investigated 114 Japanese patients with pancreatic cancer to determine whether it is associated with ALDH2 gene polymorphism, particularly in conjunction with smoking and/or drinking habits.

## MATERIALS AND METHODS

### Subjects

This study was approved by the Ethics Committees of the National Kyushu Cancer Center, of the National Institute of Longevity Sciences (NILS), and of the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology. Written informed consent was obtained from each subject.

The 70 male subjects (mean age 62 years; range, 41–80) and 44 female subjects (mean age, 66 years; range, 43–93) had been consecutively hospitalized at the National Kyūshū Cancer Center. Pancreatic cancer was diagnosed clinically by imaging techniques including ultrasound, CT scanning, and magnetic resonance tomography and was proved by histologic examination.

The age-matched control subjects consisted of 1050 male participants (mean age, 59 years; range, 40–79) and 1020 female participants (mean age, 58 years; range, 40–79) in the NILES Longitudinal Study of Aging (LSA).<sup>14</sup>

Subjects who consumed more than 5 g of ethanol per day were judged as having a drinking habit. The smoking status classifications were current smoker, ex-smoker, and never smoked. Only current smokers were judged as having a smoking habit.

### Genotyping Procedures

The genotype of the ALDH2 gene was determined by a mismatched PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) method reported previously.<sup>15</sup>

### Statistical Analysis

Statistical differences between pancreatic cancer subjects and control subjects were assessed using the  $\chi^2$  test or Fisher direct test. Probability differences of  $P < 0.05$  were considered statistically significant.

## RESULTS

### Smoking and/or Drinking Habits

The frequency of male subjects who had both smoking and drinking habits was significantly higher in the pancreatic cancer patients than in control subjects (Table 1). The frequency of male subjects who had a smoking habit with or without a drinking habit was significantly higher in pancreatic cancer patients than in control subjects (70% for pancreatic cancer patients vs. 37.5% for controls), whereas a drinking habit with or without a smoking habit was not different between the 2 groups (64.5% for pancreatic cancer patients vs. 66.7% for controls) (Table 1).

In contrast, more than 70% of female subjects had neither habit (Table 1). Although the frequency of subjects

who had a smoking habit alone tended to be higher and the frequency of subjects who had a drinking habit alone tended to be lower in pancreatic cancer patients than control subjects regardless of sex, but the differences were not statistically significant.

### Distribution of ALDH2 Genotype Between Pancreatic Cancer Patients and Control Subjects

The distribution of the ALDH2 genotype in the control subjects of both sexes was similar to those in previous reports<sup>10</sup> (Table 2). In male subjects, the frequency of the active form of ALDH2 was significantly lower in pancreatic cancer patients than in control subjects ( $P < 0.02$ ), whereas no difference was observed in female subjects in pancreatic cancer patients and control subjects (Table 2).

### Smoking and Drinking Habits, and ALDH2 Gene Polymorphism Between Pancreatic Cancer Patients and Control Subjects

In male subjects, the frequency of subjects who had both smoking and drinking habits was significantly higher among the pancreatic cancer patients than among control subjects with either ALDH2\*1/2\*1 or ALDH2\*1/2\*2 (Table 3). The odds ratio was 3.13 for the subjects with ALDH2\*1/2\*1 and 3.12 for those with ALDH2\*1/2\*2. The frequency of subjects with ALDH2\*1/2\*2 who had a smoking habit alone was significantly higher in pancreatic cancer patients than in control subjects ( $P = 0.048$ ) (Table 2). On the other hand, none of the 8 pancreatic cancer patients with ALDH2\*2/2\*2 had a drinking habit. Four of the ALDH2\*2/2\*2 subjects had a smoking habit (Table 3), but the difference between the pancreatic cancer patients and the controls was not significant ( $P = 0.44$ ) because the absolute number of subjects with ALDH2\*2/2\*2 was small. However, among the subjects with inactive ALDH2 (including ALDH2\*1/2\*2 and ALDH2\*2/2\*2), the frequency of the smoking habit alone was again significantly higher in pancreatic cancer patients than in control subjects ( $P < 0.03$ ).

In contrast, in female subjects because few subjects had smoking and/or drinking habits, there were no significant differences between pancreatic cancer patients and control subjects in terms of habits and/or ALDH2 genotypes (Table 4).

TABLE 1. Smoking and/or Drinking Habits in Pancreatic Cancer Patients and Control Subjects

	Both Smoking and Drinking Habits n (%)	Smoking Habit Alone n (%)	Drinking Habit Alone n (%)	Neither Habit n (%)	Total n (%)
Male					
Pancreatic cancer	35 (50.0)*	14 (20.0)	10 (14.3)	11 (15.7)	70 (100)
Control subjects	294 (27.5)	107 (10.0)	419 (39.2)	233 (21.8)	1050 (100)
Female					
Pancreatic cancer	1 (2.2)	5 (11.4)	3 (6.8)	35 (79.5)	44 (100)
Control subjects	25 (2.5)	46 (4.5)	227 (22.3)	722 (70.8)	1020 (100)

\*The frequency was significantly lower compared with that in control subjects ( $\chi^2 = 23.01$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0.000$ ). The difference between pancreatic cancer patients and control subjects was tested by  $2 \times 2 \chi^2$  test.

**TABLE 2.** Distribution of ALDH2 Gene Genotypes in Patients With Pancreatic Cancer and Control Subjects

Genotype	Pancreatic Cancer	Control Subjects
	(n = 70) n (%)	(n = 1050) n (%)
<b>Male</b>		
ALDH2*1/2*1 (active ALDH)	26 (37.1)*	544 (51.8)
ALDH2*1/2*2 (inactive ALDH)	36 (51.4)	413 (39.3)
ALDH2*2/2*2 (inactive ALDH)	8 (11.4)	93 (8.9)
<b>Female</b>		
ALDH2*1/2*1 (active ALDH)	22 (50.0)	513 (50.3)
ALDH2*1/2*2 (inactive ALDH)	19 (43.2)	414 (40.6)
ALDH2*2/2*2 (inactive ALDH)	3 (6.8)	93 (9.1)

\*The frequency was significantly lower compared with that in control subjects ( $\chi^2 = 5.65$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0.018$ ).

The difference between the wild-type genotype and the mutations (the sum of the inactive form) was tested by  $2 \times 2 \chi^2$  test.

## DISCUSSION

The present study showed that a smoking habit with or without a drinking habit is a risk factor for pancreatic cancer in male subjects as previously reported.<sup>2</sup> In contrast, alcohol drinking has no relation to pancreatic cancer. When the effect of drinking with or without smoking was investigated, the frequency of drinking habits did not differ between pancreatic cancer patients and control subjects, regardless of ALDH2 genotype ( $P = 0.53$ ).

On the other hand, in spite of no relation between drinking and pancreatic cancer, the frequency of subjects with inactive ALDH2 was significantly higher in male pancreatic cancer patients than in control subjects. ALDH2 is responsible for metabolizing the acetaldehyde produced from ethanol into acetate. The inactive form of ALDH2 is considered to produce

high levels of acetaldehyde to be accumulated in the blood, which has been known to be an animal carcinogen. We did not measure the blood concentration of acetaldehyde in the present study. In the previous report by Harada et al,<sup>16</sup> the acetaldehyde concentrations in the blood were significantly higher in subjects with inactive ALDH2 than those with active ALDH2 after 0.5 g/kg ethanol was administered orally ( $35.3 \pm 12.8 \mu\text{mol/L}$  in 19 subjects with inactive ALDH2 vs.  $2.1 \pm 1.7 \mu\text{mol/L}$  in 25 subjects with active ALDH2), while the ethanol concentrations were comparable (10 mmol/L).

When the effect of smoking with or without drinking was investigated, the frequency of a smoking habit was significantly higher in pancreatic cancer patients than in control subjects. The frequency of male subjects who had both smoking and drinking habits was similar between subjects with ALDH2\*1/2\*1 and ALDH2\*1/2\*2 in both pancreatic cancer patients and controls (Table 3). In subjects with ALDH2\*1/2\*2, the frequency of smokers in pancreatic cancer (80%) was 2 times that of control (40%) (Table 3), and more subjects with pancreatic cancer had both smoking and drinking habits than control subjects. The odds ratio in the subjects with ALDH2\*1/2\*1 was 2.14 and 6.1 in the subjects with ALDH2\*1/2\*2. No subjects with ALDH2\*1/2\*1 had a smoking habit alone; however, 10 of the ALDH2\*1/2\*2 subjects had a smoking habit alone (Table 3). In contrast, only 2 patients (ALDH2\*1/2\*2) had a drinking habit alone. Therefore, a smoking habit would mask the contribution of acetaldehyde. Insofar as subjects with ALDH2\*2/2\*2 can hardly drink alcohol because of an inability to eliminate acetaldehyde, which causes an adverse reaction, known as the flushing response, after ethanol ingestion. Indeed, none of the 8 pancreatic cancer patients with ALDH2\*2/2\*2 had a drinking habit. Four of the ALDH2\*2/2\*2 subjects had a smoking habit (Table 3), although the difference between the pancreatic cancer patients and the controls was not significant ( $P = 0.44$ ) (Table 3). It is suggested that the subjects with inactive ALDH2 might prefer to or be forced to smoke rather than drink during social intercourse. We did not determine how much ethanol or how much tobacco were consumed; thus, we could not further stratify these groups.

**TABLE 3.** Smoking and/or Drinking Habits and ALDH2 Gene Polymorphism in Male Pancreatic Cancer Patients and Control Subjects

Genotype	Both Smoking and Drinking Habits	Smoking Habit Alone	Drinking Habit Alone	Neither Habit	Total n (%)
<b>Pancreatic cancer patients</b>					
ALDH2*1/2*1	16 (61.5)*	0 (0)	8 (30.8)	2 (7.7)	26 (100)
ALDH2*1/2*2	19 (52.8)†	10 (27.8)‡	2 (5.6)	5 (13.9)	36 (100.1)
ALDH2*2/2*2	0 (0)	4 (50)	0 (0)	4 (50.0)	8 (100)
<b>Control subjects</b>					
ALDH2*1/2*1	184 (33.8)	18 (3.3)	291 (53.5)	54 (9.4)	544 (100)
ALDH2*1/2*2	109 (26.4)	58 (14.0)	125 (30.3)	121 (29.3)	413 (100)
ALDH2*2/2*2	1 (1.1)	31 (33.3)	3 (3.2)	58 (77.4)	93 (100)

\* $df = 1$ ,  $P = 0.006$ , odds ratio = 3.13.

† $df = 1$ ,  $P = 0.002$ , odds ratio = 3.12.

‡ $df = 1$ ,  $P = 0.048$ , odds ratio = 2.35.

The difference was tested by the Fisher direct test.

TABLE 4. Smoking and/or Drinking Habits, and ALDH2 Gene Polymorphism in Female Subjects

Genotype	Both Smoking and Drinking Habits	Smoking Habit Alone	Drinking Habit Alone	No Habit	Total n (%)
Pancreatic cancer patients					
ALDH2*1/2*1	1 (4.5)	3 (13.6)	2 (9.1)	16 (72.7)	22 (100)
ALDH2*1/2*2	0 (0)	1 (5.2)	1 (5.2)	17 (89.5)	19 (100)
ALDH2*2/2*2	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	2 (66.7)	3 (100)
Control subjects					
ALDH2*1/2*1	19 (3.7)	11 (2.1)	168 (32.7)	315 (61.4)	513 (100)
ALDH2*1/2*2	5 (1.2)	32 (7.7)	56 (13.5)	321 (77.5)	414 (100)
ALDH2*2/2*2	1 (1.1)	3 (3.2)	3 (3.2)	86 (92.5)	93 (100)

There were no significant differences.

Because few Japanese women have smoking and/or drinking habits, a relationship between smoking and pancreatic cancer was not significant. However, tendencies of higher frequency of subjects who had a smoking habit (13.6% for pancreatic cancer vs. 7% for controls) and of lower frequency of subjects who had a drinking habit (9% for pancreatic cancer vs. 24.8% for controls) in pancreatic cancer patients were observed in female subjects as well as in male subjects. The sex difference in habits might be one reason why the incidence of pancreatic cancer is higher in Japanese men than in women.

In conclusion, a smoking habit increased the risk of pancreatic cancer regardless of the presence or absence of a drinking habit, and smoking enhanced the risk of pancreatic cancer in male subjects having inactive ALDH2.

## REFERENCES

- Matsuno S, Egawa S, Shibuya K, et al. Pancreatic cancer: current status of treatment and survival of 16071 patients diagnosed from 1981–1996, using Japanese national pancreatic cancer database. *Int J Clin Oncol*. 2000;5:153–157.
- Achuller HM. Mechanisms of smoking-related lung and pancreatic adenocarcinoma development. *Nature Rev Cancer*. 2002;2:255–463.
- Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S, et al. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology*. 1997;113:587–592.
- Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, et al. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut*. 2002;51:236–239.
- Lin Y, Tamakoshi A, Matsuno S, et al. Nationwide epidemiological survey of CP in Japan. *J Gastroenterol*. 2000;35:135–141.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328:1433–1437.
- Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 1995;109:247–252.
- Howes N, Neoptolemos JP. Risk of pancreatic ductal adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002;51:765–766.
- Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002;51:849–852.
- Higuchi S, Matsushita S, Murayama M, et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk for alcoholism. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1219–1221.
- Woutersen RA, Appelman LM, Van Garderen-Hoetmer A, et al. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. *Toxicology*. 1986;41:213–231.
- Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al. Multiple primary esophageal and concurrent upper aerodigestive tract cancer and the aldehyde dehydrogenase-2 genotype of Japanese alcoholics. *Cancer*. 1996;77:1986–1990.
- Muto M, Nakane M, Hitomi Y, et al. Association between aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and the phenomenon of field cancerization in patients with head and neck cancer. *Carcinogenesis*. 2002;23:1759–1765.
- Shimokata H, Yamada Y, Nakagawa M, et al. Distribution of geriatric disease-related genotypes in the National Institute of Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol*. 2000;10(suppl):S46–S55.
- Kamino K, Nagasaka K, Imagawa M, et al. Deficiency in mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases the risk for late-onset Alzheimer's disease in the Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;273:192–196.
- Harada S, Agarwal DP, Goedde HW. Aldehyde dehydrogenase deficiency as cause of facial flushing reaction to alcohol in Japanese. *Lancet*. 1981;ii:982.

## 5. 膵癌化学療法におけるゲムシタビンのインパクト

国立病院機構九州がんセンター消化器内科医長 船越顕博

**key words** gemcitabine, CPT-11, oxaliplatin, clinical benefit response (CBR), chemoradiation, randomized clinical trial (RCT)

### 動 向

膵癌は近年さらに増加傾向にあり，本邦における発症および死亡数はほぼ同じで年間約20,000人と推定されている．しかも60～70歳代の高齢者に多く，5年生存率は10%以下と予後不良悪性腫瘍の代表である．画像診断の進歩がみられた現在でも，大部分の患者は手術不能な進行癌の状態で見逃され診断される．しかも手術，放射線化学療法など局所療法の治療効果には限界があり，予後を改善するには早期診断とともに有力な全身化学療法剤の開発が必要である．

従来，進行膵癌に対する化学療法は5-FUを中心としてさまざまな試みがなされてきた．しかし，いずれの方法によっても効果が得られることはきわめてまれであるといわざるを得ない状況であった．そうした中，症状緩和効果を有することで有望視され，欧米では，すでに膵癌化学療法の第一選択薬として位置づけられている新規の抗癌剤ゲムシタビンが我が国でも2001年4月に保険適用され，膵癌化学療法は新たな展開をみせている．そこで，本稿では本邦においても膵癌に対し新たに適応の認められたゲムシタビンの進行膵癌症例に対する現状と最近の話題について記述する．

### A. ゲムシタビン治療の現状

Burrisら<sup>1)</sup>により，進行膵癌の化学療法において，ゲムシタビンは従来の標準選択薬の5-FUとの無作為比較試験で，奏効率は5.4%と低率であったが症状緩和効果(CBR)が23.8%と有意に高率で，time to progression (TTP)，50%生存期間(MST)も有意に優れていた．さらにRothenbergら<sup>2)</sup>による5-FU治療不応症例に対するphase II studyでゲムシタビンは有意に生存期間の延長を認めた．その後，本邦ではOkadaら<sup>3)</sup>により，ゲムシタビンphase II studyが行われ，海外の報告とほぼ同様の結果が得られた．我々は多施設共同研究で，進行膵癌49症例に初回化学療法としてゲムシタビンを投与し，その治療効果，有害事象を検討した<sup>4)</sup>．腫瘍縮小効果は，partial response (PR) 5例(10%)で，stable disease (SD) 25例(51%)，progressive disease (PD) 16例(32.7%)，判定不能3例(6%)でそれほど顕著ではなかった．49例のMSTは7.5カ月，1年生存率は14.3%であったが，癌性胸腹水を有する群は胸腹水のない群に比し有意な短縮を認めた．QOLが保たれ，外来治療が可能であった．有害事象として消化器症状や骨髄抑制を認め

たが、投与量や投与方法の工夫で長期投与も可能であった。これらの結果により、ゲムシタビンによる腫瘍縮小効果は軽度であるが、tumor dormancy, 症状緩和効果を認め、外来でも安全に投与できることから、今後本邦でも、進行膵癌の化学療法の第一選択薬となると思われた。

## B. ゲムシタビンと他剤併用療法の無作為比較試験

ゲムシタビンの治療効果を高めるために、ゲムシタビンをベースとした併用化学療法も種々の phase III study (表1) が試みられている。

ASCO2003でゲムシタビン+ cisplatin (CDDP)<sup>8)</sup>, ゲムシタビン+ CPT-11<sup>9)</sup> の無作為比較試験が発表された。ゲムシタビン+ cisplatinの投与プロトコールはゲムシタビン1000mg/m<sup>2</sup>を週1回, 3週連続投与, 4週目は休薬, 併用時はゲムシタビン1000mg/m<sup>2</sup>と cisplatin 50mg/m<sup>2</sup>隔週投与が行われた。ゲムシタビン+ CPT-11の投与プロトコールはゲムシタビン1000mg/m<sup>2</sup>を週1回, 3週連続投与, 4週目は休薬, または週1回, 7週連続投与, 8週目は休薬その後, 3投1休が行われ, 併用時はゲムシタビン1000mg/m<sup>2</sup>と CPT-11 100mg/m<sup>2</sup>の2週連続投与, 3週目休薬が行われた。ゲムシタビン+ cisplatinはゲムシタビン単独に比べTTP (4.6カ月 vs 2.5カ月,  $p = 0.016$ ) の有意増加, ゲムシタビン+ CPT-11は単独に比べ腫瘍縮小率 (16.1% vs 4.4%,  $p < 0.01$ ) の有意上昇を認めた。ゲムシタビン+ CPT-11では performance status (PS) 0-2, さらに局所進行膵癌, 転移性膵癌での生存率の比較がなされたが, いずれも単剤との有効性は確認されなかった。有害事象に関してはいずれの併用療法でも問題はなかった。今年のASCO2004では昨年中間報告されたゲムシタビン+ oxaliplatin (GEMOX) の最終報告が注目された (#4008)<sup>10)</sup>。投与方法はゲムシタビン

1000mg/m<sup>2</sup>を週1回, 7週連続投与, 8週目は休薬その後, 3投1休が行われ, 併用時はゲムシタビン1000mg/m<sup>2</sup>を100分かけて10mg/m<sup>2</sup>/minで定速点滴静注 (day 1), oxaliplatin 100mg/m<sup>2</sup>を2時間で静注 (day 2) を2週毎に繰り返された。しかし, 腫瘍縮小率 (26.8% vs 17.3%,  $p < 0.01$ ) は有意なるも, 残念ながらMST (7.1カ月 vs 9.0カ月) は有意な結果を得られなかった。その他 exatecan (DX) vs ゲムシタビン (#4005)<sup>16)</sup>, ゲムシタビン+ DX vs ゲムシタビン (#4006)<sup>12)</sup>, ゲムシタビン+ pemetrexed vs ゲムシタビン (#4007)<sup>13)</sup> の phase III が発表されたがいずれもゲムシタビン単剤に比べ有用性は確認できなかった。一方, Reniの発表 (#4010)<sup>11)</sup> はゲムシタビン単剤とPEFG (CDDP, + epirubicin + 5-FU + gemcitabine) 療法 phase IIIにより奏効率 (8.5% vs 40%), TTP (3.3カ月 vs 5.3カ月), 1年生存率 (21.3% vs 38.5%), 2年生存率 (2.6% vs 12.3%) の向上が認められ, 骨髄毒性の問題はあるが有望な治療法である可能性が示された。

また, 分子標的治療薬のうちMMP阻害剤 (marimastat), 膵癌には高率にK-rasの突然変異がみられることより注目された, ras蛋白の機能発現に必要なfarnesyltransferase inhibitorであるR115777とそれぞれゲムシタビン単独および併用との比較試験でもMSTは同程度であった<sup>7,14)</sup>。EGFR (epidermal growth factor receptor) 発現膵癌に対してEGFRモノクロー抗体 (cetuximab) とゲムシタビンとの併用療法ではMSTは7.1カ月と報告<sup>17)</sup> されている。ASCO2004でもVEGFモノクロー抗体 (bevacizumab) とゲムシタビンとの併用療法の報告がなされた。しかし, Kindlerら (#4009) の発表<sup>18)</sup> では効果と血漿VEGF濃度との相関はなく, それ程大きな期待はもてないようであり, 現時点では分子標的治療薬との併用でもゲムシタビン単剤を超える有効性のある報告はみられない。

表1 海外第III相臨床試験成績

報告者/文献	薬剤	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	MST (生存期間 中央値)	1年生存率 (%)	PFS (progression free survival)	奏効率 (%)
Burris HA	gemcitabine	1000	63	5.7	18	2.3	5.4
JCO, 1997 <sup>1)</sup>	5-FU	600	63	4.4	2	0.9	0
Berlin JD	gemcitabine	1000	162	5.4 カ月	< 20	2.2 カ月	5.6
JCO, 2002 <sup>5)</sup>	gemcitabine 5-FU (bolus)	1000 600	160	6.7 カ月	< 20	3.4 カ月	6.9
Colucci G	gemcitabine	1000	54	20 週	11	8 週	9.2
Cancer, 2002 <sup>6)</sup>	gemcitabine CDDP	1000 25	53	30 週	11.3	20 週	26.4
Van Cutsem E	gemcitabine	1000	347	182 日	24	109 日	8
ASCO, 2002 # 517 <sup>7)</sup>	gemcitabine R115777	1000 200mg (bid)	341	193 日	27	112 日	6
Heinemann V	gemcitabine	1000	93	6.0 カ月	15	2.5 カ月	8.0
ASCO, 2003 # 1003 <sup>8)</sup>	gemcitabine CDDP	1000 50	92	7.6 カ月	22	4.6 カ月	10.2
Rocha Lima CMS	gemcitabine	1000	169	6.6 カ月	22	3.0 カ月	4.4
ASCO, 2003 # 1005 <sup>9)</sup>	gemcitabine (CI) CPT-11	1000 100	173	6.3 カ月	21	3.5 カ月	16.1
Louvet C	gemcitabine	1000	156	7.1 カ月	27.8	3.7 カ月	17.3
ASCO, 2004 # 4008 <sup>10)</sup>	gemcitabine (CI) oxaliplatin (2hr CI)	1000 100	157	9.0 カ月	34.8	5.8 カ月	26.8
Reni M	gemcitabine	1000	50		21.3	3.3	8.4
ASCO, 2004 # 4010 <sup>11)</sup>	gemcitabine (CI) CDDP EPI 5-FU (CI)	600 40 40 200	54		38.5	5.5	40
O'Reilly EM	gemcitabine	1000	157	6.2	21	3.8	7.1
ASCO, 2004 # 4006 <sup>12)</sup>	gemcitabine exatecan	1000 2mg	168	6.7	23	4.1	8.2
Richards DA	gemcitabine	1000	282	6.3	20.1	3.6	7.1
ASCO, 2004 # 4007 <sup>13)</sup>	gemcitabine pemetrexed	1250 500	283	6.2	21.4	5.2	14.8
Bramhall SR	gemcitabine	1000	103	167 日	19	115 日	26
JCO, 2001 <sup>14)</sup>	marimastat	5mg (bid)	104	111 日	14	57 日	3
	marimastat	10mg (bid)	105	105 日	14	59 日	3
	marimastat	25mg (bid)	102	125 日	20	56 日	3
Moore MJ	gemcitabine	1000	139	6.59 カ月	25	3.5 カ月	5
JCO, 2003 <sup>15)</sup>	BAY 12-9566	800mg (bid)	138	3.74 カ月	10	1.68 カ月	1
Cheverton P	gemcitabine	1000	170	6.5	22.6	4.4	7.7
ASCO, 2004 # 4005 <sup>16)</sup>	exatecan	0.5	169	5.0	17.9	2.8	< 1



さらにFungら<sup>19)</sup>は29のRCTから3458例を集めたメタアナリシスの検討を行い、①5-FUをベースとした併用化学療法は、その有用性は若干ではあるがbest supportive care (BSC) より優れていることを9つのrandomized clinical trial (RCT) で証明した。一方、②5-FU単剤の生存期間は5-FUをベースとした併用療法と大きく変わらず、様々な5-FUをベースとした併用療法同士の比較でも有意な差はみられなかった。③ゲムシタピン以外の他抗癌剤の単剤または併用は、5-FUより優れた結果を示さなかった。④ゲムシタピンは効果判定の指標であるMST, PFS (progression free survival), 症状緩和効果において5-FUよりも統計学的に優れた結果を示した。⑤現在まで開発された新規薬剤 (主に分子標的治療薬) は、ゲムシタピン単剤あるいはゲムシタピンを含む併用療法を超える有用性を認めない。⑥ゲムシタピンと他の抗癌剤との併用は、ゲムシタピン単剤より十分な統計学的上乗せ効果を示さなかったが、併用の可能性についてはさらに検討されるべきである、と報告している。

### C. ゲムシタピンと放射線化学療法

次に、ゲムシタピンは強力な放射線増感剤としても重要である。ゲムシタピンを用いての放射線化学療法については現在、各地で精力的に検討されている。Wolffら<sup>20)</sup>のphase I trialではtotal 30Gy (3Gy/fraction × 10fraction/2weeks) の照射量と350mg/m<sup>2</sup>/weekの7週連続投与が推奨容量とし、24%のPR例を認めたが、高頻度の副作用出現について注意すべきだと報告している。本邦ではIkedaら<sup>21)</sup>によるとtotal 50.4Gy (10fraction) とゲムシタピン250mg/m<sup>2</sup>が推奨容量とし、40%のPR例を報告している。Blackstock<sup>22)</sup>らは50.4Gy full dose量に対し、低容量ゲムシタピン40mg/m<sup>2</sup>週2回投与を推奨容量と報告して

いる。一方、McGinnら<sup>23)</sup>はゲムシタピンの投与量を通常量の1000mg/m<sup>2</sup>使い、放射線照射量を36Gyでの報告をしているが、やはり同様に強い副作用出現が問題点である。ASCO2004ではMooreら (#4105)<sup>24)</sup>によりゲムシタピン600mg/m<sup>2</sup>/週、6週と放射線量50.4Gy (1.8Gy/day × 5/week, 6週) を行い、地固め療法としてゲムシタピン1000mg/m<sup>2</sup> day 1, 8投与3週サイクルの5サイクルを報告した。その結果奏効率は21%, MSTは7.9カ月であった。grade 3/4の血液毒性, 消化器毒性はそれぞれ53.3%, 35.7%に認められた。従来の5-FUを増感剤とする方法に比べ、MSTの延長もなく、ゲムシタピンを用いての放射線化学療法は考え直す時期にきているのかもしれない。

### D. ゲムシタピン投与方法

ゲムシタピンは、Ara-Cの誘導体でピリミジン骨格を有する代謝拮抗剤である。細胞内で3リン酸化物 (dFdCTP) に代謝され、DNAの合成を阻害する。DNAポリメラーゼによる影響を受けにくいため作用時間が長く、また、腫瘍への蓄積効果が高いことも知られている。つまり、dFdCTPへの代謝率は、ゲムシタピンの投与量および投与速度に依存することが示唆されており、ゲムシタピンを10mg/m<sup>2</sup>/minで定速点滴静注した場合、その代謝率が最も高まることが報告<sup>25)</sup>されている。定速投与法は標準投与法に比べ、grade 3/4の有害事象は強く出る傾向はあるが、生存期間、1年生存率とも有意に良好な結果が示された (表2)。現在、ゲムシタピンの標準投与方法は1000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注を行っているが、今後投与方法についても検討される必要がある。

ゲムシタピン投与間隔については外国では週1回、7週連続投与、8週目は休薬その後3投1休が

表2 ゲムシタビン投与法の違いによる治療結果<sup>25)</sup> (標準投与法と定速投与法の比較)

	症例数	腫瘍縮小率	TTP	平均生存率	1年生存率
標準投与法	49	9.1%	1.9カ月	5.0カ月	9%
定速投与法	43	5.9%	3.4カ月	8.0カ月*	28.8%*

\*は有意の差を示す。

標準投与法: 2200mg/m<sup>2</sup>を30分間で点滴

定速投与法: 1500mg/m<sup>2</sup>を150分間で点滴

投与はそれぞれ3投1休, 4週間サイクル

grade 3/4の白血球減少と血小板減少発現率は定速投与法に高い。

行われたが, 本邦では週1回, 3週連続投与, 4週目は休薬が一般的である。今後, 大量(2000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注)隔週投与についても検討されつつある。

一方, 投与量については1000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注が一般的であるが, tumor dormancy therapyの立場から, 個々の患者にあった長期継続可能な投与量 individualized maximum repeatable dose (iMRD)を決めるというテーラーメイド医療の考え方が高橋ら<sup>26)</sup>により提唱されている。すなわち, iMRDは継続可能な有害事象出現をgrade 1以下に設定し, これをもとに個々の症例での投与量を決定する方法である。具体的には, 個々の症例で400mg/m<sup>2</sup>でスタートし, 有害事象に応じて増減, これを5週間継続, 5週目の量がiMRDと決められた。この方法で治療されても, 従来法とほぼ同等の投与結果が得られると報告されており, 今後有害事象が強くなるような患者には試みられる方法と思われる。

### むすび

進行膵癌に対する化学療法は現時点ではゲムシタビン単剤投与が第一選択薬であり, 標準的治療と思われる。しかし, 膵癌化学療法はゲムシタビンの出現で緒についた段階であり, 今後新たな薬剤やそれらの組み合わせによる成績の向上が望まれる。また, SNPs, DNAアレイの検索によるゲムシタビンの治療効果および有害事象予測によるテーラーメイド医療, さらに第二選択薬剤の選定

も重要な問題である。

### 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: 2403-13.
- 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* 1996; 7: 347-53.
- 3) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 7-12.
- 4) 澄井俊彦, 船越顕博, 伊藤鉄英, 他. 進行膵癌に対する gemcitabine による化学療法～多施設による49例の治療成績～. *癌と化学療法* 2003; 30: 971-6.
- 5) Berlin JD, Catalano P, Thomas J, 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: 3270-5.
- 6) 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: 902-10.
- 7) Van Cutsem E, Karasek K, Oettle H, et al. Phase III trial comparing gemcitabine + R115777 (Zarnestra) versus gemcitabine + placebo in advanced pancreatic cancer (PC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 130a (abstract).
- 8) 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 2003; 22: 250 (abstract).
- 9) 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 with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who have not received prior systemic therapy. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 251 (abstract).
  - 10) Louvet C, et al. GemOx (gemcitabine + oxaliplatin) versus Gem (gemcitabine) in non respectable pancreatic adenocarcinoma: final results of GERCOR/GISCAD intergroup phase III. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: #4008 (abstract).
  - 11) Reni M, Cordio S, Passardi A, et al. Final results of a phase III trial of gemcitabine (G) versus PEFG regimen in stage IVA or metastatic pancreatic adenocarcinoma (PA). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 315 (abstract).
  - 12) O'Reilly EM, et al. A randomized phase III trial of DX-8951f (Exatecan Mesylate: DX) and gemcitabine (GEM) vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer (APC). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: #4006 (abstract).
  - 13) Richards DA, et al. A randomized phase III study comparing gemcitabine + pemetrexed versus gemcitabine in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: #4007 (abstract).
  - 14) Bramhall SR, Rosemurgy A, Borown PD, et al. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 2001; 19: 3447-55.
  - 15) Moore MJ, Hamm J, Dancy 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: 3296-302.
  - 16) Cheverton P, et al. Phase III results of exatecan (DX-8951f) versus gemcitabine (Gem) in chemotherapy-naïve patients with advanced pancreatic cancer (APC). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: #4005 (abstract).
  - 17) Xiong HQ, Rosenberg A, Lo Buglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2004; 22: 2610-6.
  - 18) Kindler G, Friberg WM, Stadler DA, et al. Bevacizumab (B) plus gemcitabine in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): updated results of a multi-center phase II trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 314 (abstract).
  - 19) Fung MC, 高山史真子, 石黒 洋, 他. 進行性・転移性膵癌に対する化学療法—30年間にわたる43ランダム化比較臨床試験の分析(1974-2002年)—. 癌と化学療法 2003; 30: 1101-11.
  - 20) Wolff RA, Evans DB, Gravel DM, et al. Phase I trial of gemcitabine combined with radiation for the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. Clin Cancer Res 2001; 7: 2246-53.
  - 21) Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, et al. A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2002; 86: 1551-4.
  - 22) Blackstock AW, Bernard SA, Richards F, et al. Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 2208-12.
  - 23) McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, et al. Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 4202-8.
  - 24) Moore AM, Cardenas, H, Johnson CS, et al. A phase II study of gemcitabine in combination with radiation therapy in patients with localized, unresectable, pancreatic cancer: A Hoosler Oncology Group trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 338 (abstract).
  - 25) Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minutes infusion and fixed dose rate infusion patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2003; 21: 3402-8.
  - 26) 高橋 豊, 山下 要, 北方秀一, 他. Tumor dormancy therapyに基づく新しい抗癌剤の投与量設定法. 医学のあゆみ 2002; 203: 159-60.

各 論

# 進行膵癌の治療；外来化学療法

Chemotherapy for advanced pancreatic cancer (chemotherapy at outpatient clinics)

船越顕博\*

Akihiro Funakoshi

澄井俊彦\*\*

Toshihiko Sumii

\* 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター消化器内科医長, \*\* 同医長

\*, \*\*Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center

消化器病セミナー・98：149～163，2005.3.

へるす出版

## はじめに

膵癌は近年さらに増加傾向にあり、本邦における発症および死亡数はほぼ同数の年間約20,000人と推定されている。しかも60～70歳代の高齢者に多く、5年生存率は10%以下と予後不良な悪性腫瘍の代表である。画像診断の進歩がみられた現在でも、大部分の患者は手術不能な進行癌の状態と診断される。現在、米国では信頼あるエビデンスを基にNCCN(National Comprehensive Cancer Network)が作成した治療ガイドライン(図1)が広く参照されている。しかし、手術、放射線化学療法など局所療法の治療効果には限界があり、予後を改善するには早期診断とともに有力な全身化学療法剤の開発が必要である。

従来、進行膵癌に対する化学療法は大部分5-fluorouracil (5-FU) をベースとしたもので、FAM (5-FU, adriacin, mitomycin C), FEM (5-FU, epirubicin, mitomycin C) または FSM (5-FU, streptozotocin, mitomycin C) 併用療法が頻用された。しかし、いずれの方法によっても効果が得られることはきわめてまれであるといわざるを得ない状況であった。そうしたなか、症状緩和効果 (clinical benefit response : CBR) を有することで有望視され、欧米では、すでに膵癌化学療法の第一選択薬として位置づけられている新規の抗癌剤gemcitabineがわが国でも2001年4月に保険適用され、膵癌化学療法は新たな展開をみせている。そこで、本稿では本邦においても膵癌に対し新たに適応の認められたgemcitabineを中心に、進行膵癌(切除不能)症例に対する化学療法の現状と最近の話題、さらに後半では外来化学療法の実際についても記述する。

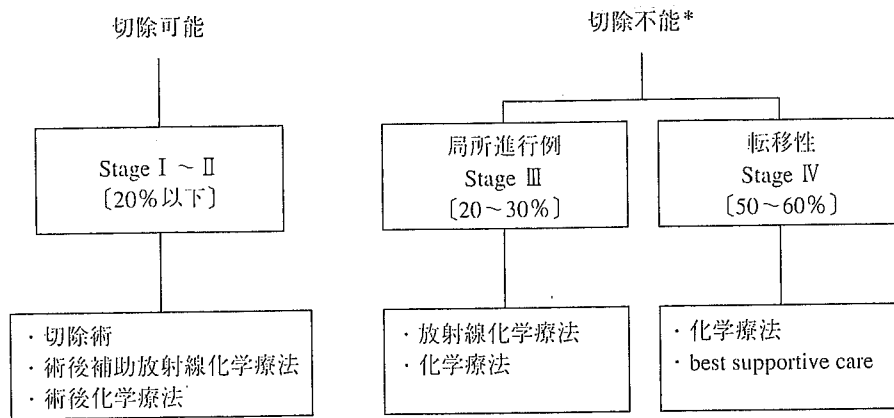
## I 抗癌剤の種類と投与法

膵癌に対し、わが国で保険適応の認められている抗癌剤を表1に示す。投与経路としては、静脈内投与あるいは経口投与による全身性投与が一般的であるが、高い組織内濃度を得ることによる治療効果の増強を期待して、抗癌剤を動脈内、または腹腔内に投与することもある。

## II 化学療法の対象

進行膵癌症例はさまざまな症状や合併症を有することが多く、化学療法剤には何らかの副作用があるため、その対象は全身状態が良好(performance status [PS]: 0～2)で比較的長期生存が期待でき、肝機能、腎機能、骨髄機能などの主要臓器機能に高度の障害がない例を選択すべきである。

癌患者の多くは、可能な限り自宅で家族とともに生活することを希望しており、入院期間を短縮して在宅期間を延ばすことが要望されている。膵癌の化学療法が対象となる患者では治癒は困難で、化学療法の目的は延命と患者QOLの維持および症状緩和にあるといえる。これらの症例の50%生存期間(MST)は3～6カ月であることから、治療のために長期の入院を強いるのは



[ ]内の数値はStage別の割合  
 Stageは国際対がん連合 (UICC) 第6版による  
 \* 腹腔鏡検査ないしは開腹術後に切除不能と判定された症例を含む

図1 病期別にみた膵癌治療の選択  
 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1. 2003)

表1 膵癌に対してわが国で保険適応されている抗癌剤

代謝拮抗剤	gemcitabine, fluorouracil, UFT, cytarabine *
抗癌性抗生物質	mitomycin C, doxorubicin hydrochloride, neocarzinostatin
アルキル化剤	cyclophosphamide *

\* : 「他の抗癌剤と併用」として適応症のある薬剤

適切でなく、在宅期間の延長を目指すことは重要と考えられる。また、外来化学療法は、患者のQOL改善と維持、医療費の削減と中核病院の有効活用など多くの利点があるといえる。

### III 治療効果の判定

非手術療法の治療効果は、WHO基準、あるいは固形癌化学療法効果判定基準に従い、腫瘍の縮小率をもって判定する。また近年、腫瘍の最長径和の変化により効果判定を行うことを定めた、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) が発表され、本邦でも導入されつつある。治療開始後、重篤な有害事象がみられなければ、病状が明らかに進行(腫瘍径の増大、新病変の出現など)するまで治療を継続する。腫瘍径の測定は主としてCTにより行われるが、膵癌の原発巣は線維成分が多く、浸潤性に発育し、また癌周囲に炎症性変化も存在するため、画像上、境界が明瞭でなく、腫瘍径の正確な測定が困難なことが多い。その際には肝転移やリンパ節転移などの転移病変の径を測定し、抗腫瘍効果を判定する。

腫瘍マーカー、疼痛、PSなどの変化も治療効果の判定に参考となる。腫瘍マーカーでは、血清CA19-9値やCEA値が治療後に50%以上低下した例では比較的長期の生存が期待できる。また背部痛や腹痛を有し、全身状態が良好でない膵癌患者では、症状緩和効果(CBR)(図2)として治療により疼痛やPSが改善することも効果を判定する際の一つの指標となる。

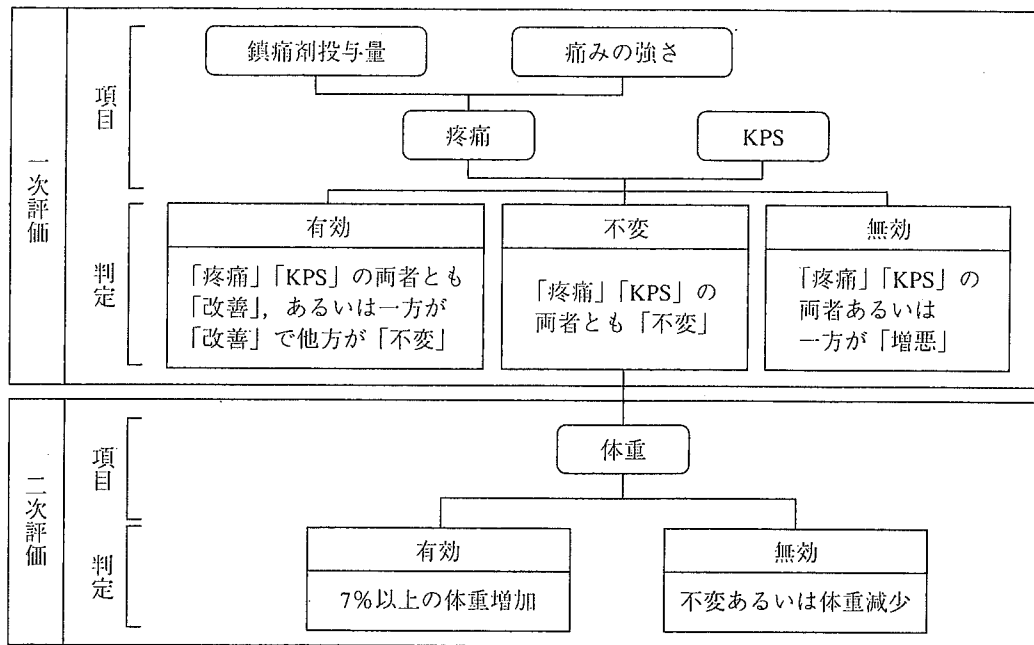


図2 症状緩和効果（CBR）の評価法

#### IV gemcitabine 治療の現状

Burrisら<sup>1)</sup>により、進行膵癌の化学療法において、gemcitabineは従来の標準選択薬の5-FUとの無作為化比較試験で、奏効率は5.4%と低率であったが、症状緩和効果が23.8%と有意に高率で、time to progression (TTP), MSTも有意に優れていた(表2)。さらにRothenbergら<sup>2)</sup>による5-FU治療不応症例に対するphase II studyで、gemcitabineは有意に生存期間の延長を認めた。その後、本邦ではOkadaら<sup>3)</sup>により、gemcitabine phase I studyが行われ、海外の報告とほぼ同様の結果が得られた。

われわれは多施設共同研究で、進行膵癌49症例に初回化学療法としてgemcitabineを投与し、その治療効果、有害事象を検討した<sup>4)</sup>。腫瘍縮小効果は、partial response (PR) 5例(10%)で、stable disease (SD) 25例(51%)、progressive disease (PD) 16例(32.7%)、判定不能3例(6%)でそれほど顕著ではなかった。生存曲線(図3)をみると、49例のMSTは181日、1年生存率は14.3%であったが、癌性胸腹水を有する群は胸腹水のない群に比し有意な短縮を認めた。QOLが保たれ、外来治療が可能であった。有害事象については一般的な抗腫瘍薬と大きな差異はない。

多施設共同研究での49例の検討では、軽度の骨髄抑制はほとんどの症例で生じると考えてよいが、NCI-CTC gradeにおけるgrade 3以上の骨髄抑制は白血球減少14%、好中球減少22%、血小板減少7%、ヘモグロビン減少3%とそれほど高頻度ではなかった。その2/3は1コース目に生じていた。非血液学的有害事象ではgrade 3の悪心・嘔吐を5%に認めたが、そのほかはgrade 1~2の発熱、皮疹、全身倦怠感、食欲低下が主なものであった。発熱は投与直後のほかに、数日後に生じることもある。皮疹は投与開始早期に痒痒感を伴わないか、あってもきわめて軽度で

表2 gemcitabine と 5-FU の無作為化比較試験

	gemcitabine 群	5-FU 群	p 値
症例数	63	63	
症状緩和効果	23.8%	4.8%	0.0022 *
生存期間中央値	5.7 カ月	4.4 カ月	0.0025 **
1 年生存率	18%	2%	—
TTP	2.3 カ月	0.9 カ月	0.0002 **

\* :  $\chi^2$  検定, \*\* : Log-rank 検定

(Burris HA, et al : J Clin Oncol 15: 2403, 1997)

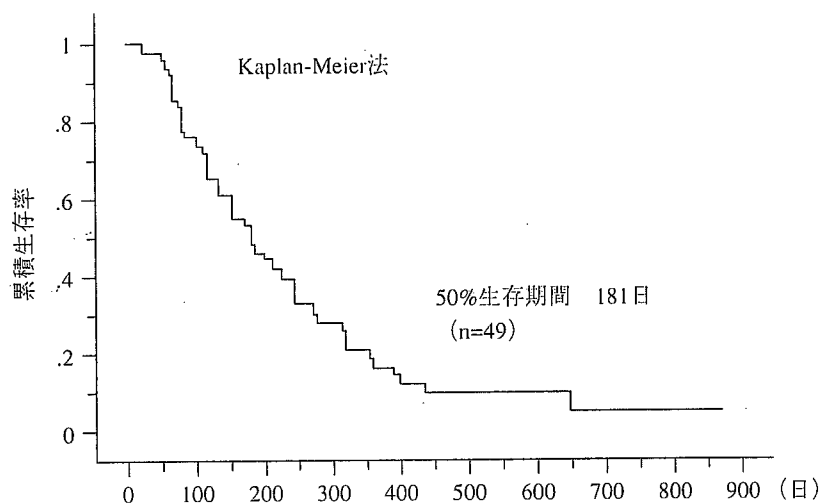


図3 生存曲線 (福岡膵癌化学療法研究会多施設共同研究)

あり、投与を継続していると軽快するケースが多いと思われるが、高度の皮疹で gemcitabine の投与を断念せざるを得ない症例もある。長期に投与する場合は、hemolytic uremic syndrome (HUS) や浮腫、肺水腫、心嚢液貯留などが生じる場合があるので注意を要するが、投与量や投与方法の工夫が必要であった。

以上のごとく、gemcitabineによる腫瘍縮小効果は軽度であるが、tumor dormancy、症状緩和効果を認め、外来でも安全に投与できることから、今後本邦でも、進行膵癌の化学療法の第一選択薬となると考えられた。

## V gemcitabine と他剤併用療法の無作為化比較試験

gemcitabine の治療効果を高めるために、gemcitabine をベースとした併用化学療法も種々の phase III study が試みられ、論文発表 (表3) されている。

gemcitabine + cisplatin (CDDP)<sup>6)</sup>、gemcitabine + CPT-11<sup>7)</sup> の無作為化比較試験 (RCT) が論文発表されている。gemcitabine + CDDP の投与プロトコールは gemcitabine 1,000mg/m<sup>2</sup> を週 1 回、3 週連続投与、4 週目は休薬、併用時は gemcitabine 1,000mg/m<sup>2</sup> と CDDP 25mg/m<sup>2</sup> を 3 週連続投



表3 主な海外第III相臨床試験成績

報告者 / 文献	薬 剤	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	MST (生存期間 中央値)	1年生存率 (%)	PFS (progression free survival)	奏効率 (%)
Berlin JD JCO, 2002 <sup>5)</sup>	gemcitabine	1,000	162	5.4 カ月	< 20	2.2 カ月	5.6
	gemcitabine 5-FU (bolus)	1,000 600	160	6.7 カ月	< 20	3.4 カ月	6.9
Colucci G Cancer, 2002 <sup>6)</sup>	gemcitabine	1,000	54	20 週	11	8 週	9.2
	gemcitabine CDDP	1,000 25	53	30 週	11.3	20 週	26.4
Rocha Lima CMS JCO, 2004 <sup>7)</sup>	gemcitabine	1,000	169	6.6 カ月	22	3.0 カ月	4.4
	gemcitabine CPT-11	1,000 100	173	6.3 カ月	21	3.5 カ月	16.1

与, 4週目は休薬が行われた。gemcitabine + CPT-11の投与プロトコールはgemcitabine 1,000mg/m<sup>2</sup>を週1回, 3週連続投与, 4週目は休薬, または週1回, 7週連続投与, 8週目は休薬その後, 3投1休が行われ, 併用時はgemcitabine 1,000mg/m<sup>2</sup>とCPT-11 100mg/m<sup>2</sup>の2週連続投与, 3週目休薬が行われた。gemcitabine + CDDPはgemcitabine単独に比べTTP (4.6カ月 vs 2.5カ月, p = 0.016) の有意増加, gemcitabine + CPT-11は単剤に比べ腫瘍縮小率 (16.1% vs 4.4%, p < 0.01) の有意な上昇を認めた。gemcitabine + CPT-11ではPS 0~2, さらに局所進行肺癌, 転移性肺癌での生存率の比較がなされたが, いずれも単剤との有効性は確認されなかった。有害事象に関してはいずれの併用療法でも問題はなかった。

今年のASCO 2004では, 昨年中間報告されたgemcitabine + oxaliplatin (GEMOX) の最終報告が注目された (# 4008)<sup>8)</sup>。投与方法はgemcitabine 1,000mg/m<sup>2</sup>を週1回, 7週連続投与, 8週目は休薬その後, 3投1休が行われ, 併用時はgemcitabine 1,000mg/m<sup>2</sup>を100分かけて10mg/m<sup>2</sup>/minで定速点滴静注 (day 1), oxaliplatin 100mg/m<sup>2</sup>を2時間で静注 (day 2) を2週ごとに繰り返された。しかし, 腫瘍縮小率 (28.7% vs 16.7%, p < 0.02) は有意なるも, 残念ながらMST (9.0カ月 vs 7.1カ月) は有意な結果を得られなかった。

国内では, 保険診療上ではUFTまたは5-FUとgemcitabineとの併用療法が可能であり, それぞれ第I/II相試験が行われており, 今後その有用性が報告されてくると思われる。現時点では, gemcitabineの無効症例に対しUFTまたは5-FU併用療法が期待される治療法と思われ, これらの症例の蓄積も必要である。

EBM (evidence based medicine) の重要な結果として, Fungら<sup>9)</sup>は29のRCTから3,458例を集めたメタアナリシスの検討を行った。その結果, ①5-FUをベースとした併用化学療法は, その有用性は若干ではあるがbest supportive care (BSC) より優れていることを証明した。一方, ②5-FU単剤の生存期間は5-FUをベースとした併用療法と大きく変わらず, さまざまな5-FUをベー

スとした併用療法同士の比較でも有意な差はみられなかった，③gemcitabine以外の他抗癌剤の単剤または併用は，5-FUより優れた結果を示さなかった，④gemcitabineは効果判定の指標であるMST，PFS（progression free survival），症状緩和効果において5-FUよりも統計学的に優れた結果を示した，⑤現在まで開発された新規薬剤（主に分子標的治療薬）は，gemcitabine単剤あるいはgemcitabineを含む併用療法を超える有用性を認めない，⑥gemcitabineと他の抗癌剤との併用は，gemcitabine単剤より十分な統計学的上乗せ効果を示さなかったが，併用の可能性についてはさらに検討されるべきである，と報告している。

## VI gemcitabine 投与方法の検討

gemcitabineは，Ara-Cの誘導体でピリミジン骨格を有する代謝拮抗剤である。細胞内で3リン酸化物（dFdCTP）に代謝され，DNAの合成を阻害する。DNAポリメラーゼによる影響を受けにくいため作用時間が長く，また腫瘍への蓄積効果が高いことも知られている。つまり，dFdCTPへの代謝率は，gemcitabineの投与量および投与速度に依存することが示唆されており，gemcitabineを10mg/m<sup>2</sup>/minで定速点滴静注した場合，その代謝率が最も高まることが報告<sup>10)</sup>されている。定速投与法は標準投与法に比べ，grade 3/4の有害事象は強く出る傾向はあるが，生存期間，1年生存率とも有意に良好な結果が示された。現在，gemcitabineの標準投与方法は1,000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注を行っているが，今後投与方法についても検討される必要がある。

gemcitabine投与間隔については外国では週1回，7週連続投与，8週目は休薬，その後3投1休が行われたが，本邦では週1回，3週連続投与，4週目は休薬が一般的である。今後，大量（2,000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注）隔週投与についても検討されつつある。

一方，投与量については1,000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注が一般的であるが，tumor dormancy therapyの立場から，個々の患者にあった長期継続可能な投与量（iMRD：individualized maximum repeatable dose）を決めるというテーラーメイド医療の考え方が高橋ら<sup>11)</sup>により提唱されている。すなわち，iMRDは継続可能な有害事象出現をgrade 1以下に設定し，これを基に個々の症例での投与量を決定する方法である。具体的には，個々の症例で400mg/m<sup>2</sup>スタートし，有害事象に応じて増減し，これを5週間継続し，5週目の量がiMRDと決められた。この方法で治療されても，従来法とほぼ同等の投与結果が得られると報告されており，今後有害事象が強く出るような患者，放射線化学療法後の維持療法には試みられる方法と思われる。

## VII 膵癌外来化学療法実施の留意点と安全対策<sup>12)</sup>

外来化学療法を安全に行うために配慮しなければならない項目として，患者教育，スタッフ教育，医療事故防止安全対策，他の病院との連携，緊急時の対応などがあげられる。入院治療とは異なった視点からの検討が必要で，特に患者や家族の認識と医療従事者の認識の較差を十分理解することは重要である。

## A. 患者教育

外来化学療法を安全に実施するためには、まず、十分なインフォームド・コンセントがなされることが必要である。そのうえで、患者に化学療法の内容と副作用を説明し、緊急事態が起こった際の対処法について指導を行う。例えば白血球数が最低値に達する時期に38℃以上の発熱があれば、夜間であっても病院に連絡し指示を仰ぐよう指導する。また、すぐに来院できない場合に備え抗生物質を持たせ、あらかじめ服用方法の指示をしておく、などである。さらに、入院中に経験したことのない症状や副作用が発現した場合には、病院に連絡して対処法を確認するよう患者に説明しておくことも重要と思われる。

臨床検査値をその都度患者に伝え、自己管理意識の向上を促すことは効果的である。また、1コース目の治療は入院で行って、副作用の発現をチェックし、外来治療で副作用が起こった場合に必要となる対処法を説明する方法は、患者にとって安心でき、医師にとっては効率的な患者教育法であるといえる。

## B. スタッフ教育

外来化学療法における看護師、薬剤師など医療スタッフの役割は非常に重要である。特に患者と接する機会の多い看護師は、適切な看護、患者への説明や教育、オンコロジーの周辺知識および抗癌剤の投与方法や副作用の対処法などについて継続的に学ぶことが重要である。外来化学療法を担当する医師は、スタッフが新しい情報を入手できるような環境作りをする必要があると考えられる。

## C. 安全対策

外来化学療法を安全に行うためには、患者確認、薬剤名と投与量の確認に細心の注意を払うことが重要である。これらの基本的項目については、投与前に看護師が再度確認し、さらに患者に説明することによって、患者とともに確認するといった、二重、三重のチェック体制が求められ、これによって医療ミスを最小限に抑えることが可能になると考えられる。マニュアル、チェックリスト、クリティカルパスなどの作成も有用である。

## D. 他の診療科および他の病院との連携

緊急に外来を受診した場合に備え、院内においては化学療法を受けていることが即時にわかるシステム(カルテ記載、外来予約表など)を作成しておく。患者のかかりつけの病院がある場合には、患者を通じて、かかりつけ医との連絡を日頃から密に行っておくことも必要であろう。

## E. 緊急時の対応

帰宅後の夜間の発熱など、緊急時に救急外来や他の施設を受診する際に、化学療法による副作用を念頭において適切な検査や治療が行われるよう、前もって対策を施しておくことが必要である。患者に現在行っている治療内容および副作用の発現時の具体的な対処法を記したものを所持

主治医：治療内容をカルテに記載，注射剤のオーダーと施行日時の予約	
<前日>	[薬剤師]：必要な薬剤を揃えて外来化学療法室に運搬
<当日>	[医師]：血液検査・尿検査の結果をチェック 血液検査・尿検査・患者の全身状態の診察などの結果から化学療法を行うかを判断する。 施行する場合は看護師，薬剤師に連絡。
<投与直前>	[薬剤師]：患者の氏名を確認。 薬剤名・投与量の確認。薬剤溶解・投与準備 ↓ [看護師]：薬剤と投与量に間違いがないことを両者で確認。 ↓ [医師]：再度，患者・薬剤・投与量・カルテ・注射箋などの確認。 薬剤の調合，留置針の留置，点滴開始 ↓ [看護師]：患者を観察
<投与終了後>	[看護師]：バイタルサインの確認，異常があれば医師に連絡。 ↓ [医師]：診察(必要な場合) ↓ [看護師]：予想される副作用や体調不良時の対処について説明。 ↓ 患者帰宅
<患者帰宅後>	[医師]，[看護師]：緊急時に備えた体制。

検査および確認項目(初回の基準)

- PS (ECOG) 0~2 (KPS 50以上)
- 白血球数  $\geq 4,000/\mu\text{l}$   
(ただし2回目以降  $\geq 2,000/\mu\text{l}$ でも投与可能)
- 血小板数  $\geq 10\text{万}/\mu\text{l}$   
(ただし2回目以降  $\geq 7\text{万}/\mu\text{l}$ でも投与可能)
- 好中球数  $\geq 2,000/\mu\text{l}$
- ヘモグロビン量  $\geq 9.5\text{g/dl}$
- GOT・GPT 正常値上限の2.5倍以下  
(閉塞性黄疸 or 肝転移ある場合 3倍以下)
- 総ビリルビン 正常値上限の2倍以下  
(閉塞性黄疸ある場合ドレナージ施行，減黄後 3倍以下)
- クレアチニン  $\leq 1.5\text{mg/dl}$
- BUN(正常値上限以下)
- 胸部単純X線 間質性肺炎 or 肺線維症の所見なし

化学療法施行

- 5HT<sub>3</sub>拮抗薬(+dexamethasone)  
+生理食塩液100ml(30分)
- gemcitabine+生理食塩液100ml(30分)

図4 外来における gemcitabine 投与：タイムスケジュール (例)

させておくことが勧められる。

#### F. gemcitabine の投与方法の実際 (図4)

現在，膵癌化学療法の第一選択薬とされている gemcitabine は，副作用も軽度であり，投与方法も簡便であるため外来化学療法に適した薬剤であると考えられている。gemcitabine の登場により，最近では膵癌の化学療法を外来で行うことが多くなっている。

gemcitabine は1週間に1回だけの点滴で，1回に投与する量は  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  であり，点滴時間は30分である。3週間続けて投与すると，次の1週間は休薬する(3投1休)。この4週間が1コースで，これを繰り返し施行する(図5)。もし，副作用のために2回目あるいは3回目が投与できなくても第4週は休薬する。ある一定以上 (grade 3~4) の副作用が出現すると gemcitabine の量を減量または，投与をスキップして副作用の回復を待って投与を再開する。減量する場合はそれまでの量の8割の量を投与する。スキップすることが頻回ならば，隔週投与にして治療を継続する(図5)。

以上のような投与の工夫をしても副作用が現れた場合には，gemcitabine による治療を断念することになる。副作用が出るか出ないか，あるいは出た場合にもその程度には大きな個人差があり，投与してみないとわからないというのが現実である。それで，最初の1コース目は入院をして治療を受けることが勧められる。副作用が出た場合に，十分な対処がすぐにできるようにするためである。2コース目以降は，外来通院で投与を続ける。外来での診療は，原則的に1週間に1