

図5

採血，検尿：通常は当日の投与前に施行。  
注：CT検査は1～3コースごと。胸部のX線撮影なども適宜施行

回の割合で受診してもらう。最近の患者の体調，全身の診察所見や診察日当日の採血と検尿の結果を参考にして，gemcitabineが投与できるかを判断する。体調に大きな変化や血液検査で副作用と思われる結果を認めた場合には，投与を見合わせなくてはならない。

## おわりに

進行膵癌に対する化学療法は，現時点ではgemcitabine単剤投与が第一選択薬であり，標準的治療と思われ，今後膵癌においても外来化学療法が一般的になってくると思われる。しかし，膵癌化学療法はgemcitabine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。国内ではirinotecanとS-1の進行膵癌における後期臨床第Ⅱ相試験が終了しており，その投与が臨床に寄与できることを期待したい。また，SNPs，DNAアレイの検索によるgemcitabine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も重要な問題である。資料1に外来で使用している患者説明用Q & Aを示す。

## 資料1 患者説明用 Q &amp; A (1)

Q1. 膵がんの治療方法はどんなものがありますか？

A1. 膵がんはコントロールがきわめて難しいがんで、早期に発見され、病変の広がりが少ない場合のみ手術による治癒も可能です。しかし、根治手術できなくても、バイパス術、ステント術などにより、合併症と症状をうまくコントロールすることによってQOLの改善ができるようになってきています。

がん細胞が発生した場所、状況、程度によって治療の方法は3種類あり、症状に応じてそのいずれかもしくはそれらを組み合わせて治療を行います。

- ①外科治療（手術）
- ②放射線療法（放射線）
- ③化学療法（薬）

特に全身のがん細胞をやっつける場合は薬による治療を行います。薬による治療は全身のがん細胞に作用するため、時として正常な細胞に害を与えることもあります。

Q2. 膵がんの放射線治療とは？

A2. 運悪く手術できない状態で見つかった局所進行膵がんでも、遠隔転移がなければ放射線と抗がん剤を組み合わせる治療法（放射線化学療法）が行えます。この放射線化学療法は専門施設でしか行えませんが、手術に次いでよい治療成績を認めています。疼痛の緩和、生活の質(QOL)向上に優れています。

Q3. 膵がんの化学療法は？

A3. 遠隔転移を来した膵がんの抗がん剤による治療法（化学療法）として未だ確立されたものが少なく、効果があまり期待されていませんでした。従来は5-FUという薬が中心でしたが、最近ではジェムザールが保険適応され、期待されています。この薬の詳しい説明は別に行います。

また、新しい薬が開発されれば、臨床試験として行われることがあります。この場合は従来の治療法と新しい治療法について効果、副作用など比較して説明され、最終的に患者さんの同意を得てから実施されます。

Q4. 治療に伴う副作用はどんなものがありますか？

A4. それぞれの治療によって異なります。

1) 手術

患者さんの状態、手術の方法によって異なりますが、一般的に術後の痛みと、倦怠感、下痢(消化不良)、糖尿病などです。膵臓の手術といえば大手術というイメージがあります。しかし、最近では胃を残す手術方法なども行われ、手術後の副作用もだんだん心配なくなってきました。

2) 放射線治療

照射量と照射部位によって異なりますが、一般的に倦怠感がよくみられます。その他照射部位の発赤、硬結などです。膵臓周辺への照射により吐き気、嘔吐、下痢、消化管出血などもみられます。

3) 化学療法

薬の種類、投与方法と投与量によっても異なりますが、骨髄の機能低下、吐き気、嘔吐、食欲不振、下痢、倦怠感、脱毛、発疹などがみられます。

Q5. 治療に伴う副作用に対する対策はどうしたらいいでしょうか？

A5. こんな症状がでたら……

【吐き気・嘔吐】

吐き気や嘔吐は脳にある神経を刺激されることにより生じ、3人に1人ぐらいの割合でみられま

## 資料1 患者説明用 Q &amp; A (2)

す。投与して数時間後に始まることが多いようですが数日続く場合があります。吐き気や嘔吐が長く続いたり、つらい場合は吐き気をコントロールする薬もありますので、医師または看護師に申し出てください。

## ◇日常生活の注意◇

- ・ 安静を心がける
- ・ 食事が取れない場合は水分補給に気をつける
- ・ 匂いの強いものは避ける
- ・ 食事はゆっくりと時間をかけて取る

## 【下痢】

腸管粘膜が抗がん剤によりダメージを受けて下痢が起こります。下痢が起こる頻度は少ないのですが、強い下痢が止まらなくなることもまれにあります。ひどい下痢や下痢が長引く場合は医師または看護師に申し出てください。

## ◇日常生活の注意◇

- ・ 食事は何回にも分けて少しずつ取る
- ・ 消化のよいものを取る
- ・ 水分補給をこまめに心がける
- ・ 香辛料を多く使ったものや脂っこいものは避ける

## 【感染症】

血液を作る骨髄は抗がん剤の影響を最も受けやすいため、治療中はほとんどの人に『骨髄抑制』と呼ばれる副作用が起こります。そのなかでも最も頻度が高く起こるのが白血球数の減少です。白血球数が減少すると病原菌に対する体の抵抗が弱くなり、いろいろな部位で感染症を引き起こす可能性があります。

下記のような感染症が疑われる症状が出たら医師または看護師に申し出てください。

- ・ 発熱，寒気，戦慄
- ・ せき，のどの痛み
- ・ 下痢，腹痛
- ・ 排尿痛，血尿，頻尿，残尿感
- ・ 肛門痛
- ・ 歯肉痛，虫歯

## ◇日常生活の注意◇

- ・ こまめに手洗いをする
- ・ うがいをする
- ・ 歯を磨くときは歯茎に傷をつけないようにする
- ・ ニキビ，吹き出物をつぶさない
- ・ ひげを剃るときは電気かみそりを使う
- ・ 傷を放置しない
- ・ トイレの後は肛門周囲を清潔にする

## 【出血】

抗がん剤の作用で、血小板が減少すると出血しやすく、また、血が止まりにくくなります。もし、身に覚えのない内出血、鼻血、血便等がみられた場合には医師または看護師に申し出てください。

## ◇日常生活の注意◇

- ・ 激しい運動やスポーツは避ける
- ・ 怪我や転倒しないように気をつける
- ・ 歯磨きはやさしく行う

## 資料1 患者説明用Q &amp; A (3)

## 【貧血】

抗がん剤の作用で赤血球が減少すると貧血になり、体に十分酸素が行き届かなくなるために、だるく疲れやすくなったりめまいや息切れなどの症状が出ます。もし、めまいや息切れが頻繁にあるようであれば医師または看護師に申し出てください。

## ◇日常生活の注意◇

- ・十分な休養を取る
- ・車の運転、高所での作業はできるだけ避ける
- ・鉄分の多い食事を取る

## 【発熱・疲労感】

投与してすぐに3人に1人の割合で38℃くらいの熱が出ることがあります。病院で解熱剤を渡されている場合は、指示どおりに服用してください。ただし、長期にわたって熱が続く場合は感染症の疑いもありますので、早めに医師または看護師に申し出てください。

疲労感は投与後2～3日経ってから現れることが多く、特に以前から体が疲れた感じがみられた方では、さらに症状がひどくなる場合があります。十分に休息を取るよう心がけてください。

## 【脱毛】

抗がん剤の投与によって毛が抜けやすくなる場合があります。人によっても抜け方に違いがありますが、投与終了後4～5カ月後には再び生えてきます。

## ◇日常生活の注意◇

- ・髪はあらかじめ短くしておく
- ・洗髪はやさしくする
- ・帽子やナイトキャップを利用する

## Q6. 疼痛の緩和方法は？

A6. 病変が腫臓以外に広がり、神経や他の臓器などに及んだ場合に特にみられる症状です。多くの場合は、鎮痛剤、麻薬性鎮痛剤(モルヒネなど)が投与されます。また、時として放射線治療によっても疼痛緩和が得られます。腫瘍の痛みは重症ですが、心配いりません。ぜひ、がん専門医に相談してください。

## Q7. 食事、栄養管理はどうしたらよいのでしょうか？

A7. 体力をつけ、体重減少を避けるために食事は十分カロリーのあるものを取ったほうがよいです。しかし、治療に伴い吐き気、嘔吐、食欲不振などが起き十分な食事が取れないこともあります。消化液、インスリンなどのホルモン分泌不良に伴い、消化不良、血糖維持不良などが生じることがあります。いよいよ食べられなくなれば、中心静脈栄養（頸の所の大きな血管にカテーテルを入れ、高カロリー輸液をする）を行います。

## Q8. 治療中のフォローアップとサポートはどのように受けられるのでしょうか？

A8. 治療中は継続的な各種検査を実施し、病状がどのように進行しているかフォローする必要があります。また消化酵素剤、インスリンなどの投与を受けている人は定期的に検査し、必要であれば用量などの調節が必要です。一番大事なことは、何か問題があったときは必ず主治医に連絡してもらうことです。

精神的ケア、お薬によるうつ症状に対するなど、どのようなサポートを受け入れられるか主治医にご相談下さい。

## 資料1 患者説明用Q &amp; A (4)

がんの治療ハンドブック								
生活の記録								
	投与前日	投与当日	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目
投薬								
検査の結果								
症状の記録								
注意点	★特に下記の点に注意してください。 ・睡眠不足 ・疲労感 ・体調不良		★特に下記の点に注意してください。 ・発熱 ・吐き気 ・嘔吐 ・じんま疹					

## 文 献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD : 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: 2403-13, 1997.
- 2) Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Andersen JS, Kuhn RK, Masuo K, Sudo K, Atsumi R, Oguma T, Higashi L, Fields S, Smetzer L, Von Hoff DD : A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. Ann Oncol 7: 347-53, 1996.
- 3) Okada S, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Furuse J, Maru Y : Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol 31: 7-12, 2001.
- 4) 澄井俊彦, 船越顕博, 伊藤鉄英, 水元一博, 田中雅夫, 右田良克, 酒井輝文, 篠崎博嗣, 山口裕也, 宮原稔彦, 村中光, 江里口直文, 植木敏晴: 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 30: 971-6, 2003.
- 5) Berlin JD, Catalano P, Thomas J, Kugler JW, Haller DG, Benson AB III : 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: 3270-5, 2002.
- 6) Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, Cigolari S, Testa A, Maiello E, Lopez M : Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or meta-

static pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94: 902-10, 2002.

- 7) Rocha Lima CMS, Green MR, Rotche R, Miller WH, Jr, Jeffrey GM, Cisar LA, Morganti A, Orlando N, Gruia G, Miller LL : 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* 22: 3776-83, 2004.
- 8) Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, de Braud F, Andre T, Cantore M, Ducreux M, Zaniboni A, de Gramont A : GemOx (gemcitabine + oxaliplatin) versus Gem (gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma: final results of GERCOR/GISCAD intergroup phase III. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 (abstract): 4008, 2004.
- 9) Fung MC, 高山史真子, 石黒洋, 坂田徹, 安達進, 森實敏夫 : 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* 30: 1101-11, 2003.
- 10) Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, Hainsworth J, Hochster H, Lenzi R, Abbruzzese J : Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minutes infusion and fixed dose rate infusion patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 21: 3402-08, 2003.
- 11) 高橋豊, 山下要, 北方秀一, 磨伊正義 : 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* 203: 159-60, 2002.
- 12) 小菅智男監修, 奥坂拓志責任編集: 膵癌化学療法の実際. リノ・メディカル株式会社, 東京, 2003.

# 進行膵癌の治療では延命効果を重視すべきである

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

はじめに

膵癌患者は全悪性腫瘍の約2~3%を占めている。つまり世界で毎年20万人が膵癌で死亡し、その死亡者数は悪性腫瘍のなかで第5位である。早期診断について、画像診断の進歩を始め、種々の試みがなされるもいずれも十分とはいえない現状であり、ほとんどの患者は診断時に進行した状態で発見され、化学療法に対して抵抗性を示す腫瘍であるため、予後は非常に不良である。このため、現時点では膵癌治療の基本は延命措置である。

そこで、本稿ではまず膵癌の治療成績の現状について述べ、今後の生存率向上を目指す膵癌治療のあり方について考えてみたい。

## I 膵癌治療の現況

膵癌の組織型により5年生存率は大きく異なる。すなわち、全国レベルでの症例解析データからも、内分泌腫瘍、膵管内乳頭腺癌、嚢胞腺癌はそれぞれ66.8%、58.5%、48.5%と比較的良好であるが、浸潤性膵管癌は9.5%に過ぎない<sup>1)</sup>。しかも、浸潤性膵管癌の術後の5年生存率は手術時のStageによって大きく異なる。すなわち、Stage I, II, III, IVa, IVbではそれぞれ66%、55%、21%、11%、6%である。一方、浸潤性膵管癌症例全体で治療法と予後の関連をみると、5年生存率は切除例が13.2%、姑息例が0.7%、単開腹例が0.5%、非手術例が0%であった<sup>1)</sup>。すなわち、膵癌の治療のなかで最も根治が期待できるものは外科的切除であることは疑う余地もない。しかしながら施設間の差はあるものの根治可能な手術症例は膵癌全体の約20%前後にしか過ぎない。すな

わち、膵癌症例に対する放射線化学療法、化学療法、バイパス術、ステント治療などの集学的治療による延命効果を求める治療が重要である。以下、延命のための膵癌治療の今後の展望について記述する。

## II 膵癌治療の今後の展望

### ① 局所進行膵癌の手術適応について

局所進行膵癌の治療法については、これまで放射線化学療法と外科的切除術を選択するかで混乱があった。その原因としては、無作為化対照試験(RCT)に基づくエビデンスがなかったことがあげられる。このほど遠隔転移のないStage IV膵癌で動脈浸潤、大動脈周囲リンパ節転移を認めない症例の治療法として、放射線化学療法、手術療法かのRCTが厚生労働省の研究班で行われた<sup>2)</sup>。全国31施設の協力で81症例が仮登録され、開腹により42症例が最終的に適格症例として登録された。すなわち、残りの39症例は術前診断と一致せず、転移などが発見され、CTないしは血管造影による診断能の限界を示すものである。このうち20人が外科手術群、22人が放射線化学療法群に割り付けられた。外科切除法は、とくに定められず、リンパ節廓清はD2またはD1+ $\alpha$ 、上腸間膜動脈周囲の神経叢(PL)廓清を半周以上行った。術後の補助療法は行わなかった。放射線化学療法群は、週5日持続5-FU点滴静注(200mg/m<sup>2</sup>/day)を行い、X線照射は1日に1.8Gy、28日間で50.4Gyとし、照射後は1~2週おいて維持化学療法として週1回5-FU点滴(500mg/m<sup>2</sup>)を行った。結果として、生存期間中央値は外科手術療法群

(16.9月)の方が、放射線化学療法群(11.0月)に比べ有意( $p = 0.03$ )に長かった。世界で始めて行われたこのRCTはEBMとして重要であり、今後術前の診断精度が予後に重大な影響を及ぼす結果としても注目される。

## ② 局所進行膵癌の放射線療法について

これまでの放射線化学療法は、5-FUを増感剤として週5日持続点滴静注(200mg/m<sup>2</sup>/day)を行い、X線照射は1日に1.8Gy、28日間で50.4Gyとし、照射後は1~2週において維持化学療法として週1回5-FU点滴(500mg/m<sup>2</sup>)が一般的であった。最近は、放射線増感剤でもあるゲムシタピンを用いての放射線化学療法について、各地で精力的に検討されている。わが国ではIkedaらによるとTotal 50.4Gy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。その他、照射線量50.4Gyに対し、低容量ゲムシタピン40mg/m<sup>2</sup>週2回投与の報告、ゲムシタピンの投与量を通常量の1,000mg/m<sup>2</sup>用い、放射線照射量を36Gyでの報告などであるが、強い副作用出現が問題点である。従来の5-FU増感剤に比べ、投与ゲムシタピン量の問題など今後の課題も多いが、維持化学療法剤としてはゲムシタピンがより延命効果に寄与すると思われる<sup>3)</sup>。いずれにしても、現時点では遠隔転移を認めない手術不能の進行膵癌に対して、放射線化学療法は延命効果という面から有力な治療法と考える。

## ③ 進行膵癌の化学療法

### a. ゲムシタピンが膵癌の標準的治療法

膵癌では疼痛や全身状態の悪化などの症状を高率に認め、腫瘍縮小効果も認めにくいので、症状緩和効果、腫瘍マーカーの有意低下は化学療法の効果判定の評価項目として用いられることが大事である。症状緩和効果の判定基準として確立したものはないが、がん性疼痛とKarnofsky performance status (KPS)を指標として症状緩和効

果を判定することが多い。

すでに欧米においては膵癌の化学療法剤としては第一選択剤として使用されているゲムシタピンは有望な治療剤として期待され、わが国でも保険適応を受けた。ゲムシタピンはピリミジン骨格を有する代謝拮抗剤であり、細胞内において3リン酸化物に代謝されDNAの合成を阻害する。しかもゲムシタピンは腫瘍への蓄積効果が高いことが示されている。ゲムシタピンは5-FUとの進行膵癌症例における無作為化比較試験においてゲムシタピン群の症状緩和効果は24%にみられ、5-FU群(5%)に比べ有意に高率であった。さらに50%生存期間もゲムシタピン群では5.7ヵ月、5-FU群では4.4ヵ月と有意に良好であった<sup>4)</sup>。ゲムシタピンの主な副作用は骨髄抑制であるが、その程度は一般に軽く、またほかの抗癌剤との相乗効果も有している。われわれのStage IV症例での使用経験でもゲムシタピン投与により症状緩和効果を認め、腫瘍マーカーの有意低下を観察し、外来化学療法が可能となり、延命効果を得た。ゲムシタピンは、今後5-FU、CDDP、CPT-11などとの併用療法によりさらに有望な薬剤になる可能性が期待される。

米国では、信頼性の高いevidenceを基にNational Comprehensive Cancer Network (NCCN: 全米総合がん情報ネットワーク)が作成したガイドラインが広く参照されている。本ガイドラインの治療の項目では切除不能および再発症例に対して、PS (performance status) 良好で転移を有する症例にはゲムシタピン単剤あるいはBest supportive care (BSC)を推奨している。

### b. 膵癌化学療法のメタアナリシス

Fungら<sup>5)</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い、①5-FUをベースとした併用化学療法の有用性は若干ではあるがBSCより優れていることを証明した。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どうしの比較でも有意な差はみられなかった。③ゲムシタビン以外のほかの抗腫瘍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ゲムシタビンは生存期間中央値、症状緩和効果において5-FUよりも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、ゲムシタビン単剤あるいはゲムシタビンを含む併用療法を超える有用性を認めない。⑥ゲムシタビンとほかの抗腫瘍剤との併用は、ゲムシタビ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。

#### ④ 術後の補助化学療法

膵癌の延命効果をもたらすための術後補助療法についてもさまざまな報告が認められる。米国では放射線化学療法が、無治療群に比べ、生存期間が有意に延びたと報告された。しかし、ヨーロッパグループのRCTでは有意差を認めていない。術後化学療法についてはAMF療法（doxorubicin, mitomycin C, 5-FU）群が無治療群に比べ有意に生存期間の延長を認めている。ESPAC-2の報告では放射線化学療法群では延命効果がないも、化学療法（5-FU, leucovorin）群では有意の生存期間の延長を認めた。すなわち、RCTで放射線化学療法は一定の傾向はないが、化学療法では

延命効果を認める結果を得ている。現在、ゲムシタビン armを加えた厚生労働省小菅班研究とESPAC-3が進行中であり<sup>6)</sup>、今後の結果が期待される。

#### ⑤ 進行膵癌の集学的治療

進行膵癌は近年IVH（中心静脈栄養）により栄養管理が発達してきた。そのため食事がとれなくても全身管理が十分できるため、化学療法なしでもQOLの改善、延命効果も期待できるようになった（Best supportive care）。さらに膵癌では治療経過中に黄疸、腹水、疼痛、イレウスなどを合併し、QOLの低下を招来するが、黄疸に対しては各種ステントを用いることにより減黄ならびに一時帰宅も可能となっており、QOLの向上に役立っている。さらに、本稿で述べたように放射線化学療法または全身化学療法に加え、疼痛に対する積極的な麻薬性鎮痛剤の使用、IVHによる栄養管理などの集学的治療により患者のQOLを著しく高めることができるようになり、延命に寄与できると考える。

#### おわりに

膵癌治療の現況について述べた。根治が期待できるのは手術療法のみであるが、適応症例は少なく、現状では膵癌治療は放射線療法、化学療法を中心に、延命治療の重要性について記述した。

#### 参考文献

- 1) 松野正紀（日本膵臓学会膵癌登録委員会）：日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括。膵臓，18：97-169, 2003.
- 2) Imamura M, Doi R, Imaizumi T, et al：A randomized multicenter trial comparing surgery and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. Surgery, 135：1003-1011, 2004.
- 3) 澄井俊彦, 松尾 享, 井口東郎, 他：Stage IV膵癌に対する放射線化学療法とgemcitabineによる化学療法の成績。膵臓，19：479-485, 2004.
- 4) Burris III HA, 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.
- 5) 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，30：1101-1111, 2003.
- 6) 小菅智男, 島田和明, 佐野 力, 他：膵癌の集学的治療—臨床試験による評価。肝胆膵，46：761-766, 2003.

# 膵癌と性差

## Gender Differences in Pancreatic Cancer

船越 顕博\*<sup>1</sup> 澄井 俊彦\*<sup>1</sup> 宮坂 京子\*<sup>2</sup>

Akihiro FUNAKOSHI

Toshihiko SUMII

Kyoko MIYASAKA

\*<sup>1</sup>国立病院機構九州がんセンター 消化器内科 \*<sup>2</sup>東京都老人総合研究所 生体機能調節

### Key Words

浸潤性膵管癌 (invasive pancreatic ductal carcinoma), 喫煙 (smoking), アルデハイド脱水素酵素 (ALDH2), 膵嚢胞性腫瘍 (pancreatic cystic tumor)

### はじめに

膵癌は通常、膵管由来の浸潤性膵管癌を指す。一方、広義には膵由来の悪性上皮性腫瘍を指し、粘液性嚢胞腺癌、膵管内乳頭粘液腺癌、腺房細胞癌、膵内分泌癌等を含む。浸潤性膵管癌は、消化器悪性腫瘍のなかでも、極めて予後が悪いことで知られる<sup>1)</sup>。国内外の予後調査でも5年生存率は10%前後である。膵癌といえども、外科的切除術が最良の治療法であることは間違いない。しかしながら、早期発見できる症例は数少なく、切除率も病院間の較差はあるが、30~40%である。そのため、膵癌発症高危険群の設定、早期診断法の確立が重要である<sup>1)</sup>。本稿では広義の膵癌について、性差の面から考えてみる。

### 1. 通常型膵癌 (浸潤性膵管癌)

膵癌患者は全悪性腫瘍の約2~3%を占めている。つまり世界で毎年20万人が膵癌で死亡し、その死亡者数は悪性腫瘍の中で第5位である。本邦でも近年さらに増加傾向にあり、発症および死亡数はほぼ同じ、年間約2万人と推定されており、男性のがんによる死亡の第5位、女

性では第6位の原因になっている<sup>1)</sup>。

膵癌発症の危険因子は喫煙と高齢であり、このほかに、糖尿病、慢性膵炎、肥満、高脂肪食の摂取などが挙げられている。遺伝因子は膵癌全体の約10%に関与していると想像されている。トリプシノーゲン遺伝子異常を有する遺伝性膵炎は、高率に膵癌を発症するといわれている<sup>1)</sup>。

喫煙習慣が膵癌のリスクファクターであることは、多くの報告で確認されているが、飲酒習慣がリスクファクターであるかどうかの結論は出ていない。アルコールの生体内代謝は主に肝臓で行われ、アルコール脱水素酵素 (ADH) によりアセトアルデヒドとなり、さらにアルデハイド脱水素酵素 (ALDH2) によって酢酸と水に分解される。日本人では、ALDH2遺伝子の変異 (Glu to Lys) が高頻度 (40%強) に認められる。変異型ではアセトアルデヒドを処理する能力が低下あるいは欠如するために、飲酒時動悸、顔面紅潮、頭痛などが生じる。アセトアルデヒドは発癌作用を有することが分かっており、また最近、ALDH2ヘテロ (ALDH2\*1/2\*2) は食道癌のリスクファクターとなっていることが報告された。

そこで最近われわれは、ALDH2遺伝子変異が膵癌発

\*<sup>1</sup>国立病院機構九州がんセンター 消化器内科 〒811-1395 福岡市南区野多目3-1-1  
Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center 3-1-1 Notame, Minami-ku, Fukuoka 811-1395 JAPAN

\*<sup>2</sup>東京都老人総合研究所 生体機能調節  
Department of Clinical Physiology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

表1 膵癌症例と対照群におけるALDH2遺伝子多型出現の分布比較

遺伝子型	膵癌症例		対照群	
	男性 (n = 70) n (%)	女性 (n = 44) n (%)	男性 (n = 1,050) n (%)	女性 (n = 1,020) n (%)
ALDH2*1/2*1 (active ALDH)	26 (37.1%)*1	22 (50.0%)	544 (51.8%)	513 (50.3%)
ALDH2*1/2*2 (inactive ALDH)	36 (51.4%)	9 (43.2%)	413 (39.3%)	414 (40.6%)
ALDH2*2/2*2 (inactive ALDH)	8 (11.4%)	3 (6.8%)	93 (8.9%)	93 (9.1%)

The difference between the wild-type genotype and the mutations (the sum of the inactive form) was tested by 2 x 2 chi-square test.

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

表2 男性膵癌症例と対照群における喫煙および飲酒習慣のALDH2遺伝子多型の出現頻度の比較

生活習慣	喫煙+飲酒	喫煙のみ	飲酒のみ	他の生活習慣	計 (%)
膵癌症例遺伝子型					
ALDH2*1/2*1	16 (61.5) a	0 (0)	8 (30.8)	2 (7.7)	26 (100)
ALDH2*1/2*2	19 (52.8) b	10 (27.8) c	2 (5.6)	5 (13.9)	36 (100.1)
ALDH2*2/2*2	0 (0)	4 (50.0)	0 (0)	4 (50.0)	8 (100)
対照群遺伝子型					
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)

The difference was tested by Fisher's direct test.

a :  $df = 1, p = 0.006$ , odds ratio = 3.13 ; b :  $df = 1, p = 0.002$ , odds ratio = 3.12 ; c :  $df = 1, p = 0.048$ , odds ratio = 2.35.

生のリスクファクターであるかどうかを検討した<sup>2)</sup>。男性では膵癌症例では喫煙習慣を有する頻度が70%を占め、対照群 (37.5%) と比較して有意に高かった。しかし飲酒習慣を有する頻度は64.3% vs 66.7%と差がみられなかった。一方女性では、喫煙や飲酒習慣を有する頻度は、両群とも少なく、有意差はみられなかった。

ALDH2遺伝子多型の分布は、男性では、表1に示すようにALDH2\*1/2\*2の頻度が膵癌で増加し、その分ALDH2\*1/2\*1は有意に減少していた。一方、女性における分布は膵癌と対照群の間で差はみられなかった。

ALDH2遺伝子多型と喫煙、飲酒習慣との関係では、膵癌症例男性では、ALDH2\*1/2\*1、ALDH2\*1/2\*2両方とも、喫煙+飲酒習慣を有する頻度が対照群に比較して有意に高かった (オッズ比 3.13, 3.12) (表2)。しかし喫煙+飲酒の頻度はALDH2\*1/2\*1とALDH2\*1/2\*2とで

は、ほとんどかわらない (61.5% vs, 52.8%)。特徴的なのは喫煙のみ (飲酒習慣なし) という例がALDH2\*1/2\*2群に多いことである (膵癌症例27.8%, 対照群14.0%, オッズ比 2.35)。またALDH2\*1/2\*2では、飲酒習慣の有無にかかわらず喫煙習慣ありとするものは膵癌では80%を占めており、対照群40%に比べはるかに高い。ALDH2\*2/2\*2群はほとんど酒が飲めないタイプであることから、喫煙習慣のみを有しているものの頻度は高いが、もともと日本人でこのタイプは5%未満しかみられないことから、統計上の有意差を得るにはいたっていない。一方、女性では男性にみられたような有意差は認められなかった。これは女性の症例数が少ないこと、日本人女性には飲酒、喫煙習慣をもつ頻度が高くないことが関係していると考えられる。すなわち、男性においては、喫煙は膵癌のリスクであるが、女性において

表3 膵癌発症の性別、年齢

年齢	男性	女性	計	(%)	男性：女性
0~9	8	0	8	(0.0)	1:1
10~19	17	14	31	(0.1)	
20~29	31	47	78	(0.4)	
30~39	261	143	404	(1.8)	2:1
40~49	1,241	618	1,859	(8.0)	
50~59	3,330	1,723	5,053	(21.7)	2:1
60~69	4,924	3,079	8,003	(34.3)	1.6:1
70~79	3,579	2,568	6,147	(26.4)	1.4:1
80~89	625	594	1,219	(5.2)	1:1
90~99	21	33	54	(0.2)	
不明	247	199	446	(1.9)	
計	14,284	9,018	23,302	(100.0)	1.6:1

膵癌全国登録 (1991~2000年)

ははっきりとした有意相関がみられなかった。さらに、男性膵癌のALDH2と喫煙の関係をみるとコントロール集団と比べ、それほどお酒の強くないALDH2ヘテロ集団において喫煙習慣が特に多く、膵癌発症が多い結果を得た。この結果は日本人男性においては社会的つきあいの場が多いことが一因ではないかと思われる。一方で、女性では飲酒、喫煙習慣をもつ頻度が高くないことが関係していると思われる。

通常型膵癌全体では男性は女性の約1.6倍多いといわれている。しかし、30歳以下の若年者、および80歳以上の高齢者では男女差はない。このことは30~70歳の男性には前述した喫煙等の生活習慣が影響している可能性があるのかもしれない。膵癌発症は60~70歳代にピーク(表3)を有するが、この傾向は男女とも差がない<sup>3)</sup>。男女差についてはアンドロゲンが腫瘍増殖に作用し、エストロゲンが抑制的に作用するのではとの研究があるが、はっきりとした結論を得てない。しかし、閉経後の女性については出産回数が多いと膵癌リスクが高まるとの報告がある<sup>4)</sup>。

## 2. 膵嚢胞性腫瘍

膵癌取扱い規約第5版では漿液性嚢胞腫瘍 (Serous cystic tumor: SCT), 粘液性嚢胞腫瘍 (Mucinous cystic neoplasm: MCN), 膵管内腫瘍 (Intraductal papillary-mucinous neoplasm: IPMN), (Solid-pseudopapillary tumor: SPT) に大別される(表4)<sup>5)</sup>。

### 1) 漿液性嚢胞腫瘍 (SCT)

漿液性嚢胞腺腫は60歳以上の女性に多いとされる。本邦における140例の検討で、男性：女性は1：2.4で女性に多く、発生部位としては膵頭部：膵体尾部は1：2で体尾部に好発すると報告されている<sup>6)</sup>。海外の報告では、SCTをserous microcytic adenoma (SMA), serous oligocytic adenoma (以前serous macrocytic adenomaと分類していたものを含む), serous cystadenocarcinomaの3群に分類されることが多いが、そのなかでSMAは、5つの報告を集計すると女性は男性の2倍多いとされ、平均年齢は68歳(34~88歳)でわが国と同様に高齢女性に発症頻度が高いことがうかがわれる。最近、漿液性嚢胞腺癌の報告も散見される。

表4 膵嚢胞性腫瘍の臨床病理学的特徴の比較

	IPMN (n=1,379) (文献8より)	MCN (n=179) (文献8より)	SCT (n=140) (文献6より)	SPT (n=302) (文献11より)
平均年齢(歳)	67	56	59	30
性別	男性2:女性1	全例女性	男性1:女性2.4	男性1:女性6.5
症状あり	37%	44%	67%	65%
多臓器悪性腫瘍の合併	19%	11%	—	—
占拠部位				
膵頭部	57.4%	18.5%	32.0%	35.4%
膵体部	21.4%	26.0%	} 68.0%	21.2%
膵尾部	8.3%	46.2%		28.1%
膵全体	2.9%	0.0%	0.0%	0.0%
多発	8.1%	8.7%	—	—
平均腫瘍径(mm)	(分枝膵管型) 27	59	60	75
典型例 鑑別のポイント	高齢者男性, 膵頭部 辺縁凹凸 ブドウの房様 被膜を有さない 主膵管との交通あり	中年女性, 膵尾部 辺縁平滑, 球形 夏ミカン様 厚い線維性被膜 主膵管との交通なし	中年女性 膵体尾部 蜂巢上構造 星芒状の癒痕 石灰化	若年女性 巨大腫瘍 嚢胞部の中に充実部 造影効果は弱い 石灰化
悪性化	43.6%	30.1%	悪性はきわめて稀	18%

## 2) 粘液性嚢胞腫瘍 (MCN)

日本膵臓学会の全国多施設調査では、臨床病理学的項目などに再検討を加え、MCN 179例は全例女性であったと報告している<sup>7)</sup>。平均年齢は56±16歳(19~74歳)で、腫瘍の部位は膵尾部46.2%、膵体部26.0%、膵頭部18.5%で膵体尾部に多い。腺腫と腺癌で平均年齢を比較すると、腺腫52±16歳(19~80歳)、腺癌61±16歳(23~85歳)で有意に腺癌が高齢であった( $p<0.0001$ )。

WHO, AFIP<sup>8)</sup>のMCNの診断基準には、被膜や隔壁に卵巣様間質を伴うことが必要条件とされている。一方、本邦の報告では卵巣様間質を有するMCNの頻度は約40%とされる<sup>7)</sup>。また、欧米ではMCNは女性にのみ発症するという説が強く支持されている。しかし、最近男性例の報告も散見され、MCNの診断に関して、卵巣様間質は必須条件か、男性には発症しないという説は真実なのかなどが今後の課題として注目されている。

## 3) 膵管内腫瘍 (IPMN)

日本膵臓学会の全国多施設調査によると、IPMN

1,379例中男性66.6%、女性33.4%で、MCNが全例女性であるのに対して、男性が多かった<sup>7)</sup>。平均年齢は67±9歳(27~95歳)で、MCNに比べて有意に高かった( $p<0.0001$ )。腫瘍の部位は膵頭部57.4%、膵体部21.4%、膵尾部8.3%と膵頭部に多く、これもMCNと対照的である。しかし、腺腫と腺癌で平均年齢を比較すると、腺腫65±9歳(27~87歳)、腺癌67±9歳(29~91歳)で有意に腺癌が高齢であった( $p=0.0002$ )。性差については腺腫と腺癌に有意な差は認めなかった。また、他臓器の悪性腫瘍の合併が多いとされるが、合併頻度に腺腫と腺癌の間で有意な差は認めなかった。IPMNには通常型膵癌を合併することもあり、Yamaguchiらは50~70歳代の男性で分枝型のIPMNには注意すべきであると述べている<sup>9)</sup>。小山内らの148例のIPMNの検討によると、他臓器癌の合併頻度は23.6%であったとしている<sup>10)</sup>。そして、他臓器癌合併例と非合併例を比較検討し、男女比と平均年齢について合併例は31:4、70.9歳に対し、非合併例は66:67、67.4歳で、他臓器癌合併例は非合併例より男性に多く有意に高齢であったと報告している。

#### 4) Solid-pseudopapillary tumor (SPT)

分化方向の不明な上皮性腫瘍としてSolid-pseudopapillary tumor (Solid cystic tumor)がある。本腫瘍のほとんどの例が若年女性であることが特徴的である<sup>11)</sup>。Grendiらの352例の集計では90.3%が女性で、男性は9.7%にすぎない<sup>12)</sup>。発症年齢は2~81歳と広範囲の年齢層に及ぶが、平均年齢は25.3歳と報告されている。小児にも発症するが、10歳未満は稀であるとされる。本腫瘍の大部分は良性である。しかし、再発例や膵周囲浸潤、肝転移、リンパ節転移を伴う悪性の症例報告も散見される。

### 3. その他の膵腫瘍

#### 1) 膵腺房細胞癌

膵腺房細胞癌は稀な膵腫瘍である。小児を含んだ全ての年齢層に発生する。平均年齢、性差についてKlimstraらは62歳、男性86%と報告しており<sup>13)</sup>、浸潤性膵管癌と差がないと思われる。

#### 2) 膵内分泌腫瘍

最近の都築らの報告によるとインスリノーマの年齢は8~96歳の各年齢層に分布し、好発年齢は男女共に60歳代であった<sup>14)</sup>。男女比は1:1.7で、1983年の報告以来、徐々に女性の割合が上昇していることを指摘している。悪性インスリノーマは男女比1:1.1であった。

グルカゴノーマは40~70歳代に好発(平均55歳)し、男性45%、女性55%とやや女性に多いとSolciaらは報告している<sup>8)</sup>。ガストリノーマは20歳代以降のすべての年齢層にみられるが45~50歳で診断されることが多く、男性60%、女性40%とやや男性に多いと記載されている<sup>15)</sup>。

#### おわりに

通常型膵癌では男性有意の発症率を示すが、広義の特殊な膵嚢胞由来の悪性腫瘍では女性有意の例もある。これらの原因は不明であるが、喫煙を中心とした生活習慣、ホルモン異常、または遺伝子異常等が関係している

のかもしれない。今後の検討が待たれる課題である。

#### 参考文献

- 1) 船越顕博 監修：インフォームドコンセントのための図説シリーズ 膵がん。医薬ジャーナル社、2005。
- 2) Miyasaka K, Kawanami T, Shimokata H, et al: Inactive aldehyde dehydrogenase-2 increased the risk of pancreatic cancer among smokers in a Japanese male population. *Pancreas* 30: 95-98, 2005.
- 3) 日本膵臓学会膵癌登録委員会：日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括。膵臓 18: 97-169, 2003。
- 4) Silvera SA Navarro, Miller AB, Rohan TE: Hormonal and reproductive factors and pancreatic cancer risk. A prospective cohort study. *Pancreas* 30: 369-374, 2005.
- 5) 藤井努, 中尾昭公：膵嚢胞性病変の鑑別診断のポイントは？ 胆と膵 25: 850-852, 2004。
- 6) 水本龍二：肝・胆・膵の外科一疾患編一。医学図書出版, p194-195, 1994。
- 7) 鈴木裕, 跡見裕, 杉山政則ほか：IPMT, MCTにおける全国症例調査の分析と現状における問題点。膵臓 18: 653-663, 2003。
- 8) Solcia E, Capella C, Kloppel G: Tumor of the pancreas. Atlas of tumor pathology, 3rd series, Fascicle 20 Washington DC: Armed Forces Institutes of Pathology, 1997。
- 9) Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtuka T, et al: Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatol* 2: 484-90, 2002。
- 10) 小山中学, 丹野誠志, 中野靖弘ほか：膵管内乳頭腫瘍における他臓器癌合併例の検討—除例と経過観察例を含む148例の検討—。膵臓 18: 565-569, 2003。
- 11) 吉岡正智, 江上格, 前田昭太郎ほか：膵Solid-Pseudopapillary Tumorの臨床病理学的特徴と外科的治療—本邦報告302例と自験6例について—。胆と膵 22: 45-52, 2001。
- 12) Grendi M, Howard JM: Papillary cystic and solid tumors. In: *Surgical Disease of the Pancreas*, 3rd ed. Howard JM, Idezuki Y, Ihse I, Prinz RA (eds). Williams & Wilkins, Baltimore, p681-693, 1998。
- 13) Klimstra DS, Heffes CS, Oertel JE, et al: Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 16: 815-837, 1992。
- 14) 都築義和, 石井裕正：インスリノーマ—本邦の1991-2000年における358例の臨床統計的観察。日本臨牀 59 (増刊号 8): 121-131, 2001。
- 15) Fraker DL, Jensen RT: Pancreatic endocrine tumors. In: *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, p1678-1704, 1997。

☐

## 高齢者膵癌の治療選択：自験成績を基にして

井口 東郎 中村 太一 澄井 俊彦  
船越 顕博

九州がんセンター消化器内科

要旨：近年、膵癌においても高齢者の占める割合が増加しており、その治療法選択にあたって苦慮する場合がある。膵癌は最も予後不良の癌種で、ほとんどは臨床病期IVの切除不能膵癌であるため、その治療は放射線化学療法か化学療法が中心となる。膵癌化学療法への gemcitabine の導入後、生存期間の多少の延長はみられるものの、そのゴールまでには未だかなりの距離があると言わざるをえない。膵癌の治療成績がこのような現況であるなか、高齢者膵癌の治療をいかに行うかといった難問に対して、その答えは簡単には導き出せないのであるが、この難問解決の一助になるべく、本項では九州がんセンターにおける高齢者膵癌の治療経験について、放射線化学療法および化学療法を中心に紹介する。

Key words 高齢者膵癌, 治療法選択, QOL

## はじめに

世界で最も長寿国である本邦においては癌罹患年齢も高齢化がみられ、九州がんセンターは以前より膵癌が数多く集まる施設だが、近年、80歳を越えた膵癌症例に遭遇する機会が増加した。これら高齢癌患者では若年者に比較して各種臓器の機能低下がみられるため、治療に際してはこういったことを考慮したうえで、若年者よりさらにQOLを重視して治療法の選択にあたらねばならない。

膵癌は最も予後不良の癌種であるが、化学療法剤としての gemcitabine (GEM) 導入によって数ヶ月ではあるが生存期間の延長がみられている<sup>1)</sup>。膵癌の大部分は臨床病期IV (IVa, IVb) の切除不能膵癌で、当施設では臨床病期IVaの遠隔転移のない局所進行膵癌に対しては放射線化学療法 (CRT)、またIVbの遠隔転移を伴う膵癌に対してはGEMを中心とした化学療法を施行している。本項では80歳以上の高齢者膵癌の臨床的特徴を述べ、さらにその治療として放射線化学療法および

化学療法について、自験症例の成績をもとにして概述する。

## I. 対象

1990~2004年に九州がんセンターで治療を受けた80歳以上の通常型膵癌27例を対象とし、臨床的背景因子(性別, 既往歴, 生活歴, 占拠部位, 臨床病期), 治療法および生存期間について検討した。

## II. 高齢者膵癌の臨床的特徴 (表1)

高齢者膵癌の特徴として、(1)女性に多い、(2)既往歴で重複癌が多く、糖尿病の合併が少ない、(3)生活歴で飲酒歴および喫煙歴が少ないことが挙げられ、膵癌一般で言われている男性に多い、糖尿病の合併が多いあるいは喫煙との関連といったものとは異なったものとなっている。この成績は女性が男性より長寿であることに加えて、糖尿病、飲酒あるいは喫煙といったいわゆる“risk factor”が少ないものが80歳を越えるまで生存し、膵癌に罹患したといった側面を物語っている。なお、占拠部位や臨床病期については80歳以上と80歳未満とで差はみられなかった。

Management of pancreas cancer with over 80 years old

〒811-1395 福岡市南区野多目3-1-1 (092-541-3231)

表1 80歳以上および80歳未満の膵癌の臨床的背景因子

		80歳以上 (n=27)	80歳未満 <sup>†</sup> (n=141)	
性別	男性	11 (41%)	96 (68%)	
	女性	16 (59%)	45 (32%)	
既往歴	重複癌	7 (26%)	14 (10%)	
	心肺疾患	9 (33%)		
	糖尿病	5 (19%)	53 (38%)	
生活歴	飲酒	6 (22%)	47 (33%)	
	喫煙	6 (22%)	52 (52%)	
占拠部位	頭部	17 (63%)	80 (57%)	
	体尾部	10 (37%)	58 (41%)	
	不明	0	3 (2%)	
臨床病期	I~III	2 (7%)	6 (1%)	
	IV	IVa	6 (22%)	57 (40%)
		IVb	19 (71%)	77 (55%)
	不明	0	1 (1%)	

<sup>†</sup>80歳未満：自験80歳未満膵癌141例 (1993~1999年)

### III. 高齢者膵癌の治療

#### 1. 膵癌の治療方針

九州がんセンターでは原則的に臨床病期I~IIIは手術, IVaは放射線化学療法, IVbはGEMを中心とした化学療法といった方針で治療に臨んでいるが, ほとんどの症例が臨床病期IV (IVa, IVb)の切除不能膵癌であるため, CRTか化学療法が治療の中心となっている。

臨床病期IVaにはCRTとして, GEM導入前は5FUを増感剤としたCRTが施行されており, 臨床病期IVaの自験27例に対して施行したCRT群の50%生存期間は366日と比較的良好な成績が得られている<sup>2)</sup>。しかしながら, 最近ではGEMを増感剤としたCRTが主流となりつつあり, 我々も症例を蓄積中であるが, 5FUを用いたCRTとの比較成績はまだ報告がみられない。また増感剤としてのGEMの投与量や投与間隔あるいは維持療法としてのGEMの投与量や投与期間等について施設間でまちまちであり, これらの統一が今後の検討課題として残されている。

一方, 臨床病期IVbの膵癌に対しては原則, GEMを第一選択とした化学療法を施行している。GEMは1000 mg/m<sup>2</sup>を3投1休で全身投与するのが標準的であり, その治療成績については既

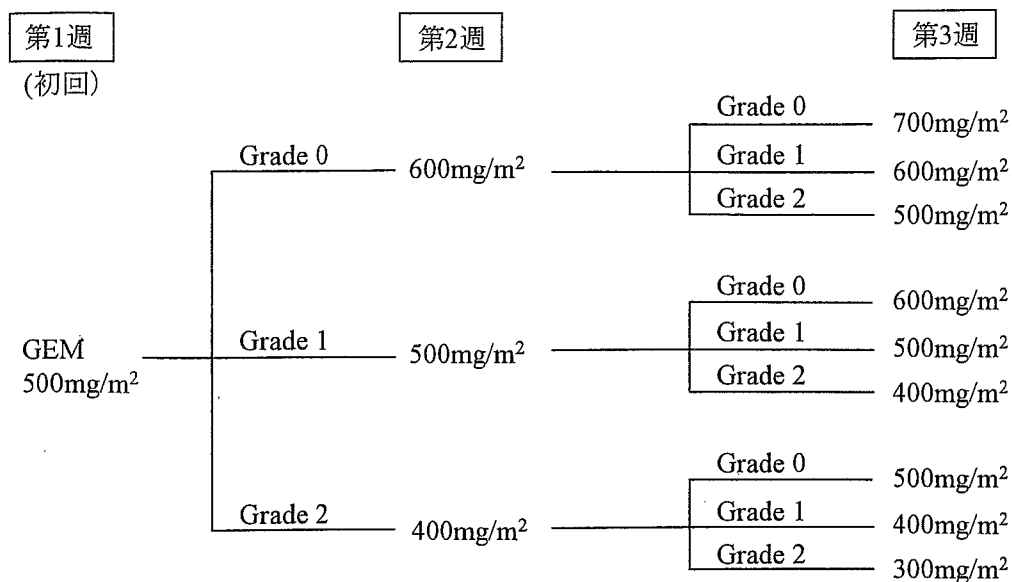
に数多くの報告がみられる<sup>3)</sup>。近年, “tumor dormancy”の概念が導入され, 薬剤投与量を抑えることによって薬剤毒性(副作用)を減少させ, これにて長期にわたる薬剤投与の継続を可能とし, その結果, QOLの確保および抗腫瘍効果(あるいは腫瘍増殖の阻止)の両立を図ろうとする化学療法が試みられている。膵癌に対するGEMの標準的治療法(1000 mg/m<sup>2</sup>, 3投1休)は第1相試験における最大許容量に基づくもので, 毒性が強くてGEMの投与が継続できない症例を経験することもある。Takahashiら<sup>4)</sup>はGEMの長期間にわたる投与継続を目的として患者個々の投与量を決定する方法(individualized maximum repeatable dose (iMRD))を考案し(図1), 18例におけるパイロット試験の成績を報告している。それによると, GEMによるGrade 3以上の副作用としては骨髄抑制を1例(5.6%)に認めたのみで, 抗腫瘍効果についてはPR+NCが16例(89%)で, まさにiMRD法の長所が表れた結果となっており, 50%生存期間も9.5ヵ月とGEMの標準的治療法と遜色のない成績が得られている。このGEMのiMRD法については当施設を含めた多施設共同研究が現在進行中であり, この治療成績の集計結果が待たれるところである。

#### 2. 高齢者膵癌：治療の実際

80歳以上の自験膵癌27例の臨床病期, 治療内容および生存期間を表2に示す。

CRTは臨床病期IIIの1例, IVaの2例およびIVbの4例で施行し, GEM導入前の症例であるため, 増感剤として5FUあるいはCDDPを主とした化学療法剤に外照射(50 Gy)を組み合わせたCRTが基本となっている。臨床病期IIIの1例は本来は手術であるが, 膵頭部癌であるため85歳という年齢を考慮した場合に手術侵襲が大きいとの判断のもとにCRTが選択され, その生存期間は5.6ヵ月であった。IVaの2例はいずれも80歳, 女性の膵頭部癌で, このうち1例は減黄目的に行った胆道バイパス術の際にIOR(16 Gy)を施行, その後に5FU+CDDPを増感剤とした外照射(30 Gy)を追加し, 38ヵ月という長期生存を達成できた。しかも本症例ではこの38ヵ月の生存期間の約90%が在宅であり, QOLの観点からも満足のいく





GEM 500 mg/m<sup>2</sup>で開始し、副作用のグレードに応じて投与量を 100 mg/m<sup>2</sup>ずつ増減し、3 週目で個別化最大継続可能量 (individualized maximum repeatable dose (iMRD)) を決定し、4 週目以降はその投与量を可能な限り継続投与する。

グレード 3 以上の毒性が発現した場合には投与を 1 週間スキップし、回復を待って 100 mg/m<sup>2</sup>減量した量にて投与を再開するが、スキップ後も回復しない場合はそこで中止とする。

図 1 GEM の iMRD 法の概略

表 2 80 歳以上の膵癌 27 例の治療法および生存期間

治療法	臨床病期	症例数	治療内容	生存期間 (月) (M±SE)
化学療法	IVb	9	UFT のみ 5 FU, CDDP → UFT, Endoxan 5 FU	7.2±1.4 (2.6~13) <sup>†</sup>
放射線化学療法	III	1	外照射+5 FU	13.2±4.3
	IVa	2	胆道バイパス術+IOR → 外照射+FP	(5.5~38) <sup>†</sup>
	IVb	4	外照射+FP 外照射+CDDP, 5 FU, MMC+UFT	
手術療法	II	1	体尾部切除+IOR	86
放射線療法	IVa	1	外照射	11
対症療法, その他	IVa	3	胆道バイパス術	4.7±1.6
	IVb	6		(1.0~16) <sup>†</sup>

<sup>†</sup>生存期間の範囲

症例であった。もう 1 例は CDDP を増感剤とした CRT を行い、その生存期間は 8.1 ヶ月であった。臨床病期 IVb の膵癌は、現在は GEM を第一選択とした化学療法を施行しているが、GEM 導入前の IVb 4 例に対して 5 FU, CDDP, MMC および 5 FU+CDDP を増感剤とした CRT を施行した。

生存期間は 5.5~15 ヶ月 (平均 10.2 ヶ月) で、九州がんセンターにおける臨床病期 IVb に対する GEM 治療群 (n=25) の平均生存期間 244±30 日と類似の成績であった。しかしながら、4 例中 2 例で外照射の 50 Gy が完遂できず、IVb の高齢者膵癌に対する CRT の是々非々を示唆する症例と考

えられた。このように CRT は本来、臨床病期 IVa の膵癌に対して施行される治療法であるが、高齢者膵癌では“高齢者”の身体的特徴に応じた治療法が選択されるべきで、必ずしも基本方針どおりの治療法が選択されるとは限らない場合がある。特に膵頭部癌に対する手術療法（膵頭十二指腸切除、幽門輪温存膵頭十二指腸切除、等）に関しては体尾部癌に対する手術（膵体尾部切除）に比較してその手術侵襲が大きく、術後の QOL 低下も憂慮されるため、高齢者の膵頭部癌の治療選択に際しては本来は手術療法で臨むべき症例であっても、CRT が選択される場合がある。

化学療法は臨床病期 IVb の 9 例に対して施行し、GEM 導入前の 6 例ではフツ化ピリミジン系を主とした化学療法を、2001 年以降の 3 例では GEM による化学療法を行った。GEM 投与群 3 例のうち 2 例では GEM による骨髄抑制あるいは嘔気と、膵癌進展による黄疸あるいは腹水で治療開始早期に中止を余儀なくされたが、残る 82 歳、男性の 1 例では GEM の iMRD 法を施行し、まさに iMRD の狙いどおりに副作用も少なく、CA 19-9 の低下が示すごとく腫瘍の縮小をみた。この症例の治療経過を図 2 に示すが、GEM を 500 mg/m<sup>2</sup>、毎週投与で開始し、血清 CA 19-9 値が治療前は 4390 U/ml であったのが、GEM 投与直後から減少し始め、10 回投与した時点で 410 U/ml まで低下した。一方、GEM の副作用については骨髄抑制や嘔気といった QOL 低下につながる副作用はみられなかったが、治療開始当初より認められた尿蛋白がその後漸増したため、GEM による腎機能障害と考え、投与間隔を毎週から 10 日毎に変更した。しかしながら、血清 CA 19-9 値が上昇に転じ、また尿蛋白も (3+) まで増加したために GEM の投与を中止した。本症例の生存期間は 10 ヶ月であったが、iMRD によって 7 ヶ月にわたって QOL を維持でき、高齢者膵癌の治療法のひとつとしてこの GEM の iMRD 法も選択肢のひとつとして考えてよいと思われる。

手術療法としては 82 歳、男性の II 期膵体部癌において膵体尾部切除 + IOR (20 Gy) が施行され、86 ヶ月という長期生存が得られている。本症例は 80 歳以上の高齢者膵癌においても I - III 期であ

れば手術療法を選択すべきであることを示唆しているが、反面、膵頭部癌だったら手術療法の侵襲を考慮し別の治療法が選択された可能性が高いと思われる。よって I - III 期の高齢者膵癌の治療法として、癌の占拠部位によって手術侵襲が異なることを考慮し、膵体尾部癌では手術療法が、一方、膵頭部癌では放射線化学療法が考慮されるべきであろう。

放射線療法単独という治療方法は膵癌の治療方針にはないが、我々は 89 歳、男性の IVa 期膵頭部癌に対して外照射 (50 Gy) のみの治療を施行した。本症例の生存期間は 11 ヶ月と比較的長期にわたり、しかもその 50% が在宅であったため、QOL の面からも評価できる。このように本来、治療方針に含まれていない放射線療法単独が、高齢者膵癌の治療法決定においてはひとつの選択肢となることを本症例は示唆している。

対症療法は IVa 3 例および IVb 6 例の計 9 例で選択されたが、慢性閉塞性肺疾患の合併が理由で積極的な治療を断念した 1 例を除いて、残る 8 例では全て家族の希望がその理由であり、本来なら GEM による化学療法、少なくとも iMRD は施行し得たと思われる。これら 9 例の平均生存期間 (M ± SE) は 4.7 ± 1.6 ヶ月であるが、このうち 82 歳、女性の IVa 期膵尾部癌の 1 例は 16 ヶ月生存し、高齢者膵癌の治療法選択を考えるにあたって参考になる症例と思われた。

### 3. 高齢者膵癌の治療経過における QOL 上の問題点

高齢者膵癌の治療を考えるにあたっては QOL をより重視せねばならないが、自験高齢者膵癌 27 例の治療経過における QOL 上の問題点を、膵癌の進展によるものおよび治療の副作用によるものに分けて表 3 に列記した。

膵癌の進展による QOL の問題点としては疼痛、黄疸それに腹水が挙げられるが、これらは特に高齢者膵癌に特有というわけではなく、膵癌一般に通じるものである。疼痛に対しては NSAIDs やモルヒネで対処しており、特にモルヒネ製剤については近年、剤型をパッチ型にしたものや副作用を抑えたものが登場し、使い勝手がかなり改善されている。また、最近では GEM の導入によって膵



表3 80歳以上の膵癌27例の治療経過における QOL上の問題点

膵癌の進展によるもの		治療によるもの	
黄疸	9例 (33%)	食欲低下	6例 (22%)
疼痛	8例 (30%)	悪心・嘔吐	5例 (19%)
腹水	6例 (22%)	骨髄抑制	5例 (19%)
消化管出血	3例 (11%)	尿蛋白	1例 (4%)
感染症	3例 (11%)		
腸閉塞	2例 (7%)		
胸水	1例 (4%)		
下痢	1例 (4%)		
骨折	1例 (4%)		

の治療薬として用いられるようになり、疼痛軽減作用もみられ、上記の放射線治療や鎮痛剤とともにこのビスホスホネートを併用することが推奨される。黄疸に対しては、以前は胆道バイパス術を施行することもあったが、近年は経内視鏡的あるいは経皮経肝的ドレナージによって減黄した後、ステントを設置するため、特に高齢者膵癌ではQOLの維持に貢献している。また、腹水は、低アルブミン血症による場合はアルブミンの補給と利尿剤で改善する場合もあるが、癌性腹膜炎による腹水は治療に難渋し、もっぱら腹水穿刺で対応している。

一方、治療、特に放射線化学療法や化学療法の治療経過でみられるQOL上の問題点としては、照射された放射線の線量や使用された化学療法剤にもよるが、食欲不振、骨髄抑制あるいは嘔気といったものの頻度が高かった。今後は化学療法や放射線化学療法のいずれの場合もGEMを使う機会が多くなるであろうが、本項で呈示した自験例においてもGEMによる骨髄抑制、嘔気あるいは腎障害(尿蛋白)で治療の中止に至った症例を経験した。高齢者では背景に諸臓器の機能低下があるため、治療による副作用が発現し易いことが予測され、これら副作用の発現に注意しながら、GEMの投与量や投与間隔を工夫し、QOLの低下を防止せねばならない。こういった意味からも、GEMのiMRD法が高齢者膵癌の治療法として適していると考えられる。また、放射線治療についても同様、高齢者では50Gyを完遂できない場合があり、治療を続行するか否かの見極めが重要で

ある。

#### 4. 高齢者膵癌の治療法の選択

高齢者膵癌の治療法を選択するに際しては、高齢者の特徴(各臓器の機能低下、心肺疾患の合併、等)をよく理解したうえで、QOLをいっそう重視した観点から、臨床病期に応じた膵癌の治療方針に必ずしもとらわれることなく、その治療法が選択されねばならない。

CRTに関しては、本来は臨床病期IVaの局所進行膵癌に対して施行される治療法である。しかしながら、高齢者膵癌では心肺疾患の合併や諸臓器の機能低下によってCRTによる副作用発現頻度の増加が予測されるので、患者個々の状態をよく把握し、CRTに固執することなく化学療法あるいは対症療法といった選択肢も残しておくべきで、よりQOLを重視した観点から選択されねばならない。また逆に本来、手術が選択されるI-III期の膵癌であっても、膵頭部癌の場合は手術侵襲を考慮してCRTが選択される場合もあると考えられる。

以上、“高齢者膵癌ではQOLを重視するために、治療の原則にとらわれず柔軟に治療法を選択すべきで、その結果、治療法決定の基準があいまいとならざるを得ない”といったところが事実である。

#### 文 献

- 1) 澄井俊彦, 船越頭博, 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 30: 971-976, 2003
- 2) 澄井俊彦, 松尾 亨, 井口東郎, 他: Stage IVの膵癌に対する放射線化学療法とgemcitabineによる化学療法の成績. 膵臓 19: 479-485, 2004
- 3) Burris HA 3rd, Moore MJ, Anderson 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
- 4) Takahashi Y, Mai M, Sawabu N, et al: A pilot study of individualized maximum repeatable dose (iMRD), a new dose finding system, of weekly gemcitabine for patients with metastatic pancreas cancer. Pancreas 30: 206-210, 2005
- 5) 井口東郎, 安田幹彦, 松尾 亨, 他: 膵癌骨転移合併例の臨床的特徴およびその対策. 日本消化器病学会雑誌 101: 872-878, 2004