

効性と安全性の検討を行うため、肝細胞がん患者を対象に第Ⅱ相試験が実施された¹⁵⁾。SMANCSの投与量は1回4mgまたは6mgとされ、原則として4週ごとに繰り返し投与された。登録例195例のうち、15例が不適格例、8例が脱落例、5例が観察不備例であり、残りの167例を対象に有効性の評価が行われている。その結果、CR1例、PR59例、MR25例、NC67例、PD15例、奏効率は35.9%とされた。また、Lipiodolの腫瘍内沈着率が100%の例では奏効率は48.5%(48/99)、50%以上の例では奏効率は25.5%(12/47)、それ以下の例では奏効率は得られず(0/21)、Lipiodolの沈着率と奏効率には相関関係が認められた。

主な有害事象としては、発熱が90.4%、食欲不振が61.6%、悪心・嘔吐が45.2%、血圧低下4.0%、悪寒・戦慄4.0%、全身倦怠感1.7%、胆嚢炎1.1%、腹水1.1%であり、血圧低下の1例(0.6%)は固形がん化学療法効果増強の判定基準でgrade4と判定されている。主な検査値異常は、総ビリルビン上昇11.9%、LDH上昇11.9%、GOT上昇10.2%、GPT上昇10.7%とされている。50%生存期間は407日、1年生存率は56.9%であった。この試験結果により、SMANCSの保険適応(薬価収載)が承認され、1994年に上市された。

肝細胞がんの治療体系と SMANCS 動注療法の位置づけ

1. 肝細胞がんの治療法

19世紀末より肝切除術が試みられて以来、肝細胞がんの治療法としては外科的切除が中心的役割を演じてきた。1970年代腹部血管造影術が急速に進歩し、これを主に転移性肝がんの動注療法に応用する試みがなされてきた。1970年代後半に山田らをはじめ、血管造影下に肝細胞がんの栄養動脈を塞栓し肝細胞がんを壊死に陥らせることに成功し¹⁶⁾、以後この肝動脈塞栓療法は、主に切除不能例に対する中心的な治療法として位置づけられてきた。

1980年代に超音波映像下経皮的に肝細胞がんを細径針で穿刺し、エタノールを注入し、壊死を得る経皮的エタノール注入療法の有用性が報告され、小

さな腫瘍径の肝細胞がん(小肝細胞がん)に対する治療法として急速に普及した。経皮的局所療法はエタノール注入療法以外に、マイクロ波凝固療法、ラジオ波凝固療法などがその後開発され、小肝細胞がんに対して用いられている。

肝切除術、肝動脈塞栓療法、経皮的治療法は肝細胞がんの三大療法とよばれ、現在、いずれの治療法も肝細胞がんに対する中心的治療として位置づけられている。肝細胞がんの大部分の例では、慢性肝炎や肝硬変に伴う肝機能障害を有している。そのため、これらの治療法の選択には、腫瘍の大きさや数などががんの進行度(腫瘍側因子)に加えて、肝機能障害の程度(宿主側因子)の両者を考慮し決定される。肝動脈塞栓療法は肝切除術や経皮的局所療法にくらべ、一般的に局所制御能が劣るため、腫瘍側因子と宿主側因子から肝切除術や経皮的局所療法が不適である例や技術的に困難である例が主な対象となっている。

2. SMANCS 動注療法の肝細胞がん治療法 における位置づけ

SMANCS 動注療法は肝動脈塞栓療法と同様、血管造影下に経カテーテル的に薬剤を注入する局所療法であることや、肝動脈塞栓療法に匹敵する有効性が期待されたことなどから、その対象も肝動脈塞栓療法と同様、肝切除術や経皮的局所療法が適応とならない肝細胞がん症例を中心として開発が進められてきた。具体的には、以下の例が、主な適応と考えられている。

- ① 多発例(肝切除術や経皮的局所壊死療法の適応範囲を超えている)
- ② 腫瘍の存在部位は切除可能範囲内だが、肝機能不良、合併症、高齢などのため切除困難
- ③ 腫瘍の大きさや個数は経皮的局所療法の適応範囲内であるが、超音波で安定して描出することが困難、隣接臓器や脈管に侵襲が予想される、腫瘍の形態や病理所見などから治療後残存が予想されるなどの理由のため、経皮的局所療法が不適

ただし、高度の肝機能不良例や重篤な合併症を有する例は除外する必要がある。

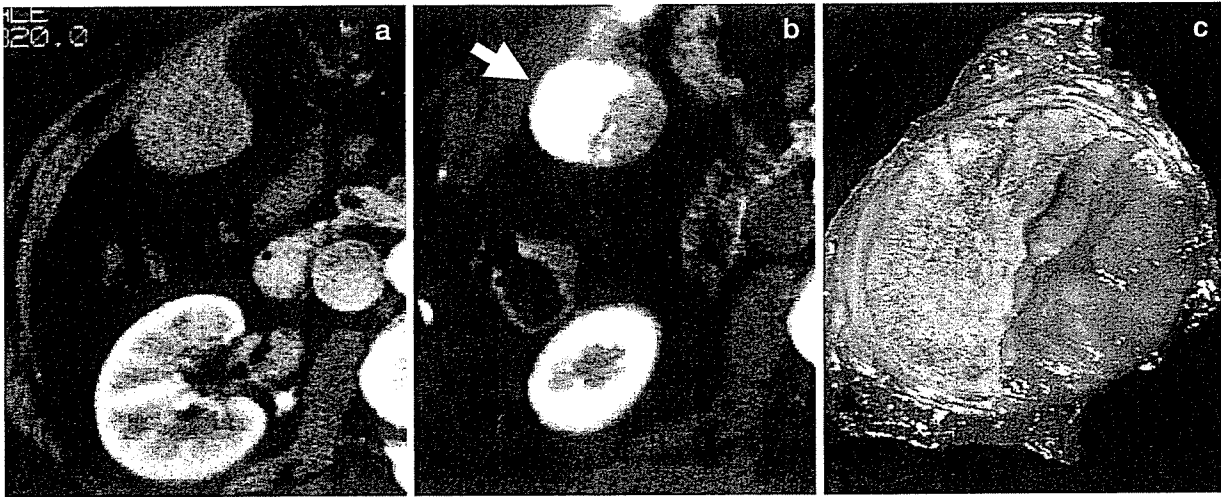


図 2

- a : Early contrast-enhanced CT scan before TAE showed a 40-mm-diameter, iso-density mass protrudent from the right posterior segment of the liver.
- b : Early contrast-enhanced CT scan after TAE showed both a high-density area (Lipiodol accumulation, arrow) and an iso-density area in the tumor. The tumor volume was unchanged. The rate of necrotic area in this cut-surface was estimated to be 50%.
- c : Resected specimen from nearly the same level as the CT scan. The area which exhibited Lipiodol accumulation on the CT scan showed necrosis. The remainder of the mass which showed iso-density on the CT scan was viable. The rate of necrotic area in this cut-surface was estimated to be 50%.

このように SMANCS 動注療法は、肝動脈塞栓療法とほぼ同様な症例を対象としてきたため、本来であれば両治療法の無作為化比較試験により治療的位置づけを明らかにすることが必要と考えられる。しかし、肝動脈塞栓療法の延命効果を証明する報告が乏しいため、肝動脈塞栓療法を標準的治療法と位置づけることに懐疑的な意見が海外の研究者を中心に根強く存在したことや、わが国の臨床試験体制の確立の遅れなどから、両治療法の成績を前向きに比較検討した臨床試験は行われていない。むしろ SMANCS を肝動脈塞栓療法と組み合わせて投与し、治療成績の向上を期待する機運が高まり、臨床研究が展開されることとなった。

○ Lipiodol を用いた経動脈的治療の効果判定

がん化学療法の効果判定は、腫瘍の縮小率をもって判定することが一般的であるが、肝動脈塞栓療法や経皮的エタノール注入療法では、腫瘍の縮小率に基づく治療効果判定基準が、実際には必ずしも当てはまらないことが臨床経験から指摘されていた。

肝動脈塞栓療法については、抗がん剤を Lipiodol とともに投与する方法が一般的となり、治療後 CT での Lipiodol の沈着部位が病理学的な腫瘍壊死部位と近似し、治療効果判定法としての有用であることが報告されている^{17,18)}(図 2)。図 3 は SMANCS 動注療法後の CT での Lipiodol の腫瘍内沈着率と病理学的腫瘍壊死率との相関を検討したものである。Lipiodol の沈着率と壊死率の相関は良好(相関係数 0.967)であることがわかる。

このような背景から、日本肝癌研究会では腫瘍壊死効果と腫瘍縮小率とを組み合わせる総合評価を行う肝癌治療直接効果判定基準¹⁹⁾を作成し、Lipiodol を用いた肝動注化学療法、肝動脈塞栓療法の治療効果判定に広く用いられている。

市販後の SMANCS の臨床試験

1. SMANCS 動注療法の第Ⅱ相試験

国立がんセンター中央病院では単施設で SMANCS 動注療法の第Ⅱ相試験を実施した²⁰⁾。対象は化学療法剤の投与歴がなく、測定可能病変を有

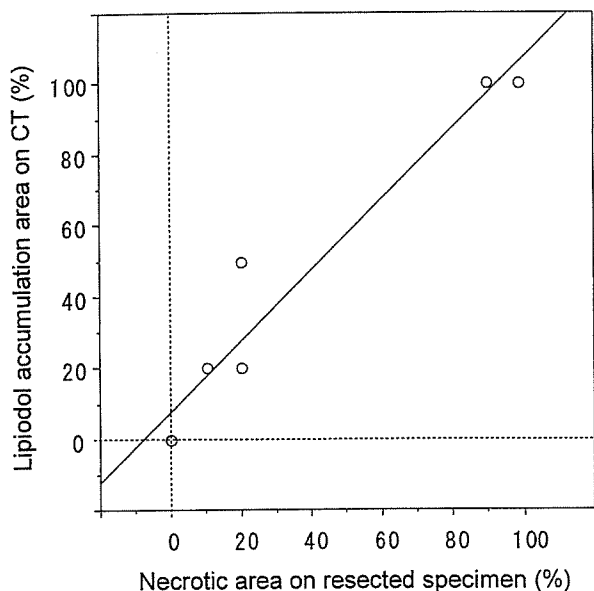


図3 Correlation between the rate of the area with Lipiodol retention to the tumor on the CT scan and the rate of the necrotic region to the tumor in the resected specimen ($r=0.967$, $p<0.001$)

する肝細胞がん例とし、30例が登録された。SMANCSは4mgをLipiodolに懸濁し、栄養動脈より血管造影下に投与した。効果の評価は肝癌治療直接効果判定基準を用い、CR(100%壊死)27%、PR(50%以上壊死)13%、50%以上の腫瘍縮小を認めたのは3%であった。Grade 3(WHO基準)以上の有害事象はGOT上昇16%、GPT上昇26%、嘔気・嘔吐7%、腹痛7%、十二指腸潰瘍出血4%であった。

2. SMANCS併用肝動脈塞栓療法の第II相試験

SMANCSは動注製剤として保険適応を得たが、SMANCS動注療法に塞栓療法を加えることが効果増強や延命に寄与しうるのか、発売当初より大きな関心が持たれていた。国立がんセンター中央病院で行われたSMANCS併用肝動脈塞栓療法の第II相試験ではCR(100%壊死)56%、PR(50%以上壊死)14%、50%以上の腫瘍縮小を認めたのは32%であった。Grade 3以上(WHO基準)の有害事象はGOT上昇40%、GPT上昇36%、嘔気・嘔吐6%、腹痛10%、血小板減少4%であった。血管造影を再施行した例のうち20%に動脈門脈短絡が、17%に動脈狭窄あるいは閉塞を認めた。

3. SMANCS動注療法とSMANCS併用肝動脈塞栓療法の無作為化比較試験(第III相試験)

切除不能進行肝細胞がん例を対象に生存期間を主要評価項目として、SMANCS動注療法とSMANCS併用肝動脈塞栓療法の無作為化比較試験が、国立がんセンター中央病院をはじめ全国10施設の多施設共同試験として進められている。試験は1999年10月に開始され、2003年6月に目標症例数の集積を終了し、現在追跡調査中である。

特徴的なSMANCSの有害反応 —最近の知見から

従来の抗がん剤とは異なるSMANCSに特徴的な合併症がいくつか報告されているが、その一つに治療後の血管障害があり、臨床上的問題点となっている(図4,5)。Ikedaらの報告によると、肝動脈の狭窄または閉塞は3.9%、動脈門脈短絡は9.4%、肝萎縮は3.1%、胆管炎またはbilomaが1.6%とされている。SMANCS投与後の肝動脈内や門脈内への薬剤の貯留がこれらの合併症の発現と強く関連していることが示された²¹⁾。坂口らの報告では、19%に肝動脈の完全閉塞が報告されているが、本検討症例の平均投与量は6.8mgと高用量の投与が行われている²²⁾。

さらにアナフィライキシーショックについても報告があり、鈴木らによると、初回のSMANCS動注療法時にはショックの発生はなかったが、反復投与した10例中4例(40%)にショック症状が発現しており、本薬剤の抗原性に起因した変化と考察し、抗ヒスタミン薬の併用を推奨している²³⁾。

高度の血管障害は経動脈的治療の継続を困難にする可能性があり、また治療後の肝機能不全を惹起する場合もある。また、アナフィライキシーショックも生命に直結する重篤な有害反応である。このような有害反応の存在が明らかになるにつれ、SMANCSの投与は従来にくらべ、より慎重に検討される傾向にある。

新しいDDS動注製剤の開発

SMANCSの開発以来20年間、肝細胞がんに対す

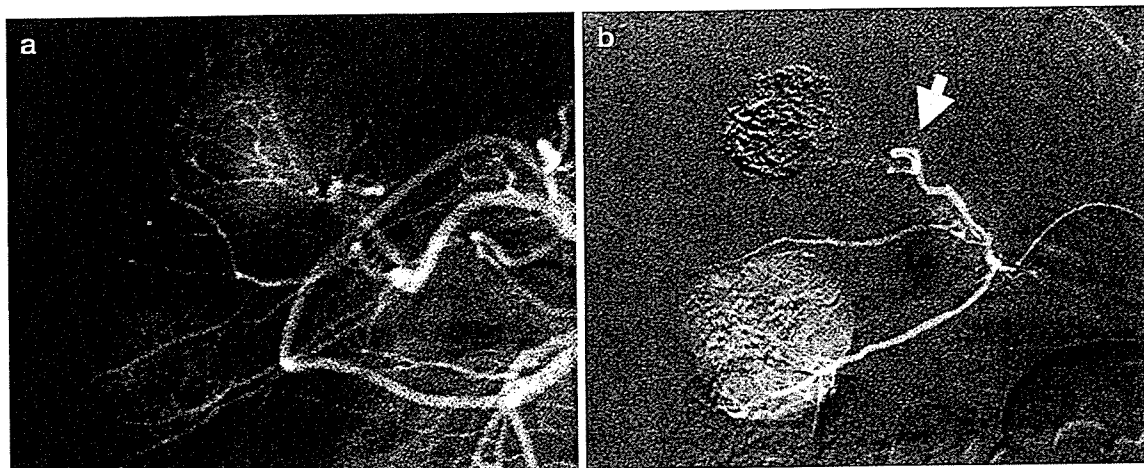


図 4

- a : Angiography before transcatheter arterial infusion chemotherapy using SMANCS showed two hypervascular tumor stains in the liver and their feeding arteries.
 b : Angiogram taken 3 months after the treatment showed the completely obstructed feeding artery of the upper tumor (arrow).

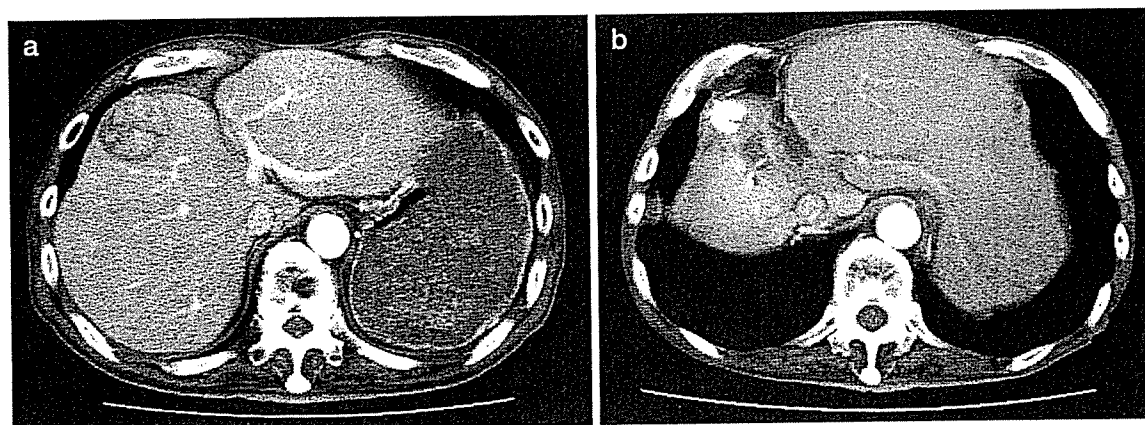


図 5

- a : CT scan before the SMANCS injection showed a hyperenhancing tumor (arrow) in the right lobe of the liver.
 b : CT scan taken 6 months after the treatment showed marked atrophy of the right lobe of the liver and compensating hypertrophy of the left lobe. The tumor with Lipiodol accumulation decreased in size.

る有効な新規 DDS 動注製剤は登場していない。現在、Lipiodol を担体とする動注用抗がん剤として SM-11355 の臨床試験が進められている。SM-11355 は、国立がんセンター研究所の前田らにより開発された白金錯体であり、Lipiodol に対する懸濁性がよく徐放的に活性体が放出されるように改良された cisplatin の誘導体である²⁴⁾。Cisplatin も肝細胞がんに対し有効性が報告されているが²⁵⁾、水溶性の化学療法剤であるため Lipiodol との懸濁性が不良で、

腫瘍への集積性がわるく、嘔気・嘔吐や腎機能障害などの他臓器への障害が問題となる。

ラット移植肝がんモデルへの肝動脈内投与試験において、SM-11355-Lipiodol 懸濁液は 0.1 mg/head で cisplatin 0.2 mg/head に相当する抗腫瘍効果を発揮し、肝機能には影響を認めなかったが、cisplatin-Lipiodol 懸濁液は 0.1 mg/head では抗腫瘍効果がみられず、肝機能への影響を認めた²⁶⁾。前期第 II 相試験では第 I 相試験で定められた推奨用量(濃

度)である 20 mg/mL を用い、腫瘍の大きさに従って最大 6 mL まで投与された。評価は 2 回投与後に実施され、CR 率(100%壊死)は 56.3%(9/16)であった。Grade 3(日本癌治療学会薬物有害反応判定基準)の有害反応は、好中球減少(19%)、総ビリルビン上昇(19%)、GOT 上昇(44%)、GPT 上昇(19%)であり、grade 4 の有害反応や腎機能障害は認めなかった²⁷⁾。現在、SMANCS を対照薬とした並行群間比較試験(後期第 II 相試験)が進行中である。

今後の課題

2002 年 Llovet らが doxorubicin 併用肝動脈塞栓療法²⁸⁾、同年 Lo らが cisplatin 併用肝動脈塞栓療法²⁹⁾の延命効果をあいついで報告し、肝動脈塞栓療法が進行肝細胞がんに対する標準的治療法として、より明確に位置づけられるようになった。

SMANCS は DDS 製剤として開発に成功した貴重な薬剤であるにもかかわらず、今日までその延命効果の有無や肝動脈塞栓療法との優劣については明確とはなっていない。わが国で開発された画期的な抗がん剤 SMANCS やそのアイデアを受け継いだ新しい治療法が、世界のがん医療の発展に貢献できるよう、われわれのさらなる努力が必要である。

文 献

- 1) 今野俊光, 田代征記, 前田 浩, 岩井 賢, 緒方賢二・他: 肝がんに対する油性がん剤動注療法. 癌と化学療法 10(Part II): 351-357, 1983.
- 2) 中熊健一朗, 田代征記, 上村邦紀, 今野俊光, 田中道宣・他: 進行肝がんに対する肝動脈結紮術効果増強の試み—とくに結紮肝動脈内油性制がん剤注入について—. 日獨医報 24: 675-682, 1979.
- 3) Markowitz J: The hepatic artery. S. G. O. 95: 644, 1952.
- 4) 葛西洋一, 水戸迪郎: 原発性肝がんの外科的治療. 臨床外科 22: 1527-1534, 1967.
- 5) Maeda H, Takeshita J, Kanamaru R: A lipophilic derivative of neocarzinostatin. A polymer conjugation of an antitumor protein antibiotic. Int J Peptide Protein Res 14: 81-87, 1979.
- 6) 今野俊光, 前田 浩, 横山育三, 岩井 賢, 緒方賢治・他: 原発性肝がんの新治療法: 油性リンパ管造影剤リピオドールと親油性高分子制がん剤スマンクスの肝動脈内投与とその臨床成績. 癌と化学療法 9: 2005-2015, 1982.
- 7) Konno T, Maeda H, Iwai K, Maki S, Tashiro S et al.: Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium. Cancer 54: 2367-2374, 1984.
- 8) Ohtsuka N, Konno T, Miyauchi Y, Maeda H: Anticancer effects of arterial administration of the anticancer agent SMANCS with lipiodol on metastatic lymph nodes. Cancer 59: 1560-1565, 1987.
- 9) Matsumura Y, Maeda H: A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumor-tropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. Cancer Res 46: 6387-6392, 1986.
- 10) Maeda H, Matsumura Y: Tumor-tropic and lymphotropic principles of macromolecular drugs. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 6: 193-210, 1989.
- 11) Ohtsuki K, Ono Y: The biochemical mechanisms involved in the biological effects induced by Neocarzinostatin (NCS) and the NCS chromophore. Neocarzinostatin: The Past, Present, and Future of an Anticancer Drug. (eds. Maeda H, Edo K, Ishida N), Spring-Verlar, Tokyo, 1997, p 129-154.
- 12) 前田 浩: SMANCS 研究の最近のあゆみ. 癌と化学療法 25(suppl I): 1-9, 1998.
- 13) 木村正美, 今野俊光, 大塚憲雄, 水町涼治, 織田 勉・他: YM 881(SMANCS)の家兎 VX 2 実験肝がんに対する抗腫瘍効果. 癌と化学療法 16: 2183-2188, 1989.
- 14) 田口鐵男, 齊藤達雄, 太田 潤, 中尾 功, 大橋計彦・他: YM 881(ジノスタチン スチマラマー)懸濁液の肝動注における第 I 相試験. 癌と化学療法 18: 1657-1663, 1991.
- 15) 田口鐵男, 齊藤達雄, 太田 潤, 中尾 功, 大橋計彦・他: YM 881(ジノスタチン スチマラマー)油性懸濁液の肝動注における第 II 相試験. 癌と化学療法 18: 1665-1675, 1991.
- 16) 山田龍作, 小島 隆, 中野 護, 佐藤守男, 玉置紅一・他: 肝細胞癌に対する Transcatheter arterial embolization therapy—15 例の経験. 肝臓 20: 595-603, 1979.
- 17) Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Yoshimori M et al.: Evaluation of the therapeutic effect of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. Oncology 58: 293-299, 2000.
- 18) Takayasu K, Arii S, Matsuo N, Yoshikawa M, Ryu M et al.: Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. Am J Roentgenol 175: 699-704, 2000.
- 19) 日本肝がん研究会 肝がん集学的治療効果判定基準作成委員会: 肝がん治療直接効果判定基準. 肝臓 35: 193-205, 1994.
- 20) Okusaka T, Okada S, Ishii H, Ikeda M, Nakasuka H et al.: Transarterial chemotherapy with zinostatin stimalamer for hepatocellular carcinoma. Oncology 55: 276-283, 1998.
- 21) Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F et al.: Hepatic vascular side effects of styrene maleic acid neocarzinostatin in the treatment of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 35: 353-360, 2000.
- 22) 坂口達哉, 吉松俊治, 相良勝郎, 山下康行, 高橋睦正: 肝細胞がんに対する SMANCS 動注療法—当院で経験した副作用と合併症について—. 癌と化学療法 25(Suppl I): 64-69, 1998.
- 23) 鈴木正徳, 福原賢治, 海野倫明, 遠藤公人, 竹内丙午・他: 切除不能肝細胞がんに対する SMANCS/Lipiodol 動注療法の功罪. 癌と化学療法 25(Suppl I): 39-45, 1998.
- 24) Maeda M, Uchida NA, Sasaki T: Liposoluble platinum (II) complexes with antitumor activity. Jpn J Cancer Res 77: 523-525, 1986.
- 25) Shibata J, Fujiyama S, Sato T, Kishimoto S, Fukushima S et al.: Hepatic arterial injection chemotherapy with cisplatin suspended in an oily lymphographic agent for hepatocellular carcinoma. Cancer 64: 1586-1594, 1989.
- 26) Kishimoto S, Noguchi T, Yamaoka T, Fukushima S, Takeuchi Y: Antitumor effects of a novel lipophilic platinum complex(SM-11355)against a slowly-growing rat hepatic tumor after intra-hepatic arterial administra-

- tion. Biol Pharm Bull 23 : 344-348, 2000.
- 27) Okusaka T, Okada S, Nakanishi T, Fujiyama S, Kubo Y : Phase II trial of intra-arterial chemotherapy using a novel lipophilic platinum derivative (SM-11355) in patients with hepatocellular carcinoma. Invest New Drugs 22 : 169-176, 2004.
- 28) Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S et al. : Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial. Lancet 359 : 1734-1739, 2002.
- 29) Lo CH, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM et al. : Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 35 : 1164-1171, 2002.

“DDS”用語解説 No. 52

スマンクス(SMANCS)

スマンクス(SMANCS)は、蛋白性抗腫瘍性抗生物質 neocarzinostatin(NSC)に脂溶性物質であるスチレン・マレイン酸交互共重合体(SMA)を化学結合させた、親油性の高分子抗がん剤(分子量約15,000)である。油性造影剤リピドールに懸濁し肝動脈内に投与すると、肝細胞がんを選択的に集積し抗腫瘍効果を発現する。高分子薬剤、蛋白、油などを動注または静注後にこれらの物質が腫瘍部にのみ選択的に捕捉され、長時間にわたりその局所にとどまることをEPR効果(enhanced permeability and retention effect of macromolecules and lipids)とよぶが、このような固形腫瘍のEPR効果の存在が親油性高分子物質であるスマンクスの高い腫瘍集積性の発現の機序と考えられている。肝細胞がんを適応症として薬価収載が承認され、1994年に上市された。

スマンクスはDDS製剤としてわが国で開発され、臨床に供された貴重な薬剤の一つである。

奥坂拓志(Takuji Okusaka)
国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

別刷

癌と化学療法

VOL.31(2004)

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

化学療法

奥坂 拓志 上野 秀樹 池田 公史*

〔*Jpn J Cancer Chemother* 31(13): 2122-2128, December, 2004〕Chemotherapy: Takuji Okusaka, Hideki Ueno and Masafumi Ikeda (*Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital*)

Summary

Patients with hepatocellular carcinoma (HCC) frequently show early recurrence even after hepatic resection and local ablation therapy. Moreover, many patients exhibit multiple HCC with or without distant metastasis at the time of initial diagnosis. Accordingly, to improve the overall survival of patients with HCC, effective systemic treatment, including chemotherapy, is needed. No agent has reproducibly documented a high response rate, and few chemotherapeutic regimens show meaningful impact on patient survival. Numerous clinical trials have been conducted to establish effective treatment for patients with HCC. Key words: Chemotherapy, Clinical trial, Target-based agents, Address request for reprints to: Dr. Takuji Okusaka, Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

要旨 肝細胞癌は肝切除術や経皮的局所壊死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。また、診断時にすでにこれらの治療が困難な状態で発見される患者も少なくない。これらの患者の予後を改善するためには局所療法のみでは限界があり、化学療法をはじめとする全身的な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剤はなく、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壊死療法が施行されても早期に再発を来し、その予後は今なお不良である。肝細胞癌に対し、確実な効果を有する抗癌剤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、進行肝細胞癌に対する全身性化学療法を中心に述べる。

I. 化学療法の位置付け

抗腫瘍効果や延命効果が確実な抗癌剤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付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、経皮的局所壊死療法(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。すなわち、肝外転移を有する例、腫瘍濃染の乏しい多発例、門脈に腫瘍塞栓を有する例などが実際の対象となる。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機能の抑制などの副作用が強く出現する傾向にあり、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壊死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。

II. 化学療法剤を中心とした臨床試験の成績

表1に最近報告された主な臨床第II相試験の成績を、表2に無作為化比較試験(無作為化比較臨床第II相試験, 臨床第III相試験)の成績を示す。代謝拮抗剤である5-fluorouracil(5-FU)は肝細胞癌に対し古くから使われて

表1 主な臨床第II相試験の成績

レジメン	奏効率*	報告者	報告年	文献
5-FU/leucovorin	10% (3/29)	Eeden	1992	3)
5-FU/ α -IFN	0% (0/10)	Stuart	1996	4)
	14% (4/28)	Patt	2003	5)
5-FU/cisplatin/doxorubicin/ α -IFN	26% (13/50)	Leung	1999	32)
5-FU/cisplatin/mitoxantrone	27% (14/51)	Ikeda	2004	33)
UFT/leucovorin	0% (0/14)	Mani	1999	7)
Gemcitabine	18% (5/28)	Yang	2000	23)
	0% (0/30)	Fuchs	2002	26)
Gemcitabine/doxorubicin	12% (5/28)	Yang	2002	27)
Gemcitabine/cisplatin	21% (10/47)	Yang	2003	28)
Gemcitabine/docetaxel	10% (2/21)	Kim	2004	29)
Gemcitabine/oxaliplatin	15% (4/26)	Taieb	2004	30)
Doxorubicin/ α -IFN	3% (1/31)	Kardinal	1993	10)
Doxorubicin/tamoxifen	33% (12/36)	Cheng	1998	36)
Epirubicin/ α -IFN	3% (1/30)	Bokemeyer	1995	11)
Epirubicin/tamoxifen	11% (1/9)	Raderer	1996	37)
Vindesine	0% (0/14)	Falkson	1995	12)
Etoposide	0% (0/15)	Wierzbicki	1994	13)
Etoposide/tamoxifen	24% (8/33)	Cheng	1996	38)
Ifosfamide	0% (0/15)	Lin	1993	14)
Mitoxantrone	23% (4/17)	Colleoni	1992	20)
Mitoxantrone/ β -IFN	24% (9/38)	Colleoni	1993	47)
Cisplatin	15% (4/26)	Okada	1993	21)
Paclitaxel	0% (0/26)	Chao	1998	15)
Irinotecan	0% (0/25)	Boige	2004	16)
Topotecan	14% (5/36)	Wall	1997	17)
Topotecan/oxaliplatin	8% (1/13)	Alexandre	2002	67)
Tomudex	0% (0/26)	Rougier	1997	68)
Thalidomide	6% (4/63)	Hsu	2003	48)
Thalidomide/capecitabine	18% (2/11)	Chun	2003	49)
Thalidomide/ α -IFN	0% (0/5)	Rasila	2004	50)
Irofulven	9% (2/23)	Stuart	2003	18)
	7% (2/29)	Falcon-Lizaraso	2004	19)

5-FU: 5-fluorouracil, IFN: interferon, *: (奏効例/症例数)

きた抗癌剤であるが、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^{1,2)}。biochemical modulationの効果を期待して、5-FUにleucovorin³⁾あるいはinterferon^{4,5)}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無作為化比較試験が実施され、UFT群の生存期間が有意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⁶⁾。UFTとleucovorinの併用療法⁷⁾では奏効例は得られていない。anthracycline系抗癌剤であるdoxorubicinやepirubicinは肝細胞癌に対し最も繁用されている抗癌剤である^{8,9)}。doxorubicin投与群は無治療群と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死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⁹⁾。interferonとの併用が試みられているが、効果は不十分である^{10,11)}。vindesine¹²⁾、etoposide (VP-16)¹³⁾、ifosfamide¹⁴⁾、paclitaxel¹⁵⁾、irinotecan¹⁶⁾、topotecan¹⁷⁾、irofulven^{18,19)}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。mitoxantrone²⁰⁾については23% (4/17例)、cisplatin²¹⁾では15% (4/26例)の奏効率が報告されている。無作為化比較第II相試験での検討では、mitoxantrone投与群、cisplatin投与群の間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²²⁾。新規抗癌剤の一つであるgemcitabineは、当初18% (5/28例)の奏効率が報告された²³⁾が、その後の追試では奏効率は0~5%にとどまっている²⁴⁻²⁶⁾。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²⁷⁻³¹⁾。

3剤以上の抗癌剤を組み合わせて投与を行う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^{32,33)}。しかし、doxorubicin投与群と多剤併用療法群とを比較する二つの無作為化比較試験では、多剤併用療法の延命効果は証明されていない^{34,35)}。

表 2 主な無作為化比較第II相試験・第III相試験の成績

レジメン	患者数	奏効率 (%)	生存期間		報告年	文献
			中央値	p 値		
化学療法剤を中心とした試験						
Doxorubicin	28	28	4 週			
Etoposide	22	18	3 週	ns	1983	69)
Doxorubicin	20	25	13 週			
5-FU, methotrexate, cyclophosphamide, vincristine	19	0	7 週	ns	1984	34)
Neocarzinostatin	58	8	11 週			
Amsacrine	59	0	13 週			
Doxorubicin	29	11	15 週	ns	1984	70)
Mitoxantrone	34	0	14 週			
Cisplatin	35	6	14 週	ns	1987	22)
Doxorubicin	60	3	11 週			
Best supportive care	46		8 週	0.04	1988	9)
UFT	28	17.8	12 月			
Best supportive care	20		6 月	<0.01	2001	6)
Gemcitabine 標準投与法	25	2	—			
Gemcitabine 定速静注法	23	0	—	ns	2003	31)
Doxorubicin	89	11	7 月			
Cisplatin, interferon α -2 b, doxorubicin, 5-FU	91	20	8 月	ns	2004	35)
ホルモン療法剤を中心とした試験						
Tamoxifen, doxorubicin	29	16	11 週			
Doxorubicin	30	11	9 週	ns	1987	39)
Tamoxifen (30 mg/d)	16	—	35%*			
Best supportive care	16	—	0%*	<0.01	1992	71)
Tamoxifen (60 mg/d)	11	—	74 週			
Best supportive care	11	—	52 週	0.04	1994	72)
Tamoxifen (10 mg/d)	20	—	261 日			
Best supportive care	16	—	172 日	<0.05	1994	73)
Triptorelin, tamoxifen	33	—	282 日			
Triptorelin, flutamide	23	—	112 日			
Placebo	29	—	127 日	0.02	1995	74)
Tamoxifen (20 mg/d)	58	0	51%*			
Placebo	62	0	43%*	ns	1995	75)
Tamoxifen (40 mg/d)	40	—	30%*			
Placebo	40	—	38%*	ns	1998	76)
Tamoxifen (40 mg/d)	240	—	15 月			
Best supportive care	237	—	16 月	ns	1998	77)
Tamoxifen (30 mg/d)	61	0	44 日			
Placebo	58	0	41 日	ns	2000	78)
Tamoxifen (120 mg/d)	120	—	2.2 月			
Tamoxifen (60 mg/d)	74	—	2.1 月			
Placebo	130	—	2.7 月	0.01	2002	79)
Tamoxifen, octreotide	24	46	13 週			
5-FU, mitomycin C	15	0	6 週	0.01	2003	80)
Octreotide	28	—	13 月			
Best supportive care	30	—	4 月	<0.01	1998	40)
Octreotide	35	0	2 月			
Placebo	35	0	2 月	ns	2002	41)
Antiandrogen, placebo	60	2	4 月			
LH-RH agonist, placebo	62	3	3 月			
Antiandrogen, LH-RH agonist	62	2	4 月			
Placebo, placebo	60	0	6 月	ns	1998	42)
インターフェロンを中心とした試験						
Interferon α -2 a	50	10	8 週			
Doxorubicin	25	0	5 週	ns	1989	44)
Interferon α -2 a	35	31	15 週			
Best supportive care	36	0	8 週	0.047	1993	43)
Interferon β	31	0	11 週			
Menogaril	34	0	23 週	ns	1995	46)
Interferon α -2 b	30	7	58%*			
Best supportive care	28	0	36%*	ns	2000	45)

5-FU: 5-fluorouracil

*: 1 年生存率

III. ホルモン療法剤等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 の効果が期待が集まり、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 tamoxifen 投与による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

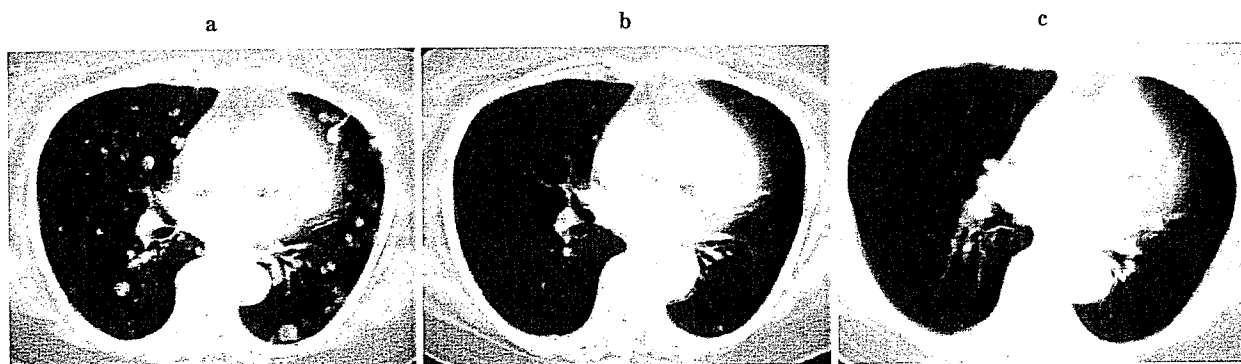


図1 5-fluorouracil, mitoxantrone, cisplatin 併用療法を施行した肝細胞癌肺転移例のCT像

a: 治療開始前
b: 治療1か月後
c: 治療4か月後

に発現しているため、その耐性克服を期待して、tamoxifen と doxorubicin³⁶⁾, epirubicin³⁷⁾, あるいは etoposide³⁸⁾との併用療法が試みられている。比較的良好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³⁹⁾。

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 placebo 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^{40,41)}。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⁴²⁾。

interferon 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⁴³⁾が、その後の無治療との比較試験あるいは他の抗癌剤治療との比較試験では、その有用性は明らかではない⁴⁴⁻⁴⁶⁾。前述のように 5-FU, doxorubicin, あるいは mitoxantrone などの各抗癌剤と interferon との併用療法においても抗腫瘍効果の改善はえられていない⁴⁷⁾。

IV. 分子標的治療薬を中心とした新規抗癌剤の開発

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されつつあり、これらを規定する分子を標的とした新しい抗癌剤の開発が進められており、肝細胞癌に対しても臨床試験が始まっている。

血管新生抑制剤として注目されている thalidomide は、海外ではすでにいくつかの報告が行われており、単剤での奏効率は低値であるが他の抗癌剤との併用で成績の向上が期待される⁴⁸⁻⁵⁰⁾。同じく血管新生抑制作用を有する VEGF に対するヒト化モノクローナル抗体 bevacizumab は大腸癌での有用性が報告されているが、肝細胞

癌でも臨床試験が進められている⁵¹⁾。imatinib は c-Kit のチロシンキナーゼ阻害剤であり消化管間質腫瘍 (GIST) や慢性骨髄性白血病での有効性が示されている。肝臓の幹細胞にも c-Kit 発現が報告されているため、肝細胞癌でも効果が期待され検討が行われている⁵²⁾。EGFR のチロシンキナーゼ阻害剤である erlotinib (OSI-774) も肝細胞癌を含め複数の固形癌での臨床試験が進行中である⁵³⁾。その他、COX-2 阻害剤 rofecoxib⁵⁴⁾, Raf キナーゼ阻害剤 BAY-43-9006⁵⁵⁾, proteasome 阻害剤 bortezomib⁵⁶⁾など、多くの薬剤の効果が期待され検討が進められている。

V. 補助化学療法

肝細胞癌は肝切除術や経皮的局所壊死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⁵⁷⁻⁵⁹⁾。interferon 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⁶⁰⁻⁶³⁾。Acyclic retinoid の再発抑制および延命効果、vitamin K₂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^{64,65)}。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⁶⁶⁾。

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が確立しておらず、今なお臨床試験の段階にある治療法である。しかし、従来の薬剤とは作用機序の異なる新しい抗癌剤の開発が進められており、その効果が期待されている。質の高い臨床試験をととして、肝細胞癌患者の予後改善に寄与し得る治療法の確立が求められている。

文 献

- 1) Friedman MA: Primary hepatocellular cancer-present results and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 1841-1850, 1983.
- 2) Lin DY, Lin SM and Liaw YF: Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 12: S 319-S 328, 1997.
- 3) van Eeden H, Falkson G, Burger W, et al: 5-fluorouracil and leucovorin in hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 3: 404-405, 1992.
- 4) Stuart K, Tessitore J and Huberman M: 5-fluorouracil and alpha-interferon in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 19: 136-139, 1996.
- 5) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al: Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2 b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 21: 421-427, 2003.
- 6) 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.
- 7) Mani S, Schiano T, Garcia JC, et al: Phase II trial of uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs* 16: 279-283, 1998-1999.
- 8) Friedman MA: Primary hepatocellular cancer-present results and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 1841-1850, 1983.
- 9) 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.
- 10) Kardinal CG, Moertel CG, Wieand HS, et al: Combined doxorubicin and alpha-interferon therapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 71: 2187-2190, 1993.
- 11) Bokemeyer C, Kynast B, Harstrick A, et al: No synergistic activity of epirubicin and interferon-alpha 2 b in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 35: 334-338, 1995.
- 12) Falkson G and Burger W: A phase II trial of vindesine in hepatocellular cancer. *Oncology* 52: 86-87, 1995.
- 13) Wierzbicki R, Ezzat A, Abdel-Warith A, et al: Phase II trial of chronic daily VP-16 administration in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 5: 466-471, 1994.
- 14) Lin J, Shiu W, Leung WT, et al: Phase II study of high-dose ifosfamide in hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 31: 338-339, 1993.
- 15) Chao Y, Chan WK, Birkhofer MJ, et al: Phase II and pharmacokinetic study of paclitaxel therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients. *Br J Cancer* 78: 34-39, 1998.
- 16) Boige V, Taieb J, Hebbar M, et al: Final results of a multicenter phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 358-a, 2004.
- 17) Wall JG, Benedetti JK, O'Rourke MA, et al: Phase II trial to topotecan in hepatocellular carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs* 15: 257-260, 1997.
- 18) Stuart K, Eder JP, Proper J, et al: Phase II trial of irifolven in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc ASCO* 22: 276, 2003.
- 19) Falcon-Lizaraso S, Leon Chong J, Perazzo F, et al: Phase II trial of every 2 weeks dosing of irifolven (IROF) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): preliminary results. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 334, 2004.
- 20) Colleoni M, Nole F, Di Bartolomeo M, et al: Mitoxantrone in patients affected by hepatocellular carcinoma with unfavorable prognostic factors. *Oncology* 49: 139-142, 1992.
- 21) Okada S, Okazaki N, Nose H, et al: A phase 2 study of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 50: 22-26, 1993.
- 22) 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.
- 23) Yang TS, Lin YC, Chen JS, et al: Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 89: 750-756, 2000.
- 24) Ulrich-Pur H, Kornek GV, Fiebiger W, et al: Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with biweekly high-dose gemcitabine. *Oncology* 60: 313-315, 2001.
- 25) Kubicka S, Rudolph KL, Tietze MK, et al: Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatogastroenterology* 48: 783-739, 2001.
- 26) Fuchs CS, Clark JW, Ryan DP, et al: A phase II trial of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 94: 3186-3191, 2002.
- 27) Yang TS, Wang CH, Hsieh RK, et al: Gemcitabine and doxorubicin for the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase I-II trial. *Ann Oncol* 13: 1771-1778, 2002.
- 28) Yang TS, Chang WC, Lin YC, et al: A phase II study of gemcitabine and cisplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Proc ASCO* 22: 336, 2003.
- 29) Kim GP, Alberts SR, Tschetter LK, et al: Gemcitabine and docetaxel in patients with measurable unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma (HCC), a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) phase II trial. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 380-b, 2004.
- 30) Taieb J, Mansourbakht T, Ducreux M, et al: Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma (AHCC): results of a phase II study. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 334-c, 2004.
- 31) Guan Z, Wang Y, Maoleekoonpaioj S, et al: Prospective randomised phase II study of gemcitabine at standard or fixed dose rate schedule in unresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 89: 1865-1869, 2003.
- 32) Leung TW, Patt YZ, Lau WY, et al: Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 5: 1676-1681, 1999.
- 33) Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, et al: A phase II trial of continuous-infusion 5-fluorouracil, mitoxantrone and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 333-b, 2004.
- 34) Choi TK, Lee NW and Wong J: Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. Adriamycin versus quadruple chemotherapy. *Cancer* 53: 401-405, 1984.
- 35) Yeo W, Zee B, Leung, WT, et al: A phase III study of doxorubicin (A) versus cisplatin (P) /interferon-2 b (I) / doxorubicin (A) /fluorouracil (F) combination chemotherapy (PIAF) for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 358-b, 2004.

- cinoma (HCC). *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 320, 2004.
- 36) Cheng AL, Yeh KH, Fine RL, *et al*: Biochemical modulation of doxorubicin by high-dose tamoxifen in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 45: 1955-1960, 1998.
 - 37) Raderer M, Pidlich J, Muller C, *et al*: A phase I/II trial of epirubicin and high dose tamoxifen as a potential modulator of multidrug resistance in advanced hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 32 A: 2366-2368, 1996.
 - 38) Cheng AL, Chen YC, Yeh KH, *et al*: Chronic oral etoposide and tamoxifen in the treatment of far-advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 77: 872-877, 1996.
 - 39) Melia WM, Johnson PJ and Williams R: Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen versus doxorubicin alone in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rep* 71: 1213-1216, 1987.
 - 40) Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, *et al*: Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* 42: 442-447, 1998.
 - 41) 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
 - 42) 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
 - 43) Lai CL, Lau JY, Wu PC, *et al*: Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 17: 389-394, 1993.
 - 44) 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.
 - 45) Llovet JM, Sala M, Castells L, *et al*: Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31: 54-58, 2000.
 - 46) 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.
 - 47) Colleoni M, Buzzoni R, Bajetta E, *et al*: A phase II study of mitoxantrone combined with beta-interferon in unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 72: 3196-3201, 1993.
 - 48) Hsu C, Chen CN, Chen LT, *et al*: Low-dose thalidomide treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 65: 242-249, 2003.
 - 49) Chun H. G, Waheed F, Iqbal A, *et al*: A combination of capecitabine and thalidomide in patients with unresectable, recurrent or metastatic hepatocellular carcinoma. *Proc ASCO* 22: 350, 2003.
 - 50) Rasila K, Lee FC, Rabinowitz I, *et al*: A phase II trial of thalidomide, -Interferon +/- octreotide in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 381, 2004.
 - 51) Schwartz JD, Schwartz M, Goldman J, *et al*: Bevacizumab in hepatocellular carcinoma in patients without metastasis and without invasion of the portal vein. *J Clin Oncol ASCO Meeting, Abstr* 22: 335-a, 2004.
 - 52) Ramadori G, Schleyer E, Armbrust T, *et al*: Safety of imatinib in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 374, 2004.
 - 53) Philip PA, Geyer SM, Thomas JP, *et al*: Tolerability of OSI-774 (Tarceva) in locally advanced or metastatic hepatocellular (HCC) and biliary (BILL) carcinomas: An interim report. *Proc ASCO* 22: 364, 2003.
 - 54) Treiber G, Heinrich U, Fostitsch P, *et al*: Palliative treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) using octreotide, rofecoxib, or both. *Proc ASCO* 22: 319, 2003.
 - 55) Lee JT and McCubrey JA: BAY-43-9006 Bayer/Onyx. *Curr Opin Investig Drugs* 4: 757-763, 2003.
 - 56) Hegewisch-Becker S, Sterneck M, Schubert U, *et al*: Phase I/II trial of bortezomib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 335-b, 2004.
 - 57) Lai EC, Lo CM, Fan ST, *et al*: Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 133: 183-188, 1998.
 - 58) 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* 2(Suppl 6): S 6-18-S 6-25, 1997.
 - 59) Yamamoto M, Ariei S, Sugahara K, *et al*: Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 83: 336-340, 1996.
 - 60) 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.
 - 61) 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.
 - 62) 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.
 - 63) 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.
 - 64) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, *et al*: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 334: 1561-1567, 1996.
 - 65) 水田俊彦, 山本匡介: 肝臓癌の再発を抑えるビタミンK₂ 剤. *治療* 85: 1554-1555, 2003.
 - 66) 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.
 - 67) Alexandre J, Tigaud JM, Gross-Goupil M, *et al*: Combination of topotecan and oxaliplatin in inoperable hepatocellular cancer patients. *Am J Clin Oncol* 25: 198-203, 2002.
 - 68) Rougier P, Ducreux M, Kerr D, *et al*: A phase II study of raltitrexed ('Tomudex') in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 8: 500-202, 1997.
 - 69) Melia WM, Johnson PJ and Williams R: Induction of remission in hepatocellular carcinoma. A comparison

- of VP 16 with adriamycin. *Cancer* 51:206-210, 1983.
- 70) Falkson G, MacIntyre JM, Schutt AJ, *et al*: Neocarzinostatin versus m-AMSA or doxorubicin in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2:581-584, 1984.
- 71) Farinati F, De Maria N, Fornasiero A, *et al*: Prospective controlled trial with antiestrogen drug tamoxifen in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 37:659-662, 1992.
- 72) Elba S, Giannuzzi V, Misciagna G, *et al*: Randomized controlled trial of tamoxifen versus placebo in inoperable hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol* 26:66-68, 1994.
- 73) Martinez Cerezo FJ, Tomas A, Donoso L, *et al*: Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 20:702-706, 1994.
- 74) Manesis EK, Giannoulis G, Zoumboulis P, *et al*: Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 21:1535-542, 1995.
- 75) Castells A, Bruix J, Bru C, *et al*: Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 109:917-922, 1995.
- 76) Riestra S, Rodriguez M, Delgado M, *et al*: Tamoxifen does not improve survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 28:200-203, 1998.
- 77) Cancer of the Liver Italian Programme: Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group. *Lancet* 352:17-20, 1998.
- 78) Liu CL, Fan ST, Ng IO, *et al*: Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol* 95:218-222, 2000.
- 79) Chow PK, Tai BC, Tan CK, *et al*: High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 36:1221-1226, 2002.
- 80) Pan DY, Qiao JG, Chen JW, *et al*: Tamoxifen combined with octreotide or regular chemotherapeutic agents in treatment of primary liver cancer: a randomized controlled trial. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2:211-215, 2003.
-

特集

化学放射線療法の現況ならびに対象症例の選択

(第41回日本癌治療学会総会より)

膵がんに対する放射線化学療法の現況と展望

奥坂拓志*1 伊藤芳紀*2

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

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

Key words: Pancreatic cancer, Chemoradiotherapy, Adjuvant therapy

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

はじめに

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

や今後の展望についても述べる。

1. 膵がんの病態と治療の選択

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

2. 切除例に対する補助放射線化学療法

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

*1 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

*2 国立がんセンター中央病院放射線治療部

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I a	T1	N0	M0
Stage I b	T2	N0	M0
Stage II a	T3	N0	M0
Stage II b	T1, T2, T3	N1	M0
Stage III	T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

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

図1 UICC 進行度分類 (第6版)²⁾

表1 術後補助療法に関する無作為化比較試験

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

AMF: doxorubicin, mitomicin C, 5-FU

LV: leucovorin

n.s.: 有意差なし

*: 両群とも化学療法施行例を含む

**: 両群とも放射線化学療法施行例を含む

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

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

3. 切除可能例に対する放射線化学療法と切除術の比較試験

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

表2 局所進行腺がんに対する無作為化比較試験

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

SMF: streptozotocin, mitomicin C, 5-FU

n.s.: 有意差なし

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

4. 局所進行例に対する放射線化学療法

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

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

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

5. 放射線化学療法適応症例の選択

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

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

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

表3 局所進行膀胱がん例における予後因子¹⁴⁾

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

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

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

応については慎重に考慮する必要がある。

6. 膀胱がんに対する放射線化学療法の今後の展望

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

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

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

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

まとめ

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

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

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. 膵臓 18: 101-169, 2003
- 2) UICC International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumours. Sixth Edition. Wiley-Liss, New York, 93-96, 2002
- 3) Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 59: 2006-2010, 1987
- 4) Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, et al: 'Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater—results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 29: 698-703, 1993
- 5) Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 230: 776-782, 1999
- 6) Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 358: 1576-1585, 2001
- 7) 今村正之, 浅野武彦, 今泉俊秀・他: Stage IVa 膵癌の治療戦略. コンセンサス癌治療 2: 43-45, 2003
- 8) Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, et al: Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2: 865-867, 1969
- 9) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma. A randomized comparison of high dose (6000 Rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 Rads+5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 48: 1705-1710, 1981
- 10) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al: Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 3: 373-378, 1985
- 11) Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 80: 751-755, 1988
- 12) Ishii H, Okada S, Tokuyue K, et al: Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 79: 1516-1520, 1997
- 13) Poen JC, Collins HL, Niederhuber JE, et al: Chemoradiotherapy for localized pancreatic cancer: increased dose intensity and reduced acute toxicity with concomitant radiotherapy and protracted venous infusion 5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 93-99, 1998
- 14) Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, et al: Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy. *Cancer* 9: 490-495, 2001
- 15) Ito Y, Okusaka T, Kagami Y, et al: Evaluation of acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: S383-S384, 2003
- 16) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15: 2403-2413, 1997



Drug Delivery System

VOL.19 NO.5 SEPTEMBER 2004

通卷第 97号 / 隔月刊

Offprint

Title

Name

Department

Institution

Address

Postal Code

City

Country

Phone

Fax

***The Japan Society
of Drug Delivery System***

*Institute of Medical Science
St. Marianna University School of Medicine,
Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, Kanagawa Pref, 216-8512 JAPAN*