

報告者	報告年	治療法	症例数	奏効率 (%)	p値	生存期間中央値(月)	p値
Berlin	2002	GEM + 5-FU	160	7	NS	6.7	0.09
		GEM	162	6		5.4	
Colucci	2002	GEM + シスプラチン	53	26	0.02	7.5	0.43
		GEM	44	9		5	
Heinemann	2003	GEM + シスプラチン	98	10	NS	7.6	0.12
		GEM	100	8		6	
Louvet	2003	GEM + oxaliplatin	157	26	0.03	NA	NA
		GEM	156	16		NA	
Rocha Lima	2003	GEM + イリノテカン	173	16	<0.001	6.3	0.79
		GEM	169	4		6.6	
Van Cutsem	2002	GEM + R115777	341	6	NS	6.4	0.75
		GEM	347	8		6.1	
Bramhall	2002	GEM + marimastat	120	11	NS	5.5	0.95
		GEM	119	16		5.5	

表4  
進行膵癌に対する多剤併用療法とゲムシタビン単剤療法の比較試験 (第Ⅲ相試験)  
NA: not available,  
GEM: gemcitabine

high dose infusionなどさまざまな方法で試みられてきた。第Ⅱ相試験では比較的良好な奏効率と生存期間が報告されたが、Berlinら<sup>7)</sup>が行ったゲムシタビンと5-FU bolus injectionとの併用療法vsゲムシタビン単剤療法の比較試験では、生存期間中央値が6.7カ月vs 5.4カ月と有意差を認めなかった(p=0.09)。

シスプラチンは、ゲムシタビンとの併用により相乗効果を示し、他の癌種において良好な成績が報告されていることから、膵癌に対しても併用効果が期待された。Colucciら<sup>8)</sup>は、weeklyのシスプラチン(25mg/m<sup>2</sup>)を、Heinemannら<sup>9)</sup>は2週に1回のシスプラチン(50mg/m<sup>2</sup>)をゲムシタビンと併用し、それぞれゲムシタビン単剤と比較試験を行った。両試験とも併用群のほうが無増悪生存期間は優れていたが、生存期間の有意な延長は認めなかった。

イリノテカンも膵癌に対し期待された抗癌剤であるが、Rocha Limaら<sup>10)</sup>の報告ではイリノテカン(100mg/m<sup>2</sup>)とゲムシタビン併用群とゲムシタビン単剤群の間で、生存期間の差は認めなかった。

Louvetら<sup>11)</sup>は、第三世代の白金化合物であるoxaliplatin(100mg/m<sup>2</sup>)と定速静注法のゲムシタビン(1,000mg/m<sup>2</sup>を100分間で投与)の併用とゲムシタビンの通常投与法を比較し、奏効率と無増悪生存期間は併用群のほうが有意に優れていたことを報告している。現在生存期間に関する解析が進行中であり、結果が期待されている。その他、ドセタキセルやカベシタビン、raltitrexed, pemetrexedなどの新しい抗癌剤とゲムシタビンの併用療法に関する

臨床試験が現在進行中である。

分子標的薬剤では、matrix metalloproteinase阻害剤であるmarimastatや、farnesyl transferase阻害剤であるR115777とゲムシタビンの併用療法がゲムシタビン単剤療法と第Ⅲ相試験にて比較されたが、生存期間の差を認めなかった<sup>12), 13)</sup>。その他、EGFR阻害剤のcetuximab、HER2阻害剤のトラストズマブ、VEGF阻害剤のbevacizumabなどの分子標的薬剤とゲムシタビンの併用療法が積極的に行われており、今後の結果が注目される。

## IV おわりに

ゲムシタビンの登場により、膵癌に対する化学療法は大きな変貌を遂げてきた。2003年には米国臨床腫瘍学会(ASCO)で膵癌の化学療法に関する大規模な比較試験について3演題報告され、分子標的薬剤を含む新規抗癌剤の臨床試験も活発に報告されている。膵癌患者の予後は今なお不良であり、近い将来に、より優れた治療法が開発されることを期待したい。

### 参考文献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 15: 2403~2413, 1997

- 2) Tempero M, Plunkett W, Van Haperen VR, et al : Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine : Thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 21 : 3402~3408, 2003
- 3) Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, et al : Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 20 : 160~164, 2002
- 4) Okada S, Okusaka T, Ueno H, et al : A phase II and pharmacokinetic trial of S-1 in patients with advanced pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 : 171a, 2002
- 5) Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, et al : Marimastat Pancreatic Cancer Study Group. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 19 : 3447~3455, 2001
- 6) Moore M, Hamm J, Eisenberg P, et al : A Comparison between gemcitabine and the matrix metalloproteinase inhibitor BAY12-9566 in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19 : A930, 2000
- 7) Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al : Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma : Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 20 : 3270~3275, 2002
- 8) Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al : Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma : a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94 : 902~910, 2002
- 9) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al : A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : A1003, 2003
- 10) Rocha Lima CMS, Rotche R, Jeffery M, et al : A randomized phase 3 study comparing efficacy and safety of gemcitabine (GEM) and irinotecan (I), to GEM alone in patients (pts) with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who have not received prior systemic therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : A1005, 2003
- 11) Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al : Gemcitabine versus GEMOX (gemcitabine + oxaliplatin) in non resectable pancreatic adenocarcinoma : Interim results of the GERCOR/GISCAD) intergroup phase III. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : A1004, 2003
- 12) Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al : A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 87 : 161~167, 2002
- 13) Van Cutsem E, Karasek P, Oettle H, et al : Phase III trial comparing gemcitabine + R115777 (Zarnestra) versus gemcitabine + placebo in advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 : A517, 2002



## 膵臓癌，胆道癌



池田公史\* 奥坂拓志\* 上野秀樹\*



膵癌および胆道癌では疼痛，体重減少や食欲不振などの症状が高率にみられ，これらの症状を緩和し，QOLを改善することの治療的意義は大きい。最近の非手術療法では，この症状緩和効果（performance status やがん性疼痛の改善など）を有効性の評価項目の1つとして，治療法の開発が進められている。進行膵癌に対するゲムシタビンは，延命効果のみならず，症状緩和効果の有効性が評価され，進行膵癌に対する第1選択の抗がん剤として位置づけられ，膵癌患者においてQOLの改善に大きく貢献している。

### はじめに

膵癌および胆道癌は，わが国における年間のがん死亡者数の第5位と第6位を占め，その死亡者数も年々増加傾向にある<sup>1)2)</sup>。この膵癌および胆道癌に対しては，現在のところ切除術が唯一の根治的な治療法であるが，診断時にすでに切除不能な例が多く，また切除可能であっても高率に切除後再発をきたしやすく，その予後を改善させるためには，非手術療法の進歩が必要である<sup>1)2)</sup>。また，疼痛や全身状態の悪化などの症状を高率に認

める膵癌や胆道癌において，非手術療法の治療目標は延命だけでなく，QOL（quality of life）の改善も重要な目標の1つである。腫瘍の縮小や延命効果がみられなくとも，治療によりQOLの改善が認められれば，十分な治療的意義を有する。このQOLの指標である症状緩和効果（performance status，疼痛の改善など）を有効性の1つの評価項目として，現在，非手術療法の開発が進められている。

本稿では，膵癌と胆道癌の化学療法の現状と緩和医療との関係について解説する。

### 1. 膵癌の非手術療法

切除不能膵癌は，腹腔動脈や上腸間膜動脈などの主要血管への浸潤を認めるが遠隔転移を認めない局所進行例と，遠隔転移を有する例に大別される。治療方針としては，局所進行例には放射線化学療法，遠隔転移例には全身化学療法がおもにお

#### KEY WORDS

膵癌  
胆道癌  
症状緩和効果  
化学療法  
放射線化学療法

\* IKEDA Masafumi, OKUSAKA Takuji, UENO Hideki/国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

表① 進行膵癌に対するゲムシタピン単独療法による治療成績

報告者	報告年	対象	GEM投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	奏効率 (%)	症状緩和効果 (%)	生存期間 中央値(月)	1年生存率 (%)
Casper	1994	初回化学療法例	800	44	11	NA	5.6	23
Carmicheal	1996	初回化学療法例	800	34	6.3	29	6.3	NA
Rothenberg	1996	5-FU無効例	1000	63	11	27	3.9	4
Burris	1997	初回化学療法例	1000	63	5.4	24	5.7	18
Crino	2001	初回化学療法例+ 他の化学療法無効例	1000	33	12	NA	7.7	NA
Okada	2001	初回化学療法例	1000	11	18	29	6.4	NA
Storniolo	1999	初回化学療法例+ 他の化学療法無効例	1000	3023	12	18	4.8	15

NA : not available

こなわれている。

### 1) 化学療法

膵癌に対しては、従来フルオロウラシル (5-FU) が最も多く用いられてきた。しかし、その抗腫瘍効果は乏しく、5-FUの biochemical modulation や多剤併用療法も良好な治療効果は得られなかった。そのなかで、ゲムシタピン (GEM) が登場し膵癌の化学療法が大きく様変わりした。GEMは、細胞内において三リン酸化合物に代謝されDNAの合成を阻害する代謝拮抗剤である。初期の第Ⅱ相試験では、奏効率は低値であったが、奏効例はもちろん、不変例のなかにも全身状態が明らかに改善する例が認められた。したがって症状緩和効果を主要評価項目としたGEMと5-FUの無作為化比較試験が、初回化学療法例を対象としておこなわれた<sup>3)</sup>。GEM群の奏効率は5% (3/56例) と低値で5-FU群に比較して有意な差はないものの、症状緩和効果が24% (15/63例) にみられ、5-FU群の5% (3/63例) にくらべ有意に高率であった。また50%生存期間もGEM群では5.7ヵ月、5-FU群では4.4ヵ月とGEM群で有意に良好であった。この結果にもとづき、欧米ではGEMは進行膵癌に対する第1選択の抗がん剤として位置づけられた。わが国においても、当院を中心に臨床試験がおこなわれ、

2001年04月に膵癌に対する保険適用が承認された<sup>4)</sup>。現在、GEMは世界中で膵癌に対して最もよく使われている抗がん剤である (表①)。しかし、GEM単独ではまだ十分な治療成績とはいいがたく、より効果を高めるために、GEMの投与方法の工夫 (定速静注法)、GEMと他の抗がん剤との併用療法や新規抗がん剤などのさまざまな試みがおこなわれている。

### 2) 放射線化学療法

放射線療法にはライナック X線などを用いる体外照射、電子線を用いる術中照射、放射線同位元素を用いる密封小線源治療などがあるが、膵癌に対する放射線療法では体外照射が中心的役割をになっている。切除不能の局所進行例に対しては、放射線化学療法と放射線単独、または化学療法単独を比較した無作為化比較試験が、これまで欧米において4試験がおこなわれており、そのうち1試験を除く3試験において、放射線化学療法で有意に良好な遠隔成績が示された (表②)<sup>1)</sup>。これらの成績より、局所進行膵癌に対しては、放射線化学療法が標準的な治療法として位置づけられている。その放射線化学療法のなかで、最もよくおこなわれているのは、5-FU併用放射線療法である。体外照射 (50.4Gy, 28fractions) に5-FU (200mg/m<sup>2</sup>/日) の持続静注を併用した当院での

表② 局所進行膵癌に対する無作為比較試験

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	1969	64	5-FU+放射線 (40Gy)	放射線単独 (40Gy)	10.4 vs. 6.3	< 0.05
GITSG	1985	194	5-FU+放射線 (40~60Gy)	放射線単独 (60Gy)	10.1~10.6 vs. 5.7	< 0.01
ECOG	1985	91	5-FU+放射線 (40Gy)	化学療法単独 (5-FU)	8.3 vs. 8.2	n.s.
GITSG	1988	43	5-FU+放射線 (54Gy)	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.

成績は、50%生存期間で10.3ヵ月であった<sup>5)</sup>。その他の抗がん剤として、シスプラチン、パクリタキセル、GEMなども併用が試みられているが、5-FU併用放射線療法を凌ぐ遠隔成績は報告されていない。

したがって、現在のところ局所進行膵癌に対して、5-FU併用放射線療法が標準的治療法として位置づけられている。

しかし、最近GEMを用いた化学療法の単独治療においても比較的良好的な遠隔成績が示されているため、最近では局所進行例に対し全身化学療法のみをおこなう場合もあり、今後比較試験などでこれらの優劣を明らかにすることが重要である。

## 2. 胆道癌の非手術療法

### 1) 化学療法

胆道癌に用いられる抗がん剤はいくつかあるが、わが国で保険適用が得られている抗がん剤はテガフル・ウラシル配合剤 (UFT) とアドリアマイシン (ADM) のみである。これまでに確実な抗腫瘍効果を示す化学療法はないが、最近、有効性を示すいくつかの臨床試験の成績が報告されている。

5-FU/インターフェロン (IFN)、5-FU/ロイコボリン (LV)、5-FU/LV/ヒドロキシウレア (HU)、5-FU/LV/マイトマイシンC (MMC)、5-FU/シスプラチン (CDDP) では、奏効率はそれぞれ34% (11/32例)、33% (6/18例)、30% (9/30例)、25% (5/20例)、24% (6/25例) で、比較的高い奏効率が報告されて

いる。また、海外においてGEM単独療法 (投与量: 1000~2200mg/m<sup>2</sup>) が数々おこなわれており、奏効率は8~60%とさまざまではあるが、膵癌同様期待されており、現在わが国でも臨床試験が進行中である<sup>2)</sup>。また、S-1も、わが国での前期臨床第二相試験において21% (4/19例) と良好な抗腫瘍効果が得られ、期待されている。

### 2) 放射線療法

膵癌と同様に、体外照射、術中照射、密封小線源治療などが試みられているが、系統的な検討は少なく、確実な治療効果を示す方法は確立していない。

## 3. 緩和医療との接点

膵癌や胆道癌では、診断時にすでに疼痛、体重減少、食欲不振などの症状が高率にみられる。「膵癌全国登録調査報告」によれば、膵癌のおもな初発症状として、腹痛: 36.9%、腰背部痛: 7.8%、食欲不振: 5.7%、全身倦怠: 4.2%などがあげられる。非手術療法のおもな対象となる非切除例に限れば、これらの初発症状の出現率は、それぞれ40.1%、9.7%、6.9%、5.3%とさらに高率になる。胆道癌でも同様で、「全国胆道癌登録調査報告」によれば、おもな初発症状として、腹痛: 25.9%、腰背部痛: 5.1%、体重減少: 2.6%、食欲不振: 12.6%、全身倦怠: 15.4%などがあげられる。そして、これらの症状は、がんの進行に伴いより高率にみられるようになる。

このように、疼痛や全身状態の悪化などの種々

の症状を高率に呈する膵癌や胆道癌では、その症状を緩和しQOLを改善させることは臨床的に肝要である。また、前述のごとく腫瘍縮小効果が得られにくい膵癌や胆道癌においては、QOLの指標である症状緩和効果を評価することで、治療の有効性の評価が可能となる。最近の非手術療法の臨床試験、とくに膵癌においては、有効性の評価項目として症状緩和効果が用いられている。

### 1) 症状緩和効果の判定基準

症状緩和効果の判定基準として確立したものはないが、膵癌においては、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<sup>3)4)6)~9)</sup>。がん性疼痛は毎日の痛みの強さ [VAS (visual analog scale) を0~100ポイント化]<sup>10)</sup>と鎮痛剤の投与量から判定する(表③)。痛みの強さでは50%以上の軽減が、鎮痛剤の投与量では50%以上の減量が、4週間以上持続したときに「改善」と判定する。そして痛みの強さと鎮痛剤の投与量が両者とも「改善」、あるいは一方が「改善」で他方が「不変」のとき、がん性疼痛は「改善」と判断する。

KPS (0~100ポイント)は週1回評価して、20ポイント以上の上昇が4週間以上持続したときに「改善」と判定する。症状緩和効果は、このがん性疼痛とKPSを組み合わせて判定するが、ここでも同様に疼痛とKPSの両者とも「改善」、あるいは一方が「改善」で他方が「不変」のとき、症状緩和効果は、「有効」と判定する(表③)。

### 2) 治療成績

膵癌に対する非手術療法において症状緩和効果が注目されたのは、GEMの臨床試験がおこなわれてからである。GEM投与後に腫瘍縮小効果は認めないが、がん性疼痛や全身状態が明らかに改善する例が初期の臨床試験において報告された。そのため、症状緩和効果を主要評価項目とする2つの臨床試験があらたに実施された。1つは、5-

表③ 膵癌に対する化学療法の症状緩和効果判定基準

#### 1. がん性疼痛

		鎮痛剤の投与量		
		改善	不変	増悪
痛みの強さ	改善	改善	改善	無効
	不変	改善	不変	無効
	増悪	無効	無効	無効



#### 2. 症状緩和効果の判定

		karnofsky performance status (KPS)		
		改善	不変	増悪
がん性疼痛	改善	有効	有効	無効
	不変	有効	不変	無効
	増悪	無効	無効	無効

FUを含む化学療法が無効な症例を対象に、GEM単独療法を施行した第Ⅱ相試験で、症状緩和効果が27.0% (17/63例)に認められた<sup>7)</sup>。2つめは、前述した初回化学療法例を対象としたGEMと5-FUの無作為化比較試験である。症状緩和効果は、GEM群で23.8% (15/63例)にみられ、5-FU群の4.8% (3/63例)にくらべ有意に高率であった<sup>3)</sup>。筆者ら<sup>8)</sup>も、5-FUとCDDPの併用療法をおこなった進行膵癌患者21例を対象に症状緩和効果を検討したところ、4例(19%)に症状緩和効果が認められた。この4例の50%生存期間は16.8カ月で、症状緩和効果のみられなかった17例(2.4カ月)にくらべ、有意に良好であった。また、5-FU併用放射線化学療法をおこなった局所進行膵癌患者16例を対象に症状緩和効果を検討したところ、7例(44%)に症状緩和効果が認められた<sup>9)</sup>。

### おわりに

膵癌、胆道癌の予後を改善させるためには、有効な非手術療法を開発することが必須である。その有効性を腫瘍縮小効果のみで判定すると、その有効性は、すなわち延命効果やQOLの改善効果

を見落とす可能性がある。膵癌や胆道癌は、診断時に疼痛や全身状態の悪化などの症状が高率に認められ、さらに非手術療法により腫瘍縮小効果が得られることはまれであるため、症状緩和効果の判定が非手術療法の有効性を評価する方法として非常に重要であり、有効な治療法の確立に寄与する可能性があると考えられている。

#### ■ 文 献 ■

- 1) Okada S : Non-surgical treatments of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 4 : 257-266, 1999
- 2) Okusaka T : Chemotherapy for biliary tract cancer in Japan. *Semin Oncol* 29 : 51-53, 2002
- 3) 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
- 4) Okada S, Ueno H, Okusaka T *et al* : Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 31 : 7-12, 2001
- 5) 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
- 6) Fishman B, Pasternak S, Wallenstein SL *et al* : The Memorial Pain Assessment Card. A valid instrument for the evaluation of cancer pain. *Cancer* 60 : 1151-1158, 1987
- 7) Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC *et al* : A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 7 : 347-353, 1996
- 8) Okusaka T, Okada S, Ishii H *et al* : Clinical response to systemic combined chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin (FP therapy) in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 26 : 215-220, 1996
- 9) Okusaka T, Okada S, Ishii H *et al* : Clinical benefit response of concurrent chemoradiotherapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 3 : 93-97, 1998
- 10) Karnofsky D, Burchenal J : The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In : *Evaluation of chemotherapeutic agents*, ed by Macleod CM, Columbia University Press, New York, 1949, pp.191-205

# 緩和医療学

Japanese Journal of Palliative Medicine

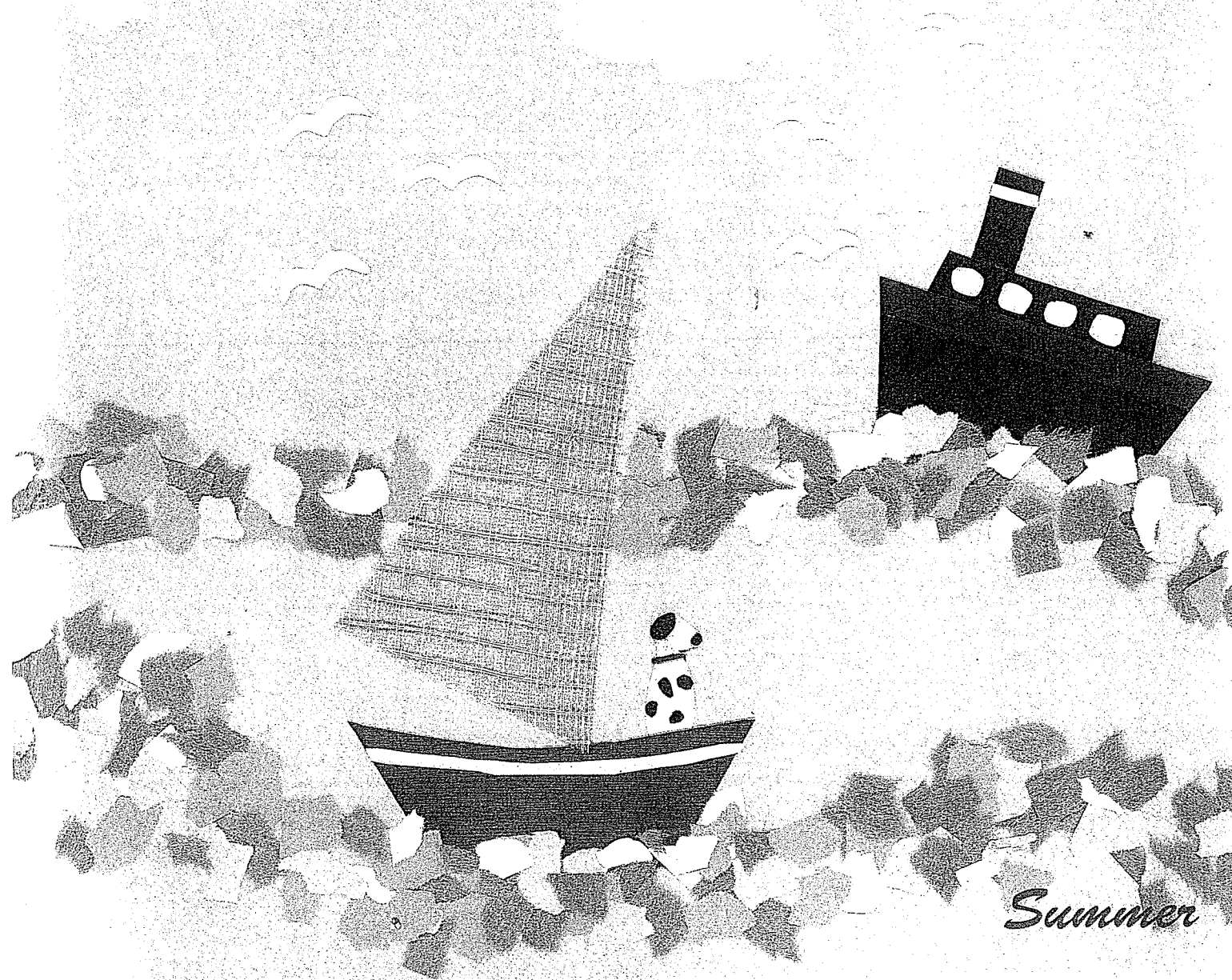
7

vol.6 no.3

2004

先端医学社

特集 ● 消化器がん治療の最近の動向と緩和医療の接点





特集・肝細胞癌の局所治療—どの治療法を選択するか—

局所治療施行の実際

肝動脈塞栓化学療法 (TACE)

池田公史\*・奥坂拓志\*・上野秀樹\*



肝動脈塞栓化学療法 (TACE) は肝細胞癌の三大治療法の一つであるが、局所制御性において、肝切除や経皮的治療 (エタノール注入療法やラジオ波熱凝固療法) に劣るため、通常これらの適応とならない症例に対して TACE が行われている。しかし、TACE は肝切除や経皮的治療による治療が困難な多発例や再発例にも治療可能であり、肝細胞癌の約 4 割の症例で TACE が施行されている。実際の臨床においては、肝切除や経皮的治療を含む集学的治療の一環として実施されることが多く、その適応は年齢、肝予備能などの宿主側因子、腫瘍径や占拠部位などの腫瘍側因子を考慮した上で決定されている。

Key Words

肝細胞癌／肝動脈塞栓化学療法／無作為化比較試験／segmental TACE／肝静脈閉塞下 TACE

はじめに

肝動脈塞栓化学療法 (transcatheter arterial chemoembolization: TACE) は、1978年山田<sup>1)</sup>らにより開発された肝細胞癌に対する治療法である。肝細胞癌では肝動脈血優位の血流支配、非癌部肝組織では門脈と肝動脈の二重の血流支配という特殊性を利用して、癌を栄養する動脈に抗癌剤と塞栓物質を注入し、阻血壊死を図るもので、切除、エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection: PEI) やラジオ波熱凝固療法 (radiofrequency ablation: RFA) などの経

皮的治療とともに、肝細胞癌の三大治療法の一つとされている。

近年、経皮的治療や肝切除、肝移植などの局所制御性の高い治療に注目が集まっており、局所制御性で劣る TACE への興味は薄れている感はある。しかし、TACE は多発例などの他の治療法では治療困難な例にも適応となること、繰り返して治療が可能であることや重篤な合併症が少ないことなどから、肝細胞癌の初回治療としても 42.1% (第15回原発性肝癌追跡調査報告) もの症例に施行されている。TACE は、他の治療と比べて最も頻用されており、肝細胞癌の治療を行っていく上で、必要不可欠の治療法となっている。本

\* 国立がんセンター中央病院 肝胆膵内科 (いけだ まさふみ), (おくさか たくじ), (うえの ひでき)

項では、この TACE の適応と現状について解説する。

## 適応と禁忌

局所制御性において肝切除や経皮的治療に劣るため、これらの適応とならない例のうち、下記の禁忌項目を満たさない症例が TACE の適応となる。

### 1. 禁忌

- ①肝予備能不良例 (Child-Pugh C)
- ②門脈本幹腫瘍栓を有する例
- ③高度の動脈-門脈短絡 (A-P shunt) または動脈-静脈短絡 (A-V shunt) を有する例

一般に TACE で高い腫瘍壊死効果が得られやすい病変は、腫瘍径が小さく、腫瘍数も少なく、腫瘍が片葉のみに限局し、被膜を有する結節型で、腫瘍濃染像を呈する腫瘍である (表 1)。しかし、これらの条件を満たす症例は、切除や経皮的治療などと競合することが多い。実際の臨床において肝切除や経皮的治療を含む集学的治療の一環として実施されることが多く、その適応は年齢、肝予備能

表 1 TACE による腫瘍側因子と治療効果の関係

	治療効果	
	高	低
腫瘍径	小	大
腫瘍数	少	多
腫瘍占拠部位	片葉 末梢側	両葉 中枢側
腫瘍占拠率	≤25%	>25%
形態	結節型	多結節癒合型, 塊状型
被膜	あり	なし
腫瘍濃染	あり	なし
栄養血管数	少	多

などの宿主側因子、腫瘍径や占拠部位などの腫瘍側因子を考慮した上で決定されている。

## 方法

①大腿動脈より Seldinger 法でカテーテルを挿入する。②上腸間膜動脈にカテーテルをすすめて、経動脈性門脈造影を行い、門脈の開存 (腫瘍栓の有無) を確認する。③腹腔動脈または総肝動脈より造影し、腫瘍の部位、大きさ、腫瘍濃染の有無、栄養血管を確認する。④選択的に栄養血管にカテーテルを挿入し、抗癌剤と塞栓物質を注入する。一般的には、抗癌剤とリピオドールを懸濁したものを注入し、ゼラチンスポンジで塞栓する。⑤治療後、塞栓効果を確認し終了する。

現在では、多くの施設でアンギオ CT システムが導入され、腫瘍の部位や栄養血管をより正確に同定できるようになった。さらにはカテーテルも改良され、栄養血管への挿入も確実性が向上しており、治療の精度が以前と比べて格段に進歩している (図 1)。

抗癌剤としてはドキソルビシン、塩酸エピルビシン、マイトマイシン、シスプラチン、ジノスタチンスチマラマーなどを用いることが多いが、適切な薬剤の使用法、それらを併用することの治療的意義については、現在のところ明らかになっていない。また、最近、SM-11355 [前期第 II 相試験: CR 率 56%]<sup>2)</sup> や DDP-H [後期第 II 相試験 (A グループ): CR+PR 率 32.5%]<sup>3)</sup> などのプラチナ系の肝動注用製剤が開発され、良好な抗腫瘍効果が報告され期待されている。

リピオドールは抗癌剤のキャリアとして用いられており、肝細胞癌内の腫瘍血管に長期間停滞し、抗癌剤を徐々に放出する。

塞栓物質としては、約 1 mm 角の細片のゼラチンスポンジが最も頻用されているが、

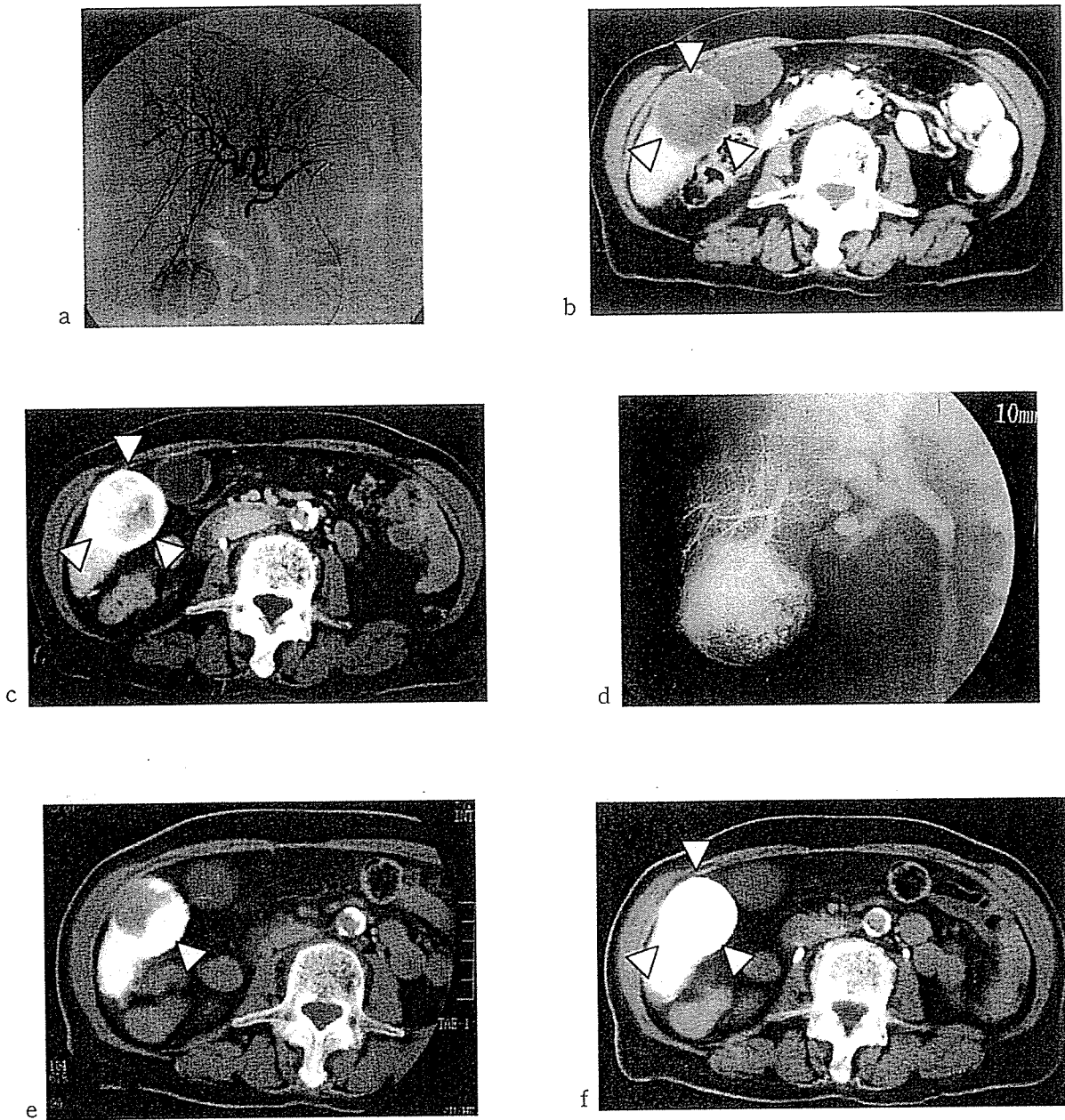


図1 アンギオの有用性と segmental TACE

- a. 肝動脈造影にて A 6 の領域に 4 cm 大の腫瘍濃染を認める。
- b. アンギオ CT の門脈像 (CTAP) では腫瘍欠損像として描出。
- c. アンギオ CT の肝動脈像 (CTA) では濃染像として描出。
- d. A 6 より segmental TACE を施行。
- e. A 6 からの TACE 後では、腫瘍の背側にリピオドールの集積を認め、腹側に別の栄養血管の存在が疑われた。
- f. A 5 より segmental TACE を追加することで、腫瘍全体にリピオドールの集積を認めた。

パウダー状のゼラチンスポンジ, degradable starch microspher (スフェレックス®) や自己凝血塊を用いることもある。

また、更なる治療効果の増強を目指して、以下のような治療も開発され、良好な治療成績が報告されている。

### 1. Segmental TACE<sup>4)</sup>

マイクロカテーテルの進歩により、栄養動脈へのカテーテルの選択的な挿入が容易になり、末梢の区域枝での TACE が可能となった。そのために治療効果も高まり、肝予備能

の低下も最小に抑えることができる (図1)。

## 2. 肝静脈閉塞下 TACE<sup>5)</sup>

癌の存在区域の肝静脈を閉塞し、肝動脈から門脈への血流の流れを作ること、抗癌剤と塞栓物質を担癌領域の門脈枝まで注入することが可能となり、塞栓効果を高めることができる。

## 3. RFA/PEI 併用 TACE<sup>6)</sup>

TACE だけでは腫瘍壊死効果が不十分になることの多い大きな肝細胞癌に対して、RFA や PEI を併用することで、より良好な腫瘍壊死効果を得ることができる。

## 治療効果判定

TACE 後 1～3 ヶ月に dynamic CT または MRI を撮影し腫瘍壊死効果を評価する。一般に効果判定には肝癌治療直接効果判定基準を用いる。この判定基準では、リピオドールを用いた TACE の場合、腫瘍へのリピオドールの集積は壊死と判定し、腫瘍濃染を認めれば残存と判定する。

## 経過観察

TACE 後 1～3 ヶ月で治療効果が良好であれば、その後 3～4 ヶ月ごとに CT/MRI で治療効果を確認し、再発を認めれば再発に対する治療を検討する。一般的には再発を認めたときにのみ治療を繰り返し、予防的あるいは定期的には治療を行わない。また、CT/MRI でも再発巣の描出が困難な例があり、超音波や腫瘍マーカーなども参考にしながら経過観察する。

## 成績

第15回原発性肝癌追跡調査報告では、肝細胞癌に対して肝動脈塞栓療法 (TAE) を施行し評価可能であった5,249例において、腫瘍壊死効果は CR:23.4%, PR:37.3% であり、TAE 施行例の遠隔成績は、1年生存率:77.1%, 3年生存率:43.0%, 5年生存率:23.6%, 10年生存率:6.9%であった。

## 副作用と合併症

副作用・合併症としては、発熱、消化器症状 (腹痛、悪心、嘔吐)、肝機能の増悪、肝性脳症、腹水貯留、食道・胃静脈瘤の悪化などがある。

その他、カテーテル操作に伴う血管損傷、肝膿瘍、抗癌剤や塞栓物質の目的外血管流入による胃十二指腸潰瘍、胆嚢炎、脾梗塞などがある。

特に注意すべきは TACE 後の肝不全で、塞栓の程度や範囲によっては重篤な肝機能障害をきたすことがある。肝予備能不良例においては、慎重に適応を検討すべきである。

## TACE の現状

TACE は腫瘍壊死効果が比較的高いため、本邦では標準的な治療として行われてきた。しかし、欧米における無作為化比較試験では、最近まで TACE の延命効果が明らかにされず、標準的な治療として確立していなかった<sup>7-10)</sup>。2002年に、TACE と無治療群とを比較した二つの無作為化比較試験の結果<sup>11-12)</sup>が報告され、ともに TACE が延命効果を有することを示した。またこれまでに報告された無作為化比較試験の meta-analy-

表2 TA(C)E と無治療または化学療法と比較した無作為比較試験の成績

発表者	症例数	治療法 (1年生存率)	Control (1年生存率)	p-value
Lin DY	1988	42 TAE (42.2%)	> 5-FU (12.8%)	<0.005
Pelletier G	1990	42 TACE(DXR) (24%)	= 無治療 (31%)	NS
Trinchet JC	1995	96 TACE(CDDP) (62%)	= 無治療 (43.5%)	0.13
Pelletier G	1998	73 TACE(CDDP) (51%)	= TMX (55%)	0.77
Bruix J	1998	80 TAE (49%*)	= 無治療 (50%*)	0.72
Lo CM	2002	79 TACE(CDDP) (57%)	> 無治療 (32%)	0.002
Llovet JM	2002	75 TACE(DXR) (82%)	> 無治療 (63%)	0.009
<u>Meta-analysis</u>				
Llovet JM	2003	545 TACE	> 無治療	0.017

TAE：肝動脈塞栓療法，TACE：肝動脈塞栓化学療法，5-FU：フルオロウラシル，DXR：塩酸ドキソルビシン，CDDP：シスプラシン，TAM：クエン酸タモキシフェン\*：2年生存率

sis<sup>13)</sup>でも TACE 群で有意に良好な遠隔成績が示された(表2)。しかし、これらの無作為比較試験では、TACE が2~3ヵ月ごとの定期的に繰り返されている点や、肝予備能不良例も対象になっている点など、本邦での TACE の対象や方法と異なる点が多い。TACE の最も適切な適応や施行方法、治療時期について、十分に検討し明らかにしていくことが重要である。

## 結 語

肝細胞癌に対する TACE は、近年報告された無作為比較試験の結果、延命効果を有することが明らかになった。しかし、TACE の最も適切な施行方法や治療時期など、十分に明らかにされていない点も多く、今後の検討が必要である。

## 文 献

- 1) Yamada R, Sato M, Kawabata M *et al* : Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148 : 397-401 (1983)
- 2) Okusaka T, Okada S, Nakanishi T *et al* : 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)
- 3) 吉川正治：肝細胞癌患者に対する DDP-H 後期第 II 相試験 (A グループ) 日本癌治療学会誌 37 : p. 325 (会議録) (2002)
- 4) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J *et al* : Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas : local therapeutic effect and 5-year survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol* 33 Suppl : S84-88 (1994)
- 5) Higashihara H, Okazaki M : Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma : a Japanese experience. *Hepato-gastroenterol* 49 : 72-78 (2002)
- 6) Bloomston M, Binitie O, Fraiji E *et al* : Transcatheter arterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation in the management of patients with advanced hepatic malignancy. *Am Surg* 68 : 827-831 (2002)
- 7) Pelletier G, Roche A, Ink O *et al* : A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 11 : 181-184 (1990)
- 8) Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 332 : 1294-1296 (1995)
- 9) Pelletier G, Ducreux M, Gay F *et al* : Treat-

- ment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol* **29**: 129-134 (1998)
- 10) Bruix J, Llovet JM, Castells A *et al*: Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized controlled trial in a single institution. *Hepatology* **27**: 1578-1583 (1998)
- 11) Lo CM, Ngan H, Tso WK *et al*: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **35**: 1164-1171 (2002)
- 12) Llovet JM, Real MI, Montana X *et al*: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* **359**: 1734-1739 (2002)
- 13) Llovet JM, Bruix J: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* **37**: 429-442 (2003)

## 膵癌・胆道癌

竹迫 賀子 奥坂 拓志 上野 秀樹 池田 公史  
森実 千種 名嶋 弥菜\*

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

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

## Summary

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

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

## はじめに

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

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

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

## I. 胆膵癌の腫瘍マーカー

## 1. 糖鎖抗原

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

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

表 1 胆膵癌の腫瘍マーカー

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

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

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

## 2) DUPAN-2

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

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

## 3) CA 50

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

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

## 4) Span-1

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



表2 主な膵癌・胆道癌腫瘍マーカーの陽性率

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

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

## 2. 糖鎖以外のマーカー

### 1) Carcinoembryonic antigen (CEA)

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

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

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

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

### 3. 癌関連遺伝子

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

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

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

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

## 4. 膵酵素

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

## II. 腫瘍マーカーの臨床的有用性

### 1. 補助診断

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

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

### 2. 治療効果判定, 予後判定

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

臨床の現場では日常的に行われている。

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

#### まとめ

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

#### 文 献

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

# 癌と化学療法

## Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy

Vol.31  
September 2004  
(9月)pp.1309-1464

No. **9**

特集

**骨軟部肉腫の治療**

総説

**癌抑制遺伝子p53と癌治療**

連載講座

- ・センチネルリンパ節の研究最前線
- ・臨床検査, 診断に用いる腫瘍マーカー

## 8. 原発性肝癌\*

奥坂拓志 上野秀樹 池田公史\*\*

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

## はじめに

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

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

キーワード：全身性化学療法，動注化学療法

\* Evidence-based chemotherapy for hepatocellular carcinoma

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

## I. 化学療法の位置づけ

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