

表1. おもな非比較試験の成績(全身投与)

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

*: 奏効例 / 症例数

II. 化学療法薬を中心とした臨床試験の成績

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

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

表2. おもな比較試験の成績(全身投与)

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

*: 1年生存率

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

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

III. ホルモン療法薬などを中心とした臨床試験の成績

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

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

ソマトスタチン受容体も肝細胞癌には高率に発現していることから、持続性ソマトスタチンアナログであるoctreotideを用いた検討も行われている。Octreotide単剤と無治療またはプラセボと比較した2本の比較試験が実施されているが、その延命効果については一定の結論が得られていない^{7,8)}。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⁹⁾。

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

IV. 分子標的治療薬を中心とした新規抗癌薬の開発

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

V. 動注化学療法

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

表3. おもな非比較試験の成績(肝動脈投与)

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

FUDR : fluorouridine, SMANCS : zinoastatin stimalamer

*: 奏効例 / 症例数

表4. おもな比較試験の成績(肝動脈投与)

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

*: 1年生存率

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

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

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

VI. 補助化学療法

肝細胞癌は、肝切除術や経皮的局所療法などの根治的な治療が行われた患者においても、治療後早期に再発することが多い。再発予防を目指して術後補助化学療法の臨床試験が行われてきたが、明らかな延命効果を有するレジメンは報告されていない¹⁸⁻²⁰⁾。IFNについてはいずれも少数例での検討であるが、有用性が報告され期待されている²¹⁻²⁴⁾。Acyclic retinoidの再発抑制および延命効果、ビタミン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^{25,26)}。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²⁷⁾。

おわりに

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

うる治療法の確立が求められている。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

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

- 10) Lai CL, Lau JY, Wu PC et al : Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma ; a randomized controlled trial. *Hepatology* 17 : 389-394, 1993
- 11) Lai CL, Wu PC, Lok AS et al : Recombinant alpha 2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma ; a prospective randomised trial. *Br J Cancer* 60 : 928-933, 1989
- 12) Llovet JM, Sala M, Castells L et al : Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31 : 54-58, 2000
- 13) Falkson G, Lipsitz S, Borden E et al : Hepatocellular carcinoma ; an ECOG randomized phase II study of beta-interferon and menogaril. *Am J Clin Oncol* 18 : 287-292, 1995
- 14) Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T et al : Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 46 : 1122-1125, 1999
- 15) Yoshikawa M, Saisho H, Ebara M et al : A randomized trial of intrahepatic arterial infusion of 4'-epidoxorubicin with Lipiodol versus 4'-epidoxorubicin alone in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 33 [Suppl] : 149-152, 1994
- 16) Chung YH, Song IH, Song BC et al : Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 88 : 1986-1991, 2000
- 17) Homma H, Mezawa S, Doi T et al : A comparative randomized trial of intermittent intrahepatic arterial carboplatin- versus doxorubicin-lipiodol emulsion in advanced hepatocellular carcinoma (stage IV). *Hepatogastroenterology* 51 : 1135-1139, 2004
- 18) Lai EC, Lo CM, Fan ST et al : Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma ; randomized controlled trial. *Arch Surg* 133 : 183-188, 1998
- 19) Ono T, Nagasue N, Kohno H et al : Adjuvant chemotherapy with epirubicin and carmofur after radical resection of hepatocellular carcinoma ; a prospective randomized study. *Semin Oncol* 24 [2 Suppl 6] : 18-25, 1997
- 20) Yamamoto M, Arii S, Sugahara K et al : Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 83 : 336-340, 1996
- 21) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S et al : Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor ; a prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* 32 : 228-232, 2000
- 22) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K et al : Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *Br J Surg* 89 : 418-422, 2002
- 23) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T et al : Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 138 : 299-306, 2003
- 24) Lin SM, Lin CJ, Hsu CW et al : Prospective randomized controlled study of interferon-alpha in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after medical ablation therapy for primary tumors. *Cancer* 100 : 376-382, 2004
- 25) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M et al : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma ; Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 334 : 1561-1567, 1996
- 26) 水田俊彦, 山本匡介 : 肝臓癌の再発を抑えるビタミンK₂剤. *治療* 85 : 1554-1555, 2003
- 27) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M et al : Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma ; a randomised trial. *Lancet* 356 : 802-807, 2000

膵臓に対する治療方針と治療法の選択について：内科的立場から

奥坂 拓志

国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

はじめに

わが国の膵臓による死亡数は、年間2万人を超えており、癌死亡者数の第5位を占めている¹⁾。膵臓は、最も難治性の癌の1つであり、画像診断が発達した現在でも、多くの例が進行癌の状態で見つかり、また切除例においても術後早期に再発することが少なくない。

このような膵臓の予後を改善させるためには、確実な早期診断法の確立や、有効な非手術療法の開発などが重要である。本稿では、膵臓の大部分を占める浸潤性膵管癌(以後、膵癌とする)に対する非手術療法について、科学的根拠に基づいてその選択法や治療法をまとめた。

治療法とその選択

膵癌に対する非手術療法としては、放射線療法(体外照射、術中照射など)、化学療法(全身性投与、局所投与)、内分泌療法、免疫療法、温熱療法などや放射線化学療法などの併用療法が挙げられるが、遠隔転移の明らかでない切除不能局所進行例に対しては、後述する無作為化比較試験の成績から放射線化学療法が標準的治療法と位置付けられている。また、遠隔転移を有する症例に対しては主としてgemcitabineによる全身性化学療法が行われている(図)。

進行膵癌に対する化学療法

疼痛や全身状態の悪化などの症状が高率にみられる膵癌では、化学療法によってそれらの症状が改善することは重要であり、症状緩和効果を主要評価項目として、gemcitabineと5-FUの無作為化比較試験が行われた²⁾。gemcitabine群では、症状緩和効果が24%(15/63例)にみられ、

5-FU群の5%(3/63例)に比べ有意に高率であった。さらに、50%生存期間もgemcitabine群では5.7カ月、5-FU群では4.4カ月とgemcitabine群で有意に良好であった。わが国でもgemcitabineを用いた臨床試験が実施され、膵癌に対する保険適用が承認された³⁾。この結果、わが国においてもgemcitabineは進行膵癌に対する第一選択の薬剤として位置付けられ、現在臨床の現場においても広く用いられている。

また、gemcitabineの開発後、marimastatやBAY12-9566(いずれもmatrix metal-

loproteinase inhibitor)、exatecan(topoisomerase I inhibitor)といった新しい抗癌剤とgemcitabineとの無作為化比較試験がそれぞれ実施されているが、いずれの生存期間もgemcitabine群が有意に良好、あるいは、良好な傾向を示し、現在までのところgemcitabineを凌駕する薬剤は登場していない(表1)。

単剤で優れた治療成績を示したgemcitabineは、5-FU、cisplatin、irinotecan(CPT-11)、marimastat、tipifarnib(R115777、farnesyl transferase inhibitor)、oxaliplatin、pemetrexed、exate-

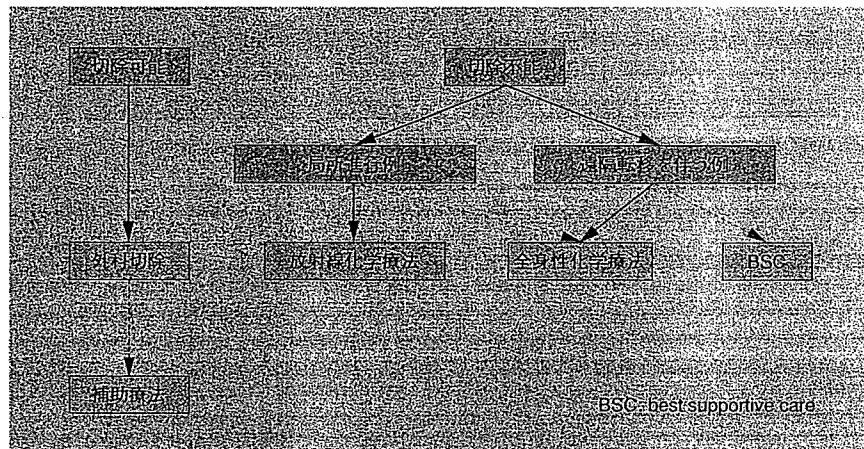


図 膵癌の主な治療法のアルゴリズム

表1 Gemcitabineと他の薬剤(単剤)との無作為化比較試験

報告者 報告年	治療法	症例数	生存期間中央値 (月)	P
Burris 1997	Gem 5-FU	63	5.7	
		63	4.4	0.0025
Moore 2000	Gem BAY12-9566	107	6.4	
		277	3.2	0.0001
Bramhall 2004	Gem	103	5.6	
	Marimastat 5mg	104	6.7	0.163
	Marimastat 10mg	105	3.5	0.045
	Marimastat 25mg	102	4.2	0.78
Cherwonin 2004	Gem Exatecan	170	6.6	
		169	5	0.09

5-FU: fluorouracil
Gem: gemcitabine

canなどの薬剤とそれぞれ併用され、gemcitabine単独との無作為化比較試験が実施されている。いずれの試験においても両群の生存期間には有意な差を認めていない。

最近、gemcitabineとerlotinib併用療法の生存期間がgemcitabineを有意に凌駕したと報告されたが、その生存期間中央値の差は2週間であり、本併用療法を標準的治療法と位置付けるかに関しては十分なコンセンサスは得られていない(表2)。

以上のように、現在までのところ、gemcitabine単独療法を明らかに上回る治療法は確立しておらず、gemcitabine単独療法は、多くの施設で第一選択療法として広く用いられている。しかし、

gemcitabineの登場以来、腫瘍化学療法に対する関心が急速に高まっており、国内外で多くの臨床試験が進行している。海外では、bevacizumabやcetuximabなどの分子標的治療薬を用いた大規模比較試験が進められている。わが国では、CPT-11やS-1の臨床試験が実施され、比較的高い奏効率が報告されている。近い将来において、gemcitabine単独療法を凌駕する、より有効な治療法が確立するものと期待されている。

切除不能局所進行例に対する治療法の選択

明らかな遠隔転移を認めない局所進行腫瘍例に対しては、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⁴⁷⁾。そのうちの3つの試験において、放射線化学療法は単独療法に比べ有意に良好な遠隔成績を示しており、局所進行腫瘍に対しては放射線化学療法が標準的治療法と位置付けられている。

これらの比較試験で用いられた放射線化学療法は、5-FUが主に放射線増感剤としてbolusで投与され、放射線は40～60Gyの体外照射が用いられている。最近では、化学療法剤としての効果の増強と副作用の軽減を期待して5-FUは持続投与で用いられる傾向にある。

近年、海外で実施される化学療法の臨床試験には、遠隔転移例のほかに局所進行例も対象として含めることがある。これらの試験のサブセット解析において、gemcitabine治療を受けた局所進行例の比較的良好な遠隔成績が報告されており、実地臨床においても局所進行例にもgemcitabineによる化学療法を実施する場合がある⁴⁸⁾。しかし、局所進行例において、放射線化学療法とgemcitabineとを比較する無作為化比較試験の報告はなく、gemcitabineによる化学療法を局所進行例に対する標準的治療法とするには、さらなるエビデンスの積み重ねが必要と考えられる。

切除例に対する術後補助療法

術後補助療法に関する無作為化比較試験もこれまでに数本行われている。米国のGastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)は、放射線化学療法と無治療とを比較し、術後補助放射線化学療法群の生存期間が有意に良好であることを報告した。しかし、European Organisation

表2 Gemcitabineを中心とした多剤併用療法に関する主な無作為化比較試験

報告者 報告年	治療法	症例数	生存期間中央値 (月)	P
Barlin 2002	Gem Gem + 5-FU	162 160	5.4 6.7	0.009
Richards 2004	Gem Gem + Ramirexed	282 283	6.3 6.2	0.072
Goldacre 2002	Gem Gem + CDDP	54 53	5.0 7.5	0.049
Heinemann 2003	Gem Gem + CDDP	100 98	6.0 7.6	0.012
Goyle 2004	GBM Gem + Oxaliplatin	156 157	7.1 9.0	
Uma 2003	Gem Gem + CPT-11	180 180	6.6 6.3	0.789
O'Reilly 2004	Gem Gem + Epirubicin	171 172	6.2 6.7	0.52
Bramhall 2002	Gem Gem + Marimastat	119 120	5.5 6.5	0.99
Van Gulckem 2002	GBM Gem + Erlotinib	147 147	6.1 6.4	0.72
Moore 2003	Gem Gem + Erlotinib	281 285	5.9 6.4	0.00

5-FU: fluorouracil
CDDP: cisplatin
CPT-11: irinotecan
Gem: gemcitabine

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を認めていない。

補助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良好な生存期間を示している。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) では有意な延命効果を認めしたが、放射線化学療法では延命効果がみられなかった。

わが国においても5-FU+mitomycin C 併用療法、あるいは5-FU+cisplatin併用療法をそれぞれ無治療と比較した無作為化比較試験が実施されたが、有意な差は認めていない。最近、5-FUをベースとする術後補助化学療法の有用性を示すメタアナリシスが英国より報告された⁹⁾が、わが国においてはこれを支持する高いエビデンスの報告が乏しく、現時点では十分なコンセンサスが得られていない。現在、gemcitabineによる術後補助化学療法について比較試験が行われており、そ

の成果が待たれている。

おわりに

症状緩和効果、延命効果を有し、毒性の比較的軽微なgemcitabineの登場は、腫瘍化学療法に大きな変化をもたらした。しかし、腫瘍患者の予後はいまだ不良であり、その克服に向けて分子標的治療薬などの新たな抗癌剤の開発が進められている。今後、これらの臨床試験を効果的に進めることによって、より有効な治療法が確立するものと期待されている。

文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部: 平成14年人口動態統計, 東京: 284-285, 2004.
- 2) 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.
- 3) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al: Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jap J Clin Oncol* 31: 7-12, 2001.
- 4) Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, et al:

Combined 5-fluorouracil and supravoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2: 865-867, 1969.

- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al: Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 22:3776-3783, 2004.
- 9) Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbji JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Neoptolemos JP: Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92:1372-81, 2005.

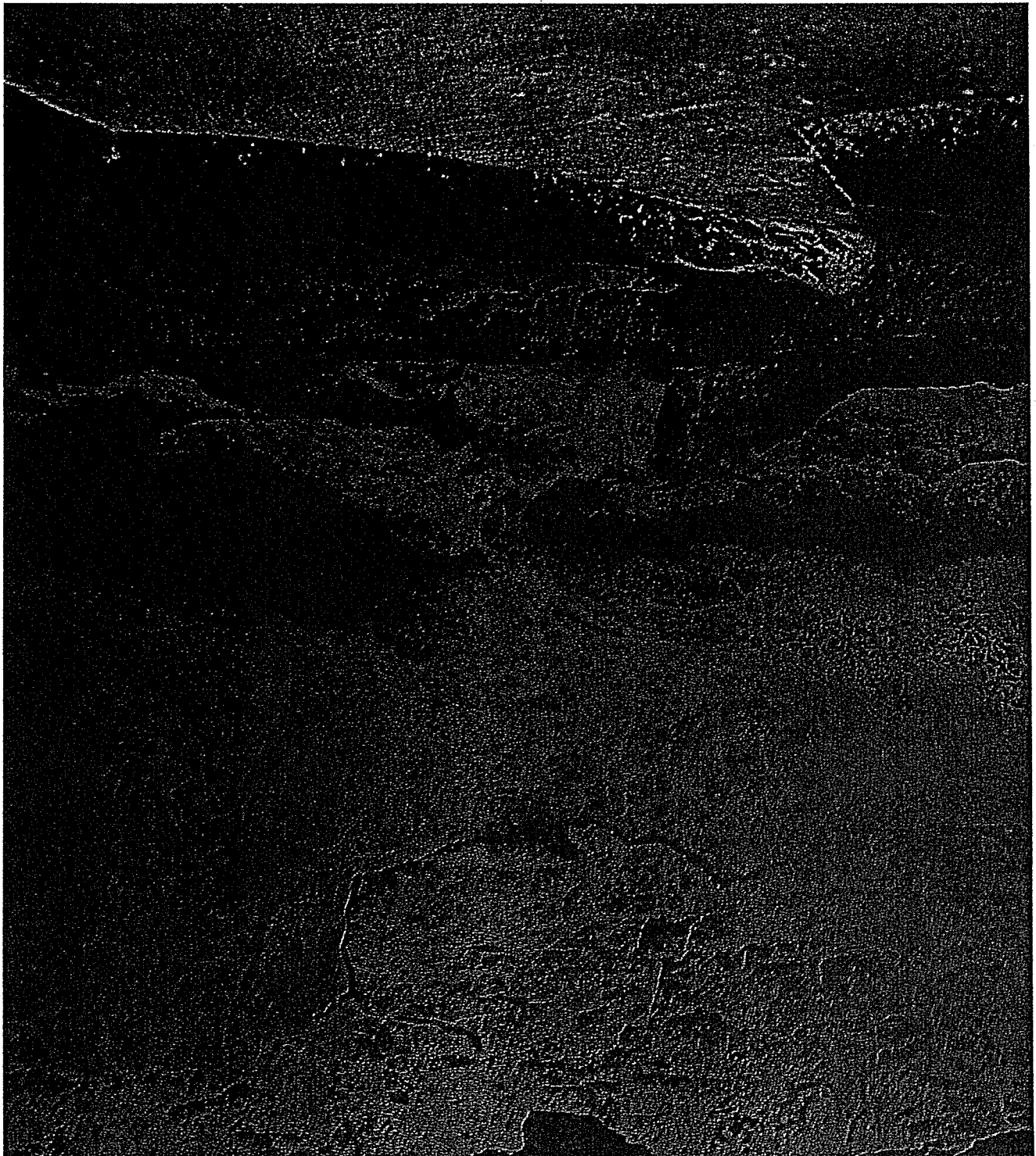
FOCUS on ONCOLOGY

No.

3

July
2005

<特集:肝癌、胆道・膵癌に対する治療戦略>



Yakult



2005年7月作成
(FO・Ⅲ・01)0507(OCC)
000003070

この印刷物は、再生紙を使用しています。

CONTENTS

●監修 田口 鐵男 大阪大学名誉教授

巻頭言 1

肝癌、胆道・膵癌に対する治療戦略

肝細胞癌に対する治療方針と治療法の選択について：外科的立場から ... 2
永野 浩昭/門田 守人

肝細胞癌に対する治療方針と治療法の選択について：内科的立場から ... 5
市田 隆文

膵癌に対する治療方針と治療法の選択について：外科的立場から 10
元井 冬彦/江川 新一/砂村 眞琴/松野 正紀

膵癌に対する治療方針と治療法の選択について：内科的立場から 12
奥坂 拓志

胆道癌に対する治療方針と治療法の選択について 15
三浦 文彦/高田 忠敬/天野 穂高/高見 博

SERIES～癌治療の最新医療情報(3)

進行・再発消化器癌に対する最新医療情報
大腸癌の分子標的薬を中心に 18
布施 望/土井 俊彦/大津 敦

Interview FLASH

癌化学療法におけるクリティカルパスの考え方とその実践 22
磯部 宏

エッセイ～患者と私

全身麻酔下の癌手術を11回受けて、今も元気な患者の
意味するものは 28
田澤 賢次

Around the World 30
田口 鐵男

2005年開催 Oncology関連国際会議 36

抗 癌 剤 略 号 表

略名	一般名	略名	一般名
ACT-D	アクチノマイシンD	MMC	マイトマイシンC
Ara-C	シタラビン	MIX	メトトレキサート
BLM	ブレオマイシン	VNR	ビノレルビン
BSF	ブスルファン	OK-432	ピシバニール
CBDCA	カルボプラチン	PEP	ペプロマイシン
CDDP	シスプラチン	PSK	クレスチン
CPA	シクロホスファミド	SPG	シゾフィラン
CPT-11	イリノテカン	TAM	タモキシフェン
DNR	ダウノルビシン	TESPA	チオテパ
DTIC	ダカルバジン	TGF(FT)	テガフル
DXR(ADM)	ドキシソルビシン	THP	ピラルビシン
EPIR	エピルビシン	TXL	パクリタキセル
VP-16	エトポシド	TXT	ドセタキセル水和物
FT	テガフル	UBM	ウベニメクス
GEM	ゲムシタピン	UFT	テガフル/ウラシル
HCFU	カルモフル	VLB	ビンプラスチン
IFM	イホスファミド	VCR	ビンクリスチン
LNT	レンチナン	VDS	ビンデシン
L-PAM	メルファラン	VM-26	テニポシド
LV	ロイコボリン	5'-DFUR	ドキシフルリジン
MeCCNU	セムスチン	5-FU	5-フルオロウラシル
MIT	ミトキサントロン		

8. 治療法

7) 日本における膀胱がんの臨床試験

臨床試験とは？

臨床試験は、新しい薬や治療法がヒトに対して有効かどうかを確かめるため、患者さんに参加してもらって効果や安全性を調べる臨床研究のことです。

意義

様々な治療法の中からどの治療方法が最も適しているのかを判断するためには、過去に行われた臨床試験の結果がとても重要です。すなわち、医療の進歩のためには臨床試験はなくてはならないものなのです。

臨床試験ではできるだけ信頼性の高い結果を得るために、あらかじめ準備された計画書（プロトコール）に基づいて治療が進められます。

種類

新しい薬や治療法の開発は科学的な評価を厳密に行いながら段階的に行われます。臨床試験は、その段階に応じて第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験（ランダム化比較試験）、市販後臨床試験（第Ⅳ相試験）に分類されます（表1～4）。

それぞれの臨床試験により得られた成績は、その段階に応じて科学的根拠の強さ（エビデンスレベル）が位置づけられ、患者さんに最善の治療を提供するための貴重な情報を提供することになります（図1）。

表1 第Ⅰ相試験

- ・ 目的：治療に適切な投与量や投与スケジュールの確立
- ・ 方法：少ない投与量から一定の副作用が認められるまで、数人の患者さんごとに段階的に投与量を増やし、副作用の種類や程度を調査
- ・ 主な評価項目：副作用、薬物動態、腫瘍縮小の有無

表2 第Ⅱ相試験

- ・ 目的：新しい治療の有効性と安全性の評価
- ・ 方法：同一疾患の複数の患者さんに第Ⅰ相試験で決定された投与量、投与スケジュールで新しい治療を行う
- ・ 主な評価項目：奏効率（腫瘍縮小が認められる患者さんの割合）、副作用の発現頻度、生存期間

表3 第Ⅲ相試験

- ・目的：新しい治療の有効性と安全性を従来の標準治療と比較して評価
- ・方法：同一疾患の複数の患者さんに新しい治療か従来の標準治療のどちらかをランダム(無作為)に割り付け、治療を行う
- ・主な評価項目：生存期間、再発するまでの期間、QOL(生活の質)

表4 市販後臨床試験

- ・医薬品の承認後に行われる試験
- ・承認前の試験だけでは、患者さんの数や観察期間に限界があるため、より多数の患者さんに対し、より長期のデータを集める
- ・市販後調査の基準(GPMSP)に基づいて施行され、試験の結果は、効果や安全性の情報として、厚生労働省に報告される

		信頼性	偶然性
1	多数の第Ⅲ相試験の系統的な分析	高	低
2	第Ⅲ相試験の成績	▼	▲
3	第Ⅱ相試験の成績		
4	臨床試験以外の成績		
5	専門家の意見	低	高

図1 臨床試験により得られる科学的根拠(エビデンス)の強さ

治験と治験以外の臨床試験

臨床試験のうち、厚生労働省から保険の適応を認めてもらうことを目的に実施されるものは治験と呼ばれています。

治験は厚生労働省の定めた「医薬品の臨床試験の実施の基準 (Good Clinical Practice : GCP)」に従って行われます。製薬会社を中心となり医療機関に委託して実施されることがほとんどですが、最近、医師が中心となる「医師主導治験」を実施することも認められるようになりました。

臨床試験には治験以外にも、既存の薬剤を組み合わせるさらに有効な治療を開発する目的で医師(研究者)が中心となって行っているものもあります。

日本における膵がんを対象とした新薬の治験

海外では、塩酸ゲムシタピン (ジェムザール®) と 5-フルオロウラシル (5-FU) のランダム化比較試験 (第Ⅲ相試験) が実施され、塩酸ゲムシタピンを受けた進行膵がん患者さんの生存期間や奏効率 (図 2 A, B, C), 膵がんに伴う症状が改善する割合 (症状緩和効果; 62 頁図 2 B 参照) が優れていることが 1997 年に報告されました。

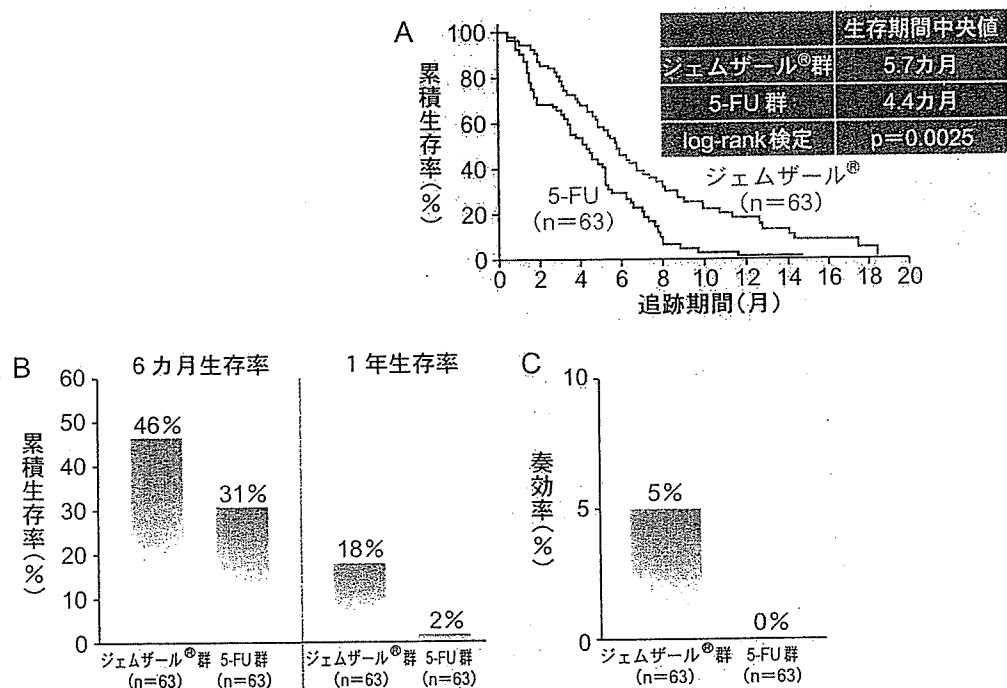


図 2 海外で行われた第Ⅲ相試験の成績—塩酸ゲムシタピンと 5-FU の比較—
(J Clin Oncol 15 : 2403-2413, 1997 より引用)

表 5 塩酸ゲムシタピンの第Ⅰ相試験の成績

患者数(人)	11
奏効率	18%
症状緩和率	29%
主な重篤な副作用	好中球減少 (36%), 白血球減少 (27%), 食欲不振 (27%), 疲労感 (18%), 貧血 (9%), 悪心・嘔吐 (9%), GOT 上昇 (9%), GPT 上昇 (9%)

(Jpn J Clin Oncol 31 : 7-12, 2001 より引用)

表 6 ドセタキセルの第Ⅱ相試験の成績

患者数(人)	21
奏効率	0%
症状緩和率	—
主な重篤な副作用	好中球減少 (86%), 白血球減少 (67%), 疲労感 (33%), 悪心・嘔吐 (29%), 食欲不振 (29%), 脱毛 (24%), 貧血 (9%), ALP 上昇 (14%), GOT 上昇 (10%), GPT 上昇 (10%)

(Br J Cancer 80 : 438-443, 1998 より引用)

日本でも最近いくつかの新薬を用いた治験が行われています(表5～8)。塩酸ゲムシタピンの治験では、海外での試験成績に匹敵する結果が得られ、2001年に塩酸ゲムシタピンの膵がんに対する保険適応が認められました。わが国で開発された抗がん剤であるS-1やCPT-11も進行膵がんの患者さんを対象に治験が行われており、近い将来、保険適応が承認されることが期待されています。

表7 S-1の(前期)第Ⅱ相試験の成績

患者数(人)	19
奏効率	21%
症状緩和率	33%
主な重篤な副作用	貧血(21%), 食欲不振(16%), 悪心(16%), 腹部膨満(11%), 腸閉塞(11%), 腸炎(11%), 腹痛(11%), 嘔吐(5%), リンパ球減少(5%), 上腹部不快感(5%), 下痢(5%), 疲労感(5%)

(Oncology 65 : 2005, in press)

表8 CPT-11の第Ⅱ相試験の成績

患者数(人)	37
奏効率	27%
症状緩和率	14%
主な重篤な副作用	悪心(41%), 食欲不振(41%), 好中球減少(30%), 白血球減少(27%), 便秘(22%), リンパ球減少(19%), GOT上昇(19%), GPT上昇(16%), 下痢(14%), 感染(14%), 貧血(11%), γ -GTP上昇(11%), 低ナトリウム血症(11%), 嘔吐(11%)

(Proc Am Soc Clin Oncol 22 : 4102, 2004 より引用)

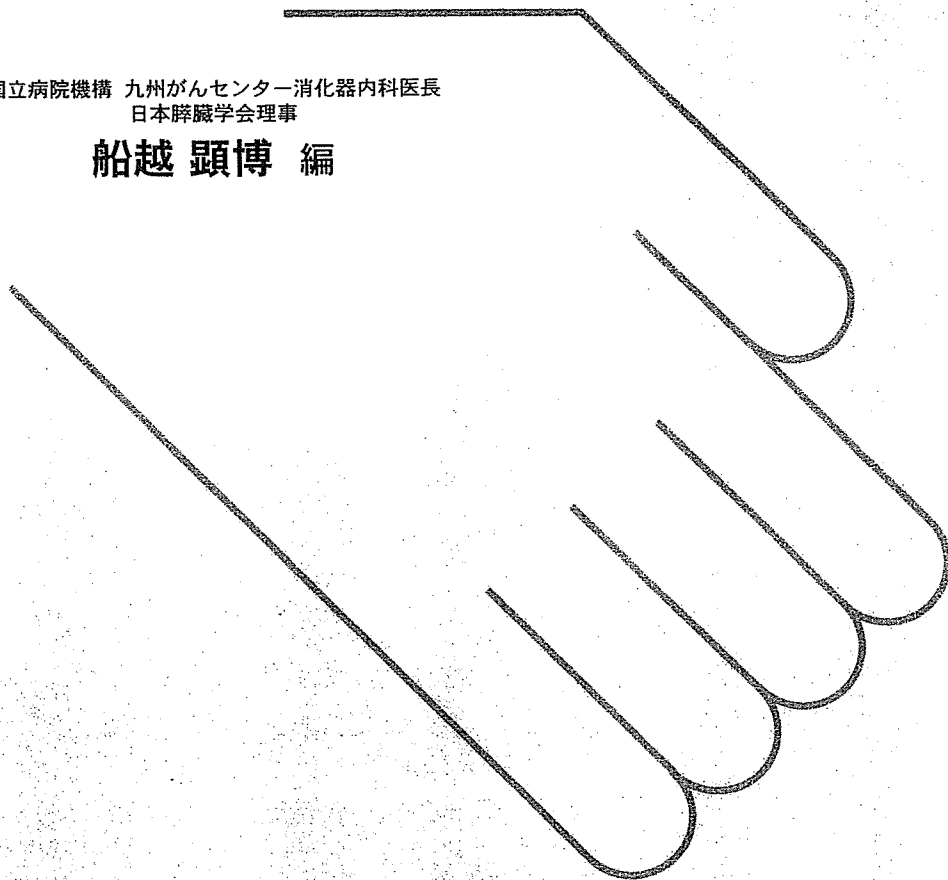
(奥坂拓志)

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

国立病院機構 九州がんセンター消化器内科医長
日本膵臓学会理事

船越 顕博 編



② 医薬ジャーナル社

ISBN4-7532-2141-5

C3047 ¥4800E

定価 5,040円(本体 4,800円+税 5%)



9784753221417



1923047048004



インフォームドコンセントのための図説シリーズ

膝がん

定価 5,040 円 (本体 4,800 円 + 税 5%)

2005年4月10日初版発行

編集者 船越 顕博

発行者 沼田 稔

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21

TEL 06-6202-7280

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル

TEL 03-3265-7681

<http://www.iyaku-j.com/>

振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。

ISBN 4-7532-2141-5 C3047 ¥4800E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。

弊社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。弊社出版物の複写管理は、(株)日本著作出版権管理システム(JCIS)に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

目次

1. 膵臓の構造と機能……………(成瀬 達) …… 8
2. 膵がんの発生と進展, 分類
……………(山口 幸二, 江口 孝志, 藤井 圭, 長田 盛典,
中村 雅史, 許斐 裕之, 田中 雅夫) ……14
3. 発症ハイリスクグループ ……(澄井 俊彦, 船越 顕博) ……20
4. 日本における膵がんの現状 ……(江川 新一, 松野 正紀) ……26
5. 臨床症状と臨床検査 ……(水野 伸匡, 高橋 邦之, 山雄 健次) ……34
6. 画像診断 ……(山口 武人, 税所 宏光) ……38
7. 病期分類と治療方針 ……(土井 隆一郎) ……46
8. 治療法
 - 1) 手術 ……(石川 治, 大東 弘明, 江口 英利) ……50
 - 2) 放射線治療 ……(古瀬 純司) ……56
 - 3) 進行再発膵がんの化学療法 ……(澄井 俊彦, 船越 顕博) ……60
 - 4) 術後補助療法 ……(小菅 智男, 島田 和明, 佐野 力, 阪本 良弘) ……70
 - 5) 骨転移対策 ……(井口 東郎, 船越 顕博) ……74
 - 6) 免疫療法 ……(大野 隆真, 伊藤 鉄英) ……82
 - 7) 日本における膵がんの臨床試験 ……(奥坂 拓志) ……88
9. 疼痛管理とサイコオンコロジー……………(大島 彰) ……92
10. 術後のフォローアップの方法
……………(山口 洋志, 木村 康利, 平田 公一) ……98