

切除不能膵癌に対する化学療法, 放射線療法

上野秀樹・奥坂拓志

国立がんセンター中央病院肝胆膵内科/うえの・ひでき おくさか・たくじ

はじめに ●

わが国では年間約2万人が膵癌のために死亡しており, これは癌による死因の第5位を占めている。膵癌を根治する治療は切除術しかないが, 診断技術が進歩した現在でも8割以上の患者は切除不能な進行癌の状態で見えられており, その予後はきわめて不良である。膵癌患者の予後改善のためには, 早期診断技術の向上とともに非切除療法の進歩が必要である。

切除不能膵癌は治療戦略上, 明らかな遠隔転移を認めないが周囲への浸潤のために切除できない局所進行膵癌と, 遠隔転移を有する膵癌に分けられ, 局所進行膵癌に対しては放射線化学療法または化学療法が, 遠隔転移を有する膵癌に対しては化学療法が, 延命や症状緩和効果を目的として行われている。本稿では, 進行膵癌に対するこれらの非切除療法の現状と展望について解説する。

化学療法 ●

1. 化学療法の対象

局所進行膵癌に関しては過去の比較試験の結果, 放射線化学療法が標準治療として認識されており(放射線療法の項参照), 遠隔転移を伴った膵癌が化学療法の良い対象である。しかし遠隔転移を有する患者は全身状態が悪いことが多く, そのような例は一般に治療抵抗性で予後不良であることから化学療法の適応は慎重に行う。当院では, 日常の大半を臥床して過ごす例(performance status 3以上), 経口摂取が不良な例, 減黄不能な黄疸や多量の腹水を有する例, などに対しては緩和ケアを勧めている。実際に化学療法を行う際は, 治療内容や副作用について十分に説明し, 患者本人の同意を得ることが大切である。また, 治療前に組織学的診断がなされていることが望ましい。

2. 化学療法の実際

膵癌に対しては従来5-fluorouracil(5-FU)を中心とした化学療法が行われていたが, その治療成績は満足できるものではなかった。近年, 海外で膵癌の初回化学療法例を対象にgemcitabine(ジェムザール®)と5-FUの無作為化比較試験が行われ, gemcitabine群の方が, 症状緩和効果および生存期間に関して有意に優れていたことが報告された¹⁾。その後の臨床試験でも膵癌に対するgemcitabineの効果が報告されており, gemcitabineは現在, 進行膵癌に対する第一選択の抗癌剤と考えられている。週1回, 1,000 mg/m²のgemcitabineを30分かけて点滴静注し, 3週間投与したら1週間休薬するパターンを1コースとして, 病態が増悪しない限り継続する方法が一般的である。gemcitabineの主な副作用は, 骨髄抑制, 悪心・嘔吐, 食欲低下, 倦怠感, 皮疹, 肝機能障害などであるが, 軽度なことが多く, 通常は外来での治療が可能である。間質性肺炎はまれな副作用であるが, 投与中に咳や息切れなどが出現した場合はX線などで胸部を確認する。gemcitabine投与日に診察と血液生化学的検査を行い, 異常の程度によっては, 減量や休薬を考慮する。投与当日の好中球数が1,000/mm³未満または血小板数が70,000/mm³未満であれば, 骨髄機能が回復するまで投与を延期する。前投薬は必要ないことが多いが, 悪心や皮疹を認める場合はセロトニン受容体拮抗剤(カイトリル®)やステロイドを併用する。進行膵癌に対するgemcitabine単剤の奏効率は5~15%程度であり, 5~6ヵ月前後の生存期間中央値(MST)が報告されている。

3. 新しい化学療法

a. gemcitabine 定速静注法

gemcitabineは代謝拮抗剤に分類される抗癌剤で, 細胞内でdeoxycytidine kinaseによってリ

- 日本では膵癌のために年間2万人が死亡しており、癌の死因の第5位を占める。
- 膵癌患者の8割以上は切除不能な進行癌であり、その予後は著しく不良である。
- 切除不能膵癌は、局所進行膵癌と遠隔転移を有する膵癌に分けられる。

表1 進行膵癌に対する単剤療法の治療成績(gemcitabine 以外)

抗癌剤	症例数	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)	報告者
paclitaxel	14	0	7.2	Gebbia(1996)
docetaxel	40	15	7.0	Rougier(2000)
docetaxel	21	0	3.9	Okada(1999)
docetaxel	21	5	5.9	Lenzi(2002)
topotecan	27	0	4.1	O'Relly(1996)
topotecan	35	10	4.4	Scher(1996)
irinotecan	34	9	5.2	Wagener(1995)
irinotecan	37	27	7.3	Funakoshi(2004)
raltitrexed	42	5	NA	Pazdur(1996)
pemetrexed	42	6	6.5	Miller(2000)
capecitabine	42	10	6.1	Cartwright(2002)
S-1	19	21	5.6	Okada(2002)
tipifarnib	20	0	4.6	Cohen(2003)
marimastat	102	3	4.2	Bramhall(2001)
BAY12-9566	138	1	3.7	Moore(2003)

NA : not available

ン酸化されてDNAの合成を阻害する。gemcitabineは30分かけて点滴する方法が一般的であるが、gemcitabineがdeoxycytidine kinaseによって効率よくリン酸化されるための投与方法の検討がなされ、10 mg/m²/minの速度で投与方法(定速静注法: fixed dose rate infusion)が最適であることが報告された。これを受けて最近、定速静注法(1,500 mg/m²/150 min, 週1回, 3週投与1週休薬)と30分の投与方法(2,200 mg/m²/30 min, 2週に1回投与)の無作為化比較第II相試験が行われ、定速静注法の方が生存期間が優れていたことが報告された²⁾。現在、この定速静注法がgemcitabineの標準的な投与方法になり得るかについて米国で無作為化比較試験が行われている。

b. 新規抗癌剤

最近報告された膵癌に対するgemcitabine以外の抗癌剤の成績を示す(表1)。docetaxelは開

発当初比較的良好な奏効率が報告されたが、その後の追試では良い成績は得られなかった。topoisomerase I阻害剤のirinotecanは、最近わが国で行われた遠隔転移例に対する第II相試験で奏効率27%、MST 7.3ヵ月と良好な成績を示したが、膵癌に対する世界的な評価は確立していない。その他、最近では経口のフッ化ピリミジン系抗癌剤であるcapecitabineやS-1が膵癌に対して試みられている。capecitabineは5-FUのプロドラッグで、現在欧米を中心に臨床試験が行われており、最近報告された第II相試験では、10%の奏効率と24%の症状緩和効果が報告されている。S-1はわが国で開発されたtegafurとbiochemical modulatorの配合剤で、進行膵癌を対象とした前期第II相試験では21%の奏効率が示され³⁾、現在後期第II相試験がわが国で進行中である。分子標的治療は現在最も注目されている分野であり、細胞外matrixを分解する酵素

- 遠隔転移を有する膵癌に対する第一選択の抗癌剤は、gemcitabine である。
- gemcitabine の膵癌に対する奏効率は5~15%、MSTは5~6ヵ月程度である。
- 定速静注法は、gemcitabine が効率良くリン酸化されるための投与方法である。

(matrix metalloproteinase)を阻害し腫瘍の発育を抑制することを目的に開発された marimastat や BAY 12-9566, 膵癌に K-ras の突然変異が高率にみられることから, ras 蛋白の機能発現に必要な farnesyl 化を抑制するために開発された farnesyl transferase 阻害剤 (tipifarnib), 上皮成長因子受容体 (ECFR) のモノクローナル抗体である cetuximab や選択的 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の erlotinib, などの分子標的薬剤による臨床試験が膵癌に対して積極的に行われている。現時点では膵癌に対する分子標的薬剤の役割は明らかにされていないが、今後の進展が期待される。

c. 多剤併用療法

gemcitabine は単剤で膵癌に対する効果が証明され、毒性も比較的軽度であることから、近年 gemcitabine と他の抗癌剤との併用療法が積極的に試みられており、多くの第 II 相試験 (表 2) および第 III 相試験 (表 3) が報告されている。併用される薬剤は、当初は 5-FU や cisplatin など古くから膵癌に対して使用されてきた薬剤が中心であったが、最近では分子標的薬剤を含む新規抗癌剤が試みられている。

5-FU は週 1 回の静注や持続静注などのさまざまな投与方法で gemcitabine と併用され、安全性と比較的良好な奏効率 (20% 前後) が第 II 相試験で報告されてきたが、gemcitabine と週 1 回の 5-FU の静注を併用した群と gemcitabine 単独群とを比較した第 III 相試験では、生存期間に有意な差を認めなかった (MST: 併用群 6.7 ヶ月, gemcitabine 単独群 5.4 ヶ月)⁴⁾。

次に注目されたのは cisplatin で、gemcitabine との併用療法の第 II 相試験では 20% を越える奏効率が報告され期待されたが、これまでに報告された二つの第 III 相試験では、両試験とも併

用群の方が gemcitabine 単独群に比べ無増悪生存期間は優れていたものの、生存期間の有意な延長は認めなかった。また、gemcitabine と irinotecan の併用療法と gemcitabine 単独投与とを比較した第 III 相試験も行われたが、併用群で毒性の増強が認められ、生存期間の差は認めなかった。

最近では、新しい白金製剤である oxaliplatin と gemcitabine の併用療法の第 III 相試験が行われ、奏効率と無増悪生存期間は併用群の方が gemcitabine 単独群に比べ有意に優れていたことが中間解析で報告され注目されたが、最終解析では残念ながら生存期間の有意な差を認めなかった。

現時点では gemcitabine 単剤よりも明らかに生存期間を上回る併用療法の報告はされていないが、奏効率や無増悪生存期間が単剤より優れている報告も多く、今後も積極的に併用療法の臨床試験が展開されていくものと思われる。わが国では、現在、S-1 と gemcitabine の併用療法の多施設共同試験が進行中である。

分子標的薬剤では、matrix metalloproteinase 阻害薬や farnesyl transferase 阻害薬と gemcitabine の併用療法の無作為化比較試験が行われたが、良い結果は得られなかった。その他、EGFR 阻害薬の cetuximab, EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の erlotinib, HER 2 阻害薬の trastuzumab, 血管内皮細胞成長因子 (VEGF) 阻害剤の bevacizumab などの分子標的薬剤と gemcitabine の併用療法が行われており、報告が待たれている。

放射線療法 ●

1. 放射線療法の対象

放射線療法は、局所進行膵癌 (画像診断上明ら

- 新規薬剤では経口フッ化ピリミジン系抗癌剤や分子標的薬剤が目玉されている。
- gemcitabine を中心とした多剤併用療法が現在積極的に試みられている。
- gemcitabine 単剤よりも有意に生存期間が優れた治療法はまだみつからない。

表2 進行膵癌に対する多剤併用療法の治療成績(第II相試験)

治療法	症例数	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)	1年生存率 (%)	報告者
GEM+5-FU(bolus injection)	36	14	4.4	8.6	Berlin(2000)
GEM+5-FU(continuous infusion)	26	19	10.3	40	Hidalgo(1999)
GEM+5-FU(high dose infusion)	23	9	8.3	30	Wein(2002)
GEM+cisplatin	52	31	NA	NA	Colucci(1999)
GEM+cisplatin	41	11	8.2	27	Heinemann
GEM+cisplatin	42	26	7.1	19	Philip(2001)
GEM+docetaxel	18	6	5.4	NA	Cascinu(1999)
GEM+docetaxel	34	18	8.9	29	Ryan(2002)
GEM+irinotecan	45	20	5.7	27	Rocha Lima(2002)
GEM+irinotecan	60	25	7.0	23	Stathopoulos(2003)
GEM+oxaliplatin	64	31	9.2	36	Louvet(2002)
GEM+oxaliplatin	47	11	6.2	NA	Alberts(2003)
GEM+epirubicin	44	25	10.9	23	Neri(2002)
GEM+capecitabine	27	19	6.4	33	Hess(2003)
GEM+capecitabine	41	17	9.5	NA	Scheithauer(2003)
GEM+raltitrexed	25	12	6.2	12	Kralidis(2003)
GEM+pemetrexed	42	15	6.5	29	Kindler(2002)
GEM+trastuzumab	21	22	NA	NA	Safran(2001)
GEM+cetuximab	41	12	7.1	32	Xiong(2004)
GEM+bevacizumab	21	38	NA	54	Kindler(2003)

NA : not available, GEM : gemcitabine

表3 進行膵癌に対する多剤併用療法と gemcitabine 単剤療法の比較試験(第III相試験)

治療法	症例数	奏効率 (%)	P 値	生存期間中央値 (月)	P 値	報告者
GEM+5-FU	160	7	NS	6.7	0.09	Berlin(2002)
GEM	162	6		5.4		
GEM+cisplatin	53	26	0.02	7.5	0.43	Colucci(2002)
GEM	44	9		5		
GEM+cisplatin	98	10	NS	7.6	0.12	Heinemann(2003)
GEM	100	8		6		
GEM+oxaliplatin	157	27	0.04	9	0.13	Louvet(2004)
GEM	156	17		7.1		
GEM+irinotecan	173	16	<0.001	6.3	0.79	Rocha Lima(2004)
GEM	169	4		6.6		
GEM+tipifarnib	341	6	NS	6.4	0.75	Van Cutsem(2004)
GEM	347	8		6.1		
GEM+marimastat	120	11	NS	5.5	0.95	Bramhall(2002)
GEM	119	16		5.5		

NA : not available, GEM : gemcitabine

- 明らかな転移は認めないが、局所の切除が困難な膵癌を局所進行膵癌と呼ぶ。
- 局所進行膵癌に対しては、放射線化学療法が標準治療と考えられている。
- 放射線化学療法を受けた局所進行膵癌患者の MST は 10~12 ヶ月前後である。

表 4 局所進行膵癌に対する無作為化比較試験

放射線化学療法	コントロール	症例数	生存期間中央値 (月)	P 値	報告者
40Gy+5FU	放射線単独(40Gy)	64	10.4 vs 6.3	<0.05	Moertel(1969)
40~60Gy+5FU	放射線単独(60Gy)	194	10.1~10.6 vs 5.7	<0.01	GITSG(1985)
40Gy+5FU	化学療法単独(5FU)	91	8.3 vs 8.2	NS	ECOG(1985)
54Gy+5FU	化学療法単独(SMF)	43	10.5 vs 8.0	0.02	GITSG(1988)

SMF : streptozotocin, mitomicin C, 5-FU, NS : not significant

かな遠隔転移を認めないが、局所への浸潤のために切除が困難な膵癌)を対象として行われている。局所進行膵癌の多くは、腹腔動脈や上腸間膜動脈などの主要な動脈への浸潤のために切除不能と判断された例である。明らかな遠隔転移を有する例では放射線療法を含む局所療法の延命効果は期待できず、化学療法が選択される。

2. 放射線療法の実際

局所進行膵癌に対しては、放射線化学療法と放射線療法、または放射線化学療法と化学療法とを比較した第 III 相試験がこれまでに 4 試験行われており、そのうち 1 試験を除く 3 試験において、放射線化学療法の MST がコントロール群の MST よりも有意に優れていた(表 4)。これらの成績に基づき現在では、放射線化学療法が局所進行膵癌に対する標準治療として位置づけられている。5-FU は膵癌に対して放射線化学療法を施行する際に最も用いられている抗癌剤であり最近では照射期間中持続静注で投与する方法が主流となっている。図 1 に当院で行っている放射線化学療法の方法を示す。5-FU 併用放射線化学療法の主な副作用は、食欲不振、悪心、嘔吐などの消化器症状が中心であり、その他、口内炎や下痢などを認めることがあるが、骨髄抑制は一般に軽度である。消化管潰瘍や穿孔はまれであるが、治療中および治療後は下血や腹痛の増強に注意する必要がある。放射線化学療法を受けた局所進行膵癌患者

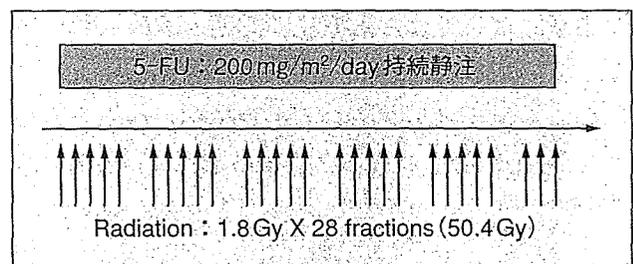


図 1 5-FU 持続静注併用放射線化学療法

の MST は 10~12 ヶ月とする報告が多い。

3. 新しい放射線療法

a. GEM 併用放射線化学療法

5-FU 以外の抗癌剤としては cisplatin や paclitaxel が検討されているが良好な成績は得られていない。gemcitabine は進行膵癌に対して化学療法を行う際の第一選択薬であり、放射線増感作用をも有するため、放射線療法との併用に期待が集まり、多くの臨床試験が行われてきた。しかし、gemcitabine を併用した放射線化学療法は、従来の方法と比較して消化管毒性や骨髄抑制が強い傾向にあり、現時点では 5-FU 併用放射線化学療法を明らかに上回る評価は得られていない。当院で行った gemcitabine 併用放射線化学療法の方法の MST は 9.5 ヶ月であった⁵⁾。

b. 重粒子線

ブラッグピーク(Bragg peak)を有し、深部の癌組織に線量集中が可能である重粒子線治療は、

- 膵癌に対する放射線化学療法の際に広く使用されている抗癌剤は5-FUである。
- gemcitabine と放射線療法の併用は、消化管毒性や骨髄抑制に注意が必要である。
- 日本では多施設共同試験を行うための環境整備が、今後必要である。

従来の X 線に比べ相対的生物学的効果比が高く、膵癌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、現在臨床試験が行われている。

おわりに ●

化学療法、放射線療法の進歩により、進行膵癌に対しても積極的に非切除療法を試みる機会が増えてきた。しかし、膵癌患者の予後は今なお不良であり、より優れた治療法の開発が求められている。そのためには新しい治療法の開発とともに、効率よく多施設が共同して臨床試験を実施するための環境を整備することがわが国では重要である。

●

文 献

- 1) Burris, H. A. 3rd, Moore, M. J., 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, V. R. 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) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M. et al. : An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. Oncology in press
- 4) Berlin, J. D., Catalano, P., Thomas, J. P. 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
- 5) Okusaka, T., Ito, Y., Ueno, H. et al. : Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 91 : 673-677, 2004

増加の一途をたどる糖尿病性腎症に多角的にアプローチ！

メディカルスタッフのための
**糖尿病性腎症の
アプローチ**

編 吉川 隆一 滋賀医科大学教授

AB判120頁4色刷 定価 2,520円(本体2,400円+税5%)

好評
発売中

糖尿病性腎症の診断、治療はもとより、疫学、成因、病理、さらに腎不全の管理や、小児・妊婦・高齢者など特殊な患者の管理、心血管合併症、糖尿病透析患者の壊疽ケア、感染症の治療、網膜症の扱い、自律神経障害に至るまで、カラーの図表を豊富に用いてたいへんわかりやすく解説。糖尿病性腎症のチーム医療に携わるメディカルスタッフにお勧めの書。

文光堂

進行膵癌の化学療法—現状と将来*

上野 秀樹¹⁾ 奥坂 拓志

Key Words : 膵癌, 化学療法, ゲムシタビン

要旨 画像診断が発達した現在でも多くの膵癌は進行癌の状態で見られ、その予後は極めて不良である。膵癌患者の予後を改善するためには、早期診断技術の進歩とともに化学療法を含む非切除療法の向上が必要である。進行膵癌に対してはゲムシタビン (gemcitabine) が現在広く使用されているが、その効果には限界があり、さらに優れた治療法を求めて新規抗癌剤や多剤併用療法の開発が活発に行われている。本稿ではそれらの新しい化学療法の試みについて、最近の報告を中心に解説する。

消化器画像 2005 ; 7 : 667-672

はじめに

本邦では年間約2万人が膵癌のために死亡しており、これは癌による死因の第5位を占めている。画像診断が進歩した現在でも大半の膵癌は進行癌の状態で見られており、膵癌患者全体の5年生存率は5%未満と極めて不良である。したがって、膵癌患者の

予後改善のためには、早期診断技術の進歩とともに化学療法を含めた非切除療法の向上が必要である。

膵癌に対しては従来5-fluorouracil (5-FU) を中心とした化学療法が行われてきたが、その治療成績は満足できるものでなかった。Burrisら¹⁾は進行膵癌を対象にgemcitabine (GEM) と5-FUの無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) を行い、GEM群のほうが5-FU群よりも明らかに症状緩和効果、および延命効果が優れていたことを1997年に報告した。この結果を受けて本邦でも進行膵癌に対するGEMの第I相試験が行われ、2001年4月に膵癌に対するGEMの保険適用が承認された。Burrisらの報告以降も、GEMの膵癌に対する効果と安全性は世界中で評価されており、GEMは現在、進行膵癌に対する第一選択の抗癌剤として広く認識されている。しかし、進行膵癌に対するGEMの効果には限界があり (奏効率5~15%, 生存期間中央値 (median survival time: MST) 5~6か月前後)、さらに優れた治療法を求めてGEMを中心とした多剤併用療法や分子標的薬剤を含む新規抗癌剤の開発などが積極的に行われている。本稿ではそれらの新しい化学療法について、最近報告された臨床試験の成績を中心に解説する。

進行膵癌に対する化学療法

GEMの通常投与方法よりもさらに優れた治療を開

* Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer : Present and Future

1) 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科 (〒104-0045 東京都中央区築地5丁目1-1) Hideki UENO, Takuji OKUSAKA : Hepato-biliary-Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo

特集

表 1 進行膵癌に対する単剤療法の治療成績 (gemcitabine 以外)

抗癌剤	報告者	症例数	奏効率 (%)	MST (月)	文献
5-FU + Leucovorin	Rijswijk ら	37	9	4.4	Eur J Cancer 2004
5-FU + Eniluracil	Rothenberg ら	58	8	3.6	Ann Oncol 2002
Capecitabine	Cartwright ら	42	10	6.1	J Clin Oncol 2002
S-1	Ueno ら	19	21	5.6	Oncology 2005
S-1	Furuse ら	41	37.5	8.8	ASCO 2005
Raltitrexed	Pazdur ら	42	5	NA	Invest New Drug 1996
Pemetrexed	Miller ら	42	6	6.5	Ann Oncol 2000
Oxaliplatin	Ducreux ら	17	0	3.4	Ann Oncol 2004
Paclitaxel	Gebbia ら	14	0	7.2	Eur J Cancer 1996
Docetaxel	Okada ら	21	0	3.9	Br J Cancer 1999
Docetaxel	Rougier ら	40	15	7.0	Eur J Cancer 2000
Topotecan	O'Reilly ら	27	0	4.1	Anti-Cancer Drug 1996
Topotecan	Scher ら	35	10	4.4	Invest New Drug 1996
Irinotecan	Wagener ら	34	9	5.2	Ann Oncol 1995
Irinotecan	Funakoshi ら	37	27	7.3	ASCO 2004
Exatecan	Cheverton ら	169	0.6	5.0	ASCO 2004
Marimastat	Bramhall ら	102	3	4.2	J Clin Oncol 2001
BAY 12-9566	Moore ら	138	1	3.7	J Clin Oncol 2003
Tipifarnib	Cohen ら	20	0	4.6	J Clin Oncol 2003

MST : 生存期間中央値, NA : not available

(作用機序順)

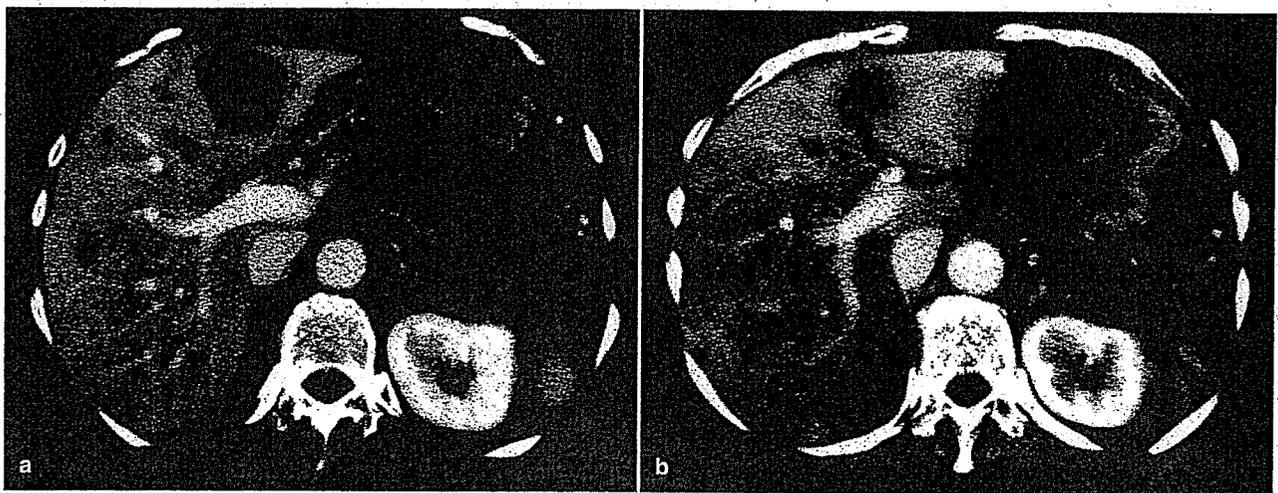


図 1 S-1 奏効例

a. 治療前, b. 3 コース後

S-1 3 コース施行後, 膵原発, 肝転移ともに著明に縮小し, 臨床症状の改善を認めた.

発するために, ① GEM の投与方法の工夫, ② 新規抗癌剤の開発, ③ 多剤併用療法の開発, などが進行膵癌に対して試みられている. これらは独立した存

在ではなく, オーバーラップした治療法も開発されている. また, GEM 不応例に対するセカンドライン治療の開発も最近の重要な課題であり, 徐々に報

告が増えている。

1. GEMの投与方法の工夫

静脈内へ投与されたGEMは細胞内でリン酸化され、gemcitabine triphosphateとなって抗腫瘍効果を発揮する。GEMは1,000 mg/m²を30分かけて投与する方法が一般的だが、GEMを10 mg/m²/分の速度で投与する方法(定速静注法: fixed dose rate infusion)では、より効率的にGEMがリン酸化されることが基礎研究で報告された。Temperoら²⁾は、定速静注法(1,500 mg/m²/150分, 週1回×3週投与後1週休業)と30分の投与方法(2,200 mg/m²/30分, 2週に1回投与)との無作為化比較第II相試験を行い、定速静注法の方がMSTおよび1年生存率が優れていたことを報告した。さらに現在、この定速静注法がGEMの標準的な投与方法になり得るかについて、米国で第III相試験が行われている(ECOG 6201)。

2. 新規抗癌剤の開発

最近報告された膵癌に対するGEM以外の抗癌剤の成績を示す(表1)。Docetaxelは開発当初比較的良好的な奏効率が膵癌に対して報告されたが、その後の追試では効果が確認されなかった。Topoisomerase I阻害剤のirinotecanは、わが国で行われた膵癌遠隔転移例に対する第II相試験で、奏効率27%、生存期間中央値7.3か月の良好な成績を示した³⁾が、irinotecanが膵癌患者の延命に寄与するかは明らかになっていない。新しいtopoisomerase I阻害剤であるexatecanに関しては、進行膵癌患者を対象にexatecan vs. GEMのRCTが行われたが、exatecan群のMSTが5.0か月、GEM群のMSTが6.5か月でGEM単剤を上回ることではできなかった⁴⁾。経口のフッ化ピリミジン系抗癌剤のcapecitabineは欧米中心に開発が進められており、進行膵癌に対する第II相試験の奏効率は10%であったが、24%に症状の改善が認められた⁵⁾。また、わが国で開発された経口のフッ化ピリミジン系抗癌剤のS-1に関しては、膵癌遠隔転移例に対する後期第II相試験で37.5% (15/40)の奏効率と8.8か月のMSTが報告され、注目されている⁶⁾。S-1が奏効した膵癌、肝転移症例のCT像を示す(図1)。

分子標的治療は現在最も脚光を浴びている分野であり、様々な作用機序を有する薬剤が膵癌に対して

表2 第III相試験の結果(gemcitabine単剤 vs. gemcitabine併用)

併用薬剤	報告者	症例数		奏効率(%)		MST(月)		P値	文献
		GEM単剤	GEM併用	GEM単剤	GEM併用	GEM単剤	GEM併用		
5-FU	Berlinら ⁹⁾	162	160	5.6	6.9	5.4	6.7	0.09	J Clin Oncol 2002
5-FU + Leucovorin	Riessら ¹⁰⁾	238	235	7.2	4.8	6.2	5.9	0.68	ASCO 2005
Capecitabine	Herrmannら ¹¹⁾	159	160	7.9	10.1	7.3	8.4	0.31	ASCO 2005
Pemetrexed	Richardsら ¹⁴⁾	282	283	7.1	14.8	6.3	6.2	0.85	ASCO 2004
Cisplatin	Colucciら ¹²⁾	54	53	9.2	26.4	5.0	7.5	0.43	Cancer 2002
Cisplatin	Heinemannら	100	98	8.0	10.2	6.0	7.6	0.12	ASCO 2003
Oxaliplatin	Louvetら ¹⁵⁾	163	163	17.3	26.8	7.1	9.0	0.13	J Clin Oncol 2005
Irinotecan	Rocha Limaら ¹³⁾	180	180	4.4	16.1	6.6	6.3	0.79	J Clin Oncol 2004
Exatecan	O'Reillyら	174	175	7.1	8.2	6.2	6.7	0.52	ASCO 2004
Marimastat	Bramhallら ¹⁶⁾	119	120	16	11	5.4	5.4	0.95	Br J Cancer 2002
Tipifarnib	Van Cutsemら ¹⁷⁾	347	341	8	6	6.0	6.3	0.75	J Clin Oncol 2004
Erlotinib	Mooreら	284	285	8.0	8.6	5.9	6.4	0.025	ASCO 2005

MST: 生存期間中央値, GEM: gemcitabine, NS: not significant

表3 Gemcitabine 不応例に対するセカンドライン治療の成績

治療法	報告者	症例数	奏効率(%)	MST(月)	文献
Irinotecan + Raltitrexed	Ulrich-Pur ら	19	16	6.5	Br J Cancer 2003
MMC + Docetaxel + Irinotecan	Reni ら	15	0	6.1	Cancer Invest 2004
Irinotecan + Oxaliplatin	Cantore ら	30	10	5.9	Oncology 2004
Oxaliplatin	Androulakis ら	18	0	NA	Cancer Invest 2005
GEM + Oxaliplatin	Van Laethem ら	33	23	4	ASCO 2004
Raltitrexed + Oxaliplatin	Reni ら	38	24	NA	ASCO 2005
Capecitabine + Erlotinib	Blaszkwosky ら	30	11	5.7	ASCO 2005
5-FU + Leucovorin + Oxaliplatin	Oettle ら	23	NA	4.8	ASCO 2005

MST: 生存期間中央値, NA: not available

試みられている。MarimastatやBAY12-9566は、細胞外matrixを分解する酵素であるmatrix metalloproteinaseを阻害し、癌の発育を抑制することが期待されて開発された薬剤である。また、膀胱癌にK-rasの突然変異が高率にみられることに着目し、ras蛋白の機能発現に必要なfarnesyl化を抑制するfarnesyl transferase阻害剤(tipifarnib)も試みられている。さらに、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: ECFR)のモノクローナル抗体であるcetuximabや選択的EGFRチロシンキナーゼ阻害剤のerlotinib、血管内皮細胞成長因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)阻害剤のbevacizumabなどの分子標的薬剤についても臨床試験が進んでいる。これらのうち、marimastatとBAY 12-9566は、それぞれGEM単独との間で第III相試験が行われたが、何れの試験においてもGEM単剤を上回る成績は得られなかった^{7,8)}。

3. 多剤併用療法の開発

GEMは毒性が比較的軽度であることから他の抗癌剤と併用しやすく、GEMを含めた併用療法は膀胱癌に対する新しい治療開発の中心的存在となっている。最近では大規模な第III相試験も膀胱癌に対して行われており、結果が相次いで報告されている(表2)。

5-FUは古くから膀胱癌に対して使用されてきた抗癌剤であり、bolus injection, continuous infusion, leucovorinとの併用、など様々な方法を用いてGEMとの併用が試みられてきた。しかし、Berlinら⁹⁾が行ったGEMと5-FU bolus injectionとの併用療法とGEM単独療法とのRCTでは、MSTが併用群6.7か

月、GEM単独群5.4か月で有意差を認めなかった。また、GEMに5-FUとleucovorinを併用したレジメンのRCTも行われたが、併用群のMSTは5.85か月、GEM単独群のMSTは6.2か月で差を認めなかった¹⁰⁾。最近では、5-FUのプロドラッグであるcapecitabineとGEMの併用療法のRCTが行われ、全身状態が良好な(KPS 90-100)群ではMSTが併用群10.1か月、GEM単独群7.5か月と有意差($p = 0.024$)を認めたものの、KPS60-80の患者も含めた全例での解析では有意差は認めなかった¹¹⁾。CisplatinもGEMと相乗効果を有することから併用の効果が期待されたが、Colucciら¹²⁾が行ったRCTでは、GEM + cisplatin群の方がGEM単独群よりも奏効率や無増悪生存期間は優れていたものの、生存期間の有意な延長は認めなかった。同様に、irinotecanやpemetrexedに関しても、併用群のほうがGEM単独よりも優れた奏効率を示したものの、生存期間の延長には寄与しなかった^{13, 14)}。新しい白金製剤であるoxaliplatinと定速静注のGEMを併用したLouvetら¹⁵⁾の報告では、併用群のほうが奏効率と無増悪生存期間が有意に優れており期待されたが、生存期間では有意差が認められなかった(MST9.0か月 vs. 7.1か月, $p = 0.025$)。GEMとoxaliplatinの併用療法に関しては現在米国でも第III相試験が行われており(ECOG 6201)、その報告が待たれている。

分子標的薬剤では、marimastatやtipifarnibとGEMの併用療法の第III相試験が行われたが、GEM単独療法との間に生存期間の差を認めなかった^{16, 17)}。一方、2005年の米国腫瘍学会(ASCO)では、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤のerlotinibとGEMの併用療法

がGEM単剤療法よりも有意に生存期間を延長したことが報告され注目を集めた。しかし、その差は小さく(MST6.4か月 vs. 5.9か月, $p = 0.025$)、本併用療法に関してはさらなる評価が必要と考えられている。その他、cetuximabやbevacizumabなどの併用療法の臨床試験が現在進行中である。

4. セカンドライン化学療法

GEM登場後、膵癌に対して化学療法が積極的に行われるようになったため、それに伴ってGEM不応例に対する二次治療の重要性が増している。最近報告された臨床試験の結果を表3に示す。CPT-11, raltitrexed, oxaliplatin, capecitabineなどの比較的新しい抗癌剤を組み合わせたレジメンが多く試みられている。2005年のASCOではoxaliplatinと5-FU, leucovorinの併用療法とbest supportive careの比較試験が行われ、二次治療開始からの生存期間は併用群の方が有意に優れていたことが報告された(MST 21週 vs. 10週, $p = 0.0077$)¹⁰⁾。現時点でGEM不応例に対するセカンドラインの標準治療は確立していないが、今後この分野でも研究が発展することが期待されている。

おわりに

GEMの登場により、膵癌にする化学療法は大きな変貌を遂げており、最近では大規模な試験の結果も相次いで報告されている。2005年には、初めてGEM単剤投与よりも有意差をもって生存期間が優れていた治療(GEM + erlotinib)が報告された。分子標的薬剤を含む医学の進歩は目覚しく、今後より優れた治療が開発されることを期待したい。

文 献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413
- 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* 2003; 21: 3402-3408
- 3) Funakoshi A, Okusaka T, Ishii H, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) alone in Patients (pts) with metastatic pancreatic cancer [abstract]. *Proc ASCO* 2004; 23: # 4102
- 4) Cheverton P, Friess H, Andras C, et al. Phase III results of exatecan (DX-8951f) versus gemcitabine (Gem) in chemotherapy-naïve patients with advanced pancreatic cancer (APC) [abstract]. *Proc ASCO* 2004; 23: # 4005
- 5) 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* 2002; 20: 160-164
- 6) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, et al. A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer [abstract]. *Proc ASCO* 2005: # 4104
- 7) 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* 2001; 19: 3447-3455
- 8) Moore MJ, Hamm J, Dancy J, et al. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3296-3302
- 9) 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* 2002; 20: 3270-3275
- 10) Riess H, Helm A, Niedergethmann M, et al. A randomized, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings # 4009
- 11) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine (G) plus capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group. *Proc ASCO* 2005: # 4010
- 12) Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002; 94: 902-910
- 13) 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* 2004; 22: 3776-3783
- 14) Richards DA, Kindler HL, Oettle H, et al. A randomized phase III study comparing gemcitabine + pemetrexed versus gemcitabine in patients with locally advanced and metastatic pancreas cancer [abstract]. *Proc ASCO* 2004; 23: # 4007
- 15) Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol*

特集

- 2005 ; 23 : 3509-3516
- 16) 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* 2002 ; 87 : 161-167
- 17) Van Cutsem E, Van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1430-1438
- 18) Oettle H, Pelzer U, Stielor J, et al. Oxaliplatin/ folinic acid/ 5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003) [abstract]. *Proc ASCO* 2005 : # 4031

書評

山口幸二 田中雅夫 著 外科臨床と病理よりみた 小膵癌アトラス

白鳥敬子(東京女子医科大学教授 消化器内科)

膵癌で死亡する患者数は年間2万人、男女とも癌死亡率の第5位を占めるようになった。近年、胃癌や大腸癌の死亡率がかなり低下してきているのに比べ、膵癌だけは罹患率と死亡率がいまだに同じであり、膵癌が治癒してないことがわかる。膵癌全国登録調査(日本膵臓学会)によれば膵癌切除例の5年生存率は約13%に過ぎないが、2cm以内の小膵癌で切除されれば約30%に向上する。しかし、小膵癌の症例数は全膵癌症例の6%(87例)(1999年度全国調査)に過ぎず極めて少ないのが現実である。したがって、膵癌の治療成績をあげる近道は、小膵癌をいかに早く発見するかにかかっているといっても過言ではない。

本書は、長年、膵疾患の研究、外科診療に取り組んでこられた九大臨床・腫瘍外科、山口幸二先生と田中雅夫先生が共著で出版された。小膵癌だけに焦点をあてた textbook は今までになく、本書が初めてと思われる。例数が限られる中、小膵癌35症例を集積されアトラスとして一挙にまとめられたことに心から敬意を表したい。折しも昨年来、日本膵臓学会主導で田中雅夫先生を委員長として「エビデンスに基づいた膵癌診療ガイドライン」が作成されつつある。山口先生も事務局幹事として取りまとめ役をされており、膵癌診療のエキスパートだからこそ書けた小膵癌アトラスであるといえる。また、本書の特徴として英文による写真説明と症例解説が付記され、外国人も読者の対象としている。国際的にも広く活躍されている著者ならではの企画であろう。

本書では、小膵癌の豊富な経験例の中から選ばれた35例

について、病歴、検査成績、各種画像、そして切除標本の写真、シェーマ、病理までを簡潔にまとめている。各章のネーミングにも工夫がされており、「糖尿病と小膵癌」、「膵炎と小膵癌」、「背部痛と小膵癌」、「黄疸と小膵癌」などのように、日常診療でみられる疾患や症状が小膵癌の発見につながることを読者に伝えたいという著者の気持ちがよく表れている。提示された症例から、小膵癌発見の最前線に立っているのは高次医療施設の膵臓専門医よりも、むしろ地域医療、プライマリ診療、一般内科に携わる医師たちであることがわかる。その意味で、本書は広く消化器領域以外の先生がたにも推薦したい一冊である。内容は疾患解説→症例提示→問題点の順に構成され、消化器医でなくとも大変わかりやすい。

小膵癌の発見は容易ではないように思われているが、提示された症例を読むと膵癌検出のきっかけの多くが腹部超音波検査であることがわかる。腫瘍マーカーなどはほとんどが正常値である。日常診療で疑わしい患者さんを腹部超音波検査へ早く導くことが、小膵癌の最初の検出になるのかもしれない。小膵癌の知識と認識を少しでも広げることが、早期発見率の上昇と膵癌全体の治療成績を向上させることにつながるものであり、本書の果たす大きな役割に期待したい。

A4・184頁・定価15,750円(本体15,000円+税5%)
2005年 [ISBN4-260-12267-3] 医学書院刊

シンポジウム11

進行消化器癌の予後改善を目指す治療戦略 ⑦

進行膵癌の予後改善を目指す治療戦略

国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

上野秀樹 奥坂拓志 池田公史 森実千種

はじめに

わが国では膵癌の罹患患者数は年々増加傾向にあり、2003年には約21,000人が本疾患のために亡くなっている。膵原発の悪性腫瘍の大半を占めている浸潤性膵管癌(以下、膵癌)は、早期発見が困難なことから切除可能な状態で発見される例は全体の2割弱であり、また、たとえ切除されてもその多くが再発するため、切除例の5年生存率は10~20%に過ぎない。したがって、膵癌患者全体の5年生存率は4%未満と考えられており、悪性腫瘍の中でも著しく予後不良な疾患である。膵癌患者の予後を改善するためには、胃癌に対する内視鏡検査に匹敵するような早期診断のための手段が必要であるが、画像診断が発達した現在でも根治可能な状態で膵癌を発見することは困難であり、早期診断方法はいまだ確立していない。最近では分子生物学的手法を用いた癌マーカーの開発なども活発に行われているが、臨床応用には至っていない。したがって、大半の患者が進行癌の状態で見られる現状では、非切除治療の進歩が膵癌患者の予後改善のためには必要不可欠である。進行膵癌に対する非切除治療の中心的役割を担っているのは化学療法であり、本稿では化学療法の成績

を向上させるためにわれわれが行ってきた取り組みについて述べる。

I. 進行膵癌に対する化学療法の現状と当院での取り組み

進行膵癌に対して以前はフルオロウラシル(5-FU)を中心とした化学療法が行われていたが、その成績は十分に満足できるものではなかった。これに対して、進行膵癌患者を対象にした5-FUとゲムシタビンの無作為化比較試験が北米で行われ、ゲムシタビンの投与を受けた患者群の方が5-FUを受けた患者群よりも症状が軽減する率が高く、生存期間も有意に延長した(生存期間中央値、5.7カ月対4.4カ月)ことがBurrissらによって報告された¹⁾。Burrissらの報告以降、進行膵癌に対するゲムシタビンの効果と安全性は多くの試験で確認されており、現在ではゲムシタビンは進行膵癌に対する第一選択の抗癌剤として世界中で使用されるようになってきている。わが国でも膵癌を対象として第I相試験が実施されゲムシタビンの安全性が確認されたため²⁾、2001年4月より膵癌に対する保険適用が承認された。それまでは症状緩和のみが行われることが多かった本疾患に対して延命効果

を示したゲムシタピンのインパクトは大きく、ゲムシタピン登場以降、積極的に抗癌治療を受ける患者の数が増加している。また、それに伴い、より優れた治療法の開発を目指した研究が世界中で活発に行われるようになった。当院でも、ゲムシタピン単剤投与よりもさらに優れた化学療法を開発するために、単施設もしくは多施設が共同して、①新規抗癌剤の開発(イリノテカン、S-1など)、②ゲムシタピンの投与方法の工夫(ゲムシタピン定速静注法)、③ゲムシタピンを中心とした多剤併用療法の開発(ゲムシタピン+5-FU、ゲムシタピン+シスプラチン、ゲムシタピン+S-1)、などの臨床試験を行ってきた。また、化学療法を受ける患者の増加に伴って、ゲムシタピン耐性膵癌に対する問題もクローズアップされており、二次治療の開発にも現在力を入れている。最近では個別化治療の研究にも関心が高まっており、ゲムシタピンの副作用や効果を予測するための研究(薬理ゲノム学、抗癌剤感受性予測因子の研究など)も進められている。今回はこれらの中で、われわれが現在期待している化学療法の一つであるゲムシタピンとS-1の併用療法について報告する。

II. 進行膵癌に対するゲムシタピンとS-1の併用療法

1. 背景・目的

既述したように、進行膵癌に対する第一選択の治療はゲムシタピンの単剤投与であり、一般に進行膵癌に対して10~15%の奏効率と5~6カ月の生存期間中央値が報告されている。さらに優れた治療法を開発する戦略の一つとして、ゲムシタピンと他の抗癌剤を組み合わせた併用療法が世界中で試みられており、それらのうち一部では良好な成績が報告されている。S-1は、5-FUのプロド

ラッグであるテガフルにギメラシルとオテラシルカリウムを配合した経口の抗癌剤であり、5-FUの血中濃度を高めて抗腫瘍効果を増強すること、およびそれに付随して起こる消化管毒性を軽減することを主目的として開発された。S-1の抗腫瘍効果は胃癌をはじめとするさまざまな癌種で報告されており、膵癌に対しても前期第II相試験では21.1%の奏効率が報告されている³⁾。また、ゲムシタピンと5-FUに関しては、相乗効果を有することが知られており、ゲムシタピンとS-1の組み合わせは、優れた抗腫瘍効果を膵癌にもたらす可能性が示唆されている。そこでわれわれは、進行膵癌に対する新しい有効な治療法を開発することを目的として、ゲムシタピンとS-1の併用療法を計画した。ゲムシタピンとS-1の併用療法に関する報告は少ないため、進行膵癌に対する本併用療法の安全性を検討し、用量規制毒性の発現頻度により第II相試験への推奨用量を決定することを主目的として第I相試験を実施した。

2. 方法

本試験は国立がんセンター中央病院と東病院の共同研究として行われた。対象は、病理組織学的に腺癌であることが確認されている化学療法未施行の進行膵癌患者で、年齢20歳以上74歳以下、performance status 0~2を対象とした。全例に説明文書を用いたインフォームド・コンセントがなされ、書面による同意が得られた。試験は施設の倫理審査委員会の承認を得たプロトコールに従って行われ、ゲムシタピンは第1日目と第8日目に30分かけて点滴静注し、第15日目は休薬した。S-1は1日量を2分割して第1日目から第14日目まで経口投与し、第15日目から第21日目まで休薬した。以上の投与方法を併用して、21日(3

表1 患者背景(n=18)

レベル	1	3
	2	3
	3	6
	4	6
性別	男性	13
	女性	5
年齢(歳)	中央値(範囲)	61(43~72)
PS	0	10
	1	8
体表面積(m ²)	中央値(範囲)	1.58(1.46~1.97)
切除歴	あり	1
遠隔転移	なし	2
	あり	16

表2 設定投与量と用量規制毒性

レベル	GEM	S-1	DLTの人数	DLTの内容
1	800	60	0/3	
2	1,000	60	0/3	
3	1,000	70	1/6	・ Grade4の好中球減少
4	1,000	80	2/6	・ Grade4の好中球減少
				・ Grade4の好中球減少とGrade3の皮疹

GEM : ゲムシタピン (mg/m²/week), S-1 : (mg/m²/day), DLT : 用量規制毒性

週間)を1コースとして、重篤な副作用や明らかな病状の悪化を認めないかぎり治療を継続した。投与量の設定はレベル1(ゲムシタピン800mg/m², S-1 60mg/m²)から開始し、各レベルで3~6例の登録を行い、用量規制毒性が6例中3例以上発現した場合は一つ手前のレベルを最大耐用量とした。

3. 結果

2003年9月から2004年7月までに18人の進行膵癌患者が登録された。患者の背景を表1に示す。全例performance status 1以下の全身状態良好な患者であり、遠隔転移を認めない局所進行膵癌が2例含まれていた。好中球減少を含む骨髄抑制と、悪心・食欲低下・下痢・口内炎などの消化器症状

が主に認められたが、それらのほとんどは一過性で軽度であり、これらはゲムシタピン単剤投与あるいはS-1単剤投与の際にみられる副作用に類似していた。一方、単剤投与とやや異なっていた毒性として、高頻度(約6割)の皮疹が本併用療法では認められた。多くの皮疹は一過性であり、かゆみがある例も抗ヒスタミン薬やステロイドの投与でコントロールされたが、レベル4の1例でグレード3の皮疹が認められ、治療が中止された。表2に本試験で観察された用量規制毒性を示す。レベル1, 2では用量規制毒性は認められなかった。レベル3では6例中1例に、レベル4では6例中2例に用量規制毒性が認められたが、最終レベルであるレベル4でも用量規制毒性が発現したのは6例中3

例未満であったため最大耐用量には至らず、第Ⅱ相試験への推奨用量はレベル4 (ゲムシタビン 1,000mg/m², S-1 80mg/m²) に決定した。また、第Ⅰ相試験ではあるが、参考までに抗腫瘍効果に関する検討も行われ、腫瘍縮小効果に関しては部分奏効が6例認められ、奏効率は33%と良好な成績であった。また、CA19-9の50%以上の低下は61.5%に認められ、無増悪生存期間の中央値は5.0カ月、生存期間の中央値は7.6カ月であった。

4. 結論

ゲムシタビンとS-1の併用療法の毒性は比較的軽度であり、好中球減少、消化器毒性、皮疹が主な副作用であった。また、良好な腫瘍縮小効果 (奏効率33%) が認められ、本併用療法が進行膵癌に対して有効な治療法となる可能性が示唆された。最終レベル (レベル4) でも最大耐用量には達しな

かったため、第Ⅱ相試験への推奨用量はレベル4 (ゲムシタビン 1,000mg/m², S-1 80mg/m²) に決定した。本試験の結果に基づき、ゲムシタビンとS-1併用療法の第Ⅱ相試験が、全国10施設の多施設共同試験として現在進行中である。

おわりに

膵癌患者の予後を改善するためには、早期診断技術の進歩とともに、化学療法を含めた非切除治療の成績向上が必要不可欠である。膵癌はいまだ予後不良な疾患であるが、最近では膵癌の予後を改善するための研究が世界中で活発に行われており、少しずつではあるが進歩が認められている。優れた治療を効率よく開発するためには、わが国でも多施設が共同して臨床試験が行える環境を整備することが大切である。

文献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer. a randomized trial. J Clin Oncol 15 : 2403-2413, 1997
- 2) 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
- 3) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al : An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. Oncology 68 : 171-178, 2005

The Japanese Society of Gastroenterology



消化器病学の進歩 2005 —モノグラフ—

編集

第91回日本消化器病学会総会 会長

荒川泰行

(日本大学医学部内科学講座消化器肝臓内科教授)

消化器病学の
ニューフロンティア 編

肝細胞がんの治療法選択の根拠

池田 公史・奥坂 拓志



- ▶ 肝細胞がんの治療法選択においては、がんの進行度と肝機能の両面から考慮する。
- ▶ 肝細胞がんの治療は、肝切除、穿刺療法(エタノール注入療法, ラジオ波焼灼術など), 肝動脈(化学)塞栓術の3療法が中心に行われている。
- ▶ 「肝細胞癌治療アルゴリズム」が治療法選択の一助となる。

肝細胞がんの治療は、肝切除、穿刺療法〔エタノール注入療法(percutaneous ethanol injection: PEI), ラジオ波焼灼術(radiofrequency ablation: RFA)など〕, 肝動脈(化学)塞栓術(transcatheter arterial (chemo)embolization: TA(C)E)の3療法が中心に行われており, このほかに, 放射線療法や化学療法があり, また, 最近では肝移植が治療の1つのオプションとして行われることがある。この治療法の選択においては, がんの進行度や肝機能の状態などを十分考慮したうえで選択することが必要である。本稿では, 肝切除, 穿刺療法, 肝動脈(化学)塞栓術などの局所療法を中心に, 治療法の選択の根拠について解説する。

肝細胞がんの治療法の選択

肝細胞がんの治療法の選択の一助となる「肝細胞癌治療アルゴリズム」が2005年に発表された¹⁾(図1)。このアルゴリズムでは, 肝障害度(表1), 腫瘍数, 腫瘍径の3因子に基づいて治療法が選択される。その概要は下記のごとくである。

1. 肝障害度 A または B

1) 腫瘍が単発なら腫瘍径にかかわらず肝切除が推奨される。ただし, 肝障害度 B の症例で腫瘍径が2 cm 以内なら, 穿刺療法も選択される。

2) 腫瘍数が2個または3個で腫瘍径が3 cm

以内ならば肝切除または穿刺療法が推奨される。

3) 腫瘍数が2個または3個で腫瘍径が3 cm 超ならば肝切除またはTA(C)Eが推奨される。

4) 腫瘍数が4個以上ならばTA(C)Eまたは肝動注療法が推奨される。

2. 肝障害度 C

1) 腫瘍数が3個以下で腫瘍径が3 cm 以内(および腫瘍が単発で腫瘍径が5 cm 以内)ならば肝移植が推奨される。

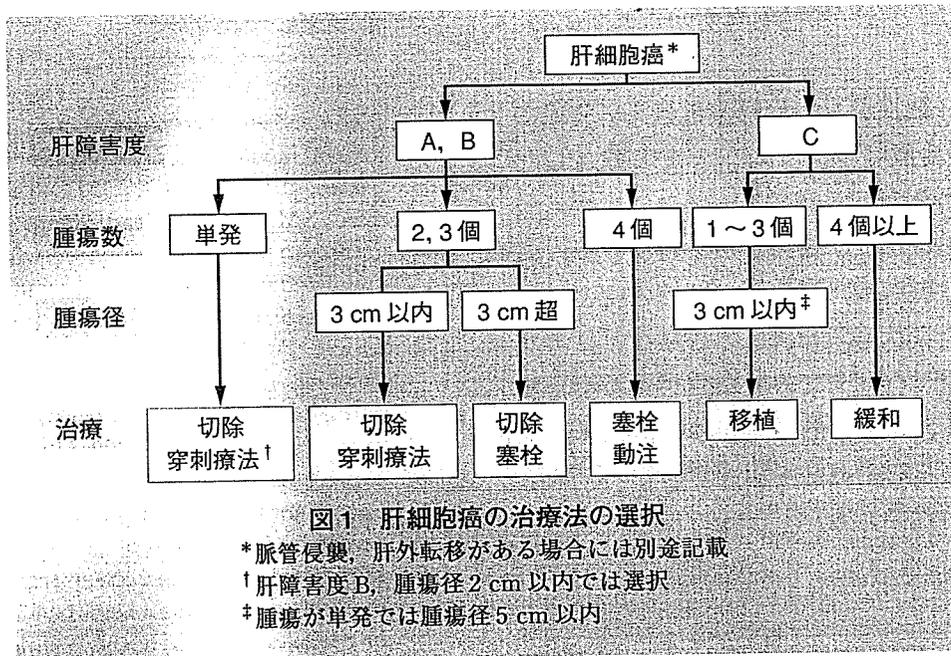
2) 腫瘍数が4個以上ならば緩和ケアが推奨される。

なお, 脈管侵襲を有する肝障害度 A の症例は肝切除が, 肝外転移を有する症例では化学療法が選択される場合がある。

切除か穿刺療法か

「肝細胞癌治療アルゴリズム」では, 切除か穿刺療法かの選択においては, 日本肝癌研究会の追跡調査報告²⁾を根拠としている。2 cm 未満の単発の症例で, 肝障害度 A では肝切除の遠隔成績がPEIと比べ良好であったが, 肝障害度 B 以上では肝切除とPEIでは有意な差がなかった。また, 肝障害度にかかわらず2 cm より大きく単発の症例, 肝障害度 B で2 cm より大きく2個以上の症例では肝切除の遠隔成績が良好であった。したがって, PEIより切除の占める割合の多い推奨となっている。しかし, この報告は, レトロス

いけだ まさふみ, おくさか たくじ: 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科 ☎ 104-0045 東京都中央区築地 5-1-1



ペクティブな解析結果でエビデンスレベルは高くなく、また現在穿刺療法のなかで最も行われているRFAでの成績は含まれていないので、今後さらなる検討が必要である。

穿刺療法ではRFAかPEIか

RFAとPEIを比較した無作為化比較試験の成績が2004年に報告された³⁾。RFAはPEIと比べて、局所再発率、無再発生存期間、生存期間のいずれでも有意に良好な成績が示されており、RFA可能な症例はRFAが推奨される。しかし、PEIはRFAより合併症がより少ないため、RFAが困難な症例(肝門部や隣接臓器に近接しているなど)などにPEIが行われることもあり、両者の使い分けも重要である。

TA(C)Eか切除/穿刺療法か

TA(C)Eは切除や穿刺療法に比べ局所制御性や遠隔成績で劣ること¹⁾より、「肝細胞癌治療アルゴリズム」でも、肝障害度A、Bで切除や穿刺療法が困難な症例や多発の症例においてのみTA(C)Eを推奨している。ただし、TA(C)Eと無治療または化学療法単独と比較した無作為化試験のメタアナリシス⁴⁾でTA(C)Eは有意に良好な延命効果が示されており、切除不能で肝予備能

項目	肝障害度	A	B	C
腹水		ない	治療効果あり	治療効果少ない
血清ビリルビン値(mg/dl)		2.0未滿	2.0~3.0	3.0超
血清アルブミン値(g/dl)		3.5超	3.0~3.5	3.0未滿
ICG R ₁₅ (%)		15未滿	15~40	40超
プロトロンビン活性値(%)		80超	50~80	50未滿

臨床所見、血液生化学所見により、3度に分類する。各項目に重症度を求め、そのうち2項目以上が該当した肝障害度をとる。

註：2項目以上の項目に該当した肝障害度が2箇所に生じる場合には、高いほうの肝障害度をとる。

が保たれている症例において、本邦では標準的な治療法としては考えられている。

その他の治療法

化学療法には、肝動注化学療法と全身化学療法があるが、どちらも標準的なレジメンは確立していない。陽子線⁵⁾、重粒子線は、腫瘍径が大きい肝細胞がんでも高い局所制御性が示されており、その効果が期待されている。また、本邦でも生体肝移植がしばしば行われるようになっており、肝障害度がCなどの肝機能が不良で、ミラノ基準⁶⁾(腫瘍数が3個以下で腫瘍径が3 cm以下または単発で5 cm以下、血管浸潤・遠隔転移を伴わな

い)を満たす症例では肝移植も考慮すべきである。

●おわりに 肝細胞がんの治療法を選択する際には、「肝細胞癌治療アルゴリズム」を参考としたうえで、患者の意向も考慮して、個々の患者に最も適切な治療法を選択することが必要である。実際の臨床では、腫瘍数、腫瘍径、肝障害度のほかにも、年齢や全身状態、合併症の有無などさまざまな要因も考慮したうえで、肝細胞がんの治療法を選択している。また、肝細胞がんは再発することも多く、これらの治療法を組み合わせ、集学的に治療が行われている。

文献

- 1) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班；肝臓診療ガイドライン2005年度版，

金原出版，2005

- 2) Arii S, et al : Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas : A retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. Hepatology 32 : 1224-1229, 2000
- 3) Lin SM, et al : Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma <or=4cm. Gastroenterology 127 : 1714-1723, 2004
- 4) Llovet JM, Bruix J : Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma ; Chemoembolization improves survival. Hepatology 37 : 429-442, 2003
- 5) Kawashima M, et al : Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 23 : 1839-1846, 2005
- 6) Mazzaferro V, et al : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 334 : 693-699, 1996

公衆衛生

2005年10月号 (Vol.69 No.10)

【月刊】1部定価2,415円(本体2,300円+税5%)
2006年 年間予約購読料 28,200円(税込)

特集

ウイルス肝炎

主要目次

肝炎ウイルス感染症の全貌……………赤塚俊隆
輸血、血液製剤の安全性の現状
……………岡田義昭、水沢左衛子、種市麻衣子、梅森清子、斉賀菊江
血液製剤の安定供給と安全対策……………河原和夫
ウイルス肝炎の自然史と発がん……………津熊秀明
ウイルス肝炎治療の到達点……………小池和彦
ウイルス肝炎対策における地域の現状と課題……………佐藤牧人、吉田菊喜、関根雅夫
医療現場における輸血、血液製剤の使用に関する問題点と今後の課題……………浜 六郎

■視点
腎の洞門……………原田 久

■特別寄稿
21世紀の健康増進—QOL Promotion……………野尻雅美

●Health for All—尾身茂WHOをゆく・19
深刻な健康問題—自殺……………尾身 茂
●公衆衛生ドキュメント—「生きる」とは何か・19
水俣病から50年・1 水俣病を記録して45年……………桑原史成

●グローバル化と健康・10
グローバル化と食……………丸井英二

●日本の高齢者—介護予防に向けた社会疫学の大規模調査・10
ストレス対処能力SOC(sense of coherence)と社会経済的地位と心身健康
……………吉井清子、近藤克則、平井 寛、松田亮三、
斎藤嘉孝、村田千代栄、「健康の不平等」研究会

●医師が保健所研修にやってくる—ピンチをチャンスに変える保健所を目指せ!・5
健康危機管理……………古屋好美

●現場が動く!健康危機管理・5
自然災害—沖縄の台風対策……………高江洲均

●性のヘルスプロモーション・4
[インタビュー]家族、地域社会の機能再生を……………山谷えり子、〈聞き手〉岩室紳也

●衛生行政キーワード・12
結核予防対策の最近のトピックス……………前田光哉

●赤いコートの女—女性ホームレス物語・14
ホームレス仲間への支援……………宮下忠子

●フォーラム
ローカル・マニフェストを通じた地域の健康づくりの推進方策……………伊関友伸

※広告(一般営業、求人)のご掲載も承っております。お問い合わせはPR部(TEL 03-3817-5696)までどうぞ。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3 (販売部) TEL 03-3817-5657 FAX 03-3815-7804
E-mail sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替 00170-9-96693