

る治療戦略を確立するために高いエビデンスを集積する
必要性がある。

文 献

- 1) Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2403-13.
- 2) Gastrointestinal Tumor Study Group : Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987 ; 59 : 2006-10.
- 3) Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al : Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. *Ann surg* 1999 ; 230 : 776-84.
- 4) Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al : Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer ; a randomized controlled trial. *Lancet* 2001 ; 358 : 1576-85.
- 5) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1200-10.
- 6) Bakkevold KE, Amesjo B, Dahl O, et al : Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater ; results of a controlled, prospective, randomized multicentre study. *Eur J Cancer* 1993 ; 5 : 698-703.
- 7) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al : Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gall-bladder carcinoma? *Cancer* 2002 ; 95 (8) : 1685-95.
- 8) Stocken DD, Bucheler MW, Dervenis C, et al : Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 1372-81.
- 9) Lydidakis NJ, Sgourakis G, Georgia D, et al : Regional targeting chemioimmunotherapy in patients undergoing pancreatic resection in an advanced stage of their disease. *Ann surg* 2002 ; 236 : 806-13.
- 10) P. Neuhaus H, Oettle S, Post K, et al : A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol Abstract No* : LAB4013.
- 11) Takeda S, Inoue S, Kaneko T, et al : The role of adjuvant therapy for pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterol* 2001 ; 48 : 953-6.
- 12) Nakayama S, Takeda S, Kawase Y, et al : Clinical significance of Dihydropyrimidine Dehydrogenase in adjuvant 5-fluorouracil liver perfusion chemotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg* 2004 ; 240 : 840-4.

〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地
TEL : 052-741-2111
FAX : 052-744-2255
E-mail : shinta@med.nagoya-u.ac.jp

1. 膵頭部癌——拡大膵頭十二指腸切除術*

竹田 伸 中尾昭公**

【要旨】通常型膵頭部癌に対して、根治性を目指した拡大膵頭十二指腸切除術が本邦を中心に行われてきた。最近、拡大手術と標準手術を比較したRCTの報告もみられるが、まだ拡大手術の有用性は明らかにされていない。拡大手術と標準手術の治療成績から、QOLを含めていまだ検討することが多い。膵癌は高率にリンパ節転移や膵外神経叢浸潤を認めるのでこれらの郭清が拡大手術の根拠であるが、とくに上腸間膜動脈周囲神経叢切除は根治性だけでなくQOL(とくに難治性下痢、消化吸収障害)にかかわるので、手術後の合併症を少なくする手術手技も念頭に置いた適切な膵頭十二指腸切除を行うべきである。

はじめに

膵癌の早期診断は困難で診断時にすでに進行していることが多く、手術時にはStage III, IVがほとんどを占める。本邦では、膵癌に対して外科医が根治性を目指して広範囲リンパ節郭清や門脈系・動脈合併切除を中心に拡大手術が積極的に行われ拡大手術の有用性を報告してきた¹⁾。日本膵臓学会(JPS)『膵癌取扱い規約(第4版)』のStage IVa症例に対する他施設ランダム化比較対象試験(RCT)の結果、切除群が放射線化学療法群より1年生存率、生存期間中央値がそれぞれ

62%, 32%, 13ヵ月, 9ヵ月と生存期間が延長したと報告された²⁾。現時点では有効な化学療法も少なく、外科的切除によってのみ長期生存が得られているのが現状である。膵癌全国登録調査報告20年のまとめ³⁾によると、確かに切除率は2000年には42.6%と上昇してきたが、JPS膵頭部癌の5年生存率は、切除例13%、姑息的手術や試験開腹例0.8%、非手術例0%であって、その治療成績は必ずしも満足のいくものではなく、最近、拡大手術や拡大リンパ節郭清の是非が検討されている。

膵頭部癌に対して当科では、non-touch isolation下に膵周囲剝離面陰性〔dpm(-)〕を目指してNo.16リンパ節を含めた門脈合併膵頭十二指腸切除、上腸間膜動脈周囲神経叢は少なくとも右半周切除を行ってきた⁴⁾。しかし拡大手術の程度が問題で、治療成績を上げようと広範囲郭清を行い根治性を目指せば、QOLを損ない逆に治療成績

キーワード：膵頭部癌，拡大手術，門脈合併切除術，膵周囲剝離面

* Extended radical pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer

** S. Takeda(講師), A. Nakao(教授): 名古屋大学大学院病態制御外科.

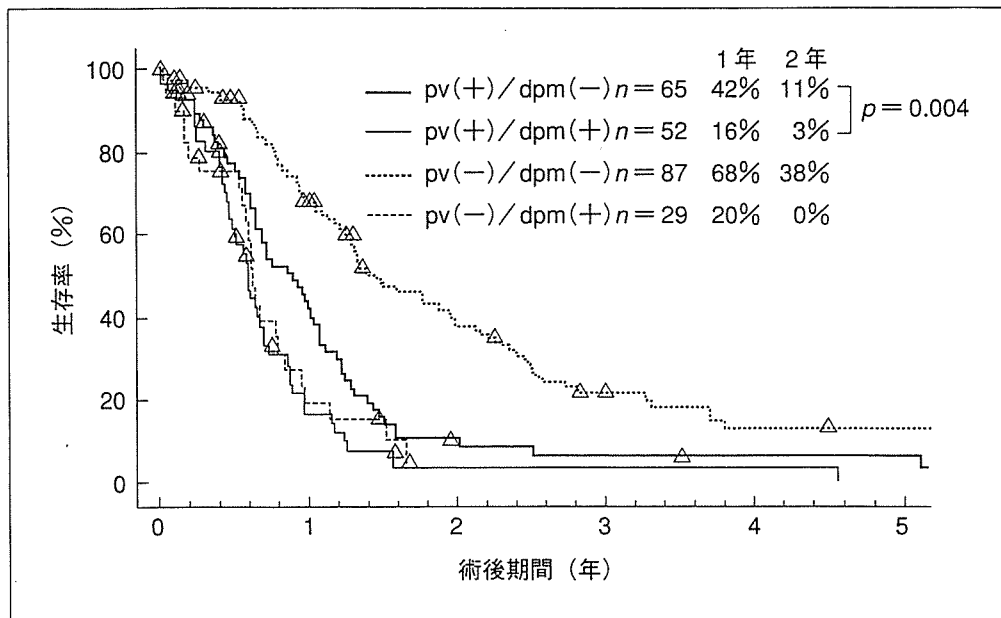


図1. 切除膵頭部癌 pv/dpm 別の累積生存曲線

がわるくなってしまうことを実感している外科医が多いのが実状である。

本稿では、通常型膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除術のあり方についてQOLを左右する切除範囲を中心に文献的考察する。

I. 幽門輪温存膵頭十二指腸切除か膵頭十二指腸切除について

幽門輪温存膵頭十二指腸切除(PpPD)か胃切除を伴う膵頭十二指腸切除(PD)かについて、根治性の点とQOLの点から決定する必要がある。

No.6リンパ節は第2群, No.5リンパ節は第3群になっており, 転移陽性率が非常に低く (No.6 6.1%, No.5 1.5%)⁹⁾, 当科でも No.6 12%, No.5 0%と低く⁹⁾, たとえ陽性でも郭清を行えることから, 手技的にはPpPDの適応も可能であり, 再発率, 再発様式において差がないとする報告が多い。しかし十二指腸浸潤があり, R0が危惧される場合は胃切除を行うべきである。QOLの点においてRCT⁶⁻⁸⁾で, Nguyenら⁷⁾は標準手術と拡大手術の両者を検討しており, 手術時間(327分 vs 369分), 出血量(693 ml vs 802 ml), 入院期間(10.1日 vs 13.6日)と有意差を認めるものの, 長期にわたってQOLはかわらなかったと報告している。

また, PpPDでは術後早期の胃排泄遅延が問題で, 多いとの報告とないとの報告が散見され一定の見解を得ていない。

II. 標準手術と拡大手術(拡大リンパ節郭清を含む)

本邦では, 拡大手術に意義を認めるとの報告が多いが, 欧米では否定的な報告が多い。欧米では広範囲リンパ節や神経叢郭清, 血管合併切除を伴わない標準手術が一般的に行われていたため, 標準手術と広範囲リンパ節郭清を比較したRCTは今までに欧米から2件報告されている^{9, 10)}。Pedrazzoliら⁹⁾による標準手術(PD, 膵周囲リンパ節郭清)と拡大手術(PD, 標準手術の郭清に横隔膜下から下腸間膜動脈までの大動脈周囲リンパ節郭清, 腹腔動脈・上腸間膜動脈神経叢全周郭清)の比較で, 拡大手術による生存期間の延長は認めなかった。しかし, リンパ節転移の認められた症例は拡大手術によって, 生存期間の延長が認められたため, 拡大手術の意義が存在する可能性を示唆した。一方, Yeoら¹⁰⁾は, 標準手術(PpPD, 膵頭部周囲リンパ節郭清)と拡大手術(PD, 腹腔動脈周囲No.9のsamplingと腹腔動脈根部から下腸間膜動脈根部までNo.16a2, 16b1リンパ節郭清,

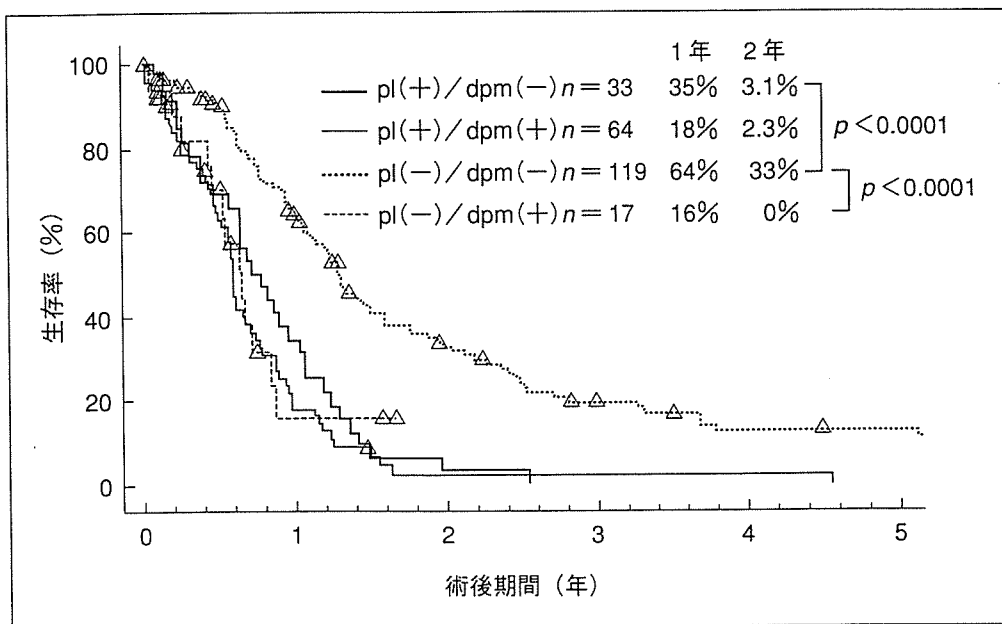


図2. 切除膵頭部癌 pI/dpm 別の累積生存曲線

上腸間膜動脈神経叢右半周郭清)を比較し、術後合併症は多いが、生存期間の延長には寄与しなかった。本邦でも、14施設における他施設RCT(旧厚生省がん研究・二村班)¹¹⁾が2000年3月～2003年5月の101例の登録で標準手術(膵頭前部・後部リンパ節郭清、神経叢郭清なし)と拡大手術(No.16リンパ節を含む広範囲リンパ節郭清、腹腔動脈右半周郭清、上腸間膜動脈神経叢全周郭清)で比較検討された。門脈切除はそれぞれ24例ずつ行われた。拡大手術群で下痢の頻度が有意に高いが、観察期間が短いものの生存期間はむしろ低い傾向であった。

III. 門脈合併切除の意義について

本邦においては、門脈浸潤例でも切除断端および剥離面における癌浸潤の陰性化が確保されれば門脈合併切除を積極的に行っている施設も多く、2000年には33.6%の門脈合併切除率となっている³⁾。われわれも術前あるいは術中超音波、門脈内超音波(IVUS)で浸潤陽性¹²⁾となれば、アンスロンバイパスカテーテルを用いて積極的に門脈合併切除を行ってきた^{4,13)}。図1はわれわれのretrospectiveなデータであるが、dpm(-)が得られなければ門脈合併を含めた拡大手術の適応はないと

考えている¹⁴⁾。また、動脈浸潤例は動脈合併切除しても治療成績に寄与することは少なく拡大手術の適応はないものと思われる。

IV. 上腸間膜動脈周囲神経叢切除の是非

膵外神経叢浸潤は、『膵癌取扱い規約(第5版)』にて新たに進行度分類に加えられた項目で剥離面の浸潤陽性の最大因子であり、また予後を規定する重要な因子である¹⁵⁾。当科でも膵外神経叢切除もdpmの陰性化を目的に施行してきた。われわれの検討では膵外神経叢浸潤はdpm陽性の最大要因であり、浸潤例の予後はきわめてわるい(図2)。根治性向上のため上腸間膜動脈周囲神経叢浸潤例に全周切除を行っても予後はきわめて不良で、難治性下痢、消化吸収障害や長期にわたるリンパ漏などが発生し術後のQOLが不良となるため、現状では上腸間膜動脈周囲神経叢(SMA)右半周の切除にとどめておくのが一般的である。門脈浸潤や膵頭神経叢第II部浸潤、上腸間膜周囲神経叢浸潤はIVUSにて術中に診断できる¹⁶⁾ので、われわれはこれらの所見を術式の立案の参考にしている。

V. 再 建 法

膵癌取扱い規約では、再建術式として再建空腸と吻合する臓器との配列順序によって、おもに3型に分類されている。PD-I(Whipple法), PD-II(Child法), PD-III(今永法)であるが、その他に膵胃吻合などのPD-IVがある。膵胃吻合より膵空腸吻合のほうが好んで施行されているようであるが、膵胃吻合は簡便で縫合不全発生率が低いという報告があり、最近用いられる施設もある。膵空腸吻合法一つをとってみても、粘膜吻合か、端々吻合か端側吻合か、1層吻合か2層吻合か、膵液ドレナージチューブを使用するかなど、縫合不全を起さないようにさまざまな術式が考案されている。Historical control studyとして膵空腸吻合法と膵胃吻合法の合併症率、長期的な膵管開存率などが検討されているが、有意差は報告されていない。RCTとしては唯一Yeoら¹⁷⁾が、膵空腸吻合と膵胃吻合の比較で両群間に膵液漏の発生率に有意差はなかったと報告している。重要な点は、この合併症はときとして致命的になることがあり、再建、ドレナージには合併症を少なくする十分な配慮を払う必要がある。

おわりに

通常型膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除について、本邦では根治性を目指した広範囲リンパ節郭清を含めた手術が積極的に行われてきた。しかし、最近のRCTから拡大手術が必ずしも予後に貢献するかは疑問視されている。要は、dpm(-)となる手術術式でかつ症例に応じた過不足のない郭清が大切であり、それには術前・術中のより正確な癌進展度診断が重要である。また根治手術に加えて補助化学療法が重要であることはいままでもない^{18,19)}。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Nakao A : Debate ; extended resection for pancreatic cancer ; the affirmative case. J Hepatobiliary Pancreat Surg 10 : 57-60, 2003
- 2) Imamura M, Doi R, Imaizumi T et al : A ran-

domized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for respectable locally invasive pancreatic cancer. Surgery 136 : 1003-1011, 2004

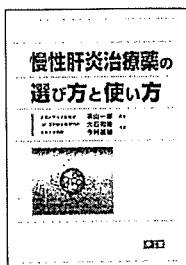
- 3) 松野正紀 : 膵癌登録20年間のまとめにあたって. 膵臓 18 : 96-169, 2003
- 4) Nakao A, Takagi H : Isolated pancreatectomy for pancreatic head carcinoma using catheter bypass of the portal vein. Hepatogastroenterology 40 : 426-429, 1993
- 5) Sakai M, Nakao A, Kaneko T et al : Para-aortic lymph node metastasis in carcinoma of the head of the pancreas. Surgery 137 : 606-611, 2005
- 6) Seiler CA, Wagner M, Sadowski C et al : Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure) ; initial clinical results. J Gastrointest Surg 4 : 443-452, 2000
- 7) Nguyen TC, Sohn TA, Cameron JL et al : Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma ; a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. J Gastrointest Surg 7 : 1-9, 2003
- 8) Tran KT, Smeenk HG, van Eijik CH et al : Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure ; a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. Ann Surg 240 : 738-745, 2004
- 9) Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R et al : Standard versus extended lymphadectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas ; a multicenter, prospective, randomized study. Ann Surg 228 : 508-517, 1998
- 10) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al : Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2 ; randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 236 : 355-366, 2002
- 11) Nimura Y, Nagino M, Kato H et al : Regional versus extended lymph node dissection in

- radical pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer ; a multicenter, randomized controlled trial. 6th World Congress of the IHPBA, 2004
- 12) Nakao A, Kaneko T : Intravascular ultrasonography for assessment of portal vein invasion by pancreatic cancer. World J Surg 23 : 892-895, 1999
 - 13) Nakao A, Nonami T, Harada A et al : Portal vein resection with a new antithrombogenic catheter. Surgery 108 : 913-918, 1990
 - 14) Nakao A, Takeda S, Sakai M et al : Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer ; the rationale for extended radical resection. Pancreas 28 : 289-292, 2004
 - 15) Nakao A, Harada A, Nonami T et al : Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. Pancreas 12 : 357-361, 1996
 - 16) Kaneko T, Nakao A, Inoue S et al : Extrapane-creatic nerve plexus invasion by carcinoma of the head of the pancreas ; diagnosis with intraportal endovascular ultrasonography. Int J Pancreatol 19 : 1-7, 1996
 - 17) Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM et al : A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 222 : 580-588, 1995
 - 18) Takeda S, Inoue S, Kaneko T et al : The role of adjuvant therapy for pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 48 : 953-956, 2001
 - 19) Nakayama S, Takeda S, Kawase Y et al : Clinical significance of dihydropyrimidine dehydrogenase in adjuvant 5-fluorouracil liver perfusion chemotherapy for pancreatic cancer. Ann Surg 240 : 840-844, 2004

*

*

*



■A5判・148頁 2005.7.
 定価2,625円(本体2,500円+税5%)
 ISBN4-524-23975-8

慢性肝炎治療薬の 選び方と使い方

●編著
 茶山一彰 広島大学教授

リバビリンやベグインターフェロンなどの新薬が発売されている慢性ウイルス性肝炎治療薬について、実際の処方に必要な病態理解と薬剤の知識を解説した最新情報満載のマニュアル。ウイルス性肝炎をB型とC型に分け、それぞれのウイルスの構造や機能、自然経過の典型例、治療の考え方を述べたうえで、実際の処方を示す。知識の整理と確認に役立つ一冊。

nkj 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42-6
 (営業) TEL 03-3811-7239 FAX 03-3811-7230
 <<http://www.nankodo.co.jp>>

0511t

膵癌診断の将来展望

耐糖能異常からみた膵癌診断*

高森 啓史¹⁾・金光敬一郎¹⁾・広田 昌彦¹⁾・柴田 宗征¹⁾
近本 亮¹⁾・本村 裕¹⁾・増田 佳子¹⁾・水流添 周¹⁾
保坂 征司¹⁾・生田 義明¹⁾・坂本 快郎¹⁾・崔 林承¹⁾
赤星 慎一¹⁾・新田 英利¹⁾・石河 隆敏¹⁾・別府 透¹⁾
馬場 秀夫¹⁾

要約：膵癌症例では、しばしば耐糖能異常の合併を経験する。本稿では、耐糖能異常からみた膵癌診断の現況および今後の展望について概説する。まず、切除可能膵癌の拾い上げに耐糖能異常は有用かを検討した。切除可能膵癌が最も高率である TS1 (腫瘍径 ≤ 2.0 cm) 症例のなかで、耐糖能異常や糖尿病の増悪は、7.4%から 45%の症例に認め、TS1 症例の拾い上げのひとつの契機になると考えられた。次に、膵癌保有生体における糖代謝異常の特徴を見出す目的で、膵切除術前後にブドウ糖負荷試験を施行し、その特徴を検討した。術後は術前に比べ、インスリン抵抗性の改善や血糖値総和の低下を認め、膵切除により耐糖能の悪化は認めず、むしろ改善を認めた。一方、多くの症例で、術前にインスリン分泌能の低下を認めたが、約半数で術後にその改善傾向を認め、多様な耐糖能異常を呈している。また、膵癌細胞には、グルコーストランスポーター1やインスリンレセプターの発現を認めた。さらに解糖亢進に基づくインスリンによる膵癌細胞の浸潤促進作用を認められることから、耐糖能異常の生体環境が膵癌に高浸潤能をもたらす可能性が示唆された。今後、膵癌症例に発現する耐糖能異常の機序を解明することにより、精度のより高い診断法の開発や治療法への応用に繋がると考えられた。

Key words：膵癌, 糖尿病, 耐糖能異常, グルコーストランスポーター, インスリンレセプター

はじめに

膵癌は、消化器癌のなかで最も予後不良な癌である。その治療成績の改善には、治癒の可能性を有する唯一の治療法である治癒切除が施行可能な段階に診断することが必要である。したがって、膵癌における高危険群の解析は、膵癌の診断・治療上、重要課題のひとつである。多くの疫学的な研究において、糖尿病と膵癌発症のリスクとの間に正の相関を示している^{1,2)}。一方で、糖尿病は、膵癌発症の原因(危険因子)というよ

りむしろその結果であるとの報告もある^{3,4)}。本稿では、耐糖能異常からみた膵癌診断の現況および今後の展望について論述する。

I. 切除可能膵癌の拾い上げにおける耐糖能異常の有用性

腫瘍径が 2.0 cm 以下である TS1 症例の切除率は、89.6%であり、TS2 73.3%, TS3 43.1%, TS4 19.2% に比べ高率である⁵⁾。したがって、切除可能膵癌の拾い上げのためには、2.0 cm 以下の膵癌の診断は重要である。そこで、切除可能膵癌の拾い上げに耐糖能異常は有用であるか、TS1 症例の耐糖能異常の発現状況について検討した。

日本膵臓学会に登録された全国統計の解析によると、1981年から2000年までの20年間に浸潤性膵管癌

* Analysis of Abnormal Glucose Metabolism in Diagnosis of Patients with Pancreatic Adenocarcinoma

1) 熊本大学大学院医学薬学研究部消化器外科 (〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1)

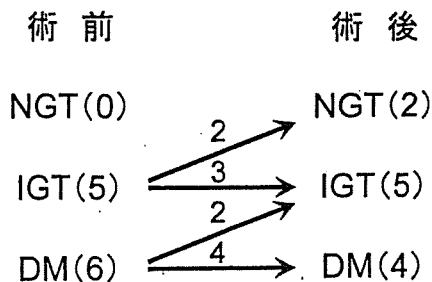


図1 75gブドウ糖負荷試験による耐糖能の術前後での変化 (NGT:正常型, IGT:境界型, DM:糖尿病型)

10,406例中, TS1症例は822例(7.9%)であった。それらの初発症状は, 腹痛が206例(25.1%)で最も多く, 続いて黄疸が173例(21.0%), 糖尿病の悪化は60例(7.3%)であった⁵⁾。また, 福田らは, TS1膵癌44例の検討において, 既往歴では, 耐糖能異常が19例(43%)に認めたと報告している。さらに, 耐糖能異常を示した症例の74%は3年以内に発症し, 3年以上の糖尿病歴を有する60%に糖尿病の悪化を認めている⁶⁾。さらに, 有山らも, ts1浸潤性膵管癌36例の検討において, その45%に糖尿病を合併していたと報告している⁷⁾。

以上から, 耐糖能異常や糖尿病の増悪は, TS1症例拾い上げのひとつの契機になり得ると考えられた。

II. 膵癌関連糖尿病の特徴

膵癌関連糖尿病の特徴を見出すことを目的に, 浸潤性膵管癌治癒切除例において, 膵切除術前後の糖代謝能を比較し, 膵癌保有生体における糖代謝異常の特徴を検討した。

1. 対象

自験浸潤性膵管癌治癒切除11例を対象とした。年齢48~78歳, 中央値61歳, 男女比7:4, 9例がstage IVの進行癌であった。腫瘍の占居部位は頭部8例, 体部3例で, 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を8例に, 膵尾側切除術を3例に施行した。また, 糖尿病の既往を3例に認めた。

2. 方法

術前および術後に75gブドウ糖負荷試験(OGTT)を行い, その診断基準に準じ, 糖尿病型(DM), 境界型(IGT), 正常型(NGT)を診断した。そのデータをもとに, インスリン低抗性の評価として, インスリン抵抗指数(HOMA-IR) = 空腹時血糖 × 空腹時インスリン濃度 ÷ 405 を, インスリン分泌能力・反応性の評価

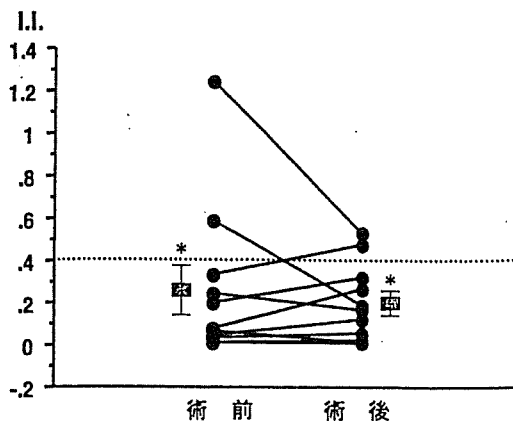


図2 インスリン分泌指数(I.I.)の術前後での変化(基準値は0.4以上, *: p=0.8589)

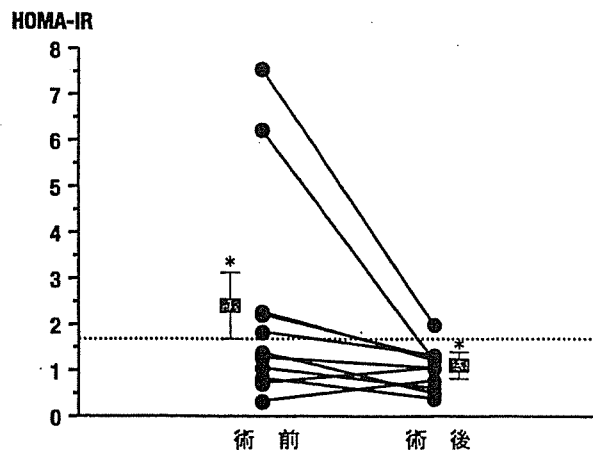


図3 インスリン抵抗指数(HOMA-IR)の術前後での変化(基準値は1.6以上, *: p=0.018)

として, $\text{インスリン分泌指数} = \frac{\{\text{インスリン濃度(30分)} - \text{インスリン濃度(前)}\}}{\{\text{血糖(30分)} - \text{血糖(前)}\}}$ を算出した。さらに, 血糖値総和 AUC-G(負荷前~負荷後120分)およびインスリン総和 AUC-G(負荷前~負荷後120分)は, trapezoidal method を用い算出した。術前および術後におけるこれらの値を比較し, 膵癌保有生体における糖代謝異常の病態を解析した。

3. 結果と考察

75g OGTT 上, 術前は, DM 6例, IGT 5例, NGT 0例であった。一方, 術後は, DM 4例, IGT 5例, NGT 2例であり, 膵切除により膵容量が減少したにもかかわらず, 全例において耐糖能の悪化は認めず, むしろ, 4例(36.4%)では術後に耐糖能の改善を認めた(図1)。このことから, 膵癌の存在自身が, 生体内での糖代謝異常を促進する可能性が示唆された。

インスリン分泌指数は, 術前後で有意差を認めず, 術前には, 9例(81.8%)が基準値0.4以下であり, 特

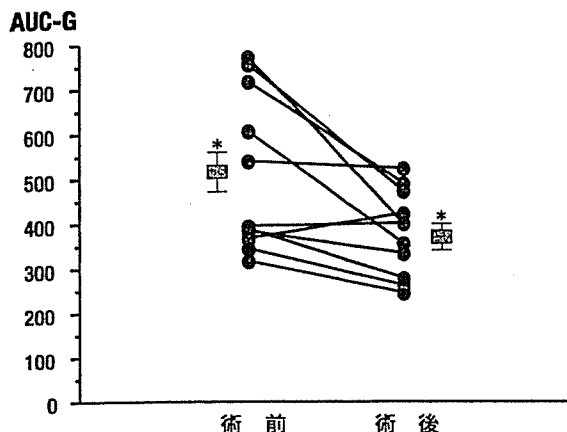


図4 血糖値総和 AUC-G の術前後での変化
(* : p=0.0128)

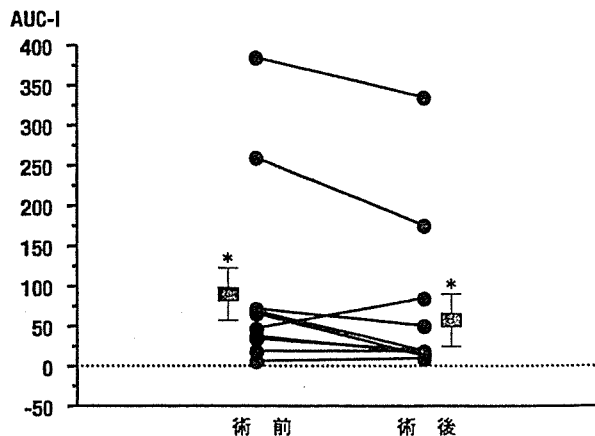


図5 インスリン値総和 AUC-I の術前後での変化
(* : p=0.4769)

に同値が 0.07 以下の症例は全例 DM であり、術前からのインスリン分泌能の低下が示唆された。しかし一方で、同指数は 6 例 (54.5%) で術後改善を認め、膵切除後にもかかわらず、インスリン分泌能が改善していた (図 2)。このことは、インスリン分泌において、膵癌保有生体でふたつの事象が起こっている可能性を示唆している。ひとつは、膵癌による膵正常組織の破壊によるインスリン分泌能の低下で、もうひとつが、膵癌組織由来の因子が膵 β 細胞に作用してインスリン分泌抑制を行っている可能性である。さらに、インスリン抵抗性の評価としての HOMA-IR の検討では、術後に有意なインスリン低抵抗性の低下を認めた (図 3)。術前に基準値 1.6 以上のインスリン低抵抗性を認めた 5 例 (45.5%) は、全例において、術後に同値の改善を認め、そのうち 4 例は基準値内に復した。同値が基準値内の症例においても、インスリン分泌指数が 0.02 以下の高度のインスリン分泌能低下の 2 例を除き、術後にインスリン抵抗性の改善を認めた。このことから、膵癌組織自体がインスリン抵抗性に関与していることが示唆された。また、血糖値総和 AUC-G は、術後に有意な低下を認め、9 症例 (81.8%) において術後に低下を認めた (図 4)。術後低下しなかった 2 症例は、術後肝膿瘍と皮下膿瘍を認めていた症例で、それらの影響の可能性が考えられた。したがって、膵癌切除術後には、明らかに耐糖能の改善を認めている。インスリン値総和 AUC-I は、術前と術後の比較において有意差は認めなかったが、術後に 8 例 (72.7%) において低下を認めた (図 5)。

以上の結果を総合的に判断すると、膵癌保有生体の糖代謝異常には、インスリン分泌能低下とインスリン抵抗性の両者の関与が示唆された。

Basso らは、膵癌関連糖尿病の特徴を①膵癌と診断

された通常数ヵ月以内に発症する、②血中インスリンレベルは、減少している例から増加している例までさまざまである、③膵 β 細胞に対する生理的反応が損なわれている、④末梢インスリン抵抗をしばしば認める、⑤耐糖能は、腫瘍切除後に改善または正常化することもある、と論じている⁹⁾。自験例の検討でも、これらの特徴を示唆する所見であった。

III. 膵癌細胞におけるグルコーストランスポーターおよびインスリンレセプターの発現とその悪性化への関与

膵臓の臓器としての特徴は、内分泌機能と外分泌機能が共存するところにある。さらに、膵臓には膵島腺房および膵島導管門脈系とよばれる特異的な微小循環系が存在し、膵島部を流れた血液はいったん集められ、外分泌系で再分布する⁹⁻¹¹⁾。したがって、膵島ホルモンは、外分泌系に高濃度で作用し得ると考えられる。一方、細胞内へのグルコースの取り込みには、グルコーストランスポーター (GLUT) と呼ばれる細胞膜蛋白が介在している。現在まで、13 種類のアイソフォームが同定されており、3 種類のクラスに分類されている¹²⁾。これらは取り込みの性格および組織分布が異なっている。6 種類の樹立膵癌細胞株 (MIA PaCa-2, SUI T-1, HPF, Capan-2, AsPC-1, BxPC-3) 細胞において、促進拡散型グルコーストランスポーターである GLUT1 と 4 の発現を免疫染色で検討した。GLUT4 の発現は、認められなかったが、GLUT1 の発現は、全ての細胞株で認められた (図 6)。さらに、切除膵癌組織においても、同様に膵癌細胞に GLUT1 の発現を認めた。このことから、耐糖能異常を認め高血糖となった生体では、癌細胞内にグルコースが取り込

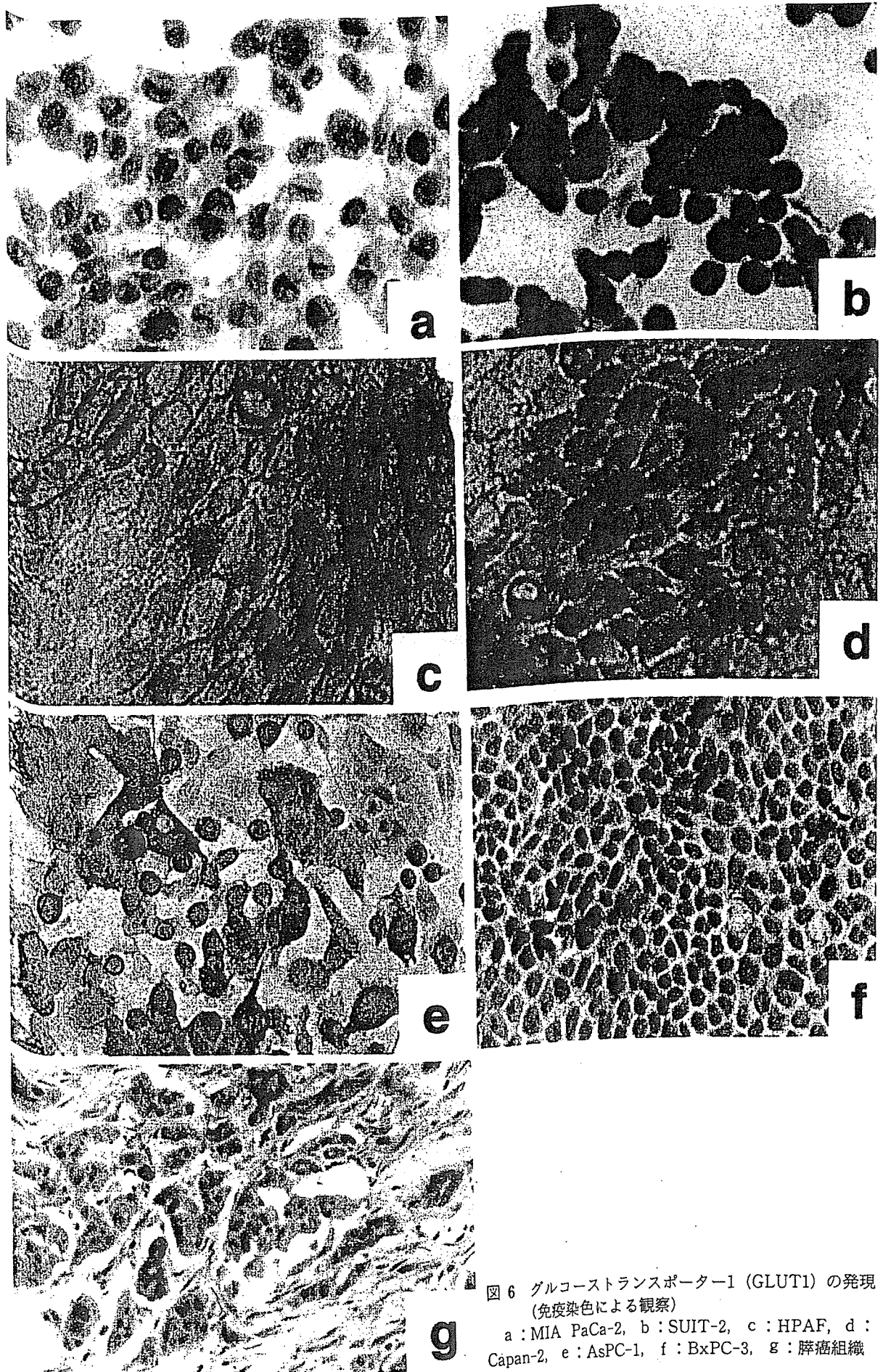


図6 グルコーストランスポーター-1 (GLUT1) の発現
 (免疫染色による観察)
 a : MIA PaCa-2, b : SUIT-2, c : HPAF, d :
 Capan-2, e : AsPC-1, f : BxPC-3, g : 膵癌組織

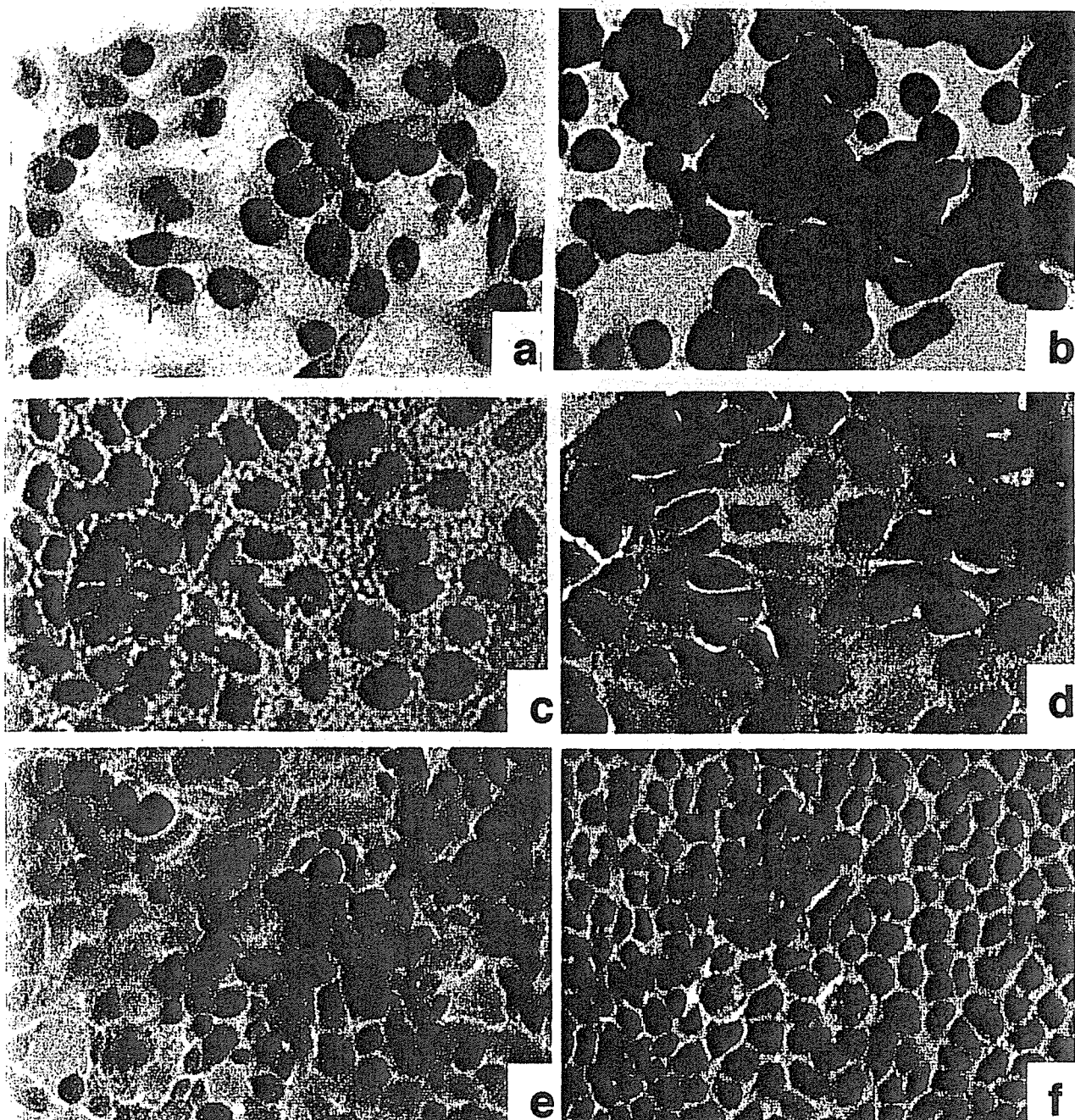


図7 インスリンレセプターの発現（免疫染色による観察）

a : MIA PaCa-2, b : SUIT-2, c : HPAF, d : Capan-2, e : AsPC-1, f : BxPC-3

みやすく、エネルギーチャージのしやすい環境にあると考えられた。また、同様の樹立膵癌細胞株を用いて、インスリンレセプターの発現を免疫細胞化学的に検討すると、同レセプターも、全ての細胞株に発現を認めた（図7）。このことから、膵島腺房および膵島導管門脈により運ばれた高濃度のインスリンが、癌細胞に直接作用する可能性が示唆された。さらに、膵癌保有生体でインスリン抵抗性を示すことを鑑みると、膵島組織が残存している場合、インスリンの分泌促進が起こると推察され、膵癌細胞に強いインスリンの影響があ

ると考えられた。高インスリン状態は、膵癌細胞に対し、グルコース代謝の亢進により高浸潤能をもたらすこと、さらにその際、栄養源としてグルコースが必須であることを既に報告しており^{13,14)}、糖代謝異常の環境は、膵癌細胞が浸潤しやすい状態だと考えられる。

おわりに

耐糖能異常やその悪化は、膵癌の高危険群であり、TS1 症例拾い上げのひとつの契機になり得ると考え

られた。一方、膵癌に関連して認められる耐糖能異常の病態は複雑である。また、耐糖能異常を有する生体は、癌細胞に高浸潤能をもたらす可能性が推察された。今後、膵癌保有生体に発現する耐糖能異常の機序を解明することにより、精度のより高い診断法の開発や治療法への応用に繋がると考えられた。

参考文献

- 1) Noy A, Bilezikian JP : Clinical review 63 : Diabetes and pancreatic cancer : clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* **79** : 1223-1231, 1994.
- 2) Everhart J, Wright D : Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A metaanalysis. *JAMA* **273** : 1605-1609, 1995.
- 3) La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. : A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer* **70** : 950-953, 1994.
- 4) Bonelli L, Aste H, Bovo P, et al. : Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus : a case-control study in northern Italy. *Pancreas* **27** : 143-149, 2003.
- 5) Egawa S, Takeda K, Fukuyama S, et al. : Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer. *Pancreas* **28** : 235-240, 2004.
- 6) 福田 晃, 羽鳥 隆, 鬼澤俊輔, ほか : 小膵癌の早期発見に関する検討. *膵臓* **19** : 567-572, 2004.
- 7) 有山 襄, 須山正文, 窪川良広, ほか : 小膵癌の診断体系. *胆と膵* **20** : 453-456, 1996.
- 8) Basso D, Greco E, Fogar P, et al. : Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus : An open field for proteomic applications. *Clin Chim Acta* **357** : 184-189, 2005.
- 9) Fujita T, Murakami T : Microcirculation of monkey pancreas with special reference to the insulo-acinar portal system. A scanning electron microscope study of vascular casts. *Arch Histol Jap* **35** : 255-263, 1973.
- 10) Ohtani O, Fujita T : Microcirculation of the pancreas with special reference to periductal circulation. A scanning electron microscope study of vascular casts. *Biomed Res* **1** : 130-140, 1980.
- 11) Ohtani O, Ushiki T, Kanazawa H, et al. : Microcirculation of the pancreas in the rat and rabbit with special reference to the insulo-acinar portal system and emissary vein of the islet. *Arch Histol Jap* **49** : 45-60, 1986.
- 12) Macheda ML, Rogers S, Best JD : Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol* **202** : 654-662, 2005.
- 13) Takamori H, Hiraoka T, Miyauchi Y, et al. : Enhancing effect of insulin on invasion of pancreatic cancer cell line via activated glucose metabolism. *Kumamoto Med J* **45** : 71-88, 1996.
- 14) 高森啓史, 平岡武久, 宮内好正, ほか : 膵癌の高浸潤能と膵ホルモン環境. *胆と膵* **16** : 427-433, 1995.

* * *

ゲムシタビンの薬理ゲノム学

—シチジンデアミナーゼの遺伝子多型

Pharmacogenomics of gemcitabine — genetic polymorphisms of cytidine deaminase

上野 秀樹 Hideki Ueno · 鹿庭なほ子* Nahoko Kaniwa

国立がんセンター中央病院肝胆膵内科
国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部第3室室長*

Summary

ゲムシタビンは膵がんをはじめとするさまざまながんに使用されている抗がん剤である。その毒性は一般に軽度であるが、時に強い骨髄抑制などが発現することがある。現在われわれは、遺伝子情報に基づく個別化治療の実現化を目指して、ゲムシタビンの投与を受けたがん患者を対象に薬理ゲノム学の研究を行っている。ゲムシタビンの代謝関連酵素や膜輸送蛋白の遺伝子多型を明らかにし、薬物動態や副作用、効果と関連する遺伝子多型を見出すことができれば、個別化治療への有効な情報になると考えられる。今回は、ゲムシタビンをゲムシタビンウラシル体に不活性化する酵素であるシチジンデアミナーゼの遺伝子多型とゲムシタビンの薬物動態、副作用との関連について述べる。

Key words

- ゲムシタビン
- シチジンデアミナーゼ
- 薬理ゲノム学
- 遺伝子多型
- 個別化治療

はじめに

ゲムシタビンは代謝拮抗剤に分類されるデオキシシチジンの類似体で、さまざまながんに対して効果を示すことが知られている。特に膵がんに対してはいくつかの臨床試験でその優れた効果が実証されており^{1)~3)}、進行膵がんにおける第1選択の抗がん剤として現在世界中で使用されている。ゲムシタビンの主な副作用は、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、食欲不振、悪心、疲労、皮疹などであるが、それらの副作用は一般に軽度で一過性のことが多く、全身状態のよい患者であれば外来で治療することが可能である。しかし、稀ではあるが、ゲムシタビン投与後に骨髄抑制をはじめとする強い副作用が出現することがあり、特に他の抗がん剤や放射線治療と併用する場合には注意が必要である。

ゲムシタビンを投与する前に個々の患者に対する副作用や効果を予測することができれば、安全で効率的な治療につながると考えられるが、現時点ではそれらの発現を予測することは困難である。最近では遺伝子解析技術の進歩に伴って、遺伝子情報に基づく個別化治

との関係を解析した結果、ゲムシタビンのCmaxとAUCは208Aのアレルの数に依存して増加しており、208A/Aの患者のAUCは52.9h・ $\mu\text{g}/\text{mL}$ で208G/Gの患者のAUC(中央値:9.9h・ $\mu\text{g}/\text{mL}$)の約5倍高値であった。一方、ゲムシタビンのクリアランスは、208Aのアレルの数が増えるにしたがい有意に低下した。ゲムシタビンの不活性代謝物であるdFdUのAUCをゲムシタビンのAUCで割ったmetabolic ratioは208G/Gと比較して208G/A, 208A/Aでは有意に低下しており、208A/Aの患者のmetabolic ratioは208G/Gの患者の10分の1以下であった。以上のことより、208Aのアレルを有する患者ではCDAの活性が低下し、ゲムシタビンからdFdUへの不活性化が阻害され、ゲムシタビンのCmaxやAUCが増加することが示唆された。また、208Aをホモ接合体でもつ患者(208A/A)では、この変化が著明に現れるものと考えられた。

本研究においては、208Aをホモ接合体(208A/A)でもつ患者が1人しか検出されなかったが、この患者はシスプラチンとの併用化学療法を受けていた。図2は、この患者のゲムシタビン血中濃度プロファイル、同じくシスプラチンとの併用化学療法を受けていた5人の患者の平均血中濃度プロファイルと比較したものである。208Aをホモ接合体でもつ患者では、ゲムシタビンの高い血中濃度が長時間持続した。

3. CDA 遺伝子多型と毒性

次に、CDA 遺伝子多型と血液毒性との関連が調べられた。ゲムシタビン投与前の好中球数から2ヵ月間における最悪の好中球数を引いた数値を投与前の好中球数で割った値を好中球の減少割合として解析した。他の抗がん剤との併用療法を受けた患者では骨髄抑制が強い傾向にあったため、ゲムシタビンの単剤投与を受けた180人を解析対象とした。208A/Aの患者は併用療法を受けていたため、この解析から除外された。その結果、208G/Aのほうが、208G/Gよりも好中球減少割合が高い傾向にあったが、有意な差は認められなかった。その他、血小板、赤血球についても同様の解析を行ったが有意差は認められなかった。また、208G>A以外のCDA 遺伝子多型についても解析された

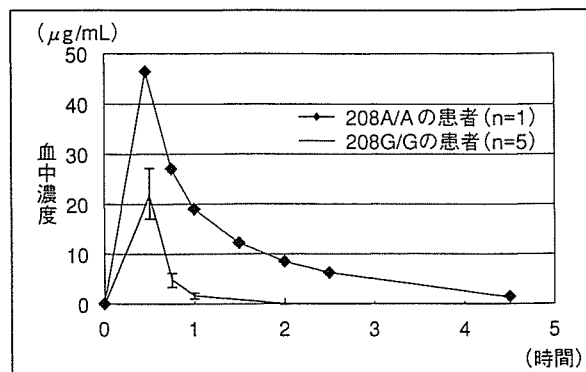


図2 シスプラチン併用投与患者におけるゲムシタビン血中濃度プロファイル⁵⁾

が、血液毒性と相関している遺伝子多型は認められなかった。

一方、208A/Aを有した患者では、著明な骨髄抑制と非血液毒性が認められた。この患者の臨床経過図を図3に示す。治療前の全身状態は良好で、day 8のゲムシタビン投与までは特に異常を認めなかったが、day 10よりgrade 3の口内炎、皮疹、食欲不振、疲労が出現し、day 14には著明な骨髄抑制が出現した。G-CSF、抗生剤の投与と血小板の輸血にてday 24には回復したが、同じ併用療法を受けた他の患者より明らかに強い毒性が認められた。この患者には腎毒性は生じなかったことから、重篤な毒性はゲムシタビンの血中濃度が異常に高かったためと考えられた。なお、本患者では腫瘍の縮小も認められたが、重篤な毒性が発現したためゲムシタビンの投与は中止した。

おわりに

ゲムシタビンの投与を受けたがん患者を対象とした薬理ゲノム学の研究にて、CDAのSNPの1つである208G>Aがゲムシタビンの薬物代謝と毒性に影響を与えている可能性が示唆された。酵母のCDA-null変異株による*in vitro*の研究では、208Aを導入された酵母のシチジンとara-C(ゲムシタビンに類似した抗がん剤)に対する脱アミノ基活性は、208Gを導入された酵母の活性と比較して、それぞれ40%、32%に低下し

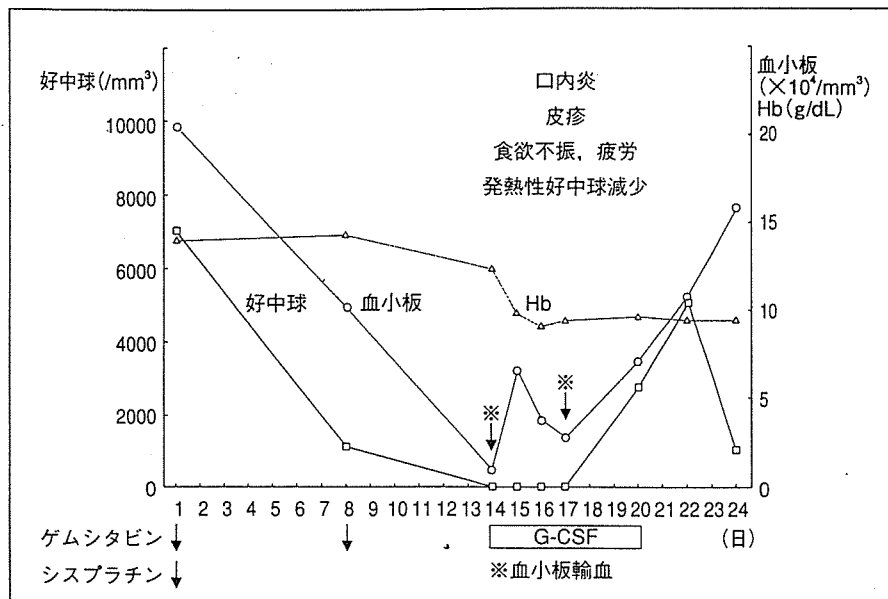


図3 208A/A患者の臨床経過図

ていたことが報告されている”。208G>Aのアレル頻度は日本人では3.7%と稀であり，208A/Aをもつ人は1000人に1人程度と推測されるが，208A/Aを有する患者にゲムシタビンが投与された場合は，ゲムシタビンの血中濃度の上昇に伴って強い毒性が発現する可能性があり注意が必要である。ゲムシタビンの薬物動態はCDA以外にも，膜輸送蛋白やDCKなどさまざまな因子が関与しており，現在引き続きこれらの遺伝子多型に対する解析が進行中である。これらの研究の積み重ねにより，近い将来，遺伝子情報に基づく個別化治療が可能になることを期待したい。

文献

- 1) Burris HA III, 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) 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

- 3) Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, et al : Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer ; a randomized trial. J Clin Oncol 19 : 3447-3455, 2001
- 4) Ueno H, Okusaka T, Saijo N, et al : Impact of cytidine deaminase genetic polymorphisms on gemcitabine kinetics and toxicity in Japanese cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol 23 : #2009 (Abstr.), 2005
- 5) Yonemori K, Ueno H, Okusaka T, et al : Severe drug toxicity associated with a single-nucleotide polymorphism of the cytidine deaminase gene in a Japanese cancer patient treated with gemcitabine plus cisplatin. Clin Cancer Res 11 : 2620-2624, 2005
- 6) Fukunaga AK, Marsh S, Murry DJ, et al : Identification and analysis of single-nucleotide polymorphisms in the gemcitabine pharmacologic pathway. Pharmacogenomics J 4 : 307-314, 2004
- 7) Yue L, Saikawa Y, Ota K, et al : A functional single-nucleotide polymorphism in the human cytidine deaminase gene contributing to ara-C sensitivity. Pharmacogenetics 13 : 29-38, 2003

6.

切除不能膵癌の治療

(3) 化学療法

国立がんセンター中央病院腫瘍内科

上野 秀樹 / 奥坂 拓志

Hideki Ueno / Takuji Okusaka

はじめに

わが国では膵癌患者の数は年々増加傾向にあり、2003年には約21,000人が膵癌のために亡くなっている。画像診断が進歩した現在でも多くの患者は切除不能な状態で発見されており、たとえ切除されても大半が再発をきたす。したがって、膵癌患者の予後を改善するためには、切除以外の治療成績の向上が必要である。

本稿では、膵癌に対する非切除治療の中心的役割を担っている化学療法について、2005年度現在のコンセンサスと展望を述べる。

コンセンサスが得られている治療

進行膵癌に対して化学療法を行うさいに、第一選択の抗癌剤として世界的に認められているのはgemcitabine(商品名:ジェムザール)である。Gemcitabineはara-Cに類似したデオキシシチジンの誘導体であり、細胞内でリン酸化された後、デオキシシチジンのリン酸化物と競合してDNAに取り込まれ細胞死を引き起こす。Ara-Cよりも抗腫瘍作用スペクトルが広く、非小細胞肺癌をはじめとする固形癌に対しても有効である。進行膵癌に

対しては、米国とヨーロッパで行われた第II相試験にてそれぞれ、11%、6.3%の奏効率が報告され、さらに米国とカナダで行われた第III相試験では、fluorouracil(5-FU)を受けた患者群よりもgemcitabineを受けた患者群のほうが、明らかに症状緩和効果が高く(23.8% vs 4.8%, $p=0.0022$)、生存期間も優れていた(中央値:5.65カ月 vs 4.41カ月, $p=0.0025$)¹⁾。

米国では1996年より膵癌に対するgemcitabineの使用が承認されており、わが国でも進行膵癌に対するgemcitabineの第I相試験が行われ、2001年4月より膵癌に対する保険適応が承認された。体表面積 1m^2 あたり $1,000\text{mg}$ のgemcitabineを30分かけて週1回点滴静注する方法が一般的であり、3週間投与1週休薬を1コースとして、明らかな病態の悪化や重篤な副作用を認めない限り継続する。

Gemcitabineの主な副作用は、骨髄機能抑制、悪心、食欲不振、倦怠感、肝機能障害などであるが通常は軽度であり、 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の好中球数減少、 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の血小板数減少が発現する頻度はそれぞれ20~25%、5~10%程度である。治療期間中は血液学的検査と診察を定期的に行い、異常の程度によっては、gemcitabineの減量、休薬などの対処を行う。投与当日の好中球数が

$1,000/\text{mm}^3$ 未満または血小板数が $70,000/\text{mm}^3$ 未満の場合は、骨髄機能が回復するまで投与を延期する。また、まれではあるが、gemcitabineに起因する間質性肺炎や溶血性尿毒症症候群が報告されており、治療中に呼吸器症状や腎機能障害を認めた場合は注意が必要である。

治療成績に関しては、今までに多数の報告がされており、進行膵癌に対する奏効率は10%前後、生存期間中央値は5~6カ月前後と考えられる。また、gemcitabineの利点の一つとされる症状緩和効果に関しては、20~30%程度の患者に有効性が報告されている。

現在期待されている治療

Gemcitabineの登場が、それまでよい化学療法がなかった膵癌患者に福音をもたらしたことは間違いない。しかしgemcitabine単剤の効果には限界があることも事実であり、さらに優れた治療を開発するために、新規抗癌剤や多剤併用療法の開発が現在世界中で行われている。今のところgemcitabineより明らかに優れていると世界中でコンセンサスが得られている治療は存在しないが、いくつかの新規抗癌剤や併用療法では有望な結果が報告されており、今後の進展が注目されている。今回はそれらの

表1 進行膵癌に対するプラチナ系抗癌剤の第Ⅱ・Ⅲ相試験

治療	患者数	奏効率 (%)	MST (月)	p 値	報告者 / 文献
第Ⅱ相試験					
Gem + cisplatin	42	26	7.1		Philip, et al/Cancer 2001
Gem + oxaliplatin	64	30.6	9.2		Louvet, et al/J Clin Oncol 2005
第Ⅲ相試験					
Gem + cisplatin	53	26.4	6.9	0.43	Colucci, et al/Cancer 2002
Gem	54	9.2	4.6		
Gem + cisplatin	98	10.2	7.6	0.12	Heinemann, et al/ASCO 2003
Gem	100	8.0	6.0		
Gem + oxaliplatin	157	26.8	9.0	0.13	Louvet, et al/J Clin Oncol 2005
Gem	156	17.3	7.1		

(MST: 生存期間中央値, Gem: gemcitabine)

表2 進行膵癌に対するフッ化ピリミジン系抗癌剤の第Ⅱ・Ⅲ相試験

治療	患者数	奏効率 (%)	MST (月)	p 値	報告者 / 文献
第Ⅱ相試験					
capecitabine	42	9.5	6.0		Cartwright, et al/J Clin Oncol 2002
S-1	19	21.1	5.6		Ueno, et al/Oncology 2005
S-1	40	37.5	8.8		Furuse, et al/ASCO 2005
第Ⅲ相試験					
Gem + 5-FU	160	6.9	6.7	0.09	Berlin, et al/J Clin Oncol 2002
Gem	162	5.6	5.4		
Gem + 5-FU + FA	235	4.8	5.9	0.68	Riess, et al/ASCO 2005
Gem	238	7.2	6.2		
Gem + capecitabine	160	10.1	8.4	0.31	Herrmann, et al/ASCO 2005
Gem	159	7.9	7.3		

(MST: 生存期間中央値, Gem: gemcitabine, FA: folinic acid)

中で現在期待されている治療を紹介する。

A. プラチナ系抗癌剤(表1)

Cisplatinはgemcitabineと併用すると相乗効果があることが知られており、非小細胞肺癌ではgemcitabineとcisplatinの併用療法は標準治療の一つになっている。膵癌でもgemcitabineとcisplatinの併用は注目され、第Ⅱ相試験では良好な奏効率と生存期間が報告されたが、第Ⅲ相試験ではgemcitabine単剤よりも明らかに優れた生存期間を示すことはできなかった。

Oxaliplatinは結腸直腸癌などに対する有効性が示されている新しいプラチナ系抗癌剤であり、膵癌に対してもその効果が期待されている。

Gemcitabineとoxaliplatinを併用した

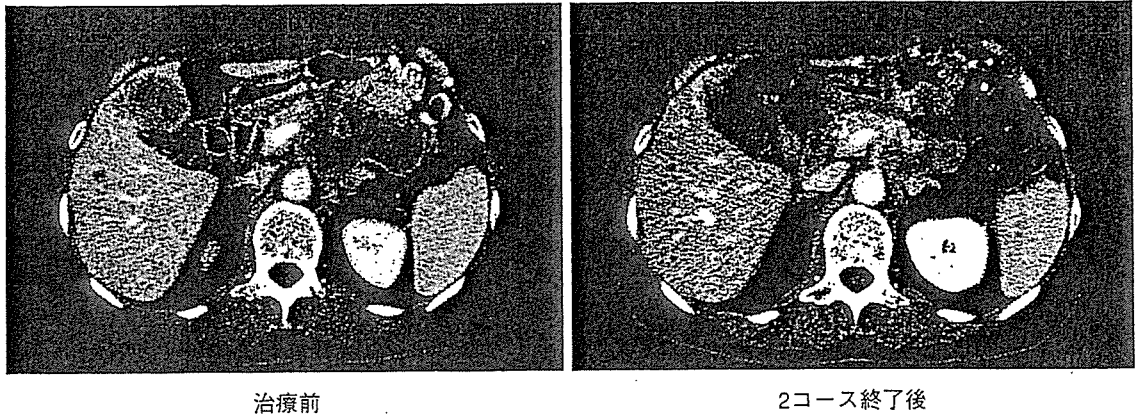
第Ⅱ相試験では、30.6%の奏効率と9.2カ月の生存期間中央値が示された。これを受けて第Ⅲ相試験がヨーロッパで行われた結果、gemcitabineとoxaliplatinの併用群はgemcitabine単剤群と比較して、奏効率および無増悪生存期間が有意に優れていたことが報告された。しかし、生存期間に関しては、併用群のほうが長い傾向にあったものの有意差は認められなかった(中央値:9.0カ月 vs 7.1カ月, $p=0.13$)²⁾。Gemcitabineとoxaliplatinに関しては、現在米国でも比較試験が進行中であり(EGCO 6201)、結果が注目されている。

B. フッ化ピリミジン系抗癌剤(表2)

5-FUは古くから膵癌に対して使用されている抗癌剤であるが、単剤での効果には限界がある。Gemcitabine

登場以降5-FUを併用した治療が多数試みられてきたが、gemcitabine単剤を凌ぐ成績は得られなかった。最近では、経口のフッ化ピリミジン製剤であるcapecitabineやS-1が膵癌に対して注目されている。

Capecitabineは5-FUのプロドラッグでヨーロッパを中心に研究が進んでおり、わが国でも乳癌に対して保険適応が得られている。膵癌に対しては、単剤での奏効率は9.5%と低かったが、24%に症状の改善が認められた。Gemcitabineとの併用療法は2005年の米国腫瘍学会(ASCO)で比較試験の結果が報告されており、全身状態が良好な(KPS 90-100)群では生存期間中央値が併用群10.1カ月、gemcitabine単剤群7.5カ月と有意差($p=0.024$)を認めたものの、KPS60-80の患者も含めた全



治療前

2コース終了後

図1 S-1が奏効した例

S-1投与後、原発巣、肝転移巣ともに著明に縮小した

表3 進行膵癌に対するトポイソメラーゼI阻害剤の第II・III相試験

治療	患者数	奏効率(%)	MST(月)	p値	報告者/文献
第II相試験					
irinotecan	37	27.0	7.3		Funakoshi, et al/ASCO 2004
rubitecan	19	28.6	4.8		Konstadoulakis, et al/Cancer Chemother Pharmacol 2001
第III相試験					
Gem + irinotecan	180	16.1	6.3	0.79	Rocha Lima, et al/J Clin Oncol 2004
Gem	180	4.4	6.6		
Gem + exatecan	169	0.6	5.0	0.099	Cheverton, et al/ASCO 2004
Gem	170	7.6	6.5		
Gem + exatecan	175	8.2	6.7	0.52	O'Reilly, et al/ASCO 2004
Gem	174	7.1	6.2		

(MST: 生存期間中央値, Gem: gemcitabine)

例での解析では有意差は認められなかった。

S-1は5-FUのプロドラッグであるtegafurにモジュレーターを併用した配合剤で、わが国を中心に開発が進められており、膵癌に対しても現在治験が進行中である。19人の進行膵癌患者を対象とした前期第II相試験では4人に部分奏効(PR)が認められ、21.1%の奏効率が報告された³⁾。さらに多施設共同で行われた後期第II相試験では40人中15人にPRが認められ(奏効率37.5%)、生存期間中央値も8.8カ月と良好であった。S-1が奏効した症例を提示する(図1)。

S-1とgemcitabineの併用療法も現在試みられており、われわれが行った第I相試験では33%の奏効率が認められ、現在第II相試験が多施設共同で進行中である。

C. トポイソメラーゼI阻害剤(表3)

Irinotecanは肺癌や結腸直腸癌などに対して効果が認められているトポイソメラーゼI阻害剤である。最近わが国で進行膵癌を対象に治験が行われ、27.0%(10/37)の奏効率と7.3カ月の生存期間中央値という比較的良好な結果が報告された。しかし海外で行われたgemcitabineとirinotecanの併用療法の比較試験に関しては、gemcitabine単剤の成績を上回ることができず、gemcitabineとの併用の意義は否定的となっている。

また、新しいトポイソメラーゼ阻害剤のexatecanに関しても、単剤、gemcitabineとの併用のどちらもgemcitabine単剤より優れた生存期間を示すことができず、膵癌に対する効果は証明されていない。

D. 3剤以上併用療法

3剤以上の抗癌剤を併用した治療も試みられている。最近gemcitabineにcisplatin, epirubicin, 5-FUを併用した4剤併用療法とgemcitabine単剤の比較試験が行われ、治療開始後4カ月の時点で病状が悪化せず生存していた患者の割合が併用群60%、単剤28%と併用群で有意に優れていたことが報告された⁴⁾。多剤併用療法は副作用が強い傾向にあるため、全身状態のよい患者を対象とした戦略が今後も展開されると思われる。

E. 分子標的薬剤(表4)

分子標的薬剤は膵癌に対して現在もっとも注目されている薬剤の一つである。Matrix metalloproteinase阻害剤やfarnesyl transferase阻害剤では良好な結果が得られなかった

表4 進行膵癌に対する分子標的薬剤の第II・III相試験

治療	患者数	奏効率 (%)	MST (月)	p値	報告者/文献
第II相試験					
Gem + bevacizumab	52	19	8.7		Kindler, et al/ASCO 2004
Gem + cetuximab	41	12.2	7.1		Henry, et al/J Clin Oncol 2004
Gem + trastuzumab	34	6	7		Safran, et al/Cancer invest 2004
第III相試験					
Gem + marimastat	120	11	5.4	0.95	Bramhall, et al/Br J Cancer 2002
Gem	119	16	5.4		
Gem + tipifamib	341	6	6.3	0.75	Van Cutsem, et al/J Clin Oncol 2004
Gem	347	8	6.0		
Gem + erlotinib	285	8.6	6.4	0.025	Moore, et al/ASCO 2005
Gem	284	8.0	5.9		

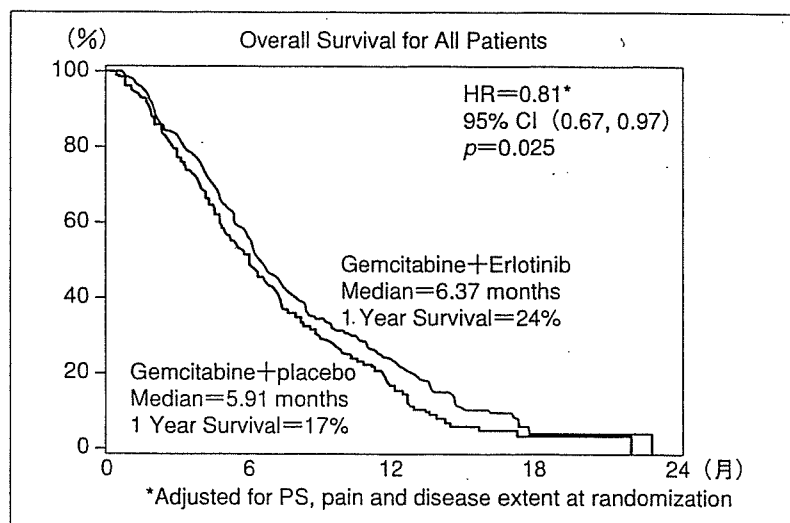
(MST: 生存期間中央値, Gem: gemcitabine)

が、2005年のASCOで、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR) tyrosine kinase阻害剤のerlotinibがgemcitabineと併用することにより、gemcitabine単剤よりも有意に生存期間を延長することが報告され注目を集めた(中央値: 6.4カ月 vs 5.9カ月, $p=0.025$) (図2)⁵⁾。しかしその差がわずかであったことから、この結果をもってgemcitabineとerlotinibを今後膵癌に対する標準治療としてよいという結論には至っていない。

その他、抗EGFR抗体のcetuximabや血管内皮細胞成長因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)阻害剤のbevacizumabなどの比較試験が現在進行中である。

おわりに

進行膵癌に対する第一選択の抗癌剤としてコンセンサスが得られているのは、今なおgemcitabine単剤による治療である。Gemcitabine登場以降、化学療法の恩恵を受ける膵癌患者は明らかに増加しているが、現在の成績は満足できるものではない。今後さらに優れた治療が開発されることを期待したい。



[文献5)より引用]

図2 Gemcitabine + erlotinib と gemcitabine の比較試験

●文献

- 1) Burris HA III, 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: 2403~13, 1997.
- 2) Louvet C, 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 23: 3509~16, 2005.
- 3) Ueno H, et al: An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. Oncology 68: 171~8, 2005.
- 4) Reni M, et al: Gemcitabine versus

cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: A randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 6: 369~76, 2005.

- 5) Moore MJ, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer [abstract]. Proc ASCO, 2005.

●レビュー文献

- 1) Okusaka T, et al: New approaches for pancreatic cancer in Japan. Cancer Chemother Pharmacol 54: 78~82, 2004.
- 2) 上野秀樹, 他: 進行膵癌の化学療法; 現状と将来. 消化器画像 7: 667~72, 2005.

特集I

進行消化器癌の予後改善を目指す治療戦略

進行膵癌の予後改善を目指す治療戦略*

上野 秀樹**
奥坂 拓志**

Key Words : pancreatic cancer, chemotherapy, chemo-radiotherapy, clinical study, treatment strategy

はじめに

難治性の癌が多い消化器癌の中でも膵癌は悪性度の高い腫瘍として知られている。本邦では膵癌が原因で年間約2万人が亡くなっており、これは癌による死因の第5位を占めている。膵癌には、胃癌に対する上部内視鏡検査のような早期発見の手段がなく、また肝細胞癌のように高リスク群を特定することも困難であるため、今なお患者の大半は切除困難な進行癌として発見されている。また、たとえ切除を受けても多くの患者で再発が起こるため、膵癌患者全体の5年生存率は4%未満と非常に不良である。このようにとかく悲観的な話の多い膵癌であるが、最近では化学療法を含む非切除治療の進歩によって、以前では考えられなかったような症状緩和効果や延命効果がもたらされる患者が増えている。本稿では、進行膵癌患者の予後を改善するためにわれわれが行ってきた試みについて、世界の情勢を交えながら述べてみたい。

進行膵癌の分類

進行膵癌はその進行度から、局所進行膵癌と

遠隔転移を有する膵癌(以下、遠隔転移膵癌)に分けられる。局所進行膵癌とは、明らかな転移は認めないが局所の浸潤のために切除が困難な膵癌のことで、国際対がん連合(UICC)のTNM分類第6版のⅢ期に相当する(表1)。一方、画像診断や開腹所見にて明らかな転移が認められた場合は遠隔転移膵癌としてⅣ期に分類される。2003年に治療目的で当院に入院した膵癌患者214人の24%が切除可能膵癌、24%が局所進行膵癌、残る52%が遠隔転移膵癌であった。局所進行膵癌と遠隔転移膵癌では予後が異なり(無治療の場合、局所進行膵癌の予後は約6か月、遠隔転移膵癌では3~4か月程度とされる)、治療方針も異なるため、以下それぞれを分けて記載する。

局所進行膵癌に対する治療戦略

1. 標準治療

局所進行膵癌に対しては、1980年代を中心に欧米で5つの第Ⅲ相試験が行われた(表2)^{1)~5)}。その結果ECOGを除く4つの試験で、総線量40~50Gy程度の体外照射にfluorouracil(5-FU)を併用した化学放射線療法が、体外照射単独、化学療法単独、あるいは体外照射にdoxorubicinを併用した化学放射線療法よりも効果や安全性の面で優れていたことが報告された。この結果を受けて現在、5-FUを併用した化学放射線療法が局所進行膵癌に対する標準治療として認識されて

* Treatment strategy to improve the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer.

** Hideki UENO, M.D. & Takuji OKUSAKA, M.D.: 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〕; Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN