

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

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出されており，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

- 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'Reilly (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(EGFR)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注目されている。
- 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っていない。

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

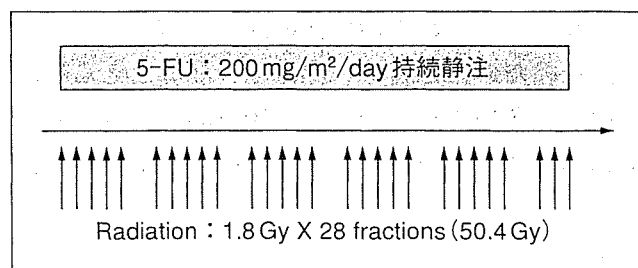


図 1 5-FU 持続静注併用放射線化学療法

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%)

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薦めの書。

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。Burriss¹⁾ 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。Burriss 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)

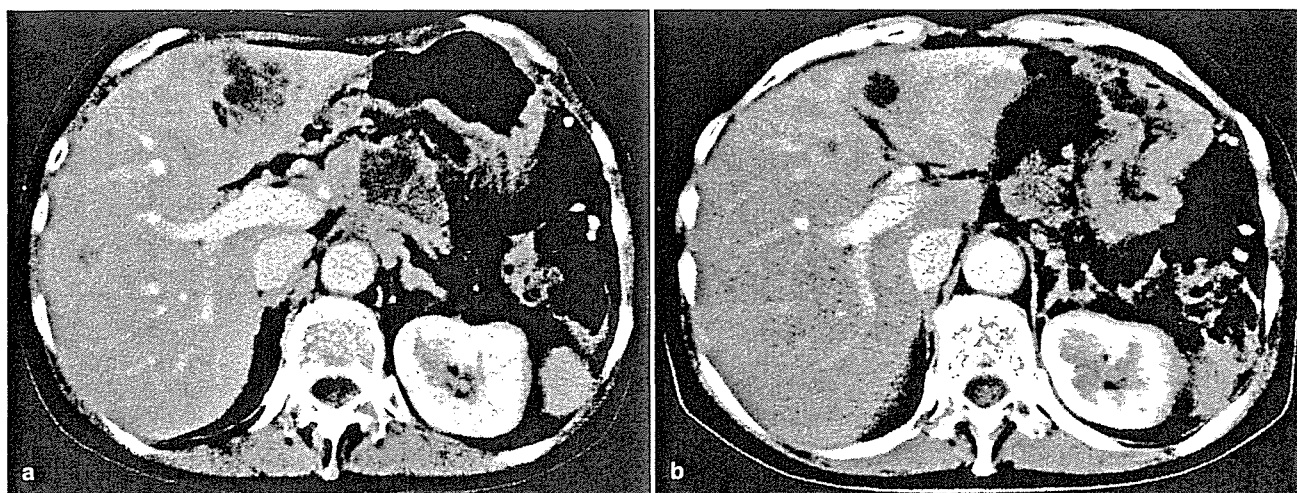


図1 S-1 奏効例

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週休薬)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)		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	J Clin Oncol 2002
5-FU + Leucovorin	Riessら ¹⁰⁾	238	235	7.2	4.8	6.2	5.9	ASCO 2005
Capecitabine	Herrmannら ¹¹⁾	159	160	7.9	10.1	7.3	8.4	ASCO 2005
Pemetrexed	Richardsら ¹⁴⁾	282	283	7.1	14.8	6.3	6.2	ASCO 2004
Cisplatin	Colucciら ¹²⁾	54	53	9.2	26.4	5.0	7.5	Cancer 2002
Cisplatin	Heinemannら	100	98	8.0	10.2	6.0	7.6	ASCO 2003
Oxaliplatin	Louvetら ¹⁵⁾	163	163	17.3	26.8	7.1	9.0	J Clin Oncol 2005
Irinotecan	Rocha Limaら ¹³⁾	180	180	4.4	16.1	6.6	6.3	J Clin Oncol 2004
Exatecan	O'Reillyら	174	175	7.1	8.2	6.2	6.7	ASCO 2004
Marimastat	Bramhallら ¹⁶⁾	119	120	16	11	5.4	5.4	Br J Cancer 2002
Tipifarnib	Van Cutsemら ¹⁷⁾	347	341	8	6	6.0	6.3	J Clin Oncol 2004
Erlotinib	Mooreら	284	285	8.0	8.6	5.9	6.4	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	Blaszakowsky 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、膵癌に 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：EGFR) 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膵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 相試験も膵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 は古くから膵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、KPS 60-80 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 (MST 9.0 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, $p = 0.0077$)¹⁸⁾。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 pan-

- creatic 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, Stieler 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、日常診療で見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

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、個別化治療への有力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

療の研究が盛んに行われており、イリノテカンなど一部の薬剤では薬剤代謝関連酵素の遺伝子多型と副作用との関連が明らかにされている。そこでわれわれは、ゲムシタビンの投与を受けたがん患者を対象に、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、副作用、効果との相関を探索することを目的としてゲムシタビンの薬理ゲノム学的研究を計画した。本研究は、厚生労働省ミレニアム・プロジェクト「遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」より研究資金を得て、国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院、国立がんセンター研究所、国立医薬品食品衛生研究所の共同研究として行われた。本研究にて、ゲムシタビンの副作用や効果と関連のある遺伝子多型が発見されれば、個別化治療への手がかりになるものと考えられる。

7 ゲムシタビンの代謝経路

ゲムシタビンの代謝経路を示す(図1)。血中に投与されたゲムシタビンは、膜輸送蛋白により細胞内へ取り込まれた後、デオキシシチジンキナーゼ(DCK)によりリン酸と結合し、ゲムシタビン一リン酸となる。

ゲムシタビン一リン酸はさらにリン酸化されて、活性型ヌクレオチドであるゲムシタビン二リン酸およびゲムシタビン三リン酸に代謝される。ゲムシタビン三リン酸はDNAに取り込まれ細胞死を引き起こすことが知られている。また、ゲムシタビン二リン酸はデオキシシチジン三リン酸の産生に関与する酵素であるリボヌクレオチドリダクターゼを抑制するため、ゲムシタビン二リン酸によりこの酵素が阻害されると、細胞内のデオキシシチジン三リン酸濃度が低下し、DCKによるゲムシタビンのリン酸化が増強されることが知られている。ゲムシタビンの不活性化代謝物はゲムシタビンウラシル体(dFdU)であり、ゲムシタビンからシチジンデアミナーゼ(CDA)により直接dFdUに変換される経路、および、ゲムシタビン一リン酸からdCMPデアミナーゼによりアミノ基が外された後にdFdUになる経路が存在する。以上のように、本薬剤の薬物動態は種々の要因により複合的に決定されると思われる。現在われわれは、DCK, CDA, トランスポーターであるENT1およびCNT2など、ゲムシタビンの薬物動態および活性化に関与する主要な酵素や膜輸送蛋白をコードする遺伝子を対象に解析を行っており、今回はそれらの中で、CDA 遺伝子に関する解析結果が

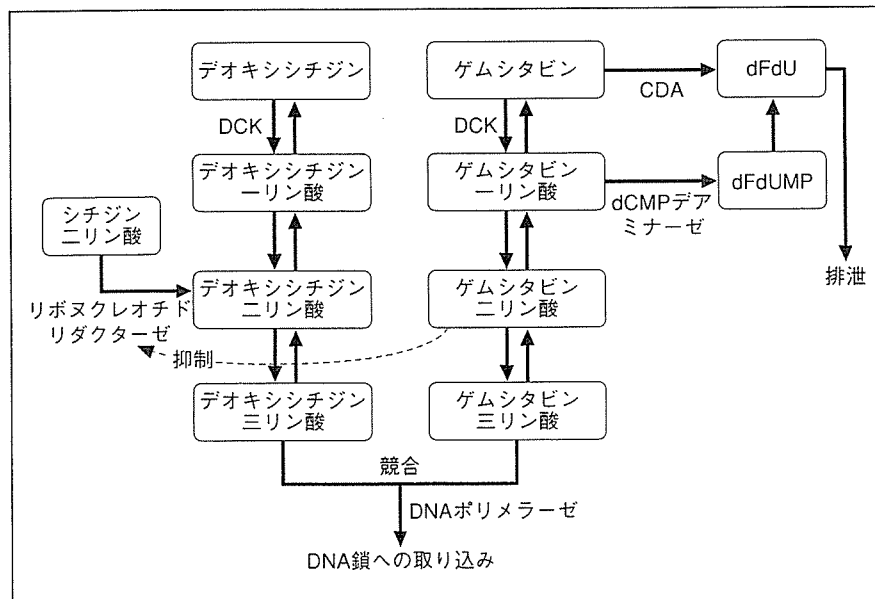


図1 ゲムシタビンの代謝経路
DCK: デオキシシチジンキナーゼ, CDA: シチジンデアミナーゼ, dCMP: デオキシシチジン一リン酸, dFdU: ゲムシタビンウラシル体, dFdUMP: ゲムシタビンウラシル体一リン酸

明らかになったため報告する。なお、本稿の内容は2005年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で報告され、一部が論文文化されている⁴⁾⁵⁾。

2 研究方法

初めてゲムシタピンの投与を受ける、年齢20歳以上、performance status 0~2のがん患者を対象とした。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針にしたがってインフォームドコンセントが行われた後、文書による同意が得られた患者を登録した。

ゲムシタピンは単剤あるいは他の抗がん剤との併用として、週1回経静脈的に投与された。単剤投与の場合は原則として、1000mg/m²を30分かけて3投1休(3週続けて投与した後1週休薬)で投与した。薬物動態解析のための採血は、ゲムシタピン投与前から投与後240分までの間に計8回行われ、CDAの阻害剤であるtetrahydrouridineと混和した後血漿が分離された。血漿中のゲムシタピンと代謝物であるdFdUの濃度は高速液体クロマトグラフィーで分離した後、紫外吸光度計および質量分析計により検出した。遺伝子の解析は患者の末梢血から抽出したDNAを用いて、CDA遺伝子の4つのエクソン全領域およびプロモータ領域をPCRにより増幅し、得られたPCR産物の塩基配列が解読された。また、治療前から治療後8週目(2コース)までの臨床情報が解析のために用いられた。なお、登録センターに集められた患者の検体や臨床情報は、個人情報管理者によって匿名化された後、それぞれの解析先へ移送された。集積されたデータに基づいて、遺伝子多型と薬物動態との相関、遺伝子多型と薬物有害反応との相関、遺伝子多型と効果との相関などが解析された。

3 研究結果

2002年7月から2004年9月までの約2年間に国立がんセンター東病院と中央病院で256人の患者が登録され、全例でCDA遺伝子多型の解析が行われた。それらの集団から、ゲムシタピンが30分の通常法で投与

された250人を対象にCDA遺伝子多型と薬物動態との相関が解析された。さらに、ゲムシタピン単剤による治療を受けた180人を対象に、CDA遺伝子多型と血液毒性との相関が解析された。

1. CDA 遺伝子多型の解析

256人の患者から、14の新しい遺伝子多型を含む26種類の遺伝子多型が認められた。22種類は一塩基多型(SNP)であり、アミノ酸変異を伴ったSNPとして、79A>C(Lys 27 Gln)、および208G>A(Ala 70 Thr)が同定され、それぞれのアレル頻度は20.7%と3.7%であった。これらのSNPは既知のSNPであり、Fukunagaら⁶⁾によると79A>Cのアレル頻度は白人では36.3%、黒人では3.5%、208G>Aの頻度は白人では0%、黒人では12.5%であると報告されており、人種差が認められている。

2. CDA 遺伝子多型と薬物動態

事前に行われた解析の結果、併用された抗がん剤はゲムシタピンの薬物動態に大きな影響を与えていないことが確認されたため、ゲムシタピン単剤群と併用群を一緒にして薬物動態の解析が行われた。解析対象となった患者は、男性165人、女性85人の合計250人で、年齢の中央値は63歳(範囲:32~80歳)、performance statusは240人が0か1であった。肺癌患者が205人、肺がん患者が38人を占めており、単剤療法を受けた患者は180人、併用療法を受けた患者は70人であった。

26種類のCDA遺伝子多型と薬物動態の相関を解析した結果、アミノ酸変異を伴ったSNPの1つである208G>Aが、ゲムシタピンの薬物動態に影響を与えていることが明らかになった。一方、79A>Cを含む、他の25種類のCDA遺伝子多型はゲムシタピンの薬物動態との間に明らかな相関を認めなかったことから、以後の解析は208G>AのSNPに焦点を絞って行われた。250人を208G>Aに基づいて分類すると、208G/Gは232人、208G/Aは17人、208A/Aは1人に認められた。

ゲムシタピンの薬物動態パラメーターと208G>A

との関係を解析した結果、ゲムシタピンの C_{max} 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 $52.9\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ で 208G/G の患者の AUC (中央値: $9.9\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$) の約 5 倍高値であった。一方、ゲムシタピ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。ゲムシタピンの不活性代謝物である dFdU の AUC をゲムシタピンの 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、ゲムシタピンから dFdU への不活性化が阻害され、ゲムシタピンの C_{max} 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ピ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、ゲムシタピ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。ゲムシタピン投与前の好中球数から 2 ヶ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、ゲムシタピ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

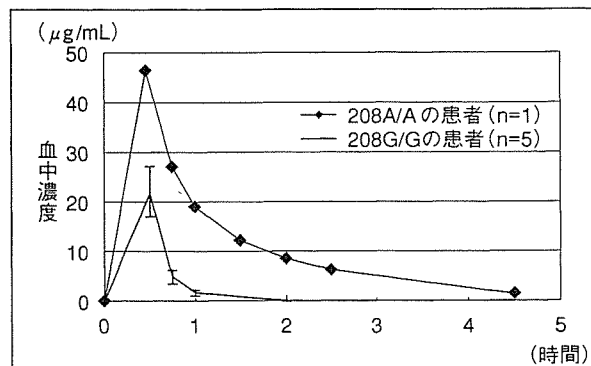


図 2 シスプラチン併用投与患者におけるゲムシタピン血中濃度プロファイル⁵⁾

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 のゲムシタピ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ピ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ピンの投与は中止した。

おわりに

ゲムシタピ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 がゲムシタピ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 (ゲムシタピ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

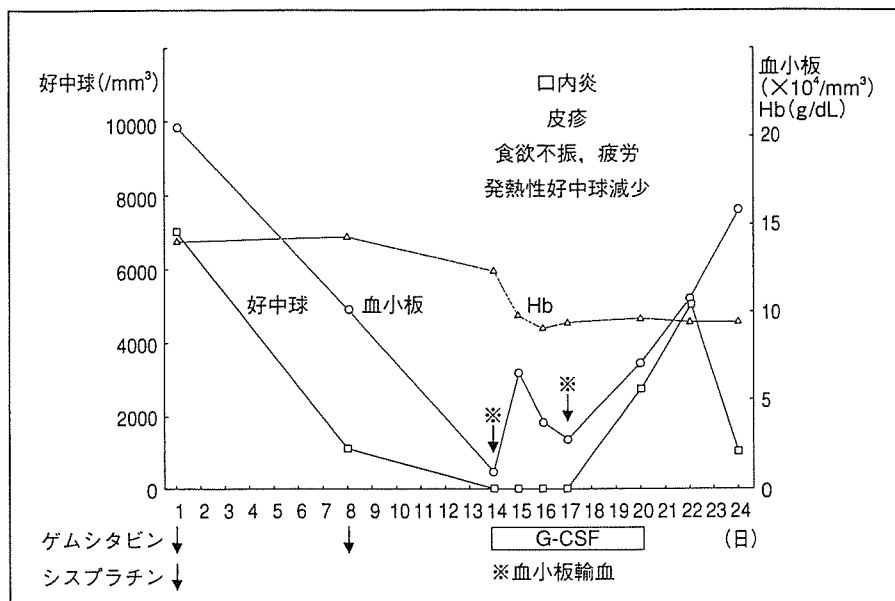


図3 208A/A患者の臨床経過図

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

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*

はじめに

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、個別化治療への有力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。

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。

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

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を、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

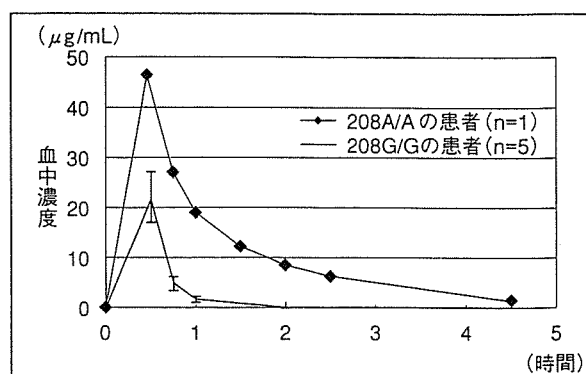


図2 シスプラチン併用投与患者におけるゲムシタビン血中濃度プロファイル⁹⁾

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