




表4 BP製剤の一覧

基本構造	ピロリン酸		ビスフォスフォネート		
	OH	OH	OH R ₁ OH		
	O=P-O-P=O		O=P-C-P=O		
	OH	OH	OH R ₂ OH		
世代	R ₁	R ₂	名称	効力比	投与法
第一世代	-CH ₃	-OH	エチドロネート	1	経口
	-Cl	-Cl	クロドロネート	10	
第二世代	-(CH ₂) ₂ NH ₂	-OH	パミドロネート (アレディア®)	100	静注
	-(CH ₂) ₃ NH ₂	-OH	アレンドロネート (テイロック®)	1,000	
	-NH- 	-H	インカドロネート (ビスフォナール®)	1,000	静注
第三世代	-CH ₂ - 	-OH	リセドロネート	10,000	経口
	-CH ₂ - 	-OH	ゾレドロネート (ゾメタ®)	100,000<	静注

ディア®)などがあるが、まもなくさらに高力価のzoledronate(ゾメタ®)が骨転移治療薬として保険適応となる予定である(表4)。ゾメタ®は高力価であるため、投与時間が従来のBP剤と比較して15分と短くてすみ、外来化学療法が増加しつつある現在、時代に適合したBP剤と考えられる。骨転移に対する治療効果としてはゾメタ®の4mgがアレディア®の90mgと同等とする報告が多かったが、最近、ゾメタ®の4mgが優れているとの報告がRosenら⁹⁾よりなされ、今後はすべてこのゾメタ®に置き換わるものと思われる。骨転移による疼痛に対しては従来どおりまずは放射線治療を開始するが、放射線治療単独と放射線治療+BPの比較試験でBP併用群において疼痛が早期に軽減し、その軽減した状態が長期維持されたと2003年のASCOでの報告がみられる¹⁰⁾。また、化学療法とBPの併用で骨転移が相加的に抑制されるとの報告もみられる¹¹⁾。さらに骨転移の疼痛管理にモルヒネを使用する機会が多いが、疼痛はコントロールされたものの吐気、便秘、ふらつきなどの副作用で逆にQOLの低下を招いている症例を経験することがある。こういったケースにおいてBPを併用することで疼痛コントロールに必要なモルヒネの減量が可能となることがあり、QOLの向上に役立つ場合がある。よって、

BPは従来の骨転移治療法との併用においてもその効果増強がみられ、今後は骨転移治療薬の第一選択薬として位置づけられるべき薬剤と考えられる。

以上、進行消化器癌における骨転移対策として肝臓および膵臓の骨転移を中心に自験例を紹介し、骨転移の治療法としてBPの位置づけについて概述した。現在、ヒト型抗RANKL抗体などの骨を標的とした薬剤が開発段階にあり¹²⁾、骨転移の治療においても新しい時代の到来を予感させる。今後は従来の治療法にこういった新現薬剤を併用することが骨転移によるQOL低下の防止につながると思われ、“骨転移は治療対象でない”といった旧態然とした考えは捨てて、積極的に治療に臨むことが患者QOLの向上につながると思われる。

文 献

- 1) Iguchi H, Tanaka S, Ozawa Y, et al. An experimental model of bone metastasis by human lung cancer cells: The role of parathyroid hormone-related protein in bone metastasis. *Cancer Res* 1996; 56: 4040.
- 2) Guise TA, Yin JJ, Taylor SD, et al. Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein

- in breast cancer-mediated osteolysis. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 1544.
- 3) Yin JJ, Selander K, Chirgwin JM, et al. TGF-beta signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 197.
 - 4) Nakagawa M, Kaneda T, Arakawa T, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) directory enhances osteoclastic bone resorption and survival of mature osteoclasts. *FEBS Lett* 2000 ; 473 : 161.
 - 5) Yamane A, Seetharam L, Yamaguchi S, et al. A new communication system between hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in liver through vascular endothelial growth factor and Flt tyrosine kinase receptor family (Flt-1 and KDR/Flk-1). *Oncogene* 1994 ; 9 : 2683.
 - 6) Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998 ; 28 : 68.
 - 7) Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4042.
 - 8) Clezardin P, Ebetino FH, Fournier PGJ. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease : Beyond their antiresorptive activity. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 4971.
 - 9) Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004 ; 100 : 36.
 - 10) Mieke O, Berning D, Schafer U, et al. Combination of ibandronate and radiotherapy in metastatic bone disease - Final results of a randomized phase II trial[abstract]. *ASCO* 2003 ; 21 : 3052.
 - 11) Hiraga T, Ueda A, Tamura D, et al. Effects of oral UFT combined with or without zoledronic acid on distant metastasis in the 4T1/luc mouse breast cancer. *Int J Cancer* 2003 ; 106 : 973.
 - 12) Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 2004 ; 19 : 1059.

* * *

一症例報告一

急激な経過を辿った若年発症の浸潤性膵管癌の1症例

安田 幹彦 千住 猛士 荒武 良総
中村 太一 堀川 ゆき 横田 昌樹
澄井 俊彦 井口 東郎 船越 顕博¹⁾
西山 憲一²⁾

要旨：症例は17歳男性。上腹部痛で発症。膵尾部に径4cm大の充実性腫瘤、肝内に多発性の乏血性腫瘤、SPan-1、NSEの軽度上昇を認めた。肝腫瘍生検で多角形の好酸性胞体、偏在性の多形核をもつ低分化な腫瘍細胞を認め、膵臓原発上皮由来の悪性腫瘍と診断。抗癌剤治療を開始するも、急激に病勢が進行し、治療開始81日に死亡した。剖検所見は浸潤性膵管癌で、若年発症の膵管癌は極めてまれであり、文献的考察とともに報告する。

索引用語：浸潤性膵管癌、若年発症膵癌、Gemcitabine

はじめに

膵管上皮腺癌は60歳以上をピークとした高齢患者に発症する。わが国の高齢化社会が進むにつれ、高年齢での発症が更に増加する傾向にある¹⁾。一般に20歳以下の膵管上皮腺癌の報告は極めてまれである²⁾。今回筆者らは17歳男性に発症した膵管上皮腺癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

1 症 例

患者：17歳、男性。

主訴：発熱、上腹部痛、全身倦怠感。

家族歴：祖母に肝細胞癌、C型肝硬変、膵癌の家族歴なし。

生活歴：飲酒歴、喫煙歴なし。輸血歴なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：2003年9月下旬より上腹部痛を自覚し、近医を受診。腹部超音波にて膵腫瘤と肝内に多発する腫瘤を認め、精査加療目的に他院に入院した。各種画像検査が施行され、膵尾部に約4cm大の充実性腫瘤と肝内に大小多発する乏血性腫瘤、傍大動脈リンパ節腫大、腹水を指摘された。

DUPAN-2、SPan-1の軽度上昇を認めたが、CA19-9、CEA、 α -fetoprotein (AFP)は正常範囲であった。肝腫瘍生検では低分化癌が疑われたが確定診断には至らず、2003年11月6日精査加療目的に当院に紹介入院した。

現症：身長183cm、体重55kg、意識清明。血圧116/68、脈拍84/分、整、体温36.7℃、眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。頸部リンパ節は触知せず。心音呼吸音は正常。腹部は膨満し、上腹部全体に圧痛あり。右肋骨弓下鎖骨中線上5横指に辺縁やや鈍の肝を触知。背部痛なし。四肢浮腫なし。神経学的異常なし。

入院時検査 (Table 1)：白血球は好中球優位に11000/ μ lと上昇。軽度の貧血を認めた。血液生化学検査では、総蛋白、アルブミンの低下、肝胆道系酵素の軽度上昇を認め、CRPも7.68mg/dlと高値であった。血清膵酵素は正常範囲。腫瘍マーカーはCEA、CA19-9、AFPは正常範囲であったが、DUPAN-2は190U/ml (正常：150U/ml以下)、SPan-1は120U/ml (正常：30U/ml以下)、NSEは45ng/ml (正常：10ng/ml以下)と上昇を認め

1) 国立病院機構九州がんセンター消化器内科

2) 同 病理

Table 1. 入院時検査成績

〈末梢血〉		〈生化学〉		〈膵酵素〉	
WBC	11760 / μ l	TP	6.0 g/dl	P-amylase	24 IU/l
Neutro	78.2 %	Alb	3.3 g/dl	Trypsin	230 ng/ml
Lymph	10.1 %	T-Bil	0.4 mg/dl	Elastase 1	161 ng/dl
Mono	7.2 %	D-Bil	0.2 mg/dl	Lipase	21 IU/l
Eosino	2.8 %	AST	59 IU/l	PhospholipaseA ₂	198 ng/dl
Baso	0.5 %	ALT	72 IU/l		
RBC	411 万 / μ l	LDH	502 IU/l	〈腫瘍マーカー〉	
Hb	12.0 g/dl	ALP	939 IU/l	CEA	5.0 ng/ml
Ht	35.6 %	γ GTP	275 IU/l	CA19-9	25 U/ml
Plt	38.0 万 / μ l	T-Cho	114 mg/dl	DUPAN-2	190 U/ml
		TG	116 mg/dl	SPan-1	120 U/ml
		FBS	100 mg/dl	NSE	45 ng/ml
〈凝固系〉		BUN	15.0 mg/dl	AFP	1 ng/ml
PT	90 %	Cr	0.56 mg/dl	PIVKA II	18 mAU/ml
APTT	27.8 sec	Na	139 mEq/l		
HPT	68 %	K	4.0 mEq/l		
		Cl	100 mEq/l		
		CRP	7.68 mg/dl		

た。PSTL, トリプシンの遺伝子型の検索では異常は認めなかった。

画像検査：腹部造影 CT (Figure 1), MRI では膵尾部に約 4cm 大の内部不均一に増強される充実性腫瘍, 肝内にはリング状に増強される大小多発性の腫瘍, 腹腔内リンパ節の腫大, 腹水を認めた。FDG-PET では同部位に異常集積を認めるほか, 脾臓, 膀胱背側にも軽度の集積を認めた。ERCP は進行癌のため施行されなかった。

肝腫瘍生検 (Figure 2)：全体に多角形の好酸性胞体, 偏在性の多形核をもつ腫瘍細胞を認め, 免疫組織学的染色では, Pan-cytokeratin, Epithelial Membrane Antigen, Vimentin が陽性であった。以上の結果より, 肉腫やリンパ腫よりも低分化上皮系腫瘍が考えられ, さらに神経内分泌系の腫瘍の可能性は低いと考えられた。膵癌の肝転移として矛盾しない所見である。

臨床経過 (Figure 3)：入院第5病日より Fluorouracil (5-FU) 500mg/day \times 5days/week と Cisplatin (CDDP) 10mg/day \times 5days/week を併用した化学療法を開始した。しかし2週終了後, 腫瘍マーカーが上昇傾向を認めたため, 第15

病日よりさらに Gemcitabine (GEM) 1000mg/body/week を加えた3剤の併用を行った。その後一転, 腫瘍マーカーは減少傾向に転じ, 画像上も膵原発巣, 肝転移巣ともに腫瘍縮小効果を認めた。腹水も明らかに減少した。しかし GEM 2週終了後, 全身倦怠感, 口内炎などの症状が強く出たため, 5-FU を中止し, 第47病日 GEM と CDDP の2剤を同量にて再開した。その後, 再び腫瘍マーカーは上昇に転じ, 腫瘍は再増大した。徐々に肝機能が悪化し, 抗癌剤投与は不可能となり, 第85病日, 肝不全, 癌性腹膜炎にて死亡した。

剖検結果 (Figure 4)：大量の血性腹水と腹腔内に播種性の腫瘍を多数認めた。臓器間の癒着が著明で癌性腹膜炎の所見であった。膵体部の腫瘍, 肝転移, 腹腔内リンパ節転移のほか, 胃壁への直接浸潤, 両肺転移, 肺門部リンパ節転移も認めた。

組織学的所見では, 腫瘍は大部分が非常に分化の乏しい多角形の悪性腫瘍細胞で構成されていたが, 部分的に明らかな腺腔形成がみられた。粘液産生も著明であり, 低分化型の浸潤性膵管上皮癌と診断した。膵芽腫にみられる squamoid cell nest は認めなかった。

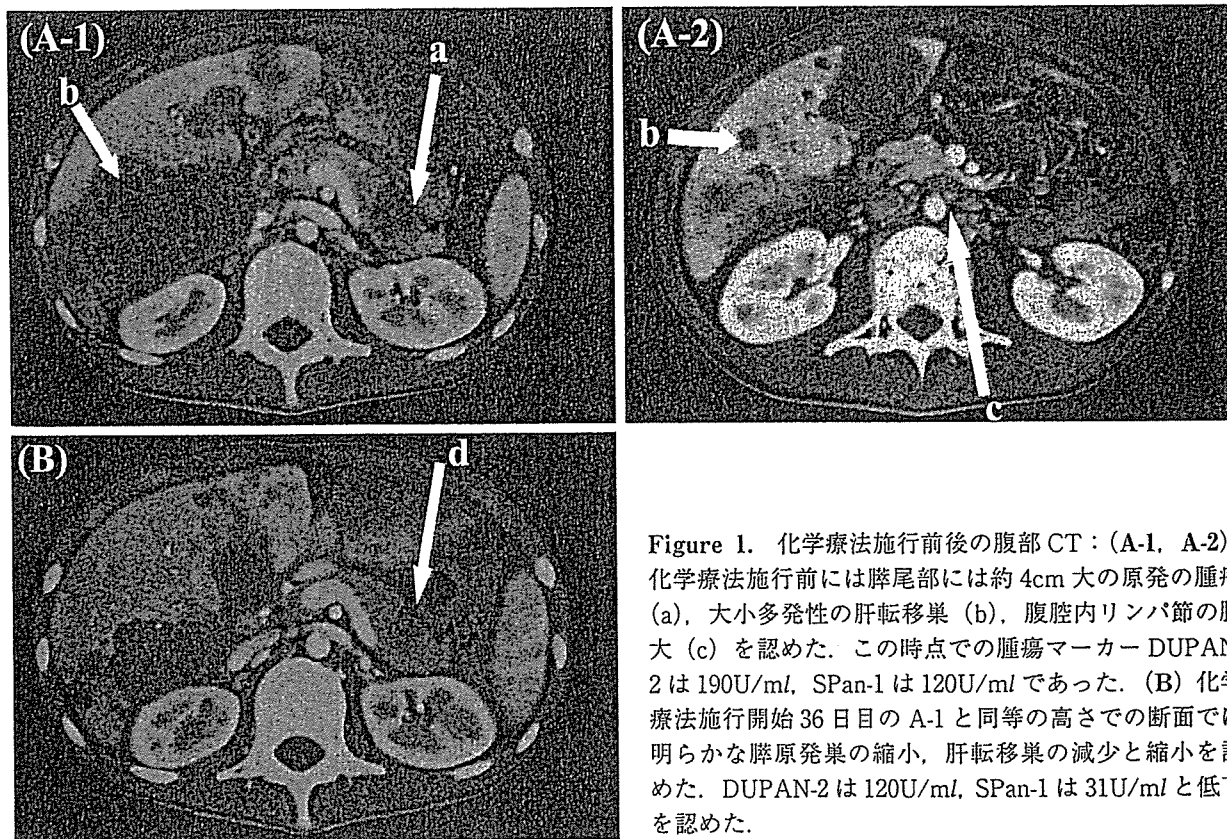


Figure 1. 化学療法施行前後の腹部CT：(A-1, A-2) 化学療法施行前には膵尾部には約4cm大の原発の腫瘍(a), 大小多発性の肝転移巣(b), 腹腔内リンパ節の腫大(c)を認めた. この時点での腫瘍マーカーDUPAN-2は190U/ml, SPan-1は120U/mlであった. (B) 化学療法施行開始36日目のA-1と同等の高さでの断面では明らかな膵原発巣の縮小, 肝転移巣の減少と縮小を認めた. DUPAN-2は120U/ml, SPan-1は31U/mlと低下を認めた.

II 考 察

本症例は17歳男性の膵腫瘍であり, 当初膵芽腫も念頭において検索を進めた. しかし最終的な病理剖検所見においても病巣にsquamoid cell nestを認めず膵芽腫は否定され, 浸潤性膵管癌(低分化型管状腺癌)と診断した.

膵管上皮腺癌の人口100000人に対する年齢階級別罹患率について米国National Cancer Institute (NCI) Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) data (1975~2002年)では30歳未満の報告はなく, 30~34歳において0.4%と極めてまれである³⁾. 本邦での5歳区分の年齢階級別罹患率(対人口100000人)¹⁾において30歳未満の膵悪性新生物についてみると, 25~29歳で男性が0.3, 女性が0.1であり, 25歳未満においては男女とも各々0.3以下である. 更に20歳未満に限れば各年齢層で男女とも0.0~0.1である. 他には本邦での小児における膵腫瘍の罹患率(対人口100000人)は0.01と報告⁴⁾されているものもある. しかし, この本邦での両者のデータは膵悪性腫瘍のす

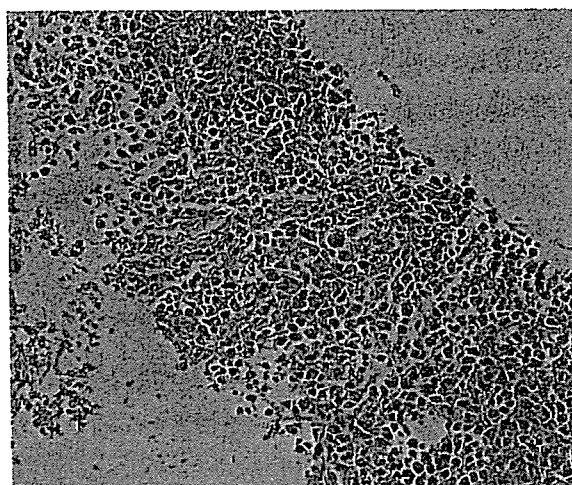


Figure 2. 肝腫瘍生検所見(HE染色×200) 細胞体は多角形, 短紡錘形で核の多形性に富む腫瘍細胞を認めた. 免疫組織生化学的染色では, Pancytokeratin, Epithelial Membrane Antigen, Vimentinが陽性で, Chromogranin A, Synaptophysinは陰性であった.

べてが対象で浸潤性膵管癌に限定したものでないので実際の罹患率は更に少ないと考えられる.

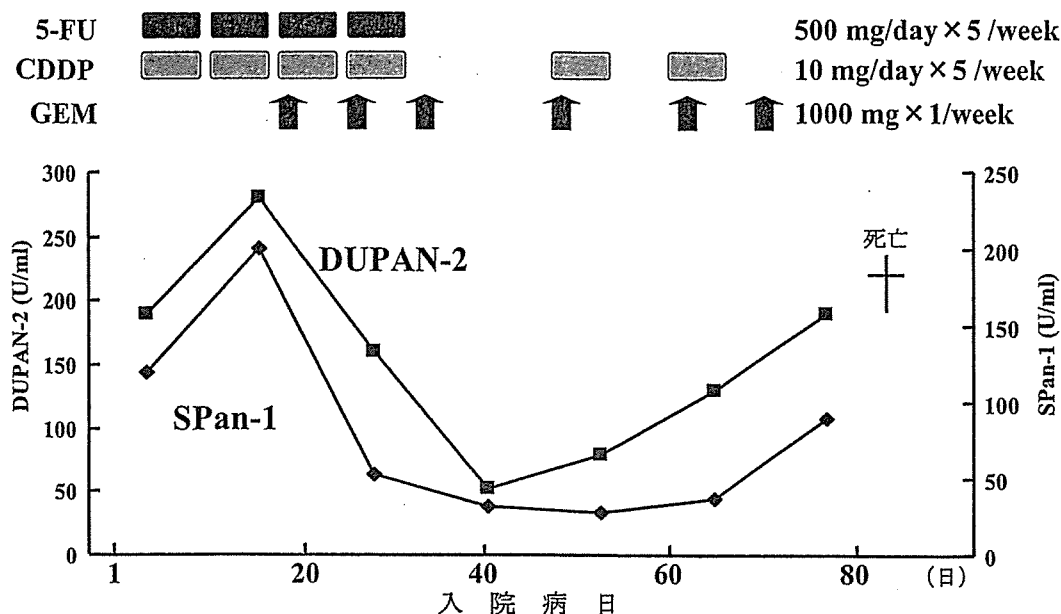


Figure 3. 臨床経過

Vejcho は小児 37 例の膵管癌を文献的に集積して報告⁹⁾しているが、記載が十分とはいえず、膵管上皮腺癌の診断が妥当かどうかは疑問が残る。この点を踏まえて Luttges ら⁶⁾は、1818~2001 年までの 40 歳未満の膵管上皮腺癌として報告されたものの内、Pancreoblastoma, solid-pseudopapillary neoplasms, acinar cell carcinoma, endocrine neoplasms, cystic tumor を除外した 71 例について最近の知見に基づき再検討した結果を報告している。更に 71 例の臨床データ、形態学的記述、画像から膵管上皮腺癌か否かを判定した結果、71 例中膵管上皮腺癌の診断が適当と判定できたものは 20 例のみであった。その他の症例は、13 例が Pancreoblastoma, 5 例が acinar cell carcinoma, 8 例が solid-pseudopapillary neoplasm, 1 例が islet cell carcinoma と診断され、残りの 24 例は情報が乏しく判定不能であった。また、浸潤性膵管癌と診断された 20 症例中、20 歳以下は僅か 7 例で、そのうち Peutz-jegher 症候群に合併した例を 1 例、放射線治療後に発症した例を 1 例認めた。Luttges らは 40 歳未満の膵管上皮腺癌は全膵腫瘍の 0.3% 以下で 20 歳未満では 0.1% と更に低下するとの結論を導いている。

膵癌発症の危険因子として、年齢、性、人種、

喫煙が独立した因子とされる。浸潤性膵管癌の年齢別発症について日本膵臓学会膵癌登録²⁾によると、組織型が診断できた上皮性腫瘍 11819 例中、浸潤性膵管癌は 10336 例 (87.5%) であり、20 歳未満の発症例は組織型不明例も含めた全登録症例 23302 例中、わずかに 39 例 (0.17%) であり、20 歳未満の浸潤性膵管癌は極めてまれである。しかも、本邦の膵癌登録¹⁾でも 20 歳未満の 39 例をみると 21 例は男性でしかも 10 歳未満は全例男性であることが注目される。わが国の膵悪性新生物の年齢階級別罹患率¹⁾でもほとんどの年齢層で女性より男性の方が高率である。最近、家族性膵癌⁷⁾という概念が報告されたが、本症例では 1 親等内での膵癌症例は認めず否定的である。慢性膵炎、特に膵石症では膵癌の発症が高率で、しかも発症年齢が 10 歳ほど若いとする報告^{8)~11)}が散見される。本症例では膵石は認めず、膵炎発作の既往などもなく、更に PSTL、トリプシンの遺伝子検索でも異常は認めなかったことから慢性膵炎がベースにあって膵癌が発症した¹²⁾とは考えにくいと思われる。

実際に若年の膵腫瘍を診た場合、膵芽腫が鑑別診断に挙がるのが考えられるが、浸潤性膵管癌との鑑別は各種画像検査でも困難で、家族歴や放射線治療の既往、Peutz-jegher 症候群の合併など

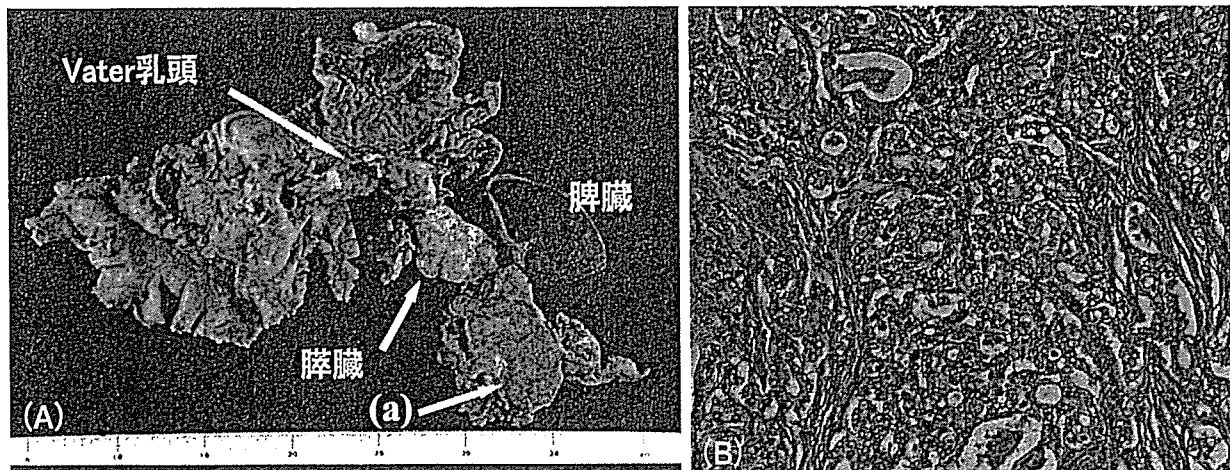


Figure 4. 剖検所見 (A) 肉眼所見: 臓器間の癒着が著明で癌性腹膜炎の所見を呈していた. 膵原発巣は大網を巻き込んで一塊となっていた (a). (B) 組織学的所見 (HE 染色 $\times 400$): Squamoid cell nest は認めず, 腫瘍は非常に分化の乏しい多角形の悪性腫瘍細胞で構成され, 部分的に腺腔を形成し粘液産生も著明であった.

の病歴を注意深く聴取する必要があると思われる. 若年の浸潤性膵管癌は, 高齢者に比べ進行が早いと予想されるので浸潤性膵管癌も念頭に入れ, 血液検査成績, 画像所見, 免疫組織学染色を含めた病理所見などから総合的に診断することが重要である.

現在では進行膵癌に対する化学療法剤として GEM が第一選択剤とされるが, その効果には限界があり, 筆者らは癌性胸水, 腹水が貯留した症例には効果が乏しいことを報告¹³⁾している. 本症例は低分化の膵悪性腫瘍が考えられ, 既に腹水を認めたことから, まず 5-FU と CDDP の併用で治療を開始した. 効果が不十分であったので GEM を加え 3 剤にした後に, 一時的ではあったが急速に著明な臨床的改善を認めた. GEM の症状緩和効果を考える上で興味深い.

おわりに

これまで報告された 20 歳以下の膵悪性腫瘍のうち大部分は Pancreoblastoma や Acinar cell carcinoma, Solid-pseudopapillary neoplasm, islet cell carcinoma であり, 浸潤性膵管癌の報告は極めてまれである. 本症例は基礎疾患や家族歴, 放射線治療歴もない浸潤性膵管癌であり, 貴重な症例であると考え報告した.

謝辞: 貴重な症例を御紹介いただいた宮崎大学医学部

第 2 内科 白土明美先生, 元田みずえ先生, 永田賢治先生
にお礼申し上げます.

文 献

- 1) がんの統計編集委員会: がん統計 '01, 財団法人がん研究振興財団: 2001
- 2) 日本膵臓学会膵癌登録委員会: 日本膵臓学会膵癌登録 20 年間の総括. 膵臓 18; 101-169: 2003
- 3) National Cancer Institute. Pancreas: U.S. racial/ethnic cancer patterns [monograph online]. Available from URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/sections.html
- 4) Tsukimoto I, Tsuchida M: Pancreatic carcinoma in children in Japan-review of the Japanese literature. In: Humphrey GB, Grindey GB, Dehner LP, et al, eds. Pancreatic tumors in children, The Hague: Martinus Nijhoff, 149-157: 1982
- 5) Vejcho S: Carcinoma of the pancreas in childhood: a case report of long term survival. J Med Assoc Thai 76; 177-183: 1993
- 6) Luttges J, Stigge C, Pacena M, et al: Rare ductal adenocarcinoma of the pancreas in patients younger than age 40 years. An analysis of its features and a literature review. Cancer 100; 173-182: 2004
- 7) Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al: BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. J Natl Cancer Inst 95; 214-221: 2003
- 8) 鈴木敏行, 早川哲夫, 野田愛司, 他: 膵石症と膵癌の合併例の検討. 日消誌 72; 1563-1568: 1975
- 9) 加嶋 敬, 片岡慶正, 佐々木敏之: 慢性膵炎 (膵

- 石症)と膵癌の関連. 肝胆膵 22;415-425:1991
- 10) 江里口直人, 中山和道: 膵石症, 慢性膵炎と膵癌. 臨牀と研究 70;2113-2138:1993
- 11) 石黒 洋, 早川哲夫, 近藤孝晴, 他: 膵石症に合併した膵癌の1例. 膵臓 7;77-82:1992
- 12) 大槻 眞: 遺伝性膵炎. 日消誌 99;1173-1185:2002
- 13) 澄井俊彦, 船越顕博, 伊藤鉄英, 他: 進行膵癌に対する gemcitabine による化学療法~多施設による49例の治療成績~. 癌と化学療法 30;971-976:2003

(論文受領, 平成 17 年 3 月 28 日)
 受理, 平成 17 年 7 月 29 日)

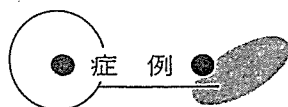
A case of pancreatic ductal adenocarcinoma with rapid progress in young man

Mikihiko YASUDA, Takeshi SENJU, Yoshihusa ARATAKE, Taichi NAKAMURA, Yuki HORIKAWA, Masaki YOKOTA, Toshihiko SUMII, Haruo IGUCHI, Akihiro FUNAKOSHI¹⁾ and Ken-ichi NISHIYAMA²⁾

¹⁾ *Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center*

²⁾ *Department of Pathology, National Kyushu Cancer Center*

A 17-year-old man was admitted to hospital because of epigastric pain. Various imaging studies showed a solid tumor (4cm in diameter) in the tail of the pancreas, multiple hypovascular tumors in liver. Serum levels of DUPAN2, SPAN1 and NSE were elevated slightly. Biopsy of hepatic tumor demonstrated that tumor cells had eosinophilic cytoplasm generally and unevenly distributed polymorphic nucleus. These data suggested that this tumor is poorly differentiated pancreatic carcinoma originated from the epithelium. Therefore, we administered 5-fluorouracil and cisplatin, combined with gemcitabine. The clinical status improved temporarily by the treatment, however, worsened rapidly. He died 81 days after the treatment. Final diagnosis of autopsy was pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreatic ductal adenocarcinoma in the young patients is rare, and we reported this case in addition to consideration on literature.



S-1 単剤投与により頸部リンパ節転移巣、 肝転移巣に対して奏効を得た進行膵癌の2例

船越 顕博 千住 猛士 澄井 俊彦*

(*Jpn J Cancer Chemother* 33(10):1505-1509, October, 2006)

Two Cases of Advanced Pancreatic Cancer with Cervical Lymph Node or Liver Metastasis Responding Well to S-1 Monotherapy: Akihiro Funakoshi, Takeshi Senju and Toshihiko Sumii (Dept. of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center)

Summary

In two patients with advanced pancreatic cancer with cervical lymph node or liver metastasis and no indication of pancreatic resection and radiotherapy, oral treatment with S-1 (an anti-cancer agent of fluoropyrimidine derivative) exerted high anti-tumor activity on the metastatic lesions. Both cases responded well to this therapy in the late phase II study of S-1 in patients with advanced pancreatic cancer designed to evaluate efficacy and safety. In Case 1 (with cervical lymph node metastasis), the anti-tumor efficacy of this therapy was evaluated as a partial response (PR) after the first four courses of treatment. In Case 2 (with liver metastasis), the efficacy was evaluated as PR for overall response. Thus, the therapy indicated excellent efficacy in both cases. No grade 3 or severe adverse event was noted in either of the two cases. In Case 1, grade 2 anemia, stomatitis, vomiting and fatigue, and some other mild events were noted. When used as a systemic chemotherapy for metastatic pancreatic cancer, oral treatment of S-1 is highly effective, tolerable and convenient in an outpatient clinic. This drug is a promising way to improve and preserve the QOL essential to long-term home care. Key words: S-1, Cervical lymph node, Liver metastasis (Received Aug. 15, 2006/Accepted Aug. 31, 2006)

要旨 切除および放射線療法の適応がない、頸部リンパ節または肝に転移を認めた進行膵癌患者2例に対し、経口フッ化ピリミジン系抗癌剤S-1の単剤投与を行い、転移巣に対して高い抗腫瘍効果を示した。いずれも、S-1の進行膵癌患者に対する有効性と安全性を検討した後期臨床第II相試験で奏効を得た症例であり、4コースまでの抗腫瘍効果は、頸部リンパ節転移例(症例1)では総合評価PR、肝転移例(症例2)でも総合評価PRの優れた抗腫瘍効果を認めた。2症例ともgrade 3以上の有害事象は認められず、症例1ではgrade 2のヘモグロビン減少、口内炎、嘔吐、疲労が発現したが、その他はいずれも軽微であった。遠隔転移を認める切除不能の進行性膵癌に対し、S-1は全身化学療法として有効かつ忍容性に優れ、利便性の高い経口投与であることから、長期在宅治療において重視すべきQOLの改善や維持という要求に応える有用な薬剤と考えられた。

はじめに

膵癌は早期診断が困難なことから、診断時にはすでに高度進行例で手術不能である場合が多く、極めて予後不良である。2002年度の日本における膵癌死亡数は男性10,787人、女性9,350人で、男性は肺、胃、肝、結腸に次いで5番目に多く、全癌死亡の5.9%を占め、女性は胃、肺、乳房、結腸、肝に次いで6番目に多く、全癌死亡の7.8%を占めることが明らかとなっている¹⁾。近年、膵癌はわが国において増加傾向にあるが、2003年の年間

死亡者は21,148人で、前年より1,000人以上の増加が認められている²⁾。進行膵癌ではたとえ切除可能でも再発する例が多く、化学療法が担う役割は大きい。しかし、従来、治療成績の向上あるいは症状の緩和・予後の改善が期待できる化学療法がほとんどなかったのが実情である。膵癌患者全体の5年生存率は2~3%で、罹患数はほぼ死亡数と同じと推定されることから^{3,4)}、診断方法や治療成績の改善は緊急の課題といえる。「膵癌診療ガイドライン2006年版」では、遠隔転移を認める進行膵癌の一次化学療法は、gemcitabine (GEM) のみが推奨されて

おり⁶⁾、今後、様々な薬剤の有用性に関する検討を積極的に推進することが必須と考えられる。経口フッ化ピリミジン系抗癌剤である S-1 は、5-FU のプロドラッグであるテガフル (FT) に 5-FU の抗腫瘍効果増強および毒性発現軽減に関与する二つのモジュレーターが配合されており、高い抗腫瘍効果と安全性を認め、優れた有用性を示す薬剤である^{6,7)}。今回、切除および化学放射線療法の適応がなく、頸部リンパ節 (症例 1)、肝 (症例 2) に測定可能な転移巣を有する肺癌患者で奏効を得た 2 症例を報告する。

I. 治療法

S-1 の用法・用量 (初回投与量) は、1 回量を患者の体表面積 (m²) に合わせ、体表面積が 1.25 m²未満の患者では 40 mg/回、1.25 m²以上~1.50 m²未満の患者は 50 mg/回、1.50 m²以上の患者は 60 mg/回として、朝夕食後の 1 日 2 回、28 日間経口投与し、その後、14 日間休薬をもって 1 コースとする⁸⁾。ただし投与継続を規制する忍容し難い有害事象を認めた場合は、1 段階投与量を下げ投与を再開する。投与の減量は、初回基準量が 50 mg/回の場合は 40 mg/回、60 mg/回の場合は 50 mg/回に減量した用量である。40 mg/回の場合で有害事象を認めた場合には減量ではなく休薬とした。

病態進行 (PD, 臨床症状の悪化を含む) を認めない限り、最低 2 コース以上 4 コースまで投与を繰り返し、抗腫瘍効果が不変 (NC) 以上と認めた場合は、患者から中止の申し出 (同意撤回) がなく、明らかな病態進行あるいは投与継続が困難な有害事象が発現しない限り、5 コース以降も、治療期間中は治療の続行ができたこととした。

II. 症 例

症例 1: 68 歳、女性、身長 158.0 cm、体重 54.8 kg、体表面積 1.540 m²。

主訴: 腰痛、腹痛。

既往歴: 大腸癌、飲酒・喫煙歴なし。

家族歴: 母が肺癌。

現病歴: 糖尿病で経過観察中に膵嚢胞を指摘され、フォローされていた。2003 年 10 月下旬、左頸部-鎖骨上リンパ節の腫脹を自覚し、生検にて肺癌の診断を受けた。精査の結果、転移性肺癌の診断のため、治療目的で当院に入院した。

現症: Karnofsky performance status (KPS) 90%、貧血、黄疸なし。左鎖骨上リンパ節を触知。腹部に圧痛を認めた。

組織型: 腺癌。

合併症: 糖尿病、高血圧症、ヨードアレルギー。

血液検査所見: S-1 投与開始前の血液検査データは Hb 10.2 g/dl, WBC 7,060/ μ l, Plt 24.7×10^4 / μ l, T-Bil 0.4 mg/dl, AST 21 IU/l, ALT 19 IU/l, Cr 0.70 mg/dl であった。

治療経過: 2003 年 12 月 17 日より 1 コースとして、S-1 60 mg/回 \times 2/日 \times 10 日間継続投与したが、腹痛、下痢、発熱による嘔吐が発現したため服薬を中止し、また、休薬期間は 10 日間に短縮し、1 コースを終了した。2 コース目は、2004 年 1 月 6 日より、前コースで腹痛などの有害事象が発現したため 50 mg/回 \times 2/日に減量、29 日間継続投与し、14 日間休薬とした。3 コース目も 2 コースと同用量 (50 mg \times 2/日) で、28 日間投与し、14 日間休薬で終了した。4 コース目は 50 mg \times 2/日 \times 21 日投与、連休のため来院日が 2 日間遅れ、休薬は 16 日に延長し終了した。2004 年 5 月 7 日に開始した 5 コースでは、前コースで grade 2 の疲労が発現したため 40 mg \times 2/日に減量して 28 日間の継続投与を行った。

原発巣は境界不明につき評価不能とした。評価病変の頸部リンパ節転移巣 (8 か所) に対する抗腫瘍効果は、治療前から 2 コース後 35.1% (縮小率 64.9%)、3 コース後 8.1% (縮小率 91.9%)、4 回目の評価では 13.2% (縮小率 86.8%) と著明な腫瘍縮小効果を示し (図 1, 2)、2 コース以降 PR が持続したと評価した。これらの結果から、S-1 による標的病変である頸部リンパ節転移巣に対する評価は PR であり、総合評価においても PR と明らかな抗腫瘍効果が示されたと考える。

腫瘍マーカーについては、CEA は登録時の 13.0 ng/ml から 2 コースの測定では 3.9 ng/ml、3 コース 4.9 ng/ml と著明に低下し、4 コースでは 11.1 ng/ml と漸増した (図 3)。CA 19-9 は登録時には 2,090 U/ml、投与前では 1,730 U/ml の高値を示していたが、1 コース目は 675 U/ml と低下を認め、2 コース目には 97 U/ml、3 コース目 122 U/ml と減少した。4 コース目では 443 U/ml とやや増加したが、投与前と比較して 80% 以上の顕著な低下を示した (図 3)。また、腫瘍の形態に変化を認めなかった。

有害事象: grade 3 以上の有害事象は 1~5 コースにおいて認めなかった。grade 2 の有害事象としては、ヘモグロビン減少 (1~5 コース)、下痢、嘔吐、腹痛、鼻汁 (1 コース)、発疹 (2 コース)、尿糖陽性 (3 コース)、口内炎、疲労 (4 コース)、頸部痛 (5 コース) が発現した。その他はいずれも軽微であった。

転帰: 5 コース終了後、2004 年 6 月 3 日に頸部リンパ節に新病変の出現を MRI にて確認、病態の明らかな進行により治療を継続できないため (PD)、6 月 18 日に入院、

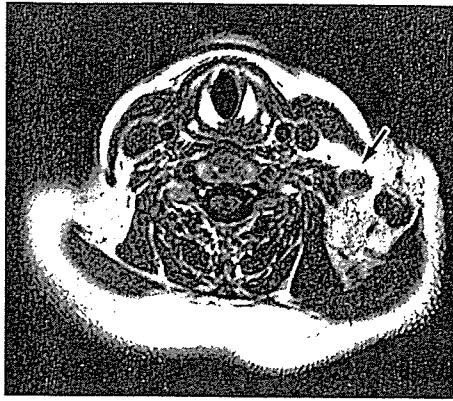


図1 症例1 頸部リンパ節転移巣のMRI所見

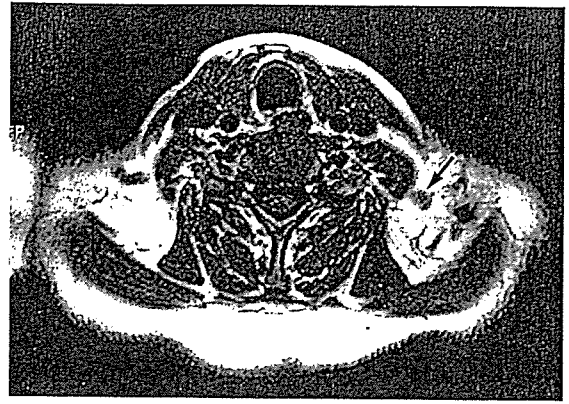


図2 S-1 4コース終了後のMRI所見

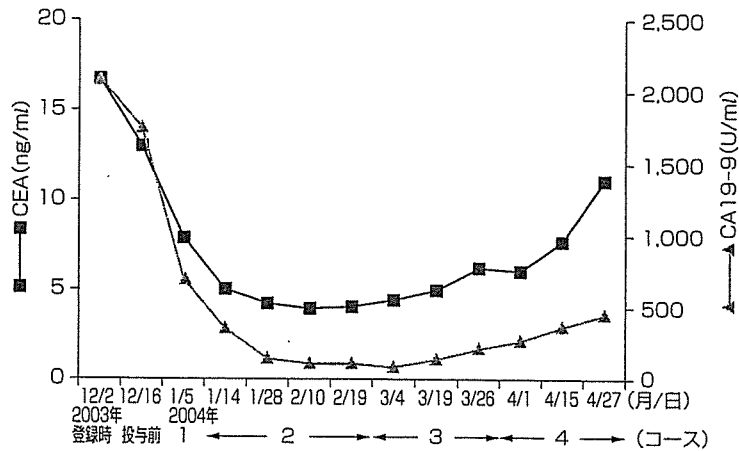


図3 CAEとCA 19-9の推移

同21日よりGEM 1,000 mg/m² (1,480 mg/body) による二次治療を施行。S-1開始後約14か月、2005年2月20日に死亡した。

症例2: 59歳, 男性, 身長173.2 cm, 体重65.0 kg, 体表面積1.728 m²。

主訴: 特になし。

既往歴: 飲酒歴なし, 16年間の喫煙歴。

家族歴: 姉が肺癌。

現病歴: 糖尿病で経過観察中, 腹部超音波検査で肝内に多発性腫瘍, 腓尾部に腫瘍を発見された。

現症: KPS 100%で, 特に所見なし。

組織型: 肝転移巣は管状腺癌 (低分化型)。

合併症: 糖尿病。

血液検査所見: S-1投与開始前 (治療直前) の血液検査データは, Hb 13.1 g/dl, WBC 6,140/μl, Plt 18.7×10⁴/μl, T-Bil 0.6 mg/dl, AST 17 IU/l, ALT 20 IU/l, Cr 0.80 mg/dlであった。

治療経過: 2004年3月8日よりS-1 60 mg/回×2/日×28日間投与, 14日間休薬を1コースとして6コースまで投与を行った。

抗腫瘍効果は, 原発巣については1コースから4コースまで不変であった。

評価病変の肝転移巣 (3か所) については, 治療前と比較して, 1コース後80.5% (縮小率19.5%), 2コース後63.1% (縮小率36.9%), 3コース後39.1% (縮小率60.9%), 4コース後には22.5% (縮小率77.5%)と著明な腫瘍縮小効果を示した (図4, 5)。これらの結果から, S-1による腓原発巣に対する評価はPR, 標的病変である肝転移巣に対する評価はPRであり, 明らかな抗腫瘍効果が示された。

腫瘍マーカーは, CEAについては登録時の15.0 ng/mlから1コース途中の測定では10.3~11.3 ng/mlと低下し2コース目以降8.6 ng/ml, 7.9 ng/ml, 4コース終了後は7.3 ng/mlと漸減した (図6)。CA 19-9については, 登録時は4,960 U/mlの異常値を示したものの, 1コース終了後には15,670 U/mlに低下し, 2コース後には9,880 U/ml, 以後3コース後6,200 U/ml, 4コース後5,660 U/mlと低下傾向で推移した (図6)。

有害事象: grade 2以上の有害事象は1~4コースにおいて認められなかった。

転帰: 6コース終了後, 2004年10月21日に肝, 脾に新

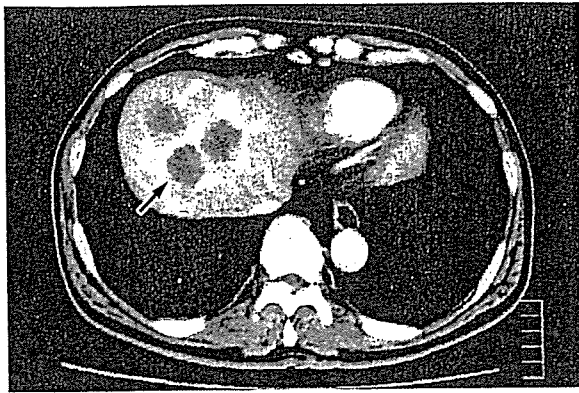


図4 肝転移CT所見

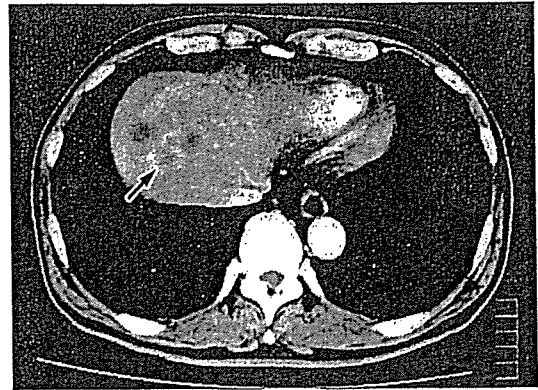


図5 S-1 4コース終了後の肝転移CT所見

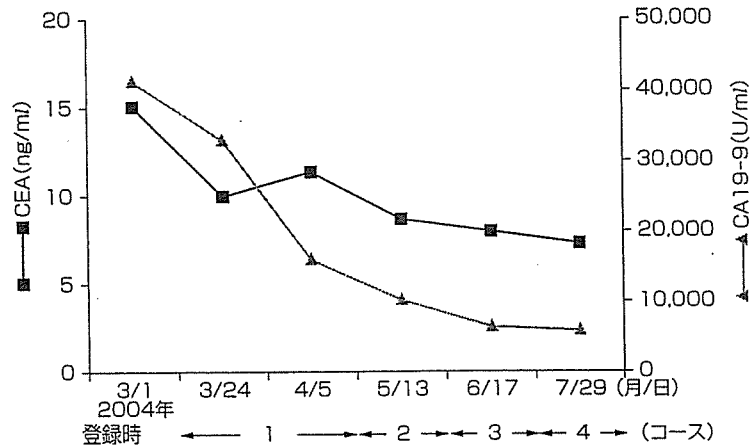


図6 CAEとCA19-9の推移

病変の出現をCTにて確認，病態の明らかな進行により治療を継続できないため (PD)，11月5日よりGEM 1,000 mg/m² (1,760 mg/body) による二次治療を施行するも，S-1開始後約16か月で2005年7月24日に死亡された。

III. 考 察

S-1はFTに5-FUの分解抑制作用を強力に示し，その抗腫瘍効果を増強するギメラシル (CDHP) と，5-FUの血中濃度上昇による消化器毒性発現に対し，軽減作用を示すオテラシルカリウム (Oxo) の，二つのモジュレーターをモル比1:0.4:1で配合した薬剤である。以前より5-FUは，消化器癌治療に有効性を示すことから汎用され，肺癌治療にも有用と考えられたが期待する治療効果は得られず，一方，消化器毒性による重篤な有害事象 (口内炎，下痢など) の頻発により，治療コンプライアンスや患者QOLに少なからず影響が及ぶことが問題となっていた。その理由として，5-FUを不活性化にするジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) による肝臓での5-FUの不活性化があり，さらに近年DPDは肝臓のみならず癌組織そのものに高発現し⁹⁾，5-FUの抗腫瘍効果の減弱に作用していることが判明している。CDHP

は，肝臓および腫瘍組織におけるDPD活性の阻害により5-FUの活性低下を抑制する。一方，Oxoは消化管粘膜細胞に分布し，血中移行性が低い特性を有し⁹⁾，消化管における5-FUの活性化 (リン酸化物の生成) を抑制し，消化管毒性発現を抑制する可能性が期待できる。S-1は，二つのモジュレーターにより高い有効性と安全性が期待できる薬剤であると考え¹⁰⁾。

わが国では現在，遠隔転移を有する肺癌の一次化学療法にGEMが推奨されている⁵⁾。また，GEM奏効後の再発例に対する治療対策も急を要する。S-1はこれらの症例に対する二次化学療法としての効果も期待される。

S-1前期臨床第II相試験の成績では，PRの判定が21.1%，生存期間中央値5.6か月，有害事象は忍容可能なものであった⁷⁾。また，この後期臨床第II相試験では，奏効率は37.5% (95%信頼区間: 22.7~54.2%)，生存期間中央値8.8か月 (7.5~10.8か月) とさらに良好な成績を得ており，有害事象も grade 3~4の有害事象は食欲不振，下痢，悪心，好中球数減少のみであり，その他はいずれも軽微であった¹¹⁾。

今回報告した2症例は，S-1の進行肺癌患者に対する有効性と安全性を検討した後期臨床第II相試験の登録症例であり，診断時にはすでに複数の転移巣を認め (症例

1: 頸部リンパ節転移巣 8 か所, 症例 2: 肝転移巣 3 か所), いずれも切除, 放射線療法の適応のない患者である。しかし, 本 2 症例の KPS は症例 1 が 90%, 症例 2 が 100% と全般的な健康状態は良好であることから, この状態を保持しつつ長期生存および良好な QOL の維持を目的とした治療選択が望ましいといえる。S-1 は利便性に優れる経口薬で外来治療が可能であり, 2 症例ともに 4 コースまでの治療で転移巣 (頸部リンパ節, 肝) PR, 総合評価 PR の判定を得, grade 3 以上の有害事象も認められなかった。S-1 単剤による有効性と安全性を認めたことから, S-1 は進行膵癌症例に対する一次療法としてその選択肢の幅を広げるとともに, QOL を維持した良好な在宅療法を行い, 予後の改善が期待できる薬剤であると思われる。

文 献

- 1) (財) 厚生統計協会: 悪性新生物の主な部位別にみた性・年次別死亡数及び率. 平成 14 年度人口動態統計上巻(厚生労働省大臣官房統計情報部・編), 2004, pp 286-289.
- 2) 松野正紀: 膵癌・胆道癌を克服できるか: 膵癌・胆道癌の診断と治療. 日本臨牀 64(増刊号): p 1, 2006.
- 3) Williamson RCN: Pancreatic cancer: The greatest oncological challenge. *Br Med J* 296: 445-446, 1988.
- 4) Gordis L and Gold EB: Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Surg* 8: 808-821, 1984.
- 5) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会・編: CQ 2 化学療法. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2006, 金原出版, 東京, 2006, pp 29-42.
- 6) Hayashi K, Imaizumi T, Uchida K, *et al*: High response rate in patients with pancreatic cancer using the novel oral fuluoropyrimidine S-1. *Oncol Rep* 9: 1355-1361, 2002.
- 7) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, *et al*: A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 68: 171-178, 2005.
- 8) Fukushima M, Morita M, Ikeda K, *et al*: Population study of expression of thymidylated synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in patients with solid tumors. *Int J Mol Med* 12: 839-844, 2003.
- 9) Shirasaka T, Shimamoto Y, Fukushima M, *et al*: Inhibition by oxonic acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats. *Cancer Res* 53: 4004-4009, 1993.
- 10) Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, *et al*: Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn J Cancer Res* 78: 748-55, 1987.
- 11) 奥坂拓志, 船越顕博, 古瀬純司・他: 進行膵癌患者における S-1 後期臨床第 II 相試験—多施設共同試験の成績—. 日癌治療会誌 (第 43 回日本癌治療学会総会抄録号) 40(2): 391, 2005.

A. 膵 癌 VII. 膵癌の治療
進行・再発膵癌の治療／集学的治療

Gemcitabine 併用化学放射線療法

Concurrent chemoradiation therapy with gemcitabine

井岡達也¹
中泉明彦¹
田中幸子¹
山崎秀哉²
西山謹司²

Key words

局所進行膵臓癌, gemcitabine, 化学放射線療法

はじめに

膵臓癌は難治癌の一つであり、治癒切除可能な膵癌患者は10-15%にすぎない。的確な進展度診断により膵臓癌患者を素早く診断して、病期に応じた治療を行うことにより、我が国における膵癌患者の予後は改善すると考えている。

1. 化学放射線療法の適応

a. 切除不能の局所進行膵癌

化学放射線療法の良い適応は、局所進行膵臓癌である。すなわち、肝臓や肺などの遠隔臓器への転移を認めないが、腹腔動脈や上腸間膜動脈などの主要な動脈への浸潤を合併し、切除不能と診断された局所進行膵癌患者に対して行う標準治療である。

リンパ節転移の有無については、画像診断のみでは診断困難である。当センターでは、後述する定義で撮影された造影CT検査にて径15mm以上に描出されたリンパ節を有意に腫大したものと考え、転移リンパ節と定義している。最近、当センターでは国際対がん連合(UICC)6版¹⁾の病期分類でStage IVに定義される16番リンパ節に転移を認める症例を、化学放射線療法の対象から除外している。

b. 進展度診断(Staging)

的確な進展度診断のためには、quality controlされた最小限の検査を速やかに行うことが重要である。進展の早い膵臓癌の診断を何カ月もかけて行っていたのでは、最初の頃の検査結果は既に患者の病状を反映しなくなっている可能性がある。

当センターでは、特殊な症例を除いて腹部血管造影検査を行うことは少なく、ほとんどの症例で、造影CT検査を用いて血管浸潤の有無について診断を行っている。

ただし、ほぼ全例で単純胸部CT検査を行い、肺転移の除外を行っている。その理由として、胸部X線検査のみでは、膵臓癌の肺転移を除外することは困難であること、肝転移が認められなくても肺転移を認める症例が少なくないからである。

また、肝転移が疑われた症例については積極的にレボピスト[®]造影エコー検査を行い、場合によっては穿刺生検検査を行い、肝転移の除外診断を行っている。

しかし、欧米で推奨されている腹腔鏡検査による腹膜播種の除外診断をroutineには行っていない。

¹Tatsuya Ioka, Akihiko Nakaizumi, Sachiko Tanaka: Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and CVD 大阪府立成人病センター 検診部消化器検診科 ²Hideya Yamazaki, Kinji Nishiyama: Department of Radiation Oncology 同放射線治療科

表1 膵癌に対する gemcitabine+radiation (RT) の報告例

1	Gem 1,000mg	RT 24-27 Gy	22例	MTD に至らず	Cornelius	ASCO	1999
2	Gem 40mg×2	RT 25-35 Gy	14例	MTD に至らず	Brierly	ASCO	1999
3	Gem 40mg×2	RT 25-52.5 Gy	42例	MTD に至らず	Wong	ASCO	2000
4	Gem 400-500mg	RT 30 Gy	12例	MTD 500mg	Wolff	ASCO	1998 (DLT: 悪心・嘔吐, 脱水で全例入院)
5	Gem 200-325mg	RT 45 Gy	14例	決定できず	Reyes-Vidal	ASCO	2000
6	Gem 200-400mg	RT 50.4 Gy	11例	MTD に至らず	McGinn	ASCO	1998
7	Gem 200-350mg	RT 50.4 Gy	16例	MTD に至らず	Mauter	ESMO	1999
8	Gem 300-500mg	RT 50.4 Gy	15例	MTD に至らず	Hoffman	ASCO	1998
9	Gem 350-550mg	RT 54-55.8 Gy	19例	MTD 440mg	Herscher	AACR	2000 (DLT: 好中球減少, 血小板減少)
10	Gem 20-40mg×2	RT 50.4 Gy	10例	MTD に至らず	Blackstock	ASCO	1998
11	Gem 60-120mg×2	RT 50.4 Gy	8例	MTD に至らず	Yavuz	ASCO	2000
12	Gem 200mg	RT 45 Gy	6例	MTD 200mg	Abad Ann Oncol	9,	1998 (DLT: 下痢)
13	Gem 400mg	RT 50.4 Gy	20例	Gr3/4 5例	Epelbaum	ASCO	2000

2. 標準療法

現時点において、切除不能の局所進行膵臓癌に対する標準療法は、5FU 併用化学放射線療法である。膵癌培養細胞を用いた *in vitro* の実験でも²⁾、C3H マウスを用いた *in vivo* の実験でも³⁾ ジェムザール® は優れた放射線増感作用を示し、全世界で様々なデザインのジェムザール® 併用化学放射線療法が試行されているが、一定の見解には達していない(表1)。

しかし、当センターでは局所進行膵臓癌の生命予後を規定する大きな因子として肝転移の予防があると考えている。

ジェムザール® 併用化学放射線療法を行う場合、Ikeda らの I 相試験⁴⁾ の結果からジェムザール® 250 mg/m² を併用投与していることが多い。250 mg/m² のジェムザール® は、radiation sensitizer として十分に効果的ではあっても、肝転移の予防に効果が十分であるか否かについては不安を残すところである。放射線照射終了後はジェムザール® の投与量を標準量に増量したとしても、放射線照射期間である 5-6 週間の間のジェムザール® の投与量が、標準投与量の 1/4 という不十分な投与量では、肝転移を予防できず局所コントロールは良好であっても全体の予後が改善しない可能性があるとして、著者らは考えて

いる。治療当初の 6 週間は、膵臓癌患者の限られた余命を考慮すると、極めて重要な期間であると考えている。そこで、著者らは放射線療法の併用化学療法として、当初から標準量のジェムザール® を併用する化学放射線療法について研究してきた。

3. 方法

a. 化学療法

ジェムザール® の投与量および投与方法については、一般的にジェムザール® 単独化学療法で行っている regimen を踏襲した。すなわち、1回 1,000 mg/m² を週 1 回(3 投 1 休)で、30 分間で静脈内投与した。投与当日の血液毒性でジェムザール® の投与をスキップする基準は、ジェムザール® 単独療法と同様に規定した(白血球数 2,000/mm³ 未満, 好中球数 1,000/mm³ 未満, 血小板数 70,000/mm³ 未満の場合はスキップする)。ただし、放射線照射については、上記の程度の血液毒性が認められても原則的に継続した。また、NCI-CTC*にて定義された grade 4 以上の血液毒性が認められた場合には、ジェムザール® をいったん休薬し、血液毒性が回復した後に、次コースからジェムザール® を 800 mg/m² に減量して投与している。

表 2 Gemcitabine 同時併用放射線療法 of the 第 I 相試験の投与レベル

投与レベル	gemcitabine	radiation
1	1,000 mg	30 Gy
2	1,000 mg	40 Gy
3	1,000 mg	50 Gy

目標症例数は、各用量群 3 例(最大 6 例)である。

- ・ gemcitabine 1,000 mg/m²(day 1, 8, 15)
 - ⇒ スキップ基準；好中球 < 1,000, 血小板 < 70,000
- ・ radiation 2.0 Gy/fr(土日を除いた連続 15-25 日間)
 - ⇒ 照射野；CT 検査を基準として、macroscopic な病変からの距離を 1-1.5 cm とったもの
 - ⇒ 照射方法；Box 法，4 門照射(前後，両側)を用い，線量は照射野中心について定義する。

b. 放射線療法

放射線照射方法には、体外照射と術中体内照射があるが、著者らの対象症例は切除不能症例であり、きちんと quality control された検査を行えば、開腹術を行わなくても多くの症例での確な進展度診断は可能である。したがって、切除不能症例にわざわざ開腹術下に体内照射を行うことは患者への侵襲を考慮すれば、あえて行うことの意義は少ないように考えられる。

治療の成否を担う条件として、planning target volume (PTV) の広さと転移リンパ節を照射野に含めるか否かが関係する。従来、膵臓癌は周囲への浸潤性が大きく、画像上の腫瘍の範囲である GTV に margin を 3 cm 加えた large field を PTV に設定することが多かった。しかし、膵臓の周囲には解剖学的に放射線感受性の高い他臓器(胃・肝臓・腎臓・小腸・十二指腸)が近接しており、large field に対して放射線照射すれば、それらの他臓器への影響が治療の成否を左右しかねない。特に消化管に対する影響によって食欲不振や嘔吐などの消化器毒性は非常に深刻になることがある。

著者らは PTV を GTV+1.0-1.5 cm の small field に設定することにより予想される消化器毒性を最小にするようにしている。著者らの研究では、放射線治療を行っている医療機関であれば全国共通の結果が得られるように、box 4 方向照射という simple な照射方法を採用した。著者らの研究で定義した照射方法を示す(表 2, 3, 図 1)。

4. 成績

化学放射線療法は、一般的に化学療法単独に比べて抗腫瘍効果すなわち腫瘍の縮小効果が高いことが知られている。腫瘍の縮小効果が大きければ、症例によってはダウンステージとなり、切除可能になることが期待できる。すなわち、腫瘍縮小によって動脈浸潤が認められなくなれば、根治切除を経て切除不能の膵臓癌と診断された患者が治癒することも夢ではない(図 2)。

しかし、一方で抗腫瘍効果が高いということと、患者の生存期間が延長するということは必ずしもイコールではないので、治療方法の選択には慎重な検討が必要である。

著者らの標準量のジェムザール®を併用した化学放射線療法の I 相試験では、重篤な副作用を認めず、最大耐用量(maximum tolerated dose: MTD)には達しなかったため、推奨用量を最終レベルの放射線照射 50 Gy に規定した⁵⁾。副作用については表 4, 5 に示す。

I 相試験では、主に安全性を検討する臨床試験であるが、この試験に参加した 12 例の局所進行膵臓癌について、副次的に抗腫瘍効果や生存期間について検討した。放射線照射量が一定ではない I 相試験なので抗腫瘍効果については参考にとどめないとはいけませんが、CR 1 例を含む PR 以上を 5 例認め、奏効率は 41.7%であった。median survival time (MST) は 15.5 カ月であった。なお、1 年・2 年・3 年生存率は、それ

表3 大阪府立成人病センターにおける膵臓癌放射線照射プロトコール

- 1) 線量と分割 1回2Gy, 1日1回, 週5回, 計25回で総線量50Gy, 総治療期間は35日間となるが, 休日や中断を含めて許容最大総治療期間は49日間とする。
- 2) 放射線治療装置 6MV以上のX線発生装置で, かつ100cm以上のSAD(source axis distance)とする。通常は, 10MV以上のX線の使用が望まれる。
- 3) 標的体積
 - 3-1) 肉眼的標的体積(GTV: gross target volume) GTVは本研究で指示された撮像方法で得られたCT画像での原発腫瘍と, 本研究で定義された転移リンパ節とする。
 - 3-2) 臨床的標的体積(CTV: clinical target volume) CTVはGTVおよび原発腫瘍の周囲0.5cm-1.0cmの浸潤範囲を超えたものとする。腫大していない傍大動脈リンパ節や腹腔動脈リンパ節は必ずしもCTVには含まない。
 - 3-3) 計画標的体積(PTV: planning target volume) 上記CTVにinternal marginとset-up marginとして約1cmのmarginを加えたものをPTVとする。照射開始後, PTVの縮小は行わない。照射野の形成には, カスタムブロックもしくはmultileaf collimatorを用い, 照射体積(照射野)はPTVを含むものとする。

治療は, 前後左右4門照射を基本とするが, 膵尾部癌で脊椎の最大線量が40Gyを超えるか, もしくは3門照射の線量分布が4門照射よりも良好であると判断される場合には, 前後と左の3門照射も可とする。
- 4) 線量分布計算
 - 4-1) 標的基準点は各ビーム中心軸の交点とする。
 - 4-2) 線量分布計算 CT画像に基づく標的基準点を含む2次元もしくは3次元治療計画を行う。線量計算またはモニターユニットの計算にあたって不均一補正は行わない。
- 5) リスク臓器

脊椎; 最大線量は40Gyを超えない。

腎臓; 30Gy以上の線量は各腎臓体積の1/2を超えないことが望ましい。

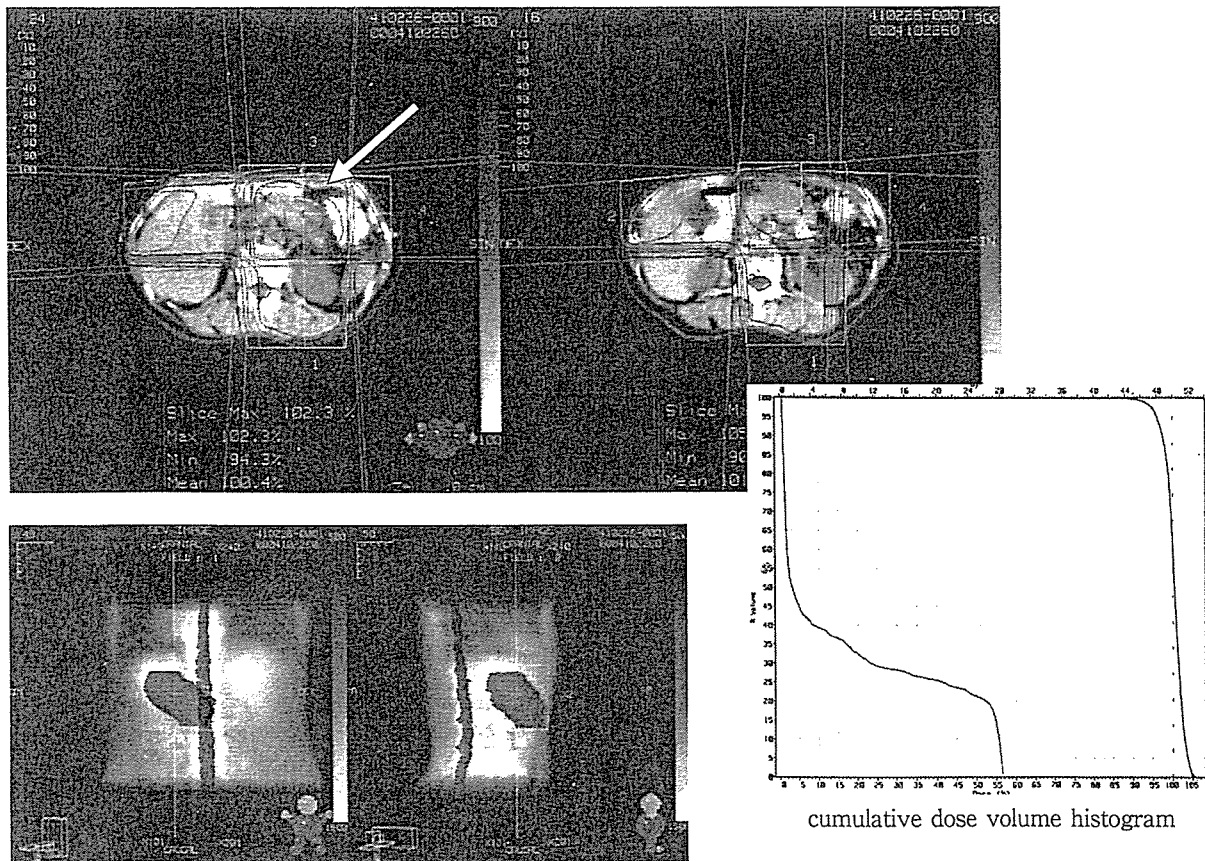


図1 Planning target volume

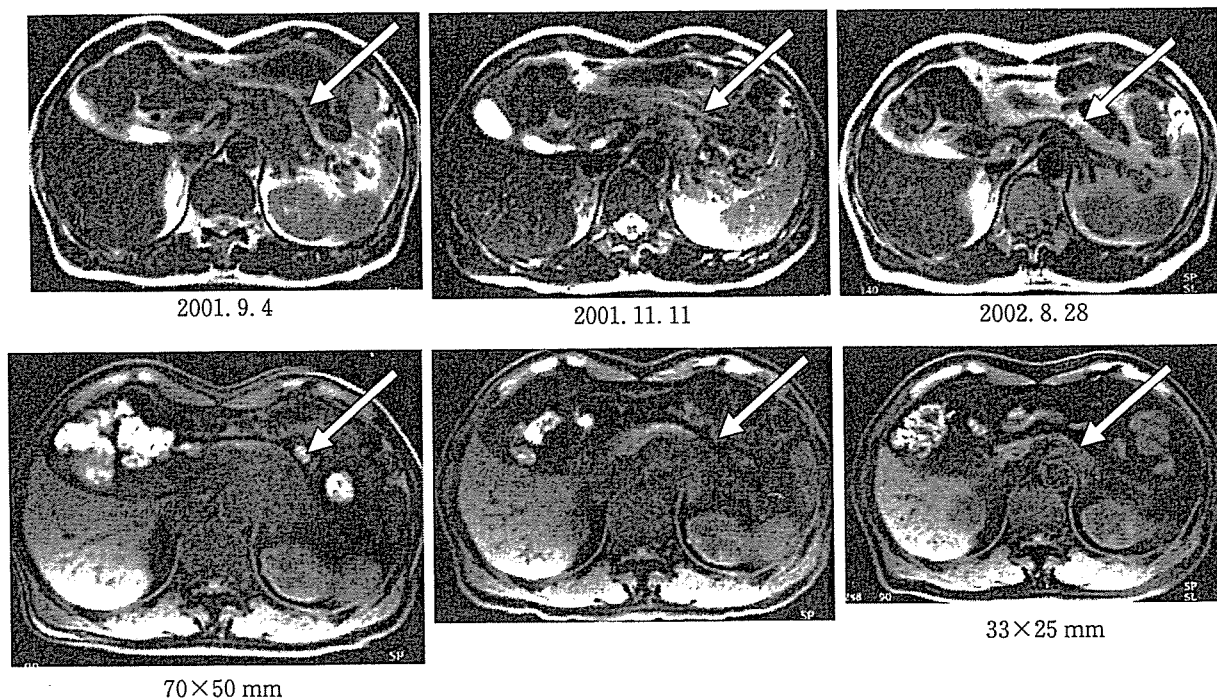


図2 Locally advanced pancreatic cancer, Pbt T4N1M0(PV3, A3, Rp2) (64yo, male)

表4 ジェムザール®併用化学放射線療法の血液毒性 (I相試験)

血液毒性	レベル 1/2		レベル 3	
	grade 3	grade 4	grade 3	grade 4
白血球減少	1(17%)	0(0%)	4(67%)	0(0%)
好中球減少	2(33%)	0(0%)	4(67%)	0(0%)
Hgb 減少	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)
血小板減少	2(33%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

表5 ジェムザール®併用化学放射線療法の非血液毒性 (I相試験)

非血液毒性	レベル 1/2		レベル 3	
	grade 2	grade 3+4	grade 2	grade 3+4
悪心・嘔吐	4(67%)	0(0%)	2(33%)	0(0%)
食欲不振	5(83%)	0(0%)	4(67%)	0(0%)
AST/ALT 上昇	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)
全身倦怠感	3(50%)	0(0%)	2(33%)	0(0%)
じんましん	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

それぞれ 58.3%, 25.0%, 16.7%であった。今までの 5FU を併用した化学放射線療法や、少量の ジェムザール®を併用した化学放射線療法より、効果的であった可能性が示唆された^{6,7)}。

一方で、主に血液毒性によりジェムザール®

の投与をスキップした症例を少なからず経験したが、放射線照射を併用しないジェムザール®単独療法を行った場合と最終的なジェムザール®の投与量に差が出るか否かについては、現在進行中の著者らが行っている II 相試験の結果

を待ちたいと思う。

おわりに

ジェムザール®1,000 mg/m²を併用した化学放射線療法のI相試験では、十分な放射線照射が可能であることを証明することができ、また、副次的にその高い抗腫瘍効果と生存期間の延長が可能になることが示唆された。

現在、ジェムザール®単独化学療法とジェムザール®併用化学放射線療法を無作為に比較したII相試験を実施中であり、まもなく症例の登録を終了する予定である(平成17年8月現在)。本II相試験の結果により、切除不応の局所進行膵臓癌の治療方法選択に影響を与えることができると信じている。

■ 文 献

- 1) UICC 国際対がん連合「TNM 悪性腫瘍の分類 第6版」(ed by Shobi LH, Wittekind Ch), p95-98, 2002.
- 2) Lawrence TS, et al: Delayed radiosensitization of human colon carcinoma cells after a brief exposure to 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *Clin Cancer Res* 3: 777-782, 1997.
- 3) Milas L, et al: Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine. *Cancer Res* 59: 107-114, 1999.
- 4) Ikeda M, et al: A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 86: 1551-1554, 2002.
- 5) Ioka T, et al: A phase I trial of radiation dose escalation with concurrent full dose gemcitabine (GEM) for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Proc ASCO* 22: 376, 2003.
- 6) Ishii H, et al: Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 79(8): 1516-1520, 2000.
- 7) Okusaka T, et al: Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 91: 673-677, 2004.

Ⅲ. 疾患編 § 3 どう関わる? 悪性腫瘍15

8. 膵臓癌

Management of pancreatic cancer

井岡 達也 田中 幸子*

IOKA Tatsuya

TANAKA Sachiko

大阪府立成人病センター検診部消化器検診科・臨床腫瘍部 医長 *部長

Key Words 膵臓癌 ジェムザール 化学放射線療法

I. 疾患の概要と初診時のポイント

膵臓は「沈黙の臓器」と比喻される臓器であり、膵臓癌の早期診断はきわめて困難です。治療切除可能な膵癌患者は全体の10~15%にすぎず、膵臓癌は難治癌であると考えられています¹⁾。しかし、これといった特異的な症状の少

ない膵臓癌でも、①まずは膵臓癌を疑い、②適切な診断体系により早期に診断することにより、膵臓癌の救命率は改善すると、われわれは考えています。

II. どんな人に膵臓癌が多いか?
膵臓癌の疫学・高危険群

膵臓癌のリスクファクターについては、現在までにさまざまな記述疫学的研究が行われてきました。とくに、喫煙歴や高脂肪食やコーヒーなどの嗜好品について、そして胃癌や消化性潰瘍などとの関連性が報告されています²⁾、一般的な関心以上のものではありません。また、糖尿病、膵炎の既往歴そして膵胆道癌の家族歴については、膵癌と有意な関連があることを示す症例対象研究も散見しますが³⁾、いずれもオッズ比で2倍未満であり高危険群として定期的に経過観察せねばならない集団とはいえませんでした(一方で、糖尿病患者は膵癌を含めて、いくつかの悪性腫瘍の発生が健常人に比べて多く、定期的な検診の必要性を否定するものではありません。ましては喫煙する糖尿病患者については、いうまでもありません)。

大阪府立成人病センターでは、1970年代初頭

から腹部超音波検査を行ってきましたが、膵癌と診断された患者の過去の超音波検査所見について遡って検討しました。膵癌の診断の数年前から主膵管拡張を指摘されていた患者を高頻度に認めました^{4)~5)}。また、K-ras点突然変異は膵癌組織に高頻度で認められましたが、膵液のK-ras点突然変異を検討したところ、膵のう胞や膵管拡張などの良性疾患でも陽性を示し、とくに膵のう胞では高頻度に変異陽性でした⁶⁾。

以上より、平成10年5月から大阪府立成人病センターでは、膵のう胞と主膵管拡張などの良性変化を膵臓癌の高危険群であるとした仮説に基づき、定期的に腹部超音波検査と血液学的腫瘍マーカーの経過観察を行うことを骨格とした膵検診システムを構築し、高頻度に膵臓癌を診断してきました^{7)~8)}。しかし、膵癌と診断したすべての症例が切除可能な早期癌で診断できたわけではなく、また現在膵臓学のトピックであるIPMNとの関連も十分に検討されておらず、現在の膵検診には課題も多いと思います。それでも、膵のう胞や主膵管拡張を認める集団には高頻度で膵臓癌が発症する事実は明らかであ