

表2 局所進行膵がんに対する無作為化比較試験

報告者	報告年	症例数	放射線化学療法	コントロール	50%生存期間(月)	P値
Moertel ⁸⁾	1969	64	40 Gy+5 FU	放射線単独(40 Gy)	10.4 vs 6.3	<0.05
GITSG ⁹⁾	1985	194	40-60 Gy+5 FU	放射線単独(60 Gy)	10.1-10.6 vs 5.7	<0.01
ECOG ¹⁰⁾	1985	91	40 Gy+5 FU	化学療法単独(5 FU)	8.3 vs 8.2	n.s.
GITSG ¹¹⁾	1988	43	54 Gy+5 FU	化学療法単独(SMF)	10.5 vs 8.0	0.02

SMF: streptozotocin, mitomicin C, 5-FU

n.s.: 有意差なし

が陽性, 2) A2, A3 を除外, 3) N2 を除外, 4) H0, P0, 5) PL3 を除外, 6) TS1, TS2 を除外, のすべての項目を開腹にて確認した症例について, 放射線化学療法または切除術に無作為に割付け, 生存期間を比較した. 42人が登録されたところで解析が行われ, 切除術群の成績が良好と判断され, この時点で試験は中止されている⁷⁾.

4. 局所進行例に対する放射線化学療法

切除は困難であるが明らかな遠隔転移を認めない局所進行膵がん例に対しては, これまでに欧米において放射線化学療法と放射線療法単独あるいは化学療法単独とを比較する4つの無作為化比較試験が行われている(表2)⁸⁻¹¹⁾. このうち3つの比較試験において放射線化学療法群の生存期間が有意に良好であり, これらの成績より局所進行膵がんに対しては放射線化学療法が標準的治療法と位置づけられている.

従来の放射線化学療法では, 5-FU が主に放射線増感剤として bolus で投与されているが, 最近, 5-FU の化学療法剤としての効果増強を目指し, 5-FU の持続投与法が試みられている. わが国では体外照射期間中(総線量 50.4 Gy), 5-FU (200 mg/m²/day) は連日, 持続静注する方法を用いて第II相試験が実施されている¹²⁾. 50%生存期間は10.3カ月と, 従来の放射線化学療法とほぼ同様の成績であったが, 重篤な有害反応の発現頻度がきわめて少ないことが報告されている. その後, 米国より発表された報告においても, 5-FU の持続投与法は分割投与法に比べ, 放射線化学療法に伴う好中球減少や治療中断の割合が少なくなることが明らかにされた¹³⁾. 以上の成績より, 局所進行膵がんに対しては標準的治療法と

して放射線化学療法が位置づけられており, そのレジメンとしては近年, 5-FU の分割投与法に代わり持続投与法が繁用されるようになっている.

5. 放射線化学療法適応症例の選択

上記の無作為化比較試験の成績より, 放射線化学療法は局所進行膵がんに対する標準的な治療法として位置づけられている. しかし, 放射線化学療法を行っても予後のきわめて不良な例や重篤な有害反応を伴う例があり, 放射線化学療法の適応は慎重に検討する必要がある.

国立がんセンター中央病院にて放射線化学療法が施行された局所進行膵がん例を対象に予後因子を検討したところ, 有意な独立因子は Performance status (PS), リンパ節転移の有無, CA19-9 値であった. すなわち, PS 不良例, リンパ節転移陽性例, CA19-9 高値例では予後が有意に不良となっていた¹⁴⁾. 特に PS 2 の例では, 生存期間中央値はわずかに 3.3 カ月となっており, このような例では局所進行例といえども放射線化学療法と適応はないと考えられる(表3).

次に重篤な有害反応の発現頻度から放射線化学療法の適応を検討した. 膵がん患者において放射線化学療法の治療開始後, 臨床的に最も問題となるのは急性期の消化器毒性であり, この発現頻度と患者背景・治療関連因子との関係をゲムシタビン併用放射線療法施行症例を対象として検討した(表4). この結果, 放射線治療における計画標的体積が大きい例では小さい例に比べ, 重篤な急性期消化器毒性の発現頻度が有意に高かった¹⁵⁾. すなわち, 本療法においては照射体積の大きい例では, 急性期消化器毒性が強く発現する可能性が高く, このような例に対する放射線化学療法の適

表3 局所進行膵がん例における予後因子¹⁴⁾

背景因子	50%生存期間 (月)	1年生存率 (%)
Performance status		
0-1	10.3	38.8
2	3.3	0.0
リンパ節転位		
(-)	11.2	46.6
(+)	7.6	17.9
CA19-9		
<1,000 U/ml	10.3	42.2
>1,000 U/ml	7.2	20.2

表4 局所進行膵がん例における急性期消化器毒性
と患者背景・治療関連因子との関係¹⁵⁾

	患者背景・ 治療関連因子	急性期消化器 毒性 発現頻度 (grade 3/4)	P 値
性別	男性/女性	63.2% /60.9%	>.999
年齢	<60/≥60	54.5% /70.0%	0.355
PS	0/1	41.7% /70.0%	0.158
腫瘍径	≤4 cm/ >4 cm	54.5% /70.0%	0.355
腫瘍部位	頭部/体尾部	65.0% /59.1%	0.758
化療施行回数	<5/≥5	80.0% /56.3%	0.270
小腸照射体積	<250 cc/ ≥250 cc	66.7% /58.3%	0.750
大腸照射体積	<400 cc/ ≥400 cc	59.1% /65.0%	0.758
計画標的体積	<500 cc/ ≥500 cc	37.5% /76.9%	0.021

応については慎重に考慮する必要がある。

6. 膵がんに対する放射線化学療法の今後の展望

これまで、全身性化学療法は遠隔転移を有する例を中心に臨床試験として実施されてきたが、近年この成績が急速に向上しつつある。特に最近開発されたゲムシタピンは5-FUと比較し、切除不能進行膵がんの予後を有意に改善することが明らかにされ、進行膵がんに対する第一選択薬と位置づけられている¹⁶⁾。また、このゲムシタピン

の単独療法を凌駕する可能性のあるレジメンが多数考案され、現在臨床試験が展開されている。このような背景より実地臨床においては局所進行例に対しても、放射線療法を行わず全身性化学療法のみを行う場合もある。しかし、全身性化学療法の局所進行膵がんに対する有効性については十分には明らかにされておらず、現在までのところ前述の放射線化学療法の成績を上回るレジメンについても明らかとはなっていない。

ゲムシタピンは上述のように膵がんに対する優れた化学療法剤であるが、さらに、強い放射線増感効果をも有することが明らかにされており、ゲムシタピンを用いた放射線化学療法により治療成績が向上することが期待され、現在多くの臨床試験が実施されている。また、遠隔転移の出現を防止することにより予後の改善を得ることをめざして、放射線の照射範囲を狭くし化学療法剤を増量する試みや、放射線化学療法の前後にゲムシタピンを中心としたより強力な全身性化学療法を併用する試みも検討され臨床試験が進行している。

放射線療法についても様々な工夫や改良が加えられており、治療成績の向上に寄与する可能性がある。多分割照射法は正常組織への晩発性障害を軽減するために総線量の増加が可能となるほか、増殖期細胞への照射頻度の増加、亜致死障害の回復阻害、酸素効果回復による放射線感受性の増加などの効果が指摘されており、膵がんにおいても有効性が検討されている。また、ブラッグピーク(Bragg peak)を有し、深部のがん組織に線量集中が可能である重粒子線治療は、従来のX線に比べ相対的生物学的効果比が高く、膵がん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、検討が加えられている。

まとめ

放射線化学療法は局所進行膵がんに対する標準的な治療法として位置づけられ多用されてきた。また、米国においては、標準的な術後補助療法として実地臨床において広く用いられている。しかし、膵がん患者の予後は未だきわめて不良であり、遠隔転移の制御を目的とした全身療法の強化や、有害反応の少ない局所療法の開発など、より

有効な治療法の開発が必要不可欠である。今後、分子標的治療薬を中心として、様々な治療方法が膵がんにおいても試みられることが予想されるが、質の高い臨床試験によりこれらの評価を適切に行い、その有効性を明らかにしていくことが重要である。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. *膵臓* 18: 101-169, 2003
- 2) UICC International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumours. Sixth Edition. Wiley-Liss, New York, 93-96, 2002
- 3) Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 59: 2006-2010, 1987
- 4) Bakkevold KE, Arnesjo 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, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 29: 698-703, 1993
- 5) Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 230: 776-782, 1999
- 6) Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 358: 1576-1585, 2001
- 7) 今村正之, 浅野武彦, 今泉俊秀・他: Stage IVa膵癌の治療戦略. *コンセンサス癌治療* 2: 43-45, 2003
- 8) Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, et al: Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2: 865-867, 1969
- 9) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma. A randomized comparison of high dose (6000 Rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 Rads+5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 48: 1705-1710, 1981
- 10) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al: Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 3: 373-378, 1985
- 11) Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 80: 751-755, 1988
- 12) Ishii H, Okada S, Tokuyue K, et al: Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 79: 1516-1520, 1997
- 13) Poen JC, Collins HL, Niederhuber JE, et al: Chemoradiotherapy for localized pancreatic cancer: increased dose intensity and reduced acute toxicity with concomitant radiotherapy and protracted venous infusion 5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 93-99, 1998
- 14) Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, et al: Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy. *Cancer* 9: 490-495, 2001
- 15) Ito Y, Okusaka T, Kagami Y, et al: Evaluation of acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: S383-S384, 2003
- 16) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15: 2403-2413, 1997

膵癌に対する新しい化学療法

上野秀樹*・奥坂拓志**・池田公史*

abstract

現在でも多くの膵癌は切除不能な状態で発見され、進行膵癌患者の予後は不良である。これらの進行膵癌に対しては、海外で行われた臨床試験の結果、ゲムシタビンの有用性が明らかにされ、進行膵癌に対する第一選択薬として現在広く認識されている。わが国でも2001年4月に膵癌に対するゲムシタビンの保険適用が承認され、膵癌に対して化学療法を行う機会が増加している。しかし、ゲムシタビン単剤の効果には限界があり、さらに優れた治療法を求めてゲムシタビンを中心とした多剤併用療法や分子標的薬剤を含む新しい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。

I はじめに

わが国において膵癌で死亡する患者は年々増加しており、2001年には約19,000人に達している。これは日本における癌の死因の6.4%にあたり、肺、胃、大腸、肝に次いで第5位である。膵癌と診断された患者のうち切除可能な例は20%前後にすぎず、画像診断が進歩した現在においても多くの患者が進行膵癌の状態で見られ、その予後は不良である。

進行膵癌は脈管への浸潤などのために切除不能な局所進行膵癌と遠隔転移を伴った膵癌に分けられ、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行われ、遠隔転移を伴った膵癌に対しては化学療法が一般に行われている。ただし、全身状態が不良な例、黄疸を伴う例、著しい腹水を認める例などに対しては化学療法の効果は期待できないことから、緩和ケアを中心とした治療が選択される。

膵癌に対する化学療法は、進行膵癌に対する化学療法と術前または術後の補助化学療法に大別されるが、本稿では前者について最近の話題を中心に述べる。

II 単剤療法

1) ゲムシタビン

膵癌に対しては従来フルオロウラシル (5-FU) を中心とした化学療法が行われてきたが、その治療成績は満足できるものではなかった。1997年、米国とカナダにおいて膵癌の初回化学療法例を対象としたゲムシタビンと5-FUの無作為化比較試験が行われ、生存期間中央値はゲムシタビン群が5.7カ月、5-FU群が4.4カ月と有意な ($p=0.0025$) 差を認めた¹⁾。また疼痛などの症状を緩和する効果もゲムシタビン群のほうが明らかに優れていた (24% vs 5%, $p=0.0022$)。これらの結果に基づきゲムシタビンが進行膵癌に対する第一選択薬と現在考えられており、

* 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

** 同 医長

表1 進行膵癌に対するゲムシタピン単剤療法の治療成績

報告者	報告年	対象	GEM投与量 (mg/m ²)	症例数	奏効率 (%)	症状緩和 効果(%)	生存期間 中央値(月)	1年生存率 (%)
Casper	1994	初回化学療法例	800	44	11	NA	5.6	23
Carmicheal	1996	初回化学療法例	800	34	6	29	6.3	NA
Rothenberg	1996	5-FU無効例	1,000	63	11	27	3.9	4
Burris	1997	初回化学療法例	1,000	63	5	24	5.7	18
Crino	2001	初回化学療法例+他の化学療法無効例	1,000	33	12	NA	7.7	NA
Okada	2001	初回化学療法例	1,000	11	18	29	6.4	NA
Storniolo	1999	初回化学療法例+他の化学療法無効例	1,000	3,023	12	18	4.8	15

NA : not available, GEM : gemcitabine

報告者	報告年	抗癌剤	症例数	奏効率 (%)	生存期間 中央値(月)
Gebbia	1996	バクリタキセル	14	0	7.2
Rougier	2000	ドセタキセル	40	15	7.0
Okada	1999	ドセタキセル	21	0	3.9
Lenzi	2002	ドセタキセル	21	5	5.9
O'Rely	1996	topotecan	27	0	4.1
Scher	1996	topotecan	35	10	4.4
Sakata	1994	イリノテカン	35	11	NA
Wagener	1995	イリノテカン	34	9	5.2
Pazdur	1996	raltitrexed	42	5	NA
Miller	2000	pemetrexed	42	6	6.5
Cartwright	2002	カベシタピン	42	10	6.1
Okada	2002	ティーエスワン®	19	21	5.6
Cohen	2003	R115777	20	0	4.6
Bramhall	2001	marimastat	102	3	4.2
Moore	2003	BAY12-9566	138	1	3.7

表2
進行膵癌に対する単剤療法の治療成績 (ゲムシタピン以外)
NA : not available

日本でも2001年4月に膵癌に対する保険適用が承認された。ゲムシタピンは代謝拮抗剤に分類される抗癌剤であり、細胞内で三リン酸化合物に代謝され、DNAの合成を阻害する。用法・用量は1,000mg/m²を30分かけて点滴静注し、これを週1回3週続けて投与した後、1週休薬する方法が一般的である。治療は病状の明らかな進行や重篤な副作用を認めない限り継続する。主な副作用は、骨髄抑制と悪心、食欲不振、倦怠などであるが、比較的軽度のことが多く、通常外来での治療が可能である。膵癌に対するゲムシタピン単剤の奏効率は5~15%程度であり、生存期間中央値は5~6カ月前後の報告が多い。ゲムシタピン投与により20~30%の患者で疼痛などの症状改善が報告されている。表1に進行膵癌に対するゲムシタピン単剤療法の治療成績を示す。

2) ゲムシタピン定速静注法

ゲムシタピンは、細胞内でdeoxycytidine kinaseによってリン酸化されて抗腫瘍効果を発揮する。ゲムシタピンがdeoxycytidine kinaseによって効率よ

くリン酸化されるよう投与方法の検討がなされ、10mg/m²/分の速度での投与が最適であることが示唆された。この投与方法を定速静注法 (fixed dose rate infusion) とよび、米国における第I相試験の結果、ゲムシタピンの定速静注法の推奨用量は1,500mg/m²/150分であることが報告された。Temperoらは、定速静注法 (1,500mg/m²/150分、週1回、3週投与1週休薬) と30分の点滴静注法 (2,200mg/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、生存期間中央値および1年生存率において定速静注法のほうが優れていたことを報告した²⁾。さらに現在、この定速静注法がゲムシタピンの標準的な投与方法になりうるかについて、米国で第III相試験が行われている。

3) 新規抗癌剤

最近報告された進行膵癌に対するゲムシタピン以外の抗癌剤による単剤療法の成績を表2に示す。ドセタキセルは開発当初比較的良好な奏効率が報告され注目を集めたが、その後の追試では良好な成績は

表3 進行膵癌に対する多剤併用療法の治療成績 (第II相試験)

報告者	報告年	治療法	症例数	奏効率 (%)	生存期間 中央値(月)	1年生存率 (%)
Berlin	2000	GEM + 5-FU (bolus injection)	36	14	4.4	8.6
Hidalgo	1999	GEM + 5-FU (continuous infusion)	26	19	10.3	40
Wein	2002	GEM + 5-FU (high dose infusion)	23	9	8.3	30
Colucci	1999	GEM + シスプラチン	52	31	NA	NA
Heinemann	2000	GEM + シスプラチン	41	11	8.2	27
Philip	2001	GEM + シスプラチン	42	26	7.1	19
Cascinu	1999	GEM + ドセタキセル	18	6	5.4	NA
Ryan	2002	GEM + ドセタキセル	34	18	8.9	29
Rocha Lima	2002	GEM + イリノテカン	45	20	5.7	27
Stathopoulos	2003	GEM + イリノテカン	60	25	7.0	23
Louvet	2002	GEM + oxaliplatin	64	31	9.2	36
Alberts	2003	GEM + oxaliplatin	47	11	6.2	NA
Neri	2002	GEM + エビルピシン	44	25	10.9	23
Hess	2003	GEM + カベシタビン	27	19	6.4	33
Scheithauer	2003	GEM + カベシタビン	41	17	9.5	NA
Kralidis	2003	GEM + raltitrexed	25	12	6.2	12
Kindler	2002	GEM + pemetrexed	42	15	6.5	29
Safran	2001	GEM + トラスツズマブ	21	22	NA	NA
Abbruzzese	2001	GEM + cetuximab	41	12	6.8	33
Kindler	2003	GEM + bevacizumab	21	38	NA	54
Hecht	2003	GEM + ONYX-015 (intratumoral injection)	21	10	7.5	29

NA : not available, GEM : gemcitabine

得られなかった。イリノテカンやtopotecanなどのtopoisomerase I 阻害剤も膵癌に対して試みられてきたが、有効性は明らかでない。最近注目されている抗癌剤のひとつに、経口フッ化ピリミジン系抗癌剤であるカベシタビンやティーエスワン®が挙げられる。カベシタビンは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、膵癌に対する奏効率は10%であったが、24%に症状の改善が認められた³⁾。ティーエスワン®はわが国で開発されたテガフルとギメラシル、オテラシルカリウムの配合剤で、進行膵癌を対象とした前期第II相試験で21% (4/19) の奏効率が示され⁴⁾、後期第II相試験がわが国で進行中である。分子標的薬剤は現在最も注目されている抗癌剤のひとつであり、最近さまざまな作用機序をもった薬剤が膵癌に対して試みられている。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タンパクの機能発現に必要なfarnesyl化を抑制するfarnesyl transferase阻害剤 (R115777) を用いた治療が試み

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OSI-774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BAY12-9566は、それぞれゲムシタビン単剤との間で第III相試験が行われたが、いずれの試験においてもゲムシタビン単剤を上回る成績は得られていない^{5), 6)}。

III 多剤併用療法

単剤で良好な抗腫瘍効果を示したゲムシタビンは、他の抗癌剤との併用によりさらに治療成績が向上することが期待されており、現在多くの臨床試験が世界中で進行している (表3, 4)。併用する薬剤は、単剤でも膵癌に対してある程度の効果が認められている5-FUやシスプラチンなど既存の抗癌剤や、分子標的治療薬などの新規抗癌剤が中心となっている。

現在までに最も多く報告されている併用薬は5-FUであり、bolus injection, continuous infusion,

報告者	報告年	治療法	症例数	奏効率 (%)	p値	生存期間中央値(月)	p値
Berlin	2002	GEM + 5-FU	160	7	NS	6.7	0.09
		GEM	162	6		5.4	
Colucci	2002	GEM + シスプラチン	53	26	0.02	7.5	0.43
		GEM	44	9		5	
Heinemann	2003	GEM + シスプラチン	98	10	NS	7.6	0.12
		GEM	100	8		6	
Louvet	2003	GEM + oxaliplatin	157	26	0.03	NA	NA
		GEM	156	16		NA	
Rocha Lima	2003	GEM + イリノテカン	173	16	<0.001	6.3	0.79
		GEM	169	4		6.6	
Van Cutsem	2002	GEM + R115777	341	6	NS	6.4	0.75
		GEM	347	8		6.1	
Bramhall	2002	GEM + marimasat	120	11	NS	5.5	0.95
		GEM	119	16		5.5	

表4
進行膵癌に対する多剤併用療法とゲムシタビン単剤療法の比較試験 (第Ⅲ相試験)
NA : not available,
GEM : gemcitabine

high dose infusionなどさまざまな方法で試みられてきた。第Ⅱ相試験では比較的良好な奏効率と生存期間が報告されたが、Berlinら⁷⁾が行ったゲムシタビンと5-FU bolus injectionとの併用療法vsゲムシタビン単剤療法の比較試験では、生存期間中央値が6.7カ月vs 5.4カ月と有意差を認めなかった(p=0.09)。

シスプラチンは、ゲムシタビンとの併用により相乗効果を示し、他の癌種において良好な成績が報告されていることから、膵癌に対しても併用効果が期待された。Colucciら⁸⁾は、weeklyのシスプラチン(25mg/m²)を、Heinemannら⁹⁾は2週に1回のシスプラチン(50mg/m²)をゲムシタビンと併用し、それぞれゲムシタビン単剤と比較試験を行った。両試験とも併用群のほうが無増悪生存期間は優れていたが、生存期間の有意な延長は認めなかった。

イリノテカンも膵癌に対し期待された抗癌剤であるが、Rocha Limaら¹⁰⁾の報告ではイリノテカン(100mg/m²)とゲムシタビン併用群とゲムシタビン単剤群の間で、生存期間の差は認めなかった。

Louvetら¹¹⁾は、第三世代の白金化合物であるoxaliplatin(100mg/m²)と定速静注法のゲムシタビン(1,000mg/m²を100分間で投与)の併用とゲムシタビンの通常投与方法を比較し、奏効率と無増悪生存期間は併用群のほうが有意に優れていたことを報告している。現在生存期間に関する解析が進行中であり、結果が期待されている。その他、ドセタキセルやカベシタビン、raltitrexed, pemetrexedなどの新しい抗癌剤とゲムシタビンの併用療法に関する

臨床試験が現在進行中である。

分子標的薬剤では、matrix metalloproteinase阻害剤であるmarimastatや、farnesyl transferase阻害剤であるR115777とゲムシタビンの併用療法がゲムシタビン単剤療法と第Ⅲ相試験にて比較されたが、生存期間の差を認めなかった^{12), 13)}。その他、EGFR阻害剤のcetuximab、HER2阻害剤のトラスツズマブ、VEGF阻害剤のbevacizumabなどの分子標的薬剤とゲムシタビンの併用療法が積極的に行われており、今後の結果が注目される。

IV おわりに

ゲムシタビンの登場により、膵癌に対する化学療法は大きな変貌を遂げてきた。2003年には米国臨床腫瘍学会(ASCO)で膵癌の化学療法に関する大規模な比較試験について3演題報告され、分子標的薬剤を含む新規抗癌剤の臨床試験も活発に報告されている。膵癌患者の予後は今なお不良であり、近い将来に、より優れた治療法が開発されることを期待したい。

参考文献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. J Clin Oncol 15 : 2403~2413, 1997

- 2) 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

膵臓癌，胆道癌

池田公史* 奥坂拓志* 上野秀樹*

膵癌および胆道癌では疼痛，体重減少や食欲不振などの症状が高率にみられ，これらの症状を緩和し，QOLを改善することの治療的意義は大きい。最近の非手術療法では，この症状緩和効果（performance status やがん性疼痛の改善など）を有効性の評価項目の1つとして，治療法の開発が進められている。進行膵癌に対するゲムシタビンは，延命効果のみならず，症状緩和効果の有効性が評価され，進行膵癌に対する第1選択の抗がん剤として位置づけられ，膵癌患者においてQOLの改善に大きく貢献している。

はじめに

膵癌および胆道癌は，わが国における年間のがん死亡者数の第5位と第6位を占め，その死亡者数も年々増加傾向にある¹⁾²⁾。この膵癌および胆道癌に対しては，現在のところ切除術が唯一の根治的な治療法であるが，診断時にすでに切除不能な例が多く，また切除可能であっても高率に切除後再発をきたしやすく，その予後を改善させるためには，非手術療法の進歩が必要である¹⁾²⁾。また，疼痛や全身状態の悪化などの症状を高率に認

める膵癌や胆道癌において，非手術療法の治療目標は延命だけでなく，QOL（quality of life）の改善も重要な目標の1つである。腫瘍の縮小や延命効果がみられなくとも，治療によりQOLの改善が認められれば，十分な治療的意義を有する。このQOLの指標である症状緩和効果（performance status，疼痛の改善など）を有効性の1つの評価項目として，現在，非手術療法の開発が進められている。

本稿では，膵癌と胆道癌の化学療法の現状と緩和医療との関係について解説する。

1. 膵癌の非手術療法

切除不能膵癌は，腹腔動脈や上腸間膜動脈などの主要血管への浸潤を認めるが遠隔転移を認めない局所進行例と，遠隔転移を有する例に大別される。治療方針としては，局所進行例には放射線化学療法，遠隔転移例には全身化学療法がおもにお

KEY WORDS

膵癌
胆道癌
症状緩和効果
化学療法
放射線化学療法

* IKEDA Masafumi, OKUSAKA Takuji, UENO Hideki/国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

表① 進行膵癌に対するゲムシタビン単独療法による治療成績

報告者	報告年	対象	GEM投与量 (mg/m ²)	症例数	奏効率 (%)	症状緩和効果 (%)	生存期間 中央値(月)	1年生存率 (%)
Casper	1994	初回化学療法例	800	44	11	NA	5.6	23
Carmicheal	1996	初回化学療法例	800	34	6.3	29	6.3	NA
Rothenberg	1996	5-FU無効例	1000	63	11	27	3.9	4
Burris	1997	初回化学療法例	1000	63	5.4	24	5.7	18
Crino	2001	初回化学療法例+ 他の化学療法無効例	1000	33	12	NA	7.7	NA
Okada	2001	初回化学療法例	1000	11	18	29	6.4	NA
Storniolo	1999	初回化学療法例+ 他の化学療法無効例	1000	3023	12	18	4.8	15

NA : not available

こなわれている。

1) 化学療法

膵癌に対しては、従来フルオロウラシル (5-FU) が最も多く用いられてきた。しかし、その抗腫瘍効果は乏しく、5-FUのbiochemical modulationや多剤併用療法も良好な治療効果は得られなかった。そのなかで、ゲムシタビン (GEM) が登場し膵癌の化学療法が大きく様変わりした。GEMは、細胞内において三リン酸化物に代謝されDNAの合成を阻害する代謝拮抗剤である。初期の第Ⅱ相試験では、奏効率は低値であったが、奏効例はもちろん、不変例のなかにも全身状態が明らかに改善する例が認められた。したがって症状緩和効果を主要評価項目としたGEMと5-FUの無作為化比較試験が、初回化学療法例を対象としておこなわれた³⁾。GEM群の奏効率は5% (3/56例) と低値で5-FU群に比較して有意な差はないものの、症状緩和効果が24% (15/63例) にみられ、5-FU群の5% (3/63例) にくらべ有意に高率であった。また50%生存期間もGEM群では5.7ヵ月、5-FU群では4.4ヵ月とGEM群で有意に良好であった。この結果にもとづき、欧米ではGEMは進行膵癌に対する第1選択の抗がん剤として位置づけられた。わが国においても、当院を中心に臨床試験がおこなわれ、

2001年04月に膵癌に対する保険適用が承認された⁴⁾。現在、GEMは世界中で膵癌に対して最もよく使われている抗がん剤である (表①)。しかし、GEM単独ではまだ十分な治療成績とはいいがたく、より効果を高めるために、GEMの投与方法の工夫 (定速静注法)、GEMと他の抗がん剤との併用療法や新規抗がん剤などのさまざまな試みがおこなわれている。

2) 放射線化学療法

放射線療法にはライナック X線などを用いる体外照射、電子線を用いる術中照射、放射線同位元素を用いる密封小線源治療などがあるが、膵癌に対する放射線療法では体外照射が中心的役割をになっている。切除不能の局所進行例に対しては、放射線化学療法と放射線単独、または化学療法単独を比較した無作為化比較試験が、これまで欧米において4試験がおこなわれており、そのうち1試験を除く3試験において、放射線化学療法で有意に良好な遠隔成績が示された (表②)¹⁾。これらの成績より、局所進行膵癌に対しては、放射線化学療法が標準的な治療法として位置づけられている。その放射線化学療法のなかで、最もよくおこなわれているのは、5-FU併用放射線療法である。体外照射 (50.4Gy, 28fractions) に5-FU (200mg/m²/日) の持続静注を併用した当院での

表② 局所進行膵癌に対する無作為比較試験

報告者	報告年	症例数	放射線化学療法	コントロール	50%生存期間 (月)	p値
Moertel	1969	64	5-FU+放射線 (40Gy)	放射線単独 (40Gy)	10.4 vs. 6.3	< 0.05
GITSG	1985	194	5-FU+放射線 (40~60Gy)	放射線単独 (60Gy)	10.1~10.6 vs. 5.7	< 0.01
ECOG	1985	91	5-FU+放射線 (40Gy)	化学療法単独 (5-FU)	8.3 vs. 8.2	n.s.
GITSG	1988	43	5-FU+放射線 (54Gy)	化学療法単独 (SMF)	10.5 vs. 8.0	0.02

SMF : streptozotocin, mitomycin C, 5-FU.

n.s. : 有意差なし.

成績は、50%生存期間で10.3ヵ月であった⁵⁾。その他の抗がん剤として、シスプラチン、パクリタキセル、GEMなども併用が試みられているが、5-FU併用放射線療法を凌ぐ遠隔成績は報告されていない。

したがって、現在のところ局所進行膵癌に対して、5-FU併用放射線療法が標準的治療法として位置づけられている。

しかし、最近GEMを用いた化学療法の単独治療においても比較的良好な遠隔成績が示されているため、最近では局所進行例に対し全身化学療法のみをおこなう場合もあり、今後比較試験などでこれらの優劣を明らかにすることが重要である。

2. 胆道癌の非手術療法

1) 化学療法

胆道癌に用いられる抗がん剤はいくつかあるが、わが国で保険適用が得られている抗がん剤はテガフル・ウラシル配合剤 (UFT) とアドリアマイシン (ADM) のみである。これまでに確実な抗腫瘍効果を示す化学療法はないが、最近、有効性を示すいくつかの臨床試験の成績が報告されている。

5-FU/インターフェロン (IFN)、5-FU/ロイコボリン (LV)、5-FU/LV/ヒドロキシウレア (HU)、5-FU/LV/マイトマイシンC (MMC)、5-FU/シスプラチン (CDDP) では、奏効率はそれぞれ34% (11/32例)、33% (6/18例)、30% (9/30例)、25% (5/20例)、24% (6/25例) で、比較的高い奏効率が報告されて

いる。また、海外においてGEM単独療法 (投与量: 1000~2200mg/m²) が数々おこなわれており、奏効率は8~60%とさまざまではあるが、膵癌同様期待されており、現在わが国でも臨床試験が進行中である²⁾。また、S-1も、わが国での前期臨床第二相試験において21% (4/19例) と良好な抗腫瘍効果が得られ、期待されている。

2) 放射線療法

膵癌と同様に、体外照射、術中照射、密封小線源治療などが試みられているが、系統的な検討は少なく、確実な治療効果を示す方法は確立していない。

3. 緩和医療との接点

膵癌や胆道癌では、診断時にすでに疼痛、体重減少、食欲不振などの症状が高率にみられる。「膵癌全国登録調査報告」によれば、膵癌のおもな初発症状として、腹痛: 36.9%、腰背部痛: 7.8%、食欲不振: 5.7%、全身倦怠: 4.2%などがあげられる。非手術療法のおもな対象となる非切除例に限れば、これらの初発症状の出現率は、それぞれ40.1%、9.7%、6.9%、5.3%とさらに高率になる。胆道癌でも同様で、「全国胆道癌登録調査報告」によれば、おもな初発症状として、腹痛: 25.9%、腰背部痛: 5.1%、体重減少: 2.6%、食欲不振: 12.6%、全身倦怠: 15.4%などがあげられる。そして、これらの症状は、がんの進行に伴いより高率にみられるようになる。

このように、疼痛や全身状態の悪化などの種々

の症状を高率に呈する膵癌や胆道癌では、その症状を緩和しQOLを改善させることは臨床的に肝要である。また、前述のごとく腫瘍縮小効果が得られにくい膵癌や胆道癌においては、QOLの指標である症状緩和効果を評価することで、治療の有効性の評価が可能となる。最近の非手術療法の臨床試験、とくに膵癌においては、有効性の評価項目として症状緩和効果が用いられている。

1) 症状緩和効果の判定基準

症状緩和効果の判定基準として確立したものはないが、膵癌においては、がん性疼痛とKarnofsky performance status (KPS) を指標として症状緩和効果を判定することが多い^{3)4)6)~9)}。がん性疼痛は毎日の痛みの強さ [VAS (visual analog scale) を0~100ポイント化]¹⁰⁾と鎮痛剤の投与量から判定する(表③)。痛みの強さでは50%以上の軽減が、鎮痛剤の投与量では50%以上の減量が、4週間以上持続したときに「改善」と判定する。そして痛みの強さと鎮痛剤の投与量が両者とも「改善」、あるいは一方が「改善」で他方が「不変」のとき、がん性疼痛は「改善」と判断する。

KPS (0~100ポイント)は週1回評価して、20ポイント以上の上昇が4週間以上持続したときに「改善」と判定する。症状緩和効果は、このがん性疼痛とKPSを組み合わせて判定するが、ここでも同様に疼痛とKPSの両者とも「改善」、あるいは一方が「改善」で他方が「不変」のとき、症状緩和効果は、「有効」と判定する(表③)。

2) 治療成績

膵癌に対する非手術療法において症状緩和効果が注目されたのは、GEMの臨床試験がおこなわれてからである。GEM投与後に腫瘍縮小効果は認めないが、がん性疼痛や全身状態が明らかに改善する例が初期の臨床試験において報告された。そのため、症状緩和効果を主要評価項目とする2つの臨床試験があらたに実施された。1つは、5-

表③ 膵癌に対する化学療法の症状緩和効果判定基準

1. がん性疼痛

		鎮痛剤の投与量		
		改善	不変	増悪
痛みの強さ	改善	改善	改善	無効
	不変	改善	不変	無効
	増悪	無効	無効	無効



2. 症状緩和効果の判定

		karnofsky performance status (KPS)		
		改善	不変	増悪
がん性疼痛	改善	有効	有効	無効
	不変	有効	不変	無効
	増悪	無効	無効	無効

FUを含む化学療法が無効な症例を対象に、GEM単独療法を施行した第Ⅱ相試験で、症状緩和効果が27.0% (17/63例)に認められた⁷⁾。2つめは、前述した初回化学療法例を対象としたGEMと5-FUの無作為化比較試験である。症状緩和効果は、GEM群で23.8% (15/63例)にみられ、5-FU群の4.8% (3/63例)にくらべ有意に高率であった³⁾。筆者ら⁸⁾も、5-FUとCDDPの併用療法をおこなった進行膵癌患者21例を対象に症状緩和効果を検討したところ、4例(19%)に症状緩和効果が認められた。この4例の50%生存期間は16.8カ月で、症状緩和効果のみられなかった17例(2.4カ月)にくらべ、有意に良好であった。また、5-FU併用放射線化学療法をおこなった局所進行膵癌患者16例を対象に症状緩和効果を検討したところ、7例(44%)に症状緩和効果が認められた⁹⁾。

おわりに

膵癌、胆道癌の予後を改善させるためには、有効な非手術療法を開発することが必須である。その有効性を腫瘍縮小効果のみで判定すると、その有効性は、すなわち延命効果やQOLの改善効果

を見落とす可能性がある。膵癌や胆道癌は、診断時に疼痛や全身状態の悪化などの症状が高率に認められ、さらに非手術療法により腫瘍縮小効果が得られることはまれであるため、症状緩和効果の判定が非手術療法の有効性を評価する方法として非常に重要であり、有効な治療法の確立に寄与する可能性があると考えられている。

■ 文 献 ■

- 1) Okada S : Non-surgical treatments of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 4 : 257-266, 1999
- 2) Okusaka T : Chemotherapy for biliary tract cancer in Japan. *Semin Oncol* 29 : 51-53, 2002
- 3) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J *et al* : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 15 : 2403-2413, 1997
- 4) Okada S, Ueno H, Okusaka T *et al* : Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 31 : 7-12, 2001
- 5) Ishii H, Okada S, Tokuyue K *et al* : Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 79 : 1516-1520, 1997
- 6) Fishman B, Pasternak S, Wallenstein SL *et al* : The Memorial Pain Assessment Card. A valid instrument for the evaluation of cancer pain. *Cancer* 60 : 1151-1158, 1987
- 7) 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
- 8) Okusaka T, Okada S, Ishii H *et al* : Clinical response to systemic combined chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin (FP therapy) in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 26 : 215-220, 1996
- 9) Okusaka T, Okada S, Ishii H *et al* : Clinical benefit response of concurrent chemoradiotherapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 3 : 93-97, 1998
- 10) Karnofsky D, Burchenal J : The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In : *Evaluation of chemotherapeutic agents*, ed by Macleod CM, Columbia University Press, New York, 1949, pp.191-205

膵臓に対する治療方針と治療法の選択について：内科的立場から

奥坂 拓志

国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

はじめに

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

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

治療法とその選択

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

進行膵癌に対する化学療法

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

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

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

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

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

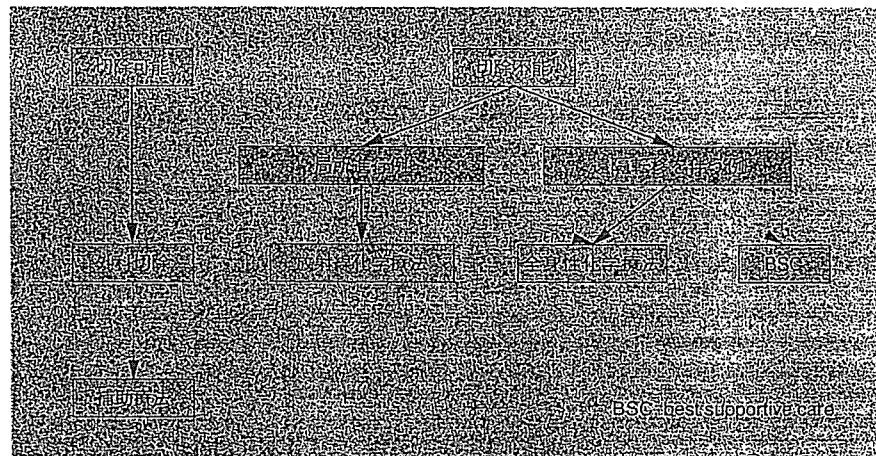


図 膵癌の主な治療法のアルゴリズム

表1 Gemcitabineと他の薬剤(単剤)との無作為化比較試験

研究	薬剤	症例数	50%生存期間(中央値)	P値
Stimms 1997	Gem 5-FU	63 63	5.7 4.4	0.0025
Moore 2007	Gem BAY12-9566	63 63	5.2 3.2	0.0001
Bramhall 2001	Gem Marimastat 5mg Marimastat 10mg Marimastat 25mg	103 104 105 102	5.6 3.7 3.5 4.2	0.163 0.045 0.078
Onyiah 2004	Gem Exatecan	170 169	6.6 5.5	0.09

5-FU: fluorouracil
Gem: gemcitabine

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

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

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

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

切除不能局所進行例に対する治療法の選択

明らかな遠隔転移を認めない局所進行肺癌例に対しては、これまでに欧米にお

いて放射線化学療法と、放射線療法単独あるいは化学療法単独とを比較する4つの無作為化比較試験が行われている⁴⁷⁾。そのうちの3つの試験において、放射線化学療法は単独療法に比べ有意に良好な遠隔成績を示しており、局所進行肺癌に対しては放射線化学療法が標準的治療法と位置付けられている。

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

近年、海外で実施される化学療法の臨床試験には、遠隔転移例のほかに局所進行例も対象として含めることがある。これらの試験のサブセット解析において、gemcitabine治療を受けた局所進行例の比較的良好な遠隔成績が報告されており、実地臨床においても局所進行例にもgemcitabineによる化学療法を実施する場面がある⁸⁾。しかし、局所進行例において、放射線化学療法とgemcitabineとを比較する無作為化比較試験の報告はなく、gemcitabineによる化学療法を局所進行例に対する標準的治療法とするには、さらなるエビデンスの積み重ねが必要と考えられる。

切除例に対する術後補助療法

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

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

報告者 (年)	治療法	症例数	生存期間中央値 (月)	P
Bahn 2002	Gem Gem + 5-FU	162 160	5.7 6.7	0.09
Richards 2004	Gem Gem + Remdesivir	282 283	6.3 6.2	0.12
Goldson 2002	Gem Gem + CDDP	54 53	5.0 7.5	0.43
Heinemann 2003	Gem Gem + CDDP	106 96	6.0 7.6	0.12
Koche 2004	Gem Gem + Oxaliplatin	56 57	7.1 9.0	0.1
Lima 2003	Gem Gem + CPT-11	180 180	6.6 6.3	0.789
O'Hell 2004	Gem Gem + Exatecan	174 175	6.2 6.7	0.52
Bramhall 2002	Gem Gem + Mitomycin	191 190	5.5 5.5	0.99
Van Cutsem 2002	Gem Gem + Irinotecan	347 347	6.1 6.4	0.75
Moore 2003	Gem Gem + Erlotinib	284 285	5.9 6	0.93

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

for Research and Treatment of Cancer (EORTC) による無作為化比較試験では、放射線化学療法群と無治療群の間には有意差を認めていない。

補助化学療法については、AMF療法 (doxorubicin, mitomycin C, 5-FU) 群が無治療群に比べ有意に良好な生存期間を示している。European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) により実施された比較試験では、化学療法 (5-FU, leucovorin) では有意な延命効果を認めしたが、放射線化学療法では延命効果がみられなかった。

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

の成果が待たれている。

おわりに

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

文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部: 平成14年人口動態統計, 東京: 284-285, 2004.
- 2) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15: 2403-2413, 1997.
- 3) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al: Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jap J Clin Oncol* 31: 7-12, 2001.
- 4) Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, et al:

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

- 5) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma. A randomized comparison of high dose (6000 Rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 Rads +5-fluorouracil), and high dose radiation +5-fluorouracil. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 48: 1705-1710, 1981.
- 6) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al: Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 3: 373-378, 1985.
- 7) Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 80: 751-755, 1988.
- 8) Rocha Lima CM, Greig MR, Rotche R, et al: Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 22:3776-3783, 2004.
- 9) Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijl JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Neoptolemos JP: Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92:1372-81, 2005.

8. 治療法

7) 日本における がんの臨床試験

臨床試験とは？

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

意義

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

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

種類

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

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

表1 第Ⅰ相試験

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

表2 第Ⅱ相試験

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

表3 第Ⅲ相試験

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

表4 市販後臨床試験

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

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

図1 臨床試験により得られる科学的根拠(エビデンス)の強さ

治験と治験以外の臨床試験

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

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

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

日本における膵がんを対象とした新薬の治験

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

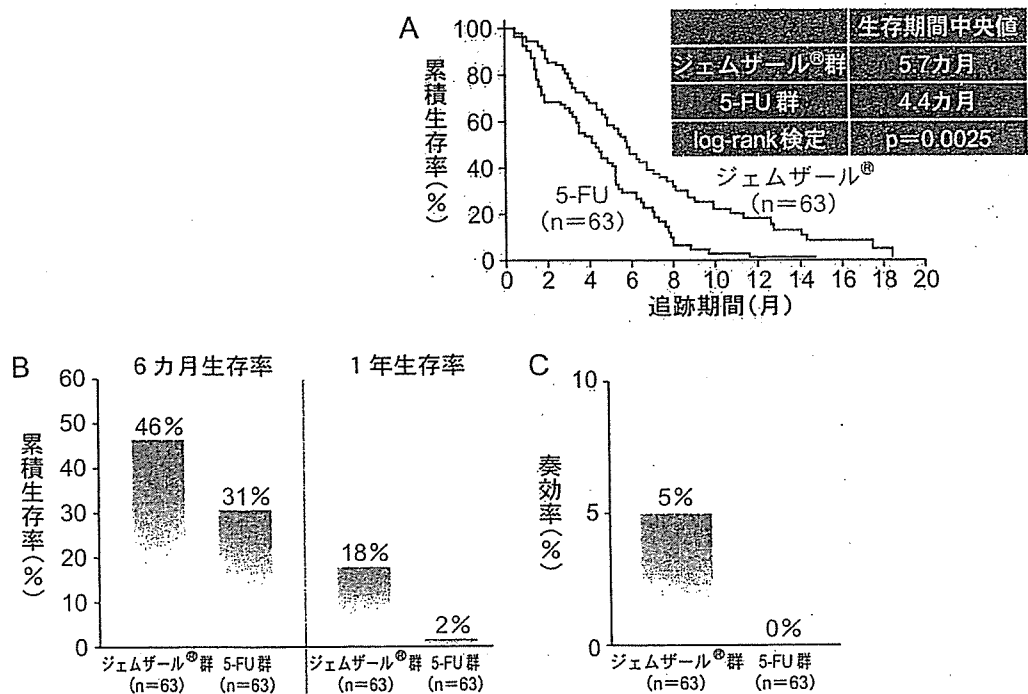


表 5 塩酸ゲムシタビンの第Ⅰ相試験の成績

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

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

表 6 ドセタキセルの第Ⅱ相試験の成績

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

(Br J Cancer 80 : 438-443, 1998 より引用)

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

表7 S-1の(前期)第Ⅱ相試験の成績

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

(Oncology 65 : 2005, in press)

表8 CPT-11の第Ⅱ相試験の成績

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

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

(奥坂拓志)