

# 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発見されており，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<sup>1)</sup>。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/m<sup>2</sup>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/mm<sup>3</sup>未満または血小板数が70,000/mm<sup>3</sup>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によってり

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

表1 進行膵癌に対する単剤療法の治療成績(gemcitabine 以外)

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

NA : not available

ン酸化されてDNAの合成を阻害する。gemcitabineは30分かけて点滴する方法が一般的であるが、gemcitabineがdeoxycytidine kinaseによって効率よくリン酸化されるための投与方法の検討がなされ、10 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/150 min, 週1回, 3週投与1週休薬)と30分の投与方法(2,200 mg/m<sup>2</sup>/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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>、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)<sup>4)</sup>。

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らない。

表2 進行膵癌に対する多剤併用療法の治療成績(第II相試験)

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

NA : not available, GEM : gemcitabine

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

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

NA : not available, GEM : gemcitabine

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

表 4 局所進行膵癌に対する無作為化比較試験

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

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

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

## 2. 放射線療法の実際

局所進行膵癌に対しては、放射線化学療法と放射線療法、または放射線化学療法と化学療法とを比較した第 III 相試験がこれまでに 4 試験行われており、そのうち 1 試験を除く 3 試験において、放射線化学療法の MST がコントロール群の MST よりも有意に優れていた(表 4)。これらの成績に基づき現在では、放射線化学療法が局所進行膵癌に対する標準治療として位置づけられている。5-FU は膵癌に対して放射線化学療法を施行する際に最も用いられている抗癌剤であり最近では照射期間中持続静注で投与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

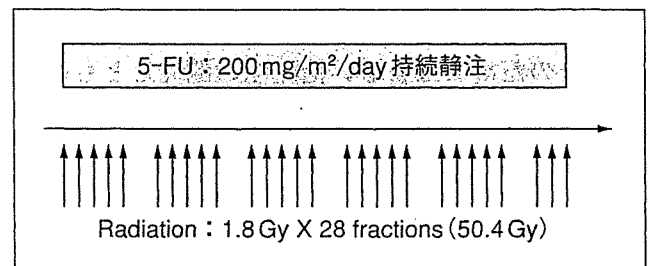


図 1 5-FU 持続静注併用放射線化学療法

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 MST は 9.5 ヶ月であった<sup>5)</sup>。

### 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勧めの書。

文光堂

# 進行膵癌の化学療法—現状と将来\*

上野 秀樹<sup>1)</sup> 奥坂 拓志

Key Words : 膵癌, 化学療法, ゲムシタビン

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

消化器画像 2005 ; 7 : 667-672

## はじめに

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

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

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

## 進行膵癌に対する化学療法

GEM の通常投与方法よりもさらに優れた治療を開

\* Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer : Present and Future

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

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	Furusé 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	Ducieux 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)

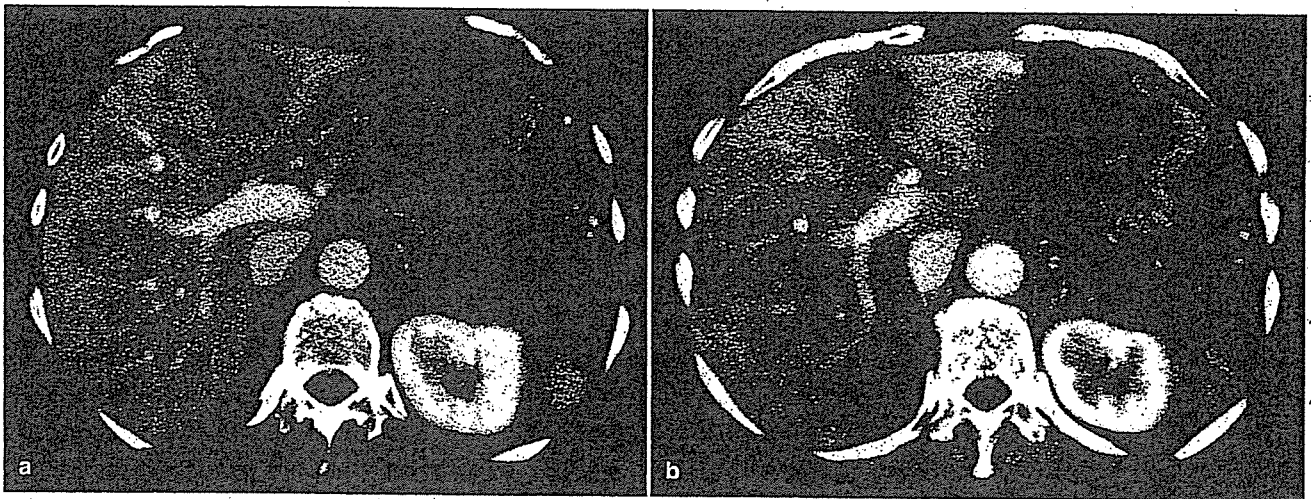


図 1 S-1 奏効例

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/m<sup>2</sup>を30分かけて投与する方法が一般的だが、GEMを10 mg/m<sup>2</sup>/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<sup>2)</sup>は、定速静注法(1,500 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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

最近報告された肺癌に対する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肺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、わが国で行われた肺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<sup>3)</sup>が、irinotecanが肺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、進行肺癌患者を対象に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単剤を上回ることはできなかった<sup>4)</sup>。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、進行肺癌に対する第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<sup>5)</sup>。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、肺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<sup>6)</sup>。S-1が奏効した肺癌、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肺癌に対して

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

併用薬剤	報告者	症例数		奏効率(%)		MST(月)		P値	文献
		GEM単剤	GEM併用	GEM単剤	GEM併用	GEM単剤	GEM併用		
5-FU	Berlin 5 <sup>9)</sup>	162	160	5.6	6.9	NS	6.7	0.09	J Clin Oncol 2002
5-FU + Leucovorin	Riess 5 <sup>10)</sup>	238	235	7.2	4.8	NS	5.9	0.68	ASCO 2005
Capecitabine	Herrmann 5 <sup>11)</sup>	159	160	7.9	10.1	NS	8.4	0.31	ASCO 2005
Pemetrexed	Richards 5 <sup>14)</sup>	282	283	7.1	14.8	0.004	6.2	0.85	ASCO 2004
Cisplatin	Colucci 5 <sup>12)</sup>	54	53	9.2	26.4	0.02	7.5	0.43	Cancer 2002
Cisplatin	Heinemann 5	100	98	8.0	10.2	NS	7.6	0.12	ASCO 2003
Oxaliplatin	Louvet 5 <sup>15)</sup>	163	163	17.3	26.8	0.04	9.0	0.13	J Clin Oncol 2005
Irinotecan	Rocha Lima 5 <sup>13)</sup>	180	180	4.4	16.1	< 0.001	6.3	0.79	J Clin Oncol 2004
Exatecan	O'Reilly 5	174	175	7.1	8.2	NS	6.7	0.52	ASCO 2004
Marimastat	Bramhall 5 <sup>16)</sup>	119	120	16	11	NS	5.4	0.95	Br J Cancer 2002
Tipifarnib	Van Cutsem 5 <sup>17)</sup>	347	341	8	6	NS	6.3	0.75	J Clin Oncol 2004
Erlotinib	Moore 5	284	285	8.0	8.6	NS	6.4	0.025	ASCO 2005

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

表3 Gemcitabine 不応例に対するセカンドライン治療の成績

治療法	報告者	症例数	奏効率(%)	MST(月)	文献
Irinotecan + Raltitrexed	Ulrich-Pur ら	19	16	6.5	Br J Cancer 2003
MMC + Docetaxel + Irinotecan	Reni ら	15	0	6.1	Cancer Invest 2004
Irinotecan + Oxaliplatin	Cantore ら	30	10	5.9	Oncology 2004
Oxaliplatin	Androulakis ら	18	0	NA	Cancer Invest 2005
GEM + Oxaliplatin	Van Laethem ら	33	23	4	ASCO 2004
Raltitrexed + Oxaliplatin	Reni ら	38	24	NA	ASCO 2005
Capecitabine + Erlotinib	Blaszowsky 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、肺癌に 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<sup>7, 8)</sup>。

### 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肺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 相試験も肺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 は古くから肺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<sup>9)</sup> 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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup> 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<sup>13, 14)</sup>。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<sup>15)</sup> 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<sup>16, 17)</sup>。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,  $p = 0.0077$ )<sup>10)</sup>。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

- 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
- 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
- Funakoshi A, Okusaka T, Ishii H, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) alone in Patients (pts) with metastatic pancreatic cancer [abstract]. *Proc ASCO* 2004; 23: # 4102
- 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
- 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
- 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
- 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
- Moore MJ, Hamm J, Dancey 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
- 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
- Riess H, Helm A, Niedgerthmann 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
- Herrmann R, Bodoky G, Rubstaller 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
- 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
- Rocha Lima CM, Green MR, Rotoche 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
- 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
- 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*

- 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「エビダ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のであり、本書の果たす大きな役割に期待したい。

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

シンポジウム11

進行消化器癌の予後改善を目指す治療戦略 ⑦

## 進行膵癌の予後改善を目指す治療戦略

国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

上野秀樹 奥坂拓志 池田公史 森実千種

### はじめに

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

を向上させるためにわれわれが行ってきた取り組みについて述べる。

### I. 進行膵癌に対する化学療法の現状と当院での取り組み

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

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

## II. 進行膵癌に対するゲムシタピンとS-1の併用療法

### 1. 背景・目的

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

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

### 2. 方法

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

表1 患者背景(n=18)

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

表2 設定投与量と用量規制毒性

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

GEM : ゲムシタピン(mg/m<sup>2</sup>/week), S-1 : (mg/m<sup>2</sup>/day), DLT : 用量規制毒性

週間)を1コースとして、重篤な副作用や明らかな病状の悪化を認めないかぎり治療を継続した。投与量の設定はレベル1(ゲムシタピン800mg/m<sup>2</sup>, S-1 60mg/m<sup>2</sup>)から開始し、各レベルで3~6例の登録を行い、用量規制毒性が6例中3例以上発現した場合は一つ手前のレベルを最大耐用量とした。

### 3. 結果

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

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

例未満であったため最大耐用量には至らず、第Ⅱ相試験への推奨用量はレベル4(ゲムシタビン 1,000mg/m<sup>2</sup>, S-1 80mg/m<sup>2</sup>)に決定した。また、第Ⅰ相試験ではあるが、参考までに抗腫瘍効果に関する検討も行われ、腫瘍縮小効果に関しては部分奏効が6例認められ、奏効率は33%と良好な成績であった。また、CA19-9の50%以上の低下は61.5%に認められ、無増悪生存期間の中央値は5.0カ月、生存期間の中央値は7.6カ月であった。

#### 4. 結論

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

かったため、第Ⅱ相試験への推奨用量はレベル4(ゲムシタビン 1,000mg/m<sup>2</sup>, S-1 80mg/m<sup>2</sup>)に決定した。本試験の結果に基づき、ゲムシタビンとS-1併用療法の第Ⅱ相試験が、全国10施設の多施設共同試験として現在進行中である。

#### おわりに

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

#### 文献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer. a randomized trial. J Clin Oncol 15 : 2403-2413, 1997
- 2) Okada S, Ueno H, Okusaka T et al : Phase I trial of

gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol 31 : 7-12, 2001

- 3) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al : An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. Oncology 68 : 171-178, 2005



## 内科の立場から

奥坂拓志 上野秀樹 池田公史  
森実千種<sup>1)</sup>

要旨：膵癌患者の予後の改善のためには、より有効な非手術療法の確立が必須である。症状緩和効果と延命効果を有し、毒性の比較的軽微な gemcitabine の登場以来、膵癌の治療開発に対する関心は急速に高まっている。現在、膵癌の病態に基づく新しい薬剤の基礎的研究や臨床試験が国内外で精力的に行われている。最近 gemcitabine 単独治療を上回る併用療法の大規模比較試験成績も発表されており、今後膵癌の非手術療法は急速に変化していくことが予想される。

索引用語：切除不能膵癌，化学療法，gemcitabine，無作為化比較試験，2次治療

### はじめに

わが国の膵癌による死亡数は年々増加傾向にあり、2004年(平成16年)には22260人と肺癌、胃癌、大腸癌、肝癌について第5位となっている。膵癌は最も難治な疾患の1つであるが、その主な原因は多くの患者が診断時にすでに切除不能な進行例であることや、切除例であっても高率に早期再発をきたすためである。膵癌患者の予後の改善には、これらの切除不能例や術後再発例に対する有効な非手術療法の確立が必須である。膵癌に対する非手術療法の開発は現在国内外で精力的に進められており、臨床、基礎研究をはじめさまざまな領域からの関心が急速に高まっている分野である。本稿では切除不能膵癌に対する治療の現状と最近の臨床試験成績を紹介し、今後の展望についても触れたい。

### 1 切除不能膵癌に対する標準治療

#### 1. 局所進行膵癌に対する標準治療

画像上明らかな遠隔転移は認めないが、腹腔動脈、上腸間膜動脈などの重要血管への浸潤のため切除が困難な局所進行例に対しては、海外での臨

床試験の結果、化学放射線療法が化学療法単独あるいは放射線療法単独に比べ生存期間が有意に良好であるとされ、標準治療と位置づけられている<sup>1)~3)</sup>。化学放射線療法の放射線は50~60GyのX線を体外より分割照射し、化学療法剤は5-FUが用いられている。これらの比較試験では5-FUはボラスで投与されているが、現在はその作用機作などを考慮し持続静注にて投与する方法が主流となっている<sup>4)</sup>。

化学放射線療法の延命効果を示した比較試験は1969年から1988年に報告された比較的古い臨床試験である。Gemcitabineはこれらの試験の後に登場し、これまでに化学放射線療法とgemcitabineとの比較試験は報告されていない。そのためgemcitabineを用いた化学療法を局所進行膵癌に対する標準治療とするにはエビデンスが不十分ではあるが、gemcitabineによる化学療法単独治療を局所進行例に対する治療選択肢の1つとしている施設もある。その根拠としては、局所進行例と遠隔転移例の両者を対象として含む臨床試験のサブグループ解析において、局所進行例に対し

1) 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

Non-surgical treatment for pancreatic cancer

Takuji OKUSAKA, Hideki UENO, Masafumi IKEDA and Chigusa MORIZANE<sup>1)</sup>

1) Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital

gemcitabine を用いた化学療法が10カ月前後の生存期間中央値を示しており、化学放射線療法に匹敵する効果が期待されていることや、gemcitabine による化学療法は化学放射線療法に比べて、重篤な副作用が比較的少なく外来治療が可能であることなどがあげられる。

## 2. 遠隔転移例に対する標準治療

米国とカナダで実施された比較試験において gemcitabine が5-FU に比べ生存期間、症状緩和効果を有意に凌駕したことが1997年に報告された<sup>7)</sup>。その後、分子標的治療薬である marimastat との比較試験<sup>8)</sup>、BAY12-9566 との比較試験<sup>9)</sup>のいずれの試験においても gemcitabine は有意に良好な遠隔成績を示している。

Gemcitabine は2001年にわが国でも肺癌に対する適応拡大が認められ、本邦においても遠隔転移例に対する標準治療薬として広く用いられている<sup>10)</sup>。Gemcitabine は好中球減少にともなう敗血症や間質性肺炎などの重篤な副作用も報告されているがその頻度は極めて少なく、一般的に副作用は軽微で外来での治療が可能である。化学療法を受けながら自宅での生活や仕事の継続が可能である点も、gemcitabine がもつ優れた特徴の1つであり、本剤が広く普及した一因と考えられる。

2005年に発表された2つの無作為化比較試験において gemcitabine + erlotinib, gemcitabine + capecitabine の2つの併用療法が gemcitabine 単独療法より有意に良好な生存期間を示したことが報告された<sup>11)12)</sup>。Erlotinib は2005年11月に米国FDAにより承認され、わが国でも承認に向け臨床試験が実施されると予測されるが、gemcitabine + erlotinib 併用療法と gemcitabine 単独療法の生存期間中央値は0.5カ月とわずかであった。また gemcitabine + capecitabine 併用療法と gemcitabine 単独療法の生存期間中央値の差は1.4カ月であったが、別グループによる類似の比較試験では gemcitabine + capecitabine 併用療法と gemcitabine 単独療法の両群の生存期間には有意差がなかった<sup>13)</sup>。現段階ではこれらの併用療法を標準治療と位置づけるかどうかについては議論があり、これらの治療法の位置づけは現在進行中の臨

床試験の結果にも影響を受けることが予想され、今後徐々に確定していくものと考えられる。

## II 最近の臨床試験成績と今後の展開

### 1. 第III相試験の成績

1997年の gemcitabine と5-FU の比較試験が報告されて以来、新しい化学療法レジメンの有用性を検証することを目的に gemcitabine を対照群として無作為化比較試験が数多く実施されてきた (Table 1)。

これらの試験において検討された新しい化学療法レジメンのうち単剤による化学療法としては前述の5-FU<sup>7)</sup>以外にマトリックス分解酵素 (matrix metalloproteinase) 阻害剤である marimastat<sup>8)</sup> および BAY12-9566<sup>9)</sup>、トポイソメラーゼ I 阻害剤である exatecan<sup>14)</sup> の3剤である。このうち、marimastat と BAY12-9566 の2つの試験では、対照群である gemcitabine 群の方が生存期間は有意に良好であった。また exatecan の試験においても gemcitabine 群の生存期間は exatecan 群より良好な傾向を示しており、結果的にこの3つの比較試験は gemcitabine の有用性を再確認することとなった。このようにこれまでのところ肺癌に対して gemcitabine を凌駕する抗癌剤は明らかにされていない。

次に併用療法であるが、これまでに gemcitabine 単独治療を対象として実施された第III相試験ではすべて gemcitabine と他の抗癌剤を組み合わせた併用療法が新治療レジメンとして検討されている (Table 2)。Gemcitabine と併用された抗癌剤のうちフルオロピリミジン系の薬剤は、5-FU<sup>15)</sup>、5-FU + leucovorin<sup>16)</sup>、capecitabine<sup>12)13)</sup> が、またチミジル酸シンターゼ (thymidylate synthase) 阻害剤では pemetrexed<sup>17)</sup> が gemcitabine と併用され比較試験が実施された。このうち capecitabine との併用療法を検討した1試験において有意な生存期間の差が示されたが、その他の試験ではいずれも統計的有意差は得られていない。トポイソメラーゼ I 阻害剤である irinotecan<sup>5)</sup>、exatecan<sup>18)</sup>、白金製剤である cisplatin<sup>19)20)</sup>、oxaliplatin<sup>21)</sup> も gemcitabine と併用され検討もされているが、いずれの試験においても有用性を示すことが出来なかった。しか

Table 1. Gemcitabine と他の薬剤（単剤）との無作為化比較試験

報告者 報告年	治療法	症例数	生存期間中央値 (月)	P
Burris <sup>7)</sup> 1997	Gem	63	5.7	0.0025
	5-FU	63	4.4	
Moore <sup>9)</sup> 2003	Gem	139	6.6	0.0001
	BAY12-9566	138	3.7	
Bramhall <sup>8)</sup> 2001	Gem	103	5.6	0.163
	Marimastat 5mg	104	3.7	
	Marimastat 10mg	105	3.5	
	Marimastat 25mg	102	4.2	
Cheverton <sup>14)</sup> 2004	Gem	170	6.6	0.09
	Exatecan	169	5.0	

5-FU : fluorouracil, Gem : gemcitabine

し、白金製剤は他の抗癌剤に比べ生存期間中央値の差が比較的大きく、また2次治療薬としても期待されている。Gemcitabine + oxaliplatin 併用療法の有用性を検証するための新たな第III相試験が現在進行中であり、その結果が注目されている。

分子標的治療薬としてはマトリックス分解酵素阻害剤である marimastat<sup>22)</sup>、ファルネシル基転移酵素 (farnesyl transferase) 阻害剤の tipifarnib<sup>6)</sup>、そして上皮成長因子受容体 (EGFR : epidermal growth factor receptor) チロシンキナーゼ阻害剤である erlotinib<sup>11)</sup>が gemcitabine への上乗せ効果について検討された。このうち tipifarnib は肺癌に 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ファルネシル化を抑制する薬剤として、その効果が非常に期待されたが、生存期間に有意な差を示すことは出来なかった。前述したように gemcitabine と erlotinib の併用療法は gemcitabine 単独療法に比べ有意に良好な遠隔成績を示したが両治療法の生存期間中央値の差はわずかであり、本併用療法が標準的治療法として位置付けられるのか、今後の動向が注目される。

Gemcitabine + epirubicin + 5-FU + cisplatin の4剤併用療法と gemcitabine 単独療法の比較試験も実施されており、併用療法が有意に良好な生存期間を示したと報告されている<sup>23)</sup>。しかし、両群の生存期間中央値にはほとんど差がなく、また併用療

法群は重篤な副作用が高頻度であったため、本療法が標準治療として受け入れられる可能性はないと考えられる。

## 2. 現在進行中の臨床試験

現在海外では大規模な比較試験がいくつか進行しており、その結果が待たれている。第II相試験の良好な成績からもっとも期待されているレジメンの1つに、gemcitabine と血管新生阻害剤 bevacizumab との併用療法があげられる。第II相試験では本併用療法の奏効割合は21%、生存期間中央値は9カ月と報告されている<sup>24)</sup>。消化管出血や腸管穿孔などの治療関連死も報告されており、第III相試験では有用性の有無とともに毒性の程度についても注目される。

上皮成長因子受容体 (EGFR) 抗体である cetuximab も gemcitabine と併用され比較試験が進行中である。第II相試験における本療法の奏効割合は12.2%、生存期間中央値は7.1カ月、治療関連死はなかったが、多くの例でざ瘡様の皮疹が出現し、その程度が強いほど、生存期間が良好であることが報告されている<sup>25)</sup>。

前項で紹介した gemcitabine + oxaliplatin 併用療法の有用性の有無を再度検討する試験も行われている。この試験では、gemcitabine + oxaliplatin 併用療法群、gemcitabine 単独療法群のほか、gemcitabine の低速静注 (fixed dose rate infusion) 療法群を加えて3群で比較が行われている。Gemcit-

Table 2. Gemcitabine 単独療法と多剤併用療法との無作為化比較試験

報告者 報告年	治療法	症例数	生存期間中央値 (月)	P
Berlin <sup>15)</sup> 2002	Gem	162	5.4	0.09
	Gem, 5-FU	160	6.7	
Riess <sup>16)</sup> 2005	Gem	238	6.2	0.68
	Gem, 5-FU, folinic acid	235	5.9	
Herrmann <sup>13)</sup> 2005	Gem	159	7.3	0.31
	Gem, Capecitabine	160	8.4	
Cunningham <sup>12)</sup> 2005	Gem	266	6.0	0.03
	Gem, Capecitabine	267	7.4	
Oettle <sup>17)</sup> 2005	Gem	282	6.3	0.72
	Gem, Pemetrexed	283	6.2	
Colucci <sup>19)</sup> 2002	Gem	54	5.0	0.43
	Gem, CDDP	53	7.5	
Heinemann <sup>20)</sup> 2003	Gem	100	6.0	0.12
	Gem, CDDP	98	7.6	
Louvet <sup>21)</sup> 2004	Gem	156	7.1	0.13
	Gem, Oxaliplatin	157	9.0	
Rocha Lima <sup>5)</sup> 2004	Gem	180	6.6	0.79
	Gem, CPT-11	180	6.3	
O' Reilly <sup>18)</sup> 2004	Gem	174	6.2	0.52
	Gem, Exatecan	175	6.7	
Bramhall <sup>22)</sup> 2002	Gem	119	5.5	0.99
	Gem, Marimasat	120	5.5	
Van Cutsem <sup>6)</sup> 2004	Gem	347	6.1	0.75
	Gem, Tipifarnib	341	6.4	
Moore <sup>11)</sup> 2005	Gem	284	5.9	0.03
	Gem, Erlotinib	285	6.4	

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

abine の低速静注療法は, gemcitabine を通常より低速 (10mg/m<sup>2</sup>/min) で投与することにより, 細胞内での活性化 (リン酸化) が効率よく行われ, 高い効果が得られることを目指した治療法である. 低速静注法と通常法との無作為化第 II 相試験<sup>20)</sup>では, 低速静注法の生存期間が良好となる傾向があり, 第 III 相試験の結果が待たれている.

Orathecin は内服のトポイソメラーゼ I 阻害剤で, gemcitabine が有効とされる膵癌, 卵巣癌, 乳癌, 尿管癌のほか, gemcitabine 耐性腫瘍での抗腫瘍活性が示唆されている. 膵癌初回化学療法例を対象に, gemcitabine との併用療法と gemcitabine

単独療法とを比較する試験が行われている.

細胞障害性抗癌剤以外にもユニークな薬剤の第 III 相試験も進行中である. Dalteparin は低分子ヘパリンであり, 抗凝固療法を実施することにより進行癌患者の合併症の 1 つである血栓塞栓症を予防することや, 癌の発育そのものを抑制することが示唆されている. 膵癌患者を対象に dalteparin を gemcitabine と併用しその上乗せ効果が検討されている. 免疫活性化剤 virulizin はマクロファージや単球を刺激し, NK 細胞の活性を高めることにより抗腫瘍効果を発揮することが報告されている. 膵癌患者を対象とした virulizin の第 I/II 相試