

用した放射線化学療法が主として行われる。

近年、本邦より膵被膜外浸潤を有する膵癌に対する外科切除と5FU併用放射線化学療法の無作為比較試験が報告された²⁴⁾。本試験での対象は膵前方浸潤 (S+)、膵後方浸潤 (RP+) または門脈浸潤のいずれかを認めるものとし、門脈閉塞、側副血行を有する門脈狭窄、上腸管膜動脈浸潤、総肝動脈浸潤、膵周囲神経叢浸潤 (PL) を認める症例は除外している。本試験は同一の病期において外科切除と非切除療法を比較した点でその意義は大きい。手術群に20例、放射線化学療法群に22例が登録され、平均生存期間は16.9カ月 vs 11カ月と手術群で有意に良好であった ($p = 0.03$)。しかし、生存期間中央値 (MST) および1年生存率については手術群で良好な傾向があるものの有意差が得られておらず、より大規模な症例数での検討が必要と考えられる。また本試験の結果の解釈にはその対象に充分留意する必要がある。本試験の対象はS (+), RP (+), PV (+) のいずれか1つ以上を満たすものとしており、これは膵癌取り扱い規約第5版におけるstage IIIまたはIV Aの一部に相当する。A (+), PL (+) などが除外されている点で第5版stage IV Aとは一致しない。またいわゆる局所進行膵癌との比較でも、より早期のstageと考えられる。

従来、切除不能局所進行膵癌に対する治療は過去の複数の無作為比較試験に基づき5FU併用放射線療法が主たる治療法と位置づけられてきた^{23,43)}。しかしそのMSTは7~10カ月と充分でなく、現在種々の治療法が試みられている。

Gemcitabine (GEM) は膵癌全身化学療法の標準的治療薬であると同時に強力な放射線増感作用を有する。しかし、GEMは正常組織の放射線感受性も増強する可能性が示され、これまで行われたGEM併用放射線療法の第I相試験によれば従来の照射野で50~60Gyの放射線と併用する場合、GEMの投与量は大きく制限される。また、

full doseのGEM (1g/m²/week) と放射線を併用する場合、照射野および線量を絞る必要がある。OkusakaらはGEM 250mg/m²週1回投与とfull doseのradiationの併用療法第II相試験を行い、grade3以上の白血球減少を全体の52%に、grade 3/4のanorexiaを24/33%に認め、また1例十二指腸出血、sepsisによる死亡例を認めた²⁵⁾。この報告での毒性は従来の5FU併用放射線療法に比して強く、また生存期間についてもMST9.5カ月と優位性は示されなかった。小規模のRCTにおいてGEM併用放射線療法を支持する報告もみられるが²⁶⁾、否定的な見解もあり評価は一定していない²⁷⁾。

Paclitaxelは放射線増感作用を有し、局所進行膵癌に対する放射線化学療法においても期待される薬剤の1つである。Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) はpaclitaxel併用放射線療法第II相試験を行いMST11.2カ月と良好な成績を示している²⁸⁾。現在、RTOGではGEM + paclitaxelを併用した放射線化学療法について検討を行っている²⁹⁾。

また、分子標的薬を併用した放射線化学療法についても検討が行われている。血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体であるbevacizumabや、後述する上皮増殖因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤であるerlotinibを使用した放射線化学療法などが試みられている^{30,31)}。

この他、新たな照射法としてintensity modulate radiotherapy (IMRT) の有用性についても報告される。IMRTは照射野内のビーム強度を変化させることで腫瘍の三次元形状への線量集中度を格段に向上させる放射線治療法であり、原体照射に代わる照射法として高い注目を集めている^{32,33)}。

一方、局所進行膵癌において放射線化学療法後の再発は多くが遠隔転移であることから、放

射線治療の必要性について疑問を呈する意見もある²³⁾。実際、最近の膵癌全身化学療法に関する第III相試験の多くが遠隔転移例と局所進行例を分けずに試験対象としている。現在、ECOGにおいて局所進行膵癌に対するGEM併用放射線療法 vs GEMの比較試験が進行中であり、結果が待たれる。

2. 遠隔転移を有する進行膵癌に対する治療

1997年Burrissらの報告以後、遠隔転移を有する進行膵癌に対する標準的治療はgemcitabineによる全身化学療法とされる³⁴⁾。しかし、そのMSTは5~7カ月といまだ不良であり現在新たな治療法が多数検討されている。これまでGEM + 5FU³⁵⁾、GEM + cisplatin (CDDP)³⁶⁾、GEM + irinotecan³⁷⁾、GEM + oxaliplatin³⁸⁾ などGEMと他の抗癌剤との併用療法や、marimastat + GEM³⁹⁾、BAY (12-9566)⁴⁰⁾、tipifarnib + GEM⁴¹⁾ など分子標的薬を用いた治療法などが検討されてきたが、いずれも全生存期間においてGEM単独の治療成績を凌駕することはできなかった。

このような状況のなか、2005年のAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO)においてerlotinibとGEMの併用療法の有用性を示す報告が行われた⁴²⁾。erlotinibは上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害作用を有する分子標的薬である。MooreらはGEM + erlotinib vs GEM + placeboの二重盲検下無作為化比較試験を行い、erlotinib群285人のMSTは6.37カ月、placebo群284人では5.91カ月 ($p = 0.025$)と有意差を認めた。無増悪生存期間についてもerlotinib群3.75カ月、placebo群3.55カ月 ($p = 0.003$)とerlotinib群で良好であった。今回報告されたGEM + erlotinib療法はGEM単独療法に対し初めて全生存期間において優位性の示された治療法である。また、膵癌において分子標的薬の臨床的な有用性が示された点についてもその意義は

大きい。しかし、臨床的に2群間のMSTの差は2週間程度とわずかであり、対費用効果などを考慮した場合、GEM単独療法に代わる標準的治療になりうるかについては議論の余地がある。

分子標的薬は膵癌治療において最も注目される薬剤の1つであり、現在もerlotinibの他、抗VEGFモノクローナル抗体であるbevacizumab + GEM vs GEMや、cetuximab + GEM vs GEMなどの第III相試験が進行中である⁴³⁻⁴⁵⁾。なかでもbevacizumabは種々の癌腫でpositiveなdataが報告されており、今後期待される薬剤である。

この他、2005年ASCOではGEM + 5FU + 葉酸 vs GEM⁴⁶⁾、GEM + capecitabine vs GEM⁴⁷⁾、の2つの大規模無作為化比較試験の結果が報告された。葉酸は5FUの効果を増強するmodulatorとしての働きを有し、GEM + 5FUを上回る効果が期待されたが、GEM + 5FU + 葉酸 vs GEMの比較試験では併用群のMST5.85カ月、GEM群6.2カ月 ($p = 0.68$)と併用療法の有用性は示されなかった。また、capecitabineは新しい経口5FU系薬剤であり、膵癌に対する有用性も期待される薬剤だが、GEM + capecitabine vs GEMの比較試験では併用群のMST8.4カ月、GEM群7.3カ月 ($p = 0.314$)と差はみられなかった。これら2つの試験はいずれもGEMと5FU系薬剤の併用療法という点で共通しており、過去に行われたGEM + 5FU vs GEMの比較試験の結果とあわせ³⁵⁾、今回のASCOではGEM + 5FU系薬剤の併用は生存期間を延長しないという考えが示された。

一方、本邦より進行膵癌に対するS-1の有用性を示す報告が散見される。S-1は経口フッ化ピリミジン製剤であり、強力なDPD阻害作用を有するgimeracilを配合し、種々の固形癌において良好な抗腫瘍効果が報告される。最近報告された遠隔転移を有する進行膵癌に対するS-1化学療法第II相試験では、奏効率21.1%~37.5%、MST5.6カ月~8.8カ月と良好な成績が示されており今後の

展開に期待される⁴⁸⁻⁴⁹⁾。

また近年、GEM無効膵癌に対する2nd line therapyの検討が報告される。OettleらはGEMによる治療中、増悪が確認された患者を対象としてoxaliplatin + 葉酸 + 5FU + 支持療法 (OFF群) vs 支持療法 (BSC群) の無作為化比較試験を行った⁵⁰⁾。46例が登録された段階で2nd line治療開始後のMSTはOFF群21週、BSC群10週 ($p = 0.0077$) と有意差がみられたため登録は中止された。本試験はGEM治療後の2nd line therapyの有用性を示すものとして興味深い。この他にも2nd line therapyとして5FU + celecoxib, oxaliplatin, oxaliplatin + irinotecan, raltitrexed + irinotecanなどが試みられているが、確立されたものはなく有効な治療法の確立が急務である⁵¹⁻⁵⁴⁾。

文献

- 1) Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 10-30.
- 2) Carpelan-Holmstrom M, Nordling S, Pukkala E, et al. Does anyone survive pancreatic ductal adenocarcinoma? A nationwide study re-evaluating the data of the Finnish Cancer Registry. *Gut.* 2005; 54: 385-7.
- 3) Li D, Xie K, Wolff R, et al. Pancreatic cancer. *The Lancet.* 2004; 363: 1049-57.
- 4) Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: A population-based study. *Gastroenterology.* 2005; 129: 504-11.
- 5) Michaud DS, Skinner HG, Wu K, et al. Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 518-24.
- 6) Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res.* 2004; 64: 2634-8.
- 7) Jacobs EJ, Connell CJ, Rodriguez C, et al. Aspirin use and pancreatic cancer mortality in a large United States cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 524-8.
- 8) Schernhammer ES, Kang JH, Chan AT, et al. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 22-8.
- 9) Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28: 977-87.
- 10) Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4524-31.
- 11) Schneider G, Siveke JT, Eckel F, et al. Pancreatic cancer: Basic and clinical aspects. *Gastroenterology.* 2005; 128: 1606-25.
- 12) Goldstein D, Carroll S, Apte M, et al. Modern management of pancreatic carcinoma. *Internal Medicine Journal.* 2004; 34: 475-81.
- 13) Shi C, Eshleman SH, Jones D, et al. LigAmp for sensitive detection of single-nucleotide differences. *Nat Methods.* 2004; 1: 141-7.
- 14) Okami J, Simeone DM, Logsdon CD. Silencing of the hypoxia-inducible cell death protein BNIP3 in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2004; 64: 5338-46.
- 15) Sakai M, Hibi K, Koshikawa K, et al. Frequent promoter methylation and gene silencing of CDH13 in pancreatic cancer. *Cancer Sci.* 2004; 95: 588-91.
- 16) Sato N, Parker AR, Fukushima N, et al. Epigenetic inactivation of TFPI-2 as a common mechanism associated with growth and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene.* 2005; 24: 850-8.
- 17) Koopmann J, Zhang Z, White N, et al. Serum diagnosis of pancreatic adenocarcinoma using surface-enhanced laser desorption and ionization mass spectrometry. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 860-8.
- 18) Bhattacharyya S, Siegel ER, Petersen GM, et al. Diagnosis of pancreatic cancer using serum proteomic profiling. *Neoplasia.* 2004; 6: 674-86.
- 19) Koomen JM, Shih LN, Coombes KR, et al. Plasma protein profiling for diagnosis of pancreatic cancer reveals the presence of host response proteins. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 1110-8.
- 20) Koopmann J, Buckhaults P, Brown DA, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine 1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 2386-92.
- 21) Koopmann J, White CN, Zhang Z, et al. Serum markers in patients with respectable pancreatic adenocarcinoma: MIC-1 vs. CA19-9. *Gastroenterology Digestive Diseases Week, Chicago, IL, May 14-9, 2005.*

- 22) Koopmann J, Fedarko NS, Jain A, et al. Evaluation of osteopontin as biomarker for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 487-91.
- 23) Willett CG, Czito BG, Bendell JC, et al. Locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4538-44.
- 24) Imamura M, Doi R, Imaizumi T, et al. A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for respectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery.* 2004; 136: 1003-11.
- 25) Okusaka T, Ito Y, Ueno H, et al. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2004; 91: 673-7.
- 26) Li CP, Chao Y, Chi KH, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57: 98-104.
- 27) Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52: 1293-302.
- 28) Rich T, Harris J, Abrams R, et al. Phase II study of external irradiation and weekly paclitaxel for nonmetastatic, unresectable pancreatic cancer: RTOG-98-12. *Am J Clin Oncol.* 2004; 27: 51-6.
- 29) Willett CG, Safran H, Abrams RA, et al. Clinical research in pancreatic cancer: the Radiation Therapy Oncology Group trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56: 31-7.
- 30) Crane CH, Ellis LM, Abbruzzese JL, et al. Phase I trial of bevacizumab with concurrent radiotherapy and capecitabine in locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005; 23: 316s(abstr 4033).
- 31) Kormansky JS, O'Reilly EM, Minsky BD, et al. A phase I trial of erlotinib, gemcitabine, and radiation for patients with locally-advanced, unresectable pancreatic cancer. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2005, Miami, FL, January 27-29 (abstr 133).*
- 32) Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC, et al. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 445-53.
- 33) Ben-Josef E, Shields AF, Vaishampayan U, et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and concurrent capecitabine for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 454-9.
- 34) 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: 2403-13.
- 35) 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: 3270-5.
- 36) 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: 902-10.
- 37) Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3776-83.
- 38) 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: 3509-16.
- 39) 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: 161-7.
- 40) 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: 3296-302.
- 41) 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: 1430-8.
- 42) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005; 23: 1s(abstr 1).
- 43) Lockhart AC, Rothenberg ML, Berlin JD, et al. Treatment for pancreatic cancer: Current therapy and continued progress. *Gastroenterology.* 2005; 128: 1642-54.
- 44) Kindler HL, Friberg G, Stadler WM, et al. Bevacizumab (B) plus gemcitabine (G) in patient with advanced pancreatic cancer: updated results of a multi-center phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004; 22: (abstr 4009).
- 45) Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2610-6.
- 46) Riess H, Helm A, Niedergethmann M, et al. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005; 23: 310s (abstr 4009).
- 47) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine (G) plus capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005; 23: 310s(abstr 4010).
- 48) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology.* 2005; 68: 171-8.
- 49) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, et al. A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005; 23: 333s(abstr 4104).
- 50) 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). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005; 23: 315s(abstr 4031).
- 51) Milella M, Gelibter A, Cosimo SD, et al. Pilot study of celecoxib and infusional 5-fluorouracil as second-line treatment for advanced pancreatic carcinoma. *Cancer.* 2004; 101: 133-8.
- 52) Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, et al. Oxaliplatin for pretreated patients with advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Invest.* 2005; 23: 9-12.
- 53) Cantore M, Rabbi C, Fiorentini G, et al. Combined irinotecan and oxaliplatin in patients with advanced pre-treated pancreatic cancer. *Oncology.* 2004; 67: 93-7.
- 54) Ulrich-Pur H, Raderer M, Verena Kornek G, et al. Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer.* 2003; 88: 1180-4.

A. 膵 癌 VII. 膵癌の治療

進行・再発膵癌の治療／化学療法

Gemcitabine

大川 伸一

Key words

gemcitabine, 膵癌, 化学療法

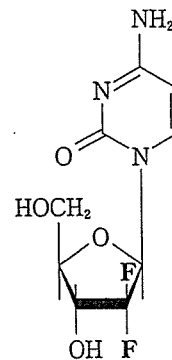
はじめに

各画像診断が進歩し続ける現在においてもなお、膵癌は早期診断が困難であり病院を訪れる膵癌患者の約80%は初診時に既に切除不能な進行膵癌である。したがって膵癌の治療において過去も現在も化学療法は極めて重要であるが、過去長きにわたって5-FU系の薬剤がその主流であった¹⁻³⁾。5-FUの進行膵癌に対する奏効率は6-26%であり、他剤と組み合わせてもこれを上回る奏効率は得られなかった。しかし1997年にBurrisら⁴⁾が進行膵癌に対してgemcitabineと5-FUの成績を比較した研究を発表して以来、欧米ではgemcitabineが膵癌化学療法における標準薬となり、遅れて日本でも2001年から膵癌に認可された。

本稿ではgemcitabineについてその作用機序、膵癌に対する治療成績、最近の知見および今後の展望などについて述べる。

1. 作用機序⁵⁾

gemcitabine(塩酸ゲムシタピン：dFdC)はデオキシシチジン(dCyd)の糖鎖の2'の水素をフッ素に置換したヌクレオシド誘導体で、DNA合成が主に行われているS期に特異的な作用を示す(図1)。gemcitabineは、細胞内で三リン酸



2',2'-ジフルオロデオキシシチジン,
dFdC

図1 Gemcitabineの構造

化物(dFdCTP)に代謝された後、デオキシシチジン三リン酸(dCTP)と競合してDNA鎖に取り込まれ、DNAの合成を阻害する。

通常、DNA鎖に誤って取り込まれたヌクレオチドはDNAポリメラーゼにより除去されてDNA鎖が修復されるが、gemcitabineによるDNA鎖の伸長停止は、dFdCTPがDNA鎖に取り込まれた後、別のヌクレオチドが1つ付加されたときに起こる。そのため、DNAポリメラーゼにより除去されず、DNA鎖の修復が阻止され(‘マスクされたDNA鎖修復’), DNA合成が不可逆的に阻害される。

更にgemcitabineは、‘自己増強’と呼ばれる

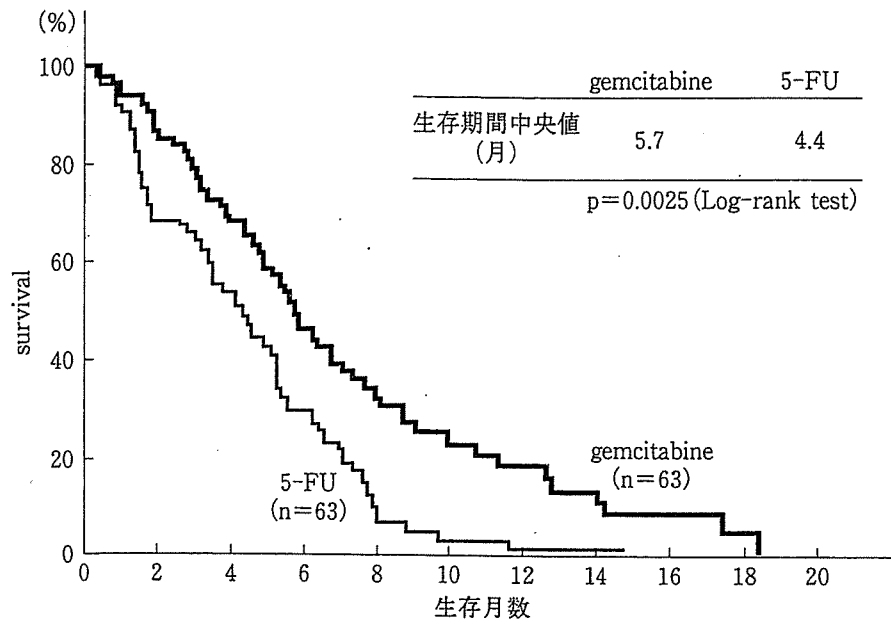


図2 生存期間の比較(gemcitabine対5-FU) (Burriss HAら⁴⁾より引用)

代謝特性を有し、活性代謝物が効果的に作用して自己のリン酸化を促進し、gemcitabineの活性代謝物(dFdCTP)が正常なDNA合成経路のdCTP産生にかかわるリボヌクレオチドリダクターゼを抑制し、細胞内のdCTP濃度を低下させる。またデオキシチジンキナーゼはdCTPによる負の制御を受けているため、細胞内のdCTP濃度が低下するとデオキシチジンキナーゼが活性化されてgemcitabineのリン酸化が促進され、かつ不活性化酵素を阻害するため、細胞内濃度が高濃度に維持され、dFdCTPとの競合過程において、DNA鎖に有利に取り込まれ、強い抗腫瘍効果を示すと考えられている。

2. 治療成績

1997年にBurrissら⁴⁾は、切除不能の進行膵癌患者を無作為に2群に分け、一方にgemcitabineを、もう一方に5-FUを投与し成績を比較し報告した。生存期間中央値(median survival time: MST)は5-FUが約4.4カ月に対してgemcitabineが約5.7カ月と有意に延長していた(図2)。更に1年生存率は5-FUの2%に対してgemcitabineは18%であった。この研究の優れた点は症状緩和効果(clinical benefit response: CBR)を評価項目としたことである(図3)。すなわち、

化学療法により performance status(PS)と疼痛の改善を有意に認めたものをCBR陽性とし評価したところ、5-FUでは4.8%の改善しか認めなかったがgemcitabineでは23.8%の症状緩和効果を認めた。有害事象もgemcitabineには生命を脅かすものはほとんど認められず、十分忍容性があった。また5-FUに抵抗性の膵癌に対してもgemcitabineはCBRを27%に認めた⁶⁾。膵癌は疼痛や食欲低下など多くの症状を有する疾患であり、抗癌剤によりこの点が改善でき患者のQOLの向上を可能にしたことはそれまでの薬剤には認められなかったため画期的なものとして評価された。gemcitabineはこのようにそれまでの標準的薬剤であった5-FUとの比較試験を経た初めての薬として評価され膵癌に対する第一選択薬となっている。

3. 投与方法と注意点

最も標準的な投与方法は、体表面積を算出し100mlの生理食塩水に1,000mg/m²を溶解し、30分以内の時間で点滴にて投与する。30分以上時間をかけると毒性が強くなるため投与時間には注意が必要である。このとき制吐剤として5-HT₃製剤を同時に投与してもよい。また皮疹が出現した患者にはステロイド剤を併用するこ

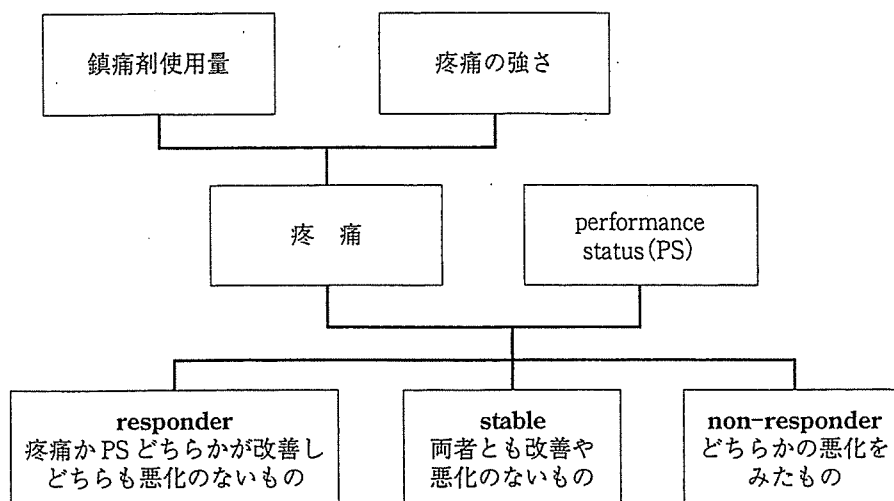


図3 症状緩和効果 (clinical benefit response: CBR) アルゴリズム
(Rothenberg ML⁹⁾より引用)

ともある。このようにして gemcitabine を day 1, 8, 15 に投与し day 22 は休薬, 28 日間を 1 コースとし, これを繰り返す。有害事象は主として骨髄抑制, 嘔気などであるが, 骨髄抑制は投与日または前日に採血して白血球数や血小板数をチェックし, 減量や休薬規準を厳守することにより危険は避けられる。嘔気なども制吐剤などにてコントロールが可能である。このような標準的な投与方法は外来治療が十分可能であり, 外来にて治療を開始する case も増加している。

4. Gemcitabine の投与方法および他剤との併用療法

a. 投与方法の変法

gemcitabine の 1 回の投与に時間をかけることにより治療効果の改善をはかった研究が幾つか報告されている^{7,8)}。毒性は増強するが抗腫瘍効果も増強する場合がある。

b. 併用療法

様々な薬剤と gemcitabine の併用療法が試みられている (表 1)。

1) Cytotoxic な薬剤

cisplatin, irinotecan, exatecan, oxaliplatin などが報告されている。cisplatin については早くから研究報告があり抗腫瘍効果がある程度増すことは認められている⁹⁾。gemcitabine とこれらの薬剤との併用療法が gemcitabine 単独療法に

比べて優れているか否かを調べる比較試験が行われている。irinotecan¹⁰⁾や exatecan¹¹⁾については米国にて比較試験が行われた。また cisplatin⁹⁾や oxaliplatin¹²⁾については欧州にて比較試験が行われ効果が期待された。しかしこれらの主立った薬剤については現在までのところ gemcitabine 単独療法に比べて抗腫瘍効果の改善はみられることがあるものの, 生存期間の有意な延長は認められていない。

2) 分子標的薬

欧米では種々試みられている。metalloprotease inhibitor である marimastat¹³⁾, farnesyl transferase inhibitor である tipifarnib¹⁴⁾, epidermal growth factor receptor inhibitor である erlotinib¹⁵⁾などについて gemcitabine との併用療法が gemcitabine 単独療法より優れているかどうかの比較試験が行われた。marimastat および tipifarnib は gemcitabine と併用しても単独療法に比べて抗腫瘍効果や MST の有意な延長は認められなかった。また erlotinib との併用試験については生存期間の有意な延長は認めしたが, その差はごくわずかであり (6.37 カ月対 5.91 カ月), gemcitabine の単独療法に代わる標準治療とは成り得ていない (表 1)。以上の結果, 現段階では欧米にても gemcitabine の単独療法がいまだに標準治療とされている。

表1 Gemcitabineの併用療法と単独療法の比較試験

drug	例数	奏効率	MST(月)	1年生存率
Gem+cisplatin	53	26%	6.9	—
Gem	54	9%	4.6	—
Gem+irinotecan	180	16%	6.3	~20%
Gem	180	4%	6.4	~20%
Gem+exatecan	175	8%	6.7	23%
Gem	174	7%	6.2	21%
Gem+oxaliplatin	157	26%	9.0	34.7%
Gem	156	16%	7.1	27.8%
Gem+marimastat	120	11%	5.4	18%
Gem	119	16%	5.4	17%
Gem+tipifarnib	341	6%	6.3	27%
Gem	347	8%	5.98	24%
Gem+erlotinib	285	8.6%	6.37	24%
Gem	284	8%	5.91	17%

5. Gemcitabineによる治療の問題点と将来の展望

gemcitabineは膵癌治療に初めて明確なevidenceとして有効性が示された薬剤であり、様々な苦痛を伴う膵癌に対して症状緩和効果を発揮する優れた薬剤である。しかし、gemcitabine治療後のsecond line therapyについてはほとんど選択すべき有効な薬剤がなく、実際の臨床で大きな問題である。またgemcitabineは抗腫瘍効果の点ではそれまでの薬剤と同等であり、他の薬剤との併用療法にて更に治療効果の改善が切に望まれるところである。現段階では単独療

法を明らかに凌駕する併用療法はないが、例えば治療対象を更に細分化し、PSの良い患者にはcytotoxicな薬剤の併用療法を選択したり、また分子標的薬は特定の人種や性などを選んで効率的に使用されることになるかもしれない。

おわりに

前述のように世界中の多くの研究者がgemcitabineと新たな薬剤との有効な併用療法を開発すべく努力しているが、今後も当分はgemcitabineが膵癌化学療法のkey-drugであると考えられる。

参考文献

- 1) Bukowski RM, et al: Phase II trial of 5-fluorouracil, adriamycin, mitomycin C and streptozotocin (FAM-S) in pancreatic carcinoma. *Cancer* 50: 197-200, 1982.
- 2) Nose H, et al: 5-fluorouracil continuous infusion combined with cisplatin for advanced pancreatic cancer. A Japanese Cooperative Study. *Hepatogastroenterology* 46(30): 3244-3248, 1999.
- 3) Ducreux M, et al: A randomized trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 13(8): 1185-1191, 2002.
- 4) Burris HA, 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.
- 5) Huang P, et al: Action of 2',2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 51(22): 6110-6117, 1991.
- 6) Rothenberg ML, et al: A phase II trial gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas can-

- cer. *Ann Oncol* 7: 347-353, 1996.
- 7) Tempero M, et al: Randomized phase II trial of dose intense gemcitabine by standard infusion vs. fixed dose rate in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 1048, 1999.
 - 8) Eckel F, et al: Toxicity of a 24-hour infusion of gemcitabine in biliary tract and pancreatic cancer: A pilot study. *Cancer Invest* 20(2): 180-185, 2002.
 - 9) Colluci G, 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 Oncologico dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94(4): 902-910, 2002.
 - 10) RochaLima CM, 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(18): 3776-3783, 2004.
 - 11) O'Reilly EM, et al: A randomized phase III trial of DX-8951f(exatecan mesylate; DX) and gemcitabine vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 4006, 2004.
 - 12) Louvet C, et al: GemOx (gemcitabine+oxaliplatin) versus gem (gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma: final results of the GERCOR/GISCAD intergroup phase III. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 4008, 2004.
 - 13) Bramhall SR, et al: A double-blind placebo-controlled, randomized study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 87(2): 161-167, 2002.
 - 14) Van Cutsem E, et al: Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22(8): 1430-1438, 2004.
 - 15) Moore MJ, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group [NCIC-CTG]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23(16S): 1, 2005.

A. 膵 癌 VII. 膵癌の治療
進行・再発膵癌の治療／化学療法

Taxane 系薬剤

Activity of Taxanes for advanced and recurrent
pancreatic cancer

朴 成和
福 富 晃

Key words

pancreas cancer, paclitaxel, docetaxel

はじめに

切除不能・再発膵癌に対して gemcitabine (GEM) (遠隔転移) または 5-fluorouracil (5-FU) + 放射線療法 (局所進行) が標準的一次治療として確立されているが予後不良である。また、一次治療が failure した後の二次治療は確立していない。特に腹水が出現した場合には、全身状態が悪化しているため化学療法が施行されることが少なく、更に、様々な対症療法も効果がないため急速に全身状態が悪化することが多い。有効な薬剤が少なく化学療法が効きにくいとされている膵癌に対して、様々な新規抗がん剤が試されている。taxane 系薬剤もその一つであり、単剤だけでなく併用療法の臨床試験の結果が報告されている。

1. Taxane 系薬剤の特徴

taxane 系の薬剤 (paclitaxel, docetaxel) は、胃癌、乳癌、肺癌などの様々な癌種に対して有効性を示す。膵癌と同様の消化器系の腺癌である胃癌に対する paclitaxel の国内後期第 II 相試験¹⁾の結果では、 210 mg/m^2 を 1 日 1 回投与し、3 週間隔で投与を繰り返す方法において奏効割合は全体で 23% (25/107) を示し、前化学療法を有

する場合でも 23% (15/66) と良好な成績が得られている。また、paclitaxel の特徴として、静脈内投与された paclitaxel の腹水への移行は良好で、血中濃度に対し 1.4 倍の濃度を持続するとの報告や、paclitaxel 80 mg/m^2 を静脈内投与することにより 48 時間以上にわたり有効血中濃度である $0.01 \mu\text{M}$ 以上を維持するとの報告がある。これらの報告から、腹水を有する症例など腹膜転移例に対する効果が期待されている。また、taxane 系の薬剤は放射線に最も感受性のある G2/M 期に細胞周期を同期させるため、放射線感受性を高めることが知られており、臨床的にも放射線との相乗効果も期待されている。

2. Paclitaxel 少量分割投与法

paclitaxel は 3 週ごとの投与と、少量分割 (毎週) 投与の 2 つの投与方法がある。少量分割療法は我が国では保険適用外の用量・用法となるが、それまでの 3 週ごとに投与を繰り返す方法に比べ、殺細胞効果発現濃度 ($0.01 \mu\text{M}$) の持続時間を延長することから高い抗腫瘍効果が期待できることが示唆される。実際、MD Anderson Cancer Center の Green ら²⁾ は、乳癌の術前化学療法として paclitaxel 少量分割療法 $80 \text{ mg/m}^2/\text{week} \times 12$ コースと 3 週ごと $225 \text{ mg/m}^2 \times 4$ コー

Narikazu Boku, Akira Fukutomi: Division of Gastrointestinal Oncology, Shizuoka Cancer Center 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科

スに投与の比較試験を実施し、少量分割療法群で有意に高い pathological CR が認められたと報告している。また安全性については、胃癌領域に限らず、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌においても、3週ごとに投与を繰り返す投与法に比べ、paclitaxel の主な有害事象である血液毒性について、それぞれ少量分割 vs 3週ごと投与で、Grade 2 以上の貧血が 7.1% vs 18.6%、Grade 3 以上の顆粒球減少が 7.1% vs 32.3%、Grade 2 以上の血小板減少が 0% vs 15.7% であり、また、非血液毒性については大きな差は認められなかったが、予期しない入院 (3回 vs 15回) や、G-CSF 使用回数 (7回 vs 33回) (いずれも少量分割 vs 3週ごと投与) についても少量分割療法にて少なかったと報告されており、認容性において優れていると考えられる。

3. 膵癌に対する taxane 系薬剤の臨床試験

基礎実験では taxane 系の薬剤は膵癌細胞に対する効果が示され、臨床でも Rougier ら³⁾ は docetaxel を投与した 17 例中 5 例 (29%) の奏効を報告したが、他の臨床試験では効果を確認することができなかった^{4,5)}。同様に paclitaxel も奏効率 0-8%^{6,7)} と、膵癌に対する taxane 系薬剤の際立った有効性を示唆するものはない。また、GEM と docetaxel の併用が報告されているが、奏効率は 6-13%^{8,9)} であった。このように、肝転移やリンパ節転移などの測定可能な転移性病変を標的とした第 II 相試験では、paclitaxel、docetaxel とともに、単剤での腫瘍縮小効果および GEM との併用での上乘せ効果が小さく、日常診療で膵癌に対して taxane 系の薬剤が用いられることは少ない。

4. 膵癌腹水症例に対する weekly Taxol 療法

paclitaxel は腹水への移行が良好であり、進行胃癌に対する二次化学療法としての paclitaxel 少量分割療法で、対象症例数は少ないが腹水の減少効果を 40% に認めると報告されている。著者らは、GEM による一次治療後に増

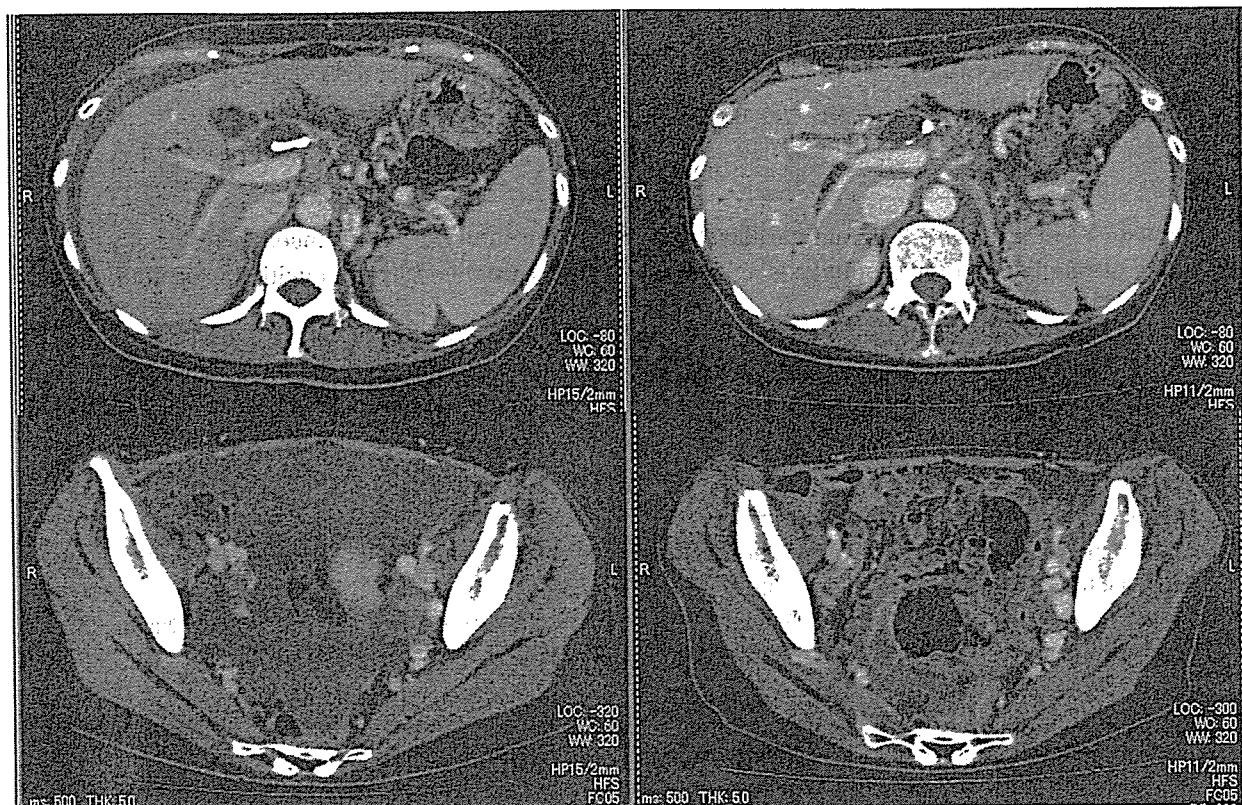
悪し、画像上腹水を有する 11 例に weekly Taxol 療法 (80 mg/m²/週, 3 投 1 休) を施行した。うち 4 例 (36%) で腹水が減少し (図 1), paclitaxel 投与開始からの生存期間の中央値は 107 日であった (図 2)。腹水を有する膵癌症例は状態が不良なことが多く、予後も極めて悪いことから考えると、腹水を有する膵癌症例に対する paclitaxel の有効性の可能性を示唆する結果であった。上記の成績は症例数も少なく、retrospective な検討であるため、信頼性に乏しいが、paclitaxel の特性を生かした新たな治療戦略の可能性を示唆するものであると考える。しかし、全身状態不良な症例では早期死亡もみられており、注意を要する。

5. Taxane 系薬剤を用いた放射線化学療法

Safran ら¹⁰⁾ は paclitaxel と放射線 50.4 Gy (1.8 Gy × 18 回) 併用の第 I 相試験を行い、paclitaxel 50 mg/m² 毎週投与を推奨用量としたが、奏効率 33% (n=18)、progressive disease は 1 例 (6%) のみであったと報告している。本試験を受けて Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)¹¹⁾ では同治療の第 II 相試験 (n=109, RTOG-98-12) を行い、生存期間の中央値 11.2 カ月、1 年および 2 年生存率はそれぞれ 43%、13% と比較的良好的な結果を示した。また、paclitaxel + GEM + 放射線治療の第 I 相試験では、GEM 75 mg/m²/week, paclitaxel 40 mg/m²/week + 放射線治療 50.4 Gy が推奨用量とされ、この第 I 相試験で 1 例の pathological CR が得られた。更に、この放射線化学療法をベースにして、その後に farnesyl transferase inhibitor (R115777) を併用するしないの無作為化第 II 相比較試験 (RTOG PA-0020) が行われ、登録が終了した。現在の局所進行膵癌に対する放射線化学療法の標準的治療は 5-FU + 放射線療法であるが、このように paclitaxel の放射線増感効果も期待されている。

おわりに

膵癌に対する taxane 系薬剤は、これまでの第



a. GEM failure 後腹水出現

b. paclitaxelにて腹水減少

図1 二次治療以降としてのpaclitaxelにて腹水が減少した症例

II相試験の結果では測定可能な評価病変における腫瘍縮小効果は小さく、膵癌に対してactiveな薬剤であるとはいえない。一方、これらの薬剤は上記のように腹水症例に対する有効性や良好な放射線感受性増加作用などの特徴を有しているが、局所進行膵癌の原発巣や腹水に対する有効性は通常の第II相臨床試験では評価が難しい。しかし、第II相臨床試験の結果では奏効率が高いとはいえないGEMは5-FUとの第III相比較試験において、疼痛、performance status、体重をからめたclinical benefit responseをprimary endpointとして優越性が証明された。膵癌では腫瘍縮小効果が得られにくいため、新たな治療法の開発のためには、第II相試験における測定可能な評価病変での腫瘍縮小効果だけでなく、それぞれの薬剤の長所、特徴をとらえた評価が必要であろう。taxane系薬剤の膵癌に対する効果も、腹膜転移に対する有効性や放射線増感作用などの特徴を明らかにするために、何らかのclinical benefitをみることができ

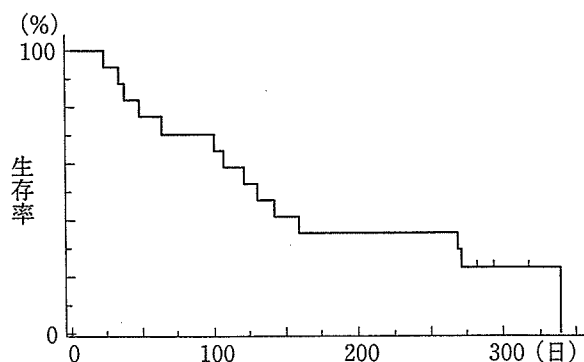


図2 二次治療以降としてpaclitaxelが投与された腹水を有する膵癌症例の生存曲線(n=11)

primary endpointを設定した臨床試験を行い、再評価する必要があると思われる。更には、膵癌と同様に腹膜転移の頻度が高い胃癌においては、消化管通過障害や腹水を有する腹膜転移優位の症例を、肝転移などが優位である症例と別集団として2つの比較試験を展開し、それぞれの治療戦略を構築しようとしている。膵癌において

も、極めて小さなうちから遠隔転移を有する症例と、局所進行膵癌のように腹膜転移優位な臨床経過をたどる症例がある。今後、taxane系薬剤を含めた新規抗がん剤において、tumor behavior に合わせた治療戦略を構築していく必要があると思われる。

■ 文 献

- 1) Yamada Y, et al: Phase 2 trial of paclitaxel by three-hour infusion for advanced gastric cancer with short premedication for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* 12: 1133, 2001.
- 2) Green MC, et al: Weekly Paclitaxel (P) Followed by FAC in the Neo-Adjuvant Setting Provides Improved Pathologic Complete Remission (PCR) Rates Compared to Standard Paclitaxel Followed by FAC Therapy—Preliminary Results of an Ongoing Prospective Randomized Trial. *Proc ASCO*, 129, 2001.
- 3) Rougier P, et al: A phase II study: docetaxel as first-line chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 36(8): 1016–1025, 2000.
- 4) Androulakis N, et al: Treatment of pancreatic cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 17(6): 1779–1785, 1999.
- 5) Okada S, et al: Phase II study of docetaxel in patients with metastatic pancreatic cancer: a Japanese cooperative study. Cooperative Group of Docetaxel for Pancreatic Cancer in Japan. *Br J Cancer* 80(3–4): 438–443, 1999.
- 6) Gebbia N, Gebbia V: Single agent paclitaxel in the treatment of unresectable and/or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 32A(10): 1822–1823, 1996.
- 7) Whitehead RP, et al: Phase II trial of paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with pancreatic carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 15(6): 2414–2419, 1997.
- 8) Cascinu S, et al: A phase I–II study of gemcitabine and docetaxel in advanced pancreatic cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Ann Oncol* 10(11): 1377–1379, 1999.
- 9) Stathopoulos GP, et al: Treatment of pancreatic cancer with a combination of docetaxel, gemcitabine and granulocyte colony-stimulating factor: a phase II study of the Greek Cooperative Group for Pancreatic Cancer. *Ann Oncol* 12(1): 101–103, 2001.
- 10) Safran H, et al: Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49(5): 1275–1279, 2001.
- 11) Rich T, et al: Phase II study of external irradiation and weekly paclitaxel for nonmetastatic, unresectable pancreatic cancer: RTOG-98-12. *Am J Clin Oncol* 27(1): 51–56, 2004.



S-1 単剤療法が奏効した肝転移を有する進行膵癌の1例

吉野 孝之 福富 晃 朴 成和*

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(10): 1521-1523, October, 2006]

Chemotherapy-naïve Advanced Pancreatic Cancer with Multiple Liver Metastases Successfully Treated by S-1 Monotherapy—A Case Report: Takayuki Yoshino, Akira Fukutomi and Narikazu Boku (*Division of Gastrointestinal Oncology and Endoscopy, Shizuoka Cancer Center*)

Summary

We report a patient with chemotherapy-naïve advanced pancreatic cancer having multiple liver metastases which dramatically responded to S-1, an oral fluoropyrimidine. The patient was enrolled in the "Late Phase II Clinical Study of S-1 in Patients with Advanced Pancreatic Cancer." Anti-tumor efficacy after the first four courses of S-1 monotherapy was confirmed to be partial response (PR) in overall response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Grade 3 neutropenia was observed, but no other severe toxicities were noted. On the basis of the results of the late phase II clinical study, S-1 is a promising agent for systemic chemotherapy against advanced pancreatic cancers because of its excellent efficacy, high tolerability, and convenient route of oral administration. Key words: S-1, Late phase II clinical study, Advanced pancreatic cancer, Liver metastasis, Monotherapy (Received Aug. 17, 2006/Accepted Aug. 31, 2006)

要旨 肝転移を有する進行膵癌患者に経口フッ化ピリミジン系抗癌剤のS-1を投与し、優れた抗腫瘍効果を認めた1例を経験した。本症例は、「進行膵癌患者におけるS-1の後期臨床第II相試験」の登録症例で4コースまでの抗腫瘍効果は、測定可能病変である肝転移巣はPR、評価可能病変の原発巣はNC、総合評価はPR判定であった。副作用については好中球数減少(grade 3)を認めたが、その他はいずれも軽微であった。S-1は後期臨床第II相試験の治療成績から進行膵癌の全身化学療法において有効かつ忍容性に優れ、さらに経口投与である利便性から今後期待される薬剤である。

はじめに

膵癌は早期診断が極めて困難な難治性癌であり、他の消化器癌と比較して悪性度が高く予後不良である。リンパ節転移および主要血管(上腸間膜動・静脈、門脈、脾静脈、腹腔動脈など)、後腹膜神経叢への浸潤を来しやすい¹⁾ため、一般に切除率は低率である。欧米の膵癌症例の集計結果では、切除率は10%以下と極めて低く、わが国の最近の膵癌全国登録調査報告²⁾によると、切除例は1,457例中574例(39.4%)と欧米と比較して高いものの、その大半は発見時切除不能である。切除不能または術後再発膵癌に対して全身化学療法が行われているが、本邦ではgemcitabine (GEM)しかなく³⁾、他の有効な薬剤の開発が急務である。経口フッ化ピリミジン系抗癌剤であるS-1はいくつかの臨床試験⁴⁾において、切除不能進行膵癌に対し高い抗腫瘍効果と安全性が示されてお

り、今後期待される薬剤である。測定可能な転移巣を有する膵癌患者を対象に実施した、S-1単剤療法の後期臨床第II相試験の登録症例で著明な奏効を認めた1症例を報告する。

I. 治療法

S-1の初回投与量は、患者の体表面積(m²)に合わせ1回量を1.25 m²未満の場合は40 mg/回、1.25 m²以上～1.50 m²未満の場合は50 mg/回、1.50 m²以上の場合には60 mg/回とし、朝夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間の休薬をもって1コースとする⁵⁾。忍容し難い有害事象が生じた場合は、投与量を1段階下げて投与を再開する。減量後に忍容し難い有害事象を再度認めた場合は、投与期間の短縮を行う。患者からの同意撤回がなければ病態進行(PD、臨床症状の悪化を含む)まで治療を継続する。

II. 症 例

症例: 60 歳代, 女性。身長 153 cm, 体重 50.8 kg, 体表面積 1.427 m², Karnofsky performance status (KPS) 100%。

臨床診断: 肺癌, 傍大動脈周囲リンパ節転移, 多発肝転移。

組織型: 管状腺癌。

合併症: なし。

既往歴: 急性肝炎。

前治療: なし。

併用薬: ロキソプロフェンナトリウム, レバミピド, トリアゾラム, 塩酸ロペラミド, ピレノキシシ, フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム, ヒアルロン酸ナトリウム。

併用療法: なし。

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 11.8 g/dl, WBC 4,220/ μ l (好中球 76.1%), Plt 15.4 \times 10⁴/l, T-Bil 1.0 mg/dl, AST 15 IU/l, ALT 11 IU/l, ALP 292 IU/l, Alb 4.0 g/dl, Cr 0.59 mg/dl と良好であった。

治療経過: 2003 年 7 月 30 日より S-1 50 mg/回 \times 2/日で 28 日間単剤による投与を開始した。1 コース目で安全性に問題がなかったことから, 休薬期間を短縮し, 9 月 3 日より 2 コース目を開始, 休薬を 7 日に短縮するとともに S-1 の投与量を増量し, 60 mg/回 \times 2/日で 28 日間継続投与し, 7 日間休薬する投与方法で 5 コースまで投薬を行った。治療効果については原発巣は傍大動脈リンパ節と一塊となり, その境界が不明瞭なため測定不能と評価した。標的的病巣として肝臓の治療前の CT 所見(図 1 a)より 1 コース後の縮小率は 31.6%, 2 コース後では 73.4% (PR) と著明な縮小効果を認め, 3 コース後では 87.3%, 4 コース後では 92.8% と PR 継続であった(図 1 b)。これらの肝転移巣の評価から 4 コースまでの抗腫瘍

効果は, 評価可能病変である肝転移巣は PR, 評価可能病変の原発巣は NC, 総合評価は PR であった。CA 19-9 は登録前 707 U/ml, 1 コース開始直後 1,242 U/ml と異常高値を示したものの, 1 コース終了時点では 336 U/ml に低下し, 3 コース目終了時には 22 U/ml と基準値以下に改善した(図 2)。

grade 3 以上の副作用に関しては, 3 コースにおいて好中球数減少を認めたのみであった。KPS は 4 コース終了時点においても 100% であった。

その後, 2003 年 12 月 17 日から 5 コース目開始, 2004 年 1 月 20 日の CT 所見にて右副腎, 肝に新病変の出現で病態の明らかな進行(PD)と判断した。2004 年 1 月 27 日

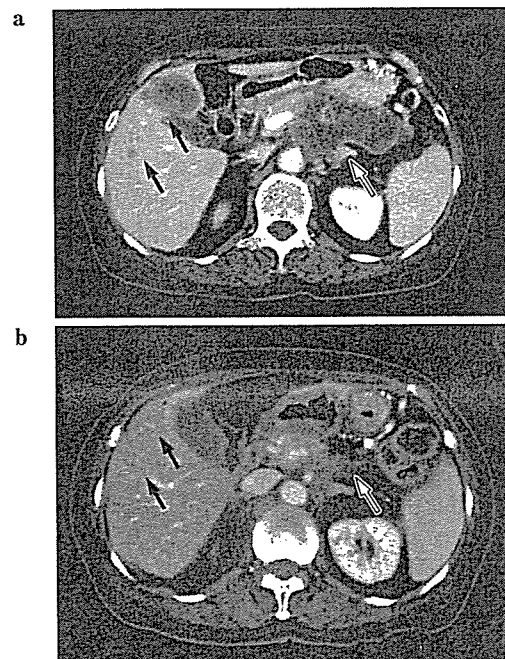


図 1
a: 治療前の CT 所見, b: S-1 4 コース終了後の CT 所見
原発巣(白矢印), 肝転移巣(黒矢印)。
原発巣の著明な縮小と肝転移巣の消失を認める(総合評価は PR)。

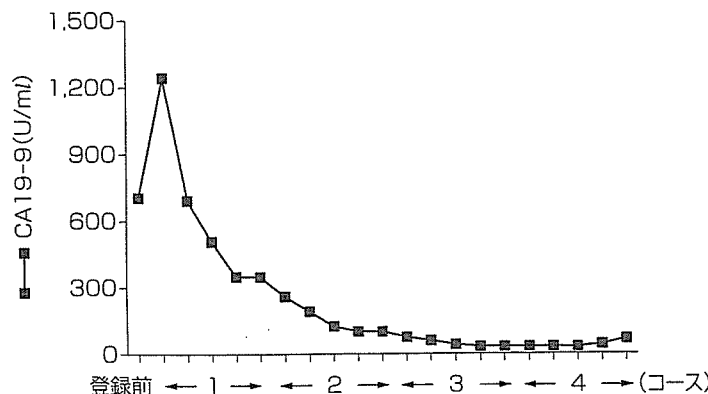


図 2 腫瘍マーカーの推移

より二次治療としてGEM療法を開始し、PDが確認された2004年6月22日まで治療を継続した。最良腫瘍縮小効果は不変(SD)であった。その後は緩和治療となり2004年9月5日に原病死した。全経過は1年2か月であった。

III. 考 察

S-1単独投与で著明な奏効を認めた多発肝転移を有する進行膵癌症例を経験した。従来、5-FU系薬剤は奏効率が低く、その上消化管毒性による重篤な下痢や口内炎などの有害事象を認めてきた。経口フッ化ピリミジン系抗癌剤S-1は、強力な5-FUの分解抑制作用を有するギメラシル(CDHP)および消化管毒性軽減のモジュレーターとして見いだされたオテラシルカリウム(Oxo)と5-FUのプロドラッグであるテガフル(FIT)とを配合した薬剤であり、高い抗腫瘍効果と安全性、特に消化管毒性による有害事象発現の抑制効果が期待されている⁶⁾。5-FUは、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)により分解され不活性となり、肝においてDPDで分解されるとされてきた。しかし近年、膵癌などの癌組織においてもDPDが発現していることが判明し⁷⁾、腫瘍組織自体における5-FUの抗腫瘍効果の減弱化が指摘されている。S-1は基礎実験においては、種々の癌に対する静注5-FUや経口UFTと比較し高い抗腫瘍活性が実証されており⁸⁾、臨床第II相試験が実施されることとなった⁴⁾。前期臨床第II相試験では、19例中4例がPR(21.1%)と判定され、生存期間中央値は5.6か月で有害事象はその多くが一過性で軽微であった。

後期臨床第II相試験は、無治療の進行膵癌患者を対象(7施設、40例)に、S-1単独投与の有効性と安全性を目的に実施され、40例中PR15例、NC11例、PD13例、評価不能1例で奏効率は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)の良好な成績が得られている⁹⁾。また、症状緩和効果の評価可能な10例中4例(40%)で改善を認め、grade3~4の有害事象は食欲不振(12.5%)、下痢(7.5%)、悪心(7.5%)、好中球数減少(7.5%)が主で、その他はいずれも軽微であった⁹⁾。本症例も、3コースにおいて好中球数減少(grade3)を認めるのみで忍容性は良好であった。

切除不能進行膵癌を対象に、当時の標準治療である5-FU療法に試験治療であるGEM療法を比較した臨床第III相試験で、5-FU群と比較しGEM群のほうが症状緩和

効果が4.8%、23.8%と有意に高く、生存期間中央値も4.4か月、5.7か月と有意に優れていると報告されている¹⁰⁾。今回、S-1後期臨床第II相試験で症状緩和効果は改善し、生存期間中央値も良好な成績が報告されたが、今後適切な比較試験によって膵癌におけるS-1の位置付けを明らかにすることは重要な課題である。

現在、「科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2006年版」では、エビデンスに基づき遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法として、GEMが推奨されている³⁾。一方、切除不能例に対する二次化学療法は推奨される根拠に乏しく、臨床試験において行われるべきとされているが、S-1の後期臨床第II相試験の成績から、S-1はGEM不応例に対する二次治療として、一次治療としてのGEMとS-1の併用療法も期待される。また、S-1は単剤でも高い抗腫瘍効果と安全性を示すことから、進行膵癌症例に対する一次療法としても症状の緩和効果や経口投与の利便性の面からも期待される薬剤である。

文 献

- 1) 松野正紀, 窪田敬一: 膵癌2. 外科. 臨床腫瘍学(西條長宏・編); 癌と化学療法社, 東京, 2003, pp 717-722.
- 2) 松野正紀: 膵癌全国登録調査報告(1999年度症例の要約). 膵臓 16: 115-147, 2001.
- 3) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会・編: CQ2化学療法. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2006, pp 29-42.
- 4) 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.
- 5) 坂田 優: 消化器癌化学療法の現況: Introductionと総論: 消化器癌の外来化学療法消化器病セミナー98(田村和夫・編), へるす出版, 東京, 2005, pp 1-17.
- 6) 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: 748-755, 1987.
- 7) 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.
- 8) Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, *et al*: Development of a novel form an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* 7: 548-557, 1996.
- 9) 奥坂拓志, 船越頭博, 古瀬純司・他: 進行膵癌患者におけるS-1後期臨床第II相試験一多施設共同試験の成績一. 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.
- 10) 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(6): 2403-2413, 1997.

Editorial

Treatment strategy of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas

Article on page 744

Mode of progression of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: analysis of patients with follow-up by EUS

KOBAYASHI G, FUJITA N, NODA Y, et al.

Intraductal papillary-mucinous neoplasm (IPMN) is closely related to mucous-secreting pancreatic cancer, first proposed by Ohashi et al. in 1982.¹ Because they established clinical criteria for this cancer, much information concerning this type of cancer has accumulated, mainly in Japan^{2,3} and the definition of the tumor has been revised. This definition was based on clinical concepts and, more specifically, on the characteristic features of the papilla of Vater and pancreatic duct (excretion of mucin through the patulous orifice and accumulation of mucin in the dilated pancreatic duct). Since that time, a lot of new basic and clinical information about this unique tumor has been reported.^{2,3} However, there has been some confusion, especially between intraductal mucin-hypersecreting tumor and mucinous cystic neoplasm, because mucus-secreting pancreatic cancer or mucin-producing pancreatic tumor was the clinical term. Recently, the disease criteria for IPMN and mucinous cystic neoplasm (MCN) have been largely established.⁴⁻⁹ According to AFIP criteria,⁵ IPMN is defined as an intraductal tumor formed of papillary proliferations of mucin-producing epithelial cells that have some gastroenteric differentiation. MCN is defined as a cystic pancreatic tumor formed of epithelial cells producing mucin; there is evidence of gastroenteropancreatic differentiation and "ovarian-type stroma." Most confusion was solved after the definition of IPMN and MCN, e.g., regarding the definite differences in clinicopathological aspects between the two. However, some debate still remains about the most effective treatment methods in cases of IPMN. Like MCN, the adenoma-carcinoma sequence applies to IPMN,^{2,10} and distinguishing benign from malignant tumors is difficult even when using diagnostic imaging techniques. As a result, a strategy in which early recognition and resection are cornerstones has

been widely accepted.⁷ However, when considering surgery, the following characteristics of IPMN should be taken into account: the incidence of IPMN is highest among the elderly (high-risk patients); biologically, IPMN is a slow-growing tumor; and in about half of surgical cases, IPMN is histopathologically diagnosed as a benign tumor, hyperplasia, or ductal ectasia with a favourable prognosis.^{11,12} Therefore, recent investigations to evaluate the abilities of various diagnostic imaging techniques to predict the degree of malignancy and to assist in determining the necessity of surgery,¹³⁻¹⁵ and also understanding the natural history of IPMN are supposed to be helpful for planning appropriate initial and follow-up therapies.

The present study by Kobayashi et al.¹⁶ and several long-term follow-up studies^{17,18} on IPMN seem to indicate that IPMN grows very slowly when compared with conventional pancreatic cancer. Following excision of IPMN, the biological malignancy greatly differs from that of conventional pancreatic cancer.^{11,12} Recent advances in diagnostic imaging have also increased the number of asymptomatic IPMN cases. Furthermore, because the incidence of cancer of pancreatic remnant or other organs has been reported to be high, it may be advisable to examine postoperative or follow-up patients with IPMN at regular intervals.¹⁷

Surgery is indicated when diagnostic imaging clearly reveals fistula formation or infiltration into the surrounding tissue, but therapeutic strategies for IPMN in this study varied greatly between physicians. While some performed surgery on all IPMN patients, some planned therapy based on such information as the diameter of the main pancreatic duct, cyst diameter, and the presence of a mural nodule.¹³⁻¹⁵ Unfortunately, neither cytological examination of pancreatic fluids nor brushing cytological examination was able to accurately assess the malignancy of IPMN.⁶ The results of the present study showed that the large branch duct with

thick septum-like structures is one of the recommended signs for surgery.¹⁶

The results of long-term follow-up observations of IPMN patients showed that IPMN is a remarkably slow-growing tumor with a favorable prognosis. Treatment plans for IPMN should be based on the following diagnostic imaging findings, which indicate malignancy: infiltration into the surrounding tissue; main duct type; the presence of a nodule; and a largely dilated branch duct with thick septum-like structures (TSS). Furthermore, it may be advisable to examine postoperative or follow-up patients with IPMN at regular intervals. However, further prospective studies should be performed to clarify whether this treatment plan is appropriate or not.

Kenji Yamao, M.D.

Department of Gastroenterology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya 464-8681, Japan

References

1. Ohashi K, Murakami F, Maruyama M. Four cases of mucous secreting pancreatic cancer. *Ptog Dig Endoaco* 1982;203:348-51.
2. Yamao K, Nakazawa S, Naito Y, Kimoto E, Morita K, Inui K, et al. Clinicopathological study of the mucous producing pancreatic tumors. *Jpn J Gastroenterol* 1986;83:2588-97.
3. Maguchi H. Clinicopathological and diagnostic study of the mucin producing pancreatic tumors. *Jpn J Gastroenterol* 1994;91:1003-15.
4. Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas, 2nd ed. Berlin: Springer; 1996.
5. Solcia E, Capella C, Kloppel G. In: Rosai J, Editor. Tumors of the pancreas. Atlas of tumor pathology. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997.
6. Yamao K, Nakazawa S, Fujimoto M, Yamada M, Milchgrub S, Albores-Saavedra J. In: Pour PM, Konishi Y, Kloppel G, Longnecker DS, Editors. Intraductal Papillary Tumors, non-invasive and invasive. Atlas of Exocrine Pancreatic Tumors. 1st ed. Tokyo: Springer; 1994. p. 43-66.
7. Azar C, Van de Stadt J, Rickaert F, Deviere M, Baize M, Kloppel G, et al. Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. Clinical and therapeutic issues in 32 patients. *Gut* 1996;39:457-64.
8. Loftus EV, Olivares-Pakzad BA, Batts KP, Adkins MC, Stephens DH, Sarr MG, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinicopathological features, outcome, and nomenclature. *Gastroenterology* 1996;110:1909-18.
9. Bastid C, Bernard JP, Sarles H, Payan MJ, Sahel J. Mucinous ductal ectasia of the pancreas: a premalignant disease and a cause of obstructive pancreatitis. *Pancreas* 1991;6:15-22.
10. Yanagisawa A, Kato Y, Ohtake K, Kitagawa T, Ohashi K, Hori M, et al. c-Ki-ras point mutations in ductectatic-type mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Jpn J Cancer Res* 1991;82:1057-60.
11. Kimura W, Sasahira N, Yoshikawa T, Muto T, Makuuchi M. Duct-ectatic type of mucin producing tumor of the pancreas. New concept of pancreatic neoplasm. *Hepato-gastroenterology* 1996; 43:692-709.
12. Yamao K, Ohashi K, Nakamura T, Suzuki T, Shimizu Y, Nakamura Y, et al. The prognosis of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Hepato-gastroenterology* 2000;47: 1129-34.
13. Maeshiro K, Nakayama Y, Yasunami Y, Furuta K, Ikeda S. Diagnosis of mucin-producing tumor of the pancreas by balloon-catheter endoscopic retrograde pancreatography-compression study. *Hepato-gastroenterology* 1998;45:1986-95.
14. Yamao K, Ohashi K, Nakamura T, Suzuki T, Watanabe Y, Shimizu Y, et al. Evaluation of various imaging methods in the differential diagnosis of intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT) of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 2001;48:962-6.
15. Cellier C, Cuillierier E, Palazzo L, Rickaert F, Flejou JF, Napoleon B, et al. Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas: accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography, and long-term outcome in a large surgical series. *Gastrointest Endosc* 1998;47:42-9.
16. Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, Ito K, Horaguchi J, Takasawa O, et al. Mode of progression of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: analysis of patients with follow-up by EUS. *J Gastroenterol* 2005;40:744-51.
17. Shimizu Y, Yasui K, Morimoto T, Torii A, Yamao K, Ohhashi K. Case of intraductal papillary mucinous tumor (non invasive adenocarcinoma) of the pancreas resected 27 years after onset. *Int J Pancreatol* 1999;26:93-8.
18. Obara T, Maguchi H, Saitoh Y, Itoh A, Arisato S, Ashida T, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas: natural course and serial pancreatogram changes. *Am J Gastroenterol* 1993;88:564-9.
19. Sugiyama M, Atomi Y. Extrapaneatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1999;94:470-3.

International Consensus Guidelines for Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas

Masao Tanaka^a Suresh Chari^b Volkan Adsay^c
Carlos Fernandez-del Castillo^d Massimo Falconi^e Michio Shimizu^f
Koji Yamaguchi^a Kenji Yamao^g Seiki Matsuno^h

^aDepartment of Surgery and Oncology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ^bDepartment of Gastroenterology, Mayo Clinic, Rochester, Minn., USA; ^cDepartment of Pathology, Wayne State University and The Karmanos Cancer Center, Harper Hospital, Detroit, Mich., USA; ^dDepartment of Surgery, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Mass., USA; ^eDepartment of Surgery, Verona University, Verona, Italy; ^fDepartment of Pathology, Saitama Medical School, Saitama, Japan; ^gDepartment of Gastroenterology, Aichi Cancer Center, Nagoya, Japan, and ^hDepartment of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan

Key Words

Intraductal papillary mucinous neoplasm · Mucinous cystic neoplasm · Guidelines for management of IPMN/MCN · Pancreatic neoplasm · Pancreatectomy

Abstract

Non-inflammatory cystic lesions of the pancreas are increasingly recognized. Two distinct entities have been defined, i.e., intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) and mucinous cystic neoplasm (MCN). Ovarian-type stroma has been proposed as a requisite to distinguish MCN from IPMN. Some other distinct features to characterize IPMN and MCN have been identified, but

Masao Tanaka chaired the working group and Suresh Chari served as a co-chair. They and the following six authors listed in alphabetical order equally contributed to preparation of the guidelines. Seiki Matsuno selected the members of the working group, planned and realized the consensus meeting and critically edited the manuscript.

there remain ambiguities between the two diseases. In view of the increasing frequency with which these neoplasms are being diagnosed worldwide, it would be helpful for physicians managing patients with cystic neoplasms of the pancreas to have guidelines for the diagnosis and treatment of IPMN and MCN. The proposed guidelines represent a consensus of the working group of the International Association of Pancreatology.

Copyright © 2006 S. Karger AG, Basel and IAP

Introduction

Non-inflammatory cystic lesions of the pancreas are more common than previously recognized. In an autopsy study [1], small cystic lesions were found in nearly half of the 300 patients studied, the prevalence increasing with age. While most cysts were non-neoplastic, 3.4% of the patients had cysts that showed epithelial atypia [1]. It is therefore not surprising that with the increasing use of high-resolution abdominal imaging techniques, cystic

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2006 S. Karger AG, Basel and IAP
1424-3903/06/0062-0017\$23.50/0

Accessible online at:
www.karger.com/pan

Masao Tanaka, MD, PhD, FACS
Department of Surgery and Oncology
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
Fukuoka 812-8582 (Japan)
Tel. +81 92 642 5437, Fax +81 92 642 5457, E-Mail masaotan@med.kyushu-u.ac.jp