

かった症例がありました。

税所 その時は、何で骨転移と。全例、骨シンチをやっているわけじゃないですよ。

大野 行っていました。

船越 全例を行っているのですか。それはすごいですね。

大野 その症例を経験してからは全例に施行していました。

税所 骨シンチまで全例やると、医療経済的には不経済な恐れもあるのではないのでしょうか。

船越 そうですね、全例は高額ですね。

税所 何か徴候があったらということでしょうね、現実には。

大野 あと、実際に化学療法を開始して、腫瘍マーカーが著明に低下しても、画像上は変化がない症例が多いように思いますが。

船越 膵臓の場合、抗癌剤を使った場合に原発巣の大きさはほとんど変化しません。CR（完全寛解）はまずないし、PR（partial response）も稀だということです。しかし、肝転移巣の場合は結構、腫瘍マーカーと並行して腫瘍縮小することはあります。原発巣の場合は腫瘍マーカーが下がってもほとんど変わらないことは、8、9割はそうですね。

大野 その場合でも画像上明らかにPDでないなら、同じプロトコルで治療を継続してよろしいのですね。

船越 それでいいと思います。少なくとも腫瘍マーカーが1クールないし2クールやって50%以上低下していれば、腫瘍マーカーのPRと判断していいと思います。だから癌治療学会でもまだ確定ではないけれども、膵臓の場合は腫瘍マーカーも判断基準に入れようかという動きがあるぐらいです。

税所 どうもありがとうございました。膵癌のステージ診断は、なかなか難しい問題ですね。画像診断の正確さという点、オーバー・ダイアグノーシス、アンダー・ダイアグノーシスが少なくない現状ですが、参考には十分なと思います。

治療効果判定の話題も最後に出かかりましたが、そろそろ時間になりました。その問題は今後の課題とさせていただいて、そろそろ座談会を終了したいと思います。最後に、膵疾患の診療に関して先生方が日常心掛けている事柄、あるいはこれまでのお話の中で強調し足りなかったポイントについて、短時間でそれぞれ一言ずついただければ、それをもってまとめて代えさせていただきたいと思いますので、まず船越先生からお願いします。

おわりに

船越 私は、膵癌を中心に話をさせていただきましたから、膵癌のことで述べたいと思いますが、現時点では膵癌の標準的治療指針というのがはっきりしていません。日本では、いわゆるRCTのスタディがほとんどされてない現状ですから、今後、EBMに基づいた標準的治療指針を決める必要があると思います。「あの先生はこうするのだけど、この先生はこうする」というように決まっていなと思いますから、標準的治療指針を早く決めて、できる限り多くの患者さんが延命できるようにということに努めたいと思います。

川 重症膵炎の治療の中で、最近注目されてきた特殊療法を幾つか申し上げましたけれども、やはり抗トリプシン剤の動注療法というのはかなり効果があると思います。動注療法、持続的血液濾過透析（CHDF）、幾つかあって、何を実践するかということになると思うんですけども、まず動注療法を優先して、もし、補液とか保存的療法でバイタル所見が落ちつかない場合とか、腎不全とかいった合併症があった場合に、CHDFを追加する。そういった優先順位を明確にすべきではないかと思います。

税所 重症膵炎の治療の中では、蛋白分解酵素阻害剤と抗菌剤を合わせた動注療法を注目したいということですね。南先生、何かご感想でも。

南 実地診療の中では、最近とくに腹部不定愁

訴というものに対してもNUD(non-ulcer dyspepsia)ですとか、機能性障害ということで括ろうということがあるようですが、それはあくまでも機質的な障害の有無ということをし、きちっと鑑別診断をしていくということが前提になると思いますし、その中で膵臓に関する疾患が絶えず除外診断をしていくんだと。たとえ、一度除外診断をしたから、同じ症状を呈してくる患者さんに対しても、何度も何度も除外診断をする。その病気の存在というのをいつも念頭に置くという日常診療が大事だなと、これからもまた先生方と勉強させていただきたいと思っています。

税所 血液の検査と同時に、画像の側面からも常に見ていくと。

南 それを、何度もやるということですね。

税所 大野先生、いかがですか。

大野 研修医として臨床にあたっていると、患

者さんの訴えの中で一番多いのはやはり腹部症状だと思います。そのたくさん訴えの中に、今日お話に出てきた膵炎や膵癌などの、初期の対応を間違えると取り返しのつかない症例が必ず隠れているということを常に念頭において診療にあたりたいです。また、診察能力、画像を読む力がますます必要とされてくると思いますので、これからさらに勉強を重ねたいと思います。

税所 ありがとうございます。本日は先生方にお忙しい中をお集まりいただきまして、いろいろと貴重なお話をいただきました。医学の進歩に伴って、膵に関する知識もますます豊かになっております。その進歩が着実に診療内容に反映して、より健康で明るい社会づくりに還元されることを強く望みまして、この座談会を閉じさせていただきます。皆さま、どうもありがとうございました。

2. 膵 癌

国立病院九州がんセンター消化器内科医長 船越顕博

key words evidence based medicine (EBM), smoking, randomized control trial (RCT), gemcitabine, tumor dormancy, adjuvant therapy

動 向

膵癌は消化器悪性腫瘍のなかでも、きわめて予後が悪いことで知られる。国内外の予後調査でも5年生存率は10%前後である。膵癌といえども外科的切除術が最良の治療法であることは間違いない。しかしながら、早期発見できる症例は数少なく、切除率も病院間の較差はあるが、30-40%である。一方で、gemcitabineが本邦での保険適応以来、膵癌化学療法が一変した。しかしながら、現時点でも膵癌発症危険群の設定、早期診断法の確立、Stage IV症例に対するevidence based medicine (EBM)に基づいた標準治療法の確立など、さまざまな課題がいまだに山積している。

A. 疫 学

膵癌発症の危険因子¹⁾は喫煙と高齢であり、この他にも、糖尿病、慢性膵炎、肥満、高脂肪食の摂取などがあげられている。遺伝因子は膵癌全体の約10%に関与していると想像されている。トリプシノーゲン遺伝子異常を有する遺伝性膵炎は高率に膵癌を発症するといわれている。Rulyakら²⁾は膵癌を高頻度に家族内発生する集団について喫煙、膵癌発症年齢、糖尿病の有無、性差、

家族内膵癌発症数などの影響について調べた。その結果、喫煙は独立した危険因子であり (odds ratio [OR], 3.7; 95%confidence interval [CI], 1.8-7.6), 男性および、50歳以下の年代の膵癌発症に強く関与すると報告している。しかし、糖尿病は膵癌発症には関与しないが、膵の退形成と関係するとしている。

慢性膵炎発症に飲酒が関与することは定説と思われるが、飲酒と膵癌との関係は議論が多い。Lagergrenら³⁾は膵癌発症には飲酒よりむしろ飲酒者の喫煙の影響の方が強いと述べている。慢性膵炎から膵癌発症比率 [OR] についてはまちまちであるが、関係するとする意見が多い⁴⁾。さらに、慢性膵炎、膵癌はそれぞれ飲酒および喫煙歴両者との関係が強く認められる。Ockengaら⁵⁾はタバコの有害物質の無毒化と細胞防御に働くと考えられている酵素であるUDP Glucuronosyltransferase (UGT1A7)の多型と慢性膵炎、膵癌との関係を調べた。UGT1A7が膵組織内に強く発現していることが確認された。UGT1A7には3つの多型 (UGT1A7*2, UGT1A7*3, UGT1A7*4)が存在し、UGT1A7*3は解毒活性が最も低いことが知られている。膵癌においてUGT1A7*3多型は有意 (OR, 1.98; 95%CI, 1.24-

3.14; $p = 0.003$) に関係し、特に喫煙者で55歳以下の膵癌発症との強い関係を認めた (OR, 4.7; 95%CI, 1.9-11.8; $p = 0.0009$). さらに, UGT1A7*3多型は喫煙歴を有するアルコール性慢性膵炎との強い関係も認めた (OR, 2.24; 95%CI, 1.46-3.43; $p = 0.0001$). これらのことより, UGT1A7*3多型は膵疾患発症の危険因子群同定に有用かもしれない。

米国立癌研究所 (NCI) における大規模前向き研究⁶⁾ ではショ糖および炭水化物に富んだ食事摂取習慣と膵癌発症リスクとは無関係であると結論している。しかし, BMIが高く, 運動量の少ない女性では潜在的にインスリン抵抗性を有し, 高血糖を起こしやすい食事習慣は膵癌発症リスクを高めるとしている。すなわち, 糖尿病と膵癌発症との関連については, 様々な要因 (特に膵癌発症の原因か結果か?) がからみ単一の原因では片付けられないし, いまだ議論が多く結論が出ていない。

B. 生物学

膵癌ではK-rasの点突然変異が90-95%の高頻度に認められ, 膵管上皮癌化へのinitiationとの関連が指摘されており, さらにその後のp16, p53の癌抑制遺伝子, SMAD4等の関与が癌化および増殖に重要である。しかし, そのメカニズムに関しては不明点が多い。Brembeckら⁷⁾ は膵管上皮に特異的に活性を有するcytokeratin 19のプロモーターに変異K-ras ($^{12}\text{Gly} \rightarrow ^{12}\text{Val}$) を融合させ, transgenic miceモデルを作成した。その結果, マウス膵腺房細胞, ラ氏島には組織学的異常を認めないが, ヒト膵管癌におけるpancreatic intraepithelial neoplasm (PanIN) モデルにおける早期の膵管上皮過形成を認めた。さらに, このマウスの膵管周囲にCD4⁺リンパ球の浸潤が認められ, rasが関与するシグナル系が活性化した結

果の免疫反応が示唆され, さらに細胞接着誘導とか細胞移動抑止に関与するとされるN-cadherinの発現も認めた。また, 胃粘膜上皮にも胃腺癌上皮の前駆体と考えられる過形成も同時に認めた。これらの結果より, 変異K-rasによる活性化されたシグナリングが, 膵管上皮の過形成という癌化の重要な分子ステップを誘導したと考えられ, 臨床的に発ガン抑制, 膵癌治療的戦略からも興味ある。

C. 診 断

ラミニン5は上皮細胞基底膜に存在する細胞接着分子であり, MMP分解により細胞運動を促進する作用を有する。 γ 2鎖はラミニン5ヘテロトリマーの構成鎖であり, 悪性腫瘍組織の浸潤先端で強く発現することが知られている。Katayamaら⁸⁾ は, この γ 2鎖N末端分解物 (G2F) がヒト循環液中に可溶性で存在しており, 膵癌患者血中で増加することを検出した。そこで, 185例の消化器系疾患患者の血清中G2Fを2種のモノクローナル抗体による電気化学発光免疫測定法により測定した。本群において慢性膵炎19例 (45.2 ± 3.3 ng/ml) や膵癌非遠隔転移症例33例 (55.0 ± 4.6) と比較して22例の膵癌肝転移症例ではきわめて高い平均値を示した (183.3 ± 37.2)。また, 膵嚢胞, 膵管内粘液産生腫瘍, および糖尿病などの関連疾患における血中濃度はいずれも慢性膵炎群を下回った。無作為抽出100症例において血中G2F濃度は血中CA19-9と明らかに正相関した ($r = 0.408$; $p < 0.001$)。これらの結果より, 今後, 血中G2Fは膵癌患者の肝転移診断, 浸潤性を中心とした悪性度評価と患者予後診断において, 新規なメカニズムに基づく有用な腫瘍マーカーとなる可能性が示された⁹⁾。また, Takahashiら¹⁰⁾ は膵癌組織におけるラミニン γ 2鎖の発現を免疫組織学的に検討し, 細胞質におけるラミニン γ 2鎖

の発現は腫瘍細胞の浸潤能，遠隔転移（特に肝転移）と相関を示し，膵管癌の予後と関係すると報告している。

Karayiannakisら¹¹⁾は腫瘍細胞の浸潤能に関係すると考えられるVEGFの血清値を測定し，膵癌の進行度との相関を報告している。

Shimomuraら¹²⁾による癌細胞膜に発現している糖蛋白であるdysadherinの高発現はE-cadherinの発現ないしは機能をdown regulateしていることを示した。これにより，膵癌細胞でのdysadherinの高発現ないしはE-cadherinのdown regulationは腫瘍の悪性度を反映し，予後不良と関係すると報告している。

Matsubayashiら¹³⁾は細胞分裂と関係するcyclin D2のメチル化とaging，膵癌との関係を見ている。その結果，プロモーター領域のcyclin D2のメチル化は年齢とともに亢進し，膵癌組織のcyclin D2のメチル化は正常膵に比べ亢進していることを認め，膵液中のcyclin D2のメチル化の検出は膵癌診断の補助になると報告している。

以上，新たなマーカーの検出は今後膵癌診断，予後判定の一助になる可能性を有している。

D. 治療

1. 手術療法

局所進行膵癌の治療法については，これまで放射線化学療法と外科的切除術を選択するかで混乱があった。その原因としては，無作為化対照試験(RCT)に基づくエビデンスがなかったことがあげられる。このほど遠隔転移のないStage IV膵癌で動脈浸潤，大動脈周囲リンパ節転移を認めない症例の治療法として，放射線化学療法，手術療法かのRCTが厚生労働省の研究班で京都大学今村教授を中心として行われ，その中間報告が発表された¹⁴⁾。全国31施設の協力で81症例が仮登録され，開腹により42症例が最終的に適格症例と

して登録された。すなわち，残りの39症例は術前診断と一致せず，転移などが発見され，CTないしは血管造影による診断能の限界を示すものである。このうち20人が外科手術群，22人が放射線化学療法群に割り付けられた。外科切除法は，特に定められず，リンパ節廓清はD2またはD1+a，上腸間膜動脈周囲の神経叢(PL)廓清を半周以上行った。術後の補助療法は行わなかった。放射線化学療法群は，週5日持続5-FU点滴静注(200mg/m²/day)を行い，X線照射は1日に1.8Gy，28日間で50.4Gyとし，照射後は1-2週おいて維持化学療法として週1回5-FU点滴(500mg/m²)を行った。有意な結果として，初回入院日数は外科手術療法群(66 ± 29日)の方が，放射線化学療法群(101 ± 57日)に比べ短かった。さらに，生存期間平均値は外科手術療法群(16.9月)の方が，放射線化学療法群(11.0月)に比べ有意(p = 0.03)に長かった。Kaplan-Meier法での生存率の比較でも外科手術療法群の方が，放射線化学療法群に比べ有意(Log-rank test p = 0.04)に長かった。世界で初めて行われたこのRCTはEBMとして重要であり，今後術前の診断精度が予後に重大な影響を及ぼす結果としても注目される。

2. 化学療法

Burrissら¹⁵⁾により，進行膵癌の化学療法において，gemcitabineは従来の標準選択薬の5-FUとの無作為比較試験で，奏効率は5.4%と低率であったが症状緩和効果が23.8%と有意に高率で，Time to progression, 50%生存期間(5-FU; 4.4カ月 vs Gemcitabine; 5.7カ月)も有意に優れていた。さらにRothenbergら¹⁶⁾による5-FU治療不応症例に対するphase II studyでgemcitabineは有意に生存期間の延長を認めた。その後，本邦では岡田ら¹⁷⁾により，gemcitabine phase II studyが行われ，海外の報告とほぼ同様の結果が

得られた。我々は多施設共同研究で、進行膵癌49症例に初回化学療法として gemcitabine を投与し、その治療効果、有害事象を検討した¹⁸⁾。腫瘍縮小効果は、PR5例(10%)で、NC25例(51%)、PD16例(32.7%)、判定不能3例(6%)でそれほど顕著ではなかった。49例の平均生存期間は7.5カ月であったが、癌性胸腹水を有する群は胸腹水のない群に比し有意な短縮を認めた。QOLが保たれ、外来治療が可能であった。有害事象として消化器症状や骨髄抑制を認めたが、投与量や投与方法の工夫で長期投与も可能であった。これらの結果により、gemcitabineによる腫瘍縮小効果は軽度であるが、tumor dormancy、症状緩和効果を認め、外来でも安全に投与できることから、今後本邦でも、進行膵癌の化学療法の第1選択剤となると思われる。

Gemcitabine単剤の効果を高めるために、併用化学療法も種々のphase II studyで試みられている¹⁹⁾。しかしながら現時点ではgemcitabine単剤を超える有効性の報告はみられない。Gemcitabineと他剤併用療法の有用性を出すためには無作為比較試験が必要であるが、今年のASCO2003でgemcitabine + cisplatin²⁰⁾、gemcitabine + CPT-11²¹⁾の無作為比較試験が発表された。Gemcitabine + cisplatinの投与プロトコールはgemcitabine 1000mg/m²を週一回、3週連続投与、4週目は休薬、併用時はgemcitabine 1000mg/m²とcisplatin 50mg/m²隔週投与が行われた。Gemcitabine + CPT-11の投与プロトコールはgemcitabine 1000mg/m²を週一回、3週連続投与、4週目は休薬、または週一回、7週連続投与、8週目は休薬その後、3投1休が行われ、併用時はgemcitabine 1000mg/m²とCPT-11 100mg/m²の2週連続投与、3週目休薬が行われた。Gemcitabine + cisplatinはgemcitabine単独に比べ平均生存期間(8.3カ月 vs 6カ月、 $p = 0.046$)の有意増加、gemcitabine + CPT-11は単

剤に比べ腫瘍縮小率(16.1% vs 4.4%、 $p < 0.01$)の有意上昇を認めた。Gemcitabine + CPT-11ではperformance status (PS) 0-2、さらに局所進行膵癌、転移性膵癌での生存率の比較がなされたが、いずれも単剤との有効性は確認されなかった。有害事象に関してはいずれの併用療法でも問題はなかった。しかし、いずれの併用療法もgemcitabine単独療法に比べ全ての面で有用とはいえない現状である。今後、gemcitabineとの併用薬剤の開発、投与方法の工夫など、さらなる検討が重要な課題であると思われる。

次に、gemcitabineは強力な放射線増感剤としても重要である。Gemcitabineを用いての放射線化学療法については増感剤、維持化学療法剤として現在、精力的に検討されている。従来の5-FUを中心とする放射線化学療法に比較して、生存率の向上を認め、有害事象に関しても継続可能なものである。最近では、増感剤としてgemcitabineとcisplatin併用のphase I study²²⁾も併用可能と報告されている。

さらに今後、局所進行膵癌での放射線化学療法、化学療法のRCTでの生存率の比較、gemcitabine無効例に対する治療薬の検討が必要である。

3. 補助療法

手術成績を向上させるためには術前および術後の補助療法(adjunct therapy)の開発が必要である。国内では重粒子線照射(炭素イオン線)による術前第I/II相試験が行われ、終了した。今後の細かい解析報告が待たれるが、推奨照射線量は44.8Gyで、著明な局所制御効果による切除率の向上と疼痛緩和作用を認めた。Maghinら²³⁾、Aristuら²⁴⁾による術前照射の報告が認められるが、今後の放射線増感剤の工夫など課題は多いが、ダウンステージングによる切除率の向上、局所再発の予防など期待される。

一方、術後補助療法についても様々な報告が認

められる。術後放射線化学療法ではこれまで RCTは2報告^{25,26)} みられるが、有意性を得ていない。術後化学療法についても2報告^{26,27)} の RCTがみられ、有意の生存期間の延長を認めている。現在、gemcitabine armを加えた厚生労働省小菅班研究、ESPAC-3が進行中であり、今後の結果が期待される。

文献

- 1) Konner J, O'Reilly E. Pancreatic cancer: epidemiology, genetics, and approach to screening. *Oncology* 2002; 16: 1615-32.
- 2) Rulyak SJ, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastroenterology* 2003; 124: 1292-9.
- 3) Lagergren WY, Weiderpass E, Nyren O, et al. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut* 2002; 51: 236-9.
- 4) Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 849-52.
- 5) Ockenga J, Vogel A, Teich N, et al. UDP glucuronosyltransferase (UGT1A7) gene polymorphisms increase the risk of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2003; 124: 1802-8.
- 6) Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, et al. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1293-300.
- 7) Brembeck FH, Schreiber FS, Deramaudt TB, et al. The mutant K-ras oncogene causes pancreatic periductal lymphocytic infiltration and gastric mucous neck cell hyperplasia in transgenic mice. *Cancer Res* 2003; 63: 2005-9.
- 8) Katayama M, Sanzen N, Funakoshi A, et al. Laminin γ 2-chain fragment in the circulation: a prognostic indicator of epithelial tumor invasion. *Cancer Res* 2003; 63: 222-9.
- 9) 片山政彦, 船越顕博, 澄井俊彦, 他. 膵癌浸潤・転移診断マーカーとしての血中ラミニン γ 2鎖分解物. 第62回日本癌学会総会 発表, 2003.
- 10) Takahashi S, Hasebe T, Oda T, et al. Cytoplasmic expression of laminin γ 2 chain correlates with postoperative hepatic metastasis and poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1894-901.
- 11) Karayiannakis AJ, Bolanaki H, Syrigos N, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in pancreatic cancer patients correlate with advanced and metastatic disease and poor prognosis. *Cancer letters* 2003; 194: 119-24.
- 12) Shimamura T, Sakamoto M, Ino Y, et al. Dysadherin overexpression in pancreatic ductal adenocarcinoma reflects tumor aggressiveness: relationship to E-cadherin expression. *J Clin Oncol* 2003; 21: 659-67.
- 13) Matsubayashi H, Sato N, Fukushima N, et al. Methylation of cyclin D2 is observed frequently in pancreatic cancer but is also an age-related phenomenon in gastrointestinal tissues. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1446-52.
- 14) 今村正之. *JAMA(日本語版)*2003; 4月号: 13-4.
- 15) Burris HA3rd, 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.
- 16) Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 347-53.
- 17) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 7-12.
- 18) 澄井俊彦, 船越顕博, 伊藤鉄英, 他. 進行膵癌に対する gemcitabine による化学療法～多施設による 49 例の治療成績～. *癌と化学療法* 2003; 30: 971-6.
- 19) Kamar FGE, Grossbard ML, Kozuch PS. Metastatic pancreatic cancer: emerging strategies in chemotherapy and palliative care. *The Oncologist* 2003; 8: 18-34.
- 20) 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* 2003; 22: 250.
- 21) 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 with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who have not

- received prior systemic therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 251.
- 22) Martenson JA, Vigliotti APG, Pitot HC, et al. A phase I study of radiation and twice-weekly gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 55: 1305-10.
- 23) Maghin V, Moutardier V, Giovannini M-H, et al. Neoadjuvant preoperative chemoradiation in patients with pancreatic cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 55: 1300-4.
- 24) Aristu J, Canon R, Pardo F, et al. Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 30-6.
- 25) Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmound 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* 1999; 230: 776-84.
- 26) Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576-85.
- 27) 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, randomized multicenter study. *Eur J Cancer* 1993; 5: 698-703.



特集◇消化器疾患における最近の話題(III) — 胆道・膵臓

■ 進行膵癌の治療

化学療法

船越 顕博・澄井 俊彦 独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター消化器内科

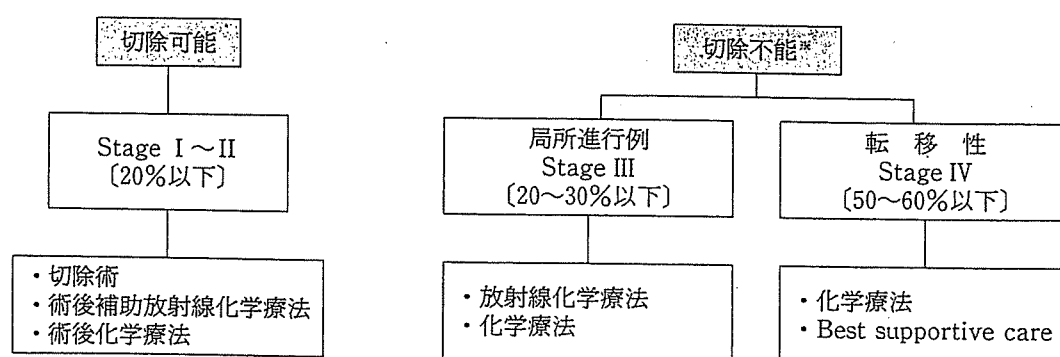
Key words : gemcitabine, clinical benefit response (CBR), randomized clinical trial (RCT)

はじめに

膵癌は近年さらに増加傾向にあり、本邦における発症数および死亡数はほぼ同数の年間約20,000人と推定されている。しかも60~70歳代の高齢者に多く、5年生存率は10%以下と予後不良な悪性腫瘍の代表である。画像診断の進歩がみられた現在でも、大部分の患者は手術不能な進行癌の状態と診断される。現在、米国では信頼あるエビデンスをもとにNCCN (National Comprehensive Cancer Network) が作成した治療ガイドライン(図1)が広く参照されて

いる。しかし、手術、放射線化学療法など局所療法の治療効果には限界があり、予後を改善するには早期診断とともに有力な全身化学療法剤の開発が必要である。

従来、進行膵癌に対する化学療法は5-fluorouracil (5-FU) を中心としてさまざまな試みがなされてきた。しかし、いずれの方法によっても効果が得られることは極めてまれであるといわざるを得ない状況であった。そうした中、症状緩和効果 (clinical benefit response (CBR)) を有することで有望視され、欧米では、すでに膵癌化学療法の第一選択薬として位置づけられ



[] 内の数値は Stage 別の割合

Stage は国際対がん連合 (UICC) 第6版による

* : 腹腔鏡検査ないしは開腹術後に切除不能と判定された症例を含む。

図1 病期別にみた膵癌治療の選択
(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1, 2003)

表1 膵癌に対してわが国で保険適応されている抗癌剤

代謝拮抗剤	gemcitabine, 5-fluorouracil, UFT [®] , cytarabine*
抗癌性抗生物質	mitomycin C, doxorubicin hydrochloride
アルキル化剤	cyclophosphamide*

*:「他の抗癌剤と併用」として適応のある薬剤

ている新規の抗癌剤ゲムシタピンがわが国でも2001年4月に保険適用され、膵癌化学療法は新たな展開をみせている。そこで、本稿では本邦においても膵癌に対し新たに適応の認められたゲムシタピンを中心に進行膵癌（切除不能）症例に対する化学療法の現状と最近の話題について記述する。

I. 抗癌剤の種類と投与法

膵癌に対しわが国で保険適応の認められている抗癌剤を表1に示す。投与経路としては静脈内投与あるいは経口投与による全身性投与が一般的であるが、高い組織内濃度を得ることによる治療効果の増強を期待して、抗癌剤を動脈内、または腹腔内に投与することもある。

II. 化学療法の対象

進行膵癌症例はさまざまな症状や合併症を有することが多く、化学療法剤には何らかの副作用があるため、その対象は全身状態が良好[performance status (PS): 0~2]で比較的長期生存が期待でき、肝機能、腎機能、骨髄機能などの主要臓器機能に高度の障害がない例を選択すべきである。

III. 治療効果の判定

非手術療法の治療効果は、WHO基準、あるいは固形癌化学療法効果判定基準に従い、腫瘍の縮小率をもって判定する。また近年、腫瘍の最長径和の変化により効果判定を行うことを定めた、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) が発表され、本邦でも導入されつつある。治療開始後、重篤な有害事象がみられなければ、病状が明らかに進行（腫瘍径の増

大、新病変の出現など）するまで治療を継続する。腫瘍径の測定は主としてCTにより行われるが、膵癌の原発巣は線維成分が多く、浸潤性に発育し、また癌周囲に炎症性変化も存在するため、画像上、境界が明瞭でなく、腫瘍径の正確な測定が困難なことが多い。その際には肝転移やリンパ節転移などの転移病変の径を測定し、抗腫瘍効果を判定する。

腫瘍マーカー、疼痛、PSなどの変化も治療効果の判定に参考となる。腫瘍マーカーでは血清CA19-9値やCEA値が治療後に50%以上低下した例では比較的長期の生存が期待できる。また背部痛や腹痛を有し、全身状態が良好でない膵癌患者では、CBRとして治療により疼痛やPSが改善することも効果を判定する際の一つの指標となる。

IV. ゲムシタピン治療の現状

Burrisら¹⁾により、進行膵癌の化学療法において、ゲムシタピンは従来の標準選択薬の5-FUとの無作為化比較試験で、奏効率は5.4%と低率であったがCBRが23.8%と有意に高率で、time to progression (TTP)、生存期間中央値(MST)も有意に優れていた(表2)。さらにRothenbergら²⁾による5-FU治療不応症例に対するphase II studyでゲムシタピンは有意に生存期間の延長を認めた。その後、本邦ではOkadaら³⁾により、ゲムシタピンphase I studyが行われ、海外の報告とほぼ同様の結果が得られた。

われわれは多施設共同研究で、進行膵癌49症例に初回化学療法としてゲムシタピンを投与し、その治療効果、有害事象を検討した⁴⁾。腫瘍縮小効果は、partial response (PR) 5例(10%)

表2 ゲムシタピンと5-FUの無作為化比較試験

	ゲムシタピン群	5-FU群	p値
症例数	63	63	
症状緩和効果	23.8%	4.8%	0.0022*
生存期間中央値	5.7カ月	4.4カ月	0.0025**
1年生存率	18%	2%	—
TTP	2.3カ月	0.9カ月	0.0002**

*: χ^2 検定 **: Log-rank 検定

(Burriss HA et al: J Clin Oncol 15: 2403, 1997)

で、stable disease (SD) 25例 (51%)、progressive disease (PD) 16例 (32.7%)、判定不能3例 (6%) でそれほど顕著ではなかった。49例のMSTは181日、1年生存率は14.3%であったが、癌性胸腹水を有する群は胸腹水のない群に比し有意な短縮を認めた。QOLが保たれ、外来治療が可能であった。有害事象については一般的な抗腫瘍薬と大きな差異はない。多施設共同研究での49例の検討では、軽度の骨髄抑制はほとんどの症例で生じると考えてよいが、NCI-CTC gradeにおけるgrade3以上の骨髄抑制は白血球減少14%、好中球減少22%、血小板減少7%、ヘモグロビン減少3%とそれほど高頻度ではなかった。その2/3は1コース目に生じていた。非血液学的有害事象ではgrade3の悪心・嘔吐を5%に認めたが、その他はgrade1~2の発熱、皮疹、発熱、食欲低下が主なものであった。発熱は投与直後の他に、数日後に生じることもある。皮疹は投与開始早期に掻痒感を伴わないか、あっても極めて軽度であり、投与を継続していると軽快するケースが多いと思われるが、高度の皮疹でゲムシタピンの投与を断念せざるを得ない症例もある。長期に投与する場合は、hemolytic uremic syndrome (HUS) や浮腫、肺水腫、心嚢液貯留などが生じる場合があるので注意を要するが、投与量や投与方法の工夫が必要であった。

以上のごとく、ゲムシタピンによる腫瘍縮小効果は軽度であるが、tumor dormancy, CBRを認め、外来でも安全に投与できることから、今後本邦でも、進行膵癌の化学療法の第一選択

薬となると思われた。

V. ゲムシタピンと他剤併用療法の無作為化比較試験

ゲムシタピンの治療効果を高めるために、ゲムシタピンをベースとした併用化学療法も種々のphase III study (表3) が試みられている。

ASCO, 2003でゲムシタピン+cisplatin (CDDP)⁸⁾、ゲムシタピン+CPT-11⁹⁾の無作為化比較試験 (RCT) が発表された。ゲムシタピン+CDDPの投与プロトコールはゲムシタピン1,000 mg/m²を週1回、3週連続投与、4週目は休薬、併用時はゲムシタピン1,000 mg/m²とCDDP 50 mg/m²隔週投与が行われた。ゲムシタピン+CPT-11の投与プロトコールはゲムシタピン1,000 mg/m²を週1回、3週連続投与、4週目は休薬、または週1回、7週連続投与、8週目は休薬その後、3投1休が行われ、併用時はゲムシタピン1,000 mg/m²とCPT-11 100 mg/m²の2週連続投与、3週目休薬が行われた。ゲムシタピン+CDDPはゲムシタピン単独に比べPFS (4.6カ月 vs 2.5カ月, p=0.016) の有意増加、ゲムシタピン+CPT-11は単剤に比べ腫瘍奏効率 (16.1% vs 4.4%, p<0.01) の有意な上昇を認めた。ゲムシタピン+CPT-11ではPS 0~2、さらに局所進行膵癌、転移性膵癌での生存率の比較がなされたが、いずれも単剤との有効性は確認されなかった。有害事象に関してはいずれの併用療法でも問題はなかった。今年のASCO, 2004では昨年中間報告されたゲムシタピン+oxaliplatin (GEMOX) の最終報告が

表 3 海外第III相臨床試験成績

報告者/ 文献	薬剤	投与量 (mg/m ²)	症例数	MST (生存期間 中央値)	1年生存率 (%)	PFS (Progression free survival)	奏効率 (%)
Berlin JD JCO, 2002 ⁵⁾	gemcitabine	1,000	162	5.4 カ月	<20	2.2 カ月	5.6
	gemcitabine 5-FU (bolus)	1,000 600	160	6.7 カ月	<20	3.4 カ月	6.9
Colucci G Cancer, 2002 ⁶⁾	gemcitabine	1,000	54	20 週	11	8 週	9.2
	gemcitabine CDDP	1,000 25	53	30 週	11.3	20 週	26.4
Van Cutsem E ASCO, 2002 #517 ⁷⁾	gemcitabine	1,000	347	182 日	24	109 日	8
	gemcitabine R115777	1,000 200 mg (bid)	341	193 日	27	112 日	6
Heinemann V ASCO, 2003 #1003 ⁸⁾	gemcitabine	1,000	93	6.0 カ月	15	2.5 カ月	8.0
	gemcitabine CDDP	1,000 50	92	7.6 カ月	22	4.6 カ月	10.2
Rocha Lima CMS ASCO, 2003 #1005 ⁹⁾	gemcitabine	1,000	169	6.6 カ月	22	3.0 カ月	4.4
	gemcitabine (CI) CPT-11	1,000 100	173	6.3 カ月	21	3.5 カ月	16.1
Louvet C ASCO, 2004 #4008 ¹⁰⁾	gemcitabine	1,000	156	7.1 カ月	27.8	3.7 カ月	16.7
	gemcitabine (CI) oxaliplatin (2hr CI)	1,000 100	157	9.0 カ月	34.8	5.5 カ月	28.7
Reni M ASCO, 2004 #4010 ¹¹⁾	gemcitabine	1,000	50	—	21.3	3.3 カ月	8.4
	gemcitabine (CI) CDDP EPI 5-FU (CI)	600 40 40 200	54	—	38.5	5.5 カ月	40
O'Reilly EM ASCO, 2004 #4006 ¹²⁾	gemcitabine	1,000	174	6.2 カ月	21	3.8 カ月	6.3
	gemcitabine exatecan	1,000 2 mg	175	6.7 カ月	23	3.7 カ月	8.2
Richards DA ASCO, 2004 #4007 ¹³⁾	gemcitabine	1,000	282	6.3 カ月	20.1	3.6 カ月	9.1
	gemcitabine pemetrexed	1,250 500	283	6.2 カ月	21.4	5.2 カ月	18.3
Bramhall SR JCO, 2001 ¹⁴⁾	gemcitabine	1,000	103	167 日	19	115 日	26
	marimastat	5 mg (bid)	104	111 日	14	57 日	3
	marimastat	10 mg (bid)	105	105 日	14	59 日	3
	marimastat	25 mg (bid)	102	125 日	20	56 日	3
Moore MJ JCO, 2003 ¹⁵⁾	gemcitabine	1,000	139	6.59 カ月	25	3.5 カ月	5
	BAY 12-9566	800 mg (bid)	138	3.74 カ月	10	1.68 カ月	1
Cheverton P ASCO, 2004 #4005 ¹⁶⁾	gemcitabine	1,000	170	6.5 カ月	22.1	4.4 カ月	7.7
	exatecan	0.5	169	5.0 カ月	17.9	2.8 カ月	<1

注目された(#4008)¹⁰⁾。投与方法はゲムシタピン 1,000 mg/m²を週1回, 7週連続投与, 8週目は休薬その後, 3投1休が行われ, 併用時はゲムシタピン 1,000 mg/m²を100分かけて10 mg/

m²/min で定速点滴静注 (day 1), oxaliplatin 100 mg/m²を2時間で静注 (day 2) を2週ごとに繰り返された。しかし, 腫瘍奏効率 (28.7% vs 16.7%, p<0.02) は有意なるも, 残念ながら

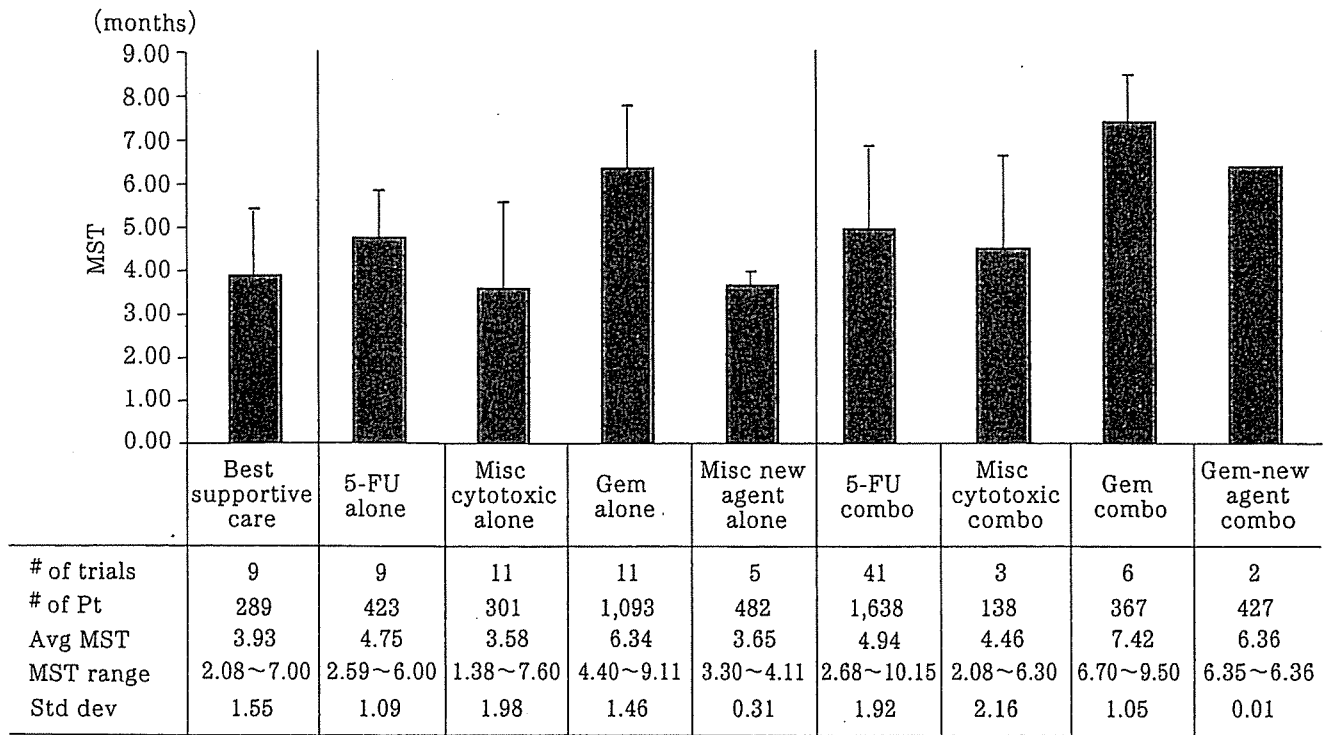


図 2 進行膵癌に対する化学療法の生存に関するメタアナリシス
 ー最近 30 年間に実施されたグループ別生存期間中央値 (MST)
 (Fung MC et al : 癌と化学療法 30 : 1101, 2003)

MST (9.0 カ月 vs 7.1 カ月) は有意な結果を得られなかった。その他 exatecan (DX) vs ゲムシタビン (#4005)¹⁶⁾, ゲムシタビン+DX vs ゲムシタビン (#4006)¹²⁾, ゲムシタビン+pemetrexed vs ゲムシタビン (#4007)¹³⁾ の phase III が発表されたがいずれもゲムシタビン単剤に比べ有用性は確認できなかった。一方, Reni らの発表 (#4010)¹¹⁾ はゲムシタビン単剤と PEFG (CDDP+epirubicin+5-FU+gemcitabine) 療法 phase III により奏効率 (8.4% vs 40%), PFS (3.3 カ月 vs 5.5 カ月), 1 年生存率 (21.3% vs 38.5%), 2 年生存率 (2.6% vs 12.3%) の向上が認められ, 骨髄毒性の問題はあるが有望な治療法である可能性が示された。

また, 分子標的治療薬のうち MMP 阻害剤 (marimastat) と, 膵癌には高率に K-ras の突然変異がみられることにより注目された ras 蛋白の機能発現に必要な farnesyltransferase inhibitor である R115777 とは, それぞれゲムシタビン単独および併用との比較試験でも MST

は同程度であった⁷⁾¹⁴⁾。EGFR (epidermal growth factor receptor) 発現膵癌に対して EGFR モノクローナル抗体 (cetuximab) とゲムシタビンとの併用療法では MST は 7.1 カ月と報告¹⁷⁾されている。ASCO, 2004 でも VEGF モノクローナル抗体 (bevacizumab) とゲムシタビンとの併用療法の報告がなされた。しかし, Kindler ら (#4009) の発表¹⁸⁾では効果と血漿 VEGF 濃度との相関はなく, それほど大きな期待は持てないようであり, 現時点では分子標的治療薬との併用でもゲムシタビン単剤を超える有効性の報告はみられない。

さらに Fung ら¹⁹⁾は 29 の RCT から 3,458 例を集めたメタアナリシスの検討を行い (図 2), ① 5-FU をベースとした併用化学療法は, その有用性は若干ではあるが best supportive care (BSC) より優れていることを九つの RCT で証明した。一方, ② 5-FU 単剤の生存期間は 5-FU をベースとした併用療法と大きく変わらず, さまざまな 5-FU をベースとした併用療法

同士の比較でも有意な差はみられなかった。
 ③ゲムシタビン以外の他抗癌剤の単剤または併用は、5-FUより優れた結果を示さなかった。
 ④ゲムシタビンは効果判定の指標であるMST, PFS(progression free survival), CBRにおいて5-FUよりも統計学的に優れた結果を示した。
 ⑤現在まで開発された新規薬剤(主に分子標的治療薬)は、ゲムシタビン単剤あるいはゲムシタビンを含む併用療法を超える有用性を認めない。
 ⑥ゲムシタビンと他の抗癌剤との併用は、ゲムシタビン単剤より十分な統計学的上乗せ効果を示さなかったが、併用の可能性についてはさらに検討されるべきである、と報告している。

VI. ゲムシタビン投与方法

ゲムシタビンは、Ara-Cの誘導体でピリミジン骨格を有する代謝拮抗剤である。細胞内で3リン酸化物(dFdCTP)に代謝され、DNAの合成を阻害する。DNAポリメラーゼによる影響を受けにくいいため作用時間が長く、また、腫瘍への蓄積効果が高いことも知られている。つまり、dFdCTPへの代謝率は、ゲムシタビンの投与量および投与速度に依存することが示唆されており、ゲムシタビンを10 mg/m²/minで定速点滴静注した場合、その代謝率が最も高まることが報告²⁰⁾されている。定速投与方法は標準投与方法に比べ、grade 3/4の有害事象は強く出る傾向はあるが、生存期間、1年生存率とも有意に良好な結果が示された。現在、ゲムシタビンの標準投与方法は1,000 mg/m²を30分かけて点滴静注を行っているが、今後投与方法についても検討される必要がある。

ゲムシタビン投与間隔については外国では週1回、7週連続投与、8週目は休薬その後3投1休が行われたが、本邦では週1回、3週連続投与、4週目は休薬が一般的である。今後、大量(2,000 mg/m²を30分かけて点滴静注)隔週投与についても検討されつつある。

一方、投与量については1,000 mg/m²を30分かけて点滴静注が一般的であるが、tumor

dormancy therapyの立場から、個々の患者にあった長期継続可能な投与量(iMRD: individualized maximum repeatable dose)を決めるというテーラーメイド医療の考え方が高橋ら²¹⁾により提唱されている。すなわち、iMRDは継続可能な有害事象出現をgrade 1以下に設定し、これをもとに個々の症例での投与量を決定する方法である。具体的には、個々の症例で400 mg/m²でスタートし、有害事象に応じて増減し、これを5週間継続し、5週目の量がiMRDと決められた。この方法で治療されても、従来法とほぼ同等の投与結果が得られると報告されており、今後有害事象が強く出るような患者、放射線化学療法後の維持療法には試みられる方法と思われる。

おわりに

進行膵癌に対する化学療法は現時点ではゲムシタビン単剤投与が第一選択薬であり、標準的治療と思われる。しかし、膵癌化学療法はゲムシタビンの出現で緒についた段階であり、今後新たな薬剤やそれらの組み合わせによる成績の向上が望まれる。国内ではイリノテカンとS-1の進行膵癌における後期臨床第II相試験が終了しており、その投与が臨床に寄与できることを期待したい。また、SNPs, DNAアレイの検索によるゲムシタビンの治療効果および有害事象予測によるテーラーメイド医療も重要な問題である。

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) Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC et al: A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 7: 347-353, 1996.
- 3) 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.
- 4) 澄井俊彦, 船越顕博, 伊藤鉄英 他 : 進行膵癌に対する gemcitabine による化学療法—多施設による 49 例の治療成績—. *癌と化学療法* **30** : 971-976, 2003.
 - 5) Berlin JD, Catalano P, Thomas J 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.
 - 6) 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.
 - 7) Van Cutsem E, Karasek K, Oettle H et al : Phase III trial comparing gemcitabine+R115777 (Zarnestra) versus gemcitabine+placebo in advanced pancreatic cancer (PC). *Proc Am Soc Clin Oncol* **21** : 130 a (abstract), 2002.
 - 8) 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** : 250 (abstract), 2003.
 - 9) Rocha Lima CMS, Rotche R, Jeffery M et al : A randomized phase III study comparing efficacy and safety of gemcitabine (GEM) and irinotecan (I), to GEM alone in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who have not received prior systemic therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* **22** : 251 (abstract), 2003.
 - 10) Louvet C, Labianca R, Hammel P et al : GemOx (gemcitabine+oxaliplatin) versus Gem (gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma ; Final results of GERCOR/GISCAD intergroup phase III. *Proc Am Soc Clin Oncol* **23** : #4008 (abstract), 2004.
 - 11) Reni M, Cordio S, Passardi A et al : Final results of a phase III trial of gemcitabine (G) versus PEFG regimen in stage IVA or metastatic pancreatic adenocarcinoma (PA). *Proc Am Soc Clin Oncol* **23** : 315 (abstract), 2004.
 - 12) O'Reilly EM, Abou-Alfa GK, Letourneau R et al : A randomized phase III trial of DX-8951f (Exatecan Mesylate : DX) and gemcitabine (GEM) vs gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol* **23** : #4006 (abstract), 2004.
 - 13) 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 pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* **23** : #4007 (abstract), 2004.
 - 14) Bramhall SR, Rosemurgy A, Borown PD et al : Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer ; A randomized trial. *J Clin Oncol* **19** : 3447-3455, 2001.
 - 15) 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* **21** : 3296-3302, 2003.
 - 16) 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). *Proc Am Soc Clin Oncol* **23** : #4005 (abstract), 2004.
 - 17) Xiong HQ, Rosenberg A, Lo Buglio 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* **22** : 2610-2616, 2004.
 - 18) Kindler G, Friberg WM, Stadler DA et al : Bevacizumab (B) plus gemcitabine in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC) ; Updated results of a multi-center phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* **23** : 314 (abstract), 2004.
 - 19) Fung MC, 高山史真子, 石黒 洋 他 : 進行性・転移性膵癌に対する化学療法—30 年間にわたる 43 ランダム化比較臨床試験の分析 (1974~2002 年)—. *癌と化学療法* **30** : 1101-1111, 2003.
 - 20) Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V et al : Randomized phase II comparison of

dose-intense gencitabine ; Thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 21 : 3383-3384, 2003.

21) 高橋 豊, 山下 要, 北方秀一 他 : Tumor dormancy therapy に基づく新しい抗癌剤の投与量設定法. 医学のあゆみ 203 : 159-160, 2002.

* * *

5. 膵癌化学療法におけるゲムシタビンのインパクト

国立病院機構九州がんセンター消化器内科医長 船越顕博

key words gemcitabine, CPT-11, oxaliplatin, clinical benefit response (CBR), chemoradiation, randomized clinical trial (RCT)

動 向

膵癌は近年さらに増加傾向にあり、本邦における発症および死亡数はほぼ同じで年間約20,000人と推定されている。しかも60～70歳代の高齢者に多く、5年生存率は10%以下と予後不良悪性腫瘍の代表である。画像診断の進歩がみられた現在でも、大部分の患者は手術不能な進行癌の状態で見出される。しかも手術、放射線化学療法など局所療法の治療効果には限界があり、予後を改善するには早期診断とともに有力な全身化学療法剤の開発が必要である。

従来、進行膵癌に対する化学療法は5-FUを中心としてさまざまな試みがなされてきた。しかし、いずれの方法によっても効果が得られることはきわめてまれであるといわざるを得ない状況であった。そうした中、症状緩和効果を有することで有望視され、欧米では、すでに膵癌化学療法の第一選択薬として位置づけられている新規の抗癌剤ゲムシタビンが我が国でも2001年4月に保険適用され、膵癌化学療法は新たな展開をみせている。そこで、本稿では本邦においても膵癌に対し新たに適応の認められたゲムシタビンの進行膵癌症例に対する現状と最近の話題について記述する。

A. ゲムシタビン治療の現状

Burrisら¹⁾により、進行膵癌の化学療法において、ゲムシタビンは従来の標準選択薬の5-FUとの無作為比較試験で、奏効率は5.4%と低率であったが症状緩和効果(CBR)が23.8%と有意に高率で、time to progression (TTP)、50%生存期間(MST)も有意に優れていた。さらにRothenbergら²⁾による5-FU治療不応症例に対するphase II studyでゲムシタビンは有意に生存期間の延長を認めた。その後、本邦ではOkadaら³⁾により、ゲムシタビンphase II studyが行われ、海外の報告とほぼ同様の結果が得られた。我々は多施設共同研究で、進行膵癌49症例に初回化学療法としてゲムシタビンを投与し、その治療効果、有害事象を検討した⁴⁾。腫瘍縮小効果は、partial response (PR) 5例(10%)で、stable disease (SD) 25例(51%)、progressive disease (PD) 16例(32.7%)、判定不能3例(6%)でそれほど顕著ではなかった。49例のMSTは7.5カ月、1年生存率は14.3%であったが、癌性胸腹水を有する群は胸腹水のない群に比し有意な短縮を認めた。QOLが保たれ、外来治療が可能であった。有害事象として消化器症状や骨髄抑制を認め

たが、投与量や投与方法の工夫で長期投与も可能であった。これらの結果により、ゲムシタビンによる腫瘍縮小効果は軽度であるが、tumor dormancy, 症状緩和効果を認め、外来でも安全に投与できることから、今後本邦でも、進行膵癌の化学療法の第一選択薬となると思われた。

B. ゲムシタビンと他剤併用療法の無作為比較試験

ゲムシタビンの治療効果を高めるために、ゲムシタビンをベースとした併用化学療法も種々の phase III study (表1) が試みられている。

ASCO2003でゲムシタビン+ cisplatin (CDDP)⁸⁾、ゲムシタビン+ CPT-11⁹⁾の無作為比較試験が発表された。ゲムシタビン+ cisplatinの投与プロトコールはゲムシタビン1000mg/m²を週1回、3週連続投与、4週目は休薬、併用時はゲムシタビン1000mg/m²と cisplatin 50mg/m²隔週投与が行われた。ゲムシタビン+ CPT-11の投与プロトコールはゲムシタビン1000mg/m²を週1回、3週連続投与、4週目は休薬、または週1回、7週連続投与、8週目は休薬その後、3投1休が行われ、併用時はゲムシタビン1000mg/m²と CPT-11 100mg/m²の2週連続投与、3週目休薬が行われた。ゲムシタビン+ cisplatinはゲムシタビン単独に比べTTP (4.6カ月 vs 2.5カ月, $p = 0.016$)の有意増加、ゲムシタビン+ CPT-11は単剤に比べ腫瘍縮小率 (16.1% vs 4.4%, $p < 0.01$)の有意上昇を認めた。ゲムシタビン+ CPT-11では performance status (PS) 0-2, さらに局所進行膵癌、転移性膵癌での生存率の比較がなされたが、いずれも単剤との有効性は確認されなかった。有害事象に関してはいずれの併用療法でも問題はなかった。今年のASCO2004では昨年中間報告されたゲムシタビン+ oxaliplatin (GEMOX)の最終報告が目された (#4008)¹⁰⁾。投与方法はゲムシタビン

1000mg/m²を週1回、7週連続投与、8週目は休薬その後、3投1休が行われ、併用時はゲムシタビン1000mg/m²を100分かけて10mg/m²/minで定速点滴静注 (day 1), oxaliplatin 100mg/m²を2時間で静注 (day 2)を2週毎に繰り返された。しかし、腫瘍縮小率 (26.8% vs 17.3%, $p < 0.01$)は有意なるも、残念ながらMST (7.1カ月 vs 9.0カ月)は有意な結果を得られなかった。その他 exatecan (DX) vs ゲムシタビン (#4005)¹⁶⁾, ゲムシタビン+ DX vs ゲムシタビン (#4006)¹²⁾, ゲムシタビン+ pemetrexed vs ゲムシタビン (#4007)¹³⁾の phase IIIが発表されたがいずれもゲムシタビン単剤に比べ有用性は確認できなかった。一方、Reniの発表 (#4010)¹¹⁾はゲムシタビン単剤とPEFG (CDDP, + epirubicin + 5-FU + gemcitabine)療法 phase IIIにより奏効率 (8.5% vs 40%), TTP (3.3カ月 vs 5.3カ月), 1年生存率 (21.3% vs 38.5%), 2年生存率 (2.6% vs 12.3%)の向上が認められ、骨髄毒性の問題はあるが有望な治療法である可能性が示された。

また、分子標的治療薬のうちMMP阻害剤 (marimastat), 膵癌には高率にK-rasの突然変異がみられることより注目された、ras蛋白の機能発現に必要な farnesyltransferase inhibitorであるR115777とそれぞれゲムシタビン単独および併用との比較試験でもMSTは同程度であった^{7,14)}。EGFR (epidermal growth factor receptor)発現膵癌に対してEGFRモノクロー抗体 (cetuximab)とゲムシタビンとの併用療法ではMSTは7.1カ月と報告¹⁷⁾されている。ASCO2004でもVEGFモノクロー抗体 (bevacizumab)とゲムシタビンとの併用療法の報告がなされた。しかし、Kindlerら (#4009)の発表¹⁸⁾では効果と血漿VEGF濃度との相関はなく、それ程大きな期待はもてないようであり、現時点では分子標的治療薬との併用でもゲムシタビン単剤を超える有効性のある報告はみられない。

表1 海外第III相臨床試験成績

報告者/文献	薬 剤	投与量 (mg/m ²)	症例数	MST (生存期間 中央値)	1年生存率 (%)	PFS (progression free survival)	奏効率 (%)
Burris HA JCO, 1997 ¹⁾	gemcitabine	1000	63	5.7	18	2.3	5.4
	5-FU	600	63	4.4	2	0.9	0
Berlin JD JCO, 2002 ⁵⁾	gemcitabine	1000	162	5.4 カ月	< 20	2.2 カ月	5.6
	gemcitabine	1000	160	6.7 カ月	< 20	3.4 カ月	6.9
	5-FU (bolus)	600					
Colucci G Cancer, 2002 ⁶⁾	gemcitabine	1000	54	20 週	11	8 週	9.2
	gemcitabine	1000	53	30 週	11.3	20 週	26.4
	CDDP	25					
Van Cutsem E ASCO, 2002 # 517 ⁷⁾	gemcitabine	1000	347	182 日	24	109 日	8
	gemcitabine	1000	341	193 日	27	112 日	6
	R115777	200mg (bid)					
Heinemann V ASCO, 2003 # 1003 ⁸⁾	gemcitabine	1000	93	6.0 カ月	15	2.5 カ月	8.0
	gemcitabine	1000	92	7.6 カ月	22	4.6 カ月	10.2
	CDDP	50					
Rocha Lima CMS ASCO, 2003 # 1005 ⁹⁾	gemcitabine	1000	169	6.6 カ月	22	3.0 カ月	4.4
	gemcitabine (CI)	1000	173	6.3 カ月	21	3.5 カ月	16.1
	CPT-11	100					
Louvet C ASCO, 2004 # 4008 ¹⁰⁾	gemcitabine	1000	156	7.1 カ月	27.8	3.7 カ月	17.3
	gemcitabine (CI)	1000	157	9.0 カ月	34.8	5.8 カ月	26.8
	oxaliplatin (2hr CI)	100					
Reni M ASCO, 2004 # 4010 ¹¹⁾	gemcitabine	1000	50		21.3	3.3	8.4
	gemcitabine (CI)	600	54		38.5	5.5	40
	CDDP	40					
	EPI	40					
	5-FU (CI)	200					
O'Reilly EM ASCO, 2004 # 4006 ¹²⁾	gemcitabine	1000	157	6.2	21	3.8	7.1
	gemcitabine	1000	168	6.7	23	4.1	8.2
	exatecan	2mg					
Richards DA ASCO, 2004 # 4007 ¹³⁾	gemcitabine	1000	282	6.3	20.1	3.6	7.1
	gemcitabine	1250	283	6.2	21.4	5.2	14.8
	pemetrexed	500					
Bramhall SR JCO, 2001 ¹⁴⁾	gemcitabine	1000	103	167 日	19	115 日	26
	marimastat	5mg (bid)	104	111 日	14	57 日	3
	marimastat	10mg (bid)	105	105 日	14	59 日	3
	marimastat	25mg (bid)	102	125 日	20	56 日	3
Moore MJ JCO, 2003 ¹⁵⁾	gemcitabine	1000	139	6.59 カ月	25	3.5 カ月	5
	BAY 12-9566	800mg (bid)	138	3.74 カ月	10	1.68 カ月	1
Cheverton P ASCO, 2004 # 4005 ¹⁶⁾	gemcitabine	1000	170	6.5	22.6	4.4	7.7
	exatecan	0.5	169	5.0	17.9	2.8	< 1

さらにFungら¹⁹⁾は29のRCTから3458例を集めたメタアナリシスの検討を行い、①5-FUをベースとした併用化学療法は、その有用性は若干ではあるがbest supportive care (BSC) より優れていることを9つのrandomized clinical trial (RCT) で証明した。一方、②5-FU単剤の生存期間は5-FUをベースとした併用療法と大きく変わらず、様々な5-FUをベースとした併用療法同士の比較でも有意な差はみられなかった。③ゲムシタピン以外の他抗癌剤の単剤または併用は、5-FUより優れた結果を示さなかった。④ゲムシタピンは効果判定の指標であるMST, PFS (progression free survival), 症状緩和効果において5-FUよりも統計学的に優れた結果を示した。⑤現在まで開発された新規薬剤（主に分子標的治療薬）は、ゲムシタピン単剤あるいはゲムシタピンを含む併用療法を超える有用性を認めない。⑥ゲムシタピンと他の抗癌剤との併用は、ゲムシタピン単剤より十分な統計学的上乗せ効果を示さなかったが、併用の可能性についてはさらに検討されるべきである、と報告している。

C. ゲムシタピンと放射線化学療法

次に、ゲムシタピンは強力な放射線増感剤としても重要である。ゲムシタピンを用いての放射線化学療法については現在、各地で精力的に検討されている。Wolffら²⁰⁾のphase I trialではtotal 30Gy (3Gy/fraction × 10fraction/2weeks)の照射量と350mg/m²/weekの7週連続投与が推奨容量とし、24%のPR例を認めたが、高頻度の副作用出現について注意すべきだと報告している。本邦ではIkedaら²¹⁾によるとtotal 50.4Gy (10 fraction)とゲムシタピン250mg/m²が推奨容量とし、40%のPR例を報告している。Blackstock²²⁾らは50.4Gy full dose量に対し、低容量ゲムシタピン40mg/m²週2回投与を推奨容量と報告して

いる。一方、McGinnら²³⁾はゲムシタピンの投与量を通常量の1000mg/m²用い、放射線照射量を36Gyでの報告をしているが、やはり同様に強い副作用出現が問題点である。ASCO2004ではMooreら (#4105)²⁴⁾によりゲムシタピン600mg/m²/週、6週と放射線量50.4Gy (1.8Gy/day × 5/week, 6週)を行い、地固め療法としてゲムシタピン1000mg/m² day 1, 8投与3週サイクルの5サイクルを報告した。その結果奏効率は21%, MSTは7.9カ月であった。grade 3/4の血液毒性、消化器毒性はそれぞれ53.3%, 35.7%に認められた。従来の5-FUを増感剤とする方法に比べ、MSTの延長もなく、ゲムシタピンを用いての放射線化学療法は考え直す時期にきているのかもしれない。

D. ゲムシタピン投与方法

ゲムシタピンは、Ara-Cの誘導体でピリミジン骨格を有する代謝拮抗剤である。細胞内で3リン酸化物(dFdCTP)に代謝され、DNAの合成を阻害する。DNAポリメラーゼによる影響を受けにくいため作用時間が長く、また、腫瘍への蓄積効果が高いことも知られている。つまり、dFdCTPへの代謝率は、ゲムシタピンの投与量および投与速度に依存することが示唆されており、ゲムシタピンを10mg/m²/minで定速点滴静注した場合、その代謝率が最も高まることが報告²⁵⁾されている。定速投与法は標準投与法に比べ、grade 3/4の有害事象は強く出る傾向はあるが、生存期間、1年生存率とも有意に良好な結果が示された(表2)。現在、ゲムシタピンの標準投与方法は1000mg/m²を30分かけて点滴静注を行っているが、今後投与方法についても検討される必要がある。

ゲムシタピン投与間隔については外国では週1回、7週連続投与、8週目は休薬その後3投1休が