

表2 ゲムシタビン投与法の違いによる治療結果²⁵⁾ (標準投与法と定速投与法の比較)

	症例数	腫瘍縮小率	TTP	平均生存率	1年生存率
標準投与法	49	9.1%	1.9カ月	5.0カ月	9%
定速投与法	43	5.9%	3.4カ月	8.0カ月*	28.8%*

*は有意の差を示す。

標準投与法: 2200mg/m²を30分間で点滴

定速投与法: 1500mg/m²を150分間で点滴

投与はそれぞれ3投1休, 4週間サイクル

grade 3/4の白血球減少と血小板減少発現率は定速投与法に高い。

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(2000 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1000mg/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 individualized maximum repeatable dose (iMRD)を決めるというテーラーメイド医療の考え方が高橋ら²⁶⁾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400mg/m²でスタートし, 有害事象に応じて増減, これを5週間継続, 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には試みられる方法と思われる。

むすび

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。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, さらに第二選択薬剤の選定

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* 1997; 15: 2403-13.
- 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* 1996; 7: 347-53.
- 3) 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.
- 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* 2003; 30: 971-6.
- 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* 2002; 20: 3270-5.
- 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* 2002; 94: 902-10.
- 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* 2002; 21: 130a (abstract).
- 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* 2003; 22: 250 (abstract).
- 9) 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 (abstract).
 - 10) Louvet C, 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* 2004; 23: #4008 (abstract).
 - 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* 2004; 23: 315 (abstract).
 - 12) O'Reilly EM, 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* 2004; 23: #4006 (abstract).
 - 13) Richards DA, 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* 2004; 23: #4007 (abstract).
 - 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* 2001; 19: 3447-55.
 - 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* 2003; 21: 3296-302.
 - 16) Cheverton P, 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* 2004; 23: #4005 (abstract).
 - 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* 2004; 22: 2610-6.
 - 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* 2004; 23: 314 (abstract).
 - 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* 2003; 30: 1101-11.
 - 20) Wolff RA, Evans DB, Gravel DM, et al. Phase I trial of gemcitabine combined with radiation for the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2246-53.
 - 21) Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, et al. A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 1551-4.
 - 22) Blackstock AW, Bernard SA, Richards F, et al. Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2208-12.
 - 23) McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, et al. Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4202-8.
 - 24) Moore AM, Cardenes, H, Johnson CS, et al. A phase II study of gemcitabine in combination with radiation therapy in patients with localized, unresectable, pancreatic cancer: A Hoosler Oncology Group trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 338 (abstract).
 - 25) Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minutes infusion and fixed dose rate infusion patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3402-8.
 - 26) 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* 2002; 203: 159-60.

各 論

進行膵癌の治療；外来化学療法

Chemotherapy for advanced pancreatic cancer (chemotherapy at outpatient clinics)

船越顕博*

Akihiro Funakoshi

澄井俊彦**

Toshihiko Sumii

* 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医長, ** 同医長

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

消化器病セミナー・98：149～163, 2005.3.

へるす出版

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基に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大部分5-fluorouracil(5-FU)をベースとしたもので、FAM(5-FU, adriacin, mitomycin C)、FEM(5-FU, epirubicin, mitomycin C)またはFSM(5-FU, streptozotocin, mitomycin C)併用療法が頻用された。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。そうしたなか、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ている新規の抗癌剤gemcitabine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gemcitabine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、さらに後半では外来化学療法の実際についても記述する。

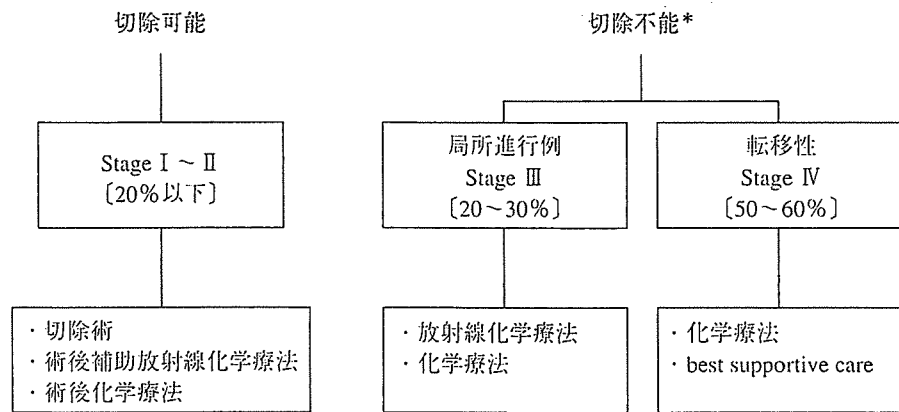
I 抗癌剤の種類と投与方法

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。

癌患者の多くは、可能な限り自宅で家族とともに生活することを希望しており、入院期間を短縮して在宅期間を延ばすことが要望されている。膵癌の化学療法が対象となる患者では治癒は困難で、化学療法の目的は延命と患者QOLの維持および症状緩和にあるといえる。これらの症例の50%生存期間(MST)は3～6カ月であることから、治療のために長期の入院を強いるのは



[] 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, fluorouracil, UFT, cytarabine *
抗癌性抗生物質	mitomycin C, doxorubicin hydrochloride, neocarzinostatin
アルキル化剤	cyclophosphamide *

*：「他の抗癌剤と併用」として適応症のある薬剤

適切でなく、在宅期間の延長を目指すことは重要と考えられる。また、外来化学療法は、患者のQOL改善と維持、医療費の削減と中核病院の有効活用など多くの利点があるといえる。

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、症状緩和効果(CBR)(図2)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。

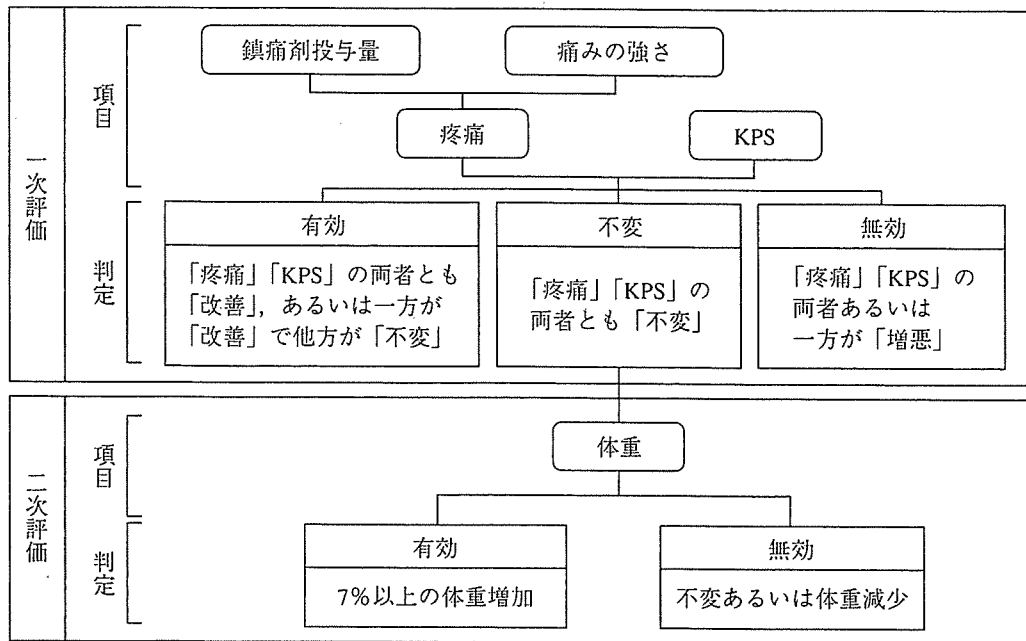


図2 症状緩和効果 (CBR) の評価法

IV gemcitabine 治療の現状

Burrisら¹⁾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との無作為化比較試験で、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 (TTP), 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、gemcitabine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、gemcitabine 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gemcitabine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。生存曲線(図3)をみてみると、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grade 3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grade 3の悪心・嘔吐を5%に認めたが、そのほかはgrade 1~2の発熱、皮疹、全身倦怠感、食欲低下が主なものであった。発熱は投与直後のほかに、数日後に生じることもある。皮疹は投与開始早期に痒痒感を伴わないか、あってもきわめて軽度で

表2 gemcitabine と 5-FU の無作為化比較試験

	gemcitabine 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

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

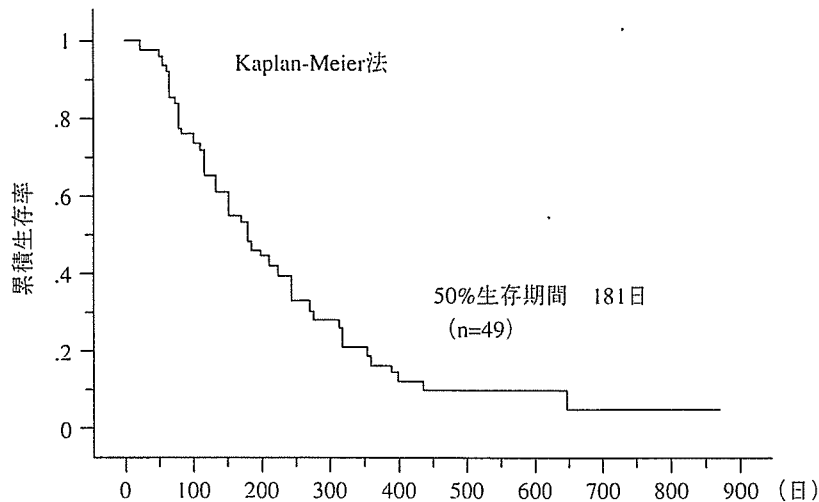


図3 生存曲線（福岡膵癌化学療法研究会多施設共同研究）

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gemcitabine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、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一選択薬となると思われた。

V gemcitabine と他剤併用療法の無作為化比較試験

gemcitabine の治療効果を高めるために、gemcitabine をベースとした併用化学療法も種々の phase III study が試みられ、論文発表（表3）されている。

gemcitabine + cisplatin (CDDP)⁶⁾、gemcitabine + CPT-11⁷⁾ の無作為化比較試験 (RCT) が論文発表されている。gemcitabine + CDDP の投与プロトコルはgemcitabine 1,000mg/m²を週1回、3週連続投与、4週目は休薬、併用時はgemcitabine 1,000mg/m²とCDDP 25mg/m²を3週連続投

表3 主な海外第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
Rocha Lima CMS JCO, 2004 ⁷⁾	gemcitabine	1,000	169	6.6 カ月	22	3.0 カ月	4.4
	gemcitabine CPT-11	1,000 100	173	6.3 カ月	21	3.5 カ月	16.1

与, 4週目は休薬が行われた。gemcitabine + CPT-11の投与プロトコールはgemcitabine 1,000mg/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gemcitabine 1,000mg/m²とCPT-11 100mg/m²の2週連続投与, 3週目休薬が行われた。gemcitabine + CDDPはgemcitabine単独に比べTTP (4.6カ月 vs 2.5カ月, p = 0.016)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)の有意な上昇を認めた。gemcitabine + CPT-11ではPS 0~2, さらに局所進行腫瘍, 転移性腫瘍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gemcitabine + oxaliplatin (GEMOX)の最終報告が注目された (# 4008)⁸⁾。投与方法はgemcitabine 1,000mg/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gemcitabine 1,000mg/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週ごとに繰り返された。しかし, 腫瘍縮小率 (28.7% vs 16.7%, p < 0.02)は有意なるも, 残念ながらMST (9.0カ月 vs 7.1カ月)は有意な結果を得られなかった。

国内では, 保険診療上ではUFTまたは5-FUとgemcitabineとの併用療法が可能であり, それぞれ第I/II相試験が行われており, 今後その有用性が報告されてくると思われる。現時点では, gemcitabineの無効症例に対しUFTまたは5-FU併用療法が期待される治療法と思われ, これらの症例の蓄積も必要である。

EBM (evidence based medicine)の重要な結果として, Fungら⁹⁾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った。その結果, 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, 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，③gemcitabine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，④gemcitabine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，gemcitabine単剤あるいはgemcitabineを含む併用療法を超える有用性を認めない，⑥gemcitabineと他の抗癌剤との併用は，gemcitabine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 gemcitabine 投与方法の検討

gemcitabine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，gemcitabine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，gemcitabine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¹⁰⁾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。現在，gemcitabineの標準投与方法は1,000mg/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。

gemcitabine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(2,000mg/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1,000mg/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¹¹⁾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，これを基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400mg/m²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。

VII 腫瘍外来化学療法実施の留意点と安全対策¹²⁾

外来化学療法を安全に行うために配慮しなければならない項目として，患者教育，スタッフ教育，医療事故防止安全対策，他の病院との連携，緊急時の対応などがあげられる。入院治療とは異なった視点からの検討が必要で，特に患者や家族の認識と医療従事者の認識の較差を十分理解することは重要である。

A. 患者教育

外来化学療法を安全に実施するためには、まず、十分なインフォームド・コンセントがなされることが必要である。そのうえで、患者に化学療法の内容と副作用を説明し、緊急事態が起こった際の対処法について指導を行う。例えば白血球数が最低値に達する時期に38℃以上の発熱があれば、夜間であっても病院に連絡し指示を仰ぐよう指導する。また、すぐに来院できない場合に備え抗生物質を持たせ、あらかじめ服用方法の指示をしておく、などである。さらに、入院中に経験したことのない症状や副作用が発現した場合には、病院に連絡して対処法を確認するよう患者に説明しておくことも重要と思われる。

臨床検査値をその都度患者に伝え、自己管理意識の向上を促すことは効果的である。また、1コース目の治療は入院で行って、副作用の発現をチェックし、外来治療で副作用が起こった場合に必要となる対処法を説明する方法は、患者にとって安心でき、医師にとっては効率的な患者教育法であるといえる。

B. スタッフ教育

外来化学療法における看護師、薬剤師など医療スタッフの役割は非常に重要である。特に患者と接する機会の多い看護師は、適切な看護、患者への説明や教育、オンコロジーの周辺知識および抗癌剤の投与方法や副作用の対処法などについて継続的に学ぶことが重要である。外来化学療法を担当する医師は、スタッフが新しい情報を入手できるような環境作りをする必要があると考えられる。

C. 安全対策

外来化学療法を安全に行うためには、患者確認、薬剤名と投与量の確認に細心の注意を払うことが重要である。これらの基本的項目については、投与前に看護師が再度確認し、さらに患者に説明することによって、患者とともに確認するといった、二重、三重のチェック体制が求められ、これによって医療ミスを最小限に抑えることが可能になると考えられる。マニュアル、チェックリスト、クリティカルパスなどの作成も有用である。

D. 他の診療科および他の病院との連携

緊急に外来を受診した場合に備え、院内においては化学療法を受けていることが即時にわかるシステム(カルテ記載、外来予約表など)を作成しておく。患者のかかりつけの病院がある場合には、患者を通じて、かかりつけ医との連絡を日頃から密に行っておくことも必要であろう。

E. 緊急時の対応

帰宅後の夜間の発熱など、緊急時に救急外来や他の施設を受診する際に、化学療法による副作用を念頭において適切な検査や治療が行われるよう、前もって対策を施しておくことが必要である。患者に現在行っている治療内容および副作用の発現時の具体的な対処法を記したものを所持

主治医：治療内容をカルテに記載，注射剤のオーダーと施行日時の予約	
〈前日〉	薬剤師 ：必要な薬剤を揃えて外来化学療法室に運搬
〈当日〉	医師 ：血液検査・尿検査の結果をチェック 血液検査・尿検査・患者の全身状態の診察などの結果から化学療法を行うかを判断する。 施行する場合は看護師，薬剤師に連絡。 ↓ 薬剤師 ：患者の氏名を確認。 薬剤名・投与量の確認。薬剤溶解・投与準備 ↓ 薬剤師 ・ 看護師 ：薬剤と投与量に間違いがないことを両者で確認。 ↓ 医師 ：再度，患者・薬剤・投与量・カルテ・注射箋などの確認。 薬剤の調合，留置針の留置，点滴開始 ↓ 看護師 ：患者を観察
〈投与直前〉	検査および確認項目（初回の基準） <input type="checkbox"/> PS (ECOG) 0-2 (KPS 50以上) <input type="checkbox"/> 白血球数 $\geq 4,000/\mu\text{l}$ (ただし2回目以降 $\geq 2,000/\mu\text{l}$ でも投与可能) <input type="checkbox"/> 血小板数 $\geq 10万/\mu\text{l}$ (ただし2回目以降 $\geq 7万/\mu\text{l}$ でも投与可能) <input type="checkbox"/> 好中球数 $\geq 2,000/\mu\text{l}$ <input type="checkbox"/> ヘモグロビン量 $\geq 9.5\text{g/dl}$ <input type="checkbox"/> GOT・GPT 正常値上限の2.5倍以下 (閉塞性黄疸 or 肝転移ある場合 3倍以下) <input type="checkbox"/> 総ビリルビン 正常値上限の2倍以下 (閉塞性黄疸ある場合ドレナージ施行，減黄後 3倍以下) <input type="checkbox"/> クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dl}$ <input type="checkbox"/> BUN (正常値上限以下) <input type="checkbox"/> 胸部単純X線 間質性肺炎 or 肺線維症の所見なし 化学療法施行 <input type="checkbox"/> 5HT ₃ 拮抗薬 (+dexamethasone) +生理食塩液100ml (30分) <input type="checkbox"/> gemcitabine+生理食塩液100ml (30分)
〈投与終了後〉	看護師 ：バイタルサインの確認，異常があれば医師に連絡。 ↓ 医師 ：診察 (必要な場合) ↓ 看護師 ：予想される副作用や体調不良時の対処について説明。 ↓ 患者帰宅
〈患者帰宅後〉	医師 ， 看護師 ：緊急時に備えた体制。

図4 外来における gemcitabine 投与：タイムスケジュール (例)

させておくことが勧められる。

F. gemcitabine の投与方法の実際 (図4)

現在，腫瘍化学療法の第一選択薬とされている gemcitabine は，副作用も軽度であり，投与方法も簡便であるため外来化学療法に適した薬剤であると考えられている。gemcitabine の登場により，最近では腫瘍の化学療法を外来で行うことが多くなっている。

gemcitabine は1週間に1回だけの点滴で，1回に投与する量は $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ であり，点滴時間は30分である。3週間続けて投与すると，次の1週間は休薬する (3投1休)。この4週間が1コースで，これを繰り返し施行する (図5)。もし，副作用のために2回目あるいは3回目が投与できなくても第4週は休薬する。ある一定以上 (grade 3~4) の副作用が出現すると gemcitabine の量を減量または，投与をスキップして副作用の回復を待って投与を再開する。減量する場合はそれまでの量の8割の量を投与する。スキップすることが頻回ならば，隔週投与にして治療を継続する (図5)。

以上のような投与の工夫をしても副作用が現れた場合には，gemcitabine による治療を断念することになる。副作用が出るか出ないか，あるいは出た場合にもその程度には大きな個人差があり，投与してみないとわからないというのが現実である。それで，最初の1コース目は入院をして治療を受けることが勧められる。副作用が出た場合に，十分な対処がすぐにできるようにするためである。2コース目以降は，外来通院で投与を続ける。外来での診療は，原則的に1週間に1

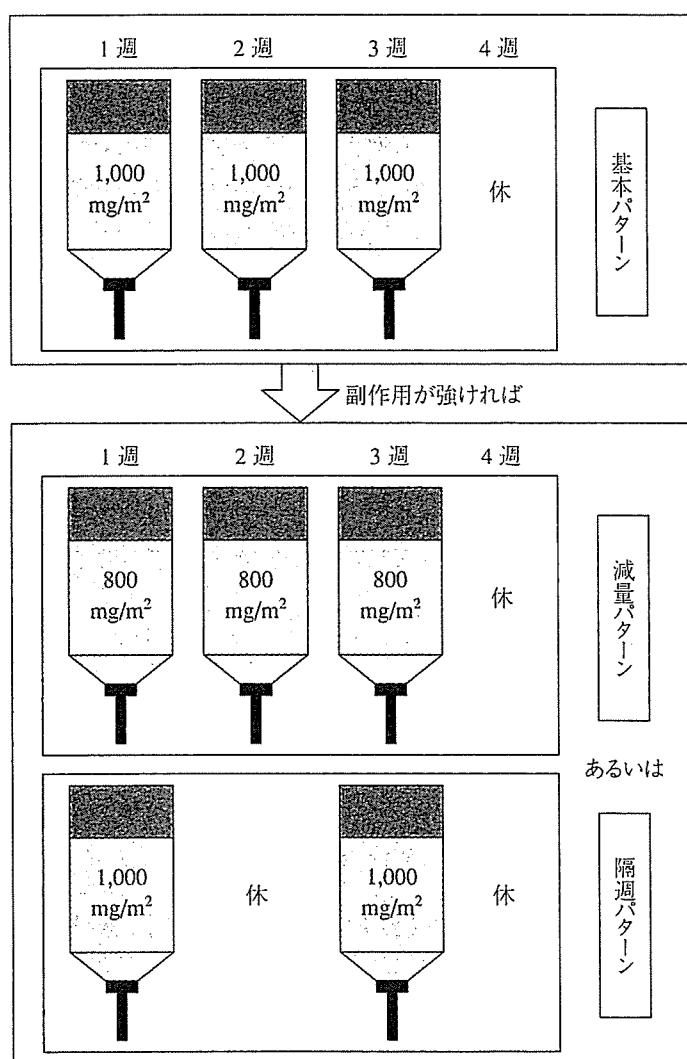


図 5

採血，検尿：通常は当日の投与前に施行。
注：CT検査は1～3コースごと。胸部のX線撮影なども適宜施行

回の割合で受診してもらう。最近の患者の体調，全身の診察所見や診察日当日の採血と検尿の結果を参考にして，gemcitabineが投与できるかを判断する。体調に大きな変化や血液検査で副作用と思われる結果を認めた場合には，投与を見合わせなくてはならない。

おわりに

進行膵癌に対する化学療法は，現時点ではgemcitabine単剤投与が第一選択薬であり，標準的治療と思われ，今後膵癌においても外来化学療法が一般的になってくると思われる。しかし，膵癌化学療法はgemcitabine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irinotecan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gemcitabine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。資料1に外来で使用している患者説明用Q & Aを示す。

資料1 患者説明用Q & A (1)

Q1. 膵がんの治療方法はどんなものがありますか？

A1. 膵がんはコントロールがきわめて難しいがんで、早期に発見され、病変の広がりが少ない場合のみ手術による治癒も可能です。しかし、根治手術できなくても、バイパス術、ステント術などにより、合併症と症状をうまくコントロールすることによってQOLの改善ができるようになってきています。

がん細胞が発生した場所、状況、程度によって治療の方法は3種類あり、症状に応じてそのいずれかもしくはそれらを組み合わせて治療を行います。

- ①外科治療（手術）
- ②放射線療法（放射線）
- ③化学療法（薬）

特に全身のがん細胞をやっつける場合は薬による治療を行います。薬による治療は全身のがん細胞に作用するため、時として正常な細胞に害を与えることもあります。

Q2. 膵がんの放射線治療とは？

A2. 運悪く手術できない状態でみつかった局所進行膵がんでも、遠隔転移がなければ放射線と抗がん剤を組み合わせる治療法（放射線化学療法）が行えます。この放射線化学療法は専門施設でしか行えませんが、手術に次いでよい治療成績を認めています。疼痛の緩和、生活の質(QOL)向上に優れています。

Q3. 膵がんの化学療法は？

A3. 遠隔転移を来した膵がんの抗がん剤による治療法（化学療法）として未だ確立されたものが少なく、効果があまり期待されていませんでした。従来は5-FUという薬が中心でしたが、最近ではジェムザールが保険適応され、期待されています。この薬の詳しい説明は別に行います。

また、新しい薬が開発されれば、臨床試験として行われることがあります。この場合は従来の治療法と新しい治療法について効果、副作用など比較して説明され、最終的に患者さんの同意を得てから実施されます。

Q4. 治療に伴う副作用はどんなものがありますか？

A4. それぞれの治療によって異なります。

1) 手術

患者さんの状態、手術の方法によって異なりますが、一般的に術後の痛みと、倦怠感、下痢(消化不良)、糖尿病などです。膵臓の手術といえば大手術というイメージがあります。しかし、最近では胃を残す手術方法なども行われ、手術後の副作用もだんだん心配なくなってきました。

2) 放射線治療

照射量と照射部位によって異なりますが、一般的に倦怠感がよくみられます。その他照射部位の発赤、硬結などです。膵臓周辺への照射により吐き気、嘔吐、下痢、消化管出血などもみられます。

3) 化学療法

薬の種類、投与方法と投与量によっても異なりますが、骨髄の機能低下、吐き気、嘔吐、食欲不振、下痢、倦怠感、脱毛、発疹などがみられます。

Q5. 治療に伴う副作用に対する対策はどうしたらいいでしょうか？

A5. こんな症状がでたら……

【吐き気・嘔吐】

吐き気や嘔吐は脳にある神経を刺激されることにより生じ、3人に1人ぐらいの割合でみられま

資料1 患者説明用Q & A (2)

す。投与して数時間後に始まることが多いようですが数日続く場合があります。吐き気や嘔吐が長く続いたり、つらい場合は吐き気をコントロールする薬もありますので、医師または看護師に申し出てください。

◇日常生活の注意◇

- ・ 安静を心がける
- ・ 食事が取れない場合は水分補給に気をつける
- ・ 匂いの強いものは避ける
- ・ 食事はゆっくりと時間をかけて取る

【下痢】

腸管粘膜が抗がん剤によりダメージを受けて下痢が起こります。下痢が起こる頻度は少ないのですが、強い下痢が止まらなくなることもまれにあります。ひどい下痢や下痢が長引く場合は医師または看護師に申し出てください。

◇日常生活の注意◇

- ・ 食事は何回にも分けて少しずつ取る
- ・ 消化のよいものを取る
- ・ 水分補給をこまめに心がける
- ・ 香辛料を多く使ったものや脂っこいものは避ける

【感染症】

血液を作る骨髄は抗がん剤の影響を最も受けやすいため、治療中はほとんどの人に『骨髄抑制』と呼ばれる副作用が起こります。そのなかでも最も頻度が高く起こるのが白血球数の減少です。白血球数が減少すると病原菌に対する体の抵抗が弱くなり、いろいろな部位で感染症を引き起こす可能性があります。

下記のような感染症が疑われる症状が出たら医師または看護師に申し出てください。

- ・ 発熱，寒気，戦慄
- ・ せき，のどの痛み
- ・ 下痢，腹痛
- ・ 排尿痛，血尿，頻尿，残尿感
- ・ 肛門痛
- ・ 歯肉痛，虫歯

◇日常生活の注意◇

- ・ こまめに手洗いをする
- ・ うがいをする
- ・ 歯を磨くときは歯茎に傷をつけないようにする
- ・ ニキビ，吹き出物をつぶさない
- ・ ひげを剃るときは電気かみそりを使う
- ・ 傷を放置しない
- ・ トイレの後は肛門周囲を清潔にする

【出血】

抗がん剤の作用で、血小板が減少すると出血しやすく、また、血が止まりにくくなります。もし、身に覚えのない内出血、鼻血、血便等がみられた場合には医師または看護師に申し出てください。

◇日常生活の注意◇

- ・ 激しい運動やスポーツは避ける
- ・ 怪我や転倒しないように気をつける
- ・ 歯磨きはやさしく行う

資料1 患者説明用Q & A (3)

【貧血】

抗がん剤の作用で赤血球が減少すると貧血になり、体に十分酸素が行き届かなくなるために、だるく疲れやすくなったりめまいや息切れなどの症状が出ます。もし、めまいや息切れが頻繁にあるようであれば医師または看護師に申し出て下さい。

◇日常生活の注意◇

- ・十分な休養を取る
- ・車の運転、高所での作業はできるだけ避ける
- ・鉄分の多い食事を取る

【発熱・疲労感】

投与してすぐに3人に1人の割合で38℃くらいの熱が出ることがあります。病院で解熱剤を渡されている場合は、指示どおりに服用して下さい。ただし、長期にわたって熱が続く場合は感染症の疑いもありますので、早めに医師または看護師に申し出て下さい。

疲労感は投与後2～3日経ってから現れることが多く、特に以前から体が疲れた感じがみられた方では、さらに症状がひどくなる場合があります。十分に休息を取るよう心がけて下さい。

【脱毛】

抗がん剤の投与によって毛が抜けやすくなる場合があります。人によっても抜け方に違いがありますが、投与終了後4～5カ月後には再び生えてきます。

◇日常生活の注意◇

- ・髪はあらかじめ短くしておく
- ・洗髪はやさしくする
- ・帽子やナイトキャップを利用する

Q6. 疼痛の緩和方法は？

A6. 病変が膵臓以外に広がり、神経や他の臓器などに及んだ場合に特にみられる症状です。多くの場合は、鎮痛剤、麻薬性鎮痛剤(モルヒネなど)が投与されます。また、時として放射線治療によっても疼痛緩和が得られます。膵がんの痛みは重症ですが、心配いりません。ぜひ、がん専門医に相談して下さい。

Q7. 食事、栄養管理はどうしたらよいのでしょうか？

A7. 体力をつけ、体重減少を避けるために食事は十分カロリーのあるものを取ったほうがよいです。しかし、治療に伴い吐き気、嘔吐、食欲不振などが起き十分な食事が取れないこともあります。消化液、インスリンなどのホルモン分泌不良に伴い、消化不良、血糖維持不良などが生じることがあります。いよいよ食べられなくなれば、中心静脈栄養(頸の所の大きな血管にカテーテルを入れ、高カロリー輸液をする)を行います。

Q8. 治療中のフォローアップとサポートはどのように受けられるのでしょうか？

A8. 治療中は継続的な各種検査を実施し、病状がどのように進行しているかフォローする必要があります。また消化酵素剤、インスリンなどの投与を受けている人は定期的に検査し、必要であれば用量などの調節が必要です。一番大事なことは、何か問題があったときは必ず主治医に連絡してもらうことです。

精神的ケア、お薬によるうつ症状に対するなど、どのようなサポートを受け入れられるか主治医にご相談下さい。

資料1 患者説明用 Q & A (4)

がんの治療ハンドブック								
生活の記録								
	投与前日	投与当日	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目
投薬								
検査の結果								
症状の記録								
注意点	★特に下記の点に注意してください。 ・睡眠不足 ・疲労感 ・体調不良							
	★特に下記の点に注意してください。 ・発熱 ・吐き気 ・嘔吐 ・じんま疹							

文 献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD : 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: 2403-13, 1997.
- 2) Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Andersen JS, Kuhn RK, Masuo K, Sudo K, Atsumi R, Oguma T, Higashi L, Fields S, Smetzer L, Von Hoff DD : A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. Ann Oncol 7: 347-53, 1996.
- 3) Okada S, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Furuse J, Maru Y : 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, 水元一博, 田中雅夫, 右田良克, 酒井輝文, 篠崎博嗣, 山口裕也, 宮原稔彦, 村中光, 江里口直文, 植木敏晴: 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: 971-6, 2003.
- 5) Berlin JD, Catalano P, Thomas J, Kugler JW, Haller DG, Benson AB III : 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: 3270-5, 2002.
- 6) Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, Cigolari S, Testa A, Maiello E, Lopez M : Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or meta-

- static pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94: 902-10, 2002.
- 7) Rocha Lima CMS, Green MR, Rotche R, Miller WH, Jr, Jeffrey GM, Cisar LA, Morganti A, Orlando N, Gruia G, Miller LL : Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 22: 3776-83, 2004.
 - 8) Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, de Braud F, Andre T, Cantore M, Ducreux M, Zaniboni A, de Gramont A : 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 (abstract): 4008, 2004.
 - 9) Fung MC, 高山史真子, 石黒洋, 坂田徹, 安達進, 森實敏夫 : 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: 1101-11, 2003.
 - 10) Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, Hainsworth J, Hochster H, Lenzi R, Abbruzzese J : Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minutes infusion and fixed dose rate infusion patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 21: 3402-08, 2003.
 - 11) 高橋豊, 山下要, 北方秀一, 磨伊正義 : 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: 159-60, 2002.
 - 12) 小菅智男監修, 奥坂拓志責任編集: 膵癌化学療法の実際. リノ・メディカル株式会社, 東京, 2003.

進行膵癌の治療では延命効果を重視すべきである

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

はじめに

膵癌患者は全悪性腫瘍の約2~3%を占めている。つまり世界で毎年20万人が膵癌で死亡し、その死亡者数は悪性腫瘍のなかで第5位である。早期診断について、画像診断の進歩を始め、種々の試みがなされるもいずれも十分とはいえない現状であり、ほとんどの患者は診断時に進行した状態で発見され、化学療法に対して抵抗性を示す腫瘍であるため、予後は非常に不良である。このため、現時点では膵癌治療の基本は延命措置である。

そこで、本稿ではまず膵癌の治療成績の現状について述べ、今後の生存率向上を目指す膵癌治療のあり方について考えてみたい。

I 膵癌治療の現況

膵癌の組織型により5年生存率は大きく異なる。すなわち、全国レベルでの症例解析データからも、内分泌腫瘍、膵管内乳頭腺癌、嚢胞腺癌はそれぞれ66.8%、58.5%、48.5%と比較的良好であるが、浸潤性膵管癌は9.5%に過ぎない¹⁾。しかも、浸潤性膵管癌の術後の5年生存率は手術時のStageによって大きく異なる。すなわち、Stage I, II, III, IVa, IVbではそれぞれ66%、55%、21%、11%、6%である。一方、浸潤性膵管癌症例全体で治療法と予後の関連をみると、5年生存率は切除例が13.2%、姑息例が0.7%、単開腹例が0.5%、非手術例が0%であった¹⁾。すなわち、膵癌の治療のなかで最も根治が期待できるものは外科的切除であることは疑う余地もない。しかしながら施設間の差はあるものの根治可能な手術症例は膵癌全体の約20%前後にしか過ぎない。すな

わち、膵癌症例に対する放射線化学療法、化学療法、バイパス術、ステント治療などの集学的治療による延命効果を求める治療が重要である。以下、延命のための膵癌治療の今後の展望について記述する。

II 膵癌治療の今後の展望

① 局所進行膵癌の手術適応について

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行われた²⁾。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、とくに定められず、リンパ節廓清はD2またはD1+ α 、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。結果として、生存期間中央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。世界で始めて行われたこの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 局所進行膵癌の放射線療法について

これまでの放射線化学療法は、5-FUを増感剤として週5日持続点滴静注(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)が一般的であった。最近では、放射線増感剤でもあるゲムシタビンを用いての放射線化学療法について、各地で精力的に検討されている。わが国ではIkedaらによるとTotal 50.4Gyとゲムシタビン250mg/m²が推奨容量とし、40%のPR例を報告している。その他、照射線量50.4Gyに対し、低容量ゲムシタビン40mg/m²週2回投与の報告、ゲムシタビンの投与量を通常量の1,000mg/m²用い、放射線照射量を36Gyでの報告などであるが、強い副作用出現が問題点である。従来の5-FU増感剤に比べ、投与ゲムシタビン量の問題など今後の課題も多いが、維持化学療法剤としてはゲムシタビンがより延命効果に寄与すると思われる³⁾。いずれにしても、現時点では遠隔転移を認めない手術不能の進行膵癌に対して、放射線化学療法は延命効果という面から有力な治療法と考える。

③ 進行膵癌の化学療法

a. ゲムシタビンが膵癌の標準的治療法

膵癌では疼痛や全身状態の悪化などの症状を高率に認め、腫瘍縮小効果も認めにくいので、症状緩和効果、腫瘍マーカーの有意低下は化学療法の効果判定の評価項目として用いられることが大事である。症状緩和効果の判定基準として確立したものはないが、がん性疼痛とKarnofsky performance status (KPS)を指標として症状緩和効

果を判定することが多い。

すでに欧米においては膵癌の化学療法剤としては第一選択剤として使用されているゲムシタビンは有望な治療剤として期待され、わが国でも保険適応を受けた。ゲムシタビンはピリミジン骨格を有する代謝拮抗剤であり、細胞内において3リン酸化物に代謝されDNAの合成を阻害する。しかもゲムシタビンは腫瘍への蓄積効果が高いことが示されている。ゲムシタビンは5-FUとの進行膵癌症例における無作為化比較試験においてゲムシタビン群の症状緩和効果は24%にみられ、5-FU群(5%)に比べ有意に高率であった。さらに50%生存期間もゲムシタビン群では5.7ヵ月、5-FU群では4.4ヵ月と有意に良好であった⁴⁾。ゲムシタビンの主な副作用は骨髄抑制であるが、その程度は一般に軽く、またほかの抗癌剤との相乗効果も有している。われわれのStage IV症例での使用経験でもゲムシタビン投与により症状緩和効果を認め、腫瘍マーカーの有意低下を観察し、外来化学療法が可能となり、延命効果を得た。ゲムシタビンは、今後5-FU、CDDP、CPT-11などとの併用療法によりさらに有望な薬剤になる可能性が期待される。

米国では、信頼性の高いevidenceを基にNational Comprehensive Cancer Network (NCCN:全米総合がん情報ネットワーク)が作成したガイドラインが広く参照されている。本ガイドラインの治療の項目では切除不能および再発症例に対して、PS(performance status)良好で転移を有する症例にはゲムシタビン単剤あるいはBest supportive care (BSC)を推奨している。

b. 膵癌化学療法のメタアナリシス

Fungら⁵⁾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、①5-FUをベースとした併用化学療法の有用性は若干ではあるがBSCより優れていることを証明した。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、さまざまな5-FUをベースとした併用療法どうし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ほかの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ゲムシタビンは生存期間中央値、症状緩和効果において5-FUよりも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ゲムシタビンとほか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。

④ 術後の補助化学療法

膵癌の延命効果をもたらすための術後補助療法についてもさまざまな報告が認められる。米国では放射線化学療法が、無治療群に比べ、生存期間が有意に伸びたと報告された。しかし、ヨーロッパのRCTでは有意差を認めていない。術後化学療法についてはAMF療法（doxorubicin, mitomycin C, 5-FU）群が無治療群に比べ有意に生存期間の延長を認めている。ESPAC-2の報告では放射線化学療法群では延命効果がないも、化学療法（5-FU, leucovorin）群では有意の生存期間の延長を認めた。すなわち、RCTで放射線化学療法は一定の傾向はないが、化学療法では

延命効果を認める結果を得ている。現在、ゲムシタビン armを加えた厚生労働省小菅班研究とESPAC-3が進行中であり⁹⁾、今後の結果が期待される。

⑤ 進行膵癌の集学的治療

進行膵癌は近年IVH（中心静脈栄養）により栄養管理が発達してきた。そのため食事がとれなくても全身管理が十分できるため、化学療法なしでもQOLの改善、延命効果も期待できるようになった（Best supportive care）。さらに膵癌では治療経過中に黄疸、腹水、疼痛、イレウスなどを合併し、QOLの低下を招来するが、黄疸に対しては各種ステントを用いることにより減黄ならびに一時帰宅も可能となっており、QOLの向上に役立っている。さらに、本稿で述べたように放射線化学療法または全身化学療法に加え、疼痛に対する積極的な麻薬性鎮痛剤の使用、IVHによる栄養管理などの集学的治療により患者のQOLを著しく高めることができるようになり、延命に寄与できると考える。

おわりに

膵癌治療の現況について述べた。根治が期待できるのは手術療法のみであるが、適応症例は少なく、現状では膵癌治療は放射線療法、化学療法を中心に、延命治療の重要性について記述した。

参考文献

- 1) 松野正紀（日本膵臓学会癌登録委員会）：日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括。膵臓，18：97-169，2003。
- 2) Imamura M, Doi R, Imaizumi T, et al：A randomized multicenter trial comparing surgery and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. Surgery, 135：1003-1011，2004。
- 3) 澄井俊彦，松尾 享，井口東郎，他：Stage IV膵癌に対する放射線化学療法とgemcitabineによる化学療法の成績。膵臓，19：479-485，2004。
- 4) Burris III HA, 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。
- 5) 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。
- 6) 小菅智男，島田和明，佐野 力，他：膵癌の集学的治療—臨床試験による評価。肝胆膵，46：761-766，2003。