

膵癌と性差

Gender Differences in Pancreatic Cancer

船越 顕博*¹ 澄井 俊彦*¹ 宮坂 京子*²

Akihiro FUNAKOSHI

Toshihiko SUMII

Kyoko MIYASAKA

*¹国立病院機構九州がんセンター 消化器内科 *²東京都老人総合研究所 生体機能調節

Key Words

浸潤性膵管癌 (invasive pancreatic ductal carcinoma), 喫煙 (smoking), アルデハイド脱水素酵素 (ALDH2), 膵嚢胞性腫瘍 (pancreatic cystic tumor)

はじめに

膵癌は通常、膵管由来の浸潤性膵管癌を指す。一方、広義には膵由来の悪性上皮性腫瘍を指し、粘液性嚢胞腺癌、膵管内乳頭粘液腺癌、腺房細胞癌、膵内分泌癌等を含む。浸潤性膵管癌は、消化器悪性腫瘍のなかでも、極めて予後が悪いことで知られる¹⁾。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。そのため、膵癌発症高危険群の設定、早期診断法の確立が重要である¹⁾。本稿では広義の膵癌について、性差の面から考えてみる。

1. 通常型膵癌 (浸潤性膵管癌)

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中で第5位である。本邦でも近年さらに増加傾向にあり、発症および死亡数はほぼ同じ、年間約2万人と推定されており、男性のがんによる死亡の第5位、女

性では第6位の原因になっている¹⁾。

膵癌発症の危険因子は喫煙と高齢であり、このほかにも、糖尿病、慢性膵炎、肥満、高脂肪食の摂取などが挙げられている。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¹⁾。

喫煙習慣が膵癌のリスクファクターであることは、多くの報告で確認されているが、飲酒習慣がリスクファクターであるかどうかの結論は出ていない。アルコールの生体内代謝は主に肝臓で行われ、アルコール脱水素酵素 (ADH) によりアセトアルデヒドとなり、さらにアルデハイド脱水素酵素 (ALDH2) によって酢酸と水に分解される。日本人では、ALDH2遺伝子の変異 (Glu to Lys) が高頻度 (40%強) に認められる。変異型ではアセトアルデヒドを処理する能力が低下あるいは欠如するために、飲酒時動悸、顔面紅潮、頭痛などが生じる。アセトアルデヒドは発癌作用を有することが分かっており、また最近、ALDH2ヘテロ (ALDH2*1/2*2) は食道癌のリスクファクターとなっていることが報告された。

そこで最近われわれは、ALDH2遺伝子変異が膵癌発

*¹国立病院機構九州がんセンター 消化器内科 〒811-1395 福岡市南区野多目3-1-1

Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center 3-1-1 Notame, Minami-ku, Fukuoka 811-1395 JAPAN

*²東京都老人総合研究所 生体機能調節

Department of Clinical Physiology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

表1 膵癌症例と対照群における ALDH 2 遺伝子多型出現の分布比較

遺伝子型	膵癌症例		対照群	
	男性 (n = 70) n (%)	女性 (n = 44) n (%)	男性 (n = 1,050) n (%)	女性 (n = 1,020) n (%)
ALDH2*1/2*1 (active ALDH)	26 (37.1%)* ¹	22 (50.0%)	544 (51.8%)	513 (50.3%)
ALDH2*1/2*2 (inactive ALDH)	36 (51.4%)	9 (43.2%)	413 (39.3%)	414 (40.6%)
ALDH2*2/2*2 (inactive ALDH)	8 (11.4%)	3 (6.8%)	93 (8.9%)	93 (9.1%)

The difference between the wild-type genotype and the mutations (the sum of the inactive form) was tested by 2 x 2 chi-square test.

*¹ The frequency was significantly lower compared with that in control subjects ($\chi^2 = 5.65$, $df = 1$, $p = 0.018$).

表2 男性膵癌症例と対照群における喫煙および飲酒習慣の ALDH 2 遺伝子多型の出現頻度の比較

生活習慣	喫煙+飲酒	喫煙のみ	飲酒のみ	他の生活習慣	計 (%)
膵癌症例遺伝子型					
ALDH2*1/2*1	16 (61.5) a	0 (0)	8 (30.8)	2 (7.7)	26 (100)
ALDH2*1/2*2	19 (52.8) b	10 (27.8) c	2 (5.6)	5 (13.9)	36 (100.1)
ALDH2*2/2*2	0 (0)	4 (50.0)	0 (0)	4 (50.0)	8 (100)
対照群遺伝子型					
ALDH2*1/2*1	184 (33.8)	18 (3.3)	291 (53.5)	54 (9.4)	544 (100)
ALDH2*1/2*2	109 (26.4)	58 (14.0)	125 (30.3)	121 (29.3)	413 (100)
ALDH2*2/2*2	1 (1.1)	31 (33.3)	3 (3.2)	58 (77.4)	93 (100)

The difference was tested by Fisher's direct test.

a : $df = 1$, $p = 0.006$, odds ratio = 3.13 ; b : $df = 1$, $p = 0.002$, odds ratio = 3.12 ; c : $df = 1$, $p = 0.048$, odds ratio = 2.35.

生のリスクファクターであるかどうかを検討した²⁾。男性では膵癌症例では喫煙習慣を有する頻度が70%を占め、対照群 (37.5%) と比較して有意に高かった。しかし飲酒習慣を有する頻度は64.3% vs 66.7%と差がみられなかった。一方女性では、喫煙や飲酒習慣を有する頻度は、両群とも少なく、有意差はみられなかった。

ALDH2遺伝子多型の分布は、男性では、表1に示すようにALDH2*1/2*2の頻度が膵癌で増加し、その分ALDH2*1/2*1は有意に減少していた。一方、女性における分布は膵癌と対照群の間で差はみられなかった。

ALDH2遺伝子多型と喫煙、飲酒習慣との関係では、膵癌症例男性では、ALDH2*1/2*1、ALDH2*1/2*2両方とも、喫煙+飲酒習慣を有する頻度が対照群に比較して有意に高かった (オッズ比 3.13, 3.12) (表2)。しかし喫煙+飲酒の頻度はALDH2*1/2*1とALDH2*1/2*2とで

は、ほとんどかわらない (61.5% vs, 52.8%)。特徴的なのは喫煙のみ (飲酒習慣なし) という例がALDH2*1/2*2群に多いことである (膵癌症例27.8%, 対照群14.0%, オッズ比 2.35)。またALDH2*1/2*2では、飲酒習慣の有無にかかわらず喫煙習慣ありとするものは膵癌では80%を占めており、対照群40%に比べはるかに高い。ALDH2*2/2*2群はほとんど酒が飲めないタイプであることから、喫煙習慣のみを有しているものの頻度は高いが、もともと日本人でこのタイプは5%未満しかみられないことから、統計上の有意差を得るにはいたっていない。一方、女性では男性にみられたような有意差は認められなかった。これは女性の症例数が少ないこと、日本人女性には飲酒、喫煙習慣をもつ頻度が高いことが関係していると考えられる。すなわち、男性においては、喫煙は膵癌のリスクであるが、女性において

表3 膵癌発症の性別，年齢

年齢	男性	女性	計	(%)	男性：女性
0～9	8	0	8	(0.0)	1：1
10～19	17	14	31	(0.1)	
20～29	31	47	78	(0.4)	
30～39	261	143	404	(1.8)	2：1
40～49	1,241	618	1,859	(8.0)	
50～59	3,330	1,723	5,053	(21.7)	2：1
60～69	4,924	3,079	8,003	(34.3)	1.6：1
70～79	3,579	2,568	6,147	(26.4)	1.4：1
80～89	625	594	1,219	(5.2)	1：1
90～99	21	33	54	(0.2)	
不明	247	199	446	(1.9)	
計	14,284	9,018	23,302	(100.0)	1.6：1

膵癌全国登録 (1991～2000年)

ははっきりとした有意相関がみられなかった。さらに、男性膵癌のALDH2と喫煙の関係をみるとコントロール集団と比べ、それほどお酒の強くないALDH2ヘテロ集団において喫煙習慣が特に多く、膵癌発症が多い結果を得た。この結果は日本人男性においては社会的つきあいの場が多いことが一因ではないかと思われる。一方で、女性では飲酒、喫煙習慣をもつ頻度が高くないことが関係していると思われる。

通常型膵癌全体では男性は女性の約1.6倍多いといわれている。しかし、30歳以下の若年者、および80歳以上の高齢者では男女差はない。このことは30～70歳の男性には前述した喫煙等の生活習慣が影響している可能性があるのかもしれない。膵癌発症は60～70歳代にピーク(表3)を有するが、この傾向は男女とも差がない³⁾。男女差についてはアンドロゲンが腫瘍増殖に作用し、エストロゲンが抑制的に作用するのではとの研究があるが、はっきりとした結論を得てない。しかし、閉経後の女性については出産回数が多いと膵癌リスクが高まるとの報告がある⁴⁾。

2. 膵嚢胞性腫瘍

膵癌取扱い規約第5版では漿液性嚢胞腫瘍 (Serous cystic tumor : SCT), 粘液性嚢胞腫瘍 (Mucinous cystic neoplasm : MCN), 膵管内腫瘍 (Intraductal papillary-mucinous neoplasm : IPMN), (Solid-pseudopapillary tumor : SPT) に大別される (表4)⁵⁾。

1) 漿液性嚢胞腫瘍 (SCT)

漿液性嚢胞腫瘍は60歳以上の女性に多いとされる。本邦における140例の検討で、男性：女性は1：2.4で女性に多く、発生部位としては膵頭部：膵体尾部は1：2で体尾部に好発すると報告されている⁶⁾。海外の報告では、SCTをserous microcytic adenoma (SMA), serous oligocytic adenoma (以前serous macrocytic adenomaと分類していたものを含む), serous cystadenocarcinomaの3群に分類されることが多いが、そのなかでSMAは、5つの報告を集計すると女性は男性の2倍多いとされ、平均年齢は68歳 (34～88歳) でわが国と同様に高齢女性に発症頻度が高いことがうかがわれる。最近、漿液性嚢胞腺癌の報告も散見される。

表4 膵嚢胞性腫瘍の臨床病理学的特徴の比較

	IPMN (n=1,379) (文献8より)	MCN (n=179) (文献8より)	SCT (n=140) (文献6より)	SPT (n=302) (文献11より)
平均年齢 (歳)	67	56	59	30
性別	男性2:女性1	全例女性	男性1:女性2.4	男性1:女性6.5
症状あり	37%	44%	67%	65%
多臓器悪性腫瘍の合併	19%	11%	—	—
占拠部位				
膵頭部	57.4%	18.5%	32.0%	35.4%
膵体部	21.4%	26.0%	} 68.0%	21.2%
膵尾部	8.3%	46.2%		28.1%
膵全体	2.9%	0.0%	0.0%	0.0%
多発	8.1%	8.7%	—	—
平均腫瘍径 (mm)	(分枝膵管型) 27	59	60	75
典型例 鑑別のポイント	高齢者男性, 膵頭部 辺縁凹凸 ブドウの房様 被膜を有さない 主膵管との交通あり	中年女性, 膵尾部 辺縁平滑, 球形 夏ミカン様 厚い線維性被膜 主膵管との交通なし	中年女性 膵体尾部 蜂巣上構造 星芒状の瘢痕 石灰化	若年女性 巨大腫瘍 嚢胞部の中に充実部 造影効果は弱い 石灰化
悪性化	43.6%	30.1%	悪性はきわめて稀	18%

2) 粘液性嚢胞腫瘍 (MCN)

日本膵臓学会の全国多施設調査では、臨床病理学的項目などに再検討を加え、MCN 179例は全例女性であったと報告している⁷⁾。平均年齢は56±16歳 (19~74歳)で、腫瘍の部位は膵尾部46.2%、膵体部26.0%、膵頭部18.5%で膵体尾部に多い。腺腫と腺癌で平均年齢を比較すると、腺腫52±16歳 (19~80歳)、腺癌61±16歳 (23~85歳)で有意に腺癌が高齢であった ($p<0.0001$)。

WHO, AFIP⁸⁾のMCNの診断基準には、被膜や隔壁に卵巣様間質を伴うことが必要条件とされている。一方、本邦の報告では卵巣様間質を有するMCNの頻度は約40%とされる⁷⁾。また、欧米ではMCNは女性にのみ発症するという説が強く支持されている。しかし、最近男性例の報告も散見され、MCNの診断に関して、卵巣様間質は必須条件か、男性には発症しないという説は真実なのかなどが今後の課題として注目されている。

3) 膵管内腫瘍 (IPMN)

日本膵臓学会の全国多施設調査によると、IPMN

1,379例中男性66.6%、女性33.4%で、MCNが全例女性であるのに対して、男性が多かった⁷⁾。平均年齢は67±9歳 (27~95歳)で、MCNに比べて有意に高かった ($p<0.0001$)。腫瘍の部位は膵頭部57.4%、膵体部21.4%、膵尾部8.3%と膵頭部に多く、これもMCNと対照的である。しかし、腺腫と腺癌で平均年齢を比較すると、腺腫65±9歳 (27~87歳)、腺癌67±9歳 (29~91歳)で有意に腺癌が高齢であった ($p=0.0002$)。性差については腺腫と腺癌に有意な差は認めなかった。また、他臓器の悪性腫瘍の合併が多いとされるが、合併頻度に腺腫と腺癌の間で有意な差は認めなかった。IPMNには通常型膵癌を合併することもあり、Yamaguchiらは50~70歳代の男性で分枝型のIPMNには注意すべきであると述べている⁹⁾。小山内らの148例のIPMNの検討によると、他臓器癌の合併頻度は23.6%であったとしている¹⁰⁾。そして、他臓器癌合併例と非合併例を比較検討し、男女比と平均年齢について合併例は31:4、70.9歳に対し、非合併例は66:67、67.4歳で、他臓器癌合併例は非合併例より男性に多く有意に高齢であったと報告している。

4) Solid-pseudopapillary tumor (SPT)

分化方向の不明な上皮性腫瘍としてSolid-pseudopapillary tumor (Solid cystic tumor)がある。本腫瘍のほとんどの例が若年女性であることが特徴的である¹¹⁾。Grendiらの352例の集計では90.3%が女性で、男性は9.7%にすぎない¹²⁾。発症年齢は2~81歳と広範囲の年齢層に及ぶが、平均年齢は25.3歳と報告されている。小児にも発症するが、10歳未満は稀であるとされる。本腫瘍の大部分は良性である。しかし、再発例や膵周囲浸潤、肝転移、リンパ節転移を伴う悪性の症例報告も散見される。

3. その他の膵腫瘍

1) 膵腺房細胞癌

膵腺房細胞癌は稀な膵腫瘍である。小児を含んだ全ての年齢層に発生する。平均年齢、性差についてKlimstraらは62歳、男性86%と報告しており¹³⁾、浸潤性膵管癌と差がないと思われる。

2) 膵内分泌腫瘍

最近の都築らの報告によるとインスリノーマの年齢は8~96歳の各年齢層に分布し、好発年齢は男女共に60歳代であった¹⁴⁾。男女比は1:1.7で、1983年の報告以来、徐々に女性の割合が上昇していることを指摘している。悪性インスリノーマは男女比1:1.1であった。

グルカゴノーマは40~70歳代に好発(平均55歳)し、男性45%、女性55%とやや女性に多いとSolciaらは報告している⁸⁾。ガストリノーマは20歳代以降のすべての年齢層にみられるが45~50歳で診断されることが多く、男性60%、女性40%とやや男性に多いと記載されている¹⁵⁾。

おわりに

通常型膵癌では男性有意の発症率を示すが、広義の特殊な膵嚢胞由来の悪性腫瘍では女性有意の例もある。これらの原因は不明であるが、喫煙を中心とした生活習慣、ホルモン異常、または遺伝子異常等が関係している

のかもしれない。今後の検討が待たれる課題である。

参考文献

- 1) 船越顕博 監修：インフォームドコンセントのための図説シリーズ 膵がん。医薬ジャーナル社、2005。
- 2) Miyasaka K, Kawanami T, Shimokata H, et al: Inactive aldehyde dehydrogenase-2 increased the risk of pancreatic cancer among smokers in a Japanese male population. *Pancreas* 30: 95-98, 2005.
- 3) 日本膵臓学会膵癌登録委員会：日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括。膵臓 18: 97-169, 2003。
- 4) Silvera SA, Navarro, Miller AB, Rohan TE: Hormonal and reproductive factors and pancreatic cancer risk. A prospective cohort study. *Pancreas* 30: 369-374, 2005.
- 5) 藤井努, 中尾昭公：膵嚢胞性病変の鑑別診断のポイント。胆と膵 25: 850-852, 2004。
- 6) 水本龍二：肝・胆・膵の外科一疾患編一。医学図書出版, p194-195, 1994。
- 7) 鈴木裕, 跡見裕, 杉山政則ほか：IPMT, MCTにおける全国症例調査の分析と現状における問題点。膵臓 18: 653-663, 2003。
- 8) Solcia E, Capella C, Kloppel G: Tumor of the pancreas. Atlas of tumor pathology, 3rd series, Fascicle 20 Washington DC: Armed Forces Institutes of Pathology, 1997.
- 9) Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtuka T, et al: Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatology* 2: 484-90, 2002.
- 10) 小山内学, 丹野誠志, 中野靖弘ほか：膵管内乳頭腫瘍における他臓器癌合併例の検討—除例と経過観察例を含む148例の検討—。膵臓 18: 565-569, 2003。
- 11) 吉岡正智, 江上格, 前田昭太郎ほか：膵Solid-Pseudopapillary Tumorの臨床病理学的特徴と外科的治療—本邦報告302例と自験6例について—。胆と膵 22: 45-52, 2001。
- 12) Grendi M, Howard JM: Papillary cystic and solid tumors. In: *Surgical Disease of the Pancreas*, 3rd ed. Howard JM, Idezuki Y, Ihse I, Prinz RA (eds). Williams & Wilkins, Baltimore, p681-693, 1998.
- 13) Klimstra DS, Heffes CS, Oertel JE, et al: Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 16: 815-837, 1992.
- 14) 都築義和, 石井裕正：インスリノーマ—本邦の1991-2000年における358例の臨床統計的観察。日本臨牀 59 (増刊号8): 121-131, 2001。
- 15) Fraker DL, Jensen RT: Pancreatic endocrine tumors. In: *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, p1678-1704, 1997.



高齢者膵癌の治療選択：自験成績を基にして

井口 東 郎 中村 太 一 澄井 俊 彦
船越 顕 博

九州がんセンター消化器内科

要旨：近年、膵癌においても高齢者の占める割合が増加しており、その治療法選択にあたって苦慮する場合がある。膵癌は最も予後不良の癌種で、ほとんどは臨床病期IVの切除不能膵癌であるため、その治療は放射線化学療法か化学療法が中心となる。膵癌化学療法への gemcitabine の導入後、生存期間の多少の延長はみられるものの、そのゴールまでには未だかなりの距離があると言わざるをえない。膵癌の治療成績がこのような現況であるなか、高齢者膵癌の治療をいかに行うかといった難問に対して、その答えは簡単には導き出せないのであるが、この難問解決の一助になるべく、本項では九州がんセンターにおける高齢者膵癌の治療経験について、放射線化学療法および化学療法を中心に紹介する。

Key words 高齢者膵癌, 治療法選択, QOL

はじめに

世界で最も長寿国である本邦においては癌罹患年齢も高齢化がみられ、九州がんセンターは以前より膵癌が数多く集まる施設だが、近年、80歳を越えた膵癌症例に遭遇する機会が増加した。これら高齢癌患者では若年者に比較して各種臓器の機能低下がみられるため、治療に際してはこういったことを考慮したうえで、若年者よりさらにQOLを重視して治療法の選択にあたらねばならない。

膵癌は最も予後不良の癌種であるが、化学療法剤としての gemcitabine (GEM) 導入によって数ヶ月ではあるが生存期間の延長がみられている¹⁾。膵癌の大部分は臨床病期IV (IVa, IVb) の切除不能膵癌で、当施設では臨床病期IVaの遠隔転移のない局所進行膵癌に対しては放射線化学療法 (CRT)、またIVbの遠隔転移を伴う膵癌に対してはGEMを中心とした化学療法を施行している。本項では80歳以上の高齢者膵癌の臨床的特徴を述べ、さらにその治療として放射線化学療法および

び化学療法について、自験症例の成績をもとにして概述する。

I. 対 象

1990~2004年に九州がんセンターで治療を受けた80歳以上の通常型膵癌27例を対象とし、臨床的背景因子(性別, 既往歴, 生活歴, 占拠部位, 臨床病期), 治療法および生存期間について検討した。

II. 高齢者膵癌の臨床的特徴 (表1)

高齢者膵癌の特徴として、(1)女性に多い、(2)既往歴で重複癌が多く、糖尿病の合併が少ない、(3)生活歴で飲酒歴および喫煙歴が少ないことが挙げられ、膵癌一般で言われている男性に多い、糖尿病の合併が多いあるいは喫煙との関連といったものとは異なったものとなっている。この成績は女性が男性より長寿であることに加えて、糖尿病、飲酒あるいは喫煙といったいわゆる“risk factor”が少ないものが80歳を越えるまで生存し、膵癌に罹患したといった側面を物語っている。なお、占拠部位や臨床病期については80歳以上と80歳未満とで差はみられなかった。

Management of pancreas cancer with over 80 years old

〒811-1395 福岡市南区野多目3-1-1 (092-541-3231)

表1 80歳以上および80歳未満の膵癌の臨床的背景因子

		80歳以上 (n=27)	80歳未満† (n=141)	
性別	男性	11 (41%)	96 (68%)	
	女性	16 (59%)	45 (32%)	
既往歴	重複癌	7 (26%)	14 (10%)	
	心肺疾患	9 (33%)		
	糖尿病	5 (19%)	53 (38%)	
生活歴	飲酒	6 (22%)	47 (33%)	
	喫煙	6 (22%)	52 (52%)	
占拠部位	頭部	17 (63%)	80 (57%)	
	体尾部	10 (37%)	58 (41%)	
	不明	0	3 (2%)	
臨床病期	I~III	2 (7%)	6 (1%)	
	IV	IVa	6 (22%)	57 (40%)
		IVb	19 (71%)	77 (55%)
	不明	0	1 (1%)	

†80歳未満：自験80歳未満膵癌141例(1993~1999年)

III. 高齢者膵癌の治療

1. 膵癌の治療方針

九州がんセンターでは原則的に臨床病期I-IIIは手術, IVaは放射線化学療法, IVbはGEMを中心とした化学療法といった方針で治療に臨んでいるが, ほとんどの症例が臨床病期IV (IVa, IVb)の切除不能膵癌であるため, CRTか化学療法が治療の中心となっている。

臨床病期IVaにはCRTとして, GEM導入前は5FUを増感剤としたCRTが施行されており, 臨床病期IVaの自験27例に対して施行したCRT群の50%生存期間は366日と比較的良好な成績が得られている²⁾。しかしながら, 最近ではGEMを増感剤としたCRTが主流となりつつあり, 我々も症例を蓄積中であるが, 5FUを用いたCRTとの比較成績はまだ報告がみられない。また増感剤としてのGEMの投与量や投与間隔あるいは維持療法としてのGEMの投与量や投与期間等について施設間でまちまちであり, これらの統一が今後の検討課題として残されている。

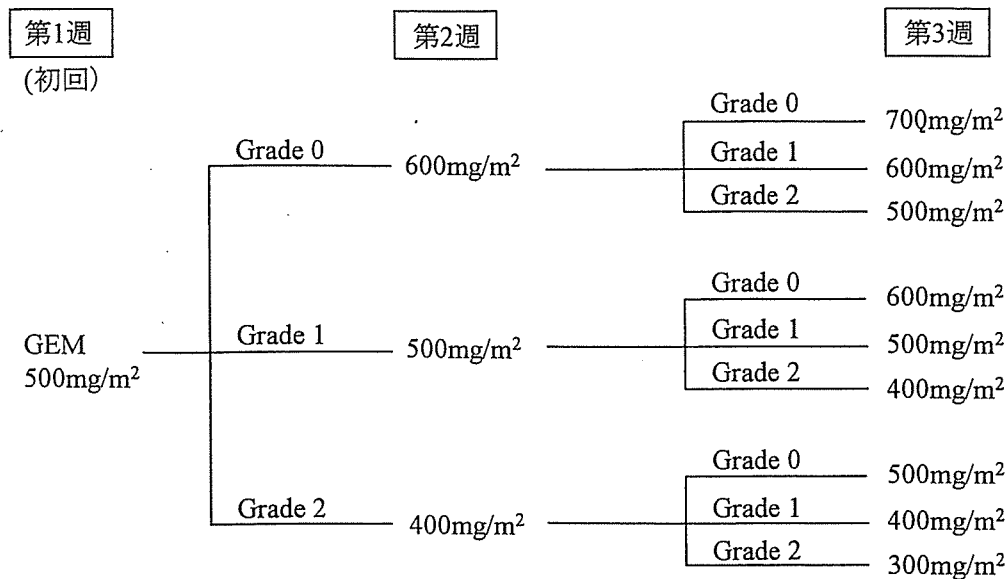
一方, 臨床病期IVbの膵癌に対しては原則, GEMを第一選択とした化学療法を施行している。GEMは1000 mg/m²を3投1休で全身投与するのが標準的であり, その治療成績については既

に数多くの報告がみられる³⁾。近年, “tumor dormancy”の概念が導入され, 薬剤投与量を抑えることによって薬剤毒性(副作用)を減少させ, これにて長期にわたる薬剤投与の継続を可能とし, その結果, QOLの確保および抗腫瘍効果(あるいは腫瘍増殖の阻止)の両立を図ろうとする化学療法が試みられている。膵癌に対するGEMの標準的治療法(1000 mg/m², 3投1休)は第1相試験における最大許容量に基づくもので, 毒性が強くてGEMの投与が継続できない症例を経験することもある。Takahashiら⁴⁾はGEMの長期間にわたる投与継続を目的として患者個々の投与量を決定する方法(individualized maximum repeatable dose (iMRD))を考案し(図1), 18例におけるパイロット試験の成績を報告している。それによると, GEMによるGrade 3以上の副作用としては骨髄抑制を1例(5.6%)に認めたのみで, 抗腫瘍効果についてはPR+NCが16例(89%)で, まさにiMRD法の長所が表れた結果となっており, 50%生存期間も9.5ヵ月とGEMの標準的治療法と遜色のない成績が得られている。このGEMのiMRD法については当施設を含めた多施設共同研究が現在進行中であり, この治療成績の集計結果が待たれるところである。

2. 高齢者膵癌：治療の実際

80歳以上の自験膵癌27例の臨床病期, 治療内容および生存期間を表2に示す。

CRTは臨床病期IIIの1例, IVaの2例およびIVbの4例で施行し, GEM導入前の症例であるため, 増感剤として5FUあるいはCDDPを主とした化学療法剤に外照射(50 Gy)を組み合わせたCRTが基本となっている。臨床病期IIIの1例は本来は手術であるが, 膵頭部癌であるため85歳という年齢を考慮した場合に手術侵襲が大きいとの判断のもとにCRTが選択され, その生存期間は5.6ヵ月であった。IVaの2例はいずれも80歳, 女性の膵頭部癌で, このうち1例は減黄目的に行った胆道バイパス術の際にIOR(16 Gy)を施行, その後5FU+CDDPを増感剤とした外照射(30 Gy)を追加し, 38ヵ月という長期生存を達成できた。しかも本症例ではこの38ヵ月の生存期間の約90%が在宅であり, QOLの観点からも満足のいく



GEM 500 mg/m²で開始し、副作用のグレードに応じて投与量を 100 mg/m²ずつ増減し、3週目で個別化最大継続可能量 (individualized maximum repeatable dose (iMRD)) を決定し、4週目以降はその投与量を可能な限り継続投与する。

グレード 3 以上の毒性が発現した場合には投与を 1 週間スキップし、回復を待って 100 mg/m²減量した量にて投与を再開するが、スキップ後も回復しない場合はそこで中止とする。

図 1 GEM の iMRD 法の概略

表 2 80 歳以上の膵癌 27 例の治療法および生存期間

治療法	臨床病期	症例数	治療内容	生存期間 (月) (M±SE)
化学療法	IVb	9	UFT のみ 5 FU, CDDP → UFT, Endoxan 5 FU	7.2±1.4 (2.6~13) [†]
放射線化学療法	III	1	GEM (1000 mg/m ² あるいは iMRD) 外照射+5 FU	13.2±4.3
	IVa	2	胆道バイパス術+IOR → 外照射+FP	(5.5~38) [†]
	IVb	4	外照射+FP 外照射+CDDP, 5 FU, MMC+UFT	
手術療法	II	1	体尾部切除+IOR	86
放射線療法	IVa	1	外照射	11
対症療法, その他	IVa	3	胆道バイパス術	4.7±1.6
	IVb	6		(1.0~16) [†]

[†]生存期間の範囲

症例であった。もう 1 例は CDDP を増感剤とした CRT を行い、その生存期間は 8.1 ヶ月であった。臨床病期 IVb の膵癌は、現在は GEM を第一選択とした化学療法を施行しているが、GEM 導入前の IVb 4 例に対して 5 FU, CDDP, MMC および 5 FU+CDDP を増感剤とした CRT を施行した。

生存期間は 5.5~15 ヶ月 (平均 10.2 ヶ月) で、九州がんセンターにおける臨床病期 IVb に対する GEM 治療群 (n=25) の平均生存期間 244±30 日と類似の成績であった。しかしながら、4 例中 2 例で外照射の 50 Gy が完遂できず、IVb の高齢者膵癌に対する CRT の是々非々を示唆する症例と考

えられた。このようにCRTは本来、臨床病期IVaの膵癌に対して施行される治療法であるが、高齢者膵癌では“高齢者”の身体的特徴に応じた治療法が選択されるべきで、必ずしも基本方針どおりの治療法が選択されるとは限らない場合がある。特に膵頭部癌に対する手術療法（膵頭十二指腸切除、幽門輪温存膵頭十二指腸切除、等）に関しては膵体尾部癌に対する手術（膵体尾部切除）に比較してその手術侵襲が大きく、術後のQOL低下も憂慮されるため、高齢者の膵頭部癌の治療選択に際しては本来は手術療法で臨むべき症例であっても、CRTが選択される場合がある。

化学療法は臨床病期IVbの9例に対して施行し、GEM導入前の6例ではフッ化ピリミジン系を主とした化学療法を、2001年以降の3例ではGEMによる化学療法を行った。GEM投与群3例のうち2例ではGEMによる骨髄抑制あるいは嘔気と、膵癌進展による黄疸あるいは腹水で治療開始早期に中止を余儀なくされたが、残る82歳、男性の1例ではGEMのiMRD法を施行し、まさにiMRDの狙いどおりに副作用も少なく、CA19-9の低下が示すごとく腫瘍の縮小をみた。この症例の治療経過を図2に示すが、GEMを500 mg/m²、毎週投与で開始し、血清CA19-9値が治療前は4390 U/mlであったのが、GEM投与直後から減少し始め、10回投与した時点で410 U/mlまで低下した。一方、GEMの副作用については骨髄抑制や嘔気といったQOL低下につながる副作用はみられなかったが、治療開始当初より認めた尿蛋白がその後漸増したため、GEMによる腎機能障害と考え、投与間隔を毎週から10日毎に変更した。しかしながら、血清CA19-9値が上昇に転じ、また尿蛋白も(3+)まで増加したためにGEMの投与を中止した。本症例の生存期間は10ヵ月であったが、iMRDによって7ヵ月にわたってQOLを維持でき、高齢者膵癌の治療法のひとつとしてこのGEMのiMRD法も選択肢のひとつとして考えてよいと思われる。

手術療法としては82歳、男性のII期膵体部癌において膵体尾部切除+IOR(20 Gy)が施行され、86ヵ月という長期生存が得られている。本症例は80歳以上の高齢者膵癌においてもI-III期であ

れば手術療法を選択すべきであることを示唆しているが、反面、膵頭部癌だったら手術療法の侵襲を考慮し別の治療法が選択された可能性が高いと思われる。よってI-III期の高齢者膵癌の治療法として、癌の占拠部位によって手術侵襲が異なることを考慮し、膵体尾部癌では手術療法が、一方、膵頭部癌では放射線化学療法が考慮されるべきであろう。

放射線療法単独という治療方法は膵癌の治療方針にはないが、我々は89歳、男性のIVa期膵頭部癌に対して外照射(50 Gy)のみの治療を施行した。本症例の生存期間は11ヵ月と比較的長期にわたり、しかもその50%が在宅であったため、QOLの面からも評価できる。このように本来、治療方針に含まれていない放射線療法単独が、高齢者膵癌の治療法決定においてはひとつの選択肢となることを本症例は示唆している。

対症療法はIVa 3例およびIVb 6例の計9例で選択されたが、慢性閉塞性肺疾患の合併が理由で積極的な治療を断念した1例を除いて、残る8例では全て家族の希望がその理由であり、本来ならGEMによる化学療法、少なくともiMRDは施行し得たと思われる。これら9例の平均生存期間(M±SE)は4.7±1.6ヵ月であるが、このうち82歳、女性のIVa期膵尾部癌の1例は16ヵ月生存し、高齢者膵癌の治療法選択を考えるにあたって参考になる症例と思われた。

3. 高齢者膵癌の治療経過におけるQOL上の問題点

高齢者膵癌の治療を考えるにあたってはQOLをより重視せねばならないが、自験高齢者膵癌27例の治療経過におけるQOL上の問題点を、膵癌の進展によるものおよび治療の副作用によるものに分けて表3に列記した。

膵癌の進展によるQOLの問題点としては疼痛、黄疸それに腹水が挙げられるが、これらは特に高齢者膵癌に特有というわけではなく、膵癌一般に通じるものである。疼痛に対してはNSAIDsやモルヒネで対処しており、特にモルヒネ製剤については近年、剤型をパッチ型にしたものや副作用を抑えたものが登場し、使い勝手がかなり改善されている。また、最近ではGEMの導入によって膵

表3 80歳以上の膵癌27例の治療経過におけるQOL上の問題点

膵癌の進展によるもの		治療によるもの	
黄疸	9例 (33%)	食欲低下	6例 (22%)
疼痛	8例 (30%)	悪心・嘔吐	5例 (19%)
腹水	6例 (22%)	骨髄抑制	5例 (19%)
消化管出血	3例 (11%)	尿蛋白	1例 (4%)
感染症	3例 (11%)		
腸閉塞	2例 (7%)		
胸水	1例 (4%)		
下痢	1例 (4%)		
骨折	1例 (4%)		

の治療薬として用いられるようになり、疼痛軽減作用もみられ、上記の放射線治療や鎮痛剤とともにこのビスホスホネートを併用することが推奨される。黄疸に対しては、以前は胆道バイパス術を施行することもあったが、近年は経内視鏡的あるいは経皮経肝的ドレナージによって減黄した後、ステントを設置するため、特に高齢者膵癌ではQOLの維持に貢献している。また、腹水は、低アルブミン血症による場合はアルブミンの補給と利尿剤で改善する場合もあるが、癌性腹膜炎による腹水は治療に難渋し、もっぱら腹水穿刺で対応している。

一方、治療、特に放射線化学療法や化学療法の治療経過でみられるQOL上の問題点としては、照射された放射線の線量や使用された化学療法剤にもよるが、食欲不振、骨髄抑制あるいは嘔気といったものの頻度が高かった。今後は化学療法や放射線化学療法のいずれの場合もGEMを使う機会が多くなるであろうが、本項で呈示した自験例においてもGEMによる骨髄抑制、嘔気あるいは腎障害（尿蛋白）で治療の中止に至った症例を経験した。高齢者では背景に諸臓器の機能低下があるため、治療による副作用が発現し易いことが予測され、これら副作用の発現に注意しながら、GEMの投与量や投与間隔を工夫し、QOLの低下を防止せねばならない。こういった意味からも、GEMのiMRD法が高齢者膵癌の治療法として適していると考えられる。また、放射線治療についても同様、高齢者では50 Gyを完遂できない場合があり、治療を続行するか否かの見極めが重要で

ある。

4. 高齢者膵癌の治療法の選択

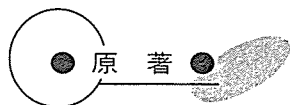
高齢者膵癌の治療法を選択するに際しては、高齢者の特徴(各臓器の機能低下、心肺疾患の合併、等)をよく理解したうえで、QOLをいっそう重視した観点から、臨床病期に応じた膵癌の治療方針に必ずしもとらわれることなく、その治療法が選択されねばならない。

CRTに関しては、本来は臨床病期IVaの局所進行膵癌に対して施行される治療法である。しかしながら、高齢者膵癌では心肺疾患の合併や諸臓器の機能低下によってCRTによる副作用発現頻度の増加が予測されるので、患者個々の状態をよく把握し、CRTに固執することなく化学療法あるいは対症療法といった選択肢も残しておくべきで、よりQOLを重視した観点から選択されねばならない。また逆に本来、手術が選択されるI-III期の膵癌であっても、膵頭部癌の場合は手術侵襲を考慮してCRTが選択される場合もあると考えられる。

以上、“高齢者膵癌ではQOLを重視するために、治療の原則にとらわれず柔軟に治療法を選択すべきで、その結果、治療法決定の基準があいまいとならざるを得ない”といったところが事実である。

文 献

- 1) 澄井俊彦, 船越頭博, 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
- 2) 澄井俊彦, 松尾 亨, 井口東郎, 他: Stage IVの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
- 3) Burris HA 3rd, Moore MJ, Anderson J, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 15: 2403-2413, 1997
- 4) Takahashi Y, Mai M, Sawabu N, et al: A pilot study of individualized maximum repeatable dose (iMRD), a new dose finding system, of weekly gemcitabine for patients with metastatic pancreas cancer. Pancreas 30: 206-210, 2005
- 5) 井口東郎, 安田幹彦, 松尾 亨, 他: 膵癌骨転移合併例の臨床的特徴およびその対策. 日本消化器病学会雑誌101: 872-878, 2004



Gemcitabine の個別化最大継続可能量を考慮した 進行膵癌に対する化学療法の検討

澄井 俊彦 藤森 尚 中村 太一
千住 猛士 堀川 ゆき 船越 顕博*

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(9): 1261-1265, September, 2006]

Tailored-Dose Chemotherapy Using Gemcitabine for Advanced Pancreatic Cancer: Toshihiko Sumii, Nao Fujimori, Taichi Nakamura, Takeshi Senju, Yuki Horikawa and Akihiro Funakoshi (*Dept. of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center*)

Summary

Eighteen patients with metastatic or post-surgery recurrent pancreatic cancer were given weekly gemcitabine therapy. Almost all of these patients were aged or had other complications. We determined the individualized maximum repeatable dose (iMRD) as follows. We started at 500 mg/m² gemcitabine and repeated the treatment with an increase or a decrease of 100 mg/m² each week, if the hematological toxicity was 0 or more than grade 1. If toxicity was grade 1, the same dose was given. And the third-week dose was an iMRD. Dose intensity was 286 mg/m²/week. The median survival time was 262 days. Of these 18 patients, 2 (11.1%), 11 (61.1%) and 5 (27.8%) patients showed partial response, stable disease, and progressive disease, respectively. The therapeutic effects of iMRD equaled those of standard administration of gemcitabine. Key words: Pancreatic cancer, Gemcitabine, Chemotherapy (Received Jan. 10, 2006/Accepted Mar. 7, 2006)

要旨 進行膵癌に対し gemcitabine (GEM) を症例ごとに個別化最大継続可能量 individual Maximum Repeatable Dose (iMRD) を決定して投与する方法 (iMRD 法) の臨床的意義を検討した。初回 GEM 500 mg/m² 投与後の血液学的有害事象が, CTC-grade で「0」なら 2 回目の投与量は 100 mg/m² 増量, 「1」なら同量, 「2」なら 100 mg/m² 減量とし, 3 回目も 2 回目投与後の grade で同様の増減を行い 3 回目の投与量を iMRD とし, 以降毎週投与した。高齢者や何らかの合併症を有する初回化学療法施行転移性膵癌 (n=16), 術後再発膵癌 (n=2) 計 18 例を対象とした。GEM の投与回数は平均 15.0 回で抗腫瘍効果は PR 2 例 (11.1%), SD 11 例 (61.1%), PD 5 例 (27.8%) で, 腫瘍マーカー 50% 以上の低下は 12 例 (66.7%) であった。初回治療例の生存期間中央値は 262 日, 平均投与量は 286 mg/m²/w であった (標準法では 242 日, 596 mg/m²/w)。有害事象は grade 3 の白血球減少, 好中球減少, 血小板減少を各々 5 例, 8 例, 3 例に認め, grade 4 はなかった。iMRD 法は標準法に匹敵する臨床的効果が期待される。

はじめに

膵癌は予後が最も不良な癌の一つであり, 発見時にすでに切除不可能な進行癌, しかも遠隔転移を有する場合であることが多い。2001 年に gemcitabine hydrochloride (GEM) が保険適応になり, 進行膵癌の化学療法の第一選択剤として使用されている。しかし, GEM 1,000 mg/m² の週 1 回投与を 3 週行い 1 週休薬するという標準法では, 有害事象で減量やスキップを行うことはしばしば経験するところであり, 減量とスキップのいずれが

好ましいのかの明確な結論は得られていない。また, GEM の効果がなくなった時点で, second-line となる薬剤がないので GEM を中止し難い場合があり, やむを得ず GEM 中止に踏み切ると急速に全身状態が悪化することがある。さらに, われわれは長期に GEM を使用した経過中に溶血性尿毒症症候群の経験も報告¹⁾している。そこで, 高橋ら²⁾が提唱した症例ごとに個別化最大継続可能量 individual Maximal Repeatable Dose (iMRD) を決定し, その量の GEM を投与する方法 (以下 iMRD 法) に注目した。

I. 目的

進行膵癌に対する GEM の投与方法に関して、GEM を標準法で投与するには問題がある症例を中心に iMRD 法を行い、その臨床的有用性について標準法と比較検討した。

II. 対象と方法

2001～2005 年の自験進行膵癌、術後再発膵癌のなかで GEM を 3 回以上投与できた計 43 例を対象とした。標準法が 25 例、iMRD 法が 18 例（うち 2 例が術後再発例）で、その背景を表 1 に示した。表 2 には iMRD 法を選択した理由を示した。ただし、iMRD 法を選択する際には、GEM の投与量が標準法に比べて少なくなるので、効果が少ない、あるいは効果がでない可能性もあることを患

表 1 対象の背景

GEM 投与方法	標準法	iMRD 法
症例数	25 例	18 例
平均年齢 (M±SD)	61.5±11.2 歳 (40～81 歳)	67.9±8.8 歳 (58～81 歳)
性別: 男性	14 例	11 例
女性	11 例	7 例
癌の部位: 頭部	6 例	11 例*
体尾部	17 例	7 例
全体	2 例	0 例
Stage : IVa	3 例	7 例
IVb	12 例	9 例

*: うち 2 例は膵頭十二指腸切除術後

者、家族に十分な説明を行い、文書による同意を取得した。

GEM の標準法は 1,000 mg/m²を週 1 回 30 分で点滴静注を 3 週行い、1 週休薬し、これを 1 コースとし、可能な限り継続して投与した。

次に、iMRD 法のプロトコル(図 1)を述べる。第 1 週目に 500 mg/m²で投与し、次回投与日(第 2 週目)の血液検査の結果で投与量を増減した。すなわち、血液学的有害事象が NCI-CTC grade で「0」ならば 100 mg/m²増加して 600 mg/m²、「1」ならば同量の 500 mg/m²、「2」ならば 100 mg/m²減量して 400 mg/m²とした。第 3 週も末梢血の状態をみて grade「0」ならば第 2 週より 100 mg/m²増加、「1」ならば第 2 週と同量、「2」ならば第 2 週より 100 mg/m²減量し、この第 3 週目の量を iMRD と考え、原則的に可能な限り毎週投与した。点滴時間はいずれも 30 分である。grade 3 の有害事象の場合はスキップとした。具体的なスキップ基準は WBC 2,000/mm³未満、好中球 1,000/mm³未満、血小板 5×10⁴/mm³未満、Hb 8 g/dl 未満、その他 grade 3 の非血液学的有害事象(悪心・嘔吐、脱毛、食欲不振、全身倦怠感を除く)であり、これらが回復して投与再開とした。ただし、iMRD 法を選択した当初の 8 例(表 2 の#1～8)は第 1 週目を 400 mg/m²で開始し、第 5 週目の量を iMRD とした。

III. 成績

各症例別の 1 回の投与量と投与回数を表 2 に示した。平均投与回数 (M±SD) は、標準法では 14.2±9.2 回

表 2 各症例毎の iMRD 法を選択した背景と 1 回投与量と投与回数

症例	年齢	性	stage	iMRD 選択の背景因子	投与量 (mg/m ²)					
					600	500	400	300	200	計(回)
#1	78	F	IVb	狭心症, 心室性期外収縮			1	14		15
#2	58	M	IVb	PS 不良			6	3		9
#3	77	M	IVb	年齢, 肝転移高度			2	1		3
#4	74	M	IVb				1	4		5
#5	76	M	IVa	年齢, 癌の進展(胃浸潤)			1	3	24	28
#6	74	F	IVa	DM と DM 性合併症, IHD			2	3		5
#7	81	M	IVa	年齢, 癌の進展(DU 浸潤)			15			15
#8	68	F	IVa	左腎摘出状態			2	29		31
#9	73	M	IVa			2	1	18		21
#10	61	F	IVa	DM		1	4	2		7
#11	55	F	IVa	1 型 DM		1	1	19		21
#12	52	M	IVb	アルコール性肝障害, 血小板減少		26				26
#13	57	M	IVb		1	19				20
#14	69	M	IVb		31	1				32
#15	63	F	IVb	白血球低値		1	1	4		6
#16	64	M	IVb	DM, RA (ステロイド服用)		1	1	4		6
#17	76	M	再発	年齢, 術後再発		2	9			11
#18	67	F	再発	術後再発		1	8	2		11

#7 は IPMN 由来で、#4、#9、#13、#14 は患者の希望により iMRD 法となった。

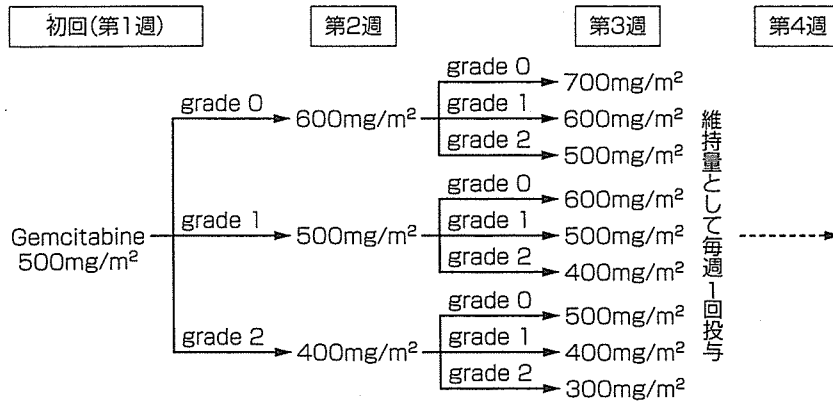


図1 iMRD法のプロトコル
当初は第1週目を400 mg/m²で開始し、第5週目の量を individual Maximum Repeatable Dose (iMRD) とした。高橋 豊 (金沢大学がん研究所腫瘍制御研究部門・腫瘍外科研究分野) による。

表3 投与方法別の治療効果

	標準法	iMRD法
抗腫瘍効果	PR 4例 (17.4%)	PR 2例 (11.1%)
	SD 11例 (47.8%)	SD 11例 (61.1%)
	PD 9例 (39.1%)	PD 5例 (27.8%)
	※判定不能 2例	
腫瘍マーカー	低下 9例 (37.5%)	低下 12例 (66.7%)
	不変 9例 (37.5%)	不変 2例 (11.1%)
	上昇 6例 (25.0%)	上昇 4例 (22.2%)
	※判定不能 1例	

抗腫瘍効果は日本癌治療学会の判定基準を用いた。

(3~34回), iMRD法では15.0±9.7回(3~32回)と、ほぼ同等であった。#9, 10, 18の治療経過において第3週目、および第3週目以降に grade 3 の好中球減少が出現した際、#1~8で300 mg/m²あるいは200 mg/m²で投与が継続できた例を経験していたので、さらに減量して300 mg/m²で投与を継続した。dose intensity (M±SD) は標準法で596±117 mg/m²/w, iMRD法で286±116 mg/m²/w とiMRD法では標準法の約1/2であった。

投与方法別の治療効果について、抗腫瘍効果と腫瘍マーカー50%以上の低下を示した頻度を表3に示した。図2はiMRD法の術後再発例の2例を除いた計41例の投与方法別の生存曲線である。50%生存期間は標準法の242日に対し、iMRD法では262日であった。有害事象について、標準法では grade 3 の白血球減少を7例(28.0%)に、grade 3, 4の好中球減少を各々7例(28.0%)、4例(16.0%)に、grade 3の血小板減少を3例(12.0%)、grade 3のヘモグロビン減少を2例(8.0%)に認めた。一方、iMRD法では grade 3の白血球減少を5例(27.8%)に、grade 3の好中球減少を8例(44.4%)に、grade 3の血小板減少を3例(16.7%)に認め、grade 4の好中球減少は認めなかった。

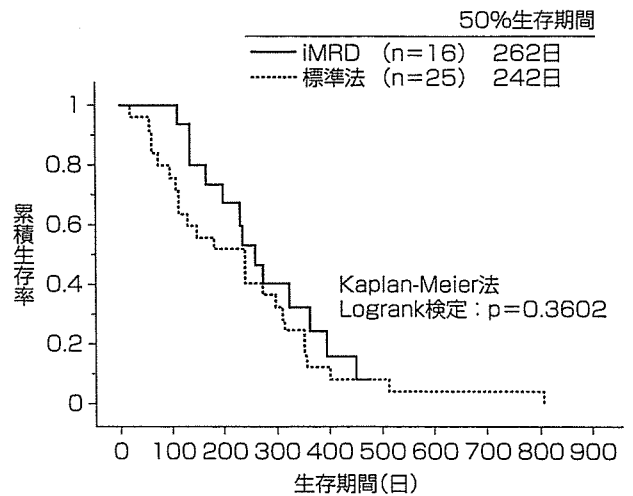


図2 GEMの投与方法別の生存曲線

図3には入院時 performance status (PS) が3であった58歳、男性のiMRD法による化学療法前後のCT写真を示した。7回のGEM投与により、膵原発巣は5 cmから1.5 cmへと縮小し、DUPAN-2も3,600 U/mlから860 U/mlへと低下し、肝転移巣の減少と縮小を認め、PSも改善した。

IV. 考案

化学療法に際して、テーラーメイド医療が提唱されて久しいが、遺伝子解析などの技術を駆使しても臨床的に役立つような方法はいまだ確立されていない。一般に抗癌剤の投与量は第I相試験で最大耐用量 (maximum tolerated dose: MTD) が決定され、第II相試験での推奨用量となる。しかし、MTDより少ない投与量で抗腫瘍効果が得られる個体が存在するのではないかと発想、すなわち症例ごとに適した投与量があるのではないかと考える、ある意味でテーラーメイド医療と位置付けられると考え、われわれはiMRD法に注目し今回の検討

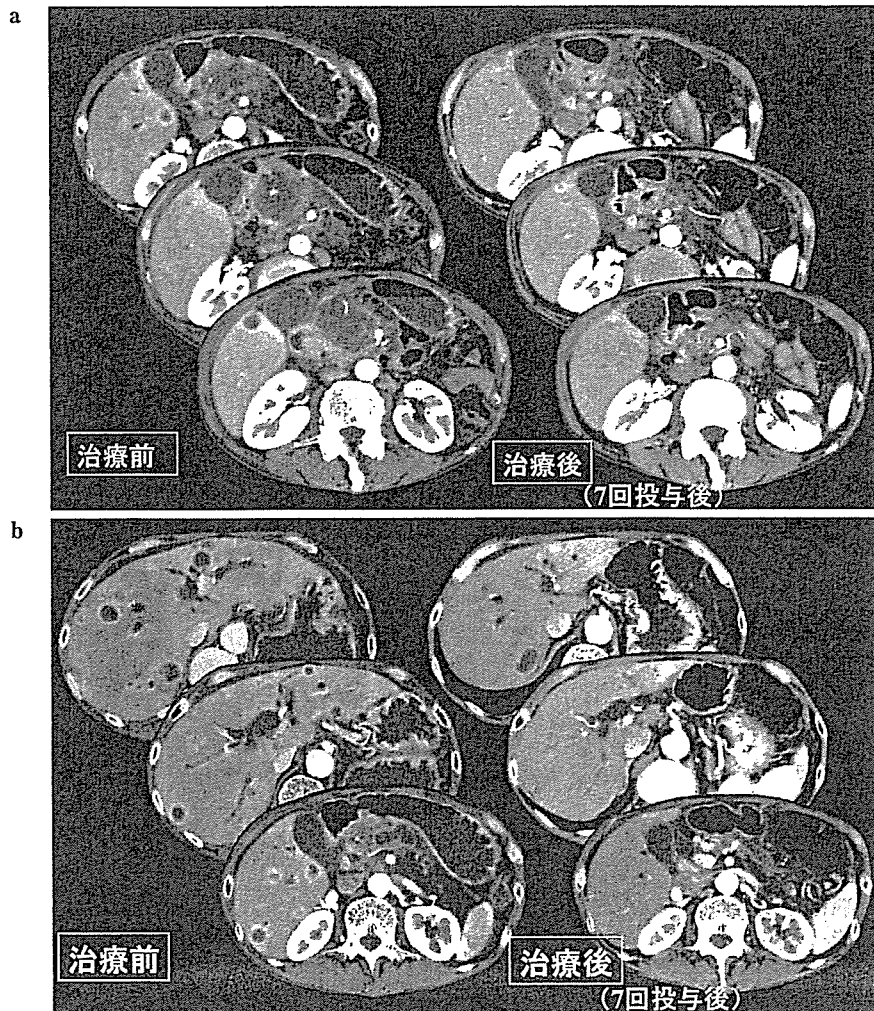


図3 iMRD法による化学療法前後のCT所見の変化
症例 58歳, 男性。治療前後を比較すると, 7回のGEM投与により膵原発巣(a)は5cmから1.5cmへと縮小し, 同時に肝転移巣(b)の減少と縮小を認めた。

を行った。

現在, 膵癌に有効な化学療法はGEMしかないといっても過言ではなく, 本剤の投与に際して有害事象の発現で治療の道が閉ざされる症例も経験する。つまり, GEMの有害事象を最小限にして, なるべく長期間にわたり投与するための一つの工夫がiMRDといえる。

本法における治療成績は50%生存期間をはじめ, 抗腫瘍効果, 腫瘍マーカーの低下をみても標準法に匹敵するものといえる。しかもこの治療成績は, 表2に示したように対象の多くは高齢者, PSが不良な例, 主要臓器に何らかの障害を有する例, 合併症がある例がほとんどであることは特筆に値する。

投与量については, 標準法のdose intensityでは本来750 mg/m²/wであるべきものが平均596 mg/m²/wであった。一方, iMRD法では平均286 mg/m²/wと標準法の約半量であった。Tempero^ら³⁾は, GEMの代謝率が最大となる10 mg/m²/minでGEMを定速投与し, 標準法

よりも良好な抗腫瘍効果, 生存期間, 1年生存率を得たことを報告しているが, われわれのiMRD法の平均dose intensityが約300 mg/m²/wという成績は10 mg/m²/minに極めて近似した量である点が注目される。実際, #9のように本来のプロトコルに準拠できなかったが, 300 mg/m²で長期にSDが維持できた例があった。したがって, iMRD法でも有害事象が出現したら300 mg/m²まで減量を試みるべきかもしれない。

有害事象に関して, iMRD法でもある程度の血液学的有害事象は出現し, 1回投与量は初回よりも減量となる場合がほとんどであった(表2)。GEMによる血液学的有害事象の出現頻度はiMRD法でも標準法と大きな差は認めなかったことから, 典型的な用量依存性ではないようである。しかし, iMRD法ではgrade 4の好中球減少を認めず, 外来でも安全に投与継続ができると考えられた。一方, 非血液学的有害事象である悪心・嘔吐について, われわれの多施設によるGEM標準法の検討⁴⁾では投

与例の37% (CTC-grade 3が10%) に認めたこととは対照的に、今回のiMRD法ではまったく認めなかった。悪心・嘔吐は投与量が増すと高頻度に出現すると考えられる。高齢者に対して標準法での投与が困難な場合には、投与間隔を延ばさずに1回量を800 mg/m²に減量して投与するほうが良好な治療効果が期待できるという報告⁹⁾もあり、iMRD法で得られた今回の結果を支持すると思われる。さらに、200 mg/m²で長期間 stable diseaseを維持できた例も存在したことは、GEMは少量でも継続して投与することが大切であることを示唆している。

おわりに

今回の検討では、iMRD法は標準法と治療成績が遜色なく、高齢者や合併症のある症例にも安全に投与できることが示された。本法はGEMによる化学療法の導入を外来で行える可能性も示している。また、将来GEM以外の薬剤が使用できるようになった場合にも、GEMとこれらの薬剤との併用、化学放射線療法の維持化学療法に

も応用できると考えられ、臨床的有用性は高いと考えられる。

文 献

- 1) 松尾 享, 荒武良総, 島中文香・他: 長期間のgemcitabine投与後に溶血性尿毒症症候群をきたした膵癌の1症例. *膵臓* 18(4): 495-500, 2003.
- 2) Takahashi Y, Mai M, Sawabu N, *et al*: A pilot study of individualized maximum repeatable dose (iMRD), a new dose finding system, of weekly gemcitabine for patients with metastatic pancreas cancer. *Pancreas* 30(3): 206-210, 2005.
- 3) Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, *et al*: Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 21(18): 3402-3408, 2003.
- 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(7): 971-976, 2003.
- 5) 竹内信道, 前島信也, 長谷部修・他: 高齢者切除不能膵癌に対するGemcitabine Hydrochloride (Gemzar) 治療の現況と問題点—長野膵癌治療研究会アンケート53例の検討から—. *癌と化学療法* 31(12): 1987-1991, 2004.

A. 膵 癌 VII. 膵癌の治療

進行・再発膵癌の治療／集学的治療

集学的治療について

Multimodal therapy for advanced
pancreatic cancer澄井俊彦
船越顕博
井口東郎

Key words

進行膵癌, 化学療法, 放射線化学療法, 集学的治療, 緩和ケア

はじめに

膵癌の治療方針の原則は、日本膵臓学会の膵癌取扱い規約¹⁾に準じた進行度分類の Stage I-III は手術であり、Stage IVa は手術あるいは放射線化学療法、Stage IVb は全身化学療法である。集学的治療とは手術、放射線療法、化学療法を中心にその他の治療法をうまく組み合わせることで予後の改善を図る治療戦略として位置づけできると思われる。主に切除不可能な進行例に対して行われることが多いが、手術可能な例でもその補助療法としての役割も考えられる。また、1人の患者について時系列的に治療方法をとらえた場合、例えばセカンドラインも含めた化学療法なども集学的療法といえる。多剤併用化学療法や放射線化学療法も広義の集学的療法としてとらえることもできる。つまり症例に応じて外科的治療、化学療法、補助化学療法、動注化学療法、術前照射、術中照射、術後照射あるいは免疫療法のいずれかの複数の治療法を同時あるいは異時的に選択することを集学的治療と称して差し支えないと考える。

本書には個々の治療法について独立した項目が設けられて詳しく記載されているので、本稿では主に手術以外の各治療法を、集学的療法の

中での役割という観点から著者らの施設での経験も交えて解説する。更に best supportive care についても集学的療法の一つと考えて解説を加える。

1. 化学療法

化学療法は手術不可能と診断された進行膵癌の初回治療例、あるいは術後再発例に選択されることが一般的である。第一選択薬剤は Burris ら²⁾の報告以来、gemcitabine (GEM) であることに異論はない。我が国では GEM は 1,000 mg/m² を週に1回の30分で点滴静注を3週行い、1週休薬する投与法を標準としている。Tempero ら³⁾は GEM の定速点滴静注法 (10 mg/m²/分) で良好な成績を報告しており、1,000 mg/m² を30分で点滴静注する標準投与法との比較検討が必要である。

GEM の無効例あるいは無効になった例にどのような治療を行うかというセカンドラインについては、少数例を対象とした報告であり、現在では指針はないといってよい。Ulrich-Pur ら⁴⁾の塩酸イリノテカンと thymidylate synthase inhibitor である raltitrexed の併用療法と raltitrexed 単独療法との無作為化比較第 II 相試験の報告では、併用療法の優位性が示されてい

Toshihiko Sumii, Akihiro Funakoshi, Haruo Iguchi: Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center 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

る。進行肺癌は生存期間が短いこと、全身状態が良好に保てないことがセカンドラインの化学療法を行うに際しての険しい関門となっている。我が国における現状では、5-FUを用いるか、GEMにUFTを加えるなどの方法が試みられているが満足のできる成果は認めていない。我が国では近日中にTS-1と塩酸イリノテカンが保険適応の認可を受ける可能性があり、セカンドラインとしての薬剤が登場することが考えられる。その場合、GEMを含め、どの薬剤を第一選択薬とするのか、あるいは病態で使い分けをする必要があるのか、併用が良いのかなど検討すべき課題が山積している。少なくともTS-1は経口剤なので嘔気・嘔吐が強かったり経口摂取が困難な症例には投与ができないと思われる。

GEMを含んだ多剤併用療法については、分子標的治療薬も含めまだGEM単剤をしのぐ成績は報告されていない。最近、GEMとEGFRチロシンキナーゼ阻害薬 erlotinib の併用療法の効果について無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験の報告⁹⁾がなされた。その結果は生存期間、1年生存率、無増悪生存期間のいずれも併用群が有意に良好な成績であったが、今後の更なる検証が待たれる。我が国では現時点でGEMとTS-1との併用の臨床試験が進行中であり、その結果が待たれる。

放射線化学療法後の維持療法としての化学療法についても5-FU系の薬剤よりGEMの方が推奨できるという確たる根拠はない。

遠隔転移のないStage IVaには放射線化学療法を行うことが多いが、治療方針を確定するための病期診断が完璧であるとはいえず、腹膜播種や肝転移を完全に否定することは困難である。放射線化学療法中に肝転移が出現する例なども経験するので放射線化学療法に先立って化学療法を行うという戦略も考えられるが、使用薬剤や投与期間も含めほとんど検討されていない。

術前あるいは術後のアジュバントとしての化学療法の有用性は認知されていないが、もし行うのであれば現時点ではやはりGEMが第一選択であると考えられるがエビデンスはない。施行期間についての検討など参考となる成績もな

い。最近、アジュバント療法に関する randomized trial の meta-analysis が報告⁶⁾された。化学療法について、MSTは施行群が19.0カ月(95%CI: 16.4-21.1)、非施行群が13.5カ月(95%CI: 12.2-15.8)、2年生存率、5年生存率は施行群が38%、19%、非施行群が28%、12%であった。一方、放射線化学療法はMSTは施行群が15.8カ月(95%CI: 13.9-18.1)、非施行群が15.2カ月(95%CI: 13.1-18.2)、2年生存率、5年生存率は施行群が30%、12%、非施行群が34%、17%であった。以上より放射線化学療法よりも化学療法の方が有効であるという結果が示された。

ところで、GEMによる治療を集学的治療の一部として位置づけた場合に、他の薬剤を用いた化学療法をはじめ、その他の治療法でも加療することを考えれば、なるべく副作用が小さい方が望まれるのは当然である。そこで、Takahashiら⁷⁾が提唱した各症例ごとに個別化最大継続可能量(individual maximal repeatable dose: iMRD)を決定してその量のGEMを投与する方法の経験を述べる。方法は第1週目に500mg/m²で投与し、次回投与日(第2週目)の血液検査の結果で投与量を増減する。つまり血液学的有害事象がNCI-CTC gradeで'0'ならば100mg/m²増加して600mg/m²、'1'ならば同量の500mg/m²、'2'ならば100mg/m²減量して400mg/m²とする。第3週も末梢血の状態をみてgrade'0'ならば第2週より100mg/m²増加、'1'ならば第2週と同量、'2'ならば第2週より100mg/m²減量し、この第3週目の量をiMRDと考え、原則的に毎週投与する。grade 3の有害事象の場合はスキップする。スキップ基準はWBC 2,000/mm³未満、好中球1,000/mm³未満、血小板5万/mm³未満、Hb 8g/dl未満、その他grade 3の非血液学的有害事象(悪心、嘔吐、脱毛、食欲不振、全身倦怠感を除く)で、これらが回復して投与再開となる。自験では本法でのoverall survivalは標準投与方法との間に全く差を認めなかった。初回から外来での治療も可能であることも利点として紹介されている。放射線化学療法などの化学療法以外の治療法との組み

合わせや他剤との併用にも応用できる有用な投与法と考えられる。

2. 放射線療法, 放射線化学療法

放射線化学療法は、通常遠隔転移のない切除不能な局所進行膵癌に対して行われる。抗癌剤は通常放射線の増感剤として用いるため、化学療法として投与する場合に比べて低用量である。以前は5-FUやシスプラチンが用いられてきたが、最近ではGEMも用いられているがその投与法は250mg/m²/週の投与、あるいは40mg/m²を週2回投与など一定していない。GEMの通常量(1,000mg/m²/週)と放射線療法を併用するプロトコルは文字どおり化学療法と放射線療法の併用療法と位置づけられる。

放射線化学療法の増感剤について5-FUとGEMのrandomized control trialの成績はないが、著者らの経験では大きな差はない。GEMを用いた場合は放射線化学療法中の血液学的有害事象が強い印象は否めない。

放射線化学療法は通常40-50日を要するので、著者らは治療期間の途中でCT検査を行い、肝転移が出現していないことを確認している。もし、肝転移を認めたら全身化学療法に移行することも考える。

術中放射線療法については、予後の改善に結びつくという明らかなエビデンスは示されていない。

その他、重粒子線(炭素イオン線)での治療も試行されており、その効果が認められれば集学的治療の一環としても重要な地位を担う可能性が期待される。

3. 転移巣に対する治療法

転移巣に対する治療として、肝転移には肝動注療法があげられる。

全身的化学療法との併用が考えられる。肝動注に用いる薬剤については、GEMかGEM以外が妥当であるのかなど検討の余地がある。

最近、膵癌でも骨転移を有する症例を経験する機会が増えている。骨転移の治療の目的は延命効果よりも、むしろ疼痛をなくしQOLの改善

を図ることにある。痛みの程度に応じNSAIDs, モルヒネ, 放射線治療を行う。最近、著者らは膵癌の骨転移のメカニズムにも破骨細胞の活性化による骨吸収亢進が関与している可能性を指摘した⁹⁾。ビスホスフォネート製剤は強力な破骨細胞機能抑制作用を有するので、当施設では骨転移に対して積極的に投与している。QOLを大きく損なう四肢麻痺などの症状が予想されるような脊椎への転移を認めた場合には早急に放射線治療を行うべきである。

腹膜播種に伴う癌性腹膜炎に対して抗癌剤の腹腔内投与も考えられるが一般に十分な効果は認めない場合がほとんどである。GEMによる全身化学療法が奏効したという報告を散見するが、著者らの経験では癌性腹膜炎や癌性胸膜炎のある例には効果を認めないことが多い。

4. 免疫学的療法

他稿で述べられるように幾つかの免疫療法も今後期待できる治療法である。ここでは血液悪性疾患や固形腫瘍に対して骨髄非破壊的前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植療法(ミニ移植)について述べる。この治療法は患者のHLAと適合したドナーの末梢血造血幹細胞を患者に投与して、その後生じるGVT効果を利用したものである。近年、膵癌にも試験的ではあるが施行されている⁹⁾。集学的治療の面からみるとミニ移植は他の治療との併用は考えにくいと思われる。ミニ移植はレシピエントに前処置として抗腫瘍薬の投与と低線量の全身放射線療法を行う。つまり化学療法, 放射線療法, 免疫療法の組み合わせなので、むしろそれ自体が集学的治療ともいえる。

5. その他の治療

best supportive care, いわゆる緩和ケアにおいて最も重要なことは疼痛のコントロールである。放射線化学療法や化学療法で疼痛が緩和されることも経験するが、一般にはNSAIDsやオピオイドを投与する。膵癌では原疾患や治療の副作用として経口摂取が困難になる場合が多いが、最近ではモルヒネの剤型が多彩になったこと

に加え、オキシコドン(経口)やフェンタニル(パッチ, 注射)が日常診療に使用できるので比較的早い時期から患者の状態に応じた薬剤の剤型や投与経路を選択し, 比較的容易に疼痛のコントロールができるようになった。

腫瘍で消化管閉塞が予想される症例にはバイパス術などの姑息的手術を行い, 膵頭部癌で黄疸で発症した例には減黄術を行って, 本来の放射線化学療法や化学療法を行うこともある。放射線療法が治療方針となった局所進行切除不能膵癌で, かつバイパス術を行う場合には, 術中放射線照射を用いると1回で大線量が照射できるので, 術後の体外照射の期間を短縮できるメリットがあり, 実施可能な施設では選択肢の一つであろう。当然ながらバイパス術や減黄術は末期のbest supportive careの一環として行われる場合もある。腸閉塞に対して, 腸管からの消化液の分泌を抑制する作用をもつソマトスタチンアナログ(オクトレオチド)も効果が期待できる。

また, 膵癌では他の臓器の癌に比べ, うつ状態が高頻度に出現するとされ, 実際に膵癌診療でそのコントロールに難渋する場合がある。通常のうつ病, うつ状態の治療方針である支持的療法と薬物療法が主体となるが, 癌患者では少量で効果を認めることが多く過量投与による副作用への注意を明石ら¹⁰⁾は喚起している。

糖尿病を併発している膵癌患者では, 膵癌の治療中に経口血糖降下剤やインスリンの投与が必要なことが多い。病気の性格上, あるいは化学療法や放射線療法の有害事象で, 経口摂取が困難になり食事摂取量が一定せず, 低血糖の危険性が生じたり血糖コントロールが難しくなる場合がある。速効型インスリン分泌促進薬や超速効型インスリン製剤が使用できるので, 最近

著者らは, 食事摂取可能かどうかを食前に判断して, これらの製剤を投与することで低血糖の危険性を回避しながら血糖コントロールを行っている。膵内分泌機能が荒廃して持続高血糖を生じているような症例には, 最近臨床での使用が可能になった24時間の持続作用を有するインスリンラゲルギン製剤も有効な治療手段であると考えられる。

6. 集学的治療の自験例

最近, 著者らは典型的な集学的治療を行った症例を経験したので紹介する。本症例は病期診断で大血管への浸潤が強く疑われたが肝転移は証明できず, Stage IVa 症例と診断した。まず, GEMによる化学療法を標準投与法に準じ1コース行い, その後, GEMを増感剤として総照射線量45Gyの放射線化学療法を行った。放射線化学療法は150cGy/Frを2Fr/日行い, 15日間で45Gyの照射を行い, 治療期間の短縮を図った。放射線化学療法後のCTで著明な腫瘍の縮小を認め, 手術可能と判断し手術に踏み切り治療切除ができた。各々の治療法の特殊性を考え, 患者の全身状態も考慮して適当な治療法を時期を逃すことなく選択し, 進行膵癌の治療に当たる必要がある。

おわりに

膵癌の集学的治療について解説したが, ほとんどの治療法についてエビデンスの蓄積が十分とはいえず, 標準治療法が確立されていないので, 現時点では集学的治療の指針を示すには至らない。しかし, GEMなどの新規抗癌剤の開発, 導入により, その取り組み方に何らかの工夫を施す余地が見えてきたというのが実状と思われる。今後の進歩が期待される。

文献

- 1) 日本膵臓学会(編): 膵癌取扱い規約(第5版), 金原出版, 2002.
- 2) Burris HA 3rd, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 15: 2403-2413, 1997.
- 3) Tempero M, 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 21: