

図1 1978-87年(n=269)および1988-97年(n=404)に九州がんセンターにおいて入院治療を受けた肝細胞癌患者の生存曲線

脈性に脊椎静脈叢を經由した脊椎骨への転移経路があることを示唆している。

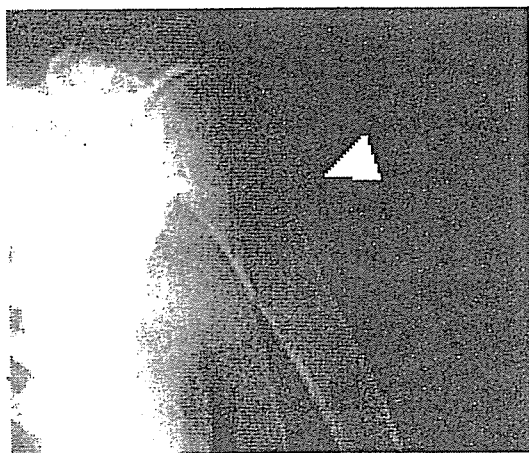
肝細胞癌の骨転移はほとんどが溶骨性で(図2), 溶骨を反映する骨代謝マーカー, 1 CTPの血中レベルは骨転移合併例で骨転移のない肝細胞癌に比較して有意に上昇していた($p < 0.0001$) (図3). 骨転移は骨という硬組織で癌細胞が浸潤・増殖するという他臓器の転移ではみられない特徴をもっており, この過程において破骨細胞が重要な役割を担っている. 肺癌や乳癌の骨転移は, 骨髓腔に生着した癌細胞がPTHrPを産生するこ

表1 骨転移合併肝細胞癌の臨床的背景因子

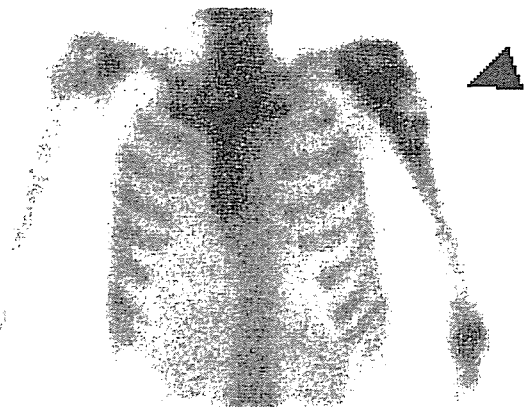
	1978-1987 (n=269)	1988-1997 (n=404)
Age (M±SD, years)	61±8.8	61±7.7
Sex (male/female)	12/0	42/10
HBs Ag	2(17%)	11(21%)
HCV Ab	ND*	31(60%)
Portal thrombus	6(50%)	21(40%)
Lung metastasis	3(25%)	12(23%)
Lymph node metastasis	1(8%)	13(25%)

* ND : not determined

とで破骨細胞が活性化され, その結果, 骨吸収の亢進によって癌細胞が増殖するスペースを確保すること, 骨基質に豊富に存在する成長因子群(TGF-β, IGFs, BMPs, など)の骨髓腔への放出によって癌細胞の増殖が促進されるといった巧妙な仕組みから成り立っている^{1)~3)}. それでは肝細胞癌骨転移においてどのようなサイトカインが破骨細胞を活性化しているのでしょうか? VEGFは血管新生因子として癌の増殖に深く関わっていることは衆知の事実であるが, 破骨細胞による骨吸収を促進する作用も合わせもっている⁴⁾. また, VEGFはもともと肝細胞に発現がみられ, 癌化とともにその発現が増強することが観察されている⁵⁾⁶⁾. われわれは肝細胞癌における血中VEGFレベルを測定し, 骨転移合併例で非合併例に比較して有意に上昇していることを確認した(図3). この成績は肝細胞癌骨転移とVEGFの関



骨 X 線写真



骨シンチ

図2 肝細胞癌骨転移の典型画像

骨 X 線写真: 左上腕骨に骨破壊と骨外発育性の腫瘍(▲)を認める, 骨シンチ: 左上腕骨の骨転移部位は“cold”として抽出され(▲), その周囲に集積がみられる。

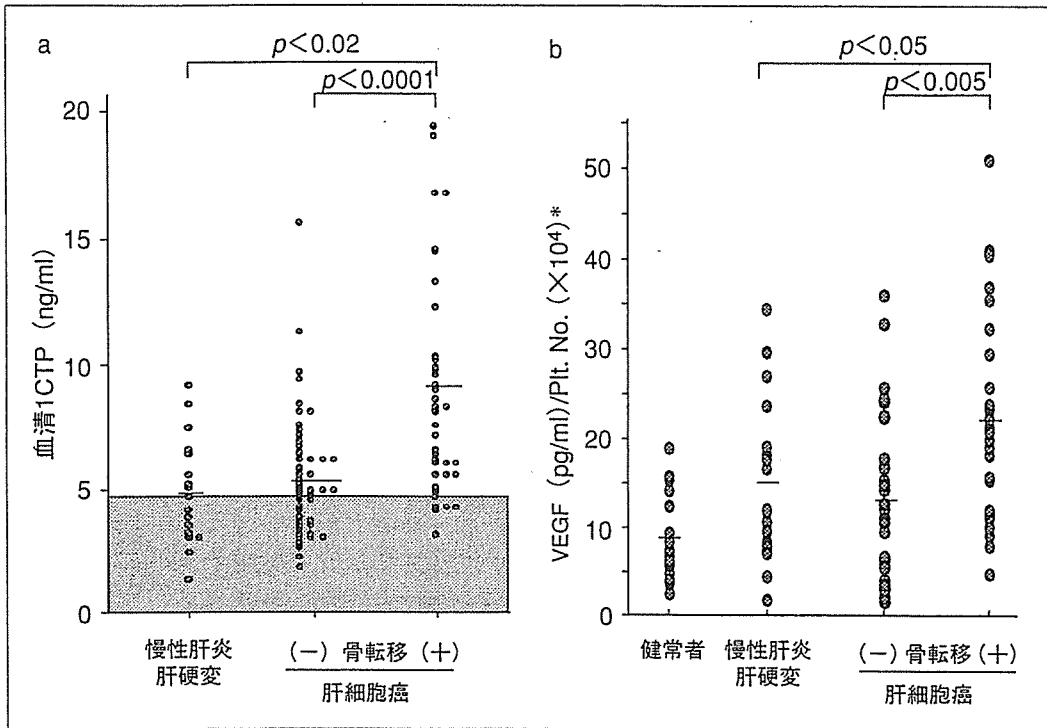


図3 肝疾患患者の血清 1 CTP(a)およびVEGF値(b)
 * VEGF値は血清検体で測定したので、血小板数による補正を行った。

連を示唆しており、VEGFが血管新生のみならず破骨細胞活性化にも一役買っている可能性を示唆している。

膵癌骨転移

膵癌はもっとも予後不良の癌種であり、以前は骨転移合併例に遭遇することは稀であった。ところが膵癌治療薬としてgemcitabine(GEM)が導入されてからはわずかではあるが生存期間の延長がみられ(図4)、これとともに骨転移合併例が目に見えて増加している。2001~2005年に九州がんセンターで入院治療をうけた通常型膵癌は309例(男性193例, 女性116例)で、このうち17例(5.5%)に骨転移を認めた。この17例の内訳および臨床的背景を表2に示す。男女比は男性10例と女性7例で差がなく、臨床病期は手術後2年経って骨転移を合併したIIの1例以外はすべてIV(IVa3例, IVb13例)であった。膵癌の占拠部位で本来は頭部癌が多いのであるが、膵癌骨転移合併例の特徴として体尾部癌が14例(82%)と頭部癌の3例(18%)に比較して圧倒的に多かった(表2)。また、骨以外の他臓器転移として肝転移が13例(76%)と多いのは当然であるが、肺

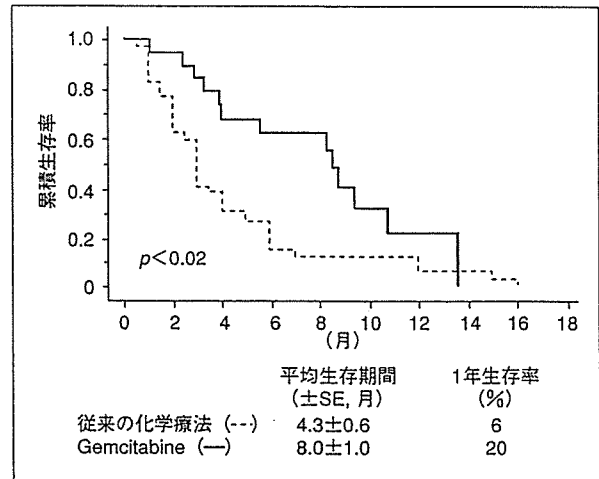


図4 化学療法を施行した膵癌自験症例の生存曲線：
 Gemcitabine登場前と後の比較

転移は4例(23%)と少なかった(表2)。体尾部癌では脾静脈浸潤が高頻度にみられることから、膵癌の骨転移経路も肝細胞癌の場合と同様、肺を越えて大循環から骨髄へ到達するというよりは経門脈性に脊椎骨へ転移する経路があることを示唆している。骨転移のタイプは溶骨性が大部分を占め、3例で一部に造骨病変を認め混合型と判定した(表2)。膵癌の診断から骨転移出現までの時期については、臨床病期や治療法によっ

表2 骨転移合併膵癌(n=17)の臨床的特徴

症例	年齢	性	臨床病期	占拠部位	骨転移部位	骨転移の型	膵癌診断から骨転移出現までの時期(月)	骨転移に対する治療	骨転移出現後の生存期間(日)	骨以外の遠隔転移
# 1	59	女	II	ph	腰椎	溶骨	26	NSAIDs	83	肺
# 2	79	男	IVb	pb-pt	胸-腰椎, 肋骨	混合	5	モルヒネ, BP	87	肺, 肝
# 3	71	女	IVb	pb-pt	腰椎, 肋骨, 骨盤	溶骨	7	モルヒネ, BP	83	肺, 肝
# 4	54	男	IVa	pt	肋骨	溶骨	6	放治, モルヒネ	44	肝
# 5	65	男	IVa	pt	肩甲骨	溶骨	4	放治, NSAIDs	73	腹膜
# 6	50	男	IVb	pb-pt	胸-腰椎, 肋骨	溶骨	0(同時)	放治, モルヒネ, BP	77	肝, 副腎, 皮膚, 筋肉
# 7	52	男	IVa	ph	胸-腰椎	混合	19	モルヒネ	58	腹膜
# 8	62	女	IVb	pt	胸椎	溶骨	0(同時)	なし	19	肝, 腹膜
# 9	74	女	IVb	pt	胸椎, 骨盤	溶骨	0(同時)	BP	84	肺, 肝
# 10	55	男	IVb	pt	胸椎, 肋骨	混合	29	放治, モルヒネ, BP	82	肝
# 11	46	女	IVb	ph	腰椎	溶骨	0(同時)	放治, モルヒネ, BP	151	皮膚, 筋肉
# 12	68	男	IVb	pt	胸-腰椎, 肋骨	溶骨	12	放治, モルヒネ, BP	31	肝, 腹膜
# 13	71	男	IVb	pt	腰椎, 頰骨	溶骨	10	放治, モルヒネ, BP	36	肝
# 14	71	女	IVb	pt	頸椎, 腰椎, 肋骨	溶骨	3	BP	143	肝, 腹膜播種
# 15	32	女	IVb	pt	腰椎, 骨盤	溶骨	4	放治, モルヒネ, BP	128	肝
# 16	64	男	IVb	ph-pt	肩甲骨, 鎖骨	溶骨	10	放治, モルヒネ, BP	77(生存中)	肝
# 17	68	男	IVb	pb	頸椎, 胸椎	溶骨	0(同時)	放治, モルヒネ, BP	48	肺, 肝

BP:ビスフォスフォネート, 放治:放射線治療, ph:頭部, pb:体部, pt:尾部

て異なるのは当然であり, 手術を施行した臨床病期II(表2の#1)とIVa(表2の#7)ならびに放射線化学療法を施行したIVa(表2の#10)の3例だけが19~29か月とその期間が比較的長かったが, 残る14例(IVa1例, IVb13例)では0(同時)~12か月と早期に骨転移の出現がみられている(表2). また, 骨転移出現後の生存期間(M±SD)は88±54日であり, 非常に短かったが, 骨転移による疼痛があるにも関わらず“膵癌には骨転移が少ない”といった先入観からその診断が遅れたケースや, 骨シンチで集積がみられなかったために診断が遅れたケースがあり, こういった理由で骨転移診断後の生存期間が短くなったという側面がある. 今後は膵癌においても骨転移が増加していることと, 膵癌骨転移では溶骨が高度であるがために骨シンチが“negative study”になる場合があることを念頭において, 膵癌骨転移の診断が遅れないように留意せねばならない. 最近ではビスフォスフォネートのような骨を標的とした治療薬も選択肢としてあるので, 早期に従来の治療法に加えてこういった新規薬剤を併用することでQOLの低下防止に努めなければならない.

骨代謝マーカーとして溶骨を反映する血清1CTP, 尿NTxならびに造骨を反映する血清骨型

アルカリフォスファターゼ(BAL)を膵癌骨転移合併例において検討した. 各マーカーの平均値(±SD)は1CTP 13.2±7.5ng/ml(n=14)(正常<4.5), NTx 81±39nMBCE/mMCr(n=12)(正常<55)およびBAL 33±13U/L(n=14)(正常10~35)で, 溶骨マーカーである1CTPが14例中13例(93%)と高頻度に上昇していた(図5). また, 破骨細胞活性化に関わるサイトカインとしてPTHrP, IL-6およびVEGFの血清レベルについても検討を加えたが, PTHrPの上昇を示す症例は少なく, 一方, IL-6およびVEGFはほとんどの症例で上昇していた(図5). この成績は, 膵癌骨転移非合併例との比較ではないが, 膵癌骨転移成立における破骨細胞活性化にIL-6やVEGFが関与しているのかもしれないことを示唆している.

骨転移の治療

骨転移の治療にはQOL確保を目的として放射線療法, 手術療法, 鎮痛剤があり, 抗腫瘍効果を目的とした治療として化学療法やホルモン療法が施行されてきた. しかしながら, 骨転移に対しては薬物が到達し難いため抗腫瘍効果はかばかしくない場合が多く, 従来はQOL確保を目的とした治療が主流であった. 近年, 骨転移の分子機構についての研究が進み, 破骨細胞

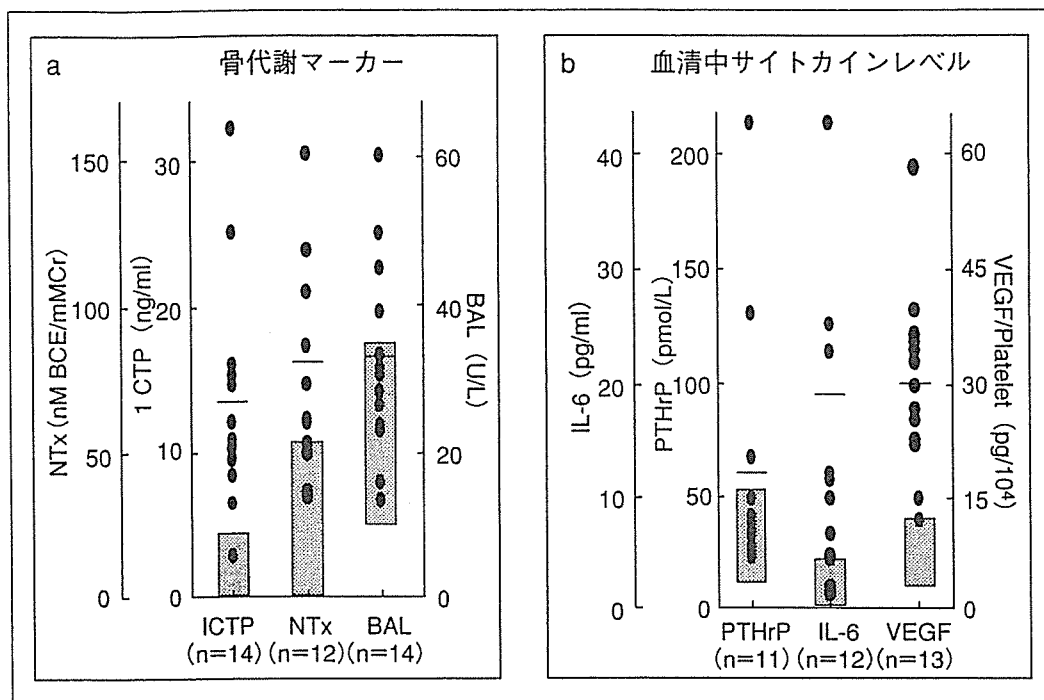


図5 膵癌骨転移合併例における骨代謝マーカー (1 CTP, NTx, BAL) (a) ならびに破骨細胞活性化能を有するサイトカイン (PTHrP, IL-6, VEGF) (b) の血中レベル (NTxのみ尿中レベル)

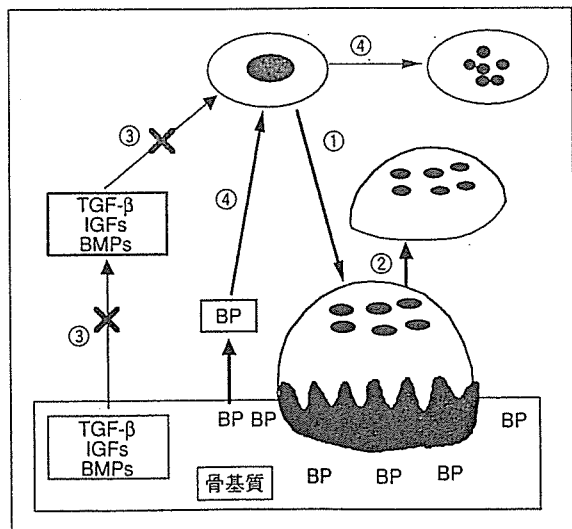


図6 BPの骨転移阻害の分子機構
投与されたBPはほとんどが骨基質に取り込まれ、残りは腎からすみやかに排泄される。癌細胞によって破骨細胞が活性化され骨吸収が亢進すると(①), 骨基質から溶出したBPが破骨細胞に取り込まれ、破骨細胞におけるメバロン酸代謝経路の阻害を介してアポトーシスを誘導する(②)。骨吸収の低下によって癌細胞への栄養補給が遮断され癌細胞の増殖が抑制されるとともに(③), BPの癌細胞への直接作用によって癌細胞においてもアポトーシスが誘導される(④)。

がその成立にとって重要な役割を担っていることが明らかにされた。この破骨細胞を標的とし




表3 N-BP(第2世代以降)の抗腫瘍効果

直接作用	
癌細胞の接着および浸潤	↓
癌細胞の増殖	↓
癌細胞のアポトーシス	↑
間接作用	
破骨細胞の分化・活性化	↓
血管新生	↓
癌細胞, マクロファージのMMP活性を阻害	
血管内皮の接着・増殖を阻害→管腔形成阻害	
T細胞の抗腫瘍活性	↑

た薬剤としてビスフォスフォネート(BP)が登場し、骨転移治療薬としての効果についてはすでに数多くの報告があるが⁷⁾, われわれもすべての癌種の骨転移に対して使用し、その効果を確認している。BPは破骨細胞による骨吸収を阻害することで、癌細胞への栄養補給を遮断しその増殖を抑制するわけであるが(図6), 癌細胞に対するさまざまな直接作用(アポトーシス誘導, 血管新生阻害, 接着阻害など)も報告されており(表3)⁸⁾, 今後の展開が待たれている。

現在、本邦で骨転移治療薬として使われているBPとしてincadronate(ビスフォナール®), alendronate(テイロック®), pamidronate(アレ

表4 BP製剤の一覧

基本構造	ピロリン酸		ビスフォスフォネート		
	OH	OH	OH	R ₁	OH
	O=P-O-P=O		O=P-C-P=O		
	OH	OH	OH	R ₂	OH
世代	R ₁	R ₂	名称	効力比	投与法
第一世代	-CH ₃	-OH	エチドロネート	1	経口
	-Cl	-Cl	クロドロネート	10	
第二世代	-(CH ₂) ₂ NH ₂	-OH	パミドロネート (アレディア®)	100	静注
	-(CH ₂) ₃ NH ₂	-OH	アレンドロネート (テイロック®)	1,000	経口, 静注
	-NH- 	-H	インカドロネート (ビスフォナール®)	1,000	静注
第三世代	-CH ₂ - 	-OH	リセドロネート	10,000	経口
	-CH ₂ -N 	-OH	ゾレドロネート (ゾメタ®)	100,000<	静注

ディア®)などがあるが, まもなくさらに高力価のzoledronate(ゾメタ®)が骨転移治療薬として保険適応となる予定である(表4). ゾメタ®は高力価であるため, 投与時間が従来のBP剤と比較して15分と短くてすみ, 外来化学療法が増加しつつある現在, 時代に適合したBP剤と考えられる. 骨転移に対する治療効果としてはゾメタ®の4mgがアレディア®の90mgと同等とする報告が多かったが, 最近, ゾメタ®の4mgが優れているとの報告がRosenら⁹⁾よりなされ, 今後はすべてこのゾメタ®に置き換わるものと思われる. 骨転移による疼痛に対しては従来どおりまずは放射線治療を開始するが, 放射線治療単独と放射線治療+BPの比較試験でBP併用群において疼痛が早期に軽減し, その軽減した状態が長期維持されたと2003年のASCOでの報告がみられる¹⁰⁾. また, 化学療法とBPの併用で骨転移が相加的に抑制されたとの報告もみられる¹¹⁾. さらに骨転移の疼痛管理にモルヒネを使用する 경우가多いが, 疼痛はコントロールされたものの吐気, 便秘, ふらつきなどの副作用で逆にQOLの低下を招いている症例を経験することがある. こういったケースにおいてBPを併用することで疼痛コントロールに必要なモルヒネの減量が可能となることがあり, QOLの向上に役立つ場合がある. よって,

BPは従来の骨転移治療法との併用においてもその効果増強がみられ, 今後は骨転移治療薬の第一選択薬として位置づけられるべき薬剤と考えられる.

以上, 進行消化器癌における骨転移対策として肝癌および膵癌の骨転移を中心に自験例を紹介し, 骨転移の治療法としてBPの位置づけについて概述した. 現在, ヒト型抗RANKL抗体などの骨を標的とした薬剤が開発段階にあり¹²⁾, 骨転移の治療においても新しい時代の到来を予感させる. 今後は従来の治療法にこういった新現薬剤を併用することが骨転移によるQOL低下の防止につながると思われ, “骨転移は治療対象でない”といった旧態然とした考えは捨てて, 積極的に治療に臨むことが患者QOLの向上につながると思われる.

文 献

- 1) Iguchi H, Tanaka S, Ozawa Y, et al. An experimental model of bone metastasis by human lung cancer cells: The role of parathyroid hormone-related protein in bone metastasis. *Cancer Res* 1996; 56: 4040.
- 2) Guise TA, Yin JJ, Taylor SD, et al. Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein

- in breast cancer-mediated osteolysis. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 1544.
- 3) Yin JJ, Selander K, Chirgwin JM, et al. TGF-beta signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 197.
 - 4) Nakagawa M, Kaneda T, Arakawa T, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) directory enhances osteoclastic bone resorption and survival of mature osteoclasts. *FEBS Lett* 2000 ; 473 : 161.
 - 5) Yamane A, Seetharam L, Yamaguchi S, et al. A new communication system between hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in liver through vascular endothelial growth factor and Flt tyrosine kinase receptor family (Flt-1 and KDR/Flk-1). *Oncogene* 1994 ; 9 : 2683.
 - 6) Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998 ; 28 : 68.
 - 7) Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4042.
 - 8) Clezardin P, Ebetino FH, Fournier PGJ. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease : Beyond their antiresorptive activity. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 4971.
 - 9) Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004 ; 100 : 36.
 - 10) Mieke O, Berning D, Schafer U, et al. Combination of ibandronate and radiotherapy in metastatic bone disease - Final results of a randomized phase II trial[abstract]. *ASCO* 2003 ; 21 : 3052.
 - 11) Hiraga T, Ueda A, Tamura D, et al. Effects of oral UFT combined with or without zoledronic acid on distant metastasis in the 4T1/luc mouse breast cancer. *Int J Cancer* 2003 ; 106 : 973.
 - 12) Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 2004 ; 19 : 1059.

* * *

—症例報告—

急激な経過を辿った若年発症の浸潤性膵管癌の1症例

安田 幹彦 千住 猛士 荒武 良総
中村 太一 堀川 ゆき 横田 昌樹
澄井 俊彦 井口 東郎 船越 顕博¹⁾
西山 憲一²⁾

要旨：症例は17歳男性。上腹部痛で発症。膵尾部に径4cm大の充実性腫瘍、肝内に多発性の乏血性腫瘍、SPan-1、NSEの軽度上昇を認めた。肝腫瘍生検で多角形の好酸性胞体、偏在性の多形核をもつ低分化な腫瘍細胞を認め、膵臓原発上皮由来の悪性腫瘍と診断、抗癌剤治療を開始するも、急激に病勢が進行し、治療開始81日に死亡した。剖検所見は浸潤性膵管癌で、若年発症の膵管癌は極めてまれであり、文献的考察とともに報告する。

索引用語：浸潤性膵管癌、若年発症膵癌、Gemcitabine

はじめに

膵管上皮腺癌は60歳以上をピークとした高齢患者に発症する。わが国の高齢化社会が進むにつれ、高年齢での発症が更に増加する傾向にある¹⁾。一般に20歳以下の膵管上皮腺癌の報告は極めてまれである²⁾。今回筆者らは17歳男性に発症した膵管上皮腺癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

1 症 例

患者：17歳、男性。

主訴：発熱、上腹部痛、全身倦怠感。

家族歴：祖母に肝細胞癌、C型肝硬変、膵癌の家族歴なし。

生活歴：飲酒歴、喫煙歴なし。輸血歴なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：2003年9月下旬より上腹部痛を自覚し、近医を受診。腹部超音波にて膵腫瘍と肝内に多発する腫瘍を認め、精査加療目的に他院に入院した。各種画像検査が施行され、膵尾部に約4cm大の充実性腫瘍と肝内に大小多発する乏血性腫瘍、傍大動脈リンパ節腫大、腹水を指摘された。

DUPAN-2、SPan-1の軽度上昇を認めたが、CA19-9、CEA、 α -fetoprotein (AFP)は正常範囲であった。肝腫瘍生検では低分化癌が疑われたが確定診断には至らず、2003年11月6日精査加療目的に当院に紹介入院した。

現症：身長183cm、体重55kg、意識清明。血圧116/68、脈拍84/分、整、体温36.7℃、眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。頸部リンパ節は触知せず。心音呼吸音は正常。腹部は膨満し、上腹部全体に圧痛あり。右肋骨弓下鎖骨中線上5横指に辺縁やや鈍の肝を触知。背部痛なし。四肢浮腫なし。神経学的異常なし。

入院時検査 (Table 1)：白血球は好中球優位に11000/ μ lと上昇。軽度の貧血を認めた。血液生化学検査では、総蛋白、アルブミンの低下、肝胆道系酵素の軽度上昇を認め、CRPも7.68mg/dlと高値であった。血清膵酵素は正常範囲。腫瘍マーカーはCEA、CA19-9、AFPは正常範囲であったが、DUPAN-2は190U/ml (正常：150U/ml以下)、SPan-1は120U/ml (正常：30U/ml以下)、NSEは45ng/ml (正常：10ng/ml以下)と上昇を認め

1) 国立病院機構九州がんセンター消化器内科

2) 同 病理

Table 1. 入院時検査成績

〈末梢血〉		〈生化学〉		〈膵酵素〉	
WBC	11760 / μ l	TP	6.0 g/dl	P-amylase	24 IU/l
Neutro	78.2 %	Alb	3.3 g/dl	Trypsin	230 ng/ml
Lymph	10.1 %	T-Bil	0.4 mg/dl	Elastase 1	161 ng/dl
Mono	7.2 %	D-Bil	0.2 mg/dl	Lipase	21 IU/l
Eosino	2.8 %	AST	59 IU/l	PhospholipaseA ₂	198 ng/dl
Baso	0.5 %	ALT	72 IU/l		
RBC	411 万 / μ l	LDH	502 IU/l	〈腫瘍マーカー〉	
Hb	12.0 g/dl	ALP	939 IU/l	CEA	5.0 ng/ml
Ht	35.6 %	γ GTP	275 IU/l	CA19-9	25 U/ml
Plt	38.0 万 / μ l	T-Cho	114 mg/dl	DUPAN-2	190 U/ml
		TG	116 mg/dl	SPan-1	120 U/ml
		FBS	100 mg/dl	NSE	45 ng/ml
〈凝固系〉		BUN	15.0 mg/dl	AFP	1 ng/ml
PT	90 %	Cr	0.56 mg/dl	PIVKA II	18 mAU/ml
APTT	27.8 sec	Na	139 mEq/l		
HPT	68 %	K	4.0 mEq/l		
		Cl	100 mEq/l		
		CRP	7.68 mg/dl		

た。PSTI, トリプシンの遺伝子型の検索では異常は認めなかった。

画像検査：腹部造影 CT (Figure 1), MRI では肝尾部に約 4cm 大の内部不均一に増強される充実性腫瘍, 肝内にはリング状に増強される大小多発性の腫瘍, 腹腔内リンパ節の腫大, 腹水を認めた。FDG-PET では同部位に異常集積を認めるほか, 脾臓, 膀胱背側にも軽度の集積を認めた。ERCP は進行癌のため施行されなかった。

肝腫瘍生検 (Figure 2)：全体に多角形の好酸性胞体, 偏在性の多形核をもつ腫瘍細胞を認め, 免疫組織学的染色では, Pan-cytokeratin, Epithelial Membrane Antigen, Vimentin が陽性であった。以上の結果より, 肉腫やリンパ腫よりも低分化上皮系腫瘍が考えられ, さらに神経内分泌系の腫瘍の可能性は低いと考えられた。膵癌の肝転移として矛盾しない所見である。

臨床経過 (Figure 3)：入院第 5 病日より Fluorouracil (5-FU) 500mg/day \times 5days/week と Cisplatin (CDDP) 10mg/day \times 5days/week を併用した化学療法を開始した。しかし 2 週終了後, 腫瘍マーカーが上昇傾向を認めたため, 第 15

病日よりさらに Gemcitabine (GEM) 1000mg/body/week を加えた 3 剤の併用を行った。その後一転, 腫瘍マーカーは減少傾向に転じ, 画像上も膵原発巣, 肝転移巣ともに腫瘍縮小効果を認めた。腹水も明らかに減少した。しかし GEM 2 週終了後, 全身倦怠感, 口内炎などの症状が強く出たため, 5-FU を中止し, 第 47 病日 GEM と CDDP の 2 剤を同量にて再開した。その後, 再び腫瘍マーカーは上昇に転じ, 腫瘍は再増大した。徐々に肝機能が悪化し, 抗癌剤投与は不可能となり, 第 85 病日, 肝不全, 癌性腹膜炎にて死亡した。

剖検結果 (Figure 4)：大量の血性腹水と腹腔内に播種性の腫瘍を多数認めた。臓器間の癒着が著明で癌性腹膜炎の所見であった。膵体部の腫瘍, 肝転移, 腹腔内リンパ節転移のほか, 胃壁への直接浸潤, 両肺転移, 肺門部リンパ節転移も認めた。

組織学的所見では, 腫瘍は大部分が非常に分化の乏しい多角形の悪性腫瘍細胞で構成されていたが, 部分的に明らかな腺腔形成がみられた。粘液産生も著明であり, 低分化型の浸潤性膵管上皮癌と診断した。膵芽腫にみられる squamoid cell nest は認めなかった。

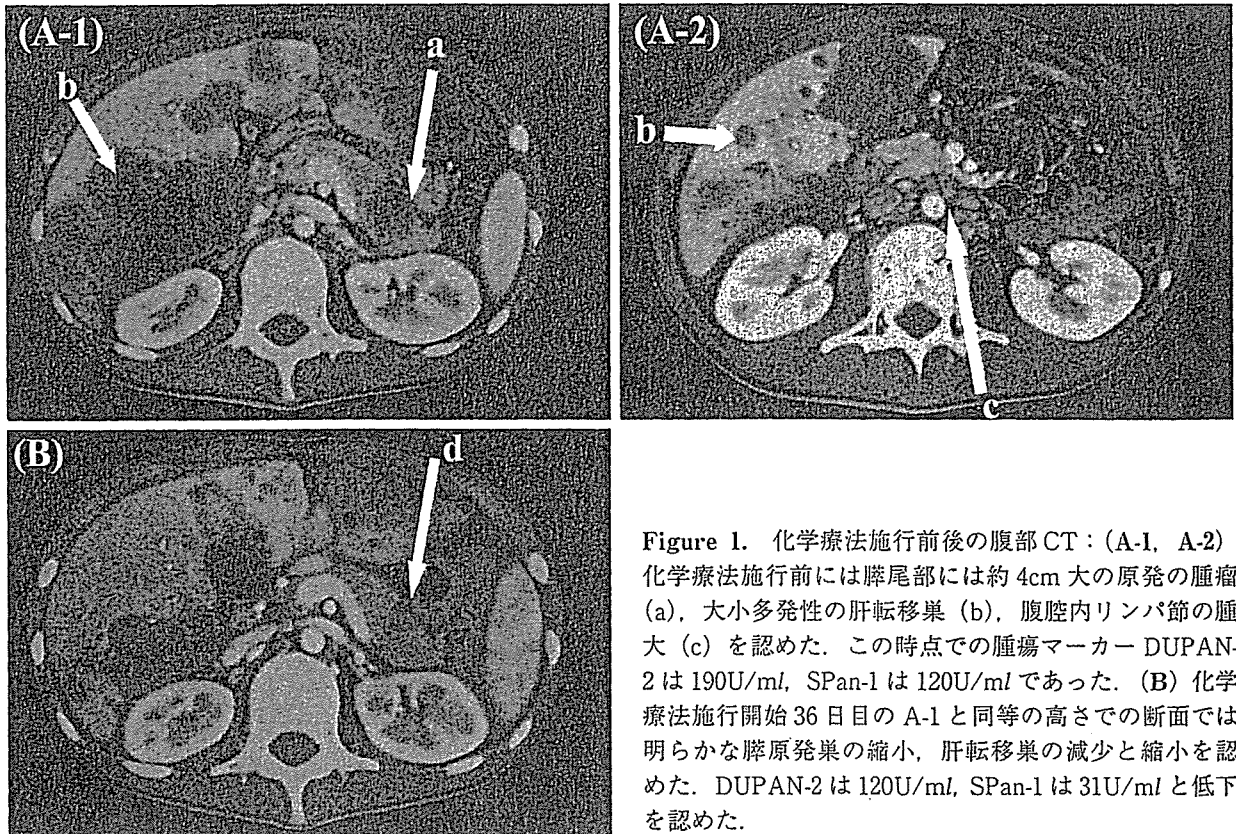


Figure 1. 化学療法施行前後の腹部CT：(A-1, A-2) 化学療法施行前には膵尾部には約4cm大の原発の腫瘍(a), 大小多発性の肝転移巣(b), 腹腔内リンパ節の腫大(c)を認めた. この時点での腫瘍マーカーDUPAN-2は190U/ml, SPan-1は120U/mlであった. (B) 化学療法施行開始36日目A-1と同等の高さでの断面では明らかな膵原発巣の縮小, 肝転移巣の減少と縮小を認めた. DUPAN-2は120U/ml, SPan-1は31U/mlと低下を認めた.

II 考 察

本症例は17歳男性の膵腫瘍であり, 当初膵芽腫も念頭において検索を進めた. しかし最終的な病理剖検所見においても病巣に squamoid cell nest を認めず膵芽腫は否定され, 浸潤性膵管癌(低分化型管状腺癌)と診断した.

膵管上皮腺癌の人口100000人に対する年齢階級別罹患率について米国 National Cancer Institute (NCI) Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) data (1975~2002年)では30歳未満の報告はなく, 30~34歳において0.4%と極めてまれである³⁾. 本邦での5歳区分の年齢階級別罹患率(対人口100000人)¹⁾において30歳未満の膵悪性新生物についてみると, 25~29歳で男性が0.3, 女性が0.1であり, 25歳未満においては男女とも各々0.3以下である. 更に20歳未満に限れば各年齢層で男女とも0.0~0.1である. 他には本邦での小児における膵腫瘍の罹患率(対人口100000人)は0.01と報告²⁾されているものもある. しかし, この本邦での両者のデータは膵悪性腫瘍のす

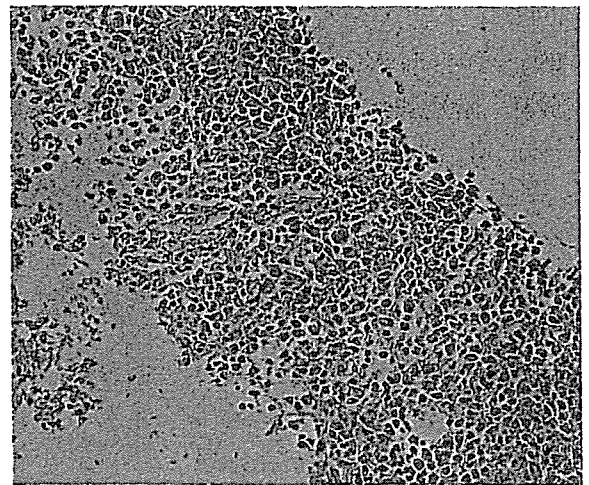


Figure 2. 肝腫瘍生検所見(HE染色×200) 細胞体は多角形, 短紡錘形で核の多形性に富む腫瘍細胞を認めた. 免疫組織生化学的染色では, Pancytokeratin, Epithelial Membrane Antigen, Vimentinが陽性で, Chromogranin A, Synaptophysinは陰性であった.

べてが対象で浸潤性膵管癌に限定したものではないので実際の罹患率は更に少ないと考えられる.

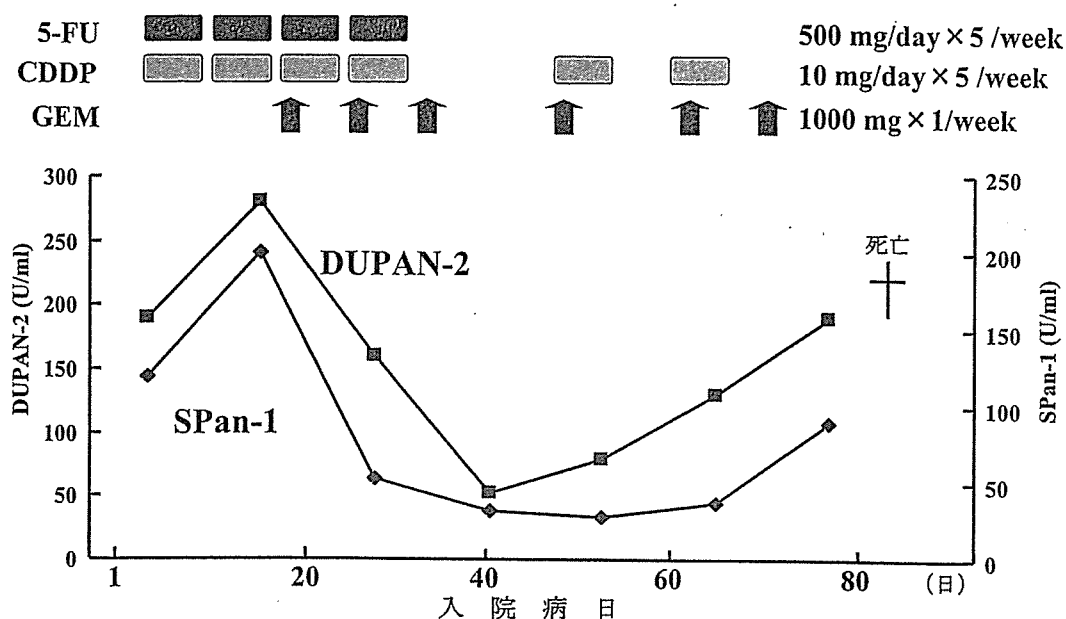


Figure 3. 臨床経過

Vejchoは小児37例の膵管癌を文献的に集積して報告⁵⁾しているが、記載が十分とはいえず、膵管上皮腺癌の診断が妥当かどうかは疑問が残る。この点を踏まえてLuttgesら⁶⁾は、1818~2001年までの40歳未満の膵管上皮腺癌として報告されたものの内、Pancreoblastoma, solid-pseudo-papillary neoplasms, acinar cell carcinoma, endocrine neoplasms, cystic tumorを除外した71例について最近の知見に基づき再検討した結果を報告している。更に71例の臨床データ、形態学的記述、画像から膵管上皮腺癌か否かを判定した結果、71例中膵管上皮腺癌の診断が適当と判定できたものは20例のみであった。その他の症例は、13例がPancreoblastoma, 5例がacinar cell carcinoma, 8例がsolid-pseudopapillary neoplasm, 1例がislet cell carcinomaと診断され、残りの24例は情報が乏しく判定不能であった。また、浸潤性膵管癌と診断された20症例中、20歳以下は僅か7例で、そのうちPeutz-jegher症候群に合併した例を1例、放射線治療後に発症した例を1例認めた。Luttgesらは40歳未満の膵管上皮腺癌は全膵腫瘍の0.3%以下で20歳未満では0.1%と更に低下するとの結論を導いている。

膵癌発症の危険因子として、年齢、性、人種、

喫煙が独立した因子とされる。浸潤性膵管癌の年齢別発症について日本膵臓学会膵癌登録²⁾によると、組織型が診断できた上皮性腫瘍11819例中、浸潤性膵管癌は10336例(87.5%)であり、20歳未満の発症例は組織型不明例も含めた全登録症例23302例中、わずかに39例(0.17%)であり、20歳未満の浸潤性膵管癌は極めてまれである。しかも、本邦の膵癌登録¹⁾でも20歳未満の39例をみると21例は男性でしかも10歳未満は全例男性であることが注目される。わが国の膵悪性新生物の年齢階級別罹患率¹⁾でもほとんどの年齢層で女性より男性の方が高率である。最近、家族性膵癌⁷⁾という概念が報告されたが、本症例では1親等内での膵癌症例は認めず否定的である。慢性膵炎、特に膵石症では膵癌の発症が高率で、しかも発症年齢が10歳ほど若いとする報告^{8)~11)}が散見される。本症例では膵石は認めず、膵炎発作の既往などもなく、更にPSTI, トリプシンの遺伝子検索でも異常は認めなかったことから慢性膵炎がベースにあって膵癌が発症した¹²⁾とは考えにくいと思われる。

実際に若年の膵腫瘍を診た場合、膵芽腫が鑑別診断に挙がるのが考えられるが、浸潤性膵管癌との鑑別は各種画像検査でも困難で、家族歴や放射線治療の既往、Peutz-jegher症候群の合併など

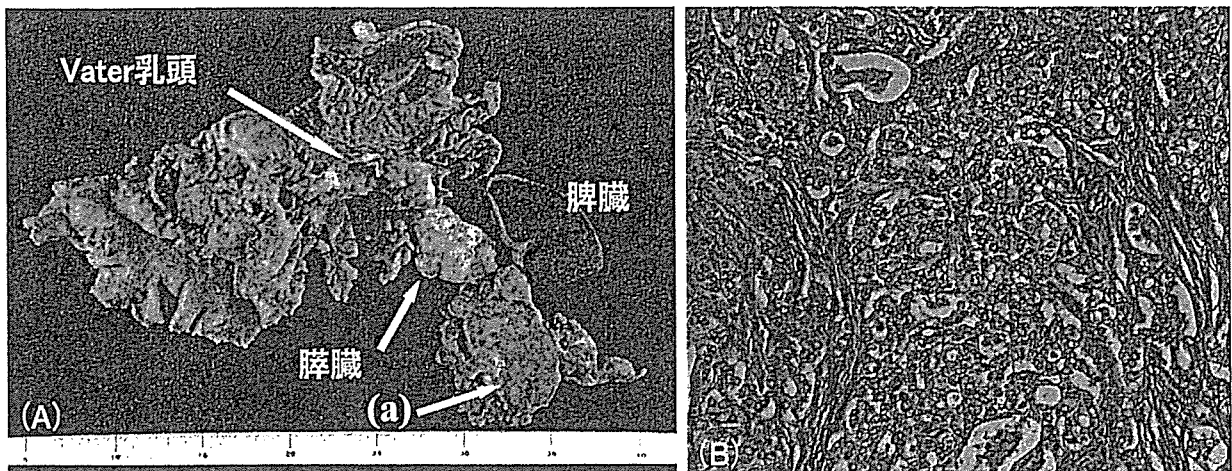


Figure 4. 剖検所見 (A) 肉眼所見：臓器間の癒着が著明で癌性腹膜炎の所見を呈していた。脾原発巣は大網を巻き込んで一塊となっていた (a)。 (B) 組織学的所見 (HE 染色 ×400)：Squamoid cell nest は認めず、腫瘍は非常に分化の乏しい多角形の悪性腫瘍細胞で構成され、部分的に腺腔を形成し粘液産生も著明であった。

の病歴を注意深く聴取する必要があると思われる。若年の浸潤性膵管癌は、高齢者に比べ進行が早いと予想されるので浸潤性膵管癌も念頭に入れ、血液検査成績、画像所見、免疫組織学染色を含めた病理所見などから総合的に診断することが重要である。

現在では進行膵癌に対する化学療法剤として GEM が第一選択剤とされるが、その効果には限界があり、筆者らは癌性胸水、腹水が貯留した症例には効果が乏しいことを報告¹³⁾している。本症例は低分化の膵悪性腫瘍が考えられ、既に腹水を認めたことから、まず 5-FU と CDDP の併用で治療を開始した。効果が不十分であったので GEM を加え 3 剤にした後に、一時的ではあったが急速に著明な臨床的改善を認めた。GEM の症状緩和効果を考える上で興味深い。

おわりに

これまで報告された 20 歳以下の膵悪性腫瘍のうち大部分は Pancreoblastoma や Acinar cell carcinoma, Solid-pseudopapillary neoplasm, islet cell carcinoma であり、浸潤性膵管癌の報告は極めてまれである。本症例は基礎疾患や家族歴、放射線治療歴もない浸潤性膵管癌であり、貴重な症例であると考え報告した。

謝辞：貴重な症例を御紹介いただいた宮崎大学医学部

第 2 内科 白土明美先生、元田みずえ先生、永田賢治先生
にお礼申し上げます。

文 献

- 1) がんの統計編集委員会：がん統計 '01, 財団法人がん研究振興財団：2001
- 2) 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; 101-169:2003
- 3) National Cancer Institute. Pancreas: U.S. racial/ethnic cancer patterns [monograph online]. Available from URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/sections.html
- 4) Tsukimoto I, Tsuchida M: Pancreatic carcinoma in children in Japan-review of the Japanese literature. In: Humphrey GB, Grindey GB, Dehner LP, et al, eds. Pancreatic tumors in children, The Hague: Martinus Nijhoff, 149-157: 1982
- 5) Vejcho S: Carcinoma of the pancreas in childhood: a case report of long term survival. J Med Assoc Thai 76; 177-183: 1993
- 6) Luttges J, Stigge C, Pacena M, et al: Rare ductal adenocarcinoma of the pancreas in patients younger than age 40 years. An analysis of its features and a literature review. Cancer 100; 173-182: 2004
- 7) Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al: BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. J Natl Cancer Inst 95; 214-221: 2003
- 8) 鈴木敏行, 早川哲夫, 野田愛司, 他: 膵石症と膵癌の合併例の検討. 日消誌 72; 1563-1568: 1975
- 9) 加嶋 敬, 片岡慶正, 佐々木敏之: 慢性膵炎 (膵

- 石症)と膵癌の関連. 肝胆膵 22;415-425:1991
- 10) 江里口直人, 中山和道: 膵石症, 慢性膵炎と膵癌. 臨牀と研究 70;2113-2138:1993
- 11) 石黒 洋, 早川哲夫, 近藤孝晴, 他: 膵石症に合併した膵癌の1例. 膵臓 7;77-82:1992
- 12) 大槻 眞: 遺伝性膵炎. 日消誌 99;1173-1185:2002
- 13) 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

(論文受領, 平成17年3月28日)
 (受理, 平成17年7月29日)

A case of pancreatic ductal adenocarcinoma with rapid progress in young man

Mikihiko YASUDA, Takeshi SENJU, Yoshihusa ARATAKE, Taichi NAKAMURA,
 Yuki HORIKAWA, Masaki YOKOTA, Toshihiko SUMII, Haruo IGUCHI,
 Akihiro FUNAKOSHI¹⁾ and Ken-ichi NISHIYAMA²⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center

²⁾ Department of Pathology, National Kyushu Cancer Center

A 17-year-old man was admitted to hospital because of epigastric pain. Various imaging studies showed a solid tumor (4cm in diameter) in the tail of the pancreas, multiple hypovascular tumors in liver. Serum levels of DUPAN2, SPAN1 and NSE were elevated slightly. Biopsy of hepatic tumor demonstrated that tumor cells had eosinophilic cytoplasm generally and unevenly distributed polymorphic nucleus. These data suggested that this tumor is poorly differentiated pancreatic carcinoma originated from the epithelium. Therefore, we administered 5-fluorouracil and cisplatin, combined with gemcitabine. The clinical status improved temporarily by the treatment, however, worsened rapidly. He died 81 days after the treatment. Final diagnosis of autopsy was pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreatic ductal adenocarcinoma in the young patients is rare, and we reported this case in addition to consideration on literature.

S-1 単剤投与により頸部リンパ節転移巣、 肝転移巣に対して奏効を得た進行膵癌の2例

船越 顕博 千住 猛士 澄井 俊彦*

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(10):1505-1509, October, 2006]

Two Cases of Advanced Pancreatic Cancer with Cervical Lymph Node or Liver Metastasis Responding Well to S-1 Monotherapy: Akihiro Funakoshi, Takeshi Senju and Toshihiko Sumii (Dept. of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center)

Summary

In two patients with advanced pancreatic cancer with cervical lymph node or liver metastasis and no indication of pancreatic resection and radiotherapy, oral treatment with S-1 (an anti-cancer agent of fluoropyrimidine derivative) exerted high anti-tumor activity on the metastatic lesions. Both cases responded well to this therapy in the late phase II study of S-1 in patients with advanced pancreatic cancer designed to evaluate efficacy and safety. In Case 1 (with cervical lymph node metastasis), the anti-tumor efficacy of this therapy was evaluated as a partial response (PR) after the first four courses of treatment. In Case 2 (with liver metastasis), the efficacy was evaluated as PR for overall response. Thus, the therapy indicated excellent efficacy in both cases. No grade 3 or severe adverse event was noted in either of the two cases. In Case 1, grade 2 anemia, stomatitis, vomiting and fatigue, and some other mild events were noted. When used as a systemic chemotherapy for metastatic pancreatic cancer, oral treatment of S-1 is highly effective, tolerable and convenient in an outpatient clinic. This drug is a promising way to improve and preserve the QOL essential to long-term home care. Key words: S-1, Cervical lymph node, Liver metastasis (Received Aug. 15, 2006/Accepted Aug. 31, 2006)

要旨 切除および放射線療法の適応がない、頸部リンパ節または肝に転移を認めた進行膵癌患者2例に対し、経口フッ化ピリミジン系抗癌剤S-1の単剤投与を行い、転移巣に対して高い抗腫瘍効果を示した。いずれも、S-1の進行膵癌患者に対する有効性と安全性を検討した後期臨床第II相試験で奏効を得た症例であり、4コースまでの抗腫瘍効果は、頸部リンパ節転移例(症例1)では総合評価PR、肝転移例(症例2)でも総合評価PRの優れた抗腫瘍効果を認めた。2症例ともgrade3以上の有害事象は認められず、症例1ではgrade2のヘモグロビン減少、口内炎、嘔吐、疲労が発現したが、その他はいずれも軽微であった。遠隔転移を認める切除不能の進行性膵癌に対し、S-1は全身化学療法として有効かつ忍容性に優れ、利便性の高い経口投与であることから、長期在宅治療において重視すべきQOLの改善や維持という要求に応える有用な薬剤と考えられた。

はじめに

膵癌は早期診断が困難なことから、診断時にはすでに高度進行例で手術不能である場合が多く、極めて予後不良である。2002年度の日本における膵癌死亡数は男性10,787人、女性9,350人で、男性は肺、胃、肝、結腸に次いで5番目に多く、全癌死亡の5.9%を占め、女性は胃、肺、乳房、結腸、肝に次いで6番目に多く、全癌死亡の7.8%を占めることが明らかとなっている¹⁾。近年、膵癌はわが国において増加傾向にあるが、2003年の年間

死亡者は21,148人で、前年より1,000人以上の増加が認められている²⁾。進行膵癌ではたとえ切除可能でも再発する例が多く、化学療法が担う役割は大きい。しかし、従来、治療成績の向上あるいは症状の緩和・予後の改善が期待できる化学療法がほとんどなかったのが実情である。膵癌患者全体の5年生存率は2~3%で、罹患数はほぼ死亡数と同じと推定されることから^{3,4)}、診断方法や治療成績の改善は緊急の課題といえる。「膵癌診療ガイドライン2006年版」では、遠隔転移を認める進行膵癌の一次化学療法は、gemcitabine (GEM) のみが推奨されて

おり⁶⁾、今後、様々な薬剤の有用性に関する検討を積極的に推進することが必須と考えられる。経口フッ化ピリミジン系抗癌剤である S-1 は、5-FU のプロドラッグであるテガフル (FT) に 5-FU の抗腫瘍効果増強および毒性発現軽減に関与する二つのモジュレーターが配合されており、高い抗腫瘍効果と安全性を認め、優れた有用性を示す薬剤である^{6,7)}。今回、切除および化学放射線療法の適応がなく、頸部リンパ節 (症例 1)、肝 (症例 2) に測定可能な転移巣を有する肺癌患者で奏効を得た 2 症例を報告する。

I. 治療法

S-1 の用法・用量 (初回投与量) は、1 回量を患者の体表面積 (m²) に合わせ、体表面積が 1.25 m² 未満の患者では 40 mg/回、1.25 m² 以上～1.50 m² 未満の患者は 50 mg/回、1.50 m² 以上の患者は 60 mg/回として、朝夕食後の 1 日 2 回、28 日間経口投与し、その後、14 日間休薬をもって 1 コースとする⁸⁾。ただし投与継続を規制する忍容し難い有害事象を認めた場合は、1 段階投与量を下げ投与を再開する。投与の減量は、初回基準量が 50 mg/回の場合は 40 mg/回、60 mg/回の場合は 50 mg/回に減量した用量である。40 mg/回の場合で有害事象を認めた場合には減量ではなく休薬とした。

病態進行 (PD, 臨床症状の悪化を含む) を認めない限り、最低 2 コース以上 4 コースまで投与を繰り返し、抗腫瘍効果が不変 (NC) 以上と認めた場合は、患者から中止の申し出 (同意撤回) がなく、明らかな病態進行あるいは投与継続が困難な有害事象が発現しない限り、5 コース以降も、治療期間中は治療の続行ができることとした。

II. 症 例

症例 1: 68 歳, 女性, 身長 158.0 cm, 体重 54.8 kg, 体表面積 1.540 m²。

主訴: 腰痛, 腹痛。

既往歴: 大腸癌, 飲酒・喫煙歴なし。

家族歴: 母が肺癌。

現病歴: 糖尿病で経過観察中に膵嚢胞を指摘され、フォローされていた。2003 年 10 月下旬, 左頸部-鎖骨上リンパ節の腫脹を自覚し、生検にて腺癌の診断を受けた。精査の結果、転移性肺癌の診断のため、治療目的で当院に入院した。

現症: Karnofsky performance status (KPS) 90%, 貧血, 黄疸なし。左鎖骨上リンパ節を触知。腹部に圧痛を認めた。

組織型: 腺癌。

合併症: 糖尿病, 高血圧症, ヨードアレルギー。

血液検査所見: S-1 投与開始前の血液検査データは Hb 10.2 g/dl, WBC 7,060/ μ l, Plt 24.7 \times 10⁴/ μ l, T-Bil 0.4 mg/dl, AST 21 IU/l, ALT 19 IU/l, Cr 0.70 mg/dl であった。

治療経過: 2003 年 12 月 17 日より 1 コースとして、S-1 60 mg/回 \times 2/日 \times 10 日間継続投与したが、腹痛, 下痢, 発熱による嘔吐が発現したため服薬を中止し、また、休薬期間は 10 日間に短縮し、1 コースを終了した。2 コース目は、2004 年 1 月 6 日より、前コースで腹痛などの有害事象が発現したため 50 mg/回 \times 2/日に減量、29 日間継続投与し、14 日間休薬とした。3 コース目も 2 コースと同用量 (50 mg \times 2/日) で、28 日間投与し、14 日間休薬で終了した。4 コース目は 50 mg \times 2/日 \times 21 日投与、連休のため来院日が 2 日間遅れ、休薬は 16 日に延長し終了した。2004 年 5 月 7 日に開始した 5 コースでは、前コースで grade 2 の疲労が発現したため 40 mg \times 2/日に減量して 28 日間の継続投与を行った。

原発巣は境界不明につき評価不能とした。評価病変の頸部リンパ節転移巣 (8 か所) に対する抗腫瘍効果は、治療前から 2 コース後 35.1% (縮小率 64.9%), 3 コース後 8.1% (縮小率 91.9%), 4 回目の評価では 13.2% (縮小率 86.8%) と著明な腫瘍縮小効果を示し (図 1, 2), 2 コース以降 PR が持続したと評価した。これらの結果から、S-1 による標的病変である頸部リンパ節転移巣に対する評価は PR であり、総合評価においても PR と明らかな抗腫瘍効果が示されたと考える。

腫瘍マーカーについては、CEA は登録時の 13.0 ng/ml から 2 コースの測定では 3.9 ng/ml, 3 コース 4.9 ng/ml と著明に低下し、4 コースでは 11.1 ng/ml と漸増した (図 3)。CA 19-9 は登録時には 2,090 U/ml, 投与前では 1,730 U/ml の高値を示していたが、1 コース目は 675 U/ml と低下を認め、2 コース目には 97 U/ml, 3 コース目 122 U/ml と減少した。4 コース目では 443 U/ml とやや増加したが、投与前と比較して 80% 以上の顕著な低下を示した (図 3)。また、腫瘍の形態に変化を認めなかった。

有害事象: grade 3 以上の有害事象は 1～5 コースにおいて認めなかった。grade 2 の有害事象としては、ヘモグロビン減少 (1～5 コース), 下痢, 嘔吐, 腹痛, 鼻汁 (1 コース), 発疹 (2 コース), 尿糖陽性 (3 コース), 口内炎, 疲労 (4 コース), 頸部痛 (5 コース) が発現した。その他はいずれも軽微であった。

転帰: 5 コース終了後、2004 年 6 月 3 日に頸部リンパ節に新病変の出現を MRI にて確認、病態の明らかな進行により治療を継続できないため (PD), 6 月 18 日に入院、

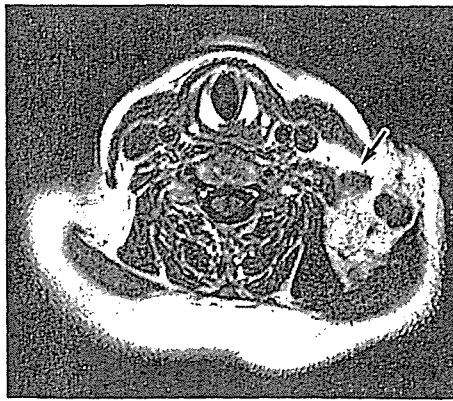


図1 症例1 頸部リンパ節転移巣のMRI所見

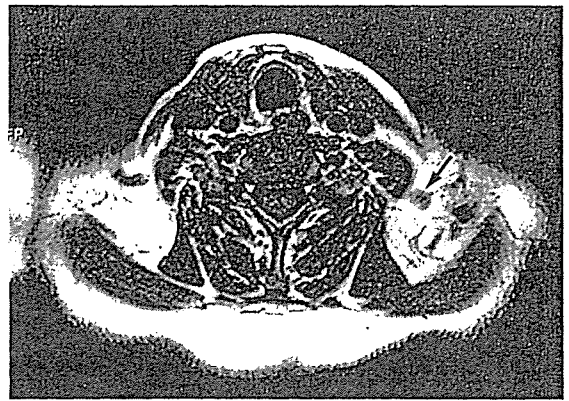


図2 S-1 4コース終了後のMRI所見

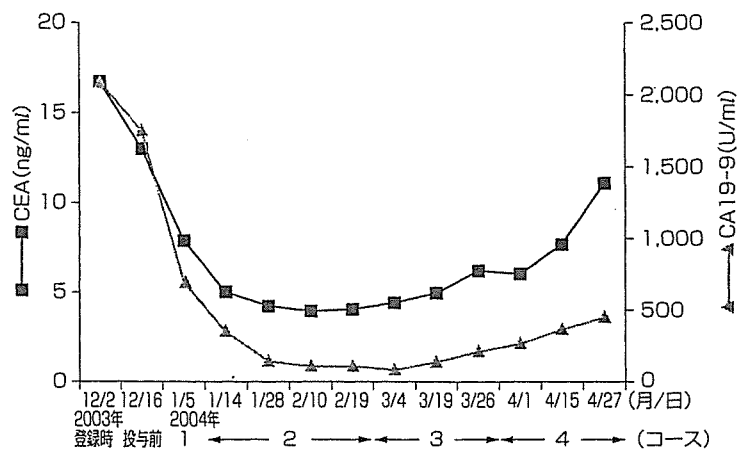


図3 CEAとCA 19-9の推移

同21日よりGEM 1,000 mg/m² (1,480 mg/body) による二次治療を施行。S-1開始後約14か月、2005年2月20日に死亡した。

症例2: 59歳, 男性, 身長173.2 cm, 体重65.0 kg, 体表面積1.728 m²。

主訴: 特になし。

既往歴: 飲酒歴なし, 16年間の喫煙歴。

家族歴: 姉が肺癌。

現病歴: 糖尿病で経過観察中, 腹部超音波検査で肝内に多発性腫瘍, 膵尾部に腫瘍を発見された。

現症: KPS 100%で, 特に見所なし。

組織型: 肝転移巣は管状腺癌 (低分化型)。

合併症: 糖尿病。

血液検査所見: S-1投与開始前 (治療直前) の血液検査データは, Hb 13.1 g/dl, WBC 6,140/μl, Plt 18.7×10⁴/μl, T-Bil 0.6 mg/dl, AST 17 IU/l, ALT 20 IU/l, Cr 0.80 mg/dlであった。

治療経過: 2004年3月8日よりS-1 60 mg/回×2/日×28日間投与, 14日間休薬を1コースとして6コースまで投与を行った。

抗腫瘍効果は, 原発巣については1コースから4コースまで不変であった。

評価病変の肝転移巣 (3か所) については, 治療前と比較して, 1コース後80.5% (縮小率19.5%), 2コース後63.1% (縮小率36.9%), 3コース後39.1% (縮小率60.9%), 4コース後には22.5% (縮小率77.5%)と著明な腫瘍縮小効果を示した (図4, 5)。これらの結果から, S-1による膵原発巣に対する評価はPR, 標的病変である肝転移巣に対する評価はPRであり, 明らかな抗腫瘍効果が示された。

腫瘍マーカーは, CEAについては登録時の15.0 ng/mlから1コース途中の測定では10.3~11.3 ng/mlと低下し2コース目以降8.6 ng/ml, 7.9 ng/ml, 4コース終了後は7.3 ng/mlと漸減した (図6)。CA 19-9について, 登録時は4,960 U/mlの異常値を示したものの, 1コース終了後には1,570 U/mlに低下し, 2コース後には9,880 U/ml, 以後3コース後6,200 U/ml, 4コース後5,660 U/mlと低下傾向で推移した (図6)。

有害事象: grade 2以上の有害事象は1~4コースにおいて認められなかった。

転帰: 6コース終了後, 2004年10月21日に肝, 脾に新

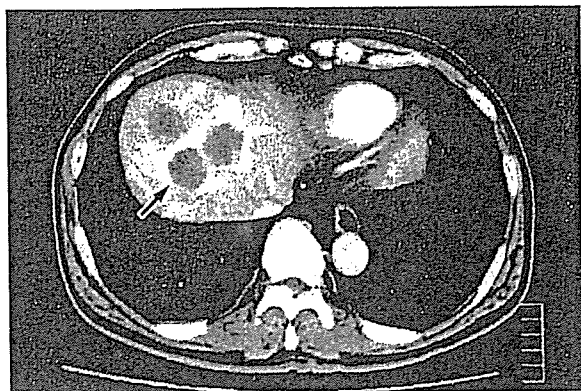


図 4 肝転移 CT 所見

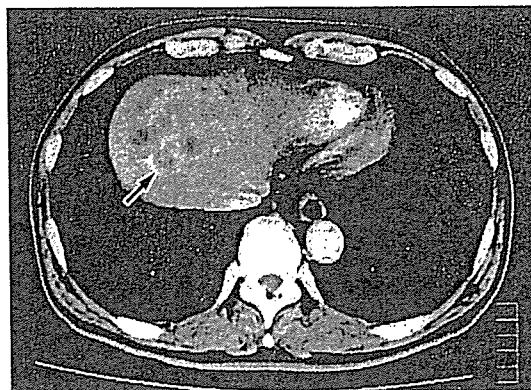


図 5 S-1 4 コース終了後の肝転移 CT 所見

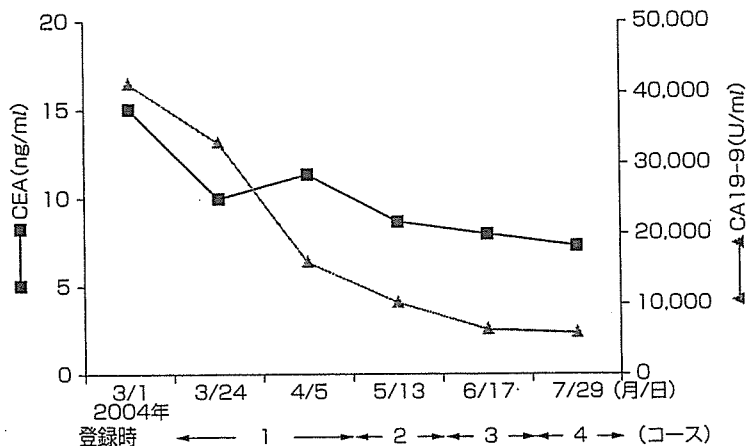


図 6 CAE と CA 19-9 の推移

病変の出現を CT にて確認，病態の明らかな進行により治療を継続できないため (PD)，11 月 5 日より GEM 1,000 mg/m² (1,760 mg/body) による二次治療を施行するも，S-1 開始後約 16 か月で 2005 年 7 月 24 日に死亡された。

III. 考 察

S-1 は FT に 5-FU の分解抑制作用を強力に示し，その抗腫瘍効果を増強するギメラシル (CDHP) と，5-FU の血中濃度上昇による消化器毒性発現に対し，軽減作用を示すオテラシルカリウム (Oxo) の，二つのモジュレーターをモル比 1 : 0.4 : 1 で配合した薬剤である。以前より 5-FU は，消化器癌治療に有効性を示すことから汎用され，膵癌治療にも有用と考えられたが期待する治療効果は得られず，一方，消化器毒性による重篤な有害事象 (口内炎，下痢など) の頻発により，治療コンプライアンスや患者 QOL に少なからず影響が及ぶことが問題となっていた。その理由として，5-FU を不活性化にするジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) による肝臓での 5-FU の不活性化があり，さらに近年 DPD は肝臓のみならず癌組織そのものに高発現し⁹⁾，5-FU の抗腫瘍効果の減弱に作用していることが判明している。CDHP

は，肝臓および腫瘍組織における DPD 活性の阻害により 5-FU の活性低下を抑制する。一方，Oxo は消化管粘膜細胞に分布し，血中移行性が低い特性を有し⁹⁾，消化管における 5-FU の活性化 (リン酸化物の生成) を抑制し，消化管毒性発現を抑制する可能性が期待できる。S-1 は，二つのモジュレーターにより高い有効性と安全性が期待できる薬剤であると考え¹⁰⁾。

わが国では現在，遠隔転移を有する膵癌の一次化学療法に GEM が推奨されている⁵⁾。また，GEM 奏効後の再発例に対する治療対策も急を要する。S-1 はこれらの症例に対する二次化学療法としての効果も期待される。

S-1 前期臨床第 II 相試験の成績では，PR の判定が 21.1%，生存期間中央値 5.6 か月，有害事象は忍容可能なものであった⁷⁾。また，この後期臨床第 II 相試験では，奏効率は 37.5% (95%信頼区間: 22.7~54.2%)，生存期間中央値 8.8 か月 (7.5~10.8 か月) とさらに良好な成績を得ており，有害事象も grade 3~4 の有害事象は食欲不振，下痢，悪心，好中球数減少のみであり，その他はいずれも軽微であった¹¹⁾。

今回報告した 2 症例は，S-1 の進行膵癌患者に対する有効性と安全性を検討した後期臨床第 II 相試験の登録症例であり，診断時にはすでに複数の転移巣を認め (症例

1: 頸部リンパ節転移巣 8 か所, 症例 2: 肝転移巣 3 か所), いずれも切除, 放射線療法の適応のない患者である。しかし, 本 2 症例の KPS は症例 1 が 90%, 症例 2 が 100% と全般的な健康状態は良好であることから, この状態を保持しつつ長期生存および良好な QOL の維持を目的とした治療選択が望ましいといえる。S-1 は利便性に優れる経口薬で外来治療が可能であり, 2 症例ともに 4 コースまでの治療で転移巣 (頸部リンパ節, 肝) PR, 総合評価 PR の判定を得, grade 3 以上の有害事象も認められなかった。S-1 単剤による有効性と安全性を認めたことから, S-1 は進行膵癌症例に対する一次療法としてその選択肢の幅を広げるとともに, QOL を維持した良好な在宅療法を行い, 予後の改善が期待できる薬剤であると思われる。

文 献

- 1) (財) 厚生統計協会: 悪性新生物の主な部位別にみた性・年次別死亡数及び率. 平成 14 年度人口動態統計上巻 (厚生労働省大臣官房統計情報部・編), 2004, pp 286-289.
- 2) 松野正紀: 膵癌・胆道癌を克服できるか: 膵癌・胆道癌の診断と治療. 日本臨牀 64 (増刊号): p 1, 2006.
- 3) Williamson RCN: Pancreatic cancer: The greatest oncological challenge. *Br Med J* 296: 445-446, 1988.
- 4) Gordis L and Gold EB: Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Surg* 8: 808-821, 1984.
- 5) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会・編: CQ 2 化学療法. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2006, 金原出版, 東京, 2006, pp 29-42.
- 6) Hayashi K, Imaizumi T, Uchida K, *et al*: High response rate in patients with pancreatic cancer using the novel oral fuluoropyrimidine S-1. *Oncol Rep* 9: 1355-1361, 2002.
- 7) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, *et al*: A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 68: 171-178, 2005.
- 8) Fukushima M, Morita M, Ikeda K, *et al*: Population study of expression of thymidylated synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in patients with solid tumors. *Int J Mol Med* 12: 839-844, 2003.
- 9) Shirasaka T, Shimamoto Y, Fukushima M, *et al*: Inhibition by oxonic acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats. *Cancer Res* 53: 4004-4009, 1993.
- 10) Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, *et al*: Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn J Cancer Res* 78: 748-55, 1987.
- 11) 奥坂拓志, 船越顕博, 古瀬純司・他: 進行膵癌患者における S-1 後期臨床第 II 相試験—多施設共同試験の成績—. 日癌治療会誌 (第 43 回日本癌治療学会総会抄録号) 40(2): 391, 2005.

推薦処方
と
その解説

膵臓がん

い おかたつ や た なかさち こ なかいずみあきひこ
井岡達也* , 田中幸子** , 中泉明彦***

●治療方針と解説

難治がんと言われる膵臓がんだが、早期に診断されれば切除して根治することも可能である。ただし、強い腹痛、背部痛や体重減少などの症状がみられてからだと、周辺臓器への浸潤を認める場合が多く、手術して治療することが極端に困難になってくる。解剖学的に膵臓周囲には、門脈や大動脈などの重要臓器が位置しており、膵臓がんの切除手術を一層困難にしている。

完全に膵臓がんを治癒させる治療法は切除手術のみであるといえる一方で、切除の適応にならない進行膵臓がんまで外科手術が行われていることがある。しかし、根治切除が望めない膵臓がん患者に外科手術を行い、かえって outcome が悪化することも多い。やはり、膵臓がんのステージ診断をきちんと行い、そのステージ別に治療方針を検討し、患者および家族にインフォームドコンセントを行い、集学的に治療方針を決定することが肝要である。

具体的には肝臓や肺などの遠隔転移を認めるステージIVbの患者については切除不能で、抗がん剤による化学療法が主体になる。また、遠隔転移は認めないが上腸間膜動脈などの重要な動脈へ「がん」が浸潤していれば、ステージIVaの局所進行膵臓がんでも切除不能である。一方で、同じステージIVaの局所進行膵臓がんでも門脈などへの浸潤のみの場合では、施設によっては門脈を合併切除することにより、膵臓がんの切除も行っている。

平成13年春から膵臓がんに適応が拡大された抗がん剤である Gemcitabine (ジェムザール, 日本イーライリリー) は、患者の自覚症状の副作用が極めて少なく、外来通院しながら治療することも可能であり、切除不能だと診断されても諦めずに積極的に治療することを、私は勧めている。

私は、抗がん剤などの効果をみるために、1ヵ月毎に腫瘍マーカーの測

*大阪府立成人病センター 検診部 消化器検診科 医長 **同 部長 ***同 参事兼医長 0918-614X/04/ ¥400/論文/JCLS

定を行い、2ヵ月毎に腹部造影CT検査を行って、今後の治療方針に役立てている。もちろん、患者さんを診察するたびに疼痛スケールを記入して頂いたり、一般状態（副作用）チェックシートを記入して、症状緩和効果の観察も同時に行っている。

抗がん剤による化学療法は、腫瘍が消失するか、または効果が不十分で腫瘍が増大するまで反復する。しかし、副作用や、患者の希望で治療を中止することがある。また、患者の体調が悪化した場合には医師の判断で「ドクターストップ」することがある。

●疼痛緩和療法

膵臓がんは、しばしば上腹部痛などのがん性疼痛を合併する。私は、膵臓がんによるがん性疼痛であると診断した時点から、直ちに疼痛緩和療法を開始している。化学療法をスムーズに実行するためにも、患者のQOLを良好な状態に保つためにも、そして食欲の低下を防ぎ患者の生命予後を改善させるためにも、疼痛緩和に対して可及的速やかに対策をとることをお勧めしている。私の患者のうち、がん性疼痛を認めるものの半数以上が、モルヒネを服用しながら外来通院で化学療法を受けている。

●新規抗がん剤

現在、本邦では先述したジェムザールの他、5FU注、マイトマイシン、ユーエフティーなどの抗がん剤が認可されているが、単独でジェムザールより有用であると証明された薬剤はない。

現在、CPT-11（カンプト；ヤクルト）とTS-1（大鵬薬品工業）の2剤が、膵臓がんについての適応拡大の治験を実施中である。おそらくは、平成17年度には一般臨床において投与できると期待している。一方で、シスプラチンについては膵臓がんについて適応はなく、治験も計画されていない。

今後は、EGFRなどの分子標的薬（例えば、イレッサ）やVEGF（例えば、アヴァスチン）などの血管新生阻害薬の開発にも期待したい。

●推薦処方

ジェムザール単独療法

①前投薬

処方 生理食塩水 50 ml
カイトリル (0.3 mg) 1 アンプル
デカドロロン (4 mg) 2 アンプル
(上記を 20~30 分間かけて点滴静注)

②抗がん剤

処方 生理食塩水 100 ml
ジェムザール 1,000 mg/m² (注1)
(上記を 30 分間かけて点滴静注) (注2)

当日の血液検査により、後述するスキップ基準に沿って当日の投与の是非を決定する。

①②を週1回投与し、3週間連続投与し、1週間休薬する。

上記を1クールとして、CT検査などによりPD(増悪)と判定されるまで繰返す。

注1) この投与量は、厚生労働省が「治験」を通して、安全性と効果を厳格に確認した投与量である。医療機関によっては、副作用を懸念して、むやみに1回の投与量を600 mg/m²や800 mg/m²程度に少なく抑えている場合があるが、それでは十分な効果が期待できない。

注2) 患者さんによっては、ジェムザールの投与による血管痛を訴える方がいるが、点滴の滴下スピードを少しゆっくりにする。または、点滴部位を温湿布で温めることにより痛みが緩和することがある。

●スキップ基準

- 1) 白血球数 2,000/mm³未満 または、好中球数 1,000/mm³未満
- 2) 血小板数 75,000/mm³未満
- 3) NCI-CTC 基準にて、グレード3以上の非血液毒性

●次コースの減量基準

以下の条件により、1回投与量を800 mg/m²に減量する。

- 1) 前回の投与で、NCI-CTC 基準のグレード4以上の血液毒性