

が認められた場合。

- 2) 上記のスキップ基準に従って投与した時、投与回数が4週間で2回以下だった場合。

ジェムザール併用放射線化学療法

動脈浸潤などのため切除不能の進行膵臓がんに対して、当センターでは放射線化学療法についての自主研究をすすめている。前述のようにジェムザールを投与しながら、放射線照射を併用する方法である。その安全性については、第Ⅰ相試験にて確認された。現在、多施設におけるジェムザール単独療法との無作為割付試験（第Ⅱ相）にて、その有効性を検討中である。

特 集

今月の治療 Vol.11 No.7

骨粗鬆症をどうするか？—この症例に、この対応—

編集：細井孝之（東京都老人医療センター 内分泌科医長）

定価(本体価格2,300円＋税) ISBN4-88378-345-6

A. 膵 癌 VII. 膵癌の治療

進行・再発膵癌の治療／集学的治療

Gemcitabine 併用化学放射線療法

Concurrent chemoradiation therapy with gemcitabine

井岡達也¹中泉明彦¹田中幸子¹山崎秀哉²西山謹司²

Key words

局所進行膵臓癌, gemcitabine, 化学放射線療法

はじめに

膵臓癌は難治癌の一つであり、治癒切除可能な膵癌患者は10-15%にすぎない。的確な進展度診断により膵臓癌患者を素早く診断して、病期に応じた治療を行うことにより、我が国における膵癌患者の予後は改善すると考えている。

1. 化学放射線療法の適応

a. 切除不能の局所進行膵癌

化学放射線療法の良い適応は、局所進行膵臓癌である。すなわち、肝臓や肺などの遠隔臓器への転移を認めないが、腹腔動脈や上腸間膜動脈などの主要な動脈への浸潤を合併し、切除不能と診断された局所進行膵癌患者に対して行う標準治療である。

リンパ節転移の有無については、画像診断のみでは診断困難である。当センターでは、後述する定義で撮影された造影CT検査にて径15 mm以上に描出されたリンパ節を有意に腫大したものと考え、転移リンパ節と定義している。最近、当センターでは国際対がん連合(UICC) 6版¹⁾の病期分類でStage IVに定義される16番リンパ節に転移を認める症例を、化学放射線療法の対象から除外している。

b. 進展度診断(Staging)

的確な進展度診断のためには、quality controlされた最小限の検査を速やかに行うことが重要である。進展の早い膵臓癌の診断を何カ月もかけて行っていたのでは、最初の頃の検査結果は既に患者の病状を反映しなくなっている可能性がある。

当センターでは、特殊な症例を除いて腹部血管造影検査を行うことは少なく、ほとんどの症例で、造影CT検査を用いて血管浸潤の有無について診断を行っている。

ただし、ほぼ全例で単純胸部CT検査を行い、肺転移の除外を行っている。その理由として、胸部X線検査のみでは、膵臓癌の肺転移を除外することは困難であること、肝転移が認められなくても肺転移を認める症例が少ないからである。

また、肝転移が疑われた症例については積極的にレボビスト®造影エコー検査を行い、場合によっては穿刺生検検査を行い、肝転移の除外診断を行っている。

しかし、欧米で推奨されている腹腔鏡検査による腹膜播種の除外診断をroutineには行っていない。

¹Tatsuya Ioka, Akihiko Nakaizumi, Sachiko Tanaka: Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and CVD 大阪府立成人病センター 検診部消化器検診科 ²Hideya Yamazaki, Kinji Nishiyama: Department of Radiation Oncology 同 放射線治療科

表1 膵癌に対する gemcitabine+radiation (RT) の報告例

1	Gem 1,000mg	RT 24-27 Gy	22 例	MTD に至らず	Cornelius	ASCO	1999
2	Gem 40mg×2	RT 25-35 Gy	14 例	MTD に至らず	Brierly	ASCO	1999
3	Gem 40mg×2	RT 25-52.5 Gy	42 例	MTD に至らず	Wong	ASCO	2000
4	Gem 400-500mg	RT 30 Gy	12 例	MTD 500mg	Wolff	ASCO	1998 (DLT: 悪心・嘔吐, 脱水で全例入院)
5	Gem 200-325mg	RT 45 Gy	14 例	決定できず	Reyes-Vidal	ASCO	2000
6	Gem 200-400mg	RT 50.4 Gy	11 例	MTD に至らず	McGinn	ASCO	1998
7	Gem 200-350mg	RT 50.4 Gy	16 例	MTD に至らず	Mauter	ESMO	1999
8	Gem 300-500mg	RT 50.4 Gy	15 例	MTD に至らず	Hoffman	ASCO	1998
9	Gem 350-550mg	RT 54-55.8 Gy	19 例	MTD 440mg	Herscher	AACR	2000 (DLT: 好中球減少, 血小板減少)
10	Gem 20-40mg×2	RT 50.4 Gy	10 例	MTD に至らず	Blackstock	ASCO	1998
11	Gem 60-120mg×2	RT 50.4 Gy	8 例	MTD に至らず	Yavuz	ASCO	2000
12	Gem 200mg	RT 45 Gy	6 例	MTD 200mg	Abad Ann Oncol	9,	1998 (DLT: 下痢)
13	Gem 400mg	RT 50.4 Gy	20 例	Gr3/4 5 例	Epelbaum	ASCO	2000

2. 標準療法

現時点において、切除不能の局所進行膵臓癌に対する標準療法は、5FU 併用化学放射線療法である。膵癌培養細胞を用いた *in vitro* の実験でも²⁾、C3H マウスを用いた *in vivo* の実験でも³⁾ジェムザール®は優れた放射線増感作用を示し、全世界で様々なデザインのジェムザール®併用化学放射線療法が試行されているが、一定の見解には達していない(表1)。

しかし、当センターでは局所進行膵癌の生命予後を規定する大きな因子として肝転移の予防があると考えている。

ジェムザール®併用化学放射線療法を行う場合、Ikeda らの I 相試験⁴⁾の結果からジェムザール®250mg/m²を併用投与していることが多い。250mg/m²のジェムザール®は、radiation sensitizer として十分に効果的ではあっても、肝転移の予防に効果が十分であるか否かについては不安を残すところである。放射線照射終了後はジェムザール®の投与量を標準量に増量したとしても、放射線照射期間である5-6週間の間のジェムザール®の投与量が、標準投与量の1/4という不十分な投与量では、肝転移を予防できず局所コントロールは良好であっても全体の予後が改善しない可能性がある、著者らは考えて

いる。治療当初の6週間は、膵癌患者の限られた余命を考慮すると、極めて重要な期間であると考えている。そこで、著者らは放射線療法の併用化学療法として、当初から標準量のジェムザール®を併用する化学放射線療法について研究してきた。

3. 方 法

a. 化学療法

ジェムザール®の投与量および投与方法については、一般的にジェムザール®単独化学療法で行っている regimen を踏襲した。すなわち、1回1,000mg/m²を週1回(3投1休)で、30分間で静脈内投与した。投与当日の血液毒性でジェムザール®の投与をスキップする基準は、ジェムザール®単独療法と同様に規定した(白血球数2,000/mm³未満、好中球数1,000/mm³未満、血小板数70,000/mm³未満の場合はスキップする)。ただし、放射線照射については、上記の程度の血液毒性が認められても原則的に継続した。また、NCI-CTC*にて定義された grade 4 以上の血液毒性が認められた場合には、ジェムザール®をいったん休薬し、血液毒性が回復した後に、次コースからジェムザール®を800mg/m²に減量して投与している。

表 2 Gemcitabine 同時併用放射線療法の第 I 相試験の投与レベル

投与レベル	gemcitabine	radiation
1	1,000 mg	30 Gy
2	1,000 mg	40 Gy
3	1,000 mg	50 Gy

目標症例数は、各用量群 3 例(最大 6 例)である。

・ gemcitabine 1,000 mg/m²(day 1, 8, 15)

⇒ スキップ基準；好中球 < 1,000, 血小板 < 70,000

・ radiation 2.0 Gy/fr(土日を除いた連続 15-25 日間)

⇒ 照射野；CT 検査を基準として、macroscopic な病変からの距離を 1-1.5 cm としたもの

⇒ 照射方法；Box 法，4 門照射(前後，両側)を用い，線量は照射野中心について定義する。

b. 放射線療法

放射線照射方法には、体外照射と術中体内照射があるが、著者らの対象症例は切除不能症例であり、きちんと quality control された検査を行えば、開腹術を行わなくても多くの症例での確な進展度診断は可能である。したがって、切除不能症例にわざわざ開腹術下に体内照射を行うことは患者への侵襲を考慮すれば、あえて行うことの意義は少ないように考えられる。

治療の成否を担う条件として、planning target volume(PTV)の広さと転移リンパ節を照射野に含めるか否かが関係する。従来、膵臓癌は周囲への浸潤性が大きく、画像上の腫瘍の範囲である GTV に margin を 3 cm 加えた large field を PTV に設定することが多かった。しかし、膵臓の周囲には解剖学的に放射線感受性の高い他臓器(胃・肝臓・腎臓・小腸・十二指腸)が近接しており、large field に対して放射線照射すれば、それらの他臓器への影響が治療の成否を左右しかねない。特に消化管に対する影響によって食欲不振や嘔吐などの消化器毒性は非常に深刻になることがある。

著者らは PTV を GTV+1.0-1.5 cm の small field に設定することにより予想される消化器毒性を最小にするようにしている。著者らの研究では、放射線治療を行っている医療機関であれば全国共通の結果が得られるように、box 4 方向照射という simple な照射方法を採用した。著者らの研究で定義した照射方法を示す(表 2, 3, 図 1)。

4. 成績

化学放射線療法は、一般的に化学療法単独に比べて抗腫瘍効果すなわち腫瘍の縮小効果が高いことが知られている。腫瘍の縮小効果が大きければ、症例によってはダウンステージとなり、切除可能になることが期待できる。すなわち、腫瘍縮小によって動脈浸潤が認められなくなれば、根治切除を経て切除不能の膵臓癌と診断された患者が治癒することも夢ではない(図 2)。

しかし、一方で抗腫瘍効果が高いということと、患者の生存期間が延長するということは必ずしもイコールではないので、治療方法の選択には慎重な検討が必要である。

著者らの標準量のジェムザール®を併用した化学放射線療法の I 相試験では、重篤な副作用を認めず、最大耐用量(maximum tolerated dose: MTD)には達しなかったもので、推奨用量を最終レベルの放射線照射 50 Gy に規定した⁵⁾。副作用については表 4, 5 に示す。

I 相試験では、主に安全性を検討する臨床試験であるが、この試験に参加した 12 例の局所進行膵臓癌について、副次的に抗腫瘍効果や生存期間について検討した。放射線照射量が一定ではない I 相試験なので抗腫瘍効果については参考にとどめないといけませんが、CR 1 例を含む PR 以上を 5 例認め、奏効率は 41.7%であった。median survival time(MST)は 15.5 カ月であった。なお、1 年・2 年・3 年生存率は、それ

表3 大阪府立成人病センターにおける膵臓癌放射線照射プロトコル

- 1) 線量と分割 1回2Gy, 1日1回, 週5回, 計25回で総線量50Gy, 総治療期間は35日間となるが, 休日や中断を含めて許容最大総治療期間は49日間とする。
- 2) 放射線治療装置 6MV以上のX線発生装置で, かつ100cm以上のSAD(source axis distance)とする。
通常は, 10MV以上のX線の使用が望まれる。
- 3) 標的体積
 - 3-1) 肉眼的標的体積(GTV: gross target volume) GTVは本研究で指示された撮像方法で得られたCT画像での原発腫瘍と, 本研究で定義された転移リンパ節とする。
 - 3-2) 臨床的標的体積(CTV: clinical target volume) CTVはGTVおよび原発腫瘍の周囲0.5cm-1.0cmの浸潤範囲を超えたものとする。腫大していない傍大動脈リンパ節や腹腔動脈リンパ節は必ずしもCTVには含めない。
 - 3-3) 計画標的体積(PTV: planning target volume) 上記CTVにinternal marginとset-up marginとして約1cmのmarginを加えたものをPTVとする。照射開始後, PTVの縮小は行わない。
照射野の形成には, カスタムブロックもしくはmultileaf collimatorを用い, 照射体積(照射野)はPTVを含むものとする。
- 治療は, 前後左右4門照射を基本とするが, 膵尾部癌で脊髄の最大線量が40Gyを超えるか, もしくは3門照射の線量分布が4門照射よりも良好であると判断される場合には, 前後と左の3門照射も可とする。
- 4) 線量分布計算
 - 4-1) 標的基準点は各ビーム中心軸の交点とする。
 - 4-2) 線量分布計算 CT画像に基づく標的基準点を含む2次元もしくは3次元治療計画を行う。
線量計算またはモニターユニットの計算にあたって不均一補正は行わない。
- 5) リスク臓器

脊髄; 最大線量は40Gyを超えない。

腎臓; 30Gy以上の線量は各腎臓体積の1/2を超えないことが望ましい。

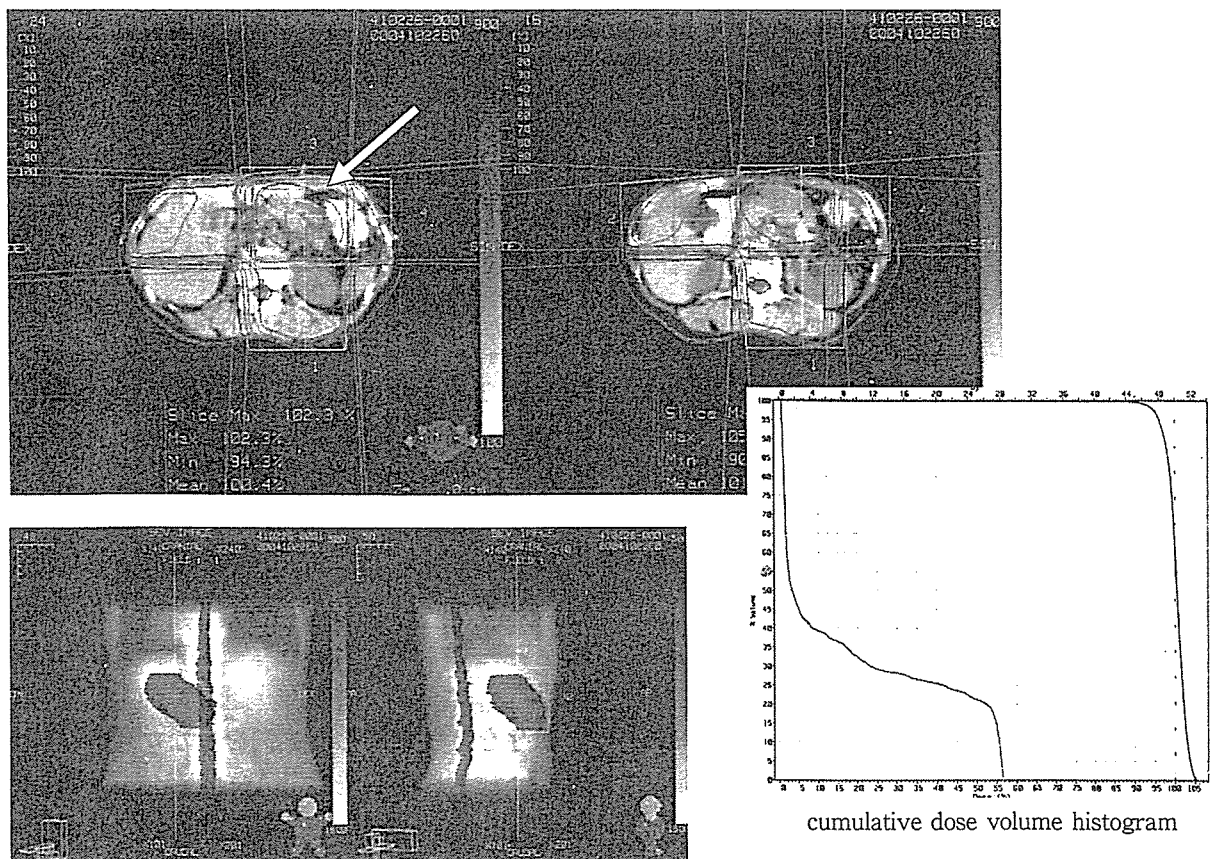


図1 Planning target volume

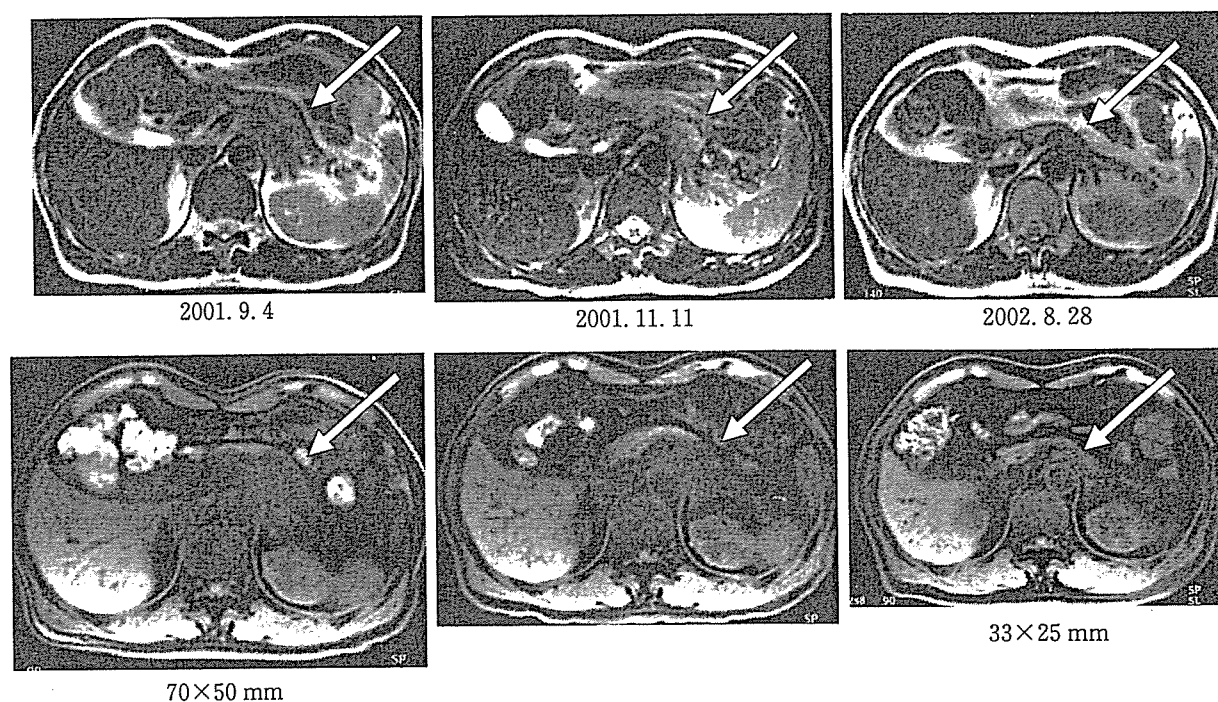


図2 Locally advanced pancreatic cancer, Pbt
T4N1M0(PV3, A3, Rp2)
(64yo, male)

表4 ジェムザール®併用化学放射線療法の血液毒性(I相試験)

血液毒性	レベル 1/2		レベル 3	
	grade 3	grade 4	grade 3	grade 4
白血球減少	1(17%)	0(0%)	4(67%)	0(0%)
好中球減少	2(33%)	0(0%)	4(67%)	0(0%)
Hgb 減少	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)
血小板減少	2(33%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

表5 ジェムザール®併用化学放射線療法の非血液毒性(I相試験)

非血液毒性	レベル 1/2		レベル 3	
	grade 2	grade 3+4	grade 2	grade 3+4
悪心・嘔吐	4(67%)	0(0%)	2(33%)	0(0%)
食欲不振	5(83%)	0(0%)	4(67%)	0(0%)
AST/ALT 上昇	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)
全身倦怠感	3(50%)	0(0%)	2(33%)	0(0%)
じんましん	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

ぞれ58.3%, 25.0%, 16.7%であった。今までの5FUを併用した化学放射線療法や、少量のジェムザール®を併用した化学放射線療法より、効果的であった可能性が示唆された^{6,7)}。

一方で、主に血液毒性によりジェムザール®

の投与をスキップした症例を少なからず経験したが、放射線照射を併用しないジェムザール®単独療法を行った場合と最終的なジェムザール®の投与量に差が出るか否かについては、現在進行中の著者らが行っているII相試験の結果

を待ちたいと思う。

おわりに

ジェムザール®1,000 mg/m²を併用した化学放射線療法のI相試験では、十分な放射線照射が可能であることを証明することができ、また、副次的にその高い抗腫瘍効果と生存期間の延長が可能になることが示唆された。

現在、ジェムザール®単独化学療法とジェムザール®併用化学放射線療法を無作為に比較したII相試験を実施中であり、まもなく症例の登録を終了する予定である(平成17年8月現在)。本II相試験の結果により、切除不応の局所進行膵臓癌の治療方法選択に影響を与えることができると信じている。

■ 文 献

- 1) UICC 国際対がん連合「TNM 悪性腫瘍の分類 第6版」(ed by Shobi LH, Wittekind Ch), p95-98, 2002.
- 2) Lawrence TS, et al: Delayed radiosensitization of human colon carcinoma cells after a brief exposure to 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine. Clin Cancer Res 3: 777-782, 1997.
- 3) Milas L, et al: Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine. Cancer Res 59: 107-114, 1999.
- 4) Ikeda M, et al: A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 86: 1551-1554, 2002.
- 5) Ioka T, et al: A phase I trial of radiation dose escalation with concurrent full dose gemcitabine (GEM) for unresectable locally advanced pancreatic cancer. Proc ASCO 22: 376, 2003.
- 6) Ishii H, et al: Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. Cancer 79(8): 1516-1520, 2000.
- 7) Okusaka T, et al: Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 91: 673-677, 2004.

Ⅲ. 疾患編 § 3 どう関わる? 悪性腫瘍15

8. 膵 臓 癌

Management of pancreatic cancer

井岡 達也 田中 幸子*

IOKA Tatsuya

TANAKA Sachiko

大阪府立成人病センター検診部消化器検診科・臨床腫瘍部 医長 *部長

Key Words 膵臓癌 ジェムザール 化学放射線療法

I. 疾患の概要と初診時のポイント

膵臓は「沈黙の臓器」と比喻される臓器であり、膵臓癌の早期診断はきわめて困難です。治療切除可能な膵癌患者は全体の10~15%にすぎず、膵臓癌は難治癌であると考えられています¹⁾。しかし、これといった特異的な症状の少

ない膵臓癌でも、①まずは膵臓癌を疑い、②適格な診断体系により早期に診断することにより、膵臓癌の救命率は改善すると、われわれは考えています。

II. どんな人に膵臓癌が多いか?
膵臓癌の疫学・高危険群

膵臓癌のリスクファクターについては、現在までにさまざまな記述疫学的研究が行われてきました。とくに、喫煙歴や高脂肪食やコーヒーなどの嗜好品について、そして胃癌や消化性潰瘍などとの関連性が報告されていますが²⁾、一般的な関心以上のものではありません。また、糖尿病、膵炎の既往歴そして膵胆道癌の家族歴については、膵癌と有意な関連があることを示す症例対象研究も散見しますが³⁾、いずれもオッズ比で2倍未満であり高危険群として定期的に経過観察せねばならない集団とはいえませんでした(一方で、糖尿病患者は膵癌を含めて、いくつかの悪性腫瘍の発生が健常人に比べて多く、定期的な検診の必要性を否定するものではありません。ましては喫煙する糖尿病患者については、いうまでもありません)。

大阪府立成人病センターでは、1970年代初頭

から腹部超音波検査を行ってきましたが、膵癌と診断された患者の過去の超音波検査所見について遡って検討しました。膵癌の診断の数年前から主膵管拡張を指摘されていた患者を高頻度に認めました^{4)~5)}。また、K-ras点突然変異は膵癌組織に高頻度で認められましたが、膵液のK-ras点突然変異を検討したところ、膵のう胞や膵管拡張などの良性疾患でも陽性を示し、とくに膵のう胞では高頻度に変異陽性でした⁶⁾。

以上より、平成10年5月から大阪府立成人病センターでは、膵のう胞と主膵管拡張などの良性変化を膵臓癌の高危険群であるとした仮説に基づき、定期的に腹部超音波検査と血液学的腫瘍マーカーの経過観察を行うことを骨格とした膵検診システムを構築し、高頻度に膵臓癌を診断してきました^{7)~8)}。しかし、膵癌と診断したすべての症例が切除可能な早期癌で診断できたわけではなく、また現在膵臓学のトピックであるIPMNとの関連も十分に検討されておらず、現在の膵検診には課題も多いと思います。それでも、膵のう胞や主膵管拡張を認める集団には高頻度で膵臓癌が発症する事実は明らかであ

り、今後は分子生物学的手法も駆使して膵臓癌発症の機序も徐々に明らかにされるでしょう。

Ⅲ. 診断・検査の進め方

1. プライマリ・ケアにおける診断および検査：どんな症状のときに、膵臓癌を疑うか？

まず、膵臓癌を疑うこと！

1)膵臓癌の痛みはひどい痛みですが、「我慢できないほどではない」と表現されます

大阪府立成人病センターには、毎年100名以上の膵臓癌患者が受診されます。多くの患者が紹介元の医療機関により、膵臓癌を強く疑われて当センターにご紹介いただいておりますが、紹介元の医療機関の受診の契機になった症状をまとめると表1のようになります。ここで強調したいことは、患者は腹痛や背部痛を強い痛みではないと訴えることが多い点です。ともすると、われわれ医療者は、「膵臓癌とはひどい痛みを伴うもの」との先入観から、患者さんの訴えから膵臓癌を疑うことができないかもしれません。筆者は化学療法を専門にしており、多くの切除不能の膵臓癌患者を担当していますが、患者の多くは、「我慢できない痛みではない…」と訴えます。徐々に増強した痛みであるため、痛みがない病前と比べにくいこと、痛みというものは厳しい胆石発作や痛風発作のようなものであるという先入観のために、重苦しい鈍痛や圧迫感であることが多い膵臓癌の痛みをうまく表現できないようです。

しかし、痛みが増強すると、食欲不振や不眠につながり、患者の状態は刻々と悪化していきます。膵臓癌の進展は他癌に比べて非常に早いので、早い時期に膵臓癌を疑い特異的な検査で除外することが肝要だと思います。具体的な検

表1 膵臓癌の症状

・上腹部痛
・背部痛
・体重減少
・食欲不振
・皮膚黄染、黄疸
・糖尿病の発症や増悪
(全身倦怠感や口渇など)

査項目については、次項で述べます。

上腹部痛を訴える膵癌患者に対して上部消化管内視鏡を施行され、その結果、胃炎などの疾患が診断されて内服薬が投薬され経過を観察される症例をしばしば経験します。上腹部痛を訴える患者に対し、膵疾患を一度は疑って腹部超音波検査を行っていただきたいと思います。

2)糖尿病の発症や血糖コントロールの悪化

糖尿病の経過観察中に膵癌を合併したり、口渇や体重減少で糖尿病が発見されたが、実は膵癌による腫瘍性糖尿病であったという患者を散見いたします。糖尿病の診断治療を行われる際に、腹部超音波検査や腫瘍マーカーの測定などのスクリーニング検査を組み合わせたいと思います。

3)下痢や食欲不振などの消化器症状

下痢がきっかけで発見される患者もいます。膵癌患者に認められる下痢は、食事をしてすぐにトイレに駆け込むというような症状が多いようです。その他、膵機能の低下に起因すると考えられますが、油が表面に浮いているような不消化便であると訴える患者もいます。

また、食欲不振もしばしば認められる症状です。膵癌以外の患者にも認められる症状で、上部消化管の疾患を疑われることが多いのですが、上部消化管内視鏡検査で異常がなかったからと安心せず、スクリーニング検査を行ったり、短期間にて経過観察するなど、一度は膵癌の存在を疑っていただきたいと思います。

2. どうやって診断を進めるか？診断の進め方

1)腹部超音波検査

膵癌を疑った症例に対するスクリーニング検査の第一選択は、腹部超音波検査です。患者の体型によっては膵臓全体を観察しにくい症例も経験しますが、患者を座位にさせたり、飲水にて胃内の空気を追い出すなどの工夫を行うことで、膵臓の観察範囲はかなり改善することがわかっています。これらは、特別な設備が必要ではないので一般診療に有用です。

また、膵臓内に腫瘍が認められない場合でも、主膵管拡張などの間接所見を拾い上げることで診断の感度は98%になるとの成績があります⁵⁾。

2)アミラーゼより、むしろ腫瘍マーカー？
特異的腫瘍マーカーによる診断

われわれは、CA19-9、CEA、エラスターゼ、

DUPAN IIなどの腫瘍マーカーを測定しています。膵検診における経過観察項目としては、CA19-9とエラスターゼを採用しており、ルイス抗原にてCA19-9陰性と考えられた症例についてはCEAについて経過観察しています。しかし、糖尿病の悪化、黄疸、膵炎などの良性変化によりCA19-9やエラスターゼの値が影響を受けることがわかっており、偽陽性症例との鑑別が必要です。保険診療のなかで効率よく診断を進めることが必要です。

血清アミラーゼ値は、S型とP型の2種類の分画から成り立っており、膵癌を疑う場合にはP型アミラーゼについて検査する必要性があります。しかし、膵炎などの良性疾患や前日の飲酒や食事の影響を大きく受ける検査項目であり、膵癌を疑う場合には前記に述べたような腫瘍マーカーについて検討する必要があります。

3) 単純CTは無効か？膵癌を疑う場合には造影CTの指示が必要

腹部超音波検査や腫瘍マーカー異常値から、膵臓癌の存在を疑った場合、次に行われる検査としては造影腹部CT検査が多いと思います。撮影機器や撮影条件(造影剤投与量や速度など)に左右されますが、造影剤を用いた腹部CT検査は空間分解能力に優れ、膵癌の存在を証明する検査として有効な検査方法だと考えます。しかし、造影剤を用いない単純腹部CT検査では、膵臓の輪郭に異常をきたさない限り、膵臓癌を検出することはほとんど不可能です。膵癌の診断において、単純CTは無効であることを十分に認識する必要があります。腹痛などの症状があったので、地域の病院で単純腹部CT検査を受けたが異常を指摘されなかった。症状がひどくなって、再検査したらひどい進行癌と診断された…という患者を散見します。最初に造影剤を用いても診断できなかったかも知れませんが、造影剤には副作用がありますので、routineとして投与するのには躊躇がありますが、膵癌を疑う患者には積極的に造影CT検査を考慮していただきたいと考えます。

一方で、大阪府立成人病センターでも膵癌患者に対する腹部血管造影については、特殊な症例を除いてほとんど行われなくなりました。CT検査の質が飛躍的に向上したために、血管浸潤については、CTにて十分に評価可能になったためです。ですから、専門病院に紹介す

るために腹部血管造影を行うことは多くの場合、不要だと考えます。

4) 早期の膵臓癌診断は専門機関に依頼するしかない？

造影腹部CT検査やスクリーニング検査にて、膵癌の疑いがあった場合、できるだけ早急に膵癌の治療実績の多い専門の病院に紹介することが必要です。初期からの病名告知の必要性は感じますが、膵癌疑いと説明しなくても、「膵臓が少しおかしい」と説明するだけでもいいから、早急に専門病院の受診が必要だと思います。それは、膵癌は患者が若年高齢にかかわらず非常に病気の進展が早く、少し進展するとすぐに切除不能な状態になってしまうからです。

IV. 治療方法の進歩 進行癌と診断されたとしても…

1. 手術適応の変化

膵臓癌などの固形癌は、外科切除による方法によってのみ治癒を目指すことが可能です。一方で、外科切除以外の抗がん剤化学療法や放射線療法も、少しずつ進歩してきました。したがって、腹腔動脈や上腸間膜動脈などの主要な動脈が膵臓癌によって浸潤されている場合や門脈の下方への癌浸潤が明らかである場合には、切除不能と判断されることが多くなってきました。しかし、門脈本幹への癌浸潤の場合、門脈合併切除により治癒切除可能な場合もありますので、切除適応については十分に内科医師と外科医師で協議しなければなりません。大阪府立成人病センターでは、毎週金曜日に肝胆膵領域の悪性腫瘍の診断および治療方針について、協議する合同検討会を開催しています。

2. 局所進行膵臓癌に対する化学放射線療法の進歩

局所進行膵臓癌の標準治療は、フルオロウラシル(商品名；5FU)を併用する化学放射線療法です⁹⁾。しかし、フルオロウラシルは、塩酸ゲムシタピンと比較した研究において、症状緩和効果で有意に劣っており、抗腫瘍効果もやや劣っていました¹⁰⁾。また、フルオロウラシルは、吐き気など消化器系の副作用が多く、同じく消

化器毒性のある放射線療法との両立は困難であると考え、筆者は、2001年から標準量(1,000mg/m²)の塩酸ゲムシタビン(商品名: ジェムザール)を併用した化学放射線療法の1相試験および無作為割付2相試験を実施しています¹¹⁾。

最近、進行膵臓癌の治療薬のひとつとして、塩酸ゲムシタビンが大きな役割を占めています。塩酸ゲムシタビンは、本邦において、1999年にまず肺癌に対して適応が認可され、次に2001年に膵臓癌に認可されました。塩酸ゲムシタビンは、従来の抗癌剤で多く認められる消化器症状が少なく、患者が気にする脱毛も少ない薬剤です。主な副作用は骨髄抑制ですが、多くの症例で軽度から中等度であり、生命を脅かす重篤な症例はきわめて少ないことがわかっています。優れた抗腫瘍効果と症状緩和効果を併せ持つ抗癌剤であり、予後不良の進行膵臓癌にとって、まさに救世主となる薬剤で、十分に外来通院での治療が可能です。より確実な抗腫瘍効果や生命予後を期待するために、筆者は2001年から切除不能の局所進行膵臓癌に対する塩酸ゲムシタビンを併用した化学放射線療法の研究を行ってきました。

フルオロウラシルと比べて化器毒性の少ない塩酸ゲムシタビンを放射線療法に併用することによって、どちらの治療のコンポーネントも十分な投与量(照射量)を両立できると考えています。

3. 遠隔転移を認める進行膵臓癌に対する化学療法の進歩

遠隔転移を有する進行膵臓癌の生命予後はきわめて厳しく、その平均余命は4ヵ月前後です。残念ながら塩酸ゲムシタビンが効果不十分であると判断された患者にとって残された選択肢と時間はあまりに少ないといえます。

より高い抗腫瘍効果によって、生命予後の改善を期待する研究が、世界中で実施されています。多くの研究がキー・ドラッグである塩酸ゲムシタビンに新規抗癌剤を併用した多剤併用化学療法について検討されています。

筆者は、大腸癌のキー・ドラッグであるイリノテカン(商品名: カンプト)と塩酸ゲムシタビンを同時投与する併用療法の1相試験および2相試験を行っています。本療法は、外来通院で

十分投与可能であることが証明されています。2年から3年以上の長期生存例も認められ、有効な治療法方法の一つだと考えています。

本邦では、他にTS-1(商品名: ティーエスワン)との併用療法についての研究が散見されますが、いずれも臨床試験の段階であり、塩酸ゲムシタビン単独療法を上回る生命予後を約束したものではありません。

4. 抗がん剤化学療法の効果を高める支持療法の進歩

膵臓癌は、しばしば上腹部痛などの癌性疼痛を合併します。筆者は、膵臓癌による癌性疼痛であると診断した時点から、ただちに疼痛緩和療法を開始しています。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ます。大阪府立成人病センターにて通院する癌性疼痛を認める膵癌患者の半数以上が、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ます。

また、投与する抗がん剤の投与量や種類に応じた十分な制吐療法の併用が必要です。5HT₃受容体拮抗薬(例、カイトリルやセロトニンなど)やステロイド薬の併用が有効です。

さいごに

膵臓癌の診断および治療に関しては、日本国内における地域格差、そして医療機関による格差が大きいといわれています。しかし、2001年春に副作用の少ない抗がん剤である塩酸ゲムシタビンが登場し、それらの格差は縮小すると期待されていたにもかかわらず、格差は一向に縮小するように感じられません。

予後の不良な進行がんに対する告知の是非など、一般的には未解決の問題がベースにあるようにも感じっていますが、それらの問題を一つ一つ解決しながら、大阪府立成人病センターでは膵臓癌患者ひとり一人に対してベストの診断と治療を提供していきたいと考えています。

文 献

- 1) 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. 日膵会誌 18：101-169, 2003.
- 2) Warshaw AL, Castillo CF：Pancreatic carcinoma. New Engl J Med 326：455-465, 1992.
- 3) Bansal P, Sonnenberg A：Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. Gastroenterol 109：247-251, 1995.
- 4) 中泉明彦, 石川 治, ほか：膵上皮内癌のハイリスクグループ；超音波検査による膵管拡張・膵のう胞所見に注目して. 消化器科 21：1097-1105, 1995.
- 5) Tanaka S, Kitamura T, et al：Evaluation of routine sonography for early detection of pancreatic cancer. Jap J Clin Oncol 26：422-427, 1996.
- 6) Nakaizumi A, Takenaka A, et al：Frequent multiple c-Ki-ras oncogene activation in pancreatic juice from patients with benign pancreatic cysts. Digestive Endoscopy 13：77-81, 2001.
- 7) Tanaka S, Ioka T, et al：Main pancreatic duct dilatation:a sign of high risk for pancreatic cancer. Jap J Clin Oncol 32：407-411, 2002.
- 8) Tanaka S, Ioka T, et al：Periodic Ultrasonography Checkup for the early detection of pancreatic cancer. Pancreas 28：268-272, 2004.
- 9) Ishii H, et al：Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. Cancer 79(8)：1516-1520, 2000.
- 10) Burris HA, et al：Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer:a randomized trial. J Clin Oncol 15：2403-2413, 1997.
- 11) Ioka T, et al：A phase I trial of radiation dose escalation with concurrent full dose gemcitabine for unresectable locally advanced pancreatic cancer. Proc ASCO 22：376, 2003.