

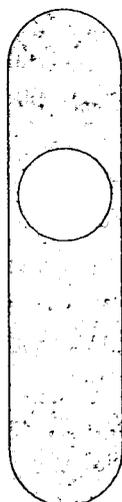
最新医学・2007年・3月増刊号（別刷）

がん診療の最前線

胆道癌に対する化学療法

上野秀樹 奥坂拓志

最新医学社



● 消化器系の癌

胆道癌に対する化学療法

国立がんセンター中央病院 肝胆膵内科

上野 秀樹 奥坂 拓志

要旨

胆道癌は切除不能な進行癌として発見されることが多いが、進行胆道癌に対する大規模な臨床試験はこれまでにほとんど行われておらず、標準的な非切除治療は確立していない。しかし、最近、胆道癌に対する抗がん剤の開発が活発化しており、幾つかの化学療法の臨床試験では有効性を示唆する結果も認められ始めている。本稿では、進行胆道癌に対する化学療法の現状と展望について、最新的话题を交えながら解説する。

はじめに

胆管癌や胆嚢癌などの胆道系の癌は比較的まれな疾患とされているが、日本や東南アジア、南米などでは罹患率が高いことが知られている。2004年に我が国で胆道癌（肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌）のために亡くなった患者の数は約16,000人で、がんによる死因の第6位となっている。胆道癌は早期発見が難しいことから、切除不能な進行癌の状態で見られることが多く、たとえ切除されても再発しやすいため、胆道癌患者の予後は一般に不良である。日本胆道外科研究会の全国胆道癌登録調査報告によると、胆管癌、胆嚢癌患者の5年生存率は切除例ではそれぞれ26%と42%であり、進行例（Stage IV）では肝門部～上部胆管癌が12%、中下部胆管癌が15%で、胆嚢癌

キーワード：胆管癌，胆嚢癌，胆道癌，化学療法，臨床試験

が9%であった¹⁾。

進行胆道癌に対する治療成績を向上するためには有効な非切除治療の開発が必要不可欠であり、胆道癌患者の予後改善を求めて世界中でさまざまな試みが行われている。本稿では、その中で特に重要な役割を果たしてきた化学療法に関して、最新的话题を交えながら解説する。なお、肝内胆管癌は本邦では原発性肝癌に分類されているが、化学療法の分野では胆道癌と一緒に検討されることが多いため、本稿では肝内胆管癌も含めた集団を胆道癌と総称して解説することとする。

進行胆道癌に対する化学療法

胆道癌は進行癌で発見されることが多いため、臨床の現場では有効な非切除治療の開発が切望されている。しかし、この分野の研究は他の癌種と比べて遅れており、非切除治療の有効性はいまだに明らかにされていない。したがって、進行胆道癌患者に対して化学療法を行う際には、標準治療が確立していないことや緩和治療の選択肢も考えられることを十分に説明したうえで、患者本人の同意に基づき治療を行うことが大切である。

進行胆道癌に対して標準治療がいまだ確立していない背景には、胆道系の癌は多くの抗がん剤に対して抵抗性を示してきたという事実に加えて、以下に示すような胆道癌特有の問題点が化学療法の開発を妨げてきたものと思われる。

- ① 比較的まれな疾患である（特に臨床試験の盛んな欧米で）。
- ② 肝機能障害、閉塞性黄疸、胆管炎などを起しやすい。
- ③ 組織の採取や腫瘍径の計測が難しいことが多い。
- ④ 進行した状態で発見されやすいため、全身状態が不良なことが多い。

これらの理由から、臨床試験に適した患者を集めることが難しく、進行胆道癌に対する大規模な試験はこれまでほとんど行われてこなかった。

しかし最近では、胆道癌に対する抗がん剤の開発が活発化してきており、幾つかの化学療法に関しては有効性を示唆する結果も認められ始めている。以下、胆道癌に対するそれらの試みについて、国内外に

表1 国内で行われた進行胆道癌に対する臨床試験の成績

報告者	治療内容	患者数		奏効率 (%)	MST (月)	文献
		合計	胆嚢癌			
Takada ら	5-FU + ADR + MMC	42*	10	8	5.0	Hepatogastroenterology 1998
Okada ら	CDDP	13	6	7.7	5.5	Oncology 1994
Ikeda ら	UFT	19	8	5	8.8	Jpn J Clin Oncol 2005
Ueno ら	TS-1	19	16	21.1	8.3	Br J Cancer 2004
Boku ら	TS-1	41	20	35	9.4	ESMO 2006 [abstract]
Okusaka ら	ゲムシタピン	40	22	17.5	7.6	Cancer Chemother Pharmacol 2006
Morizane ら	CDDP + EPI + 5-FU	37	32	19	5.8	Oncology 2003
Furuse ら	UFT + ADR	24	13	12.5	7.6	Jpn J Clin Oncol 2006

MST: 生存期間中央値, 5-FU: 5-フルオロウラシル, ADR: アドリアマイシン, MMC: マイトマイシンC, CDDP: シスプラチン, EPI: エピルピシン

*: 膵癌患者 28 人を含む

分けて解説する。

日本における化学療法の現状

我が国で行われた進行胆道癌に対する臨床試験の結果を表1に示す。本邦では古くから、フルオロウラシル (5-FU) を中心とした化学療法が胆道癌に対して行われてきた。Takada らは、進行膵癌および進行胆道癌患者 83 人を、FAM (5-FU + アドリアマイシン + マイトマイシンC) 群と緩和治療群とに分け無作為化比較試験を行ったが、FAM 群の生存期間中央値は 151 日、緩和群の生存期間中央値は 143 日で有意差は認められなかった²⁾。我々も、経口のフッ化ピリミジン系抗がん剤である UFT の第II相試験を進行胆道癌患者 19 人に対して行ったが、部分奏効 (PR) が1人得られたのみ (奏効率 5%) で、胆道癌に対する UFT 単剤の有効性は低いと考えられた³⁾。一方、Furuse らは、効果の増強を期待して UFT にアドリアマイシンを組み合わせた併用療法を 24 人の胆道癌患者に対して行い、奏効率 12.5% (3/24) と、UFT 単剤よりはやや良好な結果を報告している⁴⁾。UFT とアドリアマイシンの併用に関しては、現在、さらに多数の患者の集積した後期第II相試験が多施設共同で進行中である。

一方、新しい抗がん剤の臨床試験も現在我が国では活発に行われて

表2 進行胆道癌に対するゲムシタビン単剤療法の成績

報告者	治療内容	患者数		奏効率 (%)	MST (月)	文献
		合計	胆嚢癌			
Mezger ら	ゲムシタビン	13	4	8	NA	Onkologie 1998
Valencak ら	ゲムシタビン	24	8	17	6.8	Onkologie 1999
Valencak ら	ゲムシタビン (隔週)	14	5	29	10.5	Onkologie 1999
Penz ら	ゲムシタビン (隔週)	32	10	22	11.5	Ann Oncol 2001
Kubicka ら	ゲムシタビン	23	0	30	9.3	Hepatogastroenterology 2001
Gallardo ら	ゲムシタビン	26	26	36	7	Ann Oncol 2001
Gebbia ら	ゲムシタビン	18	12	22	8	J Clin Oncol 2001
Lin ら	ゲムシタビン	24	4	12.5	7.2	Chemotherapy 2003
Tsavaris ら	ゲムシタビン	30	14	30	14	Invest New Drugs 2004
Eng ら	ゲムシタビン (FDR)	15	9	0	4.6	Am J Clin Oncol 2004
Gelibter ら	ゲムシタビン (FDR)	40*	NA	0	9.2	Cancer 2005
Park ら	ゲムシタビン	23	8	26.1	13.1	Jpn J Clin Oncol 2005
Okusaka ら	ゲムシタビン	40	22	17.5	7.6	Cancer Chemother Pharmacol 2006

MST：生存期間中央値，FDR：定速静注法，NA：データなし

*：膵癌患者 27 人を含む

いる⁵⁾。2006年6月には、国内で行われた治験の結果に基づいて、胆道癌に対するゲムシタビン（商品名ジェムザール[®]）の保険適応が承認された。ゲムシタビンは代謝拮抗薬に分類される抗がん剤で、非小細胞肺癌や膵癌などに対して延命効果を有することが示されており、これらの癌を含むさまざまな癌種に対して世界中で広く使用されている。胆道癌に対しても近年幾つかの臨床試験で良好な成績が報告されており（表2）、現在最も注目されている抗がん剤の1つである。本邦で行われた治験（第Ⅱ相試験）では、40人の進行胆道癌患者（肝外胆管癌12人、胆嚢癌22人、乳頭部癌6人）が治療を受け、17.5%（7/40）の奏効率が認められた⁶⁾。また、生存期間中央値は7.6ヵ月、1年生存率は25.0%で、海外での報告と類似した結果であった。認められた主な副作用は、白血球減少や好中球減少、貧血などの骨髄抑制と食欲不振や悪心などの消化器症状、および肝機能障害であったが、重篤な副作用は少なく、他の癌種と同様に通院治療が多くの患者で可能であった。

ゲムシタビンに続いて胆道癌に対する保険適応の承認が待たれてい

るのが、経口のフッ化ピリミジン系抗がん剤の TS-1 (商品名ティーエスワン[®]) である。TS-1 は日本で開発された抗がん剤で、胃癌や肺癌、非小細胞肺癌などさまざまな癌種に対する効果が報告されており、現在国内で広く使用されている。胆道癌に対しては、前期第Ⅱ相試験が国立がんセンター中央病院で行われ、19 人 (肝外胆管癌 2 人、胆嚢癌 16 人、乳頭部癌 1 人) 中 4 人に PR が認められたことが報告されている (奏効率 21.1%)⁷⁾。また、生存期間中央値は 8.3 ヶ月、1 年生存率は 21.1% と比較的良好な結果が認められた。骨髄抑制は軽度なことが多く、悪心、食欲不振、口内炎、下痢などの消化器症状と肝機能障害が主な副作用であったが一般に軽度で、ゲムシタビンと同様に外来での治療が可能であった。前期第Ⅱ相試験の結果を受けて行われた後期第Ⅱ相試験では、全国多施設で 40 人の進行胆道癌患者 (肝外胆管癌 15 人、胆嚢癌 20 人、乳頭部癌 5 人) が登録され、治療を受けた。その結果前期第Ⅱ相試験を上回る 35% (14/40) の奏効率が認められ、生存期間中央値も 9.4 ヶ月と良好であった⁸⁾。副作用は前期第Ⅱ相試験と同様に軽度のことが多かったが、1 人が治療関連と思われる敗血症のために死亡しており、状態が悪化しやすい胆道癌患者に化学療法を行う際は他癌種以上に注意が必要であることが示唆された。これらの前期・後期第Ⅱ相試験の結果を受けて、胆道癌に対する TS-1 の承認が申請され、現在審査が行われている。

海外における化学療法の現状

標準治療は確立していないものの、進行胆道癌に対して現在広く行われている治療は、NCCN のガイドライン⁹⁾ にも記載があるように 5-FU 系の抗がん剤を中心とした化学療法とゲムシタビンを中心とした化学療法である。

5-FU は胆道癌に対して古くから使用されてきた抗がん剤であるが、単剤での効果には限界がみられたことから、ロイコボリン、シスプラチン、マイトマイシン C などさまざまな薬剤との併用療法が試みられてきた。これらの併用療法により比較的高い奏効率が報告されるようになったが、5-FU を中心とした併用化学療法が 5-FU 単剤療法よりも延命効果が優れているかはいまだ明らかにされていない。

Ducreux ら¹⁰⁾ は、進行胆道癌患者 58 人を対象に 5-FU+ロイコボリン+シスプラチン併用療法と 5-FU 単剤との無作為化比較第Ⅱ相試験を行い、奏効率は併用群 19%、単剤群 7.1% で併用群に高い傾向にあるものの、副作用が増強し、生存期間の明らかな差は認められなかったことを報告している。最近では、5-FU の代わりに経口のフッ化ピリミジン系抗がん剤であるカペシタビンが使用される報告も増えており、カペシタビンにシスプラチンを併用したレジメンでは 42 人の胆道癌患者に対して 21.4% の奏効率と 9.1 ヶ月の生存期間中央値が報告されている¹¹⁾。

5-FU と比較すると、胆道癌に対してゲムシタビンが使用され始めたのは最近である。表 2 にこれまでに報告された胆道癌に対するゲムシタビン単剤の治療成績を示す。ゲムシタビン単剤の奏効率は 0～36%、生存期間中央値は 4.6～14 ヶ月と試験によってばらつきはあるものの、既存の抗がん剤の成績と比較して良好な傾向にある。さらに最近では、より強い抗腫瘍効果を目指して、ゲムシタビンと他の薬剤との併用療法も積極的に試みられるようになっている。その中でもゲムシタビン+シスプラチン、ゲムシタビン+オキサリプラチン、ゲムシタビン+カペシタビンなどのレジメンは 30% 前後の高い奏効率と 8 ヶ月を超す良好な生存期間中央値が報告されており、今後の進展が期待されている (表 3)。

ゲムシタビンを中心とした化学療法は、今後進行胆道癌に対する標準治療になる可能性を秘めた治療であるが、現時点では 5-FU を中心とした化学療法と同様に胆道癌患者に対する延命効果は証明されていない。英国では無作為化比較第Ⅱ相試験でゲムシタビン+シスプラチン併用療法の無増悪生存期間がゲムシタビン単剤よりも優れていたことが報告されており¹²⁾、その結果を受けて現在、ゲムシタビン vs. ゲムシタビン+シスプラチンの第Ⅲ相試験が進行中である。

また、最近では分子標的薬剤の臨床試験も活発に行われている。Philip らは、進行胆道癌患者 42 人 (肝内胆管癌 15 人、肝外胆管癌 9 人、胆嚢癌 16 人、分類不能 2 人) に対して上皮成長因子受容体のチロシンキナーゼ阻害薬である erlotinib の投与を行い、抗腫瘍効果の判定が可能であった 40 人中 3 人 (8%) に PR、17 人 (43%) に

表3 進行胆道癌に対するゲムシタピンを中心とした併用療法の成績

報告者	治療内容	患者数		奏効率 (%)	MST (月)	文献
		合計	胆嚢癌			
Alberts ら	GEM + 5-FU + LV	42	14	9.5	9.7	Cancer 2004
Cho ら	GEM + カベシタピン	44	7	32	14	Cancer 2005
Knox ら	GEM + カベシタピン	45	22	31	14	J Clin Oncol 2005
Thongprasert ら	GEM + シスプラチン	43	1	27.5	8.3	Ann Oncol 2005
Kim ら	GEM + シスプラチン	29	10	34.5	11	Cancer 2005
Giuliani ら	GEM + シスプラチン	38	10	32	8+	Ann Oncol 2006
Andre ら	GEM + オキサリプラチン	33	11	36	15.4	Ann Oncol 2004
Verderame ら	GEM + オキサリプラチン	24	9	50	12	Ann Oncol 2006
Harder ら	GEM + オキサリプラチン	31	10	26	11	Br J Cancer 2006

MST：生存期間中央値，GEM：ゲムシタピン，5-FU：5-フルオロウラシル，LV：ロイコボリン

不変 (SD) が認められたことを報告している¹³⁾。全症例 (42 人) の生存期間中央値は 7.5 ヶ月であった。一方，上皮成長因子受容体の ErbB-1 と ErbB-2 (HER2) の双方を阻害するチロシンキナーゼ阻害薬である lapatinib に関しては，2006 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で進行胆道癌に対する第 II 相試験の結果が報告されたが，17 人中 1 人も PR は認められず (SD：26%)，期待された結果は得られなかった¹⁴⁾。そのほか，血管新生阻害薬の bevacizumab やマルチキナーゼ阻害薬の sorafenib などが胆道癌に対して現在試みられている。

おわりに

胆道癌は進行癌が多いにもかかわらず，これまで化学療法を含む非切除治療の開発が遅れていた。しかし近年，ゲムシタピンを始めとする新しい薬剤を評価する試みが活発化しており，一部では大規模な臨床試験が計画・実施され始めている。我が国には胆道癌患者が比較的多いことから，胆道癌に対する標準治療の確立に役立つような大規模かつ質の高い臨床試験を多施設共同で行っていくことが今後必要である。

文 献

- 1) Nagakawa T, et al: Biliary tract cancer treatment: results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9 (5): 569-575, 2002.
- 2) Takada T, et al: Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma: multicenter randomized trial. *Hepatogastroenterology* 45 (24): 2020-2026, 1998.
- 3) Ikeda M, et al: A phase II trial of Uracil-tegafur (UFT) in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 35 (8): 439-443, 2005.
- 4) Furuse J, et al: Early phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin in patients with unresectable advanced biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36 (9): 552-556, 2006.
- 5) Okusaka T: Chemotherapy for biliary tract cancer in Japan. *Semin Oncol* 29 (6 Suppl 20): 51-53, 2002.
- 6) Okusaka T, et al: Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 57 (5): 647-653, 2006.
- 7) Ueno H, et al: Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 91 (10): 1769-1774, 2004.
- 8) Boku N, et al: Phase II study of S-1 in patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer [abstract]. 2006 European Society for Medical Oncology (ESMO).
- 9) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf
- 10) Ducreux M, et al: EORTC Gastro Intestinal Tract Cancer Group. A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial. *Eur J Cancer* 41 (3): 398-403, 2005.
- 11) Kim T W, et al: Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 14 (7): 1115-1120, 2003.
- 12) Valle J W, et al: Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas and other biliary tract tumours: a multicenter, randomised phase II study [abstract]. 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium.
- 13) Philip P A, et al: Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 24 (19): 3069-3074, 2006.
- 14) Ramanathan R K, et al: Phase II study of Lapatinib, a dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase 1 and 2 (Her2/Neu) in patients with advanced biliary tree cancer or hepatocellular cancer. A California Consortium Trial [abstract]. 2006 ASCO Annual Meeting.

連載：最新 癌の化学療法マニュアル

第9回 膣 癌

上野 秀樹 小菅 智男

臨床雑誌「外科」第69巻 第9号〔2007年9月〕別冊

南 江 堂

が北米で行われ、gemcitabineの投与を受けた患者群のほうが明らかに症状緩和と生存期間が優れていたことが報告された(症状緩和効果:23.8% vs 4.8%, $p=0.0022$, 生存期間中央値:5.65ヵ月 vs 4.41ヵ月, $p=0.0025$)²⁾. 米国ではこの結果に基づいて、1996年に膵癌に対するgemcitabineの使用が承認され、日本でも11人の進行膵癌患者を対象とした第I相試験³⁾を経て、2001年4月より膵癌に対するgemcitabineの保険適用が承認された。膵癌に対するgemcitabineの効果はその後も多くの臨床試験で確認されており、それらの報告によると、進行膵癌に対するgemcitabineの奏効割合は10~20%、生存期間中央値は6~7ヵ月、1年生存割合は20%程度であると考えられる。

図1にgemcitabineの標準的な投与方法を示す。体表面積 1 m^2 あたり $1,000\text{ mg}$ に相当する量のgemcitabineを生理食塩水に溶解した後30分かけて点滴静注し、週1回3週続けて投与したら1週休薬する。これを1コースとして病状の明らかな悪化や継続困難な副作用が認められない限り投与を繰り返す。Gemcitabineを投与するさいには血液生化学的検査と診察を行い、WBCが $2,000/\mu\text{l}$ 未満もしくはPLTが $70,000/\mu\text{l}$ 未満の場合は投与を休止する。Gemcitabineのおもな副作用には、骨髄抑制、消化器毒性、肝機能障害などがあるが、一般に軽度であり外来での治療が可能である。間質性肺炎が1~2%の患者に起こることが知られており、咳・息切れなどの呼吸器症状はもちろん、著明な倦怠感や高熱の持続などを認めた場合は間質性肺炎を疑って検査をする必要がある。前投薬は必要としないことが多いが、悪心や倦怠感などに対してはステロイドや5-HT₃受容体拮抗薬などが使用されている。

Gemcitabineの投与スケジュールに関しては、上述の $1,000\text{ mg}/\text{m}^2$ を30分で点滴静注する方法の他に、 $10\text{ mg}/\text{m}^2/\text{分}$ の比較的ゆっくりとした速度で点滴静注する方法が近年提唱され、試みられている。これは、この投与速度がgemcitabineを効率よくリン酸化するのに最適であるという基礎実験に基づいて考案された方法であり、定速静注

法(fixed dose-rate infusion)と呼ばれている。われわれは、日本人の進行膵癌患者16人を対象にgemcitabine定速静注法の第I相試験を行い、 $1,200\text{ mg}/\text{m}^2/120\text{分}$ が推奨される投与方法であることを報告している(全患者の生存期間中央値7.3ヵ月)⁴⁾。Gemcitabine定速静注法はランダム化第II相試験で良好な成績を示したことから期待されていたが、2006年に報告された大規模な第III相試験の結果では通常の投与方法よりも明らかに優れた延命効果を示すことができなかったため(生存期間中央値:定速静注法6.0ヵ月 vs 通常法4.9ヵ月, $p=0.05$)⁵⁾、標準治療としては認識されていない。

3. 新しい化学療法

1996年にgemcitabineのsurvival benefitが証明されて以来、さらに優れた治療を求めてたくさんの新しい化学療法が開発され、試みられてきた。しかし、多くの治療は第III相試験でgemcitabine単独療法よりも明らかに優れた生存期間を示すことができず、標準治療にはならなかった。そのような状況が続いていた2005年に、gemcitabineにerlotinibを組み合わせた併用療法を受けた進行膵癌患者群の生存期間が、gemcitabine単独療法を受けた患者群の生存期間よりも統計学的有意差をもって優れていたことを示す第III相試験の結果が報告された(生存期間中央値:6.37ヵ月 vs 5.91ヵ月, $p=0.025$)⁶⁾。Erlotinibは経口の分子標的薬剤(チロシンキナーゼ阻害薬)であり、gemcitabineの通常投与に併用して1日あたり 100 mg (一部の症例では 150 mg)が連日投与された。アクネ様の皮疹や下痢などが認められたが、副作用は一般に軽度であった。第III相試験の結果に基づき米国や欧州ではgemcitabine+erlotinib併用療法が膵癌に対して承認され、現在日本でも治験が行われている。Gemcitabine+erlotinibは進行膵癌に対してはじめてgemcitabine単独療法よりも生存期間を上回った治療として注目されたが、生存期間の差があまり大きくなかったことから、gemcitabine単独療法にとってかわる治療といった位置づけにはいたっていない。

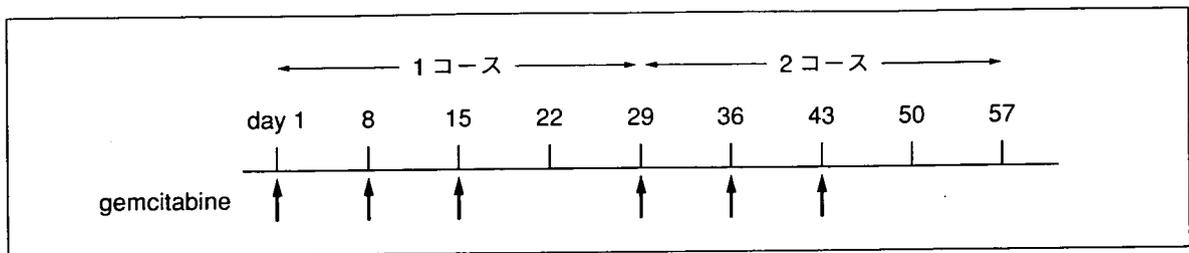


図1. Gemcitabine の標準的な投与方法

Gemcitabine は、day 1, day 8 および day 15 に投与し、day 22 は休薬する。

1 回あたり $1,000 \text{ mg/m}^2$ を 30 分間で点滴静注する。28 日を 1 コースとして、明らかな病状の悪化や継続不能な副作用を認めない限り投与を繰り返す。

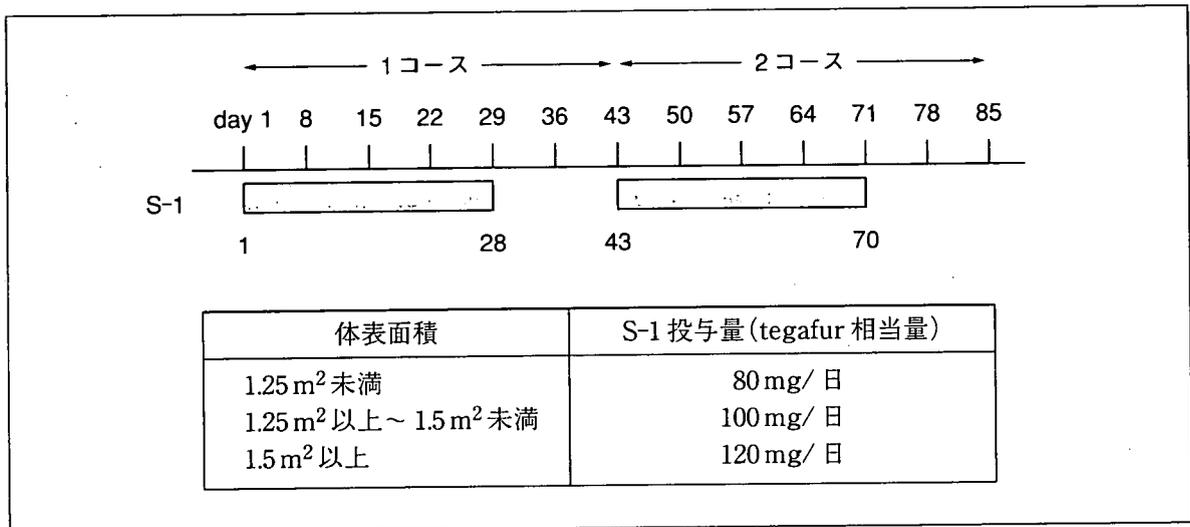


図2. S-1 の標準的な投与方法

S-1 は、体表面積に合せ規定された投与量を朝食後および夕食後の 1 日 2 回、28 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。42 日を 1 コースとして、明らかな病状の悪化や継続不能な副作用を認めない限り投与を繰り返す。

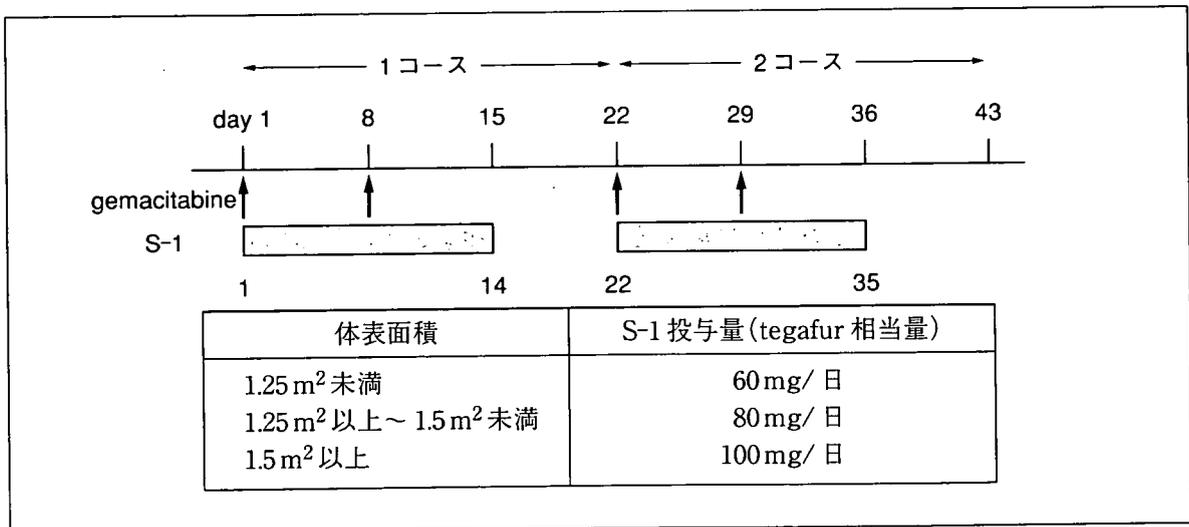


図3. Gemcitabine と S-1 併用療法の 1 例

Gemcitabine は、1 回量 $1,000 \text{ mg/m}^2$ を day 1 と day 8 に 30 分間の点滴静注で投与し、S-1 は、体表面積に合せた投与量を朝食後と夕食後の 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。21 日を 1 コースとして、明らかな病状の悪化や継続不能な副作用を認めない限り投与を繰り返す。

Gemcitabineと cytotoxic agentの組み合わせとしては、2005年に gemcitabineと経口5-FU系抗癌薬の capecitabine(ゼロラダ)を組み合わせた併用療法が gemcitabine単独療法よりも優れた生存期間を示したことが英国から報告された(生存期間中央値:7.4ヵ月 vs 6.0ヵ月, $p=0.026$)⁷⁾。しかし、gemcitabine+capecitabineに関しては、ほぼ同時期にスイスを中心とするグループから報告されたもう一つの第III相試験で survival benefitが証明されなかったことから、世界的な評価は定まっていない。

一方、わが国では経口5-FU系抗癌薬のS-1(ティーエスワン)に関する臨床試験が現在膵癌に対して活発に行われている。S-1は5-FUのプロドラッグである tegafur に5-FUの分解酵素(DPD)の阻害薬である gimeracilと消化管毒性の軽減を目的とした oteracil potassiumを組み合わせた配合薬であり、胃癌を始めとするさまざまな固形癌に対する抗腫瘍効果が報告されている。膵癌に対しては、進行膵癌を対象とした二つの第II相試験が日本で行われ、奏効割合21.1~37.5%、生存期間中央値5.6~9.2ヵ月の良好な結果が報告された^{8,9)}。これらの結果を受けて、2006年8月には膵癌に対するS-1の保険適用が承認され、臨床の場で使用され始めている。図2にS-1の一般的な投与方法を示す。体表面積から換算した投与量を朝・夕に2分割し、28日内服した後14日休薬する方法を1コースとして繰り返す。副作用が軽度であれば状況に応じて休薬期間を7日間まで短縮することが可能である。S-1のおもな副作用は骨髄抑制と消化器毒性、色素沈着などである。これらの毒性は一般に軽度なことが多いが、ときに下痢や口内炎などの粘膜障害が現れることがあり注意が必要である。

GemcitabineとS-1の併用療法に関しても、現在研究が活発に行われている。両者の組み合わせに関する最適なスケジュールは明らかになっていないが、われわれは gemcitabineを day 1と day 8に、S-1を day 1~14まで投与し、これを1コースとして3週間ごとに繰り返す方法を用いて臨床試験を行っている^{10,11)}。第I相試験の結果を受け

て行われた第II相試験では、gemcitabine 1,000 mg/m²とS-1 80 mg/m²を初回投与量として54人の遠隔転移を有する膵癌患者に治療を行い、奏効割合44.4%、生存期間中央値10.1ヵ月という良好な成績が認められた¹¹⁾。

これらのS-1の良好な成績を受けて、進行膵癌に対する gemcitabine単独 vs S-1単独 vs gemcitabine+S-1併用療法の第III相試験が本年度中にわが国で開始される予定である。なお、われわれが行った gemcitabine+S-1併用療法の第II相試験は重篤な副作用は少なかったものの、80%の患者に grade 3以上の好中球減少が認められ、副作用による減量や中止を必要とする患者が比較的多かったことから、第III相試験ではS-1をやや減らした量が初回投与量に用いられる予定である(図3)。

以上、進行膵癌に対しては、現在なお gemcitabine単独療法が標準治療に位置づけられているが、新しい有望な治療も報告され始めている。ただし、gemcitabineと他の抗癌薬との併用などの新しい治療に関しては、試験治療として行われるべき位置づけにあることを忘れてはならない。

II 切除例に対する補助化学療法

1. 化学療法の位置づけ

膵癌切除例に対する補助療法の考え方は米国と欧州で異なっており、米国では20年以上前に行われた小規模な第III相試験の結果¹²⁾に基づいて、現在も5-FUと体外照射の放射線治療を併用した化学放射線療法が膵癌術後の標準治療に位置づけられている。一方、欧州では補助化学療法に関する研究が近年活発に行われており、とくに European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)-1の結果が報告されてからは、膵癌切除後に補助化学療法を行う考えが広く普及している¹³⁾。ESPAC-1とは、英国を始めとする欧州の国で行われた第III相試験で、切除後の膵癌患者を化学療法の有無および化学放射線療法の有無にて4群に分割し、それぞれの治療の生存期間への関与を解析した試験である。化学療法には5-FUと leucovorinの併用療法が用いられた。その結

果、化学療法を受けた群は受けなかった群よりも有意に生存期間が長く、化学放射線療法はむしろ生存期間にマイナスの影響を与えていることが示唆された。ESPAC-1はそれまで行われた膵癌補助療法の第III相試験と比較して規模が大きく、術後補助化学療法のsurvival benefitを示した試験として世界中にインパクトを与えたが、試験デザインの複雑さや放射線療法のクオリティコントロールのわるさなどを理由に批判的な意見も存在している。

わが国でも、ESPAC-1の結果やgemcitabineの普及に伴って膵癌の術後に補助化学療法を行う施設が増えている。時代の趨勢を考えると、化学療法が切除膵癌に対する補助療法の中心的役割を果たすことに異論を唱える者は少ないであろうが、世界的なコンセンサスを得た標準的な補助療法が確立するにはまだ時間を要しそうである。

2. Gemcitabine

ESPAC-1では、術後補助化学療法に5-FUとleucovorinの併用療法を採用したが、その後、研究者の興味は、進行癌に対して5-FUよりも優れた生存期間を示したgemcitabineを中心とする化学療法にシフトしている。

ドイツでは膵癌切除例を対象に、gemcitabine vs observationの第III相試験が行われ(CONKO-001)、primary endpointである無病生存期間に関しては、gemcitabine群がobservation群よりも有意に優れていたことが報告された(中央値：13.4ヵ月 vs 6.9ヵ月, $p < 0.001$)¹⁴⁾。この試験では、gemcitabineは原則として切除後6週以内から開始され、合計6コース投与する方法が採用された。副作用は一般に軽度であり、化学療法による治療関連死は認めなかった。生存期間に関しては、有意差は示されなかったものの、gemcitabine群に良好な傾向が認められた(中央値：22.1ヵ月 vs 20.2ヵ月, $p = 0.06$)。日本でも同様に切除例を対象としたgemcitabine vs observationの第III相試験が行われており、2007年6月に日本肝胆膵外科学会でその結果が公表された¹⁵⁾。日本の試験では、補助化学療法群の患者は合計3コースのgemcitabineの投与を受けた。重

篤な副作用はまれであったが、grade 3以上の好中球減少がgemcitabineの投与を受けた患者の70%に認められ、膵癌切除後に化学療法を行うさいは毒性の増強に注意が必要であることが示唆された。遠隔成績に関しては、無病生存期間はgemcitabine群で有意に優れていたが、生存期間では有意差が認められず、CONKO-001の結果と類似していた(無病生存期間中央値：11.44ヵ月 vs 4.97ヵ月, $p = 0.01$, 生存期間中央値：22.3ヵ月 vs 18.4ヵ月, $p = 0.29$)。また、ESPAC-1の結果を受けたESPAC-3では、gemcitabine vs 5-FU+leucovorinの大規模な第III相試験が現在進行中であり、結果が注目されている。

Gemcitabine単独療法以外のレジメンに関しては、海外ではerlotinibやcapecitabine、わが国ではS-1などが注目されているが、現時点では情報が限られており、有用性は明らかになっていない。切除例に化学療法を行うさいには、非切除例よりも骨髄抑制や消化器毒性が強く発現する可能性があることを念頭に置いて、十分に注意をすることが必要である。

おわりに

以上、膵癌に対する化学療法の現状と展望を、進行例、切除例に分けて解説した。大腸癌や肺癌などと比べると膵癌に関しては有効な抗癌薬が少なく、保険適用となっている薬剤も限られている。しかし、本稿で述べたように、膵癌に対する化学療法の研究開発は近年活発化しており、それに伴って膵癌患者全体の予後が改善することが期待されている。日本でも、膵癌に対する大規模な多施設共同試験が複数展開されており、今後の成果が注目される。

文献

- 1) 日本膵臓学会膵臓診療ガイドライン作成小委員会(編)：科学的根拠に基づく膵臓診療ガイドライン2006年度版，金原出版，東京，2006
- 2) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al：Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer；a

- randomized trial. J Clin Oncol 15 : 2403-2413, 1997
- 3) Okada S, Ueno H, Okusaka T et al : Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol 31 : 7-12, 2001
 - 4) Furuse J, Ishii H, Okusaka T et al : Phase I study of fixed dose rate infusion of gemcitabine in patients with unresectable pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol 35 : 733-738, 2005
 - 5) Poplin E, Levy DE, Berlin J et al : Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine [fixed-dose-rate infusion (FDR)] versus gemcitabine+oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). J Clin Oncol 24 [18 Suppl] : 180s(abstr 4004), 2006
 - 6) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al : Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer ; a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). J Clin Oncol 23 [16 Suppl] : 1s(abstr 1), 2005
 - 7) Cunningham D, Chau I, Stocken D et al : Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. 13th European Cancer Conference (ECCO), abstr 617, 2005
 - 8) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al : An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. Oncology 68 : 171-178, 2005
 - 9) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J et al : A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol, 2007 [in press]
 - 10) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al : A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. Oncology 69 : 421-427, 2005
 - 11) Ueno H, Furuse J, Yamao K et al : A multi-center phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. Gastrointestinal Cancer Symposium, abstr 148, 2007
 - 12) Kalser MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer ; adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120 : 899-903, 1985
 - 13) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 350 : 1200-1210, 2004
 - 14) Oettle H, Post S, Neuhaus P et al : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer ; a randomized controlled trial. JAMA 297 : 267-277, 2007
 - 15) 小菅智男 : 膵癌切除例に対するゲムシタビンを用いた術後補助化学療法の評価. 第19回日本肝胆膵外科学会(特別講演), 2007

*

*

*

特集<十二指腸乳頭部腫瘍の治療戦略>

発売中

I. 乳頭部腫瘍の診断

乳頭部腫瘍の深達度診断—EUS, IDUS
 / 乳頭部腫瘍に対する narrow band imaging (NBI) 併用拡大内視鏡による診断
 / 乳頭部腫瘍の肉眼型分類

II. 内視鏡的乳頭切除術

十二指腸乳頭部腫瘍に対する内視鏡的

乳頭切除術の適応と成績 / 乳頭部腫瘍
 に対する内視鏡的乳頭切除術の問題点
 / 乳頭切除—内視鏡的 or 外科的, 適応
 のポイント

III. 乳頭部腫瘍に対する手術

十二指腸乳頭部腫瘍に対する至適術式
 選択 / 経十二指腸的乳頭切除 / 膵温存

十二指腸分節切除術 / 乳頭部癌に対す
 る膵頭十二指腸切除と至適リンパ節廓清
 範囲

IV. 乳頭部腫瘍の長期成績と予後因子

乳頭部癌の進展様式と術式の選択 /
 Vater乳頭部領域癌の悪性度—胆管癌・
 膵癌との比較 / 長期成績と予後因子

Pharma

The Review of Medicine and Pharmacology

Medica

Volume 26

別刷

メヂカルレビュー社

切除可能膵癌に対する 補助療法

国立がんセンター中央病院肝胆膵内科*, 肝胆膵外科**

上野 秀樹*, 奥坂 拓志*, 小菅 智男**

KEY WORDS

- 膵癌
- 補助療法
- 放射線療法
- 化学療法

はじめに

膵癌患者の2割程度は外科切除の対象となるが、その多くは再発してしまうため、切除例の生存期間中央値 (median survival time ; MST) は18カ月前後、5年生存率は10~20%と不良である。切除例の予後を改善するために、抗癌剤や放射線を用いた補助療法が近年積極的に試みられており、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) に基づくエビデンスも増えつつある。本稿では、膵癌に対する補助療法の現状と展望について、術後補助療法を中心に解説する。

I. 膵癌補助療法の現状

切除可能膵癌に対しては主に術後補助療法の開発が進められてきたが、RCTの報告は少なく、その結果は一定していない¹⁾⁻⁶⁾(表)。切除後の補助化学放射線療法に関しては、5-FU併用

放射線療法+5-FU (5-FURT→5-FU) を受けた患者群のほうが経過観察のみの群よりも有意に生存期間が優れていたことを示す小規模なRCTが1985年に米国のグループ (GITSG) から報告され¹⁾、以後、現在に至るまで米国では化学放射線療法が標準的な補助療法として認識されている。しかし、その後、欧州で行われた2つのRCT (EORTC, ESPAC-1) では、いずれも切除後の補助化学放射線療法の延命効果を証明することはできなかった²⁾³⁾。一方、切除後の補助化学療法に関しては、欧州や日本で活発に研究が行われており、近年いくつかのRCTが報告されている。それらのなかで、5-FU中心の補助化学療法に関しては4つのRCTが報告されており、症例数の少ない3つのRCTでは明らかな延命効果は証明されなかったが、ESPAC-1では5-FU+ロイコポリン (LV) による補助化学療法を受けた群は受けなかった群よりも生存期間が有意に長かったことが示された³⁾⁻⁶⁾。

Adjuvant therapy for
resected pancreatic cancer
Hideki Ueno
Takuji Okusaka (医長)
Tomoo Kosuge (副院長)

表. 膵癌術後補助療法のRCT

報告者	報告年	治療	患者数	MST(月)	2年生存率(%)	p値
Kaiserら ¹⁾ (GITSG)	1985	5-FURT→5-FU	21	20	42	0.035
		経過観察	22	11	15	
Klinkenbijlら ²⁾ (EORTC)	1999	5-FURT	60	17.1	37	0.099
		経過観察	54	12.6	23	
Bekkevoldら ⁴⁾ (NORWAY)	1993	ADR+MMC+5-FU	30	23	43	0.10
		経過観察	31	11	32	
Takadaら ⁵⁾ (JAPAN)	2002	5-FU+MMC	81	NA	NA	NS
		経過観察	77	NA	NA	
Kosugeら ⁶⁾ (JAPAN)	2006	5-FU+CDDP	45	12.5	NA	0.94
		経過観察	44	15.8	NA	
Neoptolemosら ³⁾ (ESPAC-1)	2004	5-FURTあり	145	15.9	29	0.053
		5-FURTなし	144	17.9	41	
		5-FU+LVあり	147	20.1	40	
		5-FU+LVなし	142	15.5	30	

5-FURT: 5-FU併用放射線療法, MST: 生存期間中央値, NA: データなし
Bekkevoldらの報告はVater乳頭部癌症例含む。

ESPAC-1は膵癌に対する補助療法のRCTとしては大規模であり、補助化学療法の延命効果をはじめて示した試験として評価されたが、試験デザインの複雑さやquality controlの悪さを指摘する声もあり、5-FUを中心とする補助化学療法に対する世界的な見解は定まっていない。以上のように、膵癌の補助療法に関しては化学放射線療法を標準とする米国と化学療法を中心に考える欧州との間で意見の相違があり、現時点では世界的なコンセンサスが得られた標準治療は確立していない⁷⁾⁸⁾。

II. 新しい補助療法の試み (最近報告された 臨床試験および 進行中の臨床試験)

1. 補助化学放射線療法

米国ではGITSGの結果に基づき5-FURT→5-FUが標準治療とされて

きたが、さらに治療成績を向上させるためにさまざまな取り組みが行われている。

2006年のASCOで報告されたRTOG 9704は、化学放射線療法に付随して行う化学療法の意義を検討するために行われたRCTである⁹⁾。対象は肉眼的に治癒切除が得られた膵癌患者で、切除後に5-FU→5-FURT→5-FUを受けた患者群とゲムシタピン(GEM)→5-FURT→GEMを受けた患者群の治療成績が比較された。5-FURTは、GITSGの際には2週間の休止期間をはさんだ総線量40Gyの体外照射と短期間の5-FU急速静注が用いられたが、RTOGではより高い効果を期待して、休止期間を設けない総線量50.4Gyの体外照射と持続静注の5-FU (250mg/m²/日)が採用された。5-FURTの前に約1ヵ月間化学療法(5-FUもしくはGEM)を行うレジメンが採用されたのは、術後の回復期に比較的低侵襲な化学療法を入れる

ことによって、できるだけ補助療法を早く開始することを期待したものである。なお、膵癌補助療法のRCTでははじめて照射野の前向きな品質保証が行われた。1998年より330人の登録を目指して試験が開始されたが、登録が順調だったためパワーを増やすことを目的に目標症例数が518人に変更され、さらに膵頭部のみの解析もプライマリーエンドポイントに追加された。全登録例538人中解析対象となったのは442人で、442人全例での解析では5-FU群とGEM群の間に生存期間の差は認められなかった(MST: 5-FU群 1.41年 vs. GEM群 1.57年, p=0.15)。しかし、膵頭部癌のみ(381人)の解析ではGEM群が有意に生存期間が優れていたことが示された(MST: 5-FU群 1.41年 vs. GEM群 1.72年, p=0.033)。GEM群のほうが血液毒性は強かったが発熱性好中球減少の頻度に変わりはなく、両群とも治療の完遂率は80%以

上と良好であった。この結果に基づき、研究者らは5-FURTにGEMを併用する治療の有用性が証明されたと報告している。本試験は術後に5-FUとGEMをはじめて比較したRCTとして興味深い、なぜ肺頭部癌のみで解析を行ったのか、またなぜ肺頭部癌でのみ有意差が得られたのか、理由は明らかになっていない。

化学放射線療法自身の工夫としては、照射の際に5-FUの代わりにGEMを併用した放射線療法(GEMRT)が1990年代後半より活発に試みられてきた。しかし、研究が進むにつれてGEMRTの血液毒性や消化器毒性は予想以上に強いことが明らかになり、GEMの減量や照射線量の減量、照射野の縮小などが必要とされた。Blackstockらは40mg/m²という非常に低用量のGEMを週2回、50.4Gyの照射期間中に投与方法を用いてGEMRTの第Ⅱ相試験を行った¹⁰⁾。46人の肺頭部癌患者が治療を受け、無再発生存期間(disease-free survival; DFS)の中央値は10.3ヵ月、MSTは18.3ヵ月という成績が報告された。病理組織学的治癒切除例(R0)を対象とした割に平凡な成績であるが、彼らは再発例のなかで局所再発をきたした患者が18%と低率であったことから良好な局所コントロールが得られたことを主張している。一方Demolsらは、GEM単独の化学療法を2コース投与後に週1回投与のGEM(300mg/m²)と総線量45Gyの体外照射を併用したGEMRTを30人の肺頭部癌切除例(R0)に対して行い、DFS中央値は14.5ヵ月、MSTは19ヵ月であったことを報告している¹¹⁾。副作用のため照射期間中に40%の患者がGEMの減量を必要としたが、重篤な毒性は認め

られなかった。この結果に基づき、現在欧州ではEORTCがGEM→GEMRTとGEM単独とを比較する第Ⅱ/Ⅲ相試験を行っている(EORTC40013)¹²⁾。本試験では538人の肺頭部癌病理組織学的根治切除例が集積される予定で、GEM→GEMRT群はGEM2コース→50.4Gyの体外照射+週1回のGEMを、GEM単独群はGEMの通常投与4コースを受けることになっている。化学放射線療法と化学療法とを直接比較したRCTは過去になく、どのような結論が導き出されるのか、結果が楽しみである。異なる方法としては、GEMの投与量を重視して放射線の照射野を絞ったGEMRTが試みられている。Allenらは、GEMは1,000mg/m²の週1回投与に固定し、徐々に照射線量を増加する第Ⅰ相試験を行い、総線量39Gyが最大耐用量であったことを報告している¹³⁾。また、術後にGEMRTなどの化学放射線療法を行うのは体力的に負担がかかるため、術前に補助療法として行う方法が最近米国で積極的に試みられている。

その他、注目されている化学放射線療法のレジメンに、Virginia Mason Medical CenterのPicozziらが行ったInterferon-based chemoradiationがある¹⁴⁾。彼らは43人の肺頭部癌切除例を対象に、45~54Gyの体外照射に5-FUの持続静注とシスプラチン、alpha-interferonとを併用した化学放射線療法の第Ⅱ相試験を行い、毒性は強かったものの5年生存率が55%と非常に良好であったことを報告している。このレジメンに関しては、現在米国で追試(多施設共同第Ⅱ相試験)が行われており(ACOSOG-Z05031)¹⁵⁾、さらにドイツのHeidelberg大学で、このレジメンとESPAC-1で用いられた化学療法(5-FU

+LV併用)とを比較するRCT(CapRI trial)が行われている¹⁶⁾。

2. 補助化学療法

ESPAC-1では5-FU+LVが化学療法のレジメンに採用され、補助化学療法の有用性が示された。一方、進行肺癌ではBurrissらが行ったRCTでGEMが5-FUよりも優れた成績を示したため、1990年代後半よりGEMが標準治療として認識されている¹⁷⁾。進行肺癌での結果を受けて、補助化学療法の領域でも興味の対象は現在GEM-based chemotherapyに移行しつつある。

2005年のASCOで、ドイツの研究者らからGEM vs. 経過観察のRCTの結果が発表された(CONKO-001)¹⁸⁾。このRCTのプライマリーエンドポイントはDFSで、登録された肉眼的治癒切除例(R0, R1)368例中354人が解析対象となった。治療群ではGEMの標準投与が合計6コース行われ、経過観察群は明らかな再発を認めるまで抗癌治療を受けなかった。GEMの毒性は比較的軽度であり、62%が予定された6コースを完遂した。再発の解析では、GEM群のDFS中央値が13.4ヵ月、1年DFS率が58%、経過観察群のDFS中央値が6.9ヵ月、1年DFS率が31%で有意にGEM群が優れていた(p<0.001)。また、R0とR1に分けたサブグループ解析でもDFSは有意にGEM群で長かった。一方、全生存期間に関しては、GEM群のほうが良好な傾向を示したものの、わずかな差で有意差は認められなかった(GEM群MST22.1ヵ月、2年生存率47.5%、経過観察群MST20.2ヵ月、2年生存率42%、P=0.06)。ちなみにGEMを1コースも完遂できなかった患者などを除外したqualified