

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1m²あたり1,000mg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/ μ l未満もしくはPLTが70,000/ μ 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1,000mg/m²を30分で点滴静注する方法の他に、10mg/m²/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、1,200mg/m²/120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100mg(一部の症例では150mg)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。

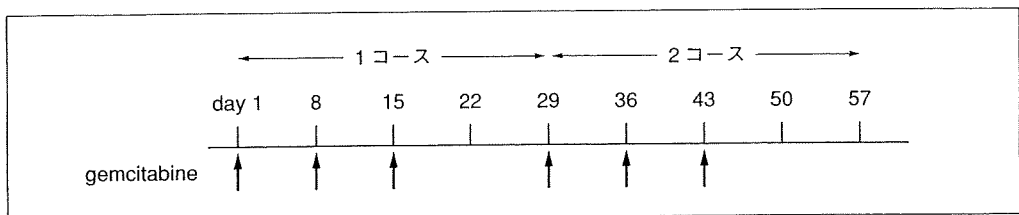


図1. Gemcitabine の標準的な投与方法

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。

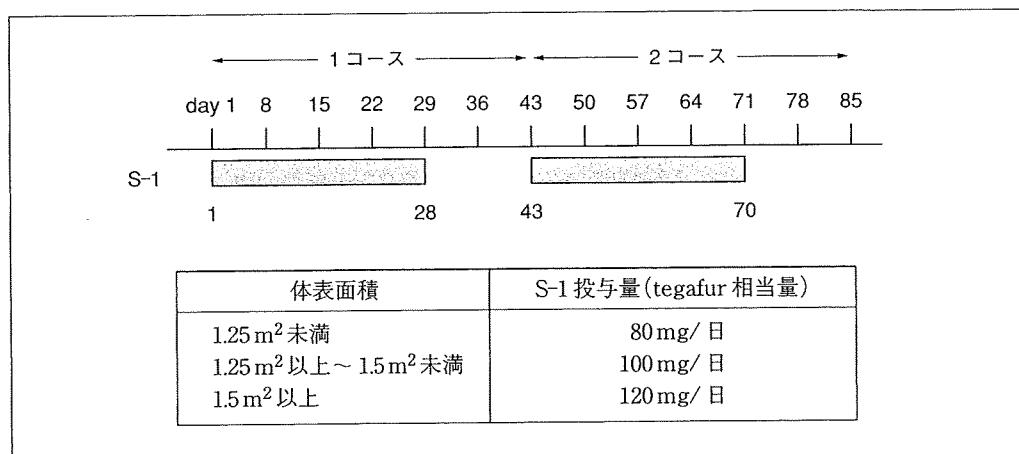


図2. S-1 の標準的な投与方法

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。

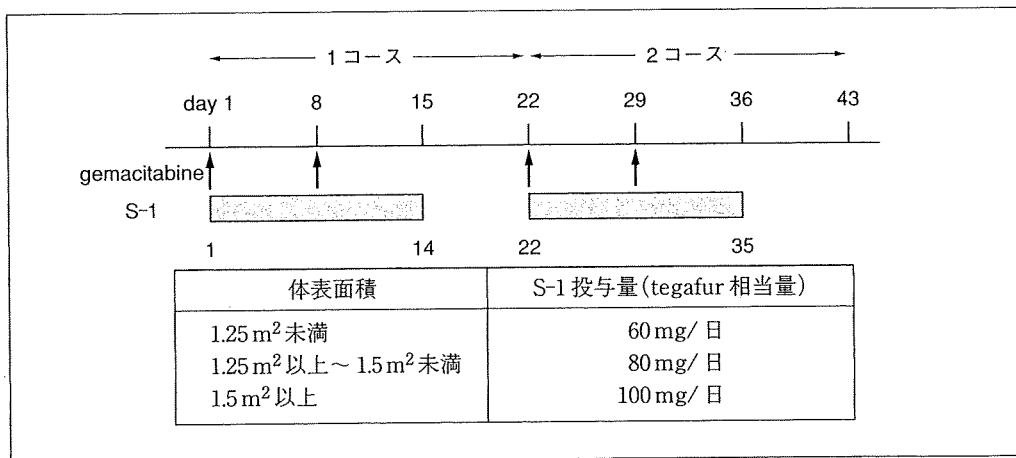


図3. Gemcitabine と S-1 併用療法の 1 例

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(ゼローダ)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。

III 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、進行情報、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) Kalsner 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

*

*

*

臨床雑誌 外科	2006年10月号 (Vol.68 No.10)	定価2,625円(税込)	南江堂
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 / 乳頭部癌に対する脾頭十二指腸切除と至適リンパ節郭清範囲 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ヵ月前後、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+ロイコボリン (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⁾。

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⁸⁾。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Gem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。5FURT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と思われる。なお，膵癌補助療法のRCTで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として興味深いですが、なぜ膵頭部癌のみで解析を行ったのか、またなぜ膵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人の膵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人の膵頭部癌切除例(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人の膵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GEM 2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人の膵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、進行膵癌ではBurris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⁾。進行膵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 MST 22.1ヵ月、2年生存率47.5%、経過観察群 MST 20.2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

analysis (n=311) ではGEM群のMSTが24.2ヵ月、経過観察群が20.5ヵ月で有意差が示された(p=0.02)。

類似したRCTが日本でも行われており、その結果が2007年のECCO14で報告された¹⁹⁾。このRCTでも、R0, R1の症例が対象となり、3年間で119人が登録され118人が解析対象となった。GEM群に対しては、CONKO-001よりも短い3コースの治療が行われ、3コース完遂率は76%であった。GEM関連の重篤な毒性はまれであったが、Grade 3以上の好中球減少が約70%の患者に認められ、切除後は副作用が強く出る可能性が示唆された。DFSに関しては、GEM群が経過観察群よりも有意に優れた結果となった(GEM群：DFS中央値11.4ヵ月、1年DFS率49.0%、経過観察群：DFS中央値5.0ヵ月、1年DFS率26.7%、p=0.01)。一方、全生存期間については、有意差こそ認められなかったものの(p=0.29)、GEM群のMST 22.3ヵ月、経過観察群18.4ヵ月、ハザード比0.75(95%信頼区間0.51~1.22)で、GEMに良好な傾向が認められた。これらの結果はCONKO-001の結果と非常に似ており、GEMの補助療法としての有用性が高い再現性をもって示されたと考えられる。

現在、5-FU+LVとGEMの比較を目的とした、大規模な補助化学療法のRCTが国際共同試験として行われている(ESPAC-3)²⁰⁾。対象は肉眼的治癒切除例(R0, R1)で、両群合わせて1,030人の登録が見込まれており、治療期間はそれぞれ6コース(6ヵ月)が予定されている。補助療法の領域でもGEMが5-FUを凌駕することができるのか、結果が注目される。また、わが国では

進行膵癌に対してTS-1が良好な効果を示したことから²¹⁾²²⁾、補助療法への応用が現在期待されている。

おわりに

切除可能膵癌に対する補助療法に関しては十分なエビデンスがなく、混沌とした状況が続いていた。しかし、最近大規模なRCTが活発に行われるようになり、方向性が徐々にみえ始めている。膵癌患者の予後改善のために、今後優れた補助療法が開発されることを期待したい。

文 献

- 1) Kalser MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120 : 899-903, 1985
- 2) Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al : Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region : phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 230 : 776-782, 1999
- 3) 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
- 4) Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, et al : Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. Eur J Cancer 29A : 698-703, 1993
- 5) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al : Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postopera-

- 6) Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, et al : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP). A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol 36 : 159-165, 2006
- 7) Saif MW : Controversies in the adjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma. JOP 8 : 545-552, 2007
- 8) Mulcahy MF : Adjuvant therapy for pancreas cancer : advances and controversies. Semin Oncol 34 : 321-326, 2007
- 9) Regine WF, Winter KW, Abrams R, et al : RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 24 : 1802, 2006 (suppl 18, abstr 4007)
- 10) Blackstock AW, Mornex F, Partensky C, et al : Adjuvant gemcitabine and concurrent radiation for patients with resected pancreatic cancer : a phase III study. Br J Cancer 95 : 260-265, 2006
- 11) Demols A, Peeters M, Polus M, et al : Adjuvant gemcitabine and concurrent continuous radiation (45 Gy) for resected pancreatic head carcinoma : a multicenter Belgian Phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62 : 1351-1356, 2005
- 12) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00064207?term=EORTC+AND+pancreatic+cancer&rank=1>
- 13) Allen AM, Zalupski MM, Robertson JM, et al : Adjuvant therapy in pancreatic cancer : Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent full-dose gemcitabine. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59 : 1461-1467, 2004
- 14) Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW : Interferon-based adjuvant che-

- moradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 185 : 476 - 480, 2003
- 15) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00059826?term=ACOSOG+Z05031&rank=1>
- 16) Knaebel HP, Marten A, Schmidt J, et al : Phase III trial of postoperative cisplatin, interferon alpha-2b, and 5-FU combined with external radiation treatment versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma -- CapRI : study protocol. *BMC Cancer* 5 : 37, 2005
- 17) 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
- 18) 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
- 19) Kosuge T, Ueno H, Matsuyama Y, et al : A randomized phase III study comparing gemcitabine monotherapy with observation in patients with resected pancreatic cancer. *ECCO 14*, 2007 (abstr 3504)
- 20) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00058201?term=ESPAC3&rank=1>
- 21) 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
- 22) 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)

膵癌切除後の補助療法

上野 秀樹 奥坂 拓志 小菅 智男

「肝胆膵」 第55巻 第5号 別刷

(2007年11月)

アークメディア

膵癌切除後の補助療法

上野 秀樹* 奥坂 拓志* 小菅 智男**

索引用語：膵癌，補助療法，化学療法，放射線療法，総説

1 はじめに

予後不良な膵癌の治療成績を向上させるためにはどうしたら良いか？この難解な問題に対して、過去から現在に至るまで、多くの研究者が打開策を見つけるために努力を続けてきた。現時点では膵癌を根治できる治療は外科切除のみであることから、外科切除の対象となるUICC stage IとII、特に比較的予後の良いstage Iの段階で患者を発見することが、長期生存例を増やすために重要なことは明白である。しかしながら、超音波内視鏡やMDCT (Multi-Detector row CT) など画像診断の進歩により2 cm前後の小膵癌が発見されるようになった現在においても、いまだ膵癌の効果的なスクリーニング方法は確立されておらず、早期発見は依然困難な状況にある。膵癌患者のうち切除可能な状態で発見されるのは全体の約2割で、切除されても多くが再発するため切除例の5年生存率は20%程度と報告されており、外科切除にて根治する

のは膵癌患者全体の4%前後と考えられている¹⁾。

外科切除のみでは限界がある現状において膵癌患者の予後を改善するためには、非切除治療の進歩が必要であり、世界中で化学療法や放射線療法などの研究が活発に行われている。これらの非切除治療は、主に切除不能進行例に対して成果をあげてきたが(遠隔転移性切除不能膵癌：進行癌の項目参照)、切除可能例に対しても「補助(アジュバント)療法」としてさまざまな取り組みが行われている。本稿では、それらの取り組みの中からランダム化比較試験(Randomized controlled trial; RCT)の結果を中心にレビューし、補助療法の現状と展望を述べる。

2 膵癌切除例に対する標準的な補助療法は？

乳癌や大腸癌では、大規模なRCTによって切除例に対する補助療法の延命効果が示されており、国際的な標準治療が確立してい

Hideki UENO et al : Adjuvant therapy for resected pancreatic cancer

* 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科 [〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]

** 同 肝胆膵外科

表1 膵癌術後化学放射線療法のRCT

報告者	報告年	治療	患者数	MST (月)	2生率(%)	P値
Kaiserら ⁴⁾ (GITSG)	1985	5-FURT→5-FU	21	20	42	0.035
		経過観察	22	11	15	
Klinkenbijnら ⁵⁾ (EORTC)	1999	5-FURT	60	17.1	37	0.099
		経過観察	54	12.6	23	
Neoptolemosら ⁶⁾ (ESPAC-1)	2004	5-FURTあり	145	15.9	29	0.053
		5-FURTなし	144	17.9	41	
Regineら ⁷⁾ (RTOG)	2006	<全症例>				
		GEM→5-FURT→GEM	221	18.8	NA	0.15
		5-FU→5-FURT→5-FU	221	16.9	NA	
		<膵頭部癌のみ>				
		GEM→5-FURT→GEM	187	20.6	NA	0.033
5-FU→5-FURT→5-FU	194	16.9	NA			

5-FURT：5-FU併用化学放射線療法，MST：生存期間中央値，2生率：2年生存率，NA：データなし

る。膵癌に対しても切除不能例に関しては、gemcitabine (GEM)を中心とする化学療法の症状緩和効果と延命効果が国際的に評価されており、標準治療として世の中に広く普及している^{2,3)}。しかし、切除例に対する補助療法に関しては、近年研究が活発に行われいくつかのエビデンスが提唱されているものの、世界的に認められた標準治療はいまだ存在していない。その背景には、膵癌は切除可能例が少なく大規模なRCTを行うことが難しいといった事情に加え、術後に化学放射線療法を行うことの意義に関して米国と欧州で意見が対立していることが大きな要因として挙げられる。後述するように、それぞれの地域で行われたRCTを含む臨床試験の結果の基づき、米国では化学放射線療法に対して肯定的、欧州では化学放射線療法に否定的かつ化学療法に肯定的な見解を持つ研究者が現在大多数を占めており、国際標準の補助療法を確立することが難しい状況になっている。現在欧州では化学放射線療法の是非を問うRCT（化学療法単独vs.化学療法+化学放射

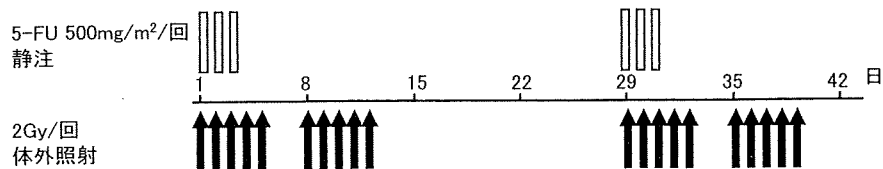
線療法)が進行中であり、これらの臨床試験の積み重ねによって問題が解決されていくことを期待したいが、コンセンサスが得られるためには今後国際的な共同研究が行われる必要があるだろう。

なお、補助療法はその時期により、術前、術中、術後に分類されるが、膵癌に関しては術前、術中補助療法の研究は少ないことから、本稿では術後補助療法(化学放射線療法と化学療法)に焦点を絞って解説する。

3 術後補助化学放射線療法

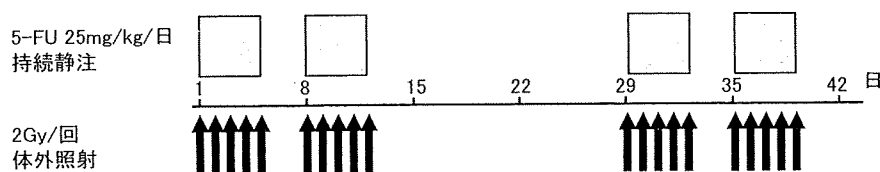
膵癌術後の補助化学放射線療法に関して、これまでに報告されたRCTの結果を表1に示す。GITSGとRTOGは米国、EORTCとESPAC-1は欧州で行われた試験である。

GITSGは20年以上も前に行われたRCTであるにもかかわらず、現在まで影響を及ぼしている試験である。このRCTでは、切除後の化学放射線療法が経過観察のみと比較され、化学放射線療法を受けた群の方が生存期間が有意に優れていたことが示された(生存



- ・放射線は20Gyを1コースとして2週間の休止期間をはさみ計2コース施行(総線量40Gy)。
- ・併用抗癌剤は5-FUを用い、各コースのはじめの3日間に静注で投与。
- ・化学放射線療法終了後は、維持化学療法として週1回の5-FU静注(500mg/m²)を最長2年間施行。

図1 GITSGが用いた化学放射線療法のレジメン



- ・放射線は20Gyを1コースとして2週間の休止期間をはさみ計2コース施行(総線量40Gy)。
- ・併用抗癌剤は5-FUを用い、照射期間中持続静注で投与。
- ・維持化学療法は行わない。

図2 EORTCが用いた化学放射線療法のレジメン

期間中央値(median survival time; MST) : 20カ月対11カ月, P値0.035)⁴⁾. GITSGのレジメンでは分割投与の放射線療法(20Gy × 2)に5-FUの静注が併用され、さらに維持化学療法として5-FUの静注が行われた(図1). このRCTに関しては、症例集積不良のため解析対象が43人という非常に小規模な試験であったことや、組織学的治癒切除例を対象としたにも関わらず経過観察群の治療成績が悪すぎるといったことなどが批判されている。しかし米国では、その後この結果を否定するようなRCTが報告されておらず、現在でも化学放射線療法が標準補助療法として認識されている。

一方、欧州にはGITSGの結果に疑問を抱く研究者が少なからず存在し、EORTCによって追試が行われた⁵⁾. EORTCで用いられたレジメンはGITSGと類似しているが、5-FUは照射期間中持続静注で用いられ、維

持化学療法は行われなかった(図2). GITSGよりも多い114人の患者を対象に解析が行われた結果、化学放射線療法群の治療成績は経過観察群よりもやや良好な傾向を示したものの、統計学的有意差は認められなかった(MST : 17.1カ月対12.6カ月, P値0.099).

EORTCの結果を受けて、欧州では膀胱癌に対する術後化学放射線療法の効果を疑問視する声が強くなったが、化学放射線療法群の成績がやや良かったことから、症例数をもっと多ければ有意差がついたのではないかという意見も寄せられた。GITSGもEORTCも結論を導くには規模が小さすぎるといった批判を背景に、1990年代に大規模なRCTがESPACによって計画された(ESPAC-1)⁶⁾. このRCTでは、化学放射線療法だけでなく化学療法の意義も、2 × 2ファクトリアルデザインという手法を用いて検討された(表2). なお、化学放射線療法にはGITSGのレジメンが採用

表2 ESPAC-1の症例割付と解析方法

		化学放射線療法		合計
		あり	なし	
化学療法	あり	72	75	147
	なし	73	69	142
合計		145	144	

- ・症例は、化学放射線療法のみ、化学療法のみ、両方ともあり、両方ともなし(経過観察)の4群に均等に割付けられた。
- ・解析する際には、化学放射線療法の有無、化学療法の有無で全体がそれぞれ2分割され、治療成績の比較が行われた。

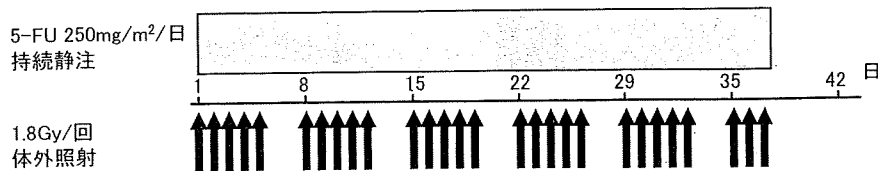
され、化学療法には5-FUとleucovorin (LV)の併用が用いられている。289人が対象となった最終解析では、後述するように化学療法に関しては延命効果が示されたが、化学放射線療法に関しては有意差が認められず、むしろ化学放射線療法群の成績は非施行群の成績を下回る結果となった(MST: 15.9カ月対17.9カ月, P値0.053)。本試験では放射線治療における品質管理の問題や、割り当てられた治療の完遂率の低さ、解析方法の問題点などが指摘されているが、欧州ではEORTCやESPACの結果に基づいて、術後の化学放射線療法を否定的に考える研究者が多数派となっている。

一方、米国では長らく補助療法に関するRCTの報告が途絶えていたが、最近RTOGが442人を解析対象とした大規模なRCTの結果を報告した⁷⁾。しかしこのRCTの目的は、化学放射線療法の是非を問うことではなく、化学放射線療法に付加して行う化学療法の内容を検討することであった。5-FUを用いた化学放射線療法が両群で行われ、それに付加する化学療法として5-FUとGEMの比較が行われた(図3)。その結果、全症例での解析では5-FU群とGEM群の生存期間に差はなかつ

たものの、膵頭部癌のみを対象とした解析ではGEM群の方が有意に優れた成績であることが報告された(MST: 20.6カ月対16.9カ月, P値0.033)。膵頭部癌のみで解析を行い有意差が認められたことをどのように解釈するか問題が残るが、米国では現在5-FUを用いた化学放射線療法とGEMを用いた化学療法の併用が広く行われている。

化学放射線療法の新たな試みとしては、1990年代後半よりGEMと放射線療法の併用が活発に検討されてきたが、副作用が比較的強いことが明らかになり、GEMの投与量や照射線量を減らす、あるいは照射野を絞るなどといった工夫が必要とされてきた。Blackstockらは、週2回投与のGEM (40 mg/m²)と50.4 Gyの放射線療法を併用するレジメンを用いて第II相試験を行い、MST 18.3カ月という結果を報告している⁸⁾。さらに現在、EORTCがGEM単剤+GEM併用化学放射線療法とGEM単剤療法とを比較する大規模なRCTを欧州行っており、結果が待たれている(EORTC 40013)⁹⁾。その他、注目されている化学放射線療法としては、米国のManson Medical Centerから紹介された3剤(5-FU, CDDP, IFN α)を併用したレジメンがある。彼らは43人の切除例に対してこの治療を行い、5年生存率が55%という極めて良好な成績を報告している¹⁰⁾。現在、米国で再現性をみるための多施設共同の第II相試験が行われており(ACOSOG-Z05031)¹¹⁾、ドイツではこの3剤併用化学放射線療法とESPAC-1で用いられた化学療法(5-FU + LV併用)とを比較するRCTが行われている(CA-PRI trial)¹²⁾。

また、近年、放射線治療に分子標的薬剤やワクチン療法などの新しい治療法を併用した補助療法の開発が積極的に試みられている



- ・放射線は休止期間を設けず28回照射(総線量50.4Gy)。
- ・併用抗癌剤は5-FUを用い、照射期間中持続静注で投与。
- ・5-FU群:5-FU持続静注(5-FU 250mg/m²/日)を化学放射線療法前に3週間、後に4週間×2施行。
- ・GEM群:GEM(1000mg/m²)週1回、3投1休を1コースとして前に1コース、後に3コース施行。

図3 RTOGが用いた化学放射線療法のレジメン

表3 膵癌術後化学療法のRCT

報告者	報告年	治療	患者数	MST (月)	2生率(%)	P値
Bekkevold ら ¹³⁾ (NORWAY)	1993	ADR + MMC + 5-FU	30	23	43	0.10
		経過観察	31	11	32	
Takada ら ¹⁴⁾ (JAPAN)	2002	5-FU + MMC	81	NA	NA	NS
		経過観察	77	NA	NA	
Neoptolemos ら ⁶⁾ (ESPAC-1)	2004	5-FU + LVあり	147	20.1	40	0.009
		5-FU + LVなし	142	15.5	30	
Kosuge ら ¹⁵⁾ (JAPAN)	2006	5-FU + CDDP	45	12.5	NA	0.94
		経過観察	44	15.8	NA	
Oettle ら ¹⁷⁾ (CONKO-001)	2007	GEM	179	22.1	47.5	0.06
		経過観察	175	20.2	42	
Kosuge ら ¹⁸⁾ (JAPAN)	2007	GEM	58	22.3	48.3	0.29
		経過観察	60	18.4	39.8	

MST: 生存期間中央値, 2生率: 2年生存率, NA: データなし, NS: 有意差なし

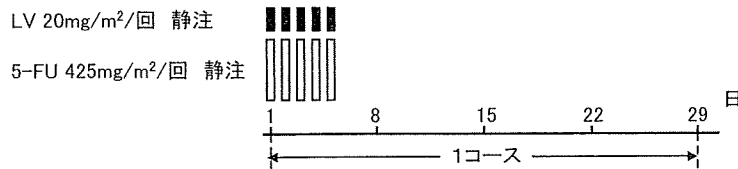
が、まだ効果は明らかになっていない。

4 術後補助化学療法

表3に膵癌に対する術後補助化学療法に関して、これまでに報告されたRCTの結果を示す。米国では前述したように補助化学放射線療法が1980年代より標準治療とみなされてきたため、補助化学療法を評価することは難しい状況にあり、これらの研究は米国以外の欧州や日本で進められてきた。

1990年代の後半にGEMが登場するまで、補助化学療法の中心となってきた薬剤は5-FUであり、いくつかの併用療法が試みら

れている。最も古いものは1993年にノルウェーのBakkevoldらが報告したRCTで、61人のファーター乳頭癌を含む膵癌切除例を対象として術後AMF療法(ADR + MMC + 5-FU)と経過観察との比較が行われた。彼らは、MSTは23カ月対11カ月と化学療法群が優れていたと報告しているが、全生存期間の解析では有意差は認められなかった¹³⁾。日本でもTakadaらが5-FUとMMCの併用療法と経過観察との比較を、Kosugeらが5-FUとCDDPの併用療法と経過観察との比較を報告しているが、いずれも生存期間に有意差は認められていない^{14,15)}。



第1日目から第5日目までleucovorin (LV)および5-FUを静注。その後第28日目まで休薬。
 以上を1コースとして6コース施行。

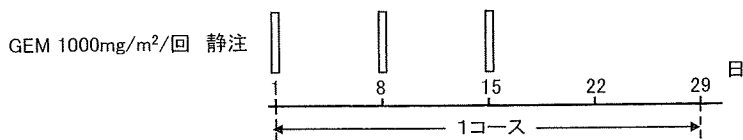
図4 ESPACが用いた化学療法のレジメン

これらの結果とは対照的に、大規模な国際多施設共同試験にて5-FUを用いた術後補助化学療法の有用性を示したのが前述したESPAC-1である。図4にESPAC-1で採用された5-FUとLV併用療法のレジメンを示す。2×2ファクトリアルデザインを用いた補助化学療法に関する解析では、補助化学療法ありの群(147人)のMSTは20.1カ月、補助化学療法なしの群(142人)のMSTは15.5カ月で、補助化学療法を受けた方が生存期間が有意に長かったことが示された(P値0.009)。さらに、ESPAC-1までに報告されたRCT (GITSG, EORTC, Bakkevoldら, Takadaら, ESPAC-1)の結果に基づいてメタアナリシスが行われ、5-FUを中心とする化学療法は有意に死亡のリスクを低下させることが報告された(ハザード比0.75, 95%信頼区間0.64～0.90, P値0.001)¹⁶⁾。このメタアナリシスはESPAC-1の影響を強く受けており(解析対象の半数近くはESPAC-1の症例)、ESPAC-1には前述したように試験の質や解析方法などの点でいくつか問題があることから、これらの結果を世界中の研究者がすんなりと受け入れているわけではない。しかし、大規模なRCTで補助化学療法の延命効果を示したESPAC-1の影響力は大きく、化学療法を膵癌術後補助療法のスランダードとする考えが、現在欧州中心に広がっている。

5-FUに続いて、現在活発に研究されてい

るのが、切除不能進行膵癌に対して標準治療となっているGEMである。Oettleらドイツの研究者は、膵癌術後にGEM群と経過観察群との比較を行い(CONKO-001)、2005年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で結果を報告した¹⁷⁾。GEMは一般的な投与方法が用いられ、6コース施行された(図5)。両群合わせて354人が解析対象となり、この試験のプライマリーエンドポイントである無再発生存期間(disease-free survival; DFS)に関しては、GEM群の中央値13.4カ月、経過観察群の中央値6.9カ月で有意にGEM群の方が長いことが示された(P値<0.001)。一方、生存期間に関しては、GEM群のMST 22.1カ月、経過観察群のMST 20.2カ月でGEM群の方が優れた傾向にあったものの、P値0.06で統計学的有意差は証明されなかった(図6)。

GEM vs. 経過観察のRCTは日本でも行われており、第14回欧州癌学会議(ECCO 14)で結果が報告された¹⁸⁾。このRCTでは118人が解析対象となり、GEMはCONKO-001より短い3コースの投与が採用された。DFSの中央値はGEM群が11.4カ月、経過観察群が5.0カ月で、GEM群が有意に優れていた(P値0.01)。しかし、全生存期間に関しては、GEM群が良好であったものの有意差は認められなかった(MST: 22.3カ月対18.4カ月, P値0.29)。GEMの副作用の大半は一過性で重篤なものは稀であったが、Grade 3以上の



第1日目, 第8日目, 第15日目にGEMを30分で点滴静注.
28日を1コースとして6コース施行.

図5 CONKO-001が用いた化学療法のレジメン

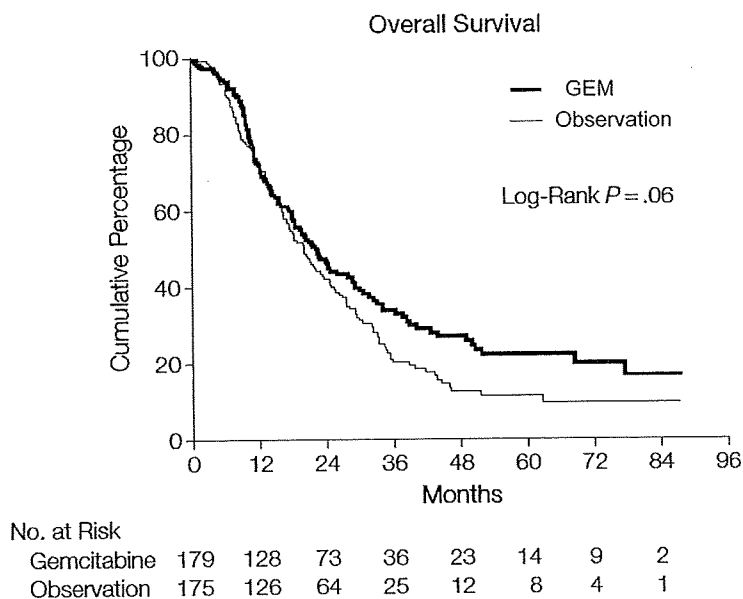


図6 CONKO-001の結果(文献17より引用)

好中球減少が70%に認められた。切除例は非切除例よりも骨髄抑制を始めとする副作用が強く出る可能性があり、注意が必要と思われた。日本の治療成績はCONKO-001の成績と非常に類似しており、高い再現性が認められたことはGEMによる術後補助化学療法の有効性を示唆していると考えられた。

現在欧州では、経過観察、5-FU + LV, GEMの3群を比較した大規模なRCT (ESPAC-3)が行われている¹⁹⁾。また、わが国では進行膵癌に対してTS-1が良好な治療成績を示し膵癌に対する保険適応となったことを受けて、TS-1を用いた補助化学療法の開発

が現在活発に行われている。

5 まとめ

膵癌に対して、世界標準の補助化学療法は確立していないが、近年RCTが活発に行われており、エビデンスが蓄積されつつある。

米国は、欧州から化学放射線療法に否定的な報告がされた後でも、依然化学放射線療法を支持する姿勢を貫いており、最近では、NCIのデータベースから3,008人の膵癌切除例の情報を収集し、放射線治療を受けた群の方が受けなかった群よりも生存期間が有意に長かったこと(MST 17カ月対12カ月, P値

<0.0001)が報告されている²⁰⁾。しかし一方で、術後の放射線治療の研究はやや停滞気味な印象があり、最近では術前の補助化学放射線療法の開発が活発化しているようである。

欧州では、ESPAC-1、CONKO-001の影響で、現在5-FU + LVもしくはGEMが術後補助化学療法として広く受け入れられている。これらのどちらがより優れているかに関しては、近い将来ESPAC-3が明らかにするであろう。欧州では、より有効な補助化学療法の開発に力が入れられており、併用化学療法や分子標的薬剤などが積極的に試みられている。また、化学放射線療法と化学療法を比較するRCTも進行中であり、結果が待ち望まれる。

わが国もCONKO-001や自国で行われたRCTの結果を受けて、膵癌切除後にGEMを投与することが、選択肢の一つとして認められつつある。TS-1を用いた補助化学療法も期待されており、今後の研究の進展が楽しみである。ただし、これらの治療を検討する際は、膵癌では標準的な補助療法は確立しておらず経過観察も選択肢の一つであることを患者に十分説明した上で、副作用に細心の注意を払って行うことを忘れてはならない。

文 献

- 1) Jemal A, Siegel R, Ward E et al : Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 57 : 43-66, 2007
- 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) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al : Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 25 : 1960-1966, 2007
- 4) Kalser MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120 : 899-903, 1985
- 5) Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T et al : Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region : phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 230 : 776-782, 1999
- 6) 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
- 7) Regine WF, Winter KW, Abrams R et al : RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 24 : 1802, 2006 (suppl 18, abstr 4007)
- 8) Blackstock AW, Mornex F, Partensky C et al : Adjuvant gemcitabine and concurrent radiation for patients with resected pancreatic cancer : a phase II study. Br J Cancer 95 : 260-265, 2006
- 9) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00064207?term=EORTC+AND+pancreatic+cancer&rank=1>
- 10) Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW : Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. Am J Surg 185 : 476-480, 2003
- 11) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00059826?term=ACOSOG+Z05031&rank=1>
- 12) Knaebel HP, Märten A, Schmidt J et al : Phase III trial of postoperative cisplatin, interferon alpha-2b, and 5-FU combined with external radiation treatment versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma - CapRI: study protocol. BMC Cancer 5 : 37, 2005
- 13) Bakkevold KE, Arnesjø B, Dahl O et al : Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater-results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. Eur J Cancer 29A : 698-703, 1993
- 14) Takada T, Amano H, Yasuda H et al : Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective