

毒性の強まるGEM併用療法は、PS良好例に対してはGEM単剤を上回る延命効果が期待できるが、PS不良例には効果が期待できないと報告した⁶⁾。このようなPSによる治療選択は、NCCNのガイドラインにも反映されている。本試験においても対象はPS 1以下の症例に限定されている。全身状態の不良な症例も少なくない進行膵がんのなかで、Grade 3/4の有害事象の発現頻度が高いFOLFIRINOX療法は全身状態良好な症例のみに適応されるべきであり、PS不良例にはGEM単剤が標準治療である。

通常の臨床試験では膵頭部がん症例が7~8割を占めるが、本試験では35%程度と少なく、研究者による選択バイアスが含まれていると考えられる。膵頭部がんでは、胆管閉塞による黄疸に対しドレナージを必要とする症例が多く、化学療法施行中もドレナージトラブルに伴う胆管炎や黄疸再燃に対し追加処置を必要とする場合も少なくない。FOLFIRINOX療法では、肝代謝であるイリノテカンを高用量で使用するため、胆汁排泄障害が発生した場合の毒性の増強が危惧される。膵頭部がん症例に対するFOLFIRINOX療法の適応には、患者選択に留意し、黄疸・胆管炎の発生に対する患者教育、モニタリング、迅速な処置など、十分な配慮が必要である。

FOLFIRINOX療法は「Grade 3/4の有害事象の発現頻度が高いが、マネジメントは可能」と報告された。しかしながら、有害事象の内容・程度により、オキサリプラチン、イリノテカン、5FU急速静注、5FU持続静注のうちの何をどのように減量・中止するかは明らかにされていない。日常臨床への導入にあたっては、得られる効果を最大限に引き出すためにも、治療変更に対する一定の指針が示される必要がある。

FOLFIRINOX療法は、大腸がん領域においてはFOLFOXIRI⁷⁾として検討されているが、本邦ではFOLFOX療法とFOLFIRI療法をsequentialに用いることが標準であり、一般臨床には広まっていない。FOLFOXにイリノテカンを追加することによる毒性の増強と、黄疸・胆管炎に対する配慮の必要性を考えると、イリノテカンを用いないFOLFOX療法のみによる治療効果にも興味をもたれるところである。

以上のことから、「FOLFIRINOX療法は、PSの良好な、黄疸がコントロールされている膵がん症例に対して、有害事象と黄疸・胆管炎に対する十分な配慮を行うことにより、従来のGEM単剤を大きく上回る治療効果が期待できる」といえる。

Sequentialなアプローチ

NCCNのガイドラインにもあるように、GEM単剤療法はPS良好例だけでなく、PS不良の症例にも治療効果が期待され用いられている。一般に、1次治療に不応となった時点のPSは、1次治療開始前より悪化していることが多い。そこでPSが悪化していても投与可能な「GEM単剤療法」を2次治療に温存し、1次治療として「GEMを含まない薬物療法」を行う、といった治療戦略が試みられている。

1. LV5FU2+CDDP→GEM vs. GEM→LV5FU2+CDDP

フランスのDahanらは、1次治療としてLV5FU2+CDDP療法を行い、増悪を認めた後に2次治療としてGEM単剤療法を行う治療戦略と、1次治療としてGEM単剤療法を施行し、2次治療としてLV5FU2+CDDP療法を行う治療戦略を比較する第III相試験(FFCD0301試験)を報告している⁸⁾。

化学療法歴のないPS 2以下の転移性膵がん患者を対象とし、施設、PS(0, 1/2)、原発部位(膵頭部/膵頭部以外)を層別化因子として、2003年8月~2006年5月までに、LV5FU2+CDDP先行群に102人、GEM先行群に100人が割り付けられた。LV5FU2+CDDP療法は、ロイコボリン200mg/m²を2時間かけて静注投与後、5FU400mg/m²の急速静注と2,400mg/m²の46時間持続静注を行い、同時にシスプラチン50mg/m²の2時間静注投与を併用した。GEM療法は、1,000mg/m²の週1回30分投与を、最初に7週投与1週休薬にて行った後、3週投与1週休薬のペースで継続するレジメンが用いられた。

その結果、2次治療はLV5FU2+CDDP先行群では69人(68%)、GEM先行群では55人(55%)に施行された。

LV5FU2+CDDP先行群/GEM先行群の治療成

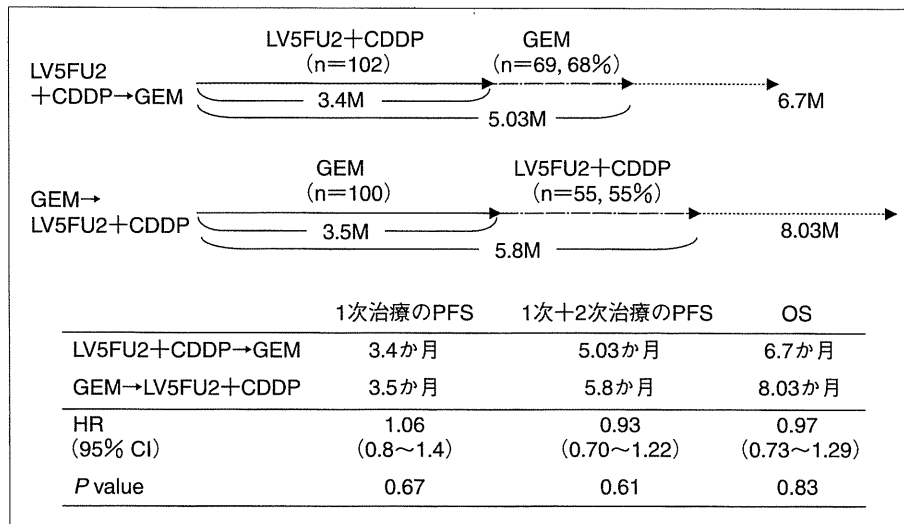


図2 FFCD0301試験
PFS：無増悪生存期間，OS：生存期間

績は、1次治療のRR 15%/19%，2次治療のRR 7%/10%，全体のRR 19%/22%であった。また、観察期間中央値44か月において、1次治療のPFS 3.4か月/3.5か月 (HR=1.06, 95% CI ; 0.8~1.4, P=0.67)，1次治療+2次治療のPFS 5.03か月/5.8か月 (HR=0.93, 95% CI ; 0.70~1.22, P=0.61)，OS 6.7か月/8.03か月 (HR=0.97, 95% CI ; 0.73~1.29, P=0.83)であり、主要評価項目であるOSにおいてLV5FU2+CDDP先行群の優越性は示されず、むしろGEM先行群に劣る傾向がみられた(図2)。

有害事象に関しては、Grade 3/4の非血液毒性は両群に有意な差はみられないが、Grade 3/4の血液毒性は1次治療 50%/35% (P=0.03)，2次治療 58%/33% (P=0.004)であった。すなわち、LV5FU2+CDDP先行群は、1次治療においてGEM単剤より血液毒性の頻度が高いだけでなく、LV5FU2+CDDP後の2次治療(=GEM)の血液毒性までも、有意に高い頻度で発現していた。

LV5FU2+CDDP先行群にPS 2の症例を22%含むことが治療成績を悪化させたとも推測されるが、膵がんの標準治療としてのLV5FU2+CDDP療法は否定された。

2. カペシタビン+エルロチニブ→GEM vs. GEM+エルロチニブ→カペシタビン

ドイツのBoeckらは、1次治療としてカペシタ

ビンとエルロチニブの併用療法、2次治療としてGEM単剤療法を行う治療戦略(Cap+E先行群)と、1次治療としてGEMとエルロチニブの併用療法、2次治療としてカペシタビン単剤療法を行う治療戦略(GEM+E先行群)を比較する第III相試験(AIO試験)の結果を、2010年のASCOにて報告している⁹⁾。

化学療法歴および放射線療法歴のないKPS 60%以上の進行膵がん(局所進行膵がん+転移性膵がん)患者を対象とし、施設、病期(局所進行/転移性)を層別化因子として、Cap+E先行群に132人、GEM+E先行群に147人が割り付けられた。カペシタビンは、1,000mg/m²の1日2回内服を2週内服1週休薬で投与された。GEMは、1,000mg/m²の週1回30分投与を、最初は7週投与1週休薬、その後は3週投与1週休薬で継続した。エルロチニブは150mgを連日内服した。

2次治療はCap+E先行群では76人(58%)、GEM+E先行群では65人(44%)に施行された。

Cap+E先行群/GEM+E先行群の治療成績は、1次治療のRR 5%/13%であった。また、観察期間中央値≥6.6か月において、1次治療の治療成功期間(TTF 1) 2.4か月/3.4か月 (HR=0.69, 95% CI ; 0.54~0.89, P=0.0036)，1次治療開始から2次治療不成功となるまでの期間(TTF 2) 4.4か月/4.2か月 (HR=0.98, 95% CI ; 0.76~1.26, P=

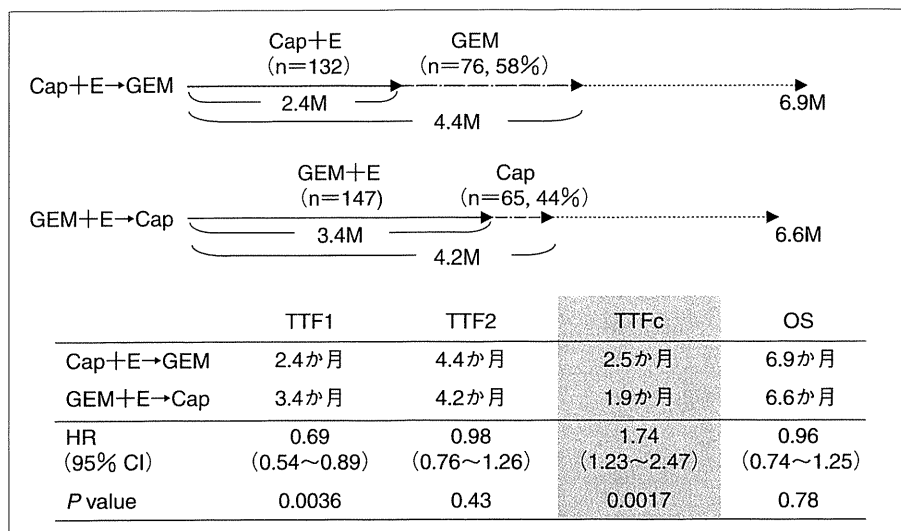


図3 AIO試験

TTF1: 1次治療の治療成功期間, TTF2: 1次治療開始から2次治療不成功となるまでの期間, TTFc: 2次治療の治療成功期間, OS: 生存期間

0.43), OS 6.9か月/6.6か月 (HR=0.96, 95% CI; 0.74~1.25, $P=0.78$)であった。また2次治療施行症例におけるクロスオーバー後の2次治療の治療成功期間 (TTFc) は2.5か月/1.9か月 (HR=1.74, 95% CI; 1.23~2.47, $P=0.0017$)であった (図3)。

本試験の目的であるCap+E先行群のGEM+E先行群に対するTTF2の非劣性は示されたものの、標準治療を刷新するためには主要評価項目をOSとした検討が望まれる。GEM, カペシタビンともに忍容性に優れており、どちらの薬剤を先行してもOSに差はなかったため、今後の開発戦略としてGEMを必ずしも1次治療に固定しなくてもよい可能性はある。しかしながら、1次治療のTTF (TTF1) でも2次治療のTTF (TTFc) でも、GEMが有意に上回る成績を示し、GEMの優秀さを印象づける結果であった。

S-1単剤療法

本邦と台湾の共同で行われたGEST試験の結果の概要が、2011年1月26日に大鵬薬品工業株式会社のホームページ (<http://www.taiho.co.jp/>) 上で公開された。この試験は、主要評価項目をOSとし、標準治療であるGEM単剤療法に対し、S-1単剤療法の非劣性、およびGEM+S-1併用療法

の優越性を検証することを目的とした第III相試験である。

膵がんに対する切除以外の前治療 (化学療法や放射線療法など) のないPS 0または1の切除不能膵がん (局所進行膵がん+転移性膵がん) 患者を対象とし、施設、病期 (局所進行/転移性) を層別化因子として、GEM単剤群、S-1単剤群、GEM+S-1併用群に割り付けられた。予定登録数は本邦から750例 (各群250例)、台湾から60~100例であった。

ホームページ上では、「TS-1単剤による治療が、標準治療であるゲムシタビン単剤による治療と同等であることが証明され、安全性においても良好な結果が得られました。一方、TS-1とゲムシタビンを併用する治療法は、ゲムシタビン単剤よりも生存期間において優れていることを統計学的に証明することはできませんでした。」と報告され、詳細は2011年のASCOにて公表される予定である。

これまでGEM単独療法との比較試験が行われた単剤療法には、5FU¹⁾のほか、マトリックス分解酵素阻害剤であるマリマスタット¹⁰⁾とBAY12-9566¹¹⁾、トポイソメラーゼI阻害剤であるエキサテカン¹²⁾の3剤がある。いずれの試験も、GEM単剤療法の生存期間が有意に良好、あるいは良

表 1 切除不能膵がんに対するゲムシタビンvs. 他の単剤療法の比較試験

報告者	報告年	治療法	患者数	MST(月)	P 値
Burriss ¹⁾	1997	GEM	63	5.7	
		5FU	63	4.4	<0.01
Brahamhall ¹⁰⁾	2001	GEM	103	5.6	
		Marimastat 5mg	104	3.7	0.163
		Marimastat 10mg	105	3.5	0.045
		Marimastat 25mg	102	4.2	0.78
Moore ¹¹⁾	2003	GEM	139	6.6	
		BAY12-9566	138	3.7	<0.01
Cheverton ¹²⁾	2004	GEM	170	6.6	
		Exatecan	169	5	0.09

MST：生存期間中央値

好な傾向が示されており、以降の単剤療法の開発は断念されていた(表 1)。本試験によりS-1単剤がOSにおいてGEMに劣らない効果があり、安全性についても確認されたことは、S-1単剤が膵がん治療における標準治療の選択肢の一つに加わることを意味するだけでなく、これまでの「GEMを中心とした治療開発」から「S-1を中心とした治療開発」に移り、さらに治療開発が進むことも期待される。今後報告されるRR, PFS, 有害事象, 2次治療施行割合などを、前述のFFCD0301試験やAIO試験とも比較検討すれば、よりS-1単剤の位置づけが明確になるであろう。

おわりに

これまで膵がんに対する標準治療といえばGEM単剤療法しかなかった。しかし、FOLFIRINOX療法やS-1単剤療法が標準治療の一つと認識された場合、治療レジメンは全身状態、経口摂取の可否、腸管運動障害や胆管閉塞の有無といった患者要因により、適切に選択することが要求されるであろう。

文 献

- 1) Burriss 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* 1997 ; 15 : 2403.
- 2) 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* 2007 ; 25 : 1960.
- 3) Conroy T, Paillot B, François E, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1228.
- 4) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F : 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (15 Suppl) : 4010.
- 5) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3946.
- 6) Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al. Meta-analysis of randomized trials : evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008 ; 8 : 82.
- 7) Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal can-

- cer : the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1670.
- 8) Dahan L, Bonnetain F, Ychou M, et al. Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer : final results of a randomised strategic phase III trial (FFCD 0301). *Gut* 2010 ; 59 : 1527.
- 9) Boeck SH, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, et al. Gemcitabine plus erlotinib (GE) followed by capecitabine (C) versus capecitabine plus erlotinib (CE) followed by gemcitabine (G) in advanced pancreatic cancer (APC): A randomized, cross-over phase III trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (18 Suppl): LBA4011.
- 10) Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, et al. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 3447.
- 11) Moore MJ, Hamm J, Dancey J, et al. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3296.
- 12) Cheverton P, Friess H, Andras C, et al. Phase III results of exatecan (DX-8951f) versus gemcitabine (Gem) in chemotherapy-naïve patients with advanced pancreatic cancer (APC). *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 (14 Suppl) : 4005.

* * *

5

膵臓癌肝転移の治療

平山 敦* 長川 達哉* 須賀 俊博*
宮川 宏之* 松永 隆裕* 岡村 圭也*
北川 翔* 長谷川 貴** 西野 茂夫**

Key words: 膵臓癌, 動注化学療法, 血流改変術

要旨

膵臓癌は、肝転移と局所浸潤(PL 浸潤)の状況で治療方法を使い分けることにより、治療成績の向上が期待される。肝転移がある場合、AR+IACRT(血流改変術+動注化学放射線療法)はPL±/-に有効であり、CT(ゲムシタピン単剤)はPL+に有効である。

はじめに

膵臓癌は、消化器癌のなかでもっとも予後の悪い疾患であり、症例のほとんどが進行膵臓癌の形で発見され、根治手術可能な微小膵臓癌で発見されることはきわめてまれである。

膵臓癌に対する化学療法は種々の比較研究により^{1)~3)}、現在ゲムシタピン(GEM)を中心とした全身化学療法が一般的であるが⁴⁾、必ずしも満足すべき効果は得られていない。

以前よりわれわれは、膵臓癌、とくに肝転移を有する膵臓癌に対しては、積極的に動注化学

療法を施行してきた。これまでの経験より、われわれは膵臓癌の予後決定因子として、肝転移と局所浸潤(PL 浸潤)に着目して治療選択を行う必要性があると考えた。

そこで局所制御と肝転移に対する治療を同時に考慮した血流改変術+動注化学放射線療法(AR+IACRT)と、化学放射線療法(CRT)、GEM 単剤(CT)を、種々の条件下で比較検討し、肝転移やPL 浸潤を伴う膵臓癌病態に適した治療法の選択について言及する。

I. 血流改変術について

この項のポイント

- ARは、膵臓癌への流入血管をできるかぎり1本に統一し、膵臓癌と肝転移を同時に治療するための方法である。

AR+IACRTの血流改変術(AR)では、以下の三つの方法(A法、B法、C法)のいずれかを選択した。

1. 膵頭体部癌の場合

A法: 下膵十二指腸動脈(IPDA)、背側膵動脈(DPA)、胃十二指腸大網動脈(GDEA)、前上

*JA 北海道厚生連札幌厚生病院第2消化器科 **同放射線科
(〒060-0033 北海道札幌市中央区北3条東8丁目)

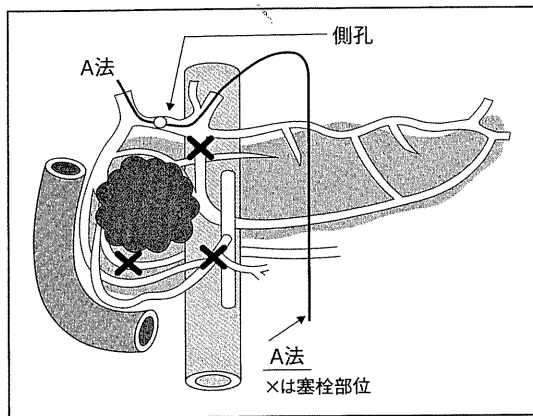


図1 血流改変術と動注カテーテル留置位置の模式図(A法)

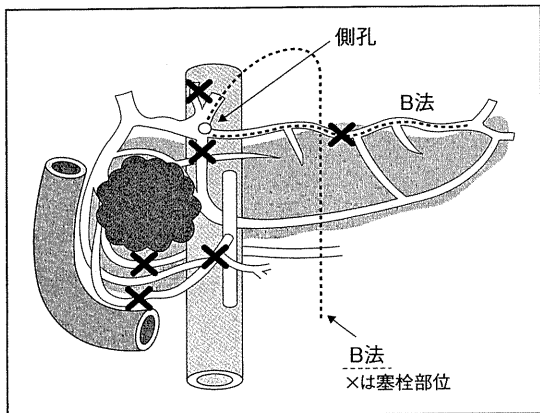


図2 血流改変術と動注カテーテル留置位置の模式図(B法)

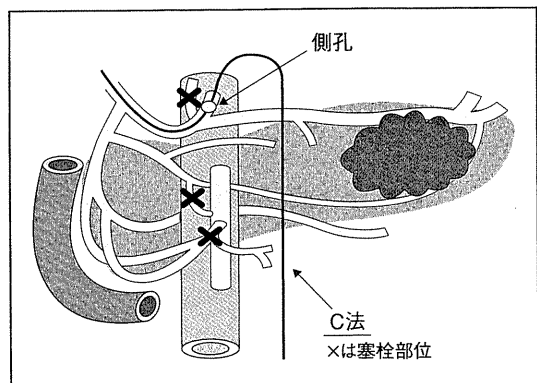


図3 血流改変術と動注カテーテル留置位置の模式図(C法)

膵十二指腸動脈(ASPDA)か後上膵十二指腸動脈(PSPDA)のうち、栄養動脈となっていないほうのいずれかをコイル塞栓し、カテーテルに側孔を設け、投げ込み式で総肝動脈(CHA)に留置し、動注を行う(図1)。

B法: さらに左胃動脈(LGA)をコイル塞栓し、脾動脈(SPA)にカテーテルをコイルで留置固定し側孔を設け、CHAから動注を行う(図2)。

2. 膵体尾部癌の場合

C法: 上腸間膜動脈(SMA)由来の血流であるIPDA, DPAとLGAをコイル塞栓し、CHAかSPAに投げ込み式でカテーテルを留置し、側孔を設け、腹腔動脈(CA)あるいはSPAから動注を行う(図3)。

II. AR+IACRT, CRT, CTのレジメン

AR+IACRTとしてGEM 200~1,000 mg/body, シスプラチン(CDDP) 10 mg/bodyを各々30分かけて、放射線治療中の4週間は週1回水曜日に、その後2週間に1回動注を行った。併用の放射線療法(RT)は原発巣と周囲リンパ節に対し、3門照射で行った。できるかぎり胃、十二指腸、骨髄を照射野からはずし、1回2.5 Gyを週4回(月、火、木、金)、4週間で計16回施行した。

CTはGEM 1,000 mg/m²を3投1休か隔週で施行した。

CRTはRTを1回2.5 Gy, 週4回(月、火、木、金)4週間で計16回、照射日は5-FU 250 mg ivを併用した)を併用し、GEM 1,000 mg/m²を3投1休か隔週で施行した。

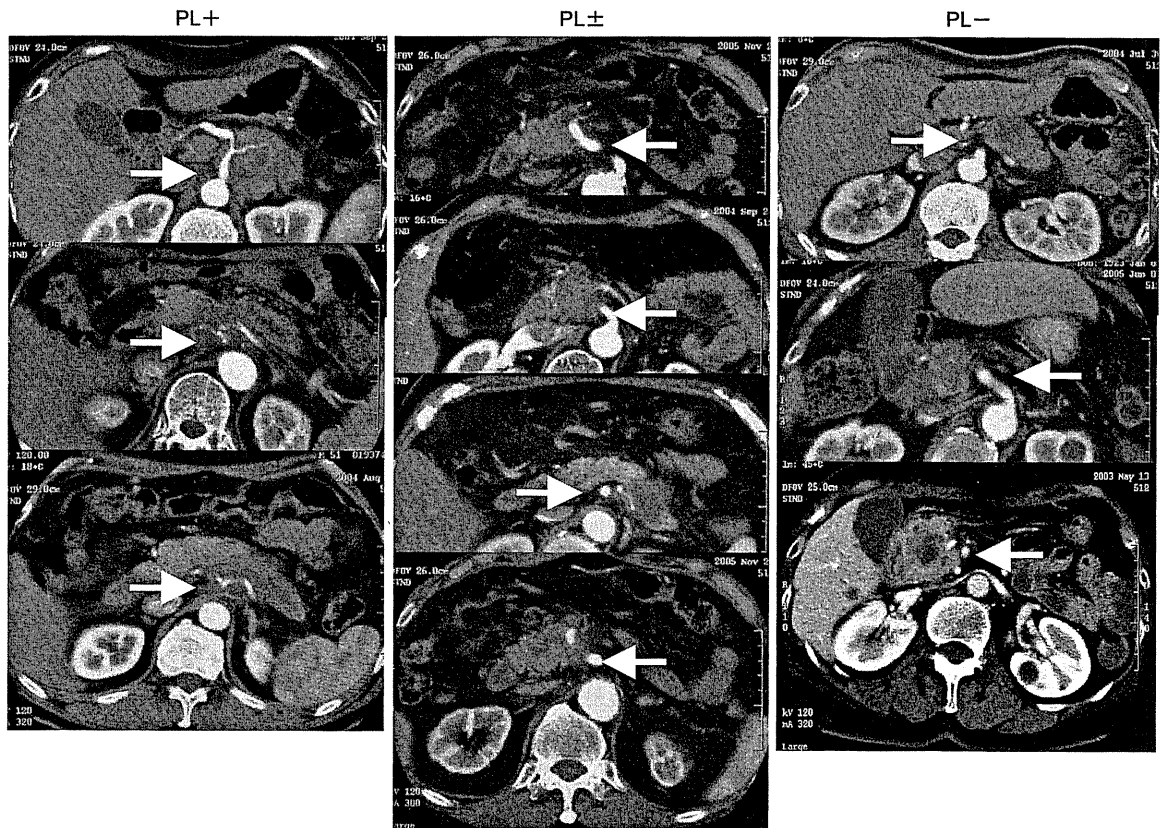


図4 PL+/±/-実際例

Ⅲ. 治療成績

この項のポイント

- PL+の場合、Stage IV a には CRT が、肝転移には CT が有効で、PL±/-では肝転移の有無にかかわらず AR+IACRT が有効であった。

AR+IACRT 35 例、CRT 35 例、CT 87 例を対象に、各治療法の臨床効果を Stage IV a と IV b、肝転移 +/-、PL+/±/-などの条件によって比較検討し、さまざまな病態における治療選択基準について検討した。肝転移は CT、MRI にて判定し、PL 浸潤は CA や SMA 根部に全周性に浸潤しているものを PL+、部分的に浸潤しているものを PL±、浸潤していないものを PL- と判定した(図 4)。

評価方法としては、約 2 カ月ごとに CT で原

発巣、転移巣を確認し、1 カ月ごとに腫瘍マーカー(CA19-9)を測定し、評価を行った。化学療法効果判定は RECIST ガイドラインに準じ、有害事象については、CTCAE v3.0 に準じ Grade 3 以上を記載した。

1. 患者背景因子

CRT 群と CT 群、AR+IACRT 群間で Stage IV a と IV b の比率が著しく異なる以外は各群間で著しい差は認められなかった(表 1)。

2. 臨床成績

原発巣に対する効果をみると、CR が得られた症例は AR+IACRT 群の 6 例(17.1%)のみで、CRT 群と CT 群では認められなかった。

表1 患者背景因子

背景因子	AR+IACRT (35例)	(%)	CRT(RT+) (35例)	(%)	CT(RT-) (87例)	(%)
性別						
男性	19	(54.3)	22	(62.9)	39	(44.8)
女性	16	(45.7)	13	(37.1)	48	(55.2)
年齢(歳)						
平均値	65.6		63.3		68.2	
範囲	44~82		42~83		48~85	
病期						
IVa	15	(42.9)	32	(91.4)	36	(41.4)
IVb	20	(57.1)	3	(8.6)	51	(58.6)
肝転移	10	(28.6)	2	(5.7)	36	(41.4)
腹水	4	(11.4)	1	(2.9)	14	(16.1)

表2 臨床成績

解析項目	AR+IACRT (35例)	(%)	CRT (35例)	(%)	CT (87例)	(%)
症例数	35	(100)	35	(100)	87	(100)
CR	6	(17.1)	0	(0)	0	(0)
PR	18	(51.4)	2	(5.7)	7	(8.0)
NC	10	(28.6)	28	(80.0)	46	(52.9)
PD	1	(2.9)	5	(14.3)	34	(39.1)
奏効率(%)	68.6	*	5.7	*	8.0	
CA19-9半減以下	27/35	(77.1)	12/35	(34.3)	26/87	(29.9)
MST(日)	513.7	*	414.4	*	303.2	
2年生存率(%)	14.3	*	8.6	*	3.4	

* : P<0.05

CR, PRを奏効例として判定すると, AR+IACRT群は, PR 18例(51.4%)を加えて, 奏効率68.6%であり, CRT群5.7%とCT群8.0%と比較し, きわめて高い効果が認められた。

これを腫瘍マーカーで比較してみると, AR+IACRT群では, CA19-9が半減以下に改善した症例が77.1%と他群に比べ有意に多く, さらに中間生存期間(MST)が513.7日, 2年生存率が14.3%と良好な結果が得られた(表2)。

3. 有害事象

3群のGrade 3以上の有害事象を表3に示した。いずれの群においても有害事象で治療中止となった症例はみられなかった。

4. Kaplan-Meier法による累積生存率の比較

まず, 比較検討のフローチャートを示す(図5)。それぞれの条件下で, どの治療法が適応となるのか検討した。

全体としてのAR+IACRT群とCT群の累

表3 Grade 3以上の有害事象

解析項目	AR+IACRT (35例)	(%)	CRT (35例)	(%)	CT (87例)	(%)
造血器						
好中球減少	1	(2.9)	13	(37.1)	25	(28.7)
貧血	1	(2.9)	2	(5.7)	6	(6.9)
血小板減少	0	(0)	6	(17.1)	14	(16.1)
その他						
悪心・嘔吐	0	(0)	5	(14.3)	7	(8.0)
食欲不振	2	(5.7)	10	(28.6)	9	(10.3)
脱毛	0	(0)	1	(2.9)	1	(1.1)
全身倦怠感	1	(2.9)	6	(17.1)	10	(11.5)
腹痛	2	(5.7)	1	(2.9)	1	(1.1)
間質性肺炎	2	(5.7)	1	(2.9)	1	(1.1)
発疹	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)
めまい	0	(0)	0	(0)	1	(1.1)
肝不全	1	(2.9)	0	(0)	0	(0)
肝膿瘍	2	(5.7)	0	(0)	0	(0)
計	11	(31.4)	20	(57.1)	33	(37.9)

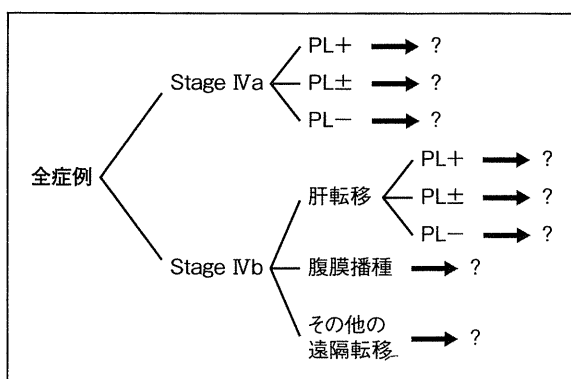


図5 膵臓癌治療選択のための比較検討フローチャート

積生存率の比較では、AR+IACRT群(n=35)が有意に良好であった(図6a)。

Stage IVaにおいては、AR+IACRT群(n=16, MST 598.3日)がCRT群(n=32, MST 434.2日)とCT群(n=36, MST 425.6日)に比べ、成績が良好であり、CRT群とCT群間ではほとんど差は認められなかった(図6b)。Stage

IVbにおいても、AR+IACRT群(n=20, MST 448.8日)がCT群(n=51, MST 213.8日)に比べ、有意差をもって良好な成績が認められた(図6c)。

AR+IACRT群とCRT群とCT群をPL+/±/-の各条件下で比較検討した。CRT群はCT群と比較すると、PL+/±では有効性が示唆されたが、PL-では有効性が認められなかった。またAR+IACRT群はCT群と比較すると、PL±/-では有効性が示唆されたが、PL+では有効性がほとんど認められなかった(図6d~f)。

肝転移を有する症例においてはAR+IACRT群がCT群に比して著明に良好な成績であった(図6g)。CT群では肝転移の有無で予後に大きく差が生じるのに対し(図6h)、AR+IACRT群ではCT群ほど肝転移の有無で予後に差が認められなかった(図6i)。この結果は肝転移に対しては、動注化学療法(GEM+CDDP)

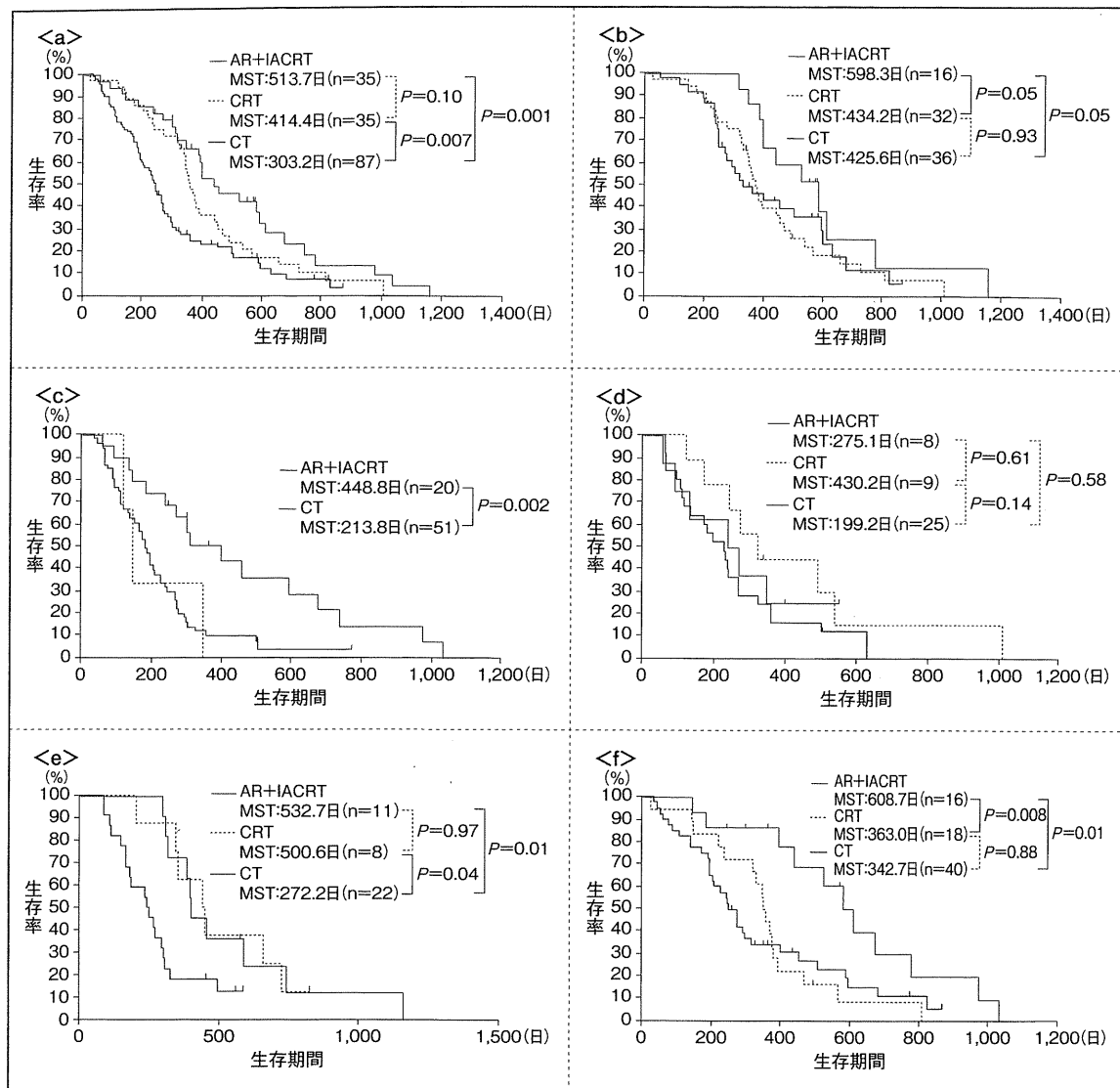


図6 Kaplan-Meier法による累積生存率の比較

- a : 症例全体における AR+IACRT 群(n=35)と CRT 群(n=35)と CT 群(n=87)の比較
- b : Stage IVa における AR+IACRT 群(n=16)と CRT 群(n=32)と CT 群(n=36)の比較
- c : Stage IVb における AR+IACRT 群(n=20)と CT 群(n=51)の比較
- d : PL+症例における AR+IACRT 群(n=8)と CRT 群(n=9)と CT 群(n=25)の比較
- e : PL±症例における AR+IACRT 群(n=11)と CRT 群(n=8)と CT 群(n=22)の比較
- f : PL-症例における AR+IACRT 群(n=16)と CRT 群(n=18)と CT 群(n=40)の比較

が全身投与に比べてより効果的であることを示唆している。

以下に、実際に AR+IACRT で治療した症例を呈示する。症例は 80 歳の女性、食欲不振、心窩部痛で受診。膣頭部癌、多発肝転移と診断

した。以降 AR+IACRT を施行し経過観察したが、4 カ月後には CT 上、原発巣も肝転移も CR となったが、25 カ月後肝転移による肝不全にて永眠された(図 7)。

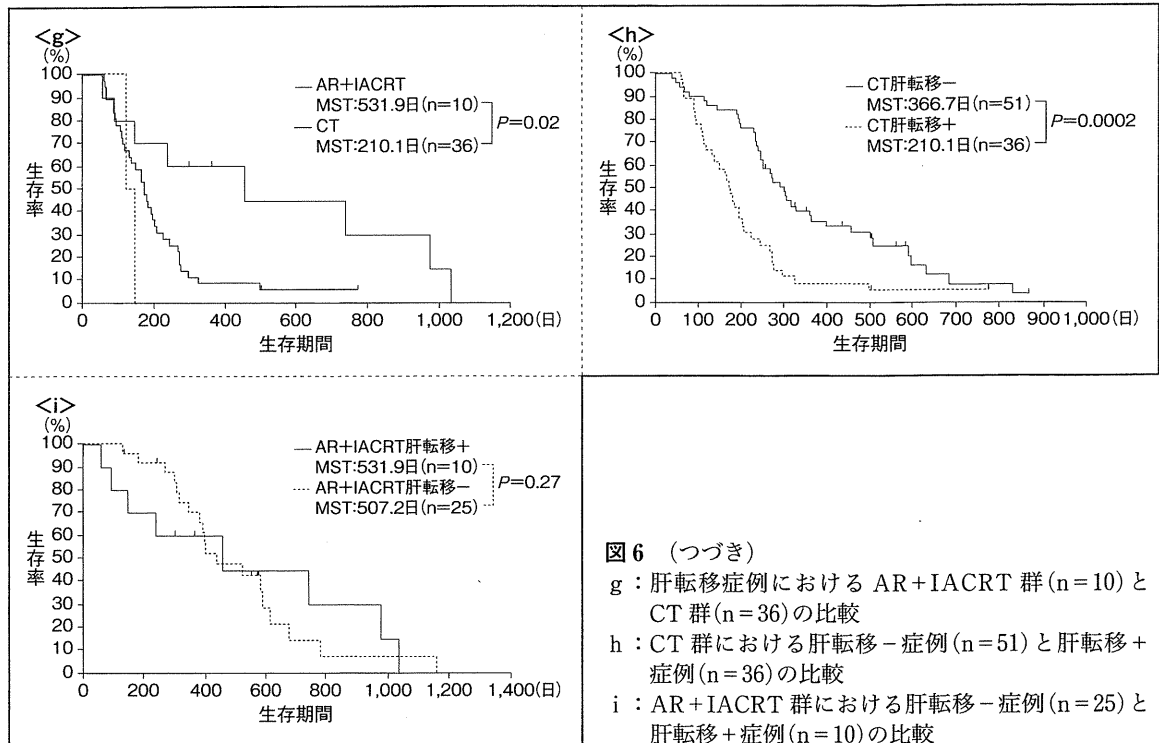


図6 (つづき)

g : 肝転移症例における AR+IACRT 群 (n=10) と CT 群 (n=36) の比較
 h : CT 群における肝転移-症例 (n=51) と肝転移+症例 (n=36) の比較
 i : AR+IACRT 群における肝転移-症例 (n=25) と肝転移+症例 (n=10) の比較

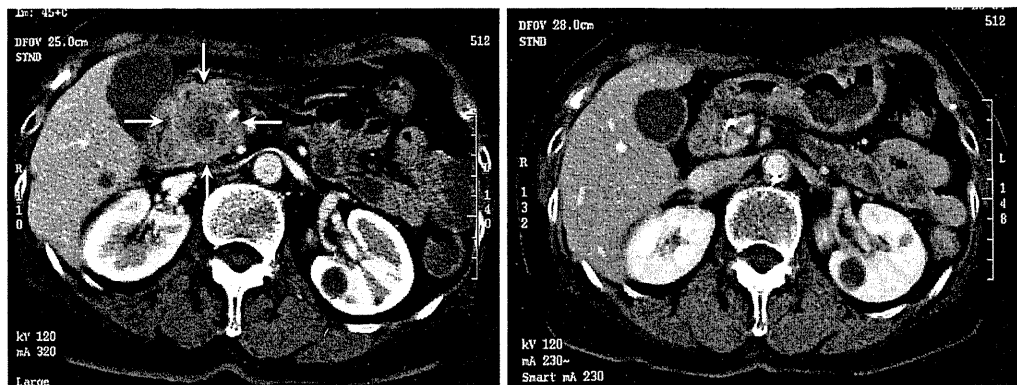


図7 AR+IACRT 症例

7a|7b

a : 治療前, b : 治療開始 4 カ月後

80 歳, 女性. 25 カ月間経過観察後, 肝不全にて永眠された.

IV. 考 察

この項のポイント

- AR+IACRT, CRT, CT は膵臓癌の条件により使い分けることで最適な治療選択が可能である.

1. 化学療法

進行膵臓癌の化学療法は, 1996 年 Rothen-

berg ら⁵⁾が 5-FU 治療不能症例に GEM の phase II study を行い, 生存期間の延長を報告し, 本邦でも 2001 年 Okada ら⁶⁾が GEM phase I study を行い, 同様の成績を認めている. さらに 2003 年, 澄井ら⁷⁾による多施設共同研究で, 初回化学療法として GEM を使用, 49 例中

PR 5例を認め、QOLを維持することにより、外来治療が可能となったことを報告している。したがってGEMは現在切除不能進行膵臓癌の化学療法として、第1選択薬とされているが、Okusakaら⁸⁾は患者の生存期間の延長には限界があり、投与方法など今後の検討が必要と述べている。

2. 動注化学療法

一方、動注化学療法も多くの施設で試みられるようになってきており、Fujiiら⁹⁾は多発肝転移を伴った進行膵臓癌に動注化学療法を行い、5カ月間にわたる症状の改善と良好なQOLの維持を報告しているが、一般的に奏効率、生存期間では良い成績が得られていない。

本間ら^{10,11)}は、31症例の肝転移を伴う進行膵臓癌に対し、膵周囲動脈塞栓術(TPPAE)と肝脾動脈動注化学療法(HSAIC)を行い、膵頭体部癌に有効率81%(CR 1例, PR 16例)という良好な成績であるが、膵尾部癌に対しては28.6%と有効性が低いことを報告している。

われわれは動注カテーテルをCHA or CAに留置することにより、膵臓癌の主病巣(GDEA or SPAを介して)と肝転移巣を同時に治療が可能で、かつ簡便な血流改変術で十分な効果を得ることが可能となった。

3. 治療法の選択

膵臓癌のさまざまな病態に対応した治療選択、とくに肝転移とPL浸潤との関連で、どの治療法が適切かを検討した。今回われわれが用いた膵臓癌治療選択フローチャート試案(図8)に則ってAR+IACRT群, CRT群, CT群間でKaplan-Meier法を用いて、Stage IVaとIVb, 肝転移+/-, PL+/-などの条件下で検討した。

その結果、PL+の症例ではCT群に比べて

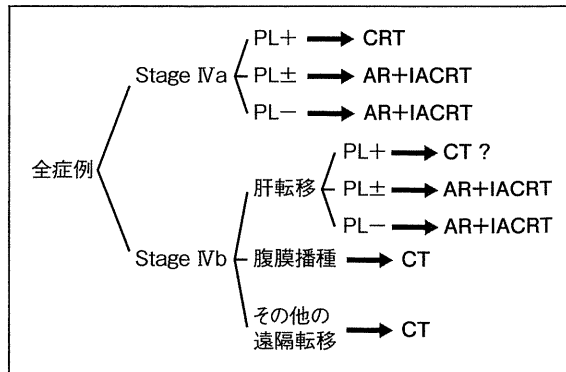


図8 膵臓癌治療選択フローチャート試案

CRT群が比較的有効な症例が多く、AR+IACRT群ではほとんど有効性が認められなかったことから、Stage IVaのPL+症例にはCRTが妥当と推察された。PL±/-ではCT群に比べてAR+IACRT群の有効性が認められ、CRT群がPL-でとくに成績不良でPL±でもAR+IACRT群に及ばない成績だったことから、Stage IVaのPL±/-ではAR+IACRTが妥当と推察された。

CRT群は症例数は少ないけれども肝転移には有効性に乏しく、AR+IACRT群はPL+にほとんど有効性が見出せないことから、肝転移を有するPL+ではCTの選択が望ましいと考える。AR+IACRT群はCT群に比べて肝転移に著明な有効性が認められることから、肝転移を有するPL±/-症例はAR+IACRTの適応と推察された。

腹膜播種とその他の遠隔転移については、詳細な検討はできていないが、肝転移以上の予後不良因子であり、RTやAR+IACRTの局所治療の適応にはならず、CTが妥当と考えられた。

これまでに膵臓癌において、肝転移とPL浸潤との関連で治療選択を検討した報告はなく、今回の検討結果はその重要性を示唆しており、今後さらに多数の症例を重ねることにより、膵臓癌のそれぞれの病態に適した治療を考案して

いきたい。

おわりに

膵臓癌肝転移は局所浸潤(PL 浸潤)を考慮した治療選択が必要であり、PL±/-ではAR+IACRTが有効と考えられ、PL+ではCTが適応と考えられた。

文 献

- 1) Burris, H. A. 3rd, Moore, M. J., Anderson, J., et al. : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 15 ; 2403-2413, 1997
- 2) Berlin, J. D., Catalano, P., Thomas, J. P., et al. : Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma : Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J. Clin. Oncol.* 20 ; 3270-3275, 2002
- 3) Colucci, G., Giuliani, F., Gebbia, V., et al. : Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma : a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94 ; 902-910, 2002
- 4) 船越顕博, 澄井俊彦 : 進行膵癌の治療. *医学と薬学* 52 ; 905, 2004
- 5) Rothenberg, M. L., Moore, M. J., Cripps, M. C., et al. : A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU refractory pancreas cancer. *Ann. Oncol.* 7 ; 347, 1996
- 6) 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, 2001
- 7) 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, 2003

- 8) Okusaka, T. and Kosuge, T. : Systemic chemotherapy for pancreatic cancer. *Pancreas* 52 ; 905, 2004
- 9) Fujii, M., Miyake, H., Sasaki, K., et al. : Arterial infusion chemotherapy for the patient of unresectable pancreatic carcinoma with multiple liver metastases : a case report. *J. Med. Invest.* 50 ; 199, 2003
- 10) 本間久登, 秋山剛英, 土居 忠, 他 : 進行膵癌に対する 5-Fluorouracil と Gemcitabine の動注化学療法. *消化器科* 36 ; 403, 2003
- 11) Homma, H., Akiyama, T., Mezawa, S., et al. : Advanced pancreatic carcinoma showing a complete response to arterial infusion chemotherapy. *Int. J. Clin. Oncol.* 9 ; 197, 2004

Summary

Intra-arterial Infusion Chemotherapy for Pancreatic Cancer

Atsushi Hirayama*, Tatsuya Nagakawa*,
Toshihiro Suga*, Hiroyuki Miyakawa*,
Takahiro Matsunaga*, Keiya Okamura*,
Sho Kitagawa*, Takashi Hasegawa**
and Shigeo Nishino**

Improvements in results of treatments for pancreatic carcinoma are expected with proper implementation of new methods to treat liver metastasis and local invasion (PL invasion). For pancreatic cancer with liver metastases, AR + IACRT (arterial redistribution + intra-arterial chemoradiotherapy) is effective for PL±/-, and chemotherapy with gemcitabine alone is effective for PL+ patients.

Key words : pancreas carcinoma, arterial infusion chemotherapy, arterial redistribution

*Division of Gastroenterology, **Department Radiation Oncology, Sapporo Kosei General Hospital, North 3, East 8, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido 060-0033, Japan

Borderline Resectable 膵癌をめぐる

切除不能の局所進行膵癌化学放射線療法の変遷井岡 達也¹⁾

要約：ゲムシタピン（GEM）とS-1が膵癌に投与可能になってから、切除不能膵癌の治療は大きく変革した。また、今年のASCOでは、GEST試験の結果が発表され、その成績が進行膵癌の今後の治療を左右することは容易に想像できる。その中で、切除不能の局所進行膵癌に対する化学放射線療法の意義については、議論の分かれるところである。またこの分野における比較試験の絶対数が不足しているのは事実である。本稿では、局所進行膵癌に対する化学放射線療法の変遷について解説し、おのおのの治療法の成績を俯瞰することで、今後の臨床試験のあり方についての議論の礎になることを期待する。

Key words : Chemoradiotherapy, pancreatic cancer, gemcitabine, S-1

はじめに

日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン2009年版は、切除不能の局所進行膵癌に対する化学放射線療法（Chemoradiotherapy：CRT）は有効な治療法であり、グレードBで治療選択肢の1つとして推奨されている¹⁾。また、その際の標準的な併用化学療法は5-FUである（グレードB）。しかし、その生存期間中央値は10.1~10.6ヵ月であり^{2~4)}、ゲムシタピン（Gemcitabine：GEM）単独療法の成績である全生存期間15.0ヵ月および1年生存率64.0%と比較して、満足できる成績ではない⁵⁾。遠隔転移を伴わない局所進行膵癌の治療選択として、化学放射線療法の位置づけははまだ不明である。

I. 5-FU 併用化学放射線療法

ガイドラインでは、いまだ標準療法の位置づけのままであるが、専門医の多くが5-FU併用化学放射線療法を行っていないことも事実である。

Mayo ClinicのMoertelらの研究では、5-FU

Chemoradiotherapy for Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer

Tatsuya Ioka

1) 大阪府立成人病センター検診部消化器検診科
(〒537-8511 大阪市東成区中道1-3-3)

500mg/m²/dayを週3日間投与しながら放射線照射を行った。放射線量は、1日1回200radで、総照射量は4,000または6,000radであった。そのMSTは40.3~42.2週であった。一方、6,000radの放射線照射のみで抗癌剤を併用しない場合のMSTは、わずか22.9週であった。吐き気は38~48%に、嘔吐は42%に認め、消化器毒性が強かった。5-FUを持続静注しなければならないために、原則的に入院が必須になることを考えても、現代の治療としては選択が難しいと思われる。

II. 少量 GEM 併用の化学放射線療法

Okusakaら⁶⁾は、放射線療法を50.4Gyで固定して、GEMをdose escalationするI相試験を行い、GEMの推奨容量を250mg/m²に決定して、42名を対象にしたII相試験を追加した。このうち38名（90%）の患者が規定通りの治療を完遂した。PRを9例（21%）に認められたものの、MSTは9.5ヵ月と満足できる成績ではなかった。

放射線感受性薬剤としてのGEMを期待すると、毎週規定通りに投与可能なGEMの投与量が推奨容量になってしまうが、放射線治療を行わないGEM単独療法でも好中球が1,000/mm³未満であれば、GEMの投与をスキップする。その確率は、30~40%であることを考えると、GEMをdose escalationする研究スタイルでは、現実的にはGEMの投与量は、不当に少量に

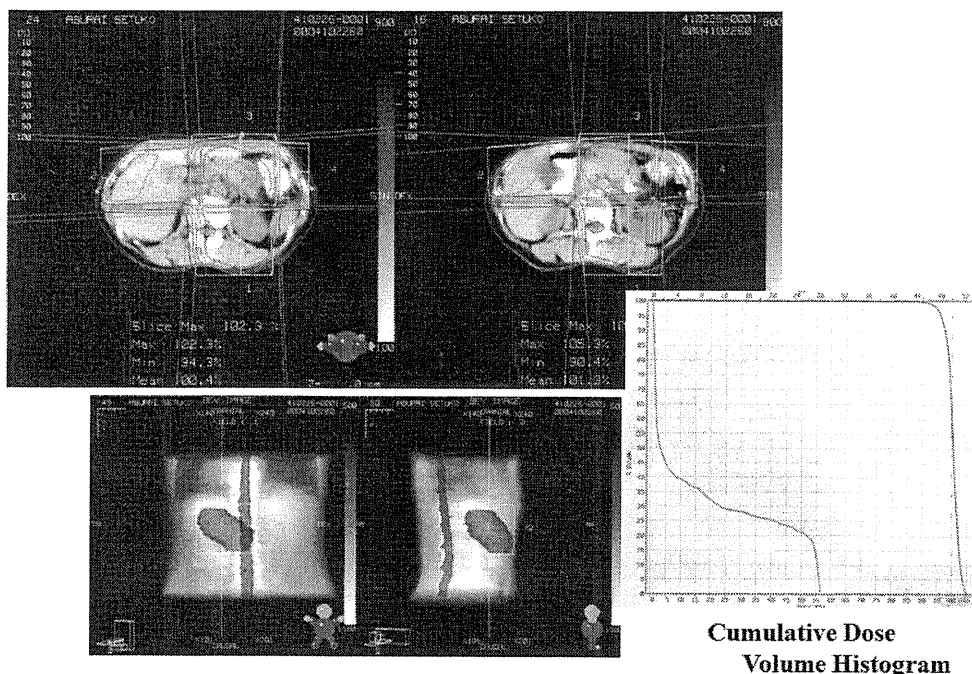


図1 放射線治療計画

なってしまう。

いくら、当初は遠隔転移を伴わない局所進行腺癌でも、切除不能癌であれば、血管浸潤の存在は必須であり、全身を循環する癌細胞の存在も否定できない。したがって、筆者は、全身化学療法が十分でなければ、局所コントロールが良好でも、遠隔転移の出現によって、生命予後が改善しないのは自明の理と考えている。

III. 標準量 GEM 併用の化学放射線療法

当科では、単独療法では乏しい GEM の抗腫瘍効果を改善させる方法として、2001 年から、標準的な GEM 単独療法に放射線療法を追加する方法論を模索した。GEM 単独療法では、5-FU などの他の抗癌剤と比較して消化器毒性が非常に少ないので、一般的に消化器毒性がみられる放射線療法との併用が計画しやすいと考えた。一方、GEM 単独療法には mild な血液毒性が認められるものの、限定された照射野の放射線療法では骨髄抑制が起こることは少なく、この面からも併用可能と計画した。

それでも、小腸などの放射線感受性の高い臓器に解剖学的に囲まれた膵臓に安全に放射線療法を行うためには、照射野を縮小限定する必要性を治療計画に盛り込んだ。すなわち、切除不能癌症例に対しては所属リンパ節や後腹膜への予防照射を行わず、計画標的体

積 (PTV) を肉眼的腫瘍体積 (GTV) +10~15mm と従来の照射野と比較して限定した照射野に設定していた (図1)。

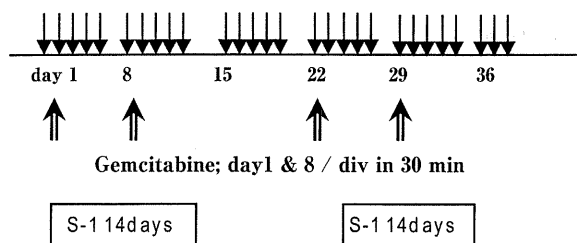
まず、GEM 1,000mg/m² を併用した CRT の I 相試験にて、放射線照射量を dose escalation して、50Gy (1日1回2Gy, 土日を除いた連続25日間) の照射が可能であることを明らかにした後、II 相試験 (40例) が実施された。奏効率、全生存期間、1年生存率および2年生存率は、それぞれ55%、391日、54%、26%と報告された。うち、2例 (5%) について主要動脈浸潤が陰性化したと判断され、R0 切除手術が行われた。

IV. S-1 併用の化学放射線療法

本試験は、厚生労働省奥坂班研究の多施設共同試験として実施され、2010年の ASCO にて Ioka ら⁷⁾ により報告された。ステージ III (T4N0-1M0) の膵管癌 61例が登録され、奏効率、全生存期間および1年生存率は、それぞれ27%、16.2ヵ月、72%と報告された。消化器毒性を含めた有害事象は許容範囲であり、93%の症例がプロトコルどおりの治療が完遂可能であった。今後、5-FU 併用 CRT との比較試験が実施されれば、CRT の標準的な併用療法として S-1 が注目される可能性がある。しかし、比較試験が存在しない以上、現実的に 5-FU 併用 CRT を選択しにくいからといって、S-1 併用 CRT を標準療法とみなすことはできない。

化学放射線療法のシエーマ

RT; 1.8Gy x 28=50.4Gy



ただし、Neut<1,000, PLT<75,000の場合、7日間まで抗癌剤（両剤）の投与を延期する

図 2 GEM+S-1 併用の化学放射線療法

表 1 GS 併用療法の用量設定

	GEM	S-1
レベル 1	600mg/m ²	50mg/m ²
レベル 2	600mg/m ²	60mg/m ²
レベル 3	800mg/m ²	60mg/m ²
レベル 4	800mg/m ²	70mg/m ²
レベル 5	1,000mg/m ²	70mg/m ²

V. 導入化学療法後の化学放射線療法

フランスの Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR) からの報告である。導入化学療法として GEM 併用多剤化学療法を少なくとも 3ヵ月継続した 181 例のうち、病勢増悪した 53 例 (29.3%) は除外した残り 128 例 (70.3%) を、化学放射線療法群 (CRT 群) と化学療法群 (CT 群) とに振り分ける試験を行ったところ、CRT 群の MST は 15.0ヵ月で、CT 群のそれは 11.7ヵ月であった。統計学的に CRT 群が有意に勝っていた。今回の試験は、ランダム割り付けではなかったものの、化学放射線療法に一定の意義があることを証明した有意義な試験である⁸⁾。

VI. GEM+S-1 併用の化学放射線療法 (GS 併用 CRT)

切除不能または再発した膵癌に対して、GEM+S-1 の併用化学療法 (以下、GS 療法) は、高い抗腫瘍効果を示しており、治療選択肢の一つとして非常に期待されている治療法である⁷⁾。

当科では、GS 併用 CRT の化学放射線療法について I 相試験を実施し、至適抗癌剤投与量について検討した。放射線照射野などの方法論については、前章で述べた当科の方法論を踏襲した。

放射線治療スケジュールは、放射線治療は 1 日 1 回

表 2 DLT の基準

- ・ NCI-CTCAE Ver3.0 によって定義された。
- ・ Grade4 の血液毒性 (好中球減少や血小板減少など)
- ・ Grade3 以上の非血液毒性 (嘔吐や食欲不振など)、ただし胆道閉塞に伴う肝機能障害は除外可能とした。
- ・ 14 日間を超える抗癌剤休薬や放射線治療の中止は DLT と定義した。

表 3 GS 併用化学放射線療法 (I 相試験) の結果

	N	DLT
レベル 1	3	0/3
レベル 2	6	2/6 ^{*1)}
レベル 3	6	3/6 ^{*2)}
レベル 4	*	

・ RT 完遂率 13/15 (87.0%)

*1) 嘔吐・食欲不振 2 例

*2) 嘔吐 1 例、好中球減少 2 例

1.8 Gy を 28 回、計 50.4 Gy 照射した。土日休日を除いた連続 28 日間に照射を実施した。PTV は、GTV+10 ~15 mm とし、所属リンパ節および後腹膜への予防照射は行わなかった (図 2)。

化学療法については、GEM は 3 週間を 1 コースとして、day 1 および day 8 に静脈内に 30 分間かけて投与した。一方、S-1 は 1 日量を朝夕食後に分けて、3 週間を 1 コースとして 2 週間投与したのち 1 週間休薬した。投与レベルは、GEM 600 mg/m² および S-1 50 mg/m²/日 (分 2) をレベル 1 に設定して、最大耐用量 (MTD) に到達するまで増量した (表 1)。

用量制限毒性 (DLT) は Grade 4 の血液毒性、Grade 3 以上の非血液毒性、14 日間を超える抗癌剤休薬や放射線治療休止などとした (表 2)。

登録例は 15 例で、年齢は 61 ± 8 歳、男女比は 2 : 1、PS 0/1 が 8/7 例、腫瘍径は 3.5 ± 0.8 cm、部位は頭部 7 例、体部 8 例、所属リンパ節転移は N0/N1 が 8/7 例であった。放射線治療の完遂率は、87.0% (13/15 例) であった。DLT の発現はレベル 1 の 3 例では認められず、レベル 2 (GEM 600 mg/m², S-1 60 mg/m²) で 6 例中 2 例 (嘔吐・食欲不振 2 例)、レベル 3 (GEM 800 mg/m², S-1 60 mg/m²) で 6 例中 3 例 (嘔吐・食欲不振 1 例、Grade 4 の好中球減少 2 例) に認め、MTD は GEM 800 mg/m², S-1 60 mg/m², RD は GEM 600 mg/m², S-1 60 mg/m² と推定された (表 3)。

化学放射線治療中、Grade 3 以上の有害事象として、白血球減少 (40.0%)、好中球減少 (33.3%)、食欲不振

今後の臨床試験

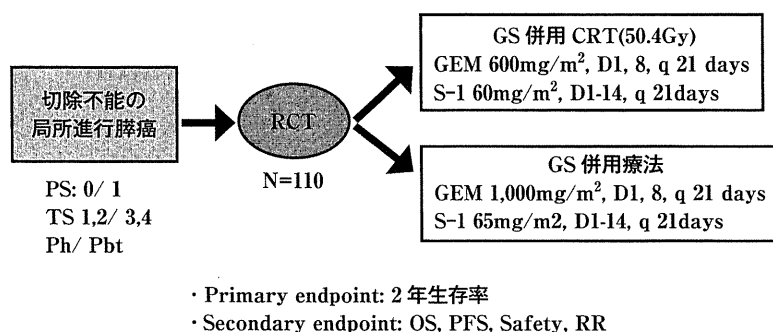


図 3 GS 併用化学放射線療法と GS 療法の無作為割付 II 相試験

(26.7%) を認めた。また、放射線治療終了後の維持化学療法期 (6ヵ月後) における Grade 3 以上の有害事象として、白血球減少 (26.7%), 好中球減少 (33.3%), 貧血 (13.3%) を認めた。

今回の臨床試験は I 相試験なので、効腫瘍効果については、あくまでも副次的な見当であるが、本療法の有効性について評価したところ、奏効率は 33.3% (5/15 例), 病勢安定化率 (SD 以上) は 87% (13/15 例) であり、生存期間の検討では MST は 21ヵ月、1 年生存率は 86.7%、2 年生存率は 44.4% であった。

大阪府立成人病センターをデータセンターにした多施設共同試験にて、GS 併用療法と GS 併用 CRT の無作為割付 II 相試験を計画実施中である (図 3)。

おわりに

われわれの夢は、切除不能といわれた患者を、非切除治療によってダウンステージさせ、切除可能とすることである。一般的に、R0 切除後でも短期間に再発することが稀ではない胃癌において、腫瘍内科医の果たす役割は少なくない。ただ単に抗腫瘍効果が高い治療を行うだけでなく、患者が耐術可能な体調を維持しなければ、当初の目的は達成できないことも強調したい。そういう意味で、放射線療法の果たす役割を医学的に検証していきたい。

参考文献

- 1) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編: 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン, 第 2 版, 金原出版, 2009.
- 2) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. : Com-

pared 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* **2** : 865-867, 1969.

- 3) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. : Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil : The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* **48** : 1705-1710, 1981.
- 4) Gastrointestinal Tumor Study Group : Treatment of comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* **80** : 751-755, 1988.
- 5) Ishii H, Furuse J, Boku N, et al. : Phase II Study of Gemcitabine Chemotherapy Alone for Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: JCOG0506. *Jpn J Clin Oncol* **40** : 573-579, 2010.
- 6) Okusaka T, Ito Y, Ueno H, et al. : Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* **91** : 673-677, 2004.
- 7) Ioka T, Ikeda M, Ito Y, et al. : A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* **28** : 15s, suppl abstr 4058, 2010.
- 8) Huguet F, André T, Hammel P, et al. : Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* **25** : 326-331, 2007.
- 9) 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.

生活習慣と膵癌

Life style and pancreatic cancer

伊藤 鉄英*
ITO Tetsuhide

藤森 尚
FUJIMORI Nao

中村 太一
NAKAMURA Taichi

麻生 暁
ASO Akira

中村 和彦
NAKAMURA Kazuhiko

五十嵐久人
IGARASHI Hisato

高柳 涼一**
TAKAYANAGI Rhoichi

特集

膵疾患診療の現状と展望

Key words 生活習慣 膵癌 早期発見 慢性膵炎 糖尿病

近年、膵癌の早期診断および治療は向上してきているが、生物学的悪性度が高く、局所浸潤や遠隔転移も起こしやすい疾患であり、消化器癌のなかで最も予後が悪い。膵癌の早期診断が困難である理由としては、膵癌に特異的な自覚症状が乏しいこと、膵癌のハイリスクグループの設定が困難であることなどがあげられる。膵癌診療ガイドライン¹⁾によれば、膵癌のリスクファクターとしては、膵癌や遺伝性膵癌症候群などの家族歴、糖尿病、慢性膵炎、遺伝性膵炎などの合併、喫煙などがあげられている。本稿では主に生活習慣に注目し、喫煙、飲酒、コーヒー、運動、などの生活習慣と膵癌との関連について、また膵癌発症のリスク疾患である糖尿病と慢性膵炎との関連についても総説する。



膵癌はどうして予後が悪いのか？

進行した膵癌が多い理由は、小さな膵癌の場合は腹痛や黄疸などの症状が出ないことが多く、発見時にはすでに手術ができない状態が多い。さらに、膵癌の予後が悪い理由は以下のようなものである。

①膵臓が後腹膜に位置し、そこには結合織しかないため播種しやすい。②膵臓は脈管に富んでいて、発症するとすぐにリンパ管や静脈に入って転移を起こしやすい。③膵臓は神経叢が発達していて、神経に沿って転移する。④粘液細胞性の腺癌がほとんどで、周囲にバラバラに浸潤していく傾向がある。⑤膵癌は腺管を作るところもあるが、すぐに横に形が崩れて、非常に小さな病巣を作って脈

九州大学大学院医学研究院病態制御内科 *准教授 **教授

管浸潤する。このように膵癌は浸潤傾向が強い癌であり、膵周囲浸潤や遠隔転移を起こしやすい。



生活習慣と膵癌

1. 膵癌発症と環境要因

1) 年齢、性、家族歴

2007年に日本膵臓学会から報告された膵癌登録報告²⁾では、男女比は3:2で男性に多く、それぞれの発症平均年齢は63.9歳、65.9歳であり、膵癌患者の高齢化が認められている。これは、日本が高齢化社会へ突入し、日本人の食事などの生活習慣に変化が出てきたこと、高齢者の医療機関アクセス向上などが考えられる。また、膵癌の家族歴を有するものは4.8%、家族内発癌は6.0%と報告されている。さらに、遺伝性膵炎、家族性大腸

腺腫ポリポーシス, Peuts-Jeghers 症候群などの遺伝性疾患では膀胱癌発生率が高く, 遺伝性膀胱癌症候群とも呼ばれている³⁾.

2) 喫煙

喫煙は膀胱癌発症の危険率を2~3倍に増加させると報告されている。日本ではLinらによる約11万人を対象とし, 平均8.1年追跡調査をした大規模コホート研究(The JACC Study)で225人の膀胱癌死亡が観察され, 非喫煙者と比較して喫煙者の膀胱癌発症の相対危険度は男性で1.6倍, 女性で1.7倍であったと報告している⁴⁾。興味深いことに, 喫煙年数や累積喫煙量と発症危険率との相関関係は日本で実施された他の症例対照研究でも認めていない⁵⁾。さらに, 膀胱癌では禁煙により膀胱癌の発症危険率が低下すると報告されている⁴⁾⁶⁾。膀胱癌の発症危険率が男性では禁煙後1~9年, 10~19年, 20年以上でそれぞれ, 1.41, 0.85, 0.84であり, 10年以上禁煙すれば危険率は低下してくる。

3) 飲酒

現在のところ, 飲酒が膀胱癌リスクを増加させるとする疫学的根拠は不十分である⁵⁾⁷⁾。

最近, 興味深い臨床研究の報告がある。酒を飲むと顔が赤くなりやすい人が, 日常的に飲酒のうえ喫煙すると, 膀胱癌発症相対危険度が, 酒は飲むが非喫煙者の約10倍になると報告された⁸⁾。アルコールを体内で分解する能力は主に, ALDH2酵素の型で決まる。膀胱癌が発症した104人の調査で, 酒は飲めるが弱い型の人計55人で, うち日常的に飲酒のうえ喫煙していた人は19人だった。また, 酒に強い酵素を持つ人でも, 飲酒と喫煙両方の習慣があると危険度は3倍であった。

4) コーヒー・緑茶

コーヒー・緑茶は, 毎日の生活のなかで欠かすことのできない嗜好飲料であるが, 膀胱癌の発症にも影響することが報告されている⁹⁾。

日本でのThe JACC Studyでは, 1日3杯未満のコーヒー飲用は膀胱癌発症危険度を低下させる傾向を認めている。コーヒー飲用者は喫煙者が多く, 喫煙が膀胱癌リスクを増加させるため, 見かけ

上コーヒー飲用が膀胱癌リスクを増加させるという誤った関連を観察してしまうため, 喫煙者と非喫煙者に分けても検討されているが, 同様の結果であった。しかし, 1日4杯以上コーヒーを飲むものでは膀胱癌死亡リスクが有意に上昇し, とくに男性では危険度が3.2倍に増加していた。

緑茶に含まれているカテキンは, 茶の水溶性成分のなかでも含有量が多い物質である。カテキンの誘導体となる一連のポリフェノールが抗酸化作用を有し, 癌細胞の転移の抑制や, 癌細胞などにアポトーシスを誘導するため, 緑茶による癌予防への期待が高まっている⁹⁾。しかし, 欧米およびThe JACC Studyでは, 膀胱癌に対する緑茶の予防的効果は認めていない¹⁰⁾。

5) 肥満・運動

肥満や過体重は, 膀胱癌発症危険率を増加させると報告されている。その機序は, 膀胱癌のリスクファクターである糖尿病の基礎病態である耐糖能障害や高インスリン血症と関連すること, 肥満者では脂質過酸化による膀胱でのDNA損傷が増加することがあげられている¹¹⁾。日本での大規模コホート研究では, 20歳の男性でBody mass index (BMI)が30以上では, 正常の男性に比べ危険度が3.5倍増加しており, 青年期の肥満は日本人の男性での膀胱癌死亡リスクに強く関連している。一方, 女性ではBMIが27.5~29.9の群は, 20.0~22.4群に比べ60%危険率が増加すると報告されている¹²⁾。欧米の報告では, BMI 30以上と25以下と膀胱癌発症危険率を比較検討すると, 前者で1.81倍増加したとの報告がある¹³⁾。

運動と膀胱癌発症リスクとの関連について米国の報告¹¹⁾では, 激しい運動とは関連がないが, 中等度の運動は膀胱癌発症リスクを低下させた。運動は膀胱癌のリスクファクターである糖尿病の基礎病態である耐糖能障害を改善することにより, 膀胱癌発症リスクを低下させると考えられる。また, 運動習慣を持つ人では肥満や糖尿病の合併が少ないことも関連があると考えられる。