

Table 4. Background information and outcome of ILD cases in the study^a

No.	Sex	Age	Line	Smoking history	Stage	PS (pre-treatment)	Gemcitabine treatment	Seriousness	Days from first dose to onset	Days from last dose to onset	Outcome	Days from onset to outcome
1	Male	68	Second	Unknown	IVb	1	1000 mg/m ² × 6 times	No	54	12	Recovering	15
2	Male	79	First	–	IVb	Unknown	1400 mg/body × 6 times	Yes	52	11	Recovered	10
3	Female	78	First	No	IVb	Unknown	1200 mg/body × 9 times	Yes	91	17	Recovering	9
4	Male	69	First	No	IVa	3	1000 mg/m ² × 9 times	Yes	80	11	Death	34
5	Female	60	First	–	IVb	0	1400 mg/body × 1 time	Yes	25	25	Recovering	42
6	Male	68	First	Yes	IVb	2	1100 mg/body × 9 times + 800 mg/m ² × 1 time ^b	Yes	91	21	Recovering	104

–, no data.

^aBased on data reported by investigators.

^bOne dose was reported as post-treatment therapy.

Table 5. Sub-group safety analysis about the association between PS and age

Parameter	PS ^a				Age			
	PS0		≥PS1		≤75 years		>75 years	
	All, n (%)	Serious, n (%)	All, n (%)	Serious, n (%)	All, n (%)	Serious, n (%)	All, n (%)	Serious, n (%)
Evaluable patients	302		483		756		99	
Patients with drug-related adverse events	147 (48.7)	19 (6.3)	266 (55.1)	67 (13.9)	308 (40.7)	85 (11.2)	38 (38.4)	13 (13.1)
Hematological toxicities								
Leukopenia	60 (19.9)	6 (2.0)	117 (24.2)	16 (3.3)	164 (21.7)	21 (2.8)	23 (23.2)	4 (4.0)
Thrombocytopenia	30 (9.9)	0 (0.0)	86 (17.8)	17 (3.5)	107 (14.2)	18 (2.4)	12 (12.1)	1 (1.0)
Neutropenia	23 (7.6)	1 (0.3)	28 (5.8)	5 (1.0)	47 (6.2)	6 (0.8)	5 (5.1)	0 (0.0)
Hemoglobin decreased	11 (3.6)	1 (0.3)	28 (5.8)	3 (0.6)	36 (4.8)	3 (0.4)	3 (3.0)	1 (1.0)
Non-hematological toxicities								
Nausea	13 (4.3)	4 (1.3)	46 (9.5)	6 (1.2)	62 (8.2)	11 (1.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
Fever	18 (6.0)	4 (1.3)	20 (4.1)	3 (0.6)	36 (4.8)	5 (0.7)	3 (3.0)	2 (2.0)
Anorexia	8 (2.6)	1 (0.3)	30 (6.2)	6 (1.2)	35 (4.6)	6 (0.8)	5 (5.1)	1 (1.0)
Vomiting	6 (2.0)	2 (0.7)	19 (3.9)	3 (0.6)	27 (3.6)	4 (0.5)	1 (1.0)	1 (1.0)
Hepatic dysfunction	3 (1.0)	0 (0.0)	7 (1.4)	0 (0.0)	8 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.0)	0 (0.0)

^aSeventy PS unknown cases were not included.

investigated, relief of pain was achieved most effectively, and even 4 weeks after the last administration, improvement of symptoms in response to gemcitabine therapy was observed in 19.6% of the patients.

Table 7 shows the changes in serum CA19-9 levels, revealing a decrease in 213 of the 335 patients (63.6%). CA19-9 decreased by ≥75% in 19.4% of the total group. According to additional analysis regarding the association between CA19-9 and tumor response, the overall response rate and disease control rate of patients whose CA19-9 had a ≥75% decrease were 21.5% (14/65) and 81.5% (53/65),

respectively. The overall response rate and disease control rate of those whose CA19-9 levels had ≥50 to <75% decrease were 12.5% (6/48) and 60.4% (29/48), respectively.

DISCUSSION

This study is the first large-scale observational study to elucidate the safety profile of gemcitabine for Japanese PC patients. The results of this study indicated that the safety profiles of Japanese patients were consistent with the safety

profiles in previous reports of non-Japanese clinical studies (1). Incidence of serious bone-marrow suppression was <5% and gemcitabine appeared to be acceptable as a chemotherapeutic agent. Previous studies of anti-cancer drugs have indicated that drug-induced ILD is more commonly observed in Japan (5). The incidence of ILD associated with gemcitabine was 1.7% (36 patients in total out of 2110 enrollment) when investigated in non-small cell lung cancer patients in a Japanese post-marketing study (6). In this survey, ADRs occurred in 51.9% of the patients which was lower than that observed in the Japanese Phase I study (2). Because the study is post-marketing study as a non-

interventional study, physical and laboratory examinations could not be stipulated but were just executed in clinical practice. And in this study, the data from laboratory examinations were not indispensable reporting items. In addition, the AEs in this large-scale study were evaluated by each attending physician. Thus, most commonplace AEs were not considered as significant to be recorded. The patients in clinical practice are less often and less intensively examined than ones in interventional clinical trials. That is why it should be noted that the study has a limitation when compared with other interventional clinical studies given difference in nature of studies.

Table 6. Anti-tumor effects of gemcitabine for pancreatic cancer patients in post-marketing surveillance

Parameter	Number of patients (%)
Analyzed patients	600 (100.0)
CR	6 (1.0)
PR	30 (5.0)
MR	14 (2.3)
NC	274 (45.7)
PD	276 (46.0)
NE	251
ORR (CR + PR)	36 (6.0)
DCR (CR + PR + MR + NC)	324 (54.0)

CR, complete response; PR, partial response; MR, minor response; NC, no change; PD, progressive disease; NE, not evaluable; ORR, overall response rate; DCR, disease-control rate.

According to additional analysis of the association between tumor response and CA19-9, tumor shrinkage was seen mainly in the patients whose CA19-9 level had decreased by more than 50%. This shows that there were more tumor controlled (CR, PR, MR or NC) patients whose CA19-9 level was $\geq 75\%$ decrease rather than ≤ 50 to $>75\%$ decrease. Also, 21.3% of patients whose CA19-9 levels increased were observed to have tumor disease control (CR, PR, MR or NC). We experienced one 63 years old male patient whose CA19-9 level increased but showed tumor shrinkage. His CA19-9 level decreased after the end of his observational period. Therefore, we think that it is preferred to select the treatment option in reference to not only tumor marker evaluation but also tumor shrinkage in radiographic findings.

More than half of the patients successfully received gemcitabine treatment over nine times. Hence, gemcitabine appeared to be well tolerated by patients treated in daily clinical practice in Japan. An improvement in cancer-related symptoms after gemcitabine treatment was also observed. Its safety profile and tolerability was demonstrated in this study.

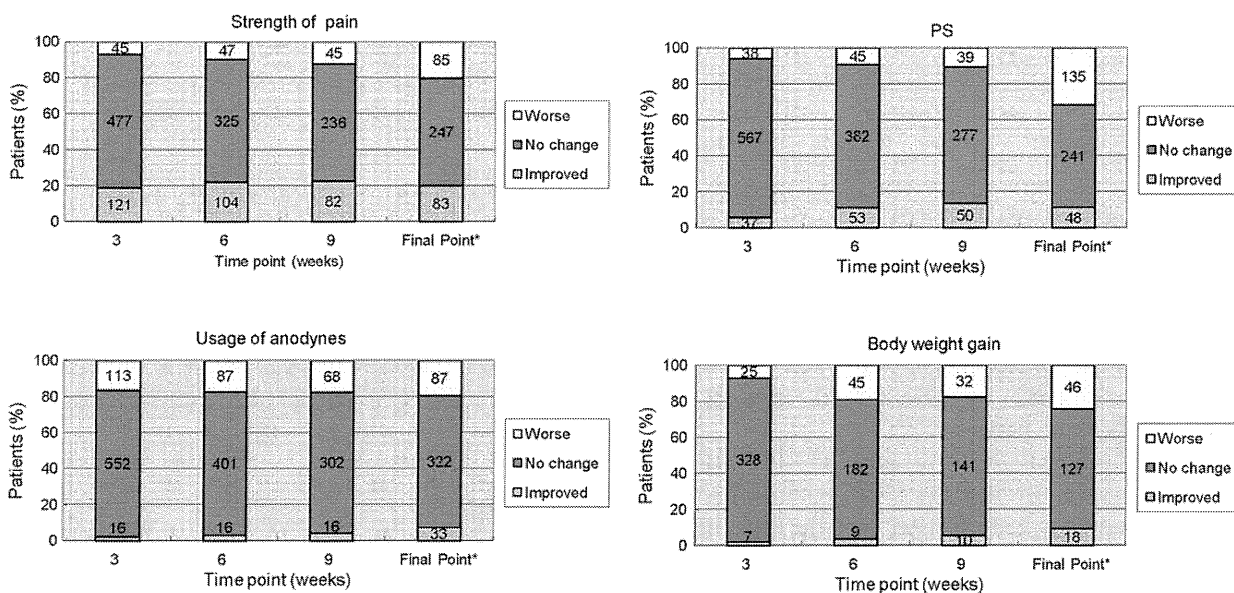


Figure 2. Disease-related symptom improvement in response to gemcitabine therapy. Total responders were 185/686 patients (27.0%); *4 weeks after the last administration.

Table 7. Change in serum CA19-9 levels in tumor response to gemcitabine therapy

Change in serum CA19-9	Number of patients (%)	ORR ^a (%)	DCR ^b (%)
Evaluable patients	335 (100.0)		
Decreased (total)	213 (63.6)	21/213 (9.9)	121/213 (56.8)
≥75% decreased	65 (19.4)	14/65 (21.5)	53/65 (81.5)
≥50 to <75% decreased	48 (14.3)	6/48 (12.5)	29/48 (60.4)
≥25 to <50% decreased	53 (15.8)	1/53 (1.9)	25/53 (47.2)
0–25% decreased	47 (14.0)	0/47 (0.0)	14/47 (29.8)
Increased (total)	122 (36.4)	1/122 (0.8)	26/122 (21.3)

^a(CR + PR)/(CR + PR + MR + NC + PD).

^b(CR + PR + MR + NC)/(CR + PR + MR + NC + PD).

In addition, its anti-tumor effects reinforce why gemcitabine treatment is currently considered to be one of the standards for advanced PC patients worldwide. In Japan, the effect of gemcitabine is demonstrated by a summary of the national PC registry in Japan, which indicated that the survival of PC patients has increased significantly since 2001; the authors of the study ascribe this improvement to the use of gemcitabine (7).

The 1-year survival rate of advanced PC patients treated with gemcitabine monotherapy is 18% (1) and there are many attempts to enhance the advanced pancreatic patient outcome by gemcitabine.

Given its mode of action (8), gemcitabine with a fixed-dosage rate, which may maximize the active intracellular form of gemcitabine, was examined in a large phase III study but failed to overcome standard regimen (9). Furthermore, a number of large phase III studies revealed gemcitabine monotherapy as the standard treatment for advanced PC (10). Some combination regimens with or without gemcitabine have shown promising survival benefits, including gemcitabine with erlotinib (11) and folfirinix (12). Considering vulnerability to toxic agents and poor PS of advanced PC patients in general, gemcitabine monotherapy remains a mainstay in clinical practice for treatment of advanced PC because of its good balance between efficacy and safety. With that in mind, a gemcitabine-based combination therapy, maintaining a good balance between efficacy and safety, can be anticipated.

In conclusion, this study with over 800 patients revealed that gemcitabine is well tolerated in Japanese PC patients. The study suggests clinical effectiveness in DRSI of gemcitabine even though there were some limitations due to the

purpose and the framework of the study as a non-interventional study.

Acknowledgements

The authors acknowledge all physicians for their contribution to this research and Maki Ishikawa of Eli Lilly Japan K.K. and Donald Chow for their writing assistance.

Funding

This work was supported and funded by Eli Lilly Japan K.K.

Conflict of interest statement

H.T. and N.K. are employed by Eli Lilly Japan K.K.

References

- Burris HA, III, 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;15:2403–13.
- Okada S, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Furuse J, Maru Y. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:7–12.
- Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors by Japan Society of Clinical Oncology. *Nihon Gan Chiryō Gakkai Shi* 1986;21:929–42.
- Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, Voi M, Rothenberg ML, Schilsky R. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1999;85:1261–8.
- Armour A. Gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: clinical experience in patients of Asian origin. *Asia Pac J Clin Oncol* 2007;3:66–78.
- Gemzar (gemcitabine) [Interview Form]: Eli Lilly Japan (In Japanese).
- Egawa S. Summary of pancreatic or hepatic cancer patients with long term survival [Zenkoku shukei niyōru chōki-seizon suikangan no jittai], Shokakigazo 2006.
- Grunewald R, Abbruzzese JL, Tarassoff P, Plunkett W. Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;27:258–62.
- Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3778–85.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2. NCCN.org 2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
- 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;25:1960–6.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New Engl J Med* 2011;364:1817–25.

膵・胆道癌化学療法の動向—臨床試験の読み方

古瀬 純司¹⁾

要約：膵・胆道癌に対する化学療法は、これまでゲムシタピンを中心に第Ⅲ相試験が実施され、標準治療が確立してきた。切除不能膵癌において、海外ではゲムシタピン+エルロチニブ併用療法および FOLFIRINOX において、ゲムシタピン単独療法に比べ有意な生存期間の延長が得られ、一般臨床で用いられている。また、最近では、ゲムシタピン+ナブパクリタキセル併用療法の有用性が報告されたところである。我が国では日本と台湾で実施されたゲムシタピン、S-1、ゲムシタピン+S-1 併用療法の大規模な第Ⅲ相試験の結果、ゲムシタピンに対する S-1 の非劣性が証明され、S-1 も標準治療のひとつと位置付けられている。膵癌の術後補助療法もゲムシタピンが標準治療として用いられているが、最近我が国で行われた S-1 とゲムシタピンによる第Ⅲ相試験の結果、S-1 が新たな標準治療と位置付けられつつある。切除不能胆道癌では、ゲムシタピン+シスプラチン併用療法がゲムシタピンとの比較試験の結果、標準治療として国際的にも認知されている。膵神経内分泌癌は希少疾患であり、大規模な臨床試験が難しく、これまで有効な薬剤がなかったが、エベロリムスおよびスニチニブが相次いでプラセボ対照第Ⅲ相試験において有意な無増悪生存期間の延長を示し、保険適用に承認されている。これらの標準治療の確立には質の高い臨床試験の実施が必要である。臨床試験の結果を十分理解した上で実地診療への適応が求められる。

Key words：膵癌，胆道癌，化学療法，術後補助療法

はじめに

膵・胆道癌は、切除例と非切除例を合わせた5年生存率がそれぞれ、5~10%、20~30%と極めて予後不良の疾患である。これらの疾患は従来、化学療法抵抗性の癌腫とされていたが、ゲムシタピン (GEM) を始めとして効果の実感できる薬剤が登場し、さらにさまざまな新規薬剤やレジメンが試みられてきている。現在、膵・胆道癌の標準化学療法は、切除不能例だけでなく術後補助療法を含め、GEM 単独療法から新しい治療法に変わりつつある。

実地診療においては、臨床試験の結果に基づいて設

定された標準治療を適応していくことが求められるが、臨床試験の結果は厳格な選択基準により設定された限られた症例によるものである。臨床試験の目的や対象も治療法に応じて異なり、標準治療をそのまますべての症例に適応できるものではない。治療選択を適切に行うには臨床試験を十分理解し、解釈した上で決定していくことが重要である。本項では膵・胆道癌における化学療法の最近の動向と、臨床試験を理解する上でのポイントを概説する。

I. 膵 癌

1. 切除不能膵癌に対する化学療法

5-FU との比較試験の結果、GEM の有効性が確認されて以来¹⁾、GEM と新規治療法の比較試験が欧米を中心に数多く行われてきた。その中で GEM+エルロチニブ併用療法 (GE 療法) が唯一、統計学的に有意な生存期間の延長を示し、標準治療のひとつとして位置

Update of Chemotherapy for Biliary Tract and Pancreatic Cancer

Junji Furuse

1) 杏林大学医学部内科学腫瘍内科 (〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2)

表 1 膵・胆道癌における主な比較試験

試験	対象	新規治療	参照治療	試験デザイン	主要評価項目
5-FU vs. ゲムシタビン	切除不能膵癌	ゲムシタビン	5-FU	第Ⅲ相試験	臨床症状の改善
PA.3	切除不能膵癌	ゲムシタビン+エルロチニブ	ゲムシタビン	第Ⅲ相試験	全生存期間
GEST	切除不能膵癌	S-1	ゲムシタビン	第Ⅲ相試験 (非劣性試験)	全生存期間
		ゲムシタビン+S-1	ゲムシタビン	第Ⅲ相試験	全生存期間
Prodige 4/ACCORD11	転移を伴う膵癌	FOLFIRINOX	ゲムシタビン	第Ⅲ相試験	全生存期間
MPACT	転移を伴う膵癌	ゲムシタビン+ナブパクリタキセル	ゲムシタビン	第Ⅲ相試験	全生存期間
CONKO-01	術後補助療法	手術+ゲムシタビン	手術単独	第Ⅲ相試験	無病生存期間
ESPAC-03	術後補助療法	手術+ゲムシタビン	手術+5-FU/FA	第Ⅲ相試験	全生存期間
JSAP-02	術後補助療法	手術+ゲムシタビン	手術単独	第Ⅲ相試験	全生存期間
JASPAC-01	術後補助療法	手術+S-1	手術+ゲムシタビン	第Ⅲ相試験 (非劣性試験)	全生存期間
RADIANT-3	切除不能膵神経内分泌腫瘍	エベロリムス	プラセボ	第Ⅲ相試験	無増悪生存期間
	切除不能膵神経内分泌腫瘍	スニチニブ	プラセボ	第Ⅲ相試験	無増悪生存期間
ABC-02	切除不能胆道癌	ゲムシタビン+シスプラチン	ゲムシタビン	第Ⅲ相試験	全生存期間
BT-22	切除不能胆道癌	ゲムシタビン+シスプラチン	ゲムシタビン	ランダム化比較試験	全生存期間
JCOG0805	切除不能胆道癌	ゲムシタビン+S-1	S-1	ランダム化第Ⅱ相試験	全生存期間

づけられた²⁾。我が国では GEM の第 I 相試験が行われ³⁾、2001 年保険適用に承認されている。その後、S-1 の第 II 相試験により 2006 年適用が承認され⁴⁾、さらに GEM+S-1 併用療法 (GS 療法) が有望な治療として期待されていた (表 1)⁵⁾。

GEM, S-1, GS 療法の 3 群による第Ⅲ相試験 (GEST 試験) は日本と台湾の共同試験として実施された大規模なランダム化比較試験である。S-1 単独治療と GS 療法はいずれも単アームの第Ⅱ相試験の成績であり、大規模な比較試験による検証が求められていた。GEST 試験は、標準治療 GEM 対し、経口薬の簡便性から S-1 の非劣性と GS 療法の優越性をそれぞれ検証する目的で計画された。すなわち、主要評価項目を OS とし、OS 中央値が GEM 群 7.5 ヶ月に対して S-1 群 8.0 ヶ月 (ハザード比 ≤ 1.33)、GS 群 10.5 ヶ月 (ハザード比 0.71) と仮説が設定された。その結果、S-1 はハザード比の上限が 1.18 と非劣性が証明されたが、GS 療法は GEM に対する優越性は示されなかった⁶⁾。有害事象は、GEM では骨髄抑制、ALT、AST 上昇、間質性肺炎が比較的高率であったのに対し、S-1 では食欲低下、疲労、下痢が目立ち、GS 療法では骨髄抑制、発熱性好中球減少、悪心・嘔吐、下痢、皮疹などが他に比べて高

頻度と、それぞれ特徴がみられた。これらより、S-1 は GEM に並んで生存期間に関するエビデンスが確立したことから、我が国の切除不能膵癌に対する標準治療の一つと位置づけられている。一方、GS 療法では GEM に対する優越性が示されなかったことから、標準治療としての位置づけは難しいものと考えられている。

海外では、GEM+エルロチニブ併用療法 (GE 療法) が GEM 単独治療に比べ初めて有意な生存期間の延長を示した。しかし、GEM 単独の OS 中央値 5.9 ヶ月に対し、GE 療法の OS 中央値は 6.4 ヶ月とその差はわずかであり、間質性肺炎など重篤な有害事象も報告された²⁾。つまり、コストや副作用を考慮するとそのまま GEM に完全に置き換わる標準治療として受け入れられておらず、選択肢の一つとなっている。我が国では、間質性肺炎のリスクが懸念され、106 例という多数例での第Ⅱ相試験が行われ、8.5%と高率に間質性肺炎の合併が報告された⁷⁾。幸い死亡例はなく、厳しい施設要件と間質性肺炎に対する対応を行うことで、2011 年、保険適用が承認された。以上の臨床試験から、現在我が国における切除不能膵癌に対する標準治療は GEM 単独、S-1 単独、GE 療法の三つが同様のエビデンスレベルで推奨されている。

2010年以降、GEM単独治療に対し、有意な生存期間の延長を示した治療法が二つ報告された。ひとつはフランスで行われたFOLFIRINOX療法であり、大腸癌で用いられているFOLFOXとFOLFIRIを併せた強力な治療法である。GEM単独のOS中央値6.8ヵ月に対し、FOLFIRINOX療法のOS中央値は11.1ヵ月、ハザード比0.57(95%信頼区間0.45~0.73; $P < 0.001$)と大きな差をつけて生存期間の延長が得られている⁸⁾。しかし、骨髄抑制、発熱性好中球減少、下痢、末梢神経障害など毒性も強く、modified FOLFIRINOXも検討されつつある。もう一つはGEM+ナブパクリタキセル併用療法であり、861例という大規模な第Ⅲ相試験が行われ、ナブパクリタキセル併用群で有意な生存期間の延長が報告された⁹⁾。この試験でのOS中央値はGEM単独群6.7ヵ月に対し、ナブパクリタキセル併用群8.5ヵ月ハザード比0.72(95%信頼区間0.617~0.835; $P = 0.000015$)と、有意な差が得られたが、FOLFIRINOX療法に比べるとやや劣る印象がある。骨髄抑制、下痢、末梢神経障害が主な有害事象であるが、忍容性は高く、今後、FOLFIRINOX療法との使い分けも課題となっていくものと考えられる。これら二つの第Ⅲ相試験には日本は参加しておらず、オキサリプラチン、イリノテカンはもちろんナブパクリタキセルも膀胱に適用は承認されていない。現在、日本人での安全性と有効性を確認する治験が進められており、近い将来日本でも使えるようになるものと期待されている。

一方、膀胱癌に対する分子標的薬は数多くの新規薬剤が開発されているものの、エルロチニブ以降、全く結果が残せていない。分子標的薬の国際治験として、日本もアキシチニブ(血管内皮細胞増殖因子受容体VEGFR阻害薬)やガニツマブ(抗インスリン様成長因子-1型受容体IGF-1R抗体薬)などの国際第Ⅲ相試験に参加しているが、いずれもネガティブな結果となっている。

2. 術後補助療法の動向

切除成績の向上を目指した取り組みは早くから行われ、とくに術後補助療法の臨床試験は数多く計画されてきた。GEMが切除不能例での標準治療となった後、ドイツを中心に実施されたGEMと切除手術単独との比較試験(CONKO-001試験)により¹⁰⁾、GEMが標準的術後補助療法として確立した。我が国でも小規模ながらGEMを用いた比較試験(JSAP-02試験)が実施され、CONKO-001試験と同様の結果が得られている¹¹⁾。ヨーロッパを中心に日本も参加したGEMと5-FU/フォリン酸との比較試験(ESPAC-3試験)では、従来から行われていた5-FU/フォリン酸に比べGEM

による生存期間の改善は得られなかったと報告された¹²⁾。しかし、重篤な有害事象の発生はGEMで有意に少なかったとされている。これらの3試験におけるGEM群のOS中央値は22.1~23.6ヵ月とほぼ同等の成績が得られており^{10~12)}、これらの結果から、現在術後補助療法としてはGEMが標準的治療法として汎用されている。

その後、GEMを参照治療とした大規模な比較試験がいくつか行われている。その中で、我が国で実施されたS-1とGEMとの比較試験(JASPAC-01試験)の結果が2013年1月公表され、大きな注目を集めた。本試験は、術後補助療法としてGEMに対するS-1の非劣性を検証する目的で実施されたが、全生存期間および無再発生存期間ともS-1群で有意に改善することが証明された¹³⁾。この結果は中間解析によるものであるが、生存期間のハザード比が0.56と大きな差を認めており、今後、我が国の術後補助療法はS-1が中心となっていくものと考えられる。

現在、国内外でGEM+S-1、GEM+カペシタビン、FOLFIRINOXなどの術後補助療法の比較試験が行われており、さらに術前補助療法への関心も高まっている。今後、より有効な切除手術の補助療法の確立が期待される。

3. 膵神経内分泌腫瘍

神経内分泌腫瘍(NET)は神経内分泌細胞から発生する腫瘍であり、人体のどの臓器からも発生しうる腫瘍である。とくに膵臓に発生したNETが膵神経内分泌腫瘍(P-NET)である。NETの病理組織学的分類はこれまで幾度か改訂されており、現在2010年WHO分類が用いられている。これによると、核分裂像数とKi-67指数から、NETのG1、G2と神経内分泌癌(NEC)に分類されている。NETは比較的進行が緩徐であるのに対し、NECは進行が速く、極めて予後不良である。また、切除や化学療法への適応など治療選択や化学療法の方法も異なる。NETでは最近、エベロリムスやスニチニブの分子標的薬が用いられるのに対し、NECに対する化学療法は小細胞肺癌に準じてシスプラチンとイリノテカンあるいはエトポシドの併用療法が用いられている。

P-NETに対する化学療法は、分子標的薬を用いたプラセボ対照第Ⅲ相試験の結果、大きく変わってきている。mTOR阻害薬のエベロリムス¹⁵⁾と血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)や血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)など複数の受容体を阻害するスニチニブ¹⁶⁾の単独治療で、それぞれ有意に無増悪生存期間を延長させる結果が得られ、保険適用が承認されてい

る。また海外で以前から使用されていたストレプトゾシンも我が国で治験が実施され、一般臨床でも使用できる見込みが出てきている。

一方、ソマトスタチンアナログであるオクトレオタイドは以前より、P-NETを含む消化管ホルモン産生腫瘍の症状改善を目的とした適応に承認されていた^{17,18)}。その後、消化管NETを対象としてプラセボ対照第Ⅲ相試験が行われ、オクトレオタイド群で有意な無増悪期間の延長が得られている¹⁹⁾。しかし、この試験にはP-NETは含まれておらず、非機能性P-NETへの保険適用は承認されていない。

Ⅱ. 胆道癌

1. 切除不能胆道癌に対する化学療法

これまで胆道癌に対して大規模な比較試験はもちろん、保険適用承認に向けた治験もほとんど行われず、20年以上にわたって有効性の確認された薬剤は全く開発されてこなかった。2000年以降、我が国で行われたGEMあるいはS-1の第Ⅱ相試験（治験）の結果から^{20,21)}、保険適用が承認されていたが、質の高い第Ⅲ相試験による標準治療の確立が望まれていた。

切除不能胆道癌に対する化学療法では、国内外ともGEMを基本薬剤とした併用療法が試みられ、GEM+フッ化ピリミジン系薬剤、GEM+プラチナ系薬剤などの第Ⅱ相試験が行われてきた。その中で、英国においてGEM単独療法とGEM+シスプラチン(GC療法)の大規模なランダム化第Ⅲ相試験(ABC-02)によりGC療法の有意な生存期間の延長が得られ²²⁾、初めてエビデンスに基づく標準治療が確立した。また、我が国でも同じ治療レジメンを用いたGEM単独療法とGC療法のランダム化比較試験(BT-22試験)が実施され、ほぼ同様の治療成績が確認された²³⁾。これらの結果から、我が国でも、2012年2月、シスプラチンがGEMとの併用により胆道癌に適応が承認され、切除不能胆道癌に対する標準治療として用いられている。

2. 胆道癌化学療法の今後の動向

切除不能胆道癌の1次治療ではS-1も第Ⅱ相試験で高い奏効率と生存期間が得られており、またGS療法も効果が期待されていた。そこで、S-1の位置づけを明らかにし、今後の第Ⅲ相試験を検討する目的で、S-1とGS療法のランダム化第Ⅱ相試験がJCOG試験として実施された(JCOG0805試験)。その結果、主要評価項目の1年生存割合はGS療法群52.9%、S-1群40.0%とGS療法が良好であり、OS中央値も12.5ヵ月とGC療法を上回る成績が得られている²⁴⁾。GS療法は

GC療法に比べ、治療成績だけでなく、簡便性、悪心など消化器毒性が少ないなどの利点も期待され、現在、切除不能胆道癌に対するGS療法とGC療法による第Ⅲ相試験が開始されている(JCOG1113試験)。さらにGEM、S-1、シスプラチンの3剤併用も次の興味として試みられており、第Ⅰ相あるいは第Ⅱ相試験が進められている²⁵⁾。今後、3剤併用の強力な治療法の有効性が検証されていくものと考えられる。

一方、1次治療耐性後も治療継続が可能な患者も多くなってきているが、これまで2次治療として有用性が確認された薬剤は確立していない。胆道癌の組織を用いたバイオマーカーの検索も行われており、それに基づいた分子標的薬の開発が期待されている。

胆道癌では、これまで術後補助療法に関する大規模な臨床試験は行われておらず、術後補助療法の意義や有用性も確認されていなかった。我が国ではGEMによる術後補助療法の比較試験がすでに登録が終了し、結果待ちの状態である。また、膵癌で高い有効性が得られたS-1も試みる価値があり、第Ⅲ相試験が計画されている。海外では、英国でカペシタビンを用いた切除単独との比較試験が進められている。これらの試験から早急に胆道癌術後補助療法の確立が望まれる。

Ⅲ. 臨床試験のポイント

臨床試験の結果を解釈する際には、まずその試験の目的や試験デザインを確認することが大切である。臨床試験は新たな治療開発、標準治療の確立を目的に行われるが、第Ⅰ相試験からⅡ相、Ⅲ相試験とその目的は異なる。第Ⅰ相試験は薬物動態や次相での推奨用量を決めるものであり、通常20~30例の少数例で実施される。第Ⅱ相試験は決定した推奨用量により、一定の疾患における有効性と安全性を探索的にみるものであり、それで標準治療が決まるものではない。治療の有用性を判断するには比較試験が求められるが、比較試験にはランダム化第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験があり、目的も意義も異なる。つまり、ランダム化第Ⅱ相試験はあくまでⅡ相試験であり、どちらの治療がより有望か、を探索的に調べるものであり、第Ⅲ相試験に続く予備的なものである。したがって、標準治療は最終的な検証試験である第Ⅲ相試験によって決められるべきものである。

第Ⅲ相試験は通常、優越性あるいは非劣性を検証することでデザインされる。新しい治療が毒性などの不利益があっても、リスク/ベネフィットバランスからみて、不利益を超えた有効性が得られれば、新しい標

標準治療として受け入れられるものとして、優越性試験が組まれる。また、毒性が少なく、利便性や経済性などを含めた利点があれば、治療効果が一定以上劣らないという条件で標準治療としてよいという考え方が非劣性試験である。どの程度の優越性を見込むか、またどの程度の劣性を許容するか、新治療の効果や毒性などから総合的に考慮して、臨床的に妥当な仮説や検出率を決め、最終的な試験デザインが決定される。臨床試験を読み、解釈し、一般臨床への導入を検討する場合、これらの試験の背景や仮説、デザインが非常に重要であり、ポイントとなる。

臨床試験の結果に基づいて標準治療が確立し、一般診療で普及していく。しかし、臨床試験では厳格な適格規準に基づく患者選択の上で当該治療法の有用性が決定されている。その治療が一般臨床でどのように使われるかどうかは、その臨床試験ではどんな患者を対象にしていたかを十分検証することが重要である。試験結果はあくまで適格規準に合致した患者での有効性ということであり、そこからはずれた患者での有効性は証明されていないことになる。合併症のある患者や高齢者など脆弱性を持った患者での適応は慎重に判断し、臨床応用していく必要がある。

おわりに

膵・胆道癌の化学療法は、この数年いくつかの新しいエビデンスが得られ、標準治療も変わってきている。また今後、益々多様化していくものと考えられる。エビデンスの元となった臨床試験を適切に理解し、評価した上で一般臨床に適応していくことが必要である。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 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. *J Clin Oncol* **25** : 1960-1966, 2007.
- 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) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al. : A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **61** : 615-621, 2008.
- 5) Ueno H, Okusaka T, Furuse J, et al. : Multicenter Phase II Study of Gemcitabine and S-1 Combination Therapy (GS Therapy) in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. *Jpn J Clin Oncol* **41** : 953-958, 2011.
- 6) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. : Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan : GEST Study. *J Clin Oncol* **31** : 1640-1648, 2013.
- 7) Okusaka T, Furuse J, Funakoshi A, et al. : Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Sci* **102** : 425-431, 2011.
- 8) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. : FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* **364** : 1817-1825, 2011.
- 9) Von Hoff D, Ervin TJ, Arena FP, et al. : Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). *J Clin Oncol* **31** suppl (2013 Gastrointestinal Cancers Symposium) : Abstr. #LBA148, 2013.
- 10) 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.
- 11) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. : A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* **101** : 908-915, 2009.
- 12) Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. : Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection : a randomized controlled trial. *JAMA* **304** : 1073-1081, 2010.
- 13) Uesaka K, Fukutomi A, Boku N, et al. : Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer (JASPAC-01 study). *J Clin Oncol* **31** suppl (2013 Gastrointestinal Cancers Symposium) : Abstr. #145, 2013.
- 14) Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. : Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* **42** : 557-577, 2013.
- 15) Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. : Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* **364** : 514-523, 2011.

- 16) Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. : Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* **364** : 501-513, 2011.
- 17) Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. : Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* **315** : 663-666, 1986.
- 18) Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. : Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* **17** : 600-606, 1999.
- 19) Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. : Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors : a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* **27** : 4656-4663, 2009.
- 20) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer : a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* **103** : 469-474, 2010.
- 21) Furuse J, Okusaka T, Ohkawa S, et al. : A phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin and prognostic factors in patients with unresectable biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol. Cancer Chemother Pharmacol* **65** : 113-120, 2009.
- 22) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* **362** : 1273-1281, 2010.
- 23) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer : a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* **103** : 469-474, 2010.
- 24) Ueno M, Okusaka T, Mizusawa J, et al. : Randomized phase II trial of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus S-1 in advanced biliary tract cancer : Results of the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0805). *J Clin Oncol* **30** suppl (2012 ASCO Annual Meeting) : Abstr. #4031, 2012.
- 25) Kanai M, Hatano E, Kobayashi S, et al. : Phase I trial of oral S-1 combined with gemcitabine and cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1002). *Cancer Chemother Pharmacol* **69** : 1181-1188, 2012.

* * *

ドレナージ大全

胆道ドレナージ術：悪性中下部胆道閉塞

非切除・化学療法施行例に対するステント治療
—抗腫瘍療法を前提とした進行膵癌に対する
胆管ステンティング—原 太郎¹⁾・山口 武人²⁾・須藤研太郎²⁾・中村 和貴²⁾・杉田 統²⁾
辻本 彰子²⁾・新井 裕之²⁾・喜多絵美里²⁾・中村 奈海²⁾・相馬 寧²⁾
鈴木 拓人¹⁾・三梨 桂子²⁾・廣中 秀一²⁾・傳田 忠道²⁾・石原 武³⁾

要約：中下部悪性胆道狭窄に対するステント治療は covered metallic stent：CMS が推奨され、CMS を第一選択としている施設も多い。しかし近年、中下部悪性胆道狭窄に対する CMS と uncovered metallic stent：UMS の複数のランダム化比較試験の結果が報告され、両ステントの開存期間に有意差は認められないことが示されている。一方、進行膵癌の治療成績は gemcitabine (GEM), S-1 (TS-1), エルロチニブなどの登場により向上し、有効な治療とともに UMS の主な閉塞原因である tumor ingrowth は制御することが可能となりつつある。それに伴い UMS の開存期間は延長し、化学療法奏功例では良好な開存期間が得られている。さらに UMS は CMS と比較してステント留置に伴う合併症が早期、晩期ともに低率であるという利点を有している。したがって進行膵癌の抗腫瘍療法施行例におけるステント治療では合併症が低率で閉塞時の re-intervention も容易な UMS を first stent として用い閉塞時のセカンドステントに CMS を用いるなど、各病態や疾患に応じて UMS と CMS を使い分けることが重要である。

Key words：uncovered metallic stent, covered metallic stent, pancreatic cancer, obstructive jaundice, chemotherapy

はじめに

中下部胆道閉塞の約 8 割を占める進行膵癌の治療成績は化学療法の進歩により向上し、それに伴い胆管ス

テント治療の背景は大きく変化している。すなわち減黄のみを目的とした緩和的治療から、抗腫瘍療法を確実かつ安全に行うための治療へと変化しつつある。したがって進行膵癌のステント治療においては、胆道ステント治療と化学療法の両面からの長期的な治療戦略が重要である。本稿では近年、発展の目覚ましい進行膵癌における抗腫瘍療法と胆管ステント (UMS) の治療成績を供覧し考察を行う。

I. ステント選択：UMS か CMS か？

中下部胆道閉塞に対する胆道ドレナージは plastic stent：PS に比べ開存期間の長い self-expandable

Chemotherapy and Biliary Stenting in Patients with Advanced Pancreatic Cancer Treated by Chemotherapy

Taro Hara et al

- 1) 千葉県がんセンター内視鏡科 (〒260-8717 千葉市中央区仁戸名町 666-2)
- 2) 同 消化器内科
- 3) 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学

metallic stent (SEMS) が第一選択とされる。SEMS にはステント表面がシリコンなどで被覆された CMS と被覆されていない UMS があり、2004 年 Isayama らの行った中下部悪性胆道狭窄に対する UMS と CMS を比較した randomized control study において、累積開存率は CMS が有意に優れていたとの報告がなされた¹⁾。しかし近年、UMS と CMS の開存期間を比較した複数の RCT の結果では、いずれにおいても開存期間の有意差は示されていない²⁻⁴⁾。さらに CMS は逸脱 (migration) や胆嚢炎などの欠点も指摘されており⁵⁾、現在、開存期間、ステント留置に伴う短期、長期合併症などを含め、CMS に優位性は示されていないと言える⁶⁾。

一方、UMS の主な閉塞原因である tumor ingrowth は、近年の化学療法の上昇に伴い制御されつつあり、治療奏功例では UMS ステントの開存期間の延長が認められている。また UMS は胆嚢管や膵管を閉塞することが少ないため CMS に比べ胆嚢炎、膵炎などの留置時合併症は一般に少ないとされる。以上のように進行膵癌に対するステント治療においては開存期間のほか、合併症や閉塞時の対応を含めた長期的な治療戦略を考慮したうえでステント選択を行う必要がある。

II. 進行膵癌治療成績の進歩

近年、gemcitabine (GEM), S-1 (TS-1), エルロチニブ, FOLFIRINOX などの新たな治療法の有効性が報告され、進行膵癌の治療成績は向上している。切除不能進行膵癌を対象とした臨床試験では生存期間中央値 15 ヶ月を超えるものも複数報告され、現在も治療成績の向上のために多くの臨床試験が行われている。図 1 に当センターにおける非切除進行膵癌 328 例の治療成績を示した。GEM 単剤の MST 8 ヶ月、GEM/S-1 の併用療法 MST 10 ヶ月、奏効率 48% と GEM 単独と比べ極めて良好な成績が示されている⁷⁾。また局所進行膵癌に対する S-1 + 放射線療法では奏効率 41%, MST 17 ヶ月と、さらに良好な成績が示されている⁸⁾。以上のように進行膵癌に対する治療成績の向上から、UMS の閉塞原因である tumor ingrowth は有効な抗腫瘍療法により、抑制することが可能となりつつある。以下、われわれの施設における進行膵癌における抗腫瘍療法と胆管ステント (UMS) の治療成績を供覧し考察を行う。

治療	n	MST
S-1+RT	37	523日 (17 Mo)
GEM/S1併用	106	299日 (10 Mo)
GEM	185	231日 (8 Mo)

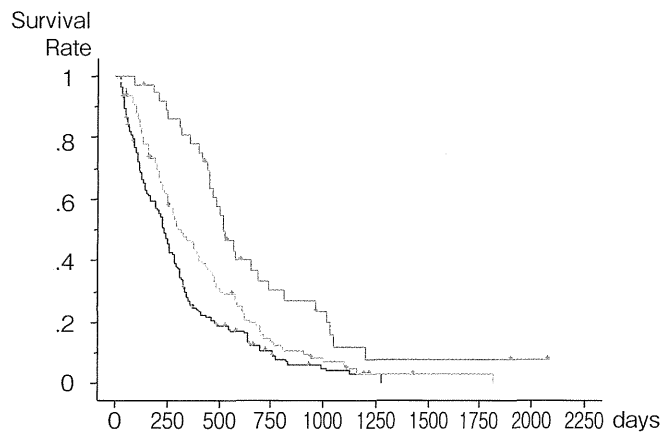


図 1 千葉県がんセンターにおける非切除進行膵癌の治療成績 (N=328)

表 1 治療の内訳 (n=109)

化学放射線療法 : S-1 + Radiation	13 例
CDDP + Radiation	4 例
GEM + Radiation	2 例
Radiation 単独	3 例
合計	22 例
全身化学療法 : S-1 + GEM	32 例
GEM	42 例
GEM + タルセバ	4 例
S-1	5 例
5FU + CDDP	4 例
合計	87 例

III. 抗腫瘍療法と UMS 開存期間の関連 (自験例での検討)

1. 対象と方法

対象は 1998 年から 2013 年までに千葉県がんセンターおよび千葉大学医学部附属病院において UMS 留置を行い、抗腫瘍療法として化学療法あるいは放射線 + 化学療法を行った非切除進行膵癌 109 例、平均年齢: 65.6 歳、男性 66 例、女性 43 例。Stage IV a 41 例、IV b 68 例。ステント留置は全例内視鏡的留置 (経乳頭的留置) を行い、メタリックステントは全例 UMS を用いた。使用したステントはレーザーカット (laser cut type) のステントを 44 例に使用し、編みこみ式ステント (braided type) を 65 例に使用した。膵癌に対する抗腫瘍療法の内訳を (表 1) に示した。化学放射線療法は 22 例 (20%) に施行し、そのうち約半数 (13

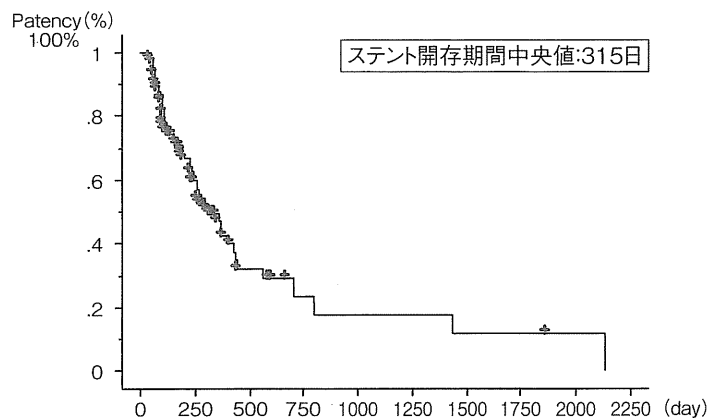
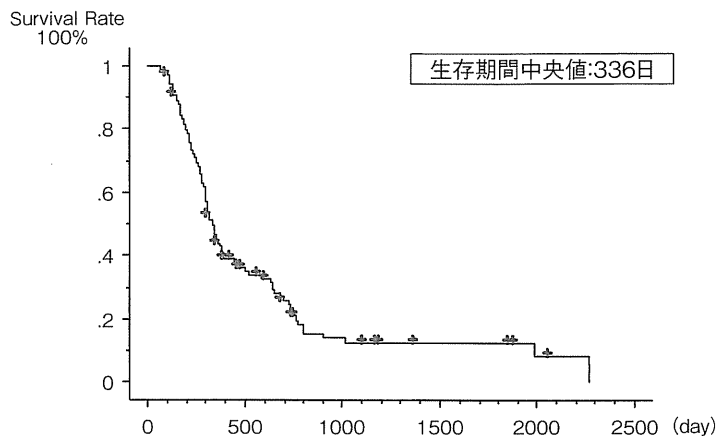


図 2 全症例の生存期間とステント開存期間 (n=109)

例)の症例に対してS-1+放射線療法を施行した。また全身化学療法は全例に対して行われ、93% (101/109例)の症例に対してGEMあるいはS-1が使用された。ステント開存期間の定義はステント留置から閉塞までとし、ステント閉塞なく生存している症例は打ち切りとしKaplan-Meier法を用いて解析検討した。

2. 結果

①全症例の平均生存期間とステント開存期間

全症例の生存期間中央値(MST)は336日(11ヵ月)(図2a)。全症例のステントの開存期間中央値は315日(10ヵ月)であった(図2b)。

②治療奏功度別のステント開存期間

図3に治療奏功度別のステント開存期間を示した。ステント開存期間中央値はCR, PR群445日(14.8ヵ月), SD群245日(8.1ヵ月), PD群230日(7.6ヵ月)と治療奏功例では有意に開存期間の延長が認められた(CR, PR vs SD or PD) (Log-rank test; $P < 0.0001$)。

③放射線治療の有無とステント開存期間

図4に放射線治療の有無によるステント開存期間の結果を示した。放射線治療群のステント開存期間中央値は370日、化学療法単独群で268日であり、化学療法に加え局所治療を行った放射線治療群では開存期間が延長する傾向が認められた(Log-rank test; $P = 0.0493$)。

④治療別のステント開存期間

図5に治療別のステント開存期間の結果を示した。ステント開存期間中央値はCRT群370日、GEM/S1などの多剤併用群392日、GEM/or S-1などの単剤群246日であり、CRT群、多剤併用群では単剤群に比べステント開存期間が有意に延長していた。(Log-rank test; $P = 0.021$)

⑤開存期間に影響を与える因子の検討

—	CR,PR : 445日 (40例)
- - -	SD : 245日 (38例)
—+—	PD : 230日 (31例)

CR,PR vs SD or PD
(Log-rank test; $P < 0.0001$)
治療奏功例では有意に開存期間が延長。

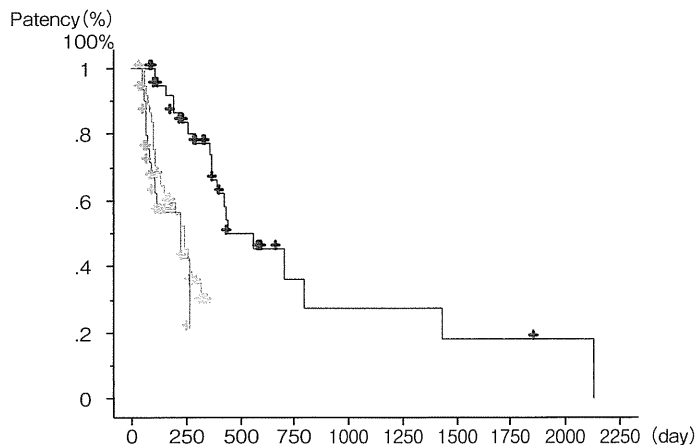


図 3 治療奏功度とステント開存期間

開存期間に影響を与える因子の検討の結果、単変量解析では放射線療法、多剤併用療法に有意差を認めたが、多変量解析では治療奏功度のみが有意な因子であった(表2) ($P = 0.0002$ HR 0.228)。

⑥ステント留置に伴う合併症

ステント留置に伴う合併症は、胆嚢炎2例(1.8%)、軽度の急性膵炎2例(1.8%)と低率であり、治療に影響を及ぼす合併症は認めなかった。後期合併症としては逸脱が1例(0.9%)放射線治療群で消化管出血が2例(1.8%)と後期合併症も低率であった。

— 放射線治療 (+) : 370日 (22例)
 - - 放射線治療 (-) : 268日 (87例)

(Log-rank test ; $P=0.0493$)
 放射線治療群では開存期間が延長。

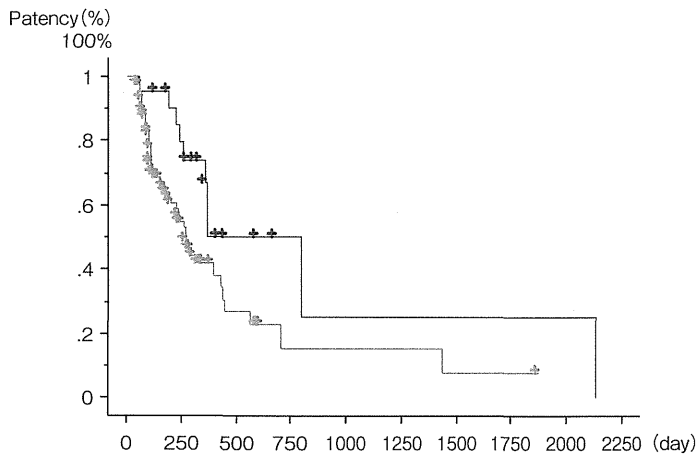


図 4 放射線治療の有無とステント開存期間

— CRT群 : 370日 : 22例
 - - 多剤併用群 (Gem+S-1併用) : 392日 : 39例
 - - 単剤群 (GEM, S-1) : 246日 : 48例

(Log-rank test ; $P=0.021$)
 CRT群, 多剤併用群では開存期間が延長

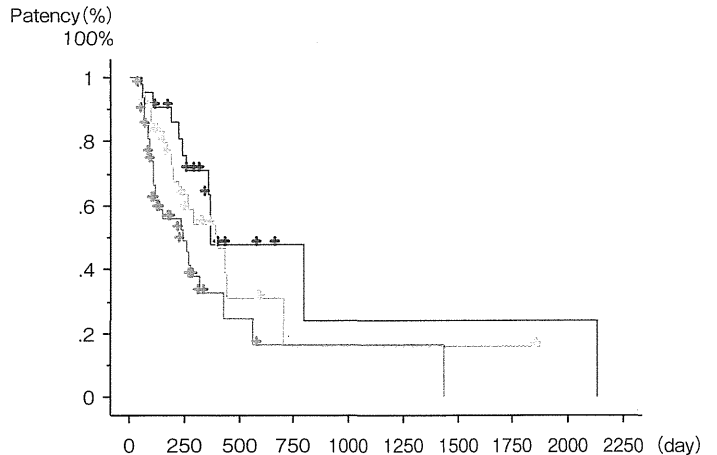


図 5 治療別のステント開存期間

表 2 開存期間に影響を与える因子 (単変量/多変量)

		開存期間中央値 (days)	開存期間中央値 (days)	単変量 P -value	多変量 P -value
年齢	70歳以上/70歳以下	392	262	0.069	N.S
性別	男性・女性	392	315	N.S	N.S
進行度	stage IVa/IVb	369	276	N.S	N.S
ステント種類 (Braided/Lasercut)		431	315	N.S (0.14)	N.S
放射線療法の有無	有/無	370	268	0.0493	N.S
多剤併用療法	有/無	392	246	0.0021	N.S
治療奏功度	CR.PR/SD.PD	445	239	<0.0001	0.0002 HR 0.228

IV. 考 察

1. 抗腫瘍療法の進歩とステント治療

前述のとおり本邦においては中下部悪性胆道狭窄に対するステント治療は tumor ingrowth 予防の観点から CMS が推奨され、第一選択としている施設も多い。しかし抗腫瘍療法の向上による生存期間の延長に伴い、CMS 閉塞も多く経験されるようになり閉塞時の対応を含めた長期的なステント治療戦略が必要となっている。また CMS は UMS と比較して早期、晩期合併症が多く、閉塞時の re-intervention が困難であるなど新たな問題点も指摘されている。したがって抗腫瘍療法を前提とした切除不能膵癌に対するステント治療においては主に、①ステント開存期間、②ステント留置

に伴う合併症、③閉塞時の re-intervention の 3 点を十分に考慮した上で長期的ステント治療戦略を立てることが重要である。

①ステント開存期間：CMS vs UMS：世界のエビデンス

ステント開存期間に関しては、CMS は UMS と比較して閉塞率が低いとされてきたが、最近欧米で行われた三つの RCT の結果ではいずれも UMS と比べ有意な開存期間の延長は示されていない²⁻⁴⁾。表 3 にこれまでに論文化された CMS と UMS の開存期間に関するすべての比較試験の結果を示した (2013 年 7 月現在)。開存期間において CMS 優位な結果が示されている論文はこれまで 3 編報告されている。一つは内視鏡ルートからの報告で¹⁾、二つは PTCD ルートを用いた RCT である^{9,10)}。PTCD ルートを用いた二つの RCT は、い

表 3 CMS VS UMS : Randomized Control Trial (Fully published data)

	Reference	症例数	ステント	有意差
Isayama	GUT 2004 Japan	112	Diamond (自作)	CMS>UMS
Krokidis	Cardiovasc Int Rad 2010 Greece	60	Viabil/Wall (PTCD)	CMS>UMS
Krokidis	Cardiovasc Int Rad 2011 Greece	80	Viabil/Luminexx (PTCD)	CMS>UMS
Telford	GIE 2010 Canada	129	Wallstent	CMS = UMS
Kullman	GIE 2010 Sweden	400	Nitinella	CMS = UMS
Kjell	Scandinavian JOG 2013 Sweden	68	Hanaro	CMS = UMS

(2013年7月現在)

いずれも CMS (Viabil) と UMS (Wall/Luminexx) では異なった種類のステントが使用されており、純粋な covered vs uncovered の比較試験ではない点に注意を要する。またステント留置ルートも現在一般的とされている内視鏡ルートを用いていないなどエビデンスとしての質に疑問が持たれる内容である。

一方、両ステントの開存期間に有意差なしとされた論文も3編報告されている²⁻⁴⁾。これらはすべて2010年以降に報告された内視鏡ルートからの論文で、いずれにおいてもステント開存期間に有意差は示されていない。それぞれの症例数は CMS 優位とされた論文が252例に対して有意差なしが597例と症例数、留置ルート、臨床試験の行われた年代等を総合的に評価した場合、エビデンスとしては CMS と UMS のステント開存期間に有意差は認められないと判断される。また1,000例以上の RCT のデータを解析した最新の meta analysis の結果においても同様の結果であり、現時点において開存期間を根拠とした CMS の優位性は示されていない⁶⁾。実際、昨年刊行された米国の膵癌 NCCN ガイドライン2012、ヨーロッパガイドライン2012においても胆道ステントに関する指針が示されているが CMS の推奨は記されていない^{11,12)}。

2. 化学療法とステント開存期間

前述のように GEM, S-1 などの登場により切除不能進行膵癌の治療成績は向上し、膵癌の治療背景は大きく変貌している。2011年に ASCO で報告された大規模な RCT (GEST study) の治療成績は、GEM/S-1 併用群の MST は 10.1 ヶ月と良好な成績が示されている¹³⁾。このような近年の進行膵癌の治療成績の向上から UMS の閉塞原因の多くを占める tumor ingrowth は有効な抗腫瘍療法により抑制可能となりつつあり、それに伴い UMS ステントの開存期間の延長が認められ

ている。われわれの検討においては治療奏功度とステント開存期間に相関関係が認められ、治療奏功群 (CR, PR 群) の開存期間 445 日に対して非奏功群では PD 群 230 日, SD 群 245 日と奏功群において有意に開存期間の延長が認められた。また治療別の検討においても初回治療で強力な抗腫瘍療法を行った多剤併用群や化学放射線治療群で開存期間の延長が示されており、これらの結果からも抗腫瘍療法により UMS の ingrowth が抑制されていることが推測される。一方、非奏功群 (PD 群) では開存期間が短い傾向であり、無治療群や非奏功群 (PD 群) に対する UMS の選択は tumor ingrowth による早期閉塞の可能性が高いことが示された。したがって実臨床では BSC など抗腫瘍療法を行わない症例や抗腫瘍療法の効果が期待できない症例では CMS を選択するなど、各疾患や病態に応じて UMS と CMS を使い分けることが重要である。

①ステント留置に伴う合併症

ステント留置に伴う合併症は CMS では胆嚢炎 (5~10%), migration (2~17%), 合併症全体で 15~30% と報告されている^{1-3,14~16)}。一方、UMS はステント留置そのものに伴う合併症が低率であり、自験例での検討でもステント留置に伴う合併症は、胆嚢炎 1.2%, 軽度の急性膵炎 2.4%, migration が 1.2% と早期、晚期合併症とともにきわめて低率であった。胆嚢炎などの早期合併症に関しては UMS, CMS との比較において両者に有意差を認めなかったとの報告もあるが¹⁵⁾, migration などの晚期合併症を含めた全体での合併症は UMS 15.7% に対して CMS 37.4% と UMS に比較して CMS では 2 倍以上の合併症が報告されている¹⁶⁾。以上のようにステント留置に伴う早期、晚期合併症に関しては UMS が CMS に比べ明らかに低率であり UMS に優位性が認められる。膵癌症例は全身状態不

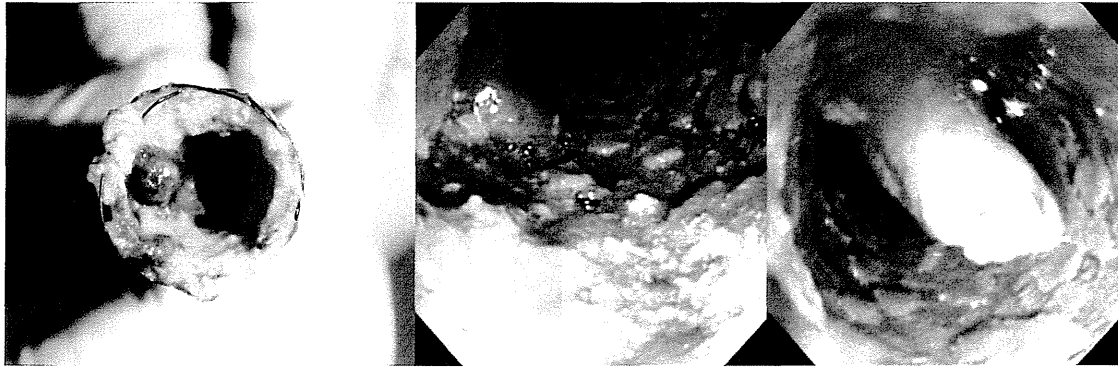


図 6 CMS 閉塞：胆泥閉塞（ステント留置後 10 ヶ月）

主な閉塞原因は胆泥閉塞→クリーニング，チューブステント留置のみでは早期再閉塞となる（抜去交換が必要な厄介な閉塞）。

良な場合も多いため、治療前や治療中の合併症は極力回避した上で、可能な限り早急に治療を開始し継続する必要がある。そのような観点から化学療法を前提とした膵癌症例では初回ステント時には合併症の低率な UMS を用い、抗腫瘍療法無効例の tumor ingrowth 閉塞時は CMS を再挿入するという方針が実臨床では安全かつ効果的なステント戦略と考えられる。

②ステント閉塞時の re-intervention

ステント閉塞時の re-intervention に際しては CMS と UMS では主な閉塞原因が異なるため、その違いを認識したうえで対応する必要がある。まず CMS の主な閉塞原因は胆泥閉塞である。CMS は胆管粘膜が人工膜で覆われているためステント特性としては大口徑のチューブステントに近い構造といえる。したがってチューブステントと同様に時間の経過とともにステント内に胆泥が形成され、留置後 6 ヶ月程度から胆泥閉塞が高率に発生する。鑄形状の胆泥によって閉塞したステント（図 6）は stent cleaning や stent in stent のみの対応ではその効果は不十分であり、早期に胆泥による再閉塞がみられる。Kida ら¹⁷⁾は CMS 閉塞時の対応として抜去交換を行った症例では開存期間中央値 263 日と良好なデータを報告しているが、一方で洗浄のみ行った場合にはステント開存期間 50 日、セカンドステントとして PS を使用した場合には開存期間 37 日と、CMS 閉塞後、抜去交換が困難であった症例では早期再閉塞の可能性が高いことが示されている¹⁸⁾。このような状況から、CMS 閉塞時はステント自体を抜去し再留置する方法をすすめる報告がみられる。しかし留置後の SEMS (UMS, CMS) の抜去は原則として禁忌とされており、本来抜去を目的として作られたステントではない。また生存期間の延長に伴い、長期留置されたステントは cover の破損や出血などの合併症も

懸念される。剖検例の検討では 1 年以上留置された CMS の tumor ingrowth の合併率は約 90% 以上とも報告されており¹⁹⁾、安全性や、成功率の面からも CMS 抜去は標準的な対処法とはいえない。

一方、UMS の閉塞原因のほとんどはメッシュ構造に起因する tumor ingrowth である。すなわち UMS 閉塞は腫瘍閉塞であり、初回閉塞時と類似した病態背景であるため re-intervention は stent in stent により容易に対応可能である（図 7）。われわれは生命予後が 2 ヶ月未満と思われる症例では TS を用い、2 ヶ月以上の生命予後が期待される症例では CMS による stent in stent を行っている。腫瘍自体のコントロールが困難となった症例に対する re-intervention では ingrowth 予防として効果を有する CMS の有効性は明らかであり、UMS 閉塞に対するセカンドステントには CMS の使用が望ましい。Togawa ら²⁰⁾は UMS 閉塞後の CMS を用いたセカンドステントの成績を報告しており、それによると平均開存期間 220 日と前述した Kida らの CMS 抜去交換後のステント開存期間と同等の良好なデータが示されている。したがって現在の膵癌の治療成績であれば UMS を first stent として用い閉塞時の second stent として CMS を使用することにより多くの症例では再閉塞をきたすことなく、安定した治療継続が可能であると考えられる。以上のようにエビデンスレベルにおいて CMS は開存期間の延長は認められず、合併症や閉塞時の対応などの問題点も依然として残っている。したがって CMS は抗腫瘍療法の効果が期待できない高度進行癌症例や BSC など早期 ingrowth が予想される症例に対して使用するなど疾患や病態によって UMS と CMS を使い分ける必要があると考えられる（図 8）。

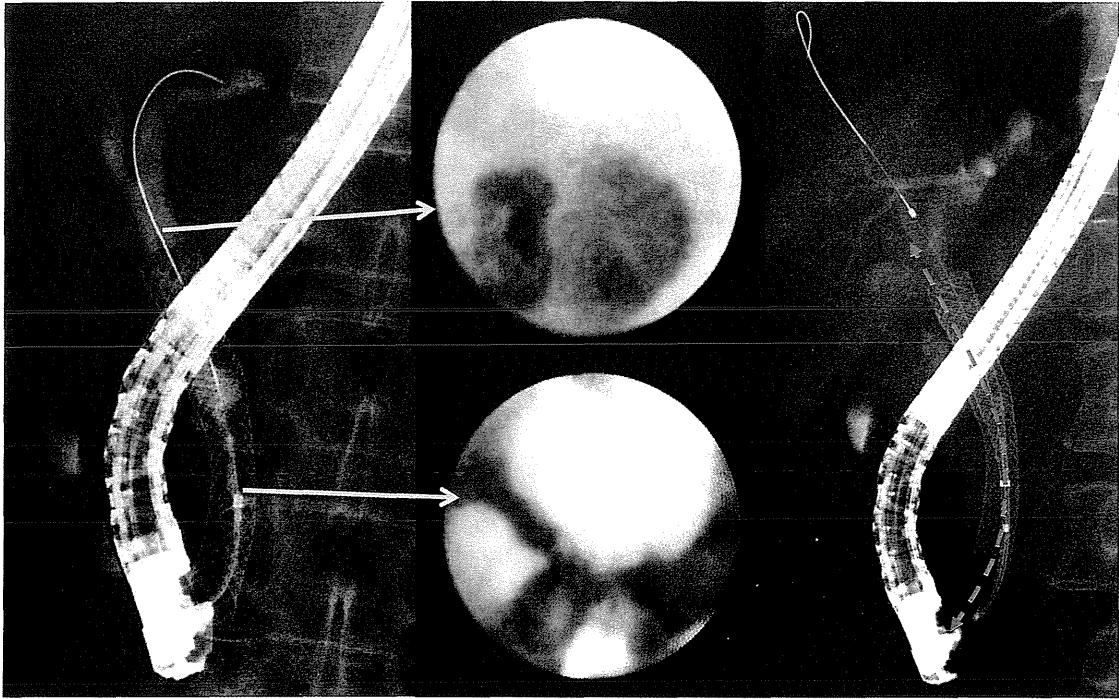


図 7 UMS 閉塞：Ingrowth（ステント留置後 9 ヶ月）

主な閉塞原因は tumor ingrowth：ステント内面は自浄作用を有する胆管粘膜が存在するため Sluge 形成は少ない。→初回治療時と同様の胆管であるため対応は容易（CMS による stent in stent で対応）。

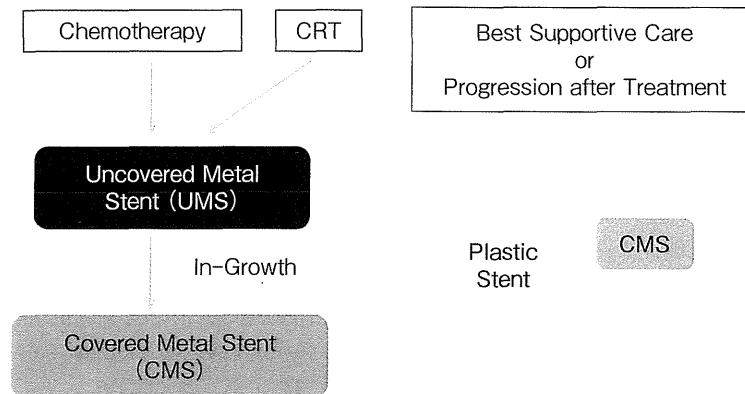


図 8 非切除進行膵癌に対する stenting strategy

V. まとめと今後の展望

進行膵癌による中下部胆道狭窄に対する UMS ステントの有効性を評価した結果、化学療法の治療奏功度が開存期間と相関していることが示された。化学療法奏功例では良好な開存期間が得られることから、現時点では初回胆管ステントでは合併症の低率な UMS を行い、閉塞時に CMS や PS を再挿入するという治療戦略を考慮すべきである。今後、化学療法施行例におけるセカンドステントを含めた前向きな臨床試験によるデータ集積が期待される。

参考文献

- 1) Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, et al. : A prospective randomised study of “covered” versus “uncovered” diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 53 : 729-734, 2004.
- 2) Kullman E, Frozanpor F, Söderlund C, et al. : Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction : results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 72 : 915-923, 2010.
- 3) Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. : A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation

- of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* **72** : 907-914, 2010.
- 4) Ung KA, Stotzer PO, Nilsson A, et al. : Covered and uncovered self-expandable metallic Hanarostents are equally efficacious in the drainage of extrahepatic malignant strictures. Results of a double-blind randomized study. *Scand J Gastroenterol* **48** : 459-465, 2013.
 - 5) Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, et al. : Management of distal malignant biliary obstruction with the Com Vi stent, a new covered metallic stent. *Surg Endosc* **24** : 131-137, 2010.
 - 6) Almadi MA, Barkun AN, Martel M : No benefit of covered vs uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction : a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **11** : 27-37, 2013.
 - 7) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. : Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* **94** : 1575-1579, 2006.
 - 8) Sudo K, Yamaguchi T, Nakamura K, et al. : Phase II study of S-1 in patients with gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* : 2010 (Epub ahead of print).
 - 9) Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. : Percutaneous treatment of malignant jaundice due to extrahepatic cholangiocarcinoma : covered Viabil stent versus uncovered Wallstents. *Cardiovasc Intervent Radiol* **33** : 97-106, 2010.
 - 10) Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. : Percutaneous palliation of pancreatic head cancer : randomized comparison of ePTFE/FEP-covered versus uncovered nitinol biliary stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* **34** : 352-361, 2011.
 - 11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) 膵腺癌. 第1版. MS9-10, 2012.
 - 12) Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, et al. : Biliary stenting : indications, choice of stents and results : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* **44** : 277-298, 2012.
 - 13) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. : Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan : GEST study. *J Clin Oncol* **31** : 1640-1648, 2013.
 - 14) Takasawa O, Fujita N, Kobayashi G, et al. : Endoscopic biliary drainage for patients with unresectable pancreatic cancer with obstructive jaundice who are to undergo gemcitabine chemotherapy. *World Gastroenterol* **12** : 7299-7303, 2006.
 - 15) Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, et al. : Cholecystitis after metallic stent placement in patients with malignant distal biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* **4** : 1148-1153, 2006.
 - 16) 中井陽介, 伊佐山浩通, 小俣政男 : 閉塞性黄疸を伴う進行膵癌に対する Interventional Oncology. *消化器科* **48** : 625-629, 2009.
 - 17) Kida M, Miyazawa S, Iwai T, et al. : Endoscopic management of malignant biliary obstruction by means of covered metallic stents : primary stent placement vs. re-intervention. *Endoscopy* **43** : 1039-1044, 2011.
 - 18) 木田光広, 岩井知久, 宮澤志朗, ほか : 膵癌 Chemotherapy 症例に対する胆道ドレナージ. *胆と膵* **29** : 439-443, 2008.
 - 19) 花田敬士, 飯星知博, 平野巨通 : 切除不能中下部胆道閉塞に対する Stenting Strategy-UMS と CMS の使い分け. *胆と膵* **31** : 947-954, 2010.
 - 20) Togawa O, Kawabe T, Isayama H, et al. : Management of occluded uncovered metallic stents in patients with malignant distal biliary obstructions using covered metallic stents. *J Clin Gastroenterol* **42** : 546-549, 2008.

* * *

胆道癌, 膵癌に対する個別化治療の新展開

切除不能膵癌における EUS-FNA 検体を用いた網羅的ゲノム解析による個別化治療確立の試み

須藤研太郎¹⁾・横井 左奈²⁾・大平 美紀²⁾・中村 和貴¹⁾
原 太郎¹⁾・瀬座 勝志¹⁾・傳田 忠道¹⁾・広中 秀一¹⁾
三梨 桂子¹⁾・鈴木 拓人¹⁾・相馬 寧¹⁾・北川 善康¹⁾
喜多絵美里¹⁾・中村 奈美¹⁾・稲垣 千晶¹⁾・山口 武人¹⁾

要約：近年、遺伝子解析技術の進歩により癌細胞ゲノムの網羅的分子情報解析が可能となっている。また、超音波内視鏡下生検（EUS-FNA）の普及により切除不能膵癌においても癌細胞を採取することが可能となっており、個々の分子生物学的特性に応じた個別化治療への期待が高まっている。われわれは切除不能膵癌症例を対象として EUS-FNA 検体を用いたアレイ CGH 法（array-based comparative genomic hybridization）によるゲノムコピー数の網羅的解析を行っている。本研究により切除不能症例のゲノム分子情報の集積を行うとともに、最終的には膵癌組織のゲノム情報と化学療法の治療効果との関連を検討し、バイオマーカーの確立を目指す。本稿では EUS-FNA 検体を用いた遺伝子解析の現状と問題点、およびわれわれの行っているアレイ CGH 法によるゲノムコピー数解析につき概説し、今後の展望について考察を行う。

Key words：膵癌, EUS-FNA, アレイ CGH, 個別化治療

はじめに

従来、切除不能膵癌の標準的治療はゲムシタピンによる化学療法とされるが、近年 TS-1 やゲムシタピン+エルロチニブ、FOLFIRINOX などの新たな治療法の有効性が報告され、治療の選択肢は増えつつある。一方、いずれの治療法においても効果予測因子となるバイオマーカーは確立されておらず、目前の患者にどの治療を行うかについて、明確な指標がないのが現状である。

これまで進行癌に対する化学療法は無作為化比較試

験に基づく標準的治療により画一的に行われてきたが、同一臓器に由来する癌種であってもその生物学的特性は多様であり、個々の病態に応じた個別化治療法の確立が重要であることは論を俟たない。

また最近のトピックとして、一部の癌種において癌化のプロセスに重要な役割を担う driver mutation が同定され、これを阻害する分子標的薬が劇的な効果をもたらすことが明らかとなっている。慢性骨髄性白血病における bcr-abl 融合遺伝子とイマチニブ¹⁾、非小細胞肺癌における EGFR 変異とゲフィニチブ²⁾、EML4-ALK 融合遺伝子とクリゾチニブ³⁾などがその好例である。

膵癌治療においてもさらなる成績向上には分子生物学的な病態解明が重要と考えられる。近年、遺伝子解析技術の進歩により癌細胞ゲノムの網羅的分子情報解析が可能となっており、ゲノムコピー数解析やエピゲノム解析、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析などが行われ、癌の分子生物学的特性の解明に向けた取り組みは大きく加速している。同時に、超音波

Comprehensive Genomic Analysis of Unresectable Pancreatic Cancer Using EUS-FNA Samples

Kentaro Sudo et al

1) 千葉県がんセンター消化器内科 (〒260-8717 千葉市中央区仁戸名町 666-2)

2) 同 がんゲノムセンター

内視鏡下生検 (EUS-FNA) の普及により、切除不能膵癌症例においても癌組織を採取することが可能となっており、腫瘍の分子生物学的特性に応じた個別化治療への期待が高まっている。

本稿では EUS-FNA 検体を用いた遺伝子解析の現状に加え、われわれの行っている EUS-FNA 検体を用いた網羅的ゲノムコピー数解析につき概説し、今後の展望につき考察を行う。

I. EUS-FNA 検体を用いた解析の重要性と問題点

切除不能膵癌において、EUS-FNA は治療前に癌細胞を採取できる最も簡便な方法である。また、個々の腫瘍における分子生物学的特性と治療薬の反応性を直接比較する場合、生検検体以外で行うことは困難である。実臨床において膵癌の 80~90% の症例が切除不能の状態で見られることを考慮すると、EUS-FNA 検体を用いた分子生物学的解析法の確立の重要性は明らかである。

しかし、一般に膵癌組織は腫瘍成分が少なく自己溶解を起こしやすいため、遺伝子解析の難しい腫瘍の一つと考えられている。さらに EUS-FNA 検体を用いた場合、検体が微小であり、血液や炎症細胞などの正常細胞混入もみられ、腫瘍細胞の含有率が問題となる。マイクロダイセクションの有用性を示す報告もあるが^{4,5)}、一般に抽出できる核酸量は少なく、微小な EUS-FNA 検体で全例に行うことは必ずしも容易ではない。また、ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた場合、核酸の劣化をきたしやすく、解析精度の問題が残る。以上のような理由から、膵癌治療における遺伝子解析の報告は細胞株や外科切除標本が主体であり、切除不能症例を対象とした検討は少ない。

膵癌の治療効果との関連において、これまで最も検討が進んでいるのは human equilibrative nucleoside-transporter 1 (hENT1), deoxycytidine kinase (dCK), ribonucleotide reductase (RR) などのゲムシタピン代謝関連タンパクである。

Ashida ら⁶⁾ は 35 例の切除不能膵癌症例を対象として、ゲムシタピン治療前の EUS-FNA 検体を用い、hENT1, dCK, ribonucleotide reductase subunit M1 (RRM1), ribonucleotide reductase subunit M2 (RRM2) などの mRNA 発現レベルと治療効果を検討し、dCK 発現と治療効果の関連性を報告している。また、Itoi ら⁷⁾ も 35 例の切除不能膵癌を対象として EUS-FNA 検体により RRM2 mRNA の発現解析を行い、

ゲムシタピンの効果予測因子となる可能性を報告している。

なお、hENT1 については切除標本を用いた大規模な検討において、ゲムシタピンによる術後補助療法の効果予測因子としての役割が報告される^{8,9)}。一方、切除不能例における報告は少なく、今後のデータ集積に期待される。

II. 網羅的ゲノムコピー数解析

体細胞は通常、相同染色体上の二つの遺伝子コピーを有するが、特定の遺伝子の増幅や欠失などのコピー数異常により、疾患感受性や薬剤応答性が変化することが知られている。種々の癌腫において、コピー数異常は発癌の重要な因子であり、HER2 (17q12), MYC (8q24) などの癌遺伝子増幅、p16 (9p21), p53 (17p13), PTEN (10q23), Rb (13q14) などの癌抑制遺伝子の欠失が報告される。アレイ CGH 法 (array-based comparative genomic hybridization) は染色体上の微細な領域 (数 K~数十 K ベース) のコピー数変化をゲノム全体にわたり網羅的に解析する技術であり、未知の遺伝子異常についても検出可能である。膵癌治療との関連で言えば、前述のゲムシタピン代謝経路など既知の遺伝子異常のみならず、薬剤応答性に関わる未知の遺伝子の変化についても拾い上げることができる。

アレイ CGH 法の具体的な手順を図 1 に示す。まず、癌細胞および健常コントロールより抽出したゲノム DNA を断片化し、おのおの赤・緑の蛍光色素にてラベル化する。次いでマイクロアレイ上のプローブと競合的にハイブリダイゼーションさせ、蛍光シグナル強度を測定することで染色体上の各部位におけるコピー数の増減を推定する。癌細胞とコントロールのコピー数が同じであればアレイ上のスポットは黄色となる。癌細胞でコピー数が増加していれば赤色、減少していれば緑色に近づく。なお最近ではプローブ解像度が数 K ベースという高精度なマイクロアレイも入手可能となっている。

図 2 に膵癌 EUS-FNA 検体を用いて行ったアレイ CGH 解析の一例を示す。染色体上の各部位におけるコピー数の増減が赤線で示されており、変化のない場合は中央の 0 のラインに重なる。gain の場合はプラス側に、loss の場合はマイナス側に変位する。本例では KRAS (12p12.1) の gain および p16 (9p21.3), p53 (17p13.1), SMAD4 (18q21.2) の loss を認めている。

これまで膵癌の領域では細胞株や切除標本を中心に検討が行われ、SMURF1¹⁰⁾, SKAP2/SCAP2¹¹⁾,

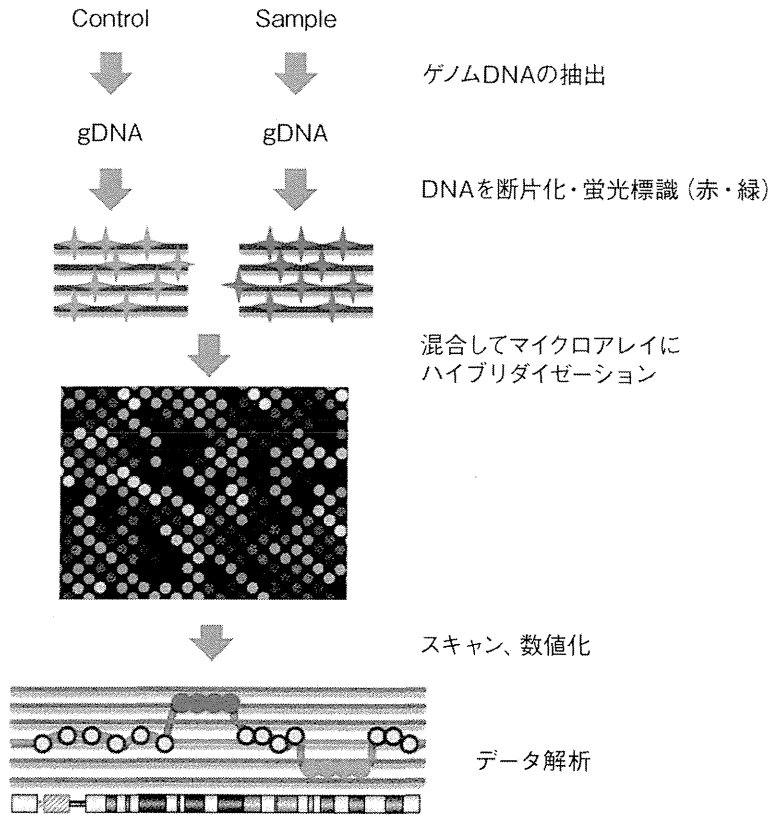


図1 アレイCGHの手順 (アジレント・テクノロジー株式会社より提供。一部改変。)

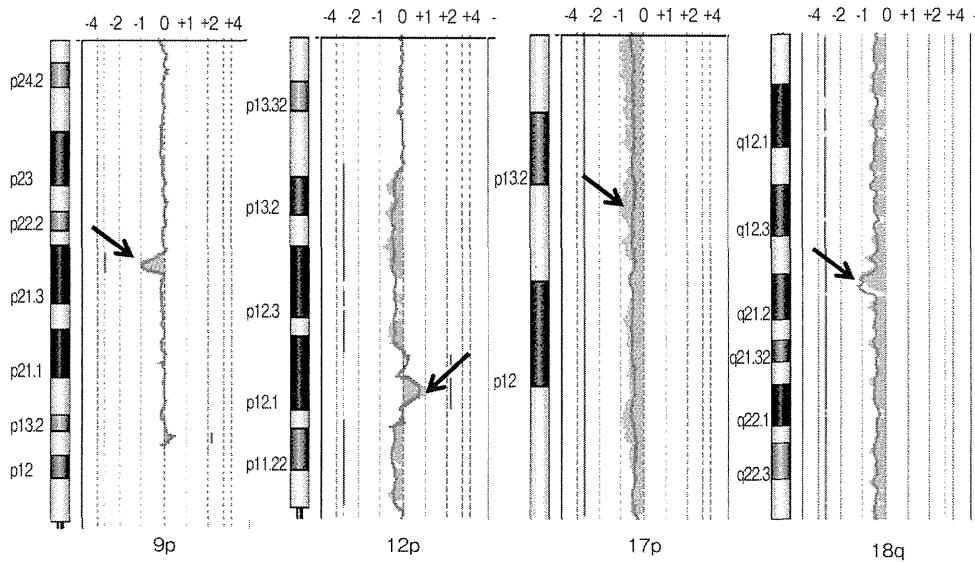


図2 EUS-FNA 検体を用いたアレイCGH解析の一例

縦軸の染色体各部位における遺伝子コピー数の増減が赤線で示される。変化のない場合は横軸中央の0のラインに重なり、gainの場合はプラス側に、lossの場合はマイナス側に変位する。*KRAS* (12p12.1) のgainおよび*p16* (9p21.3), *p53* (17p13.1), *SMAD4* (18q21.2) のlossを認めている (矢印)。

PAK4¹²⁾などの遺伝子増幅が報告される。また、臨床的因子との関連も少数ながら報告があり、Loukopoulosら¹³⁾は切除標本33検体とxenograft11検体を用いたアレイCGH解析により、20q11におけるLUNX、

HCK, E2F1, DNMT3b 遺伝子のgain, 1p36における*p73* 遺伝子のloss, 17q23におけるPPM1D 遺伝子のgainが予後予測因子となる可能性を報告している。また、Leeら¹⁴⁾は44例の切除検体についてアレイCGH