

## 〔特集〕生活習慣と膵疾患

## 2型糖尿病に発症する膵癌の臨床的特徴

古川 正幸 李 倫学 植田圭二郎<sup>1)</sup> 船越 顕博<sup>2)</sup>

要 旨 : 2005年1月~2011年6月までに、当センターで組織学的に腺癌と診断された234例の膵癌症例の中で、診断の5年以上前から、2型糖尿病として治療歴のある25例について、それ以外の209例との間で、臨床像、検査所見、生存期間などをレトロスペクティブに比較検討した。

2型糖尿病先行膵癌症例の概要は、次の通りであった。男性17例、女性8例、年齢の中央値が68歳(59~86)、糖尿病の罹病期間は、10年[6~20.5](中央値[25%~75%])、膵癌診断時の空腹時血糖が155mg/dl[124~214](中央値[25%~75%])、HbA1cが8%[6.7~8.85](中央値[25%~75%])、糖尿病の治療としては、投薬なしが6例、経口血糖降下剤が13例、インスリンが6例であった。三大合併症として、網膜症3例、腎症2例が認められた。

2型糖尿病先行膵癌症例は、膵癌発症の年齢が高く、心血管疾患の合併が多かった。また、膵癌診断時に、無症状の症例が56%も認められ、有意に高頻度であった。通常膵癌では、診断時無症状例の方が、有症状例に比べ、Stage III以下の症例が多く、遠隔転移を伴う例が少なく、腫瘍最大径も小さく、根治切除率も有意に多かったが、2型糖尿病先行膵癌症例には、このような差は認められなかった。2型糖尿病から発症してくる膵癌では、その多くが、診断時に無症状であることが、大きな特徴であり、無症状であっても進行していることが多い。また、膵癌全体においては、Stage III以下の比較的長期予後が見込める症例の半分以上(56%)が、無症状の状態で診断されており、2型糖尿病のようなハイリスク群においては、定期的に画像検査や血液検査を行い、そのわずかな変化や異常を捉え、診断に結びつけることこそ重要なポイントであると考えられる。今回の研究は、あくまでも、がんセンターという特殊な1施設での、後ろ向き観察研究のデータであり、症例数も少ない。今後、多施設による大規模な観察研究や前向き研究が必要である。

索引用語 : 2型糖尿病 膵癌 臨床所見 早期診断

## はじめに

膵癌発症の成因は、未だ定かではないが、複数の危険因子が報告されており、加齢、遺伝、喫煙、糖尿病など<sup>1~7)</sup>は、高危険因子として、飲酒、膵炎、肥満など<sup>8,9)</sup>は、関連が疑われる因子として知られている。中でも、2型糖尿病は、わが国の膵がん登録調査からみても膵癌患者の既往歴で実に25%

に認められており<sup>10,11)</sup>、最も重要な危険因子の一つである。最近、複数のメタ解析により、長期間にわたる糖尿病の罹患が、膵癌発症のリスクを増加させることが明らかにされている<sup>12,13)</sup>。しかし、長期の罹病期間を有する糖尿病患者から発症する、膵癌の臨床的特徴については、報告がみられないし、あまり知られていない。

今回、我々は、2型糖尿病を背景として発症してくる膵癌症例の家族歴、既往歴、生活歴、臨床像、検査所見、治療法、生存期間などを、通常膵癌症例と比較し、その臨床的特徴を検討した。併せ

<sup>1)</sup> 国立病院機構九州がんセンター消化器肝胆膵内科

<sup>2)</sup> 福岡山王病院

Table 1 DM 群と非 DM 群における膵癌の臨床的相違点

		DM 群 (n=25)	非 DM 群 (n=209)	p 値
性別	女:男	8:17 (32:68%)	99:110 (47:53%)	N.S
年齢	中央値	68 [64.5~74]	65 [59~71.5]	p<0.05
家族歴	膵癌	1 (4.0%)	13 (6.2%)	N.S
	何らかの癌	7 (28.0%)	65 (31.1%)	N.S
飲酒歴の有無	あり	10 (40%)	69 (33%)	N.S
喫煙歴の有無	あり	17 (68%)	102 (48.8%)	N.S
心血管疾患の既往	あり	6 (24.0%)	8 (3.8%)	p<0.01
重複癌の有無	あり	6 (24.0%)	35 (16.8%)	N.S
膵癌診断時の自覚症状	なし	14 (56%)	25 (12%)	p<0.01
BMI	中央値	21.2 [19.5~23.3]	21.4 [19.0~23.2]	N.S
ECOG:PS	中央値	0 (0~2)	1 (0~3)	p<0.01
CEA	中央値	5.7 [3.45~14.2]	5.45 [2.7~12.2]	N.S
CA19-9	中央値	429 [155~8192]	439 [46~3926]	N.S
CRP	中央値	0.31 [0.1~1.47]	0.28 [0.08~1.04]	N.S
原発巣の占拠部位	頭部/体尾部	12/13 (48%)	72/137 (34.5%)	N.S
原発巣の最大径	中央値	40mm [25~50]	40mm [30~50]	N.S
遠隔転移の有無	あり	13 (52%)	132 (63%)	N.S
臨床病期 (Stage)	IV 以上	22 (88%)	194 (92.8%)	N.S
根治切除術の有無	あり	7 (28.0%)	39 (18.7%)	N.S

て、比較的長期予後の見込める、Stage III 以下の症例について、膵癌診断の決め手あるいはきっかけとなった検査などを探索し、膵癌の早期診断という観点から、2型糖尿病を診療する際の注意点などについて、検討を加えた。さらに、多施設共同による大規模な観察研究や前向きなコホート研究の必要性についても考察を加えた。

### 対象と方法

2005年1月~2011年6月までに、九州がんセンターを受診され、組織学的に腺癌と診断された234例の浸潤性膵管癌を対象とした。尚、膵管内乳頭粘液腺癌や腺房細胞癌は除外した。

膵癌診断時において、すでに5年以上の間、2型糖尿病として何らかの治療歴のある25例をDM群、それ以外の209例を非DM群とし、この2群間で、性別、年齢、膵癌の家族歴、何らかの癌の家族歴、飲酒歴、喫煙歴、心血管障害の既往歴、重複癌の有無、診断時の自覚症状、診断時のBody mass index (BMI)、全身状態 (ECOG:PS)、血中CRP、CEA、CA19-9、原発巣の占拠部位、原発腫瘍の最大径、遠隔転移(腹膜播種を含む)の有無、治療法、生存期間について比較検討した。

さらに、診断時に自覚症状の認められたものと認められなかったものとの間で、臨床病期 Stage III 以下の割合、遠隔転移ありの割合、腫瘍の最大径、根治的切除率の割合を、DM群と非DM群に分けて比較し、長期間2型糖尿病として治療歴のある膵癌症例の特徴について検討した。

また、膵癌をできるだけ早期に診断する方法を探るため、全症例の中から、Stage III 以下の症例について、膵癌診断のきっかけや決め手となった経過や検査方法などについて調査した。

数値データに関しては、中央値[25%~75%]で表し、各成績の統計学的有意差については、適宜、Fisherの正確検定、Mann-Whitney-U test、Log-rank testで算出し、有意差はp<0.05で判定した。

尚、「飲酒歴あり」とは、1日に30g以上のアルコール摂取を週5日以上、20年以上に及ぶものをありとした。また、「喫煙歴あり」とは、プリンクマン指数400以上(一日の喫煙本数×喫煙年数が400以上)をありとした。

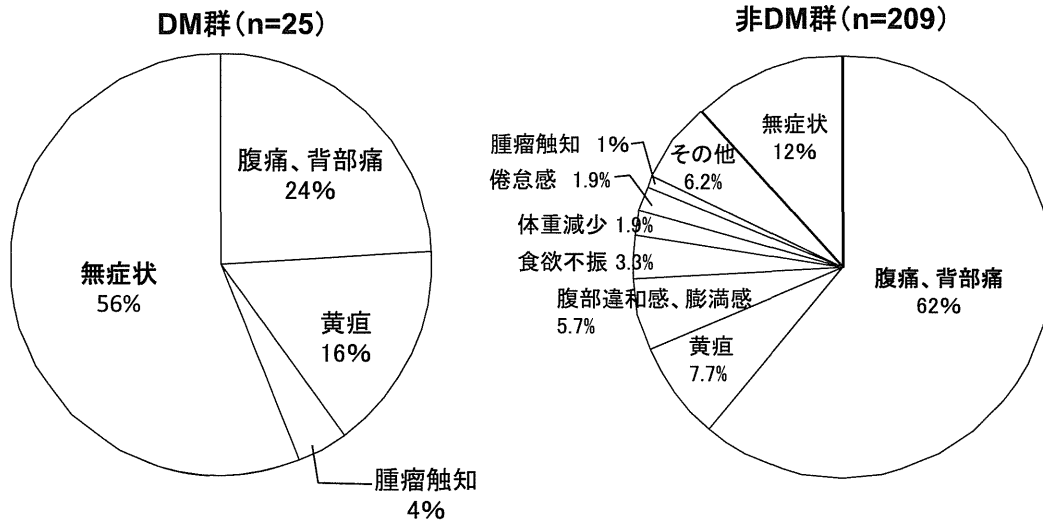


Fig. 1 膵癌診断時の自覚症状

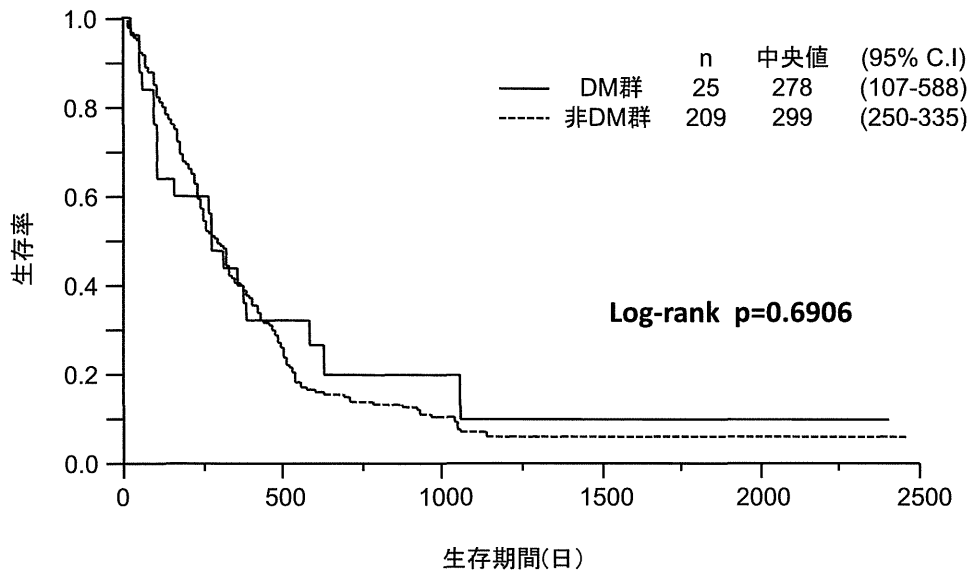


Fig. 2 DM群と非DM群の全生存期間

## 結 果

### 1. DM群 (n=25) の2型糖尿病の概要

性別は、男性17例、女性8例と男性が68%を占めた。年齢は、中央値68歳(59~86)で、糖尿病の罹病期間は、中央値が10年(5~32)であった。過去の最高体重およびその時期は不明であった。膵癌診断時の空腹時血糖は、中央値が155mg/dl(81~417)で、HbA1cは、中央値が8%(5.6~11.6)であった。糖尿病に対する治療としては、投薬なし(食事療法)が6例、経口血糖降下剤のみ

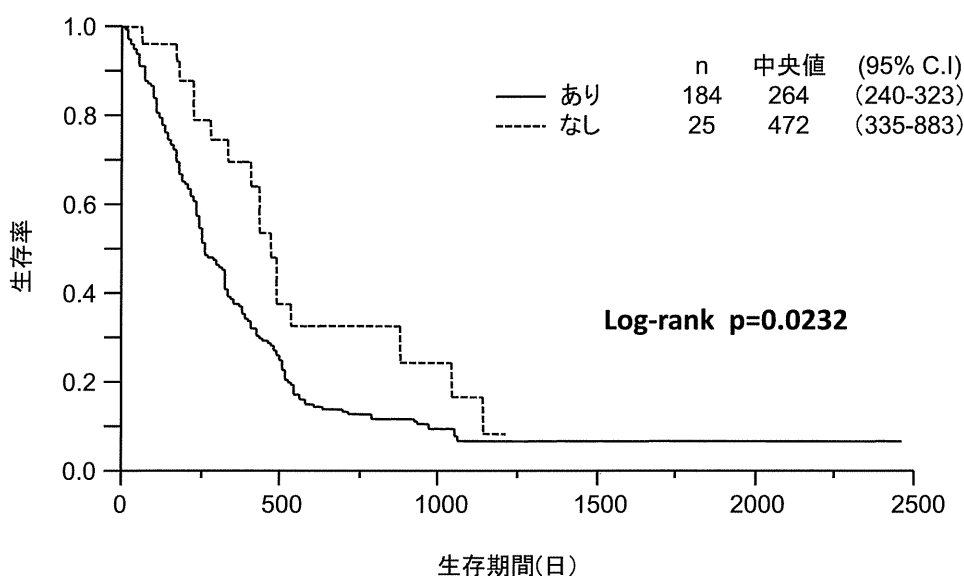
の投薬が13例、インスリン注射使用例が6例であった。糖尿病の合併症に関しては、3例に網膜症、2例に腎症が認められた。

### 2. DM群と非DM群における膵癌の臨床的相違点

Table 1に、DM群と非DM群における膵癌の臨床的相違点を示す。DM群と非DM群との間には、性差は認められなかった。年齢は、DM群の中央値が68歳であったのに対し、非DM群の中央値が65歳で、DM群の方が、有意に高齢であった(p<0.05)。癌の家族歴の有無、飲酒歴や喫煙歴の

**Table 2** 診断時の自覚症状の有無と、臨床病期、遠隔転移の有無、腫瘍径、根治的切除率との関係

		自覚症状あり	自覚症状なし	p 値
非 DM 群	n	184	25	
	Stage III 以下	9 (4.9%)	6 (24.0%)	p<0.01
	遠隔転移	121 (65.8%)	11 (44.0%)	p<0.05
	腫瘍最大径 (中央値)	40mm [30 ~ 50]	30mm [25 ~ 45]	p<0.05
	根治切除	30 (16.3%)	9 (36.0%)	p<0.05
DM 群	n	11	14	
	Stage III 以下	0 (0%)	3 (21.4%)	N.S
	遠隔転移	8 (72.7%)	5 (35.7%)	N.S
	腫瘍最大径 (中央値)	40mm [30 ~ 50]	30.5mm [22.5 ~ 50]	N.S
	根治切除	2 (18.8%)	5 (35.7%)	N.S

**Fig. 3** 非 DM 群で、診断時自覚症状の有無による全生存期間

有無、重複癌の有無に関しては、両群間で差を認めなかったが、心血管疾患の既往は、DM 群の 24% に認められたのに対し、非 DM 群では 3.8% にしか認められず、DM 群の方が、有意に高頻度であった ( $p < 0.01$ )。膵癌診断時における自覚症状は、Fig. 1 の通りで、非 DM 群では、診断時無症状の患者は 12% であったのに対し、DM 群では 56% もの患者が診断時無症状であり、有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められた。同時に診断時の ECOG : PS (中央値) も、DM 群の方が有意に低く ( $p < 0.01$ )、全身状態は良好であった。BMI, CRP, CEA, CA19-9 については、それぞれ両群間に差はなかった。原発巣の占拠部位、原発巣の最大径、遠隔転移 (腹膜播種を含む) の有無、Stage III 以下

の割合、根治的切除率に関しても両群間に差はなかった (Table 1)。また Fig. 2 に示す如く、全生存期間に関しても、両群間に差は認められなかった。

### 3. 膵癌診断時の自覚症状の有無と、臨床病期 Stage III 以下の割合、遠隔転移の有無、腫瘍最大径、根治的切除率、全生存期間との関係

Table 1 の通り、膵癌診断時の無症状率が、DM 群と非 DM 群との間で差がみられたので、両群ともに、自覚症状の有無に分けて、臨床病期 Stage III 以下の割合、遠隔転移の有無、腫瘍最大径、根治的切除率、全生存期間を検討した。非 DM 群では、診断時無症状例の方が有症状例に比べ、それぞれ有意に、Stage III 以下の割合が高く、遠隔転移を伴う例が少なく、腫瘍最大径も小さく、根治

Table 3 Stage III 以下の症例と膵癌診断のきっかけ, 決め手

		自覚症状	診断のきっかけ, 決め手	n
Stage	I	なし	胆石精査のための超音波内視鏡検査	1
	II	腹痛, 背部痛	血清膵酵素 (エラスターゼ 1) の上昇	1
		腹部膨満感	血清胆道系酵素 ( $\gamma$ GTP) の上昇	1
	III	なし	重複癌の経過観察 (CT)	3
		なし	検診での腹部超音波検査	3
		なし	重複癌の経過観察 (エラスターゼ 1 の上昇)	1
		なし	検診での CA19-9 上昇	1
		なし	糖尿病の悪化	1
		腹痛, 背部痛	画像検査 (CT, PET, 腹部超音波検査)	3
		腹部膨満感	エラスターゼ 1 の上昇	1
		黄疸	CT	1
	黄疸	血清胆道系酵素 ( $\gamma$ GTP) の上昇	1	

的切除率が高かったが, DM 群では, このような差は認められなかった (Table 2). また, 非 DM 群では, 診断時無症状例の方が有症状例に比べ, 全生存期間が有意に長かったが (Fig. 3), DM 群では, 無症状例 vs 有症状例 (中央値: 313 vs 109,  $p=0.08$ ) で, 有意差は認められなかった.

#### 4. Stage III 以下の症例と膵癌診断のきっかけ (無症状の場合) と決め手 (有症状の場合)

Table 3 に示すように, 膵癌 234 例中, Stage III 以下の症例は 18 例 (7.7%) だった. そのうち無症状が 10 例 (56%), 腹痛, 背部痛が 4 例 (22%), 黄疸と腹部膨満感がそれぞれ 2 例 (11%) ずつ認められた. 診断のきっかけと決め手は, 他疾患の精査あるいは経過観察のための画像検査が 4 例, 有症状による画像検査が 4 例, 有症状による血液検査異常が 4 例, 無症状 (検診) での腹部超音波検査が 3 例, 無症状 (検診, 他疾患の経過観察) での血液検査異常が 3 例であった. 画像検査の中では, CT が 5 例と最も多く, 腹部超音波検査が 4 例, PET と超音波内視鏡検査がそれぞれ 1 例ずつと続いた. 血液検査の中では, エラスターゼ 1 高値が 3 例と最も多く,  $\gamma$ GTP の上昇が 2 例, CA19-9 上昇が 1 例, 血糖値 (HbA1c) 上昇が 1 例と続いた.

#### 考 察

膵癌は, 国立がん研究センターがん対策情報センターの統計データによれば, 死亡数も罹患数にほぼ並行して増加しており, 死亡率は 90% 台で変

化していない. 画像診断学の飛躍的進歩により, 診断精度の向上にはめざましいものがあり, 我が国の外科治療は国際的にも高く評価されている. にもかかわらず, 治療成績は若干向上しているとはいえない<sup>14)</sup>, 予後を改善させるほどの治療成績の画期的進歩は見られていない. その理由の一つは, 切除できる症例数が依然として少ないためである. 治療成績向上のためには, 無症状の小膵癌をいかに早く拾い上げ, 診断のプロセスへ上げていくかが最も重要な鍵であるが, 膵癌検診も費用対効果が悪く実用的といえず, サーベイランスは他の消化器癌と比べると格段に難しい<sup>15)</sup>. 膵がん診療ガイドラインでは, 対象を膵癌のハイリスク群においては, 膵癌発症を念頭に置いた慎重な経過観察と定期的な検査が望ましいと提言している<sup>16)</sup>.

2 型糖尿病は, 代表的なハイリスク群と考えられているが, そこから発症する膵癌の臨床像については, 知られていない. また, 2 型糖尿病は, その疾患の性質上, いつ頃発症したのか特定することが困難であり, また実臨床の場合においては, 2 型糖尿病が先行し, その後, 膵癌が発症したのか, 膵癌発症に伴って血糖値が上昇したのか, 不明であることも多い.

最近, 膵癌によって誘発される高血糖は, 膵癌と診断される 24 ヶ月までには生じるものと報告され<sup>17)</sup>, 一方, 長期間にわたる糖尿病の罹患が, 膵癌発症のリスクを増加させる<sup>12)</sup>ことも, 複数のメタ解析により, 明らかにされている.

Huxley らは、糖尿病の罹病期間が4年以内であれば、膵癌発症の相対リスクは、2.05倍と高く、5～9年の期間であれば、1.54倍となり、10年以上でも1.51倍の相対リスクがあると報告している<sup>13)</sup>。

Yachida らは、他の臓器に転移して死亡した症例の解析により、膵癌は、癌を引き起こす重要な遺伝子変異から最初の成熟な癌細胞形成までに10年以上の期間を要し、その細胞がプラム大の癌になるにはさらに5年以上を要し、その後少なくとも一つの癌細胞が他の臓器に広がる能力を有するようになるということを見出している<sup>17)</sup>。

上記の知見を踏まえ、今回「2型糖尿病から発症する膵癌症例」を、「5年以上前から2型糖尿病として何らかの治療を受けたもの」と規定し、検討した。

膵癌において、最も高頻度に認められる自覚症状は、腹痛、背部痛で、2/3の患者に生じるとされている<sup>18)</sup>。今回の我々の調査でも Fig.1 の如く、非DM群では同様の結果で、62%の患者に、腹痛、背部痛が認められたが、DM群ではわずか1/4以下の症例にとどまり、統計学的に有意に少なく、半分以上(56%)の患者が無症状だった。2型糖尿病患者に腹痛や背部痛が出現する頻度が低いのは不明ではあるが、長期間に及ぶ糖尿病による神経障害の存在が影響しているのかもしれない。

2型糖尿病先行膵癌が、診断時に無症状のことが多く、無症状であっても進行癌が多いことが一つの特徴であることを支持する報告もある。Ogawa らは、2000名を超える糖尿病外来患者の中から、独自の基準で膵癌存在が疑われる86例(55歳以上で発症した糖尿病、厳格な管理にも拘らず耐糖能の悪化や体重減少のある症例、血清アミラーゼやCA19-9の上昇、腹部超音波検査異常)を抽出し、ERCPなどの検査で、6例(7%)の膵癌を発見したが、全例無症状で、すべて進行癌であった。また、6例中5例(83%)が、糖尿病の指摘は、膵癌診断の3年以内だったと報告している<sup>19)</sup>。

Table 2 に示す如く、非DM群では、無症状のものは、有症状のものに比べ、有意に病期の進行度が若かったが、DM群では、そのような統計学的有意差は生じなかった。しかし、DM群の症例数が

25例と少なく、さらなる症例の積み重ねが必要と考える。

今回の検討において、Table 3 に示す如く、比較的長期予後の見込める Stage III 以下の症例の56%が、診断時に無症状であったことも重要な結果と考えられた。そのうち70%の患者が、エコーやCTなどの画像検査で診断されている。検診で見つかった症例もあるが、乳癌や肺癌等の術後経過観察で半年毎に撮られたCT等に、たまたま膵管の拡張や膵実質のわずかな萎縮性変化などが指摘され、診断につながっているのは興味深い。血液検査に関しては、エラスターゼ1や $\gamma$ GTPが有用であると思われる。2型糖尿病患者を診察する際、膵癌の早期診断という観点からみれば、画像検査やこのような血液検査を定期的に施行し、そのわずかな変化や異常値を見逃さず、いち早く捉えて診断に結びつけることが重要なポイントである。

今回の検討において、全症例中 Stage IVa 以上進行した状態で診断されたものが、92.3%をも占める結果であったことは、がんセンターという施設特異性を物語るものと言える。多施設による大規模な共同研究により、今回の結果が普遍的なものであることを確認すべきであろう。

花田らは、経鼻膵管ドレナージによる膵液細胞診を駆使し、2007年から3年間で、8例もの上皮内癌(Stage0)の診断を行っている<sup>20)</sup>。その中で、エコー、CT、MRCP、超音波内視鏡では、全例とも腫瘍そのものの描出は困難だったとしている。しかし、全例とも主膵管には軽微な拡張が認められており、早期診断のためには、いずれの画像診断を行うにしても、微細な変化を見逃さない、診断技術の修練が必要であろう。

今回の検討では、糖尿病の罹病期間が、5年未満で発症した膵癌の症例に関しては、正確な調査ができなかった。234例の大部分が、多院からの紹介患者であり、当センターにおける血液検査では、高血糖を呈するものもあったが、それがいつ頃から始まったのかが同定できなかつたり、あるいは膵癌の診断時に血糖測定そのものが、なされていない症例も少なくなかった。後方視的観察研究の限界といえる。2型糖尿病を数多く診ている High

Volume Center を中心とした多施設共同による大規模な前方視的研究が必要である。

最近, Li らはビグアナイド系経口血糖降下剤のメトホルミンが, 膵癌発症を抑制すると報告している<sup>21)</sup>. 癌腫は異なるが, 興味深いことに, 糖尿病を合併している早期の乳癌患者における術前補助化学療法において, メトホルミンを服用している患者は, 服用していない患者よりも病理的完全寛解率が3倍高いという報告もある<sup>22)</sup>. 現在, メトホルミンの, 乳癌に対する効果については, 術後化学療法の臨床試験が進行している。

もしも, 本邦においても, メトホルミンが, 膵癌発症を抑制するということが分かれば, 症例を選んで, 膵癌術後化学療法の臨床試験が計画しうらと思う。

最後に, 今後, 多施設共同で, 膵癌患者を中心とした大規模な後方視的観察研究や糖尿病患者を中心とした前方視的研究を行い, それにより得られた知見を, 膵癌の予後の改善と治療成績の画期的進歩に結びつけて行ければ幸いである。

#### 文 献

- 1) Anderson K, Potter JD, Mack TM. Pancreatic cancer. In: Cancer epidemiology and prevention. New York: Oxford University Press, 2006: 721-62.
- 2) Greer JB, Whitcomb DC, Brand RE. Genetic predisposition to pancreatic cancer: a brief review. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2564-9.
- 3) Lynch HT, Lanspa SJ, Fitzgibbons RJ Jr, Smyrk T, Fitzsimmons ML, McClellan J. Familial pancreatic cancer (Part 1). Genetic pathology review. *Nebr Med J* 1989; 74: 109-12.
- 4) Clavel F, Benhamou E, Auguier A, et al. Coffee, alcohol, smoking and cancer of the pancreas: a case-control study. *Int J Cancer* 1989; 43: 17-21.
- 5) Bueno-de-Mesquita HB, Maisonneuve P, Moerman CJ, et al. Life-time history of smoking and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int J Cancer* 1991; 49: 816-22.
- 6) Berrington de, Gonzalez A, Sweetland S, Spender E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 519-23.
- 7) Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of the pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 81-4.
- 8) Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 765-76.
- 9) Lowenfels AB, Maisonneuve P, Gavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-7.
- 10) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌登録報告 2007. *膵臓* 2007; 22: e1-94.
- 11) 江川新一, 武田和憲, 福山尚治, 他. 膵癌登録からみた膵癌のリスクファクター. *肝・胆・膵* 2004; 48: 547-54.
- 12) Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 1605-9.
- 13) Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076-83.
- 14) 江川新一, 当間宏樹, 大東弘明, 他. 膵癌登録報告 2007 ダイジェスト. *膵臓* 2008; 23: 105-23.
- 15) 白鳥敬子, 大橋美穂, 清水京子. 膵臓癌とサーベイランス 臨床診断の立場から. *Modern Physician* 2008; 28: 1047-51.
- 16) 日本膵臓学会膵がん診療ガイドライン改訂委員会. 科学的根拠に基づく膵がん診療ガイドライン 2009 年版. 東京: 金原出版, 2009.
- 17) Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1114-7.
- 18) Maringhini A, Ciambra M, Raimondo M, et al. Clinical presentation and ultrasonography in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 1993; 8: 146-50.
- 19) Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K, et al. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Cancer* 2002; 94: 2344-9.
- 20) 花田敬士, 飯星知博, 平野巨道, 他. 膵癌早期診断の手がかりとなる病態および診断・新たな知見. *肝胆膵* 2011; 62: 567-73.
- 21) Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137: 482-8.
- 22) Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3297-302.

## A retrospective study of the clinical features of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus

Masayuki FURUKAWA, Lingaku LEE, Keijirou UEDA<sup>1)</sup>, and Akihiro FUNAKOSHI<sup>2)</sup>

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus, Pancreatic cancer, Clinical symptom, Early detection

No less than 56% cases of pancreatic cancer with long duration type 2 diabetes (DM) failed to show any clinical symptoms at the time of diagnosis. This rate was statistically significantly higher than that in cases with usual pancreatic cancer (12%). The better cases in usual pancreatic cancer, with regards to clinical stage, radical resection rate, and overall survival, were found to be more significantly frequent in cases without any symptoms. Whereas a similar tendency was found in each of the stated categories, there was not statistically significant difference in cases with DM. To discover the disease as early as possible, and improve the prognosis, imaging and diagnostic examinations should be performed regularly during following up of patients with type 2 diabetes mellitus.

A prospective study with a larger population is warranted to confirm our recommendation as sample size of the cases with DM was small.

---

<sup>1)</sup> Department of Hepato-Biliary-Pancreatology, National Kyushu Cancer Center (Fukuoka)

<sup>2)</sup> Fukuoka Sanno Hospital (Fukuoka)



〔特集〕 通常型膵癌の治療戦略

## Gemcitabine および S-1 に治療抵抗性となった 進行膵がんに対する追加化学療法の有効性

久野 晃聖 藤山 隆 杉本 理恵  
奥村 幸彦 古川 正幸\*

**要 旨** : Gemcitabine (GEM) および S-1 とともに使用され、病変の進行 (PD) 後も、経過を確認できた切除不能膵癌症例 107 例について、追加化学療法群 (追加治療群) と BSC のみ (BSC 群) との間で、PD 後の生存期間をレトロスペクティブに比較し、追加化学療法の有効性について検討した。BSC 群の生存期間の中央値が 39 日に対し、追加治療群では 120 日と有意に延長が認められた ( $P < 0.0001$ )。また両薬剤に対し PD となった時点で、全身状態良好なグループ (ECOG : PS ≤ 2) では、追加治療群の中央値が 143 日に対し、BSC 群の 47.5 日に比較し有意に長く ( $P < 0.0001$ )、さらに PS 2 以下では、GEM や S-1 の継続グループにおける中央値が 113 日に対し、他の薬剤に変更や 2 薬剤に他の薬剤を併用されたグループでは 225 日と、さらなる有意な延長 ( $P < 0.0001$ ) が認められた。両薬剤に PD となった場合でも、PS が良好であれば、化学療法を継続することで生存期間の延長が期待できること、また、GEM、S-1 以外の薬剤の使用によりさらなる生存期間の延長が期待できることが示唆された。

索引用語 : 切除不能膵癌 追加化学療法 Gemcitabine S-1 生存期間

### はじめに

膵癌は 5 年生存率 4%<sup>1)</sup>と未だに、極めて予後不良ながんである。切除不能膵癌においては Gemcitabine (以後 GEM) や S-1 が、姑息的化学療法剤として用いられ生存期間の延長が認められている<sup>2)</sup>が、これら 2 剤による化学療法に対し、病変が進行 (以後 PD) となった際、特に全身状態 (ECOG : PS, 以後 PS) が良好な場合に、その後の治療の選択に苦慮することが多く、これら 2 剤を継続していく方が良いのか、あるいは Best supportive care (以後 BSC) のみで、対応していけば良いのかについては、報告がみられない。そこで、GEM および S-1 とともに PD となった症例において、BSC のみ施行された群と追加化学療法を加えた群の 2 群間で、さらに追加化学療法として

GEM、S-1 を継続した群と他の薬剤に切り替えた群の 2 群間で、生存期間を比較し、さらなる追加化学療法の有効性について検討した。

### 対 象

2005 年 1 月から 2011 年 8 月までに組織学的に腺癌と診断が得られた進行膵癌 (切除不能、術後再発) 症例で、GEM および S-1 の両薬剤に対し PD となり、その後の経過を確認できた 107 例を対象とした。

### 方 法

GEM および S-1 の両薬剤に対し PD となった症例のうち何らかの追加化学療法を行った症例を追加治療群、追加化学療法を行わず BSC のみに移行した症例を BSC 群とし、この 2 群間でそれぞれ、性別、年齢、初診時の臨床病期、血液検査所見 (CRP, CEA, CA19-9)、PS、原発巣の占拠部

\* 国立病院機構九州がんセンター消化器・肝胆膵内科

Table 1 BSC 群と追加治療群における肺癌の臨床的相違点

	BSC 群 (N=61)	追加治療群 (N=46)	P 値
年齢 (中央値)	65 (41 ~ 82)	62 (16 ~ 76)	0.0018
性別 (男/女)	33/28	23/23	0.2417
臨床病期, III 以下/IV	0/61	2/44	0.0641
PS, 0/1/2	14/41/6	11/32/3	0.8257
占拠部位 (頭部/体尾部)	19/42	11/35	0.4072
初診時原発巣最大径	45 (20 ~ 100)	36 (10 ~ 70)	0.0356
初診時 CEA	6.55	5.6	0.2442
初診時 CA19-9	674	498	0.0335
初診時 CRP	0.28	0.195	0.9371
遠隔転移, 有/(%)	41/(67.2)	35/(76.1)	0.3136
外科切除, 有/(%)	2/(3.3)	3/(6.5)	0.4341
放射線治療, 有/(%)	3/(4.9)	3/(6.5)	0.7224

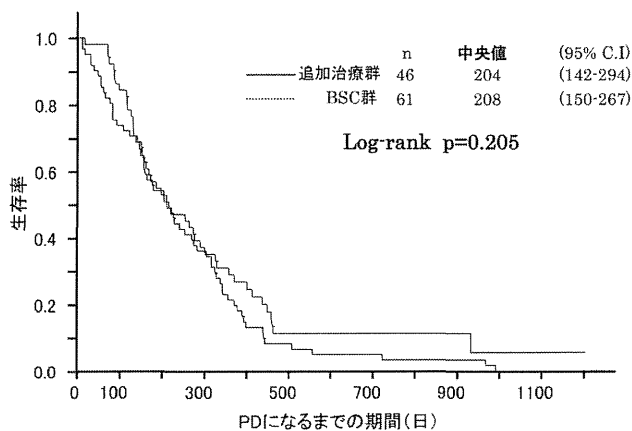


Fig. 1 Gemcitabine, S-1 とともに治療抵抗性になるまでの期間

位, 原発巣の最大径, 遠隔転移の有無, 前治療としての外科的根治切除の有無, 放射線療法の有無, 心血管疾患の有無, 最初の抗がん剤治療から 2 剤に PD となるまでの期間, 2 剤 PD 後の生存期間について比較検討した。また, 追加化学療法として GEM, S-1 継続群と他の薬剤に切り替えた群の 2 群間において生存期間を比較検討した。

各数値の比較検討については, 適宜 Fisher の正確検定, Mann-Whitney-U test を使用し, 累積生存期間は Kaplan-Meier 法で算出, 生存期間の検定には Log-rank test を用いた。統計学的有意差は  $P < 0.05$  で判定した。

## 結 果

### 1. 追加治療群と BSC 群における臨床的背景 (Table 1)

追加治療群は 46 例 (43.0%) で男性 23 例, 女性 23 例, 年齢が 62 歳 (16~76), BSC 群は 61 例 (57.0%) で男性 33 例, 女性 28 例, 年齢が 65 歳 (41~82) であった。追加治療群は, BSC 群に比較して, 年齢は有意に低かった ( $P < 0.05$ )。性別, 初診時の臨床病期, PS, 占拠部位, 遠隔転移の有無, 外科的切除の有無, 放射線療法の有無, 心血管疾患の有無, 最初の抗がん剤治療から 2 剤ともに PD となるまでの期間においては, 2 群間に差はなかったが, 初診時の血液検査所見で, 血清 CA19-9 値が治療群で有意に低く, 初診時の原発巣最大径は治療群で有意差をもって小さかった ( $P < 0.05$ )。

### 2. GEM および S-1 とともに PD になるまでの期間 (Fig. 1)

GEM および S-1 とともに PD になるまでの期間の中央値は, 治療群 204 日, BSC 群 208 日で両群間に有意差を認めなかった ( $P = 0.205$ )。

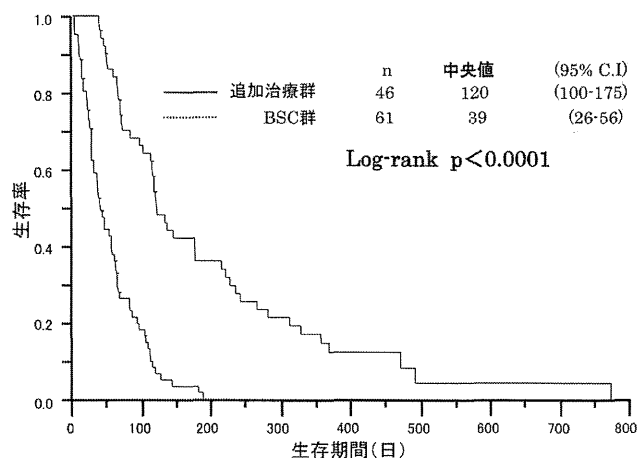
### 3. GEM および S-1 とともに PD になってからの治療 (Table 2)

GEM, S-1 とともに PD になってからの治療は, 他の薬剤を加えずに, それぞれの単剤ないしは併用されて継続治療された症例 (以後 GEM, S-1 継続群) が 16 例と最も多く, 他は GEM, ないしは S-1 をベースとして, それに他の抗がん剤を追

**Table 2** Gemcitabine, S-1 とともに治療抵抗性になってからの治療 (n : 46)

治療内容	(人)
GEM 単剤, あるいは S-1 単剤, あるいは GEM+S-1	16
CPT-11	7
CDDP (腹腔内)	2
S-1+CDDP (腹腔内)	1
GEM+S-1 (継続+重粒子)	1
GEM+erlotinib	1
GEM, S-1+CDDP	5
GEM+S-1+CDDP → CPT-11	3
CPT-11 → S-1+CDDP+TXL	2
S-1+GEM → CPT-11+TS-1 → CPT-11 → S-1+CDDP	1
CPT-11 → S-1+CDDP → GEM+CDDP	1
S-1+CDDP → GEM	1
S-1+CDDP → S-1	1
CPT-11 → GEM+CDDP	1
S-1+CDDP → CPT-11	1
GEM+S-1 → GEM+S-1+CDDP	1
GEM+S-1 → CPT-11	1

CDDP : cisplatin, TXL : paclitaxel, CPT-11 : irinotecan

**Fig. 2** Gemcitabine, S-1 とともに治療抵抗性になってからの生存期間

加したものがほとんどであった。

#### 4. GEM および S-1 とともに PD になってからの生存期間 (Fig. 2)

GEM および S-1 とともに PD になってからの生存期間は, 追加治療群で中央値が 120 日に対し, BSC 群で 39 日と追加治療群で有意に長く ( $P < 0.0001$ ), PD 後の生存中央値は 81 日延長した。

#### 5. GEM および S-1 とともに PD になってからの生存期間の, 全身状態の程度によるサブグループ解析 (Fig. 3)

2 剤とともに PD 後の生存期間を, PD 時点での患者の全身状態が良好なグループ ( $PS \leq 2$ ) と, 全身状態が不良なグループ ( $PS \geq 3$ ) に分けて解析を行った。  $PS \leq 2$  では, 追加治療群の中央値が 143 日で, BSC 群の 47.5 日と比較して有意に長く ( $P < 0.0001$ ), PD 後の生存中央値は 95.5 日延長した。  $PS \geq 3$  では, 治療群と BSC 群では生存期間に有意差を認めなかった ( $P = 0.2886$ )。

#### 6. GEM および S-1 とともに PD になってからの生存期間の, 後治療の内容によるサブグループ解析 (Fig. 4)

2 剤とともに PD 後の生存期間を, 後治療の内容によりサブグループ解析を行ってみると, GEM および S-1 への PD 症例における追加化学療法は GEM, S-1 継続群の中央値が 95 日で, 切り替え群では 174 日と, BSC 群の 39 日と比較して, 追加治療群は生存期間を有意に ( $P < 0.0001$ ) 延長し, PD 後の生存期間の中央値は GEM, S-1 継続群で 56 日, 切り替え群で 135 日延長した。

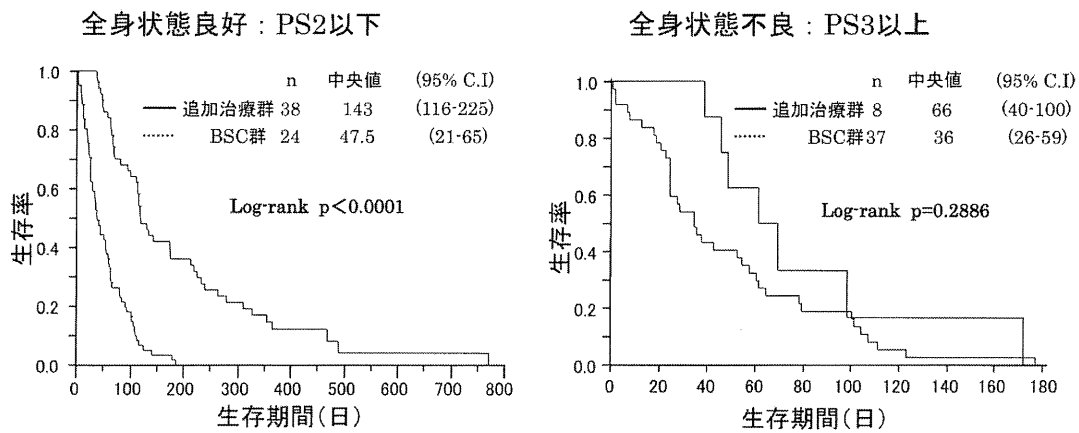


Fig. 3 Gemcitabine, S-1ともに治療抵抗性になってからの生存期間（全身状態の程度によるサブグループ解析）

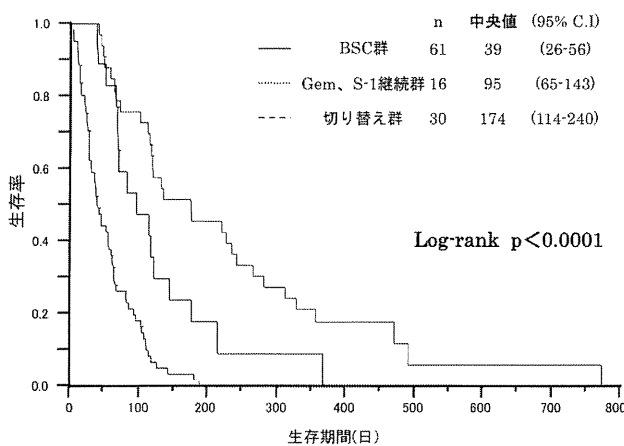


Fig. 4 Gemcitabine, S-1ともに治療抵抗性になってからの生存期間（後治療の内容によるサブグループ解析）

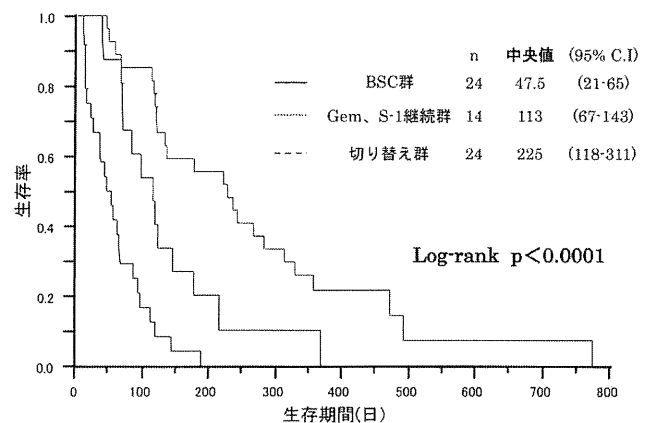


Fig. 5 Gemcitabine, S-1ともに治療抵抗性になってからの生存期間（PS 2以下症例における治療内容によるサブグループ解析）

7. GEM および S-1 ともに PD になってからの生存期間の PS 2 以下での治療内容におけるサブグループ解析 (Fig. 5)

PS 2 以下での治療内容における生存期間のサブグループ解析では GEM および S-1 への PD 症例における追加化学療法は GEM, S-1 継続群で中央値が 113 日に対し、切り替え群で 225 日、BSC 群で 47.5 日とさらに生存期間を有意に ( $P < 0.0001$ ) 延長し、PD 後の生存中央値は GEM, S-1 継続群で 65.5 日、他の薬剤に切り替え群で 177.5 日延長した。

## 考 察

本邦では、GEM および S-1、それぞれの単剤ないしは両薬剤併用療法が、切除不能進行肺癌に対

する first-line, second-line therapy として用いられている。しかし、その後に推奨される化学療法がなく、PS が良好で両剤に PD となった場合は、化学療法を継続すべきか、BSC のみで対応すべきかについては、未だ検討されておらず、臨床上でどうすべきか苦慮することも少なくない。今回我々は両薬剤に PD となった場合の治療として、BSC のみで対応した群と何らかの化学療法を行った群との間で、PD 後の生存期間を比較検討した。患者背景では追加治療群では BSC 群と比較して年齢が若く、初診時 CA19-9 が低値であり、腫瘍径が小さかったが、初診時臨床病期や両群で両剤に対して PD となるまでの期間には差がなく、PD となった時の PS にも差がなかった。この原因として考えられるのは、患者側の要因として年齢が若

い人ほど積極的な治療を望み、医療者側の要因として初診時の病巣が小さい症例ほど、PD となっても積極的な治療を勧める傾向があるのかもしれない。PD になってからの生存期間は  $PS \geq 3$  においては、差を認めなかったが、 $PS \leq 2$  と良好な場合は、何らかの追加化学療法を行った場合に長く、GEM, S-1 の継続でさえ PD になってからの平均生存期間中央値は 113 日 (3.7 か月) と BSC 群の 47.5 日 (1.6 か月) よりも 2 倍以上の生存期間の延長を認めた。このことは PS が良好であれば、GEM, S-1 に PD となっても継続により腫瘍の増殖を抑えている可能性が考えられた。また GEM, S-1 以外の抗がん剤の選択による他の薬剤に切り替え群にて 225 日 (約 7.4 か月) と顕著な生存期間の延長を認めた。これは、GEST 試験の GEM 群全生存期間 (以後 OS) 8.8 か月、GEM, S-1 併用群の OS 10.1 か月と比較しても驚くべき結果であった<sup>2)</sup>。

このような良好な治療成績が得られた理由として、集学的治療、緩和ケアチームによる他職種の関与、副作用の少ない様々なオピオイドの開発、さらには胆道ドレナージや十二指腸ステントなどの緩和内視鏡の進歩など、患者の QOL を維持できる多くの要因の関与が考えられる。しかし今回の研究には限界も存在する。患者の PS の判定にあたっては、カルテの記載に従って分類したが、実臨床では、わずかに PS が良好だったために抗がん剤治療が継続でき、PS がやや不良であったために BSC のみに移行せざるを得なかったかもしれないといった主治医のバイアスが加わった可能性もある。また、 $PS \geq 3$  の症例数が小規模であり、あくまでもレトロスペクティブな観察研究にすぎない。

GEMSAP 試験では GEM 群 OS 8.8 か月と GEST 試験と差はないのに対し GEM, S-1 併用群で OS 13.5 か月と良好であるが GEM 群では二次治療として S-1 が使用されたのに対し二次治療としてイリノテカンやオキサリプラチンが使用されていた<sup>3)</sup>。また Altwegg ら<sup>4)</sup>や Kim ら<sup>5)</sup>は GEM に対し PD 症例の場合の GEM 以外を用いた second-line therapy において PS が 1 以下の良好な群で無増悪進行生存期間、全生存期間 (以後 OS)

ともに良好であったと報告している。今回の解析およびこれらの報告より GEM, S-1 に PD となった際に耐性のない抗がん剤の選択により GEM, S-1 と比較しさらなる予後の改善が期待できると考えられた。本邦では現在のところ、GEM および S-1 に PD になった時点での他の薬剤の保険適応はないがイリノテカンやオキサリプラチンの併用療法である FOLFIRINOX<sup>6)</sup> および、パクリタキセルと GEM を併用することによりパクリタキセルが癌組織中で GEM の代謝酵素であるシチジンデアミナーゼを分解することにより GEM の腫瘍内濃度を高めて効果を増強すること<sup>7)</sup>や癌性腹膜炎合併症例では腹水移行のよいパクリタキセルとシスプラチンと S-1 の併用療法等の有効性が報告されており<sup>8)</sup>、新規薬剤の適応が望まれる。また GEM, S-1 継続群でも予後の延長が認められており、患者の PS が良好にて同意が得られれば積極的な臨床試験の参加や GEM, S-1 継続も検討の価値ありと考えられた。また良好な PS の維持が予後の改善に必要であり超音波内視鏡ガイド下腹腔神経叢ブロックや超音波内視鏡下胆道ドレナージ等、患者の QOL を維持するためのあらゆる緩和処置<sup>9)</sup>も積極的に検討すべきと考えられた。

最後に、進行膵がん患者に対する third-line、あるいは fourth-line の多施設共同大規模臨床試験が、推進されていくことを期待したい。

#### 文 献

- 1) 膵癌登録報告 2007. 膵臓 2007 ; 22 : e1-104.
- 2) Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan; GEST study. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): (abstr 4007).
- 3) Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, et al. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study. Br J Cancer 2012; 106: 1934-9.
- 4) Altwegg R, Ychou M, Guillaumon V, et al. Second-line therapy for gemcitabine-pretreated advanced or metastatic pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2012; 18: 1357-64.
- 5) Kim ST, Choi YJ, Park KH, et al. A prognostic model to identify patients with advanced pancreas adenocarcinoma who could benefit from second-line chemo-

- therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24: 105-11.
- 6) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.
- 7) Frese KK, Neesse A, Cook N, et al. nab-Paclitaxel potentiates gemcitabine activity by reducing cytidine deaminase levels in a mouse model of pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2012; 2: 260-9.
- 8) Igarashi H, Ito T, Hisano T, et al. Paclitaxel-based chemotherapy for advanced pancreatic cancer after gemcitabine-based therapy failure: a case series of 5 patients. *Case Rep Oncol* 2011; 4: 534-41.
- 9) Sakamoto H, Kitano M, Komaki T, et al. Endoscopic ultrasound-guided neurolysis in pancreatic cancer. *Pancreatol* 2011; 11 (Suppl 2): 52-8.

## A study on the effectiveness of additional chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer that have become resistant to the treatment of both S-1 and gemcitabine

Terumasa HISANO, Takashi FUJIYAMA, Rie SUGIMOTO,  
Yukihiko OKUMURA, and Masayuki FURUKAWA\*

**Key words:** Unresectable pancreatic cancer, Additional chemotherapy, Gemcitabine, S-1, Overall survival

To investigate whether additional chemotherapy for patients with unresectable pancreatic cancer who acquired resistance against both gemcitabine (GEM) and S-1 would be effective or not, we retrospectively compared the median survival from the date of progression for both treatments (PD) between two cohorts. One group is the additional chemotherapy group which consists of cases with best supportive care (BSC) plus any additional chemotherapy after PD and the other group is BSC group which consists of cases without any chemotherapy. The median survival of the former group was significantly longer than that of the latter group (120 vs. 39 days;  $p < 0.0001$ , respectively). Similarly, in patients with good general condition (ECOG:  $PS \leq 2$ ), the median survival of the additional chemotherapy group was significantly longer than that of the BSC group (143 vs. 47.5 days;  $p < 0.0001$ , respectively). Interestingly, dividing patients with  $PS \leq 2$  into three groups: the group with the different regimen from GEM or/and S-1; the group with GEM or/and S-1; and the BSC group, the median survival of the first group was the longest (225 vs. 113 vs. 47.5 days;  $p < 0.0001$ , respectively). Even after PD for both gemcitabine and S-1 treatment, if the general condition of the patients is relatively good, the continuation of chemotherapy could prolong overall survival. Therefore, we expect that the use of additional therapeutic regimens would improve overall survival for patients with unresectable pancreatic cancer who acquired resistance against both gemcitabine (GEM) and S-1.

---

\* Department of Hepato-biliary-pancreatology, National Kyushu Cancer Center (Fukuoka)

## 胆道・膵癌の治療：診療ガイドラインはどう変わるか？

## 膵癌治療における放射線療法の役割と課題

中村 聡明<sup>1)</sup>

要約：局所進行膵癌の治療においては、局所の制御が得られない限り長期予後の向上は得られないことから、化学放射線療法にその役割が期待されている。化学放射線療法の標準治療は5-FU 併用化学放射線療法であるが、塩酸ゲムシタピン (GEM) またはテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤 (S-1) との併用も試みられている。いずれも放射線療法との併用時には消化管障害が問題となるが、リンパ節領域への予防照射を省いた限局照射法を用いることで、放射線治療期間中も Full-dose の抗癌剤投与が可能となることが明らかとなり、MST 約 15 ヶ月、2 年生存割合は約 25% と良好な治療成績が示されている。導入化学療法の意義は現在のところ不明であるが、本邦で前向き試験が計画されており、その結果が期待される。

Key words：局所進行膵癌，塩酸ゲムシタピン，S-1，導入化学療法

## はじめに

膵癌治療における放射線療法の役割として、①術前・術後の補助的化学放射線療法、②切除不能局所進行膵癌に対する根治的化学放射線療法、③切除不能膵癌および転移性病変に対する緩和的（化学）放射線療法がある。

補助的化学放射線療法、緩和的療法については本特集号に別項（術前・術後補助療法の進歩と今後の展望、胆道・膵癌における緩和ケア）が設けられており、本項では主に切除不能局所進行膵癌に対する根治的化学放射線療法について述べる。

また次回改訂の膵癌診療ガイドラインにおいては、切除不能局所進行膵癌に対する導入化学療法が新たに上げられる予定である。放射線療法の項目にて改訂時の大きな変更点の一つであり、この背景や今後の展望について最後に触れておきたい。

## I. 局所進行切除不能膵癌に対する一次治療は？

膵癌の化学療法は、塩酸ゲムシタピン（以下 GEM）が標準治療薬と位置付けられている。また本邦においては、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤（以下 S-1）も膵癌に保険適応があり、GEM と同程度の臨床成績を示している。しかし局所の制御が得られない限り長期予後の向上は得られないことから、これら化学療法と放射線療法との同時併用（化学放射線療法）にその役割が期待されている。

2009 年版の膵癌診療ガイドラインにおいては、局所進行切除不能膵癌に対して、化学療法単独治療と化学放射線療法をそれぞれ支持するランダム化比較試験<sup>1,2)</sup>があるということでもともとグレード B の推奨度となった。現時点（2011 年 1 月）では状況に変化はなく、ともに標準治療とみなされている。

二つの治療法を比較する際は生存期間中央値（以下 MST）で判断されることが多いが、後述するように、化学放射線療法の場合は 2 年生存割合などの中長期的な生存割合が向上する傾向がある。今後、実施される臨床試験においては、ある程度の長期間経過をみた上で、治療法の優劣を議論する必要がある。

Chemoradiotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer

Satoaki Nakamura

1) 大阪府立成人病センター放射線治療科（〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3）

表 1 局所進行膵癌に対する GEM 同時併用放射線治療

報告者	N	GEM 投与量 (mg/m <sup>2</sup> /wk)	放射線線量 (Gy)	予防 照射	1-y OS (%)	2-y OS (%)	OMS (mo)
de Lange	24	300	24 Gy/3 fr	Yes	—	—	10
Epelbaum	22	400	50.4	Yes	—	—	8
Blackstock	39	40 biweekly	50.4	Yes	—	—	7.9
Li	18	600	50.4~61.2	Yes	56	15	14.5
Okusaka	42	250	50.4	Yes	28	—	9.5
Magnino	23	100~50 biweekly	45	Yes	—	—	14
Brade	31	40 biweekly	35~52.5	No	—	16.1	13.9
Murphy	74	1,000	20~42 Gy/15 fr	No	46	13	11.2
Small	14	1,000	36 Gy/15 fr	No	47	—	—
Nakamura	72	1,000	50	No	57	25	14.5

略語：OS = overall survival；OMS = overall median survival

## II. 局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法の標準的な併用化学療法は？ また照射範囲に予防的リンパ節領域を含めるべきか？

これまで局所進行膵癌の標準治療は 5-FU 併用化学放射線療法とされてきた。これは米国 Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) 試験の他、二つの臨床試験により化学療法単独（主に 5-FU）、あるいは放射線療法単独に比して両者併用した場合、MST、1 年生存割合がそれぞれおおむね約 10 ヶ月、40% と延長が認められていることによる<sup>3~5)</sup>。これらでは予防的リンパ節領域を含んだ広範な照射野が用いられてきた。

GEM 併用化学放射線療法においては、GEM による強い消化管毒性に配慮した臨床試験がなされてきた（表 1）。まず放射線治療は従来通りとし、GEM を減量した臨床試験では（週 1 回投与で 250~600 mg/m<sup>2</sup> 程度、週 2 回で 40~50 mg/m<sup>2</sup>）、従来の 5-FU 併用化学放射線療法と比較して生存率の向上は明らかでなかった<sup>6~12)</sup>。一つの原因は肝臓転移であり、化学療法の強度減少が問題と考えられた。続いて GEM は Full-dose (1,000 mg/m<sup>2</sup>) とし、照射方法を工夫する研究がなされた。Michigan 大学では主腫瘍および明らかな転移リンパ節のみに限局した照射野にて 36 Gy (2.4 Gy/fr) を推奨線量とし、MST 11.2 ヶ月、1 年生存割合 46% という結果を報告している<sup>13~15)</sup>。大阪府立成人病センターでも同様に照射野を限局する方法（図 1）にて、放射線線量を 50 Gy/25 fr とした Full-dose GEM 併用化学放射線療法を行い、MST 14.5 ヶ月、全生存割合が 1 年で 57%、2 年で 25%、3 年で 14% であった。特徴的と考えられるのは長期予後の向上で、11 症例 (15%) が 3 年以上、4 症例 (6%) が 5 年以上生存した。

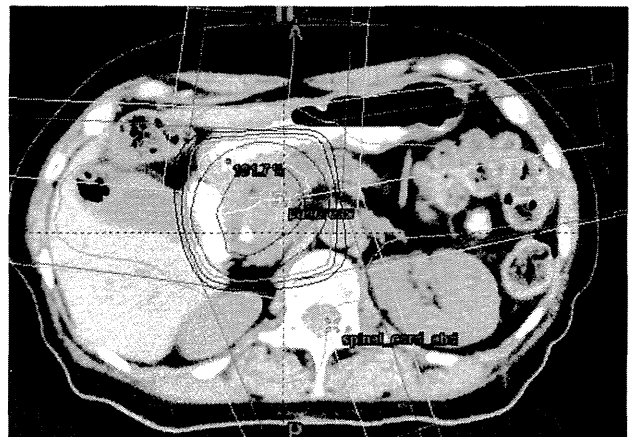


図 1 局所進行膵癌に対する放射線治療の照射野（4 門照射）

また本邦にて膵癌に保険適応のある S-1 は 5-FU 持続静注を上回る奏効率が報告され、放射線との相乗効果も高いことから、S-1 併用化学放射線療法も 5-FU 併用化学放射線療法に代わる標準治療となる可能性がある。本邦からの第 II 相臨床試験にて、MST 16.2~16.8 ヶ月、1 年生存割合 70.6~72%、2 年生存割合 26% と良好な結果が報告されている<sup>16,17)</sup>。いずれの報告でも、放射線療法期間中の S-1 の投与量は Full-dose とする 80 mg/m<sup>2</sup>/day で、放射線治療では予防照射を省いた限局照射法が採用されている。

以上、GEM・S-1 どちらにおいても Full-dose の抗癌剤を投与した化学放射線療法において、従来の 5-FU 併用化学放射線療法と比較して良好な治療成績が示されている。まともった比較試験はなされておらず、現状では標準治療としての高いエビデンスがないことが課題であるが、治療選択肢の一つとして考慮してもよいと思われる。



### Ⅲ. 局所進行切除不能膵癌に対し、化学放射線療法前の導入化学療法の意義はあるか？

先に述べた通り、化学放射線療法の特徴は局所制御による長期予後の向上にある。しかし局所進行切除不能膵癌の中には、治療前には指摘できなかった微少遠隔転移が治療早期に顕在化してくる集団が一定割合で存在する。このような転移がすでに存在する症例に対し、放射線療法を加えることの生命予後に対する意義は乏しい。このため全身化学療法を数ヵ月先行し（導入化学療法）、遠隔転移を認めない症例のみに放射線療法を行うことで、結果として全体の治療成績を向上させることが考えられる。

Huguetら<sup>18)</sup>は導入化学療法としてGEMを中心とした併用化学療法（少なくとも3ヵ月）を先行し、増悪を認めなかった128例（71%）に対し、5-FU併用化学放射線療法を施行した集団（72例）と化学療法を継続した集団（56例）について、後ろ向きに解析している。結果、MSTは5-FU併用放射線療法群：15.0ヵ月、化学療法群：11.7ヵ月、1年生存割合は5-FU併用放射線療法群：65.3%、化学療法群：47.5%であり、化学放射線療法群で良好な生存期間であった。またMD Anderson cancer centerからも同様の後ろ向きの報告があり、化学放射線療法を先行した集団（247例）でのMSTは8.5ヵ月、全身化学療法先行後に増悪を認めず化学放射線療法を施行した集団（76例）のMSTは11.9ヵ月であった<sup>19)</sup>。

本邦ではこれらの先行研究の結果を踏まえ、JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）にて「局所進行膵癌に対するS-1併用放射線療法における導入化学療法の意義に関するランダム化第Ⅱ相試験」が計画されている。本試験にて前向きに「化学放射線療法」と「全身化学療法先行化学放射線療法」の比較が行われることで、導入化学療法の意義についての見解が得られることが期待される。

### おわりに

切除不能局所進行膵癌に対する化学放射線療法の治療成績を中心に概説した。GEMが膵癌に対する標準治療薬となった現在、従来の5-FU併用化学放射線療法の局所進行膵癌に対する標準的治療としての位置は低くなったものの、GEM併用もしくはS-1併用化学放射線療法の有効性も確立していないのも現状と考えられる。また導入化学療法の意義もまだ不明と言わざ

るをえない。これらの有効性を明らかにし、標準的治療としてのエビデンスを確立するためにも、多施設共同の比較試験を行い、膵癌に対する化学放射線療法の有効性の科学的根拠を作り上げていく必要がある。

### 参考文献

- 1) Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. : Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* **19** : 1592-1599, 2008.
- 2) Loehrer PJ, Powell ME, Cardenas HR, et al. : A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer : E4201. *J Clin Oncol* **26** : Abstr 4506, 2008.
- 3) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. : Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* **25** : 865-867, 1969.
- 4) 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.
- 5) Gastrointestinal Tumor Study Group : Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas : Comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* **80** : 751-755, 1988.
- 6) de Lange SM, van Groeningen CJ, Meijer OW, et al. : Gemcitabine-radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* **38** : 1212-1217, 2002.
- 7) Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S, et al. : Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* **81** : 138-143, 2002.
- 8) Blackstock AW, Tepper JE, Niedwiecki D, et al. : Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805 : phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* **34** : 107-116, 2003.
- 9) Li CP, Chao Y, Chi KH, et al. : Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer : gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **57** : 98-104, 2003.
- 10) 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.
- 11) Magnino A, Gatti M, Massucco P, et al. : Phase II trial of primary radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer. *Oncology* **68** : 493-499, 2005.
  - 12) Brade A, Brierley J, Oza A, et al. : Concurrent gemcitabine and radiotherapy with and without neoadjuvant gemcitabine for locally advanced unresectable or resected pancreatic cancer : a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **67** : 1027-1036, 2007.
  - 13) McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, et al. : Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* **19** : 4202-4208, 2001.
  - 14) Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, et al. : Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **68** : 801-808, 2007.
  - 15) Small W Jr, Berlin J, Freedman GM, et al. : Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer : a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* **26** : 942-947, 2008.
  - 16) 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, Abstr 4058, 2010.
  - 17) Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. : Phase II Study of Oral S-1 and Concurrent Radiotherapy in Patients with Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010. (in press)
  - 18) Huguet F, Andre 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.
  - 19) Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. : Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* **110** : 47-55, 2007.

\* \* \*

