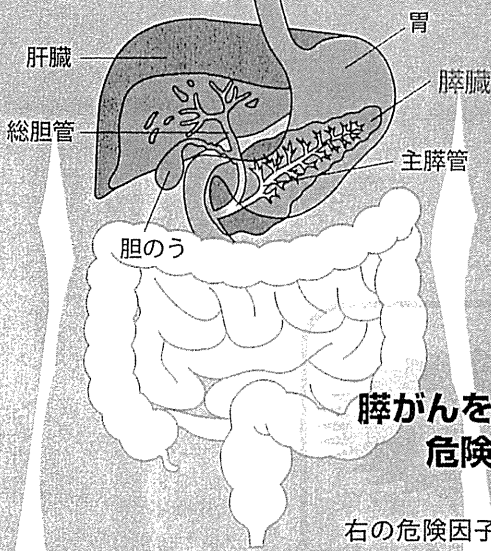


画像検査の進歩が早期発見に貢献

膵がん

■膵臓の位置と働き

膵臓は胃の裏側、背骨の手前にあり、消化を助ける膵液と、インスリンやグルカゴンなど、主に血糖を調節するホルモンをつくらしている。



膵がんを発症する危険因子

右の危険因子をもつ人は、そうでない人より膵がんになりやすいので、定期的に検査を受けましょう。

新たに膵^{すい}がんと診断される人は毎年2万人以上で、男女ともにふえています。進行してから見つかることが多いんですが、画像検査の進歩などによって早期に発見されることもふえてきました。



●指導
国立がん研究センター中央病院
肝胆膵内科医長
奥坂 拓志 先生

- 家族に膵がんになった人がいる
- 糖尿病である
- 肥満 (BMI 30 以上) である
- 慢性膵炎である
- 遺伝性膵炎である
- 膵管内乳頭粘液性腫瘍にゅうとうねんえきせいしゅようがある
- 喫煙習慣がある

胃のあたりの不快感は膵がんのサインかも

膵がんを発症する人は40代からふえ始め、60歳を過ぎるころから急に多くなります。高齢化が進む日本では増加傾向がみられます。

膵がんは、初期には特徴的な症状がほとんどありません。また胃の裏側に位置するため検査でも見つけにくく、多くの人は進行した状態で見つかっているのが現状です。

ただし、膵がんになりやすい危険因子はわかっています。上に示した7つの項目のどれかに当てはまる人は、膵がんになるリスクが高いと考えられます。その1つ、「膵管内乳頭粘液性腫瘍」は膵管にできる良性腫瘍です。しかし、がん化することがあるので、見つかったら経過観察が必要です。

また、胃のあたりが重苦しい、おなかの調子が悪いなど、漠然とした症状がつついているのに胃腸の検査をしても異常がないときは、膵臓の異常かもしれません。そのほか、黄疸おうだんや血糖値の急上昇、糖尿病の急な悪化は、膵がんが疑われる重要なサインです。

膵がんの危険因子がある人や、以上のような症状に思い当たる場合は膵臓の病気を疑って、消化器内科など専門の医療機関で、血液検査や超音波検査をしましょう。

検査 血液検査＋画像検査で診断

膵がんが疑われたら、まず血液検査が行われます。膵がんを発見するにはこれさえ調べればよいといった血液検査はありませんが、膵臓や胆道系の酵素、腫瘍マーカーなどから幅広く情報を集め、総合的に判断します。

血液検査とともに、画像検査も膵がんの診断には重要です。超音波検査や、造影剤を使ったCT検査、MRI検査などで、膵臓の様子を詳しく調べます。最近では画像検査の技術が向上し、小さな膵がんでも見つけることが可能になってきました。

主な血液検査

膵臓の酵素

アミラーゼは膵炎、がんや結石による膵管や胆道の閉塞などで、リパーゼは膵がん、膵炎、肝疾患、腎不全などで値が上昇します。

胆道系の酵素

膵がんや胆管がん、総胆管結石などが原因となって、胆汁のうっ滞や黄疸、胆管の炎症などがおけるとALPや γ -GT(γ -GTP)などの値が高くなります。

腫瘍マーカー

がんがつくる物質の量を調べます。膵がんで約7割が陽性になるCA19-9、消化器系のマーカーとして知られるCEAなどを調べます。

主な画像検査

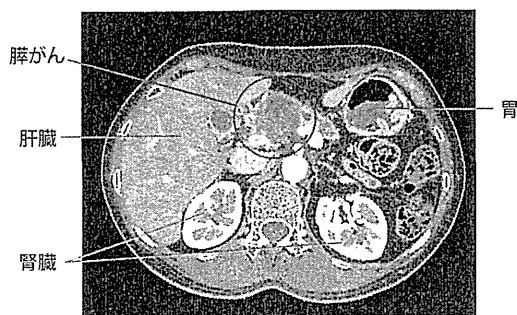
必須の検査

超音波検査

最初に行う画像検査です。からだへの負担が少ない検査ですが、がんが小さすぎたり、奥深い場所にあると発見しにくくなります。

CT検査・MRI検査

がんの位置や大きさ、広がりを見るため、CTやMRIを使って検査します。画像を鮮明にするために、多くは造影剤を静脈注射して撮影します。



1mm単位でスライスしたCT画像の1枚。膵臓の中心部の周囲より濃く写っている部分ががん。

必要に応じて行われる検査

MRCP検査

MRIの画像を用いて、膵管と胆管をコンピュータで処理します。立体的で、非常に鮮明な画像が得られます。

↓のあたりに膵がんがあるため、その横の主膵管が拡張している

写真提供：国立がん研究センターがん対策情報センター室長 女屋博昭先生



ERCP検査

内視鏡を十二指腸まで挿入して胆管と膵管の合流部に造影剤を注入し、膵管を写します。

EUS検査

先端に超音波を発する装置がついている内視鏡を胃や十二指腸に挿入し、それらの壁越しに超音波を出してその跳ね返りを画像化します。検査中に疑わしい組織を採取する「生検」もできます。

に化学療法を組み合わせる

ステージに応じて治療法を選択

膵がんの主な治療法は、手術と化学療法です。また、放射線治療や、緩和ケアを行うこともあります。治療法を選択は、左のチャートのように、ステージ（病期）に応じて決められます。

ステージはがんの大きさや広がり、転移の状態で分類します。日本膵臓学会の分類では大きくⅠ～Ⅳ期に分けられ、Ⅳ期はさらにaとbに分けられています。Ⅰ期はがんが2cm以内で転移がない状態です。それ以降はステージが進むごとにがんが大きくなり、リンパ節やほかの臓器への転移が広がっていきます。

膵がんは周囲に転移しやすい性質をもっているため、手術で切除したあと、抗がん剤による化学療法が追加されます。また、進行して見つかることが多いため、痛みを抑えたり、生活の質を維持するための緩和ケアが重要な治療になります。

手術療法

がんの場所によって切除する範囲が異なる

ステージⅠ～Ⅲでは手術が行われます。遠隔転移がなく、膵臓周辺の臓器や主要な血管にがんが広がっていないければ、手術で根治を目指します。

膵臓は血糖を調整するインスリンをつくっている臓器なので、切除することで術後に糖尿病を発症することがあります。そこで、できるだけ機能を残すよう、がんが十二指腸側にある場合は脾頭部を、脾臓側にある場合は脾尾部を切除し、脾臓の半分を残すのが一般的です。

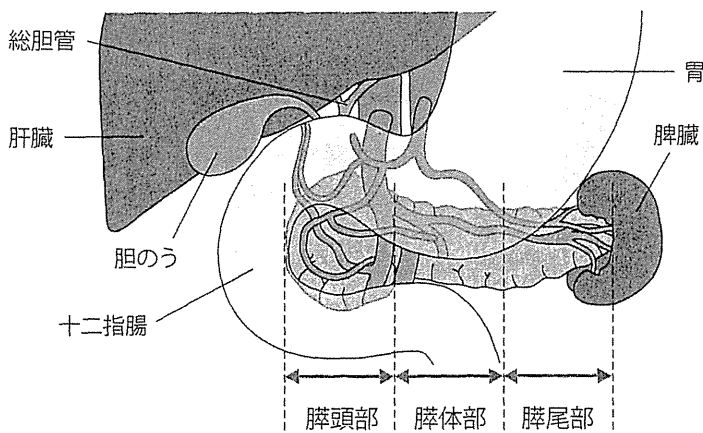
十二指腸側を取る 脾頭十二指腸切除術

脾頭部にがんがある場合は、脾頭部に加えて十二指腸、総胆管、胆のうのほか、胃の出口の一部を切除することもあります。切除したあとは脾臓、胆管、消化管の再建が必要です。

脾臓側を取る 脾体尾部切除術

脾体部や脾尾部にがんがある場合は、

周りの臓器も合わせて切除する膵がん

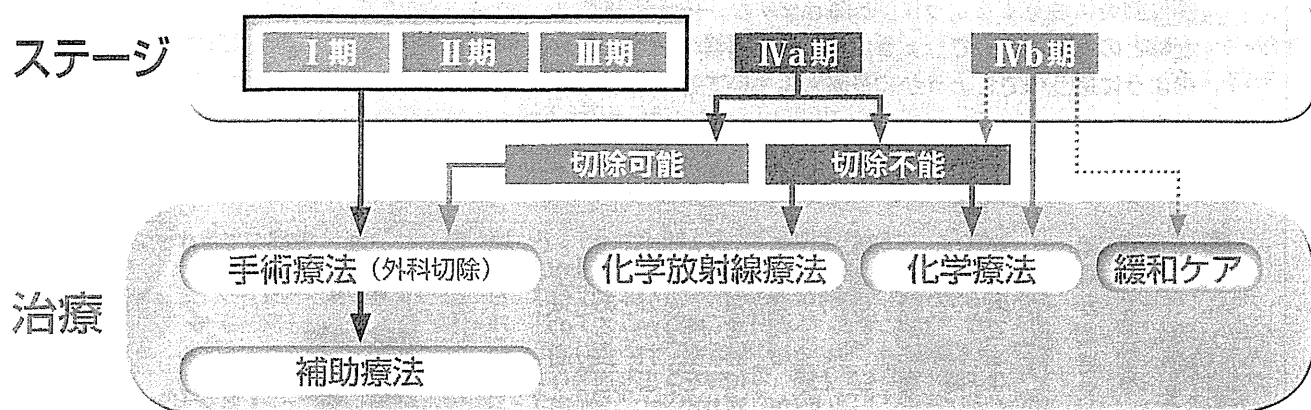


膵臓は脾頭部、脾体部、脾尾部に分けられる。がんが脾頭部にあるときは十二指腸、総胆管、胆のうも切除し、脾尾部にあるときは脾臓も切除する。

脾体部、脾尾部と一緒に脾臓も切除します。術後に消化管を再建する必要はありません。

治療 第一選択の手術療法

■ 膵がんのステージと治療

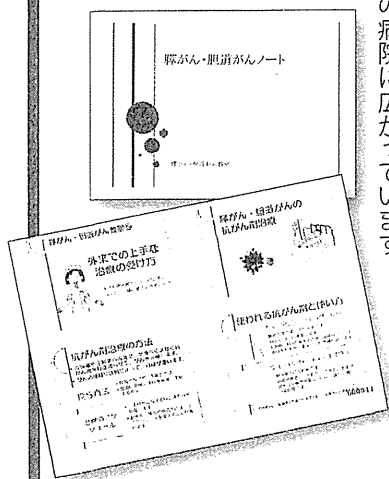


治療の支援

膵がんは進行が早く、病状が変わりやすいので、本人が病気を正しく理解して治療に向き合うことや、周囲のサポートが非常に重要です。その支援として、国立がん研究センター中央病院では、病院で治療中の患者を対象に、病院スタッフが講師を務める「膵がん教室」を毎週開いています。内容は、抗がん剤とは(医師・薬剤師)、食事のとりの方(管理栄養士)、リラクゼーション法(臨床心理士)、サポートの受け方(ソーシャルワーカー)、外来化学療法法の受け方(看

病院スタッフによる膵がん教室を開催

護師)と多彩。治療スケジュールや副作用の記録などが書き込める「膵がんノート」も用意しています。この活動に賛同した施設が同様の取り組みを始め、現在、全国7つの病院に広がっています。



化学療法

手術の次のステップは抗がん剤治療

抗がん剤による化学療法は、術後に再発を防ぐ目的で行われる場合(補助療法)と、進行がんや術後の再発に対して、がんの進行を遅らせることを目的に行われる場合の、2通りがあります。

■ 塩酸ゲムシタビン

静脈に点滴で投与する抗がん剤で、週1回、3週つづけて点滴し、4週目は休むパターンを、補助療法では6コース、進行がんや再発がんでは、効果がある限りくり返して続きます。副作用として

吐き気や発熱、湿疹などがみられることがあります。ほかの抗がん剤よりも、比較的軽いといわれています。

■ テガフル・ギメラシル

オテラシルカリウム(S-1)

塩酸ゲムシタビンとほぼ同等の効果があるといわれている、内服の抗がん剤です。朝夕1カプセルずつ4週服用して2週休むパターンをくり返します。吐き気や食欲不振、色素沈着などの副作用があります。

肝臓薬物治療のこれから —分子標的治療と経動脈治療—



[2012年4月7日・東京にて開催]

司会

奥坂 拓志

国立がん研究センター中央病院肝胆腫瘍科副科長

[出席者, 発言順]

加藤 弥菜

愛知県がんセンター中央病院放射線診断・IVR部医長

荒井 保明

国立がん研究センター中央病院
副院長(医療安全担当) / 放射線診断科長

上嶋 一臣

近畿大学医学部消化器内科講師

近年、肝細胞癌(以下、肝癌)に対する内科的治療は各種進歩を遂げており、切除不能例に対する治療選択肢が広がっている。なかでも腫瘍の栄養血管を同定して経動脈の塞栓術を施す「肝動脈塞栓療法(transcatheter arterial embolization; TAE)」は、わが国で開発された治療法であり、最近では治療効果の向上を目的に抗癌剤の注入を併用する「肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization; TACE)」が中等度進行肝癌の初回治療として広く行われている。また、主に脈管浸潤を伴う進行肝癌に対する初回治療としては、「肝動注化学療法(hepatic arterial infusion chemotherapy; HAIC)」が適用されている。さらに、従来、肝癌に対する全身化学療法の有効性は低いとされていたが、進行肝癌患者において分子標的薬ソラフェニブの延命効果が初めて証明され、肝癌治療は新しい時代を迎えている。そこで本座談会では、肝癌の薬物治療に注目し、分子標的治療および経動脈治療のエビデンスの現状ならびに適応基準について、今後の展望を含めてお話を伺った。

TAE/TACE をめぐるエビデンスの動向

1. TAE/TACEのエビデンス確立と標準的手法

奥坂 本日は、「肝臓薬物治療のこれから」をテーマとして、分子標的治療および経動脈治療(TAE/TACE, HAIC)について、それぞれご専門の立場からお話を伺っていききたいと思います。

まずは、TAE/TACEの有用性に関するエビデンスについて加藤先生より解説いただきます。現在わが国では、日本肝臓学会(JSH)の「コンセンサスに

基づく肝細胞癌治療アルゴリズム」にありますように、intermediate stageに対する初回治療にTAE/TACEが汎用されていますが、標準治療として確立された経緯について教えていただけますか。

加藤 TAE/TACEは、1980年代にわが国で開発されて以来広く行われてきましたが、1990年代に発表されたランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)では、TAE/TACEの有効性を証明するに至りませんでした。しかし、2002年に発表された2つのRCTと2003年に発表されたメタアナリシ



Takuji OKUSAKA

国立がん研究センター中央病院
肝胆腫瘍科副科長

【経歴】

- 1990年 岐阜大学医学部卒業
- 1991年 聖隷三方原病院内科(静岡県浜松市)
- 1993年 国立がんセンター中央病院肝胆腫瘍内科レジデント
- 1996年 国立がんセンター中央病院肝胆腫瘍内科スタッフ
- 2010年 国立がん研究センター中央病院肝胆腫瘍科副科長

【専門領域】

臨床腫瘍学(肝胆腫)

スで、TACE施行群は無治療コントロール群に対し有意に高い生存率が得られたことから、TACEの有効性に対する認識が肝癌以外の領域の専門家にも浸透し始めました(表1)。最近では、TACE施行後に血管内皮細胞増殖因子の発現が亢進することが報告され、ソラフェニブとの併用による上乘せ効果を期待し、これを立証するための臨床試験が実施されています。

奥坂 TACEの方法は施設、国や地域によって異なり、わが国では多くの施設が抗癌剤と油性造影剤のリピオドール(Lip)、ゼラチンスポンジ(GS)などの塞栓物質を併用していますが、Lipの血管内投与は国内で認可されていません。これらの併用意義についてはどのような見解が得られているのでしょうか。

表1.TAE/TACEのエビデンス

| 発表者 | 症例数 | 補助療法 | 対照 | p値 |
|---------------|----------|------------|--------|--------|
| Lin DY | 1988 42 | TAE | > 5-FU | <0.005 |
| Pelletier G | 1990 42 | TACE(DOX) | = 無治療 | NS |
| Trinchet JC | 1995 96 | TACE(CDDP) | = 無治療 | 0.13 |
| Pelletier G | 1998 73 | TACE(CDDP) | = TMX | 0.77 |
| Bruix J | 1998 80 | TAE | = 無治療 | 0.72 |
| Lo CM | 2002 79 | TACE(CDDP) | > 無治療 | 0.002 |
| Llovet JM | 2002 75 | TACE(DOX) | > 無治療 | 0.009 |
| Meta-analysis | | | | |
| Llovet JM | 2003 545 | TACE | > 無治療 | 0.017 |

DOX: ドキソルビシン, CDDP: シスプラチン, TMX: タモキシフェン

か。

加藤 術前症例を対象に行った検討では、GSを併用するTACE群が塞栓物質を用いずに行う肝動脈動注化学療法(transcatheter arterial infusion; TAI)群よりも有意に高い主腫瘍の完全壊死率を認めています(83% vs 13%, $p < 0.01$)。また、レトロスペクティブな検討においても同様に、GSを併用したTACE群はTAI群に比べて完全または部分壊死率が有意に高いことが報告されており(73% vs 51%, $p < 0.01$)、基本的には塞栓物質を用いて腫瘍を阻血壊死に陥らせることが重要であると考えられています。

Lipに関しては、抗癌剤(エピルビシン)単独とエピルビシン+Lip併用による有効性を比較するRCTが行われ、併用群において奏効割合が有意に高く(42% vs 12%, $p < 0.05$)、生存率も併用群で良好な傾向を示しました($p = 0.09$)。

奥坂 TACEはわが国で開発された治療法であるにもかかわらず、ご紹介いただいたものはほとんどが海外のエビデンスであり、日本発の高いエビデンスが存在しません。荒井先生、その理由についてどのようにお考えですか。

荒井 当時、わが国ではエビデンスに対する意識がそれほど高くなく、さらに内科、外科、放射線科など各治療科により認識に相違があったため前向き臨床試験の実施が難しく、科学的検証が十分に行われてこなかったことが理由として挙げられます。また、欧米では肝癌に対するTACE自体経験の少ない領域であったため、RCTに対する抵抗感が強くなかったようですが、わが国ではすでにかんりの経験があったため、実臨床の現場でRCTに対する抵抗感が生じやすかったという環境の違いが影響していたかもしれません。

奥坂 同じ轍を踏まないため、エビデンスに対する意識の変革、エビデンス構築の手続きについて見直しが必要ですね。

それでは荒井先生、現在のわが国において特徴的なTACEの方法についてお聞かせください。

荒井 Lipとエピルビシンのエマルジョンを肝動脈内に注入後、多孔性GS粒で塞栓する

方法(Lip-TACE)が標準的手法となっています。また、多くの施設がアンギオCTとマイクロカテーテルを用いてTACEを行っています。TACEの技術に関しては、世界で最先端の技術で行われているとあってよいと思われます。

2. 新規塞栓物質「ビーズ」の現況

奥坂 TAE/TACEにおける新たな塞栓物質として球状塞栓物質「ビーズ」が海外で開発され、近い将来、わが国でも使用可能になると考えられます。荒井先生、ビーズの特徴についてご教示いただけますか。

荒井 ビーズの最大の特徴は、粒子径が比較的均一で、塞栓療法を施す肝動脈の径に合わせて塞栓深度が調節できることです。塞栓物質の歴史は古く、以前からTAE/TACEに用いられていましたが、従来品は粒子径や物性にばらつきがあって塞栓深度の予測が難しく、腫瘍の位置よりもかなり手前で塞栓された場合に、側副血行路を介して腫瘍へ血液供給が起こる可能性があります。これに対しビーズは塞栓深度の予測が比較的容易なため、こういった現象を起こし難いと考えられます。

わが国への導入が進められているビーズには、血管塞栓を目的とするビーズ、抗癌剤の徐放を目的とする薬剤溶出性ビーズ(drug eluting bead; DEB)、内照射療法を目的にイットリウム90を結合したビーズの3種類があり、欧米では肝癌に対してはドキソルビシンを含むDEBが多く用いられているようです。実際、ドキソルビシン含有DEBを用いたTACE(DEBDOX-TACE)は肝癌に対して一定の効果のあることが報告されていますが、標準治療として確立されるに至る明確なエビデンスはありません。ですから、DEBがわが国に導入される際には、そのあたりを冷静に捉える必要があります。一方、適切な大きさのビーズで肝動脈を充填した場合には、Lipの貯留が不十分な腫瘍、乏血性腫瘍ならびに抗癌剤が無効な腫瘍の場合にも腫瘍を壊死に至らせることがあり、劇的な効果が得られる場合もあります。このように、ビーズは従来の塞栓物質と異なる機序で効果を発現する場合もあり、塞栓療法自体のあり方が変わってくるかもしれません。

上嶋 DEBを用いたTACE(DEB-TACE)は、従来の標準的な手法であるLip-TACEに取って代わるのでしょうか。

荒井 Lip-TACEは腫瘍内への蓄積をCTで確認できますが、DEB-TACEは確認することができません。アンギオCTとマイクロカテーテルを用いたLip-TACEが主流となっているわが国の環境からすると、いきなりDEB-TACEにすべて置き換わる可能性はとて少ないと思います。

TACEと分子標的薬の併用に関する最新の知見

1. TACE+ソラフェニブ併用試験結果の解釈 (PostTACE試験, SPACE試験)

奥坂 Intermediate stageにおいては、TACEと分子標的薬を併用することでより高い効果が得られると期待されています。そこで、これを検証すべく実施されている臨床試験について、現状を整理したいと思います。加藤先生、ソラフェニブのTACEへの上乗せ効果を検証したPostTACE試験とSPACE試験の結果についてご紹介いただけますか。

加藤 PostTACE試験は、TACEで効果が得られた切除不能な進行肝癌患者を対象として、TACE後にソラフェニブを投与した群とプラセボ投与群を比較した日韓共同の第Ⅲ相臨床試験です。主要評価項目である無増悪期間(time to progression; TTP)は、ソラフェニブ投与群で若干延長する傾向が示されたものの有意差は得られず、TACE後ソラフェニブ投与の有用性は証明されませんでした。ただし、サブグループ解析において、韓国人グループで有意なTTP延長が認められたことから、TACE後ソラフェニブの投与によりTACEの効果を高める可能性が示唆されました。日韓における結果の相違は、ソラフェニブの投与期間および投与量が大きく影響していると推察されています。日本人グループは韓国人グループよりもソラフェニブによる治療期間中央値が短く(16週 vs 31週)、ソラフェニブの投与量中央値が低い傾向にありました(382mg/日 vs 403mg/日)。そのほか、切除不能肝癌に対するソラフェニブの有用性を検証した第Ⅲ相臨床試験(SHARP試験, Asia-Pacific試験)に比べてdose intensityが低い、



Mina KATO

愛知県がんセンター中央病院
放射線診断・IVR部医長

【経歴】

- 2001年 名古屋市立大学医学部卒業
岐阜県立多治見病院臨床研修医
- 2003年 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科
レジデント
- 2006年 愛知県がんセンター中央病院放射線診断・IVR部
医長

【専門領域】

悪性腫瘍の画像診断およびIVR、肝臓癌・大腸癌に
対する化学療法

日本人グループはC型肝炎ウイルス(HCV)関連肝癌が多いことから日韓で背景・毒性が異なる、TACEからソラフェニブ投与開始までの期間が長い症例があるなどといったことが結果に影響したと考えられています。

一方、SPACE試験は、DEBDOX-TACE施行後の補助化学療法としてソラフェニブの有用性を検討したランダム化第Ⅱ相臨床試験で、13ヶ国(日本は不参加)が参加して実施されました。対象を切除不能かつ多結節性肝癌患者とし、4週を1サイクルとしてソラフェニブ投与群およびプラセボ投与群に分け、病勢の程度にかかわらず頻回に

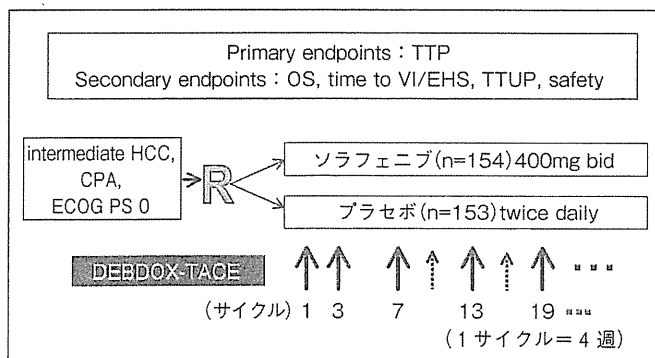


図1. SPACE試験の試験デザイン

Lencioni R. et al : Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC) ; Phase II, randomized, double-blind SPACE trial. J Clin Oncol 30(Suppl.4) : 2012(ASCO-GI 2012, abstr # LBA154)

DEBDOX-TACEを行うscheduled TACE(1, 3, 7サイクル目に施行。その後も6週ごとに繰り返し、必要であればその間も行う)という欧米で一般的に行われている手法を用いて検討されました(図1)。SPACE試験では、主要評価項目のTTPは達成されたものの(図2)、副次評価項目である全生存期間(overall survival; OS)は両群間に有意差はなく、TACE治療可能期間(time to untreatable progression; TTUP)はソラフェニブ投与群で期待とは逆に短くなり(図3)、良好な成績は得られませんでした。この結果を受けて、試験デザインが不適切であった可能性が指摘されており、試験終了後もTACE治療を要した症例が両群ともに約3割を占めていたことから中止基準の設定が厳しかったのではないかと考えられています。

また、SPACE試験のサブグループ解析では、TTPおよびOSに地域差があることが明らかとなり、アジア人は非アジア人に比べて良好な結果が得られました。これは、TACE施行回数や薬剤投与期間などの背景の差が影響しているのかもしれませんが。

2. TACEと分子標的薬の併用療法の確立に向けて奥坂 加藤先生にご紹介いただいた2つの試験は、いずれも試験全体としてはネガティブな結果に終わっていますが、ソラフェニブの長期服用、あるいは十分量の投与が可能であればTACE+ソラフェニブの有用性を証明できるのではないのでしょうか。上嶋先生、現在進行中の臨床試験では、そのあたりを意識されているのでしょうか。

上嶋 われわれが中心となって行っている切除不能肝癌患者を対象としたTACE単独群とTACE+ソラフェニブ併用群の有効性および安全性を比較する国内多施設共同第Ⅱ相臨床試験(TACTICS試験)では、SPACE試験と異なる試験デザインを採用しています(図4)。TACEは、腫瘍増悪に応じて行うon-demand TACEという手法を用い、TACE+ソラフェニブ併用群ではソラフェニブの内服をTACE施行前後は休薬することとしました。主要評価項

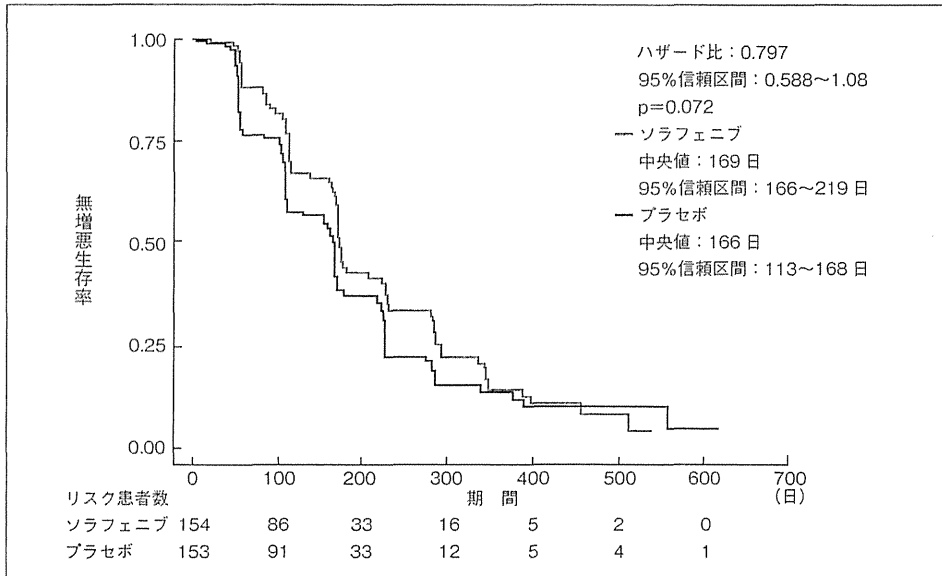


図 2. SPACE 試験の結果(主要評価項目：無増悪期間)

Lencioni R, et al : Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC) : Phase II, randomized, double-blind SPACE trial. J Clin Oncol 30(Suppl.4) : 2012(ASCO-GI 2012, abstr # LBA154)

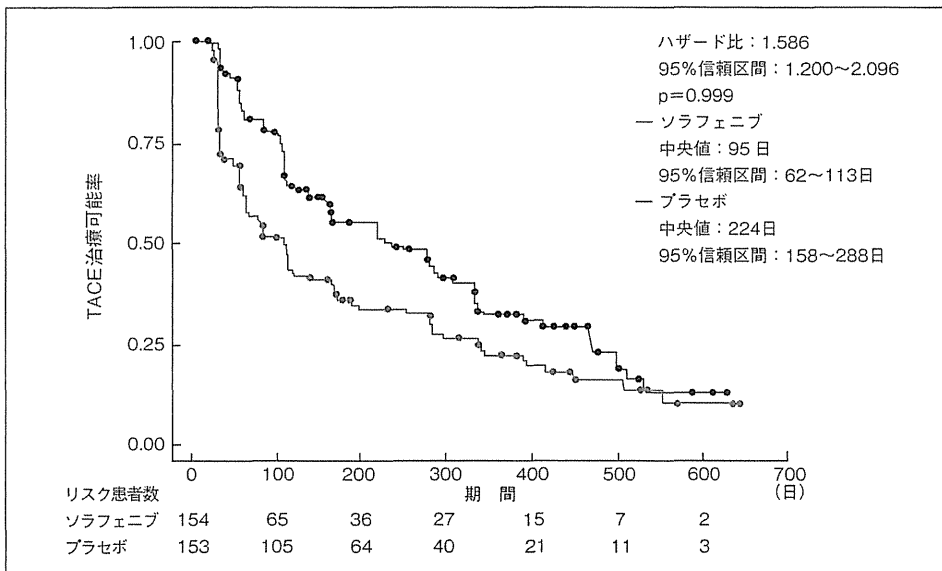


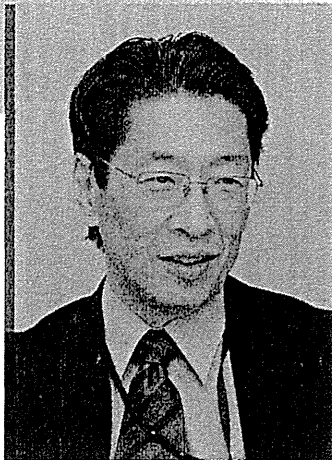
図 3. SPACE 試験の結果(副次評価項目：TACE治療可能期間)

Lencioni R, et al : Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC) : Phase II, randomized, double-blind SPACE trial. J Clin Oncol 30(Suppl.4) : 2012(ASCO-GI 2012, abstr # LBA154)

目にはTTUPを設定し、OSとの関連性を示していきたいと考えています。そのほか、TACEのレジメンやTTUPの判定基準などを踏まえ、SPACE試験に比べてわが国の実臨床に即した試験デザインと

なっています(表2)。

また、海外ではon-demand TACE施行後の補助化学療法としてソラフェニブの有用性を検証する2つの第Ⅲ相臨床試験(米国：ECOG1208試験、英



Yasuaki ARAI

国立がん研究センター中央病院
副院長(医療安全担当) / 放射線診断科長

【経歴】

1979年 東京慈恵会医科大学卒業
国立東京第二病院内科勤務
(研修ならびに消化器内科レジデント)
1984年 愛知県がんセンター放射線診断部勤務
1997年 愛知県がんセンター放射線診断部部長
2004年 国立がんセンター中央病院放射線診断部部長
2010年 国立がん研究センター中央病院
副院長(医療安全担当) / 放射線診断科長

【専門領域】

INTERVENTIONAL RADIOLOGY(インターベンショナルラジオロジー)、
臨床試験

国：TACE-2試験)が進行中で、いずれの試験も主要評価項目に無増悪生存期間(progression-free survival; PFS)が設定されています。現在、世界中でTACEとソラフェニブの併用に関する臨床試験が実施されていますが(表3)、これらの結果を解釈するうえでは、TACEの手法、主要評価項目などが統一されていないことを十分理解し、実臨床への応用の可能性を判断することが大切です。

奥坂 TACEと分子標的薬との併用療法に関し

ては、ソラフェニブ以外にもbrivanibやTSU-68(orantinib)のTACE後補助化学療法としての有用性を検証する第Ⅲ相臨床試験が実施されていますね。

荒井 TSU-68に関しては、TACE+プラセボ併用群を対照にTACE+TSU-68併用群のOSの優越性を検証する第Ⅲ相臨床試験(ORIENTAL試験)が日本、韓国および台湾の3ヵ国共同で進行中です。この試験におけるTACEの手法はon-demandで統一され、Lip+抗癌剤(エピルビシンまたはドキシソルビシン)+GSを標準とし、DEBも使用は可能となっています。目標症例数は880例で、現在までに400例を超える症例が登録されており、アジア型のTACEとの併用における分子標的薬の有用性を立証し得る大規模試験として注目されています。

奥坂 日本をはじめアジア諸国で精力的に新しい治療法の開発が行われていて、大変心強いですね。

加藤 肝癌の治療開発は目まぐるしく展開されていますが、TACE後に補助化学療法を行うことについて、特に毒性の面から適切なものか悩ましく思うときがあるのですが、先生方はいかがですか。

上嶋 ソラフェニブによる重大な有害事象の多くは、服用開始1ヵ月以内に発現するとされています。そのことを意識しながら投与量を調節すること

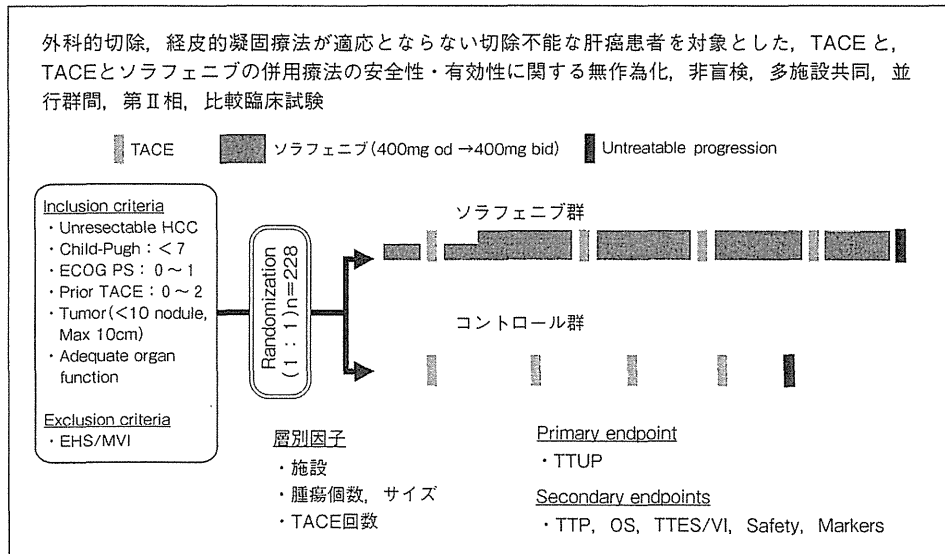


図4. TACTICS試験の試験デザイン

Japan Liver Oncology Group

表 2. 試験デザインの比較 (SPACE試験とTACTICS試験)

| | SPACE | TACTICS |
|----------------------|---|---|
| Region | EU/US/AP | 日本 |
| TACE | Scheduled DC-bead with Dox doxorubicin | On demand Conventional TACE Miriplitin/Epirubicin |
| Sorafenib at TACE | Continuing | Interrupted |
| Primary Endpoint | TTP | TTUP |
| TTUP | <ul style="list-style-type: none"> • Failure to achieve objective response after at least two TACE sessions in the treated tumor nodule • Vascular invasion • Extrahepatic spread • Sustained ascites • Sustained Child-Pugh B • Clinical progression to ECOG PS ≥ 2 • Platelet count $< 60,000/\mu\text{L}$ | <ul style="list-style-type: none"> • Tumor growth (125 percent from baseline status) • Vascular invasion (Vp3, Vp4) • Extrahepatic spread which size is more than 10mm • Child-Pugh grade C |

表 3. TACE とソラフェニブ併用の臨床試験

| Phase | Region | Sponsor | Nick name | Design | Sample Size | Primary Endpoint | Status | Registration | Type |
|-------|--------------|--|--------------------|---|-------------|------------------|------------|--------------|---|
| I | EU | University of Bern | S-TACE | Sorafenib + cTACE | n=21 | Safety | Completed | NCT00478374 | On demand TACE |
| I | US | UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center | N/A | Sorafenib + cTACE | n=30 | Safety | Ongoing | NCT01011010 | 2nd TACE may be performed within 8 wks after 1st TACE |
| II | Taiwan | Taipei Veterans General Hospital | START | Sorafenib + cTACE | n=147/36 | Safety | Ongoing | NCT00990860 | On demand TACE |
| II | Korea | Chung-Ang University | N/A | Sorafenib + cTACE | n=63 | TTP | Recruiting | NCT01170104 | On demand TACE |
| II | DE | Heinrich-Heine University | SOCRATES | Sorafenib + cTACE | n=43 | TTP | Terminated | NCT00618384 | Scheduled TACE |
| II | Korea | NCC | COTSUN Korea Trial | Sorafenib + cTACE | n=50 | Safety TTP | Completed | NCT00919009 | On demand TACE |
| II | EU | Medical University of Vienna | N/A | Sorafenib + cTACE | n=15 | Safety TTP | Terminated | NCT00768937 | Scheduled TACE |
| II | JP | JLOG | TACTICS | Sorafenib + cTACE vs. cTACE | n=228 | TTUP | Recruiting | NCT01217034 | On demand TACE |
| II | US/EU/ AP | Bayer | SPACE | Sorafenib + TACE(DEBDox) vs. TACE(DEBDox) | n=307 | TTP | Completed | NCT00855218 | Scheduled TACE |
| II | US | Johns Hopkins Hospital | N/A | Sorafenib + TACE(DEBDox) vs. TACE(DEBDox) | n=50 | Safety | Ongoing | NCT00844883 | Scheduled TACE |
| III | JP/Korea | Bayer | Post TACE | Sorafenib vs. Placebo | n=458 | TTP | Completed | NCT00494299 | N/A |
| III | US | ECOG | ECOG1208 | Sorafenib + cTACE vs. cTACE | n=400 | PFS | Recruiting | NCT01004978 | On demand TACE |
| III | UK | University College, London | TACE-2 | Sorafenib + TACE(DEBDox) vs. TACE(DEBDox) | n=412 | PFS | Recruiting | NCT01324076 | On demand TACE |

<http://clinicaltrials.gov/>



Kazuomi UESHIMA

近畿大学医学部消化器内科講師

【経歴】

1995年 神戸大学医学部卒業
神戸市立中央市民病院内科研修医
1997年 神戸市立中央市民病院救急部専攻医
2000年 神戸市立中央市民病院消化器内科医員
2002年 神戸市立中央市民病院消化器内科副医長
2005年 近畿大学医学部消化器内科講師

【専門領域】

肝細胞癌の化学療法、ウイルス性肝炎・肝硬変の治療

で、十分対応できると考えていますし、うまく使えれば患者の大きな利益にもつながると考えています。

荒井 有害事象に関しては上嶋先生がおっしゃるような工夫が重要だと思います。また、加藤先生が指摘された内容に加えて、経済面でも患者への負担が懸念されますので、実臨床においてはそのあたりも踏まえてTACEと分子標的薬の併用意義を検討する必要があると感じています。

進行例に対するソラフェニブとHAICの位置づけ

奥坂 Advanced stageにおいては、全身化学療法として初めて有効なエビデンスが示され、2009年にわが国で切除不能な肝臓に対して保険適応となった分子標的薬ソラフェニブと、わが国で従来行われてきたHAICとの明確な使い分けがなされていない現状があります。先生方は両者の位置づけについて、どのようにお考えでしょうか。

加藤 肝外転移をきたしている症例と局所治療不応例はソラフェニブの適応になると思います。一方、肝内に限局する病変で、TACE不能あるいは不応例に対しては、これまではHAICを行っていました。ただし、TACE不応例ではHAICの効果が乏しい場合もあり、どちらの治療を行うべきかという統一された見解はありません。

奥坂 そのあたり、今後明確な線引きはなされるのでしょうか。

加藤 しばらくはしっかり線引きされない状況が続くのではないのでしょうか。しかし、臨床腫瘍学の観点からは、ソラフェニブは進行肝臓患者に対する第Ⅲ相臨床試験(SHARP試験, Asia-Pacific試験)において、プラセボに対し有意なOSおよびPFSの延長を認めているため、エビデンスが不十分なHAICよりも治療選択のうえでの裏づけがあるといえると思います。

上嶋 HAICは、TACEと同じく日本のお家芸の1つであり、局所制御に優れ、予後延長が期待される治療法ですが、OS改善効果に関するエビデンスがないため、世界的にその存在感を示せない現実に直面しています。一方、ソラフェニブは肝臓で唯一OSの延長が証明された薬剤ですが、腫瘍縮小効果はそれほど強くありません。ですから、現時点では、ソラフェニブおよびHAICそれぞれの適応条件を考慮し、使い分けるのが現実的であると考えています。

また、HAICとソラフェニブを併用することで両者の弱点を補い、相乗的な効果を示す可能性があるとの発想から、現在、進行・再発肝臓に対するHAICとソラフェニブ併用による新規治療法の確立を目指した国内第Ⅲ相臨床試験(SILIUS試験)が実施されています。SILIUS試験では、外科的切除、局所壊死療法およびTACEが適応とならない進行肝臓患者を対象に、主要評価項目をOSとしたソラフェニブとHAIC(レジメン：低用量シスプラチン(CDDP)+フルオロウラシル)の併用療法のソラフェニブ単独投与に対する優越性を検証することを目的としています。この試験で優越性が示されれば、ソラフェニブとHAICの併用療法の有効性ととも、肝臓に対する経動脈治療の有効性も世界に向けて発信できる可能性があると考えています。そして、将来的に脈管浸潤を伴う局所進行型の肝臓に対する標準治療としてこの併用療法が確立されれば、混沌とした今の状況を解決できるのではないのでしょうか。

奥坂 ソラフェニブとHAICを使い分けるのではなく、両者を組み合わせて経動脈治療の位置づけを明

らかにするという考え方は、肝癌治療の発展に向けて大きな糧となりますね。荒井先生はHAICの豊富な実績をお持ちですが、今後の動向についてご意見をいただけますか。

荒井 わが国ではHAICにより継続的に抗癌剤を注入する技術が確立されていますので、薬剤に感受性を有す症例の場合にはHAICが適応と判断されることもあるでしょう。また、先ほど話題に挙げた分子標的治療の継続に伴う毒性および経済面の問題を軽減するうえで、HAICが役立つ可能性もあるかもしれません。このような可能性を実現するためには、最先端の技術を駆使するわれわれが経動脈治療に関する一定の基準を作成し、国内で浸透させたいうえで、アジアから欧米へと広げ、同時にエビデンスを構築することが重要だと思っています。

奥坂 そうですね。経動脈治療のエビデンスを充実させるべく、一層の努力が必要になりますね。

肝癌薬物治療に期待すること

奥坂 ソラフェニブの登場によって肝癌の治療体系が大きく変わり、多様な臨床的問題に遭遇する機会が増えたように感じています。われわれが今後、専門的かつ高度な肝癌医療を提供していくうえで、これからの薬物治療に期待することなどご意見をいただけますか。

加藤 相次ぐ新薬の開発に伴って、製薬会社主導の臨床試験が世界規模で行われていますので、その結果に大いに期待しています。実臨床では、特にC型肝炎を背景とする患者においてさまざまな薬剤に対する耐性が低いと感じられるので、他の癌種と同様に新薬が導入され、治療の幅が広がっていくことを願っています。

上嶋 新しい分子標的薬が次々と開発されていくなかで、それらの臨床試験がポジティブな結果となることに期待を寄せています。経動脈治療に関しては、高度な技術を要することから医師の治療レベルを一定以上に保つなど、治療成績の維持に向けた取り組みを実臨床ではもちろんのこと、臨床試験を実施するうえでも検討すべきであると常々考えています。また、臨床試験において十分な症例数を確保し、効率的に新薬の開発を進めるためにも、都道府県レベルで肝癌患者が集約できるような体制作りが必要ではないでしょうか。

荒井 上嶋先生ご指摘のように、わが国では肝癌治療施設が全国に散在しており、数も多いために、肝癌の薬物治療に関する臨床試験がかえって施行しにくい、という実態があります。そうした環境を整備することが必要となるでしょう。加えて医療経済的な問題にも向き合って、しっかり検討していく必要があると思います。正解に到達することが大変難しい問題ではありますが、肝癌患者の多いわが国が率先して承認制度などを含めた評価方法の変革を行うなど、肝癌治療先進国としての日本の見識を世界に発信していくことが求められる時代になっていると思われまます。

奥坂 肝癌は、ほかの癌に比べて多様な要素が複雑に絡み合っているため、エビデンスを導くことが難しい領域だと思います。そうしたなかでのソラフェニブの登場は、日本の医師がグローバルスタンダードを受け入れるのと同時に、われわれ自身がエビデンスを構築・発信することの大切さを認識するよい機会となりました。特に肝癌は、そういったアプローチが必要な領域ですので、各分野の専門医と連携してわが国の肝癌医療の発展に努めて参りたいと思います。本日はありがとうございました。

I. 膵癌

4. 内科治療の進歩

上野 秀樹 奥坂 拓志

要 旨

進行膵癌に対する世界的な標準治療はgemcitabine (GEM)であり、さらに現在では非劣性が証明された治療としてS-1が、優越性が証明された治療としてGEM+erlotinibとFOLFIRINOXが存在する。また、第III相試験では有意差が示されなかったが、生存期間が良い傾向を示した治療としてはGEM+capecitabine, GEM+oxaliplatin, GEM+S-1などが挙げられる。本稿ではこれらの治療の開発経緯や、実臨床での使用について解説する。また、局所進行膵癌に対しては選択肢の一つである化学放射線療法についても言及する。

[日内会誌 101: 29~36, 2012]

Key words 膵癌, 化学療法, 放射線療法, 臨床試験

はじめに

本稿では、浸潤性膵管癌（以下、膵癌）に対する内科治療について解説する。

computed tomography (CT) などにて膵癌と診断された場合、まずは切除可能かどうかを検討する。肝や大動脈周囲リンパ節などに明らかな転移を認めた場合や、たとえ転移はなくても腹腔動脈幹や上腸間膜動脈に癌の浸潤を認めた場合は切除不能と判断され、内科治療の対象になる。なお、前者は遠隔転移膵癌 (metastatic pancreatic cancer), 後者は局所進行膵癌 (locally advanced pancreatic cancer) と呼ばれ、TNM (AJCC/UICC) 分類ではそれぞれステージIVとステージIIIに相当する。膵癌は早期発見が困

難なことから、これらの進行膵癌は膵癌患者全体の約8割を占めている。また、たとえ切除術を受けても高頻度に再発することから、実際はほとんどの膵癌患者が内科治療を受けることになる。

内科治療には、化学療法や放射線療法などのような延命を目的にした抗癌治療と、疼痛コントロールなどを目的にした緩和治療がある。膵癌患者は疼痛や食欲不振、悪心などの症状を有することが多いため、緩和治療は早い段階から積極的に行うことが望ましい。一方抗癌治療に関しては、化学療法が現在はその中心的役割を果たしているが、癌の状態や患者の状態を考慮して治療の適用や選択肢を慎重に検討していくことになる。一般に、performance status (PS) が3以上の全身状態が不良な患者に対しては抗

トピックス

表 1. 進行膵癌に対するGEM中心併用療法の第Ⅲ相試験

| 治療 | 生存期間中央値 (月) | P値 | 報告者 | 文献 |
|--------------------------------|--------------|-------|--------------|-------------------|
| GEM vs. GEM+5-FU | 5.4 vs. 6.7 | 0.09 | Berlin | J Clin Oncol 2002 |
| GEM vs. GEM+5-FU+leucovorin | 6.2 vs. 5.9 | 0.68 | Riess | ASCO 2005 |
| GEM vs. GEM+capecitabine | 7.2 vs. 8.4 | 0.23 | Herrmann | J Clin Oncol 2007 |
| GEM vs. GEM+capecitabine | 6.2 vs. 7.1 | 0.08 | Cunningham | J Clin Oncol 2009 |
| GEM vs. GEM+S-1 | 8.8 vs. 10.1 | 0.15 | Ioka | ASCO 2011 |
| GEM vs. GEM+cisplatin | 4.6 vs. 6.9 | 0.48 | Colucci | Cancer 2002 |
| GEM vs. GEM+cisplatin | 6.0 vs. 7.5 | 0.15 | Heinemann | J Clin Oncol 2006 |
| GEM vs. GEM (FDR*)+oxaliplatin | 7.1 vs. 9.0 | 0.13 | Louvet | J Clin Oncol 2005 |
| GEM vs. GEM (FDR*)+oxaliplatin | 4.9 vs. 5.7 | 0.22 | Poplin | J Clin Oncol 2009 |
| GEM vs. GEM+irinotecan | 6.6 vs. 6.3 | 0.79 | Rocha Lima | J Clin Oncol 2004 |
| GEM vs. GEM+irinotecan | 6.5 vs. 6.4 | 0.97 | Stathopoulos | Br J Cancer 2006 |
| GEM vs. GEM+exatecan | 6.2 vs. 6.7 | 0.52 | Abou-Alfa | J Clin Oncol 2006 |
| GEM vs. GEM+pemetrexed | 6.3 vs. 6.2 | 0.85 | Oettle | Ann Oncol 2005 |
| GEM vs. GEM+marimastat | 5.4 vs. 5.4 | 0.95 | Bramhall | Br J Cancer 2002 |
| GEM vs. GEM+tipifarnib | 6.0 vs. 6.4 | 0.75 | Van Cutsem | J Clin Oncol 2004 |
| GEM vs. GEM+erlotinib | 5.9 vs. 6.2 | 0.038 | Moore | J Clin Oncol 2007 |
| GEM vs. GEM+cetuximab | 5.9 vs. 6.3 | 0.23 | Philip | J Clin Oncol 2010 |
| GEM vs. GEM+bevacizumab | 5.9 vs. 5.8 | 0.95 | Kindler | J Clin Oncol 2010 |
| GEM vs. GEM+axitinib | 8.3 vs. 8.5 | 0.54 | Kindler | Lancet Oncol 2011 |

*FDR：定速静注法

癌治療の延命効果は期待できず、むしろ副作用にて病状を悪化させる可能性が高いため、緩和治療のみを行うことが勧められる。

本稿では進行膵癌に対する抗癌治療について化学療法を中心に解説し、局所進行膵癌の選択肢の一つである化学放射線療法についても述べる。

1. 進行膵癌に対する化学療法（総論）

1) 世界での開発状況

かつては、進行膵癌に対して5-fluorouracil (5-FU)などが実臨床で使用されていたものの、延命効果は証明されておらず、標準治療は確立していなかった。それを大きく変えたのが、gemcitabine (GEM)である。GEMは代謝拮抗薬に分類される抗癌薬であり、北米で行われた進行膵癌に対する5-FU vs. GEMの第Ⅲ相試験で、5-FUよりも生存期間が有意に延長することが示さ

れた（生存期間中央値（MST）：5-FU 4.41 カ月 vs. GEM 5.65 カ月、 $p=0.0025$ ）¹⁾。この結果を受けて、1996年に膵癌に対するGEMの使用が米国の食品医薬品局（FDA）で承認され、標準治療として世界中で使用されるようになった。

その後、より優れた治療を求めて、進行膵癌に対する化学療法の研究が活発化した。その中でも特に力を注がれたのが、GEMに他の抗癌薬を併用するGEM中心併用療法(GEM-based combination therapy)である。1990年代後半から2000年代前半は、5-FUやcisplatinといった既存の細胞毒性薬が併用薬として使用されたが良い結果が得られなかったことから、新しい細胞毒性薬や分子標的薬との併用療法も試みられた。しかし、それらの併用療法の多くは第Ⅲ相試験で生存期間の延長を証明することができなかった(表1)。

そのような状況を打ち破ったのが、2005年に米国臨床腫瘍学会（ASCO）で報告されたGEMとerlotinibの併用療法である。erlotinibは上皮成

長因子受容体 (EGFR) のチロシンキナーゼを阻害する分子標的薬であり、北米で行われた第III相試験 (PA.3 試験) にてGEM + erlotinibがGEMよりも有意に生存期間が優れていたことが示された (MST: GEM群 5.91 カ月 vs. GEM + erlotinib群 6.24 カ月, $p=0.038$)²⁾。この結果を受けて、2005年に膵癌に対するerlotinibの使用が米国のFDAで承認され、現在では多くの国でerlotinibが使用されている。しかし、統計学的な優越性は示されたものの、生存期間の改善度がそれほど大きくなかったことから、副作用やコスト増などのデメリットを上回る臨床的意義は乏しいとする意見もみられ、コンセンサスは得られていない。GEM + erlotinibはGEM単独に置き換わる治療ではなく、GEM単独に追加された新たな選択肢であるといった認識が現在では一般的であり、その後行われた臨床試験でもGEM単独がコントロールアームにされることが多い (表1)。

数年前からは、他の癌腫で成功を収めた血管内皮成長因子 (受容体) (VEGF (R)) の阻害薬が膵癌でも試みられるようになったが、残念ながら良い結果は得られなかった。結局、これまでに数多くのGEM中心併用療法が期待されて試みられてきたにもかかわらず、第III相試験で生存期間の優越性を証明することができた治療は、既述したGEM + erlotinibのみであった (表1)。ただし、これらの併用療法の中には全く良い点が認められずに終わった治療もあれば、統計学的な有意差は示せなかったものの生存曲線は良好な傾向にあり、奏効割合や無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) などが優れていた治療も存在した。特に、GEM + capecitabineやGEM + oxaliplatinに関しては、ランダム化比較試験を統合したメタアナリシスではGEM単独よりも生存期間が有意に優れていたことが報告されており³⁻⁵⁾、副作用も比較的コントロールしやすいことから、一般臨床でこれらを使用している国も存在する (日本ではcapecitabineも ox-

aliplatinも膵癌に対して未承認)。

一方、GEM中心併用療法の相次ぐ失敗を受けて、GEM-free combination therapyという新たな治療戦略が近年試みられるようになった。これらのレジメンの多くは、大腸癌で良い結果を示したFOLFOXなどの5-FU-based combination regimenであったが、フランスのグループはより強い効果を求めてFOLFIRINOXと呼ばれる三剤併用療法 (5-FU/leucovorin + irinotecan + oxaliplatin) の開発を行い、遠隔転移膵癌を対象にGEM vs. FOLFIRINOXの第III相試験を実施した (Prodige 4-ACCORD 11 試験)。本研究の結果は、2010年にASCOで報告され、FOLFIRINOX群の生存期間が明らかに優れていたことが示された (MST: GEM群 6.8 カ月 vs. FOLFIRINOX群 11.1 カ月, $p<0.001$)⁶⁾。FOLFIRINOXは比較的強い骨髄抑制や消化器毒性を伴うことから、慎重な患者選択と嚴重な治療の管理が要求されるが、PS 0~1の遠隔転移膵癌に対する新たな標準治療として注目されている。

2) 日本における開発状況

前述したように、世界で行われた第III相試験で既存の治療に対する優越性を示した試験は、5-FU vs. GEM (1996)¹⁾、GEM vs. GEM + erlotinib (2005)²⁾、GEM vs. FOLFIRINOX (2010)⁶⁾の3つである。これらの試験はいずれも欧米で実施され、日本は参加していなかったことから、公表された後にこれらの治療の保険適用を目指した試験が日本では実施された。具体的には、GEMは1998年に膵癌患者を対象とした第I相試験が実施され、2001年に膵癌に対する使用が日本で承認されている。また、GEM + erlotinibに関しては2006年から第II相試験が実施され、2011年7月より保険適用が承認された。FOLFIRINOXに関しては、2011年より第II相試験が開始され、現在進行中である (従ってFOLFIRINOXは2011年8月現在日本では未承認)。現行のシステムでは、国外で承認された新薬や新規治療が日本で

トピックス

保険承認されるまでには数年の歳月を要することから、もともと使用できる抗癌薬の少ない膵癌ではドラッグラグ問題として取り上げられることが多い。ドラッグラグ解消の一つの手段は、(全ての試験が参加可能なわけではないが)国際共同試験に日本が参加することであり、実際最近では日本が参加している国際共同第III相試験も存在する。

一方、日本で独自に研究が続けられてきた抗癌薬にS-1がある。S-1は日本で開発された経口のフッ化ピリミジン製剤であり、胃癌をはじめとする様々な癌腫に対する効果が報告されている。膵癌に対しては2000年より開発がはじまり、遠隔転移膵癌を対象にした二つの第II相試験で21.1~37.5%と良好な奏効割合が認められたことから2006年に保険適用が承認された。また、GEMとS-1の併用療法(GS)の開発も進められ、遠隔転移膵癌に対して44.4%~48%という高い奏効割合と10.1カ月~12.5カ月という良好なMSTが示された。

これらの結果を受け、2007年より進行膵癌を対象にしたGEM vs. S-1 vs. GSの第III相試験が、日本と台湾で実施された(GEST試験)。GEST試験は、経口薬であるS-1の非劣性とGSの優越性の検証を目的とした第III相試験であり、2011年のASCOでその結果が報告された。プライマリーエンドポイントの生存期間に関しては、MSTがGEMは8.8カ月、S-1は9.7カ月、GSは10.1カ月であり、GEMに対するS-1の非劣性が証明された($p < 0.001$)⁷⁾。一方、GSに関してはGEMよりも生存曲線は良い傾向にあったものの、統計学的には有意差は示されなかった($p = 0.15$)。なお、奏効割合とPFS(中央値)に関しては、GEMが13%と4.1カ月に対しGSは29%と5.7カ月であり、GSが有意に優れており、生存期間を考慮したQOL(quality of life)解析でもGSが優れていた($p = 0.003$)。副作用はGEMでは骨髄抑制が、S-1では消化器毒性が、GSでは両者が高い傾向に

あったが、いずれの群でも重篤な副作用は少なく、十分な忍容性が認められた。

以上より、S-1に関しては非劣性が認められたことから、進行膵癌に対する標準治療であることが本研究により証明された。S-1は経口薬という利便性を有することから一次治療として臨床の場で使用される機会が今後増えるであろう。ただし、生存曲線、安全性、quality of life(QOL)解析などに関しては、GEMとS-1の間に差が認められなかったことから、S-1はGEMに置き換わる治療というよりは、新たに加わった標準治療の一つであるといった認識が妥当と思われる。現時点では、GEMやS-1の効果を事前に予測できるバイオマーカーはみつかっていないことから、それぞれの利点や毒性プロファイルを患者に説明した上で、患者の好みに合わせて使い分けていくことが現実的な方法である。なお、これまでに報告された第III相試験の結果(表1)と比較すると、GEST試験のGEM単独群のMSTは8.8カ月と良好だった。本試験では6割近い患者が二次治療でS-1を受けており、これが予後改善に貢献した可能性は高い。以上より、PS0~1の進行膵癌患者に対しては、GEMとS-1はいずれもkey drugであり、両者をできる限り使っていくことが順番よりも重要であると思われる。

一方、GSに関しては、奏効割合やPFSはGEMよりも勝っていたものの、生存期間での優越性は証明することができず、標準治療にはならなかった。GEM+capecitabineなどの他の試験と同様にPFSが優れていたにもかかわらず生存期間で有意差が認められなかった最大の理由は、前述したクロスオーバーの影響が考えられる。従って、GEST試験は、GEMとS-1を同時(concurrent)に使用する必要はなく、連続性(sequential)に使用すれば良いといったことを示した試験であるとも解釈される。ただし、有意差は認められなかったものの生存期間はGSが良好な傾向を示し、忍容性も十分に認められたことや、PFSやQOL

表 2. 第Ⅲ相試験もしくはメタアナリシスの結果

| 試験治療群 | 総試験数 | 総患者数 (試験群) | ハザード比* | 95%信頼区間 |
|--------------------------------|------|------------|--------|----------------|
| GEM+erlotinib ²⁾ | 1 | 285 | 0.82 | 0.69 ~ 0.99 |
| GEM+プラチナ系 ³⁾ | 5** | 623 | 0.85 | 0.76 ~ 0.96 |
| GEM+5-FU系 ³⁾ | 6** | 901 | 0.90 | 0.81 ~ 0.99 |
| GEM+capecitabine ⁴⁾ | 3** | 468 | 0.86 | 0.75 ~ 0.98 |
| GEM+S-1 ⁷⁾ | 1 | 275 | 0.88 | 0.71 ~ 1.08*** |
| FOLFIRINOX ⁶⁾ | 1 | 171 | 0.57 | 0.45 ~ 0.73 |

*GEM単独群に対する試験治療群のHazard ratio for death

**第Ⅲ相試験単独ではなくメタアナリシスにて有意差が示されている

***97.5%信頼区間

解析はGEMより優れていたことから、実臨床でのGSの使用は完全に否定されたわけではないと考える。

2. 進行膵癌に対する化学療法 (各論)

前述したように、進行膵癌に対する世界的な標準治療はGEMであり、さらに現在では非劣性が証明された治療としてS-1が、優越性が証明された治療としてGEM+erlotinibとFOLFIRINOXが存在する。また、第Ⅲ相試験では統計学的な優越性は証明されなかったが、生存期間が良い傾向を示しリスクベネフィットのバランスが比較的良いと思われる治療としてはGEM+capecitabine, GEM+oxaliplatin, GSなどが挙げられる。表2にそれぞれの第Ⅲ相試験やメタアナリシスで示された、新規治療のハザード比を示す。

一般にPSが良くない(2以上)の患者に対しては、GEM単独もしくは緩和ケアが考慮される。PSが良好(0~1)の患者に対しては、GEM単独に加えて、上記の治療選択肢が個々の患者の状態やその国の医療事情などに基づいて検討される。以下、日本で膵癌に対して使用可能な、GEM, S-1, GS, GEM+erlotinibと、保険適用にはなっていないが治験が進行中のFOLFIRINOXについて解説する。

1) GEM

主な副作用は骨髄抑制と悪心、食欲不振などの消化器症状、疲労など。発熱や皮疹もよく認められる(表3)。消化器症状や発熱、皮疹に対してはGEM投与時にステロイド(例, dexamethasone 6.6 mg)の併用が有効なことが多い。好中球減少は高頻度だが、発熱性好中球減少は稀。2%前後に間質性肺疾患(ILD)を合併することが報告されており、呼吸器症状に注意する必要がある。効果や副作用に影響する可能性があるため、投与時間(30分)は適切に守る。胸部への放射線療法との併用は重篤な食道炎、肺臓炎を起こす可能性があり禁忌とされている。

2) S-1

主な副作用は、下痢、口内炎などの消化器症状と、骨髄抑制。その他、疲労、色素沈着などが認められる(表3)。

GEMと比較すると骨髄抑制やILDの頻度は低いため、それらのリスクが高い患者はS-1のよい適用である。一方、腎機能障害患者では副作用が強くなる可能性があり注意を要する。また、経口薬であるため病院での治療時間や通院回数を減らせるといった利便性を有するが、薬剤の管理を患者自身に依存することから、治療前に十分な説明を患者や家族に行う必要がある。

3) GS

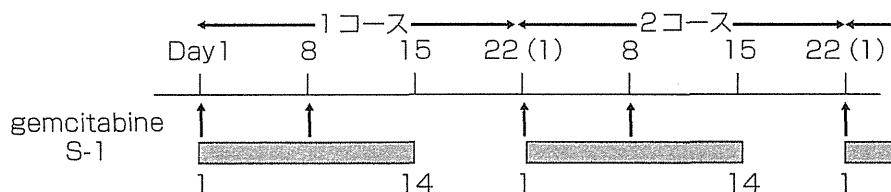
GEST試験で用いられたGSのレジメンを図1

トピックス

表 3. 主な有害事象

| 有害事象 | GEM ⁷⁾ (n=273) | | S-1 ⁷⁾ (n=272) | | GEM+S-1 ⁷⁾ (n=267) | | GEM+erlotinib ⁸⁾ (n=106) | | FOLFIRINOX ⁶⁾ * (n=171) | |
|----------|------------------------------|---------|------------------------------|---------|----------------------------------|---------|--|---------|---------------------------------------|---------|
| | Any (%) | ≥G3 (%) | Any (%) | ≥G3 (%) | Any (%) | ≥G3 (%) | Any (%) | ≥G3 (%) | Any (%) | ≥G3 (%) |
| ヘモグロビン減少 | 80 | 14 | 68 | 10 | 85 | 17 | 72 | 14 | 90 | 8 |
| 白血球減少 | 76 | 19 | 43 | 4 | 88 | 38 | 80 | 29 | NA | NA |
| 好中球減少 | 68 | 41 | 34 | 9 | 83 | 62 | 69 | 35 | 80 | 46 |
| 血小板減少 | 78 | 11 | 46 | 2 | 81 | 17 | 73 | 9 | 75 | 9 |
| ALT上昇 | 58 | 15 | 42 | 6 | 60 | 11 | 56 | 9 | 65 | 7 |
| 疲労 | 45 | 4 | 53 | 7 | 66 | 5 | 53 | 3 | 87 | 24 |
| 脱毛 | 11 | — | 3 | — | 18 | — | NA | NA | 33 | — |
| 皮疹 | 28 | 1 | 19 | 1 | 41 | 4 | 93** | 3 | NA | NA |
| 食欲不振 | 58 | 7 | 66 | 11 | 65 | 9 | 71 | 14 | NA | NA |
| 下痢 | 21 | 1 | 39 | 6 | 38 | 5 | 49 | 2 | 73 | 13 |
| 口内炎 | 14 | 0 | 25 | 1 | 34 | 2 | 36 | 0 | NA | NA |
| 悪心 | 43 | 2 | 54 | 2 | 55 | 5 | 53 | 6 | NA | NA |
| 嘔吐 | 27 | 1 | 32 | 2 | 34 | 5 | NA | NA | 61 | 15 |
| 発熱性好中球減少 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 2 | 2 | NA | NA | 7.2 | 5.4 |
| 間質性肺疾患 | 3 | 2 | 0.4 | 0 | 2 | 1 | 8.5 | 2 | NA | NA |
| 末梢神経障害 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 71 | 9 |

NA：データ未報告 *FOLFIRINOXの有害事象は2010 ASCOの報告スライドも参照 **ご瘡様皮膚炎含む
ALT：alanine aminotransferase



- gemcitabineは1回量1,000 mg/m²をDay 1とDay 8に30分間の点滴静注で投与する。
- S-1は体表面積に合わせた投与量（下記）を朝食後と夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。
- 21日間を1コースとして、明らかな病状の悪化や継続不能な副作用を認めない限り投与を繰り返す。

| 体表面積 | S-1投与量 |
|--|----------|
| 1.25 m ² 未満 | 60 mg/日 |
| 1.25 m ² 以上～1.5 m ² 未満 | 80 mg/日 |
| 1.5 m ² 以上 | 100 mg/日 |

※1日量のS-1投与量が60 mgの場合は朝40 mg夕20 mgに分割して投与する。

図 1. gemcitabineとS-1の併用療法の1例（文献7より引用）

に示す。GEST試験では、グレード3以上の好中球減少が62%に認められたが、ほとんどは一過性であり、発熱性好中球減少は2%であった(表3)。その他、食欲不振などの消化器症状、皮疹、色素沈着などが、GEMやS-1の単独治療よりも高

頻度に認められたものの、多くはコントロール可能で重篤な副作用は稀であった。

標準治療ではないが、既述したようなメリットがいくつかみられることがGEST試験で報告された。

| | | |
|-------------|------------------------|--------------|
| Oxaliplatin | 85 mg/m ² | 2時間かけて点滴静注 |
| Leucovorin | 400 mg/m ² | 2時間かけて点滴静注 |
| Irinotecan | 180 mg/m ² | 1.5時間かけて点滴静注 |
| 5-FU | 400 mg/m ² | 急速静注 |
| 5-FU | 2400 mg/m ² | 46時間かけて点滴静注 |

1コース=2週間
臨床試験では6カ月の投与が推奨された

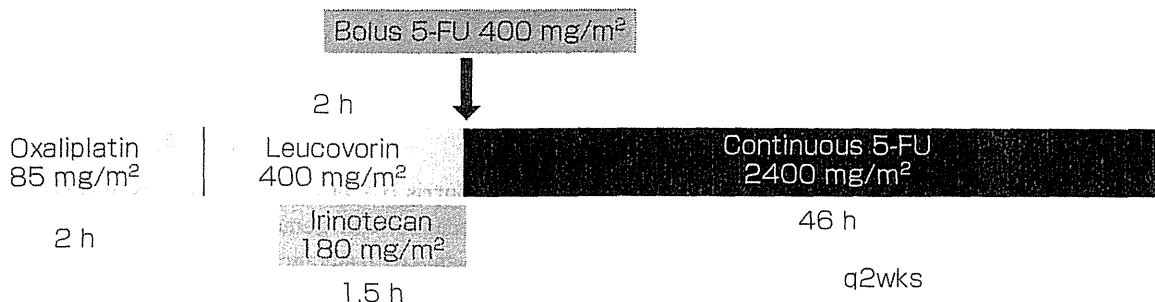


図2. FOLFIRINOX療法（文献6より引用）

4) GEM+erlotinib

通常のGEMの投与スケジュールに加え、erlotinib 100 mgを連日経口投与する。主な副作用は、食欲不振、下痢などの消化器症状と皮疹（ざ瘡様皮膚炎含む）、疲労などである（表3）。我が国では、国内の第II相試験を経て2011年7月より脾腫瘍に対する保険適用が承認された。しかし同試験では8.5%の患者にILDが認められたことから⁸⁾、現在は限られた施設と専門医のもとで、慎重な患者選択（PS 0～1、十分な説明のもとに危険性を十分理解した患者のみ）と非常に厳密な検査・観察スケジュール（体重、血圧、脈拍、体温、SpO₂、採血、尿検査はGEM投与日に必須、胸部X線は最低2週間1回、胸部CTは4週間に1回、KL-6もしくはSP-Dは月に1回必須）に従うことが要求されている。また、投与前登録と特定使用成績調査が全患者に対して実施されている。

グレード2以上の皮疹が出現した場合はしない場合よりも予後が良いことが知られているが、erlotinibの効果の予測に役立つバイオマーカーは脾腫瘍ではみつかっていない。

5) FOLFIRINOX（本邦保険未承認）

第III相試験で用いられたFOLFIRINOX療法の治療レジメンを示す（図2）。本試験ではPS 0～1で年齢75歳以下の遠隔転移を有する脾腫瘍患者のみが対象とされた。日本では保険適用になっておらず、日本人における安全性も確認されていないため、現在は臨床試験でのみ施行されている。

主な副作用は、骨髄抑制と、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢などの消化器症状、疲労など（表3）。骨髄抑制が強く、42.5%の患者でG-CSF（granulocyte-colony stimulating factor）の投与が行われ、5.4%の患者でグレード3以上の発熱性好中球減少が認められた。

3. 局所進行脾腫瘍に対する化学放射線療法

局所進行脾腫瘍に対しては、以前は米国で行われたランダム化比較試験の結果に基づき5-FUを併用した放射線療法（化学放射線療法）が標準治療とされていた。しかし、GEMが登場した後は、化学放射線療法がGEMよりも優れている