

トピックス

表 4. 局所進行膵癌に対する治療成績

治療	相	患者数	全生存期間		
			中央値 (月)	1 年生存割合 (%)	2 年生存割合 (%)
GEM ⁷⁾	第Ⅲ相	66	12.7	NA	NA
S-1 ⁷⁾	第Ⅲ相	68	13.8	NA	NA
GEM+S-1 ⁷⁾	第Ⅲ相	68	15.9	NA	NA
S-1 併用放射線療法 ⁹⁾	第Ⅱ相	61	16.2	72	26

NA：データ未報告

ことを示す明らかなエビデンスは無く、実臨床では簡便で副作用の少ない化学療法が選択されることが多い。

我が国ではS-1を併用した放射線療法の第Ⅱ相試験が実施され、MST16.2カ月、2年生存割合26%という比較的良好な成績が報告されている(表4)⁹⁾。化学放射線療法に関しては今後、化学療法とのランダム化比較試験や、より優れた治療法の開発、患者選択に有用なバイオマーカー研究などにより、意義が明確になることが期待される。

おわりに

本稿では、進行膵癌に対する内科治療について解説した。膵癌に対しては今なおGEMが国際的な標準治療薬であるが、さまざまな治療選択肢が増えつつある。治療成績はまだ満足できるものではないが、分子標的薬を含む新規抗癌薬の開発や、個別化治療に有用なバイオマーカーの研究が近い将来ブレークスルーをもたらすことを期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：奥坂拓志：講演料 (日本イーライリリー)、研究費・助成金 (中外製薬)

文 献

- 1) Burris HA, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15: 2403-2413, 1997.
- 2) Moore MJ, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25: 1960-1966, 2007.
- 3) Heinemann V, et al: Meta-analysis of randomized trials evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 8: 82, 2008.
- 4) Cunningham D, et al: Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27: 5513-5518, 2009.
- 5) Hu J, et al: A meta-analysis of gemcitabine containing chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Hematol Oncol* 4: 11, 2011.
- 6) Conroy T, et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364: 1817-1825, 2011.
- 7) Ioka T, 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* 29: 2011 (suppl; abstr 4007).
- 8) Okusaka T, et al: Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Sci* 102: 425-431, 2011.
- 9) Ioka T, et al: A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 28: 2010 (suppl; abstr 4058).

膵癌の化学療法・化学放射線療法

上野 秀樹 奥坂 拓志*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(3): 357-363, March, 2012]

Systemic Chemotherapy and Chemoradiotherapy for Advanced Pancreatic Cancer: Hideki Ueno and Takuji Okusaka
(*Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital*)

Summary

Currently, we are able to use S-1 with gemcitabine and erlotinib, as well as gemcitabine alone, as first-line therapy for advanced pancreatic cancer. In addition, a clinical trial of FOLFIRINOX is underway in Japan. On the other hand, chemoradiotherapy is considered to be one of the treatments of choice for locally advanced pancreatic cancer. This review summarizes current knowledge about non-surgical treatment for advanced pancreatic cancer, mainly based on the results of recent clinical trials. Key words: Pancreatic cancer, Clinical trial, Chemotherapy, Chemoradiotherapy, Corresponding author: Hideki Ueno, Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

要旨 現在進行膵癌に対しては、gemcitabine (GEM) 以外に GEM+erlotinib や S-1 といった複数の治療が選択可能になっており、FOLFIRINOX の治験も進行中である。また、局所進行膵癌に対しては化学放射線療法も選択肢の一つとされている。本稿ではこれらの非切除治療について、最近の臨床試験の話題を中心に解説する。

はじめに

膵癌に対して根治が期待できる治療は外科切除のみである。しかし、早期発見が難しいことから、80%近い患者は切除困難な進行癌として発見されており、たとえ切除を受けても80%以上が再発してしまう。したがって予後改善のためには、非切除治療の進歩が必要不可欠であり、化学療法や化学放射線療法の臨床試験が積極的に行われてきた。本稿ではこれらの非切除治療について最近の話題を中心に解説する。

I. 対象と治療の選択肢

外科切除の適用がないと判断された切除不能・再発膵癌患者が非切除治療の対象になる。その際に、膵癌の病期と performance status (PS) が治療の選択肢を検討する上で重要になる。膵癌の病期分類には UICC の TNM

分類や日本膵臓学会の分類が存在し、それらの方法は若干異なるが一般臨床においては、切除不能膵癌を「局所進行膵癌: locally advanced pancreatic cancer」と「遠隔転移を伴う膵癌 (転移性膵癌): metastatic pancreatic cancer」に分ければよい。局所進行膵癌とは、明らかな遠隔転移は認めないが上腸間膜動脈などへの浸潤のために切除が困難な膵癌のことで、UICC の TNM 分類のⅢ期に相当する。局所進行膵癌は切除不能膵癌の約 1/3 を占めており、転移性膵癌よりも予後が一般に良好である。なお、切除後の再発例に関しては、遠隔転移例と同じように扱うことが多い。

病期と PS に基づく治療選択肢を図 1 に示す。PS 3 以上の全身状態不良例に対しては、緩和ケアを中心とした治療が通常行われる。一方、全身状態良好 (PS 0~1) 例は化学療法など積極的治療のよい適用であり、その際には標準治療だけでなく臨床試験も考慮される。

* 国立がん研究センター中央病院・肝胆膵腫瘍科 (肝胆膵内科)

II. 化学療法について

1. 化学療法開発の歴史

図2に進行膵癌に対する化学療法開発の歴史を示す。太字で示した四つの第Ⅲ相試験〔fluorouracil (5-FU) vs gemcitabine (GEM), GEM vs GEM+erlotinib (PA 3 試験), GEM vs FOLFIRINOX (PRODIGE 4/ACCORD 11 試験), および GEM vs S-1 vs GEM+S-1 (GEST 試験)〕が標準治療の確立に影響を与えた pivotal trial である。1996年以前は、進行膵癌に対する化学療法の延命効果は明らかにされておらず、標準治療は存在していなかったが、5-FU vs GEMの第Ⅲ相試験にてGEMの延命効果と症状緩和効果が示され、それ以降GEMが標準治療に位置付けられた¹⁾。その後、GEMを中心とする多剤併用療法 (GEM-based regimen) が積極的に試みられたが、第Ⅲ相試験にてGEMに対する生存期間の優越性が証明されたのは、2005年に報告された上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤のerlotinibをGEMに併用した治療のみである²⁾。2000年代後半になるとGEM-based regimenの相次ぐ失敗を受け、GEMを含まない併用療法 (GEM-free regimen) が検討されるようになり、2010

	PS 0	1	2	3以上
局所進行膵癌	化学療法・化学放射線療法			緩和ケア
転移性膵癌 再発膵癌	化学療法			緩和ケア

PS: performance status

図1 病期とPSに基づく治療選択肢

年にはFOLFIRINOX (5-FU/Leucovorin+irinotecan+oxaliplatin) のGEMに対する明瞭な優越性が第Ⅲ相試験にて示された³⁾。

一方日本では、海外の第Ⅲ相試験でpositiveな結果になった新規治療を保険承認するための治験が行われてきた。具体的には、GEMは第Ⅰ相試験を経て2001年に、erlotinibは第Ⅱ相試験 (JO20302/JO21097 試験)⁴⁾を経て2011年に膵癌に対する保険適用が承認された (FOLFIRINOXは2011年より第Ⅱ相試験中)。また、わが国で開発された経口のフッ化ピリミジン製剤のS-1の研究も2000年代前半より進められ、第Ⅱ相試験を経て2006年に膵癌に対する使用が承認された。さらに2011年にはGEMに対するS-1の非劣性が第Ⅲ相試験にて証明され、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で報告されている⁵⁾。

以上より、第Ⅲ相試験でのエビデンスがある治療としてはGEMに加えて、非劣性が証明されたS-1と、優越性が証明されたGEM+erlotinib、FOLFIRINOXが存在する。また、個々の第Ⅲ相試験では優越性は示されなかったものの、メタアナリシスでGEMに対する有意差が認められた治療には、GEM+capecitabineやGEM+S-1、GEM+oxaliplatin (ただし、GEM+oxaliplatinのGEMは定速静注法という通常と異なる使用法が採用されている) があり⁶⁻⁹⁾、これらの治療を実臨床で使用している国も存在する。表1にこれらの治療の第Ⅲ相試験での成績を示す。

2. 化学療法の実践

前述したように、進行膵癌に対しては現在いくつかの選択肢が考えられるようになった。それらのなかで、実際にどの治療を選択するかは、PSなどの患者の状態、病

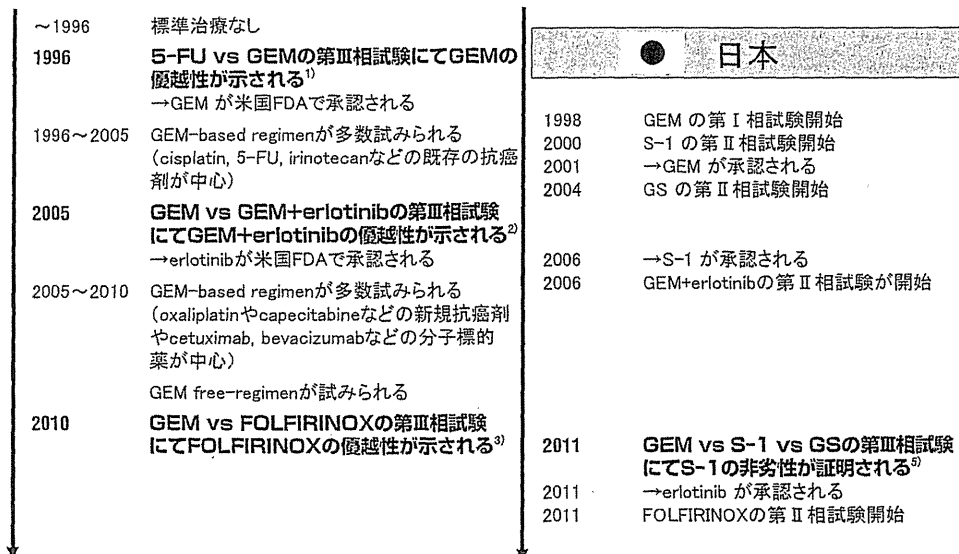


図2 進行膵癌に対する化学療法開発の歴史

表 1 進行膵癌に対する主な治療の成績

報告者	レジメン	患者数	PFS		p 値	OS		生存割合		p 値
			中央値 (月)	ハザード比 95% CI		中央値 (月)	生存割合 (%)	ハザード比 95% CI		
非劣性										
Ioka ら ⁵⁾	S-1	280	3.8	1.09	<0.02**	9.7	38.7	0.96	<0.001**	
	GEM	277	4.1	0.90-1.33*		8.8	35.4	0.78-1.18*		
優越性										
Moore ら ²⁾	GEM+erlotinib	285	3.8	0.77	0.004	6.2	23	0.82	0.038	
	GEM	284	3.6	0.64-0.92		5.9	17	0.69-0.99		
Louvet ら ⁶⁾	GEM+oxaliplatin	157	5.8	0.78	0.04	9.0	NA	0.83	0.13	
	GEM	156	3.7	0.59-0.99		7.1	NA	0.65-1.05		
Poplin ら ⁷⁾	GEM+oxaliplatin	272	2.7	NA	0.10	5.7	21	0.88	0.22	
	GEM	275	2.6	NA		4.9	16	0.73-1.05		
Herrmann ら ⁸⁾	GEM+capecitabine	160	4.3	NA	0.10	8.4	32	0.87	0.23	
	GEM	159	3.9	NA		7.2	30	0.69-1.10		
Cunningham ら ⁹⁾	GEM+capecitabine	267	5.3	0.78	0.004	7.1	24.3	0.86	0.077	
	GEM	266	3.8	0.66-0.93		6.2	22	0.72-1.02		
Ioka ら ⁵⁾	GEM+S-1	275	5.7	0.66	<0.001	10.1	40.7	0.88	0.15	
	GEM	277	4.1	0.54-0.81*		8.8	35.4	0.71-1.08*		
Conroy ら ³⁾	FOLFIRINOX	171	6.4	0.47	<0.001	11.1	48.4	0.57	<0.001	
	GEM	171	3.3	0.37-0.59		6.8	20.6	0.45-0.73		

PFS: 無増悪生存期間, OS: 全生存期間, GEM: gemcitabine, FOLFIRINOX: fluorouracil/leucovorin + irinotecan + oxaliplatin, NA: データ未報告, *: 97.5% CI, **: 非劣性に対する p 値

表 2 進行膵癌に対する主な治療の有害事象

有害事象	GEM ⁶⁾ (n=273)		S-1 ⁵⁾ (n=272)		GEM+S-1 ⁵⁾ (n=267)		GEM+erlotinib ⁴⁾ (n=106)		FOLFIRINOX ³⁾ (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
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
疲労	45	4	53	7	66	5	53	3	87	24
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した, **: 痤瘡様皮膚炎含む FOLFIRINOX は日本人におけるデータなし

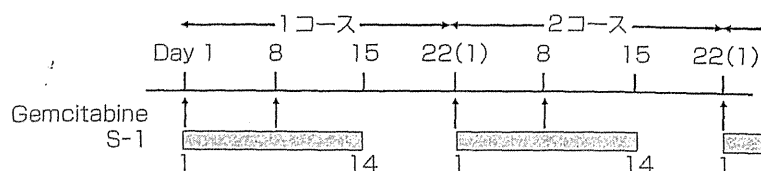
期などの癌の状態, 患者の希望, その他(保険適用の状況など)を考慮し, 個々の患者ごとに適切と思われる治療方針を選択していくことになる。日本においては現在 GEM 以外に, S-1 と GEM+erlotinib が承認されている。それらの治療と, 現在治験中の FOLFIRINOX について以下に解説する(なお, これらの治療の成績は表 1 を,

有害事象は表 2 を参照のこと)。

1) GEM+erlotinib

a: 投与方法

通常の GEM の投与に加え, erlotinib 100 mg を食事の 1 時間以上前または食後 2 時間以降に 1 日 1 回経口投与する。発疹, 下痢などの副作用にて減量を要する場合



- > 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3 GemcitabineとS-1の併用療法の1例⁵⁾

は, 副作用が回復した後50 mg/日を投与する。肝チトクロームP450で代謝されるため, 影響を及ぼす可能性のある飲食(グレープフルーツなど)や薬剤(クラリスロマイシンなど)に注意する。

b: 対象

対象は進行肺癌患者。ただし, 日本で行われた治験では8.5%に間質性肺疾患が認められたことから⁴⁾, 当面は全身状態良好の初回治療例を対象とすることが推奨されており, ①患者に予測される利益と不利益(副作用)を十分に説明し同意を得ること, ②十分な安全対策の下で慎重に治療を行うことが要求されている。具体的には2011年10月現在, 全例調査が行われており, 使用は専門的な施設・医師に限定され, 治験並みのスケジュール管理が必要とされている。

c: 主な副作用

皮膚毒性(瘡瘍様皮疹, 皮膚乾燥, 痒痒症など), 消化器毒性(下痢, 口内炎, 食欲不振など)がerlotinibの主な副作用である。重篤な副作用としては, 間質性肺疾患の他, 重度の肝機能障害, 下痢, 角膜潰瘍などが報告されているため, これらの症状の出現や悪化に注意する。

d: コメント

GEMに唯一第Ⅲ相試験で優越性を示したGEM-based regimenである。ただし, 第Ⅲ相試験で示された延命効果はそれほど大きくなく, 肺癌に関しては有望なバイオマーカーも発見されていないことから, 副作用や医療費の増加に見合う臨床的意義があるかどうかに関してはコンセンサスが得られていない。特に日本人における安全性についてはさらなる情報の集積が望まれており, 治療を行う際は間質性肺炎などの副作用に十分注意する必要がある。

2) S-1, GEM+S-1

a: 投与方法

S-1単剤は体表面積に基づいた投与量を朝食後および

夕食後の1日2回, 28日間連日経口投与し, その後14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。GEM+S-1に関してはいくつかの方法が報告されており, 図3に第Ⅲ相試験(GEST試験)で用いられたレジメンを示す。

b: 対象

対象は経口摂取良好な進行肺癌患者。GEST試験はPS 0~1の患者を対象としており, 全身状態良好な患者がよい適用である。腎機能障害時には配合剤ギメラシルの腎排泄が低下し, 毒性が強くなる可能性があるため注意する。また, 抗真菌剤フルシトシンとの併用は禁忌である。

c: 主な副作用

消化器毒性(食欲不振, 悪心, 下痢, 口内炎など)と骨髄抑制(白血球減少, 好中球減少など)がS-1の主な副作用である。GEM+S-1ではこれらの副作用, 特に骨髄抑制が増強する可能性があり, 皮疹も高頻度に認められる。多くの副作用はコントロール可能だが, 有害事象を適切に対処するために患者に十分な説明を行うことが重要である。

d: コメント

S-1はGEMと同等の効果と安全性を有する薬剤であることがGEST試験で示されたため, 進行肺癌に対する第一選択になり得る。GEMとS-1に関しては, どちらを優先すべきかよりも, 両者を可能な範囲内で使い切ることが重要と思われる。GEM+S-1はGEMに対する延命効果が証明されなかったため標準治療にはならなかったが, 高い奏効割合, 無増悪生存期間の有意な延長, QALY(生活の質で調整した生存年数)の有意な改善などがGEST試験で示されている。

3) FOLFIRINOX

a: 投与方法

第Ⅲ相試験で使用されたレジメンを図4に示す。日本

Oxaliplatin 85 mg/m² 2時間かけて点滴静注
 Leucovorin 400 mg/m² 2時間かけて点滴静注
 Irinotecan 180 mg/m² 1.5時間かけて点滴静注
 5-FU 400 mg/m² 急速静注
 5-FU 2,400 mg/m² 46時間かけて点滴静注

1 コース=2週間
 臨床試験では6か月の投与が推奨された

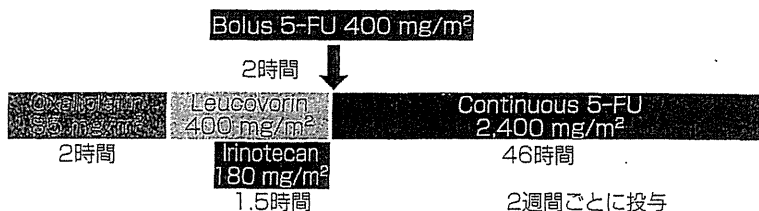


図 4 FOLFIRINOX 療法³⁾

表 3 局所進行膵癌に対する治療の成績

報告者	相	レジメン	患者数	奏効割合 (%)	無増悪生存期間			全生存期間		
					中央値 (月)	6か月割合 (%)	1年割合 (%)	中央値 (月)	1年割合 (%)	2年割合 (%)
化学療法										
Ishii ら ¹²⁾	II	GEM	50	NA	NA	NA	NA	15.0	64.0	NA
Ioka ら ⁵⁾	III	GEM	66*	9	6.2	NA	NA	12.7	NA	NA
		S-1	68*	20	4.7	NA	NA	13.8	NA	NA
		GEM+S-1	68*	30	10.7	NA	NA	15.9	NA	NA
化学放射線療法										
Okusaka ら ¹³⁾	II	GEM+RT	42	21	4.4	NA	NA	9.5	28	23
Ioka ら ¹⁴⁾	II	S-1+RT	61	27	9.7	68	32	16.2	72.0	26
Sudo ら ¹⁵⁾	II	S-1+RT	34	41	8.7	NA	NA	16.8	70.6	NA
Shinchi ら ¹⁶⁾	II	S-1+RT	50	30	6.7	NA	NA	14.3	62	27
化学療法→化学放射線療法										
Nakachi ら ¹⁷⁾	II	GEM+S-1 →S-1+RT	20	NA	8.1	70	NA	14.4	54.2	NA

GEM: gemcitabine, RT: radiation, NA: データ未報告, *: サブグループ解析

人における本治療の安全性は確立しておらず、治験が進行中である。

b: 対象

対象は PS 0~1 の転移性膵癌 (局所進行膵癌や PS 2 以上の膵癌患者に対する有効性及び安全性は明らかにされていない)。なお、irinotecan の活性代謝物である SN-38 の排泄に影響を及ぼす二つの遺伝子多型 (UGT1A1*6, UGT1A1*28) については、いずれかをホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体で有している患者は毒性が強まる懸念があり、日本の治験では除外されている。

c: 主な副作用

強い骨髄抑制と消化器毒性が認められる。第Ⅲ相試験では 40% 以上の患者が granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) を必要とし、5.4% にグレード 3 以上の発熱性好中球減少が認められたことから、慎重な患者選

択と厳重な治療管理が必要である。

d: コメント

FOLFIRINOX は表 1 に示すように、明らかな無増悪生存期間と全生存期間の延長を示したことから PS 0~1 の転移性膵癌に対する新たな標準治療になり得る。ただし、毒性が強いことからすべての PS 0~1/転移性膵癌患者が FOLFIRINOX の対象になるわけではない。また、日本人における安全性や効果は確認されておらず、現時点では臨床試験の範囲内で行うべきである。

Ⅲ. 化学放射線療法について

局所進行膵癌に対しては、GEM が登場する前までは、5-FU を併用した放射線療法 (化学放射線療法) が米国で行われたランダム化比較試験の結果に基づき標準治療とされていた。しかし、局所進行膵癌に対する GEM の

治療成績は化学放射線療法の成績と大差ないことが第Ⅲ相試験のサブグループ解析の結果などから示唆されるようになる。副作用や費用などの面で優れる GEM が一般臨床で広く行われるようになった。しかしこの問題を解決するためには、GEM と化学放射線療法の比較試験が必要であり、実際に二つランダム化比較試験が実施されている。一つはフランスのグループが行った試験 (FFCD/SFRO 試験) で、GEM と 5-FU+cisplatin 併用放射線療法が比較され¹⁰⁾、もう一つは米国で行われた試験 (ECOG 4201 試験) で、GEM と GEM 併用放射線治療が比較された¹¹⁾。しかし両試験とも症例集積不良のため目標症例数に到達せずに中止となり、プライマリーエンドポイントの生存期間に関しては、FFCD/SFRO 試験では GEM が、ECOG 4201 試験では化学放射線療法が優れていたという異なった結果が示されたため、この問題は未解決のままである。

表 3 に近年日本で行われた局所進行膵癌に対する化学療法や化学放射線療法の治療成績を示す^{5,12-17)}。GEST 試験のサブグループ解析では GEM+S-1 が、化学放射線療法に関しては S-1 併用放射線療法が単アームの第Ⅱ相試験で良好な成績を示しているが、GEM 単剤より優れているかは明らかではない。

IV. 現在進行中の研究について

癌の増殖に関与している insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) の抗体製剤である AMG 479 と GEM の併用療法はランダム化第Ⅱ相試験でよい傾向が認められたため¹⁸⁾、現在 GEM+プラセボとの国際共同 (日本も参加している) 第Ⅲ相試験が進行中である。また、アルブミン結合 paclitaxel (nab-paclitaxel) と GEM の併用療法は第Ⅰ/Ⅱ相試験で奏効割合 48%、生存期間中央値 12.2 か月という良好な結果を示し¹⁹⁾、第Ⅲ相試験が行われている。その他、Hedgehog 阻害剤などの新規分子標的薬やペプチドワクチンなど開発も試みられており、膵癌治療の選択肢がさらに広がることが期待される。また選択肢の増加に伴い、有効な薬剤を治療前に予測できるようなバイオマーカーの研究は今後さらに重要になると考える。局所進行膵癌に関しては、化学療法を導入後、病状が進行しなかった患者のみに化学放射線療法を行う戦略も検討されはじめており¹⁷⁾、今後の成果を期待したい。

おわりに

進行膵癌に対する非切除治療についてレビューした。近年治療の選択肢が広がり、多くの患者が非切除治療のメリットを受けられるようになった。しかし、長期生存

に関しては相変わらず厳しい状況が続いており、膵癌の分子生物学的な特徴に基づく画期的な治療が開発されることが期待される。

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 pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15(6): 2403-2413, 1997.
- 2) Moore JM, Goldstein D, Hamm J, *et al*: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25(15): 1960-1966, 2007.
- 3) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, *et al*: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364(19): 1817-1825, 2011.
- 4) 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(2): 425-431, 2011.
- 5) 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* 29(Suppl): Abstr 4007, 2011.
- 6) Louvet C, Labianca R, Hammel P, *et al*: Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOP and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 23(15): 3509-3516, 2005.
- 7) 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* 27(23): 3778-3785, 2009.
- 8) Harrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, *et al*: Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 25(16): 2212-2217, 2007.
- 9) Cunningham D, Chau I, Stocken DD, *et al*: Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27(33): 5513-5518, 2009.
- 10) 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(9): 1592-1599, 2008.
- 11) Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, *et al*: Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* 29(31): 4105-4112, 2011.
- 12) Ishii H, Furuse J, Boku N, *et al*: Phase II study of gemcitabine chemotherapy alone for locally advanced pancreatic carcinoma: JCOG0506. *Jpn J Clin Oncol* 40(6): 573-579, 2010.
- 13) 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(4): 673-677, 2004.

- 14) 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* 8(15 Suppl): Abstr 4058, 2010.
 - 15) 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* 80(1): 119-125, 2011.
 - 16) Shinchi H, Maemura K, Mataka Y, *et al*: A phase II study of oral S-1 with concurrent radiotherapy followed by chemotherapy with S-1 alone for locally advanced pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011. [Epub ahead of print]
 - 17) Nakachi K, Furuse J, Kinoshita T, *et al*: A phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus S-1 followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 66(3): 527-534, 2010.
 - 18) Kindler HL, Richards DA, Stephenson J, *et al*: A placebo-controlled, randomized phase II study of conatumumab (C) or AMG 479 (A) or placebo (P) plus gemcitabine (G) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC). *J Clin Oncol* 28(15 Suppl): Abstr 4035, 2010.
 - 19) Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, *et al*: Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 29(34): 4548-4554, 2011. [Epub ahead of print]
-

膵胆道癌化学療法の前線

坂本康成・上野秀樹・奥坂拓志

国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科/さかもと・やすなり うへの・ひでき おくさか・たくじ

A. 膵 癌

緒 言●

膵癌に対しては外科的治療が唯一の根治療法であるが、一般的には早期発見が困難で、診断時に約80%の症例が切除不能な状態であり、治療切除例でもその大半に癌再発を認める。これらの切除不能な局所進行例、遠隔転移例、術後再発例に対しては、全身化学療法を含んだ治療が第一選択となり、今なお膵癌治療における全身化学療法の果たす役割は大きい。

標準治療—GEM中心の10年—●

1997年にBurrisらが進行膵癌患者を対象とした比較試験で、ゲムシタビン塩酸塩(GEM:商品名ジェムザール)が5-FUと比較して症状緩和効

果(23.8%対4.8%, $p=0.0022$)および生存期間中央値 median survival time (MST) 5.65ヵ月対4.41ヵ月, $p=0.0025$ で有意にすぐれていることを報告して以降、進行膵癌患者に対してはGEM単剤療法が標準治療とされた。わが国でも2001年に保険適用となってから約10年間にわたり切除不能膵癌に対する治療の中心的役割を担ってきたが、生存期間、治療成績は十分に満足できるものではない。その後も生存期間の延長を目指してGEM+ α の併用療法の臨床試験が複数行われてきたが(表1)、統計学的に有意にすぐれていたものはGEM+エルロチニブ(erlotinib:商品名タルセバ)のみである。GEM+エルロチニブについても予後の改善度はそれほど大きくなく、MSTでは0.3ヵ月の改善であった。2011年7月に治療切除不能膵癌に対しての保険承認が追加され、わが

表1 GEM+ α の主な第Ⅲ相臨床試験の結果

試験	著者	発表年	MST(月)	p値
GEM vs GEM+5-FU	Berlin ら	2001	5.4 vs 6.7	0.09
GEM vs GEM+シスプラチン	Colucci ら	2002	4.6 vs 6.9	0.48
GEM vs GEM+marimastat	Bramhall ら	2002	5.5 vs 5.5	0.95
GEM vs GEM+シスプラチン	Heinemann ら	2003	6.0 vs 7.5	0.15
GEM vs GEM+イリノテカン	Rocha Lima ら	2003	6.6 vs 6.3	0.79
GEM vs GEM+オキサリプラチン	Louvet ら	2004	7.1 vs 9.0	0.13
GEM vs GEM+ペメトレキセド	Oettle ら	2004	6.3 vs 6.2	0.85
GEM vs GEM+exatecan	Abou-Alfa ら	2004	6.2 vs 6.7	0.52
GEM vs GEM+tipifarnib	Van Cutsem ら	2004	6.1 vs 6.4	0.75
GEM vs GEM+5-FU+LV	Riess ら	2005	6.2 vs 5.9	0.68
GEM vs GEM+カペシタビン	Herrmann ら	2005	7.2 vs 8.4	0.23
GEM vs GEM+エルロチニブ	Moore ら	2005	5.9 vs 6.2	0.038
GEM vs GEM+オキサリプラチン	Poplin ら	2006	4.9 vs 5.7	0.22
GEM vs GEM+セツキシマブ	Phillip ら	2007	5.9 vs 6.4	0.23
GEM vs GEM+ベバシズマブ	Kindler ら	2007	5.9 vs 5.8	0.95
GEM vs GEM+カペシタビン	Cunningham ら	2009	6.2 vs 7.1	0.08
GEM vs GEM+axitinib	Kindler ら	2009	8.5 vs 8.3	0.54

GEM=ゲムシタビン塩酸塩

- 切除不能進行膵癌に対しては全身化学療法が第一選択となる。
- ゲムシタビン塩酸塩(GEM), S-1, 両者の併用療法, GEM+エルロチニブ療法などの選択肢があり, 患者の状態や希望を考慮して選択する。

表2 GEST試験における各群の投与方法

レジメン	内容	投与日	投与間隔
GEM群	GEM 1,000 mg/m ²	day 1, 8, 15	4週ごと
S-1群	80 mg/body : BSA < 1.25 m ² S-1 100 mg/body : 1.25 ≤ BSA < 1.50 m ² 120 mg/body : 1.50 ≤ BSA	day 1~28	6週ごと
GEM+S-1群	GEM 1,000 mg/m ² 60 mg/body : BSA < 1.25 m ² S-1 80 mg/body : 1.25 ≤ BSA < 1.50 m ² 100 mg/body : 1.50 ≤ BSA	GEM : day 1, 8 S-1 : day 1~14	3週ごと

GEM = ゲムシタビン塩酸塩

(文献1)より引用)

BSA = Body Surface Area : 体表面積

国で使用可能となっている。

経口フッ化ピリミジン製剤のS-1(商品名ティーエスワン)はわが国で開発が進められた薬剤で, 遠隔転移を有する膵癌患者を対象としたS-1単独療法の第II相試験で奏効割合は21.1~37.5%, MSTは5.6~9.2ヵ月と報告されており, 2006年8月に膵癌に対して保険適用となった。これらの結果から2007年よりわが国と台湾において, 進行膵癌に対するS-1の有効性を検証するための第III相ランダム化比較試験(GEST)が行われ, その結果が2011年のアメリカ臨床腫瘍学会(ASCO)で報告された。GESTの各群レジメンを表2に示す。GESTはperformance status(PS)が0もしくは1と良好かつ未治療の切除不能進行膵癌患者に対し, GEM単剤治療を対照群としてS-1の非劣性, およびGEM+S-1併用(GS)療法の優越性を検討した3群間の比較試験であった。主要評価項目のMSTは, GEM対S-1対GS: 8.8ヵ月対9.7ヵ月対10.1ヵ月で, 統計学的にS-1の非劣性は証明されたものの, GSの優越性は証明されなかった。ただ, 副次評価項目の無病生存期間は, GEM対S-1対GS: 4.1ヵ月対3.8ヵ月対5.7ヵ月であり, GEMに対してS-1の非劣性およびGSの優越性が証明された。奏効割合は, GEM対S-

1対GS: 13%対21%対29%で, S-1, GSともにGEMを上回った。GESTにより, 進行膵癌患者に対する治療としてS-1はGEMとほぼ同等の効果を有する標準治療であることが示され, GS療法も一つの選択肢になり得ることが示唆された¹⁾。

局所進行膵癌●

切除不能局所進行膵癌に対しては, 化学療法以外に化学放射線療法も選択肢になり得るが, GEMが登場して以降, 化学療法よりも化学放射線療法がすぐれているとする明確なエビデンスがないため, 化学療法が選択されることが多い。局所進行膵癌に対するGEMの成績に関しては, 日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)により2005年から行われたGEM単独治療の第II相試験(JCOG0506)で, MSTが15ヵ月, 1年生存割合64%であった。また, GESTのサブグループ解析では, 局所進行膵癌に対してGEM単剤のMSTは12.7ヵ月と報告されている。化学放射線療法に関しては, S-1併用放射線療法(S-1: 30 mg/m²放射線治療日内服+放射線照射1.8 Gy/回×28回(5.5週))の第II相試験が行われ, MSTが16.2ヵ月, 1年生存割合が72%と比較的良好な結果であったが, 化

- ④ 膵癌の術後補助化学療法は、現時点では GEM を使用して行われることが多い。
- ⑤ GEM 耐性膵癌に対する二次治療は、日本での S-1 のほか、欧米では 5-FU や オキサリプラチンを用いたものも検討されている。

学放射線療法が普及するには比較試験で化学療法よりもすぐれた結果を示す必要がある。

術後補助化学療法●

欧州で行われた第Ⅲ相試験(CONKO-001)では GEM による術後補助化学療法が経過観察群を生存期間で上回り、わが国の JSAP-02 試験でもそれを支持する結果であった。GEM は効果、安全性のバランス面ですぐれており、現時点における標準治療と考えられる。GEM の投与期間についての明確なエビデンスはないが、CONKO-001 では投与期間が約 6 ヶ月に設定されており、同様の期間で行われることが多い。

GEM 不応後の二次治療●

GEST や後述する ACCORD11 試験の結果から、GEM を含まない一次治療を行う選択肢が増えたが、GEM 不応例に対する治療開発は引き続き重要な課題である。GEM 耐性膵癌を対象とした S-1 単剤療法の第Ⅱ相臨床試験では奏効割合が 15% と報告されている。その他、ASCO2008 には GEM 不応後の二次治療としての CONKO-003 試験の報告があり、オキサリプラチン、5-FU と葉酸(folic acid)併用の OFF 療法が 5-FU と葉酸の併用の FF 療法と比較し、MST (26 週間 vs 13 週間, $p = 0.014$) と無増悪生存期間の中央値(13 週間 vs 9 週間, $p = 0.012$)において有効性を示した²⁾。ACCORD11 試験の結果も含め、欧米においては初回あるいは二次化学療法として 5-FU やオキサリプラチンを含む全身化学療法が用いられており、日本人患者においても GEM 耐性膵癌に対し有効な治療方法となる可能性がある。

今後の展望●

フランスにおいて化学療法未治療の遠隔転移を有

する膵癌患者を対象として、GEM 単独療法とオキサリプラチン(L-OHP)+イリノテカン(CPT-11)+5-FU/ロイコボリン(LV)併用療法(FOLFIRINOX 療法)を比較した第Ⅲ相試験(ACCORD11 試験)が実施された。ASCO2010 での報告によると、MST の差が 4.3 ヶ月と、FOLFIRINOX 療法において大幅な生存期間の延長を示した(GEM 群対 FOLFIRINOX 群: 6.8 ヶ月対 11.1 ヶ月, $p < 0.001$)³⁾。2011 年 8 月現在、わが国でも数施設で第Ⅱ相臨床試験が行われており、日本人における安全性と有効性が検討されている。分子標的薬に関しては、表 1 に示した通り、残念ながらエルロチニブ以外有効な薬剤が見つかっていないが、新しい薬の開発は続いており、今後の展開を期待したい。

癌ワクチン治療としては、血管内皮増殖因子受容体 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2/キナーゼドメイン受容体の特異的に認識し、腫瘍新生血管内皮細胞を特異的に傷害する細胞傷害性 T 細胞を誘導するペプチドワクチンである OTS102 の第Ⅲ相試験がすでに行われ、その解析結果が待たれている。

B. 胆道癌

緒言●

外科手術のみが根治を期待できる治療法であるが、乳頭部癌では 1~2 割、肝内胆管癌で 3~4 割、肝外胆管癌では 6~7 割が診断時に切除不能な進行癌である^{4,5)}。切除不能胆道癌に対する臨床試験は小規模なものが多く、MST が 7~10 ヶ月程度と報告されてきた。また、胆道癌は治癒切除後も 5~8 割が再発する難治癌であり、やはり全身化学療法の果たす役割は大きい。なお肝内胆管癌は、外科手術での扱いが肝細胞癌と共通するため、UICC 分類と日本の癌取り扱い規約では原発性肝癌に分類されるが、胆管上皮から腺癌を主体と

- 進行胆道癌に対する標準治療は GEM+シスプラチン (CDDP) である。
- 日本では S-1 も使用されている。

表3 わが国で行われた切除不能胆道癌に対する主な第Ⅱ相臨床試験

	患者数	奏効率(%)	無増悪生存期間	MST(月)	1年生存率(%)	報告者	報告年
CEF(シスプラチン, エピルビシン, 5-FU)	37	19	NA	5.9	24	Morizane	2003
ユーエフティー	19	5	1.0	8.8	21.1	Ikeda	2005
ユーエフティー+ゲムシタビン塩酸塩	24	12.5	2.5	7.6	19.7	Furuse	2006
ゲムシタビン塩酸塩	40	17.5	2.6	7.6	25	Okusaka	2006
S-1(前期)	19	21.1	3.5	8.3	21.1	Ueno	2004
S-1(後期)	40	35	3.5	9.4	32.5	Furuse	2008

して発生し、遠隔転移をきたしやすいという性質から、内科治療、特に薬物療法においては胆道癌に含めることが多い。

標準治療—GEM から GEM+CDDP へ—

わが国では切除不能胆道癌に対して表3に示すような第Ⅱ相試験が行われてきた。比較的良好な成績を示したGEM, S-1はそれぞれ2006年6月, 2007年8月に胆道癌に対し保険が適用され、一般臨床で使用されてきた。わが国において切除不能、再発胆道癌患者を対象としたGEM+S-1療法対S-1単独療法の無作為化比較第Ⅱ相試験(JCOG0805)が行われており、その結果が待たれる。

2006年に英国を中心に行われたGEM単剤とGEM+シスプラチン(CDDP:商品名ランダ, プリプラチン)のランダム化比較第Ⅱ相試験(ABC-01)では、GEM単剤群対GEM+CDDP群で、奏効割合は15.2%対24.3%、無増悪生存期間中央値は4.0ヵ月対8.0ヵ月、6ヵ月無増悪生存割合は47.7%と57.1%であった。

ASCO2009では、GEM単剤群の第Ⅲ相試験(ABC-02)の結果が報告され、MSTは単剤群で8.3ヵ月、併用群で11.7ヵ月、ハザード比0.70とGEM+CDDP群で有意な生存期間の延長を認め、

有害事象も許容範囲内であった⁶⁾。同時期に日本で行われたGEM対GEM+CDDPのランダム化比較第Ⅱ相試験(BT22試験)でも、OSは単剤群で7.7ヵ月、併用群で11.2ヵ月とほぼ同様の結果であった。いずれもGEMは1,000 mg/m²をday 1, 8, 15に投与し28日を1コースとし、GEM+CDDPはGEM 1,000 mg/m²とCDDP 25 mg/m²をday 1, 8に投与し21日を1コースと設定した。BT22試験においては、CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)におけるGrade 3, 4の有害事象は、GEM群対GEM+CDDP群で、好中球減少が(38.1%対56.1%)、血小板減少(7.1%対39.0%)、白血球減少が(19.0%対29.3%)、ヘモグロビン減少が(16.7%対36.6%)、γ-GTP上昇が(35.7%対29.3%)であり、腎障害はGEM+CDDP群41名のうち1名にGrade 3の急性腎不全がみられたのみであり、忍容性ありと判断された。以上から切除不能胆道癌に対する標準治療は、GEM+CDDP療法と考えられるようになり、2011年8月にCDDPはわが国でも胆道癌において保険承認された。GEM+CDDP療法においては外来通院治療可能であるが、腎機能障害や嘔気などの消化器毒性が強く現れることがあるため、十分な補液と制吐剤の使用が必要である。表4に当院におけるGEM+CDDP療法のレ

- 進行胆管癌においても、ワクチンや分子標的薬を用いたレジメンでの臨床試験が行われており、結果が期待されている。

表4 当院における切除不能胆道癌に対する GEM+CDDP 療法の投与方法

Rp1	メインルート：3号維持液(ソリタ T3, ソルデム 3A など)	500 ml	3 時間
	側管：生理食塩水	500 ml	
Rp2	デキサメタゾン(デカドロン, デキサートなど)	6.6 mg	15 分
	グラニセトロン(カイトリルなど)	1 mg	
	生理食塩水	50 ml	
Rp3	シスプラチン(プリプラチン, ランダなど)	25 mg/m ²	1 時間
	生理食塩水	10 ml	
Rp4	ゲムシタピン塩酸塩(ジェムザール)+	1,000 mg/m ²	30 分
	生理食塩水	100 ml	
Rp5	生理食塩水	50 ml	15 分

ジメンを示す。

今後の展望●

進行胆道癌に対しては GEM+CDDP が標準治療だが、現在、至適血漿内濃度を保ちやすい速度 (1,000 mg/m²/100 分) で静注する定速静注 GEM にオキサリプラチンを併用する試験 (GEMOX) が行われ、その結果が待たれる。

また、胆管癌においては約 8 割で過剰発現をしているといわれている WT-1 蛋白を抗原として投与し、これに対する抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞を誘導する、という WT-1 ワクチン療法についても治療効果が期待され、現在臨床試験が行われている。

分子標的薬に関しても研究が進められている。ASCO2009 では、GEMOX に cetuximab を併用する群と併用しない群の比較試験 (BINGO) が行われ、中間解析では主要評価項目であった 4 ヶ月無増悪生存割合が、併用群で 61% (95% 信頼区間 20~70%)、非併用群で 44% (同 36~83%) であり最終解析結果が待たれる。また、ABC-02 試験を行ったグループで、GEM+CDDP に VEGFR

チロシンキナーゼ阻害薬の cediranib を併用する群と併用しない群を比較する ABC-03 試験が行われている。

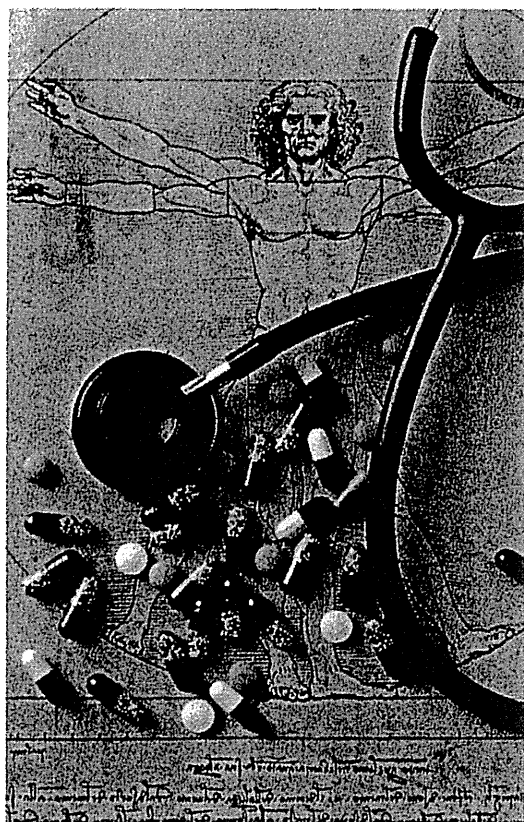
文 献

- 1) Ioka, T. 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 29 (suppl ; abstr 4007), 2011
- 2) Pelzer, U. et al. : A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. J Clin Oncol 26 (suppl ; abstr 4508), 2008
- 3) Conroy, T. et al. : FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 364 (19) : 1817-1825, 2011
- 4) Nakagawa, T. et al. : Biliary tract cancer treatment : results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg 9 : 569-575, 2002
- 5) 日本肝癌研究会 : 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003). 肝臓 48 : 117-140, 2007
- 6) Valle, J. et al. : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 362 (14) : 1273-1281, 2010

病気と薬 パーフェクトBOOK

Perfect Book of Disease & Medicine

2012



医師×薬剤師による解説で現場での対応が

よくわかる！！

実際の処方例と薬学管理業務を詳しく解説！

肝癌とは、原発性と転移性に大別される。原発性肝癌は大きく肝細胞癌と肝内胆管癌に分類され、肝細胞癌が原発性肝癌の約90%以上を占めているため、一般に肝癌とは肝細胞癌を指すことが多い。

肝細胞癌の特徴は、大部分がC型肝炎ウイルスまたはB型肝炎ウイルスの持続感染による慢性肝炎や肝硬変を背景に発生することである。臨床症状は乏しく、早期診断には定期的な経過観察が重要である。肝細胞癌の治療は肝切除、局所療法、肝動脈化学塞栓術の3療法が中心に行われており、この治療法の選択においては、がんの進行度と肝機能の両面を考慮することが必要である。また、根治治療を施しても再発率が高く、治療後も定期的な経過観察が不可欠である。

わが国における原発性肝癌による死亡数は現在年間3万人を超え、肺癌、胃癌、大腸癌に次ぐ第4位(男性：第3位、女性：第5位)であるが、近年、減少傾向に転じている¹⁾。

原発性肝癌は表1のように分類される。そのなかで肝細胞癌は原発性肝癌の94%を占めており、その大部分がC型肝炎ウイルス(約75%)またはB型肝炎ウイルス(約17%)の持続感染による慢性肝炎や肝硬変を背景に発生している。肝細胞癌の発生率は、両ウイルス非感染者に比べるとC型感染者は約500倍、B型感染者は約100倍も高く、高危険群といわれている。また、肝細胞癌は再発率が高いため、肝細胞癌患者の予後は不良である²⁾(表2)。



治療方針の要点



肝癌診療ガイドライン 2009年度版³⁾

- 2009年に発表された肝細胞癌治療アルゴリズムでは、薬物療法に関してほとんど記載されていない。
- 切除やラジオ波などの局所療法、肝動脈化学塞栓術の適応のない進行肝細胞癌が一般的な化学療法での適応である。
- 全身化学療法では、ソラフェニブが標準治療として位置づけられている。
- 肝動注化学療法は、延命効果も示されておらず、標準治療は確立していない。
- 肝動注化学療法と全身化学療法のどちらがよいのか、明らかにされていない。

表1 原発性肝癌の病理分類とその割合

肝細胞癌	94.0%
肝内胆管癌(胆管細胞癌)	4.4%
細胆管細胞癌	—
胆管嚢胞腺癌	0.1%
混合型肝癌(肝細胞癌と胆管細胞癌の混合型)	0.8%
肝芽腫	0.07%
未分化癌	0.04%
その他*	0.6%

*：肉腫をはじめ肝臓に原発するまれな悪性腫瘍が含まれる

(原発性肝癌取扱い規約 第5版、第18回全国原発性肝癌 追跡調査報告)

表2 治療法別の生存割合

治療法	生存割合(%)			
	症例数	1年	3年	5年
全症例	101,977	79.1	55.0	37.9
肝切除	25,066	88.2	69.5	54.2
肝移植	183	72.6	63.4	56.7
エタノール注入療法	13,518	91.4	63.7	40.7
ラジオ波焼灼術	9,643	95.0	76.7	56.3
肝動脈塞栓術	19,569	77.8	44.2	24.2
Chemolipiodolization	6,593	68.4	35.2	19.3

(第18回全国原発性肝癌 追跡調査報告)



治療計画を立てるまでに必要な情報と手順

■ 成 因 ・ 症 状 ・ 検 査

1. 成 因

肝細胞癌の成因而として、C型肝炎ウイルスまたはB型肝炎ウイルスなどによる慢性肝炎や肝硬変といった長期間の炎症状態が発がんに影響しているといわれている。持続的な炎症により、肝細胞死と肝再生がくり返される過程において、一部の肝細胞に悪性転換が生じて、肝発癌が起これと考えられている。また、肝細胞内において持続的に発現したウイルス蛋白が、細胞増殖、細胞死、悪性形質転換などの宿主細胞の機能に直接影響し、発がんに寄与していることも示唆されている。しかし、発がんの機序はまだ明らかにされていない部分が多々あり、発がん過程の分子機構の解明は肝細胞癌の根絶に向けて、今後の重要な課題である。

2. 症 状 ・ 検 査

肝臓は「沈黙の臓器」といわれるように、肝癌の臨床所見は乏しい。がんが大きくなれば、右季肋部などにしこりを触れたり、腹痛を認めたりする。しかし、これらの症状が出現した場合は、すでに進行した状態であるため、肝細胞癌を早期に発見するためには、慢性肝炎や肝硬変などの肝発癌のリスクの高い患者を囲い込み³⁾、定期的にスクリーニングすることが重要である。

肝癌診療ガイドラインでは、定期的なスクリーニング方法として、B型肝炎、C型肝炎の患者は、3～4ヵ月に1度の腫瘍マーカーの測定と超音波検査、必要に応じて6～12ヵ月ごとのdynamic CT/MRIが推奨され、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変(B型、C型肝炎を除く)の患者などでは、6ヵ月に1度の腫瘍マーカーの測定と超音波検査、必要に応じてdynamic CT/MRIが推奨されている。ただし、超音波検査などで腫瘍性病変が指摘された場合や腫瘍マーカーの上昇が続く場合などには、適宜、dynamic CT/MRIなどでの精査を行うべきである。また、必要に応じて血管造影下CT、肝特異性造影剤MRI、造影超音波や腫瘍生検などの精査を行う。

3. 検 査 方 法

①腫瘍マーカー：AFP、PIVKA-II、AFP-L3分画が主である。

②超音波検査：簡便で非侵襲的であり、スクリーニング検査として用いられている。超音波造影剤を使用することで、肝腫瘍の質的診断や肝細胞癌治療後の遺残・再発の診断に有用である。

③CT：dynamic study（造影動脈相と平衡相を撮影する）は、肝細胞癌の診断において必須である。この造影パターンは質的診断に有用である。

④MRI：信号強度や造影パターンが質的診断に有用である。ガドキセト酸ナトリウム(Gd-EOBDTPA)は肝細胞特異性を有するMRI用の肝臓造影剤で、1回の投与で肝腫瘍の血流評価と肝細胞機能の評価が可能である。

⑤血管造影：質的診断や腫瘍の進展範囲の診断（腫瘍塞栓の有無など）に有用である。血管造影にCTを併用するアンギオCTでは小病変の検出に有用である。しかし、近年のCT/MRIの進歩により、小病変の検出率にあまり差がなくなり、最近はあまり行われなくなった。

⑥腫瘍生検：超音波ガイド下に細径針を用いて経皮的肝生検を行うことが多い。上記の検査にて診断が困難な非典型例などにおいて、行われることがある。ただし、腫瘍の播種の危険もあり、その適応は慎重に考慮されるべきである。

■ 診 断 ・ 分 類

肝細胞癌の診断には、dynamic CTまたはdynamic MRIが有用である。結節性病変を認めた場合、まずはdynamic CTまたはdynamic MRIなどを実施し、その造影パターンにより診断を行う。典型

的な肝細胞癌では、造影動脈相で腫瘍濃染像を呈し(高吸収域)、平衡相で造影剤の抜け(低吸収域)を示すため、この所見が認められれば腫瘍生検を行わずともほぼ診断が可能である。しかし、早期の肝細胞癌では動脈相でも腫瘍濃染を示さず等吸収域あるいは低吸収域を呈することや、平衡相でのみ低吸収域を呈することもある。また、肝血管腫や限局性結節性過形成などの肝の良性腫瘍や、転移性肝癌、肝内胆管癌などの鑑別も必要なこともある。Dynamic CT/MRIにて確定診断ができない場合は、嚴重な経過観察または腫瘍生検などによる精査を考慮する。

肝細胞癌は、原発性肝癌取扱い規約第5版に基づいて進行度分類が行われることが、わが国では多い(表3)¹⁾。ただし、肝細胞癌の病期分類は、予後との相関は認められるが、治療法の選択においては、肝機能やがんの性状や占拠部位などを考慮することが必要であり、病期分類だけでは判断できない。肝機能の評価も、予後の推測や治療法の決定において重要であり、肝障害度、Child-Pugh分類(表4)²⁾などを用いて、評価されている。また、この肝細胞癌の進展度と肝機能の両者を組み合わせたCLIP score や JIS score などは治療成績などを比べるうえで、有用である。

治療

肝細胞癌の治療は、肝切除、局所療法(エタノール注入療法、ラジオ波焼灼術など)、肝動脈化学塞栓術(TACE)の3療法が中心に行われており、この他に放射線療法や化学療法がある。また、最近では肝移植が治療の1つのオプションとして行われることがある。治療法の選択においては、がんの進行度だけでなく、肝機能の状態も考慮することが重要である。日本肝臓学会提唱のコンセンサスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズム2010³⁾は、肝細胞癌の治療法選択の一助となる(図1)。

表3 肝細胞癌の進行度分類(TNM分類)

Stage	T因子	N因子	M因子
I	T1	NO	MO
II	T2	NO	MO
III	T3	NO	MO
IV-A	T4 T1-4	NO N1	MO MO
IV-B	T1-4	NO-1	M1

	T1	T2	T3	T4
①腫瘍個数 単発	①②③ すべて 合致	2項目 合致	1項目 合致	すべて 合致せず
②腫瘍径 2cm以下				
③血管侵襲 なし (門脈, 肝静脈, 胆管)				

T因子：癌腫の「個数」、「大きさ」、「脈管侵襲(血管・胆管)」の3項目によって規定される。複数の癌腫は多中心性癌腫であっても肝内転移癌腫であってもよい。肝細胞癌破裂はT4として扱う。

N因子 NO：リンパ節転移を認めない
N1：リンパ節転移を認める

M因子 MO：遠隔転移を認めない
M1：遠隔転移を認める
(原発性肝癌取扱い規約 第5版)

表4 Child-Pugh分類

項目	ポイント			Child-Pugh分類
	1点	2点	3点	
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡	A 5~6点
腹水	ない	少量	中等量	
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0未満	2.0~3.0	3.0超	B 7~9点
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5超	2.8~3.5	2.8未満	
プロトロンビン活性値 (%)	70超	40~70	40未満	C 10~15点

各項目のポイントを加算し、その合計点で分類する。

1. 肝外転移がなく、Child Pugh AまたはB (表4) の場合

①乏血性で生検で早期肝癌と確診できる病変は局所療法を考慮する。乏血性で悪性所見の乏しい腫瘍は厳重に経過観察する。

②脈管浸潤がなく、腫瘍が1~3個で3cm以下なら、肝切除か局所療法を選択する。3cm超なら、肝切除かTACEを選択する。TACEに局所療法を追加することで根治性の向上が期待できる。

③脈管浸潤がなく、腫瘍が4個以上の場合、TACEか肝動注化学療法を選択する。ただし、肝動注化学療法に明確なエビデンスはない。また、症例によっては肝切除や局所療法が行われることもある。

④若年例で早期に再発をきたす例では生体肝移植が選択されることもある。

⑤門脈の二次分枝より末梢 (Vp1, Vp2) に脈管浸潤がある場合、肝切除が可能であれば肝切除が、切除ができなければTACEが行われることが多い。門脈本幹または一次分枝に脈管浸潤がある場合、肝動注化学療法またはソラフェニブ (Child Pugh Aのみ) が選択される。

⑥肝動脈化学塞栓術や肝動注化学療法に不応の場合、Child Pugh Aならソラフェニブが推奨される。

2. 肝外転移がなく、Child Pugh C (表4) の場合

脈管浸潤がなく、ミラノ基準 (腫瘍径が3cm以下で腫瘍数が3個以下、または単発で5cm以内) 内で65歳以下なら、肝移植を考慮する。症例によっては、TACEや局所療法が行われることもあるが、延命効果に関しては明らかにされていない。ミラノ基準外または65歳以上の場合、緩和治療を検討する。

3. 肝外転移があり、Child Pugh A (表4) の場合

ソラフェニブが第1選択である。

4. 肝外転移があり、Child Pugh BまたはC (表4) の場合

緩和治療を検討する。ただし、肝外病変が予後決定因子とならない場合は、肝外病変がない場合のアルゴリズムに従って治療を行うこともある。

その他の治療として放射線療法がある。放射線療法は、骨転移に対して疼痛緩和を目的としてしば

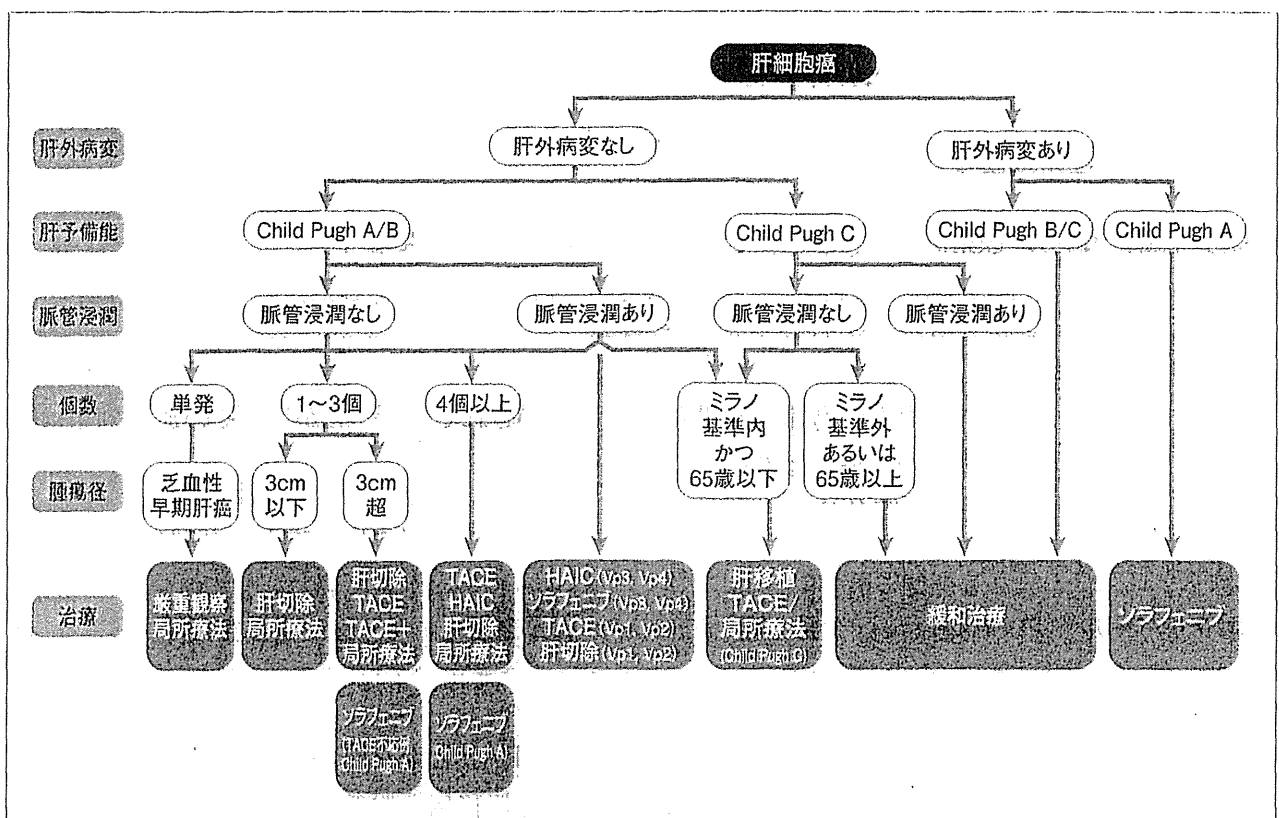


図1 肝細胞癌治療アルゴリズム2010年改訂版

表5 肝細胞癌に主に用いられる抗がん薬

代謝拮抗薬	フルオロウラシル (5-FU [®]), テガフル・ウラシル (UFT [®])
抗がん性抗生物質	マイトマイシンC (マイトマイシン [®]), ドキソルビシン塩酸塩 (アドリアシン [®]), エピルビシン塩酸塩* (ファルモルビシン [®]), ミトキサントロン塩酸塩 (ノバントロン [®]), ジノスタチン・スチマラマー (スマンクス [®])*
分子標的薬	ソラフェニブ (ネクサバール [®])
その他	シスプラチン (アイエーコール [®])* ミリプラチン (ミリプラ [®])*

* : 経動脈的投与のみ保険適応

しば行われている。また、肝内病変に対する陽子線、重粒子線などの放射線治療は、腫瘍径が大きい肝細胞癌に対しても高い局所制御性が報告されており、その効果が期待されている。

5. 肝細胞癌に対する薬物療法

肝細胞癌に対して、よく使われる抗がん薬は、表5に示すとおりである。これらの抗がん薬は、肝動脈塞栓化学療法の併用薬として、または肝動注化学療法や全身化学療法に使用されている。

【Rp.1】肝動脈化学塞栓術 ①, ②のいずれか投与

①	ファルモルビシン [®] 50mg + リピオドール [®] 5mL
②	ミリプラ [®] 120mg + リピオドール [®] 6mL

肝動脈化学塞栓術⁴⁾において併用される抗がん薬は、エピルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、ジノスタチン・スチマラマー、シスプラチン(動注用)やミリプラチンなどで、これらの抗がん薬とリピオドール[®]を懸濁して投与されることが多い。リピオドール[®]は、肝細胞癌内の腫瘍血管に長期間停滞し、抗がん薬を徐々に放出する特徴を有しており、抗がん薬のキャリアとして、また最近では微小な塞栓薬としての効果も期待して用いられている。塞栓物質としては、多孔性ゼラチン粒(ジェルパート[®])が濶用されている。海外では、塞栓対象血管に最適な粒子径を選択することができる球状塞栓物質であるビーズも登場し、汎用されるようになってきている。しかし、肝動脈化学塞栓術における適切な薬剤の使用法、それらを併用することの治療的意義については、現在のところ明らかになっていない。

【Rp.2】肝動注化学療法 ①, ②のいずれか投与

①	アイエーコール [®] 65mg/m ²	20~40分で肝動脈内に投与
②	シスプラチン 10mg/body/日	30分動注 + 5-FU 250mg/body/日 5時間動注

肝動注化学療法として、シスプラチン(動注用)単独、5-FUとシスプラチン併用療法⁵⁾、5-FUとインターフェロン併用療法⁶⁾などが腫瘍縮小効果も高く、汎用されている。しかし、その延命効果は明らかにされておらず、標準的な治療法は確立していない。

6. 進行肝細胞癌に対する薬物療法

【Rp.3】全身化学療法

ネクサバール [®] (200mg)	1回2錠	1日2回	朝夕食後
-----------------------------	------	------	------

肝細胞癌の増殖を抑制する。

①ソラフェニブ (sorafenib: がん細胞の増殖に関与するRAFとがん周囲の血管新生に関与するVEGFRなどに対するマルチキナーゼ阻害薬である)は、肝外転移例、脈管浸潤例、肝動脈化学塞栓術に治療抵抗性を示す例などの切除不能肝細胞癌に対して肝細胞癌の増殖抑制のため、肝予備能が

Child Pugh Aであれば、しばしば用いられる。全身化学療法においては、進行肝細胞癌に対して、経口の分子標的治療薬であるソラフェニブとプラセボ群とを比較した第Ⅲ相試験が欧米⁷⁾ならびにアジア⁸⁾において行われ、ソラフェニブは有意に良好な生存期間と増悪までの期間を示し、進行肝細胞癌に対する標準的な治療薬として位置づけられた。現在、さらに治療効果を高めるために、ソラフェニブとの併用療法や新たな分子標的薬の開発が進行している。

【治療薬の効果判定】肝動脈化学塞栓術では、1～3ヵ月後にdynamic CT/MRIにて、治療効果を確認する。治療後、リピオドール[®]が集積した部分は壊死とみなし、腫瘍濃染が消失したか否かを確認し、追加治療の必要性を検討する。化学療法施行時は、1～3ヵ月ごとにdynamic CT/MRIを施行し、RECISTを用いて治療効果を判定する。治療前後の腫瘍径の変化が重要な指標であるが、最近登場したソラフェニブは、腫瘍濃染の低下も治療効果として考えられており、腫瘍径だけでなく、dynamic studyにて腫瘍濃染の有無も評価することが重要である。腫瘍マーカーの治療前後での推移は治療効果判定における参考データとして有用である。

文献

- 1) 日本肝癌研究会：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約，第5版(補訂版)，金原出版，東京，2009
- 2) 日本肝癌研究会追跡調査委員会：第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004～2005)，*肝臓*，51：460-484，2010
- 3) 日本肝臓学会：肝癌診療マニュアル第2版，医学書院，2010
- 4) Llovet JM, Bruix J: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 37: 429-442, 2003
- 5) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al: Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer*, 95: 588-595, 2002
- 6) Obi S, Yoshida H, Toune R, et al: Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer*, 106: 1990-1997, 2006
- 7) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 359: 378-390, 2008
- 8) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 10: 25-34, 2009

(池田公史／奥坂拓志)

薬物療法管理のポイント

1. 薬物療法の留意点

抗がん薬治療を安全に実施するため、薬剤師はがん化学療法レジメンの審査や登録に関与し、各抗がん薬の投与量、投与順序、投与経路、投与時間、投与期間、休薬期間および特徴的な副作用などをしっかり理解しておく必要がある。また、抗がん薬の投与は外来化学療法部門にて行われることが多いため、患者教育も重要となる。

2. カルテや患者から収集すべき情報

2-1. 肝機能検査値

肝機能は肝癌の治療方針を決定するうえでの重要な指標となり、さらに抗がん薬投与の際の減量・休薬・中止基準にもなる。アイエーコール[®]とミリプラ[®]は、肝機能を増悪させたり、肝不全を起こすことがあるので、肝障害度Cなどの高度に肝機能が低下した患者には、原則禁忌となっている。また、総ビリルビン値が3mg/dL以上の患者へのミリプラ[®]の投与は原則禁忌となっている。

2-2. 腎機能検査値

アイエーコール[®]は腎排泄型の薬剤であるので、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、eGFR、尿素窒素などの腎機能検査値を確認する。