

## 総説

## 膵癌に対する化学療法

## Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer

本山 展 隆

Hirotaka MOTOYAMA

## 要 旨

膵悪性腫瘍による年間死亡者数は年々増加している。切除不能な進行膵癌で発見されることが多く、治療として化学療法が重要な位置を占めている。現在、わが国での化学療法の中核的薬剤は、gemcitabine (GEM) とS-1である。臨床試験の結果、GEM単独が1次治療の標準治療であり、S-1単独も選択肢の1つと考えられる。また、症例によっては、GEM+エルロチニブやGEM+S-1併用療法 (GS療法) も選択可能な治療法と考えられる。

当科での膵癌に対する化学療法の治療成績について、2006年から2010年までの症例を対象に検討した。当科で化学療法を開始した膵癌患者は91例で、1次治療としてGEM単独が65例に、S-1単独が5例に、GS療法が21例に施行された。治療効果は、partial response (PR) が8例にみられ、奏効率は8.8%であった。また、生存期間中央値8.2か月、1年生存率は31.0%、2年生存率7.0%という成績であった。

## はじめに

臨床の現場では、膵癌は確実に増えているという印象がある。厚生労働省発表の人口動態統計<sup>1)</sup> を見てみると、実際に膵悪性腫瘍による年間死亡者数は年々増加していることがわかる。2001年 (平成13

年) に19,397人であった膵悪性腫瘍による年間死亡者数は、年を追うごとに増加し、2011年 (平成23年) には28,829人までに増え、近々3万人を超えそうな状況である (図1)。2011年では、膵悪性腫瘍による死亡は、肺、胃、大腸、肝に次いで、第5位であり、全悪性腫瘍死の8.1%を占めている (図2)。

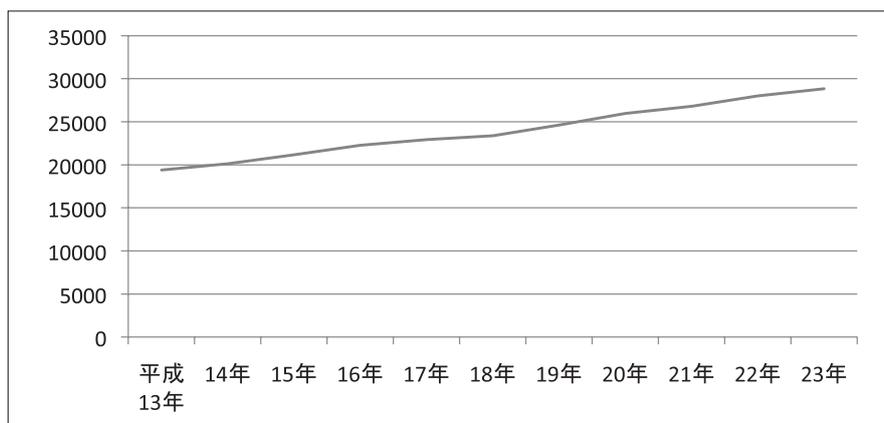


図1 膵癌による年間死亡者数の推移

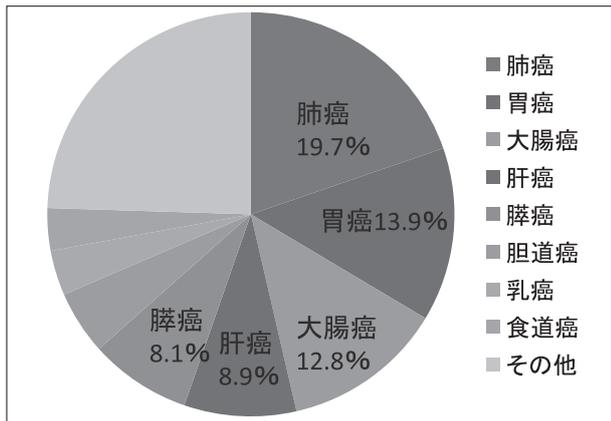


図2 悪性新生物の部位別死亡割合

日本膵臓学会の膵臓登録報告2007<sup>2)</sup>によれば、通常型膵臓癌患者の平均年齢は、男性約64歳、女性約66歳とほぼ同じで、男女比は1.5:1と男性に多い。膵臓癌の根治が期待できる唯一の治療は外科的切除であるが、診断時にすでに局所浸潤や遠隔転移をきたしている症例が多く、日本膵臓学会の膵臓取扱い規約によるStage IVaが約26%、Stage IVbが約46%であり、膵臓癌切除率は30-40%にとどまっている。膵臓癌全体の予後は悪く、生存期間中央値(MST)は10.0か月、1年、3年、5年生存率はそれぞれ、40.2%、16.1%、11.6%であり、非切除例に至っては、MST4.3か月、1年、3年、5年生存率がそれぞれ、8.5%、0.9%、0.3%と悲惨な状況である。膵臓癌の予後を改善するためには、手術可能な状態で膵臓癌を早期に発見できるような診断法と、手術不能の進行膵臓癌に対する化学療法を含めた治療法の進歩が重要と考えられる。

本稿では、わが国での切除不能膵臓癌に対する化学療法の変遷と現在の状況について述べ、ここ数年間の当科での治療成績について報告する。

## I 化学療法

現在、本邦での切除不能膵臓癌に対する化学療法の中心的薬剤は、gemcitabine (GEM) とS-1である。

### 1. gemcitabine (GEM)

GEMは細胞内で三リン酸化物に代謝され、デオキシシチジン三リン酸と競合してDNA鎖に取り込まれDNAの合成を阻害する、ヌクレオシド系代謝拮抗剤である。1997年、Burrisら<sup>3)</sup>により、局所進行や転移を有する切除不能の膵臓癌患者を対象として、GEMとFluorouracil (5-FU)を比較したランダム化第Ⅲ相試験の結果が発表された。解析対象症例は126例で、両群に63例ずつが振り分けられた。MSTは、GEMで5.7か月、5-FUで4.4か月であり、1年生存率もそれぞれ18%、2%と、GEMが生存期間を有意に延長することが示された。また、疼痛、

Karnofsky performance statusでみた一般状態、体重の変化の3項目で評価した症状緩和効果もGEMで有意に優れていることが報告された。本邦では、GEMの忍容性を検証する第Ⅰ相試験<sup>4)</sup>が11例の遠隔転移を有する膵臓癌症例を対象に行われ、2001年4月にGEMが膵臓癌に対して使用できるようになった。それ以来、GEMが切除不能膵臓癌の標準治療薬として使用されている。

### 2. S-1

日本で開発されたS-1は、5-FUのプロドラッグであるテガフル (FT) に、5-FUの分解阻害剤ギメラシル (CDHP) とリン酸化阻害剤オテラシルカリウム (Oxo) をモル比でFT:CDHP:Oxo=1:0.4:1にて配合した経口抗悪性腫瘍剤である。5-FUの血中濃度を上げて抗腫瘍効果を高め、かつ付随して増大する消化器毒性を軽減するため、CDHPとOxoを用いている。1999年に胃癌に対する効能・効果が承認され、頭頸部癌、結腸・直腸癌と効能が追加されていった。膵臓癌に対しては、転移を有する膵臓癌を対象にした第Ⅱ相試験<sup>5,6)</sup>が行われた。前期第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>では19例がエントリーされ、partial response (PR) が4例にみられ、奏効率21.1% (4例/19例)、MST5.6か月という治療成績が得られた。後期第Ⅱ相試験<sup>6)</sup>では、転移を有する膵臓癌40例を対象とされ、complete response (CR) 1例、PR14例で、奏効率37.5%、MST9.2か月という成績が報告された。本邦では、2006年8月に膵臓癌に対する追加適応が承認され、実臨床で使用できるようになった。

### 3. GEM+S-1併用療法 (GS療法)

GEMとS-1が保険診療のもとで使用できるようになったため、GEMとS-1の併用療法が試みられるようになった。遠隔転移を有する膵臓癌患者33例を対象にした第Ⅱ相試験<sup>7)</sup>が行われ、CRが1例に、PRが15例にみられ、奏効率48%という成績が得られた。生存期間は、MST12.5か月、1年生存率54%であった。また、Uenoら<sup>8)</sup>は、遠隔転移を有する膵臓癌患者54例を対象に第Ⅱ相試験を行い、PR24例、奏効率44.4%、MST10.1か月、1年生存率33.0%という成績を報告している。GEM単剤、S-1単剤より併用療法の方が良い成績が得られたため、実臨床でも用いられるようになった。

その後、GEM、S-1、GS療法の位置付けを明らかにするため、第Ⅱ相試験であるJACCRO PC-01試験、GEMSAP試験と第Ⅲ相試験であるGEST試験が行われた。JACCRO PC-01試験<sup>9)</sup>では、局所進行および遠隔転移を有する切除不能膵臓癌112例を対象とし、GEMとGS療法が比較された。両群ともにCRが得られた症例はいなかったが、PRがGS療法群で15例に、GEM単独群で4例にみられ、奏効率はGS療法群28.3%、GEM単独群6.8%であり、GS群が有

意に良好であった。MSTは、GS療法群、GEM単独群でそれぞれ13.7か月、8.0か月であり、GS群で有意に生存期間の延長がみられた。無増悪生存期間 (PFS) 中央値は、GS療法群で6.2か月、GEM単独群で3.8か月と、GS療法群で有意に延長がみられた。GEMSAP試験<sup>10)</sup>でも、局所進行および遠隔転移を有する切除不能膵癌106例を対象とし、GEMとGS療法が比較された。抗腫瘍効果は、GS療法群でCRが1例、PR9例、GEM単独群でPRが5例に得られ、奏効率はGS療法群で18.9%、GEM単独群で9.4%、MSTはそれぞれ13.5か月、8.8か月であったが、有意差は認められなかった。PFS中央値は、GS療法群で5.4か月、GEM単独群で3.6か月と、GS療法群で有意に良好であった。1年生存率は、それぞれ52.8%、30.2%とGS療法群で有意に高いことが示された。GEST試験<sup>11)</sup>では、切除不能の進行膵癌832例を対象に、GEM単独に対するS-1単独の非劣性とGS療法の優越性が検証された。主要評価項目の全生存期間では、MSTがGEM単独で8.8か月、S-1単独で9.7か月、GS療法で10.1か月であり、GEM単独に対するS-1単独の非劣性は認められたものの、GS療法の優越性は示されなかった。PFS中央値は、GEM単独で4.1か月、S-1単独で3.8か月、GS療法で5.7か月であり、GEM単独に対するS-1単独の非劣性と、GS療法の優越性が認められた。また、奏効率は、GEM単独の13%に対して、S-1単独21%、GS療法29%とそれぞれ有意に良好であることが示された。

#### 4. GEM+エルロチニブ (erlotinib)

GEMをベースにいろいろな併用療法が試みられたが、有意な生存期間の延長が証明された療法は、これまでのところGEM+エルロチニブ併用療法のみである。

エルロチニブ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、GEMとの併用による大規模な第Ⅲ相試験<sup>12)</sup>が行われた。局所進行または転移を有する膵癌569例を対象とし、GEM+エルロチニブ併用群とGEM単独群が比較検討された。MSTはGEM+エルロチニブ併用群で6.24か月、GEM単独群で5.91か月、PFS中央値はそれぞれ3.75か月、3.55か月と、差はわずかであったが併用群の優越性が示された。また、1年生存率も、併用群で23%、単独群17%と有意差が認められた。奏効率はGEM+エルロチニブ併用群で8.6%、GEM群で8.0%であり、有意差は認められなかった。主な有害事象として、皮疹、下痢、感染、口内炎、間質性肺障害が認められた。Grade2以上の皮疹が出現した症例は、Grade1以下の皮疹の症例に比して、有意に生存期間が延長することが示された。本邦でも、安全性と有効性を評価する第Ⅱ相試験<sup>13)</sup>が切除不能膵癌106例を対象に行われ、MST9.23か月、1

年生存率33.0%、奏効率20.3% (PR13例/64例) という成績が得られた。有害事象では皮疹が最も多く認められ、9例 (8.5%) に間質性肺障害が認められたが、それによる死亡例はいなかった。その後、2011年7月から膵癌に対する保険適応が承認されエルロチニブが使用できるようになったが、有害事象の管理のため使用できる施設が制限され、担当医にも所属学会による制限 (日本膵臓学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会のいずれかの学会に所属していること) とE-learningの義務化、2012年8月までは事前登録と全例調査が義務付けられていた。2012年9月からの症例は全例調査がなくなり事前登録のみに緩和された。

#### 5. FOLFIRINOX

GEMを用いない5-FU, leucovorin, irinotecan, oxaliplatinを併用したFOLFIRINOX療法とGEM単独を比較した第Ⅲ相試験<sup>14)</sup>が報告された。転移を有する膵癌342例を対象とされ、MSTは、FOLFIRINOX群で11.1か月、GEM単独で6.8か月であり、有意にFOLFIRINOX群が優れていた。PFS中央値もFOLFIRINOX群、GEM単独でそれぞれ、6.4か月、3.3か月であり、FOLFIRINOX群で有意に良好な成績が得られた。奏効率は、FOLFIRINOX群でCR1例、PR53例で31.6%、GEM単独群でCR0例、PR16例で9.4%であり、FOLFIRINOX群で有意に良好であった。しかし、Grade3以上の好中球減少、発熱性好中球減少、血小板減少の血液毒性や下痢、感覚性神経障害、肝機能障害の非血液毒性がFOLFIRINOX群で有意に多く認められた。本邦では、保険適応になっていないため、現時点では実臨床で使用できない。

今のところ、わが国では、GEM単独が1次治療の標準治療であり、S-1単独も選択肢の1つと考えられる。また、症例によっては、GEM+エルロチニブやGS療法も選択可能な治療法と考えられる。

## II 当科での化学療法の現状

当科での膵癌に対する化学療法の治療成績について報告する。2006年から2010年までの5年間に当科に入院した膵癌患者は、男性96例、女性46例の計142例であった。このうち、当科で化学療法を開始した膵癌患者は、男性62例、女性29例の計91例で、平均年齢は64.4歳であった。腫瘍の局在は、膵頭部が31例、頭体部が4例、体部が35例、体尾部が8例、尾部が12例、不明1例であった。Stage別では、IVaが21例、IVbが70例で、1次治療として施行した化学療法は、GEM単独が65例、S-1単独が5例、GS療法が21例であった。施行化学療法別の患者背景を表1に示した。尚、前項で述べた、GEM、S-1、GS療法の位置付けを明らかにするための第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験の結果が発表されたのは2011年以降であるた

め、今回の検討はこれらの臨床試験成績の公表以前の症例である。GEM単独とGS療法施行例の平均年齢はほぼ同じであったが、S-1単独療法施行例の平均年齢は81.2歳と高齢であり、PSや予想される有害事象を考慮して選択された可能性が高い。

表1 化学療法別にみた膵癌患者背景

	GEM	S-1	GS
症例数	65	5	21
平均年齢(歳)	63.6	81.2	63.0
男性/女性	45/20	1/4	16/5
局在			
頭/体/尾部	24/31/9	3/2/0	8/10/3
Stage IVa	17	1	3
IVb	48	4	18

抗腫瘍効果(表2)をみてみると、全症例ではPRが8例にみられ、奏効率は8例/91例で8.8%であった。GS療法では5例にPRが得られ、奏効率は23.8%、GEM単独では3例でPRが得られ、奏効率は4.6%であった。S-1単独では、PRが得られた症例はいなかった。病勢制御率は、GEM単独、S-1単独、GS療法で、それぞれ46.2%、20.0%、57.1%であった。

表2 化学療法別にみた治療成績

	GEM	S-1	GS
症例数	65	5	21
CR	0	0	0
PR	3	0	5
SD	27	1	7
PD	20	4	4
判定未施行	15	0	5
奏効率	4.6%	0%	23.8%

生存期間を検討してみると、全症例では(図3)、MSTが8.2か月、1年生存率は31.0%、2年生存率7.0%であった。予後は、Stage IVaとStage IVbで異なるため、Stage別で生存期間を検討した(図4)。MSTは、Stage IVaで12.4か月、Stage IVbで6.3か月であり、Stage IVaで良好であった。1年生存率はStage IVa、IVbでそれぞれ、54.6%、24.2%であり、Stage IVaであれば約半数の症例が1年間生存できていることがわかった。2年生存率は、Stage IVa、IVbでそれぞれ、18.2%、3.7%であり、Stage IVaでは4年以上の長期生存例もわずかであるが認められた。

化学療法別に生存期間をみてみると(図5)、MSTはGEM単独8.1か月、S-1単独6.9か月、GS療法15.6か月であった。1年生存率は、GEM単独25.2%、S-1

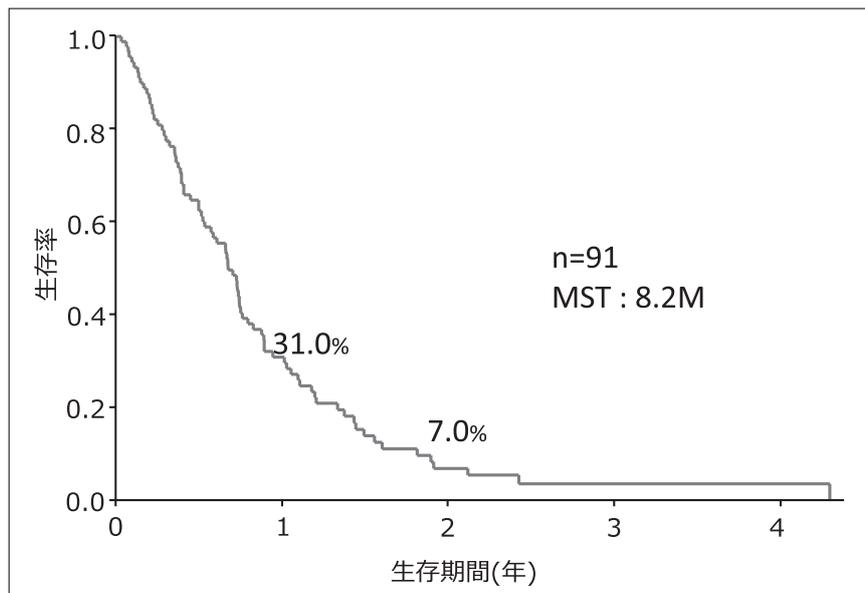


図3 全症例での全生存期間

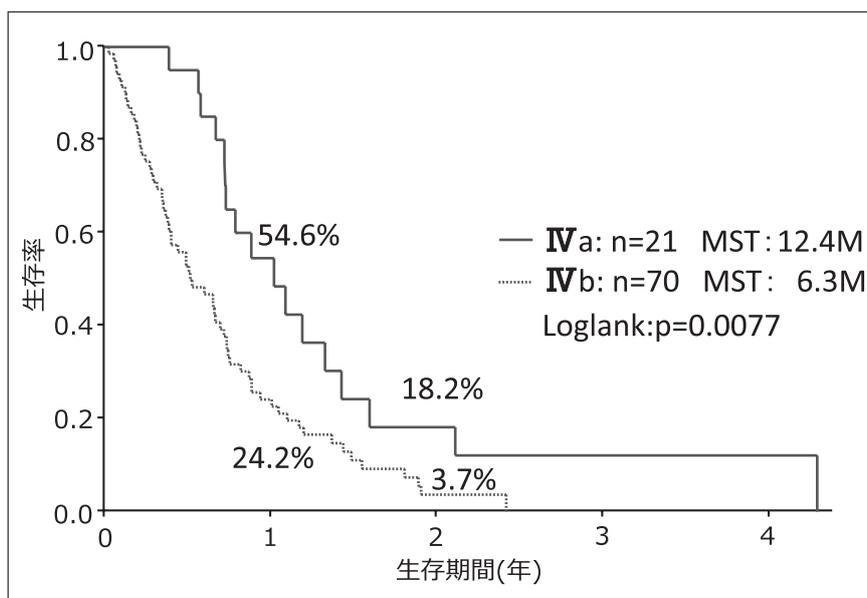


図4 Stage別にみた全生存期間

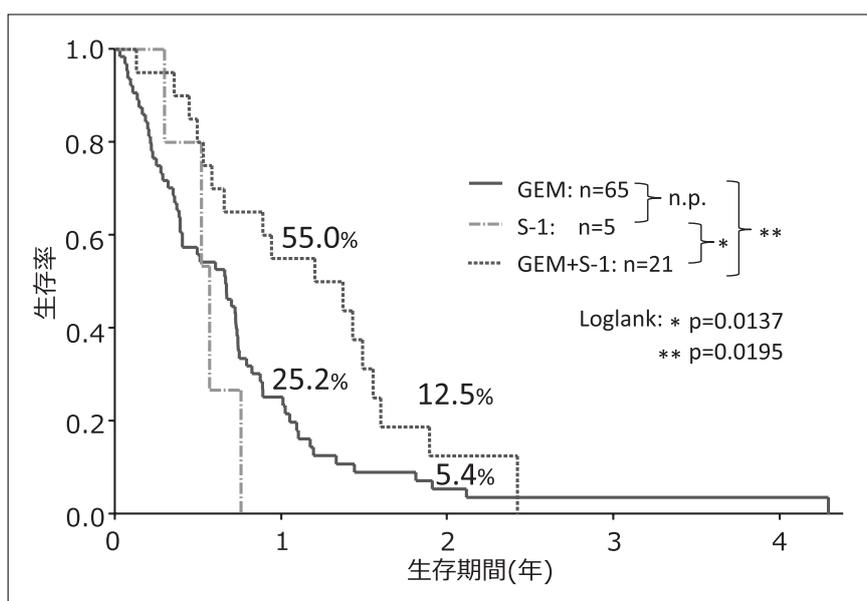


図5 化学療法別にみた全生存期間

単独0%，GS療法55.0%であった。また，2年生存率は，GEM単独，S-1単独，GS療法でそれぞれ，7.0%，0%，12.5%であった。GS療法で生存期間が最も良好であったが，PS良好例に多く施行されていたことも理由のひとつと考えられる。また，GS療法でdown stagingが得られ手術が可能になった症例も認められた。

最後に，2011年7月から腓癌への適応が認められたエルロチニブを使用した腓癌症例を検討した。当科では2012年11月までにGEM+エルロチニブ併用療法を4例に施行した（表3，4）。男性1例，女性3例

で，年齢は39歳から71歳，腓癌の局在は，腓頭部1例，腓体部1例，腓尾部2例で，StageはIVaが1例，IVbが3例であった。治療効果は，抗腫瘍効果でみると，1例がSDであったが，3例がPDであった。症例1は治療開始から4.3か月で原病死し，症例2も治療開始から9.0か月で原病死した。症例3は2コース施行後の効果判定でPDであったため，2次治療はレジメンを変更した。症例4は治療継続中である。有害事象をみると，もっとも懸念された間質性肺疾患の発症はみられず，皮疹はGrade1が2例，Grade2が1例にみられた。皮疹の発現と治療効果との関連が報告

されている<sup>12)</sup>が、当科では症例数が少ないためか、同様の傾向は得られなかった。また、わが国で施行された第Ⅱ相試験<sup>13)</sup>では奏効率20.3%という成績が報告されているが、残念ながら4例中治療が奏功した症例はいなかった。

表3 GEM+エルロチニブ施行症例一覧(1)

症例	年齢	性別	局在	Stage
1.	39	女	膵体部	Ⅳb
2.	68	女	膵頭部	Ⅳa
3.	71	男	膵尾部	Ⅳb
4.	71	女	膵尾部	Ⅳb

表4 GEM+エルロチニブ施行症例一覧(2)

症例	施行コース	最大効果	皮疹	ILD
1.	2	PD	0	0
2.	2	PD	G-1	0
3.	2	PD	G-2	0
4.	2	SD	G-1	0

ILD: interstitial lung disease

## おわりに

わが国における、切除不能進行膵癌に対する化学療法の変遷と現状を述べた。さらに、当科での2006年から2010年までの5年間の化学療法の現況と治療成績について示した。GEMが導入される以前に比較すると膵癌の予後はそれなりには改善されてきたが、当然満足のいく治療成績は得られていない。新たな抗がん剤や分子標的薬の開発、臨床応用にも期待がかかるが、なんといっても膵癌を手術可能な進行度のうちに発見、診断できるような診断技術の開発・進歩や診療体制の構築が必要であると考えられる。胃癌や大腸癌のように、早期に発見し、切除することによって、治療に導くことのできる膵癌症例が多く得られる時代が来てほしいものである。

## 文 献

- 厚生労働省の人口動態統計. [2012-10-1]. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html>
- 日本膵臓学会: 膵癌登録報告2007. 膵臓 22:e1-e427.
- Burris HA Ⅲ, Moore MJ, Andersen J, et al.: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 15:2403-2413, 1997.
- Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al.: Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 31:7-12, 2001.
- Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al.: An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 68:171-178, 2005.
- Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al.: A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 61:615-621, 2008.
- Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al.: Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 94:1575-1579, 2006.
- Ueno H, Okusaka T, Furuse J, et al.: Multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 41:953-958, 2011.
- Ozaka M, Matsumura Y, Ishii H, et al.: Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study). *Cancer Chemother Pharmacol.* 69:1197-1204, 2012.
- 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.* 106:1934-1939, 2012.
- 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.
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al.: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 25:1960-1966, 2007.
- Okusaka T, Furuse J, Funakoshi A, et al.: Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Sci.* 102:425-431, 2011.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 364:1817-1825, 2011.