

16-15 進行膵・胆道がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 古 瀬 純 司

研究成果の要旨

本研究班では前向き臨床試験により標準的全身化学療法を確立することを目的とする。進行膵・胆道がんにおける治療法について過去 3 年間の症例調査を行った結果、毒性の少ない有効な全身化学療法が必要であることが確認された。局所進行膵がんについては、過去の無作為化比較試験により 5-FU を用いた放射線化学療法が標準治療とされているが、ゲムシタビン(GEM)単独全身化学療法においても同等の有用性が期待されている。これまで局所進行膵がんに対する GEM 単独の前向き臨床試験は行われていないことから、まず第 II 相試験を行う。その結果、1 年生存率が 30%以上得られた場合、放射線化学療法との無作為化比較試験を行うこととし、プロトコルを作成中である。切除不能胆道がんに対する治療法として約 50%の症例で全身化学療法が行われているにも関わらず、標準治療は全く確立していない。現在保険適応のある薬剤 UFT とドキソルビシンによる併用化学療法の有効性を明らかにするため、24 例による前期第 II 相試験を行った。その結果、奏効率 12.5%と比較的良好な治療成績が得られ、毒性も軽微であったことから、さらに大規模な後期第 II 相試験を計画中である。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
古 瀬 純 司	国立がんセンター東病院 医長	進行膵・胆道がんに対する全身化学療法に関する研究
奥 坂 拓 志	国立がんセンター中央病院 医長	進行膵・胆道がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究
船 越 顕 博	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 医長	Gemcitabine を用いての進行膵がんの化学療法
山 雄 健 次	愛知県がんセンター 部長	膵・胆道がん化学療法患者に対する超音波内視鏡下穿刺生検法を中心とした病理組織学的診断の確立に関する研究
大 川 伸 一	神奈川県立がんセンター 部長	切除不能進行膵癌に対する全身化学療法に関する研究
税 所 宏 光	千葉大学大学院医学研究院 教授	化学療法を中心とした切除不能進行膵癌に対する治療法の検討

総括研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、切除不能の進行膵がんおよび胆道がんに対する全身化学療法あるいは放射線化学療法の臨床試験を多施設共同研究として行い、標準的治療法を確立することである。

2 研究成果

1) 進行膵がんにおける研究成果

1997年、切除不能進行膵がんに対し、米国とカナダで行われた塩酸ゲムシタビン (GEM) と 5-フルオロウラシル (5-FU) の無作為化比較試験が行われ、その結果 GEM 群で有意差を持って症状緩和効果と生存期間の延長が得られた。一方、切除不能膵がんは遠隔転移のない局所進行膵がんとは遠隔転移を有する膵がんに分けられる。遠隔転移例では GEM と 5-FU による無作為化比較試験の結果から、現在 GEM が標準治療薬として用いられている。局所進行例では 1980 年代に行われた放射線化学療法と放射線単独療法および放射線化学療法と全身化学療法との無作為化比較試験から放射線化学療法が標準治療と考えられている。しかし放射線化学療法は、重篤な合併症の頻度も高く外来治療が困難なことから、最近では GEM による全身化学療法も多く行われてきており、どちらが標準治療として適当か改めて問題となってきた。

本班研究の予備調査として、2004 年 JCOG 消化器内科グループ参加施設において症例調査を行ったところ、68% の症例で放射線化学療法が行われていたが、GEM による全身化学療法も 21% の症例で行われ、増加する傾向にあった。この retrospective analysis では生存期間に差はみられなかったことから、両者による無作為化比較試験の必要性が確認された。

以上から、局所進行膵がんに対する多施設共同研究を JCOG study として行うこととした。臨床試験のデザインについて討論した結果、現在放射線化学療法が標準治療として認知されていること、局所進行膵がんのみを対象とした GEM 化学療法の前向き試験が国内外ともに行われていないことから、まず GEM 化学療法による臨床第 II 相試験を行うこととなった。現在、プロトコルを作成中であり、2005 年度に試験を開始する予定である。同試験の主要評価項目は 1 年生存率とし、30% 以上が得られれば、放射線化学療法との無作為化比較試験を計画する。

一方、GEM 単独治療が現在膵がんに対する標準化学療法として確立したとはいえ、奏効率は 10% 未満、生存期

間中央値は 6 ヶ月程度と未だ満足できるものではない。膵がんに対する全身化学療法の予後の改善を目指した新しい試みが海外のみならず国内でも行われている。本研究班においても分担研究としていくつかの研究成果が得られている。国立がんセンター東病院と中央病院では GEM の投与法を変えることにより治療成績を向上させる目的で GEM の定速静注法による第 I 相試験が行われた。その結果、GEM は 1200mg/m² を 120 分で投与する定速静注法が同治療法の推奨用量として確認され、生存期間中央値も 7.2 ヶ月と標準投与法より勝る可能性が示唆された (古瀬班員報告)。GEM と他剤の併用治療により、成績の向上が期待され、国立病院機構九州がんセンターでは GEM+UFT (船越班員報告)、千葉大学では GEM+S-1 (税所班員報告) の第 I 相試験が行われ、それぞれ推奨用量が決定され、第 II 相試験が計画されている。特に GEM+S-1 では奏効率 46.7%、生存期間中央値 11.8 ヶ月と良好な成績が認められている。また膵がんの治療成績を向上させるためには、GEM 治療後の 2 次治療が重要であり、国立がんセンター中央病院と東病院において GEM 耐性膵がんにおける S-1 の第 II 相試験が実施中である (奥坂班員報告)。

膵がんの化学療法においては、治療前の組織学的診断が必須であり、愛知県がんセンターでは超音波内視鏡下穿刺法による診断を行い、正診率 90.5% と非常に良好な成績が得られた (山雄班員報告)。神奈川がんセンターでは造影超音波を用いた化学療法の治療効果判定を試み、腫瘍内血流の評価により予後の予測が可能であることを確認した (大川班員報告)。

2) 進行胆道がんにおける研究成果

切除不能あるいは再発胆道がんにおいては全身化学療法以外に有効な治療法がないにもかかわらず、標準的な治療法がないのが現状である。まず本研究班では切除不能胆道がんに対する治療の現状を把握するため、研究班参加施設において過去 3 年間の症例調査を実施した。その結果、全身化学療法は切除不能胆道がんの 49.6% と約半数で行われていることが明らかとなった。全身化学療法が行われた 207 例を解析したところ、奏効率は 9.2%、生存期間中央値は 6.5 ヶ月であった。化学療法のレジメンは大きく 6 つのグループに分類されたが、奏効率および生存期間ともに差は認めなかった。毒性についてみると、シスプラチンを基本としたレジメンでは 42.6% の症例で Grade 4 以上の血液学的毒性あるいは Grade 3 以上の非血液毒性を認め、他のレジメンに比べ高率であった。以上から現状では毒性が少なく外来で施行可能な化学療

法が望ましいと考えられることから、現在保険診療範

囲で施行可能なレジメンである UFT と塩酸ドキソルビシンによる併用化学療法の前期臨床第 II 相試験を開始した。主要評価項目を奏効率とし、目標奏効率 15%、閾値奏効率 5%と設定した。予定症例数 19 例に対し、2004 年 11 月で脱落例を考慮し 24 例が登録された。その結果、奏効率は 12.5% (95%信頼区間:2.7-32.3%) であり、Grade 4 以上の血液学的毒性あるいは Grade 3 以上の非血液毒性は 20%の症例に認められたのみであった。現在汎用されている UFT 単独療法に変わる治療法となりうること、今後新しい治療法の参照治療となりうることから、2005 年度、後期臨床第 II 相試験を計画している。同試験の主要評価項目は奏効率、副次評価項目は生存期間および有害事象とし、予定症例数を 40 例と設定した。奏効率が 15%以上の場合 (40 例中 6 例以上)、95%信頼区間下限が閾値奏効割合の 5%を越えることになり、有用性が期待できる。さらに PD 割合、無増悪生存期間、生存期間 (8 ヶ月以上を目安) などを考慮し、今後標準治療の確立を目指した臨床試験を計画する。

3 倫理面への配慮

本研究における臨床試験では、適切な症例選択基準、治療中止基準を設け、個々の症例の安全性を確保し、試験参加による不利益を最小限にする。さらにヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い、研究実施計画書の IRB 承認の得られた施設のみ症例登録を可能とする。患者さんには説明文書を用いて十分な説明を行い、患者自身による同意を本人より文書で取得する。データの取り扱いに関して、直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報の保護を遵守する。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Furuse, J., et al., Focus on Pancreatic Cancer. Chemoradiation therapy for locally advanced pancreatic carcinoma: intraoperative and conformal external beam radiation therapy with or without protracted 5-fluorouracil infusion. Nova Science Publishers, in press.
2. Ishii, H., Furuse, J., et al., Impact of gemcitabine on the treatment of metastatic pancreatic cancer. J Gastroenterol Hepatol, 20:62-66, 2005.

3. Ishii, H., Furuse, J., et al., Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and extrabeam radiotherapy for liver metastases from pancreatic carcinoma. Hepatogastroenterology, 51:1175-1178, 2004.
4. Kosugi, C., Furuse, J., et al., Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma and pancreatic carcinoma after ultrasound-guided percutaneous puncture: clinical and pathologic characteristics and the treatment of needle tract implantation. World J Surg, 28:29-32, 2004.
5. Furuse, J. Chemoradiation therapy for Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: Intraoperative and Conformal External Beam Radiation Therapy with or without Protracted 5-fluorouracil Infusion. Progress in Pancreatic Cancer Research, in press.
6. Okusaka, T., et al., Systemic chemotherapy for pancreatic cancer. Pancreas, 28:301-304, 2004.
7. Okusaka, T., et al. New approach for pancreatic cancer in Japan. Cancer Chemother Pharmacol, 54:S78-S82, 2004.
8. Okusaka, T., et al. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer, 91:673-677, 2004.
9. Ueno, H., Okusaka, T., et al. Phase I study of hyperfractionated radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic cancer. Oncology, 67:215-221, 2004.
10. Ueno, H., Okusaka, T., et al. A phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. Br J Cancer, 91:1769-1774, 2004.
11. Ueno, H., Okusaka, T., et al. An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. Oncology, 2004.
12. Morizane, C. Okusaka, T., et al. Chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients. Oncology, 2004.
13. Ohkawa, S. Randomized controlled study of gemcitabine in combination with UFT versus gemcitabine alone in patients with advanced

- pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 23: 345, 2004.
- 14.Masaki, T., Ohkawa, S.,et al., Noninvasive assessment of tumor vascularity by contrast-enhanced ultrasonography and the prognosis of patients with nonresectable pancreatic carcinoma. *103(5)1026-1035*, 2005.
- 15.Takahashi, K., Yamao, K.,etal., Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EuS-guided FNA. *GastrointestEndosc*, 61:76-79, 2005.
- 16.Yamao, K.,et al., Interventional EUS-FNA Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of gastro-intestinal submucosal tumors. *Digestive Endoscopy*, 16:197-200 2004.
- 17.Okubo, K., Yamao, K.,et al., Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of gastro-intestinal stromal tumors in the stomach. *J Gastroenterology*, 39:747-753, 2004.
- 18.Okubo, K., Yamao, K., et al., Endoscopic Ultrasonography-guided Fine-needle aspiration Biopsy:A safe method for accurate diagnosis. *Digestive Endoscopy*, 16:182-186, 2004.
- 19.Miyasaka, K., Funakoshi, A., et al., Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphism with alcohol dependence in a Japanese population. *Alcohol and Alcoholism*, 39: 25-28, 2004.
- 20.Suda, K., Funakoshi, A., et al., Histopathologic Difference Between Chronic Pancreatitis Animal Models and Human Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, 28: e86-e89, 2004.
- 21.Miyasaka, K., Funakoshi, A.,. et al., Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphisms and panic disorder in Japanese. *Am J Med Genet*, 127B: 78-80, 2004.
- 22.Koda, M., Funakoshi, A.,et al., Association of cholecystokinin-1 receptor and beta3-adrenergic receptor polymorphisms with midlife weight gain. *Obesity Research*, 12: 1212-121, 2004.
- 23.Imamura, M., Funakoshi, A.,et al., A randomized multicenter trial comparing surgery and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery*, 135: 1003-1011, 2004.
- 24.Inoue, N., Funakoshi, A.,et al., Acute pancreatitis in the early stages of pregnancy associated with a PSTI gene mutation. *Pancreas*, 29: 242-243, 2004
- 25.Kobayashi, A., Saisho, H.,et al., Assessment of portal vein invasion in pancreatic cancer by fusion 3-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med*, Mar;24(3):363-9, 2005.
- 26.Ohshima, T., Saisho, H.,et al., Evaluation of blood flow in pancreatic ductal carcinoma using contrast-enhanced, wide-band Doppler ultrasonography: correlation with tumor characteristics and vascular endothelial growth factor. *Pancreas*, Apr;28(3):335-43, 2004.
- 27.Saisho, H.,et al., Diagnostic imaging for pancreatic cancer: computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Pancreas*, Apr;28(3):273-8, 2004.
- 日本語論文
1. 古瀬純司,他、がん化学療法 Update. 各論：各臓器がんの治療. 肝細胞がん・胆道がん・膵がん、中外医学社、in press.
2. 古瀬純司,他、インフォームドコンセントのための図説シリーズ 膵がん. 膵がんの治療法. 放射線療法、医薬ジャーナル社、in press.
3. 奥坂拓志、スマンクスの臨床評価. 特集 がん治療とDDS、Drug Delivery System、19(5):420-428、2004.
4. 奥坂拓志、他、膵がんに対する放射線化学療法の現状と展望、癌の臨床、50(2):119-123、2004.
5. 奥坂拓志、膵癌化学療法の過去・現在・未来、Suigan、医薬ジャーナル社、in press.
6. 奥坂拓志、日本における膵がんの臨床試験. 単行本インフォームドコンセントのための図解シリーズ、膵がん、編集 船越顯博、in press.

7. 上野秀樹, 奥坂拓志, 他、膵癌に対する新しい化学療法. 特集膵疾患をめぐる最近の話題—21 世紀の膵疾患治療、CURRENT THERAPY、22(6):79-83、2004.
8. 池田公史, 奥坂拓志, 他、膵臓癌、胆道癌. 消化器がん治療の最近の動向と緩和医療の接点、緩和医療学 6(3):26-30、2004.
9. 竹迫賀子, 奥坂拓志, 他、膵癌・胆道癌. 臨床検査、診断に用いる腫瘍マーカー、癌と化学療法、31(9):1443-1446、2004.
10. 井口東郎, 船越顕博, 他、膵癌骨転移合併例の臨床的特徴およびその対策、日消誌、101:872-878、2004.
11. 澄井俊彦, 船越顕博, 他、StageIV膵癌に対する放射線化学療法とgemcitabineによる化学療法の成績、膵臓、19:479-485、2004.
12. 船越顕博, 他、飲酒、喫煙と膵癌発症リスク、医学のあゆみ、208:163-165、2004.
13. 税所宏光, 船越顕博, 他、座談会：膵疾患診療の進歩と実際、日内会誌、93:108-127、2004.
14. 船越顕博, 他編集、膵癌、消化器2004、366-371、2004.
15. 船越顕博, 他、進行膵癌の治療：化学療法、医学と薬学、52:905-912。2004.
16. 澄井俊彦, 船越顕博, 他、膵腺房細胞腫瘍（膵腺房細胞癌）、肝胆膵、49:676-681、2004.
17. 畠中文香, 船越顕博, 他、エラスターゼ1結合蛋白の存在を認め、RIA法にて高エラスターゼ1血症を呈した2例、膵臓、19:432-436、2004.