

原

著

膵癌切除例に対する Gemcitabine を用いた
多施設共同 Randomized Control Trial :
中間報告とその問題点

黒崎 功・二瓶 幸栄・横山 直行・畠山 勝義
新潟大学大学院 消化器・一般外科

土屋 嘉昭
県立がんセンター新潟病院

清水 武昭
厚生連長岡中央病院

第一次新潟膵癌補助化学療法研究会

Multi - institutional Randomized Control Trial
on the Efficacy of Adjuvant Chemotherapy Using
Gemcitabine: A Preliminary Study

Isao KUROSAKI, Kouei NIHEI

Naoyuki YOKOYAMA and Katsuyoshi HATAKEYAMA

*Division of Digestive & General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical & Dental Science*

Yoshiaki TUCHIYA

Niigata Cancer Center Hospital

Takeaki SHIMIZU

Koseiren Nagaoka Chuo General Hospital

Niigata Pancreatic Cancer Oncology Group (NPOG - 1)

Reprint requests to: Isao KUROSAKI, MD.
Division of Digestive and General Surgery
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市旭町通り 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器・一般外科
黒崎 功

Abstract

Background: We evaluated gemcitabine as postoperative adjuvant chemotherapy for patients with resectable advanced pancreatic cancer.

Study design: Multi - institutional randomized control trial for phase III clinical study.

Patients and Methods: Patients who underwent a curative surgery for the pancreatic cancer of Stage II, III, and IV a were enrolled in this study. The chemotherapy group has been received administration of biweekly 1000mg/m² gemcitabine for 6 months after surgery, while the surgery - alone group has not been received any anticancer drug. The primary end - point was the disease - free survival, over - all survival and feasibility.

Results: Twelve patients were enrolled in this trial from 7 institutions from November 2001 to August 2003. The chemotherapy was well tolerated with mild symptomatic and hematologic toxicities. The Grade 3 toxicity was observed only in two patients; one was nausea and vomiting requiring dripped infusion and the other was leucocytopenia. However, from the close microscopic examination, only 6 patients were eligible.

Conclusions: Adjuvant systemic chemotherapy using gemcitabine was feasible with acceptable adverse effects. Further investigation for gemcitabine - based chemotherapy is warranted.

Key words: 膵癌, gemcitabine, 無作為化比較試験, 術後補助療法

はじめに

膵癌は消化器外科領域ではもっとも予後不良な疾患であり、その死亡数が発生数に匹敵する¹⁾²⁾。一般に切除の対象となる症例は全体の約 20%とされ、かつ治癒切除例でも高い再発率を示すところから、従来さまざまな補助療法が施行されてきている。

一方、Gemcitabine は膵癌非切除例においてその有効性が証明され³⁾⁴⁾、平成 13 年 4 月には本邦でも新規抗癌剤として認可された。しかし、Gemcitabine の術後補助療法としての安全性および有効性に関する検討はまだ十分とはいえない。本研究は、Gemcitabine を用いた術後無作為化比較試験 (RCT) であり、その研究形態は県内 6 施設による多施設共同研究である。本報告では Gemcitabine を用いた術後補助化学療法の安全を中心に、我々の RCT に関連する問題点についても言及した。

症例と方法

対象症例は組織学的確定診断の得られた II ~ IV

a 期で手術的根治度 A/B の通常型膵管癌切除例とした。術後に登録された症例は無作為に投与群および非投与群に割り付けられた。投与群における投与方法は、手術後 2 - 4 週目より Gemcitabine を 1 回 1000mg/m² を隔週で投与し、2 回で 1 クールとした。合計 6 クールを目標とし、4 クール以上実施例を適格例とした。なお、副作用は NCI - Common Toxicity Criteria - JCOG 版に従って評価された。

成 績

1. 登録症例と適格症例 (表)

平成 14 年 1 月からの約 20 月間に 12 例の登録を得、投与群 7 例と非投与群 5 例に振り分けられた。投与群 7 例は男性 5 例、女性 2 例、平均年齢 60 才であった。非投与群では 5 例とも男性で、平均年齢 68 才であった。施行された手術は、投与群の 2 例が膵頭十二指腸切除術、5 例が膵体尾部切除であり、同様に非投与群では各々 2 例、3 例であった。Karnofsky performance status は何れも症例も 80%以上であり、全例耐術した。

症例の適格性であるが、投与群中の 3 例、非投

表 症例一覧

name	症例	局在	腫瘍因子	リンパ節 転移	病期	予後	生存月数	再発部位	無再発 期間
投与群									
	1*	Pb	pT3	n0	Ⅲ	無再発生	4月		←
	2*	Pb	pT4	n1	IVa	無再発生	23		←
	3*	Pb	pT4	n0	IVa	無再発生	16		←
	4*	Pt	pT4	n1	IVa	再発生存	9	肝	184日
	5	Pbt	pT4	n2	IVb	再発死	11	肝, 骨	190
	6	Ph	pT4	n2	IVb	再発死	12	腹膜	313
	7	Ph	pT4	n3	IVb	無再発生	3		←
非投与群									
	8*	Pb	pT3	n1	Ⅲ	無再発生	17日		←
	9*	Ph	pT4	n1	IVa	再発生存	12	胸膜	322日
	10	Ph	pT4	n3	IVb	再発死	4	肝, 腹膜	88
	11	Ph	pT4	n2	IVb	再発死	7	肝, 後腹膜	166
	12	Pbt	pT1	n0	I	無再発生	5		←

*, 適格例 **, IPMT

局在, 局所進展度, リンパ節転移, 病期は日本肺癌取扱い規約(第5版)に従って表 症例一覧

与郡中の2例が術後にIVb期と病理診断され, 非適格例となった. 他に非投与群の1例で術後病理検索によりIPMTと判明した1例が非適格例となった. 以上より, 12例中適格例は半数の6例に過ぎなかった.

2. 投与開始時期, 投与回数および副作用

投与群となった登録症例7例では, 薬剤の投与開始時期は30日(中央値)であり, 2例が合併症のために術後6週を越えての投与開始となった. 投与回数は現在投与中の2例を除き, 全例目標の6コースを完遂した. 顕著な副作用・有害事象は認めなかったが, 1例でGrade3の嘔吐・嘔気を認め, 補液などの処置を要した. 血液学的には1例でGrade3の白血球減少を認め, G-CSFを投与した. Grade2までの白血球減少は2例に認められた.

3. 生存期間(表)

現在までの登録症例数では十分な解析は困難であるが, 適格例6例中, 4例の投与群では3例が無再発生存中であり, 1例は術後半年で再発した.

2例の非投与群では1例が無再発生存中で, 他の1例では再発が確認された. 一方, IVb期のために非適格例となった5症例中, 化療中の1例を除く4例は再発死亡している. しかし, 非投与の2例は短期に再発死亡しているのに対して, 投与された2例では10ヶ月以上生存した.

考 察

肺癌切除例に対する術後補助療法は, 全身化学療法^{5)~7)}, 局所的抗癌剤療法⁸⁾, 放射線化学療法⁹⁾など多岐に及んでおり, このことは定型的な補助療法が確立されていないことを示している. 最近では大規模な5-FUを用いたRCTの結果(ESPAC)が報告され, 放射線化学療法に対する全身化学療法の優位性が示唆されている⁵⁾.

一般に gemcitabine は比較的副作用の少ない安全な薬剤とされているが, 切除不能例を対象としたいくつかの報告では若干の相違を認める. 症候的副作用の多くは嘔気・嘔吐であり, 諸家の報告ともGrade3以上の嘔気・嘔吐は10%前後である⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾. 一方, 血液学的副作用は, Grade3以上

の白血球減少を30%に認めたとする報告もあり¹¹⁾、術後補助療法で使用する場合には十分な注意が必要である。我々の検討では、投与群全ての症例が投与計画を完遂しており、Grade 3以上の副作用は症候的・血液学的に各々1例に認めただけであった。また、2例で術後合併症のために投与開始時期が遅延したが、全体の投与計画自体への影響は認めなかった。従って、術後補助療法として安全な薬剤であると思われる。

その有効性については症例の蓄積が不十分であり、評価は困難であった。しかし、適格例のうち、Stage IIIの2例は生存しており、Stage IV a症例は投与群の2例が1年以上無再発生存中なのに対して、非投与群の1例は1年で再発死亡した。症例の蓄積を待って再評価が必要である。

今回我々が計画した新潟県内多施設共同 RCT では、症例数の不足が問題点であった。この最大の理由は、RCT という評価方法が未経験であることであろう。さらに膵切除術が比較的合併症の多い手術であることや、予後改善に対する therapeutic nihilism も挙げなければならない。膵癌は治癒切除例であっても高率に再発することが知られており¹²⁾、術後補助療法は根治性の高い手術とともに必須の治療手段であると考えねばならない。

一方、欧米から出される RCT はその医療形態に応じて大規模な場合が多い。しかし、対象膵癌症例の病期分布は必ずしも本邦と同様ではなく、我々の臨床例と対等に比較することが妥当であるとは限らない。高度進行膵癌に対する手術の妥当性はなお検討課題であるが、膵癌症例の80%が切除不能といわれる現状において高度進行膵癌の予後を改善することは外科治療の大きな目標である。また、本邦の現状を正確に反映した薬剤の効果判定を得ることが重要であると思われる。

我々は2003年11月に新たな多施設共同研究を立案した。これは術後3-4週の肝動脈・門脈内への5-FU持続注入+gemcitabine全身投与である。膵癌切除例の予後を改善するためには術後補助療法が必須であるが、その安全性や有効性はRCTなどの手法によって正確に評価することが

重要であると思われた。

ま と め

gemcitabine を用いた術後補助化学療法は広範なリンパ節郭清を伴う膵切除後でも安全に投与することが可能であった。また、多数例での解析が必要であるが、同剤により切除例の予後が改善される可能性がある。

謝 辞

本多施設共同研究に参加いただいた諸施設に深く感謝の意を表す。(以下敬称略)

新潟労災病院 外科 小野一之 伊達和俊
県立吉田病院 外科 田宮洋一
新潟臨港病院 外科 松尾仁之 小林 孝
県立坂町病院 外科 牧野春彦
新潟南病院 外科 山崎英博

参 考 文 献

- 1) Williamson RCN: Pancreatic cancer: the greatest oncological challenge. *Br Med J* 296: 445-446, 1988.
- 2) Gordis L and Gold EB: Epidemiology of pancreatic cancer *World J Surg* 8: 808-821, 1984.
- 3) Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Andersen JS, Portenoy RK, Burris HA 3rd, Green MR, Tarassoff PG, Brown TD, Casper ES, Storniolo AM and Von Hoff DD: A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Annals of Oncology* 7: 347-353, 1996.
- 4) Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD and Von Hoff DD: 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.
- 5) Neoptolemos JP, Cunningham D, Friess H, Bassi C, Stocken DD, Tait DM, Dunn JA,

- Dervenis C, Lacaine F, Hickey H, Raraty MG, Ghaneh P and Buchler MW: Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives. *Ann Oncol* 14: 675 - 692, 2003.
- 6) Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O and Kambestad B: Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: results of a controlled, prospective, randomised multicenter study. *Eur J Cancer* 5: 698 - 703, 1993.
- 7) Splinter TA, Obertop H, Kok TC and Jeekel J: Adjuvant chemotherapy after resection of adenocarcinoma of the periampullary region and the head of the pancreas. A non-randomized pilot study. *J Cancer Res Clin Oncol* 115: 200 - 202, 1989.
- 8) Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, Furukawa H, Kabuto T, Kameyama M, Nakamori S, Hiratsuka M and Imaoka S: Liver perfusion chemotherapy via both the hepatic artery and portal vein to prevent hepatic metastasis after extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 168: 361 - 364, 1994.
- 9) Yeo, CJ, Abrams, RA, Grochow, LB, Shon TA, Ord SE, Hruban RH, Zahurak ML, Dooley WC, Coleman J, Sauter PK, Pitt HA, Lillemoe KD and Cameron JL: Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single institution experience. *Ann Surg* 225: 621 - 636, 1997.
- 10) 塩澤俊一, 土屋 玲, 熊沢健一, 小川健治: Clinical Benefit からみた進行膵癌に対する Gemcitabine の有用性. *癌と化学療法* 30: 483 - 487, 2003.
- 11) 澄井俊彦, 船越顕博, 伊藤鉄英, 水元一博, 田中雅夫, 右田良克, 酒井輝文, 篠崎博嗣, 山口裕也, 宮原稔彦, 村中 光, 江里口直文, 植木敏晴, 福岡膵癌化学療法研究会: 進行膵癌に対する Gemcitabine による化学療法 多施設による49例の治療成績. *癌と化学療法* 30: 971 - 976, 2003.
- 12) Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B and Link KH: Treatment of Pancreatic Cancer: Challenge of the Facts. *World J Surg* 27: 1075 - 1084, 2003.
(平成16年1月26日受付)
-