

## 札幌月寒病院報告その1—進行膵癌に対する化学療法と化学放射線療法

山 光 進<sup>\*1</sup> 木村 弘通<sup>\*1</sup> 山田 能之<sup>\*1</sup> 乾 典明<sup>\*1</sup> 檜山 繁美<sup>\*1</sup>  
平田 公一<sup>\*2</sup> 木村 康利<sup>\*2</sup> 小井戸一光<sup>\*3</sup> 白坂 哲彦<sup>\*4</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(7): 1059-1066, July, 2007]

The First Report from Sapporo Tsukisamu Hospital—Chemotherapy and Chemoradiotherapy for Patients with Advanced Pancreatic Cancer: Susumu Yamamitsu<sup>\*1</sup>, Hiromichi Kimura<sup>\*1</sup>, Yoshiyuki Yamada<sup>\*1</sup>, Noriaki Inui<sup>\*1</sup>, Shigemi Hiyama<sup>\*1</sup>, Koichi Hirata<sup>\*2</sup>, Yasutoshi Kimura<sup>\*2</sup>, Kazumitsu Koito<sup>\*3</sup> and Tetsuhiko Shirasaka<sup>\*4</sup> (<sup>\*1</sup>Sapporo Tsukisamu Hospital, <sup>\*2</sup>First Dept. of Surgery, and <sup>\*3</sup>Dept. of Radiology, Sapporo Medical University, <sup>\*4</sup>Kitasato Institute for Life Science, Kitasato University)

## Summary

The remedy, especially chemotherapy, for advanced pancreatic cancer is hardly ever successful in terms of efficacy rate and survival period, because it is virtually unable to contribute to the improvement of median survival time (MST). Thus, we devised a new intermittent dosage regimen utilizing the cell cycle difference of normal GI tract, bone marrow cell and pancreatic cancer cell, making use of 5-FU (→S-1), CDDP and paclitaxel in March 2002. Ten patients with advanced pancreatic cancer (4 in Stage IVa and 6 in Stage IVb) were treated with this new regimen.

As a result, an efficacy ratio of 50.0% and a 1-year survival ratio of 60.0% were achieved. However, 2-year survival ratio of 12.0% was low, and there was no 3-year survivor. The MST was 19 months as of December 31, 2006. All of the non-hematological toxicities were under grade 2. Eight patients had hematological toxicities over grade 3 and most of them were anemia and neutropenia. Only 2 cases had thrombocytopenia. Although adverse effects related to this regimen were clinically manageable, it was difficult to improve MST of patients with advanced pancreatic cancer with chemotherapy alone including this regimen.

Hence, we devised another regimen with the joint use of radiotherapy along with the same chemotherapy regimen in January 2003. Twenty patients with advanced pancreatic cancer (Stage IV) were treated with this regimen. It is presently under way, and an efficacy ratio of 35.0%, 1-year survival ratio of 86.3% and 2-year survival ratio of 64.0% were obtained by May 2005, showing that this may contribute to the extension of survival time of Stage IV pancreatic cancer patients. **Key words:** Advanced pancreatic cancer, Chemotherapy, Chemoradiotherapy, 5-FU, S-1, CDDP, Paclitaxel (PTX), Repeatable regimen (Received Feb, 13, 2007/Accepted Feb. 28, 2007)

**要旨** 今日、進行膵癌の治療は困難を極めている。特に化学療法においては他の固形癌治療に比べて奏効率、生存期間ともに著しく悪く median survival time (MST) の改善にほとんど寄与できていない。われわれは2002年3月以降、5-FU, S-1, cisplatin (CDDP), paclitaxel (PTX) を用いた細胞周期を考慮した間欠投与の regimen で Stage IV膵癌の治療を行い生存期間の延長を得ることができた。この治療による Stage IVa 4例と Stage IVb 6例の計10例の成績をまとめた。2006年12月31日の時点で、奏効率50.0%、1年生存率(1生率)60.0%、2生率12.0%、MST 19か月であった。また非血液毒性は grade 2以下で臨床的に問題とはならなかった。骨髄系有害事象は grade 3以上8例と多かったが、grade 3以上となった項目のほとんどが白血球減少とヘモグロビン減少で、血小板減少は grade 3以上が2例であった。そのため臨床的対処に困難はなかった。以上の結果において、1生率と MST はほぼ納得できる成績であるが2生率があまり改善されず、3生率がゼロであり、Stage IV膵癌に対する化学療法単独の限界を感じ、放射線療法との併用による可能性を検討した。2003年1月からこの regimen と放射線療法の併用治療を Stage IV膵癌20例 (Stage IVa 9例, Stage IVb 11例) に対して行い、2005年5月の時点で奏効率35.0%、1生率86.3%、2生率64.0%を得ている。この成績は平均観察期間321日(38~834日)といまだ治療途中の成績であるが、放射線療法の併用が Stage IV膵癌の生存期間延長に寄与する可能性を示していると考えられた。

\*2 札幌医科大学・第一外科

\*3 同 放射線科

\*4 北里大学北里生命科学研究所

## はじめに

日本膵臓学会膵癌登録 20 年間の総括<sup>1)</sup>によると通常型膵癌 Stage IVa と Stage IVb の 1 年生存率 (1 生率), 2 生率, MST はそれぞれ約 54.0%, 約 26.0%, 13.0 か月および約 22.0%, 約 13.0%, 6.2 か月と報告されている。これは集学的治療による結果であり, 胃癌や大腸癌に比べての膵癌治療の困難さが示されている。同報告による膵癌 7,829 症例のうち Stage IVa が 23.1%, Stage IVb が 59.5%と進行癌が多く, 手術に良好な結果を求めるのは困難であり, 治療の主体は化学療法に頼らざるを得ない。しかし現在のところ, 進行膵癌の標準治療法として唯一 gemcitabine (GEM) があげられている<sup>2)</sup>が, GEM の 1 生率は 18.0%, MST 5.7 か月で, これは満足できる成績とはいえない。また 2006 年 S-1 が膵癌に承認され<sup>3)</sup>, 1 生率は 32.5%, MST 9.2 か月で, GEM より 1 生率も MST も改善されてきた。

われわれは, 同じ腺癌である胃癌や大腸癌などの消化器癌に対して長期間繰り返し実施できる化学療法を模索し, 1990 年から low-dose FP 療法<sup>4-6)</sup>, 1996 年から intermittent FP (IntFP) 療法<sup>7-9)</sup>を展開し, これらの理論的根拠を明らかにしてきた<sup>10,11)</sup>。

low-dose FP 療法は 5-FU と cisplatin (CDDP) の併用療法であり, 5-FU は持続点滴静注 (continuous intravenous infusion: CIV) で行い, CDDP は抗癌剤としてではなく主に 5-FU の modulator として使用するため少量頻回投与で十分である<sup>12)</sup>。最近では, CDDP の量を 6 mg/m<sup>2</sup> を週 2 回外来にて実施している。

IntFP 療法は正常細胞 (骨髄, 消化管粘膜) と癌細胞との細胞周期の違いを利用して, 細胞周期の長い癌細胞に対して 5-FU は間欠投与でも効果は減弱しないという理論に基づいた安全性と長期間繰り返し治療が期待できる療法である<sup>13-15)</sup>。5-FU (24 時間の CIV) の隔日投与 (月, 水, 金/週) と少量の CDDP の週 2 回との併用療法である。なお, これら FP 療法の F は, 入院時は基本的に 5-FU (CIV) であるが, 経口摂取可能な症例または外来治療においては 5-FU の代わりに経口剤の S-1 を使用している。2003 年 3 月からはこれに weekly paclitaxel (wkPTX) を併用した intermittent FP・weekly paclitaxel (IntFP・wkPTX) 療法を治療の選択肢に加えている。今回はこれらの消化器癌に対する療法を進行膵癌患者の治療に応用した結果について, 特に Stage IV 膵癌に対する IntFP・wkPTX 療法について詳細に述べ, さらにこの療法に放射線治療を併用して延命効果につながる良好な成績が得られたので報告する。

## I. 対象

IntFP・wkPTX 療法の対象は, 2002 年 3 月 27 日から 2005 年 10 月 17 日までに当院を初診した過去に GEM 治療を受けていない Stage IV 膵癌 10 例である。その詳細については表 1 に示すように, 男性 7 例と女性 3 例, 年齢は 51~78 歳までの平均 65.6 歳であり, 膵癌の進行度は Stage IVa 4 例, Stage IVb 6 例で, 術後の転移再発が 2 例あった。また腹膜播種を伴う症例が 4 例あった。各症例の進行度, 原発巣占拠部位, 局所浸潤, 転移および入院時の PS, 腹膜播種などを表 1 にまとめた。

最近, われわれは札幌医科大学放射線科との共同研究で, 進行膵癌に対する化学放射線療法の有用性についても検討している。対象症例は男性 12 例と女性 8 例, 平均年齢 69 歳の計 20 例で, Stage IVa 9 例と Stage IVb 11 例であった (表 2)。

## II. 方法

IntFP・wkPTX 療法は図 1 に示すように, (1) 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>/24 hr CIV, day 1, 3, 5 (月, 水, 金投与, 火, 木, 土, 日休薬)/every week, (2) CDDP 3 mg/m<sup>2</sup>/1 hr DIV, day 1~5 (月~金投与, 土, 日休薬)/every week, (3) PTX 60 mg/m<sup>2</sup>/2 hr DIV, day 1, 8, 15 (毎週月曜日)/4 weeks で 4 週間を 1 クールとし入院にて行い, 入院後 2~4 クールの治療を行う。退院後は S-1 80 mg/m<sup>2</sup>/po, day 1, 3, 5 (月, 水, 金)/every week と CDDP 6 mg/m<sup>2</sup>/1 hr DIV, day 1, 5 (月, 金)/every week で外来での治療に変更した。grade 3 以上の有害事象発生時には薬剤の減量や 2 週間以内の休薬を行い, また必要に応じて対症療法が行われた。通院中に癌腫の増大や腫瘍マーカー上昇がみられた時には再入院して IntFP・wkPTX の治療を実施したが, 抗癌剤の耐性改善のために 1~2 か月間の weekly CPT-11 (wkCPT-11) 療法, CPT-11 30 mg/m<sup>2</sup>/24 hr CIV, day 1, 8, 15/4 weeks を行う症例もあった。

化学放射線療法の方法は, wkPTX の投与量を放射線療法併用であることを考慮して, 40 mg/m<sup>2</sup>としている (図 2)。この効果判定は退院時に行われた。

## III. 結果

## 1. IntFP・wkPTX 療法

症例の治療観察期間は約 14~43 か月で, 奏効率は PR 5 例, NC 5 例の 50.0%であった (図 3)。1 生率 60.0%, 2 生率 12.0%で, MST は 19 か月であった。Stage IVa 4 例と Stage IVb 6 例の生存期間には有意差は認められなかった (図 4)。65 歳以上 6 例と 64 歳以下 4 例の生存期

表 1 Stage IV肺癌

症例	年齢	性別	部位	Stage	Local invasion metastasis	切除 PS	血液毒性	効果	予後 (2006.12.31)
1	66	♂	Pb	IVb	Du(+)/S(+)/Rp(+)/PL(+)/M1(HEP, PER)	(-) PS 3	grade 3 (WBC, Hb)	PR	19 M, death
2	64	♂	Pb	IVa	Du(+)/S(+)/Rp(+)/PL(+)/M0	(-) PS 3	grade 3 (Plt)	PR	21 M, death
3	72	♂	Pt	IVb	S(+)/Rp(+)/M1(PER)	(-) PS 4	grade 3 (WBC)	NC	12 M, death
4	65	♂	Ph	IVb	Du(+)/Rp(+)/N3/M1(OSS, PER)	Post op. Metastasis PS 1	grade 3 (WBC, Hb)	PR	21 M, death
5	51	♂	Pb	IVa	S(+)/Rp(+)/PL(+)/M0	(-) PS 1	grade 3 (WBC)	NC	24 M, death
6	78	♂	Pb	IVa	S(+)/Rp(+)/N2/M0	(-) PS 2	grade 2	NC	28 M, death
7	56	♀	Ph	IVa	S(+)/Rp(+)/M0 PV(+)/SMV(+)/CHA(+)	(-) PS 1	grade 4 (WBC, Plt)	PR	12 M, death
8	59	♀	Ph	IVb	S(+)/Rp(+)/M1(HEP)	(-) PS 1	grade 2	PR	11 M, death
9	77	♂	Pt	IVb	S(+)/Rp(+)/M1(PER)	(-) PS 2	grade 3 (WBC)	NC	8 M, death
10	68	♀	Ph	IVb	M1(HEP/PUL)	Post op. Metastasis PS 1	grade 3 (WBC)	NC	16 M, alive

表 2 対象・方法

症例 20 例 (男性 12, 女性 8), 年齢 69±11 歳  
 平均観察期間 321 日 (38~834 日: 2003 年 1 月 28 日~2005 年 5 月 7 日)  
 組織学および画像にて通常型肺管癌と診断のついた Stage IVa, Stage IVb 症例  
 Stage IVa: 9 例, Stage IVb: 11 例 (肝転移 4 例, 癌性腹膜炎 2 例, 肺転移 2 例)  
 化学放射線療法  
 放射線治療: 10 MV Linac X-ray 4 門/原体 44.0~50.4 Gy/22~28 Fr  
 化学療法: 5-FU (S-1)+CDDP+PTX (2003 年 1 月~2005 年 5 月)  
 (札幌医科大学放射線科 小井戸ら)

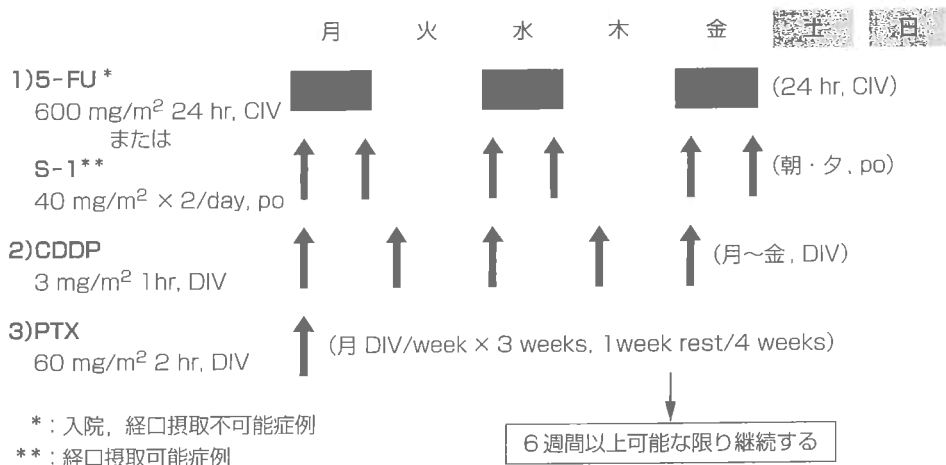
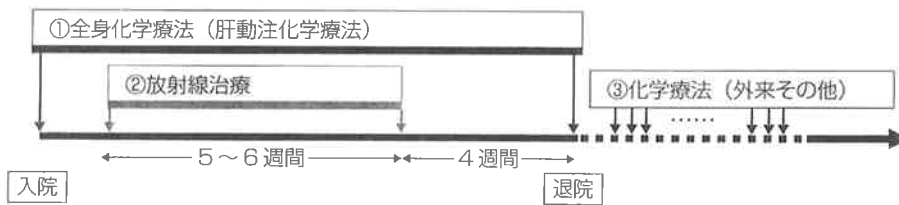


図 1 方 法

Intermittent F (or S-1) P · weekly PTX 療法—Int FP · wkPTX 療法—(札幌月寒病院 · 外科)



\*化学療法は放射線治療に先行もしくは同時に開始, 放射線終了後4週間は入院にて化学療法継続

①全身化学療法 (肝動注化学療法)

5-FU 750 mg/body, day 1, 3, 5 (またはS-1 80~120 mg 隔日経口投与)  
 CDDP 5 mg/body, day 1~5 4 weeks  
 PTX 60 mg/body, 1 day weekly 3 weeks

②10 MV LinacX-ray 4門/原体 44.0~50.4 Gy/22~28 Fr

③化学療法 (外来その他)

原則としてS-1 + CDDP + PTX

図2 治療方法

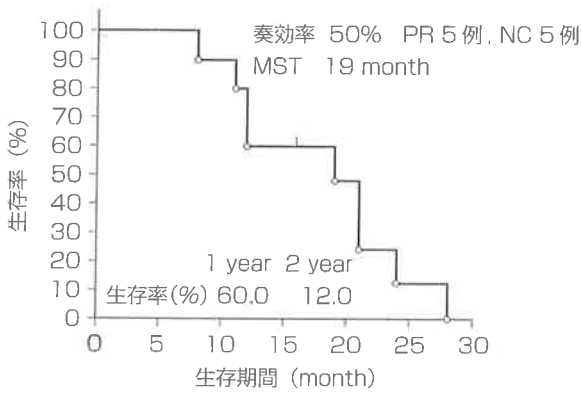


図3 Stage IV膵癌 (n=10)

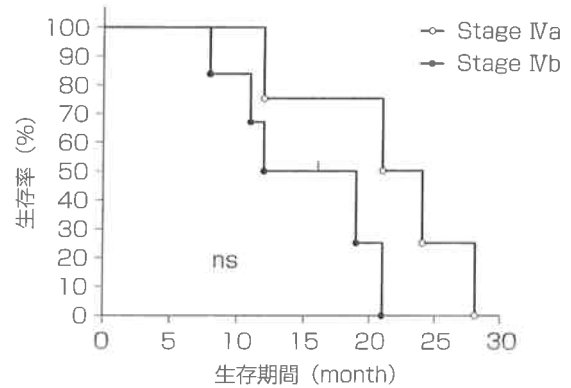


図4 Stage別

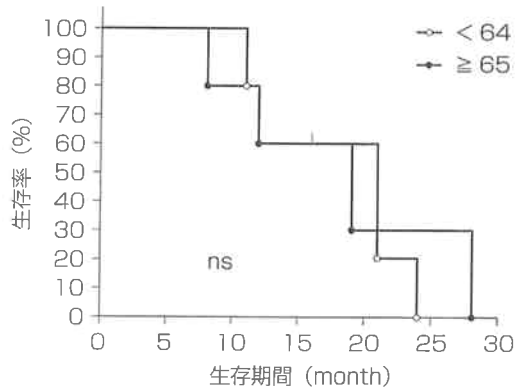


図5 年齢別 (65歳以上 vs 64歳以下)

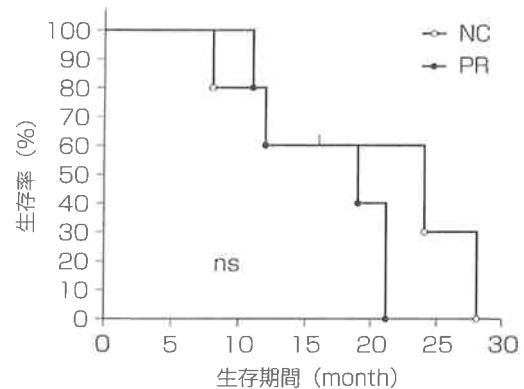


図6 治療効果別

間に有意差はなかった (図5)。PR 5例とNC 5例の生存期間には有意差は認められなかった (図6)。腹膜播種あり4例となし6例の生存期間には有意差はなかった (図7)。有害事象 grade 2, 3, 4の生存期間にも有意差はなかった (図8)。performance status (PS) についても検討したが生存期間には有意差は認められなかった (図9)。表3に示すように, 血液学的な有害事象は grade 3以上が8例とその頻度は高かったが, その大部分が白血球減少とヘモグロビン減少で対症療法にて改善できた。ま

た, 血小板減少は grade 4が1例と grade 3が1例で grade 1以下が8例であった。grade 4の1例は血小板輸血を行ったが, grade 3の1例は休薬で改善した。非血液毒性は grade 3以上の項目はなかった (表4)。hand-foot syndromeの1例は症例7 (表1)であったが, 5-FUをS-1に変えることにより消失した。

2. 化学放射線療法

化学放射線療法は表2と表5に示すように, 平均観察期間321日 (38~834日)の時点で, PR 7例, NC 12例,

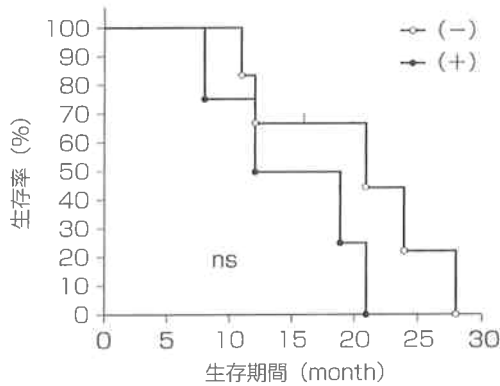


図 7 腹膜播種の有無別

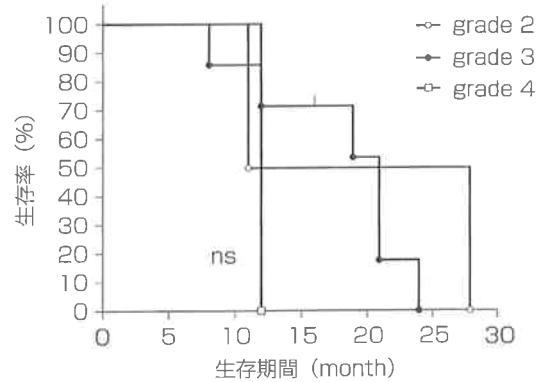


図 8 副作用 grade 別

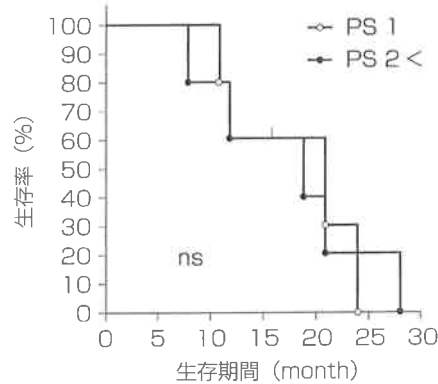
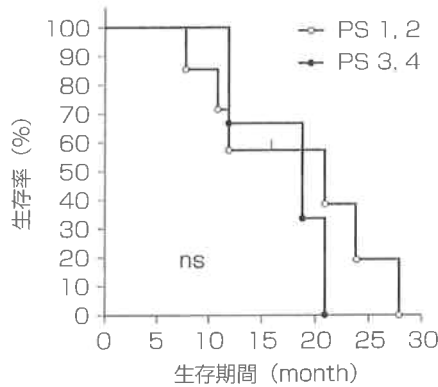


図 9 Performance status (PS)

表 3 肺癌 hematological toxicity (10 cases)

grade	0	1	2	3	4
Case	0	0	2	7	1

Detail of hematological toxicity (10 cases)					
grade	0	1	2	3	4
WBC	0	0	3	6	1
Hb	1	1	4	4	0
Plt	6	2	0	1	1

表 5 結 果

奏効率 35.0% (7/20)

PR 7 例, NC 12 例, PD 1 例 (退院時 CT で評価)

MST: 測定不能 (2005 年 5 月 7 日)

1 年生存率: 86.3% 2 年生存率: 64.0%

\* 生存期間中に局所が PD となったのは 2 例

(うち 1 例死亡)

死因 (5): 多臓器転移 2  
胆管炎→肝不全 1  
消化管出血 1  
他病死 1

PD 1 例で奏効率 35.0% であった。1 生率 86.3%, 2 生率 64.0%, MST はこの時点では算出できなかった。血液学的有害事象は grade 3 以上の白血球減少 95.0%, ヘモグロビン減少 20.0%, 血小板減少が 20.0% であり, また 1

表 4 肺癌 non hematological toxicity (10 cases)

	grade				
	0	1	2	3	4
Anorexia	7	2	1	0	0
Stomatitis	5	3	2	0	0
Nausea	7	3	0	0	0
Vomiting	10	0	0	0	0
Diarrhea	7	3	0	0	0
Taste alteration	6	4	0	—	—
H & F syndrome	9	1	0	0	—
Hyper pigmentation	7	3	0	—	—

例の吐血による出血死があった (表 6)。

#### IV. 考 察

進行肺癌の化学療法は他の固形癌に比べて奏効率, MST ともに明らかに劣っている。GEM, low-dose FP, S-1 と今回の療法の奏効率, 1 生率, 2 生率, MST について表 7 にまとめた。2006 年に承認された S-1 は, 奏効率, 1 生率が MST で GEM より優れた成績が得られている。しかし, 現状有効な多剤併用療法の欠如と有害事象による治療継続の困難さがある。そのため進行肺癌の化学療法の効果評価において疼痛の改善や PS の改善, quality of life (QOL) の改善などが指標になることがあ

表 6 有害事象

有害事象項目	発現例数	grade 1-2	grade 3	grade 4	発現率 (%)	grade 3 以上の発現率 (%)
胃・十二指腸潰瘍	6	6	0	(1) <sup>#</sup>	27.3	0
白血球減少	20	1	11	8	100	95.0
ヘモグロビン減少	20	16	4	0	100	20.0
血小板減少	18	14	4	0	90.0	20.0

食欲不振, 悪心・嘔吐は必発

<sup>#</sup>: 吐血による出血死であったが潰瘍からの出血は未確認

表 7 Stage IV 胃癌治療法とその成績

治療法	n	奏効率 (%)	1 年生存率 (%)	2 年生存率 (%)	MST (month)	文 献
GEM alone	63	—	18.0	—	5.65	Burris HA III, <i>et al</i> <sup>2)</sup>
5-FU alone	63	—	2.0	—	4.41	Burris HA III, <i>et al</i> <sup>2)</sup>
Low-dose FP	39	28.2	26.0	8.0	6.5	Tsuji A, <i>et al</i> : <i>Am Soc Clin Oncol</i> 21: 2002 (abstr, No. 628)
S-1 alone	40	37.5	32.5	—	9.2	Funakoshi A, <i>et al</i> <sup>3)</sup>
IntFP	11	27.3	54.5	27.3	12.0	Yamamitsu S, <i>et al</i> <sup>23)</sup>
IntP/wkPTL	10	50.0	60.0	12.0	19.0	本論文
IntFP/wkPTX +放射線治療	20	35.0	86.3	(64.0)	平均観察 期間 321 日	本論文

GEM: 1,000 mg/m<sup>2</sup>/weekly×7 weeks, 1 week rest→×3 weeks, 1 week rest

(2006 年 12 月作成)

5-FU: 600 mg/m<sup>2</sup>, 30 min iv/weekly

IntF: 5-FU (CIV) or S-1 (月, 水, 金), P: CDDP (twice a week)

るが, これらは化学療法以外の治療でも改善可能であり, 奏効率や MST の改善なしで延命効果につなげることは無理があるように思われる。

以上の現実を考えると, 現在 Stage IV 進行胃癌を完治させることは不可能といわざるを得ない。次善の策として求められることは PS と QOL の良好な長期生存であろう。そのためには奏効率が高く, 有害事象が少なく, 長期間繰り返し治療のできる化学療法が必要である。CDDP は直接 DNA に結合して DNA 合成を阻害する直接作用の他に, 蛋白と結合して細胞膜に作用し 5-FU の modulator として働く作用があることが明らかになってきた<sup>10,11,16)</sup>。この理論を用いた low-dose FP 療法で 30.0% を超える奏効率と少ない有害事象の成績を報告してきた<sup>17,18)</sup>。しかし生存期間の延長は期待していたほどに伸びなかった。その原因として骨髄抑制の発現, 特に血小板減少による治療の中止があげられた。

われわれは骨髄毒性と消化器毒性を軽減させるために種々検討してきた。1963~1965 年にかけて Lipkin ら<sup>19)</sup> や Clarkson ら<sup>20)</sup> によりヒトの正常細胞と腫瘍細胞の細胞周期の研究が報告されており, 細胞周期の短い正常細胞(骨髄, 消化管粘膜)は約 1 日であるが腫瘍細胞は 5~7 日とより長いことが知られている。5-FU は時間依存性の高い代謝拮抗剤であり, 細胞周期の S 期にのみ作用す

る。われわれは<sup>7,8)</sup>, 細胞周期の短い胃癌株と細胞周期の長い胃癌株をそれぞれ正常細胞と腫瘍細胞のモデルとして用いて 5-FU の接触実験を行い, その結果細胞周期の短い正常粘膜細胞や骨髄細胞は 24 時間の休薬で約半数近い細胞を回復し得るが, 細胞周期の長い腫瘍細胞は 24 時間の休薬でも S 期が長い回復されず, 24 時間ごとの間欠投与のほうが 5-FU の濃度を高くできる可能性があるため, 低濃度連日接触と同等以上の殺細胞効果を期待できると報告している。この理論を用いてわれわれは, 1996 年 10 月から IntFP 療法を行い報告してきた<sup>17,21,22)</sup>。この方法は血小板減少の有害事象が少なく, 繰り返し治療が可能で生存期間の延長が認められた。進行胃癌については Stage IV 胃癌 11 例 (Stage IVa 3 例, Stage IVb 8 例) の IntFP 療法の結果は, 奏効率 27.3%, 1 生率 54.5%, 2 生率 27.3%, MST が 12.0 か月と報告している<sup>23)</sup>。しかし 3 例の PD が認められ, その結果奏効率は低かった。そこで, この療法に wkPTX を加えた IntFP・wkPTX 療法を 2002 年 3 月から導入した。

今回の Stage IV 胃癌に対する IntFP・wkPTX の結果では奏効率, 1 生率, MST ともに改善し, 腹膜播種の 4 例が含まれているにはよい成績が得られている。しかし, 2 生率の改善がみられず, 3 生率はゼロである。治療を続けると骨髄毒性が現れるため 2 年以上この治療を継

続することの困難さを痛感した。治療を中止すると癌は進行するため進行癌の化学療法のみによるコントロールに限界を感じている。この壁を乗り越えるために放射線治療や血管新生阻害剤などとの併用療法を考えたが、今回は化学放射線療法の可能性について検討を開始した。化学放射線療法の結果の奏効率が35.0%とIntFP・wkPTXの50.0%に比べて低いのはPTXの量が少ないこと、退院時(化学療法9~10週)の効果判定であることによると考えられる。1生率と2生率は観察期間の経過とともに低下するものと考えられるが、2007年1月末時点で、1生率70.0~80.0%、2生率30.0~40.0%になるものと推定される。またStage IVaの1例の生存が3年を超えている。また、堀らの同様な化学放射線療法の報告(2006年)によると、症例25例で奏効率44.0%、1生率78.2%、2生率50.3%、MST 25.2か月となっている<sup>24)</sup>。

日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括<sup>1)</sup>のStage IVaとStage IVbの成績から計算するとStage IV膵癌(Stage IVaとStage IVbが半々として)の1生率は約38.0%、2生率は約19.5%、MSTは約9.6か月と推計される。表7に示したように、1997年のBurrissら<sup>2)</sup>の報告によるGEM単独治療の対照となった5-FU単独の投与方法は600 mg/m<sup>2</sup>を生理食塩水50 mLに溶解して、毎週1回30分以上での静注であった。その結果としての1生率2.0%、MST 4.41か月は無治療と大差ないように思われる。またこの時のGEM単独の1生率は18.0%、MSTは5.65か月であった。われわれのIntFP療法とIntFP・wkPTX療法の結果はこのGEM単独の結果よりよい成績であるが、同時進行無作為抽出試験でないため単純に比較できない。今後、多施設での医師主導型臨床試験が実施されることを切望する。

#### おわりに

基本的なこととして癌化学療法ばかりでなく、病気の治療においては薬剤の投与量と投与方法はその症例の身体の大きさ(身長、体重)のみではなく、年齢、栄養状態、肝腎心肺などの内臓機能、PSといわれる身体機能、そして病状に合わせて調整するものと認識している。Stage IV進行癌はどの臓器の癌であっても完治することはたいへん困難である。しかし1990年以降の化学療法の著しい発展と局所療法(手術、放射線療法、IVRなど)の進歩により、現在、完治の可能性はゼロではなくなっている。ただStage IV膵癌の完治について今は不可能といわざるを得ない。そのため現状求められることは良好なPSとQOLでの生存期間の延長であるが、実状は1年間の生存に四苦八苦している。この目的を得るために

は奏効率がよく、有害事象が少なく、長期間繰り返し治療できる化学療法と症例によっては局所療法が必要とされる。今回報告したIntFP・wkPTX療法と放射線療法の併用は、現時点ではよりよい選択肢と考えられる。1年間頑張ることができれば、新しい治療に巡り会える可能性もある。進行癌においては、病気の進行状況と病気をもつ人の人生の目的と希望、そして生活、治療の可能性と苦痛とを相談して長期展望で取り組まなければならない。

#### 文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. 膵臓 18(1):101-169, 2003.
- 2) Burriss HA III, Moore MJ, Anderson 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.
- 3) Funakoshi A, Okusaka T, Furuse J, *et al*: Final results of a phase II study of S-1 in patients with metastatic cancer. Abstr 37th Ann Meet Am Pancreatic Assoc and 13th Meet Int Assoc Pancreatology. *Pancreas* 33: 462, (abstr # 89), 2006.
- 4) Kondo K, Murase M, Kodera Y, *et al*: Feasibility study on protracted infusional 5-fluorouracil and consecutive low-dose cisplatin for advanced gastric cancer. *Oncology* 53: 64-67, 1996.
- 5) Chung YS, Yamashita Y, Inoue T, *et al*: Continuous infusion of 5-fluorouracil and low dose cisplatin infusion for the treatment of advanced and recurrent gastric adenocarcinoma. *Cancer* 80: 1-7, 1997.
- 6) Nakata B, Mitachi Y, Tsuji A, *et al*: Combination phase I trial of a novel oral fluorouracil derivative S-1 with low-dose cisplatin for unresectable and recurrent gastric cancer (JFMC 27-9902). *Clin Cancer Res* 10: 1664-1669, 2004.
- 7) Saga Y, Suzuki M, Sato I, *et al*: An *in vitro* examination of a 5-fluorouracil regimen involving continuous venous infusion using cultured cell lines derived from ovarian cancers. *Oncol Rep* 7: 625-628, 2000.
- 8) Terashima M, Irinoda T, Kawamura H, *et al*: Intermittent FLDP: 24-h infusion of 5-FU on days 1, 3 and 5 combined with low-dose cisplatin on days 1-5 for gastric cancer, and its pharmacologic and kinetic rationale. *Cancer Chemother Pharmacol* 51: 240-246, 2003.
- 9) Shirasaka T, Tsuji A, Yamamitsu S, *et al*: Preclinical and clinical practice of low-dose FP therapy in Japan: Japanese use of low-dose FP therapy. Fluoropyrimidine in Cancer Therapy (ed by Rustum YM), Humana Press Inc, Totowa, NJ (USA), 2003, pp 303-317.
- 10) Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, *et al*: Metabolic basis of the synergistic antitumor activities of 5-fluorouracil and cisplatin in rodent tumour models *in vivo*. *Cancer Chemother Pharmacol* 32: 167-172, 1993.
- 11) Araki H, Fukushima M, Kamiyama Y, *et al*: Effect consecutive lower-dose cisplatin in enhancement of 5-fluorouracil cytotoxicity in experimental tumor cells *in vivo*. *Cancer Lett* 160: 185-191, 2000.
- 12) Tanioka H, Tsuji A, Morita S, *et al*: Combination chemotherapy with continuous 5-fluorouracil and low-dose cisplatin infusion for advanced hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 23: 1891-1897, 2003.

- 13) 山光 進, 木村弘通, 乾 典明・他: 再発消化器癌に対する5-FU 隔日 (月, 水, 金)・low dose P 療法の有用性について. *日癌治療会誌* **39**: 250, 2004.
- 14) Arai W, Hosoya Y, Hyodo M, *et al*: Alternate-day oral therapy with TS-1 for advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol* **9**: 143-148, 2004.
- 15) 荒井 渉, 細谷好則, 横山 卓・他: TS-1 隔日投与により長期生存中の腹膜播種を伴う4型胃癌の1例. *癌と化学療法* **31**(2): 237-240, 2004.
- 16) Scanlon KJ, Safirstein RL, Thies H, *et al*: Inhibition of amino acid transport by cis-diamminedichloroplatinum (II) derivatives in L1210 murine leukemia cell. *Cancer Res* **43**: 4211-4215, 1983.
- 17) Shirasaka T, Yamamitsu S, Tsuji A, *et al*: Conceptual changes in cancer chemotherapy: from an oral fluoropyrimidine prodrug, UFT, to a novel oral fluoropyrimidine prodrug, S-1, and low-dose FP therapy in Japan. *Invest New Drugs* **18**: 315-329, 2000.
- 18) 白坂哲彦, 相羽恵介, 荒木 浩・他: 5-fluorouracil と Low Dose Cisplatin との併用療法および新規経口抗癌剤 S-1 の理論. *癌と化学療法* **26**(4): 456-466, 1999.
- 19) Lipkin M, Sherlock P and Bell B: Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. II. Cell renewal in stomach, ileum, colon, and rectum. *Gastroenterology* **45**: 721-729, 1963.
- 20) Clarkson B, Ota K, Ohkita T, *et al*: Kinetics of proliferation cancer cells in neoplastic effusions in man. *Cancer* **18**: 1189-1213, 1965.
- 21) 白坂哲彦, 山光 進: Biochemical Modulation による5-フルオロウラシルの消化管毒性の軽減. *医のあゆみ* **184**: 453-459, 1998.
- 22) 山光 進, 平田公一, 白坂哲彦: 5-フルオロウラシルの消化器毒性. *血腫瘍* **49**: 485-490, 2004.
- 23) 山光 進, 木村弘通, 乾 典明・他: Stage IV 膀胱癌と早期胃癌の化学療法で明らかになった膀胱癌化学療法の限界と長期生存のための戦略. *日癌治療会誌* **41**: 278, 2006.
- 24) 堀 正和, 小井戸一光, 廣川直樹・他: パクリタキセルを用いた進行膀胱癌に対する化学放射線療法の治療成績. *膀胱* **21**: 267, 2006.