

Thalidomide, Celecoxib, Gemcitabine が奏効した 切除不能進行膵癌の1例

羽田 正人 水足 一博*

[*Jpn J Cancer Chemother* 31(6):959-961, June, 2004]

A Case of Advanced Pancreatic Cancer with Remarkable Response to Thalidomide, Celecoxib and Gemcitabine: Masato Hada and Kazuhiro Mizutari (*Surgical Dept., Ashitaka Hospital*)

Summary

Advanced human pancreatic cancer is considered a chemoresistant disease. To date, no treatments have had a significant efficacy on the disease. Patients with pancreatic cancer, however, experienced an improvement in the related symptoms with gemcitabine.

Thalidomide has been shown to have antiangiogenic and immunomodulatory effects, including the inhibition of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and tumor necrosis factor α .

The reported biological consequences of COX-2 up-regulation include inhibition of apoptosis, increased metastatic potential and promotion of angiogenesis. These events may contribute to cell transformation and tumor progression.

Antiangiogenesis represents a significant new strategy for cancer treatment; however, most tumors are biologically heterogeneous, especially in endothelial cell diversity. As vessels of most solid tumors are structurally and functionally abnormal, tumor vessels differ from normal blood vessels in their responses to antiangiogenic agents. Therefore, it is important to accept a wide range of different inhibitors, such as thalidomide and selective COX-2 inhibitors, with conventional cytotoxic agents. Here we show a case of advanced pancreatic cancer with remarkable improvement in tumor shrinkage, CA19-9, and a cessation of dirty exudate from umbilicus. **Key words:** Thalidomide, Celecoxib, Pancreatic cancer (Received Oct. 14, 2003/Accepted Dec. 25, 2003)

要旨 症例は65歳、男性。2002年1月11日臍部より悪臭を伴った汚泥物質の分泌があり近医を受診。肺・肝転移を伴った手術不能膵癌の診断を受ける。2002年2月18日より thalidomide: 200 mg/日就寝前, celecoxib: 400 mg/日朝夕, gemcitabine: 1 g/回10日ごと点滴静注の併用療法を施行した。併用療法開始1か月後 (gemcitabine として3g投与) には著明な腫瘍縮小, CA19-9の低下と臍部分泌物の消失をみ, 1年3か月にわたり経過観察し得た1例を経験したのでここに報告する。

はじめに

進行膵癌に対して gemcitabine を使用した化学療法の効果が近年認められるようになった¹⁾。膵癌に伴う症状ならびに延命効果で従来の5-FUより, よい結果が得られている。gemcitabine は副作用の少ない耐容性の高い薬剤であるがその奏効率は5~15%²⁾であり, 症状緩和効果も24%²⁾である。その効果を増強させるため, 時間をかけての投与 (fixed dose-rate infusion), 5-FUやirinotecanとの併用が試みられている³⁾。今回われわれは血管新生抑制剤である thalidomide と高選択的 cycloo-

xigenase-2 (COX-2) 阻害剤 celecoxib を gemcitabine と併用して良好な結果を得た進行膵癌の1例をここに報告する。

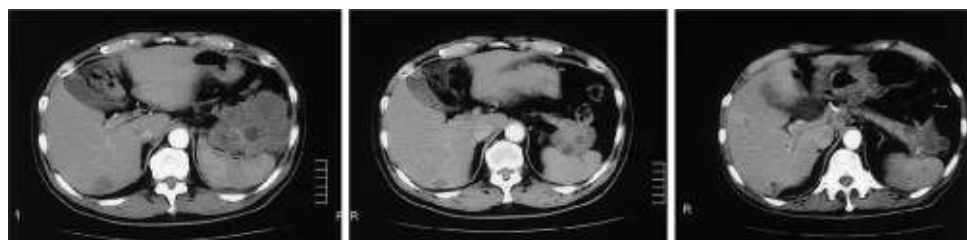
I. 症 例

症例: 65歳, 男性。

主訴: 臍部から汚泥物質の分泌。

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2002年1月11日臍部より悪臭を伴った汚泥物質の分泌があり, 近医にて肺・肝転移を伴った手術不能膵癌と診断された。2月18日に当院を紹介され入院と



2002年2月20日

2002年7月29日

2003年4月10日

図1 腹部CT

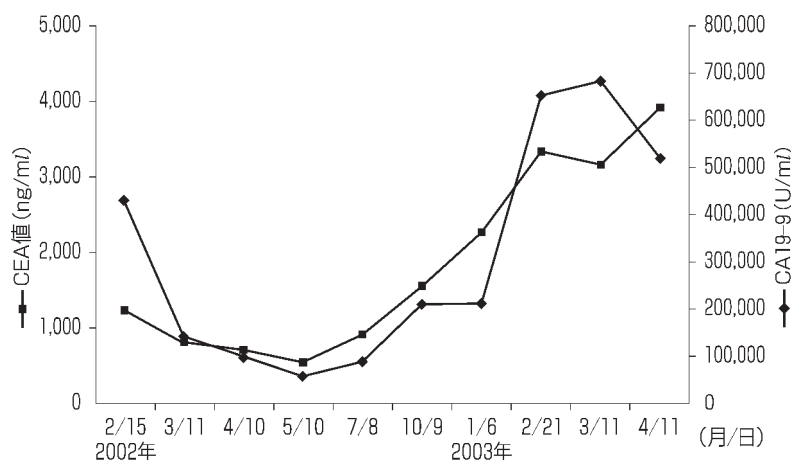


図2 腫瘍マーカー値の推移

なった。

入院時現症: 貧血, 黄疸など認めず, 体表リンパ節は触知されなかった。全身状態は比較的良好で performance status (PS) は1と判定された。

入院時血液検査所見: 腫瘍マーカーCEA: 1,200 ng/ml, CA19-9: 430,000 U/mlと高値を示したが, それ以外の血液生化学検査値には異常なかった。

胸腹部CT検査所見: 膵尾部および脾門部との間に大きな分葉状腫瘍を認め(図1), 肝内側区域および左肺上葉部に結節像を認めた。

治療経過: 2月18日より gemcitabine: 1gを150分かけて10日ごとに点滴静注, 併せて thalidomide: 200mg/日就寝前および celecoxib: 400mg/日朝夕連日経口投与を行った。1か月後には膵尾部の腫瘍が腹部CTで縮小率70%と著明に縮小しさらに肝転移巣の縮小も認められた。また臍部からの汚泥物質の分泌も約1か月で停止した。これらの病巣は縮小状態を保ち, 2002年5月10日 CEA: 531 ng/ml, CA19-9: 58,000 U/mlと最低値を示した(図2)。また胸部CTで入院時観察された左肺上葉部の結節像が経過観察中に消失した。副作用として入院5日目の2月22日には両四肢および体幹部に小発疹がみられ, 23日には全身性に認められたためステロイド投与を行った。また grade 2の脱毛も認められた。2002年4月30日退院後も外来にて治療を継続した。2003年2月

10日には右腸骨部への転移により著しい疼痛を訴えたため入院加療とした。胸部CTで両側肺野に複数の小結節像を認めたため肺転移と診断した。irinotecanに疼痛管理を加えた治療とし, 4月30日には退院となったが, 2003年5月31日癌性悪液質で永眠された。なお初期肺結節の性状は早期に消失したため詳細は不明である。

II. 考 察

膵癌の発癌因子として多くの因子があげられているがどれも決定的ではない。そんななか COX-2は, 癌組織の上皮ならびに間質細胞に多く発現しており癌発現・増殖に関与し, また選択的 COX-2阻害剤が癌の予防と治療に役立つのではないかと期待されている⁴⁾。膵癌での COX-2発現率は多い報告では90%に中等度から高度の COX-2の発現がみられるという⁵⁾。平均的には約50%前後に強度の COX-2発現がみられる⁶⁾。肺癌の場合高分化腺癌のほうが低分化腺癌に比べより高い COX-2発現をみるという⁷⁾。しかしながら膵癌の場合には病理に関係なく発現がみられるという⁵⁾。

thalidomideは種々の薬理効果をもち, 血管新生阻害剤・免疫受容調節剤として使用されるようになった。またその抗癌作用も多く報告されている⁸⁾。しかしながら明確な作用機序は明らかにされていないが, 抗 TNF- α 作用⁹⁾による解熱, 悪液質改善, 全身倦怠感の改善や血管

内皮細胞増殖因子 (VEGF)¹⁰⁾や塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF)¹¹⁾による血管新生を抑制するという¹²⁾。腫瘍血管は種々の特徴を有する細胞から構成されており単一の血管新生抑制剤ではそれに対応できないため併用して使用することが重要であるとともに¹³⁾、thalidomideは完全にCOX-2活性やPGの生合成を阻害しないためCOX-2阻害剤の併用が勧められる。COX-2阻害剤は種々の抗癌剤のIC₅₀を低下させ併用療法の有効性が報告されている¹⁴⁾。COX-2阻害剤とgemcitabineの併用はIC₅₀を約2倍下げ、それぞれ単独で使用するより併用するほうが細胞増殖を大きく阻止する¹⁵⁾。

われわれは今回膵癌と診断した(病理診断なし)症例にthalidomide: 200 mg/日就寝前連日経口投与, celecoxib: 400 mg/日朝夕連日経口投与, gemcitabine: 1 g/body 150分定速固定用量注入(fixed dose-rate infusion)¹⁶⁾10日ごと投与で加療した。1か月間の入院治療で膵尾部の巨大な腫瘍が著明に縮小し、さらに肝転移巣も縮小傾向にあった。以降の入院期間中には原発腫瘍巣の増悪は認められなかった。また臍部への転移(Sister Joseph nodule-皮膚と腹膜が最も接近した臍部にできた転移性腫瘍による結節でまれである)によると考えられる汚泥滲出液の排泄も約1か月で停止した。副作用としてはgrade 2の脱毛と全身性の発疹が認められた。発疹はステロイド投与でコントロールできた。その他骨髄抑制、嘔吐、下痢などの副作用はみられなかった。

進行膵癌治療の難しさは有効な薬剤をいまだ見いだせないことにある。最近、わが国や諸外国ではgemcitabineが進行膵癌のfirst-lineの治療薬として認められるようになってきた。しかしながらgemcitabine単独では期待されたほどの延命効果は得られていない。それゆえ種々の治療薬剤を組み合わせ、できるかぎりそれらの薬剤の利点を引き出すことにあると考え、今回われわれはgemcitabineに加えCOX-2阻害剤であるcelecoxibおよび血管新生阻害剤であるthalidomideの併用療法を施行した。その結果、短期間で原発腫瘍巣の縮小がみられ、本治療法は進行膵癌の有用な治療法であることが示唆された。

未承認薬thalidomideおよびcelecoxibの使用に際しては十分なインフォームド・コンセントの上、書面での了解と確認を行った。

文 献

- 1) Okada S, Ueno H, Okusaka T, *et al*: Phase I trial of

- gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* **31**(1): 7-12, 2001.
- 2) Feliu J, Mel R, Borrega P, *et al*: Phase II study of a fixed dose-rate infusion of gemcitabine associated with uracil/tegafur in advanced carcinoma of the pancreas. *Ann Oncol* **13**: 1756-1762, 2002.
- 3) Heinemann V: Gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic cancer: a comparative analysis of randomized trials. *Semin Oncol* **29**(6 Suppl 20): 9-16, 2002.
- 4) Liu CH, Chang SH, Narko K, *et al*: Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *J Biol Chem* **276**(21): 18563-18569, 2001.
- 5) Okami J, Yamamoto H, Fujiwara Y, *et al*: Overexpression of cyclooxygenase-2 in carcinoma of the pancreas. *Clin Cancer Res* **5**: 2018-2024, 1999.
- 6) Yip-Schneider MT, Barnard DS, Billings SD, *et al*: Cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic adenocarcinomas. *Carcinogenesis* **21**(2): 139-146, 2000.
- 7) Wolff H, Saukkonen K, Anttila S, *et al*: Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res* **58**(22): 4997-5001, 1998.
- 8) Verheul HM, Panigrahy D, Yuan J, *et al*: Combination oral antiangiogenic therapy with thalidomide and sulindac inhibits tumour growth in rabbits. *Br J Cancer* **79**(1): 114-118, 1999.
- 9) Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, *et al*: Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor α production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* **173**: 699-703, 1991.
- 10) Kruse FE, Joussen AM, Rohrschneider K, *et al*: Thalidomide inhibits corneal angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **236**: 461-466, 1998.
- 11) D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, *et al*: Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* **91**: 4082-4085, 1994.
- 12) Peuckmann V, Fisch M and Bruera E: Potential novel uses of thalidomide. *Drugs* **60**(2): 273-292, 2000.
- 13) Onn A, Tseng JE and Herbst RS: Thalidomide, cyclooxygenase-2, and angiogenesis: potential for therapy. *Clin Cancer Res* **7**: 3311-3313, 2001.
- 14) Hida T, Kozaki K, Muramatsu H, *et al*: Cyclooxygenase-2 inhibitor induces apoptosis and enhances cytotoxicity of various anticancer agents in non-small cell lung cancer cell lines. *Clin Cancer Res* **6**(5): 2006-2011, 2000.
- 15) Yip-Schneider MT, Sweeney CJ, Jung SH, *et al*: Cell cycle effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and enhanced growth inhibition in combination with gemcitabine in pancreatic carcinoma cells. *J Pharmacol Exp Ther* **298**(3): 976-985, 2001.
- 16) Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, *et al*: Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: Thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* **21**(18): 3402-3408, 2003.