

Thalidomide, Celecoxib, Gemcitabine が奏効した 切除不能胆嚢癌の1例

羽田 正人 堀内 智英 進示 永子*

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(2): 259-261, February, 2006]

A Case Report of Unresectable Gallbladder Cancer That Responded Remarkably to the Combination of Thalidomide, Celecoxib, and Gemcitabine: Masato Hada, Tomohide Horiuchi and Hisako Shinji (*Dept. of Gastroenterology, Ashitaka Hospital*)

Summary

Gallbladder cancer is an asymptomatic disease in the early stage and no therapeutic measure is available except surgical intervention. The prognosis for patients with advanced, i. e., unresectable or metastatic disease is dismal, with median survival usually being less than 6 months if not treated with chemotherapy. To date, chemotherapy for gallbladder cancer has been limited by the absence of agents with effective cytotoxic activity.

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 alpha.

Celecoxib is a potent selective COX-2 inhibitor. 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.

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 unresectable gallbladder cancer with remarkable improvement in CA19-9 and prolongation of life. **Key words:** Thalidomide, Celecoxib, Gemcitabine, (*Received Apr. 7, 2005/Accepted Aug. 1, 2005*)

要旨 胆嚢癌は症状発現が遅いため早期発見が難しく、根治的手術可能例は少ない。進行胆嚢癌では化学療法・放射線治療に抵抗性を示し予後は悪い。今回われわれは、胆嚢癌と診断・開腹されたが腹膜播種、肝浸潤のため試験開腹に終わった74歳、男性患者に thalidomide, celecoxib および gemcitabine により治療を行い、2年間にわたり QOL をまったく落とすことなく加療、経過観察でき、現在外来通院にて治療継続中である1例を経験した。血管新生抑制作用を有する thalidomide と COX-2 阻害剤である celecoxib に、最近胆嚢癌に有用性が報告されている gemcitabine を低用量併用することで CA 19-9 値の低下、生命の延長が得られたものとする。

はじめに

切除不能胆嚢癌の治療には化学療法、放射線療法などがあるが有効かつ確立されたものはない。診断時切除不能となって発見されるものも多く、予後不良な疾患である。近年画像的に縮小例の報告はあるが、生存期間中央値は約6か月で生命延長の報告例は少ない^{1,2)}。今回われわれは thalidomide, celecoxib に gemcitabine (GEM) を併用して長期間 stable disease (SD) を維持している切除不能胆嚢癌の1例を経験したのでここに報告する。

I. 症 例

患者: 74歳、男性。

主訴: 右季肋部痛。

現病歴: 2003年6月12日右季肋部痛にて他院に緊急入院、精査の結果胆嚢癌と診断された。6月23日に開腹するも肝浸潤・腹膜転移を認め、切除不能と診断された。近位腹膜に多数の小結節転移が観察され腺癌が検出されている。手術時所見は S₂, Hinf₃, H₀, Ginf₁, PV₀, A₀, P₂, N₂ (+), M (-), Stage IV b であった。以後、緩

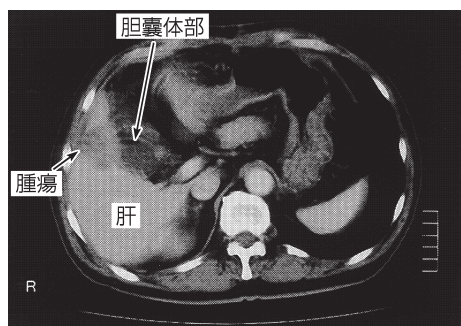


図 1 3剤併用療法施行前(2003年7月19日)の腹部CT
胆嚢底部腫瘍と肝浸潤。

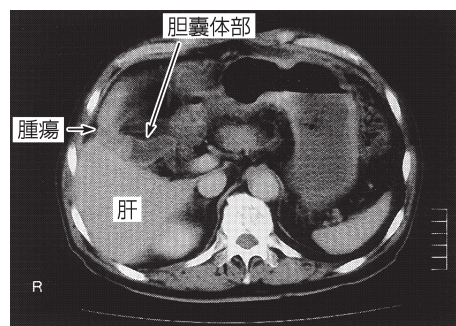


図 2 3剤併用療法施行中(2005年4月13日)の腹部CT
胆嚢底部腫瘍と肝浸潤の縮小。

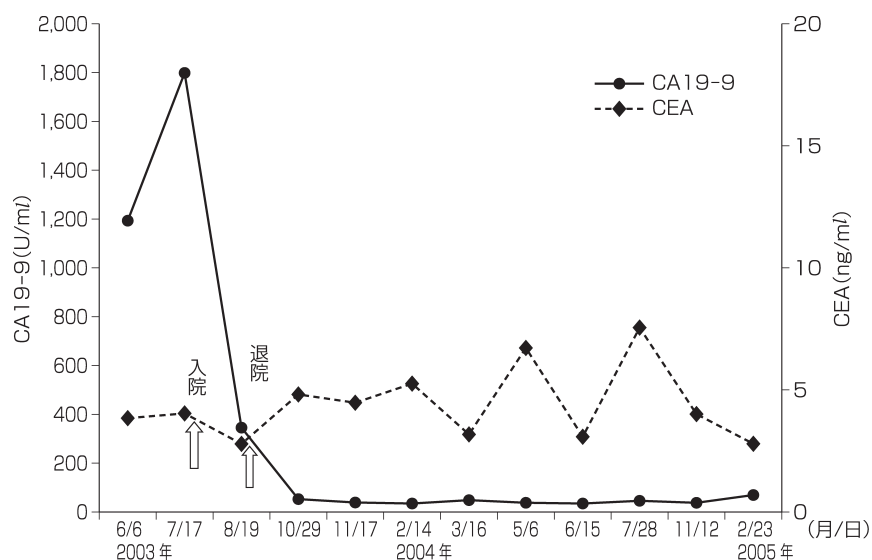


図 3 腫瘍マーカーの推移

和医療を勧められる。入院前の腫瘍マーカーはCEA 3.9 ng/ml, CA19-9 1,194.6 U/ml (2003年6月6日)であった。7月17日加療目的で当院に入院となる。全身状態は比較的良好で performance status (PS) は2と判定された。

入院時検査所見: 血液生化学検査所見では特に異常はみられなかったが、CA19-9は1,800 U/mlと著明な高値を示した。腹部CT検査で肝浸潤を伴う胆嚢癌が認められた(図1)。胆嚢内CT値は10.14であった。

治療経過: 入院時より連日 thalidomide 200 mg/day 就寝前, celecoxib 400 mg/day 朝夕経口投与し, 併せて10日ごとに GEM 800 mg/body を点滴静注した。1か月間で GEM を3回総量2,400 mg投与したところ, CA19-9は340 U/mlにまで低下した。副作用としては grade 1の便秘を認めたのみである。2003年8月31日退院となり, 外来にて同様の治療を継続した。11月17日のCT検査で胆嚢病変の縮小が確認され, さらにCA19-9は34 U/mlと正常化した。副作用として grade 2の便秘を認めたが, 骨髄抑制などはまったくなかった。

2005年4月13日のCT(図2)では胆嚢病変は安定化しており(最長径が11 mmと26.7%の縮小率), 退院後2年4か月経過した現在も外来経過観察中である。なお, 2005年2月23日のCA19-9は57.9 U/mlと正常範囲をやや超していた(図3)。

II. 考 察

切除不能胆嚢癌の化学療法は確立されておらず, その予後は悪い。5-FU, mitomycin C, cisplatin など使用されたがその有効性は見いだされていない³⁾。近年 GEM 単独または併用の有効性と安全性が報告されている⁴⁾。

胆嚢癌に胆石が合併しやすいことより, 腫瘍発生に慢性炎症の関与が想像される。実際, 胆嚢癌組織の上皮と間質組織には cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA と COX-2 自体が発現しており, しかも胆嚢癌が進行しているほど発現が強い。進行胆嚢癌では間質組織の COX-2 活性が強く上皮は弱い。間質組織で産生された prostaglandin (PG) E₂ を介して腫瘍の増殖と進展が起これと考えられる。COX-2 によって発現した PGE₂ は腫瘍の増殖

と進展に重要な役割を担っている⁵⁾。COX-2 阻害剤の一つである celecoxib は血管新生と腫瘍増殖を抑制し、癌治療に有効であろうといわれている⁶⁾。

胆嚢癌が増殖・進展・転移するためには血管新生が必要不可欠である。血管新生に大きな役割を担っているのが血管内皮細胞増殖因子(VEGF)である。胆嚢癌の38%に VEGF の発現が確認でき、腫瘍の大きさ、リンパ管内浸潤、病期また微小血管密度(MVD)と VEGF と強い相関関係があったという。VEGF 高発現は予後不良であるという⁷⁾。

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はじめ、またその抗癌作用も多く報告されている。作用機序は明確にはされていないが、抗 TNF- α による解熱、悪液質の改善や VEGF や塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)による血管新生を抑制するという。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。そのため併用使用することが重要である。また thalidomide は完全に COX-2 活性や PG の生合成を阻害しないので 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。COX-2 阻害剤と GEM の併用は IC₅₀ を約2倍下げることから⁸⁾、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。

「COX-2 発現の弱い場合には、COX 阻害剤がむしろ癌の増殖に促進的に働くという報告があります⁹⁾。したがって本来ならば COX 発現を確認して阻害剤を使用するのが合理的と思われそうですが。著者のコメントを追記して戴きませんか」という指摘が査読者よりあった。謙虚に受け止めなければならない事実と考える。しかしながら、臨床上この動物実験段階の報告がどれだけ意義があるかは将来の問題と考える。実際膀胱癌での 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¹⁰⁾。臨床上すべてに COX 発現を確認して阻害剤を使用することは合理的とはいえないと思う。また、COX-2 阻害剤の作用発現も種々の機序が報告されており確定していない¹¹⁾。apoptosis に関しては celecoxib の COX-2 阻害作用と無関係という報告もある¹²⁾。さらにこの発現に立つならば、WHO の癌疼痛コントロール使用の場合もすべて COX 発現を確認することが必要となろう。opioid の使用も血管新生を促し癌増殖を促進するため、使用はできなくなると考える¹³⁾。一編の論文から帰結を求めるのは時期尚早と考える。

われわれは thalidomide, celecoxib と抗癌剤による有用性について報告を行ってきた^{14,15)}。今回、切除不能胆嚢

癌において thalidomide, celecoxib と GEM で長期の生存安定状態が得られた1例をここに報告した。

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) Hejna M, Pruckmayer M and Raderer M: The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: A review of the literature. *Eur J Cancer* **34**(7): 977-986, 1998.
- 2) 高柳典弘, 千葉大樹, 佐川 保: Gemcitabine/CDDP 併用療法により長期間 SD を維持している非切除進行胆嚢癌の1例. *癌と化学療法* **31**(3): 439-441, 2004.
- 3) Penz M, Kornek GV, Raderer M, *et al*: Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* **12**(2): 183-186, 2001.
- 4) Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, *et al*: Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* **16**(2): 279-281, 2005.
- 5) Asano T, Shoda J, Ueda T, *et al*: Expressions of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E-receptors in carcinoma of the gallbladder: Crucial role of arachidonate metabolism in tumor growth and progression. *Clin Cancer Res* **8**(4): 1157-1167, 2002.
- 6) Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, *et al*: Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* **60**(5): 1306-1311, 2000.
- 7) Okita S, Kondoh S, Shiraishi K, *et al*: Expression of vascular endothelial growth factor correlates with tumor progression in gallbladder cancer. *Int J Oncol* **12**(5): 1013-1018, 1998.
- 8) 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.
- 9) Eibl G, Takata Y, Boros LG, *et al*: Growth stimulation of COX-2-negative pancreatic cancer by a selective COX-2 inhibitor. *Cancer Res* **65**(3): 982-990, 2005.
- 10) Okami J, Yamamoto H, Fujiwara Y, *et al*: Overexpression of cyclooxygenase-2 in carcinoma of the pancreas. *Clin Cancer Res* **5**: 2018-2024, 1999.
- 11) Waskewich C, Blumenthal RD, Li H, *et al*: Celecoxib exhibits the greatest potency amongst cyclooxygenase (COX) inhibitors for growth inhibition of COX-2-negative hematopoietic and epithelial cell lines. *Cancer Res* **62**: 2029-2033, 2002.
- 12) Song X, Lin HP, Johnson AJ, *et al*: Cyclooxygenase-2, player or spectator in cyclooxygenase-2 inhibitor-induced apoptosis in prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst* **94**(8): 585-591, 2002.
- 13) Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, *et al*: Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res* **62**(15): 4491-4498, 2002.
- 14) 羽田正人, 水足一博: Thalidomide, Celecoxib, Gemcitabine が奏効した切除不能進行膀胱癌の1例. *癌と化学療法* **31**(6): 959-961, 2004.
- 15) 羽田正人, 水足一博: Thalidomide, Celecoxib, Irinotecan 併用療法により良好な経過を示した進行膀胱癌の1例. *癌と化学療法* **31**(9): 1407-1410, 2004.