

Table 7 Correlation between oral intake on POD2 and Clinical factors

Clinical factors	P value
Age	NS [§]
Sex	< 0.0001*
Disease	0.0126*
Operative procedure	NS*
Preoperative liver function	
Total bilirubin	NS [§]
Albumin	NS [§]
Prothrombin time	NS [§]
ICG R15	NS [§]
Platelet	NS [§]
Hemoglobin	NS [§]
Surgical stress	
Operative time	0.0070 [§]
Hepatic ischemic time	0.0024 [§]
Blood loss	NS [§]
Resected liver weight	NS [§]
Blood transfusion	0.0076*
Morbidity	NS*

* : Statistical significance between CP type A with/without variances groups was analyzed by Logistic regression. [§] : Simple regression analysis was done to evaluate the relation between specific variables. NS : not significant

子について相関を解析したところ、Table 6に示したパス逸脱とほぼ同様の相関関係を認めたと、他の因子として女性であることと術中肝阻血時間が長くなるにつれ術後第2日目の経口摂取が不良となる傾向を認めた (Table 7)。

考 察

一般的に他の消化器外科手術に比べて肝切除術は手術にともなう危険性が高く術後合併症も生じやすい。しかし、そうした肝切除術も年間手術件数の多い施設では術後の安全性は高いとされている¹⁰⁾。当科における肝切除術は年間100例を越え、いわゆる high volume center として肝切除術の手術成績は安定しており、バリエーション発生も少なくパス導入は可能であると考えられた。

佐野¹¹⁾や及川ら¹²⁾は予備能良好な正常肝に対する肝切除の術後輸液管理は他の腹部手術後の輸液管理と同様でよいとしている。我々もこれまでの肝切除後の輸液内容を見直すと症例毎に輸液指示

が異なるものの大きく分けて2通りに分けることができ、一方は通常の腹部手術と同様の輸液管理を行っていた。そこで今回肝切除術に対するパス導入に際してはこの2通りのパスを作成した。こうした我々の工夫により予定していた胆道再建を伴わない肝切除術のほとんどの症例にパスを適応することができ80%の完遂率が達成された。

しかし、パスを実際に使用してみて2種類のパスのうち高度肝機能不良、大量肝切除症例への適応を想定して作られた肝切除Bのパスは逸脱率が高かったことが問題点として挙げられる。さらに、Table 3に示したように2種類のパスの使い分けは術前肝機能によらず、手術侵襲の大きさによってなされていたことが明らかとなった。肝切除Bのパスは術後指示が肝切除Aに比べるとあらゆる点で煩雑となっている。大きな手術侵襲を想定して作成したので肝切除Bの煩雑さはやむをえないがAとBの選択基準を設けなかったためにAとBどちらを選択してもよいと考えられる症例には術後指示のシンプルな肝切除Aが選択される傾向が強かったと思われる。そのため、肝切除Aのパスに比べBのパスは選択率が低くなった(15/115; 13%)と推測される。手術侵襲が大きいという選択バイアスが強く働いているものの肝切除Bのパスは完遂率も低かった(8/15; 53%)。さまざまな術式・手術侵襲に対応すべく2種類のパスを作成したが、結果的には肝切除Bのパスは使用頻度、完遂率ともに低いという有効性があまり認められなかった。

次にパス完遂率も高く、有効性も認められた肝切除Aのパスについて検討すると、原発性よりも転移性肝癌の手術症例にバリエーション発生を高率に認めた (Table 6)。転移性肝癌の手術症例では癒着剥離操作があり、その影響で術後腸管蠕動の回復遅延から嘔気、食思不振の遅延や剥離操作の際の腸管損傷により術直後からの絶飲食という要因でバリエーションが多く発生していた。術前肝機能因子はパス逸脱に影響はなく、手術侵襲、特に手術時間、出血量、輸血の有無がバリエーション発生に大きく寄与していた。また、経口摂取量でみると術翌日の摂取量よりも術後2日目の経口摂取量がパス

Table 8 Indication of CP in hepatectomy

Surgical stress	Cut off point	Incidence of variance in CP type A	
		Sensibility	Specificity
Operative time (min.)	300	8/16 (50%)	80/84 (95%)
Hepatic ischemic time (min.)	90	6/16 (38%)	69/84 (82%)
Blood loss (ml)	3,000	3/16 (19%)	83/84 (99%)
Resected liver weight (g)	800	2/16 (13%)	82/84 (98%)

逸脱に関与していることが認められた。これは術後2日目まで経口摂取不良が続くとその後の経過中、バリエーションが発生しパスから逸脱する可能性が高くなる、という非常に興味深い結果を得た。そこでその背景因子について検討を行ったところ、パス逸脱とほぼ同様の因子と相関関係を認めしたが、それ以外では術後2日目の経口摂取量不良例は女性に多く、また術中肝阻血時間と相関していた(Table 7)。性別因子についてはカイ2乗検定にて疾患内訳因子と強い相関を認め($p=0.0120$)、今回の検討では転移性肝癌の切除例が女性に多かったためによる2次的な相関関係であると考えられた。また、手術侵襲としては肝阻血時間が術後2日目の経口摂取量へ影響していることが明らかとなり、腸管循環の阻血が術後の経口摂取量に関与しているのではないかと推測された。

以上、今回のバリエーション、アウトカム解析結果から肝切除Aのパスでは術後管理が難しいと考えられる症例は肝切除Bのパスを適応しても逸脱する確率は高く、また肝切除Bのパスの適応と考えられる症例そのものが年間を通じて少ないため、そういった症例は肝切除パスの適応外としてもよいと考えられた。具体的な適応基準設定を目的とし判別分析も行ったが、良好な予測式を得ることができなかった。しかし、逸脱率の高かった肝切除Bのパス群におけるTable 3に示した手術侵襲因子の各平均数値を参考にカットオフ値を推定し、肝切除Aの症例で検証すると感度・特異度の両面から特に手術時間5時間がパス適応の一つの指標として有効ではないかと考えられた(Table 8)。今後、当院での肝切除における術後管理の方針としてはAとBという手術侵襲で2種類のパスを使い分けるよりも肝切除Aのパスで一本

化し、術前評価の中で予定手術時間が5時間以上、かつ他の手術侵襲因子のカットオフ値も越えることが予想されるような場合はパスの適応外とした方がよいのではないかと考えられた。

また従来、大量肝切除あるいは障害肝の肝切除の術後管理は新鮮凍結血漿投与も予定にいたった糖やナトリウム、カリウムなどの組成を計算した輸液が必要とされてきた¹¹⁾¹²⁾。しかし、新しく我々が提案した肝切除Aのパスが適応可能となるような手術侵襲が想定される場合、正常肝だけでなく軽度の障害肝における葉切除例に対してもそうした厳密な輸液管理を行わずに通常の腹部手術と同等の輸液管理で安全に術後管理が行えるのではないかと考えられた。一方で中等度以上の肝機能障害を有する手術侵襲の大きい大量肝切除例には術後バリエーション発生頻度が高く、パス適応は難しく輸液管理もいまだ厳密に行う必要性が示唆される。

文 献

- 1) 武藤正樹：日本におけるクリニカルパスの現状と最近の話題。臨外 56：439-447, 2001
- 2) 関戸 仁, 永野靖彦, 三浦靖彦ほか：クリニカルパスにおけるバリエーション分析の有用性。日消外会誌 35：233-236, 2002
- 3) Pitt HA, Murray KP, Bowman HM et al：Clinical pathway implementation improves outcomes for complex biliary surgery. Surgery 126：751-758, 1999
- 4) Pritts TA, Nussbaum MS, Flensch LV et al：Implementation of a clinical pathway decreases length of stay and cost for bowel resection. Ann Surg 230：728-733, 1999
- 5) Porter GA, Pisters PWT, Mansyur C et al：Cost and utilization impact of a clinical pathway for patients undergoing pancreaticoduodenectomy. Ann Surg Oncol 7：484-489, 2000
- 6) 袴田健一, 鳴海俊治, 豊木嘉一ほか：臨床的・経

- 済的アウトカムと患者満足度からみた脾頭十二指腸切除術に対するクリニカルパス導入の意義. 日消外会誌 37 : 369—374, 2004
- 7) 前田貴司, 橋元宏治, 三浦奈央子ほか: 肝臓外科におけるクリニカルパスの有用性と課題. 広島医 57 : 819—821, 2004
- 8) 吉村弥須子, 久保正二, 白田久美子: 肝切除術のクリニカルパス導入におけるバリエーション要因の検討. 看技 49 : 52—55, 2003
- 9) 桂巻 正: 肝切除術のクリニカルパス. 消外 26 : 425—434, 2003
- 10) Glasgow RE, Showstack JA, Katz PP et al : The relationship between hospital volume and outcomes of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Arch Surg 134 : 30—35, 1999
- 11) 佐野圭二: 輸液メニューの決め方. 幕内雅敏, 高山忠利編. 肝臓外科の要点と盲点. 文光堂, 東京, 1998, p265—267
- 12) 及川昌也, 海野倫明, 片寄 友ほか: 肝切除術後管理 (術後肝不全対策も含めて). 消外 28 : 459—463, 2005

Indication of a Clinical Pathway for Hepatectomy on Variance Analysis

Naoto Gotohda, Masaru Konishi, Toshio Nakagohri,
Shinichiro Takahashi and Taira Kinoshita

Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East

Purpose : We studied the incidence of variance and outcome of a clinical pathway (CP) for hepatectomy. **Patients and Methods :** From January 2003, a CP was introduced in management of hepatectomy without reconstruction of the bile duct. From January to December 2004, a CP was implemented for 115 patients undergoing hepatectomy without reconstruction of the bile duct. **Results :** Patients completing the CP were 80%. Mean postoperative hospitalization stay was 9.0 days. Clinical factors correlated with the incidence of variance were the type of disease (primary liver cancer or metastatic liver tumor), surgical procedure, operating time, blood loss, blood transfusion, and the amount of diet on postoperative day (POD) 2. **Conclusions :** We evaluated indications of a CP for hepatectomy. The most useful clinical factor was operating time. The frequency of incidence of variance will be probably high if we cannot conduct hepatectomy within a 5-hour operation. **Key words :** clinical pathway, hepatectomy, hepatocellular carcinoma, variance, outcome

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 9—15, 2006]

Reprint requests : Naoto Gotohda Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East
6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, 277-8577 JAPAN

Accepted : June 22, 2005

日本臨牀 64 卷 増刊号 1 (2006 年 1 月 28 日発行) 別刷

膵癌・胆道癌の診断と治療

—最新の研究動向—

B. 胆道癌

VII. 胆道癌の治療

早期胆道癌の治療/胆管癌の外科療法

肝内胆管癌の手術

中郡聡夫 木下 平 小西 大 高橋進一郎 後藤田直人

B. 胆道癌 VII. 胆道癌の治療
早期胆道癌の治療/胆管癌の外科療法

肝内胆管癌の手術

Surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma

中郡 聡 夫
木下 平
小西 大
高橋進一郎
後藤田直人

Key words

肝内胆管癌, 拡大肝切除術, 門脈合併切除, 肝外胆管切除, 肝動脈合併切除

はじめに

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma) は進行癌の状態で見られることが多く、門脈・肝動脈・胆管などに直接浸潤を認める頻度が高い。したがって、肝内胆管癌に対して治療切除を達成するためには、肝断端を十分確保した拡大肝切除に加えて、しばしば門脈・肝動脈・肝外胆管などの合併切除が必要となる。これまで著者らの施設では、血管合併切除および肝外胆管切除を伴う拡大肝切除を積極的に施行してきた。しかし、他施設の報告と同様に、こうした進行肝内胆管癌の予後は依然として不良である。こうした拡大手術が有効であるというエビデンスも現在まで十分には示されていない。一方、リンパ節転移を有する肝内胆管癌の予後は極めて不良であり、リンパ節転移陽性例に対するリンパ節郭清の意義も明らかではない。したがって、肝内胆管癌に関する外科治療には依然として多くの課題が残されているのが実状である。

本稿では肝内胆管癌に対する切除成績と手術の実際を概説するとともに、外科治療上の問題点および最新の知見について紹介する。

1. 肝内胆管癌の切除成績

a. Stage 別の成績

1992年10月から2005年5月まで間に、国立がんセンター東病院上腹部外科において切除された肝内胆管癌は43例であった。Kaplan-Meier法で計算した切除例全体の1年、3年、5年生存率は各々55%、40%、28%であり(図1)、MST (median survival time) は17カ月であった。最近の主な報告でも、肝内胆管癌切除例の5年生存率は20-40%程度と報告されている¹⁻⁶⁾。

UICC第6版⁷⁾によるStage別の5年生存率は、Stage I (n=9) で89%、Stage II (n=13) で42%と比較的良好であったが、Stage III/IV (n=21) では0%と極めて不良であった(図2)。Stage III/IVのMSTは6カ月で、1年以上生存したのは21例中4例にすぎなかった。Stage IとStage III/IV ($p < 0.0046$)、Stage IIとStage III/IV ($p < 0.0096$)の間には各々有意差を認めた。

b. 治療切除例の成績

肝内胆管癌に対する手術の有効性に関しては、組織学的に切除断端癌陰性 (R0) の治療切除後には良好な治療成績・生存率が得られるとの報告が多い^{4,8,9)}。なかでもLangらはR0切除例の3

Toshio Nakagohri, Taira Kinoshita, Masaru Konishi, Shinichiro Takahashi, Naoto Gotohda: Department of Surgical Oncology, National Cancer Center Hospital East 国立がんセンター東病院 上腹部外科

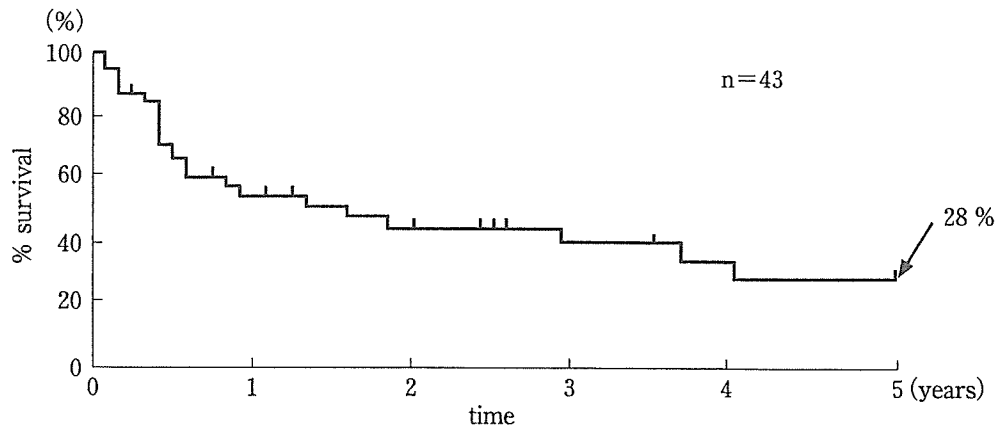


図1 肝内胆管癌切除例の生存率

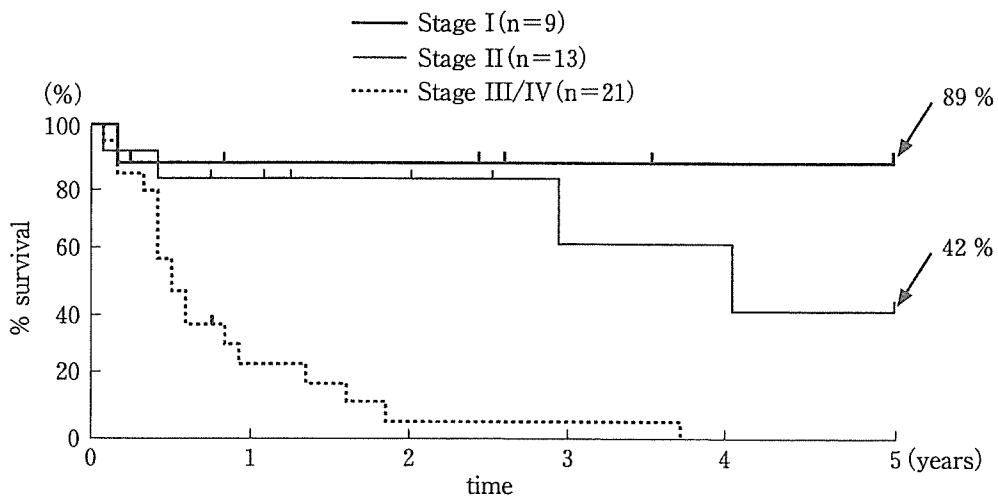


図2 肝内胆管癌 Stage 別の生存率

年生存率 82% と極めて良好な成績を報告している。逆に切除断端癌陽性 (R1) となった非治癒切除例の MST は 5 カ月、開腹のみに終わった例の MST は 7 カ月と極めて予後不良であったことを報告している⁹⁾。著者らの R0 切除例 (n=31) の 1 年、3 年、5 年生存率は各々 63%、52%、37% で、MST は 38 カ月と比較的良好であった。R1 切除例 (n=12) の MST は 6 カ月と極めて不良であった。

c. 肝門浸潤型と末梢型の成績

以前著者らは、肝内胆管癌を肝門浸潤型 (hilar-invasive type) と末梢型 (peripheral type) に分類し、肝門浸潤型の 5 年生存率 4% に対して、末梢型の 5 年生存率は 43% と有意に良好であることを報告した¹⁾。今回当センターの切除例で再検討したところ、肝門浸潤型 (n=23) の 5

年生存率は 7% と極めて不良であるのに対して、末梢型 (n=20) の 5 年生存率は 58% と有意 (p=0.02) に良好であった (図 3)。したがって、肝内胆管癌を肝門浸潤型と末梢型に分類することは、予後の推測および手術適応の検討のために有用であると思われた。図 4-6 は左右肝管合流部に浸潤を認める肝門浸潤型の CT、胆管像、および門脈像である。本症例に対しては肝外胆管切除および門脈合併切除を伴う拡大右肝切除術を施行した。

2. 肝内胆管癌に対する拡大肝切除術の実際

a. 拡大肝切除術

一般に肝内胆管癌は進行癌として診断されることが多いので、拡大肝切除術に加えて肝外胆

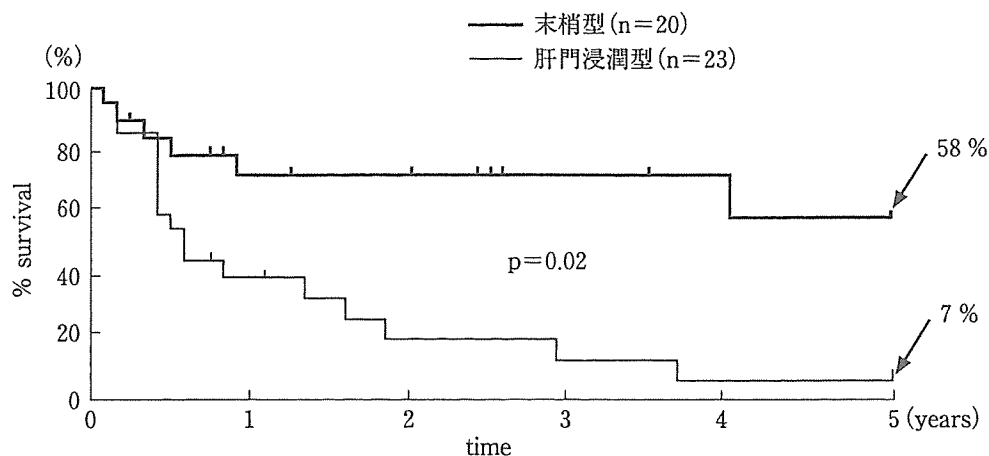


図3 肝門浸潤型と末梢型の生存率



図4 造影CT

肝右葉に不正型の肝内胆管癌を認める。

管および肝門部血管合併切除が必要となる頻度が高い。当センターでは、肝内胆管癌切除例43例中36例(84%)に肝葉切除以上の肝切除術を施行した。更に、肝門部血行再建を7例、肝外胆管切除を20例に施行した。

b. 血管合併切除

肝内胆管癌に対する血管合併切除の適応については、国の内外で明確なコンセンサスがないのが実状である。著者らの施設では、肝内胆管

癌に対して門脈再建を伴う拡大肝切除を5例、右肝動脈切除再建を伴う拡大左肝切除を1例、門脈分岐部および左肝動脈への直接浸潤を認め、右肝動脈と腫瘍が癒着していた1例に門脈と右肝動脈の切除再建を伴う拡大左肝切除術を施行した。肝動脈再建は原則としてマイクロサージャリーによる吻合で行っている。図7は門脈・下大静脈合併切除を伴う拡大右肝切除術のシエーマである¹⁰。図8は門脈合併切除・再建を伴



図5 胆管像

左右肝管合流部に肝内胆管癌の浸潤を認める。

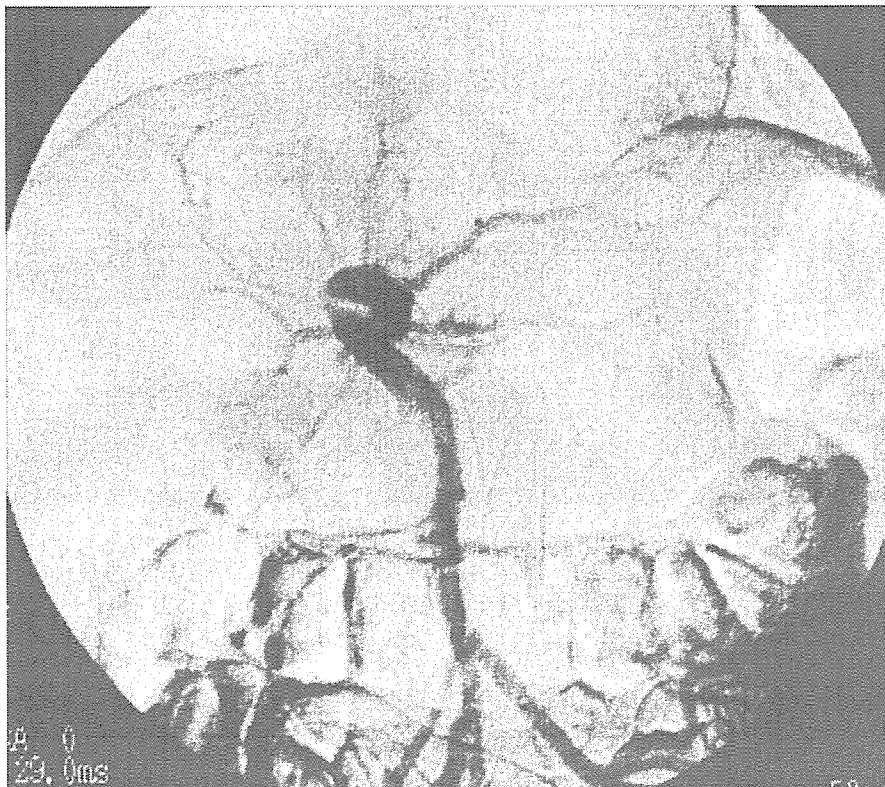


図6 門脈造影

右門脈は直接浸潤のため全く造影されない。

う拡大左肝切除後の術中スナップである。これら肝門部血行再建を施行した7例は全員退院可能であり手術は安全に施行可能であった。しかし退院後の早期再発が多く、1年生存率は25%、

MSTは7カ月であった。Langらは、門脈切除・再建または下大静脈合併切除を8例に施行し、そのうち3例がR0切除となったことを報告しているが、1年以上生存したのは8例中2例の

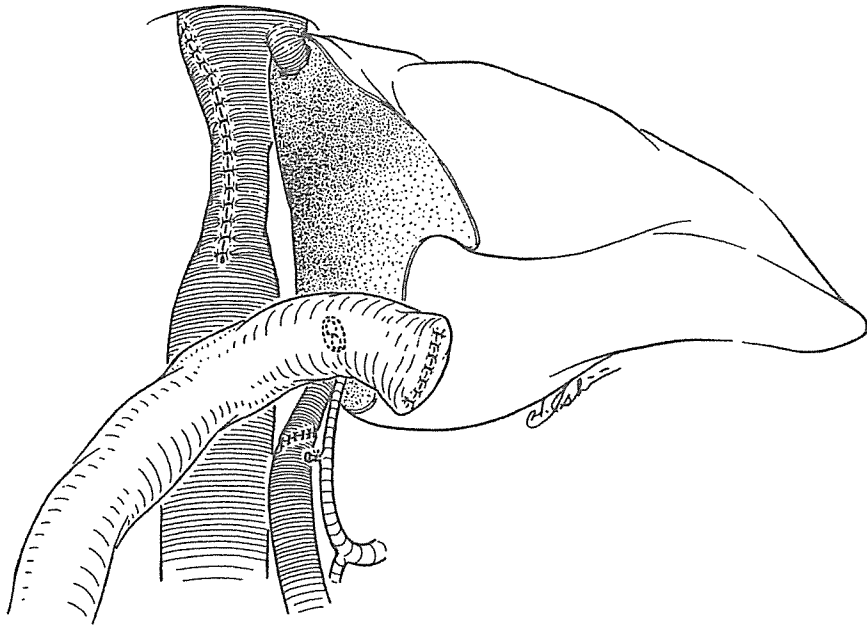


図7 門脈・下大静脈合併切除を伴う拡大右肝切除術のシエーマ
(J Hepatobiliary Pancreat Surg 7(6): 600, 2000. より許可
を得て転載)



図8 門脈合併切除・再建を伴う拡大左肝切除後の術中スナップ

ようである⁹⁾。肝内胆管癌に対する血管合併切除が有効であるという明確なエビデンスがない現状では、肝内胆管癌に対する血行再建を伴う拡大肝切除術は、R0の治癒切除となる可能性が高い場合に限って施行すべきであろう。著者らは、両側門脈と両側肝動脈ともに明らかな直接浸潤を認め、血行再建困難と考えられる場合は局所進行癌 (locally advanced cancer) として

手術適応から除外している。

c. 肝外胆管切除と尾状葉切除

肝外胆管切除の適応に関しては、左右肝管合流部浸潤のあるBD4症例では必須であるが、右肝管または左肝管のみに浸潤を認めるBD3症例では胆管断端の癌遺残がなければ必ずしも必要ではないと考えている。尾状葉切除も肝実質切離断端に癌を認めなければ必ずしも必要で

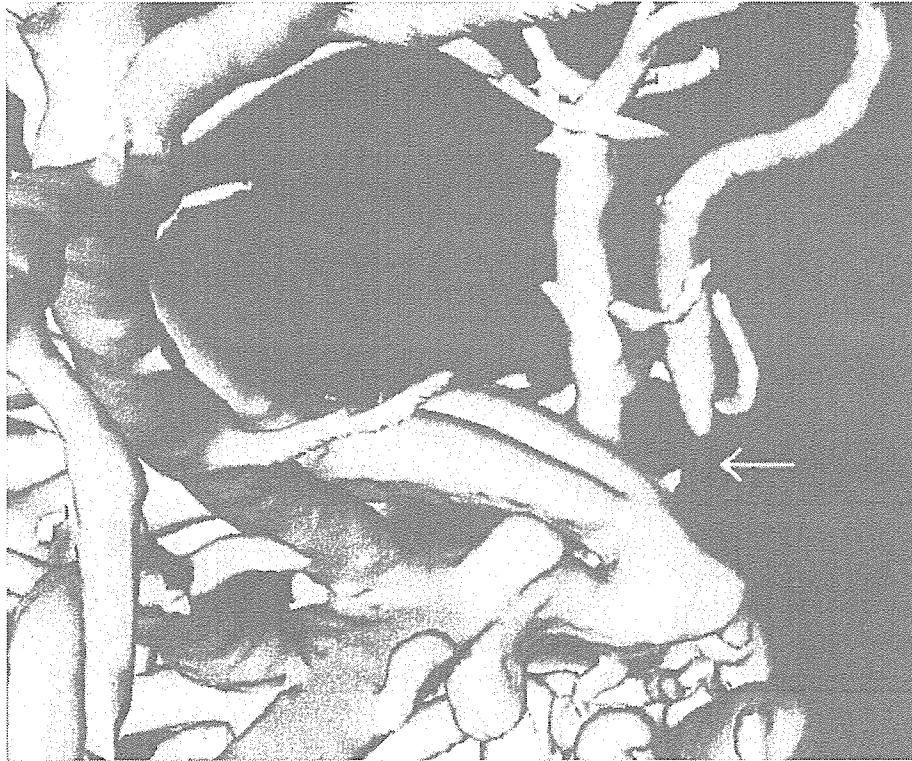


図9 3次元胆管像
矢印は尾状葉胆管(paracaval portion)の狭窄。

はないと考えている。しかし、左右肝管合流部への浸潤を認める場合には尾状葉胆管への浸潤を伴う可能性が高く、尾状葉全切除を伴う拡大肝切除術が必要となることが多い。著者らは3次元胆管画像を用いて(図9)、胆管浸潤および尾状葉胆管への浸潤を検討している¹¹⁾。

d. リンパ節郭清

肝内胆管癌切除例におけるリンパ節転移の頻度は高い。そしてリンパ節転移を認める肝内胆管癌の予後は極めて不良である。当センターでは、肝内胆管癌切除43例中16例(37%)にリンパ節転移を認めた。肝門浸潤型と末梢型を比較すると、肝門浸潤型23例中13例(57%)にリンパ節転移を認め、末梢型では20例中3例(15%)に認め、肝門浸潤型でのリンパ節転移頻度が高かった。リンパ節転移を認めた16例の予後は、1年生存率20%、3年生存率7%、5年生存率0%と極めて不良であり、当センターでは長期生存例は存在しなかった。Inoueらも、リンパ節転移を認める腫瘤形成型肝内胆管癌の予後は極めて不良であると報告している²⁾。

Shimadaらは肝内胆管癌術後の再発は肝転移が多く、リンパ節郭清は予後の向上には寄与していないようであると報告している¹²⁾。しかし、Nakagawaらは3個以上のリンパ節転移を認めた肝内胆管癌の予後は不良だったが、2個以内のリンパ節転移例では比較的良好な予後が得られたので、こうした症例に関してはリンパ節郭清を伴う肝切除の意義はあると報告している¹³⁾。しかし、これらの報告はすべて少数例での検討であり、リンパ節郭清の効果については更に多施設での検討が必要と思われる。

おわりに

肝内胆管癌は局所浸潤傾向が強く、肝外胆管および肝門部の門脈・肝動脈に高頻度に直接浸潤を認めるので、血管合併切除および肝外胆管切除を伴う拡大肝切除が必要となることが多い。肝内胆管癌に対してR0の治癒切除が達成できれば、比較的良好な予後が期待できる。しかし、R1の姑息切除に終わった場合には、肝内胆管癌の予後は極めて不良である。

最近では、肝門部での門脈および肝動脈合併切除を伴う拡大肝切除術は比較的安全に施行可能となった。しかし、その有効性に関する明確なエビデンスがあるとはいえないのが実状である。したがって、肝内胆管癌に対する血行再建を伴う拡大肝切除術は、R0の治癒切除となる可能性が高い場合に限って施行すべきである。

■ 文 献

- 1) Nakagohri T, et al: Aggressive surgical resection for hilar-invasive and peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 27(3): 289-293, 2003.
- 2) Inoue K, et al: Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. *Surgery* 127(5): 498-505, 2000.
- 3) Uenishi T, et al: Clinicopathological factors predicting outcome after resection of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 88(7): 969-974, 2001.
- 4) Nakeeb A, et al: Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 224(4): 463-473, 1996.
- 5) Okabayashi T, et al: A new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of preoperative and postoperative variables. *Cancer* 92(9): 2374-2383, 2001.
- 6) Ohtsuka M, et al: Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. *Br J Surg* 89(12): 1525-1531, 2002.
- 7) Sobin LH, Wittekind CH: TNM Classification of Malignant Tumours, 6th ed, John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, 2002.
- 8) Weber SM, et al: Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes. *J Am Coll Surg* 193(4): 384-391, 2001.
- 9) Lang H, et al: Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): when is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5-year period. *Ann Surg* 241(1): 134-143, 2005.
- 10) Nakagohri T, et al: Extended right hepatic lobectomy with resection of inferior vena cava and portal vein for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 7(6): 599-602, 2000.
- 11) 中郡聡夫ほか: 胆道癌に対する仮想内視鏡と3次元胆管画像. *臨床消化器内科* 20(7): 971-975, 2005.
- 12) Shimada M, et al: Value of lymph node dissection during resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 88(11): 1463-1466, 2001.
- 13) Nakagawa T, et al: Number of lymph node metastases is a significant prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 29: 728-733, 2005.

肝内胆管癌の化学療法（動注を含む）

古瀬純司 鈴木英一郎 仲地耕平
清水 怜 石井 浩 吉野正曠

「肝胆膵」 第53巻 第5号 別刷

(2006年11月)

アークメディア

肝内胆管癌の化学療法（動注を含む）

古瀬 純 司* 鈴木 英一郎* 仲地 耕平*
清水 怜* 石井 浩* 吉野 正 曠*

索引用語：肝内胆管癌，全身化学療法，肝動注化学療法，臨床試験

1 はじめに

肝内胆管癌に対する治療は，切除が唯一の根治治療であり，化学療法は一般に切除不能進行例や術後再発例に行われる。これまで肝内胆管癌のみを対象とした化学療法の臨床試験はなく，標準的治療法は全く確立していないのが現状である。

肝内胆管癌は取扱い規約上原発性肝癌として扱われているが，その大部分を占める肝細胞癌とは治療戦略も化学療法の感受性も異なる。胆管癌の多くは腺癌であり，化学療法は胆道癌の一部として行われることが多い。一方，肝外胆管癌と異なり，肝内胆管癌は肝内に腫瘤を形成し，切除不能例では，肝内病変の進行による肝不全が予後決定因子となる場合も少なくない。したがって，肝内病変のコントロールが予後改善に寄与する場合もあることから，肝細胞癌で広く行われているような肝動脈注入化学療法も治療戦略のひとつとして考えられる。

本稿では肝内胆管癌の化学療法として胆道癌における臨床試験や実際の治療成績について概説し，肝動注化学療法についてもその可能性について述べる。

2 胆道癌に対する全身化学療法の臨床試験

2000年以降に報告された主な化学療法の治療成績を示す(表1, 表2)。フッ化ピリミジン系やプラチナ系薬剤が多く用いられ，最近ではゲムシタピンを中心とした化学療法が多く行われている^{1~38)}。一般に単剤では治療効果に限界がみられるため，多くの多剤併用治療が試みられてきた。単剤に比べ多剤併用では一般に奏効率は高く，生存期間も長い傾向がみられる。しかし，これらはほとんど第Ⅱ相試験であり，背景因子の違いが治療成績に大きく影響する。ゲムシタピン+カペシタピンによる第Ⅱ相試験では，胆嚢癌患者の生存期間中央値(MST) 6.6カ月に対し，胆管癌では19カ月と有意差を認め，生物学的違

Jyunji FURUSE et al : Chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma

*国立がんセンター東病院肝胆膵内科 [〒 277-8577 柏市柏の葉 6-5-1]

表1 胆道癌に対する全身化学療法の治療成績(単剤)

Regimen	n	Response	MST (mo)	Author	year	
5FU/LV	28	32%	6.0	Choi	2000	1)
5FU/FA	30	7%	14.8	Malik	2003	2)
5-FU	29		5	Ducreux	2005	3)
UFT/LV	16	0%	4.5	Chen	2003	4)
UFT	19	5%	8.8	Ikeda	2005	5)
S-1	19	21%	8.3	Ueno	2004	6)
Capecitabine	26	19%	9.0	Patt	2004	7)
Gemcitabine (1,000 mg/m ²)	25	36%	7.0	Gallardo	2001	8)
Gemcitabine (2,200 mg/m ²)	32	22%	11.5	Penz	2001	9)
Gemcitabine (1,000 mg/m ²)	24	13%	7.2	Lin	2003	10)
Gemcitabine (800 mg/m ²)	30	30%	14.0	Tsavaris	2004	11)
Gemcitabine (FDR 1,500 mg/m ²)	15	0%	4.6	Eng	2004	12)
Gemcitabine (1,000 mg/m ²)	40	18%	7.6	Okusaka	2006	13)
Docetaxel	24	20%	8.0	Papakostas	2001	14)
CPT-11	36	8%	6.1	Alberts	2002	15)
Erlotinib	42	8%	7.5	Philip	2006	16)

いがあると推測されている³²⁾。わが国で行われたUFT+ドキソルビシンの第Ⅱ相試験でも胆嚢癌のMST 5.0カ月に対し、肝内胆管癌・肝外胆管癌・乳頭部癌では11.0カ月と有意差を認めた²⁰⁾。すなわち、同じ化学療法が適応される胆道癌でも、胆嚢癌では予後が特に不良であり、胆嚢癌、胆管癌、乳頭部癌の含まれる比率によりその臨床試験のMSTはかなり差が出ると考えられる。胆道癌における治療成績の適切な評価には無作為化比較試験が必要である。

表3に胆道癌に用いられる主な抗癌剤を示す。これらの内、わが国で胆道癌に保険適応が承認されている薬剤は、UFT、ドキソルビシン、キロサイド(他の抗腫瘍剤と併用)に限られていた。しかしこれらの薬剤で十分な有効性は認めておらず、胆道癌に適応できる有効な薬剤の開発が急務であった。2002年以降、わが国でゲムシタビンとS-1の治験が行われ^{6,13)}、2006年6月、ゲムシタビンが胆道癌に保険適応の承認を得た。なんと23年ぶ

りの胆道癌に対する新しい抗癌剤であった。しかし、ゲムシタビンの治験では胆道癌を対象に行われたため、肝内胆管癌は含まれていない¹³⁾。肝内胆管癌での治療成績を明らかにしていくことが今後の課題である。

3 肝内胆管癌における治療成績

当院では切除不能肝内胆管癌に対する化学療法は、進行胆道癌と同様のレジメンを用いてきた。1992年から2006年6月まで、シスプラチン+エピルビシン+5-FU (CEF)療法、5-FU+ドキソルビシン+マイトマイシンC (FAM)療法、UFT単独およびUFT+ドキソルビシン(UFD)療法を40例に施行した。奏効例はFAM療法とUFD療法により3例に認められ(図1)、全体の奏効率は8%であった(表4)。全40例の生存期間中央値は4.7カ月、6カ月生存率37.6%、1年生存率10.7%と極めて予後不良である。今後、ゲムシタビンやS-1など新しい抗癌剤による治療成績の改善が期待される。

表2 胆道癌に対する全身化学療法の治療成績(多剤併用)

Regimen	n	Response	MST (mo)	Author	year
Fluoropyrimidine-based					
MMC/5FU/LV	19	26%	6.0	Chen	2001 ¹⁷⁾
Capecitabine/MMC	26	31%	9.3	Kornek	2004 ¹⁸⁾
5FU/etop/LV	27	—	12.0	Rao	2005 ¹⁹⁾
UFT/DXR	24	13%	7.6	Furuse	2006 ²⁰⁾
Platina-based					
DXR/CDDP/5FU/IFN	38	21%	14.0	Patt	2001 ²¹⁾
CDDP/5FU/LV	29	34%	9.5	Taieb	2002 ²²⁾
CDDP/5FU/FA	29	—	8.0	Ducieux	2005 ³⁾
CDDP/capecitabine	42	21%	9.1	Kim TW	2003 ²³⁾
Oxaliplatin/5FU/LV	16	19%	9.5	Nehls	2002 ²⁴⁾
EPI/CDDP/5FU	37	19%	5.9	Morizane	2003 ²⁵⁾
EPI/CDDP/5FU	27	—	9.0	Rao	2005 ¹⁹⁾
EPI/CDDP/UFT/LV	40	23%	7.9	Park KH	2005 ²⁶⁾
EPI/CDDP/capecitabine	43	40%	8.0	Park SH	2006 ²⁷⁾
Gemcitabine-based					
Gemcitabine/docetaxel	43	9%	11.0	Kuhn	2002 ²⁸⁾
Gemcitabine/MMC	25	20%	6.7	Kornek	2004 ¹⁸⁾
Gemcitabine/5FU	27	33%	5.3	Knox	2004 ²⁹⁾
Gemcitabine/5FU/LV	42	12%	4.7	Hsu	2004 ³⁰⁾
Gemcitabine/5FU/LV	42	12%	9.7	Alberts	2005 ³¹⁾
Gemcitabine/capecitabine	45	31%	14.0	Knox	2005 ³²⁾
Gemcitabine/capecitabine	45	32%	14.0	Cho	2005 ³³⁾
Gemcitabine/oxaliplatin	33	33%	15.4	Andre	2004 ³⁴⁾
Gemcitabine/CDDP	30	38%	4.6	Doval	2004 ³⁵⁾
Gemcitabine/CDDP	40	28%	8.4	Thongprasert	2005 ³⁶⁾
Gemcitabine/CDDP	29	35%	11.0	Kim ST	2006 ³⁷⁾
Gemcitabine/CDDP	27	33%	10.0	Park BK	2006 ³⁸⁾

表3 胆道癌に対して用いられる主な抗癌剤

・代謝拮抗剤	UFT, gemcitabine cytarabine	5-FU*, (2006/6-) (他剤との併用)	S-1*,	capecitabine*,
・抗癌性抗生物質	doxorubicin,	epirubicin*	mitomycin C*	
・その他	cisplatin*,	oxaliplatin*,		

*保険適応なし

4

肝内胆管癌に対する肝動注化学療法

遠隔転移がない、あるいは肝内病変が広範囲に進行した例では肝内病変をコントロール

することにより、予後の改善が得られる可能性がある。これが肝動注化学療法もひとつの選択肢として挙げられる理由である。これまで少数例での検討であるが、5-FU単独あるいは5-FUにシスプラチン、ドキソルビシン、

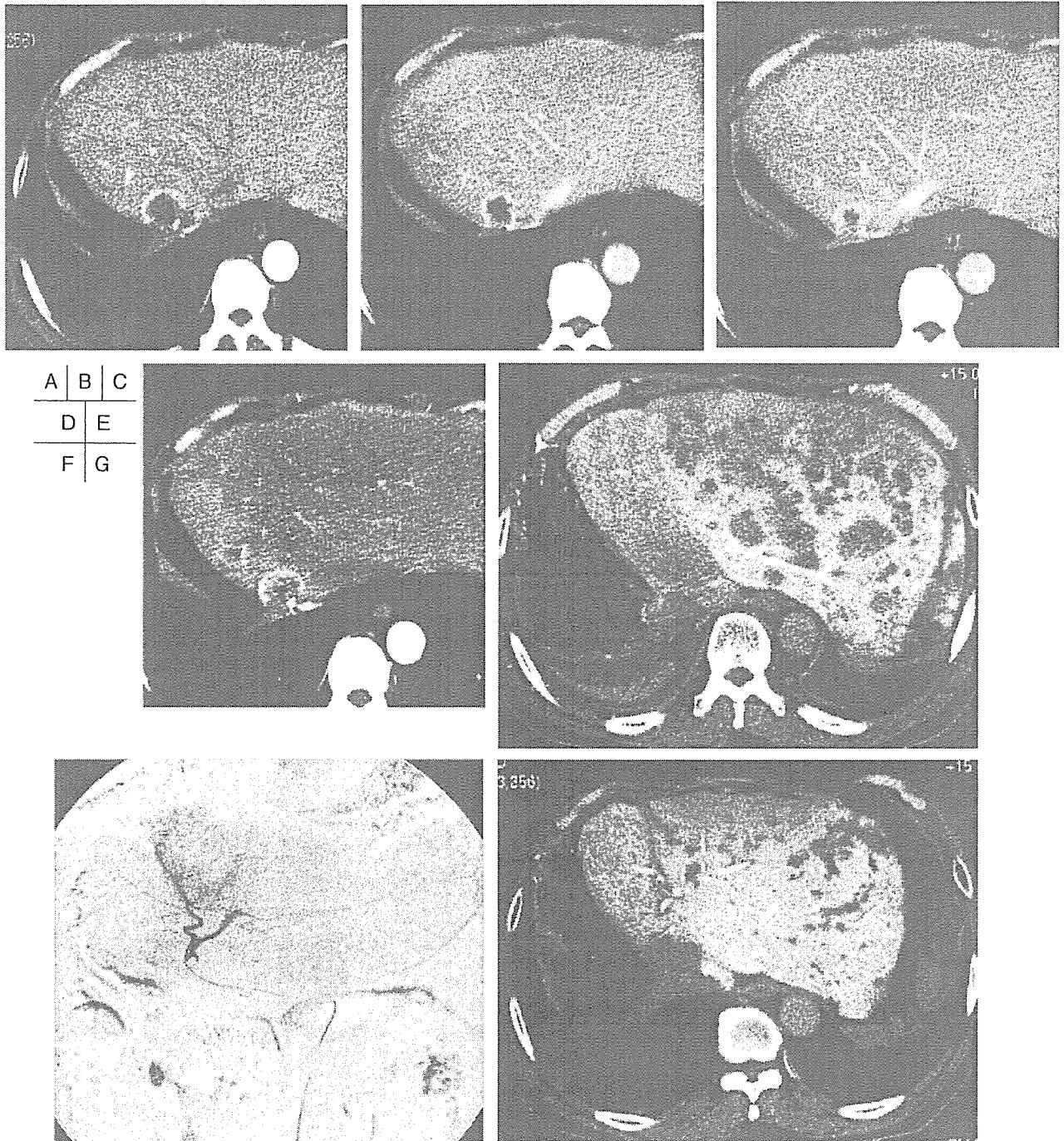


図1 64歳，男性．肝内胆管癌の診断にて肝右葉切除術を施行．1年4カ月後，CTにて下大静脈浸潤を伴う再発と診断された．

A：再発時のダイナミックCT早期相．

B：切除不能と診断され，全身化学療法(UFT + DXR)を施行．2カ月後，54%の縮小を認めた．

C：全身化学療法(UFT + DXR)を継続．4カ月後も68%縮小が持続し，PRと判定．

D：全身化学療法(UFT + DXR) 6カ月(10コース後)のCTにて病巣の増大を認め，PDと判定し，治療中止．

その後，増大した病変に放射線療法を行うも，3カ月後肝内多発病変による病状増悪を認め，CDDP動注化学療法を施行した．

E：動注前の上腸間膜動脈造影CTであり，肝全体に多発する病変を認める．

F：固有肝動脈造影．同部位からCDDP 100mgを動注した．

G：4回目動注前の上腸間膜動脈造影CT．明らかな病変の縮小を認める．

表4 肝内胆管癌に対する化学療法の治療成績

	n	PR	SD	PD	NE
CEF	2	0	1	1	0
FAM	12	1	4	6	1
UFT	3	0	0	3	0
UFD	23	2	15	6	0
Total	40	3 (8%)	20 (50%)	16 (40%)	1 (3%)

CEF: CDDP + epirubicin + 5-FU

FAM: 5-FU + doxorubicin + mytomicin C

UFD: UFT + doxorubicin

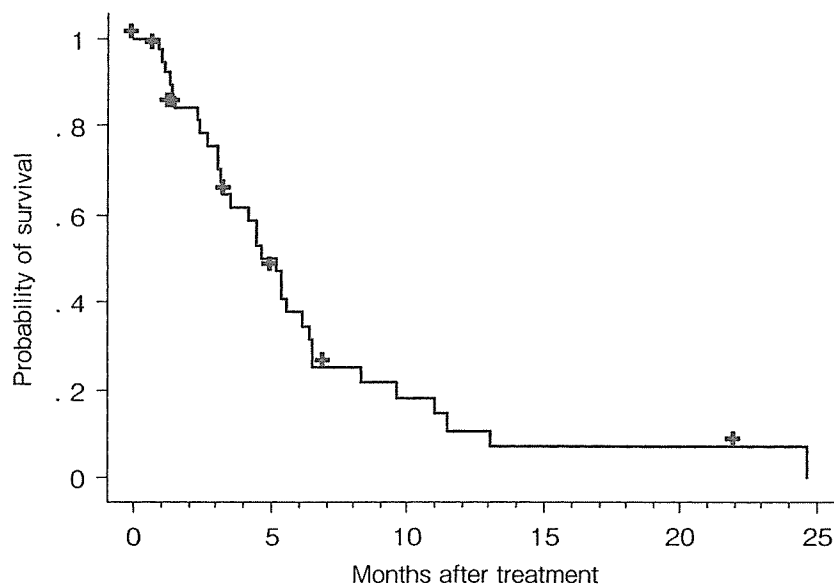


図2 化学療法により治療された肝内胆管癌患者の生存曲線
生存期間中央値 4.7カ月, 6カ月生存率37.6%, 1年生存率10.7%

エピルビシンなどを組み合わせたレジメンにより効果がみられた症例が報告されている^{39~42)}。しかし、多数例による臨床試験など信頼性の高い成績は報告されておらず、十分なエビデンスはないのが現状である。

当院では肝内病変の高度進行例や全身化学療法不応例に5-FUあるいはシスプラチンの肝動注化学療法を施行した。図1のように動注化学療法により著明な縮小が得られた症例もあり、今後動注化学療法の前向きな臨床試験を行う意義があると考えられる。

5 最後に

第16回全国原発性肝癌追跡調査報告では、肝内胆管癌の全生存率は1年48.8%、5年20.3%、非切除例では1年30.9%、5年7.4%と極めて不良である⁴³⁾。切除不能例や切除後再発例に対する治療戦略を考える上で、化学療法は重要な役割を果たしている。多くの臨床試験の結果、胆道癌に有効性が期待できる治療法も報告されつつあり、最近では分子標的薬による治療も試みられている。肝内胆管

癌を含めた胆道癌においても質の高い臨床試験を積極的に実施し、有効な治療法の開発と標準的治療法の確立を急ぐ必要がある。

文 献

- 1) Choi CW, Choi IK, Seo JH et al : Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol* 23 (4) : 425-428, 2000
- 2) Malik IA, Aziz Z : Prospective evaluation of efficacy and toxicity of 5-FU and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in patients with advanced cancer of the gallbladder. *Am J Clin Oncol* 26 (2) : 124-126, 2003
- 3) Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL et al : A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial. *Eur J Cancer* 41 (3) : 398-403, 2005
- 4) Chen JS, Yang TS, Lin YC et al : A phase II trial of tegafur-uracil plus leucovorin (LV) in the treatment of advanced biliary tract carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 33 (7) : 353-356, 2003
- 5) Ikeda M, Okusaka T, Ueno H et al : A phase II trial of Uracil-tegafur (UFT) in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 35 (8) : 439-443, 2005
- 6) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al : Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 91 (10) : 1769-1774, 2004
- 7) Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A et al : Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 101 (3) : 578-586, 2004
- 8) Gallardo JO, Rubio B, Fodor M et al : A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 12 (10) : 1403-1406, 2001
- 9) 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
- 10) Lin MH, Chen JS, Chen HH et al : A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas. *Chemotherapy* 49 (3) : 154-158, 2003
- 11) Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P et al : Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* 22 (2) : 193-198, 2004
- 12) Eng C, Ramanathan RK, Wong MK et al : A Phase II trial of fixed dose rate gemcitabine in patients with advanced biliary tree carcinoma. *Am J Clin Oncol* 27 (6) : 565-569, 2004
- 13) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A et al : Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 57 (5) : 647-653, 2006
- 14) Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N et al : First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. *Eur J Cancer* 37 (15) : 1833-1838, 2001
- 15) Alberts SR, Fishkin PA, Burgart LJ et al : North Central Cancer Treatment Group. CPT-11 for bile-duct and gallbladder carcinoma: a phase II North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) study. *Int J Gastrointest Cancer* 32 (2-3) : 107-114, 2002
- 16) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C et al : Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 24 (19) : 3069-3074, 2006
- 17) Chen JS, Lin YC, Jan YY et al : Mitomycin C with weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with biliary tract and periampullary carcinomas. *Anticancer Drugs* 12 (4) : 339-343, 2001
- 18) Kornek GV, Schuell B, Laengle F et al : Mitomycin C in combination with capecitabine or bi-weekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 15 (3) : 478-483, 2004
- 19) Rao S, Cunningham D, Hawkins RE et al : Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* 92 (9) : 1650-1654, 2005
- 20) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A et al : Early Phase II Study of Uracil-Tegafur Plus Doxorubicin in Patients with Unresectable Advanced Biliary Tract Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36 (9) : 552-556, 2006
- 21) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD et al : Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. *Clin Cancer Res* 7 (11) : 3375-3380, 2001

- 22) Taieb J, Mitry E, Boige V et al : Optimization of 5-fluorouracil (5-FU) /cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 13 (8) : 1192-1196, 2002
- 23) Kim TW, Chang HM, Kang HJ et al : Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 14 (7) : 1115-1120, 2003
- 24) Nehls O, Klump B, Arkenau HT et al : Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for advanced biliary system adenocarcinomas: a prospective phase II trial. *Br J Cancer* 87 (7) : 702-704, 2002
- 25) Morizane C, Okada S, Okusaka T et al : Phase II study of cisplatin, epirubicin, and continuous-infusion 5-fluorouracil for advanced biliary tract cancer. *Oncology* 64 (4) : 475-476, 2003
- 26) Park KH, Choi IK, Kim SJ et al : The efficacy of epirubicin, cisplatin, uracil/tegafur, and leucovorin in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Cancer* 103 (11) : 2338-2343, 2005
- 27) Park SH, Park YH, Lee JN et al : Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 106 (2) : 361-365, 2006
- 28) Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K et al : Out-patient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs* 20 (3) : 351-356, 2002
- 29) Knox JJ, Hedley D, Oza A et al : Gemcitabine concurrent with continuous infusion 5-fluorouracil in advanced biliary cancers: a review of the Princess Margaret Hospital experience. *Ann Oncol* 15 (5) : 770-774, 2004
- 30) Hsu C, Shen YC, Yang CH et al : Weekly gemcitabine plus 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil/leucovorin for locally advanced or metastatic carcinoma of the biliary tract. *Br J Cancer* 90 (9) : 1715-1719, 2004
- 31) Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR et al : Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 103 (1) : 111-118, 2005
- 32) Knox JJ, Hedley D, Oza A et al : Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 23 (10) : 2332-2338, 2005
- 33) Cho JY, Paik YH, Chang YS et al : Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 104 (12) : 2753-2758, 2005
- 34) Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O et al : Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 15 (9) : 1339-1343, 2004
- 35) Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK et al : A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive, unresectable gall bladder cancer. *Br J Cancer* 90 (8) : 1516-1520, 2004
- 36) 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
- 37) Kim ST, Park JO, Lee J et al : A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Cancer* 106 (6) : 1339-1346, 2006
- 38) Park BK, Kim YJ, Park JY et al : Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 21 (6) : 999-1003, 2006
- 39) Tanaka N, Yamakado K, Nakatsuka A et al : Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma-initial experience. *Eur J Radiol* 41 (1) : 42-48, 2002
- 40) Cantore M, Mambrini A, Fiorentini G et al : Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors. *Cancer* 1;103 (7) : 1402-1407, 2005
- 41) 和田浩志, 永野浩昭, 堂野恵三, 他 : 5-FU, Adriamycin, CDDP (FAP) による3剤併用肝動注化学療法が奏効した局所進行胆管細胞癌の2例. *癌と化学療法* 31 (11) : 1711-1713, 2004
- 42) 林 伸泰, 蓮池康德, 福地成晃, 他 : 集学的治療により効果の得られた高度進行性胆管細胞癌の1例. *癌と化学療法* 32 (11) : 1852-1854, 2005
- 43) 日本肝癌研究会追跡調査委員会 : 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2000-2001) . *肝臓* 46 : 234-254, 2005

別刷

癌と化学療法

Vol.33(2006)

癌と化学療法社