

Clin Cancer Res. 2001; 7:3375-3380.

23) 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. 2001; 37:1833-1838.

24) 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. 2002; 13:1192-1196.

25) 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.

2002; 32:107-114.

26) Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, et al. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas.

Invest New Drugs .2002; 20:351-356.

27) 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. 2002; 87:702-704.

28) 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. 2003; 26:124-126.

29) 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 .2003; 49:154-158.

30) 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 .2003; 33:353-356.

31) 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 .2003; 64:475-476.

32) 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 .2003; 14:1115-1120.

33) Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. Invest New Drugs. 2004;

22:193-198.

34) Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma.

Cancer .2004; 101:578-586.

35) Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary

tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* .2004; 15:478-483.

36) Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Gemcitabine concurrent with continuous infusional 5-fluorouracil in advanced biliary cancers: a review of the Princess Margaret Hospital experience. *Ann Oncol* .2004;15:770-774.

37) 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* .2004; 27:565-569.

38) 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* .2004; 90:1516-1520.

39) 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* .2004; 90:1715-1719.

40) Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* .2004; 15:1339-1343.

41) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* .2004; 91:1769-1774.

42) 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* .2005; 103:111-118.

43) 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* .2005; 16:279-281.

44) 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* .2005; 41:398-403.

45) 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* .2005; 35:439-443.

46) 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* .2006;36:552-556.

47) 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* .2005; 92:1650-1654.

48) 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* .2005; 23:2332-2338.

	<p>49) Park KH, Choi IK, Kim SJ, et al. The efficacy of epirubicin, cisplatin, uracil/tegafur, and leucovorin in patients with advanced biliary tract carcinoma. <i>Cancer</i>. 2005; 103:2338-2343.</p> <p>50) 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. <i>Cancer</i>. 2005; 104:2753-2758.</p> <p>51) Park SH, Park YH, Lee JN, et al. Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. <i>Cancer</i>. 2006; 106:361-365.</p> <p>52) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. <i>Cancer Chemoth Pharm</i> .2006; 57:647-653.</p> <p>53) Kim ST, Park JO, Lee J, et al. A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. <i>Cancer</i> .2006; 106:1339-1346.</p> <p>54) Park BK, Kim YJ, Park JY, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. <i>J Gastroen Hepatol</i>. 2006; 21:999-1003.</p> <p>55) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. <i>J Clin Oncol</i>. 2006; 24:3069-3074.</p>
--	---

表 1. 胆道癌に対する全身化学療法の治療成績（単剤）

抗癌剤	n	奏効率	MST (月)	Study design	Evidence Level	文 献	Author	報告年
Fluorouracil								
5-FU	18	0%	-	RCT	Level II	5	Takada	1994
5FU/LV/HU	30	30%	8.0	Cohort study	Level III	8	Gebbia	1996
5FU/ $\alpha$ -IFN	32	34%	12.0	Cohort study	Level III	9	Patt	1996
5FU/LV	18	33%	7.0	Cohort study	Level III	11	Chen	1998
5FU/LV	28	32%	6.0	Cohort study	Level III	18	Choi	2000
5FU/FA	30	7%	14.8	Cohort study	Level III	28	Malik	2003
UFT/LV	13	0%	6.5	Cohort study	Level III	16	Mani	1999
UFT/LV	16	0%	4.5	Cohort study	Level III	30	Chen	2003
Capecitabine	26	19%	CC8.1, GB9.9	Cohort study	Level III	34	Patt	2004
S-1	19	21%	8.3	Cohort study	Level III	41	Ueno	2004
UFT	19	5%	8.8	Cohort study	Level III	45	Ikeda	2005
UFT+doxorubicin	24	13%	7.6	Cohort study	Level III	46	Furuse	2006
Taxan								
Paclitaxel	15	0%	-	Cohort study	Level III	10	Jones	1996
Docetaxel	16	0%	-	Cohort study	Level III	15	Pazdur	1999
Docetaxel	24	20%	8.0	Cohort study	Level III	23	Papakostas	2001
Gemcitabine								
Gemcitabine (800mg/m <sup>2</sup> )	30	30%	14.0	Cohort study	Level III	33	Tsavaris	2004
Gemcitabine (1000mg/m <sup>2</sup> )	25	36%	7.0	Cohort study	Level III	21	Gallardo	2001
Gemcitabine (1000mg/m <sup>2</sup> )	24	13%	7.2	Cohort study	Level III	29	Lin	2003
Gemcitabine (1000mg/m <sup>2</sup> )	40	18%	7.6	Cohort study	Level III	52	Okusaka	2006
Gemcitabine (1200mg/m <sup>2</sup> )	19	16%	6.5	Cohort study	Level III	17	Raderer	1999
Gemcitabine (1500mg/m <sup>2</sup> )	15	0%	4.6	Cohort study	Level III	37	Eng	2004
Gemcitabine (2200mg/m <sup>2</sup> )	32	22%	11.5	Cohort study	Level III	19	Penz	2001
Others								
Mitomycin C	30	10%	4.5	Cohort study	Level III	3	Taal	1993
Cisplatin	13	8%	5.5	Cohort study	Level III	6	Okada	1994
CPT-11	36	8%	6.1	Cohort study	Level III	25	Alberts	2002
Erlotinib	42	8%	7.5	Cohort study	Level III	55	Philip	2006

MST, median survival time; D, day; 5FU, 5-fluorouracil; IFN, interferon; LV, leucovorin; FA, folinic acid; HV, hydroxyurea; CC, cholangiocarcinoma; GB gallbladder

表 2. 胆道癌に対する全身化学療法の治療成績（多剤併用）

抗癌剤	n	奏効率	MST (月)	Study design	Evidence Level	文献	報告者	報告年
5FU-based								
5FU/ADM/MMC (FAM)	14	29%	8.5	Cohort study	Level III	2	Harvey	1984
EPI/MTX/5FU/LV	17	0%	9.0	Cohort study	Level III	4	Kajanti	1994
5FU/LV/MMC	20	25%	9.5	Cohort study	Level III	17	Raderer	1999
MMC/5FU/LV	19	26%	6.0	Cohort study	Level III	20	Chen	2001
Platinum-based								
EPI/CDDP/5FU (ECF)	20	40%	11.0	Cohort study	Level III	7	Ellis	1995
CDDP/EPI/5FU (CEF)	37	19%	5.9	Cohort study	Level III	31	Morizane	2003
5FU/CDDP	25	24%	10.0	Cohort study	Level III	12	Ducreux	1998
5FU/CDDP/LV	29	34%	9.5	Cohort study	Level III	24	Taieb	2002
Capecitabine/CDDP	42	21%	9.1	Cohort study	Level III	32	Kim TW	2003
CDDP/IFN/DXR/5FU (PIAF)	38	21%	14.0	Cohort study	Level III	22	Patt	2001
EPI/CDDP/UFT/LV	40	23%	7.9	Cohort study	Level III	49	Park KH	2005
EPI/CDDP/capecitabine	43	40%	8.0	Cohort study	Level III	51	Park SH	2006
5FU/LV/Carboplatin	14	21%	5.0	Cohort study	Level III	13	Sanz-Altamira	1998
5FU/LV/Oxaliplatin (FOLFOX)	16	19%	9.5	Cohort study	Level III	27	Nehls	2002
Gemcitabine-based								
Gemcitabine/Docetaxel	43	9%	11.0	Cohort study	Level III	26	Kuhn	2002
Gemcitabine/5FU	27	33%	5.3	Cohort study	Level III	36	Knox	2004
Gemcitabine/5FU/LV	42	12%	4.7	Cohort study	Level III	39	Hsu	2004
Gemcitabine/5FU/LV	42	12%	9.7	Cohort study	Level III	42	Alberts	2005
Gemcitabine/CDDP	30	38%	4.6	Cohort study	Level III	38	Doval	2004
Gemcitabine/CDDP	40	28%	8.4	Cohort study	Level III	43	Thongprasert	2005
Gemcitabine/CDDP	29	35%	11.0	Cohort study	Level III	53	Kim ST	2006
Gemcitabine/CDDP	27	33%	10.0	Cohort study	Level III	54	Park BK	2006
Gemcitabine/oxaliplatin	33	33%	15.4	Cohort study	Level III	40	Andre	2004
Gemcitabine/capecitabine	45	31%	14.0	Cohort study	Level III	48	Knox	2005
Gemcitabine/capecitabine	45	32%	14.0	Cohort study	Level III	50	Cho	2005

MST, median survival time; MTX, methotrexate; MMC, Mitomycin C; 5FU, 5-fluorouracil; LV, leucovorin; IFN, interferon

表 3. 切除不能胆道癌に対する全身化学療法のリandom化比較試験

	n	奏効率	MST(mo) GB/BD	p-value	Study design	Evidence Level	文献	Author (year)
1) oral 5-FU	30	10%	4.9/6.1	NS	RCT	Level II	1	Falkson (1984)
2) oral 5-FU+Stz	26	7.7%	3.3/2.8					
3) oral 5-FU+MeCCNU	31	9.7%	2.3/1.9					
1) modified FAM	35(18*)	4%	6.2**	NS	RCT	Level II	5	Takada (1994)
2) 5-FU	36(18*)	0%	6.0**					
1) modified FAM	14	-	5.2/4.1	NS	RCT	Level II	14	Takada (1998)
2) 姑息手術	17	-	2.4/7.7					
1) MMC+gemcitabine	25	20%	6.7	-	RCT	Level II	35	Kornek (2004)
2) MMC+capecitabine	26	31%	9.3					
1) 5-FU	29	-	5.0	-	RCT	Level II	44	Ducreux (2005)
2) 5-FU+FA+cisplatin	29	-	8.0					
1) ECF	27	-	9.0	0.72	RCT	Level II	47	Rao (2005)
2) FELV	27	-	12.0					

\*:膵癌を含めた全対象症例、()内は胆道癌の症例数

\*\* :膵癌を含めた全対象症例での生存期間

MST: median survival time, GB: gall bladder, BD: bile duct, Stz: streptozotocin, MeCCNU:

Methyl-CCNU, MMC: mitomycin C, FA: folinic acid

FAM: 5-FU+adriamycin+MMC

ECF: epirubicin+cisplatin+5-FU

FELV: 5-FU+etoposide+leucovorin

CQ-30	術後補助化学療法を行うことは推奨されるか？
推奨	現状では行うべき十分な科学的根拠はない。
推奨度	C2

<p>ステートメント(文中にて参照した論文に対し、GLGL ver.4 を参考にエビデンスレベルを設定してください。I, II, III, IV, V, VI)</p>	<p>胆嚢癌、胆管癌の根治切除が可能であった症例に限っても早期再発例が多く、その予後は極めて不良で、術後補助療法による有用な再発予防策の新たな展開に大きな期待が寄せられる。一方、他種癌で術後補助療法に関する臨床研究が多く成されている欧米では、胆道癌の発生率が低率であることから臨床研究報告数が少なく、胆道癌についての RCT などのレベルの高い臨床研究が欧米では今日まで全く存在しない。しかし、衆知の如く胆道癌の発癌率は東アジア地区(日本を含む)で高率であることから少数の臨床研究が伺える。日本からの 2 件の RCT の結果の概略を以下に紹介する。Takada ら<sup>1)</sup>は 1986 年から 1992 年における膵・胆道癌 508 症例について 5-FU(310mg/m<sup>2</sup>i.v.)と MMC(6mg/m<sup>2</sup>i.v.)の併用投与群と手術単独群に割り付け、投与群については術後第 1 週目と第 3 週目にそれぞれ週毎に 5 日間連続投与し、術後 5 週目からは 5-FU(100mg/m<sup>2</sup> 経口投与)を再発時まで服用するというレジメンのもとで、術後 5 年間経過観察を報告した。適格例として、膵癌は 158 例あった。胆道癌での適格例は胆管癌 118 例(MF:58 例、対照:60 例)、胆嚢癌 112 例(MF:69 例、対照:43 例)、Vater 乳頭部癌 48 例(MF:24 例、対照:24 例)でそれらについて検討を行なった。コンプライアンスは、80%と良好であった。その結果、胆嚢癌についてのみ有意な結果を生じ、その 5 年生存率は、MF 投与群で 26.0%であったのに対し、対照群では 14.4%であった(レベル II)。</p> <p>一方、伊賀ら<sup>2)</sup>は、1986 年から 1988 年の 2 年間における切除例としての胆嚢癌 38 例、胆管癌 26 例を免疫化学療法群と手術単独群の 2 群に分け、薬剤投与の有用性を検討した。免疫化学療法については、手術当日 MMC10mg、第 7 病日より第 16 病日までの 10 日間 5-FU250mg/日を点滴静注した後、第 17 病日より第 34 病日まで休薬、第 35 病日より 5-FU150mg/日を最低 6 ヶ月間経口投与し、免疫療法剤として OK-432 を併用したものである(投与群)。適格例は胆嚢癌 32 例(投与群:14 例、非投与群:18 例)、胆管癌 22 例(投与群:9 例、非投与群:13 例)であった。胆嚢癌では、2 群間に差を認めなかったのに対し、胆管癌では、Kaplan-Meier 法による術後 30 ヶ月の累積生存率を比較すると、投与群で 75.0%、非投与群で 31.9%と明らかな差を生じ、投与の有用性が伺われた(レベル II)。</p> <p>先にも述べたように、欧米での臨床研究はほとんどなく、それらのほとんどは単一レジメンの実施結果を報告したもので、これらの成績を Todoroki<sup>3)</sup>は review として解説している(レベル IV)。それらを見る限り、際立って良好な補助療法の候補となりそうなレジメンは見当たらない。なお、臨床の場で</p>
--	--

	<p>は進行胆道癌を対象とした単一レジメンでの臨床研究ではあるが、奏効率の高いものが散見される<sup>5,6)</sup>(レベルIV)もののそれを用いた大規模 RCT 研究を全くみない。最近では塩酸ゲムシタビンを中心とした併用療法が注目されており、進行胆道癌を対象として奏効率の高い報告もみられている<sup>7-9)</sup>(レベルIV)。</p> <p>本邦では2006年6月より塩酸ゲムシタビンが新たに保険診療対象薬剤として認められたが、その有用性に関するレベルの高いエビデンスは全く存在しないのが実情である。今後国内で塩酸ゲムシタビンによる術後補助療法の有用性を検証する比較試験が進められ、高いエビデンスレベル報告がなされるものと思われる。現時点では延命効果の有無については確定していない。なお、放射線療法については症状緩和に有用とする報告があるものの術後補助療法としての意義については、今のところ大規模な比較試験の報告はなく明らかでない<sup>4)</sup>。Pittらは50例の胆管癌に対し、外照射と腔内照射併施の有用性を検討したところ、非照射群との比較で平均生存期間で有意差のないことを確認している<sup>10)</sup>(レベルIII)。</p> <p>胆道癌の外科治療においては、摘出標本の病理組織所見において非治癒切除手術であったとして報告される頻度は決して低くない。非治癒切除症例に対する術後補助療法に関する臨床研究については今日まで全く存在しないため、推奨しうる補助療法に関する明らかなエビデンスを示せず、一定のコンセンサスさえもない状況である。現状で癌遺残の明らかな術後症例に対しては、前出のCQ-28あるいはCQ-29に示されている切除不能進行胆道癌症例に対する化学療法の理念あるいは推奨に準じ、術後全身状態が回復し良好となった時点で、化学療法を行うことが勧められよう。その実施にあたっての具体的な薬物種の選定や使用方法についてはCQ-29における記載をご参照されたい。</p>
<p><b>参考文献</b></p> <p>バンクーバースタイルでの統一をお願いします。</p> <p>例) Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. Ann Intern Med 2003; 139(6):493-8</p>	<p>1) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is Postoperative Adjuvant Chemotherapy Useful for Gallbladder Carcinoma? A Phase III Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial in Patients with Resected Pancreatobiliary Carcinoma. Cancer. 2002 ; 95:1685-1695.</p> <p>2) 伊賀芳朗, 吉田奎介, 杉本不二夫, 他. 胆道癌切除症例に対する5-FU、MMC、OK-432による術後補助免疫化学療法。—新潟地区における共同研究による Prospective Randomized Trial —. Biotherapy. 1990;4:1787-1793.</p> <p>3) Todoroki T. Chemotherapy for Gallbladder Carcinoma. — A Surgeon's Perspective. Hepato-Gastroenterol . 2000; 47:948-955.</p> <p>4) Macdonald OK, Crane HC. Palliative and postoperative radiotherapy in biliary tract cancer. Surg Oncol Clin N Am . 2002; 11:941-954.</p> <p>5) Ellis PA, Norman A, Hill A, et al. Epirubicin, Cisplatin and Infusional 5-Fluorouracil (5-FU) (ECF) in Hepatobiliary Tumours. Eur J Cancer. 1995;31:1594-1598.</p> <p>6) Taieb J, Mitry E, Boige V, et al. Optimization of</p>



	<p>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 .2002; 13:1192-1196.</p> <p>7) Gebbia, Giuliani F, Maiello E, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levofolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol .2001, 19:4089-4091.</p> <p>8) Murad, Guimaraes RC, Aragao BC, et al. Phase II trial of the use of gemcitabine and 5-fluorouracil in the treatment of advanced pancreatic and biliary tract cancer. Am J Clin Oncol .2003, 26:151-154.</p> <p>9) Malik IA, Aziz Z, Zaidi SH, et al. Gemcitabine and Cisplatin is a highly effective combination chemotherapy in patients with advanced cancer of the gallbladder. Am J Clin Oncol. 2003, 26:174-177.</p> <p>10) Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, et al. Perihilar cholangiocarcinoma: Postoperative radiotherapy does not improve survival. Am Surgeon .1995 ; 221:788-798.</p>
--	--

## 放射線療法

### はじめに

手術だけで治癒が見込める比較的早期に発見される胆道癌は、今日においても少なく、胆道癌の予後は依然として不良である。予後の改善には早期発見が第一であるが、現実には進行癌が多いため、非治癒切除例の遺残病巣や切除不能例に対する治療が必要である。

放射線治療は、胆道癌が放射線感受性が低い腺癌であることや、深部に存在しその周囲には放射線感受性が高い正常組織が多く存在することから、積極的な適応となることは少なかった。

1970年代になって30～60Gyの体外照射で延命効果や比較的長期生存例が報告されて以来、術中照射、腔内照射などが胆道ドレナージ、化学療法あるいは手術療法との併用で行われるようになった。その後、放射線治療は手術の補助療法としてだけでなく、切除不能例に対する根治的治療としても有用であり、切除不能例に対しては胆道ドレナージだけでなく積極的に放射線治療を行ったほうが延命効果が期待できるとの報告も散見されるようになった。さらに、切除不能胆管癌に対しては、根治性を高めるため腔内照射の併用が積極的に行われるようになってきた。腔内照射の併用で治療成績が改善するというエビデンスはないが、おおむね肯定的に考えられている。

胆道癌における放射線治療の有効性を示唆する報告は多いが、いずれもエビデンスレベルは低く、標準的な治療とは言い難い。また、画像診断では癌の確実な診断が困難な症例があることから、放射線治療前に原則として細胞診、組織診など病理学的診断により確定診断をつけておくことが望ましい。

なお、胆道癌は頻度の少ない疾患であり、今後も大規模なランダム化比較試験の実現は容易ではないことを付け加えておく。

CQ-31	切除不能胆道癌症例に放射線療法は推奨されるか？
推奨	胆管癌に対する放射線療法の有用性を支持する報告があり、切除不能胆管癌症例に対して放射線療法を行っても良い。
推奨度	C1

<p>ステートメント(文中にて参照した論文に対し、GLGL ver.4 を参考にエビデンスレベルを設定してください。I, II, III, IV, V, VI)</p>	<p>切除不能胆道癌に対する放射線療法の目的は、延命(姑息的治療)あるいはステント開存性維持、減黄、疼痛緩和(対症的治療)などであることが多い。その有効性を示唆する報告は多いが、エビデンスレベルは低い<sup>1)</sup>。頻度の低い疾患であり、今後も大規模なランダム化比較試験の実現は困難である。放射線療法の基本は外照射であるが、胆道癌は放射線感受性が低いいため、線量増加を目的に腔内照射を併用することが多い。なお、治療開始前に組織もしくは細胞診断を行い確定診断を得ておく方が望ましい。</p> <p>切除不能胆嚢癌、乳頭部癌に関する放射線療法については報告が少なく、放射線療法の臨床的意義は定まっていない。切除不能胆管癌に対して、放射線療法は他の姑息的治療あるいは保存的治療と比較して延命効果があるとする報告<sup>2,3)</sup>(レベルIV)は多い。外照射では消化管などの周囲臓器の耐容線量の関係で、50 Gyを超えると合併症の危険性が高くなる。50 Gy程度では局所治癒は困難であり、有効性を高めるためには腔内照射、術中照射などの特殊なブースト治療が重要である。腔内照射の併用で治療成績が改善するかについても評価は定まっていないが、おおむね肯定的に考えられている。奏効率の改善、再発期間や生存期間の延長をみたという報告<sup>4-7)</sup>(レベルIV)がある一方、外照射単独と生存期間に差はなかったとの報告<sup>8-10)</sup>(レベルIV)もある。進行癌を対象にすることがほとんどで、局所制御率の劇的な改善は認められないというのが現実であろうが、腫瘍サイズが小さな症例では腔内照射の効果が期待される<sup>11)</sup>(レベルV)。腔内照射の併用では局所に大線量が投与されるため、消化管出血、胆管瘻などの重篤な合併症の危険が高まるので注意すべきである。</p> <p>症状緩和のために原発腫瘍や転移病変に放射線療法が施行されることが多い。胆道原発腫瘍の主症状は閉塞性黄疸であるが、照射による縮小効果は即効性でないため、胆道ドレナージが優先される。また胆道ステントなしでの長期間の減黄維持は困難であることが多い<sup>12)</sup>(レベルV)。</p> <p>切除不能胆管癌に対し、保存的療法と比較して放射線療法の有用性を示唆する報告はあり、広く臨床現場で利用されているものの、大規模なRCTはなく、現段階での推奨度はC1とする。切除不能胆道癌に対する標準的な放射線療法が確立されているとは言い難いが、外照射と腔内照射の併用が各単独治療と比較して良好な生存成績を認めることが多い<sup>4)</sup>ので、推奨される治療法と考える。長期生存を目標としない場合は、外照射単独で十分と思われる。なお、治療法選択の際、主に生存期間(率)について</p>
--	---

	<p>議論されることが多いが、放射線療法では、局所制御によるステント開存性の維持、疼痛緩和などが期待できることも利点の一つである。根治切除不能例で治療方針決定の際には、患者に放射線療法について説明すべきと思われる。</p>
<p><b>参考文献</b> バンクーバースタイルでの統一をお願いします。 例) Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines : a proposal from the Conference on Guideline Standardization. Ann Intern Med 2003; 139(6):493-8</p>	<p>1) Hejna M, Pruckmayer M, Raderer M. The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. Eur J Cancer .1998; 34:977-986.</p> <p>2) Grove MK, Hermann RE, Vogt DP, et al. Role of radiation after operative palliation in cancer of the proximal bile ducts. Am J Surg .1991; 161:454-458.</p> <p>3) Tollenaar RA, van der Velde CJ, Taat CW, et al. External radiotherapy and extrahepatic bile duct cancer. Eur J Surg. 1991; 157:587-589.</p> <p>4) Shin HS, Seong J, Kim WC, et al. Combination of external beam irradiation and high-dose-rate intraluminal brachytherapy for inoperable carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 57:105-112.</p> <p>5) Lu JJ, Bains YS, Abdel-Wahab M, et al. High-dose-rate remote afterloading intracavitary brachytherapy for the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. Cancer J .2002; 8:74-78.</p> <p>6) Fields JN, Emami B. Carcinoma of the extrahepatic biliary system : results of primary and adjuvant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys .1987; 13:331-338.</p> <p>7) Minsky BD, Kemeny N, Armstrong JG, et al. Extrahepatic biliary system cancer : an update of a combined modality approach. Am J Clin Oncol .1991; 14:433-437.</p> <p>8) Molt P, Hopfan S, Watson RC, et al. Intraluminal radiation therapy in the management of malignant biliary obstruction. Cancer. 1986; 57:536-544.</p> <p>9) Gonzalez Gonzalez D, Gouma DJ, Rauws EA, et al. Role of radiotherapy, in particular intraluminal brachytherapy, in the treatment of proximal bile duct carcinoma. Ann Oncol .1999; 10:215-220.</p> <p>10) Morganti AG, Trodella L, Valentini V, et al. Combined modality treatment in unresectable extrahepatic biliary carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 46:913-919.</p> <p>11) Takamura A, Saito H, Kamada T, et al. Intraluminal low-dose-rate <sup>192</sup>Ir brachytherapy combined with external beam radiotherapy and biliary stenting for unresectable extrahepatic bile duct carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 57:1357-1365.</p>

	<p>12) Ishii H, Furuse J, Nagase M, et al. Relief of jaundice by external beam radiotherapy and intraluminal brachytherapy in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma: results without stenting. Hepato-Gastroenterol. 2004; 51:954-957.</p>
--	--

<b>CQ-32</b>	胆道癌切除例に対する術中術後の放射線療法は行うべきか？
<b>推奨</b>	胆道癌に対して術中術後の放射線療法の有用性を支持する報告があり、胆道癌切除後断端陽性例には放射線療法を行っても良いが、十分な科学的根拠に基づいたものではない。
<b>推奨度</b>	C1

<p><b>ステートメント</b>（文中にて参照した論文に対し、GLGL ver.4 を参考にエビデンスレベルを設定してください。I, II, III, IV, V, VI）</p>	<p>胆道癌の切除と放射線療法の併用治療は、術中開創照射・術後体外照射・腔内照射の3者をそれぞれ単独または、いずれか2者または3者の組み合わせで施行されている。それぞれの有用性を直接比較するための臨床試験は行われておらず、どの方法が胆道癌の放射線治療の標準治療であるかについてのコンセンサスはない。</p> <p>術中照射は目的とする部位に確実に照射可能で、放射線感受性の高い周囲正常組織を照射野から排除することができる点が優れている。1回線量、照射野を大きくすると合併症が生じ易くなるため、一般的には術後体外照射を併用する。術中または術後に放射線療法を施行した群と照射非施行群との比較では、生存率に有意差はないものの、照射群で生存が延長したとの報告が多くなされている<sup>1-4)</sup>（レベルIV）。なお、術中照射に関しては、Phase I - II studyが報告されているのみである<sup>5)</sup>（レベルIV）。術中・術後の放射線療法は局所進行胆道癌に対して一定の効果が認められるものの、標準的治療として放射線療法を追加すべきか現段階で決定することは困難である。また、放射線量に関しても術中の1回線量は12.5から35Gy、外照射の総線量も30から60Gyとばらつきが多く、非切除群あるいは切除群ではそれぞれにどれくらいの照射線量が適当かなど、解決されていない問題が多い。また、術後症例は耐容線量が低下し、切除範囲が大きいほど耐容線量が低下するとされている。</p> <p>以上より、胆道癌に対する術中術後の放射線療法は、有用性の報告はあるものの標準治療としての高いエビデンスはないため、切除後断端陽性例には放射線療法を行っても良いが、治癒切除例には適応は慎重でなければならない。</p> <p>胆道癌切除例に対する術中術後の放射線療法は RCT の蓄積によりその意義を明らかにしていくのが理想であるが、頻度の少ない疾患であり、今後も大規模な RCT 験の実現は困難と考えられる。レベルIIIのエビデンスを蓄積することでエビデンスレベルをあげていく必要がある。</p>
<p><b>参考文献</b> バンクーバースタイルでの統一をお願いします。 例) Shiffman RN, Shekelle P,</p>	<p>1) Todoroki T, Iwasaki Y, Orii K, et al. Resection combined with intraoperative radiation therapy (IORT) for stage IV (TNM) gallbladder carcinoma. World J Surg. 1991; 15:357-366.</p> <p>2) Todoroki T, Kawamoto T, Otsuka M, et al. Benefits of combining radiotherapy with aggressive resection for stage IV gallbladder cancer. Hepato-Gastroenterology. 1999; 46:1585-1591.</p>

<p>Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines : a proposal from the Conference on Guideline Standardization. Ann Intern Med 2003; 139(6):493-8</p>	<p>3) Gonzalez D, Gerard JP, Maners AW, et al. Results of radiation therapy in carcinoma of the proximal bile duct (Klatskin tumor). Semin Liver Dis .1990, 10;131-141.</p> <p>4) Langer JC, Langer B, Taylor BR,et al. carcinoma of the extrahepatic bile ducts: results of an aggressive surgical approach. Surgery .1985; 98;752-759.</p> <p>5) Wolkov HB, Graves GM, Won M, et al. Intraoperative radiation therapy of extrahepatic biliary carcinoma: a report of RTOG-8506. Am J Clin Oncol. 1992;15; 323-327.</p>
--	--

<b>CQ-33</b>	胆道癌に対する放射線療法の際に化学療法との併用は推奨されるか？
<b>推奨</b>	胆道癌に対する放射線療法の際に化学療法との併用が有用とされる少数の報告はあるが、推奨するだけの十分な根拠に乏しい。
<b>推奨度</b>	C2

<p><b>ステートメント</b>(文中にて参照した論文に対し、GLGL ver.4 を参考にエビデンスレベルを設定してください。I, II, III, IV, V, VI)</p>	<p>切除不能胆道癌に対する放射線療法として一般的に放射線単独で治療が行われているが、放射線の増感効果・照射野以外の転移抑制もしくは転移病巣の制御を目的として化学療法を併用する治療法も存在する。胆道癌に対する放射線療法の際に化学療法との併用が有効な治療法であるかどうかのエビデンスを検討した。</p> <p>胆道癌に対する治療法として放射線治療単独と放射線治療と化学療法との併用とを比較した RCT はみられない。小規模な非ランダム化試験として Fooらが放射線外照射および腔内照射に5FUの全身投与の併用を試行しているが、有意差は得られなかったものの化学療法併用群における生存率の改善の可能性を示唆している<sup>1)</sup>(レベルIII)。放射線治療に併用する化学療法のレジメンについては5FU単独・5FU+MMC・MMC単独・CDDP+5FUなどが報告されているが(症例数:9~58例、生存期間中央値:8~30ヶ月)<sup>2,3)</sup>、放射線治療に併用する際に推奨されるレジメンの設定には至っていないのが現状である。併用する抗がん剤の投与方法については上記のごとく全身投与の報告が多いが、動注療法の併用や新規薬剤併用の試みもあり今後の評価が必要である。</p> <p>このように胆道癌に対する放射線療法の際に化学療法を併用する治療法は一定の効果があることは明らかであるが、標準的に化学療法を併用すべきか否かを現時点で決定することは困難である。しかし、食道癌や膵臓癌など他の消化器癌の局所進行例では、放射線治療と化学療法の併用療法が、放射線治療単独に比し、より優れた治療成績が示されていることから、今後、化学放射線療法は局所進行胆道癌において積極的に評価されるべき治療法と考えられる。今後、RCTの蓄積などによって、胆道癌に対する放射線治療と化学療法との併用療法が生存期間(率)の向上に寄与するか否かを明らかにしていく必要がある。</p>
<p><b>参考文献</b> バンクーバースタイルでの統一をお願いします。 例) Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical</p>	<p>1) Foo ML, Gunderson LL, Bender CE, et al. External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 1997 ; 1;39:929-935.</p> <p>2) Hejna M, Pruckmayer M, Raderer M. The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. <i>Eur J Cancer.</i> 1998 ;34:977-986.</p> <p>3)小田 聡、片寄 友、力山 敏樹、他. 胆道ステント療法の意義～進行上部・肝門部胆管癌に対する集学的治療～. 癌と化学療法</p>



practice guidelines : a proposal from the Conference on Guideline Standardization. Ann Intern Med 2003; 139(6):493-8	2005;32:1615-1617
--	-------------------

## 切除不能例に対する胆道ステント、IVR 療法

### はじめに

切除不能胆管狭窄(閉塞性黄疸例)の治療としてステントが用いられるようになって 20 年が過ぎた。当初、経皮経肝ドレナージを挿入したまま長期入院を余儀なくされることも多かった。QOL の改善のために経皮経肝的内瘻術が行われるようになったが、QOL の改善のみではなく生存率も外科的 bypass 術と遜色がないことがわかり、広く行われるようになった。また内視鏡的ステント挿入も行われるようになり、内視鏡手技の向上、処置器具の改良がなされている。しかし、チューブステントは8~10Fr のものが用いられ、内径が狭いことから目詰まりによる再閉塞が問題となった。ステントの改良などの工夫もなされてきたが、開存期間の十分な延長はみられていない。

形状記憶金属ステントが作製され、チューブステントとの比較が行われ、その優位性が報告されてきた。現在では多くの施設で用いられている。形状記憶金属ステントの利点は細い delivery catheter を介して径8~10mm の大口径ステントを挿入できることである。詰まりにくいために開存期間が長くなる。多くの種類の形状記憶金属ステントが市販されているが、拡張力や屈曲性、短縮率などに違いがあるため症例に応じた使い分けが求められる。形状記憶金属ステントも再閉塞をきたすが、その原因の多くがステント内発育であるため、covered stent が開発され有効性が報告されている。一方で、形状記憶金属ステントの欠点も報告されており、さらなる工夫が求められている。

<b>CQ-34</b>	切除不能例に胆道ドレナージは推奨されるか
<b>推奨</b>	胆道ドレナージ(内瘻化)は可能な限り行うべきである。
<b>推奨度</b>	B

<p><b>ステートメント</b>(文中にて参照した論文に対し、GLGL ver.4 を参考にエビデンスレベルを設定してください。I, II, III, IV, V, VI)</p>	<p>切除不能の悪性胆道閉塞に対する減黄処置の必要性に言及する論文はみられない。しかし切除不能例に対するドレナージのアプローチルート、ステントの方法、ステントの材質に関する論文は多数報告されており、このことから減黄処置の必然性についての疑問はもたれていないと考えられ、また可能な限り内瘻化を行うことが勧められている。ドレナージルートとしては経皮経肝的ドレナージと内視鏡的ドレナージの RCT を行った報告で、内視鏡的ドレナージの方が望ましいとする報告はみられ、<sup>1, 2)</sup> (レベル II)。内瘻化の成功率も 95 から 100%と報告されている<sup>3)</sup>(レベル IV)。内視鏡的処置が不成功に終わったときには経皮的処置が行われる。ステントの種類に関してはチューブステントと self expandable metallic stent (SEMS)との RCT がいくつかなされている<sup>4-6)</sup> (レベル II)、Levy ら<sup>7)</sup>(レベル IV)によるこれらの報告の総説によれば、チューブステントは 10 -12Fr の polyethylene stent または Tannenbaum stent で SEMS は Wallstent との比較であるが、ステントの平均開存期間に関してはチューブステントは 2.1 から 5.5 ヶ月、SEMS は 3.7 から 10 ヶ月で SEMS の方が長い。しかし平均生存期間は 3.3 から 6.5 ヶ月程度で差は認めなかったとしている。この結果から、チューブステントと SEMS との使い分けに関し、6 ヶ月以上の生存が見込める症例では、初回から SEMS を使用し、6 ヶ月以上の生存が見込めない場合には初回はチューブステントを用いる。但し、十二指腸の閉塞例や、チューブステントの早期閉塞を生じる症例などでは SEMS を推奨するとしている。</p>
<p><b>参考文献</b> バンクーバースタイルでの統一をお願いします。 例) Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines : a proposal from the Conference on</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. Lancet. 1987;2:57-62.</li> <li>2) Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, et al Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. Lancet. 1994 ; 344:1655-1660.</li> <li>3) Madoff DC, Wallace MJ. Palliative treatment of unresectable bile duct cancer: which stent? which approach? Surg Oncol Clin N Am. 2002 ; 11:923-939.</li> <li>4) Davids PH, Groen AK, Rauws et al. Randomized trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. Lancet. 1992 ; 340:1486-1492.</li> </ol>

<p>Guideline Standardization. Ann Intern Med 2003; 139(6):493-8</p>	<p>5) Knyrim K, Wagner HJ, Pausch et al. A prospective randomized , controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. Endoscopy. 1993 ; 25:207-212 .</p> <p>6) Kaasis M, Boyer J, Dumas R, et al .Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. Gastrointest Endosc. 2003 ; 57:178-182.</p> <p>7) Levy MJ, Baron TH, Gostout CJ, et al. Palliation of malignant extrahepatic biliary obstruction with plastic versus expandable metal stents:An evidence-based approach. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 ; 2:273-285.</p>
---	--