

表1 胆道癌を対象とした単剤療法の臨床試験

regimen	奏効率	人数	生存期間中央値(月)	報告年	報告者
Gemcitabine	26%	23	13.1	2005	Park
Gemcitabine	18%	40	7.6	2006	Okusaka
Gemcitabine	13%	24	7.2	2003	Lin
UFT	5%	19	8.8	2005	Ikeda
S-1	21%	19	8.3	2004	Ueno
S-1	35%	40	9.4	2006	Furuse
Capecitabine	14%	63	9.9	2004	Patt
Erlotinib	8%	42	7.5	2006	Philip
Lapatinib	0%	17	5.2	2006	Ramesh
Mitomycin C	10%	34	4.5	1993	Taal
Cisplatin	8%	13	5.5	1994	Okada
Irinotecan	8%	39	—	2002	Alberts
Irinotecan	8%	25	10	2001	Sanz-Altamira
Paclitaxel	0%	15	—	1996	Jones
Docetaxel	0%	17	—	1999	Pazdur
Docetaxel	20%	25	8	2001	Papkostas
Exatecan	5%	42	7	2005	Abou-Alfa

RR: response rate, MST: median survival time

は胆道癌領域において第Ⅲ相試験の報告こそないものの、第Ⅱ相試験が複数報告され、いずれも比較的良好な治療成績である^{4,6,8)}。疾患の性質が比較的類似しており治療開発などにおいても参考にされる機会が多い膵癌の領域で、標準治療薬として確固たる地位を築きあげていることも相まって、ゲムシタビンは胆道癌におけるKey drugとして高い期待がもたれており、日常診療の現場でも多く用いられている。わが国では進行胆道癌患者を対象に後期第Ⅱ相試験が多施設共同で行われ奏効率17.5% (7/40)、無増悪生存期間中央値2.6カ月、生存期間中央値7.6カ月、1年生存割合25%と良好な治療成績が報告された。副作用は、1例Grade4の溶血性尿毒症症候群が認められたが薬剤の中止により軽快した。また、Grade3/4の主な毒性は好中球減少30%、白血球減少12.5%、貧血10%、ALT上昇15%、 γ -GTP上昇12.5%で、忍容性が

あると考えられた⁶⁾。これらの結果を受けて、2006年6月に胆道癌への適応が追加され、現在広く日常診療で用いられている。通常の投与方法は図1に示すとおりである。

2. フッ化ピリミジン系薬剤

5-FUの作用機序は、①FUTPのRNA転入によるRNA機能障害、②FdUMPがdUMPと拮抗し、TMP synthaseを阻害することによるDNA合成障害、③FdUTPのDNA転入によるDNA合成の障害の三つに大別される(図3)。一方、5-FUの不活性化の反応は、dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)によりFUH₂ (dihydrofluorouracil)に、さらにFUPA (α -fluoro- β -ureidopropionic acid)、FBAL (α -fluoro- β -alanine)に代謝され排泄される¹⁶⁾。最近では、カペシタビンやS-1といった、経口フッ化ピリミジン系薬剤で良好な成績が報告され、期待されている。

カペシタビンは、5'-deoxy-5-fluorocytidine

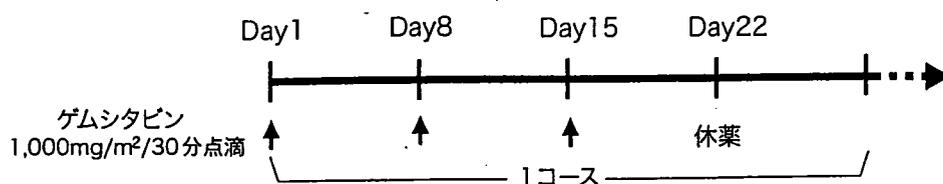


図1 ゲムシタピン単剤療法

通常、成人にはゲムシタピンとして1回1,000 mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休業する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、年齢、症状または副作用の発現に応じて適宜減量する。

S-1 40mg/m ² 1日2回		休業
Day1	Day28	Day42
体表面積 (m ²)		初回基準量 (テガフル相当量)
<1.25m ²		40× 2mg/日
1.25m ² ~ <1.5m ²		50× 2mg/日
1.5m ² ≤		60× 2mg/日

図2 S-1単剤療法

S-1の投与は、40 mg/m²に相当する投与量を1日2回、28日間連日経口投与し、14日間休業する。これを1コースとして、治療を続行する。

(5'-dFCR)に pentyloxycarbonyl基が結合した5-FUの誘導體で、中間体5'-dFCR、さらに5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-dFUR, doxifluridine)を経て、5-FUに代謝される。第一段階である5'-dFCR生成を触媒する carboxylesteraseが肝に多く存在するため経口投与時の消化器系への副作用が少なく、また5'-dFURへの変換を触媒する cytidine (CR) deaminaseは骨髄の幼弱細胞に低発現であるため骨髄毒性も少ない。一方、5-FUへの代謝を触媒する TR phosphorylase (PD-ECGFと同義)が腫瘍組織に多く発現しているため、腫瘍選択性に優れる¹⁷⁾。胆道癌に関しては単剤での報告は少ないが、ゲムシタピンとの併用療法での研究が多く、いずれも比較的良好な成績が報告されている。

S-1はTegafurに二つの modulator, ギメラシル(CDHP), オテラシルカリウム(Oxo)を

それぞれモル比1:0.4:1で合剤化した薬剤である³⁾。ギメラシルは、5-FUの不活性化酵素DPDの特異的阻害薬で、5-FUの不活性化抑制による抗腫瘍効果の増強が期待される。また、オテラシルカリウムは経口投与で長時間腸管内にとどまり、5-FUからFUMPへの活性化(phosphoribosyl化)を阻害するため、消化器毒性の軽減が期待される。S-1は主に日本で開発が進められている薬剤で、すでに胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膀胱癌に対し良好な治療成績が報告され保険適応承認が得られている。一方、S-1は胆道癌でも期待されており、進行胆道癌患者19例に対し前期第II相試験が行われた。主なGrade3以上の毒性は、食欲不振10.5% (2/19)と疲労10.5% (2/19)で、奏効率21% (4/19)、増悪までの期間の中央値が3.7カ月、生存期間中央値8.3カ月と良好な治療成績が報告された¹⁵⁾。これを受け、進行胆道癌患者41例を対象に多施設共同後期第II相試験が行われた。Grade4好中球減少から敗血症性ショック、DICとなり死亡に至った例が1例報告されたものの、主なGrade3以上の毒性はリンパ球減少18%、ヘモグロビン減少8%、疲労8%と低頻度で、忍容性があると考えられた。また、奏効率35% (14/41)、増悪までの期間の中央値が3.7カ月、生存期間中央値9.4カ月、1年生存割合32.5%と良好な治療成績が報告さ

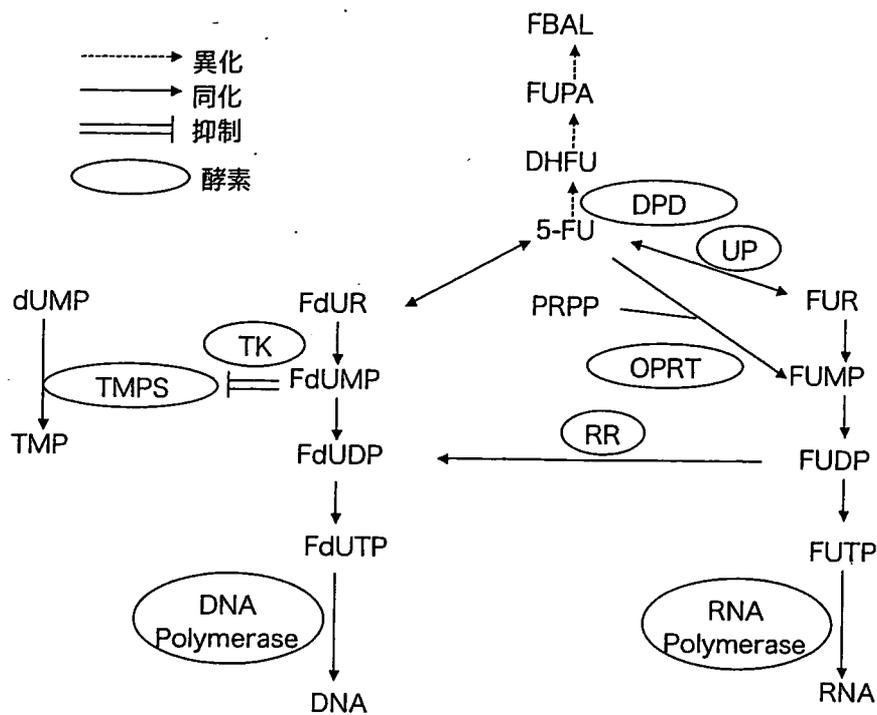


図3 5-FUの代謝と作用機序

FBAL: fluoro- β -alanine, FUPA: α -fluorouridopropionic acid, DHFU: dihydrofluorouracil, TP: TR phosphorylase, UP: UR phosphorylase, TK: TR kinase, UK: UR kinase, TMPS: TMP synthase, RR: ribonucleotide reductase

れた。この試験の結果、日本では2007年8月にS-1に対し胆道癌の適応拡大が承認された。S-1の通常の投与方法を図2に示す。

3. その他の抗がん剤、分子標的薬

これまでに述べた、ゲムシタビン、フッ化ピリミジン系薬剤以外の薬剤についても臨床研究が行われているが、十分な治療成績とは言えないのが現状である。各癌種で有用性が証明されている分子標的薬に関しても関心は高まっている。胆道癌において、上皮成長因子受容体(EGFR)の発現やその遺伝子変異^{18,19)}やHer2/neuの遺伝子増幅や過剰発現についての報告がなされている^{20,21)}。EGFRのチロシンキナーゼ阻害薬であるエルロチニブの第II相試験が報告され、奏効率は8%(3/42)と低いものの、24週以上増悪しなかった例が17%(7/42)と興味深い成績¹¹⁾であった。また、EGFRとHer2の2カ所を標的分子

としたチロシンキナーゼ阻害薬であるラパチニブの成績も報告されたが、奏効例は得られず、生存期間中央値も5.2カ月と効果は不十分であった¹²⁾。胆道癌における分子標的治療薬に関しては現時点では単剤療法では効果は不十分で、併用療法も含めた今後の評価が待たれる。

3 進行胆道癌に対する全身化学療法 —併用療法—

表2^{22~52)}に進行胆道癌に対する併用療法の成績を、表3^{53~60)}に胆道癌に対して行われた比較試験の結果を示す。併用療法においても、ゲムシタビンやフッ化ピリミジン系薬剤はKey drugとして多用されており、比較的良好な成績が報告されている。英国を中心に行われたゲムシタビン単剤療法とゲムシタビン+シスプラチンの併用療法のランダム化第

表2 胆道癌を対象とした併用療法の報告

レジメン	奏効割合	人数	生存期間中央値(月)	年	報告者
GEM+Doce	9%	43	11	2002	Kuhn
GEM+CPT-11	14%	14	—	2003	Bhargava
GEM+5FU+LV	12%	42	9.7	2005	Alberts
GEM+5FU+LV	21%	30	4.7	2004	Hsu
GEM+5FU	33%	9	—	2003	Murad
GEM+Cap	31%	45	14	2005	Knox
GEM+Cap	32%	44	14	2005	Cho
GEM+Cap	33%	24	16	2005	Cho
GEM+CBDCA	37%	20	—	2006	Julka
GEM+OXAL	26%	31	11	2006	Harder
GEM+OXAL	36%	33	15.4	2004	Andre
GEM+CDDP	33%	27	10	2006	Park
GEM+CDDP	28%	43	8.3	2005	Thongprasert
GEM+CDDP	37%	30	4.6	2004	Doval
GEM+CDDP	21%	24	9.3	2006	Lee
GEM+CDDP	35%	29	11	2006	Kim
EPI+MTX+5FU+LV	0%	22	9	1994	Kajanti
5FU+low dose CDDP	43%	42	7.4	2006	Kobayashi
EPI+5FU+CDDP	19%	37	5.8	2003	Morizane
5FU+LV+Oxal	19%	16	9.5	2002	Nehls
EPI+CDDP+Cap	4%	43	8	2006	Park
5FU+IFN	34%	35	12	1996	Patt
5FU+ADR+CDDP+IFN	21%	41	14	2001	Patt
5FU+LV+MMC	23%	13	5.1	1996	Polyzos
5FU+LV+CBDCA	21%	14	5	1998	Sanz-Altamira
5FU+CDDP+LV	34%	29	9.5	2002	Taieb
UFT+LV	0%	13	6.4	1999	Mani
UFT+LV	0%	16	5.1	2003	Chen
UFT+ADR	12.5%	24	7.6	2006	Furuse
EPI+CDDP+UFT+LV	23%	40	3.7	2005	Park
Cap+CDDP	21%	42	9.1	2003	Kim

Ⅱ相試験(ABC-01 試験)では、ゲムシタピン + シスプラチンの併用療法群で良好な成績が報告された(図4: ゲムシタピン単剤療法群(44例) 対 ゲムシタピン+シスプラチン併用療法群(42例); 奏効割合: 15.2% 対 24.3%, 増悪までの期間の中央値: 4.0カ月 対 8.0カ月, 6カ月無増悪生存割合: 47.7% 対 57.1%)⁶⁰⁾。この成績を元にゲムシタピン単剤とゲムシタピン+シスプラチンの併用療

法を比較する第Ⅲ相試験(ABC-02 試験)が現在進行中でその結果が待たれている。この試験の結果、ゲムシタピン+シスプラチンの併用療法の延命効果が示された場合は胆道癌に対する標準療法として受け入れられると予想される。

また、現在NCI-Canadaでは、ゲムシタピン単剤療法群 対 ゲムシタピン+カペシタピン併用療法群を比較する第Ⅲ相試験が行われ

表3 胆道癌を対象としたランダム化試験

regimen	phase	奏効率	人数	生存期間中央値	p	報告年	報告者
5-FU	RCT	10%	30	NA	NA	1984	Falkson
5-FU+STZ		13%	26	NA			
5-FU + MeCCNU		10%	31	NA			
5-FU	RCT	0%	18	NA	n.s.	1994	Takada
5-FU+ADR+Mitomycin C		0%	18	NA			
BSC	RCT	NA	19	2.5 m	0.1	1996	Glimelius
5-FU+LV+Etoposide		NA	18	6.5 m			
5-FU	r II	7%	29	5 m	NA	2005	Ducreux
5-FU+LV+CDDP		19%	29	8 m			
GEM	r II	15%	44	—	NA	2006	Valle
GEM+CDDP		24%	42	—			
5-FU+LV+Mitomycin C	r II	25%	20	9.5 m	NA	1999	Rader
GEM		16%	19	6.5 m			
5-FU+LV+Etoposide	III	15%	27	12 m	0.2	2005	Rao
Epirubicin+5-FU+CDDP		19%	27	9 m			
GEM+Mitomycin C	r II	20%	25	6.7 m	NA	2004	Kornek
Capecitabine+Mitomycin C		31%	26	9.3 m			

GEM: Gemcitabine, CDDP: Cisplatin, STZ: streptozosin, MeCCNU: methyl-CCNU, ADR: oxorubicin, BSC: best supportive care, LV: leucovorin, NA: not applicable, n.s.: not significant

ており、こちらの結果も期待されている。

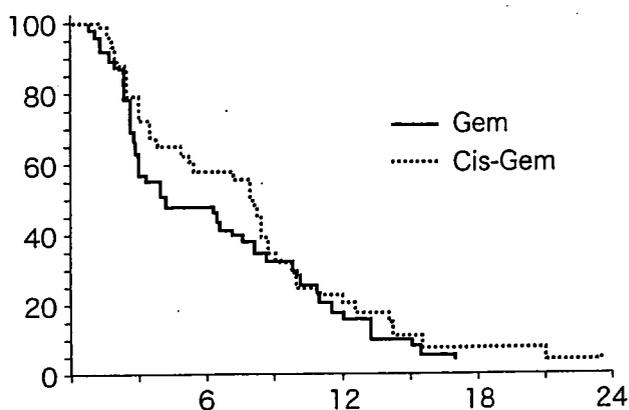
4 わが国における現状

高田らにより、5-FU単剤対5-FU+アドリアマイシン+マイトマイシンCの併用療法のランダム化比較試験が報告されたが、片群18例の小規模なもので、治療成績も満足できるものではなかった⁵⁹⁾。池田らにより、UFT単剤療法の第II相試験の成績が2005年に報告されたが、生存期間中央値8.8カ月と比較的良好であるものの奏効率5%と抗がん剤としての活性は不十分と考えられた²⁾。当時わが国で保険適応承認が得られた薬剤が、UFT、アドリアマイシン、シタラビン(他の抗がん剤との併用のみ)の3剤のみであったことから、保険診療で行える有効な治療法の確立を目指してUFT+ドキシソルピシンの併用療法(UFD療法)の後期第II相試験が進行胆道癌61例を対象に行われたが、毒性は軽

微ながら奏効例は3例(5%)のみで、治療効果には限界がみられた。

先に述べたとおり、その後進行胆道癌に対してゲムシタピンが2006年8月、S-1が2007年8月に適応承認を得た。現在ゲムシタピンは広く日常診療で用いられており、コミューティースタンドとなりつつある。また、S-1も今後日常診療で多用される可能性が高いが、これらの薬剤の延命効果の有無や、適切な使用方法(併用療法で用いるべきか、単剤で用いるべきか、など)についての検討が必要である。また、前述したゲムシタピン単剤療法対ゲムシタピン+シスプラチン併用療法の臨床試験(ABC-01, ABC-02試験)の再現性を評価する目的で、わが国でも両レジメンによるランダム化第II相試験が進行中である。

無増悪生存期間



	ゲムシタビン単剤療法群	ゲムシタビン+シスプラチン併用療法群
奏効割合	15.2%	24.3%
増悪までの期間	4.0mo	8.0mo
6カ月無増悪生存割合	47.7%	57.1%

図4 ABC-01試験の成績：無増悪生存期間
ゲムシタビン+シスプラチン併用療法群 vs. ゲムシタビン単剤療法群

5 まとめ

現在標準治療は確立していないが、ゲムシタビンに対する国際的な期待が高まっており、日常診療でもすでに広く用いられている。現在海外で行われているゲムシタビン単剤とゲムシタビン+シスプラチン併用療法の第Ⅲ相試験(ABC-02試験)の結果により標準治療が確立する可能性があり、注目されている。また、S-1やカペシタビンなど、5-FU系薬剤に対する今後の治療開発にも期待が寄せられている。分子標的薬には高い関心が寄せられているが現時点では胆道癌領域で良好な治療成績は報告されていない。

6 最後に

進行胆道癌に対する全身化学療法は、国際的にも関心が高まっており、さまざまな治療薬の効果が報告され、日常診療で応用されている。しかしまだ延命効果が証明された治療法が存在しないことは留意すべきであ

る。特に癌の進行のみならず、胆管炎などの合併症も致命的となりうる本疾患の場合、抗がん剤治療が本当に患者に恩恵をもたらしているか、科学的に検証することは急務である。世界的に頻度の低い疾患であるため、多施設共同試験や国際共同試験によるエビデンスの形成も重要である。

文献

- 1) Abou-Alfa GK, Rowinsky EK, Patt YZ et al : A Phase II study of intravenous exatecan administered daily for 5 days, every 3 weeks to patients with biliary tract cancers. *Am J Clin Oncol* 28 : 334-339, 2005
- 2) 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 : 439-443, 2005
- 3) Jones DV Jr., Lozano R, Hoque A et al : Phase II study of paclitaxel therapy for unresectable biliary tree carcinomas. *J Clin Oncol* 14 : 2306-2310, 1996
- 4) 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 : 154–158, 2003
- 5) Okada S, Ishii H, Nose H et al : A phase II study of cisplatin in patients with biliary tract carcinoma. *Oncology* 51 : 515–517, 1994
 - 6) 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 : 647–653, 2006
 - 7) 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 : 1833–1838, 2001
 - 8) Park JS, Oh SY, Kim SH et al : Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase II study. *Jpn J Clin Oncol* 35 : 68–73, 2005
 - 9) Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A et al : Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 101 : 578–586, 2004
 - 10) Pazdur R, Royce ME, Rodriguez GI et al : Phase II trial of docetaxel for cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 22 : 78–81, 1999
 - 11) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C et al : Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 24 : 3069–3074, 2006
 - 12) Ramanathan RK : Phase II study of lapatinib, a dual inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 1 and 2 (Her2/Neu) in patients (pts) with advanced biliary tree cancer (BTC) or hepatocellular cancer (HCC) . A California Consortium (CCC-P) Trial. *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24 : 4010, 2006*
 - 13) Sanz-Altamira PM, O'Reilly E, Stuart KE et al : A phase II trial of irinotecan (CPT-11) for unresectable biliary tree carcinoma. *Ann Oncol* 12 : 501–504, 2001
 - 14) Taal BG, Audisio RA, Bleiberg H et al : Phase II trial of mitomycin C (MMC) in advanced gallbladder and biliary tree carcinoma. An EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group Study. *Ann Oncol* 4 : 607–609, 1993
 - 15) 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 : 1769–1774, 2004
 - 16) Grem J : 5-Fluoropyrimidines. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy. Principles and practice* (ed. Chabner BA and Longo DL) : 149–211, 1996
 - 17) Miwa M, Ura M, Nishida M et al : Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 34 : 1274–1281, 1998
 - 18) Gwak GY, Yoon JH, Shin CM et al : Detection of response-predicting mutations in the kinase domain of the epidermal growth factor receptor gene in cholangiocarcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 131 : 649–652, 2005
 - 19) Leone F, Cavalloni G, Pignochino Y et al : Somatic mutations of epidermal growth factor receptor in bile duct and gallbladder carcinoma. *Clin Cancer Res* 12 : 1680–1685, 2006
 - 20) Nakazawa K, Dobashi Y, Suzuki S et al : Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers. *J Pathol* 206 : 356–365, 2005
 - 21) Thomas M, Tarco E, Trivedi S et al : Amplification of HER-2/neu (erbB2) gene expression in gallbladder (GBC) and in bile duct cancer (BDC) (biliary tract cancer, BTC) . 2006 *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24 : 4011, 2006*
 - 22) 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 : 111–118, 2005
 - 23) Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O et al : Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 15 : 1339–1343, 2004
 - 24) Bhargava P, Jani CR, Savarese DM et al : Gemcitabine and irinotecan in locally advanced or metastatic biliary cancer: preliminary report. *Oncology (Williston Park)* 17 : 23–26, 2003
 - 25) 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 : 353–356, 2003
 - 26) Cho JY, Nam JS, Park MS et al : A Phase II study of capecitabine combined with gemcitabine in patients with advanced gallbladder carcinoma. *Yonsei Med J* 46 : 526–531, 2005

- 27) 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 : 2753-2758, 2005
- 28) 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 : 1516-1520, 2004
- 29) Harder J, Riecken B, Kummer O et al : Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer* 95 : 848-852, 2006
- 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 : 1715-1719, 2004
- 31) Julka PK, Puri T, Rath GK : A phase II study of gemcitabine and carboplatin combination chemotherapy in gallbladder carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 5 : 110-114, 2006
- 32) Kajanti M, Pyrhonen S : Epirubicin-sequential methotrexate-5-fluorouracil-leucovorin treatment in advanced cancer of the extrahepatic biliary system. A phase II study. *Am J Clin Oncol* 17 : 223-226, 1994
- 33) Kim ST, Park JO, Lee J et al : A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Cancer* 106 : 1339-1346, 2006
- 34) 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 : 1115-1120, 2003
- 35) 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 : 2332-2338, 2005
- 36) Kobayashi K, Tsuji A, Morita S et al : A phase II study of LFP therapy (5-FU (5-fluorouracil) continuous infusion (CVI) and Low-dose consecutive (Cisplatin) CDDP) in advanced biliary tract carcinoma. *BMC Cancer* 6 : 121, 2006
- 37) Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K et al : Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs* 20 : 351-356, 2002
- 38) Lee GW, Kang JH, Kim HG et al : Combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for immunohistochemically proven cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 29 : 127-131, 2006
- 39) Mani S, Sciortino D, Samuels B et al : Phase II trial of uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin in patients with advanced biliary carcinoma. *Invest New Drugs* 17 : 97-101, 1999
- 40) 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 : 475-476, 2003
- 41) Murad AM, 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* 26 : 151-154, 2003
- 42) 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 : 702-704, 2002
- 43) Park BK, Kim YJ, Park JY et al : Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 21 : 999-1003, 2006
- 44) 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 : 2338-2343, 2005
- 45) Park SH, Park YH, Lee JN et al : Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 106 : 361-365, 2006
- 46) 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 : 3375-3380, 2001
- 47) Patt YZ, Jones DV Jr., Hoque A et al : Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 14 : 2311-2315, 1996
- 48) Polyzos A, Nikou G, Giannopoulos A et al : Chemotherapy of biliary tract cancer with mitomycin-C and 5-fluorouracil biologically modulated by folinic acid. A phase II study. *Ann Oncol* 7 : 644-645, 1996
- 49) Sanz-Altamira PM, Ferrante K, Jenkins RL et al : A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin, and carboplatin in patients with unresectable biliary tree carcinoma. *Cancer* 82 : 2321-2325, 1998

- 50) 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 : 552-556, 2006
- 51) 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 : 1192-1196, 2002
- 52) 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 : 279-281, 2005
- 53) 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 : 398-403, 2005
- 54) Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG : Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 54 : 965-969, 1984
- 55) Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO et al : Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7 : 593-600, 1996
- 56) 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 : 478-483, 2004
- 57) Raderer M, Hejna MH, Valencak JB et al : Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology* 56 : 177-180, 1999
- 58) 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 : 1650-1654, 2005
- 59) Takada T, Kato H, Matsushiro T et al : Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Oncology* 51 : 396-400, 1994
- 60) Valle JW, Wasan H, Johnson P et al : Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CC) and other biliary tract tumors: A multicenter, randomized, phase II (the UK ABC-01) study. 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium 2006

* * *

(7) Gemcitabine

gemcitabine (GEM) は 1995 年に欧州で初めて非小細胞肺癌に対し承認された。その後、海外では、膵癌、膀胱癌、乳癌、卵巣癌などの固形癌に対して広く用いられている。わが国では、最初に 1999 年に非小細胞肺癌に対し承認され、2001 年に膵癌、2006 年に胆道癌に対して承認された。消化器がんにおいて GEM は、おもに膵癌と胆道癌で用いられる。本稿では膵癌、胆道癌における GEM の位置づけを中心に述べる。

I. 薬効薬理

GEM はピリミジン系の代謝拮抗薬に分類される。cytarabine (Ara-C) に類似したデオキシシチジンの誘導体であるが、Ara-C よりも抗腫瘍活性のスペクトルが広く、固形癌に対しても有効である。GEM は、細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドである三リン酸化物となり、デオキシシチジンのリン酸化物と競合しながら DNA に取り込まれ、DNA 合成を阻害することにより殺細胞作用を示す。

II. 標準的投与方法

1,000 mg/m² (30 分点滴投与) を週 1 回 3 週連続投与 1 週休薬の 4 週間を 1 コースとして、病状の増悪を認めるまで継続するのが一般的である (図)。2 回目以降の投与に関しては、投与当日または前日に採血を行い、白血球数が 2,000/μl 未満、または血小板数が 7 万/μl 未満の場合は骨髓機能が回復するまで投与を延期する。骨髓抑制などで予定どおりの投与が不可能な場合、投与量を固定して投与間隔をあける (2 投 1 休や 1 週おき投与など) べきか、予定どおり 3 投 1

Day	1	8	15	22
GEM (1,000 mg/m ² /30 分点滴)	↓	↓	↓	休業

※以上を1コースとして、明らかな病態の悪化もしくは重篤な副作用を認めないかぎり4週間ごとに繰り返す。

投与例

Day 1, 8, 15

① 5-HT₃受容体拮抗制吐剤(カイトリル®3 mg など)
+ 生食(50 ml)…………… 15 分点滴静注

② GEM(1,000 mg/m²) + 生食(100 ml)…………… 30 分点滴静注

図 標準的 GEM 投与法

休の投与が可能になるまで1回投与量を減量するべきかについては、コンセンサスは得られていない。

<副作用対策>

おもな副作用は骨髄抑制、嘔気、嘔吐、食欲不振、全身倦怠感、発疹、発熱、肝機能障害、腎機能障害などがあるが、可逆的で許容範囲内のものがほとんどである。まれに、重篤な骨髄抑制、間質性肺炎、溶血性尿毒症症候群、アナフィラキシー症状などが報告されており、慎重な対応が必要とされる。

間質性肺炎のなかには倦怠感、発熱、感冒様症状などで発症し、必ずしも呼吸困難などが前面に出ないこともあるため、該当する症状が認められる場合は、呼吸音の聴診、胸部 X 線検査などを適宜追加する必要がある。また、腎機能障害、貧血、血小板減少を認める場合は、溶血性尿毒症症候群も念頭におき、尿検査、網状赤血球、ハプトグロビンなどの検査を考慮する。

● III. 膵癌に対する GEM 療法

1. GEM の現在の位置づけ

GEM は現在、進行膵癌に対する標準治療薬として世界的に認められている。

表 進行腺癌における GEM 単剤療法と比較した第III相試験

	症例 数	奏効 割合 (%)	生存期間 中央値 (月)	p	報告者	発表学会, 雑誌(年)
GEM 以外の単剤療法と GEM 単剤療法の比較試験						
Exatecan	169	<1	5	0.093	Cheverton P	ASCO(2004)
GEM	170	7.6	6.5			
Marimastat 5 mg	104	3	3.6	0.003	Bramhall SR	J Clin Oncol (2001)
Marimastat 10 mg	105	10	3.5	0.002		
Marimastat 25 mg	102	10	4.1	0.26		
GEM	103	26	5.5			
BAY12-9566	138	<1	3.7		Moore MJ	J Clin Oncol (2003)
GEM	139	5	6.6	<0.001		
GEM との併用療法と GEM 単剤療法の比較試験						
GEM+5-FU	160	6.9	6.7	0.09	Berlin JD	J Clin Oncol (2002)
GEM	162	5.6	5.4			
GEM+Capecitabine	267	14.2	7.4	0.026	Cunningham D	ECCO(2005)
GEM	266	7.1	6			
GEM+Capecitabine	159	10.1	8.4	0.31	Herrmann R	ASCO(2005)
GEM	157	7.9	7.3			
GEM+Cisplatin	98	10.2	7.5	0.15	Heinemann V	J Clin Oncol (2006)
GEM	97	8.2	6			
GEM+Cisplatin	53	26.4	6.9	0.43	Colucci G	Cancer(2002)
GEM	54	9.2	4.6			
GEM+Oxaliplatin	157	26.8	9	0.13	Louvet C	J Clin Oncol (2005)
GEM	156	17.3	7.1			
GEM+Oxaliplatin	276	9	5.9	0.16	Poplin E	ASCO(2006)
FDR-GEM	277	10	6	0.05		
GEM	279	5	4.9			
GEM+Irinotecan	169	16.1	6.3	0.79	Rocha Lima CM	J Clin Oncol (2004)
GEM	173	4.4	6.6			
GEM+Exatecan	175	8.2	6.7	0.52	O'Reilly EM	ASCO(2004)
GEM	174	7.1	6.2			
GEM+Pemetrexed	283	14.8	6.2	0.85	Oettle H	Ann Oncol (2005)
GEM	282	7.1	6.3			
GEM+Marimastat	120	11	5.4	0.95	Bramhall SR	Br J Cancer (2002)
GEM	119	16	5.4			
GEM+Tipifarnib	341	6	6.3	0.75	Van Cutsem E	J Clin Oncol (2004)
GEM	347	8	6			
GEM+Erlotinib	285	8.6	6.4	0.025	Moore MJ	ASCO(2005)
GEM	284	8	5.9			
GEM+Cetuximab	366	14	6.4	0.14	Philip PA	ASCO(2007)
GEM	369	11	5.9			
GEM+Bevacizumab	302	13.1	5.7	0.78	Kindler HL	ASCO(2007)
GEM	300	11.3	6			

ASCO : American Society of Clinical Oncology, ECCO : European Conference on Clinical Oncology, FDR : fixed dose rate

その根拠となったデータは、Burriss らにより 1997 年に報告された、進行膵癌患者 126 例を対象とした第Ⅲ相試験¹⁾の結果である。その試験では 5-fluorouracil (5-FU) を投与された患者群より GEM を投与された患者群のほうが、症状緩和効果(GEM 群 23.8%, 5-FU 群 4.8%, $p=0.0022$), 生存期間(中央値: GEM 群 5.65 カ月, 5-FU 群 4.41 カ月, $p=0.0025$)ともに有意に優れていた。米国では 1996 年より、わが国では第Ⅰ相試験後²⁾, 2001 年 4 月より進行膵癌に対し GEM の保険適応が認められ、標準的治療として使用されている。しかし、奏効割合は 10%程度、生存期間中央値は 6 カ月程度と満足できる成績とはいえない。より有効な治療開発を目的に、現在までに GEM をコントロールアームにした第Ⅲ相試験の結果が多く報告されている(表)。

2. 治療成績向上に向けての試み

1) GEM の投与方法の工夫(定速静注法)

血中単核球内において GEM の三リン酸化物の飽和をみる第Ⅰ相試験により、GEM の最適な血漿内濃度は約 $20 \mu\text{mol/l}$ と報告されている。これらの試験において、この至適血漿内濃度を効率よく得るためには、GEM は $10 \text{ mg/m}^2/\text{min}$ の速度(定速静注法)で投与することが最適であるとされている。米国において、この定速静注法と標準的な 30 分の投与方法との無作為化第Ⅱ相試験が行われ、定速静注法は生存期間において良好な成績を示し³⁾, 期待されていた。

しかし、2006 年の ASCO (American Society of Clinical Oncology) で ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) から報告された標準的投与方法の GEM 単剤、定速静注法の GEM 単剤、定速静注法の GEM/oxaliplatin (L-OHP) の併用療法を比較した第Ⅲ相試験の結果、定速静注法で生存期間の有意な延長は認められず、骨髄抑制などの有害事象の発生頻度は高い傾向にあった⁴⁾ため、標準的な投与方法とされるには至っていない。

2) GEM 以外の単剤療法

現在までに単剤として GEM と第Ⅲ相試験で比較された薬剤は、matrix 分解酵素阻害剤である marimastat および BAY12-9566, topoisomerase I 阻害剤である exatecan の 3 剤である。いずれの試験においても、GEM を凌駕する成績は得られていない。

3) GEM と他剤との併用療法

現在までにさまざまな GEM+他剤の併用療法が第Ⅲ相試験において GEM 単

剤と比較されてきた。フッ化ピリミジン系の薬剤として 5-FU, 5-FU/leucovorin (LV), capecitabine が, また白金製剤では cisplatin (CDDP), L-OHP が, 葉酸代謝阻害剤では pemetrexed が, topoisomerase I 阻害剤では irinotecan (CPT-11), exatecan が, GEM と併用され検討された。

さらに分子標的治療薬としては, matrix 分解酵素阻害剤である marimastat, farnesyl transferase 阻害剤の tipifarnib, epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 阻害剤である erlotinib, vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体である bevacizumab, EGFR 抗体である cetuximab が GEM への上乗せ効果について検討された。これらの併用療法のうち, 現在までに GEM 単剤と比べて統計学的に有意差をもって延命効果が示されたレジメンは GEM/capecitabine 併用療法, GEM/erlotinib 併用療法の 2 種類のみである。

GEM/capecitabine 併用療法: GEM 単剤療法と比較した第Ⅲ相試験が 2 本報告されており, 2005 年の ECCO (European Conference on Clinical Oncology) での中間報告では, GEM/capecitabine 併用療法群が GEM 単剤療法群よりも生存期間が有意差をもって優れていた(中央値: 単剤療法群 6.0 カ月, 併用療法群 7.4 カ月, $p=0.026$)⁵⁾が, 別グループの報告では生存期間に有意差を認めなかった⁶⁾。

GEM/erlotinib 併用療法: 生存期間の有意な延長が示された(生存期間中央値: GEM 単剤療法群 5.9 カ月, 併用療法群 6.4 カ月, $p=0.025$)⁷⁾が, 生存期間中央値の差は 0.5 カ月で劇的な改善とはいえ, 併用療法群では下痢や皮疹などの副作用が増強する傾向が認められた。

3 剤以上併用療法: GEM/CDDP/5-FU/epirubicin 併用療法と GEM 単剤療法とを比較した第Ⅲ相試験があり, 奏効割合(GEM 単剤療法群: 8.4%, 併用療法群: 40%, $p=0.0003$)は有意に優れていた。しかし, Grade 3~4 の好中球減少, 血小板減少も有意に出現頻度が高かった。

併用療法の位置づけ: いずれのレジメンも治療成績の劇的な改善をもたらしたものではなく, また併用療法群においては副作用が増強する傾向にある。そのためこれらの併用療法は, 副作用に十分耐えうると考えられる全身状態の良好な患者に対する治療選択肢の一つとして位置づけられ, GEM 単剤治療は依然標準治療とする考えが主流である。なお, 現在 erlotinib, capecitabine とともに膀胱癌に対する承認は本邦では得られていない。

4) わが国での現状

わが国でも GEM 単剤療法は進行膀胱癌の標準治療法として日常診療で広く行

われている。また、経口フッ化ピリミジン製剤である S-1 が期待されており、開発が進んでいる。S-1 単剤投与での後期第 II 相試験で奏効割合 37.5%、生存期間中央値 9.2 カ月と良好な結果⁸⁾が示され、2006 年 8 月より膵癌に対して保険適応が承認された。GEM との併用療法も期待されており、わが国で進行膵癌 55 例を対象に行われた多施設共同第 II 相試験の結果は、奏効割合 44.4%、生存期間中央値 10.1 カ月と良好な成績であった⁹⁾。現在、GEM 単剤療法と S-1 単剤療法、GEM/S-1 併用療法の 3 群を比較する多施設共同第 III 相試験が進行中である。また、erlotinib の国内保険適応承認に向けた治験として、GEM/erlotinib の第 II 相試験が行われている。

○ IV. 胆道癌に対する GEM 療法

進行胆道癌に対し延命効果が示された標準的薬剤はない。しかし、第 II 相試験レベルではあるが、各国から GEM 単剤およびそれを含む併用療法の比較的良好な治療成績が多数報告されている。わが国でも進行胆道癌患者 40 例(肝内胆管癌は除外)を対象に GEM 単剤療法の第 II 相試験(治験)が行われ、奏効割合 17.5%、生存期間中央値 7.6 カ月、1 年生存率 25%と比較的良好な成績¹⁰⁾が示されたため、2006 年 6 月より胆道癌に対し、保険適応が承認された。現在 GEM は国内外で日常臨床の現場で広く用いられており、期待が寄せられている治療薬であるが、延命効果を示す第 III 相試験の成績は未だ得られておらず、標準治療という位置づけは得られていないことは留意すべきである。

英国を中心に GEM 単剤療法と GEM/CDDP 併用療法の無作為化第 II 相試験が行われ、奏効割合(GEM 群: 15.2%, GEM/CDDP 群 24.3%), time to progression(GEM 群: 4.0 カ月, GEM/CDDP 群 8.0 カ月), 6 カ月無増悪生存率(GEM 群: 47.7%, GEM/CDDP 群 57.1%)において GEM/CDDP 併用療法群の良好な傾向が報告された¹¹⁾。この結果を受け、現在英国を中心として GEM 単剤療法群と GEM/CDDP 併用療法群を比較する第 III 相試験が進行中である。この試験結果によって、進行胆道癌の標準治療が示される可能性があり、期待されている。わが国でも、上記比較試験の再現性評価のため、GEM 単剤と GEM/CDDP 併用療法の多施設共同無作為化第 II 相試験が進行中である。

文 献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen 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
- 2) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al : Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 31 ; 7-12, 2001
- 3) Tempero M, Plunkett W, Van Haperen VR, 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 ; 3402-3408, 2003
- 4) Poplin DE, Levy J, Berlin ML, et al : Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion [FDR]) versus gemcitabine+oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). *J Clin Oncol* (abstract No. 4004), 2006
- 5) Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al : Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. Presented at 13th European Cancer Conference (ECCO) ; (abstract No. 617), 2005
- 6) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al : Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer : a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 25 ; 2212-2217, 2007
- 7) Moore M, Goldstein D, Hamm J, et al : Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25 ; 1545-1552, 2007
- 8) Okusaka T, Funakoshi M, Furuse J, et al : A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007 (Epub ahead of print)
- 9) Ueno T, Okusaka J, Furuse K, et al : A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, ASCO Meeting Abstract ; (abstract No. 4550), 2007
- 10) 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 ; 647-653, 2006
- 11) Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al : Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CC) and other biliary tract tumors : A multicenter, randomized, phase II (the UK ABC-01) study. *Gastrointestinal Cancers Symposium* ; (abstract No. 98), 2006

肝・胆道・膵癌

古瀬 純司¹⁾

1) ふるせ じゅんじ/国立がんセンター東病院肝胆膵内科

- ◇ 肝・胆道・膵癌は切除率が低く、再発も多いことから、予後不良の難治癌として扱われている。
- ◇ 肝癌のほとんどを占める肝細胞癌は肝硬変などによる肝機能不良から治療手段が制限される一方、局所治療や化学療法まで治療法が多彩であり、初回治療の選択には慎重な検討が必要である。
- ◇ 胆道癌は胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌に分けられ、それぞれ治療選択も予後も異なる。切除術が基本的な第一選択の治療であるが、切除可能かどうかの規準についてはまだまだ十分なコンセンサスが得られていない面もある。
- ◇ 塩酸ゲムシタピンの登場以降、膵癌においては進行癌から術後補助療法まで化学療法の重要性が増してきている。しかし、やはり切除が第一選択の治療法であり、切除可能か否かの決定は慎重に行うべきである。

KeyWords

肝細胞癌
肝内胆管癌
胆管癌
胆嚢癌
乳頭部癌
膵癌

【連絡先】

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1
国立がんセンター東病院肝胆膵内科

はじめに

2003年の人口動態調査によると、わが国における肝・胆道・膵癌による死亡数はそれぞれ約3万4,100名、1万5,900名、2万1,100名であり、いずれも悪性腫瘍の上位を占める。肝癌は、背景に肝硬変など慢性肝障害を有するため治療法が限られ、また再発も多い。胆道・膵癌は早期診断が困難で切除率も低く、極めて予後不良である。

本稿では、これら難治癌として位置付けられる肝・胆道・膵癌の標準的治療と最近の動向、および実地診療上の注意点を概説する。

肝 癌

原発性肝癌は、肝細胞癌や肝内胆管癌など多くの組織型が見られ、極めて多彩である。ここでは肝細胞癌と肝内胆管癌について述べる。

1. 肝細胞癌

癌進行度と肝障害度に応じて治療選択が行われる。治療法は多岐にわたるが、それぞれの特徴を理解した上で適切な治療選択を行うことが必要である。2005年に公表された肝癌診療ガイドラインの肝細胞癌治療アルゴリズムが治療選択の規準となる(図1)¹⁾。

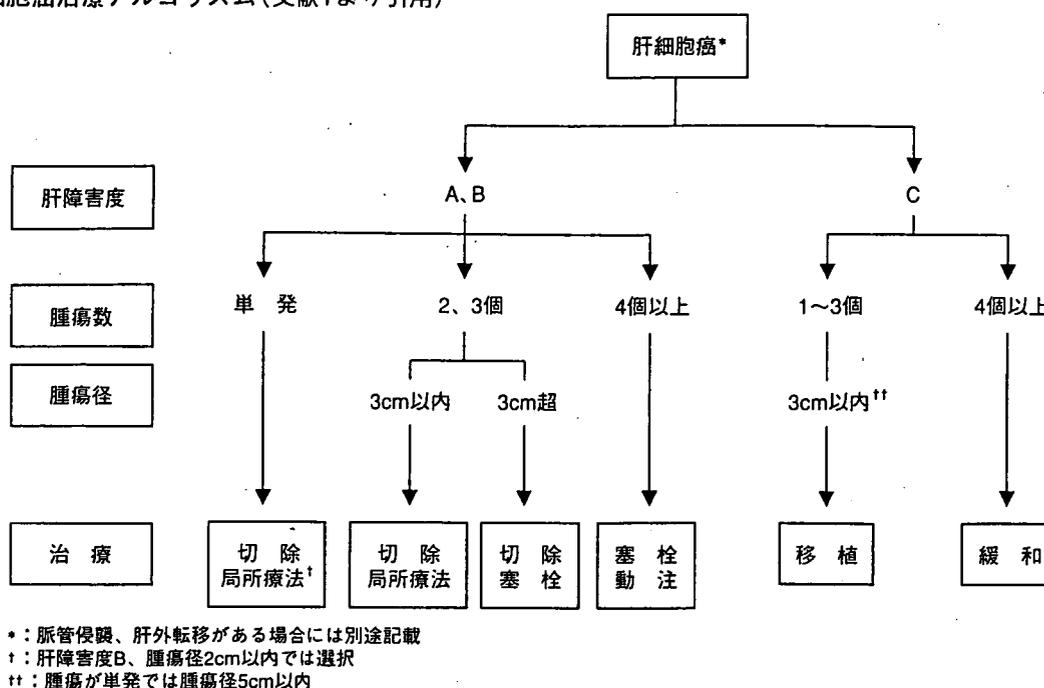
(1) 局所療法

次の3つに分類され、これらは肝障害度と癌の進行度(腫瘍数、腫瘍径)に応じて選択される(図1)。

① 肝切除

② 局所壊死療法：ラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation: RFA)、エタノール注入療法(percutaneous ethanol injection: PEI)、マイク

図1 肝細胞癌治療アルゴリズム(文献1より引用)



口波凝固療法 (microwave coagulation therapy : MCT)

③動脈塞栓療法 (化学塞栓療法を含む) (trans-catheter arterial embolization : TAE、trans-catheter arterial chemoembolization : TACE)

局所壊死療法は一般に3cm、3個以内の比較的早期の状態に適応とされるが、肝機能良好例など切除も可能な場合は、その適応にはより慎重になる必要がある。ガイドラインでは2cm以下とされている。

肝障害度C (Child-Pugh C) の場合、肝移植のミラノ基準²⁾ (腫瘍数3個以下・腫瘍径3cm以内、または単発・腫瘍径5cm以内) に合うなら肝移植が推奨される。

放射線療法は、陽子線や重粒子線など新しい照射法により切除に匹敵する治療成績が得られてきており、肝切除の代替治療になり得ると考えられる。

(2) 化学療法

化学療法は、上記の標準治療が適応困難な進行例および遠隔転移例において適応となる。肝細胞癌に対する化学療法は、肝動脈から注入する経動脈性化学療法 (動注化学療法) と経静脈あるいは経口による全身化学療法に分けられる。肝細胞癌で

は肝硬変など慢性肝障害を背景に持つ例が多いことから、肝障害を助長するリスクも大きく、その適応は慎重に考慮する必要がある。肝障害度Cの肝機能不良例では化学療法は原則として禁忌である。

i) 動注化学療法

切除不能な巨大腫瘍や高度門脈腫瘍栓例、TAE無効例が適応となる。わが国では動注化学療法剤として塩酸エピルピシン、マイトマイシン、フルオロウラシル (5-FU) が主に用いられてきたが、2004年7月、シスプラチン動注製剤が保険適用となった。最近では5-FU + シスプラチンや5-FU + インターフェロンで高い奏効率が報告されているが、いずれも前向きな臨床試験による検証はなされていない。

ii) 全身化学療法

動注化学療法と同様、標準治療の適応とならない例、TAE無効例および遠隔転移例に適応されるが、標準的治療は確立しておらず、原則として臨床試験として行われている。また、高度門脈腫瘍栓 (Vp3、4) 例では極めて予後不良であり、避けるべきである。最近、分子標的薬、特に血管新生阻害薬の臨床試験が行われつつあり、今後の開発に期待される。

2. 肝内胆管癌

外科切除が唯一の根治的治療法であり、標準治療である。しかし、肝細胞癌の肝硬変のような高危険群が見られず早期症状に乏しいため、早期発見が難しい。従って、腹痛や黄疸など症状が発現してから診断されることが多く、切除不能の場合が多い。第16回全国原発性肝癌追跡調査報告によると、切除は65.7%、化学療法は17.6%に行われている³⁾。

切除不能例に対する治療法としては放射線療法・化学療法が行われるが、信頼性の高い成績は報告されていない。2006年6月、塩酸ゲムシタピン(GEM)が胆道癌での保険適用の承認を得た。しかし、胆道癌に対するGEMの治験では胆道癌取り扱い規準に従って対象を決めたため、肝内胆管癌は含まれていない。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。

胆道癌

胆道癌取り扱い規約に従い、本稿では胆道癌は胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌を含めて記載する。

1. 切除術

胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌のいずれの胆道癌においても外科的切除術が唯一治療の期待できる治療法である。しかし、遠隔転移例など絶対的切除適応外の症例以外、リンパ節転移や局所進展などの因子では必ずしもコンセンサスが得られていない。従って切除適応の有無については慎重に検討すべきであり、経験の豊富な外科医を入れて治療法の決定をする必要がある。

2. 放射線療法

遠隔転移のない切除不能進行癌が適応となる。胆嚢癌、乳頭部癌では放射線療法の報告はほとんどなく、臨床的意義は明らかではない。胆管癌では放射線治療の有用性が報告されているが、現時点で確立された方法はないのが現状である。

胆管癌に対する放射線療法は、一般的に体外照射単独あるいは体外照射と腔内照射併用による治療が行われる。体外照射は一般的に50Gy(2Gy/回、25回照射)が行われるが、局所制御は十分とは言えず、腔内照射20～30Gyの追加が局所制御率の改

表1 胆道癌・膵癌に対する全身化学療法のための主な適応規準

1. 癌進行度	切除不能の局所進行 遠隔転移、リンパ節転移 切除後再発
2. 患者背景因子	肝機能が保持されている(AST、ALTが少なくとも200IU/L以下) 閉塞性黄疸に対する減黄が十分である(血清総ビリルビン値3mg/dL以下を目安) performance status 0または1(2は慎重な適応を考慮) 中等量以上の胸水・腹水貯留がない 骨髄・腎機能が保持されている(機能低下がある場合は抗癌薬により減量を考慮) 活動性の重複癌、重症な感染症、心疾患、呼吸器疾患などの合併症がない 妊娠・育児の希望・授乳への配慮 重篤な薬物アレルギーがない
3. 本人からの文書による同意	

善に寄与するとされる。しかし、腔内照射の併用により延命効果などの治療成績が改善するか否かについての評価は定まっていない。また腔内照射の併用により局所に大線量が照射されるため、消化管出血、胆管と動脈や門脈などの血管との瘻孔など、重篤な合併症のリスクも高くなることから注意を要する。

放射線と化学療法との併用については、放射線単独に比べ5-FUの併用などにより化学放射線療法で治療成績が良好とされている。しかし、質の高いランダム化比較試験はなく、臨床試験による検証が今後の重要な課題である。

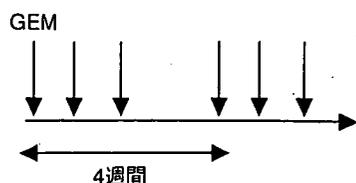
3. 全身化学療法

胆道癌における化学療法は、奏効例は認めるものの根治例はなく、切除不能の進行例が治療対象となる。膵癌と胆道癌を合わせた症例において、支持療法と化学療法との比較試験が行われ、化学療法群で有意に予後が良好であったとの報告が見られる⁴⁾。わが国の後ろ向き症例検討でも、緩和治療に比べ全身化学療法による生存に対する効果が認められている。全身状態が良好な例で化学療法の臨床的意義があると考えられることから、現状では全身状態を十分考慮した上で行うべきである(表1)。

5-FU-basedの多剤併用による化学療法が多く試みられ、最近ではGEMを基本薬剤としたレジメンが多く行われてきている。わが国では、胆道癌で

図2 塩酸ゲムシタピン(GEM)の標準投与方法

1,000mg/m²・週1回、30分で点滴静注
3週間投与、1週間休薬(4週ごとに繰り返す)



- ・休業規準：白血球2,000/ μ L以下、血小板70,000/ μ L以下
- ・その他：腎機能・肝機能低下では慎重投与
間質性肺炎を疑う場合は投与を中止し、精査・加療

の保険適用が承認されている薬剤は極めて少なく、テガフル・ウラシル配合剤(UFT)、塩酸ドキソルビシン、シタラピン(ただし他の抗腫瘍薬と併用)に限られていたが、2006年6月、GEMが新たに承認された。わが国で行われた治験による第Ⅱ相試験では奏効率17.5%、生存期間中央値7.6か月と単剤としては良好な成績が得られている⁹⁾。膵癌や肺癌での有効性と安全性も確立しており、現在、胆道癌化学療法的第一選択薬として用いられている(図2)。さらにS-1(TS-1)による臨床試験が行われており、保険適用の承認が待たれている。

4. 胆道ドレナージ

胆管癌、乳頭部癌では胆管閉塞による閉塞性黄疸がほぼ必発であり、胆嚢癌でも胆管への浸潤が進行すれば高率に認められる。手術前の減黄には不要とする報告も見られるが、ドレナージ技術も安定してきており、合併症によるデメリットより肝機能の改善などメリットのほうが大きいという考えもあり、肝切除を伴う手術に限らず行われることも多い。また肝切除が必要となる手術では残存肝にドレナージをする必要があり、予め切除範囲を念頭に入れたドレナージが要求される。

切除不能の黄疸例では、かゆみなど症状の軽減、肝機能の維持、内瘻化による胆汁の腸肝循環の維持などを目的にほとんどの症例で胆道ドレナージが行われる。特に化学療法や放射線療法などを行う場合では、ドレナージによる減黄は必ず行うべきである。一方、減黄不十分の区域があったり、チューブ管理が悪かったりすると、胆管炎による状態の悪化は必発となる。肝門部閉塞例など左右胆管の泣き別れ状態では複数のチューブを入れる

など確実なドレナージが必要である。特に化学療法や放射線療法中は敗血症、DICなど重篤な状態になることも少なくないことから慎重な管理が必要である。すなわち、胆道ドレナージ例では発熱、腹痛、尿濃染など胆管炎の初期症状を見逃さず、緊急対応することが重要である。閉塞性黄疸合併胆道癌例では、手術、放射線療法、化学療法など癌の治療選択に応じた減黄の対応が必要であり、安易にドレナージを行うべきではなく、専門医に相談することが勧められる。

ドレナージの方法は、内視鏡的に経乳頭から挿入する方法と経皮経肝的にアプローチする方法があり、どちらでも安全かつ確実に行うことが重要である。胆管炎を併発しているなど、一時的な緊急避難で経鼻的に外瘻とするENBD(内視鏡的経鼻胆管ドレナージ)が行われる。内視鏡的ドレナージチューブはポリエチレンなどによるものが多く用いられていたが、10~12Frと細く2~3か月で目詰まりすることが多い。最近は経皮的アプローチだけでなく、内視鏡的にもself expandable metallic stent(メタリックステント)も挿入できるようになっており、長期のチューブフリーでの生活が可能となっている。

膵 癌

膵癌の切除率は約20%に過ぎず、診断時すでに多くは切除不能であり、切除後ほとんどの症例で再発を認める。日本膵臓学会による膵がんの全国調査によると約90%がStage III-IV a・bの進行癌であり、これら進行例の予後は極めて不良である⁹⁾。このように、早期診断の困難さと進行癌に対する十分な治療法がないことが膵癌診療の大きな問題点である。膵癌の早期診断システムや進行癌に対する有効な治療法の確立が早急に必要である。1997年、GEMによる化学療法の有用性¹⁰⁾が報告されて以来、切除不能膵癌に対する治療法は大きく進歩した。しかし、その治療成績は十分なものとは言えず、多くの新しい治療法の開発が行われている。

1. 膵癌の診断

膵癌の高リスク因子として、喫煙、糖尿病、慢