

性肺炎などが挙げられているが、それほど強いものではなく、検診などでのスクリーニングによる診断は難しいのが現状である。また膵癌に特有な症状もほとんどなく、早期発見には何気ない症状などから膵癌を疑って早くから検査を進めることが重要である。

膵癌の初発症状としては、腹痛、黄疸、背部痛、体重減少、食欲低下などが主なものとして挙げられる⁹⁾。初期の腹痛などの疼痛は膵癌の随伴性膵炎に起因するものもあり、一時的に消失する場合も少なくない。中高年齢者では、膵癌の発症を契機に糖尿病の発症や急な血糖コントロールの不良を認める場合も見られる。腹痛や背部痛など他に明らかな原因がなく、急な糖尿病の発症や増悪、アミラーゼやエラスターゼ1などの膵酵素異常、CA19-9やCEAなどの腫瘍マーカーの異常を認める場合には、超音波やCTなどの画像検査を行う必要がある。CA19-9が高値かつ段階的に上昇しているにもかかわらず、超音波やCTで検出されず、MRIや超音波内視鏡ではじめて描出された症例もある。何らかの異常が続く場合には、専門医への紹介が勧められる。

2. 膵癌に対する治療選択

治療選択を念頭に置いた膵癌の進行度分類としては、切除可能、遠隔転移のない切除不能(局所進行)および遠隔転移の3つに分けられる。切除が唯一の根治治療であり、切除可能かどうかの判断がまず行われる。局所進展度による切除可能の目安は、概ね次のようなコンセンサスが得られている⁹⁾。

- ・腹腔動脈、上腸間膜動脈など主要動脈の明らかな癌浸潤

- ・癌浸潤による門脈の完全閉塞

しかし、動脈浸潤の有無についての確実な診断や門脈閉塞例での切除可能の適否などの判断に迷うことも少なくないことから、他の癌種と同様、経験の多い外科医と緊密に連携して診療に当たるべきである。

切除不能の局所進行例と遠隔転移例では非切除治療が行われる(表1)。遠隔転移例は膵癌の約50%を占め、現在GEMによる全身化学療法が標準治療である。一方、局所進行例は膵癌の約30%を占め、

米国で行われた過去のランダム化比較試験の成績により、これまで5-FU併用による化学放射線療法が標準治療として位置付けられてきた¹⁰⁾。しかし、CTやMRIを中心とした画像診断上の局所進行と診断された例においても、術中照射などで開腹所見により約3分の1に微小な遠隔転移を認めており、有効な全身化学療法が必要である。またGEMの登場により、化学療法単独でも化学放射線療法と同等の治療成績が期待されるようになってきている。むしろ、放射線療法と化学療法の併用治療ではGEM化学療法より良好な長期生存が期待されるべきであり、適切な症例選択や新しい化学放射線療法の開発が求められている。

3. 全身化学療法

1997年、5-FUとのランダム化比較試験によりGEMの有用性が明らかとなり¹¹⁾、GEMが進行膵癌における新たな標準治療薬として各国に広がった。現在わが国では1,000mg/m²・週1回で、3週投与・1週休薬を1コースとして繰り返す投与方法が推奨されている(図2)。しかし、一部では日本人にとってこの標準投与は難しいとして安易に減量されて実施されている傾向も見られている。

GEMは白血球2,000/μL未満、血小板数70,000/μL未満を目安とした骨髄抑制の程度や肝機能、および腎機能などに配慮して慎重に投与する必要があるが、比較的副作用は軽度であり安全に実施可能な抗癌薬である。われわれの検討では、初めの2コースにおいて3分の2の症例で休薬を必要とせず、休薬ありの症例に比べ治療成績も良好であった。特に合併症のない全身状態の良好な患者では、標準用法用量での治療が望ましいと考えられる。

GEMが標準治療薬として確立したとはいえ、その治療成績は依然満足できるものではない。そのため現在、他剤との併用治療が盛んに試みられている。これまで5-FU、シスプラチン、塩酸イリノテカン、オキサリプラチンなど多くの併用療法による第Ⅲ相試験が報告され、多くの併用療法においてGEM単独に比べ高い奏効率が得られている。しかし、明らかな生存期間の延長は認められていない。これまでの多くの比較試験のなかで、上皮増殖因子受容体を阻害する分子標的薬erlotinibと

の併用療法が、GEM 単独とのランダム化比較試験において有意に生存期間を改善したと報告され¹⁰⁾、注目を集めた。しかしその差はわずかであり、副作用も強くなることから、わが国において実施可能か否か、臨床試験による検証が必要である。

GEM 以外の薬剤として、わが国では TS-1 の治療が行われ、単剤で良好な治療成績が得られている。また、TS-1 と GEM との併用療法による第 I 相、第 II 相試験が行われ、40% を超える高い奏効率や 10 か月以上の生存期間中央値が期待されている。今後、新しい標準治療の確立に向けて GEM 単独とのランダム化比較試験によりそのメリットの確認が必要である。

おわりに

肝・胆道・膵癌においては、手術、放射線療法、化学療法をはじめ、疾患や病態に応じた適切な治療選択が必要である。それらの治療成績はまだまだ満足されるものではなく、より有効な治療法の開発と質の高い臨床試験の実施による検証が必要であるとともに、現在の最適な治療法として位置付けられる標準治療を適切に実施することも求められている。

文 献

1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究

班. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン. 2005 年版. 東京, 金原出版, 2005.

- 2) Mazzaferro V, *et al*. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 693-699.
- 3) 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* 2005; 46: 234-254.
- 4) Glimelius B, *et al*. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7(6): 593-600.
- 5) Okusaka T, *et al*. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57(5): 647-653.
- 6) 松野正紀. 膵癌全国登録調査報告. *膵臓* 1999; 14: 163-195.
- 7) Burris HA 3rd, *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* 1997; 15(6): 2403-2413.
- 8) National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma. Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2006. <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf>, (accessed 2006-12-27).
- 9) Moertel CG, *et al*. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981; 48(10): 1705-1710.
- 10) Moore MJ, *et al*. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 1s (#1).

進行胆道膵癌治療の新しい展開

進行膵胆道癌に対する最近の化学療法の進歩*

古瀬 純 司¹⁾

要約：膵・胆道癌の化学療法は、つい最近まで、効かない、やる意味もない、という位置づけとしてとらえられていた。しかし、有効な薬剤の開発と適切な適応と方法により化学療法の重要性が認識されてきている。膵癌切除不能例ではゲムシタピン単独が標準治療として5年以上が経過し、次の標準治療の開発が望まれている。現在、分子標的薬やS-1との併用など新しい治療法が確立しつつある。膵癌切除後補助療法においても最近欧米から大規模比較試験の結果が報告されてきている。わが国ではレジメンも方法も施設ごとに異なっていた感も否めなかったが、わが国独自の臨床試験を含め、今後エビデンスに基づいた治療が確立していくものと考えられる。胆道癌の化学療法では2006年6月、ゲムシタピンが保険適応承認され、新たな時代に入った。今後胆道癌の多いわが国から世界に発信する成果が得られるものと期待される。

Key words：膵癌，胆道癌，全身化学療法，補助化学療法

はじめに

平成15年の人口動態調査によると、わが国における膵・胆道癌による死亡数はそれぞれ約21,100名、15,900名であり、いずれも悪性腫瘍の上位を占める¹⁾。これらは罹患数とほぼ同数であり、予後の極めて不良な癌種である。化学療法は切除不能の悪性腫瘍に対する治療法として重要な役割を果たしており、従来化学療法の効かない癌として位置づけられていた膵・胆道癌でも近年着実な成果が得られてきている。本稿では、膵・胆道癌に対する化学療法の最近の進歩と動向について述べる。

I. 膵 癌

1. 切除不能例に対する化学療法

1997年、塩酸ゲムシタピン(GEM)による化学療法の有効性が報告されて以来²⁾、切除不能膵癌に対する治療法は大きく進歩した。さらに、GEM単独治療の成

績を越えるべく多くの新しい治療法が開発が行われている。表1にGEM単独とGEMと他剤併用療法の主な無作為化比較試験を示した。これまでGEM+erlotinibとGEM+capecitabineの二つの併用療法がGEM単独に比べ有意に生存期間を延長したという結果が報告されている^{6,12)}。

Erlotinibはepidermal growth factor receptor (EGFR)のtyrosine kinase (TK)を選択的に阻害する分子標的薬である。膵癌はEGFRの過剰発現を高率に認めることが知られており、膵癌でもその効果が期待されていた。しかし、Erlotinibの比較試験ではGEM単独の生存期間中央値(MST)が5.9ヵ月であったのに対し、GEM+erlotinibのMSTは6.4ヵ月とその差はわずかであり、間質性肺炎など重篤な有害事象も報告されている¹²⁾。つまり、コストや副作用を考慮するとそのまま標準治療として受け入れられていないのが現状である。GEM+erlotinib治療群をさらに詳細に見ると皮疹が強く現れた患者群での生存期間が明らかに延長しており、皮疹の程度と治療効果が相関することが報告されている¹³⁾。一方、EGFR-TK阻害剤であるgefitinibやerlotinibの肺非小細胞癌における研究では、これらのEGFR-TK阻害剤の効果はEGFR遺伝子変異と関係があることや腺癌、女性、喫煙歴なし、東洋人で高い有効性が認められることが明らかと

* Review of Current Status of Chemotherapy for Biliary Tract and Pancreatic Cancer

1) 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 進行肺癌における主な第III相試験

分類	Regimen	n	Response	MST (mo)	1-y%	P-value	Author (Year)
フッ化ピリミジン剤との併用	Gemcitabine	162	5.6%	5.4	20%	0.09	Berlin ³⁾ (2002)
	Gem/5FU	160	6.9%	6.7	18%		
	Gemcitabine	285	7.9%	7.3	28%	0.31	Herrmann ⁴⁾ (2005)
	Gem/capecitabine	284	10.1%	8.4	30%		
Gemcitabine	236	4.8%	6.2	24%	0.68	Riess ⁵⁾ (2005)	
Gem/5FU/LV	230	7.2%	5.9	24%			
その他の抗がん剤併用	Gemcitabine	266	7.0%	6.0	19%	0.026	Cunningham ⁶⁾ (2005)
	Gem/capecitabine	267	14.2%	7.4	26%		
	Gemcitabine	99	8.0%	6.0	25%	0.12	Heinemann ⁷⁾ (2006)
	Gem/CDDP	96	10.2%	8.3	25%		
	Gemcitabine	173	4.4%	6.6	20%	0.79	Rocha Lima ⁸⁾ (2004)
	Gem/irinotecan	169	16.1%	6.3	20%		
Gemcitabine	156	16.7%	7.1	28%	0.13	Louvet ⁹⁾ (2005)	
Gem/oxaliplatin	157	28.7%	9.0	38%			
分子標的薬との併用	Gemcitabine	174	6.3%	6.7	23%	0.52	Abou-Alfa ¹⁰⁾ (2006)
	Gem/exatecan	175	8.2%	6.2	21%		
	Gemcitabine	279	5.0%	4.9	17%	0.05	Poplon ¹¹⁾ (2006)
	FDR-Gem	277	6.0%	6.0	21%		
	Gem/oxaliplatin	276	9.0%	5.9	21%		
分子標的薬との併用	Gemcitabine	284	6.9%	5.9	17%	0.025	Moore ¹²⁾ (2005)
	Gem/erlotinib	285	8.2%	6.4	24%		
	Gemcitabine	300	11.3%	6.0	—	0.99	Kindler ¹³⁾ (2007)
	Gem/bevacizumab	302	13.1%	5.7	—		

MST : median survival time, 1-y% : 1-year survival rate, Gem : gemcitabine, 5FU : 5-Fluorouracil, LV : leucovorin, CDDP : cisplatin, FDR : fixed-dose-rate infusion

表 2 Gemcitabine と S-1 による臨床試験

	S-1	Gem+S-1	Gem+S-1
Study	P-2	P-2	P-2
N	40	33	55
PR	38%	48%	44%
Median PFS	3.7 mo	5.4 mo	5.9 mo
Median OS	8.8 mo	12.5 mo	10.1 mo
Author (year)	Furuse ¹⁶⁾ (2005)	Nakamura ¹⁷⁾ (2006)	Ueno ¹⁸⁾ (2007)

Gem : gemcitabine, PR* partial response, PFS : progression-free survival, OS : overall survival

なっている¹⁴⁾。GEM+erlotinib 併用療法は米国, ヨーロッパで肺癌に適応承認が得られており, わが国でも同治療法の安全性と有効性を確認する必要があると考えられる。現在, 第II相試験が進行中であり, 非小細胞肺癌のような有効性の期待できる対象が同定できれば大きな治療戦略の柱になりうるものと期待される。

GEM+5-FU 併用療法と GEM 単独治療の比較試験において, 併用群で有意差は認めなかったものの良好な予後が得られた³⁾。その後, GEM+フッ化ピリミジン剤併用のレジメンがいくつか試みられ, イギリスで行われた GEM+capecitabine 併用療法で GEM 単独を上回る成績が得られている。しかし, スイスで行

表 3 Gemcitabine+bevacizumab 併用療法の臨床試験

		Gem+Placebo ¹³⁾	Gem+Bev ¹³⁾	Gem+Bev ¹³⁾
Study		P-3	P-3	P-2
N		300	302	52
Back-ground	age	65	63.8	63
	M/F (%)	51/49	58/42	52/48
	PS 0	39%	36%	60%
	1	52%	53%	38%
	2	9%	11%	2%
	Metastatic	84%	85%	100%
Response	Prior radiation	11%	11%	23%
	Previous thrombosis	permitted	permitted	excluded
Survival	CR	3%	2%	0%
	PR	8%	11%	21%
	SD	36%	41%	46%
	PD, NE	53%	47%	25%
Survival	Median PFS	4.3 mo	4.8 mo	5.4 mo
	Median OS	5.7 mo	6.0 mo	8.8 mo

Gem : gemcitabine, Bev : bevacizumab, PS : performance status, CR : complete response, PR : partial response, SD : stable disease, PD : progressive disease, NE : not evaluated, PFS : progression-free survival, OS : overall survival

表 4 膵癌切除後補助療法の無作為化比較試験

Regimen	N	MST (mo)	2-y%	5-y%	p-value	Author (Year)
Observation 5 FU+RT	22 21	11 20	18% 43%	— —	0.03	GITSG ²⁰⁾ (1987)
Observation DXR/5 FU/MMC	31 30	11 24	32% 43%	8% 4%	0.02	Bakkevold ²¹⁾ (1993)
Observation 5 FU+RT	54 60	12.6 17.1	26% 37%	10% 20%	0.099	Klinkenbijl ²²⁾ (1999)
No 5 FU+RT 5 FU+RT	144 145	17.9 15.9	— —	20% 10%	0.05	Neoptolemos ²³⁾ (2004)
No 5 FU/LV 5 FU/LV	142 147	15.5 20.1	— —	8% 21%	0.009	
Observation MMC/5 FU	77 81	13 13	30% 26%	18% 12%	NS	Takada ²⁴⁾ (2002)
Observation 5 FU/CDDP	44 45	15.8 12.5	— —	15% 26%	0.94	Kosuge ²⁵⁾ (2006)
5 FU/5 FU+RT/5 FU Gem/5 FU+RT/Gem	194 187	16.9 20.6	3-y% : 21% 3-y% : 32%		0.033	Regine ²⁶⁾ (2006)
Observation Gem	177 179	20.2 22.1	— —	11.5% 22.5%	0.06	Oettle ²⁷⁾ (2007)

MST : median survival time, 2,3,5-y% : 2,3,5-year survival rate, 5 FU : 5-fluorouracil, RT : radiotherapy, DXR : doxorubicin, MMC : mitomycin C, LV : leucovorin, CDDP : cisplatin, Gem : gemcitabine

われた同様の比較試験では有意差は認められていない。これらの比較試験では capecitabine の投与量の違いなどがあり、今後の検討が必要である。また GEM+フッ化ピリミジン剤併用療法は、フルオロウラシルにより GEM の細胞内への取り込みが高まるとの報告もあり¹⁵⁾、併用の意義は十分あると考えられる。そのような状況の中で、わが国ではフルオロウラシルの pro-drug である S-1 を中心に開発が行われてきた。S-1 単独でも奏効率 37.5%、MST 8.8ヵ月と良好な成績が得られ¹⁶⁾、GEM+S-1 併用療法ではさらにそれらを上回る成績が報告されている (表 2)^{17,18)}。今後、膵癌に対するファーストラインの化学療法をどうするか、質の高い第III相試験にエビデンスを求めると考えられる。

最近の注目は、分子標的薬を用いた大規模第III相試験の動向である。先に述べたように GEM+erlotinib 併用療法において、MST の差がわずか 2 週間とはいえ有意差が示されたことから、他の分子標的薬に期待が集まっていた。中でも Vascular endothelial growth factor (VEGF) に対する抗体薬である bevacizumab は大腸癌などで高い有効性が示され、膵癌でも GEM との併用による第II相試験では良好な成績が得られていた¹⁹⁾。しかし、2007 年の ASCO-GI 会議で GEM+placebo と GEM+bevacizumab の第III相試験の結果が報告されたが (表 3)、全く差は認めず negative な結

果であった¹³⁾。第II相試験と比較してみると、Performance status の違いが見られ、背景因子の差がこのような結果に結びついた可能性がある。現在、欧米では GEM 対 GEM+cetuximab (EGFR に対する抗体薬)、GEM+erlotinib 対 GEM+erlotinib+bevacizumab などの大規模比較試験が行われており、結果が待たれるところである。

2. 切除後補助化学療法

膵癌では根治切除後も高率に再発が認められ、早くから補助療法が検討されてきた。表 4 に主な術後補助療法の無作為化比較試験を示す。米国では Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) の比較試験に基づき化学放射線療法が標準治療として位置づけられている²⁰⁾。一方、ヨーロッパでは European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) で行われた同様の試験において有意差が認められなかったことやその後の European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) の試験ではむしろ化学放射線療法は無治療群より予後不良であったことから化学療法が主流となっている^{22,23)}。

2006 年～2007 年、米国の Radiation Oncology Trial Group (ROTG) による化学放射線療法の第III相試験 (ROTG9704) とドイツで行われた GEM の第III相試験 (CONK-001) の結果が報告された²⁶⁾。ROTG 9704 試験では 5-FU 同時併用による化学放射線療法

表 5 胆道癌に対する化学療法の最近の主な第II相試験

分類	Regimen	n	Response	MST (mo)	Author (Year)
新規経口フッ化ピリミジン単独	Capecitabine	26	19%	CC 8.1, GB 9.9	Patt ²⁹⁾ (2004)
	S-1	19	21%	8.3	Ueno ²⁹⁾ (2004)
	S-1	40	30%	9.4	Boku ³⁰⁾ (2006)
フッ化ピリミジン+プラチナ	Capecitabine/CDDP	42	21%	9.1	Kim TW ³¹⁾ (2003)
	5 FU/CDDP/LV	29	34%	9.5	Taieb ³²⁾ (2002)
Gem 単独	Gem (800 mg/m ²)	30	30%	14.0	Tsavaris ³³⁾ (2004)
	Gem (1000 mg/m ²)	25	36%	7.0	Gallardo ³⁴⁾ (2001)
	G m (1000 mg/m ²)	24	13%	7.2	Lin ³⁵⁾ (2003)
	Gem (1000 mg/m ²)	40	18%	7.6	Okusaka ³⁶⁾ (2006)
	Gem (1200 mg/m ²)	19	16%	6.5	Raderer ³⁷⁾ (1999)
	FDR Gem (1500 mg/m ²)	15	0%	4.6	Eng ³⁸⁾ (2004)
	Gem (2200 mg/m ²)	32	22%	11.5	Penz ³⁹⁾ (2001)
Gem+フッ化ピリミジン	Gem/5 FU	27	33%	5.3	Knox ⁴⁰⁾ (2004)
	Gem/5 FU/LV	42	12%	4.7	Hsu ⁴¹⁾ (2004)
	Gem/5 FU/LV	42	12%	9.7	Alberts ⁴²⁾ (2005)
	Gem/capecitabine	45	31%	14.0	Knox ⁴³⁾ (2005)
	Gem/capecitabine	45	32%	14.0	Cho ⁴⁴⁾ (2005)
	Gem/CDDP	30	38%	4.6	Doval ⁴⁵⁾ (2004)
Gem+プラチナ	Gem/CDDP	40	28%	8.4	Thongprasert ⁴⁶⁾ (2005)
	Gem/CDDP	29	35%	11.0	Kim ST ⁴⁷⁾ (2006)
	Gem/CDDP	27	33%	10.0	Park BK ⁴⁸⁾ (2006)
	Gem/oxaliplatin	33	33%	15.4	Andre ⁴⁹⁾ (2004)
	Gem/Docetaxel	43	9%	11.0	Kuhn ⁵⁰⁾ (2002)
その他	CDDP/EPI/5 FU (CEF)	37	19%	5.9	Morizane ⁵¹⁾ (2003)
	EPI/CDDP/capecitabine	43	40%	8.0	Park SH ⁵²⁾ (2006)
	CPT-11	36	8%	6.1	Alberts ⁵³⁾ (2002)
	Erlotinib	42	8%	7.5	Philip ⁵⁴⁾ (2006)

MST : median survival time, CC : cholangiocarcinoma, GB : gallbladder cancer, CDDP : cisplatin, EPI : epirubicine, Gem : gemcitabine, FDR : fixed-dose-rate infusion

(50.4 Gy) をはさみ、前後で5-FUあるいはGEMの化学療法を行うレジメンが比較された。主な解析は膵頭部癌でのみ行われ、5-FU群に比べGEM群で生存期間が有意に良好であったと報告された。最近、最も注目されていた比較試験は無治療とGEM化学療法によるCONK-001試験である。全生存期間では有意差を認めなかったものの(p=0.06)、5年生存率はGEM群ではほぼ2倍の成績が得られたことや主評価項目である無病生存期間は無治療群で6.9ヵ月であったのに対し、GEM群では13.4ヵ月と有意に良好であった(p<0.001)ことから術後補助療法としてのGEMの有効性が示された²⁷⁾。

わが国ではこれまでmitomycin C (MMC)+5-FU併用療法や5-FU+CDDP併用療法と無治療との比較試験が行われているがいずれも有意な差は認められていない^{24,25)}。わが国でも厚生労働省対がん十年計画研究小菅班においてGEMと無治療との比較試験が終了しており、その結果が待たれるところである。

II. 胆道癌

1. 切除不能例に対する化学療法

これまで行われた臨床試験はほとんどが第II相試験であり、大規模な第III相試験に基づく標準治療は確立していない。最近の第II相試験をみると、GEM, cisplatinあるいはoxaliplatinのプラチナ製剤、capecitabineなど新規フッ化ピリミジン剤が中心となっている。これらの中で、GEM+プラチナ製剤、GEM+capecitabineで奏効率21~45%、MST 4.6~15.4ヵ月と良好な成績が報告されている^{43~49)}。

胆道癌では、胆嚢癌、胆管癌、乳頭部癌の疾患、減黄状況、PS、進行度など治療成績に関連する因子が多いため、単アームによる試験の治療成績の評価は難しい。したがって、無作為化比較試験が必須であるが、これまで十分な患者数による第III相試験は行われていない。表5にこれまで報告された無作為化比較試験を示す。英国で行われたGEM単独とCDDP+GEM併用の無作為化第II相試験では、その後大規模第III相試験が行われており、注目されている⁶¹⁾。

表 6 胆道癌に対する全身化学療法のランダム化比較試験

【切除不能胆道癌】	n	Response	MST (mo) GB/BD	p-value	Author (year)
oral 5 FU	30	10%	4.9/6.1	NS	Falkson ⁵⁵⁾ (1984)
oral 5 FU+Stz	26	7.7%	3.3/2.8		
oral 5 FU+MeCCNU	31	9.7%	2.3/1.9		
modified FAM	35* (18)	4%	6.2**	NS	Takada ⁵⁶⁾ (1994)
5 FU	36* (18)	0%	6.0**		
Modified FAM	14	—	5.2/4.1	NS	Takada ⁵⁷⁾ (1998)
姑息手術	17	—	2.4/7.7		
MMC+gemcitabine	25	20%	6.7	—	Kornek ⁵⁸⁾ (2004)
MMC+capecitabine	26	31%	9.3		
5 FU	29	—	5.0	—	Ducreux ⁵⁹⁾ (2005)
5 FU+FA+cisplatin	29	—	8.0		
ECF	27	—	9.0	0.72	Rao ⁶⁰⁾ (2005)
FELV	27	—	12.0		
Gem	40	15.2%	—	—	Valle ⁶¹⁾ (2006)
CDDP+Gem	40	24.3%	—		
【術後補助療法】	n		5-y%	p-value	Author (year)
GB : MMC+5 FU	69	—	26%	0.037	Takada ²⁴⁾ (2002)
Control	43	—	14%		
BD : MMC+5 FU	58	—	27%	NS	
Control	60	—	24%		
APV : MMC+5 FU	24	—	28%	NS	
Control	24	—	34%		

* : 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, APV : ampulla pappila Vater 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

わが国では 2002 年以降, GEM や S-1 単独療法の治療が行われている^{29,30,36)}。GEM では奏効率 17.5%, MST 7.6ヵ月と単剤としては良好な成績が得られ³⁶⁾, 2006 年 6 月, 保険適応の承認が得られた。現在, 英国の比較試験を参考にした GEM 単独と CDDP+GEM の比較試験が行われている。S-1 では奏効率 30%, MST 9.4ヵ月とさらに良好な成績が得られ³⁰⁾, 近々保険承認されることが期待されている。

2. 切除後補助化学療法

膵癌と同様, 根治治療後の再発率が高く, 術後補助療法が必要と考えられているが, 十分なエビデンスは確立していない。2002 年, Takada ら²⁴⁾は膵・胆道癌において, 切除後 MMC と 5-FU 併用療法 (MF 群) と切除単独群による無作為化比較試験を報告している。胆管癌, 乳頭部癌では生存に差は見られなかったが, 胆嚢癌では MF 群で良好な長期生存率が得られ, 非治癒切除例で有効性が示された (表 6)。進行胆道癌では GEM や S-1 の有効性が認められつつあり, これらを用いた術後補助療法の開発が期待されている。

おわりに

膵・胆道癌における化学療法は, この数年多くの臨床試験が行われ, 成果が上がってきている。しかしこれらの治療成績はまだ満足されるものではなく, 今後より有効な治療法の開発と質の高い臨床試験の実施による検証が必要である。一方では, 現在の最適な治療法として位置づけられた標準治療を適切に実施することも求められている。わが国で罹患数の多い胆道癌では日本から世界に向けたエビデンスの発信が期待されている。

参考文献

- 1) がんの統計 2005 年版 : 財団法人がん研究振興財団. <http://www.fpcr.or.jp/publication/statistics.html>
- 2) 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.
- 3) Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. : Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma : Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. J Clin Oncol 20 : 3270-3275, 2002.
 - 4) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. : Gemcitabine (G) plus Capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). Proc Am Soc Clin Oncol 23 : 310s (#4010), 2005.
 - 5) Riess H, Helm A, Niedergethmann M, et al. : A Randomised, Prospective, Multicenter, Phase III Trial of Gemcitabine, 5-Fluorouracil (5-FU), Folinic Acid vs. Gemcitabine alone in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 23 : 310s (#4009), 2005.
 - 6) 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. Eur J cancer 3(Supple 4) : 4, 2005.
 - 7) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. : Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 24 : 3946-3952, 2006.
 - 8) Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. : Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. J Clin Oncol 22 : 3776-3783, 2004.
 - 9) Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. : Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer : results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. J Clin Oncol 23 : 3509-3516, 2005.
 - 10) Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, et al. : Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 24 : 4441-4447, 2006.
 - 11) E Poplin, DE Levy, J Berlin, 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). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 24 : 933s, LBA4004, 2006.
 - 12) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. : Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 23 : 1s (#1), 2005.
 - 13) Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. : A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC) : A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80303. ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium, abstract 108, 2007.
 - 14) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. : Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 353 : 123-132, 2005.
 - 15) Tsujie M, Nakamori S, Nakahira S, et al. : Schedule-dependent therapeutic effects of gemcitabine combined with uracil-tegafur in a human pancreatic cancer xenograft model. Pancreas 33 : 142-147, 2006.
 - 16) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, et al. : A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 23 : 333s (#4104), 2005.
 - 17) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. : Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer 94 : 1575-1579, 2006.
 - 18) Ueno H, Furuse J, Yamao K, et al. : A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium, abstract 148, 2007.
 - 19) Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. : Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 23 : 8033-8040, 2005.
 - 20) Kalser MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120 : 899-903, 1985.
 - 21) Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, et al. : Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater-results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. Eur J Cancer 29 : 698-703, 1993.
 - 22) Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. : Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region : phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 230 : 776-782, 1999.

- 23) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* **350** : 1200-1210, 2004.
- 24) 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 pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* **95** : 1685-1695, 2002.
- 25) Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, et al. : A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* **36** : 159-165, 2006.
- 26) Regine WF, Winter KW, Abrams R, et al. : RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* **24** : 180s (#4007), 2006.
- 27) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA* **297** : 267-277, 2007.
- 28) 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.
- 29) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. : Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* **15** : 1769-1774, 2004.
- 30) Boku, K, Okusaka T, Furuse J, et al. : Phase II study of S-1 in patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer (BTC). *Annals Oncol* **17** suppl **318** : 112, 2006.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, et al. : Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* **22** : 193-198, 2004.
- 34) Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, et al. : A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* **12** : 1403-1406, 2001.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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* : 565-569, 2004.
- 39) 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** : 183-186, 2001.
- 40) 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** : 770-774, 2004.
- 41) 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.
- 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* **103** : 111-118, 2005.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK, et al. : A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve, unresectable gall bladder cancer. *Br J Cancer* **90** : 1516-1520, 2004.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) 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.
 - 49) Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. : Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma : a GER-COR study. *Ann Oncol* **15** : 1339-1343, 2004.
 - 50) 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** : 351-356, 2002.
 - 51) 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.
 - 52) 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.
 - 53) Alberts SR, Fishkin PA, Burgart LJ, et al. : CPT-11 for bile-duct and gallbladder carcinoma : a phase II North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) study. *Int J Gastrointest Cancer* **32** : 107-114, 2002.
 - 54) 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.
 - 55) 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.
 - 56) 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.
 - 57) Takada T, Nimura Y, Katoh H, et al. : Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma : multicenter randomized trial. *Hepatogastroenterology* **45** : 2020-2026, 1998.
 - 58) 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* **15** : 478-483, 2004.
 - 59) 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.
 - 60) 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.
 - 61) 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. *ASCO 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium*, abstract **98**, 2006.

* * *

《疾患からみる各種癌の診断・治療》

肝・胆・膵

胆 嚢 癌

古瀬純司 仲地耕平
鈴木英一郎 清水 怜*

要 旨

- 胆嚢癌の臨床症状としてもっとも多いものは右上腹部痛であるが、早期胆嚢癌の特有な症状はほとんどなく、検診や他の疾患でのスクリーニング検査が発見の契機となることが多い。
- 胆嚢癌の決め手となる risk factor は少ない。しかし、膵・胆管合流異常では、高率に胆嚢癌の発生が認められている。
- 胆嚢癌において根治が期待できる治療法は切除手術であり、切除が第一選択の治療法である。
- 非切除治療としては主に全身化学療法が行われるが、無作為化比較試験に基づく標準治療は確立していない。
- 現在のところ、gemcitabine (GEM), tegafur・gimeracil・oteracil potassium 配合 (TS-1) などが使用可能であり、今後、無作為化比較試験による検証が必要である。
- 化学療法の有害事象として、とくに胆管炎の併発に注意を払う必要がある。

はじめに

平成 15 年 (2003 年) の人口動態調査によると、わが国の胆道癌による死亡数は約 15,900 人であり、悪性腫瘍中、7 番目に多い癌種である。その中で胆嚢癌は約 6,500 人と、約 40% を占めている¹⁾。また年間死亡数と罹患数がほぼ同数であり、胆嚢癌がきわめて予後不良な癌であることを示している。その原因として、早期診断がむずかしいこと、したがって切除率が低いこと、などがあげられる。

切除不能例に対して行われる化学療法も、標準的治療法は確立していないのが現状である。また、進行胆嚢癌では閉塞性黄疸や胆管炎などの併発も

高率であり、病態が非常に複雑なことから、化学療法の開発は非常に遅れていた。しかし、最近では胆嚢癌を含めた胆道癌においても積極的に臨床試験が行われ、着実な成果が得られてきている。

本稿では、胆嚢癌の診断と治療、とくに化学療法について、その概要と最近の進歩について述べる。

診 断

1. 臨床症状と危険因子

胆嚢癌の臨床症状としてもっとも多いものは、右上腹部痛であり、次いで悪心・嘔吐、体重減少、黄疸、食思不振、腹部膨満感などがあげられるが、特異的な症状に乏しい。とくに早期胆嚢癌では特有の症状はほとんどなく、検診や他の疾患でのスクリーニング検査が発見の契機となることが多い。

* J. Furuse (医長), K. Nakachi, E. Suzuki, S. Shimizu: 国立がんセンター東病院肝胆膵内科 (☎277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1)。

い。

胆嚢癌の早期診断には危険因子(risk factor)の設定が有用となるが、決め手となるものは少ない。その中で胆嚢癌の発生に関連がみられるものとして、膵・胆管合流異常があげられる。わが国の全国集計では²⁾、膵・胆管合流異常における胆道癌発症頻度は、胆管拡張を伴う群で10.6%、胆管拡張を伴わない群で37.9%と高率である。さらに発生した胆道癌のうち、胆嚢癌の割合はそれぞれの群で64.9%、93.2%と高率であり、膵・胆管合流異常と胆嚢癌発生に関連を認めている。

胆嚢癌に胆石が合併する頻度は高く、40~70%と報告されているが、胆石と胆嚢癌との直接の因果関係は明らかになっていない。無症状胆石の長期観察では、胆嚢癌の発生はほとんど認めていられていない。胆嚢腺筋腫症と胆嚢癌との関連についても、明らかなrisk factorとされる証拠はない。

2. 診断法

胆嚢癌に特有な症状が少ないことから、腹部症状や黄疸などでは胆嚢癌を念頭に置いた検査が必要である。ファーストステップの検査としては、一般的な血液生化学検査と腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)、および腹部超音波検査が勧められる。肝・胆道系酵素や腫瘍マーカーの異常、超音波による胆嚢壁の異常や隆起性病変および腫瘤の描出、胆管拡張などの異常を認めた場合、精密検査に進む。胆嚢癌の早期診断として、超音波による胆嚢隆起性病変・ポリープの描出があげられる。明らかなコレステロール・ポリープを除き、10mm以上のもの、増大傾向を認めるもの、広基性の隆起性病変では胆嚢癌の頻度が高いとされている。

セカンドステップの検査として造影CT, MRI, 超音波内視鏡(EUS)検査が行われる。胆嚢内隆起性病変の描出や鑑別診断としては、EUSがもっとも高い診断能であると報告されている。CT, MRIは造影検査が必須であり、胆嚢病変の質的診断に加え、肝など隣接臓器への直接浸潤、肝転移、リンパ節転移の有無など進行度診断に用いられる。

3. 進行度分類

日本胆道外科研究会による胆道癌取扱い規約³⁾と、International Union Against Cancer(UICC)によるTNM classification of Malignant Tumours⁴⁾の病期分類が汎用されている。胆道癌取扱い規約では肝転移(H)、腹膜播種性転移(P)、腹腔外遠隔転移(M)、リンパ節転移(N)、胆嚢周囲進展度(T)の因子により、I, II, III, IVa, IVbに分けられ、3群より遠隔のNあるいはH, P, Mがある場合がIVbと定義されている。

UICCのTNM分類では原発巣(T)、所属リンパ節転移(N)、遠隔転移(M)の因子によりIA, IB, IIA, IIB, III, IVに分けられる。T1(胆嚢壁にとどまる)、T2(筋層周囲組織浸潤)、T3(漿膜を越えるか、肝など隣接臓器の一つまでの浸潤)・N0・M0はStage IA, IB, IIA, Stage IIBはT1, 2, 3・N1・M0, Stage IIIはT4・Any N・M0, Stage IVはAny T・Any N・M1と定義されている。

治 療

1. 切除治療

胆嚢癌において根治が期待できる治療法は切除手術であり、切除可能か否かをまず判断する必要がある(Fig. 1)。遠隔転移(大動脈周囲リンパ節や腹腔外リンパ節も含む)を認める場合は切除不能と判断されるが、局所進展因子についての胆嚢癌の切除適応には、かならずしもコンセンサスはなく、肝内胆管枝、門脈、肝動脈への進展などを総合的に評価する必要がある。リンパ節転移について切除不能とする基準も、明らかなコンセンサスは得られていない。第2群以上のリンパ節転移でも、積極的外科切除により長期予後が得られている症例もみられているが、大動脈周囲リンパ節転移は肝、腹膜転移と同様の遠隔転移とみなされている。しかし画像によるリンパ節転移の術前診断は困難な場合も少なくないことから、術中生検による確認が必要となることも多い。切除不能の診断は予後に大きく影響することから、慎重な判断が求められる。

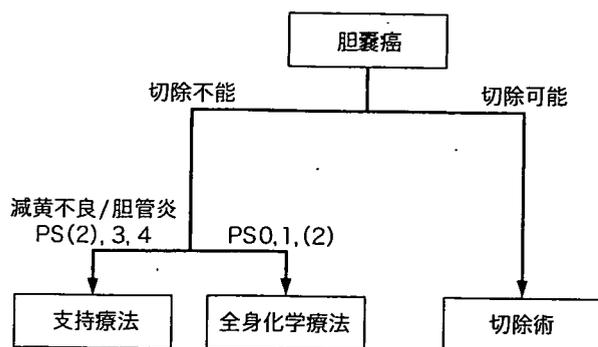


Fig. 1. 胆嚢癌に対する治療選択

2. 非切除治療

切除不能胆嚢癌に対する治療法として放射線療法, 化学療法があげられる. しかし放射線療法は, 現実に胆嚢癌の病変全体が照射野に入る例はほとんどなく, 施行例も早期に遠隔転移を認めることから, 切除不能胆嚢癌に対する治療として適当ではない. 進行胆嚢癌では初回治療として全身化学療法の適応となる例が多く, 初回治療例の半数以上で化学療法が施行されている. つまり, 切除不能胆嚢癌に対する治療法は, 全身化学療法が第一選択と考えられる.

胆嚢癌を含めた胆道癌に対する化学療法では, 切除不能の局所進行や遠隔転移を有する例, あるいは切除後の再発例に限られる. 全身状態の低下した例, すなわち performance status (PS) 2, 3 の場合や減黄不良例などでは化学療法の利益は少なく, 適応は慎重に考慮すべきである. このような患者では, 疼痛コントロール, 閉塞性黄疸に対する胆管内ステントの留置など, quality of life (QOL) の維持を目指した症状緩和治療が行われる.

化学療法

1. 化学療法の適応

胆嚢癌は, 従来は化学療法が効きにくい癌と考えられ, あまり積極的に行われてこなかった. 最近では多くの臨床試験が行われ, 有効な治療法も報告されてきている. 胆嚢癌は, 一般に胆道癌の一部として臨床試験が実施され, 多くの臨床試験

Table 1. 胆道癌における化学療法の主な適応

- 1) 画像診断を含めた臨床診断上胆道癌と診断され, 組織診または細胞診により確認されていること
- 2) 切除適応がないこと
- 3) ECOG performance status が 0~2 の症例
- 4) 主要臓器(骨髄, 肝, 腎など)の機能が十分に保持されていること
- 5) 閉塞性黄疸合併例では減黄が行われていること
- 6) 活動性の急性感染症がないこと. とくに, 胆管炎が十分に制御されていること
- 7) 重篤な合併症(急性期の心疾患や脳疾患, 心不全, 腎不全, 肝不全, 活動性の消化性潰瘍, 腸管麻痺, コントロール不良な糖尿病など)がないこと
- 8) 少なくとも 2ヵ月以上の生存が期待できること
- 9) 本人から文書にて同意が得られていること
- 10) 該当薬剤の適応禁忌に抵触しないこと

において登録例の 40~50% を占める. 胆道癌には胆管癌, 胆嚢癌, 乳頭部癌が含まれるが, それぞれ治療方針や化学療法の感受性, 予後など異なる点も多く, 本来は別々に評価されるべきかもしれない. しかし, それぞれの疾患では症例数も少なく, 別々に臨床試験を行うことはむずかしいのが現状である.

胆嚢癌を含む胆道癌の化学療法では, 奏効例は認めるものの根治例はほとんどなく, 切除不能の進行例が対象となる. Table 1 に, 胆道癌化学療法における主な適応規準をあげた. 種々の化学療法による毒性を考慮し, 骨髄・肝・腎など主要臓器機能が十分保たれていることを確認し, さらに閉塞性黄疸合併例では治療前に十分な減黄を行うことや, 胆管炎のコントロールが必要である.

2. 化学療法の治療成績

胆道癌では, 胆嚢, 肝内・外胆管, 乳頭部の疾患部位, 減黄状況, PS, 進行度など治療成績に関連する因子が多く, 単アームによる臨床試験の評価はむずかしい. したがって, 化学療法の評価には無作為化比較試験が必須であるが, これまで十分な症例数による第Ⅲ相試験は行われていない.

単アームによる第Ⅱ相試験は数多く行われており, 最近の第Ⅱ相試験をみると, gemcitabine (GEM), cisplatin あるいは oxaliplatin のプラチナ製剤, capecitabine など新規フッ化ピリミジン薬が

Table 2. 多施設共同後ろ向き解析による胆道癌化学療法の治療成績

	n	奏効率	生存期間中央値	1年生存率
肝内胆管癌	54	5.6%	8.7ヵ月	34.3%
肝外胆管癌	37	5.4%	10.1ヵ月	39.6%
胆嚢癌	102	10.8%	6.5ヵ月	16.9%
乳頭部癌	14	21.4%	9.3ヵ月	45.7%
全体	207	9.2%	7.7ヵ月	28.4%

[文献7)より引用]

中心となっている。これらの中で、GEM+プラチナ製剤、GEM+capecitabineで奏効率21~45%、無増悪生存期間(PFS)または無増悪期間(TTP)中央値4.1~7.0ヵ月、全生存期間(OS)中央値4.6~15.4ヵ月と、良好な成績が報告されている^{5,6)}。

分子標的薬を用いた第II相試験としてはerlotinib(epidermal growth factor receptor(EGFR), tyrosine kinaseの選択的阻害薬)や、sorafenib(Raf kinase伝達経路やVEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-βなどを介した血管新生の抑制作用をもつマルチキナーゼ阻害薬)が報告され、いずれも奏効率は低いものの、PFSあるいはOS中央値は、単剤としてまずまずの成績が報告されている。

進行胆道癌における非切除治療の現状を把握するため、厚生労働省がん助成研究班において症例調査を実施し、412例が症例を解析された⁷⁾。その結果、全身化学療法は207例(50.2%)と約半数で行われ、治療成績は奏効率9.2%、生存期間中央値(MST)7.7ヵ月、1年生存率28.4%であった。また胆嚢癌の治療成績は、奏効率10.8%、MST6.5ヵ月、1年生存率16.9%であり(Table 2)、他の疾患に比べ、有意に予後不良であった($p = 0.041$)。

わが国では2002年以降、GEMやtegafur・gimeracil・oteracil potassium配合(TS-1)単独療法の治療が行われている^{8,9)}。GEM第II相試験では奏効率17.5%、OS中央値7.6ヵ月の成績が得られた⁸⁾。この結果をもとに2006年6月、保険適応の承認が得られ、現在、標準用法用量によるGEMが第一選択の治療法となっている。目下のところ、英国の比較試験を参考にしたGEM単独とcis-

platin(CDDP)+GEM併用療法の無作為化比較試験が行われている。TS-1第II相試験では奏効率30%、OS中央値9.4ヵ月とさらに良好な成績が得られ⁹⁾、2007年8月、保険適応が承認されたところである。今後、GEM、TS-1単独治療、GEM+TS-1併用療法を含めた質の高い無作為化比較試験を行い、胆道癌の標準治療を確立していく必要がある。

3. 化学療法の実際

2007年8月の時点で、胆道癌として保険適用が認められている薬剤は、tegafur/uracil(UFT)、doxorubicin(DXR)、cytarabine(ただし他の抗悪性腫瘍薬と併用)、GEMおよびTS-1だけである。

Fig. 2に、筆者らが実施している実際のレジメンを示す。GEM、TS-1は、膵癌などと同様の投与スケジュールである。化学療法の実施には治療効果と有害事象を確認しながら、慎重に治療を継続する必要がある。抗腫瘍効果判定は(「Response Evaluation Criteria in Solid Tumor: RECIST」に準じて評価)、造影CTを用いて原則として2ヵ月ごとに行う。明らかな病状の進行(progressive disease: PD)と判定された場合は、治療を中止する。当院において、胆嚢癌化学療法後の主な増悪部位は肝転移(55%)、リンパ節転移(29%)、腹膜播種/腹水(25%)、原発巣(29%)、肺転移/胸膜(12%)などであり、化学療法の経過観察中のポイントとして注意を払う必要がある。また、黄疸、全身状態の悪化による臨床的増悪(clinical progression)が12%に認められているのも、胆嚢癌の特徴である。

a. gemcitabine hydrochloride (GEM) 単独療法



b. tegafur·gimeracil·oteracil potassium 配合カプセル(TS-1) 単独療法

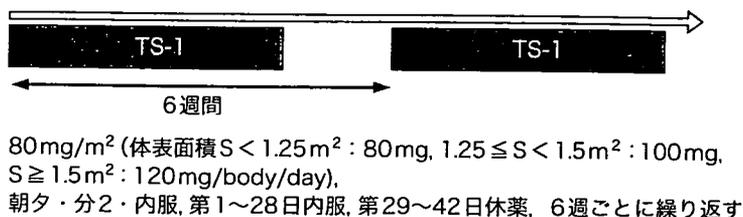


Fig. 2. 主な化学療法のレジメン

化学療法の実施では、血液検査や診察により1~2週ごとに有害事象の評価を行い、治療に対する忍容性があり、かつ効果判定で少なくとも安定(stable disease : SD)であれば、治療を継続する。現在胆嚢癌で実施されている化学療法は GEM, TS-1 など特別毒性の強いものではなく、通常の副作用対策でよい。しかし、胆管ドレナージを施行している場合には脱水(外瘻の場合)や胆管炎の併発に常に注意を払う必要があり、発熱、腹痛、黄疸を認めた場合には速やかに胆管炎の有無およびドレナージの状況を確認する。チューブの閉塞が認められる場合は、ただちにチューブ交換あるいは追加ドレナージと抗生物質の投与、十分な補液を行う必要がある。

また UFT や TS-1 の経口抗悪性腫瘍薬は患者本人の管理により内服されていることが多く、病状進行や毒性により全身状態が悪化しても「くすり」として飲み続けていることがあり、事前の十分な説明が必要である。

4. 切除後補助化学療法

胆道癌は根治切除後も再発率が高く、術後補助療法が必要と考えられている。しかし、これまで大規模な術後補助療法の臨床試験は行われておらず、十分なエビデンスは確立していない。2002年

Takada らは、膵・胆道癌において、切除後 mitomycin C (MMC) と fluorouracil (5-FU) 併用療法 (MF 群) と、切除単独群による無作為化比較試験を報告している¹⁰⁾。膵癌、胆管癌、乳頭部癌では5年生存率に差はみられなかったが、胆嚢癌では MF 群で有意に予後の改善が得られ、とくに非治療切除例で有効性が示された。しかし、一般に MF 療法は行われておらず、現在、進行胆道癌で広く使われている GEM での補助化学療法の成績は検証されていない。目下のところ、胆道癌の術後補助療法として一般臨床で勤められる化学療法はないのが現状である。GEM を中心とした臨床試験を早急を実施し、術後胆道癌の補助療法における標準治療を確立する必要がある。

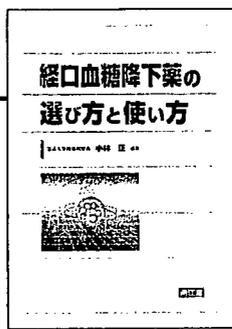
おわりに

胆嚢癌を含めた胆道癌における化学療法は、この数年で多くの臨床試験が行われ、成果が上がってきている。しかしそれらの治療成績はまだ満足されるものではなく、今後、より有効な治療法の開発と質の高い臨床試験の実施による検証が必要である。

一方、胆道癌の化学療法は根治的治療ではなく、その適応は慎重に考慮すべきである。

文 献

- 1) がんの統計 2005 年版. 財団法人がん研究振興財団. <<http://www.fpcr.or.jp/publication/statistics.html>>
- 2) Tashiro S et al : Pancreaticobiliary maljunction : retrospective and nationwide survey in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg 10 : 345, 2003
- 3) 日本胆道外科研究会(編) : 外科・病理. 胆道癌取扱い規約, 第4版, 金原出版, 東京, p30-39, 1997
- 4) International Union Against Cancer (UICC) : TNM classification of Malignant Tumours, 6th Ed, ed by Sobin LH et al, New York, p84-86, 2002
- 5) Pasetto LM : Gemcitabine in advanced biliary tract cancers. Crit Rev Oncol Hematol 61 : 230, 2007
- 6) 古瀬純司ほか : Current Organ Topics : 肝・胆・膵 : 胆道癌. 癌と化療 34 : 1563, 2007
- 7) 古瀬純司 : 進行膵・胆道がんに対する標準的全身化学療法 の確立に関する研究. 厚生労働省がん研究助成金. 平成 17 年度がん研究助成金研究報告. <<http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/mhlw-cancer-grant/2005/keikaku/16-15.pdf>>
- 8) Okusaka T et al : Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol 57 : 647, 2006
- 9) Boku N et al : Phase II study of S-1 in patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer (BTC). Ann Oncol 17[Suppl] : 318, 2006
- 10) Takada T et al : Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. Cancer 95 : 1685, 2002



経口血糖降下薬の選び方と使い方

編集◆小林 正(富山大学附属病院長)

A5判・144頁 2007.4. ISBN978-4-524-24058-6 定価2,625円(本体2,500円+税5%)

スルホニル尿素薬, グリニド系薬, α グルコシダーゼ阻害薬, ビグアニド薬, インスリン抵抗性改善薬のそれぞれの作用機序, 適応, 副作用とその対策, 実際の使い方(処方例)を明快に解説. 併用療法の実際, 他疾患(高血圧, 高脂血症, 動脈硬化)合併時の処方の実際を詳述. 冒頭には経口血糖降下薬一覧表を収載.



特集Ⅱ

胆道癌の早期診断と治療の選択

切除不能進行胆道癌における 全身化学療法的位置づけ*

古瀬 純 司**

Key Words : biliary tract cancer, gallbladder cancer, cholangiocarcinoma, ampulla of Vater cancer, systemic chemotherapy

はじめに

平成15年の人口動態調査によると、わが国の胆道癌による死亡数は約15,900名であり、悪性腫瘍の上位を占める¹⁾。また年間死亡数と罹患数がほぼ同数であり、胆道癌がきわめて予後不良な癌種であることを示している。胆道癌における化学療法は切除不能の進行例が適応となるが、これまで胆道癌は化学療法が効きにくい癌とされ、また閉塞性黄疸や胆管炎など病態も複雑なことから、その開発は非常に遅れていた。しかし、最近では胆道癌においても積極的に臨床試験が行われ、着実に成果が得られてきている。本稿では、胆道癌に対する化学療法の適応と位置づけ、最近の進歩について述べる。

化学療法の適応

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対象となる。すなわちその適応は、切除不能の局所進行例や遠隔転移あるいはリンパ節転移を有する例、切除後の再発例に限られるべきである(図1)。表1に胆道癌化学療法における主な適応規準をあげた。種々の化学療法による毒性を

考慮し、骨髄・肝・腎など主要臓器機能が十分保たれていることを確認する。さらに閉塞性黄疸合併例では治療前に十分な減黄を行うことと胆管炎のコントロールが必要である。

わが国の胆道癌取り扱い規約では、胆道癌として胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌が含まれるが、臨床試験や論文によっては肝内胆管癌も含めた治療成績が多く報告されている。肝内胆管癌は取り扱い規約上原発性肝癌に含まれるが、肝細胞癌とはまったく異なる癌種であり、一般臨床でも胆道癌と同様の化学療法が行われることが多い。しかし、肝内胆管癌を含めた胆道癌は、その部位により治療方針は異なり、化学療法の適応や予後も違いがみられる。表2に当院における最近5年間の胆道癌の初回治療を示す。胆管癌では約半数が切除例であり、遠隔転移のない局所進行例では放射線療法が行われた。つまり、これらを含めると約3分の2の症例が局所治療を受けていることになる。乳頭部癌ではさらに切除率は高く、90%が切除例であった。したがって、胆管癌および乳頭部癌では初回治療として化学療法の適応となる例は少なく、切除後再発が化学療法の適応となることが多い。一方、胆嚢癌、肝内胆管癌では黄疸や疼痛など発症時には進行癌で診断されることが多く、切除率は20~30%程度に留まっている。また放射線療法も病変全体が照射野に入る症例はほとんどなく、施行例も治療後早期に遠隔転移を認めることが

* Chemotherapy for advanced biliary tract cancer.

** Junji FURUSE, M.D.: 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); Division of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa 277-8577, JAPAN

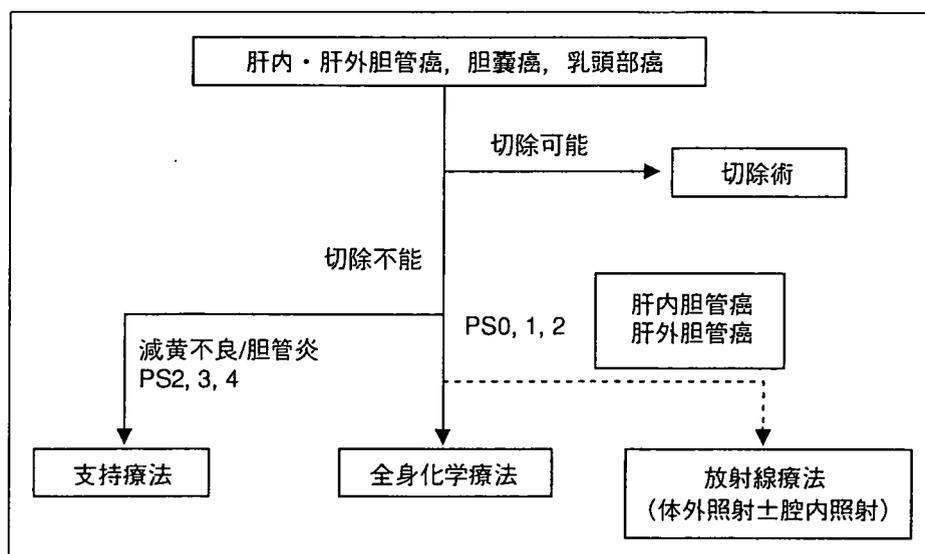


図1 胆道癌に対する治療戦略

表1 胆道癌における化学療法の主な適応

- 1) 画像診断を含めた臨床診断上胆道癌と診断され、組織診または細胞診により確認されていること。
- 2) 切除適応がないこと。
- 3) ECOG performance status が0-2の症例。
- 4) 主要臓器(骨髄, 肝, 腎など)の機能が十分に保持されていること。
- 5) 閉塞性黄疸合併例では減黄が行われていること。
- 6) 活動性の急性感染症がないこと。とくに胆管炎が十分制御されていること。
- 7) 重篤な合併症(急性期の心疾患や脳疾患, 心不全, 腎不全, 肝不全, 活動性の消化性潰瘍, 腸管麻痺, コントロール不良な糖尿病など)がないこと。
- 8) 少なくとも2か月以上の生存が期待できること。
- 9) 本人から文書にて同意が得られていること。
- 10) 該当薬剤の適応禁忌に抵触しないこと。

多いことから、放射線単独治療は難しい印象がある。つまり、胆嚢癌や肝内胆管癌では初回治療として化学療法の適応となる例が多いのが特徴である。

胆道癌における化学療法の意義

胆道癌における化学療法の臨床的意義、すなわち延命効果の有無については、これまで化学療法と無治療(支持療法)との小規模な無作為化試験が2つ報告されている²⁾³⁾。Glimeliusらの報告では、胆道癌では症例数が少なく統計学的有意差はなかったものの、生存期間中央値(MST)は化学療法群で6.5か月、支持療法群で2.5か月と倍以上の差が認められている。さらに化学療法によるQOLの改善効果も得られていることから、そのメリットは十分あると考えられている。

進行胆道癌における非切除治療の現状を把握

するため、厚生労働省がん助成研究班において症例調査を実施し、412例の症例を解析した⁴⁾。その結果、全身化学療法は207例(50.2%)と約半数で行われ、全体の奏効率9.2%、MST7.7か月、1年生存率28.4%であった。疾患別の奏効率、MST、1年生存率は表3のとおりであり、胆嚢癌は有意に予後不良であった($P=0.041$)。用いられた化学療法のレジメンは、大きく5-FU-based, S-1, ゲムシタピン(GEM), 5-FU+doxorubicin + mitomycin(FAM), シスプラチン(CDDP)-based, その他の6グループに分類された。化学療法の生存に対する効果や胆道癌に有効性が期待される薬剤を検証するため、緩和治療群143例と全身化学療法の各レジメン群と比較した。さまざまな16項目の交絡因子をCox回帰で調整し、緩和治療1に対する化学療法のハザード比とその95%信頼区間(CI)を推定したところ、化学療

表2 胆道癌における最近5年間の初回治療法

	n	切除術	放射線療法	化学療法	緩和治療
肝内胆管癌	103	26 (25%)	11* (11%)	50** (49%)	16 (16%)
胆管癌	115	63 (55%)	16 (14%)	23 (20%)	13 (11%)
胆嚢癌	115	32 (28%)	0	70 (61%)	13 (11%)
乳頭部癌	40	36 (90%)	0	3 (8%)	1 (3%)

* 2例は陽子線治療, ** 7例は肝動注化学療法
〔国立がんセンター東病院 (2001/1~2006/12)〕

表3 多施設共同後ろ向き解析による胆道癌化学療法の治療成績

	n	奏効率	生存期間 中央値	1年生存率
肝内胆管癌	54	5.6%	8.7か月	34.3%
肝外胆管癌	37	5.4%	10.1か月	39.6%
胆嚢癌	102	10.8%	6.5か月	16.9%
乳頭部癌	14	21.4%	9.3か月	45.7%
全体	207	9.2%	7.7か月	28.4%

(文献⁴⁾より引用)

法のハザード比は0.63(95%CI:0.44-0.91)と有意に予後を改善していた。また、レジメン別ではGEM 0.53(95%CI:0.34-0.82)とCDDP-based 0.60(95%CI:0.60-0.99)の2剤で有意差が認められた($P=0.004, 0.045$)⁴⁾。これらの結果はあくまで後ろ向き研究であり、多くの限界があるが、化学療法の生存に対する意義は十分あるものと考えられる。

最近、胆道癌に有効性が期待される薬剤を検索する目的で112アームの第II相試験を集めたpooled analysisの成績が報告された⁵⁾。それによると全体の奏効率22.6%、病勢コントロール率(CR+PR+SD率)57.3%、増悪までの期間(TTP)中央値4.1か月、全生存期間(OS)中央値8.2か月とされ、TTPが生存期間ともっともよく相関していた。薬剤としてはGEMとCDDPが有望な薬剤としてあげられ、わが国での後ろ向き解析の結果と一致しており、興味深い結果である。

胆道癌の化学療法は、現在のところ腫瘍縮小や病勢コントロールによる延命効果および症状緩和が主な目的であり、治癒を望むものではない。胆嚢癌患者での後ろ向き解析では、全身状態が不良な例(PS2)は化学療法による延命効果は認められていないことから全身状態の低下例や減黄不良例などでは化学療法の利益は少なく、その適応は慎重に行うべきである⁶⁾。

化学療法のレジメン

現在、胆道癌として保険適応が認められている薬剤は、tegafur/uracil(UFT)、doxorubicin(アドリアシン)、cytarabine(キロサイド;ただし他の抗腫瘍剤と併用)、gemcitabine(ジェムザール)だけである。図2にわれわれが実施している実際のレジメンを示す。S-1は2007年7月の時点で保険承認はされておらず、治験でのレジメンを示したが、膀胱癌など同様の投与スケジュールである。また化学療法の実施には治療効果と有害事象を確認しながら、慎重に治療を継続する必要がある。当院では臨床試験以外の実地診療としての化学療法の場合、原則として2か月ごとに造影CTによる抗腫瘍効果判定(「Response Evaluation Criteria in Solid Tumor: RECIST」⁷⁾に準じて評価)を行い、明らかな病状の進行(progressive disease: PD)と判定された場合は治療を中止する。また血液検査や診察により1~2週ごとに有害事象の評価を行い、治療に対する忍容性があり、かつ効果判定で少なくとも安定(stable disease: SD)であれば治療を継続している。とくにUFTやS-1の経口抗癌剤は患者本人の管理により内服されていることが多く、病状進行や毒性により全身状態が悪化しても「くすり」として飲み続けていることがあり、事前の十分な説明が必要である。

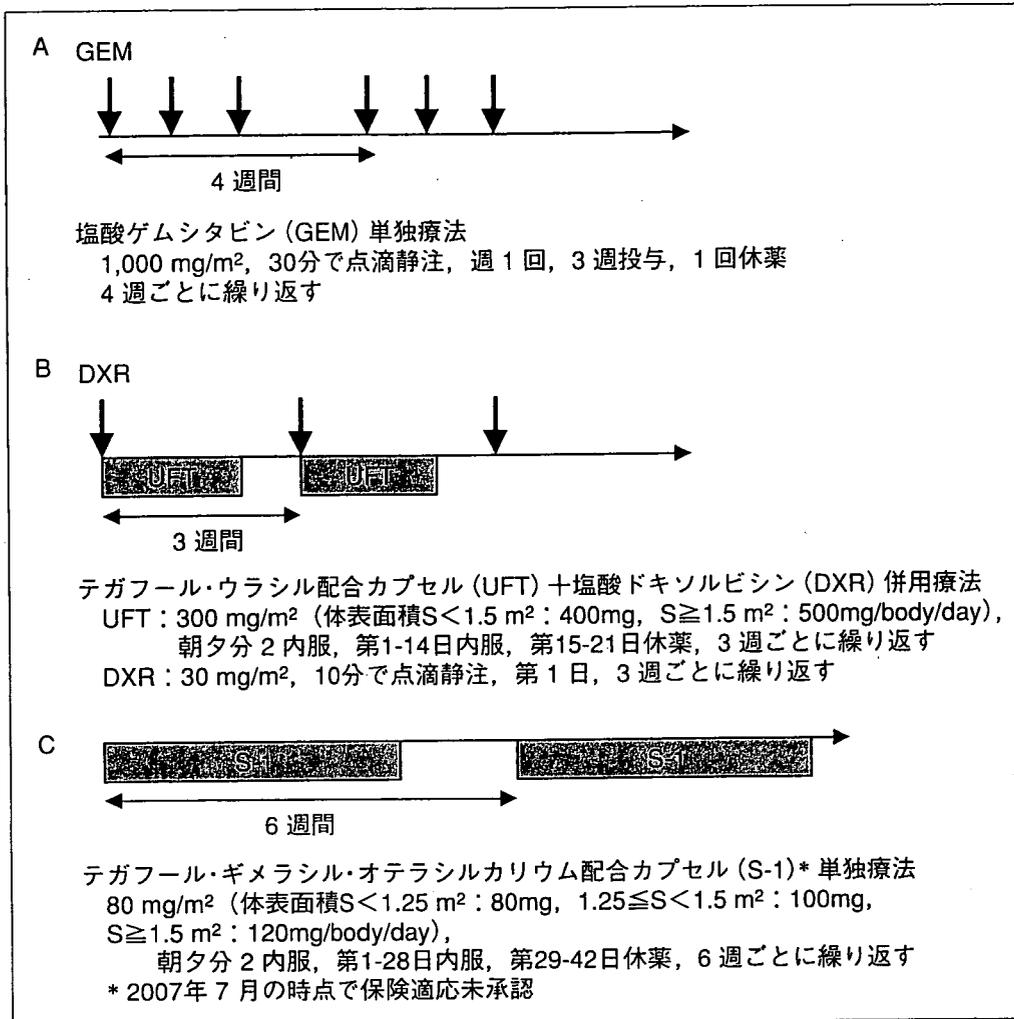


図 2 主な化学療法のレジメン

切除不能例に対する 化学療法の治療成績

胆道癌では、胆嚢、肝内外胆管、乳頭部の疾患部位、減黄状況、PS、進行度など治療成績に関連する因子が多く、単アームによる臨床試験の評価は難しい。したがって、化学療法の評価には無作為化比較試験が必須であるが、これまで十分な症例数による第III相試験は行われていない。表4にこれまで報告された無作為化比較試験を示す。Valleらにより報告されたGEM単独とCDDP+GEM併用の無作為化第II相試験では、CDDP+GEM群で無増悪生存期間(PFS)中央値や奏効率が良好であり、ひき続き大規模第III相試験が行われている¹³⁾。単アームによる第II相試験は数多く行われており(表5)、最近の第II相試験をみると、GEM、CDDPあるいはoxaliplatinの

プラチナ製剤、capecitabineなど新規フッ化ピリミジン剤が中心となっている。これらの中ではGEM+プラチナ製剤、GEM+capecitabineで良好な成績が報告されている。

わが国では2002年以降、GEMやS-1単独療法の治験が行われてきた¹⁷⁾²⁰⁾。GEMでは奏効率17.5%、MST 7.6か月の成績が得られ²⁰⁾、2006年6月、保険適応の承認が得られたことから第一選択薬として広く使われている。現在、英国の比較試験を参考にしたGEM単独とCDDP+GEM併用療法の無作為化比較試験が行われている。S-1の第II相試験では奏効率30% (RECIST)、MST 9.4か月とさらに良好な成績が得られ¹⁷⁾、近々保険承認されることが期待されている。今後、GEMとS-1の使い方は今後の臨床試験の結果を元に十分検討されるべきものと考えられる。今後、GEM+S-1併用療法を含めた質の高い臨床試験を行い、