

表3 Child-Pugh分類

項目	ポイント	1点	2点	3点
脳症		なし	軽度	ときどき昏睡
腹水		なし	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)		<2.0	2.0~3.0	>3.0
血清アルブミン値 (g/dL)		>3.5	2.8~3.5	<2.8
プロトロンビン時間延長 (秒)		<4	4~6	>6
(INR)		<1.7	1.7~2.3	>2.3

Child-Pugh分類 A: 5~6点, B: 7~9点, C: 10~15点

報告されている。

(3) 治療

① 肝細胞がんに対する治療

肝細胞がんに対する治療選択はがんの進行度と肝障害度に応じて決められ、肝癌診療ガイドラインによる肝細胞がん治療アルゴリズムが示されている(図1)。基本的にはChild-Pugh Cなど肝機能不良例は肝移植を除き治療適応にならない。肝細胞がんでは肝外転移が少ないこと、肝内病変のコントロールが肝機能維持につながるなどから、局所治療が優先される。肝切除、局所壊死療法、肝動脈化学塞栓療法が標準治療法として位置づけられる。

a. 肝切除

もっとも根治性が高い局所治療であり、他の治療に優先する。肝障害度に応じて切除許容度が決まり、切除適応も決定される。一般的な切除適応は、Child-Pugh AまたはB、腫瘍数3カ所以下としてコンセンサスが得られている。

b. 局所壊死療法

切除不能例が適応となる。3 cm以下、3病変以内が一般的な適応としてコンセンサスが得られている。2 cm以下の小さい病変では切除と同等の成績が得ら

れることから、切除可能例でも適応可能である。方法として、エタノール注入療法、マイクロ波凝固療法、ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation: RFA) などが行われているが、RFAがもっとも普及している。いずれの治療でも造影CTによる確実な効果判定を行い、十分な safety margin を確保することが重要である。

c. 肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemo-embolization: TACE)

切除、局所壊死療法が適応とならない症例が適応となる。無作為比較試験により、無治療に比べ生存期間の延長が確認されている。

エピルピシンあるいはシスプラチンとリピオドールのエマルジョンとゼラチンスポンジ細片を用いた塞栓が一般的である。2006年8月、多孔性ゼラチン粒が肝細胞がんに対する塞栓材として保険承認されている。TACE後1~2カ月で造影CTによる効果判定を行い、リピオドールの集積が不十分で早期濃染の残存を認める場合は追加治療を行う。

d. 肝移植

肝機能不良例(肝障害度C)かつ肝移植のミラノ基準(腫瘍数3個以下・腫瘍径3 cm以内または単発・腫瘍径5 cm以内、血管浸潤なし)合致例に推奨される。ミラノ基準合致例では保険適応が承認されている。

e. 放射線治療

陽子線や重粒子線の臨床試験が行われている。局所コントロール率は、陽子線で2年96%、重粒子線で1年、5年それぞれ92%、81%と良好な成績が報告されている。しかし、陽子線治療では3年無増悪生存率が16%、3年生存率が62%、重粒子線治療では3年生存率が50%と局所コントロールに比べ生存率は不良であり、課題が残されている。

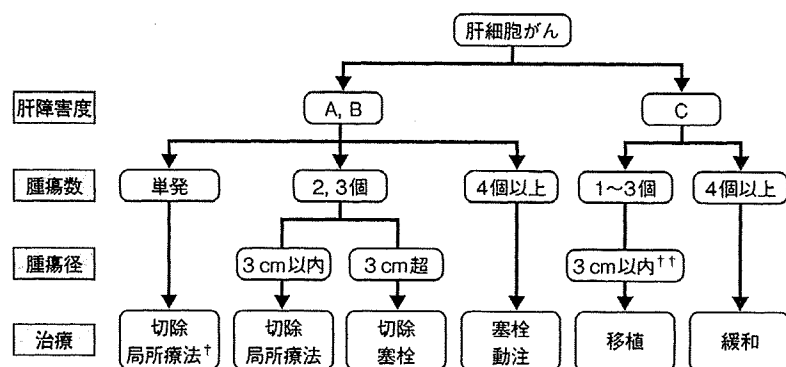


図1 肝細胞がん治療アルゴリズム

* 脈管侵襲、肝外転移がある場合には別途記載

† 肝障害度B、腫瘍径2 cm以内では選択

†† 腫瘍が単発では腫瘍径5 cm以内

肝癌診療ガイドライン 2005年版(金原出版)引用改変

肝細胞がんでは肝外転移として骨転移をしばしば認める。疼痛緩和治療として放射線治療が適応される。

f. 薬物療法

薬物療法は、上記の局所治療が適応とならない例および肝外転移例が適応となる。肝細胞がんに対する薬物療法は、肝動脈から注入する経動脈性薬物療法（動注薬物療法）と経静脈あるいは経口による全身薬物療法に分けられる。child-pugh Cの肝機能不良例では薬物療法は原則として禁忌である。

動注薬物療法は、切除不能な巨大腫瘍や高度門脈腫瘍塞栓例およびTACE無効例が適応となる。動注薬物療法剤としてエピルビシン、5-FU、シスプラチンなどが用いられ、特に低用量5-FU+シスプラチンや5-FU+インターフェロンが頻用されている。

全身薬物療法は、これまでシスプラチン+インターフェロン+ドキシソルビシン+5-FU (PIAF regimen) など20%以上の奏効率が得られたレジメンも認められているが、標準治療は確立していなかった。2007年、RAFキナーゼ、VEGFR-1-3、PDGFR- β などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブのプラセボコントロールによる無作為化比較試験の結果が報告され、無治療群に比べ治療群で初めて生存期間の延長が確認された。治療関連の重篤な有害事象 (Grade 3) は下痢 (8%)、手足皮膚反応 (8%)、高血圧 (2%)、腹痛 (2%) であった。今後肝外転移を有する例や局所治療が適応にならない進行例に対する標準治療として位置づけられるものと考えられる。

B型肝炎患者の薬物療法、免疫抑制剤による治療では、肝炎の再燃が生じ、ときに重症化することから、予防的な抗ウイルス薬の投与が勧められる。薬物療法施行例ではHBs抗原陽性例はもちろん、HBs抗原陰性例やHBs抗体陽性例でも肝炎の再燃が起こりうるため、ラミブジンあるいはエンテカビル抗ウイルス治療の予防治療が推奨される。C型肝炎患者の薬物療法ではIFNなどの抗ウイルス治療は通常行わない。

② 肝内胆管がんに対する治療

肝内胆管がんでは外科切除が唯一の根治的治療法であり、標準治療であるが、実際には切除不能の場合が少なくない。切除不能例の治療法としては放射線治療、薬物療法が行われるが、肝内胆管がんのみでの臨床試験はなく、十分なエビデンスは確立していない。薬物療法は胆道がんと同様に、ゲムシタビンやS-1

を用いたレジメンが使われている。

(4) 副作用, 合併症

肝細胞がんで標準治療として行われている肝切除、局所壊死療法、肝動脈化学塞栓療法では、いずれもその安全性は確立しているが、治療関連死亡や重篤な合併症も認められている。重篤な合併症は、肝不全、肝・胆道の感染、腹腔内、胆管、消化管への出血などである。

(5) 予防

B型およびC型肝炎の制御が肝細胞がんの予防につながる。すでにB型肝炎の免疫グロブリンやHBワクチンによりB型肝炎キャリアの新規発生は大幅に抑えられている。C型肝炎についても輸血でのスクリーニングや医療機器の使い捨て器具が徹底され、新規患者の抑制につながっている。

C型肝炎肝硬変からの肝細胞がんの発症予防として、インターフェロンが有用である。C型肝炎肝硬変患者を対象としたインターフェロンによる無作為化比較試験では、肝細胞がんの発症がインターフェロン群4%、コントロール群38%と報告されている。

●この項のキーポイント

- 原発性肝がんのほとんどを占めるのは肝細胞がんであり、多くはC型およびB型肝炎の感染に起因する慢性肝疾患から発症する。
- 肝細胞がんの診断は、造影剤による早期濃染と後期相のwash outが特徴的である。
- 肝内胆管がんは原発性肝がんの4%を占める腺がんであり、肝細胞がんとはまったく異なる。
- 肝細胞がんの治療はがんの進行度と肝障害度によって選択され、切除、ラジオ波による局所治療、肝動脈化学塞栓療法が標準治療である。
- 局所治療が適応にならない、あるいは肝外転移のある肝細胞がんでは全身薬物療法が適応になり、ソラフェニブで生存期間の延長が確認されている。
- 肝内胆管がんは切除術が第1選択の治療となるが、切除断端のがん陽性、リンパ節転移、血管浸潤、腫瘍数が予後因子となる。
- 切除不能肝内胆管がんでは全身薬物療法が適応となるが、標準治療は確立していない。現状ではゲムシタビンあるいはS-1が用いられる。

(古瀬純司)

9

肝細胞がん，胆道がん，膵がん

はじめに

肝・胆道・膵がんにおける化学療法は，長らく有効性が証明された治療法がなく探索的に行われてきたが，1997年，進行膵がんにおいて5-フルオロウラシル(5-FU)との無作為化比較試験でゲムシタビン(ジェムザール[®])の有効性が証明され，標準治療として確立されたのを皮切りに，2007年，進行肝細胞がんにおいても分子標的薬であるソラフェニブ(ネクサバル[®])の有効性が示された。さらに，胆道がんでも2009年アメリカ臨床腫瘍学会(ASCO)においてゲムシタビンとゲムシタビン+シスプラチンによる第Ⅲ相試験の結果が発表され，標準治療の確立に向けて大きく前進した。いまだ治療成績は十分といえるものではないが，近年，肝胆膵領域においては全身化学療法の急速な進展がみられている。

1. 肝がんにおける化学療法

日本肝がん取り扱い規約では原発性肝がんとして肝細胞がんと肝内胆管がんなどが記載されているが¹⁾，両者の性質はまったく異なり，化学療法では肝内胆管がんは胆道がんとして分類されることが多い。ここでは肝細胞がんについて述べる。

1) 化学療法の適応

肝細胞がんは，他のがん種と異なりがんの進行度や全身状態だけでなく，肝障害度に応じて治療選択が行われる。肝切除，ラジオ波やエタノール注入などの局所壊死療法，肝動脈化学塞栓療法(TACE)が

標準治療として確立されている。化学療法は高度の門脈塞栓を伴うなど，上記の標準的治療が適応可能な例や遠隔転移例が適応となる。肝細胞がん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が行われる。肝細胞がんでは肝硬変など慢性肝障害を背景にもつ例が多く，その適応は慎重に考慮する必要がある。肝障害度評価としてChild-Pugh分類が汎用されているが²⁾，Child-Pugh Cの肝機能不良例は一般的に化学療法の適応ではないとされている。

2) 肝動注療法

2005年にまとめられた肝癌診療ガイドラインでは，動注療法は，肝内病変のみであるが，TCAE無効例や，TACEの適応とならない巨大腫瘍や高度門脈腫瘍塞栓例が適応とされる³⁾。表1に主な薬剤の治療成績を示した⁴⁻¹⁵⁾。

わが国ではシスプラチン(アイエーコール[®])動注が保険適応薬による治療として広く行われている。その他5-FUを基本薬剤とした併用療法が試みられ，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^{10,12,13)}が，無作為比較試験による評価が必要である。また，全身化学療法との比較試験は生存期間に有意差を認めないという一報のみであり¹⁶⁾，今後前向き試験による検証が必要である。

3) 全身化学療法

肝動注療法と同様，TACEの適応とならない例や

表 1 肝細胞がんに対する主な肝動注療法

抗がん剤	症例数	奏効割合	生存期間 中央値(月)	報告者(報告年)
ミトキサントロン	23	26%	5.1	Shepherd(1987) ⁴⁾
エピルビシン	53	15%	6.8	Epirubicin study group in Japan (1987) ⁵⁾
フロクソウリジン/ロイコボリン/ ドキソルビシン/シスプラチン	29	41%	15.0	Patt(1994) ⁶⁾
イフォスファミド	16	38%	7.1	Malik(1997) ⁷⁾
シスプラチン	21	14%	2.8	Chung(2000) ⁸⁾
シスプラチン	80	34%	—	Yoshikawa(2008) ⁹⁾
シスプラチン/5-FU	48	48%	10.2	Ando(2002) ¹⁰⁾
スマンクス	12	0%	—	Ishii(2003) ¹¹⁾
5-FU/インターフェロン*	11	73%	—	Sakon(2002) ¹²⁾
5-FU/インターフェロン*	112	50%	6.9	Obi(2006) ¹³⁾
エピルビシン	45	9%	6.0	Ikeda(2007) ¹⁴⁾
ドキソルビシン/インターフェロン	11	9%	10.0	Uyama(2007) ¹⁵⁾

5-FU: 5-フルオロウラシル

*門脈腫瘍塞栓例のみ対象

TACEの無効例, および遠隔転移例に適応される。これまで無作為化比較試験としてドキソルビシン, タモキシフェン, インターフェロンなど行われてきた。このうちドキソルビシンは無治療群と比べ有意に生存期間の延長がみられたが, 25%の症例で致命的な合併症が認められ, 標準治療として認知されなかった¹⁷⁾。このほか5-FU, ミトキサントロン, シスプラチンの併用療法(FMP療法)や, シスプラチン, ドキソルビシン, 5-FU, インターフェロンの併用療法(PIAF療法)など, 25%を超える高い奏効率の報告もみられたが, 単アームの試験であったり第Ⅲ相試験で無治療群, あるいはドキソルビシンと比べ有意な生存期間延長を示すものはないなど, 標準治療確立には至らなかった(表2)¹⁸⁻²⁵⁾。

これまでの細胞障害性抗がん剤での治療での治療に限界がみられたことから, 近年は分子標的薬による治療開発が行われてきた²⁶⁻³⁶⁾。このうちマルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブとプラセボ群との比較試験の結果が2007年発表された。対象は進行

肝細胞がんでは肝機能がChild-Pugh Aの症例であり, 生存期間中央値がプラセボ群7.9カ月に対しソラフェニブ群10.7カ月と有意に生存期間を改善することが示された(ハザード比0.69, $p < 0.0001$)²⁶⁾。アジア地域を中心とする同様の試験でもソラフェニブで有意な生存期間の延長が確認されたことから²⁷⁾, ソラフェニブは進行肝細胞がんにおける標準治療として確立した。

わが国でも第Ⅰ相試験が行われ, 海外と同様の用法・用量での安全性が示されており²⁸⁾, 2009年5月保険承認されている。今後, ソラフェニブを対照群とした, 同じマルチキナーゼ阻害薬であるスニチニブとの比較試験や, ソラフェニブと他の抗がん剤との併用療法など²⁹⁾の治療開発が精力的に行われており, さらなる治療効果が期待される。

4) 術後補助化学療法

これまで肝切除やラジオ波焼灼療法後の補助療法としてインターフェロンをはじめ様々な薬剤が試み

表2 肝細胞がんに対する主な全身化学療法

抗がん剤	症例数	奏効割合	生存期間 中央値(月)	報告者(報告年)
ドキソルビシン	52	11%	4.2	Chlebowski(1984) ¹⁷⁾
ミトキサントロン	17	23%	5.0	Colleoni(1992) ¹⁸⁾
シスプラチン	26	15%	—	Okada(1993) ¹⁹⁾
イリノテカン	14	7%	8.2	O'Reilly(2001) ²⁰⁾
5-FU/ミトキサントロン/シスプラチン	51	27%	11.6	Ikeda(2004) ²¹⁾
シスプラチン/IFN/ドキソルビシン/5-FU	91	21%	8.7	Yeo(2005) ²²⁾
UFT/LV/エピルビシン/シスプラチン	53	17%	6.2	Kim(2006) ²³⁾
カベシタビン/オキサリプラチン	50	6%	9.3	Boige(2007) ²⁴⁾
UFT/ミトキサントロン	19	5%	7.6	Suzuki(2009) ²⁵⁾
ソラフェニブ	299	2%	10.7	Llovet(2008) ²⁶⁾
ソラフェニブ	150	3%	6.5	Cheng(2009) ²⁷⁾
ソラフェニブ	24	4%	15.4	Furuse(2008) ²⁸⁾
ソラフェニブ/ドキソルビシン	47	4%	14	Albou-Alfa(2008) ²⁹⁾
サリドマイド	27	4%	4.1	Lin(2005) ³⁰⁾
サリドマイド/エピルビシン	19	0%	6.5	Zhu(2005) ³¹⁾
セツキシマブ	30	0%	9.6	Zhu(2007) ³²⁾
スニチニブ	34	2.9%	9.8	Zhu(2009) ³³⁾
ベバシズマブ	46	13%	12.4	Siegel(2008) ³⁴⁾
エルロチニブ/ベバシズマブ	34	21%	15.7	Thomas(2009) ³⁵⁾
イマチニブ	15	0%	4.4	Lin(2008) ³⁶⁾

5-FU: 5-フルオロウラシル, IFN: インターフェロン, LV: ロイコボリン

られてきたが、標準治療は確立されていない。ソラフェニブも含め、分子標的薬を中心とした臨床試験が行われており、その結果が待たれるところである。

2. 胆道がんにおける化学療法

1) 全身化学療法の意義

全身化学療法の延命効果の有無については、小規模な無作為化比較試験が行われており、化学療法によるQOLの改善や生存期間の延長が示されている³⁷⁾。わが国における胆道がん化学療法群207例と

緩和治療群143例の比較でも緩和治療群1に対する化学療法のハザード比は0.63(95% CI 0.44-0.91)であり、後ろ向きの研究であるものの化学療法の生存に関する意義は十分にあると考えられている³⁸⁾。ただし、化学療法の目的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中心であり治癒を望むものではない。全身状態不良例では化学療法による延命効果は認められないとの報告もあり³⁹⁾、全身状態不良例や減黄不良例などではその適応は慎重に行うべきである。また、肝動注療法は肝内胆管がん症例に対して行われることはあるが、少数例での検討にとどまっている。

表 3 胆道がんに対する主な全身化学療法

抗がん剤	症例数	奏効割合	MST	報告者(報告年)
5-FU/ドキソルビシン/マイトマイシンC	14	29%	8.5	Harvey(1984) ⁴⁰⁾
マイトマイシンC	30	10%	4.5	Taal(1993) ⁴¹⁾
5-FU/インターフェロン	32	34%	12.0	Patt(1996) ⁴²⁾
5-FU/ロイコボリン	18	33%	7.0	Chen(1998) ⁴³⁾
5-FU/シスプラチン/ドキソルビシン/ インターフェロン	38	21%	14.0	Patt(2001) ⁴⁴⁾
5-FU/ロイコボリン/CPT-11	30	10%	GB: 9.1 ICC: 5.5	Feisthammel(2007) ⁴⁵⁾
シスプラチン/カペシタビン	32	43%	12.4	Hong(2007) ⁴⁶⁾
オキザリプラチン/カペシタビン	65	GB, ECC: 27% ICC: 0%	GB, ECC: 12.8, ICC: 5.2	Nehls(2005) ⁴⁷⁾
UFT/ドキソルビシン	61	7%	6.5	Furuse(2009) ⁴⁸⁾
S-1	40	35%	9.4	Furuse(2008) ⁴⁹⁾
シスプラチン/S-1	51	30%	8.7	Kim(2008) ⁵⁰⁾
オキザリプラチン/S-1	15	7%	3.4	Oh(2008) ⁵¹⁾
ゲムシタビン	30	30%	14.0	Tsavaris(2004) ⁵²⁾
ゲムシタビン	40	18%	7.6	Okusaka(2006) ⁵³⁾
ゲムシタビン	32	22%	11.5	Penz(2001) ⁵⁴⁾
ゲムシタビン/5-FU/ロイコボリン	42	12%	9.7	Alberts(2005) ⁵⁵⁾
ゲムシタビン/カペシタビン	75	29%	12.7	Riechelmann(2007) ⁵⁶⁾

5-FU: 5-フルオロウラシル

2) 全身化学療法の現状

1990年代, 他の消化器がんと同様, 5-FUが基本薬剤として用いられており他の薬剤との併用で臨床試験が行われてきた。併用薬剤のなかには奏効率が30%を超えるものもあるが, 生存期間中央値にバラつきがあり, 臨床試験の位置づけで行われてきた。

近年は, 膵がんに対する全身化学療法としてゲムシタビン治療が確立したことから, 組織類似性をもつ胆道がんに対してもゲムシタビンによる臨床試験が行われてきた。表3および表4に主な全身化学療法の成績を示す^{40-56,57-63)}。

2007年胆道がんの有効性が期待される薬剤を検索する目的で104の第II相試験を集めたpooled analysisの結果が報告された⁶⁴⁾。それによると全体の奏効率は22.6%, 病勢コントロール率(CR+PR

+SD)率は57.3%, 増悪までの期間(TTP)中央値4.1カ月, 全生存期間(OS)中央値8.2カ月とされ, TTPが生存期間と最もよく相関していた。薬剤としてはゲムシタビンに加え, シスプラチンが有望な薬剤としてあげられ, 前述のわが国における胆道がん化学療法施行例における結果でも有望な薬剤は一致した³⁸⁾。2009年度ASCOにて発表された胆道がんに対するゲムシタビンとゲムシタビンおよびシスプラチンの併用療法の第III相試験において, ゲムシタビン+シスプラチン併用療法の有用性が確認され, 今後の標準治療として確立していくものと考えられる⁶²⁾。

わが国では, 胆道がん保険適応が承認されている薬剤はUFT, アドリアシン, シタラビン(ただし他の抗腫瘍薬剤との併用)のみであったが, 2006年

表4 胆道がんに対する全身化学療法(ランダム化比較試験)

抗がん剤	症例数	生存期間中央値(月)	p値	報告者(報告年)
5-FU/アドリアシン/マイトマイシンC	35*	6.2*	N. S	Takada(1994) ⁵⁷⁾
5-FU	35*	6.0*		
5-FU/アドリアシン/マイトマイシンC	14	GB/BD: 5.2/4.1	N. S	Takada(1998) ⁵⁸⁾
姑息手術	17	GB/BD: 2.4/7.7		
ゲムシタビン/マイトマイシン	25	6.7	—	Kornek(2004) ⁵⁹⁾
カペシタビン/マイトマイシン	26	9.3		
5-FU	29	5.0	—	Ducreux(2005) ⁶⁰⁾
5-FU/ロイコボリン/シスプラチン	29	8.0		
5-FU/エピルピシン/シスプラチン/	27	9.0	0.72	Rao(2005) ⁶¹⁾
5-FU/エトポシド/ロイコボリン/	27	12.0		
ゲムシタビン	204	8.7	0.002	Valle(2009) ⁶²⁾
ゲムシタビン/シスプラチン	206	11.2		
ゲムシタビン	41	7.7	—	Furuse(2009) ⁶³⁾
ゲムシタビン/シスプラチン	42	11.2	—	

5-FU: 5-フルオロウラシル, N. S: not significant, GB: 胆嚢, BD: 胆管

ゲムシタビンが第Ⅱ相試験の結果⁵³⁾をふまえて23年ぶりに保険承認薬となったのをはじめ、2007年、第Ⅱ相試験の結果をふまえ⁴⁹⁾経口のフッ化ピリミジン系薬剤であるS-1が認可された。現在S-1とゲムシタビン+S-1のランダム化無作為化第Ⅱ相試験が進行中であり、その結果をふまえた第Ⅲ相試験が計画される予定である。

3) 術後補助化学療法

胆道がんは根治治療後の再発率が高く、術後補助化学療法は必要と考えられるが、十分なエビデンスがない現状である。わが国でもTakadaらが膵・胆道がんにおいて術後補助化学療法と手術単独群とのランダム化比較試験を報告しているが、胆嚢がん非治癒切除例のみで有意差を認めるのみであり、胆管・乳頭部がんおよび胆嚢がん全体では有意差は認められなかった⁵⁸⁾。現在、ゲムシタビンあるいはカペシタビンと経過観察群との第Ⅲ相試験が国内外で行われている。

3. 膵がんの化学療法

1) 全身化学療法の適応

切除不能の進行膵がんは、遠隔転移を認めない局所進行例と遠隔転移を有する例に分けられ、UICC第6版による進行度分類では、局所進行がんは腹腔動脈あるいは上腸間膜動脈にがんの浸潤を認めるT4NxM0(StageⅢ)にあたり、遠隔転移はTxNxM1(stageⅣ)になる。局所進行膵がんを対象に5-FUを用いた化学放射線療法を放射線療法単独、あるいは化学療法単独と比較したランダム化比較試験が1980年代までに行われ、5-FUを用いた化学放射線療法が標準治療と考えられるようになった⁶⁴⁻⁶⁷⁾。しかし、近年、放射線単独療法が放射線化学療法と両群で有意差がみられない結果が示されたことや⁶⁸⁾、ゲムシタビンの登場により、ゲムシタビン単独療法が放射線化学療法より治療成績が良好であるとの報告もなされ⁶⁹⁾、現在コンセンサスを得た治療法がない状況が続いている。遠隔転移例においてはゲムシタビンを用いた治療法が第一選択となっている。

表 5 膵臓がんに対する全身化学療法(ランダム化比較試験)

抗がん剤	症例数	生存期間 中央値(月)	p 値	報告者(報告年)
ゲムシタビン	63	5.7	<0.01	Burris(1997) ⁷⁰⁾
5-FU	63	4.4		
ゲムシタビン	139	6.6	<0.01	Moore(2003) ⁷¹⁾
BAY12-9566	138	3.7		
ゲムシタビン	103	5.6	0.163	Bramhall(2001) ⁷²⁾
マリマスタット 5 mg	104	3.7		
マリマスタット 10 mg	105	3.5		
マリマスタット 25 mg	102	4.2		
ゲムシタビン	162	5.4	0.09	Berlin(2002) ⁷³⁾
ゲムシタビン/5-FU	160	6.7		
ゲムシタビン	236	6.2	0.68	Riess(2005) ⁷⁴⁾
ゲムシタビン/5-FU/ロイコボリン	230	5.9		
ゲムシタビン	159	7.3	0.31	Herrmann(2007) ⁷⁵⁾
ゲムシタビン/カペシタビン	160	8.4		
ゲムシタビン	266	6.0	0.03	Cunningham(2005) ⁷⁶⁾
ゲムシタビン/カペシタビン	267	7.3		
ゲムシタビン	282	6.3	0.85	Oettle(2005) ⁷⁷⁾
ゲムシタビン/ペメトレキセド	283	6.2		
ゲムシタビン	97	6.0	0.15	Heinemann(2006) ⁷⁸⁾
ゲムシタビン/シスプラチン	98	7.5		
ゲムシタビン	279	4.9	0.05	Poplin(2006) ⁷⁹⁾
FDR-ゲムシタビン	277	6.0		
FDR-ゲムシタビン/オキザリプラチン	276	5.9		
ゲムシタビン	180	6.3	0.79	Rocha Lima(2004) ⁸⁰⁾
ゲムシタビン/イリノテカン	180	6.6		
ゲムシタビン	175	6.6	0.09	Abou-alfa(2006) ⁸¹⁾
ゲムシタビン/エキサテカン	174	5		
ゲムシタビン	119	5.5	0.95	Bramhall(2002) ⁸²⁾
ゲムシタビン/マリマスタット	120	5.5		
ゲムシタビン	347	6.1	0.75	Van Cutsem(2004) ⁸³⁾
ゲムシタビン/ティピファニブ	341	6.4		
ゲムシタビン	284	5.9	0.04	Moore(2007) ⁸⁴⁾
ゲムシタビン/エルロチニブ	285	6.2		
ゲムシタビン	300	6.1	0.78	Kindler(2007) ⁸⁵⁾
ゲムシタビン/ベバシズマブ	302	5.8		
ゲムシタビン	369	5.9	0.14	Philip(2007) ⁸⁶⁾
ゲムシタビン/セツキシマブ	366	6.6		
ゲムシタビン/エルロチニブ	301	6.0	0.21	Van Cutsem(2009) ⁸⁷⁾
ゲムシタビン/ベバシズマブ/エルロチニブ	306	7.1		
ゲムシタビン	47	—	0.05	Reni(2005) ⁸⁸⁾
ゲムシタビン/シスプラチン/5-FU/エピルビシン	52	—		

5-FU: 5-フルオロウラシル, FDR: fix dose rate

2) 全身化学療法の現状

切除不能膵がんに対しては1997年にゲムシタビンと5-FUのランダム化比較試験が行われた。その結果、ゲムシタビン群において生存期間と症状緩和効果が有意に優れていたことが報告され、ゲムシタビンが切除不能膵がんにおいて第一選択として位置づけられるようになった⁷⁰⁾。その後、様々な抗がん剤による第Ⅲ相試験が行われた。表5にその結果を示す^{70)~88)}。これまで多くの比較試験が行われたが、ゲムシタビンと単剤との試験ではゲムシタビンのほうが優れており、またゲムシタビンを含む併用療法でもほとんどでゲムシタビン単独を上回るものはみられていない。フッ化ピリミジン系薬剤であるカペシタビン⁷⁰⁾およびHER/EGFRチロシンキナーゼ阻害薬であるエルロチニブとゲムシタビンとの併用療法がゲムシタビン単独と比べ、生存期間が有意に良好と報告されたが⁸⁴⁾、カペシタビンは最終解析が未発表であり、同様の試験で生存期間に有意差がみられないこと、エルロチニブ併用群は生存期間延長がゲムシタビン単独と比べわずか(5.9カ月 vs 6.2カ月)であり、副作用なども含めゲムシタビン単独に代わる標準治療としてのコンセンサスは得られていない。ゲムシタビンとプラチナ系との併用は、メタアナリシスでゲムシタビン単独と比べその有用性が示されており⁸⁹⁾、全身状態良好例においては選択肢の一つになり得るものと考えられている。今後、分子標的薬や多剤併用療法などさらなる有効なレジメンの開発が期待される。

3) 補助化学療法

膵がん患者の切除率は約2割といわれているが、その多くが再発してしまうため予後不良の原因となっている。近年は切除不能膵がんと同様、ゲムシタビンを用いた比較試験が行われ、無再発生存期間および全生存期間において経過観察群と比べ有意差をもって改善が示され^{90,91)}、標準治療との認識が得られている。

おわりに

肝・胆道・膵がんにおいても、切除不能進行がんに対する治療戦略を考えるうえで化学療法は不可欠

な治療法である。今後、より良好な抗腫瘍効果を有する治療法が開発が期待されるとともに質の高い臨床試験の実施が必要である。

●文献

- 1) 日本肝癌研究会. 臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約, 改訂第5版. 東京: 金原出版; 2008.
- 2) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *Brit J Surg*. 1973; 60: 646-54.
- 3) 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, 編. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005年度版. 東京: 金原出版; 2005.
- 4) Shepherd FA, Evans WK, Blackstein ME, et al. Hepatic arterial infusion of mitoxantrone in the treatment of primary hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 1987; 5: 635-40.
- 5) Epirubicin Study Group for Hepatocellular Carcinoma. Intra-arterial administration of epirubicin in the treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma. *Epirubicin Study Group for Hepatocellular Carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol*. 1987; 19: 183-9.
- 6) Patt YZ, Charnsangavej C, Yoffe B, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine, leucovorin, doxorubicin, and cisplatin for hepatocellular carcinoma: effects of hepatitis B and C viral infection on drug toxicity and patient survival. *J Clin Oncol*. 1994; 12: 1204-11.
- 7) Malik IA, Khan WA, Haq S, et al. A prospective phase II trial to evaluate the efficacy and toxicity of hepatic arterial infusion of ifosfamide in patients with inoperable localized hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1997; 20: 289-92.
- 8) Chung YH, Song IH, Song BC, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer*. 2000; 88: 1986-91.
- 9) Yoshikawa M, Ono N, Yodono H, et al. Phase II study of hepatic arterial infusion of a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2008; 38: 474-83.
- 10) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer*. 2002; 95: 588-95.
- 11) Ishii H, Furuse J, Nagase M, et al. A phase I study of hepatic arterial infusion chemotherapy with zinstatin stimalamer alone for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2003; 33: 570-3.

- 12) Sakon M, Nagano H, Dono K, et al. Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer*. 2002; 94: 435-42.
- 13) Obi S, Yoshida H, Toune R, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer*. 2006; 106: 1990-7.
- 14) Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy with epirubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis. *Oncology*. 2007; 72: 188-93.
- 15) Uyama H, Nagano H, Nakamura H, et al. New chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma: Pilot study of beta-interferon and doxorubicin one-shot intra-arterial chemotherapy. *Hepatol Res*. 2007; 37: 1018-25.
- 16) Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, et al. Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46: 1122-5.
- 17) Chlebowski RT, Brzechwa-Adjukiewicz A, Cowden A, et al. Doxorubicin (75 mg/m²) for hepatocellular carcinoma: clinical and pharmacokinetic results. *Cancer Treat Rep*. 1984; 68: 487-91.
- 18) Colleoni M, Nole F, Di Bartolomeo M, et al. Mitoxantrone in patients affected by hepatocellular carcinoma with unfavorable prognostic factors. *Oncology*. 1992; 49: 139-42.
- 19) Okada S, Okazaki N, Nose H, et al. A phase 2 study of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 1993; 50: 22-6.
- 20) Boige V, Taieb J, Hebbar M, et al. Irinotecan as first-line chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter phase II study with dose adjustment according to baseline serum bilirubin level. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 456-9.
- 21) Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, et al. A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2005; 103: 756-62.
- 22) Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1532-8.
- 23) Kim SJ, Seo HY, Choi JG, et al. Phase II study with a combination of epirubicin, cisplatin, UFT, and leucovorin in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006; 57: 436-42.
- 24) Boige V, Raoul JL, Pignon JP, et al. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFCD 03-03 trial. *Br J Cancer*. 2007; 97: 862-7.
- 25) Suzuki E, Furuse J, Ikeda M, et al. A phase I/II study of combination chemotherapy with mitoxantrone and uracil/tegaf for advanced hepatocellular carcinoma. Presented at Asian Pacific Association for the Study of the liver 2009; abstract PE 244.
- 26) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 24; 359: 378-90.
- 27) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 25-34.
- 28) Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*. 2008; 99: 159-65.
- 29) Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox J, et al. Final results from a phase II (Ph II), randomized, double-blind study of sorafenib plus doxorubicin (S+D) versus placebo plus doxorubicin (P+D) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma. Presented at 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium (Abstract 128).
- 30) Lin AY, Brophy N, Fisher GA, et al. Phase II study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2005; 103: 119-25.
- 31) Zhu AX, Fuchs CS, Clark JW, et al. A phase II study of epirubicin and thalidomide in unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *Oncologist*. 2005; 10: 392-8.
- 32) Zhu AX, Stuart K, Blazzkowsky LS, et al. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2007; 110: 581-9.
- 33) Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2009 in press.
- 34) Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 2992-8.
- 35) Thomas MB, Morris JS, Chadha R, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 843-50.

- 36) Lin AY, Fisher GA, So S, et al. Phase II study of imatinib in unresectable hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2008; 31: 84-8.
- 37) Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol.* 1996; 7: 593-600.
- 38) Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, et al. A multicenter retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2007; 37: 843-51.
- 39) Ishii H, Furuse J, Yonemoto, et al. Chemotherapy in the treatment of advanced gallbladder cancer. *Oncology.* 2004; 66: 138-42.
- 40) Harvey JH, Smith FP, Schein PS. 5-Fluorouracil, mitomycin, and doxorubicin (FAM) in carcinoma of the biliary tract. *J Clin Oncol.* 1984; 2: 1245-8.
- 41) 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.* 1993; 4: 607-9
- 42) 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.* 1996; 14: 2311-5.
- 43) Chen JS, Jan YY, Lin YC, et al. Weekly 24 h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with biliary tract carcinomas. *Anticancer Drugs.* 1998; 9: 393-7.
- 44) 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.* 2001; 7: 3375-80.
- 45) Feisthammel J, Schoppmeyer K, Mössner J, et al. Irinotecan with 5-FU/FA in advanced biliary tract adenocarcinomas: a multicenter phase II trial. *Am J Clin Oncol.* 2007; 30: 319-24.
- 46) Hong YS, Lee J, Lee SC, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007; 60: 321-8.
- 47) Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer.* 2008; 98: 309-15.
- 48) Furuse J, Okusaka T, Ohkawa S, et al. A phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin and prognostic factors in patients with unresectable biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 in press.
- 49) Furuse J, Okusaka T, Boku N, et al. S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 62: 849-55.
- 50) Kim YJ, Im SA, Kim HG, et al. A phase II trial of S-1 and cisplatin in patients with metastatic or relapsed biliary tract cancer. *Ann Oncol.* 2008; 19: 99-103.
- 51) Oh SY, Lee GW, Kim HG, et al. Phase II trial of S-1 in combination with oxaliplatin in previously untreated patients with recurrent or inoperable biliary tract cancer. *Chemotherapy.* 2008; 54: 479-84.
- 52) Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs.* 2004; 22: 193-8.
- 53) 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.* 2006; 57: 647-53.
- 54) Penz M, Kornek GV, Raderer M, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol.* 2001; 12: 183-6.
- 55) 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: 111-8.
- 56) Riechelmann RP, Townsley CA, Chin SN, et al. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. *Cancer.* 2007; 110: 1307-12.
- 57) 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.* 1994; 51: 396-400.
- 58) 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.* 1998; 45: 2020-6.
- 59) 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: 478-83.
- 60) 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.
- 61) 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: 1650-4.
 - 62) Valle HS, Wasan D, Palmer, et al. Gemcitabine with or without cisplatin in patients(pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): Results of a multicenter, randomized phase III trial(the UK ABC-02 trial). Presented at 2009 ASCO meeting (abstract 4503).
 - 63) Furuse J, Okusaka T, Miyazaki M, et al. A randomized study of gemcitabine/cisplatin versus single-agent gemcitabine in patients with biliary tract cancer. Presented at 2009 ASCO annual meeting (abstract 4579).
 - 64) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*. 1969; 2: 865-7.
 - 65) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, 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: 1705-10.
 - 66) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1985; 3: 373-8.
 - 67) Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst*. 1988; 80: 751-5.
 - 68) Cohen SJ, Dobelbower R Jr, Lipsitz S, et al. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62: 1345-50.
 - 69) Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol*. 2008; 19: 1592-9.
 - 70) 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*. 1997; 15: 2403-13.
 - 71) Moore MJ, Hamm J, Dancey J, et al. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 3296-302.
 - 72) Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, et al. Mrimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer. a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 3447-55.
 - 73) 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*. 2002; 20: 3270-5.
 - 74) Riess H, Helm A, Niedergethmann NI, et al. A randomized, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. Presented at 2005 ASCO meeting (abstract 4009).
 - 75) 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*. 2007; 25: 2212-7.
 - 76) Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. Presented at 2005 European Cancer Conference (ECCO) (abstract 617).
 - 77) Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, et al. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2005; 16: 1639-45.
 - 78) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancre-

- atic cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3946-52.
- 79) Poplin E, Levy DE, Berlin J, 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). Presented at 2006 ASCO Meeting (abstract 4004).
- 80) 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.* 2004; 22: 3776-83.
- 81) 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.* 2006; 24: 4441-7.
- 82) Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al. A double-blind placebo-controlled, randomized study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2002; 87: 161-7.
- 83) Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1430-8.
- 84) Moore MJ, 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.* 2007; 25: 1960-6.
- 85) 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). Presented at 2007 ASCO Meeting (abstract 4508).
- 86) Philip PA, Benedetti J, Fenoglio, et al. Phase III study of gemcitabine [G] plus cetuximab [C] versus gemcitabine in patients [pts.] with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma [PC]: SWOG 50205 study. Presented at 2007 ASCO Meeting (abstract 4509).
- 87) Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2231-7.
- 88) Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer I a randomized controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 369-76.
- 89) Heinemann V, Labianca R, Hinke A, et al. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. *Ann Oncol.* 2007; 18: 1652-9.
- 90) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreas cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 297: 267-77.
- 91) Neuhaus P, Riess H, Post S, et al. CONKO-001: final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). Presented at 2008 ASCO annual meeting (abstract 4504).

〈鈴木英一郎 古瀬純司 長島文夫〉

29

原発性肝がん

A. 疫 学

a) 記述統計

肝および肝内胆管のがん（以下、肝がん）死亡のうち、約 9 割を肝細胞がんが占める。粗死亡率、粗罹患率ともに男性が女性の約 2 倍である（付録表 1, 2 896, 898 頁参照）。罹患数と死亡数とに大きな差はなく、肝がん罹患者の生存率は低い（付録表 3 899 頁参照）。年齢階級別罹患率は、男性では 45 歳前後から増加して 70 歳代に横ばいとなり、女性では 55 歳以上で増加する。年齢階級別死亡率も同様な傾向にある。肝がん死亡率および罹患率の年次推移を出生年代別にみると、男女とも 1935 年前後の出生者で高い。この出生年代は、わが国における肝がんの主要因である C 型肝炎ウイルス（HCV）の抗体陽性者割合が高い世代に相当する。

罹患率の国際比較では、わが国を含む東アジア地域が高いが、米国の東アジア系移民の中では日系が最も低い。国内では東日本より西日本の死亡率が高い。年齢調整死亡率、年齢調整罹患率の年次推移は男女とも最近減少傾向にある（124 頁 図 1, 125 頁 図 2）。

b) 病因・危険因子

肝がんは、肺がんや子宮頸がんと共に、主要な発生要因が解明されているがんの 1 つである。なかでも最も重要なのは肝炎ウイルスの持続感染であり、持続感染により慢性肝障害と再生に伴う突然変異の長期にわたる集積が、肝がんへの進展に重要な役割を果たしていると考えられている。世界的には、肝がんの約 3/4 は B 型肝炎ウイルス（HBV）および C 型肝炎ウイルス（HCV）の持続感

染によるものである。わが国については、原発性肝がんの 9 割にあたる肝細胞がんの 80% が HCV、15% が HBV の持続感染に起因する。このため、わが国における肝がんの予防としては、これらの肝炎ウイルス感染予防と肝炎ウイルスの持続感染者に対する肝がん発症予防が柱となる。感染以外の肝がんの危険要因としては、多量飲酒、喫煙や食事性のアフラトキシン、肥満、糖尿病、男性であることなどが知られている。一方、コーヒー高摂取で肝がんリスクが低下することが多くの研究から明らかになっており、メカニズムの解明が急がれる。

タイ北東部などで高率にみられる胆管細胞がんについては、淡水魚の生食習慣が感染源であるタイ肝吸虫 *Opisthorchis viverrini* やその他の肝吸虫による持続感染が発生要因として知られている。

B. 病理分類

「原発性肝癌取扱い規約」では、原発性肝がんは、肝細胞がん (hepatocellular carcinoma)、肝内胆管がん (intrahepatic cholangiocarcinoma)、胆管嚢胞腺がん (bile duct cystadenocarcinoma)、混合型肝がん (肝細胞がんと肝内胆管がんの混合型) (combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma)、肝芽腫 (hepatoblastoma)、未分化がん (undifferentiated carcinoma)、その他 (肉腫をはじめ肝臓に原発するまれな悪性腫瘍)、に分類されている。その内訳を表 1 に示す。原発性肝がんの 98% 以上が肝細胞がん (94.2%) と肝内胆管がん (4.1%) で占められるが、この 2 つの臨床像や治療法、予後などはまったく異なる。

典型的な肝細胞がんの特徴として、膨張性発育、被膜形成、隔壁形成、“結節内結節”像(“nodule-in-nodule” appearance)などがあげられる。肝硬変など慢性障害肝ではしばしば結節性病変を生じる。とくに画像診断の進歩に伴い小結節が検出され、肝細胞がんととの鑑別が必要となる場合も多い。

肝細胞がんでは再発がきわめて高率である。再発様式として肝内転移(intrahepatic metastasis)と多中心性発生(multicentric occurrence)があり、再発後の治療や再発予防としての補助療法を考えるうえで重要である。

b) 症状・症候

肝細胞がん自体による症状は、通常、かなり進行するまで認められない。肝細胞がんの患者に認められる症状は一般に以下にまとめられるが、慢性肝炎や肝硬変など慢性肝疾患による症状や症候が主体であることも多い。

- ①肝機能障害に基づく症状・症候：倦怠感，腹水，肝性脳症，黄疸
- ②門脈圧亢進による症候：食道・胃静脈瘤破裂による消化管出血，腹水，肝性脳症。高度門脈腫瘍栓例で頻度が高い
- ③がん自体による症状
 - ・腹腔内への破裂：肝表面の病変では肝破裂による腹腔内出血を認める場合がある。突然の腹痛，貧血，大量出血ではショック状態となる。緊急に肝動脈塞栓療法を行う必要がある
 - ・肝内病変の進行による圧迫感，腹部膨満感，疼痛
 - ・肝外転移による症状：骨転移による疼痛，脊椎転移による神経症状，肺転移による呼吸症状，リンパ節転移による疼痛，など

c) 浸潤・転移様式

がん部と周囲肝組織との境界が明瞭な膨張性発育と、不明瞭な浸潤性発育に分けられる。膨張性発育では被膜形成を認めることが多く、さらに被膜外浸潤，血管浸潤，胆管浸潤，肝内転移，肝外転移へと進展していく。浸潤性発育では一般に悪性度が高く、早期に上記の進行を認め、とくに門

表3 診断時の画像診断における主な肝外転移部位

	肝細胞がん	肝内胆管がん	混合型
肺	259	25	3
骨	207	17	1
副腎	57	4	2
リンパ節	199	113	9
脳	12	1	0
腹膜	43	15	2
その他	30	10	0

(日本肝癌研究会追跡調査委員会：第17回全国原発性肝癌追跡調査報告 2002-2003. 肝臓 48: 117-140, 2007より)

脈腫瘍栓など血管浸潤を認める場合が多い。

肝外転移は他のがん腫に比べ少ない。頻度の多い転移部位は、肺，骨，リンパ節，副腎，腹膜などである(表3)。

D. 検査と診断法

肝細胞がんは、ほとんどが肝硬変など慢性肝疾患を背景に持ち、その経過観察中に発見されることが多い。3~6ヵ月ごとの腫瘍マーカーと超音波あるいはdynamic CT/MRIによるスクリーニングが適当である。

肝細胞がんの腫瘍マーカーとして、α-fetoprotein(AFP)，PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II)，AFPレクチン分画(AFP-L3)の3種類が広く用いられている。腫瘍サイズが小さいほど感受性は低下する傾向があり、早期診断には限界がある。AFP + PIVKA-IIあるいはPIVKA-II + AFP-L3など組み合わせることにより感受性や特異度が向上し、2種類以上の腫瘍マーカーを測定することが推奨されている(「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」2005年版)。

肝細胞がんは、動脈由来の豊富な腫瘍内新生血管が特徴であり、造影剤を用いた検査(造影超音波，dynamic CT，dynamic MRI，血管造影，動脈造影CT)による造影パターンから診断が可能である(表4)。典型的な画像所見(動脈相で濃染し、造影前あるいは後期相で低吸収域を示す結節性病変)およびAFPの上昇を認める場合には、組織病理学的診断は必要ないというコンセンサスが得ら

表4 主な検査と典型的所見

	肝細胞がん	肝内胆管がん
腫瘍マーカー	α -fetoprotein (AFP), AFP L3 分角 protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)	CEA carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9)
超音波	被膜, nodule in nodule, モザイクパターン, カラー Doppler や造影超音波にて不整な腫瘍内血管の検出	境界不整な腫瘍, 八頭状, 辺縁低エコー帯, 末梢胆管の拡張, 辺縁の血流所見
dynamic CT	早期相で高吸収域(早期濃染), 後期相で低吸収域	境界不整な腫瘍, 辺縁濃染, 内部不染, 末梢胆管の拡張
dynamic MRI	同上	同上
血管造影	腫瘍濃染 CT, MRI の進歩により診断的意義は少なくなっている	切除適応診断に行うことあり
動脈造影 CT	動脈造影で濃染かつ門脈造影で造影されない 肝内転移の小病変の描出に優れる	肝内転移の描出に優れる

れてきている。むしろ腫瘍の穿刺によるがん細胞播種のリスクを避けるべきである。2cm 以下の小病変や腫瘍濃染像が認められない場合(早期肝細胞がん, 一部の高分化肝細胞がん)は, 確定診断のため組織生検が必要である。

肝細胞がんの鑑別診断としては限局性結節性過形成 (focal nodular hyperplasia : FNH), 血管筋脂肪腫, 血管腫, 肝細胞腺腫, 一部転移性肝がんなど腫瘍濃染を認める腫瘍があげられる。

E. TNM 分類・病期・予後因子

UICC による TNM 分類と「原発性肝癌取扱い規約」による進行度分類があり, UICC の分類は原発性肝がんとして肝細胞がんと肝内胆管がんが含まれている(表5, 6)。これらの分類では大きさが5cmと2cmでstageが分けられている違いがあり, わが国では早期診断能が高いことを反映しているものと考えられる。これらはいずれもがんの進行度のみの分類である。

肝細胞がんではがんの進行度と同時に肝障害度の評価が重要である。肝障害度の評価は Child-Pugh 分類(表7)と「原発性肝癌取扱い規約」の肝障害度(表8)が汎用されている。

肝細胞がんではがん進行度, 肝障害度が予後因子となる。主な予後因子を以下にあげる。

- ①がん進行度：TNM stage, 腫瘍数(単発・多発), 腫瘍径, 血管侵襲の有無が重要な予後因子となる。とくに門脈腫瘍栓は強い予後因子となっている。腫瘍径では見解が一致していないが, 5cm 未満で予後良好とされる。とくに2cm 以下・単発では早期肝細胞がんが多く, 予後良好である。
- ②肝障害度：Child-Pugh 分類が強い予後因子となる。

F. 治療法

がん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, それぞれ特徴を理解したうえで適切な治療選択を行うことが必要である。治療選択について「肝癌診療ガイドライン」による肝細胞がん治療アルゴリズムが出されている(図1)。

a) 局所療法

肝切除, 局所壊死療法, 肝動脈化学塞栓療法が標準治療法として位置付けられる。

- ①肝切除：最も根治性が高い局所治療であり, 他の治療に優先する。一般的な切除適応は, Child-Pugh A または B, 腫瘍数3個以下。
- ②局所壊死療法：ラジオ波焼灼療法(RFA), エ

表5 UICCによるTNM分類

stage I	T1	N0	M0
stage II	T2	N0	M0
stage IIIA	T3	N0	M0
stage IIIB	T4	N0	M0
stage IIIC	any T	N1	M0
stage IV	any T	any N	M1

T1 : solitary without vascular invasion
 T2 : solitary with vascular invasion or multiple ≤5 cm
 T3 : multiple >5 cm or invades major branch of portal or hepatic vein
 T4 : invades adjacent organs other than gallbladder or perforates visceral peritoneum
 N1 : regional

表6 原発性肝癌取扱い規約による進行度分類：肝細胞がん

因子	T 因子	N 因子	M 因子
stage I	T1	N0	M0
stage II	T2	N0	M0
stage III	T3	N0	M0
stage IVA	T4	N0	M0
	T1, T2, T3, T4	N1	M0
stage IVB	T1, T2, T3, T4	N0, N1	M1

T 因子：がん腫の「個数」「大きさ」「脈管侵襲」の3項目によって規定される。

- ①腫瘍個数 単発
- ②腫瘍径 2cm以下
- ③脈管(門脈, 肝静脈, 胆管)侵襲なし

T1 : ①②③すべて合致

T2 : 2項目合致

T3 : 1項目合致

T4 : すべて合致せず

N 因子：

N0 : リンパ節転移を認めない

N1 : リンパ節転移を認める

M 因子：

M0 : 遠隔転移を認めない

M1 : 遠隔転移を認める

(日本肝癌研究会(編)：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約, 第5版, 金原出版, 東京, 2008より)

表7 Child-Pugh分類

項目	ポイント	1点	2点	3点
脳症		ない	軽度	ときどき昏睡
腹水		ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)		<2.0	2.0 ~ 3.0	>3.0
血清アルブミン値 (g/dL)		>3.5	2.8 ~ 3.5	<2.8
プロトロンビン時間延長 (sec)		<4	4 ~ 6	>6
または活性値 (%)		>70	40 ~ 70	<40

Child-Pugh分類 A : 5~6点, B : 7~9点, C : 10~15点

(日本肝癌研究会(編)：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約, 第5版, 金原出版, 東京, 2008より)

表8 原発性肝癌取り扱い規約による肝障害度 (liver damage)

肝障害度	A	B	C
項目			
腹水	ない	治療効果あり	治療効果少ない
血清ビリルビン値 (mg/dL)	<2.0	2.0 ~ 3.0	>3.0
血清アルブミン値 (g/dL)	<3.5	3.0 ~ 3.5	<3.0
ICG R ₁₅ (%)	<15	15 ~ 40	>40
プロトロンビン活性値 (%)	>80	50 ~ 80	<50

(日本肝癌研究会(編): 臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約, 第5版, 金原出版, 東京, 2008より)

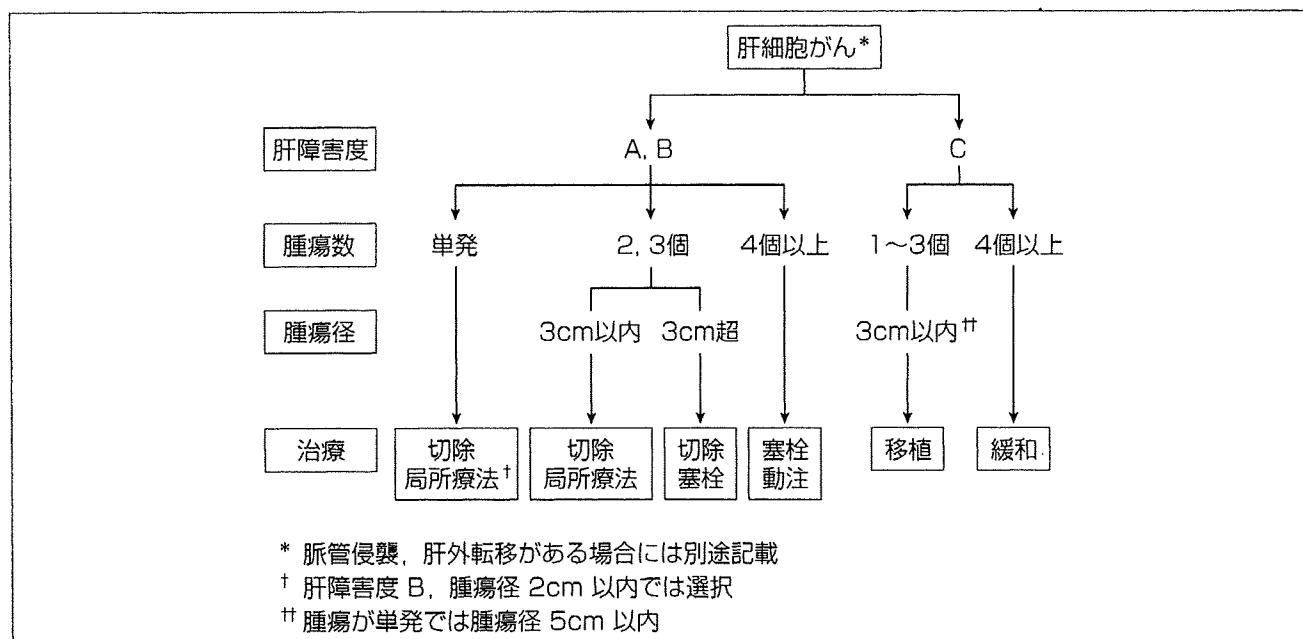


図1 肝細胞がん治療アルゴリズム

(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, 金原出版, 東京, 2005より)

タノール注入療法(PEI), マイクロ波凝固療法(MCT)が行われる。肝機能低下例など切除不能例が適応となる。3cm以下, 3病変以内が一般的な適応としてコンセンサスが得られている。2cm前後の小さい病変では切除と同等の成績が得られることから, 切除可能例でも行われる。

- ③肝動脈化学塞栓療法(TACE): 切除, 局所壊死療法が適応とならない症例が適応となる。
- ④肝移植: 肝障害度Cの場合, 肝移植のミラノ基準(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。
- ⑤放射線療法: 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うる。

b) 薬物療法

薬物療法は前述の標準治療が適応困難な例および遠隔転移例が適応となる。肝細胞がんに対する薬物療法は, 肝動脈から注入する経動脈性薬物療法(肝動注薬物療法)と経静脈あるいは経口による全身薬物療法に分けられる。肝細胞がん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(Child-Pugh C)の肝機能不良例では薬物療法は原則として禁忌である。

(1) 肝動注薬物療法

切除不能な巨大腫瘍や高度門脈腫瘍例や TACE

表9 進行肝細胞がん患者におけるsorafenibとプラセボの第Ⅲ相試験 (SHARP Trial)

	sorafenib	プラセボ	ハザード比 (95% CI)	p値
n	299	303		
overall survival (mo)			0.69 (0.55 ~ 0.87)	< 0.001
median	10.7	7.9		
95% CI	9.4 ~ 13.3	6.8 ~ 9.1		
time to radiologic progression (mo)			0.58 (0.45 ~ 0.74)	< 0.001
median	5.5	2.8		
95% CI	4.1 ~ 6.9	2.7 ~ 3.9		
level of response(%)				
complete	0	0		NA
partial	2	1		0.05
stable disease	71	67		0.17
incidence of drug-related adverse events (%)	80	52		

無効例が適応となる。わが国では動注薬物療法薬として epirubicin, mitomycin C, 5-FU が主に用いられてきたが、2004年7月 cisplatin の保険適応が承認された。最近では 5-FU + cisplatin や 5-FU + interferon (IFN) で高い奏効率が報告されているが、いずれも前向き試験による検証はない。

(2) 全身薬物療法

肝動注薬物療法と同様、標準治療の適応とならない例、TACE 無効例および遠隔転移例に適応される。しかし、高度門脈腫瘍栓 (Vp3, 4) 例はきわめて予後不良であり、適応は避けるべきである。

最近多剤併用療法により、5-FU/mitoxantrone/cisplatin (FMP), cisplatin/doxorubicin/5-FU/IFN-α (PIAF) など 25% を超える高い奏効率が報告されてきた。しかし、PIAF レジメンでは、doxorubicin による第Ⅲ相試験が行われているが、生存期間の改善は得られず、これまで標準的治療法は確立していなかった。

最近、分子標的薬の開発が盛んに行われ、肝細胞がんでも多くの臨床試験が行われている。2007年 RAF キナーゼ, VEGFR-1-3, PDGFR-β など を標的とするマルチキナーゼ阻害薬 sorafenib のプラセボコントロールによるランダム化比較試験 (SHARP trial) の結果が報告され、無治療群に比べ治療群ではじめて生存期間の延長が確認された (表9)。治療関連の重篤な有害事象 (grade 3) は下痢 (8%), 手足皮膚反応 (8%), 高血圧 (2%), 腹痛

表10 sorafenibによる薬物療法

治療開始時
1回 400mg, 朝, 夕食後 1日 2回, 毎日内服
減量: 第一段階
1回 400mg, 朝または夕食後 1日 1回, 毎日内服
減量: 第二段階
1回 400mg, 朝または夕食後 1日 1回, 隔日内服

(2%) であった。この結果により、2007年10月、11月と欧米で相次いで肝細胞がんに適応が承認されている。わが国では肝細胞がんに対する第Ⅰ相試験が行われ、欧米と同じ推奨用量が示された。すでに適応承認の申請が行われており、今後肝外転移を有する例や局所治療が適応にならない進行例に対する標準治療として位置づけられるものと考えられる (表10)。

B型肝炎患者の薬物療法、免疫抑制薬による治療では、肝炎の再燃が生じ、時に重症化することから、予防的な抗ウイルス薬の投与がすすめられる。薬物療法施行例では HBs 抗原陽性例はもちろん、HBs 抗原陰性例や HBs 抗体陽性例でも肝炎の再燃が起こりうるため、抗ウイルス治療の対象となる。lamivudine の投与は薬物療法 7 日前から開始し、少なくとも 1 年間の継続がよいと報告されている。最近、耐性株の出現が少ない entecavir が出ている。C型肝炎患者の薬物療法では、C型肝炎の制御を目的とした IFN などの抗ウイルス治療は通常行わない。