

6

膵・胆道がんに対する
薬物療法

膵・胆道がんにおける薬物療法は、遠隔転移あるいは局所進行など切除不能に対する治療と術後補助療法に分けられる。基本的薬剤は gemcitabine (GEM) であるが、膵がんと胆道がんではエビデンスが異なり、標準治療も変わりつつある。本稿では膵・胆道がんにおける薬物療法の最近の動向と実際の投与についてまとめる。

膵がん

1. 切除不能例に対する薬物療法

1997年、GEMと5-FUによるランダム化比較試験によりGEMの有用性が報告されて以来¹⁾、GEMが切除不能膵がんに対する標準治療として確立している。その後、GEM-based併用療法など多くの新しい治療法が試みられてきたが、最近の報告を含めGEM/erlotinib療法で唯一有意な生存期間の延長が得られているのみである(表1)²⁾。そのGEM/erlotinib療法もGEM単独に比べそれほど大きな差はなく、依然標準治療はGEMとされている。わが国でも2009年、膵癌診療ガイドラインが改訂されたが、GEM単独治療が以前と変わらず第一選択の治療として推奨されている²⁾。

GEM/erlotinib療法はわが国でも日本人での安全性と有効性を確認する第Ⅱ相試験が行われ、106例中奏効率20.3%、全生存期間(OS)中央値9.2カ月と比較的良好な成績が得られた³⁾。安全性としては、特徴的な挫創様皮疹などを99例(93.4%)に認め、皮疹の程度と治療効果に相関がみられている。また本試験の主要な評価項目である、間質性肺疾患の発現は9例(8.5%)に認め、海外の第Ⅲ相試験の2.1%に比べ高率であったが、重症例は少なく、死亡例は認めなかった。今後本治療法の膵がんへの適応承認が期待されるが、適切な安全管理と対策が必要と考えられる。

GEMと新規経口フッ化ピリミジン製剤のcapecitabineあるいはS-1との併

表1 切除不能膵がんに対する化学療法：最近報告されたおもなランダム化比較試験

Regimen	n	Response	Median OS	1-y%	P-value	Author (Year)
GEM	285	7.9%	7.3 mo	28%	0.31	Herrmann (2007)
GEM/capecitabine	284	10.1%	8.4 mo	30%		
GEM	266	12.4%	6.2 mo	22%	0.08	Cunningham (2009)
GEM/capecitabine	267	16.1%	7.1 mo	24%		
GEM	275	6%	4.9 mo	16%	0.04 0.22	Poplon (2009)
FDR-GEM	277	10%	6.2 mo	22%		
GEM/oxaliplatin	272	9%	5.7 mo	21%		
GEM	284	6.9%	5.9 mo	17%	0.038	Moore (2005)
GEM/erlotinib	285	8.2%	6.2 mo	23%		
GEM	369	14%	5.9 mo	-	0.14	Philip (2007)
GEM/cetuximab	366	12%	6.4 mo	-		
GEM	300	11.3%	6.0 mo	-	0.99	Kindler (2007)
GEM/bevacizumab	302	13.1%	5.7 mo	-		
GEM/CDDP	42	12.2%	7.5 mo		0.73	Cascinu (2008)
GEM/CDDP/cetuximab	42	17.5%	7.8 mo			
GEM/erlotinib	301	8.6%	6.0 mo	-	0.21	Van Cutsem (2009)
GEM/erlotinib/bevacizumab	306	13.5%	7.1 mo	-		
GEM	316	-	7.4 mo	-	NA	Kindler (2009)
GEM/axitinib	314	-	8.2 mo	-		

FDR : fixed-dose rate infusion, OS : overall survival, 1-y% : 1-year survival rate, NA : not assessed

用療法はおおむね良好な忍容性があり、有効性も比較的良好な治療法である。これまで GEM/capecitabine 療法のランダム化比較試験は 2 本行われている。スイスで行われた比較試験では、全体の患者では有意な生存期間の改善は得られなかったものの、Karnofsky performance status 90-100 の全身状態が良好な例では OS 中央値が GEM 群 7.4 カ月に対し、GEM/capecitabine 群 10.1 カ月と併用療法で有意に良好であった ($p=0.014$)⁴⁾。一方、イギリスで行われた GEM と GEM/capecitabine の比較試験では、2009 年、最終報告が論文で発表され、全体として有意差は認められなかったものの、メタアナリシスでは併用療法で良好な成績が得られたとしている⁵⁾。

わが国では S-1 による臨床試験が積極的に行われている。S-1 単剤による二つの治験では、合計 59 例中奏効例 19 例 (32.2%) が得られ、多施設共同第 II 相試験では OS 中央値 9.2 カ月と良好な成績が報告されている⁶⁾。さらに GEM/S-1 療法ではさらに良好な成績が得られている⁷⁾⁸⁾。現在、GEM 単独、S-1 単

独, GEM/S-1 療法の位置づけを明らかにすべく, 3 群による大規模なランダム化比較試験 (GEST) が日本と台湾の共同試験として行われている. 現状では切除不能膵がんの薬物療法では GEM が第一選択であるが, 全身状態が良好で併用療法のメリットが大きいと考えられる場合は GEM/S-1 療法も選択肢の一つと考えられる.

2. 二次薬物療法

膵がんの一次薬物療法では, ほぼ全例で病勢増悪を認める. GEM 単独療法の病勢増悪後の予後解析では GEM 耐性後の OS 中央値は 2.1 カ月ときわめて不良であり, さらなる予後の改善には有効な二次治療の確立が重要な課題となっている. GEM 耐性後の二次治療の選択肢として, 現状では S-1 単独治療か GEM と S-1 の併用療法に限られる. 一次治療として行われた S-1 単独治療 (図 1) と同様の用法用量による第 II 相試験では奏効率 15%, OS 中央値 4.5 カ月と報告され⁹⁾, 十分な治療成績ではなかった. 今後, より有効な治療法の開発が必要であり, 現在, わが国では S-1 単独を参照治療として S-1/irinotecan (CPT-11) または S-1/oxaliplatin (L-OHP) のランダム化比較試験が実施されている.

3. 術後補助療法

膵がんでは切除後も高率に再発を認め, その予後改善には有効な補助療法が必須であり, これまで多数のランダム化比較試験が行われてきた (表 2). イギリスで行われた術後補助療法の比較試験 (ESPAC-1) では化学放射線療法はむしろ予後を悪くし, 5-FU/leucovorin (LV) による薬物療法が適当であると報告された¹⁰⁾. 一方, 米国では化学放射線療法の前後に 5-FU あるいは GEM を行う比較試験 (RTOG9704) など, 化学放射線療法を基本に据えている. また, ドイツを中心に手術単独と GEM による術後薬物療法との比較試験 (CONKO-001) が行われ, 無病生存期間 (DFS), OS ともに GEM 群で有意に良好な改善が得られたとしている¹¹⁾. GEM の術後補助療法についてはわが国でも厚生労働省小菅班による比較試験で同様の結果が報告され¹²⁾, GEM が標準的な術後補助療法として実施されている. 現在, S-1 による補助療法の検証や GEM/S-1 療法 (日本), GEM/capecitabine (イギリス) など, より有効な補助療法の開発が行われている.

<a> GEM 単独療法

Day	1	8	15	22
GEM (1,000 mg/m ² /day · div)	↓	↓	↓	休薬

投与例

■点 滴

- ① (必要時のみ) デキサメタゾン (8 mg) + 生食 (100 ml) ……30 分
- ② GEM (1,000 mg/m²) + 生食 (100 ml) ……………30 分

 GEM/Erlotinib 療法

Day	1	8	15	22
GEM (1,000 mg/m ² /day · div)	↓	↓	↓	休薬
Erlotinib (100 mg/day · po)	← 4 週間連日内服 →			

※2009 年 12 月の時点で本邦では膵がんに対して erlotinib は未承認

<c> GEM/S-1 療法 (投与例は p. 264)

Day	1	8	15
GEM (1,000 mg/m ² /day · div)	↓	↓	休薬
S-1 (65 mg/m ² /day · po)	← 2 週間連日内服 →		1 週間休薬

※第Ⅲ相試験進行中

S-1 は体表面積に従って 1 日量を 2 分割し、朝食後と夕食後に経口投与

体表面積 : S-1 投与量 (tegafur 相当量)

1.25 m² > : 60 mg/day*, 1.25 m² ≤ < 1.5 m² : 80 mg/day, 1.5 m² ≤ : 100 mg/day

*1 日量の S-1 投与量が 60 mg の場合は朝 40 mg 夕 20 mg に分割して投与する。

<d> S-1 単独療法

Day	1-28	29-42
S-1 (80 mg/m ² /day · po)	← 2 週間連日内服 →	1 週間休薬

S-1 は体表面積に従って 1 日量を 2 分割し、朝食後と夕食後に経口投与

体表面積 : S-1 投与量 (tegafur 相当量)

1.25 m² > : 80 mg/day, 1.25 m² ≤ < 1.5 m² : 100 mg/day, 1.5 m² ≤ : 120 mg/day

図 1 膵がんに対する薬物療法

表2 膵がんの術後補助療法：最近報告されたおもなランダム化比較試験

	N	Median OS	2-y%	5-y%	P-value	Author
Observation	175	20.2 mo	40%	9%	0.005	Neumann (2008) (CONKO-001 study)
GEM	179	22.8 mo	48.5%	21%		
Observation	60	18.4 mo	40%	11%	0.19	Ueno (2009) (JSAP study)
GEM	58	22.3 mo	48%	24%		
5-FU/5-FU+RT	201	16.9 mo	~35%	<20%	0.09	Regine (2008) (RTOG9704 study)
GEM/5-FU+RT	187	20.5 mo	~42%	~22%		
5-FU/LV	551	23.0 mo	<50%	~20%	0.39	Neoptolemos (2009) (ESPAC-03 study)
GEM	537	23.6 mo	<50%	~20%		

OS : overall survival, 2-y% : 2-year survival rate, 5-y% : 5-year survival rate,
5FU : fluorouracil, RT : radiotherapy, LV : leucovorin

表3 切除不能胆道がんに対する薬物療法：最近報告されたおもな臨床試験

Regimen	n	Response	Median PFS	Median OS	Author (year)
GEM/S-1	35	34.3%	5.9 mo	11.6 mo	Sasaki (2009)
S-1/CDDP	51	30%	4.8 mo	8.7 mo	Kim YJ (2007)
S-1/L-OHP	15	6.7%	1.4 mo	3.1 mo	Oh (2008)
Sorafenib	36	6%	2.0 mo	6 mo	El-Khoueiry (2007)
Sorafenib	46	4%	2.3 mo	-	Dealis (2008)
Bevacizumab/erlotinib	34	20%	-	-	Holen (2008)
GEM/L-OHP/bevacizumab	35	40.0%	7.0 mo	12.7 mo	Zhu (2009)
GEM/L-OHP/cetuximab	30	63.3%	8.3 mo	12.7 mo	Gruenberger (2009)
GEM*	204	16%	6.5 mo	8.3 mo	Valle (2009)
GEM/CDDP*	206	25.7%	8.4 mo	11.7 mo	
GEM*	42	11.9%	3.7 mo	7.7 mo	Furuse (2009)
GEM/CDDP*	41	19.5%	5.8 mo	11.2 mo	
GEM/L-OHP*	51	16.7% (n=18)	5.0 mo	-	Malka (2009)
GEM/L-OHP/cetuximab*	50	11.1% (n=18)	7.0 mo	-	

PFS : progression-free survival, OS : overall survival, * : randomized clinical trial

胆道がん

1. 切除不能例に対する薬物療法

胆道がんにおける薬物療法はこれまで大規模な比較試験は行われておらず、さまざまな薬剤が第Ⅱ相試験として試みられてきた(表3)。とくにGEMは単独および併用療法として数多くの臨床試験が行われ、わが国でも2006年、保険

GEM/CDDP 療法

	Day	1	8	15
GEM (1,000 mg/m ² /day · div)		↓	↓	休薬
CDDP (25 mg/m ² /day · div)		↓	↓	休薬

※2009年12月の時点で本邦では胆道がんに対してCDDPは未承認

図2 胆道がんに対する薬物療法 (投与例は p. 265 参照)

GEM 単独療法, S-1 単独療法(第Ⅱ相試験のみ), GEM/S-1 療法(第Ⅱ相試験のみ)は膵がん(図1)と同様である。GEM 単独療法と GEM/CDDP 療法の比較試験では, GEM/CDDP 療法が有意に良好であった。

適応に承認されている。また, S-1 も第Ⅱ相試験が行われ, 2007年 GEM に続いて適応が承認された。2007年の胆道癌診療ガイドラインでも切除不能胆道がんに対する薬物療法として GEM あるいは S-1 が推奨され¹³⁾, この2剤が key drug として広く用いられている。

わが国で行われた GEM の第Ⅱ相試験では, 奏効率 17.5%, OS 中央値 7.6 カ月と, それまで胆道がんでもおもに用いられていた UFT, doxorubicin などに比べ良好な治療成績が報告されている¹⁴⁾。おもな有害反応は骨髄毒性であり, 悪心・食欲不振など非血液毒性も含め, 重篤なものはなく, 忍容性に優れている。胆道がんではさまざまな用法用量による臨床試験が行われているが, GEM 1,000 mg/m² · 30 分点滴静注 · 3 週連続投与後 1 週休薬 · 4 週を 1 コースとして繰り返す膵がんと同じ用法用量 (図1) が多く用いられている。

S-1 の第Ⅱ相試験では奏効率 35%, OS 中央値 9.4 カ月と GEM と同等以上の治療成績が得られている¹⁵⁾。さらに GEM/S-1 療法も試みられ, 第Ⅱ相試験では奏効率 34%, OS 中央値 11.6 カ月と単剤より良好な成績が報告されている¹⁶⁾。

海外では GEM/プラチナ系薬剤の併用薬物療法が多く用いられている。イギリスで行われた GEM 単独治療と GEM/cisplatin (CDDP) 療法 (Cis/Gem 療法) のランダム化第Ⅱ相試験により, Cis/Gem 療法の有用性が示唆され, 引き続いて大規模な第Ⅲ相試験 (ABC-02 試験) が行われた¹⁷⁾。その結果, Cis/Gem 療法群において有意な生存期間の延長が確認されている (表3)。また有害事象も両群で大きな差は認めず, Cis/Gem 療法が進行胆道がんの標準治療と報告された。わが国でも ABC-02 試験と同様の方法でランダム化比較試験 (BT-22 試験) が行われ, ほぼ同様の結果が得られている (表3)¹⁸⁾。これらの試験では GEM は通常用法用量の 1,000 mg/m² · 30 分点滴静注が用いられたが, CDDP は 1

回 25 mg/m²と低用量で投与された (図 2)。いずれの薬剤も週 1 回, 2 週連続投与後, 1 週休薬の 3 週を 1 サイクルとするレジメンであり, CDDP の投与量を少なくしたことが毒性をマイルドにし, 良い結果につながったと推察されている。今後, わが国でもこの用法用量による Cis/Gem 療法が切除不能胆道がんに対する新しい標準治療となっていくものと考えられる。

胆道がんにおける分子標的薬の開発は医師主導の自主研究の範囲を出ていない。血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR) や上皮細胞成長因子受容体 (EGFR) の阻害により胆道がんの有効性が示唆される基礎研究も報告されてきている¹⁹⁾。また cetuximab や bevacizumab では GEM-based レジメンとの併用により有望な結果も報告されており²⁰⁾, 今後大規模な臨床試験の実施が期待される。

2. 術後補助療法

これまで標準的術後補助療法は確立しておらず, 胆道癌診療ガイドラインでも臨床試験の実施が推奨されている¹⁾。2006 年以降, GEM と S-1 が臨床に導入され, 術後補助療法にも使われてきている。現在わが国では, GEM/CDDP や GEM の第 I 相試験が行われ, さらに胆管がん術後補助療法として GEM と切除単独との大規模なランダム化比較試験が行われている。また海外ではイギリスにおいて capecitabine と切除単独との比較試験が実施されている。

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) 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. *J Clin Oncol* 25 ; 1960-1966, 2007
- 3) Nakachi K, Okusaka T, Funakoshi A, et al : A phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 7 (Suppl) ; 387 (abstr 6590), 2009
- 4) Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al : Meta-analysis of randomized trials : evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 28 ; 8, 2008
- 5) Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al : Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27 ; 5513-5518, 2009
- 6) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al : A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 61 ; 615-621, 2008
- 7) 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
- 8) Ueno H, Okusaka T, Furuse J, 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* 25 (Suppl) ; 210s (abstr 4550), 2007
- 9) Morizane C, Okusaka T, Furuse J, et al : A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 63 ; 313-319, 2009
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al : A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 101 ; 908-915, 2009
 - 13) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会 編 : エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン. 医学図書出版, 東京, 2007
 - 14) 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
 - 15) 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* 62 ; 849-855, 2008
 - 16) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al : Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009 Aug 26. [Epub ahead of print]
 - 17) Valle JW, Wasan HS, Palmer DD, 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). *J Clin Oncol* 27 (Suppl) ; 202s (abstr 4503), 2009
 - 18) Furuse J, Okusaka T, Miyazaki M, et al : A randomized study of gemcitabine/cisplatin versus single-agent gemcitabine in patients with biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 27 (Suppl) ; 221s (abstr 4579), 2009
 - 19) Yoshikawa D, Ojima H, Kokubu A, et al : Vandetanib (ZD6474), an inhibitor of VEGFR and EGFR signalling, as a novel molecular-targeted therapy against cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 100 ; 1257-1266, 2009
 - 20) Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, et al : Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluoro-deoxyglucose PET with clinical outcome : a phase 2 study. *Lancet Oncol* 11 ; 48-54, 2010

(古瀬純司, 鈴木英一郎, 長島文夫)

1. 切除不能進行胆道がんの標準治療はなにか？ GEM と S-1 をどう使うか？

1 序論

切除不能進行胆道がんは、本邦で年間 16,000 人の死亡原因であり、その治療開発は急務である。これまで胆道がんは、肝内胆管がん、肝外胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんなど生物学的特徴の異なるがん種の総称であることなどや、発症患者の地域差などから臨床試験の組みにくいがん種とされ、長らく標準治療が確立されていなかったが、2000 年代に入り塩酸ゲムシタピンを中心とした治療開発が進み、標準治療の確立がなされた。本稿では切除不能進行胆道がんにおける国内外の臨床試験結果および、本邦の現状を報告する。

2 コンセンサス

2009 年アメリカ臨床腫瘍学会 (ASCO) にて、塩酸ゲムシタピンを対照群とした無作為化第 III 試験の結果が発表され、塩酸ゲムシタピンとシスプラチンの併用群が有意に生存期間の延長を示した。この結果、進行胆道がんの標準治療は塩酸ゲムシタピン+シスプラチン併用療法であるとのコンセンサスが得られた。わが国では 2010 年 5 月現在シスプラチンの保険適応が承認されておらず、胆道癌診療ガイドラインでは塩酸ゲムシタピンあるいはフッ化ピリミジン系薬剤である S-1 の有用性が記載されている。

3 エビデンス

1) Okusaka T, et al (Cancer Chemother Pharmacol. 2006; 57: 647-53)¹⁾

目的: 進行・再発胆道がんに対する塩酸ゲムシタピン単剤の治療成績を検討。

対象: 日本における進行・再発胆道がん患者 40 名。

方法: 単アームの第 II 相試験。塩酸ゲムシタピン単剤 (1000mg/m²) を週 1 回 3 週間連続投与、1 週間休薬 4 週 1 コースとして、増悪となるまで繰り返し、抗腫瘍効果や有害事象、生存期間や、無増悪期間を検討。

結果: 奏効割合 17.5%、全生存期間 (OS) 中央値 7.6 カ月、無増悪生存期間 (PFS) 中央値 2.6 カ月の成績であった。それまで胆道がん主に用いられてきた UFT、ドキソルビシンなどと比べ良好な治療成績が得られた。主な有害事象は骨髄抑制であり、重篤な有害事象は認めなかった。

2) Furuse J, et al (Cancer Chemother Pharmacol. 2008; 62: 849-55)²⁾

目的: 進行・再発胆道がんに対する S-1 単剤の治療成績を検討。

対象: 進行・再発胆道がん罹患患者 40 名。

方法: 単アームの後期第 II 相試験. S-1 (80mg/m²) を 4 週投与 2 週休薬で投与し, 抗腫瘍効果や有害事象, 生存期間や, 無増悪期間を検討.

結果: 奏効割合 35%, OS 中央値 9.4 カ月 無増悪期間中央値は 3.7 カ月であった. 主な有害事象は骨髄抑制や疲労であり, 忍容性が認められた.

3] Sasaki T, et al (Cancer Chemother Pharmacol. 2010; 65: 1101-7)³⁾

目的: 進行・再発胆道がんに対する塩酸ゲムシタビンと S-1 の併用療法の治療成績を検討.

対象: 進行・再発胆道がん罹患患者 35 名.

方法: 単アームの第 II 相試験. 塩酸ゲムシタビン (1000mg/m²) を day1 および 15, S-1 を day1~14 まで投与し, 3 週間 1 コースとし増悪となるまで繰り返す.

結果: 奏効割合 34%, OS 中央値 11.6 カ月, 無増悪期間中央値は 5.9 カ月であった. 主な有害事象は骨髄抑制や食思不振であるが重篤な有害事象は認めず, 忍容性が認められた.

4] Valle J, et al (N Engl J Med. 2010; 362: 1273-81)⁴⁾

目的: 進行・再発胆道がんに対する塩酸ゲムシタビン単剤と, 塩酸ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法の治療成績を比較.

対象: 英国での進行・再発胆道がん 410 名.

方法: 無作為化第 III 相試験. 塩酸ゲムシタビン単剤 (1000mg/m²) を週 1 回 3 週間連続投与, 1 週間休薬 4 週 1 コースとする群と, 塩酸ゲムシタビン (1000mg/m²) およびシスプラチン (25mg/m²) を週 1 回 2 週投与, 1 週休薬 3 週間 1 コースとする群に分け, 増悪あるいは治療開始 6 カ月に達するまで投与する.

結果: 塩酸ゲムシタビンと, 塩酸ゲムシタビン+シスプラチンの併用療法の病勢制御割合, OS 中央値, PFS 中央値はそれぞれ 71.9% vs 81.4%, 8.1 カ月 vs 11.7 カ月, 5.0 カ月 vs 8.0 カ月 でいずれも併用療法で有意に優れていた. 主な有害事象は, 疲労や好中球減少などであったが, 塩酸ゲムシタビン群および塩酸ゲムシタビン+シスプラチンの併用群で大きな差を認めなかった.

5] Furuse J, et al (J Clin Oncol. 2009; 27: abstr 4579)⁵⁾

目的: 進行・再発胆道がんに対する塩酸ゲムシタビン単剤と, 塩酸ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法の治療成績を比較.

対象: 日本における進行・再発胆道がん 84 名.

方法: 無作為化第 II 相試験である. 投与方法は ABC-02 試験と同様であるが治療中止基準は増悪あるいは治療開始 1 年に達するまでである.

結果: 塩酸ゲムシタビンと, 塩酸ゲムシタビン+シスプラチンの併用療法の奏効割合, 病勢制御割合, OS 中央値, PFS 中央値, それぞれ 11.9% vs 19.5%, 50.0% vs 68.3%, 7.7 カ月 vs 11.2 カ月, 3.7 カ月 vs 5.8 カ月であった. 主な有害事象は骨

髄抑制であり，併用療法群が高い傾向があったが忍容性が認められた。

6] Suzuki E, et al (J Clin Oncol. 2009; 27: abstr 4145)⁶⁾

目的：進行・再発胆道がんに対する塩酸ゲムシタピンを含む治療法に耐性となった症例に対し S-1 の治療成績を検討。

対象：日本におけるゲムシタピン耐性進行・再発胆道がん 40 名。

方法：単アーム第 II 相試験。S-1 (80mg/m²) を 4 週投与 2 週休薬で投与し，増悪となるまで投与する。抗腫瘍効果や有害事象，生存期間や，無増悪生存期間を検討。

結果：奏効割合 7.5%，OS 中央値 7.3 カ月，PFS 中央値は 2.5 カ月であった。主な有害事象は骨髄抑制や食思不振であり，忍容性が認められた。

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

エビデンス 1]， 2]， 3] とも本邦における単アームの第 II 相試験であり，単純な比較は難しい点を留意する必要がある。6] についても塩酸ゲムシタピンに対する二次治療としては初めての報告であるが同じく単アームの試験であり，その解釈は注意する必要がある。

4] については大規模な第 III 相試験であり，この試験により切除不能・進行胆道がんの標準治療が確立されたものと考えられる。5] については本邦でも英国で行われた第 III 相試験と同様に，塩酸ゲムシタピン+シスプラチンが塩酸ゲムシタピン単剤と比べ良好な治療成績であることが示されており，本邦でも併用療法が有効であるとの解釈が可能であると考えられる。

5 本邦の患者に適応する際の注意点

本邦でも塩酸ゲムシタピンとシスプラチンの併用療法の有効性が認められ，近い将来シスプラチンも保険適応となると思われるが，2010 年 5 月現在未承認であり，塩酸ゲムシタピンと S-1 を中心とした治療選択となる。現在のところ，S-1 を塩酸ゲムシタピンと併用すべきか，二次治療で用いるか，あるいは単剤で一次治療に用いるかについては個々の医師にゆだねられており，患者の状態や腫瘍状況により決定されている。

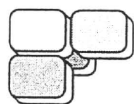
6 コメント

塩酸ゲムシタピンとシスプラチンの併用療法が切除不能胆道がんの標準治療である。今後 S-1 を治療選択でどう位置づけていくか，エビデンスの構築が必要である。現在日本臨床腫瘍グループ (JCOG) で，塩酸ゲムシタピンと S-1 の併用療法と S-1 単剤の比較試験が行われており，その結果をふまえ塩酸ゲムシタピンとシスプラチンの併用療法との比較試験が予定されており，S-1 の位置づけが明らかになるものと思われる。

■文献■

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al. Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 65: 1101-7.
- 4) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1273-81.
- 5) Furuse J, Miyazaki M, Taniai H, et al. A randomized study of gemcitabine/ cisplatin versus single-agent gemcitabine in patients with biliary tract cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: abstr 4579.
- 6) Suzuki E, Ikeda M, Okusaka T, et al. A multicenter phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory biliary tract cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: abstr 4145.

〈鈴木英一郎 古瀬純司〉



症例報告

濃染する肝内胆管癌の1例

小林 智^{*1} 上野 誠^{*1} 亀田 亮^{*1} 宮川 薫^{*1}
 長谷川千花子^{*2} 亀田 陽一^{*2} 大川 伸一^{*1}

A case report: an intrahepatic cholangiocellular carcinoma presenting high density in the early phase of enhanced CT

Satoshi Kobayashi^{*1}, Makoto Ueno^{*1}, Ryo Kameda^{*1}, Kaoru Miyakawa^{*1}, Chikako Hasegawa^{*2}, Yoichi Kameda^{*2} and Shinichi Ohkawa^{*1}

^{*1}Division of Hepatobiliary and Pancreatic Medical Oncology, ^{*2}Division of Pathology, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan

Summary : A 55-year-old Japanese woman was followed up after surgery for breast cancer (histopathologically : ductal carcinoma *in-situ*, and immunologically : estrogen receptor (ER) negative) by adjuvant chemo-radiation therapy. Three years postoperatively, the laboratory tests showed elevated serum CEA. As we suspected recurrence of breast cancer, we performed CT scanning and a liver mass in S4 was detected. Ultrasonography revealed iso-echoic mass, surrounded by high echoic capsule. Dynamic enhanced CT demonstrated high density lesion with low density area at the center of the tumor in the early phase and low density in the delayed phase. MRI showed low intensity on T1-weighted imaging, high intensity on T2-weighted imaging, and high signal intensity on diffusion-weighted imaging. SPIO uptake was negative. Angiography showed tumor stain. PET-CT revealed no significant accumulation of FDG. Under the preoperative diagnosis as hepatocellular carcinoma (HCC) or combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma, she underwent partial lobectomy of S4. The histopathological findings were papillary and tubular adenocarcinoma with fibrosis only at the center of the tumor. Immunohistochemical staining for CK-7, CK-20, and progesterone receptors was negative, while that for CK-19, CEA and ER was positive. We finally considered this liver tumor as intrahepatic cholangiocellular carcinoma.

Key words : intrahepatic cholangiocarcinoma, high density, tumor stain

[*Liver Cancer* 16(1) : 37-43, 2010]

はじめに

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocellular carcinoma : ICC)

は画像所見として辺縁部が ring 状に造影され、内部は造影効果に乏しいのが典型的とされる。今回、われわれは造影効果に富み、術前は肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma : HCC) などが考えられたが、病理学的に ICC と考えられた1例を経験したので、多少の文献的考察を交えて報告する。

^{*1} 神奈川県立がんセンター・消化器内科

^{*2} 同 病理診断科

I. 症 例

患者：55歳，女性。

主訴：なし。

既往歴：3年前他院にて，左乳癌，乳房切除/腋窩リンパ節郭清術および術後補助放射線化学療法を施行。病理は管状腺癌，pStage I，estrogen receptor(ER)陰性，human epidermal growth factor receptor 2陽性。

生活歴：アルコール 10g/毎日 36年，喫煙 20本/33年。

現病歴：乳癌術後1年より，当院へ転医し経過観察されていた。術後3年でCEAの上昇を認めため，造影CTを施行したところ肝S4に腫瘤が認められた。腫瘤は増大傾向を呈するため精査目的に当科入院となった。

血液学的所見(Table 1)：肝胆道系酵素に異常は認めず，HBs-Ag，HCV-Abは陰性であった。腫瘍マーカーはCEA 29.6 ng/mlと上昇，CA19-9は正常範囲内であった。

腹部エコー(Fig. 1)：腫瘤は周囲に一層の高エコーを有する，内部均一な等エコー領域として描出された。腫瘤内部に管腔構造を認めず，腫瘤の末梢側胆管拡張も認めなかった。

造影CT(Fig. 2)：病変は径35×30mm大の類円形で境界は比較的明瞭，早期相で中心はやや低吸収だが濃染され，後期相で周囲背景肝より全体に低吸収となる傾向を示した。

MRI(Fig. 3)：T1強調像で均一な低信号，T2強調像で高信号，拡散強調像で均一に著明な高信号を呈した。SPIO投与にて取り込みの低下が認められた。

腹部血管造影(Fig. 4)：腫瘍全体が比較的均一な濃染像を示した。門脈には明らかな異常を認めなかった。

PET-CT(Fig. 5)：肝腫瘤を含め，FDGの有意なuptakeを認めなかった。上部・下部消化管内視鏡では腫瘍性病変は認められなかった。

経過：以上の検査結果から，術前診断としてHCCや混合型肝癌(combined hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma: combined HCC/CCC)，細胆管細胞癌(cholangiolocel-

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		ALT	16 IU/l
WBC	5,800/ μ l	LDH	186 IU/l
RBC	402×10^4 / μ l	ALP	175 IU/l
Hb	12.7 g/dl	γ -GT	16 IU/l
Hct	39.2%	Ch-E	122 IU/l
Plt	20.1×10^4 / μ l	Amy	64 IU/l
		Glu	94 mg/dl
Coagulation		Na	141 mEq/l
PT	92%	K	4.1 mEq/l
APTT	27.5 sec.	Cl	102 mEq/l
Fib	337 mg/dl	CRP	0.04 mg/dl
ICG R ₁₅	10.3%	HBs-Ag	(-)
		HBc-Ab	(-)
Chemistry		HCV-Ab	(-)
TP	8.0 g/dl	AFP	14.6 ng/ml
Alb	4.5 g/dl	PIVKA-II	12 mAU/ml
T-Bil	0.5 mg/dl	CEA	29.6 ng/ml
BUN	15.5 mg/dl	CA19-9	45.7 U/ml
Cr	0.75 mg/dl		
AST	20 IU/l		

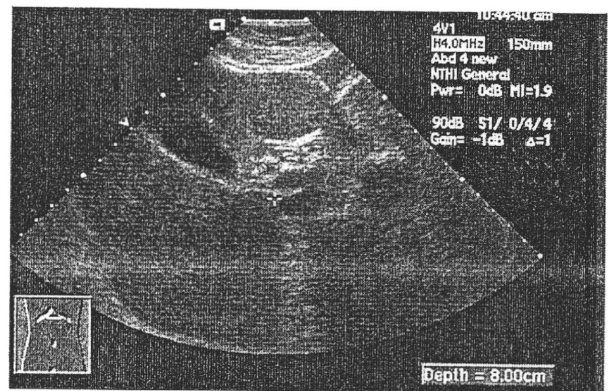


Fig. 1 Ultrasonogram showing an iso-echoic mass surrounded by high echoic capsule in S4.

lular carcinoma: CoCC). 乳癌肝転移が考えられた。CT angiographyにて単発病変であったため，診断目的も含めて手術加療の方針となり，肝S4部分切除術を施行された。

病理組織所見：肉眼的には明瞭な被膜に覆われており，中心の一部は灰白色調で，その他は全体

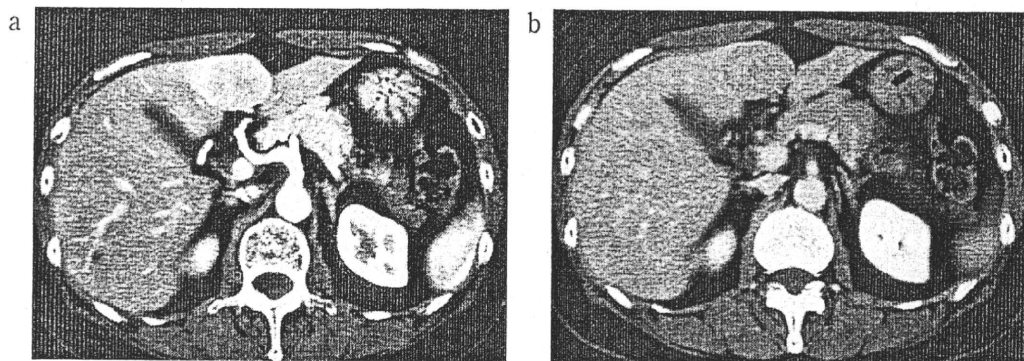


Fig. 2 a : Enhanced CT scan in the early phase shows high density of the lesion, but the lesion center is low density.
b : In the delayed phase, the lesion is low density, and the mass is 35×30 mm in diameter.

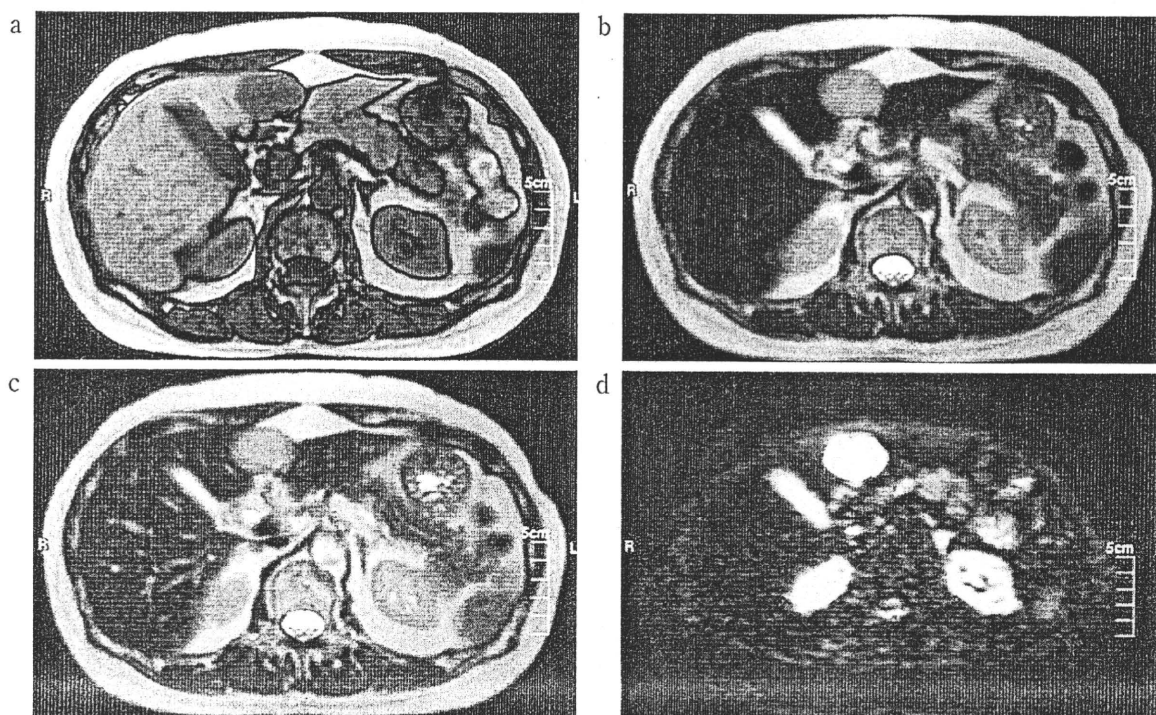


Fig. 3 MRI revealed low intensity on T1WI(a), high intensity on T2WI(b), high intensity on diffusion WI(c), and SPIO uptake was negative(d).

に赤色調の腫瘍であった(Fig. 6)。HE 染色では、背景肝は病変近傍では血管、線維組織の増生があるものの正常であった。腫瘍は管状腺癌の成分が混在した中分化乳頭状腺癌と考えられ、脈管浸潤は認めなかった。HCC と思われる組織の混在は認められず、また、CoCC といえる小型腫瘍腺管と豊富な線維性間質も認めなかったため、HCC や combined HCC/CCC、CoCC は否定的であった。

肉眼的に灰白色調であった中心部は、間質が浮腫状になっており、実質はみられなかった。腫瘍細胞は免疫染色を行うと、サイトケラチン(cytokeratin : CK)-7(-), CK-20(-), CK-19(+), GCDPF-15(-), MUC-2(-), CEA(+), ER(+), PgR(-), PAS/消化PAS(+/-)で、いずれの原発巣としても典型的ではなかった(Fig. 7)。しかし、乳癌切除標本は CK-7(+), CK-19(+), CK-20

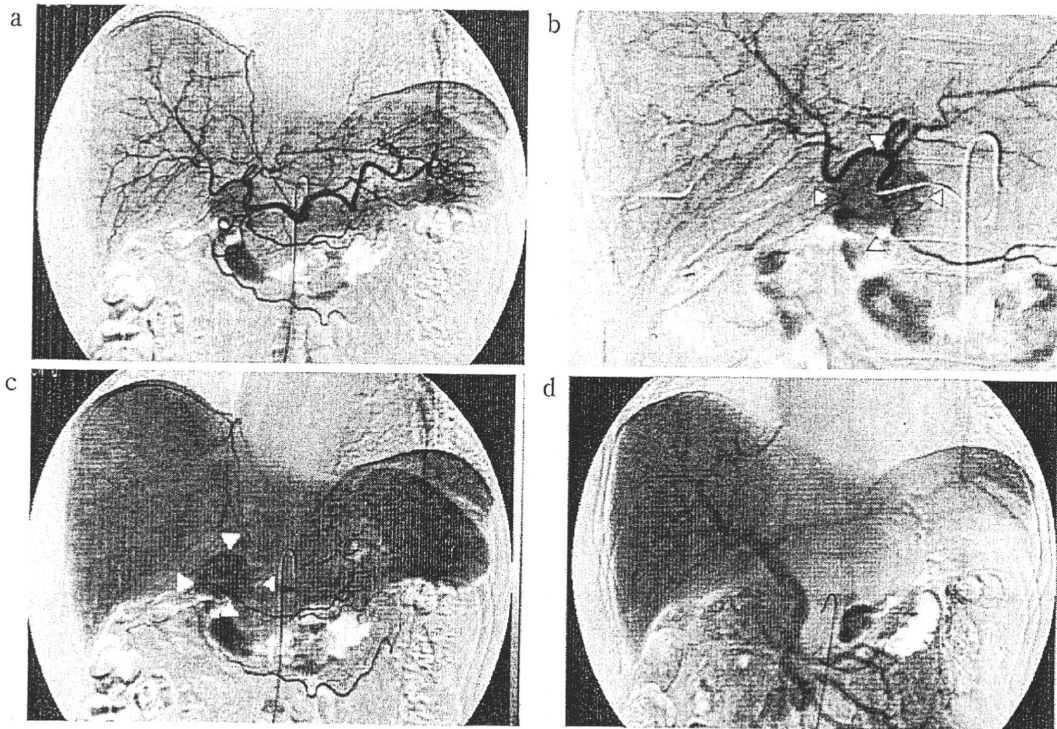


Fig. 4 a, b, c : Angiography revealed the tumor enhancement (arrowheads), but the feeding artery was not identified.
d : Portography showed no abnormal finding.

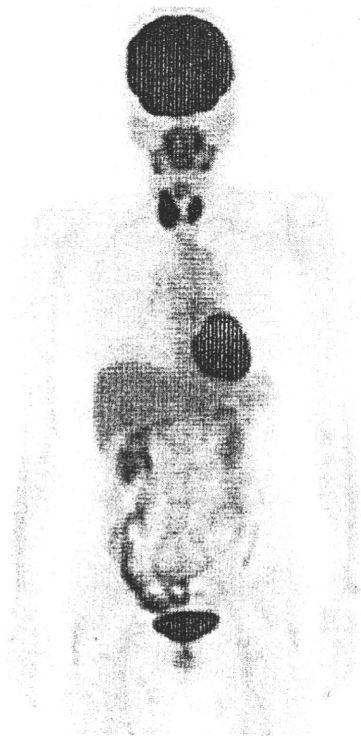


Fig. 5 PET-CT revealed no significant accumulation of FDG.

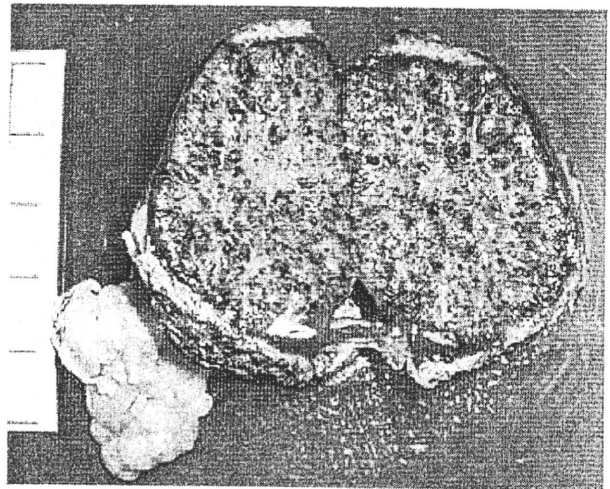


Fig. 6 The cut surface of the resected specimen is grossly reddish, partially whitish at the center of the tumor.
Capsule is seen around the tumor.

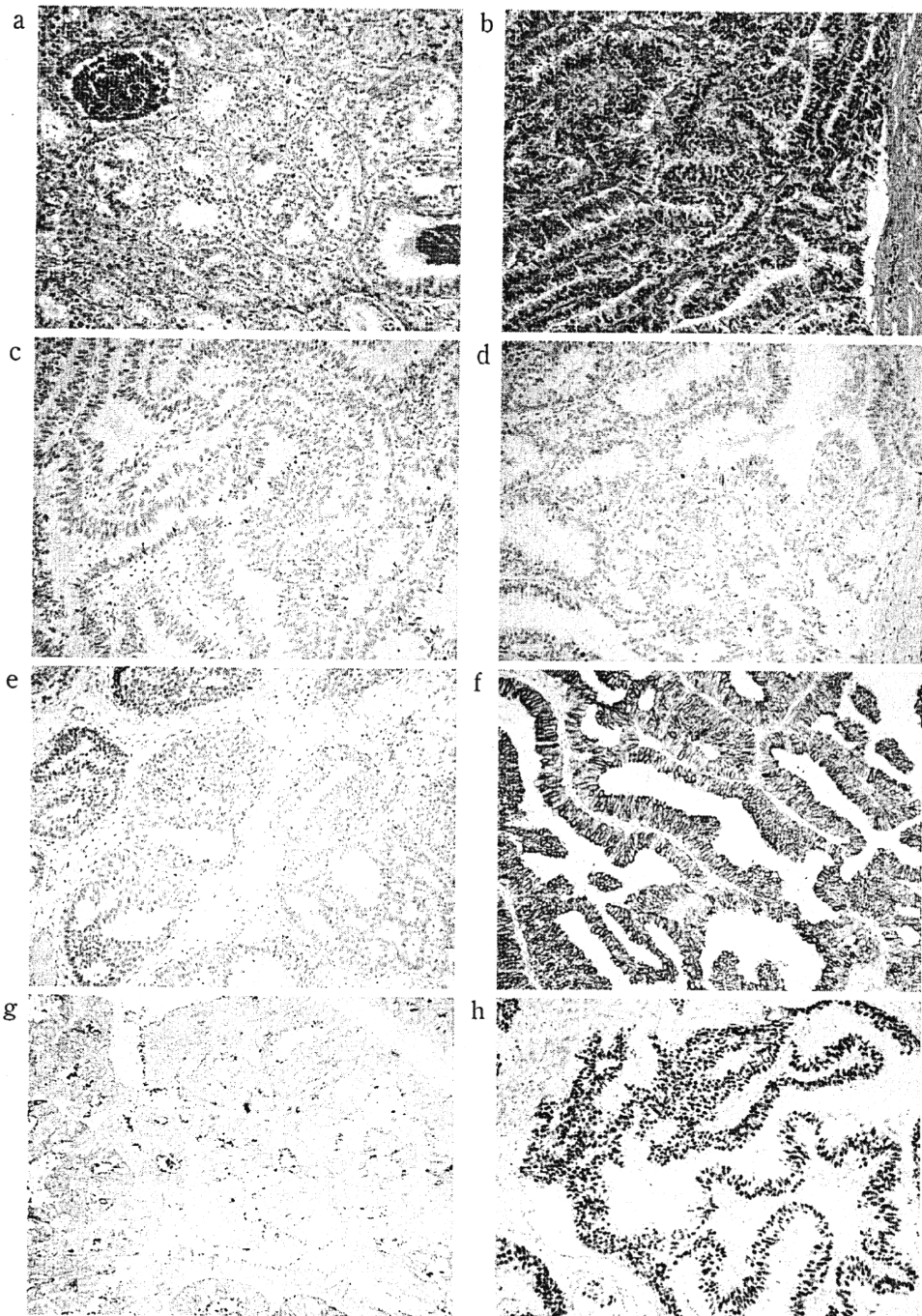


Fig. 7 The microscopic findings are tubular(a) and papillary adenocarcinoma(b) without interstitial fibrosis. Immunohistochemical stainings for CK-7(c), CK-20(d) and progesterone receptors(e) are negative, while that for CK-19(f), CEA(g) and estrogen receptors(h) are positive.

(-), ER(-), PgR(-)であることから, 乳癌の肝転移の可能性は否定的であった。以上より, 典型的ではないものの ICC としても矛盾しないため, ICC, mass forming type の診断とした。

術後経過: 術後6か月の造影CTで, 前回と同様の画像所見を示す腫瘍が肝S4に限局, 多発し

て認められ(Fig. 8), 肝左葉切除術を施行。病理学的にも前回と同様の所見であり, 再発と診断された。その後は本人の希望で他医にて免疫療法を行っているが, 再手術から2年10か月無再発生存中である。

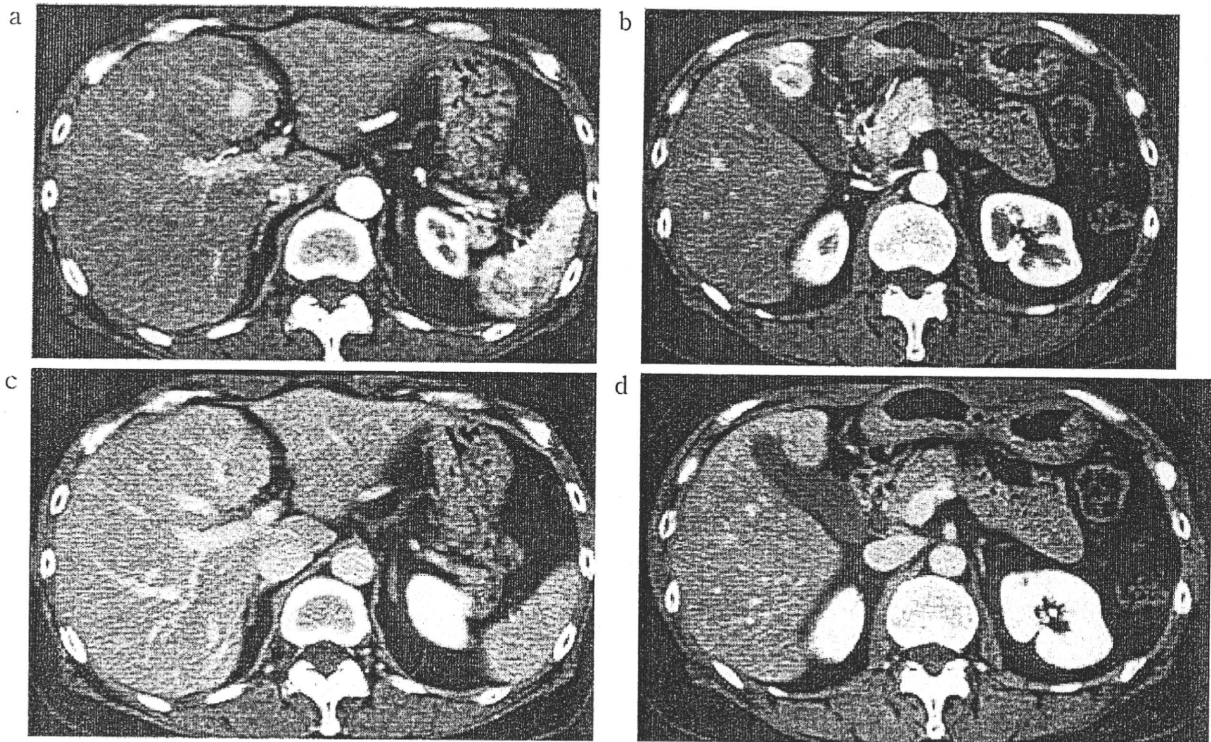


Fig. 8 Recurrence of the tumors emerged and limited to S4. They are enhanced just like the previous liver tumor (a, b : images in the early phase, c, d : images in the delayed phase).

II. 考 察

ICC は肝内に発生した胆管上皮に似る、もしくはそれに由来する細胞からなる上皮性悪性腫瘍である。本邦では肝原発悪性腫瘍のなかで約4%を占めるに過ぎず、比較的頻度の少ない腫瘍であるが¹⁾、近年増加傾向にあるとされている²⁾。本症例はICCの典型像といくつかの点で異なっており、術前診断および病理診断に難渋した。ICCの典型的画像所見は、①境界不明瞭、②造影CT早期相において辺縁のみring状に濃染され、後期相で辺縁は一層の低吸収域で内部は斑状や索状の遅延性濃染を認める³⁾、③血管造影では乏血性であり、濃染されてもring状を呈することが多く、血管のencasementや閉塞を認めることが多い⁴⁾とされる。これに対し、本症例は①被膜を有し、腹部超音波検査でも境界明瞭で、②造影CT早期相からほぼ全体が濃染し、③血管造影で全体が腫瘍濃染像を呈した。また、組織学的には線維性間質がよく発達し、腫瘍細胞内あるいは管腔内に粘液

産生を認めることが典型とされるが、本症例は線維性間質に乏しく、粘液産生も乏しかった。画像所見と病理組織像の対比では腫瘍内部の線維組織が乏しく、腫瘍の大部分が細胞成分で特に間質が少なく、血管に富む乳頭状腺癌の成分を含んでいたために、造影CT早期相や血管造影で濃染したものと考えられた⁵⁾。また、中心部は浮腫状になった間質であり、血行障害があることを反映しているものと思われ、結果的に造影CT早期相で低吸収域として認められたと考えられる。肉眼的所見について考えると通常のICCは線維成分が多いため、白色調を呈するのに対し本腫瘍は赤色調を呈しているが、このことは中心部以外が血管に富んでいたという病理所見から説明できると思われる。

造影効果に富んだICCは報告によって異なるが10~50%ほどあり、それらは通常のICCと比較して予後がよいといわれている^{6,7)}。このなかにはヘリング管由来と考えられているCoCCも多く含まれている可能性が考えられる。本症例もCoCCとの異同が問題となるが、CoCCの典型像

は造影 CT 早期相で濃染, 遅延相でも遷延性濃染を示し⁸⁾, 組織学的には豊富な線維性間質が介在し, 腫瘍が小型の腺管構造を呈するとされる⁹⁾。このため HE 染色上, CoCC とは明らかに異なっているといえる。また, 小型の ICC では線維組織に乏しく, 濃染することがあるといわれているが, 30 mm を超えるものはやはりまれなようである¹⁰⁾。その他, ウイルス性肝炎は ICC の危険因子とされ, それらの症例では造影 CT 早期相で濃染を示す割合が高いことも報告されているが, HCC のスクリーニングのために比較的頻繁に CT が施行されているため, 腫瘍が小さいうちに発見されることが多いことに関連しているかもしれない¹¹⁾。以上の観点からも, 本腫瘍はまれな ICC であるといえる。

なお, 本症例の肝腫瘍は ER 陽性であったが, ICC のうち 80% が ER 陽性であり¹²⁾, 低分化の胆管癌で特に多く認められるとの報告がある¹³⁾。さらに estrogen が vascular endothelial growth factor を介して, ICC の増生に関与しているともいわれている¹⁴⁾。このため, ER 陽性であることは ICC であることを否定するものではないようである。また, 本症例は組織像からすると, 子宮や甲状腺が原発の転移性肝癌である可能性も考えられるが, 各部精査で異常なく, FDG-PET を含めた全身検索でも有意な異常は認めていないため, その可能性も否定的と考えている。

おわりに

造影 CT 早期相, 血管造影で濃染を示し, 組織学的にも線維性間質に乏しい肝腫瘍の 1 例を経験した。免疫組織学的な検討も行い, ICC, mass forming type と診断したが, 臨床病理学的にまれと考えられ, 報告した。

文 献

1) 日本肝癌研究会: 第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004-2005). 大阪, 2009.

- 2) 尾島英知: 肝内胆管癌の疫学と危険因子. 肝胆膵 **57**(1): 9-17, 2008.
- 3) 内藤岳人, 乾 和郎, 芳野純治・他: 肝内胆管癌の MRI, CT による診断. 肝胆膵 **57**(1): 65-70, 2008.
- 4) 中塚誠一, 平松京一, 橋本 統・他: 血管造影所見・原発性肝癌. 腹部血管造影診断の基本と実際(平松京一), 第一版, 金原出版, 東京, 2000, pp. 114-115.
- 5) 山本雅一, 松村直樹, 高崎 健: 肝内胆管癌の特殊型. 血流に富む症例. 消化器画像 **3**: 635-639, 2001.
- 6) Nanashima A, Sumida Y, Abo T, et al: Relationship between pattern of tumor enhancement and clinicopathologic characteristics in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Surg. Oncol.* **98**(7): 535-539, 2008.
- 7) Asayama Y, Yoshimitsu K, Irie H, et al: Delayed-phase dynamic CT enhancement as a prognostic factor for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiology* **238**(1): 150-155, 2006.
- 8) Motosugi U, Ichikawa T, Nakajima H, et al: Cholangiolocellular carcinoma of the liver: imaging findings. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **33**(5): 682-688, 2009.
- 9) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌取扱い規約. 第 5 版補訂版, 金原出版, 東京, 2009.
- 10) 水谷太郎, 加藤景三, 石原 誠・他: 特異な画像所見を呈した肝内胆管癌の一例. 陶生医報 **20**: 7-10, 2004.
- 11) 斎藤明子: C 型肝炎と肝内胆管癌. 肝胆膵 **57**(1): 43-49, 2008.
- 12) Alvaro D, Barbaro B, Franchitto A, et al: Estrogens and insulin-like growth factor 1 modulate neoplastic cell growth in human cholangiocarcinoma. *Am. J. Pathol.* **169**(3): 877-888, 2006.
- 13) Fan ZJ, Wu Y and Wang ZJ: Expression of estrogen receptor and progesterone receptor in hilar cholangiocarcinoma and their clinical significance. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* **85**(37): 2651-2653, 2005.
- 14) Mancino A, Mancino MG, Glaser SS, et al: Estrogens stimulate the proliferation of human cholangiocarcinoma by inducing the expression and secretion of vascular endothelial growth factor. *Dig. Liver Dis.* **41**(2): 156-163, 2008.

[質疑応答]

板野(座長) : エコーや CT でみても、大きさがあるわりには内部が heterogeneous などところがなくて均一ですね。

演者(小林) : はい。

板野 : どちらかというといふ辺縁が強く染まるのですが、DSA でみていたら、周りのほうから先に染まるということはあるですか。ばーっと、なかまで均等に染まったのですか。

演者 : 均等に染まったと思います。

板野 : それをみたら、最初は ICC とは考えにくいのではないのでしょうか。

演者 : そうですね。術前診断としては、CCC はまったく考えておらず、むしろ HCC か混合型肝癌といったものを考えていました。

板野 : PET-CT をとったのは転移も想定していたわけですね。

演者 : はい。

—病理コメント—

乳癌術後に発見された肝腫瘍である。乳癌は肝腫瘍が発見される 3 年前に 1.6 cm 大の腫瘍として摘出されているが、組織学的には comedo type 非浸潤性乳管癌(DCIS)であった。今回切除された肝腫瘍とは明らかに組織像と免疫染色の形質発現が異なっており、乳癌の肝転移は否定的である。

肝腫瘍は、血管間質を軸に乳頭状に増殖する領域と管状構築を示す腫瘍腺管が間質組織をあまり介さずに密に接して増殖する領域からなり、前者が優位であった。乳頭状腫瘍部の血管間質には線維成分が乏しいため、画像所見上早期濃染を示すも遅延濃染が観察されなかったと考えられる。

早期濃染する ICC の大部分が CoCC と考えられてしまいがちな現状において、提示症例のように CoCC とは異なる組織所見でも濃染することがあり、ICC が多彩な組織像、画像所見を示し得るという教育的な症例である。

(尾島 英知)

板野 : 染まる理由は動脈成分が多いからですか。

尾島(病理コメンテーター) : 動脈成分はあまり多くなくて、先ほどのセッション II でありましたが、恐らく papillotubular や papillary な成分が反映しているのではないかとことです。実際には papillary な成分が周りにありましたね。あのなかは血管間質が豊富なのです。もしかしたらその成分が染まっているのかもしれませんが。

板野 : 染まっている部分は、目にみえないような小さな毛細的な動脈は入っているのですね。

尾島 : 毛細血管は動脈ではないので。

板野 : 動脈造影で染まるかどうかですね。

尾島 : 腫瘍が動脈血流が豊富であるという点では、今までのパターンの腫瘍間質内に明らかな動脈性腫瘍血管を有するというパターンとは異なるということです。

山本(東京女子医科大学) : 確かにあの組織像は普通の ICC と違うのではないかと思いました。この粘液染色はされたのですか。

尾島 : PAS 染色と DPAS 染色をされています。演者は陰性としていますが、少し陽性のところがあったと思います。

演者 : 原発のほうは、こちらでは一応陰性と病理で判断されています。ただ、再発して手術したほうに関しては明らかに粘液がありました。

板野 : 肝臓以外にはないのですね。

演者 : はい。