

を30分で点滴静注，2週連続投与後1週休薬の3週を1サイクルとし，これを繰り返す（図1）。

- ②GEM単独療法：GEM1,000mg/m²をday 1，8，15に30分間で点滴投与，その後1週休薬とし，4週を1サイクルとしてこれを繰り返す（図2）。
- ③S-1単独療法：S-1 80mg/m²/day相当を朝夕食後2回に分けて内服する。4週連日内服，2週休薬とし，6週を1サイクルとしてこれを繰り返す（図3）。
- ④GEM+S-1（GS）療法：GEM1,000mg/m²をday 1，8に30分間で点滴投与，S-1 60mg/m²/day相当をday 1～14に朝夕食後2回に分けて連日内服後，1週休薬する。3週を1サイクルとし，これを繰り返す（図4）。

術後補助療法

- 海外も含め，胆道がんの術後補助療法に関するランダム化比較試験はほとんど行われておらず，わが国で行われたTakadaらによる手術単独群とマイトマイシンC+5-FUの術後補助化学療法施行群との比較試験が報告されているのみである¹¹⁾。
- 上記試験は膵がん，胆管がん，胆嚢がん，乳頭部がんを対象に行われ，胆嚢がんでのみ術後補助療法の有効性が示された。現在GEM単独，GEMを基軸としたレジメン，あるいはS-1単独などいくつかの臨床試験が行われている。
- 今後切除不能胆道がんと同様に，術後補助療法に関してもエビデンスに基づいた治療法が確立されるものと期待される。

文 献

- 1) Glimelius B et al : Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7 : 593 (1996)
- 2) Sharma A et al : Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer : a randomized controlled study. *J Clin Oncol* 28 : 4581 (2008)
- 3) Okusaka T et al : Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 57 : 647 (2006)
- 4) Furuse J 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 (2008)
- 5) Valle J et al : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362 : 1273 (2010)
- 6) Okusaka T et al : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer : a comparative multicenter study in Japan. *Br J Cancer* 103 : 469 (2010)
- 7) Knox JJ et al : Combining with gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer : a phase II trial. *J Clin Oncol* 23 : 2332 (2005)
- 8) Cho JY et al : Capecitabine combined with gemcitabine (CapeGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 104 : 2753 (2005)
- 9) Sasaki T et al : Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65 : 1101 (2010)
- 10) Andre T et al : Gemcitabine combined with oxaliplatin (Gemox) in advanced biliary tract adenocarcinoma : a GERCOR study. *Ann Oncol* 15 : 1339 (2004)
- 11) 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)

1) Glimelius B et al : Chemotherapy improves

7

胆道癌の化学療法 —標準治療と最近の動向

大川 伸一*

Key words: 胆道癌, 化学療法, ゲムシタピン・シスプラチン併用療法, ABC 試験

要旨

胆道癌の治療において化学療法の役割は大変大きいものがあるが、最近まで大規模な比較試験がなく標準治療が存在しなかった。1997年にゲムシタピンが膵癌に対してその有効性が証明されてから、胆道癌に対してもゲムシタピン単独治療が事実上の標準治療であった。しかし最近英国で行われた第Ⅲ相試験(ABC-02 試験)の結果、ゲムシタピンとシスプラチンの併用療法がゲムシタピンに対する有効性が証明され標準治療となった。日本でも同じレジメンで試験が行われ(BT-22 試験)、まもなく標準治療となると考えられている。今後はこれをベースとしてさらに新たな比較試験が行われていく可能性が高く、胆道癌の化学療法は新たな展開に入ったといえる。

I. 日本における胆道癌の動向

この項のポイント

- 胆道癌は癌による死因の第6位であり、年々増加している。
- 高齢化に伴い今後も増加することが予想されている。

厚生労働省の統計表^{参考URL¹⁾}によると、わが国における2009年の胆道癌による死亡者数は17,599人であり年々増加の一途をたどっており(図1)、全癌における死亡順位では肺、胃、

大腸、肝、膵に次いで第6位の癌腫である。また男女の発生数の差が少ないのも特徴である。胆道癌は発生年齢のピークが比較的高齢であるため、すでに高齢化社会となり今後さらに高齢化が加速するわが国においては、今後さらに増加することが予想されている。また胆道癌は膵癌に次いで種々の治療に抵抗する難治癌であるため、有効な治療法の開発は大変重要な課題である。

II. 胆道癌の治療

この項のポイント

- 胆道癌は切除率も低く、再発も多いため化学療法の役割は大きい。
- 胆道の部位は取扱い規約・UICC分類の両方で肝外胆管、胆嚢、十二指腸乳頭と定義されているが、実際の臨床において化学療法の対象となるのは肝内胆管癌まで含めることが多い。

1. 部位の定義

胆道癌の部位の定義については、『胆道癌取扱い規約¹⁾』では、肝外胆道、すなわち肝外胆管、胆嚢、十二指腸乳頭とされており、肝内胆管癌は含まれていない。これはUICC(Union for International Cancer Control)によるTNM分類(UICC分類)の第6版²⁾でも肝内胆管癌は肝癌に含まれており、実際に多くの診療がこれに

*神奈川県立がんセンター消化器内科
(〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾1-1-2)

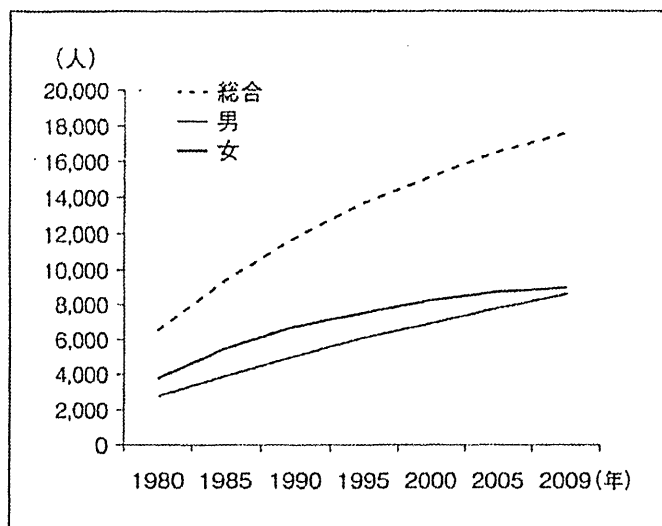


図1 本邦における胆道癌による死亡者数の推移
〔厚生労働省統計表^{※URL1)}より〕

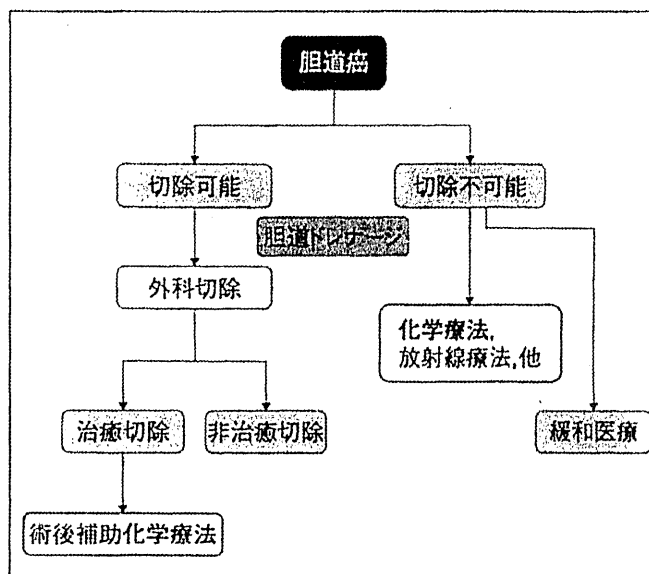


図2 胆道癌治療のアルゴリズム
〔エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン⁴⁾、
医学図書出版, p. 14 より改変して引用〕

従って行われてきた。しかし欧米の研究では肝内胆管癌も胆道癌に含まれることが多く、UICCの第7版³⁾では肝内胆管癌は肝癌の亜分類であることに変わりはないが、項目を別に設けている。日本においても最近の臨床試験では胆道癌に肝内胆管癌を含めることが多く、実際の臨床でも化学療法の対象として肝内胆管癌を含めることが一般的になっていると考えられる。

2. 治療法のアルゴリズム

胆道癌の治療法のアルゴリズムは診療ガイドライン⁴⁾に記載されているとおりである(図2)。胆道癌の切除率は決して高いわけではなく、切除不能胆道癌に対しては化学療法が行われることが多い。切除可能であっても再発率の高い癌腫であるため、実際の臨床の現場では術後補助化学療法が行われることもしばしばあり、また再発癌の多くで化学療法が行われる。以上の点から胆道癌の治療における化学療法の占めるウェイトは大変大きいものといえる。

III. 胆道癌の化学療法の重要性と歴史

この項のポイント

- 胆道癌の治療において化学療法は大きなウェイトを占めているのだが、標準治療は長い間存在しなかった。

前述したように、胆道癌治療において抗癌剤を中心とした化学療法は大きなウェイトを占めているのだが、長い間大規模な臨床試験が行われてこなかったため標準治療が存在しなかった。そのため現在のガイドライン⁴⁾では化学療法の有効性は「期待出来る可能性がある(推奨度C1)」という表現にとどまっている。これまでの臨床試験の報告ではいずれも症例数は少なく、Ⅱ相試験にとどまっていることが多く大規模な比較試験はほとんどなかった(表1)^{5)~15)}。その内容としては、2000年まではフルオロウラシル(5-FU)を中心としたフッ化ピリミジン系の薬剤を中心とするレジメンを用いたものが多かったが、2000年以降はゲムシタピンを用いたレジメンが多く報告されるようになってきた。過去の無作為化比較試験となるとさらに報告は少なく、また症例数も少ない。その理由として

表1 胆道癌化学療法の歴史

年	報告者	レジメン
1984	Falkson ⁵⁾	5-FU vs. 5-FU+STX vs. 5-FU+MeCCNU
1994	Takada ⁶⁾	5-FU vs. 5-FU+ADR+MMC
1996	Glimelius ⁷⁾	BSC vs. 5-FU+LV+Etop
1999	Raderer ⁸⁾	5-FU+LV+MMC vs. GEM
2004	Kornek ⁹⁾	Cape+MMC vs. GEM+MMC
2005	Rao ¹⁰⁾	5-FU+LV+Etop vs. 5-FU+Epi+CDDP
2005	Ducieux ¹¹⁾	5-FU vs. 5-FU+LV+CDDP
2006	Okusaka ¹²⁾	GEM
2008	Furuse ¹³⁾	S-1
2010	Valle ¹⁴⁾	GEM+CDDP vs. GEM (ABC-02)
2010	Okusaka ¹⁵⁾	GEM+CDDP vs. GEM (BT-22)

5-FU:フルオロウラシル, STX:ストレプトゾトシン, MeCCNU:メチルCCNU(セムスチン), ADR:アドリアマイシン, MMC:マイトマイシンC, BSC:best supportive care, LV:ロイコボリン, Etop:エトポシド, GEM:ゲムシタピン, Cape:カベシタピン, Epi:エピルピシン, CDDP:シスプラチン

は、胆道癌は欧米では発生数が少なく、発生数が比較的多い日本でもなかなか多施設共同研究の体制がなく、臨床試験は行われたのだが大規模な無作為化比較試験が行われにくかったことなどが挙げられる。

IV. 胆道癌化学療法の標準治療への道

この項のポイント

- 英国で大規模なIII相試験が行われ、ゲムシタピンとシスプラチンの併用療法が胆道癌化学療法の標準治療として認められた。

前述したように胆道癌の化学療法は大規模な比較試験がほとんどなかったが、1997年に塩酸ゲムシタピン(以下、ゲムシタピン)の膀胱癌に対する有効性が証明¹⁶⁾されてからは胆道癌においてもゲムシタピンが事実上の標準薬であった。しかし実際にはシスプラチンを主とした白金製剤も使用されていた。

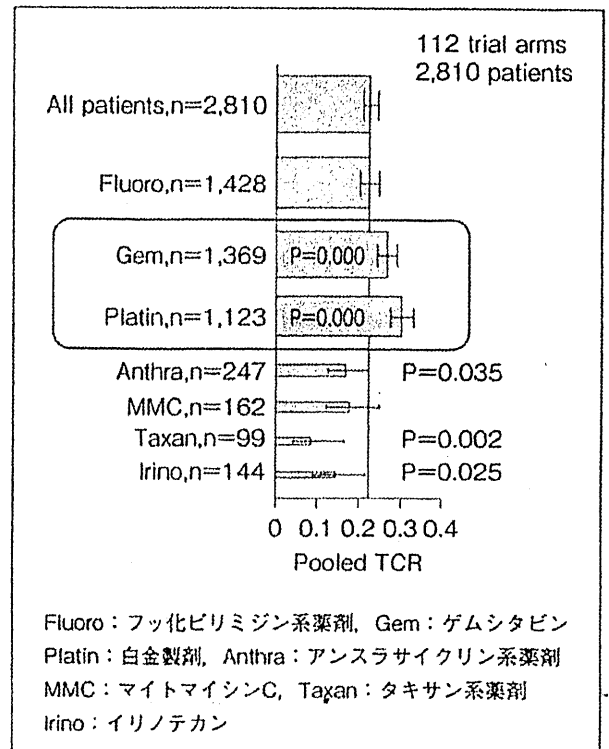


図3 胆道癌の化学療法に対するプール解析 (Eckel, F., et al.: Br. J. Cancer 96; 2007¹⁷⁾より改変)

1. Eckelらのpooled analysis

Eckelら¹⁷⁾は112の試験、2,810例についてのpooled analysisを行い、種々の薬剤の胆道癌への有効性を検討した結果、ゲムシタピンと白金製剤が胆道癌に有効であることを指摘した。この解析は、それまで欧米にて胆道癌に実臨床で用いられてきたゲムシタピンと白金製剤の有効性を確認した結果となった(図3)。

2. ABC-02試験

このような背景から英国で大規模な無作為化比較試験が行われた。これはABC-02試験¹⁴⁾と呼ばれる、進行胆道癌症例に対するゲムシタピン単独群とゲムシタピン+シスプラチン併用群の無作為化比較試験である。主要目的は全生存期間であり、副次目的は無増悪生存期間、奏効率、有害事象とされた(図4)。結果は410例の患者が参加し、全生存期間中央値はゲムシタピ

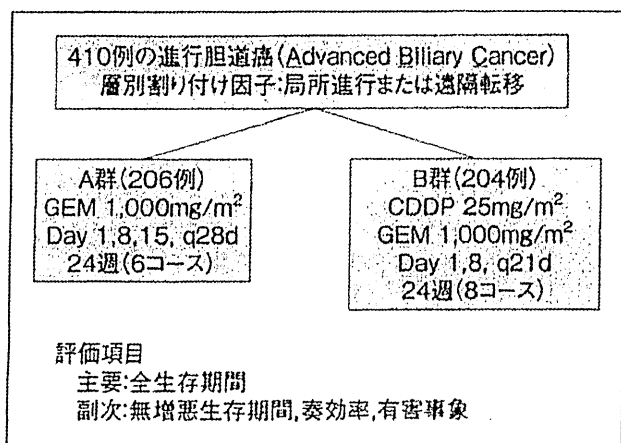


図4 ABC-02 試験のシエーマ

[Valle, J., et al.: N. Engl. J. Med. 362; 2010¹³⁾より改変]

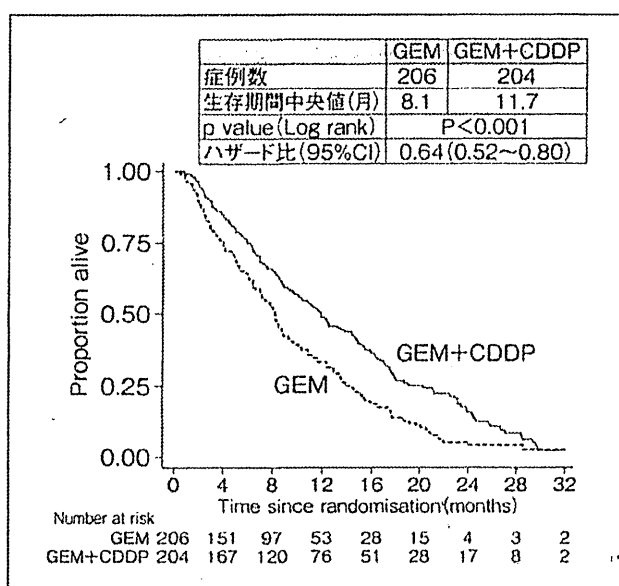


図5 ABC-02 試験の結果: 全生存期間

[Valle, J., et al.: N. Engl. J. Med. 362; 2010¹³⁾より改変]

ン単独群が8.1カ月だったのに対し併用群は11.7カ月であり有意に延長(p<0.001, ハザード比0.64)を示した(図5).

一方, 有害事象は両群間に大きな差は認めず, grade 3以上でも同様であった. この結果をもってそれまでのゲムシタピン単独療法に代わり胆道癌の標準化学療法はゲムシタピンとシスプラチンの併用療法となった.

表2 ABC-02 試験と BT-22 試験の比較

	レジメン	ABC-02	BT-22
症例数	GEM	206	42
	GEM+CDDP	204	42
生存期間中央値 (月)	GEM	8.1	7.7
	GEM+CDDP	11.7	11.2
病勢制御率 (CR+PR+SD) (%)	GEM	71.8	50.0
	GEM+CDDP	81.4	68.3

3. BT-22 試験

日本でも ABC-02 試験と同じレジメンで BT-22 試験と呼ばれる比較試験が行われた¹⁵⁾. すなわち切除不能胆道癌をゲムシタピン単独群とゲムシタピン+シスプラチン併用群に分けて最大48週までの治療期間で比較した. 84例の胆道癌に対して行われた結果, 生存期間中央値はゲムシタピン群が7.7カ月であったのに対し併用群は11.2カ月であった(表2). BT-22 試験と ABC-02 試験の結果を比較してみると病勢制御率にはやや違いがみられるものの生存期間中央値はほぼ同様であり, 併用群が優っていた(表2). また有害事象もゲムシタピン単独群に比べて併用群と顕著な差はなかった.

以上の経緯から, 日本においても胆道癌の標準療法はゲムシタピン+シスプラチン併用療法になると考えられる. ゲムシタピン+シスプラチン併用療法は外来にて可能であり, 近い将来承認されれば広く普及する可能性が高いと考えられる(図6).

V. 今後の展望

この項のポイント

- 標準治療の確立により, 今後はゲムシタピン+シスプラチン併用療法をベースにさらに新たな治療法の開発が行われていくものと予想される.

ごく近い将来, 日本でも胆道癌化学療法はゲムシタピン単独療法に代わり, ゲムシタピン+

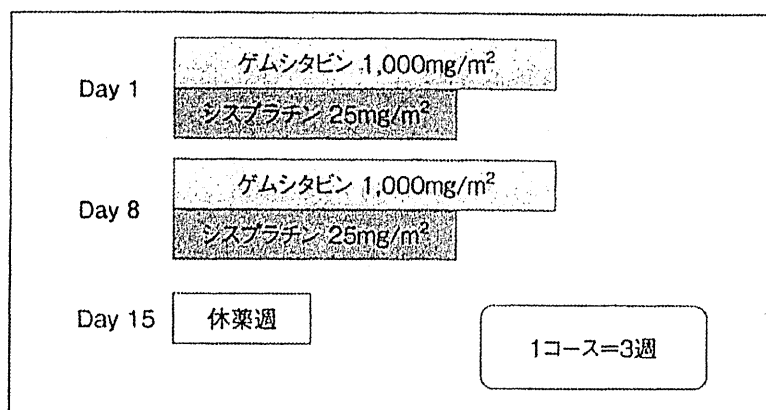


図6 ゲムシタビン+シスプラチン併用療法

シスプラチン併用療法が標準となると思われる。進行・再発胆道癌に対する一次化学療法、二次化学療法、術後補助化学療法などの種々の分野で、さらにより良いレジメンの開発が必要である。

一次治療については現在 JCOG (日本臨床腫瘍研究グループ) で進行胆道癌に対して S-1 単独群対 S-1+ゲムシタビン併用群の無作為化第 II 相比較試験が行われている。これは本来 ABC-02 試験の勝者と比較試験を行う目的で候補を決定する試験であるため、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法が標準となった現在、このレジメンとの無作為化比較 III 相試験を視野に入れている。またゲムシタビン単独あるいはシスプラチンとの併用療法に新たな薬剤を加えるレジメンの試験も行われている。たとえば、ゲムシタビンにペプチドワクチンを付加する試験が治験として行われており、将来、選択肢の一つになる可能性がある。

胆道癌の二次化学療法は現在、事実上 S-1 単独療法と考えられている。しかしゲムシタビン+シスプラチン併用療法が承認された場合、多剤併用の新たな治療法の開発も行われる可能性があると予想される。

術後補助化学療法については標準治療はなく、さらに行うべきかどうかのエビデンスすら

ない。現在、名古屋大学を中心に多施設共同研究で胆道癌の手術後を対象としてゲムシタビン単独群対観察群の比較試験が行われている。これによりゲムシタビンが術後補助化学療法の標準となる可能性があるが、さらにより良いレジメンの開発が行われていく可能性もある。

このように胆道癌における化学療法の研究開発は大変重要な分野であり、今後ますます盛んになっていくと考えられる。

参考 URL (2011 年 4 月現在)

- 1) 厚生労働省ホームページ
<http://www.mhlw.go.jp/>
- 文 献
- 1) 日本胆道外科研究会 編：胆道癌取扱い規約 (第 5 版)。p. 2, 金原出版, 東京, 2003
- 2) UICC : TNM 悪性腫瘍の分類 (第 6 版)。82-94, 金原出版, 東京, 2003
- 3) UICC : TNM 悪性腫瘍の分類 (第 7 版)。108-122, 金原出版, 東京, 2010
- 4) 胆道癌診療ガイドライン作成委員会 編：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン。p. 14, 医学図書出版, 東京, 2007
- 5) Falkson, G., MacIntyre, J. M. and Moertel, C. G. : Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 54 ; 965-969, 1984
- 6) 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
- 7) Glimelius, B., Hoffman, K., Sjorden, P. O., et al. : Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann. Oncol.* 7 ; 593-600, 1996
 - 8) Raderer, M., Hejna, M. H., Valencak, J. B., 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
 - 9) Kornek, G. V., 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 randomized phase II trial. *Ann. Oncol.* 15 ; 478-483, 2004
 - 10) Rao, S., Cunningham, D., Hawkins, R. E., 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
 - 11) Ducreux, M., Van Cutsem, E., Van Laethem, J. L., et al. : A randomized phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients advanced biliary tract carcinoma : results of the 40955 EORTIC trial. *Eur. J. Cancer* 41 ; 398-403, 2005
 - 12) 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
 - 13) Furuse, J., Okusaka, T., Boku, N., et al. : S-1 monotherapy as first treatment in patients with advanced biliary tract cancer : a multicenter phase II study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 62 ; 849-855, 2008
 - 14) Valle, J., Wasan, H., Palmer, D. H., et al. : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 362 ; 1273-1281, 2010
 - 15) Okusaka, T., Nakachi, K., Fukutomi, A., et al. : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer : a comparative multicentre study in Japan. *Br. J. Cancer* 103 ; 469-474, 2010
 - 16) Burris, H. A 3rd, Moore, M. J., Anderson, 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
 - 17) Eckel, F. and Schmid, R. M. : Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma : a pooled analysis of clinical trials. *Br. J. Cancer* 96 ; 896-902, 2007

Summary

Trends in Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer

Shinichi Ohkawa*

While chemotherapy plays a major role in the treatment of biliary tract cancer, a large-scale comparative trial had not been performed until recently. Therefore, no standard therapy has been established. Since the effectiveness of gemcitabine for pancreatic cancer was demonstrated in 1997, gemcitabine monotherapy has been the defacto standard therapy for biliary tract cancer. As a result of a phase III trial(ABC-02 Trial)recently conducted in Britain, however, combination therapy with gemcitabine and cisplatin has been shown to be significantly more effective than gemcitabine alone. This combination therapy has gained recognition there as the standard therapy for this disease. A trial(BT-22 Trial)employing the same treatment regimen has been carried out in Japan, and this therapy is expected to become the standard modality in Japan as well. It is, therefore, highly likely that even more comparative studies will be carried out in the near future based on these findings. This may lead to new procedures for biliary tract cancer chemotherapy treatment.

Key words : advanced biliary tract cancer, chemotherapy, cisplatin plus gemcitabine therapy, ABC trial

**Division of Hepatobiliary and Pancreatic Medical Oncology, Kanagawa Cancer Center Hospital, 1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 241-8515, Japan*

