

図1 多職種の間を結ぶ外来化学療法導入の流れ



図2 当院作成オリエンテーション冊子

**外来化学療法をお受けになる
患者様・家族の方へ**

外来化学療法について

- ① 外来で治療を受けるということは、入院して治療を受けるのとは違い、ご自宅での生活が主体になってきます。そこで、患者様は以下のことを理解して治療を受けていただく必要があります。
 - ① 治療のスケジュール
 - ② 外来治療当日の流れ
 - ③ 抗がん剤の副作用と対処方法
 - ④ 受診すべき症状
 - ⑤ 生活上の注意事項
 - ⑥ 緊急時の連絡先
- ② 副作用の対処方法に関しては別紙のパンフレットをご参照下さい。パンフレットに載っていない症状、症状のコントロールが出来ない場合は対処方法を個別に検討いたしますので、気軽にご相談下さい。
- ③ 現在内服されている薬、サプリメントなどがございましたら、初回治療の際にお知らせ下さい。また、お薬手帳をお持ちの方はご持参下さい。
- ④ 感染予防のため、風邪症状(発熱、咳のなど)がある方、12歳以下のお子さんの治療への入室をご遠慮ください。
- ⑤ 何かご不明な点がある場合は、担当医または化学療法室スタッフへお知らせ下さい。

治療当日の流れ

※診察で治療が中止になった場合は、次回診察日を確認し、会計を済ましてからお帰下さい。

受診が必要な症状

- ① 吐き気・嘔吐: 1日4回以上の嘔吐
飲食ができないほどの吐き気や嘔吐
- ② 発熱: 38.0以上の発熱
- ③ 下痢: 1日5回以上の下痢、
発熱、腹痛、血便、黒色便を伴う下痢

以上の症状または気になる症状がある場合、
各診療科外来にご連絡下さい。
月曜日～土曜日(日曜・祝祭日を除く)
9:00～16:30
0422-47-5511(病院代表電話)

上記の時間以外は救急外来にご連絡下さい。

午後からの受診が必要な検査が行えない場合があります。
体調変化がある場合は、なるべく午前中にご連絡下さい。

図3 オリエンテーション配布資料

て導入される時代が到来し、診療の複雑化が予想される。患者・多職種参加型のチーム医療の前進や教育のツールとして外来クリニカルパスの作成を考える必要がある。本稿では、膵胆道癌の化学療法の外来導入について、2010年8月より進行胆道癌に対して保険診療が可能となったGEM+シスプラチン療法を例に、当院の患者・多職種参加型外来化学療法の現状を紹介する。

I. 膵胆道癌の化学療法

切除不能膵癌に対する全身化学療法は、GEMを中心に臨床開発されてきた。GEM+αのさまざまな併用化学療法が試みられてきたが、GEM単剤を上回る有用性を示した薬剤は少ない。現在NCCN (National cancer comprehensive network)ガイドライン2012, version 2においてカテゴリー1で推奨されている治療

は、GEM単剤療法、GEM+エルロチニブ療法、FOLFIRINOX療法である。2011年のアメリカ臨床腫瘍学会で報告されたGEST試験(GEM vs. S-1 vs. GEM+S-1の第Ⅲ相試験)においては、S-1単剤療法はGEM単剤療法に対して非劣性が証明された³⁾。現在、本邦で承認されている標準的一次治療は、GEM単剤療法、GEM+エルロチニブ、S-1単剤療法である。

進行胆道癌に対する全身化学療法においても、膵癌に準じてGEMを中心に臨床開発されており、GEM単剤療法が暫定標準治療であった。Eckelら⁴⁾のpooled analysisでは進行胆道癌症例においてGEMとプラチナ系薬剤が有効であることを指摘された。ABC-02試験(GEM単独療法 vs. GEM+シスプラチン療法の無作為化比較試験)においては、全生存期間中央値がGEM単独群が8.1ヵ月、GEM+シスプラチン群が11.7ヵ月(p<0.001, Hazard ratio: 0.64)であり、進

基礎情報用紙 - 成人

ご入院中の看護に当たられるための情報として使用させていただきます。
以下の質問項目には記入または該当するものに○をつけてください。
なお、質問紙の一部を添えていただくも、漏れがホームページにてお見直しください。

氏名	性別	年齢	入院日	科
姓	男/女	年齢	月 日	科
氏名				

1. 現在、一番つらいこと（症状）は何かについてお答えください

2. 今回の入院によるまでの経過をお答えください
いつ頃からどのような症状があらわれましたか

3. 今回の入院について、どのような説明を受けましたか

4. 今回の病状以外で、今までに受けた治療についてお答えください

年齢	病名（ワザシ変化）	経過

※※現在、使用中の薬がある場合は、入院時に御申告ください※※

外科大学医学部付属病院薬務課

5. アレルギーはありますか？

①なし
②ある（薬物）： 薬名： _____ その他： _____

6. ご家族・お知りの方で、以下の病気に罹りかたはありますか？
脳腫瘍・癌・糖尿病・高血圧・心臓疾患・精神疾患

①なし
②ある（親類）： 病名： _____

7. 輸血もされたことがありますか？

①なし
②ある（いつ）： _____

8. 治療の既往について

1. 手術についてお答えください

1) 部位は： 手術日（開始日、手術日）
2) 手術は： ①入院中で済ませる ②外来が多い（朝・昼・夕）
3) 術後： ①なし ②ある（ ）

2. 放射線についてお答えください

1) アルゴリズム： ①なし
②あり（いつから）
③なし（日本橋・ビートル・放射線・厚労省（ ））
④なし（ ）

2) 治療： ①なし ②あり（ ）

3. 治療についてお答えください

1) 開始時期： 手術/年/月/日
2) 治療期間： ①なし ②あり（ ）
3) 手術： ①なし ②あり
4) 手術： ①なし ②あり（ ）

4. 腫瘍についてお答えください

1) 腫瘍の種類： 手術/年/月/日
2) 腫瘍の種類： 手術/年/月/日
3) 手術： ①なし ②あり
4) 手術： ①なし ②あり（ ）

5) 腫瘍の大きさ（手術）はどれくらいですか？
①なし ②あり（ ）

外科大学医学部付属病院薬務課

8. 現在の状況に当てはまるものに○をつけてください。
また、普段使用しているものがあれば、右欄に○もしくはご記入ください。

現在の状況	必要	必要	必要
入院	①自分でできる	②一部介助が必要	③介助が必要
歩行	①自分でできる	②一部介助が必要	③介助が必要
食事	①自分でできる	②一部介助が必要	③介助が必要
排便	①自分でできる	②一部介助が必要	③介助が必要
入浴	①自分でできる	②一部介助が必要	③介助が必要
着脱	①自分でできる	②一部介助が必要	③介助が必要
移動	①自分でできる	②一部介助が必要	③介助が必要

9. その他

1. ご自分自身の状態をどのようにお感じですか？

2. 医師が処方された時、どのようにお感じですか？

3. 治療の経過についてお感じですか？

4. 入院に際しての心配ごと、不安な点についてお感じですか？

5. その他

外科大学医学部付属病院薬務課

図4 基礎情報用紙（患者記載）

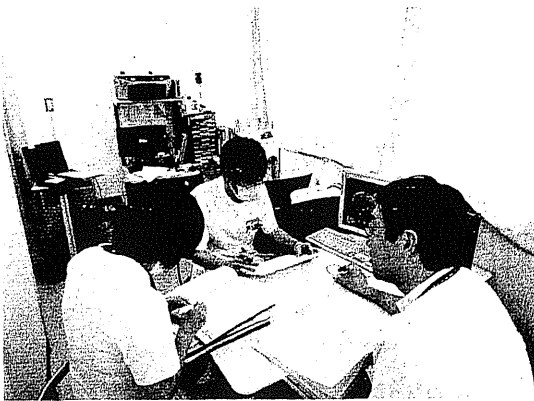


図5 外来化学療法導入カンファレンス

外来化学療法室初回治療カンファレンス用紙 平成 年 月 日 施行

ID: _____ レジメン名: _____

患者名: _____ 様 歳 _____ 次回外来受診日 _____ / ____ / ____

病名
現病歴 _____ 既往歴 _____

□投与計画書の記入 → □投与計画書を薬剤師に渡す

□初回治療日注射オーダー入力 外来初回治療日(/)が _____ コース _____ 回目

化学療法の同意書 □ 化学療法の間接書
同意書がある場所: 外来カルテ or 入院カルテ
□ 予期しない事象の発生 の同意書(00-003)

患者・家族への I. C. 内容 *キーパーソン()

アレルギー □ある □なし アルコール □飲む() □飲まない() □アレルギーがある

内服薬 _____

治療後の有害事象 □ある □なし

その他 _____

特記事項 禁忌事項 _____

1 ページ 2010/3/5

図6 外来化学療法初回治療カンファレンス用紙

外来化学療法室 投与計画書 腫瘍内科 CDDP+GEM療法

日	時間	薬剤	用量	単位	時間	薬剤	用量	単位
1日目	90分	炭素結合点過剰注射	定食後 500mL					
2日目	90分	炭素結合点過剰注射	定食後 500mL					
3日目	90分	炭素結合点過剰注射	定食後 500mL					
4日目	90分	炭素結合点過剰注射	定食後 500mL					
5日目	90分	炭素結合点過剰注射	定食後 500mL					

①初回： 症例記載の薬剤の10-30分までに予期して下さい。
②継続： 症例記載の薬剤の10-30分までに予期して下さい。

2. その他注意事項

図7 投与計画書

行胆道癌に対する標準治療はGEM+シスプラチン療法と確立された⁵⁾。日本においてもBT-22試験と呼ばれる無作為化比較第Ⅱ相試験において⁶⁾、ABC-02試験とほぼ同様な結果であったことより、本邦においても進行胆道癌の標準治療はGEM+シスプラチン療法と確立され、2011年8月からシスプラチン公知申請により保険償還され、2012年2月からシスプラチンの保険適応が承認された。当院においてGEM+シスプラチン療法は公知申請後に保険診療として導入してい

CDDP+GEM療法を治療される 様へ

この治療は、シスプラチンとジェムザール（ゲムシタピン）という2つの抗がん剤を使用した方法です。
治療1回のお薬代は、3割負担の方で約 円です。

◆治療のスケジュール この治療は、21日を1コースとして治療を繰り返します

	1日目	8日目	15日目	22日目
シスプラチン	①	②	お休み	次コース
ジェムザール	①	②	お休み	次コース

◆この治療の副作用について

外来で治療することは、入院での治療と異なり、副作用に対し自分で対応することが重要となってきます。頻度の高い副作用と、頻度は低いですが重大な副作用があります。

副作用についてあらかじめ理解することが大切となります。

副作用をうまくコントロールして質の高い生活を送ります。

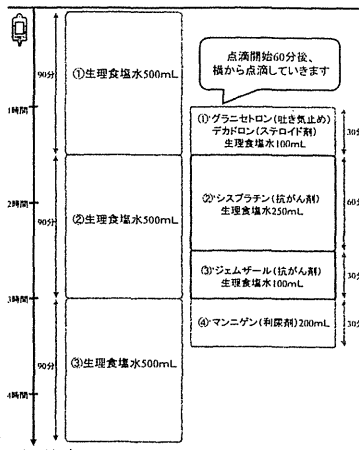
◆起こりやすい副作用

- 嘔吐
- 吐き気
- 白血球減少(10-14日目)
- 口内炎
- 腎機能障害・貧血
- 血小板減少
- 食欲不振
- 味覚変化・倦怠感
- 脱毛(少ない)
- 耳鳴り

◆頻度は少ないが重大な副作用

- 間質性肺炎・アレルギー反応

◆治療当日の点滴内容と点滴時間

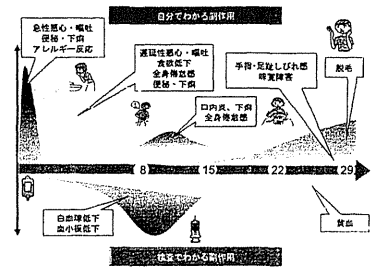


点滴を開始してから終了するまで約時間30分の治療です。

図8 薬物療法説明用紙

抗がん剤による副作用発現時期の目安

治療を受けることによっているいろいろなことが身体には起こります。お薬によって起こりやすい副作用というものがあります。しかしそれ以外にもいろいろ起こる可能性があります。下記に、抗がん剤によっておこるとされている副作用の目安を記載します。



これらの副作用が全部おこることはありません。不安やわからないことがありましたら、外来化学療法スタッフにお聞きください。

外来化学療法室問診票

名前 _____ 今朝の体温 _____ 度

治療後の体調はいかがでしたか？ 診察の参考にしますので記入し診察時担当医師にお渡し下さい 診察前の血圧 _____

<p>●嘔吐 ※5分以上間隔があった場合1と回する</p> <p>4 3以上(点滴治療が必要)</p> <p>3 24時間あたり6回以上吐いた</p> <p>2 24時間あたり3-5回吐いた</p> <p>1 24時間あたり2回吐いた</p> <p>0 なし</p>	<p>●口内炎</p> <p>4 -</p> <p>3 痛みがあり、食事とれない</p> <p>2 痛みはあるが、工夫すれば食事をとれる</p> <p>1 症状はあるが、普通に食事をとれる</p> <p>0 なし</p>	<p>●味覚変化</p> <p>4 -</p> <p>3 -</p> <p>2 食生活の変更が必要である</p> <p>1 味覚変化があるが食事に影響ない</p> <p>0 なし</p>
<p>●吐き気</p> <p>4 -</p> <p>3 吐き気で食事や水分が十分にとれない</p> <p>2 体重は減らないが食事が低下</p> <p>1 食生活に変化がない食事が低下</p> <p>0 なし</p>	<p>●脱毛</p> <p>4 -</p> <p>3 -</p> <p>2 大量の脱毛(60%以上)</p> <p>1 少量の脱毛</p> <p>0 なし</p>	<p>●しびれ</p> <p>4 -</p> <p>3 しびれがあり、身の回りのことはできない</p> <p>2 しびれはあるが、身の回りのことはできる</p> <p>1 -</p> <p>0 なし</p>
<p>●下痢</p> <p>4 集中的な下痢を要する</p> <p>3 1日7回以上</p> <p>2 1日4-6回</p> <p>1 1日1-3回</p> <p>0 なし</p>	<p>●倦怠</p> <p>4 長期に亘り出ず、治療が必要</p> <p>3 日常生活に支障がある</p> <p>2 定期的に調を軟めば出る</p> <p>1 時々調を軟めば出る</p> <p>0 なし</p>	<p>●痛み</p> <p>4 我慢できないほど痛い</p> <p>3 痛くて寝れない</p> <p>2 動かなくても痛い</p> <p>1 動かなければ痛くない</p> <p>0 なし</p>
<p>●食欲不振</p> <p>4 -</p> <p>3 体重が減少するほどの食量の低下</p> <p>2 体重は減らないが食量の低下</p> <p>1 食生活の変化がない食事が低下</p> <p>0 食事はある</p>	<p>●だるさ(疲労)</p> <p>4 -</p> <p>3 日常生活の全般に支障がある</p> <p>2 日常生活の一部に支障がある</p> <p>1 状態により軽快する</p> <p>0 なし</p>	<p>●手足の皮膚の症状(手足指端)</p> <p>3 痛みがあり、日常生活に支障がある</p> <p>2 痛みはあるが、日常生活に支障がない</p> <p>1 痛みを伴わない軽い皮膚の変化があり、日常生活に支障がない</p> <p>0 なし</p>

その他に気になる症状、質問、先生に伝えたいことがありましたらこちらにお書きください。

手足の皮膚の症状について、当てはまる項目に○をつけて下さい。

- 痒み
- かゆみ
- 水膨れ
- 皮膚の剥がれ
- 知覚過敏

図9 有害事象観察シート

る。GEM+シスプラチン療法も、原則として外来導入であるが、GEM+シスプラチン療法を例に、当院での外来導入と継続の流れを紹介する。

II. ゲムシタピン+シスプラチン療法の外来導入の流れ

化学療法の外来導入のための流れを(図1)に示した。レジメンに対する医師・看護師・薬剤師を含む多職種理解が必要であり、患者情報についても医師・看護師・薬剤師それぞれの理解と、直接的な患者への関わりが必要である。また、当院では、外来化学療法問診表(有害事象観察シート)を配布し、帰宅後の自己観察中の状態を患者自ら記載していただき、診療に役立っている。患者参加型・多職種参加型の外来化学

療法を実践している。

1. 院内レジメン登録

導入するレジメン自体が適切な化学療法であることが必要であるため、レジメン審査が必要である。ガイドライン・最新の臨床試験結果を根拠に医師がレジメン申請を行い、化学療法レジメン評価委員会での審査・認証後に、化学療法の院内導入が可能となる。今回の場合、前述したABC-02試験とBT-22試験における結果を根拠に、レジメン申請をした。シスプラチンの用量は25 mg/m²であり、補液量については議論があるところである。当院では、GEM+シスプラチン療法の補液は500 ml×3の1,500 mlで登録しているが、自己飲水が可能である症例や、点滴時間の縮小を希望される症例では積極的に補液量は1,000 mlに減量している。制吐剤適正使用ガイドライン第1版⁷⁾では、

時間	主管	側管	内服	観察事項など
9:00			アプレピタント	外来到着後 診察室 採血結果・vital sign の確認 非血液毒性の評価（外来化学療法室問診表） 医師の診察
9:30				点滴ルート確保
10:00	生食 500 ml			外来化学療法室 vital sign の確認・点滴開始後刺入部確認
10:30				アプレピタント併用症例への服用指示（シスプラチン開始 60 分前）
11:00		5HT3 拮抗薬 ステロイド		
11:30	生食 500 ml	シスプラチン 25 mg/m ²		抗癌剤投与中のアレルギー症状の問診・観察 ⇒必要時、医師確認
12:00				刺入部確認⇒必要時、医師確認 薬剤師・看護師による問診・観察 ⇒必要時、医師確認
12:30		ゲムシタピン 100 mg/m ²		薬剤師による処方薬（外来処方箋を含む）説明
13:00	*生食 500 ml	*マンニトール 200 ml		
13:30		*省略する場合あり		
14:00			点滴終了時 抜針・vital sign の確認 浮腫・呼吸苦の有無の確認 刺入部止血確認 次回外来・化学療法日確認 看護師による問診・診察⇒必要時、医師確認 帰宅	

図 10 外来 GEM + シスプラチン療法手順

胆道癌での GEM + シスプラチン療法は催吐性リスク分類で高度であり、アプレピタント併用を推奨している。NCCN ガイドライン 2012, version 1 では催吐性リスクにおいて、シスプラチンの用量が 50 mg/m²未達のレジメンは中等度に分類されており、本邦で行われた BT-22 試験はアプレピタントが保険承認される前に行われたが、Grade 3 以上の食欲不振・嘔気は報告されていなかったことから、患者負担の費用も考慮し、当院ではルーチンでアプレピタント併用はしていない。しかし、GEM 単独群と比較し、GEM + シスプラチン群では全 Grade での嘔気は有意に多く、全 Grade での食欲不振も多い傾向があるため、状況に応じてアプレピタントを併用している。

2. 院内勉強会

エビデンスに基づいた新しい化学療法レジメンが診療の場で効果的であるためには、多職種理解が必要である。胆道癌の疫学・病態の理解から、標準療法確

立までにいたる背景、制吐剤・補液を含めた支持療法について医師が多職種に説明し、議論をし、チームとして理解する。導入する化学療法レジメンに対する、各職種での問題点や不安な点を解決できるように、チームで議論をする。

3. 病状・予後・化学療法の説明、IC、同意取得

適応となる症例に対して、患者・家族に対して、医師が病状や一般的予後や標準的治療について、画像検査・血液検査・病理学的検査をもとに説明し、文書で同意を取得する。

4. 外来化学療法オリエンテーション

医師による同意取得後、専任看護師が外来化学療法の手順について患者・家族に説明をする。癌腫・治療などを区別せずに当院で作成した小冊子（図 2）・外来化学療法手順説明用紙（図 3）で化学療法の一般的事項や外来の流れを説明する。また、患者に基礎情報用紙（図 4）を記入していただき、現在困っている症状

外来化学療法チェックシート

レジメン名: _____

ID: _____ 患者名: _____

コース				
day	day	day	day	day
投与日	月 日	月 日	月 日	月 日
備考				

副作用項目

記載項目	①	②	③	④
肥満度(%)				
ヘマトクリン(Hct)				
赤血球数($\times 10^4$)				
白血球数($\times 10^3$)				
GOT/GPT				
γ-GT (mg/dL)				
血清Cr (mg/dL)				
腎臓CT値				

JCOGの71項目分類(投与)

	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)
嘔吐	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)
吐瀉	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)
下痢	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)
食欲不振	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)
口内炎	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)
脱毛	(0-1-2)	(0-1-2)	(0-1-2)	(0-1-2)
嗅覚	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)
だるさ	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)
味覚変化	(0-1-2)	(0-1-2)	(0-1-2)	(0-1-2)
しびれ	(0-2-3)	(0-2-3)	(0-2-3)	(0-2-3)
痛み	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)
手足麻痺	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)	(0-1-2-3)

内服薬 (薬剤師が記載)

結果・経過

外来化学療法室 2010.6改訂

図 11 外来化学療法 Check シート

や現在の解釈モデルなどに関する情報を収集する。

5. 外来化学療法導入カンファレンス

外来主治医・化学療法室専任看護師・化学療法室専任薬剤師の三者で患者背景・病態・治療方針について個々の患者ごとに小カンファレンスを行う(図5)。オリエンテーションでの看護師との面接や前述の基礎情報用紙の内容などから、患者の問題点や患者の理解度についての情報や、合併症や血液検査の異常値などについて議論する。GEM+シスプラチン療法の具体的な補液量や制吐剤についても議論し薬剤投与量・支持療法を決定する。外来化学療法初回カンファレンス用紙を作成し(図6)、情報を共有する。

6. 薬剤投与量・支持療法を決定

医師が最終的に投与計画書を作成し提出する(図7)。外来日の前日の10:30までに医師が抗癌剤の注射オーダーをして、看護師・薬剤師が用量・方法について確認する。

7. 薬剤説明・有害事象説明・有害事象対策説明

化学療法当日の外来日当日になることが多いが、薬剤師から、補液・支持療法を含めて、患者・家族へ具体的に説明をする。当院では、経口抗癌剤だけの治療

レジメンを含め、治療レジメン毎の説明用紙を作成しており、薬剤師から薬物療法・有害事象・有害事象対策の説明をしている(図8)。看護師・薬剤師から外来化学療法室問診表(図9)を、投与毎に配布し、帰宅後の有害事象を患者自身で観察し記載して、次回外来に持参し評価する。

8. 薬物療法開始

GEM+シスプラチン療法施行前・施行中・施行後当日の流れは図の通りである(図10)。本レジメンに関わらず、医師の診察では把握が不十分であった有害事象などについては、看護師・薬剤師から医師に報告され、有害事象対策などにフィードバックされている。外来化学療法チェックシート(図11)に、投与日の状態を要約し、次回以降の化学療法にフィードバックする。

おわりに

化学療法を外来で安全に実施するためにはシステムを構築することが重要であり、当院では外来化学療法室の運用マニュアルにより、患者・多職種参加型の均一かつ確実な治療の実施を進めてきた。

膵胆道領域の化学療法において、今後はFOLFIRINOXや新しい分子標的薬の導入など複雑な治療が増えてくることから、クリニカルパスの導入は、安定したシステムとチーム医療の構築ための重要なツールの一つとして考えられる。

参考文献

- 1) 須古博信: クリニカルパス. 医療における経営管理手法のひとつとして期待されるツール. CLINICIAN 47: 22-27. 2000.
- 2) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 364: 1817-1825. 2011.
- 3) Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, et al.: Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan: GEST study. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl: abstr 4007).
- 4) Eckel F, Schmid RM: Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. Br J Cancer 96: 896-902. 2007.
- 5) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 362: 1273-1281. 2010.
- 6) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, 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 : 469-474. 2010.

7) 日本癌治療学会：制吐薬適正使用ガイドライン. 第1版, 金原出版, 2010.

* * *

胆道癌の非切除・再発例

杏林大学医学部内科学腫瘍内科

古瀬純司 成毛大輔 有馬志穂 春日章良
北村 浩 高須充子 長島文夫



覚えておきたいデータ

- ◆ 胆道癌の術後再発時期は3年以内が多く、再発部位としては肝、腹膜、局所再発が多い。
- ◆ 非切除例および術後再発例に対する治療はゲムシタピン+シスプラチン併用療法が標準治療である。ゲムシタピン単独との比較試験では生存期間中央値は11~12か月である。
- ◆ 術後フォローアップの方法としてはCEAおよびCA19-9の腫瘍マーカーと造影CTが基本であり、3か月ごとに実施することが勧められる。
- ◆ 今後、ゲムシタピン+S-1併用療法やゲムシタピン+S-1+シスプラチン併用療法、さらに2次治療や分子標的薬の開発が期待される。

はじめに

胆道癌は肝外胆道に発症した癌、すなわち胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌が含まれる^{1,2)}。肝内胆管癌はUICC分類および「胆道癌取扱い規約」¹⁾では原発性肝癌に分類されているが、薬物療法の臨床試験では胆道癌に含まれることも多い。「がんの統計'11」³⁾によると、2010年のわが国の胆道癌による年間死亡数は17,585名（男性8,440名、女性9,145名）、2006年の罹患数は20,098名（男性9,740名、女性10,358名）である。

切除手術が唯一、根治を望める治療法であり、第一選択となるが、切除不能例や術後再発例も多い。つまり、胆道癌の予後改善には有効な非切除治療の開発が必須となっている。本稿では切除不能・再発胆道癌の最新のデータについて概説する。

切除と再発のデータ

わが国の全国集計によるデータによると、胆道癌の切除率は胆嚢癌69.8%、胆管癌67%、乳頭部癌91.2%と比較的高いが、治癒切除率は胆嚢癌37.7%、胆管癌30.4%、乳頭部癌78.5%と胆嚢癌、胆管癌では根治切除が難しい傾向にある⁴⁾。

術後再発については、疾患部位や報告により差があるものの、30~61%と報告されている（表1）^{5~9)}。無再発生存割合をみると、3年以降は再発が少なくなる傾向を認める。また、肝、腹膜、局所が主な再発部位

である（表1）。術後のフォローアップは通常、造影CT、CEA、CA19-9の腫瘍マーカーを含む血液検査を中心にされる。再発が疑われるが確実でない場合は、MRIやPET-CTで確認する。CT検査の頻度は3か月ごとが一般的である。

切除不能・再発胆道癌に対する治療選択

切除不能・再発例では薬物療法あるいは化学放射線療法が適応となる（図1）。閉塞性黄疸合併例では十分な減黄後、治療の適応を検討する。胆管炎のコントロールが困難、全身状態不良、重篤な合併症を伴うなどの場合は、薬物療法は適応外となる。全身状態の低下した例や減黄不良例などでは化学療法の利益は少なく、そのような患者では、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) の維持を目指した緩和治療を行う。

放射線療法については、これまで大規模な比較試験による検証は行われていない。遠隔転移のない局所進行の胆管癌（特に肝門部胆管癌）では放射線療法に良好な局所コントロールが報告されているが^{10,11)}、実際に広く行われているとはいえない。

表2に、胆道癌に対する薬物療法の主な適応を示す。胆道癌では切除手術が優先されるべきであり、切除不能の状態であることを十分検討する。胆道癌は病理診断がしばしば困難なことがあるが、胆汁細胞診、超音

表 1 胆道癌術後の再発頻度と再発部位

報告者 (年)	対象	n	補助療法	再発	無再発生存率	再発部位
Nimura (2000) ⁵⁾	肝門部胆管癌	177	—	108 (61%)	—	腹膜 17, 肝 16, 局所 8, 後腹膜 7, 骨 6, ドレナージ経路 5, リンパ節 5
Jang (2005) ⁶⁾	肝外胆管癌	151	n=59 (5-FU+RT)	—	5年: 29.1%	—
Murakami (2009) ⁷⁾	肝外胆管癌, 胆嚢癌, 乳頭部癌	103	n=50 (GEM+S-1)	16* (32%)	1年: 79%, 3年: 60%, 5年: 60%	肝 9, 腹膜 2, 局所 5
Cho (2010) ⁸⁾	胆嚢癌	68	n=40 (5-FU, Cape+CDDP, GEM, +RT)	27 (39.7%)	1年: 75.7%, 3年: 49.6%, 5年: 49.6%	肝 12, 腹膜 8, リンパ節 6, 肺 1
Murakami (2011) ⁹⁾	肝内胆管癌, 肝外胆管癌	127	n=49 (GEM, GEM+S-1)	62 (48.8%)	—	腹膜 28, 肝 13, 局所 19, 肺 2

*: 補助化学療法例, 5-FU: フルオウラシル GEM: ゲムシタピン, Cape: カペシタピン, CDDP: シスプラチン, RT: 放射線療法

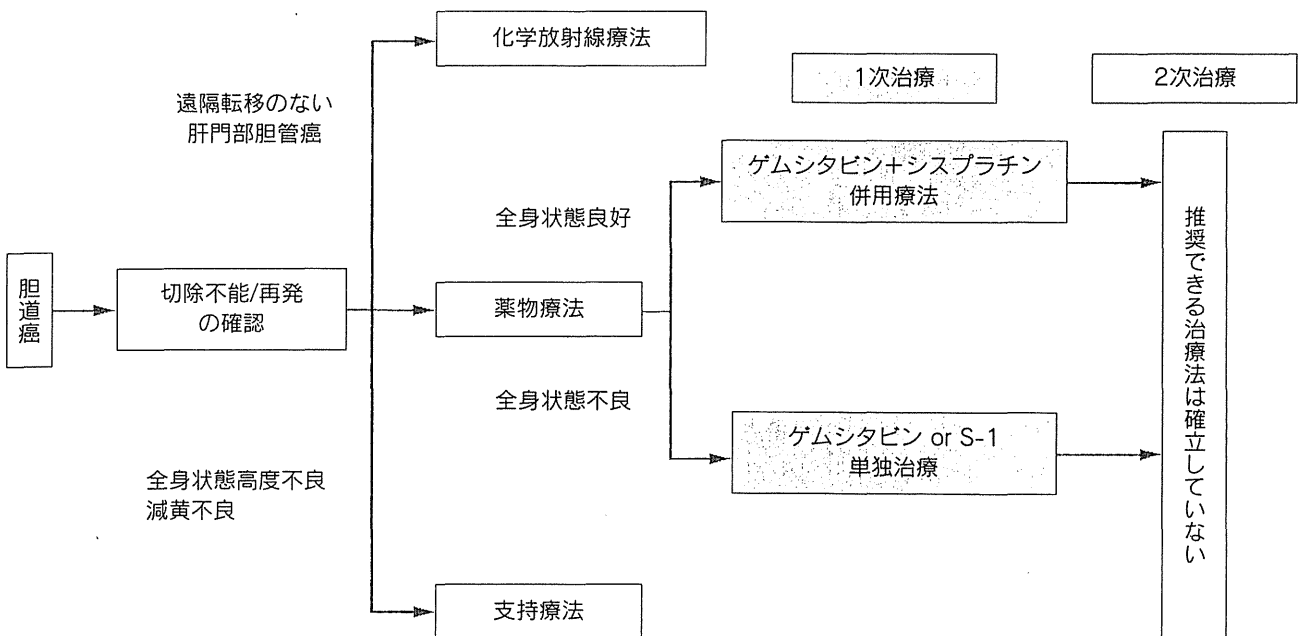


図 1 切除不能胆道癌の治療選択アルゴリズム

そのほか、選択可能なレジメンにゲムシタピン+S-1がある

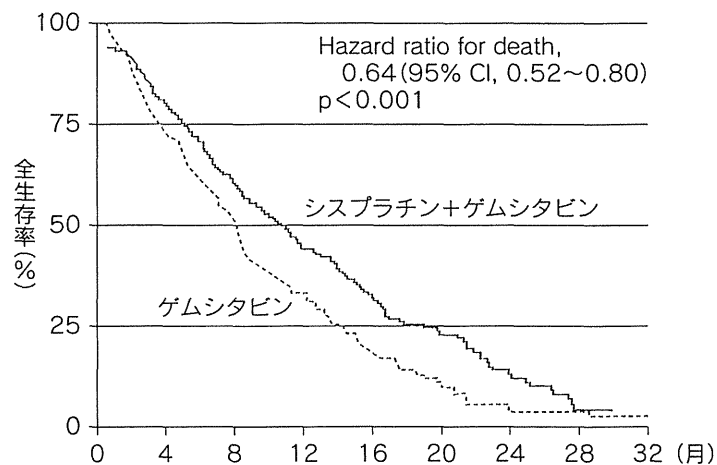
表 2 胆道癌に対する薬物療法の適応

1. 画像診断を含めて臨床診断上、胆道癌と診断され、組織診または細胞診によって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
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。特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

表 3 切除不能胆道癌におけるランダム化比較試験

報告者 (年)	治療法	n	奏効率	全生存期間 中央値	p 値
Glimelius (1996) ¹²⁾	支持療法	19	—	2.5 か月	0.1
	フルオロウラシル/ロイコポリン フルオロウラシル/ロイコポリン/エトボシド	18	—	6.5 か月	
Sharma (2010) ¹³⁾	支持療法	27	0	4.5 か月	0.039
	フルオロウラシル/ロイコポリン	28	14.3%	4.6 か月	
Valle (2010) ¹⁵⁾	ゲムシタビン/オキサリプラチン	26	30.7%	9.5 か月	p<0.001*
	ゲムシタビン	206	15.5%	8.1 か月	
Okusaka (2010) ¹⁶⁾	ゲムシタビン/シスプラチン	204	26.1%	11.7 か月	—
	ゲムシタビン	42	11.9%	7.7 か月	
	ゲムシタビン/シスプラチン	41	19.5%	11.2 か月	

* : ハザード比 0.64 (95% CI : 0.52~0.80)



No. at Risk

ゲムシタビン	206	151	97	53	28	15	4	3	2
シスプラチン+ ゲムシタビン	204	167	120	76	51	28	17	8	2

図 2 ゲムシタビンとシスプラチン+ゲムシタビン併用療法のランダム化第Ⅲ相試験における生存曲線 (文献 15 より引用・改変)

波内視鏡あるいは超音波下での腫瘍組織生検を行い、悪性の確定診断が必要である。胆道癌のほとんどが腺癌であるが、稀に神経内分泌癌など特殊な組織型もあり、レジメンの選択上組織型の診断も重要となる。

比較試験からみた薬物療法の治療成績

胆道癌における薬物療法の臨床的意義、すなわち延命効果の有無については、化学療法と無治療(支持療法)との小規模なランダム化試験が報告されている(表 3)^{12,13)}。膵・胆道癌を対象とした、フルオロウラシル(5-FU)/ロイコポリン(LV)あるいは5-FU/LV/エト

ボシドと支持療法の比較試験では、支持療法群(生存期間中央値 2.5 か月)に比べ化学療法群(生存期間中央値 6.0 か月)で有意に生存期間の延長が認められた($p<0.01$)¹²⁾。しかし、胆道癌患者に限ると 37 例と症例数が少なく、両群に有意差は認められていない(生存期間中央値:化学療法群 6.5 か月, 支持療法群 2.5 か月, $p=0.1$)。QOL の改善についての検討では、支持療法群での改善率 10% (膵癌 13%, 胆道癌 5%) に比べて、化学療法群での改善率 36% (膵癌 38%, 胆道癌 33%) と化学療法群で有意に QOL の改善が認められている ($p<0.01$)¹²⁾。

胆嚢癌患者を対象とした支持療法と 5-FU/LV ある

表 4 胆道癌に適用が承認されている薬剤

代謝拮抗剤	テガフル・ウラシル配合剤 (UFT), シタラビン*, 塩酸ゲムシタピン, テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (S-1)
抗生物質	塩酸ドキソルビシン
白金製剤	シスプラチン

* : 他剤との併用

表 5 切除不能胆道癌に対する薬物療法—主なレジメンの治療成績

報告者 (年)	薬剤	n	奏効率	無増悪生存期間中央値	全生存期間中央値
Ikeda (2005) ¹⁷⁾	UFT	19	5%	1 か月	8.8 か月
Furuse (2009) ¹⁸⁾	UFT/ドキソルビシン	60	6.6%	1.6 か月	6.5 か月
Okusaka (2006) ¹⁹⁾	ゲムシタピン	40	17.5%	2.6 か月	7.6 か月
Furuse (2008) ²⁰⁾	S-1	40	35%	3.7 か月	9.4 か月
Knox (2005) ²¹⁾	ゲムシタピン/カベシタピン	45	31.1%	7 か月	14 か月
Cho (2005) ²²⁾	ゲムシタピン/カベシタピン	45	31.8%	6 か月	14 か月
Sasaki (2010) ²³⁾	ゲムシタピン/S-1	35	34.3%	5.9 か月	11.6 か月
Harder (2006) ²⁴⁾	ゲムシタピン/オキサリプラチン	31	26%	6.4 か月	11 か月
André (2008) ²⁵⁾	ゲムシタピン/オキサリプラチン	70	14.9%	3.4 か月	8.8 か月
Kim (2008) ²⁶⁾	S-1/シスプラチン	41	30%	4.8 か月	8.7 か月
Yamashita (2010) ²⁷⁾	ゲムシタピン/フルオロウラシル/シスプラチン	21	33.3%	13.4 か月	18.8 か月
Morizane (2012) ²⁸⁾	S-1	46	17.4%	4.2 か月	9.0 か月
	ゲムシタピン/S-1	44	36.4%	7.1 か月	12.5 か月

いはゲムシタピン/オキサリプラチン (Gemox) の化学療法の比較試験では、支持療法 (n=27), 5-FU/ロイコボリン (LV) (n=28), Gemox (n=26) の生存期間中央値はそれぞれ 4.5 か月, 4.6 か月, 9.5 か月と、支持療法, 5-FU/LV では差は認めなかったが, Gemox 療法で有意に生存期間の改善が得られている¹³⁾。

英国で行われたゲムシタピン (GEM) 単独とゲムシタピン+シスプラチン併用 (GC 療法) のランダム化第 II 相試験 (ABC-01 試験) において, ゲムシタピン単独群の奏効率 15%, 無増悪生存期間中央値 4 か月に対し, GC 療法群ではそれぞれ 24%, 8 か月と GC 療法の有用性が示唆され¹⁴⁾, 引き続いて大規模な第 III 相試験 (ABC-02 試験) が行われた。その結果, ゲムシタピン単独群に比べ, GC 療法群で有意な生存期間の延長が確認された (表 3, 図 2)¹⁵⁾。わが国でも ABC-02 試験と同様のレジメンでランダム化比較試験 (BT-22 試験) が行われ, ほぼ同じ結果が得られている (表 3)¹⁶⁾。

薬物療法のレジメン選択

切除不能胆道癌における化学療法は主にゲムシタピンを基本薬剤としてフッ化ピリミジン剤, プラチナ系薬剤などの薬剤との併用療法が試みられてきた (表 4, 5)¹⁷⁻²⁸⁾。わが国では 20 年以上にわたって, 胆道癌に保険適用のある薬剤は UFT, シタラビン, ドキソルビシンのみであり, UFT 単独あるいは UFT+ドキソルビシン併用療法を用いた臨床試験が行われたが, 期待された効果は得られなかった^{17,18)}。2000 年代に入って, ゲムシタピン単独と S-1 単独の単アームによる第 II 相試験 (治験) が行われ^{19,20)}, それぞれ保険適用が承認されている。また, ゲムシタピンと GC 療法の比較試験に基づいて, 公知申請が行われ, 2012 年 2 月, シスプラチンが胆道癌に適用が承認された。

切除不能・再発胆道癌の薬物療法では, ABC-02 試験および BT-22 試験により GC 療法が標準治療として確立しており, 第一選択となっている (図 1)。全身状態が低下している, あるいは腎機能が低下しているな

表 6 切除不能胆道癌に対する 2 次薬物療法の治療成績

報告者 (年)	薬剤	n	奏効率	無増悪生存期間中央値	全生存期間中央値
Oh (2011) ³⁰⁾	ゲムシタビン	32	6.9%	1.6 か月	4.1 か月
Sasaki (2011) ³¹⁾	ゲムシタビン/シスプラチン	20	0	3.6 か月	5.9 か月
Suzuki (2010) ³²⁾	S-1	40	7.5%	2.5 か月	7.3 か月
Sasaki (2012) ³³⁾	S-1	22	22.7%	5.4 か月	13.5 か月

表 7 切除不能胆道癌に対する分子標的治療薬を用いたレジメンの治療成績

報告者 (年)	薬剤	n	奏効率	無増悪生存期間中央値	全生存期間中央値
Philip (2006) ³⁴⁾	エルロチニブ	42	7%	2.6 か月	7.5 か月
Ramanathan (2009) ³⁵⁾	ラパチニブ	17	0%	1.8 か月	5.2 か月
Bengala (2010) ³⁶⁾	ソラフェニブ	46	2%	2.3 か月	4.4 か月
El-Khoueiry (2012) ³⁷⁾	ソラフェニブ	36	0%	3.0 か月	9.0 か月
Bekaii-Saab (2011) ³⁸⁾	セルメチニブ	28	12%	3.7 か月	9.8 か月
Lubner (2010) ³⁹⁾	ベバシズマブ/エルロチニブ	53	12%	4.4 か月	9.9 か月
Zhu (2010) ⁴⁰⁾	ゲムシタビン/オキサリプラチン/ベバシズマブ	35	40%	7.0 か月	12.7 か月
Gruenberger (2010) ⁴¹⁾	ゲムシタビン/オキサリプラチン/セツキシマブ	30	63%	8.8 か月	15.2 か月
Lee (2012) ⁴²⁾	ゲムシタビン/オキサリプラチン	133	16%	4.2 か月	9.5 か月
	ゲムシタビン/オキサリプラチン/エルロチニブ	135	30%	5.8 か月	9.5 か月

どでシスプラチンが使いにくい場合はゲムシタビンあるいは S-1 単独治療を用いる。そのほか、ゲムシタビン+S-1 併用療法 (GS 療法) も高い奏効割合が報告されており²³⁾、JCOG で実施した S-1 との第 II 相比較試験では GS 療法がより有望であると結論された²⁸⁾。現在、GC 療法との第 III 相試験が計画されている。

2 次治療

切除不能胆道癌の 1 次治療では GC 療法など有効な治療法が普及してきており、1 次治療耐性後も治療継続が可能な患者も多くなってきている。しかし、これまで 2 次治療として有用性が確認された薬剤はなく、今後の課題となっている。

ゲムシタビンと GC 療法の比較試験である ABC-02 試験と BT-22 試験での 2 次治療についてみると、英国の ABC-02 試験では 2 次治療の実施はゲムシタビン群 17.5%、GC 群 17.6% とあまり行われていないが、わが国の BT-22 試験ではゲムシタビン群 78.6%、GC 群 73.1% と高率に 2 次治療が実施されている²⁹⁾。この差は使える薬剤や医療制度の違いが関係しているものと考えられる。また、2 次治療に大きな差があるにもか

かわらず、両試験での OS には差がなかったことから、2 次治療の意義について検討が必要である。

最近、5-FU-based 化学療法後のゲムシタビンやゲムシタビン後の GC 療法、S-1 など、いくつか 2 次治療の第 II 相試験の結果が報告されている (表 6)^{30~33)}。今後の治療開発の参考となりうるものの、標準的 2 次治療といえる成績は示されておらず、有効な 2 次治療の開発は大きな課題の 1 つとなっていくものと考えられる。

胆道癌における分子標的治療

現在、癌薬物療法は新たな開発のほとんどが分子標的薬であり、バイオマーカーの発現に応じた個別化治療の確立が期待されている。胆道癌でも上皮成長因子受容体 (EGFR) の阻害薬としてエルロチニブやラパチニブ、raf や血管内皮成長因子受容体 (VEGFR) などを標的としたマルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブ、EGFR シグナル伝達経路の下流である MEK の阻害薬セルメチニブが単剤により試みられている (表 7)^{34~38)}。これらのなかでは MEK 阻害剤が単剤としては比較的良好な治療成績が報告されている³⁸⁾。一方、抗 EGFR

抗体薬セツキシマブや抗 VEGF 抗体薬ベバシズマブが Gemox 療法との併用などで上乘せ効果が検討されている (表 7)³⁴⁻⁴²⁾。また, Gemox + エルロチニブ併用療法の比較試験が行われたが, 期待された効果は得られていない⁴²⁾。今後, 大規模な比較試験の実施により, 分子標的薬を用いた治療法の確立が期待される。

おわりに

わが国では胆道癌による罹患数, 死亡数はともに年間 17,000 人を超え, 予後不良の疾患である。また切除後の再発も高率であり, 予後の改善には薬物療法の実施が必要である。最近, ゲムシタピン, S-1, シスプラチンと有効な薬剤が使用可能となり, 治療成績が向上してきている。今後, 術後補助療法や 2 次治療, さらに分子標的薬の開発など, 新たな治療の開発が期待される。

文献

- 1) 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, 1997, pp30-39
- 2) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (eds): TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Wiley-Liss, New York, 2009, pp114-131
- 3) がんの統計 '11: http://ganjoho.jp/public/statistics/backnumber/2011_jp.html (2012 年 5 月 3 日アクセス)
- 4) Nagakawa T, Kayahara M, Ikeda S, et al: Biliary tract cancer treatment: results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **9**: 569-575, 2002
- 5) Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, et al: Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **7**: 155-162, 2000
- 6) Jang JY, Kim SW, Park DJ, et al: Actual long-term outcome of extrahepatic bile duct cancer after surgical resection. *Ann Surg* **241**: 77-84, 2005
- 7) Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al: Adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy improves survival after aggressive surgical resection for advanced biliary carcinoma. *Ann Surg* **250**: 950-956, 2009
- 8) Cho SY, Kim SH, Park SJ, et al: Center for Liver Cancer, National Cancer Center, Gyeonggi-do, Republic of Korea. Adjuvant chemoradiation therapy in gallbladder cancer. *J Surg Oncol* **102**: 87-93, 2010
- 9) Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al: Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* **18**: 651-658, 2011
- 10) Crane CH, Macdonald KO, Vauthey JN, et al: Limitations of conventional doses of chemoradiation for unresectable biliary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **53**: 969-974, 2002
- 11) Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al: Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **74**: 1191-1198, 2009
- 12) Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al: Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* **7**: 593-600, 1996
- 13) Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, et al: Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol* **28**: 4581-4586, 2010
- 14) Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study-The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer* **101**: 621-627, 2009
- 15) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* **362**: 1273-1281, 2010
- 16) 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
- 17) Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, et al: A phase II trial of Uracil-tegafur (UFT) in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **35**: 439-443, 2005
- 18) 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* **65**: 113-120, 2009
- 19) Okusaka T, Ishii H, Funakoishi A, et al: phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **57**: 647-653, 2006
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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* **65**: 1101-1107, 2010
- 24) Harder J, Riecken B, Kummer O, et al: Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer* **95**: 848-852, 2006
- 25) André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, et al: Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* **99**: 862-867, 2008
- 26) 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* **19**: 99-103, 2008
- 27) Yamashita Y, Taketomi A, Itoh S, et al: phase II trial of gemcitabine combined with 5-fluorouracil and cisplatin (GFP) chemotherapy in patients with advanced biliary tree cancers *Jpn J Clin Oncol* **40**: 24-28, 2010
- 28) Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al: Randomized phase II trial of gemcitabine plus S-1 combination therapy vs. S-1 in advanced biliary tract cancer: Results of the Japan

- Clinical Oncology Group study (JCOG0805). 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium. *J Clin Oncol* **30** : 2012 (suppl 4 : abstr 255)
- 29) Furuse J, Okusaka T, Bridgewater J, et al : Lessons from the comparison of two randomized clinical trials using gemcitabine and cisplatin for advanced biliary tract cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* **80** : 31-39, 2011
- 30) Oh SY, Jeong CY, Hong SC, et al : phase II study of second line gemcitabine single chemotherapy for biliary tract cancer patients with 5-fluorouracil refractoriness. *Invest New Drugs* **29** : 1066-1072, 2011
- 31) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al : Feasibility study of gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy for patients with refractory biliary tract cancer. *Invest New Drugs* **29** : 1488-1493, 2011
- 32) 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* **28** : 2010 (supple : abstr 4145)
- 33) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al : Multicenter phase II study of S-1 monotherapy as second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine. *Invest New Drugs* **30** : 708-713, 2012
- 34) 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
- 35) Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al : A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **64** : 777-783, 2009
- 36) Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, et al : Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma : a phase II trial. *Br J Cancer* **102** : 68-72, 2010
- 37) El-Khoueiry AB, Rankin CJ, Ben-Josef E, et al : SWOG 0514 : a phase II study of sorafenib in patients with unresectable or metastatic gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *Invest New Drugs* **30** : 1646-1651, 2012
- 38) Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, et al : Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J Clin Oncol* **29** : 2357-2363, 2011
- 39) Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, et al : Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer : a phase II Consortium study. *J Clin Oncol* **28** : 3491-3497, 2010
- 40) 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-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome : a phase 2 study. *Lancet Oncol* **11** : 48-54, 2010
- 41) Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, et al : Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer : a phase 2 study. *Lancet Oncol* **11** : 1142-1148, 2010
- 42) Lee J, Park SH, Chang HM, et al : Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer : a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* **13** : 181-188, 2012

FURUSE Junji, et al

杏林大学医学部内科学腫瘍内科

〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

Current Organ Topics:	<p>Liver, Pancreas, Biliary Tract Cancer 肝・胆・膵 癌—胆道癌治療の新展開</p> <p>IV. 切除不能進行胆道がんの化学療法の進歩 有馬 志穂, 成毛 大輔, 春日 章良, 北村 浩, 高須 充子, 長島 文夫, 古瀬 純司 (杏林大学医学部 内科学腫瘍内科)</p>
-----------------------	---

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(10): 1490-1493, October, 2012]

はじめに

日本における胆道がんの発生頻度は年間約170,000例で、がんの死亡統計では第6位を占めている。地域がん登録全国推計によるがん罹患データによると2004年の罹患数は19,691人である。公益財団法人がん研究振興財団のがんの統計によると、2009年の部位別がん死亡数は17,599人と年間の罹患数と死亡数が近く、予後不良の疾患である。したがって、有効な化学療法の確立が強く望まれる疾患であったが、大規模な臨床試験が少なく、高いエビデンスレベルの化学療法レジメンは多くない。近年、日本においても胆道がんの標準治療が確立され、切除不能進行胆道がんに対する治療法は大きく進歩した。しかし、その治療成績は十分なものとはいえず、多くの新しい治療法の開発が行われている。本稿では、切除不能進行胆道がんの化学療法の進歩とその課題について述べる。

1. 胆道がんについて

胆道は肝細胞から分泌された胆汁が十二指腸に流出するまでの全経路のことであり、肝内胆管、肝外胆管、胆嚢、乳頭部がこれに含まれる。胆道がんとはこれらの臓器から発生するがんの総称である。肝内胆管がんはUICC分類、わが国の取り扱い規約では原発性肝がんに分類されているが、化学療法の臨床試験では胆道がんに含まれることも多い。それぞれの疾患ごとに臨床試験を実施することは効率性や実現性から困難であり、胆道がんに対する化学療法の臨床試験の多くは胆道がん全体を対象に実施されてきた。しかしそれぞれの疾患ごとに化学療法への感受性や予後は異なるため、胆道がんにおける化学療法の治療成績は、背景因子などを把握しながら治療方針を決定する必要がある。

2. 治療方法の選択

胆道がんにおいて根治的外科切除以外には治癒が望めないことから、切除適応は画像診断、全身状態などから慎重に判断する必要がある。切除不能症例では化学療法を考慮することが推奨される(推奨度C1)¹⁾。閉塞性黄疸合併例では十分な減黄後に化学療法の適応を検討する。

胆管炎コントロールが困難、減黄不良例、全身状態不良(PS 3以上)、重篤な合併症を伴うなどの場合、化学療法は適応外であり、緩和治療に専念するべきである。

現在、胆道がん保険適応が承認されている薬剤はUFT(ユーエフティ[®])、ドキソルビシン(アドリアシン[®])、シタラビン(キロサイド[®]、他剤との併用のみ)、ゲムシタピン(ジェムザール[®])、S-1(ティーエスワン[®])、そして2012年2月、シスプラチンの胆道がんへの適応拡大が承認された。

3. 胆道がんにおける標準化学療法

Valleらは局所進行性または転移性の胆管がん、胆嚢がん、乳頭がんの患者410例を対象にゲムシタピン単独療法とゲムシタピン+シスプラチン併用療法の多施設共同ランダム化比較第Ⅲ相試験(ABC-02試験)の結果を報告した²⁾。プライマリーエンドポイントを全生存期間とし、追跡期間中央値8.2か月で327例が死亡した。全生存期間中央値はゲムシタピン+シスプラチン併用群204例で11.7か月、ゲムシタピン単独群206例で8.1か月($p < 0.001$)、ハザード比0.64(95% CI: 0.52-0.80)と併用群で有意に良好な結果であった(図1)。この試験でゲムシタピン+シスプラチン併用療法は、ゲムシタピン単独療法と比較して毒性を増加することなく有意に予後が延長しており、有用性が示されたため国際的な標準治療レジメンとされた。

日本人切除不能胆道がん患者でのゲムシタピン+シスプラチン併用療法の有効性を検討するために、同様の投与方法でBT-22試験(第Ⅱ相試験, 84例)が実施された。プライマリーエンドポイントである1年生存率はゲムシタピン+シスプラチン併用療法群で39.0%、ゲムシタピン単独療法群で31.0%と併用療法群で良好であり(図2)、全生存期間中央値はゲムシタピン単独7.7か月からゲムシタピン+シスプラチン併用療法11.2か月と延長がみられた。G 3/4の有害事象は好中球減少、血小板減少症、貧血などの骨髄毒性の他、悪心・嘔吐が併用療法群で多く認められたものの忍容性は十分あり、日本人でも標準治療となることが示された³⁾。

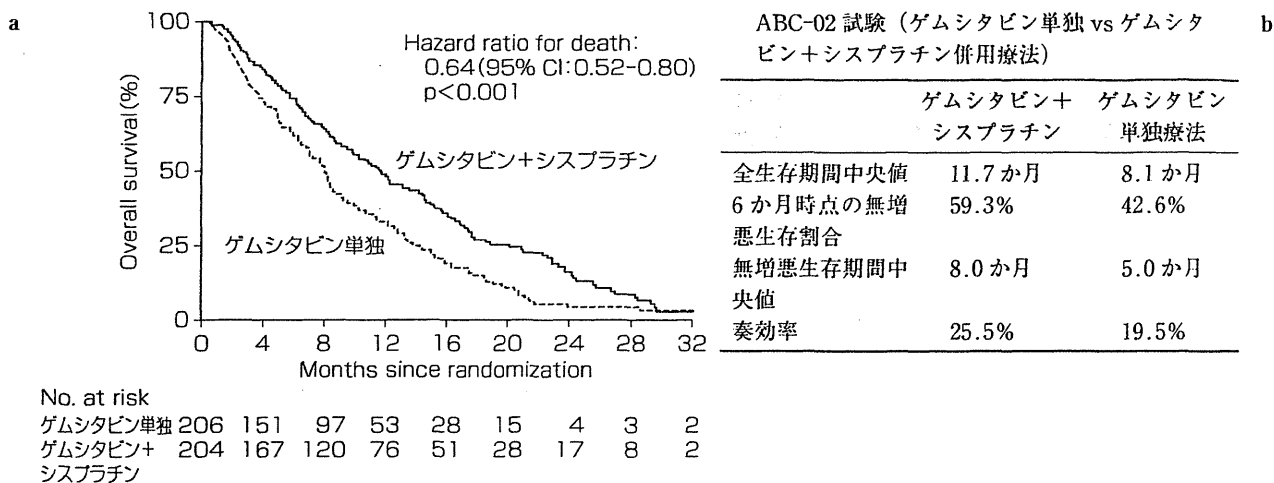


図 1 ABC-02 試験における生存曲線²⁾

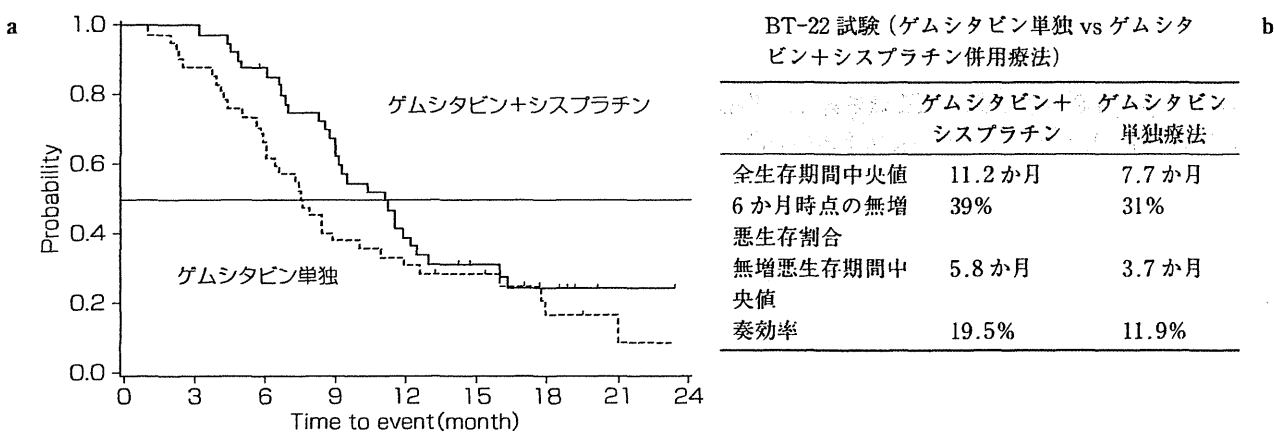


図 2 BT-22 試験における生存曲線³⁾

表 1 ゲムシタピン+シスプラチン併用療法の実際

薬剤名	投与スケジュール			
	day 1	day 8	day 15	day 22
ゲムシタピン 1,000 mg/m ²	↓	↓		↓
シスプラチン 25 mg/m ²	↓	↓		↓

医薬品名	投与量	投与ルート	点滴時間
補液	1,000~1,500 mL	末梢主管	4~5 時間
生理食塩水	100 mL	末梢側管	30 分
5-HT ₃ 受容体拮抗薬	1 A		
デキサメタゾン	6.6 mg		
生理食塩水	250 mL	末梢側管	1 時間
シスプラチン	25 mg/m ²		
生理食塩水	100 mL	末梢側管	30 分
ゲムシタピン	1,000 mg/m ²		

4. ゲムシタピン+シスプラチン併用療法

投与方法を実際を表1に示す。ゲムシタピン 1,000 mg/m²、シスプラチン 25 mg/m²を day 1, 8 に点滴静注する。これを 1 コースとして 3 週ごとに繰り返す。シスプラチ

ンを用いるレジメンであるが、1 回投与量が 25 mg/m² と少ない。制吐剤も通常はアプレピタントを必要とすることは少なく、またより少ない補液量でも十分安全に投与できる可能性が高いことから外来コントロールが可能

表 2 分子標的薬での治療成績

Regimen	n	奏効率 (%)	PFS (m)	OS (m)	Author (year)
Erlotinib	42	7	2.6	7.5	Philip (2006) ⁵⁾
Lapatinib	17	0	1.8	5.2	Ramanathan (2009) ⁶⁾
Sorafenib	36	6	2	6	El-Khoueiry (2012) ⁷⁾
Sorafenib	46	4	2.3	4.4	Bengala (2010) ⁸⁾
Bevacizumab/erlotinib	34	20	—	—	Lubner (2010) ⁹⁾
GEMOX/bevacizumab	35	40	7.0	12.7	Zhu (2010) ¹⁰⁾
GEMOX/cetuximab	30	63	8.3	12.7	Gruenberger (2009) ¹¹⁾
GEMOX	76	29	5.3	12.4	
GEMOX/cetuximab	76	23	6.3	11.0	Malka (2012) ¹²⁾
GEMOX/capecitabine/panitumumab	46	33	8.3	9.8	Jensen (2012) ¹³⁾

GEMOX: gemcitabine+oxaliplatin

なレジメンである。高齢者や心機能低下症例では投与速度や補液量の調整が必要である。

5. ゲムシタビン+シスプラチン併用療法以外の細胞傷害性薬剤

進行性胆道がんに対し、ゲムシタビン+S-1 併用療法あるいはS-1 単独の有効性も報告されている。初回治療の進行胆道がん 41 例を対象としたS-1 単独療法 (80 mg/m², day 1~28, every 6 weeks) の第II相試験では、奏効率 35%、生存期間中央値 9.4 か月、増悪までの期間の中央値 3.7 か月と良好な成績であった⁴⁾。日常臨床の現場では、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法もしくはゲムシタビン単独療法に無効となった例に対し二次治療として投与されるケースが多い。しかし、現時点では胆道がんに対する二次治療に関する検討は十分にはなされておらず、標準治療も定まっていない。

Morizane らは 2012 年の ASCO-GI において初回治療の再発もしくは切除不能の胆道がん 101 例を対象としたゲムシタビン+S-1 (GS) 併用療法と S-1 単独療法の多施設共同ランダム化比較第II相試験 (JCOG0805) について報告した。GS 療法群では 3 週おきにゲムシタビン 1,000 mg/m² を day 1, 8 に、S-1 は体表面積に応じて 60 mg, 80 mg, 100 mg/日を day 1~14 に投与した。S-1 単独群では 6 週おきに S-1 80 mg, 100 mg, 120 mg/日を day 1~28 に投与した。1 年生存率は GS 療法群が 52.9% (95% CI: 38.5-65.5), S-1 単独群が 40.0% (95% CI: 26.5-53.1) と、GS 療法が優れていた。生存期間中央値は GS 療法群が 12.5 か月 (95% CI: 9.0-15.4), S-1 単独群が 9.0 か月 (95% CI: 7.3-12.7) であり、ハザード比は 0.86 (95% CI: 0.54-1.36), p=0.52 であった。GS 療法は S-1 単独療法よりも 1 年生存率が高かったことから、再発もしくは切除不能胆道がんを対象とした、GC 療法に対する GS 療法の非劣性を検証する第III相試験 (JCOG1113) が計画されている。

その他、ゲムシタビン+オキサリプラチン (GEMOX)

療法、ゲムシタビン+カペシタビン療法といったゲムシタビンをベースとした併用療法が比較的良好な治療成績をあげている。

6. 胆道がんに対する分子標的治療薬

分子標的治療薬として、胆道がん領域ではエルロチニブやラパチニブ、ソラフェニブの第II相試験が行われているが、十分な成果は得られていない (表2)。ゲムシタビン+オキサリプラチン療法へのベバシズマブやセツキシマブなどの上乗せ効果を目的とした試験では、分子標的薬単独での結果と比較して良好な成績が報告されている^{10,11)}。しかし、現時点では切除不能胆道がんに対して有効性が証明された分子標的治療薬はない。現在、ゲムシタビン、プラチナ系の細胞傷害性薬剤と EGFR, VEGFR 阻害薬を併用したレジメンで臨床試験が実施されており、その上乗せ効果が期待される。

おわりに

シスプラチンの胆道がんへの保険適応が承認され、ゲムシタビン+シスプラチン療法が日本においても標準治療となった。しかし有効な二次治療は確立されておらず分子標的薬を含めた治療法の開発が必要である。胆道がんの多い日本で質の高い臨床研究を行い、国際的なエビデンスを発信していきたい。

文 献

- 1) 胆道がん診療ガイドライン作成出版委員会/編: 胆道癌診療ガイドライン, 2007.
- 2) Valle J, Wasan H, Palmer DH, *et al*: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362(14): 1273-1281, 2010.
- 3) 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(4): 469-474, 2010.
- 4) 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(5): 849-855, 2008.
- 5) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, *et al*: Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer.

- J Clin Oncol* 24(19): 3069–3074, 2006.
- 6) Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, *et al*: A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 64(4): 777–783, 2009.
 - 7) El-Khoueiry AB, Rankin CJ, Ben-Josef E, *et al*: SWOG 0514: a phase II study of sorafenib in patients with unresectable or metastatic gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *Invest New Drugs* 30(4): 1646–1651, 2012. [Epub ahead of print]
 - 8) Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, *et al*: Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer* 102(1): 68–72, 2010.
 - 9) Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, *et al*: Report of a multicenter phase II trial testing a combination of bi-weekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II consortium study. *J Clin Oncol* 28(21): 3491–3497, 2010.
 - 10) 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-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 11(1): 48–54, 2010.
 - 11) Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, *et al*: Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 11(12): 1142–1148, 2010.
 - 12) Malka D, Fartoux L, Rousseau V, *et al*: Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) alone or in combination with cetuximab as first-line treatment for advanced biliary cancer: Final analysis of a randomized phase II trial (BINGO). *J Clin Oncol* 30(Suppl): abstr 4032, 2012.
 - 13) Jensen LH, Lindebjerg J, Ploen J, *et al*: Phase II marker-driven trial of panitumumab and chemotherapy in KRAS wild-type biliary tract cancer. *Ann Oncol*, 2012. [Epub ahead of print]

ここまで進歩した外来がん化学療法

肝癌・胆道癌・膵癌

杏林大学医学部内科学腫瘍内科教授

古瀬純司

はじめに

- 肝癌・胆道癌・膵癌は消化器癌の中で比較的発症頻度の低いがんとされ、1990年代まで標準治療もほとんど確立していなかった。
- しかし1990年代後半、切除不能膵癌に対するゲムシタビン (GEM) と5-FU に関して小規模ながらも実施されたランダム化比較試験により、GEMが標準治療として確立し¹⁾、その後GEMを中心に膵癌・胆道癌で積極的に臨床試験が進められるようになった。
- 局所療法が治療の中心である肝癌でもソラフェニブによるプラセボ対照ランダム化比較試験が実施され、2007年に初めて有意な生存期間の延長が示された。

肝 癌

- 我が国では化学療法としてこれまで肝動注療法が広く行われ、シスプラチン単独療法や5-FU + シスプラチン療法など様々なレジメンが、特に高度門脈腫瘍塞栓例に用いられてきた。これらの肝動注療法は比較的高い奏効割合が得られるものの、生存期間の延長は証明されておらず、標準療法も確立していなかった。
- 全身化学療法は5-FU, ドキソルビシン, シスプラチン, ミトキサントロンなどの薬剤が臨床試験として試みられてきた。しかし、20%前後の奏効割合は得られるものの生存期間の延長を示した標準的な治療法は確立していなかった。

ソラフェニブが唯一の全身療法として保険適用に

- ソラフェニブは上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor ; EGFR) の下流であるRafキナーゼとVEGFR-1-3, PDGFR- β など血管新生のシグナル伝達を標的とするマルチキナーゼ阻害薬である。
- 切除不能進行肝細胞癌を対象としたソラフェニブのプラセボ対照ランダム化比較試験は、これまで欧州中心のSHARP試験 (図1)²⁾ とアジア中心のAsia-Pacific試験の2つが行われている。いずれの試験でもソラフェニブの有意な生

存期間の延長が証明され、局所治療が適応とならない進行肝細胞癌に対して、ソラフェニブを用いた薬物療法が標準治療として確立した。我が国でも第I相試験が行われ、現在唯一の全身療法として2009年に保険適用された。

- ソラフェニブの適応はChild-Pugh Aの肝機能良好かつ①肝外転移あり、②脈管浸潤あり、③TACE不応、としてコンセンサスが得られている。副作用は手足皮膚反応、下痢、疲労、高血圧、食思不振などがある。経口薬による治療は原則として外来通院で開始されることが多く、頻度の高い有害事象についてはあらかじめ患者に十分な説明を行い、対策を講じておく必要がある。皮疹、手足皮膚反応、高血圧などは治療開始から1～2週の早期に起こることが多く、初めの4週間は少なくとも週1回のチェックが必要である。

最近の重要な studyとその意義

SHARP 試験：ソラフェニブで初めて肝細胞癌での延命効果を証明

- SHARP 試験は切除不能進行肝細胞癌患者を対象として、ソラフェニブ (299例) とプラセボ (303例) を比較した第III相試験である。
- 全生存期間中央値はソラフェニブ群で10.7カ月、プラセボ群で7.9カ月であり、ハザード比は0.69 (95% CI: 0.55～0.87, $P < 0.001$) だった。
- ソラフェニブ群で有意に生存期間の延長が示され、肝細胞癌において初めて延命効果が証明された試験となった。
- この結果、ソラフェニブは切除不能肝細胞癌の標準治療薬として確立した。

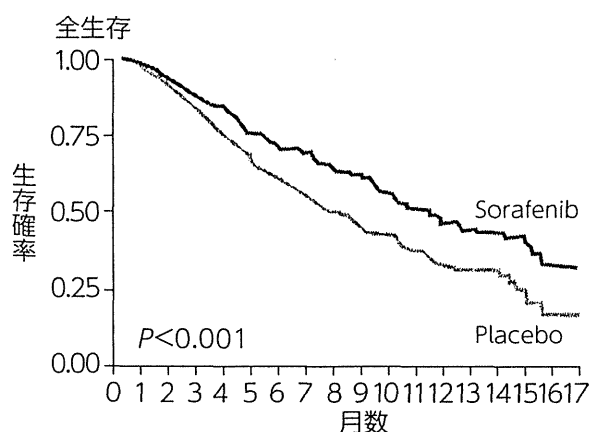


図1 ソラフェニブ vs. プラセボの全生存率の推移 (文献²⁾より改変)

胆道癌

- 切除不能胆道癌患者を対象にこれまで行われた化学療法と支持療法のランダム化比較試験を見ると、症例数が少ないなどの制約があるものの、化学療法の延命効果ならびに症状緩和効果が示されている。全身状態が保たれている場合は、化学療法の臨床的な意義は十分あると考えてよい。
- 一方、切除後の補助療法についてはこれまでのところ大規模な臨床試験は行われておらず、延命効果の明らかな標準治療は確立していない。
- 膵癌での適応に続いてGEMあるいはテガフル+ギメラシル+オテラシルカリウム配合剤 (S-1) の第II相試験が治験として実施された。これらは比較試験ではなかったもののどちらも良好な成績が得られ、それぞれ胆道癌に保険適用されている。

ゲムシタピン+シスプラチン併用が標準療法

- 比較試験としては、英国でGEM単独とGEM+シスプラチン併用療法（GC療法）の大規模な第Ⅲ相試験であるABC-02試験（図2）³⁾が実施され、我が国でもこれと同様のレジメンを用いてランダム化比較試験（BT-22試験）が行われた。いずれの試験でもGEMに比べGC療法で優れた治療成績が得られており、GC療法が切除不能胆道癌の標準化学療法として確立している。
- GC療法はGEM1000mg/m²、30分、シスプラチン25mg/m²、60分での点滴静注を週1回、2週連続投与、1週休薬のレジメンが用いられ、シスプラチンの1回投与量が他の癌種に比べ低用量であり、外来治療が可能となっている。

最近の重要な studyとその意義

ABC-02試験：ゲムシタピン+シスプラチン 併用療法を標準治療に

- ABC-02試験は切除不能胆道癌を対象としたGEM（206例）とGEM+シスプラチン併用療法（GC療法、204例）の第Ⅲ相試験である。
- 全生存期間中央値はGEM群が8.1カ月、GC療法群が11.7カ月でハザード比は0.64（95CI；0.52～0.80、 $P<0.001$ ）だった。
- 胆道癌で初めて400例を超す大規模な比較試験として実施され、GC療法において有意な生存期間の延長が証明された。この試験を基にGC療法が切除不能胆道癌の標準治療として確立した。

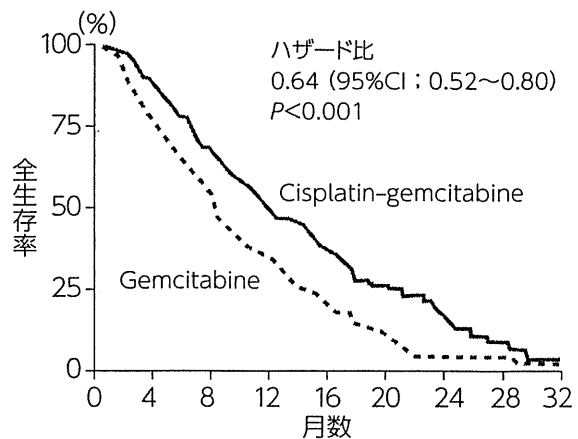


図2 ゲムシタピン+シスプラチン vs. ゲムシタピン単独の全生存率の推移

（文献³⁾より改変）

膵 癌

- GEMが膵癌に対する標準治療として確立した後、多くのGEM-based併用療法が試みられてきたが、これまで生存期間の有意な延長が認められたのはGEM+エルロチニブ併用療法のみであった。我が国でも安全性を確認する第Ⅱ相試験が行われ、GEM+エルロチニブ併用療法は2011年に保険適用された。

FOLFIRINOX療法の有用性が報告

- 2010年、フランスからGEMを含まないレジメンであるFOLFIRINOX（オキサリプラチン+イリノテカン+5-FU+ロイコボリン）療法の有用性が報告され⁴⁾、欧米を中心に実臨床でも普及しつつある。
- 一方、日本と台湾の共同試験としてGEM、S-1、GEM+S-1併用療法（GS療