

はほとんどdoseですね。最初から800 mg/dayでやって駄目だった。そのへんをもう少し考えてやったらいいのではないかという印象ですね。

古瀬 800 mg/dayで始めるべき患者さんは当然います。ただ、全例ということではないと思います。

市田 金井先生はどうか。ソラフェニブを使われた経験ですけど。

金井 日本で承認されてから、われわれの施設の治療経験は100例ぐらいです。意外と良い薬だという感じです。

市田 意外というのは？

金井 海外で行われた第Ⅲ相試験の結果が、日本の臨床現場で本当にあてはまるかということが議論になります。日本は肝癌の診療が世界一進んでいて、患者さんはソラフェニブがなくても他と比べて長生きできたからです。実際にソラフェニブを使用してみると、日本の患者さんは高齢化が進んでいるので薬の調節は必要でも、大きく期待を裏切らない成績かなというのが印象です。われわれの施設ではHFSRで中止になるケースはほとんどないです。

市田 皮膚のケアですね。最初からみんな身構えていますね。

金井 HFSRは早めに対応すれば副作用で中止することは少ないです。ソラフェニブの内服で1～2年の間、癌が大きくなる患者さんも経験します。処方するかしないか医師が2極化している印象です。ソラフェニブに関しては、いくつかの問題が残されています。1つは導入のタイミングです。TACEをどれくらいやったあとにすればよいか。私は血管が枯れる前、肝機能が悪くなる前に一度飲んでみるのもよいのではと思います。もう1つは門脈腫瘍栓などの脈管侵襲のある患者さんにも使

ましたが、効かないケースが多いと思います。

市田 わかりました。奥坂先生の印象はいかがですか。

奥坂 そうですね。まず日本はソラフェニブの比較試験に参加できなかったということが非常に残念なことだったと思います。プラセボを対照としたデータが日本人にはまったくないので、本当に日本人でも海外の患者と同じようにソラフェニブが効いているのかどうかを検査することができなかったことは本当に残念です。小さくなってくような薬であれば「頑張っていきましょうね」という話を患者さんと一緒にすることがしやすいのですが、多くの場合腫瘍は小さくならず、日本人に対する臨床試験のデータが少なく、しかも副作用で苦しんでいる患者さんをみると、一体どこまで患者さんに「頑張れ」といっていいのか悩むこともあります。

市田 アジアでのスタディでは有意なOSの差はなかったけれど、TACEのあとのソラフェニブは韓国のデータがかなり良かったと思います。一方、日本のデータはあまり良くなかったというけれど、金井先生はどちらかというところ意外に良い薬とおっしゃいました。しかし、奥坂先生は患者さんに説明するにはもっと腫瘍が小さくなってくれないから意外と期待外れだったということですか。おもしろいですね。

奥坂 効果が実感しにくいということかと思いますが。もう1つ、多くのがんでは切除ができなければ抗がん剤の適応となるわけですが、肝臓癌の場合はその前にTACEがあるものですから、抗がん剤の適応となる境界線が金井先生のおっしゃるような曖昧なのです。そこが国ごとによってかなりぶれるものですから…。

市田 進行癌でないということとは？

奥坂 進行癌というためにはTACEも不適応だという必要があるのですが、TACE不適応の定義が切除不能の定義に比べてかなり曖昧なのです…。

市田 earlyと、intermediateとadvancedで分けると余計ややこしくなっていますね。

奥坂 抗がん剤の適応範囲がわかりにくいのです。日本の患者さんはこういう背景因子をもっている方であれば比較試験で有効性を示唆するデータがありますよ、という状況であれば適応範囲はまだわかりやすいのですが、残念ながらそのようなデータもありません。

ソラフェニブの使用法

市田 現実的にはソラフェニブしかないわけですが、今実臨床でやっていますね。肝癌は開い込んでみていると小さい肝癌ができてそれを切除がいいとか、ラジオ波がいいということをやっている人がいます。しかし、どのみちHCVがバックグラウンドであればまた肝癌がでてくるし、切除してもラジオ波をしても患者さんに「もう、治りました」とは言っていないですよ。例えばHCVを抗ウイルス療法で消したとしてもまたでてくるかもしれない。それで再発してきたら、切除が得意な先生は切除をするし、ラジオ波が得意な先生はラジオ波をやるけど、結局最後の最後はいわゆるadvancedになってしまいます。そして、次にTACEしようという感じがすよね。TACEをやっても駄目ならソラフェニブしかないです。あるいはPVTTとなったら、IFN+5FUやろうとかいろいろあるけれど、今の状況でソラフェニブを使っている先生の治療スタンスを教えてください。今のスタンスはTACEのあとですか。

古瀬 基本的にはTACEの後、つまり、TACEが無効あるいはできなくなった状態で

す。または肝外転移のある人です。

市田 Stage IV bですね。

古瀬 そうですね。TACEが無効というのは、何回やってTACE無効と判断するかというのは難しいですね。一応ガイドラインはありますが、無効の見極めというのは難しく、TACEを繰り返すうちに肝機能が低下してソラフェニブが使えなくなることもあります。金井先生のおっしゃるようにどこかで一度試してみたいという考えがあります。

市田 両葉にあればTACEでがっちり治療するのですが、必ずしもすべての領域を塞栓できるわけではありません。例えば主腫瘍をsegmentalにTACEして、全体はCDDPを動注するとか、いろいろな話がありますね。でも、完璧なTACEというのはないでしょ？そういうものに対して、すなわち残存しているだろうと考えられる部位に、残っているということですか。言葉を換えるとTACEしきれないvascularityのある部位をソラフェニブで叩きたい、と考えるのですが、いかがでしょうか？

古瀬 TACEが難しい門脈腫瘍塞栓例について、SHARP試験の結果だと門脈腫瘍塞栓があってもソラフェニブはプラセボと比べてベネフィットがあるということになっています。しかし、門脈腫瘍塞栓の程度については区別されていません。SHARP試験でも、A-P試験でも、門脈腫瘍塞栓のあり・なし、というだけですので、高度のVp3、4に対して、ソラフェニブがよいかどうか、わからないと思います。基本的にはソラフェニブの腫瘍縮小効果はそれ程ありませんから。腫瘍が大きくて破裂しそうな状態や巨大腫瘍でお腹が苦しいというような状態でもよいかどうか。そういうところはやはり日本で解決しなくてはいけない問題ではないかという気がします。

市田 それは臨床研究でできるわけですね。保険はもう通っていますからね。

古瀬 臨床試験は可能ですが、そういう比較試験が成り立つかどうか。難しいかもしれません。そのような症例には腫瘍縮小効果の高い肝動注療法の方がいいのかなという気がします。

市田 奥坂先生どうですか。

奥坂 私もそう思います。明確にここがソラフェニブ適応だといえる人はあまりいないのではないのでしょうか。

市田 Stage IVbはいいとして、StageがIVaとか、IIIに入ってきてしまったときに具体的にはみんなどうやっているのでしょうか？

奥坂 ソラフェニブの適応の範囲は不明確ですが、どこかでは使ってあげたいというのが臨床家の願いではないのでしょうか。

市田 今回、分子標的研究会を本年の6月に主宰するときにパネルディスカッションを組んで、100例以上実施しているところだけピックアップしました。実際に何をやっているのかを聞こうかと思って、少ない症例の施設だとあまり意味がないので100例以上やっているところを招聘しております。金井先生のところは100例やっていますけど、先生もTACEの後ですか。

金井 基本的にはそうです。TACEしても再発を繰り返す患者さん、血管が枯れているなどでTACEが難しい患者さんです。両葉多発で全肝TACEになってしまうような患者さん、TACEをしても早々に再発する可能性が高い患者さんなどには肝機能が悪くなる前にソラフェニブを試してみたい。われわれもカテーテル治療に力をいれている施設ですが、ソラフェニブが出てからはTACEで引っ張りすぎず、どこかのタイミングで1回使うようになっています。用量に関しては議論がありますが、

まずエビデンスのある800 mg/dayで開始し、必要に応じて減量・休薬をします。ソラフェニブの効果が不十分な時には、TACEや動注に戻ることもあります。

市田 基本的には日本で進んでいる切除、ラジオ波、TACE、動注療法が不応のものは今のところソラフェニブというパターンですね。

金井 そうですね。TACE不応の定義がエビデンスに欠けている点がありますが、



スタディーデザインの検討

市田 他の薬は現実にはもっと早くでてくるものと思いましたが、全く新規薬剤が出ない理由はスタディーデザインですか。

古瀬 ソラフェニブはやはり肝癌に効いている薬だと思います。それに勝る薬となると難しいですし、そう簡単にはいかないようです。ソラフェニブはプラセボとの比較試験で勝ったわけですが、続く薬はソラフェニブとの比較になりますから結果をだすのは難しいですね。スニチニブとソラフェニブのhead to headの比較試験では、スニチニブは負けてしまいました。

市田 奥坂先生の予想だと、数年はでないのですか？

奥坂 1番の薬というのはやはり強いですね。

古瀬 2～3年は無理でしょうね。

市田 2～3年無理？

奥坂 私もそんな気がします。

市田 われわれはどうしたらいいのでしょうか？そうしたら今ある薬で臨床家がいいタイミングで使ってOSを延ばすしかないのですか。その議論が必要ですか？

古瀬 新しい薬はなかなかでてこない状況ですから、ソラフェニブをいかにうまく使うかという視点で、clinical questionを設定して、それに答えをだすような臨床試験を計画する

ということでしょうか。

市田 それは製薬会社がからまないで、医師主導でやってくれたら私たち症例ありますけど…やりませんか？お金かかるわけではないし、医師主導でこうやってみないか、こういうアームでとか。アイデアをだしてください。がんセンターとか、腫瘍内科の先生がいてくれたら私たちは非常にやりやすい。あと重要なのは血清をとっておいたり、組織が採れたらとっておいて、あとでいろいろな解析ができるようにする。そういうスタディは日本人は得意ですよ。日本人が下手なのは治験ですよ。『New England Journal of Medicine』に載らない治験ばかりやっていますけど、そういうのはどうでしょう。

奥坂 やりたいですよ。デザインをどう組んだらいいか考えなくてはいけないですけど…

市田 この3～4年はソラフェニブしかないわけでしょう。私たちは切除を持っている。ラジオ波を持っている。TACEを持っている。CDDPの動注とかを持っている。どういうデザインを組むといたらみんな頑張るのでしょう。

奥坂 多くの先生方が本当にやりたいのは動注の位置づけにを明らかにするような試験なのではないでしょうか。ソラフェニブより前なのか、後なのか。あるいはhead to headで直接対決すべき治療なのか。あるいは併用なのか交互なのか。そういうことも全然わかっていませんから、このようなことを明らかにできる試験ができるといいですね。

市田 TACEの前より後でしょうか？後ですよ。奥坂先生がやりたいのは動注との対比、動注との前後という話ですね。金井先生はどうでしょう。

金井 日本でたくさんやられてきている動

注をもう1回見直そうという動きがあり、多施設共同試験も進んでいます。一方、動注以外だとソラフェニブ導入のタイミングをどうするかが問題です。

市田 TACEのあとのタイミングですね。

金井 TACE failureとどのように判断してソラフェニブにいくか、答えがでるような試験が組めればいいと思います。

市田 なるほどね。TACE failureも定義が難しいですね。古瀬先生はスタディに関してどうでしょうか。

古瀬 800 mg/dayというのが本当に日本人にいいのかどうか。特に高齢者、75歳以上での適切な用法用量を検討するのに、どのような試験デザインがいいのか。たとえば800 mg/dayで開始する群と半量から開始して増やせたら増量する群、というような比較試験が可能かどうかわかりませんが、実際に80歳前後になると通常の投与量が難しいという印象をもっているのであればそういう試験はどうだろうという気がします。

市田 400 mg/dayで始めるとか、600 mg/dayで始めるとか…

古瀬 意外と400 mg/dayでも結構長く進行しないまま続けられる人がいます。ソラフェニブは本来病変が小さくなることを期待する薬ではないので、本当にそれでもいいのかどうか検証してみてもよいと思います。現実的に400 mg/dayで開始している施設も少なくないようです。ただ、若くて800 mg/dayの投与が問題なくできるのに減量して治療をするのはまずいですから、適切な対象を設定することが必要だと思います。

市田 80歳以上だったらtumor dormancyがいいですよ。私は先生方が新しい治験をどんどんやっていて、来年、再来年にはでけるとイメージでいましたが、ソラフェニブを

凌駕するしばらくの間経口剤がでてこないとなると、モディファイしていくしかないということですね。それに対していろいろなアイデアはあるけれど、それぞれでやってもデータはでないからできれば一緒にやりたいというところですね。それでは最後に今後の展望を述べていただいて終わりにしたいと思います。臍に関してまずどうぞ。

今後の展望

奥坂 臍内分泌腫瘍に対して去年の12月にエベロリムスが承認になっていますし、スニチニブが今年中に承認になるという話を聞いています。希少疾患でも新しい薬の開発や承認が可能な環境も整ってきていると思います。

市田 臍癌そのものに関してはまだまだですか。

奥坂 コンスタントにスタディが走っていますので、近い将来有望な薬剤が登場する可能性はあると思います。

市田 臍内分泌腫瘍というのはものすごく少ないですね。胆道癌より少ないのになんでそちらができてしまうのだろう。

奥坂 そうですね。研究者の熱意も必要だと思います。臍内分泌腫瘍での成功は1つのいい教訓だと思います。

古瀬 胆道癌はさきほどお話したようにゲムシタピンにシスプラチンの併用効果が証明されました。これまでは、ゲムシタピン、S-1など臍癌の後追いで臨床試験が行われてきましたが、胆道癌独自の性質をしっかりと見据えて新しい薬剤の開発を進めていく必要があると思います。分子標的治療も有望な結果ができています。特に胆道癌が多い日本から世界に発信して治験を進めていかなければならないし、一次治療としての上乗せ効果だけでなく、標準治療のないセカンドラインもいい

ターゲットだと思います。一次治療としての上乗せ効果だけでなく、標準治療のないセカンドラインも開発のいいターゲットだと思います。プラセボ対照の比較試験で新しい有効な薬剤がでてくるかもしれません。そういうところをわれわれ日本が主導していきたいですね。

市田 いいですね。わかりました。肝臓はどうでしょう。

金井 肝細胞癌に関しては発現解析、遺伝子変異解析、染色体異常、メチル化異常などの報告がたくさんあります。メタ解析もされていますし、肝細胞癌の分子分類も提唱されています。さきほど申しましたように、肝細胞癌はheterogenousで、単一分子が標的でなさそうです。ただ、悲観的に考えていないのは、ギガシークエンサーでヒトゲノムも短時間で解析できる時代になりました。近い将来、鍵となる分子が同定されれば、真の意味での分子標的薬が開発されるときがくるのも夢ではないと考えています。

市田 遺伝子の同定、GWASもあるけれど例えば最近糖鎖の話が多いですね。糖鎖蛋白でバイオマーカーをみだしてそこから治療に応用できないかというような話もありますね。

金井 グリピカンなどの糖蛋白質ですね。

市田 そういうところは胆膵ではどうですか。Rasのmutationとかは別だけど、いわゆるバイオマーカー的なものは胆膵ではあるの、ないの？

古瀬 胆道癌は胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌の集まりであり、疾患ごとにバイオマーカーの特徴が違ふと考えられますが、もう1つ明らかになっていないですね。Rasのmutationも疾患ごとにどの程度違ふのか、十分わかっていません。

市田 Rasのmutationはそれがspecificではないですね。バイオマーカー的なものがないというのが辛いというのが胆道系で、膵臓はどうか。

奥坂 膵臓はもう少し基礎的な研究が進んでいますが、まだキーとなるものはないと思います。

市田 糖鎖蛋白でなくても、膜の異常とかで何かでてきたら、とっかかりになる可能性はないですか。

奥坂 内分泌腫瘍のほうがどちらかというと増殖刺激因子などがわかっていますので、臨床応用がはじまっています。

市田 細胞シグナルもあるけれど、分泌蛋白もあれば、膜の異常も糖鎖も含めてもっと基礎的にやっていくと、もしかしたらそこからbreakthroughがでるかもわからないというところでしょうか。いずれにしても肝癌に対

してはソラフェニブしかないというのは悲しいですね。私は日本の臨床医というのが素晴らしいと思うのは患者さんを自分で診ていて、しかもちゃんと話をしている変に逃げないところです。患者さんは主治医を信用しています。家族も信用しているからまずトラブルは起こらないですね。激しい副作用がきても患者さんは文句をいわないですよ。例えばソラフェニブを使ってもね。そういう意味では患者さんを本当に救いたいですね。本当は腫瘍を縮小したいけれどなかなかそこまでいきませんので少なくとも進行しないというところを持っていけたらいいと思います。読者の方々は私たちの座談会を読んでから、先生方がどう書いているかをみていただければ面白い特集になると思います。今日はありがとうございました。

* * *

〔研究会予告〕

第6回 日本肝がん分子標的治療研究会

会期：平成24年6月16日（土）

会場：ザ・プリンス箱根

（〒250-0592 神奈川県足柄下郡箱根町元箱根144）

当番世話人：市田 隆文（順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科）

HP：<http://kangan-6.umin.jp/>



特集

肝・胆・膵腫瘍の薬物療法—最近の進歩

諸言

肝・胆・膵がんに対する 薬物療法の動向*

古瀬純司**

Key Words: hepatocellular carcinoma, biliary tract cancer, pancreatic cancer, chemotherapy, molecular targeted therapy

はじめに

肝・胆道・膵がんは消化器がんの中で比較的発症頻度の低いがんとして、1990年代まで大規模な臨床試験はほとんど行われてこなかった。その状況下で1990年代後半、切除不能膵がんに対するgemcitabine (GEM)と5-FUによる小規模ながらランダム化比較試験が北米で実施され、GEMが標準治療として確立した。さらに、術後補助療法も含め膵がんのほとんどの症例に用いられている。その後、臨床試験の考え方も進み、大規模な臨床試験が実施され、GEM+erlotinib併用療法あるいはFOLFIRINOXなど統計学的にGEMを上回る治療法が開発されてきた。しかし、これらは適応となる対象が限られ、GEMは依然幅広い膵がん症例に対する標準治療である。一方、胆道がんは膵がんよりさらに稀少がん腫として認識され、新薬の開発が遅れ、標準治療どころか有効な薬剤もほとんどなかった。最近になって、GEMとGEM+シスプラチン併用療法(GC療法)のランダム化比較試験が実施され、GC療法が標準治療として確立した。

膵・胆道がんに比べ罹患数の多い肝がんはわが国で5大がんとして位置づけられている。しかし、

肝がんのほとんどを占める肝細胞がんの治療は、肝切除やラジオ波焼灼療法(RFA)あるいは肝動脈化学塞栓療法(TACE)など局所治療が中心であり、薬物療法の有用性はほとんど認められていなかった。そのような中で、sorafenib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、はじめて有意な生存期間の延長が示された。現在、日本を含め多くの国で適応が承認されている。肝細胞がんは世界的にも罹患数の多い疾患であり、新しい分子標的薬が数多く開発されている。本稿では、肝・胆道・膵がんの薬物療法について、最近の動向をまとめる。

肝細胞がん

ヨーロッパを中心として実施されたプラセボ対照第III相試験により¹⁾、sorafenibが切除不能進行肝細胞がんの標準治療として確立し、わが国でも2009年保険適応に承認された。2010年、日本肝臓学会による肝細胞がん診療に関するコンセンサスが出され、その治療アルゴリズムでは肝外転移の有無、肝機能、血管浸潤、腫瘍数、腫瘍径に応じた治療選択が推奨されている(図1)²⁾。Sorafenib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。これまで全身治療は肝細胞がんの治療選択に入っていなかったが、sorafenibの使用が治療アルゴリズムに具体的に示されたことは大きな変化とい

* Update of chemotherapy for hepato-biliary and pancreatic cancer.

** Junji FURUSE, M.D.: 杏林大学医学部腫瘍内科(〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2); Department of Internal Medicine, Medical Oncology, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Tokyo 181-8611, JAPAN

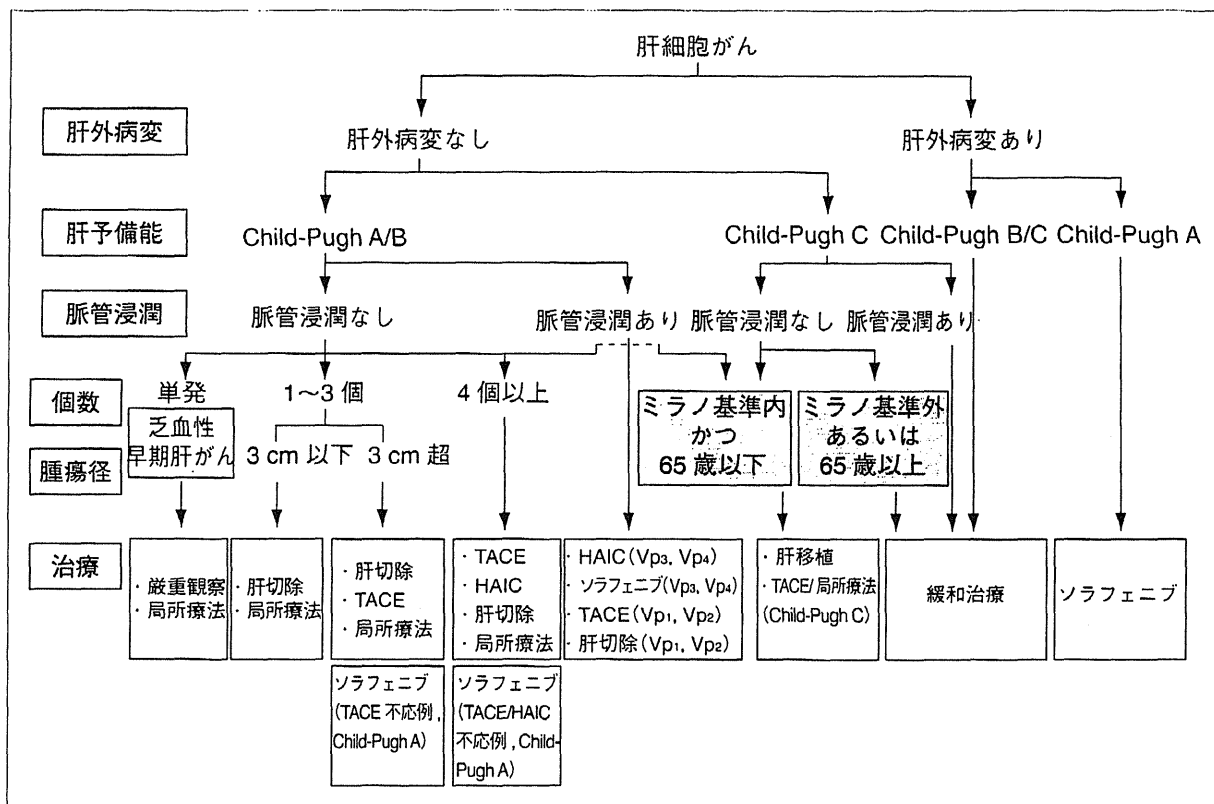


図1 肝細胞がんの治療アルゴリズム(文献より引用改変)

表1 肝細胞がんを対象とした分子標的薬の主な比較試験

試験の対象	試験中の薬剤
1)一次治療	
a) Sorafenibとの比較試験	Sunitinib, brivanib, linifanib, nintedanib, bevacizumab/erlotinib
b) Sorafenibとの併用療法	Sorafenib/erlotinib, sorafenib/doxorubicin, sorafenib/everolimus, sorafenib/E7050
2)二次治療以降(プラセボ対照)	Brivanib, everolimus, ramucirumab, axitinib, GC33, ADI-PEG 20
3)TACEとの併用(プラセボ対照)	Sorafenib, brivanib, orantinib, sunitinib
4)肝切除またはラジオ波焼灼療法後の補助療法(プラセボ対照)	Sorafenib

える。

Sorafenibに続いて多くの新規薬剤が肝細胞がんが開発されてきている。開発のターゲットは4つのカテゴリーにまとめられ、ClinicalTrials.govで検索可能な試験中の薬剤は多岐、多数である(表1)。これらは多くが企業による治験であり、適応承認に向けた検証試験も多く、また海外ではNational Cancer Institute(NCI)やstudy groupによる医師主導試験も少なくない。日本では新薬を用いた医師主導試験の実施が難しい現状であり、なんらかの対応が望まれる。これらの試験では、すでにsunitinibとsorafenibとの比較試験⁴⁾や二次治療としてのbrivanibなどnegativeな結果

が明らかとなっており、新規薬剤の開発の難しさが実感される。一方、これだけの試験が乱立すると患者のリクルートも難しくなってくる。有効性の期待できる対象が絞り込める、効果予測が可能な薬剤をできるだけ少数の症例で検証することも重要と考えられる。

わが国独自の薬物療法として、肝動注療法が広く行われてきた。2004年7月、cisplatin(アイエーコールTM)の保険適応が承認され、広く用いられている⁴⁾。そのほか、5-FU+cisplatin併用療法(FP療法)⁵⁾あるいはinterferon併用5-FU動注療法⁶⁾で高い奏効率が報告されているが、いずれも前向きな試験による検証はない。現在、sorafenib

表 2 切除不能胆道がんに対するgemcitabine-based療法の比較試験

Regimen	n	Response rate	Median PFS	Median OS	Author(year)
Gemcitabine	206	15.5%	5.0 mo	8.3 mo	Valle (2010) ⁸⁾
Gemcitabine/cisplatin	204	26.1%	8.0 mo	11.7 mo	
Gemcitabine	42	11.9%	3.7 mo	7.7 mo	Okusaka (2010) ⁹⁾
Gemcitabine/cisplatin	41	19.5%	5.8 mo	11.2 mo	
Gemcitabine/S-1	51	36.4%	7.1 mo	12.5 mo	Morizane (2012) ¹¹⁾
S-1	50	17.4%	4.2 mo	9.0 mo	

PFS : progression-free survival, OS : overall survival

表 3 切除不能胆道がんに対する分子標的治療の治療成績

Regimen	n	Response rate	Median PFS/TTP	Median OS	Author (year)
Erlotinib	42	7 %	2.6 mo	7.5 mo	Philip (2006) ¹²⁾
Lapatinib	17	0 %	1.8 mo	5.2 mo	Ramanathan (2009) ¹³⁾
Sorafenib	46	2 %	2.3 mo	4.4 mo	Bengala (2010) ¹⁴⁾
Sorafenib	31	0 %	3.0 mo	9.0 mo	El-Khoueiry (2011) ¹⁵⁾
Bevacizumab/erlotinib	53	12%	4.4 mo	9.9 mo	Lubner (2010) ¹⁶⁾
Gem/oxaliplatin/bevacizumab	35	40%	7.0 mo	12.7 mo	Zhu (2010) ¹⁷⁾
Gem/oxaliplatin/cetuximab	30	63%	8.8 mo	15.2 mo	Gruenberger (2010) ¹⁸⁾

PFS : progression-free survival, TTP : time-to progression, OS : overall survival

をベースにおいて、肝動注療法の有用性を確認するため、sorafenib+FP療法(第III相試験)とsorafenib+cisplatin動注療法(ランダム化第II相試験)が実施されている。また、sorafenibと肝動注療法との直接の比較試験も行われている。

胆道がん

切除不能胆道がんにおける薬物療法は、主にGEM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。その中で、英国で行われたGEM単独とGEM/cisplatin併用(GC療法)のランダム化第II相試験(ABC-01試験)でGC療法の有用性が示唆され⁷⁾、引き続き大規模な第III相試験(ABC-02試験)が行われた。その結果、GEM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2)⁸⁾。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2)⁹⁾。これらの試験ではGEMは1,000mg/m²、30分点滴静注、cisplatinは1回25mg/m²、60分点滴静注を週1回、2週連続投与後、1週休薬の3週を1サイクルとする投与方法が用いられている。これまで胆道がんはcisplatinは未承認であったが、2011年8月、

公知申請に基づき保険償還が認められ、2012年2月、保険適応が承認された。

わが国ではGEMに続いてS-1の第II相試験が行われ¹⁰⁾、適応が承認されている。S-1あるいはGEM+S-1併用療法(GS療法)も胆道がんに有用性が期待されており、いずれがより有望かをみるため、セレクションデザインによるランダム化比較第II相試験が実施された(JCOG0805試験)¹¹⁾。その結果、GS療法がS-1に比べより有効性が期待できると判断され(表2)、現在GC療法との比較試験が計画されている。

一方、分子標的薬も胆道がんに開発が期待されているが、思うような結果が残せていない(表3)。単剤あるいはGEM+oxaliplatin併用への上乗せを狙った試験など、第II相レベルの試験は行われているが、承認を目指した大規模な試験は実施されていない。胆道がんは肝内胆管がん、肝外胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんの性質の違った疾患の寄せ集めである。それぞれの分子生物学的な特性を踏まえた上で、より有望な薬剤を開発していくことが必要と考えられる。

膵がん

わが国では2001年、GEMが膵がんに適応承認

表4 切除不能膵がんに対する化学療法の臨床試験

Agents	n	Response rate	Median PFS	Median OS	P-value	Author (Year)
Fluorouracil Gemcitabine	63	0 %	1.6 mo*	4.41 mo	0.0025	Burris(1997) ¹⁹⁾
Gemcitabine Gemcitabine/erlotinib	284	6.9%	3.55 mo	5.9 mo	0.038	Moore (2007) ²⁰⁾
Gemcitabine FOLFIRINOX	171	9.4%	3.3 mo	6.8 mo	<0.0001	Conroy(2010) ²²⁾
Gemcitabine	277	13%	4.1 mo	8.8 mo	—	
S-1 Gemcitabine/S-1	280	21%	3.8 mo	9.7 mo	<0.001	Ioka(2011) ²³⁾
Gemcitabine/S-1	275	29%	5.7 mo	10.1 mo	0.15	
Gemcitabine/AMG479 Gemcitabine/placebo	42	3 %	5.1 mo	7.3 mo	0.22	Kindler(2010) ²⁴⁾
Gemcitabine/erlotinib Gemcitabine/nab-paclitaxel	42	5 %	2.1 mo	6.2 mo		
	106	20.3%	3.48 mo	9.23 mo	—	Okusaka(2011) ²¹⁾
	44	48%	7.9 mo	12.2 mo	—	Von Hoff(2011) ²⁵⁾

* Time-to progression. FOLFIRINOX : oxaliplatin + irinotecan + fluorouracil + leucovorin, PFS : progression-free survival, OS : overall survival

されて以降、10年以上標準治療として広く用いられている。その後、多くのGEM-based併用療法が試みられてきたが、これまで有意な生存期間の延長が認められた治療はGEM+erlotinib併用療法のみであった。北米を中心に行われた第III相試験では、わずかな差ではあったもののハザード比0.82(95% CI : 0.69~0.99)と有意差が得られている(表4)²⁰⁾。主な毒性として皮疹、下痢、および間質性肺炎などの間質性肺障害があげられ、わが国でも安全性と有効性を確認する第II相試験が実施された²¹⁾。その結果、2011年7月、わが国でも保険適応が承認され、日常診療でも使えるようになった。しかし、106例中9例(8.5%)に間質性肺疾患の発症を認め、その管理と対策が課題となっている。ErlotinibのGEMへの上乗せ効果はそれほど大きなものではなく、間質性肺炎の管理を含め、リスク・ベネフィットバランスを十分考慮した適正な使用が必要であり、今後さらに有効性が期待できる対象を明確にしていけることが求められている。

2010年、フランスからGEMを含まないレジメンであるFOLFIRINOX(oxaliplatin + irinotecan + 5-FU + leucovorin)療法の有用性が報告された²²⁾。GEMに対する死亡に対するハザード比が0.57(0.45~0.73)と非常に大きな差が得られており、現在、わが国でも日本人に適応可能か否かをみる小規模な第II相試験が治験として実施されている。

一方、2011年、日本からGEM, S-1, GEM+S-1併用療法(GS療法)の3群による比較試験(GEST試験)の結果が報告され、GS療法の優越性は得られなかったものの、S-1のGEMに対する非劣性が証明された(表4)²³⁾。日常診療では、GEMとS-1が切除不能膵がんに対する標準治療として同等に適応が検討されるものと考えられる。今後期待されるGEM併用療法として、GEM+AMG479(抗IGF-1R抗体薬)²⁴⁾やGEM+nab-paclitaxel²⁵⁾の併用療法による第II相試験で有望な結果が報告され、現在第III相試験が実施されている。

膵がんに対する切除後補助療法としては、ドイツを中心にGEMを用いた第III相試験(CONKO-001試験)が実施され、手術単独に比べ有意な生存期間の延長が報告された(表5)²⁶⁾。日本でもGEMを用いた比較試験が行われ、同様の結果が得られている(表5)²⁷⁾。最近では、5-FU+folinic acidとGEMとの比較試験(ESPAC-03試験)が実施され、生存期間は同等であり、毒性の発現はGEMで少なかったと報告されている(表5)²⁸⁾。これらの結果より、膵がんの術後補助療法はGEM単独治療が標準治療として確立している。GEM後の動向として、わが国ではGEMとS-1による非劣性試験がすでに登録が終了し、また現在GS併用療法の優越性を検証する第III相試験が行われている。

表 5 膵がんに対する術後補助療法の治療成績

Study	Regimen	n	Median OS	5-y %	P-value
CONKO-001 (2007) ²⁶⁾	Observation	177	20.2 mo	11.5%	0.06
	Gemcitabine	179	22.1 mo	22.5%	
JSAP-02 (2009) ²⁷⁾	Observation	60	18.4 mo	10.6%	0.19
	Gemcitabine	58	22.3 mo	23.9%	
ESPAC-03 (2010) ²⁸⁾	Fluorouracil/folinic acid	551	23 mo	—	0.39
	Gemcitabine	537	23.6 mo	—	

OS : overall survival

おわりに

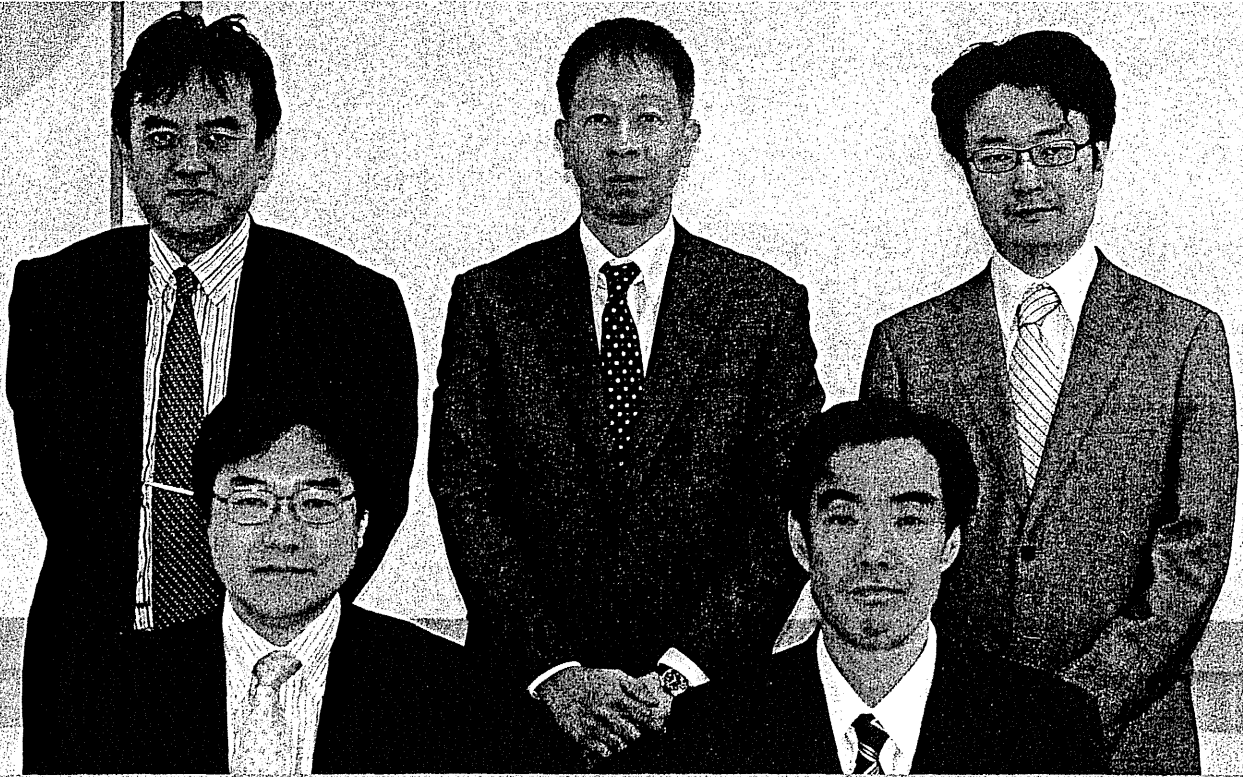
肝・胆道・膵がんに対する薬物療法は、この数年の間に標準治療がそろい、適応も確立してきた。これまで治験を含めた臨床試験がそれ程活発ではなかったこれらの疾患でも数多くの新規薬剤が開発されてきている。今後、バイオマーカーの発現や遺伝子変異など効果予測因子の明確な薬剤の開発が必要となってくるものと考えられる。

文 献

- 1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 378.
- 2) 日本肝臓学会・編. 肝臓治療マニュアル(第2版). 東京: 医学書院; 2010.
- 3) Cheng A, Kang Y, Lin D, et al. Phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 Suppl : 4000.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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) 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* 2009 ; 101 : 621.
- 8) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1273.
- 9) 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* 2010 ; 103 : 469.
- 10) 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.
- 11) Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus S-1 in advanced biliary tract cancer : results of the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0805) [abstract]. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 Suppl 4 : 255.
- 12) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3069.
- 13) 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* 2009 ; 64 : 777.
- 14) Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma : a phase II trial. *Br J Cancer* 2010 ; 102 : 68.
- 15) 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* 2011 Jul 12 [Epub ahead of print].
- 16) 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* 2010 ; 28 : 3491.
 - 17) 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* 2010 ; 11 : 48.
 - 18) 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* 2010 ; 11 : 1142.
 - 19) 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.
 - 20) 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* 2007 ; 25 : 1960.
 - 21) Okusaka T, Furuse J, Funakoshi A, et al. Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2011 ; 102 : 425.
 - 22) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1817.
 - 23) 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 [abstract]. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 Suppl : 4007.
 - 24) Kindler HL, Richards DA, Stephenson J, et al. A placebo-controlled, randomized phase II study of conatumumab (C) or AMG 479 (A) or placebo (P) plus gemcitabine (G) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 Suppl : 4035.
 - 25) Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer : a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 4548.
 - 26) 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* 2007 ; 297 : 267.
 - 27) 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* 2009 ; 101 : 908.
 - 28) Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection : a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 ; 304 : 1073.

* * *



座談

胆道癌に対する化学療法は切除不能進行癌や切除後の再発癌に適応されるが、近年まで大規模なランダム化比較試験が行われておらず、2009年ASCOでのABC-02試験の発表によってゲムシタビン+シスプラチン併用(GC)療法が標準治療として確立されたと言える。

本邦では2011年8月に胆道癌に対するシスプラチンの適用が公知申請され、ようやく胆道癌に対する化学療法を実践的に行うための土台が確立してきた。

そこで、本座談会では胆道癌化学療法のエキスパートと、化学療法と両輪をなす外科治療と放射線治療のエキスパートにもご出席いただき、今後の胆道癌化学療法の展開について議論いただいた。

胆道癌化学療法はこう変わる, こう変える

司会

古瀬 純司 杏林大学医学部内科学腫瘍内科 教授

出席者

森実 千種 国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科

古川 正幸 九州がんセンター 統括診療部長

山崎 秀哉 京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学講座 准教授

味木 徹夫 神戸大学大学院医学研究科外科学講座肝胆膵外科学分野 特命教授

(発言順, 敬称略)

I はじめに一胆道癌化学療法のこれまでのエビデンス

古瀬 本日は、胆道癌の化学療法に焦点を絞って議論を進めたいと思います。2011年8月に公知申請によりシスプラチンが胆道癌に適用されることが決まり、2012年2月に保険適用となったことから今後の化学療法にますます期待が持てます。そこで、これまでの胆道癌化学療法のエビデンスと現状を振り返り、今後の展望について一歩踏み込んだ提言ができればと思います。

まず、近年の胆道癌に対する化学療法の概略について振り返ってみたいと思います。

森実 胆道癌は発生部位によって胆管癌、胆囊癌、乳頭部癌に分けられますが、それぞれ化学療法は、切除不能進行胆道癌に対する化学療法と切除後の術後補助療法として実施されます。胆道癌は抗癌剤が効きづらい疾患であり、完治が期待できる治療が外科的切除のみという現状がありますが、本邦では2006年にゲムシタビンが、2007年にS-1が胆道癌に保険適用となりました。しかしながら適用当時は依然として胆道癌に対する大規模な臨床試験の結果は報告されておらず、エビデンスに基づいた標準治療が示

されていませんでした。

胆道癌化学療法でエビデンスに基づく標準治療が示されたのは、2009年にASCOで発表されたABC-02試験です。410例の進行胆道癌患者を対象に、ゲムシタビン単剤療法とゲムシタビン+シスプラチン併用(GC)療法の有効性を検証する目的で行われた第Ⅲ相臨床試験です。この試験でGC療法はゲムシタビン単剤療法に対し有意に生存期間を延長することが示されました。全生存期間中央値は、ゲムシタビン単剤療法が8.3ヵ月、GC療法では11.7ヵ月でした。

また本邦でもABC-02試験と同じレジメンで、ランダム化第Ⅱ相臨床試験ですがBT-22試験が実施され、GC療法群の生存期間のほうがゲムシタビン単剤療法群よりも良好でした。全生存期間中央値はゲムシタビン単剤療法が7.7ヵ月、GC療法が11.2ヵ月とABC-02試験と類似した結果になっています(表1)。

II 胆道癌治療の現状

1. 切除不能胆道癌に対する治療

古瀬 切除不能胆道癌に対しては、ゲムシタビンとS-1の保

險適用が化学療法に大きな変化をもたらしたと言えますが、適用前と適用後で化学療法に何か変化はありましたでしょうか。

古川 当院における2005～2011年のおよそ6年間の胆道癌化学療法の実績をまとめてみました。その結果、2009年に標準治療が示されるまでは、各主治医の経験と判断でさまざまな抗癌剤を使用したレジメンが組まれていました。しかしながら、ゲムシタピンとS-1

の保険適用後は、ゲムシタピン単剤療法が比較的多くみられるようになり、S-1も長期にわたって効果がみられる症例もあり、少しずつではありますがゲムシタピンもしくはS-1を投与するレジメンへと変化しています。

古瀬 標準治療が確立されるまではさまざまな抗癌剤が投与されていたものの、ゲムシタピンとS-1が適用され標準治療が示されたことで、この2剤中心に変化していったということです。

森実 ABC-02試験とBT-22試験によってGC療法が標準治療であることが示されましたが、ゲムシタピンと

S-1併用療法(GS療法)も有用な化学療法であると期待しています。2012年のASCO GIで発表されました。S-1単剤とGS療法を比較した本邦の第Ⅱ相比較試験であるJCOG0805試験では、プライマリー・エンドポイントである1年生存割合がS-1群40.0%、GS併用群が52.9%という結果になり、無増悪生存期間中央値でもS-1群が4.2ヵ月に対しGS併用群では7.2ヵ月と、GS療法がより有望であると判断されました。

今後JCOGでは、第Ⅲ相試験として、ABC-02試験で標準治療とされたGC療法とGS療法でランダム化比較試験を計画しています。

古瀬 ゲムシタピン+シスプラチンの有用性が世界で証明されても、わが国ではより正確に整理するため、まずBT-22試験でGC療法の効果を確認し、引きつづいてJCOG0805試験でGS療法の効果も示し、さらにはGC療法とGS療法の

ABC-02試験とBT-22試験の成績

	ABC-02試験		BT-22試験	
	ゲムシタピン	ゲムシタピン+シスプラチン	ゲムシタピン	ゲムシタピン+シスプラチン
患者数	206	204	42	41
奏効率	16.0%*	25.7%**	11.9%	19.5%
無増悪生存期間中央値	6.5ヵ月	8.4ヵ月	3.7ヵ月	5.8ヵ月

*評価可能患者数 132人

**評価可能患者数 148人

比較も検討されていることは、今後の化学療法の展開に期待できますね。

さて次に、化学補助療法と並ぶ治療法である放射線療法についても触れてみたいと思います。切除不能胆道癌に対する放射線療法の現状はいかがでしょうか。

山崎 胆道癌に対する放射線療法は現在もほとんどエビデンスが確立されておらず、担当医が経験に基づいて行っているのが現状といえます。以前は腔内照射と外部照射(含術中照射)の2つが主流でしたが、近年大きく変貌して、腔内照射が年々減少してほとんど行われなくなりました。

一方、近年主流となりつつある外部照射も様変わりしています。以前は透視による二次元放射線治療計画だったのですが、現在はCTを利用した三次元治療計画が可能となり照射部位をより小さく設定できるようになりました。

また、これまでに行われた臨床試験の主な発表をまとめますと表2のようになります。プロスペクティブ・スタディではVálekがステント+放射線療法(RT)+小線源療法(BT)とステント+BTを24例で比較し、それぞれ生存期間中央値(MST)が387.9日と298日となり放射線治療を行うほうが有意に延長する結果となっています。

米国のSEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results database)というデータベースを用いた解析によると、手術+RT、手術単独、RT単独、手術・RTなしの各群のMSTは手術+RT 16ヵ月、手術単独9ヵ月、RT 9ヵ月、手術・RTなし4ヵ月となり、RTを加えることによって有意な延長はみられますが、全体として長期予後にはつながっていないのが現状です。BTも照射によるMSTの有意な延長が得られます。RTは有用な治療法であり長期生存に寄与するといった報告も複数ありますが、単独で満足できる成績ではなく、外科手術や化学療法を併せた集学的な治療が重要となってきました。

古瀬 では、皆さんの施設の実際の臨床現場において、胆道癌に対する放射線治療の実施はどのような状況なのでしょうか。



古瀬 純司氏

森実 当院で1992～2008年までの実施状況を調査した結果、局所進行型胆管癌と切除後の局所再発例を合わせても過去16年間では15例だけでした。

5-FUとRTの併用が行われております。15例の病勢制御率は60%、RT完遂率は81%、奏効率は7%、生存期間は7.8ヵ月でした。効果がそれほど良好と言えないのと、肝臓癌3例、上部消化管出血が3例みられました。これらすべてが治療が原因であるとは言いきれないものの、安全性にも注意が必要と思われました。

現時点では、放射線治療については、よりピンポイントで照射するといった工夫をしないと、なかなか臨床応用には結びつきにくいというのが実感です。

古川 当院でも過去にはほとんど実績がなく、2008年に肝門部の切除不能胆管癌患者に行った1例だけです。化学療法に弱い方でゲムシタピンを250mg/m²に減量してRTを併用しましたところ2本のステントが自然に脱落し、腫瘍マーカーも正常化し、1年半経った今でも再燃せずに経過しています。

その後数例実施しました。そのうち1例は糖尿病等の既往のため腎機能が悪く化学療法を実施しにくい患者でしたが放射線療法を併用することで長期間のSDが続いています。化学放射線療法は、今後有望な治療法として期待しています。

味木 当院では通常の放射線治療はこの10年で3人だけです。試験段階ではありますが、兵庫県立粒子線医療セ

ンターとの共同で、重粒子線治療を胆道癌に対して14例実施しました。最長生存が30ヵ月で、まだ経過観察中の方もおられるので、今後どれくらい延長できるのか期待を持っています。

古瀬 実地臨床ではあまり実施されてはいないものの、放射線治療の効果のある症例もあり、期待ができるというのが現在の実感といえますね。

2. 切除可能胆道癌に対する治療

古瀬 それでは、次に切除可能胆道癌について考えてみたいと思います。

切除可能胆道癌は、まず外科的切除になりますが、再発の多い胆道癌においては術後補助化学療法が必須であると言っても過言ではないでしょう。

まず外科医の立場から、切除可能胆道癌の外科的治療や術後補助化学療法をどのように捉えられていますか。

味木 切除可能胆道癌に対しては、外科的切除が唯一の根治法であると考え



森実 千種氏

切除不能胆道癌に対する放射線療法の比較試験

筆者(年)	治療法	患者数	全生存期間中央値(月)	p値	
前向き比較試験					
Válek (2007)	ステント+RT+BT	24	387.9日	p<0.05	RTはステント開存・生存期間延長に有用
	ステント+BT	24	298日		
後ろ向き研究					
Bowling (1996)	RT+BT+ステント	28	10	NS(0.06)	RTにかかる時間を考慮するとあまり有用性なし
	ステントのみ	28	7		
Shinchi (2000)	RT+ステント±CT	30	*10.6	*p<0.05	RTはステント開存・生存期間延長に有用
	ステントのみ	10	†*6.4	†p<0.05	
	減黄のみ	11	†4.4		
SEER					
Shinohara (2009)	RT単独	475	9	p<0.0001 多変量解析: HR0.61 (95%CI 0.54-0.7)	RT有用
	手術・RT無し	2210	4		
Shinohara (2010)	BT±RT	193	11	p<0.0001 多変量解析: HR0.61 (95%CI 0.66-0.95)	BT有用: 肝内胆管や手術例も含み2年以上は有意差なし
	BT(-)	6859	4		
化学放射線療法					
Brunner (2004)	CRT+ステント	25	16.5	NS(0.22)	腫瘍径4cm未満は全生存期間中央値21.4ヵ月で、4cm超の8.7ヵ月より良好、p=0.01
	ステントのみ	39	9.3		

RT: 外部放射線療法, BT: 小線源療法, CT: 化学療法, CRT: 化学放射線療法, NS: 有意差なし, HR: ハザード比, 95% CI: 95%信頼区間

ています(表3)。しかしながら、根治切除の適応や切除経験については施設間の格差もあり、切除するか否かの判断に迷う症例では、切除する施設もあれば切除せずに化学療法を行う施設もあるという点が指摘されています。たとえば、局所進展で血管に浸潤している、あるいは周辺臓器に浸潤しているといった症例では、切除可能とする施設もあれば、切除不能として化学療法に移行する施設もあるというのが現状です。

また、できるかぎり切除を試みて予後をよくすることが外科医としての使命と思っていますので、切除せずに化学療法

を行って、ダウンスレージングで手術できると判断すれば手術を行うようにしています。当院でも4例ダウンスレージングして手術を行った症例があります。

古瀬 古川先生と森実先生は、化学療法中に切除可能と判断して外科に手術を依頼された経験はありますか。

森実 切除不能と判断され化学療法を実施した胆道癌でダウンスレージングによって切除できるようになった症例は経験がありません。しかし、通常は適応にならないのですが、術後

再発で肝転移のある症例で、かなり長期に局所に留まっている症例が数例あり、外科との合同カンファレンスで切除するほうがよいという判断をして切除を行ったことはあります。

古川 社会的な理由で、手術がすぐにはできないため、2クルの放射線療法と化学療法を行い、2ヵ月後に手術を行った経験であれば1例あります。

古瀬 それでは、続いて胆道癌切除後の術後補助療法について考えてみたいと思います。まず外科医として、術後補助化学療法をどのように捉えられていますか。

味木 術後化学療法は、まだエビデンスがありませんが、必要だと捉えています。当院ではゲムシタピン単剤投与を基本にして行っており、希望者や特別な理由がある場合にはS-1を投与しています。

ただし術後補助療法でも、これまでに以下の3つの問題点が指摘されています。

胆道癌の部位別切除率の比較 (1998-2004年)

部位	切除率	治癒切除率
胆嚢	68.8%	68.7%
胆管	70.2%	68.1%
乳頭部	89.4%	93.0%

(Miyakawa S, et al. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2009より作成)

まず術後化学療法に対する手術の影響のエビデンスがないことです。特に胆道癌の場合、右葉切除、左葉切除といった肝切除を伴うことが多いため、これらの手術だとゲムシタピンを1000mg/m²、3投1休といったレジメンでは実施できない場合が多くあります。当院ではゲムシタピンの減量あるいはプロトコルの変更をしています。

次に術後化学療法を開始する時期についてもエビデンスがありません。胆道癌切除を行うと、体内の代謝システムが完全に復帰するには3ヵ月程度の期間が必要と言われています。実際、本邦で実施されています大規模臨床試験のBCAT試験等では術後10週以内の開始になっていますが、エビデンスに乏しいのは否めません。

最後に、術後化学療法の投与期間も難しい課題です。BCAT試験では6サイクル18回としておりますが、例えば胃癌に対する術後化学療法ではS-1を1年間投与しますので、胆道癌に対する投与期間も再検討が必要なのではと感じております。

また、術後補助療法に最適な抗癌剤についても、現状のところ選別方法がないため、ゲムシタピン、GC併用、S-1のどれを使用するか、外科医として迷うことがあります。

古瀬 手術単独とプラス術後補助療法の比較試験がないため、術後補助療法を実施しない施設もありますし、実際のところ担当外科医の判断に依存しているのが現状ですね。

味木 そこで私たちは、関西にある施設を中心に(KHBO)、共同で胆道癌の術後補助化学療法の投与量や投与期間のエビデンスを得るため、まず術後化学療法の最適な投与量を決定するためのPhase I 試験を始めました。現在、術後のGC療法で最適投与量を調べています。

古瀬 術後化学療法におけるS-1の忍容性試験を国立がん研究センター東病院中心にして、JCOGで第Ⅲ相試験を計画しています。この試験では手術単独とS-1術後化学療法を比較するものです。切除可能胆道癌の術後補助化学療法の今後のデータ蓄積が待たれるところですね。

それでは山崎先生、術後放射線療法についての現状はいかがでしょうか。



古川 正幸氏

山崎 術後放射線療法は、標的病変がないため照射部位の同定が難しいこともあり、照射の意義があるかどうか問われています。

1995年にPittが術後放射線療法に関する前向き試験の結果を発表していますが、生存率やQOLにおいて有意差は出ておりません。

2011年にBeltránが発表したシステマティックレビューにおいては、これはメタアナリシスではなく観察研究の集積ではありますが、胆嚢癌やファーター乳頭癌を除いて、リンパ節転移のある胆道癌に対して術後放射線療法が有用であると示されました。HRが0.62, 95%CIが0.48-0.78であり、ある程度の有用性があるといえます。

ただし、その有用性とは予後が9ヵ月から16ヵ月に延長される程度で、長期で比較すると、放射線療法を受けた患者のほうが予後が悪くなるという結果もあります。現在までの報告から、浸潤している症例～断端陽性例、リンパ節転移陽性の症例では術後放射線療法が有用であると考えられます(表4)。

先述のPittの報告から10年以上経ち、同施設でも胆道癌に対するゲムシタビンの適用と、放射線治療計画が二次元から三次元になったことで治療成績が向上しています。

特に米国では放射線療法を重視する傾向にありますので、さまざまな試験が行われ、特に断端陽性例やリンパ節転移のある症例などで有効であるという結果が出ていますが、この結果を日本にそのまま適用できるかと言いますと、少し難しいかもしれません。また近年、術前化学放射線療法も試みられています。

味木 欧米ではリンパ節郭清を行うことが少ないので、提示された結果になるのでしょうか。日本では肝動脈周囲や転移が考えられるリンパ節は郭清しています。ですからリンパ節転移があり郭清を行っていない症例に対しては、予後が延長すると考えられますね。



胆道癌に対するシスプラチン適用

古瀬 さて2011年8月にシスプラチンが公知申請され、2012年2月には胆道癌に対して保険適用となりました。これで名実ともにシスプラチンが胆道癌に使用できることになりました。

そこでこれまでのGC療法の経験を元に、シスプラチンの使用による実質的な効果や、新たにわかってきたことについて具体的に検討してみたいと思います。

特に切除不能胆道癌化学療法において、GC療法によってどう変わりましたでしょうか。

古川 まず、エビデンスのある治療法であるため、切



山崎 秀哉氏

胆道癌に対する補助放射線療法の比較試験

筆者(年)	治療法	患者数	全生存期間中央値(月)	p値	
システマティックレビュー					
Beltrán (2012)	RT vs RT(-)		HR 0.62 : 95%CI : 0.48-0.78	p<0.001	RT有用(特に断端陽性, リンパ節陽性症例)
前向き比較試験					
Pitt (1995)	RT+BT RT(-)	14 17	20 20	NS	RT有用性なし
後ろ向き研究					
Schoenthaler (1994)	RT 粒子線治療 RT(-)	45 22 62	*11 †14 †*6.5	*0.01 †0.0008	RT有用
Todoroki (2000)	RT+IORT RT(-)	17 19	35.6 10.3	0.0097	R1症例のみで検討: RT有用: Stage IVA (AJCC1997)
Gerhards (2003)	RT+BT RT(-)	71 20	24 8	<0.01	RT有用: 術後腸管を用いたBTは有害事象を増加させ生存に寄与せず
Sagawa (2005)	RT+BT RT(-)	39 30	23 20	NS	RT有用性なし

RT: 外部放射線療法, BT: 小線源療法, IORT: 術中照射, NS: 有意差なし, HR: ハザード比, 95%CI: 95%信頼区間

除不能であっても、自信を持って患者に説明でき提供できるレジメンであることでしょうか。資料を見せながら説明することができ、患者にも十分に納得していただけます。また意外と副作用を訴える患者が少なく、抗癌剤投与時間は5時間と長いのですが継続可能な症例が多いです。

ただし若干、女性に吐き気を訴えられる方がやや多くみられるようです。近年はアプレピタントやパロノセトロンといったよい制吐剤が出てきましたので、症状を訴えられた場合は途中から制吐剤を併用して行っています。

また骨髄抑制が出現して減量せざるを得なくなっても、効

果を維持できることも利点だと思います。たとえば2投1休から1投1休に減量しても1年は継続した効果がみられます。

古瀬 まずは、エビデンスに裏付けされた説明力があり患者も納得できる治療法であるという強みですね。吐き気なども見られるものの対処法があり、また投与方法にも内科医のさじ加減が通用するのは利点ですね。実際の胆道癌化学療法で、GC療法の実施比率はどれくらいでしょうか。

古川 当院では、やや比

率は低いでしょうか。当院は、県外からの患者も少なくなく、GC療法よりも再来が3週間に1度で済むS-1単剤療法を希望される患者が少なくありません。

森実 当院では、どうしても投与できない理由がない限り、GC療法を日常診療の第一優先で実施しています。外来と入院、双方実施しております。基本的には外来化学療法として実施しています。当院でも制吐剤は従来の5-HT₃拮抗薬+ステロイドの前投のみを基本としており、アプレピタントやパロノセトロンは最初から投与せず、途中経過をみて必要に応じて投与しています。これまでにアプレピタントが必要となった症例は2例だけですので、通常は不要だと考えています。

古瀬 他の癌種と違い、GC療法は胆道癌には実施しやすいレジメンであるといえるのでしょうか。

森実 比較的実施しやすいレジメンであると思います。吐

き気が強く出てしまった患者に対してもアプレピタントやパロノセトロンといったよい制吐剤がありますので、対応することは可能だと思います。



胆道癌治療に対する今後の展望

古瀬 これまでの話で胆道癌に対する治療の現状を整理できたかと思います。

では最後に、胆道癌治療の今後の展望を考えてみたいと思います。

まず切除不能胆道癌に対する化学療法について、今後どのような方向が考えられますか。

森実 GC療法が標準治療として確立されましたが、JCOG0805試験に引きつづいて今後実施する第Ⅲ相比較試験で、GC療法とGS療法のどちらがよりよい化学療法であるのかを見極め、よりよい胆道癌化学療法を確立していくことが今後の課題です。この試験結果によって胆道癌の治療がまた一歩進歩すればと期待しています。

また近年、胆道癌に対する分子標的薬が注目されてきています。残念ながら分子標的薬で効果が証明された報告がまだありませんが、今後の研究に期待されています。

最近の話題としては、MEK 1, MEK 2インヒビターであるセルメチニブ(selumetinib)は、第Ⅱ相試験の結果ですが単剤でも奏効割合が12%あり、関心が高まっています。

古川 胆道癌の化学療法は決して十分といえる状態ではありません。そこで、もっと有用な化学療法を見出せないかと日々考えております。

肝臓癌の患者の中には、その治療とともに細胞が変化し、混合型肝臓癌、さらには胆管細胞癌優位の肝臓癌に変化していく症例がみられます。このような場合に、S-1+シスプラチン併用療法を行い長期SDかつCRになった症例が3例あります。S-1+シスプラチン療法も有望な治療法ではないかと考えます。さらには、京都大学が中心となって行われているゲムシタピン+シスプラチン+S-1併用療法の第Ⅰ/Ⅱ相比較試験の3剤併用療法の結果も注目しており、GC療法以外で効果のある併用療法がさらに出てくることを期待しています。

古瀬 では、切除可能胆道癌に対する化学療法については、今後どのような方向に向かっていくとお考えでしょうか。

味木 胆道癌では根治切除を目指すあまり、拡大手術になりがちです。このため術後の化学療法を実施しにくい場合があります。今後は手術と化学療法、放射線も含め、やは



味木 徹夫氏

りバランス良く治療に取り入れることが理想だと思います。もちろん外科医による切除技術の向上を図る必要がありますが、化学療法や放射線療法で極力縮小して、侵襲を小さくすることも今後は必要だと思います。

古瀬 臍癌では拡大郭清と標準郭清で、拡大郭清はむしろ良くないというようなデータが出て手術方式が固まった背景がありますが、胆道癌でも同様に解決しなければいけない課題ですね。

先ほど手術技術の施設間格差が大きいということも指摘されましたが、今後この点はどのように解消されるのでしょうか。

味木 癌の部位によって手術方法もさまざまですし、例えば同じ胆管癌でも、胆管切除から肝臓同時切除のような手術までさまざまであるため、標準化することが難しいのが実情です。しかしながら学会等が主導し、方向性を見出していかなければいけないと考えています。

また術後補助化学療法に用いる抗癌剤の選択に対するエビデンスの確立ですね。何か目安となるものを見つけたいと思っています。

古川 私は、術後補助化学療法の要否のエビデンスも確立させなければいけないと思います。発癌部位によって術後化学療法があるほうがよいのか、あるいは術後化学療法がなくてもよいのか。なかなか難しい課題ですが前向きに取り組んでいかなければいけないと思っています。

古瀬 放射線療法は先ほどわが国では術前化学放射線

療法も試されているというお話でしたが、今後の展望はいかがでしょうか。

山崎 胆道癌に対して、腫瘍の位置を正確に同定して照射する治療である定位照射や腫瘍の形態を正確に把握して過不足なく照射する強度変調放射線治療(IMRT)の利用が増え、よりピンポイントで照射できるようになれば放射線療法の有効性がより増してくると思います。現在IMRTにはトモセラピーを使用しており、今後期待をしています。

また、コンピューターやCT技術を用いて患部を画像で捉えて行う放射線治療を画像誘導放射線治療(image guided radiotherapy)と呼んでいます。

古瀬 放射線治療においても技術革新が日進月歩で進み、胆道癌、特に胆管癌でより積極的な治療法が確立されることを腫瘍内科医としても望みます。特にIMRTは、かなり多くの施設で実施できるようになってきているのではないかと思いますので、IMRTに関しても放射線科医と内科医が集まって前向きな試験が実施できれば大きな成果が期待できます。またその際の化学療法ではゲムシタピンなのかS-1なのかといった抗癌剤の選択も必要になってきます。今日は腫瘍内科医、外科医、放射線科医といった、胆道癌治療に携わる医師が共同で前向きに試験を実施してエビデンスを固めていく必要性が理解できたのではと思います。わが国から世界に「こういう治療がよい」という標準治療が発信できるように、これからも相互に切磋琢磨していきたいですね。本日はお忙しいところをどうもありがとうございました。