

10

胆道がんのレジメン

ゲムシタビン シスプラチン
GEM + CDDP

杏林大学医学部内科学腫瘍内科
 教授 古瀬純司 (ふるせ・じゅんじ)

レジメン用語&スケジュール読みかた 初級講座

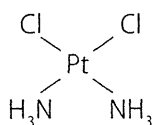
GEM

+

CDDP

gemcitabineの略です。一般名は「塩酸ゲムシタビン」で、先発品の商品名が「ジェムザール[®]」。最近いくつか後発品が出ています。

cis-diamminedichloro-platinum (II) から、「CDDP」と表記します。また一般名は cisplatin であり、日本語では「シス-ジアミンジクロロ白金(II)」「シスプラチン」と表記します。



シスプラチンの構造式

CDDPは、白金原子を中心に、塩素原子とアンモニア分子を配位した化合物です。シス-ジアミンジクロロ白金(II)という化学式名の意味は、ジアミンジクロロはNH₃(アンモニア)とCl(クロール)が二つずつ付いていることを表し、cis-はそれらの分子の立体的な配置の形を示しています。CDDPは細胞内に入り、DNAのプリン塩基と結合し、アポトーシスを誘導することにより、強い抗腫瘍効果を発揮します。

CDDPの開発は1965年、Rosenbergらが細菌の増殖の実験において、白金電極から電解質溶液中に溶出した白金化合物により、大腸菌の分裂が阻害されることを発見したことにさかのぼります。その後、1972年、米国で臨床研究が開始され、CDDPはさまざまながんにも効果が認められた一方、重篤な腎機能障害、悪心・嘔吐、聴力障害など毒性も強く、臨床応用ができませんでした。その後、大量の補液や利尿薬などの対策により臨床使用が可能となり、多くの国々でさまざまながん種に適応が承認されました。

レジメン記載法の一例

CDDP 25mg/m²とGEM 1,000mg/m²を1・8日目に点滴静注し、3週(21日)を1コースとして繰り返します^{1, 2)}。
 CDDPは日光によって分解されるため、点滴容器の遮光が必要となります。

主薬 生理食塩水
 1,000 ~
 1,500mL
 3~4時間で点滴

側管 ① 生理食塩水 100mL + 5HT₃受容体拮抗薬
 + デキサメタゾン6.6~9.9mg
 30分で点滴
 ② 生理食塩水 250mL + CDDP 25mg/m²
 60分で点滴

③ 生理食塩水 250mL + GEM 1,000mg/m²
 30分で点滴

④ D-マンニトール注 20% 200mL
 (必要に応じて)

1 制吐薬として5HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾンを静注した後に、CDDPを60分、さらにGEMを30分かけて点滴静注します。必要に応じてD-マンニトールを静注して終了します。

2 補液は生理食塩水を1,000~1,500 mL点滴するため、3時間から4.5時間と、長時間になります。



このレジメンの看護ポイント

特徴

- ① **CDDPの投与量**：GEMは単独での用量を用いていますが、CDDPは肺がん・胃がんなどでの用量60～80mg/m²に比べ、25mg/m²と一回の投与量を少なくしてあります。大量のCDDPによる毒性を軽減するため、低用量で2週連続投与という方法を用いると良い結果につながったためです。胆道がんでは胆管閉塞が高率で、胆管ドレナージの留置が必要な場合が多いなど、他のがん種にない特徴があるためと考えられます。
- ② **悪心・嘔吐**：CDDPは高度催性リスクに分類されていますが、このレジメンでは低用量のため、悪心・嘔吐の対策は5HT₃受容体拮抗薬とステロイドで十分です。悪心が強い場合や遷延する場合は、新しい5HT₃受容体拮抗薬のパロノセトロンやアプレピタントを使用します。
- ③ **腎機能**：生理食塩水 1,500mLの点滴と利尿薬としてD-マンニトールやフロセミドを使用する場合もありますが、腎機能が良好で飲水が十分できる場合は、生理食塩水は1,000mLに減量しますし、D-マンニトールも不要です。
- ④ **骨髄抑制**：治療後約10日～2週間後に白血球が減少します。GEM単独に比べ、GEM+CDDPでは骨髄抑制が強い傾向があります。しかし重篤な減少はまれであり、過剰な心配は不要であること、1,000/mm³以下の高度の白血球減少を認めた場合は手洗い・うがい、人込みを避ける、生ものを摂取しないなどの感染予防が必要であることを説明します。

看護のポイント

通常の化学療法の看護ポイントに注意を払う必要がありますが、GEMおよび低用量CDDPとして治療中の特別な看護は必要ありません。

- ① **確実な点滴実施**
 - ① 開始時当初、点滴の刺入部痛、腫脹、逆流に注意します。投与時間が3～4.5時間と長時間であるため、点滴の滴下状況、点滴量などを頻回にチェックします。通常、一回の治療で4～6回実施します。終了時は抜針後止血の確認をします。
CDDPおよびGEMは炎症性抗がん剤に分類され、血管外漏出によって局所の炎症を起こしますが、潰瘍形成までには至りません。
- ② **悪心への対処**
 - ② 投与開始から1～2時間の早期に悪心が出現することがあります。悪心の程度に応じて適切な制吐薬を用いるようにします。
- ③ **アレルギーへの対処**
 - ③ CDDPおよびGEMともアレルギーの頻度は高くありませんが、顔のほてり、発汗、呼吸困難、動悸、発疹などの症状に気を付けます。
- ④ **腎機能障害への対処**
 - ④ CDDP投与時は尿量確保に注意します。投与当日は一日3,000mL以上の尿量の確保が望ましいとされています。尿量が少ない場合は、飲水を促す、あるいは補液を追加するなどを行い、必要に応じて利尿薬を投与します。

■ 患者情報

症例：64歳、男性

主訴：黄疸

病歴：2010年6月、倦怠感が出現し、尿濃染および灰白色便に気付く。近医を受診し、閉塞性黄疸と診断され、総合病院消化器外科を紹介される。

造影CT検査にて下部胆管がんと診断され、内視鏡的胆汁ドレナージを施行。減黄後2010年7月◎日、臍頭十二指腸切除術を施行。術後は順調に経過し、術後15日で退院となる。

退院後、外来にて3カ月ごとに経過をみていたところ、約1年3カ月後、CTにて腹部リンパ節の腫脹を認め、再発が疑われた。MRIおよびPET-CTにてリンパ節転移と診断。全身状態は良好であり、肝機能、腎機能に問題はないことから、GEM + CDDP療法の方針となる。

■ 治療開始前の準備

医師

治療計画書の作成、薬剤のオーダー。

医師、看護師、薬剤師による治療前カンファレンス

病歴、治療歴、既往歴、アレルギーの有無、服用薬、キーパーソンなど家族背景、同意書などを確認。

■ 治療当日

2011年11月×日、初回治療となる。

8:30来院し、血液検査を実施。9:00医師診察。PS (パフォーマンスステイタス) 0、発熱なし、その他特記すべき自覚症状・他覚所見なし。WBC 5,100/mm³ (好中球64.8%)、Hb 13.8g/dL、PLT 16.4 × 10¹/L、T-Bil 0.8mg/dL、AST 32IU/L、ALT 46IU/L、ALP 194IU/L、Alb 3.8g/dL、Cr 0.6mg/dL、と化学療法の実施に問題はなかった。治療実施の指示。血管ルートの確保。

9:30 外来化学療法室に入室

看護のポイント

本人確認

現在の症状の確認 (食事量、疼痛などの症状、他)

ワークシートの確認

血液検査のチェック

血圧チェック

体温チェック

点滴刺入部の確認



9:45 点滴開始。10:30、11:15、12:00、12:45 状態のチェック

ポイントのおさらい

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・点滴刺入部の確認：発赤、腫脹 ・滴下状態、点滴量の確認 ・悪心の有無 ・アレルギー症状の有無 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加 ・浮腫の有無 ・排尿回数 |
|--|--|

12:45 点滴終了、抜針後止血確認

ポイントのおさらい

- ・帰宅後の注意点の説明

12:50 帰宅

■ このレジメンの看護のポイントのおさらい

GEM + CDDPは外来通院での治療となり、投与中に症状が出ることはほとんどありません。むしろ帰宅後に現れる可能性のある事象について十分説明し、副作用の出現の程度に合わせてどう対応するか、さらに連絡すべき症状などを理解してもらいます。特に初回治療時の副作用の出かたに注意し、その後の治療を安心して受けられるよう、次回からの前投薬や支持療法を工夫します。

■ おわりに

標準治療がなかった胆道がんにおいて、GEM + CDDP 併用療法は初めて生存期間の延長が証明された治療法です。現在、切除不能または再発胆道がんに対し、国内外で標準治療として広く用いられています。CDDPの一回投与量を減らしたことで、悪心や腎機能に対する毒性が少なく、管理しやすい治療であり、基本的に外来で実施します。一方、外来通院治療を安心して行うためには、患者および家族への十分な説明と緊急時の適切な対応が必要となっています。

参考文献

- 1) Valle, J. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N. Engl. J. Med. 362(14), 2010, 1273-81.
- 2) Okusaka, T. 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), 2010, 469-74.
- 3) 古瀬純司ほか. シスプラチンにおける臨床試験とその有用性. 肝胆膵. 61(6), 2010, 1296-303.

胆膵領域における DPC と電子カルテ時代に対応したクリニカルパス

膵胆道癌外来化学療法におけるクリニカルパス

春日 章良¹⁾・成毛 大輔¹⁾・有馬 志穂¹⁾・北村 浩¹⁾・高須 充子¹⁾
長島 文夫¹⁾・吉田 正²⁾・野村 久祥²⁾・川上 英泰²⁾・臼井 浩明²⁾
畔蒜祐一郎²⁾・長澤 知徳²⁾・古瀬 純司¹⁾

要約：安定した安全な外来化学療法のためには、システムとしての患者・多職種参加型のチーム医療が必要である。クリニカルパスの多様なメリットとしては、患者満足度の向上・チーム医療の前進・業務の改善・職員と組織の活性化・教育のツール・医療資源の有効活用などがあげられる。膵胆道癌領域の化学療法はゲムシタピンを中心に臨床開発されており、忍容性・簡便性がともに良好な治療である。近年保険承認されたゲムシタピン+シスプラチン併用療法ではゲムシタピン単剤療法では必要のない支持療法が必要であり、エルロチニブなどの分子標的治療薬では、特有な有害事象も起こりえる。また、今後、新規治療方法の導入も予想される。今後、医療が複雑化するのには必至であり、医療スタッフならびに患者の共通認識としての診療計画であるクリニカルパスの作成は、安定した患者・多職種参加型のチーム医療の推進のためのツールの一つとして重要である。

Key words：外来化学療法、クリニカルパス、チーム医療

はじめに

外来クリニカルパスのメリットは、①インフォームド・コンセントの充実と患者満足度の向上、②チーム医療の前進、③業務の改善、④職員の活性化、組織の活性化、⑤教育のツール、⑥医療資源の有効活用などとされており、多様なメリットがあげられるが、診断群分類包括評価 (DPC) の状況下において、診療の標準化と効率化が現実的な関心事となっている¹⁾。

外来通院による化学療法では基本的に患者の状態は安定しており、比較的均一な治療の実施が可能であるが、固形癌の化学療法に関するクリニカルパス作成は困難な点がある。治療経過中のイベントは多岐にわたり、基本的に同じ治療レジメンであっても、有害事象

等により、経過中に modify される (減量・中止・電解質補正などのための点滴の追加) のが実情である。クリニカルパスによって診療形態が定型化されすぎると、現実的にはバリエーション発生が頻発することも懸念される。

当院では、膵胆道癌の化学療法において、外来クリニカルパスを作成していないが、外来化学療法室の運用マニュアルを用い、安定した診療を継続できている。外来化学療法治療室専従の薬剤師・看護師が配置されていること、膵胆道癌の化学療法は外来導入・継続が可能なゲムシタピン (GEM) を中心とした忍容性・簡便性ともに良好な治療が長年にわたり標準治療であること、当院では各担当医師・看護師・薬剤師も臨床試験などを通して、ある一定以上の治療経験をもっており、投与規定に大きなばらつきが生じにくい、ことなどが要因にあげられる。胆道癌において近年保険承認された GEM+シスプラチン併用療法では GEM 単剤療法では必要のない支持療法が必要であり、膵癌に対するエルロチニブなどの分子標的治療薬では、特有な有害事象も起こりえる。また、今後膵癌では FOLFIRINOX 療法²⁾などが本邦でも実地診療とし

Ambulatory Chemotherapy for Pancreatic and Bile Duct Cancer

Akiyoshi Kasuga

1) 杏林大学医学部内科学腫瘍内科 (〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2)

2) 同 付属病院薬剤部

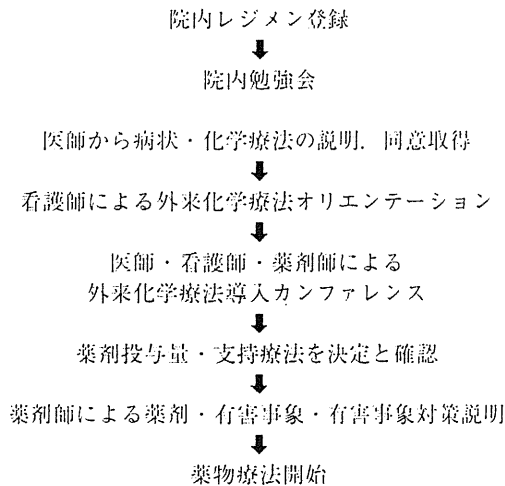


図1 多職種の間で外来化学療法導入の流れ

がんの薬物療法を受けられる方へ



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ります。そこで、患者様は以下のご理解して治療を受けていただく必要があります。
- ② 治療のスケジュール
- ③ がん剤の副作用と対処方法
- ④ 来院する際の注意事項
- ⑤ 外来治療当日の流れ
- ⑥ 受診すべき症状
- ⑦ 緊急時の連絡先

治療当日の流れ

- ① 自動再来機で受付
- ② 採血 1 病棟地下 1 階
- ③ 診察 各科受付にカードを提示
・検査結果が出て、順番がきたら呼ばれます。
・待ち時間に血圧を測定してください。
- ④ 治療 診察後、治療が決定したら 3 階外来化学療法室で治療します。
- ⑤ 会計

※ 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。

午後からの受診は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の一次治療は、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

DDP+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（ゲムシタビン）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	投与	投与	お休み	次コース
ジェムザール	投与	投与	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。強度の高い副作用と、強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しょう。

- ◆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
 - 腎臓機能障害 ・ 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

- ◆強度は少ないが重大な副作用
- 閉塞性肺炎 ・ アレルギー反応

◆治療当日の点滴内容と点滴時間

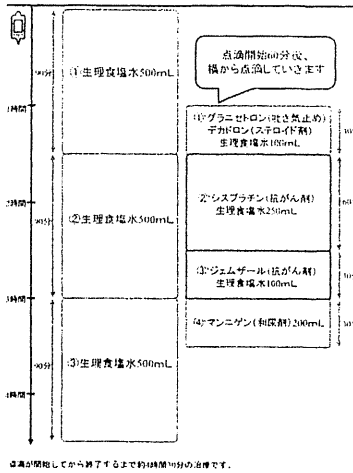
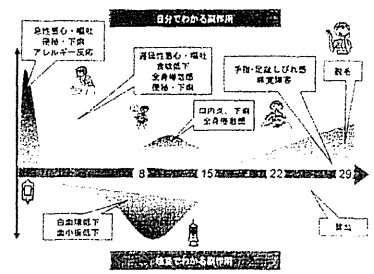


図8 薬物療法説明用紙

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起きている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起きている可能性があることがあります。下記に、抗がん剤によっておこなわ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分以上嘔吐があった場合1と回答</p> <p>4 3以上(点滴治療が必要)</p> <p>3 2-4回あたり6回以上吐いた</p> <p>2 2-4回あたり3-5回吐いた</p> <p>1 2-4回あたり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、食事をとれない</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ていない</p> <p>2 体量は減らないが食事量が低下</p> <p>1 食生活に変化がない食欲低下</p> <p>0 なし</p>	<p>◆脱毛</p> <p>4 -</p> <p>3 -</p> <p>2 大量の脱毛(50%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 真中の治療を要する</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>◆便秘</p> <p>4 長期に亘りが出ず、治療が必要</p> <p>3 日常生活に支障がある</p> <p>2 定期的に薬を飲めば出る</p> <p>1 時々薬を飲めば出る</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 痛くない</p> <p>1 痛くなくても痛い</p> <p>0 なし</p>
<p>◆食欲不振</p> <p>4 -</p> <p>3 体量が減少するほどの食事量の低下</p> <p>2 体量は減らないが食事量の低下</p> <p>1 食生活に変化がない食欲低下</p> <p>0 食事はある</p>	<p>◆だるさ(疲労)</p> <p>4 -</p> <p>3 日常生活の全側に支障がある</p> <p>2 日常生活の一部に支障がある</p> <p>1 休息により健快する</p> <p>0 なし</p>	<p>◆手足の皮膚の症状(手足壊疽)</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。

- 痛み
- 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. ゲムシタビン+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の間での理解が必要であり、患者情報に関しても医師・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・承認後に、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				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		アプレピタント	外来化学療法室 vital sign の確認・点滴開始後刺入部確認 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)	
10:30					
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			薬剤師による処方箋 (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: _____ 通番号: _____

コース	day			
投与日	月 日	月 日	月 日	月 日
備考				

副作用項目	第1日	第2日	第3日	第4日
投薬履歴				
全血球数 (x10 ⁴ /μL)				
白血球数 (x10 ³)				
GOT/GPT				
γ-GT (mg/dL)				
血清Ca (mg/dL)				
腫瘍マーカー				

JCOGの217分類に按ず	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)	(0-1-2-3-4)
嘔吐				
眩暈				
下痢				
食欲不振				
口内炎				
脱毛				
便秘				
だるさ				
味覚変化				
しびれ				
痛み				
手足麻痺群				

内服薬	第1日	第2日	第3日	第4日
(薬剤師が記載)				

結果・経過

外来化学療法室 2010年改訂

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FOLFIRI-NOX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.: FOLFIRI-NOX 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ビン+シスプラチン併用療法が標準治療である。ゲムシタビ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、ゲムシタビン+S-1併用療法やゲムシタビン+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行われる。再発が疑われるが確実にない場合は、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: フルオロウラシル GEM: ゲムシタピン, Cape: カベシタピン, CDDP: シスプラチン, RT: 放射線療法

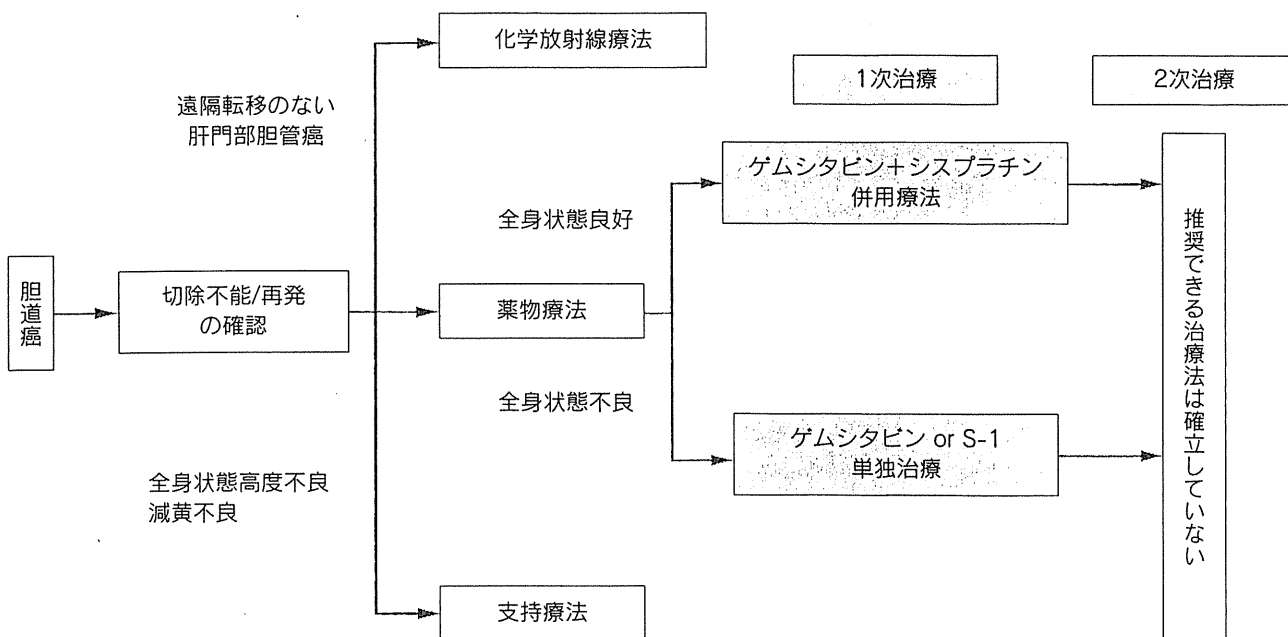


図 1 切除不能胆道癌の治療選択アルゴリズム
そのほか、選択可能なレジメンにゲムシタピン+S-1がある

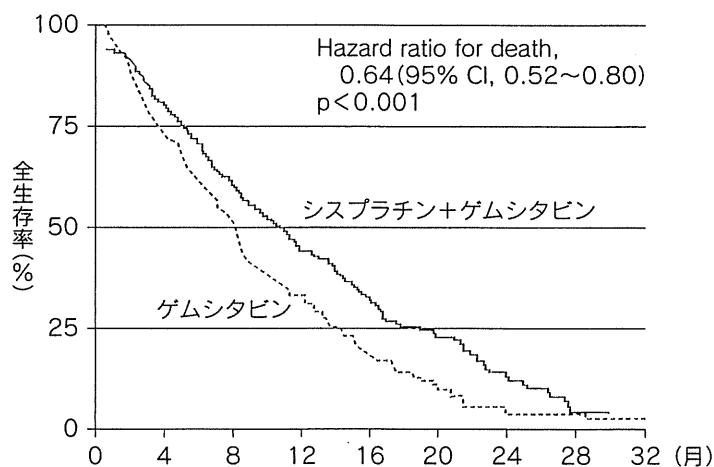
表 2 胆道癌に対する薬物療法の適応

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、特に胆管炎が十分に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/ロイコボリン フルオロウラシル/ロイコボリン/エトポシド	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/ロイコボリン	28	14.3%	4.6 か月	
	ゲムシタビン/オキサリプラチン	26	30.7%	9.5 か月	
Valle (2010) ¹⁵⁾	ゲムシタビン	206	15.5%	8.1 か月	p<0.001*
	ゲムシタビン/シスプラチン	204	26.1%	11.7 か月	
Okusaka (2010) ¹⁶⁾	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)/ロイコボリン(LV)あるいは5-FU/LV/エト

ポ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*, 塩酸ゲムシタビン, 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
Ikedo (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⁾	ゲムシタビン	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⁾	ゲムシタビン/カベシタビン	45	31.1%	7 か月	14 か月
Cho (2005) ²²⁾	ゲムシタビン/カベシタビン	45	31.8%	6 か月	14 か月
Sasaki (2010) ²³⁾	ゲムシタビン/S-1	35	34.3%	5.9 か月	11.6 か月
Harder (2006) ²⁴⁾	ゲムシタビン/オキサリプラチン	31	26%	6.4 か月	11 か月
André (2008) ²⁵⁾	ゲムシタビン/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⁾	ゲムシタビン/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
	ゲムシタビン/S-1	44	36.4%	7.1 か月	12.5 か月

いはゲムシタビン/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ビン (GEM) 単独とゲムシタビン+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, ゲムシタビン単独群の奏効率 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⁾, 引き続き大規模な第 III 相試験 (ABC-02 試験) が行われた。その結果, ゲムシタビン単独群に比べ, 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ビ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, ゲムシタビン単独と 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, ゲムシタビンと 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⁾	ゲムシタピン	32	6.9%	1.6 か月	4.1 か月
Sasaki (2011) ³¹⁾	ゲムシタピン/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
Bekali-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⁾	ゲムシタピン/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⁾	ゲムシタピン/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⁾	ゲムシタピン/オキサリプラチン	133	16%	4.2 か月	9.5 か月
	ゲムシタピン/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ピンあるいは S-1 単独治療を用いる。そのほか、ゲムシタピン+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。

ゲムシタピンと 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ピン群 17.5%、GC 群 17.6% とあまり行われていないが、わが国の BT-22 試験ではゲムシタピン群 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ピンやゲムシタピン後の 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 阻害薬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, ゲムシタビン, 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, 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
- 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)、ゲムシタビン (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ビン単独療法とゲムシタビン+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ビン+シスプラチン併用群 204 例で 11.7 か月、ゲムシタビン単独群 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ビン+シスプラチン併用療法は、ゲムシタビ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ビン+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ビン+シスプラチン併用療法群で 39.0%、ゲムシタビン単独療法群で 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ビン単独 7.7 か月からゲムシタビン+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⁾。

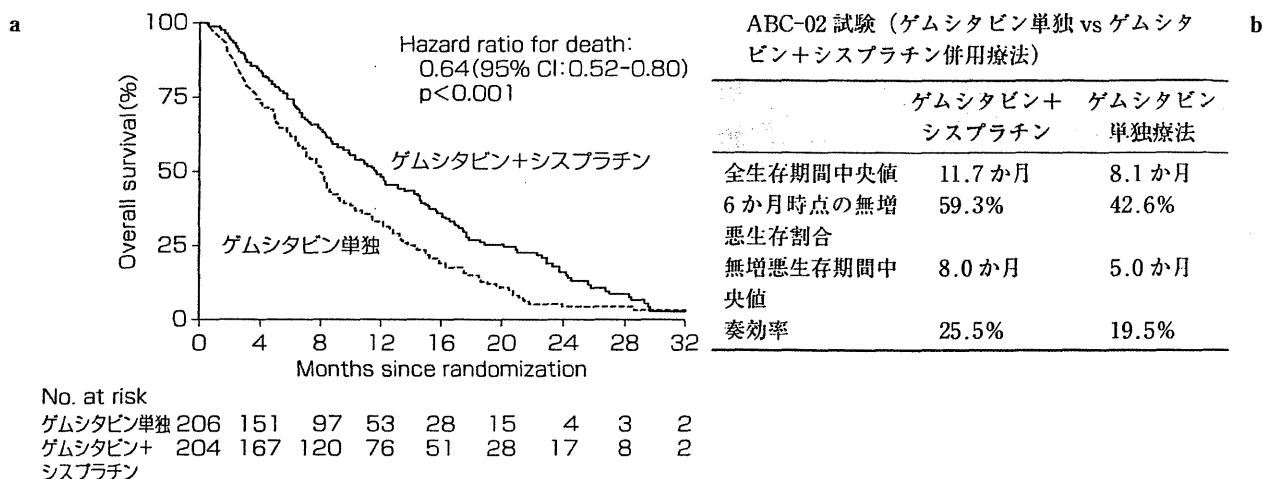


図 1 ABC-02 試験における生存曲線²⁾

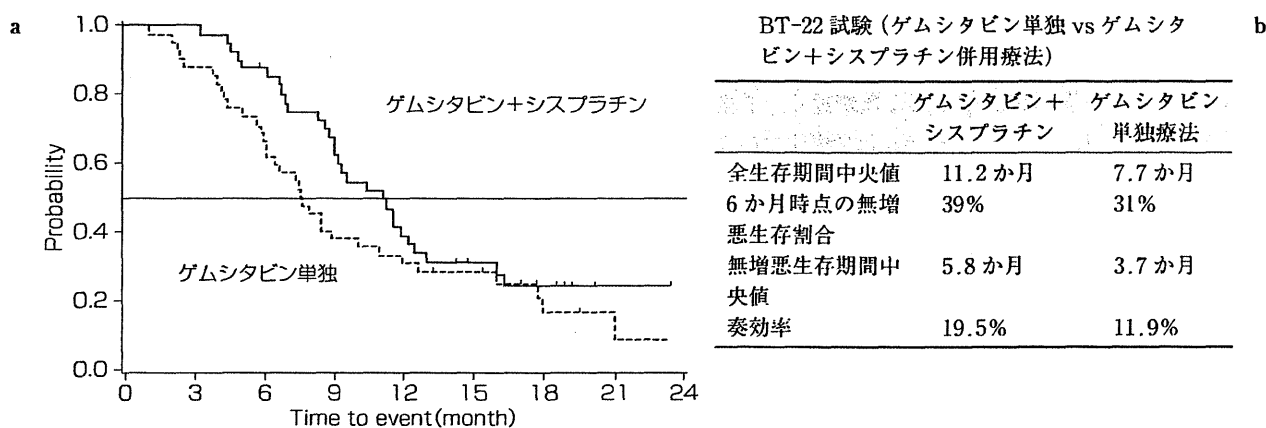


図 2 BT-22 試験における生存曲線³⁾

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

投与方法の実際を表 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