

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	Malka (2012) ¹²⁾
GEMOX/cetuximab	76	23	6.3	11.0	
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. ゲムシタピン+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、ゲムシタピン+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、ゲムシタピン+シスプラチン併用療法もしくはゲムシタピ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ピン+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 週おきにゲムシタピン 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、ゲムシタピン+オキサリプラチン (GEMOX)

療法、ゲムシタピン+カペシタピン療法といったゲムシタピ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)。ゲムシタピン+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に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、ゲムシタピン、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、ゲムシタピン+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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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なされ、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、ドキシソルビシン、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。

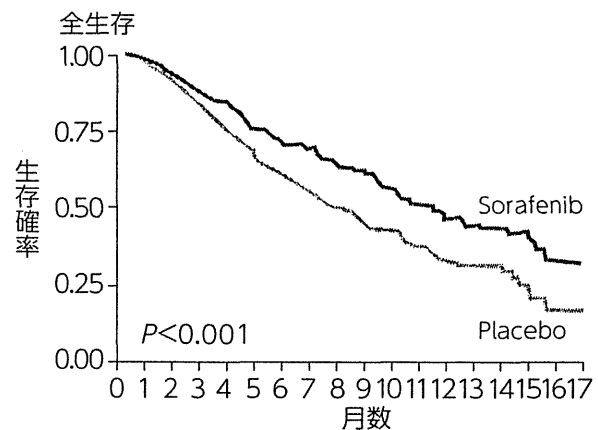


図1 ソラフェニブ vs. プラセボの全生存率の推移 (文献²⁾より改変)

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。

ゲムシタビン+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：ゲムシタビン+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。

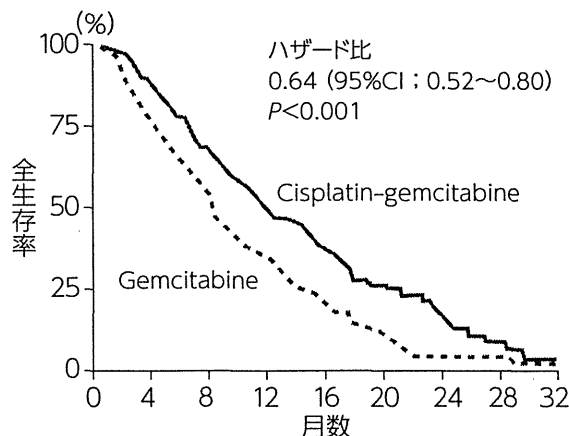


図2 ゲムシタビン+シスプラチン vs. ゲムシタビン単独の全生存率の推移

（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

法)の3群による第Ⅲ相試験が実施され、GEMに対するGS療法の優越性は証明できなかったものの、S-1の非劣性が確認された。

- これらの臨床試験の結果、切除不能膵癌に対する標準治療としてGEM、S-1、GEM+エルロチニブ療法が選択可能となっている。FOLFIRINOX療法については現在日本人での有効性と安全性を確認する臨床試験が実施されており、近い将来我が国でも実施が可能となるものと期待される。
- 膵癌の術後補助療法はGEM単独治療が標準治療として確立している。また、我が国でGEMとS-1による非劣性試験が行われ、2012年9月、S-1の非劣性が確認されたとの結果がニュースリリースされた。今後、我が国の術後標準補助療法が変わっていく可能性がある。

最近の重要な studyとその意義

膵癌でゲムシタピンの有効性が証明

- 本試験は切除不能膵癌を対象としたGEM(63例)と5-FU(63例)のランダム化比較試験である。
- 主要評価項目として疼痛やperformance statusなど臨床症状の改善を目標として実施された。
- 全生存期間中央値はGEM群で5.65カ月、5-FUで4.41カ月($P=0.0025$)でGEMの有意な生存期間の延長が得られ、膵癌の標準治療薬として確立した。

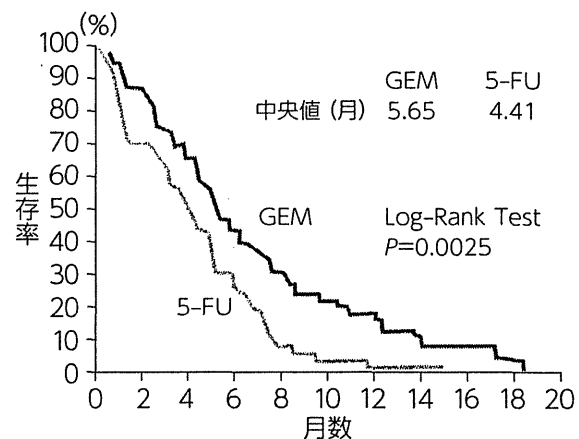


図3 ゲムシタピン vs. 5-FUの全生存率の推移

(文献¹⁾より改変)

おわりに

- 肝・胆道・膵癌では、この10年の間にそれぞれ標準化学療法が確立し、予後は明らかに改善してきている。特に膵癌では有効な一次治療がいくつか出てきており、今後状況に応じた適切な適応や副作用管理が求められる。
- 一方、これらの疾患は依然予後不良であり、新しい分子標的薬の導入や予後予測因子などバイオマーカーの発現に応じた個別化治療の確立など課題も少なくない。新たな治療法の開発を積極的に進めていくことが必要である。

文献

- 1) Burris HA 3rd, et al: J Clin Oncol 15: 2403, 1997.
- 2) Llovet JM, et al: N Engl J Med 359: 378, 2008.
- 3) Valle J, et al: N Engl J Med 362: 1273, 2010.
- 4) Conroy T, et al: N Engl J Med 364: 1817, 2011.

基礎知識

胆道がんは肝外胆道に発症したがん、すなわち胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんが含まれる¹⁾。肝内胆管がんはUICC分類、わが国の取扱い規約では原発性肝がん分類されているが、化学療法の臨床試験では胆道がんを含められることも多い。「がんの統計2010」によると、2005年のわが国の胆道がん(胆嚢+その他および部位不明の胆道の合計)による年間死亡数は17,311人、2004年の罹患数は19,691人である²⁾。がん年齢調整罹患率年次推移では1980年代まで増加していたが、それ以降男性は横ばい、女性は減少している²⁾。罹患率の国際比較では、胆道がんは日本、東アジア、インド、チリなどで多い。

胆道がんの危険因子として、胆石や膵液の胆道内逆流などによる胆道への慢性的持続的刺激や炎症があげられる³⁾。具体的には、原発性硬化性胆管炎(PSC)、膵・胆管合流異常、胆嚢結石、胆嚢腺筋腫症、肝蛭症などとの関連や化学物質の関与の可能性も報告されている³⁻⁵⁾。胆嚢結石と胆嚢がんとの因果関係については、胆嚢がん胆石が合併する頻度は高いが、胆石症の長期経過観察において胆嚢がんの発生頻度が有意に増加するという報告はみられず、直接の因果関係は明らかとなっていない³⁾。胆嚢腺筋腫症と胆嚢がんとの関連についても、明らかなrisk factorとされる証拠はない³⁾。胆嚢隆起性病変(胆嚢ポリープ)においては、大きさや形状で胆嚢がんとの関連が認められる。大きさが10mm以上かつ増大傾向を認める場合、胆嚢壁との付着部の形態が広基性の場合、胆嚢がんの頻度が高い。

診断(各表参照)

胆道がんにおける高危険群は特定されておらず、特異的な腫瘍マーカーもないことから、胆道がんの検診や無症状でのスクリーニングは難しい。肝外胆管がんおよび乳頭部がんでは、胆管閉塞による閉塞性黄疸を契機に診断されることが多く、比較的早期診断が可能である。不定愁訴などを契機に肝胆道系の血液生化学的検査異常を認め、診断されることもある。胆嚢がんでは特有な症状が少ないことから、腹部症状や黄疸などを認める場合は胆嚢がんを念頭にいた検査が必要である。

・ファーストステップの検査：血液生化学検査、腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)、超音波³⁾

肝・胆道系酵素や腫瘍マーカーの異常、超音波による胆管拡張、胆嚢壁の異常や隆起性病変、胆管拡張などの異常を認めた場合、精密検査に進む。

・セカンドステップの検査：造影CT、MRI、MRCP、超音波内視鏡(EUS)検査、内視鏡(乳頭部がん)³⁾

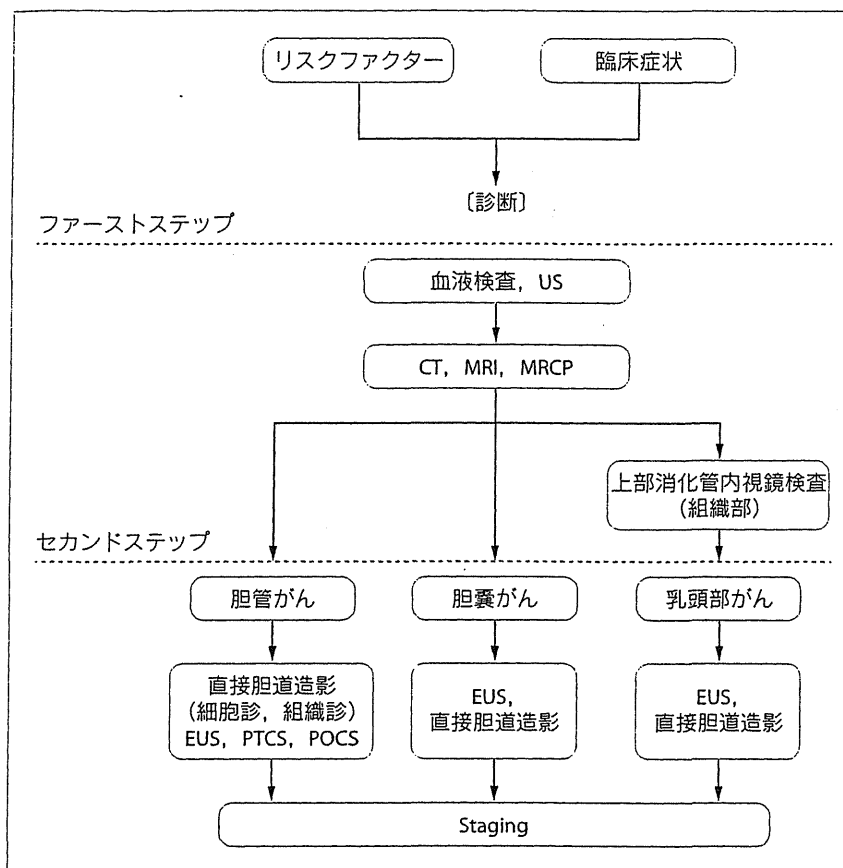
CT、MRIは造影検査が必須であり、胆嚢病変の質的診断に加え、肝など隣接臓器への直接浸潤、肝転移、リンパ節転移の有無など進行度診断に用いられる。MRCPは胆管の閉塞部位、進展範囲の診断、膵・胆管合流異常の確認に用いられる。内視鏡検査では組織生検、細胞診などを行う。

胆道がんの場合、閉塞性黄疸の合併が多く、胆管ドレナージを留置することが多い。切除適応を検討するためには、胆管内のがんの進展範囲を詳細にみる必要があるため、ドレナージを行う前に造影CTを実施する。

Stage(病期)分類、治療方法の選択、予後

■ Stage 分類

胆道癌取扱い規約¹⁾とUICCのTNM分類⁶⁾が用いられる(各8表-1, 2)。胆道癌取扱い規約(第5版)では、手術時の肉眼所見による手術的進行度と、切除標本の最終的組織学的所見による総合的進行度に分類される。非手術症例は手術的進行度に準ずる。



各8図-1. 胆道がんの診断アルゴリズム

(胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会編:エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン, 医学図書出版, 2007)

各8表-1. 胆道がんの進行度分類

	H ₀ P ₀ M (-)				H ₁ , P ₁ 以上 または M (+)
	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	
T1	I				IVb
T2		II		IVa	
T3			III		
T4					

胆管がんのT因子

T1 : S₀ Hin₀ Panc₀ PV₀ A₀
 T2 : S₁ Hin₁ Panc₁ PV₀ A₀
 T3 : S₂ Hin₂ Panc₂ PV₁ A₁
 T4 : S₃ Hin₃ Panc₃ PV_{2,3} A_{2,3}

乳頭部がんのT因子

T1 : Du₀ Panc₀
 T2 : Du₁ Panc₁
 T3 : Du₂ Panc₂
 T4 : any Panc₃

胆嚢がんのT因子

T1 : S₀ Hin₀ Bin₀ PV₀ A₀
 T2 : S₁ Hin₁ Bin₁ PV₀ A₀
 T3 : S₂ Hin₂ Bin₂ PV₁ A₁
 T4 : S₃ any Bin₃ PV_{2,3} A_{2,3}

(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)

各 8 表-2. 胆道がんの TNM 分類 (UICC 第 7 版, 2009 年)

● Gallbladder

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III A	T3	N0	M0
Stage III B	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IV A	T4	any N	M0
Stage IV B	any T	any N	M1

T1	Lamina propria or muscular layer
T1a	Lamina propria
T1b	Muscular layer
T2	Perimuscular connective tissue
T3	Serosa, one organ and/or liver
T4	Portal vein, hepatic artery, or two or more extrahepatic organs
N1	Along cystic duct, common bile duct, common hepatic artery, portal vein

● Extrahepatic bile ducts-Perihilar

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a, T2b	N0	M0
Stage III A	T3	N0	M0
Stage III B	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IV A	T4	N0, N1	M0
Stage IV B	any T	any N	M1

T1	Ductal wall
T2a	Beyond ductal wall
T2b	Adjacent hepatic parenchyma
T3	Unilateral branches of portal vein or hepatic artery
T4	Main portal vein ; bilateral branches ; common hepatic artery ; second-order biliary radicals with contralateral portal vein or hepatic artery involvement
N1	Nodes along cystic duct, common bile duct, common hepatic artery, portal vein

● Extrahepatic bile ducts-Distal

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I A	T1	N0	M0
Stage I B	T2	N0	M0
Stage II A	T3	N0	M0
Stage II B	T1, T2, T3	N1	M0
Stage III	T4	any N	M0
Stage IV	any T	any N	M1

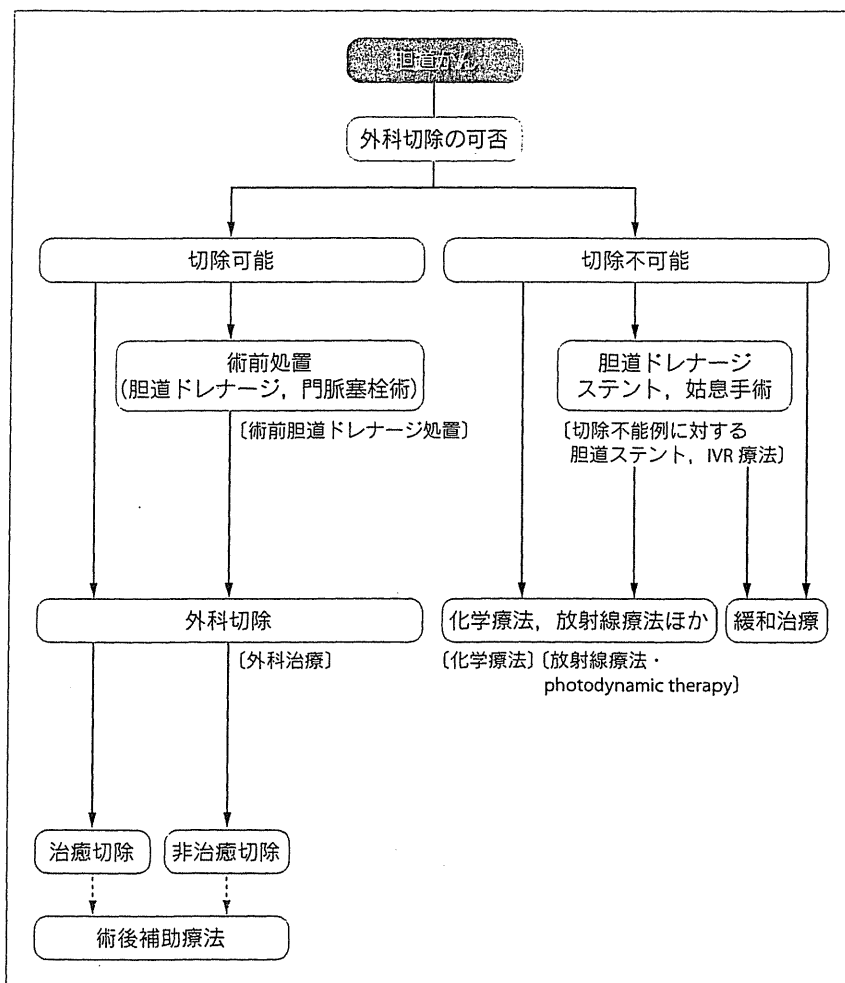
T1	Ductal wall
T2	Beyond ductal wall
T3	Gallbladder, pancreas, duodenum, adjacent organs
T4	Coeliac axis or superior mesenteric artery
N1	Regional

● Ampulla of Vater

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I A	T1	N0	M0
Stage I B	T2	N0	M0
Stage II A	T3	N0	M0
Stage II B	T1, T2, T3	N1	M0
Stage III	T4	any N	M0
Stage IV	any T	any N	M1

T1	Ampulla or sphincter of Oddi
T2	Duodenal wall
T3	Pancreas
T4	Beyond pancreas
N1	Regional

(文献 6) より)



各 8 図-2. 胆道がんの治療アルゴリズム
 (胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会編：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン、
 医学図書出版、2007)

■ 治療方法の選択 (各 8 図-2)

切除手術が唯一根治を望める治療法であり、切除が第一選択である。切除率は胆嚢がん 69.8%、胆管がん 67%、乳頭部がん 91.2%と比較的高いが、治癒切除率は胆嚢がん 37.7%、胆管がん 30.4%、乳頭部がん 78.5%と胆嚢がん、胆管がんでは根治が難しい傾向にある⁷⁾。切除適応は画像診断、全身状態などから総合的に判断する。切除適応については施設による差も大きく、十分なコンセンサスは得られていない。安易な切除不能の判断は避けるべきである。

切除不能症例では化学療法を考慮する。閉塞性黄疸合併例では十分な減黄後、化学療法の適応を検討する。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化学療法は適応外であり、緩和治療に専念する。

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がん（特に肝門部胆管がん）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、治療効果には限界があるとの報告もある⁸⁻¹⁰⁾。

■ 予 後

根治切除が行われ、リンパ節転移なし、神経周囲浸潤なし、TNM Stage I などの早期例では良好な予後が報告されている¹¹⁻¹⁰⁾。胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんに共通した切除後予後因子として、リンパ節転移および神経周囲浸潤の有無があげられる³⁾。その他、胆管がんでは治癒切除の有無、門脈・肝動脈への浸潤による血管合併切除の有無、胆嚢がんでは UICC TNM-Stage、壁深達度、肝外胆管浸潤、肝床浸潤、肝十二指

各 8 表-3. 多施設共同後ろ向き解析による胆道がん化学療法の治療成績

がん種別	症例数	奏効率	生存期間中央値	1年生存率
肝内胆管がん	54	5.6%	8.7 カ月	34.3%
肝外胆管がん	37	5.4%	10.1 カ月	39.6%
胆嚢がん	102	10.8%	6.5 カ月	16.9%
乳頭部がん	14	21.4%	9.3 カ月	45.7%
全 体	207	9.2%	7.7 カ月	28.4%

(文献 17) より)

腸間膜浸潤, 組織型, 根治度, 乳頭部がんでは隣浸潤の有無, などが報告されている¹¹⁻¹⁶⁾。

切除不能例の予後は, 化学療法の後ろ向き調査によると, 生存期間中央値 (MST) 7.7 カ月程度であり, 疾患別では胆嚢がんで有意に予後不良である (各 8 表-3)¹⁷⁾。最近行われた gemcitabine (GEM) と GEM + cisplatin (GC) 併用療法による比較試験では, MST は GC 療法 11~12 カ月群, GEM 群 8 カ月程度と報告されている^{18,19)}。

治療方法

■ 切除術

切除適応は全身状態, 腫瘍の局所進展, 転移 (リンパ節, 肝, 腹膜, 肺ほか) の評価によって決定される。胆道癌診療ガイドラインでは, 切除不能の腫瘍の局所進展について, Jarnagin らによる肝門部胆管がんの T-Stage 分類から局所進展因子を次の①~⑤のように規定しているが, 門脈・肝動脈合併切除や広範囲肝切除なども行われており, 十分なコンセンサスが得られているとはいえないとしている^{3,20)}。

- ①両側胆管 2 次分岐までの浸潤
- ②門脈本幹の狭窄または閉塞 (門脈分岐部の近位部)
- ③肝片葉の萎縮と対側門脈枝の狭窄または閉塞
- ④肝片葉の萎縮と対側の胆管 2 次分岐までの浸潤
- ⑤片側胆管 2 次分岐までの浸潤と対側門脈枝の狭窄または閉塞

リンパ節転移についても十分なコンセンサスが得られていないが, 画像上明らかな大動脈周囲リンパ節転移が認められる場合は切除不能である¹⁶⁾。両側肝動脈浸潤, 遠隔転移を認める場合も, 切除適応はない。

術後補助療法については大規模な臨床試験は行われておらず, 十分なエビデンスは確立していない。唯一, mitomycin C + fluorouracil 併用療法 (MF 群) と切除単独群による比較試験が行われ²¹⁾, 胆嚢がんで予後の改善を認めているが, 非治癒切除例に限られること, ITT では有意差を認めていないこと, MF 療法が普及していないことから, 標準治療として位置づけられていない。現在, 日本では胆管がんを対象として GEM と切除単独, 英国では胆道がんを対象として capecitabine と切除単独の無作為化比較試験が施行されており, その結果を待つ必要がある。さらに, 胆道がん全体を対象に tegafur・gimeracil・oteracil potassium (TS-1) 配合薬や GEM + cisplatin (CDDP) 併用療法などを用いた臨床試験も進められている。

胆管がんにおいて断端陽性例では追加切除を行うが, 術後最終病理診断でも断端陽性となった場合の治療についても標準的な方法は確立していない。胆管上皮のみの遺残の場合は予後への影響はほとんどなく, そのまま経過をみる²²⁾。壁内の遺残に対しては施設によって対応が異なり, 放射線療法を行う施設, 化学療法を行う施設などさまざまであり, 一定の見解もないし, エビデンスもない。

■ 放射線治療

局所進展による切除不能胆管がんでは化学放射線療法, 特に体外照射と腔内照射の併用療法で良好な局所コントロールが報告されているが⁸⁻¹⁰⁾, これまで大規模な無作為化比較試験は行われておらず, 放射線療法の有効性に関するエビデンスは確立していない。

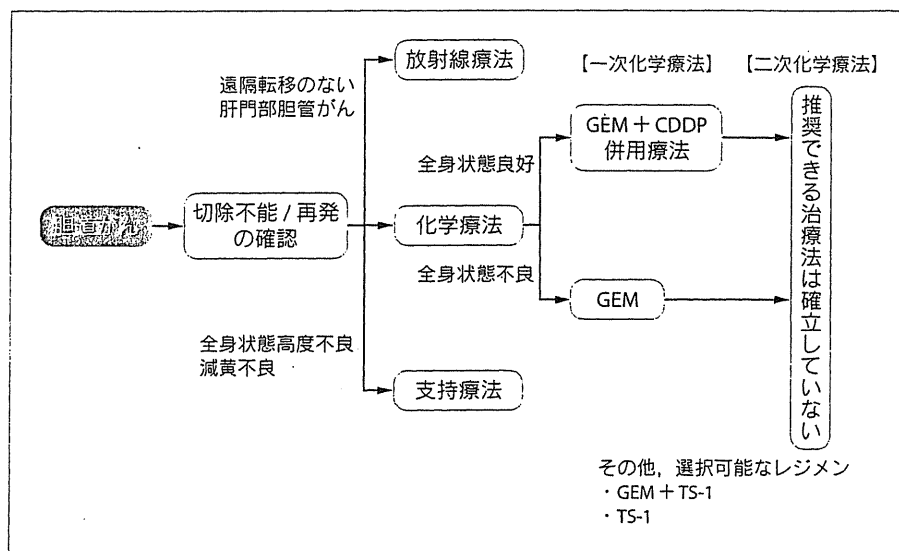
■ 化学療法

胆道がんにおける化学療法の臨床的意義, 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

8

各 8 表-4. 胆道がんにおける化学療法の主な適応基準

- ①画像診断を含めた臨床診断上胆道がんと診断され、組織診または細胞診により確認されていること。
- ②切除適応がないこと。
- ③ECOG 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 カ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。



各 8 図-3. 切除不能胆道がんの治療選択

GEM : gemcitabine CDDP : cisplatin

療法) との小規模な無作為化試験が報告されている^{23,24)}。化学療法として、fluorouracil (5-FU) + leucovorin (LV) あるいは 5-FU + LV + etoposide が用いられている。全対象で支持療法群〔生存期間中央値 (MST) 2.5 カ月〕に比べ化学療法群 (MST 6.0 カ月) で有意に生存期間の延長が認められた ($p < 0.01$)。しかし、胆道がん患者に限ると 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 (化学療法群 MST 6.5 カ月, 支持療法群 2.5 カ月, $p = 0.1$)。この試験では QOL の改善についても検討されており、化学療法群での QOL 改善率 36% (膵がん 38%, 胆道がん 33%), 支持療法群での改善率 10% (膵がん 13%, 胆道がん 5%) と化学療法群で有意に QOL の改善が認められている ($p < 0.01$)。

最近、胆嚢がん患者を対象とした支持療法と 5-FU + LV あるいは GEM/oxaliplatin (Gemox 療法) の化学療法の比較試験が報告された²⁴⁾。支持療法 ($n = 27$), 5-FU + LV ($n = 28$), Gemox ($n = 26$) の MST はそれぞれ 4.5 カ月, 4.6 カ月, 9.5 カ月と、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。

化学療法の適応は、切除不能の局所進行や遠隔転移を有する例、あるいは切除後の再発例に限られる (各 8 表-4)。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い。このような患者では、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 QOL の維持を目指した緩和治療を行う (各 8 図-3)。

切除不能胆道がんにおける化学療法は、主に GEM を基本薬剤としてフッ化ピリミジン系薬、プラチナ系薬などの薬剤との併用療法が試みられてきた。わが国では GEM 単独と TS-1 単独の単アームによる第 II 相試験 (治験) により良好な成績が得られ^{25,26)}、保険適応が承認されている。胆道癌診療ガイドラインでは、GEM あるいは TS-1 が切除不能胆道がんに対する化学療法として推奨されているが、大規模な比較試験による検証は行われていなかった。

各 8 表-5. 進行胆道がんに対する GEM と GEM+CDDP 併用療法の無作為化比較試験

	第Ⅰ相試験		第Ⅱ相試験	
	GEM	GEM+CDDP	GEM	GEM+CDDP
N	206	204	42	41
原発巣				
肝外胆管がん	119 (57.8%)	122 (59.8%)	11 (26.2%)	8 (19.5%)
肝内胆管がん			14 (33.3%)	14 (34.1%)
胆嚢がん	76 (36.9%)	73 (35.8%)	17 (40.5%)	15 (36.6%)
乳頭部がん	11 (5.3%)	9 (4.4%)	0	4 (9.8%)
奏効率	15.5%	26.1%	11.9%	19.5%
病勢コントロール率	71.8%	81.4%	50.0%	68.3%
PFS	5.0 カ月	8.0 カ月 ^{*1}	3.7 カ月	5.8 カ月
MST	8.1 カ月	11.7 カ月 ^{*2}	7.7 カ月	11.2 カ月

*1 : ハザード比 0.63 (95% CI : 0.51~0.77), p<0.001

*2 : ハザード比 0.64 (95% CI : 0.52~0.80), p<0.001

GEM : gemcitabine, CDDP : cisplatin

英国で行われた GEM 単独と GEM+CDDP 併用 (GC 療法) の無作為化第Ⅱ相試験 (ABC-01 試験) において, GEM 単独群の奏効率 15%, 無増悪生存期間中央値 (PFS) 4 カ月に対し, GC 療法群ではそれぞれ 24%, 8 カ月と GC 療法の有用性が示唆され²⁷⁾, 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, 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 (各 8 表-5)¹⁸⁾。わが国でも ABC-02 試験と同様のレジメンで無作為化比較試験 (BT-22 試験) が行われ, ほぼ同じ結果が得られている (各 8 表-5)¹⁹⁾。

【主な化学療法レジメン】 (各 8 図-4)

① GEM+CDDP 併用療法

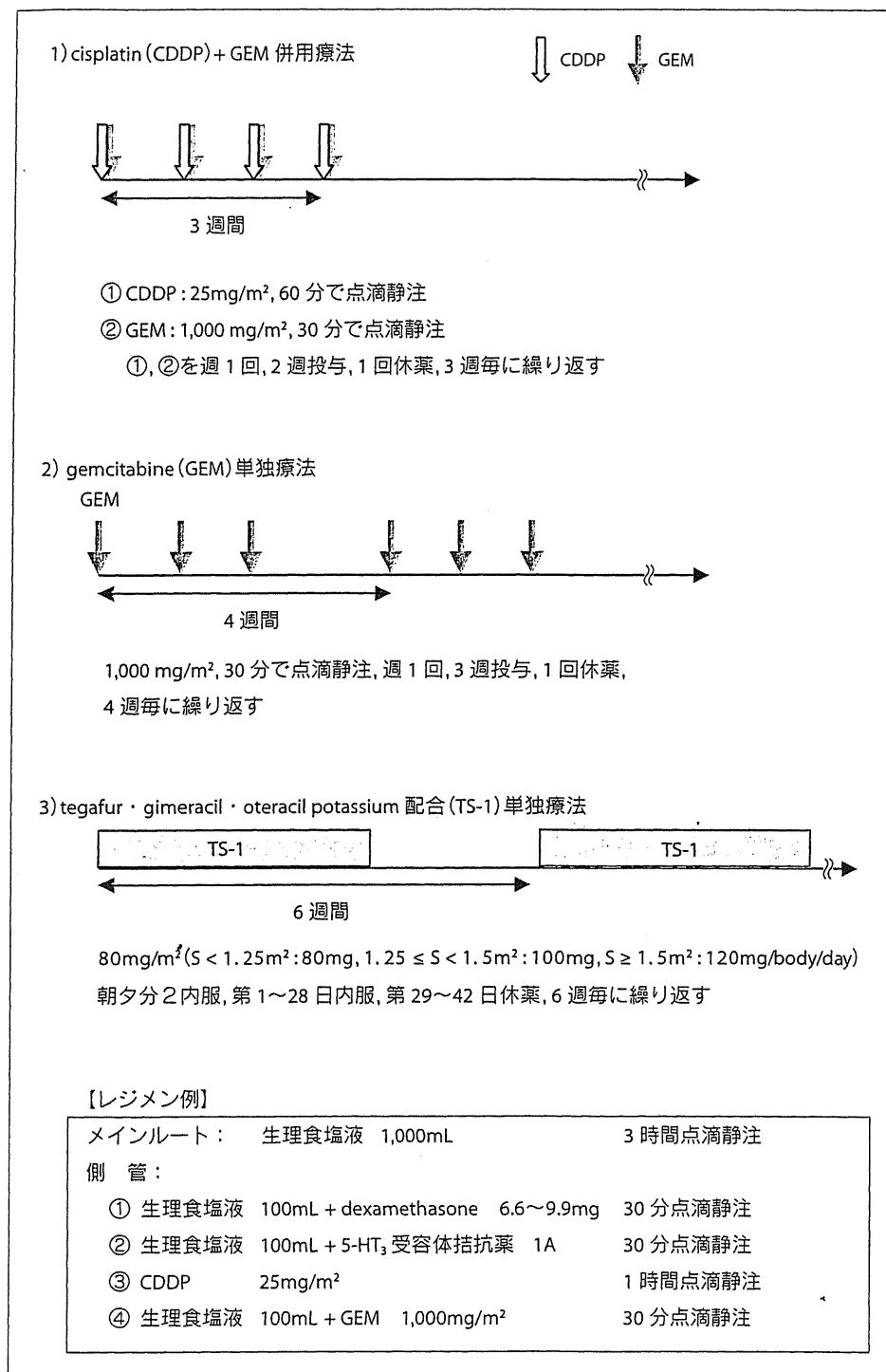
- ・ GEM との比較試験により, 奏効率 20~26%, MST 4.6~11.0 カ月の成績が得られている。
- ・ 保険適応承認 : 2012 年 2 月
- ・ 投与方法 (各 8 図-4-1) : GEM は通常の 1,000 mg/m², 30 分点滴静注であるが, CDDP は 25 mg/m² と低用量の投与方法が用いられている。
- ・ 主な有害反応 : GEM に加え, CDDP の副作用にも注意が必要である。比較試験では, GEM 単独に比べ頻度の高い副作用は骨髄抑制, 悪心・嘔吐であったが, 重篤なものはほとんどなかった^{18,19)}。

② GEM 単独療法

- ・ わが国で実施された第Ⅱ相試験 (n=40)²⁴⁾ : 奏効率 17.5%, MST 7.6 カ月, 無増悪生存期間中央値 (PFS) 2.6 カ月
- ・ 保険適応承認 : 2006 年 6 月
- ・ 投与方法 (各 8 図-4-2) : 1,000 mg/m², 30 分で点滴静注, 週 1 回, 3 週投与, 1 回休薬, 4 週毎に繰り返す。
- ・ 主な有害反応 : 骨髄抑制, 食欲不振, 悪心・嘔吐, ALT 上昇, 発熱, 疲労感, AST 上昇など。重篤な副作用は骨髄抑制に起因する敗血症, 間質性肺炎 (1.5%), アナフィラキシー様症状 (0.3%), 心筋梗塞 (0.3%), うっ血性心不全, 肺水腫, 気管支痙攣, 成人呼吸促進症候群, 腎不全, 溶血性尿毒症候群など。

③ tegafur・gimeracil・oteracil potassium 配合薬 (TS-1) 単独療法

- ・ 多施設共同後期第Ⅱ相試験 25) : 奏効率 32.5%, MST 9.4 カ月, PFS 3.7 カ月
- ・ 保険適応承認 : 2007 年 8 月
- ・ 投与方法 (各 8 図-4-3) : 80 mg/m² (S<1.25 m² : 80 mg, 1.25≤S<1.5 m² : 100 mg, S≥1.5 m² : 120 mg/body/day), 朝夕分 2 内服, 第 1~28 日内服, 第 29~42 日休薬, 6 週毎に繰り返す。
- ・ 主な有害反応 : 骨髄抑制, 食欲不振, 悪心・嘔吐, 下痢, 口内炎, 色素沈着, 発疹など。重篤な副作用は骨髄抑制, 溶血性貧血, 劇症肝炎などの重篤な肝障害, 脱水, 腸炎 (0.2%), 間質性肺炎 (0.4%), 口内炎, 消化管潰瘍, 消化管出血, 急性腎不全, 皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死症, 嗅覚消失など。



各 8 図-4. 胆道がんの主な化学療法レジメン

胆道ドレナージ

胆道がん切除術では、術前減黄については、閉塞性黄疸では肝機能をはじめ多臓器にわたる障害を引き起こす可能性があり、従来胆道ドレナージが行われてきた。しかし、欧米で行われた無作為化比較試験により術後の合併症発生率、死亡率に差がないとの報告から必要ないとの考えもある²⁹⁾。一方、最近ではドレナージの安全性は高く、減黄のデメリットは少なくなっている。高度黄疸例、胆管炎併発、肝機能低下例、広範囲肝切除など侵襲の大きな手術例では基本的に減黄が必要である。

切除不能例に対する減黄は、化学療法や放射線療法では必須である。緩和治療のみの場合は、閉塞性黄疸に起因する症状に応じて実施する。胆道ドレナージの方法は、内視鏡的アプローチと経皮経肝的アプローチが行わ

各 8 表-6. 胆道がんの Stage 別治療方針

Stage (UIC)	標準治療の治療方法 (レジメン)	文献
0	切除	3, 20)
I A	切除	3, 20)
I B	切除	3, 20)
II A	切除	3, 20)
II B	切除 > 全身化学療法: GEM+CDDP, 放射線療法*	3, 10, 20)
III	切除 > 全身化学療法: GEM+CDDP, 放射線療法*	3, 10, 20)
IV	全身化学療法: GEM+CDDP	18, 19)

GEM: gemcitabine, CDDP: cisplatin

*: 放射線療法: 胆道がんの Stage II A, B, III で切除不能の場合に選択肢となる。

れているが、一般的には内視鏡的アプローチが優先されている。どちらでも確実に胆管内にドレナージチューブを留置する。胆嚢へのドレナージは有効な減黄ができないこと、胆管炎のリスクが高いことなどのため避ける。

以前は 8~10 Fr のプラスチックステント (特に ERBD) が用いられていたが、内径が狭く早期閉塞が必発であった。最近ではメタリックステント (径 6~10 mm) により長期開存も可能となり、開存期間ではプラスチックステントより優れていることが報告されている^{29,30)}。メタリックステントはメッシュ構造の uncovered type とポリウレタンでカバーされた covered type がある。膵がん、胆道がん、リンパ節転移による肝外閉塞 112 例を対象とした両者の無作為化比較試験が行われ、早期合併症は covered type で急性胆嚢炎 4.8%、膵炎 8.7% を認めたのに対し、uncovered type では胆嚢炎は認めず、膵炎 1.8%、胆道出血 3.6% 認めたと報告されている³¹⁾。また、平均生存期間は covered type 255 日、uncovered type 237 日と差は認めなかったが、平均ステント開存期間は covered type 304 日、uncovered type 161 日と有意に covered type で良好であった ($p=0.0354$)。肝外胆管の閉塞では目詰まりなどが起きにくい covered type が有用である。肝門部の泣き別れ胆管閉塞ではメッシュの uncovered が適当であり、閉塞に合わせた複雑な挿入を行うため技術の十分な習熟が必要である。患者の QOL を考慮し、可能な限りステントによる内瘻化を図る。

【ドレナージの種類と適応】

- ・経鼻的ドレナージ (endoscopic naso-biliary drainage: ENBD): 緊急かつテンポラリーなドレナージ。
- ・内視鏡的ドレナージ (endoscopic retrograde biliary drainage: ERBD): 簡便に実施可能。消化管狭窄例では困難。
- ・経皮経肝的ドレナージ (percutaneous transhepatic cholangio drainage: PTCD/percutaneous transhepatic biliary drainage: PTBD): 肝門部胆管がんなど左右胆管あるいは末梢胆管の泣き別れ閉塞では必須。

最新の動向

切除不能胆道がんに対する標準治療は一次治療として、海外では GC 療法に加え、GEM + oxaliplatin 併用療法 (Gemox 療法) が多く用いられている。インドでも、小規模な比較試験ではあるが、支持療法のみと比べ、Gemox 療法の延命効果が報告されている³²⁾。わが国では JCOG (日本臨床腫瘍研究グループ) 試験として、TS-1 と GEM + TS-1 併用療法 (GS 療法) の無作為化比較試験が行われ³³⁾、GS 療法の有用性が示唆されたことから、今後 GC 療法と GS 療法の第 III 相試験が検討されている。

分子標的薬として、抗 EGFR 抗体薬 cetuximab, panitumumab が Gemox 療法 (Gemox + capecitabine) への上乗せがフランスなど欧州で試みられている。イタリアでは EGFR, VEGFR 阻害薬と GEM 併用療法の無作為化第 II 相試験が、また英国では GC 療法 + VEGFR 阻害薬 cediranib の無作為化第 II 相試験が実施されている。わが国では、GC 療法に Wilms 腫瘍遺伝子 WT1 に対するペプチドワクチンの併用治療の無作為化第 II 相試験が開始されている。

術後補助療法については、わが国では手術単独と GEM との比較試験 (BCAT 試験) が実施され、すでに登録が終了している。また、TS-1 は第 II 相試験で 30% を超す高い奏効割合が得られていることから、TS-1 を用いた術後補助療法の比較試験が計画されている。英国では capecitabine による手術単独との比較試験が

実施中である。このように、いくつかの手術単独との比較試験が実施されつつあり、近い将来、標準的術後補助療法が確立するものと期待される。

[参考文献]

- 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，30-39，金原出版，1997.
- 2) 財団法人がん研究振興財団：がんの統計2007年版。(http://www.fpcr.or.jp/publication/statistics.html)
- 3) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会編：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン，医学図書出版，2007.
- 4) Tashiro S, Imaizumi T, Ohkawa H : Pancreaticobiliary maljunction : retrospective and nationwide survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 10 : 345, 2003.
- 5) Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, et al : Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg*, 213 : 21-25, 1991.
- 6) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch : TNM Classification of malignant tumours. Seventh edition. UICC, 114-131, Wiley-Liss, New York, 2009.
- 7) 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.
- 8) Vallis KA, Benjamin IS, Munro AJ, et al : External beam and intraluminal radiotherapy for locally advanced bile duct cancer : role and tolerability. *Radiother Oncol*, 41 : 61-66, 1996.
- 9) Shin HS, Seong J, Kim WC, et al : Combination of external beam irradiation and high-dose-rate intraluminal brachytherapy for inoperable carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57 : 105-112, 2003.
- 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) Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R : What constitutes long-term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? *Cancer*, 79 : 26-34, 1997.
- 12) Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, et al : Surgical strategy for carcinoma of the papilla of Vater based on the lymphatic flow and mode of recurrence. *Surgery*, 121 : 611-617, 1997.
- 13) Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, et al : Role of nodal involvement and periductal soft tissue margin for middle and distal bile duct cancer. *Ann Surg*, 229 : 76-83, 1999.
- 14) 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.
- 15) Yamaguchi R, Nagino M, Oda K, et al : Perineural invasion has a negative impact on survival of patients with gallbladder carcinoma. *Br J Surg*, 89 : 1130-1136, 2002.
- 16) Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, et al : Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg*, 87 : 418-422, 2000.
- 17) Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, et al : A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 37 : 843-851, 2007.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al : Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*, 234 : 507-517, 2001.
- 21) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al : Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*, 95 : 1685-1695, 2002.
- 22) Wakai T, Shirai Y, Moroda T, Yokoyama N, Hatakeyama K : Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer*, 103 : 1210-1216, 2005.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) Furuse J, Okusaka T, Boku K, 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.
- 27) 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.
- 28) Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, et al : Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce risk or increase hospital

- cost ? Ann Surg, 201 : 545-552, 1985.
- 29) Kaassis M, Boyer J, Dumas R, et al : Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. Gastrointest Endosc, 57 : 178-182, 2003.
 - 30) Soderlund Claes, Linder Stefan : Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis : a prospective, randomized, controlled trial. Gastrointest Endosc, 63 : 986-995, 2006.
 - 31) Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, et al : A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. Gut, 53 : 729-734, 2004.
 - 32) 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.
 - 33) Takashima A, Morizane C, Ishii H, et al : Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 combination therapy vs. S-1 in advanced biliary tract cancer : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0805). Jpn J Clin Oncol, 40 : 1189-1191, 2010.

■古瀬純司





かかりつけ医から
専門医への質問

切除不能胆管がん・胆嚢がんに対して、 どのような治療があるのでしょうか？

化学療法が主な治療です。遠隔転移はないが局所の進展のため切除不能と判断された胆管がんの場合は放射線治療も可能ですが、治療が煩雑であることや合併症などからそれほど行われていません。切除不能胆道がんに対する化学療法の適応としては、減黄処置が十分に行われている、胆管炎がコントロールされている、全身状態が保たれている、主要臓器機能が維持されている、などが条件になります。胆道がん用いられる薬剤としては、塩酸ゲムシタピン(GEM)とテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(S-1)が汎用されています。最近、GEM+シスプラチン併用療法とGEMとのランダム化比較試験により、GEM+シスプラチン併用療法の有用性が明らかとなり、標準治療として位置づけられています。しかし、全身状態が不良あるいは高齢者など併用療法が難しい場合は、GEM単独治療が適当ですし、緩和治療のみが適切な場合もあります。

古瀬純司

杏林大学医学部内科学腫瘍内科 教授

【解説】

■ 化学療法の意義と適応

一般に固形がんの化学療法の意義は延命と症状緩和にある。胆道がんでは閉塞性黄疸や胆管炎などの合併により化学療法の実施が難しい例も少なくないことから、化学療法を行う意義が検証されてきた。後ろ向き研究により緩和治療に比べ、化学療法による予後の改善が期待されることが示されている¹⁾。また、これまで行われた化学療法と無治療(支持療法)とのランダム化比較試験をみると、延命効果ならびに症状緩和効果が得られており(表1)^{2~3)}、全身状態が良好で、化学療法の適

応がある場合は、臨床的な意義は十分あり、実施することが勧められる。

胆道がんに対する化学療法は基本的に治癒を望む治療ではないことから、根治切除が困難な例に限られるべきである。切除不能胆道がんに対する化学療法の適応は、全身状態および主要臓器機能が保たれていることなどが条件になる(表2)。また、画像上胆道がんと診断されても、原発性硬化性胆管炎などがんと鑑別困難な病態もあることから、組織診あるいは細胞診によるがんの確定診断が必要となる。

表1 切除不能胆道がんにおける化学療法の意義：支持療法との比較試験

治療法	症例数	生存期間中央値	P値	QOLの改善割合	報告者(年)
支持療法	19	2.5ヵ月	0.1	5%	Glimelius (1996) ²⁾
化学療法(5-FU/LV, 5-FU/LV/エトポシド)	18	6.5ヵ月		33%	
支持療法	27	4.5ヵ月	0.039	—	Sharma (2010) ³⁾
5-FU/LV	28	4.6ヵ月		—	
GEMOX	26	9.5ヵ月		—	

5-FU：フルオロウラシル，LV：ロイコボリン，GEMOX：ゲムシタピン+オキサリプラチン

表2 切除不能胆道がんにおける化学療法の主な適応条件

① 画像診断を含めた臨床診断上胆道がんと診断され、組織診または細胞診により確認されている。
② 症状がない、あるいは症状があっても少なくとも自分で身の回りのことができる。
③ 主要臓器(骨髄・肝・腎など)の機能が保持されている。
④ 閉塞性黄疸合併例では減黄が行われている。
⑤ 活動性の感染症がない、とくに胆管炎が十分制御されている。
⑥ 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。
⑦ 本人から文書にて同意が得られている。
⑧ 該当薬剤の適応禁忌に抵触しない

表3 切除不能胆道がんにおける化学療法の主な治療成績

治療レジメン	症例数	奏効率	生存期間中央値	報告者(年)
ゲムシタビン	40	17.5%	7.6ヵ月	Okusaka (2006) ⁴⁾
S-1	40	35.0%	9.4ヵ月	Furuse (2008) ⁵⁾
ゲムシタビン	206	15.5%	8.1ヵ月*	Valle (2010) ⁶⁾
ゲムシタビン+シスプラチン	204	26.1%	11.7ヵ月*	
ゲムシタビン	42	11.9%	7.7ヵ月	Okusaka (2010) ⁷⁾
ゲムシタビン+シスプラチン	41	19.5%	11.2ヵ月	

* : P < 0.001

S-1 : テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

化学療法のレジメンと治療成績

胆道がんに対する化学療法では、GEM、S-1あるいはカペシタビンの新規経口フッ化ピリミジン、シスプラチンあるいはオキサリプラチンのプラチナ系薬剤がkey drugとなっている。わが国では、GEMとS-1の単アームによる第Ⅱ相試験により良好な治療成績が得られ^{4~5)}、胆道がんに適応が承認されている(表3)。併用療法としては、GEM + フッ化ピリミジン薬あるいはGEM + プラチナ系薬剤が多く試みられ、11~15ヵ月の生存期間が得られているが、大規模な比較試験による有用性の検証はされず、標準治療といえる治療法は確立していなかった。

最近、イギリスでGEM単独とGEM + シスプラチン併用療法(GC療法)の第Ⅲ相試験(ABC-02試験)が実施され、GC療法で有意な生存期間の延長が得られた⁶⁾。また、わが国でもABC-02試験と同様のレジメンで行われたランダム化比較試験(BT-22試験)により、ほぼ同様の結果が確認され⁷⁾、これらの結果により、胆道がんの標準化学療法はGC療法と位置づけられている。GC療法では、シス

プラチン 25mg/m²、60分点滴静注とGEM 1,000mg/m²、30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サイクルとするレジメンが用いられた。シスプラチンの投与量を少なくしたことが毒性をマイルドにし、よい結果につながったものと推察される。

化学療法の主な副作用と合併症

GEM、S-1、GEM、GC療法ともにそれほど特別な副作用は認めず、外来通院での実施が可能である。骨髄抑制、肝障害、腎障害などへの注意や悪心・嘔吐に対する制吐薬の使用を適時行う。GEMでは、間質性肺疾患の合併が1%前後認め、頻度は低いものの、発症するとしばしば重篤になることから、定期的に胸部CTを撮影する。また、乾咳、息切れなど呼吸器症状の出現、発熱の持続、倦怠感の増強がみられたときには間質性肺疾患を疑って、胸部CTにより確認する。

胆道がんに対する化学療法では、胆管閉塞に起因する有害事象に十分注意する必要がある。切除不能胆道がんではほとんどの場合、閉塞性黄疸を

認め、治療前に胆道ドレナージが必須となる。減黄中やステントなどによる内瘻化中にチューブやステントの閉塞や逸脱によるトラブルがしばしば起こり、緊急対応が必要となる。化学療法実施中は骨髄抑制により、胆管炎など感染症の重篤化や血小板減少による易出血性が生じ得るため、速やかな対応が求められる。内瘻の再狭窄や閉塞は、発熱、腹痛、尿濃染などの症状や血液検査により

炎症反応、肝胆道系酵素の上昇を認め、超音波やCTなどの画像上肝内胆管拡張が確認できれば、ただちに再ドレナージの処置を行う。対応が遅れると、重症胆管炎、肝内膿瘍、ショックに陥ることもある。内瘻化の再閉塞は1～2カ月の早期から半年～1年後の長期にわたり生じ得ることから、注意すべき症状を患者自身や家族に十分に説明しておくことが重要である。



参考文献

- 1) Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, et al: A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 37: 843-851, 2007.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.