

- carcinomas or other biliary tract tumours : a multicentre randomised phase II study—The UK ABC-01 Study. *Br. J. Cancer* 101 ; 621-627, 2009
- 5) Valle, J., Wasan, H., Palmer, D.H., et al. : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 362 ; 1273-1281, 2010
  - 6) 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
  - 7) André, T., Tournigand, C., Rosmorduc, O., et al. : Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEM-*OX*) in advanced biliary tract adenocarcinoma : a GERCOR study. *Ann. Oncol.* 15 ; 1339-1343, 2004
  - 8) 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
  - 9) André, T., Reyes-Vidal, J.M., Fartoux, L., et al. : Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma : a phase II study. *Br. J. Cancer* 99 ; 862-867, 2008
  - 10) Kim, H.J., Lee, N.S., Lee, S.C., et al. : A phase II study of gemcitabine in combination with oxaliplatin as first-line chemotherapy in patients with inoperable biliary tract cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 64 ; 371-377, 2009
  - 11) Jang, J.S., Lim, H.Y., Hwang, I.G., et al. : Gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable biliary cancer including gall bladder cancer : a Korean Cancer Study Group phase II trial. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 65 ; 641-647, 2010
  - 12) Knox, J.J., 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
  - 13) Cho, J.Y., Paik, Y.H., Chang, Y.S., et al. : Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 104 ; 2753-2758, 2005
  - 14) Riechelmann, R.P., Townsley, C.A., Chin, S.N., et al. : Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. *Cancer* 110 ; 1307-1312, 2007
  - 15) Koeberle, D., Saletti, P., Borner, M., et al. : Patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract cancers receiving gemcitabine plus capecitabine : a multicenter, phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J. Clin. Oncol.* 26 ; 3702-3708, 2008
  - 16) 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
  - 17) 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
  - 18) 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
  - 19) Oh, S.Y., Jeong, C.Y., Hong, S.C., 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 (Epub 2010 Apr. 1)
  - 20) 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 (Epub 2010 Jul. 6)
  - 21) 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 (suppl. ; abstr. 4145)
  - 22) 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* 2010 Oct. 6 [Epub ahead of print]
  - 23) Philip, P.A., Mahoney, M.R., Allmer, C., et al. : Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J. Clin. Oncol.* 24 ;

3069-3074, 2006

- 24) Ramanathan, R.K., Belani, C.P., Singh, D.A., et al. : A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 64 ; 777-783, 2009
- 25) 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
- 26) Lubner, S.J., Mahoney, M.R., Kolesar, J.L., 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
- 27) Zhu, A.X., Meyerhardt, J.A., Blazskowsky, L.S., et al. : Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluoro-deoxyglucose PET with clinical outcome : a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 11 ; 48-54, 2010
- 28) 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
- 29) Malka, D., Trarbach, T., Fartoux, L., et al. : A multicenter, randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) alone or in combination with biweekly cetuximab in the first-line treatment of advanced biliary cancer : Interim analysis of the BINGO trial. *J. Clin. Oncol.* 27 ; 2009(suppl. ; abstr. 4520)
- 30) Takada, T., Amano, H., Yasuda, H., et al. ; Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract : 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
- 31) Bridgewater, J.A., Stubbs, C., Primrose, J.N., et al. : BILCAP : A randomized clinical trial evaluating adjuvant chemotherapy with capecitabine compared to expectant treatment alone following curative surgery for biliary tract cancer. *J. Clin. Oncol.* 29 ; 2011(suppl. ; abstr. 4125)

### Summary

#### Chemotherapy for Hilar Cholangiocarcinoma

Junji Furuse\*, Atsuko Takasu\*,  
Hiroshi Kitamura\*, Akiyoshi Kasuga\*  
and Fumio Nagashima\*

Based on results of randomized clinical trials, a combination of gemcitabine and cisplatin has been recognized as a standard therapy for unresectable biliary tract cancer including hilar cholangiocarcinoma. The combination of gemcitabine plus S-1 is also expected to exhibit promising results in combating biliary tract cancer. Although second line chemotherapy is necessary to improve survival rates, no standard therapy has been established. Molecular targeted therapy is also expected to be applied for biliary tract cancer. Targeted agents are currently under investigation. Jaundice and cholangitis develop due to extensive stenosis of the bile duct. The intrahepatic bile duct is especially affected in patients with hilar cholangiocarcinoma. It is necessary to treat emergent cholangitis and/or obstruction of biliary stents. This is especially so during chemotherapy because of bone marrow suppression. Since recurrence develops frequently even after curative surgery in hilar cholangiocarcinoma patients, adjuvant chemotherapy is vital. Large randomized clinical trials comparing forms of chemotherapy in clinical settings are currently being carried out.

**Key words :** hilar cholangiocarcinoma, chemotherapy, gemcitabine, cisplatin, S-1

\*Department of Internal Medicine, Medical Oncology, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitakashi, Tokyo 181-8611, Japan

## 特集 胆道がん治療の最新知識

## 6. 胆道がんの化学療法の適応と実際

高須充子\*・古瀬純司\*<sup>1)</sup>\*杏林大学医学部内科学腫瘍内科 <sup>1)</sup>教授

## View Points !

- ▶ 胆道がんは罹患数あたりの死亡率の高い予後不良の疾患であり、年間罹患者数、死亡者数いずれも16,000人を超える。
- ▶ 胆道がんの化学療法は主に切除不能進行がんまたは切除後再発に用いられ、術前あるいは術後補助療法としては確立されていない。
- ▶ 胆道がんの化学療法の目的は症状緩和、および延命である。
- ▶ 胆道がんの化学療法はゲムシタビン (GEM), 経口フッ化ピリミジン製剤, プラチナ製剤が key drug である。

## 胆道がん化学療法の意義

- 支持療法群と化学療法施行群を比較したランダム化試験の結果より、化学療法を施行した群で有意に QOL の改善や全生存期間 (OS) の延長が認められることから<sup>1,2)</sup>、化学療法を行う意義は十分あると考えられる (表1)。

## 最近のエビデンスに基づく切除不能胆道がんの化学療法

- これまで胆道がんでは大規模な比較試験が行われず、標準治療といえるものは確立していなかった。
- 2000年以降本邦で行われた臨床試験の結果、GEM 単剤による第II相試験では奏効率17.5%、OS 中央値7.6カ月であった<sup>3)</sup>。またティーエスワン<sup>®</sup> (S-1) 単剤による第

表1 切除不能胆道がんにおける化学療法と支持療法の比較

| 治療                           | N  | OS   | P 値   | QOL 改善率 | P 値    | 著者(報告年)          |
|------------------------------|----|------|-------|---------|--------|------------------|
| BSC                          | 19 | 2.5M | <0.01 | 5%      | P<0.01 | Glimelius (1996) |
| 5-FU/LV or 5-FU/LV+etoposide | 18 | 6.5M |       | 33%     |        |                  |
| BSC                          | 27 | 4.5M | NS    | —       |        | Sharma (2010)    |
| FUFA                         | 28 | 4.6M |       | —       |        |                  |
| GEMOX                        | 26 | 9.5M |       | 0.039   |        |                  |

BSC : best supportive care/OS : overall survival

FUFA : fluorouracil + folinic acid/GEMOX : gemcitabine + oxaliplatin

表2 切除不能胆道がんにおける化学療法のための主な治療成績

| レジメン                 | n   | 奏効率   | PFS  | OS    | Grade 3/4 有害事象  | 著者(報告年)        |
|----------------------|-----|-------|------|-------|---|----------------|
| GEM                  | 40  | 17.5% | 2.6M | 7.6M  | ALT 上昇15.0%, $\gamma$ -GTP 上昇12.5%, 白血球減少12.5%                        | Okusaka (2006) |
| S-1                  | 40  | 35.0% | 3.7M | 9.4M  | 倦怠感7.5%, 食欲不振7.5%, T-bil 上昇7.5%                                       | Furuse (2008)  |
| GEM/<br>capecitabine | 45  | 31.1% | 7.0M | 14M   | Grade 3/4 有害事象なし (G 2/3 手足症候群29%, 軽度倦怠感42%)                           | Knox (2005)    |
| GEM / S-1            | 35  | 34.3% | 5.9M | 11.6M | 白血球減少23%, 好中球減少34%, 貧血20%,  | Sasaki (2010)  |
| GEM/<br>oxaliplatin  | 33  | 35.5% | 5.7M | 15.4M | 好中球減少14%, 血小板減少 9%, 悪心嘔吐 5%, 末梢神経障害 7%                                | Andre (2004)   |
| GEM                  | 206 | 15.5% | 5.0M | 8.1M  | 好中球減少16.6%, 倦怠感16.6%, ALT 上昇17%                                       | Valle (2010)   |
| GEM / cisplatin      | 204 | 26.1% | 8.0M | 11.7M | 好中球減少25.3%, 倦怠感18.7%, 白血球減少15.7%                                      |                |
| GEM                  | 42  | 11.9% | 3.7M | 7.7M  | 好中球減少38.1%, $\gamma$ -GTP 上昇35.7%, 血小板減少19%, Hb 減少16.7%               | Okusaka (2010) |
| GEM / cisplatin      | 41  | 19.5% | 5.8M | 11.2M | 好中球減少56.1%, 血小板減少39.0%, 白血球減少29.3%, Hb 減少36.6%, $\gamma$ -GTP 上昇29.3% |                |

PFS : progression free survival, OS : overall survival

II 相試験では奏効率35%, OS 中央値9.4 カ月で<sup>4)</sup>, いずれも良好な成績であり, それらの薬剤の適応が承認された。

- その後 GEM を基本薬剤とした併用療法の試みがなされ, GEM+フッ化ピリミジン系薬剤, GEM+プラチナ系薬剤などが主に用いられた。
- 英国で行われた GEM 単独療法と GEM+シスプラチン (CDDP) (GC 療法) を比較した大規模なランダム化第III相試験 (ABC-02) では奏効率15.5% vs. 26.1%, 無増悪生存期間 (PFS) 中央値5.0カ月 vs. 8.0カ月, OS 中央値8.3カ月 vs. 11.7カ月で, GC 療法の治療成績が有意に優れていた<sup>5)</sup>。
- また本邦で行われた GEM 単独療法と GC 療法のランダム化比較試験 (BT-22試験) においても, 奏効率11.9% vs. 19.5%, PFS

3.7カ月 vs. 5.8カ月, OS 中央値7.7カ月 vs. 11.2カ月と GC 療法において生存期間の延長が認められた<sup>6)</sup>。

- これらの結果より現在 GC 療法が胆道がんの標準治療として位置づけられている。わが国でも, 2011年8月1日, CDDPは胆道がんに公知申請として保険償還が認められた。
- この他, プラチナ製剤としてオキサリプラチン (L-OHP) を GEM と併用したり, フッ化ピリミジン製剤として S-1 やカペシタビンを GEM と併用する多数の第II相試験が行われており, これらにおいても奏効率およそ30~35%, OS 中央値11~15カ月で良好な治療成績が報告されている<sup>7~10)</sup> (表2)。
- 本邦ではカペシタビン, L-OHP は現在までのところ胆道がんに対する保険適用の承認はなされていない。今後 GEM 単独, S-1

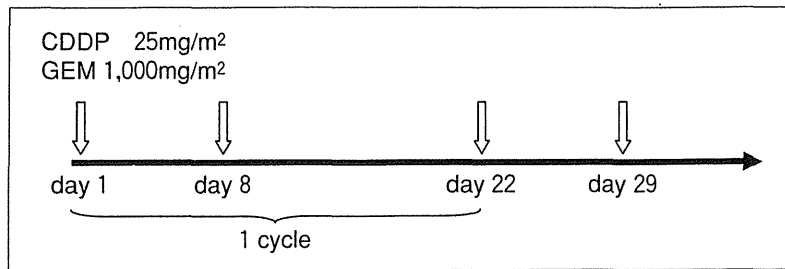


図1 GEM+CDDP (GC) 療法

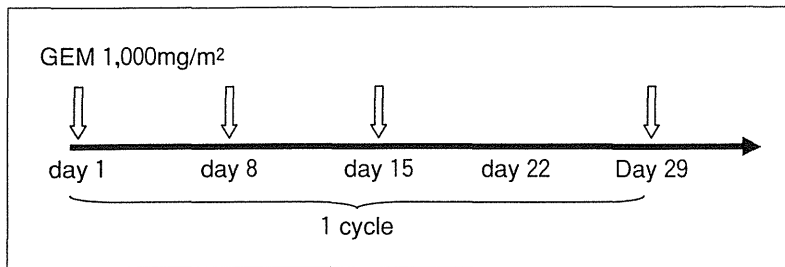


図2 GEM 単独療法

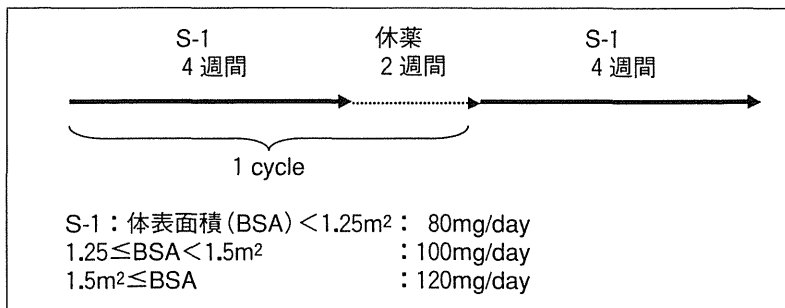


図3 S-1 単独療法

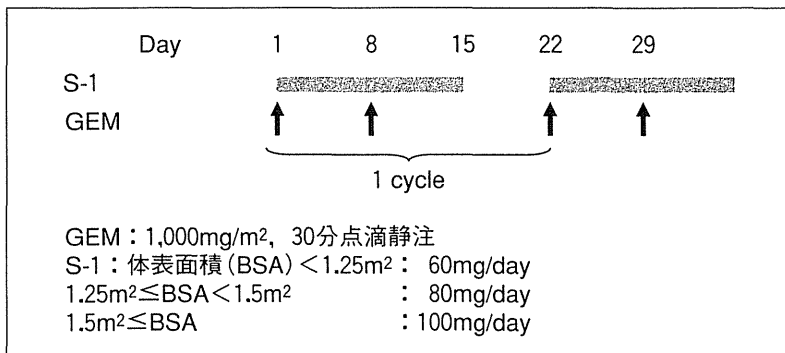


図4 GEM+S-1 (GS) 療法

単独, GS, GCなどをどう位置付けていくかが課題である。

- 現在JCOG (日本臨床腫瘍研究グループ)にてS-1単独 vs. GEM+S-1 (GS療法)ランダム化II相試験が行われており, 100例を超す登録が終了している。今後この結果に基づいて第III相試験が行われる計画も

ある。一方またGEM+L-OHP+フルオロウラシル (5-FU)あるいはGEM+CDDP+5-FUなどの3剤併用も試みられている。

### ■ 化学療法の実際

- ①GEM+CDDP (GC) 療法 : Day 1, day 8にCDDP25mg/m<sup>2</sup>を60分, GEM1,000mg/m<sup>2</sup>

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

②GEM単独療法：GEM1,000mg/m<sup>2</sup>をday 1, 8, 15に30分間で点滴投与，その後1週休薬とし，4週を1サイクルとしてこれを繰り返す(図2)。

③S-1単独療法：S-1 80mg/m<sup>2</sup>/day相当を朝夕食後2回に分けて内服する。4週連日内服，2週休薬とし，6週を1サイクルとしてこれを繰り返す(図3)。

④GEM+S-1 (GS)療法：GEM1,000mg/m<sup>2</sup>をday 1, 8に30分間で点滴投与，S-1 60mg/m<sup>2</sup>/day相当をday 1～14に朝夕食後2回に分けて連日内服後，1週休薬する。3週を1サイクルとし，これを繰り返す(図4)。

## 術後補助療法

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

survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7 : 593 (1996)

- 2) Sharma A et al : Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer : a randomized controlled study. *J Clin Oncol* 28 : 4581 (2008)
- 3) Okusaka T et al : Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 57 : 647 (2006)
- 4) Furuse J et al : S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer : a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 62 : 849 (2008)
- 5) Valle J et al : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362 : 1273 (2010)
- 6) Okusaka T et al : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer : a comparative multicenter study in Japan. *Br J Cancer* 103 : 469 (2010)
- 7) Knox JJ et al : Combining with gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer : a phase II trial. *J Clin Oncol* 23 : 2332 (2005)
- 8) Cho JY et al : Capecitabine combined with gemcitabine (CapeGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 104 : 2753 (2005)
- 9) Sasaki T et al : Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65 : 1101 (2010)
- 10) Andre T et al : Gemcitabine combined with oxaliplatin (Gemox) in advanced biliary tract adenocarcinoma : a GERCOR study. *Ann Oncol* 15 : 1339 (2004)
- 11) Takada T et al : Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? : a phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 95 : 1685 (2002)

## 文 献

- 1) Glimelius B et al : Chemotherapy improves

## IV 肝癌・胆道癌・膵癌

### 胆道癌

## 5 閉塞性黄疸より診断に至った胆管癌

- ① 閉塞性黄疸, 急性胆管炎の対応
- ② ステントの選択とメンテナンス
- ③ *de novo* B型肝炎
- ④ 化学療法を選択
- ⑤ 化学療法の合併症: 間質性肺炎

【症例】 70歳代女性

【現病歴】 1カ月前より夫から皮膚黄染を指摘され, 今回, 38.5℃の発熱および心窩部から右季肋部にかけて疼痛が出現したため救急外来受診となった。

【既往歴】 60歳代, 急性心筋梗塞(抗血小板療法施行中)

【家族歴】 特記事項なし

【生活歴】 喫煙歴: なし, 飲酒歴: 機会飲酒, 薬物アレルギー歴: なし

【初診時身体所見】

PS 0, 身長 145.4 cm, 体重 45.6 kg, 体表面積 1.347 m<sup>2</sup>, 意識レベル JCS II-10, 体温 39.2℃, 血圧 92/56 mmHg, 脈拍 86 回/分, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球瞼膜黄染あり, 顔面・体幹: 皮膚黄染あり, 胸部: 異常なし, 腹部: 平坦・軟, 心窩部から右季肋部に自発痛, 圧痛: 著明, Murphy 徴候: 陽性, 反跳痛: なし, 腸蠕動: 低下, 肝・脾腫大触知せず, 意識障害以外神経学的異常: 所見認めず, 下肢: 浮腫なし

【初診時検査所見】

血算: WBC 16,300/ $\mu$ L (seg 71.0%, eosino 2.0%, baso 0.5%, mono 10.6%, lymph 15.9%), Hb 13.9 g/dL, Hct 41.1%, RBC 440  $\mu$ / $\mu$ L, PLT 18.7  $\mu$ / $\mu$ L  
生化学: APTT 34.8 sec, PT 93.0%, PT-INR 1.04, Na 134 mmol/L, K 4.6 mmol/L, Cl 96 mmol/L, BUN 21.4 mg/dL, CRE 1.2 mg/dL, TP 6.2 g/dL, Alb 3.2 g/dL, T-Bil 15.6 mg/dL, D-Bil 12.8 mg/dL, I-Bil 2.8 mg/dL, ALP 1,873 IU/L,  $\gamma$ -GTP 835 IU/L, AST 83 IU/L, ALT 81 IU/L, LDH 385 IU/L, CK 18 IU/L, AMY 53 IU/L, LIP 29.3 IU/L, GLU 105 mg/dL, CRP 12.3 mg/dL, HBs 抗原(-), HCV 抗体 II (-),

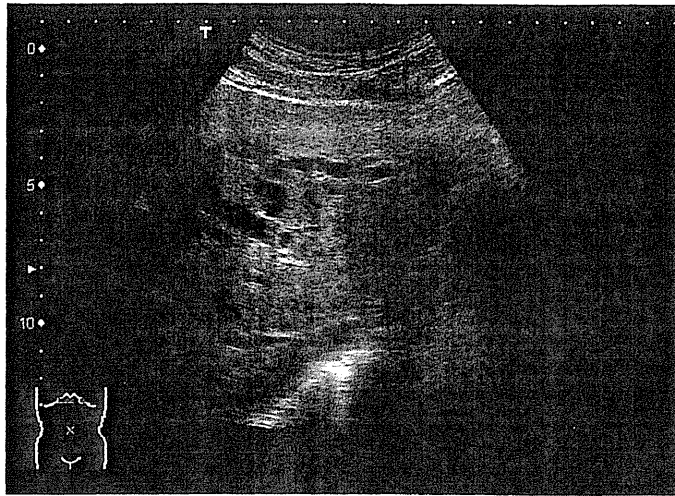


図1 腹部超音波検査  
肝内胆管の拡張を認める。 (筆者提供)

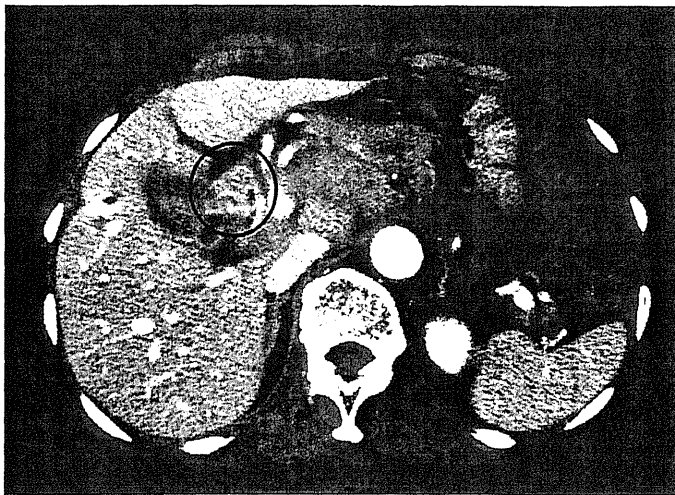


図2 腹部造影 CT  
中部胆管に造影効果のある腫瘤を認める。腫瘤は胆嚢管まで浸潤を認める。 (筆者提供)

HIV 抗体 1 + 2 (-), 梅毒定性 (-), CEA 14.4 ng/mL, CA19-9 328 U/mL  
胸腹部 XP, 心電図, 頭部 CT: いずれも異常所見なし。

心エコー EF: 37%, 腹部エコー (図 1): 肝内胆管の拡張を認める。

腹部造影 CT (図 2): 肝内に明らかな腫瘤は認めない。肝両葉の肝内胆管および上部胆管は拡張しており, 上部から中部胆管にかけて胆管の狭小化, 中部胆管に造影効果のある腫瘤を認める。胆嚢は腫大し, 壁肥厚, 多数の胆石を伴い, 胆嚢周囲の脂肪織の濃度上昇を認める。腫瘤は胆嚢管まで浸潤を認める。肝門部, 膵頭部周囲, 傍大動脈リンパ節の腫大を認める。



## 問題 1

本例の初診時の治療方針として考えられる選択肢はどれか。

- A. 経皮的胆管ドレナージ術 (percutaneous transhepatic biliary drainage : PTBD)
- B. 経皮的胆嚢ドレナージ術 (percutaneous transhepatic gall bladder drainage : PTGBD)
- C. 内視鏡的経鼻胆管ドレナージ術 (endoscopic naso-biliary drainage : ENBD)
- D. 内視鏡的胆管ドレナージ術 (endoscopic biliary drainage : EBD)
- E. 超音波内視鏡下胆管ドレナージ術  
(endoscopic ultrasoundcopy biliary drainage : EUS-BD)

### 【解答：C，D】【解説】

急性胆管炎の臨床症状は、発熱、黄疸、腹痛の Charcot 3 徴が知られているが、その陽性率は約 70%とされる。意識障害とショック状態を加えた Reynolds 5 徴もすべて満たすのは数%とされている。腹痛は右季肋部痛であり、かなりの激痛を呈することもあるが、悪性腫瘍に伴う閉塞性黄疸の場合は、黄疸の進行が緩徐なことが多く、また上腹部痛や発熱などの症状の出現が乏しいこともあり、注意が必要である。急性胆管炎の重症の定義は、「敗血症による全身症状をきたし、直ちに緊急胆道ドレナージを施行しなければ生命に危機を及ぼす胆管炎」であり、本例は、意識障害が認められることにより重症と判定され、緊急胆道ドレナージの適応である<sup>1)</sup>。内視鏡的胆管ドレナージには Plastic Stent (PS) や Metallic Stent (MS) を用いて内瘻化を行う EBD と、経鼻的なチューブを用いて外瘻化を行う ENBD とに大別される<sup>2)</sup>。本例では、非常に粘稠な感染胆汁であり、胆管洗浄が可能、胆汁の色やドレナージ量を直接確認でき、さらに後H、胆管の直接造影が容易であることから、ENBD を行う方針とした。本例は、抗血小板薬内服中であり、出血のリスクを考慮し、経皮的あるいは超音波内視鏡下胆管ドレナージ術より内視鏡的ドレナージを優先させるべきであると判断した。ただし、本例は画像診断にて胆石や腫瘍の胆嚢管への浸潤による胆嚢炎の併発も考えられ、ENBD でも、右季肋部痛の改善、解熱傾向がみられず、炎症反応の高値が続くようなら、PTGBD の追加を考える必要がある。また、カニューレション困難例であった場合は、経皮的胆管ドレナージ術を直ちに検討すべきである。

### 【入院後経過】

本例は、緊急で内視鏡的胆道ドレナージ術を施行したが、カニューレション困難であり、胆嚢炎の合併も考えられたため、同日、抗血小板薬の内服中ではあったが、PTGBD を施行した。胆汁は白色の感染胆汁であった。第 2 病Hの血液学的検査所見を示す。

## 【第2病日の血液学的検査所見】

WBC 11,300/ $\mu$ L, Na 136 mmol/L, K 4.6 mmol/L, Cl 101 mmol/L, BUN 11.4 mg/dL, CRE 0.8 mg/dL, T-Bil 19.6 mg/dL, D-Bil 16.6 mg/dL, I-Bil 3.0 mg/dL, ALP 2,163 IU/L,  $\gamma$ -GTP 935 IU/L, AST 123 IU/L, ALT 93 IU/L, LDH 458 IU/L, CRP 18.3 mg/dL

右季肋部の圧痛は軽快したが、心窩部痛は残存、解熱傾向ではあったが体温は 38℃ 台で、肝胆道系酵素の上昇も著明であったことから、再度内視鏡的胆管ドレナージ術を試みた。内視鏡的逆行性胆管造影（図3）を示す。胆管造影では、中部胆管に不整な狭窄像を認め、肝門部に ENBD チューブの先端を留置した。肝胆道系酵素、炎症反応の改善を認めた後、PTGBD チューブ造影を行ったが、胆嚢管は体位変換でも描出されなかった。その後、内視鏡的逆行性胆管造影でも胆嚢管は描出されず、腫瘍の胆嚢管への浸潤が示唆された。胆管の狭窄部からの生検結果は、adenocarcinoma（腺癌）であった（図4）。

## 問題2

本例の Staging と治療方針として考えられる選択肢はどれか。

- A. T2N1M0 Stage III・外科的切除
- B. T3N3M0 Stage IVb・best supportive care : BSC
- C. T2N3M0 Stage IVa・外科的切除
- D. T2N2M0 Stage III・外科的切除
- E. T3N3M0 Stage IVb・化学療法

## 【解答：E】【解説】

画像上、肝門部 12h (N2)、膵頭部 13a (N2)、13b (N3)、傍大動脈リンパ節 16 (N3) の腫大がみられ、中部胆管癌の場合は第3群のリンパ節転移と判断される。T因子としては、S2：癌が明らかに漿膜面に出ている、Hinf<sub>0</sub>：肝への浸潤を全く認めない、Ginf<sub>2</sub>：胆嚢側への浸潤が明らかであるが、胆管周辺にとどまっている、Panc<sub>0</sub>：膵臓への浸潤を全く認めない、PV<sub>0</sub>：門脈系への浸潤を認めない、A<sub>0</sub>：動脈系への浸潤を認めない。明らかな遠隔転移も認められないが、Staging は T3N3M0 Stage IVb と考えられる。切除不能の局所進展因子について明らかなコンセンサスが得られていないのが現状であるが、肉眼的に認識できる大動脈周囲リンパ節転移は肝、腹膜転移同様の遠隔転移と同様と報告されており<sup>3)</sup>、本例は、心筋梗塞の既往があり、心機能も考慮し、また PS 0 で患者家族の治療への希望も強く、治療方針としては、切除不能の中部胆管癌の診断で化学療法を選択した。しかし、高齢であり、患者、家族の希望があればもちろん選択肢 B も考える必要がある。本例においては化学療法を選択した。

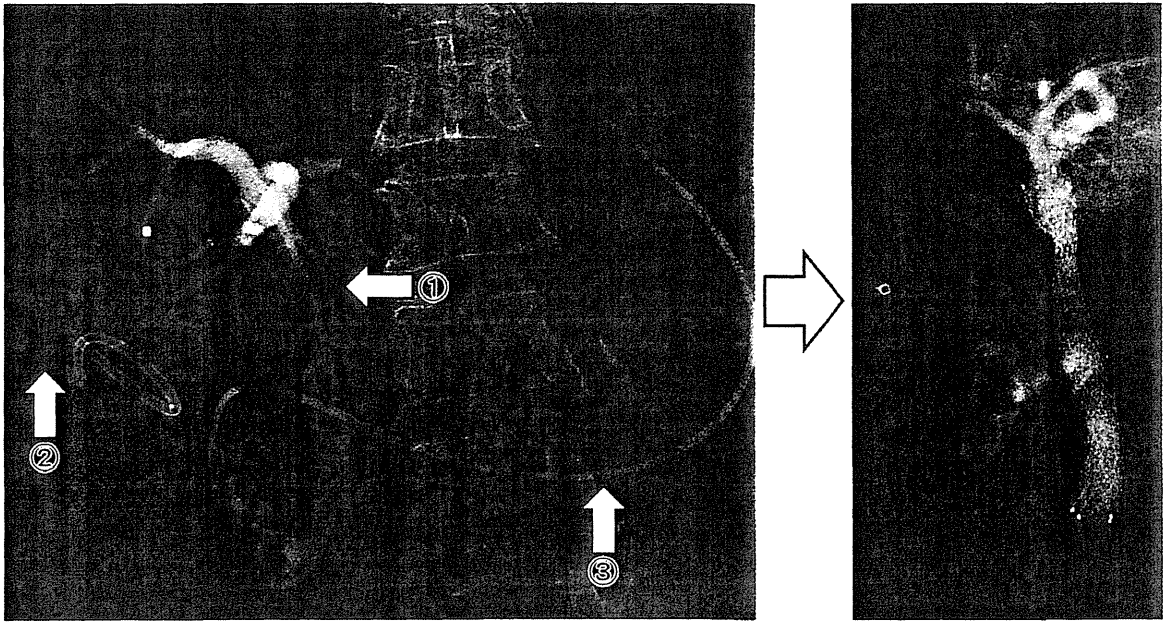


図3 左：ENBD チューブ造影，右：Metallic Stent 挿入後  
 ① 狭窄部（中部胆管），② PTGBD チューブ，③ ENBD チューブ  
 MS はゼオンメデイカル社製の zeo stent covered。  
 10 mm × 80 mm を肝門部のやや下流から下部胆管にかけて留置した。

（筆者提供）

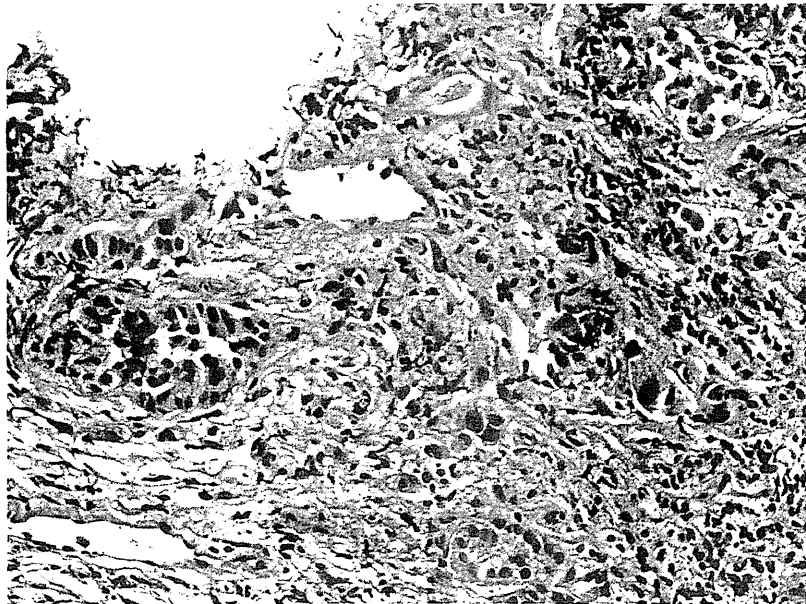


図4 病理所見

腫大した核を有する孤立性の異型細胞ないし異型管状腺管が線維増生を伴い浸潤している。adenocarcinoma の所見である。

（筆者提供）

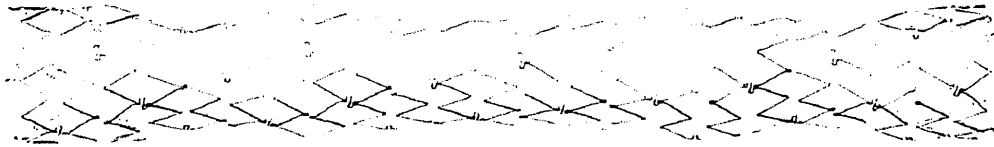


図5 ゼオンメディカル社製の zeo stent covered  
日本発のレーザーカットタイプを使用し、逸脱防止のフレアーと“こぶ状”の隆起を備えたス  
テント。

(筆者提供)

### 問題 3

本例において、減黄維持を目的とした処置として有効と考えられる選択肢はどれか。

- A. Covered Metallic Stent (CMS)
- B. Uncovered Metallic Stent (UMS)
- C. Plastic Stent (PS)
- D. 放射線療法の効果进行する。
- E. ステント留置は行わず、化学療法の効果进行する。

#### 【解答：A or B】【解説】

化学療法や放射線照射による腫瘍縮小効果は少なくとも即効性はなく、胆道ドレナージが優先されるため、D、Eは有効といえない。PSあるいはMSのどちらを選択するかについては、期待される予後で判断するのが一般的である。本例は、3カ月以上の予後が期待され、ステント開存期間が短く、定期的な交換を要するPSよりMSの方がより有効であると考えられる。CMSかUMSかの選択については、いまだに議論の多いところである。最近2つの大規模な多施設無作為化比較試験が報告され、CMS、UMSにおいて、ステント開存期間、生存期間に有意差はなく、合併症(migration等)はCMSが多かったことから、いずれの報告もUMSを支持するものであった<sup>4, 5)</sup>。本例においては、PTGBDチューブ造影、内視鏡的逆行性胆管造影いずれにおいても胆嚢と胆管の交通はみられず、図5のように、フルカバーのいわゆる“こぶつき”のMSを選択した。ゼオンメディカル社製のzeo stent coveredはmigration発生率が低く、かつステント開存期間の延長が期待できる。現時点で約10カ月経過しているが、ステント閉塞やmigrationはきたしていない。化学療法の進歩により、長期予後が期待されつつあるが、必然的に胆管炎の再発は避けられないと考えられる。そこで、胆管炎の診断と再ドレナージのタイミングが重要となってくる。PSは2～3カ月で閉塞する可能性が高く、定期的な交換を要するが、MSはいつ閉塞するか予測できないことが多く、発熱、上腹部不快感あるいは上腹部痛の出現、炎症反応、肝胆道系酵素の上昇で推測する必要がある。すなわちMSの場合は、閉塞性

黄疸あるいは胆管炎の診断がついた時点で再ドレナージを直ちに検討する。再ドレナージを行う時点での予後予測、患者状態によって、PS 留置で経過を診るか、MS の追加、入れ替えにす  
るかを検討する。ポイントは重症胆管炎になる前に診断し、“早めの対処”が患者負担の軽減や  
化学療法のスムーズな継続につながることを念頭におくことである。

#### 問題 4

本例において、化学療法を行う前に追加でまず確認すべき血液学的検査所見は、次の選択肢  
のうちどれか。

- A. HBc 抗体
- B. HBe 抗体
- C. HBs 抗体
- D. HBe 抗原
- E. HBV-DNA 定量

#### 【解答：A，C】【解説】

以前より、B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus：HBV)キャリアに合併した悪性腫瘍患者に  
対し、ステロイドを併用した化学療法を施行した場合、HBV の急激な増殖すなわち HBV の再  
活性化(reactivation)により致命的な重症肝炎が発症することが知られている。一方、HBs 抗  
原陰性で HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性例は従来 HBV 既往感染とされ、臨床的には治癒の状  
態と考えられてきた。しかし、このような既往感染例でも、肝臓や末梢血単核球中では低レベ  
ルながら HBV-DNA の複製が長期間持続することが明らかになっている。このような既往感  
染例からも HBV 再活性化により重症肝炎が発症することが報告され、*de novo* B型肝炎と呼ば  
れている。2009年に日本肝臓学会より「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策」が報  
告された。免疫抑制剤や化学療法を施行する症例においては全例で HBs 抗原、HBc 抗体、HBs  
抗体をスクリーニングとして測定することを推奨している。本例は HBs 抗原陰性例であつた  
が、HBc 抗体、HBs 抗体を測定したところ、HBc 抗体陽性であった。

HBV-DNA 定量は検出感度以下であったため、核酸アナログの投与は行わず、化学療法を開  
始したが、ガイドラインに従い、以後1カ月ごとに HBV-DNA 定量、AST/ALT を1回/月で  
モニタリングを行っている。従って、まず、確認すべき項目はA，Cということになる。図6  
にガイドラインを示す<sup>6)</sup>。

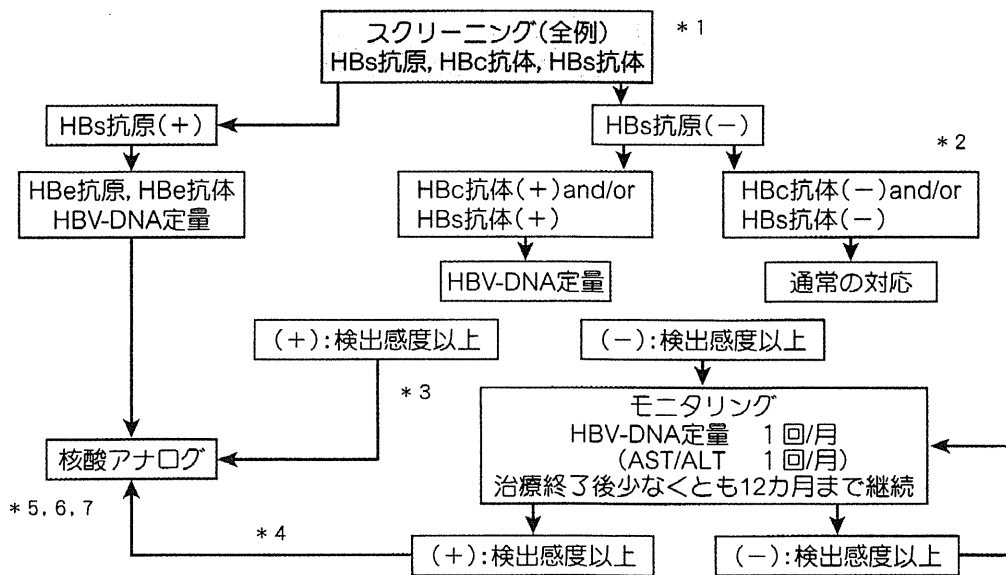


図6 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

- \* 1 : CLIA (Chemiluminescent Immuno Assay) 法で測定することが望ましい。
- \* 2 : 初回治療時に HBc 抗体, HBs 抗体未測定の場合は抗体価が低下している場合があり, HBV-DNA 定量検査などによる精査が望ましい。
- \* 3 : 免疫抑制・化学療法を開始する前に, できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。
- \* 4 : 免疫抑制・化学療法中は, HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。
- \* 5 : 核酸アナログはエンテカビルを推奨する。
- \* 6 : 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討してよい。スクリーニング時に HBs 抗原 (+) 例では B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時に HBc 抗体 (+) and/or HBs 抗体 (+) 例では, ① 免疫抑制・化学療法終了後, 少なくとも 12 カ月間は投与を継続すること。② この継続期間中に ALT が正常化していること (ただし HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合を除く)。③ この継続期間中に HBV-DNA が持続陰性化していること。
- \* 7 : 核酸アナログ投与終了後 12 カ月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。 (文献6より改変引用)

**問題5**

本例の化学療法として, わが国にて 2007 年の胆道癌診療ガイドラインで推奨されているのは以下の選択肢のうちどれか。

- A. gemcitabine 単独療法
- B. gemcitabine + cisplatin 併用療法 (GC 療法)
- C. TS-1 (S-1) 単独療法
- D. gemcitabine + TS-1 (S-1) 併用療法
- E. gemcitabine + oxaliplatin + cetuximab (Gemox 療法 + cetuximab)

**【解答：A，C】【解説】**

胆管癌に対する化学療法は、わが国では gemcitabine (ゲムシタビン) と TS-1 が多く用いられている。2007 年の胆道癌診療ガイドラインでは、切除不能胆道癌に対する化学療法は胆管炎などが十分にコントロールされた全身状態の良好な患者を対象として、ゲムシタビン単独あるいは TS-1 単独療法による化学療法が推奨されている<sup>3)</sup>。最近、ゲムシタビン単独療法とゲムシタビン + cisplatin (シスプラチン) 併用療法 (GC 療法) による無作為化比較試験が行われ、GC 療法が胆管癌に対する標準治療と世界的には位置づけられている。同じプラチナ系薬剤である oxaliplatin (オキサリプラチン) もゲムシタビンとの併用 (Gemox 療法) で同等以上の成績も報告されている。さらに、bevacizumab (ベバシズマブ) や cetuximab (セツキシマブ) などの分子標的薬を用いて上乗せ効果を狙った試みも行われている。一方、ゲムシタビン + TS-1 併用療法でも良好な成績が報告されつつあり、無作為化比較試験による検証が進められている<sup>7)</sup>。本症例ではゲムシタビン単独療法を選択した。

注) 2011 年 8 月、胆道癌に対してシスプラチンが保険償還され、今後はゲムシタビンとシスプラチンの併用療法が標準治療として位置づけられることが考えられる。

**問題 6**

化学療法 (ゲムシタビン 1,000 mg/m<sup>2</sup>) 開始後 13 日目より乾性咳嗽が出現し、15 日目より労作時呼吸困難もみられ、パルスオキシメーターによる酸素飽和度を測定したところ、著明な低下を認めた。心電図変化は明らかではなかった。以下の選択肢のうち考えにくい項目はどれか。

**【13 日目の血液学的検査所見】**

WBC 7,500/μL, BUN 12.3 mg/dL, CRE 1.0 mg/dL, LDH 395 IU/L, CRP 2.3 mg/dL, T-Bil 1.0 mg/dL, D-Bil 0.8 mg/dL, I-Bil 0.2 mg/dL, ALP 853 IU/L, γ-GTP 435 IU/L, AST 33 IU/L, ALT 24 IU/L, CK 18 IU/L, CK-MB 0.9 IU/L, LDH 478 IU/L,

心筋トロポニン T：陰性

- A. 急性心筋梗塞
- B. 肺塞栓症
- C. 間質性肺炎
- D. 胆汁性腹膜炎
- E. 急性腎不全

**【解答：A，D，E】【解説】**

血液検査所見にて腎機能は正常であり、E は否定的と考えられ、上腹部痛もみられず、CT 上も腹水貯留や胆汁の漏れも確認できず、D も否定的と考えられた。

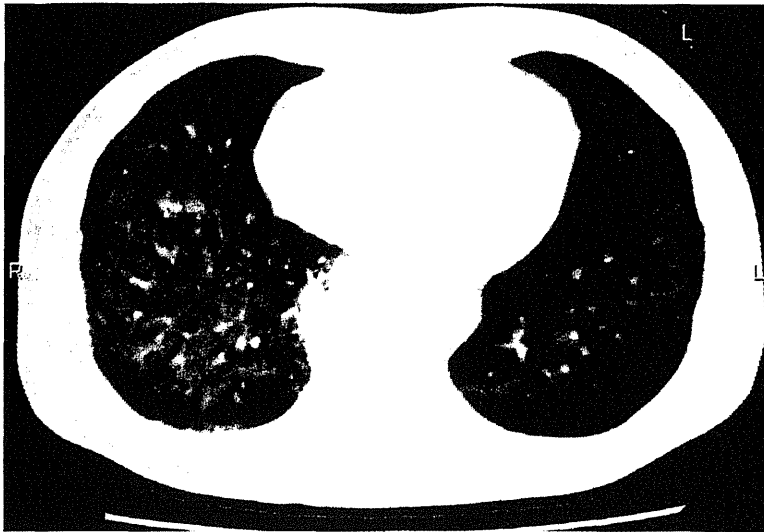


図7 胸部 CT 画像

両肺野，特に右側で優位にびまん性のすりガラス様の濃度上昇域を認めた。

(筆者提供)

急性心筋梗塞の既往や、抗血小板薬の内服中ということもあり、A、Bを否定する必要はある。本例はまず、血液検査、血中酸素濃度の測定、心電図検査を緊急で行った。炎症反応の軽度上昇は認めるも、CK、CK-MB、トロポニンTの上昇や心電図変化はみられないことからAは否定的であった。胸部XPを行ったところ、胸水の貯留は認めなかったが、両肺野にすりガラス様陰影が著明で、胸部CTではびまん性のすりガラス様の濃度上昇域を認めた(図7)。肺血管に血栓はみられず、肺塞栓症は否定的であった。以上より、急激な呼吸困難の原因はゲムシタビン投与に伴う薬剤性間質性肺炎と考え、SpO<sub>2</sub> 42.6%、PaO<sub>2</sub> 33.0 mmHgと著明な低下を認めたため、気管内挿管し、集中治療室での人工呼吸管理およびゲムシタビンの投与を中止しステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1,000 mg/日)を至急開始した。間質性肺炎発症6日目に抜管、16日目に酸素投与も中止できるまで軽快した。この間、プレドニゾロンは漸減し、経口投与とした。ゲムシタビンの副作用は一般に、骨髄抑制による汎血球減少、消化器症状、肝機能障害が主なものとされており、薬剤性間質性肺炎の発症頻度はまれとされている。しかし、一度発症すると重篤化することもあり、常に副作用として念頭においておく必要がある<sup>8)</sup>。

(土岐真朗・山口康晴・高橋信一・古瀬純司)



---

文 献

---

- 1) 急性胆道炎の診療ガイドライン作成出版委員会編：科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン，医学図書出版，東京，p45-55，2005.
- 2) 上屋貴愛：Ⅱ応用編 B. ERCP 関連手技 d. ERCP 関連手技に必要な処置具と手技の実際（胆道編）ENBD（内視鏡的経鼻胆管ドレナージ），胆膵内視鏡の診断・治療の基本手技，羊土社，東京，2008，p162-168.
- 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，東京，2007，p64-65.
- 4) Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al : A randomized trial comparing uncovered and partially covered Self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant, *Gastrointestinal Endoscopy* 72 (5) : 907-914, 2010.
- 5) Kullman E, Frozanpor F, Söderlund C, et al : Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction : results from a randomized, multicenter study, *Gastrointestinal Endoscopy* 72 (5) : 915-923, 2010.
- 6) 坪内博仁，熊田博光，清澤研道ほか：免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策－厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告－，*肝臓* 50 (1) : 38-42, 2009.
- 7) 古瀬純司，鈴木英一郎，長島文夫ほか：胆管癌に対する化学療法，*日本消化器病学会雑誌* 107 (7) : 1102-1108, 2010.
- 8) 森 隆太郎，簗田康一郎，佐々木真理ほか：Gemcitabine による胆管癌術後補助化学療法中に発症した薬剤性間質性肺炎の1例，*Jpn J Cancer Chemother* 37 (5) : 923-926, 2010.

## 胆管癌に対する化学療法

古瀬 純 司 鈴木 英一郎 廣川 智  
北村 浩 長 島 文 夫<sup>1)</sup>

要旨：胆管癌に対する化学療法は、通常、胆道癌の一部として胆嚢癌や乳頭部癌と同様の方法で行われ、わが国では gemcitabine と S-1 が広く用いられている。最近、gemcitabine 単独治療と gemcitabine+cisplatin 併用療法 (GC 療法) によるランダム化比較試験が行われ、GC 療法が胆道癌に対する標準治療と位置づけられている。さらに bevacizumab や cetuximab などの分子標的薬を用いて上乗せ効果を狙った試みも行われている。一方、gemcitabine+S-1 併用療法でも良好な成績が報告されつつあり、ランダム化比較試験による検証が進められている。胆道癌の術後補助療法については現在まで標準的治療法は確立していない。わが国では gemcitabine あるいは S-1 を中心にいくつかの臨床試験が行われており、今後標準術後補助療法の確立が期待される。

索引用語：胆管癌、胆道癌、全身化学療法、分子標的薬、術後補助療法

### はじめに

胆管癌は規約上、原発性肝癌に分類される肝内胆管癌と、胆道癌に分類される肝外胆管癌に分けられる<sup>1)2)</sup>。肝内胆管癌は原発性肝癌の 4.1% を占めることから、がんの統計 2009 年によると年間罹患数は約 1700 人である<sup>3)4)</sup>。一方、肝外胆管癌は年間約 11700 人が新たに罹患している<sup>5)</sup>。予後については、切除例における 5 年生存率は肝内胆管癌 28%~36%<sup>6)7)</sup>、肝外胆管癌 26% 程度と部位によって差があるが、いずれも満足できるものではない<sup>8)</sup>。

胆管癌患者の予後の改善には有効な化学療法の確立と適切な適応が必須であり、胆道癌として臨床試験が行われてきた。現在、わが国では gemcitabine (GEM) と tegafur/gimeracil/oteracil potassium 配合剤 (S-1) が広く用いられている。さらに、GEM+cisplatin や GEM+S-1 の併用療法が

試みられ、大規模な比較試験も行われてきている。本稿では胆管癌に対する化学療法の最近の動向について概説する。

### 1 胆道癌に対する化学療法の最近の動向

これまで、胆道癌に対する化学療法では、降癌で用いられた薬剤が臨床試験として試みられることが多く、GEM が単剤あるいは併用療法として多くの臨床試験が行われてきた (Table 1)<sup>9)~11)13)~17)19)20)</sup>。わが国で行われた GEM 単剤の第 II 相試験では、奏効率 17.5%、全生存期間 (OS) 中央値 7.6 カ月と<sup>9)</sup>、それまで胆道癌で主に用いられていた uracil/tegafur (UFT) や doxorubicin などに比べ良好な治療成績が得られ、2006 年 6 月、胆道癌に対する保険適応が承認された。フッ化ピリミジン薬も多く用いられており、海外では capecitabine、わが国では S-1 が単剤あるいは GEM との併用で使われている (Table 1)。わが

1) 杏林大学医学部腫瘍内科

Systemic chemotherapy for cholangiocarcinoma

Junji FURUSE, Eiichiro SUZUKI, Satoshi HIROKAWA, Hiroshi KITAMURA and Fumio NAGASHIMA<sup>1)</sup>

1) Department of Internal Medicine, Medical Oncology, Kyorin University School of Medicine

Corresponding author : 古瀬 純司 (jfuruse@ks.kyorin-u.ac.jp)

Table 1. 切除不能胆道癌に対する最近の主な臨床試験

| Regimen                  | n   | Response rate | Median PFS | Median OS | Author (year)                |
|--------------------------|-----|---------------|------------|-----------|------------------------------|
| Gemcitabine              | 40  | 17.5%         | 2.6mo      | 7.6mo     | Okusaka (2006) <sup>9)</sup> |
| S-1                      | 19  | 21.0%         | 3.7mo      | 8.3mo     | Ueno (2004) <sup>10)</sup>   |
| S-1                      | 40  | 35.0%         | 3.7mo      | 9.4mo     | Furuse (2008) <sup>11)</sup> |
| Gemcitabine/capecitabine | 45  | 31.1%         | 7mo        | 14mo      | Knox (2005) <sup>13)</sup>   |
| Gemcitabine/capecitabine | 45  | 31.8%         | 6mo        | 14mo      | Cho (2005) <sup>14)</sup>    |
| Gemcitabine/S-1          | 35  | 34.3%         | 5.9mo      | 11.6mo    | Sasaki (2010) <sup>15)</sup> |
| Gemcitabine/oxaliplatin  | 33  | 35.5%         | 5.7mo      | 15.4mo    | André (2004) <sup>16)</sup>  |
| Gemcitabine/oxaliplatin  | 31  | 26.0%         | 6.4mo      | 11mo      | Harder (2006) <sup>17)</sup> |
| Gemcitabine              | 206 | 15.5%         | 5.0mo*     | 8.1mo**   | Valle (2010) <sup>19)</sup>  |
| Gemcitabine/cisplatin    | 204 | 26.1%         | 8.0mo*     | 11.7mo**  |                              |
| Gemcitabine              | 42  | 11.9%         | 3.7mo      | 7.7mo     | Furuse (2009) <sup>20)</sup> |
| Gemcitabine/cisplatin    | 41  | 19.5%         | 5.8mo      | 11.2mo    |                              |

PFS : progression-free survival, OS : overall survival, \*ハザード比 0.63 (95%CI : 0.51 ~ 0.77),  $p < 0.001$ .

\*\*ハザード比 0.64 (95%CI : 0.52 ~ 0.80),  $P < 0.001$ .

国で行われたS-1の前期および後期第II相試験では、奏効率21~35%、OS中央値8.3~9.4カ月と良好な治療成績が得られたことから<sup>10)11)</sup>、2007年8月、胆道癌に保険適応が承認されている。2007年の胆道癌診療ガイドラインでは、切除不能胆道癌に対する化学療法は胆管炎などが十分コントロールされた全身状態の良好な患者を対象として、GEMあるいはS-1による化学療法が推奨されている<sup>12)</sup>。

胆道癌における多剤併用療法では、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いる (Table 1)。特に英国で行われたGEM単独とGEM+cisplatin併用 (GC療法) のランダム化第II相試験ではGEM単独群の奏効率15%、無増悪生存期間 (PFS) 中央値4カ月に対し、GC療法群では奏効率24%、PFS中央値8カ月と併用療法の有用性が示唆され<sup>10)</sup>、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 (Figure 1)、有害事象も両群で大きな差を認めなかった<sup>19)</sup>。一方、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、ほぼ同様の結果が2009年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で報告された<sup>20)</sup> (Table 1)。これらの試験ではGEMは通常の用法用量の1000mg/m<sup>2</sup>、30分点滴静注が用いられたが、cisplatinは1回25mg/m<sup>2</sup>と低用量で投与された。いずれの薬剤も週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である。Cisplatinの投与量を少なくしたことが毒性をマイルドにし、良い結果につながったと推察されている。今後、わが国でもこの用法用量によるGC療法が切除不能胆道癌に対する新しい標準治療となっていくものと考えられる。

以上のように、GC療法が進行胆道癌に対する標準治療と認められてきているが、同じプラチナ系薬剤であるoxaliplatinもGEMとの併用 (Gemox療法) で同等以上の成績も報告されている (Table 1)<sup>16)17)</sup>。インドにおいて緩和治療 (BSC) と5-FU+folinic acid (FUFA)、Gemoxの3群による比較試験が行われ、OS中央値がBSC群4.5カ月、FUFA群4.6カ月、Gemox群9.4カ月と、Gemoxにおいて有意な予後の改善が得られている ( $p=0.039$ )<sup>21)</sup>。

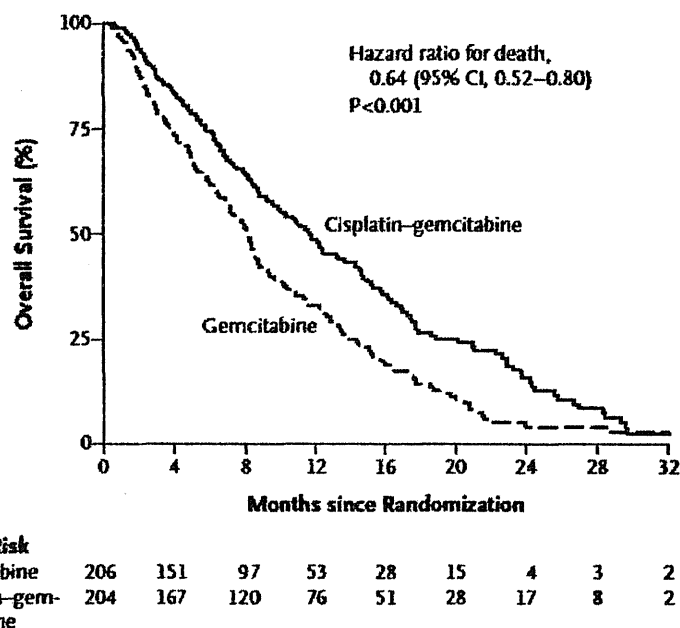


Figure 1. 切除不能胆道癌に対する gemcitabine と gemcitabine/cisplatin のランダム化比較試験 (ABC-02 試験) の生存曲線<sup>19)</sup>.

一方、GEM とフッ化ピリミジン薬、特に capecitabine や S-1 の併用でも有効性が報告されている (Table 1)。これらの第 II 相試験では 11.6~14 カ月の OS 中央値が得られており<sup>13)~15)</sup>、GC 療法とほぼ同等である。わが国では 2010 年 4 月現在、cisplatin は胆道癌に適応が承認されておらず、GEM + S-1 併用療法 (GS 療法) への期待も大きい。現在、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) では S-1 単独治療と GS 療法のランダム化比較第 II 相試験が行われ、すでに予定の 100 例の症例集積が終了している。

近年、がんの分子生物学、分子遺伝子学の進歩により、がん細胞に特徴的な遺伝子発現やがんの増殖・進展につながるシグナル伝達をターゲットとした新しい分子標的薬の開発が盛んに行われてきている。胆道癌においても、さまざまな分子標的の発現が確認され<sup>20)</sup>、VEGFR および EGFR 阻害薬の有効性を示唆する基礎研究も出てきている<sup>20)~21)</sup>。胆道癌における分子標的薬の開発は、単剤としては erlotinib や sorafenib など第 II 相試験が行われているが、これまでのところ十分な

成果は得られていない (Table 2)<sup>25)~32)</sup>。一方、EGFR に対する抗体薬 cetuximab あるいは VEGF に対する抗体薬 bevacizumab は、GEM + oxaliplatin 併用療法 (Gemox) への上乗せ効果を狙った臨床試験が行われ、良好な治療成績が報告されている (Table 2)。Gemox と Gemox + cetuximab のランダム化比較試験も行われ、中間解析では cetuximab の併用で PFS の延長が報告されている<sup>32)</sup>。

分子標的薬の効果予測因子として、erlotinib や gefitinib の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬では EGFR 遺伝子の変異、cetuximab など抗 EGFR 抗体薬では K-ras 遺伝子の変異が薬剤の有効性と大きな関係があることが示されている。胆道癌ではこれらを含めた細胞増殖に関するシグナル伝達路の発現や遺伝子変異などは、疾患による差を含め、十分検討されていない。これまで分子標的薬による大規模な臨床試験は行われておらず、今後、胆道癌での特徴を明らかにし、それに応じた分子標的薬の開発が期待される。

(24)