

はじめに

胆道がんは、外科的切除のみが根治を得られる唯一の治療法と考えられている。一方、切除不能胆道がんに対して本邦では GEM や S-1 等による全身化学療法が行われているがその効果は十分でなく、閉塞性黄疸や腹水などの合併症のために減黄処置を必要としたり化学療法が順調に行えない症例も多い。2010 年に発表された ABC-02 試験の結果¹⁾を踏まえて、今後は GEM + CDDP 療法による予後改善が期待されるが、胆道がんにおいても様々な分子標的の発現が確認され、VEGFR や EGFR 阻害薬の有効性を示唆する基礎研究も報告されるようになった。胆道がんにおける予後因子、効果予測因子となるバイオマーカーあるいは遺伝子変異についての研究はまだ十分な成果は得られてはいないが、分子標的薬の治験においてこういった因子を探索する付随研究が行われており、今後の臨床応用が期待される。

胆道がんは膵がんとともに最も予後不良のがん種で、予後予測因子や治療効果予測因子となるバイオマーカーの探索が重要となり、また、全身状態不良例や黄疸症例が多いため、全身状態を維持しながら奏効率および予後延長効果が期待でき、しかも肝機能への影響が少なく、胆管炎の心配の少ない薬剤が求められる。

1. 胆道がん診療の現状

胆道がんには肝外胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんが含まれ、肝内胆管がんは UICC 分類や肝がん取り扱い規約では肝臓がんに分類されているが^{2,3)}、抗がん剤の臨床試験では両者とも胆道がんに含まれることが多い。本邦における胆道がん（胆内胆管がんを含む）の死亡者数は年間 2 万人弱で^{4,5)}、その数は全悪性腫瘍の中で 6 番目に多く⁶⁾、国際的には本邦の胆道がん死亡者数が第 1 位で、2 位以下のドイツ、米国、韓国の 3500 人程度とくらべ非常に多くなっている⁷⁾。

胆道がんは膵がんとならんで最難治がんと言われており、根治的治療は外科的切除しかないが、切除例での 5 年生存率は肝内胆管がんが 28-36%⁸⁻¹⁰⁾ 及び肝外胆管がんが 26%¹¹⁾ 程度である。胆道がんでは早期診断が困難であることから全身化学療法が選択されることが多く、抗がん剤として 2006 年に gemcitabine (GEM) が 2007 年には tegafur/gimeracil/oteracil potassium 配合剤 (S-1) が保険承認されているが、GEM 単剤の第 II 相試験での奏効率 17.5% 及び全生存期間 (OS) 中央値 7.6 ヶ月¹²⁾、一方、S-1 の後期第 II 相試験で奏効率 35% 及び OS 中央値 9.4 ヶ月¹³⁾ と満足できるものではなかった。2010 年になって発表された GEM + cisplatin (CDDP) 併用療法では、ABC-02 試験¹⁾で奏効率 26.1%、PFS 8.0 ヶ月、OS 11.7 ヶ月及び本邦で行われた古瀬らの BT-22 試験¹⁴⁾で奏効率 19.5%、PFS 5.8 ヶ月、OS 11.2 ヶ月と、GEM 単剤に比べ良好な成

績が確認され、今後、実臨床での効果が期待されている。また、胆道がんに対する分子標的薬を含めた臨床試験や治験が進行中であり、さらなる治療薬の登場や予後改善が期待される。

表 1 切除不能胆道がんに対する治療成績

治療薬	n	奏効率	無増悪生存期間 (月)	生存期間中央値 (月)	著者 (年)
Gemcitabine	40	17.5%	2.6	7.6	Okusaka (2006) ¹²⁾
S-1	19	21.0%	3.7	8.3	Ueno (2004) ¹⁵⁾
S-1	40	35%	3.7	9.4	Furuse (2008) ¹³⁾
Gemcitabine/S-1	35	34.3%	5.9	11.6	Sasaki (2010) ¹⁶⁾
Gemcitabine	206	15.5%	5.0*	8.1**	Valle (2010) ¹⁾
Gemcitabine/cisplatin	204	26.1%	8.0*	11.7**	
Gemcitabine	42	11.9%	3.7	7.7	Furuse (2009) ¹⁴⁾
Gemcitabine/cisplatin	41	19.5%	5.8	11.2	

*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.

1.1 胆道がんの化学療法における問題点

胆道がんは、高齢者や胆管閉塞・胆管炎などによる全身状態不良例が多いこと、部位的な問題から組織学的診断が困難であること、画像で評価が難しいなど日常臨床でスムーズに診断、治療が進まないことを経験するほか、臨床試験や治験では適応患者の選択に苦慮することがある。とりわけ、胆管閉塞や胆管炎に対する減黄および感染症のコントロールのために治療が行えず BSC (Best supportive care) となったり、治療導入が遅れるあるいは治療を中断せざるをえない症例が多くみられ、そのような症例では内視鏡的または経皮的な減黄術が必要となり、ステントの開存や感染症のコントロールが生命予後にとって重要となる。実際、自験切除不能胆道がん 50 例では 17 例と約 1/3 の症例で内視鏡的もしくは経皮的な減黄術が施行されており、この減黄術は合併症のリスク軽減のため高度な技術と経験が必要で、こういった処置が治療薬以上に重要な因子と言えるかもしれない。

1.2 胆道がんの部位による違い

胆道がんに対する化学療法の治療成績を表 2 に示すが、肝内胆管がん、肝外胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんの奏効率及び生存期間には微妙な違いが認められる。胆嚢がんは奏効率が高いが生存期間は短く、肝外胆管がんは奏効率は低いが生存期間は胆嚢がんよりも長いという報告^{17,18)}からは、部位による組織学的な違いも示唆される。

国立がんセンター中央病院で切除した胆道がん 236 例での検討で、HER2 は肝内胆管がんや

肝外胆管がんに比べて胆嚢がんで有意に多く発現しており¹⁹⁾、また K-ras 遺伝子変異については胆道がんの 10-30% に認められ下部胆管ほど頻度が高くなると報告されている^{20,21)}。こういった知見は胆道がんの治療戦略、即ち今後の分子標的薬剤の登場を考えた時に有用となる。

表 2 部位別にみた化学療法の治療成績

病変部位	n	奏効率 (%)	病勢コントロール率 (%)	生存期間中央値 (月)	著者 (年)
胆管癌	500	20.2%	59.7%	9.3	Eckel (2007) ¹⁷⁾
胆嚢癌	471	34.4%	60.5%	7.2	
肝内胆管癌	126	6.0%	54.0%	8.4	Yonemoto (2007) ¹⁸⁾
肝外胆管癌	97	5.7%	54.2%	10.2	
胆嚢癌	169	10.6%	57.4%	6.5	

^ap = 0.904. ^bp = 0.048. ^cp = 0.072. ^dp = 0.029.

2. 胆道がんの予後予測因子とバイオマーカー

胆道がんの予後規定因子として、切除例ではリンパ節転移、治癒切除、血管浸潤、神経周囲浸潤などが挙げられているが、切除不能胆道がんでは腫瘍の性質、ステージおよび胆道ステントの開存が挙げられている。

予後予測因子となる腫瘍の性質を判断するにはバイオマーカーの研究が重要になってくるが、表 3 に示すように胆管がんにおいても分子標的薬の治験が増えつつあり、付随研究としてバイオマーカーの探索が数多く設定されている。

胆道がんでは 2000 年頃より EGFR 発現²²⁻²⁴⁾、EGFR 遺伝子変異^{25,26)} 及び VEGF 発現^{27,28)} が高頻度に認められるという報告がみられるようになり、現在行われている胆道がんの分子標的薬による治験は EGFR と VEGF をターゲットとしたものが多い。吉川ら¹⁹⁾ は胆道がん切除標本 236 例で検討した結果、EGFR は腫瘍浸潤部の中一低分化成分で陽性となるのに対し HER2 は高分化成分で陽性となると報告しており、HER2 が胆道がん発がん過程の early event として発現するのに対して EGFR 及び VEGF は late event として浸潤・進展に関与していると考察している。また、VEGFR 発現は肝内胆管がんにおいて肝内転移との有意相関 (P = 0.0224) を示すとともに予後因子となることが示唆された。こういった成績は EGFR あるいは VEGF の発現が胆道がん治療におけるバイオマーカーとなり得ることを示唆しており、今後の胆道がん治療、とりわけ分子標的薬剤の展開を考えるにあたって重要となる。

また、胆道がんの一部は肝内結石症など慢性胆管炎、胆管障害を背景に発生するとされているが、その過程で炎症性サイトカインである IL6 が胆管がんの発生の重大なリスク因子であり、

進展にも中心的な役割を演じていることが明らかとなりつつある^{29,30)}。胆道がん患者の血中 IL6 の上昇も報告されており、IL-6 に対する分子標的治療の検討もなされている³¹⁾。その他、腫瘍内で産生、分泌される亜鉛依存性の蛋白分解酵素である matrix metalloproteinase (MMP) のなかで MMP7 と MMP9 は胆道がんの浸潤や転移あるいは予後にも関連すると報告されており、とりわけ MMP7 は胆道がんの予後不良因子とされている³²⁾。

2010 年の ASCO では、韓国の Jo らが胆道がんにおける Ca 結合蛋白である S100A4 の発現を免疫組織染色にて検討し、ステージが高いほど発現が高率となることより、この S100A4 が予後規定因子であると報告しており³³⁾ また、オーストラリアの Niedersuess-Beke らは 69 例の胆道がんで 11.5% に K-ras の変異を認めたが予後との関連はなかったと報告している³⁴⁾。その他、岩崎ら³⁵⁾ は胆道ステントに関して CRP 値とアルブミン値を含んだ Glasgow Prognostic Score が胆管ステントの開存期間を反映する指標として有用で、このスコアが胆道がんの予後とも関連すると報告している。このように、胆道がんの予後予測因子となるバイオマーカー研究に関する発表も増加しつつあり、今後の展開が期待される。

表 3 切除不能胆道がんに対する分子標的薬の治療成績とバイオマーカー研究の動向

治療薬	標的	期	n	有効率	無増悪生存期間 (月)	生存期間 中央値 (月)	バイオマーカー 研究	著者 (年)
Erlotinib	EGFR	II	42	7%	2.6	7.5	EGFR/HER1 expression	Philip (2006) ³⁶⁾
Lapatinib	EGFR, Her2	II	17	0%	1.8	5.2	EGFR expression, KRAS mutations, EGFR genotyping	Ramanathan (2009) ³⁷⁾
sorafenib	Raf-1, VEGFR-2, 3, PDGFR-β, Flt-3, c-kit, RET	II	36	6%	2	6	Prognostic and predictive molecular markers of clinical outcome	El-Khoueiry (2007) ³⁸⁾
Bevacizumab/erlotinib	VEGF-A/EGFR	II	34	20%	—	—	EGFR expression, P-EGFR protein levels, AKT, p-AKT, MAPK, P-MAPK protein levels, VEGFR-1 and VEGFR-2 protein levels, EGFR mutations	Holen (2008) ³⁹⁾
Gemcitabine/oxaliplatin/bevacizumab	VEGF-A	II	35	40%	7	12.7	PET	Zhu (2010) ⁴⁰⁾
Gemcitabine/oxaliplatin/cetuximab	EGFR	II	30	63.3%	8.3	12.7	KRAS mutation	Gruenberger (2009) ⁴¹⁾
Gemcitabine/oxaliplatin	EGFR	II	51	16.7% (n = 18)	5	—	PET, EGFR pathway analyses (blood, tumor)	Malka (2009) ⁴²⁾
Gemcitabine/oxaliplatin/cetuximab			50	11.1% (n = 18)	7	—		

3. 求められる治療薬像

胆道がんにおいては、全身状態不良例や黄疸症例が多いため、全身状態を維持しながら奏効率および予後延長効果が期待でき、しかも肝機能への影響が少なく、胆管炎の心配の少ない薬剤が求められる。また、単独で効果の得られる分子標的薬はもちろん、現在使用可能な GEM や S-1 あるいは GEM + CDDP と分子標的薬の組み合わせにも期待が寄せられる。

最近の抗がん剤、特に分子標的薬は薬価が非常に高価であるため、患者さんの経済的な負担や医療経済への影響が危惧され、それを回避するためには奏効症例の絞り込みが重要な課題である。多くの胆道がんが予後不良であることから、肉体的及び経済的負担がかからないような対策が必要となり、そういった意味から予後予測因子や効果予測因子となるバイオマーカーの探索は治療薬の開発と同様に急務である。

文 献

- 1) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours : a multicentre randomized phase II study-The UK ABC-01 Study. Br J Cancer 101 ; 621-627 : 2009
- 2) 日本肝がん研究会：臨床・病理 原発性肝がん取扱い規約，2000年11月 第4版，金原出版，東京，2001
- 3) 日本胆道外科研究会：外科・病理 胆道がん取扱い規約（第4版），金原出版，東京，1997
- 4) Ikai I, Arii S, Okazaki M, et al : Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. Hepatol Res 37 ; 676-691 ; 2007
- 5) 財団法人がん研究振興財団：がんの統計 '08
- 6) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：平成20年人口動態統計確定数の概況。(hyyp://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei08/dl/01.pdf)
- 7) The WHO mortality database 2005. (<http://www-dep.iarc.fr/>)
- 8) Inoue K, Makuuchi M, Takayama T, et al : Long term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma.Surgery 127 ; 498-505 : 2000
- 9) Shirabe K, Shimada M, Harimoto N, et al : Intrahepatic cholangiocarcinoma:its mode of

- spreading and therapeutic modalities. *Surgery* 131 (1 Suppl) ; S159-S164 : 2002
- 10) Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, et al : Clinicopathological prognostic factors and impact of surgical treatment of mass forming intrahepatic cholangio carcinoma. *World J Surg* 26 ; 687-693 : 2002
 - 11) Nakagawa T, Kayahara M, Ikeda S, et al : Biliary Tract cancer treatment : results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. *Hepatobiliary Pancreat Surg* 9 ; 569-575 : 2002
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) Furuse J, Okusaka T, Miyazaki M, et al : A randomized study of gemcitabine/cisplatin versus single-agent gemcitabine in patients with biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 27 (suppl) ; 221s (abstr 4579) : 2009
 - 15) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al : Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 91 ; 1769-1774 : 2004
 - 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) Eckel F, Schmid RM : Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma : a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 96 ; 896-902 : 2007
 - 18) Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, : A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37 ; 843-851 : 2007
 - 19) 吉川大太郎, 尾島英知, 小菅智男ら 胆道がんに対する EGFR/VEGFR を標的とした分子標的治療の可能性 胆と膵 Vol 31 (4) 387-393 : 2010
 - 20) Hidaka E, Yanagisawa A, Seki M, et al : High frequency of K-ras mutations in biliary duct carcinomas of cases with a long common channel in the papilla of Vater. *Cancer Res* 60 ; 522-524: 2000
 - 21) Rashid A, Ueki T, Gao YT, et al : K-ras mutation, p53 overexpression, and microsatellite

- instability in biliary tract cancers : a population-based study in China. *Clin Cancer Res* 8 ; 3156-3163: 2002
- 22) Ito Y, Takeda T, Sasaki Y, et al : Expression and clinical significance of the erbB family in intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Pathol Res Pract* 197 ; 95-100: 2001
 - 23) Altimari A, Fiorentino M, Gabusi E, et al : Investigation of ErbB1 and ErbB2 expression for therapeutic targeting in primary liver tumours. *Dig Liver Dis* 35 ; 332-338: 2003
 - 24) Nakazawa K, Dobashi Y, Suzuki S, et al : Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers. *J Pathol* 206 ; 356-365: 2005
 - 25) Gwak GY, Yoon JH, Shin CM, et al, : Detection of response-predicting mutations in the kinase domain of the epidermal growth factor receptor gene in cholangiocarcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 131 ; 649-652: 2005
 - 26) Leone F, Cavalloni G, Pignochino Y, et al. : Somatic mutations of epidermal growth factor receptor in bile duct and gallbladder carcinoma. *Clin Cancer Res* 12 ; 1680-1685: 2006
 - 27) Hida Y, Morita T, Fujita M, et al. : Vascular endothelial growth factor expression is an independent negative predictor in extrahepatic biliary tract carcinomas. *Anticancer Res* 19 ; 2257-2260: 1999
 - 28) Tang D, Nagano H, Yamamoto H, et al. : Angiogenesis in cholangiocellular carcinoma : expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1/2, thrombospondin-1 and clinicopathological significance. *Oncol Rep* 15 ; 525-532: 2006
 - 29) Malhi H, Gores GJ : Cholangiocarcinoma : modern advances in understanding a deadly old disease. *J Hepatol* 45 ; 856-867: 2006
 - 30) Meng F, Wehbe-Janek H, Henson R, et al. : Epigenetic regulation of microRNA-370 by interleukin-6 in malignant human cholangiocytes. *Oncogene* 27 ; 378-386: 2008
 - 31) Mott JL, Gores GJ : Targeting IL6 in cholangiocarcinoma therapy. *Am J Gastroenterol* 102 ; 2171-2172: 2007
 - 32) Itasu K, Zen Y, Yamaguchi , et al : Expression of matrix metalloproteinase 7 is an unfavorable postoperative prognostic factor in cholangiocarcinoma of the perihilar, hilar, and extrahepatic bile ducts. *Hum Pathol* 39 ; 710-719: 2008
 - 33) Jo J, Nam E, Lee K et al : Prognostic significance of S100A4 expression in biliary tract cancers. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e14620)
 - 34) Nidersuess-Beke D, Gruenberger T, Tamandl D et al : Influence of the K-ras status on

- outcome in cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e21076)
- 35) Iwasaki Y, Ishizuka M, Iso Y et al : Usefulness of inflammation-based prognostic score for predicting survival and biliary stent patency in patients with unresectable malignant biliary obstruction. *J Clin Oncol* 28, 2010 (Suppl ; abstr e14667)
- 36) 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
- 37) Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al : *Cancer Chemother Pharmacol.* 64 ; 777-783: 2009
- 38) El-Khoueiry AB, Rankin C, Lenz HJ, et al : SWOG 0514 : A phase II study of sorafenib (BAY 43-9006) as single agent in patients (pts) with unresectable or metastatic galle bladder cancer or cholangiocarcinomas. *J Clin Oncol* 25 (suppl) ; 232s (abstr 4639) : 2007
- 39) Holen KD, Mahoney MR, LoCOnte NK, et al : Efficacy report of a multicenter phase II trial testing abiologic-only combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer (BC) : A phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* 26 (suppl) ; 218s (abstr 4522) : 2008
- 40) Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkwosky 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 II study. *Lancet Oncol* 11 ; 48-54 : 2010
- 41) Gruenberger B, Schueller J, Tamandl D et al : K-ras status and response in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma treated with cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) : asingle center phase II study. *J Clin Oncol* 27 (suppl) ; 223s (abstr 4586) : 2009
- 42) 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 (suppl) ; 206s (abstr 4520) : 2009

