

原 著

当科における切除不能胆道癌に対する  
GEM+CDDP (GC) 療法の成績と予後予測因子の検討

成瀬 宏仁 北潟谷 隆 霜田 佳彦  
伊藤 淳 大野 正芳 工藤 大樹  
畑中 一映 山本 義也

Examination of outcome and prognostic factors of  
GEM+CDDP (GC) therapy for unresectable biliary tract cancer

Hirohito NARUSE, Takashi KITAGATAYA, Yoshihiko SHIMODA  
Jun ITOH, Masayoshi OHNO, Taiki KUDO, Kazuteru HATANAKA  
Yoshiya YAMAMOTO

**Key words :** biliary tract cancer — GEM — CDDP —  
mGPS — prognostic factor

はじめに

切除不能胆道癌患者の予後は現在でも不良であり、有効な化学療法の開発が必要である。これまで切除不能胆道癌に関して行われてきた化学療法の臨床試験は、単群の試験や小規模な比較試験が殆どで、大規模な第Ⅲ相試験の報告は最近まで皆無であった。

その背景には、①胆道癌に対して高い有効性が確認された化学療法薬がなかった。②閉塞性化膿性胆管炎等化学療法以外のマネージメントが必要で、臨床試験の成績への影響がある。③欧米では、胆道癌患者数がアジア圏に比べ少なく、関心が低い。といった理由が推測される。こうした状況の中で、塩酸ゲムシタビン（略称：GEM）、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（略称：TS-1）が保険適応となった。更に、英国と本邦において、GEM単剤とGEM+シスプラチン（略称：CDDP）併用療法（GC療法）の比較試験結果が報告された。その結果、GC療法は、現在本邦での切除不能胆道癌に対する標準治療となっている。GC療法が保険収載され5年が経過しており、一般市中病院での切除不能胆道癌に対するGC療法の、中・長期成績を検証する必要がある。

目 的

当院における切除不能胆道癌に対するGC療法の成績を検証し、対象症例の予後予測因子を検討する。

対象と方法

2009.8月から2016.6月に当科で診断した、初発切除不能胆道癌、臨床病期Ⅳ期以上の42症例に対し、GC療法、GEM1000mg/m<sup>2</sup>、CDDP25mg/m<sup>2</sup>をday1,8に投与し、2投1休を可能な限り継続した（図1）。休薬、延期に関しては標準的基準に準拠し、担当医師の裁量により決定した。生存期間はカプランマイヤー法にて算出し、生存期間中央値の有意差検定はログランクテストで行った。副作用に関しては、骨髄抑制の発症頻度を検討した。CDDPを含む化学療法レジメンであり、腎機能障害の進行状況について、eGFRの推移をCDDPの累積投与量200mg、400mgの時点で検討した。予後予測因子の検討は、Cox比例ハザードモデルで行った。

結 果

対象症例の背景は、平均年齢68.5歳（中央値70.5歳）、Performance status (PS) (ECOG) -0は9例（21.4%）、PS-1は29例（69.1%）、PS-2は4例（9.5%）で、90%以上がPS-0,1であった。PS-3以上の症例は、今回の検討から除外した。原疾患は、胆嚢癌21例（50.0%）、肝

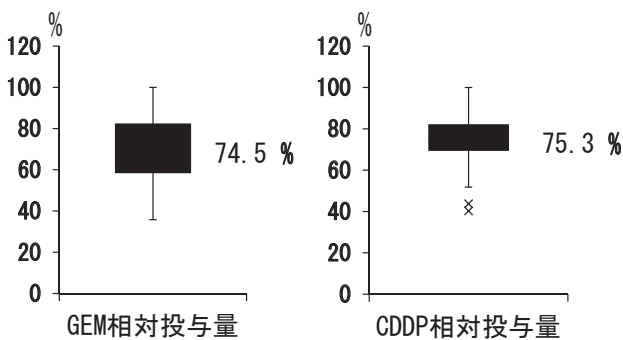
<GC療法>	1コース目			2コース目 day22
	day 1	day8	day15	
GEM 1000mg/m <sup>2</sup>	↓	↓		↓
CDDP 25mg/m <sup>2</sup>	↓	↓		↓

図1 GC療法のレジメン

内胆管癌11例 (26.2%), 肝門部胆管癌 7例 (16.7%), 遠位胆管癌 3例 (7.1%) であった。初診時遠隔転移は 23例 (54.8%) に認めた。遠隔転移の臓器別頻度は、肝転移19例 (45.2%), 肺転移 5例 (11.9%), 骨転移 2例 (4.8%), 遠隔リンパ節 2例 (4.8%) であった。局所進行例は19例 (45.2%) であった (表1)。GC療法の薬剤別相対用量強度の中央値は、GEM74.5%, CDDP75.3% であった。平均投与回数は、12.1回であった (図2)。奏効率は、CR 0%, PR7.1%, SD64.3%, PD28.6% で、病勢制御率は71.4%であった (表2)。全症例の生存期間中央値は、497日 (図3), 1年生存率は61.1%であった (表3)。原疾患別の生存期間中央値は、胆嚢癌385日, 肝内胆管癌497日, 肝外胆管癌692日, 原疾患別の生存期間中央値に有意差は認めなかった (図4)。肝内胆管癌と肝門部胆管癌, 遠位胆管癌をひとまとめとし

表1 患者背景 n=42

年齢 (中央値)	68.5±8.7歳 (70.5)
性別 男性:女性	25:17
PS (ECOG)	
0	9例 (21.4%)
1	29例 (69.1%)
2	4例 (9.5%)
原疾患	
胆嚢癌	21例 (50.0%)
肝内胆管癌	11例 (26.2%)
肝門部胆管癌	7例 (16.7%)
遠位胆管癌	3例 (7.1%)
遠隔転移	23例 (54.8%)
肝	19例 (45.2%)
肺	5例 (11.9%)
骨	2例 (4.8%)
遠隔リンパ節	2例 (4.8%)
局所進行	19例 (45.2%)



GEM+CDDP 平均投与回数 12.1回  
図2 GC療法の薬剤別, 相対用量強度

表2 GC療法の奏効率

CR	0例	0%	病勢制御率 71.4%
PR	3例	7.1%	
SD	27例	64.3%	
PD	12例	28.6%	

て, 胆嚢癌と胆管癌の区分で生存期間を比較検討した。生存期間中央値は, 胆嚢癌385日に対し, 胆管癌は497日で, 有意差を認めなかった (図5)。無増悪生存期間の中央値は, 全体で122日であった (図6)。骨髄抑制に関する有害事象を検討した。白血球減少は, Grade3以上が 27.0%, 全 Gradeで59.5%, Hb減少は, Grade3以上が 54.1%, 全 Gradeで78.4%, 血小板減少は, Grade3以上が43.2%, 全 Gradeで70.3%に発生していた (表4)。腎機能障害は緩徐に進行していた。化学療法開始前の

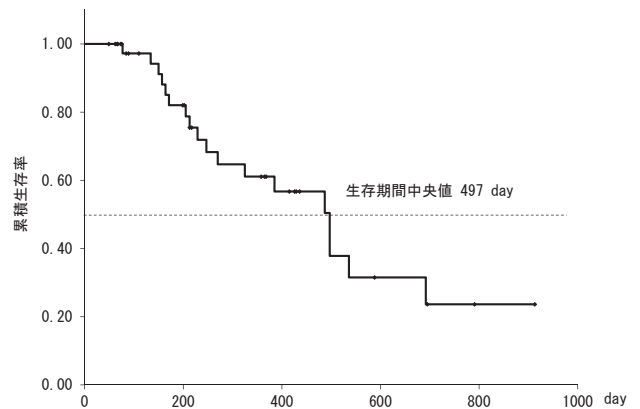


図3 全生存期間

表3 自験例とBT22試験の比較  
~患者背景~ <参考>

	自験例	BT-22
症例数	42	41
平均年齢	68.5歳	65歳
男女比	25:17	18:23
腫瘍部位		
肝外胆管癌	10 (23.8%)	8 (19.5%)
肝内胆管癌	11 (26.2%)	14 (34.1%)
胆嚢癌	21 (50.0%)	15 (36.6%)
十二指腸乳頭部癌	0 (0%)	4 (9.8%)
肝転移	19 (45.2%)	22 (53.7%)
肺転移	5 (11.9%)	8 (19.5%)
術後再発	0 (0%)	11 (26.8%)
ドレナージ率	27 (64.3%)	16 (39.0%)
1年生存率	61.1%	39.0%
生存期間中央値	497 day	336 day

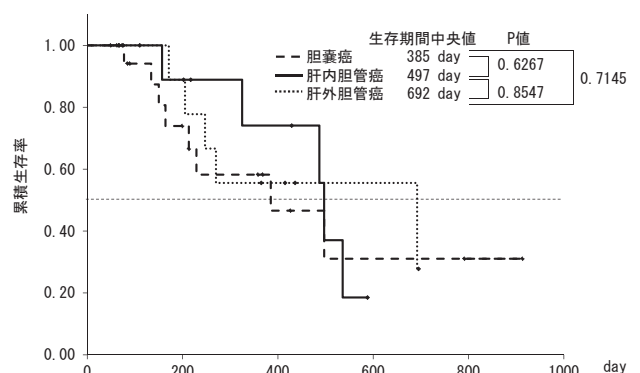


図4 原疾患別生存期間

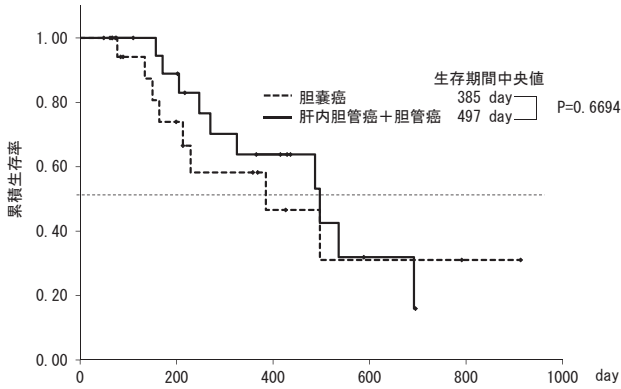


図5 胆嚢癌/肝内胆管癌 + 肝門部・遠位胆管癌 区分での生存期間

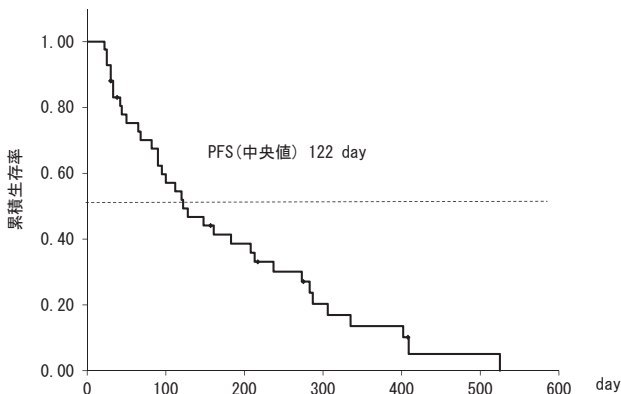


図6 Progression free survival (PFS)

表4 自験例とBT-22試験の比較  
～有害事象(骨髄抑制)～ <参考>

	自験例 n=42		BT-22試験 n=41	
	Grade3以上	全 Grade	Grade3以上	全 Grade
白血球	27.0%	59.5%	29.3%	87.8%
H b	54.1%	78.4%	36.6%	85.4%
血小板	43.2%	70.3%	39.0%	80.5%

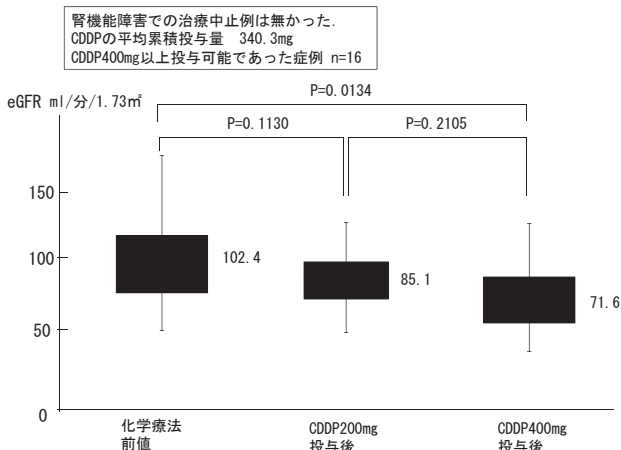


図7 腎機能障害の検討

eGFR 平均値は102.4ml/分/1.73m<sup>2</sup>であったが、CDDP 累積200mg 投与時は85.1ml/分/1.73m<sup>2</sup>、CDDP 累積400mg 投与時は71.8ml/分/1.73m<sup>2</sup>と低下していた。化学療法開始前と CDDP 累積200mg 投与時の平均 eGFR 値に有意差は認めなかった。CDDP 累積200mg 投与時と CDDP 累積400mg 投与時の平均 eGFR 値に有意差は認めなかった。しかし、化学療法開始前と CDDP 累積400mg 投与時の平均 eGFR 値に有意差を認めた (図7)。

考 察

我が国における胆道癌の罹患者数は、2010年で約22600名であり、癌罹患全体の約2.5%を占めていた。これに対し、胆道癌の死亡者数は、2013年には18200人で癌死亡全体の約4.5%を占めていた。胆道癌は、罹患率に比べ死亡率は高率であり、治療困難な癌種である。胆道癌の治療可能な治療法は、唯一外科的治療切除である。しかし、多くの症例では診断時切除不能である。また、切除可能であっても術後高率に再発を認める。切除不能胆道癌に対する化学療法は、これまで5Fu や UFT を中心とした多剤化学療法が施行されてきた。しかし、その成績は十分なものではなかった。本邦における胆道癌の化学療法においては、2006年に GEM、2007年に TS-1 が保険適応となり、いくつかの第2相臨床試験が行われたが、満足する結果は得られなかった。こうした中で、2009年に英国から GEM 単剤と GEM+CDDP 併用療法 (GC 療法) を比較する第2相試験 (ABC-01試験)<sup>1)</sup> が報告され良好な成績であった。この結果を受けて、2010年に引き続き第3相試験 (ABC-02試験)<sup>2)</sup> が報告された。同時期に本邦でも、同じレジメンを用いてランダム化第2相試験 (BT-22試験)<sup>3)</sup> が施行され、良好な成績であった。こうしたことを背景に、本邦でも GC 療法は切除不能胆道癌の標準治療と位置づけられ、2011年公知申請により保険償還されることとなった。現在、本邦における切除不能胆道癌の標準治療として施行されている。

自験例を本邦で施行された GC 療法の第二相試験である BT-22試験と比較した。後方視的自験例の結果と第二相試験の結果であり、参考程度の比較となるが、症例数、平均年齢はほぼ同様であった。肝転移、肺転移の比率もほぼ同様であった。自験例は十二指腸乳頭部癌、術後再発症例は含まれていなかったが、BT-22試験では含まれていた。1年生存率、生存期間中央値は自験例で良好な結果であった (表3)。骨髄抑制の副作用に関しては、自験例と BT-22試験はほぼ同等であった (表4)。

薬剤の相対用量強度は、GEM、CDDP いずれも規定量の約75%投与可能であり (図2)、CDDP25mg/m<sup>2</sup>、GEM1000mg/m<sup>2</sup> という用量設定は、忍容性が認められ

たと思われる。CDDPを含む化学療法レジメンにおいては、腎機能障害の進行により継続困難となる症例を経験するが、今回の検討では腎機能障害を理由に治療中止となった症例は認めなかった。ただし、CDDPの累積投与量が400mgへ達すると、eGFRは化学療法開始前と比べ、有意に低下していた(図7)。今回検討した症例のGEM+CDDP投与回数は平均12.1回であった。累積CDDP平均投与量は340.3mgであった。GC療法施行において、CDDPの累積投与量と相関して急激な腎機能低下は認められなかった。切除不能胆道癌に対するGC療法において、約6か月程度の平均的投与期間に関しては、腎機能障害の急激な進行はなく投与可能と思われる。しかし、さらなる長期投与に際しては、腎機能障害に注意が必要と思われた。

今回検討した切除不能胆道癌、GC療法施行症例に関して、予後予測因子を検討した(表5)。表5に示した各説明因子を共変量として、cox比例ハザードモデルにて生存期間との関連を単変量解析すると、初診時アルブミン(ALB)、化学療法開始時のCRPが有意な因子として抽出された。化学療法開始時のALBは有意差は認めないものの、予後との関連が示唆された。ALBとCRPは、Donald C. McMillanらにより、進行癌の予後に関して、独立した予後規定因子として報告され<sup>4)</sup>、Modified Glasgow Prognostic scoreとして、種々の癌種の予後予測因子としての報告がある(表6)。今回の手術不能胆道癌のGC療法施行症例に対して、初診時のCRP、ALB、

表5 胆道癌に対するGEM+CDDP療法の予後予測因子の検討-1

	P値	ハザード比	95% C.I.	
			下限値	上限値
性別	0.8845			
身長	0.8101			
体重	0.8616			
BMI	0.7292			
肝転移	0.1332	2.0191	0.7922	5.1457
肺転移	0.1642	2.4663	0.6622	9.1850
骨転移	0.2650			
PS0	0.4126			
PS1	0.8305			
PS2	0.1851			
黄疸の有無	0.9016			
eGFR	0.6826			
初診時CEA	0.9636			
初診時CA19-9	0.8105			
胆管狭窄の有無	0.9311			
胆道ドレナージの有無	0.9311			
二次治療の有無	0.1752	0.4830	0.1687	1.3832
初診時T.Bil	0.4158			
初診時CRP	0.5143			
初診時ALB	0.0199	0.3732	0.1628	0.8555
化学療法開始時CRP	0.0005	1.4791	1.1855	1.8454
化学療法開始時ALB	0.0707	0.4648	0.2025	1.0668

cox比例ハザードモデル

mGPS0-2、化学療法開始時のCRP、ALB、mGPS0-2が、予後と関係するかcox比例ハザードモデルで検討した(表7)。この結果、化学療法開始時のmGPS2が、P値0.0456、ハザード比2.7261、95%CI 1.0198-7.2876と予後不良な因子と考えられた。この結果を踏まえて、対象症例をmGPS0-1とmGPS2の2群にわけて、 Kaplan-Meier法で生存期間を検討した。その結果、mGPS0-1群の生存期間中央値は536日に対し、mGPS2群の生存期間中央値は325日で、ログランクテストにてP値0.038と有意差を認めた(図8)。胆道癌は、閉塞性化膿性胆管炎を高頻度に合併する。今回の対象症例に関しては、64.3%で胆道ドレナージが施行されていた(表3)。このため、初診時のCRPや、CRPを含むmGPSは切除不能胆道癌以外に併発した胆管炎等の影響を受け、本来の切除不能胆道癌の予後予測には適さないと思われた。これに対し、適切な胆道ドレナージが施行され、胆管炎が制御されれば化学療法施行前のCRP、ALB、mGPS0-1/

表6 mGPS (modified Glasgow Prognostic Score)

	血清アルブミン	CRP
Score0	≥3.5g/dl	≤1.0mg/dl
Score1	≥3.5g/dl	>1.0mg/dl
	<3.5g/dl	≤1.0mg/dl
Score2	<3.5g/dl	>1.0mg/dl

表7 胆道癌に対するGEM+CDDP療法の予後予測因子の検討-2

初診時/化学療法開始時 ALB/CRP/mGPSの検討

	P値	ハザード比	95% C.I.	
			下限値	上限値
初診時CRP	0.5143			
初診時ALB	0.0199	0.3732	0.1628	0.8555
初診時mGPS0	0.3729			
初診時mGPS1	0.6040			
初診時mGPS2	0.5990			
化学療法開始時CRP	0.0005	1.4791	1.1855	1.8454
化学療法開始時ALB	0.0707	0.4648	0.2025	1.0668
化学療法開始時mGPS0	0.2083	0.4491	0.1290	1.5628
化学療法開始時mGPS1	0.4645			
化学療法開始時mGPS2	0.0456	2.7261	1.0198	7.2876

cox比例ハザードモデル

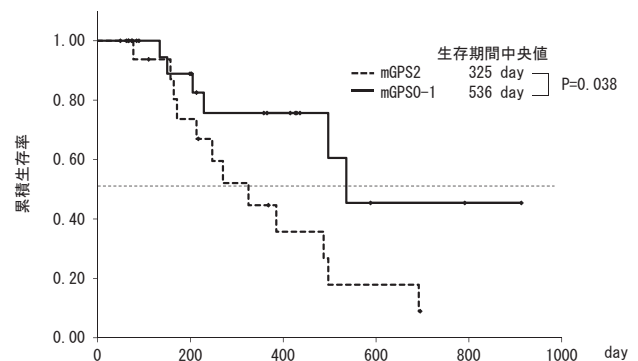


図8 mGPS2/mGPS0-1の区分での生存曲線

mGPS2の区分は、本来の切除不能胆道癌の独立した予後予測因子となりうるのではないかと推測した。

### ま と め

当院における切除不能胆道癌に対するGC療法は、忍容性が認められ、有効な化学療法であった。化学療法開始前のmGPS0-1/2の区分は、予後予測因子となる可能性がある。

### 文 献

- 1) Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours : a multicentre randomised phase II study-The UK ABC-01 Study. Br J Cancer, 2009 ; 101 : 621-627.
- 2) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer, N Engl J Med. 2010 ; 362 : 1273-1281.
- 3) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer : a comparative multicentre study in Japan, Br J Cancer. 2010 ; 103 : 469-474.
- 4) Laird BJ, Fallon M, McMillan DC, et al. Quality of Life in Patients With Advanced Cancer : Differential Association With Performance Status and Systemic Inflammatory Response, J Clin Oncol. 2016 ; 34(23) : 2769-2775.