

# 治療

## ③化学療法：遠隔転移

がん研有明病院肝胆膵内科 尾阪将人

### ポイント

- 胆道癌化学療法はここ数年で分子標的薬の開発が進んでいるが治療の中心は依然、殺細胞抗癌剤治療である。
- その中心はゲムシタビン，シスプラチン，S-1 である。
- 2次治療のエビデンスが作られつつある。

### ①はじめに

胆道癌は膵癌とともに予後不良な悪性腫瘍の代表であり，特に遠隔転移を有する症例や術後再発症例では，いまだに有効な治療手段がないと思われる状況である。

薬物治療開発の中心であった欧米諸国では希少癌であるため，新規薬剤開発が進みにくい分野であったが，最近では国内外より有効な化学療法のエビデンスが報告されている。

この項では，遠隔転移を有する胆道癌に対する化学療法の現状と展望について解説する。

### ② 切除不能胆道癌に対し化学療法はどのくらい効くようになったのか？

切除不能胆道癌(肝内胆管癌，肝外胆管癌，胆嚢癌，乳頭部癌)に対するゲムシタビン単独療法とゲムシタビンとシスプラチン併用療法(GC療法)とを比較するランダム化第Ⅲ相試験(ABC-02試験)<sup>1)</sup>と，国内で行われたランダム化第Ⅱ相試験(BT-22試験)<sup>2)</sup>の結果を(表1)に示す。奏効割合(30%以上縮小した患者の割合)はゲムシタビンが15.5%であるのに対し，

GC療法は26.1%と大きく改善した。また，長期成績(全生存期間)の結果は，ゲムシタビン単独療法の実生存期間中央値は約8カ月であるに対し，GC療法は約1年と有意に良好であることが示されている[ABC-02試験における生存期間中央値：11.7カ月対8.1カ月 ハザード比0.64(95%信頼区間：0.52-0.80)， $p < 0.001$ ]。

これらの結果より，切除不能胆道癌遠隔転移を有する胆道癌に対する化学療法は，まだまだ予後不良であるものの，進歩していることがわかる。

### ③ 1次治療の標準治療

国内外のガイドラインではGC療法が全身状態良好な患者における第一選択治療として推奨されている。

国内においては上述のGC療法のほかに，経口抗癌剤S-1が胆道癌に対し保険承認されており，ゲムシタビンとS-1の併用療法(GS療法)や，ゲムシタビン，S-1，シスプラチン併用療法(GCS療法)も標準治療の1つとして用いられている。

#### 1)GC療法とは

ゲムシタビン，シスプラチン併用療法である(図1)。上述のように，それまでの標準治療であったゲ

表1 ゲムシタビン単独療法とGC療法の有効性

試験名	年	レジメン	治験数(人)	奏効率(RR)	生存期間中央値(MST)(月)	ハザード比(HR)	無増悪生存期間(PFS)(月)	ハザード比(HR)
ABC-02 <sup>1)</sup>	2010	ゲムシタビン単独	206	15.5%	8.1		5	
		GC	204	26.1%	11.7	0.64	8	0.63
BT-22 <sup>2)</sup>	2010	ゲムシタビン単独	42	11.9%	7.7		3.7	
		GC	41	19.5%	11.2	0.69	5.8	

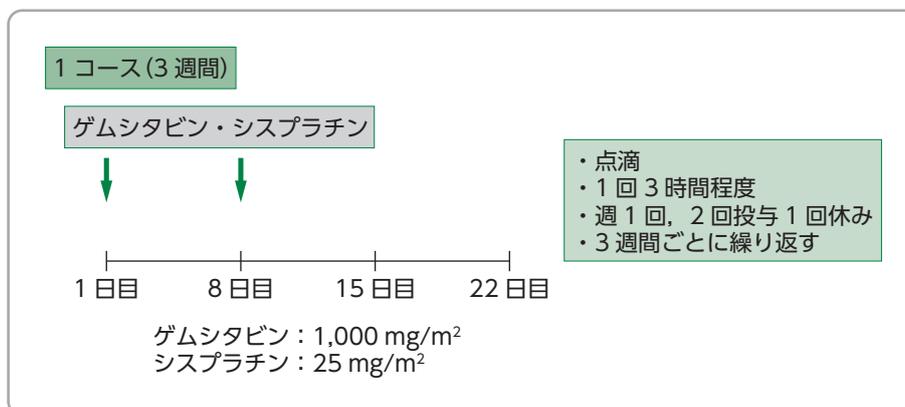


図1 GC療法

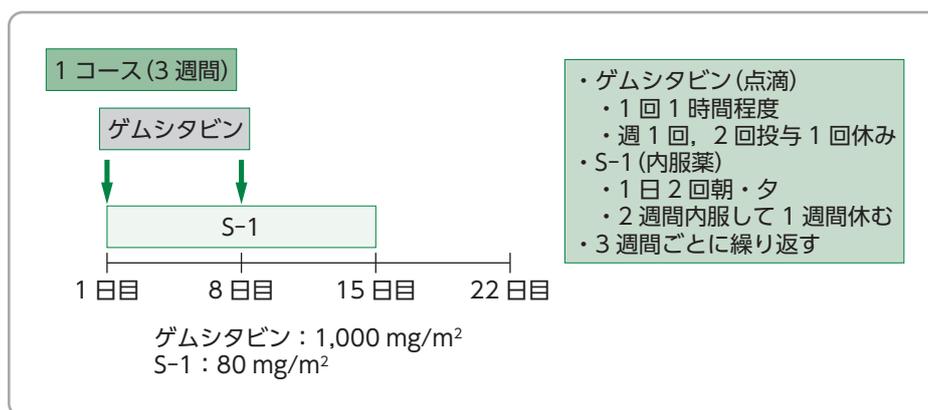


図2 GS療法

表2 GC療法とGS療法の比較

試験名	年	レジメン	治験数 (人)	奏効率 (RR)	生存期間中央値 (MST)(月)	ハザード比 (HR)	無増悪生存期間 (PFS)(月)	ハザード比 (HR)
JCOG11113 <sup>3)</sup>	2019	GC	175	32.4%	13.4		5.8	
		GS	179	29.8%	15.1	0.945	6.8	0.864

ムシタビンと比較し、高い治療効果が証明されている。シスプラチンが使用されているが、25 mg/m<sup>2</sup>と比較的少量投与のため有害事象、特に消化器毒性は軽度である。

GC療法の主な副作用は、好中球減少(25.3%)、倦怠感(37%)、血小板減少(17%)、ヘモグロビン減少(17%)、胆管炎(8%)である。

### 2)GS療法とは

ゲムシタビン+S-1併用療法である(図2)。国内において標準治療であるGC療法に対する非劣性を検証する比較第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>が行われ、GC療法に対する非劣性が証明されているレジメンである(表2)。S-1は経口剤であるため、シスプラチン投与時のような長時間の点滴が不要であることがメリットとなる。

GS療法の主な副作用は、好中球減少(59.9%)、悪

心(31.6%)、口内炎(28.8%)、下痢(20.9%)である。

### 3)GCS療法とは

ゲムシタビン+S-1+シスプラチン併用療法である(図3)。国内において標準治療であるGC療法に対する優越性を検証する比較第Ⅲ相試験<sup>4)</sup>が行われ、GC療法に対する優越性が証明されているレジメンである(表3)。3剤併用による高い腫瘍縮小効果が認められ、局所進行非切除例においてconversion切除を行った症例が報告されている。

### 4)GC療法, GS療法, GCS療法の使い分けは?

これら3つのレジメンを使い分ける明確な基準はない。

GS療法は、シスプラチン投与時のような長時間の点滴が不要であることがメリットである一方、GC療法に比べて下痢や口内炎、皮疹が多くみられる。

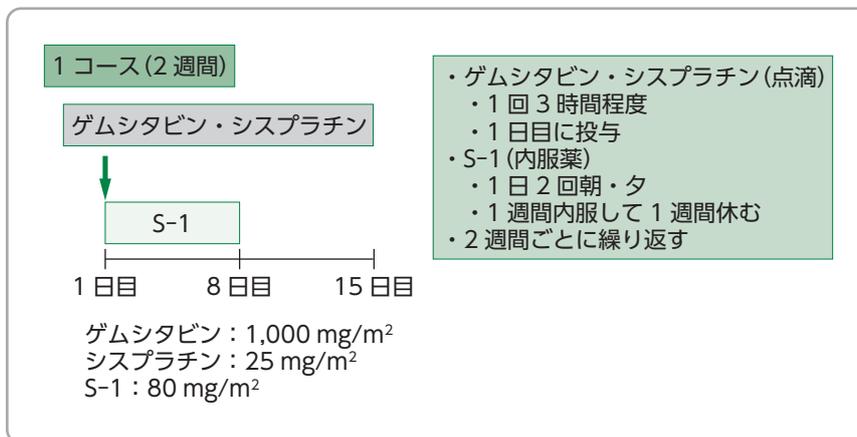


図3 GCS療法

表3 GC療法とGCS療法の比較

試験名	年	レジメン	治験数 (人)	奏効率 (RR)	生存期間中央値 (MST)(月)	ハザード比 (HR)	無増悪生存期間 (PFS)(月)	ハザード比 (HR)
KHBO1401 <sup>4)</sup>	2018	GC	123	15.0%	12.6		5.5	
		GCS	123	41.5%	13.5	0.791	7.4	0.748

GCS療法は高い奏効割合を示し、奏効例では切除を企図できるメリットがある一方、現在保険承認されている薬剤をすべて使用するレジメンであるため、非奏効例では2次治療の選択肢がなくなってしまう。腫瘍状況、患者の全身状態、主要臓器機能、通院のしやすさなどから総合的に判断する。

#### ④ 胆道癌化学療法—2次治療

国内においてはS-1が暫定的に2次治療として用いられているが、大規模な第Ⅲ相試験は行われていない。

一方、海外では大腸癌で用いられているFOLFOX (5FU, レボホリナート, オキサリプラチン併用療法)の有効性が報告されている(国内未承認)。胆道癌では、さまざまな遺伝子異常とその変異に基づいた治療開発が試みられ、すでに有効性が報告されている薬剤も出てきている。このように、胆道癌2次治療においても治療選択が拡がりつつあり、今後の治療成績の向上が期待される。

#### ⑤ 免疫療法は？

胆道癌に対する免疫療法の有効性が期待されており、現在1次治療、2次治療ともに臨床試験が行われている。さらに、上述した標準治療への上乗せ効果を検証する臨床試験も行われている。

また、全胆道癌患者の約1%では、高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)と呼ばれるDNA複製時の複製ミスに対する修復機構の機能低下状態にあるとされている。この状態の患者は、抗PD-1抗体であるペンブロリズマブが有効であると報告されている。

#### ⑥ まとめ

予後不良の悪性腫瘍である遠隔転移を有する胆道癌であるが、化学療法が着実に進歩してきている。新たな治療開発も進んでおり、今後の治療成績の向上に期待したい。

#### ●参考文献

- 1) Valle J, et al: N Engl J Med. 2010; 362: 1273-1281.
- 2) Okusaka T, et al: Br J Cancer. 2010; 103: 469-474.
- 3) Morizane C, et al: Ann Oncol. 2019; 30: 1950-1958.
- 4) Sakai D, et al: Ann Oncol. 2018; 29 (Supplement 8) viii205-viii270.

# III 治療

## ④化学療法：分子標的治療薬の開発と癌ゲノム医療の現状

神奈川県立がんセンター消化器内科 上野 誠

### ポイント

- 胆道癌では、大腸癌や胃癌と異なり、全体での分子標的治療薬の開発は進まなかった。
- 胆道癌では、癌遺伝子異常が認められ、治療標的となりえる。胆嚢癌，肝外胆管癌，肝内胆管癌，乳頭部癌で癌遺伝子異常の発現種類，割合が異なる。

### ① はじめに

近年，他癌種では，上皮細胞増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor : EGFR)や血管内皮細胞増殖因子(vascular epidermal growth factor : VEGF)を標的とした分子標的治療薬が日常に多く導入され，また免疫チェックポイント阻害薬の登場で大きく癌薬物療法は変化した。さらに最近は，癌に発現した遺伝子変異を解析し，その遺伝子異常別の分子標的治療薬の開発も盛んに行われるようになってきた。胆道癌でも，ゲムシタビン+シスプラチン(GC)が標準治療として確立後<sup>1)</sup>，分子標的治療薬の開発に目が向けられてきた。近年は，さらに癌ゲノム医療の時代となり，癌遺伝子変異に基づく治療戦略も注目されている。本稿では，その開発の現状，今後の展望について，紹介する。

### ② EGFR 阻害薬の開発

肺癌ではエルロチニブ，ゲフィチニブなどのEGFRチロシンキナーゼ阻害薬が，大腸癌ではセツキシマブ，パニツムマブなどの抗EGFR抗体が用いられている。胆道癌では67~100%にEGFRの過剰発現が認められ，厳しい予後と相関するとの報告がある。そのため，胆道癌でもGC療法へのさらなる上乗せを目指し，セツキシマブとの併用が注目された。早期試験では，ゲムシタビン+オキサリプラチン(GEMOX)療法+セツキシマブの奏効割合58%，無増悪生存期間中央値9.0カ月として注目された。そのため，BINGO試験と呼ばれるGEMOXにセツキシマブを上乗せしたランダム化第Ⅱ相試験が行われたが，無増悪生存期間，全生存期間両者で上乗せ効果を認めなかった<sup>2)</sup>。

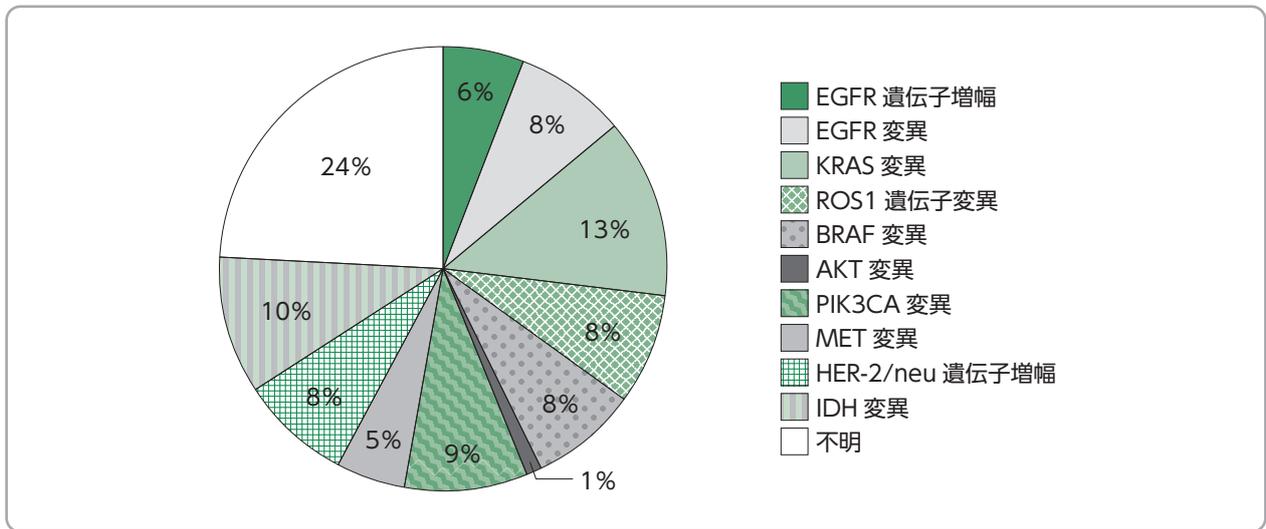
チロシンキナーゼ阻害薬としては，韓国から，GEMOXにエルロチニブを加えた第Ⅲ相比較試験が報告された。268人の患者が登録され，主要評価項目であるPFSは，GEMOX群4.2カ月，GEMOX+エルロチニブ群5.8カ月(p=0.0796)であり，有意な延長を認めなかった。生存期間中央値についても，GEMOX群9.5カ月，GEMOX+エルロチニブ群9.5カ月(p=0.6110)であり，同様に有意な延長を認めなかった<sup>3)</sup>。その後は，大規模なEGFR阻害薬の開発は行われていない。

### ③ VEGF 阻害薬の開発

ソラフェニブは，腫瘍細胞でのRAS/RAF/MEK/ERK経路のシグナル伝達を阻害するとともに，血管内皮細胞でPDGFRやVEGFRをブロックして血管新生を阻害する。本剤は肝細胞癌では標準治療に位置付けられるが，胆道癌においては奏効率0%，生存期間中央値9カ月と報告され有効性を示せなかった。英国のグループは，cediranibというVEGFR阻害薬をGC療法に上乗せした第Ⅱ相ランダム化試験を行ったが，無増悪生存期間の改善を認めなかった<sup>4)</sup>。その後，二次治療での血管新生阻害薬の開発が探索的に行われているが，有望な結果は得られていない。

### ④ 個別化医療の時代へ

上記のように分子標的治療薬の胆道癌全体を標的とした開発は進んでいない中，各胆道癌での遺伝子変異が注目されるようになった。海外では，肝内胆管癌が多く，その変異が中心であるが，MET，IDH，HER2増幅など複数の遺伝子異常が報告された(図1)<sup>5)</sup>。そのため，頻度は限定的であるが，各分子標的別の治療



**図1 胆道癌における癌遺伝子異常**

Geynisman DM, et al: Discov Med. 2012; 14: 41-57. より引用改変

開発が急激に進んでいる。遺伝子変異の解析には、組織、あるいは血液を用いた癌遺伝子パネル検査が中心に行われているが、より少ない組織量で検査可能な、*in situ* ハイブリダイゼーションも、特定の遺伝子に限定する形で行われている。以下に、胆道癌領域で注目される遺伝子変異を紹介する。

### 1) BRAF 変異

BRAF V600E 変異は、肝内胆管癌の5~7%に出現する。BRAF V600E 変異を有する悪性黒色腫では、同変異を標的とする dabrafenib と MEK 阻害薬である trametinib の併用療法が標準治療に位置付けられている。胆道癌においても、同様の奏効が期待され、ROAR 試験と呼ばれる固形癌に対する dabrafenib+trametinib 併用療法の第Ⅱ相試験が行われ、2019年1月、ASCO GI 2019にて、胆道癌コホートの結果が報告された。BRAF V600E 変異陽性率は、肝内胆管癌で約9%であり、35人が登録。奏効割合は42%(施設判定)であり、無増悪生存期間(PFS)中央値は9.2カ月、生存期間(OS)中央値は11.7カ月であった。現在、本邦で dabrafenib+trametinib 併用療法の承認は得られていないが、早期の承認が待たれる治療である。

### 2) IDH1 変異

IDH1 変異は、DNA ヒストン脱メチル化を阻害し、細胞の癌化を誘導する。急性骨髄性白血病では10~40%の頻度で変異が認められるとされ、IDH1 阻害薬 ivosidenib は、FDA でも承認されている薬剤である。肝内胆管癌においても15%程度の IDH1 変異が報告され、ESMO 2019 で ClarIDHy 試験と呼ばれる第Ⅲ相試験の結果が報告された。本試験では、

IDH1 遺伝子変異を有する肝内胆管癌を対象に、ivosidenib とプラセボ群に対し、主要評価項目を無増悪生存期間として比較試験が行われた。中央判定による PFS は、ハザード比 0.37(95% CI : 0.25-0.54,  $p < 0.001$ )。PFS 中央値 2.7 カ月 vs. 1.4 カ月であった。クロスオーバーが許容されており、OS の ITT 解析では、ハザード比 0.69(95% CI : 0.44-1.10,  $p = 0.06$ ) と差を認めなかったものの、クロスオーバーの影響を考慮した OS での解析(RPSFT 法)では、ハザード比 0.46(95% CI : 0.28-0.75,  $p < 0.001$ ) で有意差を認めた<sup>6)</sup>。現在のところ、同薬剤の開発は国内では進んでいない。今後、海外で本薬剤が承認されるのか、国内で同様の標的をターゲットとした開発が進むのか、注目していく必要がある。

### 3) FGFR2 融合遺伝子

肝内胆管癌の約8%に線維芽細胞増殖因子受容体(fibroblast growth factor receptor : FGFR) 融合遺伝子・再構成遺伝子変異が認められる。ペミガチニブは、FGFR1-3 を選択的に阻害する薬剤であり、その安全性、有効性を評価する第Ⅱ相試験が報告された。対象は、化学療法歴を有する進行肝内胆管癌であり、コホート A では、FGFR2 融合遺伝子/遺伝子再構成を有する100例に投与が行われた。主要評価項目は、奏効割合であり35.5%、不変を含む病勢制御割合は82%であった。PFS 中央値 6.9 カ月、OS 中央値 21.7 カ月と報告され<sup>7)</sup>、希少フラクションであることから、本試験により既にペミガチニブは、FGFR 融合遺伝子変異を有する肝内胆管癌に米国で承認されている。本邦を含め、世界で複数の FGFR 阻害薬の開発が行われており、今後の承認が待たれる。

#### 4) HER2 変異

胆道癌においても、乳癌や胃癌で報告される HER2 遺伝子増幅が認められる。胆道癌では、各部位で発現率に違いがあり、胆嚢癌 16%、肝外胆管癌 11% の頻度で報告されている<sup>8)</sup>。近年、抗 HER2 抗体とトポイソメラーゼ I 阻害薬を結合した抗体薬物複合体であるトラスツズマブデルクステカンが、次世代の抗 HER2 薬として注目されている。本薬剤を用いた HER2 陽性胆道癌の医師主導試験も本邦で進行中である。

#### 5) KRAS 変異

KRAS 遺伝子変異に対する分子標的治療薬の開発は難しく行われていなかったが、最近 KRAS G12C に対する AMG510 を代表とする分子標的薬の開発が進行中である。KRAS は GTP が結合し、下流へのシグナル伝達が活性化する。AMG510 は、GDP が結合した不活型の高次構造を保持することにより、特異的かつ不可逆的に KRAS12C を阻害する低分子化合物である。肺癌、大腸癌の開発がメインであるが、胆道癌でも数%に患者が存在し、今後の展開が注目される。

#### 6) ROS1 遺伝子変異

ROS1 遺伝子と別の遺伝子が融合し、ROS1 再構成が生じると、癌細胞増殖のドライバー遺伝子となることが知られている。胆道癌、特に肝内胆管癌で 10% 程度 ROS1 遺伝子変異が存在すると報告されている。胆道癌での開発は進んでいないが、肺癌では ROS1 に対し、エヌトレクチニブやクリゾチニブが保険承認されている。近年は胆道癌単独だけでなく、臓器横断的な遺伝子変異別の開発が行われる可能性もある。

#### ⑤ 免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント阻害薬の代表である programmed death receptor-1 (PD-1) 抗体、programmed death ligand-1 (PD-L1) 抗体は、従来の

分子標的薬と抗腫瘍効果の機序は異なり、T 細胞免疫システムの活性化が主な作用であるが、広義には、分子標的治療薬といえる。胆道癌においては、ニボルマブ、パンプロリズマブをはじめ、複数の薬剤の第Ⅲ相試験を中心とした開発が進んでいるが、保険承認にはいたっていない。

#### ⑥ おわりに

胆道癌の分子標的治療薬の開発は、全領域を対象とした開発ではうまくいかなかったが、癌ゲノム時代に入り、再度、癌遺伝子別の開発が注目されている。胆道癌として、あるいは癌遺伝子異常別の臓器横断的な開発、両者の方向性がある。さまざまな開発が進んでおり、現在承認されている薬剤はないが、今後の進展が待たれる。

#### ▲ ピットフォール

- 組織での癌遺伝子パネル検査には、十分な組織量が必要で、手術検体、肝腫瘍生検は可能だが、胆管生検や内視鏡的穿刺吸引検体では、難しい場合がある。
- 癌遺伝子異常に基づく開発は、胆道癌として行われる場合もあるが、臓器横断的な開発として行われることも多い。発現頻度は少ないながらもその治療機会を逃さないように、癌遺伝子異常のスクリーニングを行うことが重要である。

#### ● 参考文献

- 1) Valle J, et al: N Engl J Med. 2010; 362: 1273-1281.
- 2) Malka D, et al: Lancet Oncol. 2014; 15: 819-828.
- 3) Lee J, et al: Lancet Oncol. 2012; 13: 181-188.
- 4) Valle JW, et al: Lancet Oncol. 2015; 16: 967-978.
- 5) Geynisman DM, et al: Discov Med. 2012; 14: 41-57.
- 6) Abou-Alfa GK, et al: Lancet Oncol. 2020; 21: 796-807.
- 7) Abou-Alfa GK, et al: Lancet Oncol. 2020; 21: 671-684.
- 8) Zehir A, et al: Nat Med. 2017; 23: 703-713.

# IPNB

東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野 古川 徹

Intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)とは胆道内乳頭状腫瘍をさし、拡張胆管内に細線維血管茎をもって発達した乳頭状増殖をみる腫瘍で、『胆道癌取扱い規約』にはIPNBの定義として以下のように記載されている。

「肉眼的に同定される乳頭状腫瘍性病変であり、病変部胆管は拡張し、嚢胞状の拡張を示す例もある。粘液の過分泌、粘液貯留を伴う例がある。肝外胆管では肝外胆管内乳頭状腫瘍、胆嚢では胆嚢内乳頭状病変と呼ばれる。胆道癌肉眼分類の乳頭型の形態を示す。顕微鏡的には、狭い線維性血管芯を伴う上皮の乳頭状の増殖であり、管状成分も混在する。腫瘍性上皮として、胆管固有上皮、化生腸上皮、オンコサイト型上皮、胃型上皮があり、また異型度により、軽度異型～中等度異型(境界病変)、高度異型(高分化型腺癌、上皮内癌)に分類され、胆管壁内外あるいは胆嚢壁内外への浸潤を示す例は浸潤性胆道内乳頭状腫瘍と呼ばれる。浸潤部は粘液癌あるいは通常の胆道癌(管状腺癌)の形態を示す。高分化型腺癌、上皮内癌および壁内外への浸潤を示す胆道内乳頭状腫瘍は胆道癌、胆嚢癌の乳頭型に分類される。」<sup>1)</sup>

この記述はIPNBの特徴をよく捉えており、この記述に沿って解説を加える。

IPNBの最も重要なポイントは、「病変部胆管は拡張し、嚢胞状の拡張を示す例もある」で、この場合の胆管拡張は腫瘍を入れた拡張であって、胆道下流側が腫瘍で狭窄あるいは閉塞することによる拡張ではない。すなわち、拡張胆管内に腫瘍が認められるのがIPNBであり、拡張胆管外下流側に腫瘍が認められるもの多くは通常型胆管癌とみなされる(図1)。IPNBで粘液貯留を認めるのは1/3程度であり、粘液の有無は診断の必須項目ではない。

組織学的特徴、すなわち「顕微鏡的には、狭い線維性血管芯を伴う上皮の乳頭状の増殖であり、管状成分も混在する」は、IPNBの核心的所見となる。特に、「狭い線維性血管芯を伴う上皮の乳

頭状の増殖」は重要で、図2のように、IPNBでは拡張胆管内腔によく発達した乳頭状増殖を呈する腫瘍性上皮をみるが、その腫瘍性上皮を支える間質は狭いこと、上皮の丈に比べて幅が狭いことが特徴となる。ときに、分岐を伴って乳頭の構造が複雑化するが、その際も上皮の間質は狭い。丈が低い乳頭状増殖で明瞭な線維性血管芯を欠く腫瘍性上皮はbiliary intraepithelial neoplasia (BillIN)に相当すると考えられる。丈の高さの目安として、5mmを超えるのがIPNBで、5mm以下のものはBillINであることが多いとされる<sup>2)</sup>。

IPNBの乳頭状増殖には種々のバリエーションがあり、それは、胃型/gastric、腸型/intestinal、膵胆道型/pancreatobiliary、オンコサイト型/oncocyticに分けられる<sup>3)</sup>。胃型IPNBは胃腺窩あるいは幽門腺に類似し、腸型IPNBは絨毛状で大腸腫瘍に類似し、膵胆道型IPNBは複雑なシダの葉状を呈し、オンコサイト型は好酸性細胞が葉状に増殖する<sup>3)</sup>。幽門腺型は管状を呈する。粘液を伴うものは腸型に多い。また、これら垂型は特徴的な浸潤病変とも関連し、胃型、膵胆道型は管状腺癌、腸型は粘液癌、オンコサイト型はオンコサイト型癌を伴うことが多い。さらに、これら垂型は予後とよく関連し、胃型、オンコサイト型、

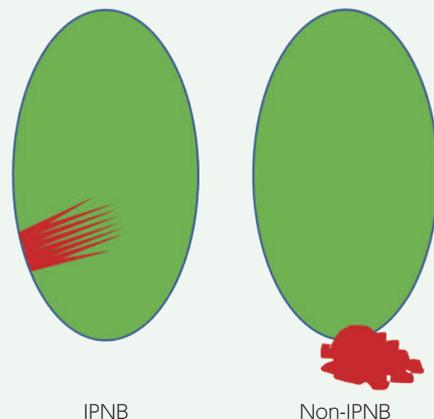


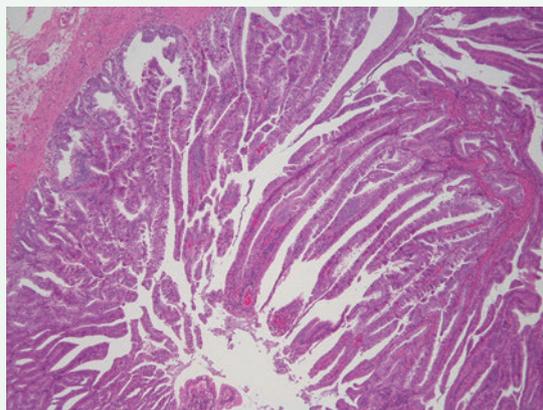
図1 IPNBの概念

IPNBは拡張した胆管内腔に腫瘍を認める(IPNB)が、通常型胆管癌は拡張胆管の下流に腫瘍がある(non-IPNB)。

腸型，臍胆道型の順に予後は悪くなる<sup>4)</sup>。

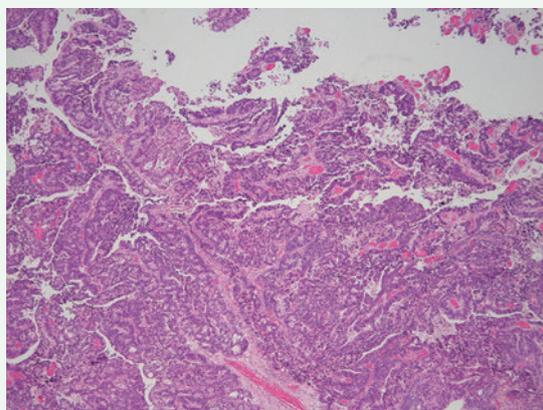
IPNBは種々の程度の異型を呈し，また，非浸潤性病変と浸潤性病変に分けられる。軽度異型～中等度異型腫瘍は腺腫に，高度異型腫瘍は腺癌に相当し，胆管壁内外あるいは胆嚢壁内外への浸潤を示す例は浸潤性胆道内乳頭状腫瘍と呼ばれる。

2018年に日韓の病理，外科研究者のグループより，IPNBを病理組織学的に，狭い線維性血管芯を伴う乳頭状腫瘍をtype 1 IPNB，やや幅広く不整な乳頭状を呈する腫瘍をtype 2 IPNBとする分類が発表された<sup>2)</sup>(**図2, 3**)。この分類は，従来からの分類にある「乳頭状胆管癌」とされる腫瘍とIPNBの異同についての検討から出てきた概念である。乳頭状胆管癌とは肉眼的に乳頭状を呈する腫瘍と定義されており，それにはIPNBのように微細乳頭状を呈するものから，ゴツゴツした不整な乳頭状を呈するものまで含まれる，より包括的な分類枠となっていた。それを概念的に整理するため，乳頭型胆管癌をtype 1 IPNB，type 2 IPNB，それ以外と分けるのが適切であるとするコンセンサスが形成された。よって，type 1 IPNBは従来からいわれていたclassical IPNBであり，type 2 IPNBはatypical IPNBとみなすことができる。分子異常の比較で，type 1 IPNBには*KRAS*，*GNAS*変異が多く，type 2 IPNBには*TP53*，*SMAD4*，*KMT2C*変異が多く認められることが<sup>5)</sup>，また，日韓の694例を集積した大規模観察研究の5年生存率比較で，type 1 IPNBは75.2%，type 2 IPNBは50.9%と，type 1 IPNBが有意に予後のよいことが示されている<sup>4)</sup>。



**図2** type 1 IPNBの病理組織像

微細な線維性血管芯を有する乳頭状腫瘍。Hematoxylin-eosin染色。原図40倍。



**図3** type 2 IPNBの病理組織像

不整で間質の幅が広い不整な乳頭状増生を示す。Hematoxylin-eosin染色。原図40倍。

●参考文献

- 1) 日本肝胆膵外科学会編：胆道癌取扱い規約 第6版．金原出版，東京，2013．
- 2) Nakanuma Y, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018; 25: 181-187.
- 3) Furukawa T, et al: Virchows Arch. 2005; 447: 794-799.
- 4) Kubota K, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2020; 27: 581-597.
- 5) Aoki Y, et al: J Pathol. 2020 ; 251 : 38-48.

## おわりに

日本消化器病学会難治癌対策委員会が発行する難治癌シリーズ第2弾として今回は「胆道癌」を取り上げた。「胆道癌」も第1弾で取り上げた膵癌と同様、治療成績が不良な代表的な癌であり、治療成績向上は喫緊の課題である。

現在、日本胆道学会理事長をさせていただいているが、日本は、胆道癌の罹患率が欧米と比べて高い上に、消化器内科医、消化器外科医、腫瘍内科医のレベルも極めて高く、世界をリードすべき立場にある。今後、新しい診断法、治療法などがわが国から発信されることを期待している。

本冊子は、胆道癌を専門としていない学会員の先生が、診療の合い間にさっと読めるように工夫している。勤務医、開業医、研究医など、幅広い先生に読んでいただくことで、一人でも多くの胆道癌患者が発見され、最善の治療を受けることができれば存外の喜びである。

東北大学大学院 消化器外科学分野 教授  
日本消化器病学会「難治癌対策委員会(胆道癌)」担当理事

海野倫明

# 消化器難治癌シリーズ 一胆道癌

---

2021年2月

発行： 日本消化器病学会  
編集： 日本消化器病学会 難治癌対策委員会(胆道癌)  
担当理事： 海野 倫明  
委員： 上野 秀樹  
上野 誠  
尾阪 将人  
菅野 敦  
小松 嘉人  
竹内 裕也  
寺島 雅典  
肱岡 範

制作協力： 株式会社 協和企画

---

