

IV 消化器癌の内科的標準治療

八木 覚, 河原祥朗, 岡田裕之, 竹本浩二,
加藤 順, 小林功幸, 河本博文*, 山本和秀

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓・感染症内科学

キーワード: 消化器癌, 内科治療, 化学療法, 内視鏡治療

はじめに

消化器癌の根治的治療は内科的, 外科的にかかわらず完全切除が基本である。つまり局所療法である。また, 不幸にして完全切除が不可能な状態で診断された場合は集学的治療が選択されることになるが, 抗腫瘍療法として現在は化学療法が主体となっている(全身療法)。内科的治療は局所療法と全身療法のどちらにも関わっているが, 消化器は様々な臓器を含んでいて各領域で扱いが大きく異なっている。ここからは各領域について述べていく。

I 上部消化管癌の内科的標準治療

上部消化器癌の中で代表的な食道癌と胃癌についてここでは述べる。この領域では内視鏡技術のソフト面, ハード面の両方の発達に伴い, 早期癌の内視鏡的治療が大きく飛躍し, ESD (Endoscopic submucosal dissection) による早期癌治療が積極的に行われている。一方進行癌であっても, 化学療法が積極的に導入され, 患者の延命に大きく寄与している。

食道癌

1. 内視鏡的治療: Endoscopic mucosal resection (EMR)/endoscopic submucosal dissection (ESD)

リンパ節転移のほとんどない壁深達度m1 (癌腫が粘膜上皮内にとどまる病変), m2 (癌腫が粘膜固有層内にとどまる病変), かつ粘膜切除後の瘢痕狭窄を避けるため, 周在性2/3以下の病巣が内視鏡的治療の絶対的適応となる。また, 深達度m3 (粘膜内にとどまる

癌腫のうち粘膜筋板に達する病変), sm1 (粘膜下層を3等分し, 上1/3にとどまる病変)で臨床的にリンパ節転移が存在しない症例は相対的適応とされている¹⁾。

2. 化学放射線療法

限局期症例 (T1-3 N0, 1 M0の切除可能症例, 切除不能のT4 N0, 1 M0及び一部のM1/LYM症例)に対する, 非外科的な根治的治療の一つとなっている。抗癌剤は Cisplatin (CDDP) + 5-fluorouracil (5-FU), 放射線照射量は50~60Gyとする治療法が標準的である²⁾。

3. 化学療法

切除不能癌, 術後再発癌に対し, 化学療法単独が適応となる。

1) 5-FU+CDDP

5-FUの持続静注とCDDPの併用が標準的治療として用いられる。奏効率35%, median survival time (MST) 8ヶ月との報告がある³⁾。

2) 5-FU+Nedaplatin (CDGP)

CDDP誘導体の白金化合物であるCDGPは水溶性が高く, 腎毒性はCDDPよりも軽減されている。奏効率39.5%, MST 8.9ヶ月との報告がある⁴⁾。

3) Docetaxel

単剤で行うsecond line以降の化学療法として期待されている。奏効率24%, MST 8.1ヶ月との報告がある⁵⁾。

胃癌

1. EMR/ESD

内視鏡治療の適応病変は, 「分化型癌, 肉眼型は問わないが, 陥凹型では潰瘍(-), 大きさ2cm以下の粘膜癌」とされている⁶⁾。病変を大きく一括で切除できるESD (図1)の普及により適応拡大が試みられ, 粘膜癌のうち「①分化型癌, 潰瘍(-), 大きさ無制限, ②

平成19年10月受理

*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7218 FAX: 086-235-5991

E-mail: h-kawamo@md.okayama-u.ac.jp

分化型癌，潰瘍（+），大きさ3 cm以下，③未分化型癌，潰瘍（-），大きさ2 cm以下」，さらに「④sm 1 癌（粘膜下層に500 μ m以下の浸潤），分化型癌，潰瘍（-），脈管侵襲（-），大きさ3 cm以下」の症例は，過去の外科手術例の検討からリンパ節転移がないと考えられており，理論的には内視鏡的治療で根治する可能性がある。

2. 化学療法

手術不能・再発胃癌において種々の薬剤で生存期間の延長が認められるようになったが，いまだに標準的の化学療法は確立されていない。今後の検討が必要である。

1) S-1

内服薬であり，単剤でも46.5%と奏効率が高く⁷⁾，first line として期待されている。2007年第43回米国臨床腫瘍学会年次学術集会（ASCO2007）において，比較第Ⅲ相試験（JCOG9912）により，これまで臨床試験における reference とされてきた5-FU 単独に劣らない有用性が報告された。

2) S-1/CDDP

ASCO2007にて報告された無作為化第Ⅲ相試験（SPIRITS）により，S-1 単独と比較して，MSTの延長（11.0ヶ月 vs 13.0ヶ月），progression-free survival（PFS）の延長（4.0ヶ月 vs 6.0ヶ月）が認められた。

3) S-1/irinotecan（CPT-11）

切除不能進行・再発胃癌に対するS-1とS-1/CPT-11併用の第Ⅲ相試験の中間報告がASCO2007にて行われており，S-1 単独と比べて奏効率は有意に高かった（26.9% vs 41.5%）。

4) Paclitaxel

単剤で奏効率23.0%との報告があるが⁸⁾，S-1との併用により，奏効率62.5%と良好な結果が得られている⁹⁾。

5) Methotrexate（MTX）/5-FU

癌性腹水を有する対象症例の35.1%に明らかな腹水減少を認め¹⁰⁾，腹膜転移例に有効であると考えられている。

II 大腸癌の内科的標準治療

内科領域における大腸癌の治療は，早期癌に対する内視鏡的治療と切除不能進行癌に対する化学療法とが主となる。大腸癌は近年日本でも増えてきているが，

もともと欧米で多い疾患である。そのため化学療法に関するエビデンスの集積が著しく，本邦でも最近，標準療法としてそれらが導入されている。また，内視鏡領域では従来のEMRに加えてESDも導入されつつあるが上部消化管ほど普及はしていない。

早期大腸癌に対する内視鏡治療

早期大腸癌の内視鏡治療適応病変は，リンパ節転移のないと考えられるもので，すべてのm（粘膜内）癌と一部のsm（粘膜下層浸潤）癌がそれに相当している。sm癌の内視鏡治療による根治基準として，粘膜筋板からのsm浸潤距離1,000 μ m未満で組織型が高分化・中分化型かつ脈管侵襲を認めない病変との指針が出されている¹¹⁾。そのため治療前に拡大観察などを用いて，できるだけ詳細な深達度診断を試みる必要がある。しかし，内視鏡切除した結果より深いsm浸潤度であることが判明した場合には，追加手術を考慮する必要がある。

内視鏡切除の手技に関しては，従来のポリペクトミーや内視鏡的粘膜切除術（EMR）の手技に加え，最近では，胃の早期癌では標準治療となりつつある内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）が大腸においても行われるようになってきている（図2）。スネアによる一括切除が難しい大きな（通常，径20mm以上）側方進展腫瘍（Laterally spreading tumor：LST）などがその適応となる。このような病変は，通常のEMRでは分割切除となってしまう正確な深達度診断に支障をきたすが，ESDでは一括切除可能となる。

切除不能進行大腸癌

切除不能進行大腸癌に対しては，infusion-5FUにI-OHP（オキサリプラチン）を組み合わせたFOLFOXとCPT-11（イリノテカン）を組み合わせたFOLFIRIがこれまでの標準治療であった（図3）。これらのレジメンの登場は，進行大腸癌の治療成績を飛躍的に向上させ，奏効率が50~60%，平均生存期間が20ヶ月に届く優れた成績が報告されている^{12,13)}。

さらに，近年分子標的薬が次々と開発され，FOLFOX，FOLFIRIにさらに分子標的薬を追加することにより，さらにその治療成績は向上している。Bevacizumab（Avastin）は，腫瘍組織の血管新生に主要な役割を果たしているVEGF（vascular endothelial growth factor）に対する抗体である。2004年にRCT

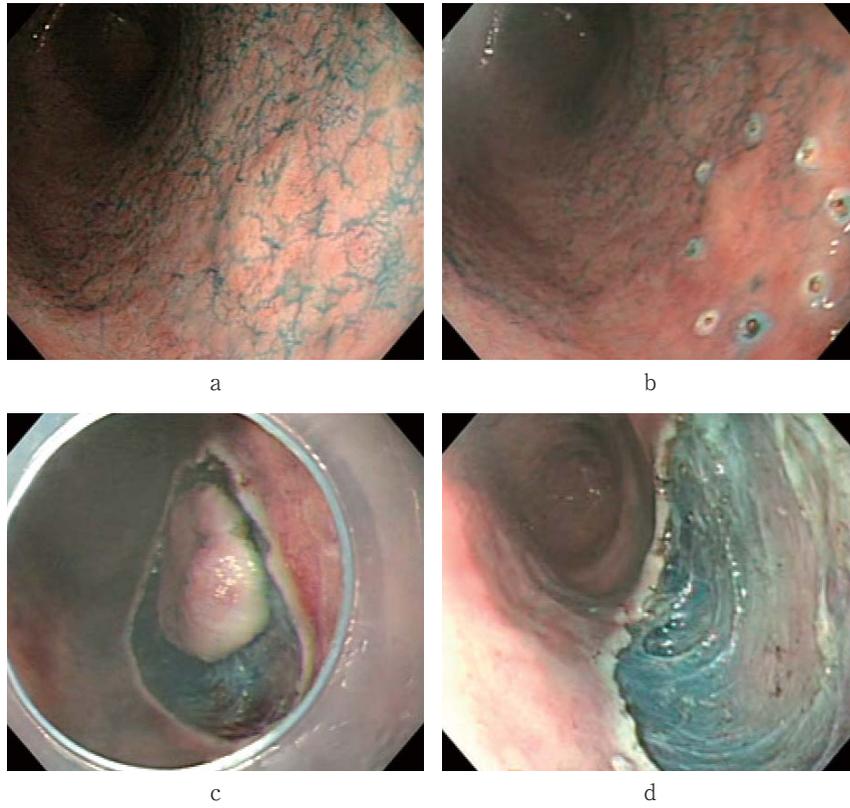
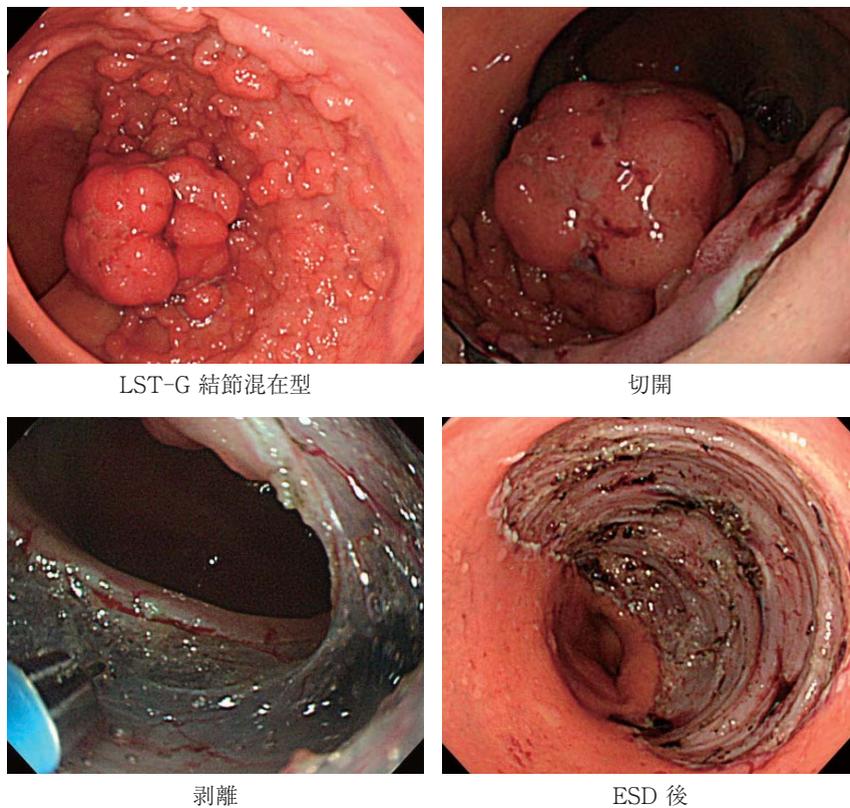


図1 早期胃癌 ESD

a：胃体下部後壁のⅡcに対し，b：マーキング，c：周辺切開を行い，d：一括切除した。



LST-G 結節混在型

切開

剥離

ESD 後

図2 大腸 ESD

にてその効果が証明されて以来¹⁴⁾、欧米では Bevacizumab+FOLFOX が第一選択の治療となっている。2007年6月に本邦においても Bevacizumab が保険認可されたため、欧米同様 Bevacizumab+FOLFOX が切除不能進行大腸癌に対する標準的治療となった。また、近々 EGFR (epidermal growth factor receptor) に対する抗体である Cetuximab (Erbix) も保険適応になる予定であり、2nd line, 3rd line の選択肢も広がり、今後さらに治療成績が向上することが期待される。

Ⅲ 肝細胞癌の内科的標準治療

肝癌が他の癌種と大きく異なる点は、肝癌患者の約80%が肝硬変を合併しているため、肝予備能(背景肝の障害度)が低下していることである。従って、肝癌の治療方針を決定する際には、肝癌の進展度(腫瘍因子)と肝予備能のバランスを考慮して治療法を選択しなければならない¹⁵⁾。

2005年3月に厚生労働省診療ガイドライン支援事業によるわが国初の「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン¹⁶⁾」が刊行された。その中で「肝細胞癌治療アルゴリズム」が提案され、病態に応じた治療法の選択基準が示されている(図4)。このアルゴリズムでは肝障害度、腫瘍数、腫瘍径の3因子によって推奨治療が定められている。

ここではラジオ波焼灼療法(RFA)を代表とする経皮的局所療法、肝動脈化学塞栓療法(TACE)、肝動注化学療法の内科的治療の現況について概説する。

経皮的局所療法

経皮的局所療法は肝予備能を温存しながら同時に局所根治性の高い治療法であり、肝硬変合併肝癌が大半を占める本邦において広く普及してきた。本治療法としてはまずエタノール注入療法(percutaneous ethanol injection therapy; PEIT)が開発され、普及したが、その後、より根治性の高い熱凝固療法であるマイクロ波凝固療法(microwave coagulation therapy; MCT)、ラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation therapy; RFA)が開発されている。現在では最も根治性の高いRFAが経皮的局所療法の第一選択となっており、当科では2001年4月よりRFAを導入している。

1. ラジオ波焼灼療法(RFA)

RFAは主として超音波ガイド下に腫瘍内に電極を挿入し、ラジオ波と呼ばれる周波数500KHzの電磁波を通電することにより、腫瘍を熱凝固壊死させる治療法であり、1回の通電で直径約3cmの球形の範囲が焼灼される。本法は焼灼範囲の広さと高い局所根治性を持つと同時に肝予備能を温存した治療であることより、切除不能の肝予備能低下例においても施行可能な治療法である。また、肝細胞癌は初回根治後も高率に

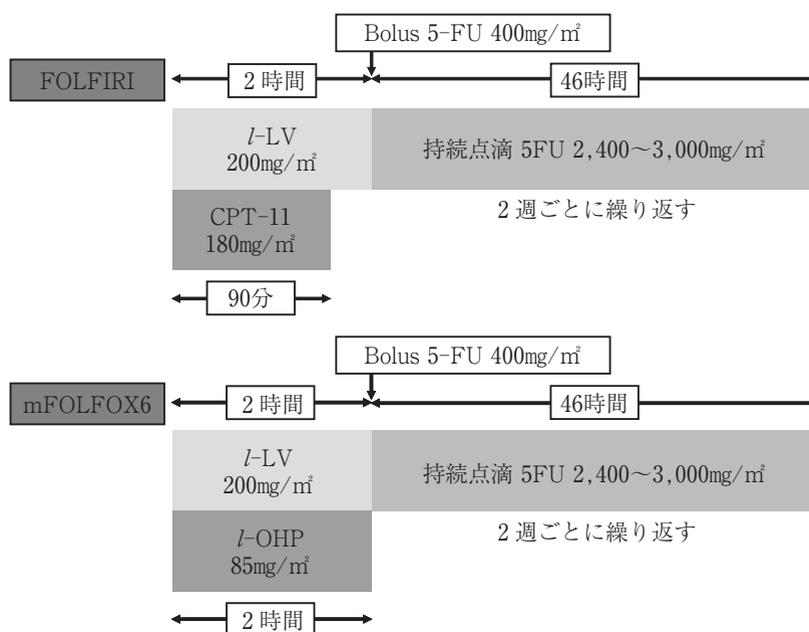


図3 FOLFIRI, FOLFOX の例

繰り返し再発することから¹⁷⁾，肝予備能を比較的温存したラジオ波治療は再発肝癌に対しても有効な治療法である．さらに，侵襲度が低いため入院期間が比較的短く，治療後における患者の QOL が高い．本邦では 2003年 4 月に保険適用となっている．

1) 適応と禁忌

肝癌診療ガイドラインにおける RFA の適応は肝障害度が A あるいは B で，腫瘍径 3 cm 以下，腫瘍数 3 個以内とされている．ただし，基準外であっても局所制御可能と判断される症例に対しては RFA を施行している．除外基準としては，①コントロール不能な腹水・脳症を合併する症例，②プロトロンビン時間 50% 以下の症例，③血小板数 5 万/ml 以下の症例，④門脈腫瘍塞栓，肝外転移合併症例，⑤胆管空腸吻合術後，内視鏡的乳頭切開術後の症例が挙げられる．腫瘍の局在に関して厳密な制限はないが，肝門部病変，門脈・胆管に近接する病変，他臓器（腸管，胆嚢，横隔膜，心臓，胃，膵臓等）に近接する病変，尾状葉（特に Spiegel 葉）に存在する病変については極めて慎重な適応が必要であり，十分な経験がない場合は避けることが望ましい．

2) 治療の実際と工夫

(1) 治療前

多血性肝癌に対しては動注 CT (CTHA)・門脈 CT (CTAP) による staging を行った上で，RFA に先行して TACE を施行する．RFA 前には超音波（プランニングエコー）による結節の同定および穿刺ルートの

設定を行う．また，RFA は根治性の高い治療である一方，重篤な合併症が報告されており，患者に対する十分な説明（インフォームド・コンセント）を行わなければならない．

(2) 治療時

当科ではマイクロコンベックス型探触子を用いて，超音波ガイド下に Cooltip 型電極を病変内に穿刺し，段階的焼灼を行う．

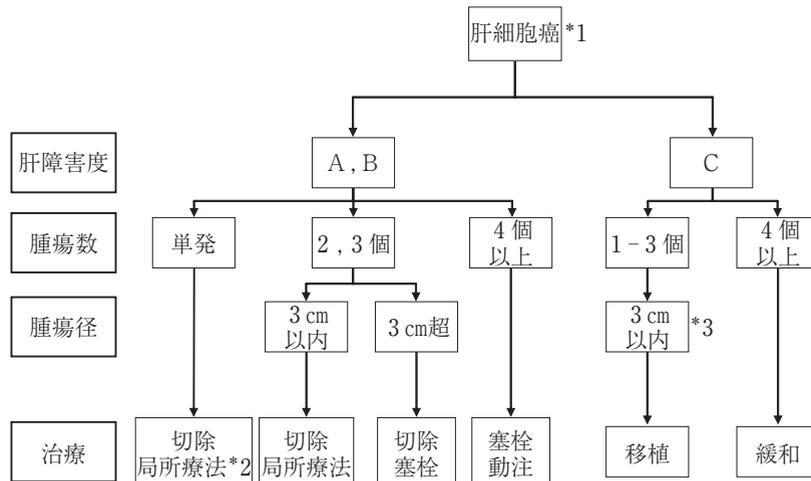
(3) 治療後

ドプラ US にて止血を確認し，抜針時に出血予防目的で，穿刺ルートの凝固固定を行う．治療効果判定は MDCT を施行し，十分な焼灼域（全方向に 5 mm 以上の安全域が原則）が確保されていることを確認し，治療終了とする．

(4) 治療の工夫

合併症を回避する目的で，各種画像にて腫瘍の局在を厳密に診断し，約半数の肝癌結節に対して下記の工夫を行い，安全性を高めている．

- ① マイクロコンベックス型探触子の使用：結節の検出・ターゲティングを容易にし，より確実な穿刺を行う．これまでに東芝・アロカ・GE・日立社製のプローブを共同開発している．
- ② 人工胸水下 RFA：横隔膜下病変，尾状葉病変に対して施行している．
- ③ 人工腹水下 RFA：腸管，胃，胆嚢，心臓，膵臓に近接する病変に対して施行している．
- ④ 内視鏡的経鼻胆管ドレナージ (ENBD) 併用



* 1 . 脈管侵襲，肝外転移がある場合には別途記載

* 2 . 肝障害度 B，腫瘍径 2 cm 以内では選択

* 3 . 腫瘍が単発では腫瘍径 5 cm 以内

図 4 肝細胞癌治療アルゴリズム

RFA：胆管（肝管）に近接する病変に対し、胆管の cooling を行いながら焼灼する。

⑤ 造影超音波下 RFA：局所再発例，描出不良な肝癌結節に対して施行している。

⑥ Real-time virtual sonography (RVS) 併用 RFA：描出不良な肝癌結節に対して施行している。

(5) 治療成績と予後

RFA の予後については，当科（初発肝癌233症例）における肝障害度AあるいはBで，腫瘍径3 cm以下かつ腫瘍数3個以内における3年生存率は79%，5年生存率71%であった（図5）。また，967結節における局所再発率は1年で4%であった。副作用については一過性の疼痛・発熱を約半数に認めた。合併症は約6%に認められ，胸水貯留，胆管狭窄，biloma，肝梗塞，腹水貯留，門脈血栓，血胸，膵炎，胆道出血，皮下出血，皮膚熱傷，心タンポナーデ，肝被膜下血腫，肝膿瘍などであった。今後，さらなる長期予後成績よりRFA の治療適応基準の作成が必要である。

肝動脈化学塞栓療法

肝動脈塞栓療法（transcatheter arterial embolization；TAE）は切除不能な肝癌に対してわが国で最も高頻度に施行される治療法である。栄養血管である肝動脈血流を遮断することにより典型的な多血性肝細胞癌が治療適応となる。また，抗癌剤を併用することにより，肝動脈化学塞栓療法（transcatheter arterial chemoembolization；TACE）とも呼ばれている。

1. 適応と禁忌

動脈血流の豊富な結節性肝細胞癌が適応である。通常，肝切除・局所治療の適応とならない多発例，肝予備能不良例が良い適応である。一方，動脈血流の乏しい高分化型肝細胞癌，びまん型肝細胞癌は治療効果が期待できない。門脈本幹およびその一次分枝の閉塞例，肝不全症例は一般的な禁忌である。

2. 治療の実際

マイクロカテーテルを用いた区域・亜区域レベルの segmental TACE が標準治療となっている。当院では DSA と CT (IVR-CT) を組み合わせた CT-angio system を用い，動注 CT (CTHA)・門脈 CT (CTAP) による肝癌の staging を行い，より精度の高い診断と TACE を行っている。塞栓物質としては，抗癌剤と油性造影剤である lipiodol の混合物（エマルジョン）と多孔性ゼラチン粒（ジェルパート）を用いている。抗癌剤としてはエピルビシン，ドキソルビシン，マイトマイシンC，シスプラチンなどが用いられているが，抗癌剤の有効性について比較試験は報告されておらず，現在当科にて TACE におけるエピルビシンとシスプラチンのランダム化比較試験（RCT）を行っている。

3. 治療成績と予後

第17回全国原発性肝癌追跡調査報告¹⁸⁾では，TACE 単独症例23,368例における5年生存率は22.6%，肝障害度Aでは29.8%，腫瘍個数1個では29.7%であった。治療効果判定は CR 27.8%，PR 43.5%であった。TACE 後の重篤な合併症としては肝不全，肝梗塞，肝膿瘍，胆嚢炎・胆管壊死，胆汁嚢胞（biloma），食道・胃静脈瘤の増悪，造影剤・抗癌剤によるアレルギー反

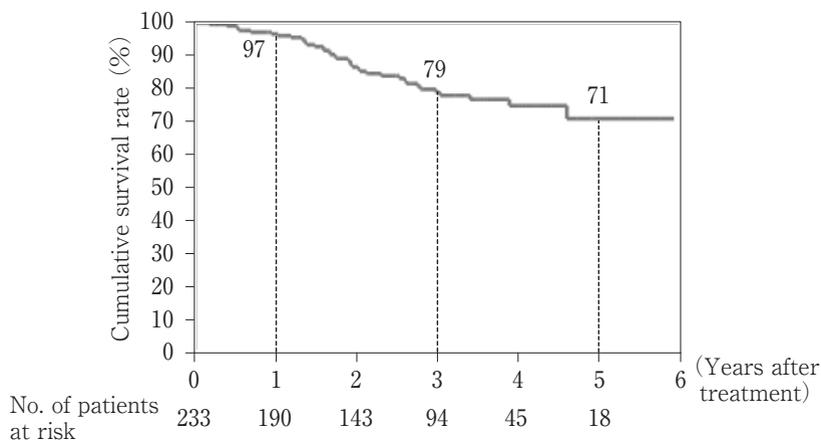


図5 RFA を施行した初発肝癌233例の累積生存率

応、カテーテル操作による血管損傷などがある。TACE 関連死は0.5%に認められ、その40%が肝不全死であった。近年導入された RFA との治療成績の比較や、RFA との併用療法との治療成績については今後の解析が望まれる。

肝動注化学療法

肝動注化学療法 (hepatic arterial infusion chemotherapy ; HAIC) は肝癌の栄養血管である肝動脈に選択的に抗癌剤を頻回投与する治療法である。全身化学療法と比較し、比較的高い奏功率を有しており、患者の QOL を低下させることなく治療可能である。高度進行肝癌患者が治療の対象となる。

1. 適応と禁忌

肝動注化学療法の予後に関する十分なエビデンスが少ないため、肝切除などの根治的治療法や特に TACE の適応外あるいは無効症例が適応となる。具体的には①門脈腫瘍塞栓合併例、②びまん型肝癌、③両葉に多発する肝癌、④塊状型肝癌などである。禁忌としては、①肝予備能不良例 (Child C)、②汎血球減少 (血小板数 5 万/ml 以上、白血球数 3,000/ml 以上)、③腎機能低下例などが挙げられる。

2. 治療の実際

皮下埋め込み式リザーバー留置術を行う。カテーテル留置に際しては、金属コイルを用いた血流改変術により肝動脈の一本化を行う。本邦で汎用されている肝動注化学療法のプロトコールは①CDDP 併用 5-FU (low dose FP)¹⁹⁾あるいは②IFN 併用 5-FU (FU arterial infusion and interferon therapy ; FAIT)²⁰⁾のいずれかが多い。

1) CDDP 併用 5-FU (low dose FP)

CDDP 7 mg/m² (day 1-5)、5-FU 170 mg/m² (day 1-5) を 4 週連続投与する。主たる副作用は嘔気・食欲不振などの消化器症状、白血球減少、血小板減少、低アルブミン血症、腎機能低下などである。

2) IFN 併用 5-FU (FU arterial infusion and interferon therapy ; FAIT)

5-FU 300 mg/m² (day 1-5) を 2 週投与、2 週休薬、IFN- α 500 万単位 (週 3 回) 4 週連続投与する。主たる副作用は発熱、嘔気・食欲不振などの消化器症状、白血球減少、血小板減少、うつ状態などである。なお、現時点では肝癌に対する IFN- α は保険適応外である。

3. 治療成績と予後

第17回全国原発性肝癌追跡調査報告¹⁸⁾では、化学療法の90%が肝動注で施行され、治療効果判定は CR 15.9%、PR 30.0%であった。Ando⁵⁾らは門脈腫瘍塞栓合併肝癌に対する low dose FP の奏功率 (CR+PR) は48%と報告し、一方 Obi⁶⁾らは門脈浸潤を有する肝癌に対する FAIT の奏功率は56%と報告している。いずれの治療法も肝予備能良好例で治療効果が高く、予後が良好である。重篤な合併症としては肝予備能の悪化、消化性潰瘍、リザーバー留置に伴う合併症である肝動脈閉塞・カテーテル感染症・閉塞などがある。今後、本治療法の無作為化比較試験などによる有効性の検証が必要である。

IV 膵・胆道癌の内科的標準治療

膵胆道癌における根治的治療の Gold standard は外科的治療であり、この領域では上部下部早期癌の ESD や、小肝細胞癌における RFA というような、内科的局所治療というものは今のところ存在しない。したがって、標準的内科治療は進行癌を対象としたものになる。

従来、切除不能な進行膵胆道癌の治療には有効なものがなく、ごく一部の施設がそれぞれ工夫を凝らした治療を行っているだけで、大部分の施設では姑息的治療を主眼に置いた Best supportive care (BSC) を行っていた。そのため生存期間も 6 ヶ月以内がほとんどで 1 年を越えるものはごく少数であった。

しかし、2000年から塩酸ゲムシタピン (GEM : 商品名ジェムザール) が膵癌に適応となってからこの状況は大きく変わり始めた。GEM は核酸 analog の一つで、腫瘍細胞に取り込まれて DNA 合成を阻害する。GEM は劇的な抗腫瘍効果を持つわけではなく膵癌で response rate は20%以下である。しかし、生存期間が延長されるため 1 年生存率は18%と以前と比較して長期生存者を見ることも稀ではなくなってきた²¹⁾。QOL の改善効果 (体重増加や疼痛改善など) もあり進行膵癌患者にとって有用な抗癌剤である。さらに、2006年に S-1 (商品名 TS-1) も保険適応となり膵癌の化学療法にも幅も出てきた。S-1 は従来の抗癌剤の一つである 5-FU のプロドラッグであるテガフルに 2 つのモジュレーター、ギメラシル (5-FU の分解酵素を阻害し 5-FU 濃度を高める) とオテラシルカリウム (消化管障害を軽減させる) を配合することにより、

5-FU の効果を高め、副作用を軽減することを目的として開発された経口抗悪性腫瘍剤である。また、胆道癌でも GEM が2006年²²⁾、S-1 も2007年に有効ということで保険適応となった。

標準的投与法は癌種による違いはなく GEM では 1,000mg/m²を週 1 回経静脈的に 3 週連続投与し 1 週間休薬させる。一方 S-1 は成人には初回投与量（1 回量）を体表面積に合わせて、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、28 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。初期投与量は体表面積が 1.25m²未満なら 1 回 40mg、1.25m²～1.5m²未満なら 1 回 50mg、1.5m²以上なら 1 回 60mg である。最大 1 回 75mg まで増量可能である。GEM も S-1 も効果がある限り投与を繰り返す。どちらも外来投与可能で QOL を損なうことなく治療可能である。

但し、標準投与量を守りながら投与し続けるのは少なくとも日本人では難しく投与スケジュールに工夫が必要である。有効な症例でも継続投与不能となれば腫瘍はすぐに増大するからである。我々の施設では有効例では dose intensity に拘ることなく減量あるいは投与間隔の変更を行いながらできるだけ長く投与できるようにしている。

一方、膵胆道癌では悪性胆道狭窄の合併が多くこちらの management も重要である。特に肝門部胆管癌では肝門部胆管に狭窄をきたすため内視鏡的、または経皮的な Intervention の役割が重要である。我々の施設では積極的に metallic stent を用い内瘻化後、患者の

QOL を保ったまま化学療法を行っている（図 6）。

おわりに

消化器癌の内科的治療はこれまで述べてきたように各領域でさまざまであり、一様に述べることは難しい。但し、早期癌では低侵襲に治療し外科的治療と遜色ない成績を上げることが主眼とし、進行癌では化学療法を行いながら QOL を保ち延命させるところは共通している。また、いわゆる化学療法を専門に行う Oncologist といわれる人たちとは趣が異なり、ESD、RFA、Stenting など、癌治療に Intervention を用いる点も消化器内科の特徴と思われる。

文 献

- 1) 日本食道学会編：食道癌診断・治療ガイドライン2007年4月版，金原出版，東京（2007）pp 10-13.
- 2) 日本食道学会編：食道癌診断・治療ガイドライン2007年4月版，金原出版，東京（2007）pp 61-65.
- 3) Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, Bedenne L, Namer M, De Besi P, Gay F, Collette L and Sahnoud T : Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer (1997) **33**, 1216-1620.
- 4) 室 圭：進行および切除後再発食道癌に対する Nedaplatin+ 5-FU 併用療法の第 II 相臨床試験—JCOG9905—。癌の臨床（2004）**50**，269-275.
- 5) Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. : A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. Ann Oncol (2004) **15**, 955-959.

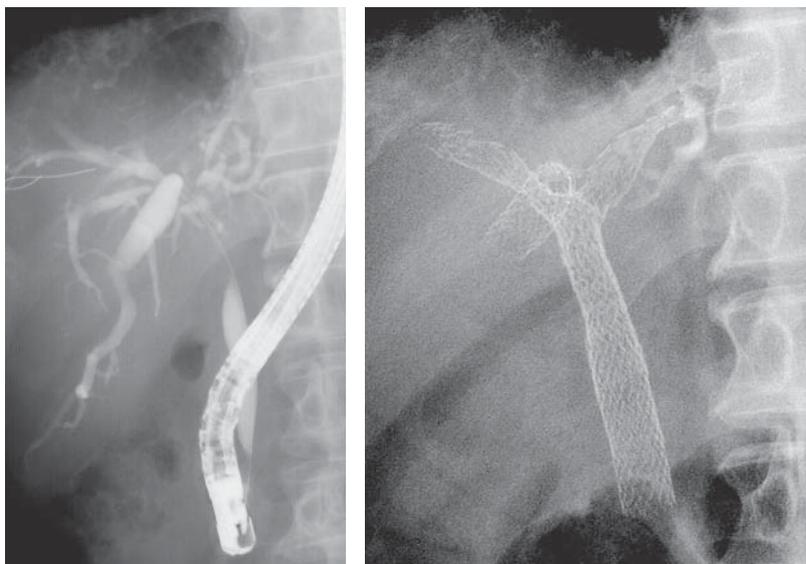


図 6 肝門部胆管癌への metallic stent による内瘻化

- 6) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン—医師用第2版，金原出版，東京（2004）pp 8-9.
- 7) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S and Hasegawa K : Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* (2000) **58**, 191-197.
- 8) Yamada Y, Shirao K, Ohtsu A, et al. : Phase II trial of paclitaxel by three-hour infusion for advanced gastric cancer with short premedication for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* (2001) **12**, 1133-1137.
- 9) Fujitani K, Narahara H, Takiuchi H, Tsujinaka T, Satomi E, Gotoh M, Hirao M, Furukawa H and Taguchi T : Phase I and pharmacokinetic study of S-1 combined with weekly paclitaxel in patients with advanced gastric cancer. *Oncology* (2005) **69**, 414-420.
- 10) Yamao T, Shimada Y, Shirao K, Ohtsu A, Ikeda N, Hyodo I, Saito H, Iwase H, Tsuji Y, Tamura T, Yamamoto S and Yoshida S : Phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy against peritoneally disseminated gastric cancer with malignant ascites : a report from the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9603 Trial. *Jpn J Clin Oncol* (2004) **34**, 316-322.
- 11) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン2005年版，金原出版，東京（2005）.
- 12) Andre T, Bensmaine MA and Louvert C : Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J Clin Oncol* (1999) **17**, 3560-3568.
- 13) de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F and Bonetti A : Leucovorin and fluouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* (2000) **18**, 2938-2947.
- 14) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R and Kabbinavar F : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* (2004) **350**, 2335-2342.
- 15) 坂口孝作, 小林功幸, 白鳥康史：肝細胞癌：消化器病診療，財団法人日本消化器病学会編，医学書院，東京（2004）pp 200-203.
- 16) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班編：科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン2005年版，金原出版，東京（2005）.
- 17) Nouse K, Matsumoto E, Kobayashi Y, Nakamura SI, Tanaka H, Osawa T, Ikeda H, Araki Y, Sakaguchi K and Shiratori Y : Risk factors for local and distant recurrence of hepatocellular carcinomas after local ablation therapies. *J Gastroenterol and Hepatol* (2007) **27**, (in press).
- 18) 工藤正俊：第17回全国原発性肝臓追跡調査報告（2002-2003）：肝臓，日本肝臓学会，東京（2007）pp 117-140.
- 19) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, Kuromatsu R, Yutani S, Fukumori K, Sumie S, Yano Y, Okuda K and Sata M : Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Cancer* (2002) **95**, 588-595.
- 20) Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma T, Kanda M, Sato S, Tateishi R, Teratani T, Shiina S and Omata M : Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* (2006) **106**, 1990-1997.
- 21) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD and Von Hoff DD : *J Clin Oncol* (1997) **15**, 2403-2413.
- 22) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, Ohkawa S, Saito S, Saito H and Tsuyuguchi T : Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* (2006) **57**, 647-653.