

主論文の要旨

**Phase 2 Trial of Adjuvant Chemotherapy With S-1
for Node-Positive Biliary Tract Cancer (N-SOG 09)**

〔リンパ節転移陽性胆道癌に対する S-1 術後補助化学療法の
第 2 相試験 (N-SOG 09 試験)〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：江畑 智希 教授)

清板 和昭

【緒言】

胆道癌において外科的切除は長期生存をなし得る唯一の治療であるが、その術後成績は未だ不十分である。いくつかの予後不良因子の中でもリンパ節転移は最もよく知られ、その5年生存率は20%以下である。

当教室における外科治療後の成績に関する報告でもリンパ節転移陰性例の3年生存率は60%以上となるのに対し陽性例は30%前後に留まる。このような予後不良群には術後補助化学療法の確立が急務である。

近年報告された胆道癌切除例全体を対象とした術後補助化学療法に関する大規模臨床試験（BILCAP、BCAT、ACCORD）では、その有効性は証明されなかった。差が検出できなかった理由として予後良好症例を含んでいる可能性を考え、予後不良なリンパ節転移例に限定することを考えた。本研究の目的はリンパ節転移陽性胆道癌切除例に対するS-1術後補助化学療法の有効性と安全性を検証することである。

【対象及び方法】

我々はリンパ節転移陽性胆道癌に対するS-1による術後補助化学療法の有効性と安全性を評価するために多施設共同単一群第2相試験（N-SOG 09）を計画した（UMIN試験ID:0000110819）。主要評価項目は3年全生存率で副次的評価項目は無病生存率、S-1の安全性、忍容性である。サンプルサイズの計算は3年閾値生存率を30%、補助化学療法の上乗せ効果を15%と想定し期待生存率を45%とした。 α エラー0.1、 β エラー0.2で必要症例数は45例となるが、不適格例を考慮して目標症例数は50例とした。3年全生存率の90%信頼区間下限限界が閾値生存率である30%を上回った場合、S-1術後補助療法の有用性が示されることとした。

適格基準としては組織学的に腺癌と確認された肝門部領域胆管癌、遠位胆管癌、胆嚢癌で、領域外リンパ節を含む腹腔内リンパ節転移陽性例とした。さらに術後8週間以内に登録可能で、R2切除を除き、年齢が20-80歳、ECOG PSが0か1とした。プロトコル治療としてS-1は2週間内服1週間休薬の3週間1サイクルで24週間投与を繰り返した。休止や延期により投与スケジュールが変更になった場合は、24週間を経過後に新たなサイクルに入らないこととした。24週間まで治療を行うことを治療の完遂と定義した。プロトコル治療中に再発が確認された場合はプロトコル治療を中止した。

【結果】

2013年6月から2016年4月までに11施設から51例が登録された。1例がプロトコル治療開始前に再発をきたしたため除外し、50例を解析対象とした。患者背景は男性34例、PS0 29例、年齢中央値70歳、原発は肝門部領域胆管23例、遠位胆管20例、胆嚢7例であった。切除術式は肝外胆管切除を伴う肝切除23例、膵頭十二指腸切除のみ21例、肝切除を伴う膵頭十二指腸切除5例、肝外胆管切除のみ1例に行われた。血管合併切除は6例に併施された。出血量中央値891ml、手術時間中央値510分、

Clavien-Dindo grade 3 以上の術後合併症は 28 例に認めた。T3-4 33 例、低分化型 10 例、郭清リンパ節数、転移リンパ節数の中央値はそれぞれ 15 個、3 個であった。遠隔リンパ節転移は 3 例、R1 切除は 13 例に認めた (Table 1)。

S-1 の副作用に関しては、血液毒性は貧血 66%、血小板減少 44%、白血球減少 34% (全 grade) の頻度が高かったが grade3 は稀で grade4 は認めなかった。非血液毒性は食思不振 28%、倦怠感 28%、色素沈着 24%、吐気 22%、下痢 18% (全 grade) の順に頻度が高く、血液毒性同様に grade3 以上はほとんど認めなかった (Table 2)。

50 例中 32 例がプロトコール治療を完遂し (64%)、Relative dose intensity (RDI) は 87.5%であった。プロトコール治療中に再発し、治療を中断した 5 例を除外した 45 例での治療完遂率は 71.1%、RDI は 91.1%であった。RDI は臍頭十二指腸切除の有無で 80.0% vs 93.8% ($p=0.358$)、肝切除の有無で 87.5% vs 87.5% ($p=0.767$) であり、術式別で有意差を認めなかった。治療を完遂できなかった 18 例の中止理由は副作用 7 例、再発 5 例、患者拒否 4 例、晩期術後合併症 2 例であった (Fig.1)。

全生存率は 3 年で 50% (90%信頼区間 40.9-59.1%)、5 年で 35% (95%信頼区間 19.5-50.4%)、無病生存率は 3 年で 32% (95%信頼区間 19.1-44.9%)、5 年で 22.4% (95%信頼区間 8.4-36.4%) であった。全生存期間、無病生存期間の中央値はそれぞれ 34.6 か月、18.4 か月であった (Fig.2)。全生存に影響する予後因子の解析では、術前の背景因子、術中因子は単変量・多変量解析で有意差は認めなかった。病理所見では単変量解析でリンパ節転移の個数、多変量解析で組織型、リンパ節転移の個数、切除断端状況で有意差を認めた (Table 3)。その中で転移リンパ節の個数が最も影響の強い予後因子となったが、生存曲線は転移リンパ節個数 1-3 個と 4 個以上で大きな差を認めた (Fig.3)。

【考察】

本試験では S-1 内服を妨げるような grade3 以上の副作用の頻度は低く、許容範囲内であった。S-1 術後補助化学療法は術式に関わらず高い忍容性が得られ、他の S-1 補助化学療法の試験と比較しても治療強度は見劣りしなかった。

広島大学の村上らの報告で、リンパ節転移陽性胆道癌に対する Gemcitabine+S-1 による術後補助化学療法群の 3 年生存率は約 45%であったことと、当教室でのリンパ節転移陽性肝門部領域胆管癌に対する Gemcitabine による術後補助化学療法の検討でも 3 年生存率は約 30%から約 45%に上乗せされたことから本試験での期待生存率は 45%とした。本試験での 3 年全生存率は 50%となり期待生存率の 45%を上回り、90%信頼区間の下限限界は 40.9%となり、閾値生存率の 30%を上回った。これは本試験の仮説が証明されたことを意味し、S-1 補助化学療法の有効性が示された。

本試験の問題点の 1 つに選択バイアスがある。通常後方視的な手術成績の研究対象には重篤な併存症、在院死亡、重大な合併症、術中の遠隔転移発見例などが含まれる。しかし本試験では除外基準によってそのような症例は含まれないため、過去の手術成績に基づき設定した 3 年閾値生存率 30%が臨床試験の実情とは合わない可能性があ

る。日本で行われた多施設共同試験である BCAT 試験では、リンパ節転移陽性患者の 3 年生存率は 40%であった。臨床試験の背景としてはこれくらいの値が適切であったかもしれない。ただ、そうであったとしても本試験の 3 年全生存率は 50%であり、10%の上乗せがありつつ 90%信頼区間下限限界も 40%を上回っている。一方、本試験は全例がリンパ節転移陽性であったにもかかわらず、BILCAP 試験コントロール群（リンパ節転移率 46%）の全生存期間中央値の 36.4 か月と同等の結果であった。これらのことから S-1 補助化学療法の有用性が示唆される。

またもう一つ、大きな問題としては本試験が単一群の第 2 相試験であり、補助化学療法の効果に関する確定的な結論を出すことはできない点である。それに関しては国立がん研究センター東病院で行われている、胆道癌切除例全体を対象とした S-1 補助化学療法 vs 手術単独の臨床試験である ASCOT 試験の結果を待たなくてはならない。本試験の結果は ASCOT 試験の結果が出るまでの橋渡しの役割となりうるかもしれない。

最新の UICC TNM 分類（8th edition）ではリンパ節転移個数が 1 から 3 個までの N1 と 4 個以上の N2 の二つに分けられる。本試験では転移個数が最も強い予後不良因子となり 3 年全生存率は N1 と N2 でそれぞれ 60%と 10%であった。前者は N0 症例の 3 年全生存率に比肩する数字であり、後者は遠隔転移例や非切除例の生存率と同等となる。

以上のことを考慮すると N1 に対しては S-1、N2 に対してはより強力な補助化学療法（Gemcitabine+Cisplatin、Gemcitabine+Cisplatin+S-1）が好ましいと考えられる。

【結語】

リンパ節転移陽性胆道癌の患者に対する S-1 術後補助化学療法は安全で忍容性は高く、有用であると考えられる。