

図 9.2.c.2 男性の粘液性嚢胞腫瘍として登録された症例の病理組織分類と生存率 Survival of patients registered as male mucinous cystic neoplasms

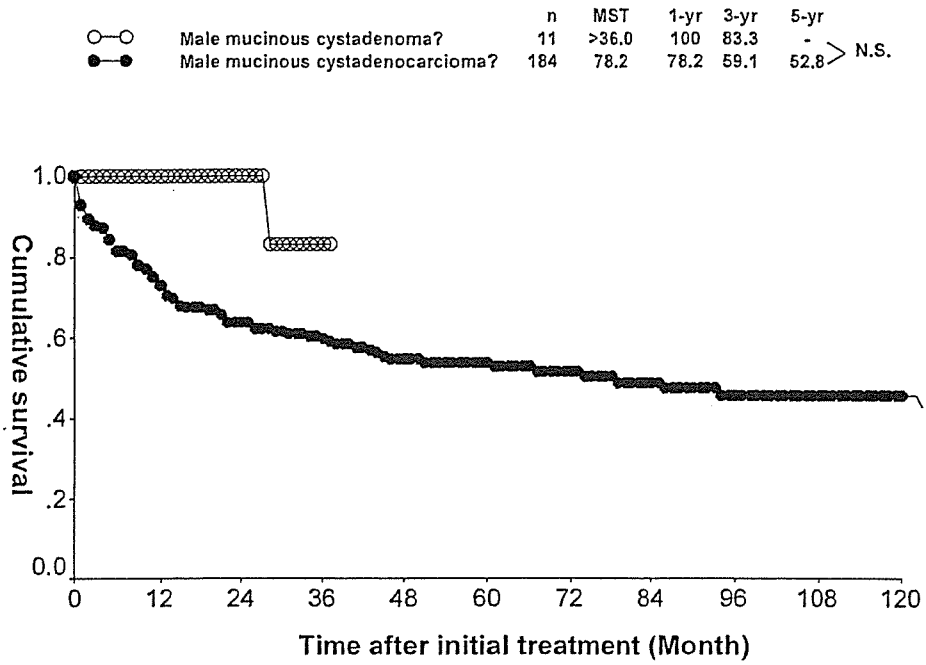
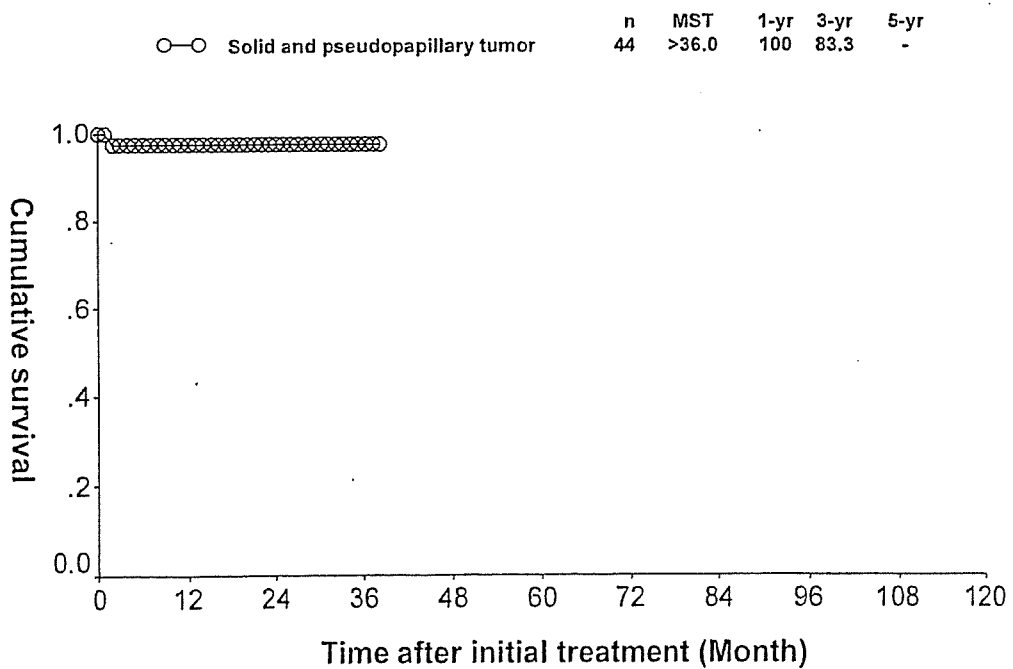


図 9.2.c.3 Solid pseudopapillary tumor の生存率 Survival of patients with solid and pseudopapillary tumors



長期生存膵管癌の臨床と画像*

—東京女子医科大学

羽鳥 隆¹⁾ 福田 晃 鬼澤 俊輔 杉木 孝章 古川 健司
 松浦 裕史 藤田 泉 今泉 俊秀²⁾ 山本 雅一¹⁾

Key Words : 浸潤性膵管癌, 5年以上長期生存, 小膵癌, TS1膵癌, 残膵膵癌

要旨 5年以上長期生存した膵管癌の臨床像としては, ①無症例が比較的多い, ②肝・胆・膵関連の血液異常例が多い, ③DMの新たな発症やコントロール不良例が多い, ④腫瘍径2 cm以下のTS1症例やN0症例が多い, などが挙げられ, US, CT, ERCPなどの画像診断を的確に行うことが重要である。さらに, 癌再発のチェックの際には残膵の膵癌発症にも注意を払い, また, 他疾患の発症なども含めた全身的な術後follow-upがさらなる長期生存に向けて必要であることが示唆された。

消化器画像 2006 ; 8 : 453-457

はじめに

切除しえても予後不良である膵管癌(以下膵癌)では, 5年以上の長期生存例を得ることは他の消化器

癌と比較すると困難であるのが現状である。しかしながら, 腫瘍径の小さな膵癌の診断・治療の向上, 外科的切除に化学療法や放射線療法を加えた集学的治療の工夫によって膵癌の5年以上長期生存例は確実に増加してきている¹⁻³⁾。そこで, 当施設で経験した膵癌5年以上長期生存例の臨床と画像について述べることにする。

膵癌の切除適応

当科での膵癌切除適応は, 疾患側因子からは, ①肝転移や腹膜播種などの遠隔転移がない, ②腹腔動脈, 上腸間膜動脈への癌の直接浸潤を認めない, ③大動脈周囲リンパ節(16番)転移を認めない, 患者側因子からは, ④耐術可能と判断される(心, 肺などの重要臓器併存疾患など), ⑤WHOのPerformance Status 2以下である, ⑥十分なインフォームド・コンセントが得られている, などであるが, 実際にはこれらを総合的に判断して切除適応を決定している。なお, ①, ②に関しては術前のMDCTを中心とした画像診断で判断しており, 血管浸潤の診断を目的とした血管造影は行っていない。また, 16番リンパ節転移診断は画像診断では困難なことが多いため, 開腹後には術中迅速組織診を必ず施行している。

* Clinical Features of Long-term Survived Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas-Tokyo Women's Medical University

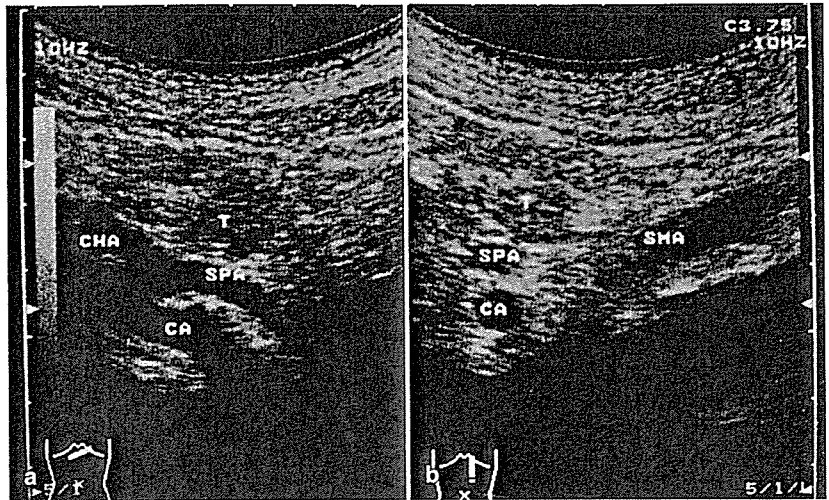
- 1) 東京女子医科大学消化器外科 (〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1) Takashi HATORI, Akira FUKUDA, Shunsuke ONIZAWA, Takaaki SUGIKI, Kenji FURUKAWA, Hiroshi MATSUURA, Izumi FUJITA, Masakazu YAMAMOTO : Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo
- 2) 東海大学医学部外科学系消化器外科 Toshihide IMAIZUMI : Department of Surgery, School of Medicine, Tokai University, Sagamihara

表 1 当科における 5 年以上生存膵管癌例

症例	診断時 年齢	性別	初発症状	診断契機	診断根拠 となる画像	占居 部位	腫瘍径 (mm)	管状腺癌 (分化度)	pS	pRP	pN	手術術式	補助療法	予後
1	67	男	褐色尿	高ビリルビン血症	US, ERCP	頭	25	中分化	-	-	1	PD	なし	20年5か月後、残膵膵癌で死亡
2	51	男	上腹部痛	USで膵腫瘍	US, CT, ERCP	頭	68	高分化	+	+	3	PD, 門脈切除	なし	19年4か月後、突然死(再発なし)
3	58	男	なし	検診のUSで膵嚢胞	CT, ERCP	体	20	中分化	-	+	0	DP	IORT	16年4か月生存(無再発)
4	70	男	黄疸	USで膵腫瘍	US, CT, ERCP	頭	20	高分化	-	+	1	PD	なし	14年9か月後、脳梗塞で死亡
5	66	女	上腹部痛	血清膵酵素上昇	US, CT, ERCP	体	21	中分化	-	-	0	DP	なし	12年後、残膵膵癌に対し残膵全摘するも、1年6か月後肝転移で死亡
6	55	男	上腹部痛	肝胆道系酵素上昇	US, ERCP	頭	22	中分化	-	-	0	PD	なし	12年11か月生存(無再発)だが、前立腺癌治療中
7	54	男	背部痛	血清膵酵素上昇	US, ERCP	体	17	中分化	-	+	0	DP	なし	12年5か月後、後腹膜・肝転移再発で死亡
8	62	男	なし	DM発症(<6か月)	US, CT, ERCP	頭	11	高分化	-	-	0	PPPD	なし	12年4か月生存(無再発)
9	56	男	倦怠感	DMコントロール不良	US, CT, ERCP	頭	20	中分化	-	-	0	PD, 門脈切除	なし	11年6か月生存(無再発)
10	48	男	体重減少	DMコントロール不良	US, CT, ERCP	体	13	高分化	-	-	0	DP	IORT	11年4か月生存(無再発)
11	67	男	上腹部痛	USで膵管拡張	CT, ERCP	頭	25	低分化	-	-	1	PD	なし	11年4か月後、肺炎で死亡
12	63	男	腰痛	USで膵管拡張、膵石	ERCP	頭	13	中分化	-	-	0	PPPD	なし	10年8か月後、残膵膵癌で死亡
13	54	男	黄疸	USで膵管、胆管拡張	US, CT, ERCP	頭	25	中分化	-	-	0	PD, 門脈切除	IORT	10年5か月生存(無再発)
14	53	男	なし	DMコントロール不良	US, CT, ERCP	頭	15	高分化	-	+	0	PPPD, 門脈切除	5-FU 門注	10年4か月生存(無再発)
15	69	男	褐色尿	高ビリルビン血症	US, CT, ERCP	頭	31	中分化	-	+	1	PD	なし	10年3か月生存(無再発)
16	72	男	黄疸	USで膵管・胆管拡張	US, CT, ERCP	頭	20	中分化	-	+	0	PD, 門脈切除	なし	10年後、後腹膜・肝転移再発で死亡
17	75	男	上腹部痛	USで膵管拡張	US, CT, ERCP	体	13	中分化	-	-	0	DP	なし	9年10か月生存(無再発)
18	57	男	なし	検診のUSで膵管拡張	US, CT, ERCP	頭	15	中分化	-	-	0	PD	なし	9年2か月後、残膵膵癌に対し残膵全摘、IORT施行するも4か月後腹膜播種で死亡
19	70	女	体重減少	DMコントロール不良	US, CT, ERCP	頭	22	中分化	+	-	1	PPPD, 門脈切除	IORT	9年3か月後、心不全で死亡
20	65	男	なし	検診のUSで膵腫瘍	US, CT, ERCP	頭	18	中分化	-	+	1	PPPD	なし	9年後、後腹膜再発で死亡
21	73	男	黄疸	USで胆管拡張	US, CT, ERCP	頭	30	中分化	-	+	0	PD	なし	8年10か月生存(無再発)
22	62	女	体重減少	DMコントロール不良	US, CT, ERCP	頭	27	中分化	+	+	1	PPPD, 門脈切除	5-FU 門注	8年6か月生存(無再発)だが、原発性肺癌治療中
23	67	女	倦怠感	血清膵酵素上昇	US, CT, ERCP	頭	17	中分化	-	+	0	PD	なし	8年2か月後、後腹膜再発で死亡
24	69	女	なし	DMコントロール不良	EUS, ERCP	頭	23	中分化	+	-	0	PD	なし	8年2か月生存(無再発)
25	55	男	下腹部痛	USで膵腫瘍	US, CT, ERCP	尾	50	中分化	+	+	1	DP, 結腸切除	なし	8年生存(無再発)
26	47	男	上腹部痛	血清膵酵素上昇	US, CT, ERCP	体	10	中分化	-	-	0	DP	なし	8年後、後腹膜再発で死亡
27	65	男	なし	DM発症(<6か月)	US, CT, ERCP	体	18	中分化	-	+	0	DP	なし	8年生存(無再発)
28	50	男	上腹部痛	高ビリルビン血症	US, CT, ERCP	頭	23	高分化	-	+	0	PD, 門脈切除	なし	7年6か月後、肺炎で死亡
29	47	男	体重減少	DMコントロール不良	US, CT, ERCP	頭	22	中分化	-	+	0	PPPD	なし	7年6か月生存(無再発)
30	56	男	なし	DM発症(<6か月)	US, CT, ERCP	体	17	高分化	-	+	1	DP	IORT	7年後、後腹膜再発で死亡
31	58	女	上腹部痛	血清膵酵素上昇	US, CT, ERCP	頭	17	高分化	-	-	0	PPPD	なし	6年8か月生存(無再発)
32	77	男	黄疸	USで膵腫瘍	US, CT, ERCP	頭	32	中分化	-	-	0	PPPD	なし	6年7か月生存(無再発)
33	62	男	なし	DMコントロール不良	US, CT, ERCP	体	48	低分化	-	+	2	DP, 門脈切除	なし	6年7か月生存(後腹膜再発あり)
34	53	男	なし	検診のUSで膵腫瘍	US, CT, ERCP	頭	25	中分化	-	+	0	PPPD, 門脈切除	FT 経口	6年生存(後腹膜再発あり)
35	71	男	なし	DM発症(<6か月)	US, CT, ERCP	頭	20	中分化	-	+	0	PPPD	なし	6年生存(白血病治療中)
36	60	男	上腹部痛	USで膵腫瘍	US, CT, ERCP	頭	22	中分化	-	+	1	PD, 門脈切除	FT 経口	5年10か月生存(無再発)
37	46	女	黄疸	USで膵腫瘍	US, CT, ERCP	頭	34	中分化	-	+	1	PPPD	免疫治療	5年10か月生存(無再発)
38	58	男	体重減少	DMコントロール不良	US, CT, ERCP	頭	31	低分化	-	+	1	PPPD, 門脈切除	FT 経口	5年9か月生存(無再発)
39	72	女	なし	検診のUSで膵管拡張	US, CT, ERCP	頭	29	高分化	+	+	1	PPPD	なし	5年4か月生存(肝転移再発あり)
40	58	女	上腹部痛	USで膵腫瘍	US, CT, ERCP	体	30	中分化	-	-	0	DP	なし	5年生存(2年5か月後、残膵膵癌に対し残膵全摘)
41	74	男	なし	検診のUSで膵管拡張	US, CT, ERCP	頭	18	腺扁平	-	+	0	PPPD	なし	5年生存(無再発)
42	72	男	黄疸	USで膵腫瘍	US, CT, ERCP	頭	17	高分化	+	+	2	PD, 門脈切除	なし	5年後、後腹膜再発で死亡

図1 US(症例10)

膵体部に径15mm大の比較的境界明瞭な低エコー腫瘤を認めた(a:心窩部横走査, b:心窩部縦走査)。



5年以上長期生存膵管癌例の背景因子

切除後5年以上経過した1968～2000年までの浸潤性膵管癌切除例は584例(膵頭部癌433例,膵体尾部癌151例,男性397例,女性187例)であった。この内5年以上生存した症例は42例(7.2%)で,膵頭部癌31例,膵体尾部癌11例,男性33例,女性9例,診断時年齢の平均は61.5歳(46～77歳)であった。上腹部痛などの有症状例が多かったが,無症状例を13例(31.0%)認めた。また,診断契機として6か月以内のDMの発症またはDMのコントロールが不良となった症例が13例(31.0%),肝・胆道・膵関連の血液検査異常が9例(21.4%)であり,半数以上は血液検査異常が診断契機となっていた。このことは,血液検査異常で拾い上げられた症例に対するUSやCTの施行とその正確な診断が極めて重要であることを示唆している。組織学的腫瘍径は20mm以下のTS1症例が20例(47.6%)と半数以上を占め,同時期のTS1症例59例の33.9%であった。組織型では中分化型管状腺癌が28例(66.7%)を占め,高分化型管状腺癌は10例(23.8%)であった。進展様式では膵後面組織への浸潤pRP(+)は25例(59.5%),リンパ節転移例は16例(38.1%)で多くはN1であったが,N2が2例,N3が1例あった。術式は胃切除を伴う膵頭十二指腸切除(PD),幽門輪温存膵頭十二指腸切除(PPPD),膵体尾部切除(DP)が行われ,13例

(31.0%)には門脈・上腸間膜静脈切除が施行されていた。補助療法としては上腸間膜動脈(SMA)周囲を中心とした術中放射線治療(IORT)が5例,フトラフル(FT)の経口投与が3例,5-FUの術後門脈内注入(250mg/日,4週間)が2例,活性化リンパ球,樹状細胞による免疫細胞療法が1例に施行されていたが,31例(73.8%)は切除単独例であった。予後は最長で術後20年5か月生存していたが,7例(16.7%)は後腹膜または肝転移再発で原癌死していた。しかし,8例(19.0%)は他疾患で死亡または加療され,5例(11.9%)は残膵に膵癌が発症していた(表1)。

以上より,5年以上長期生存膵管癌の特徴としては,無症状例が比較的多い,肝・胆・膵関連の血液異常やDMの発症・コントロール不良例が多い,TS1・NO症例が多い,などが挙げられ,これらの特徴を踏まえてUS,CT,ERCPなどの画像診断を的確に行うことが重要であると考えられる。さらに,癌再発のチェックの際には残膵の膵癌発症にも注意を払い,また,他疾患の発症なども含めた全身的な術後follow-upがさらなる長期生存に向けて必要であることが示唆された。

長期生存膵管癌例の画像

長期生存膵管癌に特別な画像上の特徴はないが,腫瘍径の小さなTS1症例が多いことから,膵癌が疑われる症例でUSやCTで腫瘍が同定しにくい場合



図2 CT(症例10)
造影後期相では低吸収域として描出された。

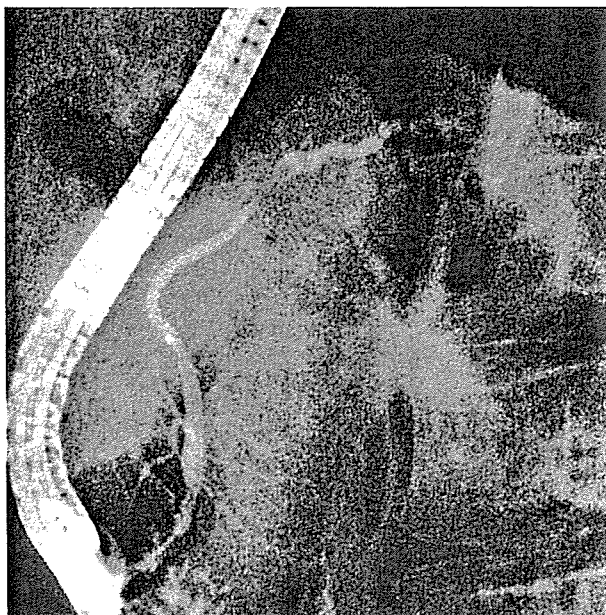


図3 ERP(症例10)
膵体部主膵管に限局性狭窄を認め、尾側膵管は軽度拡張していた。狭窄部尾側には粘液と思われる透亮像を認めた。

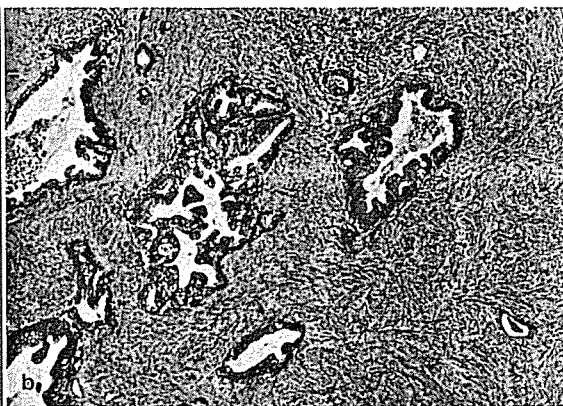
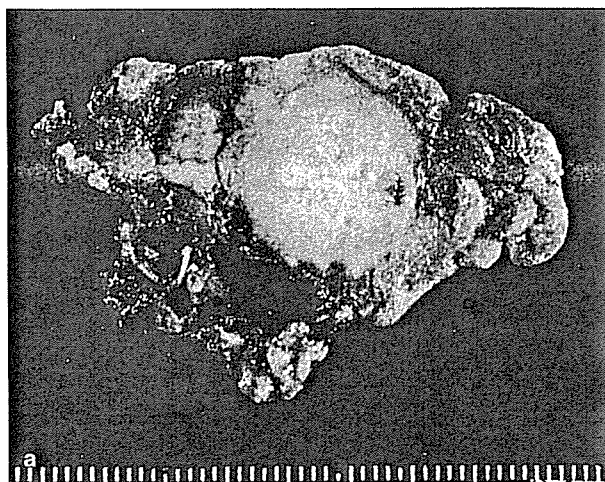


図4 切除標本断面と病理組織像(症例10)
a. 15 mm 大の灰白色の腫瘍を認めた。
b. 高分化型管状腺癌であった(HE × 100)。

でも ERCP を積極的に施行し膵管の狭窄・閉塞所見など膵管像の変化を捉えることが重要である。また、膵癌の疑いがある段階では、繰り返ししつこく検査する姿勢も必要である。[症例10]を提示する。

48歳,男性で飲酒歴はなく,16年前より近医でDMの治療を受けていた。体重減少がみられるようになったため精査したところ,DMのコントロールが不良であることが判明,USを行い膵体部に境界が比

較的明瞭な15 mm大の低エコー腫瘍を認めた(図1)。CT造影後期相では低吸収域として描出されていた(図2)。ERCPでは膵体部主膵管に限局性狭窄を認め,尾側膵管はやや拡張していた(図3)。膵体部癌の診断でSMA神経叢郭清,D2リンパ節郭清を伴う膵体尾部切除術(DP)を施行,上下範囲は腹腔動脈起始部から下腸間膜動脈根部まで,左右範囲は門脈直上(膵切離線は門脈右縁)から大動脈左縁までに12

MeV の電子線による術中放射線治療(IORT)を付加した。切除標本断面では15 mm 大の灰白色の腫瘍を認めた(図4a)。病理組織学的には高分化型管状腺癌を認めた(図4b)。術後11年6か月、無再発生存中である。

おわりに

Gemcitabine の登場により膵癌治療成績の向上が報告されているが、腫瘍径の小さな段階で発見し根治的切除を行うことが膵癌長期生存への最も重要な条件であることは変わらない。そして、切除後もきちんと follow-up していくことがより多くの膵癌長

期生存につながると考えている。

文 献

- 1) 羽鳥 隆, 今泉俊秀, 吉川達也, 他. 膵癌長期生存例からみた浸潤性膵管癌に対する治療戦略. 日消外会誌 1999; 32: 1089-1093
- 2) 今泉俊秀, 羽鳥 隆, 原田信比古, 他. 膵癌長期生存例の遠隔成績. 胆と膵 2001; 22: 777-782
- 3) Hatori T, Imaizumi T, Nakasako T, et al. Clinical analysis of TS1 carcinoma of the pancreas. J Hep Bil Pancr Surg 1995; 2: 358-364
- 4) 羽鳥 隆, 今泉俊秀, 原田信比古, 他. ts1 膵管癌の臨床病理. 消化器科 2001; 33: 335-340
- 5) 福田 晃, 羽鳥 隆, 鬼澤俊輔, 他. 小膵癌の早期発見に関する検討. 膵臓 2004; 19: 567-572

許諾済複写物シールについてのお知らせ

日本著作出版権管理システム

JCLSが許諾した複写物には、許諾済複写物シールが貼付されています。

日本著作出版権管理システム(JCLS)が正規に許諾した複写物のうち、

- ①スポット契約(個人や団体の利用者が複写利用のつど事前に申告してJCLSがこれを許可する複写利用契約)の複写物
- ②利用者による第三者への頒布を目的とした複写物
- ③JCLSと利用契約を締結している複写事業者(ドキュメントサプライヤー=DS)が提供する複写物

については、当該複写物が著作権法に基づいた正規の許諾複写物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複写物シール」を2006年1月1日より複写物に貼付いたします。
なお、社内利用を目的とした包括契約(自社の保有資料を自社で複写し、自社内で使用)分の複写物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複写物シールについてのお問い合わせは、
(株)日本著作出版権管理システム(JCLS)までお願い申し上げます。
電話 03-3817-5670、Fax 03-3815-8199、E-mail: info@jcls.co.jp



シール見本(実物は直径17mm)

A. 膵 癌 VII. 膵癌の治療
進行・再発膵癌の治療／化学療法

補助化学療法

Adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer

竹田 伸
中尾昭公

Key words

膵癌, 術後補助化学療法, 5-FU, ゲムシタビン

1. 現 状

膵癌は他の消化器癌に比べて切除率も低く、切除可能であっても術後再発率は極めて高く、著しく予後が不良である。このため、集学的治療によって成績を向上させようとする試みが古くからなされてきた。術後の補助療法として、放射線療法や化学療法が用いられ、治療成績が向上したという報告が数多くなされてきた。しかし、このような研究発表の多くは、後ろ向き研究とも呼ばれ、治療を担当する医師の判断や、患者側の因子での判断などバイアスが入り込みやすい欠点があった。元来、膵癌の場合、拡大手術が積極的に行われ、その後に更に他の治療を行うということは、その治療にも反応する、あるいは耐え得る患者を選択していることで、既にバイアスがかかっていることになる。また、1施設では症例数が少ないため膵癌切除例を対象にした臨床研究は、後ろ向き研究で行われてきたのが現状である。

バイアスがかかりにくいという点で、症例を選択する時点で結果がわからないように均等化するために、無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)が考案された。例えば、補助療法を行うかどうかを決定するのに、どちらの選択肢も平等かつ無作為に選ぶことができ

れば、バイアスの影響を受けにくくなる。近年、EBM(evidence based medicine)においてRCTが重要視されるようになったという理由で、エビデンスの種類の中では最上級のエビデンスとされている。しかし、我が国では切除後の結果がまだ満足のゆくものでないため、無作為化を行う臨床試験への同意は得られにくく、わずかに1報のみである。

2. 補助化学療法に関する RCT

膵癌に対する補助療法に関するRCTの報告は、世界的に見ても驚くほど少なく、放射線化学療法と化学療法が散見されるのみである。

a. 放射線補助化学療法

米国のGastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)¹⁾が1985年に放射線化学療法(放射線+5-FU、その後2年間の5-FU)が膵癌切除例に有用であると初めて報告した。その後、1999年にヨーロッパの多施設共同研究としてEuropean Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)²⁾が、GITSGを追従したが、統計学的有意差には至らなかった。ただし、対象症例が膵頭部領域癌であったため、膵癌のみに限れば、多少の有意差があるようにみえる。またレジメンが少々異なり、放射線+5-FUのみで、その後の5-FU療法は行っていない。

Shin Takeda, Akimasa Nakao: Department of Surgery II, Nagoya University Graduate School of Medicine 名古屋大学大学院医学系研究科 病態制御外科

表 1 膵癌補助化学療法 RCT の一覧表(文献⁶⁾より一部抜粋)

RCT	補助療法レジメン	比較	症例数	生存期間 中央値(月)	2年生存率 (%)	有意差
ノルウェー 1993	AMF(40 mg/m ² doxorubicin, 6 mg/m ² MMC, 500 mg/m ² 5-FU) 3週間に1回, 6コース	化学療法	23	17.7	30.6	p=0.48
		手術のみ	24	10.4	24.3	
日本 2002	MF(6 mg/m ² MMC, 310 mg/m ² 5-FU(1-5, 15-20日)+100 mg/m ² 経口5-FU, 再発まで	化学療法	81	12.8	24.2	p=0.33
		手術のみ	77	12.4	29.6	
ESPAC1-2x2 2004	425 mg/m ² 5-FU+20 mg/m ² LV 1-5日, 6コース	化学療法	147	20.1	39.7	p=0.009
		手術のみ	142	15.5	30.0	
ESPAC1-plus unpublished	425 mg/m ² 5-FU+20 mg/m ² LV 1-5日, 6コース	化学療法	97	24.0	48.9	p<0.001
		手術のみ	95	12.7	26.8	
				無再発期間 中央値(月)		
CONKO-001 2005(ASCO)	1 g/m ² ゲムザール 4週間に3回, 6カ月	化学療法	179	14.2	?	p=0.001
		手術のみ	177	7.5		

GITSGと結果が異なるため、ヨーロッパでは、更に大規模な国際多施設共同研究が行われた。European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)が2001年³⁾、2004年⁴⁾に発表した³⁾が、放射線化学療法(放射線+5-FU)の有用性は認められなかったが、化学療法(5-FU+LV)は有意差をもって有用であった。よって、米国とヨーロッパでは、放射線化学療法に関して結果が異なっており、結論は出ていない。

b. 補助化学療法(表1)

化学療法としては、1993年に膵頭部領域癌を対象にしたノルウェーの多施設共同研究が発表された⁵⁾。化学療法のレジメンとして、AMF療法(doxorubicin+MMC+5-FU)が用いられた。生存期間中央値に有意差があり、化学療法が有効であった。前述したESPAC^{3,4)}は、膵癌のみを対象に症例数も多く、今までのRCTに比べて信頼性は高いという印象である。しかし、非常に複雑なデザインで、two-by-two designという4つのグループに分けて開始されたが、途中から設定が変更になってしまい、純粋な比較試験となると症例数が少なくなってしまった。結局この試験では、放射線化学療法を行った群145例は行わなかった群144例と比較して、生存期間中央値はそれぞれ15.9カ月、17.9カ月で成績はむしろ不良であった。逆に化学療法群

147例は非化学療法群(手術のみ)142例より生存期間中央値は20.1カ月、15.5カ月と成績は良好であった。

我が国⁶⁾からは、膵癌158例を対象にMF療法を術後に行い、その後再発するまで5-FUを経口投与するレジメンでRCTが行われたが、補助療法は成績向上に寄与しなかったという結果となった。

これらのRCTと思われた報告を英国の研究者がまとめ、2005年のBJCに発表された⁷⁾。最近の膵癌に対する抗癌剤はゲムシタビンが広く使われているが、過去には、消化器癌に一般的な5-FU、MMC、ADMを中心としたレジメンであったため、5-FU、5-FU+LV、AMFについて、投与期間も様々であるが、ノルウェーグループ(AMF療法)、日本グループ(5-FU、MMC)、ESPAC1-2x2、ESPAC1-plus(5-FU、LV)をまとめ、膵癌348例の検討で、全体として手術のみよりは5-FUをベースとする補助化学療法を行った方の治療成績が良好であったと結論している。

c. ゲムシタビン補助化学療法

今年のASCOでは、術後ゲムシタビン対手術のみのphase III多施設共同RCT(CONKO-001)の途中結果が報告された。1998-2004年までに、368例を対象に行われた。ゲムシタビン群は、

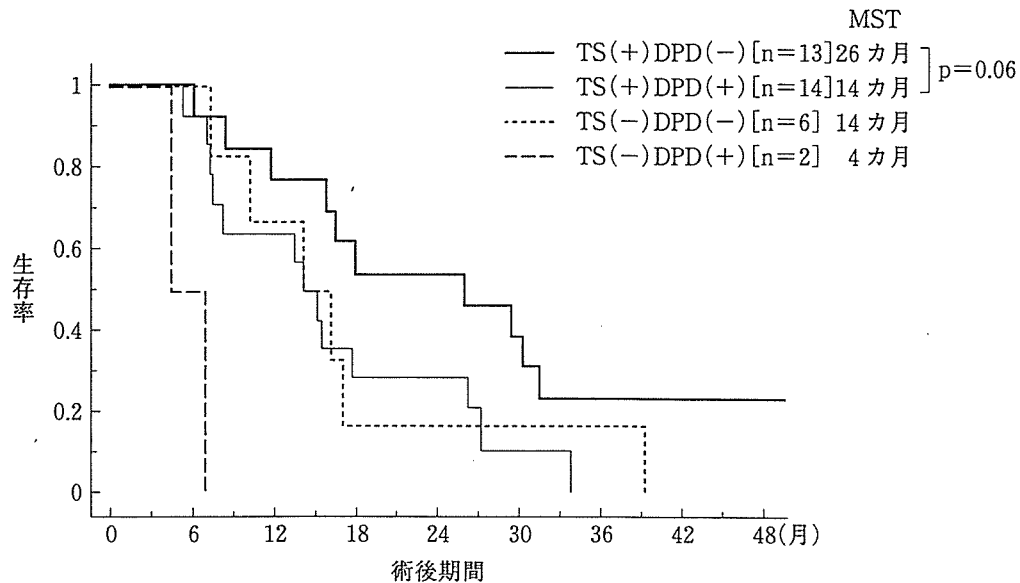


図1 TS, DPD からみた生存曲線 (Stage III 以上の門注群)

術後6週以内に開始し、4週間に3回投与し、6カ月間続けるレジメンである。無再発期間中央値は、ゲムシタビン群179例：コントロール群177例、14.2カ月：7.5カ月と統計学的有意差を認め、術後のゲムシタビン補助療法は有効であった。

現在我が国でも、ゲムシタビンによる術後補助化学療法の有用性を検証する無作為比較試験が終了し、その結果報告が待たれる。

3. 膵癌診療ガイドライン案

日本膵臓学会主催の膵癌診療ガイドライン案では、我が国においては、5-FUをベースとする術後補助化学療法の有用性を支持する高いエビデンスの報告が乏しく、十分なコンセンサスが得られていないため術後補助化学療法の推奨度はCとされた。

今後、膵癌術後補助化学療法のRCTを計画する場合、術後のいつから始めるか、どれくらいの期間行うか、など研究のデザインも重要である。

4. 補助化学療法の適応(図1)

さて、化学療法には、有効な症例と有効でない症例がある。使用する前に効果予測できれば、症例ごとに無駄のない、いわゆるオーダーメー

ド医療ができるようになる。当科では、進行膵癌に対して手術のみでは満足ゆく成績が得られないため、補助療法を行ってきた。1994-2001年まで、5-FU門脈注入療法を術直後より3週間持続投与し、補助化学療法として行った。5-FUはTS(thymidylate synthase), DPD(dihydropyrimidine dehydrogenase), OPRT(orotate phosphoribosyl transferase), などの感受性遺伝子が関与していることが明らかとなり、著者らはretrospectiveに感受性遺伝子と5-FU門注の治療成績の相関を調べた。癌組織内の蛋白発現を免疫組織染色にて調べ、TS陽性、DPD陰性症例に治療効果があることが示唆された⁸⁻¹⁰⁾。ゲムシタビンにも感受性遺伝子が判明しており、同様の検討を行うと補助化学療法の適応について明らかにできる可能性がある。

おわりに

膵癌に対する補助化学療法は切除手術の限界を補助化学療法で克服しようとしてきたために、RCTで有用性を支持する高いエビデンスがない現状である。また、薬剤には必ず作用機序が存在し、症例ごとに効果が異なるはずであるため、今後RCTをデザインして、データを集積する必要がある。

■ 文 献

- 1) Kalsner MH, Ellenberg SS: Pancreatic cancer; adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120: 899-903, 1985.
- 2) Klinkenbijnl JH, et al: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. *Ann surg* 230: 776-784, 1999.
- 3) Neoptolemos JP, et al: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in respectable pancreatic cancer; a randomized controlled trial. *Lancet* 358: 1576-1585, 2001.
- 4) Neoptolemos JP, et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350: 1200-1210, 2004.
- 5) Bakkevold KE, et al: Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater; results of a controlled, prospective, randomized multicentre study. *Eur J Cancer* 5: 698-703, 1993.
- 6) Takada T, et al: Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gall-bladder carcinoma? *Cancer* 95(8): 1685-1695, 2002.
- 7) Stocken DD, et al: Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92: 1372-1381, 2005.
- 8) Takeda S, et al: The role of adjuvant therapy for pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterol* 48: 953-956, 2001.
- 9) 竹田 伸ほか: 進行膵癌における術後 5-fluorouracil 門脈注入化学療法 of 適応. *外科* 65(11): 1279-1283, 2003.
- 10) Nakayama S, et al: Clinical significance of dihydropyrimidine dehydrogenase in adjuvant 5-fluorouracil liver perfusion chemotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg* 240: 840-844, 2004.

長期生存膵管癌の臨床と画像*

—名古屋大学

杉本 博行¹⁾ 竹田 伸 井上総一郎 野本 周嗣 金住 直人
中尾 昭公

Key Words : 浸潤性膵管癌, 長期生存, TSI 膵癌

要旨 浸潤性膵管癌では外科切除のみが唯一長期生存が期待できる治療法であるが、その長期予後は満足いくものではない。当科での浸潤性膵管癌(管状腺癌のみ)切除例 179 例中 5 年生存例は 5 例(2.8%)であった。5 年以降の再発例も存在し、無再発生存例は膵外組織浸潤がなく、リンパ節転移も認めない症例であった。浸潤性膵管癌においては、“治癒”症例を得るためには手術因子よりも進行度が重要であり遅くとも膵実質外進展を認めない時期での発見が必要である。

消化器画像 2006 ; 8 : 469-472

はじめに

手術手技、手術材料の進歩、周術期管理の向上により、膵切除術後の合併症は減少し、膵癌に対する膵切除率は向上した。浸潤性膵管癌では外科切除のみが唯一長期生存が期待できる治療法であるが、その長期予後はいまだ満足いくものではなく、本邦で

の膵切除後 5 年生存率は 13%と報告されている¹⁾。また、統計学的手法による 5 年生存率でなく、実際に 5 年以上生存した症例での検討になると、その生存率はさらに低下するとの報告も散見される^{2,3)}。一方、5 年以上生存例が実際に“治癒”しているかという点、術後 5 年以後に再発、もしくはそれ以前にすでに再発し 5 年生存した症例も存在しており、浸潤性膵管癌の“治癒”例は極めて少ない。今回当院にて経験した浸潤性膵管癌(管状腺癌のみ)切除後 5 年生存例の臨床像につき画像所見とともに呈示する。

膵癌切除適応

当科の浸潤性膵管癌切除適応は、肝転移、腹膜播種などの遠隔転移がなく、A 因子(腹腔動脈、上腸間膜動脈など)が陰性かつ剥離断端(以下 DPM)陰性に行えるものを手術適応としている。門脈浸潤の有無は問わない。

膵癌手術件数

1981 年 1 月～2000 年 12 月までに 211 例の膵癌に対し膵切除を施行した。切除例のうち 5 年以上生存例は 12 例であった。5 年生存例の病理学的検索では、乳頭腺癌が 4 例、粘液癌が 1 例、退形成性膵管癌が 1 例、管状腺癌が 6 例であった。正確な長期生存膵管癌の臨床を検討するため、今回の検討対象は通常型

* Clinical Characteristics and Images of Long-term Survivors After Surgical Resection for Invasive Ductal Pancreatic Cancer

1) 名古屋大学消化器外科 2(☎466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65) Hiroyuki SUGIMOTO, Shin TAKEDA, Soichiro INOUE, Shuji NOMOTO, Naohito KANAZUMI, Akimasa NAKAO : Department of Surgery II, Nagoya University School of Medicine, Nagoya

表 長期生存膵管癌症例の臨床と画像

症例	診断時 年齢	性別	初発 症状	診断 契機	診断根拠と なる画像	占居 部位	腫瘍径 (mm)	管状腺癌 (分化度)	s	rp	n	手術 術式	補助療法	予後
1	62	男	心窩 部痛	黄疸	US, CT, ERCP	Ph	38	中分化	(+)	(+)	(-)	ex PD	肝動注化学療法	107 か月後 再発死 癌性腹膜炎
2	68	女	なし	糖尿 悪化	US	Pb	25	中分化	(-)	(-)	(-)	st DP	肝動注化学療法 IORT	96 か月後 他病死
3	51	女	倦怠 感	黄疸	CT, ERCP	Ph	13	高分化	(-)	(-)	(-)	st PpPD	IORT	100 か月 生存中
4	62	男	黄疸 自覚	黄疸	US, ERCP	Ph	18	中分化	(-)	(-)	(-)	st PpPD	門注化学療法	106 か月 生存中
5	46	男	不明	不明	不明	Phb	45	中分化	(-)	(+)	2	ex PD	—	61 か月 肝再発死

ex PD, 拡大膵頭十二指腸切除; st DP, 標準膵体尾部切除; st PpPD, 標準幽門輪温存膵頭十二指腸切除; IORT, 術中照射

膵管癌(管状腺癌のみ)としたため、画像を再検討し、膵管内乳頭粘液性腺癌の所見が認められた1例を除外した。最終的に、通常型膵管癌(管状腺癌)5年生存例は5例であった。同期間で管状腺癌と診断された症例は179例であり浸潤性膵管癌(管状腺癌)の真の5年生存率は2.8%であった。

5年生存例の臨床像の内訳を表に示す。

5年生存例のうち2例は5年と8年で再発死した。再発なく経過した症例は3例であったが、うち1例は肺癌にて死亡した。経過観察中に再発を認めなかった症例では、膵外組織浸潤はなく、リンパ節転移も認めなかった。また同時期のStage III以下の切除例においてch(+), du(+)³は有意な予後因子ではなかった($p = 0.664, 0.513$)が、rp(+), s(+)³は有意な予後因子であった($p = 0.030, 0.023$)。

症例呈示

患者は62歳、男性。黄疸を主訴に近医受診した。造影CTでは膵鉤部に径2cmの境界不鮮明な低濃度の腫瘍を認めたが、前方および後方被膜浸潤、十二指腸浸潤、門脈浸潤は認めなかった。上腸間膜動脈から下膵十二指腸動脈が分岐しているのが描出され、この周囲の脂肪濃度に異常は認められず、上腸間膜動脈周囲神経叢浸潤も陰性と診断した(図1)。

MRIではT1強調像で境界不鮮明な低輝度腫瘍、T2強調像では高輝度腫瘍として描出された。CTと同様膵外組織への浸潤を認めなかった(図2a, 2b)。

EUSでは膵鉤部に径2cmの低エコー腫瘍を認め、内部に一部高エコー部が混在していた(図3)。

ERCPでは主膵管が下頭枝を分岐した尾側で途絶していた(図4)。

手術はD2郭清を伴う幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した。門脈合併切除は行わなかった。術中照射(30 Gy)を行い、再建はChild変法にて行った。術後は補助化学療法として、術直後から3週間、門脈内に留置したカテーテルより5-FU 250 mg/日を持続注入した。

病理組織所見は中分化管状腺癌でly1, v0, ne1, S(-), RP(-), CH(+), DU(-), PV(-), A(-), PL(-), OO(-), N(-), PCM(-), BCM(-), DPM(-), pT3, pN0, sM0, fStage IIIであった。術後5年以上無再発生存中である。

考察

通常型膵癌の予後は不良である。切除が唯一の長期生存を期待できる治療法であるが、実際に長期生存する症例は少ない⁴⁾。当科では浸潤性膵管癌に対し、アンスロンバイパスカテーテルを用いた isolated

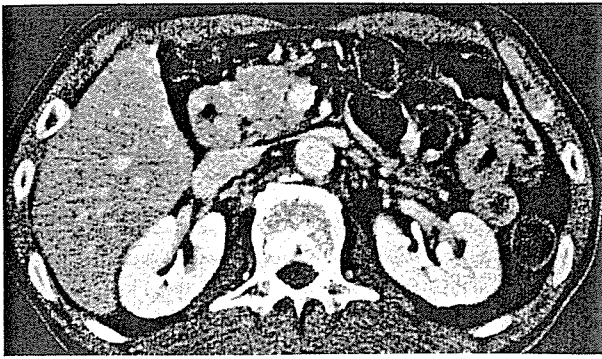


図1 造影CT
膵鉤部に径2 cmの境界不鮮明な低濃度の腫瘍を認める。前方および後方被膜浸潤、十二指腸浸潤、門脈浸潤は認めない。上腸間膜動脈から下膵十二指腸動脈が分岐しているのが描出され、この周囲の脂肪濃度に異常は認められず、上腸間膜動脈周囲神経叢浸潤も陰性である。

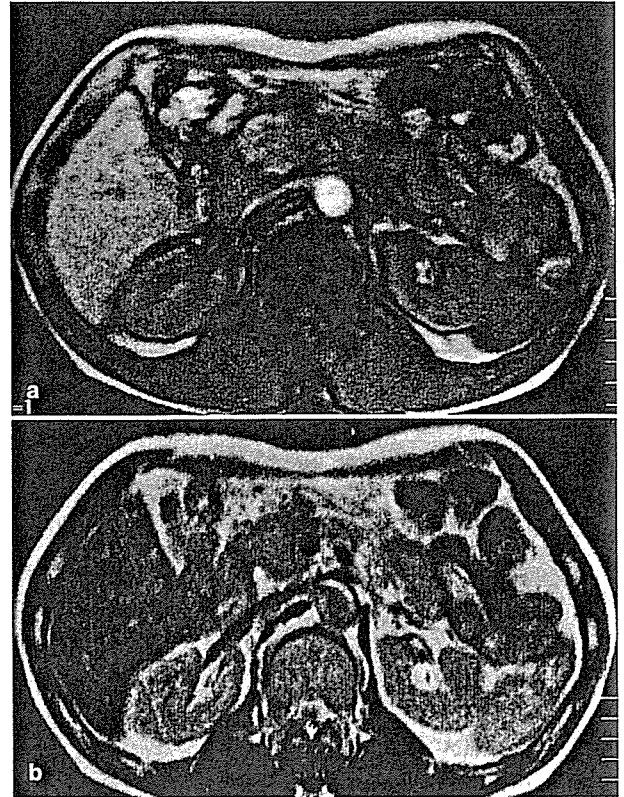


図2 MRI
a. T1強調像。膵鉤部に境界不鮮明な低輝度腫瘍を認める。
b. T2強調像。膵鉤部に境界不鮮明な淡い高輝度腫瘍を認める。組織への浸潤は認めない。

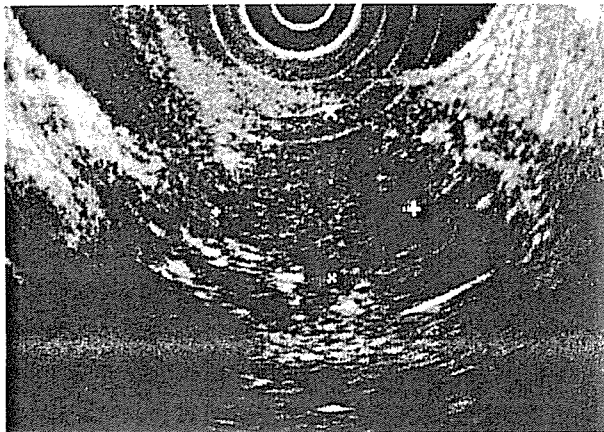


図3 EUS
膵鉤部に径2 cmの低エコー腫瘍を認め、内部に一部高エコー一部が混在する。

pancreatectomy を基本術式として、門脈合併切除、膵外神経叢切除かつ大動脈周囲リンパ節郭清を行う、いわゆる拡大手術を施行してきた^{5,6)}。その結果、他院で切除不能と診断された症例に対しても、安全にR0の切除を行うことが可能となり、当科での膵癌切除率は現在65.7%に上昇した。また切除例においては非切除例に比し有意に予後良好であった⁹⁾。しかし、長期生存、“治癒”をエンドポイントとすると、未だ満足すべき結果とはいえない。

実際、今回の検討でも呈示症例のごとく、“治癒”した(治癒が得られた可能性がある)症例は組織学的にも膵実質外浸潤のない症例に限られていた。浸潤性

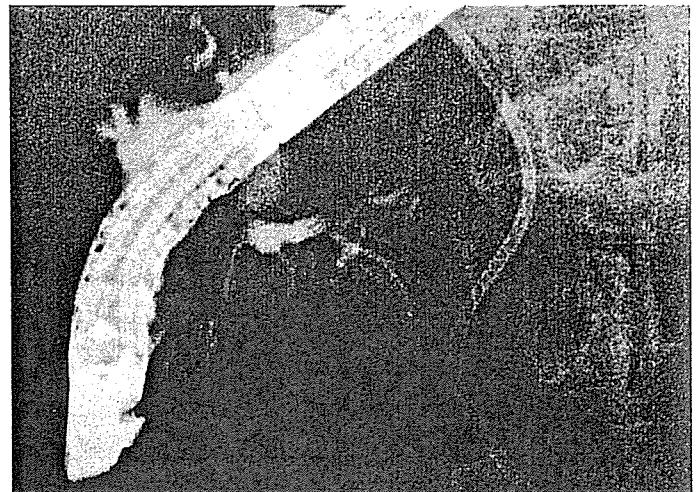


図4 ERCP
主膵管が下頭枝を分岐した尾側で途絶している。

膵管癌の予後改善のために、TS1膵癌症例や、胆管、前方被膜、後方被膜浸潤を認めない症例をいかに発

特集

見するかということがさまざまな施設から報告されている^{7, 8)}。今回の検討では胆管浸潤は有意な予後因子とはならなかったが、前方被膜浸潤、後方被膜浸潤は有意な予後因子であり、実際の5年生存例の検討でも、膵実質外進展を認めず、リンパ節転移もない症例が、遺残のない治癒切除によって、“治癒”に至っており、これまでの報告と同様な結果となった。

一方、膵実質外進展、リンパ節転移を認めた症例の5年生存例も存在した。筆者らはDPM(+)の症例は予後不良であるとこれまで報告してきたが^{4, 9)}、R0が可能であった症例では、進行膵癌であるRP(+), N2症例でも5年生存例は得られており、肉眼的、組織学的にも癌遺残のない切除が可能であった症例のうちにはわずかではあるが長期生存を期待できるものが存在することも再認識できた。筆者らのこれまでの統計学的な検討では、PV(+)であってもDPM(-)が得られた症例ではDPM(+)の症例に比し予後は良好であり、いかにDPM(-)を達成するかが長期予後を得るにあたっては重要である。この点でPL(+)の症例はDPM(-)を達成することが困難であり統計学的にも予後の改善を認めていない⁴⁾。筆者らは術中門脈血管内超音波を用い門脈^{10, 11)}ならびに神経叢浸潤^{12, 13)}の診断を行い切除方針の決定に役立てている。

なお膵外進展を認めた5年生存例では、残念ながら5年以降に再発しており、この対策は今後の課題であろう。

おわりに

浸潤性膵管癌においては、“治癒”症例を得るためには手術因子よりも進行度が重要であり、遅くとも膵実質外進展を認めない時期での発見が必要であ

る。また外科切除により長期生存を得るためにはR0を達成することが必須である。

文 献

- 1) 松野正紀. 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. 膵臓 2003; 18: 97-169
- 2) Carpelan-Holmström M, Nordling S, Pukkala E, et al. Does anyone survive pancreatic ductal adenocarcinoma? A nationwide study re-evaluating the data of the Finnish Cancer Registry. Gut 2005; 54: 385-387
- 3) Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, et al. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: Analysis of actual 5-year survivors. J Am Coll Surg 2004; 198: 722-731
- 4) Nakao A, Takeda S, Sakai M, et al. Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer. The rationale for extended radical resection. Pancreas 2004; 28: 289-292
- 5) Nakao A, Nonami T, Harada A, et al. Portal vein resection with a new antithrombogenic catheter. Surgery 1990; 108: 913-918
- 6) Nakao A, Takagi H. Isolated pancreatectomy for pancreatic head carcinoma using catheter-bypass of the portal vein. Hepatogastroenterology 1993; 40: 426-429
- 7) 江川新一, 武田和憲, 赤田昌典, 他. 小膵癌の全国解析. 膵臓 2004; 19: 558-566
- 8) 羽鳥隆, 今泉俊秀, 原田信比古, 他. ts1膵癌の臨床病理. 消化器科 2001; 33: 335-340
- 9) Nakao A, Kaneko T, Takeda S, et al. The role of extended radical operation for pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 2001; 48: 949-952
- 10) Kaneko T, Nakao A, Inoue S, et al. Intraportal endovascular ultrasonography in the diagnosis of portal invasion by pancreaticobiliary carcinoma. Ann Surg 1995; 222: 711-718
- 11) Nakao A, Kaneko T. Intravascular ultrasonography for assessment of portal vein invasion by pancreatic cancer. World J Surg 1999; 23: 892-895
- 12) Kaneko T, Nakao A, Inoue S, et al. Extrapancreatic nerve plexus invasion by carcinoma of the head of the pancreas. Diagnosis with intraportal endovascular ultrasonography. Int J Pancreatol 1996; 19: 1-7
- 13) Tezel E, Kaneko T, Sugimoto H, et al. Clinical significance of intraportal endovascular ultrasonography for the diagnosis of extrapancreatic nerve plexus invasion by pancreatic carcinoma. Pancreatol 2004; 4: 76-81

膵がんに対する化学療法

竹田 伸*
ただしん

中尾昭公*2
なかおあきまさ

* 名古屋大学大学院消化器外科 講師
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

*2 同教授

はじめに

画像診断が進歩し続ける現在においてもなお、膵がんは早期診断が困難で、約80%の患者さんはすでに切除不能な進行膵がんとして発見されることが多く、治療も困難な難治がんの一つです。膵がんの化学療法は過去長期にわたって5-FU系の薬剤が主流でしたが、1997年に Burris¹⁾ が進行膵がんに対してゲムシタビンと5-FUの成績を無作為比較しゲムシタビンの有用性が発表されて以来、日本でも2001年にゲムシタビンが膵がんに認可され、現状は第一選択薬 (first line) としてほとんどの施設で採用されています。膵がんに対する根治が期待できる唯一の治療法は外科治療ですが、他の消化器がん比べて切除率も低く、切除可能であっても術後再発率は極めて高く、著しく予後が不良です。このため、集学的治療によって成績を向上させようとする試みが、古くからなされてきました。また切除不能膵がん症例には、非手術療法として放射線化学療法、化学療法などが行われています。本稿では膵がんの化学療法について述べます。

切除不能膵がんに対する化学療法

化学療法の目的は、生存期間の延長がおもですが、疼痛や全身状態の悪化などの症状を改善すること (症状緩和効果) も重要です。切除不能膵がんには、局所進行例と肝・腹膜播種などの遠隔転移症例によって、治療法が異なります。遠隔転移を有する膵がんに対する治療では、5-FUとの比較試験においてゲムシタビン群と5-FU群で生存期間中央値 (MST) 5.7 カ月: 4.4 カ月、1年生存率 18%: 2%と有意にゲムシタビン群が優れていま

した。また、症状緩和効果においても 23.8%: 4.8%と、有意にゲムシタビン群が優れていました¹⁾。遠隔転移の明らかでない局所進行例には、今までの無作為比較試験の結果から5-FUを併用した化学放射線療法²⁾ が標準的治療法として位置付けられています。

また、ゲムシタビン単独療法でも有効と思われませんが、標準治療と位置付けるにはさらなるエビデンスが必要です。近年、ゲムシタビンを中心とした多剤併用療法が盛んに試みられていますが、明らかに有意な効果がある治療法はいまだ確立されていないため、現時点ではゲムシタビンが進行膵がんに対する第一選択薬であると考えられています。

切除膵がんに対する補助化学療法

膵がん手術は侵襲が大きく、術後の補助療法として、放射線療法や化学療法が用いられ、治療成績が向上したという報告が数多くなされてきました。しかし、治療を担当する医師の判断や、体調の良い患者さんに化学療法を行うという患者側の因子など、バイアス[※]が入り込みやすい後ろ向き研究がほとんどで、無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) は非常に少なく、本邦ではわずか1報のみです。

1. 放射線補助化学療法 vs 補助化学療法

米国の Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)³⁾ が1987年に放射線化学療法 (放射線+5-FU、その後2年間の5-FU) が膵がん切除例に有用であると初めて報告しました。その後、1999年に European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)⁴⁾ が、GITSGを追従しました

が、統計学的有意差には至りませんでした。ヨーロッパでは、さらに大規模な国際多施設共同研究 (European Study Group for Pancreatic Cancer : ESPAC) が 2001 年⁵⁾、2004 年⁶⁾ に発表しましたが、放射線化学療法を行った群 145 例は行わなかった群 144 例と比較して、中央生存期間はそれぞれ 15.9 カ月、17.9 カ月でした。逆に化学療法群 142 例は非化学療法群 147 例より中央生存期間は 20.1 カ月、15.5 カ月と成績は良好であり、結局、放射線化学療法 (放射線+5-FU) の有用性は認められませんでした。化学療法 (5-FU+LV[®]) は有意差をもって有用でした。本邦⁷⁾からは、膵がん 158 例を対象に MF (マイトマイシン C+5-FU) 療法を術後に行い、その後再発するまで 5-FU を経口投与するレジメンで RCT が行われましたが、補助療法は成績向上に寄与しなかったという結果となりました。よって、米国は放射線化学療法を、ヨーロッパでは化学療法を中心に治療が行われています。

2. ゲムシタビン補助化学療法

2005 年の American Society of Clinical Oncology (ASCO) では、術後ゲムシタビン対手術のみの phase III 多施設共同 RCT (CONKO-001) の途中結果が報告されました⁸⁾。1998～2004 までに、368 例を対象に行われ、ゲムシタビン群は、術後 6 週以内に開始し、4 週間に 3 回投与し、6 カ月間続けるレジメンです。無再発平均生存期間は、ゲムシタビン群 179 例：手術のみの群 177 例で 14.2 カ月：7.5 カ月と統計学的有意差を認め、術後のゲムシタビン補助療法は有効でした。

切除膵がんに対する補助化学療法

2001 年より認可されたゲムシタビンが膵がん治療の第一選択薬になっているため、非切除膵がんだけでなく切除後の補助化学療法、再発膵がんにも広く用いられていると考えられます。

当科では、stage III 以上の切除例に対して補助化学療法として術後 3～4 週目にゲムシタビンを開始しています。通常ステロイド、制吐薬投与後にゲムシタビン 1g/m² を 30 分掛けて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬するのを基本としています。これを 1 コースとして少なくとも 3 コース行います。おもな副作用は骨髄抑制 (白血球減少、血小板減少、赤血球減少)、間質性肺炎、食欲不振などの消化器毒性、溶血性尿毒症性症候群、肝機能異常などです。投与期間中は、臨床症状を観察し、副作用に注意しながら投与の可否について慎重に検討します。

おわりに

2006 年 3 月に『科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン』⁹⁾ が出版されましたが、新たな RCT が計画され、今後も化学療法の有用性を支持する高いエビデンスが得られることを期待するとともに、現状は代謝拮抗薬ゲムシタビンがキードラッグとなっています。

また今年中には、5-FU 系の強力な TS-1[®] が保険認可される予定で、膵がん化学療法に新たな展開が起きる可能性があります。

※バイアス：結果が偏ってしまう要素

引
用

- 1) Burris, HA. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer ; a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 15. 1997, 2403-13.
- 2) Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas ; comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J. Natl. Cancer Inst.* 80, 1988, 751-5.
- 3) Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer.* 59, 1987, 2006-10.
- 4) Klinkenbijnl, JH. et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. *Ann. surg.* 230, 1999, 776-84.
- 5) Neoptolemos, JP. et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in respectable pancreatic cancer ; a randomized controlled trial. *Lancet.* 358, 2001, 1576-85.
- 6) Neoptolemos, JP. et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 350, 2004, 1200-10.
- 7) Takada, T. et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gall-bladder carcinoma ?. *Cancer.* 95 (8), 2002, 1685-95.
- 8) P. Neuhaus, H. et al. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23, 2005, 4013a.
- 9) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会編. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン. 東京, 金原出版. 2006, 100p.

膵癌術後補助化学療法について

KEY WORD : 膵癌, 術後補助化学療法, 5-FU, ゲムシタビン

名古屋大学大学院医学系研究科 病態制御外科
竹田 伸, 中尾昭公

はじめに

膵癌の治療は過去長きにわたって5-FU系の薬剤が主流であったが、1997年にBurris¹⁾が進行膵癌に対してゲムシタビンと5-FUの成績を比較しゲムシタビンの有用性が発表されて以来、日本でも2001年にゲムシタビンが膵癌を適応として認可された。膵癌は他の消化器癌に比べて切除率も低く、切除可能であっても術後再発率は極めて高く著しく予後が不良である。このため、集学的治療によって成績を向上させようとする試みが古くからなされてきた。術後の補助療法として、放射線療法や化学療法が用いられ、治療成績が向上したという報告が数多くなされてきた。しかし、このような研究発表の多くは、後ろ向き研究とも呼ばれ、治療を担当する医師の判断や、患者側の因子などバイアスが入り込みやすい欠点があった。バイアスがかかりにくいという点で、症例を選択する時点で結果がわからないように均等化するために、無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) が考案された。近年、EBM (evidence based medicine) においてRCTが重要視されるようになり、エビデンスの種類の中では最上級のエビデンスとされているが、本邦では切除後の成績がまだ満足のゆくものでないため、無作為化を行う臨床試験への同意は得られにくく、わずか1報のみである。

補助化学療法に関するRCT

膵癌に対する補助療法に関するRCTの報告は、世界的に見ても驚くほど少なく、5-FU系薬剤を中心とした放射線化学療法と化学療法が散見されるのみである。

1. 放射線補助化学療法 (表1)

米国のGastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)²⁾が1987年に放射線化学療法(放射線+5-FU, その後2年間の5-FU)が膵癌切除例に有用であると初めて報告した。その後、1999年にヨーロッパの多施設共同研究としてEuropean Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)³⁾が、GITSGを追従したが、統計学的有意差には至らなかった。ただし、レジメンが少々異なり、放射線+5-FUのみで、その後の5-FU療法は行っていないこと、対象症例が膵頭部領域癌であったため、膵癌のみに限れば、多少の有意差があるように見える。GITSGと結果が異なるため、ヨーロッパでは、さらに大規模な国際多施設共同研究が行われた。European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)が2001年⁴⁾、2004年⁵⁾に発表したが、放射線化学療法(放射線+5-FU)の有用性は認められなかったが、化学療法(5-FU+LV)は有意差をもって有用であった。よって、米国とヨーロッパでは、放射線化学療法に関して結果が異なっており、結論は出ていない。

表1 肺癌補助放射線化学療法 RCTの一覧表

RCT	補助療法レジメン	比較	症例数	中央生存期間(月)	2年生存率%	有意差
GITSG 1987	2Gy × 20fraction, 500mg/m ² 5-FU 1~3日, 15~18日, 毎週500mg/m ² 5-FU	化学放射線療法	22	21.0	43	P = 0.03
		手術のみ	21	10.9	18	
EORTC 1999	2Gy × 20fraction, 500mg/m ² 5-FU 1~5日, 15~20日	化学放射線療法	60	17.1	37	P = 0.099
		手術のみ	54	12.6	23	
ESPAC1-2 × 2 2004	2Gy × 20fraction, 500mg/m ² 5-FU 1~3日, 15~18日	化学放射線療法	145	15.9	29	P = 0.05
		放射線なし	144	17.9	41	

表2 肺癌補助化学療法 RCTの一覧表

RCT	補助療法レジメン	比較	症例数	中央生存期間(月)	2年生存率%	有意差
ノルウェー 1993	AMF (40mg/m ² doxorubicin, 6mg/m ² MMC, 500mg/m ² 5-FU) 3週間に1回, 6コース	化学療法	23	17.7	30.6	P = 0.48
		手術のみ	24	10.4	24.3	
日本 2002	MF (6mg/m ² MMC, 310mg/m ² 5-FU (1-5, 15~20日) + 100mg/m ²) 経口5-FU, 再発まで	化学療法	81	12.8	24.2	P = 0.33
		手術のみ	77	12.4	29.6	
ESPAC1-2 × 2 2004	425mg/m ² 5-FU + 20mg/m ² LV 1~5日/月, 6コース	化学療法	147	20.1	39.7	P = 0.009
		手術のみ	142	15.5	30.0	
ギリシャ 2002	1.5g/m ² gemcitabine, 300mg/m ² Carboplatin, 14mg/m ² mitoxantine 10mg/m ² MMC, 750mg/m ² 5-FU, 200mg/m ² LV 750mg/m ² 5-FU + 200mg/m ² LV + 18 × 10 ⁶ IU IL2 毎2ヵ月(1年間), 毎4ヵ月(2年以後)	動注化学療法	45	/	53	P = 0.001
		動注免疫療法	43	/	65	
		手術のみ	40	/	29	
				無再発中央生存期間		
CONKO-001 2005 (ASCO)	1g/m ² gemcitabine 4週間に3回, 6ヵ月	化学療法	179	14.2	?	P = 0.001
		手術のみ	177	7.5	?	

2. 補助化学療法 (表2)

術後補助化学療法としては、1993年に肺癌頭部癌領域を対象にしたノルウェーの多施設共同研究で発表された⁶⁾。化学療法のレジメンとして、AMF療法(doxorubicin + MMC + 5-FU)が用いられた。中央生存期間に有意差があり、化学療法が有効であった。前述したESPAC^{4, 5)}は、肺癌のみを対象に症例数も多く、今までのRCTに比べて信頼性は高いという印象である。しかし、非常に複雑なデザインで、two-by-two designという4つのグループに分けて開始されたが、途中から設定が変更になってしまい、純粋な比較試験となると症例数が少なくなってしまった。結局この試験では、放射線化学療法を行った群145例は行わなかった群144例と比較して、中央生存期間はそれぞれ15.9ヵ月、17.9ヵ月で成績はむ

しろ不良であった。逆に化学療法群147例は非化学療法群142例より中央生存期間は20.1ヵ月、15.5ヵ月と成績は良好であった。

本邦⁷⁾からは、肺癌158例を対象にMF療法を術後に行い、その後再発するまで5-FUを経口投与するレジメンでRCTが行われたが、補助療法は成績向上に寄与しなかったという結果となった。

これらのRCTと思われた報告を英国の研究者がまとめ、2005年のBJCに発表された⁸⁾。最近の肺癌に対する抗癌剤はゲムシタピンが広く使われているが、過去には、消化器癌に一般的な5-FU, MMC, ADMを中心としたレジメンであったため、5-FU, 5-FU + LV, AMFについて、投与期間もさまざまであるが、ノルウェーグループ(AMF療法)、日本グループ(5-FU, MMC),

ESPAC2 × 2, ESPAC-plus(5-FU, folic acid)をまとめ、膵癌686例の検討で、全体として手術のみよりは5-FUをベースとする補助化学療法を行った方の治療成績が良好であったと結論している。

ギリシャからは膵癌128例を対象に、手術のみ、動注化学療法群、動注化学免疫療法群の3群に分け、動注化学免疫療法群の生存期間が延長したと報告された⁹⁾。

3. ゲムシタピン補助化学療法

2005年のASCOでは、術後ゲムシタピン対手術のみのphase III多施設共同RCT(CONKO-001)の途中結果が報告された¹⁰⁾。1998～2004年までに、368例を対象に行われた。ゲムシタピン群は、術後6週以内に開始し、4週間に3回投与し、6ヵ月間続けるレジメンである。ゲムシタピン群179例とコントロール群177例の無再発平均生存期間はそれぞれ、14.2ヵ月と7.5ヵ月と統計学的有意差を認め、術後のゲムシタピン補助療法は有効であった。

現在本邦でも、ゲムシタピンによる術後補助化学療法の有用性を検証するRCTが終了し、その結果報告が待たれる。

膵癌診療ガイドライン

日本膵臓学会主催の膵癌診療ガイドラインでは、欧州における無作為化比較試験より5-FUをベースとする術後補助化学療法が推奨されるが、わが国においては、ほとんどが後ろ向き研究でこれを支持する高いエビデンスの報告が乏しく、現時点では十分なコンセンサスが得られていないため術後補助化学療法の推奨度はCとされた。術後補助放射線化学療法についてはRCTで有用性の否定的な見解も示されているが、新しいレジメンによる検討も行われており、さらにエビデンスを集積する必要があり、推奨度は同様にCとされた。

術後補助化学療法の実際

2001年より認可されたゲムシタピンが膵癌治療のfirst lineになっているため、わが国でも術後補助化学療法として用いられていると考えられる。

当科では、stage III以上の切除例に対して術後3～4週目にゲムシタピンを開始している。通常ステロイド、制吐剤(セロトロン[®])投与後にゲムシタピン1g/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬するのを基本としている。これを1コースとして少なくとも3コース行う。主な副作用は骨髄抑制(白血球減少、血小板減少、赤血球減少)、間質性肺炎、食欲不振などの消化器毒性、溶血性尿毒症性症候群、肝機能異常などである。投与期間中は、臨床症状を観察し、副作用に注意しながら投与の可否について慎重に検討する。

また、1994年から2001年まで、5-FU門脈注入療法を術直後より3週間持続投与し、補助化学療法として行った。5-FUはTS(thymidylate synthase)、DPD(dihydropyrimidine dehydrogenase)、OPRT(orotate phosphoribosyl transferase)、などの感受性遺伝子が関与している事が明らかとなり、われわれはretrospectiveに感受性遺伝子と5-FU門注の治療成績の相関を調べた。癌組織内の蛋白発現を免疫組織染色にて調べ、TS陽性、DPD陰性症例に治療効果があることが示唆されたため^{11,12)}、この結果をもとに、TS-1による臨床試験も行っている。

おわりに

他の癌腫では、科学的根拠に基づいた有効な治療戦略が確立されつつあるが、膵癌の場合、補助化学療法は切除手術の限界を補助化学療法で克服しようとしてきたために、RCTで有用性を支持する高いエビデンスがないのが現状である。今後、膵癌術後補助化学療法のRCTを計画する場合、術後のいつから始めるか、どれ位の期間行うか、など研究のデザインも重要で、さらな