

③ 病理診断基準が統一されていない。腫瘍の鑑別、異型度の評価には施設間のばらつきがみられる。また、卵巣様間質の定義などもいまだに明確ではないため、MCNの病理診断には病理医間での相違がある。全国症例調査でMCNと報告されたものの中にIPMNの分枝型が混在している可能性がある。

④ 微小浸潤癌という区分の明確な定義、もしくは区分する意義について議論する必要がある。

#### IV. 今後の課題

全国症例調査が行われ、それぞれの腫瘍の特徴・性質の傾向が明らかになってきた。典型例の鑑別、治療方針に関しては、一般に認識されつつあるといえる。しかし国内での、画像診断、病理

診断、分類の基準がよく統一されているとはいいがたく、判断に迷う症例の診断、治療に関してはいまだ混乱がみられているのが現状である。そのため全国調査で集計された症例も、正確に分類されたものではない可能性がある。明確な診断基準、治療のガイドラインの設定が今後の急務であり、それに基づいて過去の症例を見直し、さらに手術適応を検討していくべきと考えられる。そのうえで欧米との議論にあたり、とくにMCNの診断基準など日本と欧米との相違点を解決していくことが今後の課題であろう。

#### おわりに

IPMNとMCNに対する外科治療、現在の問題点と今後の課題について概説した。

#### 文 献

- 1) 日本膵臓学会編：膵癌取り扱い規約，第5版，金原出版，東京，2002.
- 2) 鈴木 裕，跡見 裕，杉山政則ほか：IPMT，MCTにおける全国症例調査の分析と現状における問題点。膵臓 18：653-663，2003.
- 3) Sugiyama M, Atomi Y: Extrapancreatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 94: 470-473, 1999.
- 4) 山口幸二，小林毅一郎，白羽根健吾ほか：臨床病理学所見からみた膵管内乳頭粘液性腫瘍の治療方針。外科 65：202-205，2003.
- 5) Nakao A: Pancreatic head resection with segmental duodenectomy and preservation of the gastroduodenal artery. *Hepatogastroenterology* 45: 533-535, 1998.
- 6) 中尾昭公，井上総一郎，梶川真樹ほか：膵頭十二指腸第II部切除術。手術 48：635-638，1994.
- 7) 中尾昭公，金子哲也，竹田 伸ほか：膵頭十二指腸第II部切除術の適応と術式。消外 24：71-78，2001.
- 8) Takada T, Yasuda H, Uchiyama K, et al: Duodenum-preserving pancreatoduodenostomy. A new technique for complete excision of the head of the pancreas with preservation of biliary and alimentary integrity. *Hepatogastroenterology* 40: 356-359, 1993.
- 9) Kimura W, Inoue T, Futakawa N, et al: Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein. *Surgery* 120: 885-890, 1996.
- 10) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an increasingly recognized clinicopathologic entity. *Ann Surg* 234: 313-321, 2001.
- 11) Nakao A, Tokoro T, Inoue S, et al: Total pancreatectomy with segmental duodenectomy for benign or low-grade malignancy tumors of the whole pancreas. *Hepatogastroenterology* 50: 912-914, 2003.
- 12) D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, et al: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg* 239: 400-408, 2004.
- 13) Salvia R, Castillo CF, Bassi C, et al: Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 239: 678-687, 2004.
- 14) Tanaka M: Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: diagnosis and treatment. *Pancreas* 28: 282-288, 2004.
- 15) Kaneko T, Nakao A, Inoue S, et al: Intraoperative ultrasonography by high-resolution annular array transducer for intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Surgery* 129: 55-65, 2001.
- 16) Kaneko T, Nakao A, Nomoto S, et al: Intraoperative pancreatoscopy with the ultrathin pancreatoscope for mucin-producing tumors of the pancreas. *Arch Surg* 133: 263-267, 1998.

# 抗がん剤適正使用のガイドライン

## 肺がん

ワーキンググループ委員：中尾 昭公(名古屋大学医学系研究科病態制御外科)

協力委員：井上総一郎(名古屋大学医学系研究科病態制御外科)  
奥坂 拓志(国立がんセンター中央病院内科)

評価委員：武田 和憲(東北大学医学系研究科消化器外科)

平成16年8月25日

International Journal of Clinical Oncology  
Vol. 9 Supplement August 2004

抗がん剤適正使用のガイドライン

膵がん

1. 切除不能膵がんに対する従来の化学療法

[ガイドライン] 5-FU を中心とした多剤併用化学療法の非切除膵がんに対する生存期間延長効果は明らかではない。

- エビデンスのレベル：II
- 勧告のグレード：B

歴史的見地より 5-FU の出現が膵がん化学療法にもたらした意義は大きい。実際、切除不能膵がんに対し、1990年代前半までは、5-FU が主に使用されていた。しかし進行膵がんに対して、生存期間を延長させる可能性はあるが、標準的治療といえるほどの治療成績は得られなかった。

無治療群(best supportive care: BSC)を対照として 5-FU を中心とした多剤併用療法を有効とした二つの臨床試験の報告が認められる。一つは手術不能症例を対象として 5-FU/CPA/MTX/VCR 併用で導入し 5-FU/MMC 併用で維持した21例と BSC19 例を比較した報告であり、この成績では遠隔転移の無い場合の併用化学療法群の MST が48週であるのに対し BSC 群の MST は12週、遠隔転移の有る場合の併用化学療法群の MST が30週であるのに対し BSC 群の MST は 7 週、合計で併用化学療法群の MST が44週であるのに対し BSC 群の MST は 9 週であった<sup>1)</sup>。他の一つは全43例の非切除症例を対象とした 5-FU/ADM/MMC (FAM 療法)と BSC の比較で、前者の MST 33 週に対し後者のそれは15週であった<sup>2)</sup>。それに対して、152例の非切除例を対象とした 5-FU/CCNU (cyclohexylchloroethylnitrosourea)併用療法と BSC の比較試験では、両群の生存期間に有意差を認めなかった<sup>3)</sup>。さらに、各群 44~50例で行われた 5-FU 単独、5-FU/ADM、5-FU/ADM/MMC の比較試験では、各奏効率が 30%・30%・8% であり、生存期間もすべて22週と優れた化学療法の成績は得られなかった<sup>4)</sup>。

したがって、これらの成績のみから進行膵がんに対し 5-FU による化学療法を実地医療で行うことの意義を明確

に認めることはできないと言わざるを得ない。さらに、進行膵がんに対しての 5-FU 単独の奏効率は 0-67% と幅広い報告があり再現性に乏しく、臨床試験の化学療法レジメンは種々行われているが、いずれも小規模な比較試験、あるいは第II相試験的なものである。したがって、実地医療としてはこれらのレジメンで化学療法を行うことが可能であり、また 5-FU の種々の biochemical modulator の使用が可能であるが、これらの多剤併用化学療法が 5-FU 単独投与を凌駕するものではなく、薬物有害反応の観点からは現時点では 5-FU 単独投与が「勧告の強さ B」として勧められる。ただし 5-FU の投与量のみならず投与方法も、レジメンによって bolus から24時間持続静注まで様々な報告がある(表1)。

表1 5-FU の本邦における承認用法・用量について (5-FU 製品情報概要から引用)

単独使用時	
a.	1日1回 5~15mg/kg を最初の5日間連日静注、または点滴静注、以後1日1回 5~7.5mg/kg を隔日に静注または点滴静注
b.	1日1回 5~15mg/kg を隔日に静注または点滴静注
c.	1日1回 5mg/kg を10~20日間連日静注または点滴静注
d.	週1回 10~20mg/kg を静注または点滴静注
e.	必要時1日 5mg/kg 動注
放射線、他剤併用時	
f.	a法に準じ、1日 5~10mg/kg
g.	間歇投与の場合は週1~2回

2. 切除不能膵がんに対する現在の化学療法

[ガイドライン] 進行膵がんの第一選択薬剤は GEM である。

- エビデンスのレベル：I
- 勧告のグレード：A

米国で行われた各群63例ずつの GEM の臨床試験では 5-FU 単独と比較し生存期間、寛解期間(time to progres-

表2 GEMと5-FUの無作為化比較試験

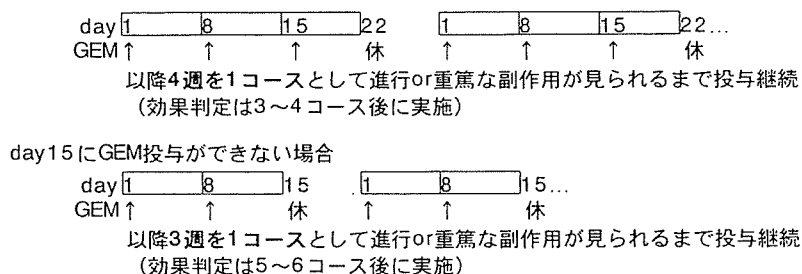
	GEM群	5-FU群	P値
症例数	63	63	
症状緩和効果	23.8%	4.8%	0.0022*
MST	5.7か月	4.4か月	0.0025**
1年生存率	18%	2%	—
TTP	2.3か月	0.9か月	0.0002**

\*:  $\chi^2$  検定, \*\*: Log-rank 検定.

Burris H. A., et al.: J. Clin. Oncol., 15 : 2403, 1997<sup>5)</sup>

表3 GEMの本邦における承認用法・用量について  
(GEM製品情報概要から引用)

- 通常、成人にはゲムシタピンとして1回1,000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。
- 本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いる。



投与開始前の基準

PS (ECOG)	0~2
白血球数	≥4000/μL (ただし2回目以降 ≥2000/μL でも投与可能)
血小板数	≥10万/μL (ただし2回目以降 ≥7万/μL でも投与可能)
好中球数	≥2000/μL
ヘモグロビン量	≥9.5g/dL
GOT・GPT	正常値上限の2.5倍以下 (閉塞性黄疸or肝転移のある場合 3倍以下)
総ビリルビン	正常値上限の2倍以下 (閉塞性黄疸ある場合ドレナージ施行、減黄後 3倍以下)
クレアチニン	≤1.5mg/dL
BUN	(正常値上限以下)
胸部単純X線	間質性肺炎or肺線維症の所見なし

図1 ジェムザール(GEM)投与スケジュール

sion: TTP)の他に、がん性疼痛軽減などの症状緩和効果 (clinical benefit response: CBR)に有意な効果を示し、GEMは進行腫瘍に対する第一選択の薬剤と位置付けられている<sup>5)</sup>。このCBRは23.8%対4.8%(p=0.022)で、その後CBRによる評価の重要性が指摘され、最近では有効性評価のend pointのひとつとしてあげられるようになってきている。ところがMSTは4.41か月対5.56か月(p=0.025)で、有意差はあるものの大きく生存期間の延長を認めたものではない(表2)。1,000mg/m<sup>2</sup>を週1回30分の点滴投与で3投1休を1クールとして続けるというのが、日本人に対するGEMの一般的な投与方法であろう(表3, 図1)。

現在、GEMを中心とした様々な併用化学療法が検討されている。例えば、米国で行われた進行腫瘍に対する第Ⅲ相試験では164例のGEM/5-FUと163例のGEM単独が比較されたが、MSTはそれぞれ6.7か月と5.4か月と有意な差を認めなかった<sup>6)</sup>。また、イタリアで行われた進行がんに対する第Ⅲ相試験では、54例のGEM/CDDPと53例

のGEM単独の比較試験でMSTが30週対20週と有意差は認められなかった<sup>7)</sup>。このほか、過去数年間に実施された多くのRCTにおいても、GEM投与下では、MSTはほぼ一貫して5~6か月、1年生存率は18~20%という、再現性の高い成績が得られており(表4)、これまでの報告では、RCTにおいて、他の単剤療法がGEM単剤に対し優越性を示すことが確認されたという報告はない。

さらに29のRCTから3,458例を集めたメタアナリシスの検討によると、①5-FUをベースとした併用化学療法は、その有用性は若干ではあるがBSCより優れていることが9つのRCTで証明されている。②5-FU単剤の生存期間は5-FUをベースとした併用療法と大きく変わらず、様々な5-FUをベースとした併用療法どうしの比較でも有意な差はみられなかった。③他の古い抗がん剤の単剤または併用は、5-FUより優れた結果を示さなかった。④GEMは効果判定の指標であるMST, PFS (progression free survival), CBRにおいて5-FUよりも統計学的に優れた結果を示した。⑤現在まで開発された新規薬剤(主に分子

表4 GEM単剤投与の治療成績まとめ(第Ⅲ相無作為化比較試験より)

報告者	レジメン	総症例数	Stage IV (%)	MST (か月)	1年生存率 (%)	PFS (か月)
Burris <sup>5)</sup> JCO	GEM (vs 5-FU)	126	74	5.7	18	2.3
Berlin <sup>6)</sup> JCO	GEM (vs GEM + bolus 5-FU)	327	90	5.4	<20	2.2
Colucci <sup>7)</sup> Cancer	GEM (vs GEM + CDDP)	107	58	5	11	2(TTP)
Rocha-Lima <sup>8)</sup> ASCO	GEM (vs GEM + CPT-11)	342	84	6.3	22	3.0
Heinemann <sup>9)</sup> ASCO	GEM (vs GEM + CDDP)	192	70	6	15	2.5

標的薬剤)は、GEM単剤あるいはGEMを含む併用療法を超える有用性を認めていない。⑥ GEMと他の抗がん剤との併用は、GEM単剤より十分な統計学的上乗せ効果を示さなかったが、併用の可能性についてはさらに検討されるべきである<sup>10)</sup>、としている。

米国では、信頼性の高いevidenceを基にNational Comprehensive Cancer Network (NCCN: 全米総合がん情報ネットワーク)が作成したガイドラインが広く参照されている<sup>11)</sup>。本ガイドラインの治療の項目では切除不能および再発症例に対して、PS (performance status)良好で転移を有する症例にはGEM単剤あるいはBSCを推奨している(図2)<sup>12)</sup>。

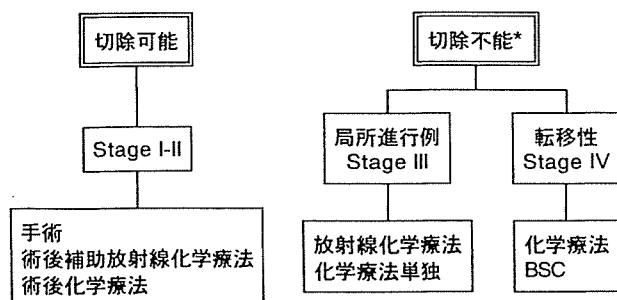


図2 UICCにみたNCCNの膵がんの各Stageに対する治療法<sup>12)</sup>

Stageは国際対がん連合(UICC)第6版<sup>13)</sup>による。

\* 腹腔鏡検査ないしは開腹手術後に切除不能と判定された症例を含む。

### 3. 術後の補助化学療法

[ガイドライン] 膵がん切除症例に対する補助療法(放射線化学療法あるいは化学療法)が有用であることを示す明白な証拠はない。

- エビデンスのレベル: II
- 勧告のグレード: B

この度報告された日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括<sup>14)</sup>

では、通常型膵がん5年生存例における治療法のほとんどが切除術であり、切除術群は統計学的に有意に予後が良かった。ただし姑息手術や単開腹に終わった場合は、何ら非手術群と予後に変わりはなかった。以上からいかに予後が悪いといえども、根本的治療は切除術であることを認識しなければならない。その中で、切除例に対する術後制がん療法は有意に(p<0.0001)非施行群より予後良好となっているが、施行例2,804例のMSTおよび5年生存率が12.9か月、13.1%に対して非施行例3,811例が11.0か月、13.8%であった。ただし制がん療法の内容に関する検討はなされていない。また切除例に対する術後放射線療法は施行例、非施行例の間に有意差は認めなかった。この報告では詳細な検討がなされており、是非参照されたい。

近年、European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)によって、参加施設70以上、適格対象症例541例と膵がん切除例に対する術後補助療法のRCTとしては最大規模のもので、術後の化学療法(5-FU+LV)と放射線化学療法(20Gy+5-FU)について、ESPAC-1試験として実施された(図3)。複合解析の結果、術後化学療法群では、治療群のMSTが19.7か月で、無治療群の14.0か月に比べ有意に(p=0.0005)良好であった。一方、術後放射線化学療法群では、治療群15.5か月、無治療群16.1か月と、放射線化学療法が手術単独と比較して予後の改善を認めなかった<sup>15)</sup>。このESPAC-1試験で用いられた化学療法剤は5-FUであったが、単剤でより高い効果が期待されるGEMを含めたESPAC-3試験が計画された(図4)。治癒切除可能と考えられる膵がん患者990例を対象として試験開始当初は、無治療群と、術後化学療法群として5-FU+LV群およびGEM単剤群の3群を各群330例の予定で設定していたが、2003年6月の中間解析において、安全性および有効性についての見直しが行われ、術後化学療法群に比べ無治療群の成績が不良であったことから無治療群の設定がは

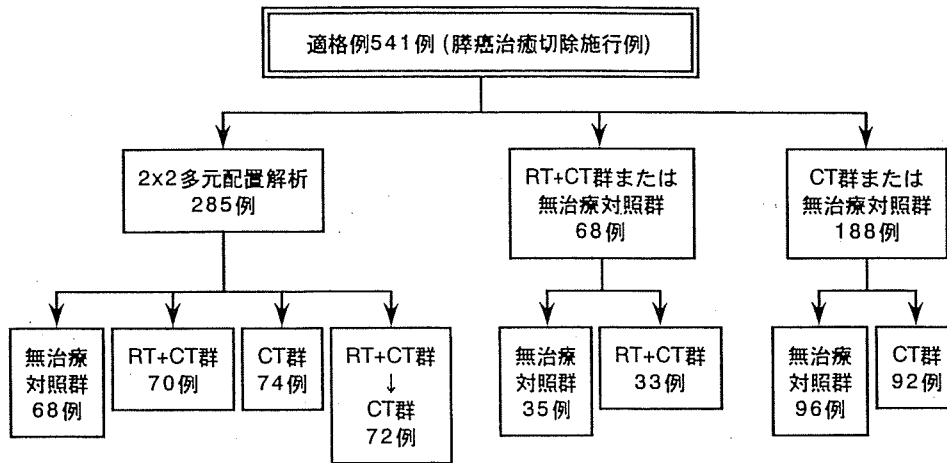


図3 ESPAC-1 試験デザイン

Neoptolemos J. P., et al: Lancet, 358: 1576, 2001<sup>16)</sup>

ずされ、すべての症例が5-FU群またはGEM単剤群のいずれかに振り分けられることとなった。

一方、米国の Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)は約500例の切除例を対象として、5-FU主体の放射線化学療法の前後にGEMを投与する群と、5-FUを投与する群を設定し<sup>16)</sup>、すでにデータの収集を終了し、結果が待たれている。さらに European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)では、膵頭部がんの切除例を対象にGEMを用いた放射線化学療法施行群と切除術単独群を設定し、RCTを施行している。

小菅らは、これまでに発表された膵がん切除例の補助療法に関するRCTを検討し、膵がん切除症例に対する補助療法(放射線化学療法あるいは化学療法)が有用であることを示す明白な証拠はなく、したがって現時点では、膵がんに対して確立した補助療法はないと考えるべきであり、すべての補助療法は臨床試験として行われるべきであると結論している<sup>17)</sup>。

#### 4. 総括

膵がんに対してはGEM単剤が標準的な治療法である。しかし、膵がん切除例に対する術後の補助化学療法の有用性は現時点では明らかではない。実地医療では術後化学療法の実施は抗がん剤による副作用やQOLの低下などの可能性を含めて、慎重に考慮すべきである。

#### 文献

- 1) Mallinson CN, et al: Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomized multicentre trial. Br Med J 281: 1589-1591, 1980.
- 2) Palmer KR, et al: Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. Br J Surg 81: 882-885, 1994.
- 3) Frey C, et al: Randomized study of 5-FU and CCNU in pancreatic cancer: report of the Veterans Administration Surgical Adjuvant Cancer Chemotherapy Study Group. Cancer 47: 27-31, 1981.
- 4) Cullinan SA, et al: A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil versus fluorouracil and doxorubicin versus fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. JAMA 253: 2061-2067, 1985.
- 5) Burris III 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: 2403-2413, 1997.
- 6) Berlin JD, et al: Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. J Clin Oncol 20: 3270-3275, 2002.
- 7) Colucci C, et al: Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma. A prospective,

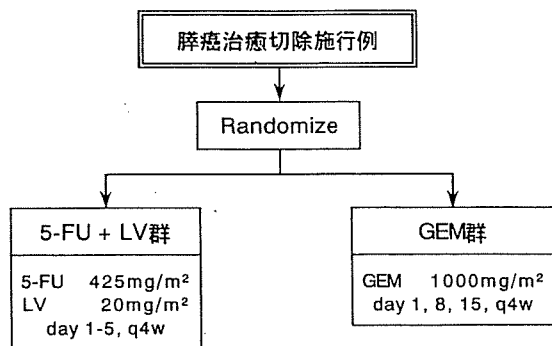


図4 ESPAC-3 試験デザイン

European Study Group for Pancreatic Cancer Trial 3

- randomized phase III study of the Gruppo Oncologico dell' Italia Meridionale. *Cancer* 94: 902-910, 2002.
- 8) Rocha Lima CMS, et al: A randomized phase 3 study comparing efficacy and safety of gemcitabine (GEM) and irinotecan ( I ), to GEM alone in patients (pts) with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who have not received prior systemic therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 251, 2003 (abstr 1005).
- 9) Heinemann V, et al: A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 250, 2003 (abstr 1003).
- 10) Fung MC, et al: Survival benefit of chemotherapy treatment in advanced pancreatic cancer: A meta-analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 288, 2003 (abstr 1155).
- 11) 井上勝一, 他訳: 腫瘍学の実践ガイドライン—2002年1月版 膵腺癌。癌の臨床49: 61-71, 2003。
- 12) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma Version 1. 2002.
- 13) UICC 国際対がん連合「TNM 悪性腫瘍の分類 第6版」(Sobin LH/Wittekind Ch編), p93-96, 2002。
- 14) 松野正紀, 他: 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括。膵臓18: 97-169, 2003。
- 15) Neoptolemos JP, et al: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 358: 1576-1585, 2001.
- 16) Regine WF, et al: A phase III study of pre and post chemoradiation 5-FU vs. pre and post chemoradiation gemcitabine for postoperative adjuvant treatment of resected pancreatic adenocarcinoma. *Radiation Therapy Oncology Group* 97-04, 2001.
- 17) 小菅智男, 他: 膵癌の集学的治療—臨床試験による評価。肝胆膵46: 761-766, 2003。

## 参考文献

- 1) 堀井 明：難治がんの分子生物学. 実験医学 19：2672～2676, 2001
- 2) 木村 理：「膵脾外科の要点と盲点」序文. 膵脾外科の要点と盲点（幕内雅敏・監, 木村 理・編）, p.vii, 文光堂, 東京, 2002
- 3) 木村 理：膵臓の外科解剖. 膵脾外科の要点と盲点（幕内雅敏・監, 木村 理・編）, p.6～11, 文光堂, 東京, 2002
- 4) Nagai H, Kuroda A, Morioka Y: Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. A study of autopsy material. Ann Surg 204: 65～71, 1986
- 5) 膵癌登録委員会報告：膵癌全国登録調査報告（1995年度症例の要約）. 膵臓 11：479～506, 1996
- 6) 膵癌登録委員会報告：日本膵臓学会膵癌登録, 20年間の総括. 膵臓 18：97～169, 2003
- 7) Kimura W, Sata N, Nakayama H, et al: Pancreatic carcinoma accompanied by pseudocyst: Report of two cases. J Gastroenterol 29: 786～791, 1994
- 8) Kimura W: How many millimeters do atypical epithelia of the pancreas spread intraductally before beginning to infiltrate? Hepato-gastroenterology 50: 2218～2224, 2003
- 9) Kimura W, Sasahira N, Yoshikawa T, et al: Duct-ectatic type of mucin producing tumor of the pancreas - New concept of pancreatic neoplasia. Hepatogastroenterol 43: 692～709, 1996

## 拡大手術

名古屋大学大学院医学系研究科病態制御外科学 教授 **中尾昭公**

膵癌の外科切除術に対して縮小手術, 標準手術, 拡大手術といった用語が日常使用されているが, 実際にははっきりとした定義はない. 日本膵臓学会の膵癌取扱い規約第3版(1986年出版)までは標準手術(standard operation)と拡大手術(extended operation)についての定義を記載していた. すなわち標準手術とは第1群リンパ節郭清(D1)を伴う膵切除術であり, 拡大手術とは第1群および第2群以上のリンパ節郭清(D2+ $\alpha$ )を伴った膵切除術, あるいはD1と膵周囲臓器(または組織)を含めた広範な膵切除術をいうと定義されていた. そして膵周囲臓器(または組織)とは直接癌浸潤が及ぶ腎, 副腎, 結腸, 血管, 神経叢などをさすとされていた. しかし第4版(1993年出版)からは標準手術や拡大手術といったこれらの用語は用いないこととなっている. 欧米でもlimited, standard, extended, extended radicalなどの用語が使用されているが, はっきりとした定義はない. 膵切除術を郭清範囲, 合併切除臓器などによって正確に区分し標準と拡大を区別することは実際上困難な点が多い. また本邦ではD2+ $\alpha$ のリンパ節郭清, 膵外神経叢切除, 必要なら門脈系血管合併切除が一般に行われていて, これらの手術を膵癌に対する標準的手術と考えている外科医が多い. 一方欧米では本邦で一般に行われているこの標準的手術はextended operation(拡大手術)とみなされており, 欧米でのstandard operation(標準手術)はregional lymph node(本邦のD1+ $\alpha$ )の郭清で膵外神経叢切除や血管合併切除は一般になされていない. この点からも本邦と欧米の間に大きな差が生じている. 私見を述べれば, 膵癌における拡大手術とは①大動脈周囲リンパ節郭清を伴う広範リンパ節郭清②上腸間膜動脈周囲神経叢全切除を伴う膵外神経叢切除③門脈系, 動脈系血管合併切除再建④他臓器合併切除, これらを伴う膵切除術——と定義したい.



# 膵体尾部癌治療

Treatment of cancer of the pancreatic body and tail : Current consensus

中尾 昭公\*  
Akimasa Nakao

井上総一郎\*\*  
Soichiro Inoue

金子 哲也\*\*  
Tetsuya Kaneko

竹田 伸\*\*  
Shin Takeda

野本 周嗣\*\*  
Shuji Nomoto

金住 直人\*\*  
Naohito Kanazumi

杉本 博行\*\*  
Hiroyuki Sugimoto

●要旨●膵体尾部癌は早期に発見されるのはまれであり、診断時には局所進展が高度であったり、遠隔転移をすでに有していて切除不能となることも多いが、膵体尾部癌の根治的治療は外科的切除以外にない。膵体尾部切除術が標準的な根治術式であり膵周囲剥離面 (DPM) に癌細胞を認めない手術 (R0) が重要である。非切除となった症例にはPSが良好であればゲムシタビンの化学療法が推奨されるが術後補助療法や放射線化学療法などはその有効性が未だ証明されていない。

● key words : 膵癌, 膵体尾部癌, 膵体尾部切除術, ガイドライン

## はじめに

本邦では近年、癌治療のガイドラインの作成が各種の学会、研究会レベルで積極的に行われてきている。現在、日本癌治療学会が中心となり、当該学会、研究会に依頼して「制癌剤適正使用ガイドライン」の作成がほぼ終了し、2004年8月25日発行の『International Journal of Clinical Oncology』に Supplement の形で掲載されたが<sup>1)</sup>、日本膵臓学会 (JPS) ではそのガイドラインを作成した。しかし膵癌治療全般にわたるガイドライン作成は約1年をかけて完成を目標に現在進行中である。米国ではすでに Evidence Based Medicine (EBM) を重視したガイドライン作成が National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>2)</sup> でなされており、インターネットで公表している。これらも一部紹介しながら現在までに得られている知見から、現在本邦における膵体尾部癌治療のコンセンサスについて私見も加えて報告する。

\* 名古屋大学大学院医学系研究科病態制御外科 (第二外科) 教授 \*\* 同教室

## JPS と UICC の Stage 分類の比較

日本膵臓学会 (JPS) では1980年に膵癌取扱い規約、第1版を発行し、その後、改訂が加えられ1993年の規約、第4版では UICC の TNM 分類に近似した内容となり、1996年には英語版も発行された。

一方、欧米では UICC により1987年に膵癌の TNM 分類と Stage 分類が作成され、その後、改訂がなされてきたが内容が著しく異なり、本邦と欧米との膵癌治療成績を比較するうえで大きな障害となっていた。そこで JPS の膵癌取扱い規約、第4版と UICC 規約を比較検討し、それぞれの長所短所を明らかにするとともに JPS の全国膵癌登録症例のデータから規約、第4版の各因子の妥当性を詳細に検討し、2002年に規約、第5版<sup>3)</sup>が完成し、2003年に英語版も発行された。しかし UICC の TNM 分類も第6版<sup>4)</sup>に改訂され、JPS 第5版とはまたかなり異なっている (表1, 2)。

## 本邦における膵体尾部癌の治療成績

JPS では膵癌登録20年間の総括<sup>5)</sup>を2003年に報告した。この報告のなかに1981年から2000年までに登録された通常型膵体尾部癌切除1254例が集積されている。

表1 JPS と UICC の T 分類の比較

	JPS, 5th, 2002	UICC, 6th, 2002
T1	Limited to pancreas ≤ 2cm	Limited to pancreas ≤ 2cm
T2	Limited to pancreas > 2cm	Limited to pancreas > 2cm
T3	Beyond pancreas (CH, DU, RP)	Beyond pancreas
T4	Adjacent large vessels (PV, A) Extrapancreatic nerve plexus (PL) Other organs	Coeliac axis or superior mesenteric artery
N	N1, N2, N3 (M1)	N1 : Regional

表2 JPS と UICC の Stage 分類

	JPS (5th, 2002)					UICC (6th, 2002)		
	M0			M1		M0		M1
	N0	N1	N2			N3	N0	
Tis	0	/	/	/	Tis	0	/	IV
T1	I	II	III	IVb	T1	Ia	IIb	
T2	II	III	III		T2	Ib	IIb	
T3	III	III	IVa		T3	IIa	IIb	
T4	IVa	IVa			T4	III	III	

それによるとリンパ節郭清は D<sub>3</sub>が49%に施行されており、門脈合併切除は13.4%、動脈合併切除は9.5%、また膵外経叢の合併切除は13.6%と報告されている。膵体尾部癌登録全症例1629例の平均生存月数9.2カ月、5年生存率13.8%であり切除例1206例では平均生存月数12.1カ月、5年生存率18.2%と報告されており(図1)、膵頭部癌(13.0%)に比較してやや良好な5年生存率となっている。膵体尾部通常型膵癌で姑息手術や単開腹、非手術になったものの予後はきわめて不良であり(図1)、長期生存例は切除例にしかないことは明らかである。

またJPS-T因子と予後との関係で検討するとT1切除例の5年生存率は51.7%と膵癌としては比較的良好であり、T1~T3の間に有意差は認めないがT4の予後はきわめて不良である(図2)。

リンパ節転移と予後との関係についてはN0とN1、N1とN2の間には有意差が認められており、N0の平均生存月数20.5カ月、5年生存率27.2%と報告されている(図3)。

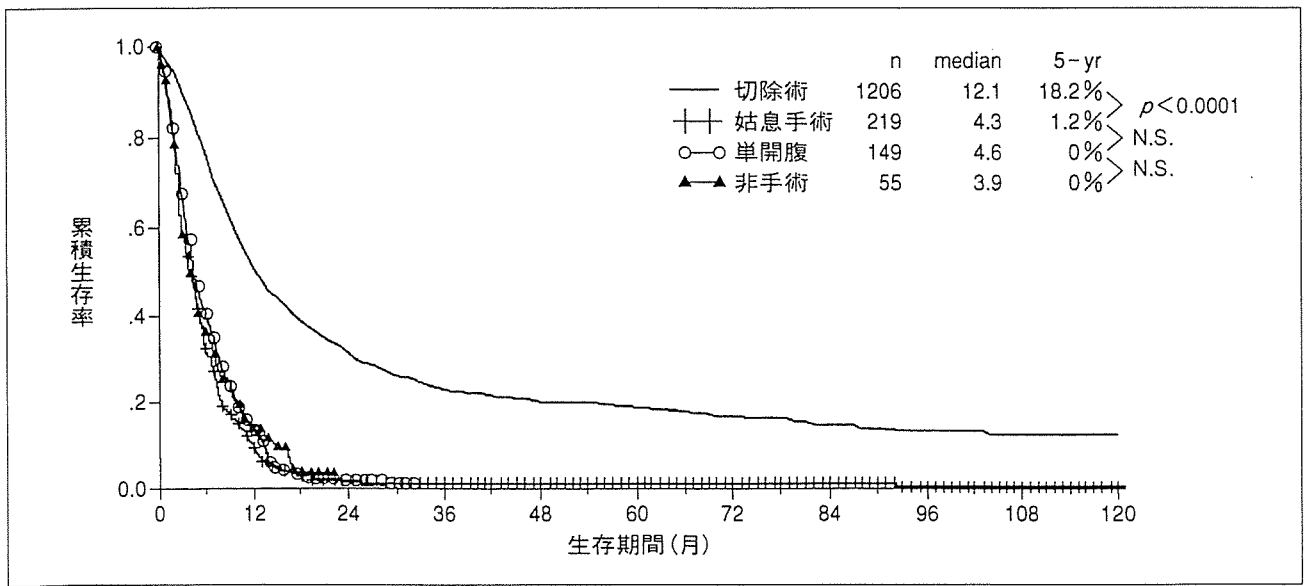
JPS-Stage別の予後についてはStage Iの5年生存

率58.5%、Stage II 48.6%、Stage III 40.6%と膵頭部癌と比較して良好であり、Stage IVa、IVbはそれぞれ14.6%、5.3%と不良である(図4)。よって、膵体尾部癌ではStage IIIまでに発見されることが望まれる。

門脈や動脈の合併切除、膵外神経叢切除、リンパ節拡大郭清などについてその有用性に関しては今回の報告からは明らかにできない。しかし長期生存例の多くは癌遺残度R0のグループにみられることは重要である。

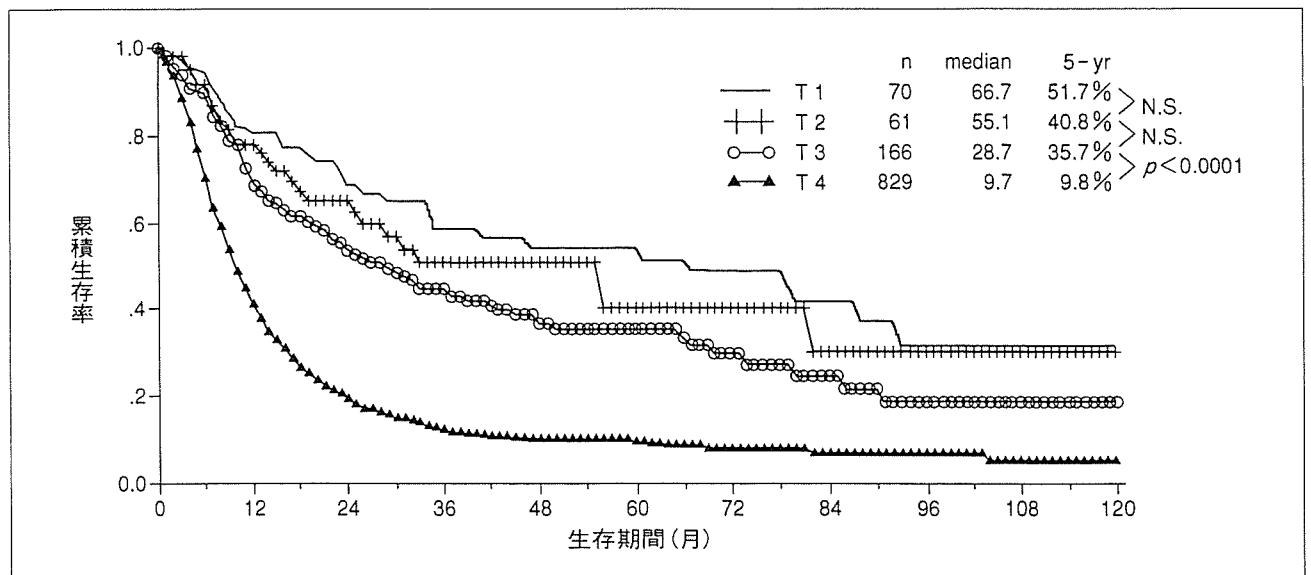
### 膵体尾部癌に対する手術適応

NCCNのガイドラインでは外科手術の原則として診断や切除可能性の決定は各分野の専門家の意見を聞くこと、切除は年間多数の膵切除を行っている施設でなされることなどが記されている。そして膵体尾部癌の切除の可能性の判定基準をまとめると表3のごとくである。判定基準は本邦における多くの膵臓外科医もほぼ賛同できるものに近いと思われる。当科における膵癌に対する手術適応は遠隔転移がない症例で、安全性



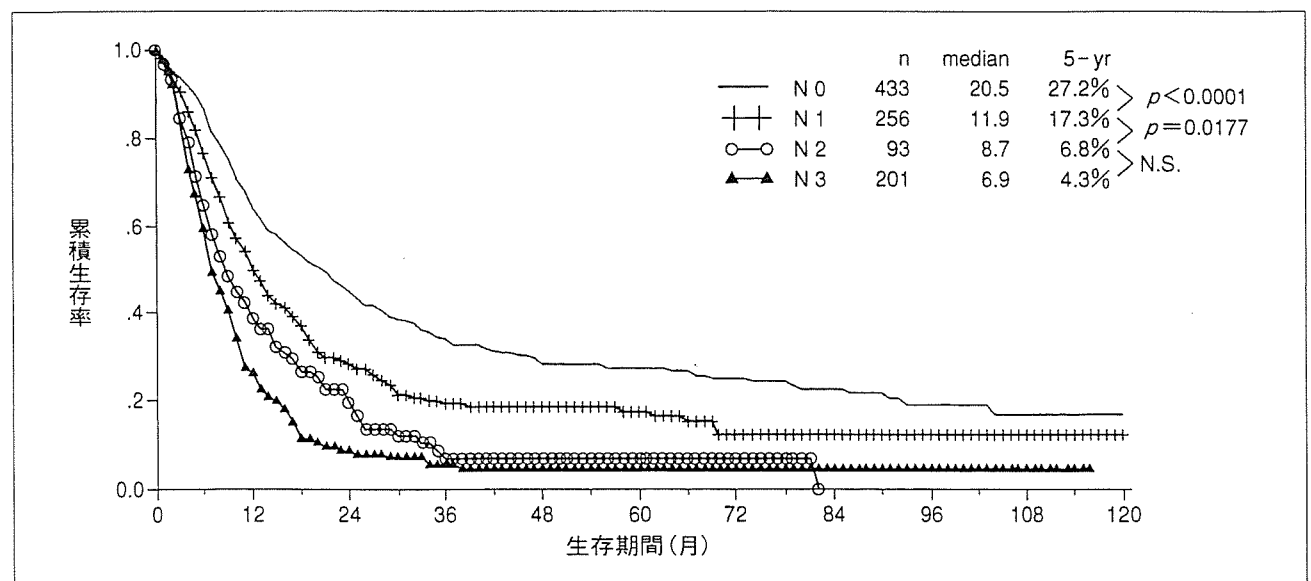
(日本膵臓学会編, 膵臓, 18:128, 2003)

図1 膵体尾部通常型膵癌; 治療法と予後



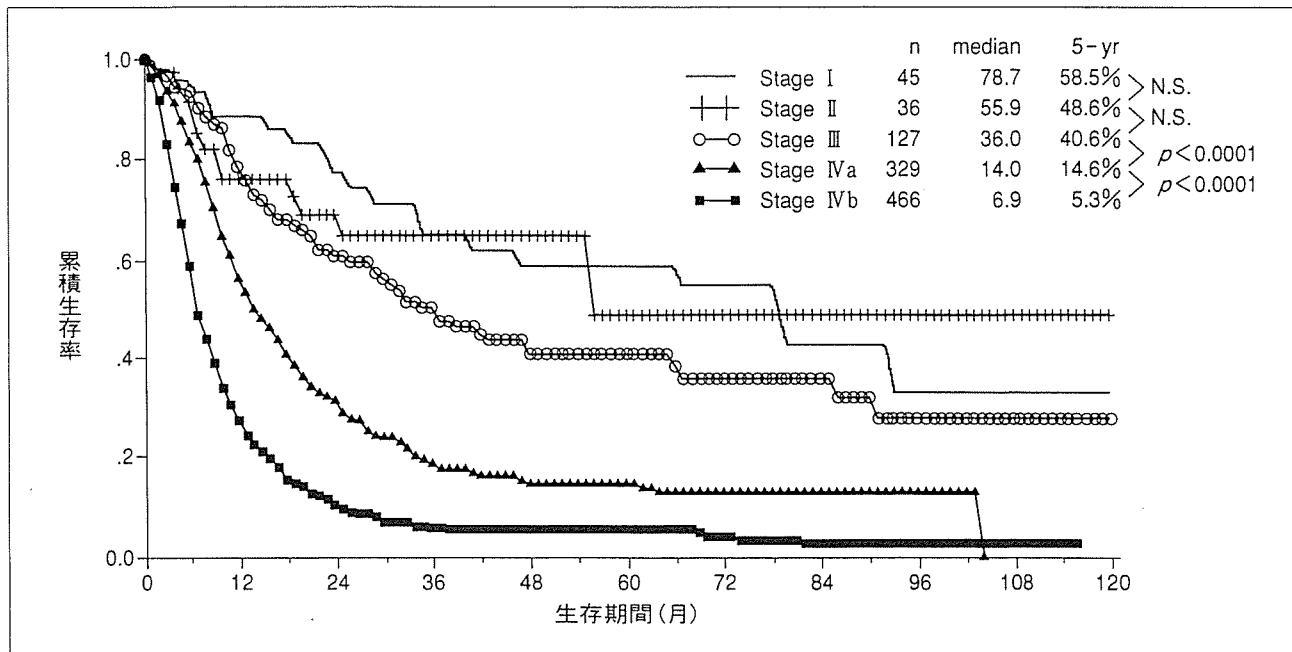
(日本膵臓学会編, 膵臓, 18:130, 2003)

図2 膵体尾部通常型膵癌切除例; JPS-T 因子と予後



(日本膵臓学会編, 膵臓, 18:131, 2003)

図3 膵体尾部通常型膵癌切除例; JPS-N 因子と予後



(日本膵臓学会編, 膵臓, 18 : 133, 2003)

図4 膵体尾部通常型膵癌切除例; JPS-Stage と予後

表3 膵体尾部癌切除可能性の判定基準 (NCCN Version 1, 2003を改変)

切除可能

- 1) 遠隔転移がない
- 2) 腹腔動脈や上腸間膜動脈 (SMA) の周囲に明らかな脂肪層がある
- 3) 上腸間膜静脈 (SMV) や門脈が開存

局所進行性切除可能 (切除可能境界域)

- 1) 高度の片側 SMV/門脈浸潤
- 2) SMA に腫瘍が隣接
- 3) 結腸や結腸間膜への浸潤
- 4) 副腎, 結腸や結腸間膜, 腎への浸潤

切除不能

- 1) 遠隔転移
- 2) SMA や腹腔動脈や肝動脈の encasement
- 3) SMV/門脈の閉塞
- 4) 大動脈への浸潤
- 5) 肋骨や椎骨への浸潤

が高く, 術後 QOL が保障される手術術式で癌遺残を認めない (R0) 状態にできること, そのためにはとくに膵周囲剝離面への癌浸潤を認めない DPM (-) 状態で切除できることを条件としている (図5)。

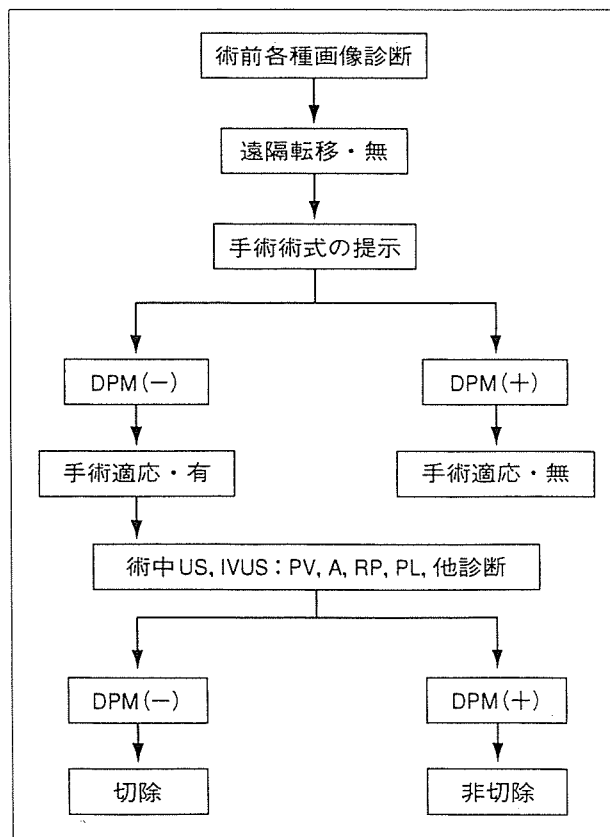


図5 膵癌に対する当科の手術適応

### 膵体尾部癌に対する手術術式

膵体尾部癌に対する標準手術は膵体尾部切除術 (DP) である。われわれが提唱している non-touch



図 6

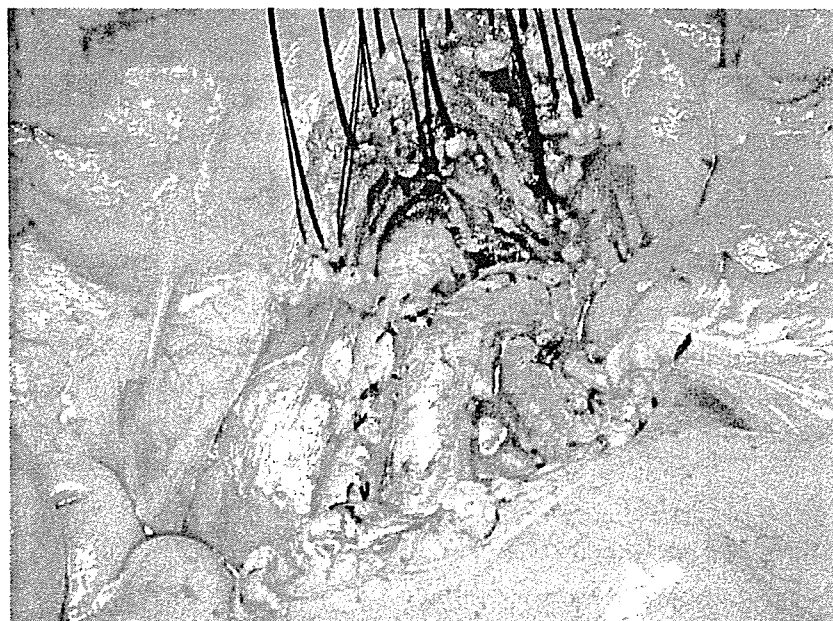


図 7

isolation 下の isolated DP<sup>6)</sup>を紹介する。

### 1. 開腹

剣状突起より臍左方に至る上腹部正中切開にて開腹する。

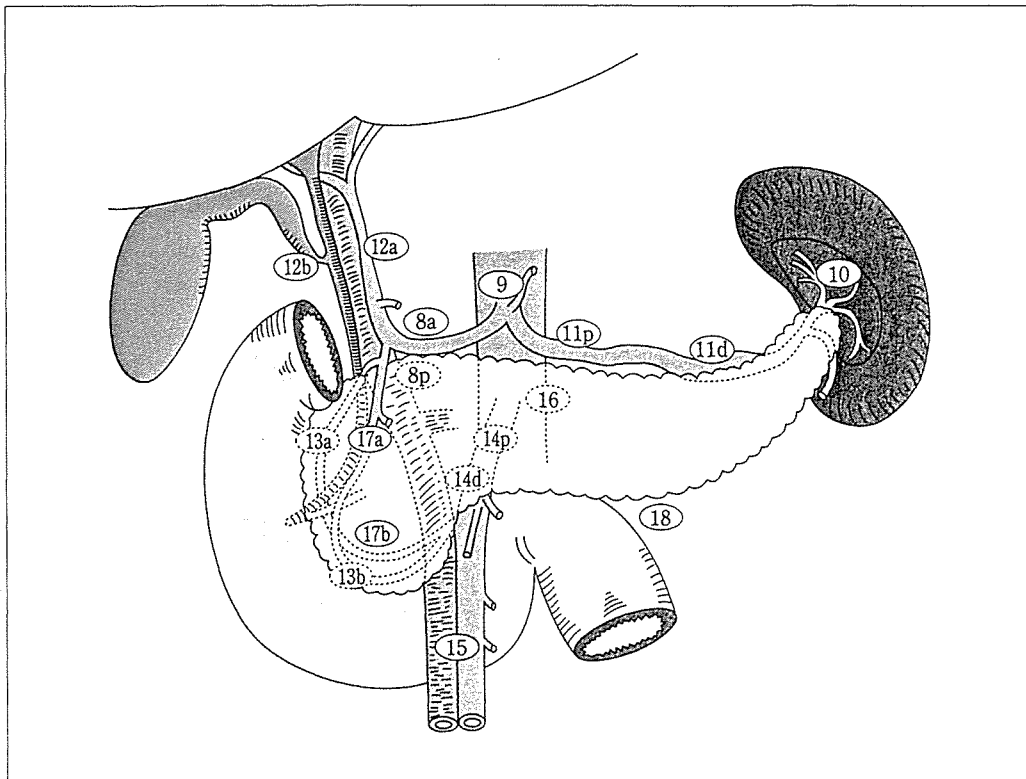
### 2. 術中検査

腹腔洗浄細胞診を施行するが、膵癌ではこの細胞診の診断と予後の間に明らかな相関は未だ証明されていない<sup>7)</sup>。術中超音波 (US) 検査にて腫瘍と血管との

関係、肝転移などを診断する。DPM (一) の状態で切除可能と判断したら切除術を施行する。

### 3. mesenteric approach

臍下縁より 3 ~ 4 cm 下方の腸間膜に切開を入れ (図 6), 上腸間膜動脈 (SMA), 上腸間膜静脈 (SMV) を温存しつつ腸間膜根部に向かってリンパ節郭清を進め (図 7), 15, 14d, 14p (表 4, 図 8) の順に郭清を進める。上腸間膜動脈周囲神経叢の郭清は前面, あるいは左側にとどめ全周郭清はひかえている。中結腸動脈は



(膵癌取扱い規約, 第5版, 2002年より)

図8 膵臓に関連したリンパ節番号

表4 膵体尾部癌のリンパ節群分類 (JPS, 5th, 2002)

1群リンパ節	8a, 8p, 10, 11p, 11d, 18
2群リンパ節	7, 9, 14p, 14d, 15
3群リンパ節	5, 6, 12a, 12b, 12p, 13a, 13b, 17a, 17b, 16a <sub>2</sub> , 16b <sub>1</sub>

根部で結紮切離する。下腸間膜静脈は脾静脈に合流する場合、結紮切離する。この mesenteric approach 操作は一般施設では施行されることは少なく、多くは次の4. の操作のなかで可及的に行われることが多いと思われる。

#### 4. 胃結腸間膜の切離による網嚢の開放

胃結腸間膜を横行結腸間膜附着部で切離し網嚢を広く開放する (図9)。さらに左方へは胃脾間膜も完全に切離しておく。結腸間膜根部は腸間膜根部と一体とし、中結腸動脈のアーケードを温存して切離開窓する (図10)。脾下極の脾結腸間膜は切離しておく。

#### 5. 総肝動脈周囲, 脾動脈根部リンパ節郭清と脾動脈結紮切離

総肝動脈周囲リンパ節 (8a, 8p) を郭清しつつ脾動脈根部のリンパ節 (11p) を郭清すると脾動脈根部が露出されるので、ここで脾動脈を根部で結紮切離しておく。ここまでの操作で膵体尾部への流入動脈はほとんど遮断される。

#### 6. 膵切離と脾静脈切離

門脈前面をトンネリングし、膵の尾側は結紮し、頭側は小児用腸鉗子で把持して、切離する。断端は術中迅速病理診断に提出する。頭側切離端は主膵管を確実に結紮した後、縫合止血する。脾静脈を切離し、門脈側は縫合閉鎖する (図11)。この操作で膵体尾部への血液の流入、流出は完全に遮断されたことになる。

#### 7. 摘出操作

脾を内側前方に牽引しながら脾外側で脾腎ヒダを切離し、腎被膜が露出される層で後腹膜郭清操作を進める。左腎動脈の前面で郭清を進め左副腎は温存する。大動脈周囲リンパ節 (16a<sub>2</sub>, 16b<sub>1</sub>) を郭清していくと左腹腔神経節、腹腔動脈周囲リンパ節(9), 左胃動脈幹

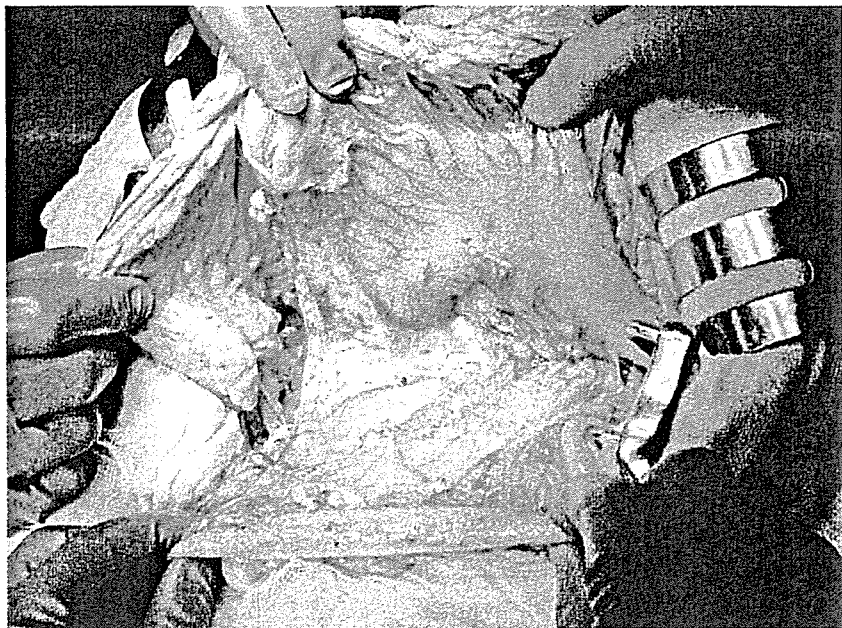


图 9



图10

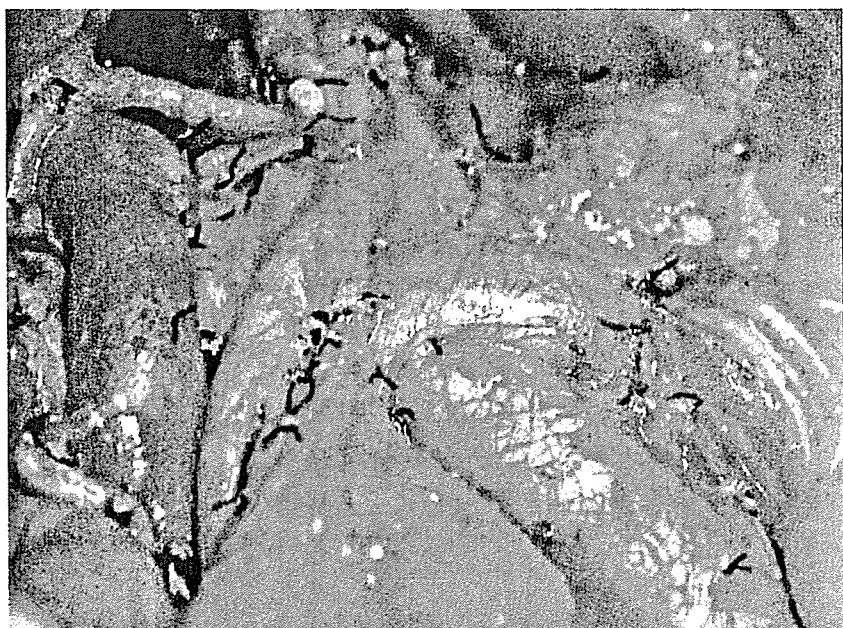


图11

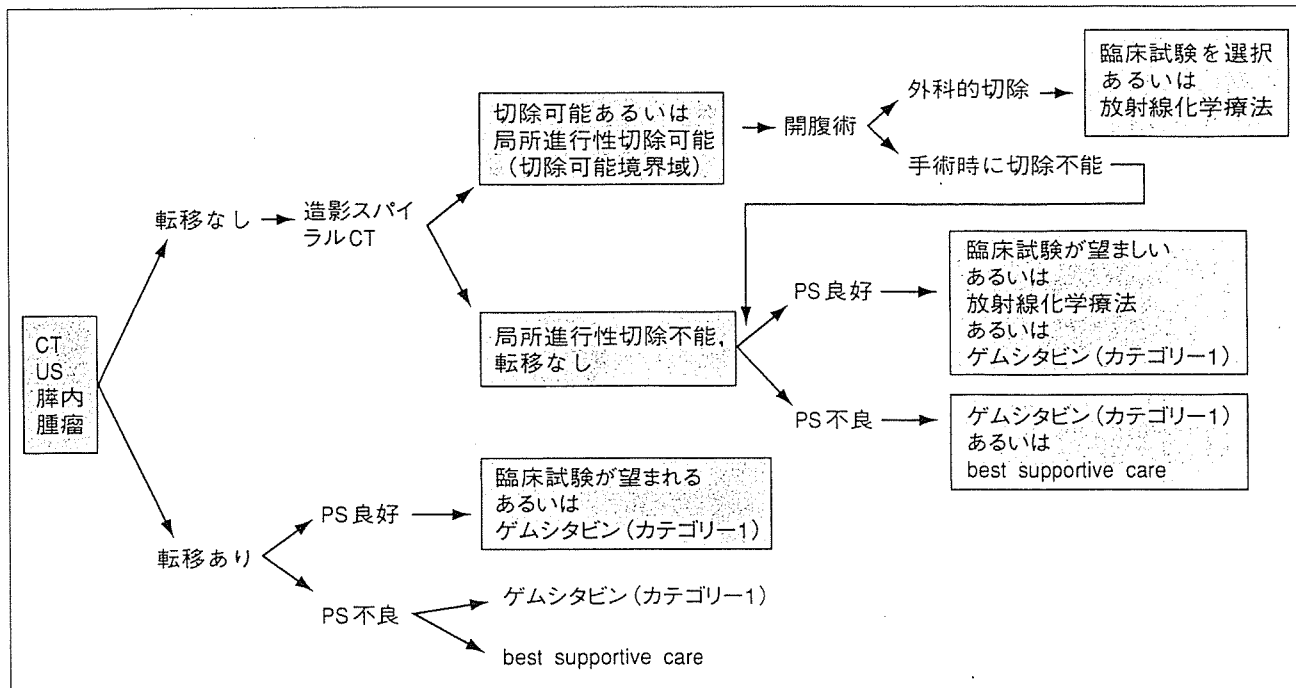


図12 NCCNのガイドラインを改変した膵体尾部癌の治療方針

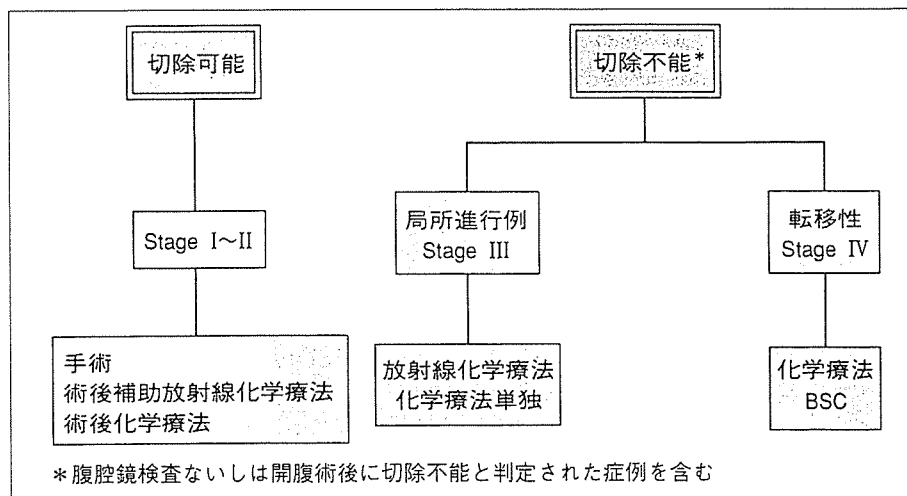


図13 NCCNの膵体尾部癌の各Stage (UICC, 第6版) に対する治療法

リンパ節(7)は一塊として郭清される(図11)。膵体尾部癌におけるリンパ節郭清の根拠は拡大手術によって得られた高頻度に認められた転移の実態<sup>9)</sup>によるが、JPS第5版では大動脈周囲リンパ節はN3と規定され、ここに転移のある場合は遠隔転移(M1)と規定された。膵体尾部癌に対するリンパ節の拡大郭清に対するRCTは行われておらず、その有用性は証明されていない。膵頭部癌でも拡大郭清の意義は認めないとするものや<sup>9)10)</sup>、リンパ節転移例において有用性を認めたとするもの<sup>11)</sup>など未だその有用性は証明されていない。

## 8. 閉腹

ドレーンは膵切離端と左横隔膜下に留置し閉腹する。

## 術後補助療法

現在までに膵癌切除後の補助療法に関するRCTを検討しても放射線化学療法や化学療法で明らかな有用性を示すエビデンスのある報告はなく、すべての補助療法は臨床試験として行われるべきである<sup>12)</sup>。現在本邦でもこの方面のRCTが進行中である。



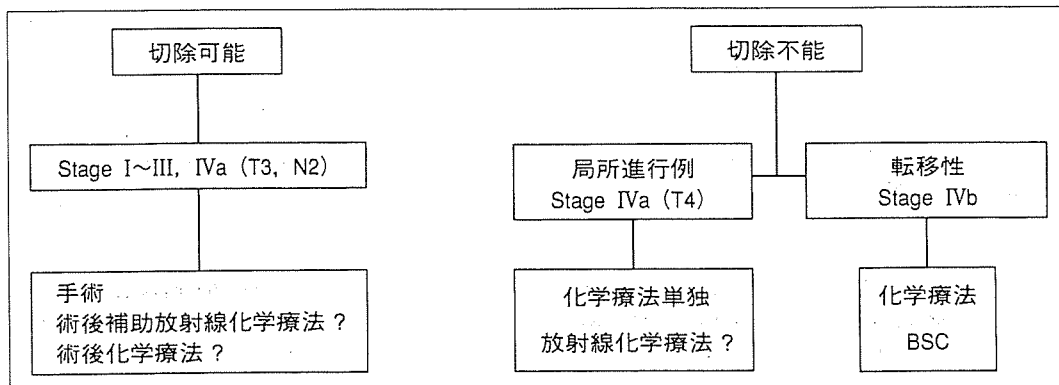


図14 JPSの膵癌の各Stage別 (JPS, 第5版) に対する治療法

## 切除不能症例の治療

切除不能の理由としては主として局所進行が著しい場合と遠隔転移を認める場合とがある。NCCNのガイドラインを改変した膵体尾部癌の治療方針を図12に示した。化学療法としては5-FUを中心とした多剤併用化学療法の非切除膵癌に対する報告は古くより多数認められ<sup>13)~16)</sup>, 生存期間を延長させる可能性はあるが標準的治療といえるほどの成績は得られていない (エビデンスレベルII, 勧告のグレードB)。現在, 切除不能膵癌に対する第一選択薬剤はゲムシタピンである<sup>17)</sup> (エビデンスレベルI, 勧告のグレードA)。ゲムシタピンの承認適応には症状の軽減が含まれており, PSが低い症例や疼痛のある症例には推奨されている。これまでの報告ではRCTにおいて他の単剤療法がゲムシタピン単剤に対して優越性を示すことが確認された報告はない。放射線化学療法としては5-FUを同時に投与しながら照射するというものであり, そのガイドラインがNCCNより出されているので是非参照されたい。NCCNの膵体尾部癌の各ステージ (UICC, 第6版) に対する治療法を要約すると図13のごとくである。

JPSの膵体尾部癌の各ステージ (JPS, 第5版) に対する治療法を現在得られているエビデンスより提示したのが図14である。

## おわりに

膵体尾部癌の治療法のコンセンサスを求めて検討してみたが, 膵癌の治療成績が未だきわめて不良な現在, 明らかな有効性を示す証拠は外科手術のみであるといっても過言でない。外科手術にしても本邦を中心に

積極的な拡大手術が施行されてきたが, リンパ節郭清, 血管合併切除, 膵外神経叢郭清に關しての指針は確立されていない。一応, 化学療法においては近年, 新規で有効な薬剤の登場が期待されており, 大規模なRCTなどが本邦で計画され進行することが望まれる。今後, 膵体尾部癌に対する標準治療とは何かといった問題に対し, EBMに基づいたコンセンサス作りが必要であることはいうまでもないが, 癌に対する個別化治療もその一方で発展させていく必要がある。

## 文 献

- 1) 日本癌治療学会がん治療ガイドライン委員会: 抗がん剤適正使用ガイドライン, 膵がん. *Int. J. Clin. Oncol.*, 19(Suppl.): 15~19, 2004.
- 2) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma Version 1. 2003.
- 3) 日本膵臓学会編: 膵癌取扱い規約, 第5版, 金原出版, 東京, 2002.
- 4) UICC: TNM classification of malignant tumors. 6th ed., Wiley-Liss, 2002.
- 5) 日本膵臓学会編: 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. *膵臓*, 18: 101~169, 2003
- 6) 中尾昭公, 金子哲也, 竹田伸, 井上総一郎, 金住直人, 杉本博行: 膵癌手術における non-touch isolation technique の考え方と実践. *臨床外科*, 59: 43~48, 2004.
- 7) Nakao, A., Oshima, K., Takeda, S., Kaneko, T., Kanazumi, N., Inoue, S., Nomoto, S., Kawase, Y. and Kasuya, H.: Peritoneal washing cytology combined with immunocytochemical staining in pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterol.*, 46: 2974~2977, 1999.
- 8) Nakao, A., Harada, A., Nonami T., Kaneko, T., Nomoto, S., Koyama, H., Kanazumi, N., Nakashima, N. and Takagi, H.: Lymph node metastasis in carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Br. J. Surg.*, 84: 1090~1092, 1997.
- 9) Yeo, C. J., Cameron J. L., Lillemoe K. D., Shon, T. A., Campbell, K. A., Sauter, P. K., Coleman, J., Abrams, R. A. and Hruban, R. H.: Pancreaticoduodenectomy with or

without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2 : Randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality. *Ann. Surg.*, 236 : 355 ~ 366 ; discussion 366 ~ 368, 2002.

- 10) Nimura, Y., Nagino, M., Kato H., Miyagawa, S., Yamaguchi, A., Kinoshita, T., Takao, S., Takada, T., Miyazaki, K., Ishiyama, S., Shimada, H., Kawarada, Y., Takeda, H., Sagota, K. and Yasui, K. : Regional versus extended lymph node dissection in radical pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer : A multicenter randomized controlled trial. *HPB*, 6 (Suppl. 1) : 2, 2004.
- 11) Pedrazzoli S., DiCarlo V., Dionigi R., Mosca, F., Pederzoli, P., Pasquali, C., Kloppel, G., Dhaene, K. and Michelassi, F. : Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas : A multicenter, prospective, randomized study. *Ann. Surg.*, 228 : 508 ~ 517, 1998.
- 12) 小菅智男, 島田和明, 佐野力, 奥坂拓志, 上野秀樹, 池田公史 : 膵癌の集学的治療-臨床試験による評価. *肝胆膵*, 46 : 761 ~ 766, 2003.
- 13) Mallinson, C. N., Rake, M. O., Cocking, J. B., Fox, C. A., Cwynarski, M. T., Diffey, B. L., Jackson, G. A., Hanley, J. and Wass, V. J. : Chemotherapy in pancreatic cancer : results of a controlled, prospective, randomized mul-

ticenter trial. *Br. Med. J.*, 281 : 1589 ~ 1591, 1980.

- 14) Palmer, K. R., Kerr, M., Knowles, G., Cull, A., Carter, D. C. and Leonard R. C. : Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br. J. Surg.*, 81 : 882 ~ 885, 1994.
- 15) Frey, C., Twomey, P., Keehn, R., Elliott, D. and Higgins, G. : Randomized study of 5-FU and CCNU in pancreatic cancer : report of the Veterans Administration Surgical Adjuvant Cancer Chemotherapy Study Group. *Cancer*, 47 : 27 ~ 31, 1981.
- 16) Cullinan, S. A., Moertel, C. G., Fleming, T. R., Rubin, J. R., Krook, J. E., Everson, L. K., Windschitl, H. E., Twito, D. I., Marschke, R. F. and Foley, J. F. : A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. : Fluorouracil versus fluorouracil and doxorubicin versus fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA.*, 253 : 2061-2067, 1985.
- 17) Burris, III, H. A., Moore, M. J., Andersen, J., Green, M. R., Rothenberg, M. L., Modiano, M. R., Cripps, M. C., Portenoy R. K., Storniolo, A. M., Tarassoff, P., Nelson, R., Dorr, F. A., Stephens, C. D. and Von Hoff, D. D. : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : A randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 15 : 2403 ~ 2413, 1997.

好評発売中 “小川外科学”第3弾 刊行!

# 外科学臨床講義

## III

考える臨床医であるために知っておきたい外科学の最近の進歩

著 ● 小川道雄 熊本大学医学部第二外科教授(現・宮崎県立延岡病院院長)

好評の前書2冊に続く待望の続巻。2000年~2002年に行った臨床講義8編を収載。本書を含めた3巻ですべての臨床講義が記録されており、必読の一冊である。

● B5判・356ページ ● 図表167点・写真156点・上製・函入 ● 定価13,650円(税込)・配送料525円 ● ISBN4-89269-454-1

へるす出版 〒164-0001 東京都中野区中野2-2-3 TEL.03-3384-8035 FAX.03-3380-8645 <http://www.herusu-shuppan.co.jp>

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)<sup>1)</sup>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)<sup>2)</sup>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<sup>6)</sup>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 <sup>2</sup> doxorubicin, 6 mg/m <sup>2</sup> MMC, 500 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> MMC, 310 mg/m <sup>2</sup> 5-FU(1-5, 15-20日)+100 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 5-FU+20 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 5-FU+20 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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<sup>3)</sup>、2004年<sup>4)</sup>に発表した、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<sup>5)</sup>。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<sup>3,4)</sup>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う。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<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>。最近の膵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. ゲムシタピン補助化学療法

今年の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。1998-2004年までに、368例を対象に行われた。ゲムシタピン群は、