

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の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 門脈注入化学療法への適応. *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)陰性にでき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, So-ichiro INOUE, Shuji NOMOTO, Naohito KANAZUMI, Aki-masa 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(+)は有意な予後因子ではなかった($p = 0.664, 0.513$)が, rp(+), s(+)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(30Gy)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 250mg/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

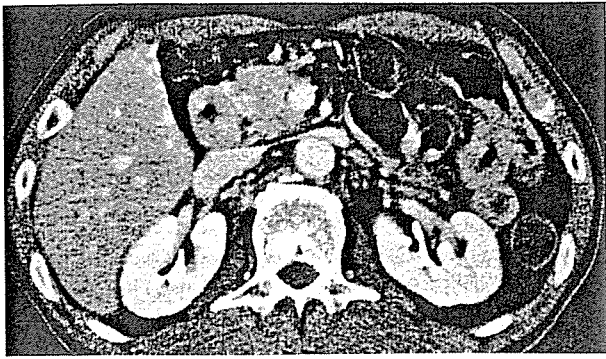


図1 造影CT

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。

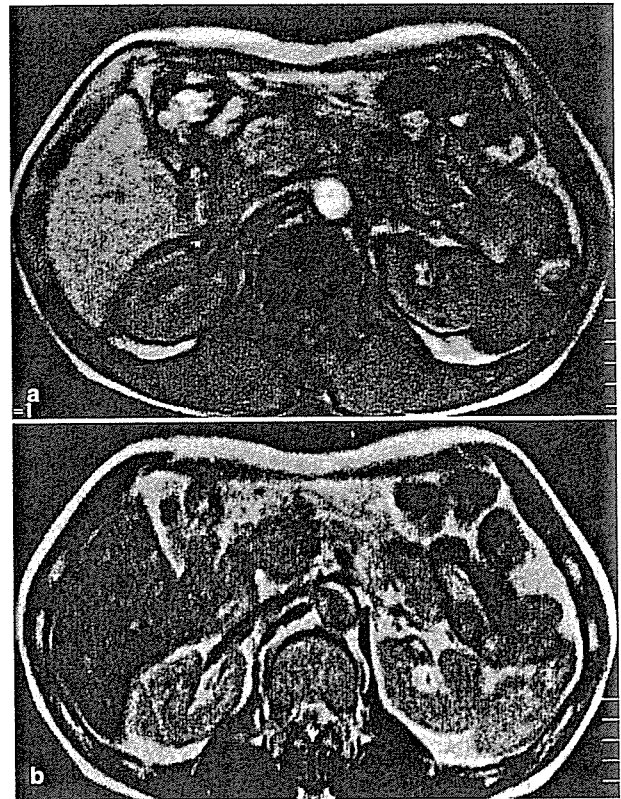


図2 MRI

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。

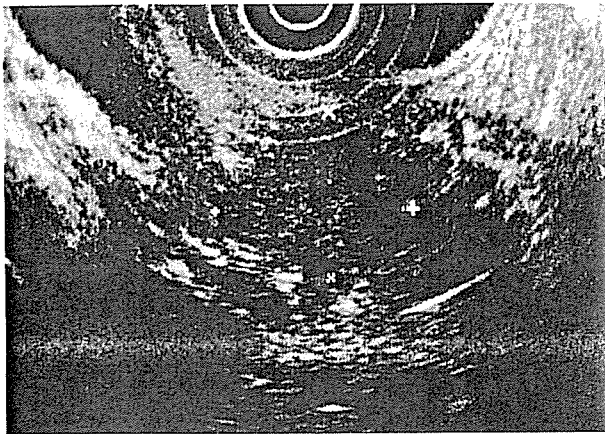


図3 EUS

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

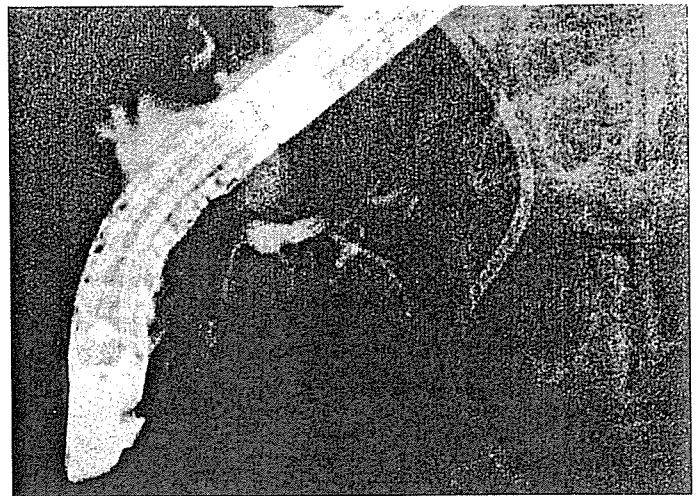


図4 ERCP

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(+)⁹⁾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(+)⁹⁾であってもDPM(-)が得られた症例ではDPM(+)⁹⁾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(+)⁹⁾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⁹⁾。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 pancreatobiliary 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*

たけだしん

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も認可され、現状は第一選択薬 (first line) としてほとんどの施設で頻用されています。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は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³⁾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⁹⁾、2004 年¹⁰⁾ 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¹¹⁾。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』¹²⁾ 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。

¹²⁾ 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) Klinkenbijl, 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 chemo-
radiotherapy and chemotherapy 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はないため、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。

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。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 膵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 膵癌補助化学療法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年に膵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、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、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、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⁸⁾。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. ゲムシタビン補助化学療法

2005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¹⁰⁾。1998～2004年までに、368例を対象に行われた。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ヵ月間続けるレジメンである。ゲムシタビン群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、術後のゲムシタビン補助療法は有効であった。

現在本邦でも、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ビンが膵癌治療の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週目にゲムシタビンを開始している。通常ステロイド、制吐剤(セロトニン[®])投与後にゲムシタビン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(orate 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

る治療戦略を確立するために高いエビデンスを集積する
必要性がある。

文 献

- 1) Burris HA, Moore MJ, Andersen J, 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* 1997 ; 15 : 2403-13.
- 2) Gastrointestinal Tumor Study Group : Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987 ; 59 : 2006-10.
- 3) Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al : Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. *Ann surg* 1999 ; 230 : 776-84.
- 4) Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al : Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer ; a randomized controlled trial. *Lancet* 2001 ; 358 : 1576-85.
- 5) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1200-10.
- 6) Bakkevold KE, Amesjo B, Dahl O, 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* 1993 ; 5 : 698-703.
- 7) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al : Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gall-bladder carcinoma? *Cancer* 2002 ; 95 (8) : 1685-95.
- 8) Stocken DD, Bucheler MW, Dervenis C, et al : Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 1372-81.
- 9) Lydidakis NJ, Sgourakis G, Georgia D, et al : Regional targeting chemoimmunotherapy in patients undergoing pancreatic resection in an advanced stage of their disease. *Ann surg* 2002 ; 236 : 806-13.
- 10) P. Neuhaus H, Oettle S, Post K, 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 Abstract No : LAB4013*.
- 11) Takeda S, Inoue S, Kaneko T, et al : The role of adjuvant therapy for pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterol* 2001 ; 48 : 953-6.
- 12) Nakayama S, Takeda S, Kawase Y, et al : Clinical significance of Dihydropyrimidine Dehydrogenase in adjuvant 5-fluorouracil liver perfusion chemotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg* 2004 ; 240 : 840-4.

〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地
TEL : 052-741-2111
FAX : 052-744-2255
E-mail : shinta@med.nagoya-u.ac.jp

1. 膵頭部癌——拡大膵頭十二指腸切除術*

竹田 伸 中尾昭公**

〔要旨〕 通常型膵頭部癌に対して、根治性を目指した拡大膵頭十二指腸切除術が本邦を中心に行われてきた。最近、拡大手術と標準手術を比較したRCTの報告もみられるが、まだ拡大手術の有用性は明らかにされていない。拡大手術と標準手術の治療成績から、QOLを含めていまだ検討することが多い。膵癌は高率にリンパ節転移や膵外神経叢浸潤を認めるのでこれらの郭清が拡大手術の根拠であるが、とくに上腸間膜動脈周囲神経叢切除は根治性だけでなくQOL(とくに難治性下痢、消化吸収障害)にかかわるので、手術後の合併症を少なくする手術手技も念頭に置いた適切な膵頭十二指腸切除を行うべきである。

はじめに

膵癌の早期診断は困難で診断時にすでに進行していることが多く、手術時にはStage III, IVがほとんどを占める。本邦では、膵癌に対して外科医が根治性を目指して広範囲リンパ節郭清や門脈系・動脈合併切除を中心に拡大手術が積極的に行われ拡大手術の有用性を報告してきた¹⁾。日本膵臓学会(JPS)『膵癌取扱い規約(第4版)』のStage IVa症例に対する他施設ランダム化比較対象試験(RCT)の結果、切除群が放射線化学療法群より1年生存率、生存期間中央値がそれぞれ

62%, 32%, 13ヵ月, 9ヵ月と生存期間が延長したと報告された²⁾。現時点では有効な化学療法も少なく、外科的切除によってのみ長期生存が得られているのが現状である。膵癌全国登録調査報告20年のまとめ³⁾によると、確かに切除率は2000年には42.6%と上昇してきたが、JPS膵頭部癌の5年生存率は、切除例13%, 姑息的手術や試験開腹例0.8%, 非手術例0%であって、その治療成績は必ずしも満足のいくものではなく、最近、拡大手術や拡大リンパ節郭清の是非が検討されている。

膵頭部癌に対して当科では、non-touch isolation下に膵周囲剥離面陰性〔dpm(-)〕を目指してNo.16リンパ節を含めた門脈合併膵頭十二指腸切除、上腸間膜動脈周囲神経叢は少なくとも右半周切除を行ってきた⁴⁾。しかし拡大手術の程度が問題で、治療成績を上げようと広範囲郭清を行い根治性を目指せば、QOLを損ない逆に治療成績

キーワード：膵頭部癌，拡大手術，門脈合併切除術，膵周囲剥離面

* Extended radical pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer

** S. Takeda(講師), A. Nakao(教授)：名古屋大学大学院病態制御外科。

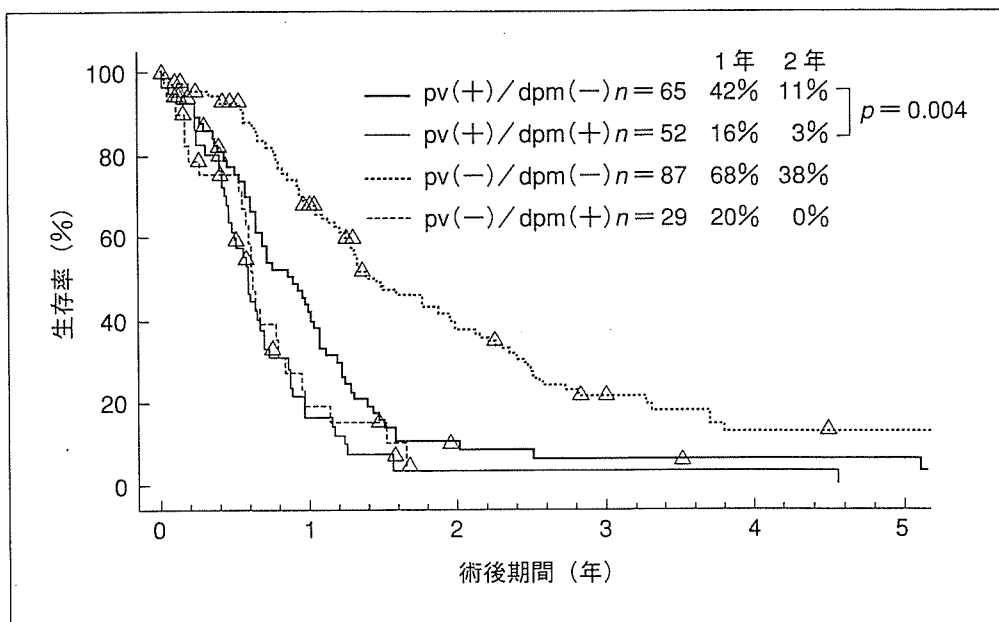


図1. 切除膵頭部癌 pv/dpm 別の累積生存曲線

がわるくなってしまうことを実感している外科医が多いのが実状である。

本稿では、通常型膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除術のあり方について QOL を左右する切除範囲を中心に文献的考察する。

I. 幽門輪温存膵頭十二指腸切除か膵頭十二指腸切除について

幽門輪温存膵頭十二指腸切除 (PpPD) が胃切除を伴う膵頭十二指腸切除 (PD) かについて、根治性の点と QOL の点から決定する必要がある。

No.6 リンパ節は第2群, No.5 リンパ節は第3群になっており, 転移陽性率が非常に低く (No.6 6.1%, No.5 1.5%)³⁾, 当科でも No.6 12%, No.5 0% と低く⁵⁾, たとえ陽性でも郭清を行えることから, 手技的には PpPD の適応も可能であり, 再発率, 再発様式において差がないとする報告が多い。しかし十二指腸浸潤があり, R0 が危惧される場合は胃切除を行うべきである。QOL の点において RCT⁶⁻⁸⁾ で, Nguyen ら⁷⁾ は標準手術と拡大手術の両者を検討しており, 手術時間 (327分 vs 369分), 出血量 (693 ml vs 802 ml), 入院期間 (10.1日 vs 13.6日) と有意差を認めるものの, 長期にわたって QOL はかわらなかったと報告している。

また, PpPD では術後早期の胃排泄遅延が問題で, 多いとの報告とないとの報告が散見され一定の見解を得ていない。

II. 標準手術と拡大手術 (拡大リンパ節郭清を含む)

本邦では, 拡大手術に意義を認めるとの報告が多いが, 欧米では否定的な報告が多い。欧米では広範囲リンパ節や神経叢郭清, 血管合併切除を伴わない標準手術が一般的に行われていたため, 標準手術と広範囲リンパ節郭清を比較した RCT は今までに欧米から2件報告されている^{9,10)}。Pedrazzoli ら⁹⁾ による標準手術 (PD, 膵周囲リンパ節郭清) と拡大手術 (PD, 標準手術の郭清に横隔膜下から下腸間膜動脈までの大動脈周囲リンパ節郭清, 腹腔動脈・上腸間膜動脈神経叢全周郭清) の比較で, 拡大手術による生存期間の延長は認めなかった。しかし, リンパ節転移の認められた症例は拡大手術によって, 生存期間の延長が認められたため, 拡大手術の意義が存在する可能性を示唆した。一方, Yeo ら¹⁰⁾ は, 標準手術 (PpPD, 膵頭部周囲リンパ節郭清) と拡大手術 (PD, 腹腔動脈周囲 No.9 の sampling と腹腔動脈根部から下腸間膜動脈根部まで No.16a2, 16b1 リンパ節郭清,

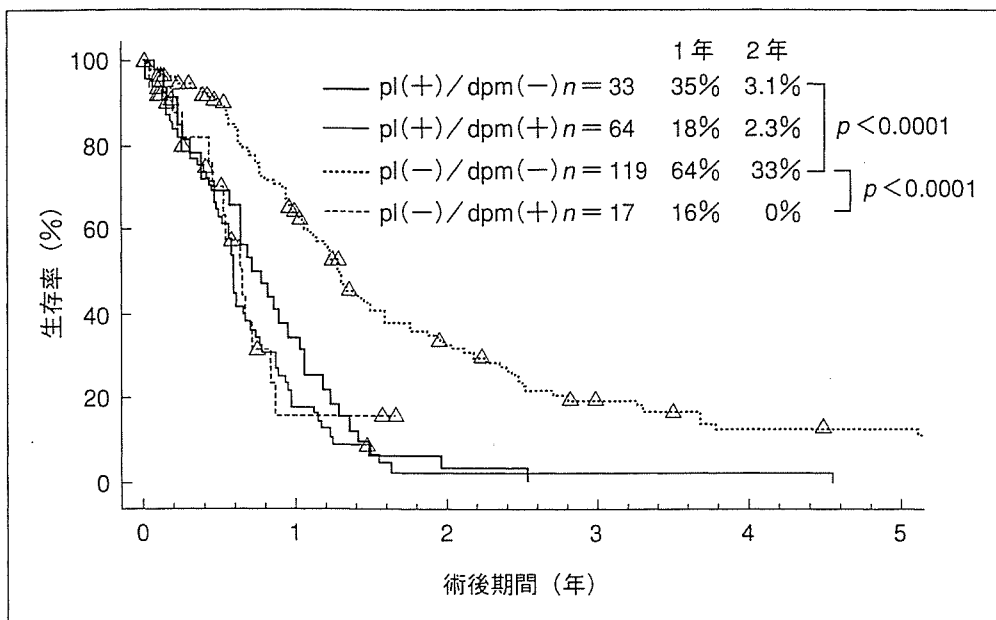


図2. 切除膵頭部癌 pI/dpm 別の累積生存曲線

上腸間膜動脈神経叢右半周郭清)を比較し、術後合併症は多いが、生存期間の延長には寄与しなかった。本邦でも、14施設における他施設RCT(旧厚生省がん研究・二村班)¹¹⁾が2000年3月～2003年5月の101例の登録で標準手術(膵頭前部・後部リンパ節郭清, 神経叢郭清なし)と拡大手術(No.16リンパ節を含む広範囲リンパ節郭清, 腹腔動脈右半周郭清, 上腸間膜動脈神経叢全周郭清)で比較検討された。門脈切除はそれぞれ24例ずつ行われた。拡大手術群で下痢の頻度が有意に高いが、観察期間が短いものの生存期間はむしろ低い傾向であった。

III. 門脈合併切除の意義について

本邦においては、門脈浸潤例でも切除断端および剥離面における癌浸潤の陰性化が確保されれば門脈合併切除を積極的に行っている施設も多く、2000年には33.6%の門脈合併切除率となっている³⁾。われわれも術前あるいは術中超音波、門脈内超音波(IVUS)で浸潤陽性¹²⁾となれば、アンスロンバイパスカテーテルを用いて積極的に門脈合併切除を行ってきた^{4,13)}。図1はわれわれのretrospectiveなデータであるが、dpm(-)が得られなければ門脈合併を含めた拡大手術の適応はないと

考えている¹⁴⁾。また、動脈浸潤例は動脈合併切除しても治療成績に寄与することは少なく拡大手術の適応はないものと思われる。

IV. 上腸間膜動脈周囲神経叢切除の是非

膵外神経叢浸潤は、『膵癌取扱い規約(第5版)』にて新たに進行度分類に加えられた項目で剥離面の浸潤陽性の最大因子であり、また予後を規定する重要な因子である¹⁵⁾。当科でも膵外神経叢切除もdpmの陰性化を目的に施行してきた。われわれの検討では膵外神経叢浸潤はdpm陽性の最大要因であり、浸潤例の予後はきわめてわるい(図2)。根治性向上のため上腸間膜動脈周囲神経叢浸潤例に全周切除を行っても予後はきわめて不良で、難治性下痢、消化吸収障害や長期にわたるリンパ漏などが発生し術後のQOLが不良となるため、現状では上腸間膜動脈周囲神経叢(SMA)右半周の切除にとどめておくのが一般的である。門脈浸潤や膵頭神経叢第II部浸潤、上腸間膜周囲神経叢浸潤はIVUSにて術中に診断できる¹⁶⁾ので、われわれはこれらの所見を術式の立案の参考に行っている。

V. 再 建 法

膵癌取扱い規約では、再建術式として再建空腸と吻合する臓器との配列順序によって、おもに3型に分類されている。PD-I(Whipple法), PD-II(Child法), PD-III(今永法)であるが、その他に膵胃吻合などのPD-IVがある。膵胃吻合より膵空腸吻合のほうが好んで施行されているようであるが、膵胃吻合は簡便で縫合不全発生率が低いという報告があり、最近用いられる施設もある。膵空腸吻合法一つをとって見ても、粘膜吻合か、端々吻合か端側吻合か、1層吻合か2層吻合か、膵液ドレナージチューブを使用するかなど、縫合不全を起さないようにさまざまな術式が考案されている。Historical control studyとして膵空腸吻合法と膵胃吻合法の合併症率、長期的な膵管開存率などが検討されているが、有意差は報告されていない。RCTとしては唯一Yeoら¹⁷⁾が、膵空腸吻合と膵胃吻合の比較で両群間に膵液漏の発生率に有意差はなかったと報告している。重要な点は、この合併症はときとして致命的になることがあり、再建、ドレナージには合併症を少なくする十分な配慮を払う必要がある。

おわりに

通常型膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除について、本邦では根治性を目指した広範囲リンパ節郭清を含めた手術が積極的に行われてきた。しかし、最近のRCTから拡大手術が必ずしも予後に貢献するかは疑問視されている。要は、dpm(-)となる手術術式でかつ症例に応じた過不足のない郭清が大切であり、それには術前・術中のより正確な癌進展度診断が重要である。また根治手術に加えて補助化学療法が重要であることはいうまでもない^{18,19)}。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Nakao A : Debate ; extended resection for pancreatic cancer ; the affirmative case. J Hepatobiliary Pancreat Surg 10 : 57-60, 2003
- 2) Imamura M, Doi R, Imaizumi T et al : A ran-

domized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for respectable locally invasive pancreatic cancer. Surgery 136 : 1003-1011, 2004

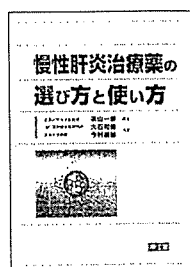
- 3) 松野正紀 : 膵癌登録20年間のまとめにあたって. 膵臓18 : 96-169, 2003
- 4) Nakao A, Takagi H : Isolated pancreatectomy for pancreatic head carcinoma using catheter bypass of the portal vein. Hepatogastroenterology 40 : 426-429, 1993
- 5) Sakai M, Nakao A, Kaneko T et al : Para-aortic lymph node metastasis in carcinoma of the head of the pancreas. Surgery 137 : 606-611, 2005
- 6) Seiler CA, Wagner M, Sadowski C et al : Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure) ; initial clinical results. J Gastrointest Surg 4 : 443-452, 2000
- 7) Nguyen TC, Sohn TA, Cameron JL et al : Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma ; a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. J Gastrointest Surg 7 : 1-9, 2003
- 8) Tran KT, Smeenk HG, van Eijik CH et al : Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure ; a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. Ann Surg 240 : 738-745, 2004
- 9) Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R et al : Standard versus extended lymphadectomy 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
- 10) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al : Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2 ; randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 236 : 355-366, 2002
- 11) Nimura Y, Nagino M, Kato H et al : Regional versus extended lymph node dissection in

- radical pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer ; a multicenter, randomized controlled trial. 6th World Congress of the IHPBA, 2004
- 12) Nakao A, Kaneko T : Intravascular ultrasonography for assessment of portal vein invasion by pancreatic cancer. World J Surg 23 : 892-895, 1999
- 13) Nakao A, Nonami T, Harada A et al : Portal vein resection with a new antithrombogenic catheter. Surgery 108 : 913-918, 1990
- 14) Nakao A, Takeda S, Sakai M et al : Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer ; the rationale for extended radical resection. Pancreas 28 : 289-292, 2004
- 15) Nakao A, Harada A, Nonami T et al : Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. Pancreas 12 : 357-361, 1996
- 16) Kaneko T, Nakao A, Inoue S et al : Extrapane-
creatic nerve plexus invasion by carcinoma of
the head of the pancreas ; diagnosis with
intraportal endovascular ultrasonography. Int
J Pancreatol 19 : 1-7, 1996
- 17) Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM et al : A
prospective randomized trial of pancreatico-
gastrostomy versus pancreaticojejunostomy
after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg
222 : 580-588, 1995
- 18) Takeda S, Inoue S, Kaneko T et al : The role
of adjuvant therapy for pancreatic cancer.
Hepatogastroenterology 48 : 953-956, 2001
- 19) Nakayama S, Takeda S, Kawase Y et al :
Clinical significance of dihydropyrimidine
dehydrogenase in adjuvant 5-fluorouracil
liver perfusion chemotherapy for pancreatic
cancer. Ann Surg 240 : 840-844, 2004

*

*

*



■A5判・148頁 2005.7.
定価2,625円(本体2,500円+税5%)
ISBN4-524-23975-8

慢性肝炎治療薬の 選び方と使い方

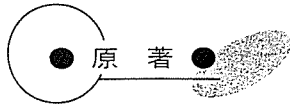
●編著
茶山一彰 広島大学教授

リバビリンやベグインターフェロンなどの新薬が発売されている慢性ウイルス性肝炎治療薬について、実際の処方に必要な病態理解と薬剤の知識を解説した最新情報満載のマニュアル。ウイルス性肝炎をB型とC型に分け、それぞれのウイルスの構造や機能、自然経過の典型例、治療の考え方を述べたうえで、実際の処方を示す。知識の整理と確認に役立つ一冊。

nkd 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42-6
(営業) TEL 03-3811-7239 FAX 03-3811-7230
《<http://www.nankodo.co.jp>》

0511t



切除不能・再発膵癌に対する Gemcitabine と UFT 併用療法の第 I 相試験

中森 正二 辻江 正徳 高橋 祐二 丸橋 繁 宮本 敦史
永野 浩昭 堂野 恵三 梅下 浩司 左近 賢人 門田 守人*

(*Jpn J Cancer Chemother* 31(1): 51-54, January, 2004)

Phase I Study of Gemcitabine (GEM) and UFT Combination Chemotherapy for Unresectable/Recurrent Pancreatic Cancer: Shoji Nakamori, Masanori Tujie, Yuji Takahashi, Shigeru Maruhashi, Atsushi Miyamoto, Hiroaki Nagano, Keizo Dono, Koji Umeshita, Masato Sakon and Morito Monden (*Dept. of Surgery and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Osaka University*)

Summary

A phase I study of gemcitabine (GEM) and UFT combination chemotherapy was performed for unresectable pancreatic cancer. The regimen included UFT orally from day 1 through day 6 and from day 8 through 13, GEM intravenously on day 7 and 14, and 1 week rest as 1 course. Administration of more than 2 courses was attempted for each patient, with the same dosage levels at all 3 scheduled steps. Nine patients were enrolled in the study. Leukopenia and neutropenia of grade 3 occurred in 2 of 6 patients at level 2, and maximum tolerated dose (MTD) was considered to be 800 mg/m² for GEM and 250 mg/m² for UFT. Clinical effects of the patients included: 2 PR, 4 NC, and 3 PD, for a response rate of 22% (2/9 patients). Reduced CA19-9 level of less than half of that at starting time was observed in 4 of 9 (44%) patients. The recommended dose for the phase II study is GEM 800 mg/m² and UFT 250 mg/m² with consideration of application to outpatients and continuing courses. Key words: Pancreatic cancer, Gemcitabine, UFT, Outpatient clinic (Received Aug. 6, 2003/Accepted Oct. 10, 2003)

要旨 切除不能進行・再発膵癌を対象として、gemcitabine(GEM), UFT 併用の第 I 相試験を行った。投与は、第 1~6 日および第 8~13 日に UFT を先行投与し、第 7, 14 日に GEM を投与、1 週間休薬する 21 日を 1 コースとして 2 コース以上繰り返すことを目標とした。GEM および UFT 投与量はそれぞれ 800 mg/m², 250 mg/m²を初期投与量(レベル 1)として、UFT, GEM を交互に増量した。9 例が登録され、レベル 2 において dose limiting toxicity (DLT) となる白血球減少、好中球減少の副作用が 2 例に出現し、maximum tolerated dose (MTD) に達したと判断した。外来通院での施行と継続投与回数などを考慮し、第 II 相試験での推奨用量は GEM 800 mg/m², UFT 250 mg/m²と考えた。

はじめに

膵癌はわが国でも増加傾向にあるが、早期発見の困難さから診断時、切除不能の進行癌であることが多い。さらに切除可能であった場合でも、切除後の再発率は高く、切除不能膵癌、再発癌に対する全身的治療としての化学療法確立が望まれる。一方、切除不能な膵癌に対する化学療法では、近年、gemcitabine (GEM) が注目を集めている。GEM は代謝拮抗剤に分類される抗悪性腫瘍剤であり、米国およびカナダで実施された 5-fluorouracil (5-FU) との第 III 相無作為化比較試験¹⁾では、GEM による症状緩和効果が 23.8% に認められ、5-FU の

4.8% より有意に高率であることが示された。また、1 年生存率は 5-FU 群の 2% に対して、GEM 群では 18% であり、生存期間の延長に関しては GEM のほうが優れていると結論付けられた²⁾。現在では世界各国で膵癌に対する適応が認められ、わが国でも 2001 年 4 月から膵癌に対する適応が認められた。一方、UFT は 5-FU のプロドラッグである tegafur に 5-FU の分解系代謝酵素の阻害剤である uracil を配合した経口抗癌剤であり、膵癌に対する臨床第 II 相試験において 20% を超える奏効率が報告されている³⁾。

これら 2 剤の抗腫瘍効果発現機序はそれぞれ異なるが、相互作用も検討され、相乗効果が理論的予測されて

いる⁴⁾。さらに、これら単剤による副作用は軽度であり、外来通院での治療にも用いられている。QOLを重視した治療の重要性が高い進行再発肺癌に対して、外来診療で可能な有効な治療方法の確立は重要である。そこで、両剤の併用による治療効果の安全性と有用性を評価するための第I相臨床試験を行った。

I. 対象および方法

1. 対象

本試験は単施設研究として2001年5月から2002年5月の間に実施された。対象は、①原発巣が組織診または細胞診で肺癌と診断された切除不能肺癌と根治切除後の再発肺癌症例、②測定可能病変あるいは評価可能病変を有する症例、③既治療例の場合は、原則として前治療より4週間以上経過している症例、④腫瘍臓器の機能に高度な障害がない症例（白血球数: 4,000~12,000/mm³, 好中球数: 2,000/mm³以上, 血小板数: 100,000/mm³以上, ヘモグロビン: 9.5 g/dl以上, AST, ALT: 施設内基準上限の2.5倍未満, 総ビリルビン: 施設内基準上限の2倍以下, 血清クレアチニン: 1.5 mg/dl以下, BUN: 25 mg/dl以下）、⑤3か月以上の生存が期待される症例、⑥PS (Karnofsky) が50以上の症例、⑦20歳以上80歳未満の症例、⑧本治療について同意の得られた症例、⑨経口摂取が可能な症例とした。

なお、除外基準として、①明らかな肺線維症、間質性肺炎を有する症例、②重傷感染症を合併する症例、③コントロール困難な心不全、狭心症、不整脈および発症後6か月以内の心筋梗塞を有する症例、④コントロール困難な糖尿病を有する症例、⑤活動性の重複癌を有する症例、⑥妊婦、授乳中および妊娠の可能性または意志のある症例、⑦重篤な薬物アレルギーを有する症例、⑧消化管潰瘍または出血を有する症例、⑨重篤な合併症を有する症例、⑩その他、主治医が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例とした。

2. 投与方法

GEMはバイアルを生理食塩水に溶解し、30分かけて第7, 14日に点滴静注し、UFTは第1~6日, 8~13日に経口投与した。3週目はGEM, UFTとも休薬し、これを1コース(3週間)とし、2コースの投与を行った(図1)。最低2コース以上、可能な限り継続投与を行った。GEM投与量は単剤による第I相試験の結果⁵⁾を基にstarting doseをGEM 800 mg/m²とした。UFTに関しては通常の経口投与量の下限である300~400 mg/日が見込まれるものとして、250 mg/m²をstarting doseとした。UFT, GEMそれぞれの投与量を交互に増量し、下記のようにレベルを設定した。

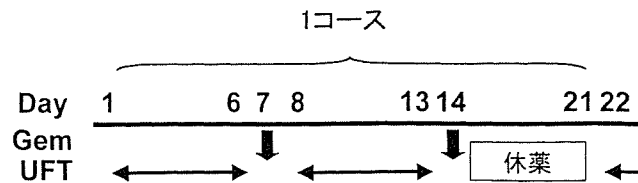


図1 投与スケジュール

投与レベル1: GEM 800 mg/m², UFT 250 mg/m²

投与レベル2: GEM 800 mg/m², UFT 300 mg/m²

投与レベル3: GEM 1,000 mg/m², UFT 300 mg/m²

なお、第2コース開始日である休薬1週間後の検査において新規コース開始時の投薬基準（白血球数: 2,000/mm³以上, 血小板数: 70,000/mm³以上, grade 2以下の悪心・嘔吐, 食欲不振, 疲労, 脱毛, 色素沈着, grade 1以下の下痢）を1項目でも満たしていない場合は、第1コースの投与終了日より2週間を限度として次コースの投与を延期した。

3. 用量制限毒性 (dose limiting toxicity: DLT) の定義

本治療のDLTは、①grade 3以上の白血球減少もしくは好中球減少、②50,000/mm³以下の血小板減少もしくは血小板輸血、③grade 3以上の非血液学的毒性（悪心・嘔吐, 食欲不振, 疲労感, 色素沈着, 脱毛を除く）、④投与日の延長（第2コース目の投与が第1コース投与終了日より2週間を超えても投与できない場合）が認められた場合とした。以上のいずれかが認められた場合、この用量を最大耐量 (maximum tolerated dose: MTD) とした。なお、毒性基準はNCI/CTC ver. 2(日本語版)⁶⁾を用いた。

II. 結果

1. 対象例の背景

本試験に登録された9例は全例適格であり、安全性の評価も可能であった。5例は切除不能例であり、4例は切除後再発例（すべて肝再発）であった(表1)。手術以外の前治療に関して、切除不能例5例中3例には放射線化学療法、1例には開腹放射線照射が行われ、1例は前治療なしの症例であった。切除後再発例は手術以外の前治療は行われていなかった。全例について抗腫瘍効果の評価が可能であった。

2. 副作用

1) 血液毒性

レベル1において、grade 2の白血球減少および好中球減少が3例中1例に発現した。レベル2において、grade 2以下の血色素量の低下が1例、DLTとなるgrade 3の白血球減少および好中球減少が3例中1例に認められた(表2)。さらに、3例の追加症例においてレ