

Acknowledgements

The authors thank Dr. Michael G. Sarr, Department of Surgery, Mayo Clinic and Foundation, for his suggestion on the working group members, and Dr. Ralph Hruban, Department of Pathology, Johns Hopkins University, for his critical comments on the manuscript. The contribution of the following members of the Japanese Group of Investigators of IPMN and MCN is also acknowledged: Makoto Sunamura (Tohoku University), Satoshi Kondo (Hokkaido University), Hiroyuki Maguchi (Teine Keijinkai Hospital), Satoshi Tanno (Asahikawa Medical College), Wataru Kimura

(Yamagata University), Toru Furukawa (Tohoku University), Naotaka Fujita (Sendai City Medical Center), Takashi Hatori (Tokyo Women's Medical University), Masanori Sugiyama (Kyorin University), Terumi Kamisawa (Tokyo Metropolitan Komagome Hospital), Takayuki Tohma (Chiba University), Kazuo Inui (Fujita Health University), Tsutomu Fujii (Nagoya University), Akio Yanagisawa (Kyoto Prefectural University), Ryuichiro Doi (Kyoto University), Akihiko Nakaizumi (Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases), Yoshiaki Murakami (Hiroshima University), Tetsuhide Itoh (Kyushu University), Shinichiro Ryu (Fukuoka University).

References

- ▶ 1 Kimura W, Nagai H, Kuroda A, et al: Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1995;18:197-206.
- ▶ 2 Fernandez-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, et al: Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg* 2003;138:427-433.
- ▶ 3 Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH: *World Health Organization International Histological Typing of Tumors of the Exocrine Pancreas*. Berlin, Springer, 1996, pp 1-61.
- ▶ 4 Longnecker DS, Adler G, Hruban RH, Kloppel G: Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: in Hamilton SR, Aaltonen LA (eds): *World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System*. Lyon, IARC Press, 2000, pp 237-241.
- ▶ 5 Furukawa T, Takahashi T, Kobari M, Matsuno S: The mucus-hypersecreting tumor of the pancreas. Development and extension visualized by three-dimensional computerized mapping. *Cancer* 1992;70:1505-1513.
- ▶ 6 Yamaguchi K, Chijiwa K, Shimizu S, Yokohata K, Morisaki T, Tanaka M: Comparison of endoscopic retrograde and magnetic resonance cholangiopancreatography in the surgical diagnosis of pancreatic diseases. *Am J Surg* 1998;175:203-208.
- ▶ 7 Koito K, Namiemo T, Ichimura T, Yama N, Hareyama M, Morita K, Nishi M: Mucin-producing pancreatic tumors: comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology* 1998;208:231-237.
- ▶ 8 Procacci C, Carboognin G, Accordini S, Biasiutti C, Guarise A, Lombardo F, Ghirardi C, Graziani R, Pagnotta N, De Marco R: CT features of malignant mucinous cystic tumors of the pancreas. *Eur Radiol* 2001;11:1626-1630.
- ▶ 9 Kobayashi G, Fujita N, Lee S, et al: Correlation between ultrasonographic findings and pathological diagnosis of the mucin producing tumor of the pancreas (in Japanese with English abstract). *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi (Jpn J Gastroenterol)* 1990;87:235-242.
- ▶ 10 Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, et al: Three morphological types of mucinous cystic tumor of the pancreas: correlation between morphological features and histological findings: in Wakui A, Yamauchi H, Ouchi K (eds): *Carcinoma of the Pancreas and Biliary Tract*. Sendai, Tohoku University Press, 1999, pp 203-212.
- ▶ 11 Taki T, Goto H, Naitoh Y, Hirooka Y, Furukawa T, Hayakawa T: Diagnosis of mucin-producing tumor of the pancreas with an intraductal ultrasonographic system. *J Ultrasound Med* 1997;16:1-6.
- ▶ 12 Nakamura Y, Nakazawa S, Yamao K, Yoshino J, Inui K, Kanemaki N, Wakabayashi T, Okushima K, Iwase T, Taki N, Sugiyama K, Mizutani S, Horibe Y, Imaeda Y, Hujimoto M, Hattori T, Miyoshi H: Evaluation of intraductal ultrasonography of the pancreas for intraductal papillary tumor (in Japanese with English abstract). *Gastroenterol Endosc* 1997;39:42-51.
- ▶ 13 Uehara H, Nakaizumi A, Tatsuta M, Ishii H, Kitamura T, Ohigashi H, Ishikawa O, Takenaka A: Diagnosis of carcinoma in situ of the pancreas by peroral pancreatoscopy and pancreatoscopic cytology. *Cancer* 1997;79:454-461.
- ▶ 14 Yamao K, Ohashi K, Nakamura T, Suzuki T, Sawaki A, Hara K, Fukutomi A, Baba T, Okubo K, Tanaka K, Moriyama I, Fukuda K, Matsumoto K, Shimizu Y: Efficacy of peroral pancreatoscopy in the diagnosis of pancreatic diseases. *Gastrointest Endosc* 2003;57:205-209.
- ▶ 15 Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Kondo F, Kato K, Asano T, Saisho H: Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology* 2002;122:34-43.
- ▶ 16 Kobari M, Egawa S, Shibuya K, Shimamura H, Sunamura M, Takeda K, Matsuno S, Furukawa T: Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management. *Arch Surg* 1999;134:1131-1136.
- ▶ 17 Terris B, Ponsot P, Paye F, Hammel P, Sauvanet A, Molas G, Bernades P, Belghiti J, Ruszniewski P, Flejou JF: Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1372-1377.
- ▶ 18 Doi R, Fujimoto K, Wada M, Imamura M: Surgical management of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Surgery* 2002;132:80-85.
- ▶ 19 Matsumoto T, Aramaki M, Yada K, Hirano S, Himeno Y, Shibata K, Kawano K, Kitano S: Optimal management of the branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:261-265.
- ▶ 20 Choi BS, Kim TK, Kim AY, Kim KW, Park SW, Kim PN, Ha HK, Lee MG, Kim SC: Differential diagnosis of benign and malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: MR cholangio-pancreatography and MR angiography. *Korean J Radiol* 2003;4:157-162.
- ▶ 21 Kitagawa Y, Unger TA, Taylor S, Kozarek RA, Traverso LW: Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003;7:12-19.
- ▶ 22 Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Atomi Y: Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Br J Surg* 2003;90:1244-1249.
- ▶ 23 Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, Lillemoe KD: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004;239:788-799.
- ▶ 24 Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, Pederzoli P, Warshaw AL: Main duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004;239:678-687.

- ▶25 Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Biankin SA, Compton C, Fukushima N, Furukawa T, Goggins M, Kato Y, Kloppel G, Longnecker DS, Luttges J, Maitra A, Offerhaus GJ, Shimizu M, Yonezawa S: An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004;28:977-987.
- ▶26 Compagno J, Oertel JE: Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol* 1978;69:573-580.
- ▶27 Izumo A, Yamaguchi K, Eguchi T, Nishiyama K, Yamamoto H, Yonemasu H, Yao T, Tanaka M, Tsuneyoshi M: Mucinous cystic tumor of the pancreas: immunohistochemical assessment of 'ovarian-type stroma'. *Oncol Rep* 2003;10:515-525.
- ▶28 Reddy RP, Smyrk TC, Zapiach M, Levy MJ, Pearson RK, Clain JE, Farnell MB, Sarr MG, Chari ST: Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1026-1031.
- ▶29 Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, Sessa F, Capella C, Solcia E, Rieckaert F, Mariuzzi GM, Kloppel G: Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:410-422.
- ▶30 Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM, Adair CF, Heffess CS: Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1-16.
- ▶31 Wouters K, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Driessen A, van Hoe L, Geboes K: A pancreatic mucinous cystadenoma in a man with mesenchymal stroma, expressing oestrogen and progesterone receptors. *Virchows Arch* 1998;432:187-189.
- ▶32 Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardena G, Mueller PR: Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg* 1990;212:432-445.
- ▶33 Nakagohri T, Asano T, Kenmochi T, Urashima T, Ochiai T: Long-term surgical outcome of noninvasive and minimally invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg* 2002;26:1166-1169.
- ▶34 Falconi M, Salvia R, Bassi C, Zamboni G, Talamini G, Pederzoli P: Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas. *Br J Surg* 2001;88:376-381.
- ▶35 Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, van Heerden JA, DiMagna EP: Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg* 2000;231:205-212.
- ▶36 Wilentz RE, Albores-Saavedra J, Zahurak M, Talamini MA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH: Pathologic examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1320-1327.
- ▶37 Kaneko T, Nakao A, Inoue S, Sugimoto H, Hatsuno T, Ito A, Hirooka Y, Nagasaka T, Nakashima N: Intraoperative ultrasonography by high-resolution annular array transducer for intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Surgery* 2001;129:55-65.
- ▶38 Kaneko T, Nakao A, Nomoto S, Furukawa T, Hirooka Y, Nakashima N, Nagasaka T: Intraoperative pancreatoscopy with the ultrathin pancreatoscope for mucin-producing tumors of the pancreas. *Arch Surg* 1998;133:263-267.
- ▶39 Fujii T, Obara T, Maguchi H, Tanno S, Ura H, Kohgo Y: Clinicopathological study of mucin-producing tumors of the pancreas: multi-centric development of carcinoma through atypical hyperplasia (in Japanese with English abstract). *Suizou J Jpn Pancreatol Soc* 1996;11:344-352.
- ▶40 Chari S, Yadav D, Smyrk TC, DiMagna EP, Miller LJ, Massimo M, Clain JE, Norton IA, Farnell MB, Sarr MG: Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002;123:1500-1507.
- ▶41 Biastutti C, Fornasa F, Venturini S, Pagnotta N, Schenal G, Procacci C: Mucinous cystic tumors: in Procacci C, Megibow AJ (eds): *Imaging of the Pancreas. Cystic and Rare Tumors*. Heidelberg, Springer, 2003, pp 57-74.
- ▶42 Fukushima N, Mukai K: Pancreatic neoplasms with abundant mucus production: emphasis on intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors. *Adv Anat Pathol* 1999;6:65-77.
- ▶43 Itai Y, Minami M: Intraductal papillary-mucinous tumor and mucinous cystic neoplasm: CT and MR findings. *Int J Gastrointest Cancer* 2001;30:47-63.
- ▶44 Kimura W: IHPBA in Tokyo, 2002: Surgical treatment of IPMT vs. MC T: a Japanese experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:156-162.
- ▶45 Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, Hayashi T, Yoshida A, Sakurai Y: Intraductal papillary mucinous tumor: imaging diagnosis (in Japanese with English abstract). *Nippon Geka Gakkai Zasshi (J Japan Surg Soc)* 2003;104:447-452.
- ▶46 Solcia E, Capella C, Kloppel G: *Tumors of the Pancreas*. Washington, Armed Forces Institutes of Pathology, 1997.
- ▶47 Yamao K, Nakamura T, Suzuki T, Sawaki A, Hara K, Kato T, Okubo K, Matsumoto K, Shimizu Y: Endoscopic diagnosis and staging of mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary-mucinous tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:142-146.
- ▶48 Japan Pancreas Society: *Classification of Pancreatic Carcinoma*, ed 2, revised in English. Tokyo, Kanehara, 2002.
- ▶49 Yamao K, Ohashi K, Nakamura T, Suzuki T, Watanabe Y, Shimizu Y, Nakamura Y, Ozden I: Evaluation of various imaging methods in the differential diagnosis of intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT) of the pancreas. *Hepato-Gastroenterol* 2001;48:962-966.
- ▶50 Wada K, Takada T, Yasuda H, Amano H, Yoshida M, Sugimoto M, Irie H: Does 'clonal progression' relate to the development of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas? *J Gastrointest Surg* 2004;8:289-296.
- ▶51 Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ: Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg* 1999;229:693-698.
- ▶52 Warshaw AL: Conservation of the spleen with distal pancreatectomy. *Arch Surg* 1988;123:550-553.
- ▶53 Kimura W, Inoue T, Futakawa N, Shinkai H, Han I, Muto T: Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein. *Surgery* 1996;120:885-890.
- ▶54 Lukish JR, Rothstein JH, Petruzzello M, Kitley R, Denobile J, Soballe P: Spleen-preserving pancreatectomy for cystic pancreatic neoplasms. *Am Surg* 1999;65:596-599.
- ▶55 Shoup M, Brennan MF, McWhite K, Leung DH, Klimstra D, Conlon KC: The value of splenic preservation with distal pancreatectomy. *Arch Surg* 2002;137:164-168.
- ▶56 Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, et al: Histological features and prognosis of mucinous cystic tumors of the pancreas: in Wakui A, Yamauchi H, Ouchi K (eds): *Carcinoma of the Pancreas and Biliary Tract*. Sendai, Tohoku University Press, 1999, pp 213-218.
- ▶57 Sugiyama M, Atomi Y: Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: imaging studies and treatment strategies. *Ann Surg* 1998;228:685-691.
- ▶58 Kimura W, Nagai H: Study of surgical anatomy for duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Ann Surg* 1995;221:359-363.
- ▶59 Hirata K, Mukaiya M, Kimura M, Ming Xion, Satoh M, Yamashiro K, Katsuramaki T, Mikami T, Denno R: The anatomy of the pancreaticoduodenal vessels and the introduction of a new pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy with increased vessel preservation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1994;1:335-341.
- ▶60 Beger H, Witte C, Krass E, Bittner R: Erfahrung mit einer das Duodenum erhaltenden Pankreaskopfresektion bei chronischer Pankreatitis. *Chirurg* 1980;51:303-309.

- ▶ 61 Takada T, Yasuda H, Uchiyama K, Hasegawa H: Duodenum-preserving pancreatoduodenectomy: a new technique for complete excision of the head of the pancreas with preservation of the biliary and alimentary integrity. *Hepatogastroenterology* 1993;40:356-359.
- ▶ 62 Imaizumi T, Hanyu F, Suzuki M, Nakasako T, Harada N, Hatori T: Clinical experience with duodenum-preserving total resection of the head of the pancreas with pancreatico-choledochoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1995;2:38-44.
- ▶ 63 Nakao A: Pancreatic head resection with segmental duodenectomy and preservation of the gastroduodenal artery. *Hepatogastroenterology* 2004;145:533-535.
- ▶ 64 Takada T: Surgery for carcinoma of the pancreas in Japan. Past, present, and future aspects. *Digestion* 1999;60(suppl 1):114-119.
- ▶ 65 Takada T, Amano H, Ammori B: A novel technique for multiple pancreatetectomies: removal of uncinate process of the pancreas combined with medial pancreatetectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:49-52.
- ▶ 66 Yamaguchi K, Shimizu S, Yokohata K, Noshiro H, Chijiwa K, Tanaka M: Ductal branch-oriented minimal pancreatetectomy: two cases of successful treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:69-73.
- ▶ 67 Thayer SP, Fernández-del Castillo C, Balcom JH, Warshaw AL: Complete dorsal pancreatetectomy with preservation of the ventral pancreas: a new surgical technique. *Surgery* 2002;131:577-580.
- ▶ 68 Takada T, Yasuda H, Uchiyama K, Hasegawa H, Iwagaki T, Yamakawa Y: A proposed new pancreatic classification system according to segments: operative procedure for a medial pancreatic segmentectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1994;1:322-325.
- ▶ 69 Warshaw AL, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C, Z'graggen K: Middle segment pancreatetectomy: a novel technique for conserving pancreatic tissue. *Arch Surg* 1998;133:327-331.
- ▶ 70 Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, Nakano K, Tanaka M: Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinomas of the pancreas. *Pancreatology* 2002;2:484-490.
- ▶ 71 Sugiyama M, Atomi Y: Extrapaneatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1999;94:470-473.
- ▶ 72 Adsay NV, Conlon KC, Zee SY, Brennan MF, Klimstra DS: Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. An analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients. *Cancer* 2002;94:62-77.
- ▶ 73 Fukushima N, Mukai K, Kanai Y, Hasebe T, Shimada K, Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T: Intraductal papillary tumors and mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathologic study of 38 cases. *Hum Pathol* 1997;28:1010-1017.
- ▶ 74 Andea A, Sarkar F, Adsay VN: Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2003;16:996-1006.
- ▶ 75 Adsay NV, Merati K, Basturk O, Iacobuzio-Donahue C, Levi E, Cheng JD, Sarkar FH, Hruban RH, Klimstra DS: Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an 'intestinal' pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2004;28:839-848.
- ▶ 76 Brat DJ, Lillemoen KD, Yeo CJ, Warfield PB, Hruban RH: Progression of pancreatic intraductal neoplasias to infiltrating adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1998;22:163-169.
- ▶ 77 Takaori K, Kobashi Y, Matsusue S, Matsui K, Yamamoto T: Clinicopathological features of pancreatic intraepithelial neoplasias and their relationship to intraductal papillary-mucinous tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:125-136.
- ▶ 78 Biankin AV, Kench JG, Biankin SA, Lee CS, Morey AL, Dijkman FP, Coleman MJ, Sutherland RL, Henshall SM: Pancreatic intraepithelial neoplasia in association with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: implications for disease progression and recurrence. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1184-1192.
- ▶ 79 Andea A, Cheng JD, Lauwers GY, Klimstra D, Adsay NV: Pancreatic intraepithelial neoplasia in pancreata involved by mucinous cystic neoplasia (abstract). *Mod Pathol* 2003;15:282A.
- ▶ 80 Pour PM, Konishi Y, Kloppel G, Longnecker DS (eds): *Atlas of Exocrine Pancreatic Tumors. Morphology, Biology, and Diagnosis with an International Guide for Tumor Classification*. Tokyo, Springer, 1994. pp 265-279.
- ▶ 81 Irie H, Yoshimitsu K, Aibe H, Tajima T, Nishie A, Nakayama T, Kakiyama D, Honda H: Natural history of pancreatic intraductal papillary mucinous tumor of branch duct type: follow-up study by magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:117-122.
- ▶ 82 Wakabayashi T, Kawaura Y, Morimoto H, Watanabe K, Toya D, Asada Y, Satomura Y, Watanabe H, Okai T, Sawabu N: Clinical management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas based on imaging findings. *Pancreas* 2001;22:370-377.
- ▶ 83 Yamaguchi K, Sugitani A, Chijiwa K, Tanaka M: Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: assessing the grade of malignancy from natural history. *Am Surg* 2001;67:400-406.
- ▶ 84 Obara T, Maguchi H, Saitoh Y, Itoh A, Arisato S, Ashida T, Nishino N, Ura H, Namiki M: Mucin-producing tumor of the pancreas: natural history and serial pancreatogram changes. *Am J Gastroenterol* 1993;88:564-569.
- ▶ 85 Yamaguchi K, Yokohata K, Noshiro H, Chijiwa K, Tanaka M: Mucinous cystic neoplasm of the pancreas or intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas. *Eur J Surg* 2000;166:141-148.
- ▶ 86 Osanai M, Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, Habiro A, Kohgo Y: Extrapaneatic neoplasms in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: analysis in surgical and follow-up series (in Japanese with English abstract). *J Jpn Pancreas Soc* 2003;18:565-569.



肝転移巣に S-1 単独療法が奏効し消失した進行膵癌患者の 1 例

水野 伸匡 澤木 明 山雄 健次*

(*Jpn J Cancer Chemother* 33(10): 1511-1514, October, 2006)

Resolution of Liver Metastases in Response to S-1 Monotherapy in Advanced Pancreatic Cancer—A Case Report: Nobumasa Mizuno, Akira Sawaki and Kenji Yamao (*Dept. of Gastroenterology, Aichi Cancer Center Hospital*)
Summary

We report a case in a late phase II clinical study investigating the efficacy and safety of the oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1. The drug proved effective in a patient with inoperable advanced pancreatic cancer in whom radiation therapy was not indicated. The antitumor effect after 4 courses was rated excellent, with a target site (liver) evaluation of CR and overall evaluation of PR. In particular, two liver metastases, measuring 18.7×15.4 mm and 16.2×14.6 mm, respectively, both resolved, and S-1 was found to exert a potent antitumor effect against metastases. Assessment of adverse events revealed no grade 3 or 4 adverse reactions, and other adverse events were all mild. Based on the above results, S-1 appeared to be effective against advanced pancreatic cancer and showed excellent tolerability. Key words: Advanced pancreatic cancer, S-1, Liver metastases (Received Aug. 15, 2006/Accepted Aug. 31, 2006)

要旨 切除不能で放射線療法の適応のない進行膵癌患者に、経口フッ化ピリミジン (FP) 系抗癌剤 S-1 を投与して、その有効性と安全性を検討した後期臨床第 II 相試験にて奏効した 1 症例を報告した。4 コースまでの抗腫瘍効果は、評価部位 (肝) CR、総合評価 PR と優れた判定を得た。特に治療前の、① 18.7×15.4 mm、② 16.2×14.6 mm の 2 か所の肝転移巣はともに消失し、S-1 の転移巣に対する強力な抗腫瘍効果を認めた。有害事象については、grade 3~4 の副作用を認めず、その他はいずれも軽微であった。以上の成績から、S-1 は進行膵癌に有効かつ忍容性に優れた薬剤であると考えられた。

はじめに

膵癌は各種の画像診断が進歩した今日でも、ほとんどの症例が進行癌で発見され、しかも極めて難治な癌の一つである。膵癌に対する全身化学療法としては、従来 5-FU が汎用されてきたが奏効率は低く、さらに 5-FU の血中濃度の上昇による消化器毒性から重篤な下痢や口内炎などの有害事象の頻発が問題となっていた。1997 年に Burris らは、切除不能進行膵癌に対する gemcitabine (GEM) と 5-FU との比較試験において、GEM 群の生存期間が有意に優れていたと報告し¹⁾、以降 GEM が切除不能進行膵癌の標準治療となっているが、その治療成績は未だ満足できるものではない。近年、強力な 5-FU の分解抑制作用を有するギメラシル (CDHP) および消化器毒性軽減のモジュレーターとして見いだされたオテラシルカリウム (Oxo) をテガフル (FT) に配合した経口

FP 系抗癌剤 S-1 が開発され、高い抗腫瘍効果と消化器毒性による副作用軽減効果が報告されている²⁾。今回、切除および放射線療法の適応がなく、測定可能な転移巣を有する膵癌患者を対象に実施した、S-1 単独療法の後期臨床第 II 相試験において奏効した 1 症例を報告する。

I. 治療法

S-1 の初回投与量は、患者の体表面積 (m²) に合わせ 1 回量を 1.25 m²未満の場合は 40 mg/回、1.25 m²以上~1.50 m²未満の場合は 50 mg/回、1.50 m²以上の場合は 60 mg/回とし、朝夕食後の 1 日 2 回、28 日間連日経口投与し、その後 14 日間の休薬をもって 1 コースとする³⁾。本コースによる投与を繰り返し行うが、忍容し難い有害事象が生じた場合は、投与量を 1 段階下げて投与を再開する。初回基準量が 50 mg/回の場合は 40 mg/回、60 mg/回の場合は 50 mg/回とそれぞれ減量する。40 mg/



図1 肝転移巣のCT検査所見
 a, b: 治療前 (① 18.7×15.4 mm, ② 16.2×14.6 mm)。
 c, d: 4コース後CR (① 0.0×0.0 mm, ② 0.0×0.0 mm)。

回の場合は休薬とする。その後、さらに有害事象を示す症状が発現した場合は、当該コースにおける投与期間の短縮が考慮される。また、病態進行(PD, 臨床症状の悪化を含む)が認められない限り、最低2コース以上4コースまで投与を繰り返した。なお、抗腫瘍効果が不変(NC)以上と認められる場合は、5コース以降、患者からの中止の申し出(同意撤回)がなく、明らかな病態の進行あるいは投与継続が困難な有害事象が発現しない限り治験期間中は治療を続行することができることとした。

II. 症 例

症例: 50歳代, 男性。身長168.5 cm, 体重58.0 kg, 体表面積1.613 m², Karnofsky performance status(KPS) 100%。

主訴: 腹痛。

既往歴: 十二指腸潰瘍で幽門側胃切除術。

家族歴: 特記すべきものなし。

現病歴: 腹痛を主訴に近医を受診, CTにて膵体部腫瘍を疑われ紹介受診となり, 精査加療目的で入院となった。

入院時現症: 胸部に異常なし。腹部正中に手術痕を認め, 上腹部に軽度圧痛を認めた。

血液検査所見: Hb 12.5 g/dl, WBC 4,050/μl (好中球62.0%), Plt 14.4×10⁴/l, T-Bil 0.8 mg/dl, AST 16 IU/l, ALT 25 IU/l, ALP 151 IU/l, Alb 4.1 g/dl, Cr 0.71 mg/dl, CEA 1.4 ng/ml, CA19-9 221.8 U/ml。

CT検査所見: 膵体部に長径約5 cmの造影効果の乏しい腫瘍を認め, 肝に多発腫瘍を認め膵癌の肝転移と考え

られた。

病理検査: 確定診断目的に, 膵体部腫瘍に対して超音波内視鏡下穿刺吸引(EUS-FNA)を行い腺癌を認め, 膵癌・多発肝転移と診断した。

治療経過: 本人の同意を得て, 肝の2病変を標的病変としてS-1単独療法の後期臨床第II相試験に登録された。2003年12月24日よりS-1 60 mg/回×2/日で28日間継続投与し, 14日間を休薬とし, 3コースの投与を行った。4コース目には, 悪心を認め120 mg/日は9日間とし, 以降100 mg/日に投与量を減量して5日間投与し, さらに80 mg/日に減量して残り14日間の投与を行った。血液毒性ではgrade 3, 4の有害事象は認めず, その他についてはいずれも軽微であった。

抗腫瘍効果: 膵原発巣の判定はNCであったが, 肝転移巣(2病変)の治療前のCT所見(図1a, b)に対し, 2コース投与1週後の判定では12.6%と著明に縮小し, 4コース後の判定では腫瘍の消失を認めた(図1c, d)。これらの結果から, S-1の標的病変(肝転移巣)における高い抗腫瘍効果が注目され, 総合評価はPRであった。また腫瘍マーカーについては, CA19-9は登録前が221.8 U/ml, 1コース開始時が252.3 U/mlと高値を示したものの, 1コース終了時点では218.9 U/mlとほとんど低下せず, その後3コース目終了後に80.4 U/mlまで低下したが, 4コース終了後には103.4 U/mlとやや高値を示した(図2)。6コース終了時のCT所見で肝に新病変を認め, 2004年10月12日PDと判断し, S-1の内服を中止した。2004年10月19日より二次治療としてGEM

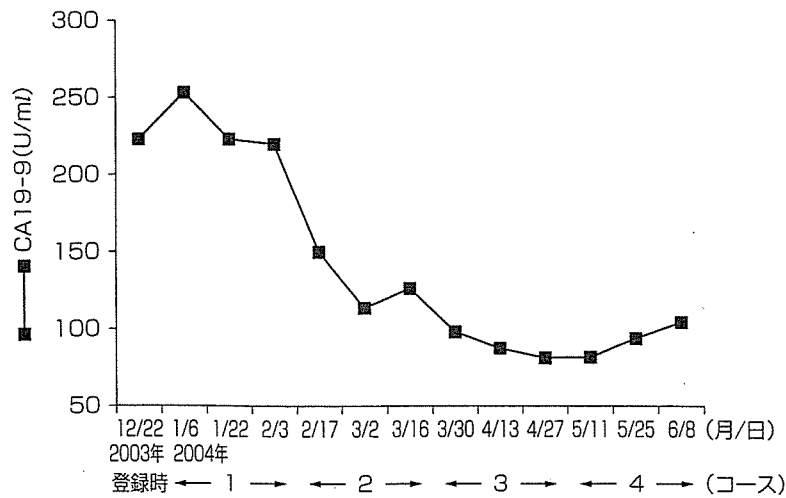


図2 CA19-9の推移

を投与したが、2005年2月1日に腫瘍死した。全治療期間は1年1か月であった。

III. 考 察

今回報告した症例は、S-1単独投与により4コースまでの抗腫瘍効果については総合評価でPRを得た。腫原発巢の判定はNCであったが、肝転移巢の判定ではCRが得られた。

5-FUは、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)により分解され、不活性となる。従来、5-FUは肝でDPDによって分解されると理解されてきたが、近年、非小細胞肺癌、胃癌、乳癌などの癌組織にDPDの高発現を認め⁹⁾、腫瘍組織における5-FUの抗腫瘍効果の減弱化が問題視されるようになった。DPDを拮抗的に阻害するCDHPにより、腫瘍組織における強力な抗腫瘍効果の発現が見いだされ、OxoとともにFTと配合したS-1は、すでに基礎実験においては種々の癌に対して、静注5-FUや経口UFTと比較して高い抗腫瘍活性の発現が判明している⁹⁾。

毒性に関してはgrade3の副作用を認めず、好中球減少(grade2)を認めたが回復し、他はすべて軽微であった。S-1はCDHPとOxoをFTとモル比1:0.4:1で配合されているが、Oxoは消化器部位におけるリン酸化物の生成を抑制し、消化器障害を軽減する。同時に、FTから生成された5-FUのDPDによる分解に対し、CDHPが強力に抑制して高い抗腫瘍効果を発揮し、さらに5-FUからの分解産物を原因とする中枢神経毒性、神経毒性や手足症候群などの軽減作用を発現していることが推測される。今回の症例では、5-FUの活性化による代表的な消化器毒性の発現はいずれも軽微であったことから、CDHPとOxoの相加効果が判明したと考える。

また、2006年に発行された「膵癌診療ガイドライン」

の化学療法では、切除不能膵癌に対する一次化学療法として、投与継続が困難な有害事象が発現しなければ、病態の明らかな進行を認めるまでGEMの投与継続を推奨している⁶⁾。しかし、GEMの無効例や奏効後の再燃例に対する二次化学療法が模索され、さらに生存期間の延長によって患者のQOLへの配慮がより重要となることが指摘される現在、S-1はその抗腫瘍効果や有害事象発現が少ないこと、さらに経口投与であることから在宅投与が可能でQOLの向上が期待され、その高い有用性が注目される。

前期臨床第II相試験では、19人中4人にPRを認め(21.1%)、生存期間中央値は5.6か月であった。有害事象の多くは一過性で、外来治療が可能であった。

後期臨床第II相試験は、未治療の進行膵癌患者を対象に、7施設の40例を被験者とし、S-1単独投与の有効性と安全性を目的に実施された。40例中PR15例、NC11例、PD13例、評価不能1例で奏効率は37.5%(95%信頼区間:22.7~54.2%)、生存期間中央値8.8か月(7.5~10.8か月)と、前期臨床第II相試験を大幅に上回る成績が得られた⁷⁾。症状緩和効果は評価対象10例中4例で有効であった(40%)。grade3~4の有害事象は食欲不振(12.5%)、下痢(7.5%)、悪心(7.5%)、好中球減少(7.5%)であり、治療関連死は認められていない。

今回報告した症例では、容認し難い有害事象の発現を認めず、また膵癌では疼痛や全身状態の悪化などの症状が高率であることからその抑制が重要であるが、高い症状緩和効果を示すS-1は、進行性膵癌に有効かつ忍容性に優れた薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al: 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.
- 2) Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, *et al*: Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn J Cancer Res* 78: 748-755, 1987.
 - 3) 坂田 優: 消化器癌化学療法の現況: Introductionと総論. 消化器癌の外来化学療法消化器病セミナー98 (田村和夫・編), へるす出版, 東京, 2005, pp 1-17.
 - 4) Fukushima M, Morita M, Ikeda K, *et al*: Population study of expression of thymidylated synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in patients with solid tumors. *Int J Mol Med* 12: 839-844, 2003.
 - 5) Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, *et al*: Development of a novel form an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* 7: 548-557, 1996.
 - 6) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会・編: CQ 2 化学療法. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン, 金原出版, 東京, 2006, pp 29-42.
 - 7) 奥坂拓志, 船越頭博, 古瀬純司・他: 進行膵癌患者における S-1 後期臨床第 II 相試験—多施設共同試験の成績—. 日癌治療会誌 (第 43 回日本癌治療学会総会抄録号) 40(2): 391, 2005.
-



Gemcitabine の個別化最大継続可能量を考慮した 進行膵癌に対する化学療法の見直し

澄井 俊彦 藤森 尚 中村 太一
千住 猛士 堀川 ゆき 船越 顕博*

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(9): 1261-1265, September, 2006]

Tailored-Dose Chemotherapy Using Gemcitabine for Advanced Pancreatic Cancer: Toshihiko Sumii, Nao Fujimori, Taichi Nakamura, Takeshi Senju, Yuki Horikawa and Akihiro Funakoshi (Dept. of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center)

Summary

Eighteen patients with metastatic or post-surgery recurrent pancreatic cancer were given weekly gemcitabine therapy. Almost all of these patients were aged or had other complications. We determined the individualized maximum repeatable dose (iMRD) as follows. We started at 500 mg/m² gemcitabine and repeated the treatment with an increase or a decrease of 100 mg/m² each week, if the hematological toxicity was 0 or more than grade 1. If toxicity was grade 1, the same dose was given. And the third-week dose was an iMRD. Dose intensity was 286 mg/m²/week. The median survival time was 262 days. Of these 18 patients, 2 (11.1%), 11 (61.1%) and 5 (27.8%) patients showed partial response, stable disease, and progressive disease, respectively. The therapeutic effects of iMRD equaled those of standard administration of gemcitabine. Key words: Pancreatic cancer, Gemcitabine, Chemotherapy (Received Jan. 10, 2006/Accepted Mar. 7, 2006)

要旨 進行膵癌に対し gemcitabine (GEM) を症例ごとに個別化最大継続可能量 individual Maximum Repeatable Dose (iMRD) を決定して投与する方法 (iMRD 法) の臨床的意義を検討した。初回 GEM 500 mg/m²投与後の血液学的有害事象が、CTC-grade で「0」なら2回目の投与量は 100 mg/m²増量, 「1」なら同量, 「2」なら 100 mg/m²減量とし, 3回目も2回目投与後の grade で同様の増減を行い3回目の投与量を iMRD とし, 以降毎週投与した。高齢者や何らかの合併症を有する初回化学療法施行転移性膵癌 (n=16), 術後再発膵癌 (n=2) 計 18 例を対象とした。GEM の投与回数は平均 15.0 回で抗腫瘍効果は PR 2 例 (11.1%), SD 11 例 (61.1%), PD 5 例 (27.8%) で, 腫瘍マーカー50%以上の低下は 12 例 (66.7%) であった。初回治療例の生存期間中央値は 262 日, 平均投与量は 286 mg/m²/w であった (標準法では 242 日, 596 mg/m²/w)。有害事象は grade 3 の白血球減少, 好中球減少, 血小板減少を各々5例, 8例, 3例に認め, grade 4 はなかった。iMRD 法は標準法に匹敵する臨床的効果が期待される。

はじめに

膵癌は予後が最も不良な癌の一つであり, 発見時にすでに切除不可能な進行癌, しかも遠隔転移を有する場合であることが多い。2001年に gemcitabine hydrochloride (GEM) が保険適応になり, 進行膵癌の化学療法の第一選択剤として使用されている。しかし, GEM 1,000 mg/m²の週1回投与を3週行い1週休薬するという標準法では, 有害事象で減量やスキップを行うことはしばしば経験するところであり, 減量とスキップのいずれが

好ましいのかの明確な結論は得られていない。また, GEM の効果がなくなった時点で, second-line となる薬剤がないので GEM を中止し難い場合があり, やむを得ず GEM 中止に踏み切ると急速に全身状態が悪化することがある。さらに, われわれは長期に GEM を使用した経過中に溶血性尿毒症候群の経験も報告¹⁾している。そこで, 高橋ら²⁾が提唱した症例ごとに個別化最大継続可能量 individual Maximal Repeatable Dose (iMRD) を決定し, その量の GEM を投与する方法 (以下 iMRD 法) に注目した。

I. 目的

進行膵癌に対する GEM の投与方法に関して、GEM を標準法で投与するには問題がある症例を中心に iMRD 法を行い、その臨床的有用性について標準法と比較検討した。

II. 対象と方法

2001～2005 年の自験進行膵癌、術後再発膵癌のなかで GEM を 3 回以上投与できた計 43 例を対象とした。標準法が 25 例、iMRD 法が 18 例（うち 2 例が術後再発例）で、その背景を表 1 に示した。表 2 には iMRD 法を選択した理由を示した。ただし、iMRD 法を選択する際には、GEM の投与量が標準法に比べて少なくなるので、効果が少ない、あるいは効果がでない可能性もあることを患

表 1 対象の背景

GEM 投与方法	標準法	iMRD 法
症例数	25 例	18 例
平均年齢 (M±SD)	61.5±11.2 歳 (40～81 歳)	67.9±8.8 歳 (58～81 歳)
性別: 男性	14 例	11 例
女性	11 例	7 例
癌の部位: 頭部	6 例	11 例*
体尾部	17 例	7 例
全体	2 例	0 例
Stage : IVa	3 例	7 例
IVb	12 例	9 例

*: うち 2 例は膵頭十二指腸切除術後

者、家族に十分な説明を行い、文書による同意を取得した。

GEM の標準法は 1,000 mg/m²を週 1 回 30 分で点滴静注を 3 週行い、1 週休薬し、これを 1 コースとし、可能な限り継続して投与した。

次に、iMRD 法のプロトコル (図 1) を述べる。第 1 週目に 500 mg/m²で投与し、次回投与日 (第 2 週目) の血液検査の結果で投与量を増減した。すなわち、血液学的有害事象が NCI-CTC grade で「0」ならば 100 mg/m²増加して 600 mg/m²、「1」ならば同量の 500 mg/m²、「2」ならば 100 mg/m²減量して 400 mg/m²とした。第 3 週も末梢血の状態をみて grade 「0」ならば第 2 週より 100 mg/m²増加、「1」ならば第 2 週と同量、「2」ならば第 2 週より 100 mg/m²減量し、この第 3 週目の量を iMRD と考え、原則的に可能な限り毎週投与した。点滴時間はいずれも 30 分である。grade 3 の有害事象の場合はスキップとした。具体的なスキップ基準は WBC 2,000/mm³未満、好中球 1,000/mm³未満、血小板 5×10⁴/mm³未満、Hb 8 g/dl 未満、その他 grade 3 の非血液学的有害事象 (悪心・嘔吐、脱毛、食欲不振、全身倦怠感を除く) であり、これらが回復して投与再開とした。ただし、iMRD 法を選択した当初の 8 例 (表 2 の # 1～8) は第 1 週目を 400 mg/m²で開始し、第 5 週目の量を iMRD とした。

III. 成績

各症例別の 1 回の投与量と投与回数を表 2 に示した。平均投与回数 (M±SD) は、標準法では 14.2±9.2 回

表 2 各症例毎の iMRD 法を選択した背景と 1 回投与量と投与回数

症例	年齢	性	stage	iMRD 選択の背景因子	投与量 (mg/m ²)					
					600	500	400	300	200	計(回)
# 1	78	F	IVb	狭心症, 心室性期外収縮			1	14		15
# 2	58	M	IVb	PS 不良			6	3		9
# 3	77	M	IVb	年齢, 肝転移高度			2	1		3
# 4	74	M	IVb				1	4		5
# 5	76	M	IVa	年齢, 癌の進展 (胃浸潤)			1	3	24	28
# 6	74	F	IVa	DM と DM 性合併症, IHD			2	3		5
# 7	81	M	IVa	年齢, 癌の進展 (DU 浸潤)			15			15
# 8	68	F	IVa	左腎摘出状態			2	29		31
# 9	73	M	IVa			2	1	18		21
# 10	61	F	IVa	DM		1	4	2		7
# 11	55	F	IVa	1 型 DM		1	1	19		21
# 12	52	M	IVb	アルコール性肝障害, 血小板減少		26				26
# 13	57	M	IVb		1	19				20
# 14	69	M	IVb		31	1				32
# 15	63	F	IVb	白血球低値		1	1	4		6
# 16	64	M	IVb	DM, RA (ステロイド服用)		1	1	4		6
# 17	76	M	再発	年齢, 術後再発		2	9			11
# 18	67	F	再発	術後再発		1	8	2		11

7 は IPMN 由来で、# 4、# 9、# 13、# 14 は患者の希望により iMRD 法となった。

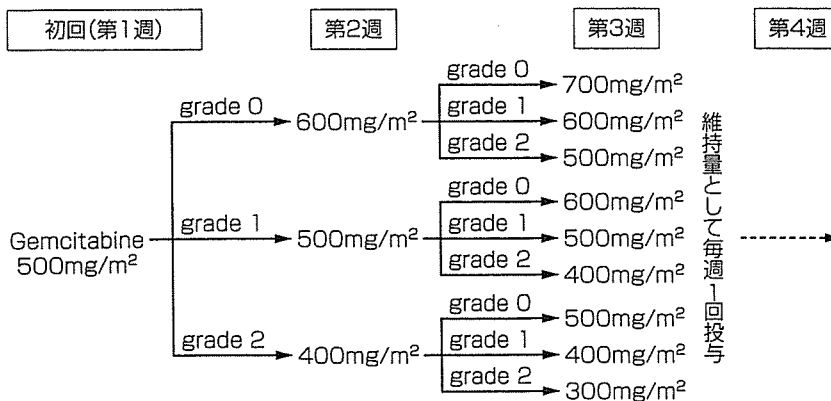


図1 iMRD法のプロトコル
当初は第1週目を400 mg/m²で開始し、第5週目の量を individual Maximum Repeatable Dose (iMRD) とした。高橋 豊 (金沢大学がん研究所腫瘍制御研究部門・腫瘍外科研究分野) による。

表3 投与方法別の治療効果

	標準法	iMRD法
抗腫瘍効果	PR 4例 (17.4%) SD 11例 (47.8%) PD 9例 (39.1%) ※判定不能 2例	PR 2例 (11.1%) SD 11例 (61.1%) PD 5例 (27.8%)
腫瘍マーカー	低下 9例 (37.5%) 不変 9例 (37.5%) 上昇 6例 (25.0%) ※判定不能 1例	低下 12例 (66.7%) 不変 2例 (11.1%) 上昇 4例 (22.2%)

抗腫瘍効果は日本癌治療学会の判定基準を用いた。

(3~34回), iMRD法では15.0±9.7回(3~32回)と、ほぼ同等であった。#9, 10, 18の治療経過において第3週目, および第3週目以降に grade 3 の好中球減少が出現した際, #1~8で300 mg/m²あるいは200 mg/m²で投与が継続できた例を経験していたので, さらに減量して300 mg/m²で投与を継続した。dose intensity (M±SD) は標準法で596±117 mg/m²/w, iMRD法で286±116 mg/m²/wとiMRD法では標準法の約1/2であった。

投与方法別の治療効果について, 抗腫瘍効果と腫瘍マーカー50%以上の低下を示した頻度を表3に示した。図2はiMRD法の術後再発例の2例を除いた計41例の投与方法別の生存曲線である。50%生存期間は標準法の242日に対し, iMRD法では262日であった。有害事象について, 標準法では grade 3 の白血球減少を7例(28.0%)に, grade 3, 4の好中球減少を各々7例(28.0%), 4例(16.0%)に, grade 3の血小板減少を3例(12.0%), grade 3のヘモグロビン減少を2例(8.0%)に認めた。一方, iMRD法では grade 3の白血球減少を5例(27.8%)に, grade 3の好中球減少を8例(44.4%)に, grade 3の血小板減少を3例(16.7%)に認め, grade 4の好中球減少は認めなかった。

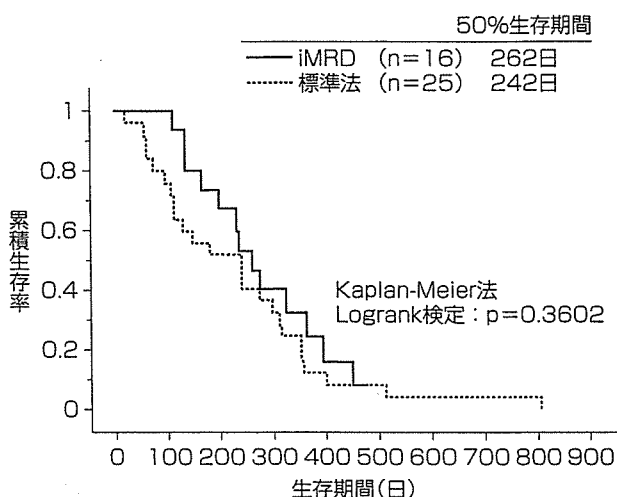


図2 GEMの投与方法別の生存曲線

図3には入院時 performance status (PS) が3であった58歳, 男性のiMRD法による化学療法前後のCT写真を示した。7回のGEM投与により, 膵原発巣は5 cmから1.5 cmへと縮小し, DUPAN-2も3,600 U/mlから860 U/mlへと低下し, 肝転移巣の減少と縮小を認め, PSも改善した。

IV. 考案

化学療法に際して, テーラーメイド医療が提唱されて久しいが, 遺伝子解析などの技術を駆使しても臨床的に役立つような方法はいまだ確立されていない。一般に抗癌剤の投与量は第I相試験で最大耐用量 (maximum tolerated dose: MTD) が決定され, 第II相試験での推奨用量となる。しかし, MTDより少ない投与量で抗腫瘍効果が得られる個体が存在するのではないかと発想, すなわち症例ごとに適した投与量があるのではないかと考え, ある意味でテーラーメイド医療と位置付けられると考え, われわれはiMRD法に注目し今回の検討

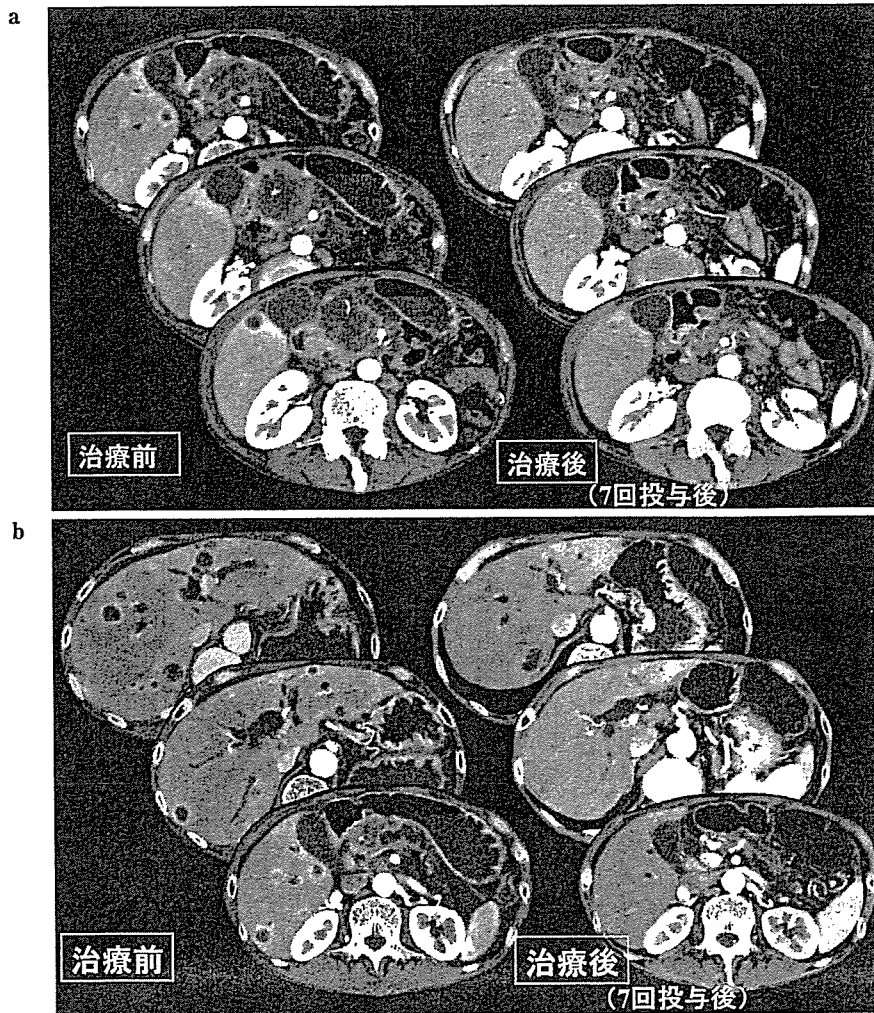


図3 iMRD法による化学療法前後のCT所見の変化
 症例 58歳, 男性。治療前後を比較すると, 7回のGEM投与により膵原発巣(a)は5 cmから1.5 cmへと縮小し, 同時に肝転移巣(b)の減少と縮小を認めた。

を行った。

現在, 膵癌に有効な化学療法はGEMしかないといっても過言ではなく, 本剤の投与に際して有害事象の発現で治療の道が閉ざされる症例も経験する。つまり, GEMの有害事象を最小限にして, なるべく長期間にわたり投与するための一つの工夫がiMRDといえる。

本法における治療成績は50%生存期間をはじめ, 抗腫瘍効果, 腫瘍マーカーの低下をみても標準法に匹敵するものといえる。しかもこの治療成績は, 表2に示したように対象の多くは高齢者, PSが不良な例, 主要臓器に何らかの障害を有する例, 合併症がある例がほとんどであることは特筆に値する。

投与量については, 標準法のdose intensityでは本来750 mg/m²/wであるべきものが平均596 mg/m²/wであった。一方, iMRD法では平均286 mg/m²/wと標準法の約半量であった。Temperoら³⁾は, GEMの代謝率が最大となる10 mg/m²/minでGEMを定速投与し, 標準法

よりも良好な抗腫瘍効果, 生存期間, 1年生存率を得たことを報告しているが, われわれのiMRD法の平均dose intensityが約300 mg/m²/wという成績は10 mg/m²/minに極めて近似した量である点が注目される。実際, #9のように本来のプロトコルに準拠できなかったが, 300 mg/m²で長期にSDが維持できた例があった。したがって, iMRD法でも有害事象が出現したら300 mg/m²まで減量を試みるべきかもしれない。

有害事象に関して, iMRD法でもある程度の血液学的有害事象は出現し, 1回投与量は初回よりも減量となる場合がほとんどであった(表2)。GEMによる血液学的有害事象の出現頻度はiMRD法でも標準法と大きな差は認めなかったことから, 典型的な用量依存性ではないようである。しかし, iMRD法ではgrade 4の好中球減少を認めず, 外来でも安全に投与継続ができると考えられた。一方, 非血液学的有害事象である悪心・嘔吐について, われわれの多施設によるGEM標準法の検討⁴⁾では投

与例の37% (CTC-grade 3が10%) に認めたとことは対照的に、今回のiMRD法ではまったく認めなかった。悪心・嘔吐は投与量が増すと高頻度に出現すると考えられる。高齢者に対して標準法での投与が困難な場合には、投与間隔を延ばさずに1回量を800 mg/m²に減量して投与するほうが良好な治療効果が期待できるという報告⁵⁾もあり、iMRD法で得られた今回の結果を支持すると思われる。さらに、200 mg/m²で長期間 stable diseaseを維持できた例も存在したことは、GEMは少量でも継続して投与することが大切であることを示唆している。

おわりに

今回の検討では、iMRD法は標準法と治療成績が遜色なく、高齢者や合併症のある症例にも安全に投与できることが示された。本法はGEMによる化学療法の導入を外来で行える可能性も示している。また、将来GEM以外の薬剤が使用できるようになった場合にも、GEMとこれらの薬剤との併用、化学放射線療法の維持化学療法に

も応用できると考えられ、臨床的有用性は高いと考えられる。

文 献

- 1) 松尾 享, 荒武良総, 皇中文香・他: 長期間の gemcitabine 投与後に溶血性尿毒症症候群をきたした膵癌の1症例. 膵臓 18(4): 495-500, 2003.
- 2) Takahashi Y, Mai M, Sawabu N, *et al*: A pilot study of individualized maximum repeatable dose (iMRD), a new dose finding system, of weekly gemcitabine for patients with metastatic pancreas cancer. *Pancreas* 30(3): 206-210, 2005.
- 3) Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, *et al*: Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 21(18): 3402-3408, 2003.
- 4) 澄井俊彦, 船越顕博, 伊藤鉄英・他: 進行膵癌に対する Gemcitabine による化学療法—多施設による49例の治療成績—. 癌と化学療法 30(7): 971-976, 2003.
- 5) 竹内信道, 前島信也, 長谷部修・他: 高齢者切除不能膵癌に対する Gemcitabine Hydrochloride (Gemzar) 治療の現況と問題点—長野膵癌治療研究会アンケート53例の検討から—. 癌と化学療法 31(12): 1987-1991, 2004.

A. 膵 癌 VII. 膵癌の治療 進行・再発膵癌の治療／集学的治療

集学的治療について

Multimodal therapy for advanced
pancreatic cancer

澄井俊彦
船越顕博
井口東郎

Key words

進行膵癌, 化学療法, 放射線化学療法, 集学的治療, 緩和ケア

はじめに

膵癌の治療方針の原則は、日本膵臓学会の膵癌取り扱い規約¹⁾に準じた進行度分類のStage I-IIIは手術であり、Stage IVaは手術あるいは放射線化学療法、Stage IVbは全身化学療法である。集学的治療とは手術、放射線療法、化学療法を中心にその他の治療法をうまく組み合わせで予後の改善を図る治療戦略として位置づけできると思われる。主に切除不可能な進行例に対して行われることが多いが、手術可能な例でもその補助療法としての役割も考えられる。また、1人の患者について時系列的に治療方法をとらえた場合、例えばセカンドラインも含めた化学療法なども集学的療法といえる。多剤併用化学療法や放射線化学療法も広義の集学的療法としてとらえることもできる。つまり症例に応じて外科的治療、化学療法、補助化学療法、動注化学療法、術前照射、術中照射、術後照射あるいは免疫療法のいずれかの複数の治療法を同時あるいは異時的に選択することを集学的治療と称して差し支えないと考える。

本書には個々の治療法について独立した項目が設けられて詳しく記載されているので、本稿では主に手術以外の各治療法を、集学的療法の

中での役割という観点から著者らの施設での経験も交えて解説する。更に best supportive care についても集学的療法の一つと考えて解説を加える。

1. 化学療法

化学療法は手術不可能と診断された進行膵癌の初回治療例、あるいは術後再発例に選択されることが一般的である。第一選択薬剤は Burris ら²⁾の報告以来、gemcitabine (GEM) であることに異論はない。我が国では GEM は 1,000 mg/m² を週に1回の30分で点滴静注を3週行い、1週休薬する投与方法を標準としている。Tempero ら³⁾は GEM の定速点滴静注法 (10 mg/m²/分) で良好な成績を報告しており、1,000 mg/m² を30分で点滴静注する標準投与方法との比較検討が必要である。

GEM の無効例あるいは無効になった例にどのような治療を行うかというセカンドラインについては、少数例を対象とした報告であり、現在では指針はないといつてよい。Ulrich-Pur ら⁴⁾の塩酸イリノテカンと thymidylate synthase inhibitor である raltitrexed の併用療法と raltitrexed 単独療法との無作為化比較第 II 相試験の報告では、併用療法の優位性が示されてい

Toshihiko Sumii, Akihiro Funakoshi, Haruo Iguchi: Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center 独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター 消化器内科

る。進行肺癌は生存期間が短いこと、全身状態が良好に保てないことがセカンドラインの化学療法を行うに際しての険しい関門となっている。我が国における現状では、5-FUを用いるか、GEMにUFTを加えるなどの方法が試みられているが満足のできる成果は認めていない。我が国では近日中にTS-1と塩酸イリノテカンが保険適応の認可を受ける可能性があり、セカンドラインとしての薬剤が登場することが考えられる。その場合、GEMを含め、どの薬剤を第一選択薬とするのか、あるいは病態で使い分けをする必要があるのか、併用が良いのかなど検討すべき課題が山積している。少なくともTS-1は経口剤なので嘔気・嘔吐が強かったり経口摂取が困難な症例には投与ができないと思われる。

GEMを含んだ多剤併用療法については、分子標的治療薬も含めまだGEM単剤をしのぐ成績は報告されていない。最近、GEMとEGFRチロシンキナーゼ阻害薬 erlotinib の併用療法の効果について無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験の報告⁹⁾がなされた。その結果は生存期間、1年生存率、無増悪生存期間のいずれも併用群が有意に良好な成績であったが、今後の更なる検証が待たれる。我が国では現時点でGEMとTS-1との併用の臨床試験が進行中であり、その結果が待たれる。

放射線化学療法後の維持療法としての化学療法についても5-FU系の薬剤よりGEMの方が推奨できるという確たる根拠はない。

遠隔転移のないStage IVaには放射線化学療法を行うことが多いが、治療方針を確定するための病期診断が完璧であるとはいえず、腹膜播種や肝転移を完全に否定することは困難である。放射線化学療法中に肝転移が出現する例なども経験するので放射線化学療法に先立って化学療法を行うという戦略も考えられるが、使用薬剤や投与期間も含めほとんど検討されていない。

術前あるいは術後のアジュバントとしての化学療法の有用性は認知されていないが、もし行うのであれば現時点ではやはりGEMが第一選択であると考えられるがエビデンスはない。施行期間についての検討など参考となる成績もな

い。最近、アジュバント療法に関する randomized trial の meta-analysis が報告⁶⁾された。化学療法について、MSTは施行群が19.0カ月(95%CI: 16.4-21.1)、非施行群が13.5カ月(95%CI: 12.2-15.8)、2年生存率、5年生存率は施行群が38%、19%、非施行群が28%、12%であった。一方、放射線化学療法はMSTは施行群が15.8カ月(95%CI: 13.9-18.1)、非施行群が15.2カ月(95%CI: 13.1-18.2)、2年生存率、5年生存率は施行群が30%、12%、非施行群が34%、17%であった。以上より放射線化学療法よりも化学療法の方が有効であるという結果が示された。

ところで、GEMによる治療を集学的治療の一部として位置づけた場合に、他の薬剤を用いた化学療法をはじめ、その他の治療法でも加療することを考えれば、なるべく副作用が小さい方が望まれるのは当然である。そこで、Takahashiら⁷⁾が提唱した各症例ごとに個別化最大継続可能量(individual maximal repeatable dose: iMRD)を決定してその量のGEMを投与する方法の経験を述べる。方法は第1週目に500mg/m²で投与し、次回投与日(第2週目)の血液検査の結果で投与量を増減する。つまり血液学的有害事象がNCI-CTC gradeで'0'ならば100mg/m²増加して600mg/m²、'1'ならば同量の500mg/m²、'2'ならば100mg/m²減量して400mg/m²とする。第3週も末梢血の状態をみてgrade'0'ならば第2週より100mg/m²増加、'1'ならば第2週と同量、'2'ならば第2週より100mg/m²減量し、この第3週目の量をiMRDと考え、原則的に毎週投与する。grade 3の有害事象の場合はスキップする。スキップ基準はWBC 2,000/mm³未満、好中球1,000/mm³未満、血小板5万/mm³未満、Hb 8g/dl未満、その他grade 3の非血液学的有害事象(悪心、嘔吐、脱毛、食欲不振、全身倦怠感を除く)で、これらが回復して投与再開となる。自験では本法でのoverall survivalは標準投与方法との間に全く差を認めなかった。初回から外来での治療も可能であることも利点として紹介されている。放射線化学療法などの化学療法以外の治療法との組み

合わせや他剤との併用にも応用できる有用な投与法と考えられる。

2. 放射線療法, 放射線化学療法

放射線化学療法は、通常遠隔転移のない切除不能な局所進行膵癌に対して行われる。抗癌剤は通常放射線の増感剤として用いるため、化学療法として投与する場合に比べて低用量である。以前は5-FUやシスプラチンが用いられてきたが、最近ではGEMも用いられているがその投与法は250 mg/m²/週の投与、あるいは40 mg/m²を週2回投与など一定していない。GEMの通常量(1,000 mg/m²/週)と放射線療法を併用するプロトコルは文字どおり化学療法と放射線療法の併用療法と位置づけられる。

放射線化学療法の増感剤について5-FUとGEMのrandomized control trialの成績はないが、著者らの経験では大きな差はない。GEMを用いた場合は放射線化学療法中の血液学的有害事象が強い印象は否めない。

放射線化学療法は通常40-50日を要するので、著者らは治療期間の途中でCT検査を行い、肝転移が出現していないことを確認している。もし、肝転移を認めたら全身化学療法に移行することも考える。

術中放射線療法については、予後の改善に結びつくという明らかなエビデンスは示されていない。

その他、重粒子線(炭素イオン線)での治療も試行されており、その効果が認められれば集学的治療の一環としても重要な地位を担う可能性が期待される。

3. 転移巣に対する治療法

転移巣に対する治療として、肝転移には肝動注療法があげられる。

全身的化学療法との併用が考えられる。肝動注に用いる薬剤については、GEMかGEM以外が妥当であるのかなど検討の余地がある。

最近、膵癌でも骨転移を有する症例を経験する機会が増えている。骨転移の治療の目的は延命効果よりも、むしろ疼痛をなくしQOLの改善

を図ることにある。痛みの程度に応じNSAIDs, モルヒネ, 放射線治療を行う。最近、著者らは膵癌の骨転移のメカニズムにも破骨細胞の活性化による骨吸収亢進が関与している可能性を指摘した⁹⁾。ビスホスフォネート製剤は強力な破骨細胞機能抑制作用を有するので、当施設では骨転移に対して積極的に投与している。QOLを大きく損なう四肢麻痺などの症状が予想されるような脊椎への転移を認めた場合には早急に放射線治療を行うべきである。

腹膜播種に伴う癌性腹膜炎に対して抗癌剤の腹腔内投与も考えられるが一般に十分な効果は認めない場合がほとんどである。GEMによる全身化学療法が奏効したという報告を散見するが、著者らの経験では癌性腹膜炎や癌性胸膜炎のある例には効果を認めないことが多い。

4. 免疫学的療法

他稿で述べられるように幾つかの免疫療法も今後期待できる治療法である。ここでは血液悪性疾患や固形腫瘍に対して骨髄非破壊の前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植療法(ミニ移植)について述べる。この治療法は患者のHLAと適合したドナーの末梢血造血幹細胞を患者に投与して、その後生じるGVT効果を利用したものである。近年、膵癌にも試験的ではあるが施行されている⁹⁾。集学的治療の面からみるとミニ移植は他の治療との併用は考えにくいと思われる。ミニ移植はレシピエントに前処置として抗腫瘍薬の投与と低線量の全身放射線療法を行う。つまり化学療法、放射線療法、免疫療法の組み合わせなので、むしろそれ自体が集学的治療ともいえる。

5. その他の治療

best supportive care, いわゆる緩和ケアにおいて最も重要なことは疼痛のコントロールである。放射線化学療法や化学療法で疼痛が緩和されることも経験するが、一般にはNSAIDsやオピオイドを投与する。膵癌では原疾患や治療の副作用として経口摂取が困難になる場合が多いが、最近ではモルヒネの剤型が多彩になったこと

に加え、オキシコドン(経口)やフェンタニル(パッチ、注射)が日常診療に使用できるので比較的早い時期から患者の状態に応じた薬剤の剤型や投与経路を選択し、比較的容易に疼痛のコントロールができるようになった。

腫瘍で消化管閉塞が予想される症例にはバイパス術などの姑息的手術を行い、膵頭部癌で黄疸で発症した例には減黄術を行って、本来の放射線化学療法や化学療法を行うこともある。放射線療法が治療方針となった局所進行切除不能膵癌で、かつバイパス術を行う場合には、術中放射線照射を用いると1回で大線量が照射できるので、術後の体外照射の期間を短縮できるメリットがあり、実施可能な施設では選択肢の一つであろう。当然ながらバイパス術や減黄術は末期のbest supportive careの一環として行われる場合もある。腸閉塞に対して、腸管からの消化液の分泌を抑制する作用をもつソマトスタチンアナログ(オクトレオチド)も効果が期待できる。

また、膵癌では他の臓器の癌に比べ、うつ状態が高頻度に出現するとされ、実際に膵癌診療でそのコントロールに難渋する場合がある。通常のうつ病、うつ状態の治療方針である支持的療法と薬物療法が主体となるが、癌患者では少量で効果を認めることが多く過量投与による副作用への注意を明石ら¹⁰⁾は喚起している。

糖尿病を併発している膵癌患者では、膵癌の治療中に経口血糖降下剤やインスリンの投与が必要になることが多い。病気の性格上、あるいは化学療法や放射線療法の有害事象で、経口摂取が困難になり食事摂取量が一定せず、低血糖の危険性が生じたり血糖コントロールが難しくなる場合がある。速効型インスリン分泌促進薬や超速効型インスリン製剤が使用できるので、最近

著者らは、食事摂取可能かどうかを食前に判断して、これらの製剤を投与することで低血糖の危険性を回避しながら血糖コントロールを行っている。膵内分泌機能が荒廃して持続高血糖を生じているような症例には、最近臨床での使用が可能になった24時間の持続作用を有するインスリンラゲン製剤も有効な治療手段であると考えられる。

6. 集学的治療の自験例

最近、著者らは典型的な集学的治療を行った症例を経験したので紹介する。本症例は病期診断で大血管への浸潤が強く疑われたが肝転移は証明できず、Stage IVa 症例と診断した。まず、GEMによる化学療法を標準投与法に準じ1コース行い、その後、GEMを増感剤として総照射線量45 Gyの放射線化学療法を行った。放射線化学療法は150 cGy/Frを2Fr/日行い、15日間で45 Gyの照射を行い、治療期間の短縮を図った。放射線化学療法後のCTで著明な腫瘍の縮小を認め、手術可能と判断し手術に踏み切り治癒切除ができた。各々の治療法の特殊性を考え、患者の全身状態も考慮して適当な治療法を時期を逃すことなく選択し、進行膵癌の治療に当たる必要がある。

おわりに

膵癌の集学的治療について解説したが、ほとんどの治療法についてエビデンスの蓄積が十分とはいえず、標準治療法が確立されていないので、現時点では集学的治療の指針を示すには至らない。しかし、GEMなどの新規抗癌剤の開発、導入により、その取り組み方に何らかの工夫を施す余地が見えてきたというのが実状と思われ、今後の進歩が期待される。

■ 文 献

- 1) 日本膵臓学会(編): 膵癌取扱い規約(第5版), 金原出版, 2002.
- 2) Burris HA 3rd, et al: 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.
- 3) Tempero M, et al: Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine; Thirty-minutes infusion and fixed dose rate infusion patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 21:

- 3402-3408, 2003.
- 4) Ulrich-Pur H, et al: Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pre-treated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 88: 1180-1184, 2003.
 - 5) Moore MJ, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 1, 2005.
 - 6) Stocken DD, et al: Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92: 1372-1381, 2005.
 - 7) Takahashi Y, et al: A pilot study of individualized maximum repeatable dose (iMRD), a new dose finding system, of weekly gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Pancreas* 30: 206-210, 2005.
 - 8) 井口東郎ほか：膵癌骨転移合併例の臨床的特徴およびその対策. *日消誌* 101(8): 872-878, 2004.
 - 9) 伊藤鉄英ほか：膵臓癌—内科的治療. *日内会誌* 93: 64-69, 2004.
 - 10) 明石哲郎ほか：放射線化学療法中にうつを発症し, 抗うつ薬の投与によりパーキンソニズムを認めた膵癌の1例. *膵臓* 16: 109-114, 2001.

進行膵癌の治療

船越 顕博 澄井 俊彦*

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(5): 602-605, May, 2006]Present and Future Home Therapy in Advanced Stage of Pancreatic Cancer: Akihiro Funakoshi and Toshihiko Sumii
(Dept. of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center)

Summary

We describe the present and future directions of home therapy in pancreatic cancer patients according to the chemotherapy and best supportive care. Chemotherapy in an outpatient clinic is widely supported by the use of gemcitabine, and useful because of mild adverse effect, good clinical benefit response and survival benefit. Since there is no secondary chemotherapy agent after gemcitabine treatment failure, best supportive care is essential. Control of blood glucose level, ascites and pain are also important. Now pain control and home therapy are easy to perform because of the development of various useful opioid agents. Key words: Gemcitabine, Chemotherapy, Best supportive care, Pain control, Diabetes mellitus, Corresponding author: Akihiro Funakoshi, Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center, 3-1-1 Notame, Minami-ku, Fukuoka 811-1395, Japan

要旨 膵癌在宅医療の現状を外来(在宅)化学療法と best supportive care の面から考察した。外来化学療法は gemcitabine の登場により、副作用が軽く症状緩和効果と延命効果も認めることから、一般に広く行われるようになってきた。gemcitabine の効果がなくなってきた場合の二次化学療法剤がない現状であるので、best supportive care が必要となる。この場合には栄養面からは糖尿病の管理、腹水のコントロール、疼痛コントロールが重要となってくる。特に疼痛コントロールについては種々の麻薬製剤の開発により、在宅医療も可能となってきた。

はじめに

膵癌は近年さらに増加傾向にあり、本邦における発症および死亡数はほぼ同数の年間約 20,000 人と推定されている。しかも 60~70 歳台の高齢者に多く、5 年生存率は 10% 以下と予後不良な悪性腫瘍の代表である^{1,2)}。画像診断の進歩がみられた現在でも、大部分の患者は手術不能な進行癌の状態と診断される。しかも、手術、放射線化学療法など局所療法の治療効果には限界があり、予後を改善するには早期診断とともに有力な全身化学療法剤の開発が必要である。しかも近年では、治療困難な末期膵癌といえども積極的に在宅(外来)医療を行うようになってきた。

在宅医療に関しては本質的には他臓器の癌と大きな違いはないと考えられるが、まず膵癌の化学療法の現状を解説し、在宅医療に影響を及ぼすと思われる膵癌の病態の特徴に着目して論じてみたい。

I. 膵癌の化学療法の方向性~外来化学療法の導入

最初に、膵癌の化学療法の現状を述べる。従来、進行膵癌に対する化学療法は大部分 5-FU をベースとしたもので、FAM(5-FU, adriamycin, mitomycin C)、FEM(5-FU, epirubicin, mitomycin C)または FSM(5-FU, streptozotocin, mitomycin C)併用療法が頻用された。しかし、いずれの方法によっても効果が得られることは極めてまれであるといわざるを得ない状況であった。そうしたなか、症状緩和効果 (clinical benefit response: CBR) を有することで有望視され、欧米ではすでに膵癌化学療法の第一選択薬として位置付けられている新規の抗癌剤 gemcitabine がわが国でも 2001 年 4 月に保険適用され、膵癌化学療法は新たな展開をみせている。

化学療法の対象となる条件がある。進行膵癌症例は様々な症状や合併症を有することが多く、化学療法剤には何らかの副作用があるため、その対象は全身状態が良好 (performance status (PS): 0~2) で比較的長期生存

が期待でき、肝機能、腎機能、骨髄機能などの主要臓器機能に高度の障害がない例を選択すべきである。

1. Gemcitabine 単独投与の成績

gemcitabine はピリミジン骨格を有する代謝拮抗剤であり、細胞内において3リン酸化物に代謝されDNAの合成を阻害する。しかも gemcitabine は腫瘍への蓄積効果が高いことが示されている。Burriss³⁾により、進行膵癌の化学療法において、gemcitabine は従来の標準選択薬の5-FU との無作為比較試験で、奏効率は5.4%と低率であったが症状緩和効果が23.8%と有意に高率で、50%生存期間(MST)も5.7か月と有意に優れていた。

われわれは多施設共同研究で、進行膵癌49症例に初回化学療法として gemcitabine を投与し、その治療効果、有害事象を検討した⁴⁾。腫瘍縮小効果は partial response (PR) 5例(10%)で、stable disease (SD) 25例(51%)、progressive disease (PD) 16例(32.7%)、判定不能3例(6%)でそれほど顕著ではなかった。49例の50%生存期間(MST)は181日、1年生存率は14.3%であった(図1)が、癌性胸腹水を有する群は胸腹水のない群に比

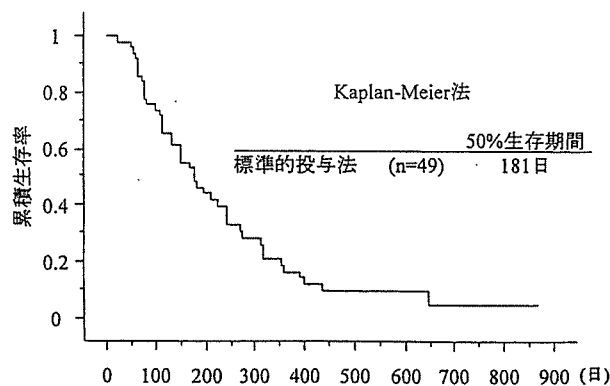


図1 進行膵癌に対し gemcitabine 投与後の生存曲線

し有意な短縮を認めた。QOL が保たれ、外来治療が可能であった。有害事象については一般的な抗腫瘍薬と大きな差異はない。多施設49例の検討では、軽度の骨髄抑制はほとんどの症例で生じると考えてよいが、NCI-CTC gradeにおける grade 3以上の骨髄抑制は白血球減少14%、好中球減少22%、血小板減少7%、ヘモグロビン減少3%とそれほど高頻度ではなかった。その2/3は1コース目に生じていた。非血液学的有害事象では grade 3の悪心・嘔吐を5%に認めたが、その他は grade 1~2の発熱、皮疹、食欲低下が主なものであった。発熱は投与直後の他に、数日後に生じることもある。皮疹は投与開始早期に掻痒感を伴わないか、あっても極めて軽度であり、投与を継続していると軽快するケースが多いと思われるが、高度の皮疹で gemcitabine の投与を断念せざるを得ない症例もある。長期に投与する場合は間質性肺炎、hemolytic uremic syndrome (HUS) や浮腫、肺水腫、心嚢液貯留などが生じる場合があるので注意を要し、投与量や投与方法の工夫が必要である。

2. Gemcitabine と他の抗癌剤との併用療法の効果⁵⁾

gemcitabine の治療効果を高めるために、gemcitabine をベースとした併用化学療法も種々の phase III study (表1) が試みられている。また、分子標的治療薬のうち MMP 阻害剤 (marimastat) と、膵癌には高率に K-ras の突然変異がみられることにより注目された ras 蛋白の機能発現に必要な farnesyltransferase inhibitor である R 115777 とは、それぞれ gemcitabine 単独および併用との比較試験でも MST は同程度であった。すなわち、gemcitabine との併用療法は腫瘍縮小率を向上させるも、生存期間延長には寄与しない結果である。

最近、gemcitabine と cisplatin, epirubicin, 5-FU との併用療法 (PEFG 療法) や erlotinib または capecitabine

表1 主な海外第III相臨床試験成績

報告者/文献	薬剤	投与量 (mg/m ²)	症例数	MST (生存期間中央値)	1年生存率 (%)	PFS (progression free survival)	奏効率 (%)
Berlin JD JCO, 2002	gemcitabine	1,000	162	5.4 か月	<20	2.2 か月	5.6
	gemcitabine 5-FU (bolus)	1,000 600	160	6.7 か月	<20	3.4 か月	6.9
Colucci G Cancer, 2002	gemcitabine	1,000	54	20 週	11	8 週	9.2
	gemcitabine CDDP	1,000 25	53	30 週	11.3	20 週	26.4
Rocha Lima CMS JCO, 2004	gemcitabine	1,000	169	6.6 か月	22	3.0 か月	4.4
	gemcitabine CPT-11	1,000 100	173	6.3 か月	21	3.5 か月	16.1
Louvet C JCO, 2005	gemcitabine	1,000	156	7.1 か月	27.8	3.7 か月	17.3
	gemcitabine oxaliplatin	1,000 100	157	9 か月	34.7	5.8 か月	26.8

との併用療法では gemcitabine 単独療法に比べ、生存期間を有意に延長したことが報告されたが、いずれの報告もその差はわずかであり、また併用群での有害事象発生頻度は高率であった。これらの併用療法はいずれも本邦では保険適応がなく、外来化学療法には適さないと思われ、今後さらなる検討が必要である。

以上のごとく、gemcitabine による腫瘍縮小効果は軽度であるが、症状緩和効果を認め外来でも安全に投与できることから、進行膵癌の化学療法の第一選択剤である。つまり、gemcitabine の登場が膵癌の外来化学療法を可能にしたといえる。しかしながら、gemcitabine が効かなくなった場合には併用療法を含め、効果の期待できる二次療法剤の開発が急務である。

もちろん、外来化学療法⁹⁾を安全に行うために配慮しなければならない項目もある。患者教育、スタッフ教育、医療事故防止安全対策、他の病院との連携、緊急時の対応などがあげられる。入院治療とは異なった視点からの検討が必要で、特に患者や家族の認識と医療従事者の認識の較差を十分理解することは重要である。

II. 膵癌在宅医療の現状と問題点

癌患者の多くは、可能なかぎり自宅で家族とともに生活することを希望しており、入院期間を短縮して在宅期間を延ばすことが要望されている。膵癌の化学療法が対象となる患者では治癒は困難で、化学療法の目的は延命⁷⁾と患者 QOL の維持および症状緩和にあるといえる。これらの症例の MST は 3~6 か月であることから、治療のために長期の入院を強いるのは適切でなく、在宅期間の延長をめざすことは重要と考えられる。しかし、現実には当施設では、ホスピスなどの緩和医療のできる施設への転院のほうが圧倒的に多く、在宅医療に移行した例はほとんどない。その理由としていくつかの要因が考えられる。

第一は、患者本人や家族にとって、心の準備をする時間的猶予が少ないことが在宅医療に移行できない最大の要因であると思われる。ホスピスや在宅医療への移行は患者本人をはじめ家族の在宅医療に対する知識、理解が必要となる。まして在宅医療は家族の協力も必要である。ところが、膵癌の進行は速く予後不良なので、患者本人や家族が理解して受け入れる決心とその具体的な準備をする時間的猶予が少ないと思われる。

次に、どの時点で在宅医療の提案あるいは説明をするのが難しいと感じる。gemcitabine を用いて化学療法を開始した場合、最初の数か月は治療の効果が現れても、外来で化学療法を継続している経過中に、やがていつかは病態が悪化に転じる。どの時点で gemcitabine を諦め

て best supportive care (BSC) に移行するかは一般的には全身状態の悪化はもちろん、腫瘍マーカーの上昇や画像所見の悪化を参考にすが、臨床の現場では毎症例ごとに頭を悩ます。悪化する前に余裕をもって在宅医療の説明をする必要が生じるが、やはり膵癌の進行状況を見極めて適切な時期を選択することが至難の技である。

最後に在宅で化学療法を施行してくれる医師（臨床腫瘍医）を育てることも在宅の普及のためには必要であると思われる。患者にとっては主治医が交代することへの不安がなくなる。

III. 在宅医療における留意点

膵癌の経過中に生じることの多い病態について述べる。

1. 糖尿病

膵癌の在宅医療を他の疾患と比較した場合、糖尿病のコントロールを必要とすることが多いことが想定される。膵癌では糖尿病は高頻度で認めるが、医師は厳格な糖尿病のコントロールを積極的には行っていないのが現状と思われる。膵癌末期はほとんど例外なく食欲低下がみられるので、医療スタッフが「好きなものは何を食べても何を飲んでもいいですよ」と制限を設けないことがある。われわれは清涼飲料水の過量摂取で、ペットボトル症候群に陥った例を経験している。やはり膵癌であっても糖尿病に対する最小限の教育・指導は必要であり、インスリンの積極的な使用により血糖コントロールを行うことが、QOL 向上にもつながると思われる。

2. 癌性腹膜炎

腹水に対しては、腹水穿刺は対症療法の一つであると思われるが、輸液量を極少量に減少することも対策の選択肢と思われる。大量の腹水貯留のある膵癌患者で、本人への病態や予後の告知ができており、かつ「輸液はしないで下さい」との希望があったので輸液を完全に中止した。以降 1 か月以上生存し、その間に徐々に腹水が減少し、安らかな最期を迎えた症例をわれわれは経験している。輸液を止めたことで腹水が血管内に戻っていったと考えられ、貴重な体験であった。

消化管閉塞症状も患者を悩ませるものである。可能であればバイパス手術も必要であるが、閉塞部位が多岐にわたり困難な場合が多い。胃チューブの留置または octreotide acetate の持続皮下投与も有用なことがある。

3. 疼痛管理

膵癌に伴う痛みは非常に強く、厄介であり、疼痛コントロールについては他項でも詳しく論じられている。疼痛管理は在宅医療に際しても極めて重要である。膵癌患