

が北米で行われ、gemcitabineの投与を受けた患者群のほう明らかに症状緩和と生存期間が優れていたことが報告された(症状緩和効果:23.8% vs 4.8%, $p=0.0022$, 生存期間中央値:5.65ヵ月 vs 4.41ヵ月, $p=0.0025$)²⁾. 米国ではこの結果に基づいて、1996年に膵癌に対するgemcitabineの使用が承認され、日本でも11人の進行膵癌患者を対象とした第I相試験³⁾を経て、2001年4月より膵癌に対するgemcitabineの保険適用が承認された。膵癌に対するgemcitabineの効果はその後多くの臨床試験で確認されており、それらの報告によると、進行膵癌に対するgemcitabineの奏効割合は10~20%、生存期間中央値は6~7ヵ月、1年生存割合は20%程度であると考えられる。

図1にgemcitabineの標準的な投与方法を示す。体表面積 1m^2 あたり $1,000\text{mg}$ に相当する量のgemcitabineを生理食塩水に溶解した後30分かけて点滴静注し、週1回3週続けて投与したら1週休薬する。これを1コースとして病状の明らかな悪化や継続困難な副作用が認められない限り投与を繰り返す。Gemcitabineを投与するさいには血液生化学的検査と診察を行い、WBCが $2,000/\mu\text{l}$ 未満もしくはPLTが $70,000/\mu\text{l}$ 未満の場合は投与を休止する。Gemcitabineのおもな副作用には、骨髄抑制、消化器毒性、肝機能障害などがあるが、一般に軽度であり外来での治療が可能である。間質性肺炎が1~2%の患者に起こることが知られており、咳・息切れなどの呼吸器症状はもちろん、著明な倦怠感や高熱の持続などを認めた場合は間質性肺炎を疑って検査をする必要がある。前投薬は必要としないことが多いが、悪心や倦怠感などに対してはステロイドや 5-HT_3 受容体拮抗薬などが使用されている。

Gemcitabineの投与スケジュールに関しては、上述の $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を30分で点滴静注する方法の他に、 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{分}$ の比較的ゆっくりとした速度で点滴静注する方法が近年提唱され、試みられている。これは、この投与速度がgemcitabineを効率よくリン酸化するのに最適であるという基礎実験に基づいて考案された方法であり、定速静注

法(fixed dose-rate infusion)と呼ばれている。われわれは、日本人の進行膵癌患者16人を対象にgemcitabine定速静注法の第I相試験を行い、 $1,200\text{mg}/\text{m}^2/120\text{分}$ が推奨される投与方法であることを報告している(全患者の生存期間中央値7.3ヵ月)⁴⁾。Gemcitabine定速静注法はランダム化第II相試験で良好な成績を示したことから期待されていたが、2006年に報告された大規模な第III相試験の結果では通常投与方法よりも明らかに優れた延命効果を示すことができなかったため(生存期間中央値:定速静注法6.0ヵ月 vs 通常法4.9ヵ月, $p=0.05$)⁵⁾、標準治療としては認識されていない。

3. 新しい化学療法

1996年にgemcitabineのsurvival benefitが証明されて以来、さらに優れた治療を求めてたくさんの新しい化学療法が開発され、試みられてきた。しかし、多くの治療は第III相試験でgemcitabine単独療法よりも明らかに優れた生存期間を示すことができず、標準治療にはならなかった。そのような状況が続いていた2005年に、gemcitabineにerlotinibを組み合わせた併用療法を受けた進行膵癌患者群の生存期間が、gemcitabine単独療法を受けた患者群の生存期間よりも統計学的有意差をもって優れていたことを示す第III相試験の結果が報告された(生存期間中央値:6.37ヵ月 vs 5.91ヵ月, $p=0.025$)⁶⁾。Erlotinibは経口の分子標的薬剤(チロシンキナーゼ阻害薬)であり、gemcitabineの通常投与に併用して1日あたり 100mg (一部の症例では 150mg)が連日投与された。アクネ様の皮疹や下痢などが認められたが、副作用は一般に軽度であった。第III相試験の結果に基づき米国や欧州ではgemcitabine+erlotinib併用療法が膵癌に対して承認され、現在日本でも治験が行われている。Gemcitabine+erlotinibは進行膵癌に対してはじめてgemcitabine単独療法よりも生存期間を上回った治療として注目されたが、生存期間の差があまり大きくなかったことから、gemcitabine単独療法にとってかわる治療といった位置づけにはいたっていない。

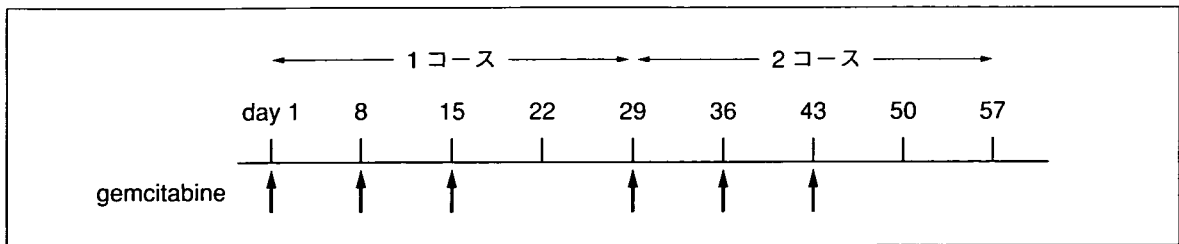


図1. Gemcitabineの標準的な投与方法

Gemcitabineは、day 1, day 8およびday15に投与し、day 22は休薬する。

1回あたり1,000mg/m²を30分間で点滴静注する。28日を1コースとして、明らかな病状の悪化や継続不能な副作用を認めない限り投与を繰り返す。

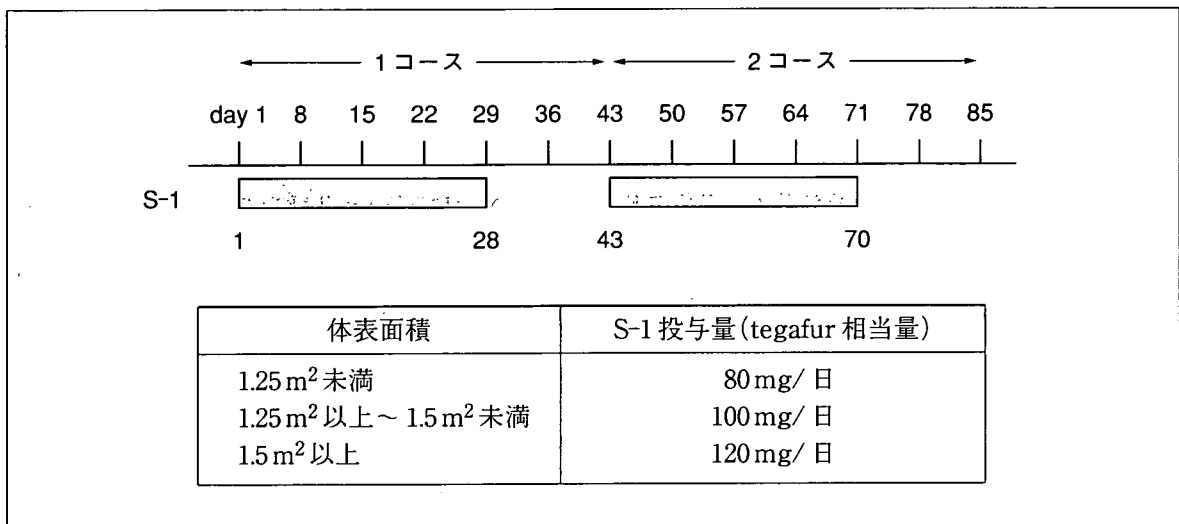


図2. S-1の標準的な投与方法

S-1は、体表面積に合せ規定された投与量を朝食後および夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。42日を1コースとして、明らかな病状の悪化や継続不能な副作用を認めない限り投与を繰り返す。

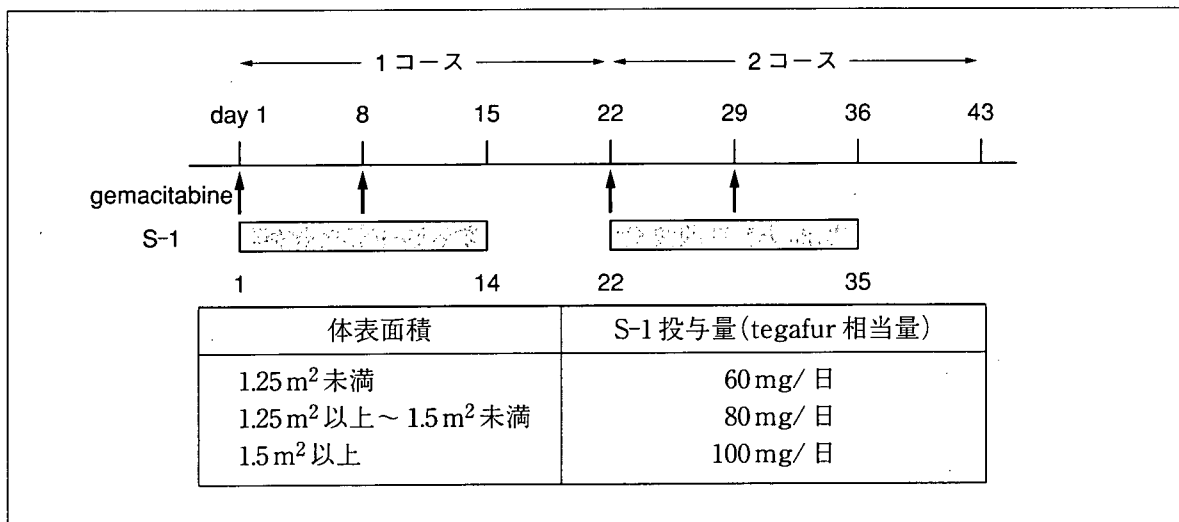


図3. GemcitabineとS-1併用療法の1例

Gemcitabineは、1回量1,000mg/m²をday 1とday 8に30分間の点滴静注で投与し、S-1は、体表面積に合せた投与量を朝食後と夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。21日を1コースとして、明らかな病状の悪化や継続不能な副作用を認めない限り投与を繰り返す。

Gemcitabineと cytotoxic agentの組み合わせとしては、2005年に gemcitabineと経口5-FU系抗癌薬の capecitabine(ゼロラダ)を組み合わせた併用療法が gemcitabine単独療法よりも優れた生存期間を示したことが英国から報告された(生存期間中央値:7.4ヵ月 vs 6.0ヵ月, $p=0.026$)⁷⁾。しかし、gemcitabine+capecitabineに関しては、ほぼ同時期にスイスを中心とするグループから報告されたもう一つの第III相試験で survival benefitが証明されなかったことから、世界的な評価は定まっていない。

一方、わが国では経口5-FU系抗癌薬のS-1(ティーエスワン)に関する臨床試験が現在膵癌に対して活発に行われている。S-1は5-FUのプロドラッグである tegafur に5-FUの分解酵素(DPD)の阻害薬である gimeracilと消化管毒性の軽減を目的とした oteracil potassiumを組み合わせた配合薬であり、胃癌を始めとするさまざまな固形癌に対する抗腫瘍効果が報告されている。膵癌に対しては、進行膵癌を対象とした二つの第II相試験が日本で行われ、奏効割合21.1~37.5%、生存期間中央値5.6~9.2ヵ月の良好な結果が報告された^{8,9)}。これらの結果を受けて、2006年8月には膵癌に対するS-1の保険適用が承認され、臨床の場で使用され始めている。図2にS-1の一般的な投与方法を示す。体表面積から換算した投与量を朝・夕に2分割し、28日内服した後14日休薬する方法を1コースとして繰り返す。副作用が軽度であれば状況に応じて休薬期間を7日間まで短縮することが可能である。S-1のおもな副作用は骨髄抑制と消化器毒性、色素沈着などである。これらの毒性は一般に軽度なことが多いが、ときに下痢や口内炎などの粘膜障害が現れることがあり注意が必要である。

GemcitabineとS-1の併用療法に関しても、現在研究が活発に行われている。両者の組み合わせに関する最適なスケジュールは明らかになっていないが、われわれは gemcitabineを day 1と day 8に、S-1を day 1~14まで投与し、これを1コースとして3週間ごとに繰り返す方法を用いて臨床試験を行っている^{10,11)}。第I相試験の結果を受け

て行われた第II相試験では、gemcitabine 1,000 mg/m²とS-1 80 mg/m²を初回投与量として54人の遠隔転移を有する膵癌患者に治療を行い、奏効割合44.4%、生存期間中央値10.1ヵ月という良好な成績が認められた¹¹⁾。

これらのS-1の良好な成績を受けて、進行膵癌に対する gemcitabine単独 vs S-1単独 vs gemcitabine+S-1併用療法の第III相試験が本年度中にわが国で開始される予定である。なお、われわれが行った gemcitabine+S-1併用療法の第II相試験は重篤な副作用は少なかったものの、80%の患者に grade 3以上の好中球減少が認められ、副作用による減量や中止を必要とする患者が比較的多かったことから、第III相試験ではS-1をやや減らした量が初回投与量に用いられる予定である(図3)。

以上、進行膵癌に対しては、現在なお gemcitabine単独療法が標準治療に位置づけられているが、新しい有望な治療も報告され始めている。ただし、gemcitabineと他の抗癌薬との併用などの新しい治療に関しては、試験治療として行われるべき位置づけにあることを忘れてはならない。

II 切除例に対する補助化学療法

1. 化学療法の位置づけ

膵癌切除例に対する補助療法の考え方は米国と欧州で異なっており、米国では20年以上前に行われた小規模な第III相試験の結果¹²⁾に基づいて、現在も5-FUと体外照射の放射線治療を併用した化学放射線療法が膵癌術後の標準治療に位置づけられている。一方、欧州では補助化学療法に関する研究が近年活発に行われており、とくに European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)-1の結果が報告されてからは、膵癌切除後に補助化学療法を行う考えが広く普及している¹³⁾。ESPAC-1とは、英国を始めとする欧州の国で行われた第III相試験で、切除後の膵癌患者を化学療法の有無および化学放射線療法の有無にて4群に分割し、それぞれの治療の生存期間への関与を解析した試験である。化学療法には5-FUと leucovorinの併用療法が用いられた。その結

果、化学療法を受けた群は受けなかった群よりも有意に生存期間が長く、化学放射線療法はむしろ生存期間にマイナスの影響を与えていることが示唆された。ESPAC-1はそれまで行われた膵癌補助療法の第III相試験と比較して規模が大きく、術後補助化学療法のsurvival benefitを示した試験として世界中にインパクトを与えたが、試験デザインの複雑さや放射線療法のクオリティコントロールのわるさなどを理由に批判的な意見も存在している。

わが国でも、ESPAC-1の結果やgemcitabineの普及に伴って膵癌の術後に補助化学療法を行う施設が増えている。時代の趨勢を考えると、化学療法が切除膵癌に対する補助療法の中心的役割を果たすことに異論を唱える者は少ないであろうが、世界的なコンセンサスを得た標準的な補助療法が確立するにはまだ時間を要しそうである。

2. Gemcitabine

ESPAC-1では、術後補助化学療法に5-FUとleucovorinの併用療法を採用したが、その後、研究者の興味は、進行癌に対して5-FUよりも優れた生存期間を示したgemcitabineを中心とする化学療法にシフトしている。

ドイツでは膵癌切除例を対象に、gemcitabine vs observationの第III相試験が行われ(CONKO-001)、primary endpointである無病生存期間に関しては、gemcitabine群がobservation群よりも有意に優れていたことが報告された(中央値：13.4ヵ月 vs 6.9ヵ月, $p < 0.001$)¹⁴⁾。この試験では、gemcitabineは原則として切除後6週以内から開始され、合計6コース投与方法が採用された。副作用は一般に軽度であり、化学療法による治療関連死は認めなかった。生存期間に関しては、有意差は示されなかったものの、gemcitabine群に良好な傾向が認められた(中央値：22.1ヵ月 vs 20.2ヵ月, $p = 0.06$)。日本でも同様に切除例を対象としたgemcitabine vs observationの第III相試験が行われており、2007年6月に日本肝胆膵外科学会でその結果が公表された¹⁵⁾。日本の試験では、補助化学療法群の患者は合計3コースのgemcitabineの投与を受けた。重

篤な副作用はまれであったが、grade 3以上の好中球減少がgemcitabineの投与を受けた患者の70%に認められ、膵癌切除後に化学療法を行うさいは毒性の増強に注意が必要であることが示唆された。遠隔成績に関しては、無病生存期間はgemcitabine群で有意に優れていたが、生存期間では有意差が認められず、CONKO-001の結果と類似していた(無病生存期間中央値：11.44ヵ月 vs 4.97ヵ月, $p = 0.01$, 生存期間中央値：22.3ヵ月 vs 18.4ヵ月, $p = 0.29$)。また、ESPAC-1の結果を受けたESPAC-3では、gemcitabine vs 5-FU+leucovorinの大規模な第III相試験が現在進行中であり、結果が注目されている。

Gemcitabine単独療法以外のレジメンに関しては、海外ではerlotinibやcapecitabine、わが国ではS-1などが注目されているが、現時点では情報が限られており、有用性は明らかになっていない。切除例に化学療法を行うさいには、非切除例よりも骨髄抑制や消化器毒性が強く発現する可能性があることを念頭に置いて、十分に注意をすることが必要である。

おわりに

以上、膵癌に対する化学療法の現状と展望を、進行例、切除例に分けて解説した。大腸癌や肺癌などと比べると膵癌に関しては有効な抗癌薬が少なく、保険適用となっている薬剤も限られている。しかし、本稿で述べたように、膵癌に対する化学療法の研究開発は近年活発化しており、それに伴って膵癌患者全体の予後が改善することが期待されている。日本でも、膵癌に対する大規模な多施設共同試験が複数展開されており、今後の成果が注目される。

文献

- 1) 日本膵臓学会膵臓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2006年度版，金原出版，東京，2006
- 2) 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
- 3) Okada S, Ueno H, Okusaka T et al : Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol 31 : 7-12, 2001
 - 4) Furuse J, Ishii H, Okusaka T et al : Phase I study of fixed dose rate infusion of gemcitabine in patients with unresectable pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol 35 : 733-738, 2005
 - 5) Poplin E, Levy DE, Berlin J et al : Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine [fixed-dose-rate infusion (FDR)] versus gemcitabine+oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). J Clin Oncol 24 [18 Suppl] : 180s(abstr 4004), 2006
 - 6) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J 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). J Clin Oncol 23 [16 Suppl] : 1s(abstr 1), 2005
 - 7) Cunningham D, Chau I, Stocken D et al : Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. 13th European Cancer Conference (ECCO), abstr 617, 2005
 - 8) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al : An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. Oncology 68 : 171-178, 2005
 - 9) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J et al : A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol, 2007 [in press]
 - 10) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al : A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. Oncology 69 : 421-427, 2005
 - 11) Ueno H, Furuse J, Yamao K et al : A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. Gastrointestinal Cancer Symposium, abstr 148, 2007
 - 12) Kalser MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer ; adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120 : 899-903, 1985
 - 13) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 350 : 1200-1210, 2004
 - 14) Oettle H, Post S, Neuhaus P et al : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer ; a randomized controlled trial. JAMA 297 : 267-277, 2007
 - 15) 小菅智男 : 膵癌切除例に対するゲムシタピンを用いた術後補助化学療法の評価. 第19回日本肝胆膵外科学会(特別講演), 2007

*

*

*

臨床雑誌 外科

2006年10月号 (Vol.68 No.10)

定価2,625円(税込)

南江堂

TEL 03-3811-7239 (営業)

特集〈十二指腸乳頭部腫瘍の治療戦略〉

発売中

I. 乳頭部腫瘍の診断

乳頭部腫瘍の深達度診断—EUS, IDUS
 / 乳頭部腫瘍に対するnarrow band imaging (NBI) 併用拡大内視鏡による診断
 / 乳頭部腫瘍の肉眼型分類

II. 内視鏡的乳頭切除術

十二指腸乳頭部腫瘍に対する内視鏡的

乳頭切除術の適応と成績/乳頭部腫瘍
 に対する内視鏡的乳頭切除術の問題点
 / 乳頭切除—内視鏡的 or 外科的, 適応
 のポイント

III. 乳頭部腫瘍に対する手術

十二指腸乳頭部腫瘍に対する至適術式
 選択/経十二指腸的乳頭切除/膵温存

十二指腸分節切除術/乳頭部癌に対する
 膵頭十二指腸切除と至適リンパ節郭清
 範囲

IV. 乳頭部腫瘍の長期成績と予後因子

乳頭部癌の進展様式と術式の選択/
 Vater乳頭部領域癌の悪性度—胆管癌・
 膵癌との比較/長期成績と予後因子

外科治療 Vol. 97 No. 3 (2007:9)

特集 膵癌の診断と治療

膵癌の化学療法

森実 千種 奥坂 拓志 小菅 智男

永 井 書 店

森実 千種
MORIZANE Chigusa

奥坂 拓志
OKUSAKA Takuji

小菅 智男*
KOSUGE Tomoo

膵癌はわが国の癌死亡数第5位を占める。切除不能例に対する全身化学療法では gemcitabine が延命効果の示された標準治療薬とされている。さらに同薬剤は切除例における術後化学療法でも無再発生存期間の延長が示されており、注目されている。しかし、膵癌は依然として予後不良な疾患であり、さらなる治療成績改善に向け治療開発が必要である。

I. 最近の臨床試験成績

1. 切除不能例に対する化学療法 化学療法の適応と現在の標準治療

過去の臨床試験の結果から、遠隔転移例には化学療法、局所進行例には化学放射線療法が標準治療とされてきた。しかし後述する gemcitabine (GEM) (図1) による全身化学療法の有効性が報告されてからは、局所進行例にも GEM による全身化学療法が行われる機会が増えており、実際それを正当化する臨床試験の結果も報告され始めている。すなわち、膵癌に対する化学療法の適応は、遠隔転移例のみならず、局所進行例も含めた切除不能例全体に拡大されつつある。

米国とカナダで進行膵癌を対象として行われた第III相試験の結果、初回治療として GEM を投与された患者群の方が 5-FU を投与された患者群

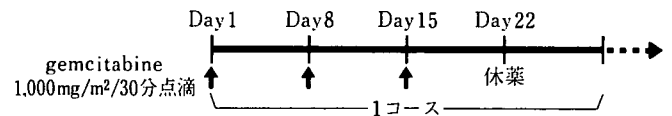


図1 gemcitabine 単剤療法

上記スケジュールで、病変の明らかな増悪が認められない限り治療を継続する。

より症状緩和効果、生存期間ともに有意差を持って良好な成績であることが報告された¹⁾(図2)。この結果を受け、GEM は進行膵癌に対する第一選択の抗癌剤として世界的に認められている。わが国では2001年より膵癌に対する保険適応承認が得られている。しかし GEM の治療成績にも限界があり、奏効割合 5~10%程度、生存期間中央値 5~6 ヶ月程度(遠隔転移例)とまだまだ満足できるものではない。現在までに進行膵癌の治療成績向上を目指しさまざまな薬剤の臨床研究がなされてきた。

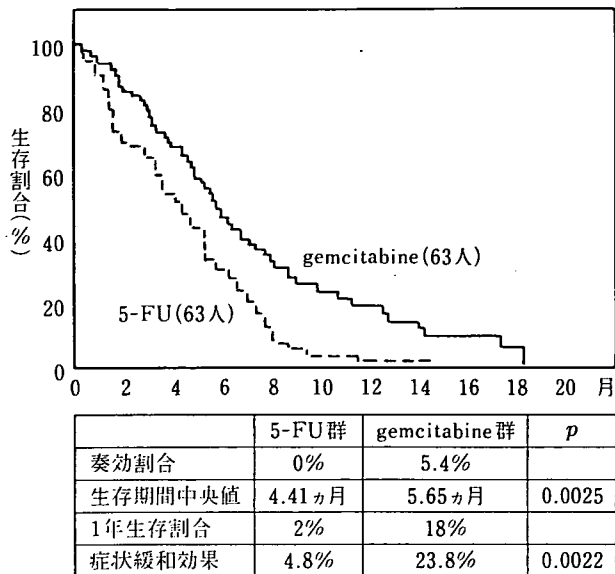


図2 進行膵癌に対する gemcitabine と 5-FU の比較試験 (文献1より)

2. GEM 登場以降の治療開発状況

1) 単剤療法

GEM 以外の薬剤

現在までに単剤として GEM と第 III 相試験で比較された薬剤は matrix 分解酵素阻害剤である marimastat および BAY12-9566, topoisomerase I 阻害剤である exatecan の 3 剤である。これらはいずれの試験においても GEM 群の方が有意に生存期間が良好、または良好な傾向を示しており、GEM を凌駕する抗癌剤はこれまでのところ明らかにされていない(表 1)。

Gemcitabine 定速静注法(FDR-GEM)

GEM は、細胞内で deoxycytidine deaminase によって三リン酸化されて、DNA 合成を阻害することにより抗腫瘍効果を発現する。血中単核球内において GEM の三リン酸化合物の飽和をみる第 I 相試験により、GEM の最適な血漿内濃度は約 20 $\mu\text{mol/l}$ と報告されている。これらの試験において、この至適血漿内濃度を効率よく得るためには、GEM は 10 $\text{mg/m}^2/\text{分}$ の速度(定速静注法)で投与することが最適であるとされている。米国において、この定速静注法と標準的な 30 分の投与方法との無作為化第 II 相試験が行われ、定速静注法は生存期間において良好な成績を示し、期待されていた。しかしその後、標準的投与方法の GEM 単剤、定速静注法の GEM 単剤、定速静注法の GEM + oxaliplatin の併用療法といった 3 アームの第 III 相試験が米国において行われた。その結果、標準的投与方法の GEM 単剤と比較して他の 2 種類の治療法は有意な延命効果を示すことができなかつた²⁾。つまり定速静注法の GEM は第 II 相試験では好ましい成績が得られたものの第 III 相試験でそれが検証できなかったため、少なくとも初回治療の進行膵癌に標準的に用いられるべき治療とはいえない。

2) GEM+他剤の併用療法

現在までにさまざまな GEM + 他剤の併用療法が第 III 相試験において GEM 単剤と比較されてきた。GEM と併用された薬剤は、fluoropyrim-

表 1 進行膵癌に対する全身化学療法第 III 相試験 gemcitabine 単独治療 vs gemcitabine 以外の単剤治療

報告者	治療法	患者数	生存期間中央値(月)	p 値
Bramhall SR, 2001	Marimastat 5 mg	104	3.6	0.003
	Marimastat 10 mg	105	3.5	0.002
	Marimastat 25 mg	102	4.1	0.26
	GEM	103	5.5	
Moore MJ, 2003	BAY12-9566	138	3.7	<0.001
	GEM	139	6.6	
Cheverson P, 2004	Exatecan	169	5	0.093
	GEM	170	6.5	

GEM : gemcitabine

idin 系の薬剤として, 5-FU, 5-FU+leucovorin, capecitabine が, また thymidylate synthase 阻害剤では pemetrexed が, topoisomerase I 阻害剤では irinotecan, exatecan が, 白金製剤では cisplatin, oxaliplatin が GEM と併用され検討された。さらに分子標的治療薬としては matrix 分解酵素阻害剤である marimastat, farnesyl

transferase 阻害剤の tipifarnib, epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 阻害剤である erlotinib, vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体である bevacizumab, EGFR 抗体である cetuximab が GEM への上乗せ効果について検討された。これらの併用療法のうち, 現在までに GEM 単剤と比べて統計学的に

表 2 進行肺癌に対する全身化学療法の第 III 相試験
gemcitabine 単独治療 vs gemcitabine 併用治療

報告者/報告年	治療法	患者数	生存期間 中央値(月)	p 値
Berlin, et al, 2002	GEM+5-FU	160	6.7	0.09
	GEM	162	5.4	
Riess, et al, 2005	GEM+5-FU+FA	230	5.85	0.6830
	GEM	236	6.2	
Herrmann, et al, 2005	GEM+capecitabine	160	8.4	0.314
	GEM	159	7.3	
Cunningham, et al, 2005	GEM+capecitabine	267	7.4	0.026
	GEM	266	6.0	
Oettle, et al, 2005	GEM+pemetrexed	283	6.2	0.8477
	GEM	282	6.3	
Colucci, et al, 2002	GEM+cisplatin	53	30週	0.48
	GEM	54	20週	
Heinemann, et al, 2006	GEM+cisplatin	98	7.5	0.15
	GEM	97	6.0	
Louvet, et al, 2005	FDR-GEM+oxaliplatin	157	9.0	0.13
	GEM	156	7.1	
Poplin, et al, 2006	FDR-GEM+oxaliplatin	276	5.9	0.16
	FDR-GEM	277	6.0	
	GEM	279	4.9	
Rocha Lima, et al, 2004	GEM+irinotecan	180	6.3	0.789
	GEM	180	6.6	
Stathopoulos, et al, 2006	GEM+irinotecan	60	6.4	0.970
	GEM	70	6.5	
Abou-Alfa, et al, 2006	GEM+exatecan	175	6.7	0.52
	GEM	174	6.2	
Reni, et al, 2005	GEM+cisplatin+5-FU+EPI	52	NA	0.047
	GEM	47	NA	
Bramhall, et al, 2002	GEM+marimastat	120	165.5日	0.95
	GEM	119	164日	
Van Cutsem, et al, 2004	GEM+tipifarnib	341	193日	0.75
	GEM	347	182日	
Moore, et al, 2005	GEM+erlotinib	285	6.37	0.025
	GEM	284	5.91	
Kindler, et al, 2007	GEM+bevacizumab	302	5.7	0.40
	GEM	300	6.0	

GEM : gemcitabine 5-FU : fluorouracil FA : folinic acid FDR : fixed-dose-rate infusion
EPI : epirubicin NS : not significant NA : not available

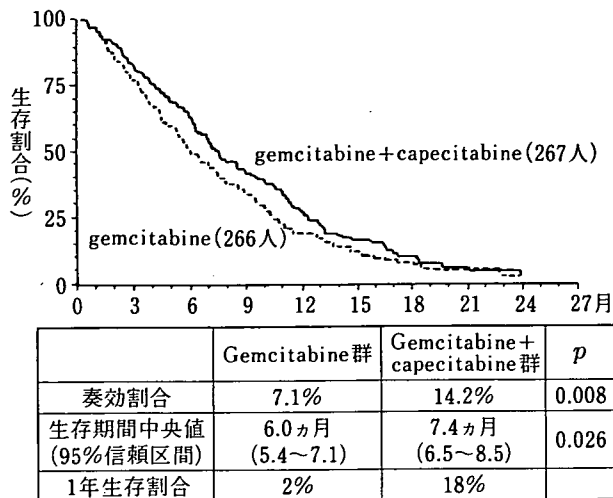


図3 進行膵癌に対する gemcitabine vs gemcitabine + capecitabine の第III相試験

(Cunningham, et al: European Cancer Conference (ECCO) 13, 2005)

有意差を持って延命効果が示されたレジメンは GEM + erlotinib³⁾, GEM + capecitabine⁴⁾ の2種類のみである(表2, 図3, 4). しかし, いずれのレジメンも治療成績の劇的な改善をもたらしたのではなく, また併用療法群においては副作用が増強する傾向にある. そのためこれらの併用療法は, 副作用に十分耐えうると考えられる全身状態の良好な患者に対する治療選択肢の1つとして位置づけられ, GEM 単独治療は依然標準治療とする考えが主流である. なお, 現在 erlotinib, capecitabine とも膵癌に対する承認は本邦では得られていない.

II. 日本の現状

わが国では, 膵癌に対する GEM の保険適応が2001年4月に承認されて以来, GEM 単剤治療が進行膵癌に対して広く行われている. さらに最近では, 経口 fluoropyrimidin 系製剤の S-1 の治験が進行膵癌に対して行われ, 良好な奏効割合(21.1~37.5%)が認められたため⁵⁾⁶⁾, 膵癌に対する保険適応が2006年8月に承認された. GEM + S-1 の併用療法の多施設共同第II相試験では54例で解析が行われ, 奏効割合44.4%, 無増悪生存期

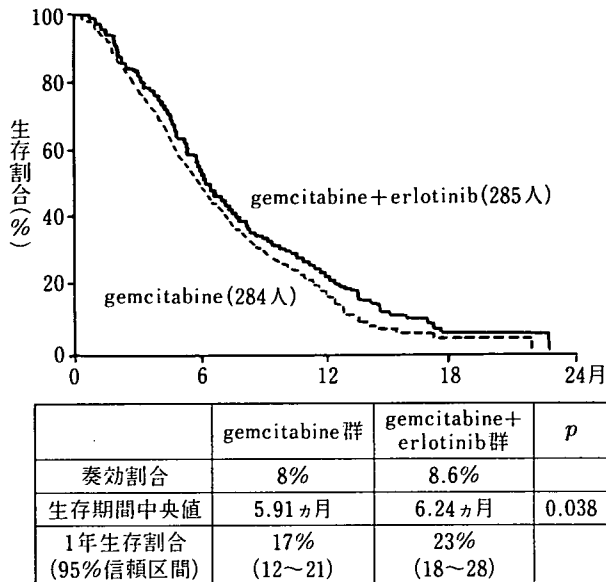


図4 進行膵癌に対する gemcitabine vs gemcitabine + erlotinib の第III相試験(文献3より)

間5.9ヵ月, 生存期間中央値10.1ヵ月と良好な成績であった⁷⁾. この結果を受け現在わが国では進行膵癌に対する S-1 の有効性を検証するための第III相試験(GEM 単独治療 vs S-1 単独治療 vs GEM + S-1 併用治療: GEST trial)が計画されており, 年内に開始される予定である. また, 海外で survival benefit が証明された GEM + erlotinib に関しては, 現在本邦での承認を目指し治験が行われている.

1. 進行膵癌に対する2次治療

進行膵癌の治療成績向上に向けた取り組みとして, 先にあげたより有効な1次治療の開発とともに, 有効な2次治療の開発も重要な課題である. 現在膵癌に対する2次治療で標準治療といえるものはない. 現在までに報告されたデータを表3に示す. 現在までに行われた第III相試験は Rubitecan vs physician's choice⁸⁾と, 5-FU + 葉酸 (FA) + oxaliplatin の併用療法 vs 支持療法の2本のみである⁹⁾. このうち 5-FU + FA + oxaliplatin の併用療法は支持療法群と比較し生存期間が有意に良好なことが示されたが, 症例数が予定登録数(165例)より大幅に少ない46例のみで解析が行われた

表3 進行膵癌に対する2次治療

報告者/報告年	治療法	相	患者数	奏効割合	無増悪生存 期間中央値 (月)	生存期間 中央値 (月)	p 値
Oettle, et al 2000	Paclitaxel	-	18	6%	-	4	
Kozuch, et al 2001	GEM + 5-FU + CPT-11 + CDDP + LV	-	34	24%	3.9	10.3	
Ulric-Pur, et al 2003	CPT-11 + Raltitrexed Raltitrexed	rII rII	19	16% 0%	4 2.5	6.5 4.3	
Milella, et al 2004	5-FU + celecoxib	-	17	12%	1.8	3.4	
Reni, et al 2004	MMC + Doce + CPT-11	I/II	15	0%	1.7	6.1	
Cantore, et al 2004	CPT-11 + Oxal	II	30	10%	4.1	5.9	
Jacobs, et al 2004	Rubitecan Physician's choice	III	198 211	10% (<1)	1.9 1.6	3.6 3.1	0.626
Oettle, et al 2005	5-FU + FA + Oxal BSC	III	23 23	- -		4.8 2.3	0.0077
Tsavaris, et al 2005	5-FU + LV + Oxal	II	30	23.3%	5.06	5.75	
Demols, et al 2006	FDR-GEM + Oxal	II	31	22.6%	4.2	6	
Reni, et al 2006	Raltitrexed + Oxali	II	41	24%	1.8	5.2	
Morizane, et al 2006	S-1	II	40	15%	2	4.5	
Boeck, et al 2007	Pemetrexed	II	52	3.8%	1.6	4.6	

rII : randomized phase II

GEM : gemcitabine CPT-11 : irinotecan CDDP : cisplatin LV : leucovorin 5-FU : 5-fluorouracil MMC : mitomycin

Doce : docetaxel Oxal : Oxaliplatin FDR : fixed dose rate FA : folinic acid CBDCA : carboplatin EPI : epirubicin TAI : transcatheter arterial infusion BSC : best supportive care

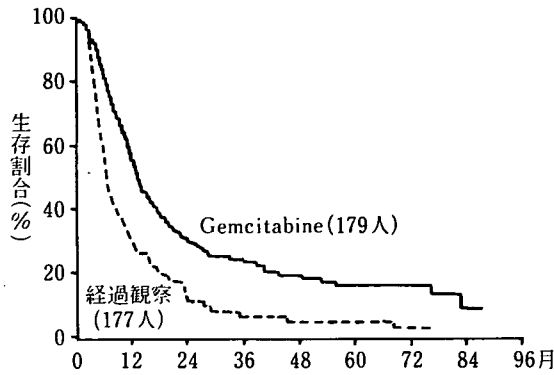
ため、この治療法が標準治療として受け入れられたとは言い難い。その他に単アームの試験で奏効割合、生存期間などで比較的良好な成績を収めているレジメンとしては、GEM + 5-FU + CPT-11 + Cisplatin + Leucovorin の併用療法、GEM 定速静注法 + oxaliplatin の併用療法、Raltitrexed + Oxaliplatin の併用療法などがあげられる。わが国で保険承認が得られており広く臨床応用されている S-1 においては GEM 耐性膵癌を対象とした第 II 相試験の結果、奏効割合15%、無増悪生存期間 2 ヶ月、生存期間4.5 ヶ月と単剤としては比較的良好な成績であった。

2. 術後補助化学療法

米国の GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group) が切除単独群と術後化学放射線療法 + 維持化学療法群の予後を比較検討したところ、後者で生存期間が有意に良好であったと報告した¹⁰⁾。この報告を踏まえヨーロッパで EORTC (European

Organization for Research and Treatment of Cancer) が第 III 相試験を行ったが、切除単独群と術後化学放射線療法群との間に有意差を認めなかったとする報告がなされた¹¹⁾。さらに2004年に報告された ESPAC (European Study Group for Pancreatic Cancer) による第 III 相試験 (ESPAC-1) では、術後化学放射線療法群では延命効果が示されなかったが、5-FU + Leucovorin 併用による術後化学療法群の生存期間は術後化学療法未施行群よりも有意に良好であった (P=0.009)¹²⁾。2007年の CONCO-001 (Charite onkologie) の報告では GEM による術後化学療法群179例と切除単独群175例が比較され、GEM 群の無再発生存期間の有意な延長が認められた (p<0.001, 図5)。しかし生存期間の解析では GEM 群に良好な傾向が見られるものの、有意な差は得られなかった (p=0.06, 図6)¹³⁾。

本邦では厚生労働省がん研究助成金研究班 (小菅班) において GEM による術後化学療法群と切



	gemcitabine群	経過観察群	p
無再発生存期間 中央値 (95%信頼区間)	13.4ヵ月 (11.4~15.3)	6.9ヵ月 (6.1~7.8)	<0.001

図5 膵癌術後補助療法に関する第III相試験(CONKO-001)
(Oettle H, et al: JAMA 297: 267-277, 2007)
術後 gemcitabine 単剤療法群 vs 経過観察群 無再発生存期間

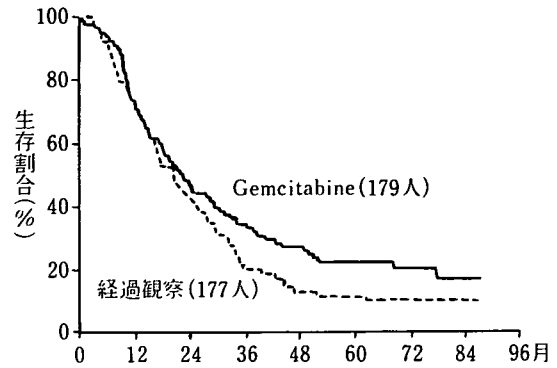
除単独群を比較する第III相試験が、欧州においてはGEMによる術後化学療法群と5-FU + Leucovorin併用による術後化学療法群を比較する第III相試験(ESPAC3)が進められており、結果が待たれている。このように膵癌の術後補助療法としてはGEMを中心とした術後化学療法に期待が寄せられている。しかし米国を中心として術後の化学放射線療法を積極的に開発する動きもあり、現時点で術後補助療法としての世界的標準治療は確立していない。

III. 今後の方向性

切除不能膵癌に対しては、新規の細胞障害性抗

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 pancreatic cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 15: 2403-2413, 1997.
- 2) Poplin E, E. Levy DE, Berlin J, et al: Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion [FDR]) versus gemcitabine + oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). ASCO Annual Meeting Proceedings 24: LBA4004, 2006.
- 3) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with



	gemcitabine群	経過観察群	p
生存期間中央値	22.1ヵ月	20.2ヵ月	0.06

図6 膵癌術後補助療法に関する第III相試験(CONKO-001)
(Oettle H, et al: JAMA 297: 267-277, 2007)
術後 gemcitabine 単剤療法群 vs 経過観察群 生存期間

癌剤や分子標的治療薬を用いた多くの臨床試験が進められており、GEM単独療法を明らかに凌駕する新治療確立のための努力が続けられている。また、低分子ヘパリン dalteparinによる症状コントロールを目指した治療法や免疫活性剤 virilizinを用いた免疫療法、遺伝子や蛋白質の解析技術を応用した個別化治療開発への取り組みなど、新しい試みも臨床試験として研究が開始されている。術後補助療法に関して現状では世界標準治療は確立していないため、この点を明らかにするための研究が必要と考えられている。今後、これらの研究を効率的に進めることによって、有効性と安全性の高いすぐれた治療法が確立するものと期待されている。

- advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 25: 1960-1966, 2007.
- 4) Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al: Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. ECCO 13 - the European Cancer Conference Abstract 717, 2005.
 - 5) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al: A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol, 2007.
 - 6) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al: An early phase II

- study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 68 : 171-178, 2005.
- 7) Ueno H, Furuse J, Yamao K, et al : A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium # 148*, 2007.
 - 8) Jacobs D, Burris HA, 3rd, Rivkin S, et al : A randomized phase III study of rubitecan (ORA) vs. best choice (BC) in 409 patients with refractory pancreatic cancer report from a North-American multi-center study. *ASCO Annual Meeting Proceedings No. 4013*, 2004.
 - 9) Oettle H, Pelzer U, Stieler J, et al : Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil[24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003). *ASCO Annual Meeting Proceedings No : 4031*, 2006.
 - 10) Kalser MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120 : 899-903, 1985.
 - 11) Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al : Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region : phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 230 : 776-782 (discussion 782-784), 1999.
 - 12) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350 : 1200-1210, 2004.
 - 13) Neuhaus P, Oettle H, Post S, et al : A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings No : 4013*, 2005.

特集：知っておくべき胆嚢癌の診療方針

Ⅲ. 外科治療

7. 肝外胆管切除は必要か

阪本良弘 江崎 稔 島田和明 小菅智男

7. 肝外胆管切除は必要か*

阪本良弘 江崎 稔 島田和明 小菅智男**

〔要旨〕 pT₂以深の胆嚢癌の治療で、肝外胆管を切除すべきか否かは議論のあるところである。当科で1990～2006年に切除したpT₂₋₄胆嚢癌123例中、肝外胆管に組織学的浸潤を認めなかった59例を対象として検討した。神経周囲浸潤を認めた場合、肝外胆管切除群(n=15)の生存率が温存群(n=7)よりも有意に良好であった(5年生存率50% vs 0%, p=0.01)。一方、リンパ節転移を認めた場合は、肝外胆管切除(n=19)と温存群(n=6)の生存率は同等(p=0.87)であった。神経周囲浸潤の有無は胆管浸潤の有無や切除断端の陽性率と有意な相関関係があり、肝十二指腸間膜に近接する進行胆嚢癌症例は、予防的な肝外胆管切除の適応であると推論される。

はじめに

進行胆嚢癌はしばしば肝十二指腸間膜や肝外胆管に浸潤する。肝外胆管に浸潤を認めた症例に根治的切除を行う場合は、肝外胆管を合併切除する必要があることに異論はない。しかし、pT₂以深の胆嚢癌であっても、胆管に明らかな浸潤を認めない場合は、肝十二指腸間膜の郭清を確実にを行う目的で、肝外胆管を合併切除すべきか否かは明らかになっていない。肝外胆管切除と胆道再建を

行うことは、十二指腸の乳頭部による胆道系の調整機能を失うことを意味し、術後の胆汁漏や胆管炎などを合併しうる。また、肝十二指腸間膜のリンパ節は肝外胆管を温存しても郭清可能であることから、肝外胆管に浸潤を認めない場合には、予後を改善させる可能性がないのならば、肝外胆管切除を行うメリットはないことになる。

この命題に関しては、以前から議論を重ねてきた^{1,2)}。今までは1980～2003年の当科での切除例を対象としてきたが、本報告では比較的最近の1990～2006年の症例のみを対象にして再検討を行った。

キーワード：胆嚢癌，胆管浸潤，肝外胆管切除，神経周囲浸潤

* Is extrahepatic bile duct resection necessary during surgery for advanced gallbladder cancer?

** Y. Sakamoto, M. Esaki, K. Shimada(医長), T. Kosuge(副院長)：国立がんセンター中央病院肝胆膵外科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1)。

I. 進行胆嚢癌手術における肝外胆管切除の意義—当科の経験から

1. 対象と方法

1990～2006年に当科で切除を行ったpT₂以深

表1. 組織学的胆管浸潤を認めないpT₂₋₄胆嚢癌59例の予後因子. 単変量解析

因子	n	5年生存率(%)	p
pT(TNM)			
T ₁ , T ₂	39	81	0.001
T ₃ , T ₄	20	34	
肝浸潤			
なし	41	76	0.01
あり	18	41	
リンパ管浸潤			
なし	19	89	0.02
あり	40	50	
静脈浸潤			
なし	30	85	0.002
あり	29	33	
神経周囲浸潤			
なし	37	82	0.005
あり	22	33	
肝転移			
なし	54	71	< 0.0001
あり	5	NA	
リンパ節転移			
なし	34	66	0.54
あり	25	66	
切除断端			
陰性	51	69	0.30
陽性	8	47	
病期(TNM)			
IB, IIA	31	69	0.30
IIB, III, IV	28	62	

NA : not available

胆嚢癌123例から、絶対非治癒切除(n=3)、在院死亡(n=10)、他病死(n=2)、他院胆摘後郭清例(n=4)、その他(n=2)を除いた91例を解析対象とした。

[進行胆嚢癌に対する当科の手術方針について]

i) いわゆる拡大胆摘について：pT₂以深と診断した胆嚢癌に対しては胆嚢床肝実質の非系統的部分切除を伴う胆嚢摘出術(拡大胆嚢摘出術)を基本としており、No.12bcリンパ節のサンプリングと胆嚢管断端の迅速診断を行う。胆嚢管断端が陽性の場合には肝外胆管切除を追加する。胆嚢に局限した胆嚢癌症例で、No.12bcリンパ節に転移を認め

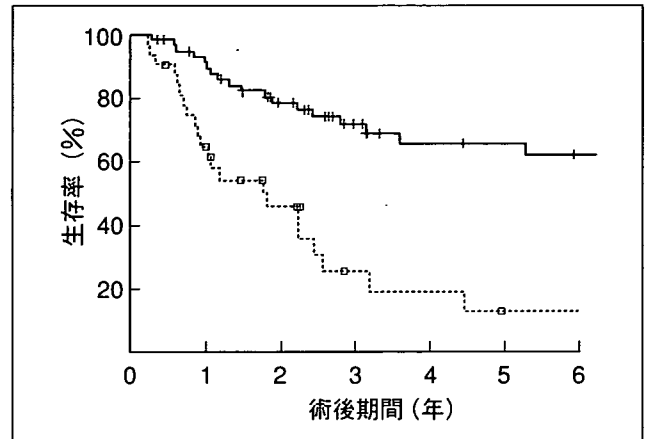


図1. pT₂以深胆嚢癌の組織学的胆管浸潤の有無からみた全生存率
実線：胆管浸潤なし(n=59), 点線：胆管浸潤あり(n=32)

ない場合は、原則として肝十二指腸間膜の郭清は行わない。リンパ節転移陽性の場合やリンパ節転移を疑う場合は、肝十二指腸間膜や膵頭部周囲のリンパ節郭清を行うが、胆管切除の適応や郭清範囲については各術者の判断に委ねられてきた。

ii) 肝切除範囲について：肝床への浸潤を伴う胆嚢癌に対しては、浸潤部分に対して切除断端を陰性に保ちうるような肝切除を行う。系統的なS₄下S₅切除にはこだわらない。その他、腫瘍の浸潤範囲に応じて、拡大肝葉切除や膵頭十二指腸切除を行う。

対象とした91例の術式の内訳は、単純胆摘11例、拡大胆摘30例、肝S_{4,5}切除11例、拡大肝右葉切除24例、拡大肝左葉切除4例、膵頭十二指腸切除11例(うち、拡大肝右葉切除兼膵頭十二指腸切除3例を含む)であった。

このうち、組織学的に胆管に浸潤を認めたのは32例であり、胆管に浸潤を認めなかったのは59例であった。胆管に浸潤を認めた32例の全例で肝外胆管を切除した。

一方、胆管浸潤を認めなかった59例の術式の内訳は単純胆摘(n=8)、肝床切除(n=27)、肝S₄下S₅切除(n=9)、肝右葉切除(n=6)、その他の肝切除(n=3)、膵頭十二指腸切除を併用した肝切除(n=6)であった。このうち、胆管を切除さ

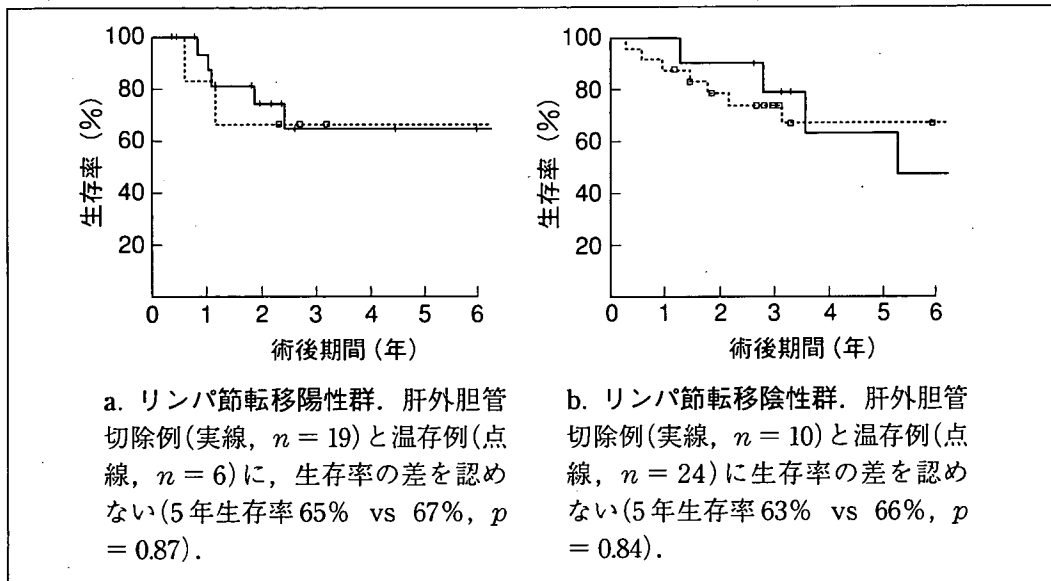


図2. リンパ節転移陽性群(a)と陰性群(b)における肝外胆管切除の予後に及ぼす意義

れた症例は29例(49%)であった。

2. 解析方法

組織学的に胆管浸潤を認めなかった59例の予後因子について, log-rank検定による単変量解析を行った。59例を, リンパ節転移の陽性例($n = 25$), 陰性例($n = 34$)に群分けし, 各群において, 肝外胆管の切除・温存によって背景や予後の差があるかを検定した。また, 神経周囲浸潤の陽性例($n = 22$), 陰性例($n = 37$)の各群で, 胆管切除の意義を同様に検討した。臨床病期はUICCのTNM分類の第6版に従って分類した。

3. 結果

組織学的な胆管浸潤の陽性例($n = 32$)の5年生存率は13%, 陰性例($n = 59$)の5年生存率は66%であり, 有意な差を認めた($p < 0.0001$, 図1)。組織学的に胆管浸潤が陰性である59例について, 単変量解析では, T因子の程度, 肝浸潤, リンパ管浸潤, 静脈浸潤, 神経周囲浸潤, 肝転移の有無について, その予後に有意な差がみられたが, リンパ節転移や切除断端の有無, 臨床病期の程度については予後に有意な差を認めなかった。

a) リンパ節転移の有無と肝外胆管切除

リンパ節転移陽性25例, 陰性34例の各群で, 肝外胆管を切除したグループと温存したグループの背景因子は同等であった。胆管切除の頻度はリ

ンパ節転移陽性群では65%, 陰性群では20%であり, 前者で有意に高かった($p < 0.001$)。しかし, リンパ節転移陽性, 陰性の各群で胆管切除の有無による生存率の差は認めなかった(図2)。

b) 神経周囲浸潤の有無と肝外胆管切除

神経周囲浸潤を認めた22例で, 肝外胆管を温存した7例と切除した15例の背景因子は臨床病期を含めて同等であった。一方, 神経周囲浸潤を認めなかった37例のうち, 肝外胆管を切除した14例では, 温存した23例よりもリンパ節転移が高率に認められた(64% vs 17%, $p = 0.004$)が, 臨床病期は同等であった。肝外胆管切除の頻度は神経周囲浸潤陽性群で68%, 神経周囲浸潤陰性群で37%であり, 前者で有意に高かった($p = 0.02$)。神経周囲浸潤陽性22例中, 肝外胆管を切除した15例は温存した7例に比して, 有意に良好な生存率を示した(図3a)。一方, 神経周囲浸潤陰性の37例において, 胆管切除の切除・温存による予後の差は認めなかった(図3b)。

c) 神経周囲浸潤の意義

胆管浸潤を認めない59例において, 神経周囲浸潤陽性群($n = 22$)は陰性群($n = 37$)に比して切除断端が陽性となる頻度が有意に高率であった(27% vs 5%, $p = 0.02$)。また, 組織学的胆管浸潤を認めた32例を含めた全91例において, 神経

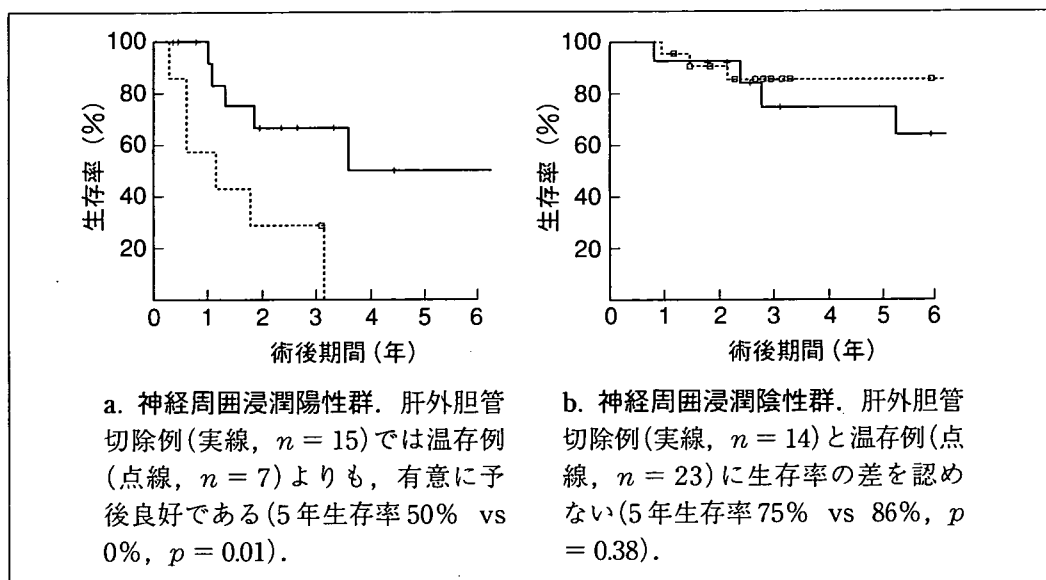


図3. 神経周囲浸潤陽性群(a)と陰性群(b)における肝外胆管切除の予後に及ぼす意義

表2. 神経周囲浸潤の有無と胆管浸潤や切除断端の関係について

	神経周囲浸潤		p
	なし	あり	
胆管浸潤 なし	37	22	< 0.001
あり	3	29	

周囲浸潤と胆管浸潤のあいだに有意な相関性を認めた($p < 0.001$) [表2].

II. 考 察

胆管切除が予後を向上させるのか否かという命題には肯定的な見解と否定的な見解があり, 一概に結論づけるのは困難である(表3). しかし, 胆嚢癌の胆管浸潤例の予後はきわめて不良である点に異論はなく³⁾, 胆管浸潤と神経周囲浸潤に有意な相関性が認められ⁴⁾, 神経周囲浸潤も有力な予後不良因子であることが報告されている⁵⁾. 本研究の結果でも, 胆管浸潤例の91%に神経周囲浸潤を認め, 胆管浸潤を認めなかった59例においても, 神経周囲浸潤陽性例では陰性例に比して切除断端が陽性となる頻度が有意に高かった. 神経周囲浸潤陽性例において, 胆管を温存すると生存

率がきわめて不良であったことから(図3a), 神経周囲浸潤を認める症例では, 予防的な胆管切除を行ったほうがよいと推論される. しかし, 神経周囲浸潤の存在を術前画像や術中所見から正確に診断することは困難である. したがって, 肝十二指腸間膜に近接する進行胆嚢癌症例では, 肝外胆管切除を行って周囲結合組織を予防的に郭清する適応があると推定した.

本研究と同様の報告を1980~2003年の切除症例について行ってきた^{1,2)}. 本報告では対象症例をより最近の1990~2006年に絞り, やはり同様の結論を得た. しかし, ある術式の意義を検討する目的で, retrospectiveに条件を限定し, 非常に少ないサンプルを比較して予後を比較・検討する方法にはバイアスの介在が大きく, 得られた結論は慎重に吟味する必要がある. 理想的には胆管切除の必要性が不確定な臨床条件を設定し, 多施設共同のランダム化比較試験を行って確認すべきである. しかし, 胆嚢癌は有病率の低い疾患であり, 「ss以深胆嚢癌で胆管浸潤の必要性が不明」な設定で臨床試験を行うのは容易ではない. したがって, high volume centerのretrospectiveな検討結果からその術式の意義を検討することも, 一つの現実的な対応であると思われる.

リンパ節転移の広がり胆嚢癌の重要な予後因

表3. 胆嚢癌に対する胆管切除の意義に関する報告

報告者(年)	対象期間(年)	n	pT ₂ 以深胆嚢癌における 肝外胆管切除の条件
Tsukada ら ⁶⁾ (1996)	1981 ~ 1994	142	原則全例
Kosuge ら ^{10,11)} (1999)	1980 ~ 1996	55	直接浸潤, Stage IV
Kokudo ら ⁹⁾ (2003)	1978 ~ 2001	152	直接浸潤, リンパ節転移陽性, 合流異常
Shimizu ら ¹²⁾ (2004)	1985 ~ 2002	50	原則全例
Suzuki ら ¹³⁾ (2004)	1978 ~ 2001	53	体底部以外
Sakamoto ら ^{1,2)} (2006)	1980 ~ 2003	136	直接浸潤, リンパ節転移陽性など

報告者(年)	予防的胆管切除に ついでの見解	論 拠
Tsukada ら ⁶⁾ (1996)	肯定	胆管周囲のリンパ管が腫瘍進展のおもな経路である Stage 別に胆管切除・温存群を比較したが, I-III では生 存率に差がなかった
Kosuge ら ^{10,11)} (1999)	否定的	
Kokudo ら ⁹⁾ (2003)	リンパ節郭清の目的では否定的	胆管浸潤のないリンパ節転移陽性例において, 胆管切除 の有無によって生存率や再発様式に差を認めなかった
Shimizu ら ¹²⁾ (2004)	肯定	比較的早期癌でも肝十二指腸間膜の癌の存在を認めた. Skip metastasis も起りえる
Suzuki ら ¹³⁾ (2004)	体底部では否定的	pT ₂ の体底部に局限した胆管切除8例の無再発生存期間 が5年以上
Sakamoto ら ^{1,2)} (2006)	pn 陽性例で肯定	神経周囲浸潤(pn)陽性例では胆管切除群が温存群より 予後良好. pn は正確に診断できない

NA : not available

子であることは多くの報告で示されている⁶⁻⁸⁾.
しかし, 本研究においては, リンパ節転移の陽性
例でも陰性例と生存率は同等であった(図2). この
原因としては当科で扱った症例のリンパ節転移
が比較的局限していた可能性や, リンパ節郭清が
非常に効果的であった可能性が考えられるが, 詳
細は不明である. いずれにせよ, リンパ節陽性群
において肝外胆管切除と温存群に有意差は認めな
かった. Kokudo ら⁹⁾も, リンパ節転移陽性例に
おける胆管切除の意義を検討し, 同様の結果で
あったと報告した. また, Kosuge ら^{10,11)}はリンパ
節転移の有無を含めた Stage 別の解析で, 同様の
報告を行った. 肝外胆管切除を追加する当初の名
目は「確実なリンパ節郭清を行うこと」であった
と思われるが, リンパ節郭清だけの目的ならば,
肝外胆管を切除する必要はないと推論される.

本研究結果から, 胆嚢体部から底部付近の pT₂

胆嚢癌症例では胆管を温存することが可能である
が, 肝十二指腸間膜に近接する胆嚢癌症例は, 神
経周囲浸潤を伴っている場合は肝外胆管浸潤の予
備軍となるため, 肝外胆管の合併切除を伴った根
治的な郭清が推奨される.

おわりに

胆管に浸潤のない進行胆嚢癌症例における胆管
切除の意義は議論のあるところである. 当科の
retrospective な解析結果から, 肝十二指腸間膜
に近接する進行胆嚢癌症例では, 予防的な肝外胆
管切除が予後の向上に貢献する可能性があると推
論した.

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

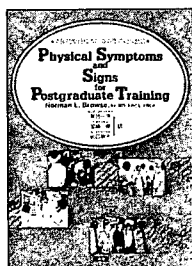
- 1) Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K et al :
Clinical significance of extrahepatic bile duct

- resection for advanced gallbladder cancer. J Surg Oncol 94 : 298-306, 2006
- 2) 阪本良弘, 小菅智男, 島田和明ほか: 進行胆嚢癌手術における肝外胆管切除の意義—胆管浸潤のない場合. 胆と膵27 : 661-665, 2006
 - 3) Miyazaki M, Itoh H, Ambiru S et al : Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. Br J Surg 83 : 478-481, 1996
 - 4) Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M et al : Hepatoduodenal ligament invasion by gallbladder carcinoma ; histologic patterns and surgical recommendation. World J Surg 27 : 260-265, 2003
 - 5) Yamaguchi R, Nagino M, Oda K et al : Perineural invasion has a negative impact on survival of patients with gallbladder carcinoma. Br J Surg 89 : 1130-1136, 2002
 - 6) Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I et al : Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. Surgery 120 : 816-822, 1996
 - 7) Shimada H, Endo I, Togo S et al : The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. Cancer 79 : 892-899, 1997
 - 8) Chijiwa K, Nakano K, Ueda J et al : Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. J Am Coll Surg 192 : 600-607, 2001
 - 9) Kokudo N, Makuuchi M, Natori T et al : Strategies for surgical treatment of gallbladder carcinoma based on information available before resection. Arch Surg 138 : 741-750, 2003
 - 10) Kosuge T, Sano K, Shimada K et al : Should the bile duct be preserved or removed in radical surgery for gallbladder cancer? Hepatogastroenterology 46 : 2133-2137, 1999
 - 11) 小菅智男, 島田和明, 佐野 力ほか: 胆管切除の根拠—臨床成績からみた検討. 胆と膵25 : 155-158, 2004
 - 12) Shimizu Y, Ohtsuka M, Ito H et al : Should the extrahepatic bile duct be resected for locally advanced gallbladder cancer? Surgery 136 : 1012-1017, 2004
 - 13) Suzuki S, Yokoi Y, Kurachi K et al : Appraisal of surgical treatment of pT2 gallbladder carcinomas. World J Surg 28 : 160-165, 2004

*

*

*



■B5判・342頁 2003.9.
定価7,875円(税込)
ISBN4-524-22053-4

Physical Symptoms and Signs for Postgraduate Training

卒業初期研修のための
理学的診断法

●著 Browse, N. L. ●共訳 塚田一博・宮崎 勝・山口明夫

初期研修(スーパーローテート)にあたり知っておくべき外科疾患について、診断学の基本である検査機器に頼らない臨床現場での患者の診かたを系統立ててまとめた、新米レジデントのための minimum requirement. 患者の症状・徴候を病態生理学的観点から科学的にとらえ、論理づけのしっかりした記述で診断へと導く。症状・徴候や手技は多くのシェーマや写真でわかりやすく示し、まとめや分類は表にして随所に挿入。オールカラー。

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
www.nankodo.co.jp

061115tsu