

膵癌切除後の補助療法

上野 秀樹 奥坂 拓志 小菅 智男

「肝胆膵」 第55巻 第5号 別刷

(2007年11月)

アークメディア

膵癌切除後の補助療法

上野 秀樹* 奥坂 拓志* 小菅 智男**

索引用語：膵癌，補助療法，化学療法，放射線療法，総説

1 はじめに

予後不良な膵癌の治療成績を向上させるためにはどうしたら良いか？この難解な問題に対して、過去から現在に至るまで、多くの研究者が打開策を見つけるために努力を続けてきた。現時点では膵癌を根治できる治療は外科切除のみであることから、外科切除の対象となるUICC stage IとII、特に比較的予後の良いstage Iの段階で患者を発見することが、長期生存例を増やすために重要なことは明白である。しかしながら、超音波内視鏡やMDCT (Multi-Detector row CT) など画像診断の進歩により2 cm前後の小膵癌が発見されるようになった現在においても、いまだ膵癌の効果的なスクリーニング方法は確立されておらず、早期発見は依然困難な状況にある。膵癌患者のうち切除可能な状態で発見されるのは全体の約2割で、切除されても多くが再発するため切除例の5年生存率は20%程度と報告されており、外科切除にて根治する

のは膵癌患者全体の4%前後と考えられている¹⁾。

外科切除のみでは限界がある現状において膵癌患者の予後を改善するためには、非切除治療の進歩が必要であり、世界中で化学療法や放射線療法などの研究が活発に行われている。これらの非切除治療は、主に切除不能進行例に対して成果をあげてきたが(遠隔転移性切除不能膵癌：進行癌の項目参照)、切除可能例に対しても「補助(アジュバント)療法」としてさまざまな取り組みが行われている。本稿では、それらの取り組みの中からランダム化比較試験(Randomized controlled trial; RCT)の結果を中心にレビューし、補助療法の現状と展望を述べる。

2

膵癌切除例に対する標準的な補助療法は？

乳癌や大腸癌では、大規模なRCTによって切除例に対する補助療法の延命効果が示されており、国際的な標準治療が確立してい

Hideki UENO et al : Adjuvant therapy for resected pancreatic cancer

* 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科 [〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1]

** 同 肝胆膵外科

表1 膵癌術後化学放射線療法のRCT

報告者	報告年	治療	患者数	MST (月)	2生率 (%)	P値
Kaiser ら ⁴⁾ (GITSG)	1985	5-FURT→5-FU	21	20	42	0.035
		経過観察	22	11	15	
Klinkenbijl ら ⁵⁾ (EORTC)	1999	5-FURT	60	17.1	37	0.099
		経過観察	54	12.6	23	
Neoptolemos ら ⁶⁾ (ESPAC-1)	2004	5-FURTあり	145	15.9	29	0.053
		5-FURTなし	144	17.9	41	
Regine ら ⁷⁾ (RTOG)	2006	<全症例>				
		GEM→5-FURT→GEM	221	18.8	NA	0.15
		5-FU→5-FURT→5-FU	221	16.9	NA	
		<膵頭部癌のみ>				
		GEM→5-FURT→GEM	187	20.6	NA	0.033
		5-FU→5-FURT→5-FU	194	16.9	NA	

5-FURT：5-FU併用化学放射線療法，MST：生存期間中央値，2生率：2年生存率，NA：データなし

る。膵癌に対しても切除不能例に関しては、gemcitabine (GEM)を中心とする化学療法の症状緩和効果と延命効果が国際的に評価されており、標準治療として世の中に広く普及している^{2,3)}。しかし、切除例に対する補助療法に関しては、近年研究が活発に行われいくつかのエビデンスが提唱されているものの、世界的に認められた標準治療はいまだ存在していない。その背景には、膵癌は切除可能例が少なく大規模なRCTを行うことが難しいといった事情に加え、術後に化学放射線療法を行うことの意義に関して米国と欧州で意見が対立していることが大きな要因として挙げられる。後述するように、それぞれの地域で行われたRCTを含む臨床試験の結果の基づき、米国では化学放射線療法に対して肯定的、欧州では化学放射線療法に否定的かつ化学療法に肯定的な見解を持つ研究者が現在大多数を占めており、国際標準の補助療法を確立することが難しい状況になっている。現在欧州では化学放射線療法の是非を問うRCT (化学療法単独vs. 化学療法+化学放射

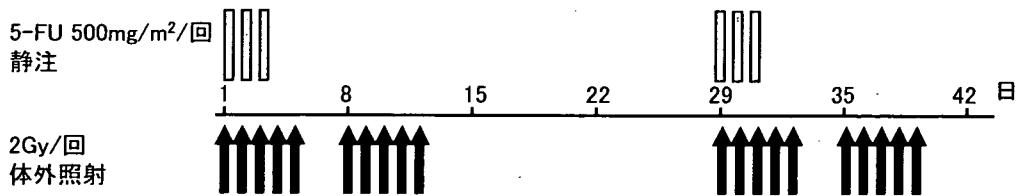
線療法)が進行中であり、これらの臨床試験の積み重ねによって問題が解決されていくことを期待したいが、コンセンサスが得られるためには今後国際的な共同研究が行われる必要があるだろう。

なお、補助療法はその時期により、術前、術中、術後に分類されるが、膵癌に関しては術前、術中補助療法の研究は少ないことから、本稿では術後補助療法(化学放射線療法と化学療法)に焦点を絞って解説する。

3 術後補助化学放射線療法

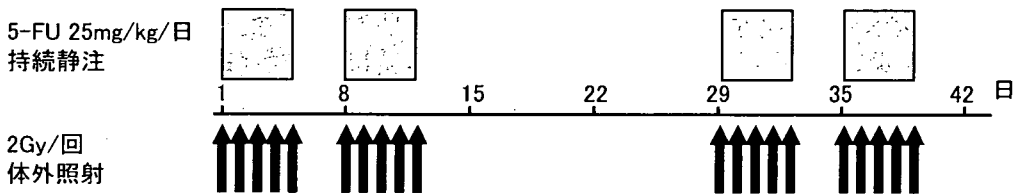
膵癌術後の補助化学放射線療法に関して、これまでに報告されたRCTの結果を表1に示す。GITSGとRTOGは米国、EORTCとESPAC-1は欧州で行われた試験である。

GITSGは20年以上も前に行われたRCTであるにもかかわらず、現在まで影響を及ぼしている試験である。このRCTでは、切除後の化学放射線療法が経過観察のみと比較され、化学放射線療法を受けた群の方が生存期間が有意に優れていたことが示された(生存



- ・放射線は20Gyを1コースとして2週間の休止期間をはさみ計2コース施行(総線量40Gy)。
- ・併用抗癌剤は5-FUを用い、各コースのはじめの3日間に静注で投与。
- ・化学放射線療法終了後は、維持化学療法として週1回の5-FU静注(500mg/m²)を最長2年間施行。

図1 GITSGが用いた化学放射線療法のレジメン



- ・放射線は20Gyを1コースとして2週間の休止期間をはさみ計2コース施行(総線量40Gy)。
- ・併用抗癌剤は5-FUを用い、照射期間中持続静注で投与。
- ・維持化学療法は行わない。

図2 EORTCが用いた化学放射線療法のレジメン

期間中央値 (median survival time; MST) : 20 カ月対 11 カ月, P 値 0.035)⁴⁾. GITSG のレジメンでは分割投与の放射線療法 (20Gy × 2) に 5-FU の静注が併用され, さらに維持化学療法として 5-FU の静注が行われた (図 1). この RCT に関しては, 症例集積不良のため解析対象が 43 人という非常に小規模な試験であったことや, 組織学的治癒切除例を対象としたにも関わらず経過観察群の治療成績が悪すぎるといったことなどが批判されている. しかし米国では, その後この結果を否定するような RCT が報告されておらず, 現在でも化学放射線療法が標準補助療法として認識されている.

一方, 欧州には GITSG の結果に疑問を抱く研究者が少なからず存在し, EORTC によって追試が行われた⁵⁾. EORTC で用いられたレジメンは GITSG と類似しているが, 5-FU は照射期間中持続静注で用いられ, 維

持化学療法は行われなかった (図 2). GITSG よりも多い 114 人の患者を対象に解析が行われた結果, 化学放射線療法群の治療成績は経過観察群よりもやや良好な傾向を示したものの, 統計学的有意差は認められなかった (MST : 17.1 カ月対 12.6 カ月, P 値 0.099).

EORTC の結果を受けて, 欧州では膀胱癌に対する術後化学放射線療法の効果を疑問視する声が強くなったが, 化学放射線療法群の成績がやや良かったことから, 症例数がもっと多ければ有意差がついたのではないかという意見も寄せられた. GITSG も EORTC も結論を導くには規模が小さすぎるといった批判を背景に, 1990 年代に大規模な RCT が ESPAC によって計画された (ESPAC-1)⁶⁾. この RCT では, 化学放射線療法だけでなく化学療法の意義も, 2 × 2 ファクトリアルデザインという手法を用いて検討された (表 2). なお, 化学放射線療法には GITSG のレジメンが採用

表2 ESPAC-1の症例割付と解析方法

		化学放射線療法		合計
		あり	なし	
化学療法	あり	72	75	147
	なし	73	69	142
合計		145	144	

- ・ 症例は、化学放射線療法のみ、化学療法のみ、両方ともあり、両方ともなし(経過観察)の4群に均等に割付けられた。
- ・ 解析する際には、化学放射線療法の有無、化学療法の有無で全体がそれぞれ2分割され、治療成績の比較が行われた。

され、化学療法には5-FUとleucovorin (LV)の併用が用いられている。289人が対象となった最終解析では、後述するように化学療法に関しては延命効果が示されたが、化学放射線療法に関しては有意差が認められず、むしろ化学放射線療法群の成績は非施行群の成績を下回る結果となった(MST: 15.9カ月対17.9カ月, P値0.053)。本試験では放射線治療における品質管理の問題や、割り当てられた治療の完遂率の低さ、解析方法の問題点などが指摘されているが、欧州ではEORTCやESPACの結果に基づいて、術後の化学放射線療法を否定的に考える研究者が多数派となっている。

一方、米国では長らく補助療法に関するRCTの報告が途絶えていたが、最近RTOGが442人を解析対象とした大規模なRCTの結果を報告した⁷⁾。しかしこのRCTの目的は、化学放射線療法の是非を問うことではなく、化学放射線療法に付加して行う化学療法の内容を検討することであった。5-FUを用いた化学放射線療法が両群で行われ、それに付加する化学療法として5-FUとGEMの比較が行われた(図3)。その結果、全症例での解析では5-FU群とGEM群の生存期間に差はなかつ

たものの、腭頭部癌のみを対象とした解析ではGEM群の方が有意に優れた成績であることが報告された(MST: 20.6カ月対16.9カ月, P値0.033)。腭頭部癌のみで解析を行い有意差が認められたことをどのように解釈するか問題が残るが、米国では現在5-FUを用いた化学放射線療法とGEMを用いた化学療法の併用が広く行われている。

化学放射線療法の新たな試みとしては、1990年代後半よりGEMと放射線療法の併用が活発に検討されてきたが、副作用が比較的強いことが明らかになり、GEMの投与量や照射線量を減らす、あるいは照射野を絞るなどといった工夫が必要とされてきた。Blackstockらは、週2回投与のGEM (40 mg/m²)と50.4 Gyの放射線療法を併用するレジメンを用いて第II相試験を行い、MST 18.3カ月という結果を報告している⁸⁾。さらに現在、EORTCがGEM単剤+GEM併用化学放射線療法とGEM単剤療法とを比較する大規模なRCTを欧州行っており、結果が待たれている(EORTC 40013)⁹⁾。その他、注目されている化学放射線療法としては、米国のManson Medical Centerから紹介された3剤(5-FU, CDDP, IFN α)を併用したレジメンがある。彼らは43人の切除例に対してこの治療を行い、5年生存率が55%という極めて良好な成績を報告している¹⁰⁾。現在、米国で再現性をみるための多施設共同の第II相試験が行われており(ACOSOG-Z05031)¹¹⁾、ドイツではこの3剤併用化学放射線療法とESPAC-1で用いられた化学療法(5-FU+LV併用)とを比較するRCTが行われている(CAPRI trial)¹²⁾。

また、近年、放射線治療に分子標的薬剤やワクチン療法などの新しい治療法を併用した補助療法の開発が積極的に試みられている



- ・放射線は休止期間を設けず28回照射(総線量50.4Gy)。
- ・併用抗癌剤は5-FUを用い、照射期間中持続静注で投与。
- ・5-FU群: 5-FU持続静注(5-FU 250mg/m²/日)を化学放射線療法前に3週間、後に4週間×2施行。
- ・GEM群: GEM(1000mg/m²)週1回、3投1休を1コースとして前に1コース、後に3コース施行。

図3 RTOGが用いた化学放射線療法のレジメン

表3 膵癌術後化学療法のRCT

報告者	報告年	治療	患者数	MST (月)	2生率 (%)	P値
Bekkevoldら ¹³⁾ (NORWAY)	1993	ADR + MMC + 5-FU	30	23	43	0.10
		経過観察	31	11	32	
Takadaら ¹⁴⁾ (JAPAN)	2002	5-FU + MMC	81	NA	NA	NS
		経過観察	77	NA	NA	
Neoptolemosら ⁶⁾ (ESPAC-1)	2004	5-FU + LVあり	147	20.1	40	0.009
		5-FU + LVなし	142	15.5	30	
Kosugeら ¹⁵⁾ (JAPAN)	2006	5-FU + CDDP	45	12.5	NA	0.94
		経過観察	44	15.8	NA	
Oettleら ¹⁷⁾ (CONKO-001)	2007	GEM	179	22.1	47.5	0.06
		経過観察	175	20.2	42	
Kosugeら ¹⁸⁾ (JAPAN)	2007	GEM	58	22.3	48.3	0.29
		経過観察	60	18.4	39.8	

MST: 生存期間中央値, 2生率: 2年生存率, NA: データなし, NS: 有意差なし

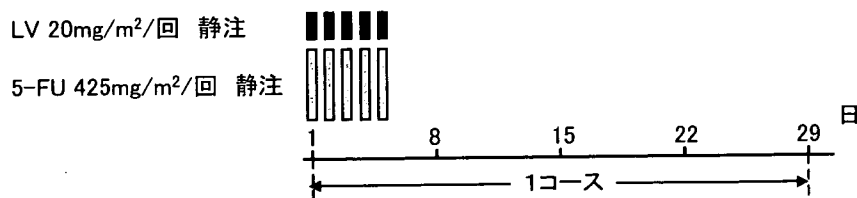
が、まだ効果は明らかになっていない。

4 術後補助化学療法

表3に膵癌に対する術後補助化学療法に関して、これまでに報告されたRCTの結果を示す。米国では前述したように補助化学放射線療法が1980年代より標準治療とみなされてきたため、補助化学療法を評価することは難しい状況にあり、これらの研究は米国以外の欧州や日本で進められてきた。

1990年代の後半にGEMが登場するまで、補助化学療法の中心となってきた薬剤は5-FUであり、いくつかの併用療法が試みら

れている。最も古いものは1993年にノルウェーのBakkevoldらが報告したRCTで、61人のファーター乳頭部癌を含む膵癌切除例を対象として術後AMF療法(ADR + MMC + 5-FU)と経過観察との比較が行われた。彼らは、MSTは23カ月対11カ月と化学療法群が優れていたと報告しているが、全生存期間の解析では有意差は認められなかった¹³⁾。日本でもTakadaらが5-FUとMMCの併用療法と経過観察との比較を、Kosugeらが5-FUとCDDPの併用療法と経過観察との比較を報告しているが、いずれも生存期間に有意差は認められていない^{14, 15)}。



・第1日目から第5日目までleucovorin (LV)および5-FUを静注。その後第28日目まで休薬。
 ・以上を1コースとして6コース施行。

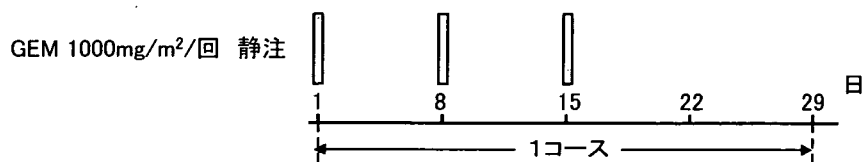
図4 ESPACが用いた化学療法のレジメン

これらの結果とは対照的に、大規模な国際多施設共同試験にて5-FUを用いた術後補助化学療法の有用性を示したのが前述したESPAC-1である。図4にESPAC-1で採用された5-FUとLV併用療法のレジメンを示す。2×2ファクトリアルデザインを用いた補助化学療法に関する解析では、補助化学療法ありの群(147人)のMSTは20.1カ月、補助化学療法なしの群(142人)のMSTは15.5カ月で、補助化学療法を受けた方が生存期間が有意に長かったことが示された(P値0.009)。さらに、ESPAC-1までに報告されたRCT (GITSG, EORTC, Bakkevoldら, Takadaら, ESPAC-1)の結果に基づいてメタアナリシスが行われ、5-FUを中心とする化学療法は有意に死亡のリスクを低下させることが報告された(ハザード比0.75, 95%信頼区間0.64～0.90, P値0.001)¹⁶⁾。このメタアナリシスはESPAC-1の影響を強く受けており(解析対象の半数近くはESPAC-1の症例)、ESPAC-1には前述したように試験の質や解析方法などの点でいくつか問題があることから、これらの結果を世界中の研究者がすんなりと受け入れているわけではない。しかし、大規模なRCTで補助化学療法の延命効果を示したESPAC-1の影響力は大きく、化学療法を膵癌術後補助療法のスタンドガードとする考えが、現在欧州中心に広がっている。

5-FUに続いて、現在活発に研究されてい

るのが、切除不能進行膵癌に対して標準治療となっているGEMである。Oettleらドイツの研究者は、膵癌術後にGEM群と経過観察群との比較を行い(CONKO-001)、2005年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で結果を報告した¹⁷⁾。GEMは一般的な投与方法が用いられ、6コース施行された(図5)。両群合わせて354人が解析対象となり、この試験のプライマリーエンドポイントである無再発生存期間(disease-free survival; DFS)に関しては、GEM群の中央値13.4カ月、経過観察群の中央値6.9カ月で有意にGEM群の方が長いことが示された(P値<0.001)。一方、生存期間に関しては、GEM群のMST 22.1カ月、経過観察群のMST 20.2カ月でGEM群の方が優れた傾向にあったものの、P値0.06で統計学的有意差は証明されなかった(図6)。

GEM vs. 経過観察のRCTは日本でも行われており、第14回欧州癌学会議(ECCO 14)で結果が報告された¹⁸⁾。このRCTでは118人が解析対象となり、GEMはCONKO-001より短い3コースの投与が採用された。DFSの中央値はGEM群が11.4カ月、経過観察群が5.0カ月で、GEM群が有意に優れていた(P値0.01)。しかし、全生存期間に関しては、GEM群が良好であったものの有意差は認められなかった(MST: 22.3カ月対18.4カ月, P値0.29)。GEMの副作用の大半は一過性で重篤なものは稀であったが、Grade 3以上の



・第1日目, 第8日目, 第15日目にGEMを30分で点滴静注。
 ・28日を1コースとして6コース施行。

図5 CONKO-001が用いた化学療法のレジメン

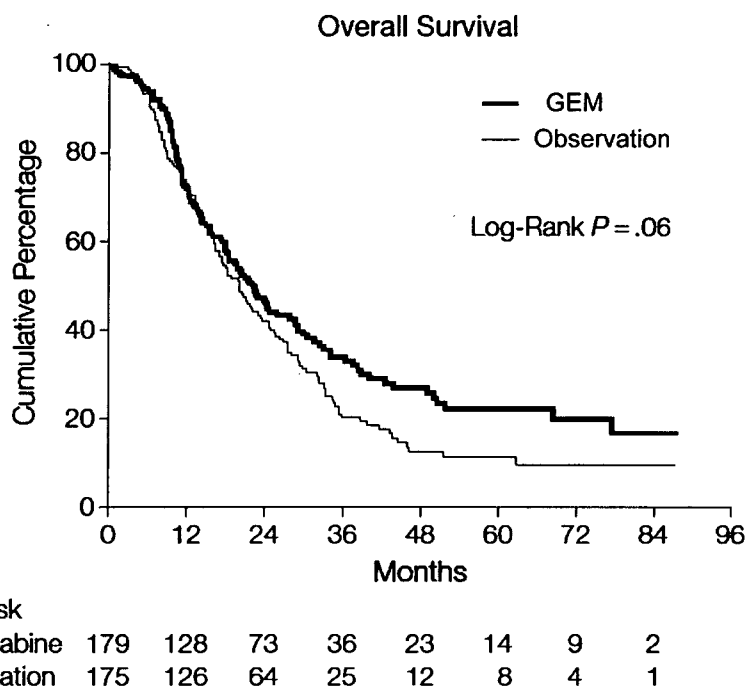


図6 CONKO-001の結果(文献17より引用)

好中球減少が70%に認められた。切除例は非切除例よりも骨髄抑制を始めとする副作用が強く出る可能性があり、注意が必要と思われた。日本の治療成績はCONKO-001の成績と非常に類似しており、高い再現性が認められたことはGEMによる術後補助化学療法の有効性を示唆していると考えられた。

現在欧州では、経過観察、5-FU + LV, GEMの3群を比較した大規模なRCT (ES-PAC-3)が行われている¹⁹⁾。また、わが国では進行膵癌に対してTS-1が良好な治療成績を示し膵癌に対する保険適応となったことを受けて、TS-1を用いた補助化学療法の開発

が現在活発に行われている。

5 まとめ

膵癌に対して、世界標準の補助化学療法は確立していないが、近年RCTが活発に行われており、エビデンスが蓄積されつつある。

米国は、欧州から化学放射線療法に否定的な報告がされた後でも、依然化学放射線療法を支持する姿勢を貫いており、最近では、NCIのデータベースから3,008人の膵癌切除例の情報を収集し、放射線治療を受けた群の方が受けなかった群よりも生存期間が有意に長かったこと(MST 17カ月対12カ月, P値

<0.0001)が報告されている²⁰⁾。しかし一方で、術後の放射線治療の研究はやや停滞気味な印象があり、最近では術前の補助化学放射線療法の開発が活発化しているようである。

欧州では、ESPAC-1、CONKO-001の影響で、現在5-FU + LVもしくはGEMが術後補助化学療法として広く受け入れられている。

これらのどちらがより優れているかに関しては、近い将来ESPAC-3が明らかにするであろう。欧州では、より有効な補助化学療法の開発に力が入られており、併用化学療法や分子標的薬剤などが積極的に試みられている。また、化学放射線療法と化学療法を比較するRCTも進行中であり、結果が待ち望まれる。

わが国もCONKO-001や自国で行われたRCTの結果を受けて、膵癌切除後にGEMを投与することが、選択肢の一つとして認められつつある。TS-1を用いた補助化学療法も期待されており、今後の研究の進展が楽しみである。ただし、これらの治療を検討する際は、膵癌では標準的な補助療法は確立しておらず経過観察も選択肢の一つであることを患者に十分説明した上で、副作用に細心の注意を払って行うことを忘れてはならない。

文 献

- 1) Jemal A, Siegel R, Ward E et al : Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57 : 43-66, 2007
- 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) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al : Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with 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) Kalsner MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120 : 899-903, 1985
- 5) Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahnoud 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, 1999
- 6) 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
- 7) Regine WF, Winter KW, Abrams R et al : RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24 : 1802, 2006 (suppl 18, abstr 4007)
- 8) Blackstock AW, Mornex F, Partensky C et al : Adjuvant gemcitabine and concurrent radiation for patients with resected pancreatic cancer : a phase II study. *Br J Cancer* 95 : 260-265, 2006
- 9) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00064207?term=EORTC+AND+pancreatic+cancer&rank=1>
- 10) Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW : Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 185 : 476-480, 2003
- 11) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00059826?term=ACOSOG+Z05031&rank=1>
- 12) Knaebel HP, Märten A, Schmidt J et al : Phase III trial of postoperative cisplatin, interferon alpha-2b, and 5-FU combined with external radiation treatment versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma - CapRI: study protocol. *BMC Cancer* 5 : 37, 2005
- 13) Bakkevold KE, Arnesjø 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, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 29A : 698-703, 1993
- 14) Takada T, Amano H, Yasuda H et al : Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective

- randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 95 : 1685–1695, 2002
- 15) Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K et al : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP) . A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36 : 159–165, 2006
- 16) Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C et al : Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92 : 1372–1381, 2005
- 17) 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
- 18) Kosuge T, Ueno H, Matsuyama Y et al : A randomized phase III study comparing gemcitabine monotherapy with observation in patients with resected pancreatic cancer. *ECCO 14, 2007* (abstr 3504)
- 19) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00058201?term=ESPAC3&rank=1>
- 20) Hazard L, Tward JD, Szabo A et al : Radiation therapy is associated with improved survival in patients with pancreatic adenocarcinoma : results of a study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry data. *Cancer* 110 : 2191–2201, 2007

*

*

*

Pharma

The Review of Medicine and Pharmacology

Medica

Volume 26

別刷

メディカルレビュー社

切除可能膵癌に対する 補助療法

国立がんセンター中央病院肝胆膵内科*, 肝胆膵外科**

上野 秀樹*, 奥坂 拓志*, 小菅 智男**

KEY WORDS

- 膵癌
- 補助療法
- 放射線療法
- 化学療法

はじめに

膵癌患者の2割程度は外科切除の対象となるが、その多くは再発してしまうため、切除例の生存期間中央値 (median survival time ; MST) は18ヵ月前後、5年生存率は10~20%と不良である。切除例の予後を改善するために、抗癌剤や放射線を用いた補助療法が近年積極的に試みられており、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) に基づくエビデンスも増えつつある。本稿では、膵癌に対する補助療法の現状と展望について、術後補助療法を中心に解説する。

I. 膵癌補助療法の現状

切除可能膵癌に対しては主に術後補助療法の開発が進められてきたが、RCTの報告は少なく、その結果は一定していない^{1)~6)} (表)。切除後の補助化学放射線療法に関しては、5-FU併用

放射線療法+5-FU (5-FURT→5-FU) を受けた患者群のほうが経過観察のみの群よりも有意に生存期間が優れていたことを示す小規模なRCTが1985年に米国のグループ (GITSG) から報告され¹⁾、以後、現在に至るまで米国では化学放射線療法が標準的な補助療法として認識されている。しかし、その後、欧州で行われた2つのRCT (EORTC, ESPAC-1) では、いずれも切除後の補助化学放射線療法の延命効果を証明することはできなかった²⁾³⁾。一方、切除後の補助化学療法に関しては、欧州や日本で活発に研究が行われており、近年いくつかのRCTが報告されている。それらのなかで、5-FU中心の補助化学療法に関しては4つのRCTが報告されており、症例数の少ない3つのRCTでは明らかな延命効果は証明されなかったが、ESPAC-1では5-FU+ロイコボリン (LV) による補助化学療法を受けた群は受けなかった群よりも生存期間が有意に長かったことが示された^{3)~6)}。

Adjuvant therapy for
resected pancreatic cancer

Hideki Ueno

Takuji Okusaka (医長)

Tomoo Kosuge (副院長)

表. 膵癌術後補助療法のRCT

報告者	報告年	治療	患者数	MST(月)	2年生存率(%)	p値	
Kaiserら ¹⁾ (GITSG)	1985	5-FURT→5-FU	21	20	42	0.035	
		経過観察	22	11	15		
Klinkenbijlら ²⁾ (EORTC)	1999	5-FURT	60	17.1	37	0.099	
		経過観察	54	12.6	23		
Bekkevoldら ⁴⁾ (NORWAY)	1993	ADR+MMC+5-FU	30	23	43	0.10	
		経過観察	31	11	32		
Takadaら ³⁾ (JAPAN)	2002	5-FU+MMC	81	NA	NA	NS	
		経過観察	77	NA	NA		
Kosugeら ⁶⁾ (JAPAN)	2006	5-FU+CDDP	45	12.5	NA	0.94	
		経過観察	44	15.8	NA		
Neoptolemosら ³⁾ (ESPAC-1)	2004	5-FURTあり	145	15.9	29	0.053	
		5-FURTなし	144	17.9	41		
		5-FU+LVあり	147	20.1	40		0.009
		5-FU+LVなし	142	15.5	30		

5-FURT：5-FU併用放射線療法，MST：生存期間中央値，NA：データなし
Bekkevoldらの報告はVater乳頭部癌症例含む。

ESPAC-1は膵癌に対する補助療法のRCTとしては大規模であり，補助化学療法の延命効果をはじめて示した試験として評価されたが，試験デザインの複雑さやquality controlの悪さを指摘する声もあり，5-FUを中心とする補助化学療法に対する世界的な見解は定まっていない。以上のように，膵癌の補助療法に関しては化学放射線療法を標準とする米国と化学療法を中心に考える欧州との間で意見の相違があり，現時点では世界的なコンセンサスが得られた標準治療は確立していない⁷⁾⁸⁾。

II. 新しい補助療法の試み (最近報告された 臨床試験および 進行中の臨床試験)

1. 補助化学放射線療法

米国ではGITSGの結果に基づき5-FURT→5-FUが標準治療とされて

きたが，さらに治療成績を向上させるためにさまざまな取り組みが行われている。

2006年のASCOで報告されたRTOG 9704は，化学放射線療法に付随して行う化学療法の意義を検討するために行われたRCTである⁹⁾。対象は肉眼的に治癒切除が得られた膵癌患者で，切除後に5-FU→5-FURT→5-FUを受けた患者群とゲムシタピン(GEM)→5-FURT→GEMを受けた患者群の治療成績が比較された。5-FURTは，GITSGの際には2週間の休止期間をはさんだ総線量40Gyの体外照射と短期間の5-FU急速静注が用いられたが，RTOGではより高い効果を期待して，休止期間を設けない総線量50.4Gyの体外照射と持続静注の5-FU (250mg/m²/日)が採用された。5FURTの前に約1ヵ月間化学療法(5-FUもしくはGEM)を行うレジメンが採用されたのは，術後の回復期に比較的低侵襲な化学療法を入れる

ことによって，できるだけ補助療法を早く開始することを期待したものとされる。なお，膵癌補助療法のRCTでははじめて照射野の前向きな品質保証が行われた。1998年より330人の登録を目指して試験が開始されたが，登録が順調だったためパワーを増やすことを目的に目標症例数が518人に変更され，さらに膵頭部のみの解析もプライマリーエンドポイントに追加された。全登録例538人中解析対象となったのは442人で，442人全例での解析では5-FU群とGEM群の間に生存期間の差は認められなかった(MST：5-FU群1.41年 vs. GEM群1.57年，p=0.15)。しかし，膵頭部癌のみ(381人)の解析ではGEM群が有意に生存期間が優れていたことが示された(MST：5-FU群1.41年 vs. GEM群1.72年，p=0.033)。GEM群のほうが血液毒性は強かったが発熱性好中球減少の頻度には変わりはなく，両群とも治療の完遂率は80%以

上と良好であった。この結果に基づき、研究者らは5-FURTにGEMを併用する治療の有用性が証明されたと報告している。本試験は術後に5-FUとGEMをはじめて比較したRCTとして興味深いのが、なぜ膵頭部癌のみで解析を行ったのか、またなぜ膵頭部癌でのみ有意差が得られたのか、理由は明らかになっていない。

化学放射線療法自身の工夫としては、照射の際に5-FUの代わりにGEMを併用した放射線療法(GEMRT)が1990年代後半より活発に試みられてきた。しかし、研究が進むにつれてGEMRTの血液毒性や消化器毒性は予想以上に強いことが明らかになり、GEMの減量や照射線量の減量、照射野の縮小などが必要とされた。Blackstockらは40mg/m²という非常に低用量のGEMを週2回、50.4Gyの照射期間中に投与方法を用いてGEMRTの第Ⅱ相試験を行った¹⁰⁾。46人の膵頭部癌患者が治療を受け、無再発生存期間(disease-free survival; DFS)の中央値は10.3ヵ月、MSTは18.3ヵ月という成績が報告された。病理組織学的治癒切除例(R0)を対象とした割に平凡な成績であるが、彼らは再発例のなかで局所再発をきたした患者が18%と低率であったことから良好な局所コントロールが得られたことを主張している。一方Demolsらは、GEM単独の化学療法を2コース投与後に週1回投与のGEM(300mg/m²)と総線量45Gyの体外照射を併用したGEMRTを30人の膵頭部癌切除例(R0)に対して行い、DFS中央値は14.5ヵ月、MSTは19ヵ月であったことを報告している¹¹⁾。副作用のため照射期間中に40%の患者がGEMの減量を必要としたが、重篤な毒性は認め

られなかった。この結果に基づき、現在欧州ではEORTCがGEM→GEMRTとGEM単独とを比較する第Ⅱ/Ⅲ相試験を行っている(EORTC40013)¹²⁾。本試験では538人の膵頭部癌病理組織学的根治切除例が集積される予定で、GEM→GEMRT群はGEM 2コース→50.4Gyの体外照射+週1回のGEMを、GEM単独群はGEMの通常投与4コースを受けることになっている。化学放射線療法と化学療法とを直接比較したRCTは過去になく、どのような結論が導き出されるのか、結果が楽しみである。異なる方法としては、GEMの投与量を重視して放射線の照射野を絞ったGEMRTが試みられている。Allenらは、GEMは1,000mg/m²の週1回投与に固定し、徐々に照射線量を増加する第Ⅰ相試験を行い、総線量39Gyが最大耐用量であったことを報告している¹³⁾。また、術後にGEMRTなどの化学放射線療法を行うのは体力的に負担がかかるため、術前に補助療法として行う方法が最近米国で積極的に試みられている。

その他、注目されている化学放射線療法のレジメンに、Virginia Mason Medical CenterのPicozziらが行ったInterferon-based chemoradiationがある¹⁴⁾。彼らは43人の膵頭部癌切除例を対象に、45~54Gyの体外照射に5-FUの持続静注とシスプラチン、alpha-interferonとを併用した化学放射線療法の第Ⅱ相試験を行い、毒性は強かったものの5年生存率が55%と非常に良好であったことを報告している。このレジメンに関しては、現在米国で追試(多施設共同第Ⅱ相試験)が行われており(ACOSOG-Z05031)¹⁵⁾、さらにドイツのHeidelberg大学で、このレジメンとESPAC-1で用いられた化学療法(5-FU

+LV併用)とを比較するRCT(CapRI trial)が行われている¹⁶⁾。

2. 補助化学療法

ESPAC-1では5-FU+LVが化学療法のレジメンに採用され、補助化学療法の有用性が示された。一方、進行膵癌ではBurrissらが行ったRCTでGEMが5-FUよりも優れた成績を示したため、1990年代後半よりGEMが標準治療として認識されている¹⁷⁾。進行膵癌での結果を受けて、補助化学療法の領域でも興味の対象は現在GEM-based chemotherapyに移行しつつある。

2005年のASCOで、ドイツの研究者らからGEM vs. 経過観察のRCTの結果が発表された(CONKO-001)¹⁸⁾。このRCTのプライマリーエンドポイントはDFSで、登録された肉眼的治癒切除例(R0, R1)368例中354人が解析対象となった。治療群ではGEMの標準投与が合計6コース行われ、経過観察群は明らかな再発を認めるまで抗癌治療を受けなかった。GEMの毒性は比較的軽度であり、62%が予定された6コースを完遂した。再発の解析では、GEM群のDFS中央値が13.4ヵ月、1年DFS率が58%、経過観察群のDFS中央値が6.9ヵ月、1年DFS率が31%で有意にGEM群が優れていた(p<0.001)。また、R0とR1に分けたサブグループ解析でもDFSは有意にGEM群で長かった。一方、全生存期間に関しては、GEM群のほうが良好な傾向を示したものの、わずかな差で有意差は認められなかった(GEM群 MST 22.1ヵ月、2年生存率47.5%、経過観察群 MST 20.2ヵ月、2年生存率42%、P=0.06)。ちなみにGEMを1コースも完遂できなかった患者などを除外したqualified

analysis (n=311)ではGEM群のMSTが24.2ヵ月、経過観察群が20.5ヵ月で有意差が示された(p=0.02)。

類似したRCTが日本でも行われており、その結果が2007年のECCO14で報告された¹⁹⁾。このRCTでも、R0, R1の症例が対象となり、3年間で119人が登録され118人が解析対象となった。GEM群に対しては、CONKO-001よりも短い3コースの治療が行われ、3コース完遂率は76%であった。GEM関連の重篤な毒性はまれであったが、Grade 3以上の好中球減少が約70%の患者に認められ、切除後は副作用が強く出る可能性が示唆された。DFSに関しては、GEM群が経過観察群よりも有意に優れた結果となった(GEM群：DFS中央値11.4ヵ月、1年DFS率49.0%、経過観察群：DFS中央値5.0ヵ月、1年DFS率26.7%、p=0.01)。一方、全生存期間については、有意差こそ認められなかったものの(p=0.29)、GEM群のMST 22.3ヵ月、経過観察群18.4ヵ月、ハザード比0.75(95%信頼区間0.51~1.22)で、GEMに良好な傾向が認められた。これらの結果はCONKO-001の結果と非常に似ており、GEMの補助療法としての有用性が高い再現性をもって示されたと考えられる。

現在、5-FU+LVとGEMの比較を目的とした、大規模な補助化学療法のRCTが国際共同試験として行われている(ESPAC-3)²⁰⁾。対象は肉眼的治癒切除例(R0, R1)で、両群合わせて1,030人の登録が見込まれており、治療期間はそれぞれ6コース(6ヵ月)が予定されている。補助療法の領域でもGEMが5-FUを凌駕することができるのか、結果が注目される。また、わが国では

進行膵癌に対してTS-1が良好な効果を示したことから²¹⁾²²⁾、補助療法への応用が現在期待されている。

おわりに

切除可能膵癌に対する補助療法に関しては十分なエビデンスがなく、混沌とした状況が続いていた。しかし、最近大規模なRCTが活発に行われるようになり、方向性が徐々にみえ始めている。膵癌患者の予後改善のために、今後優れた補助療法が開発されることを期待したい。

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, 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, 1999
- 3) 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
- 4) Bakkevold KE, Arnesjø 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, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 29A : 698-703, 1993
- 5) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al : Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 95 : 1685-1695, 2002
- 6) Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, et al : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP). A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36 : 159-165, 2006
- 7) Saif MW : Controversies in the adjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma. *JOP* 8 : 545-552, 2007
- 8) Mulcahy MF : Adjuvant therapy for pancreas cancer : advances and controversies. *Semin Oncol* 34 : 321-326, 2007
- 9) Regine WF, Winter KW, Abrams R, et al : RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24 : 1802, 2006 (suppl 18, abstr 4007)
- 10) Blackstock AW, Mornex F, Partensky C, et al : Adjuvant gemcitabine and concurrent radiation for patients with resected pancreatic cancer : a phase III study. *Br J Cancer* 95 : 260-265, 2006
- 11) Demols A, Peeters M, Polus M, et al : Adjuvant gemcitabine and concurrent continuous radiation (45 Gy) for resected pancreatic head carcinoma : a multicenter Belgian Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 : 1351-1356, 2005
- 12) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00064207?term=EORTC+AND+pancreatic+cancer&rank=1>
- 13) Allen AM, Zalupski MM, Robertson JM, et al : Adjuvant therapy in pancreatic cancer : Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent full-dose gemcitabine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 : 1461-1467, 2004
- 14) Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW : Interferon-based adjuvant che-

- moradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 185 : 476 - 480, 2003
- 15) [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00059826?term=ACOSOG + Z05031&rank=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00059826?term=ACOSOG+Z05031&rank=1)
- 16) Knaebel HP, Marten A, Schmidt J, et al : Phase III trial of postoperative cisplatin, interferon alpha-2b, and 5-FU combined with external radiation treatment versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma -- CapRI : study protocol. *BMC Cancer* 5 : 37, 2005
- 17) 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
- 18) 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
- 19) Kosuge T, Ueno H, Matsuyama Y, et al : A randomized phase III study comparing gemcitabine monotherapy with observation in patients with resected pancreatic cancer. *ECCO 14*, 2007 (abstr 3504)
- 20) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00058201?term=ESPAC3&rank=1>
- 21) 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
- 22) 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)

画像診断による膵癌術前進行度診断—正診率の向上をめざして—

MDCT による術前 Staging の評価*

元井 冬彦¹⁾・福山 尚治¹⁾・江川 新一¹⁾・海野 倫明¹⁾

要約：膵癌の切除適応を決定する上で、術前 Staging は重要である。Multidetector CT (MDCT) の利用により、多断面の観察や血管再構築が容易となり、膵癌術前画像診断は向上したと考えられる。MDCT が導入されて以降、術前に当院で MDCT が施行され、切除された通常型膵癌 77 例を対象に、MDCT 画像を review し、結果を病理所見と比較し、診断精度を検証した。評価項目は、膵癌取扱い規約 (第 5 版) に従い、膵局所進展度 (T 因子)、リンパ節転移 (N 因子) を記載し、Staging を行った。T 因子は、正診率 63.6%、過小評価 16.9%、過大評価 19.5% であった。T 因子の錯誤の要因としては、門脈浸潤の過大評価と膵外神経叢浸潤の過小評価が最も頻度が高かった。一方、N 因子は、正診率 44.2%、過小評価 40.3%、過大評価 15.6% であり、過小評価の傾向が強かった。進行度は、正診率 51.9%、過小評価 28.6%、過大評価 19.5% であり、N 因子の錯誤による過小評価が問題であった。MDCT を用いた Staging は、局所進展度の評価は概ね良好であるが、リンパ節転移に関し、形状のみでは診断に限界があり、他の modality や迅速診断などを考慮し、精度を高める工夫が必要であると考えられた。

Key words : pancreatic carcinoma, MDCT, pre-operative Staging

はじめに

浸潤性膵管癌 (通常型膵癌) は、治療成績不良な難治性悪性腫瘍の最たるものであり、長期生存を可能にする唯一の治療法は切除である。しかしながら、切除後も高頻度に再発を来すため、切除例でも 5 年生存率は 10% 程度にとどまるのが現状である¹⁾。膵癌は比較的高齢者に発生することが多く、一方、膵切除 (およびその後の集学的治療) には侵襲を伴うため、切除適応を正確に決定することは、治療上必須である²⁾。

膵癌切除後の生存期間は進行度により層別化されており¹⁾、精度の高い Staging は、切除適応決定に重要である。膵癌術前診断の modality には、US (EUS)、CT、MRI、血管造影などがある。特に血管造影は、脈管浸潤の診断重要視されてきた。

1980 年代後半の Helical CT および power injector

の利用により、1~2 mm のスライス厚と volume data が利用可能となり、膵癌診断にも重大な影響を与えた^{3,4)}。さらに、1990 年代後半以降に登場した Multidetector CT (MDCT) 三次元画像再構成の質を飛躍させたため、小腫瘍の描出とともに、CT による進行度診断能を格段に向上させた^{2,5)}。薄層画像の再構成による三次元画像は、従来 MRI の優位性であった多断面の観察を可能にした^{6,7)}。さらに、血管再構築画像を用いることで、従来の血管造影の脈管侵襲診断に於ける役割は相対的に低下したと考えられている⁸⁾。

今回、MDCT による術前 staging に関する報告をまとめつつ、当科で MDCT と手術を施行した症例に対して、MDCT による術前画像 Staging を病理 Staging と対比することで、その精度と問題点を抽出し、考察を加えた。

I. 対象と方法

2000 年から 2006 年までの 7 年間に、術前 MDCT を施行した上で切除され、術後病理学的に通常型膵癌と確定診断された 77 例を対象に検討を行った。撮像条件

* Evaluation of Pre-operative Staging for Pancreatic Carcinoma with MDCT

1) 東北大学消化器外科 (〒 980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1)

表 1 対象症例

年齢 (平均)	34~83 (64.0)
性 (男性:女性)	47:30
腫瘍主座 (頭部:体尾部)	58:19
切除術式 (PD:DP:TP)	53:18:6
門脈合併切除 (あり:なし)	31:46
進行度 (総合)	
Stage I	3
Stage II	2
Stage III	19
Stage IVa	34
Stage Vb	19

東北大学肝胆膵外科 (2000~2006)

は、2000~2003年までは、RLight-speed Qxi (GE社) の4 channel, 1.25 mm sliceで行い、2004~2006年は、R Somatom sensation cardiac (Siemens社) の16 channel, 1 mm sliceで行った。当施設に於ける膵癌切除適応は、①遠隔転移がない、②上腸間膜動脈・腹腔動脈根部に直接浸潤がない、である。MDCT画像をblindでretrospectiveに取扱い規約に準じてreviewし、結果を病理所見と比較して、その診断精度を検証した。評価項目は、膵癌取扱い規約(第5版)に従い、膵局所進展度(T因子)、リンパ節転移(N因子)を記載し、Stagingを行った。

内訳は、男性47例、女性30例、手術時年齢は34~83(平均64.0±9.8)歳であり、腫瘍主座は膵頭部58例、体尾部19例であった。切除術式は、膵頭十二指腸切除が53例、膵体尾部切除が18例、膵全摘が6例であり、門脈合併切除は、31例(40%)に施行された。総合進行度は、Stage Iが3例、Stage IIが2例、Stage IIIが19例、Stage IVaが34例、Stage IVbが19例であった(表1)。

II. 膵癌の進展度診断

膵癌の進展度診断には、膵癌取扱い規約とTNM分類の両者が用いられている⁹⁾。本邦では膵癌取扱い規約が広く用いられており、TNM分類に近い形に改訂が進められている。以下本稿では、膵癌取扱い規約に基づき進展度診断を記載する。局所進展度因子(T)は、T3規定因子(膵前方組織浸潤:S, 膵後方組織浸潤:RP, 膵内胆管浸潤:CH, 十二指腸浸潤:DU)とT4規定因子(動脈系浸潤:A, 門脈系浸潤:PV, 膵外神経叢浸潤:PL, 他臓器浸潤:OO)で表現される。T3規定因子のうち、RPは剝離面癌浸潤(DPM)の発生に寄与する。DPM陽性例は、予後不良であることが知られており^{1,10)}、術前にRPを診断することは手術の根

治性を想定する上で重要である。T4因子は、切除の可否・術式の決定(門脈合併切除, 神経叢切除など)を規定するため、術前に確実に診断されなければならない。

III. 局所進展度因子(T)

腫瘍が膵前方(腹側)脂肪組織に突出している場合には、その診断は容易であるが、浸潤型を示す多くの膵癌の場合、膵に接する前方脂肪織の濃度上昇や腫瘍方向に向かう索状影が浸潤の指標となる¹¹⁾。間接所見としては、胃結腸静脈幹付近の分枝の拡張やencasementがあり、診断の一助となる。前上膵十二指腸動静脈が前方進展(および横行結腸間膜への浸潤)の評価に有用であるとの報告がある¹²⁾。MDCTにおいては、single detector CT (SDCT)に比べ、空間分解能が向上し小静脈の所見の拾い上げがさらに容易になった¹¹⁾。MDCT診断と病理診断の一致率は67%で、過大評価の傾向が指摘されている¹³⁾。

膵後方組織への浸潤も、膵に接する後方脂肪織の濃度上昇や腫瘍方向に向かう索状影が浸潤の指標となる。また、それら所見が明らかでない場合でも、腫瘍の後面と脂肪織の間に正常膵組織の介在をみない場合には、浸潤の可能性大と捉えるべきである¹¹⁾。後下膵十二指腸動静脈の所見が、後方進展の指標との報告もある¹²⁾。一方で、しばしば認められる随伴性膵炎(腫瘍による膵管閉塞)や胆道ドレーナージュチューブの留置により周囲脂肪織の濃度上昇を認める場合があり、判定困難な症例(偽陽性)も少なからず存在することに留意する⁵⁾。前方進展と同様、過大評価の傾向が指摘されている¹³⁾。

膵頭部癌に多く認められる膵内胆管・十二指腸への浸潤は、手術方針・術式決定にはあまり寄与しないと考えられる。胆管の閉塞や十二指腸内腔への腫瘍の突出など明らかな所見を認める場合には、診断が容易である¹¹⁾。MDCTにおいては、Multiplanar Reconstruction (MPR)など画像再構築により浸潤部の解剖学的理解が容易になったといえる。また、Maximum Intensity Projection (MIP)画像は膵および周囲の動静脈解剖に有用であり¹²⁾、後上膵十二指腸動静脈は、膵内胆管浸潤および十二指腸下行脚への浸潤の指標に、また前下膵十二指腸動静脈は十二指腸水平脚への浸潤の指標になるとされる¹²⁾。

脈管系への浸潤は、腫瘍による狭窄(変形)・閉塞とともに、腫瘍と脈管の接する範囲が脈管の半周^{14,3,15)}を目安にして診断を行う。MDCTにおいては血管再構築



图 1

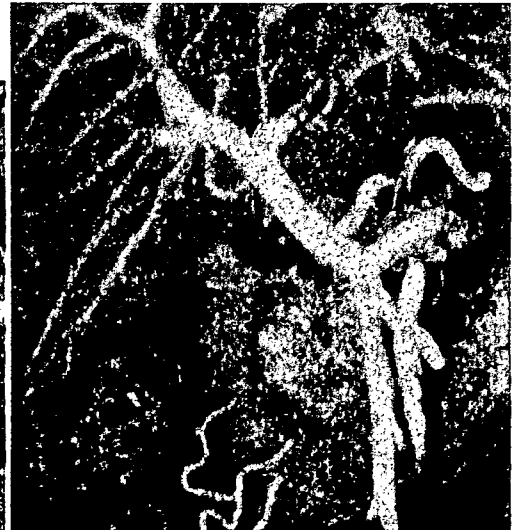


图 2

Resectable case

Unresectable case

PL(-)

PL(+)

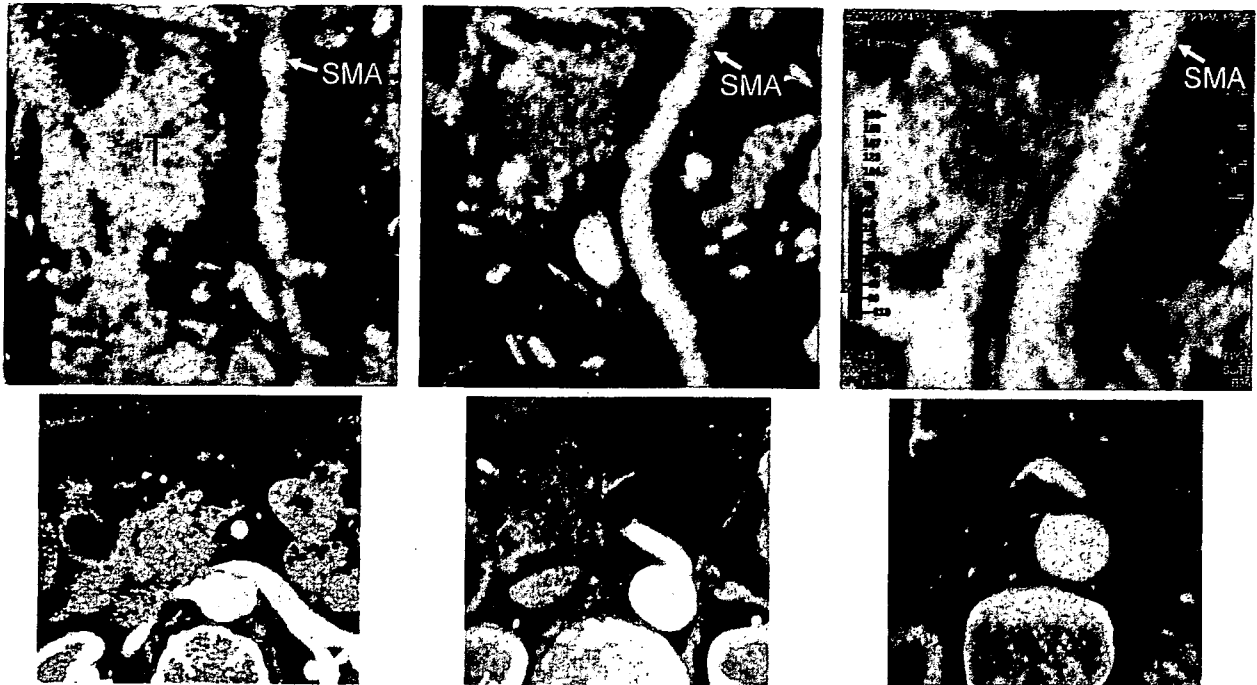


図 3

(CT angiography) が可能であり、MIP 画像や MPR 画像を用いて、腫瘍と脈管所見を同時に評価し得るので^{5,8,11,12,16-18}、浸潤範囲から切除長を予想するのに有用である。MDCT で標的血管に対する MPR 画像を作成して評価すると正診率 88% (感度 74%, 特異度 98%) であり、軸位断よりも正確に評価が行えるとの報告がある^{12,19-21}。MDCT による診断所見と病理診断との一致率では、門脈浸潤で 80%, 動脈浸潤で 93%, 診断不一致は過大評価が多いことが指摘されている¹³。門脈浸潤を評価するために作成した、MPR 画像 (図 1) と MIP 画像 (図 2) を示す。軸位断に比べ、浸潤部位・浸潤範囲を二次元的に理解するのが容易であり、Staging のみならず手術の planning にも有用である。

膵外神経叢は、膵頭神経叢第 1 部、第 2 部、上腸間膜動脈神経叢、総肝動脈神経叢、肝十二指腸間膜神経叢、脾動脈神経叢、腹腔神経叢から成る。神経叢は、CT 画像では明らかな構造物として認識できないが、上腸間膜動脈、総肝動脈、腹腔動脈との脈管から膵背側 (膵鉤部左縁) の間に線維性組織として存在するため、脈管と膵鉤部を含む断面で評価することになる¹¹。間接所見として、下膵十二指腸動静脈の所見 (狭窄・拡張) が膵頭神経叢第 2 部浸潤の指標となる¹²。上腸間

膜動脈に沿う Curved planar reformation (CPR) 画像を構築して膵外神経叢浸潤を評価した (図 3)。軸位断と比べ、検出能には差を認めてはいないが、浸潤像 (浸潤部位) の解剖学的理解は容易である。

他臓器への浸潤は、膵周囲隣接臓器 (下大静脈、腎、腎静脈、副腎、胃、大腸、脾臓) への進展であり、切除の可否や合併切除に伴う術式決定に重要である。RP と同様に、腫瘍と標的臓器の間に正常膵組織の介在をみない場合には、直接浸潤を疑う。MDCT においては、MPR で多段面の観察が容易である。

MDCT を用いた画像評価による T 因子と、病理標本の検索から得られた病理学的 T 因子を比較すると、表の結果が得られた (表 2)。正診率は 63.6% で、過小評価 16.9%, 過大評価 19.5% であった。過小評価のうち画像 T3→病理 T4 の錯誤が 8/13 (62%) を占め、一方、過大評価は画像 T4→病理 T3 の錯誤が 11/15 (73%) を占めていた。さらに、画像 T3→病理 T4 の過誤の内訳では、膵外神経叢浸潤の過小評価が 6 例で最も多く、画像 T4→病理 T3 の過誤の内訳では、門脈浸潤の過大評価が 9 例で最も多かった (表 3)。