

膵癌術前化学療法の意義*

東京女子医科大学消化器外科

林 和彦 羽鳥 隆 山本 雅一

* The role of neoadjuvant chemotherapy for pancreatic cancer

キーワード：膵癌，術前化学療法，RCT

要旨：膵癌は診断時にすでに手術不能な高度進行癌が多く，非常に予後不良な疾患である。唯一手術のみが根治の可能性のある治療法だが，切除可能と思われるような症例でも顕在化しない微小転移巣を有することが多い。治療成績向上のためには手術や放射線治療などの局所治療に加えて全身治療である化学療法に期待が寄せられているが，いまだ膵癌の術前化学療法に関してはRCTによるエビデンスがなく，その有用性は明らかではない。術後のRCTで予後延長効果がみられた gemcitabine や新規薬剤である TS-1[®]などを基幹薬剤とした術前化学療法のRCTを早期に施行すべきである。

はじめに

膵癌は早期診断の困難さから，診断された時点で手術不能な高度進行癌が多く，世界的にみても消化器癌のなかで最も予後不良な疾患である。2007年の American Cancer Society の統計では，米国において膵癌は癌関連死因の第4位であるが，37,170人が新たに膵癌と診断され，33,370人が膵癌で死亡したと報告されている¹⁾。また，わが国でも厚生労働省の2006年度人口動態統計では約23,000人が膵癌で死亡したと報告され，癌関連死因の第5位を占めているが²⁾，「大阪府におけるがん登録」からの報告では膵癌の5年相対生存率は約6%であり，乳癌の79%，結腸癌の55%に比してきわめて低い³⁾。治療切除された症例においても最終的には90%以上が再発してしまうことから，膵癌は切除可能と思われるような症例でもすでに微小転移巣を有することが多いと考えられ，治療成績の向上のために手術や放射線治療などの局所治療

に加えて全身治療である化学療法に大きな期待が寄せられている。

本稿では，膵癌の術前化学療法について，その背景因子と意義，現在までのエビデンスや今後の展望などについて述べる。

膵癌の手術と術後治療

他の固形癌と同様，現在でも膵癌では手術のみが唯一治癒を期待できる治療であるが，適応となるような限局性の膵癌は全体の10~20%にすぎず，日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括によれば，切除例でも生存期間中央値(MST)は11.7か月，5年生存率は13.4%と予後は非常に不良である⁴⁾。また，直径2cm以下の小膵癌でも約半数はリンパ節転移をもつうえに，過去に国内外で行われたRandomized Control Trial (RCT)の結果からは膵癌の拡大手術は生存率の改善に寄与しないことも明らかになってきた^{5~8)}。肝転移や腹膜播種を含む遠隔転移のある症例，上腸間膜動脈や腹腔動脈

幹への浸潤がみられる症例、大動脈リンパ節転移を有する症例は外科手術の適応はないというコンセンサスは世界的な合意を得つつあるが、切除例の治療成績をさらに向上させるための集学的治療に関して明らかなエビデンスとなるような臨床試験の報告は少ない。

肉眼的治癒切除症例の予後向上のためには潜在的な微小転移、微小遺残の制御が不可欠であるが、米国ではすでに 1985 年に Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) が prospective trial を行い、術後に 40 Gy+5-FU の化学放射線療法を施行した群では手術単独群に比して有意に予後が良好であったと報告している⁹⁾。しかしながら欧州で 1999 年に報告された European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) による同様の RCT では、両群の全生存期間や局所再発率に有意差はなかった¹⁰⁾。さらに、その後行われた European Study Group for Pancreatic Cancer の RCT (ESPAC-1) では 2×2 factorial design による randomization を用い、術後放射線療法を付加しても手術単独群に比して予後の延長は得られなかったが (MST=15.5 vs 16.1 months), 術後化学療法を付加した場合には有意に予後が延長したと報告しており (5 年生存率=21 vs 8%, $p=0.009$, MST=19.7 vs 14 months, $p<0.0005$), 欧州では術後放射線療法の意義については懐疑的な姿勢をみせている¹¹⁾。また、1997 年の Burris ら¹²⁾ による切除不能の進行膵癌患者に対する GEM vs 5-FU の RCT の報告以来、gemcitabine が 5-FU に代わって膵癌化学療法の第 1 選択薬剤とされているが、ドイツを中心とした大規模多施設研究である CONCO (Charite Onkologie)-001 study では gemcitabine による術後化学療法が膵癌切除症例の disease-free survival を有意に延長したことが報告され (13.4 vs 6.9 months, $p<0.005$)¹³⁾、今後はガイドライン上も gemcitabine による術後化学療法が推奨されるようになることが予想される。

膵癌の術前化学療法

しかしながら、膵癌の術後化学療法においては術後合併症や併存疾患の悪化、術後の体力回復の

遅れ、患者拒否、早期再発などの理由により 20~30% の症例で予定された治療を施行できないといわれている。もし同様の認容性の化学療法を術前の全身状態のよい時期に行うならば、これらの除外患者も含めたほぼ全例に化学療法を施行できると思われ、結果として化学療法のインパクトは最大限になるはずである。術前化学療法の利点としては、他にも微小転移をより早期に治療できること、奏効例では非切除症例が切除可能になる可能性があること (down-staging)、手術操作による播種の危険性を減らせる可能性のあること、全治療期間が短縮することなどが挙げられるが、術前治療による時間の経過とともに再評価時に遠隔転移が顕在化することもあり、このような症例では結果として膵切除というリスクの高い手術を回避することができる。

反対に術前化学療法の欠点としては、非奏効例では病状が悪化して切除不能になってしまう可能性があること、CT 下穿刺などの治療前組織診断に相応の技術が必要であり、穿刺時に出血や implantation などのリスクを伴うこと、閉塞性黄疸のリスクのある症例では治療前に胆道ステントなどの減圧処置が必要になるかもしれないこと、挿入したステントにより出血や胆道感染などの合併症を起こす可能性があること、手術までの期間が延長されること、術後合併症を増加させる可能性があることなどが挙げられる。

膵癌術前化学療法の試みは 1990 年代始めから報告が散見され、現在までに多くの第 1 相、第 2 相試験の報告があるが、術後化学療法のような大規模で優れた design を有する RCT は現在まで行われていない。その理由は明らかではないが、膵癌の術前画像診断や病理診断、手術適応の判断基準、手術手技や周術期管理のクオリティを多施設共同研究において標準化することは困難であるため、研究者たちに術前療法の RCT 開始を躊躇させ、結果として臨床試験を構築しやすい術後化学療法の RCT が先行した可能性がある。

また、術前化学放射線療法によって局所因子による手術不能例が手術可能になったという報告も多数みられるが^{14,15)}、個々の症例の手術適応につ

いては主観的な要素が強く、化学療法前後の病理学的検証も不可能であるため、局所浸潤の down-staging の直接的な証明は困難である。かつて膵癌の手術において、広範囲郭清を伴う拡大手術は予後を延長する可能性が高いという retrospective study が相ついで報告され、拡大郭清の効果に大きな期待が寄せられたが、世界各地でその後に行われた RCT では拡大手術は生存期間を延長しないばかりか、手術死亡率を増大させ患者の QOL も低下させてしまう可能性が高いと判明したように⁵⁻⁸⁾、非 RCT では研究者自身の主観的な思い入れが無意識のうちに結果に反映してしまうことが多い。術前化学療法や化学放射線療法を施行した症例が、適度な手術のみ、あるいは手術に加えて術後化学療法を行った症例より生存期間や QOL の点で有利であるかどうかという検証のためには RCT が不可欠であり、現在世界各地でさまざまなデザインによる第 3 相試験が準備中である。

■ 今後の展望

術前化学放射線療法によって膵癌の局所制御率が向上して切除率が上がったとしても、最終的には高頻度に遠隔転移を起こすため、結果として予後の延長にはつながらないことが多い。術前治療の有効性の証明は、最終的には無再発生存期間あるいは全生存期間で判断すべきであろうが、切除率を primary endpoint にしている臨床試験も多い。5-FU を中心とした従来の化学療法ではこれ以上の治療成績の向上は困難であると思われるが、gemcitabine による術後化学療法が有意に予後を延長した報告がみられたように¹²⁾、今後 TS-1[®] のような膵癌に有効性が高い新規抗癌剤、あるいは erlotinib や sorafenib のような分子標的薬剤を併用した従来より効果の高いレジメンが開発されれば、術前化学療法においてもさらなる予後の延長がみられる可能性がある。

理論的には術前化学療法により down-staging を可能にするためには、手術不能の原因となる浸潤病変あるいは転移が治療により完全に消失していなければならない。現状の画像診断や病理診断では微小転移の有無の診断は不可能であるが、もし

臨床的に治療終了後も長期にわたってその部位の再燃がないならば間接的な証拠にはなり得る。従来は化学療法自体のインパクトが不十分であったため、化学療法や化学放射線療法での完治例を経験することはきわめて稀であったが、最近では新しい薬剤の出現によって転移再発巣の完治例も報告されるようになり、膵癌治療は新たな局面を迎えつつある。

■ 症例報告

われわれの教室では 2000 年 4 月より TS-1[®] による膵癌治療を開始し、その高い有効性と認容性を報告してきたが^{16,17)}、化学療法により完治せしめたと思われるような症例を経験しているため、最後に期待を込めて呈示する。いずれも再発例ではあるが一定期間の治療により画像上も病変が消失し、治療中止後も長期にわたり再発していない。これらの症例では肝転移巣やリンパ節転移巣の完全制御ができたと考えられることから、もし術前にこのような転移病変を有するために手術不能と判断された症例でも、化学療法の薬剤感受性が非常に高ければ、微小転移の制御のみならず画像上明らかな転移病変をも治療による down-staging ができる可能性もあるのではないかと思われた。

1. 症例 1

49 歳、男性 (図 1)。膵体尾部に広がった Stage IVa 管状腺癌のため、2000 年 9 月に膵全摘+門脈合併切除術を施行した。術後 4 か月目に肝両葉に多発性転移病変が出現し、TS-1[®] 単剤で 28 日内服・14 日休薬を 1 コースとして化学療法を開始した。第 4 コース終了後に CT では CR となり、CA19-9 も 2,680 U/ml から 15 U/ml まで低下した。その後も画像上 CR を維持し、2002 年 6 月まで約 18 か月間に計 10 コースの治療を行ったが、患者の要望があり治療を中止した。インスリン以外の薬剤投与はしていないが、TS-1[®] 中止後 5 年以上の長期にわたり無再発生存中である。

2. 症例 2

55 歳、男性 (図 2)。膵頭部の Stage IVa 管状腺癌で 2000 年 1 月に膵頭十二指腸切除術を施行したが、術後 8 か月目に CT で上腸間膜動脈 (SMA)



図1 症例1の腹部CT

a: 治療前 (CA19-9: 2,680 U/ml), b: 第3コース終了後 (CA19-9: 15 U/ml).

膵体尾部癌のため膵全摘術後4か月目に多発性肝転移巣が出現した。TS-1®療法を4コース終了した時点でCRとなり、10コースで中止したが、治療開始後80か月無再発生存中である。

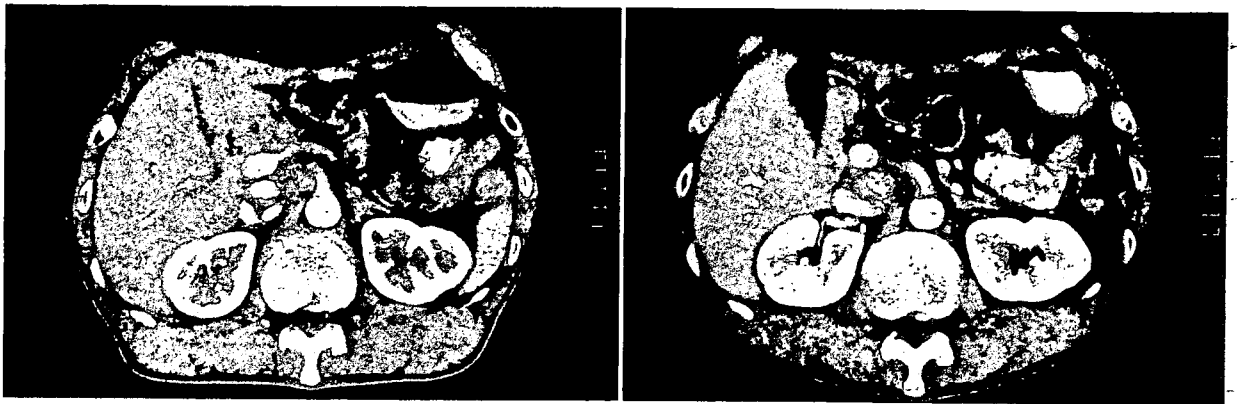


図2 症例2の腹部CT

a: 治療前 (CA19-9: 308 U/ml), b: 第4コース終了後 (CA19-9: 36 U/ml).

膵頭十二指腸切除術後8か月目に、CTでSMA右側のリンパ節転移を指摘された。TS-1®療法を4コース施行した時点で、CA19-9の正常化とともに画像上も腫瘤像が不明瞭化した。計19コース施行後に治療を中止したが、治療開始後70か月間無再発生存中である。

右側に直径25mmほどの腫瘤像が同定され、術直後に正常化していたCA19-9は308 U/mlまで上昇した。生検組織診断は施行していないが、臨床的に腹部リンパ節転移再発と判断し、2001年11月よりTS-1®単独による化学療法を開始した。第4コース終了後にはCT画像上ははっきりと腫瘤を同定できなくなり、CA19-9は36 U/mlまで低下した。その後も約30か月間に計19コースの治療を行ったが、同部位にCT、PET、超音波など定期的な画像検査で明らかにリンパ節転移を疑わせるような所見は現れなかったため、合議のうえで2004年3月に治療を中止した。その後現在まで3年5か月無治療にて経過観察しているが、再発所見はない。

■ おわりに

次世代のRCTでは統計学的な観点だけでなく、医療経済や倫理問題など医療全体をみわたすような広い視野に立った臨床試験デザインが必要になる。また、化学療法の際には薬剤感受性や副作用を規定するような遺伝子解析の試みも広く行われるようになっており、今後は手術や放射線治療などを含めた集学的治療すべてがオーダーメイド化されていくことも予想される。すでに卵巣癌や直腸癌では多くのRCTの結果、術前化学療法や術前化学放射線療法の有用性を支持するようなエビデンスが得られているが、いまだ膵癌の術前化学療法に関してはRCTによるエビデンスがないため

に、その有用性は明らかではない。より合理的な膵癌治療のために、gemcitabine や TS-1® などの新規抗癌剤を基幹薬剤とした術前化学療法の RCT を早期に施行すべきであると考える。

文 献

- 1) American Cancer Society : Cancer Facts and figures 2007 (<http://www.cancer.org>)
- 2) 厚生労働省 : 平成 18 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai06>)
- 3) 大阪府健康福祉部, 大阪府医師会, 大阪府立成人病センター : 大阪府におけるがん登録第 68 報. 1997 年届出罹患者の生存率—5 年相対生存率. 2005, p20
- 4) 日本膵臓学会膵癌登録委員会 : 日本膵臓学会膵癌登録 20 年間の総括. 膵臓 18 : 101-169, 2003
- 5) Pedrazzoli S, Dicarolo V, Dionigi R, et al : Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas : A multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg 228 : 508-517, 1998
- 6) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al : Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma, Part 2 : Randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 236 : 355-368, 2002
- 7) Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al : A prospective randomized trial comparing standard pancreaticoduodenectomy with pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. Surgery 138 : 618-630, 2005
- 8) 柳野正人 : 共通プロトコールに基づいた膵がん外科的療法の評価に関する研究. 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集. 平成 15 年度. 2003, pp288-292
- 9) Gastrointestinal Tumor Study Group : Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Cancer 59 : 2006-2010, 1987
- 10) Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al : Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periaampullary region : Phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 230 : 776-784, 1999
- 11) 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
- 12) Burris HA 3rd, Moore HJ, 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
- 13) 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
- 14) Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al : Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol 15 : 928-937, 1997
- 15) Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al : Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas : An Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 16 : 317-323, 1998
- 16) Hayashi K, Imaizumi T, Uchida K, et al : High response rate in patients with pancreatic cancer using the novel oral fluoropyrimidine S-1. Oncol Rep 9 : 1355-1361, 2002
- 17) 林 和彦, 内田数海, 羽鳥 隆, 他 : 膵臓—膵癌の治療進行・再発膵臓の治療/化学療法—TS-1. 日臨 64 (増刊 1) : 194-197, 2006

(HAYASHI Kazuhiko 東京女子医科大学消化器外科 :
〒 162-8666 東京都新宿区河田町 8-1)

特集：外科学の進歩と今後の展望

10. 膵臓外科

中尾昭公

臨床雑誌「外科」第69巻 第4号〔2007年4月〕別冊

南 江 堂

hepatocellular carcinoma. Ann Surg 242 : 252-259, 2005

- 9) 高崎 健, 小林誠一郎, 田中精一ほか: グリソン鞘処理による新しい系統的肝切除術. 手術 40 : 7-14, 1986
- 10) Makuuchi M, Mori T, Gunven P et al : Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. Surg Gynecol Obstet 164 : 155-158, 1987
- 11) Bengmark S, Ekberg H, Evander A et al : Major liver resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 207 : 120-125, 1988
- 12) Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K et al : Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma ; a preliminary report. Surgery 107 : 521-527, 1990
- 13) Seyama Y, Kubota K, Sano K et al : Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. Ann Surg 238 : 73-83, 2003
- 14) Nagasue N, Kohno H, Matsuo S et al : Segmental(partial) liver transplantation from a living donor. Transplant Proc 24 : 1958-1959, 1992
- 15) Makuuchi M, Kawasaki S, Iwanaka T et al : Living related liver transplantation. Surg Today 22 : 297-300, 1992
- 16) Ozawa K, Uemoto S, Tanaka K et al : An appraisal of pediatric liver transplantation from living relatives ; initial clinical experience in 20 pediatric liver transplantation from living relatives as donors. Ann Surg 216 : 547-553, 1992
- 17) Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S et al : Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. Lancet 343 : 1233-1234, 1994
- 18) Todo S, Furukawa H, Jin MB et al : Living donor liver transplantation in adults ; outcome in Japan. Liver Transpl 6 : S66-72, 2000
- 19) Sano K, Makuuchi M, Miki K et al : Evaluation of hepatic venous congestion ; proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. Ann Surg 236 : 241-247, 2002
- 20) Lee SG, Park KM, Hwang S et al : Congestion of right liver graft in living donor liver transplantation. Transplantation 71 : 812-814, 2001
- 21) Maema A, Imamura H, Takayama T et al : Impaired volume regeneration of split livers with partial venous disruption ; a latent problem in partial liver transplantation. Transplantation 73 : 765-769, 2002
- 22) Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H et al : Tailoring the type of donor hepatectomy for adult living donor liver transplantation. Am J Transpl 5 : 1694-1703, 2005
- 23) Saito S, Yamanaka J, Miura K et al : A novel 3D hepatectomy simulation based on liver circulation ; application to liver resection and transplantation. Hepatology 41 : 1297-1304, 2005
- 24) Makuuchi M, Ohmura M : Development of intraoperative probes for liver surgery. Abdominal Intraoperative Ultrasonography, ed by Makuuchi M, 医学書院, 東京, p37-45, 1987

*

*

*

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／脾温存

十二指腸分節切除術／乳頭部癌に対する
脾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

特集 外科学の進歩と今後の展望

10. 膵臓外科*

中尾昭公**

【要旨】膵臓外科の進歩と今後の展望について膵頭十二指腸切除術(PD)の歴史を概説しながら報告した。PDは完成された術式となってきたものの、まだ未解決の問題が多く残されており、若い外科医にとって臨床研究を行っていくうえでも、また手術手技の修練のうえでも魅力的な外科である。

はじめに

膵臓外科の発展は、膵頭十二指腸切除術(PD)の歴史そのものであるといっても過言ではない。現在においてもPDは消化器外科手術の中で高難度手術に含まれ、膵消化管縫合不全を代表とする合併症はときとして出血や敗血症などの致命的な原因となり、他の消化器外科手術に比較して術後合併症、術後死亡の頻度が高い。PDを術者として安全に執刀できるには相当な熟練と経験を必要とする。PDの歴史を振り返りながら今後の展望についても触れてみたい。

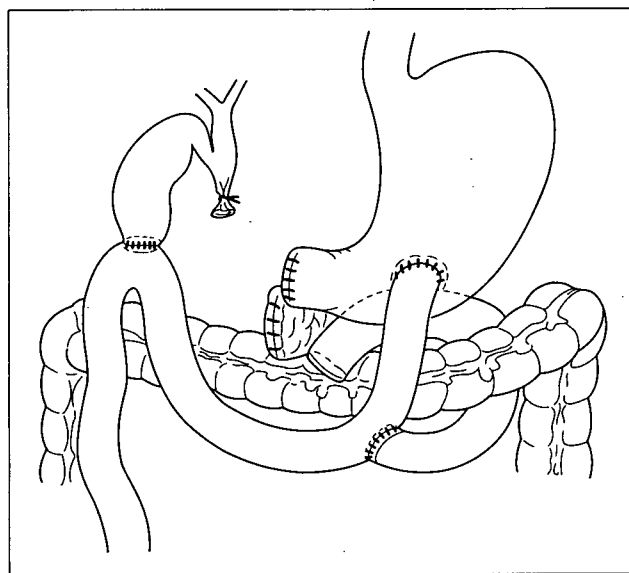


図1. Codivillaの報告したPD(1898年)

I. PDの黎明期

1. 欧米での発展

PDの最初の報告は、1898年BolognaのCodivilla¹⁾と思われる。膵頭部癌に対し十二指腸の大部分と膵頭部を切除し膵切離端は縫合閉鎖

し、経胆管は結紮切離し、胆嚢と空腸を縫合した(図1)。患者は24日後に死亡したとのことである。1912年ドイツのKauschら²⁾は、十二指腸膨大部癌の患者にまず初回手術として胆嚢空腸吻合と胃空腸吻合を施行し、2ヵ月後に2期的手術として膵頭十二指腸部分切除を施行した。膵切離端は十

キーワード：膵臓外科，膵頭十二指腸切除術，膵癌

* Pancreatic surgery ; progress, perspective, and future directions

** A. Nakao(教授)：名古屋大学大学院消化器外科学。

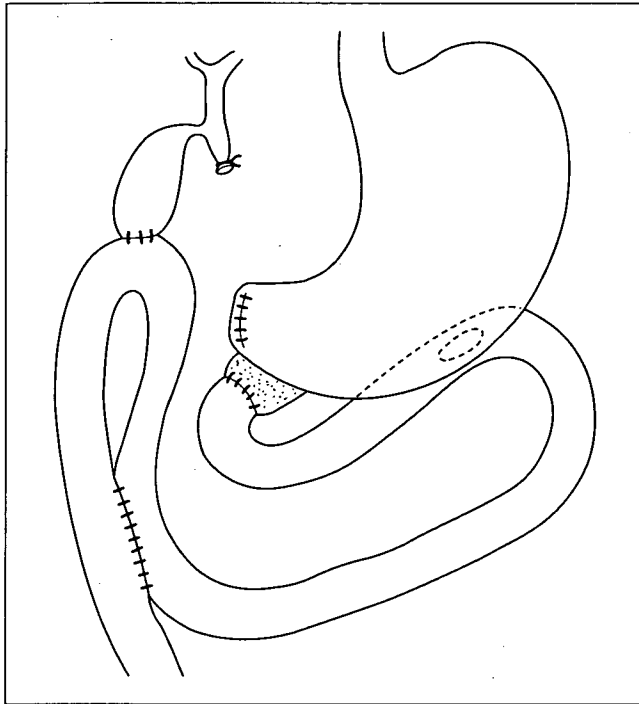


図2. Kauschの報告したPD(1912年)

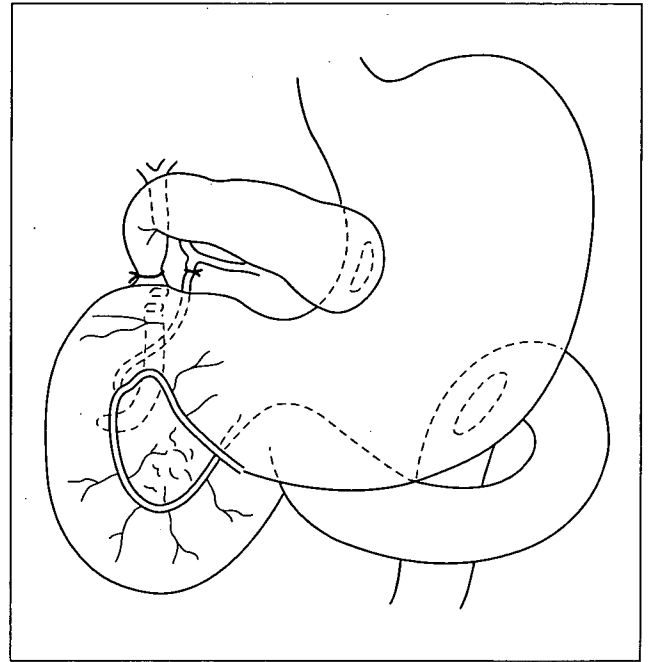


図3. Whippleの報告した2期的PDの初回手術(1935年)

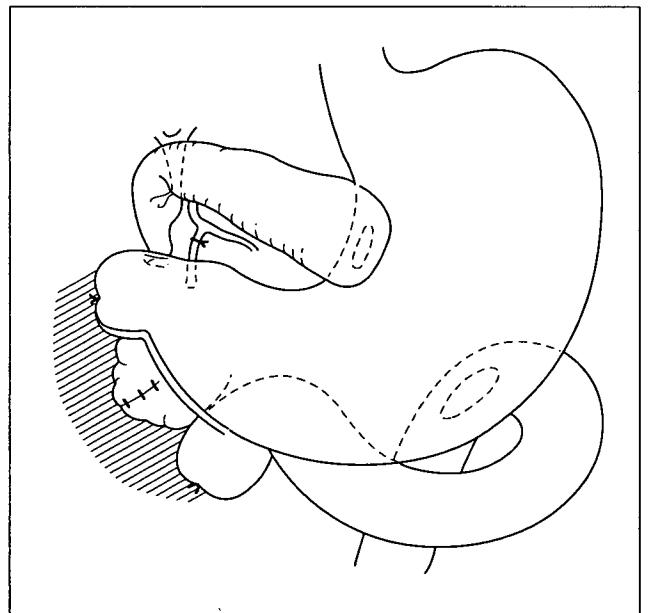


図4. Whippleの報告したPDの2期手術(1935年)

二指腸切離端に嵌入埋没縫合した(図2)。この患者は9ヵ月後に死亡した。1935年 Whippleら³⁾は十二指腸膨大部領域癌に対し2期的PDに成功し(図3, 4), 患者は28ヵ月生存した。まず初回手術で胃空腸吻合, 胃胆嚢吻合を施行し, 総胆管は結紮切離した(図3)。30日後の2期手術では膵頭部と十二指腸を切除し, 十二指腸切離端と膵切離端はともに縫合閉鎖した(図4)。この当時は膵腸吻合の困難なこと, また閉塞性黄疸による出血傾向や肝障害, 全身状態不良などにより2期的手術とし, 膵腸吻合を施行しなかったと思われる。この時点で現在のPDの原型がほぼできあがったと考えられる。そのためPDのことをドイツでは「Kauschの手術」, 米国では「Whippleの手術」と現在称している。

1940年代にはいると, 1期的PDが Whipple⁴⁾, Child⁵⁾らによって成功され, また Cattell⁶⁾によって膵腸吻合の重要性が指摘され, この時代に Child法(図5)⁷⁾, Whipple法(図6)⁸⁾, Cattell法⁶⁾(図7)と呼ばれている再建法が確立され今日にいたっている。また膵胃吻合の最初の報告も Waughら⁹⁾によってこの時代にされている。

2. 本邦での発展

本邦で最初のPDが施行されたのは, 1943年の久留勝による膵頭部癌に対する1期的切除再建であると宮崎逸夫は述べているが, 文献としては1950年に認められ, 森¹⁰⁾は慢性膵炎に施行し,

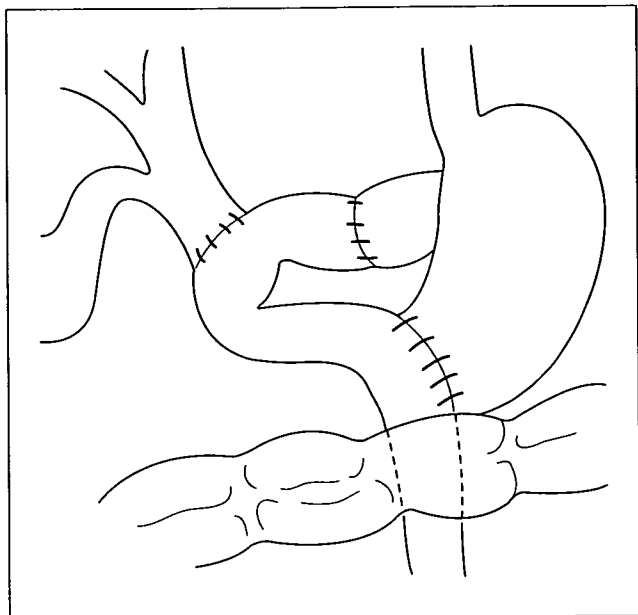


図5. Childの再建法(1944年)

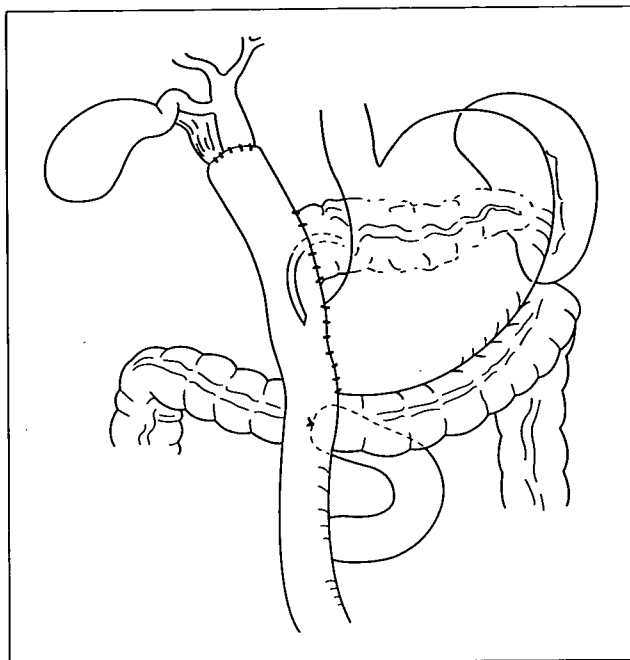


図6. Whippleの再建法(1946年)

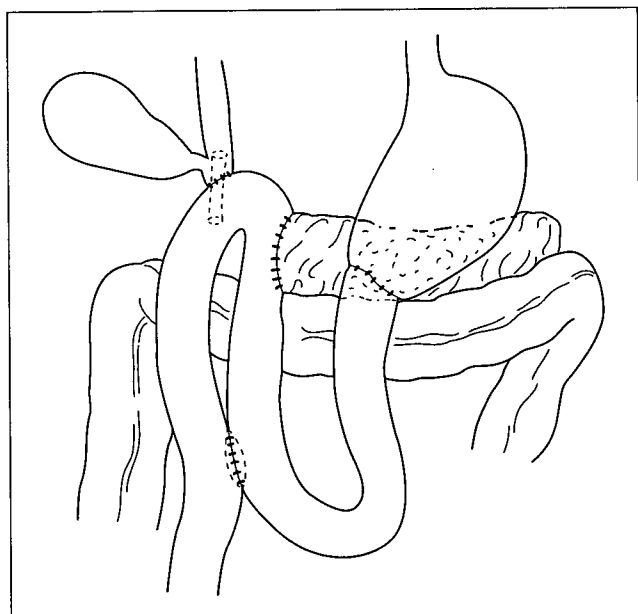


図7. Catellの再建法(1943年)

Child型再建を選択している。また同年吉岡ら¹¹⁾が膵頭部および十二指腸に浸潤した胃癌に対し施行したPDを2例報告している(図8, 9)。1954年の日本外科学会宿題報告¹²⁾で吉岡は30例のPDを報告し、直死率は前半で54%、後半で32%であった。また鈴木は27例のPDを施行し、1958

(昭和33)年以前は直死率50%であったが、それ以後は18%であったと報告している。当科では、1953年に今永一により第1例のPDが施行されWhipple法で再建された。そして1958年に新しい再建法としての今永法(図10)が施行され、1960年の『Surgery』¹³⁾に掲載された。この再建法は術後の逆行性胆管炎の防止と、肝機能、膵機能の維持を意図したものであった。さらに胆管や膵管の縫合不全や吻合部狭窄の予防目的でポリエチレンチューブを用いて外瘻とした。1962年の日本外科学会総会の臨床実施シンポジウム¹⁴⁾では、胆道癌および膵頭部癌が取り上げられた。本庄は膵頭部癌の切除率(14.3%)が十二指腸膨大部癌(71.5%)に比較してきわめて低く、切除率向上のため門脈切除に対する工夫が必要であることを指摘した。

II. 膵頭部癌に対する拡大手術

このようにしてPDの術式が確立され、その安全性も向上してきた。しかし膵癌に関しては手術切除率、予後とも非常にわるく、切除率の向上と根治性の向上を求めて拡大手術が導入されるにいたった。とくに本邦の膵臓外科医に大きな衝撃を

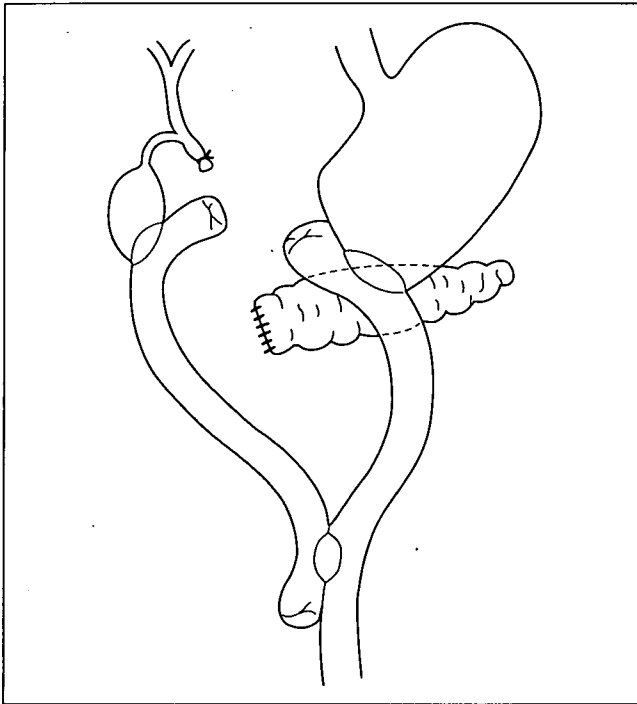


図8. 吉岡の報告した再建法(1947年9月19日)

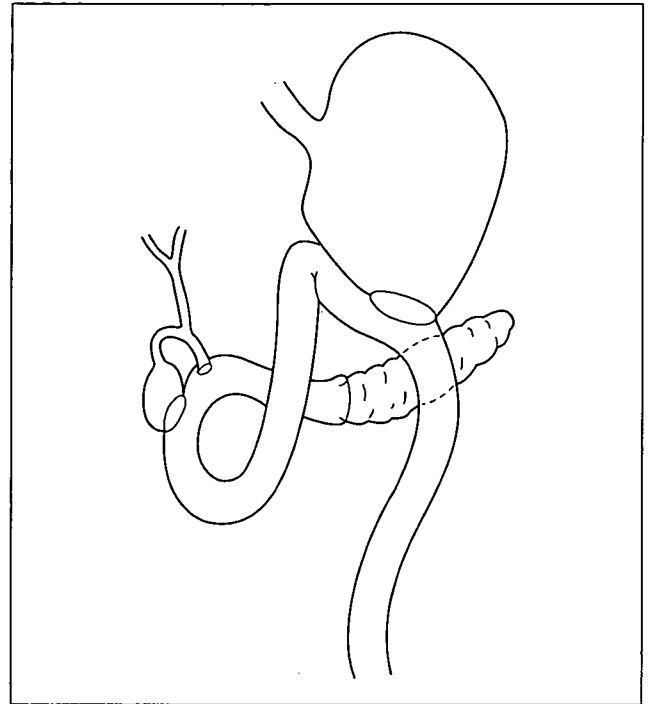


図9. 吉岡の報告した再建法(1947年11月21日)

与えたのは1973年のFortner¹⁵⁾の regional pan-createctomy の報告である。膵頭部の腫瘍を、門脈を含む周囲臓器を一塊として切除するものであった。このFortnerの報告以来、1970～1980年代においてとくに本邦では血管合併切除^{16,17)}や広範囲なリンパ節、膵外神経叢を含む後腹膜郭清法^{18,19)}が積極的に施行された。また本邦では今永法の再検討と膵臓外科の発展に寄与すべくPD懇談会(現日本膵切研究会)が設立され、当初は年2回の開催で研究発表と活発な討論が行われ、本邦における膵臓外科は著明に発展した。日本外科学会でも1975年にシネシンポジウム「膵空腸吻合術」、パネルディスカッション「膵十二指腸切除における膵の処置」、1979年パネルディスカッション「膵頭領域癌をめぐる諸問題」、1982年パネルディスカッション「膵癌外科治療の問題点」、1983年シネシンポジウム「膵癌に対する根治的膵切除術」、1984年ワークショップ「癌の拡大手術をめぐって—膵頭部領域癌の拡大郭清手術」、1995年ビデオシンポジウム「膵頭部領域腫瘍に対する各種切除と再建術式—その適応と成績」として取り上げられてきている。しかし、積極的な

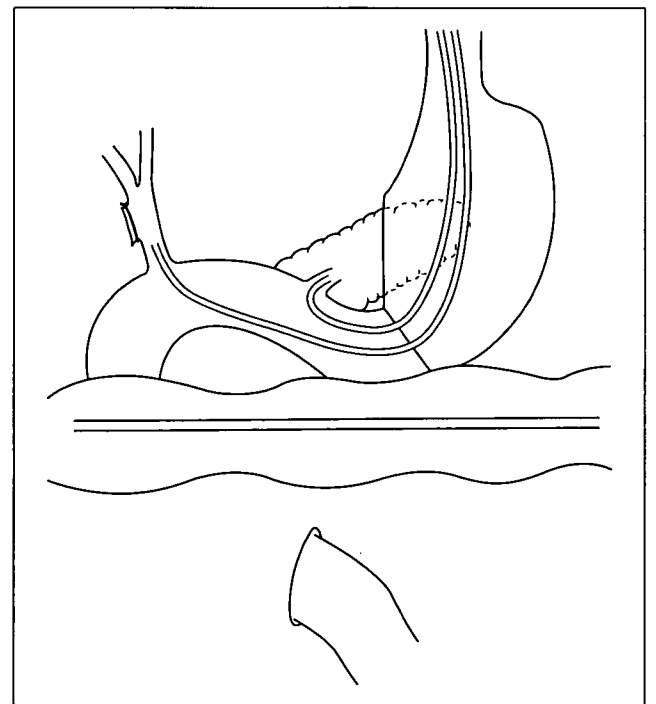


図10. Imanagaの再建法(1960年)

拡大手術が導入されたが膵癌の治療成績の向上はまだまだ達成されておらず、1990年代からは拡大手術に対する反省期になっている。欧米では、早

くからこのような拡大手術はほとんど採用されるにいたらなかったが、本邦における拡大手術の発展はPDをより安全に施行するうえで貴重な経験として蓄積された。またこれらの手術成績が、日本膵臓学会における膵癌登録データとして世界に誇れるデータが積み重ねられてきている²⁰⁾。

III. QOL, 機能温存を考慮した膵切除術

さて、膵癌に対する拡大手術も安全に施行可能となったが、膵頭部の良性腫瘍や低悪性度病変にはQOLや膵消化管機能温存を意図した膵切除術も提案されるようになってきた。PDにおいては広範胃切除が術後吻合部潰瘍の予防のために当然のごとく施行されてきたが、全胃幽門輪を温存したPD(PPPD)²¹⁾が登場し施行されるにいたっている。また十二指腸を温存した膵頭切除術(DPPHR)²²⁾が慢性膵炎に対する術式として登場したが、膵頭部の低悪性度病変にも適応されることもあり問題を提起している。一方、PPPDと比較して縮小手術であり、かつDPPHRの欠点を補う膵頭十二指腸第II部切除術(PHRSD)²³⁾が登場している。また、機能温存手術として膵中央切除術や脾臓を温存した膵体尾部切除術も施行されるにいたっている。また、腹腔鏡下膵切除術も発展しつつあるが、まだ一般的なものとなっていない。

IV. 今後の展望

PDの歴史も約100年あまりになるが、各種の膵切除術が比較的安全に施行される時代になった。とくにラージボリュームセンターといわれ、年間20例以上の膵切除術を施行している施設での合併症、とくに直死率は著明に低下し0~5%と考えられる。それでもなお、他の消化器外科手術に比較してその頻度は高く、それを少しでも低下させる努力が必要である。とくに膵消化管吻合法において縫合不全の起らない、起りにくい吻合法はどのようなものであろうか。また術後膵消化管機能やQOLからみてどのような再建法がベストであろうか。膵管の長期開存性も含めた検討が残されている。縮小手術、機能温存手術とされて

いるものの適応と意義についても明らかにする必要がある。また、安全確実にPDができる術者をどのように養成したらよいのかも大きな問題として残されている。外科系専門医制度の中には、現在このことについては触れられていない。

おわりに

膵臓外科の進歩と今後の展望についてPDを中心に述べた。誌面の都合で膵移植術については今回割愛させていただいた。PDにおいてもまだまだ解決されなければならない問題が多く残されている。外科志望者が減少しつつある現在、医学生や若い外科医に高難度手術である膵臓外科に興味をもたせ、魅力的なものであることをいかに伝達していくか責任の重さを感じている。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Jordan GLJ: Pancreatic resection. Surgical Diseases of the Pancreas, ed by Howard JM, Jordan GLJ, JB Lippincott, Montreal, p533-583, 1960
- 2) Kausch W, Beitrage Z: Das Karzinom der papilla duodeni und seine radicale Entfernung. Klin Chir 78: 439-486, 1912
- 3) Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR et al: Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann Surg 102: 763-779, 1935
- 4) Whipple AO: The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. Ann Surg 114: 612-615, 1941
- 5) Child CG III: Carcinoma of duodenum, one-stage radical pancreaticoduodenectomy, preserving the external pancreatic secretion; case report. Ann Surg 118: 838-842, 1943
- 6) Cattell RB: Resection of the pancreas, discussion of special problem. Surg Clin North Am 23: 753-766, 1943
- 7) Child CG III: Pancreaticojejunostomy and other problems associated with the surgical management of carcinoma involving the head of the pancreas. Ann Surg 119: 845-855, 1944
- 8) Whipple AO: Observation on radical surgery for lesions of the pancreas. Surg Gynecol Obstet 82: 623-631, 1946

- 9) Waugh JM, Clagett OT : Resection of the duodenum and head of the pancreas. *Surgery* 20 : 224-232, 1946
- 10) 森 健一 : 根治的一次的膵臓十二指腸切除例に就て. *臨外* 5 [臨増] : 118-120, 1950
- 11) 吉岡 一, 宮崎舜治 : 胃癌における胃・膵臓切除兼十二指腸全剝出術. *外科* 12 : 88-87, 1950
- 12) 日本外科学会総会宿題報告—膵切除. *日外会誌* 55 : 766-854, 1954
- 13) Imanaga H : A new method of pancreaticoduodenectomy designed to preserve liver and pancreatic function. *Surgery* 47 : 577-586, 1960
- 14) 日本外科学会総会実地臨床シンポジウム(8)—胆道癌および膵頭癌. *日外会誌* 64 : 18-38, 1963
- 15) Fortner JG : Regional resection of cancer of the pancreas ; a new surgical approach. *Surgery* 73 : 307-320, 1973
- 16) Takahashi S, Ogata Y, Miyazaki H et al : Aggressive surgery for pancreatic duct cell cancer ; feasibility, validity, limitations. *World J Surg* 19 : 653-659, 1995
- 17) Nakao A, Nonami T, Harada A et al : Portal vein resection with a new antithrombogenic catheter. *Surgery* 108 : 913-918, 1990
- 18) Nagakawa T, Kurachi M, Konishi K et al : Translateral retroperitoneal approach in radical surgery for pancreatic carcinoma. *Jpn J Surg* 12 : 229-233, 1982
- 19) Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y et al : Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg* 208 : 215-220, 1988
- 20) 日本膵臓学会膵癌登録委員会報告 : 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. *膵臓* 18 : 97-169, 2003
- 21) Traverso LW, Longmire WP : Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 146 : 959-962, 1978
- 22) Beger HG, Krautzberger W, Bittner R et al : Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery* 97 : 467-473, 1985
- 23) Nakao A : Pancreatic head resection with segmental duodenectomy and preservation of the gastroduodenal artery. *Hepatogastroenterology* 45 : 533-535, 1998

*

*

*

お知らせ

◆日本甲状腺外科学会発足の案内と会員募集

このたび、30年間親しまれてきました甲状腺外科研究会は発展的解消をし、「日本甲状腺外科学会」(Japanese Society of Thyroid Surgery : JSTS)として発足しました。

今回、施設会員制度から「個人会員制度」となりましたので、外科的甲状腺・副甲状腺疾患に興味をおもちの方は入会ください。近い将来は「甲状腺外科専門医制度」の発足を検討しております。

入会手続き : 下記アドレスにメールし、入会申込書(年会費8,000円)を請求してください。ホームページ <<http://square.umin.ac.jp/thyroids/>> は現在制作中

問い合わせ先 : ☎173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1

帝京大学外科

日本甲状腺外科学会理事長 : 高見 博

TEL : 03-3964-1227/FAX : 03-3962-2128

E-mail : jsts@med.teikyo-u.ac.jp

11. 胆道外科*

二村雄次**

【要旨】胆道外科は、1990年代に内視鏡下手術が導入されてもっともその診療内容に変化が認められた領域である。胆道癌の外科治療には、肝門部胆管癌患者の周術期管理と根治的手術法の開発ではまだ日本が指導的な役割を演じて世界をリードしている。胆嚢癌はその進展様式に応じた手術法が開発されてはいるものの、その手術成績の評価は定かではなくさらなる研究が必要である。一方、胆道外科の臨床の進歩に保険医療制度が追随できていないのが現状である。

はじめに

わが国の胆道外科における最近の一大転換期は、1990年にはいって胆石症治療に腹腔鏡下手術が一斉蜂起的に全国で行われるようになったことであろう。

一方、同時期には肝門部胆管癌に対する尾状葉切除の有用性が全世界的に認められ、積極的に肝切除を行って治療成績を上げられるようになった。また胆嚢癌に対してもその複雑な進展様式が次第に明らかにされ、多岐にわたる切除術式が立案され、またその結果が検討されてきた。

本稿では、胆道外科学の1990年以來の動向について述べるとともに、現在の医療制度のもとでの胆道外科学のあり方について私見を述べたい。

キーワード：腹腔鏡下胆嚢摘出術，胆道外科，肝門部胆管癌，胆嚢癌

* Biliary tract surgery ; recent progress and problem

** Y. Nimura(教授)：名古屋大学大学院腫瘍外科。

I. 胆石症の治療

1990年以降、わが国では腹腔鏡下胆嚢摘出術(LC)が全国のいたるところで行われるようになり、胆石症の治療方針が大きくかわった。内視鏡手術のメリットは測り知れないほど多くあり、技術が安定するとわが国ではLCが2～3日入院で行われている施設が多いが、米国などではこれをday surgeryいわゆる24時間以内に退院する治療体系の中に組み込まれていった。

しかし、鏡視下手術につきものの予期せぬ合併症の報告も後を絶たない。それも、かつて開腹手術で行われていた時代には遭遇することも、想像することもできなかったような重症例が世界中で報告されている¹⁻³⁾。LCによる胆管損傷の頻度は開腹による胆嚢摘出術の約1.5～2倍と高く、この頻度の減少傾向はみられていない。2004年日本内視鏡外科学会第7回アンケート集計⁴⁾によれば、わが国で年間20,000例ほど行われているLCのうち、胆管損傷の頻度は0.73%で、死亡例は22

膵癌手術における血管合併切除の意義

金住 直人 中尾 昭公

永 井 書 店

日常診療の指針

膵癌手術における血管合併切除の意義

Indication for vascular resection in pancreatic cancer surgery

金住 直人 中尾 昭公*

KANAZUMI Naohito

NAKAO Akimasa

はじめに

膵癌は消化器癌の中でも最も予後不良であり、罹患率と死亡率がほぼ同数であることから難治癌であることは明らかであるが、切除術は唯一の治癒をもたらす可能性のある治療法に変わりはない。しかし、各種診断法が進歩している現在でも膵癌の早期診断は困難であり、その解剖学的特徴より門脈や肝動脈などにしばしば浸潤をきたすため一般に切除率は低い。当教室では1981年以来、抗血栓性門脈バイパス用カテーテル(東レ、アンスロン)を用いた門脈合併膵切除を積極的に導入し、膵頭十二指腸切除においては non-touch isolation technique である isolated pancreatoduodenectomy を確立した。アンスロンカテーテルは、門脈切除時の門脈遮断に伴う腸管うっ血を予防し、また、肝動脈同時合併切除時の肝臓血を回避することも可能である。

本稿では当教室の膵癌切除例を検討し、血管合併切除の安全性や長期成績から膵癌手術における血管合併切除の意義と適応について述べる。

1. 対象

1981年7月から2005年3月までに名古屋大学医学部消化器外科学教室で手術された浸潤性膵管癌443例のうち切除された289例(切除率:65.2%)を対象とした。

2. 結果

腫瘍の占拠部位は、膵頭部226例、膵体尾部56例、膵全体7例であり、術式は、膵全摘術63例、幽門輪

温存膵全摘術3例、膵頭十二指腸切除術138例、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術37例、膵体尾部切除術47例、膵頭十二指腸第II部切除術(PHRSD)1例であり、うち門脈合併切除を200例(69.2%)に施行した。門脈再建は、ほとんどの症例で端々吻合が可能であり、自家静脈グラフトを使用した症例は2例のみであった。なお、自家静脈グラフトは2症例ともに外腸骨静脈を使用した。また、動脈合併切除を15例に施行した。15例中14例は門脈合併切除も併施した。切除動脈の内訳は、腹腔動脈:3例、肝動脈:9例、上腸間膜動脈:3例であった。

また、当教室における術死例は289例中11例(3.8%)に認めたが、血管合併切除別に検討すると非血管合併切除例では、89例中1例(1.1%)、門脈のみ合併切除例186例中5例(2.7%)、門脈+動脈合併切除例14例中5例(35.7%)であり、門脈切除の有無では術死率には大差は認めないものの、動脈切除を併施すると術死率は高値となった。

膵頭部癌について血管合併切除の有無別の生存率をみると、門脈のみの切除群は門脈非切除群より予後は有意に不良であるが、非手術群および動脈合併切除群よりは良好であった。しかし、動脈合併切除群は非手術群と変わらなかった。また、膵頭部癌について門脈浸潤(pPV)および膵周囲剝離面(pDPM)の有無別の生存率を検討すると(図1)、pPVの有無に関わらず、pDPM(-)群には1年以上の生存率を認めるが、pDPM(+)群の予後は悪く、pDPM(+)群は門脈切除の有無に関わらず予後は不良であり非手術群と差は認めなかった。しかし、門脈切除

名古屋大学医学部消化器外科学 *教授

Key words: 膵癌/拡大手術/門脈切除/膵頭十二指腸切除術

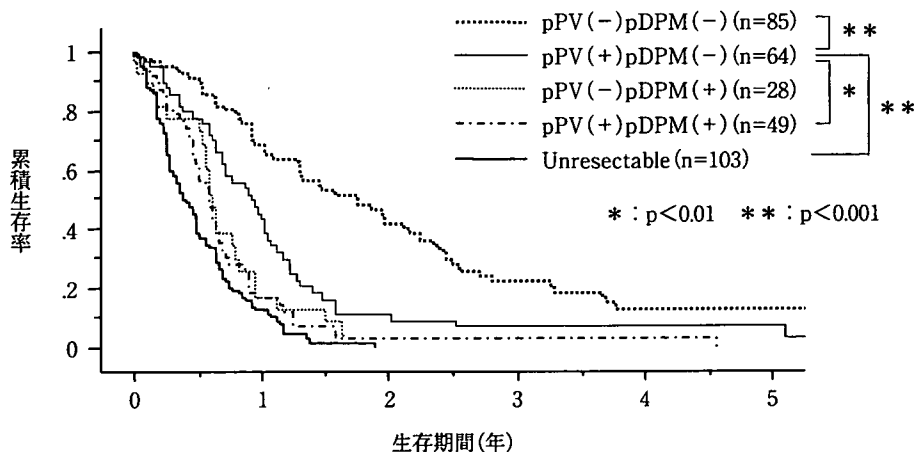


図1 膵頭部癌の門脈浸潤(pPV)および膵周囲剝離面(pDPM)と予後

施行群のうち pPV(+), pDPM(-)群は pPV(+), pDPM(+群より予後は有意に良好であった。

3. 考 察

日本膵臓学会膵癌登録20年の総括による通常型膵癌切除率の推移をみると1981年には25%にすぎなかったが、1991年には41%と増加し、これ以降は40%前後を推移している。また、門脈合併切除率は、1981年には18%にすぎなかったが、以後徐々に増加して、1994年以降は30~35%を推移している。動脈合併切除率は2~5%で年代による差は認められない。

教室では1981年以来、アンスロンを用いた門脈合併膵切除を積極的に導入することにより切除率は60%を超え、門脈切除率は7割近くに達している。なお、24年間で術死を11例経験したが、11例中10例が、前半の12年間(1981~1993)のものであり、後半の12年間では術死は1例のみであり、アンスロンを用いた門脈合併膵切除術は、安全かつ簡便な術式として確立している。しかし、動脈合併切除例は術死亡率も高く、長期予後も不良のためその適応には慎重であるべきである。

門脈合併切除の適応については、教室の切除例の検討で、pPV(+), pDPM(-)群が、pPV(+), pDPM(+群および非手術群より予後は有意に良好であり、pDPM(+群は、門脈切除の有無に関わらず予後は不良で、非手術群と差は認めなかったことから、門脈切除により pDPM(-)にできる症例がその適応となる。また、近年はEBM(Evidence-based medicine)が強調され、さまざまな疾患別ガイドラインの作成が進んでいる。そして今年、日本膵臓学会より「科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン」が出版された。その中で門脈合併切除の適応は、門脈合併切除により切除断端および剝離面における癌浸潤を陰性にできる症例に限り適応とされ、予防的門脈合併切除に対するエビデンスはないと記載されている。

ま と め

膵癌手術における血管合併切除は、門脈カテーテルバイパス法を用いることで安全かつ簡便になったが、その長期成績からみると、血管合併切除の適応は、血管合併切除により膵周囲剝離面(pDPM)陰性を得られる場合に限られる。

膵癌術後補助化学療法の現状

竹田 伸 中尾 昭公

膵 臓

Vol. 22 No. 1 2007

日 本 膵 臓 学 会

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学医学研究院臨床・腫瘍外科
TEL 092-643-7585 FAX 092-643-7586

〔特集〕 臍癌化学療法の前線

臍癌術後補助化学療法の現状

竹田 伸 中尾 昭公*

要 旨：近年の臍癌術後補助療法の標準的治療は、ゲムシタピン (GEM) を中心に行われてきているが、2006年8月にテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (TS-1) が保険認可され、今後標準的治療も変わる可能性があり、エビデンスの集積が必要である。一方、癌化学療法において、どの抗癌剤がどれ程有効であるかを予測できるかどうか、ということも重要である。GEMの代謝に関与する遺伝子の研究も進められているが、フルオロウラシル (5-FU) の感受性遺伝子はすでに解明されており、臍癌において、我々の retrospective study では TS (thymidylate synthase) + DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) - の臍癌患者に術直後より門脈内に 5-FU を 3 週間持続注入した場合、GEM 単独療法より生存率がよくなった。この結果から効果予測できる症例に TS-1 を使えば、GEM より予後は期待できる可能性がある。

索引用語：臍癌 術後補助化学療法 5-FU ゲムシタピン TS-1

はじめに

臍癌の治療は過去長期にわたってフルオロウラシル (5-FU) 系の薬剤が主流であったが、1997年に Burris ら¹⁾が進行臍癌に対してゲムシタピン (GEM) と 5-FU の成績を比較し、GEM の有用性が発表されて以来、本邦でも 2001 年から GEM が臍癌に認可された。臍癌は他の消化器癌に比べて切除率も低く、切除可能であっても術後再発率は極めて高く、著しく予後が不良である。このため、集学的治療によって成績を向上させようとする試みが古くからなされてきた。術後の補助療法として放射線療法や化学療法が用いられ、治療成績が向上したという報告が後ろ向き研究で数多くなされてきた。2006年8月には本邦発のテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (TS-1) が認可され、GEM が標準治療となった中で、今後は新たな治療の展開が期待できる。

補助化学療法に関する無作為比較試験 (RCT) の今までの報告

術後補助化学療法としてはノルウェー²⁾から AMF 療法 (doxorubicin + mytomyacin C + 5-FU)、本邦³⁾からは、MF 療法を術後に行い、その後再発するまで 5-FU を経口投与、ESPAC^{4,5)}から 5-FU + ホリナートカルシウム (ロイコボリン：LV)、ギリシャ⁶⁾からは動注化学療法の RCT があり、全体として手術のみよりは 5-FU をベースとする補助化学療法を行った方の治療成績が良好であったと結論している。臍癌ガイドライン⁷⁾ではグレード B と判定された。

GEM 補助化学療法について、まだ evidence 不十分とのことでグレード C と判定されている⁷⁾が、2005 年の ASCO では、術後 GEM 対手術のみの第 III 相多施設共同 RCT (CONKO-001)⁸⁾の途中結果が報告された。1998~2004 年までに、368 例を対象に行われ、GEM 群は、術後 6 週以内に開始し、4 週間に 3 回投与し、6 ヶ月間続けるレジメンである。無再発平均生存期間は、GEM 群 179 例：コントロール群 177 例が 14.2 ヶ月：7.5 ヶ月

* 名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科

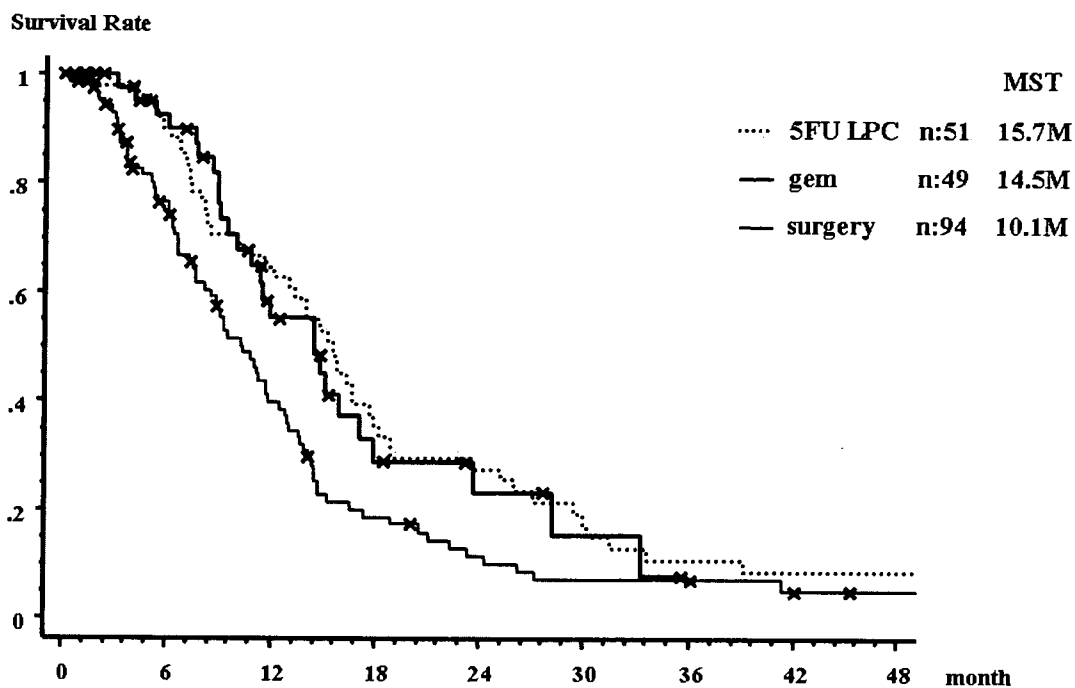


Fig. 1 膵癌術後補助化学療法の成績 stage III 以上, 1991 年~2006 年 3 月

と統計学的有意差を認め、術後の GEM 補助療法は有効であった。

現在本邦でも、GEM による術後補助化学療法の有用性を検証する RCT が終了し、その結果報告が待たれる。また、5-FU+LV 群と GEM 群を比較する ESPAC3 の大規模な臨床試験の結果報告も同様に待たれる。

以上より、GEM が補助化学療法の重要な薬剤であり、世界中で標準治療法になりつつある。しかし、前述したように 2006 年 8 月には、TS-1 が認可され、新たに標準治療法が変わる可能性がある。そこで、どちらの薬剤を使用した方がよいか、我々の historical study であるが、その一助となるデータを得ているので、この項で述べる。

当科の治療成績

2001 年以後は、stage III 以上の切除例に対して術後 3~4 週目に GEM 1g/m² を開始している。30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬することを基本としている。これを 1 コースとして少なくとも 3 コース行う。それ以前の 1994 年から 2001 年まで、5-FU 門脈内注入療法 (5-FU LPC) を術直後より 3 週間持続投与

し、補助化学療法として行った。1991 年以後の症例で検討してみると、5-FU LPC 群 51 例、GEM 群 49 例の生存期間中央値は 15.7 ヶ月、14.5 ヶ月、1 年・2 年生存率は、67%・29%、55%・25% でほぼ同等な治療成績で有意差を認めなかった (Fig. 1)。

5-FU は TS (thymidylate synthase)、DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase)、OPRT (orotate phosphoribosyl transferase) などの感受性遺伝子が関与していることが明らかとなり、我々は retrospective に感受性遺伝子と 5-FU LPC の治療成績の相関を調べた。癌組織内の蛋白発現を免疫組織染色にて調べ、TS+、DPD-症例に治療効果があることが示唆された^{9,10)}。すなわち、TS+ DPD-群の生存期間中央値は 26.0 ヶ月に延長し、TS+あるいは DPD-群はゲムシタビン群とほぼ同等であることが明らかとなった (Fig. 2)。膵癌における TS+群は約 64%、DPD-群は約 52% であり、DPD を失活させる TS-1 は、DPD 発現に影響を受けないことより計算上は 64% に有効と期待できる。