

200824041A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

切除可能膵胆道領域がんに対する補助療法の研究

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 小菅智男

平成 21 (2009) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

切除可能膵胆道領域がんに対する補助療法の研究

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 小菅智男

平成 21 (2009) 年 4 月

目 次

I.総括研究報告書	
切除可能膵胆道領域がんに対する補助療法の研究	1
II.研究成果の刊行に関する一覧表	10
III.研究成果の刊行物・別刷	18

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

切除可能膵胆道領域がんに対する補助療法の研究

研究代表者 小菅 智男 国立がんセンター中央病院副院長

研究要旨

切除可能膵胆道がんに対する有効な補助療法の確立を目的として多施設共同での臨床試験を計画した。本年度は「膵がん切除例に対する術後補助療法としてのゲムシタビンとS-1併用療法(GS療法)の第I/II相試験」の第I相部分を完了し、第II相部分を開始した。

研究分担者

江川新一	東北大学大学院医学系 研究科准教授
羽鳥隆	東京女子医科大学 講師
斎浦明夫	癌研有明病院副部長
中尾昭公	名古屋大学大学院医学 研究科教授
土井隆一郎	京都大学大学院医学 研究科講師
門田守人	大阪大学副学長
島田光生	徳島大学大学院教授
田中雅夫	九州大学大学院医学 研究院教授
馬場秀夫	熊本大学医学部教授
松山裕	東京大学大学院医学系 研究科准教授
上野秀樹	国立がんセンター中央 病院医員
宮崎勝	千葉大学大学院医学 研究院教授
今泉俊秀	東海大学医学部教授
杉山政則	杏林大学医学部教授
千々岩一男	宮崎大学医学部教授

A. 研究目的

代表的な難治がんのひとつである膵胆道がんは、死亡数が年々増加しており、有効な治療法を確立することはがん対策における重要な課題である。診断法の進歩により、切除可能な段階で発見される症例は増加しつつあるが、治療成績は未だに不良である。膵胆道がんの切除例に対してはこれまで様々な集学的治療が試みられてきたのにもかかわらず、その有用性についてのエビデンスが乏しく、標準的な治療法は確立していなかった。

そこで、本研究グループでは、2001年4月にゲムシタビンが膵がんに対する化学療法剤として保険適用となったのを機会に、ゲムシタビンの補助化学療法剤としての有用性を評価するための多施設共同無作為化比較試験を開始し、平成19年度に最終解析の結果を報告した。ヨーロッパでもこの研究に類似した臨床試験が行われて同様な結果が得られた。これらの結果により、膵がんに対してはゲムシタビンを用いた補助化学療法は実質的な標準治療として取り扱われるようになった。しかしながら、補助療法による全生存期間の延長効果はわずかであり、より効果の

高い治療法が望まれている。2006年8月に膵がんに対する保険適応が認可されたS-1は膵胆道がんの有効な数少ない化学療法剤のひとつとして期待を持たれており、2007年には胆道がんに対する適応も認められた。そこで、膵胆道がんを対象に、S-1を取り入れた補助化学療法の有用性を検証するための臨床研究を計画した。

B. 研究方法

主要な研究としては、膵がんに対してゲムシタピンとのS-1併用療法(GS療法)を術後補助化学療法として用いた場合の有用性を検討するための臨床試験を計画し実行する。胆道がんについては膵がん以上にエビデンスの乏しいことを配慮し、実行可能で意味のある臨床試験の検討を進める。

(倫理面への配慮)

介入研究であるため、臨床研究に関する倫理指針に則り、研究を計画・実行している。臨床試験の内容については参加施設毎に倫理審査委員会の承認を得ることを必須としている。

C. 研究結果

「膵がん切除例に対する術後補助療法としてのゲムシタピンとS-1併用療法(GS療法)の第Ⅰ/Ⅱ相試験」の研究実施計画書を平成19年度中に完成し、平成20年4月から第Ⅰ相試験を開始し、平成21年2月までに完了した。これにより、第Ⅱ相部分での投与量を下記のレベル0と決定し、平成21年2月24日から第Ⅱ相部分の症例登録を開始した。

試験の概要は以下の通りである。

- 1) 表題：膵がん切除例に対する術後補助療法としてのゲムシタピンとS-1併用療法(GS療法)の第Ⅰ/Ⅱ相試験
- 2) 目的：
第Ⅰ相部分：膵がん切除例に対する術

後補助療法としてのGS療法の毒性を評価し、投与量規制毒性(DLT)の発現頻度により第Ⅱ相試験における推奨用量を決定する。

第Ⅱ相部分：膵がん切除例に対する術後補助療法としてのGS療法の有効性と安全性を評価する。

3) 評価項目

第Ⅰ相部分：

主要評価項目：DLTの発現頻度

第Ⅱ相部分：

主要評価項目：全生存期間

副次的評価項目：有害事象、無病生存期間

4) 対象：浸潤性膵管がん肉眼的治癒切除例(R0、R1)

5) 第Ⅰ相部分

- ・S-1とゲムシタピンの投与量はレベル0からレベル2の3段階を設定する。
- ・2週を1コースとして12コース投与を継続する。
- ・レベル1より投与を開始して、各レベル6例を登録し、DLTの発現頻度より推奨用量を決定する。

第Ⅱ相部分

- ・第Ⅰ相部分において推奨用量と決定された投与量レベルを用いる。

6) 予定参加者数：

第Ⅰ相部分：各投与量レベル6例

第Ⅱ相部分：55例(第Ⅰ相部分の同レベルの患者も含む)

D. 考察

切除可能膵がんに対する術後補助療法については、ゲムシタピン単剤による化学療法が実質的な標準治療になりつつある。しかしながら、補助療法による全生存期間の延長効果はわずかであり、より効果の高い治療法が望まれている。2006年8月に膵がんに対する保険適応が認可されたS-1は数少ない化

学療法剤のひとつとして期待を持たれており、非切除膵がん症例での臨床試験が進められている。そこで、ゲムシタピン単剤の化学療法よりも高い効果を期待して、ゲムシタピンとS-1の併用化学療法（GS療法）について臨床試験を計画した。当初は第Ⅲ相試験としてゲムシタピン単剤による補助化学療法との比較試験を検討した。しかし、非切除症例に対する臨床試験の結果、GS療法はゲムシタピン単剤に比べて、効果は高いものの有害事象の程度や頻度も高いことが示唆された。補助化学療法では通常の化学療法に比べて安全性が特に重要であるため、これを考慮して第Ⅰ相試験から行うことに計画を変更した。実際、第Ⅰ相部分ではレベルⅠで規定数のDLTが発生し、レベルⅡが第Ⅱ相部分での用量と決定された。胆道がんの補助療法については膵癌よりもさらに臨床試験の実績が乏しいため、本研究班の参加施設で実施可能であり、しかも意義のある研究計画について検討を進めていくことにしている。

膵胆道外科の領域では、化学療法の臨床試験に精通した施設は限られているため、こうした取り組みを全国規模の多施設共同研究として行なうことは、がん医療の均てん化にも資するものと考えている。

E. 結論

膵がんの補助療法に関しては、GS療法に関する第Ⅰ相試験を完了し第Ⅱ相試験を開始した。胆道がんの補助療法については研究計画についての検討を引き続き行なっていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Ueno H, Kosuge T, Adjuvant treatments for resectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15:468-472, 2008.
- 2) Sano T, Kosuge T, et al. Reconstruction of hepatic venous tributaries using a Y-shaped left portal vein graft harvested from a resected left liver. *Hepatology* 55:228-30, 2008.
- 3) Sano T, Kosuge T, et al. Hepatobiliary resection with inferior vena cava resection and reconstruction using an autologous patch graft for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 393:599-603, 2008.
- 4) Yoshikawa D, Kosuge T, et al. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 98:418-425, 2008.
- 5) Ohnami S, Kosuge T, et al. His595Tyr polymorphism in the methionine synthase reductase (MTRR) gene is associated with pancreatic cancer risk. *Gastroenterology* 135:477-88, 2008.
- 6) Nara S, Kosuge T, et al. Minimally invasive intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreas: clinicopathologic study of 104 intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 32:243-55, 2008.
- 7) Sano T, Kosuge T, et al. Prognosis of perihilar cholangiocarcinoma: hilar bile duct cancer versus intrahepatic cholangiocarcinoma involving the hepatic hilus. *Ann Surg Oncol* 15:590-9, 2008.
- 8) Kikuchi S, Kosuge T, et al. Expression and gene amplification of actinin-4 in invasive ductal carcinoma of the pancreas.

- 9) Clin Cancer Res 14:5348-56, 2008.
Nara S, Kosuge T, et al. Preoperative evaluation of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: clinical, radiological, and pathological analysis of 123 cases. *Pancreas* 38:8-16, 2009.
- 10) Sakamoto Y, Kosuge T, et al. Roux-en-Y reconstruction using staplers during pancreaticoduodenectomy: results of prospective preliminary study. *Surg Today* 39:32-37, 2009.
- 11) Yamamoto Y, Kosuge T, et al. Clinicopathological characteristics of intrahepatic cholangiocellular carcinoma presenting intrahepatic bile duct growth. *Journal of Surgical Oncology* 99:161-165, 2009.
- 12) Ojima H, Kosuge T, et al. Intraductal carcinoma component as a favorable prognostic factor in biliary tract carcinoma. *Cancer Sci* 100:62-70, 2009.
- 13) Kanno A, Egawa S, et al. Periostin, secreted from stromal cells, has biphasic effect on cell migration and correlates with the epithelial to mesenchymal transition of human pancreatic cancer cells. *Int J Cancer* 122:2707-18., 2008.
- 14) Satoh K, Egawa S, et al. Up-regulation of MSX2 enhances the malignant phenotype and is associated with Twist 1 expression in human pancreatic cancer cells. *Am J Pathol* 172: 926-939., 2008.
- 15) Ishida M, Egawa S, et al. The PMAIP1 gene on Chromosome 18 is a candidate tumor suppressor gene in human pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 53: 2576-2582, 2008.
- 16) Miyazaki M, et al. Extensive hilar bile duct resection using a transhepatic approach for patients with hepatic hilar bile duct diseases. *Am J Surg* 196:125-129, 2008.
- 17) Miyazaki M. Risk factors for biliary tract and ampullary carcinomas and prophylactic surgery for these factors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15:15-24., 2008.
- 18) Nomura S, Miyazaki M, et al. FGF10/FGF2 signal induces cell migration and invasion in pancreatic cancer. *Brit J Cancer* 99:305-313., 2008.
- 19) Takano S, Miyazaki M, et al. Annexin II overexpression predicts rapid recurrence after surgery in pancreatic cancer patients undergoing gemcitabine-adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 15:3157-3168., 2008.
- 20) Takano S, Miyazaki M, et al. Apolipoprotein C-1 maintains cell survival by preventing from apoptosis in pancreatic cancer cells. *Oncogene* 27:2810-2822., 2008.
- 21) Yoshitomi H, Miyazaki M, et al. Specific expression of endoglin(CD105)in endothelial cells of intratumoral blood and lymphatic vessels in pancreatic cancer. *Pancreas* 37:275-281., 2008.
- 22) Yoshitomi H, Miyazaki M, et al. A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with urcil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer* 113:2448-2456., 2008.
- 23) Kuramochi H, Hatori T, et al. High intratumoral dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA levels in pancreatic cancer associated with a high rate of response to S-1. *Cancer Chemother Pharmacol* 63:85-89, 2008.
- 24) Saiura A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of 44 consecutive resected cases including 5 cases with repeat resections(in press). *Am J Surg*, 2008.
- 25) Abe N, Sugiyama M, et al. Preoperative endoscopic pancreatic stenting: a novel prophylactic measure against pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15:373-376, 2008.
- 26) Abe N, Sugiyama M, et al. Falciform ligament in pancreaticoduodenectomy for protection of skeletonized a

- nd divided vessels. [Epub ahead of print]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2009.
- 27) Sugiyama M, et al. Modified liver hanging maneuver with extraparenchymal isolation of the middle hepatic vein in left hepatectomy. [Epub ahead of print]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2009.
- 28) Sugiyama M, et al. Pancreatic duct holder for facilitating duct-to-mucosa pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 197:18-20, 2009.
- 29) Nakao A. Chapter 71, Pancreatic cancer: indications for resection. In: Berger HG, Warshaw AL, Büchler MW, eds. *The pancreas: an integrated text book of basic science, medicine, and surgery*, 2nd Edition. Oxford: Blackwell Science, 2008, pp695-698.
- 30) Nomoto S, Nakao A, et al. Adverse prognosis of epigenetic inactivation in RUNX3 gene at 1p36 in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 98:1690-1695, 2008.
- 31) Yamada S, Nakao A, et al. Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery? *Pancreas* 38:e13-17, 2009.
- 32) Doi R, et al. A new technique for intraoperative continuous biliary drainage during pancreatoduodenectomy. *Digestive Surgery* 25:179-184, 2008.
- 33) Nagai, K., Doi R, et al. Prognostic value of metastin expression in human pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 28:9, 2008.
- 34) Nagai, K., Doi R, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Clinicopathological characteristics and long-term follow-up after resection. *World J Surg* 32:271-278, 2008.
- 35) Neoptolemos, J.P., Doi R, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer* 100: 246-50, 2009.
- 36) Doi R, et al. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today* 38:1021-1028, 2008.
- 37) Katagiri, Doi R, et al. Clinical significance of plasma metastin level in pancreatic cancer patients. *Oncol Rep* 21: 815-819, 2009.
- 38) Seo, S., Doi R, et al. Contribution of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the diagnosis of early pancreatic carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15:634-9, 2008.
- 39) Toyoda, E., Doi R, et al. Midkine promoter-based conditionally replicative adenovirus therapy for midkine-expressing human pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 27:30, 2008.
- 40) Toyoda, E., Doi R, et al. Adenovirus vectors with chimeric type 5 and type 35 fiber proteins exhibit enhanced transfection of human pancreatic cancer cells. *Int J Oncol* 33: 1141-7, 2008.
- 41) Yamauchi, J., Doi R, et al. Clinical outcome of gemcitabine/S-1 combination therapy for advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 36:327-8, 2008.
- 42) Miyake K, Shimada M, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α , histone deacetylase 1, and metastasis-associated protein 1 in pancreatic carcinoma: correlation with poor prognosis with possible regulation. *Pancreas*. 36:e1-9., 2008.
- 43) Egami T, Tanaka M, et al. Radiation enhances adenoviral gene therapy in pancreatic cancer via activation of cytomegalovirus promoter and increased adenovirus uptake. *Clinical Cancer Research* 14:1859-67, 2008.
- 44) Ohhashi S, Tanaka M, et al. Midkine mRNA Is Overexpressed in Pancreatic Cancer. *Dig Dis Sci*. 21, 2008.

- 45) Ohhashi S, Tanaka M, et al. Down-regulation of deoxycytidine kinase enhances acquired resistance to gemcitabine in pancreatic cancer. *Anticancer Research* 28:2205-2212, 2008.
- 46) Yu J, Tanaka M, et al. LIM only 4 is overexpressed in late stage pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2008;93-102, 2008.
- 47) Suyama K, Baba H, et al. C/EBP homologous protein is crucial for the acceleration of experimental pancreatitis. *BBRC* 367:176-182, 2008.
- 48) Takamori H, Hiraoka T, Kanemitsu K, Tsuji T, Tanaka H, Chikamoto A, Beppu T, Baba H, et al. Long-term Outcomes of extended radical resection combined with intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15:603-607, 2008.
- 49) Hashimoto D, Baba H, et al. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J Cell Biol* 181: 1065-72, 2008.
- 50) Hirota M, Baba H, et al. Percutaneous trans fistulous pancreatic duct drainage and interventional pancreaticojejunostomy as a treatment option for intractable pancreatic fistula. *Am J Surg* 196:280-4, 2008.
- 51) Koga Y, Baba H, et al. ORP5 (oxysterol-binding protein-related protein-5) is related to invasion and poor prognosis in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 99:2387-94, 2008.
- 52) Yoshida T, Baba H, et al. The expression patterns of Epiplakin 1 in pancreas, pancreatic cancer and regenerating pancreas. *Genes to Cells* 13: 667-78, 2008.
- 53) Chijiwa K, et al. Prospective Randomized Controlled Study of Gastric Emptying Assessed by ¹³C-Acetate Breath Test After Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy. Comparison between Antecolic and Vertical Retrocolic Duodenojejunostomy. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 16:49-55, 2009.
- 54) Matsuyama Y and Yamaguchi T. Estimation of the marginal survival time in the presence of dependent competing risks using inverse probability of censoring weighted (IPCW) methods. *Pharmaceutical Statistics* 7: 202-214, 2008.
- 55) Tanaka Y, Matsuyama Y, and Ohashi Y. for the MEGA Study Group. Estimation of treatment effect adjusting for treatment changes using the intensity score method: an application to a large primary prevention study for coronary events (MEGA study). *Statistics in Medicine* 27:1718-1733, 2008.
- 56) Uemura K, Matsuyama Y, and Ohashi Y. A modified conditional power approach for increasing the sample size based on an interim estimate of treatment difference. *Japanese Journal of Biometrics* 29: 19-34, 2008.
- 57) Yoshida S, Matsuyama Y, Ohashi Y, and Ueshima H. A Poisson mixed effects model for investigating the exposure-by-cohort interaction: A Gibbs sampling approach. *Japanese Journal of Biometrics* 29: 61-74, 2008.
- 58) Matsubara, J., Ueno, H., et al. Ultrasound-guided percutaneous pancreatic tumor biopsy in pancreatic cancer: a comparison with metastatic liver tumor biopsy, including sensitivity, specificity, and complications. *J Gastroenterol*, 43:225-232, 2008.
- 59) Tanaka, T., Ueno, H., et al. Prognostic factors in Japanese patients with advanced pancreatic cancer treated with single-agent gemcitabine as first-line therapy. *Jpn J Clin Oncol*, 38:755-761, 2008.
- 60) Ueno H, Kosuge T. Adjuvant treatments for resectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 15:468-72, 2008.

- 61) Morizane, C., Ueno, H., et al. A phase II study of S-1 on gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer. Chemother. Pharmacol.* 63:313-319, 2009.
- 62) Takezako, Y., Ueno, H., et al. Phase II study of cisplatin, epirubicin and continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterol.* 55:1380-1384, 2008.
- 63) Ueno H, et al. Homozygous CDA*3 is a major cause of life-threatening toxicities in gemcitabine-treated Japanese cancer patients. *Br J Cancer*, 2008.
- 日本語論文
- 1) 阪本良弘, 小菅智男, 他. 膵癌に対する adjuvant/neoadjuvant. *臨床外科* 63:1747-1751, 2008.
- 2) 阪本良弘, 小菅智男, 他. 特集: 膵癌診療最前線 -新たな抗癌薬により長期生存を目指す- 膵癌に対する術前・術後補助療法. *内科* 102:720-724, 2008.
- 3) 江崎 稔, 小菅智男, 他. 肝門型肝内胆管癌の切除成績. *肝胆膵* 57:107-113, 2008.
- 4) 阪本良弘, 小菅智男, 他. 特集: 膵癌の外科治療は進歩したか □ 補助療法 3. 術後補助療法の現状. *外科* 70:660-664, 2008.
- 5) 岩佐悟, 小菅智男, 他. 膵癌 切除不能膵癌の化学療法. *外科治療* 98:202-210, 2008.
- 6) 上野秀樹, 小菅智男, 他. 特集: 膵炎・膵癌 up to date-膵癌編 切除可能膵癌に対する補助療法. *Pharma Medica* 26:55-59, 2008.
- 7) 江崎 稔, 小菅智男, 他. 胆嚢摘出後に胆嚢癌(ss 以深)と診断された場合の適切な二次的外科手術はいかなるものか? *肝胆膵* 58:87-94, 2009.
- 8) 江川新一, 中尾昭公, 羽鳥隆, 田中雅夫, 他. 膵癌登録報告2007ダイジェスト. *膵臓* 23:105-123, 2008.
- 9) 江川新一. 膵癌. 予後. 下瀬川徹編. *膵疾患へのアプローチ* 中外医学社, 東京 2008, pp240-247.
- 10) 羽鳥隆, 今泉俊秀, 他. PMN切除術後の長期成績. *肝胆膵* 56:905-910, 2008.
- 11) 山本順司, 齋浦明夫, 他. 【膵癌の外科治療は進歩したか】 膵体尾部癌 膵体尾部癌の外科治療. *外科* 70: 638-643, 2008.
- 12) 今泉俊秀, 飛田浩輔, 他. 【膵炎・膵癌 up to date:膵癌編】 膵癌に対する外科治療. *Pharma Medica* 26: 51-53, 2008.
- 13) 種田靖久, 今泉俊秀, 他. 膵頭十二指腸切除術 *外科* 70:77-84, 2008.
- 14) 飛田浩輔, 今泉俊秀, 他. 消化器がんの化学療法-外科の立場から膵がん. *MEDICO* 39:15-17, 2008.
- 15) 飛田浩輔, 今泉俊秀, 他. stage IV 膵癌に対する治療戦略 *Annual Review* 2008. *消化器* :237-242, 2008.
- 16) 杉本博行, 中尾昭公. 上腸間膜静脈・脾静脈合流部浸潤例における門脈合併切除を伴う膵頭十二指腸切除-特に脾静脈非再建の血行動態について- *胆と膵* 30:59-63, 2009.
- 17) 中尾昭公, 他. 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術-Isolated PPPDを中心に-. *消化器外科* 31:2029-2037, 2008.
- 18) 中尾昭公, 他. IPMNに対する膵頭十二指腸第II部切除術. *手術* 63:21-25, 2009.
- 19) 中尾昭公. 膵癌ガイドラインの検証-欧米との比較-. *癌の臨床* 54:441-445, 2008.
- 20) 金住直人, 中尾昭公. 膵癌「概念・定義と疫学」. 下瀬川徹編. *膵炎・膵癌*. 大阪: 最新医学社, 2008, pp159-167.
- 21) 杉本博行, 中尾昭公. 膵臓癌. 菅野健太郎, 上西紀夫, 井廻道夫編. *消化器疾患最新の治療2009-2010*. 東京: 南江堂, 2009, pp408-412.
- 22) 山田 豪, 中尾昭公. 膵癌における腹腔洗浄細胞診. 上西 紀夫, 中尾昭公 編. *消化器癌の外科治療*. 東京: 中外医学社, 2008, pp172-174.

- 23) 土井隆一郎. 特集/膵癌の外科治療は進歩したか. 膵癌外科治療の臨床試験について. 外科 70 : 585-591, 2008.
- 24) 土井隆一郎, 他. 特集/膵縮小手術の最前線. 脾温存尾側膵切除術. 手術 :51-56, 2009.
- 25) 土井隆一郎. 膵癌stage Ivaの治療方針. 消化器癌の外科治療, 2. 肝・胆・膵, こんなときどうするQ&A. 上西紀夫, 中尾昭公編. 東京: 中外医学社, 2008, pp167-171.
- 26) 土井隆一郎. 膵部分切除術. Digestive Surgery Now. No. 4 胆・膵外科標準手術. 操作のコツとトラブルシューティング. 上西紀夫, 後藤満一, 杉山政則, 渡邊昌彦編. 東京: メジカルビュー社, 2009, pp102-115.
- 27) 山口幸二, 田中雅夫. 膵管上皮内腫瘍と膵癌. Pharma Medica 26:21-25, 2008.
- 28) 田中雅夫. 膵癌診療ガイドラインと臨床. 内科 102:633-639, 2008.
- 29) 甲斐真弘, 千々岩一男, 他. 胆汁・膵液から何が分かるか?—採取のノウハウから臨床的意義まで—胆汁中腫瘍マーカーと胆道疾患. 胆と膵 29:717-722, 2008.
- 30) 大内田次郎, 千々岩一男, 他. 切除・非切除膵癌に対するGemcitabineを中心とした化学療法の有用性. 日本消化器外科学会雑誌 41:717-722, 2008.
2. 学会発表
国際学会
- 1) Egawa S, et al. Combined resection of extrapancreatic nerve plexus may improve the survival after pancreaticoduodenectomy for small pancreatic cancer. Pancreas Club, 2008/5, サンディエゴ, USA.
- 2) S. Egawa, A. Nakao, T. Hatori, M. Tanaka, et al. Distance of Lymph Node Metastases Correlates with Survival after Pancreatectomy for Pancreatic Head Cancer. IAP-EPC Joint Meeting, 2008/6, ウーズ, ポーランド
- 3) Miyazaki M. Aggressive surgical resection for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma following preoperative down-staging chemotherapy. 18th World Congress of IASGO, 2008/10, Istanbul, Turkey.
- 4) Hatori T, et al. Four successful cases of duodenum preserving total pancreatectomy. Joint Meeting of the European Pancreatic Club (EPC) and the International Association of Pancreatology (IAP). 2008/6, Poland.
- 5) Nakao A. Clinical and oncological problems in pancreatic cancer surgery. Technical Challenges in Hepato-Pancreato-Biliary Surgery II Scientific Meeting. 2008/4, Istanbul, Turkey.
- 6) Nakao A. Techniques in pancreatic resection. The 33rd Annual Scientific Meeting of The Royal College of Surgeons of Thailand., 2008/7, Pattaya, Thailand.
- 7) Nakao A. Pancreatoduodenectomy for pancreatic head cancer. 18th World Congress of IASGO. 2008/10, Istanbul, Turkey.
- 8) Tanaka M. Pancreatic Cancer in Japan : Current State of the Art and Proposal of a New Clue to Early Diagnosis. The First International Conference for Treatment of Pancreatic Cancer 2008/6, 台南市, 台湾
- 9) Ueno H, et al. Association of SNPs in ABCC1 gene with overall survival in stage IV pancreatic adenocarcinoma patients treated with gemcitabine monotherapy. ASCO 2008, 2008/6, Chicago, USA.
- 国内学会
- 1) 江川新一, 中尾昭公, 羽鳥 隆, 田中雅夫, 他. 膵癌登録から得られるもの. 第63回日本消化器外科学会定期学術集会, 2008/7, 札幌.
- 2) 江川新一, 中尾昭公, 羽鳥 隆, 田中雅夫, 他. 膵癌登録からみた早期膵癌の診断と治療. 膵癌登録からみた早期膵癌の診断と治療. 第13回日本外科病理学会, 2008/9, 東京.

- 3) 江川新一, 他. WT1 expression in pancreatic cancer. 第67回日本癌学会学術総会, 2008/10, 名古屋.
- 4) 宮崎勝. 肝門部胆管癌に対する外科的治療戦略. 第20回日本肝胆膵外科学会・学術集会, 2008/5, 山形.
- 5) 羽鳥隆, 他. 膵癌切除後の補助化学療法の治療成績. 第50回日本消化器病学会大会, 2008/10, 東京.
- 6) 羽鳥隆, 他. 膵体尾部癌に対する適切な術式選択は? 第39回日本膵臓学会大会, 2008/7, 横浜.
- 7) 羽鳥隆, 他. 膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除のあり方. 第63回日本消化器外科学会定期学術集会, 2008/7, 札幌.
- 8) 羽鳥隆, 他. 膵癌切除後の補助療法に関する検討. 第94回日本消化器病学会総会, 2008/5, 福岡.
- 9) 斎浦明夫, 他. 肝内胆管癌に対する切除成績. リンパ節転移は絶望的か? 第70回日本臨床外科学会, 2008/11, 東京.
- 10) 中尾昭公. 膵臓外科と門脈切除. 第39回日本膵臓学会大会. 2008/7, 横浜.
- 11) 中尾昭公. 消化器癌の診断と治療-最近の動向 膵. 第50回日本消化器病学会大会, 2008/10, 東京.
- 12) 土井隆一郎, 他. 膵癌検出におけるFDG-PETの有用性. 第108回日本外科学会定期学術集会, 2008/5, 長崎.
- 13) 土井隆一郎, 他. 土井隆一郎, 増井俊彦, 上和広, 小川晃平, 川口義弥, 多田正晴, 新田隆士, 安近健太郎, 江川裕人, 上本伸二. MultiDetector-row CTを用いた3D血管系画像による膵切除手術の術前評価. 第20回日本肝胆膵外科学会, 2008/5, 山形.
- 14) 土井隆一郎. 膵癌領域における臨床研究の動向: 質の高いエビデンスの構築に向けて. 第63回日本消化器外科学会総会, 2008/7, 札幌.
- 15) 土井隆一郎, 他. 膵切除術後の重症合併症の治療とその発生防止対策. 第63回日本消化器外科学会総会, 2008/7, 札幌.
- 16) 森根裕二, 島田光生, 他. 高齢者(75歳以上)に対する膵頭十二指腸切除術の検討. 第94回日本消化器病学会総会, 2008/5, 福岡.
- 17) 高森啓史, 馬場秀夫, 他. 膵癌に対するneoadjuvant chemotherapyの有用性. 第63回日本消化器外科学会総会, 2008/7, 札幌.
- 18) 高森啓史, 馬場秀夫, 他. 膵癌の対する術前化学療法の意義. 第46回日本癌治療学会総会, 2008/10, 愛知.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし
- I. 特許取得
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Ueno H, <u>Kosuge T.</u>	Adjuvant treatments for resectable pancreatic cancer.	J Hepatobiliary Pancreat Surg	15	468-472	2008
Sano T, <u>Kosuge T.</u> et al.	Reconstruction of hepatic venous tributaries using a Y-shaped left portal vein graft harvested from a resected left liver.	Hepatogastroenterology	55	228-230	2008
Sano T, <u>Kosuge T.</u> et al.	Hepatobiliary resection with inferior vena cava resection and reconstruction using an autologous patch graft for intrahepatic cholangiocarcinoma.	Langenbecks Arch Surg	393	599-603	2008
Daitarou Yoshikawa, <u>Kosuge T.</u> et al.	Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma.	Br J Cancer.	98	418-425	2008
Ohnami S, <u>Kosuge T.</u> et al.	His595Tyr polymorphism in the methionine synthase reductase (MTRR) gene is associated with pancreatic cancer risk.	Gastroenterology	135	477-488	2008
Nara S, <u>Kosuge T.</u> et al.	Minimally invasive intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreas: clinicopathologic study of 104 intraductal papillary-mucinous neoplasms.	Am J Surg Pathol	32	243-255	2008
Sano T, <u>Kosuge T.</u> et al.	Prognosis of perihilar cholangiocarcinoma: hilar bile duct cancer versus intrahepatic cholangiocarcinoma involving the hepatic hilus.	Ann Surg Oncol	15	590-599	2008
Kikuchi S, <u>Kosuge T.</u> et al.	Expression and gene amplification of actinin-4 in invasive ductal carcinoma of the pancreas.	Clin Cancer Res	14	5348-5356	2008
Nara S, <u>Kosuge T.</u> et al.	Preoperative evaluation of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: clinical, radiological, and pathological analysis of 123 cases.	Pancreas	38	8-16	2009
Sakamoto Y, <u>Kosuge T.</u> et al.	Roux-en-Y reconstruction using staplers during pancreaticoduodenectomy: results of prospective preliminary study	Surg Today	39	32-37	2009
Yamamoto Y, <u>Kosuge T.</u> et al.	Clinicopathological characteristics of intrahepatic cholangiocellular carcinoma presenting intrahepatic bile duct growth	Journal of Surgical Oncology	99	161-165	2009
Ojima H, <u>Kosuge T.</u> et al.	Intraductal carcinoma component as a favorable prognostic factor in biliary tract carcinoma.	Cancer Sci	100	62-70	2009

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Kanno A, <u>Egawa S</u> , et al.	Periostin, secreted from stromal cells, has biphasic effect on cell migration and correlates with the epithelial to mesenchymal transition of human pancreatic cancer cells.	Int J Cancer.	122	2707-2718	2008
Satoh K, <u>Egawa S</u> , et al.	Up-regulation of MSX2 enhances the malignant phenotype and is associated with Twist 1 expression in human pancreatic cancer cells.	Am J Pathol	172	926-939	2008
Ishida M, <u>Egawa S</u> , et al.	The PMAIP1 gene on Chromosome 18 is a candidate tumor suppressor gene in human pancreatic cancer.	Dig Dis Sci	53	2576-2582	2008
<u>Miyazaki M</u> , et al.	Extensive hilar bile duct resection using a transhepatic approach for patients with hepatic hilar bile duct diseases.	Am J Surg	196	125-129	2008
<u>Miyazaki M</u> , et al.	Risk factors for biliary tract and ampullary carcinomas and prophylactic surgery for these factors.	J Hepatobiliary Pancreat Surg	15	15-24	2008
Nomura S, <u>Miyazaki M</u> , et al.	FGF10/FGF2 signal induces cell migration and invasion in pancreatic cancer.	Brit J Cancer	99	305-313	2008
Takano S, <u>Miyazaki M</u> , et al.	Annexin II overexpression predicts rapid recurrence after surgery in pancreatic cancer patients undergoing gemcitabine-adjuvant chemotherapy.	Ann Surg oncol	15	3157-3168	2008
Takano S, <u>Miyazaki M</u> , et al.	Apolipoprotein C-1 maintains cell survival by preventing from apoptosis in pancreatic cancer cells.	Oncogene	27	2810-2822	2008
Yoshitomi H, <u>Miyazaki M</u> , et al.	Specific expression of endoglin(CD105)in endothelial cells of intratumoral blood and lymphatic vessels in pancreatic cancer.	Pancreas	37	275-281	2008
Yoshitomi H, <u>Miyazaki M</u> , et al.	A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer.	Cancer	113	2448-2456	2008
Kuramochi H, <u>Hatori T</u> , et al.	High intratumoral dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA levels in pancreatic cancer associated with a high rate of response to S-1.	Cancer Chemother Pharmacol	63	85-89	2008

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Saiura A, et al.	Intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of 44 consecutive resected cases including 5 cases with repeat resections	Am J Surg(in press)			
Abe N, Sugiyama M, Suzuki Y, Yamaguchi T, Mori T, Atomi Y.	Preoperative endoscopic pancreatic stenting: a novel prophylactic measure against pancreatic fistula after distal pancreatectomy.	J Hepatobiliary Pancreat Surg	15	373-376	2008
Abe N, Sugiyama M, et al.	Falciform ligament in pancreatoduodenectomy for protection of skeletonized and divided vessels.	J Hepatobiliary Pancreat Surg [Epub ahead of print]			
Sugiyama M, et al.	Modified liver hanging maneuver with extraparenchymal isolation of the middle hepatic vein in left hepatectomy.	J Hepatobiliary Pancreat Surg[Epub ahead of print]			
Sugiyama M, et al.	Pancreatic duct holder for facilitating duct-to-mucosa pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy.	Am J Surg	197	18-20	2009
Nomoto S, Nakao A, et al.	Adverse prognosis of epigenetic inactivation in RUNX3 gene at 1p36 in human pancreatic cancer.	Br J Cancer	98	1690-1695	2008
Watanabe I, Nakao A, et al.	Effects of tumor selective replication-competent herpes viruses in combination with gemcitabine on pancreatic cancer.	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	61	875-882	2008
Yamada S, Nakao A, et al.	Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery?	Pancreas	38	13-17	2009
Doi, R., et al.	A new technique for intraoperative continuous biliary drainage during pancreatoduodenectomy.	Digestive Surgery	25	179-184	2008
Nagai, K Doi, R., et al.	Prognostic value of metastin expression in human pancreatic cancer.	J Exp Clin Cancer Res	28	9	2009
Neoptolemos, J, Doi, R., et al.	Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials.	Br J Cancer	100	246-250	2009
Doi, R., et al.	Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial.	Surg Today	38	1021-1028	2008

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Katagiri, F., <u>Doi, R.</u> , et al.	Clinical significance of plasma metastasin level in pancreatic cancer patients.	Oncol Rep	21	815-819	2009
Seo, S., <u>Doi, R.</u> , et al.	Contribution of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the diagnosis of early pancreatic carcinoma.	J Hepatobiliary Pancreat Surg	15	634-639	2008
Toyoda, E., <u>Doi, R.</u> , et al.	Midkine promoter-based conditionally replicative adenovirus therapy for midkine-expressing human pancreatic cancer.	J Exp Clin Cancer Res	27	30	2008
Toyoda, E., <u>Doi, R.</u> , et al.	Adenovirus vectors with chimeric type 5 and type 35 fiber proteins exhibit enhanced transfection of human pancreatic cancer cells.	Int J Oncol	33	1141-1147	2008
Yamauchi, J., <u>Doi, R.</u> , et al.	Clinical outcome of gemcitabine/S-1 combination therapy for advanced pancreatic cancer.	Pancreas	36	327-328	2008
Miyake K, <u>Shimada M.</u> , et al.	Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha, histone deacetylase 1, and metastasis-associated protein 1 in pancreatic carcinoma: correlation with poor prognosis with possible regulation.	Pancreas.	36	1-9	2008
Egami T, <u>Tanaka M.</u> , et al.	Radiation enhances adenoviral gene therapy in pancreatic cancer via activation of cytomegalovirus promoter and increased adenovirus uptake.	Clinical Cancer Research	14	1859-1567	2008
Ohhashi S, <u>Tanaka M.</u> , et al.	Midkine mRNA Is Overexpressed in Pancreatic Cancer.	Dig Dis Sci.	21		2008
Ohhashi S, <u>Tanaka M.</u> , et al.	Down-regulation of deoxycytidine kinase enhances acquired resistance to gemcitabine in pancreatic cancer.	Anticancer Research	28	2205-2212	2008
Yu J, <u>Tanaka M.</u> , et al.	LIM only 4 is overexpressed in late stage pancreas cancer.	Mol Cancer	2008	93-102	2008
Suyama K, <u>Baba H.</u> , et al.	C/EBP homologous protein is crucial for the acceleration of experimental pancreatitis.	BBRC	367	176-182	2008
Takamori H, <u>Baba H.</u> , et al.	Long -term Outcomes of extended radical resection combined with intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma.	J Hepatobiliary Pancreat Surg	15	603-607	2008
Hashimoto D, <u>Baba H.</u> , et al.	Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells.	J Cell Biol	181	1065-1072	2008

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Hirota M, Baba H, et al.	Percutaneous transistulous pancreatic duct drainage and interventional pancreatojejunostomy as a treatment option for intractable pancreatic fistula.	Am J Surg	196	280-284	2008
Koga Y, Baba H, et al.	ORP5 (oxysterol-binding protein-related protein-5) is related to invasion and poor prognosis in pancreatic cancer.	Cancer Sci	99	2387-2394	2008
Yoshida T, Baba H, et al.	Expression patterns of Epiplakin 1 in pancreas, pancreatic cancer and regenerating pancreas.	Genes to Cells	13	667-678	2008
Chijiwa, K., et al.	Prospective Randomized Controlled Study of Gastric Emptying Assessed by ¹³ C-Acetate Breath Test After Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy. Comparison between Antecolic and Vertical Retrocolic	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery	16	49-55	2009
Matsuyama Y and Yamaguchi T,	Estimation of the marginal survival time in the presence of dependent competing risks using inverse probability of censoring weighted (IPCW) methods.	Pharmaceutical Statistics	7	202-214	2008
Tanaka Y, Matsuyama Y, et al.	Estimation of treatment effect adjusting for treatment changes using the intensity score method: an application to a large primary prevention study for coronary events (MEGA study).	Statistics in Medicine	27	1718-1733	2008
Uemura K, Matsuyama Y, et al.	A modified conditional power approach for increasing the sample size based on an interim estimate of treatment difference.	Japanese Journal of Biometrics	29	19-34	2008
Yoshida S, Matsuyama Y, et al.	A Poisson mixed effects model for investigating the exposure-by-cohort interaction: A Gibbs sampling approach.	Japanese Journal of Biometrics	29	61-74	2008
Matsubara, J., Ueno, H., et al.	Ultrasound-guided percutaneous pancreatic tumor biopsy in pancreatic cancer: a comparison with metastatic liver tumor biopsy, including sensitivity, specificity, and complications.	J Gastroenterol,	43	225-232	2008
Tanaka, T., Ueno, H., et al.	Prognostic factors in Japanese patients with advanced pancreatic cancer treated with single-agent gemcitabine as first-line therapy.	Jpn J Clin Oncol,	38	755-761	2008
Ueno H., Kosuge T.	Adjuvant treatments for resectable pancreatic cancer.	J Hepatobiliary Pancreat Surg.	15	468-472	2008
Morizane, C., Ueno, H., et al.	A phase II study of S-1 on gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer.	Cancer Chemother Pharmacol,	63	313-319	2009

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Takezako, Y., Ueno, H., et al.	Phase II study of cisplatin, epirubicin and continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced intrahepatic cholangiocellular carcinoma.	Hepato-Gastroenterol,	55	1380-1384	2008
Ueno H, et al.	Homozygous CDA*3 is a major cause of life-threatening toxicities in gemcitabine-treated Japanese cancer patients.	Br J Cancer (in press)			

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
阪本良弘, 小菅智男, 他.	膵癌に対するadjuvant/neoadjuvant	臨床外科	63	1747-1751	2008
阪本良弘, 小菅智男, 他.	特集:膵癌診療最前線-新たな抗癌薬により長期生存を目指す:膵癌に対する術前・術後補助療法	内科	102	720-724	2008
江崎 稔, 小菅智男, 他.	肝門型肝内胆管癌の切除成績	肝胆膵	57	107-113	2008
阪本良弘, 小菅智男, 他.	特集:膵癌の外科治療は進歩したか IV補助療法 3.術後補助療法の現状	外科	70	660-664	2008
岩佐悟, 小菅智男, 他.	膵癌 切除不能膵癌の化学療法	外科治療	98	638-646	2008
上野秀樹, 小菅智男, 他.	特集:膵炎・膵癌up to date-膵癌編 切除可能膵癌に対する補助療法	Pharma Medica	26	55-59	2008
江崎 稔, 小菅智男, 他.	胆嚢摘出後に胆嚢癌(ss以深)と診断された場合の適切な二次的外科手術はいかなるものか?	肝胆膵	58	87-94	2009
江川新一, 中尾昭公, 羽鳥隆, 田中雅夫, 他.	膵癌登録報告2007ダイジェスト.	膵臓	23	105-123	2008
羽鳥 隆, 今泉俊秀, 他.	IPMN切除術後の長期成績.	肝胆膵	56	905-910	2008
山本順司, 斎浦明夫, 他.	【膵癌の外科治療は進歩したか】膵体尾部癌 膵体尾部癌の外科治療.	外科	70	638-643	2008
今泉俊秀, 他.	【膵炎・膵癌up to date;膵癌編】膵癌に対する外科治療	Pharma Medica	26	51-53	2008
種田靖久, 今泉俊秀, 他.	膵頭十二指腸切除術	外科	70	77-84	2008
飛田浩輔, 今泉俊秀, 他.	消化器がんの化学療法-外科の立場から 膵がん	MEDICO	39	15-17	2008
飛田浩輔, 今泉俊秀, 他.	stage IV 膵癌に対する治療戦略 Annual Review2008	消化器		237-242	2008
杉本博行, 中尾昭公.	上腸間膜静脈・脾静脈合流部浸潤例における門脈合併切除を伴う膵頭十二指腸切除-特に脾静脈非再建の血行動態について.	胆と膵	30	59-63	2009
中尾昭公, 他.	幽門輪温存膵頭十二指腸切除術- Isolated PPPDを中心に.	消化器外科	31	2029-2037	2008
中尾昭公, 他.	IPMNに対する膵頭十二指腸第II部切除術.	手術	63	21-25	2009
中尾昭公.	膵癌ガイドラインの検証-欧米との比較-	癌の臨床	54	441-445	2008

研究成果の刊行に関する一覧表

土井隆一郎.	特集／膵癌の外科治療は進歩したか. 膵癌外科治療の臨床試験について	外科	70	585-591	2008
土井隆一郎, 上本伸二.	特殊／膵縮小手術の最前線. 脾温存尾側膵切除術.	手術		51-56	2009
山口幸二, 田中雅夫.	膵管上皮内腫瘍と膵癌	Pharma Medica	26	21-25	2008
田中雅夫.	膵癌診療ガイドラインと臨床	内科	102	633-639	2008
甲斐真弘, 千々岩一男, 他.	胆汁・膵液から何が分かるか? -採取のノウハウから臨床的意義まで-. 胆汁中腫瘍マーカーと胆道疾患.	胆と膵	29	717-722	2008
大内田次郎, 千々岩一男, 他.	切除・非切除膵癌に対するGemcitabineを中心とした化学療法の有用性.	日本消化器外科学会雑誌	41	717-722	2008