

- dred two consecutive hepatobiliary resections for perihilar cholangiocarcinoma with zero mortality. *Ann Surg* 244 : 240-247, 2006
- 6) Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K et al : Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma ; preliminary report. *Surgery* 107 : 521-527, 1990
 - 7) 阪本良弘, 佐野 力, 島田和明, 他 : I. 術前処置の意義とエビデンス 2. 門脈塞栓術. *外科* 67 : 749-754, 2005
 - 8) Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K et al : Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg* 230 : 663-671, 1999
 - 9) Shimada K, Sano T, Sakamoto Y et al : Safety and effectiveness of left hepatic trisegmentectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 29 : 723-727, 2005
 - 10) 佐野 力, 島田和明, 阪本良弘, 他 : 胆道癌手術における肝動脈合併切除再建術. *手術* 58 : 1305-1311, 2004
 - 11) Sakamoto Y, Sano T, Shimada K et al : Clinical significance of reconstruction of the right hepatic artery for biliary malignancy. *Langenbecks Arch Surg* 391 : 203-208, 2006
 - 12) Ikeda M, Okusaka T, Ueno H et al : A phase II trial of uracil-tegafur (UFT) in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 35 : 439-443, 2005
 - 13) Sano T, Shimada K, Sakamoto Y et al : Prognosis of perihilar cholangiocarcinoma: hilar bile duct cancer versus intrahepatic cholangiocarcinoma involving the hepatic hilus. *Ann Surg Oncol* 15 : 590-599, 2008

*

*

*

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

阪本良弘 小菅智男 奈良 聡
江崎 稔 島田和明 上野秀樹 奥坂拓志

あった。これは膵癌全国統計でIVaの2年生存率が20%以下であることと比較すると良好な成績であると思われた¹¹⁾。

膵臓Iの結果から、重粒子線治療は膵癌に対する術前治療として安全に施行でき、かつ局所制御の向上が期待できることが示されてきた。この結果を受けて、2003年4月より照射期間を16回/4週間から8回/2週間に短縮する膵臓IIが開始され現在進行中である。2007年8月までに14例に対し、30 GyEから35.2 GyEまで線量増加を行った。現在までのところ、消化管・骨髄・皮膚などにgrade 3以上の副作用を認めていない。切除例は10例(71%)で、切除例の2年生存率は53%である。

おわりに

重粒子線は患者に過大な負担をかけることなく治療成績を向上させることが示された。

本臨床試験の施行にあたり、多忙な中で班長として研究をすすめていただいた化学療法研究所・税所宏光院長、および膵腫瘍研究班班員の先生方および千葉県がんセンター・山本宏先生に深謝する。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD et al : Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer ; a randomized controlled trial. *Lancet* 358 : 1576-1585, 2001
- 2) Staley CA, Lee JE, Cleary KR : Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreas head. *Am J Surg* 171 : 118-125, 1996
- 3) Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S et al : Concomitant benefit of preoperative irradiation in preventing pancreas fistula formation after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 126 : 885-889, 1991
- 4) Gastrointestinal Tumor Study Group : Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 59 : 2006-2010, 1987
- 5) Koong AC, Mehta VK, Le QT et al : Pancreatic tumors show high levels of hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 : 919-922, 2000
- 6) Hoffman PH, Lipsitz S, Pisansky T : Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, respectable adenocarcinoma of pancreas. *J Clin Oncol* 16 : 317-323, 1998
- 7) Ando K, Koike S, Kojima K et al : Mouse skin reactions following fractionated irradiation with carbon ions. *Int J Radiat Biol* 74 : 129-138, 1998
- 8) Kamada T, Tsujii H, Tsuji H et al : Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 20 : 4466-4471, 2002
- 9) Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H : Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 66 : 127-140, 2003
- 10) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T et al : Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for HCC with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 : 1468-1476, 2004
- 11) 松野正紀 : 膵癌全国登録調査報告(20年間の総括). *膵臓* 18 : 101-169, 2003

*

*

*

3. 術後補助療法の現状*

阪本良弘
江崎 稔小菅智男
島田和明奈良 聡
上野秀樹

奥坂拓志**

〔要旨〕膵癌の術後補助療法は有用であるとするエビデンスレベルの高いランダム化比較試験(RCT)は少ない。1985年にGITSGが化学放射線療法の有用性を小規模なRCTによって報告して以来、米国では化学放射線療法を中心に補助療法が行われている。一方、欧州のEORTCによるRCTでは化学放射線療法の有用性は認められず、ESPAC-1では5-FUを使用した化学療法は有効であるが、化学放射線療法はむしろ弊害であると結論づけた。欧州で行われたCONKO-001ではgemcitabineによる化学療法施行群は手術単独群に比較して無再発生存期間が有意に優れていた。これらの結果を受けて、欧州と日本ではgemcitabineによる化学療法が補助療法の中心に位置づけられている。

はじめに

膵癌の術後補助療法は、有用であるとするエビデンスレベルの高いランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)は少なく、いまだ標準的な補助療法は確立されていない。その要因として膵癌の切除率が20~30%と低率であることや、後述するように補助療法の組み立て方において、米国と欧州でまったく異なる方向性をもってきたことなどがあげられる。現在のところ、gemcitabine(GEM)を中心とした術後補助化学療法を行うことが欧州と日本では標準的になりつつある。

本稿では、術後補助療法の歴史的変遷をreviewすると同時に、本邦での補助療法の現状について概説する。

I. 膵癌の術後補助療法に関するRCTの歴史

1. 化学放射線療法 vs 化学療法

膵癌の術後補助療法に関する最初のRCTを行ったのは米国のGastrointestinal Tumor Study Group(GITSG)である(表1)。GITSGは浸潤性膵管癌術後の化学放射線療法(5-FUの急速静注と40 Gyの対外照射)の有用性を14施設共同のRCTによって検討した。本研究は1974~1982年にかけて49例の登録に8年の歳月を要した末に、中間解析の結果を受けて登録中止となっている。結

キーワード: 膵癌, 補助療法, gemcitabine, RCT

* Current status of adjuvant therapy after resection of pancreatic cancer

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

表1. 膵管癌の術後補助療法に関するランダム化比較試験の結果

報告者	国名	発表年	対象期間	治療方法
Kalser ら ¹⁾ (GITSG)	米国	1985	1974 ~ 1982年	手術+化学放射線療法(5-FU) 手術単独
Bakkevold ら ²⁾	ノルウェー	1993	1984 ~ 1987年	手術単独 化学療法(AMF)
Klinkenbijl ら ³⁾ (EORTC)	オランダ	1999	1987 ~ 1995年	手術+化学放射線療法(5-FU) 手術単独
Neoptolemos ら ⁵⁾ (ESPAC-1)	欧州	2004	1994 ~ 2000年	手術+5-FU+LV 手術, 化学療法なし
Regine ら ⁹⁾ (RTOG)	米国	2006	1998 ~ 2002年	GEM → 5-FU, RT → GEM 5-FU → 5-FU, RT → 5-FU
Kosuge ら ⁶⁾ (小菅班)	日本	2006	1992 ~ 2000年	手術+化学療法(5-FU, cisplatin) 手術単独
Oettle ら ¹⁰⁾ (CONKO-001)	ドイツ	2007	1998 ~ 2004年	手術+化学療法(GEM) 手術単独

報告者	n	登録数/年	全5年生存率(%)	MST(月)	p
Kalser ら (GITSG)	21	6.1	NA	20	0.03
	22			11	
Bakkevold ら	29	20	NA	11	0.02
	31			23	
Klinkenbijl ら (EORTC)	60	14.3	20	17.1	0.099
	54			10	
Neoptolemos ら (ESPAC-1)	147	41.3	21	20.1	0.009
	142			8	
Regine ら (RTOG)	221	110	NA	18.8	0.15
	221			16.9	
Kosuge ら (小菅班)	45	9.9	26.4	12.5	0.94
	44			15.8	
Oettle ら (CONKO-001)	179	50.6	22.5	22.1	0.06
	175			20.2	

NA : not available, AMF : doxorubicin + mitomycin C + 5-FU, LV : leucovorin,
MST : 全生存期間中央値

果として one arm わずか21例と22例の比較によって、化学放射線療法群が手術単独群に比較して2倍の生存期間を得たと結論し、1985年に報告した¹⁾。

欧州では、Bakkevold ら²⁾がノルウェー国内で

多施設共同 RCT を行い、膵癌・乳頭部癌に対する AMF 補助化学療法の有用性を検討した。その結果、生存期間の中央値が向上したが、全生存期間には Wilcoxon 検定で有意差を認めなかった。しかし、本試験は予後の著しく異なる疾患を混合

して生存期間を比較していることや、有意差の検定方法に問題があると考えられた。

その後、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) と共同してオランダを中心にして膵頭部領域癌に対する5-FUを用いた化学放射線療法群(5-FUの持続静注と40 Gyの体外照射, $n=104$)と手術単独群($n=103$)を比較した多施設共同RCTが行われた。浸潤性膵管癌症例に限って生存曲線をみると化学放射線療法群($n=60$)が手術単独群($n=54$)を上回ってはいたが、 $p=0.099$ と統計学的有意差を得るにはいたらなかった。また、ほかの胆管癌や乳頭部癌では両群の生存曲線はほぼ同等であり、化学放射線療法は膵癌の標準的な補助療法と位置づけることはできないと結論した³⁾。この研究結果を引き継いで、欧州では補助化学療法に関するRCTがすすめられた。

間もなく英国を中心としてEuropean Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)による大規模な国際多施設共同RCT (ESPAC-1)が行われた^{4,5)}。541例の浸潤性膵管癌症例が70例の化学放射線治療群(20 Gy+5-FU 500 mg/m²×3を2コース)、74例の化学療法群(calcium folinate+5-FU 425 mg/m²を6コース)、72例の化学放射線治療+化学療法群、69例の手術単独群の4群に割り付けられた。生存率をみると5-FUを使用した化学療法群が非化学療法群に比較して有意に予後良好(5年生存率21% vs 8%, $p=0.009$)である一方、化学放射線療法群は非化学放射線療法群よりもむしろ予後不良(5年生存率10% vs 20%, $p=0.05$)であった。そこで、ESPAC-1では膵癌術後の補助療法として、化学療法は有効であるが、化学放射線療法はむしろ弊害があると結論づけた。EORTCによるRCTとESPAC-1の結果をもって、欧州では化学放射線療法の有用性は認めず、化学療法が補助療法の主軸に位置づけられるようになった。

日本からは5-FUとcisplatinによる化学療法群と手術単独群を比較したRCTが行われたが、生存率や再発率に有意な差は認められなかった⁶⁾。さらに、ESPAC-1までに報告されたRCT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死亡のリスクを有意に低下させると報告された⁷⁾。

2. Gemcitabine (GEM) の登場

1997年に北米のグループが報告した進行膵癌に対する第III相試験でGEMの投与を受けた症例は、5-FUの投与を受けた症例よりも症状緩和効果、生存期間とも有意に優れていたことが示された(5.7ヵ月 vs 4.4ヵ月, $p=0.0025$)⁸⁾。この報告以降、GEMが5-FUにかわって進行膵癌に対する標準的な治療薬となり、わが国でも2001年4月に保険適用が認められた。

さて、米国ではGITSGの結果から、5-FUと放射線治療を中心に補助化学療法を組み立てることにこだわった。最近、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)が442例を解析対象とした大規模なRCTの結果を報告したが⁹⁾、この試験は5-FUを含んだ化学放射線療法の前後に5-FUを投与した群とGEMを投与した群を比較したものである。全症例の解析では5-FU群とGEM群の生存期間に有意差を認めなかったが、膵頭部癌のみを対象とした解析ではGEM群が有意に予後良好であるとした(生存期間20.6ヵ月 vs 16.9ヵ月, $p=0.033$)。

最近、ヨーロッパで行われた多施設RCT (CONKO-001)では、GEMによる補助化学療法を行った群は手術単独群に比較して、無再発生存期間が有意に延長したことが示された(13.4ヵ月 vs 6.9ヵ月, $p<0.001$)。しかし、全生存期間については統計学的な有意差を認めなかった(22.1ヵ月 vs 20.2ヵ月, $p=0.06$)¹⁰⁾。

同様のRCTは本邦でも行われており、第14回欧州癌学会(ECCO14)で結果が報告された。本RCTではGEM 3コース治療群と手術単独群の比較であり、無再発生存期間は11.4ヵ月 vs 5.0ヵ月でGEM群が有意に優れていた($p=0.01$)。しかし、全生存期間に関しては有意差を認めなかった(22.3ヵ月 vs 18.4ヵ月, $p=0.29$)。有害事象としてはgrade 3以上の好中球減少が70%に認められた。本治療成績はCONKO-001の成績と非常に類似しており、試験結果の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安定した有効性を示唆していると考えられる。

II. 本邦における補助療法の現状

第34回日本膵切研究会アンケート¹³⁾によれば、全国60施設における2001～2005年に切除を行った通常型膵癌症例のアンケート調査において、術後補助療法を施行している施設は53施設(93%)である。そのプロトコルはGEMの単独投与がもっとも多く37施設(65%)であり、GEM+S-1や5-FU系の薬剤との併用が5施設(9%)と続いた。切除症例に対する補助療法の実施割合は63%であるが、2001年の49%から2005年の74%まで年々増加の傾向にある。補助療法施行群($n=1,016$)と手術単独群($n=657$)の1, 3年生存率はそれぞれ72%, 24%と59%, 24%であり、log-rank検定では補助療法施行群が有意に良好であった($p=0.007$)。また、Stageがすすむにつれて補助療法施行群の成績が良好になる傾向があり、特にStage IVaで補助療法施行群($n=400$)の1, 3年生存率は71%, 22%なのに対して手術単独群の1, 3年生存率は53%, 17%で有意差を認めた($p<0.001$)。

これらの結果は、本邦で膵癌の切除を行っている多くの施設ではGEMを中心とした補助療法を行っており、結果として、補助療法施行群は手術単独群に比較して生存期間が長かったと解釈しうる。しかし、前述のRCTと比較すると両群間の生存曲線の開きがかなり大きく、選択バイアスの影響があるものと考えられる。

おわりに

膵癌の根治切除後の予後はいまだ不良であり、標準的な補助療法を確立し普及させることは急務である。本邦の多くの施設でなんらかの補助療法が行われているが、少なくとも欧州と本邦ではGEMによる化学療法が事実上の標準的な補助療法という位置づけになった¹³⁾。今後、分子標的薬やS-1なども含めた、新たな補助療法の開発が期待されている¹⁴⁾。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Kalsner MH, Ellenberg SS: Pancreatic cancer; adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120: 899-903, 1985
- 2) Bakkevold KE, Amesjo 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, randomized multicentre study. *Eur J Cancer* 5: 698-703, 1993
- 3) 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: 776-784, 1999
- 4) Neoptolemos JP, Dunn JA, Stochen DD et al: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in respectable pancreatic cancer; a randomized controlled trial. *Lancet* 358: 1576-1585, 2001
- 5) Neoptolemos JP, Stochen 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
- 6) Kosuge T, Kikuchi T, Mukai K et al: 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) 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
- 8) 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
- 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 [Suppl 18]: 180s.

abstr 4007, 2006

- 10) 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
- 11) 日本膵切研究会: 第34回日本膵切研究会アンケート「膵癌切除と補助療法」, 日本膵切研究会, 2007
- 12) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会: 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン, 2006年版, 金原出版, 東京, 2006
- 13) 小菅智男, 鳥田和明, 佐野 力ほか: 膵癌術後全身補助化学療法. 外科65: 1275-1278, 2003
- 14) 上野秀樹, 奥坂拓志, 小菅智男: 膵癌切除後の補助療法. 肝・胆・膵55: 1067-1075, 2007

*

*

*

お知らせ

◆第17回日本癌病態治療研究会

会 期: 2008年6月26日(木)~27日(金)

会 場: ばるるプラザ京都

TEL: 075-352-7444(代)/FAX: 075-352-7390

当番世話人: 吉川敏一(京都府立医科大学大学院免疫内科学)

問い合わせ先: ☎602-8566 京都市上京区河原町通広小路梶井町465

京都府立医科大学大学院免疫内科学内

TEL: 075-251-5504/FAX: 075-252-3721

Pharma

The Review of Medicine and Pharmacology

Medica

Volume 26

別刷

メヂカルレビュー社

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⁾⁴⁾(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⁾⁴⁾。

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	
Klinkenbijnら ²⁾ (EORTC)	1999	5-FURT	60	17.1	37	0.099
		経過観察	54	12.6	23	
Bekkevoldら ³⁾ (NORWAY)	1993	ADR+MMC+5-FU	30	23	43	0.10
		経過観察	31	11	32	
Takadaら ⁵⁾ (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	
		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Gem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週間の休止期間をほさんだ総線量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と思われる。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をはじめ比較したRCTとして興味深いのが、なぜ肺癌のみで解析を行ったのか、またなぜ肺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する方法を用いてGEMRTの第Ⅱ相試験を行った¹⁰⁾。46人の肺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。病理組織学的治療切除例(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人の肺癌切除例(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人の肺癌病理解剖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人の肺癌切除例を対象に、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ESPA-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

ESPA-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、進行肺癌ではBurris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⁾。進行肺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療切除例(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⁾。対象は肉眼的治療切除例(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) Kaiser MH, Ellenberg SS: Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120: 899-903, 1985
- 2) Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and perampullary 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, Arnesjo 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 postopera-

tive 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>
- 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)

胆嚢摘出術後に胆嚢癌（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？

江崎 稔 島田 和明 阪本 良弘
奈良 聡 小菅 智男

「肝胆膵」 第58巻 第1号 別刷

(2009年1月)

アークメディア

胆嚢摘出術後に胆嚢癌 (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？

江崎 稔* 島田和明* 阪本良弘*
奈良 聡* 小菅智男*

索引用語：胆嚢摘出術後，ss以深，T2胆嚢癌，二次的外科手術，追加切除

要旨：胆嚢摘出術後に判明した胆嚢癌に対しては、深達度が粘膜層(m)や固有筋層(mp)にとどまっている場合、胆嚢管断端、肝側剥離面が陰性なら追加切除は不要である。深達度ss以深の場合、原則として本来の胆嚢癌病期に相当する手術が薦められるが、胆嚢摘出後では腫瘍遺残に有無についての画像診断が困難である。肝床や胆管に腫瘍の遺残がはっきりしない場合は、肝床切除+肝外胆管切除+リンパ節郭清を行う。腫瘍の遺残がはっきりしている場合には拡大肝右葉切除や脾頭十二指腸切除を行う場合がある。

最近報告された前向き比較研究ではT2あるいはT3胆嚢癌では追加切除群で有意な予後の改善が認められており、T2以深胆嚢癌症例では追加切除を行うことにはほぼコンセンサスが得られていると考えられる。

1 はじめに

良性疾患を疑って胆嚢摘出術を行った症例のうちおよそ1%に胆嚢癌が見つかることが報告されている^{1,2)}。しかし、胆嚢摘出後に偶然発見された胆嚢癌に対する追加切除の意義については議論のあるところである。文献的には深達度mおよびmpの症例では追加切除は

不要だが³⁾、ss以深の症例に対して追加切除が必要だとする報告が多い⁴⁻⁷⁾。

2007年に発表された「エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン」[第1版]⁸⁾によると胆嚢摘出後にss以深胆嚢癌が判明した場合に追加切除は必要か？という設問(クリニカルクエスチョンCQ-24)に対し「二次的な追加切除は有用な可能性がある(推奨度C1:

Minoru ESAKI et al : Surgical strategy for unsuspected gallbladder carcinoma with subserosal infiltration on more after laparoscopic cholecystectomy

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

表1 当院における胆嚢摘出術後胆嚢癌症例 2000.1-2008.10 国立がんセンター中央病院

性別/年齢	前医術前診断	前医手術	前医組織診断 (nは#12c)	前医手術から 当院手術(日)	当院手術	遺残腫瘍	予後
1 55F	胆嚢結石 胆嚢炎	LC	Gf tub2 se n0 胆嚢管断端陰性	52	LB_BD	肝、胆嚢管 断端に遺残	0年7月肝、port 再発死亡
2 71F	胆嚢結石	LC	G全体 tub1 ss n1 胆嚢管断端不明	54	LB_BD	腫瘍なし n+(#12,8)	7年5月 無再発生存
3 55M	胆嚢結石 胆嚢炎	LC	Gn tub1 ss n不明 胆嚢管断端陽性	26	BD port	腫瘍なし n0	4年11月 無再発生存
4 56M	胆嚢結石 胆嚢炎	LC→OC	Gfb tub1 ss (前医診断mp) n0胆嚢管断端陰性	102	LB_BD	腫瘍なし n0	3年7月 無再発生存
5 60F	胆嚢結石 胆嚢炎	LC	Gbfm muc_tub1 se n0 胆嚢管断端陰性(pBM1)	42	試験 開腹術	腹膜播種	0年2月 死亡
6 71F	胆嚢結石 胆嚢炎	LC	Gf tub1 ss n0 胆嚢管断端陰性	101	LB_BD	腫瘍なし n0	2年10月 無再発生存
7 73F	胆嚢結石 胆嚢炎PTGBD	LC	Gf pap ss n0 胆嚢管断端陰性	46	LB_BD	腫瘍なし n0	1年8月 無再発生存
8 81F	胆嚢結石	LC	G全体 por ss n不明 胆嚢管断端陰性	38	LB_BD	腫瘍なし n0	1年1月 無再発生存
9 74M	胆嚢結石 胆嚢炎	LC→OC	Gn tub2 se n不明 胆嚢管断端陽性	49	LB_BD	腫瘍なし n0	0年9月 無再発生存
10 71F	胆嚢結石	LC	Gn tub1 ss n0 胆嚢管断端陰性	1345	経過観察	腫瘍なし →PpPD	1年1月 n+再発生存

LC; 腹腔鏡下胆嚢摘出術, OC; 開腹胆嚢摘出術, LB; 胆嚢床切除, BD; 肝外胆管切除

高いレベルの科学的根拠はないが、行うことを考慮してもよい。有用性が期待できる可能性がある。)としている。本稿では当院における経験を踏まえ、文献的考察を加えながら追加切除の意義と適応について概説する。

2 当科における追加切除の適応

当院では胆嚢摘出後の追加切除に関しては次のような治療方針を採用している⁹⁾。

1. 術前CTと初回切除病理診断の詳細な検討

当院初診時の画像診断で局所の癌遺残を判定するのは困難なことが多いので病理組織学的所見を参考に再切除の適応を決定する。胆嚢管断端、肝床剥離面に癌の遺残があるかどうか、摘出標本における検討が正確に詳細に行われていないと術式選択を誤る。また術前CTにおいて肝転移、腹水、リンパ節転移がなかったか再確認することも重要である。

リンパ節郭清のための肝外胆管切除は必須とは考えていない¹⁰⁾が、判断ができない場合、肝外胆管切除を行っていることが多い。自験例症例1(表1)は前医病理判定で胆嚢管断端陰性の判定であったが、切除標本の胆嚢管断端周囲結合織に遺残腫瘍を認めた。

#12cのリンパ節の評価は重要であるが、前医での切除標本についていない、もしくは病理学的検索がされていないという理由から自験例3例は転移の有無について不明であった。症例4は当院での再評価で深達度がssであったため追加切除を薦めた。胆嚢炎で胆嚢摘出した場合は十分な病理検索がなされない症例も多く、情報が不十分なことがある。

2. 追加切除の術式

追加切除を考慮する場合、術後組織の治癒過程や瘢痕による修飾が加わるために、正確な画像診断を行うことが難しい。また前述の

ように切除胆嚢の病理診断も判断が困難なことが多い。

①術後のMDCT検査で肝床や胆管に癌が遺残しているかどうかわからない場合、遺残組織やリンパ節の可及的郭清という観点から、肝床切除+肝外胆管切除+リンパ節郭清を術式として選択せざるを得ない場合が多い。

②術後のMDCT検査ではっきり癌遺残がわかるような場合には、その病期に見合った術式を選択する¹⁰⁾。肝浸潤を伴う胆嚢癌に対しては浸潤部分の切除断端を陰性に保てるような肝切除を行う。右肝動脈周囲の浸潤や肝外胆管浸潤を疑う場合、術前に門脈右枝塞栓術を併用して、拡大肝右葉切除を考慮する。上臍頭後部リンパ節(#13a)に節外浸潤を伴うリンパ節転移を認めた場合、臍頭十二指腸切除術を行う場合がある。大動脈周囲リンパ節(#16)に明らかな転移がある場合には切除適応はない。

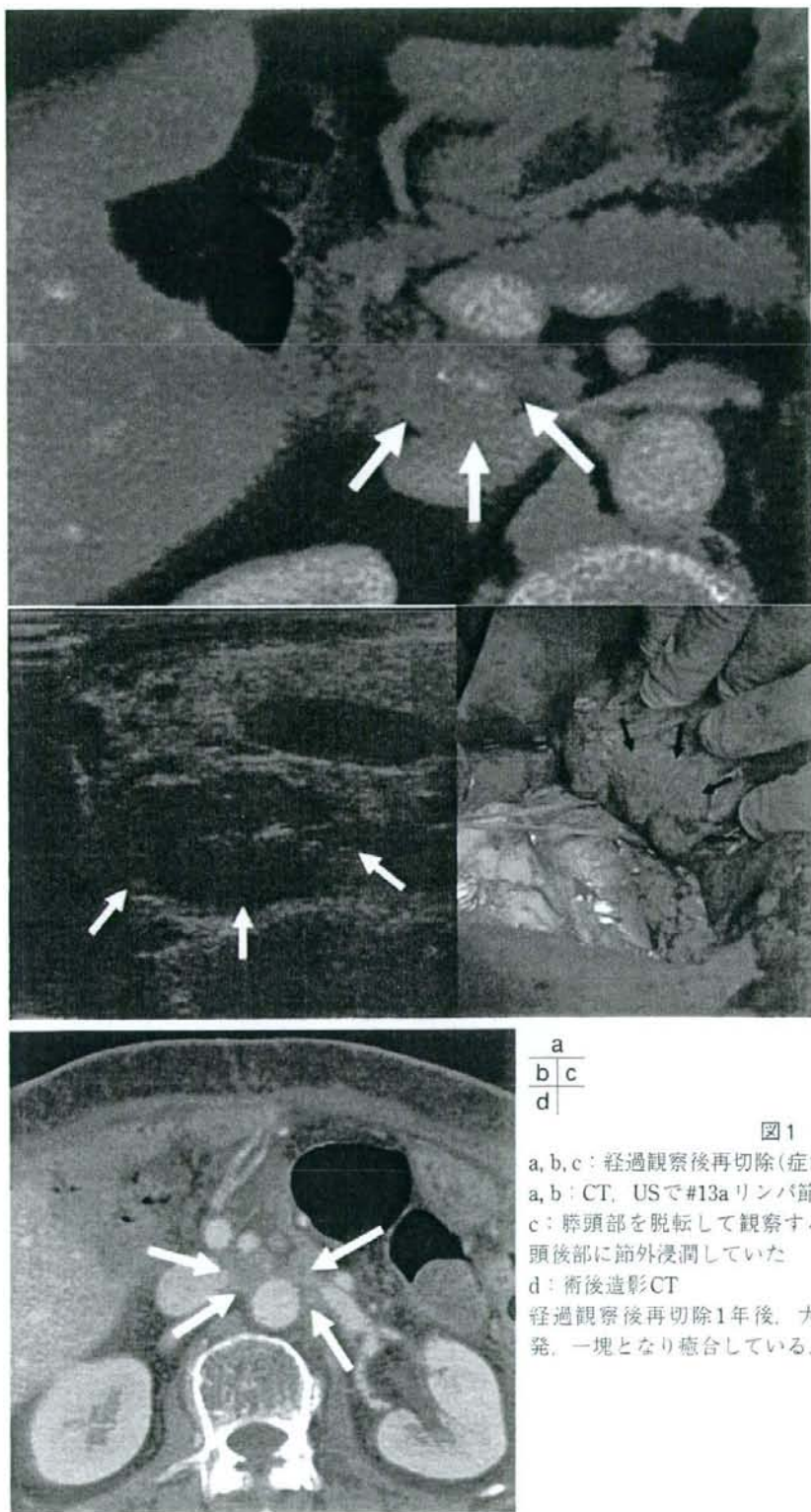
③ポート挿入部の切除に関しては効果ははっきりしないが、ポート再発の報告もあることから、切除した方がよいと思われる。

3 当院での経験

当院で2000年1月から2008年10月までに経験した胆嚢癌切除症例90例中、胆嚢摘出後に判明した胆嚢癌再切除例は10例(11%) (表1)であった。全例前医で腹腔鏡下胆嚢摘出術もしくは開腹胆嚢摘出術の後、永久標本の病理診断にてss以深胆嚢癌と判明し、当院に紹介された。10例中9例は当院紹介後に開腹手術が施行され、1例は本人が拒否したが、後に再発が判明して、再切除が施行された。

1. 追加切除を行った9例

1例は開腹時所見で腹膜播種があったた



a
b c
d

図1

a, b, c: 経過観察後再切除(症例10)
a, b: CT, USで#13aリンパ節転移が認められる。
c: 臍頭部を脱転して観察すると#13aリンパ節が臍頭後部に節外浸潤していた
d: 術後造影CT
経過観察後再切除1年後, 大動脈周囲リンパ節再発, 一塊となり癒合している。

表2 胆嚢摘出術後胆嚢癌の主な報告(T2 40症例以上)

報告者	報告年	症例数	結果	癌細胞遺残症例数	5年生存率	
Shirai	1992 ⁵⁾	T2: 45	追加切除群(n=10)	4 (40%)	90%	
			経過観察群(n=35)		41%	p<0.05
Ouchi	2002 ⁶⁾	T2: 201	追加切除群(n=153)	NA	NA	
			経過観察群(n=48)		NA	p=0.051
		T3: 40	追加切除群(n=30)	NA	23%	
			経過観察群(n=10)		0%	p<0.05
Aretxabala	2006 ⁷⁾	T2: 139	追加切除群(n=55)	リンパ節10 (19%) 肝断端7 (13%)	67%	
			経過観察群(n=84)		47%	p=0.07
Goetze	2008 ⁴⁾	T2: 200	追加切除群(n=85)	リンパ節17 (20%)	55%	
			経過観察群(n=115)		35%	p=0.04
		T3: 85	追加切除群(n=32)	リンパ節14 (44%)	17%	
			経過観察群(n=53)		23%	p=0.69
自験例	2000.1-2008.10	T2: 8	追加切除群(n=7)	1 (14%)	100%	
		T3: 2	追加切除群(n=2)	1 (50%)	0%	

胆嚢摘出標本で判明した胆嚢癌の深達度 T2: ss, T3: se, NA: 数値不明

め、追加切除を行わなかった。残りの8例では、表1のごとく7例に肝切除を、全8例にリンパ節郭清と肝外胆管切除を行った。6例は再切除標本中に腫瘍の遺残やリンパ節転移を認めず、全例無再発生存中である。遺残腫瘍は残りの2例のうち1例はリンパ節、1例は肝断端、胆嚢管断端に認めた。リンパ節転移のみであった1例は追加切除後無再発生存中であるが、肝断端、胆嚢管断端に腫瘍遺残があった1例は追加切除後7カ月で再発死亡した。

2. 再発後に再切除を施行した1例

前医で腹腔鏡下摘出した胆嚢の病理診断はGn, tub1, int, INF β , ly0, v0, pn0, ss, 胆嚢管断端陰性, n0という結果であった。初診時に追加切除を薦めるも経過観察を選択。3年7カ月後に血清CA19-9上昇があり、MDCT検査、PET検査を施行。#13aリンパ節再発と診断した(図1a)。再発リンパ節は膵頭部に

節外浸潤しており、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を必要とした(図1b, c)。

切除標本の病理学的検索ではリンパ節以外に腫瘍は認められなかったが、再手術後1年で傍大動脈リンパ節再発が認められた(図1d)。予防的なリンパ節郭清を胆摘後早期行い、予後を改善できたかは不明である。

4 文献的考察

胆嚢摘出術後に判明した胆嚢癌に対しては、深達度が粘膜層(m)や固有筋層(mp)にとどまっている場合、胆嚢管断端、肝側剥離面が陰性なら追加切除は不要である³⁾。胆嚢摘出後に判明する胆嚢癌は頻度が低く、再発した場合には致命的となる可能性があるため、追加切除の意義を問うランダム化試験は倫理的に不可能だと思われる。過去の報告をみると、少数例の経験からさまざまな提案がなされているが、おおむねss以深(T2-T4)の