

## 5. CA 125

CA 125は卵巣癌細胞株の免疫により得られたモノクローナル抗体と反応する抗原決定基であり、卵巣癌および膵癌の腫瘍マーカーとして有用性が認められている。胆道癌で56%の陽性率を示す<sup>10)</sup>。

## II. 胆汁中腫瘍マーカーの臨床的意義

胆道系悪性腫瘍の早期診断は、画像診断を含めた各種診断法の進歩が著しい今日でも、なお容易ではない。早期癌では血中のCEAやCA19-9は陽性率も低く、またその値も低値であるため切除可能な早期癌の拾いあげには必ずしも貢献していない。むしろ、経時的測定による再発の早期発見や化学療法の効果判定などのモニタリングに有用であるとされている。胆汁中腫瘍マーカー、とくにCEAとCA19-9の測定は、胆道系悪性腫瘍の早期診断や良悪性の鑑別に有用である可能性が期待され、本邦を含め欧米でも多くの報告がなされてきた。しかし、胆汁中腫瘍マーカーの測定意義の有用性に関する報告はきわめて少なく、近年は胆汁を用いた遺伝子診断が主流となってきている。

胆汁中CEAについてみると、渡辺ら<sup>11)</sup>は超音波ガイド下に胆管穿刺をおこない胆汁を採取して胆汁中CEAを測定したところ、胆管癌においては胆管結石と比較して有意に胆汁中CEA値が上昇していると報告している。また西田ら<sup>12)</sup>は十二指腸チューブにて胆汁を採取し、CEAを測定したところ胆道癌は良性胆道疾患に比べて有意に高値を示したと報告している。Nakeebら<sup>13)</sup>は、良性胆道狭窄、胆道拡張症、原発性硬化性胆管炎、肝内結石症、肝内胆管癌を対象に経皮経肝的に胆汁を採取してCEAを測定した。胆汁中CEAレベルは、肝内胆管癌と肝内結石の症例で、それぞれ $50.2 \pm 5.8$  ng/ml、 $57.4 \pm 10.4$  ng/mlであり、良性胆道狭窄の症例の $10.1 \pm 3.9$  ng/mlと比較して有意に高値を示した。原発性硬化性胆管炎は $21.6 \pm 3.9$  ng/ml、胆道拡張症は $20.0 \pm 16.5$  ng/mlで中等度の値を示した。また、肝内胆管癌の症例で切除により胆汁中CEAは有意に低下し、術後経過中の再発に際し有意に上昇したとして病態のモニタリングに有用であると報告している。

一方で、古川ら<sup>14)</sup>は、胆汁中CEA値を胆石症110例と胆道系悪性腫瘍28例で測定し、診断における意義を検討した。胆汁中CEA値は胆石症と胆道系悪性腫瘍症例との間で有意な違いを認めなかった。またCEA値は胆汁と血清で相関関係を認めず、さらに胆汁中CEA値と胆汁中アマラーゼ値との間にも相関関係を

認めなかった。このような結果から、胆道系悪性腫瘍の診断に胆汁中CEAの測定は有用ではないと報告している。鬼東ら<sup>15)</sup>も血清CEA値と胆汁中CEA値の間には相関関係はないとしているが、悪性閉塞性黄疸では胆汁中CEA値は血清CEA値より陽性率が高く、診断における一定の意義を示唆している。また、肝転移や肝浸潤を有するような高度進行症例では胆汁中CEA値はその90%で高値を示したとしている。炭山ら<sup>16)</sup>は胆道良性疾患と悪性疾患で胆汁中CEA値を検討した結果、良性疾患で $21.49 \pm 2.03$  ng/ml、悪性疾患で $23.28 \pm 2.18$  ng/mlと両者の間に有意差は認めず、また術後経時的な変化においても一定の傾向を認めなかったため胆汁中CEA測定の有用性は認められなかったとしている。しかし、良性疾患の中で肝内結石は $29.31$  ng/ml、胆嚢総胆管結石が $19.02$  ng/ml、総胆管結石が $9.62$  ng/mlと3者の間で有意差を認めている。肝内結石症については矢野<sup>17)</sup>、永野ら<sup>18)</sup>、鬼東ら<sup>15)</sup>、Nakeebら<sup>13)</sup>も良性胆道疾患の中で、とくに肝内結石症での胆汁中CEAの高値を報告しており、肝内結石症で肝内胆管癌の併存の有無を診断する場合注意を要する。Ohshioら<sup>19)</sup>は胆道癌と膵癌の症例でCEA、CA19-9、DUPAN-2をそれぞれ血清と胆汁で測定し、その有用性を検討した。また同時に閉塞性黄疸が測定値に与える影響も検討した。血清中のCA19-9とDUPAN-2の値は、良性胆道狭窄では減黄により正常値まで減少するが、悪性胆道狭窄ではそうではなかったとして、良悪性の鑑別においてある程度の有用性を示唆している。しかし、これら3つの腫瘍マーカーの胆汁での測定は良悪性の鑑別に有用ではなく、閉塞性黄疸例における偽陽性例が多かったと報告している。進行胆道癌における胆汁中CEAは高値を示し陽性率も高いとされるが、早期癌の発見を期待しうる鋭敏さという点では有用であるとする報告は少ない。永野ら<sup>18)</sup>は、肝内結石を伴う戸谷V型の胆道拡張症症例において胆汁中CEAを測定したところ $8,490$  ng/mlと著明な高値を示したことから画像上診断し得なかった肝内胆管癌の併存を疑い、治療切除し得た症例を報告した。

胆汁中CA19-9値について、吉村ら<sup>10)</sup>は各種悪性疾患と良性疾患で検討した。血清CA19-9値は胆道癌や膵癌で高い陽性率を示し、良性疾患での陽性率は低く、その有用性を示唆している。しかし、胆汁中CA19-9値は良悪性いずれの疾患も異常高値を示す症例が多く、その診断的意義を認めていない。Akdoganら<sup>20)</sup>も悪性胆道疾患22例と良性疾患15例で胆汁中CA19-9値を検討しているが、良悪性いずれも高値を

示し、診断における有用性は認めないと報告している。その他、Ohshioら<sup>19)</sup>、Chenら<sup>21)</sup>、Stromら<sup>22)</sup>も胆汁中CA19-9値の測定について診断的意義を認めないと報告している。CA19-9は正常の膵管や胆管上皮細胞にも存在することが知られており、血清CA19-9値が正常の良性胆道疾患患者においても胆汁中ではCA19-9が高濃度に検出されることが判明している。これは血中のCA19-9が肝細胞で分解され胆汁中に排泄されることによると考えられている。したがって、胆汁中CA19-9値は良性胆道疾患でも高値例が多く、良悪性の鑑別診断や腫瘍の早期診断には有用ではないと考えられている。

### III. 胆道癌の遺伝子診断

胆道癌の診断法としては、血清中の腫瘍マーカーや画像診断、細胞診や生検の病理診断が一般的である。近年、遺伝子診断が注目され、活発に開発されるとともに次第に臨床応用がなされるようになってきた。胆道癌では*K-ras*、*p53*、*p16*、*DPC4*遺伝子に高頻度で遺伝子異常が存在することが明らかとなってきた。細胞の不死化に関与するテロメラーゼ遺伝子異常によるテロメラーゼ活性、テロメラーゼの触媒サブユニットであるhTERT (human telomerase reverse transcriptase) mRNAの発現なども胆道癌の遺伝子診断におけるマーカーとして検討されている。遺伝子診断は、従来、切除検体を材料に検討が行われてきたが、最近では生検や胆汁での検討がなされており、術前の確定診断や早期診断への貢献が期待されている。

#### 1. *K-ras* 遺伝子

*Ras* 遺伝子は各種のヒト癌で変異が検出された癌遺伝子であり、アミノ酸レベルでの相同性の高い*K-ras*、*N-ras*、*H-ras*の3種類がある。エクソン1に存在するコドン12、13、エクソン2に存在するコドン61の塩基のいずれかの点突然変異によりアミノ酸が変化すると発癌遺伝子に変化する。

*K-ras* 遺伝子はその異常のほとんどがcodon12に出現し、胆道癌の約30~85%に認められている。肝内胆管癌では40~80%、肝外胆管癌では40~80%、胆嚢癌では50~85%、乳頭癌では40~50%と報告されている<sup>23-25)</sup>。胆汁を検体とした検討では、Itoiら<sup>26)</sup>は胆嚢癌で57.1%、Itoら<sup>27)</sup>は胆管癌で79%の変異率であったと報告している。Wangら<sup>28)</sup>はPTBDやENBDにより採取された胆道癌症例の胆汁で70%の陽性率であったとしているが、胆石症症例の胆汁中でも20%の陽性率であり、*K-ras* 変異の癌特異性は低いとしてい

る。また、Watanabeら<sup>29)</sup>は十二指腸液での検討で、胆道癌で55%、膵癌で66%の*K-ras* 変異を検出し、上部消化管内視鏡検査時に採取する十二指腸液の*K-ras* 変異検索による胆膵癌スクリーニングの有用性を示唆している。

#### 2. *p53* 遺伝子

*p53* 遺伝子は癌抑制遺伝子の一つであり、第17番染色体短腕に存在する。11のエクソンより構成され、393個のアミノ酸よりなる蛋白をつくる。*p53* 遺伝子異常は対立遺伝子座の欠失とともに、もう一方の遺伝子の点突然変異により起こり、異常な蛋白が過剰発現され癌化に関与する。この遺伝子変異はヒト各種癌一般に検出され、その頻度差は少なく約半数の症例に認められる。

胆道癌における*p53* 変異の頻度は20~60%<sup>23)</sup>で、免疫組織法による*p53* 蛋白の過剰発現は64~92%とかなり高い陽性率が認められている。Itoiら<sup>30)</sup>は、胆管癌での胆汁中の*p53* 変異の検出率は44%であったと報告している。Wangら<sup>28)</sup>は胆汁中の*p53* 変異を検索したところ胆道癌で50%に陽性であったが、胆石症の30例では全例陰性であり、癌特異性は高いと報告している。

#### 3. *p16* 遺伝子

*p16* 遺伝子は細胞周期に関与する遺伝子で、第9番染色体短腕に存在し、3個のエクソンより構成され、156個のアミノ酸によるタンパク質を作る。細胞周期はサイクリンとサイクリン依存性キナーゼの複合体がリン酸化されることにより進行するが、*p16* はサイクリン依存性キナーゼ4に結合してその作用を抑制する蛋白であり、これにより癌化に関与すると考えられている。悪性黒色腫、肺癌、乳癌などの多発家系にこの*p16* 遺伝子変異が関係している。

多田ら<sup>31)</sup>は、解析数は少ないが胆嚢癌の10例中8例、80%と高率に*p16* 遺伝子の欠失や変異が存在することを報告している。

#### 4. *DPC4* 遺伝子

*DPC4* 遺伝子は膵癌細胞で欠失が認められたことにより同定された。第18番染色体長腕に存在し、11のエクソンより構成され、552個のアミノ酸によるタンパク質を作る。TGF- $\beta$ の刺激伝導系に関与する遺伝子である。膵癌のみに特異的に認められる遺伝子変異ではないが、膵癌に頻度が高いとして注目される。

Hahnら<sup>32)</sup>は胆道癌の32例中5例、16%で*DPC4* 遺伝子変異が認められたと報告している。

#### 5. テロメラーゼ活性とhTERT発現

テロメアは染色体末端部に存在し、6塩基の繰り返し

し構造からなる DNA-蛋白複合体で、細胞分裂を繰り返すごとにテロメアは徐々に短縮し、やがて体細胞は染色体の安定性が保たれなくなり細胞死に至る。癌細胞では逆転写酵素であるテロメラーゼが活性化されて、テロメアを進展させることにより、無限の分裂能を維持すると考えられている。テロメラーゼは造血幹細胞や毛根細胞以外の体細胞からは通常検出されないが、ヒト癌組織の 85%以上にテロメラーゼ活性が認められている。測定法は半定量的な TRAP (Telomeric Repeat Amplification Protocol) 法にはじまり、その後蛍光 TRAP 法や *in situ* TRAP 法が開発された<sup>33,34)</sup>。*in situ* TRAP 法では癌細胞が少数でも細胞単位で検索でき、胆汁を検体とした検索で有用である。

Niiyama ら<sup>35)</sup>は、切除組織中のテロメラーゼ活性は胆嚢癌の 73%、胆管癌の 40%に認められたが、良性胆道疾患では認めなかったと報告している。また、Itoi ら<sup>36)</sup>の検討では、胆嚢癌における胆汁中のテロメラーゼ活性は TRAP 法で 13 例中 1 例、9%、*in situ* TRAP 法で 4 例中 3 例、75%であり、良性胆道疾患での活性は認めなかった。

テロメラーゼ活性を触媒するサブユニットである hTERT の発現量はテロメラーゼ活性を反映し、RT-PCR 法や抗体を用いた方法で測定が可能である。糸井ら<sup>37)</sup>の検討では、hTERT mRNA は胆道癌の生検組織で 43~67%、胆汁で 67~70%に発現を認めたが、非癌症例には認めなかった。胆汁中の hTERT 発現が高頻度になった理由として高感度の nested RT-PCR を用いたためとしている。この場合、高感度ゆえに非特異バンドを認めることもあり、再現性の有無の確認が必須であると報告している。

## おわりに

胆汁中腫瘍マーカー測定の臨床的意義は、鑑別診断から早期診断まで含めてその有用性を示唆する報告は少なく、血中の腫瘍マーカー測定の有用性を凌駕するものではない。また、胆汁を検体とした遺伝子診断にしてもその有用性は期待されるが、遺伝子診断の報告の多くは進行胆道癌であり、画像で良悪性の鑑別が困難な症例や、画像診断では描出されないような早期癌に対して遺伝子診断のみで発見可能であるという状況にはまだ至っていない。今後は、早期癌の発見や予後の予測まで可能とする遺伝子診断の発展が期待される。遺伝子診断はまだまだ開発途上であり、検査方法の確立や標準化が望まれる。また、遺伝子診断をスクリーニングとして行うにはコストの面やハイリスク

グループの設定、倫理的、法的、社会的問題など未解決な問題点も多い。

今後、胆道癌の早期診断によって予後の改善を得るためには、より感受性と特異性の高い腫瘍マーカーの開発が急務である。

## 参考文献

- 1) 張 正和, 竹内 正: 膵癌と腫瘍マーカー. 臨消内科 5: 399-407, 1990.
- 2) 井村裕夫, 遠藤治郎, 大倉久直, ほか: 新しい腫瘍マーカー「シアリル SSEA-1 抗原」の測定の基礎的検討ならびに臨床的有用性—(2) 各種悪性および非悪性患者血清の測定結果. 癌と治療 14: 1315-1321, 1987.
- 3) Steinberg W: The clinical utility of the CA19-9 tumor-associated antigen. Am J Gastroenterol 85: 350-355, 1990.
- 4) 北原信三, 上田一夫, 小沢哲郎, ほか: 血清 carbohydrate antigen 19-9 異常高値を示した肝臓癌併発胆嚢炎・胆石症の 1 例. 日消外会誌 23: 2644-2647, 1990.
- 5) 大川 淳, 亀頭正樹, 赤松大輝, ほか: 血清 CA19-9 値が超異常高値を示した総胆管結石症の 1 例. 日消外会誌 26: 1085-1089, 1993.
- 6) 船本慎作, 木川三四郎, 平井修二, ほか: 血中 CA19-9 が著しく高値であった黄色肉芽腫性胆嚢炎の 1 例. 日消外会誌 28: 1848-1852, 1995.
- 7) 明石 諭, 山本雅敏, 細井孝純, ほか: 血清 CA19-9 値が異常高値を示した胆嚢炎の 1 例. 日消外会誌 40: 438-443, 2007.
- 8) Metzgar RS, Gaillard MT, Levine SJ, et al: Antigens of human pancreatic adenocarcinoma cells defined by murine monoclonal antibodies. Cancer Res 42: 601-608, 1982.
- 9) 梅山 馨, 竹内 正, 鄭 容錫, ほか: 新しい膵癌関連 SPan-1 抗原の測定法とその臨床的有用性に関する検討. 膵臓 3: 22-23, 1988.
- 10) 吉村龍太, 芳賀克夫, 江上 寛, ほか: 腫瘍マーカー CA 19-9 および CA 125 の消化器疾患における臨床的意義: 特に膵癌, 胆道癌診断の有用性について. 日消外会誌 18: 1687-1692, 1985.
- 11) 渡辺義二, 竜宗正, 菊池俊之, ほか: 悪性胆道癌疾患における胆汁 CEA 測定の臨床的意義. 日癌治療会誌 17: 803-804, 1982.
- 12) 西田康一, 松村直幸, 堀田忠弘, ほか: 胆汁 CEA 測定による肝胆道系悪性腫瘍の診断. 医学のあゆみ 112: 444-446, 1980.
- 13) Nakeeb A, Lipssett PA, Lillemo KD, et al: Biliarycarcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. Am J Surg 171: 147-152, 1996.
- 14) 古川正人, 伊藤新一郎, 中田俊則, ほか: 胆道系悪性腫瘍診断における胆汁中 CEA 測定の意義. 日消誌 81: 2561-2567, 1984.
- 15) 鬼東卓義, 矢野好弘, 山田直樹, ほか: 胆道疾患にお

- ける胆汁中 CEA について. 外科治療 52 : 129-133, 1985.
- 16) 炭山嘉伸, 宅間哲雄, 鈴木 茂, ほか: 膵胆道疾患における胆汁 CEA 測定の意義. 日臨外会誌 11 : 1416-1422, 1984.
  - 17) 矢野好弘: 胆汁中 carcinoembryonic antigen, non-specific cross-reacting antigen, biliary glycoprotein—その測定と臨床的意義について—. 日外会誌 87 : 1432-1442, 1986.
  - 18) 永野浩昭, 佐々木洋, 今岡真義, ほか: 胆汁 CEA 高値により診断した先天性肝内胆道拡張症併存肝内胆管癌の 1 例. 日臨外会誌 25 : 886-890, 1992.
  - 19) Ohshio G, Manabe T, Watanabe Y, et al.: Comparative studies of DU-PAN-2, carcinoembryonic antigen, and CA19-9 in the serum and bile of patients with pancreatic and biliary tract diseases: evaluation of the influence of obstructive jaundice. *Am J Gastroenterol* 85 : 1370-1376, 1990.
  - 20) Akdogan M, Parlak E, Kayhan B, et al.: Are serum and biliary carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 determinations reliable for differentiation between benign and malignant biliary disease? *Turk J Gastroenterol* 14 : 181-184, 2003.
  - 21) Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, et al.: The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma—the influence of sampling time and hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 49 : 616-620, 2002.
  - 22) Strom BL, Iliopoulos D, Atkinson B, et al.: Pathophysiology of tumor progression in human gallbladder: flow cytometry, CEA, and CA 19-9 levels in bile and serum in different stages of gallbladder disease. *J Natl Cancer Inst* 81 : 1575-1580, 1989.
  - 23) 大橋一夫, 中島祥介: 胆道癌の発生部位と進展様式からみた遺伝子異常の特徴. 胆と膵 25 : 357-364, 2004.
  - 24) 糸井隆夫, 中村和人, 祖父尼淳, ほか: 胆道疾患における病理診断と遺伝子診断. 臨消内科 18 : 1161-1169, 2003.
  - 25) Ohashi K, Tstsumi M, Nakajima Y, et al.: Ki-ras point mutations and proliferation activity in biliary tract carcinomas. *Br J Cancer* 74 : 930-935, 1996.
  - 26) Itoi T, Watanabe H, Ajioka Y, et al.: APC, K-ras codon 12 mutations and p53 gene expression in carcinoma and adenoma of the gall-bladder suggest two genetic pathways in gall-bladder carcinogenesis. *PatholInt* 46 : 333-340, 1996.
  - 27) Ito R, Tamura K, Ashida H, et al.: Usefulness of K-ras gene mutation at codon 12 in bile for diagnosing biliary strictures. *Int J Oncol* 12 : 1019-1023, 1998.
  - 28) Wang Y, Yamaguchi Y, Watanabe H, et al.: Usefulness of p53 gene mutations in the supernatant of bile for diagnosis of biliary tract carcinoma: comparison with K-ras mutation. *J Gastroenterol* 37 : 831-839, 2002.
  - 29) Watanabe H, Ha A, Hu YX, et al.: K-ras mutations in duodenal aspirate without secretin stimulation for screening of pancreatic and biliary tract carcinoma. *Cancer* 86 : 1441-1448, 1999.
  - 30) Itoi T, Takei K, Shinohara Y, et al.: K-ras codon 12 and p53 mutations in biopsy specimens and bile from biliary tract cancers. *PatholInt* 49 : 30-37, 1999.
  - 31) 多田 稔, 川邊隆夫, 小俣政男: 胆嚢癌の病理. 新しい指標—遺伝子異常と核 DNA 量—. 肝・胆・膵フロンティア 2 胆嚢癌, 二川俊二編, 診断と治療社, 23-25, 1998.
  - 32) Hahn SA, Bartsch D, Schroers A, et al.: Mutations of the DPC4/Smad4 gene in biliary tract carcinoma. *Cancer Res* 58 : 1124-1126, 1998.
  - 33) Shay JW, Wright WE: Telomerase activity in human cancer. *Curr Opin Oncol* 8 : 66-71, 1996.
  - 34) Ohyashiki JH, Ohyashiki K, Sano T, et al.: Non-radioisotopic and semi-quantitative procedure for terminal repeat amplification protocol. *Jpn J Cancer Res* 87 : 329-331, 1996.
  - 35) Niiyama H, Mizumoto K, Kusumoto M, et al.: Activation of telomerase and its diagnostic application in biopsy specimens from biliary tract neoplasms. *Cancer* 85 : 2138-2143, 1999.
  - 36) Itoi T, Ohyashiki K, Yahata N, et al.: Detection of telomerase activity in exfoliated cancer cells obtained from bile. *Int J Oncol* 15 : 1061-1067, 1999.
  - 37) 糸井隆夫, 中村和人, 篠原 靖, ほか: 胆道癌の遺伝子診断—テロメラーゼを中心に—. 胆と膵 22 : 1073-1079, 2001.

\* \* \*

## 臨床経験

## 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

宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科

大内田次郎 千々岩一男 今村 直哉 永野 元章  
旭吉 雅秀 大谷 和広 甲斐 真弘 近藤 千博

膵癌(浸潤性膵管癌)の生存率は、Gemcitabineの使用により改善してきている。今回、教室における切除、非切除膵癌例で化学療法および化学放射線療法の有用性を検討した。1992年から2006年までに経験した140例の膵癌を対象とした。切除例は41例でそのうち切除時遠隔転移と肉眼的に癌遺残を認めた8例、上皮内癌1例の9例を除いた32例を切除群、非切除99例を非切除群とし、各群で治療の有無における予後を比較した。切除群で術後補助療法を施行した群と施行しなかった群の術後3年生存率はそれぞれ47%と19%、3年無再発率は48%と20%で術後補助療法群で有意に良好であった。非切除例でも1年生存率は26%と6%で、治療を施行した群が有意に良好であった。膵癌では、積極的な根治的外科切除に加えて術後補助療法を行うことによってさらに予後が改善し、非切除膵癌でも化学療法を中心とした治療により予後の延長を認め、その有用性が示された。

## はじめに

膵癌(浸潤性膵管癌)は、診断用医療機器が進歩した現在でも、進行するまで症状が出現しにくいことや早期発見が困難であることから、消化器癌の中でも最も予後不良な疾患の一つである。本邦における膵癌の切除率は1981年の24.1%と比較して2000年で42.6%と上昇したが<sup>1)</sup>、切除例の5年生存率は18.2%<sup>2)</sup>とまだ満足できるものではない。欧米の報告でも膵癌全体の5年生存率は5%以下であり、根治切除が可能であった症例はわずか10%程度で、その5年生存率は12~15%である<sup>3,4)</sup>。それゆえに予後改善のためには根治的外科手術だけでなく、化学療法や放射線療法などの補助療法を併用した集学的治療が不可欠であることが示唆される。一方、切除不能膵癌症例や再発症例に対するGemcitabine(以下、GEM)による化学療法の有効性が示唆されており、現在では標準治療として認識されている。

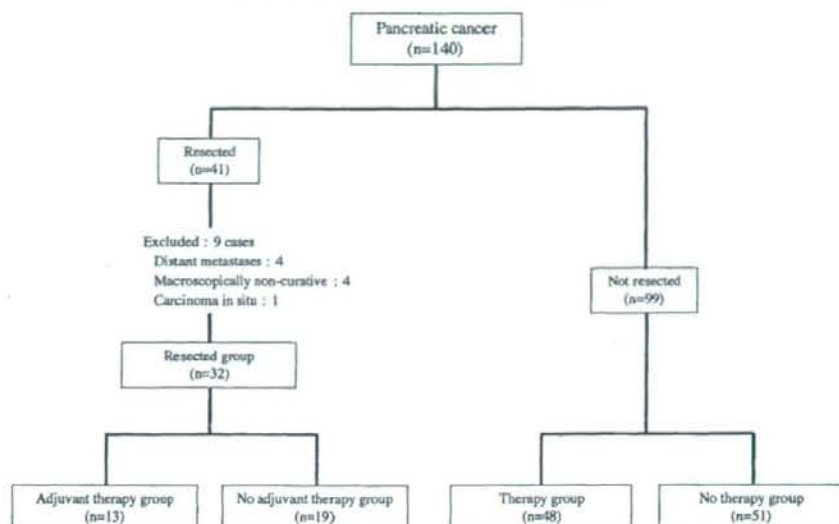
我々は膵癌非切除、再発例に対しては2002年から、切除例に対する術後補助療法としては2003年からGEMを使用してきた。今回、膵癌切除例および非切除例それぞれでGEMを中心とした化学療法および放射線療法の有用性について検討した。

## 対象と方法

対象は1992年1月から2006年12月までに宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科(第1外科)で入院加療を行った膵臓癌のうち、予後不明1例を除いた140例の膵癌(浸潤性膵管癌)を対象とした。そのうち、膵切除を行ったのは41例で、病理組織学的診断の結果上皮内癌でstage 0であった1例、切除時遠隔転移を認めた4例、肉眼的に癌遺残を認めた4例を除いた浸潤性膵管癌32例を切除群とし、術後補助療法を行った13例を切除補助療法(+)群、術後補助療法を行わなかった19例を切除補助療法(-)群として比較検討した。さらに、非切除例99例のうち化学療法を中心とした治療を行った48例を非切除治療(+)群、治療を行わなかった51例を非切除治療(-)群として

<2007年11月28日受理>別刷請求先: 千々岩一男  
〒889-1692 宮崎県清武町木原5200 宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科

Fig. 1 The patients enrolled in this study.



比較検討した (Fig. 1). 非切除例 99 例のうち治療前に細胞診や生検により膵癌の確定診断が得られた症例は 55 例 (55.6%) であった。

13 例の切除補助療法 (+) 群には全例に化学放射線療法を勧め、同意のあった 11 例に化学放射線療法を行い、放射線療法を拒否した 2 例には化学療法のみを行った。放射線は 45Gy から 54Gy を膵床部に照射した。化学療法は 12 例に GEM 単独療法、1 例に GEM と TS-1 の併用療法を行った。11 例の放射線併用治療中の GEM 投与量は 350mg/m<sup>2</sup>/日、放射線療法終了後は 1,000mg/m<sup>2</sup>/日投与し、3 週投与 1 週休薬で計 6 回行った。化学療法単独治療における GEM の投与量は 1,000mg/m<sup>2</sup>/日とし、TS-1 併用時には TS-1 を 40mg/日と GEM を 500mg/m<sup>2</sup>/日に減量して施行した。切除後補助療法の有無にかかわらず、再発を認めた 15 例 (切除補助療法 (+): 8 例, 切除補助療法 (-): 7 例) には化学療法を行った。化学療法の内訳は GEM 単独 1,000mg/m<sup>2</sup>/日 を 8 例, GEM 500mg/m<sup>2</sup>/日と TS-1 40mg/日の併用療法を 5 例, GEM 1,000mg/m<sup>2</sup>/日と 5Fu 500mg/body/日の併用療法を 1 例, TS-1 80mg/日の単独療法を 1 例に行った。

非切除群 99 例のうち 48 例で化学療法や放射線療法あるいは併用療法を施行した。2001 年以前は 5Fu, CDDP, MMC を組み合わせた化学療法のみを 4 例に、放射線療法のみを 1 例に行った。2002 年以後の化学療法は GEM 単独 1,000mg/m<sup>2</sup>/日 を 35 例に、GEM 500~1,000mg/m<sup>2</sup>/日に 5Fu 500mg/body/日または TS-1 40mg/日 を併用した化学療法を 5 例に、5Fu, CDDP, MMC の併用療法を 1 例に、放射線療法のみを 2 例に行った。この化学療法を行った 41 例のうち 19 例に放射線療法を併用した。結果として、26 例に化学療法のみ、19 例に化学放射線療法を、3 例に放射線療法のみを行った。

累積生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、統計学的有意差の検討は Wilcoxon 検定および  $\chi^2$  検定で行い、p 値 0.05 未満を有意差ありとした。

## 結果

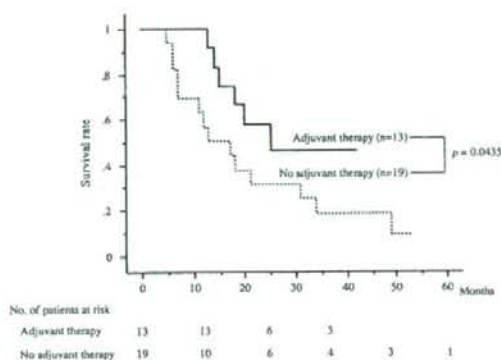
切除例: 切除補助療法 (+) 群 13 例と切除補助療法 (-) 群 19 例の背景因子を示す (Table 1)。年齢、性別、病理組織学的病期、R 因子、T 因子、N 因子などすべてで 2 群間に差を認めなかった。切除補助療法 (+) 群の 50% 生存期間は 24 か月、1 年生存率が 100%、2 年生存率が 58.3%、3 年生存

**Table 1** Clinical and pathological characteristics in patients who underwent surgical resection with and without postoperative adjuvant therapy

	Adjuvant therapy group (n = 13)	No adjuvant therapy group (n = 19)	P Value
Age (yrs), range (median)	46-81 (68.1)	55-84 (68.9)	0.7955
Gender (Male/Female)	7/6	13/6	0.4029
fStage (I-II/III-IVb)*	1/12	4/15	0.2878
Residual tumor (R0/R1)*	10/3	13/6	0.5966
pT (T1-T2/T3-T4)*	1/12	3/16	0.4964
pN (N0/N1-N2)*	6/7	10/9	0.7189
Location (head/body and tail)	7/6	11/8	0.8206

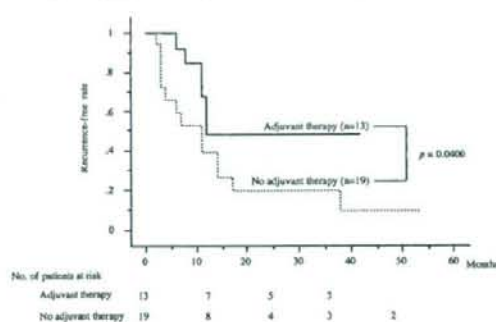
\* Pathological results based on the General Rules for the Study of Pancreatic Cancer in Japan (The 5th edition)

**Fig. 2** The overall survival rates in patients who underwent surgical resection for pancreatic cancer with respect to postoperative adjuvant therapy.



率が46.7%であったのに対して、切除補助療法(-)群の50%生存期間は13か月、1年生存率が57.0%、2年生存率が31.7%、3年生存率が19.0%で、補助療法を施行した群で有意に生存期間の延長を認めた( $p=0.0435$ )(Fig. 2)。無再発期間に関しては切除補助療法(+ )群の50%無再発期間は11か月、1年無再発率、3年無再発率ともに48.4%であったのに対して、切除補助療法(-)群の50%無再発期間は7か月、1年無再発率が39.7%、3年無再発率が19.9%と、補助療法を施行した群で有意に無再発期間の延長も認めた( $p=0.0400$ )

**Fig. 3** The disease-free survival rates in patients with and without postoperative adjuvant therapy after resection for pancreatic cancer.



**Table 2** Clinical characteristics in patients with unresected pancreatic cancer who received therapy and not

	Therapy group (n = 48)	No therapy group (n = 51)	P Value
Age (yrs), range (median)	39-83 (63.0)	43-88 (69.8)	0.0020
Gender (Male/Female)	31/17	26/25	0.1711
fStage (I-III/IVa-IVb)	2/46	9/42	0.0329
cT (T1-T2/T3-T4)	2/46	5/46	0.2741
cN (N0/N1-N3)	21/27	31/20	0.0898
cM (M0/M1)	11/37	26/25	0.0039
Location (head/body and tail)	30/18	39/12	0.0879

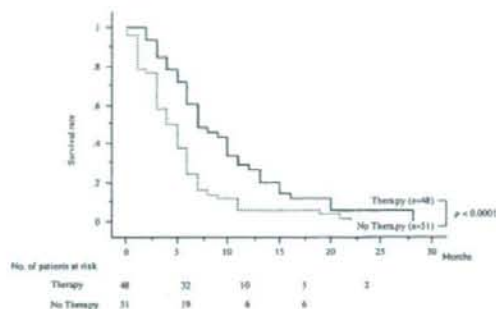
\* Pathological results based on the General Rules for the Study of Pancreatic Cancer in Japan (The 5th edition)

(Fig. 3).

非切除例：非切除治療(+)群48例と非切除治療(-)群51例の背景因子を示す(Table 2)。治療を施行した群のほうが平均年齢63歳と若く、遠隔転移を有意に多く認め、病期も有意に進行例が多かった。非切除治療(+)群の50%生存期間は6か月、1年生存率が26.3%、2年生存率が5.9%であったのに対して、非切除治療(-)群の50%生存期間は4か月、1年生存率が6.0%、2年生存率が0%で、治療施行群で有意な生存期間の延長を認めた( $p<0.0001$ )(Fig. 4)。

非切除症例に対する治療施行群のうち、化学療法のみを施行した群26例と化学療法に放射線療

Fig. 4 The overall survival rates in patients with unresected pancreatic cancer who received adjuvant therapy or not.



法を併用した群 19 例に分類し比較検討を行ったが、2 群間で生存率に有意差を認めなかった ( $p=0.7694$ ) (Fig. 5).

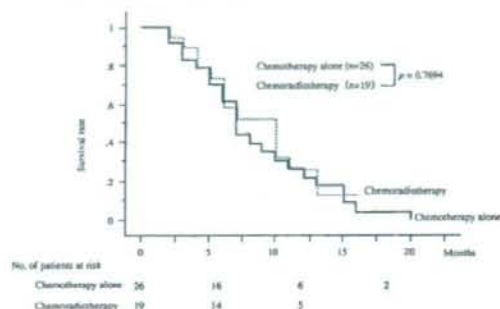
#### 考 察

今回の検討から、膵癌切除後の GEM を中心とした補助療法は生存期間と無再発期間を有意に延長させることが示唆された。非切除例においても化学療法を中心とした治療は生存期間を延長させたが、放射線照射を併用することによる延命効果は明らかでなかった。

1997 年に Burris ら<sup>3)</sup>によって膵癌の治療として GEM が 5-Fu と比較し症状緩和効果や 1 年生存率で有意に良好であったことが報告されて以来、GEM は化学療法における膵癌の第 1 選択薬となった。本邦でも 2001 年に保険適応となり、2004 年に公表された膵癌に対する診療ガイドラインでも、遠隔転移を有する切除不能膵癌に対する 1 次化学療法の薬剤として GEM が Grade A として推奨されている<sup>6)</sup>。江川ら<sup>7)</sup>は全国集計による膵癌(浸潤性膵管癌)の年代別生存率を調査し、GEM が保険適応となった 2001 年以降とそれ以前では GEM 治療による予後改善を認めており、より効果的な根治切除術後補助療法としての可能性が期待されると述べている。

膵癌術後補助療法の有効性を randomized control trial (以下、RCT) で評価した報告は少なく、一致した見解はまだ得られていない。術後補助療法に関する有用性について 5Fu を用いた補助療

Fig. 5 The overall survival rates with chemoradiotherapy and chemotherapy alone in unresected cases of pancreatic cancer.



法に関する大規模な RCT として European Study Group of Pancreatic Cancer Trial-1 (ESPAC-1) がヨーロッパで行われ、化学療法単独群では無治療群と比較して有意な延命効果を認められたが、化学放射線療法では延命効果がみられず、逆に化学療法治療前に行う化学放射線療法は生存率を下げると報告され、その理由として化学放射線療法の影響によりその後の化学療法の開始が遅れていることが原因であると推測されている<sup>8)</sup>。GEM に関しては Oettle ら<sup>9)</sup>が大規模な多施設無作為前向き試験を行っており、膵癌切除後の化学療法群は経過観察群に比較して無再発生存期間を有意に延長することを報告している。我々の結果でも術後補助療法 (+) 群は術後補助療法 (-) 群と比較して有意に予後の延長と無再発期間の延長を認め、術後補助療法としての GEM の有用性が示唆された。

切除不能膵癌に対する化学療法としては、現在 GEM が第 1 選択薬として認められている。今回の非切除膵癌例の結果でも GEM を中心とした治療群は、治療を行わなかった best supportive care 群と比較して有意な生存期間の延長を認めた。非切除治療 (+) 群に有意に遠隔臓器転移例が多く病期も進行例が多かったことから、治療の延命効果が示唆される。放射線療法に関しては放射線抵抗性の膵癌に対しては単独治療での効果がほとんど期待できないため、抗癌剤との併用療法が行われ、種々の報告がある。PubMed を用い、1965



年から2007年まで「pancreatic neoplasm」,「chemotherapy」,「radiotherapy」をキーワードとして検索したところ、5Fuを中心とした化学放射線療法が化学療法単独や放射線単独療法よりも有意に予後が延長するという報告<sup>10)11)</sup>、GEMに対する放射線の増感作用<sup>12)</sup>、GEMを用いた化学放射線療法の有用性<sup>13)14)</sup>などが報告されている。我々も切除不能膵癌に対して、GEMを中心とした化学放射線療法と化学療法単独治療を行ってきたが、これらの群間に有意差を認めなかった。これに関しては放射線療法併用時のGEM投与量や投与方法が適切であったのか検証する必要がある。今回の結果から一概に無効とは結論できない。また、放射線併用による疼痛緩和やquality of lifeの改善効果も認められ、GEMと放射線併用療法の有効性に関してはさらなる検討が必要と考えられる。

GEMは、膵癌の予後改善に大きな影響をもたらしたが、GEM単剤治療では限界がある。予後が延長したとはいえ他臓器癌と比較すると膵癌は依然として極めて予後不良な疾患であることには変わりがないことから、GEMを中心とした多剤併用療法の検討が多くの施設で行われている。GEM単剤群と比較してGEMとの併用療法群で生存期間の延長に有意差を認めた薬剤に、Mooreら<sup>15)</sup>による分子標的薬剤の一つである上皮成長因子受容体(human epidermal growth factor receptor type 1: HER1/EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤のErlotinibに関する報告がある。しかし、この併用療法で生存期間に有意差を認めているものの、50%生存期間はわずかに約10日間程度の延長であることから、まだ検討の余地があるものと考えられる。本邦でも2006年8月に膵癌に対してTS-1が保険適応になったことから切除不能膵癌や術後補助療法としてGEMとTS-1の併用投与を行っている施設も増えてきており、その有効性についても良好な成績が報告されてきている<sup>16)17)</sup>。今後、GEMと他剤の併用療法とGEM単独療法との大規模な比較試験による結果が期待される。

#### 文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. 膵臓 18: 101-169, 2003

- 2) 吉田雅博, 高田忠敬, 安田秀喜ほか: 膵癌の外科的治療と成績. 欧米との比較—膵癌治療成績向上のための拡大手術と合理的手術. 内科 86: 912-918, 2000
- 3) Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV et al: Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Is it really improving? *Ann Surg* 221: 59-66, 1995
- 4) Allema JH, Reinders ME, Van Gulik TM et al: Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. *Cancer* 75: 2069-2076, 1995
- 5) Burris HA, 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
- 6) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会編: 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2006年度版. 金原出版. 東京, 2006
- 7) 江川新一, 砂村眞琴, 松野正紀ほか: 全国集計による長期生存膵管癌の実態. 消画像 8: 413-419, 2006
- 8) 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
- 9) Oettle H, Post S, Neuhaus P et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. *JAMA* 297: 267-277, 2007
- 10) Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 80: 751-755, 1988
- 11) Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ et al: Combined 5-fluorouracil and Supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2: 865-867, 1969
- 12) Milas L, Fujii T, Hunter N et al: Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine. *Cancer Res* 59: 107-114, 1999
- 13) Blackstock AW, Bernard SA, Richards F et al: Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 17: 2208-2212, 1999
- 14) McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I et al: Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 19: 4202-4208, 2001

- 15) 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
- 16) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al : A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology* 69 : 421-427, 2005
- 17) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T et al : Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 94 : 1575-1579, 2006

### Improved Patients Outcomes by Chemotherapy mainly with Gemcitabine for Resected and Unresected Pancreatic Cancer

Jiro Ohuchida, Kazuo Chijiwa, Naoya Imamura, Motoaki Nagano,  
Masahide Hiyoshi, Kazuhiro Ohtani, Masahiro Kai and Kazuhiro Kondo

Department of Surgical Oncology and Regulation of Organ Function, Miyazaki University School of Medicine

Chemotherapy with gemcitabine (GEM) has improved the survival of patients with pancreatic cancer. We studied the efficacy of adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy, mainly with GEM, in those with resected and unresected pancreatic cancer. Of 140 patients with pancreatic cancer from January 1992 to December 2006, 41 underwent surgical resection and 99 did not. Of the 41 undergoing resection, 8 with distant organ metastasis or macroscopic residual tumor and one with carcinoma in situ were excluded, giving us 32 resected and 99 non resected subjects for this study. These two groups were subdivided based on adjuvant therapy and overall and disease-free survival were compared between groups. In the resected group, the overall and disease-free survival rates 3 years after surgical resection were significantly better in patients undergoing postoperative adjuvant therapy than in those who did not (47% vs. 19% and 48% vs. 20%). Overall survival at one year in unresected cases with adjuvant therapy was significantly better than without adjuvant therapy (26% vs. 6%). No significant difference in survival was observed between chemotherapy alone and chemoradiotherapy in the non resected group. These results suggest that adjuvant therapy after complete resection for pancreatic cancer and for unresected advanced pancreatic cancer is useful in improving the outcome.

**Key words :** adjuvant therapy, chemotherapy, pancreatic cancer

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 717-722, 2008]

**Reprint requests :** Kazuo Chijiwa Department of Surgical Oncology and Regulation of Organ Function, Miyazaki University School of Medicine  
5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki, 889-1692 JAPAN

**Accepted :** November 28, 2007