

膵癌に対する adjuvant/neoadjuvant chemotherapy

Adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for invasive pancreatic cancer

国立がんセンター中央病院肝胆膵外科 同 肝胆膵内科*

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*

キーワード： 膵癌, 補助療法, gemcitabine, ランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT)

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は少ない。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、欧州で行われた大規模な比較試験では化学放射線療法はむしろ弊害であるが、化学療法は有意に予後を改善させると結論づけられた。この結果から、欧州と日本では gemcitabine による化学療法を中心に補助療法が行われている。術前補助療法には切除断端やリンパ節転移をより陰性化するなどの効果があると報告されているが、予後の改善に関するエビデンスはまだ得られていない。

■ 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 : 以下, RCT) は少ないが、現在のところ, gemcitabine (以下, 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の変遷, わが国における補助療法の現状と術前補助療法に関するエビデンスをレビューする。

■ 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 (以下, GITSG) である (表 1)。GITSG は浸潤性膵管癌術後の 5-FU を用いた化学放射線療法の有用性を 14 施設共同の RCT によって検討した。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 European Organization for Research and Treatment of Cancer (以下, EORTC) の協力のもと、オランダを中心に膵頭部領域癌に対する 5-FU を用いた化学放射線療法群 (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見ると、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至らず、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²⁾。

その後、英国を中心として European Study Group for Pancreatic Cancer (以下, ESPAC) による大規模な国際多施設共同 RCT (ESPAC-1) が行われた³⁾。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 (leucovolin+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。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

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	n	登録数/年	全5年生存率 (%)	MST (月)	有意差 (p 値)
Kaiser ¹⁾ (GITSG)	米国	1985	1974~1982	手術+5-FU+RT	21	6.1	NA	20	0.03
				手術単独	22			11	
Bakkevold	ノルウェー	1993	1984~1987	手術単独	29	20	NA	11	0.02
				手術+AMF	31			23	
Klinkenbijj ²⁾ (EORTC)	オランダ	1999	1987~1995	手術+5-FU+RT	60	14.3	20	17.1	0.099
				手術単独	54		10	12.6	
Neoptolemos ³⁾ (ESPAC-1)	欧州	2004	1994~2000	手術+5-FU+LV	147	41.3	21	20.1	0.009
				手術, 化学療法なし	142		8	15.5	
Regine (RTOG)	米国	2006	1998~2002	手術+GEM→5-FU+RT→ GEM	221	110	NA	18.8	0.15
				手術+5-FU→5-FU+RT →5-FU	221			16.9	
Kosuge (小菅班)	日本	2007	1992~2000	手術+5-FU+Cis	45	9.9	26.4	12.5	0.94
				手術単独	44		14.9	15.8	
Oettle ⁷⁾ (CONKO-001)	ドイツ	2007	1998~2004	手術+GEM	179	50.6	22.5	22.1	0.06
				手術単独	175		11.5	20.2	

NA: not available, AMF: doxorubicin+mitomycin C+5-FU, LV: leucovorin, RT: 放射線療法, GEM: gemcitabine, Cis: cisplatin, MST: 全生存期間中央値

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付けられた。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られず、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。

日本では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⁴⁾。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⁵⁾。

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、gemcitabine (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 か月 vs 4.4 か月, $p=0.0025$)⁶⁾。この報告以降、GEMが5-FUに代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療法を組み立てることにこだわった。Radiation Therapy Oncology Group (以下、RTOG)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大規模なRCTの結果を報告した。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 か月 vs 16.9 か月, $p=0.033$)。

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 か月 vs 6.9 か月, $p<0.001$)。このとき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 か月 vs 20.2

か月、 $p=0.06$)⁷⁾が、その後 2008 年の米国臨床腫瘍学会では、追跡調査の結果、全生存期間でも有意差をもって良好であったと発表された。

同様の RCT はわが国でも行われており、第 14 回欧州癌学会 (ECCO14) で結果が報告された。この RCT 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 か月 vs 5.0 か月で 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 か月 vs 18.4 か月、 $p=0.29$)。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。

■ わが国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⁸⁾によれば、全国 60 施設において 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。そのプロトコールは GEM の単独投与が最も多く 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。切除症例数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。補助化学療法施行群 ($n=1,016$) と手術単独群 ($n=657$) の 1, 3 年生存率は各々 72%, 24% と 59%, 24% であり、log-rank 検定では化学療法施行群が有意に良好であった ($p=0.007$)。また、Stage 別では Stage が進むにつれて化学療法施行群の成績が良好になる傾向があり、特に Stage IVa で化学療法施行群 ($n=400$) 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% と有意差を認めた ($p<0.001$)。

これらの結果から、わが国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、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得る。ただし、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。

■ 術前補助療法の現状

Neoadjuvant therapy (術前補助療法) とは本来、切除可能症例の術前に補助療法を行ったうえで切除に臨む治療法に対する呼称であり、切除不能症例に対して術前治療を行った結果切除可能となった場合は、単に preoperative therapy (切除前治療) として区別して議論すべきである。なぜなら、切除可能症例の術前に補助療法を行うということは、補助療法が奏効しない場合に、病変が進行して切除不能となるリスクを常に背負っているからである。

術前補助療法については単施設からいくつかの報告がある (表 2)。術前補助療法後の切除率は 50~85% であり、切除例の生存期間中央値はおよそ 2 年前後である^{9~13)}。腫瘍縮小効果、切除断端を陰性にする効果、あるいはリンパ節転移陽性率を低下させる効果があるとされている。特に、切除断端陰性率は 80~90% に及ぶと報告されている^{12,13)}。

しかし、補助療法後に再評価を行い、遠隔転移例や局所進行例は非切除となるため、切除可能症例のなかでさらに予後の良好な一群を選別したことによる見かけ上の予後の改善効果がバイアスとして必ず介入することになる。一方、画像上切除可能と判断した時点での切除率を 70~90% と見積もるならば、最大 40% の症例で、術前補助療法を導入したことで結果として非切除になったと予想される。また、膵癌に術前補助療法を行う際の問題点の 1 つとして、下部胆管癌と膵頭部癌を術前に鑑別することは不可能であることが挙げられる。

以上から、術前補助療法の効果は無作為比較試験で検証する必要がある。現在、欧州で切除可能膵癌に対する術前化学放射線療法の有無による無作為比較試験が行われているが¹⁴⁾、現段階では、術前補助療法に対するエビデンスは得られていないといつてよい。

一方、局所進行による切除不能症例においても、切除前療法によって down staging に成功し切除可能となった症例が報告されているが (表 3)、その

表2 切除可能膵癌に対する術前化学放射線療法の報告

報告者	国名	発表年	対象と期間	術前治療内容	n	登録数/年	切除例(率)	MST(月)
Spitz ⁹⁾	米国 MDACC	1997	膵頭部癌, 1990~1995	術前 5-FU+RT	41	12	NA	19
				術後 5-FU+RT	19			22
Hoffman	米国	1998	膵癌, 1991~1993	5-FU+MMC+RT (50 Gy)	53	27	24 (45%)	16
Pisters ¹⁰⁾	米国 MDACC	1998	膵頭部癌	5-FU+RT	35	NA	26 (74%)	25
White ¹¹⁾	米国 Duke 大	2001	膵癌, 1995~2000	5-FU+RT (45 Gy)	53	11	28 (53%)	24
Breslin ¹²⁾	米国 MDACC	2001	膵頭部癌, 1990~1999	5-FU, Tax, GEM+RT	NA	13	132 (NA)	21
Moutardier	仏	2004	膵癌, 1996~2003	5-FU+Cis+RT	61	8.7	40 (66%)	24
Ohigashi ¹³⁾	日本	2005	T3 膵頭部癌, 1995~1997	5-FU+RT, 術後 5-FU 動門注+RT	19	10	15 (79%)	62
Talamonti	米国	2006	膵癌, 2002~2003	GEM+RT (36 Gy)	20	20	17 (85%)	18
Takai	日本	2008	膵癌, 2000~2004	5-FU+RT (40 Gy)	14	8	10 (72%)	26
				GEM+RT (40 Gy)	18			20

MDACC : MD Anderson Cancer Center, MST : 全生存期間中央値, RT : 放射線療法, MMC : mitomycin C, Tax : paclitaxel, NA : not available, GEM : gemcitabine, Cis : cisplatin

表3 局所進行膵癌に対する化学放射線療法施行後の切除に関する報告

報告者	国名	発表年	対象と期間	治療方法	登録 n	登録数/年	奏効率 (%)	切除例 (率)	MST (月)	p 値
Snady ¹⁵⁾	米国 Mt Sinai	2000	1989~1997	5-FU, ST, Cis+RT	68	8.5	NA	20 (29%)	24 (切除例)	0.006
				術後治療 +/- RT	63	7.9		NA	14 (切除例)	
White ¹¹⁾	米国 Duke 大	2001	1995~2000	5-FU+RT (45 Gy)	58	12	11	23 (19%)	20 (切除例)	NA
Crane	米国 MDACC	2002	1996~2000	GEM+RT (30 Gy)	53	29	NA	5 (9%)	11 (全症例)	0.19
				5-FU+RT (30 Gy)	61			1 (1.6%)	9 (全症例)	
Kim	米国 MSKCC	2002	1993~1999	5-FU/GEM +/- RT	87	15	(3)	1 (1%)	18 (切除例)	NA
Ammoori	米国 Michigan 大	2003	1996~2001	GEM+RT (24~42 Gy)	67	13	NA	9 (13%)	18 (切除例)	NA
Safran	米国	2001	1995~1999	Tax+RT (40 Gy)	42	11	26	4 (10%)	8 (全症例)	NA

MST : 全生存期間中央値, RT : 放射線療法, ST : streptozotocin, Cis : cisplatin, GEM : gemcitabine, MDACC : MD Anderson Cancer Center, Tax : paclitaxel, NA : not available

奏効率は一定せず, また切除率も 1% から 29% までと低率なうえにばらつきが大きく, まだ一定の見解を得るには至っていないと考えられる¹⁵⁾.

■ おわりに

膵癌の根治切除後の予後は未だ不良であり, 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. わが国の多くの施設で何らかの補助療法が

行われているが、少なくとも欧州とわが国では 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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。また、術前補助療法の予後の改善に関するエビデンスは現在では得られていない。

文 献

- 1) Kalsner MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120 : 899-903, 1985
- 2) Klinkenbijl 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
- 3) 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
- 4) Kosuge T, Kiuchi 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
- 5) 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
- 6) 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 pancreatic cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 15 : 2403-2413, 1997
- 7) 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
- 8) 永井秀雄, 他 : 第 34 回日本膵切研究会アンケート「膵癌切除と補助療法」. 2007
- 9) 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
- 10) Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, et al : Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 16 : 3843-3850, 1998
- 11) White RR, Hurwitz HI, Morse MA, et al : Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 8 : 758-765, 2001
- 12) Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al : Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas : treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 8 : 123-132, 2001
- 13) Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, et al : Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative and postoperative chemoradiation, extended pancreatotomy, and postoperative liver perfusion chemotherapy for locally advanced cancers of the pancreatic head. *Ann Surg Oncol* 12 : 629-636, 2005
- 14) Brunner TB, Grabenbauer GG, Meyer T, et al : Primary resection versus neoadjuvant chemoradiation followed by resection for locally resectable or potentially resectable pancreatic carcinoma without distant metastasis. A multi-centre prospectively randomised phase II -study of the Interdisciplinary Working Group Gastrointestinal Tumours (AIO, ARO, and CAO). *BMC Cancer* 7 : 41, 2007
- 15) Snady H, Bruckner H, Cooperman A, et al : Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer* 89 : 314-327, 2000
- 16) 小菅智男, 島田和明, 佐野 力, 他 : 膵癌術後全身補助化学療法. *外科* 65 : 1275-1278, 2003
- 17) 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

(SAKAMOTO Yoshihiro, et al 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)

《膵癌に対する化学療法》

膵癌に対する術前・術後補助療法

阪本良弘 小菅智男 奈良 聡
江崎 稔 島田和明 上野秀樹

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

臨床雑誌「内科」第102巻 第4号〔2008年10月号〕別刷

南 江 堂

おわりに○

切除不能膵癌に対する二次化学療法に関してコンセンサスの得られた治療法はなく、さまざまな治療法が試みられているのが現状である。現時点では大規模臨床試験などで有意差を認めるような決定的な治療効果を示す薬剤や治療法があるわけではないため、ある一定の有効性が期待される薬剤を順次投与していくことにより生存期間延長を目指すことも一つの方法と考える。その場合、無効な薬剤を漫然と投与しないためにも、早期に各薬剤の治療効果を判定し、個々の症例において有効な薬剤をより長く使用することが、生存期間延長につながるものと考えられる。

文献○

- 1) Burris HA 3rd et al : Improvement in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. J Clin Oncol 15(6) : 2403, 1997
- 2) Moore MJ 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(15) : 1960, 2007
- 3) Cunningham D et al : Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer : presented at 13th European Cancer Conference (ECCO), 2005, abstr 617
- 4) Pelzer U et al : A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer : final results of the CONKO 003 study. Proc Am Soc Clin Oncol 26 : 4508 (abstract), 2008
- 5) Sultana A et al : Meta-analysis of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 25(18) : 2607, 2007
- 6) Bria E et al : Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer : have we made real progress? : a meta-analysis of 20 phase 3 trials. Cancer 110(3) : 525, 2007
- 7) Heinemann V et al : Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer : pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. Ann Oncol 18(10) : 1652, 2007



新刊書案内

著者	書名	判型	頁	定価	発行所
西沢良記 編	最新透析医学	B5	736	12,600	医薬ジャーナル社
朝長万左男 編	みんなに役立つ骨髄異形成症候群(MDS)の基礎と臨床	B5	316	7,560	〃
佐々木達哉 著	心不全診療・管理のテクニック (改訂第3版)	B6変	212	3,465	〃
後藤元 監	最新・感染症治療指針(2008年改訂版)	B6変	288	3,780	〃
片山志郎ほか 監	がん患者の心の扉を開く コミュニケーション術 ——薬剤師のための Possible 理論	A5	188	2,940	南江堂
池澤善郎ほか 編	薬疹のすべて ——エキスパートにまなぶ診療の実際	B5	344	13,650	〃
伊藤邦彦 著	結核診療プラクティカルガイドブック	A5	360	5,250	〃
加来浩平 著	インスリン治療実践マニュアル	新書	142	2,100	〃
別府慎太郎 監	心エコー法実践ガイド ——ガイドラインを臨床に活かす	B5	240	8,400	〃

《膵癌に対する化学療法》

膵癌に対する術前・術後補助療法

阪本良弘 小菅智男 奈良 聡
江崎 稔 島田和明 上野秀樹*

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は少ない。
- 米国では、化学放射線療法が術後補助療法の中心となった。
- 欧州で行われた大規模な ESPAC-1 では、fluorouracil (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。CONKO-001 の結果では gemcitabine (GEM) による化学療法施行群では手術単独群よりも無再発生存期間・生存期間が有意に良好だった。
- 欧州と日本では、GEM による化学療法が術後補助療法の中心となった。
- 術前補助療法については切除断端やリンパ節転移の陰性化率を向上させたとする報告があるものの、予後の改善に関するエビデンスは得られていない。

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、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) による化学療法が欧州と日本では術後補助療法の中心となっているが、本稿では、術後補助療法の歴史的変遷と術前補助療法に関するエビデンスについて概説する。

膵癌の術後補助療法に関するエビデンスの歴史○

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 (Table 1)。GITSG は fluorouracil (5-FU) を用いた化学放射線療法の有用性を、多施設共同の RCT によって検討した。one arm わずか 21 例と 22 例による小規模な試験の結果、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報告した¹⁾。

欧州では European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) が中心となって、膵頭部領域癌に対する 5-FU を用いた化学放射線療法群 ($n = 104$) 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

* Y. Sakamoto, T. Kosuge (副院長), S. Nara, M. Esaki, K. Shimada (肝胆膵外科), H. Ueno (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)。

Table 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	n	登録数/年	全5年生存率(%)	MST(月)	p値
Kaiser(GITSG)	米国	1985	1974~1982	手術+5-FU+RT	21	6.1	NA	20	0.03
				手術単独	22			11	
				AMF	31			23	
Klinkenbijn(EORTC)	オランダ	1999	1987~1995	手術+5-FU+RT	60	14.3	20	17.1	0.099
				手術単独	54		10	12.6	
Neoptolemos(ESPA-1)	欧州	2004	1994~2000	手術+5-FU+LV	147	41.3	21	20.1	0.009
				手術, 化学療法なし	142		8	15.5	
Regine(RTOG)	米国	2006	1998~2002	GEM→5-FU+RT→GEM	221	110	NA	18.8	0.15
				5-FU→5-FU+RT→5-FU	221			16.9	
Kosuge(小管班)	日本	2007	1992~2000	手術+5-FU+Cis	45	9.9	26.4	12.5	0.94
				手術単独	44		14.9	15.8	
Oettle(CONKO-001)	ドイツ	2007	1998~2004	手術+GEM	179	50.6	22.5	22.1	0.06
				手術単独	175		11.5	20.2	

MST: 全生存期間中央値, RT: 放射線療法, NA: not available, AMF: doxorubicin + mitomycin C + 5-FU, LV: leucovorin, GEM: gemcitabine, Cis: cisplatin.

はいたが、統計学的有意差を得るにはいたらなかった²⁾。

その後、英国を中心に、European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPA-1)による大規模な国際多施設共同 RCT (ESPA-1)が行われた³⁾。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(leucovorin + 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。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、ESPA-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。EROTCによる RCT と ESPA-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⁴⁾。さらに、ESPA-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せると報告された。

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相試験において、gemcitabine (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カ月 vs 4.4カ月, $p = 0.0025$)。この報告以降、GEM が 5-FU に代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

Table 2. 切除可能膵癌に対する術前補助療法の報告

報告者	国名	発表年	対象と期間	治療方法	n	切除例(率)	MST(月)
Spitz	米国 MDACC	1997	膵頭部領域癌, 1990~1995	術前 5-FU+RT (30 or 50 Gy)	41	NA	19(全症例)
				術後 5-FU+RT(50 Gy)	19		22(全症例)
Hoffman	米国	1998	膵癌, 1991~1993	5-FU+MMC+RT(50Gy)	53	24(45%)	16(切除例)
Pisters	米国 MDACC	1998	膵頭部癌	5-FU+RT(30 Gy)	35	26(74%)	25(切除例)
Breslin	米国 MDACC	2001	膵頭部癌, 1990~1999	5-FU, Tax, GEM+RT (30~50 Gy)	132	132(100%)	21(切除例)
White	米国 Duke 大	2001	膵癌, 1995~2000	5-FU+RT(45 Gy)	53	28(53%)	24(切除例)
Moutardier	フランス	2004	膵癌, 1996~2003	5-FU+Cis+RT (30~45 Gy)	61	40(66%)	13(全症例), 24(切除例)
Ohigashi	日本	2005	T3 膵頭部癌, 1995~1997	5-FU+RT(24 Gy), 術後 5-FU 動門注+RT(36 Gy)	19	15(79%)	62(切除例)
Talamonti	米国	2006	膵癌, 2002~2003	GEM+RT(36 Gy)	20	17(85%)	26(切除例)
Takai	日本	2008	膵癌, 2000~2004	5-FU+RT(40 Gy)	14	10(72%)	26(切除例)
				GEM+RT(40 Gy)	18		20(切除例)

MST: 全生存期間中央値, MDACC: MD Anderson Cancer Center, RT: 放射線療法, MMC: mitomycin C, Tax: paclitaxel, NA: not available, GEM: gemcitabine, Cis: cisplatin.

放射線治療を中心に補助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 症例を解析対象とした大規模な RCT の結果を報告したが, 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された(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, $p<0.001$) が, 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, $p=0.06$)⁵⁾。しかし, その後 2008 年の米国臨床腫瘍学会では, 生存期間でも有意差を得たと追

加報告された。

同様の RCT は日本でも行われており, 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。

術前補助療法の現状○

neoadjuvant therapy (術前補助療法) とは本来, 切除可能症例の術前に補助療法を行ったうえで切除に臨む治療法に対する呼称であり, 切除不能症例に対して術前治療を行った結果切除可能となっ

た場合は、単に preoperative therapy (切除前治療) として区別して議論するべきである。なぜなら、切除可能症例の術前に補助療法を行うということは、補助療法が奏効しない場合に、病変が進行して切除不能となるリスクを常に背負っているからである。

術前補助療法については、単施設からいくつかの報告がある (Table 2)。術前補助療法後の切除率は 50~85% であり、切除例の生存期間中央値はおよそ 20 ヶ月前後である^{6~11)}。腫瘍縮小効果、切除断端を陰性にする効果、あるいはリンパ節転移陽性率を低下させる効果があるとされている。とくに、切除断端陰性率は 80~90% に及ぶと報告されている^{9~11)}。

しかし、補助療法後に再評価を行い、遠隔転移例や局所進行例は非切除となるため、切除可能症例の中でさらに予後の良好な一群を選別したことによる見かけ上の予後の改善効果が、バイアスとして必ず介入することになる。一方、画像上切除可能と判断した時点での一般的な切除率を 80~90% と見積もるならば、術前補助療法後の切除率は 50~85% であるため、術前補助療法を導入したことで結果として非切除となった症例が少なからず存在することになる。また、膵癌に術前補助療法を行う際の問題点の一つとして、下部胆管癌と膵頭部癌を術前に鑑別することは不可能であることもあげられる⁶⁾。

したがって、術前補助療法の意義については、無作為比較試験で慎重に検証する必要がある。現在、欧州で、切除可能膵癌に対する術前化学放射線療法の有無による無作為比較試験が行われているが¹²⁾、現段階では、術前補助療法に対するエビデンスは得られていないといってよい。

一方、切除不能症例においても、切除前療法によって down staging に成功し、切除可能となった症例が報告されているが、奏効率について一定の評価はむずかしく、切除率はきわめて低率なうえに、施設間のばらつきが大きいと、まだ一定の見解を得るにはいたっていないと考えられる。

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。欧州と日本では、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。術前補助療法についてのエビデンスは、現段階では得られていない。

文献○

- 1) Kalsner MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer : adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120 : 899, 1985
- 2) Klinkenbijnl JH 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, 1999
- 3) Neoptolemos JP et al : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350 : 1200, 2004
- 4) Kosuge T 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, 2006
- 5) Oettle H et al : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA* 297 : 267, 2007
- 6) Spitz FR et al : Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 15 : 928, 1997
- 7) Pisters PW et al : Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 16 : 3843, 1998
- 8) White RR et al : Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 8 : 758, 2001
- 9) Breslin TM et al : Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas : treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 8 : 123, 2001
- 10) Ohigashi H et al : Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative and postoperative chemoradiation, extended pancreatotomy, and postoperative liver perfusion chemotherapy for locally advanced cancers of the pancreatic head. *Ann Surg Oncol* 12 : 629, 2005
- 11) Talamonti MS et al : A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancre-

12) Brunner TB et al: Primary resection versus neoadjuvant chemoradiation followed by resection for locally resectable or potentially resectable pancreatic carcinoma. Ann Surg Oncol 13: 150, 2006

noma without distant metastasis: a multi-centre prospectively randomised phase II -study of the Interdisciplinary Working Group Gastrointestinal Tumours (AIO, ARO, and CAO). BMC Cancer 6: 7, 2007

INFORMATION

第 65 回 日本循環器心身医学会

日 時 2008 年 11 月 7 日(金)～8 日(土)
(第 11 回日本補完代替医療学会学術集会との合同開催)
会 場 横浜市開港記念会館
(〒231-0005 横浜市中区本町 1-6 Tel 045-201-0708)
会 長 笠貫 宏(東京女子医科大学名誉教授, 早稲田大学理工学術院)
参加費 5,000 円(上記の 2 学会に参加できます)
テーマ 心とからだそして西洋と東洋——メタボリックシンドロームを巡って
プログラム

【第一日目】11 月 7 日(金)

カンファレンス: 患者さんから学ぶカンファレンス

【第二日目】11 月 8 日(土)

シンポジウム 1: メタボリックシンドロームと心理・社会的側面

特別講演 1: 「うつは心血管リスクとなる」

ブルーメンタール(USA デューク大学)

特別講演 2: 「革新的治療としての和温療法」

鄭 忠和(鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学)

なお詳細は下記ホームページに掲載しております。

<<http://www.kokocas.com/s/meeting/065/>>

連絡先 第 65 回日本循環器心身医学会運営事務局
東京女子医科大学循環器内科(担当: 長谷川, 鈴木)
Tel 03-3353-8111(内線 24225) Fax 03-3350-2798

肝門型肝内胆管癌の切除成績

江崎 稔 阪本良弘 島田和明
奈良 聡 小菅智男

「肝胆膵」 第57巻 第1号 別刷

(2008年7月)

アークメディア

肝門型肝内胆管癌の切除成績

江崎 稔* 阪本良弘* 島田和明*
奈良 聡* 小菅智男*

索引用語：肝内胆管癌，肝門型，肝門浸潤，肝門部胆管癌，切除成績

要旨：肝門部胆管癌に対する標準的な化学療法はいまだ確立されておらず，外科的な切除が唯一の根治可能な治療法である。肝門型肝内胆管癌の外科治療戦略は，狭義の肝門部胆管癌の場合と同様であり，適切な減黄術や門脈枝塞栓術を行って肝切除の安全性を術前に向上させたうえで，尾状葉切除を含む拡大肝葉切除，肝外胆管切除，リンパ節郭清術を行うことである。左右三区域切除術や肝動脈の合併切除・再建を伴う肝切除のような拡大手術も安全に施行しうる。肝門型肝内胆管癌は狭義の肝門部胆管癌と比較して予後不良であり，リンパ管侵襲高度・肝内転移・外科切離断端陽性が重要な予後不良因子である。リンパ節転移陽性例も予後不良の要因ではあるが，積極的な切除によって長期生存の得られる場合がある。

1 はじめに

肝門部胆管癌に対する標準的な化学療法はいまだ確立されておらず，外科的な切除が唯一の根治可能な治療法である。肝門部胆管癌は，本稿で扱う肝門型肝内胆管癌(以下HIHC; hilar intrahepatic cholangiocarcinoma)と狭義の肝門部胆管癌(以下HBDC; hilar bile duct carcinoma, 胆道癌取扱い規約¹⁾におけるBpが主座のもの，もしくはBs, Bmが主座でBpにまで腫瘍の進展が及ぶもの)に分けられ

る。HIHCとHBDCを術前もしくは切除標本の病理所見からも鑑別することはしばしば困難であり，これらが同様に扱われることも少なくない。本稿では当院におけるHIHCの治療方針，切除成績を中心に概説する。

2 切除適応・方針の決定

1. 術前診断

HIHCの初発症状として最も多くみられるのは閉塞性黄疸である。腹部超音波検査や造影CT, MRIなどの画像検査を行って，腫瘍の

Minoru ESAKI *et al* : Surgical outcome of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma involving the hepatic hilus

*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]

位置, 大きさ, 進展度, 肝動脈や門脈への浸潤範囲, 胆管の閉塞部位, リンパ節転移の有無(肝内胆管癌の場合は特に, 胃の小弯や縦隔リンパ節への転移も重要), 肝肺転移や傍大動脈リンパ節転移など遠隔転移の有無を確認する. HIHCとHBDCを術前に鑑別することはしばしば困難である.

腫瘍の進展度と切除適応を診断し, 切除方針を決定する. 拡大肝右葉切除を行う場合は肝左葉からの減黄と門脈右枝の塞栓術, 拡大肝左葉切除を行う場合は肝右葉からの減黄を行う. 三区域切除を予定した場合も同様に減黄と門脈塞栓術を行う.

2. リンパ節転移症例に対して

術前, 術中リンパ節転移が判明した場合, 肝切除を行うかは議論のあるところである. 肝癌取扱い規約では, 肝内胆管癌の所属リンパ節転移は遠隔転移と規定している. 井上ら²⁾は52例の腫瘤形成型(mass-forming type)の肝内胆管癌は36例の非腫瘤形成型の胆管癌と比較して有意に予後不良であり, 中でもリンパ節転移陽性の21例の最長生存期間が26カ月であったと報告し, リンパ節転移陽性の肝内胆管癌の切除適応はないと結論付けた. また西尾ら³⁾はHIHCとHBDCを同様なカテゴリーの疾患として広義の肝門部胆管癌として, UICC(第6版)のTNM分類(N因子は陰性/所属リンパ節転移のみ/遠隔リンパ節転移陽性に分けられる)が予後を反映していると述べた. 一方, 鈴木ら⁴⁾も肝内転移のない腫瘤形成型では, リンパ節転移陽性でも所属リンパ節領域のみであれば, 比較的良好的な予後が期待できると報告している. 当院でのHIHC切除例の検討ではリンパ節転移は有意な予後因子ではなかった⁵⁾. リンパ節転移症例における生存期間の中央値は1年7カ月, 5年生存率は15%と確かに予後不良であ

るが, 2年以上の長期生存例も37例中9例(最長9年5カ月無再発生存中)認められた. 現時点では広範なLN転移, 大動脈周囲リンパ節転移陽性が認められなければ切除を行っている.

3 術前管理

閉塞性黄疸に対する減黄処置と, 大量肝切除に備えての門脈枝塞栓術などの専門的な術前管理が重要である.

1. 術前減黄の方法

術前減黄の方法は施設によってさまざまであるが, 逆行性感染による胆管炎を惹起する可能性の高い経十二指腸乳頭の胆道ドレナージ(ERBD; endoscopic retrograde biliary drainage)もしくはENBD(endoscopic nasal biliary drainage)は極力避けるのが望ましい. 当科では経皮経肝胆道ドレナージ(PTBD; percutaneous transhepatic biliary drainage)を第一選択としている. すでにERBDもしくはENBDが留置されている場合も, ドレナージ不全や胆管炎の可能性があれば直ちにPTBDに変更している. なぜなら, 術前の胆管炎や胆嚢炎の存在は, 胆道再建を伴う肝葉切除術後の短期予後を左右する重要な因子であるからである⁵⁾.

減黄は原則として非切除側のみとしているが, 切除側胆管に胆管炎を伴った場合は直ちにドレナージを追加している.

後述する門脈枝塞栓術を行う規準は, 血清ビリルビン値が5 mg/dl以下, 肝葉切除術を行う規準は血清ビリルビン値が2 mg/dl以下としている.

2. 門脈枝塞栓術

胆道再建を伴う肝右葉切除や三区域切除を予定している場合には, 残肝容量を増大させるために門脈塞栓術の適応を検討する. 門脈枝塞

表1 肝門型肝内胆管癌(HIHC)に対する右三区域切除および左三区域切除の成績
1990～2007年国立がんセンター中央病院

	性別/ 年齢	手術時間 (分)	出血量 (ml)	癌の遺残 (R)	周術期 赤血球輸血	合併症	予後
右三区域切除							
1	67F	555	785	R0	あり	術後出血	6月原病死
2	48F	628	1125	R0	なし	なし	9月原病死
3	67M	780	2110	R0	あり	胸腹水, 肝不全	2年1月再発生存
左三区域切除							
1	82F	420	1300	R0	あり	術後出血, 胆汁漏	2年7月原病死
2	50F	630	1160	R0	なし	なし	2年1月原病死
3	70M	750	2150	R0	なし	なし	5年10月無再発生存
4	50M	621	5913	R0	あり	肝膿瘍	3年8月再発生存
5	65F	766	1275	R0	なし	胃排泄遅延	3年6月再発生存
6	69F	579	2166	R1 (IVC切離部)	あり	胆汁漏	1年5月原病死
7	73F	425	1920	R0	あり	なし	1年6月原病死
8	68M	502	1716	R0	あり	胆汁漏, 肝不全	2年無再発生存
9	67F	771	4251	R0	あり	腹水, 創感染	1年5月再発生存
10	62M	793	1316	R0	あり	腹腔内膿瘍	7カ月再発生存

5, 6は下大静脈(IVC)合併切除 10は右肝動脈合併切除再建
生存中央値2年7月, 5年生存率41.3%

栓術(PVE; portal vein embolization)は1982年に幕内らによって開発された手技⁶⁾であり, 切除予定側の門脈枝を塞栓後およそ2～4週間で塞栓肝が萎縮し, 非塞栓肝(予定残肝)の機能的, 形態的再生が促される。

肝門部胆管癌症例は, 術前に閉塞性黄疸による胆汁うっ滞性の肝障害を伴っている場合がほとんどである。PVEの適応は予定残肝容量と血清ICG停滞率に従って決定している³⁾が, おおよそ肝右葉切除と三区域切除を予定している場合にはPVEを施行する。一方, 肝左葉切除を予定している場合は, PVEは併用せずにビリルビン値の低下を待って直ちに切除を行っている。

当院で1998年から2004年までに切除を施行した肝門部胆管癌76症例中48例にPVEを併用しており, PVEを併用した48例の予定

残肝容量は中央値で全肝の36%から47%に増大した⁷⁾。これら76例は全例耐術している。

4 外科治療方針

術式は原則として, 尾状葉全切除を含む拡大肝葉切除, 肝外胆管切除, リンパ節郭清, 胆道再建術であり, 標準的な術式として安全性が確立されてきた^{5,8)}。HIHCは診断時に進行した症例が多く肉眼的治癒切除を行うためには, より広範囲な肝切除, 時として門脈合併切除や主要肝動脈の合併切除を伴う場合がある。

1. 左右三区域切除

肝右三区域切除はおおよそ全肝の3/4相当の肝切除であり, 肝左三区域は全肝のおおよそ2/3相当の肝切除である。特に右三区域切除

表2 肝門型肝内胆管癌(HIHC)に対する肝動脈合併切除再建の成績

1990～2007年国立がんセンター中央病院

性別/ 年齢	術式	手術 時間(分)	出血量 (ml)	pA	癌の遺残 (R)	使用した 動脈	合併症	予後
1 62M	左葉, 尾状葉 肝外胆管切除 門脈合併切除再建	950	2,612	a1	R0	右胃大網	胆汁漏 胃排泄遅延	2年8月 原病死
2 55F	中央二区域切除 肝外胆管切除 (門脈再建なし)	520	1,672	a0	R0	(直接端々)	胸水	1年11月 原病死
3 65F	左葉, 尾状葉 肝外胆管切除 (門脈再建なし)	916	2,180	a0	R0	(直接端々)	胆汁漏	1年4月 無再発生存
4 62M	左葉, 尾状葉 肝外胆管切除 門脈合併切除再建	609	972	a1	R0	右胃大網	なし	1年 再発生存
5 62M	左三区域切除 肝外胆管切除 (門脈再建なし)	793	1,316	a0	R0	(直接端々)	腹腔内 膿瘍	7月 再発生存
6 82M	左葉, 尾状葉 肝外胆管切除 (門脈再建なし)	780	1,917	a0	R0	(直接端々)	残肝 血流障害	6月 無再発生存

生存中央値
1年11ヵ月

においては、残肝容量不足に起因する肝不全の危険性を伴うが、適切な術前の減黄処置、門脈塞栓術を行って治療計画を立てることで、十分に安全に施行することができる。当科では1990年以降HIHCに対し、右三区域切除3例(3.6%)、左三区域切除を10例(12%)施行した(表1)⁹⁾。13例中9例(69%)に術後合併症を認めたものの、在院死亡はなく、組織学的には13例中12例(92%)において根治切除となった。13例の生存期間の中央値は2年7ヵ月で5年生存率は41%と比較的良好な成績が得られた。以上から、術前画

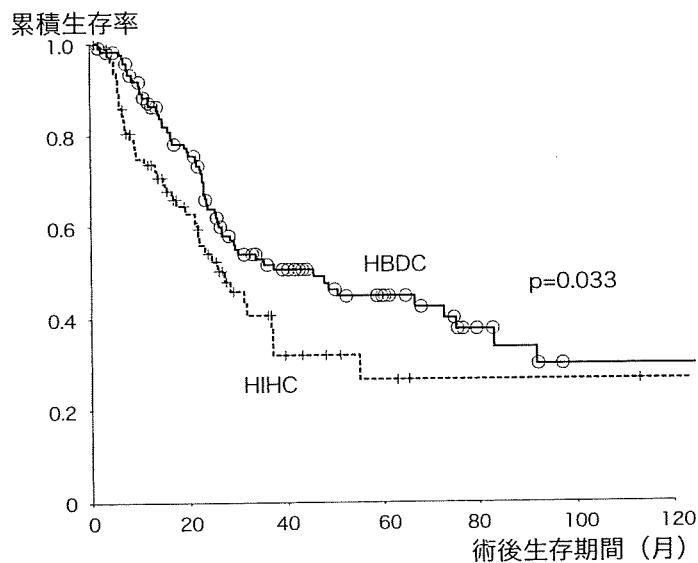
像診断において3区域切除が必要と判断された場合も、積極的な切除を行うことが可能であると考えている。

2. 肝動脈合併切除再建術

肝左葉を中心に発生した肝門型の肝内胆管癌が、固有肝動脈や右肝動脈に浸潤している場合に、右肝動脈の合併切除・再建を伴った肝葉切除の適応となる場合がある。右あるいは後区域肝動脈の再建は、固有肝動脈との端々吻合や、右胃大網動脈による置換再建が一般的である^{10,11)}。当院における6例のHIHCに対する肝動脈合併切除を伴った肝葉

表3 肝門部胆管癌と肝門型肝内胆管癌(HIHC)切除例の内訳
1990～2007年国立がんセンター中央病院

術式	肝門部胆管癌 全体	肝門型 肝内胆管癌
右三区域切除+尾状葉切除+肝外胆管切除	5	3
右葉切除+尾状葉切除+肝外胆管切除	86	24
左三区域切除+尾状葉切除+肝外胆管切除	16	10
左葉切除+尾状葉切除+肝外胆管切除	96	45
中央肝切除+尾状葉切除+肝外胆管切除	2	1
合併切除		
門脈切除再建	26	7
肝動脈切除再建	7	6
(動脈門脈同時切除再建	3	2)
膵頭十二指腸切除	9	0
在院死	3 (1.5%)	1 (1.2%)
計	205	83 (41%)



1990～2007年国立がんセンター中央病院

図1 狭義の肝門部胆管癌(HBDC)と肝門型肝内胆管癌(HIHC)切除後の予後の比較

切除の成績を示す(表2)。実際に肝動脈に腫瘍浸潤を認めた症例は6例中2例(33%)であり、全例で組織学的な根治切除が行われた。6例の生存期間の中央値は1年11カ月であ

る。切除不能肝内胆管癌の生存期間はおよそ6～12カ月である¹²⁾ことを考慮すれば、肝動脈を切除・再建する肝切除によって切除適応を拡大し、予後の延長に貢献できると考えら

表4 狭義の肝門部胆管癌(HBDC)と肝門型肝内胆管癌(HIHC)切除後の予後因子
多変量解析の結果(文献13より抜粋)

1990～2004年国立がんセンター中央病院

疾患	予後不良因子	Odds比	p値
HBDC	R0切除でない	1.9	0.024
	組織型(well, pap vs その他)	2.1	0.011
	リンパ節転移あり	3.3	<0.001
HIHC	肝内転移巢あり	2.3	<0.001
	術前CEA高値(>2.9 ng/mL)	2.6	0.005
	赤血球輸血あり	2.6	0.016
	リンパ管侵襲高度(ly2, 3)	4.6	<0.001
	肝側胆管断端陽性	7.4	0.003

れる。

5 切除成績

1. 短期予後

合併症として、拡大肝葉切除に伴う肝不全、胆管空腸吻合や肝離断面からの胆汁漏、膈頭部周囲リンパ節郭清に伴う膈液漏、胃内容排泄遅延、創感染、胸水貯留などがあげられる⁵⁾が、当院における術後在院期間は約3～4週間であり、在院死亡率は1%である。専門施設における肝門部胆管癌切除の在院死亡率は1%程度と報告されている。

2. 長期予後

HIHCとHBDCの鑑別は術前画像上のみならず、病理組織学的にもしばしば困難であることから、これらは混同して議論されてきた経緯がある。当院で1990～2007年に切除した肝門部胆管癌205例を詳細に検討したところ、HIHCは83例(41%)、HBDCは122例で(表3)、それぞれの切除後の5年生存率はそれぞれ28.6%、44.7%であった(図1)。HIHCは、リンパ管侵襲、肝内転移、外科切離断端、血清CEA値、赤血球輸血が独立した予

後因子であり(表4)、HBDCに比べると有意に予後不良であった¹³⁾。

6 おわりに

肝門型肝内胆管癌に対する標準的な化学療法は確立されておらず、外科切除が治療の中心である。左右肝三区域切除や主要肝動脈の合併切除・再建を伴った術式も安全に施行可能であり、積極的な治療が望まれる。

文 献

- 1) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約。金原出版
- 2) Inoue K, Makuuchi M, Takayama T et al : Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. *Surgery* 127 : 498-505, 2000
- 3) Nishio H, Nagino M, Oda K et al : TNM classification for perihilar cholangiocarcinoma : comparison between 5th and 6th editions of the AJCC/UICC staging system. *Langenbecks Arch Surg* 390 : 319-327, 2005
- 4) Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y et al : Clinicopathological prognostic factors and impact of surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 26 : 687-693, 2002
- 5) Sano T, Shimada K, Sakamoto Y et al : One hun-

- 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

*

*

*