

図1. 中下部胆管癌に対するPD後の生存曲線(1)

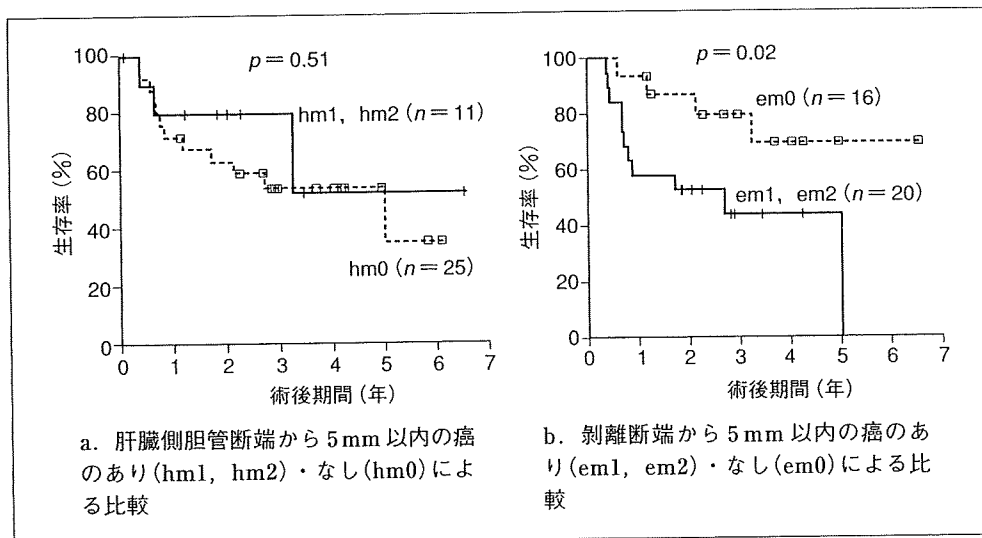


図2. 中下部胆管癌に対するPD後の生存曲線(2)

加し、いわゆる high volume center 化したことも成績の向上に貢献したと思われる。

3. 胆管断端(hm)と剝離断端(em)の意義について

胆管断端が陽性(hm2)となった症例は36例中5例である。しかし、その予後は不良ではない。一方、胆管断端以外の剝離断端が陽性(em2)となった4例は、明らかに予後不良である(図1)。胆管

や剝離断端から5mm以内に癌の存在を認めるhm1やem1の有無によって生存曲線を作成しても、胆管断端については予後に差を認めない一方、em1またはem2の症例はem0症例に比較して、明らかに予後不良である(図2)。また、多変量解析でも剝離断端陽性は独立した予後不良因子であった(表2)。

しかし、真の剝離断端をPDの切除標本から正

確に同定するのは困難である。中部胆管癌であれば、肝十二指腸間膜周囲の en bloc な郭清を行っても、剥離断端の距離を 5 mm 以上保つのは理論

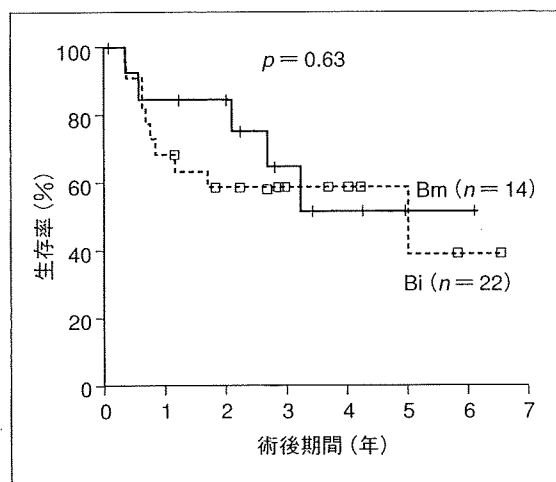


図3. 中下部胆管癌に対するPD後の生存曲線(3)

Bm: 病変の主座が中部の胆管癌(実線), Bi: 病変の主座が下部の胆管癌(波線)

上困難なうえに、一度肝十二指腸間膜に切開を加えた場合は、標本上の断端は生体内での真の剥離断端ではないなどの問題を含み、emの意義については議論の余地がある。しかし、少なくとも剥離断端が明らかに陽性となるような症例において、肝側の胆管断端を陰性化することに固執するあまり、胆道再建の困難な状況まで追求することは、胆汁漏を発生させるリスクは高めるものの、長期予後を改善させる可能性は低いと推定される。また、中部胆管癌と下部胆管癌に予後の差はみられないことも興味深い(図3)。

中下部胆管癌の切除成績と予後因子に関する報告例を表3に示す^{2,6-10)}。剥離断端が予後因子であるとする報告例では、胆管断端とそれ以外の剥離断端を区別せずに検討している^{7,9)}。Kayaharaらの報告では、切除断端は有意な予後因子であったが、断端陽性14例のうち11例では少なくとも剥離断端が陽性である⁷⁾。Yoshidaらの報告では、4例のみが断端陽性であり、2例が表層拡大進展のために肝側断端が陽性になり、吻合部再発をきた

表3. 中下部胆管癌切除後の予後因子に関する報告(1996年以降の文献)

報告者	期間(年)	局在	n	合併症率 (%)	死亡率 (%)	5年生存率 (%)	生存期間 (月)
Fongら ⁶⁾	1983～1993	下部	45	38	4	27	33
Kayaharaら ⁷⁾	1973～1997	中下部	50	30	2	35	ND
Todorokiら ⁸⁾	1977～2000	中下部	67	major, 10	4	39	37
Sasakiら ⁹⁾	1985～1998	中下部	59	NA	NA	34	ND
Yoshidaら ¹⁰⁾	1995～1999	下部	27	major, 22	4	37	21
Sakamotoら ²⁾	1987～2003	中下部	55	NA	7	24	38
本報告	1998～2005	中下部	37	major, minor, 92	0	55	60

報告者	深達度	リンパ節転移	切除断端	その他
Fongら ⁶⁾	NA	S	NS	NA
Kayaharaら ⁷⁾	NS	S	S	NA
Todorokiら ⁸⁾	TNMのT因子	TNMのN因子	腫瘍遺残度	TNM Stage, 分化度など
Sasakiら ⁹⁾	NA	転移個数	NA	NA
Yoshidaら ¹⁰⁾	NS	転移個数	S	補助治療
Sakamotoら ²⁾	TNMのT因子	NS	剥離断端	輸血
本報告	NS	NS	剥離断端	分化度

S: significant, NA: not available, NS: not significant, major: major complication, minor: minor complication

して死亡したと報告した¹⁰⁾。その生存曲線からは1～3年以内の死亡と読みとれるが、肝門部の局所再発と吻合部再発の鑑別は容易ではなく、症例数も限られているため、この結果をそのまま受け入れることはできない。胆管の断端が陽性的の場合でも、表層拡大進展と間質浸潤を分けて議論すべきであり¹¹⁾、進展様式に着眼した胆管断端の取扱いについての報告を待ちたい。

また、胆管断端が陰性であっても、胆管癌ではまれに *metachronous* に *de novo* な胆管癌の発生を認める場合もある。この場合は、積極的な切除を行って、良好な結果が得られる場合もある¹²⁾。

4. リンパ節転移と郭清意義について

当科の検討では、以前の報告²⁾を含めて、リンパ節転移は予後因子とならなかった。これが系統的なリンパ節郭清による緩衝効果なのか、検討症例数の不足によるのかは不明である。ほとんどの報告例で、リンパ節転移は有力な予後因子である⁶⁻¹⁰⁾。Johns Hopkins 大学病院で行った膵頭部領域癌に対するPDにおけるリンパ節の拡大郭清 vs 縮小郭清のランダム化比較試験では、胆管癌のみの層別解析で、生存率に有意差を認めなかった¹³⁾。しかし、本邦で郭清を手控えた手術を行うことには倫理的な抵抗もあり、膵頭部癌に比べて有病率が低いことも考慮すると、郭清の意義を本邦の臨床試験で明らかにすることは必ずしも容易ではないと思われる。

おわりに

中下部胆管癌に対するPDでは、胆管の切離断端の適切な取扱い、確実な胆道再建、さらに正常膵に対する安全な膵空腸吻合と術後管理が重要である。腫瘍近傍の剥離断端が明らかに陽性と考えられる場合は、遠位の肝臓側胆管を執拗に追求することの臨床的意義は認められないと考えられる。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

1) Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N et al : The pattern of infiltration at the proximal border of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 227 : 405-411, 1998

2) Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K et al : Prognostic factors of surgical resection in middle and distal bile duct cancer ; an analysis of 55 patients concerning the significance of ductal and radial margins. *Surgery* 137 : 396-402, 2005

3) 阪本良弘, 小菅智男, 島田和明ほか : 膵頭十二指腸切除後の膵液漏対策. *臨外* 61 : 1619-1623, 2006

4) Shimada K, Sano T, Sakamoto Y et al : Safe management of the pancreatic remnant with prolamine duct occlusion after extended pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 52 : 1874-1877, 2005

5) Bassi C, Dervenis C, Butturini G et al : Postoperative pancreatic fistula ; an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138 : 8-13, 2005

6) Fong Y, Blumgart LH, Lin E et al : Outcome of treatment for distal bile duct cancer. *Br J Surg* 83 : 1712-1715, 1996

7) Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T et al : Role of involvement and the periductal soft-tissue margin in middle and distal bile duct cancer. *Ann Surg* 1 : 76-83, 1999

8) Todoroki T, Kawamoto T, Koike N et al : Treatment strategy for patients with middle and lower third bile duct cancer. *Br J Surg* 88 : 364-370, 2001

9) Sasaki R, Takahashi M, Funato O et al : Prognostic significance of lymph node involvement in middle and distal bile duct cancer. *Surgery* 129 : 677-683, 2001

10) Yoshida T, Matsumoto T, Sasaki A et al : Prognostic factors after pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy for distal bile duct cancer. *Arch Surg* 137 : 69-73, 2002

11) Ebata T, Watanabe H, Ajioka Y et al : Pathological appraisal of lines of resection for bile duct carcinoma. *Br J Surg* 89 : 1260-1267, 2002

12) Hibi T, Sakamoto Y, Tochigi N et al : Extended right hemihepatectomy as a salvage operation for recurrent bile duct cancer 3 years after pancreatoduodenectomy. *Jpn J Clin Oncol* 36 : 176-179, 2006

13) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al :
Pancreaticoduodenectomy with or without
distal gastrectomy and extended retroperi-
toneal lymphadenectomy for periampullary

adenocarcinoma, part 2 ; randomized con-
trolled trial evaluating survival, morbidity,
and mortality. Ann Surg 3 : 355-368, 2002

* * *

お知らせ

◆第16回クリニカル・ビデオフォーラム(CVF)

会 期：2008年2月9日(土) 午前9時～午後5時ごろ

会 場：東京国際フォーラム・ホールB5

当番世話人：芳野純治(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院内科)

代表世話人：北島政樹(国際医療福祉大学三田病院)

常任世話人：今井 裕(東海大学画像診断学)

西元寺克禮(北里大学内科)

幕内博康(東海大学外科)

宮野 武(順天堂大学附属練馬病院) [五十音順]

主 題：「動画でみせる診断・治療のbreakthrough」

要望演題(応募)：①診断の最先端、②低侵襲治療の工夫、③EMR・ESD手技の工夫

一般演題(応募)：要望演題以外で本フォーラムに適していると思われるもの。テーマは自由です。

発表形式：VTR(VHS, S-VHS)もしくはPC(動画)に限ります(スライド不可)。

演題申込み：クリニカル・ビデオフォーラムホームページ〈<http://www.c-v-f.com>〉より申し込んでください。

演題締切：2007年9月15日(土)

問い合わせ先：☎454-8509 名古屋市中川区尾頭橋3-6-10

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院内科

第16回CVF事務局

事務局担当：小林 隆

TEL：052-323-5646/FAX：052-323-9886

E-mail：bantaneshoukaki@mbn.nifty.com

連載：最新 癌の化学療法マニュアル

第9回 膵 癌

上野 秀樹 小菅 智男

臨床雑誌「外科」第69巻 第9号 [2007年9月] 別冊

南 江 堂

[連載]

最新 癌の化学療法マニュアル

第9回 膵 癌

上野秀樹 小菅智男*

はじめに

膵癌は代表的な難治性の癌であり、早期発見がむずかしいことから8割近い患者は今なお切除不能な進行癌の状態で見送られており、切除術を受けた場合でも根治するのは1~2割程度である。膵癌患者全体の5年生存割合は5%に満たず、根治という意味では依然厳しい状況が続いている。しかし、gemcitabineに代表される抗癌薬の開発によって、膵癌患者に対する治療成績はここ10年間で小さいながらも確実に向上してきた。進行例に対しては化学療法が症状の緩和と延命に有用であることが明らかになり、切除例に関しても補助化学療法が無病生存期間や生存期間の延長に寄与するというデータが報告され始めている。また、近年大規模な第III相試験が活発に行われており、毎年新しいエビデンスが米国臨床腫瘍学会(ASCO)などの国際学会で報告されている。

本稿では、これらの状況を踏まえて膵癌に対する化学療法の現状と最新の話題について、進行例と切除例に分けて解説する。なお、わが国では、膵癌の診療にあたる臨床医に実際の診療指針を提供することを目的として、2006年度に日本膵臓学会から膵癌診療ガイドラインが公表されており、定期的な更新が今後計画されている¹⁾。

① 切除不能・再発例に対する化学療法

1. 化学療法の位置づけ

切除不能な進行癌・再発癌に対しては根治が望めないことから、延命や症状の緩和を目的に非切除治療が行われている。化学療法は非切除治療の中心的な役割を担っており、後述するようにgemcitabineを中心とする化学療法が現在は進行膵癌に対して広く行われている。ただし、performance status 3以上などの全身状態が不良な患者に対しては、無理をせず緩和ケアを中心とした治療を行うことがすすめられる。また、明らかな遠隔転移を認めない局所進行膵癌に対しては、化学放射線療法も選択肢の一つに認識されており、化学療法単独と化学放射線療法のどちらがより適切な治療であるかに関してはまだ結論が出ていない。

2. Gemcitabine

進行膵癌に対する現在の標準的な抗癌薬はgemcitabineである。Gemcitabineは代謝拮抗薬に分類される抗癌薬で、経静脈的に投与された後、細胞内でリン酸化されてgemcitabine三リン酸となりDNAの合成を阻害する。Gemcitabineは固形癌に対して幅広い抗腫瘍効果を示すことが知られており、非小細胞肺癌ではgemcitabineとcisplatinの併用療法が標準治療の一つになっている。

膵癌に関しては、進行例を対象としたgemcitabine vs 5-fluorouracil(5-FU)の第III相試験

* H. Ueno(肝胆膵内科), T. Kosuge(副院長)(肝胆膵外科): 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)。

が北米で行われ、gemcitabineの投与を受けた患者群のほうが明らかに症状緩和と生存期間が優れていたことが報告された(症状緩和効果:23.8% vs 4.8%, $p=0.0022$, 生存期間中央値:5.65ヵ月 vs 4.41ヵ月, $p=0.0025$)²⁾。米国ではこの結果に基づいて、1996年に膵癌に対するgemcitabineの使用が承認され、日本でも11人の進行膵癌患者を対象とした第I相試験³⁾を経て、2001年4月より膵癌に対するgemcitabineの保険適用が承認された。膵癌に対するgemcitabineの効果はその後も多くの臨床試験で確認されており、それらの報告によると、進行膵癌に対するgemcitabineの奏効割合は10~20%、生存期間中央値は6~7ヵ月、1年生存割合は20%程度であると考えられる。

図1にgemcitabineの標準的な投与方法を示す。体表面積1m²あたり1,000mgに相当する量のgemcitabineを生理食塩水に溶解した後30分かけて点滴静注し、週1回3週続けて投与したら1週休薬する。これを1コースとして病状の明らかな悪化や継続困難な副作用が認められない限り投与を繰り返す。Gemcitabineを投与するさいには血液生化学的検査と診察を行い、WBCが2,000/ μ l未満もしくはPLTが70,000/ μ l未満の場合は投与を休止する。Gemcitabineのおもな副作用には、骨髄抑制、消化器毒性、肝機能障害などがあるが、一般に軽度であり外来での治療が可能である。間質性肺炎が1~2%の患者に起こることが知られており、咳・息切れなどの呼吸器症状はもちろん、著明な倦怠感や高熱の持続などを認めた場合は間質性肺炎を疑って検査をする必要がある。前投薬は必要としないことが多いが、悪心や倦怠感などに対してはステロイドや5-HT₃受容体拮抗薬などが使用されている。

Gemcitabineの投与スケジュールに関しては、上述の1,000mg/m²を30分で点滴静注する方法の他に、10mg/m²/分の比較的ゆっくりとした速度で点滴静注する方法が近年提唱され、試みられている。これは、この投与速度がgemcitabineを効率よくリン酸化するのに最適であるという基礎実験に基づいて考案された方法であり、定速静注

法(fixed dose-rate infusion)と呼ばれている。われわれは、日本人の進行膵癌患者16人を対象にgemcitabine定速静注法の第I相試験を行い、1,200mg/m²/120分が推奨される投与方法であることを報告している(全患者の生存期間中央値7.3ヵ月)⁴⁾。Gemcitabine定速静注法はランダム化第II相試験で良好な成績を示したことから期待されていたが、2006年に報告された大規模な第III相試験の結果では通常の投与方法よりも明らかに優れた延命効果を示すことができなかったため(生存期間中央値:定速静注法6.0ヵ月 vs 通常法4.9ヵ月, $p=0.05$)⁵⁾、標準治療としては認識されていない。

3. 新しい化学療法

1996年にgemcitabineのsurvival benefitが証明されて以来、さらに優れた治療を求めてたくさんの新しい化学療法が開発され、試みられてきた。しかし、多くの治療は第III相試験でgemcitabine単独療法よりも明らかに優れた生存期間を示すことができず、標準治療にはならなかった。そのような状況が続いていた2005年に、gemcitabineにerlotinibを組み合わせた併用療法を受けた進行膵癌患者群の生存期間が、gemcitabine単独療法を受けた患者群の生存期間よりも統計学的有意差をもって優れていたことを示す第III相試験の結果が報告された(生存期間中央値:6.37ヵ月 vs 5.91ヵ月, $p=0.025$)⁶⁾。Erlotinibは経口の分子標的薬剤(チロシンキナーゼ阻害薬)であり、gemcitabineの通常投与に併用して1日あたり100mg(一部の症例では150mg)が連日投与された。アクネ様の皮疹や下痢などが認められたが、副作用は一般に軽度であった。第III相試験の結果に基づき米国や欧州ではgemcitabine+erlotinib併用療法が膵癌に対して承認され、現在日本でも治療が行われている。Gemcitabine+erlotinibは進行膵癌に対してはじめてgemcitabine単独療法よりも生存期間を上回った治療として注目されたが、生存期間の差があまり大きくなかったことから、gemcitabine単独療法にとってかわる治療といった位置づけにはいたっていない。

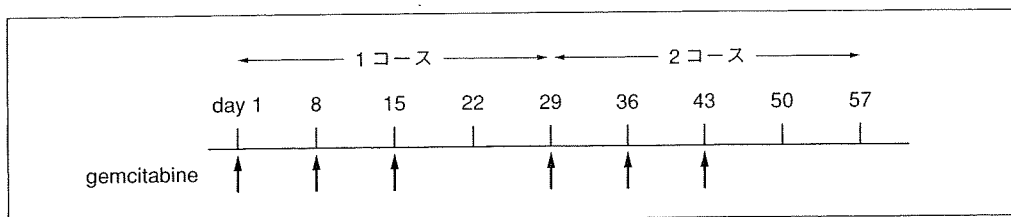


図1. Gemcitabine の標準的な投与方法

Gemcitabine は、day 1, day 8 および day 15 に投与し、day 22 は休薬する。

1 回あたり $1,000 \text{ mg/m}^2$ を 30 分間で点滴静注する。28 日を 1 コースとして、明らかな病状の悪化や継続不能な副作用を認めない限り投与を繰り返す。

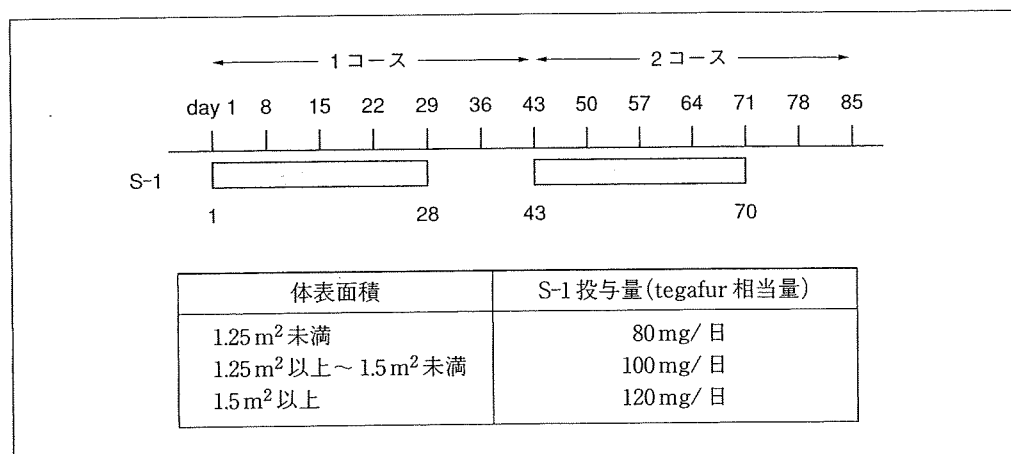


図2. S-1 の標準的な投与方法

S-1 は、体表面積に合せ規定された投与量を朝食後および夕食後の 1 日 2 回、28 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。42 日を 1 コースとして、明らかな病状の悪化や継続不能な副作用を認めない限り投与を繰り返す。

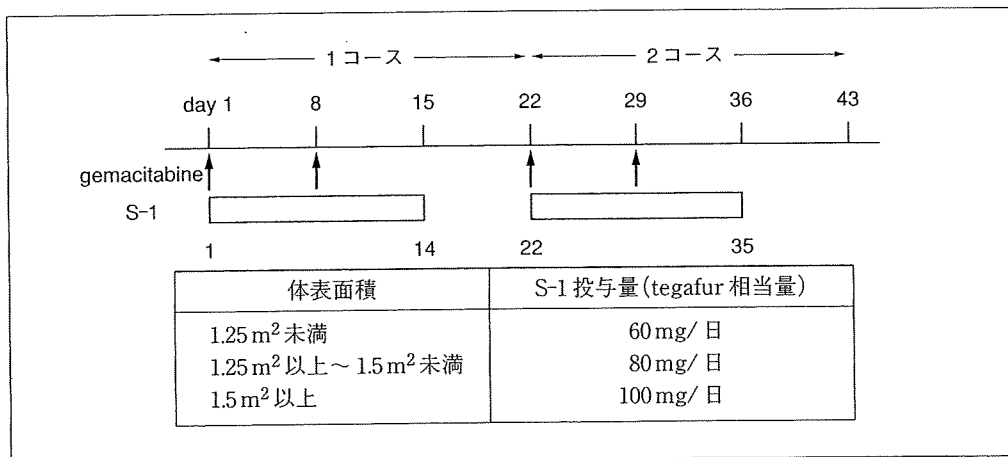


図3. Gemcitabine と S-1 併用療法の 1 例

Gemcitabine は、1 回量 $1,000 \text{ mg/m}^2$ を day 1 と day 8 に 30 分間の点滴静注で投与し、S-1 は、体表面積に合せた投与量を朝食後と夕食後の 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。21 日を 1 コースとして、明らかな病状の悪化や継続不能な副作用を認めない限り投与を繰り返す。

Gemcitabineと cytotoxic agentの組み合わせとしては、2005年に gemcitabineと経口5-FU系抗癌薬の capecitabine(ゼローダ)を組み合わせた併用療法が gemcitabine単独療法よりも優れた生存期間を示したことが英国から報告された(生存期間中央値:7.4ヵ月 vs 6.0ヵ月, $p=0.026$)⁷⁾。しかし、gemcitabine+capecitabineに関しては、ほぼ同時期にスイスを中心とするグループから報告されたもう一つの第III相試験で survival benefitが証明されなかったことから、世界的な評価は定まっていない。

一方、わが国では経口5-FU系抗癌薬のS-1(ティーエスワン)に関する臨床試験が現在膵癌に対して活発に行われている。S-1は5-FUのプロドラッグである tegafur に5-FUの分解酵素(DPD)の阻害薬である gimeracil と消化管毒性の軽減を目的とした oteracil potassium を組み合わせた配合薬であり、胃癌を始めとするさまざまな固形癌に対する抗腫瘍効果が報告されている。膵癌に対しては、進行膵癌を対象とした二つの第II相試験が日本で行われ、奏効割合21.1~37.5%、生存期間中央値5.6~9.2ヵ月の良好な結果が報告された^{8,9)}。これらの結果を受けて、2006年8月には膵癌に対するS-1の保険適用が承認され、臨床の場で使用され始めている。図2にS-1の一般的な投与方法を示す。体表面積から換算した投与量を朝・夕に2分割し、28日内服した後14日休薬する方法を1コースとして繰り返す。副作用が軽度であれば状況に応じて休薬期間を7日間まで短縮することが可能である。S-1のおもな副作用は骨髄抑制と消化器毒性、色素沈着などである。これらの毒性は一般に軽度なことが多いが、ときに下痢や口内炎などの粘膜障害が現れることがあり注意が必要である。

GemcitabineとS-1の併用療法に関しても、現在研究が活発に行われている。両者の組み合わせに関する最適なスケジュールは明らかになっていないが、われわれは gemcitabine を day 1 と day 8 に、S-1 を day 1 ~ 14 まで投与し、これを1コースとして3週間ごとに繰り返す方法を用いて臨床試験を行っている^{10,11)}。第I相試験の結果を受け

て行われた第II相試験では、gemcitabine 1,000 mg/m²とS-1 80 mg/m²を初回投与量として54人の遠隔転移を有する膵癌患者に治療を行い、奏効割合44.4%、生存期間中央値10.1ヵ月という良好な成績が認められた¹¹⁾。

これらのS-1の良好な成績を受けて、進行膵癌に対する gemcitabine 単独 vs S-1 単独 vs gemcitabine+S-1 併用療法の第III相試験が本年度中にわが国で開始される予定である。なお、われわれが行った gemcitabine+S-1 併用療法の第II相試験は重篤な副作用は少なかったものの、80%の患者に grade 3 以上の好中球減少が認められ、副作用による減量や中止を必要とする患者が比較的多かったことから、第III相試験ではS-1をやや減らした量が初回投与量に用いられる予定である(図3)。

以上、進行膵癌に対しては、現在なお gemcitabine 単独療法が標準治療に位置づけられているが、新しい有望な治療も報告され始めている。ただし、gemcitabine と他の抗癌薬との併用などの新しい治療に関しては、試験治療として行われるべき位置づけにあることを忘れてはならない。

II 切除例に対する補助化学療法

1. 化学療法の位置づけ

膵癌切除例に対する補助療法の考え方は米国と欧州で異なっており、米国では20年以上前に行われた小規模な第III相試験の結果¹²⁾に基づいて、現在も5-FUと体外照射の放射線治療を併用した化学放射線療法が膵癌術後の標準治療に位置づけられている。一方、欧州では補助化学療法に関する研究が近年活発に行われており、とくに European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)-1の結果が報告されてからは、膵癌切除後に補助化学療法を行う考えが広く普及している¹³⁾。ESPAC-1とは、英国を始めとする欧州の国で行われた第III相試験で、切除後の膵癌患者を化学療法の有無および化学放射線療法の有無にて4群に分割し、それぞれの治療の生存期間への関与を解析した試験である。化学療法には5-FUと leucovorin の併用療法が用いられた。その結

果、化学療法を受けた群は受けなかった群よりも有意に生存期間が長く、化学放射線療法はむしろ生存期間にマイナスの影響を与えていることが示唆された。ESPAC-1はそれまで行われた膵癌補助療法の第III相試験と比較して規模が大きく、術後補助化学療法のsurvival benefitを示した試験として世界中にインパクトを与えたが、試験デザインの複雑さや放射線療法のクオリティコントロールのわるさなどを理由に批判的な意見も存在している。

わが国でも、ESPAC-1の結果やgemcitabineの普及に伴って膵癌の術後に補助化学療法を行う施設が増えている。時代の趨勢を考えると、化学療法が切除膵癌に対する補助療法の中心的役割を果たすことに異論を唱える者は少ないであろうが、世界的なコンセンサスを得た標準的な補助療法が確立するにはまだ時間を要しうるのである。

2. Gemcitabine

ESPAC-1では、術後補助化学療法に5-FUとleucovorinの併用療法を採用したが、その後、研究者の興味は、進行癌に対して5-FUよりも優れた生存期間を示したgemcitabineを中心とする化学療法にシフトしている。

ドイツでは膵癌切除例を対象に、gemcitabine vs observationの第III相試験が行われ(CONKO-001)、primary endpointである無病生存期間に関しては、gemcitabine群がobservation群よりも有意に優れていたことが報告された(中央値：13.4ヵ月 vs 6.9ヵ月, $p < 0.001$)¹⁴⁾。この試験では、gemcitabineは原則として切除後6週以内から開始され、合計6コース投与する方法が採用された。副作用は一般に軽度であり、化学療法による治療関連死は認めなかった。生存期間に関しては、有意差は示されなかったものの、gemcitabine群に良好な傾向が認められた(中央値：22.1ヵ月 vs 20.2ヵ月, $p = 0.06$)。日本でも同様に切除例を対象としたgemcitabine vs observationの第III相試験が行われており、2007年6月に日本肝胆膵外科学会でその結果が公表された¹⁵⁾。日本の試験では、補助化学療法群の患者は合計3コースのgemcitabineの投与を受けた。重

篤な副作用はまれであったが、grade 3以上の好中球減少がgemcitabineの投与を受けた患者の70%に認められ、膵癌切除後に化学療法を行うさいは毒性の増強に注意が必要であることが示唆された。遠隔成績に関しては、無病生存期間はgemcitabine群で有意に優れていたが、生存期間では有意差が認められず、CONKO-001の結果と類似していた(無病生存期間中央値：11.44ヵ月 vs 4.97ヵ月, $p = 0.01$, 生存期間中央値：22.3ヵ月 vs 18.4ヵ月, $p = 0.29$)。また、ESPAC-1の結果を受けたESPAC-3では、gemcitabine vs 5-FU+leucovorinの大規模な第III相試験が現在進行中であり、結果が注目されている。

Gemcitabine単独療法以外のレジメンに関しては、海外ではerlotinibやcapecitabine、わが国ではS-1などが注目されているが、現時点では情報が限られており、有用性は明らかになっていない。切除例に化学療法を行うさいには、非切除例よりも骨髄抑制や消化器毒性が強く発現する可能性があることを念頭に置いて、十分に注意をすることが必要である。

おわりに

以上、膵癌に対する化学療法の現状と展望を、進行例、切除例に分けて解説した。大腸癌や肺癌などと比べると膵癌に関しては有効な抗瘍薬が少なく、保険適用となっている薬剤も限られている。しかし、本稿で述べたように、膵癌に対する化学療法の研究開発は近年活発化しており、それに伴って膵癌患者全体の予後が改善することが期待されている。日本でも、膵癌に対する大規模な多施設共同試験が複数展開されており、今後の成果が注目される。

文献

- 1) 日本膵臓学会膵臓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臓診療ガイドライン2006年度版，金原出版，東京，2006
- 2) 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
- 3) Okada S, Ueno H, Okusaka T et al : Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol 31 : 7-12, 2001
 - 4) Furuse J, Ishii H, Okusaka T et al : Phase I study of fixed dose rate infusion of gemcitabine in patients with unresectable pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol 35 : 733-738, 2005
 - 5) Poplin E, Levy DE, Berlin J et al : Phase III trial of gemcitabine(30-minute infusion) versus gemcitabine [fixed-dose-rate infusion (FDR)] versus gemcitabine+oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer(E6201). J Clin Oncol 24 [18 Suppl] : 180s(abstr 4004), 2006
 - 6) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al : Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer ; a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group(NCIC-CTG). J Clin Oncol 23 [16 Suppl] : 1s(abstr 1), 2005
 - 7) Cunningham D, Chau I, Stocken D et al : Phase III randomised comparison of gemcitabine(GEM) versus gemcitabine plus capecitabine(GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. 13th European Cancer Conference(ECCO), abstr 617, 2005
 - 8) 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
 - 9) 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]
 - 10) 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
 - 11) Ueno H, Furuse J, Yamao K et al : A multi-center phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy(GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. Gastrointestinal Cancer Symposium, abstr 148, 2007
 - 12) Kalsner MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer ; adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120 : 899-903, 1985
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 小菅智男 : 膵癌切除例に対するゲムシタピンを用いた術後補助化学療法の評価. 第19回日本肝胆膵外科学会(特別講演), 2007

*

*

*

臨床雑誌 外科	2006年10月号 (Vol.68 No.10)	定価2,625円(税込)	株式会社 新刊社 〒100-8381 東京都千代田区千代田1-10-10
<h2 style="margin: 0;">特集〈十二指腸乳頭部腫瘍の治療戦略〉</h2> 発売中			
I. 乳頭部腫瘍の診断 乳頭部腫瘍の深達度診断—EUS, IDUS / 乳頭部腫瘍に対するnarrow band imaging (NBI) 併用拡大内視鏡による診断 / 乳頭部腫瘍の肉眼型分類	II. 内視鏡的乳頭切除術 十二指腸乳頭部腫瘍に対する内視鏡的	III. 乳頭部腫瘍に対する手術 十二指腸乳頭部腫瘍に対する至適術式 選択/経十二指腸的乳頭切除/膵温存	十二指腸分節切除術/乳頭部癌に対する膵頭十二指腸切除と至適リンパ節郭清範囲 IV. 乳頭部腫瘍の長期成績と予後因子 乳頭部癌の進展様式と術式の選択/ Vater乳頭部領域癌の悪性度—胆管癌・膵癌との比較/長期成績と予後因子

外科治療 Vol. 97 No. 3 (2007:9)

特集 膵癌の診断と治療

膵癌の化学療法

森実 千種 奥坂 拓志 小菅 智男

永 井 書 店

森実千種
MORIZANE Chigusa奥坂拓志
OKUSAKA Takuji小菅智男*
KOSUGE Tomoo

膵癌はわが国の癌死亡数第5位を占める。切除不能例に対する全身化学療法では gemcitabine が延命効果の示された標準治療薬とされている。さらに同薬剤は切除例における術後化学療法でも無再発生存期間の延長が示されており、注目されている。しかし、膵癌は依然として予後不良な疾患であり、さらなる治療成績改善に向け治療開発が必要である。

I. 最近の臨床試験成績

1. 切除不能例に対する化学療法 化学療法の適応と現在の標準治療

過去の臨床試験の結果から、遠隔転移例には化学療法、局所進行例には化学放射線療法が標準治療とされてきた。しかし後述する gemcitabine (GEM) (図1) による全身化学療法の有効性が報告されてからは、局所進行例にも GEM による全身化学療法が行われる機会が増えており、実際それを正当化する臨床試験の結果も報告され始めている。すなわち、膵癌に対する化学療法の適応は、遠隔転移例のみならず、局所進行例も含めた切除不能例全体に拡大されつつある。

米国とカナダで進行膵癌を対象として行われた第III相試験の結果、初回治療として GEM を投与された患者群の方が 5-FU を投与された患者群

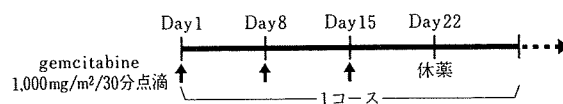


図1 gemcitabine 単剤療法

上記スケジュールで、病変の明らかな増悪が認められない限り治療を継続する。

より症状緩和効果、生存期間ともに有意差を持って良好な成績であることが報告された¹⁾(図2)。この結果を受け、GEM は進行膵癌に対する第一選択の抗癌剤として世界的に認められている。わが国では2001年より膵癌に対する保険適応承認が得られている。しかし GEM の治療成績にも限界があり、奏効割合 5~10%程度、生存期間中央値 5~6 ヶ月程度(遠隔転移例)とまだまだ満足できるものではない。現在までに進行膵癌の治療成績向上を目指しさまざまな薬剤の臨床研究がなされてきた。

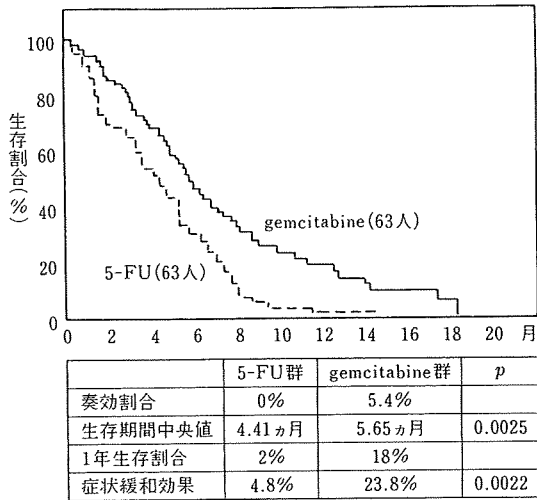


図2 進行膵癌に対する gemcitabine と5-FU の比較試験 (文献1より)

2. GEM 登場以降の治療開発状況

1) 単剤療法

GEM 以外の薬剤

現在までに単剤として GEM と第 III 相試験で比較された薬剤は matrix 分解酵素阻害剤である marimastat および BAY12-9566, topoiso-merase I 阻害剤である exatecan の 3 剤である。これらはいずれの試験においても GEM 群の方が有意に生存期間が良好、または良好な傾向を示しており、GEM を凌駕する抗癌剤はこれまでのところ明らかにされていない(表1)。

Gemcitabine 定速静注法(FDR-GEM)

GEM は、細胞内で deoxycytidine deaminase によって三リン酸化されて、DNA 合成を阻害することにより抗腫瘍効果を発現する。血中単核球内において GEM の三リン酸化合物の飽和をみる第 I 相試験により、GEM の最適な血漿内濃度は約 20 μmol/l と報告されている。これらの試験において、この至適血漿内濃度を効率よく得るためには、GEM は 10 mg/m²/分(定速静注法)で投与することが最適であるとされている。米国において、この定速静注法と標準的な 30 分の投与方法との無作為化第 II 相試験が行われ、定速静注法は生存期間において良好な成績を示し、期待されていた。しかしその後、標準的投与方法の GEM 単剤、定速静注法の GEM 単剤、定速静注法の GEM+oxaliplatin の併用療法といった 3 アームの第 III 相試験が米国において行われた。その結果、標準的投与方法の GEM 単剤と比較して他の 2 種類の治療法は有意な延命効果を示すことができなかった²⁾。つまり定速静注法の GEM は第 II 相試験では好ましい成績が得られたものの第 III 相試験でそれが検証できなかったため、少なくとも初回治療の進行膵癌に標準的に用いられるべき治療とはいえない。

2) GEM+他剤の併用療法

現在までにさまざまな GEM+他剤の併用療法が第 III 相試験において GEM 単剤と比較されてきた。GEM と併用された薬剤は、fluoropyrim-

表1 進行膵癌に対する全身化学療法の第 III 相試験
gemcitabine 単独治療 vs gemcitabine 以外の単剤治療

報告者	治療法	患者数	生存期間中央値(月)	p 値
Bramhall SR, 2001	Marimastat 5 mg	104	3.6	0.003
	Marimastat 10 mg	105	3.5	0.002
	Marimastat 25 mg	102	4.1	0.26
	GEM	103	5.5	
Moore MJ, 2003	BAY12-9566	138	3.7	<0.001
	GEM	139	6.6	
Cheverton P, 2004	Exatecan	169	5	0.093
	GEM	170	6.5	

GEM: gemcitabine

idin 系の薬剤として, 5-FU, 5-FU+leucovorin, capecitabine が, また thymidylate synthase 阻害剤では pemetrexed が, topoisomerase I 阻害剤では irinotecan, exatecan が, 白金製剤では cisplatin, oxaliplatin が GEM と併用され検討された。さらに分子標的治療薬としては matrix 分解酵素阻害剤である marimastat, farnesyl

transferase 阻害剤の tipifarnib, epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 阻害剤である erlotinib, vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体である bevacizumab, EGFR 抗体である cetuximab が GEM への上乗せ効果について検討された。これらの併用療法のうち, 現在までに GEM 単剤と比べて統計学的に

表2 進行膵癌に対する全身化学療法の第III相試験
gemcitabine 単独治療 vs gemcitabine 併用治療

報告者/報告年	治療法	患者数	生存期間 中央値(月)	p 値
Berlin, et al, 2002	GEM+5-FU	160	6.7	0.09
	GEM	162	5.4	
Riess, et al, 2005	GEM+5-FU+FA	230	5.85	0.6830
	GEM	236	6.2	
Herrmann, et al, 2005	GEM+capecitabine	160	8.4	0.314
	GEM	159	7.3	
Cunningham, et al, 2005	GEM+capecitabine	267	7.4	0.026
	GEM	266	6.0	
Oettle, et al, 2005	GEM+pemetrexed	283	6.2	0.8477
	GEM	282	6.3	
Colucci, et al, 2002	GEM+cisplatin	53	30週	0.48
	GEM	54	20週	
Heinemann, et al, 2006	GEM+cisplatin	98	7.5	0.15
	GEM	97	6.0	
Louvet, et al, 2005	FDR-GEM+oxaliplatin	157	9.0	0.13
	GEM	156	7.1	
Poplin, et al, 2006	FDR-GEM+oxaliplatin	276	5.9	0.16
	FDR-GEM	277	6.0	0.05
	GEM	279	4.9	
Rocha Lima, et al, 2004	GEM+irinotecan	180	6.3	0.789
	GEM	180	6.6	
Stathopoulos, et al, 2006	GEM+irinotecan	60	6.4	0.970
	GEM	70	6.5	
Abou-Alfa, et al, 2006	GEM+exatecan	175	6.7	0.52
	GEM	174	6.2	
Reni, et al, 2005	GEM+cisplatin+5-FU+EPI	52	NA	0.047
	GEM	47	NA	
Bramhall, et al, 2002	GEM+marimastat	120	165.5日	0.95
	GEM	119	164日	
Van Cutsem, et al, 2004	GEM+tipifarnib	341	193日	0.75
	GEM	347	182日	
Moore, et al, 2005	GEM+erlotinib	285	6.37	0.025
	GEM	284	5.91	
Kindler, et al, 2007	GEM+bevacizumab	302	5.7	0.40
	GEM	300	6.0	

GEM : gemcitabine 5-FU : fluorouracil FA : folinic acid FDR : fixed-dose-rate infusion
EPI : epirubicin NS : not significant NA : not available

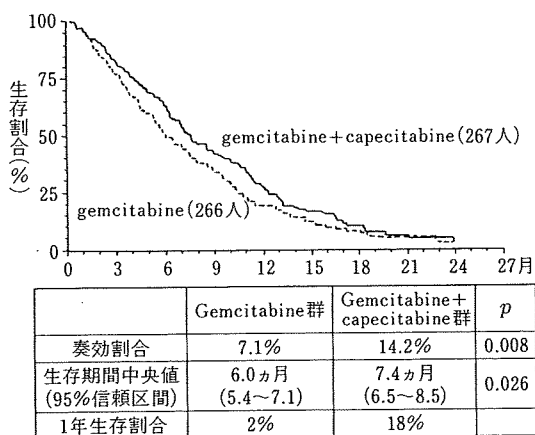


図3 進行膵癌に対する gemcitabine vs gemcitabine + capecitabine の第 III 相試験 (Cunningham, et al: European Cancer Conference (ECCO) 13, 2005)

有意差を持って延命効果が示されたレジメンは GEM + erlotinib³⁾, GEM + capecitabine⁴⁾ の 2 種類のみである (表 2, 図 3, 4). しかし, いずれのレジメンも治療成績の劇的な改善をもたらしたのではなく, また併用療法群においては副作用が増強する傾向にある. そのためこれらの併用療法は, 副作用に十分耐えうると考えられる全身状態の良好な患者に対する治療選択肢の 1 つとして位置づけられ, GEM 単独治療は依然標準治療とする考えが主流である. なお, 現在 erlotinib, capecitabine とも膵癌に対する承認は本邦では得られていない.

II. 日本の現状

わが国では, 膵癌に対する GEM の保険適応が 2001年 4 月に承認されて以来, GEM 単剤治療が進行膵癌に対して広く行われている. さらに最近では, 経口 fluoropyrimidin 系製剤の S-1 の治療が進行膵癌に対して行われ, 良好な奏効割合 (21.1~37.5%) が認められたため⁵⁾, 膵癌に対する保険適応が 2006年 8 月に承認された. GEM + S-1 の併用療法の多施設共同第 II 相試験では 54 例で解析が行われ, 奏効割合 44.4%, 無増悪生存期

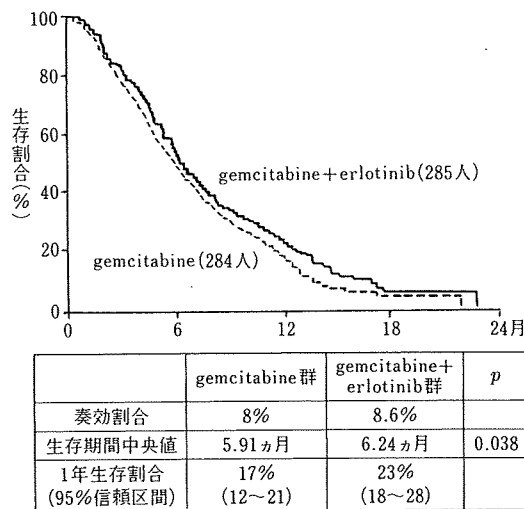


図4 進行膵癌に対する gemcitabine vs gemcitabine + erlotinib の第 III 相試験 (文献 3 より)

間 5.9 ヵ月, 生存期間中央値 10.1 ヵ月と良好な成績であった⁷⁾. この結果を受け現在わが国では進行膵癌に対する S-1 の有効性を検証するための第 III 相試験 (GEM 単独治療 vs S-1 単独治療 vs GEM + S-1 併用治療: GEST trial) が計画されており, 年内に開始される予定である. また, 海外で survival benefit が証明された GEM + erlotinib に関しては, 現在本邦での承認を目指し試験が行われている.

1. 進行膵癌に対する 2 次治療

進行膵癌の治療成績向上に向けた取り組みとして, 先にあげたより有効な 1 次治療の開発とともに, 有効な 2 次治療の開発も重要な課題である. 現在膵癌に対する 2 次治療で標準治療といえるものはない. 現在までに報告されたデータを表 3 に示す. 現在までに行われた第 III 相試験は Rubitecan vs physician's choice⁸⁾ と, 5-FU + 葉酸 (FA) + oxaliplatin の併用療法 vs 支持療法の 2 本のみである⁹⁾. このうち 5-FU + FA + oxaliplatin の併用療法は支持療法群と比較し生存期間が有意に良好なことが示されたが, 症例数が予定登録数 (165 例) より大幅に少ない 46 例のみで解析が行われた

表3 進行膵癌に対する2次治療

報告者/報告年	治療法	相	患者数	奏効割合	無増悪生存 期間中央値 (月)	生存期間 中央値 (月)	p 値
Oettle, et al 2000	Paclitaxel	-	18	6%	-	4	
Kozuch, et al 2001	GEM+5-FU+CPT-11+CDDP+LV	-	34	24%	3.9	10.3	
Ulric-Pur, et al 2003	CPT-11 + Raltitrexed	rII	19	16%	4	6.5	
	Raltitrexed	rII		0%	2.5	4.3	
Milella, et al 2004	5-FU+celecoxib	-	17	12%	1.8	3.4	
Reni, et al 2004	MMC + Doce + CPT-11	I/II	15	0%	1.7	6.1	
Cantore, et al 2004	CPT-11 + Oxal	II	30	10%	4.1	5.9	
Jacobs, et al 2004	Rubitecan	III	198	10%	1.9	3.6	0.626
	Physician's choice		211	(<1)	1.6	3.1	
Oettle, et al 2005	5-FU+FA+Oxal	III	23	-	-	4.8	0.0077
	BSC		23	-	-	2.3	
Tsavaris, et al 2005	5-FU+LV+Oxal	II	30	23.3%	5.06	5.75	
Demols, et al 2006	FDR-GEM+Oxal	II	31	22.6%	4.2	6	
Reni, et al 2006	Raltitrexed + Oxali	II	41	24%	1.8	5.2	
Morizane, et al 2006	S-1	II	40	15%	2	4.5	
Boeck, et al 2007	Pemetrexed	II	52	3.8%	1.6	4.6	

rII : randomized phase II

GEM : gemcitabine CPT-11 : irinotecan CDDP : cisplatin LV : leucovorin 5-FU : 5-fluorouracil MMC : mitomycin

Doce : docetaxel Oxal : Oxaliplatin FDR : fixed dose rate FA : folinic acid CBDCA : carboplatin EPI : epirubicin TAI : transcatheter arterial infusion BSC : best supportive care

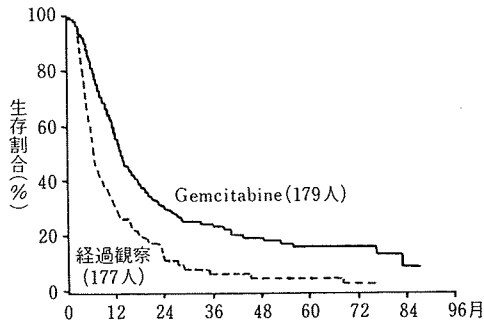
ため、この治療法が標準治療として受け入れられたとは言い難い。その他に単アームの試験で奏効割合、生存期間などで比較的良好な成績を収めているレジメンとしては、GEM+5-FU+CPT-11+Cisplatin+Leucovorinの併用療法、GEM定速静注法+oxaliplatinの併用療法、Raltitrexed+Oxaliplatinの併用療法などがあげられる。わが国で保険承認が得られており広く臨床応用されているS-1においてはGEM耐性膵癌を対象とした第II相試験の結果、奏効割合15%、無増悪生存期間2ヵ月、生存期間4.5ヵ月と単剤としては比較的良好な成績であった。

2. 術後補助化学療法

米国のGITSG(Gastrointestinal Tumor Study Group)が切除単独群と術後化学放射線療法+維持化学療法群の予後を比較検討したところ、後者で生存期間が有意に良好であったと報告した¹⁰⁾。この報告を踏まえヨーロッパでEORTC(European

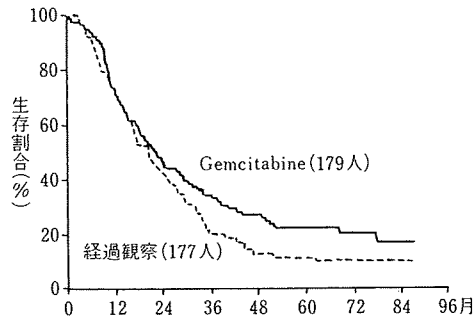
Organization for Research and Treatment of Cancer)が第III相試験を行ったが、切除単独群と術後化学放射線療法群との間に有意差を認めなかったとする報告がなされた¹¹⁾。さらに2004年に報告されたESPAC(European Study Group for Pancreatic Cancer)による第III相試験(ESPAC-1)では、術後化学放射線療法群では延命効果が示されなかったが、5-FU+Leucovorin併用による術後化学療法群の生存期間は術後化学療法未施行群よりも有意に良好であった(P=0.009)¹²⁾。2007年のCONCO-001(Charite onkologie)の報告ではGEMによる術後化学療法群179例と切除単独群175例が比較され、GEM群の無再発生存期間の有意な延長が認められた(p<0.001, 図5)。しかし生存期間の解析ではGEM群に良好な傾向が見られるものの、有意な差は得られなかった(p=0.06, 図6)¹³⁾。

本邦では厚生労働省がん研究助成金研究班(小菅班)においてGEMによる術後化学療法群と切



	gemcitabine群	経過観察群	p
無再発生存期間中央値 (95%信頼区間)	13.4ヵ月 (11.4~15.3)	6.9ヵ月 (6.1~7.8)	<0.001

図5 膵癌術後補助療法に関する第III相試験(CONKO-001) (Oettle H, et al: JAMA 297: 267-277, 2007) 術後 gemcitabine 単剤療法群 vs 経過観察群 無再発生存期間



	gemcitabine群	経過観察群	p
生存期間中央値	22.1ヵ月	20.2ヵ月	0.06

図6 膵癌術後補助療法に関する第III相試験(CONKO-001) (Oettle H, et al: JAMA 297: 267-277, 2007) 術後 gemcitabine 単剤療法群 vs 経過観察群 生存期間

除単独群を比較する第III相試験が、欧州においては GEM による術後化学療法群と 5-FU + Leucovorin 併用による術後化学療法群を比較する第III相試験(ESPAC3)が進められており、結果が待たれている。このように膵癌の術後補助療法としては GEM を中心とした術後化学療法に期待が寄せられている。しかし米国を中心として術後の化学放射線療法を積極的に開発する動きもあり、現時点で術後補助療法としての世界的標準治療は確立していない。

III. 今後の方向性

切除不能膵癌に対しては、新規の細胞障害性抗

文 献

- 1) 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.
- 2) Poplin E, E. Levy DE, Berlin J, et al: Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion [FDR]) versus gemcitabine + oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). ASCO Annual Meeting Proceedings 24: LBA4004, 2006.
- 3) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with

癌剤や分子標的治療薬を用いた多くの臨床試験が進められており、GEM 単独療法を明らかに凌駕する新治療確立のための努力が続けられている。また、低分子ヘパリン dalteparin による症状コントロールを目指した治療法や免疫活性剤 virulizin を用いた免疫療法、遺伝子や蛋白質の解析技術を応用した個別化治療開発への取り組みなど、新しい試みも臨床試験として研究が開始されている。術後補助療法に関して現状では世界標準治療は確立していないため、この点を明らかにするための研究が必要と考えられている。今後、これらの研究を効率的に進めることによって、有効性と安全性の高いすぐれた治療法が確立するものと期待されている。

advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 25: 1960-1966, 2007.

- 4) Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al: Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. ECCO 13 - the European Cancer Conference Abstract 717, 2005.
- 5) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al: A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol, 2007.
- 6) 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.
- 7) Ueno H, Furuse J, Yamao K, et al : A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium # 148*, 2007.
 - 8) Jacobs D, Burris HA, 3rd, Rivkin S, et al : A randomized phase III study of rubitecan (ORA) vs. best choice (BC) in 409 patients with refractory pancreatic cancer report from a North-American multi-center study. *ASCO Annual Meeting Proceedings No. 4013*, 2004.
 - 9) Oettle H, Pelzer U, Stieler J, et al : Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003). *ASCO Annual Meeting Proceedings No : 4031*, 2006.
 - 10) Kalser MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120 : 899-903, 1985.
 - 11) 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 : 776-782 (discussion 782-784), 1999.
 - 12) 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.
 - 13) Neuhaus P, Oettle H, Post S, et al : A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings No : 4013*, 2005.

特集：知っておくべき胆嚢癌の診療方針

Ⅲ. 外科治療

7. 肝外胆管切除は必要か

阪本良弘 江崎 稔 島田和明 小菅智男