

Table 15 病理診断 (切除標本または生検)

	肝細胞癌	肝内胆管癌	混合型
被膜形成	n = 5221	n = 406	n = 84
fc (-)	1293 [24.8%]	386 [95.1%]	54 [64.3%]
fc (+)	3928 [75.2%]	20 [4.9%]	30 [35.7%]
被膜浸潤	n = 3850	n = 16	n = 30
fc-inf (-)	1264 [32.8%]	8 [50.0%]	8 [26.7%]
fc-inf (+)	2586 [67.2%]	8 [50.0%]	22 [73.3%]
隔壁形成	n = 4983	n = 372	n = 83
sf (-)	1930 [38.7%]	348 [93.5%]	41 [49.4%]
sf (+)	3053 [61.3%]	24 [6.5%]	42 [50.6%]
漿膜浸潤	n = 4959	n = 409	n = 82
s0	4267 [86.0%]	267 [65.3%]	61 [74.4%]
s1	537 [10.8%]	96 [23.5%]	15 [18.3%]
s2	84 [1.7%]	44 [10.8%]	5 [6.1%]
s3	71 [1.4%]	2 [0.5%]	1 [1.2%]
リンパ節転移	n = 3984	n = 427	n = 70
n0	3938 [98.8%]	257 [60.2%]	57 [81.4%]
n1	46 [1.2%]	170 [39.8%]	13 [18.6%]
門脈侵襲	n = 5368	n = 430	n = 87
vp0	3971 [74.0%]	223 [51.9%]	41 [47.1%]
vp1	1019 [19.0%]	137 [31.9%]	33 [37.9%]
vp2	167 [3.1%]	37 [8.6%]	6 [6.9%]
vp3	138 [2.6%]	31 [7.2%]	7 [8.0%]
vp4	73 [1.4%]	2 [0.5%]	0 [0.0%]
肝静脈侵襲	n = 5320	n = 423	n = 84
vv0	4714 [88.6%]	304 [71.9%]	61 [72.6%]
vv1	499 [9.4%]	85 [20.1%]	23 [27.4%]
vv2	77 [1.4%]	24 [5.7%]	0 [0.0%]
vv3	30 [0.6%]	10 [2.4%]	0 [0.0%]
肝動脈侵襲	n = 5160	n = 402	n = 82
va0	5103 [98.9%]	377 [93.8%]	79 [96.3%]
va1	54 [1.0%]	18 [4.5%]	2 [2.4%]
va2	2 [0.0%]	3 [0.7%]	1 [1.2%]
va3	1 [0.0%]	4 [1.0%]	0 [0.0%]
胆管侵襲	n = 5279	n = 403	n = 87
b0	5095 [96.5%]	184 [45.7%]	66 [75.9%]
b1	108 [2.0%]	91 [22.6%]	15 [17.2%]
b2	37 [0.7%]	50 [12.4%]	3 [3.4%]
b3	21 [0.4%]	61 [15.1%]	1 [1.1%]
b4	18 [0.3%]	17 [4.2%]	2 [2.3%]
肝内転移	n = 5206	n = 430	n = 86
im0	4147 [79.7%]	322 [74.9%]	52 [60.5%]
ims	238 [4.6%]	17 [4.0%]	5 [5.8%]
im1	384 [7.4%]	39 [9.1%]	11 [12.8%]
im2	299 [5.7%]	34 [7.9%]	10 [11.6%]
im3	138 [2.7%]	18 [4.2%]	8 [9.3%]

切除断端の浸潤	n = 5104	n = 434	n = 84
sm (+) 癌露出あり	408 [8.0%]	80 [18.4%]	13 [15.5%]
sm (-) {	0 mm	11 [2.5%]	4 [4.8%]
	≤ 5 mm	54 [12.4%]	8 [9.5%]
	≤ 10 mm	41 [9.4%]	5 [6.0%]
	> 10 mm	36 [8.3%]	6 [7.1%]
	距離不明	212 [48.8%]	48 [57.1%]
非癌部所見	n = 5395	n = 414	n = 84
nl	349 [6.5%]	269 [65.0%]	9 [10.7%]
ch, lf	2587 [48.0%]	101 [24.4%]	46 [54.8%]
lc	2459 [45.6%]	44 [10.6%]	29 [34.5%]
新犬山分類 線維化	n = 3153	n = 169	n = 49
F ₀ (nl)	184 [5.8%]	82 [48.5%]	5 [10.2%]
F ₁	429 [13.6%]	39 [23.1%]	3 [6.1%]
F ₂	532 [16.9%]	14 [8.3%]	12 [24.5%]
F ₃	578 [18.3%]	13 [7.7%]	12 [24.5%]
F ₄ (lc)	1430 [45.4%]	21 [12.4%]	17 [34.7%]
新犬山分類 活動性	n = 2463	n = 142	n = 39
A ₀	304 [12.3%]	75 [52.8%]	6 [15.4%]
A ₁	1155 [46.9%]	45 [31.7%]	22 [56.4%]
A ₂	873 [35.4%]	21 [14.8%]	10 [25.6%]
A ₃	131 [5.3%]	1 [0.7%]	1 [2.6%]

各項目の n は不明を除く症例数の合計とし、割合 (%) は n に対する比率とした

病院外科, 市立松原病院外科, 八尾徳洲会総合病院肝胆道外科, 市立藤井寺市民病院外科, PL 病院内科, 国立病院機構大阪南医療センター消化器科, 国立病院機構大阪南医療センター外科, 近畿大学病院病理, 近畿大学消化器内科, 市立堺病院消化器内科, 和泉市立病院外科, 生長会府中病院外科, 市立岸和田市民病院消化器内科, 市立岸和田市民病院外科, 神戸大学肝胆膵外科, 神戸市立医療センター中央市民病院外科, 神鋼病院外科, 医療法人社団顕鐘会神戸百年記念病院外科, 神戸朝日病院消化器科, 朝日診療所, 兵庫県立淡路病院内科, 関西労災病院外科, 尼崎医療生協病院内科, 西宮市立中央病院外科・内科, (医)明和病院臨床検査部(病理), 兵庫医科大学第 1 外科, 兵庫医科大学内科学肝・胆・膵科, 兵庫県立がんセンター消化器科, 兵庫県立がんセンター外科, 高砂市民病院外科, 県立奈良病院消化器科, 天理よろづ相談所病院腹部一般外科, 宇陀市立病院外科, 奈良県立医科大学消化器総合外科, 大和高田市立病院外科, 国保中央病院外科, 奈良社会保険病院外科, 和歌山労災病院外科, 和歌山県立医科大学第 3 内科, 和歌山県立医科大学第 2 内科, 和歌山県立医科大学第 2 外科

5. 中国・四国地区

鳥取生協病院内科, 鳥取赤十字病院外科, 鳥取県立厚生病院外科, 松江赤十字病院外科, 松江市立病院消化器内科, 松江市立病院消化器外科, 安来市立病院外科, 川崎医科大学川崎病院肝臓・消化器病センター, 川崎医科大学川崎病院病理部, 岡山済生会総合病院肝臓病センター, 岡山市立市民病院内科, 岡山大学病態探究医学, 岡山大学消化器腫瘍外科, 岡山大学消化器肝臓内科, 岡山大学病理病態学, 川崎医科大学消化器外科, 川崎医科大学肝胆膵内科, 津山中央病院内科, 天和会松田病院外科, 倉敷中央病院外科, 倉敷中央病院消化器内科, 落合病院内科, 福山医療センター外科, 福山市民病院外科, 福山市民病院内科, 三原赤十字病院内科, 広島市立広島市民病院外科, 広島市立広島市民病院内科, 広島市立安佐市民病院外科, 広島県立広島病院一般外科, 広島県立広島病院消化器内科, 広島大学消化器内科, 広島大学先進医療開発科学講座外科学, 国立病院機構呉医療センター消化器科, 中国労災病院内科, 中国労災病院外科, JA 広島総合病院外科, 国立病院機構岩国医療センター外科, JA 山口厚生連周東総合病院外科, 社会保険徳山中央病院外科, 山口県

Table 16 病理 (剖検)

	肝細胞癌	肝内胆管癌	混合型
剖検	n = 2785	n = 283	n = 49
なし	2547 [91.5%]	255 [90.1%]	40 [81.6%]
あり	238 [8.5%]	28 [9.9%]	9 [18.4%]
肝重量	n = 160	n = 18	n = 8
測定せず	4 [2.5%]	1 [5.6%]	0 [0.0%]
400 ~ 499	2 [1.3%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
≦ 599	3 [1.9%]	1 [5.6%]	0 [0.0%]
≦ 699	7 [4.4%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
≦ 799	9 [5.6%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
≦ 899	14 [8.8%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
≦ 999	10 [6.3%]	3 [16.7%]	0 [0.0%]
≦ 1099	11 [6.9%]	0 [0.0%]	1 [12.5%]
≦ 1199	13 [8.1%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
≦ 1299	13 [8.1%]	1 [5.6%]	1 [12.5%]
≦ 1399	12 [7.5%]	2 [11.1%]	0 [0.0%]
≦ 1499	9 [5.6%]	2 [11.1%]	3 [37.5%]
≦ 1599	7 [4.4%]	2 [11.1%]	0 [0.0%]
≦ 1699	3 [1.9%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
≦ 1799	2 [1.3%]	0 [0.0%]	1 [12.5%]
≦ 1899	3 [1.9%]	0 [0.0%]	1 [12.5%]
≦ 1999	6 [3.8%]	2 [11.1%]	0 [0.0%]
≧ 2000 g	32 [20.0%]	4 [22.2%]	1 [12.5%]
腫瘍最大径	n = 141	n = 13	n = 6
≦ 1 cm	7 [5.0%]	2 [15.4%]	0 [0.0%]
≦ 2 cm	12 [8.5%]	1 [7.7%]	0 [0.0%]
≦ 3 cm	18 [12.8%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
≦ 5 cm	36 [25.5%]	3 [23.1%]	2 [33.3%]
≦ 10 cm	46 [32.6%]	5 [38.5%]	2 [33.3%]
≦ 15 cm	14 [9.9%]	2 [15.4%]	2 [33.3%]
≦ 20 cm	6 [4.3%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
≦ 25 cm	1 [0.7%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
> 25 cm	1 [0.7%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
被膜形成	n = 107	n = 10	n = 6
fc (-)	40 [37.4%]	9 [90.0%]	4 [66.7%]
fc (+)	67 [62.6%]	1 [10.0%]	2 [33.3%]
門脈侵襲	n = 145	n = 13	n = 8
vp0	40 [27.6%]	7 [53.8%]	2 [25.0%]
vp1	18 [12.4%]	3 [23.1%]	0 [0.0%]
vp2	9 [6.2%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
vp3	31 [21.4%]	3 [23.1%]	3 [37.5%]
vp4	47 [32.4%]	0 [0.0%]	3 [37.5%]
肝静脈侵襲	n = 117	n = 14	n = 7
vv0	67 [57.3%]	9 [64.3%]	3 [42.9%]
vv1	24 [20.5%]	1 [7.1%]	1 [14.3%]
vv2	10 [8.5%]	2 [14.3%]	0 [0.0%]
vv3	16 [13.7%]	2 [14.3%]	3 [42.9%]

肝動脈侵襲	n = 102	n = 10	n = 5
va0	93 [91.2%]	9 [90.0%]	5 [100.0%]
va1	7 [6.9%]	1 [10.0%]	0 [0.0%]
va2	1 [1.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
va3	1 [1.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
胆管侵襲	n = 101	n = 11	n = 5
b0	75 [74.3%]	8 [72.7%]	3 [60.0%]
b1	14 [13.9%]	1 [9.1%]	1 [20.0%]
b2	4 [4.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
b3	2 [2.0%]	1 [9.1%]	1 [20.0%]
b4	6 [5.9%]	1 [9.1%]	0 [0.0%]
肝内転移	n = 151	n = 16	n = 7
im0	30 [19.9%]	7 [43.8%]	1 [14.3%]
ims	5 [3.3%]	1 [6.3%]	0 [0.0%]
im1	13 [8.6%]	1 [6.3%]	0 [0.0%]
im2	21 [13.9%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
im3	82 [54.3%]	7 [43.8%]	6 [85.7%]
漿膜浸潤	n = 127	n = 13	n = 4
s0	61 [48.0%]	6 [46.2%]	2 [50.0%]
s1	13 [10.2%]	1 [7.7%]	2 [50.0%]
s2	22 [17.3%]	6 [46.2%]	0 [0.0%]
s3	31 [24.4%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
癌性腹膜炎	n = 158	n = 20	n = 7
なし	129 [81.6%]	9 [45.0%]	5 [71.4%]
あり	29 [18.4%]	11 [55.0%]	2 [28.6%]
腹水	n = 186	n = 23	n = 8
なし	14 [7.5%]	3 [13.0%]	1 [12.5%]
あり	172 [92.5%]	20 [87.0%]	7 [87.5%]
非癌部所見	n = 178	n = 17	n = 8
nl	5 [2.8%]	11 [64.7%]	0 [0.0%]
ch, lf	28 [15.7%]	4 [23.5%]	0 [0.0%]
lc	145 [81.5%]	2 [11.8%]	8 [100.0%]
遠隔転移			
肺	69	13	8
骨	24	3	2
脳	1	1	0
腹腔内臓器	34	10	4
副腎	23	7	1
皮膚	2	3	0
その他	20	6	3
リンパ節転移	n = 161	n = 20	n = 8
n0	128 [79.5%]	4 [20.0%]	1 [12.5%]
n1	33 [20.5%]	16 [80.0%]	7 [87.5%]
静脈瘤	n = 181	n = 16	n = 7
なし	61 [33.7%]	15 [93.8%]	4 [57.1%]
あり	120 [66.3%]	1 [6.3%]	3 [42.9%]

脾腫	n = 182	n = 20	n = 8
なし	59 [32.4%]	12 [60.0%]	1 [12.5%]
あり	123 [67.6%]	8 [40.0%]	7 [87.5%]

各項目の n は不明と測定せずを除く症例数の合計とし、割合 (%) は n に対する比率とした

Table 17 肝細胞癌の累積生存率 (1994 ~ 2005)

タイトル	n 数	生存率 (%)									
		1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年
肝細胞癌全症例	101977	79.1	66.1	55.0	45.7	37.9	31.9	26.7	22.5	19.0	16.5

Table 18 肝細胞癌に対する肝切除症例の累積生存率 (1994 ~ 2005)

タイトル	分類項目	n 数	生存率 (%)									
			1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年
肝切除全症例		25066	88.2	78.4	69.5	61.7	54.2	48.1	42.0	36.9	32.5	29.0
最大腫瘍径	2 cm 以下	4363	95.8	91.1	85.4	78.2	69.4	61.7	53.4	46.5	40.5	35.5
	超 2 ~ 5 cm	12801	91.9	82.9	73.2	65.0	56.8	50.2	43.9	38.8	34.2	30.6
	超 5 ~ 10 cm	4802	82.3	68.7	58.5	50.2	44.0	39.1	34.0	29.8	26.0	23.6
	超 10 cm	2044	66.5	50.6	42.5	36.7	32.1	29.5	25.9	22.6	20.3	18.5
腫瘍個数	1 個	17531	91.0	82.9	74.8	67.7	60.2	54.0	47.5	42.1	37.5	33.2
	2 個	3692	87.3	75.3	64.8	55.9	48.0	40.3	34.8	28.5	24.6	22.7
	3 個以上	3010	75.7	59.6	48.1	38.4	30.6	26.3	22.0	19.3	15.3	13.7
門脈侵襲	Vp0	20195	92.2	83.7	74.9	67.0	59.0	52.4	45.5	40.1	35.3	31.3
	Vp1	1978	79.3	64.9	54.2	45.7	39.1	34.3	31.9	28.1	24.2	22.9
	Vp2	820	61.0	45.4	33.6	27.6	23.3	22.8	20.6	17.0	16.0	16.0
	Vp3 以上	1021	52.1	33.6	26.4	22.4	18.3	16.6	14.8	13.1	10.5	8.4
非癌部所見	nl	1801	86.2	76.2	68.9	63.6	59.1	55.7	51.1	46.9	43.4	37.6
	ch, lf	9581	90.4	81.5	73.4	67.0	60.8	55.8	50.2	45.6	41.7	39.0
	lc	10401	87.3	77.0	67.3	58.3	49.1	42.1	35.1	30.2	25.4	22.1
肝障害度	肝障害度 A	16963	90.0	81.5	73.3	66.0	59.0	52.9	46.3	41.5	36.7	33.2
	肝障害度 B	6478	85.6	73.8	63.6	54.8	45.3	39.2	33.8	28.6	25.1	21.3
	肝障害度 C	454	73.4	56.0	44.9	39.8	35.0	32.1	30.9	22.9	21.7	21.7
Stage	Stage I	2846	96.9	93.6	88.7	81.8	73.0	66.1	57.6	51.3	45.4	38.1
	Stage II	12458	92.7	84.1	75.3	67.4	59.7	53.4	46.1	40.4	35.9	32.5
	Stage III	4223	82.2	68.1	56.1	47.2	39.5	34.1	30.6	26.9	23.6	21.4
	Stage IV A	1398	60.3	42.4	31.9	25.9	21.4	19.7	17.8	15.3	12.5	11.9
	Stage IV B	253	53.1	33.6	24.2	21.7	16.5	14.1	14.1	14.1	14.1	14.1

立総合医療センター消化器科, 社会保険下関厚生病院消化器外科, 社会保険下関厚生病院消化器科, 山口県厚生連小郡第一総合病院外科, 山口大学消化器腫瘍外科, 山口大学消化器病態内科, 都志見病院外科, 徳島

大学第 2 内科, 徳島大学消化器移植外科, 徳島健生病院内科・外科, (医) 倚山会きたじま田岡病院内科, 徳島赤十字病院消化器科, 徳島県立三好病院外科, 高松市民病院外科, 香川県立中央病院外科, 香川大学消化

Table 19 肝細胞癌に対する局所療法の累積生存率 (1994 ~ 2005)

タイトル	分類項目	n 数	生存率 (%)									
			1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年
局所療法全症例		27150	92.8	81.4	68.6	56.5	45.6	37.1	29.8	23.9	19.5	15.7
肝障害度	肝障害度 A	14370	95.5	87.2	76.3	65.5	54.2	44.4	36.6	30.3	25.0	19.9
	肝障害度 B	9751	92.4	78.5	63.4	50.0	38.7	31.0	24.2	18.0	14.7	12.4
	肝障害度 C	1757	77.2	56.2	41.2	28.1	21.6	16.9	12.3	9.4	7.1	5.4
腫瘍個数	1 個	16883	94.2	84.5	73.2	62.3	51.9	42.8	35.1	28.8	23.8	19.4
	2 個	5638	92.4	79.8	65.9	51.8	39.6	32.8	24.4	18.7	15.5	11.7
	3 個	2307	91.6	76.8	60.9	46.3	35.0	25.8	20.6	15.7	11.5	10.9
	4 個	812	88.5	72.6	55.3	41.1	30.8	21.4	17.7	13.1	6.9	3.4
	5 個以上	1079	82.9	62.1	44.0	33.0	23.4	20.4	13.9	12.2	9.1	7.2
最大腫瘍径	1 cm 以下	1792	96.6	90.6	81.6	72.1	60.1	49.8	44.6	38.4	31.1	25.7
	超 1 ~ 2 cm	12253	95.2	86.4	75.1	63.7	52.7	43.0	34.0	27.3	22.0	18.1
	超 2 ~ 3 cm	7714	93.0	79.7	64.8	51.9	40.0	32.1	25.5	20.1	16.4	13.4
	超 3 ~ 5 cm	3257	88.2	71.0	55.7	41.8	32.4	26.1	20.8	17.6	15.3	8.7
	超 5 cm	809	76.9	58.9	43.6	33.7	25.5	21.0	15.6	10.6	9.1	—

Table 20 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法の累積生存率 (1994 ~ 2005)

タイトル	分類項目	n 数	生存率 (%)									
			1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年
肝動脈塞栓療法全症例		19569	77.8	59.0	44.2	32.6	24.2	18.1	14.0	10.7	7.8	6.5
肝障害度	肝障害度 A	9615	84.0	67.4	53.3	41.0	32.0	24.3	19.2	14.8	10.6	9.1
	肝障害度 B	6983	76.0	55.5	39.2	27.3	19.0	13.6	9.9	7.3	4.9	4.0
	肝障害度 C	1795	56.2	32.3	19.9	12.6	7.9	6.2	5.7	3.7	3.7	3.7
腫瘍個数	1 個	7942	83.6	68.2	54.6	42.0	32.4	24.9	19.7	15.1	11.0	10.2
	2 個	3741	82.3	63.3	46.1	34.0	23.9	18.1	12.6	10.2	8.0	4.7
	3 個	2095	78.3	56.4	38.6	26.4	19.9	12.9	9.8	7.2	4.3	4.3
	4 個	1003	80.1	53.9	38.3	26.5	17.5	13.7	10.1	7.7	5.7	5.7
	5 個以上	4109	63.5	41.1	27.5	18.3	13.0	9.3	7.4	5.4	3.6	2.7

器神経内科, 麻田総合病院外科, 愛媛県立中央病院消化器内科, 国立病院四国がんセンター外科, 国立病院四国がんセンター消化器内科, 愛媛大学先端病態制御内科学, 愛媛大学器官制御外科, 公立学校共済組合四国中央病院外科, 西条市立周桑病院内科, 高知医療センター消化器外科, 高知大学消化器内科

6. 九州・沖縄地区

九州労災病院外科, 北九州市立医療センター外科, 北九州市立医療センター内科, 医療法人岩本内科医院, 国立病院機構小倉病院内科, 小倉記念病院外科, 新小倉病院外科, 健和会大手町病院消化器科, 戸畑共立病

院内科, 福岡県済生会八幡病院内科, 九州厚生年金病院, 産業医科大学消化器代謝内科, 済生会福岡総合病院内科・外科, 国立病院機構九州医療センター肝臓病センター外科, 国立病院九州医療センター消化器内科, 福岡市民病院内科・外科, 九州大学病態制御内科 (第3内科), 九州大学消化器総合外科, 九州大学小児外科, 福岡大学消化器内科, 福岡大学消化器外科, 福岡大学放射線科, 福岡大学病院病理, 福岡記念病院内科, 福岡赤十字病院肝臓内科, 九州がんセンター消化器内科, 九州中央病院外科, 白十字会白十字病院肝臓内科, 麻生飯塚病院肝臓内科, 久留米大学医学部内科学講座消

Table 21 肝内胆管癌の累積生存率 (1994 ~ 2005)

タイトル	分類項目	n 数	生存率 (%)									
			1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年
肝内胆管癌全症例		3955	51.7	35.1	28.5	23.7	20.3	18.1	16.7	14.5	12.5	12.5
肝切除の有無	肝切除あり	1658	72.0	53.1	43.9	36.2	31.3	27.6	26.1	23.7	21.2	21.2
	肝切除あり以外	2294	36.3	21.6	17.1	14.4	12.2	11.0	9.6	5.8	0.0	—
肝切除最大腫瘍径	2 cm 以下	137	88.3	81.3	75.2	67.9	62.8	59.8	59.8	54.8	54.8	54.8
	超 2 ~ 5 cm	738	77.8	58.9	49.4	40.1	32.3	26.5	25.3	23.6	18.2	18.2
	超 5 ~ 10 cm	547	63.7	43.4	33.4	29.0	26.7	24.9	23.6	20.4	18.1	18.1
	超 10 cm	129	55.3	32.8	28.6	22.2	19.0	14.2	14.2	14.2	14.2	14.2
腫瘍個数	1 個	1272	76.3	58.8	49.4	41.2	36.3	32.2	30.8	28.4	24.8	24.8
	2 個	102	75.7	49.4	36.5	31.3	27.8	27.8	22.2	22.2	22.2	22.2
	3 個	186	42.2	19.5	16.6	12.3	6.3	4.2	4.2	2.1	2.1	2.1
肝切除 治癒度	治癒度 A or B	784	77.7	59.3	50.6	43.1	37.6	35.6	33.6	30.2	26.5	26.5
	治癒度 C	608	64.4	41.4	31.3	22.1	20.6	20.6	10.3	10.3	10.3	—
肝切除 リンパ節 転移	No	1046	80.6	64.6	54.5	45.3	39.9	36.2	33.8	30.2	28.8	28.8
	N ₁	497	55.9	29.8	22.8	17.9	15.3	10.7	10.7	10.7	8.0	8.0

Table 22 混合型肝癌の累積生存率 (1994 ~ 2005)

タイトル	分類項目	n 数	生存率 (%)									
			1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年
混合型肝癌全症例		653	58.6	40.5	29.7	23.4	19.8	17.8	15.7	14.5	12.7	12.7
肝切除の有無	肝切除あり	354	70.7	50.5	40.7	31.0	28.2	26.1	21.9	20.0	20.0	20.0
	肝切除あり以外	299	44.2	28.8	16.9	14.2	10.6	8.9	8.9	8.9	0.0	—

化器内科部門, 久留米大学外科学, 久留米大学放射線科, 久留米大学病理学, 社会保険久留米第一病院胃腸科, 雪ノ聖母会聖マリア病院外科, 公立八女総合病院外科・内科, 久留米大学医療センター消化器内科, 佐賀県立病院好生館内科(肝胆膵), 国立病院機構嬉野医療センター消化器科, 国立病院機構東佐賀病院内科, 佐賀大学内科, 佐賀大学一般・消化器外科, 光晴会病院外科, 長崎大学第1内科, 長崎大学腫瘍外科, 長崎大学移植・消化器外科, 健康保険諫早総合病院外科, 長崎県立島原病院外科, 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター, 千住病院内科, 佐世保中央病院内科, (医) 理学会柿添病院内科・外科, 熊本地域医療センター, 熊本大学大学院医学薬学研究部消化器外科学, 熊本大学消化器内科, 済生会熊本病院消化器病センター・外科センター, NTT 西日本九州病院肝臓・消化器内科, 大分赤十字病院外科, 大分赤十字病院消化器科, 大分

循環器病院消化器科, 大分医療センター消化器科, 中津市立中津市民病院外科, 九州大学生体防御医学研究所外科, 大分大学第1外科, 大分大学放射線科, 大分大学第3内科, 大分大学消化器内科, 宮崎医療センター病院消化器肝臓病センター, 宮崎大学第2外科, 宮崎大学小児科, 宮崎大学第1外科, 宮崎大学第2内科, 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学, 鹿児島大学人体がん病理学, 鹿児島大学消化器外科, 鹿児島大学放射線診断治療学, 鹿児島共済会南風病院外科, 阿久根市民病院消化器病センター, 琉球大学第1内科, 琉球大学機能制御外科

II. 結 果

A. 基礎統計

1. 調査期間中における新規登録症例の死亡原因

肝細胞癌では調査期間中における新規登録症例の死亡は15.7%であり, 死亡原因は癌死55.8%, 肝不全死

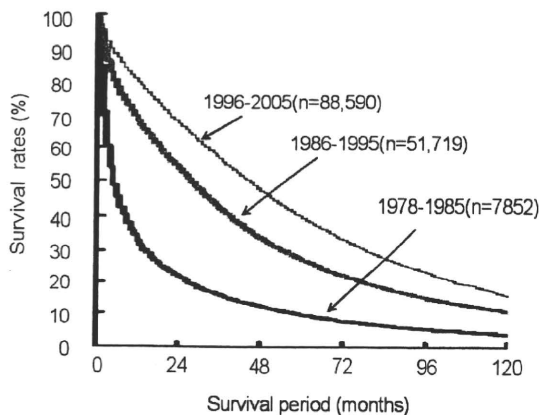


Fig. 1 肝細胞癌の1978年から2005年まで新規登録全症例を1978年-1985年, 1986年-1995年, 1996年-2005年の3期間にわけた累積生存率。3・5年累積生存率は1978年-1985年 (n=7852): 15.7%, 9.5%, 1986年-1995年 (n=51,719): 42.1%, 26.8%, 1996年-2005年 (n=88,590): 56.6%, 39.3%であった。

18.8%, 消化管出血 2.1%, 食道胃・静脈瘤破裂 4.1%であった。手術死亡は1.4% (42例)であったが, 手術を受けた症例 5,794例を母数とした場合には0.7%となる。肝内胆管癌の新規登録症例の死亡は35.5%であり, 癌死 78.5%, 肝不全死 8.3%であった (Table 2)。

2. 既往歴

肝細胞癌では慢性肝炎, 肝硬変の既往は各々 76.2%, 60.0%であり, 肝内胆管癌では, 各々 19.9%, 9.4%であった。肝細胞癌における慢性肝炎に対するインターフェロン治療は15.7%に行われた。肝細胞癌における輸血症, アルコール多飲歴は各々 26.9%, 24.5%であり, 肝内胆管癌では各々 9.1%, 15.7%であった (Table 3)。

3. 臨床診断

原発性肝癌と臨床的に診断された平均年齢は, 肝細胞癌では男性 66.4歳, 女性 69.9歳, 肝内胆管癌では男性 67.2歳, 女性 66.6歳であった。男女比は各々 2.41:1, 1.67:1であった。

肝細胞癌における診断時の肝障害度は A: 60.4%, B: 32.2%, C: 7.4%であった。Child-Pugh分類では A: 71.0%, B: 23.6%, C: 5.4%であった (Table 4)。肝細胞癌では AFP の血清レベルは 15 ng/ml 未満が 37.1%, 15-199 ng/ml が 36.3%, 200 ng/ml 以上が 26.6%であり, AFP-L₃ は 10% 未満が 64.3%, 10-14.9% が 5.2%, 15% 以上が 30.6%であった。PIVKA-II は 40 mAU/ml

未満が 40.5%, 40-99 mAU/ml が 14.4%, 100 mAU/ml 以上が 45.0%であった。肝内胆管癌では CEA: 5.0 ng/ml 未満が 60.0%, 5.0-9.9 ng/ml 13.9%, 10 ng/ml 以上は 26.2%で, CA19-9: 37 U/ml 未満が 30.5%, 37-99 U/ml が 18.0%, 100 U/ml 以上は 51.4%であった (Table 4)。

HBs 抗原陽性率は肝細胞癌: 15.0%, 肝内胆管癌: 6.3%, 混合型肝癌: 18.9%であり, HCV 抗体陽性率は肝細胞癌: 67.7%, 肝内胆管癌で 18.8%, 混合型肝癌 46.7%であった (Table 5)。

診断時の画像による肝細胞癌の腫瘍径は 2 cm 以下が 33.5%, 2.1-5.0 cm が 45.5%であり, 肝内胆管癌では各々 9.3%, 48.8%であった。腫瘍個数では単発が肝細胞癌 57.7%, 肝内胆管癌 73.7%であった (Table 6)。肝細胞癌の 93.2% に腫瘍濃染が, 2.5% に腫瘍破裂が, F2 または RC (+) 以上の食道・胃静脈瘤は 40.4% に認められた。

4. 主な治療法

主な治療法として肝細胞癌では手術 (肝切除・肝移植) が 31.7%, 局所療法が 30.6%, 肝動脈塞栓療法が 31.7% に施行された。肝内胆管癌では手術 (肝切除) が 67.1%, 化学療法が 26.5% に, 混合型肝癌では手術 (肝切除) が 63.8%, 塞栓療法が 13.5% に施行された (Table 7)。肝細胞癌の治療法別肝障害度は, 手術では肝障害度 A: 74.5%, B: 23.2%, C: 2.2%, 局所療法では肝障害度 A: 60.6%, B: 34.7%, C: 4.7%, 肝動脈塞栓療法では肝障害度 A: 57.7%, B: 36.0%, C: 6.2%であった。

5. 手術

肝細胞癌の肝切除は 5,646 例, 肝移植は 148 例が集計された。切除標本の肉眼分類では, 肝細胞癌では単純結節型が 58.9% 肝内胆管癌では腫瘍形成型が 63.1% と最も多かった (Table 8, 9)。

肝細胞癌の肝切除症例では腫瘍径 2 cm 以下が 17.7%, 2.1-5 cm が 54.9%, 5.1-10 cm が 20.2% であり, 単発症例は 74.3% であった。脈管侵襲は門脈: 16.2%, 肝静脈: 7.3%, 胆管: 2.7% に認められ, 非癌部所見として正常肝: 9.0%, 慢性肝炎あるいは肝線維症: 49.0%, 肝硬変: 42.1% であった。術式については, Hr0: 30.7%, HrS: 23.4%, Hr1: 22.6%, Hr2: 20.8%, Hr3: 2.5% であった (Table 10)。

肝内胆管癌では, 腫瘍径 2 cm 以下が 9.3%, 2.1-5 cm が 52.1% であり, 5.1-10 cm が 33.9% であり, 単発症例は 83.8% であった。

6. 局所療法

肝細胞癌の 6,673 例に施行され, その中でエタノール注入療法が 18.6%, マイクロ波凝固壊死療法 8.5%, ラジオ波焼灼療法 72.1% であった (Table 11). 施行経路として 86.3% が経皮的に施行された. 単発症例は 71.2% で, 2 cm 以内は 59.3%, 2-3 cm は 28.5% であった. 治療開始 6 カ月後の治療効果判定は CR 80.3%, PR 9.9% であった.

7. 肝動脈塞栓療法

肝細胞癌の 8,188 例に実施され, リピオドールのみが 20.6%, ゼラチンスポンジのみが 2.6%, リピオドール+ゼラチンスポンジによるものが 75.6% であった (Table 12). また, 93.2% に抗癌剤が併用された. 塞栓範囲は一区域未満 36.0%, 一区域から一葉未満が 40.5%, 一葉以上が 17.5%, 全肝に施行されたのは 6.0% であった. 治療開始 6 カ月後の治療効果判定は CR 40.5%, PR 27.6% であった.

8. 化学療法

肝細胞癌では 1,862 例に実施され, そのなかで 85.8% は経肝動脈経路で施行された. 治療開始 6 カ月後治療効果判定は CR 13.5%, PR 25.5% であった. 肝内胆管癌では 232 例に実施され, 投与経路は経肝動脈が 22.4%, 経静脈が 55.2%, 経口が 15.9% であり, CR 4.0%, PR 11.9% であった.

9. 病理診断

肝細胞癌で病理診断は 40.4% に施行され, 生検のみ: 25.8%, 切除標本のみ 71.5%, 生検と切除標本: 2.7% であった. また, 59.6% は病理診断なしで, 生検診断の減少や病理診断なしの増加が認められた. 肝細胞癌では高分化型: 27.3%, 中分化型: 60.3%, 低分化型: 11.6% であった (Table 13). 肝内胆管癌では高分化型: 23.3%, 中分化型: 54.1%, 低分化型: 19.8% であった (Table 14). 病理診断の詳細は Table 15 に示した. 非癌部については, 肝細胞癌では正常肝は 6.5%, 慢性肝炎あるいは肝線維症は 48.0%, 肝硬変は 45.6%, 肝内胆管癌では正常肝は 65.0%, 慢性肝炎あるいは肝線維症は 24.4%, 肝硬変は 10.6% であった.

10. 再発

本調査期間中(診断から 2 年以内)に肝細胞癌の 28.8% に肝内再発が生じ, 肝内再発に対する治療法として肝動脈塞栓療法(リピオドールのみを含む)が 58.3% と最も多く施行され, 局所療法は 27.2% に施行された. 肝外再発部位は肺, 骨, リンパ節の順であった. 肝外再発に対しては, 全身的化学療法, 放射線療法, 切除

の順であった.

11. 剖検

剖検は原発性肝癌全例では 280 例が集計され, 肝細胞癌は 238 例であった. 肝細胞癌では肝硬変は 81.5%, 門脈, 肝静脈, 胆管への浸潤は各々 72.4%, 42.7%, 25.8% であった. 遠隔転移は肺が多く, リンパ節転移も 20.5% に認められた. 肝内胆管癌では遠隔転移は肺が最も多く, リンパ節転移は 80.0% であった (Table 16).

III. 累積生存率

A. 第 13 回から第 18 回 (1994 年-2005 年) までの累積生存率

第 13 回から第 18 回まで新規登録症例の中で最終予後が生きたまたは死亡となった症例(不明を除く)について肝細胞癌, 肝内胆管癌, 混合型肝癌の累積生存率を算出した.

1. 肝細胞癌

肝細胞癌の全症例の 3・5・10 年累積生存率は 55.0%・37.9%・16.5% であった (Table 17). 初回治療法別を肝切除 (Table 18), 局所療法 (エタノール注入療法, マイクロ波凝固壊死療法, ラジオ波焼灼療法) (Table 19), 肝動脈塞栓療法 (Table 20) に分け各因子による累積生存率を算出した. 尚, 累積生存率算出において第 16~18 回新規登録症例の肝障害度は各項目から算出した肝障害度を用いた.

2. 肝内胆管癌・混合型肝癌

肝内胆管癌は全症例および各因子の累積生存率を, 混合型肝癌は全症例の累積生存率を Table 21, 22 に示した.

B. 累積生存率の変遷

本追跡調査の新規登録症例の中で最終予後が生きたまたは死亡となった症例(不明を除く)について第 5 回から第 8 回 (1978 年-1985 年), 第 9 回から第 13 回 (1986 年-1995 年), 第 14 回から第 18 回 (1996 年-2005 年) までの 3 つの期間に分け, 肝細胞癌の累積生存率を算出した (Fig. 1). 3・5 年累積生存率は 1978 年-1985 年 (n=7852): 15.7%, 9.5%, 1986 年-1995 年 (n=51,719): 42.1%, 26.8%, 1996 年-2005 年 (n=88,590): 56.6%, 39.3% であった. 新規登録症例数は経時的に増加し, 肝細胞癌の予後の改善は著しい.

結 語

原発性肝癌は気管・気管支および肺がん, 胃がん, 大腸癌に次ぎ本邦の悪性腫瘍の死亡原因の第 4 位であり, 年間約 34,000 人以上が肝癌で死亡すると報告されている. 第 18 回原発性肝癌追跡調査では本邦の原発性

肝癌発症例の約30%が新規に登録されたことになる。

今回の追跡調査では第17回調査と比較し、肝細胞癌における臨床診断時の高齢化、女性の増加、HBs抗原、HCV抗体陽性率の減少、腫瘍径の縮小の傾向が、治療においては局所療法におけるラジオ波焼灼療法の増加が認められた。1978年から2005年までの新規症例は3期にわけ累積生存率を算出すると、肝細胞癌生存率の改善が著しく、診断・治療法の進歩が予後の改善に寄与したと考えられた。

このような多数の登録症例が解析された本追跡調査報告が肝癌の研究および診療の進歩に役立つことを期待する。

謝辞：今回の追跡調査にご協力いただきました全国544施設の諸先生に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 村上文夫, 岡村 純, 大城 孟, 他. 肝疾患の外科治療法. 診療 1970; 23: 265—277
- 2) 石川浩一, 小坂淳夫. 原発性肝癌切除例の手術成績. 肝臓 1973; 14: 460—410
- 3) 石川浩一. 原発性肝癌症例に関する追跡調査—第3報—. 肝臓 1976; 17: 460—465
- 4) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌に関する追跡調査—第4報—. 肝臓 1979; 20: 433—441
- 5) Okuda K: The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancers in Japan. Cancer 1980; 45: 2663—2669
- 6) 日本肝癌研究会. 第5回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1978—1979)
- 7) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌に関する追跡調査—第5報—. 肝臓 1982; 23: 675—681
- 8) The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Cancer 1984; 54: 1747—1755
- 9) 日本肝癌研究会. 第6回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1980—1981)
- 10) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌に関する追跡調査—第6報—. 肝臓 1985; 26: 254—262
- 11) The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan—Sixth report—. Cancer 1987; 60: 1400—1411
- 12) 日本肝癌研究会. 第7回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1982—1983)
- 13) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌に関する追跡調査—第7報—. 肝臓 1986; 27: 1161—1169
- 14) 日本肝癌研究会. 第8回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1984—1985)
- 15) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌に関する追跡調査—第8報—. 肝臓 1988; 29: 1619—1626
- 16) The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Annals of Surgery 1990; 211: 277—287
- 17) 日本肝癌研究会. 第9回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1986—1987)
- 18) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌に関する追跡調査—第9報—. 肝臓 1991; 32: 1138—1147
- 19) Primary Liver Cancer in Japan. Edited by T Tobe, et al. Springer-Verlag, Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Hong Kong, Barcelona, 1992
- 20) 日本肝癌研究会. 第10回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1988—1989)
- 21) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌に関する追跡調査—第10報—. 肝臓 1993; 34: 805—813
- 22) The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive Factors for Long Term Prognosis after Partial Hepatectomy for Patients with Hepatocellular Carcinoma in Japan. Cancer 1994; 74: 2772—2780
- 23) 日本肝癌研究会. 第11回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1990—1991)
- 24) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌に関する追跡調査—第11報—. 肝臓 1995; 36: 208—218
- 25) 日本肝癌研究会. 第12回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1992—1993)
- 26) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌に関する追跡調査—第12報—. 肝臓 1997; 38: 317—330
- 27) 日本肝癌研究会. 第13回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1994—1995)
- 28) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌に関する追跡調査—第13報—. 肝臓 1999; 40: 288—300
- 29) 日本肝癌研究会. 第14回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1996—1997)
- 30) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌に関する追跡調査—第14報—. 肝臓 2000; 41: 799—811
- 31) Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. Hepatology 2000; 32: 1224—1229
- 32) 日本肝癌研究会. 第15回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1998—1999)

- 33) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌に関する追跡調査—第15報—. 肝臓 2003 ; 44 : 157—175
- 34) Ikai I, Itai Y, Okita K, et al. Report of the 15th follow-up survey of primary liver cancer. Hepatol Res 2004; 28: 21—29
- 35) Ikai I, Arii S, Kojiro M, et al. Re-evaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. Cancer 2004; 101: 796—802
- 36) 日本肝癌研究会. 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2000—2001)
- 37) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌に関する追跡調査—第16報—. 肝臓 2005 ; 46 : 234—254
- 38) Ikai I, Arii S, Ichid T, et al. Report of the 16th follow-up survey of primary liver cancer. Hepatol Res 2005; 32: 163—172
- 39) 日本肝癌研究会. 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002—2003)
- 40) 日本肝癌研究会. 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002—2003). 肝臓 2007 ; 48 : 117—140
- 41) Ikai I, Arii S, Okazaki M, et al. Report of the 17th Nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. Hepatol Res 2007; 37: 676—691
- 42) Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Long Term outcome of transcatheter arterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma; nationwide prospective cohort study of 8,510 patients. Gastroenterology 2006; 131: 461—469
- 43) Ikai I, Takayasu K, Omata M, et al. A modified Japan Integrated Stage score for prognostic assessment in patients with hepatocellular carcinoma. J Gastroenterology 2006; 41: 884—892
- 44) Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, et al. Staging of Hepatocellular Carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. Ann Surg 2007; 245: 909—922
- 45) Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. Surgery 2008; 143: 469—475
- 46) Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, et al. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: A preliminary report of the Japanese nationwide survey. J Hepatol 2008; 49: 589—594
- 47) Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. AJR Am J Roentgenol 2010; 194: 830—837
- 48) 日本肝癌研究会. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004—2005)
- 49) 日本肝癌研究会編. 「臨床・病理, 原発性肝癌取扱い規約 第4版」金原出版, 東京, 大阪, 京都, 2000
- 50) 日本肝癌研究会. 肝癌治療直接効果判定基準 (2004年改訂版). 肝臓 2004 ; 45 : 380—385

膵 癌 — 内 科 的 治 療

酒 井 元 上 野 秀 樹 奥 坂 拓 志

月 刊 臨 牀 と 研 究 別 冊

平 成 22 年 10 月 發 行

第 87 卷 第 10 号

膵癌—内 科 的 治 療

酒 井 元 上 野 秀 樹 奥 坂 拓 志

はじめに

代表的な難治癌である膵癌は早期診断が困難なため、切除不能な状態で発見される患者が全体の8割を占める。さらに、切除を受けたとしても8割近い患者は再発してしまう。これらの進行膵癌(切除不能膵癌・再発膵癌)患者に対しては、従来は有効な治療が無かったが、1990年代後半にgemcitabine (GEM) の延命効果が証明され、化学療法が広く行われるようになった。また、予後改善を目指した新規治療の研究も現在活発に行われている。本稿では、進行膵癌に対する内科治療の現状について、臨床試験の結果を中心に解説する。

なお、進行膵癌はその進行度から、局所進行膵癌(UICC TNM分類Ⅲ期)と遠隔転移膵癌(Ⅳ期)に分けられる。局所進行膵癌と遠隔転移膵癌では予後や治療戦略が異なることから、本稿では分けて記載する。

I. 化学療法の目的と対象

膵癌に対する内科治療の中心は化学療法である。進行膵癌は根治が困難なため、生存期間の延長が化学療法の主目的となる。また、膵癌患者は疼痛や消化器症状などを有することが多いため、それらの症状を緩和することも化学療法の目的である。

全ての進行膵癌患者は化学療法の対象となるが、膵癌患者は病状の進行のために全身状態が悪いことが多い点に注意が必要である。黄疸を伴っていても胆道ドレナージにて減黄が可能な閉塞性黄疸ならば化学療法の対象となるが、減黄不能もしくは肝予備能低下による黄疸を伴う場合は、化学療法は通常行わない。また、癌性腹水は化学療法に抵抗性であることが多いため、多量の腹水を認める場合は緩和ケアを選択することが多い。当院で

国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科

化学療法を受けた遠隔転移膵癌患者に対して予後因子の検討を行ったところ、performance status (PS) 2以上の患者の多くは3ヵ月以内に亡くなっていた。したがって、PSが不良な膵癌患者に対しては、化学療法の適応は慎重に検討する必要がある。

II. 遠隔転移膵癌に対する治療

1. 標準治療

進行膵癌を対象にした第Ⅲ相試験で、GEMの生存期間および症状緩和効果が5-FUに比べ有意に優れていたことが1997年に報告された¹⁾(生存期間中央値:GEM群5.65ヵ月、5-FU群4.41ヵ月、症状緩和効果:GEM群23.8%、5-FU群4.8%)。この試験以降、GEMは進行膵癌に対する標準治療薬として世界的に認められるようになり、日本においても2001年に膵癌に対する保険適用が承認された。

膵癌に対するGEMの延命効果は、その後行われた複数の臨床試験でも確認されており、奏効率10%前後、生存期間中央値6~7ヵ月、1年生存率20%前後の報告がされている。主な副作用は骨髄抑制や消化器毒性などだが一般に軽度であり、全身状態が良くないことが多い膵癌患者でもQOLを損なわずに外来で治療することができる。GEMは安全性が高く使用しやすい抗癌剤だが効果に限界があることも事実であり、より優れた治療の開発が求められている。以下、それらの試みを解説する。

2. 新規治療

1) GEMの投与方法の工夫

GEMは通常1,000mg/m²に相当する量を30分間で点滴静注する(≒33mg/m²/min)。基礎実験のデータではこの投与方法よりも、10mg/m²/minのゆっくりとした速度で投与する方がGEMを効率的にリン酸化(活性化)できることが示されてお

表 1 単剤化学療法の第Ⅲ相試験

報告者	報告年	治療法	症例数	生存期間 中央値(月)	P 値
Moore	2000	GEM BAY12-9566	139	6.59	<0.001
			138	3.74	
Bramhall	2001	GEM Marimastat 5 mg Marimastat 10mg Marimastat 25mg	103	5.6	0.163 0.045 0.78
			104	3.7	
			105	3.5	
			102	4.2	
Cheverton	2004	GEM Exatecan	170	6.6	0.09
			169	5.0	

り、これを定速静注法と呼ぶ。この GEM 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が、2006年に報告された第Ⅲ相試験では、通常投与方法よりも優れた延命効果を示すことはできなかった(生存期間中央値:定速静注法6.0ヵ月、通常法4.9ヵ月、 $p=0.05$)²⁾。GEM 定速静注法は骨髄抑制などの毒性が強く、長時間の点滴が必要となるというデメリットもあり、標準的な投与方法にはなっていない。

2) GEM 以外の単剤化学療法

GEM よりも優れていることが証明された単剤化学療法は今のところ存在しない。いくつかの新規抗癌剤の第Ⅲ相試験が行われたが、むしろ GEM の延命効果を示す結果となった(表1)。

国内ではテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(S-1)による治療開発が進んでおり、遠隔転移肺癌初回化学療法例に対する第Ⅱ相試験では、奏効率37.5%、生存期間中央値9.2ヵ月、1年生存率32.5%と良好な成績が報告された³⁾。この結果に基づき、肺癌への適用拡大が2006年8月に承認され、現在は進行肺癌を対象とした第Ⅲ相試験(GEST試験)が進行中である(後述)。

3) GEM 併用化学療法

新規治療の中では、GEM を中心とした併用療法が最も精力的に検討されてきた(表2)。

2005年に発表された第Ⅲ相試験において EGFR 阻害剤の erlotinib と GEM の併用療法が GEM 単独療法より有意に良好な生存期間を示したことが示された(生存期間中央値:GEM 群5.91ヵ月、併用群6.24ヵ月、 $p=0.038$)⁴⁾。この結果を受けて、米国や欧州では肺癌に対する erlotinib の使用が承認されている(日本では安全性の確認を主目的とする第Ⅱ相試験が行われ、現在承認申請中)。

しかし、生存期間の改善が大きくなかったことから、erlotinib を加えることによる副作用(皮疹、倦怠、下痢、間質性肺炎など)やコストの増加に見合った臨床的意義は乏しいとする意見もあり、GEM 単独療法に置き換わるような位置づけにはなっていない。

その他の分子標的治療薬に関しては、EGFR 阻害剤の cetuximab や血管新生阻害剤の bevacizumab や axitinib と GEM との併用療法が試みられたが、いずれも第Ⅲ相試験では GEM 単独治療を上回る成績は認められなかった。また、従来型の抗癌剤(細胞毒性薬剤)では、cisplatin や oxaliplatin などのプラチナ系抗癌剤や 5-FU や capecitabine などのフルオロウラシル系抗癌剤と GEM との併用療法では比較的良好な生存期間が示されたものの、いずれも明確な延命効果を第Ⅲ相試験で証明することはできなかった。

日本では GEM+S-1 併用療法の第Ⅱ相試験が行われ、40%を超える奏効率と10~12ヵ月の生存期間中央値が報告されている⁵⁾。肺癌に対する S-1 の良好な報告を受けて、現在 GEM 単独療法を標準治療群として、S-1 単独療法の非劣性、あるいは GEM+S-1 併用療法の優越性を検証する第Ⅲ相試験(GEST試験)が日本と台湾で進行中である(図1)。

4) GEM 以外の併用化学療法

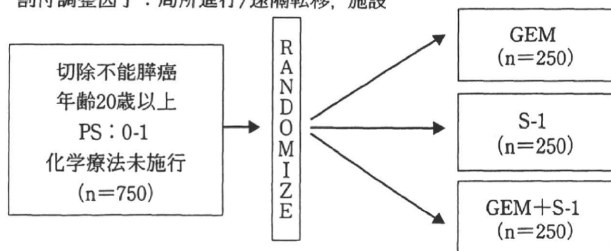
既述したように、GEM を中心とする併用化学療法がこれまで多数試みられたにもかかわらず、GEM 単独療法を明らかに凌駕する治療は見つかっていない。そこで、GEM を含まない併用化学療法の試みが最近行われている。

その中でも、フランスのグループが試みた FOLFIRINOX (5-FU + leucovorin + irinotecan + oxaliplatin) は第Ⅲ相試験にて、GEM 群よりも明ら

表 2 GEM 併用化学療法の第Ⅲ相試験 (抜粋)

報告者	報告年	治療法	症例数	生存期間中央値(月)	P 値
Berlin	2002	GEM GEM + 5-FU	162 160	5.4 6.7	0.09
Riess	2005	GEM GEM + 5-FU + Leucovorin	236 230	6.2 5.85	0.68
Herrmann	2007	GEM GEM + Capecitabine	157 159	7.2 8.4	0.314
Cunningham	2009	GEM GEM + Capecitabine	266 267	6.2 7.1	0.08
Colucci	2002	GEM GEM + Cisplatin	54 53	4.6 6.9	0.48
Heinemann	2006	GEM GEM + Cisplatin	98 97	6.0 7.5	0.15
Louvet	2005	GEM GEM + Oxaliplatin	156 157	7.1 9.0	0.13
Poplin	2006	GEM FDR-GEM FDR-GEM + Oxaliplatin	279 277 276	4.9 6.0 5.9	0.05 0.16
Lima	2004	GEM GEM + Irinotecan	180 180	6.6 6.3	0.79
Abou-Alfa	2006	GEM GEM + Exatecan	174 175	6.2 6.7	0.52
Bramhall	2002	GEM GEM + Marimastat	119 120	5.4 5.5	0.95
VanCutsem	2004	GEM GEM + Tipifarnib	347 341	6.1 6.4	0.75
Moore	2005	GEM GEM + Erlotinib	284 285	5.9 6.2	0.03
Philip	2007	GEM GEM/+ Cetuximab	369 366	5.9 6.4	0.14
Kindler	2007	GEM GEM + Bevacizumab	300 302	6.1 5.8	0.78

割付調整因子：局所進行/遠隔転移，施設



検出力：90%，有意水準：片側0.0125

MST			1群あたり 必要症例数
GEM	S-1	GEM+S-1	
7.5ヵ月	8ヵ月	10.5ヵ月	233人

↑ 非劣性 ↑
↑ 優越性 ↑

図 1 GEST 試験

かに生存期間が優れていたことが2010年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で報告されたため，注目を集めている (生存期間中央値：GEM 群6.8ヵ月，FOLFIRINOX 群11.1ヵ月， $p < 0.0001$) (図2)⁶⁾。ただし，FOLFIRINOX は骨髄抑制などの副作用が強く，7.2%に発熱性好中球減少症が認められたことから，効果と安全性に関するさらなる評価が必要である。

5) 二次化学療法

GEM が無効になった肺癌患者に対しては，標準的な二次化学療法は確立していない。しかし，この分野の研究も活発化しており，2008年のASCOでは，GEM 耐性の進行肺癌患者に対する5-FU+leucovorin 併用療法 (FF療法) と ox-

aliplatin + 5-FU + leucovorin 併用療法 (OFF 療法) の第Ⅲ相試験 (CONKO-003 試験) が報告され、無増悪生存期間 (FF 療法 9 週対 OFF 療法 13 週, $p=0.012$), 全生存期間 (FF 療法 13 週対 OFF 療法 26 週, $p=0.014$) のいずれにおいても OFF 療法が優れていたことが示された⁷⁾。この結果により、NCCN のガイドラインでは OFF の使用が GEM 耐性膵癌に対する選択肢の一つとなっている。ただし、OFF が広く受け入れられるためには再現性の確認が必要であろう。

一方、国内では GEM 耐性進行膵癌患者を対象に S-1 単独療法の第Ⅱ相試験が行われ、奏効率 15%, 無増悪生存期間中央値 2.0 ヶ月、生存期間中央値 4.5 ヶ月の結果が報告されている⁸⁾。さらに現在、S-1 + oxaliplatin と S-1 単独療法とを比較するランダム化第Ⅱ相試験と、S-1 + irinotecan と S-1 単独療法とを比較するランダム化第Ⅱ相試験が進行中であり、結果が待たれている。

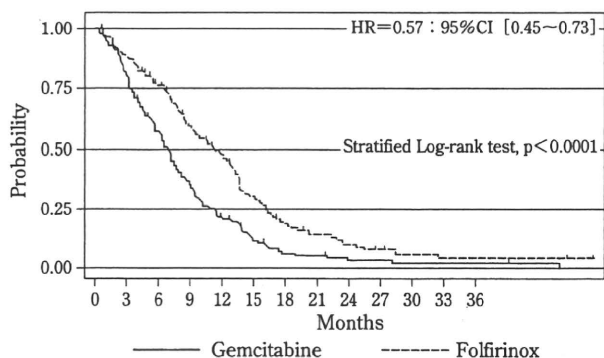


図 2 GEM 対 FOLFIRINOX 第Ⅲ相試験の生存曲線 文献 6 より引用改変

Ⅲ. 局所進行膵癌に対する治療

1. 標準治療

明らかな遠隔転移は認めないが、上腸間膜動脈などへの浸潤のために切除が困難な膵癌を局所進行膵癌と呼ぶ。局所進行膵癌は膵癌患者の 3 ~ 4 割を占める。

局所進行膵癌に対しては、20年以上前に米国で行われた第Ⅲ相試験の結果に基づき、5-FU に放射線療法を併用した化学放射線療法 (5-FU 併用放射線療法) が長らく標準治療とされてきた。その背景となった試験を表 3 に示す。

1969年の Mayo clinic と 1981年の GITSG の報告は、いずれも放射線療法と 5-FU 併用放射線療法とを比較したものである。GITSG の研究では、60 Gy の放射線療法と 5-FU に 40Gy の放射線療法を加えた治療、あるいは 5-FU に 60Gy の放射線療法を加えた治療とが比較された。放射線療法単独群よりも 5-FU 併用放射線療法の方が生存期間が長く (化学放射線療法間では有意差なし)、5-FU 併用放射線療法の延命効果が示された (生存期間中央値: 40Gy + 5-FU 群 8.4 ヶ月, 60Gy + 5-FU 群 11.4 ヶ月, 60Gy 単独群 5.3 ヶ月)。

GITSG はさらに 1988年に、当時試みられていた化学療法である SMF (streptozocin + mitomycin C + 5-FU) と 5-FU 併用放射線療法の比較を行い、5-FU 併用放射線療法を受けた群の方が生存期間が優れていたことを報告した (生存期間中央値: 9.7 ヶ月 vs. 7.4 ヶ月, $p<0.02$)。

一方、ECOG が行った第Ⅲ相試験では、5-FU 単独と 5-FU 併用放射線療法との間に差は認めら

表 3 局所進行膵癌に対する化学放射線療法の有用性を検討した第Ⅲ相試験

報告者	報告年	治療法	症例数	生存期間中央値(月)	P 値
Mayo clinic	1969	RT (35~40Gy)	32	6.3	<0.05
		5-FU + RT (35~40Gy)	32	10.4	
GITSG	1981	RT (60Gy)	25	5.3	<0.01
		5-FU + RT (40Gy)	83	8.4	
		5-FU + RT (60Gy)	86	11.4	
ECOG	1985	5-FU	44	8.2	NS
		5-FU + RT (40Gy) → 5-FU	47	8.3	
GITSG	1988	SMF	21	7.4	<0.02
		5-FU + RT (54Gy) → SMF	22	9.7	

5-FU + RT : 5-FU 併用放射線療法, SMF : streptozocin + mitomycin C + 5-FU

れなかった。しかし、これら一連の結果に基づき、5-FU 併用放射線療法を局所進行膵癌に対する標準的治療に位置づけられてきた。

5-FU は当初はワンショット静注で放射線療法と併用されていたが、より安全で良好な効果が期待される持続静注が広く行われるようになった。我が国では、局所進行膵癌に対して、5-FU 持続投与併用放射線療法の第Ⅱ相試験が行われ、生存期間中央値10.3ヵ月の報告がされている。

しかし、既述したように1990年代後半に GEM が登場してからは、局所進行膵癌に対しても GEM を用いた化学療法が遠隔転移膵癌と同様に使用されるようになった。当時、化学放射線療法と GEM とを比較した第Ⅲ相試験は存在しなかったが、GEM は低侵襲、低コスト、特別な設備を必要としないなどの利点があり、臨床現場に受け入れられた。さらに GEM を受けた局所進行膵癌患者の治療成績が、5-FU 併用放射線療法の治療成績と遜色なさそうであることが、進行膵癌に対する第Ⅲ相試験のサブグループ解析などから示されたことも普及に影響した。

日本では、局所進行膵癌に対する GEM の治療成績を前向きに検討することを目的とした第Ⅱ相試験 (JCOG0506 試験) が行われ、生存期間中央値15ヵ月、1年生存率64%と良好な結果が報告されている⁹⁾。

最近になり、局所進行膵癌に対して、化学療法と化学放射線療法とを比較した第Ⅲ相試験が行われ、結果が二つ報告された。一つは、フランスのグループが行った研究で、5-FU と cisplatin を併用した放射線療法と GEM 単独療法との比較が行われ、GEM 単独療法が優れていたことが示された (生存期間中央値：化学放射線療法群8.6ヵ月、GEM 群13ヵ月、 $p=0.057$)。一方、米国の ECOG は GEM 併用放射線療法と GEM 単独療法との比較を行い、フランスのグループとは逆に化学放射線療法群の方が良い治療成績であったことを報告している (生存期間中央値：化学放射線療法群11ヵ月、GEM 群9.2ヵ月、 $p=0.034$)。しかし、これらの第Ⅲ相試験は、いずれも予定した症例数を集積することができずに途中で終了したデータに基づき解析したものであるため、信頼性が低い。

以上より、局所進行膵癌に対しては、化学放射線療法と化学療法の選択肢が現在あるが、いずれが最適な治療かはコンセンサスが得られておらず、標準治療は定まっていない。一般臨床においても、

患者の希望や状態、施設の状況などによって、治療を選択しているのが現状である。

2. 新規治療

既述したように化学療法では5-FU よりも GEM の方が優れた延命効果を示したため、化学放射線療法でも5-FU の代わりに GEM を併用する放射線療法が注目された。

しかし、GEM と放射線療法を併用すると、従来用いていた広い照射野では骨髄抑制や消化器毒性が強くなり、十分な用量の GEM を投与できないことが複数の研究者から報告された。日本では、第Ⅰ相試験の結果に基づき GEM 250mg/m² の週1回投与と放射線療法の併用が第Ⅱ相試験で試みられたが、生存期間中央値9.5ヵ月と従来の成績を超えることはできなかった。そこで最近では、領域リンパ節への予防照射を省き絞り込んだ照射野に放射線治療を行い、GEM は通常量 (1,000mg/m²) 投与する方法が試みられている。

一方、5-FU の持続静注は中心静脈カテーテル挿入による煩わしさや感染のリスクを伴うことから、経口の5-FU 系抗癌剤であるカペシタビンや S-1 との併用が行われ始めている。日本では S-1 併用放射線療法の第Ⅱ相試験が行われ、生存期間中央値16.2ヵ月、奏効率27%、1年生存率72%と良好な成績が報告された¹⁰⁾。

また、最近では、局所進行膵癌に対して化学療法を先行して行い、転移が出現しなかった例に対して化学放射線療法を追加するといった導入化学療法概念も検討され始めている。

おわりに

進行膵癌に対する内科的治療について解説した。GEM が登場し、10年以上が経過したが GEM 単独療法を大きく上回る治療は未だに出現していない。しかし、膵癌に対する化学療法の研究は引き続き活発に行われており、新規薬剤の研究成果や大規模比較試験の結果が毎年のように報告されている。また、本稿では触れなかったが、遺伝子解析結果に基づくバイオマーカーの開発など、個別化治療を目指した研究も積極的に行われている。これらの研究を更に進めることにより、有効性と安全性の高い、優れた治療法が確立することが期待される。

文 献

- 1) Burris, H. A. 3rd, Moore, M. J., 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: 2403-2013, 1997.
- 2) Poplin, E., Feng, Y., Berlin, J. et al. : Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 27: 3778-3785, 2009.
 - 3) Okusaka, T., Funakoshi, A., Furuse, J. et al. : A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 61: 615-621, 2008.
 - 4) Moore, M. J., 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.
 - 5) 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.
 - 6) Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M. et al. : Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol*, 28(suppl; abstr 4010), 2010.
 - 7) Pelzer, U., Kubica, K., Stieler, J. et al. : A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncol*, 26(suppl; abstr 4508), 2008.
 - 8) Morizane, C., Okusaka, T., Furuse, J. et al. : A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 63: 313-319, 2009.
 - 9) Ishii, H., Furuse, J., Boku, N. et al. : Phase II study of gemcitabine chemotherapy alone for locally advanced pancreatic carcinoma: JCOG0506. *Jpn J Clin Oncol*, 40: 573-579, 2010.
 - 10) Ioka, T., Ikeda, M., Ito, Y. et al. : A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, 28(suppl; abstr 4058), 2010.
-

切除不能膵癌に対する集学的治療

切除不能・再発膵癌に対する化学療法

大塚 大河 上野 秀樹 奥坂 拓志

消化器外科 2010年11月 第33巻第12号 通巻第416号

へるす出版

切除不能膵癌に対する集学的治療 切除不能・再発膵癌に対する化学療法

Chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer

大塚 大河* 上野 秀樹* 奥坂 拓志*
Taiga Otsuka Hideki Ueno Takuji Okusaka

●要旨●切除不能あるいは再発膵癌に対する第一選択薬は現在 gemcitabine である。更なる効果向上のため gemcitabine に他の抗癌剤を組み合わせた併用療法が数多く試みられ、フッ化ピリミジン誘導体、白金製剤、トポイソメラーゼI阻害薬、葉酸拮抗薬などとの併用による gemcitabine 単独との比較試験が行われたが、有意な延命効果は示されていない。近年は分子標的治療薬と gemcitabine の併用療法が主に検討されているが、唯一 gemcitabine と erlotinib の併用療法がわずかではあるが有意差をもって延命効果を示したのみであった。しかし最近、gemcitabine を用いない治療法として5-FU, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin の併用療法 (FOLFIRINOX) が、gemcitabine と比較して有意に生存期間を延長した成績が2010年に学会発表され注目を浴びている。これらを含め本稿では、殺細胞薬を中心に切除不能膵癌に対する化学療法の現状や今後の動向について述べる。

● key words : 進行膵癌, gemcitabine, FOLFIRINOX, 化学療法, 放射線療法

はじめに

膵癌は非常に難治な疾患であり切除が根治を期待できる唯一の治療法であるが、約80%の症例が切除不能な状態で発見されているのが現状である。また切除可能であったとしても1年以内に半数以上、3年以内に90%近くの症例で再発が認められる。

このような切除不能あるいは再発膵癌に対し5-FUを基本とした化学療法と best supportive care とのランダム化比較試験で、化学療法を行った群で有意に生存期間の延長が認められており^{1)~8)}、メタ解析⁹⁾でも確認されている。したがって、全身状態が保たれている切除不能膵癌患者に対しては化学療法が推奨される。

1997年に5-FUと gemcitabine (以下、GEM) との比較試験で GEM に有意な延命効果が認められたことが報告され¹⁰⁾、以後 GEM が膵癌に対する化学療法における key drug として位置づけられた。本邦でも2001年4月に膵癌に対し保険収載され、現在に至る

まで第一選択薬として広く臨床で使用されている。

GEM 単独療法

GEM はピリミジン系代謝拮抗薬に分類される。ヌクレオシド誘導体であり、細胞内で三リン酸化物に代謝され DNA 合成を不可逆的に阻害し抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。1,000mg/m²を30分かけ週1回、3週間静脈投与し1週休薬する方法が一般的であるが、海外では1コース目のみ7週投与し1週休薬する方法もとられている。進行膵癌に対する GEM 単剤の奏効率は各臨床試験を総合すると5~20%、生存期間中央値は5~8カ月、1年生存率は20%前後である (表1, 2)。

効果を高めるための投与法の工夫として投与量の増量、あるいは GEM の細胞内活性の効率化を図った定速静注法 (fixed dose rate infusion) が試みられた。GEM を2,200mg/m²に増量し通常の30分で投与する方法と、GEM 1,500mg/m²を10mg/m²/min で投与する方法 (FDR-GEM) を比較した無作為化第II相試験が行われ¹¹⁾、主要評価項目である time to treatment failure はそれぞれ1.8カ月と2.1カ月で有意差

* 国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科