

図4 門脈系血管浸潤例に対する手術適応(名古屋大学消化器外科教室)

IPEUS : 術中門脈血管内超音波, DPM : 膵周囲剥離面

(文献11より引用)

による腫瘍からの癌細胞のもみ出しを防止し、再発転移の発生率を少しでも低下させることである。従来、膵頭部癌に対する pancreatoduodenectomy (PD, 膵頭十二指腸切除術) においては non-touch isolation technique は困難なものとなされ、Kocher の授動術を代表とするように、手術操作の最初の段階で腫瘍を直接握り込むような操作が行われてきた。われわれが施行している isolated PD とは、膵頭部領域へ流入する動脈として胃十二指腸動脈(GDA)と下膵十二指腸動脈(IPDA)を手術の早い段階で結紮切離し、門脈系血管への浸潤を認める場合には流出静脈である上腸間膜静脈(SMV), 門脈(PV), 脾静脈(SV)を切離した上で、はじめて膵頭部に触れることができ、摘出操作が施行される手術を意味する。門脈系への癌浸潤が認められず、DPM が陰性となる症例では門脈系血管は温存するが、手術手技は同様である。よって Kocher の授動術は施行しない。まず Treitz 靱帯より十二指腸下行脚下縁に向けて腸間膜に横切

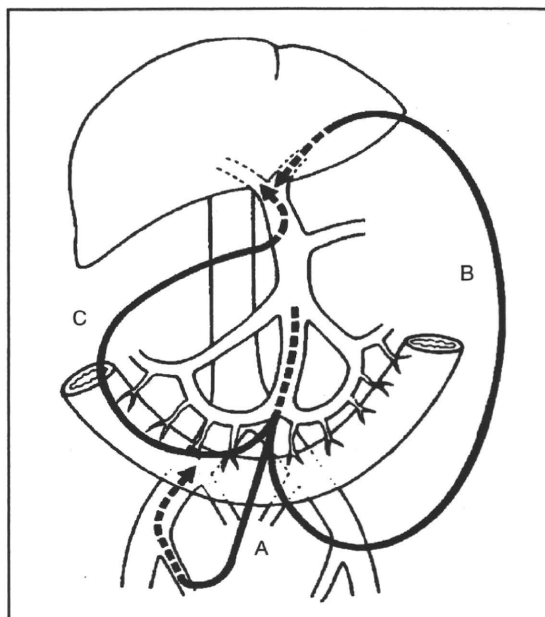


図5 門脈カテーテルバイパス法

A : 腸間膜静脈・大腿静脈バイパス, B : 腸間膜静脈・脾静脈バイパス, C : 腸間膜静脈・肝門部門脈バイパス

(文献5より引用)

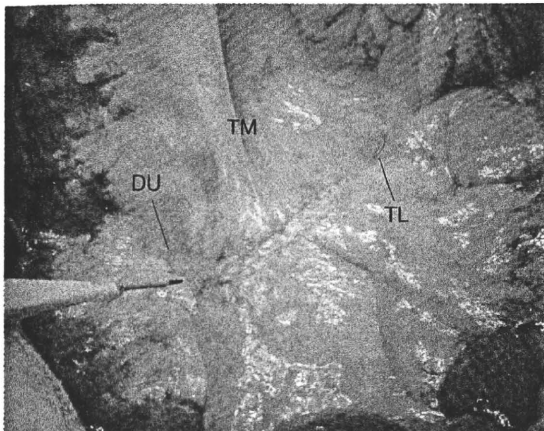


図6 Mesenteric approachの開始

DU：十二指腸，TM：横行結腸間膜，TL：Treitz 靱帯

開を入れ(図6)，腸間膜動静脈以外の組織をすべて根部へ向かって切除しつつ郭清を進める。この操作で腸間膜根部リンパ節は郭清され，上腸間膜動脈周囲神経叢(PLsma)は，IPEUSにて膵頭神経叢第Ⅱ部(PLphⅡ)近傍に癌浸潤を認めないときには右半周を，浸潤を認めるときには全周を郭清している。結腸間膜も郭清するが，中結腸動脈は癌の浸潤が高度なときは通常切離し，辺縁動脈のアーケードは温存する(図7)。この郭清操作で，上腸間膜動脈根部より分岐する空腸動脈第1枝(JA1)やIPDAが露出されれば結紮切離しておく(図8)。脾静脈へ流入する下腸間膜静脈も腸間膜根部郭清時に切離することが多いが，温存可能であれば温存する。このMesenteric approachによる腸間膜郭清操作は切除の可否を決定し，さらに門脈再建を容易にするための，この手術で最も重要な操作である。次いで一般的なPDの手技同様，肝十二指腸間膜の郭清を施行し，右胃動脈，GDAを根部で結紮切離する。胃および上部空腸の切離を行った後(胃は幽門側1/2～1/4を切除し，空腸はTreitz靱帯より約5～10cmの部で切離する)，膵の切離を行う。膵を離断すると上腸間膜動脈根部が直下に現れ，PLphⅡからPLsma郭清が直視下に容易に行える。先ほどのMesenteric approachでIPDAやJA1が露出不可能であった

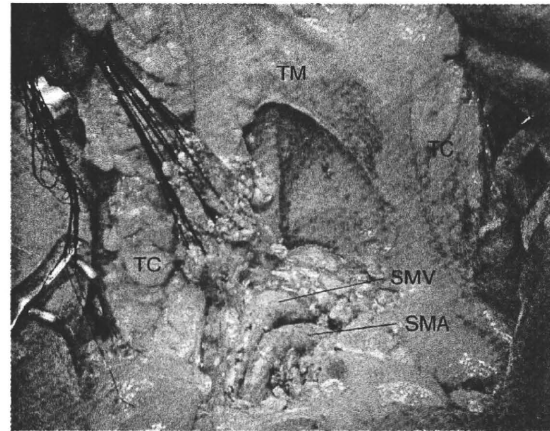


図7 腸間膜根部郭清

TM：横行結腸間膜，TC：横行結腸，SMV：上腸間膜静脈，SMA：上腸間膜動脈

場合，ここでこれらを結紮切離すると，膵頭部への流入動脈はすべて結紮されたことになる。癌の浸潤程度により門脈系血管の切除範囲が異なるが，脾静脈は切離した場合には再建しない<sup>15)</sup>。全胃幽門輪温存の場合は胃の鬱血が著明となる場合があり，胃の流出静脈を1本は温存しておくことが重要で，それが不可能なときは幽門側胃切除を加えている。いずれにしろ，こうして膵頭部は動静脈よりisolationされた状態になり，はじめて膵頭部に触れることができる。残りの膵頭神経叢，右腹腔神経節を切除し，腫瘍を一塊として摘出する。大動脈周囲リンパ節郭清<sup>16)</sup>はサンプリング程度にとどめている。門脈再建は5-0あるいは6-0プロリン糸を用いて，端々吻合を2点支持・連続縫合で施行し，growth factorをおいている(図9)。吻合部に緊張がある場合，右半結腸を後腹膜より授動することで緊張を緩和できる。しかし，Mesenteric approachを行ったPDにおける門脈系血管の端々吻合は通常容易であり，人工血管や自家静脈移植を必要とすることはまずない。どうしても緊張がかかるときは左外腸骨静脈の自家移植を考慮する。門脈バイパスカテーテルを用いているため，これら門脈系血管の切除と再建は安全に施行可能である。PD後の消化管再建は主としてChild変法を採用している。

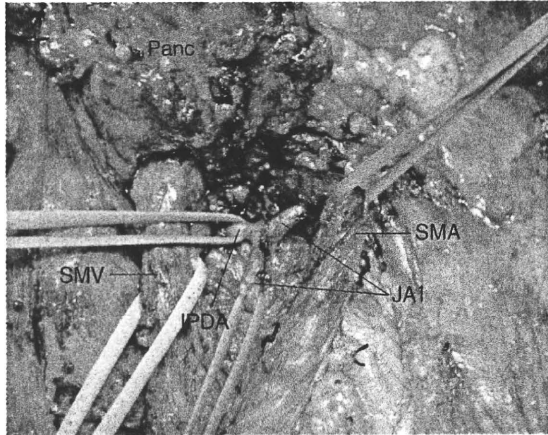


図8 IPDAの先行処理

Panc : 膵, SMV : 上腸間膜静脈, IPDA : 下膵十二指腸動脈, JA1 : 空腸動脈第1枝, SMA : 上腸間膜動脈

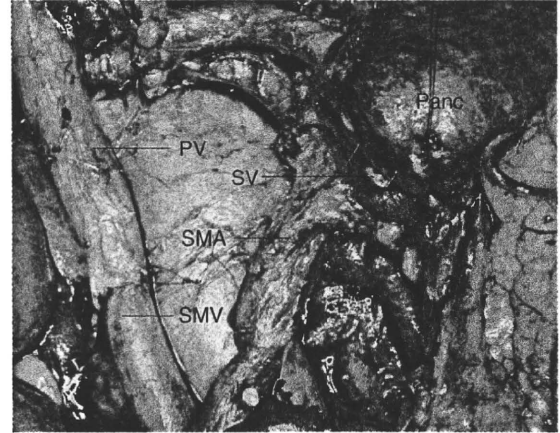


図9 門脈・上腸間膜静脈切除再建(脾静脈は非再建)

PV : 門脈, SV : 脾静脈, SMA : 上腸間膜動脈, SMV : 上腸間膜静脈, Panc : 膵

## おわりに

われわれの行っている門脈カテーテルバイパス法, さらに Mesenteric approach による non-touch isolation technique を用いた門脈合併膵頭十二指腸切除術について紹介した。

## References

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会(編) : 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2009年版. 金原出版, 東京, 2009
- 2) 中尾昭公, 近藤達平 : 抗血栓性カテーテルと新しい膵癌根治術. 人工臓器 12 : 697-700, 1983
- 3) 中尾昭公, 堀澤増雅, 近藤達平, 他 : 腸間膜静脈大腿静脈カテーテルバイパス法による門脈合併膵全摘術. 手術 37 : 1-6, 1983
- 4) 中尾昭公, 堀澤増雅, 末永昌宏, 他 : 親水性ヘパリン化カテーテルによる門脈体循環バイパス法 : その術式と安全性. 人工臓器 11 : 962-965, 1982
- 5) Nakao A, Nonami T, Harada A, et al : Portal vein resection with a new antithrombogenic catheter. Surgery 108 : 913-918, 1990
- 6) 中尾昭公, 高木 弘 : 膵頭十二指腸切除術 : 門脈カテーテルバイパス法を用いた non-touch isolation 手術と今永法再建. 手術 46 : 1457-1462, 1992
- 7) Nakao A, Takagi H : Isolated pancreatectomy for pancreatic head carcinoma using catheter bypass of the

portal vein. Hepatogastroenterology 40 : 426-429, 1993

- 8) 中尾昭公 : 門脈カテーテルバイパス法による isolated pancreatectomy. 消化器外科 23 : 953-961, 2000
- 9) 中尾昭公 : Mesenteric approach による門脈合併切除を伴う isolated PD. 消化器外科 33 : 13-21, 2010
- 10) Nakao A, Harada A, Nonami T, et al : Clinical significance of portal invasion by pancreatic head carcinoma. Surgery 117 : 50-55, 1995
- 11) Nakao A : Pancreatic cancer : Indications for resection. In Beger HG, Markus B, Richard K (eds) : The Pancreas : An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. 2nd ed., Wiley-Blackwell, Oxford, pp.689-695, 2008
- 12) Kaneko T, Nakao A, Inoue S, et al : Intraportal endovascular ultrasonography in the diagnosis of portal vein invasion by pancreatobiliary carcinoma. Ann Surg 222 : 711-718, 1995
- 13) Nakao A, Kaneko T : Intravascular ultrasonography for assessment of portal vein invasion by pancreatic carcinoma. World J Surg 23 : 892-895, 1999
- 14) Nakao A, Takeda S, Inoue S, et al : Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. World J Surg 30 : 976-982, 2006
- 15) 杉本博行, 中尾昭公 : 上腸間膜静脈・脾静脈合流部浸潤例における門脈合併切除を伴う膵頭十二指腸切除 : 特に脾静脈非再建の血行動態について. 胆と膵 30 : 59-63, 2009
- 16) Nakao A, Harada A, Nonami T, et al : Lymph node metastases in carcinoma of the head of the pancreas region. Br J Surg 82 : 399-402, 1995

外科治療

# 膵癌に対する術後補助化学療法

竹田 伸 中尾 昭公

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

# 外科治療 膵癌に対する術後補助化学療法

Adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer

竹田 伸\* 中尾 昭公\*\*  
Shin Takeda Akimasa Nakao

●要旨●膵癌に対して根治できる唯一の治療法は切除であるが、術後早期に再発することが多く膵癌切除後の生存期間中央値は12~20カ月と予後不良であった。近年、gemcitabineの登場により膵癌の化学療法は盛んに行われるようになり、術後補助療法の臨床試験も積極的に行われるようになった。『膵癌診療ガイドライン2009年版』の中でも、「ゲムシタビン塩酸塩による術後補助化学療法は、有用性、安全性の点で比較的良好な成績を示しておりグレードBとして推奨される」と記載されているように、標準治療になっている。しかし、現在進行中のランダム化比較試験で、S-1 (TS-1) やGS療法の結果によっては、さらなる有用な補助化学療法が確立される可能性はある。ここでは、それぞれのレジメンや投与の注意点について説明する。

● key words : 膵癌補助化学療法, gemcitabine, S-1 (TS-1), GS療法, 臨床試験

## はじめに

膵癌は早期発見が困難なため切除不能な進行癌として発見されることが多く、全体の10~20%が切除可能な状態である。根治できる唯一の治療法は切除であるが、膵癌切除後の生存期間中央値は12~20カ月と予後不良であり<sup>1)</sup>、切除後に化学療法や放射線療法などの補助化学療法が近年重要視され(表1)、臨床試験が積極的に行われている。

術後補助療法とは、肉眼的に癌遺残を認めない治癒切除(R0またはR1)を行ったが、潜在性の微小転移が疑われる患者に対して、再発を予防する目的で小さなうちに制御しようという概念である。進行膵癌の切除成績からみれば補助療法で何とか術後早期に治療をしたいという考え方は1990年頃より試みられてきた<sup>2)~4)</sup>。近年gemcitabineの登場<sup>5)</sup>により、膵癌治療は画期的に変貌をとげてきており、ここ10年でさまざまな臨床試験が行われてきた(表2)。

術後の補助化学放射線療法は、5-FU併用放射線療

表1 『科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2009年版』

CQ5-4

術後補助化学療法を行うことは推奨されるか？

国際的に十分なコンセンサスが得られた術後補助化学療法のレジメンは確立していないが、ゲムシタビン塩酸塩による術後補助化学療法は、有用性、安全性の点で比較的良好な成績を示しており推奨される(グレードB)

【明日への提言】

近年のランダム化比較試験により補助化学療法の有用性が示されつつあり、今後の臨床試験によりさらなる有効性を有する補助化学療法が確立することを期待したい

〔日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2009年版，金原出版，東京，2009. より引用〕

\* 名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科講師 \*\* 同教授

表2 膵癌術後補助化学療法に関する第Ⅲ相試験

RCT	報告年	術後補助療法	切除後 登録期間	患者数	平均中央値 DFS	平均中央値 OS	2年生存率	p 値
Bakkevold <sup>20)</sup> ノルウェー	1993	ADR+MMC+5-FU observation		31	NA	NA	43%	0.10
				30	NA	NA	32%	
Takada <sup>21)</sup> 日本	2002	MMC+5-FU observation		81	NA	12.8M	24.2%	0.33
				77	NA	12.4M	29.6%	
ESPAC-1 <sup>9)</sup>	2004	5-FU+LV chemo (-)		147	NA	20.1M	39.7%	0.009
				142	NA	15.5M	30.0%	
JSAP-01 <sup>22)</sup>	2006	5-FU+CDDP observation		45	10.2M	12.5M	NA	0.94
				44	8.6M	15.8M	NA	
CONKO-001 <sup>10)</sup>	2007	GEM observation	<6W	179	13.4M	22.1M	47.5%	0.06
				175	6.9M	20.2M	42%	
RTOG9704 <sup>8)</sup> 膵頭部	2008	5-FU-RT-GEM 5-FU-RT-5-FU	<8W	187	NA	20.5M	NA	0.09
				201	NA	16.9M	NA	
JSAP-02 <sup>11)</sup>	2009	GEM observation	<10W	58	11.4M	22.3M	48.3%	0.19
				60	5.0M	18.4M	39.8%	
ESPAC-3 <sup>12)</sup>	2010	GEM 5-FU+LV	<8W	537	14.3M	23.6M	49.1%	0.39
				551	14.1M	23.0M	48.1%	

ADR : adriamycin, MMC : mitomycin C, LV : leucovorin, CDDP : cisplatin, RT : radiation therapy, NA : not available  
DFS : disease free survival, OS : overall survival

法（化学放射線療法）を受けた患者のほうが手術のみより有意に生存期間が優れていたことを示す小規模な第Ⅲ相試験が1988年に GITSG<sup>6)</sup>から報告され、米国では現在に至るまで化学放射線療法が標準的な補助治療として認識されている。しかし、欧州では同様の第Ⅲ相臨床試験<sup>7)</sup>を行ったがむしろ化学療法のみの方が放射線化学療法より治療成績が優れていたため、国際的なコンセンサスは得られていない。米国では、RTOG 9704試験<sup>8)</sup>で5-FU 併用放射線治療後の5-FU群と gemcitabine 群の比較では、膵頭部癌に限って gemcitabine 群のほうがよい傾向であったと報告された。

一方、術後の補助化学療法に関しては、欧州や本邦で臨床研究が進められ、近年いくつかの第Ⅲ相試験が報告されている。それらの中で、ESPAC-1<sup>9)</sup>では5-FU+leucovorinによる補助化学療法が有意に生存期間を延長したと報告している。

さらに、進行膵癌では標準薬となっている gemcitabine を用いた補助化学療法の第Ⅲ相試験が2つ報告された。1つはドイツからの報告 (CONKO-001)<sup>10)</sup>で、膵癌切除患者に leucovorin を半年間投与すると切除のみより無再発生存は有意に延長し、生存期間に関してはわずかな有意差しか証明されなかったが、こ

の大規模な臨床試験によって補助化学療法としての gemcitabine の有用性、安全性の点でガイドラインでも推奨されるようになった。本邦でも同様の厚生労働省がん研究助成金研究班（小菅班）第Ⅲ相比較臨床試験 (JSAP-02)<sup>11)</sup>が行われ、gemcitabine の投与期間が半年ではなく3カ月間と短いですが、ほぼ同様な結果が報告された。

さらに最近では、5-FU+leucovorin 群と gemcitabine 群を比較する第Ⅲ相試験 (ESPAC-3)<sup>12)</sup>が報告された。両群とも生存曲線に有意差は認めないが、下痢などの重篤な有害事象は gemcitabine 群のほうが少なく、安全性の面から gemcitabine 群を推奨する結果となった。

## 現状の補助化学療法薬

### 1. gemcitabine

前記のごとく、gemcitabine の臨床試験から膵癌術後の補助化学療法は標準療法と位置づけられている。

### 2. S-1 (TS-1)

胃癌をはじめとするさまざまな癌腫に対して効果を示した S-1が膵癌に対しても注目され、2つの第Ⅱ相

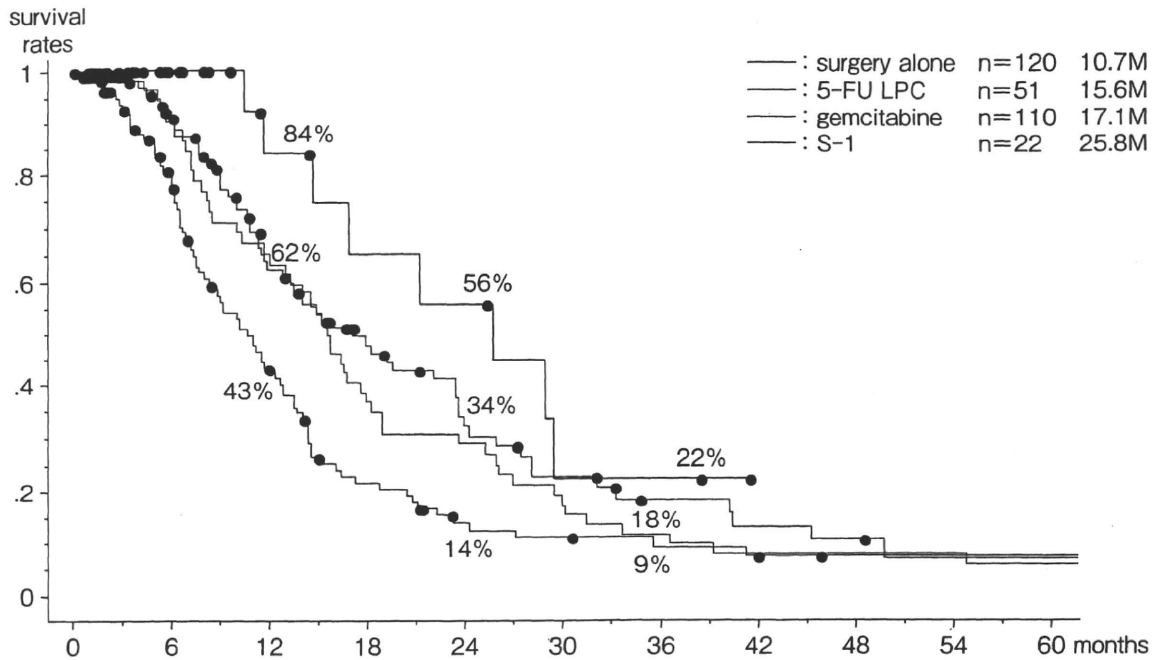


図1 切除膵癌 Stage III以上の補助化学療法別生存率

試験<sup>13)14)</sup>で奏効率21~37.5%と良好な結果を示したことから、本邦では膵癌に対する保険適応が2006年8月に承認された。したがって、補助化学療法においても gemcitabine と同等、あるいはそれ以上の効果が期待されている。

### 3. GS療法

さらに優れた効果をめざして gemcitabine と S-1 の併用療法 (GS療法) で非切除例に対する第II相試験<sup>15)</sup>が行われ、奏効率17.5~48%、生存期間中央値9.4~12.5カ月と良好な成績であったことから、現在、非切除進行膵癌を対象に gemcitabine に対する S-1 の非劣性と GS療法の優越性を検証する第III相試験 (GEST試験) が行われ、2009年3月に登録が終了している。GEST試験の試験デザインは gemcitabine vs. S-1 vs. GS療法で、GS療法のレジメンは gemcitabine 1,000mg/m<sup>2</sup>, day 1+8, S-1 80mg/m<sup>2</sup>/day, 14日間内服、の3週間を1コースとして設定されている。補助療法としては、臨床試験ではないが単一施設<sup>16)</sup>で無再発生存において、1年60%、2年45%、3年45%と良好な成績が報告された。このレジメンは、gemcitabine 700mg/m<sup>2</sup>, day1, S-1 50mg/m<sup>2</sup>/day, 7日間内服、の2週間を1コースとして10コース設定されていた。現在、JSAP-03<sup>17)</sup>で投与量・安全性を確認し、第III相試験 (JSAP-04) が始まっている。

## 当科の治療成績

当科では2001年以後は、Stage III以上の切除例に対して術後3~4週目に gemcitabine 1g/m<sup>2</sup>を開始している。30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬することを基本としている。これを1コースとして少なくとも3コース行う。それ以前の1994~2001年3月までは、5-FU 門脈注入療法 (5-FU LPC) を術直後より250mg/dayの3週間持続投与し、補助化学療法として行っていた。S-1に関しては1回量を体表面積に合わせて1.25m<sup>2</sup>未満40mg, 1.25~1.5m<sup>2</sup>未満50mg, 1.5m<sup>2</sup>以上60mgとし、朝夕2回、2週間内服1週間休薬を1クールとして、少なくとも3カ月間行う。1991年以後の症例で検討してみると、5-FU LPC群51例、gemcitabine群110例、S-1群22例の生存期間中央値は15.6カ月、17.1カ月、25.8カ月、1年・2年・3年生存率は、62%・32%・13%、62%・34%・18%、84%・56%・22%でS-1群は良好で、5-FU LPC群と gemcitabine 群はほぼ同等な治療成績で有意差を認めなかった (図1)。

## 補助化学療法の方法

### 1. 術後、いつから始めるのか?

最近の臨床試験レジメンをみると、術後6~10週

表3 補助化学療法開始基準

1. 手術後のPS 0または1
2. WBC 3,500/mm<sup>3</sup>以上12,000/mm<sup>3</sup>未満
3. 好中球 2,000/mm<sup>3</sup>以上
4. Hb 9.0g/dl 以上
5. T. Bil 2.0mg/dl 以下
6. AST, ALT 150 IU/l 以下
7. 血清クレアチニン値 1.2g/dl 以下
8. 間質性肺炎や肺線維症がない
9. インフォームド・コンセントが得られていること

表4 休止・減量基準

<b>gemcitabine について</b>	
<p>&lt;休止基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. WBC 2,000/mm<sup>3</sup>未満</li> <li>2. Plts 70,000/mm<sup>3</sup>未満</li> <li>3. T. Bil 3.0mg/dl を超える</li> <li>4. AST, ALT 値：150 IU/l を超える</li> <li>5. 38℃以上の発熱</li> <li>6. コントロール不良な下痢</li> <li>7. 担当医が投与不相当と判断した有害事象</li> </ol>	<p>&lt;減量基準&gt; 休止前の投与量から200mg/m<sup>2</sup>減量する</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. WBC 1,000/mm<sup>3</sup>未満</li> <li>2. Plts 25,000/mm<sup>3</sup>未満</li> <li>3. Grade 3以上の非血液毒性</li> <li>4. 担当医が減量必要と判断した有害事象</li> </ol>
<b>S-1について</b>	
<p>&lt;休止基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. WBC 2,000/mm<sup>3</sup>未満</li> <li>2. Plts 50,000/mm<sup>3</sup>未満</li> <li>3. T. Bil 3.0mg/dl を超える</li> <li>4. AST, ALT 値：150 IU/l を超える</li> <li>5. 血清クレアチニン値：1.5mg/dl を超える</li> <li>6. コントロール不良な下痢</li> <li>7. 担当医が投与不相当と判断した有害事象</li> </ol>	<p>&lt;減量基準&gt; 休止前の投与量から20mg/day 減量する</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. WBC 1,000/mm<sup>3</sup>未満</li> <li>2. Plts 25,000/mm<sup>3</sup>未満</li> <li>3. Grade 3以上の非血液毒性</li> <li>4. 担当医が減量必要と判断した有害事象</li> </ol>

以内の登録期間になっていることから、遅くとも10週以内に開始すべきである。臨床試験であることから、あまり厳しくすると登録数が減ってしまうために無難な期間（10週以内）になっていると思われる。当科としては、3～4週後には始めるようにしている。

**2. どれくらいの期間行うか？**

海外のほとんどの臨床試験レジメンは半年になっているので、半年間は行うべきであるが、根拠はみあたらない。

**3. どのレジメンを行うか？**

単独か併用か決定的根拠はない。本邦では現在進行中の補助化学療法の臨床試験は JASPAC-01 (gemcitabine vs. S-1 PⅢ), JSAP-04 (GS療法 PⅢ) があり、これらの結果が待たれる。それまでは、術後どのレジ

メンを用いるかは、患者の背景を考慮しながら、治療成績・副作用などを説明したうえで同意されたレジメンを行うことになる。

**投与レジメン**

現在、以下のごとく抗癌剤としては2種類、レジメンとしては3方法がある。表3の開始基準や表4の休止・減量基準を厳守して安全に行うことが肝要である。

**1. gemcitabine**

1回1,000mg/m<sup>2</sup>を生理食塩液100mlに溶解し30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして半年間続ける（図2）。

投与日に必ず患者の状態・臨床検査を検討したうえ



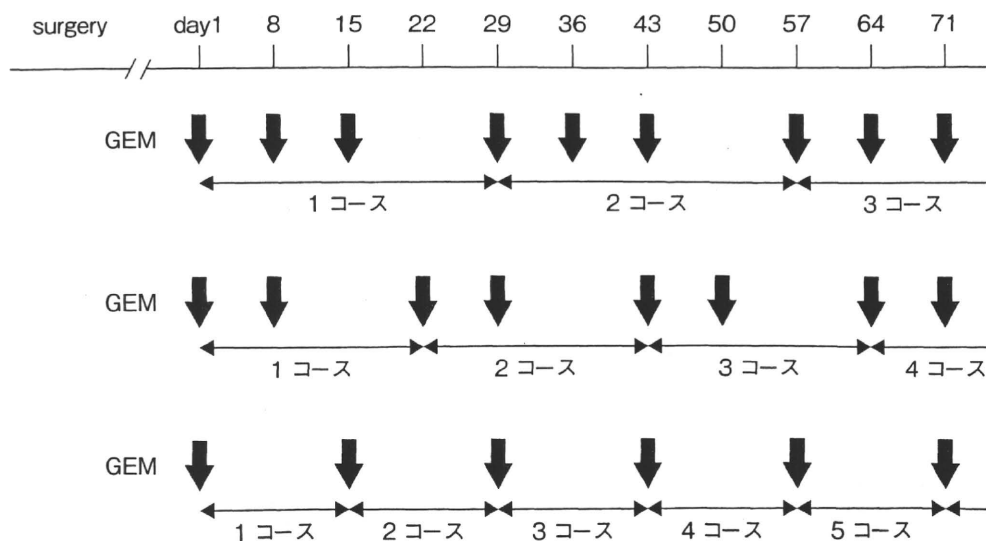


図2 gemcitabine の投与レジメン

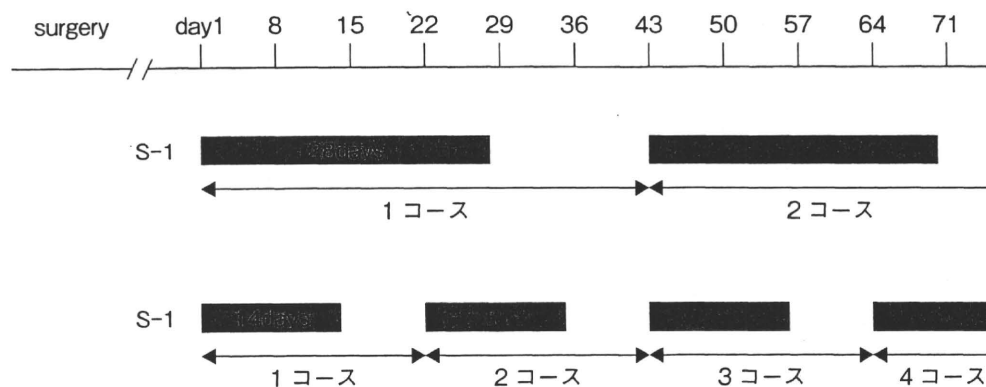


図3 S-1の投与レジメン

で、投与を決定する。とくに骨髄抑制、間質性肺炎、食欲不振、悪心、嘔吐などの消化器毒性、肝機能異常、溶血性尿毒症候群などの腎機能障害に留意する。白血球 $2,000/\text{mm}^3$ 未満、血小板 $70,000/\text{mm}^3$ 未満、Grade 3の有害事象を認めた場合は投与を中止する。回復するのを待って再開する。好中球 $1,000/\text{mm}^3$ 未満、点滴を必要とするGrade 3の悪心嘔吐、Ccrが正常値上限の2倍以上の場合は次回からの投与量を $800\text{mg}/\text{m}^2$ に減量することも考慮する。間質性肺炎は $\text{SpO}_2$ や、胸部X線写真を定期的に調べる。3カ月ごとにCTなどの画像検査で再発の有無をチェックし、半年目に抗癌剤治療を続けるか腫瘍マーカーおよび画像で再発の有無をチェックする。当科では、骨髄抑制が高頻度に出現するため結果的に2週投与1週休薬、または隔週で行うレジメンになる患者が半数以上いるが、半年間の完遂は可能である(図2)。

## 2. S-1

本邦で承認された用法、用量を用いる。すなわち、 $80\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を基準投与量として、体表面積 $1.25\text{m}^2$ 未満では $80\text{mg}/\text{day}$ 、 $1.25\text{m}^2$ 以上 $1.5\text{m}^2$ 未満では $100\text{mg}/\text{day}$ 、 $1.5\text{m}^2$ 以上では $120\text{mg}/\text{day}$ の1日投与量を朝夕2回に分けて経口投与する。28日間連日投与と14日間の休薬期間をもって1コースとして半年間の投与を繰り返す(図3)。補助療法ではないが、後期臨床第II相試験で、临床上重要と考えられる副作用は、白血球減少32.2%、好中球減少27.1%、ヘモグロビン減少33.9%、肝機能上昇17~18%、食欲不振61%、悪心56%、嘔吐35.6%、下痢37.3%、全身倦怠感47.5%、口内炎25.4%、色素沈着39%、発疹22%であった。

臍切除術後の場合、侵襲の大きい手術後に抗癌剤治療を行うことは、より副作用が出やすい状態であることに留意して定期的に十分な診察を行い、投与基準をチェックする必要がある。そのために、当科では2週

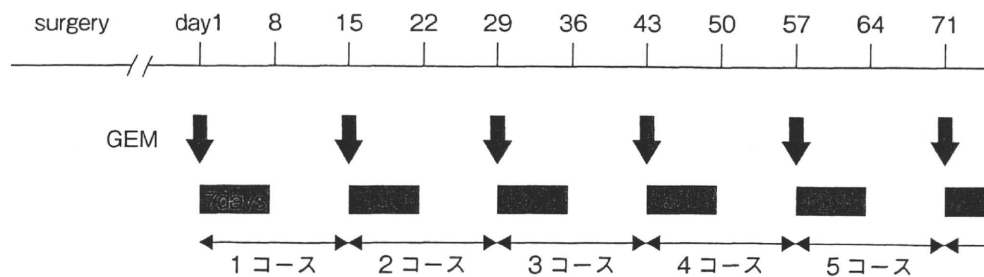


図4 GS療法の投与レジメン

間内服1週間休薬を1コースとして半年間行っている(図3)。また、重篤な腎障害のある患者やワルファリン内服患者には禁忌となっているので注意を要する。

### 3. GS療法

標準的な投与量、投与方法は決まっていない。侵襲の大きな手術後であり、両者併用によって、骨髄抑制などの副作用が起こりやすい<sup>18)</sup>ため、慎重にレジメンを設定する必要がある。当科はJSAP-03に参加しているため、その臨床試験のレジメンを採用している(図4)。gemcitabine 800mg/m<sup>2</sup> day1, S-1 65 mg/m<sup>2</sup>/day, 7日間で内服7日間休薬、の2週間を1コースとして半年間行うことにしている。gemcitabine 単独療法、S-1単独療法に比して、減量レジメンであることに留意する。副作用を早期に発見し、手遅れにならないことが肝要である。

## 考 察

『科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2009年版』「CQ5-4：術後補助化学療法を行うことは推奨されるか？」の問いに、国際的に十分なコンセンサスが得られた術後補助化学療法のレジメンは確立していないが、gemcitabineによる術後補助化学療法は、有用性、安全性の点で比較的良好な成績を示しており、グレードBの推奨度となっている<sup>19)</sup>。

近年のデータからは膵癌術後補助療法として、5-FUからgemcitabineを中心とした標準的治療になっている。gemcitabine 単独療法に併用薬の組み合わせ方法、術後、いつから始めるか、どれくらいの期間行うか、といった標準治療法の確立は非常に重要である。また、S-1の位置づけについて、信頼できる高いエビデンスを集積して本邦から海外へ発信すべきである。

拡大手術に術後補助化学療法を行っても、まだ満足

のいく治療成績ではないために、術前補助療法の確立や補助療法期間が終了した後の癌再発に対してどの治療を行うかが今後の課題であり、検討しなければならない。

## 文 献

- 1) 日本膵臓学会癌登録委員会：日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括。膵臓，18：101～169，2003。
- 2) Ishikawa, O., Ohigashi, H., Sasaki, Y., Furukawa, H., Kabuto, T., Kameyama, M., Nakamori, S., Hiratsuka, M. and Imaoka, S. : Liver perfusion chemotherapy via both the hepatic artery and portal vein to prevent hepatic metastasis after extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Am. J. Surg.*, 168 : 361～364, 1994.
- 3) Takeda, S., Inoue, S., Kaneko, T., Harada, A. and Nakao, A. : The role of adjuvant therapy for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterol.*, 48 : 953～956, 2001.
- 4) Nakayama, S., Takeda, S., Kawase, Y., Inoue, S., Kaneko, T. and Nakao, A. : Clinical significance of dihydropyrimidine dehydrogenase in adjuvant 5-fluorouracil liver perfusion chemotherapy for pancreatic cancer. *Ann. Surg.*, 240 : 840～844, 2004.
- 5) Burris, H. A., 3rd, Moore, M. J., Andersen, J., Green, M. R., Rothenberg, M. L., Modiano, M. R., Cripps, M. C., Portenoy, R. K., Storniolo, A. M., Tarassoff, P., Nelson, R., Dorr, F. A., Stephens, C. D. and Von Hoff, D. D. : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : A randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 15 : 2403～2413, 1997.
- 6) Gastrointestinal Tumor Study Group : Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas : Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *Natl. Cancer Inst.*, 80 : 751～755, 1988.
- 7) Klinkenbji, J. H., Jeekel, J., Sahmoud, T., van Pel, R., Couvreur, M. L., Veenhof, C. H., Arnaud, J. P., Gonzalez, D. G., de Wit, L. T., Hennipman, A. and Wils, J. : 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, 1999.
- 8) Regine, W. F., Winter, K. A., Abrams, R. A., Safran, H., Hoffman, J. P., Konski, A., Benson, A. B., Macdonald, J. S., Kudrimoti, M. R., Fromm, M. L., Haddock, M. G., Schaefer, P., Willett, C. G. and Rich, T. A. : Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma : A randomized controlled trial. *JAMA*, 299 : 1019~1026, 2008.
  - 9) Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Friess, H., Bassi, C., Dunn, J. A., Hickey, H., Beger, H., Fernandez-Cruz, L., Dervenis, C., Lacaine, F., Falconi, M., Pederzoli, P., Pap, A., Spooner, D., Kerr, D. J. and Büchler, M. W. : European Study Group for Pancreatic Cancer : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.*, 350 : 1200~1210, 2004.
  - 10) Oettle, H., Post, S., Neuhaus, P., Gellert, K., Langrehr, J., Ridwelski, K., Schramm, H., Fahlke, J., Zuelke, C., Burkart, C., Gütberlet, K., Kettner, E., Schmalenberg, H., Weigang-Koehler, K., Bechstein, W. O., Niedergethmann, M., Schmidt-Wolf, I., Roll, L., Doerken, B. and Riess, H. : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : A randomized controlled trial. *JAMA*, 297 : 267~277, 2007.
  - 11) Ueno, H., Kosuge, T., Matsuyama, Y., Yamamoto, J., Nakao, A., Egawa, S., Doi, R., Monden, M., Hatori, T., Tanaka, M., Shimada, M. and Kanemitsu, K. : A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br. J. Cancer*, 101 : 908~915, 2009.
  - 12) Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Bassi, C., Ghaneh, P., Cunningham, D., Goldstein, D., Padbury, R., Moore, M. J., Gallinger, S., Mariette, C., Wente, M. N., Izbicki, J. R., Friess, H., Lerch, M. M., Dervenis, C., Oláh, A., Butturini, G., Doi, R., Lind, P. A., Smith, D., Valle, J. W., Palmer, D. H., Buckels, J. A., Thompson, J., McKay, C. J., Rawcliffe, C. L. and Büchler, M. W. : European Study Group for Pancreatic Cancer : Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection : A randomized controlled trial. *JAMA*, 304 : 1073~1081, 2010.
  - 13) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., Takezako, Y. and Morizane, C. : An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology*, 68 : 171~178, 2005.
  - 14) Okusaka, T., Funakoshi, A., Furuse, J., Boku, N., Yamamoto, K., Ohkawa, S. and Saito, H. : A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 61 : 615~621, 2008.
  - 15) Nakamura, K., Yamaguchi, T., Ishihara, T., Sudo, K., Kato, H. and Saisho, H. : Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, 94 : 1575~1579, 2006.
  - 16) Murakami, Y., Uemura, K., Sudo, T., Hayashidani, Y., Hashimoto, Y., Nakagawa, N., Ohge, H. and Sueda, T. : Adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy after surgical resection for pancreatic adenocarcinoma. *Am. J. Surg.*, 195 : 757~762, 2008.
  - 17) Ishii, H., Ueno, H., Kosuge, T., Matsuyama, Y., Saiura, A., Nakao, A., Doi, R. and Tanaka, M. : A phase I/II trial of gemcitabine and S-1 therapy in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP-03). *J. Clin. Oncol.*, 28 (abstr. 14625), 2010.
  - 18) Onoue, M., Terada, T., Okuda, M., Fujimoto, K., Doi, R., Imamura, M. and Inui, K. : Surgical resection deteriorates gemcitabine-induced leucopenia in pancreatic cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, 9 : 174~178, 2004.
  - 19) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編 : 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2009年度版, 金原出版, 東京, 2009.
  - 20) Bakkevold, K. E., Arnesjo, B., Dahl, O. and Kambestad, B. : Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater : Results of a controlled, prospective, randomized multicentre study. *Eur. J. Cancer*, 29A : 698~703, 1993.
  - 21) Takada, T., Amano, H., Yasuda, H., Nimura, Y., Matsushiro, T., Kato, H., Nagakawa, T. and Nakayama, T. : Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract : Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*, 95 : 1685~1695, 2002.
  - 22) Kosuge, T., Kiuchi, T., Murai, K. and Kakizoe, T. : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP) : A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 36 : 159~165, 2006.

特集 癌外科治療の日本と海外との相違点

## 世界における膵癌治療

藤井 努 中尾 昭公

臨 床 外 科

第65巻 第6号 別刷

2010年6月20日 発行

医学書院

## 世界における膵癌治療

Pancreatic cancer therapy in the world

名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学

藤井 努 中尾 昭公

キーワード：膵癌，手術，化学療法，術後補助療法

**要旨：**膵臓癌に対する外科治療そのものにおいて，諸外国と日本との相違はそれほど大きなものではない。特にわが国では拡大手術が積極的に試みられてきたが，近年では過侵襲を避ける傾向にある。アメリカでは，補助放射線療法が重視されている。大規模臨床試験が特にヨーロッパを中心に行われているが，わが国では S-1 を中心とした臨床試験が進行中である。

## ■ はじめに

膵臓癌の診療において，わが国と諸外国が最も異なるのは，用いている規約であろう。わが国では日本膵臓学会による「膵癌取り扱い規約」の病期分類を用いており<sup>1)</sup>，これは欧米で一般的に使用されている UICC (国際対がん連合) のものよりも詳細な分類となっている<sup>2)</sup>。また，わが国では独自のガイドラインも作成し，治療指針としている<sup>3)</sup>。

しかし治療そのものにおいては，諸外国と日本との相違はそれほど大きなものではない。膵癌は悪性度が高く根治が非常に困難な疾患であり，したがって有効な手技・手法は確立しておらず，治療方法の選択肢が多くはないのが，その理由である。

手術の面では，従来のわが国における膵癌手術の技術は，欧米に比してきわめて優れたものであった。日本人膵臓外科医の精緻な技術が，世界の膵手術の進歩に大きく貢献してきたといっても過言ではない。1990年代には広範囲リンパ節郭清，血管合併切除などの拡大手術が，欧米が20～30%の手術死亡率であった頃に数%の死亡率で行

われてきたことが，その技術の高さを示している。しかし残念ながら，膵癌は手術以外の方法での根治は不可能であるものの，すべての拡大手術が生存率の上昇に寄与したわけではなかった。近年では，過侵襲な手術を避け，手術後の QOL と補助療法を重視する傾向にある。

術後補助化学療法においては，特にアメリカでは新しい分子標的薬が膵癌に対して使用できる反面，日本では全く認可されていない。しかし欧米における多くの臨床試験ではそれらの有用性は未だ認められておらず，日本と同様に gemcitabine を中心とした補助療法が行われているのが現状である (表 1)。したがって，日本とアメリカで認可されている薬剤の差はあっても，切除膵癌，非切除・再発膵癌の長期生存率に差があるわけではない。

## ■ 日本における膵癌治療

わが国における膵癌死亡総数は，2007年の推計で約24,000人であり，近年では徐々に増加傾向にある<sup>4)</sup>。

表1 膵癌補助療法に関する主な臨床試験

報告者	報告年	結果
Kalser <sup>25)</sup> , et al (GITSG)	1985	5-FU+放射線治療は手術単独に比して生存率を有意に改善
Takada, et al	2002	5-FU+MMC と手術単独で, 有意差なし
Neoptolemos <sup>30)</sup> , et al (ESPAC-1)	2004	5-FU+LV は生存率を有意に改善, 放射線治療は有効性認めず
Kosuge <sup>9)</sup> , et al	2006	5-FU+cisplatin と手術単独で, 有意差なし
Oettle <sup>31)</sup> , et al (CONKO-001)	2007	GEM は手術単独に比して無病生存率・全生存率を有意に改善
Ueno <sup>10)</sup> , et al (厚生省小菅班)	2009	GEM は手術単独に比して無病生存率を有意に改善, 全生存率に有意差なし
Kinoshita <sup>18)</sup> , et al (厚生省木下班)	2009	術中照射の有効性認めず
Neoptolemos <sup>32)</sup> , et al (ESPAC-3)	2009	GEM は 5-FU+LV に比して生存率に有意差なし, 副作用は少ない
Van Laethem <sup>33)</sup> , et al (EORTC-40013)	2009	GEM+放射線治療と GEM 単独で, 有意差なし

GEM : gemcitabine, MMC : mitomycin C, LV : leucovorin

## 1. 手術

前述のように, わが国では多くの拡大手術が試みられてきた<sup>5)</sup>. アンスロンカテーテルの開発により, 門脈合併切除は全く危険を伴う術式ではなくなっている<sup>6,7)</sup>. 近年, 広範囲リンパ節郭清や動脈合併切除は行われない傾向にある. 日本膵臓学会の膵癌登録報告によると, 膵頭部癌手術では, 2001年から2004年までの集計で膵頭十二指腸切除術(PD)が34.6%, 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術(PPPD)が22.6%, 亜全胃温存膵頭十二指腸切除術(SSPPD)が8.1%であった<sup>7)</sup>. しかしおそらく, 近年では後者2つの比率が増加しているものと思われる. 再建方法ではII法(Child法)が71.6%を占めた. 膵-消化管吻合では, 膵-空腸吻合が80.4%で, 膵-胃吻合は15.6%であり, 膵管粘膜吻合は69.5%, 挿入法は20.0%で行われていた<sup>8)</sup>.

## 2. 補助化学療法

わが国ではアメリカのような分子標的薬は認可されておらず, 世界各国で使用されている gemcitabine に加え, わが国で開発された S-1 が主に使用されている. Kosuge ら<sup>9)</sup>は, 術後の 5-FU+cisplatin 投与は生存率改善に寄与しないことを報告し, しかし gemcitabine 投与により, 全生存期間に有意差はないものの, 無病生存期間が有意に延長することを報告した<sup>10)</sup>.

わが国では欧米のような大規模臨床試験を施行することは困難であるが, わが国独自の薬剤であ

る S-1 を用いた臨床試験が行われている. 進行・非切除膵癌に対する臨床試験では, S-1 単剤では奏効率 21~37.5%, gemcitabine との併用では奏効率 44~48%と, 良好な結果が示されている<sup>11~14)</sup>. さらに切除膵癌に対しては 5 年生存率 25%という良好な成績が報告され<sup>15)</sup>, 現在では, gemcitabine+S-1 併用療法の第 I/II 相試験(厚生労働省がん研究助成金研究班:小菅班)と gemcitabine vs. S-1 の第 III 相比較試験(JASPAC-01)<sup>16)</sup>が行われており, その結果が待たれている.

## 3. 補助放射線療法

わが国では, 術後の補助放射線療法は一般的には行われていない. 術中放射線療法は, 非切除膵癌に対する有効性は報告されていたが<sup>17)</sup>, 近年の無作為比較試験(厚生労働省がん研究助成金研究班:木下班)では, 切除膵癌の予後に寄与しないという結果が報告された<sup>18)</sup>.

## ■ 欧米における膵癌治療

### 1. アメリカ

アメリカでは, 年間に約 42,000 人が膵癌と診断され, 死亡数は約 35,000 人とされている<sup>19)</sup>. 高額な医療費のため長期入院ができないことはよく知られており, すべての膵癌手術後における入院期間中央値は 14 日間と非常に短い<sup>3)</sup>, 30 日以内に 16%が再入院すると報告されている<sup>20)</sup>. アフリカ系アメリカ人の男性に多いと報告されている

が<sup>21)</sup>、手術患者の80~90%が白人である<sup>22,23)</sup>。また、I期膵癌でも38%の患者には手術が提案さえされないという社会的問題もある<sup>24)</sup>。手術術式の詳細なデータはないが、Academic Medical Centerでは、膵頭部癌に対してはPDとPPPDは同程度の頻度で行われているようである。日本と同様、II法(Child法)、膵-空腸吻合による再建が多く行われているが、膵管粘膜吻合と陥入法の頻度は半々とされる。

アメリカにおける術後補助療法では、GITSG-9173試験(1974~1982)によって、化学放射線療法が重要な治療法として位置づけられた<sup>25,26)</sup>。この試験では、手術単独群の生存期間中央値(MST)が11か月であったのに対し、5-FUを中心とした化学放射線療法群ではMSTが20か月と、生存期間は有意に延長した。しかし対象が49人と少ないことが問題であるとされ、またこの結果は、ヨーロッパで行われたEORTC、ESPAC-1の結果と合致しなかった。しかし近年でも化学放射線療法の有用性が信じられており、多くの報告がなされている<sup>27,28)</sup>。

National Cancer Instituteのphysician data query(PDQ)では、切除膵癌に対しては5-FUを用いた化学放射線療法を標準治療としているが、実際はgemcitabineを中心とした治療が一般的のようである。放射線治療も多くの場合、併施されている。PDQでは、StageIV進行膵癌にはgemcitabine+erlotinibも選択肢であるとしている。

## 2. ヨーロッパ

膵頭部癌に対しては、PPPDが一般的に行われている。日本と同様、II法(Child法)、膵-空腸吻合、膵管粘膜吻合で再建されることが多い<sup>29)</sup>。

術後補助化学療法において、国による相違はあるが、日本と同様にgemcitabineのみしか認可されていないことが多いようである。したがって、gemcitabineを用いた化学療法が標準とされている。

ヨーロッパでは大規模臨床試験が積極的に行われており、ESPAC-1(1994~2000)では化学療法(5-FU+leucovorin)には延命効果があるが、放射線

療法は生存期間の延長に寄与しないという結果であった<sup>30)</sup>。さらにドイツで施行されたCONKO-001(1998~2004)では、368人の切除膵癌患者をgemcitabine群と手術単独群とで検討したが、gemcitabine群が全生存率、無病生存率ともに有意に良好であることが報告された<sup>31)</sup>。

この2つの試験の結果を受け、ESPAC-3が行われ、5-FU+leucovorin群とgemcitabine群が比較検討されたが、生存期間中央値はそれぞれ23.0か月、23.6か月と同等の結果であった<sup>32)</sup>。しかし、重篤な副作用の発生はそれぞれ14%、7.5%であり、安全性の面からも考慮すると、術後補助化学療法においてgemcitabineが標準治療と考えられるようになった。現在は、gemcitabine単剤とgemcitabine+capecitabineを比較するESPAC-4、gemcitabine単剤とgemcitabine+erlotinibのCONKO-005、gemcitabine単剤とgemcitabine+sorafenibのCONKO-006が行われており、その結果が待たれている。

また、補助放射線療法の検討では、前述のESPAC-1でその延命効果が認められず、その後に行われたEORTC-40013でもgemcitabine単剤とgemcitabine+放射線療法を比較したが、生存率に差は認められなかった<sup>33)</sup>。したがって、日本と同様に術後補助放射線療法は積極的には行われていないようである。

## ■ おわりに

各国の膵癌外科治療の相違と現状を示した。アメリカでは補助放射線治療が重視され、また新しい分子標的薬が認可されているという特徴があるが、外科治療全体としては大きな相違はない。悪性度の非常に高い同疾患への治療戦略には、国際間での大規模臨床試験などが今後必要とされると考えられる。

稿を終えるにあたり、欧米の膵癌治療の現況についてご教示頂いた、Massachusetts General Hospital Cancer Center and Harvard Medical SchoolのDr. Carlos Fernandez-del Castillo、Dr. Kenneth K. Tanabe、Heidelberg UniversityのDr. Moritz Kochに深謝致します。

## 文 献

- 1) 日本膵臓学会 (編) : 膵癌取扱い規約第 6 版. 金原出版, 2009
- 2) International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. New York, Wiley-Blackwell, 2009
- 3) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会 (編) : 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2006 年版. 金原出版, 2006
- 4) 厚生労働省大臣官房統計情報部 : 平成 19 年人口動態統計年報. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii07/deth15.html>
- 5) Nakao A, Takeda S, Inoue S, et al : Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg* **30** : 976-982, 2006
- 6) Nakao A, Horisawa M, Suenaga M, et al : Temporal portosystemic bypass with the use of the heparinized hydrophilic catheter. *Jpn J Artif Organs* **11** : 962-965, 1982
- 7) Nakao A, Kaneko T, Takeda S, et al : The role of extended radical operation for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* **48** : 949-952, 2001
- 8) 日本膵臓学会 : 膵癌登録報告 2007. *膵臓* **22** : e1-e427, 2007
- 9) 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
- 10) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al : A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* **101** : 908-915, 2009
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Ueno H, Okusaka T, Furuse J, et al : A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* **25** (18s) : abstr 4550, 2007
- 15) Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al : Adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy after surgical resection for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* **195** : 757-762, 2008
- 16) Maeda A, Boku N, Fukutomi A, et al : Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 in patients with resected pancreatic cancer : Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC-01). *Jpn J Clin Oncol* **38** : 227-229, 2008
- 17) Nakao A, Harada A, Nonami T, et al : Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma with hepatic or peritoneal metastases. *Hepatogastroenterology* **44** : 1469-1471, 1997
- 18) Kinoshita T, Uesaka K, Shimizu Y, et al : Effects of adjuvant intra-operative radiation therapy after curative resection in pancreatic cancer patients : Results of a randomized study by 11 institutions in Japan. *J Clin Oncol* **27** (15s) : abstr 4622, 2009
- 19) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al : Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* **59** : 225-249, 2009
- 20) Reddy DM, Townsend CM Jr, Kuo YF, et al : Readmission after pancreatectomy for pancreatic cancer in medicare patients. *J Gastrointest Surg* **13** : 1963-1974, 2009
- 21) Fraumeni JF Jr : Cancers of the pancreas and biliary tract : epidemiological considerations. *Cancer Res* **35** (11 Pt. 2) : 3437-3446, 1975
- 22) McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, et al : Perioperative mortality for pancreatectomy : a national perspective. *Ann Surg* **246** : 246-253, 2007
- 23) Yang R, Cheung MC, Byrne MM, et al : Survival effects of adjuvant chemoradiotherapy after resection for pancreatic carcinoma. *Arch Surg* **145** : 49-56, 2010
- 24) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al : National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg* **246** : 173-180, 2007
- 25) Kalsner MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* **120** : 899-903, 1985
- 26) Gastrointestinal Tumor Study Group : Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* **59** : 2006-2010, 1987
- 27) Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, et al : Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma : postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* **225** : 621-633, 1997
- 28) Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al : Adjuvant Chemoradiation for Pancreatic Adenocarcinoma : The Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic Collaborative Study. *Ann Surg Oncol* **17** : 2010 (Epub ahead of print)
- 29) Loos M, Kleeff J, Friess H, et al : Surgical treatment of pancreatic cancer. *Ann N Y Acad Sci* **1138** : 169-180, 2008
- 30) 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
- 31) 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
- 32) Neoptolemos J, Büchler M, Stocken DD, et al : ESPAC-3 (v2) : a multicenter, international, open-label, random-



ized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/ folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. J Clin Oncol 27 (18s) : abstr LBA4505, 2009

33) Van Laethem JL, Mornex F, Azria D, et al : Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiation after curative resection for pancreatic cancer :

updated results of a randomized EORTC/FFCD/GERCOR phase II study (40013-22012/9203). J Clin Oncol 27 (15s) : abstr 4527, 2009

(FUJII Tsutomu, et al 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 : 〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65)



1 2 0 0 字 通 信 14

## 蓋し名言

今年の春にもまた、医師国家試験の合格発表がありました。例の初期研修のためか、私たちの頃の発表時期に比べると、ずいぶん早くなっているようです。いずれにしても、また新たな医師のヒナ達が誕生したわけで、その門出を心から祝い、立派な若鳥に育てて欲しいと期待しています。しかし、これまでの湾内の穏やかな水面に比べて相当に荒れている外海の荒波を見るにつけ、その前途の多難を心配する気持ちが沸いてくるのを抑えられないのも現実ではあります。

そんなヒナ達のなかに私の知る産婦人科医のお嬢さんがいました。彼女もまた、医師をしている彼女の父親や伯父達の背中を見て医師を目指したそうですが、一方の父親はというと、「今のご時勢では苦勞するだけだから」と医学部への入学には消極的であり、「一度も医者になって欲しいなどと言ったことはない」とのことでした。そうは言いながらも、国家試験の合格を聞いたのちの彼の目尻は下がりっぱなしで、彼の心中をよく表わしていると感じられることではありました。

私が彼と2人だけになり、「よかったですね」と声をかけたとき、「ありがとう」と答えたあとに、「これで親の苦勞がわかってもらえれば、それ以上のことは望まないよ」とつぶやくように言われたことが印象的でした。「親の苦勞」は親になってみないとわからないように、今の世のなか、「医者苦勞」はやはり医者になってみなければわからないということではある

ようです。医者でもない、いわゆる偉い「先生方」がマスコミも含めてアレコレ議論されてはいますが、結局のところ、微妙なところで「医者苦勞」のズレがあるように思えてなりません。そんな時、彼のこの言葉に出会って、「やはりそうなんだ」と納得できることではありました。

はたして、彼が「親の苦勞」をそこまで深く考えて言ったのかどうか、その後、アルコールで鈍った思考が、それ以上の議論を妨げ俗世間の話題へと移っていったために、確かめることはできないままになっています。ただ、彼女が彼と同じ産婦人科を目指してはいないということが世間様には悪いのですが、彼の安堵の1つかもしれません。と同時に、一抹の寂しさを感じているのは、どうやら私だけではないということも事実のようではあります。いずれにせよ、そこに現在の医療界の難しさがあり、彼が悩んだ根源があるということなのかもしれません。

それにしても、彼の言葉は蓋し名言であると思うのですが、世間の医学生のお嬢さん達のお気持ちは、また自分であったなら、そのときに一体何と言うのかと、大変興味のあるところではあります。ところで、今後のお嬢さんの成長とご活躍を祈りつつ、一方で、実はまた彼の苦勞が増えたのではないかと思うのは、私だけの取越し苦勞なのでしょう。

(板野 聡 寺田病院外科 : 〒518-0441 三重県名張市夏見 3260-1)

## 分枝型 IPMN の外科治療戦略

外科的治療成績および経過観察例の予後からみた  
分枝型 IPMN の治療戦略\*藤井 努<sup>1)</sup>・廣岡 芳樹<sup>2)</sup>・後藤 秀実<sup>3)</sup>・中尾 昭公<sup>1)</sup>

要約：発見時より1年以上経過観察を行った分枝型 IPMN の 66 例を検討した。そのうち、主膵管進展・結節の出現・増大などの変化を認めたものは 24 例 (36.4%) であり、経過観察開始時の嚢胞径がより大きいものに経過中の進展変化を多く認めたが、壁在結節の有無には有意差を認めなかった。特に発見時に嚢胞径が 3cm 以上であった 13 例では、壁在結節の有無に関わらず約 6 割で経過観察中に腫瘍進展を認め、5 例で手術を施行、2 例が非浸潤癌、3 例が腺腫であった。発見時嚢胞径 1~3cm でその後手術となった 6 例のうち 2 例は浸潤癌 (1 例は微少浸潤癌) であった。この 2 例では、主膵管進展が主な所見であり、follow-up における造影超音波内視鏡の有用性を示唆する結果であった。経過観察期間中の嚢胞径変化を検討した結果、3 年以上の長期経過観察の必要性が示唆された。

Key words：膵管内乳頭粘液性腫瘍、分枝型、経過観察、自然史

## はじめに

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal papillary-mucinous neoplasm: 以下 IPMN) は 1982 年の大橋ら<sup>1)</sup>の報告以来、多くの臨床病理学的検討がなされてきた<sup>2,3)</sup>。粘液性嚢胞腫瘍 (Mucinous cystic neoplasm: 以下 MCN) と混同されていた時期もあったが、膵癌取扱い規約<sup>4)</sup>で定義されたことにより、その鑑別は容易になった。その後の画像診断機器・技術の進歩により発見頻度は増加傾向にあり、また全国多施設症例調査を経て<sup>5)</sup> 2006 年に国際ガイドラインが作成されたことにより<sup>6,7)</sup>、近年では治療方針、手術適応、術式などは以前に比して統一されつつある。しかし病態において、また診断・治療指針において、さらに解決すべき問題も多い。とくに分枝型 IPMN は slowly-growing で

あることが多く、その自然史、手術の適応や時期にはいまだ多くの意見がある<sup>8~12)</sup>。本稿では手術、経過観察の両面から自験例を検討し、IPMN の治療戦略について概説する。

## I. IPMN/MCN 国際診療ガイドライン

2006 年に作成された IPMN/MCN 国際診療ガイドラインでは、主膵管型は基本的に手術適応とされ、分枝型では 1~3cm 径で壁在結節や主膵管拡張を有するもの、また 3cm 以上のものは手術を考慮するとされている。しかし径が 3cm 以上の分枝型を直ちに手術適応とするか否かについては、さらなる自然史の検討が必要であるとされている<sup>6,7)</sup>。

## II. 自験例

## 1. 手術成績

1991 年 3 月から 2008 年 12 月までに当教室で手術を施行した 126 例について検討した。平均年齢は 65.2 歳 (29~82 歳)、男 77 例・女 49 例、局在は膵頭部 85 例 (67%)・体部 35 例 (29%)・尾部 3 例 (2%)・全体 3 例

\* Strategy for Branch Duct IPMN Based on Prognosis of Surgery and Observation

1) 名古屋大学大学院 医学系研究科 消化器外科学  
(〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65)  
2) 同 光学医療診療部  
3) 同 消化器内科学

表 1 IPMN 手術例における予測因子

		悪性		浸潤癌		
		例数	例数	P	例数	P
年齢	60 歳未満	39	16	>0.999	12	0.835
	60 歳以上	87	37		25	
性別	男	77	29	0.267	19	0.164
	女	49	24		18	
喫煙歴	あり	62	22	0.203	15	0.323
	なし	62	30		21	
飲酒歴	あり	54	20	0.363	12	0.166
	なし	70	32		24	
膵炎の既往	あり	23	15	0.019	8	0.614
	なし	103	38		29	
糖尿病	あり	39	20	0.174	19	0.003
	なし	85	32		17	
症状	あり	47	28	0.156	19	0.406
	なし	50	22		16	
局在	頭部	88	39	0.556	29	0.206
	体尾部	38	14		8	
腫瘍分類	主膵管型 / 混合型	40	29	<0.0001	22	<0.0001
	分枝型	86	24		15	
壁在結節	あり	73	38	0.259	29	0.238
	なし	15	5		3	
血清 CEA 濃度	上昇	14	10	0.149	8	0.132
	正常	81	39		27	
血清 CA19-9 濃度	上昇	23	12	0.485	12	0.022
	正常	97	41		25	
嚢胞径	30mm 以上	46	13	>0.999	10	0.394
	30mm 未満	39	11		5	
主膵管径	7mm 以上	27	20	>0.999	14	0.737
	7mm 未満	13	9		8	

(2%), 主膵管型/混合型 40 例 (32%)・分枝型 86 例 (68%)であった。悪性および浸潤癌の予測因子を検討したところ、悪性の予測因子は膵炎の既往、主膵管型/混合型であり、浸潤癌の予測因子は術前耐糖能異常、主膵管型/混合型、血清 CA19-9 値の上昇であった (表 1)。分枝型における腫瘍径 (30mm 以上)、主膵管型における主膵管径 (7mm 以上) には有意差を認めなかった。術式の内訳は膵頭十二指腸切除術 9 例、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 30 例、膵頭十二指腸第二部切除術 (PHRSD) 39 例、膵中央切除術 17 例、十二指腸温存膵頭切除術 1 例、膵体尾部切除術 22 例、脾温存膵体尾部切除術 2 例、膵全摘術 6 例であった。浸潤癌は、腺腫・非浸潤癌・微小浸潤癌に比べて、有意に予後が不良であった (図 1)。

## 2. 経過観察例

2000 年 5 月～2008 年 9 月までで、腫瘍の状態、患者の希望・全身状態などの理由で手術を行わず、発見時より 1 年以上経過観察を行った 75 例を対象とした。平均年齢は 66.9 歳 (39～83 歳)、男 44 例・女 31 例、局在は膵頭部 48 例 (64%)・体部 23 例 (31%)・尾部 4 例 (5%)、主膵管型/混合型 9 例 (12%)・分枝型 66 例 (88%) であった。経過観察期間中、6 ヶ月毎に造影超音波内視鏡 (Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography: 以下 CE-EUS) または造影 CT での経過観察を行った。

主膵管型/混合型 9 例中、5 例において、主膵管径の拡張、壁在結節の出現などの変化を認め、うち 3 例で手術を施行した (表 2)。2 例が非浸潤癌、1 例が腺腫であった。

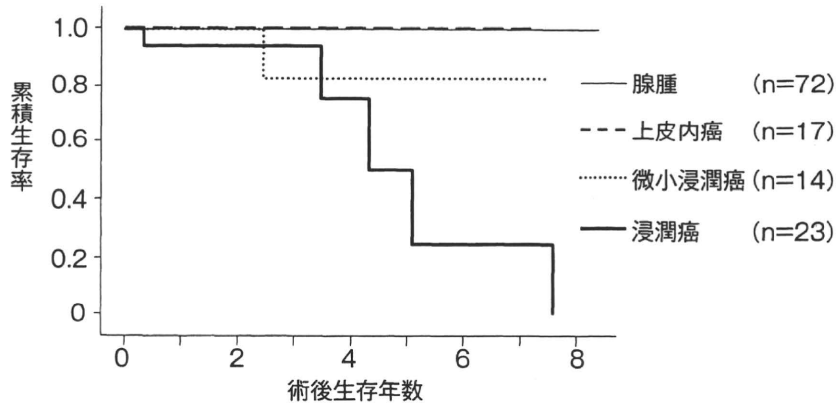


図 1 IPMN 手術症例の生存曲線

表 2 経過観察を行った主膵管型 / 混合型 IPMN 9 例

年齢	59~82 (平均 74.1) 歳
性別	男 6 例, 女 3 例
観察期間中央値	30.0 カ月
主膵管径	10~13 (平均 10.8) mm
進展	あり 5 例 (55.6%) → 手術 3 例 なし 4 例 (44.4%)

表 3 経過観察を行った分枝型 IPMN 66 例

	進展 (n=24)	非進展 (n=42)	P
年齢	66.6 ± 10.2	65.7 ± 9.3	0.772
男 / 女	13/11	25/17	0.797
Ph/Pb/Pt	19/4/1	22/18/2	0.038
嚢胞径 (mm)	26.3 ± 8.4	18.5 ± 9.1	0.009
壁在結節あり	4 (16.7%)	8 (19.0%)	>0.99
経過観察期間 (月)	39.5 ± 17.5	40.7 ± 24.3	0.868

表 4 分枝型の経過観察 66 例の経過

嚢胞径 症例数	< 1cm	1~3cm	> 3cm
壁在結節 (あり / なし)	0/7 	7/39 	5/8 
観察期間中央値	25ヵ月 ↓	38ヵ月 ↓	24ヵ月 ↓
腫瘍進展あり	0/1 (0/14%)	1/14 (14/36%)	3/5 (60/63%)
手術	0/0	0/6	3/2
腺腫		4	1/2
非浸潤癌		0	2/0
浸潤癌		2	0/0

分枝型 66 例のうち、主膵管進展、結節の増大などの変化を認めたものは 24 例であった (表 3)。嚢胞径がより大きいものに進展変化を多く認めたが ( $P=0.009$ )、壁在結節の有無には有意差を認めなかった。IPMN/MCN 国際診療ガイドラインに準じた嚢胞径別の経過を表 4 に示す。発見時に嚢胞径が 1cm 未満であった 7 例中 1 例のみ経過観察中に腫瘍進展を認めたが、観血的治療の適応とはならず、現在も経過観察中である。嚢胞径 1~3cm の 46 例では、壁在結節を認めた 7 例中

1 例 (14%) で腫瘍進展を認めたが、壁在結節を認めなかった 39 例では 14 例 (36%) に進展を認め、そのうち 6 例が手術となった。病理結果は、4 例が腺腫、2 例が浸潤癌であった。発見時に嚢胞径が 3cm 以上であった 13 例では、壁在結節の有無にかかわらず約 6 割 (8 例) で経過観察中に腫瘍進展を認め、5 例で手術を施行、2 例が非浸潤癌、3 例が腺腫であった。

経過観察から手術に至り、切除標本の病理結果が悪性であった 4 例の詳細を示す (表 5)。発見時の嚢胞径が 3cm 未満で壁在結節を認めなかった 2 例では、それぞれ 51ヵ月、75ヵ月後に主膵管進展の所見を認め、切除結果は浸潤癌 (1 例は微小浸潤癌) であった。どちらも、嚢胞径自体には大きな変化を認めなかった。発見時に嚢胞径 30mm で壁在結節を認めた 2 例では、CE-EUS で浸潤を疑われる所見が出現したため手術を施行した。病理結果は、どちらも非浸潤癌であった。

嚢胞径 1~3cm、3cm 以上のそれぞれにおける、嚢胞径変化を示した (図 2, 3)。発見時嚢胞径 1~3cm の分枝型 IPMN では、進展群は経過観察開始後約 3 年半で平均嚢胞径が 3cm を超えた。一方、嚢胞径 3cm 以上では、進展群は約 4 年半で平均嚢胞径の増大を認めた。