

- transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol* 2006; **16** (3): 661–9.
- 95 Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, Quaretti P, Zangrandi A. Percutaneous radiofrequency thermal ablation combined with transcatheter arterial embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma. *Ultraschall Med* 1999; **20** (2): 47–53.
- 96 Yamakado K, Nakatsuka A, Akeboshi M, Shiraki K, Nakano T, Takeda K. Combination therapy with radiofrequency ablation and transcatheter chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: short-term recurrences and survival. *Oncol Rep* 2004; **11**: 105–9.
- 97 Koda M, Ueki M, Maeda Y *et al.* The influence on liver parenchymal function and complications of radiofrequency ablation or the combination with transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2004; **29** (1): 18–23.
- 98 Obi S, Yoshida H, Toune R *et al.* Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 2006; **106** (9): 1990–7.
- 99 Ando E, Tanaka M, Yamashita F *et al.* Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 2002; **95**: 588–95.
- 100 Lin CP, Yu HC, Cheng JS *et al.* Clinical effects of intraarterial infusion chemotherapy with cisplatin, mitomycin C, leucovorin and 5-fluorouracil for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *J Chin Med Assoc* 2004; **67**: 602–10.
- 101 Sumie S, Yamashita F, Ando E *et al.* Interventional radiology for advanced hepatocellular carcinoma: comparison of hepatic artery infusion chemotherapy and transcatheter arterial lipiodol chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 2003; **181** (5): 1327–34.
- 102 Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, Kakkos SK. Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999; **46** (26): 1122–5.
- 103 Court WS, Order SE, Siegel JA *et al.* Remission and survival following monthly intraarterial cisplatin in non-resectable hepatoma. *Cancer Invest* 2002; **20** (5–6): 613–25.
- 104 Okuda K, Tanaka M, Shibata J *et al.* Hepatic arterial infusion chemotherapy with continuous low dose administration of cisplatin and 5-fluorouracil for multiple recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment. *Oncol Rep* 1999; **6**: 587–91.
- 105 Tanioka H, Tsuji A, Morita S *et al.* Combination chemotherapy with continuous 5-fluorouracil and low-dose cisplatin infusion for advanced hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003; **23** (2C): 1891–7.
- 106 Park JY, Ahn SH, Yoon YJ *et al.* Repetitive short-course hepatic arterial infusion chemotherapy with high-dose 5-fluorouracil and cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; **110**: 129–37.
- 107 Chung YH, Song IH, Song BC *et al.* Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 2000; **88** (9): 1986–91.
- 108 Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K. Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 2002; **62** (Suppl 1): 69–73.
- 109 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; **359**: 378–90.
- 110 Cheng AL, Kang YK, Chen Z *et al.* Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; **10** (1): 25–34.
- 111 Kudo M. Hepatocellular carcinoma 2009 and beyond: from the surveillance to molecular targeted therapy. *Oncology* 2008; **75**: S1–12.
- 112 Kudo M. The 2008 Okuda lecture: management of hepatocellular carcinoma: from surveillance to molecular targeted therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; **25** (3): 439–52.

がん診療ガイドラインの作成(新規・更新)と公開の維持および
その在り方に関する研究

分担研究者 宮崎 勝、千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学、教授

研究要旨

本研究の目的は『エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン』を広く発信し、診療の均てん化を進めることである。本年度は、特にガイドライン利用アンケートを中心に活動した。その結果、本ガイドラインが広く利用されていることが確認された。一方で、作成委員の配分、推奨度の設定方法などの問題点があった。この結果を踏まえ、ガイドライン更新作業を進めていく。

A. 研究目的

胆道癌は予後不良の疾患であるが、その診断、治療に関してはレベルの高いエビデンスが少なく、各診療機関での内容のばらつきが多くなっているのが現状である。このため日本肝胆膵外科学会、日本癌治療学会が中心となり2007年に“エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン”を発刊した。本研究では、このガイドラインを広く一般に発信していく公開のための体制作り、および、ガイドラインの更新に向けた作業の進め方について検討することを目的とした。

B. 研究方法

今後のガイドライン改定、更新の作業の一環として、2007年に発刊された『エビデンスに基づく胆道癌診療ガイドライン』の使用状況を調査し、その問題点を探るため、記名式の使用アンケートを行った。対象は日本胆道学会会員、千葉県下の本疾患の診療実績を有する医師とした。

また、胆道癌診療ガイドラインの普及を目指し、特に医学系雑誌を中心として論文掲載を行い、ガイドラインの要旨、重要点の啓蒙活動を目指した。加えて、患者、その家族などを対象とした、一般向けのガイドラインの作成を日本医療評価機構のMindsのグループとともに作成を目指した。

(倫理面への配慮)

個別の患者を対象とする研究ではないため、研究対象者への対応に関する倫理面の問題は無いと判断される。

C. 研究結果

ガイドライン(GL)の更新を行うにあたり、使用している医療従事者にGLの内容が妥当かどうか、使いやすいかどうかといった内容をアンケート調査により探り、今後の改定作業の参考とすることとした。日本胆道学会会員を中心に2354名にアンケートを郵送、456名より回答を得た。回答者は外科医:65.1%、内科医:32.2%、放射線科医:1.5%であった。GLが診療に有効かという設問では、とても有用、どちらかというとも有用があわせて91.7%であり、本GLの有用性が示された。特に、GLは統一した治療の適応が示されていること、項目ごとにまとまっており、参考しやすいこと、推奨が具体的に診療に役立てやすい、新しい知見、参考文献が示されていることが評価された。一方で、推奨(度)が曖昧でわかりにくい、必ずしもエビデンスに基づいていない、他の治療法などの選択枝が書かれていないといった問題点も挙げられた。また、適切な改訂の間隔は2-5年をよいとする意見が90%を超えており、5年以内の改訂を目指すべきであると考えられた。作成委員の構成では内科医、放射線科医を増やすべきであるという意見が50%以上を占めていた。また、インターネットでの公開に関する質問では、6割以上で公開が認知されていたが、出版物の方を主に利用するとの回答が7割を超えていた。

今年度は患者、その家族を対象とした解説の公開にも力を入れた。日本医療評価機構Mindsのホームページ上に同機構の協力もいただき、解説という形で本GLの一般向けの説明を掲載し、公開した。また、特に医療従事者を対象とした雑誌などに論文を掲載し、その要旨を発表した。このような努力により本ガイドラインが広く普及することに努力を続けているところである。

厚生労働科学研究費補助金
(総括・分担) 研究報告書

D. 考察

アンケート調査の結果、胆道癌診療ガイドラインが広く医療従事者に受け入れられ、有効に利用されている状況が判明した。特に、インターネット上の公開が利便性があるものの、依然、出版物の方が利用率が高いことが判明し、今後の改訂でも出版物も重視した発刊形態を維持する必要があると考えられた。また、今後の問題点として、推奨度をどのようにするか検討する必要がある。本疾患に対する診断、治療法の根拠としては臨床試験などによる高いエビデンスが少なく厳密な定義に沿うとどうしても低い推奨度が多くなる。そのため、ある程度のエビデンスがあれば、実臨床で広く使われている治療法であれば、作成委員の総意の元に推奨度を上げた方が利用者の混乱を招きにくいと考えられた。しかし、このような方法も行き過ぎると特定の専門家の意見が強く反映されてしまい、GL本来の意義を失う可能性もあり、注意が必要である。

また、改訂に向けて、いろいろな意見を取り入れるためにも作成委員に多くの分野から参加してもらうことも重要であると考えられた。今後、このような注意点の元に発刊後5年を目指して改訂作業を進めていく予定である。

一方で、医学論文や学会、研究会を通して、広くGLの存在、内容を啓蒙していくことは重要であり、今後も論文掲載や学会発表などを通し、本GLの普及を目指していく必要があると考えられた。

E. 結論

今後、胆道癌診療ガイドラインの更新作業を進め、特に本邦における本疾患の医療均てん化を目指していく。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

- 1) Shimizu h, Kimura F, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Furukawa K, Miyazaki M. Aggressive Surgical Resection for Hilar Cholangiocarcinoma of the Left-side Predominance. Ann Surg 2010;251:281-286

- 2) 宮崎 勝、加藤 厚 I臓器部位別の治療戦略 Q19胆道がん がん治療レクチャー2010 ; 1 (1) : 107-112
- 3) 吉富秀幸他、胆道癌診療ガイドラインの有効活用法 臨床外科 2010 ; 65 : 62-9

2. 学会発表

- 1) 宮崎 勝、胆管癌におけるリンパ節郭清-その適応と臨床意義- (第110回日本外科学会定期学術集会 第77回卒後教育セミナー) 第110回日本外科学会定期学術集会日程号 p 18
- 2) 宮崎 勝、胆道癌診療ガイドラインから見える胆道癌治療の現況とその問題点 (第22回日本肝胆膵外科学会・学術集会) プログラム集 p 25
- 3) 宮崎 勝、胆道・膵臓悪性腫瘍の病態と治療の進歩 (日本消化器病学会東海支部第112回例会 第23回教育講演会) プログラム抄録 p 10
- 4) 吉富秀幸、胆道癌診療ガイドライン使用アンケート調査 (第46回日本胆道学会学術集会) プログラム、抄録集 p 22
- 5) 吉富秀幸他、胆道癌診療ガイドライン使用アンケート調査-改訂に向けた問題点の抽出- (第18回日本消化器関連学会週間) プログラム集 p 223
- 6) 宮崎 勝他、胆道癌診療ガイドライン公聴会 (第64回日本胆道学会会期中開催)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

Aggressive Surgical Resection for Hilar Cholangiocarcinoma of the Left-Side Predominance

Radicality and Safety of Left-Sided Hepatectomy

Hiroaki Shimizu, MD, Fumio Kimura, MD, Hiroyuki Yoshidome, MD, Masayuki Ohtsuka, MD, Atsushi Kato, MD, Hideyuki Yoshitomi, MD, Katsunori Furukawa, MD, and Masaru Miyazaki, MD

Objectives: To evaluate the clinicopathologic outcomes in patients with hilar cholangiocarcinoma (HC) after left-sided hepatectomy (L-H).

Summary Background Data: L-H is indicated as radical surgery for HC, predominantly involving left hepatic duct. However, several reports have demonstrated that L-H often results in tumor-positive margin and unfavorable prognosis compared with right-sided hepatectomy (R-H).

Methods: A total of 224 patients with HC underwent surgical resection with curative intent at our institution: L-H for Bismuth-Corlette (B-C) type IIIb tumors in 88 patients (39.3%) including 75 left hemihepatectomies and 13 left trisectionectomies, and R-H mainly for B-C type IIIa and IV tumors in 84 patients (37.5%). In this study, clinicopathologic outcomes and perioperative morbidity and mortality rates after L-H were investigated and compared with those after R-H.

Results: Histologically negative margin (R0) resection was achieved in 56 cases (63.6%) with L-H, similar to the results for R-H (58/84, 69.1%). However, the R0 resection rate in L-H cases with portal vein (PV) resection was lower (11/25, 44.0%), and various types of PV reconstruction were required. Proximal ductal stumps and excisional surface at periductal structures were the most common sites of positive margins. However, when curative resection was achieved, 5-year survival was comparable to that in R-H cases. Furthermore, lower mortality was noted in L-H cases, even with left trisectionectomy. Multivariate analysis indicated curability and hepatic artery resection as independent prognostic factors.

Conclusions: Since L-H is a safe procedure and represents the only curative resectional option for type IIIb tumor, aggressive surgical resection should be performed even in cases with PV involvement, if R0 resection is possible.

(*Ann Surg* 2010;251: 281–286)

Aggressive surgical resection including right or left hemihepatectomy extending to segment I has been recognized as a standard treatment option for hilar cholangiocarcinoma (HC).^{1–2} However, achieving histologically negative margin (R0) resection remains difficult, although this may offer the only chance for cure and long-term survival.^{3–11} Longitudinally, tumor spreading along the bile duct at the proximal side may be a crucial factor for achieving R0 resection.^{12–15} Konstadoulakis et al² recently reported that tumor-positive margin ratio was significantly higher in cases with left-sided hepatectomy (L-H), as compared with those with right-sided hepatectomy (R-H). Theoretically, L-H for HC may have anatomic disadvantages in terms of radicality, when compared with

R-H.^{1,2,16,17} The extrahepatic part of the right hepatic duct (remnant side after L-H) is obviously shorter, and the distance from the hepatic bifurcation to the sectional ramification in the right liver is also much shorter than in the left liver.¹⁸ Furthermore, there are so many anatomic variations in the right sectional bile ducts.¹⁹ These anatomic issues may increase the difficulty of achieving tumor-free stumps for right sectional ducts as a part of L-H, when compared with R-H. In addition, vertical tumor spreading, particularly to the right hepatic artery (HA) may represent other important factor for radicality. Since the right HA generally runs just behind the proximal common bile duct, close to the ductal confluence, R-H may have an anatomic advantage for radicality,¹¹ because en bloc resection of the right HA and surrounding tissue can be performed. Kondo et al²⁰ have demonstrated that survival in patients treated with right hemihepatectomy was significantly better than that in patients who underwent left hemihepatectomy, isolated caudate lobectomy, or hilar resection alone.

From the viewpoint of anatomic factors at hepatic hilus, L-H for HC is also considered to be a more complicated procedure, and require greater skill, than R-H,²¹ especially in cases requiring portal vein (PV) resection and reconstruction. Surgical resection for Bismuth-Corlette (B-C) type IIIb tumor with PV involvement may not yet be a feasible treatment option, even in specialized centers. However, no alternative treatments provide survival comparable with surgical resection. Over the past 20 years, our institution has practiced a policy of aggressive surgical resection of locally advanced HC, even for B-C type IIIb tumor with PV involvement. At present, few detailed studies have analyzed problems with L-H for HC. The present study evaluated the clinicopathologic outcomes and perioperative morbidity and mortality rates in 88 patients with L-H, as well as the intraoperative details, and compared these results to those for 84 patients with R-H.

PATIENTS AND METHODS

Operative Procedures

From April 1984 to September 2008, a total of 224 patients (145 male, 79 female) with HC underwent surgical resection with curative intent at our institution. Mean age at the time of resection was 65 ± 9.4 years (range, 28–82 years). Operative procedures were as follows: R-H mainly for B-C type IIIa and IV tumors in 84 patients (37.5%); L-H for type IIIb tumors in 88 patients (39.3%), including left hemihepatectomy in 75 patients and left trisectionectomy in 13 patients; and parenchyma-preserving hepatectomy,²² such as caudate lobectomy (S1) and S1 + S4 resection²³ in 26 patients (11.6%), mostly with liver dysfunction. All hepatectomies included caudate lobectomy, hilar resection, and lymph node dissection in the hepatoduodenal ligament and around the pancreas head. Bilioenteric anastomosis was established by Roux-en-Y hepaticojejunostomy with a stent tube (RTBD tube, Sumitomo Bakelite, Tokyo, Japan). Bile duct orifices to be reconstructed in the vicinity of the resected surface of the liver were routinely grouped as

From the Department of General Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba Japan.

Reprints: Masaru Miyazaki, MD, Department of General Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-0856, Japan. E-mail: masaru@faculty.chiba-u.jp.

Copyright © 2010 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0003-4932/10/25102-0281

DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181be0085

much as possible to reduce the number of anastomoses required. Combined vascular resection and reconstruction was performed in 55 of 172 patients who underwent major hepatectomy, PV resection was used in 48 patients (including 4 patients with combined resection of PV and HA resection), and HA resection was used in 11 patients. The decision for vascular resection was made on the basis of intraoperative macroscopic findings of tumor invasion to the vessels, in conjunction with preoperative imaging diagnosis.¹⁵

Preoperative Assessment

For preoperative clinical assessment, laboratory and imaging workups including ultrasonography, magnetic resonance cholangiopancreatography, multidetector-row computed tomography, and cholangiography using either percutaneous transhepatic or endoscopic retrograde approach, were performed. Proximal and distal tumor extension to the bile duct were evaluated mainly with direct cholangiography, particularly in patients with obstructive jaundice. Our criteria of irresectability defined by local tumor-related factors were as follows: (1) tumor extension to bilateral secondary PV branches; (2) tumor extension to bilateral secondary HA branches; and (3) expected remnant liver volume less than 30% of the whole liver volume, even after portal embolization (PE). Decisions as to whether R-H or L-H were made on the basis of predominant tumor site, but when both hepatic ducts were invaded equally, R-H was indicated in most cases. Preoperative PE has been performed since 1994 at our institution, when future remnant liver volume was expected to be less than 40% of the whole liver volume. In our series, preoperative PE was performed 14 to 24 days before surgery in 32 of 84 R-H cases (38.1%), and 5 of 88 L-H cases (5.7%).

Patients

Patient background and preoperative parameters, including age, gender, indocyanine green retention rate at 15 minutes, obstructive jaundice (presence/absence), and serum total bilirubin at the time of surgery were assessed in both L-H and R-H cases. As intraoperative parameters, operative time, operative blood loss, number of bilioenteric anastomoses, combined pancreatoduodenectomy, and PV resection and reconstruction were evaluated. Postoperative complications were also examined. Bilioenteric anastomotic leakage was diagnosed by cholangiographic demonstration of leak from the anastomosis via the biliary stent tube placed during surgery. In addition, pathologic findings in resected specimens were evaluated using the TNM Classification of Malignant Tumors by the International Union Against Cancer classification (sixth edition, 2002). Curative (R0) resection was defined as histologically negative surgical margins at the proximal (hepatic-side) stump of the bile duct, distal (duodenal-side) stump of the bile duct, and excisional surface. Postoperative complications and survival were also analyzed.

Statistics

Results are expressed as the mean \pm SD. Statistical analyses were performed using the χ^2 test and the Fisher exact probability test, where appropriate. Statistical analysis of patient survival was undertaken using the Kaplan-Meier method. Comparison of patient survival between groups was performed using the log-rank test. Multivariate regression analysis of factors related to survival was carried out using the Cox proportional hazard model. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical calculations were performed using SPSS software (SPSS, Inc, Chicago, IL).

TABLE 1. Patients Characteristics and Clinicopathologic Features

	Right-Sided Hepatectomy (n = 84)	Left-Sided Hepatectomy (n = 88)
Age (yr)	67.1 \pm 8.0 (48–79)*	67.0 \pm 8.9 (40–73)
Gender (men:women)	47:37	61:27
ICG-R15 (%)	16.1 \pm 8.9	12.9 \pm 8.9
Obstructive jaundice (–/+)	13:71	16:72
Total bilirubin at operation (mg/dL)	1.8 \pm 1.3	1.7 \pm 1.2
Operative time (min)	483 \pm 106	522 \pm 101
Operative blood loss (mL)	2257 \pm 2326	2090 \pm 1840
Blood transfusion (+/–)	53:31	67:21
No. bilioenteric anastomosis	2.20 \pm 0.7	2.53 \pm 1.0
Pancreatoduodenectomy (+/-)	2:82	1:87
Portal vein resection (+/-)	23:61	25:63
Hepatic artery resection (+/-)	2:82	9:79
G1/G2/G3	22:47:15	34:39:15
Lymph node metastasis (+/-)	49:35	37:51
Lymphatic vessel invasion (+/-)	76:8	70:18
Venous invasion (+/-)	71:13	62:26
Perineural invasion (+/-)	76:8	75:13
Stage I/II/III/IV [†]	8:39:29:8	10:38:32:8

*Mean \pm SD (range).

[†]According to UICC, 6th edition.

RESULTS

Patient Characteristics and Clinicopathologic Features

Patient characteristics and clinicopathologic features are shown in Table 1. No significant differences were apparent between L-H and R-H cases in terms of age, gender, indocyanine green retention rate at 15 minutes, obstructive jaundice (presence/absence), or total bilirubin levels at the time of operation. No significant differences in operative parameters such as operative time, operative blood loss, blood transfusion, combined pancreatoduodenectomy, or combined vascular resection were found between groups. The number of bilioenteric anastomoses tended to be higher in L-H cases than in R-H cases, but this difference was not significant. Histopathologic findings in resected specimens, including differentiation of tumors, lymph node involvement, and stage grouping, based on the International Union Against Cancer classification (sixth edition) were not significantly different between L-H and R-H cases.

Operative Curability

R0 resection was obtained in 56 of 88 patients (63.6%) with L-H (left hemihepatectomy, 48 of 75 patients [64.0%]; left trisectionectomy, 8 of 13 patients [63.6%]), compared with 58 of 84 patients (69.1%) with R-H (right hemihepatectomy, 51 of 77 [66.2%]; right trisectionectomy, 7 of 7 [100%]). Proximal ductal stumps were the most common margin positive sites after both cases with L-H (71.9%) and R-H (65.4%) (Table 2). In particular, high rates were noted with left hemihepatectomy (74.1%, 20/27). Positive dissected margins at periductal structures were also more frequent in

TABLE 2. Surgical Margin Positive Sites After Right- or Left-Sided Hepatectomy

Hepatectomy (n)	Surgical Margin Positive (R1) Resection	pHM(+)*	pDM(+)*	pEM(+) [†]
Right-sided hemihepatectomy (77)	26	17 (65.4%)	8 (30.8%)	7 (26.9%)
Right-sided trisectionectomy (7)	0	0	0	0
Total	26	17 (65.4%)	8 (30.8%)	7 (26.9%)
Left-sided hemihepatectomy (75)	27	20 (74.1%)	7 (25.9%)	15 (55.5%)
Left-sided trisectionectomy (13)	5	3 (60%)	1 (20%)	4 (80%)
Total	32	23 (71.9%)	8 (25.0%)	14 (59.4%)

*Ductal margin at hepatic cut end (pHM), duodenal cut end (pDM).

[†]Dissected margin at periductal structures (pEM).

TABLE 3. Portal Vein Reconstruction Methods

Hepatectomy	(n)
Right-sided hepatectomy	23
Segmental resection	23
End-to-end anastomosis	21
Left renal vein interposition graft	2
Left-sided hepatectomy	25
Segmental resection	9
End-to-end anastomosis	7
Left renal vein interposition graft	2
Wedge resection	16
Direct closure	13
Inferior mesenteric vein patch graft	1
Patch repair (using right-sidewall of RA-PV*)	2 [†]

*RA-PV, right anterior branch of portal vein.

[†]Left trisectionectomy cases.

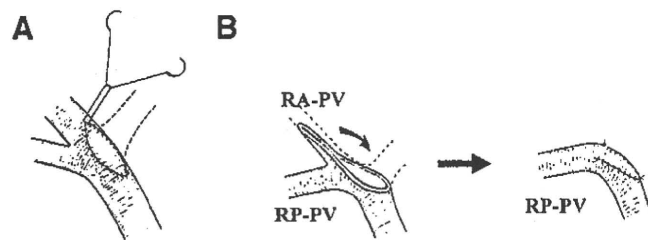


FIGURE 1. Methods of portal vein reconstruction after wedge resection of portal bifurcation after left-sided hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. A, Inferior mesenteric vein patch graft. B, Patch repair using right-side wall of the right anterior branch of the portal vein (RA-PV) in left trisectionectomy. RP-PV, right posterior branch of the portal vein.

L-H cases (59.4%) than in R-H cases (26.9%). Among patients with combined PV resection and reconstruction, curative resection was achieved in 16 of 23 patients (69.6%) with R-H, but only in 11 of 25 patients (44.0%) with L-H. PV was reconstructed in an end-to-end fashion in most cases with R-H (Table 3). However, various types of PV reconstruction were performed in cases with L-H, with end-to-end reconstruction in 7 cases and left renal vein interposition graft in 2 cases after PV segmental resection. Furthermore, after wedge resection of the portal bifurcation, direct closure was performed in 13 cases, inferior mesenteric vein patch graft to close a large defect (Fig. 1A) in 1 case, and patch repair using the intact right-side wall of the right anterior PV (Fig. 1B) in 2 cases of left trisectionectomy.

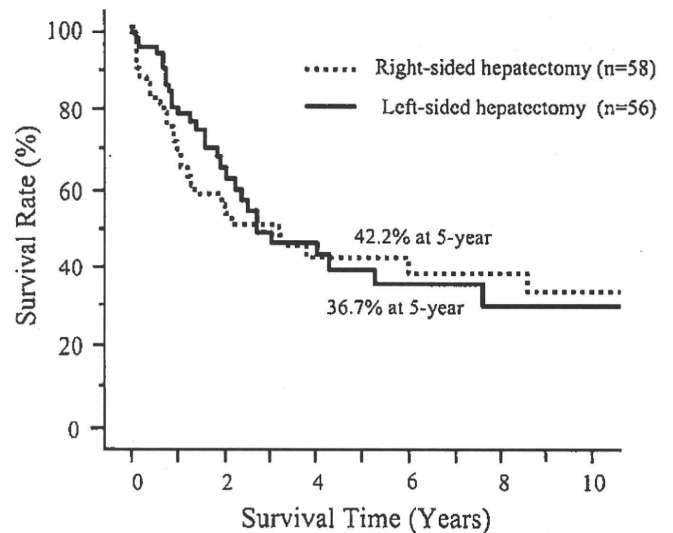


FIGURE 2. Survival curves after curative (R0) resection in patients undergoing right- or left-sided hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma.

Postoperative Survival and Surgical Morbidity and Mortality

Overall 5-year survival rates including hospital deaths were 28.3% (median survival: 16.3 months) in L-H cases and 30.3% (median survival, 14.2 months) in R-H cases. Among the patients who underwent R0 resection, 3- and 5-year survival rates were 46.0% and 36.7% (median survival, 24.4 months) in L-H cases, and 50.9% and 42.2% (median survival, 14.1 months) in R-H cases, respectively (Fig. 2). Furthermore, in R0 cases with PV resection and reconstruction, 5-year survival rates in L-H and R-H cases were 38.2% (median survival, 20.0 months) and 26.7% (median survival, 10.7 months), respectively, with no significant differences (Fig. 3).

Surgical morbidity and mortality are shown in Table 4. Morbidity rate for L-H cases (40.9%) was almost the same as for R-H cases (47.6%). However, bilioenteric anastomotic leakage occurred in 16 of 88 patients (18.2%) in L-H cases, but only 8 of 84 patients (9.5%) in R-H cases. Conversely, hyperbilirubinemia and pleural effusion were observed much more frequently in R-H cases. Furthermore, 9 deaths occurred in 84 R-H cases (10.7%), compared with only 2 in 88 L-H cases (2.3%), although this difference was not statistically significant.

Uni- and Multivariate Analysis of Prognostic Factors

Univariate analysis of survival identified curability, lymphatic vessel invasion, venous invasion, PV resection, and HA

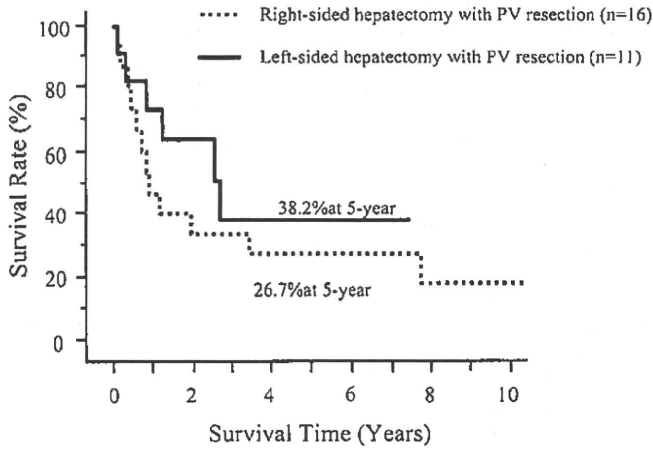


FIGURE 3. Survival curves after curative (R0) resection in patients undergoing right-sided hepatectomy with portal vein resection or left-sided hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma.

TABLE 4. Surgical Morbidity and Mortality After Right- or Left-Sided Hepatectomy

	Right-Sided Hepatectomy (n = 84)	Left-Sided Hepatectomy (n = 88)
Morbidity	40 (47.6%)	36 (40.9%)
Wound infection	12	9
Pleural effusion	18	12
Bile leak from liver stump	4	9
Hyperbilirubinemia	17	8
Intra-abdominal abscess	8	5
Bilioenteric anastomotic leakage	8	16
Sepsis	10	9
Pneumonia	6	5
Rupture of pseudoaneurysm	2	1
Portal vein thrombus	2	1
Renal failure	1	1
Mortality rate	9 (10.7%)	2 (2.3%)
Operative death	2	1
Hospital death	7	1

resection as significant prognostic factors in patients who underwent L-H (Table 5). Multivariate analysis revealed only 2 independent factors influencing survival after L-H: curability and HA resection (Table 6). In contrast, although 5 factors were identified by univariate analysis as significant prognostic factors in patients who underwent R-H (Table 7), multivariate analysis demonstrated curability, lymph node metastasis, and HA resection as independent prognostic factors (Table 8).

DISCUSSION

Advanced HC is a significant therapeutic challenge for biliary surgeons, as negative margin (R0) resection is the most important factor for long-term survival.²⁻¹² To achieve R0 resection, an appropriate operative procedure based on preoperative evaluation of tumor extension along the bile duct, particularly at the proximal side, is crucial for patients with HC. Furthermore, detailed evaluation of biliary anatomy at hepatic hilus is also required not only for

TABLE 5. Univariate Analysis of Survival in Patients Undergoing Left-Sided Hepatectomy

Factors (n)	Survival Rate % (n)		P
	3-yr	5-yr	
Age			0.848
<70 (63)	38.1 (14)	28.3 (9)	
>70 (25)	36.1 (6)	30.1 (2)	
Gender			0.371
Men (61)	32.7 (12)	24.2 (7)	
Female (27)	47.1 (8)	35.3 (3)	
Curability			<0.0001
R0 (56)	46.0 (18)	36.7 (10)	
R1 (32)	14.7 (2)	0 (0)	
Lymph node metastasis			0.157
Negative (51)	44.1 (16)	32.0 (9)	
Positive (37)	28.9 (4)	28.9 (1)	
Lymphatic invasion			0.049
Negative (18)	67.0 (7)	53.6 (4)	
Positive (70)	29.7 (13)	22.4 (6)	
Venous invasion			0.004
Negative (26)	72.4 (9)	54.3 (6)	
Positive (62)	25.6 (11)	20.9 (4)	
Perineural invasion			0.128
Negative (13)	65.9 (6)	44.3 (4)	
Positive (75)	31.2 (14)	26.7 (6)	
Differentiation			0.748
G1, G2 (73)	36.1 (16)	30.1 (8)	
G3 (15)	44.0 (4)	22.0 (2)	
PV resection			0.020
Negative (63)	42.0 (17)	32.7 (9)	
Positive (25)	22.6 (3)	15.1 (1)	
HA resection			0.0005
Negative (79)	40.3 (20)	30.6 (10)	
Positive (9)	0 (0)	0 (0)	

PV indicates portal vein; HA, hepatic artery.

TABLE 6. Multivariate Analysis of Survival in Patients Undergoing Left-Sided Hepatectomy

Factors	Relative Risk	95% Confidence Intervals		P
		Lower	Upper	
Curability	2.560	1.317	4.975	0.006
Lymphatic vessel invasion	1.279	0.479	3.409	0.623
Venous invasion	1.833	0.717	4.690	0.206
PV resection	1.165	0.593	2.288	0.657
HA resection	3.063	1.289	7.282	0.011

PV indicates portal vein; HA, hepatic artery.

good orientation during surgery, but also to ensure negative ductal margins, especially in cases of L-H,²¹ due to greater anatomic variability on this side. Although decisions on whether to perform R-H or L-H should be made according to the predominant tumor site, L-H may have an anatomic disadvantage for curability, as

TABLE 7. Univariate Analysis of Survival in Patients Undergoing Right-Sided Hepatectomy

Factors (n)	Survival Rate % (n)		P
	3-yr	5-yr	
Age			0.512
<70 (58)	42.8 (14)	33.1 (8)	
>70 (26)	42.8 (7)	24.4 (3)	
Gender			0.951
Men (47)	40.5 (9)	25.7 (5)	
Female (37)	44.2 (12)	33.2 (6)	
Curability			0.032
R0 (58)	50.9 (18)	42.2 (11)	
R1 (26)	24.5 (3)	0 (0)	
Lymph node metastasis			<0.0001
Negative (35)	68.0 (13)	56.1 (7)	
Positive (49)	27.3 (8)	13.6 (4)	
Lymphatic vessel invasion			0.045
Negative (8)	87.5 (4)	65.6 (2)	
Positive (76)	38.6 (17)	26.9 (9)	
Venous invasion			0.165
Negative (13)	59.8 (3)	59.8 (2)	
Positive (71)	40.9 (18)	26.5 (9)	
Perineural invasion			0.126
Negative (8)	70.0 (2)	70.0 (2)	
Positive (76)	40.7 (19)	27.3 (9)	
Differentiation			0.471
G1, G2 (69)	47.6 (20)	32.7 (10)	
G3 (15)	20.8 (1)	20.8 (1)	
PV resection			0.018
Negative (61)	51.5 (16)	34.5 (8)	
Positive (23)	26.8 (5)	21.4 (3)	
HA resection			<0.0001
Negative (82)	44.2 (21)	31.0 (11)	
Positive (2)	0 (0)	0 (0)	

PV indicates portal vein; HA, hepatic artery.

ences in curability or postoperative survival between patients undergoing L-H and R-H. Interestingly, R0 resection was achieved in all 7 patients who underwent right trisectionectomy, but in only 8 of 13 patients (61.5%) who underwent left trisectionectomy. This suggests that a more extended resection from the right side, but not from left side may provide greater potential for curability.

HC often requires combined PV resection and reconstruction to achieve negative margins,^{12,13,15,24} although most patients with HC are treated with unilateral hepatectomy. At present, combined PV resection and reconstruction are recognized as a means of increasing resectability with acceptable mortality,^{13,15} and may provide better chances for long-term survival.^{12,13,15} Although several authors^{12,13,16,17} have already described surgical outcomes of major hepatectomy combined with PV resection and reconstruction, few reports have discussed differences in surgical curability between R-H and L-H cases. In our series, surgical curability in patients undergoing L-H with PV resection and reconstruction was lower (11/25, 44.0%) than in R-H cases (16/23, 69.6%). Furthermore, in most R-H cases, end-to-end anastomosis was possible after segmental resection of the right PV including the portal bifurcation, since the extrahepatic portion (called the transverse portion) of the left PV is sufficiently long. However, in L-H cases, end-to-end anastomosis may not be as easy, because of the limited mobilization of the right PV. PV resection and reconstruction design may thus be important for successful vascular reconstruction. It should be decided based on the extent of PV involvement and anatomic variation of the PV confluence at the hepatic hilus. For example, in cases with PV triple confluence or cases with a right posterior sectional branch joining the portal trunk, PV wedge resection with direct closure or patch graft repair may be more applicable, unless the portal bifurcation is not invaded circumferentially by the tumor. In our series, various types of PV resection and reconstruction were performed (Table 3). After segmental PV resection, end-to-end reconstruction was performed in 9 cases, including 2 cases of left renal vein interposition graft. After wedge resection of PV bifurcation, direct closure was performed in 13 cases, inferior mesenteric vein patch graft in 1 case (Fig. 1A) and patch repair with the right-side wall of the right anterior PV in 2 cases of left trisectionectomy (Fig. 1B).

Postoperative morbidity rates were almost the same between L-H and R-H cases. However, the mortality rate in patients with L-H was 2.3%, appearing much better than that in patients with R-H (10.7%). Anastomotic leakage occurred in 16 of 88 patients (18.2%) among L-H cases, but only 8 of 84 patients (9.5%) among R-H cases, although operation time and the number of bilioenteric anastomoses were similar between the 2 groups. These results suggest that bilioenteric anastomosis might be technically more difficult in L-H cases, probably due to the deep position. In particular, the orifice of the right posterior sectional duct is located behind the right PV after left hemihepatectomy.

In our series, operative curability and postoperative survival in patients undergoing L-H were not inferior to those in patients undergoing the R-H. Moreover, operative mortality tended to be lower in L-H cases, although incidence of anastomotic leakage was more frequent than in R-H cases. L-H for HC is generally considered to be a more complicated procedure, requiring greater skill, particularly in cases requiring PV resection and reconstruction. However, no alternative treatments provide comparable survival to surgical resection. We thus believe that L-H should be aggressively performed for type IIIb tumor, if curative resection is possible, even in cases with portal involvement.

REFERENCES

- Jonas S, Benckert C, Thelen A, et al. Radical surgery for hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:263-271.

TABLE 8. Multivariate Analysis of Survival in Patients Undergoing Right-Sided Hepatectomy

Factors	Relative Risk	95% Confidence Intervals		P
		Lower	Upper	
Curability	2.413	1.303	4.467	0.005
Lymph node metastasis	2.869	1.463	5.630	0.002
Lymphatic vessel invasion	3.011	0.706	12.84	0.136
PV resection	1.776	0.968	3.258	0.064
HA resection	16.31	2.951	90.13	0.001

PV indicates portal vein; HA, hepatic artery.

compared with R-H.^{1,2,16,17} Accordingly, tumor-free stumps of the right segmental ducts as a part of L-H are more likely to be difficult to achieve, because distance from the hepatic bifurcation to the right segmental ramification is obviously shorter than that to the left ramification.¹⁸ However, our series identified no significant differ-

2. Konstadoulakis MM, Roayaie S, Gomatos IP, et al. Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: is it justified? Audit of a single center's experience. *Am J Surg*. 2008;196:160–169.
3. Jarnagin WR. Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Semin Surg Oncol*. 2000;19:156–176.
4. Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, et al. Aggressive surgical approaches to hilar cholangiocarcinoma: hepatic or local resection? *Surgery*. 1998;123:131–136.
5. Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, et al. Surgical treatment in proximal bile duct cancer: a single-center experience. *Ann Surg*. 1996;224:628–638.
6. Seyama Y, Kubota K, Sano K, et al. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg*. 2003;238:73–83.
7. Hemming AW, Reed AI, Fujita S, et al. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2005;241:693–702.
8. Silva MA, Tekin K, Aytekin F, et al. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: a 10 year experience of a tertiary referral centre in the UK. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:533–539.
9. Zervos EE, Pearson H, Durkin AJ, et al. In-continuity hepatic resection for advanced hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg*. 2004;188:584–585.
10. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg*. 1998;228:385–394.
11. Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, et al. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg*. 2003;238:84–92.
12. Hemming AW, Kim RD, Mekeel KL, et al. Portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma. *Am Surg*. 2006;72:599–604.
13. Ebata T, Nagino M, Kamiya J, et al. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg*. 2003;238:720–727.
14. Kondo S, Hirano S, Ambo Y, et al. Arterioportal shunting as an alternative to microvascular reconstruction after hepatic artery resection. *Br J Surg*. 2004;91:248–251.
15. Miyazaki M, Kato A, Ito H, et al. Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: does it work or not? *Surgery*. 2007;141:581–588.
16. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 1999;230:808–818.
17. Neuhaus P, Jonas S, Settnacher U, et al. Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;388:194–200.
18. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg*. 1982;6:3–9.
19. Ohkubo M, Nagino M, Kamiya J, et al. Surgical anatomy of the bile ducts at the hepatic hilum as applied to living donor liver transplantation. *Ann Surg*. 2004;239:82–86.
20. Kondo S, Hirano S, Ambo Y, et al. Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins. *Ann Surg*. 2004;240:95–101.
21. Shimizu H, Sawada S, Kimura F, et al. Clinical significance of biliary vascular anatomy of the right liver for hilar cholangiocarcinoma applied to left hemihepatectomy. *Ann Surg*. 2009;249:435–439.
22. Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, et al. Segments I and IV resection as a new approach for hepatic hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg*. 1998;175:229–231.
23. Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, et al. Parenchyma-preserving hepatectomy in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 1999;189:575–583.
24. Miyazaki M, Kimura F, Shimizu H, et al. Recent advance in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: hepatectomy with vascular resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14:463–468.

Q19

胆道がん

回答：千葉大学大学院 臓器制御外科 みやざき 宮崎 まさる 勝, かとう 加藤 あつし 厚

point

- ◎胆道がんの化学療法では、本邦においてはゲムシタビンあるいは S1 が有効な抗がん剤として現在広く用いられてきている。
- ◎欧米の最新のエビデンスとしては、進行胆道がんにおける抗がん化学療法としてゲムシタビン+CDDP の有用性が認められた。
- ◎様々な分子標的剤を用いてのゲムシタビンとの併用療法が試みられているが、いまだ明らかなエビデンスは出されていない。
- ◎ゲムシタビン以外の薬剤としては S1 が注目されているが、単独より併用にての効果が強く期待されている。

Q 胆道がんの抗がん化学療法についての最新情報を教えてください

A 胆道がんにおいては本邦でもゲムシタビンと TS1 の 2 つが保険承認され、ほぼ胆道がん治療における抗がん剤として、第一選択としての地位を固めてきています。しかし欧米では当然のことながら、ゲムシタビンを中心としての胆道がん化学療法が主に使用されたプロトコールでの臨床研究が盛んであり、本邦では本邦での開発薬である TS1 についても、ゲムシタビンと共にその臨床研究が現在臨床研究として行われつつあります。2010 年の『New England Journal of Medicine』においての Valle ら¹⁾の報告により、進行胆道がんに対してのゲムシタビン単独とゲムシタビン+CDDP 併用の比較研究で、併用群の優位性が示されたため、この併用方法が広く欧米では用いられはじめてきて

います。しかし本邦ではゲムシタビンは保険承認されていますが、CDDP は未承認であるため用いられにくい現状です。このような背景で、今年度 ASCO2010 での発表においては、やはりゲムシタビンを中心として、さらに他の薬剤の併用による上乗せ効果を狙った研究デザインの発表が中心です。以下にその内容を詳しく述べます。

1. ゲムシタビン中心の研究

フランスの Pracht ら²⁾は、78 例の進行胆道がん GEMOX 中心の治療を施行して PR 34%, SD 27%, MST 11 ヶ月, median PFS 7 ヶ月であり、GEMOX は第一選択薬として有用であろうと報告しました。

アルジェリアの Mahfouf ら³⁾は、先に述べた今やスタンダードになりつつある Gem +

CDDP 併用療法を、局所進行ステージⅢ、Ⅳの胆嚢がんおよび胆道がん 143 例を対象として投与した成績を発表しました。4 サイクル後の本療法での response 率は 30% であり、9 CR, 34 PR, 32 SD, 68 PD と良好であったとしています。また OS は 9.3 ヶ月、PFS は 4.7 ヶ月、DFS は 14.7 ヶ月であり、副作用データを含めて臨床有用性は 72% であったとして、この Gem+CDDP 療法は中等度の副作用で高い反応性を示すため、極めて有用な治療法であるとしています。

また韓国の Kang ら⁴⁾はランダム化第Ⅱ相試験として S1+CDDP と Gem+CDDP を比較しました。96 例の報告で RR は 21% vs 18% で両群間に差異なし、MST および 1 年生存率は S1+CDDP 9.9 ヶ月、22% で、Gem+CDDP は 10.1 ヶ月、42% でした。しかし血液毒性および投与の不自由さが Gem+CDDP にはつきまとうと述べています。今後さらに大規模の比較研究が必要であろうと報告しました。

また韓国の Bae ら⁵⁾は、Gem の持続注入を 1000 mg/m² で 3 週間投与を施行して、UFT 400 mg/m² の 3 週間併用を 1 サイクルとして第Ⅱ相研究を行いました。51 例に対して投与して、PR 27%、SD 28%、MST 7.0 ヶ月と response 率はある程度得られたものの、生存期間延長にはつながらないところが問題であろうと思われました。

2. ゲムシタビン以外の研究

台湾の Lin ら⁶⁾は、胆道がんにおいて、ゲムシタビン以外の化学療法剤を用いた検討では、再発乳頭部がん 20 例に対して 24 時間注入 5-FU+LV の投与を行っています。20 例のうち 7 例は局所再発であり、13 例は遠隔転移（肝、肺、腹膜、リンパ節、骨）でした。併用薬としては、CDDP あるいはゲムシタビンあるいはその他でした。評価対象となった

18 例のうち 2 PR, 7 SD, 9 PD でした。PFS は 3 ヶ月であり、OS は 10 ヶ月であり、この療法の効果は極めて軽微なものと思われました。

一方、国内の他施設第Ⅱ相研究として、Suzuki ら⁷⁾はゲムシタビン不応性となった胆道がん 41 例に対して、S-1 を 40 mg/m² 28 日間投与 14 日間休薬のサイクルを繰返しました。3 PR (7.5%)、22 SD (55%) であり、毒性は軽微でした。PFS は 2.5 ヶ月、MST 7.5 ヶ月でした。本療法は十分投与可能なレジメンですが、その効果は中等度でした。その副作用の軽微な点から、この S-1 を他の薬剤との併用として用いることで、胆道がん療法として検討する価値はあるのではないかと述べています。

また韓国の Lee ら⁸⁾は進行胆道がん 35 例に対して第Ⅱ相研究として FOLFOX-6 を投与しました。Response 率は 26.7%、MST は 10.77 ヶ月、副作用も中等度であり、さらに良好な効果が得られていると述べています。

3. 分子標的薬を用いての研究

様々な分子標的薬剤を用いての臨床研究が、胆道がんにおいても試みられるようになってきています。一般的には、これまで効果が示されてきた化学療法剤であるゲムシタビンなどに併用してのデザインが中心です。

デンマークの Jensen ら⁹⁾は、EGFR 阻害薬のパニツムマブをゲムシタビン、オキサリプラチン、カベシタビンと共に投与するプロトコールで、2008 年 9 月に始められて、一次エンドポイントを PFS にして、二次エンドポイントを反応率、毒性、OS としています。2010 年中には結果が出るとしています。この解析でなんと胆道がんの対象例のうち、たった 5~10% しか KRAS の変異がみられなかったとして、結果が大いに期待されるようです。

同様にフィラデルフィアの Sun ら¹⁰⁾も、パニツムマブをゲムシタビンおよびイリノテカンと組合せて、進行胆道がんに投与しました。一次エンドポイントを5ヵ月 PFS 率として行っています。これが65%以上になるようであると報告しました。

一方、ニューメキシコの Patt ら¹¹⁾は、膝がんでその効果が示された EGFR 阻害薬のエロチニブを、ゲムシタビン、オキサリプラチンと共に併用して、肝細胞がんおよび胆道がんの投与を試みていますが、胆道がんにおいては症例数が少ないため、評価には問題があります。

またカナダの Nallapareddy ら¹²⁾は、multitargeted tyrosine kinase 阻害薬であるバンダニブを、ゲムシタビンおよびカペシタビンと共に用いて、23例の膵胆道がんの第I相研究として投与をして、3PR、15SDであったという途中経過を報告しています。この併用での副作用は十分耐え得るものであり、さらなる研究へ期待できるかもしれないとしています。

同様に第I相研究として、mTOR 阻害薬であるエベロリムスを用いての研究が、フロリダの Costello ら¹³⁾により、ゲムシタビンとの併用で胆道がんの試みられているところで、すでに6例の症例が dose-escalation study へ登録されています。

ロンドンの Valle ら¹⁴⁾は第II/III相研究として、彼らがその有用性を示した胆道がんに対するゲムシタビン+CDDPに、VEGFR-2 tyrosine kinase 阻害および VEGF-induced

signaling 阻害効果を併せ持つセジラニブを併用して、136例を予定しています。一次エンドポイントはPFSです。本研究は2アームであり、ゲムシタビン+CDDP群と、それにセジラニブをさらに併用した群で、二群比較を行っています。また本研究ではバイオマーカーとして、循環腫瘍細胞、VEGF、sVEGFR-2、bFGF、LDH、CA19-9も測定しています。

ラパマイシンの誘導物質であるエベロリムスを用いての第II相研究が、胆道がんを対象として、イタリアの Buzzoni ら¹⁵⁾によって、胆道がん37例に first-line として試みられています。内1例がCR、9例が minor response であり、8例でPDであったとしています。この薬は安全に投与可能であり、抗腫瘍効果も期待できる可能性があり、今後さらなる検討を行うべきとしています。

ニューヨークの Power ら¹⁶⁾は、5-FU 肝動注に VEGF 阻害薬のベバシズマブを併用したところ、胆道系の障害が予想以上に惹起され、胆道狭窄にて胆道ステントを入れざるを得ない症例が増加してしまったことを報告しており、注意を喚起しています。

またイタリアの Brandi ら¹⁷⁾は24例の胆管がんに対して KRAS および BRAF の変異率を検索しました。その結果は KRAS 29%、BRAF 8%と極めて低率であり、多くの胆道がんにおいては、この結果より抗 EGFR をターゲットとした治療戦略が有用である可能性が示唆されました。



胆道がんの予後規定因子は、どのようなものがありますか？



切除例の胆道がんの予後規定因子としては、これまでの研究によりリンパ節

転移、治癒切除、血管浸潤、神経周囲浸潤などの因子が、予後を左右するものであること

が報告されてきています。一方、切除不能の胆道がんにおいては、その予後を規定する因子として腫瘍の性質およびステージのみならず、胆道ステントの patency の確保が胆管炎および閉塞性黄疸で命を失う大きな要因となる点が、他のがん種と異なるところです。

新たな報告として本邦の獨協医科大学の Iwasaki ら¹⁸⁾は、CRP に着目して 50 例の切除不能胆道がんを対象に検索を行い、Glasgow Prognostic Score (CRP 値とアルブミン値が含まれている) が胆道がんの予後因子および胆管ステントの開存期間をよく反映するものとして有用であることを報告しました。

韓国 Jo ら¹⁹⁾は、82 例の胆道がん例におい

て Ca 結合蛋白である S100A4 (がん細胞の増殖、浸潤に関与するといわれています) の発現を免疫組織染色にて検索し、33 例 40% にその発現がみられるとし、この発現はステージが高いほど高率となり、その予後を反映する因子として多変量解析にて HR 2.931, 95%CI 1.473~5.830 であり、有意な独立した予後規定因子であるとしています。

またオーストリアの Niedersuess-Beke ら²⁰⁾も K-ras の変異について 69 例の胆道がんにおいて調べて、その変異がわずか 8 例 11.5% にしか認められず、またこれらの患者さんの予後は K-ras の変異の有無には影響をされないことが示されています。

Q 胆道がんに対してのペプチド療法は有効ですか？

A これまでにエビデンスをもったペプチド療法による臨床研究の報告はされていません。したがって、がん治療におけるペプチドワクチン療法は、今も一部施設において試みられているものですが、胆道がんにおいて本邦より Kaida ら²¹⁾が、膵胆道がん 25 例に対しての WT1 ワクチンを、ゲムシタピンと併用して研究を行いました。その結果

は、末梢血の WT1-特異的 T 細胞は認められていませんが、tetramer 解析をもちいてのペプチド培養細胞においては、WT1 特異的 T 細胞の増加が治療後認められていると報告しています。いまだ予後に与える影響を評価できるデータはみられていないところであり、on going の研究ということです。

Q 胆道がんに対する放射線治療は有効ですか？

A 胆道がんに対する放射線量が明らかに有用であるとする明確なエビデンスを示す研究は、これまでにありません。したがって、胆道がんの放射線治療の研究は、現在でも相変わらず極めて少ないのが現状です。

今回の ASCO ではシアトルの Picozzi ら²²⁾は、インターフェロンを用いた 5-FU 併

用の放射線化学療法の成績を報告しています。彼らは 4500~5040 cGy の VRT/25~28 fraction で治療を行っており、インターフェロン α は 300 万 mU を同時投与しています。47 例に施行して 1, 2, 3, 5 年生存率は 87%, 60%, 48% および 25% であったと報告しました。インターフェロンを用いると副作用が増強されますが、非常に高い局所制御率

が得られ、今後の臨床試験が期待されるとしています。

一方シカゴの Hickey ら²³⁾は、yttrium 90 microsphere を用いて、カペシタビンと共に肝内胆管がんおよび転移性肝がんに対しての

dose-escalating study を開始しています。サンプル目標を 12~20 例として設定しており、一次エンドポイントは⁹⁰Y の最大耐容量の設定です。このように、いまだ数少ない臨床研究がなされているところです。



胆道がんに対する新たな興味深い疫学的研究はありますか？

A これまでに原発性硬化性胆管炎、膝胆管合流異常症、先天性胆管拡張症、肝吸虫症といった疾患が、胆道がんのハイリスク疾患であることが示されてきています。疫学的研究においては、喫煙や糖尿病、肥満、C 型肝炎ウイルス感染などが関与するといった報告が散見されます。

今回の ASCO では、イタリアの Girolamo ら²⁴⁾から唯一疫学的検討の報告がなされま

した。胆管がんにおいてのアスベスト被曝の解析です。70 例の胆管がんを検討して、25 例 36%において職業上のあるいは家庭内での被曝が示されたとしています。その 25 例のうち 11 例が肝内胆管がんであり、8 例が肝外胆管がん、6 例が胆嚢がんでした。今後この因果関連を明らかにするために、さらに疫学的検討を大々的に行うべきであろうと述べています。

[文 献]

- 1) Valle J, Wasan H, Palmer DH et al : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362 : 1273-1281, 2010
- 2) Pracht M, Boucher E, Le Roux C et al : Chemotherapy for advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC) : Results of a single-center experience for 78 patients over three years. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e14628)
- 3) Mahfouf H, Curie P, Curie M : Chemotherapy using gemcitabine (G) plus cisplatin (C) in locally in stage III and IV gallbladder and biliary tract. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e14654)
- 4) Kang M, Lee J, Kim T et al : Randomized phase II trial of S-1 and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 28 : 15s (suppl ; abstr 4029), 2010
- 5) Bae S, Ryoo H, Kim M et al : Phase II study of fixed dose-rate infusion of gemcitabine and UFT combination chemotherapy in patients with advanced bile duct cancer : Daegu Gyeongbuk Oncology Group. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e14547)
- 6) Lin P, Hsu C, Tien Y et al : Infusional 5-fluorouracil-based combination chemotherapy as first-line treatment for recurrent ampulla of Vater cancer. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e14673)
- 7) Suzuki E, Ikeda M, Okusaka T et al : A multicenter phase II of S-1 in gemcitabine-refractory biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 28 : 15s (suppl ; abstr 4145), 2010
- 8) Lee S, Kim H, Kim S et al : Preliminary phase II results of oxaliplatin, 5-FU, and leucovorin in

- advanced biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e14507)
- 9) Jensen LH, Lassen UN, Lindebjerg J et al : Combined biological treatment and chemotherapy for patients with inoperable cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 28 : 15s (suppl ; abstr TPS217), 2010
 - 10) Sun W, Mykulowycz K, Teitelbaum UR et al : Panitumumab, gemcitabine, and irinotecan in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma : A phase II study. *J Clin Oncol* 28 : 15s (suppl ; abstr TPS214), 2010
 - 11) Patt YZ, Baron AD, Parks VA et al : Phase II trial of gemcitabine (G), oxaliplatin (O), and erlotinib (T) for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) and biliary tree cancers (BTC). *J Clin Oncol* 28 : 15s (suppl ; abstr 4153), 2010
 - 12) Nallapareddy S, Eckhardt SG, O'Bryant CL et al : A phase I study of gemcitabine, capecitabine, and vandetanib in patients with advanced solid tumors with an expanded cohort in biliary and pancreatic malignancies. *J Clin Oncol* 28 : 15s (suppl ; abstr 2535), 2010
 - 13) Costello BA, Qi Y, Borad MJ et al : Phase I trial of everolimus and gemcitabine for patients with solid tumors refractory to standard therapy and for a cohort of patients with cholangiocarcinoma/gallbladder cancer. *J Clin Oncol* 28 : 15s (suppl ; abstr TPS166), 2010
 - 14) Valle JW, Bridgewater JA, Roughton M et al : ABC-03 : A randomized, phase II / III study of cediranib (AZD2171) or placebo in combination with cisplatin/gemcitabine for patients with advanced biliary tract cancers. *J Clin Oncol* 28 : 15s (suppl ; abstr TPS218), 2010
 - 15) Buzzoni R, Pusceddu S, Platania M et al : Efficacy and safety of RAD001 in advanced biliary tract cancer (BTC) patients (pts) processing after first-line chemotherapy : A phase II study. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e14500)
 - 16) Power DG, Capanu M, Patel D et al : Unexpected increased biliary toxicity when systemic bevacizumab is added to hepatic arterial infusion. *J Clin Oncol* 28 : 15s (suppl ; abstr 3559), 2010
 - 17) Brandi G, Fiorentino M, Di Girolamo S et al : KRAS and BRAF mutational status as selective criteria for targeted therapy in cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e14644)
 - 18) Iwasaki Y, Ishizuka M, Iso Y et al : Usefulness of inflammation-based prognostic score for predicting survival and biliary stent patency in patients with unresectable malignant biliary obstruction. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e14667)
 - 19) Jo J, Nam E, Lee K et al : Prognostic significance of S100A4 expression in biliary tract cancers. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e14620)
 - 20) Niedersuess-Beke D, Gruenberger T, Tamandl D et al : Influence of the K-ras status on outcome in cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e21076)
 - 21) Kaida M, Morita-Hoshi Y, Wakeda T et al : Phase I trial of gemcitabine and Wilms' tumor 1 peptide vaccine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e13049)
 - 22) Picozzi VJ, Song G : Interferon (IFN)-based chemoradiation (CRT) in localized biliary cancer (LBC) : A 10-year (yr) experience. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e14501)
 - 23) Hickey RM, Mulcahy MF, Lewandowski R et al : Dose-escalating study of yttrium 90 microspheres with capecitabine for intrahepatic cholangiocarcinoma or metastatic disease to the liver. *J Clin Oncol* 28 : 15s (suppl ; Abstr TPS216), 2010
 - 24) Di Girolamo S, de Rosa F, Nobili E et al : High prevalence of asbestos exposure in bile duct cancer patients. *J Clin Oncol* 28 (suppl ; abstr e14658), 2010

胆道癌診療ガイドラインの有効活用法

The application of the clinical practice guideline for the management of biliary tract and ampullary carcinomas

千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学^{*1} 胆道癌診療ガイドライン作成委員会^{*2} 同 委員長^{*3}
胆道癌診療ガイドライン出版委員会^{*4}

吉富 秀幸^{*1,2,4} 木村 文夫^{*1,2,4} 清水 宏明^{*1,2} 吉留 博之^{*1,2}
大塚 将之^{*1} 加藤 厚^{*1} 古川 勝規^{*1} 竹内 男^{*1}
高屋敷 吏^{*1} 須田 浩介^{*1} 高野 重紹^{*1} 宮崎 勝^{1,3,4}

キーワード： 診療ガイドライン, 胆道癌, 胆管癌, 胆嚢癌, 十二指腸乳頭部癌

要旨： 胆道癌は依然として予後不良の疾患であり、その罹患数も増加傾向にある。しかし、その診療は各施設で独自の経験に基づいて行われていることも多く、その内容にばらつきが多いのが現状である。このような背景から「胆道癌診療ガイドライン」は作成された。本ガイドラインの特徴は、クリニカルクエスション形式を取っていることと、できる限り具体的に臨床問題となる点を挙げて、その推奨を記載している点である。また、診療の中心となる外科治療に関する問題点を多く取り上げており、加えて、欧米ではあまり一般的でない術前の減黄術についても詳細な記述を設けてある。本ガイドラインが臨床医に適切な情報を提供し、患者に最適な医療が行われることを期待する。

はじめに

近年の医療における進歩はめざましく、年々、新しい治療法や考え方が紹介されている。これらを臨床の現場に安全に、また幅広く普及させるためには、多くの新しい情報の内容を吟味・整理したうえで、個々の症例にあわせてその適応を考慮していくことが重要となる。しかし、インターネットなど多くの情報ツールが普及した現在では、医学的知識だけ取り上げても、その分野は多岐にわたり、情報量は膨大なものとなってしまふ。したがって、個々の医療従事者が個別に幅広い分野にわたってこのような情報を拾い上げ、それぞれの症例に合わせて応用し問題の解決に導くことは、もはや不可能な状況にある。

このような状況を踏まえ、近年、いわゆる診療の手引きとしてのガイドラインが多く作成され、広く一般に公開されるようになってきている。このようなガイドラインの最も重要な点の1つは、専門

家による個人的な意見のまとめではなく、根拠に基づいた情報をまとめていく必要、いわゆる evidence-based medicine の手順で作成することである。米国の科学アカデミーの下部組織である Institute of Medicine はその報告書のなかで診療ガイドラインを「医療者と患者が特定の臨床場面で適切な決断を下せるよう支援する目的で、体系的な方法に従って作成された文章」としている¹⁾。

わが国においても1990年代後半にこのような考え方の普及が始まり、2000年代になって公的な資金援助も受け、多くの疾患で診療ガイドラインが作成されるようになった。このような状況のもと、胆道癌に対する診療ガイドラインの作成が旧日本胆道外科学会、およびその組織を引き継いだ日本肝胆膵外科学会を中心にまとめられ、2007年11月に「エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン」²⁾(以下、本ガイドライン)が発刊されるに至った。

本稿では、本ガイドラインの特徴および利用法

を解説し、また、今後の課題についても論ずる。

■ 本ガイドライン作成の経緯と作成法 ■

胆道癌は依然として予後不良の疾患であり、また、その罹患数も増加傾向にある。しかし、その臓器特異性から本疾患の診断、治療にはしばしば十分に経験を積んだ医師による高度な技術が求められる。このような背景から本ガイドラインは作成された。

本ガイドラインは厚生労働省科学研究班のがん対策としてのガイドライン作成事業の一環として作成が始まった。まず、作成にあたっては、外科医 14 名、内科医 3 名、放射線科医 1 名、計 18 名の胆道癌診療にかかわる専門家による作成委員会が組織された。本疾患にはレベルの高いエビデンスが少ないこともあり、各施設で独自の経験に基づいた診療が行われており、その内容にばらつきが多かった。そのため、本ガイドラインはクリニカルクエスションの形式を採用し、本疾患に携わる医療従事者が抱くことが多いと考えられる臨床上の疑問点を明確化し、それに対する作成時点での指針を明らかにすることを目的とした。

まず、過去 20 年間の胆道癌に関連する論文を、英文は MEDLINE を中心に 1,325 件、和文は医学中央雑誌を中心に 2,233 件抽出し、これらのなかからガイドラインの作成に有用と思われるものを複数の委員によって抽出した。これらの文献を参照しながらクリニカルクエスションを作成し、その解説を各委員によって作成したのち全体会議による校正を行い、その推奨、推奨度を決定した。また、診断、治療の概略を示すためにアルゴリズムを作成し、読者の理解に役立つよう心がけた。このようにして完成した案を 4 名の評価委員による評価、および公聴会の開催を通して修正したのち、最終的な出版に向けた校正を新たに組織した 10 名の出版委員を中心に行い、2007 年 11 月に出版した²⁾。

■ 本ガイドラインの特徴と使用方法 ■

本ガイドラインの利用対象は胆道癌診療にかかわる医師を中心とした医療従事者とした。特に、施設間でのばらつきが多い現状から、本疾患の専門家だけでなく、初期診断の段階から診療にあたるであろう多くの医療関係者が抱く臨床上の疑問点を明確化するように心がけた。

形式は、アルゴリズムによって診断、治療の概略を示したのち (図 1)、臨床上の問題となる疑問点をクリニカルクエスションで示してこれに解説を加え、そのエビデンスレベルに応じた推奨、推奨度を示すものとした。このクリニカルクエスションのなかでは、胆道癌の治療において外科切除が最も中心的な役割を果たしていることから、全 36 題中、外科治療そのものに関するもの、および術前準備としての胆道ドレナージに関するものの両方で 18 題と半数を占めている。

本ガイドラインの特徴として特に、欧米ではあまり一般的でない、術前の減黄処置に関する記載を設けた点が挙げられる。これまでの術前の減黄処置の必要性については、欧米ではこれらの処置によって合併症の発生が増えること、術後の成績には影響しないことから否定的な意見が多く、そのガイドラインにおいても同様の記載が中心となっていた^{3~5)}。しかし、このベースとなるエビデンスの詳細をみると、手術内容がバイパスなどの姑息手術を多く含んでおり、黄疸肝の切除を伴う手術をほとんど含んでおらず、また、ドレナージ術の合併症発生率もわが国のそれに比較してきわめて高く、そのまま受け入れるには問題が多かった。そのため、特に胆管炎および広範囲肝切除予定例に関しては術前減黄術が必要であるとし、その推奨度は B とした。そして、それに引き続くクリニカルクエスションにおいて、その施行にあたって問題となると考えられる点を解説した。

また、治療の中心を占める外科切除に関して、その適応について詳細に検討した。特に、局所進展因子に関してはいまだコンセンサスと言えるものはない状況であり、断定的な記載はできないが、リンパ節転移範囲による手術適応の有無などに関

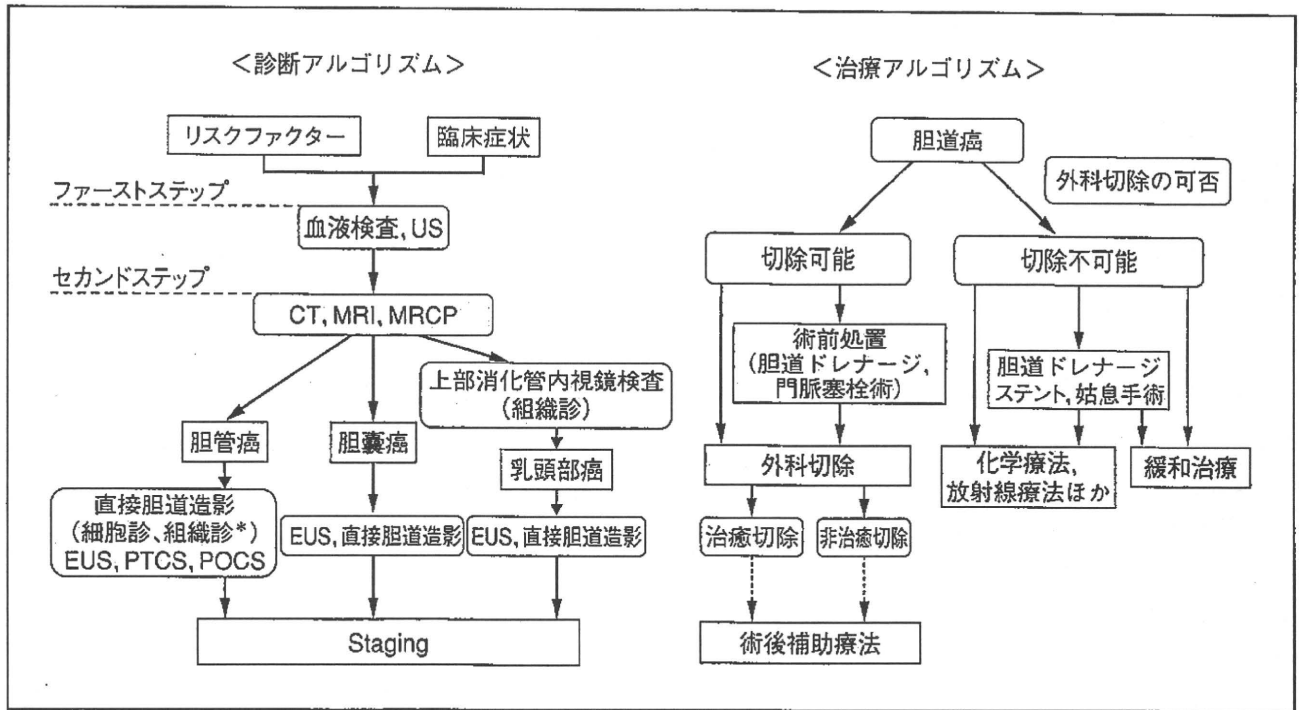


図1 診療アルゴリズム

*：必要に応じて十分に注意したうえで行う。
文献2より引用・改変

表1 「胆道癌診療ガイドライン」のインターネット上での公開

ホームページ (組織名)	アドレス
がん診療ガイドライン (日本癌治療学会)	http://www.jsco-cpg.jp/
医療情報サービス「Minds」(日本医療機能評価機構)	http://minds.jcqh.or.jp/
がん情報サービス (国立がんセンターがん対策情報センター)	http://ganjoho.jp (リンクのみ)

して種々の意見を掲載することや、胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌それぞれの予後因子を検討することによって各読者の判断の一助になるように心がけた。また、欧米のガイドラインではほとんどその記載をみない術前門脈塞栓術や、肝切除後の残肝予備能の指標、門脈合併切除の適応に関する問題も取り上げた。

このような特色を持たせることによって、本疾患に関わる多くの医療関係者がそれぞれの患者に対して最も適切な診療を行うための目安になるようにした。

■ 本ガイドラインの普及に向けた試み

現在、インターネットを中心とした情報網の発

達にはめざましいものがある。医療の分野においても今やインターネットはその利便性、スピードなどの特徴から欠かすことのできない存在である。このことから、われわれも本ガイドラインをできるだけ広く素早く普及させるために、インターネットを活用するようにした(表1)。

まず、本ガイドライン作成の1つの基盤となった日本癌治療学会のホームページのなかの「がん診療ガイドライン」に本ガイドラインの掲載を行った(<http://www.jsco-cpg.jp/>)。ここでは平成17、18年度厚生労働科学研究医療安全・医療技術評価総合研究事業の助成を受けて行われた胆道癌を含む7癌腫のガイドラインなど、現在、癌治療関係の13のガイドラインの簡易版が掲載されている。

また、日本医療機能評価機構が作成している医療情報サービス「Minds」にも同様の内容を掲載

している (<http://minds.jcqh.or.jp/>)。このページでは癌疾患のみでなく幅広い疾患のガイドラインを掲載しており、各種の医療情報の提供を通じて国民全員が質の高い医療を享受できる環境を実現することを目標としている。加えて、国立がんセンターがん情報サービス (<http://ganjoho.jp>) にも、これらのホームページへのリンクを掲載し、多くの読者に容易に情報が伝達できるような努力を行っている (これらのホームページアドレスは 2009 年 9 月現在)。

このように、本ガイドラインはインターネットの利便性に着目し、幅広く、素早く情報が伝達できるように努力を行っている。しかし、インターネットでの公開の問題点として、その内容の表面的なところのみが伝わり、なかなか、背景も含めた意図が伝わりにくいことがあり、きちんと管理されたかたちで一定のルールを守りつつ、公開を進めていく必要性があると思われる。

一方、わが国の考え方を広く国際的に発信する努力も重要である。その観点に立ち、本ガイドラインの英語版を作成し、すでに公開している^{6~15)}。欧米とわが国の胆道癌診療には疾患の分類や外科治療の方針において考え方の違いがあるが、今後、特に本疾患の罹患率が高いとされるわが国からの情報の発信は、より重要になっていくと思われる。本ガイドライン英語版の重要度は増していくことは間違いない。

■ そのほかの

胆道癌診療ガイドライン ■

欧米においても胆道癌に関する診療ガイドラインがいくつかまとめられている。その代表的なものとしては英国の British Association for the Study of the Liver (BASL) が中心となり作成されたもの³⁾、米国の National Cancer Institute が提供する Physician Data Query (NCI PDQ: 先端医療振興財団による翻訳版の公開あり)^{4,16)}、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) がまとめた Clinical practice guideline in oncology⁵⁾が挙げられる。これらのガイドラインは医療従事者向けにコ

ンパクトにまとめられ、使いやすいものである。しかし、わが国での使用を考えると、種々の医療事情や考え方の違いもあり、そのまま日常診療に使用するにはいくつかの問題点がある。

まず、胆道癌の分類方法の違いが挙げられる。わが国では「胆道癌取り扱い規約」¹⁷⁾に従い、胆道癌は肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌を含み、肝内胆管癌は原発性肝癌に分類される。しかし、英国のガイドラインでは肝内、肝外胆管癌をまとめて1つのガイドラインとしているなど、その分類には相違点がある。また、わが国で広く使われることの多い癌取り扱い規約の病気分類 (stage) とは違う UICC などの規約を使用しており、わが国における臨床現場で用いるにはやや困惑があると予想される。ただし、この点に関しては国際化などの面から、わが国における分類のよい点を残しつつ、できるだけ共通の分類に近づけていく努力を続ける必要があると思われる。

また、その記載形式の違いがある。わが国のガイドラインはクリニカルクエスション形式を採用している。一方、欧米のガイドラインは総じて危険因子、診断方法、治療方法についてそれぞれ解説する形式をとっている。これにより、全体的な診療の流れを掴むことはできるものの、実際に臨床の現場で問題となる細かい判断はあまり記載されていない。

また、前述のようにわが国と欧米での診療方針の違いの問題もある。たとえば、外科切除の適応の基準や閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージについてなどである。このような点については欧米のガイドラインに、わが国の医療関係者が違和感を覚えることも少なくないと思われる。

一方で、欧米のガイドラインは、医療関係者以外にも患者側に立ったバージョンを作成している、関連した実施中の臨床試験の紹介を多く含んでいる、Web 公開版では頻繁な更新作業が行われているなど見習うべき点も多い。

■ 本ガイドラインの評価と課題 ■

疾患ガイドラインは作成後にその内容が評価さ

表2 推奨度とエビデンスレベル

推奨度	
A:	行うよう強く勧められる。
B:	行うよう勧められる。
C1:	高いレベルの科学的根拠はないが、行うことを考慮してもよい、有用性が期待できる可能性がある。
C2:	十分な科学的根拠がないので、明確な推奨はできない。有用性を支持または否定する根拠が十分ではない。
D:	行わないよう勧められる。

エビデンスレベル	
レベルI	システマティック・レビュー/メタアナリシス
レベルII	1つ以上のランダム化比較試験による。
レベルIII	非ランダム化比較試験による。
レベルIV	分析疫学的研究（コホート研究や症例対象研究による）
レベルV	記述研究（症例報告やケースシリーズ）による。
レベルVI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

れ、その結果が改訂に活用されてより進化したものになっていく必要がある。ガイドラインの評価法の代表的なものに Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) チェックリストがある¹⁸⁾。本ガイドラインも日本癌治療学会がん診療ガイドライン評価委員会によって2008年4月にAGREEの各項目に沿った評価を受けた。それによると、本ガイドラインは(1)臨床上の問題点が詳細に記載されていること、(2)推奨を決定する詳細な方法の記載があること、(3)最新の研究結果が反映されていること、(4)推奨にはその処置についての具体的で的確な記載があること、(5)重要な推奨が何であるかが明らかなことなどの点で高い評価を受け、全体の評価としてその使用が推奨された。

一方で、ガイドライン作成の方法論に精通した専門家の参加が少ないこと、患者の視点や意向への配慮が伺われる記載がないこと、案の段階で限定的な施設で使用したのちに利用しやすいかどうかを検証していないことといった問題点があることが指摘された。

また、これらの問題点のほかに、本ガイドラインを作成するにあたって問題となった点として、レベルの高いエビデンスが少ないことが挙げられる。特に、本ガイドラインにおいて参照された文献のなかにはエビデンスレベルがIのものはなかつ

た。これは、本疾患の罹患率が比較的高くないことや、その治療の中心となる外科切除においてはエビデンスレベルが高いとされるランダム化比較試験が企画しにくいことが挙げられる。本ガイドライン作成にあたってのエビデンスレベルの設定および推奨度の判断基準を表2に示す。この分類では、エビデンスレベルがその試験デザインによってのみ決定されており、試験デザインや対象の正当性、試験進行の妥当性などの評価が加味されていないという問題がある。加えて、本当の意味で高いエビデンスと評価するためには、その結果が臨床においてどの程度の重要度を持つかを検証する必要があると考えられる。そこで、本ガイドラインの作成にあたっては、このような問題点から推奨度はエビデンスレベルに完全に依存せず、委員全員の総意のもと、より客観的なエビデンスの評価も加味して決定することとした。この点については、ほかの疾患におけるガイドライン作成においても大きな問題点となっているのが現実である。その解決策の1つとして、エビデンスレベルの評価に利害のバランスを加味して推奨度を決めていく方法が試みられており、その1つが、GRADE system (<http://www.gradeworkinggroup.org>) である。今後、このような新しい評価方法の導入が課題となっていくと思われる。また、医療資源の有効活用という面から、推奨度の決定には