

previously shown that TU-100 increases the amount of ADM released from intestinal epithelial cells isolated from both small and large intestines [17]. To investigate the active components of TU-100's effect, therefore, we assayed the *in vitro* ADM release from IEC-6 cells.

Previous and present data on TU-100's effect on ADM release from IEC-6 cells have focused on the induction of ADM expression/synthesis, which was evaluated 24 h after the addition of TU-100. The induction of ADM mRNA expression, detailed time course of ADM release, and flowcytometric detection of intracellular ADM protein have been reported previously [17]. However, we confirmed that 6-h incubation with TU-100 (or TU-100 components) was sufficient to observe an elevation of ADM levels in the culture supernatant of IEC-6 cells (unpublished observation). These data suggest that TU-100 may enhance not only the expression and synthesis of ADM but also its transport and release from the cells. However, extensive future studies are necessary to clarify this point.

Although most TU-100 activities, at least 45 min after TU-100 administration, were abrogated by anti-ADM antibody treatment, the initial elevation at 15–30 min was not affected by the antibody treatment (Fig. 3b). Therefore, the effect of TU-100 may be exerted partially by a mechanism other than activation of the ADM system. This mechanism needs to be elucidated in the future, but the possible involvement of the CGRP system is plausible and needs to be investigated first.

In contrast to its effects in ischemic segments, TU-100 did not alter blood flow in hyperemic segments of the TNBS-treated colon. We speculate that this is because the ADM/CGRP system was already activated and had increased the blood flow due to acute inflammation. Acute inflammation has been reported to increase CGRP and ADM release from intestinal nerves and epithelium, respectively [7, 41]. If TU-100 utilizes the endogenous ADM/CGRP system for its vasodilatory effect, an additional increase of the blood flow, which is already augmented via the same or similar host defense systems, could be difficult. Thus, it seems that TU-100 is unlikely to be a direct vasodilator.

TU-100 is one of the traditional Japanese medicines (Kampo) whose production is well controlled compared with conventionally known herbal medicinal products [10]. Contamination studies have certified that Tsumura Kampo medicines are free of toxins, pesticides, microbes, and heavy metals. They are primarily extract granules, and their pharmacological actions have been studied and elucidated at the molecular level. TU-100 is composed of maltose syrup powder, processed ginger, ginseng radix, and Japanese pepper, and the main constituents of these components are maltose, 6-shogaol, ginsenoside Rb1, and HAS, respectively (shown in Fig. 1). By examination on a

galenical level, we previously confirmed the vasodilatory effect of TU-100 and its galenical component, Japanese pepper, in normal rats [19]. HAS is the main active constituent of Japanese pepper. The present study showed that HAS improved the blood flow of the ischemic colon in TNBS-induced colitis and enhanced ADM release from IEC-6 cells. Therefore, it seems that the TU-100-induced vasodilatory effect may be due to HAS via ADM.

In conclusion, our findings indicate that the ischemia complicating TNBS-induced colitis was associated with down-regulation of the CGRP system, particularly a decrease of β CGRP in intrinsic primary afferent neurons, while the ADM system was maintained at a normal level. Endogenous ADM significantly improved the decreased blood flow, demonstrating its potential as a new therapeutic target for CD by promoting mucosal healing of the intestinal microvasculature. TU-100 increased blood flow in the ischemic colon, but not in the hyperemic colon, by up-regulating endogenous ADM. HAS, the main active constituent in TU-100, enhanced ADM release from intestinal epithelial cells in a concentration-dependent manner. Thus, it appears that TU-100 may have therapeutic and preventive effects on the CD intestine, especially in reducing recurrence at the anastomotic site.

Acknowledgments This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research provided by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan (No. 22591475). The authors thank Dr. Kazunori Hashimoto for supplying hydroxy α -sanshool. We are grateful to Dr. Masaru Sakaguchi and Mr. Yoshiyasu Satake for their skillful technical assistance. We also thank Drs. Masahiro Yamamoto, Shinichi Kasai, and Yoshio Kase for their helpful discussions.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*. 1998;114:262–7.
2. Olaison G, Smedh K, Sjobahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut*. 1992;33:331–5.
3. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99:956–63.
4. Hulten L, Lindhagen J, Lundgren O, Fasth S, Ahren C. Regional intestinal blood flow in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1977;72:388–96.
5. Carr ND, Pullan BR, Schofield PF. Microvascular studies in non-specific inflammatory bowel disease. *Gut*. 1986;27:542–9.
6. Angerson WJ, Allison MC, Baxter JN, Russell RI. Neoterminal ileal blood flow after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Gut*. 1993;34:1531–4.

7. Eysselein VE, Reinshagen M, Patel A, Davis W, Nast C, Sternini C. Calcitonin gene-related peptide in inflammatory bowel disease and experimentally induced colitis. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;657:319–27.
8. Hatoum OA, Miura H, Binion DG. The vascular contribution in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H1791–6.
9. Hatoum OA, Heidemann J, Binion DG. The intestinal microvasculature as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1072:78–97.
10. Kono T, Kanematsu T, Kitajima M. Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines: is it time yet? *Surgery.* 2009;146:837–40.
11. Tokita Y, Satoh K, Sakaguchi M, Endoh Y, Mori I, Yuzurihara M, et al. The preventive effect of Daikenchuto on postoperative adhesion-induced intestinal obstruction in rats. *Inflammopharmacology.* 2007;15:65–6.
12. Suehiro T, Matsumata T, Shikada Y, Sugimachi K. The effect of the herbal medicines dai-kenchu-to and keishi-bukuryo-gan on bowel movement after colorectal surgery. *Hepatogastroenterology.* 2005;52:97–100.
13. Iwai N, Kume Y, Kimura O, Ono S, Aoi S, Tsuda T. Effects of herbal medicine Dai-Kenchu-to on anorectal function in children with severe constipation. *Eur J Pediatr Surg.* 2007;17:115–8.
14. Endo S, Nishida T, Nishikawa K, Nakajima K, Hasegawa J, Kitagawa T, et al. Dai-kenchu-to, a Chinese herbal medicine, improves stasis of patients with total gastrectomy and jejunal pouch interposition. *Am J Surg.* 2006;192:9–13.
15. Itoh T, Yamakawa J, Mai M, Yamaguchi N, Kanda T. The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus. *J Int Med Res.* 2002;30:428–32.
16. Manabe N, Camilleri M, Rao A, Wong BS, Burton D, Busciglio I, et al. Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298:G970–5.
17. Kono T, Kaneko A, Hira Y, Suzuki T, Chisato N, Ohtake N, et al. Anti-colitis and -adhesion effects of daikenchuto via endogenous adrenomedullin enhancement in Crohn's disease mouse model. *J Crohns Colitis.* 2010;4:161–70.
18. Murata P, Kase Y, Ishige A, Sasaki H, Kurosawa S, Nakamura T. The herbal medicine Dai-kenchu-to and one of its active components [6]-shogaol increase intestinal blood flow in rats. *Life Sci.* 2002;70:2061–70.
19. Kono T, Koseki T, Chiba S, Ebisawa Y, Chisato N, Iwamoto J, et al. Colonic vascular conductance increased by Daikenchuto via calcitonin gene-related peptide and receptor-activity modifying protein 1. *J Surg Res.* 2008;150:78–84.
20. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192:553–60.
21. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev.* 2000;21:138–67.
22. Brell B, Temmesfeld-Wollbruck B, Altschneider I, Frisch E, Schmeck B, Hocke AC, et al. Adrenomedullin reduces *Staphylococcus aureus* alpha-toxin-induced rat ileum microcirculatory damage. *Crit Care Med.* 2005;33:819–26.
23. Temmesfeld-Wollbruck B, Hocke AC, Suttorp N, Hippenstiel S. Adrenomedullin and endothelial barrier function. *Thromb Haemost.* 2007;98:944–51.
24. Mulderry PK, Ghatei MA, Spokes RA, Jones PM, Pierson AM, Hamid QA, et al. Differential expression of alpha-CGRP and beta-CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat. *Neuroscience.* 1988;25:195–205.
25. Holzer P. Efferent-like roles of afferent neurons in the gut: blood flow regulation and tissue protection. *Auton Neurosci.* 2006;125:70–5.
26. Sternini C, Anderson K. Calcitonin gene-related peptide-containing neurons supplying the rat digestive system: differential distribution and expression pattern. *Somatosens Mot Res.* 1992;9:45–59.
27. Papa A, Scaldaferrì F, Danese S, Guglielmo S, Roberto I, Bonizzi M, et al. Vascular involvement in inflammatory bowel disease: pathogenesis and clinical aspects. *Dig Dis.* 2008;26:149–55.
28. Dines KC, Mizisin AP, Jorge MC, Nunag KD, Kalichman MW. Effects of body and hindlimb temperature on laser Doppler blood flow and vascular conductance in rat sciatic nerve and skeletal muscle. *J Neurol Sci.* 1997;148:7–13.
29. Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szwczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology.* 1989;96:795–803.
30. Anthony A, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Ulceration of the ileum in Crohn's disease: correlation with vascular anatomy. *J Clin Pathol.* 1997;50:1013–7.
31. Anthony A, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. The colonic mesenteric margin is most susceptible to injury in an experimental model of colonic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:531–5.
32. Anthony A, Pounder RE, Dhillon AP, Wakefield AJ. Similarities between ileal Crohn's disease and indomethacin experimental jejunal ulcers in the rat. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:241–5.
33. Wakefield AJ, Ekblom A, Dhillon AP, Pittilo RM, Pounder RE. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology.* 1995;108:911–6.
34. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, Pittilo RM, Rowles PM, Lewis AA, et al. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet.* 1989;2:1057–62.
35. Villanacci V, Bassotti G, Nascimbeni R, Antonelli E, Cadei M, Fisogni S, et al. Enteric nervous system abnormalities in inflammatory bowel diseases. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:1009–16.
36. Geboes K, Collins S. Structural abnormalities of the nervous system in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Neurogastroenterol Motil.* 1998;10:189–202.
37. Cameron VA, Fleming AM. Novel sites of adrenomedullin gene expression in mouse and rat tissues. *Endocrinology.* 1998;139:2253–64.
38. Sakata J, Asada Y, Shimokubo T, Kitani M, Inatsu H, Kitamura K, et al. Adrenomedullin in the gastrointestinal tract. Distribution and gene expression in rat and augmented gastric adrenomedullin after fasting. *J Gastroenterol.* 1998;33:828–34.
39. Kiyomizu A, Kitamura K, Kawamoto M, Eto T. Distribution and molecular forms of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide in the porcine gastrointestinal tract. *J Gastroenterol.* 2001;36:18–23.
40. Marutsuka K, Nawa Y, Asada Y, Hara S, Kitamura K, Eto T, et al. Adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP) are present in human colonic epithelia and exert an antimicrobial effect. *Exp Physiol.* 2001;86:543–5.
41. Kishikawa H, Nishida J, Ichikawa H, Kaida S, Morishita T, Miura S, et al. Lipopolysaccharides stimulate adrenomedullin synthesis in intestinal epithelial cells: release kinetics and secretion polarity. *Peptides.* 2009;30:906–12.

今日のがん治療を支える 漢方薬のエビデンス

Key Points

河野 透

旭川医科大学外科学講座・消化器病・癌外科学分野 准教授

- ①六君子湯の成分ヘプタメソキシフラボンがセロトニンと拮抗的に働いて、胃や十二指腸にあるグレリン分泌細胞のグレリン分泌を増強させ、食欲亢進させる。
- ②牛車腎気丸は抗がん薬による末梢神経障害を抑制する可能性がプラセボ対照二重盲検試験で証明された。
- ③半夏瀉心湯の成分パイカリンが β -グルクロニダーゼを阻害することで、イリノテカン¹⁾の下痢を予防、含嗽するとベルベリンの抗菌作用、プロスタグランジンの抑制で口内炎治療に有効である。
- ④補剤の高いエビデンスの臨床研究はないが、未踏の分野の薬剤として注目される。

はじめに

近年、がん領域で女性の死亡原因のトップ、男性でも第2位となった大腸がんは毎年、日本で5万人以上、新規に診断されている。しかも75%は進行がんで発見されている。その半分は再発、転移を起し、化学療法が必要であるといわれている。一方、大腸がんは固形がんのなかで化学療法がもっとも成功した1つで、20年前には余命半年だった進行がんでも現在では化学療法の進歩によってQOLを良好に保ちながら3年程度まで延命が可能となってきた。

その原動力となったのがオキサリプラチンとイリノテカンの登場である。イリノテカンは植物から成分が抽出されたものであることはあまり知られていない。イリノテカンは街

路樹として植えられていた^{かんれんぼく}早蓮木の根のアルカロイド成分である。植物をベースにした医療が古代から世界中で盛んに行われてきたが、いまだに代替補完医療の枠組みのなかにあり、エビデンス重視の現代医療のなかに組み込まれていないのが現状である。

米国では医療費削減と合成薬剤の限界から代替補完医療に対する期待感が巻き起こり、年間1億ドル以上の巨額の研究費が毎年投資され、エビデンス構築が行われてきている。しかし、これまで行われてきたすべての大規模臨床試験結果はネガティブデータであった。そこでFDAは、日本の伝統的薬剤である漢方薬のほかに類をみない品質の高さと、日本の高度に発達した医療のなかで薬として標準化され西洋薬と併用されている点に注目した¹⁾。

FDAが最初にターゲットにしたのが、安全

性と品質が均一であるツムラの大建中湯で、合剤であるにもかかわらず臨床治験薬として認可したことは知られていない。その契機となったのは薬効機序に関する基礎研究であり、これまで西洋医学的な立場から理解ができなかった作用機序に関して、成分レベルで多くの新知見を得ることができたためである¹⁻⁴⁾。また、漢方薬として初めて大建中湯の有効成分が吸収され、血中レベルが上昇することが明らかとなった⁵⁾。これらの研究をベースに、臨床的エビデンスとしては最高レベルであるプラセボを使用した二重盲検試験がメイヨー・クリニックで数ヵ月間というハイスピードで行われ、大建中湯の腸管運動に対する有効性が2010年に証明された⁶⁾。これを皮切りに、炎症性腸疾患患者が100万人以上いる米国で、診断治療のメッカであるシカゴ大学が中心となって全米20ヵ所でクローン病に対する大建中湯の有効性を多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験で検証することが決定され、2011年9月から始まろうとしている。一方、日本では最近まで漢方薬に対する偏見から医

師、薬剤師も大きな関心を示すことは少なかった。

しかし、大建中湯の基礎研究を契機に全国大学病院の80%が参加する大建中湯の多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験グループ(北島代表, DKTフォーラム)が組織され、高いエビデンスレベルを獲得するため2009年から症例集積中である。その成果が大いに渴望されるが、黒船来襲前に日本の医師や薬剤師が漢方薬を理解し、積極的にがん治療に取り入れるきっかけとなってほしいと考え、とくに西洋薬では十分対処することができていない抗がん薬の有害事象に使って有効性を実感できやすく、しかも機序に関してもエビデンスレベルで理解が進んでいる漢方薬を概説する(表1)。

六君子湯

(Rikkunshito, TJ-43)

TJ-43と食思不振

“君子”は最高のもの、“湯”は水溶性を意味

表1 化学療法の副作用対策に役立つ漢方薬

漢方薬	適応症状	有効成分と作用機序	臨床試験	副作用
六君子湯 (TJ-43)	食思不振	ヘプタメソキシフラボン：セロトニン拮抗作用によるグレリン分泌増強	プラセボなし多施設二重盲検前向き試験	電解質異常 偽アルドステロン症
牛車腎気丸 (TJ-107)	末梢神経障害	成分レベル未確定：一酸化窒素誘導による血流改善/ダイノルフィン、オピオイド受容体を介した鎮痛作用	プラセボ対照多施設二重盲検前向き試験 第Ⅱ相終了 第Ⅲ相試験中	とくになし
半夏瀉心湯 (TJ-14)	下痢	バイカリン：β-グルクロニダーゼ阻害による下痢発生予防	後ろ向き試験	とくになし
	口内炎	ベルベリン：抗菌作用 成分未定：プロスタグランジン抑制による鎮痛作用	プラセボ対照多施設二重盲検前向き試験 第Ⅱ相試験中	とくになし
補中益気湯 (TJ-41) 十全大補湯 (TJ-46)	Biological response modifier		後ろ向き試験	電解質異常 偽アルドステロン症

する。名前の意味するところは胃腸に効果のある最高の6種類の生薬を組み合わせたものである。しかし、TJ-43(7.5g/日)は8種類の生薬、蒼朮、人參、半夏、茯苓、大棗、陳皮、甘草、生姜の合剤である。漢方発祥時に中国の中医から名前だけを拝借し、その後、日本で独自に発達したためと考えられている。日中間の新幹線問題と似ている状況である。

余談はさておき、TJ-43は漢方薬のなかでもっとも機序解明が進んでいるものの1つである。とくに食欲増進作用に関する機序は驚くべきスピードで解明が進んでいる。日本の寒川先生らが発見した、生体がつ唯一の食欲増進ペプチドであるグレリン分泌細胞の産生抑制スイッチとなるセロトニン受容体に対して、TJ-43の構成生薬の1つである陳皮(温州ミカンの皮)の主要成分であるヘプタメソキシフラボンがセロトニンと拮抗的に働いて、胃や十二指腸にあるグレリン分泌細胞のグレリン分泌を間接的に増強させることが判明した⁷⁾。抗がん薬のなかでもとくに食思不振を招きやすいシスプラチンは、消化管エンテロクロマフィン細胞を刺激してセロトニン産生を促し、グレリン分泌細胞を抑制して食思不振を起こさせることが知られており、シスプラチンを用いた食思不振モデルにおいてもTJ-43の効果が確認された⁷⁾。これまでもブラセボ試験ではないが常用量の1/30という低用量と常用量との多施設二重盲検前向き試験で効果が確認されているが、ブラセボを対照とした二重盲検試験は行われていないので臨床的エビデンスレベルとしては十分ではないが、抗がん薬による食思不振にTJ-43を用いることは強く推奨される。

■ TJ-43のその他のエビデンス

TJ-43は胃部不快感など消化管運動不全に起因すると思われる症状に用いられる。ブラ

セボを対照薬とした多施設二重盲検群間比較試験にて運動不全型神経性胃炎、機能性ディスペプシアに対する臨床的有用性が証明されている。薬効機序として、一酸化窒素依存性の胃排出能である胃適応性弛緩を促進させる作用や、胃粘膜血流改善作用などが考えられている。

■ TJ-43の安全性

グリチルリチンを主成分とする甘草が多く含まれているため、長期連用する際には、偽アルドステロン症・低カリウム血症に注意が必要である。とくに、担がん患者や抗がん薬を使用する場合に体力低下などの理由で後述する補中益気湯、十全大補湯などの補剤を併用する場合も多いが、これらの漢方薬には甘草が含まれており過剰投与となることが懸念され、カリウムなど電解質異常に注意を払うことが重要である。

■ 牛車胃気丸

(Goshajinkigan, TJ-107)

■ TJ-107と末梢神経障害

TJ-107は、八味地黄丸をベースに牛膝(ヒナタイノコズチの根)と車前子(オオバコの種子)を加えた10種類の生薬から構成されている。“腎”は排尿経路全体を意味する。TJ-107(7.5g/日)は腰痛、下肢痛、しびれ、排尿困難、糖尿病性末梢神経障害に用いられている。TJ-107の作用機序については、一酸化窒素(NO)誘導による血流改善や、ダイノルフィン、オピオイド受容体を介した鎮痛作用が推測されている。

タキサン系、白金製剤、とくにオキサリプラチンなど、末梢神経障害を呈する抗がん薬は多い⁸⁾。しかも、末梢神経障害によって抗がん薬の使用制限や中止など担がん患者の予後

を左右する副作用となっているにもかかわらず、有効な手段がいまだにみつかっていない⁹⁾。そのため、抗がん薬による末梢神経障害に対して多くの治療薬や予防薬の臨床試験がくり返されてきた。残念ながら、その多くは小規模の後ろ向き試験が行われたにすぎない。その後のプラセボを使用した第Ⅲ相試験で有効性が明らかとなったものはきわめて少なく、コンセンサスを得たものはない^{10,11)}。

オキサリプラチンは大腸がんのキートラッグの1つであるが、末梢神経障害が90%以上発生することが報告されていて、オキサリプラチンの末梢神経障害(手・足指のしびれ感など)は、治療継続の大きな障壁となっている。神経障害の発現機序について、オキサリプラチンが感覚神経細胞である脊髄後根神経節に蓄積し、その代謝産物であるシュウ酸がナトリウムチャンネルに作用し、神経障害が発現すると考えられている。そのため神経障害の抑制に、シュウ酸をキレートするカルシウムやマグネシウムの投与が試みられ、有効性が後ろ向き試験で報告され、引き続きプラセボ二重盲検試験が計画され、症例集積が開始されたが、オキサリプラチンの抗腫瘍効果を減弱させる可能性が指摘され、中止となってしまう。その後、一部解析が行われたが、その有効性は極めて限局的であり、神経毒性抑制効果は証明されていない^{10,12)}。

日本では、以前よりタキサン系の抗がん薬による神経毒性に対してTJ-107が用いられ、有効性が報告されていた。そこで、筆者らはオキサリプラチンを使用した化学療法を6クール以上完遂した進行・再発大腸がん90症例を対象に後ろ向き試験を行った結果、TJ-107が末梢神経障害発生を抑制する可能性を報告した¹³⁾。次に、小規模前向き試験を行った結果、TJ-107の有効性が再び示唆された¹⁴⁾。そこで、多施設プラセボ対照前向き二

重盲検第Ⅱ相試験(GONE試験)を計画し、症例集積を行った¹⁵⁾。予定期間より大幅に短い11ヵ月で目標症例数以上の94例が集積され、解析を行った結果、神経毒性のグレード2以上の発生率は25%、治療継続が困難となるグレード3の発生率は50%低下させることが明らかとなった。現在、310例の大規模プラセボ対照前向き二重盲検第Ⅲ相試験(GENIUS試験)が厚生労働省研究費で行われ、症例集積中である。これらの結果が明らかになれば、世界中でTJ-107を併用した大腸がん化学療法が行われることが期待される。

2 TJ-107の安全性

副作用は重篤なものは報告されていない。

半夏瀉心湯 (Hangeshashinto, TJ-14)

1 TJ-14と下痢

“瀉”とは余計なものを取り除くという意味で、“心”は心下部のみぞおち付近をさし、半夏を主要生薬として胃のつかえなどを取り除くという意味の漢方薬である。TJ-14の構成生薬は、7種類、半夏、黄芩、黄連、人参、乾姜、大棗、甘草である。

がん領域ではイリノテカンによる遅発性下痢発症予防で使用されている。イリノテカンによる下痢の特徴は、投与開始24時間以内に発現する早期性下痢と、24時間以降とくに投与数日後に発現することが多い遅発性下痢の2種類に分かれる。早期性下痢の原因は、イリノテカンのアセチルコリンエステラーゼ阻害作用により副交感神経が刺激され、腸管運動の亢進、水分吸収障害が起こり、下痢を起こす。遅発性下痢は、イリノテカンの活性代謝物SN-38のグルクロン酸抱合体が、腸内細菌の β -グルクロニダーゼによりSN-38に

脱抱合され、濃度依存的にClイオンの分泌を増加させ、これが腸管粘膜の細胞傷害をきたし下痢を起こす。TJ-14の黄芩の成分フラボノイド配糖体のバイカルリンには、 β -グルクロニダーゼを阻害する活性があるため、活性型の腸管での再生成を抑え、イリノテカンの下痢を抑制すると考えられている¹⁶⁾。したがって、イリノテカンの投与数日前から使用することが肝要である。イリノテカンの抗腫瘍効果にTJ-14は影響しないことが確認されている。

■ TJ-14と口内炎

がん化学療法中の口内炎の発症率は領域によって差がある。頭頸部がん領域ではほぼ100%であるが、大腸がん領域では20%程度である。発症原因としては、抗がん薬によって発生する活性酸素による口腔粘膜細胞のDNA障害、各種サイトカインなどによるアポトーシス誘導、各種炎症性プロスタグランジンの増強による疼痛出現、宿主の免疫能低下による細菌増殖などがあげられている。化学療法時の口内炎はQOLを著しく低下させるにもかかわらず、有効な治療手段はほとんどなく、予防的な手法として口腔内清潔や、抗がん薬の口腔内に到達する薬剤濃度を低下させる目的で水などを利用したクライオセラピーが報告されている。治療に関して最近、遺伝子操作で合成したケラチノサイト増殖因子が血液がんの化学療法に起因する口内炎に対し治療的効果が確認され米国FDAで承認されたが、日本では未承認である。そのケラチノサイト増殖因子に関して安全性の面、つまりがん細胞に対する増殖因子となる可能性について十分な検討はなされていないことが危惧されている。

口内炎による痛みは摂食障害の原因となり、大きな問題点となる。したがって、口内炎に

よる痛みをコントロールすることが治療における大きな目標となる。口内炎の痛みは感覚神経へのプロスタグランジンE2の作用で誘発されると考えられており、TJ-14は炎症部位の痛み発生物質であるプロスタグランジン誘導型E2の濃度依存性の産生抑制効果が報告されており¹⁷⁾、痛みを早期に減弱させる効果が期待できる。抗がん薬による免疫力低下に伴い、口腔内環境、とくに口腔内細菌叢による二次感染も口内炎増悪への関与が示唆されているが、TJ-14の構成生薬である黄連の主要成分であるベルベリンは広い抗菌作用を有しており、細菌性細胞障害に対する抑制効果が報告されていることから、口腔内の細菌増殖抑制効果が期待される。そこで、われわれはこれらの局所作用を最大にするためにTJ-14をコップ半分程度に1包(2.5g)を攪拌し、数回に分けて口腔に含んでもらい1回5秒以上ゆすいでもらい、痛みが強い部位には直接TJ-14をつけることを考案し、大腸がん化学療法中に発生した口内炎に対してTJ-14を使用した後ろ向きの臨床試験を行ったところ、期待以上に有効であった¹⁸⁾。現在、多施設プラセボ対照前向き二重盲検第Ⅱ相試験(HANGESHA試験)で、胃がん、大腸がん化学療法中に発生する口内炎を予防できるか検証中である。

本来、服用するのが漢方薬の原則だが、口内炎に関して局所濃度を高める目的で行ったが、抗がん薬による吐き気がある場合でも可能な方法であることは患者に推奨しやすい。

■ 補 剤

■ 補剤と体力低下、免疫力低下

補中益気湯、十全大補湯はいずれも“補剤”に分類され、BRM (Biological response modifier) として、免疫機能改善作用や栄養状態改善作用、生体防御機能作用をもち、術後のQOL

改善, がん化学療法・放射線療法の副作用軽減, 手術侵襲軽減, がん転移・再発予防などに使用されている。作用機序に関して成分レベルでのエビデンスは不十分であるが, 西洋薬の未踏の分野の薬剤として今後の成分レベルの研究成果, エビデンスレベルの高い臨床研究の成果が待たれる。

2 補中益気湯(Hochuekkito, TJ-41)

TJ-41の“中”とは消化管を意味し, 病後や術後の全身倦怠感に対して胃腸の働きを高め, 体力を補い元気をつけるという意味である。最大の狙いは感染症であり, 抗がん薬による副作用軽減などに使用される。作用機序として, これまでに抗ウイルス効果(インフルエンザなど), NK細胞活性化, CTL免疫誘導などが考えられている。最近の報告では, 外科的ストレスによる免疫能低下の防止作用, さらにがん増殖抑制効果も報告されている。

3 十全大補湯(Juzentaihoto, TJ-48)

TJ-48の“十全”とは完全無欠を意味し, 幅広く大いに補うという意味である。とくにがんの転移・再発の予防効果が期待されている。最近ではクッパー細胞の酸化ストレス抑制による肝がん発生を抑制する効果が報告された。抗腫瘍効果は免疫能向上だけでなく, 血管新生を抑制する効果も報告されている。また, 抗がん薬による骨髓造血能低下, とくに血小板減少に効果があるとされる¹⁹⁾。

4 補剤の使用選択順と副作用

補剤は終末期や抗がん薬による副作用, 免疫能低下を改善することを期待して使用するが, 日本のがん治療の指導的立場にあるがん研有明病院の星野内科部長は, 最初にTJ-41, 次にTJ-48の順番で使用することを推奨している(NHK教育「健康応援フェスタ」2010年

8月放映「漢方と西洋医学の新たな融合～がん治療に漢方医学が果たす役割～」)。また, 長期連用による副作用として, 甘草による低カリウム血症, 偽アルドステロン症やミオパシーのほか, 間質性肺炎による発熱, 咳嗽, 呼吸困難に注意する。

おわりに

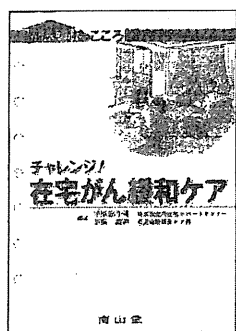
漢方薬が西洋薬と肩をならべて使用される時代の到来には漢方薬のエビデンスが必要であり, 日本においてがん治療にたずさわるすべての医師, 薬剤師, 看護師ががん治療における漢方薬の効果を実感できる可能性が高い漢方薬をそのエビデンスとともに紹介した。

引用文献

- 1) Kono T, et al : Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines : is it time yet? Surgery, 146 : 837-840, 2009.
- 2) Kono T, et al : Daikenchuto (TU-100) ameliorates colon microvascular dysfunction via endogenous adrenomedullin in Crohn's disease rat model. J Gastroenterol, Epub ahead of print, 2011 (doi : 10.1007/s00535-011-0438-2).
- 3) Kono T, et al : Anti-colitis and -adhesion effects of daikenchuto via endogenous adrenomedullin enhancement in Crohn's disease mouse model. J Crohn's & Colitis, 4 : 161-170, 2010.
- 4) Kono T, et al : Colonic vascular conductance increased by Daikenchuto via calcitonin gene-related peptide and receptor-activity modifying protein 1. J Surg Res, 150 : 78-84, 2008.
- 5) Iwabu J, et al : Profiling of the compounds absorbed in human plasma and urine after oral administration of a traditional Japanese (kampo) medicine, daikenchuto. Drug Metab Dispos, 38 : 2040-2048, 2011.
- 6) Manabe N, et al : Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 298 : G970-975, 2010.
- 7) Takeda H, et al : Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. Gastroenterology, 134 :

- 2004-2013, 2008.
- 8) Kaley TJ, et al : Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. British Journal of Haematology, 145 : 3-14, 2009.
 - 9) Ali BH: Amelioration of oxaliplatin neurotoxicity by drugs in humans and experimental animals : a minireview of recent literature. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 106 : 272-279, 2009.
 - 10) Park SB, et al : Neuroprotection for oxaliplatin-induced neurotoxicity : what happened to objective assessment? J Clin Oncol, 29 : e553-554, 2011.
 - 11) Durand JP, et al : Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity : results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Oncol, Epub ahead of print, 2011 (doi : 10.1093/annonc/mdr045).
 - 12) Grothey A, et al : Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer : NCCTG N04C7. J Clin Oncol, 29 : 421-427, 2011.
 - 13) Kono T, et al : Efficacy of Goshajinkigan for Peripheral Neurotoxicity of Oxaliplatin in Patients with Advanced or Recurrent Colorectal Cancer. Evid Based Complement Alternat Med, Epub ahead of print, 2009 (doi : 10.1093/ecam/nep200).
 - 14) Nishioka M, et al : The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. Int J Clin Oncol, 16 : 322-327, 2011.
 - 15) Kono T, et al : Preventive effect of goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy : a placebo-controlled double-blind randomized phase II study (the GONE Study). Jpn J Clin Oncol, 39 : 847-849, 2009.
 - 16) Takasuna K, et al : Protective effects of kampo medicines and baicalin against intestinal toxicity of a new anticancer camptothecin derivative, irinotecan hydrochloride (CPT-11), in rats. Jpn J Cancer Res, 86 : 978-984, 1995.
 - 17) Kase Y, et al : The effects of Hange-shashin-to on the content of prostaglandin E2 and water absorption in the large intestine of rats. Biol Pharm Bull, 20 : 954-957, 1997.
 - 18) Kono T, et al : Topical Application of Hangeshashin-to (TJ-14) in the Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. World Journal of Oncology, 1 : 232-235, 2010.
 - 19) Hisha H, et al : Isolation and identification of hematopoietic stem cell-stimulating substances from Kampo (Japanese herbal) medicine, Juzen-taiho-to. Blood, 90 : 1022-1030, 1997.

南山堂 好評書籍のご案内



在宅医療の技とこころ

チャレンジ! 在宅がん緩和ケア

編著

平原佐斗司 梶原診療所在宅サポートセンター
茅根 義和 東芝病院緩和ケア科

◎A5判 246頁 ◎定価 3,570円 (本体3,400円+税5%)

南山堂

〒113-0034 東京都文京区湯島4-1-11
TEL 03-5689-7855 FAX 03-5689-7857 (営業)

URL <http://www.nanzando.com>
E-mail eigyo_bu@nanzando.com

漢方の CAM からの脱出：大建中湯を中心に

河野 透

要約：植物由来物を利用した医薬は代替補完医療 complementary and alternative medicine (CAM) の枠組みの中にあり、エビデンス重視の現代医療では異端的扱いであった。世界中から日本の伝統的医薬である漢方薬が高品質および標準化されている点に注目され始めた。その契機となったのが大建中湯の薬効機序に関する分子レベルの研究である。大建中湯は3つの生薬（山椒^{さんしょう}、乾姜^{かんきょう}、人参^{にんじん}）が含まれ、術後の腸管運動麻痺改善、および腸管血流改善作用が、大建中湯の主要成分である hydroxy- α -sanshool, 6-shogaol を中心にカルシトニン・ファミリー・ペプチドを介して発現していることが明らかとなった。この研究を契機に全国の大学病院で二重盲検プラセボ比較試験が開始された。同時に米国でも臨床試験が行われ大建中湯の有効性がいち早く証明され漢方薬の CAM からの脱出が始まった。

はじめに

世界中で古くから植物由来の抽出物を利用した医療、例をあげればアロパシー医学などが盛んに行われてきたが、欧米諸国では代替補完医療 complementary and alternative medicine (CAM) の枠組みの中にあり、エビデンス重視の現代医療の中に組み込まれることを阻んできた(1)。しかしながら、高騰する医療費削減と合成薬剤の開発、適応の限界から代替補完医療に対する期待感が沸き起こり、年間1億2千万ドル以上の巨額の研究費が投資され、代替補完医療の研究が行われてきた(2)。アメリカの食品医薬品局 (FDA) で認可されるにいたったのは代替補完医療としてではなく、そのような状況下で日本の伝統的医薬である漢方薬の例外的な高品質および標準化されている点である。その契機となったのが大建中湯 (TJ-100, TU-100,

Daikenchuto, DKT) の薬効機序に関する分子レベルの研究である(3-5)。最近まで日本でも、漢方に対する偏見から多くの医師が関心を示すことはなかった。しかし、大建中湯の研究を契機に全国大学病院の80%が参加する大建中湯の二重盲検プラセボ比較試験が2009年から開始された。同時に米国のメイヨークリニックで臨床試験が行われ大建中湯の有効性がいち早く証明された(6)。本稿では、漢方薬が CAM からの脱出を試みる契機となった研究を紹介する。

1. なぜ欧米から漢方が注目されるのか

2002年、WHO 世界保健機構はグローバル戦略として伝統医療を世界中の医療に組み込むように提言していた。日本ではすでに漢方薬が保険医療として組み込まれている。漢方医学は日本独自に発展してきた伝統医療で、起源は中国であるが、中国では中医学として発展してきた。アメリカで代替補完医療が注目されるきっかけは、ある上院議員が長年悩んでいた喘息が herbal medicine で治ったことである。彼が中心となって議会に働きかけ、1992年200万ドルという少額予算で NIH に Office of Alternative Medicine が初めて誕生した。その後、組織は改組され国立補完代替医療センター NCCAM となり、予算は年々増加し、現在では1億2千万ドル以上の巨額の予算で運営されている。風邪治療にエキナセア (Echinacea) が有効であると考えられていたが、大規模臨床試験で無効であると判定され、エビデンス獲得のための臨床試験がことごとく失敗に終わった(2, 7)。そこで困った FDA は安全性、信頼性が極めて高い漢方薬に注目した。従来、アメリカには中国から中医薬が多く輸入されていたが、製品に含まれる重金属、抗生物質、農薬などによるアレルギーなど副作用が多く、医師たちも患者に説明や推奨

キーワード：代替補完医療、漢方、大建中湯、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、クローン病

旭川医科大学 外科学講座・消化器病態外科学分野 (〒078-8510 旭川市緑が丘東 2-1)

E-mail: kono@asahikawa-med.ac.jp 原稿受領日：2010年9月14日、依頼原稿

Title: The Kampo medicine Daikenchuto - Its Exodus from the complementary and alternative medicines. Author: Toru Kono

することをためらっていた。FDAは欧米の医師が納得できるエビデンスレベルの高い薬理作用機序、さらには臨床試験の結果を(株)ツムラと日本の医師に求めてきた。

2. 大建中湯とは

これから述べていく大建中湯(TJ-100, TU-100)は(株)ツムラで抽出されたものである。大建中湯は日本で最も多く使用されている漢方薬である。構成生薬は3種類で山椒(2.2%), 乾姜(5.6%), 人参(3.3%)で、残りはマルトース(糖質)でできている(4)。中医薬にも大建中湯があるが、山椒は入っていない。日本では全て抽出されたエキス製剤である。3D-HPLCで成分をみても多数の化学物質が含まれていることがわかる(図1)。適応症は腹部膨満感、腹部の冷えの改善であるが、実際臨床では術後の腸管運動麻痺改善目的で使用されることが多い(8-10)。

3. 腸管血流増加作用

最初に注目されたのは腸管運動亢進作用で、神経ペプチドでカルシトニン・ファミリー・ペプチドの1つであるCGRP(calcitonin gene related peptide)が大建中湯によって刺激されることであった。さらにアセチルコリン、セロトニンなど神経因子やモチリン、パニ

ロイド受容体に関与することも報告された(11-16)。CGRPは末梢血管拡張作用が最も強いペプチド(17)で、われわれは機序解明が遅れていた腹部の冷えの改善に関与しているという仮説の元に研究を進めた(4, 5)。その結果、CGRPだけでなくCGRP受容体関連因子も大建中湯によって刺激を受けることが明らかとなった。CGRP受容体は恒常的に存在せず、未成熟な受容体であるCRLR(calcitonin receptor-like receptor)が成熟化プロセスに必要で、その成熟化にはRAMP(receptor activity-modifying membrane protein)が必須である。RAMPには3種類のタイプがあり、RAMP1が関与するとCGRP受容体になるが、RAMP2, RAMP3が関与するとCGRPと同じカルシトニン遺伝子関連ペプチドであるADM(adrenomedullin)の受容体に変化することが解明された(図2)(17)。

われわれの実験結果から、大建中湯によってRAMP1, 2, 3のいずれも増加することが明らかとなり、カルシトニン・ファミリー・ペプチドの2つのペプチド、CGRPとADMおよび、その受容体関連因子が大建中湯の血流改善機序に関与していることが示唆された。両ペプチドの生理学的作用で共通しているのは強い末梢血管拡張作用である(17-19)。さらにCGRPは腸管運動亢進作用、分泌作用(20)があり、ADMには抗炎症性サイトカイン作用(21)がある。従って、大建中湯

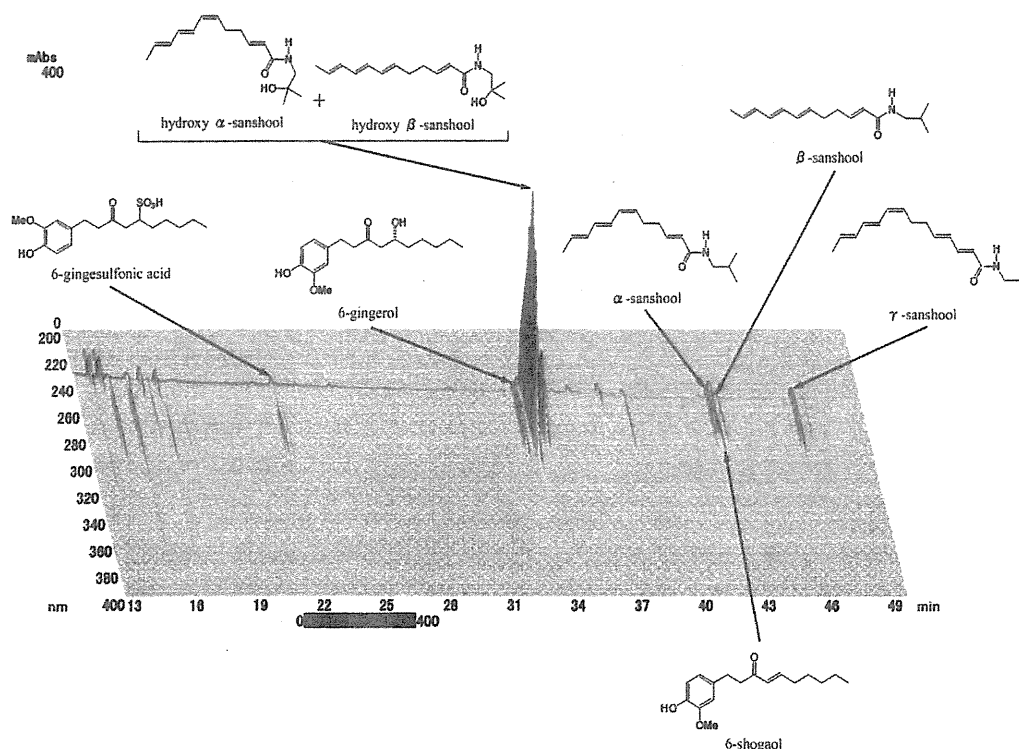


図1 大建中湯の3D-HPLC

3-D HPLC (three-dimensional high-performance liquid chromatography) によって大建中湯(TJ-100, TU-100)の構成生薬に含まれる主要成分以外の農薬、重金属、抗生物質などが含まれていないことが明らかとなった。

の多彩な薬理作用を理解する上で極めて重要なペプチドである。両ペプチドの大きな違いは産生部位であり、CGRP は主に神経終末など神経組織、ADM は主に上皮細胞、平滑筋細胞など非神経組織である。大建中湯が腸管粘膜上皮細胞と感覚神経終末を刺激することで、ADM と CGRP および、受容体関連因子が動員され血流増加が起こることが解明された (図 3)。

次に、構成成分の薬効解析を進めるため、腸管上皮培養細胞を用いた。腸管上皮細胞が ADM を産生することを確認し、大建中湯によって濃度依存性に ADM 産生が起こった。生薬では山椒と乾姜が ADM を産生することを確認した。さらに山椒と乾姜の主成分のランダム試験を行った結果、hydroxy- α -sanshool と 6-shogaol が薬効成分であることが判明した。

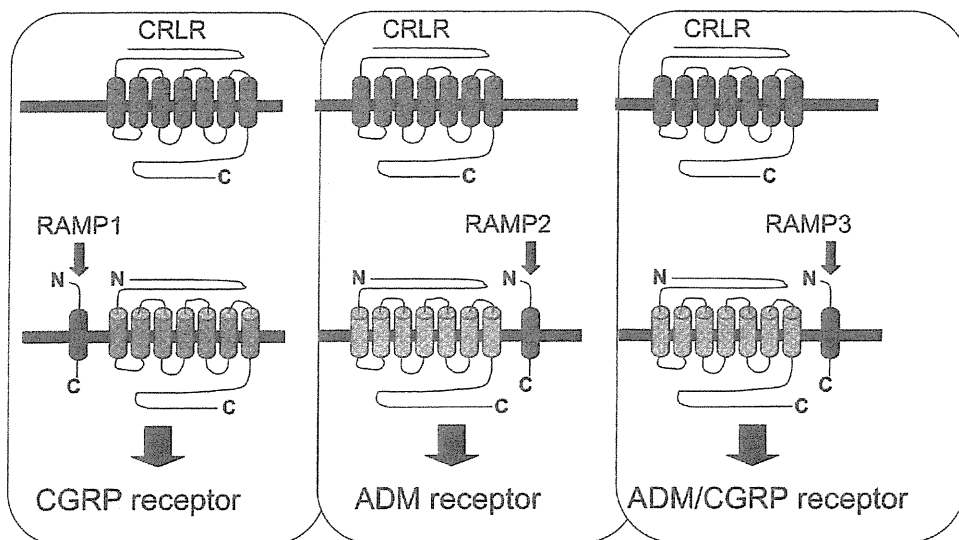


図 2 カルシトニン・ファミリー・ペプチド受容体の成熟化

未成熟受容体 CRLR (calcitonin receptor-like receptor) の成熟化に RAMP (receptor activity-modifying membrane protein) が必須で RAMP1 が成熟化に関与すると CGRP 受容体になるが、RAMP2, RAMP3 が成熟化に関与すると CGRP と同じカルシトニン・ファミリー・ペプチドであるアドレノメデュリン ADM (adrenomedullin) の受容体に変化する。

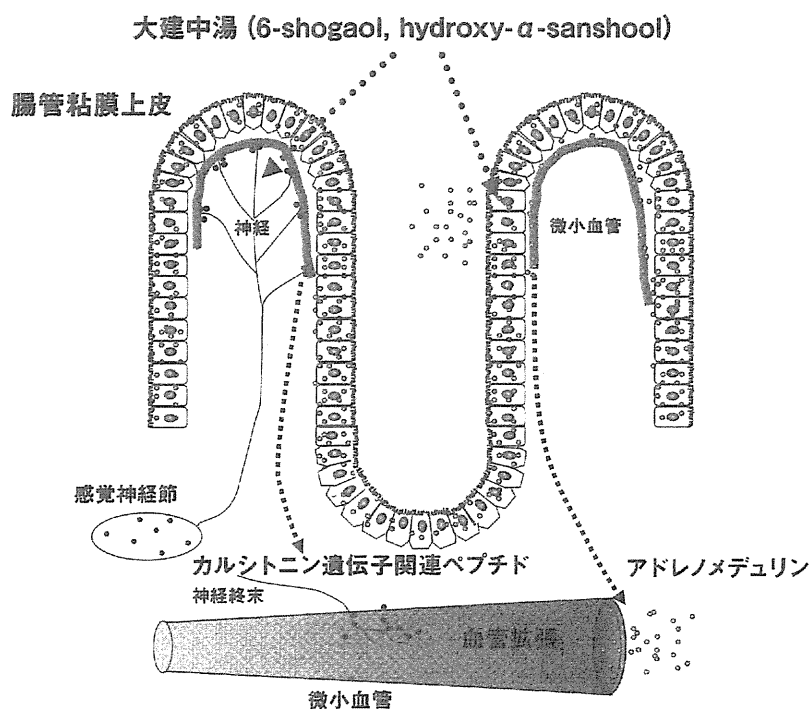


図 3 大建中湯と腸管血流

大建中湯が腸管粘膜上皮細胞と感覚神経終末を刺激することでアドレノメデュリンとカルシトニン遺伝子関連ペプチドおよび受容体関連因子が動員され血流増加が起こることが推察された。

4. クローン病の治療

クローン病は炎症性腸疾患の代表であり原因は特定されていない。30年前には1000人にも満たなかったが、その後患者数は急増し、現在厚労省難病患者登録数から日本全体で13000人以上いると推定されている。欧米では100万人以上と報告されている。クローン病は漢方が確立した時代には存在しなかった疾病である。一時期、厚労省炎症性腸疾患班会議でクローン病に大建中湯を適用することが推奨されたことがあったが、臨床的効果はあるものの作用機序が不明のため、現在では一部の専門医師が使用しているに過ぎない。そのクローン病では腸管血流の減少が動物モデル、および臨床で報告されている(22, 23)。その原因は、繰り返す炎症で神経がダメージを受け、特に血管機能に関与するCGRPが顕著に減少することが考えられている。腸管血流低下のためクローン病の主病変である潰瘍治療が遅延し、肉芽の過剰形成、それに伴う腸管狭窄に関連している。さらに潰瘍病変再発の原因にも考えられ、血流改善が重要な治療ターゲットであることが指摘されているが、具体的な治療法は確立していない(24-26)。

われわれは、大建中湯の適用が減少した腸管血流を改善させ、クローン病の病勢悪化を防ぐことができる

のではないかと考えた(4)。また、ADMには抗炎症性サイトカイン作用が報告されており、クローン病の病因に関与している重要な炎症性サイトカインであるTNF α やINF γ についても研究を進めた(3)。临床上、TNF α 抗体は特効薬的に使用され劇的な効果を生んでいる(27-29)。そこで、大建中湯のクローン病動物モデルにおける炎症性サイトカインへの作用を検討した結果、TNF α とINF γ を抑制することが分かった。また、大建中湯投与後、粘膜障害が軽減し、クローン病変部の血流低下が正常レベルまで改善されることが観察された(投稿中)。クローン病において大建中湯を投与する臨床的意義は、繰り返す炎症でダメージを受け、神経組織が破壊され血流維持に必要なCGRPが減少した病態において、腸管粘膜上皮細胞のADMを刺激しCGRPを補い、血行を改善する可能性と、ADMによる抗炎症性サイトカイン、特にクローン病治療のターゲットであるTNF α やINF γ を抑制し、炎症を制御する可能性の2つが考えられる(図4)。現在、日米でプラセボ使用二重盲検試験が計画されており、その結果が期待される。

まとめ

これまで明らかとなった大建中湯の薬理作用機序を概説した。大建中湯がカルシトニン遺伝子関連ペプチド

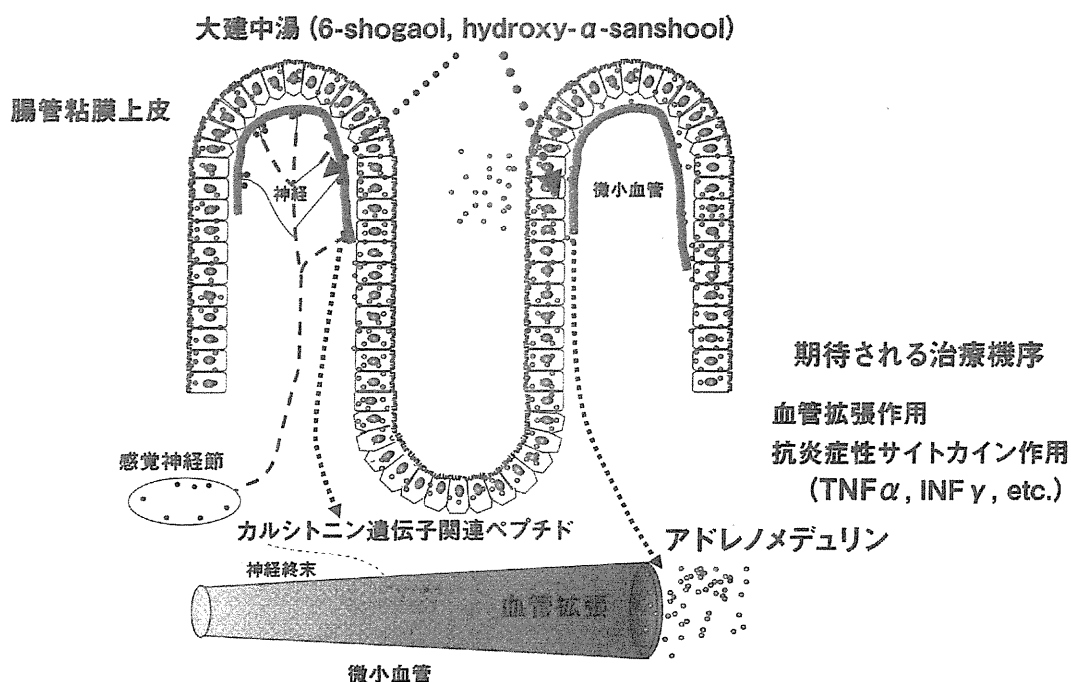


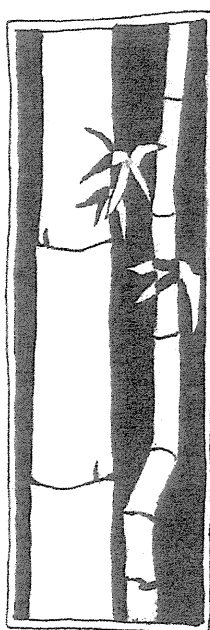
図4 大建中湯とクローン病

クローン病において繰り返す炎症でダメージを受けている神経組織から血流維持に必要なカルシトニン遺伝子関連ペプチドが減少し、血流低下が発生。大建中湯は腸管粘膜上皮細胞のアドレノメデュリンを刺激することで血流を改善する可能性とアドレノメデュリンによる抗炎症性サイトカイン、特にクローン病治療のターゲットであるTNF α やINF γ を抑制し、炎症を制御できる可能性の2つが考えられる。

ドを介して腸管血流増加作用、抗炎症性サイトカイン作用を発現し、腸管血流不全や炎症性サイトカインによって病態形成が起こるとされるクローン病治療に有効である可能性を述べてきた。大建中湯の有効成分が山椒の hydroxy- α -sanshool と乾姜の 6-shogaol であることが判明した。最近の研究で、これらの成分の血中濃度の増加が明らかになった。今後、ますます機序解明が進むものと考えられる。臨床試験では米国メーヨークリニックで正常人の腸管運動促進作用に関して、プラセボ使用による二重盲検試験が行われ、有効性が証明されたことは特筆すべきことである(6)。漢方が代替補完医療から脱出し、西洋薬と同じように使用される時代はすぐそこにあると感じる(4)。

文 献

- 1) Zollman C, et al. BMJ. 1999;319:693-696.
- 2) Turner RB, et al. N Engl J Med. 2005;353:341-348.
- 3) Kono T, et al. J Crohn's & Colitis. 2010;4:161-170.
- 4) Kono T, et al. Surgery. 2009;146:837-840.
- 5) Kono T, et al. J Surg Res. 2008;150:78-84.
- 6) Manabe N, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010;298:G970-G975.
- 7) Sampson W. N Engl J Med. 2005;353:337-339.
- 8) Endo S, et al. Am J Surg. 2006;192:9-13.
- 9) Itoh T, et al. J Int Med Res. 2002;30:428-432.
- 10) Suehiro T, et al. Hepatogastroenterology. 2005;52:97-100.
- 11) Jin XL, et al. Dig Dis Sci. 2001;46:1171-1176.
- 12) Nagano T, et al. Biol Pharm Bull. 1999;22:1131-1133.
- 13) Sato Y, et al. Biol Pharm Bull. 2004;27:1875-1877.
- 14) Satoh K, et al. Jpn J Pharmacol. 2001;86:32-37.
- 15) Satoh K, et al. Dig Dis Sci. 2001;46:250-256.
- 16) Shibata C, et al. Surgery. 1999;126:918-924.
- 17) Brain SD, et al. Physiol Rev. 2004;84:903-934.
- 18) Hinson JP, et al. Endocr Rev. 2000;21:138-167.
- 19) Kitamura K, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1993;192:553-560.
- 20) Kastin AJ. Handbook of Biologically Active Peptides. 2006. p.1005-1011.
- 21) Wu R, et al. Regul Pept. 2003;112:19-26.
- 22) Carr ND, et al. Gut. 1986;27:542-549.
- 23) Hulten L, et al. Gastroenterology. 1977;72:388-396.
- 24) Angerson WJ, et al. Gut. 1993;34:1531-1534.
- 25) McLeod RS, et al. Dis Colon Rectum. 2009;52:919-927.
- 26) Hatoum OA, et al. Ann N Y Acad Sci. 2006;1072:78-97.
- 27) van Assche G, et al. Curr Drug Targets. 2009;25:323-328.
- 28) Yamamoto T, et al. Inflamm Bowel Dis. 2009;15:1460-1466.
- 29) Zabana Y, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2009;31:553-560.



X.H

しなやかに

Impact of Operative Blood Loss on Survival in Invasive Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas

Shunji Nagai, MD, PhD,* Tsutomu Fujii, MD, PhD,* Yasuhiro Kodera, MD, PhD,*
Mitsuro Kanda, MD, PhD,* Tevfik T. Sahin, MD,* Akiyuki Kanzaki, MD,* Suguru Yamada, MD, PhD,*
Hiroyuki Sugimoto, MD, PhD,* Shuji Nomoto, MD, PhD,* Shin Takeda, MD, PhD,*
Satoshi Morita, PhD,† and Akimasa Nakao, MD, PhD*

Objectives: The aim of this study was to determine the prognostic factors and assess the impact of excessive operative blood loss (OBL) on survival after pancreatectomy for invasive ductal adenocarcinoma.

Methods: From the retrospective analysis, 271 patients were eligible for evaluation. Overall survival was assessed to clarify the prognostic determinants, including patient characteristics, perioperative factors, and tumor characteristics.

Results: The overall survival was significantly affected by the amount of OBL. The median survival times were 26.0, 15.3, and 8.7 months for OBL less than 1000, 1000 to 2000, and greater than 2000 mL, respectively (<1000 vs 1000–2000 mL, $P = 0.019$; 1000–2000 vs >2000 mL, $P < 0.0001$). Operative blood loss greater than 2000 mL remained an independent prognostic factor in multivariate analysis ($P = 0.003$; hazards ratio, 2.55). Operative blood loss of 2010 mL was found to be an appropriate cutoff level to predict early mortality within 6 months after resection (sensitivity, 0.660; specificity, 0.739). Male sex, year of resection, and plexus invasion were independently associated with OBL greater than 2000 mL.

Conclusions: Excessive OBL was found to be a prognostic determinant of survival after surgery for pancreatic cancer. Operative blood loss can be used to stratify the risk for pancreatic cancer mortality. Successful curative resection with limited blood loss can contribute to improved survival.

Key Words: pancreatic cancer, operative blood loss, postoperative complication, blood transfusion, prognostic factor

Abbreviations: OBL - operative blood loss, DGE - delayed gastric emptying, ROC - receiver operating characteristic, MST - median survival time, HR - hazards ratio

(*Pancreas* 2011;40: 3–9)

Pancreatic cancer is one of the most difficult malignancies to cure. Curative resection is considered to be the most important factor for determining the outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma.^{1,2} Notably, surgical resection is superior to chemoradiation for locally invasive pancreatic cancer without distant metastases or major arterial invasion and improves survival.³

From the *Department of Surgery II, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi; and †Department of Biostatistics and Epidemiology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Kanagawa, Japan.

Received for publication May 7, 2010; accepted June 30, 2010.

Reprints: Tsutomu Fujii, MD, PhD, Department of Surgery II, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan (e-mail: fji@med.nagoya-u.ac.jp).

No financial support was received for this study.

Preliminary data from this study were presented in part at the 40th anniversary meeting of the American Pancreatic Association and the Japan Pancreas Society, November 2009, Honolulu, HI.

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

The following factors have been reported to be associated with overall survival in pancreatic cancer: patient demographics such as age and sex; histopathologic factors such as tumor size, differentiation, blood vessel or neural invasion, lymph node status, and resection margins; and perioperative factors such as type of resection, operative blood loss (OBL), red blood cell transfusion, operation time, era of resection, and chemotherapy.^{4–15} Operative blood loss and red blood cell transfusion are also significant prognostic determinants for other cancer types, such as hepatocellular carcinoma and gastric cancer.^{16,17} Pancreatectomy is one of the most difficult and challenging operations and sometimes leads to massive blood loss and prolonged operation time. Thus, it seems to be very important to better understand the effect of surgical stress on survival in pancreatic cancer. Although OBL has been proposed as a prognostic factor in several studies of pancreatic cancer,^{5,7,11} no study has demonstrated a stratified risk for cancer mortality for OBL. Furthermore, to the best of our knowledge, no studies have determined whether the amount of OBL may be associated with early cancer mortality.

This was a retrospective study to identify prognostic factors after curative resection of pancreatic cancer. The experience of the large, single-center is favorable for this type of analysis, because experienced surgeons regularly perform pancreatectomies and the postoperative course is under a well-organized perioperative management protocol, which means that there should be little bias regarding treatments. The aim of this study was to detect prognostic factors through comprehensive evaluation, focusing on perioperative factors, particularly OBL. In addition, we wished to statistically clarify the negative impact of OBL on early cancer mortality and determine whether there is a threshold value for increasing the risk of early cancer mortality.

MATERIALS AND METHODS

Patient Selection

Between July 1981 and June 2009, there were 614 operative cases of invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas at the Department of Surgery II, Nagoya University, and 416 patients underwent curative resection. The medical records of these patients were reviewed retrospectively. After resection, the patients were categorized based on the International Union Against Cancer classification system, sixth edition.¹⁸ Patients at stages III and IV were considered inappropriate for this analysis because the influence of invasion to the celiac or superior mesenteric artery would likely mask other factors. Therefore, 104 patients at stage III or IV were excluded from this study, and the remaining 312 patients (204 males and 108 females) were evaluated. After analyzing the operational and anesthetic records, 41 patients were excluded because of insufficient data. Thus, 271 patients were finally included in this study.

Pancreatectomy and Perioperative Management

Pancreatic head resection, including pancreaticoduodenectomy and pylorus-preserved pancreaticoduodenectomy, distal pancreatectomy, or total pancreatectomy was performed based on tumor location and the extent of invasion. Portal resection was performed in combination with standard pancreatectomy in patients with possible or definitive tumor invasion. Operative blood loss was calculated by adding the contents of suction containers to the weight of laparotomy sponges at the end of each surgical procedure. Unless contraindicated by the patient's condition, or for another reason, adjuvant chemotherapy was applied for all patients using a treatment regimen based on the protocols available at the time of treating each patient. Chemotherapeutics consisted of 5-fluorouracil or gemcitabine. Postoperative complications occurring during hospitalization were evaluated based on a modified Clavien grading system: grade 1, deviation from the normal postoperative course without the need for therapy; grade 2, complications requiring pharmacologic treatment; grade 3, complications requiring surgical, endoscopic, or radiologic intervention (3a/b: without/with general anesthesia); grade 4, life-

threatening complications requiring intensive care; and grade 5, death.^{19,20} To estimate pancreatic fistula, the classification of the International Study Group of Pancreatic Fistula was applied, and grade B (fistula requiring therapeutic intervention) or higher was regarded as significant.²¹ The diagnosis of delayed gastric emptying (DGE) was based on the classification of the International Study Group of Pancreatic Surgery, and grade B or higher was regarded as significant.²²

Potential Prognostic Factors

Potential prognostic factors included patient characteristics and perioperative factors. Perioperative factors included type of resection, operation time, OBL, and intraoperative red blood cell transfusion. The effects of intraoperative radiation therapy and adjuvant chemotherapy on survival were also evaluated. Because tumor characteristics may affect overall survival or perioperative morbidity, all resected tumors were analyzed histopathologically and evaluated as potential prognostic factors. Resection margin and invasion of the portal vein system, arterial system, and extrapancreatic nerve plexus were determined microscopically.

TABLE 1. Univariate Log-Rank Analysis of Patient Characteristics and Perioperative Factors

	No. Patients	1-Year, %	3-Year, %	MST, mo	P
Overall	271	59.9	22.3	14.6	
Age (mean \pm SD, 63.3 \pm 9.1), yr					
<70	196	63.7	24.6	15.7	
\geq 70	75	47.9	14.6	11.2	0.187
Sex					
Male	173	58.7	19.0	14.5	
Female	98	62.2	29.1	14.7	0.432
Type of resection*					
Pancreatic head resection	198	60.5	23.7	15.3	0.010
Distal pancreatectomy	48	70.2	19.0	16.5	0.024
Total pancreatectomy	25	34.0	17.0	8.6	
Operation time (mean, 7.7 \pm 2.1), h					
\leq 8	149	66.9	30.8	21.1	
>8	122	53.1	13.9	12.8	0.014
OBL (mean, 1693 \pm 1734), mL [†]					
<1000	102	82.0	35.6	26.0	
1000–2000	102	58.9	23.5	15.3	0.019
>2000	67	32.9	5.2	8.7	<0.0001
Red blood cell transfusion					
Yes	104	41.3	11.3	10.7	
No	167	74.3	31.1	23.7	<0.0001
Adjuvant chemotherapy					
Yes	158	71.1	22.7	19.2	
No	90	40.9	20.0	9.9	0.003
Intraoperative radiation therapy					
Yes	163	59.6	14.3	15.2	
No	108	61.1	36.6	14.6	0.068
Year of resection [‡]					
1981–1990	25	28.0	16.0	8.6	0.004
1991–2000	75	59.5	18.0	14.0	0.153
2001–2009	171	66.7	22.6	17.9	

*P values for pancreatic head resection versus total pancreatectomy and distal versus total pancreatectomy.

[†]P values for less than 1000 versus 1000 to 2000 mL and 1000 to 2000 versus Greater than 2000 mL.

[‡]P values for 1981–1990 versus 2001–2009 and 1991–2000 versus 2001–2009.

MST indicates median survival time.

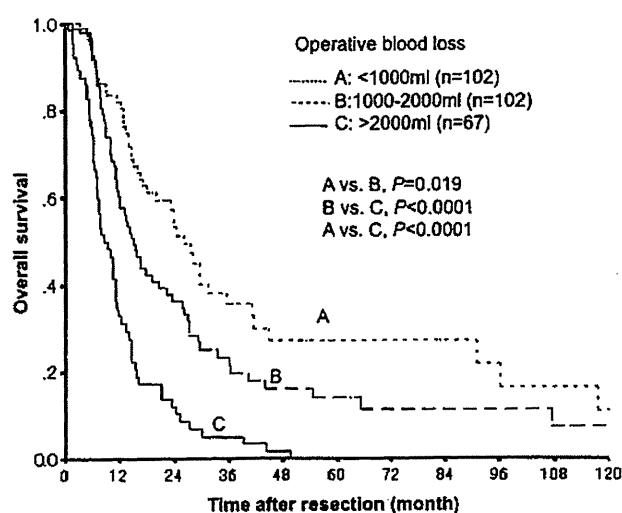


FIGURE 1. Overall survival of patients classified according to OBL. The patients were classified into 3 groups according to OBL of less than 1000 mL ($n = 102$; A), 1000 to 2000 mL ($n = 102$; B), and greater than 2000 mL ($n = 67$; C). The MSTs were 26.0, 15.3, and 8.7 months, respectively.

The impact of each factor on survival was evaluated to determine independent prognostic factors. In addition, the possible risk factors related to excessive blood loss were assessed. Any deaths occurring during hospitalization and deaths related to complications were excluded from the survival analysis because the purpose of this study was elucidating the negative effect of OBL on recurrence of cancer; only cancer-related deaths were included in the survival analysis.

Statistical Analysis

The overall survival rates were estimated using the Kaplan-Meier method, and the differences in the survival curves were analyzed using a log-rank test. Multivariate analysis was performed using the Cox regression model, which included variables with a log-rank test P value of less than 0.05 as covariates in the final model. The outcome was total mortality, excluding deaths attributed to complications. To analyze the risk factors related to excessive OBL, differences in the numerical data between the 2 groups were examined using a χ^2 test for univariate analysis and logistic regression analysis for multivariate analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to estimate the cutoff level for early mortality after pancreatectomy. To detect the cutoff level, we analyzed the point of intersection of the ROC curve and the 45-degree line crossing from the right upper to the left lower corner and detected the intersection point closest to the left upper corner. Data are shown as means \pm SD or medians with 95% confidence intervals. The software package SPSS (version 16.0; SPSS Japan Inc, Tokyo, Japan) was used for statistical analysis, and the level of significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

The patient characteristics are summarized in Table 1. The mean age was 63.3 ± 9.1 years, and 75 (27.7%) of 271 patients were older than 70 years. The mean operation time and OBL were 7.7 ± 2.1 hours and 1693 ± 1734 mL, respectively. The MST was 14.6 months (range, 12.8–16.5 months), with 1-, 3- and 5-year survival rates of 59.9%, 22.3%, and 13.5%, respec-

tively. Adjuvant chemotherapy was indicated in 158 patients, and intraoperative radiation therapy was performed in 163 patients.

Evaluation of Prognostic Factors for Total Mortality

In univariate analyses, OBL, operation time, intraoperative red blood cell transfusion, adjuvant chemotherapy, and year of resection were significant prognostic factors (Table 1). Patients were classified into 3 groups according to OBL. Of the 271 patients, the OBL was less than 1000, 1000–2000, and greater than 2000 mL in 102, 102, and 67 patients, respectively. The overall survival rate decreased significantly with increasing blood loss (Fig. 1). The MSTs for OBL of less than 1000, 1000–2000, and greater than 2000 mL were 26.0, 15.3, and 8.7 months, respectively (<1000 vs 1000 – 2000 mL, $P = 0.019$; 1000 – 2000 vs >2000 mL, $P < 0.0001$; <1000 vs >2000 mL, $P < 0.0001$). When the patients were classified into 2 groups according to operation time of less than 8 hours ($n = 149$) and longer than 8 hours ($n = 122$), the MST was significantly shorter in the longer-than-8-hour group than in the less-than-8-hour group (12.9 vs 21.1 months, $P = 0.014$). The MST for patients with red blood cell transfusion versus those without was 10.7 versus 23.7 months ($P < 0.0001$).

We also evaluated the association between tumor characteristics and survival. Tumor size larger than 2 cm ($P = 0.0009$), not

TABLE 2. Univariate Log-Rank Analysis of Tumor Characteristics

	No. Patients	1-Year, %	3-Year, %	MST, mo	P
Tumor size, cm					
<2	44	82.3	41.0	27.1	
≥ 2	227	56.0	18.9	14.0	0.0009
Differentiation*					
Well	42	79.5	48.6	35.6	
Moderate or poor	229	55.8	15.5	14.0	0.0003
Invasion of the anterior pancreatic capsule*					
Positive	157	52.5	18.7	12.8	
Negative	114	68.1	26.2	16.4	0.032
Invasion of retroperitoneal tissue*					
Positive	192	55.6	20.8	14.0	
Negative	79	68.5	25.2	17.1	0.078
Portal invasion*					
Positive	121	47.0	12.7	11.7	
Negative	150	70.4	30.0	23.2	<0.0001
Arterial invasion*					
Positive	31	34.9	16.3	11.2	
Negative	240	63.1	23.3	15.6	0.033
Plexus invasion*					
Positive	67	34.2	11.5	10.6	
Negative	204	68.1	26.1	19.2	<0.0001
Lymph node metastasis*					
Positive	178	56.4	16.6	13.8	
Negative	93	65.6	31.4	17.9	0.012
Resection margin*					
Positive	76	39.1	12.8	9.9	
Negative	195	66.1	25.0	41.6	<0.0001

*Microscopic findings.

well-differentiated tumor ($P = 0.0003$), invasion of the anterior pancreatic capsule ($P = 0.032$), portal invasion ($P < 0.0001$), arterial invasion ($P = 0.033$), plexus invasion ($P < 0.0001$), lymph node metastasis ($P = 0.012$), and positive resection margin ($P < 0.0001$) were significantly associated with poor prognosis (Table 2).

Multivariate survival analysis was performed to determine which of the potential prognostic factors were independent predictors for survival (Table 3). Operative blood loss greater than 2000 mL ($P = 0.003$ vs < 1000 mL), adjuvant chemotherapy ($P < 0.0001$), not well-differentiated tumor ($P = 0.002$), and plexus invasion ($P = 0.014$) remained independent factors, with HRs of 2.55, 0.43, 2.39, and 1.76, respectively. By contrast, operation time, intraoperative red blood cell transfusion, and year of resection were not independent factors. Similarly, after performing multivariate analysis with thresholds for OBL (500, 750, 1000, 1500, and 2000 mL), the P value was 0.005 for the threshold of 2000 mL, whereas the other thresholds were not significant. The P values for the thresholds of 500, 750, 1000, and 1500 mL were 0.818, 0.224, 0.095, and 0.330, respectively.

To assess the association between OBL and red blood cell transfusion, patients were classified into 4 groups (A, OBL ≤ 2000 mL and transfusion [–]; $n = 155$; B, OBL ≤ 2000 mL and transfusion [+]; $n = 49$; C, OBL > 2000 mL and transfusion [–]; $n = 12$; and D, OBL > 2000 mL and transfusion [+]; $n = 55$), and the overall survival was compared among these groups (Fig. 2). The effect of red blood cell transfusion was significant when OBL was 2000 mL or less (ie, A vs B, $P = 0.011$) but not significant when OBL was greater than 2000 mL (ie, C vs D, $P = 0.596$). Furthermore, OBL greater than 2000 mL was a significant factor, when excluding the influence of red blood cell transfusion (ie, A vs C, $P = 0.003$ and B vs D, $P = 0.003$). Finally, there was no significant difference in overall survival between patients with OBL greater than 2000 mL without transfusion and patients with OBL 2000 mL or less with transfusion (ie, B vs C, $P = 0.256$).

TABLE 3. Multivariate Cox Regression Analysis

	HR	95% CI	P
Total pancreatectomy	1.42	0.87–2.32	0.159
Operation time > 8 h	1.08	0.70–1.65	0.737
OBL, mL			
1000–2000*	1.69	0.87–2.22	0.173
> 2000 *	2.55	1.35–4.35	0.003
Red blood cell transfusion	1.17	0.74–1.84	0.499
Adjuvant chemotherapy	0.43	0.29–0.64	< 0.0001
Year of resection, 1981–1990	1.48	0.85–2.59	0.166
Tumor size ≥ 2 cm	1.63	0.96–2.76	0.071
Not well differentiated	2.39	1.39–4.13	0.002
Invasion of the anterior pancreatic capsule†	1.08	0.75–1.55	0.672
Portal invasion†	1.33	0.92–1.93	0.133
Arterial invasion†	0.78	0.45–1.35	0.378
Plexus invasion†	1.76	1.12–2.77	0.014
Lymph node metastasis†	1.11	0.72–1.71	0.625
Resection margin†	1.37	0.97–1.95	0.078

* P values versus less than 1000 mL.

†Microscopic findings.

HR indicates hazards ratio.

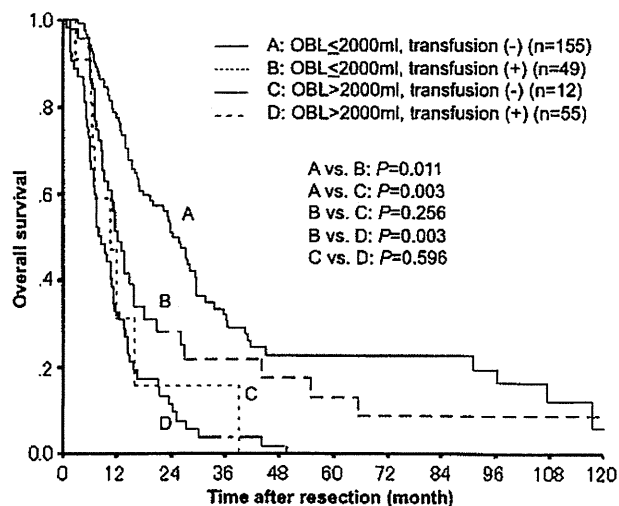


FIGURE 2. Overall survival of patients classified according to OBL and red blood cell transfusion. Patients classified into 4 groups based on blood loss of 2000 or less or of greater than 2000 mL and with versus without red blood cell transfusion (A, blood loss of 2000 mL or less and transfusion [–]; $n = 155$; B, blood loss of 2000 mL or less and transfusion [+]; $n = 49$; C, blood loss greater than 2000 mL and transfusion [–]; $n = 12$; and D, blood loss greater than 2000 mL and transfusion [+]; $n = 55$). The MSTs were 24.4, 12.1, 10.7, and 8.7 months in groups A, B, C, and D, respectively.

Prediction of Early Mortality After Pancreatectomy

Early mortality was defined as death within 6 months after pancreatectomy. Receiver operating characteristic curve analysis was used to determine the relationship between OBL and early mortality (Fig. 3). The area under the curve was 0.751, and

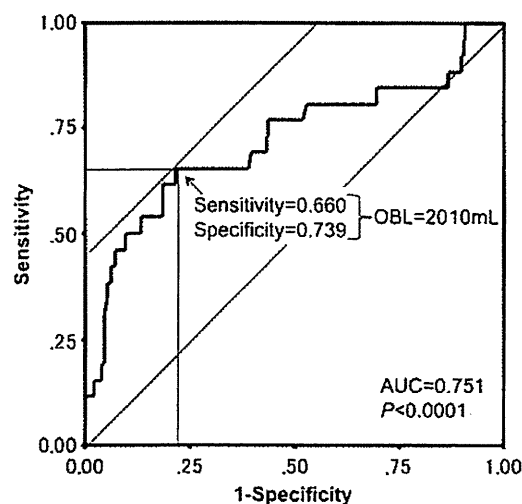


FIGURE 3. Receiver operating characteristic curve for blood loss as a predictor of early mortality (within 6 months after surgery). To detect the cutoff level for the prediction of early mortality, the point of intersection of the ROC curve and the 45-degree line crossing from the right upper to the left lower corner was determined. At the closest intersection point to the left upper corner, the sensitivity and the specificity were 0.660 and 0.739, respectively, at which the OBL was equivalent to 2010 mL. AUC indicates area under the curve.

$P < 0.0001$. Thus, OBL seems to be a good parameter to predict mortality within 6 months after resection. The closest intersection point to the left upper corner of the ROC curve and the 45-degree line crossing from the right upper to the left lower corner is shown in Figure 3. At the point of intersection, the sensitivity and the specificity were 0.660 and 0.739, respectively. The OBL at this point was equivalent to 2010 mL, which can be regarded as an appropriate cutoff level for the prediction of early mortality after a pancreatectomy for invasive ductal adenocarcinoma.

Risk Factors for Excessive Blood Loss

Our results previously described in this article show that excessive blood loss, particularly blood loss greater than 2000 mL,

was associated with poor prognosis. Therefore, the possible risk factors related to OBL greater than 2000 mL were evaluated for patient and tumor characteristics. Table 4 shows the results of the univariate analyses. On multivariate analysis, all variables found to be significant in the univariate analyses, except for positive resection margin, were independently associated with OBL greater than 2000 mL (male: $P = 0.009$, HR = 2.76; year 1981–1990: $P < 0.0001$, HR = 13.69; year 1991–2000: $P < 0.0001$, HR = 4.08; plexus invasion: $P < 0.0001$, HR = 2.83; resection margin: $P = 0.284$, HR = 1.54). The correlation between operation time and blood loss was also analyzed and found to be significant ($P < 0.0001$; correlation coefficient, 0.528; data not shown).

TABLE 4. Possible Risk Factors for Blood Loss Greater than 2000 mL

	OBL >2000 mL No. Patients (%)	P^*	Odds Ratio (95% CI)
Tumor size, cm			
≥2	61/227 (26.9)	0.072	2.27 (0.91–5.64)
<2	6/44 (13.6)		
Differentiation			
Not well	58/229 (25.3)	0.703	1.17 (0.53–2.60)
Well	9/42 (21.4)		
Invasion of the anterior pancreatic capsule [†]			
Positive	35/157 (22.3)	0.276	0.74 (0.42–1.28)
Negative	32/114 (28.1)		
Invasion of retroperitoneal tissue [†]			
Positive	53/192 (27.6)	0.087	1.77 (0.92–3.42)
Negative	14/79 (17.7)		
Portal invasion [†]			
Positive	35/121 (28.9)	0.150	1.50 (0.86–2.61)
Negative	32/150 (21.3)		
Arterial invasion [†]			
Positive	10/31 (32.2)	0.301	1.53 (0.68–3.44)
Negative	57/240 (23.8)		
Plexus invasion [†]			
Positive	30/67 (47.8)	<0.0001	3.66 (2.01–6.66)
Negative	37/204 (18.1)		
Lymph node metastasis			
Positive	46/178 (25.8)	0.555	1.20 (0.66–2.16)
Negative	21/93 (22.6)		
Resection margin [†]			
Positive	26/76 (34.2)	0.025	1.96 (1.08–3.54)
Negative	41/195 (21.0)		
Age, yr			
≥70	17/75 (22.7)	0.627	0.86 (0.46–1.60)
<70	50/196 (25.5)		
Sex			
Male	54/173 (31.2)	0.001	2.97 (1.52–5.78)
Female	13/98 (13.3)		
Year of resection [‡]			
1981–1990	17/25 (68.0)	<0.0001	14.4 (5.5–37.3)
1991–2000	28/75 (37.3)	<0.0001	4.0 (2.1–7.7)
2001–2009	22/171 (12.9)		

* χ^2 analysis.

[†]Microscopic findings.

[‡]Univariate P values for 2001–2009 versus 1981–1990 and 2001–2009 versus 1991–2000.

Postoperative Complications

Postoperative complications of grade 3 or higher occurred in 29.5% of patients (3a, 71; 3b, 6; 4, 3). In patients with OBL of 2000 mL or less and greater than 2000 mL, the rates of complications of grade 3 or higher were 27.5% (56/204; 3a, 53; 3b, 2; 4, 1) and 35.8% (24/67; 3a, 18; 3b, 4; 4, 2), respectively ($P = 0.193$). There was no difference between these 2 groups regarding the rates of pancreatic fistula, bile leak, postoperative bleeding, severe infection, cardiopulmonary dysfunction, or liver dysfunction (data not shown). The development of DGE was significantly associated with greater blood loss ($P < 0.0001$; 18.5% [12/65] for ≤ 2000 mL vs 4.4% [9/203] for > 2000 mL [data not available in 3 patients]).

DISCUSSION

The outcomes of pancreatic cancer are continuing to improve, but this cancer remains a devastating disease. There may be several reasons that contribute to the improved outcomes, including advances in surgical techniques, availability of novel antineoplastic agents, development of diagnostic tools, and patient education.^{23–25} In this study, we evaluated potential prognostic factors by using comprehensive and specific analyses and found that excessive blood loss was significantly and negatively associated with the survival of patients with invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas.

In other studies,^{5,11} blood loss of 400 or 750 mL was proposed as a threshold for prognostic determinant. However, it is possible that these earlier studies ignored the stratified risk of blood loss because they only compared survival between 2 groups that were divided at these cutoff values. To date, no study has conducted a detailed statistical analysis by classifying patients into several groups based on the level of OBL in pancreatic cancer. When the thresholds were set at 1000 and 2000 mL, the overall survival was significantly affected based on the comparison among these 3 groups. Thus, these results propose a staging system to explain the stratified risk of OBL. This also clearly demonstrates the negative influence of OBL on survival after a pancreatectomy.

Moreover, OBL greater than 2010 mL was a sensitive and specific cutoff level to predict early mortality within 6 months after pancreatectomy for invasive ductal adenocarcinoma. Meanwhile, no studies have proposed a prediction level for early mortality. Surgical stress can deteriorate the patient's condition, which may increase susceptibility to complications or accelerate tumor progression. When considering the overall survival in patients with pancreatic cancer, it was unclear how much surgical stress can be significant. Our results suggest that OBL greater than 2010 mL significantly increases the possibility of early mortality, and this factor may be a surrogate parameter for fatal surgical stress. In recent years, the amount of blood loss has rarely exceeded 2000 mL because of improvements in surgical techniques. However, it is not uncommon to experience excessive blood loss in a resection of advanced pancreatic cancer, particularly when portal resection or plexus dissection is needed. In such situations, this cutoff level is valuable to realize the risk of serious sequelae.

There are several explanations for the negative effects of excessive blood loss. Excessive hemorrhage during operation may cause tumor manipulation, which may spread the tumor into the blood stream and may cause recurrence.^{26,27} In addition, large amounts of blood loss are associated with elevated levels of interleukins 1 and 6 and tumor necrosis factor due to intraoperative hypotensive episodes, which could increase the risk for early postoperative mortality.^{17,28,29} In our study, we excluded deaths during the first hospitalization and any related complica-

tions. It is assumed that excessive blood loss is associated with recurrence of pancreatic cancer. Of note, excessive OBL was not associated with the occurrence of postoperative complications, except for DGE. The lack of a significant relationship between the occurrence of major postoperative complications and OBL greater than 2000 mL means that the adverse effect of high-volume blood loss is latent and difficult to realize during the early postoperative period. Although these explanations are speculations, the possibility of a poor prognosis after excessive blood loss should be taken into consideration.

The mechanisms involved in the adverse effects of red blood cell transfusion may be related to impaired immunity or enhanced inflammation, which may lead to tumor growth or recurrence, although there is no definitive explanation for this.^{30,31} Transfusion has been proposed as a prognostic factor in other malignancies.^{11,16,32} On the other hand, in other studies of pancreatic cancer, OBL rather than red blood cell transfusion was an independent factor,^{5,7,11} which is consistent with the results of this present study. When analyzing the prognostic factors overall, the influence of high blood loss possibly biased that of red blood cell transfusion, which explains why red blood cell transfusion was not an independent factor in multivariate analysis. However, red blood cell transfusion had a significant influence on survival when blood loss was 2000 mL or less. Although the effect of excessive blood loss on survival was more pronounced than that of red blood cell transfusion, the survival rate could be improved by avoiding red blood cell transfusion because, as shown in Figure 2, the survival rate was better in patients without transfusion than in patients with transfusion if the OBL was 2000 mL or less.

Established surgical techniques are essential for the resection of advanced pancreatic cancer.³³ Portal resection and plexus dissection are more performed in our institution than in other institutions to achieve curative resection.² According to our results, blood loss significantly increased when the tumor invaded the plexus, but invasion remained an independent prognostic factor. These results indicate that the negative effect of excessive blood loss and the aggressiveness of the tumor itself may independently affect prognosis. Thus, reducing blood loss in resectable advanced pancreatic cancer could provide further improvements in survival.

It is necessary to continue to improve and develop new surgical methods to reduce blood loss. More complicated procedures in a pancreatectomy involve dissection around the portal vein, the superior mesenteric artery, and the plexus. In our institution, the Anthron catheter (Toray Medical, Chiba, Japan), an antithrombogenic catheter made from a heparinized hydrophilic polymer, is implanted during resection of the portal vein.³⁴ This catheter helps to reduce the pressure of the superior mesenteric vein during portal clamping and facilitates dissection around the portal, splenic, and inferior mesenteric veins, thus decreasing blood loss. The mesenteric approach, which is routinely performed in our institution, also prompts the ligation of efferent vessels such as the gastroduodenal and inferior pancreaticoduodenal arteries, thus allowing us to safely perform portal resection and to successfully complete radical lymph node dissection around the superior mesenteric artery and the portal vein.² It is hoped, despite the lack of hard evidence, that these sophisticated surgical procedures and novel ideas enable pancreatic resection with minimal blood loss, leading to improved survival. From this point of view, the year of resection should have been an important prognostic factor, whereas it was actually found not to be an independent prognostic factor in the multivariate analysis, suggesting that the year of resection is simply a proxy for operative techniques and, ultimately, OBL.