

コンセンサス 治療

2011

Consensus of Cancer Therapy

特集 膵癌の診断と治療 2011～2013

CONTENTS

巻頭言

「膵癌（膵管癌）の現状と将来展望」…………… 114

1. 膵癌の診断・治療の進め方…………… 117

2. 膵癌の診断

(1) 腫瘍マーカー、膵液解析…………… 119

(2) 超音波診断& FNA…………… 124

(3) CT, MRI (MRCP), PET (鑑別診断を中心に)… 128

3. 膵癌の外科的治療

(1) 膵頭十二指腸切除術…………… 135

(2) 膵体尾部切除術 (DP) と腹腔動脈合併切除を
伴う膵体尾部切除 (DP-CAR)…………… 139

膵癌の術後補助療法…………… 143

膵癌の転移治療

化学療法・内視鏡的十二指腸ステント… 147

肝転移に対するバイパス術…………… 149

膵癌の緩和ケア…………… 154

膵癌の臨床試験…………… 159

膵癌の分子標的治療…………… 162

膵癌の放射線(化学)治療…………… 165

膵癌の免疫療法…………… 168

膵癌の遺伝子検査…………… 171

Web版公開中

コンセンサス癌治療 検索

<http://www.cancertherapy.jp>

医学的出版

5.

切除不能膵癌の治療

(3) 化学療法

国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科

上野 秀樹 / 奥坂 拓志

Hideki Ueno / Takuji Okusaka

はじめに

切除不能膵癌（術後再発例を含む）に対しては、化学療法の延命効果がランダム化比較第Ⅲ相試験（以下、第Ⅲ相試験）により証明されており、標準治療として認識されている。2011年7月現在における切除不能膵癌に対する国際的な標準治療は、ゲムシタビン（GEM, ジェムザール[®]）である。GEMは代謝拮抗薬に分類される抗癌剤で、北米にて行われた第Ⅲ相試験にてフルオロウラシル（5-FU）よりも良好な症状緩和効果と延命効果を有することが示された〔生存期間中央値（MST）：GEM 5.65カ月 vs. 5-FU 4.41カ月, $p = 0.0025$ 〕¹⁾。これを受けて米国では1996年より膵癌に対する使用が承認され、わが国でも2001年に保険適用が認められた。

その後、わが国においては、5-FUのプロドラッグであるテガフルとモジュレーター配合剤であるTS-1（ティーエスワン[®]）の開発が膵癌に対して進められ、第Ⅱ相試験にて良好な奏効割合が示されたことから、2006年に膵癌に対する保険適用が承認された。TS-1は経口薬という利便性を有することから、GEM単独に対する非劣性を証明することを目的に日本と台

湾の国際共同第Ⅲ相試験が行われた（GEST試験）。GEST試験の結果は2011年の米国臨床腫瘍学会（ASCO 2011）で公表され、GEMに対するTS-1の非劣性が示された（MST：TS-1群 9.7カ月 vs. GEM群 8.8カ月, $p < 0.001$ ）²⁾。

一方、GEMの登場以来、より優れた治療の開発を目的とした研究も積極的に展開された。そのなかでもっとも注力されたのがGEMと他の抗癌剤との併用療法（GEM + α ）であったが、そのほとんどは第Ⅲ相試験でGEM単独に対する延命効果を証明できずに終了している（表1）。それらのなかで、GEMとEGFRチロシンキナーゼ阻害薬のエルロチニブ（タルセバ[®]：膵癌はわが国では2011年7月承認）との併用療法に関しては、北米で行われた第Ⅲ相試験（PA.3試験）にてGEM単独に対する生存期間の優越性が示されたことから（MST：GEM + エルロチニブ群 6.24カ月 vs. GEM群 5.91カ月, $p = 0.038$ ）³⁾、2005年より米国での使用が承認されている。しかし、生存期間の差が大きくなかったことから副作用やコストに見合う臨床的意義を疑問視する声もあり、GEM単独に置き換わる位置づけにはなっていない。

なお、GEM + α 療法に関しては

メタアナリシスが行われており、PSが0~1と良好な患者に対してはGEM単独よりもGEM + α 療法の生存期間が良好なことが報告されている。また、GEM + プラチナ系抗癌剤やGEM + 5-FU系抗癌剤の併用療法に関しては、個々の第Ⅲ相試験では延命効果が証明されなかったものの、メタアナリシスではGEM単独よりも生存期間が良好であったことが示されている⁴⁾。GEM + 5-FU系抗癌剤の併用療法に関してはわが国ではGEM + TS-1療法の研究が進められ、第Ⅱ相試験で良好な奏効割合を示したことから、上述したGEST試験にてGEM単独に対するGEM + TS-1療法の優越性も検討された。その結果、GEM + TS-1療法はGEM単独よりも生存期間が長い傾向にあったが、統計学的な有意差は証明されなかった（MST：GEM + TS-1群 10.1カ月 vs. GEM群 8.8カ月, $p = 0.15$ ）²⁾。以上より、GEM + プラチナ系抗癌剤やGEM + 5-FU系抗癌剤の併用療法に関しては、GEM単独よりも良好な生存期間を示すことが（とくにPS良好例において）示唆されているが、単独の第Ⅲ相試験では優越性は証明されておらず、標準治療には位置づけられていない。

以上より、1990年代後半にGEM

表1 進行膵癌に対するGEM + α療法の第Ⅲ相試験

治療群	生存期間中央値(月)	p値	報告者	文献
GEM vs. GEM + 5-FU	5.4 vs. 6.7	0.09	Berlin	J Clin Oncol, 2002
GEM vs. GEM + 5-FU + ロイコボリン	6.2 vs. 5.9	0.68	Riess	ASCO, 2005
GEM vs. GEM + カペシタビン	7.2 vs. 8.4	0.23	Herrmann	J Clin Oncol, 2007
GEM vs. GEM + カペシタビン	6.2 vs. 7.1	0.08	Cunningham	J Clin Oncol, 2009
GEM vs. GEM + TS-1	8.8 vs. 10.1	0.15	Ioka	ASCO, 2011
GEM vs. GEM + シスプラチン	4.6 vs. 6.9	0.48	Colucci	Cancer, 2002
GEM vs. GEM + シスプラチン	6.0 vs. 7.5	0.15	Heinemann	J Clin Oncol, 2006
GEM vs. GEM (FDR*) + オキサリプラチン	7.1 vs. 9.0	0.13	Louvet	J Clin Oncol, 2005
GEM vs. GEM (FDR*) + オキサリプラチン	4.9 vs. 5.7	0.22	Poplin	J Clin Oncol, 2009
GEM vs. GEM + イリノテカン	6.6 vs. 6.3	0.79	Rocha Lima	J Clin Oncol, 2004
GEM vs. GEM + イリノテカン	6.5 vs. 6.4	0.97	Stathopoulos	Br J Cancer, 2006
GEM vs. GEM + エキサテカン	6.2 vs. 6.7	0.52	Abou-Alfa	J Clin Oncol, 2006
GEM vs. GEM + ベメトレキセド	6.3 vs. 6.2	0.85	Oettle	Ann Oncol, 2005
GEM vs. GEM + マリマスタット	5.4 vs. 5.4	0.95	Bramhall	Br J Cancer, 2002
GEM vs. GEM + ティピファンブ	6.0 vs. 6.4	0.75	Van Cutsem	J Clin Oncol, 2004
GEM vs. GEM + エルロチニブ	5.9 vs. 6.2	0.038	Moore	J Clin Oncol, 2007
GEM vs. GEM + セツキシマブ	5.9 vs. 6.3	0.23	Philip	J Clin Oncol, 2010
GEM vs. GEM + ベバシズマブ	5.9 vs. 5.8	0.95	Kindler	J Clin Oncol, 2010
GEM vs. GEM + アクシチニブ	8.3 vs. 8.5	0.54	Kindler	Lancet Oncol, 2011

*FDR: 定速静注法

表2 第Ⅲ相試験もしくはメタアナリシスの結果

試験治療群	試験数	患者数 (試験群)	ハザード比	95%信頼区間
GEM + エルロチニブ ³⁾	1	285	0.82	0.69~0.99
GEM + プラチナ系 ⁴⁾	5	623	0.85	0.76~0.96
GEM + 5-FU系 ⁴⁾	6	901	0.90	0.81~0.99
GEM + カペシタビン**	3	468	0.86	0.75~0.98
GEM + TS-1 ²⁾	1	275	0.88	0.71~1.08***
FOLFIRINOX ⁵⁾	1	171	0.57	0.45~0.73

*GEM単独群を1としたときの試験治療群のHazard ratio for death

Cunningham et al. J Clin Oncol 2009 *97.5%信頼区間

➤GEM + プラチナ系, GEM + 5-FU系, GEM + カペシタビンに関しては, 第Ⅲ相試験単独ではなくメタアナリシスにて有意差が示されている

が登場してから10年以上にわたってGEM単独よりも明らかに優れた延命効果を示す治療法を見いだせない状況が続いていたが, 2010年のASCOにて5-FU/ロイコボリン(LV)とイリノテカン(CPT-11)とオキサリプラチン(L-OHP)の併用療法であるFOLFIRINOX療法と呼ばれるレジメンが, 遠隔転移を有する膵癌に対してGEM単独よりも明らかに良好な延命効果を示したことがフランスのグループから報告された⁵⁾。本研究によるとFOLFIRINOX療法はGEM単独

よりも抗腫瘍効果, 無増悪生存期間, 全生存期間が有意に優れていた(MST: FOLFIRINOX群 11.1カ月 vs. GEM 6.8カ月, $p < 0.001$)ことから, 新たな標準治療になることが期待されている。しかし, FOLFIRINOX療法は毒性が強く(G3以上の発熱性好中球減少症は5.4%), わが国においては日本人での安全性が確認されていないことや保険適用上の問題(膵癌に対してLV, CPT-11, L-OHPはわが国保険未承認)を有することから, 本治療の有用性に関しては, さら

なる臨床試験の実施が必要である。

表2に本稿で述べたレジメンのGEM単独に対するハザード比を示す。

化学療法各論

以下に紹介する化学療法はいずれも外来治療が可能なレジメンであるが, 膵癌は他の癌腫と比較して状態が悪化しやすく, 胆管炎などの合併症も起こしやすいことから適用には十分な注意が必要である。通常はPS 0~1が化学療法の

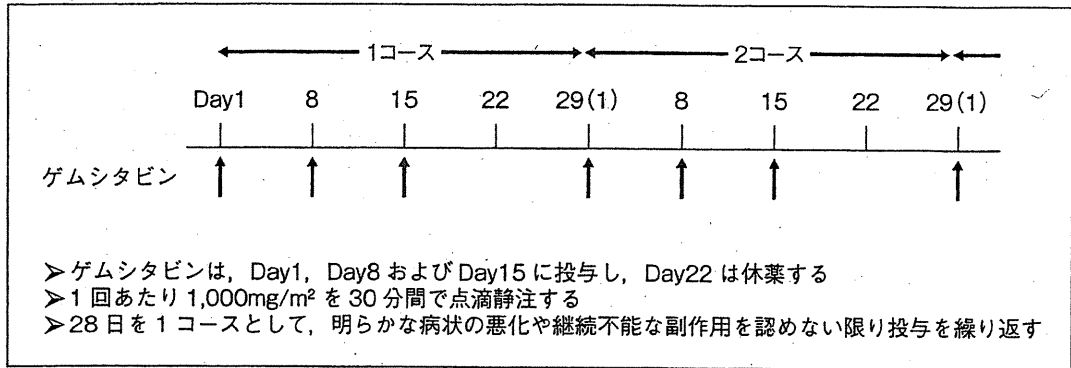


図1 Gemシタビンの標準的な投与方法

表3 切除不能膵癌に対する治療成績

有害事象	GEM	TS-1	GEM+TS-1
奏効割合 (%)	13.3	21.0	29.3
病勢コントロール割合 (%)	62.7	63.3	71.5
無増悪生存期間中央値 (月)	4.1	3.8	5.7
生存期間中央値 (月)	8.8	9.7	10.1
1年生存割合 (%)	35.4	38.7	40.7
2年生存割合 (%)	9.2	12.7	14.5

[文献2)より引用]

表4 主な有害事象

有害事象	GEM		TS-1		GEM+TS-1	
	Any (%)	Gr ≥ 3 (%)	Any (%)	Gr ≥ 3 (%)	Any (%)	Gr ≥ 3 (%)
ヘモグロビン減少	80	14	68	10	85	17
白血球減少	76	19	43	4	88	38
好中球減少	68	41	34	9	83	62
血小板減少	78	11	46	2	81	17
ALT上昇	58	15	42	6	60	11
疲労	45	4	53	7	66	5
脱毛	11	—	3	—	18	—
皮疹	28	1	19	1	41	4
食欲不振	58	7	66	11	65	9
下痢	21	1	39	6	38	5
口腔粘膜炎	14	0	25	1	34	2
悪心	43	2	54	2	55	5
嘔吐	27	1	32	2	34	5
発熱性好中球減少	0.4	0.4	0.4	0.4	2	2
肺臓炎 (間質性肺炎)	3	2	0.4	0	2	1

[文献2)より引用]

よい対象であり、PS 2はGEM単独もしくは緩和ケア、PS 3以上は緩和ケアが勧められる。

A. GEM

GEMの投与方法と、切除不能膵癌に対する治療成績、主な副作用を示す (図1, 表3, 4)。骨髄

抑制と悪心、食欲不振などの消化器症状、倦怠感、皮疹、発熱などが認められやすいが、多くは一過性である。GEM投与時のステロイド併用 (例：デキサメタゾン 6.6mg) は非血液毒性の軽減に有効なことが多い。なお、まれ (約2%) に間質性肺炎を合併するこ

とがあるため、呼吸器症状に注意する必要がある。また、GEMの副作用や効果は投与時間の影響を受けるため、輸液ポンプなどを用いて正確な時間で投与することが望ましい。

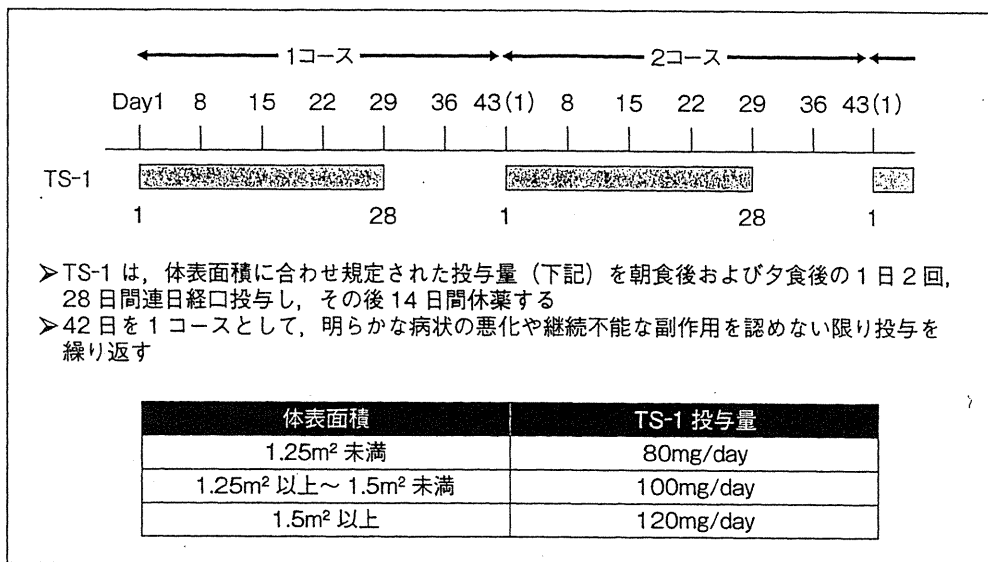
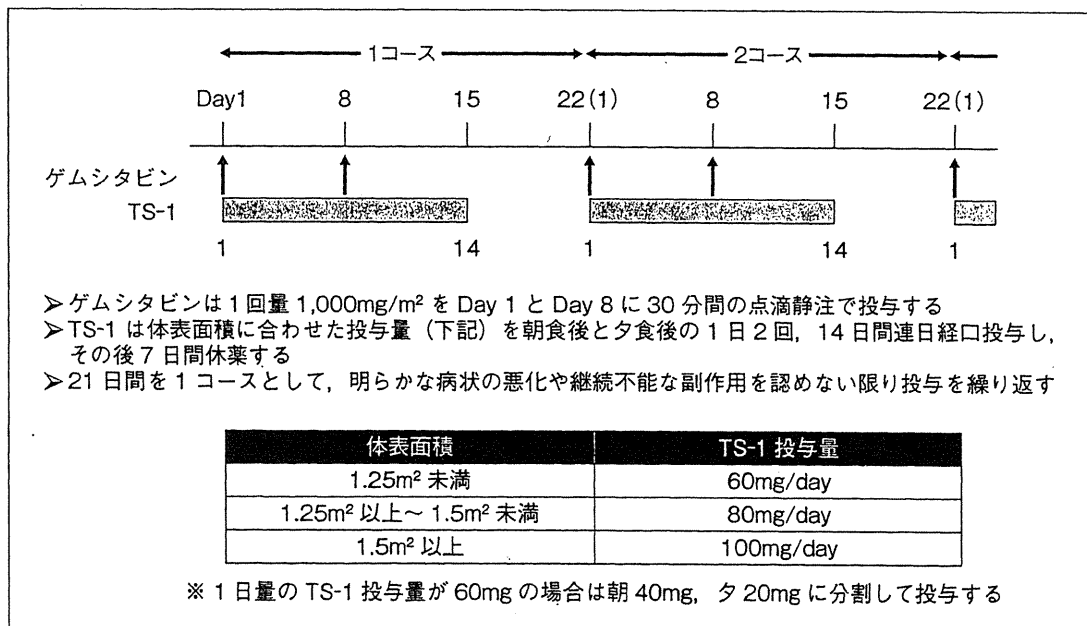


図2 TS-1の標準的な投与方法



〔文献2〕より引用

図3 GEST試験におけるゲムシタピンとTS-1の投与方法

B. TS-1

TS-1の投与方法、治療成績、主な副作用を示す(図2, 表3, 4)。GEMと比較すると骨髄抑制は一般に軽度であり、食欲不振、悪心、下痢、口内炎などの消化器症状が認められやすい。経口薬であり、治療前の患者教育がとくに重要である。症状悪化時は無理せず休薬することや、腎機能障害時には毒性が増強しやすいことから脱水に

気をつけることなどを指導する。

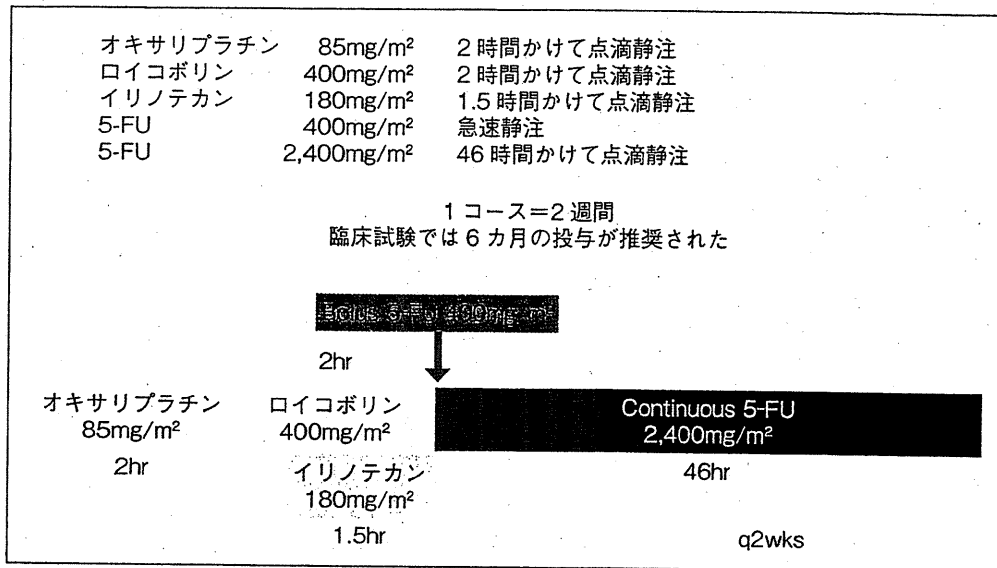
C. GEM + TS-1

GEST試験で用いられたGEM + TS-1併用療法の治療レジメンと、治療成績、主な副作用を示す(図3, 表3, 4)。好中球減少をはじめとする骨髄抑制は高頻度であるが、多くは一過性であり発熱性好中球減少はまれである。皮疹が4割程度に認められるが、治療中に軽減

することが多い。重篤な有害事象は少ないが、強い消化器毒性や骨髄抑制を認めた場合は減量を検討する。

D. GEM + エルロチニブ

通常のGEMの投与スケジュールに加え、エルロチニブ100mgを連日経口投与する。北米での第Ⅲ相試験の結果を受けて、わが国では治験が行われ、2011年7月に臍



〔文献5〕より引用)

図4 FOLFIRINOX療法

癌に対して承認された。エルロチニブの主な副作用は、食欲不振、下痢、疲労、痤瘡様皮疹などであり、重篤な有害事象は少ないが、間質性肺炎はわが国の治験では8.5%に認められており注意を要する。わが国では現在、実施施設・医師の限定、投与前登録、全例調査、頻回の胸部X線・CT検査などの安全対策が行われている。

E. FOLFIRINOX

(わが国保険未承認)

FOLFIRINOX療法の治療レジメンを示す(図4)。海外で行われた第Ⅲ相試験ではPS 0~1で年齢75歳以下の遠隔転移を有する膵癌患者のみが対象とされた。良好な奏効割合と良好な生存期間を示したことから新たな標準治療として期待されているが、骨髄抑制をはじめとする副作用が強いため慎重な患者選択と厳重な管理が必要となる。日本人における安全性や効果は明らかではなく、一般臨床で使用するためにはさらなる研究が必要である。

おわりに

本稿では、切除不能膵癌に対する一次化学療法について、第Ⅲ相試験の結果に基づき解説した。膵癌に対しては今なおGEMが国際的な標準治療薬であるが、ここ数年でさまざまな選択肢が増えていく。分子標的薬剤を含む新規抗癌剤の開発も続けられており、さらなる進展を期待したい。

●文献

- 1) Burris HA, et al : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : A randomized trial. *J Clin Oncol* 15 : 2403~13, 1997.
- 2) Ioka T, et al : Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan. : GEST study. *J Clin Oncol* 29 : 2011 (Suppl ; abstr 4007).

- 3) Moore MJ, et al : Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25 : 1960~6, 2007.
- 4) Heinemann V, et al : Meta-analysis of randomized trials : Evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 8 : 82, 2008.
- 5) Conroy T, et al : FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364 : 1817~25, 2011.

●レビュー文献

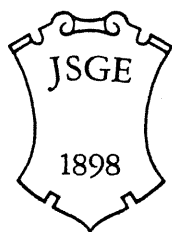
- 1) 大塚大河, 他 : 切除不能・再発膵癌に対する化学療法. *消化器外科* 33 : 1839~49, 2010.
- 2) Trouilloud I, et al : Medical treatment of pancreatic cancer : New hopes after 10years of gemcitabine. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 35 : 364~74, 2011.

膵癌に対する術前術後補助療法の現状と今後の展望

海野 倫明	東北大学大学院消化器外科学
上野 秀樹	国立がん研究センター肝胆膵内科
本田 五郎	都立駒込病院外科
里井 壯平	関西医科大学外科
庄 雅之	奈良県立医科大学外科
谷 眞至	和歌山県立医科大学外科
元井 冬彦	東北大学病院肝胆膵外科

日時：平成 23 年 6 月 16 日 (木)
場所：日本外科学会事務局会議室

日本消化器病学会雑誌
第 108 巻 第 10 号



The Japanese Society of Gastroenterology
Tokyo Japan

座 談 会

膵癌に対する術前術後補助療法の現状と今後の展望

海野 倫明	東北大学大学院消化器外科学
上野 秀樹	国立がん研究センター肝胆膵内科
本田 五郎	都立駒込病院外科
里井 壯平	関西医科大学外科
庄 雅之	奈良県立医科大学外科
谷 眞至	和歌山県立医科大学外科
元井 冬彦	東北大学病院肝胆膵外科

日時：平成23年6月16日(木)

場所：日本外科学会事務局会議室

海野 今回は、「膵癌に対する術前術後補助療法の現状と今後の展望」ということで座談会を行いたいと思います。日本消化器病学会というのは内科の先生が多い学会ではございますが、今回私が意図したのは、ぜひ内科の先生にいまの膵臓外科の現状を知ってもらおうと考えたのが第一です。また膵癌に対する薬物療法の進歩にも触れていきたいと思います。今回の座談会メンバーは外科医が多いですが、やはり患者さんの入り口は内科ですので、その内科の先生方に「膵癌治療は、このように進歩している」、というメッセージを送りたいと思います。よろしくお願いいたします。

まず、切除不能膵癌について触れたいと思います。多くは遠隔転移がある膵癌ということになると思います。これに関して国立がん研究センターの上野先生から、GEST試験の結果、あとはASCOの報告も含めてお願いしたいと思います。

上野 膵癌は約8割が切除不能と診断されますが、それらの進行癌に対しては延命効果が証明されたということで、ゲムシタピン(ジェムザール[®])が標準治療になっています。ゲムシタピンは1996年にアメリカで承認され、日本では2001年から使用され続けております。毒性が少なく使いやすい薬剤ですが、その効果には限界がありますので、より優れた治療をもとめて、この数年間多く

の臨床試験が行われてきました。

最も試みられてきたのが、ゲムシタピンとほかの抗癌薬の併用療法であり、細胞毒性薬から分子標的薬までさまざまな薬剤が併用されてきました。しかしそれらの多くは失敗に終わっており、第III相試験でポジティブな結果になったのはゲムシタピンとエルロチニブ(タルセバ[®])の併用療法のみです。しかしこの併用療法に関しても生存期間の延長が少ないため、副作用やコストに見合う臨床的意義はないのではないかと意見もあり、なかなかゲムシタピン単独に置き換わるような位置づけにはなっていません。日本でも、ゲムシタピン+エルロチニブは治験が行われて、2011年7月から承認されましたが、間質性肺炎の問題もあり、今後どのように使っていくかということは、また議論が必要かと思えます。

日本で独自に開発されてきた薬剤はS-1(ティーエスワン[®])ですね。S-1は治験、単アームの第II相試験でよい結果が出ましたので、2006年に膵癌に対する使用がわが国で承認されています。さらにゲムシタピンとS-1の併用療法であるGS療法でも高い奏効率が認められたため、ゲムシタピンをコントロールアームとして、経口薬であるS-1の非劣性とGS療法の優越性を検証するための第III相試験、GEST試験が日本と台湾で

行われました。その結果は今年の ASCO でオーラル・プレゼンテーションされたとおり、ゲムシタピンに対する S-1 の非劣性が証明されました。生存期間中央値は、ゲムシタピンが 8.8 カ月、S-1 が 9.7 カ月であり、生存曲線は両群ともよく一致していました。一方、GS 療法に関しましては生存期間中央値が 10.1 カ月であり、ゲムシタピンよりもよい傾向にありましたが、統計学的な有意差は示されず優越性は証明されませんでした。以上のことから、今回の GEST 試験の結果におきましては、S-1 を一次治療で使用するという選択肢が進行膵癌に対して新たに認められたと考えます。

GS 療法に関しましてはいろいろな意見があると思いますが、決して悪い治療ではなかったことが GEST 試験の結果から推測されます。というのも、確かに統計学的な有意差は示されませんでした。生存曲線は全経過を通してよい傾向にありましたが、奏効率や無増悪生存期間は GS 療法がゲムシタピンよりも明らかに優れておりました。骨髄抑制や消化器毒性などの副作用はゲムシタピン単独よりは強いものの忍容性は十分であり、生存期間を考慮した QOL 解析ではゲムシタピン単独よりも優れていたことが示されました。以上のことから、今回の GEST 試験は、実臨床での GS 療法の使用を完全に否定するものではないと考えています。

海野 まず GEST のことで議論しましょうか。先生方、何かご意見はありますか。本田先生どうぞ。

本田 GEST のことなのですから、うちの腫瘍内科(化学療法科)と消化器内科の先生方が、うちは JACCRO に入っていて、ASCO で発表を聞いてきたらしいのですけれども、彼らがいうには、その発表の場では、「GS はもうだめだ」というような感じで聞いてきたといっていたのですけれども、いまは先生の個人的な意見ということでしょうか。

上野 標準治療にならなかったという意味では、ほかのゲムシタピン併用療法と同様に GS 療法も「だめだった」というのは事実だと思います。



海野 倫明

ただ、第 III 相試験でネガティブに終わった試験治療の中には、全くよいところがなかったという完全にだめなレジメンから、ゲムシタピン+カペシタピンのように、よいところはいくつかあったが統計学的な有意差を示せなかったものまでいろいろあり、GS 療法は後者に該当するのではないだろうかというのが私の見解です。ゲムシタピン後のセカンドラインで S-1 が使用されるクロスオーバーの影響で、GS 療法がゲムシタピンに完勝するのは難しい状況でしたが、それでも生存期間がよい傾向にあった点は評価したいと…。ASCO 発表のあとに海外の先生とお話する機会があったのですが、ゲムシタピン+カペシタピンなどを一般臨床で使用している国もあり、GS 療法の結果をポジティブな印象に受けとめていらっしゃる方もおりました。ただ、ASCO の発表では GS 療法について問われた際に、プレゼンターの先生が「In my opinion, GS combination should not be recommended for pancreatic cancer generally.」と回答されていたので、やや強い否定のイメージがあったように私も感じました。

本田 かなりそちらを強く拾ってきていて、私たちがいま GS で術前治療をやっているのですけれども、いきなり「だめだといわれていたのにやるんですか?」という感じになったので、「え?」という雰囲気になって、ちょっと戸惑いましたので。



上野 秀樹

上野 そうですね。これから日本中でもいろいろな学会や会議でディスカッションがあると思うのですが、実臨床での使用に関しては完全に否定される治療ではないと個人的には考えます。

海野 奏効率はGSのほうがずいぶんよいようですが。

上野 はい。GS療法の奏効率が約30%で、ゲムシタピンは約10%、S-1が20%くらいです。いままでの報告に矛盾しない結果でした。

里井 GS療法というのは、まだポテンシャルが高いと思っています。奏効率が非常に高いということ、今回のGESTでのサブグループ解析で、局所進行肺癌患者へのGS療法では生存率に差がついていることに、外科医の立場で興味深く感じています。つまり、局所進行肺癌に対する治療では奏効率が高率であると、手術に移行できる可能性が高くなります。1つ聞かせていただきたいことがあります。今回のGEST研究において、GSとS-1とゲムシタピンの3群間で、部分奏効(PR)と完全奏効(CR)が出るまでの期間に差があるのですか。

上野 レスポンスするまでの期間の違いに関しては、GEST試験では解析しておりませんので詳細はわかりませんが、個人的にはどのレジメンでもレスポンスまでの期間にはそれほど差がないように思います。GEST試験では6週ごとにCTを撮影していたのですが、だいたいの方は6

週か、遅くても12週までにはPR inしていたのではないのでしょうか。

里井 レスポンスが出てきたものの何割くらいが6週でPR inしますか。

上野 すみません、ちゃんとしたデータがないのですが、レスポンス症例に関しては6割以上が6週以内にPR inし、遅くても12週までにはほとんどがPR inするのではないかと思います。

里井 そのデータというのは将来的に明らかになるのでしょうか。

上野 データはあると思いますが、解析結果として報告されるかどうか。奏効期間とかはよく報告されていますが、奏効するまでの時期に関してはあまりみることがないですね。

海野 外科医にとっては非常に興味あるところですね。

上野 切除可能例やボーダーライン例に術前補助療法を検討する際に、奏効するまでの期間が大切ということですね。

谷 術前療法をするにあたっては非常に心強い結果だと思いますけれども、確かJACCROの、局所進行肺癌に関しては、逆の結果が出ていたと思います。ちょっと症例数も違いますので、第III相試験のGESTのほうが本来の姿かなと思うのですが、そのへんは今後注意しないと、ひょっとしたらまだ異なる結果になるかもしれません。

海野 JACCROの結果はどういう結果になりましたか。

上野 はい、今回のASCOではゲムシタピン対GS療法に関して、第III相のGEST以外に日本から2つの比較試験が報告されています。ランダム第II相試験で。

海野 無作為化第II相試験でしょうか。

上野 はい。1つがGEMSAP試験、もう1つがJACCRO-PC01試験です。これらの試験の総症例数は100人ちょっとですので、サブグループで局所進行肺癌例を取り上げますと、片群が15人とかのレベルになってしまいます。したがって、ランダム第II相試験のサブグループ解析でものをいうのはなかなか難しいのではないかと。

GESTにおいてもやはり、サブグループ解析はしょせんサブグループ解析ですので、もし本当にGSが局所進行肺癌によいということであれば、前向きに検証していかなければはっきりものはいえないのですけれども、ただし、GESTのサブグループ解析で、局所進行肺癌に対してGSがよい結果を示したことは、私も非常に興味深いと思っていました。

谷 GEST試験では、局所進行のほうが結局たくさん投与量が入ったとか、そのへんの解析はどうなっているのでしょうか。

上野 まだ解析途中ですが、おっしゃるとおり、局所進行性癌のほうが長い期間治療できたのではないかなと思っています。

海野 GESTに関してはこのくらいでよろしいでしょうか。また、FOLFIRINOXが注目されてきましたが、これに関して上野先生のコメントをいただきたいと思います。

上野 FOLFIRINOXはフランスのグループが去年のASCOで報告したもので、今年New England Journal of Medicineに掲載されました。いままではずっとゲムシタビン併用療法を試みてきたのですけれども、なかなかよい結果が出ないということで、ゲムシタビンフリーレジメンといわれる、ゲムシタビンなし併用療法をファーストラインでやろうという戦略が生まれたわけです。それが奏効しまして、FOLFIRINOXの優越性が証明されました。生存期間の中央値は、FOLFIRINOXが11.1カ月、ゲムシタビンは6.8カ月で、生存曲線もきれいに分かれていて、とてもインパクトのある結果でした。遠隔転移例だけを対象としており、PSが0-1、年齢は75歳以下、総ビリルビン値が正常に近い、全身状態がよい患者さんのみを対象としています。というのも、発熱性好中球減少が5%以上出て、G-CSFも40%以上が使っていたということで、かなり骨髄抑制をはじめとする副作用が強いレジメンなので、全身状態がよい人のみが対象とされたわけです。

FOLFIRINOXが世界的にも普及していくかというのはいずれも注目しているところです。実



本田 五郎

臨床では、日本ではFOLFIRINOXは保険適用になっていませんし、使用できる状況ではありません。そこで現在、FOLFIRINOXの保険承認を目的に、日本人における安全性と効果を検討するための治験が進行しています。

海野 日本でももう治験が始まっているのでしょうか。

上野 国立がん研究センターをはじめとするいくつかの施設で登録が開始されています。

海野 有害事象が多いとのことですが。

上野 そうですね。海外で報告されたFOLFIRINOXの投与量やスケジュールが実際に日本人において適切なのかどうかは、治験が始まったばかりなのでまだ何ともいえないのですけれども。

海野 きょうご参加の施設の先生方にも、経験された先生はいらっしゃらないですよ。はい、わかりました。あとは先生、今年のASCOで何か注目すべきことがありましたら、教えていただけますか。

上野 進行癌ではもう1つ、BAYPAN試験と呼ばれる第III相試験がポスター・ディスカッションで発表されていました。ゲムシタビン+ソラフェニブ対ゲムシタビンの比較試験でしたが、それは完全にネガティブな結果でした。かえって生存曲線はゲムシタビン+ソラフェニブのほうがゲムシタビン単独より下にいっているという…まあ、有意差はなかったのですけれども、そういう



里井 壯平

結果でした。サンプルサイズも100人ちょっとという少ない試験でしたので、たまたま下にいったのかもしれないのですが、ソラフェニブというのはRAF阻害薬を含んでいるマルチキナーゼ阻害薬なのですが、KRAS遺伝子変異のある人にはかえってRAF阻害薬はシグナル伝達経路を活性化させるという報告が最近出ていて、それで悪い結果になったのではないかという考察もされました。膵癌はKRAS遺伝子変異が多いじゃないですか。

海野 それで逆に下にきたのではないかと。

上野 はい。もっと下流のMEK阻害薬とかも最近では試みられているようですが、少なくともRAF阻害薬であるソラフェニブではよい結果は出ませんでした。

海野 ありがとうございます。さて話題を変えたいと思います。日本肝胆膵外科学会では、いわゆる切除不能膵癌に対して放射線化学療法あるいは化学療法をやって切除になった症例というのを解析しています。その結果について里井先生から報告していただきたいと思います。

里井 2009年4月に日本肝胆膵外科学会でプロジェクト委員会が発足しました。これは理事長の高田忠敬先生が、“オールジャパンで日本の肝臓・胆道・膵臓外科領域のエビデンスを少しずつみんなでつくっていこう”ということを提唱されて、発足した委員会です。その委員長が和歌山医科大学の山上裕機先生で、膵臓班の班長が故近藤

哲先生です。現在、海野教授が膵03研究の班長としてご活躍されております。私が担当させていただいております膵01研究というのは、化学放射線免疫療法が奏効している切除不能膵癌に対する手術適応とそのタイミングを探る研究です。最近、切除不能と考えられても化学療法が奏効して切除可能となる患者さんが増加してきているものの、施設ごとでは経験患者数が少ないという背景から、全国の高度技能医修練施設にアンケート調査を行いました。2001年以降（ゲムシタビンの保険収載年）の患者さんを対象にして、化学療法もしくは放射線免疫療法を6カ月以上施行してSD、PR、CRを認めた患者さんの中で、切除した患者さんだけを抽出して、それらの臨床的な特徴や累積生存率をみた研究であります。さらに、ほぼ同様の背景を有する患者さんで手術ができなかった、もしくは手術をしなかった患者さんを対照群とにおいて、matched case control studyの形で解析しました。その結果、累積生存曲線の比較において対照群の累積生存率は、日本膵臓学会で集計された膵癌切除例の生存曲線とほぼ同等のよい成績なのですけれども、切除できた患者さんはそれを上回る良好な成績でありました。

海野 この試験は、いわゆる「スーパーレスポンドー」を解析した、といってよろしいのでしょうかね。

里井 そうですね。

海野 大変興味ある結果ですが、まだ数字は確定していませんので、スーパーレスポンドーに手術をすると、かなり予後がよいという表現にとどめたいと思います。

上野 対象の患者さんは切除不能の局所進行膵癌でしょうか。

海野 遠隔転移も入っていますね。

里井 遠隔転移が3割で局所進行が7割という内訳です。しかしながら治療前画像のセントラルレビューができていませんので、各施設で判断した切除不能患者を対象としています。

海野 里井先生がいわれたように観察期間が短いので、まだ何とも結論は出せないと思うのですが、やはり、おそらくこのスタディーから

えられることは、膀胱でもある一定の確率でスーパーレスポナーがいて、それに対してアジュバントサージャリーという概念で手術をすることによって、かなりの予後が期待できる群がごく少数だけけれどもあるということなのかな、と私は思っています。何かこの膀胱01研究に関してコメントはございますか。全国の施設で何例でした？

里井 58名です。2001年から2009年までの約9年間で58名でしたので、多分単純計算しても、膀胱全体のポピュレーションの0.1%以下となります。

上野 遠隔転移があった人でも、遠隔転移が消えて手術したということもありますか？

里井 30%が遠隔転移を有する患者さんでした。ただ、開腹しますとやはり肝転移が残っている場合がありますし、それをとった施設もありますし、残した施設もありますので、このアンケート調査からではその細かいところまではわかりませんでした。ただ、遠隔転移群と局所進行群の間でのサブグループ解析において、両群間の累積生存率に有意な差は認められませんでした。

海野 後ろ向きの研究ですけれども、母数が大きいところからスーパーレスポナーを拾ってきて解析したらこういう結果だったという意味では、私は非常に意味がある研究だったと思っています。

続きまして、今度は術後補助化学療法に話題を変えたいと思います。術後化学療法に関しては上野先生がやられた小菅班の結果もございますし、Neuhausの論文も出ておりますので、おそらくゲムシタピンの術後治療というのはほぼスタンダードになったかなとってよろしいかと思えます。これに関して、谷先生のほうから少し総括していただきます。

谷 補助化学療法に関しては、いまご紹介いただいたCONKO-001とJSAP-02の2つがすべてを物語っていると思うのですが、確かに、ゲムシタピンによって、たとえばR0切除できた方でも観察単独になった人よりはR1の人でゲムシタピンを入れたほうが予後がよかったりとか、やはり化学療法はそういう意味では非常にインパクトが



庄 雅之

あるのは確かだと思います。ただ、補助化学療法としての1つの問題点は、まず期間をどうするかですね。JSAPは3カ月、CONKOは6カ月となっていますけれども、特に膀胱切除症例といえどもハイステージのものが多く、本当にどれくらいの期間化学療法をするのがよいのかどうか。それから、リンパ節転移の有無で分けたときにリンパ節転移ありではあまり生存期間の延長がありませんので、どうしても膀胱はリンパ節転移のある症例のほうが多いですので、そこで差がないと、きついところがあるなと思うのです。それから、もともと補助化学療法は、ESPAC-1で差が出て化学療法となりましたけれども、ESPAC-3に転換したときに、ゲムシタピンと、もともと5-FU/LVの生存曲線がほとんど一致しましたよね。今回のGESTでもS-1とゲムシタピンがほとんど同じ生存曲線ということで、ゲムシタピンと5-FU系はどうしても薬剤の種類でみたら代謝拮抗薬という非常に似た薬剤となるので、そのあたりがどうしてもゲムシタピンの効果を大きくのばせないというか、ゲムシタピン単独を抜ききれないところだと思いますので、ほかの薬剤がほしいなというのが現状かなと思います。

海野 そうですね。いまはゲムシタピンが標準治療だけれども、多くの外科医はそれでは満足していない。何かもう少しそれに上乘せがあるような薬物を追加しようというのが現在の流れじゃないかと思えます。実臨床として多く併用されてい



谷 眞至

るのがS-1で、現在上野先生が術後のアジュバントということで第III相臨床試験を行っています。それに関して先生のほうから少しご紹介していただきたいのですが。

上野 術後の標準治療は、いまおっしゃったようにゲムシタピンでよいと思います。ただし投与期間に関しては、日本の試験は3カ月だけだったのですが、ドイツの試験は6カ月で、はっきりと何カ月やったらよいのかというのはまだわかっていません。世界的にはドイツの試験で採用された6カ月行うというのが一般的な認識だと思えますが、いずれにしても、ゲムシタピンにより術後の予後が改善するという事は示されたわけですが、治療成績はまだ不十分であるということも事実です。より優れた補助化学療法を目指して、JSAPというわれわれの研究グループでは、術後のゲムシタピン+S-1併用療法、すなわちGS療法の開発に現在力を注いでいます。ただし、膀胱癌の術後には、骨髄抑制をはじめとする副作用が強く出やすいことは経験上明らかでしたので、進行癌で使用されていたGS療法のレジメンをそのまま使用するのには難しいと感じていました。そこで、まず第I/II相試験から開始し、その試験にて安全に投与できることが確認されたレジメンを用いて、現在膀胱癌切除例を対象にGS療法対ゲムシタピンの第III相試験であるJSAP-04を行っています。

海野 GESTのレジメンよりワングレード下

がったのですよね。ゲムシタピンとS-1のどちらか。

上野 はい、ゲムシタピンを800mg/m²に減量しています。S-1の1日投与量はGESTと同じ60mgから100mgの間なのですが、投与スケジュールは1週間投与して1週間休みという隔週投与を採用しています。というのは、骨髄抑制が比較的強いので、2週間続けて投与するスケジュールではコンプライアンスが低下する懸念があったからです。このレジメンであれば、術後であってもかなり楽に治療を続けられると思います。

海野 ということで、いまちょうど第III相試験が始まっているところなので、なかなかこれをお話するのは難しい立場だということでしょうが、ゲムシタピン+S-1はもう多くの施設が経験されていると思うのですけれども、やられているところはございましたか。庄先生のところは、

庄 うちが肝動注です。

海野 肝動注ですね、ではあとで。本田先生のところの術後のアジュバントは、

本田 術後はどちらもやっていないです。

海野 元井先生は経験ありますか。

元井 ないです。

海野 広島大学の村上先生は積極的にやられますね。

庄 ゲムシタピン+S-1術後補助療法は胆道系でやったことがあるのですけれども、なかなか入らないですね。臨床的に感じた印象なのですけれども。

海野 私も術前治療との印象の違いでしかないのですけれども、やはりdose intensityはかなり下がるという感触で、いま上野先生がいわれたように、隔週投与が精いっぱいだなという感じがしますね。ですから、この点が術後のアジュバントとしてのGSの問題点かもしれないですね。dose intensityが下がって、本当にその上乘せ効果が出るのかという疑問ですね。上野先生、いつ頃結果がわかりそうですか。

上野 まだ登録が始まって1年経っていないのですが、あと2年以内には300人に達することを目標にしています。その後さらに2年間経過を覬

察しますので、最終解析は早くてもあと4年後ということになりますね。

海野 プライマリーエンドポイントは全生存期間ですか。

上野 はい。

海野 では、その結果を期待したいと思います。今回のGESTの結果をみても、有望かなとも思います。

上野 進行癌でポジティブな結果になった治療が、切除例に対する補助療法で試みられることが一般的です。そういった意味ではGS療法はGESTでは優越性を示せませんでした。奏効率が高く、サブグループ解析では局所進行癌でよい結果が出ていましたので、補助療法としての効果も期待したいと思います。そのほか、日本ではJASPACというグループが癌切除例を対象にS-1対ゲムシタピンの第III相試験を行っています。

海野 あれば結果が出たのですか。エントリーは終わっていますよね。

上野 はい。もう登録は終わっていますので、最終解析はあと1~2年以内に行われるのではないのでしょうか。

海野 そうですね。

上野 S-1は進行癌でも非劣性が証明されていますので、補助療法でも非劣性が証明される可能性は高いと思います。

海野 しかし、上乗せ効果ではなく非劣性の証明なので、どちらもやはり効果がいま1つの弱い者同士を比べるとというのはどうでしょうか。外科医は何かもう少し上乗せできないかと考えていますので。また、きょうは庄先生に動注の話をしてもらおうかなと思っています。門注も、先生のところはやっていないかもしれませんが、合わせてお願いします。

庄 2006年から肝動注、5-FUの大量肝動注ですね。1000mg/m³の5-FUの肝動注でWHF (weekly high-dose 5-FU) といいます。大腸癌の肝転移でよく使われたレジメンですけれども、それとゲムシタピンの併用療法を2006年からアジュバントでやっています。放射線科との共同の



元井 冬彦

臨床試験で、術後に動注リザーブを入れていただきまして、血流改変をきちんとして胃とかには分布しないようにということ、肝臓にいく血管は基本的に一本化させてという高度な技術が要るわけですが、IVRの技術でそういうことが可能となっています。肝転移というのは従来から、再発までの期間が短く、再発後の生存期間が短いという多数の論文が出ていますが、CONKOでも、上野先生のJSAPでも、肝転移再発率というのは全く同じでして、ゲムシタピンを使おうが、使うまいが、だいたい30~40%という報告が論文的にされています。うちでは、約40例近くやりまして、初発の肝転移が6%で、オーバーオールですべての肝転移をみても14%くらいです。肝転移の制御に関してはほぼ間違いないとわれわれは感じています。当科のヒストリカルコントロールでみますと、再発形式をきちっと院内でフォローできたものだけをみると、やはり半数くらいが肝転移で再発してしまっていて、しかも、その肝転移した84%は、術後1年以内ということだったので、おそらく微小な肝転移が既に手術のときにはあったのだと思います。それを5-FUの大量肝動注とゲムシタピンの併用でおそらくかなり制御できているのではないかなという結果です。1年生存率はいまのところ100%で、2年生存率が74.7%、3年57.7%と良好な結果になっています。

谷 私たちも2004年までは肝動注してしまし

た。庄先生のところは非常にきめ細かくて、カテーテルを変えたりとか、すごくこまめにケアしているのですけれども、私たちの肝動注は昔の症例なので、肝動脈のところはポンとリザーバーで置いて、その当時はワンショットの5-FUだったのですね。それは、RNAの経路へ5-FUを流す分を多くしたいという意味でワンショットにしていたのですけれども、どうしてもワンショットでは、肝臓の中での5-FUの分布もだいぶ違ったりとか、いろいろ問題点もあるので、初発の肝転移といいますが、肝転移で再発する人はそれまでは70%くらいでした。古い症例ですから、画像も悪かったのかもしれませんが70%くらいあって、それはかなり肝動注することで減りました。ただ、いまなぜしていないかという、いろいろ予後をみて多変量解析をしても、肝動注のあり・なしというのが1つも残ってこなかったのです。確かに肝転移は減るのですけれども、局所再発や腹膜播種は当然ありますので全生存期間でみると、ただ肝転移が減っただけで生命予後には影響がなかったということではまはしていません。確かに肝転移は動注によって減るのですけれども、いかにそれ+ α の治療が必要かということになります。庄先生の方法は5-FUの量が多いので全身に回る量も多いはずですから、それによって全身治療もできると思うのですけれども、肝動注+ α の治療が必要というのが私たちの過去の経験ということです。多分腫瘍内科の先生からすると、肝動注なんて邪道中の邪道と思うのですけれども、どうですか(笑)。

上野 邪道とは思いませんが、あまり一般的な戦略では確かにないですね。膀胱癌はsystemic diseaseと呼ばれているので、一部分だけをコントロールして、はたして生存期間の延長に結びつくのかという疑問はやはりあると思います。今回は手術例という早い病期に対して、転移が出やすい肝臓を狙うという戦略なのであろうと思いますが、確かに、2年生存率が70%を超えているというのはかなり高い数字です。ただ気をつけなければいけないのは、そういう単アームの試験というものには、どうしても患者選択のバイアスが

かりますので、あとでいろいろな予後因子を入れて多変量解析をすると最終的には治療の影響が…。

谷 残ってこない。

上野 そのような可能性は否定できません。したがって、もしそれがよい治療であると考えらるならば、ぜひ前向きに比較試験をやっていたきたいと思います。

海野 1つだけ確認なので、ゲムシタピンは通常量が入っていますか。

庄 ええ、full doseです。

海野 肝動注はゲムシタピンの上乘せという形です。そのゲムシタピンのdose intensityが下がるということはないのですか。

谷 ないです。動注するときは必ず同時にゲムシタピン投与を行います。

海野 要するに上乘せ効果はあるかどうかという意味では、私は意味があるのかなと思います。

庄 切除不能膀胱癌にも、うちの放射線科が中心にやっていて、それは肝膀胱動注になりますけれども、同じ5-FUの量とゲムシタピンで、その場合、奏効率はよいのですけれども、全生存期間になかなか結びつかなくて、上野先生がおっしゃったとおり、当然これはsystemic diseaseなのでということになります。しかし、こと術後になりますと、いわゆる肝転移の制御というのが大きな問題で、意味があるのではないかと思います。

海野 あと、上野先生もご指摘されたように、一般的な治療としてはなかなか難しい。おそらく奈良県立医科大学は伝統的にすごく強いのですよね。インターベンション治療が。

庄 いちばん懸念されるのは、肝動注関連の合併症です。そこが多分、肝動注の経験がある施設はなかなか痛い思いをしているのだと思います。そのメンテナンスが非常に重要でして、うちは3回動注するたびに、必ずリザーバーから血管造影とCTも撮りますし、システム自身がうまくいっている、あるいは肝動脈の状態がよいということを確認しながらやっています。かなり細かいメンテナンスも要りますし、IVRの高度な技術も必要なので、決して標準的にどこでもできるも

のであるとはわれわれも思っていません。

海野 そうですね。ですから、今後は肝動注をやはりやったほうがよいという患者群をどういうふうに見分けていくかというのが課題でしょうか。あと、先生のところはやられていないかもしれませんが、門注に関してはいかがでしょうか。

庄 門注は、大阪成人病センターとか名古屋大学がずっとされていて、いまほとんど門注単独ではされていないと思います。やはり手術のときに入れるということになるとと思いますが、ただでさえ膵臓癌の手術はなかなかストレスの多い手術ですので、そこに+αでカテーテルを留置すると、なかなかどうしても一般的にならないかなと思います。理論的には、はじめは経門脈的にいっても、肝転移巣が大きくなる際には動脈血流が重要だということで、肝動注でよいのかなと思っています。

海野 まだ門注を好まれる施設も結構多いですよ。

庄 学会でも、門注のみのデータはほとんど聞いたことがないように思いますが。

里井 慶應大学がまだやっていますね。

海野 再発の好発部位である肝臓にフォーカスを絞るという考え方も1つある、と思います。さて、術後化学療法の今後の展望ということで、里井先生は何かコメントはありますか。

里井 皆さんにお聞きしたいことがあります。われわれ外科医は、神経叢郭清をして、術後に下痢とか腹水の問題で苦勞することがあると思います。2006年から全例に神経叢郭清をしてきたのですけれども、やはり補助治療が入らないのです。術前治療をしている分もあるのですけれども、最初の2006~2008年は術前治療せずに、切除+補助化学療法を行いました。その後は術前治療+切除+補助治療を行って、両群間の補助治療の施行状況を調べたのですけれども、結局、relative dose intensityが40%程度しかないのです。といいますのは、両群とも術後の下痢などで化学療法を開始できない患者さんも実際に3割いて、完遂するのが4割で、3割は途中脱落もしくは再発症例という結果でした。いまの時代、補助化学

療法が生存率に与える影響というのは非常に大きいですよ。そこから考えますと、神経叢郭清が生存率に与える影響というのは比較的少ないと考えられるので、補助化学療法のエビデンスがある現状では、神経叢郭清を行って補助化学療法が完遂できないのであれば、神経叢郭清を行うメリットというのはどこまであるのかということを外科医として考えていかなければいけないのかなと考えています。

海野 あともう1つ、上野先生にお聞きしたいのですけれども、外科の中でも、同じ膵頭十二指腸切除術でも細かいところが結構違いますよね。おそらく手術に関してはほとんど規定なく先生方は試験を組まれていますよね。いま里井先生がおっしゃいましたように神経叢郭清をすると術後補助治療は入らない。おそらく、いま術後補助療法のGSがよい、といっている施設は神経叢郭清をやっていないのではないかと思います。その違いが結構大きいかもしれないですね。だからまあ、日本の外科医がすべて神経叢郭清をしないと、いうふうになればきれいなスタディーができるのかもしれないのですけれども。

上野 膵癌は、拡大手術が昔はされていたじゃないですか。それがいろいろな比較試験で否定されて、日本の臨床試験でも否定された。

海野 ただし、神経叢郭清をしないとR1になってしまうような、癌の遺残ができてしまうというものは、やらざるをえないですよ。予防的な神経叢郭清は、いまの日本の外科医はほとんど引いていると思うのですけれども、やはりそのギリギリのところいろいろな違いがあるのかも知れません。

上野 R0を目指すにはとらなきゃいけないと。

海野 そうなんです。これに関してはボーダーラインの問題とも重なりますので、次に議論したいと思います。アジュバントに関してはよろしいでしょうか。GSのアジュバントがどういう結果になるかというのが非常に興味あるところです。さて、次の話題に移りたいと思います。

次は、外科医のテーマですが、われわれがよく

Head

abutment = PL(+)

encasement = A(+)

Japan	PV(+)	HA		SMA		CA	
		PL(+)	A(+)	PL(+)	A(+)	PL(+)	A(+)
UICC (AJCC)	T3 以上	T3 以上		T4 以上		T4 以上	
NCCN	BR	BR		BR		UR	
	UR			UR		UR	

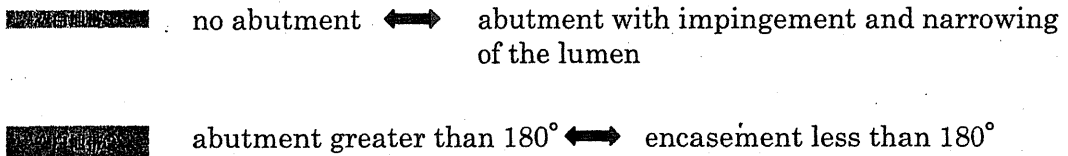


Figure 1. Definition of Resectability.

使う NCCN. アメリカのガイドラインでは、ポテンシャル・リゼクタブル (PR) と、ボーダーライン・リゼクタブル (BR) と、アンリゼクタブル (UR) という3つに分かれています。われわれはよく使うのですが、実はこの定義が非常にややこしい。同じ日本人がこれを使うにしても微妙にニュアンスが違うということで、きょうぜひこの座談会で取り上げて、どういう症例をきちっとボーダーラインというのか、リゼクタブルというのかということについて、本田先生から解説していただきたいと思ひます。

本田 先日の日本肝胆膵外科学会でディスカッションしたのですが、NCCNのリゼクタビリティの定義の解釈は、少なくともわが国の膵臓専門医の間でさえ一定の見解がえられていないのが実情だと思います。これが先週の学会で使用したリゼクタビリティの定義の比較表です (Figure 1)。Japan と書いてある上段は日本の取扱い規約の中に出てくる因子です。いちばん左の PV というのが門脈・上腸間膜静脈、といった門脈系への浸潤ですね。それから、HA というのは肝動

脈、SMA は上腸間膜動脈、CA は腹腔動脈幹のことで、これら3つの動脈は動脈周囲の神経叢浸潤 (PL) と動脈そのものへの浸潤 (A) に分けてあります。日本の取扱い規約はこういうふうにしっかり分けて記載されます。一方中段に示したように、UICC ですと、門脈浸潤と神経叢浸潤というのは全く記載がありませんので、T3 と T4 の間というのは、このように、結局 SMA と腹腔動脈に浸潤があるかないかということだけで分けてあり神経叢浸潤の解釈は不明なままです。アメリカではこれに加えて、下段のような NCCN による、ポテンシャル・リゼクタブル (PR) と、ボーダーライン・リゼクタブル (BR) と、アンリゼクタブル (UR) という3つの定義があるわけで、要するに進行度とリゼクタビリティというのは別々に考えるということでは思うのですけれども、そのへんのところに混乱が生じやすく、たとえば論文を書くときにしても、UICC のステージだけで書くと、特に日本の外科医が得意とする、いま海野先生がおっしゃったような、R0 を目指した神経叢を一部とるような手術で

あったり、門脈をとる手術であったりというのが入ってくると、分類が非常に混乱してくるというか、ごちゃごちゃになって、論文ごとに対象になっている進行度が違うことが非常に多いのではないかと思います。ということで、このへんのことはある程度少し定義をみんなで共有したほうが、論文などを書いたり読んだりするときにわかりやすくなっていくのではないかと考えて整理してみたわけです。

ただし、NCCNの中で腫瘍が腓頭部側と腓体尾部側のどちらにあるかで若干定義が変わってきます。違うのは、腓頭部側の場合は腹腔動脈に神経叢浸潤がちょっとでもあればURですが、腓体尾部側の場合は腹腔動脈にどれくらい浸潤しているかということでボーダーラインとアンリゼクタブルに分かれる。そこだけが違います。ということで、腓頭部側の場合に限定してお話します。

このNCCNのガイドラインの中には、abutmentと、それからencasementという言葉が出てくるのですが、よく読んでみると、abutmentのないポテンシャル・リゼクタブルの定義のところにclear fat planes around the arteriesという言葉が出てきます。clear fat planes around the arteriesをもって神経叢と解釈すると、abutmentというのは日本の規約でいうPL+かつA-ですね。一方、encasementは動脈まで完全に包んでいるということでA+となります。こういうふうに言葉を理解してよいのではないかという前提でこのNCCNのガイドラインを読んでいて、図にまとめるとこうなりました。

まず門脈浸潤陽性例に関しては、UICCではT3かT4かはぜんぜん記載がないのですが、NCCNでは、ポテンシャル・リゼクタブルのほうにはno abutmentとしっかり書いてあるので、門脈浸潤陽性であればボーダーライン・リゼクタブルに入ってしまうんですね。ところが、下に「空白地帯①」と書いてあるのですが、先週の学会のあとにもう1回見直して気づいたのですがボーダーライン・リゼクタブルのほうには、abutment with impingement and narrowing of the lumenと書いてあって、ここ間のところ

にどちらに入れてよいかわからないところがある。おそらくこれをどちらに入れるかで、特に日本の外科医は自分の解釈でポテンシャル・リゼクタブルに入れたり、ボーダーライン・リゼクタブルに入れたりしているのではないかと思います。次に、動脈に関して主なところをいいますと、特にSMAのところでは1/2周以下の神経叢浸潤がボーダーライン・リゼクタブルで、abutment greater than 180°, つまり180°より大きいともうアンリゼクタブルに入る。このような書き方をしている一方で、URのほうには、180°以上のencasementになるとアンリゼクタブルというふうに書いてあります。まあ、これはあまりないと外科医は思っているのですけれども、要するに180°以下のabutmentだけでもencasementもある場合はどちらに入るのだと、ここにも空白がありまして、このへんが実はSMA合併切除でとりきれないというケースをアンリゼクタブルに入れるのかボーダーライン・リゼクタブルに入れるのかという定義の曖昧さに繋がるのではないかと思います。このへんが、どれだけ読んでも結局解決できないところだと思うのです。まあ、これを解決してしまう必要はないと思うのですが、こういう空白地帯があることは少なくとも知っていて、論文を書いたり、読んだりしないといけなのではないかと思います。

海野 ありがとうございます。おそらく本田先生がこの問題点に気づいたのは、各施設が、「こちらはボーダーラインに対してこういう治療をやっています」「アンリゼクタブルに対してこういう治療をやっています」というのが、施設によって実は結構違うということがわかった、これがすごく大事だと思います。たとえばPVに関するアンリゼクタブルでは、「これは再建できない」、要するに外科医の主観ですよ。これが再建できるPVなのか、再建できないPVなのかというのは、これも外科医によって非常に線引きが分かれるところ。あとは、本田先生がおっしゃったように、動脈系にちょっとでも接しているとボーダーラインに入れるのか、それともそれをアンリゼクタブルにするのかという線引き。おそらく、なぜ

これが問題かという、次の術前治療に対してどういう群をやるかということに大きく関わっているんじゃないかと私は認識しています。あと、このSMA浸潤の問題ですが、いま現実的に日本でSMAを合併切除して再建しようとしている外科医はついにゼロになっているのではないかと思うのですけれども、どうでしょう。

庄 金沢大学の先生はまだやられているのではないのでしょうか？

元井 かなり症例を絞ってやられてはいると思いますけれども、現実的にはほとんどされていないようですね。

本田 もう1つよろしいですか。これは、内科の先生と会話するとき気づいたのですけれども、術前治療でアンリゼクタブルがポテンシャル・リゼクタブルになるということについてです。いまお話したようにアンリゼクタブルの定義自体が外科医によってかなり違います。しかしながら、「うちの病院の外科の先生はアンリゼクタブルがポテンシャル・リゼクタブルになったら切ってくれます。だけど、あっちの先生は切ってくれません」というようなことをいわれる内科の先生がいらっしゃる。たとえばもう既に、神経叢を超えてSMAそのものに浸潤があって、そこまでいくと通常アンリゼクタブルと判断されますが、そのような症例ではどんなに放射線治療をして腫瘍が縮小しても、そのあとそこ（SMAと腫瘍の間）がホロホロとはがれるということには多分ならないと私は思います。そのような症例ではどんなにがんばって術前治療をやっても、とれるようにはならないと思うのです。要するにもともとボーダーライン・リゼクタブルで、たとえば神経浸潤だけのものが治療開始前に切除不能と診断され、放射線治療とかで腫瘍が引いてきてボーダーライン・リゼクタブルにdown stageしたと診断される。そうするとやはりうまくはがれるのですよね、動脈まで本当にいっていなければ。そういうところがきっと内科の先生にはわからないのではないかなと。「あっちの病院に行けば切ってくれるけれども、こっちでは切れない」といったときに、切れないと思っているものが違ったり

するので、そのへんがちょっと重要ではないかと思えます。

海野 要するに、アンリゼクタブルの定義がやはり明確ではないのですね。遠隔転移があれば、アンリゼクタブルと明確にわかりますよね。局所進行のアンリゼクタブルというのは、多くの外科医も内科医もインプレッションでアンリゼクタブルというのを定義しているというところが問題なのかなと思っています。実は、このNCCNを細かくみると本田先生のいうようになるのですけれども、私は先生が書いた図が正しいのだと思います。abutmentの表現はPL。これは、 180° を超えていればアンリゼクタブルだけれども、 180° までであればボーダーライン。encasementはやはり、これは別次元じゃないかなという気がするのですけれども、encasementを 180° とか測れますかね。

元井 確かに。通常はencasementあり・なしです。

海野 あり・なしですね。PLに関しては確かに何 $^\circ$ くらいというのはなんとなく、われわれはよく使いますけれども、これは、NCCNにある程度準拠しながらも、われわれのコンセンサスをつくらなければいけない。同じ土俵の上で話をするために、ということで、これをふまえて術前治療に話を移したいと思えます。

先日日本肝胆膵外科学会でも、私もびっくりするくらいいろいろな施設から術前治療の話が出てきて驚いているところです。まず術前治療の現状として、化学放射線療法として多くの症例を治療された里井先生と本田先生からお話を伺いたいと思えます。まず里井先生から術前の放射線化学療法をどういう腫瘍に対して行うか、についてお願いします。

里井 術前の化学放射線療法は、1980年代から米国のMDアンダーソン・キャンサーセンターが中心になって行われていました。日本ではだいたい2000年くらいから行われています。術前治療の導入の背景というのは、切除単独治療というのは、結局5年生存率というのがおよそ10%内外に過ぎないということで、術前治療をして治