

ことが標準治療となった。

この3つの大規模臨床試験結果により、膵癌取扱い規約のステージ4aまでの膵癌に対しては、標準的な郭清を伴う切除術を行い、術後ゲムシタピンを投与する、という戦略が確立されたといえよう。しかし、この方針で症例を集積しても、2年生存率は47.5%、5年生存率は22.5%程度に留まっており治療成績はいまだ不良である⁵⁾。また動脈浸潤が疑われる症例の治療方針はどうするのか、が決まっていない。そこで、新たな戦略として注目されたのが術前治療である。

II. 術前治療の定義について

術前治療には、いわゆる切除不能症例に対して治療を行い治療が奏効し手術可能となったケースは含めるべきではなく、これは「Conversion Therapy」あるいは「Adjuvant Surgery」と呼ぶべきものとする。真の術前治療である「Neoadjuvant Therapy」とは、切除可能症例に対して治療成績向上を目的に行うものであり、これら2つは明確に区別されなければならない。しかしながら、本邦からの報告を含め、ほぼすべての論文がこれらを混合しており、この割合如何で切除率や平均生存期間、5年生存率などが大きく異なることを十分理解した上で論文を読む必要がある。また、この「切除可能」、「切除不能」に関しても、定義が定まっていないことに留意しなければならない。

米国NCCNガイドラインでは、「切除不能(unresectable: UR)」、「切除境界(border-line resectable: BR)」、「切除可能(possibly resectable: PR)」の3つに分類しているが、この分類は本邦の現状とは若干異なっており、注意する必要がある。「切除可能」とは、門脈/上腸間膜静脈(PV/SMV)や上腸間膜動脈/腹腔動脈(SMA/CA)に接していないもの、「切除不能」とは、PV再建が不可能、SMAに180度以上接しているもの、などが含まれ、このどちらにも含まれないものが「切除境界」と定義される。多くの日本のハイボリュームセンターで切除可能としている、PVに一部接し門脈合併切除・再建が必要な症例はNCCNでは「切除境界(BR)」に含まれる。反対に、多くの施設で非切除と考えている動脈への180度以下で接している症例も同じ「切除境界:BR」

に含まれていることに留意しなければならない。すなわち、この切除境界膵癌に対する術前治療には、実は切除可能症例に対するNeoadjuvant Therapyと切除不能症例に対する化学(放射線)療法が混在していることになる。

III. 膵癌術前化学療法か、化学放射線療法か

膵癌の術前治療として適しているのが、「化学療法」か「化学放射線療法」か、は結論が出ていない。米国では、GITSG試験の結果から、切除不能膵癌に対する治療として放射線治療を追加することが一般的であるが、その一方で、術後補助化学療法としての放射線治療の有用性は否定されている⁶⁾ことから、術前治療として化学療法が良いのか、化学放射線療法が良いのかは、結論が出ていない。米国からはneoadjuvant CRTとして5-FU、CDDP、ゲムシタピンなどの抗腫剤と30～60Gyの体外照射を組み合わせた報告がなされている(表1)^{9)~15)}。本邦においてもいくつかの施設からの報告では、切除率・R0切除率の向上や予後の改善が示されている^{16)~17)}。その一方で、放射線治療による有害事象の増加や、そもそも局所治療である手術治療に放射線治療を加える意味は何か、などの疑問点も指摘されている。一方、術前化学療法の報告も少しずつ増加してきている^{18)~19)}。我々も膵癌の再発形式として肝転移再発がもっとも多いこと、手術操作や周術期合併症への影響の少なさ、多施設共同研究としての実現可能性、などから、切除可能症例に対しては、ゲムシタピンやS-1による術前化学療法を施行してから手術を行う方針で臨床研究を行っている²⁰⁾。

化学療法が良いのか? 化学放射線療法が良いのか? は、前述したようにこれまでの論文の多くが、切除可能症例と切除不能症例の割合如何で治療成績が大きく異なることから、単に数字の比較で優劣を判断することはできない。今後の臨床研究の結果から結論が導かれていくものと思われる。

IV. 術前治療のメリット・デメリット

術前治療を行うメリットは以下のようなことが考えられている。

- 1 診断時に存在した微小な転移巣への治療が速やかに開始される。
- 2 術前治療によりダウンスレージングが起こり、切除率、治癒切除術が増加、また隣接臓器などの温存を図ることができる。
- 3 臨床的感受性予測となり、術後補助療法の効果・副作用予測となる。
- 4 リンパ節郭清や血行改変が行われた術後とは異なり、局所への血流が阻害されていない。
- 5 全身状態の良い術前に治療することでintensity, complianceの高い治療が可能。
- 6 術前に観察期間を設けることで、不適切な症例を除外することができる。

などが挙げられる。

その一方で、デメリットと考えられるものは以下である。

- 1 術前治療が奏効しなかった症例では手術治療を行う機会を喪失する。
- 2 術前治療中の有害事象。
- 3 術前治療による術中および術後合併症の増加。
- 4 治癒切除へのこだわりがなくなる。

などが挙げられる。この中でも特に1の治療機会の喪失が術前治療の最も問題となる点と考えられている。例えば、術前治療を施行している期間に肝転移が顕在化し手術を行わなくなったケースをどう考えるか、である。治療機会を

喪失した、と捉えられがちであるが、術前治療を行わなくても、すでに微小な肝転移が存在していたと考えれば、不必要な手術を回避できた、とも考えられる。

このように、術前治療を行うことで、切除までの期間に遠隔転移などが判明し切除できなくなる症例が多くなるのか、その逆に術前治療により微小転移巣がコントロールされ、切除される症例が増加するのか、すなわち、術前治療により、切除率・RO切除率が増加するか、減少するか、術前治療により術後合併症が増加するのか、それとも同等であるのかは、無作為化第Ⅲ相臨床試験を行って明らかになっていく必要がある。

第Ⅲ相試験を行う際に十分に気をつけなければならない点がいくつかあるのでここに記載しておきたい。術前治療群と、外科治療先行群とに無作為化されるべきであるが、まず適格症例は、「切除可能症例」となるはずである。外科手術先行と術前治療の2群のランダム化を行うためには、切除可能であることが条件となる。また、登録とランダム化割付は「切除術を企図した時」に行われるべきで、その後、術前治療群は決められたプロトコル治療を行うことになり、外科治療先行群は、その施設で可及的速やかに手術を施行する、というようなランダム化割付が行われる。手術治療先行群においても、手術までの待ち時間が発生しその期間に切除不能となる症例や、開腹所見により肝転移や腹膜播種が発見され非切除となる症例も、

表1 肺癌に対する術前治療

	報告者	年	N	化学療法	照射量	切除数	RO切除率	生存期間中央値(月)		
								全対象	切除	非切除
術前化学放射線療法	Hoffman, et al. [9]	1998	53	5-FU+MMC	50	24 (45%)	46%	11	16	8
	Pisters, et al. [10]	2002	35	Paclitaxel	30	20 (57%)	68%	12	19	10
	Moutardier, et al. [11]	2004	61	5-FU+CDDP	45~60	40 (66%)	95%	13	27	9
	Mornex, et al. [12]	2006	41	5-FU+CDDP	50	26 (63%)	80%	9.4	11.7	8.5
	Evans, et al. [13]	2008	86	Gem	30	64 (74%)	89%	23	34	7
	Varadhachary, et al. [14]	2008	90	Gem	30	52 (58%)	96%	17.4	31	10.5
	Ohigashi, et al. [16]	2009	38	Gem	50	31 (82%)	97%	32	-	-
	Satoi, et al. [17]	2009	35	5-FU+CDDP/Gem	40	27 (77%)	52%	20.5	-	-
	Turrini, et al. [15]	2009	102	5-FU+CDDP	45	62 (61%)	-	17	23	11
術前化学療法	Palmer, et al. [18]	2007	50	Gem vs Gem+CDDP	-	27 (54%)	-	-	28.4	8.6
	Heinrich, et al. [19]	2008	28	Gem vs Gem+CDDP	-	24 (86%)	80%	26.5	-	-
	Our series [20]	2010	25	Gem	-	18 (72%)	78%	-	24.9	-

(文献21より改変)

intention-to-treatの考え方で解析されなければならない。

ハイボリュームセンターに症例が集中している現在においては、切除可能と判断されてから手術まで、何も治療を受けていない時期が長期間にわたることも少なくない現実を鑑みると、開腹したが非切除となる症例は少なくないものと思われる。このような症例は外科切除症例の検討にはこれまで入っていなかったことを考えると、術前治療により治療機会を喪失していたと言える症例は、我々の予想よりも少ないであろうと考えている。

おわりに

術前治療の臨床研究は非常にハードルが高い。これは膵癌の術前進行度診断が不正確である、切除可能膵癌が少ない、奏効率が高い薬剤が少ない、手術治療の侵襲度が高いため安全性の確保が難しい、薬物療法と放射線療法の適切な組み合わせが不明である、放射線療法を加える際は施設が限定される、などによる。まずは質の高い第Ⅱ相臨床試験を積み重ね、安全性と実現可能性を高めていき、いつかはオールジャパンの形で術前治療群 vs 外科治療先行群の無作為化第Ⅲ相臨床試験を施行し、エビデンスを作っていくと考える。

文献

- Matsuno S, Egawa S, Arai K: Trends in treatment for pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 8: 544-548, 2001
- Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, et al: Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas* 28: 219-230, 2004
- Doi R, Imamura M, Hosotani R, et al: Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today* 38: 1021-1028, 2008
- 堀野正人: 共通プロトコルに基づく膵がんの外科的療法の評価に関する研究. 厚生労働省がん研究基金による研究報告集—平成15年度版—, Edition 288-292
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297: 267-277, 2007
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 304: 1073-1081, 2010
- Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al: A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 101: 908-915, 2009
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350: 1200-1210, 2004
- Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al: Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16: 317-323, 1998
- Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA, et al: Preoperative paclitaxel and concurrent rapid-fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol* 20: 2537-2544, 2002
- Moutardier V, Magnin V, Turrini O, et al: Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 437-443, 2004
- Mornex F, Girard N, Scoazec JY, et al: Feasibility of preoperative combined radiation therapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: The French SFRO-FFCD 97-04 Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 1471-1478, 2006
- Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al: Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 26: 3496-3502, 2008
- Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al: Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 26: 3487-3495, 2008
- Turrini O, Viret F, Moureau-Zabotto L, et al: Neoadjuvant 5 fluorouracil-cisplatin chemoradiation effect on survival in patients with resectable pancreatic head adenocarcinoma: a ten-year single institution experience. *Oncology* 76: 413-419, 2009
- Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, et al: Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg* 250: 88-95, 2009
- Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, et al: Surgical results after preoperative chemoradiation therapy for patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 38: 282-288, 2009
- Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al: A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 14: 2088-2096, 2007
- Heinrich S, Schaefer M, Weber A, et al: Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. *Ann Surg* 248: 1014-1022, 2008
- 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄友, 他: 【進行癌の治療戦略】膵癌の治療戦略 術前治療とRO切除をめざした後腹膜一括郭清. *外科* 72: 734-742, 2010
- 元井冬彦, 江川新一, 力山敏樹, 他: 【膵がん・膵内分分泌腫瘍の最近の動向】切除可能および切除境界膵がんに対する術前治療戦略. *腫瘍内科* 7: 174-180, 2011

今月のテーマ●膵癌に対する術前術後補助療法

膵癌に対する術前化学療法

元井冬彦 力山敏樹¹⁾ 片寄友¹⁾²⁾
江川新一¹⁾³⁾ 海野倫明^{1)~3)}

要旨：切除可能膵癌に対する標準治療は、切除+術後補助化学療法であるが、その成績は十分とはいえない。術前治療は、全身状態の良い術前に行われることで、根治切除率を高め、また治療反応性を確認できる利点がある。食道癌や乳癌では既に標準治療として行われているが、膵癌では少数例での検討のみであり、さらなる検討が必要である。治療の有効性指標として、R0切除率などとともに、血清腫瘍マーカーの推移（治療前後・切除後）は重要である。これまでの検討では、全身化学療法による術前治療は、安全に施行可能で、切除機会の喪失もほとんどなく、今後他施設で前向きに症例を集積していくべきである。

索引用語：膵癌、術前化学療法、腫瘍マーカー

はじめに

膵癌の長期生存の可能性を得るためには、外科的切除が必須であると考えられているが、他癌種に比べてもその成績は著しく不良である¹⁾²⁾。切除技術による治療成績の飛躍的改善は得られておらず、他の治療法（化学療法、放射線治療）を組み合わせた集学的治療が重要であることに異論の余地はない²⁾。

膵癌はその解剖学的・腫瘍生物学的特性から、早期診断が依然困難であるため、治療対象の圧倒的多数が高度進行癌である¹⁾²⁾。切除が可能であった場合でも治療成績が不良である主な要因は、早期にかつ高頻度に生じる再発である。予防的拡大リンパ節郭清が再発予防に寄与する事実は得られず³⁾⁴⁾、術後補助療法による無再発生存期間の延長が示されている⁵⁾⁶⁾。複数の大規模前向き無作為比

較試験の結果から、現時点での切除可能膵癌に対する標準的治療は「切除+術後補助化学療法」であり、本邦の膵癌診療ガイドラインでも推奨されている⁷⁾。しかしながら、標準治療を行い得た場合でも、切除後2年生存率は50%に満たず⁸⁾⁹⁾、さらなる治療成績の向上が求められているのが現状である。

1 術前治療の意義

高度進行膵癌は腫瘍生物学的特性や解剖学的制限などにより、癌遺残のある切除の頻度が高い。外科技術により癌遺残を最小とすべく工夫が行われているが^{8)9)~10)}、すべての症例でR0切除（癌遺残のない切除）が可能になる訳ではない。また、近年進歩したmodality（multi-detector CT (MD-CT), MRI, PET-CT など）でも、不顕性転移病変を完全に除外することは困難である¹¹⁾。膵癌に

1) 東北大学病院肝胆膵外科 2) 東北大学大学院医学系研究科統合がん治療外科学講座 3) 東北大学大学院医学系研究科外科病態学消化器外科学講座

Neoadjuvant chemotherapy for pancreatic carcinoma

Fuyuhiko MOTOI, Toshiki RIKIYAMA¹⁾, Yu KATAYOSE¹⁾²⁾, Shinichi EGAWA¹⁾³⁾ and Michiaki UNNO^{1)~3)}

1) Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Department of Surgery, Tohoku University Hospital. 2) Division of Surgery and Oncology, Tohoku University Graduate School of Medicine. 3) Division of Gastroenterological Surgery, Department of Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

Corresponding author : 元井 冬彦 (fmotoi@surg1.med.tohoku.ac.jp)

対して術前治療を行う意義の第一は、腫瘍負荷を軽減し、R0切除率を高めることである⁹⁾¹⁰⁾。ここでいうR0とは、単に切除標本の断端に腫瘍が露出しないことを意味する訳ではなく、不顕性転移病変を制御することも目指される。

膵癌外科治療の安全性は高まってきており、センター施設での在院死亡率は5%以下までに低下している⁷⁾¹²⁾。しかし、合併症発生率は依然高水準であり、20~40%程度に達すると報告されている⁷⁾。切除術後に補助療法を行うことが生存期間延長につながることは前述の通りであるが⁵⁾⁶⁾、合併症発生により補助療法開始が遅れたり、場合によっては治療できない場合も少なからず存在する。術後補助療法の臨床試験⁵⁾⁶⁾で報告されている治療成績は、期間内に治療を開始できた症例のみを集計しているため、現実には上述の理由によりその恩恵に預かれない症例が一定数存在している。術後補助療法が必須であるならば、全身状態の良い術前に確実に治療を行えることが、術前治療の第二の意義と考えられる。

第三の意義として、治療による反応を見ることで、腫瘍の生物学的特性や患者の薬剤に対する認容性を確認することができる。同じ浸潤性膵管癌であっても、個々の腫瘍によりその性質は異なる¹¹⁾²⁾。術前治療により、画像上の病勢の制御（縮小や安定）が得られ、血清腫瘍マーカーの低下が認められた場合には、術後補助療法による再発性抑制効果が期待できると考えられる。また、術前治療後の再評価で不顕性転移病変が顕性化し、不要な開腹手術を回避し、速やかに二次治療¹³⁾¹⁴⁾に移行できる場合もある。

II 他癌種の動向

食道癌領域においては、「術前化学療法後切除」群と「切除後補助化学療法」群の無作為比較試験（Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 9907）が行われており¹⁵⁾、術前化学療法（fluorouracil (5FU) + cisplatin (CDDP)）後切除群の生存期間が有意に良好であったことが示され、標準治療となってきた。乳癌領域でも術前化学療法は既に、実地臨床で広く行われており、1) 乳房温存率が向上する、2) 化学療法の感受性を知ること

によって予後予測ができる、などの利点がある。ガイドライン上も、術後補助療法が必要な例（リンパ節転移など）では、腫瘍の大きさにかかわらず術前治療の対象であると明記されている¹⁶⁾。

III 膵癌に対する術前化学療法

Palmerらは切除可能と診断された膵癌に対して、術前化学療法としてgemcitabine (GEM) もしくはGEM+CDDPで行う、第II相無作為比較試験を行い、切除率/生存率とも後者が勝っていることを報告している¹⁷⁾。Heinrichらは、GEM+CDDPによる術前化学療法の有効性を評価する第II相臨床試験を行い、術前の全身化学療法が安全に施行可能であるとともに、組織学的効果やFDG-PETによる反応が再発予測因子となりうることを明らかにしている¹⁸⁾。Sahoraらは、遠隔転移のない（切除可能および切除境界）膵癌に対して、GEM+oxaliplatin (L-OHP) (GemOx) による術前化学療法を行い、安全に施行可能であり腫瘍縮小効果を認めたことを報告している¹⁹⁾。

このように欧州を中心に前向き研究が報告され、有望な可能性があるもののいずれも少数例の報告であり、術前化学療法に関する知見が十分に蓄積しているとはいえない。生存期間延長効果も現時点では確立しておらず、前向き研究で検証する必要がある。

本邦においては、GEM+S-1の併用療法（GS療法）が、保険適応薬剤としては最も有望な組み合わせと考えられている（CDDP, L-OHPは保険適応外）。GEM 1000mg/m²をday 1, 8に投与、S-1は80mg/m²をday 1~14まで連日投与し、21日を1コースとして繰り返すレジメンで、切除不能膵癌に対する第II相試験が行われ、54例の解析では、奏効率44%、無増悪生存期間中央値5.9カ月、生存期間中央値10.1カ月、1年生存率33.0%が得られている²⁰⁾。さらに、切除不能膵癌に対するGEM療法/S-1療法/GS療法の第III相無作為比較試験（GEST）の結果が公表され、GEM単剤に比べて奏効率（29% vs 13%, P<0.0001）、無増悪生存期間（5.7カ月 vs 4.1カ月, P<0.0001）のいずれもGS療法が勝っていることが示された²¹⁾。われわれも2006年よりGEMによる術前

Table 1. Baseline demographics of the patients planned neoadjuvant therapy

Clinical demographics	
Age, Median (Range)	64.0 (49-80)
Gender (Male : Female)	43 : 35
Tumor Location (Head : Body-Tail : Whole)	53 : 20 : 5
Serum CA19-9 (Elevated : Not elevated)	62 : 16
Neoadjuvant Treatment (Gemcitabine : GS : chemoradiotherapy (CRT))	42 : 31 : 5

治療を開始し、探索的検証を行った。その結果、血清腫瘍マーカー値や組織学的反応が認められ、治療後の手術も安全に施行しうるものの、著効例が少なく治療強度が十分でない可能性が示唆された¹⁰⁾。そこで、GS療法に着目し、多施設共同前向き臨床試験を行い、有用性を検証している (UMIN000001504, UMIN000003402, UMIN000004148)²²⁾。

IV 術前治療の評価指標

術前治療の意義を明らかにするためには、安全性および有効性を明らかにしなければならない。安全性は、術前治療中の有害事象の評価を行うとともに、周術期合併症に関しても評価する必要がある。化学療法や放射線化学療法の有害事象の評価には Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 基準が用いられ、周術期合併症の評価には Clavien らの分類 (術後合併症の重症度)²³⁾や International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) grading system (術後膵瘻)²⁴⁾が用いられる。これまでの報告から、術前治療後の手術において周術期合併症・手術関連死亡の増加は報告されていないものの、大規模前向き試験で詳細に評価する必要があると考えられる。有効性に関しては、R0 (癌遺残のない) 切除率や組織学的効果が評価されてきたが²⁵⁾、いずれも腫瘍の局所制御を評価したものであることに注意が必要である。進行膵癌の多くは、診断 (治療開始) 時既に顕性・不顕性の転移をともなう「全身病」であるという指摘があり²⁶⁾、局所が切除可能であっても、長期予後を期待するには全身病の制御という視点が重要である。糖鎖抗原 (CA19-9, DUPAN-II, Span-1) などの血清腫瘍マーカーは膵癌で高頻度に上昇する¹⁾。早期診断には寄与

しないものの、予後予測や治療反応予測に有用であると報告されている。膵癌では、R0 切除後もしばしば腫瘍マーカーが正常化しない例を経験し、その場合遠隔転移再発が出現しやすく、予後不良である²⁷⁾²⁸⁾。また切除後の再発に関しては、画像診断より鋭敏であるとの報告もあり、血清腫瘍マーカー値は不顕性転移病変の存在診断に有効であると考えられる。したがって、術前治療の有効性評価として、治療前後および切除後の腫瘍マーカーの推移も重要な代替指標 (surrogate marker) と考えられる^{27)~29)}。

V 当施設の試み

2006年より、切除可能+切除境界膵癌に対して全身化学療法を中心とした術前治療を行ってきた。2006~2008年までは pilot 研究期間として、GEM 単剤もしくは、一部に体外照射との併用による chemoradiotherapy (CRT) を行っており、2009年以降は多施設共同・前向き第 II 相試験で、GEM と S-1 の併用による術前全身化学療法を行っている。東北大学肝胆膵外科で、2006年から2010年末までに、切除可能もしくは切除境界 (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン) と判断し、切除を企図して、何らかの術前加療を開始した症例 (術前加療のみを前医で施行された症例を含む) は 78 例であった。対象の内訳は、Table 1 に示す。治療開始時年齢、性別、腫瘍主座に関して、特にこれまでの当施設の症例との間に偏りは認められなかった。治療前血清 CA19-9 値 (閉塞性黄疸を認めた症例では、T-Bil < 3.0mg/dl まで減黄した後、測定された値) は、62 例 (79.5%) の症例で基準値を超えた上昇を認めている。術前治療の内訳は、GEM 単剤が 42 例 (54%)、GS 療法 31 例 (40%)、

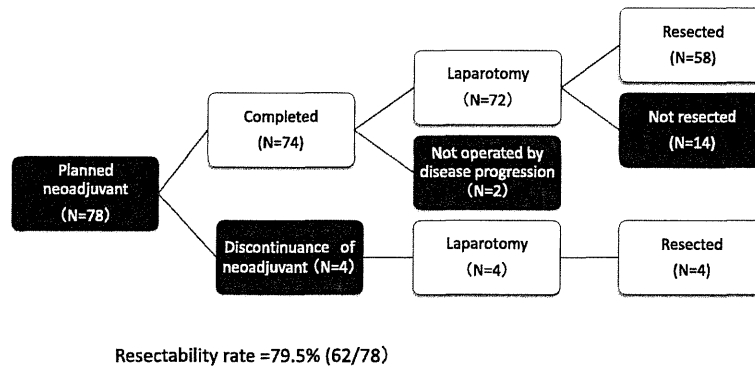


Figure 1. Flow diagram of the patients planned neoadjuvant therapy. The resectability rate was 79.5% (62/78) by intention-to-treat analysis.

GEM 併用による CRT 5 例 (6%) であった。

78 例の治療経過をまとめたものが Figure 1 である。術前治療施行中の有害事象は、術後補助化学療法に比べ低頻度であった。また、手術侵襲の増加や周術期合併症の増加も経験しておらず、安全に施行しうるものと考えている。また、治療中に腫瘍進展をきたし手術不能となる、いわゆる「切除機会の喪失」も低い (2.5% = 2/78, Figure 1) ことがわかった。また、intention-to-treat analysis (治療中止例も含む) で切除率を算出すると、79.5% (62/78) であり、同時期の術前治療未施行例における切除率と遜色がなかった。術前治療にやや進行した症例がエントリーされる傾向にあることも合わせて考慮すれば、術前治療を行うことで切除率が低下することはないと判断される³⁰⁾。

膵癌で最も汎用されている腫瘍マーカーである血清 CA19-9 は、治療前値による予後予測や治療前後の変化から奏効の予測、また切除後に正常化するかどうかで切除例の予後予測など、膵癌診療における重要なバイオマーカーである。RECIST 基準で増悪 (Progressive Disease ; PD) を示した症例は、前述のごとく 2 例のみで、大部分の症例では不変 (Stable Disease ; SD) であった。切除症例と非切除症例において、術前治療前後の CA19-9 値の推移を見たものが Figure 2 である。切除可能症例では有意な CA19-9 値の低下が認められているが、非切除例では CA19-9 値の低下は

認められなかった。著効 (RECIST で Complete Response (CR), Partial Response (PR)) を示す症例は少ないものの、進行膵癌において腫瘍が、特に浸潤部でわずかでも縮小することにより、切除率・R0 切除率の向上につながる可能性があり、CA19-9 値の推移がその効果を反映していると思われる。一方で、一部の症例では腫瘍マーカーが治療後に増加していた。Takahashi らは、術前治療期間における腫瘍マーカー増加例の予後が不良であることを指摘しており³¹⁾、われわれのデータも同様な病態を見ているものと考えられる。

一方で、治療の有効性を示唆するデータは得られつつあるものの、いまだ観察期間が短いため、生存期間延長への寄与は明らかではない。症例数・観察期間を増やしながらか、検討すべきであると考えている。

VI 現在までの課題と今後の展望

以前より、膵癌治療成績を向上させるためには種々の modality を組み合わせた、いわゆる「集学的治療」が重要であると指摘されてきた。根治的切除 (R0 切除) が重要な部分を担うことはいうまでもないが、その効果を最大限に引き出すための補助療法の組み合わせに関しては、常に議論され続けている。現時点で、「切除 + GEM 術後補助化学療法」が標準治療であるが、治療成績向上につながる戦略はいまだ示されていない。術前治療はその最有力候補ではあるが、まだ解決すべ

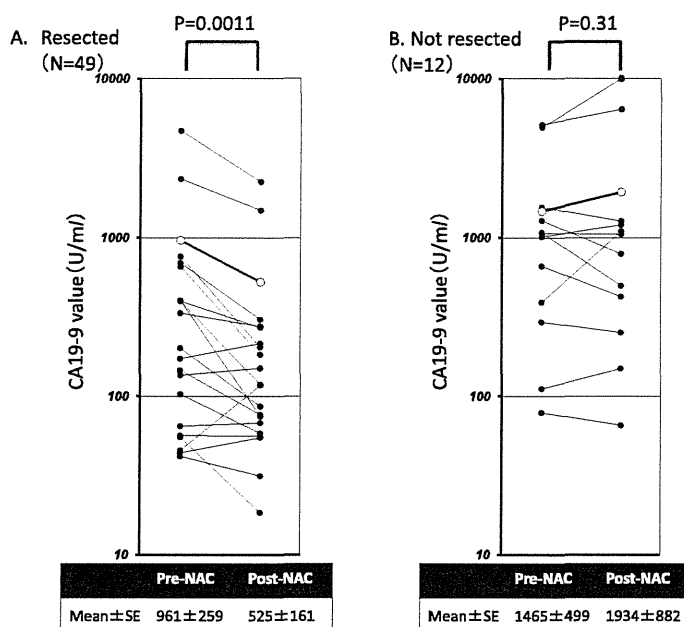


Figure 2. CA19-9 kinetics of neoadjuvant therapy for pancreatic cancer patients, initially planned resection. **A)** Resected cases (n=49): There is a statistically significant decrease in pre- and post- CA19-9 levels (P=0.0011, by Wilcoxon T test). **B)** Not resected (n=12): No significant decrease is observed (P=0.31).

き具体的課題は多い。

1) すべての症例に行うべきか? どのような症例に適応があるのか?

2) 全身化学療法で行うのか, 放射線化学療法で行うのか, あるいは両者の組み合わせで行うのか?

3) 全身化学療法の最適なレジメンは何か? 治療期間はどのくらいが最適か?

4) 1)~3) の問いを解決して最適な治療法を決定して行く過程で, 有効な代理エンドポイントは何か?

現在進行中の前向き試験の結果を踏まえ, 上述の1)~4) の問題を解決し, 最終的に「術前治療の有無による生存期間を比較する」, (多施設共同・前向き) 大規模比較試験を行うことが求められている。

本論文内容に関連する著者の利益相反

: なし

文 献

- 1) Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, et al: Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas* 28: 219-230: 2004
- 2) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 他: 【膵癌の長期生存の条件】 病期群別解析による膵癌切除例の長期生存の条件. *消化器内科* 51: 173-179: 2010
- 3) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 236: 355-366: discussion 366-368: 2002
- 4) Shrikhande SV, Barreto SG: Extended pancreatic resections and lymphadenectomy: An appraisal of the current evidence. *World J Gastrointest Surg* 2: 39-46: 2010
- 5) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial.

- JAMA 297;267-277:2007
- 6) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al: A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 101:908-915:2009
 - 7) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会: 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2009年版. <http://www.suizou.org/PCMG2009/index.html>
 - 8) Hirano S, Kondo S, Hara T, et al: Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg* 246:46-51:2007
 - 9) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄友, 他: 【膵癌治療法の進歩】 Stage IV 局所進行膵癌の治療戦略 術前治療 (NAC) と R0 切除を目的とした後腹膜一括切除 (en-bloc dissection: EBD). *消化器内科* 50:288-296:2010
 - 10) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄友, 他: 【進行癌の治療戦略】 膵癌の治療戦略 術前治療と R0 切除をめざした後腹膜一括郭清. *外科* 72:734-742:2010
 - 11) 元井冬彦, 福山尚治, 江川新一, 他: 【画像診断による膵癌術前進行度診断 正診率の向上をめざして】 MDCT による術前 Staging の評価. *胆と膵* 28:89-95:2007
 - 12) Ziegler KM, Nakeeb A, Pitt HA, et al: Pancreatic surgery: evolution at a high-volume center. *Surgery* 148:702-709; discussion 709-710:2010
 - 13) Pelzer U, Kubica K, Stieler J, et al: A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncol* 26 (suppl); abstr 4508:2008
 - 14) Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, et al: 5-Fluorouracil/Leucovorin Combined with Irinotecan and Oxaliplatin (FOLFIRINOX) as Second-Line Chemotherapy in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Oncology* 80:301-306:2011
 - 15) Igaki H, Kato H, Ando N, et al: A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of esophagus. *J Clin Oncol* 26 (suppl); abstr 4510:2008
 - 16) 日本乳癌学会: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法 2010年版. 第3版, 2010
 - 17) Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al: A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 14:2088-2096:2007
 - 18) Heinrich S, Pestalozzi BC, Schäfer M, et al: Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 26:2526-2531:2008
 - 19) Sahora K, Kuehrer I, Eisenhut A, et al: NeoGemOx: Gemcitabine and oxaliplatin as neoadjuvant treatment for locally advanced, non-metastasized pancreatic cancer. *Surgery* 149:311-320:2011
 - 20) Ueno H, Okusaka T, Furuse J, et al: Multicenter Phase II Study of Gemcitabine and S-1 Combination Therapy (GS Therapy) in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 41:953-958:2011
 - 21) Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, 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 (suppl); abstr 4007:2011
 - 22) UMIN 臨床試験登録システム. <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
 - 23) DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, et al: Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 244:931-937; discussion 937-939:2006
 - 24) Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al: Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138:8-13:2005
 - 25) Le Scodan R, Mornex F, Partensky C, et al: Histopathological response to preoperative chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: the French Phase II FFCD 9704-SFRO Trial. *Am J Clin Oncol* 31:545-552:2008
 - 26) Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, et al: Selective use of staging laparoscopy based on carbohydrate antigen 19-9 level and tumor size in patients with radiographically defined potentially or borderline resectable pancreatic cancer. *Pancreas* 40:426-432:2011
 - 27) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄友, 他: 【新規抗癌剤の導入で膵癌治療はどう変わるか?】 RECIST 基準に準じた膵癌切除治療の効果判定 切除完全奏効率からみた術前治療の有効性評価. *癌の臨床* 55:191-197:2009
 - 28) Motoi F, Rikiyama T, Katayose Y, et al: Retrospective evaluation of the influence of postoperative tumor marker status on survival and pat-

- terms of recurrence after surgery for pancreatic cancer based on RECIST guidelines. *Ann Surg Oncol* 18 ; 371-379 : 2011
- 29) Katz MH, Varadhachary GR, Fleming JB, et al: Serum CA 19-9 as a marker of resectability and survival in patients with potentially resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant chemoradiation. *Ann Surg Oncol* 17 ; 1794-1801 : 2010
- 30) Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, et al: Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 7 ; e1000267 : 2010
- 31) Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, et al: Serum CA19-9 alterations during preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable invasive ductal carcinoma of the pancreas as an indicator for therapeutic selection and survival. *Ann Surg* 251 ; 461-469 : 2010

〔論文受領, 平成 23 年 7 月 31 日〕
〔受理, 平成 23 年 8 月 24 日〕

● 症 例 ●

術前化学療法施行後、腹腔動脈合併尾側膵切除にて
R0手術を施行し得た局所進行膵体部癌の1例岡田 恭穂^{*1,2} 櫻井 直樹^{*1} 山本久仁治^{*1} 元井 冬彦^{*2} 柿崎 泰明^{*3}
田村 元^{*4} 海野 倫明^{*2} 飯澤 肇^{*1}

[Jpn J Cancer Chemother 39(1): 135-137, January, 2012]

A Case of Curatively Resected Locally Advanced Cancer of the Pancreatic Body Treated by Distal Pancreatectomy with En Bloc Celiac Axis Resection after Neoadjuvant Chemotherapy: Takaho Okada^{*1,2}, Naoki Sakurai^{*1}, Kuniharu Yamamoto^{*1}, Fuyuhiko Motoi^{*2}, Yasuaki Kakizaki^{*3}, Gen Tamura^{*4}, Michiaki Unno^{*2} and Hajime Iizawa^{*1} (^{*1}Dept. of Surgery, Yamagata Prefectural Central Hospital, ^{*2}Division of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, Tohoku University Hospital, ^{*3}Dept. of Gastroenterology, and ^{*4}Dept. of Pathology, Yamagata Prefectural Central Hospital)

Summary

A 68-year-old man with locally advanced pancreatic body cancer invading the celiac axis (CA, including common hepatic artery) and in contact with the superior mesenteric artery (SMA) underwent 2 courses of neoadjuvant chemotherapy (NAC); gemcitabine hydrochloride (GEM 1,000 mg/m², on day 1 and 15) and S-1 (100 mg/m²/day, 2-weeks of continuous administration followed by 1-week rest). The tumor volume and the contact area to SMA were greatly diminished. All tumor markers were reduced. He underwent R0 resection by distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection (DP-CAR). After the surgery, he could continue adjuvant chemotherapy; (GEM 1,000 mg/m²) only twice because of malnutrition. Nine months later CT revealed local recurrence and multiple lung metastases. The patient died 371 days after surgery. Appropriate NAC can contribute to R0 resection in locally advanced pancreatic cancer. Key words: DP-CAR, Gemcitabine, S-1 (Received Feb. 16, 2011/Accepted Apr. 25, 2011)

要旨 症例は68歳、男性。腹腔動脈幹、総肝動脈に浸潤し上腸間膜動脈に接触する局所進行膵体部癌であり、2コースの術前化学療法 (gemcitabine: GEM 1,000 mg/m²週1回投与を2回+S-1 100 mg/m²/日、2週間内服を1コースとする) を施行した。腫瘍体積の著明な減少・動脈接触面積減少と腫瘍マーカーの低下を得て、腹腔動脈合併尾側膵切除にてR0手術を遂行し得た。術後化学療法 (GEM 1,000 mg/m²) を施行したが、栄養状態が改善せず合計2回で中止した。9か月後より局所再発・両側肺転移が出現し予後は術後371日であった。進行膵癌において、適切な術前化学療法は長期生存の必要条件であるR0手術完遂に寄与し得る。

緒 言

局所進行膵体部癌に対し gemcitabine (GEM)/S-1 の術前化学療法を施行し、腹腔動脈合併尾側膵切除 (distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection: DP-CAR) により R0手術を施行し得た1例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 68歳、男性。

主訴: 心窩部痛。

既往歴: 高血圧、前立腺癌 (ホルモン療法中)。

現病歴: 前立腺癌の加療中に心窩部痛を生じ、CA19-9、DUPAN-2、SPan-1の上昇 (図1) とともに画像検査にて膵体部に径40mm大の充実性腫瘍病変が存在し、当

*1 山形県立中央病院・外科

*2 東北大学病院・肝胆膵外科

*3 山形県立中央病院・消化器内科

*4 同 病理科

連絡先: 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学病院・肝胆膵外科
岡田 恭穂

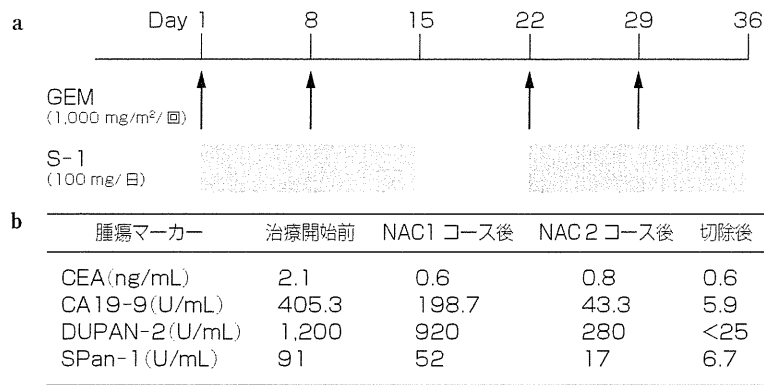


図 1 本症例に施行された GEM+S-1 術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy: NAC)

a: プロトコルの概略。

S-1 最終内服日から 1~6 週間の間に根治術を施行する (本症例は 19 日後に根治術施行)。

b: NAC 前から根治切除術後までの腫瘍マーカー値の経時的推移。

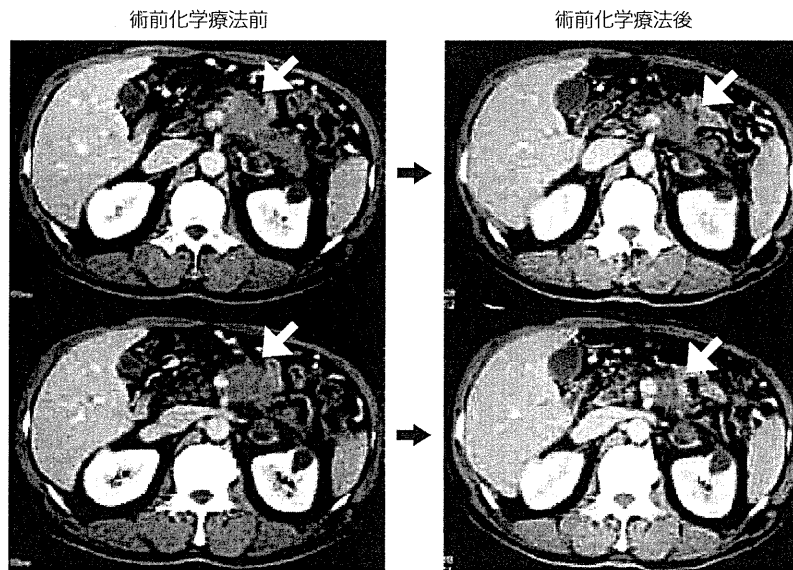


図 2 CT 所見の経時的推移

癌の SMA 接触部位と SMV 浸潤部位を示す。SMA 接触面積および腫瘍体積の大幅な縮小を認めた。腫瘍は矢印で示す。

院紹介となった。

腹部 CT 所見 (図 2): 臍体部に約 9×3×3 cm の低吸収性腫瘍を認め、総肝動脈 (CHA) から腹腔動脈幹 (CA) を巻き込む後腹膜浸潤を示した。上腸間膜動脈 (SMA) は約 1/3 周接触像を示した。

逆行性胆管膵管造影 (ERCP) 所見: 主膵管の腫瘍部での完全途絶像を認めた。吸引膵液細胞診は、腺癌の疑いであった。

術前化学療法: 東北大学病院・肝胆膵外科で進行中の「膵癌術前化学療法としての gemcitabine+TS1 療法 (GS 療法) の第 II 相臨床試験 (UMIN 試験 ID: UMIN000001504, 2008 年 11 月 13 日登録)」に準じ術前化学療法を行った (図 1a)。すなわち、GEM 1,000 mg/m², 週 1 回投与を 2 回+S-1 100 mg/m²/日, 2 週間内服を 1 コースとして 2

コース施行した。CT 上明確な腫瘍体積の減量 (9×3×3 cm→7×3×3 cm, ただし RECIST 基準に照らすと効果判定は SD) と各腫瘍マーカーの大幅な低下もみられた (図 1, 2)。SMA, 上腸間膜静脈 (SMV) への接触面積は縮小し, 化学療法終了後 19 日目に手術を施行した。

手術所見: 腫瘍は CA・CHA に浸潤しており, DP-CAR (D2 郭清) を要したが SMA への浸潤は認めなかった。SMV 浸潤に対し楔状部分切除を要した。当初全胃温存の予定であったが, 術中リンパ節腫大と剝離困難で右胃動静脈を切離せざるを得ず胃全摘を付加した。

切除標本病理所見: 腫瘍径は 70×30×30 mm で浸潤性膵管癌 (中分化型管状腺癌), INF γ, ly0, v1, ne2, mpd (+), T4 [S (+), RP (+), PVsp (+), A (-), PL (+), OO (-)], N1, PCM (-), DPM (-), Stage

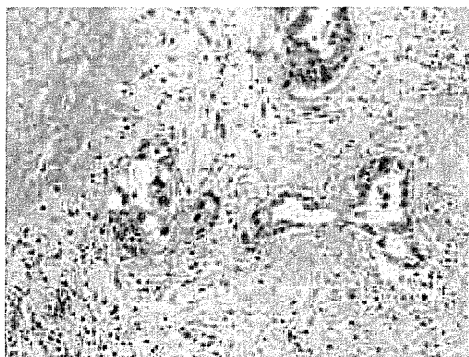


図3 病理組織学的所見

通常の中分化型管状腺癌組織と比較して、細胞質の膨化、細胞質内空胞・核内空胞が出現、癌細胞核の淡染化・球形腫大、線維組織のみが島状に残存する部位がみられるといった変化が確認された。

IVa, R0。化学療法効果判定はGrade 1b（大腸癌取扱い規約第7版に準じる）であった（図3）。

術後経過:腫瘍マーカーは正常化した。下痢が遷延したが第45病日に退院となった。GEMによる術後補助化学療法を開始したが、全身倦怠感・食欲不振（いずれもNCI-CTCAE v4.0: grade 3）にて2回で中止となった。術後9か月目より局所再発、続いて両側肺転移が顕在化し予後は術後371病日であった。

II. 考 察

CA浸潤膵体尾部癌に対する切除術式は、従来は胃癌に対する術式を応用しAppleby手術と呼称されてきた¹⁾が、近年全胃温存の膵体尾部癌に対する専門根治術式としてDP-CARへと進化した。

DP-CARは膵体部癌病巣を、CHA・CA切除を含む膵周囲・後腹膜組織とともに一括して膵体尾部切除を行ってR0手術を達成する^{2,3)}。良好な局所制御効果も得られ、下痢などの消化器症状は低いとされる。一方R0手術を施行しても再発例は多く、手術療法単独の限界も明白であり集学的治療が行われる。

現在、GEMを中心とした術後化学療法が一般的であるが、効果は限定的であり高侵襲手術後の状況は忍容性も不十分である。そこで一部施設では、R0切除率とリンパ節転移陰性率を向上させて遠隔成績の改善をめざす術前化学放射線療法が施行されている。本邦では、Ohigashiらが術前化学放射線療法＋術後2ルート（経門脈、経肝動脈）化学療法で術後5年生存率53%に達したと報告した⁴⁾。一方、術前化学療法に関しての報告は少数で、PalmerらはGEM vs GEM+cisplatinで評価し、外科切除率と1年生存率が後者で有意に良好であったと

報告した⁵⁾。またHeinrichらはGEM+cisplatinの術前化学療法にて画像・病理レベルでの膵癌細胞の活動性低下・組織学的反応の高さを指摘した⁶⁾。これに対してわれわれは、DNA合成阻害経路が異なり相乗効果を示すとされるGEMとS-1を導入し、「膵癌術前化学療法としてのgemcitabine+TS1療法（GS療法）の第Ⅱ相臨床試験」を進行中である。GS療法では局所血流が保持された状態で十分量の化学療法を施行できる、放射線療法の併施がなく施設制限が厳しくないなどの長所がある。本症例は前立腺癌が併存し、「活動性の重複癌」という登録除外規定に該当した。しかし本規定は腫瘍評価に影響を与え得るという理由であり、施行安全性の確認と最終的には本人・家族の希望と同意により本登録は行わず、同一プロトコールでの施行となった。

本症例は2コースのGS療法にて、腫瘍体積の減少と主要血管系への接触面積低下がみられ、長期生存の必要条件であるR0手術完遂への寄与がみられた。腫瘍マーカーが切除術後正常化した点も評価できる。Grade 1bという病理学的効果と予後との相関は不明であるが、他癌腫でも術前化学療法が一般化しつつあり、今後進行膵癌でもその意義が明確化するであろう。一方、相当な高度進行症例で良好な生存期間を得られなかったが、現在全母集団でのGS療法の予後解析が進行中であり、その結果に期待したい。

文 献

- 1) 榎野正人, 二村雄次, 早川直和・他: 膵の切除術式とその適応 膵の切除術式とその適応 Appleby 手術. 胆と膵 12(11): 1361-1368, 1991.
- 2) Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, et al: Stomach-preserving distal pancreatectomy with combined resection of the celiac artery: radical procedure for locally advanced cancer of the pancreatic body. *J Gastrointest Surg* 11(6): 743-749, 2007.
- 3) Hirano S, Kondo S, Hara T, et al: Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg* 246(1): 46-51, 2007.
- 4) Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, et al: Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg* 250(1): 88-95, 2009.
- 5) Heinrich S, Schafer M, Weber A, et al: Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. *Ann Surg* 248(6): 1014-1022, 2008.
- 6) Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al: A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 14(7): 2088-2096, 2007.

局所進行膵頭部癌に対し術前療法と上腸間膜静脈合併切除を施行し R0 切除し得た 2 症例

嶋 健太郎¹⁾・元井 冬彦¹⁾・中川 圭^{1,2)}・赤田 昌紀¹⁾・岡田 恭穂¹⁾
水間 正道¹⁾・林 洋毅¹⁾・石田 和之³⁾・内藤 剛¹⁾・力山 敏樹¹⁾
片寄 友^{1,2)}・江川 新一¹⁾・海野 倫明¹⁾

要約：局所進行膵頭部癌に対しての術前化学療法は現在広く行われている治療法であり、画像上腫瘍縮小を認めない場合でも局所浸潤部への効果が期待される。今回われわれは術前治療を施行し切除し得た 2 症例を経験したので報告する。症例 1：50 歳代男性。前医で上腸間膜動脈 (SMA)/上腸間膜静脈 (SMV) への浸潤を疑う切除不能局所進行膵頭部癌と診断。当科紹介受診後術前放射線化学療法施行したが SD であった。亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 (SSPPD) を施行。SMV 切離非再建で切除し R0 を得た。症例 2：70 歳代男性。前医で直径 4 cm 大の膵頭部腫瘍，SMV の encasement が存在した。当科にて術前化学療法施行，画像上効果判定は SD。SSPPD・左腎静脈をグラフトとして用いて SMV 再建し R0 であった。

Key words：局所進行膵頭部癌，術前治療，上腸間膜静脈合併切除，亜全胃温存膵頭十二指腸切除

はじめに

膵癌の長期生存を可能にするのは手術を軸とした集学的治療であるが，診断時点で局所進展により癌遺残のない切除 (R0 切除) が困難なことも多い。近年，切除可能な膵癌に対しても放射線・化学療法施行後切除を行う，いわゆる neoadjuvant therapy (NAC) の報告が増えている。

今回われわれは局所進行膵癌に対して術前(放射線)化学療法を施行し，R0 切除をし得た 2 症例を経験したので報告する。

Neoadjuvant Therapy and Combined Resection of Superior Mesenteric Vein Resulted in R0 Resection for Locally-advanced Pancreatic Head Cancer, Report of Two Cases

Kentaro Shima et al

1) 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座消化器外科学分野 (〒 980-0872 仙台市青葉区星陵町 1-1)

2) 同 統合がん治療外科学講座

3) 東北大学病院病理部

受付日：平成 22 年 3 月 8 日

I. 症 例

症例 1：50 歳代，男性。

主訴：糖尿病の増悪。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：2001 年大腸ポリープに対し内視鏡下にポリペクトミーを施行。

現病歴：1998 年より糖尿病で近医通院中であった。2007 年 9 月頃より血糖コントロールが不良となり，精査目的に 2008 年 2 月前医へ紹介受診となった。腹部 CT，内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査 (ERCP)，超音波内視鏡検査 (EUS) にて上腸間膜動静脈 (superior mesenteric artery: SMA, superior mesenteric vein: SMV) への浸潤を疑う膵頭部癌と診断された。前医では手術適応外と判断され化学療法を勧められたが，セカンドオピニオンで当科を受診した。CT で腫瘍は SMA に 3/4 周性に接しており (図 1a)，当初 R0 切除は困難と判断した。局所制御を目的とした塩酸ゲムシタピン (gemcitabine: GEM) を併用した放射線化学療法 (chemoradiotherapy: CRT) を行う方針とした。GEM (1,000 mg/m²/2 week) を 2 ヶ月で 5 回投与，外

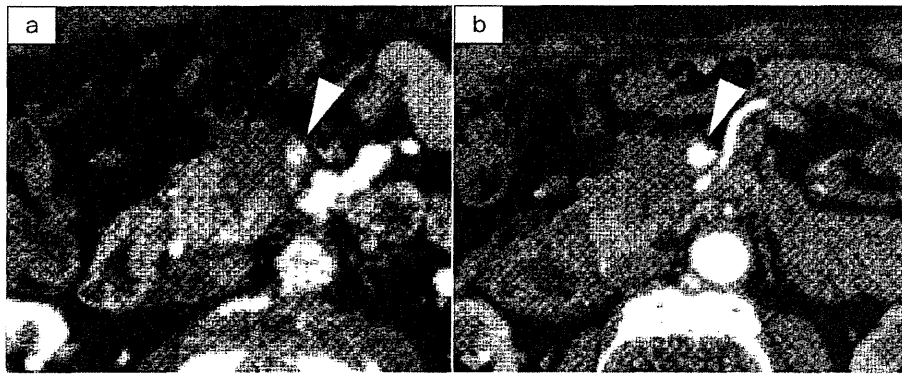


図 1 症例 1 の造影 CT 画像

- a : 初診時造影 CT 画像。SMA (▽) に接した形で膵頭部に位置する腫瘍を認めた。
 b : 術前治療後造影 CT 画像。腫瘍自体の size は変化なく、RECIST 基準では SD であった。

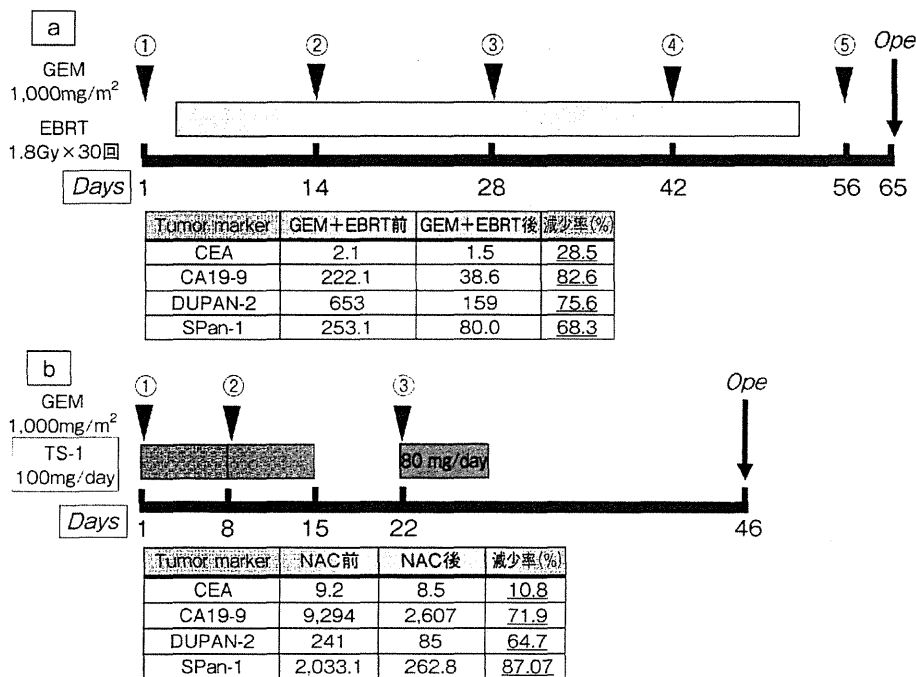


図 2 症例 1, 2 の術前治療スケジュールと臨床経過

- a : 症例 1 放射線化学療法の実施とともに CEA を除く腫瘍マーカーの減少を認めた。
 b : 症例 2 術前治療後 CA19-9 の顕著な減少を認めた。

照射 (external beam radiotherapy : EBRT) 54 Gy (1.8 Gy x 30) の CRT を施行した。CRT 施行後腹部造影 CT 検査で腫瘍縮小は認めず (図 1b), CRT の効果は RECIST 基準で SD であったが、腫瘍マーカーは大幅に減少した (図 2a)。

腫瘍マーカーの推移が癌の局所制御に対する効果を反映している可能性も考えられたので、患者本人の informed consent を得た上で術前治療終了後 9 日目に手術施行した。

入院時血液検査 : Hb 10.5 g/dl と軽度の貧血と、空腹時血糖 213 mg/dl, HbA1c 7.3% と耐糖能異常を認

めた。

手術所見 : 亜全胃温存膵頭十二指腸切除 (subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy : SSPPD) および SMV 合併切除術を施行した。術前 CT で SMV の側副血行路を確認していたが、SMV 切除後に門脈血流の維持が可能か否か不明瞭であったため、血行再建が必要な際には大伏在静脈グラフトの使用を予定して手術に臨んだ。明らかな遠隔転移、腹膜播種は認めなかった。腫瘍は膵鉤部を主座とし直径 6.5 cm であった。ほぼ SMA 全周の周囲組織の硬化を認めたが鋭的剝離にて根部を腫瘍から剝離し得た。門脈系の

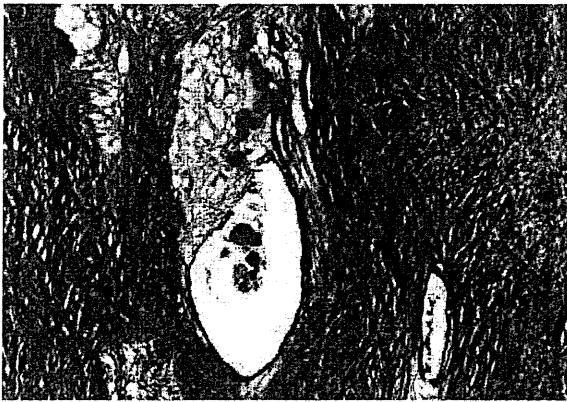


図3 病理所見(症例1)

腫瘍細胞には核や細胞質の空胞化、腺管構築の崩れた部位がみられ術前治療の効果が示唆された。

側副血行路の発達を認め、ドップラーUSにて門脈血流が保たれていたため空腸静脈およびSMVを切離、非再建でも側副血行路を介した血流は保たれると判断し血行再建は行わなかった。腫瘍に巻き込まれている空腸静脈分枝を中枢側にて結紮切離し、SMA周囲神経叢は全周郭清、後腹膜・大動脈周囲リンパ節とともにen-blocに腫瘍を摘出した。手術時間は777分、出血量は3,012mlであった。

病理所見: 腫瘍細胞は、術前治療に伴い核の凝集・大小不同や細胞質の空胞化など変性所見を認め、また、腫瘍細胞が消失し腺管構造が崩れ泡沫状組織球が集簇する所見も認められた(図3)。剝離面近傍のSMA周囲神経叢まで腫瘍の浸潤を認めたが、剝離面、切除断端への腫瘍細胞の露出は認めず、R0切除の診断となった。腫瘍の約40%が消失したと判断し、術前化学療法の効果は、大星・下里分類はGrade II a, Evans分類でGrade II a相当であった。腫瘍取扱い規約(第5版)に準じた病理学的進行度はfStage IV bであった。

手術後経過: 神経叢郭清に伴う下痢を認めたが、止痢剤で軽快し23病日に退院した。75病日にCA19-9, DUPAN-2の上昇を認め、103病日のCTで肝転移の出現を認めた。110病日からGEM(1,000 mg/m²)を合計4回施行したが、肝転移は増大した。146病日からTS-1+GEMに変更した。その後weekly paclitaxel療法も施行したが、転移巣増大による肝不全が進行し、349病日に死亡した。

症例2: 70歳代、男性。

主訴: 食欲不振、尿黄染、灰白色便。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 内痔核・高血圧。

現病歴: 2008年9月上旬から食欲不振、尿黄染、灰白色便を自覚。前医受診し、腹部CTにて直径4cm大

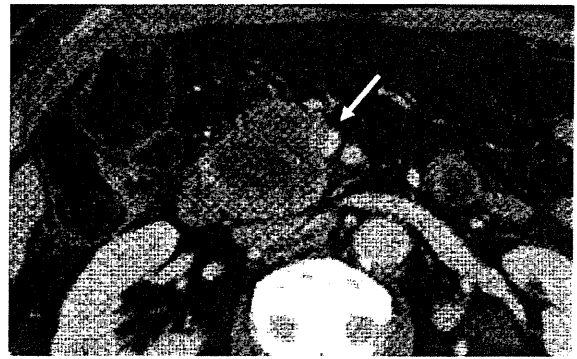


図4 初診時造影CT画像

腫瘍は広範囲に渡り、SMV(矢印)に浸潤。encasementを認めた。

の膵頭部腫瘍と総胆管・肝内胆管拡張を指摘された。腹部血管造影にてSMVのencasementを認めた。SMA浸潤は認めなかった。SMV浸潤を伴う膵頭部癌の診断で、当科紹介受診した。

入院時現症: 身長163cm, 体重56kg, BMI 20.9, 腹部所見は平坦・軟で、腫瘤触知せず。

入院時血液検査: T. bil 8.2 mg/dl, D. bil 4.3 mg/dl, ALP 994 IU/L, γ -GTP 163 IU/Lと黄疸, 胆道系酵素の上昇を認めた。Hb 9.3 g/dlと貧血を認めた。腫瘍マーカーはCEA 9.2 ng/ml, CA19-9 7,200 U/ml, DUPAN-2 230 U/ml, Span-1 1,149 U/mlと上昇を認めた。

腹部造影CT: 膵頭部腫瘍がSMVにほぼ全周性に浸潤し、第2空腸静脈分岐部直上からSMV本幹にかけてencasementを認めた(図4)。

入院後経過: 入院後減黄目的に内視鏡的逆行性胆道ドレナージ(endoscopic retrograde biliary drainage: ERBD)を留置した。術前化学療法としてTS-1+GEM療法(Day 1とDay 8にGEM(1,000 mg/m²)投与, Day 1から14までTS-1(100 mg/day)内服, Day 15から21まで休薬する21H1クール)の2クール施行を予定した(図2b)。1クール終了後よりGrade 3の好中球減少, Grade 4の血小板減少, 発熱を認め、G-CSF製剤の投与を要した。2クール目はTS-1を80%に減量しDay 8にて終了とした。術前治療終了後腹部造影CT検査を施行し、RECIST基準による腫瘍縮小効果は、SDであったが、腫瘍マーカーの著明な減少を示した(図2b)。術前治療終了後18日目に手術を施行した。

手術所見: SSPPD, SMV合併切除・再建術を施行した。膵頭部腫瘍はSMV本幹に約2cmの長さで浸潤していた。後腹膜一括郭清にて摘出した。SMVは腫瘍と共に第2空腸静脈分岐部から脾静脈合流部を含めて約3cm合併切除し摘出した。血行再建は左腎静脈を

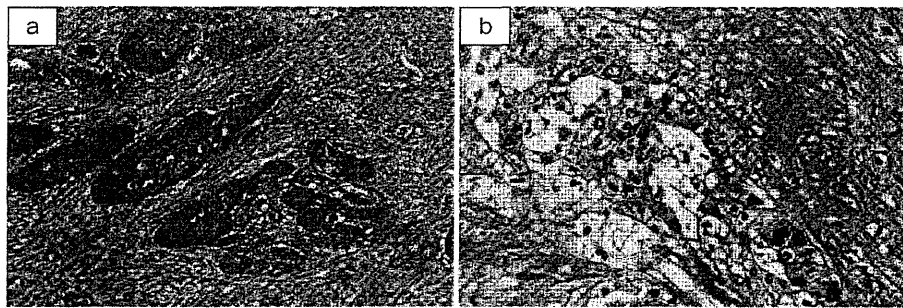


図5 病理所見

- a : 扁平上皮癌の成分が腫瘍辺縁を中心に広がっており、adenosquamous carcinomaと診断された。
 b : 腫瘍細胞の変性・消失、胞巣の消失を認め、術前化学療法の効果が示唆された。

グラフトとして再建した。手術時間は730分、出血量は2,605 mlであった。

病理所見 (図5) : 腫瘍は腺腔構造および層状の胞巣形成など腺と扁平上皮の両方向への分化を有する腺扁平上皮癌であった(図5a)。腫瘍細胞には、核の萎縮・凝集や細胞質の空胞化がみられ、部分的に組織球の集簇を伴い胞巣が崩れた部位が認められ、術前治療に伴う変性像と判断された(図5b)。変性所見は腫瘍中心部で強く、辺縁の扁平上皮へ分化している領域は腫瘍細胞の形態が比較的保持されていた。術前化学療法の効果は、全体で約40%が消失したと考えられ、大星・下里分類はGrade II a、Evans分類はGrade II a相当であった。膵癌取扱い規約(第5版)に準じた病理学的進行度はfStage IV aであった。

術後経過 : 合併症なく17病日に退院した。術後補助化学療法として32病日からGEM (1,000 mg/m²)を開始したが、67病日にCA19-9の上昇を認め、155病日からTS-1 80 mg/dayへ変更した。腫瘍マーカーは上昇を続け、362病日にCTで肝転移を認め、389病日からmodified FOLFOX6を4クール施行したが、腫瘍マーカーの増大傾向を抑えられず、549病日に死亡した。

II. 考 察

膵癌は死亡者数が年々増加しており年間20,000人以上にのぼる。癌の死因別でみると肺、胃、大腸、肝について第5位と多い¹⁾。膵癌は早期発見が困難で、発見された時点で遠隔転移や、周囲の大血管系への浸潤を早していることが多く、そのことが高い死亡率の原因である²⁾。とくに局所進行で切除不能となることが多く、その場合の予後は平均6ヵ月といわれている³⁾。現在、手術に代わる治療法としては、化学療法や放射線療法、または二つを組み合わせた治療法も行われている。Ohigashiら⁴⁾の報告では、術前放射線化学療法、

手術、術後化学療法を施行した群と術前放射線化学療法後、手術未施行の群を比較したところ、前者は5年生存率が53%、後者は2年生存率が14%であった。

今回の症例は術前に1例目はSMA、SMVに、2例目はSMVと脾静脈に浸潤を認め、いずれも局所進行膵頭部癌と診断された。

症例1で見られるようなSMA周囲浸潤の所見は一般に切除適応外である。しかし、膵癌は、随伴性膵炎などの影響で、腫瘍進展範囲が不明瞭なことが多く、その結果化学療法や放射線療法の効果判定が困難な場合が少なくない。また、化学放射線療法の効果判定も厳密には困難である。症例1では本人の強い手術への希望から、術前治療の腫瘍およびSMAへの効果を期待し手術を施行した。結果として術前治療が腫瘍の局所進展を制御し、SMA周囲組織の剝離面に癌の露出をせず切除でき、R0手術を完遂し得た可能性がある。

症例2は、SMAへの浸潤は画像所見上認めず、根治切除を前提とした術前化学療法を行った。治療効果は画像上SDであったが、腫瘍マーカーの著明な減少を認め、腫瘍本体への効果が期待された。手術では、門脈を合併切除し左腎静脈をグラフトとして用い血行再建を行った⁵⁾。

膵癌における腫瘍マーカーはCA19-9が治療効果を最も反映するといわれている⁶⁾。2例とも術前治療CT画像では効果はSDであったが、CA19-9は大きく減少した。血清腫瘍マーカー値の推移は、黄疸の影響を受けるものの、適切な胆道ドレナージを行った後に測定すれば、治療効果の客観的指標として有用だと考えられる⁷⁾。

SMV/PVへの浸潤例に対する合併切除は、いわゆるhigh volume centerでは安全に施行され定型化してきている。症例2のように自家静脈グラフトを用いる場合もある。症例1では、血行動態からSMVの非再建が可能であったが、術前画像診断・術中所見によ

る十分な血行動態の把握が重要であった。SMV/PV 浸潤に対する SMV/PV 合併切除については、いまだその効果について無作為対象試験 (RCT) に基づいた明確なエビデンスは示されていない。しかし、岡田らは現在まで報告されている論文を考察し、SMV/PV 合併切除により R0 切除を完遂することには一定の意義があると述べている⁸⁾。

近年、術前化学放射線療法の有用性を支持する報告は増加傾向にあるが⁹⁻¹¹⁾、長期成績を向上させるかはまだ明らかとなっていない。今回の症例1においても、早期肝転移を発生し十分な予後の改善を望めなかった。また、局所進行膵頭部癌への外科的切除は高度侵襲を患者に強いるものであり、かえって患者の QOL を低下させてしまう恐れもある。しかし、今回われわれが経験した2症例は共に術後大きな合併症なく経過し退院しており、安全面に問題は認めなかった。局所進行例に化学放射線療法を行い down stage を得て conversion する症例の切除の意義を問うべきである。また、症例1も症例2も術後一定期間で再発し死亡しているため、本症例のような局所進行症例において NAC (RT) の意義がどの程度あるかは検証していかなければならない。

参考文献

- 1) Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al. : Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas : treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 8 : 123-132, 2001.
- 2) 松野正紀 : 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. *膵臓* 18 : 97-169, 2003.
- 3) 奥坂拓志 : 膵癌の化学治療の位置づけ. *胆と膵* 24 :

621-626, 2003.

- 4) Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, et al. : Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg* 250 : 88-95, 2009.
- 5) Smoot RL, Christein JD, Farnell MB, et al. : An innovative option for venous reconstruction after pancreaticoduodenectomy : the left renal vein. *J Gastrointest Surg* 11 : 425-431, 2007.
- 6) Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, et al. : Prognostic value of CA19-9 serum course in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 45 : 253-259, 1998.
- 7) Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, et al. : Serum CA19-9 alterations during preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable invasive ductal carcinoma of the pancreas as an indicator for therapeutic selection and survival. *Ann Surg* 251 : 461-469, 2010.
- 8) 岡田恭穂, 江川新一, 元井冬彦, ほか : 膵癌における外科手術—適応・術式の動向—. *胆と膵* 32 : 301-307, 2011.
- 9) Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, et al. : Surgical results after preoperative chemoradiation therapy for patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 38 : 282-288, 2009.
- 10) Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. : Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 26 : 3496-3502, 2008.
- 11) Magnin V, Moutardier V, Giovannini MH, et al. : Neoadjuvant preoperative chemoradiation in patients with pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 : 1300-1304, 2003.

* * *

膵臓癌切除後腫瘍マーカー非正常化は重要な予後因子である

元井 冬彦¹⁾²⁾ 島村 弘宗¹⁾³⁾ 石山 秀一¹⁾⁴⁾ 及川 昌也¹⁾⁵⁾
 桜井 直樹¹⁾⁶⁾ 阿南 陽二¹⁾⁷⁾ 中村 隆司¹⁾⁸⁾ 内山 哲之¹⁾⁹⁾
 片寄 友¹⁾²⁾¹⁰⁾ 海野 倫明¹⁾²⁾¹⁰⁾

¹⁾宮城肝胆膵癌化学療法研究会

²⁾東北大学大学院消化器外科

³⁾国立病院機構仙台医療センター外科

⁴⁾仙台厚生病院消化器外科

⁵⁾仙台オープン病院消化器外科

⁶⁾山形県立中央病院外科

⁷⁾坂総合病院外科

⁸⁾東北厚生年金病院消化器外科

⁹⁾石巻市立病院外科

¹⁰⁾東北大学大学院統合がん治療外科

目的：膵癌の長期生存を可能とする治療法は根治的な切除と考えられるが、治療成績は著しく不良である。癌遺残度 (residual tumor; 以下, R と略記) は切除例の予後因子だが, R0 切除後でも予後・再発予測の指標が必要である。膵癌切除後に腫瘍マーカー (tumor marker; 以下, TM と略記) が正常化しないことがあり, 予後不良であると報告されている。今回アンケートで切除後 TM 正常化の有無と臨床病理学的因子の関係を解析し, 予後因子としての意義を明らかにした。**対象：**宮城肝胆膵癌化学療法研究会参加 21 施設を対象に, 2003 年 1 月から 2007 年 12 月までの 5 年間に切除された膵癌 333 例中, 組織学的に通常型膵癌で, TM が測定された 294 例を対象とした。**方法：**年齢・性・術式・TM・補助療法などを問うアンケートを集計し, 術前 TM 非上昇, 術後正常化・非正常化の 3 群に分け解析した。**結果：**CA19-9 が 67%, その他を含めると 80% の症例で上昇を認め, 上昇例の約半数で切除後 TM 非正常化が認められた。術前非上昇例, 切除後正常化例の生存期間中央値が 36.4, 24.5 か月に対し, 非正常化例では 16.8 か月で有意に予後不良であった。多変量解析では, 病期と術後 TM が有意な予後因子として選別され, R0 切除サブ解析でも, 術後 TM 非正常化では有意に予後不良であった。**結語：**膵臓癌切除後腫瘍マーカー非正常化は重要な予後因子である。

はじめに

膵癌の長期生存を可能とする唯一の治療法は根治的な切除と考えられているが, 切除例の大部分が再発し, その成績は著しく不良である¹⁾²⁾。切除例の予後因子として, 進行度 (stage)¹⁾²⁾・腫瘍径¹⁾²⁾・組織型 (histological grade)^{1)~3)}・癌遺残度 (residual tumor; 以下, R と略記)⁴⁾などが報告されている。最も代表的な切除例の予後規定因子は R であり, R0 切除は病理学的検索で癌遺残のない切除が行われたことを意味する⁵⁾。R0 切除例は, R1, 2 切除例に比べ有意に生存期間が長いことが報告されている⁴⁾ものの, 一方で R0 切除後にも再発が生じることはまれではない¹⁾²⁾⁴⁾。R はあくまで手術野局所の評価であり, 手術時に既に存在すると考えられる不顕性の微小転移の存在を示唆する報告⁶⁾から, R0 切除後においても予後・再

発予測の指標が必要である。

進行膵癌患者では、血清中に CA19-9 などの糖鎖抗原が上昇することが知られており、腫瘍マーカーとして診療に用いられている^{6)~8)}。早期診断への寄与は少ないものの、良悪性の鑑別・切除能の判断・予後予測・治療効果のモニタリングなどに重要と考えられている⁷⁾⁸⁾。一般に悪性固形腫瘍において、治療前に上昇していた腫瘍マーカーは、根治切除あるいは化学療法や放射線化学療法による完全奏効 (complete response; 以下, CR と略記) となれば、正常化するとされる⁹⁾。しかし、膵癌切除後に腫瘍マーカーが正常化しないことがある事実は、多数報告されており^{6)10)~13)}、Ferrone ら¹⁰⁾は、切除後 CA19-9 値のカットオフを 200 U/ml とし、切除後にカットオフ値以上を示す例で有意に生存期間が短いことを報告している。同様に、Kinsella ら¹¹⁾は、同様のカットオフを 70 U/ml とすることで予後に有意な差を認めることを報告している。最近の報告ではいわゆる基準値とされる 37 U/ml をカットオフとする報告が多く⁶⁾¹²⁾¹³⁾、いずれにしても切除後の腫瘍マーカー高値は予後不良因子である。

今回、我々は膵癌切除後の腫瘍マーカーのカットオフ値を、通常用いられる正常上限値として、正常化の有無を判定することとした。また、時期による治療法の差をできるかぎり排除し、多数例で検討するために、アンケート調査で切除後腫瘍マーカー正常化の有無と臨床病理学的因子の関係を解析し、予後因子としての意義を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

宮城肝胆膵癌化学療法研究会 (Miyagi-HBPCOG) 構成施設で、2003 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日までの 5 年間に切除され、術後の病理組織学的検索にて通常型膵癌と診断された症例を対象とした。研究会構成 21 施設 (東北大学病院肝胆膵外科, 仙台医療センター, 仙台オープン病院, 仙台厚生病院, 山形県立中央病院, 石巻市立病院, 塩竈市立病院, 坂総合病院, 東北労災病院, 仙台赤十字病院, 東北厚生年金病院, 宮城社会保険病院, 仙台通信病院, 仙台徳洲会病院, 宮城県立がんセンター, 宮城県南中核病院, 東北中央病院, 白河厚生総合病院, 十和田市立病院, 仙北組合病院, 総合磐城共立病院) に通常型膵癌切除例と腫瘍マーカーに関する Microsoft Excel format のアンケートを送付し、連結可能匿名化 data を事務局に返送してもらい、333 例の集計を行った。アンケートは、2008 年 3 月および追加予後調査を 2009 年 3 月、2011 年 3 月に実施した。19 施設より回収した 333 例の中で、術後腫瘍マーカー未測定・病理診断不備 (病期・組織型) が確認できなかった 39 例を除く、294 例 (88%) を対象として解析を行った。

収集された臨床病理学的データは、手術時年齢・性別・治療前腫瘍マーカー (CA19-9, CEA, DUPAN-II, Span-1) 上昇の有無とその値・手術術式・組織型・進行度・癌遺残度・切除術後腫瘍マーカー値・術後補助療法の有無・生存日数・転帰である。記載方法は、膵癌取扱い規約第 6 版⁹⁾に準拠した。切除後の腫瘍マーカー値は、切除 2 か月以内に測定したものとし、複数の腫瘍マーカーが正常上限値を超えて上昇している場合には、最も上昇度 (実測値/正常上限値) の大きいものを、その症例の腫瘍マーカーとして術後正常化・非正常化の判定に用いた。CA19-9, CEA, DUPAN-II, Span-1 のカットオフ値は、おのおの 37 U/ml, 5 ng/dl, 150 U/ml, 80 U/ml である。

得られた臨床データを周術期の腫瘍マーカー値の推移から、術前に測定された全ての腫瘍マーカーがカットオフ未満であったもの (非上昇群)、術前に腫瘍マーカーのカットオフを超える上昇を認め切除後にカットオフ未満に低下したもの (正常化群)、切除後もカットオフを超える腫瘍マーカーの上昇を認めたもの (非正常化群)、の 3 群に分けて解析を行った。

統計学的解析は統計解析ソフトウェア (JMP5.0.1J, SAS Institute, Cary, NC, USA) を用い、連続データは Unpaired Student-T 検定および Mann-Whitney U 検定、カテゴリカルデータに対しては χ^2 検定を行った。生存期間の分析は、Kaplan-Meier 法により生存曲線を作成し、log-rank test で有意差検定を行った。いずれも $P < 0.05$ で有意差ありと判断した。多変量解析は、Cox 比例ハザードモデルを用いた。