

Markers	Assessed		Not assessed	% evaluated* ¹	% elevated* ²
	Elevated	Not elevated			
CA19-9	222	71	1	100	76
CEA	63	156	75	74	29
DUPAN-II	36	42	216	37	46
Span-1	21	16	257	13	57

*¹ evaluation means the number of assessed/ total number.
*² elevated means the number of elevated/ the number of assessed.

Demographics	Groups by Tumor marker status			Total cohort	P-value
	No increase before surgery	Within Normal limit after surgery	Above Normal limit after surgery		
<i>n</i>	48	126	120	294	—
Age (Median, range)	65 (26–88)	68 (34–86)	68 (42–87)	68 (26–88)	0.083 ^{*1}
Gender (Male:Female)	29:19	74:52	72:48	175:115	0.97 ^{*2}
Pre-operative CA19-9 increase (%)	0 (0)	110 (87)	111 (93)	221 (75)	0.14 ^{*2}
Types of Resection (Head:Body-Tail:Total)	32:14:2	88:31:7	70:44:6	190:89:15	0.35 ^{*2}
Stage (I:II:III:IV)	1:7:16:24	3:9:50:64	3:5:37:75	7:21:103:163	0.34 ^{*2}
Histological type (well:mod:po:others)	10:26:5:7	24:79:9:14	23:74:13:10	57:179:27:31	0.95 ^{*2}
R0 resection(%)	31 (82)	90 (87)	77 (70)	198 (79)	0.013 ^{*2}
Adjuvant therapy (%)	35 (74)	98 (78)	98 (82)	231 (79)	0.45 ^{*2}

*¹: Unpaired Student-T test
*²: χ square test

結 果

1. 腫瘍マーカー値測定

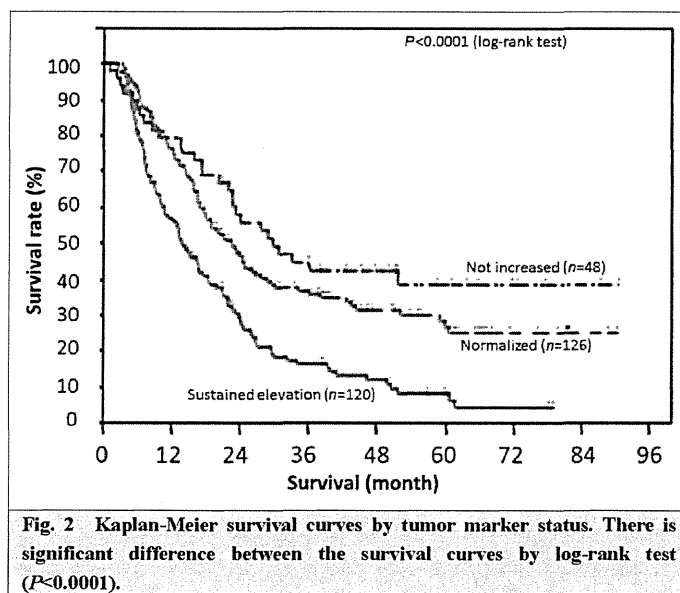
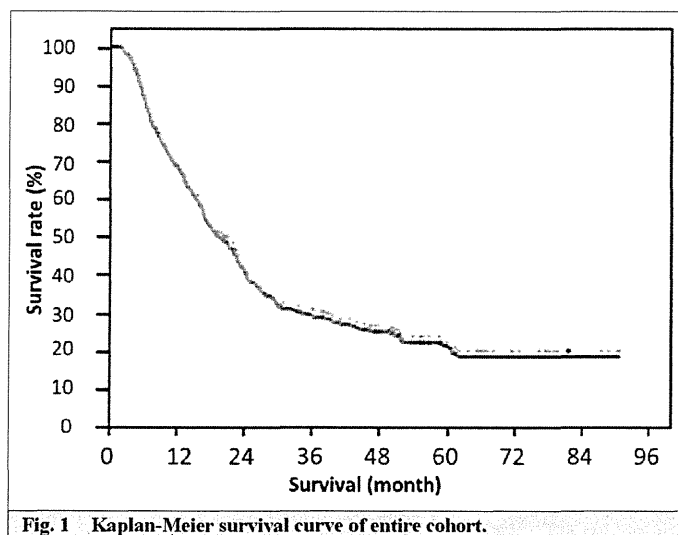
294例の術前腫瘍マーカー値測定の結果をTable 1に示す。CA19-9はほぼ全例に、CEAも3/4の症例で測定されていた。CA19-9の陽性率は76%であり、CEAの陽性率29%に比べ有意に高率であった ($P < 0.0001$, χ^2 検定)。DUPAN-II, Span-1はそれぞれ37%, 13%でのみ測定されており、陽性率はCEAより高いものの、未測定例が多かった (Table 1)。

2. 患者背景の比較

294例の背景因子 (年齢・性・術前CA19-9上昇の有無・手術術式・進行度・組織型・癌遺残度・術後補助化学療法の有無) をTable 2に示す。癌遺残度 (R0切除率) は、非上昇群82%, 正常化群87%であったが、非正常化群は70%で有意に低かった ($P = 0.013$, χ^2 検定)。年齢・性・手術術式・進行度・組織型・術後補助化学療法の有無では、3群間に有意な差は認めなかった。術前CA19-9上昇頻度は、正常化群と非正常化群で比較して有意差を認めなかった (Table 2)。

3. 切除後腫瘍マーカーによる生存期間の比較

294例の生存曲線を、Fig. 1に示す。生存期間中央値は684日で、5年全生存率は24.4%であった。3群で生存曲線を比較すると、各群の1, 3, 5年全生存率は、非上昇群で84.8, 48.0, 43.6%, 正常化群で78.9,



42.0, 31.7%, 非正常化群で 61.6, 18.4, 9.0%であり, 生存期間中央値は, 非上昇群で 1,092 日, 正常化群で 736 日, 非正常化群で 505 日であった。非正常化群で, 有意に生存期間が短く, 予後不良であった (Fig. 2, $P < 0.0001$, log-rank test)。

4. 多変量解析による予後因子の抽出

年齢・性・術前腫瘍マーカー・術式・進行度・組織型・癌遺残度・術後腫瘍マーカー・術後補助療法の各因子で, Cox 比例ハザードモデルを用い解析した。単変量解析では, 術前腫瘍マーカー (CA19-9 上昇 > 非上昇例), 術式 (膵全摘 > 膵頭切除), 進行度 (stage 4 > stage 3 かつ stage 1-2 > stage 3), 癌遺残 (R1-2 > R0), 術後腫瘍マーカー (非正常化 > 非上昇例) が有意な予後因子として抽出された。それら単変量解析で有意であった因子を用いて多変量解析を行うと, 進行度, 術後腫瘍マーカーが有意な予後規定因子として選別された (Table 3)。

Table 3 Univariate and multivariate analysis for factors for survival					
Prognostic factors	Definition	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		P-value	HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)*
Age	Under 70		1		
	Over 70	0.74	1.02 (0.89-1.18)		
Gender	Female		1		
	Male	0.090	1.143(0.98-1.32)		
Pre-op TM elevation	None		1		
	CA19-9	0.044	1.19 (1.00-1.43)	0.91	1.01 (0.83-1.24)
	Other markers	0.39	1.07 (0.92-1.24)		
Types of resection	PD		1		
	DP	0.29	0.92 (0.78-1.07)		
	TP	0.030	1.44 (1.04-1.89)	0.073	1.38 (0.97-1.86)
Stage	Stage 1-2	0.0009	0.50 (0.27-0.78)	0.0060	0.51 (0.25-0.85)
	Stage 3		1		
	Stage 4	0.0001	1.34 (1.16-1.57)	0.0017	1.29 (1.10-1.52)
Histology	Well	0.15	0.87 (0.71-1.05)		
	Moderate		1		
	Poorly	0.064	1.28 (0.98-1.62)		
	Others	0.63	1.06 (0.83-1.33)		
Residual tumor	R0		1		
	R1-2	0.0009	1.36 (1.14-1.61)	0.12	1.16 (0.96-1.37)
Post-op TM elevation	No increase		1		
	Normalized	0.21	1.16 (0.92-1.47)		
	Elevated	<0.0001	1.64 (1.32-2.01)	0.0008	1.32 (1.12-1.56)
Adjuvant therapy	Yes		1		
	No	0.32	0.90 (0.73-1.10)		

* HR (95%CI): Hazard ratio with 95% confidence interval

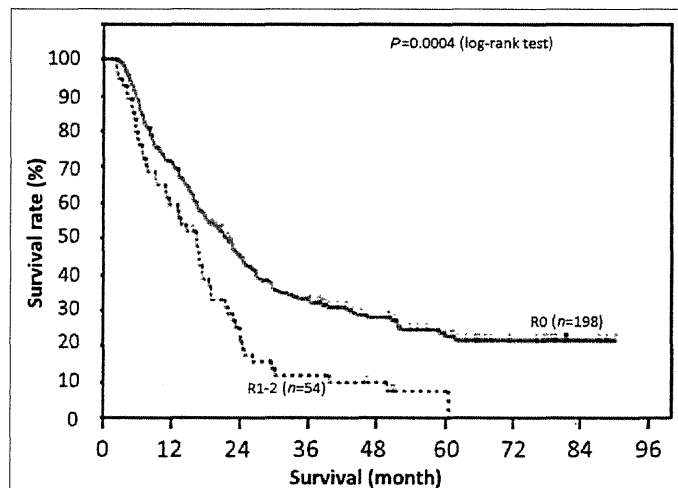
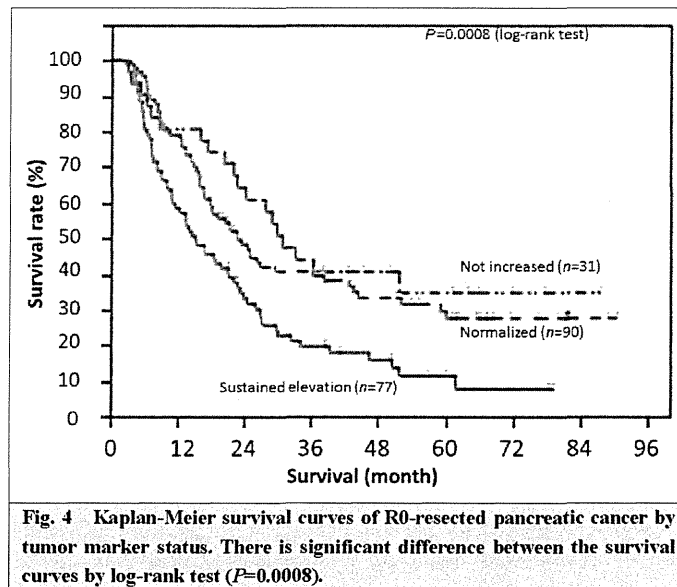


Fig. 3 Kaplan-Meier survival curves by residual tumor status. There is significant difference between the survival curves by log-rank test ($P=0.0004$).

5. R0 切除例における切除後腫瘍マーカーによる生存期間の比較

R0 切除と R1-2 切除となった例の生存曲線を示す。R0 切除の生存期間中央値は 704 日に対し、R1-2 切除では 505 日と R0 切除で有意に生存期間が長かった (Fig. 3, $P=0.0004$, log-rank test)。



R0 切除例の中で、非上昇群・正常化群・非正常化群の生存期間を比較すると、生存期間中央値は非上昇群で 997 日、正常化群で 735 日、非正常化群で 554 日であった。3 群で生存曲線を比較すると、各群の 1, 3, 5 年全生存率は、非上昇群で 86.7, 45.9, 39.4%, 正常化群で 79.8, 41.9, 32.2%, 非正常化群で 61.9, 21.7, 12.6% であり、生存期間中央値は、非上昇群で 1,092 日、正常化群で 736 日、非正常化群で 505 日であった。非正常化群で、有意に生存期間が短く、予後不良であった (Fig. 4, $P=0.0017$, log-rank test)。

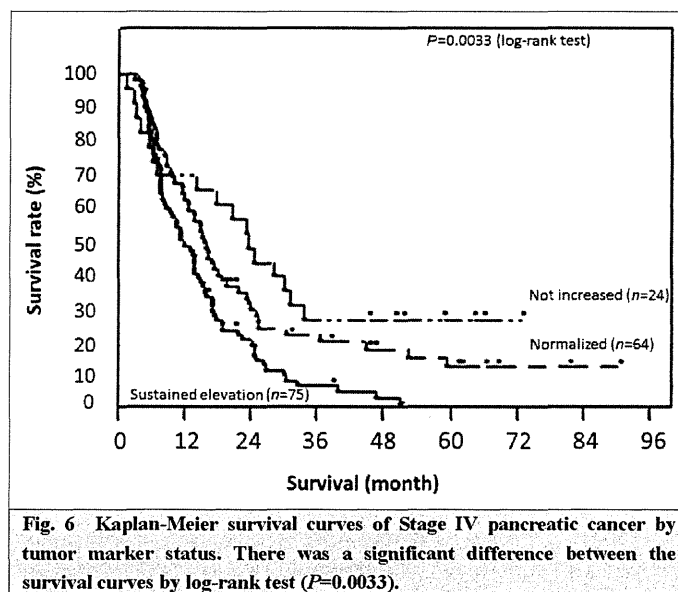
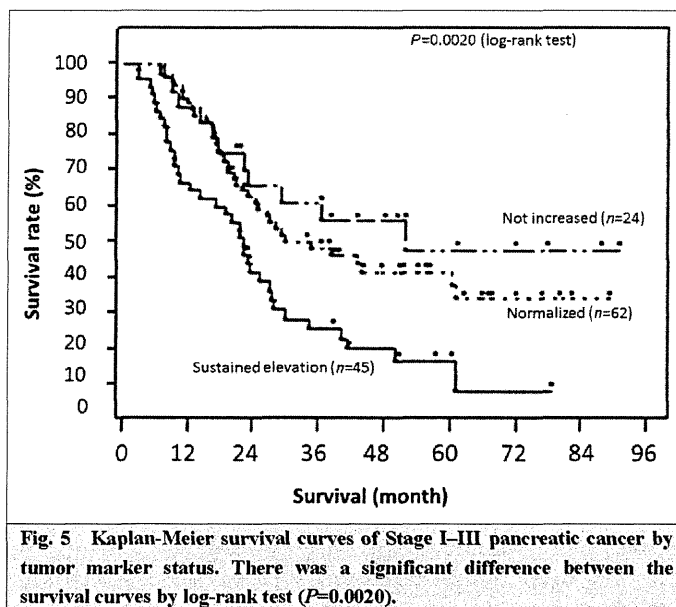
6. 進行度別切除後腫瘍マーカーによる生存期間の比較

単変量・多変量解析 (Table 3) から、比較的生存期間の長い stage I-III ($n=163$) における切除後腫瘍マーカーによる生存曲線を示す。生存期間中央値は非上昇群で 1,554 日、正常化群で 1,030 日、非正常化群で 662 日であった。各群の 1, 3, 5 年全生存率は、非上昇群で 87.5, 55.9, 47.9%, 正常化群で 88.7, 48.3, 34.1%, 非正常化群で 66.7, 26.0, 16.9% であり、非正常化群で、有意に生存期間が短く、予後不良であった (Fig. 5, $P=0.0020$, log-rank test)。

Stage IV ($n=131$) において同様に比較すると、非上昇群・正常化群・非正常化群の生存期間中央値は、各々、713.5 日、475 日、385 日であった。各群の 1, 3, 5 年全生存率は、非上昇群で 70.8, 29.2, 29.2%, 正常化群で 64.1, 23.0, 15.6%, 非正常化群で 50.7, 10.2, 1.7% であり、非正常化群で、有意に生存期間が短く、予後不良であった (Fig. 6, $P=0.0033$, log-rank test)。

考 察

これまで、膵癌切除治療の評価としては局所癌遺残度の評価である residual tumor (R) が主に用いられ、R1, 2 切除は R0 切除に比べ予後不良であることが報告されている^{14)~16)}。今回の 294 例での検証でも、R は単変量解析で有意な予後因子として抽出されており (Fig. 3, Table 3)、過去の報告と一致した。切除の際、予防的な拡大郭清による生存期間延長効果は否定的であるものの¹⁷⁾、早期診断が困難な現状では、進行癌に対して R0 を目指した切除を行うこと¹⁸⁾が、妥当であることを裏付けている。しかし、「R0 切除=癌の根治」とはならないことも厳然たる事実である。R0 切除が行われても過半数で再発・癌死することから¹⁵⁾、R のみで手術の効果を評価することは不十分であり、R に変わる、あるいは R に加えて、より正確に予後を反映する基準が求められている。



膵癌診療における腫瘍マーカー測定の意義は、診断・治療効果のモニタリングで重要であることが報告されている^{19)~21)}。治療効果モニタリングの面では、主に化学療法の効果判定における副指標の報告が多いが²⁰⁾²¹⁾、今回の検討で、切除後の腫瘍マーカー正常化の有無は、これまで報告されてきた代表的な予後因子である進行度、組織型、癌遺残とは独立した予後規定因子であることが示された (Fig. 4~6, Table 3)。最近の複数の報告⁸⁾¹²⁾²¹⁾²²⁾で膵癌切除後に腫瘍マーカーが正常化しない例が少なからずあり、それらの予後が不良であることが示されている。また、前立腺癌²³⁾、性腺細胞癌²⁴⁾、甲状腺髄様癌²⁵⁾などの他癌腫でも、切除後の腫瘍マーカー正常化の有無が強力な予後因子であることが報告されており、膵癌に対する切除治療の評価として「切除後の腫瘍マーカー (の正常化の有無)」は重要であると考えられる。

固形癌に対する化学療法や放射線治療の効果判定基準である RECIST ガイドライン⁹⁾では、腫瘍の消失

を示す complete response (CR) の判定の際には、治療前に上昇していた腫瘍マーカーの正常化が必須とされている。であるならば、化学療法・放射線治療が CR を治療効果の指標にするのと同様、外科治療の評価においても、R 因子に「腫瘍マーカーの正常化」という条件を加えることで、より確実に効果（長期生存）を判定できると考えられる。実際、今回のシリーズで R0 切除がなされた症例であっても、切除後の腫瘍マーカー正常化の有無により、生存曲線は明瞭に区別され有意差を認めており (Fig. 4)、腫瘍学的な評価として R 因子に腫瘍マーカー正常化の有無を加えることの有用性が示唆される。元井ら⁶⁾²⁶⁾は、単施設の後方視的検討の結果から、R と TM を組み合わせた治療効果の指標を提唱し、その有効性を検証した。今回のデータは、アンケート調査であるものの、時代的な治療変遷の少ない短期間・多施設・多数例の集積である。過去の報告⁶⁾²⁶⁾と比較し、術前診断法、術後補助療法の施行が一定である条件下でも、「切除後の腫瘍マーカーが正常化するか否か」が生存期間に影響を及ぼすことが確認されたと考えられる。

個体から腫瘍の完全摘除がなされた場合、腫瘍由来と考えられる血清腫瘍マーカーは正常化するはずであるが、今回のシリーズでは、80%以上の症例で術前に腫瘍マーカーが上昇しており、その約半数で切除後も腫瘍マーカーが正常化していなかった (Table 2)。CA19-9 の半減期は、6.5 時間 (実験レベル)^{27)~12 時間程度²⁸⁾と推察されているが、切除後の推移は 2 相性を呈するとの指摘²⁸⁾もある。いずれにせよ、今回術後 1~2 か月の腫瘍マーカー値で評価しているため、腫瘍遺残がなければ正常化していると考えられる。非正常化例で、R0 切除率がやや低いものの、79%の症例で R0 切除がなされていた (Table 2) ことを考えると、局所での癌遺残よりは、むしろ不顕性の転移性・播種性病変の存在を示唆する。膵癌の再発形式では、局所再発も無視できないものの、肝転移・腹膜播種が高頻度に認められることから²⁹⁾²⁹⁾、切除後も腫瘍マーカーが正常化していない症例は、切除範囲外に存在する、画像で同定されない微小病変が遺残している可能性がある。単施設の検討では、腫瘍マーカー非正常化例で、正常化例に比べて、有意に肝再発の頻度が高かったことが報告されているが⁶⁾²⁶⁾、今回のアンケート調査では、再発時期・再発形式まで十分に検証することができなかった。今後、腫瘍マーカーの推移と再発の関係をより明らかにする必要がある。}

膵癌切除術後の補助化学療法により生存期間を延長することが複数の無作為比較試験で示され^{14)~16)}、本邦の膵癌診療ガイドラインでも推奨されている³⁰⁾。今回の検討では、術後補助化学療法の有無が生存期間に及ぼす効果を検出できなかった (Table 3)。理由として、術後補助化学療法が標準治療として確立した時期 (2003~2007 年) を主に対象としたため、大部分 (80%) の症例で補助療法が行われていることが挙げられる (Table 2)。またアンケートで、補助療法の種類・治療期間・投薬量などが十分に調査できなかったため、より詳細なデータが得られれば、補助療法の役割をより明確にできたかもしれない。また、腫瘍マーカーの反応 (治療前後でのマーカー値の推移) が化学療法の効果予測になるという報告¹⁹⁾²⁰⁾もあることから、術後腫瘍マーカーが正常化しなかった症例に対して補助療法を行った場合も、腫瘍マーカーが効果指標になるか検証する必要がある。術後補助療法は標的病変がなく、再発の有無が唯一の有効性の指標であるため、治療期間の決定や治療薬剤の選択に用いる指標がない。予後不良な腫瘍マーカー非正常化症例において、腫瘍マーカーの反応性が指標になれば、術後補助療法を行ううえでの臨床的インパクトが大きであろう。また、非正常化例の予後が不良な (Fig. 2, 4) ことから、これらの症例を再発高危険群として、標準治療より強力な術後補助療法が必要かもしれない。

膵癌治療の臨床試験、特に術後補助療法の比較試験を行う場合、切除後の腫瘍マーカー値は重要な意味を持つ。膵癌術後補助療法としての塩酸ゲムシタビンの有用性を示した CONKO-001 試験¹⁵⁾では、切除後腫瘍マーカー値がベースラインの 2.5 倍以上の症例が対象から除外されている。また、Maisey ら³¹⁾は、CA19-9 値が膵癌の重要な予後因子であることから、臨床試験では腫瘍マーカー値をもとに層別化して行うべきであると考察している。特に手術を含む膵癌の臨床試験では、切除後の腫瘍マーカー値を基準として対象の厳格化・層別化を行うことで、よりの確かな比較が可能だと考えられる。一方、非正常化例の中でも少数ではあるが長期生存例が存在した (3 年生存 15 例、うち 5 年生存 4 例)。Stage I-III がやや多く、R0

切除がなされた症例が多いが、少数例であるため統計学的に有意な特徴は抽出できなかった。今後は、前向き試験のデータから、切除後の腫瘍マーカー非正常化の意義を更に明らかにする予定である。

なお、本稿の要旨は、第64回日本消化器外科学会総会（2009年7月、大阪）で発表した。本稿を終えるにあたり、アンケート調査にご協力いただきました宮城肝胆膵癌化学療法研究会（Miyagi-HBPCOG）参加施設である、福原賢二先生（塩竈市立病院）、阿南陽二先生（坂総合病院）、武者宏昭先生（東北労災病院）、遠藤公人先生（仙台赤十字病院）、中村隆司先生（東北厚生年金病院）、丹野弘晃先生（宮城社会保険病院）、坂本宣英先生（仙台通信病院）、阿部忠義先生（仙台徳洲会病院）、高橋道長先生（宮城県南中核病院）、浅沼拓先生（東北中央病院）、竹村真一先生（白河厚生総合病院）、杉田純一先生（十和田市立病院）、小野文徳先生（仙北組合病院）に、深甚の謝意を表します。

利益相反：なし

文献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌登録報告 2007. 膵臓. 2007;22(1):e1-e427.
- 2) Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Isaji S, et al. Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas*. 2004;28(3):219-30.
- 3) Lüttges J, Schemm S, Vogel I, Hedderich J, Kremer B, Klöppel G. The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. *J Pathol*. 2000;191(2):154-61.
- 4) Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Beger HG, Pederzoli P, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2001;234(6):758-68.
- 5) 日本膵臓学会編. 膵癌取り扱い規約. 第6版. 東京：金原出版；2007. p. 14.
- 6) Motoi F, Rikiyama T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Retrospective evaluation of the influence of postoperative tumor marker status on survival and patterns of recurrence after surgery for pancreatic cancer based on RECIST guidelines. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(2):371-9.
- 7) Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klappdor R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol*. 2010;21(3):441-7.
- 8) Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(3):266-70.
- 9) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-16.
- 10) Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2897-902.
- 11) Kinsella TJ, Seo Y, Willis J, Stellato TA, Siegel CT, Harpp D, et al. The impact of resection margin status and postoperative CA19-9 levels on survival and patterns of recurrence after postoperative high-dose radiotherapy with 5-FU-based concurrent chemotherapy for resectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 2008;31(5):446-53.
- 12) Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Hashimoto Y, et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2321-9.
- 13) Abdel-Misih SR, Hatzaras I, Schmidt C, Saab TB, Klemanski D, Muscarella P, et al. Failure of Normalization of CA19-9 Following Resection for Pancreatic Cancer is Tantamount to Metastatic Disease. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(4):1116-21.
- 14) Butturini G, Stocken DD, Wentz MN, Jeekel H, Klinkenbijl JH, Bakkevold KE, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2008;143(1):75-83.
- 15) Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(3):267-77.
- 16) Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(10):1073-81.
- 17) Michalski CW, Kleeff J, Wentz MN, Diener MK, Büchler MW, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2007 Mar;94(3):265-73.
- 18) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄友, 江川新一, 海野倫明. 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*. 2010;72(7):734-42.
- 19) Lundin J, Roberts PJ, Kuusela P, Haglund C. The prognostic value of preoperative serum levels of CA 19-9 and CEA in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1994;69(3):515-9.
- 20) Halm U, Schumann T, Schiefke I, Witzigmann H, Mössner J, Keim V. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2000;82(5):1013-6.
- 21) Ko AH, Hwang J, Venook AP, Abbruzzese JL, Bergsland EK, Tempero MA. Serum CA19-9 response as a surrogate for

- clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(2):195-9.
- 22) Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol*. 2008;26(36):5918-22.
 - 23) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999;281(17):1591-7.
 - 24) Habuchi T, Kamoto T, Hara I, Kawai K, Nakao M, Nonomura N, et al. Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers. *Cancer*. 2003;98(8):1635-42.
 - 25) Cohen R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):919-22.
 - 26) 元井 冬彦, 力山 敏樹, 片寄 友, 江川 新一, 海野 倫明. 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*. 2009;55(3):191-7.
 - 27) Klung TL, Salzman S, Quinn A, Melincoff GA, Sedmak DD, Tubbs RR, et al. Tumorigenicity in athymic mice of the human colon carcinoma cell line SW1116 expressing the tumor-associated antigenic determinant CA19-9. *Cancer Res*. 1984;44(11):5212-8.
 - 28) Yoshimasu T, Maebeya S, Suzuma T, Bessho T, Tanino H, Arimoto J, et al. Disappearance curves for tumor markers after resection of intrathoracic malignancies. *Int J Biol Markers*. 1999;14(2):99-105.
 - 29) Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2007;246(1):52-60.
 - 30) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 科学的根拠に基づく膵がん診療ガイドライン 2009年版. 東京: 金原出版; 2009. p. 136-8.
 - 31) Maisey NR, Norman AR, Hill A, Massey A, Oates J, Cunningham D, et al. CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *Br J Cancer*. 2005;93(7):740-3.

Sustained Elevation of Serum Tumor Markers after Resection is an Important Prognostic Factor for Pancreatic Cancer

Fuyuhiko Motoi¹⁾²⁾, Hiromune Shimamura¹⁾³⁾, Shu-ichi Ishiyama¹⁾⁴⁾, Masaya Oikawa¹⁾⁵⁾,
Naoki Sakurai¹⁾⁶⁾, Youji Anami¹⁾⁷⁾, Ryuji Nakamura¹⁾⁸⁾, Tetsuyuki Uchiyama¹⁾⁹⁾,
Yu Katayose¹⁾²⁾¹⁰⁾ and Michiaki Unno¹⁾²⁾¹⁰⁾

¹⁾Miyagi-HBPCOG

²⁾Department of Surgery, Division of Gastroenterological Surgery, Tohoku University, Graduate School of Medicine

³⁾Department of Surgery, National Hospital Organization, Sendai Medical Center

⁴⁾Department of Gastroenterological Surgery, Sendai Kosei Hospital

⁵⁾Department of Gastroenterological Surgery, Sendai Open Hospital

⁶⁾Department of Surgery, Yamagata Prefectural Central Hospital

⁷⁾Department of Surgery, Saka General Hospital

⁸⁾Department of Gastroenterological Surgery, Tohoku Koseinenkin Hospital

⁹⁾Department of Surgery, Ishinomaki Municipal Hospital

¹⁰⁾Department of Surgery, Division of Surgery and Oncology, Tohoku University, Graduate School of Medicine

Purpose: Curative resection is the only chance for long-term survival for pancreatic carcinoma, however, the surgical results remain poor. Even after resection with a microscopically negative margin (R0), prognostic factors and predictors of recurrence are needed. Several reports revealed that sustained elevation of tumor markers (TM) after surgery is related to poor prognosis. A questionnaire survey to evaluate perioperative TM status as a prognostic factor for resected pancreatic carcinoma was conducted among Miyagi-HBPCOG institutions in the period from 2003 to 2007. **Method:** Of 333 cases collected, clinicopathological data including age, gender, operative procedure, TM, and adjuvant therapy from histologically confirmed 294 cohorts in which both pre- and post-operative TM measurements were analyzed by stratification of 3 groups depending on TM status (without increase, with normalization after surgery, with sustained elevation). **Results:** About 80% of all cohorts had elevated TM and half of them had sustained elevation of postoperative TM. Median survival of the group without elevation of preoperative TM, the group with normalization of postoperative TM, and the group with sustained elevation of postoperative TM were 36.4 months, 24.5 months, and 16.8 months, respectively ($P < 0.0001$). Stage and sustained elevation of postoperative TM had a significant impact on overall survival. By subgroup analyses in the cases with R0 resection, patients with sustained elevation of postoperative TM had significantly poorer survival than those with normalized TM or without elevation of TM. **Conclusion:** These data showed that sustained elevation of serum tumor markers after resection is an important prognostic factor for pancreatic cancer.

Key Words: pancreatic cancer, surgery, tumor marker, postoperative normalization, prognostic factor

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2012;45(7):697-707]

Reprint requests: Fuyuhiko Motoi Department of Surgery, Division of Gastroenterological Surgery, Tohoku University, Graduate School of Medicine
1-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, 980-8574 JAPAN

Accepted: February 22, 2012

術前治療後に腹腔動脈合併膵体尾部切除を行った 局所進行膵体部癌の5年生存例

伊関 雅裕*¹ 元井 冬彦*¹ 水間 正道*¹ 林 洋毅*¹ 中川 圭*²
 岡田 恭穂*¹ 大塚 英郎*¹ 乙 供 茂*¹ 坂田 直昭*¹ 深瀬 耕二*¹
 吉田 寛*¹ 小野川 徹*¹ 内藤 剛*¹ 片寄 友*² 江川 新一*¹
 海野 倫明*¹

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(12): 1948-1950, November, 2012]

A 5-Year Survival Case of Locally Advanced Cancer of the Pancreatic Body Treated by Distal Pancreatectomy with En Bloc Celiac Axis Resection after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy: Masahiro Iseki*¹, Fuyuhiko Motoi*¹, Masamichi Mizuma*¹, Hiroki Hayashi*¹, Kei Nakagawa*², Takaho Okada*¹, Hideo Otsuka*¹, Shigeru Ottomo*¹, Naoaki Sakata*¹, Koji Fukase*¹, Hiroshi Yoshida*¹, Tohru Onogawa*¹, Takeshi Naito*¹, Yu Katayose*², Shinichi Egawa*¹ and Michiaki Unno*¹ (*¹Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Dept. of Surgery, and *²Division of Integrated Surgery and Oncology, Dept. of Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine)

Summary

A 59-year-old man was diagnosed with locally advanced cancer of the pancreatic body, involving the nerve plexus around the celiac axis, the common hepatic artery, and the splenic artery. He was treated with a combination of irradiation (2 Gy/day, total 24 Gy) and 600 mg/m² of gemcitabine (GEM) biweekly. The tumor size and the involved plexus area were not diminished, but CA19-9 was reduced by half. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection (DP-CAR) was performed. The histological findings indicated extensive invasion into the nerve plexus, including that adjacent to the stump of the pancreas, and thus the R classification was R1. After surgery, 1,000 mg/m² of GEM was administered biweekly. The chemotherapy has been performed for 5 years to prevent local and systemic recurrence. No recurrence has been found 5 years after surgery. Multidisciplinary treatment, combined with neoadjuvant chemoradiation therapy, curative-intent resection, and postoperative chemotherapy is important for effective treatment of locally advanced pancreatic cancer. **Key words:** Pancreatic cancer, DP-CAR, 5-year survival, Gemcitabine

要旨 症例は59歳、男性。総肝動脈・脾動脈・腹腔動脈周囲神経叢浸潤を伴う高度局所進行膵癌と診断された。術前化学放射線療法 (NACRT) として、gemcitabine (GEM) 600 mg/m² を隔週投与し体外照射を計 24 Gy 行ったところ、CT 上明らかな腫瘍縮小効果は認めなかったが、CA19-9 の半減を認めた。腹腔動脈合併膵体尾部切除術を施行した。病理診断では、高度な膵内神経・膵外神経浸潤を認め、膵切離断端にも膵外神経浸潤を認めたことから R1 手術と判断された。術後化学療法として GEM 1,000 mg/m² を隔週投与し、膵断端再発抑制のため GEM を5年間継続したところ、術後5年を無再発で経過した。高度局所進行膵癌において、NACRT、外科的切除、術後化学療法を組み合わせた集学的治療が治療成績の向上に寄与する可能性があると考えられた。

緒言

高度局所進行膵体部癌に対して、術前化学放射線療法 (NACRT)、腹腔動脈合併膵体尾部切除 (distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection: DP-CAR) による R0 をめざした手術・術後化学療法を行い5年生

存し得た1例を経験したので報告する。

I. 症例

患者: 59歳、男性。
 主訴: 腹痛、背部痛。
 既往歴: 特記すべきことなし。

*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

*² 同 寄付講座・統合がん治療外科学講座

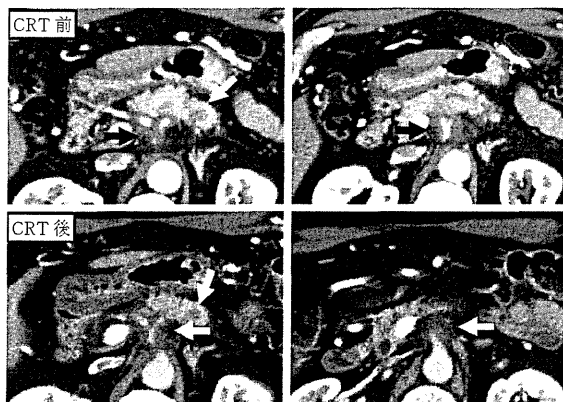


図 1 CRT 前後の CT 比較
CRT の治療効果は SD であった。原発巣および神経叢浸潤を矢印で示す。

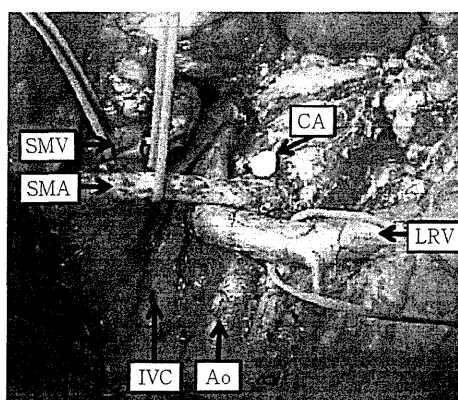


図 2 術中写真 (切除後)
SMV: 上腸間膜静脈, SMA: 上腸間膜動脈,
CA: 腹腔動脈, IVC: 下大静脈, Ao: 腹部
大動脈, LRV: 左腎静脈

現病歴: 約半年間持続する腹痛, 背部痛を自覚していた。前医で胆嚢結石症による症状と判断され腹腔鏡下胆嚢摘出術が施行されたが症状が改善しないため, 精査・加療目的で当院紹介となった。

初診時血液検査所見: CA19-9 が 145.9 U/mL と上昇していた。

腹部造影 CT 所見 (図 1): 臍体尾部に造影効果不良な最大径 2.5 cm の腫瘍を認め, 臍体部癌と考えられた。原発巣から伸展した軟部陰影が脾動脈・総肝動脈・腹腔動脈周囲に及んでおり, 神経叢浸潤と考えられた。

FDG-PET: 主病巣, 神経叢浸潤部いずれも FDG の異常集積を認めた。遠隔転移を疑わせる集積は認めなかった。

術前化学放射線療法: NACRT を先行させる方針とし, gemcitabine (GEM) を 600 mg/m² で隔週投与計 3 回と, 放射線療法として計 24 Gy の体外照射を行った。NACRT 後に行った CT (図 1) では原発巣の明らかな縮

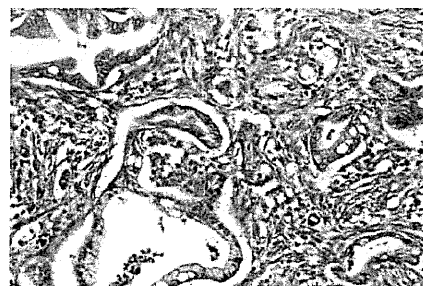


図 3 病理組織学的所見
中分化型管状腺癌の診断となった。腫瘍細胞は軽度の変性と小範囲の消失を伴い大星・下里分類で Grade 2a であった。

小はみられず, RECIST 基準上 SD であったが, 動脈周囲の軟部陰影がやや淡くなっており, CA19-9 は 76.5 U/mL と約半分に減少した。NACRT 終了後 14 日目に手術を施行した。

手術所見 (図 2): 臍体部に径 3×2 cm の硬い腫瘤を認め, 脾動静脈への直接浸潤を認めた。上腸間膜動脈・腹腔動脈・総肝動脈周囲は神経叢浸潤に取り囲まれていた。肝転移, 腹膜播種はみられず, DP-CAR を施行した。術中迅速診断で臍断端陰性の結果を得た。

病理組織学的検査所見 (図 3): 腫瘍径 35×23 mm, 中分化型管状腺癌, ly2, v0, ne3, mpd(-), pT4, sCH0, sDU0, pS (-), pRP (+), pPV (-), pA (-), pPL (+), pOOX, pN (-), cM (-), pPCM (+), sBCM (-), pDPM (-), Stage IVa。腹腔動脈断端周囲や後方剝離面は癌浸潤陰性であった [DPM (-)] が, 臍断端近傍に臍外神経叢浸潤がみられたため最終病理診断で R1 と判定された。術前治療の効果は大星・下里分類で Grade 2a であった。

術後経過: 特に合併症なく経過し, 第 19 病日退院となった。

術後, CA19-9 は正常化した。術後化学療法として, GEM を 1,000 mg/m², 3 週投与 1 週休薬で投与開始したところ, 好中球減少がみられ同用量の隔週投与に変更し継続した。2 年半経過した時点で腫瘍マーカーの軽度上昇を認め, GEM の用量を 1,200 mg/m² に増量し, 隔週投与で術後 5 年間化学療法を継続した。術後 5 年経過した時点で各種画像検査上, 再発を認めず, 現在生存中である。

II. 考 察

臍癌の各種治療法は進歩しており平均生存期間は延長しているものの¹⁾, 依然として予後不良な疾患である。治療には根治切除が大前提であることから, 最近, 臍体尾

部癌においては従来切除不能とされることが多かった高度局所進行症例に対しても DP-CAR を積極的に行う施設も増えてきた。Hirano らは、Stage IVa 症例においても DP-CAR を施行し 30% 以上の 5 年生存率が得られたと報告している²⁾。また、神経叢完全切除に伴い懸念された難治性下痢の合併は少ないと報告されており³⁾、他の術後合併症も許容範囲内である。したがって高度局所進行膵体尾部癌に対する根治切除の可否は、DP-CAR で切除可能かを評価した上で最終的に決定すべきである。

本症例では、術前検査で通常の膵体尾部切除では根治切除は不可能と判断し、NACRT を先行させた。GEM 併用放射線療法では有害事象の頻度が少なくないことから⁴⁾、放射線療法、GEM ともに安全性を考慮した低用量で行った。RECIST 基準では「不変」であったものの動脈周囲の軟部陰影がやや淡くなったこと、CA19-9 が半減したこと、大星・下里分類で Grade 2a であったことから、ある程度の抗腫瘍効果を認めており、DPM 陰性化に寄与した可能性が考えられた。

R1 切除に対する術後化学療法について、現在のところ統一の見解はない。Ottle らから報告された肉眼的根治切除を受けた膵癌に対して GEM (1,000 mg/m², 3 週投与 1 週休薬, 6 コース) を投与した症例においては、R0 と R1 で同等の無病生存期間が得られている⁵⁾。一方、本邦から報告された切除可能膵癌に対して手術療法のみと術後 GEM 投与 (1,000 mg/m², 3 週投与 1 週休薬, 3 コース) を比較した phase III 試験では、GEM 無投与群ともに R1 が予後不良因子であった⁶⁾。本症例は R1 切除であったが、GEM を長期継続したことが 5 年生存に寄与した可能性が高い。本症例は非血液毒性がほとんどなく、隔週投与により長期継続投与が可能であった。毒性に合

わせた投与法で長期継続することが重要であると考えられた。

高度局所進行膵癌に対して、術前治療 + R0 手術をめざした手術 + 術後化学療法による集学的治療が奏効し、長期無再発生存が得られた症例を経験した。高度局所進行膵癌といえども、上記戦略で治療成績向上の余地があると考えられた。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録委員会: 膵癌登録報告 2007. 膵臓 22: e1-e94, 2007.
- 2) 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.
- 3) Hirano S, Kondo S, Tanaka E, *et al*: Postoperative bowel function and nutritional status following distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection. *Dig Surg* 27(3): 212-216, 2010.
- 4) Wilkowski R, Thoma M, Weingandt H, *et al*: Chemoradiation for ductal pancreatic carcinoma: Principles of combining chemotherapy with radiation, definition of target volume and radiation dose. *J Pancreas* 6(2): 216-230, 2005.
- 5) Ottle H, Post S, Neuhaus P, *et al*: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: randomized controlled trial. *JAMA* 297(3): 267-277, 2007.
- 6) Ueno H, Kogure 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(6): 908-915, 2009.

本論文の要旨は第 34 回日本癌局所療法研究会において発表した。

〔特 集〕 通常型膵癌の治療戦略

切除企図膵癌に対する術前治療戦略の意義

元井 冬彦¹⁾ 片寄 友^{1,2)} 江川 新一^{1,3)} 海野 倫明^{1,2,4)}

要 旨：切除膵癌の標準治療は術後補助化学療法だが，切除企図例には回復遅延や癌遺残も含まれる．切除企図膵癌を手術先行（S群）と化学療法先行（N群）に分け，術前治療の意義を考察した．切除企図例を対象とし，術後補助療法除外基準として，遠隔リンパ節，腹腔洗浄細胞診，癌遺残，治療遅延，血清マーカー高値を設定，両群から，適格例を抽出した．切除率は両群とも80%以上で，適格例はS群47%，N群53%であった．生存期間中央値（MST）は全例，補助療法例で，各々S群17.1，21.4ヶ月，N群21.2，31.6ヶ月であった．N群でレジメン別に比較すると術前GS療法（NAC-GS）のMSTは全例，補助療法例で25.2，35.8ヶ月で，いずれもゲムシタビン単剤（NAC-G）より有意に良好な成績を示した（ $p<0.05$ ）．術前治療は，切除・術後補助療法の機会を減じることなく，生存期間を延長することが示唆された．

索引用語：膵癌 切除企図 術前治療 化学療法

背 景

術前診断法や化学療法の進歩に伴い，膵癌の治療成績は向上しつつあるが，依然予後不良の悪性疾患の代表である¹⁾．膵癌切除例に対する標準治療は術後補助化学療法であり，切除単独に比べ有意に生存期間を延長する²⁻⁴⁾．ただし切除後補助化学療法と言う最善治療が行い得た場合でも，平均生存期間は22~24ヶ月に過ぎず，満足いく成績とは言い難い．更に切除を企図した膵癌全体で見た場合，必ずしも全例が最善治療（切除+補助療法）を受けられる訳ではなく，周術期合併症や術後の回復遅延により補助療法の開始が遅れる，あるいは開始できないことがしばしば経験される⁵⁾．また，画像診断では指摘できなかった転移性・播種性病変が開腹後に初めて明らかになる場合（多くの場合には切除が断念される），肉眼的な癌遺残を生じる場合では，上述の再発予防目的の術後補助療法

の範疇ではなく，治療的投与となる．これらの状況下では，「肉眼的根治切除+術後補助化学療法」で得られる生存期間すら期待できず，更に予後不良であることが想定される．この様な状況（補助療法不適格例）は，決して特殊な状況ではなく，実臨床ではしばしば経験されるものである．すなわち，「切除企図膵癌」は，必ずしも全例が「切除され術後補助化学療法が施行される膵癌」とはならない．米国では補助療法として，化学放射線療法が行われているが，術後合併症などで少なからずの症例が放射線治療の機会を逸したとする報告もある⁶⁾．

術前治療は，乳癌，食道癌など他の癌腫においては，既に標準治療の一部に位置づけられている．膵癌診療ガイドラインにおいても，膵癌に対する術前治療の意義として，癌の進行度を下げて切除率を上げる，無用な開腹侵襲を避ける，などの可能性を指摘しているが，十分な知見が蓄積しておらず，臨床試験や研究で明らかにする必要がある⁷⁾．切除企図膵癌に対する術前治療の有用性を検証する場合，比較対照となるのは標準治療である手術先行治療であるが，ここで問題となるのは，切除企図膵癌の中で，術後補助療法不適格例・適

¹⁾ 東北大学病院肝胆膵外科

²⁾ 東北大学大学院統合がん治療外科

³⁾ 東北大学災害科学国際研究所

⁴⁾ 東北大学大学院消化器外科

格例がどの程度の頻度か、と言う点である。術後補助療法の有用性を検討した臨床試験の報告は、登録時既に肉眼的治癒切除が得られ、術後補助化学療法が開始できると判断された症例（補助療法適格例）のみが登録されるため、切除企図膵癌全体に占める補助療法適格例の割合は不明である。

以上のことから、術前治療の意義を明らかにするために、過去の切除企図膵癌を手術先行治療群（Surgery-first；S群）と化学療法先行群（Neoadjuvant；N群）に分けて、症例全体（Intention-to-treat analysis；以下ITT解析）及び、切除例、術後補助療法適格例（Subgroup analysis；以下サブグループ解析）、を行うことで、治療戦略としての術前治療の意義を考察しようと試みた。

対 象

2003～2011年の9年間に東北大学病院肝胆膵外科で切除を企図され、治療を開始した膵癌270例を対象とした。当施設の画像診断上の切除企図の適応は、①遠隔転移がない、②主要動脈（肝動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈）への接触が半周以下である（膵体部が主座の場合、腹腔動脈切離非再建が可能な場合を除く）、③門脈系静脈に浸潤を疑う場合には再建可能である、である。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン⁸⁾で規定される Resectable(切除可能)、Borderline resectable(切除境界)に概ね一致する。治療開始前の画像診断分類では、切除可能98例、切除境界172例であった。

治療戦略別では、手術先行群(Surgery-first；以下S群)が180例、化学療法先行群(Neoadjuvant；以下N群)が90例であった。当施設の手術時の切除適応は、①遠隔転移（大動脈周囲リンパ節転移陽性や腹腔洗浄細胞診陽性は除く）がない、②主要動脈への直接浸潤がない（腹腔動脈合併切除で切除可能な膵体部癌の場合を除く⁹⁾）、③門脈浸潤があれば再建可能である（通常5cm程度までは端々吻合可能であり、それ以上の場合には左腎静脈グラフトを用いて再建¹⁰⁾する）、である。

なお、切除不能と判断し化学療法・放射線治療が奏効して切除を行った症例、切除後の病理組織診断で浸潤性膵管癌以外の組織型であることが判

明した症例（膵管内乳頭粘液腺癌、腺房細胞癌、など）は対象から除外してある。

方 法

術後補助療法は、塩酸ゲムシタピンの標準投与で6コース(1g/m²/週、3週投薬1週休薬)を原則とし、術後回復状況や有害事象により適宜減量・スキップを行っている^{2,3)}。

術後補助療法の適格基準として、遠隔リンパ節転移（膵癌取扱い規約¹¹⁾に規定される3群以遠のリンパ節転移）がない、腹腔洗浄細胞診陰性、肉眼的癌遺残がない(R0,1)、手術3ヶ月以内に補助療法の開始基準を満たす、切除後血清マーカーが上限値2.5倍以上²⁾、を設定した。これら全てを満たす場合、術後補助療法適格例、適格基準のいずれかが該当しなかった場合を補助療法不適格例と定義し、背景因子（治療開始時年齢、性別、腫瘍主座、切除可能性）を比較し、補助療法適格例と補助療法不適格例の生存期間・生存率を比較した。

S群(180例)、N群(90例)両群から、切除例・術後補助療法適格例の頻度を求め、両群の背景因子を比較した後、ITT解析(全例)、及びサブグループ解析(術後補助療法開始例)で両群の生存期間・生存率を比較した。

更に、N群から、レジメン別に塩酸ゲムシタピン単剤(NAC-G群)及び塩酸ゲムシタピン+S1併用(NAC-GS群)を抽出し、切除例・術後補助療法適格例の頻度を求め、両群の背景因子を比較した後、ITT解析(全例)、及びサブグループ解析(術後補助療法開始例)で両群の生存期間・生存率を比較した。その際、5例(化学放射線療法4例、S1単剤1例)は少数のため比較から除いた。また、組織学的効果は、大星下里分類¹²⁾で評価し、Grade I(組織学的な腫瘍破壊を認めない)を無効例とし、Grade II以上(組織学的腫瘍破壊がある)を有効例として、両群で比較した。

背景因子の比較は、連続変数(年齢)は中央値(範囲)で示し、T検定(もしくはマンホイットニーU検定)で有意差を検定、離散変数(性別、腫瘍主座、切除可能性)は、 χ^2 検定(もしくはフィッシャーの正確確率検定)で有意差を検定した。生

Table 1 術前治療 (N 群) と手術先行 (S 群) の背景因子の比較. 年齢, 性別, 腫瘍主座に差を認めないが, N 群で有意に ($p=0.020$) 切除境界症例が多い.

	化学療法先行 (N 群)	手術先行 (S 群)	P 値
症例数	90	180	
治療開始時年齢, 中央値 (範囲)	65 (49 ~ 80)	67 (27 ~ 83)	0.50
性別, 男性:女性	51:39	111:69	0.43
腫瘍主座, 頭部:体尾部:全体	54:28:8	113:59:8	0.36
切除可能性, 切除可能:切除境界	24:66	74:106	0.020
切除, 数 (%)	74 (82)	145 (81)	0.74
補助療法適格例, 数 (%)	48 (53)	84 (47)	0.30

生存期間・生存率の比較は, カプランマイヤー法で生存曲線を作成し, ログランク検定及びウイルコクソン検定で有意差を検定した. 検討は, 診療科データベース及び電子カルテから情報を抽出し, レトロスペクティブに行った.

結 果

1. 対象の臨床病理学的因子の解析

対象 270 例は, 治療開始時年齢の中央値 66 歳 (27~83 歳), 男性 162 例, 女性 108 例であった. 腫瘍主座は, 腭頭部 167 例, 腭体尾部 87 例, 腭全体 16 例で, NCCN ガイドライン⁸⁾による切除可能性の分類では, 切除可能 98 例, 切除境界が 172 例であり, 切除境界が過半数を占めた. 切除は 219 例に行われ, 切除率は 81% であった.

2. 術後補助療法適格例の抽出

定義に従い, 対象例 (切除企図症例全体) から抽出したところ, 270 例中術後補助療法適格例が 132 例 (49%) で術後補助療法不適格例が 138 例 (51%) であった. 適格基準の逸脱理由は, 非切除・切除不能が 51 例, 遠隔リンパ節転移陽性が 23 例, 腹腔洗浄細胞診陽性が 15 例, 切除後の腫瘍マーカー高値が 41 例, 術後回復遅延が 37 例であった (重複あり). 適格 132 例のうち, 124 例 (94%) が術後補助化学療法を施行されていた.

3. 治療戦略別のアウトカムの比較

対象例 (切除企図症例全体) を, 治療戦略別に S 群と N 群に分け, 術後補助療法に至るまでの症例数の分布を検討した. 年齢, 性別, 腫瘍主座には有意差がなかったが, 治療開始時の切除可能性は N 群で切除境界例が多く, 有意に進行例が多かった ($p=0.020$, χ^2 検定, Table 1). 両群間で,

切除率, 補助療法適格例の比率, 術後補助療法開始率を比較すると, 統計学的に有意差はなく, N 群で, いずれも S 群より高率であった (Fig. 1). 両群とも補助療法適格例の 90% 以上で補助療法が開始されていた.

4. 術後補助療法適格例と不適格例の比較

補助療法適格例を除外例と比較すると, 適格例は年齢がやや若く, 腫瘍主座が腭頭部に多い傾向が見られた (Fig. 2B). 治療開始時の切除可能性は, 適格例でやや「切除可能」が多い傾向を認めたが, 有意差はなかった. 生存期間を比較すると, 生存期間中央値及び 5 年生存率は, 適格例で 31.3 ヶ月, 31.7% であり, 除外例では 14.6 ヶ月, 3.3% で, 適格例では明らかに ($p<0.0001$, ログランク検定, ウイルコクソン検定) 予後良好であった (Fig. 2A).

5. 治療戦略別の生存期間の比較

ITT 解析による比較では, N 群, S 群の生存期間中央値 (以下 MST) は, 各々 21.2 ヶ月, 17.1 ヶ月であり, N 群でやや良好な傾向を認めたが有意差は認めなかった ($p=0.51$; ログランク検定, $p=0.37$; ウイルコクソン検定, Fig. 3A). 術後補助療法開始例のサブグループでの比較では, N 群, S 群の MST は, 各々 31.6 ヶ月, 21.4 ヶ月であり, N 群でやや良好な傾向であったが有意差は認めなかった ($p=0.30$; ログランク検定, $p=0.14$; ウイルコクソン検定, Fig. 3B).

6. 術前治療レジメン別の比較

N 群 90 例中, NAC-GS 群は 46 例, NAC-G 群は 39 例であった. NAC-GS 群, NAC-G 群の背景因子 (年齢, 性別, 腫瘍主座, 切除可能性, 切除率) には, いずれも差を認めなかった (Table 2). また,

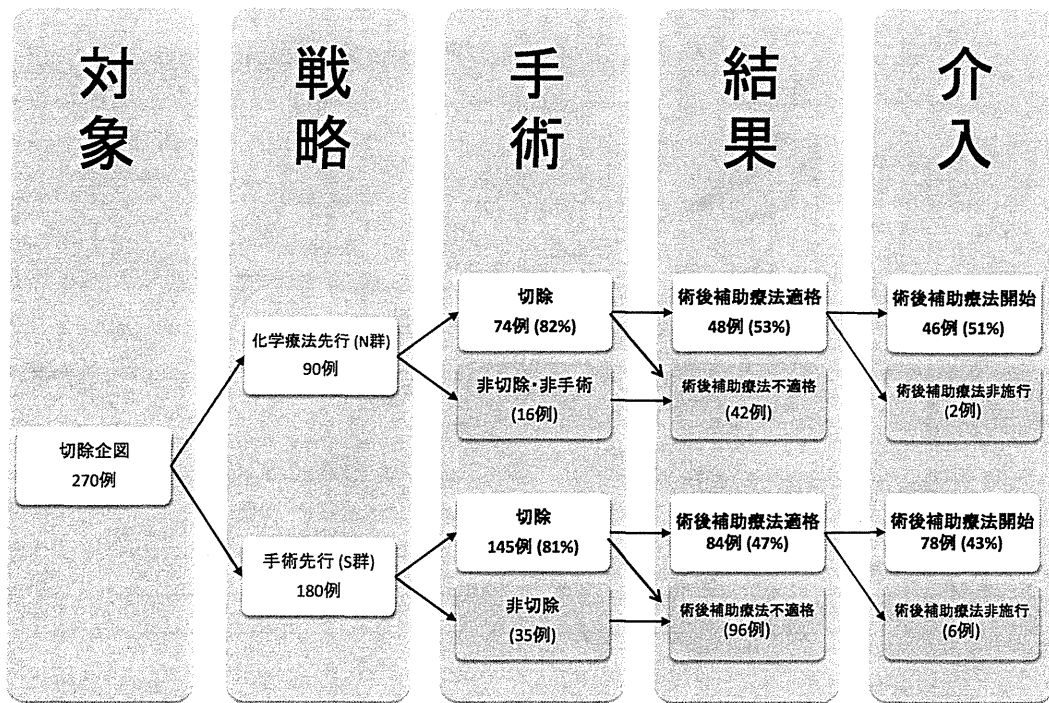


Fig. 1 治療戦略別アウトカム
切除企図 270 例の治療戦略別のアウトカム（転帰）をフローダイアグラムで示した。

術前の全身状態にも両群で差を認めなかった。組織学的有効例の割合は、NAC-GS 群でやや多い傾向があったが、有意差は認めなかった。両群間で、切除率、補助療法適格例の比率、術後補助療法開始率を比較すると、統計学的に有意差はなく、NAC-GS 群で、いずれも NAC-G 群より高率であった (Fig. 4)。

ITT 解析で生存期間を比較すると、MST は NAC-GS 群 25.2 ヶ月、NAC-G 群 16.0 ヶ月であり、NAC-GS 群で有意に良好であった ($p=0.014$; ログランク検定, $p=0.042$; ウィルコクソン検定, Fig. 5A)。術後補助療法開始例のサブグループでの比較では、NAC-GS 群、NAC-G 群の MST は各々 35.8 ヶ月、21.2 ヶ月であり、NAC-GS 群で有意に良好であった ($p=0.040$; ログランク検定, $p=0.064$; ウィルコクソン検定, Fig. 5B)。

考 察

膵癌で長期生存を可能にする治療法は外科的切除と言われるものの、画像診断が進歩した今日においても、膵癌の早期診断は困難である¹⁾。切除可

能と判断されても、手術時に画像診断陰性の病変が見つかる¹³⁾場合や、局所進展が高度で切除できない場合も、少なからず経験される。更に、周術期死亡は減少したものの、術後合併症発生率は依然高いため、術後回復が遅延するケースがあり、術後補助療法が困難となることもある^{5,14)}。また、切除後に腫瘍マーカーが高値で推移する症例が高頻度で観察¹⁵⁻¹⁷⁾され、その様な症例の術後生存期間が短い事実から、根治切除の時点で不顕性癌遺残(転移性病変を含む)の存在が想定されている。この場合には、再発予防(術後補助療法)というよりはむしろ積極的な治療対象と考えるべきであろう。

現在の切除可能と判断される膵癌の標準的治療戦略は、手術先行で治療を開始し、術後に補助化学療法を行うことである。しかし、他の癌腫と状況は異なり、上述の様な理由で、治療戦略の完遂率は必ずしも高くはないことが予想される。当科手術適応による切除企図例では、補助療法適格は全体の約半数のみであった(Fig. 2B)。多くの無作為比較試験が示す通り、切除後に術後補助化学療法

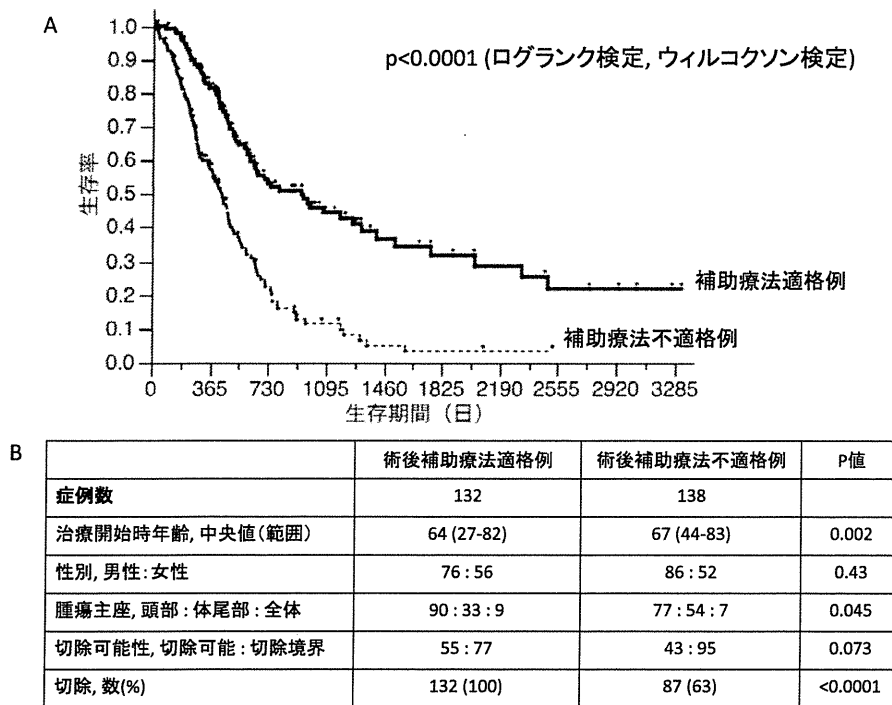


Fig. 2 術後補助療法適格例

A: 補助療法適格例 (太線) と補助療法除外例 (細線) の Kaplan-Meier 法による生存曲線。ログランク検定及びウィルコクソン検定いずれにおいても、 p 値は 0.0001 以下であり、有意に補助療法適格例で生存期間の延長を認めた。B: 補助療法適格例 ($N=132$) と補助療法除外例 ($N=138$) の背景因子の比較。補助療法適格例で、年齢が若く ($p=0.002$)、腓頭部に主座をおく症例が多い傾向を認めた ($p=0.045$)。

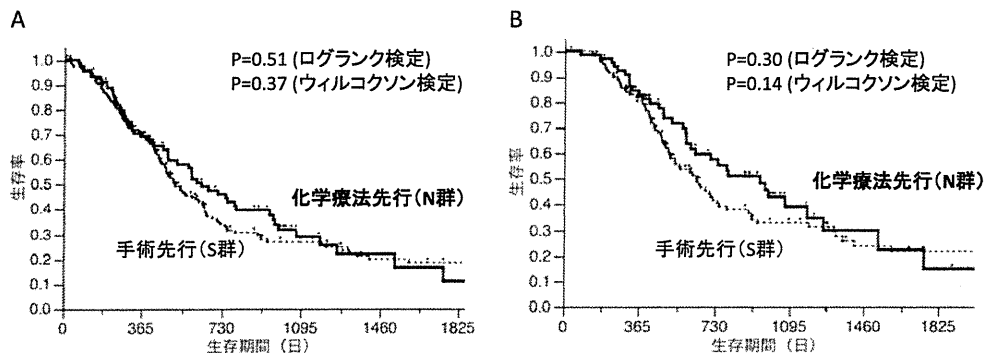


Fig. 3 治療戦略別の生存期間の比較

A: 手術先行 (S 群: 細線) と術前治療 (N 群: 太線) の Kaplan-Meier 法による生存曲線。非手術例・非切除例を含む ITT 解析。B: 手術先行 (S 群: 細線) と術前治療 (N 群: 太線) の Kaplan-Meier 法による生存曲線。補助療法開始例のみのサブグループ解析。

を行うことは生存期間を延長する²⁻⁴⁾が、「切除企図腓癌を手術先行で治療する」ことが最善であるかどうかは、未だに明らかにされていない。手術先行あるいは術前治療後に手術を行う、いずれに

せよ、アウトカムとして補助療法適格が得られた場合の予後は、得られなかった場合に比べ明らかに良好であり (Fig. 2A)、補助療法適格例の頻度が高い治療戦略をとることが重要と考えられる。

Table 2 GS療法による術前治療 (NAC-GS群) と Gemcitabine 単剤による術前治療 (NAC-G群) の背景因子の比較. いずれの因子も有意な差を認めない.

	NAC-GS群	NAC-G群	P 値
症例数	46	39	
治療開始時年齢, 中央値 (範囲)	65.5 (50 ~ 77)	65 (49 ~ 80)	0.66
性別, 男性:女性	26:20	20:19	0.63
腫瘍主座, 頭部:体尾部:全体	26:15:5	25:11:3	0.75
切除可能性, 切除可能:切除境界	12:34	10:29	0.96
切除, 数 (%)	39 (85)	30 (77)	0.36
補助療法適格例, 数 (%)	26 (57)	18 (46)	0.34
組織学的有効例, 数 (%)	32 (82)	20 (67)	0.14

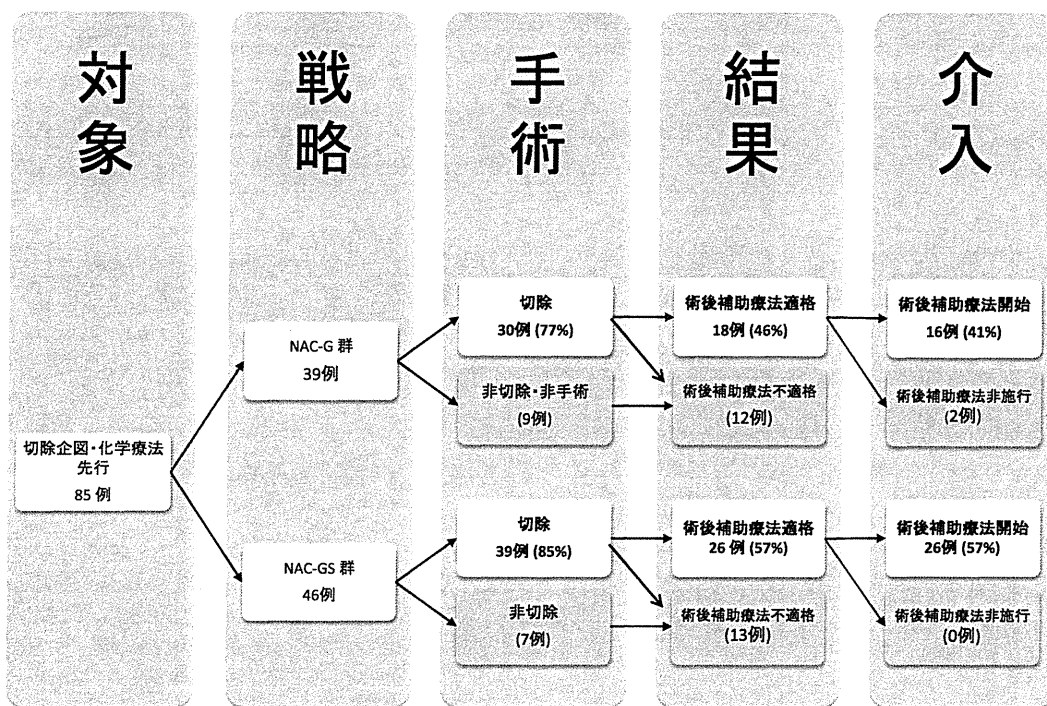


Fig. 4 術前治療レジメン別アウトカム

切除を企図して術前治療を行った 90 例のうち, Gemcitabine 単剤もしくは GS療法を行った 85 例のアウトカムをフローダイアグラムで示した.

術前治療の意義として, 癌の進行度を下げて切除率を上げる, 無用な開腹侵襲を避ける, などが想定されている⁶⁾. 癌の進行度を下げ, 切除率を上げることは, 治療対象全体の生存率が向上するが, 膵癌は一般に化学療法・放射線療法の感受性が高くないため, 高い奏効率は期待できない. 今回の検討でも, 手術先行に比べ, 術前治療で著明な切除率の向上は観察されなかった (Fig. 1). 術前治療は特に進行例に行われてきた経緯があり (Table

1), その点を勘案すべきであるが, いずれにせよ本検討が単施設のレトロスペクティブ検討であるため, 比較試験で正確に検証することが必要であると考えられる. 生存率・生存期間への影響も, 統計学的に有意なものではなかったが, 同様に, その差を検出するのに十分な症例数が集積できていなかった可能性が高く, やはり多施設での前向き比較試験が必要であると考えられた. ただ, 今回の検証からは, 術前治療による手術機会の喪失

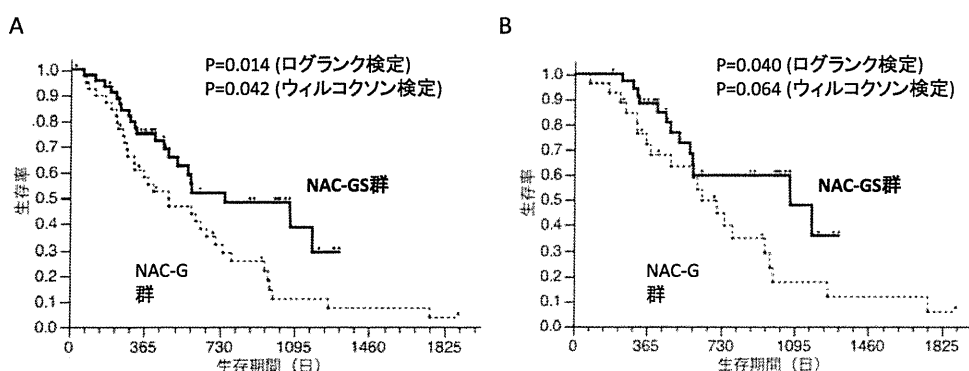


Fig. 5 術前治療レジメン別の生存期間の比較

A : GS療法による術前治療 (NAC-GS群) と Gemcitabine 単剤による術前治療 (NAC-G群) の Kaplan-Meier 法による生存曲線。非手術例・非切除例を含む ITT 解析。GS群が、ログランク検定 ($p=0.014$)、ウィルコクソン検定 ($p=0.042$) いずれにおいても有意な生存期間の延長を認めた。B : GS療法による術前治療 (NAC-GS群) と Gemcitabine 単剤による術前治療 (NAC-G群) の Kaplan-Meier 法による生存曲線。補助療法開始例のみのサブグループ解析。GS群が、ログランク検定 ($p=0.040$) において有意な生存期間の延長を認めた。

は認められず、(全身化学療法による) 術前治療を行っても、手術先行と少なくとも同等の切除率、術後補助療法遂行率が担保されると考えられた。

当施設では、全身化学療法による術前治療を主に行ってきた¹⁸⁻²¹⁾が、今回の検証でGS療法(塩酸ゲムシタピン+S1)が現時点で最も有望であることが示唆された(Fig. 5A, B)。GS療法は、切除不能膵癌に対する大規模無作為比較試験 (GEST 試験) で、標準療法に対する優越性 (全生存期間の延長) は証明されなかったが、奏効率、無増悪生存期間は有意に良好であった²²⁾。そのことは一定期間治療後に手術を行う術前治療のレジメンとしては有望と考えられ、本検討で再確認された。GS療法による術前治療は、多施設共同前向き試験 (UMIN-1504, 3402) が行われており²³⁾、その結果が期待される。欧州を中心に塩酸ゲムシタピン+白金製剤 (GEMOX, GEM+CDDP) による術前化学療法の報告が散見され^{24,25)}、多施設共同前向き試験が開始されている²⁶⁾。非切除膵癌に対する GEMOX 療法の第 III 相試験での奏効率は 26.8% と報告されており²⁷⁾、GS療法(奏効率 30%²⁰⁾) とほぼ同等であることから、GS療法による術前化学療法も多施設共同無作為比較試験で標準治療 (手術先行治療) と比較・検討されるに値すると思われる。本検討でも GS療法による術前治療は、手術先

行に比べ、15% 程の上乗せ効果が推察された (Fig. 3A, Fig. 5A)。この差を検証するには、 α エラー 0.05、パワー 0.8 で概算すると、320 例規模 (各群 160 例) の比較試験で検出可能である。そこで現在、GS療法による術前治療の手術先行治療に対する優越性を証明する比較試験を計画中である。

文 献

- 1) Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th Year Anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; 41: 985-92.
- 2) 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* 2007; 297: 267-77.
- 3) 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* 2010; 304: 1073-81.
- 4) 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* 2009; 101: 908-15.
- 5) Piperdi M, McDade TP, Shim JK, et al. A neoadjuvant strategy for pancreatic adenocarcinoma increases the likelihood of receiving all components of care: lessons from a single-institution database. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 204-10.

- 6) Lim KH, Chung E, Khan A, et al. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? *Oncologist* 2012; 17: 192-200.
- 7) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2009 年版. CQ5 補助療法. 東京: 金原出版, 2009.
<http://www.suizou.org/PCMG2009/cq5/cq5-1.html>
- 8) 日本膵臓学会監訳. NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン 膵腺癌. 2012 年第 1 版.
<http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/index.html>
- 9) 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* 2007; 246: 46-51.
- 10) Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, et al. Vascular reconstruction using left renal vein graft in advanced hepatobiliary malignancy. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 1619-23.
- 11) 日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約. 第 6 版. 東京: 金原出版, 2009.
- 12) Shimosato Y, Oboshi S, Baba K. Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 1971; 1: 19-5.
- 13) Nieveen van Dijkum EJ, Romijn MG, Terwee CB, et al. Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peripancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2003; 237: 66-73.
- 14) Mayo SC, Gilson MM, Herman JM, et al. Management of patients with pancreatic adenocarcinoma: national trends in patient selection, operative management, and use of adjuvant therapy. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 33-45.
- 15) Motoi F, Rikiyama T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Retrospective evaluation of the influence of postoperative tumor marker status on survival and patterns of recurrence after surgery for pancreatic cancer based on RECIST guidelines. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 371-9.
- 16) 元井冬彦, 島村弘宗, 石山秀一, 他. 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. *日消外会誌* 2012; 45: 697-707.
- 17) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明. 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* 2009; 55: 191-7.
- 18) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明. 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* 2010; 50: 288-96.
- 19) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明. 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* 2010; 72: 734-42.
- 20) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明. 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* 2011; 7: 174-80.
- 21) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明. 膵癌に対する術前化学療法. *日消誌* 2011; 108: 1654-60.
- 22) 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* 2011; 29 (suppl): abstr 4007.
- 23) UMIN 臨床試験登録システム.
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
- 24) Sahara K, Kuehrer I, Eisenhut A, et al. NeoGemOx: Gemcitabine and oxaliplatin as neoadjuvant treatment for locally advanced, nonmetastasized pancreatic cancer. *Surgery* 2011; 149: 311-20.
- 25) 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* 2008; 26: 2526-31.
- 26) Heinrich S, Pestalozzi B, Lesurtel M, et al. Adjuvant gemcitabine versus NEOadjuvant gemcitabine/oxaliplatin plus adjuvant gemcitabine in resectable pancreatic cancer: a randomized multicenter phase III study (NEOPAC study). *BMC Cancer* 2011; 11: 346.
- 27) Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3509-16.