

3. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; **92**: 2076–2083.
4. Li D, Morris JS, Liu J et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; **301**: 2553–2562.
5. Toyama N, Kamiyama H, Suminaga Y et al. Pancreas head carcinoma with total fat replacement of the dorsal exocrine pancreas. *J Gastroenterol* 2004; **39**: 76–80.
6. Makay O, Kazimi M, Aydin U et al. Fat replacement of the malignant pancreatic tissue after neoadjuvant therapy. *Int J Clin Oncol* 2010; **15**: 88–92.
7. Walters MN. Adipose atrophy of the exocrine pancreas. *J Pathol Bacteriol* 1966; **92**: 547–557.
8. Rosso E, Casnedi S, Pessaux P et al. The role of "fatty pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2009; **13**: 1845–1851.
9. Lee JS, Kim SH, Jun DW et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; **15**: 1869–1875.
10. Hori M, Kitahashi T, Imai T et al. Enhancement of carcinogenesis and fatty infiltration in the pancreas in *N*-nitrosobis(2-oxopropyl) amine-treated hamsters by high fat diet. *Pancreas* 2011; **40**: 1234–1240.
11. Hruban RH, Boffetta P, Hiraoka N et al. Ductal adenocarcinoma of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th edn. World Health Organization Classification of Tumours IARC: Lyon, France, 2010, pp. 281–291.
12. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Wiley-Blackwell: Oxford, UK, 2009.
13. Kovaniykaya A, Mittelman SD, Ward A et al. Obesity and fat quantification in lean tissues using three-point Dixon MR imaging. *Pediatr Radiol* 2005; **35**: 601–607.
14. Schwenzer NF, Machann J, Martirosian P et al. Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques. *Invest Radiol* 2008; **43**: 330–337.
15. Lingvay I, Esser V, Legendre JL et al. Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 4070–4076.
16. Lee SE, Jang JY, Lim CS et al. Measurement of pancreatic fat by magnetic resonance imaging: predicting the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2010; **251**: 932–936.
17. Mathur A, Zyromski NJ, Pitt HA et al. Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer. *J Am Coll Surg* 2009; **208**: 989–994.
18. Mathur A, Pitt HA, Marine M et al. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg* 2007; **246**: 1058–1064.
19. Okuya S, Tanabe K, Tanizawa Y et al. Leptin increases the viability of isolated rat pancreatic islets by suppressing apoptosis. *Endocrinology* 2001; **142**: 4827–4830.
20. Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ et al. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2001; **121**: 79–90.
21. Kim SJ, Nian C, McIntosh CH. Activation of lipoprotein lipase by glucose-dependent insulinotropic polypeptide in adipocytes. A role for a protein kinase B, LKB1, and AMP-activated protein kinase cascade. *J Biol Chem* 2007; **282**: 8557–8567.
22. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ et al. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; **30**: 2916–2921.
23. Van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol Behav* 2008; **94**: 231–241.
24. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; **444**: 840–846.
25. Uchida T, Tsuchiya R, Harada N et al. Ischemic changes in the pancreas of Watanabe heritable hyper-lipidemic (WHHL) rabbits. *Int J Pancreatol* 1988; **3**: 261–272.
26. Watanabe S, Abe K, Anbo Y et al. Changes in the mouse exocrine pancreas after pancreatic duct ligation: a qualitative and quantitative histological study. *Arch Histol Cytol* 1995; **58**: 365–374.
27. Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; **8**: 169–177.
28. Navina S, Acharya C, DeLany JP et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011; **3**: 107–110.
29. Pinnick KE, Collins SC, Londo C et al. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity* 2008; **16**: 522–530.
30. Bonal C, Thorel F, Ait-Lounis A et al. Pancreatic inactivation of c-Myc decreases acinar mass and transdifferentiates acinar cells into adipocytes in mice. *Gastroenterology* 2009; **136**: 309–319.
31. Hori M, Onaya H, Takahashi M et al. Invasive ductal carcinoma developing in pancreas with severe fatty infiltration. *Pancreas* 2012; **41**: 1137–1139.



Clinical and Translational Gastroenterology is an open-access journal published by **Nature Publishing Group**. This work is licensed under a **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License**. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Supplementary Information accompanies this paper on the Clinical and Translational Gastroenterology website (<http://www.nature.com/ctg>)

進展度診断と治療アルゴリズム

水間正道* 元井冬彦* 青木修一*
片寄友** 江川新一*** 海野倫明**

索引用語：膵癌，進展度診断，治療，アルゴリズム

要旨：2013年10月に膵癌診療ガイドラインが改訂され，膵癌取扱い規約第6版のcStageに基づいた治療アルゴリズムが示されており，膵癌の日常診療においては，正確な進展度診断に従った治療方針の決定が重要である。進展度診断においては，MDCTとEUSを行うことが推奨される。遠隔転移の全身検索にはPETが，肝転移の検索にはEOB-MRIが有用である場合がある。cStage 0からⅢと切除可能と判断されたcStage IV aが切除適応であり，門脈浸潤のある症例でも切除によりsurgical marginの陰性が確保される症例は切除の適応である。切除後はS-1による術後補助化学療法の施行が推奨される。切除不能と判断された症例においては，遠隔転移のあるものは化学療法を，遠隔転移のないものは化学療法ないし化学放射線療法を行う。術前治療の有用性を示唆する報告がみられるが，その治療効果は明らかでなく，術前治療は臨床研究的治療として行われるべきものである。

1 はじめに

膵癌の治療にあたり，正確な進展度診断，とりわけ切除可能か否かの判断は，治療方針を決定するうえで極めて重要なポイントである。

本稿では，膵癌の進展度診断と，それに則した治療アルゴリズムについて述べ，最近注目を浴びている術前治療に関して，術前進展度診断の注意点や治療成績について解説する。

2 膵癌の進展度診断（図1）

1. 進展度診断に必要な検査法

2013年10月に改訂された「膵癌診療ガイドライン」においては，「膵癌の病期はどのように決定するか？」というCQに対し，「膵癌の病期診断(TNM因子)にはMDCTやEUSが勧められる」とし，推奨度グレードBに位置づけられており¹⁾，膵癌の進展度診断においてはMDCTとEUSは欠かせない検査である。

Masamichi MIZUMA et al : Staging and treatment algorithm for pancreatic cancer

*東北大学大学院消化器外科学分野 [〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1]

同 総合癌治療外科学分野 *東北大学災害医療国際協力学

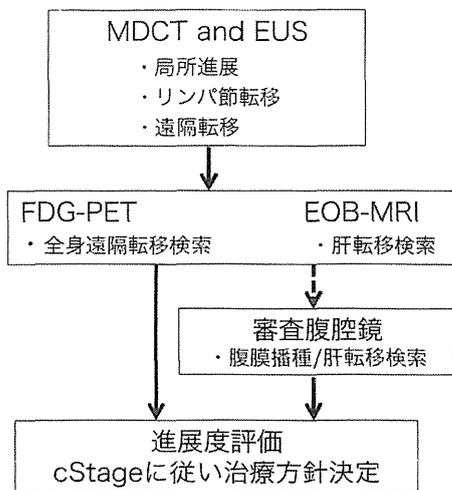


図1 膵癌進展度診断フローチャート

膵癌の進展度診断に関する前向き比較試験として、Sorianoらは62例の手術症例を対象として、EUS、ヘリカルCT、MRIにおける原発巣、局所進展、リンパ節転移における診断能を比較検討し、これらのモダリティに血管造影を加えて、血管浸潤、遠隔転移における診断能を比較検討した²⁾。ヘリカルCTが原発巣、局所進展、血管浸潤、遠隔転移に関しては最も正診率が高く、リンパ節転移に関してはEUSが最も正診率が高かった。結局は、TNM stage、切除可能予測の面ではCTが最も正診率が高かったと報告している。

局所的に切除可能か否かの判定はMDCTの所見が重視される。具体的には、上腸間膜動脈への外膜浸潤があるか、あるいは180度以上の軟部影の接触があるか、膵体尾部切除・腹腔動脈幹合併切除を適応とする場合は腹腔動脈幹根部への外膜浸潤がなく結紮処理可能か、胃十二指腸動脈への浸潤があるか、これら主要動脈への浸潤の有無が切除可否判定のポイントである。しかし、主要動脈に180度以内に接触するボーダーライン膵癌において、実際に手術操作を進めていくことで外膜

浸潤が判明する場合があります。術前画像所見で外膜浸潤を正確に捉えることは困難なのが現状である。主要動脈の外膜浸潤の判定がより高精度に行えるような画像検査の発展が今後の課題である。

門脈系の進展度評価もMDCTが有用であるが、浸潤範囲、特に上腸間膜静脈への浸潤範囲が切除可能か否かを定めるポイントとなる。上腸間膜静脈への浸潤が広範囲で、再建を要する血管数が多くなり再建困難となる場合は切除不能と判断される。

遠隔転移の描出には、FDG-PETによる全身スクリーニングや、肝転移に照準を絞るならばEOB-MRIが有用である。FDG-PETは小病変の描出が困難であることや偽陽性・偽陰性となることもある点に留意すべきである。

以上から、当科では膵癌の進展度診断をするうえで、MDCT、EUS、EOB-MRI、FDG-PETをルーチンで施行しており、それらの所見から総合的に進展度診断し、切除適応を決定している。

2. 審査腹腔鏡

上述した各種画像検査で遠隔転移を指摘しえないものの、実際に開腹すると腹膜播種結節や肝表面の小転移巣が発見され試験開腹となる症例をしばしば経験する。このように遠隔転移を理由に試験開腹となる症例を減らすために、審査腹腔鏡が施行される場合がある。どのような症例に対して審査腹腔鏡を施行するのがよいのか、審査腹腔鏡の適応は明らかとなっておらず、診療ガイドラインにおいても、審査腹腔鏡により遠隔転移の発見で切除を回避した症例が27.6%あり、適切な審査腹腔鏡の施行が膵癌のresectabilityの評価に有効であるとする報告があるが³⁾、標準化はされていないとの記述にとどまっている⁴⁾。最近のSchnelldorferらの後ろ向き研究による

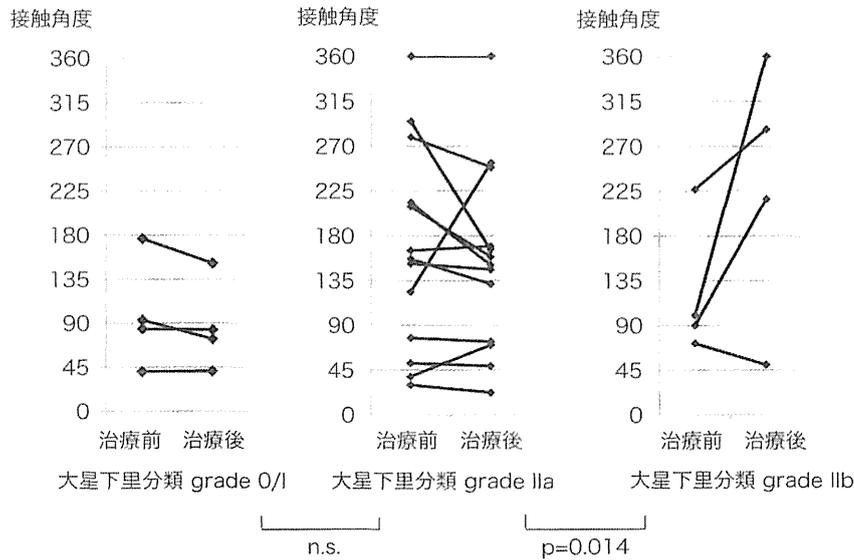


図2 軟部影主要動脈接触角度の変化と組織学的効果判定の関係

組織学的治療効果が大星下里分類grade II b (viable cellが1/3未満)においては、術前治療後に主要動脈周囲軟部影の動脈接触角度が増大している例が4例中3例認められた。組織学的治療効果が良好でもCTにおける主要動脈周囲軟部影は縮小するとは限らない。

と⁴⁾、術前診断でStage IVを除いた膵癌274例のうち、136例に審査腹腔鏡がなされ、3例2%に遠隔転移が認められた。引き続き、遠隔転移のなかった症例を開腹したところ12例9% (肝後面6例、十二指腸近傍の後腹膜2例、近位空腸間膜2例、網嚢2例)に遠隔転移が発見されたと報告している。一方、審査腹腔鏡が施行されなかった138例のうち、開腹時に遠隔転移が発見された症例は15例11%であり、遠隔転移率はどちらも同等であった。審査腹腔鏡は肝後面、十二指腸近傍の後腹膜、近位空腸間膜、網嚢内まで検索範囲を拡大して施行した方が好ましいと結論づけている。

どのような症例に対して審査腹腔鏡を行うべきか、審査腹腔鏡の適応基準については今後の検討課題である。当科では、画像所見で腹膜播種を疑うものや、動脈接触を伴うボーダーライン膵癌に対して審査腹腔鏡を実践し

ている。

3. 術前治療後の進展度診断の注意点

最近、膵癌の術前治療に関する報告が増えてきており、術前治療に期待が寄せられている。これまで当科では100例以上の症例に対して術前治療を施行してきたが、術前治療後の進展度評価における注意すべきポイントについて紹介したい⁵⁾。

これまでの術前治療施行症例の検討から、主要動脈周囲の神経叢浸潤に対する治療効果がCTに必ずしも反映しないということが明らかとなってきた。つまり、組織学的に良好な治療効果が得られているにもかかわらず、CTにおいて動脈周囲軟部影には変化がみられない場合や、治療効果に反してむしろ増大している場合があるということである。自験例の検討であるが、2006年から2012年まで当科において膵癌に対し術前治療を施行した98例のうち、MDCTで術前に主要動脈周囲

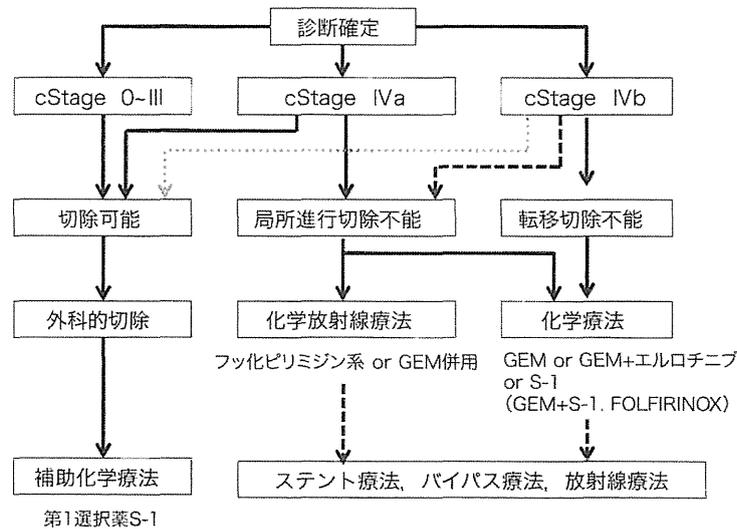


図3 膵癌治療アルゴリズム (文献1より引用改変)

の神経叢進展を認めた21例を対象とし、大星下里分類による組織学的治療効果と術前治療前後における主要動脈に対する軟部影の接触角度の変化を検討した(図2)。大星下里分類 grade II bにおいては、grade 0/ I や grade II a に比べて組織学的治療効果が良好であったにもかかわらず、治療後に主要動脈周囲軟部影の動脈接触角度が増大している例が4例中3例認められ、必ずしも軟部影の動脈接触角度は縮小していないことが明らかとなった。したがって、術前治療後の進展度評価に際しては、CTにおける動脈周囲の軟部影増大は必ずしも病勢の進行を示すわけではなく、腫瘍マーカーやPET-CTなどを用いて総合的に治療効果を判定し手術適応を決定する必要がある。

3 治療アルゴリズム (図3)

1. 診療ガイドラインの治療アルゴリズム

1) 外科的切除の適応

cStage IIIまでの症例と切除可能と判断されたcStage IV aが外科的切除の適応である。切

除後はS-1単独による補助化学療法を行うことがグレードAで推奨されている。門脈合併切除は、予防的切除の効果は明らかになっておらず、surgical marginの陰性が確保できる症例に限って適応とすることが推奨されている。明らかな腹膜播種結節がなく腹腔洗浄細胞診が陽性である場合、切除すべきか否かは結論が出ていない。膵癌取扱い規約第6版においても腹腔洗浄細胞診はステージングに影響していないのが現状であり、腹腔洗浄細胞診陽性症例に対する切除の適応は現時点では各施設の判断に依存している。当科では腹膜播種結節がなく、腹腔洗浄細胞診陽性のみであれば切除適応から外していない。

2) 切除不能膵癌の治療

遠隔転移を認めない局所進行切除不能膵癌に対しては、一次治療として化学放射線療法、あるいは化学療法を施行することが推奨されている。化学放射線療法と化学療法単独で、どちらがより効果があるのかは現時点では明らかになっていないため、どちらも一次治療として推奨されている。化学放射線療法を施

行する場合はフッ化ピリミジン系抗癌薬がゲムシタピン(GEM)と併用することが推奨され、化学療法単独における一次治療としてはGEM単剤、GEMとエルロチニブ併用、S-1単剤のいずれかが推奨されている。

遠隔転移を認める症例においては化学療法が推奨され、一次治療として推奨される薬剤は局所進行切除不能膵癌の場合と同様である。

最近、切除不能膵癌に対してFOLFIRINOX療法が保険収載され、一次治療としての使用が推奨されている。化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした海外での臨床試験においてGEM単独に比較してFOLFIRINOX療法の有意な生存期間の延長が認められているが、試験対象における膵頭部癌の占める割合が少ないことが実臨床と異なる点や、有害事象の発生頻度が高い点には注意が必要である。診療ガイドライン改訂後に保険収載されたため、ガイドラインにおいては全身状態が良好な患者の治療選択肢のひとつになると記載されているが、FOLFIRINOX療法が保険収載された現在、切除不能膵癌の治療においては、前述したガイドライン推奨治療のほかにFOLFIRINOX療法のベネフィットとリスクを患者またはその家族に十分説明したうえで治療薬剤を選択する必要がある。

2. 術前治療

膵癌術前治療は、切除企図症例に対する術前補助療法と、切除不能症例に対するconversion therapyに大別されるが、どちらもその有用性は明確になっておらず、現時点では標準的治療アルゴリズムからは外れ、臨床研究として施行されるべき位置づけにある。

術前補助化学療法においては、GEM単独とGEMとシスプラチン併用を比較した第Ⅱ相無作為比較試験において、併用群では切除率が有意に良好であり1年生存率も併用群

で良好であったとする海外からの報告がある⁶⁾。本邦においては、当科も参加・協力している宮城肝胆膵癌化学療法研究会(Miyagi-HBPCOG)が施行した、切除可能およびボーダーライン膵癌に対するGEMとS-1併用(NAC-GS)の術前補助化学療法の単アーム前向き多施設共同第Ⅱ相試験(NAC-GS2, UMIN-000001504)の治療成績が最近報告され⁷⁾、認容性と安全面で問題なく、R0切除率は全適格症例中の74% (切除症例中87%)、全症例(非切除症例を含む)の2年生存率45.7%であり、治療成績は良好と考えられた。現在、本邦ではNAC-GSとsurgery 1stの多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相無作為比較試験(Prep02/JSAP-05, UMIN-000009634)が進行中であり、NAC-GSの治療効果が近い将来明らかにされるであろう。

また、手術手技と化学療法の発展に伴い切除不能膵癌に対するconversion therapy後のadjuvant切除の報告も増えてきている。日本肝胆膵外科学会のプロジェクト研究として施行された後ろ向き研究では、切除不能膵癌に対し6カ月以上化学(放射線)療法を施行しSD, PR, CRを認め、その後にadjuvant切除を施行した群の生存期間中央値(MST)と5年生存率は39.7カ月、34%であり、adjuvant切除を施行しなかった症例群のMST 20.8カ月、5年生存率10%と比較して有意に良好で、とりわけ、adjuvant切除を施行した症例のなかでも、術前治療期間が240日以上症例では、240日未満の症例よりも有意に予後良好であったと報告している⁸⁾。

以上のように、術前治療は予後改善への期待がふくらむ治療法であるが、治療効果が無作為比較試験で明らかにされているわけではなく、現時点では、標準的治療アルゴリズムに則した治療法ではないこと、臨床研究的

治療として施行すべき治療法であることを理解して行う必要がある。

4 おわりに

膵癌の進展度診断のポイントと治療アルゴリズムについて説明し、最近関心が寄せられている術前治療に関する進展度診断のポイントと治療成績について解説した。日常診療の一助となれば幸いである。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改定委員会編：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2013年版。金原出版，東京，2013
- 2) Soriano A, Castells A, Ayuso C et al : Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 99 : 492-501, 2004
- 3) Morak MJ, Hermans JJ, Smeenk HG et al : Staging for locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 35 : 963-968, 2009
- 4) Schnelldorfer T, Gagnon AI, Birkett RT et al : Staging Laparoscopy in Pancreatic Cancer: A Potential Role for Advanced Laparoscopic Techniques. *J Am Coll Surg* 2014 Feb 28. pii: S1072-7515(14)00178-1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.02.018.
- 5) 元井冬彦, 片寄 友, 江川新一, 他 : 切除企図膵癌に対する術前治療戦略の意義. *膵臓* 28 : 25-33, 2013
- 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 : 2088-2096, 2007
- 7) Motoi F, Ishida K, Fujishima F et al : Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a prospective multi-institutional phase 2 trial. *Ann Surg Oncol* 20 : 3794-3801, 2013
- 8) Satoi S, Yamaue H, Kato K et al : Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 20 : 590-600, 2013

* * *

〔特集〕膵癌化学療法の新展開

膵癌術前化学療法の進歩と展望

海野 倫明 元井 冬彦*

要 旨：膵癌は現在においても最も予後不良な癌であり、その克服は21世紀に残された課題である。近年、術後補助化学療法の進歩により治療成績の改善が図られつつあるが、切除企図膵癌を母数とする切除が行われ、術後補助化学療法が開始される症例は、約半数である。術前治療はこの切除企図膵癌に対して行われる治療であり、術前治療の有効性を明らかにするためには、切除企図膵癌に対する切除先行群の治療成績もIntention-To-Treat解析により行い比較しなければならない。このように術前治療は膵癌全体の治療成績向上に寄与する可能性がある。現在進行中の切除可能膵癌の術前治療の有効性・安全性に対する臨床試験の結果により、切除可能膵癌に対する術前治療が標準治療になるかが明らかになるものと思われる。

索引用語：膵癌 術前補助療法

はじめに

膵癌は現在最も予後が不良な癌であり、その罹患患者数・死亡者数は右肩上がりに増加している。2013年の人口動態統計によるがん死亡データによると、最も死亡者数が多い癌は、肺癌（72734人）、胃癌（48632人）、大腸癌（47654人）、に次いで膵癌（30672人）、肝臓癌（30175人）であり、肝臓癌と順位が入れ替わり、4番目に死亡者数が多い癌となった（人口動態統計、厚生労働省大臣官房統計情報部編）。

膵癌の治療の基本は腫瘍の完全切除であるが、膵癌の切除率は低く、また切除された膵癌の生存率も約20%程度で十分ではない。近年、塩酸ゲムシタピンを用いた術後補助化学療法の有用性が報告され^{1,2)}、さらに2013年にはS-1による術後補助化学療法がこれを凌駕することが明らかになり（Uesaka et al. ASCO-GI 2013）、現在では切除可能膵癌の標準治療は、切除+S-1による補助化学療法となった。この1~2年では、さらなる治療成績を目指し術前治療が注目されるようになったが、膵癌に対する術前治療はまだ研究の途についたばかりでありその有効性はいまだ明らかではない。

本小論では膵癌に対する術前治療の現状とその評価について触れるとともに、現在行われている臨床試験について言及する。

膵癌治療成績の評価について

膵癌の治療を考えた場合、「切除を企図するか」というのが第一段階になる。東北大学消化器外科学教室においては、切除を企図する症例は、

- ①遠隔転移がない（肝転移、腹膜播種、明らかな傍大動脈リンパ節転移など）
- ②主要動脈（肝動脈・腹腔動脈・上腸間膜動脈）への接触が半周以内である（膵体部が主座の場合、腹腔動脈合併膵体尾部切除DP-CAR症例を除く）
- ③門脈系静脈に浸潤がある場合、門脈の再建が可能である

これらを満たした症例を切除企図症例とし、切除術を予定するのであるが、この切除企図症例であっても、実際に開腹手術を行った際に腹膜播種や肝転移の存在が明らかになったものは非切除になる。また、腹腔内洗浄細胞診の結果陽性になったものや、傍大動脈リンパ節などの迅速診断によりオカルトリンパ節転移が明らかになったものな

*東北大学大学院消化器外科学分野

どは、積極的にこのような症例も切除を行うか、あるいは非切除にするかは、それぞれの施設の方針で異なっている。さらに、局所進行症例の切除判断に関しては、より複雑になる。肝動脈などの主要血管から剥離可能かどうか、迅速診断により断端陽性になった場合引き続き切除を行うかどうか、動脈浸潤が疑われる場合に動脈合併切除再建を行うのか、あるいは非切除にするのか、などについても、施設間で大きな違いがあることは容易に想像できる。切除に慎重な施設は切除率が低くなるのに対し、積極的な施設は切除率が高くなり、この違いは決して小さいものではないと考えられる。

さて、これまで膵臓外科医は、切除症例を母数として様々な解析をしてきたわけであるが、このように切除を行うかどうかは、施設間格差すなわち、施設間バイアスが少なからず存在するのである。一例をあげると、切除を厳しく制限する施設では切除率は低下するが、切除症例の治療成績を見かけ上良くすることが可能になるのである。この反対に、非治癒切除になる可能性が高い高度進行癌も積極的に切除をする方針の施設では、切除率は高いが非治癒切除も増えることになり切除症例の治療成績を良くすることは困難になるのである。これらの施設の良否を比較する際には、バイアスが掛かった切除症例のみで比較するのではなく、切除を企図した症例すべてを母数として解析すべきである。すなわち切除を企図したが結局切除しなかった症例をも含めて治療成績を比較することで、本当の意味での治療成績が明らかになるのである。これは切除を企図する症例かどうか、すなわち先に述べた①、②、③に関しては、施設間バイアス、あるいは術者間バイアスがより少ないと考えられるからである。切除企図症例全体の Intention-To-Treat (ITT) 解析を行うと、切除率が低い施設の治療成績は、見かけの治療成績よりも ITT 解析での治療成績は大きく低下するのに対し、切除率が高い施設の治療成績は、切除症例の治療成績と ITT 解析での成績は大きな違いがない、ということになるのである。

術前治療に関して、従来の切除先行症例と治療成績を比較する場合でも、切除企図症例全体の

ITT 解析が必要である。しばしば論文や学会発表などで術前治療群と比較する対照群として、手術先行した切除症例とする発表がしばしば見受けられる。これは、術前治療群は切除企図症例の ITT 解析になっているが、対照群は ITT 解析になっておらず、正しい解析とは言えない。対照群の中にも切除を企図したが切除しなかった症例が含まれているはずなのに、これを恣意的に除外しているからである。術前治療群と従来の手術先行群を比較する際には、どちらの群も切除を企図した時点をも母数として ITT 解析し比較することが必要なのである。

術前治療の長所と短所

さて、術前治療には長所と短所が存在する。長所としては、

- ①診断直後から癌に対する治療が開始できる
- ②術前のため全身状態が良好でコンプライアンスが良好
- ③術前治療によりダウンステージングが期待でき切除率が上昇する
- ④微小転移巣の消失により治療成績が向上する
- ⑤術前治療の効果判定により術後の補助化学療法薬の薬剤選択に応用できる

などがある。その一方で、術前治療には大きな欠点がある。すなわち、

- ①術前治療期間に腫瘍の進展で切除不能となり外科治療のチャンスを逃す
- ②術前治療による有害事象により治療の継続が不可能になる
- ③術前治療の影響で術中・術後合併症の増加や周術期死亡率の上昇がおこる
- ④潜在的 Overtreatment の可能性がある

などである。

特に、①の外科治療のチャンスを逃してしまう可能性がある、というのは外科医にとって許容しがたい問題である。しかし、術前治療の期間中に肝転移が明らかになった場合などは、実は不顕性肝転移が存在しており、切除先行したとしても、術後早期に肝転移が出現する症例であった、と考えると、不必要な切除を回避できた、とも考えられる。

Table 1 全国 17 施設における切除可能 582 例・切除境界膵癌 389 例の切除率と治癒切除率 (文献 3 より一部改変)

	手術先行	術前治療	P-value
切除可能群	397 例 (100%)	185 例 (100%)	
切除	375 例 (94.5%)	171 例 (92.4%)	0.34
非切除	22 例 (5.5%)	14 例 (7.6%)	
治癒切除	305 例 (76.8%)	164 例 (88.6%)	0.0003
	手術先行	術前治療	P-value
切除境界群	186 例 (100%)	203 例 (100%)	
切除	156 例 (83.9%)	158 例 (77.8%)	0.16
非切除	30 例 (16.1%)	45 例 (22.2%)	
治癒切除	118 例 (63.4%)	123 例 (60.6%)	0.61

また術前治療により切除機会を逸する症例が増加し、切除率・治癒切除率が低下する、という仮説と、術前治療によりダウンスレージングが起きると、切除率・治癒切除率が上昇するかも、という相反する 2 つの仮説が存在する。この相反する仮説のどちらが正しいかを明らかにするため、また将来的なランダム化比較試験を行うための基礎データを収集する目的で、我々は日本肝胆膵外科学会のプロジェク研究 (膵 03 研究) として、術前治療に取り組んでいる全国 17 施設の切除企図膵癌 971 例の後ろ向きアンケート調査を行い報告した³⁾。NCCN ガイドラインで切除可能とされる 582 例では、切除率は術前治療群と手術先行群で有意差は見られなかったが、治癒切除率では、術前治療群が 88.6% であったのに対して、手術先行群では 76.8% と、有意に術前治療群の治癒切除率が高いという結果であった (Table 1)。一方、切除境界群では両者間に有意差は認められなかった。あくまで後ろ向きのアンケート調査であるため、両群間で背景が異なっている可能性があり確定的なことは言えないが、術前治療で切除率や治癒切除率が低下する可能性は少なく、むしろ治癒切除の可能性が高くなることを示唆していると言える。

近年、術後補助化学療法の臨床試験結果が報告され、CONKO-001¹⁾および JSAP-01²⁾の結果から、治癒切除術後の補助化学療法として塩酸ゲムシタビンを半年間投与することにより 2 年生存率約 50%、5 年生存率 22~24% が示されている。さら

に JASPAC-01 臨床試験の結果から、切除可能症例に対しては切除を行い術後に S-1 による補助化学療法を 6 ヶ月間行うことが標準治療となった。JASPAC-01 の結果によると、この群の 2 年生存率は約 70%、5 年生存率は約 40% という極めて優れた成績が報告されているが、これは切除企図症例のすべてに当てはまるわけではないことを理解しなければならない。

東北大学消化器外科で 2001 年 1 月から 2013 年 6 月の期間において、切除を企図した膵癌のうち術前治療は行わず手術先行したものが 289 例であったが、この治療成績について解析してみよう (Fig. 1)。切除を企図し開腹術が全 289 例に行われたが遠隔転移が判明し非切除となったのが 30 例、局所進展により非切除となった症例が 45 例あった。その結果、214 例 (74.0%) に切除術が施行された。この 214 例のうち 37 例が術後の病理検査で遠隔転移 (腹腔内洗浄細胞診が陽性あるいは傍大動脈リンパ節転移陽性など) が明らかとなった。さらに残りの 177 例が術後補助化学療法の候補となったが、そのうち 34 例が術後回復遅延などの理由により術後補助化学療法が施行されなかった。最終的に補助療法が開始されたのは 143 例 (49.5%) であった。この 143 例が CONKO-01 とほぼ同等の 2 年生存率 50%、それ以外の症例は切除不能膵癌に準じて 2 年生存率を 20% と仮定すると、この切除企図膵癌全体での 2 年生存率は約 35% になることが想定される。実際に、289 例の

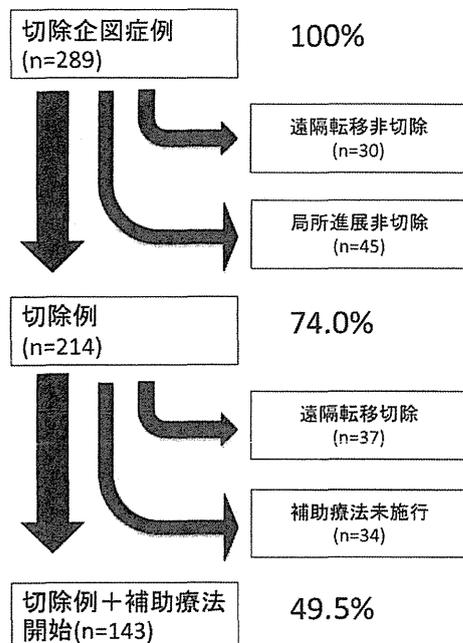


Fig. 1 東北大学消化器外科における切除企図膵癌手術先行例の内訳 (2001年1月～2013年6月)

切除企図膵癌全体の ITT 解析での 2 年生存率は 33% であった。

さて、術前治療群の成績を従来の切除先行群と比較する際には、このように切除企図した症例の Intention-To-Treat 解析でなければならないのである。我々は 2013 年に、切除可能膵癌に対する術前治療の多施設共同前向き第 II 相試験の結果を報告しているが、ITT 解析による 2 年生存率は 45.7% であった⁴⁾。2 年生存率としては決して高い数値ではないが、先に述べた切除企図症例の ITT 解析による 2 年生存率 33% と比較すると良好な数値と言える。

このように術前治療が膵癌生存率向上に寄与するかどうかに関しては、無作為化比較試験を行い明らかにする必要がある。現在、厚生労働省科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業として、「切除可能膵癌の術前化学療法の有効性・安全性に関する臨床試験 (研究代表者：海野倫明)」が行われている。この臨床試験は、動脈接触がない切除可能膵癌を対象として同意を得た後に、術前

治療として塩酸ゲムシタピンと S-1 治療を行った後に手術を施行し、術後補助化学療法として S-1 を半年間内服する試験群 (N=180) と、現在の標準治療である手術を先行し、術後半年間 S-1 による補助化学療法を行う対照群 (N=180)、この 2 つの群を、主要評価項目として全生存期間を比較することで、術前治療の生命予後に対する有効性を証明しようとするものである。参加施設として全国 74 施設からなる多施設共同第 III 相臨床試験であり、2014 年 10 月現在、ちょうど 200 例の症例を集積しており、2015 年内には目標症例数である 360 例を集積することで、2018 年～2019 年にはその成績を報告することが可能となると考えている。

術前治療の今後の展望

切除可能膵癌に対する塩酸ゲムシタピンと S-1 (GS 療法) による術前治療の有効性に関しては、Prep-02/JSAP-05 試験の結果で明らかになると考えている。その結果をうけて、さらなる術前治療として新たな薬剤や最適な術前治療期間の検討が行われると思われる。切除不能膵癌において有効性が証明された FOLFIRINOX⁵⁾ や Nab-Paclitaxel⁶⁾ などを術前に応用しようとする臨床試験が行われている。

また、180 度以下の動脈接触を有するいわゆる切除境界病変に対する術前治療も広く行われるようになった。この切除境界病変に対しては、切除先行による治療成績が不良であることから、術前治療群と手術先行群との無作為化比較試験を施行することは難しいと考えられる。すでに術前治療はデファクトスタンダードとなっているため、術前化学療法と術前化学放射線療法との比較が行われており、最適な術前治療のあり方が検討されている。

また、厳密には術前治療に分類されるものではないが、切除不能症例として治療が行われたが治療が奏効した結果、切除術が行われる症例も増加している。このような症例においては、化学 (放射線) 療法が主治療であり、切除術が補助療法であることから、Adjuvant surgery とよばれることもある。結果として切除ができた症例の予後は良

好であることが報告されている⁷⁾が、これも ITT 解析で、本当に adjuvant surgery が有効であるかどうかを明らかにしなければいけないと考えられる。

最後に

膵癌治療成績は膵癌外科治療が始まって以来、大きな改善を見ることはなく、21世紀を迎えたのであるが、ついに治療成績改善の明るい一筋の光明が見えてきたように思われる。これは拡大手術の治療成績が向上しなかったことからわかるように、外科手術のみではなく抗癌剤を組み合わせた集学的治療が重要であることを示している。この集学的治療をさらに進化させるためにはよりコンプライアンスが高い術前に薬物治療を持ってこようとするのはある意味必然でもある。この術前治療の有効性を明らかにし、さらにより改良し膵癌を克服することが我々に課せられているのである。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Motoi F, Unno M, Takahashi H, et al. Influence of preoperative anti-cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: Project study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 148-58.
- 4) Motoi F, Ishida K, Fujishima F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a prospective multi-institutional phase 2 trial. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3794-801.
- 5) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.
- 6) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-703.
- 7) Satoi S, Yamaue H, Kato K, et al. Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 590-600.

Perspective of preoperative therapy for pancreatic cancer

Michiaki UNNO, and Fuyuhiko MOTOI*

Key words: Pancreatic cancer, Preoperative therapy

Pancreatic cancer is associated with a poor prognosis and an overall 5-year survival rate of less than 5%. This is a serious issue that was left behind in the 21th century. Recently, an improvement in treatment is being achieved by progress in postoperative adjuvant chemotherapy. However, only 50% of cases receive adjuvant chemotherapy. To clarify the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy, it is necessary to evaluate all patients of pancreatic cancer intending to undergo surgery by intention-to-treat analysis. It is possible that neoadjuvant chemotherapy may contribute an improvement in the prognosis as a whole for pancreatic cancer. We now have initiated a phase III randomized controlled trial to determine the efficacy of neoadjuvant chemotherapy with both gemcitabine and S-1. In the future, neoadjuvant therapy should be considered as a standard treatment for resectable pancreatic cancer.

* Department of Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine (Miyagi)

臨床試験の現状

—外科—

奈良 聡* 小菅 智男* 島田 和明*
江崎 稔* 岸 庸二*

索引用語：膵癌，手術，臨床試験，補助療法，RCT

1 はじめに

膵癌に対する外科治療領域では、一施設で扱う症例数の少なさや、施設ごとの手技のばらつきなどから、これまでエビデンスレベルの高い臨床試験を行うことが困難であった。ようやく近年、多施設共同で行われた大規模な臨床試験の結果が報告され、進行中の臨床試験も増加しつつある。膵癌外科治療に関する、過去の臨床試験の結果を振り返りながら、現在行われている臨床試験について述べる。

2 膵癌の切除成績向上を目指した臨床試験

1. 臨床試験の種類

膵癌の予後改善を目的として行われる外科治療関連の臨床試験は、おおむね表1のように分類できる。

表1 膵癌の外科治療関連の臨床試験

- 補助療法に関するもの
 - 術後補助化学療法
 - 術後補助化学放射線療法(CRT) (±化学療法)
 - 術前補助化学療法
 - 術前補助化学放射線療法(CRT) (±化学療法)
 - ワクチンまたは免疫療法
 - 術中放射線療法
- 外科手術に関するもの
 - 拡大郭清 vs 標準手術
 - 切除 vs 化学放射線療法

2. これまで行われた臨床試験の成績

1) 術後補助化学療法 (表2)

膵癌切除例に対する術後補助化学療法の試みは古くからなされていたが、その有効性については議論のあるところであった。2000年代になりようやく大規模な多施設共同ランダム化比較試験が行われるようになった。ヨーロッパで行われたESPAC-1試験では、

Satoshi NARA *et al* : Clinical trials in pancreatic cancer surgery

*国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科 [〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1]

表2 術後補助化学療法の主な臨床試験

臨床試験名	報告年	症例数	Phase	治療法	MST	P値
ESPAC-1 ¹⁾	2004	289	III	5FU+folinic acid vs 手術単独	20.1 vs. 15.5	0.009
CONKO-001 ²⁾	2013	354	III	GEM vs 手術単独	22.8 vs. 20.2	0.01
JSAP-02 ⁴⁾	2009	118	III	GEM vs 手術単独	22.3 vs. 18.4	0.19
ESPAC-3 v2 ³⁾	2010	1,088	III	GEM vs 5FU+folinic acid	23.6 vs. 23	0.39
JASPAC-01 ⁵⁾	2013	378	III	GEM vs S-1	25 vs. N.A.	<0.0001

GEM : gemcitabine, MST : 生存期間中央値(月)

表3 術後化学放射線治療の主な臨床試験

臨床試験名	報告年	症例数	Phase	治療法	MST	P値
GITSG trial ⁷⁾	1985	43	—	CRT+chemo vs observation	20 vs. 11	<0.03
ESPAC-1 ¹⁾	2004	289	III	CRT (+) vs CRT (-)	15.9 vs. 17.9	0.05
EROTC trial 40891 ⁹⁾	2007	120	III	CRT vs observation	15.6 vs. 12	0.165
EORTC-40013-22012 ¹⁰⁾	2010	90	III	GEM → CRT vs GEM	24.3 vs. 24.4	N.A.
RTOG 9704 ²⁰⁾	2011	451	III	GEM+CRT vs 5FU+CRT	20.5 vs. 17.1 (Ph)	0.51
CapRI trial ¹¹⁾	2012	132	III	CDDP, IFNa-2b, 5FU+RT vs 5FU	26.5 vs. 28.5	0.99

CRT : 化学放射線療法, chemo : 化学療法, GEM : gemcitabine, IFNa-2b : interferon alfa-2b, Ph : 膵頭部癌, MST : 生存期間中央値(月)

5FU + folinic acid 投与群の生存率が手術単独群に比較して有意に良好であるという結果が得られ、膵癌術後補助化学療法の有効性が初めて客観的に示された¹⁾。その後、ドイツで行われた CONKO-001 試験では、ゲムシタピン単剤による術後補助化学療法によって無再発生存期間も全生存期間も改善することが示された²⁾。さらに ESPAC-03 試験において、5FU + folinic acid 投与群とゲムシタピン投与群で予後に差がなく、かつゲムシタピン投与群で毒性が少ないという結果が得られたことから³⁾、欧米では、ゲムシタピンが術後補助化学療法の標準治療薬となっている。わが国でも JSAP-02 試験⁴⁾の結果を受けてゲムシタピンによる術後補助療法が標準治療とされていたが、33施設が参加して実施された多施設共同ランダム化比較試験(JASPAC-01)の結

果が2013年に発表され、全生存においてS-1のゲムシタピンに対する優越性が示されたことから⁵⁾、S-1が術後補助化学療法の標準薬となった。一方、副作用などでS-1内服ができない患者にはゲムシタピン単剤投与が推奨されている⁶⁾。

2) 術後補助化学放射線療法 (±化学療法) (表3)

米国のgastrointestinal tumor study group (GITSG)が世界で初めて膵癌に対する術後補助化学放射線療法(CRT)の多施設共同ランダム化比較試験を行い、1985年に結果が報告された。登録症例数は43例と少数ながら、手術単独と比較してCRT+化学療法による予後改善効果を認めたとされた⁷⁾。エビデンスレベルに問題はあったものの、その後、米国ではJohns Hopkins大学やMayo clinicなど

表4 切除可能または可能境界膵癌に対する術前化学療法のための主な臨床試験

報告者	報告年	症例数	Phase	対象	治療法	切除 (%)	R0 (%)	MST (全症例)	MST (切除例)
Palmer ²¹⁾	2007	50	II	R	GEM vs GC	38 vs 70	75 vs 75	9.9 vs 15.6	N.A.
Heinrich ²²⁾	2008	28	II	R	GC	89	80	26.5	19.1
Motoi ²³⁾	2013	35	II	R or BR	GEM+S-1	86	74	19.7	N.A.

R: 切除可能膵癌, BR: 切除可能境界膵癌, GC: Gemcitabine + Cisplatin, MST: 生存期間中央値(月), N.A.: not available

表5 切除可能または可能境界膵癌に対する術前放射線化学療法のための主な臨床試験

報告者	報告年	症例数	Phase	対象	治療法	切除 (%)	R0 (%)	MST (全症例)	MST (切除例)
Talamonti ²⁴⁾	2006	20	II	R	GEM+RT	85	94	N.A.	26
Evans ²⁵⁾	2008	86	II	R (Ph)	GEM+RT	74	89	22.7	34
Varadhachary ²⁶⁾	2008	90	II	R (Ph)	GEM+Cis+RT	66	96	17.4	31
Small ²⁷⁾	2008	41	II	R, BR, UR	GEM+RT	81 (R), 33 (BR)	N.A.	N.A.	N.A.
Le Scodan ²⁸⁾	2009	41	II	R	5FU+Cis+RT	63	81	9.4	11.7
Ohigashi ²⁹⁾	2009	38	II	R (T3)	GEM+RT, LPC	82	96	32	>60
Landry ³⁰⁾	2010	10	II	BR	GEM+RT vs	30	66%	19.4	26.3
		11			GEM+Cis+5FU+RT	18	50%	13.4	
Turrini ³¹⁾	2010	34	II	R	Docetaxel+RT	50	100	15.5	32
Takahashi ³²⁾	2013	268	II	R, BR	GEM+RT, LPC	87 (R), 54 (BR)	99 (R),	>60 (R)	>60 (R)
							98 (BR)	-20 (BR)	-30 (BR)

R: 切除可能膵癌, BR: 切除可能境界膵癌, UR: 切除不能膵癌, Ph: 膵頭部, GC: gemcitabine+cisplatin, Cis: Cisplatin, LPC: 術後肝血流化学療法, MST: 生存期間中央値(月), N.A.: not available

症例数の多い施設で積極的に術後CRTが行われるようになり、1,000例以上の後ろ向き研究でもCRTの予後改善効果が示されたことから、術後CRTを支持する意見が強い⁸⁾。一方、GITSG trial以降、ヨーロッパで実施された術後CRTに関するランダム化比較試験では、手術単独、あるいは化学療法に対して術後CRTが優れているという結果は示されていない^{1,9-11)}。特にESPAC-1では、CRT群はむしろ予後不良な傾向を示したことから、ヨーロッパでは術後補助療法として化学療法単独が標準との考えが主流であり¹⁾、術

後CRTの有効性については、現在、国際的コンセンサスは得られていない。

3) 術前化学療法 (表4)

術後補助化学療法の生存期間延長効果が証明されたとはいえ、膵癌術後は、体力回復の遅延や早期再発のため、術後補助療法ができない、または中断せざるを得ない症例が多く、完遂率は50~70%と報告されている²⁻⁴⁾。このため、より高い完遂率を目指して術前補助療法が試みられてきた。術前治療の利点としては、膵癌切除例で高率に潜んでいる遠隔臓器の微小転移を早期に駆逐できる可能性があ

表6 その他の膵癌外科領域の臨床試験

報告者	報告年	症例数	Phase	治療法	MST	P値
Pedrazzoli ¹²⁾	1998	81	Ⅲ	拡大PD vs 標準PD	16.7 vs 11.1	0.65
Yeo ¹³⁾	2002	163	Ⅲ	拡大PD vs 標準PD	20 vs 21	0.57
Farnell ¹⁴⁾	2005	132	Ⅲ	拡大PD vs 標準PD	19 vs 26	0.32
Nimura ¹⁵⁾	2014	101	Ⅲ	拡大PD vs 標準PD	13.8 vs 19.9	0.119
Doi ³³⁾	2008	42	Ⅲ	切除 vs 化学放射線治療	12.1 vs 8.9	0.026

MST: 生存期間中央値(月), PD: 膵頭十二指腸切

ること、局所の腫瘍縮小効果によりR0切除率を向上させる可能性があること、切除を先行しても早期再発する症例に対する手術を回避することができることなどがあげられる。しかし、膵癌に対して効果の高い化学療法が少なかったため、術前治療としては、次に述べるCRTを実施する施設が多かった。近年、ゲムシタピンとシスプラチン系製剤、ゲムシタピンとS-1併用療法、mFOLFIRINOXなど、多剤併用で、より高い局所制御効果が期待できる化学療法レジメンが登場し、いくつかの第Ⅱ相試験の結果が報告されている。しかし、術前化学療法の有効性に関する明確なエビデンスは、いまだ得られていない。

4) 術前CRT (表5)

術前CRTに関する臨床試験の報告は症例数100名以下の第Ⅱ相試験のものがほとんどであり、第Ⅲ相試験の結果はいまだ報告されていない。術前CRTを受けた症例の特徴として、手術先行症例と比較すると、切除標本のリンパ節転移率が低く、R0切除率が高いことがあげられており、局所に対する術前放射線照射の効果であることが期待されている。また、術前治療後に切除できた症例に限ると、生存期間中央値が30カ月以上のものが多く、なかには60カ月以上と極めて良好な報告もある。これには、術前CRTによる治療効果のみならず、前項でも述べた術前治

療中に予後不良例が除外される症例選択バイアスも影響していると考えられる。標準治療である術後補助療法との前向きランダム化比較試験の結果が出ていない現時点では、その有効性に関するエビデンスレベルが高いとはいえない。

5) その他の膵癌外科領域の臨床試験(表6)

膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除術の郭清範囲に関する臨床試験として、これまで4つのランダム化比較試験が報告されているが、いずれにおいても拡大郭清による予後改善効果は認められなかった¹²⁻¹⁵⁾。一方、術後1年以内の下痢や体重減少は、拡大手術において有意に増加することが示されたことから¹⁵⁾、現在、SMA周囲神経叢郭清は、腫瘍がSMAに近くR0切除を目的とする場合を除き、推奨されていない⁶⁾。膵癌手術においては、拡大手術ではなく、術後QOLが良好に保たれる、過不足のない手術を行い、術後早期に補助療法を導入することに主眼が置かれるようになった。

また、UICCステージでT3相当の膵外進展を有するが遠隔転移を持たない切除可能膵癌(大きさ2~6cm, 上腸間膜動脈や腹腔動脈への浸潤は有さない)に対する手術単独とCRTのランダム化比較試験では、手術の方が有意に予後良好で、2年以上生存者は手術を受けた群にしか認めなかった。このことか

ら、たとえ膈外進展を認めても、T4でなければ切除が推奨されている⁶⁾。

しかし、局所進行膵癌に対する内科的治療成績は近年向上し、生存期間中央値は15カ月以上との報告もある¹⁶⁾。一方、膵癌術後は遠隔転移再発が多く、手術単独による治癒が困難であることは明白であるので、今後は切除に化学療法、放射線療法を効率よく組み合わせた集学的治療の重要性がますます増えてくると予想される。

3. 現在進行中ないし結果未発表の

臨床試験

ここ数年間に全世界で行われている膵癌の外科治療関連の臨床試験のうち、目標登録数が20名以上で、phase II、II/III、IIIに相当するものは65件以上あった。これらのうち主なものを表7に示す。

1) 術後補助化学療法についての臨床試験

術後補助化学療法に関して、欧米では標準治療であるゲムシタピン単剤に対して、ゲムシタピン+カペシタピン、エルロチニブ、またはnab-パクリタキセルの併用療法、あるいはmFOLFIRINOXの有効性を検証するために、いずれも目標登録数が450人以上の大規模ランダム化試験が進行中である。本邦では、ゲムシタピン単独とゲムシタピン+S-1併用療法を比較するJSAP-04の症例登録がすでに終了しており、その結果が待たれている。

2) 術後CRTについての臨床試験

現在、アメリカ、カナダ、ヨーロッパの多施設共同で、目標登録患者数950名のRTOG0848が実施されている。この試験では、まず術後補助療法についてゲムシタピン単独とゲムシタピン+エルロチニブ併用療法のランダム化比較が行われ、早期再発例を除外した後に、次の段階としてカペシタピン(または5-FU)+放射線治療の有無によるランダム

化比較が行われる。この試験により術後CRTの意義についての議論に決着がつくものと期待されている。

3) 術前化学療法についての臨床試験

術前治療として、多剤併用化学療法の有効性を検証する臨床試験が世界各地で進行中である。多くは、転移を有する切除不能膵癌に対して有効性が示されたレジメンをもとにしており、FOLFIRINOX、ゲムシタピン+nab-パクリタキセル、ゲムシタピン+エルロチニブなどのレジメンが用いられている。

本邦では、日本と台湾の多施設共同で切除不能膵癌を対象として行われたGEST試験において、無増悪生存期間においては、ゲムシタピン単剤に対するゲムシタピンとS-1併用療法(GS療法)の優越性が証明されたことや、遠隔転移を伴わない局所進行膵癌においては、ゲムシタピン単剤と比較してGS療法の生存率に対するハザード比が0.67(95%信頼区間:0.46~0.99)と顕著に低かった¹⁷⁾ことを踏まえ、切除可能膵癌を対象とし、術前治療なし(対象群)に対する術前治療(GS療法)(試験群)の優越性を検証する多施設共同第II/III相ランダム化比較試験(Prep-02/JSAP-05)が2012年に開始された。GS療法群では、ゲムシタピン1,000 mg/m²を第1、8日目投与、S-1 80 mg/m²を第1~15日内服、3週間を1クールとして2コース行った後、切除するプロトコールになっている。術後補助療法としては、JASPAC-01⁵⁾の結果を踏まえ、試験群、対象群ともにS-1単独療法を4コース行う。目標登録患者数は360人で、2017年末にフォローアップを終了する予定である。切除率を主要評価項目とした第II相部分はすでに修了し、現在、全生存期間を主要評価項目とした第III相部分の登録が行われている。これにより、術前化学療法の有効性

表7 現在進行中の膵癌臨床試験

	試験名(または簡略内容)	試験ID	対象疾患	Phase	治療内容	主要評価項目	目標登録数
日本	JSAP-04	UMIN000004410	R	Ⅲ	Ope → GS (6m) vs GEM (6m)	OS	300
	JASPAC04	—	R	Ⅱ	S1+RT vs GS → Ope	2年PFS	100
	Prep-02/JSAP-05	UMIN000009634	R	Ⅱ / Ⅲ	GS (6w) → Ope → S1 (24w) vs Ope → S1 (24w)	切除率, OS	360
	PACS-1	UMIN000012634	R	Ⅱ	Ope → S1 (6w) vs S1 (12w)	2年OS	240
アメリカ	ACOSOG-Z5041	NCT00733746	R (Ph)	Ⅱ	Erlotinib+GEM → Ope → Erlotinib+GEM	2年OS	123
	RTOG0848/EORTC-40084-22084	NCT01013649	R	Ⅲ	Ope → GEM ± Erlotinib → ± CRT	OS	952
	NLG0405 (Immunotherapy)	NCT01072981	R	Ⅲ	Ope → Immunotherapy+GEM ± RT vs Ope → GEM ± RT	OS	722
	Nab-paclitaxel+GEM	NCT01964430	R	Ⅲ	Ope → nab-PTX+GEM vs GEM	DFS	800
ヨーロッパ	Preoperative CRT	NCT00335543	R	Ⅱ	GC+RT (6w) → Ope vs Ope → GEM (24w)	OS	254
	ESPAC-4	ISRCTN96397434	R	Ⅲ	Ope → GEM+Cap (24w) vs Ope → GEM (24w)	OS	1,080
	CONKO-005	DRKS00000247	R (R0)	Ⅲ	Ope → GEM+erlotinib vs Ope → GEM (24w)	RFS	436
	NEOPAC	NCT01314027	R	Ⅲ	GEM+Oxaliplatin (8w) → Ope → GEM (6m) vs Ope → GEM (6m)	PFS	310
	Prodige 24/Accord 24	NCT01526135	R	Ⅲ	Ope → mFOLFIRINOX (24w) vs Ope → GEM (24w)	DFS	490
	PREOPANC	EUCTR2012-003181-40	R and BR	Ⅲ	GEM+RT → Ope → GEM (16w) vs Ope → GEM (24w)	OS	244
	NEOPA	NCT01900327	R	Ⅲ	GEM+RT → Ope → GEM vs Ope → GEM	3年OS	410
	NEONAX	NCT02047513	R	Ⅱ	nab-PTX+GEM → Ope → nab-PTX+GEM vs Ope → GEM+nab-PTX	DFS	162
その他	H-0509-513-157	NCT00679913	R	Ⅲ	extended vs standard PD	OS	216
	Adj GEM vs Adj GEM+RT	NCT00994721	R	Ⅲ	Ope → GEM vs Ope → GEM+RT	RFS	265
	NeoCRT for BR	NCT01458717	BR	Ⅱ / Ⅲ	GEM+RT → Ope → GEM vs Ope → GEM+RT → GEM	2年OS	116

Adj: adjuvant, CRT: chemoradiation, R: resectable, BR: borderline resectable, Ope: operation, RT: radiation, Ph: pancreas head

GS: gemcitabine+S1, GEM: gemcitabine, PTX: paclitaxel, Cap: capecitabine, PD: pancreaticoduodenectomy, w: week, m: month

に関する新たなエビデンスが得られるものと期待されている。

4) 術前CRTについての臨床試験

ヨーロッパでは、切除可能膵癌に対する、術前CRTと手術先行術後補助化学療法とのランダム化比較試験(NCT00335543)が行われ、すでに254名の症例登録が終了したとのことだが、結果は未発表である。また、韓国では、切除可能境界膵癌に対して、術前CRTと、術後CRTとの第Ⅱ/Ⅲ相比較試験が2011年より開始され、目標患者数116例で現在登録中である。その他、新たなCRT治療レジメンの第Ⅱ相試験が、アメリカや日本を中心に多数実施されている。その中には、転移を有する膵癌症例でゲムシタピンを大きく上回る生存期間延長効果を示したものの有害事象の問題から補助療法への応用が躊躇されていたFOLFIRINOXを含むものが少ない。

5) その他の膵癌外科領域の臨床試験

韓国では、2005年から、膵頭十二指腸切除の対象となる膵頭癌を対象として、拡大手術と標準手術を比較するランダム化比較試験(NCT00679913)が行われているが、結果は未発表である。

3 まとめ

膵癌術後補助療法については、いくつかの大規模第Ⅲ相試験で有効性が示され、明確なエビデンスが得られている。一方、膵癌術前治療に関する報告は、単施設における単アームの成績が多く、術後補助療法と比較するとエビデンス不足の感が否めない。科学的根拠に基づいて治療を行うためには多施設共同ランダム化比較試験にて、術前治療の有効性を検証していくことが必要である。また、切除手術の対象となる膵癌は、「切除可能膵

癌」、「切除可能境界膵癌」、「当初切除不能で術前治療により切除可能となった膵癌(conversion症例)」に分類できるが、おのおので切除率や予後に差があるため、臨床試験の対象としてはこれらを区別して扱うことが必要である。そのためには術前画像の明確な判定基準を定めておくことも不可欠である¹⁸⁾。また、胃癌や大腸癌などと比較して臨床試験における症例集積が進みにくい膵癌では、第Ⅱ相試験で有効性が期待できた治療を速やかに多施設ランダム化比較試験に持っていく仕組みづくりが重要と考えられる¹⁹⁾。

文献

- 1) 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
- 2) Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A et al : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 310 : 1473–1481, 2013
- 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* 304 : 1073–1081, 2010
- 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* 101 : 908–915, 2009
- 5) Maeda A, Boku N, Fukutomi A et al : Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 in patients with resected pancreatic cancer: Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC-01). *Jpn J Clin Oncol* 38 : 227–229, 2008
- 6) 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. 金原出版, 東京, 2013
- 7) Kalser MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy fol-

- lowing curative resection. *Arch Surg* 120 : 899–903, 1985
- 8) Hsu CC, Herman JM, Corsini MM et al : Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol* 17 : 981–990, 2010
 - 9) Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC et al : Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg* 246 : 734–740, 2007
 - 10) Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F et al : Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol* 28 : 4450–4456, 2010
 - 11) Schmidt J, Abel U, Debus J et al : Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon Alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 30 : 4077–4083, 2012
 - 12) Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R et al : Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 228 : 508–517, 1998
 - 13) Yeo CJ, Cameron JL, Lillmoie KD et al : Pancreatoduodenectomy 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, 2002
 - 14) Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG et al : A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 138 : 618–628; discussion 628–630, 2005
 - 15) Nimura Y, Nagino M, Takao S et al : Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19 : 230–241, 2012
 - 16) Ikeda M, Ioka T, Ito Y et al : A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85 : 163–169, 2013
 - 17) Ueno H, Ioka T, Ikeda M et al : Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST Study. *J Clin Oncol* 31 : 1640–1648, 2013
 - 18) Katz MH, Marsh R, Herman JM et al : Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol* 20 : 2787–2795, 2013
 - 19) Philip PA, Mooney M, Jaffe D et al : Consensus report of the national cancer institute clinical trials planning meeting on pancreas cancer treatment. *J Clin Oncol* 27 : 5660–5669, 2009
 - 20) Regine WF, Winter KA, Abrams R et al : Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 18 : 1319–1326, 2011
 - 21) 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
 - 22) Heinrich S, Pestalozzi BC, Schafer 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
 - 23) Motoi F, Ishida K, Fujishima F et al : Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a prospective multi-institutional phase 2 trial. *Ann Surg Oncol* 20 : 3794–3801, 2013
 - 24) Talamonti MS, Small W Jr, Mulcahy MF et al : A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 13 : 150–158, 2006
 - 25) 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
 - 26) Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH et al : Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable