

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（総括・分担）研究報告書

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に関する研究

研究代表者 海野 倫明 東北大学 教授

研究要旨

膵癌は代表的な難治性癌で5年生存率は約5%に過ぎない。多くが進行癌として発見され、治癒切除後も早期再発するため外科治療成績も不良である。治療成績向上のため、術前化学療法(GS療法)の安全性・有効性を多施設共同第II/III相ランダム化比較試験で検証することを目的とした。平成25年1月から登録を開始、平成27年5月までに277例の症例登録を行った。第II相部分91例の解析では、術前化学療法による切除率・周術期成績の低下は認めず、安全に施行できることが明らかになった。360例の症例集積した後、全生存期間の比較を行い、術前化学療法の手術先行に対する優越性を検証する予定である。

元井冬彦・東北大学 准教授
片寄 友・東北大学 准教授
小菅智男・国立がん研究センター 副院長
山上裕機・和歌山県立医科大学 教授

A. 研究目的

膵癌は代表的な難治性癌で、5年生存率は約5%であり、本邦癌死の第5位である。早期診断は困難で、多くの患者が切除不能進行癌として診断され、また治癒切除後も早期再発するためと治療成績は不良である。治療成績向上には、放射線療法や化学療法と外科療法の有機的連携が必須であるが、治療戦略は確立していない。外科的切除+術後補助化学療法に対して、術前化学療法(NAC)としてのGS(Gemcitabine+S-1)療法(NAC-GS)の上乗せ効果を検証するために本試験を実施する。本研究は、第II相部分と第III相部分に大別される。

第II相部分では肉眼的癌遺残のない切除が可能な膵癌を対象とし、NAC-GS治療の安全性と切除率を担保するために、主要評価項目を有害事象と切除率とした。第III相部分では、同対象にNAC-GSの有用性を、標準療法(切除先行治療)を対照として、ランダム化比較試験(RCT)で検証するため、主要評価項目を全生存率とした。RCTで、術後補助化学療法が術後の延命に寄与することが明らかにされ、現在、切除可能膵癌に対する標準治療は、「切除先行+術後補助化学療法」である。2013年1月のASCO-GIにて、治癒切除術後後のS-1による補助化学療法で、2年生存率が70%という優れた成績が発表された。しかし現在においても多くの症例が非治癒切除となる可能性や、術後補助化学療法が不能になるなど、全ての切除企図対象患者が、切除先行治療の恩恵を受けられず、実際の臨床において、術後補助化学療法のみで満足すべき成績とは言えない。

GS 療法は切除不能膵癌の実臨床で広く用いられている治療法である。切除不能膵癌に対する第 Ⅲ 相試験では、奏効率 44%が得られている。切除不能膵癌に対する大規模比較試験(GEST 試験)では、標準治療である Gemcitabine(GEM)療法に対する GS 療法の優越性は検証されなかったが、GS 療法は無増悪生存期間・奏効率いずれも有意に良好で、NAC として最も効果が期待できる。NAC によりダウンステージできれば、切除率を上げ、癌の遺残・撒布を減少させ得る。また、治療中の遠隔転移出現や無効例で手術を回避できる可能性もある。欧州で複数の前向き試験があるものの、いずれも少数例である。現在、多施設共同無作為比較試験(GEMOX 療法)が開始されているが、GEMOX の奏効率は 26.8%で、GS 療法(29.0%)と同等である。単アーム第 Ⅱ 相試験(NAC-GS)では、R0 切除率 74%、切除例の 2 年生存率 56%と良好であったことから、NAC-GS は比較試験で検証する価値があると考えられた。

本研究は医療技術実用化総合研究事業に採択され、臨床試験を進めることで、膵癌に対する新たな治療戦略である術前治療を臨床の現場で適切に実施するために、標準治療(手術先行)に対する優越性を確認し、エビデンスを確立することを目的としている。本研究の対象である膵癌は難治癌の代表であり、既存治療では再発率・再発死亡率は高く、また一部の症例のみが治療の恩恵を受けているに過ぎない。本研究で術前治療が新たな標準治療として確立した場合の医療上の有用性は極めて高いと思われる。

B. 研究方法

本研究の研究体制は、研究代表者である東北大学消化器外科海野倫明(研究総括)を中心に、研究分担者：元井冬彦、片寄友、に加えて、国立がん研究センター中央病院副院長の小菅智男(JSAP 代表)和歌山県立医科大学の山上裕穰(日本肝胆膵外科プロジェクト研究代表)を加えた、計 5 名が中心で研究を遂行する。また研究協力者として、膵癌術前治療研究会 PREP(代表世話人：海野倫明)の参加メンバーである、帝京大学：和田慶太先生、横浜市立大学：遠藤格先生、鹿児島大学：新地洋之先生、奈良医科大学：庄雅之先生、関西医科大学：里井壯平先生、都立駒込病院 本田五郎先生、神戸大学：松本逸平先生をプロトコル委員会とし、JSAP-04 試験を行ってきた、国立がん研究センター中央病院、同・東病院、がん研有明病院、神奈川県立がんセンター、愛知県がんセンター中央病院、千葉県がんセンター、四国がんセンター、埼玉県立がんセンター、栃木県立がんセンター、九州がんセンター、などの膵癌外科治療・集学的治療に精力的に取り組んで来た主要な施設が全国から参加する。また被災地の病院である石巻赤十字病院、仙台オープン病院、東北厚生年金病院、仙台医療センター、仙台厚生病院、気仙沼市立病院等、被災地の病院も参加する。このように、日本全国 70 施設が参加し、PREP02/JSAP05 試験と名付けた臨床研究グループの有機的連携(インターグループ)で本臨床研究を遂行する。

対象症例は、登録時年齢が20歳から79歳で、画像及び病理所見で確認された

浸潤性膵管癌で、遠隔転移がなく、肉眼的根治切除が可能な、初回治療で患者本人より文書による同意が得られている症例とした。オープンラベルによるランダム化比較試験で、施設と血清CA19-9値を割付調整因子とした試験群：対照群 = 1:1無作為割付で、試験群では割付後3週間以内に術前補助化学療法（GS療法，2週間投薬1週休薬2コース，治療期間8週間以内）を開始し、終了後に手術、術後は補助化学療法（S-1単独療法4コース）のプロトコル治療を行う。対照群は標準治療として、割付後8週間以内に手術を行い、術後は補助化学療法（S-1単独療法4コース）のプロトコル治療を行う。術後補助療法の比較試験の成績と切除率・術後補助療法開始可能症例の割合などを考慮し、対照群の2年生存率を35%、試験群は類似の先行研究（単群前向きII相試験）の結果を参考に50%と仮定し、両側 $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.2$ ，登録期間3年間，観察期間2年間の条件で、必要症例数326例であることから、不適格・除外症例を勘案し、予定症例数を360例（II相部分80例、III相部分280例）とし、登録期間3年間とした。主要評価項目は、第II相部分では切除率、第III相部分（第II相症例も組み入れる）では全生存期間である。副次評価項目は、有害事象、癌遺残度、リンパ節転移率、無再発生存期間、腫瘍マーカー、治療薬用量強度、再発形式、腫瘍縮小率（試験群のみ）である。

切除可能膵癌に対する術前化学療法の大規模比較試験はこれまで報告されていないため、安全性をより厳密に担保するために、第II/III相設定とした。第II相試験（80例）の非切除率の90%信頼区間が50%を超えないことが確認された場合、効果安全性評価委員会の判定を経て、第III相へ移行する（登録の一時中断）こととした。

データセンターは、類似の大規模比較試験で実施実績のあるNPO法人日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）データセンターに登録業務およびデータ解析業務を委託し、統計解析は東京大学 生物統計学分野の大橋靖雄先生、松山裕先生に依頼した。

本試験では切除企図膵癌 360例が集積され、画像データ及び病理検体が得られ、臨床アーカイブとリンクされた貴重なデータとなる。病理検体に関しては、東京女子医科大学：古川徹先生と岩手医科大学：石田和之先生の2名による病理組織検討委員会を組織し、膵癌化学療法の病理学的治療効果判定の統一した基準の確立を目指した。画像データに関しては、東北大学：高瀬圭先生、松浦智徳先生、田村亮先生による画像診断検討委員会を組織し、膵癌術前治療の画像治療効果判定の統一した基準の確立を目指した。

なお、効果安全性評価委員会は、愛知医科大学：三嶋秀行先生（委員長）、京都大学：森田智視先生（委員）、東北大学：張替秀郎（委員）の3名に依頼し、研究組織外から本試験遂行上の安全性を評価して頂くこととした。

平成24年9月17日にプロトコル委員会を開催した後、平成24年11月18日に仙台においてキックオフ・ミーティングを行った。さらに数回の訂正を経た後、平成24年11月27日に東北大学病院 倫理委員会の承認を得た（承認番号2012-2-121-1）。平成24年12月26日にUMIN 臨床試験登録システム（<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>）に登録・公開した（UMIN000009634）

後、平成 25 年 1 月 1 日より症例の登録を開始した。

(倫理面への配慮)

本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言(2000年10月エジンバラ修正)」及び厚生労働省「臨床試験に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」の倫理的原則を遵守し、験者の人権、福祉および安全を最大限に確保する。また本研究は各施設の倫理委員会(IRB)の承認を得た後に実施する。主治医は被験者の登録前に、施設の倫理審査委員会の承認を得た同意説明文書を用いて(1)病名病状、(2)本試験が臨床研究であること、(3)本研究のデザイン、(4)試験の方法・治療の内容、薬品名、投与方法、投与量、治療周期、試験全体の展開など、(5)予想される効果および副作用、(6)費用負担と補償、(7)代替治療の有無およびその内容、(8)病歴の直接閲覧について、データの二次利用について、(9)同意拒否と同意撤回、(10)人権保護、(11)質問の自由、の項目の十分な時間を与える(必要に応じて説明日の翌日以降に同意を得る)。被験者が本試験の内容を十分に理解したことを確認した後、被験者本人の自由意思による試験参加の同意を文書により取得する。主治医は記名捺印または署名された同意説明文書の写しを被験者に速やかに手渡す。同意文書の原本はカルテに保存する。また、プライバシーの保護と患者識別に関しては十分留意して臨床試験を遂行する。すなわち、被験者の氏名は参加施設から研究事務局へ知らせることはない。また登録患者の同定や照合

は、患者ID、イニシャル、年齢を用いておこなわれ、患者名など第三者が患者を識別できる情報が研究事務局のデータベースに登録されることはない。施設、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体の如何にかかわらず、症例登録を除き、原則として郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

C. 研究結果

平成 25 年 1 月 1 日より第 II 相部分の症例登録を開始し、平成 25 年 1 月 25 日に第 1 例目(東北大学)が登録された。以後順調に症例集積が進み、平成 25 年 8 月 14 日に 80 例(第 II 相部分目標症例数)の登録が行われた。そこでプロトコルに従い、平成 25 年 8 月 31 日に登録中断を決定し、平成 25 年 9 月 3 日の 91 例目の登録で第 II 相部分の症例集積を完了した。第 II 相部分の症例報告書(CRF)を回収し、試験群及び対照群の切除率を確認した。91 例は、試験群 45 例・対照群 46 例に無作為に割付けられており、両群間で年齢・性別・登録時パフォーマンスステータス・登録時血清 CA19-9 値(割付け調整因子)・病変最大径・腫瘍局所進行度(画像)・リンパ節転移の有無(画像)・併存合併症といった背景因子に差は認めなかった。試験群で同意撤回 3 例を除き、CRF 回収された 37 例中、切除(R0/1 切除)は 34 例に施行されており非切除は 3 例であった。非切除率(90%信頼区間)は 7.14%(0.63-13.7%)であり、CRF 未回収の 5 例が全て非切除であっても、非切除率(90%信頼区間)は 19.0%(9.11-29.0%)で、プロトコルに規定された「試験群の非切除率推計値が 50%に達しない(90%信頼区間の上限値は最大 29.0%)」ことが確認された。

同時に集積された対照群(標準治療 = 手術先行例)の46例中、切除検体の病理組織検索で他疾患であることが判明した2例(下部胆管癌:1例及び自己免疫性膵炎:1例)を除く44例の切除(R0/1切除)は36例であり、非切除率(90%信頼区間)は18.2%(8.65-27.7%)であった。この結果から、試験治療による非切除率の上昇(切除率の低下)はなく、また試験全体の切除率も過去の報告に比べ遜色がないことが確認された。

さらに、両群の周術期成績を比較すると、手術時間・術後在院日数・再手術率・合併症発生率はいずれも試験群と対照群で差がなく、合併症の種類にも特段の違いは見出せなかった。両群ともに手術関連死亡はなかった。この結果から、術前治療を付加することに伴う周術期成績の低下はなく、術前治療後の根治切除が安全に施行可能であることが確認された。

以上の結果から、試験治療(術前治療)に伴う、治療機会の喪失・手術の安全性低下の懸念は払拭されたと判断し、効果安全性評価委員会に試験継続・第III相部分への移行を諮問した。効果安全性評価委員会より、試験治療の安全性に問題がなく試験継続の答申を頂き、平成25年11月18日より症例集積を再開し、第III相部分に移行した(登録中断期間約2.5か月)。

登録再開後、平成25年11月20日から新規の登録があり、その後も順調に登録が進んだ。年度別の新規登録数は、平成24年度(1月～3月):9例、平成25年度(2.5カ月の登録中断あり):124例、平成26年度:128例、平成27年度(4月～5月7日現在):16例で、累積登録数は277例(第III相部分:186例)となった。目標症例数360

例に対し、77%の症例集積率であり、83例の登録で症例集積が完了する。277例を実登録月数(25カ月)で除した平均登録数は11例であり、8カ月で(平成27年12月末で)症例集積が完了する見込みである。

D. 考察

種々の診断・治療技術の進展に伴い、癌の治療成績は向上している。予後不良の再難治癌である膵癌においても、画像診断技術の向上や新規抗癌剤の導入が進んでおり、治療成績向上の兆しが見えつつある。しかし現在でも膵癌の多くが高度進行癌で発見される状況は変わらず、外科治療のみによる治療成績改善は望めない。

過去10年間の無作為比較試験により切除膵癌に対する術後補助化学療法のエビデンスが蓄積し、切除膵癌の再発率低下・全生存期間の延長が得られている。CONKO-001試験では切除単独に比べ、術後GEM療法が有意に生存率を改善し、本邦から報告されたJASPAC-01試験では術後GEM療法に比べ、術後S1療法が有意に生存率を改善している。しかし、これらの対象は既に根治切除がなされ、術後補助療法が開始可能な一部の症例集団であり、診断時点で切除可能と判断された症例集団と同一ではないことに注意が必要である。切除可能と判断された膵癌症例には、10～15%程度に開腹時点で非治癒切除因子(不顕性転移や画像診断病期を超える腫瘍の過進展など)が明らかになる症例が含まれ、また根治切除がなされた場合でも手術侵襲が大きいため、術後補助療法が開始できない

症例が10～20%程度含まれる。これらの症例は上述の術後補助療法の恩恵を受けられない予後不良な集団であり、従って切除可能な「切除企図」膵癌全体の治療成績は未だに大幅な改善はない。

NACは食道癌などで標準治療となっている。状態の良い手術前の患者を対象に化学療法を行うことで、治療強度を高め、不顕性転移や腫瘍の過進展を制御することで、切除企図症例全体に治療効果が得られることを期待したものである。膵癌においても、幾つかの探索的検討がなされており、有望な可能性があるものの、前向きな比較試験が行われておらず、標準治療として確立していない。

本試験は、現在本邦で切除不能膵癌に対して広く用いられているGS療法によるNAC(NAC-GS)を行うことが、現在経験的に標準治療と考えられている手術先行の治療戦略と比較して、全生存率を改善することを証明することを目的として開始された。上述の如く膵癌に対する術前治療は確立しておらず、適切にデザインされた臨床試験として実施することが推奨されている。臨床試験を実施するにあたり、重要な懸念が二つ存在する。一つは術前治療が不十分な効果しかもたらさずに、手術機会が喪失する症例が増えるのではないかという点である（有効性の懸念）。もう一つは、術前治療の影響で手術成績が低下する可能性である（安全性の懸念）。二つの懸念に対しては、手術先行治療と術前治療の二つの治療戦略が行われた集団を比較検討する必要があるが、これまでにこのような設定の無作為比較試験は行われていない。そこで我々は、本試験を第II/III相試験の設定とし、第II相部分で術前治療と手術先行の切除率・周術期成績を比較し、上述の懸念を払拭

した後に、第III相試験に移行することとした。第II相試験のプロトコール治療は第III相部分と同じであるため、最終解析では同一の集団として解析することができ、症例集積の点で有利と考えられた。

第II相部分の結果から、少なくともNAC-GSを行うことによる切除率の低下は観察されず、むしろNAC-GS群で手術先行群に比べ有意差はないものの、切除率が向上していた。このことは、術前化学療法により、一部の症例では画像診断で描出されない不顕性転移や腫瘍の過進展が制御されていることを示唆する可能性がある。更に、NAC-GS群と手術先行群で術後合併症発生率や術後在院期間などの周術期成績に差がなかったことから、術前治療後の根治手術の安全性が一定程度担保されたと考えられる。本試験では、多数の施設が参加し、リスクの高い高度侵襲手術をプロトコール治療として行っているが、第II相試験91例において治療関連死亡・周術期死亡は観察されていない。周術期死亡や予期せぬ集中治療を要する事例は急送報告の対象としているが、277例の集積が行われた時点まで治療関連死亡・周術期死亡は認めておらず、このことは膵癌治療に習熟した本邦の膵癌外科治療のレベルの高さを示していると考えられる。

本試験は現在（平成27年5月）も症例を集積中であり、平成27年12月末で予定症例数に達する見込みである。その後イベント発生を確認しながら、最終登録からおおよそ2年で解析が行われる見込みである。本試験の結果により、切除可能・切除企図膵癌に対する、術前治療（NAC-GS）の手術先行治療に対する優越性が証明されれば、術前治療を標準治療

として提案できることになる。術前治療は術後補助療法より、対象が広く多く膵癌患者の福音になると思われる。更に、手術企図症例全体の治療成績が明らかにされるため、切除率や術後補助療法開始率など、これまで明らかにされていない膵癌外科治療の貴重なデータが示される。また本試験では、術前治療前後の画像検査所見、切除検体の病理所見が、多数例で検討される。術前治療の治療効果判定基準を確立するために必要な情報が得られると考えている。

E. 結論

切除可能・切除企図膵癌に対する術前化学療法は、治療機会の喪失なく、一定の安全性を持って施行可能である。今後、手術先行の治療戦略に対する優越性が検証される見込みである。

F. 健康危険情報

本試験では報告義務のある有害事象を急送報告・通常報告に分類している。急送報告は、1) プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から30日以内の全ての死亡（プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から30日以内であれば急送報告の対象となる（「30日」とは、最終プロトコル治療日を day 0 とし、その翌日から数えて30日を指す）2) 予期されない Grade 4 の非血液毒性（CTCAE v4.0-JCOG における血液/骨髄区分以外の有害事象）、3) 予測されない Clavien 分類 Grade IV 以上（ICU 管理を要する）の周術期合併症（周術期観察項目のうち、具体的に記載された事象を除く）、上記 1)～3) のいずれか

あるいは複数に該当するものであり、有害事象発生を知り得た後72時間以内の報告を義務づけている。通常報告は、1) 最終プロトコル治療日から31日以降で、プロトコル治療との因果関係が否定できない死亡（治療関連死の疑いがある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。）、2) 予期される Grade4 の非血液毒性（CTCAE v4.0-JCOG における血液/骨髄区分以外の有害事象）、3) 予期されない Grade2, Grade3 の有害事象、4) その他重大な医学的事象（化学療法中の入院加療を要する有害事象や永続的または顕著な障害（再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等）、5) その他、研究代表者・研究グループ全施設で共有すべきであると思われる重要情報と判断されるもの、上記 1)～5) のいずれかあるいは複数に該当するものであり、有害事象の発生を知り得てから15日以内の報告を義務づけている。また、報告義務の有無に関して、判断に迷う場合には、随時研究事務局に問い合わせる様に参加施設に常に周知を続けた。

平成24年度～平成26年度に報告された有害事象は以下の11件で、全て通常報告であった（有害事象発生順、発生日：有害事象種類(Grade)、内容：種類(登録番号、年齢性別)、因果関係(発症時期)）。

平成24年度

- 1) 2013年4月18日：口腔粘膜炎(Grade3)、斑状丘疹状皮疹(Grade3)：入院を要する有害事象(008-22-N, 73歳男性)、因果関係(術前化学療法)
- 2) 2013年6月18日：術中尿路損傷(Grade3)、その他の重大な医学的事象(010-01-N, 61歳女性)、因果関係(手術)

平成 25 年度

- 3) 2014 年 9 月 4 日：大腸炎(Grade3), 入院を要する有害事象(027-41-S, 70 歳男性), 因果関係あり(術後化学療法)
- 4) 2013 年 12 月 19 日：深部静脈血栓症肺塞栓 (Grade2), 予期されない Grade2 の非血液毒性(055-23-N, 77 歳女性), 因果関係(手術/術後)
- 5) 2014 年 1 月 9 日：四肢浮腫(Grade3), 入院加療を要する有害事象(074-10-N, 78 歳女性), 因果関係不明(術後)
- 6) 2014 年 3 月 28 日：脳血管虚血 (Grade2), 入院を要する有害事象(124-16-N, 77 歳男性), 因果関係なし

平成 26 年度

- 7) 2014 年 6 月 10 日：血栓塞栓症(Grade 3), 予期されない Grade 3 の非血液毒性(095-21-N, 61 歳男性), 因果関係(手術/術後)
- 8) 2014 年 5 月 7 日：血栓塞栓症 (Grade2), 予期されない Grade2 の非血液毒性(125-05-N, 72 歳女性), 因果関係(術前化学療法)
- 9) 2014 年 9 月 1 日：肝機能障害 (Grade3), 発疹(Grade3), 食欲不振(Grade 3), 入院を要する有害事象(165-21-N, 48 歳女性), 因果関係(術前化学療法)
- 10) 2014 年 10 月 30 日：胆管炎 (Grade3), 入院を要する有害事象(183-25-N, 68 歳女性), 因果関係なし
- 11) 2015 年 1 月 27 日：脳梗塞(Grade 2), 永続的・顕著な障害(188-45-N, 69 歳女性), 因果関係なし

通常報告のみで、急送報告はなく、上記全例を効果安全性評価委員会で検討され

ている。討議の結果、プロトコール変更の必要はなく、試験継続可の判断を得て全参加施設に周知の上、試験を進めている。

第 II 相部分(平成 25 年 1 月 22 日から平成 25 年 9 月 4 日までに集積された 91 例)のうち、試験群(術前 GS 療法)に割付けられた 45 例中、術前治療が行われた 42 例(症例報告書受領済)の、主な有害事象(CTCAE Grade 3 以上の発生率)は、白血球数減少(26%), 好中球数減少(62%), 貧血(2.4%), 血小板数減少(9.5%), 血清アルカリフォスファターゼ上昇(2.4%), 高ナトリウム血症(2.4%), 発熱性好中球減少症(10%), 口腔粘膜炎(7%), 下痢(2%), 食欲不振(7%), 発疹(12%), 腸炎(2%)であった。また、第 II 相部分手術症例の両群の術後合併症発生率は、試験群 45%, 対照群 44%であった。主な術後合併症(群, 発生率)は、腓瘻(試験群 20%, 対照群 26%), 胃内容排出遅延(試験群 7.5%, 対照群 15%), 出血性合併症(試験群 2.5%, 対照群 0%), 腹腔内膿瘍(試験群 5%, 対照群 11%), 創感染(試験群 2.5%, 対照群 2.2%), 胆汁瘻(試験群 0%, 対照群 6.5%), 胃腸吻合縫合不全(試験群 2.5%, 対照群 0%), 肺炎(試験群 2.5%, 対照群 2.2%), 心血管系合併症(試験群 0%, 対照群 2.2%)であった。

平成 27 年 5 月 7 日現在までに 277 例の症例登録があるが、急送報告に該当する有害事象や治療関連死亡・周術期死亡の報告はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Komatsu H. Egawa S. Motoi F.

Morikawa T, Sakata N, Naitoh T, **Katayose Y**, Ishida K, **Unno M**. Clinicopathological features and surgical outcomes of adenosquamous carcinoma of the pancreas: a retrospective analysis of patients with resectable stage tumors. *Surg Today*. 2015 Mar;45(3):297-304. doi: 10.1007/s00595-014-0934-0.

2) Satoi S, Murakami Y, **Motoi F**, Uemura K, Kawai M, Kurata M, Sho M, Matsumoto I, Yanagimoto H, Yamamoto T, Mizuma M, **Unno M**, Hashimoto Y, Hirono S, **Yamaue H**, Honda G, Nagai M, Nakajima Y, Shinzeki M, Fukumoto T, Kwon AH. Reappraisal of peritoneal washing cytology in 984 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent margin-negative resection. *J Gastrointest Surg*. 2015 Jan;19(1):6-14; discussion 14. doi: 10.1007/s11605-014-2637-7.

3) Sho M, Murakami Y, **Motoi F**, Satoi S, Matsumoto I, Kawai M, Honda G, Uemura K, Yanagimoto H, Kurata M, Fukumoto T, Akahori T, Kinoshita S, Nagai M, Nishiwada S, **Unno M**, **Yamaue H**, Nakajima Y. Postoperative prognosis of pancreatic cancer with para-aortic lymph node metastasis: a multicenter study on 822 patients. *J Gastroenterol*. 2014 Oct 24. [Epub ahead of print]

4) Kishi Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Hiraoka N, **Kosuge T**. Basing treatment strategy for non-functional pancreatic neuroendocrine tumors on

tumor size. *Ann Surg Oncol*. 2014 Sep;21(9):2882-8. doi: 10.1245/s10434-014-3701-y.

5) Ohki R, Saito K, Chen Y, Kawase T, Hiraoka N, Saigawa R, Minegishi M, Aita Y, Yanai G, Shimizu H, Yachida S, Sakata N, Doi R, **Kosuge T**, Shimada K, Tycko B, Tsukada T, Kanai Y, Sumi S, Namiki H, Taya Y, Shibata T, Nakagama H. PHLDA3 is a novel tumor suppressor of pancreatic neuroendocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jun 10;111(23):E2404-13. doi: 10.1073/pnas.1319962111.

6) Kawai M, Tani M, Hirono S, Okada K, Miyazawa M, **Yamaue H**. Pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy offers long-term outcomes similar to those of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of a prospective study. *World J Surg*. 2014 Jun;38(6):1476-83. doi: 10.1007/s00268-013-2420-z.

7) Hirono S, Kawai M, Tani M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, **Yamaue H**. Indication for the use of an interposed graft during portal vein and/or superior mesenteric vein reconstruction in pancreatic resection based on perioperative outcomes. *Langenbecks Arch Surg*. 2014 Apr; 399(4): 461-71. doi: 10.1007/s00423-014-1182-x.

8) Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S.

Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, **Yamaue H**. Predicting factors for unresectability in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 Sep; 21(9):648-53. doi: 10.1002/jhbp.109.

9) Hirono S, **Yamaue H**. Tips and tricks of the surgical technique for borderline resectable pancreatic cancer: mesenteric approach and modified distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015 Feb;22(2):E4-7. doi: 10.1002/jhbp.184.

10) Shimizu Y, **Yamaue H**, Maguchi H, Yamao K, Hirono S, Osanai M, Hijioka S, Kanemitsu Y, Sano T, Senda Y, Bhatia V, Yanagisawa A. Validation of a nomogram for predicting the probability of carcinoma in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm in 180 pancreatic resection patients at 3 high-volume centers. Pancreas. 2015 Apr;44(3):459-64. doi: 10.1097/MPA.0000000000000269.

11) 水間 正道, **元井 冬彦**, 青木 修一, **片寄 友**, 江川 新一, **海野 倫明**. 【膵がん退治の始まり】 進展度診断と治療アルゴリズム. 肝・胆・膵. 2014. 68(6): 865-870

12) 有井 滋樹, 真口 宏介, 山雄 健次, **山上 裕機**. 【膵がん退治の始まり】 膵がん退治の始まり. 肝・胆・膵. 2014. 68(6): 959-975

13) 奈良 聡, **小菅 智男**, 島田 和明, 江崎 稔, 岸 庸二. 【膵がん退治の始まり】 臨床試験の現状 外科. 肝・胆・膵. 2014. 68(6): 901-909

14) **元井 冬彦**, 岡田 良, 川口 桂, 青木 豪, 石田 晶玄, 藪内 伸一, 深瀬 耕二, 大塚 英郎, 水間 正道, 坂田 直昭, 森川 孝則, 林 洋毅, 中川 圭, 岡田 恭穂, 吉田 寛, 内藤 剛, **片寄 友**, 江川 新一, **海野 倫明**. 【Borderline resectable膵癌-術前診断と治療方針の将来展望-】 Borderline Resectable(BR)膵癌に対する治療戦略 NCCN定義の再考と術前GS療法の意義. 癌の臨床. 2014. 60(3): 273-280

15) 谷口 肇, 水間 正道, **元井 冬彦**, 阿部 友哉, 岡田 良, 川口 桂, 唐澤 秀明, 益田 邦洋, 藪内 伸一, 深瀬 耕二, 坂田 直昭, 岡田 恭穂, 中川 圭, 林 洋毅, 森川 孝則, 吉田 寛, 内藤 剛, **片寄 友**, 江川 新一, **海野 倫明**. 術後8年で局所・遠隔転移再発を認めた通常型膵癌の1例. 癌と化学療法. 2014. 41(12): 2193-2195

16) **海野 倫明**, **元井 冬彦**. 【膵癌化学療法の新展開】 膵癌術前化学療法の進歩と展望. 膵臓. 2014. 29(6): 873-877

17) 岡田 健一, **山上 裕機**. 「膵癌の治療成績(日本と欧米の比較)」膵癌 .各論 上皮性腫瘍 通常型膵癌 予後 膵癌・胆道癌—基礎と臨床の最新研究動向— 日本臨床73巻 増刊号3 p177-80,2015

18) 岡田 健一, **山上 裕機**. 「動脈の解剖学的特徴に基づく腹腔動脈合併膵体尾部切

除術」特集 進行膵・胆道癌における血管合併切除の諸問題 胆と膵
36(3):277-80,2015

19) 清水敦史, **山上裕機**. 「膵切離・膵断端閉鎖」手術の基本手技; 開腹手術編 消化器外科 38(3):345-51,2015

20) 岡田健一, **山上裕機**. 特集 膵悪性腫瘍に対する手術; エビデンス, 術式と適応, 手術手技のエッセンス「左胃動脈温存腹腔動脈合併膵体尾部切除術の適応と手技」消化器外科 38(1) 31-6, 2015

21) 廣野誠子, **山上裕機**. 「特集: 外科領域の pros and cons 7. 膵腸吻合 vs 膵胃吻合 a」膵腸吻合」外科 76(13)1604-7

22) 岡田健一, **山上裕機**. カラービジュアルで理解! 消化器疾患ナビ 32「胆嚢がん、胆管がん(gallbladder cancer、bile duct cancer)」消化器外科 Nursing 19(11)48-51,2014

23) 川井学, **山上裕機**. 「膵癌の手術」治療—2) 手術手技 消化器病診療 第2版 p412-15 医学書院(2014年10月31日発行)

24) 岡田健一, **山上裕機**. 【特集】Borderline resectable 膵癌 術前診断と治療方針の将来展望 「Borderline resectable 膵体部癌の術前検査と治療方針」癌の臨床60(3)281-86.

25) 谷 眞至, **山上裕機**. 「2 慢性膵炎 b. 外科的治療」章 肝・胆・膵疾患 C.膵 消化器疾患 最新の治療 2015-2016

p414-6, 2015 (南江堂)

26) 谷 眞至, **山上裕機**. 「ペプチドワクチンを用いた膵癌治療」I7 膵癌治療の現状と将来 膵癌治療 up-to-date 2015 第1版 p54-61 (平成26年12月5日発行 医学図書出版)

27) 廣野誠子, **山上裕機**. 「Borderline resectable 膵癌に対する術前療法の安全性と有用性」V8 術前補助療法の適応と効果 膵癌治療 up-to-date 2015 第1版 p308-13 (平成26年12月5日発行 医学図書出版)

2. 学会発表

1) 畠 達夫, 岡田恭穂, 坂田直昭, 青木豪, 川口 桂, 益田邦洋, 藪内伸一, 深瀬耕二, 水間正道, 中川 圭, 林 洋毅, 森川孝則, 吉田 寛, **元井冬彦**, 内藤剛, **片寄 友**, 江川新一, **海野倫明**. 浸潤部の組織型からみた IPMN 由来浸潤癌の予後と補助化学療法の適応. 第100回日本消化器病学会総会. 2014.4.23-26. 東京

2) **元井冬彦**, **片寄 友**, **海野倫明**. 膵癌化学療法の進歩 切除企図膵癌に対する術前GS療法(NAC-GS) 術前治療の標準化に向けて. 第100回日本消化器病学会総会. 2014.4.23-26. 東京

3) 青木修一, 水間正道, **元井冬彦**, 岡田恭穂, 中川 圭, 林 洋毅, 森川孝則, 坂田直昭, 吉田 寛, 内藤 剛, **片寄 友**, 江川新一, **海野倫明**. 術前CA19-9値正常の膵癌における CA19-9 値と予後との関係. 第114回日本外科学会定期学術集会. 2014.4.3-5. 京都

4) **元井冬彦**, 川口 桂, 唐澤秀明, 青木豪, 工藤克昌, 藪内伸一, 深瀬耕二, 水間正道, 坂田直昭, 森川孝則, 林 洋毅, 中川 圭, 岡田恭穂, 吉田 寛, 内藤 剛, **片寄 友**, 江川新一, **海野倫明**. Borderline resectable 膵癌 術前診断と治療方針の将来展望 Borderline Resectable(BR)膵癌に対する治療戦略 NCCN 定義の再考と術前 GS 療の意義. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 2014.4.3-5. 京都

5) 堀周太郎, 岸 庸二, 巖 康仁, 奈良聡, 江崎 稔, 島田和明, **小菅智男**. 門脈内腫瘍栓を認めた膵内分泌腫瘍 8 例の臨床病理学的検討. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 2014.4.3-5. 京都

6) 奈良 聡, 島田和明, 江崎 稔, 岸 庸二, 堀周太郎, 巖 康仁, **小菅智男**. 「手術先行、術後補助化学療法」治療成績から見た Borderline resectable 膵頭部癌に対する治療戦略. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 2014.4.3-5. 京都

7) 水間正道, **元井冬彦**, 青木修一, 阿部友哉, 川口 桂, 唐澤秀明, 益田邦洋, 青木 豪, 藪内伸一, 深瀬耕二, 坂田直昭, 岡田恭穂, 中川 圭, 林 洋毅, 森川孝則, 吉田 寛, 内藤 剛, **片寄 友**, 江川新一, **海野倫明**. CA19-9 正常膵癌に対する予後予測における DUPAN-2 の有用性. 第 26 回日本肝胆膵外科学会学術集会. 2014.6.11-13. 和歌山

8) 及川昌也, **元井冬彦**, 乙供 茂, 岡田恭穂, 島村弘宗, 竹村真一, 小野文徳, 赤田昌紀, 中川 圭, **片寄 友**, 江川新一, **海野倫明**. 浸潤性膵管癌の術前治

療 膵癌術前化学療法としての GS(Gemcitabine+S-1)療法の有効性と安全性の検討. 第 26 回日本肝胆膵外科学会学術集会. 2014.6.11-13. 和歌山

9) **元井冬彦**, **海野倫明**, 高橋秀典, 岡田恭穂, 和田慶太, 庄 雅之, 永野浩昭, 松本逸平, 里井壯平, 村上義昭, 岸和田昌之, 本田五郎, 木下壽文, 馬場秀夫, 菱沼正一, 北郷 実, 田島秀浩, 新地洋之, 高森啓司, **小菅智男**, **山上裕機**, 高田忠敬. 術前抗癌治療が膵癌の切除率・周術期成績に及ぼす影響. 第 26 回日本肝胆膵外科学会学術集会. 2014.6.11-13. 和歌山

10) 川口 桂, **元井冬彦**, **片寄 友**, **海野倫明**. 臨床試験の結果に基づく膵癌に対する治療成績向上への取り組み 切除可能及び切除境界膵癌に対する術前化学療法. 第 26 回日本肝胆膵外科学会学術集会. 2014.6.11-13. 和歌山

11) **片寄 友**, 佐藤菜保子, **元井冬彦**, 中川 圭, 吉田 寛, 森川孝則, 岡田恭穂, 林 洋毅, 坂田直昭, 水間正道, 深瀬耕二, 青木 豪, 藪内伸一, 川口 桂, 江川新一, 内藤 剛, **海野倫明**. 健康関連 QOL 尺度 SF36v2 による膵腫瘍手術の術後 3 ヶ月評価 初期 54 例からの検討. 第 45 回日本膵臓学会大会. 2014.7.11-12. 小倉

12) 水間 正道, **元井冬彦**, 青木 修一, 川口 桂, 益田邦洋, 唐澤秀明, 岡田良, 藪内伸一, 深瀬耕二, 坂田直昭, 中川 圭, 岡田恭穂, 林 洋毅, 森川孝則, 吉田 寛, 内藤 剛, **片寄 友**, 江川新一, 下瀬川徹, **海野倫明**. 膵癌診療における

DUPAN-2 の有用性 予後との関連から．
第 45 回日本膵臓学会大会．
2014.7.11-12. 小倉

13) 深瀬耕二，川口 桂，青木 豪，藪内伸一，水間正道，坂田直昭，中川 圭，岡田恭穂，森川孝則，林 洋毅，吉田 寛 **元井冬彦**，内藤 剛，**片寄 友**，**海野倫明**．膵癌に対する新たな治療戦略 非切除膵癌 切除不能膵癌に対する非切除療法後外科的切除の意義．第 45 回日本膵臓学会大会．2014.7.11-12. 小倉

14) **元井冬彦**，川口 桂，益田邦洋，唐澤秀明，青木 豪，藪内伸一，深瀬耕二，水間正道，坂田直昭，森川孝則，林 洋毅，中川 圭，岡田恭穂，吉田 寛，内藤剛，**片寄 友**，江川新一，**海野倫明**．膵癌に対する新たな治療戦略 切除可能膵癌 切除膵癌の予後不良因子の検索に基づいた術前 GS 療法の有用性．第 45 回日本膵臓学会大会．2014.7.11-12. 小倉

15) 青木修一，**元井冬彦**，水間正道，村上義昭，庄 雅之，里井壯平，本田五郎，上村健一郎，川井 学，松本逸平，**海野倫明**．膵癌に対する新たな治療戦略 切除可能膵癌 術前治療後の CA19-9 値正常化は、切除可能膵癌の重要な予後因子である．第 45 回日本膵臓学会大会．2014.7.11-12. 小倉

16) 松本逸平，村上義昭，川井 学，**元井冬彦**，上村健一郎，庄 雅之，里井壯平，本田五郎，新関 亮，浅利貞毅，後藤直大，白川幸代，石田 潤，**山上裕機**，**海野倫明**，中島祥介，權 雅憲，倉田昌直，福本 巧，具 英成．膵癌に対する新たな治療戦略 切除可能膵癌 膵癌切除

後早期再発の危険因子と予測スコア．第 45 回日本膵臓学会大会．2014.7.11-12. 小倉

17) **元井冬彦**，村上義昭，川井 学，松本逸平，上村健一郎，里井壯平，庄 雅之，本田五郎，**山上裕機**，後藤直大，柳本泰明，木下正一，倉田昌直，青木修一，水間正道，**海野倫明**．術後 CA19-9 値の遷延上昇は、肝転移再発・予後不良のリスク因子である．第 45 回日本膵臓学会大会．2014.7.11-12. 小倉

18) 村上義昭，里井壯平，上村健一郎，**元井冬彦**，川井 学，本田五郎，倉田昌直，庄 雅之，赤堀宇広，松本逸平，浅利貞毅，柳本泰明，**海野倫明**，**山上裕機**．膵頭部癌に対する門脈合併切除は予後を改善するか．第 45 回日本膵臓学会大会．2014.7.11-12. 小倉

19) 里井壯平，村上義昭，**元井冬彦**，川井 学，倉田昌直，庄 雅之，松本逸平，柳本泰明，山本智久，上村健一郎，**海野倫明**，**山上裕機**，本田五郎，木下正一，新関 亮，權 雅憲．膵癌根治切除患者における腹腔洗浄細胞診検査の臨床的意義．第 45 回日本膵臓学会大会．2014.7.11-12. 小倉

20) 青木修一，**元井冬彦**，川井 学，庄 雅之，上村健一郎，里井壯平，松本逸平，倉田昌直，村上義昭，**海野倫明**．膵癌術前補助療法後の CA19-9 値正常化が予後に与える影響．第 69 回日本消化器外科学会総会．2014.7.16-18. 郡山

21) 谷口 肇，青木修一，水間正道，阿部友哉，吉田 寛，**元井冬彦**，内藤 剛．

片寄友，江川新一，**海野倫明**．膵癌切除例における modified Glasgow Prognostic Score(mGPS)の臨床的意義．第 69 回日本消化器外科学会総会．2014.7.16-18．郡山

22) 水間正道，**元井冬彦**，岡田恭穂，林洋毅，中川圭，吉田寛，内藤剛，**片寄友**，江川新一，**海野倫明**．膵癌における DUPAN-2 測定の意義 切除後 DUPAN-2 値と予後との関連性．第 69 回日本消化器外科学会総会．2014.7.16-18．郡山

23) **元井冬彦**，森川孝則，林洋毅，中川圭，岡田恭穂，吉田寛，内藤剛，**片寄友**，江川新一，**海野倫明**．膵癌の術前・術後補助療法 切除企図膵癌に対する術前 GS 療法の適応と意義．第 69 回日本消化器外科学会総会．2014.7.16-18．郡山

24) 佐藤菜保子，**片寄友**，**元井冬彦**，中川圭，吉田寛，森川孝則，川口桂，藪内伸一，工藤克昌，佐藤昌美，佐藤富美子，**海野倫明**．膵腫瘍患者の手術後 3 ヶ月時点の QOL と FACT-Hep 症状項目との関連．第 52 回日本癌治療学会学術集会．2014.8.28-30．横浜

25) **元井冬彦**，岡田良，水間正道，森川孝則，林洋毅，中川圭，吉田寛，**片寄友**，江川新一，**海野倫明**．膵癌切除後血清 CA19-9 値正常化後生存は有用な代理指標である．第 52 回日本癌治療学会学術集会．2014.8.28-30．横浜

26) 庄雅之，村上義昭，**元井冬彦**，里井壮平，松本逸平，川井学，本田五郎，上村健一郎，柳本泰明，倉田昌直，後藤

直大，赤堀宇広，**海野倫明**，**山上裕機**，中島祥介．大動脈周囲リンパ節転移陽性膵癌の手術成績 多施設共同研究 822 例の解析結果．第 52 回日本癌治療学会学術集会．2014.8.28-30．横浜

27) **片寄友**，**元井冬彦**，中川圭，吉田寛，森川孝則，林洋毅，岡田恭穂，水間正道，大塚英郎，坂田直昭，深瀬耕二，藪内伸一，岡田良，内藤剛，**海野倫明**．膵腫瘍手術患者術後 6 ヶ月での SF36v2 による術式別 QOL 評価．第 76 回日本臨床外科学会総会．2014.11.20-22．郡山

28) 岡田恭穂，乙供茂，**元井冬彦**，水間正道，中川圭，林洋毅，岡田良，深瀬耕二，益田邦洋，藪内伸一，森川孝則，吉田寛，内藤剛，**片寄友**，**海野倫明**．膵癌手術における腹腔洗浄細胞診の臨床的意義について．第 76 回日本臨床外科学会総会．2014.11.20-22．郡山

29) **元井冬彦**，岡田良，青木豪，藪内伸一，深瀬耕二，水間正道，大塚英郎，坂田直昭，林洋毅，中川圭，森川孝則，岡田恭穂，吉田寛，**片寄友**，**海野倫明**．初診時切除不能膵癌の化学・放射線療法奏功後の補助的切除の有効性評価．第 76 回日本臨床外科学会総会．2014.11.20-22．郡山

30) 川口桂，**元井冬彦**，**片寄友**，**海野倫明**．切除企図膵癌に対する術前化学療法の標準化に向けて．第 76 回日本臨床外科学会総会．2014.11.20-22．郡山

31) **山上裕機**：＜会長講演＞ Evidence-based HBP Surgery - Spirit

of Katsubutsu-Kyuri 活物窮理 - 第26
回日本肝胆膵外科学会・学術集会
2014.6, 和歌山

32) **山上裕機** : 「膵癌ペプチドワクチン療
法の将来展望」グランソール奈良免疫研
究会 2014 ~ がん免疫療法のこれから ~
2014.6, 奈良

33) **山上裕機** : <ミニ特別企画> 「腹腔
動脈浸潤を伴う膵体尾部癌を borderline
resectable 膵癌とする治療戦略」第 45
回日本膵臓学会大会 2014.7.11, 北九
州

34) **山上裕機** : 「膵癌集学的治療の現況と
将来に向けた課題」第 19 回福岡胆道・膵
臓化学療法研究会 2014.9.12, 福岡

35) **山上裕機** : 「膵臓癌の治療は、どこま
で進歩したのか」第 6 回熊野の森の健康
塾 ~ 健やかに生きるために ~
2014.10.10, 田辺

36) **山上裕機** : 「膵臓高難度手術のコツ」
第 13 回岐阜膵臓外科研究会 2014.10.31,
岐阜

37) **山上裕機** : <主題ビデオシンポジウ
ム> 手術における美学-私のこだわり-
「膵頭十二指腸切除術における私の美
学」第 76 回日本臨床外科学会,
2014.11.20-22, 郡山

38) **山上裕機** : 「膵癌治療の最前線」第 25
回東京膵臓研究会 2014.11.25, 東京

39) **山上裕機** : 「膵癌に対する集学的治
療」第 13 回大阪消化器外科療法懇話会

2014.11.29, 大阪

40) **山上裕機** : 「膵癌に対する集学的治療
の将来展望」第 25 回滋賀癌化学療法研究
会 2015.2.7, 草津

41) **山上裕機** : 「膵癌に対する集学的治療
の将来展望」大阪南がん化学療法フォー
ラム 2015.2.18, 大阪

42) **Yamaue H** : The surgical management
of the patients with borderline
resectable pancreatic cancer. Japan
Korea Pancreas Surgery Joint Meeting
2014.4.11 Korea

43) **Yamaue H** : <Scientific Program> The
impact of pancreatic duct in pancreatic
fistula following PD. The Liver Week
2014, 2014.6. Jeju, Korea

44) **Yamaue H** : <Scientific Program> 「Can
We Reduce Complications Following
Pancreatoduodenectomy? The Mesenteric
Approach and Clinical Trials」 45th
Anniversary Meeting of the American
Pancreatic Association & Japan
Pancreas Society, 2014.11, Hawaii

45) **Yamaue H** : 「Current topics and
future directions of pancreatic
surgery」 29th Panhellenic Congress of
Surgery & International Surgical Forum
2014, 2014. November 12-15, Athens
Yamaue H<Invited Lecture> 「Surgical
Strategy for Pancreatic Cancer」 2014
International Conference of Pancreatic
Malignancy, 2014.11.22, Taiwan

46) Yamaue H:<General Poster Session>
「The use of an interposed graft during portal vein and/or superior mesenteric vein reconstruction in pancreatic resection for pancreatic cancer.」2015 Gastrointestinal Cancers Symposium 2015.1, San Francisco

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし