

201409019B

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

切除可能膀胱癌の術前化学療法の有効性・安全性に関する臨床試験

平成24～26年度 総合研究報告書

研究代表者 海野 倫明

平成27（2015）年 5月

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

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

平成24 ～ 26年度 総合研究報告書

研究代表者 海野 倫明

平成 27 (2015) 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告	
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	
海野 倫明	1
(資料) 症例集積状況	27
(資料) 第II相部分モニタリング報告書	29
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	47
III. 研究成果の刊行物・別刷	51

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）
総合研究報告書

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

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24年11月キックオフ・ミーティングを行い、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II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機(日本肝胆膵外科プロジェクト研究代表)を加えた、計5名が中心となって研究を遂行する。また研究協力者として、膵癌術前治療研究会 PREP (<http://www.surg1.med.tohoku.ac.jp/society/index.html>, 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-01, JSAP-02, JSAP-03, JSAP-04 等の試験を行ってきた膵癌補助療法研究会の参加施設である、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。また東日本大震災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（独立組織）での試験継続可否の討議・答申を経て、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解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、膵癌治療前画像による病期診断・切除可能性診断及び、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して、個人情報保護に最大限留意して研究を遂行した。

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。そこでプロトコールに従い、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、

プロトコールに規定された「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。

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) プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内の全ての死亡(プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる(「30 日」とは、最終プロトコール治療日を 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) 予期されない 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) 最終プロトコール治療日から 31 日以降で、プロトコー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 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

- 7) 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)
- 8) 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

- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)

- 1) 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

- 2) 2014 年 6 月 10 日：血栓塞栓症(Grade3)、予期されない Grade3 の非血液毒性(095-21-N, 61 歳男性)、因果関係(手術/術後)
- 3) 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)
- 4) 2014 年 9 月 1 日：肝機能障害(Grade3)、発疹(Grade3)、食欲不振(Grade3)、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)
- 5) 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
- 6) 2015 年 1 月 27 日：脳梗塞(Grade2)、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、膵瘻 (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。最終登録例のプロトコル治療終了 30 日まで有害事象・周術期合併症の発生を確認し、健康安全情報の収集に努める (平成 28 年 3 月末頃までの見込み)。以後も明らかになった情報を関係省庁に報告するとともに、参加施設で共有する予定である。

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こと、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。本研究により、切除可能膵癌に対して、術前治療戦略が標準治療として確立するとともに、切除企図例の切除率や周術期成績の詳細なデータが得られ、画像診断・手術所見・病理所見をアーカイブすることで、膵癌診療の進歩に大きく貢献することが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表 (平成 24-25 年度)

1) Masamune A, Suzuki N, Kikuta K, Ariga H, Hayashi S, Takikawa T, Kume K, Hamada S, Hirota M, Kanno A, Egawa S, Unno M, Shimosegawa T. Connexins regulate cell functions in pancreatic stellate cells. *Pancreas*. 2013 Mar;42(2):308-16. doi: 10.1097/MPA.0b013e31825c51d6.

2) Takadate T, Onogawa T, Fukuda T, Motoi F, Suzuki T, Fujii K, Kihara M, Mikami S, Bando Y, Maeda S, Ishida K, Minowa T, Hanagata N, Ohtsuka H, Katayose Y, Egawa S, Nishimura T, Unno M. Novel prognostic protein markers of resectable pancreatic cancer identified by coupled shotgun

and targeted proteomics using formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Int J Cancer*. 2013 Mar 15;132(6):1368-82. doi: 10.1002/ijc.27797.

3) Shibata C, Kakyō M, Kinouchi M, Tanaka N, Miura K, Naitoh T, Ogawa H, Motoi F, Egawa S, Ueno T, Naito H, Unno M. Criteria for the glucagon provocative test in the diagnosis of gastrinoma. *Surg Today*. 2013 Nov;43(11):1281-5. doi:10.1007/s00595-012-0334-2. Epub 2012 Sep 16.

4) Morikawa T, Onogawa T, Maeda S, Takadate T, Shirasaki K, Yoshida H, Ishida K, Motoi F, Naitoh T, Rikiyama T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: an 18-year experience at a single Japanese Institution. *Surg Today*. 2013 Jan;43(1):26-32. doi: 10.1007/s00595-012-0345-z.

5) Hamada S, Satoh K, Miura S, Hirota M, Kanno A, Masamune A, Kikuta K, Kume K, Unno J, Egawa S, Motoi F, Unno M, Shimosegawa T. miR-197 induces epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells by targeting p120 catenin. *J Cell Physiol*. 2013 Jun;228(6):1255-63. doi: 10.1002/jcp.24280.

6) Hata T, Sakata N, Motoi F, Unno M. One of the multifocal intraductal papillary mucinous neoplasms with the

clinical characteristics of mucinous cystic neoplasm. *BMJ Case Rep.* 2013 Feb 18;2013. pii: bcr2012008276. doi: 10.1136/bcr-2012-008276.

7) Kato H, Usui M, Isaji S, Nagakawa T, Wada K, Unno M, Nakao A, Miyakawa S, Ohta T. Clinical features and treatment outcome of borderline resectable pancreatic head/body cancer: a multi-institutional survey by the Japanese Society of Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Aug;20(6):601-10. doi: 10.1007/s00534-013-0595-1.

8) Motoi F, Ishida K, Fujishima F, Ottomo S, Oikawa M, Okada T, Shimamura H, Takemura S, Ono F, Akada M, Nakagawa K, Katayose Y, Egawa S, Unno M. 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 Nov;20(12):3794-801. doi: 10.1245/s10434-013-3129-9.

9) Tsukamoto N, Egawa S, Akada M, Abe K, Saiki Y, Kaneko N, Yokoyama S, Shima K, Yamamura A, Motoi F, Abe H, Hayashi H, Ishida K, Moriya T, Tabata T, Kondo E, Kanai N, Gu Z, Sunamura M, Unno M, Horii A. The expression of S100A4 in human pancreatic cancer is associated with invasion. *Pancreas.* 2013 Aug;42(6):1027-33. doi: 10.1097/MPA.0b013e31828804e7.

10) Yamamura A, Miura K, Karasawa H, Morishita K, Abe K, Mizuguchi Y, Saiki Y, Fukushige S, Kaneko N, Sase T, Nagase H, Sunamura M, Motoi F, Egawa S, Shibata C, Unno M, Sasaki I, Horii A. Suppressed expression of NDRG2 correlates with poor prognosis in pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Nov 8;441(1):102-7. doi:10.1016/j.bbrc.2013.10.010.

11) Hata T, Sakata N, Okada T, Aoki T, Motoi F, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Dilated papilla with mucin extrusion is a potential predictor of acute pancreatitis associated with intraductal papillary mucinous neoplasms of pancreas. *Pancreatol.* 2013 Nov-Dec;13(6):615-20. doi: 10.1016/j.pan.2013.09.003.

12) Motoi F, Unno M, Takahashi H, Okada T, Wada K, Sho M, Nagano H, Matsumoto I, Satoi S, Murakami Y, Kishiwada M, Honda G, Kinoshita H, Baba H, Hishinuma S, Kitago M, Tajima H, Shinchi H, Takamori H, Kosuge T, Yamaue H, Takada T. 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 Feb;21(2):148-58. doi: 10.1002/jhbp.15.

13) Komatsu H, Tanji E, Sakata N, Aoki T, Motoi F, Naitoh T, Katayose Y.

Egawa S, Unno M, Furukawa T. A GNAS mutation found in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms induces drastic alterations of gene expression profiles with upregulation of mucin genes. PLoS One. 2014 Feb 3;9(2):e87875. doi: 10.1371/journal.pone.0087875. eCollection 2014.

14) Takahashi H, Nara S, Ohigashi H, Sakamoto Y, Gotoh K, Esaki M, Yamada T, Shimada K, Yano M, Kosuge T, Ishikawa O. Is preservation of the remnant stomach safe during distal pancreatectomy in patients who have undergone distal gastrectomy? World J Surg. 2013 Feb;37(2):430-6. doi: 10.1007/s00268-012-1860-1.

15) Ino Y, Yamazaki-Itoh R, Shimada K, Iwasaki M, Kosuge T, Kanai Y, Hiraoka N. Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer. Br J Cancer. 2013 Mar 5;108(4):914-23. doi: 10.1038/bjc.2013.32.

16) Ino Y, Yamazaki-Itoh R, Oguro S, Shimada K, Kosuge T, Zavada J, Kanai Y, Hiraoka N. Arginase II expressed in cancer-associated fibroblasts indicates tissue hypoxia and predicts poor outcome in patients with pancreatic cancer. PLoS One. 2013;8(2):e55146. doi: 10.1371/journal.pone.0055146.

17) Oguro S. Shimada K. Kishi Y.

Nara S, Esaki M, Kosuge T. Perioperative and long-term outcomes after pancreaticoduodenectomy in elderly patients 80 years of age and older. Langenbecks Arch Surg. 2013 Apr;398(4):531-8. doi: 10.1007/s00423-013-1072-7.

18) Oguro S, Shimada K, Ino Y, Esaki M, Nara S, Kishi Y, Kosuge T, Kanai Y, Hiraoka N. Pancreatic intraglandular metastasis predicts poorer outcome in postoperative patients with pancreatic ductal carcinoma. Am J Surg Pathol. 2013 Jul;37(7):1030-8. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182834d22.

19) Otsuka T, Morizane C, Nara S, Ueno H, Kondo S, Shimada K, Kosuge T, Ikeda M, Hiraoka N, Okusaka T. Gemcitabine in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm with an associated invasive carcinoma of the pancreas. Pancreas. 2013 Jul;42(5):889-92. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182826f1f.

20) Hori M, Takahashi M, Hiraoka N, Yamaji T, Mutoh M, Ishigamori R, Furuta K, Okusaka T, Shimada K, Kosuge T, Kanai Y, Nakagama H. Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. Clin Transl Gastroenterol. 2014 Mar 13;5:e53. doi: 10.1038/ctg.2014.5.

21) Shimizu Y, Yamaue H, Maguchi H, Yamao K, Hirono S, Osanai M, Hijioka S, Hosoda W, Nakamura Y, Shinohara T, Yanagisawa A. Predictors of malignancy

in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: analysis of 310 pancreatic resection patients at multiple high-volume centers. *Pancreas*. 2013 Jul;42(5):883-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e31827a7b84.

22) Hirono S, Tani M, Kawai M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, Uchiyama K, Yamaue H. Identification of the lymphatic drainage pathways from the pancreatic head guided by indocyanine green fluorescence imaging during pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg*. 2012;29(2):132-9. doi: 10.1159/000337306.

23) Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma: who should undergo distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection? *Surgery*. 2013 Mar;153(3):365-72. doi: 10.1016/j.surg.2012.07.036.

24) Satoi S, Yamaue H, Kato K, Takahashi S, Hirono S, Takeda S, Eguchi H, Sho M, Wada K, Shinchi H, Kwon AH, Hirano S, Kinoshita T, Nakao A, Nagano H, Nakajima Y, Sano K, Miyazaki M, Takada T. 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 Aug;20(6):590-600. doi: 10.1007/s00534-013-0616-0.

25) Yamaue H, Satoi S, Kanbe T, Miyazawa M, Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada K, Yanagimoto H, Kwon AH, Mukoyama T, Tsunoda H, Chijiwa K, Ohuchida J, Kato J, Ueda K, Yamaguchi T, Egawa S, Hayashi K, Shirasaka T. Phase II clinical study of alternate-day oral therapy with S-1 as first-line chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014 Jan;73(1):97-102. doi: 10.1007/s00280-013-2323-6.

26) Asahara S, Takeda K, Yamao K, Maguchi H, Yamaue H. Phase I/II clinical trial using HLA-A24-restricted peptide vaccine derived from KIF20A for patients with advanced pancreatic cancer. *J Transl Med*. 2013 Nov 16;11:291. doi: 10.1186/1479-5876-11-291.

27) 元井 冬彦, 片寄 友, 江川 新一, 海野 倫明. 【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. *膵臓*. 2013. 28(1): 24-33

28) 元井 冬彦, 力山 敏樹, 片寄 友, 江川 新一, 海野 倫明. 【膵癌外科切除成績の向上を目指した治療戦略】切除企図膵癌に対する術前化学療法の有効性評価 R0切除とマーカー陰性化による「真の」R0率を指標として. *癌の臨床*. 2013.

59(1):61-66

29) 江川 新一, 水間 正道, 濱田 晋, **海野 倫明**, 下瀬川 徹. 【胆膵癌の早期診断フロントライン】膵 臨床 膵癌高危険群 疫学からみた膵癌の高危険群と早期診断. 肝・胆・膵. 2013. 66(2): 251-259

30) 前佛 均, 清谷 一馬, 宇野 智子, 木村 康利, 蒔田 泰誠, 光畑 直喜, 伊奈 志乃美, 鬼原 史, **山上 裕機**, 平田 公一, 中村 祐輔. 【胆道癌、膵癌に対する個別化治療の新展開】ゲノムワイド関連解析によるジェムシタビン副作用関連遺伝子の同定. 胆と膵. 2013. 34(2):143-148

31) 奈良 聡, 島田 和明, 江崎 稔, 岸 庸二, 大黒 聖二, 堀 周太郎, **小菅 智男**. 【膵癌外科切除成績の向上を目指した治療戦略】膵癌に対する膵頭十二指腸切除後早期再発予測因子の検討 術後補助化学療法の限界と適切な膵癌切除症例の選択. 癌の臨床.

32) 宮澤 基樹, **山上 裕機**. 他領域からのトピックス 膵癌治療用ワクチンの現状と未来. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 2013. 116(5): 573-580

33) 谷 眞至, **山上 裕機**. 【膵・胆道癌薬物療法:臨床試験を読む!-最新の動向と実地診療へのインパクト-】切除不能膵癌に対するペプチドワクチン PEGASUS-PC試験. 胆と膵. 2013. 34(8): 631-635

34) 水間 正道, 中川 幸, 坂田 直昭,

林 洋毅, 岡田 恭穂, 森川 孝則, 吉田 寛, **元井 冬彦**, 内藤 剛, **片寄 友**, **海野 倫明**. Liver、Pancreas、Biliary Tract Cancer 肝・胆・膵癌 肝胆膵癌の新展開 肝外胆管癌に対する術前治療. 癌と化学療法. 2013. 40(10): 1311-1313

35) 川井 学, 山上 裕機. Liver、Pancreas、Biliary Tract Cancer 肝・胆・膵癌 肝胆膵癌の新展開 Vater乳頭部癌における化学療法の現状. 癌と化学療法. 2013. 40(10): 1314-1317

36) 佐々木 宏之, 青木 豪, 坂田 直昭, 岡田 恭穂, 林 洋毅, 吉田 寛, **元井 冬彦**, 内藤 剛, **片寄 友**, **海野 倫明**, 江川 新一. 胆と膵. 2013. 臨時特大: 981-984

37) 中野 絵里子, 菅野 敦, 正宗 淳, 三浦 晋, 滝川 哲也, 有賀 啓之, 海野 純, 濱田 晋, 桑 潔, 菊田 和宏, 廣田 衛久, 坂田 直昭, **元井 冬彦**, 江川 新一, **海野 倫明**, 藤島 史喜, 石田 和之, 下瀬川 徹. 自己免疫性膵炎類似の間質所見を呈した膵尾部癌の1例. 膵臓. 2013. 28(5):627-637

38) 川口 桂, **元井 冬彦**, 横山 智, 竹村 真一, 土井 孝志, 野沢 佳弘, 藤島 史喜, 海野 倫明, 黒田 房邦. 術前化学療法施行後肝動脈・門脈合併切除でR0切除し得た局所進行膵癌の1例. 癌と化学療法. 2013. 40(12): 1875-1877

39) **元井 冬彦**, 川口 桂, 青木 豪, 工藤 克昌, 藪内 伸一, 深瀬 耕二, 水間 正道, 坂田 直昭, 乙供 茂, 森川 孝則, 林 洋毅, 中川 幸, 岡田 恭穂.

内藤 剛, 片寄 友, 江川 新一, 海野 倫明. 切除企図・切除可能膵癌に対する術前化学療法の有効性. 癌と化学療法. 2013. 40(12): 1632-1636

40) 青木 修一, 水間 正道, 元井 冬彦, 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, 海野 倫明. 切除不能局所進行膵癌に対しR0のアジュバント切除を施行し得た1例. 癌と化学療法. 2013. 40(12):1868-1871

41) 青木 豪, 大塚 英郎, 海野 倫明. 【膵神経内分泌腫瘍(P-NET)外科の新たな潮流】 P-NETの治療方針. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌. 2013. 30(4): 271-274

42) 元井 冬彦, 川口 圭, 益田 邦洋, 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. 【膵癌に対する術前治療をめぐって】 切除可能膵癌に対する術前治療の有効性. 胆と膵. 2014. 35(1): 19-24

43) 谷 眞至, 山上 裕機. 【膵がん治療の最前線】 膵癌に対するペプチドワクチン療法の現状と将来展望. 癌の臨床. 2014. 60(1): 73-79

44) 伊関 雅裕, 水間 正道, 坂田 直昭, 林 洋毅, 中川 圭, 岡田 恭穂, 森川 孝則, 吉田 寛, 元井 冬彦, 内藤 剛, 片寄 友, 海野 倫明. 膵臓. 2014. 29(1): 67-73

45) 水間 正道, 高館 達之, 元井 冬彦, 片寄 友, 海野 倫明. 【肝胆膵腫瘍のバイオインフォマティクス】 診断・治療におけるバイオマーカーと治療標的分子 難治性腫瘍の早期診断マーカー 胆・膵腫瘍の分子標的治療とバイオマーカー. 肝・胆・膵. 2014. 68(3): 421-428

46) 山上裕機. 8 肝・胆・膵疾患「膵癌」今日の治療指針 私はこう治療している 2014年版 2014.1.1 発行 医学書院

47) 川井学, 山上裕機. 3. 膵頭十二指腸切除術 III. 膵臓 手術5月臨時増刊号 最新 肝胆膵脾手術アトラス 67(6):879-884, 2013

48) 岡田健一, 山上裕機. 特集 肝胆膵外科における再切除と再手術 術後膵液瘻に対する対処. 手術67(7):1105-1108, 2013

49) 廣野誠子, 山上裕機. 特集1 解剖・病態・治療法から理解する 消化器疾患患者へのケアの根拠 膵臓がん 現場の今!リアル!がわかる 消化器最新看護 18(2):43-47, 2013 会員制 隔月刊誌 日総研グループ/日総研出版

50) 山上裕機. がんペプチドワクチン治療学講座 日本初の市民支援型寄付講座として今夏開設を目指す Medical Tribune Vol. 46, No. 28 P. 30, 2013

51) 谷 眞至, 山上裕機. 10. 治療法 9) ワクチン療法 P. 136-141, 2013 インフォームドコンセントのための図説シリーズ 膵がん 改訂3版 医薬ジャーナル社

52) 岡田健一, 山上裕機. 特集 膵がん治療の新たな展開 Borderline resectable 膵臓がんの定義と治療戦略 腫瘍内科 12(3) : 266-270, 2013, 9. 28 科学評論社

53) 宮澤基樹, 山上裕機. トピックス 膵臓癌の癌ワクチン IV. 膵臓(各論)/腫瘍性病変 P. 640-642, 2013 専門医のための消化器病学 第2版 医学書院

54) 谷 眞至, 山上裕機. ペプチドワクチンを用いた膵癌治療 特集 見直される膵癌診療の新展開 治療における新展開—切除不能例への治療戦略 臨床外科 69(1) : 64-69, 2014

55) 岡田健一, 山上裕機. RCT に基づく膵頭十二指腸切除術の合併症対策 68(2) : 177-82, 2014 手術 金原出版株式会社

56) 谷 眞至, 山上裕機. 膵癌 27. 膵頭十二指腸切除術 68(4) : 567-73, 2014. 手術.

論文発表 (平成 26 年度)

57) 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.

58) 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.

59) 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]

60) 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.

61) 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.

62) 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.

63) 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.

64) 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.

65) 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.

66) 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.

67) 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

68) 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

69) 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

70) 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

71) 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

72) 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

73) 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 II. 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

74) 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

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

76) 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

77) 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

78) 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

79) 川井学, 山上裕機. 「膵癌の手術」IV 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)

80) 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.

81) 谷 眞至, 山上裕機. 「2 慢性膵炎 b.外科的治療」IV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)

82) 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)

83) 廣野誠子, 山上裕機. 「Borderline