

卒後教育セミナー 4

膵・胆道癌の術後補助療法

帝京大学第1外科

高 田 忠 敬

膵癌の術後補助療法は欧米では化学・放射線療法が一般的であり、局所制御には有用であるとの見解が多いが、遠隔成績の明らかな改善は証明されていない。術後肝局所療法も有望な治療のひとつであるが、最近、欧米では術前、術中の外科補助療法の有用性を問うプロトコルが進行中である。胆道癌の術後補助療法については、放射線療法の有用性が散見される程度である。日本膵・胆道癌外科補助療法研究会の切除例における無作為比較試験の成績では、非治癒切除胆のう癌で全身化学療法による生存期間の改善を認めたが、膵、胆管癌では認めていない。この成績は非切除例の FAM 療法により胆のう癌に病勢抑制が確認された結果に通ずるところがある。CD-DST による膵・胆道癌16例の薬剤感受性試験の結果では全例 primary culture に成功し、5-FU, MMC, ADR の感受性が高く、膵癌よりも胆道癌で有効判定率が高い傾向であった。現在症例を追加し、臨床効果との相関を検討中である。

Key words: postoperative adjuvant therapy, pancreatic and biliary tract carcinoma, collagen gel droplet embedded culture drug sensitivity test

はじめに

膵・胆道癌の拡大郭清術が各施設に導入され、切除率が向上するとともに術後補助療法の重要性が叫ばれるようになった。しかしながら、現時点では本領域における術後補助療法は確立していない。この理由として、膵・胆道癌切除例の臨床試験としての評価に耐えうる症例数の確保が困難なこと、手術侵襲の大きい本領域では術後合併症の増大が懸念されること、そして非切除例における negative な成績が多いことなどが挙げられ、その結果、厳密な臨床試験は困難で、過去に実施されてきた臨床試験は小規模であり、系統だった無作為比較試験は世界的にも乏しい。しかし、一縷の光明を与える成績が散見されつつあるのも事実である。筆者らは本領域の外科専門医を中心に、外科補助療法の有用性を問う多施設共同臨床研究（日本膵・胆道癌外科補助療法研究会；以下、胆膵研と略記）を1986年以来実施して来ている。本稿では、胆膵研、そして筆者らが最近注目している薬剤感受性試験の成績を含め、膵・胆道癌の術後補助療法を概説する。

1. 欧米での状況

1) 膵癌

根治切除例における術後補助療法としての全身化学療法の有用性は adriamycin (ADR)+mitomycin C (MMC)+5-fluouruacil (5-FU) の3剤併用療法 (FAM療法) と手術単独群との無作為比較試験¹⁾の結果から長期延命には寄与しないとの知見もあり、手術+化学・放射線療法による集学的治療が積極的に試みられている。その根拠として Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) を中心に実施された非切除例における化学療法単独と化学・放射線療法との3つの無作為比較試験^{2)~4)}いずれもが集学的治療の優位性を立証したことも挙げられよう。切除例においても GITSG から化学・放射線療法の優れた成績⁵⁾が提示され、切除後40Gy の体外照射に5-FU 500mg/m²/day の全身投与を同時併用した結果、2年生存率が43%と、手術単独群の18%に比べ有意に優れ、さらに同様の治療スケジュールによる追試でも2年生存率が46%と、再現性も確認されている。しかし、この優れた成績と同時に、化学・放射線療法群の71%が再発を来し、そのうち肝転移再発が過半数を占めたことが報告されている。Foo ら⁶⁾も切除29例の化学・放射線療法により2年生存率48%の優れた成績を取めているが、再発例の

*第32回・消化器癌術後補助療法の適応と方法
<1998年5月19日受理>別刷請求先: 高田 忠敬
〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1 帝京大学
医学部第1外科

59%が遠隔再発であったことを報告している。このように切除後の化学・放射線療法は局所制御には有用であるものの、遠隔再発を制御するには至っていない。特に遠隔再発好発部位である肝転移の制御が延命に多大な影響を及ぼすことより、切除後の肝局所療法の試みが当面注目したい術後補助療法のひとつと考える。Lygidakis ら⁷⁾は切除後の80例を肝動注群と手術単独群に無作為割り付けし、生存期間中央値が動注群30か月、手術単独群16.8か月と前者で有意な延命を認め、かつ肝転移再発死が少なかったとしている。なお、Ishikawa ら⁸⁾は切除直後から5-FUを肝動脈と門脈の両ルート(2-channel法)から28~35日間持続注入し、3年生存率が54%、肝転移再発を8%に制御し得たことを報告し注目されている。しかし、欧米では最近、癌細胞の術中散布対策とdown stagingを期待し、術後のみならず術前、術中を含めた補助療法の試みが盛んである。Table 1に米国で実施されている切除例を対象としたプロトコルを要約して示したが、術前、術中補助療法の有用性を問う検討が多く、近い将来これらの評価結果が報告されることになるだろう。

2) 胆道癌

膵癌同様手術と放射線療法の集学的治療が積極的に実施されており、切除後の体外照射により局所制御が可能であったとの報告⁹⁾も散見されるが、全身、局所化学療法には見るべき成績はない。

2. 胆膵研の成績

1) 切除例を対象とした研究成績

1987年4月~1992年6月にかけて第1次研究として、術後化学療法群と手術単独群との無作為比較試験を実施した。対象は全国33施設にて確定診断された膵・胆道癌のうち主病巣が切除された肉眼的Stage II以上の症例とした。術当日MMC 6mg/m²を静注、術後1、3週目より5-FU 310mg/m²を5日間静注、術後5週目

以降5-FU 150mgを1年間経口投与するMF群と手術単独(control)群に封筒法により施設、疾患毎に無作

Table 2 Patient characteristics-I

	Overall		Gallbladder	
	MF	Control	MF	Control
No. of patients evaluated	232	204	69	43
Sex				
Male	136	106	30	11
Female	96	98	39	32
Age, yr				
Mean	61.9	62.4	62.8	64.0
Range	33-74	35-74	34-74	46-74
Curability of resection				
Curative	131	125	31	20
Non-curative	101	79	38	23
Stage				
II	65	49	14	3
III	76	71	23	14
IV	90	83	32	26
Unknown	1	1	0	0
Metastasis				
Yes	198	175	65	43
No	34	29	4	0
Localization of metastasis				
Lymph nodes	131	133	44	34
Peritoneum	13	5	6	3
Liver	16	9	7	5
Others	1	1	0	0
Performance status				
0	80	68	38	21
1	66	65	16	10
2	33	36	4	4
3	27	24	7	6
Unknown	26	11	4	2

MF: combination chemotherapy of MMC and 5-FU, Control: surgery alone There were no differences in any characteristics between MF and control.

Table 1 Summary of ongoing clinical trials in pancreatic carcinoma

Investigator	Phase	Project accrual	Protocol outline
City of Hope	I	15	intraoperative radiation+5-FU and postoperative 5-FU+external-beam radiation
SWOG	II	55	preoperative 5-FU/leucovorin/dipyridamole/MMC
Roswell Park	II	24	preoperative radiation+5-FU/MMC
BRUOG	II	40	preoperative radiation+paclitaxel
NCI	II	60	intraoperative hyperthermic perfusion+CDDP/MMC

SWOG: Southwest Oncology Group, BRUOG: Brown University Oncology Group, NCI: National Cancer Institute

為に割り付け、再発後の治療は主治医に委ねた。なお、本研究の end-point は生存期間である。

膵癌173例、胆管癌136例、胆のう癌140例、乳頭部癌56例、原発不明3例の計508例が登録され、MF群268例、control群240例に割り付けられた。これから肉眼的 Stage I, 75歳以上、PS4などの不適格63例、治療法違反などによる不完全9例を除く436例を解析の対象とした。背景因子は **Table 2** (overall, 胆のう癌), **Table 3** (膵, 胆管, 乳頭部癌)のごとくで、いずれの因子にも両群間に偏りを認めていない。MF群の投薬状況は overall の平均値で MMC 95.7%, 5-FU 静注 90.1%, 5-FU 経口投与期間149日と比較的良好であった。全例5年以上に渡る追跡調査の結果, **Table 4**のごとく胆のう癌における5年生存率がMF群26.1%, control群14.4%と前者が有意に優れたが、膵癌、胆道

癌、乳頭部癌では両群間の生存期間に有意差を認めなかった。**Fig. 1**には胆のう癌の根治度別の生存曲線を示した。治癒、非治癒切除例共にMF群が良好な生存期間を示したが、特に後者では有意差が認められた。なお、膵癌、胆管癌、乳頭部癌では根治度別の解析でも両群間の生存期間に差を認めていない。

現在、膵癌切除例を対象とした第2次研究が進行中であるが、この試験では術前・術後の5-FU 持続静注療法群と手術単独群(両群ともに特定施設で術中・術後の放射線療法も合併施行)とを無作為割り付けにて比較検討している。

2) 非切除例を対象とした研究成績

非切除例の成績は論題から外れるが、若干言及すれば、1988~1993年までに3つの無作為比較試験を実施し、第1次¹⁰⁾、第2次研究¹¹⁾の成績を報告した。非切除

Table 3 Patient characteristics-II

	Pancreas		Bile duct		Ampulla of Vater	
	MF	Control	MF	Control	MF	Control
No. of patients evaluated	81	77	58	60	24	24
Sex						
Male	81	77	46	41	13	11
Female	47-34	46-31	12	19	11	13
Age, yr						
Mean	60.1	61.5	64.5	62.6	59.3	61.8
Range	33-74	35-74	44-74	42-74	37-74	49-73
Curability of resection						
Curative	45	47	34	38	21	20
Non-curative	36	30	24	22	3	4
Stage						
II	25	25	15	12	11	9
III	17	21	27	21	9	15
IV	39	31	15	26	4	0
Unknown	0	0	1	1	0	0
Metastasis						
Yes	72	62	49	54	12	8
No	9	15	9	6	12	16
Localization of metastasis						
Lymph nodes	47	45	28	39	12	15
Peritoneum	5	2	1	0	1	0
Liver	9	4	0	0	0	0
Others	0	0	1	1	0	0
Performance status						
0	23	22	15	15	4	10
1	24	30	18	18	8	7
2	16	13	8	14	5	5
3	9	7	7	9	4	2
Unknown	9	5	10	4	3	0

MF: combination chemotherapy of MMC and 5-FU, Control: surgery alone

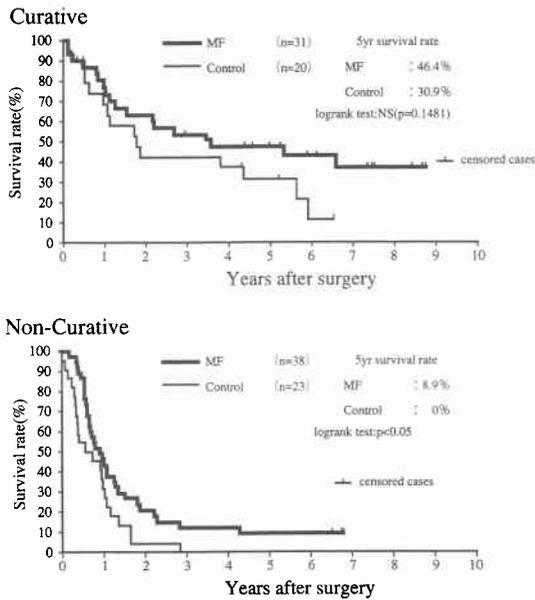
There were no differences in any characteristics between MF and control.

Table 4 5-year survival rate

Primary site	n	MF	Control	Logrank-test
Overall	436	20.9%	20.8%	ns
Gallbladder	112	26.1%	14.4%	p=0.0372
Pancreas	158	11.5%	18.0%	ns
Bile duct	118	26.9%	23.9%	ns
Ampulla of Vater	48	25.0%	35.2%	ns

MF: combination chemotherapy of MMC and 5-FU,
Control: surgery alone

Fig. 1 Survival curves according to curability in gallbladder carcinoma



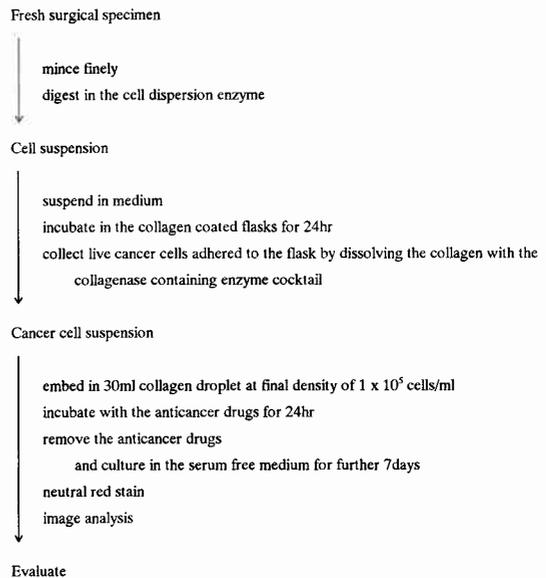
例における化学療法の評価は腫瘍縮小効果が重要視される傾向にあるが、本研究会では生存期間をend-pointに置くとともに、臨床症状改善、PSの改善、体重増加を病勢抑制因子として併せて評価している。この2つの研究を通じ興味深いのは、いずれも胆のう癌において評価療法であるFAM療法(modifiedあるいは1/2用量)により優れた病勢抑制が認められた点である。これは先述した切除例を対象とした第1次研究の成績に通ずるところがあるものと考えられる。

3. 薬剤感受性試験の成績

筆者らが実施してきた胆膵研の多施設共同臨床研究は、特定のプロトコールで一律に患者を治療するが、科学的評価のためにはこの方法は不可欠である。反面、化学療法に極めて反応しにくく、標準療法が確立されていない本領域では薬剤感受性試験の結果に基づき、

患者個々に対応した化学療法の実施も治療戦略のひとつと考える。筆者の教室ではCollagen Gel Droplet Embedded Culture Drug Sensitivity Test (CD-DST)¹²⁾による薬物感受性試験を導入した術後補助化学療法の試みを開始している。今回採用したCD-DSTの特徴として、①コロニー形成率、初代培養成功率が高い、②30 μ lの微量3次元培養のため 1×10^5 cellsで6薬剤の試験が実施可能、③画像解析定量法により線維芽細胞を画像上選択除去が可能、④生理的薬剤濃度で評価可能なことなどが挙げられる。操作手順はFig. 2に示すごとくであり、ヒト癌細胞初代培養システムキット(PrimasterTM, 新田ゼラチン(株), 大阪)を用いた。薬剤接触は5-FU 1.0 μ g/ml, MMC 0.03 μ g/ml, cisplatin (CDDP) 2.0 μ g/ml, vindesine 0.01 μ g/ml, etoposide 1.0 μ g/ml, ADR 0.02 μ g/mlの24時間接触で検討している。判定基準は薬剤処理群(T)と薬剤未処理群(C)との比(T/C)が $\leq 50\%$ を有効、 $50 < T/C \leq 60$ を境界値、 $60 < T/C$ を無効と判定した。これまで膵癌11例、胆管癌術後リンパ節再発2例、十二指腸乳頭部癌3例の計16例に実施した。初代培養は全例成功し、膵癌、胆道癌における薬剤感受性の結果はFig. 3のごとくである。膵癌の有効判定率は5-FUが最も高く30%、次いでMMC, ADR 27%, CDDP 18%の順で、一方、胆道癌では5-FU, MMCが最も高く60%, CDDPは20%と最も低い結果であった。また、全ての薬剤が膵癌よりも胆道癌で感受性が高い結果となっ

Fig. 2 Procedure of CD-DST



た、Table 5 は各症例の感受性試験の結果であり、膵癌の5/11例、胆道癌の1/5例はどの薬剤にも感受性を示さなかった。この判定結果に基づき膵癌5/11例、胆道癌2/5例に5-FU を中心とした術後化学療法を施行し、膵癌、胆管癌術後リンパ節再発例のそれぞれ1例に化学療法によるCEAの著明な低下を認めている。なお、CDDPは有効判定されなかった症例へも敢えて投与したが、これは5-FUのbiochemical modulatorとしての作用を考慮したものである。少数例での検討ではあるが、臨床効果と相関を認めた症例を得たことから有望視しており、現在真価を問うべく検討を続けている。

稿を終えるにあたり胆膵研の世話人として研究推進にご

Fig. 3 Sensitivity rate of individual drugs obtained by CD-DST

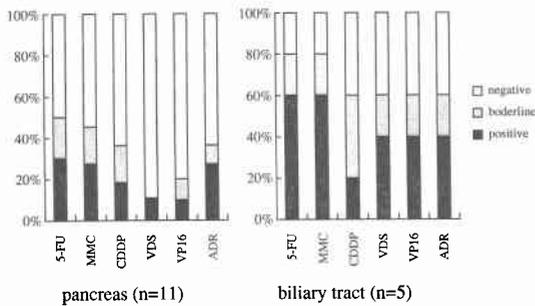


Table 5 Sensitivity of primary cancer cells in CD-DST

Primary site	5-FU	MMC	CDDP	VDS	VP-16	ADR	Postoperative chemotherapy
Pancreas	+	+	+			+	yes(5-FU+ADR)
Pancreas	+	-	+/-			-	yes(5-FU+CDDP)
Pancreas	+	+/-	+/-		+/-	+/-	yes(5-FU+CDDP+MMC)
Pancreas	+/-	+	-		-	-	yes(5-FU+CDDP+MMC)
Pancreas	-	+	+	+	+	+	yes(5-FU+MMC)
Pancreas	+/-	-	-	-	-	-	No
Pancreas	-	+/-	-	-	-	-	No
Pancreas	-	-	-	-	-	+	No
Pancreas	-	-	-	-	-	-	No
Pancreas	-	-	-	-	-	-	No
Pancreas	-	-	-	-	-	-	No
Bile duct	+	+/-	+	+	+	+	yes(5-FU+MMC)
Bile duct*	+/-	+	+/-	-	-	+/-	yes(5-FU+MMC)
Ampulla of vater	+	+	-	+	+	+	No(rejection of chemotherapy)
Ampulla of vater	+	+	+/-	+/-	+/-	-	No(stage I)
Ampulla of vater	-	-	-	-	-	-	No

+ : positive, +/- : borderline, - : negative

*Recurrence of lymph node after surgery

Blank means not tested.

尽力戴きました北海道大学第2外科加藤紘之先生、東北労災病院松代 隆先生、金沢大学第2外科永川宅和先生、名古屋大学第1外科二村雄次先生、久留米大学第2外科中山和道先生および症例登録戴きました参加施設の先生方に深謝します。

文 献

- 1) Bakkevold KE, Arnesjϕ B, Dahl O et al: Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of vater-result of the a controlled, prospective, randomized multicentre study. Eur J Cancer 29A : 698-703, 1993
- 2) Childs DS, Moertel CG, Holbrook MA et al: Treatment of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract with a combination of 5-fluorouracil and radiation. A randomized double-blind study. Radiology 84 : 843-848, 1965
- 3) Gastrointestinal Tumor Study Group: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rds) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads+5-fluorouracil), and high dose radiation+5-fluorouracil. Cancer 48 : 1705-1710, 1981
- 4) Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combination-modality therapy (chemotherapy plus radio-

- therapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* **80** : 751—755, 1988
- 5) Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* **59** : 2006—2010, 1987
 - 6) Foo ML, Gunderson LL, Nagorney JP et al: Patterns of failure in grossly resected pancreatic ductal adenocarcinoma treated with adjuvant irradiation+5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **26** : 483—489, 1993
 - 7) Lygidakis NJ, Stringaris K: Adjuvant therapy following pancreatic resection for pancreatic duct carcinoma: a prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* **43** : 671—680, 1996
 - 8) Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y et al: Liver perfusion chemotherapy via both the hepatic artery and portal vein to prevent hepatic metastasis after extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* **168** : 361—364, 1994
 - 9) Bosset JF, Manton G, Gillet M et al: Primary carcinoma of the gallbladder. Adjuvant postoperative external irradiation. *Cancer* **64** : 1843—1947, 1989
 - 10) Takada T, Kato H, Matsushiro T et al: Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Oncology* **51** : 396—400, 1994
 - 11) 高田忠敬, 加藤紘之, 松代 隆ほか: 非切除膵癌, 胆道癌における1/2FAM(5-fluorouracil+adriamycin+mitomycin C)療法と緩和療法対照群とのむ作為比較試験(非切除第2次研究). *癌と化療* **23** : 707—714, 1996
 - 12) Kobayashi H, Tanisaka K, Doi O et al: An in vitro chemosensitivity test for solid human tumors using collagen gel droplet embedded cultures. *Int J Oncol* **11** : 449—455, 1997

Postoperative Adjuvant Therapy in Pancreatic and Biliary Tract Carcinoma

Tadahiro Takada

The First Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine

Chemo-radiotherapy has been a common modality of postoperative adjuvant therapy in pancreatic carcinoma in Europe and the United States. In many opinions, chemo-radiotherapy seems to be effective in controlling the local recurrence, but a remarkable improvement of survival has not been proven. Loco-regional chemotherapy to prevent hepatic metastasis after surgical resection is recognized as one of the promising postoperative adjuvant therapies. Recently several clinical trials to evaluate pre- and intraoperative adjuvant therapy are ongoing in Europe and the United States, while there are only a few reports showing effectiveness of postoperative radiotherapy in biliary tract carcinoma. In the results of our randomized controlled trial (Japanese Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinoma of the Pancreas and Biliary Tract) in resected patients, a significant improvement of survival by postoperative systemic chemotherapy was observed in non-curatively resected gallbladder carcinoma, but not in pancreatic and bile duct carcinoma. We think that this result consists with our previous 2 trials in nonresected patients showing that FAM combination chemotherapy suppressed disease progression in only gallbladder carcinoma. In the CD-DST, primary culture was successful in all 16 patients with pancreatic and biliary tract carcinoma. They were most sensitive to 5-FU, MMC and ADR among the 6 tested drugs, and positive rate in these drugs tended to be higher in biliary tract carcinoma than in pancreatic carcinoma. At present we are evaluating the correlation between clinical outcome and sensitivity in CD-DST in additional patients.

Reprint requests: Tadahiro Takada The First Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine
2-11-1 Kaga, Itabashi, Tokyo, 173-8605 JAPAN