

原 著

## 進展様式からみた切除不能進行膵癌の治療成績

横浜市立大学医学部第2外科学講座

三浦 靖彦 上田 倫夫 窪田 徹 遠藤 格  
関戸 仁 渡会 伸治 嶋田 紘

**はじめに:** 膵癌は依然として高度進行例が多く、予後不良な疾患である。**方法:** 1992年5月から2001年3月までに教室で経験した144例の膵癌症例のうち、72例の非切除例を患者因子(年齢、性、栄養状態)、腫瘍因子(肝転移、腹膜播種、遠隔転移)、治療因子(放射線療法、全身化学療法、肝動注療法)別に検討し、膵癌非切除例の治療方針について考察した。**結果:** 50%生存期間は175日、1年生存率は13.5%であった。各因子別に多変量解析をすると肝転移と放射線療法が予後規定因子となった。放射線療法施行例56例のうち、肝転移のない症例では50%生存期間が247日で全身化学療法が、また肝転移症例では50%生存期間が140日と予後不良で、入院時の栄養状態(prognostic nutritional index)が予後規定因子となった。肝動注療法の効果は、単変量解析では生存期間を延長させる有意な因子であった。**考察:** 膵癌非切除例の治療方針としては、全例に放射線療法を行い、肝転移のない症例に対しては全身化学療法を、肝転移のある症例には栄養状態良好例にのみ肝動注療法を加える治療が良いと考えられた。

### はじめに

医療の進歩が目覚ましい今日においても膵癌切除例の5年生存率は18.2%程度である<sup>1)</sup>。しかも、早期発見が困難なため、切除率は44.4%で多くは切除不能な高度進行癌が大多数である<sup>1)</sup>。非切除例に対しては全身化学療法や局所動注療法<sup>2)</sup>、術中照射を含む放射線療法<sup>3)</sup>などが施行されているが、その予後は依然として不良である。今回我々は、切除不能進行膵癌経験症例を検討し、切除不能因子別に治療方針を考察した。

### 対象と方法

対象は1992年5月から、2001年3月までに教室で経験した膵癌144症例のうち、切除不能進行膵癌72症例である。これらの症例の生存期間を、患者因子、腫瘍因子、治療因子別に検討した。

患者因子としては、年齢、性別、入院時の栄養状態として prognostic nutritional index (PNI)<sup>4)</sup>、body mass index (BMI) を検討した。年齢は21歳から91歳(平均64.4歳)、男女比は23:13であった。これらの症例では術前検査または開腹下において膵腫瘍が認められ、多発性肝転移、癌性腹膜炎または局所高度進

行状態であったために非切除となった。開腹術を29症例に行っていた。

腫瘍因子については、肝転移、腹膜播種、遠隔転移の有無を、開腹術については術中肉眼的に、非開腹例についてはCT、MRI、Angiographyなどの画像検査結果より診断した。

治療因子としては全身化学療法、肝動注療法、術中照射を含む放射線療法について検討した。肝動注療法は血管造影下に胃十二指腸動脈と右胃動脈をcoilingし、総肝動脈内にカテーテルを留置し、大腿動脈から右鼠径部に皮下を這わせ、同部位にポートを留置した。化学療法のレジメンは多様であるが、全身化学療法については、PMUE療法(シスプラチン、MMC、UFT、エトポシド<sup>5)</sup>)を17例(平均1.1コース)に、5FU単独投与を14例(平均投与量4,711mg)に、5FUとシスプラチンの併用例を9例(平均投与量シスプラチン65mg、5FU5,542mg)に、ゲムタピビン単独投与を2例(平均投与量2g)に行った。肝動注療法に関しては5FUの持続投与が主体で、単独投与を8例(平均投与量3,850mg)、シスプラチン併用を6例(平均投与量シスプラチン86mg、5FU3,825mg)、Begerらの報告によるシスプラチン、ロイコポリン、ミトキサントロンの多剤併用<sup>5)</sup>を6例(平均1.5コース)に行った。術中照射

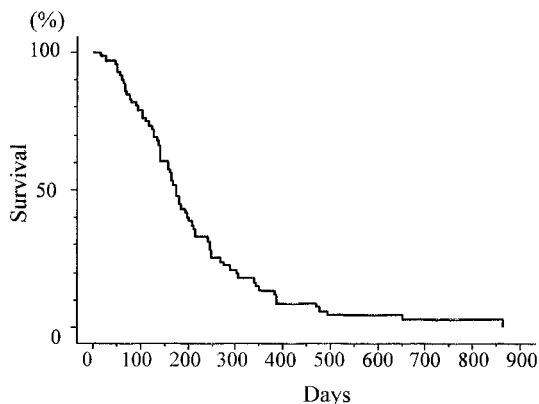
<2002年1月30日受理> 別刷請求先: 三浦 靖彦  
〒236 0004 横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学  
医学部第2外科学講座

は開腹下で、原発巣に20~30Gyの照射を11例に行った。また、体外照射は週5回、1回2から3Gyを照射し、総量は50から60Gyを目標とし、52例に施行した。

また、両者の併用例が7例であった。

統計学的検討は、累積生存率はKaplan-Meier法で算出し、検定は単変量解析にLogrank test、多変量解析にCox's proportional hazards modelを用いた。いずれも危険率p値5%未満を統計学的有意差ありと判定した。

Fig. 1 Kaplan-Meier plot of overall survival of patients with unresectable pancreatic cancer. (Mean survival time : 175 days, 1 year survival : 13.5%, 2 year survival : 3.0%, n = 72)



結 果

(1) 累積生存率

切除不能膵癌72例の累積生存率は、1年13.5%、2年3.0%で、50%生存期間は175日であった(Fig. 1)。生存率に関与する因子として、患者因子、腫瘍因子、治療因子についておのおの単変量解析すると肝転移、腹膜播種と放射線療法の3つが有意な予後規定因子であった(Table 1)。

(2) 予後規定因子

全72例の累積生存率に関与する全因子をCox's proportional hazards modelにあてはめて多変量解析すると、肝転移と放射線療法が予後規定因子と考えられた(Table 1, Fig. 2, Fig. 3)。放射線療法は、膵癌の疼痛対策の目的で基本的に施行している(施行率56/72、

Table 1 Univariate and multivariate analysis of the patients of unresectable pancreatic cancer

		n	Univariate		Multivariate	
			Logrank	Hazard rate	95% CI	P
Age	< 65	35	0.4206	0.778	0.412 1.471	0.4403
	>= 65	37				
Gender	Man	46	0.4499	0.88	0.479 1.618	0.6807
	Woman	26				
PNI	< 40	15	0.6107	1.467	0.726 2.968	0.2859
	>= 40	57				
BMI	< 20	29	0.657	1.103	0.599 2.034	0.7525
	>= 20	40				
Location	H	44	0.4286	1.228	0.681 2.214	0.4953
	B, T	28				
H	+	36	0.0085	0.286	0.151 0.542	0.0001
	-	36				
P	+	15	0.0455	0.607	0.306 1.203	0.1525
	-	57				
M	+	7	0.5673	1.671	0.616 4.536	0.3132
	-	65				
RT	+	56	0.0018	3.738	1.706 8.187	0.001
	-	16				
SCT	+	36	0.7979	0.689	0.356 1.330	0.2667
	-	36				
HAI	+	21	0.3603	1.545	0.822 2.903	0.1766
	-	51				

PNI : prognostic nutritional index, BMI : body mass index, H : head, B : body, T : tail, H : hepatic metastasis, P : peritoneal dissemination, M : distant metastasis, RT : radiotherapy, SCT : systemic chemotherapy, HAI : hepatic arterial infusion therapy, HT : hyperthermia

Fig. 2 Kaplan-Meier plot of survival of patients with or without radiotherapy. Solid line represents the group with radiotherapy (MST : 194 days, n = 56) Broken line represents the group without radiotherapy (MST : 139 days, n = 16)  $P = 0.0018$  by the log rank method.

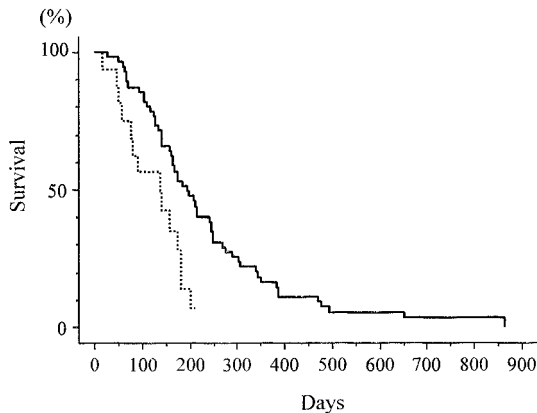


Fig. 3 Kaplan-Meier plot of survival of patients with or without hepatic metastasis. Solid line represents the group without hepatic metastasis (MST : 247 days, n = 36) Broken line represents the group with hepatic metastasis (MST : 140 days, n36)  $P = 0.0085$  by the log rank method.

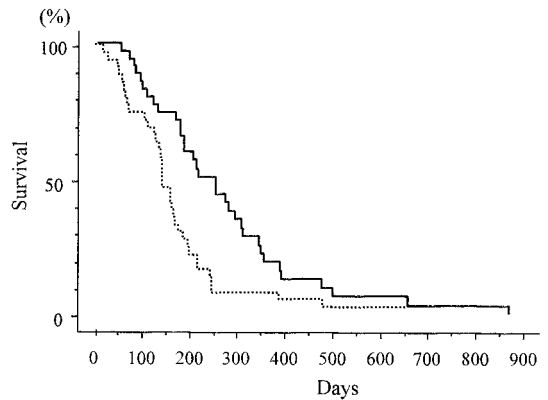


Table 2 Univariate and multivariate analysis of prognostic factors of unresectable pancreatic cancer with hepatic metastases

		n	Univariate		Multivariate	P
			Logrank	Hazard rate	95% CI	
PNI	< 40	5	0.0276	7.506	1.111 50.715	0.0386
	≥ 40	22				
HAI	+	14	0.017	1.219	0.428 3.472	0.7104
	-	16				
SCT	+	16	0.1896	0.232	0.058 0.935	0.0398
	-	14				

PNI : prognostic nutritional index, HAI : hepatic arterial infusion therapy  
SCT : systemic chemotherapy, CI : confidence interval

77.8%)。放射線療法施行症例を肝転移の有無別に分け、おのおのについて検討した。

(3) 肝転移を認めない症例の検討

放射線療法を用い、その間肝転移のない症例数は26例であった。これらの50%生存期間は275日であった。単変量解析による予後規定因子に有意なものは認められず、多変量解析では全身化学療法が予後規定因子と考えられた( $p = 0.0170$ )。その50%生存期間は非施行例の250日に対し、施行例が290日であった。

(4) 肝転移のある症例の検討

放射線療法を行った肝転移のある症例数は30例であった。50%生存期間は140日で前述した肝転移を認めない症例と比較すると明らかに予後不良で、切除不

能膵癌症例の肝転移は予後を左右する重要な因子であった。生存期間に影響する因子は、単変量解析でPNI ( $p = 0.0276$ )と肝動注療法 ( $p = 0.0170$ )であった (Table 2, Fig. 4a, Fig. 4b)。多変量解析ではPNIが予後規定因子として考えられた。全身化学療法はこの検討ではかえって生存期間を短縮する因子となった。

考 察

膵癌の早期発見は難しく、大部分の膵癌は非切除例である。教室でも過去9年間に経験した膵癌144症例のうち、50%にあたる72症例が非切除例であった。その抗癌治療に関してはさまざまな方法がなされたが、現在にいたるまで非切除例の治療方針が定められないのが現状である。今回は膵癌非切除例の治療成績を検

Fig. 4a Kaplan-Meier plot of survival of patients with hepatic metastasis whose PNI were under 40 or over 40. Solid line represents the group over 40 of PNI (MST : 164 days, n = 22) Broken line represents the group under 40 of PNI (MST : 65 days, n = 5)  $P = 0.0276$  by the log rank method.

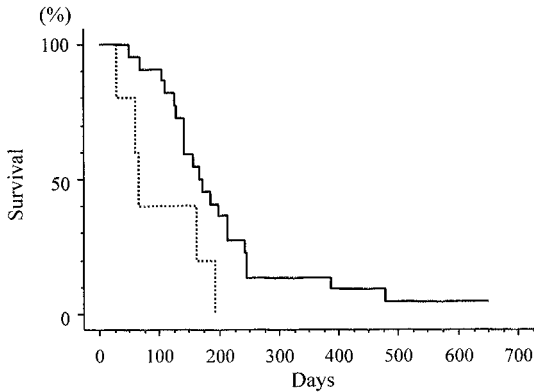
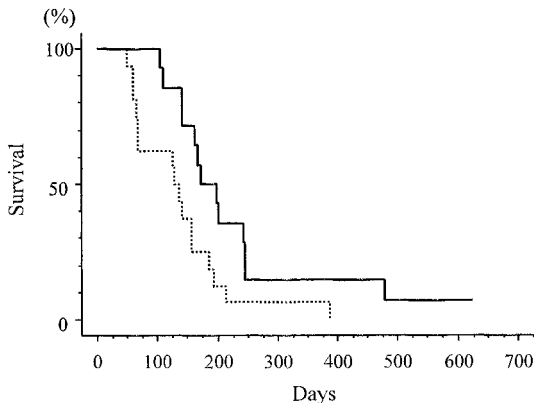


Fig. 4b Kaplan-Meier plot of survival of patients with hepatic metastasis who underwent HAI therapy or not. Solid line represents the group with HAI (MST : 173 days, n = 14) Broken line represents the group without HAI (MST : 128 days, n = 16)  $P = 0.0170$  by the log rank method.



討し、治療方針を立てることを目的とした。

全症例の検討で予後規定因子としては肝転移と放射線療法が挙げられた。今回の検討では術中照射と体外照射を含めて放射線療法とした。術中照射や体外照射による放射線療法については、局所制御の意味はあるが、生存期間には関与しないとの報告がある<sup>7,8)</sup>。しかし、我々の検討では、遠隔転移症例を含めた非切除例

Table 3 Strategies of unresectable pancreatic cancer

<u>Radiotherapy</u> for all cases : Local control and pain control
1. Without hepatic metastasis
<u>Systemic chemotherapy</u> : Prevention of peritoneal dissemination
2. With hepatic metastasis
PNI < 40 : only supportive care
<u>Hepatic arterial infusion therapy</u> : Prevention of liver failure

では放射線療法が生存期間を延長する因子となった。教室では非切除例に対する放射線療法は膵癌固有の疼痛コントロールの目的からも患者の同意が得られたならば、全例行う方針としている。そこで、放射線治療を行った症例のみ拾い上げ、肝転移の有無別に治療方針の検討を行った。

肝転移のない群での死亡原因は半数が癌性腹膜炎である。経過中生じた肝転移による肝不全死はわずか2例であった。初期には肝転移が高率に生じてくると予想し、肝転移防止対策として予防的肝動注療法(5FU単独持続投与またはシスプラチン少量投与の併用)をおこなったが、肝動注を施行した6例の50%生存期間が116日、施行しなかった20例のそれが290日と肝動注施行により生存期間の延長が見られないことから、その必要性は認められなかった。癌性腹膜炎を防ぐことが生存期間延長の重要点であるが、これに関しては、全身化学療法を行ってきたが、現在までのところ著効例は得られていない。全身化学療法は多変量解析で有意な因子として挙げられたものの、その生存期間からは満足するべきものではない。動注療法を含め<sup>9)</sup>、化学放射線療法施行の報告については、遠隔転移を伴わない進行膵癌症例に対してはいくつか見られる<sup>10)-12)</sup>。レジメンの検討などまだまだ課題は多いが、ゲムシタビンのような膵癌に有効とされる抗癌剤が保険適応となり、今後も腹膜播種の防止策として全身化学療法を行っていくつもりである(Talbe 3)。

肝転移のある症例では、50%生存期間が157日と短く、その死亡原因も30例中10例が肝不全死、13例が癌性腹膜炎と肝転移のない症例に比較して肝不全死の占める割合が高率であった。肝動注療法は、多変量解析では予後規定因子とはならなかったが、5FU、ロイコボリン、ミトキサントロン投与の症例では肝転移縮小例も見られており、今後の症例の蓄積に期待したい。また、ポートの皮下埋め込みは、外来通院治療も可能

であり、入院期間の短縮の点からも有用な治療法となる可能性がある。全身化学療法は前述のごとく癌性腹膜炎予防への期待から行ってきたが、肝転移症例に対しては有効ではなかった。入院時栄養評価の指標であるPNIが予後規定因子となっていることから、遠隔転移があり、全身状態不良の症例に抗癌治療を行うことは、生存期間の点からもまた、QOLの点からも避けなければならないと考えられた。

以上より膵癌非切除例の治療方針は基本的に放射線療法を行い、肝転移の有無別に群分けをする。栄養状態良好な肝転移症例には肝動注を行い、肝転移を認めない局所進行症例には全身化学療法を行うことを考えている。肝転移の抑制や癌性腹膜炎の予防は、切除例の再発予防または再発時の治療にも応用できるが、予後不良な疾患のため、生存期間だけでなくQOLにも十分に配慮することが必要である。

#### 文 献

- 1) 膵癌全国登録調査報告(1995年度要約). 膵臓 11: 479-506, 1996
- 2) Cantore M, Pederzoli P, Cornalba G et al: Intraarterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Ann Oncol* 11: 569-573, 2000
- 3) Abrams RA: Role of radiation therapy in the management of the patient with pancreatic cancer. *Oncology (Huntingt)* 10: 13-17, 1996
- 4) 小野寺時夫, 五関謹秀, 神前五郎: Stage IV, V (Vは大腸癌)消化器癌の非治癒切除, 姑息手術に対するTPNの適応と限界. *日外会誌* 85: 1001-1005, 1984
- 5) Beger HG, Gausauge F, Buchler MW et al: Intraarterial adjuvant chemotherapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *World J Surg* 23: 946-949, 1999
- 6) 加藤真史, 沢 敏治, 宮崎逸夫ほか: 胃癌におけるNeoadjuvant chemotherapyの実際 PMUE療法による検討. *Oncologia* 24: 29-33, 1991
- 7) Ceha HM, Tienhoven GV, Gouma DJ et al: Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 89: 2222-2229, 2000
- 8) Cienfuegos JA, Manuel FA: Analysis of intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 26: 13-15, 2000
- 9) Zannon C, Alabiso O, Grosso M et al: Intraarterial continuous infusion for treatment of pancreatic and biliary tract cancer. *Int J Pancreatol* 27: 225-233, 2000
- 10) Snady H, Bruckner H, Cooperman A et al: Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer* 89: 314-327, 2000
- 11) Andre T, Balosso J, Louvet C et al: Combined radiotherapy and chemotherapy (Cisplatin and 5-fluorouracil) as palliative treatment for localized unresectable or adjuvant treatment for resected pancreatic adenocarcinoma: results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 903-911, 2000
- 12) Kornek GV, Schratte-Sehn A, Marczell A et al: Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5-fluorouracil, Leucovorin and cisplatin. *Br J Cancer* 82: 98-103, 2000

## Evaluation of Inoperable Pancreatic Carcinoma Based on Tumor Metastasis

Yasuhiko Miura, Michio Ueda, Toru Kubota, Itaru Endo, Hitoshi Sekido,  
Shinji Togo and Hiroshi Shimada  
Department of Surgery-II, Yokohama City University, School of Medicine

**Introduction :** Many pancreatic cancers are detected only after they are far advanced, and thus show a poor prognosis. **Methods :** We evaluated the survival of patients with inoperable pancreatic carcinoma, and strategy treatment. Subjects were 72 persons with advanced inoperable pancreatic carcinoma selected from among 144 examined at our department from May 1992 to March 2001. Patient factors( age, gender, and nutrition ) tumor factors ( hepatic metastasis, peritoneal dissemination, and distant metastasis ) and treatment ( radiotherapy, systemic chemotherapy, and hepatic arterial infusion therapy ( HAI ))were studied and survival evaluated statistically. **Results :** Overall mean survival was 175 days and the 1-year survival ratio was 13.5%. With multivariate analysis, prognostic factors were hepatic metastasis and radiotherapy. We therefore re-evaluated 56 patients treated with radiotherapy. In the group with no hepatic metastasis whose mean survival was 247 days, the prognostic factor was systemic chemotherapy. In the group with hepatic metastasis, mean survival was 140 days and the prognostic factor was the prognostic nutritional index( PNI ) on admission. HAI was also a significant factor, which prolonged survival time with univariate analysis. **Conclusion :** Radiotherapy will be conducted for all inoperable pancreatic carcinomas. For the group with no hepatic metastasis, systemic chemotherapy is effective and for the group with hepatic metastasis, HAI will be selected.

**Key words :** pancreatic cancer, radiotherapy, hepatic arterial infusion therapy

[ Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 467-472, 2002 ]

Reprint requests : Yasuhiko Miura Department of Surgery-II, Yokohama City University, School of Medicine  
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, 236-0004 JAPAN

---