日消外会誌　41（6）：717～722，2008年

臨床経験

切除・非切除膵癌に対するGemcitabineを中心とした化学療法の有用性

宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科

大内田次郎　千々岩一男　今村　直哉　永野　元章
旭吉　雅秀　大谷　和広　甲斐　真弘　近藤　千博

膵癌（浸潤性膵管癌）の生存率は，Gemcitabineの使用により改善してきている．今回，教室における切除，非切除膵癌例で化学療法および化学放射線療法の有用性を検討した．1992年から2006年までに経験した140例の膵癌を対象とした．切除例は41例でそのうち切除時遠隔転移と肉眼的に癌遺残を認めた8例，上皮内癌1例の9例を除いた32例を切除群，非切除99例を非切除群とし，各群で治療の有無における予後を比較した．切除群で術後補助療法を施行した群と施行しなかった群の術後3年生存率はそれぞれ47％と19％，3年無再発率は48％と20％で術後補助療法群で有意に良好であった．非切除例でも1年生存率は26％と6％で，治療を施行した群が有意に良好であった．膵癌では，積極的な根治的外科切除に加えて術後補助療法を行うことによってさらに予後が改善し，非切除膵癌でも化学療法を中心とした治療により予後の延長を認め，その有用性が示された．

はじめに

膵癌（浸潤性膵管癌）は，診断用医療機器が進歩した現在でも，進行するまで症状が出現しにくいことや早期発見が困難であることから，消化器癌の中でも最も予後不良な疾患の一つである．本邦における膵癌の切除率は1981年の24.1％と比較して2000年で42.6％と上昇したが[1]，切除例の5年生存率は18.2％[2]といまだ満足できるものではない．欧米の報告でも膵癌全体の5年生存率は5％以下であり，根治切除が可能であった症例はわずか10％程度で，その5年生存率は12～15％である[3)4)]．それゆえに予後改善のためには根治的外科手術だけでなく，化学療法や放射線療法などの補助療法を併用した集学的治療が不可欠であることが示唆される．一方，切除不能膵癌症例や再発症例に対するGemcitabine（以下，GEM）による化学療法の有効性が示唆されており，現在では標準治療として認識されている．

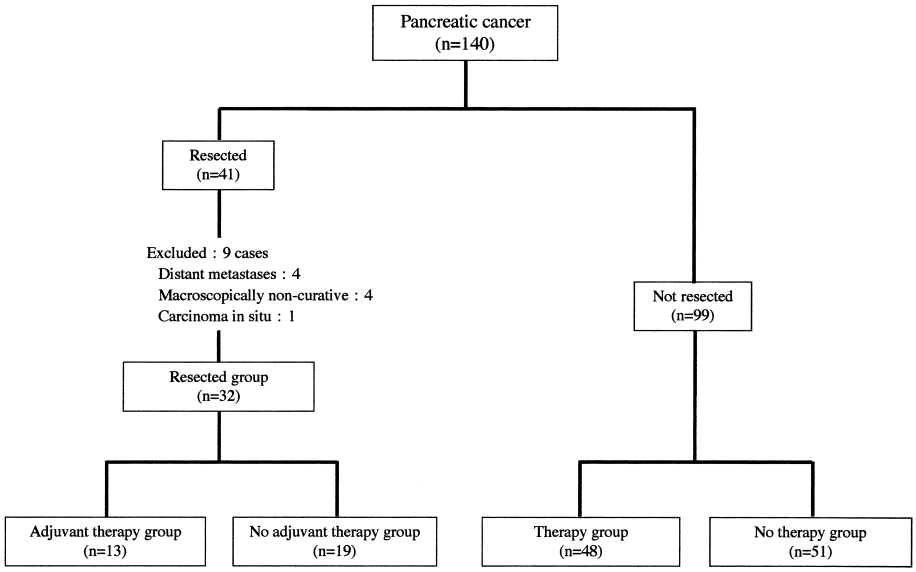
＜2007年11月28日受理＞別刷請求先：千々岩一男
〒889-1692　宮崎郡清武町木原5200　宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科

我々は膵癌非切除，再発例に対しては2002年から，切除例に対する術後補助療法としては2003年からGEMを使用してきた．今回，膵癌切除例および非切除例それぞれでGEMを中心とした化学療法および放射線療法の有用性について検討した．

対象と方法

対象は1992年1月から2006年12月までに宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科（第1外科）で入院加療を行った膵臓癌のうち，予後不明1例を除いた140例の膵癌（浸潤性膵管癌）を対象とした．そのうち，膵切除を行ったのは41例で，病理組織学的診断の結果上皮内癌でstage 0であった1例，切除時遠隔転移を認めた4例，肉眼的に癌遺残を認めた4例を除いた浸潤性膵管癌32例を切除群とし，術後補助療法を行った13例を切除補助療法（＋）群，術後補助療法を行わなかった19例を切除補助療法（－）群として比較検討した．さらに，非切除例99例のうち化学療法を中心とした治療を行った48例を非切除治療（＋）群，治療を行わなかった51例を非切除治療（－）群として

Fig. 1　The patients enrolled in this study.



比較検討した(**Fig. 1**)．非切除例99例のうち治療前に細胞診や生検により膵癌の確定診断が得られた症例は55例（55.6%）であった．

13例の切除補助療法（+）群には全例に化学放射線療法を勧め，同意のあった11例に化学放射線療法を行い，放射線療法を拒否した2例には化学療法のみを行った．放射線は45Gyから54Gyを膵床部に照射した．化学療法は12例にGEM単独療法，1例にGEMとTS-1の併用療法を行った．11例の放射線併用治療中のGEM投与量は350mg/m^2/日，放射線療法終了後は1,000mg/m^2/日投与し，3週投与1週休薬で計6回行った．化学療法単独治療におけるGEMの投与量は1,000mg/m^2/日とし，TS-1併用時にはTS-1を40mg/日とGEMを500mg/m^2/日に減量して施行した．切除後補助療法の有無にかかわらず，再発を認めた15例(切除補助療法（+）：8例，切除補助療法（−）：7例）には化学療法を行った．化学療法の内訳はGEM単独1,000mg/m^2/日を8例，GEM 500mg/m^2/日とTS-1 40mg/日の併用療法を5例，GEM 1,000mg/m^2/日と5Fu 500mg/body/日の併用療法を1例，TS-1 80mg/日の単独療法を1例に行った．

非切除群99例のうち48例で化学療法や放射線療法あるいは併用療法を施行した．2001年以前は5Fu，CDDP，MMCを組み合わせた化学療法のみを4例に，放射線療法のみを1例に行った．2002年以後の化学療法はGEM単独1,000mg/m^2/日を35例に，GEM 500〜1,000mg/m^2/日に5Fu 500mg/body/日またはTS-1 40mg/日を併用した化学療法を5例に，5Fu，CDDP，MMCの併用療法を1例に，放射線療法のみを2例に行った．この化学療法を行った41例のうち19例に放射線療法を併用した．結果として，26例に化学療法のみ，19例に化学放射線療法を，3例に放射線療法のみを行った．

累積生存率はKaplan-Meier法で算出し，統計学的有意差の検討はWilcoxon検定およびχ^2検定で行い，p値0.05未満を有意差ありとした．

結　果

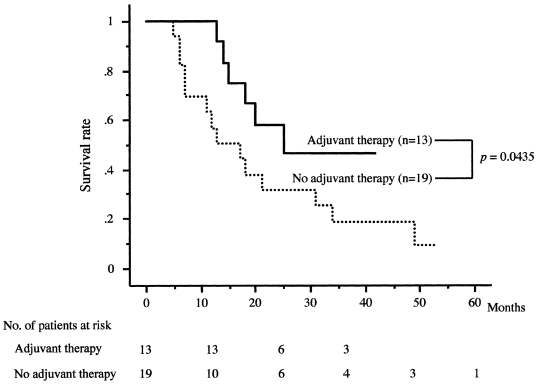
切除例：切除補助療法（+）群13例と切除補助療法（−）群19例の背景因子を示す（**Table 1**）．年齢，性別，病理組織学的病期，R因子，T因子，N因子などすべてで2群間に差を認めなかった．切除補助療法(+)群の50%生存期間は24か月，1年生存率が100%，2年生存率が58.3%，3年生存

Table 1　Clinical and pathological characteristics in patients who underwent surgical resection with and without postoperative adjuvant therapy

	Adjuvant therapy group (n = 13)	No adjuvant therapy group (n = 19)	*P* Value
Age (yrs), range (median)	46−81 (68.1)	55−84 (68.9)	0.7955
Gender (Male/Female)	7/6	13/6	0.4029
fStage (I-II/III-IVb)*	1/12	4/15	0.2878
Residual tumor (R0/R1)*	10/3	13/6	0.5966
pT (T1-T2/T3-T4)*	1/12	3/16	0.4964
pN (N0/N1-N2)*	6/7	10/9	0.7189
Location (head/body and tail)	7/6	11/8	0.8206

* Pathological results based on the General Rules for the Study of Pancreatic Cancer in Japan (The 5th edition)

Fig. 2　The overall survival rates in patients who underwent surgical resection for pancreatic cancer with respect to postoperative adjuvant therapy.



率が 46.7% であったのに対して，切除補助療法 (−) 群の 50% 生存期間は 13 か月，1 年生存率が 57.0%，2 年生存率が 31.7%，3 年生存率が 19.0% で，補助療法を施行した群で有意に生存期間の延長を認めた (p = 0.0435) (**Fig. 2**)．無再発期間に関しては切除補助療法 (+) 群の 50% 無再発期間は 11 か月，1 年無再発率，3 年無再発率ともに 48.4% であったのに対して，切除補助療法 (−) 群の 50% 無再発期間は 7 か月，1 年無再発率が 39.7%，3 年無再発率が 19.9% と，補助療法を施行した群で有意に無再発期間の延長も認めた (p = 0.0400) (**Fig. 3**)．

Fig. 3　The disease-free survival rates in patients with and without postoperative adjuvant therapy after resection for pancreatic cancer.

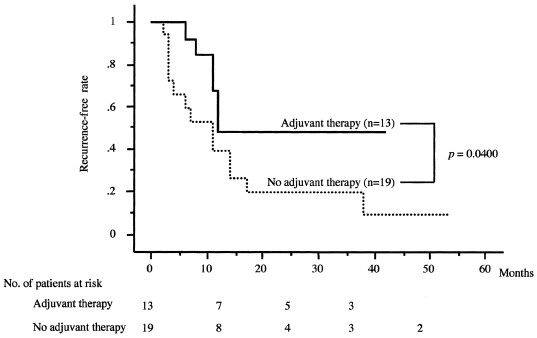


Table 2　Clinical characteristics in patients with unresected pancreatic cancer who received therapy and not

	Therapy group (n = 48)	No therapy group (n = 51)	*P* Value
Age (yrs), range (median)	39−83 (63.0)	43−88 (69.8)	0.0020
Gender (Male/Female)	31/17	26/25	0.1711
fStage (I-III/IVa-IVb)	2/46	9/42	0.0329
cT (T1-T2/T3-T4)	2/46	5/46	0.2741
cN (N0/N1-N3)	21/27	31/20	0.0898
cM (M0/M1)	11/37	26/25	0.0039
Location (head/body and tail)	30/18	39/12	0.0879

* Pathological results based on the General Rules for the Study of Pancreatic Cancer in Japan (The 5th edition)

非切除例：非切除治療 (+) 群 48 例と非切除治療 (−) 群 51 例の背景因子を示す (**Table 2**)．治療を施行した群のほうが平均年齢 63 歳と若く，遠隔転移を有意に多く認め，病期も有意に進行例が多かった．非切除治療 (+) 群の 50% 生存期間は 6 か月，1 年生存率が 26.3%，2 年生存率が 5.9% であったのに対して，非切除治療 (−) 群の 50% 生存期間は 4 か月，1 年生存率が 6.0%，2 年生存率が 0% で，治療施行群で有意な生存期間の延長を認めた (p < 0.0001) (**Fig. 4**)．

非切除症例に対する治療施行群のうち，化学療法のみを施行した群 26 例と化学療法に放射線療

Fig. 4　The overall survival rates in patients with unresected pancreatic cancer who received adjuvant therapy or not.

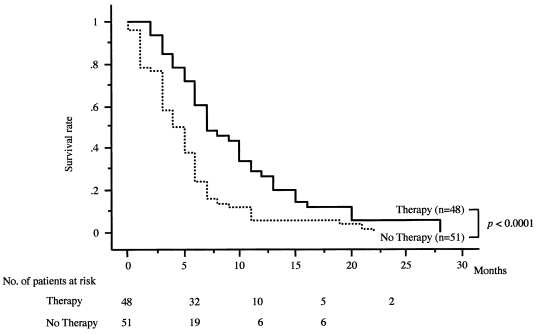
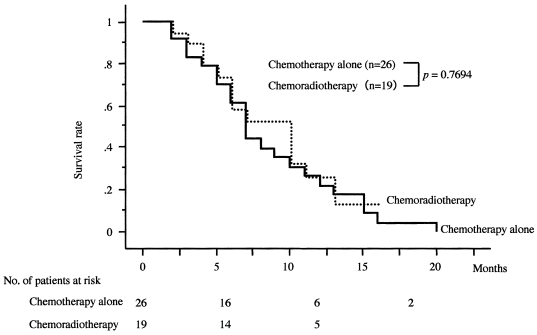


Fig. 5　The overall survival rates with chemoradiotherapy and chemotherapy alone in unresected cases of pancreatic cancer.



法を併用した群19例に分類し比較検討を行ったが，2群間で生存率に有意差を認めなかった（p＝0.7694）（**Fig. 5**）．

考　察

今回の検討から，膵癌切除後のGEMを中心とした補助療法は生存期間と無再発期間を有意に延長させることが示唆された．非切除例においても化学療法を中心とした治療は生存期間を延長させたが，放射線照射を併用することによる延命効果は明らかでなかった．

1997年にBurrisら[5]によってGEMが5-Fuと比較し症状緩和効果や1年生存率で有意に良好であったことが報告されて以来，GEMは化学療法における膵癌の第1選択薬となった．本邦でも2001年に保険適応となり，2004年に公表された膵癌に対する診療ガイドラインでも，遠隔転移を有する切除不能膵癌に対する1次化学療法の薬剤としてGEMがGrade Aとして推奨されている[6]．江川ら[7]は全国集計による膵癌（浸潤性膵管癌）の年代別生存率を調査し，GEMが保険適応となった2001年以降とそれ以前ではGEM治療による予後改善を認めており，より効果的な根治切除術後補助療法としての可能性が期待されると述べている．

膵癌術後補助療法の有効性をrandomized control trial（以下，RCT）で評価した報告は少なく，一致した見解はまだ得られていない．術後補助療法に関する有用性について5Fuを用いた補助療法に関する大規模なRCTとしてEuropean Study Group of Pancreatic Cancer Trial-1（ESPAC-1）がヨーロッパで行われ，化学療法単独群では無治療群と比較して有意な延命効果を認めたが，化学放射線療法では延命効果がみられず，逆に化学療法治療前に行う化学放射線療法は生存率を下げると報告され，その理由として化学放射線療法の影響によりその後の化学療法の開始が遅れていることが原因であると推測されている[8]．GEMに関してはOettleら[9]が大規模な多施設無作為前向き試験を行っており，膵癌切除後の化学療法群は経過観察群に比較して無再発生存期間を有意に延長することを報告している．我々の結果でも術後補助療法（＋）群は術後補助療法（－）群と比較して有意に予後の延長と無再発期間の延長を認め，術後補助療法としてのGEMの有用性が示唆された．

切除不能膵癌に対する化学療法としては，現在GEMが第1選択薬として認められている．今回の非切除膵癌例の結果でもGEMを中心とした治療群は，治療を行わなかったbest supportive care群と比較して有意な生存期間の延長を認めた．非切除治療（＋）群に有意に遠隔臓器転移例が多く病期も進行例が多かったことから，治療の延命効果が示唆される．放射線療法に関しては放射線抵抗性の膵癌に対しては単独治療での効果がほとんど期待できないため，抗癌剤との併用療法が行われ，種々の報告がある．PubMedを用い，1965

年から2007年まで「pancreatic neoplasm」,「chemotherapy」,「radiotherapy」をキーワードとして検索したところ，5Fuを中心とした化学放射線療法が化学療法単独や放射線単独療法よりも有意に予後が延長するという報告[10)11)]，GEMに対する放射線の増感作用[12)]，GEMを用いた化学放射線療法の有用性[13)14)]などが報告されている．我々も切除不能膵癌に対して，GEMを中心とした化学放射線療法と化学療法単独治療を行ってきたが，これらの群間に有意差を認めなかった．これに関しては放射線療法併用時のGEM投与量や投与法が適切であったのか検証する必要があり，今回の結果から一概に無効とは結論できない．また，放射線併用による疼痛緩和やquality of lifeの改善効果も認められ，GEMと放射線併用療法の有効性に関してはさらなる検討が必要と考えられる．

GEMは，膵癌の予後改善に大きな影響をもたらしたが，GEM単剤治療では限界がある．予後が延長したとはいえ他臓器癌と比較すると膵癌は依然として極めて予後不良な疾患であることには変わりがないことから，GEMを中心とした多剤併用療法の検討が多くの施設で行われている．GEM単独群と比較してGEMとの併用療法群で生存期間の延長に有意差を認めた薬剤に，Mooreら[15)]による分子標的薬剤の一つである上皮成長因子受容体（human epidermal growth factor receptor type 1：HER1/EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤のErlotinibに関する報告がある．しかし，この併用療法で生存期間に有意差を認めているものの，50%生存期間はわずかに約10日間程度の延長であることから，まだ検討の余地があるものと考えられる．本邦でも2006年8月に膵癌に対してTS-1が保険適応になったことから切除不能膵癌や術後補助療法としてGEMとTS-1の併用投与を行っている施設も増えてきており，その有効性に関しても良好な成績が報告されてきている[16)17)]．今後，GEMと他剤の併用療法とGEM単独療法との大規模な比較試験による結果が期待される．

文　献

1）日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括．膵臓 **18**：101―169, 2003

2）吉田雅博，高田忠敬，安田秀喜ほか：膵癌の外科的治療と成績．欧米との比較―膵癌治療成績向上のための拡大手術と合理的手術．内科 **86**：912―918, 2000

3）Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV et al：Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas：Is it really improving? Ann Surg **221**：59―66, 1995

4）Allema JH, Reinders ME, Van Gulik TM et al：Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. Cancer **75**：2069―2076, 1995

5）Burris HA, Moore MJ, Andersen J et al：Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer：a randomized trial. J Clin Oncol **15**：2403―2413, 1997

6）日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会編：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2006年度版．金原出版．東京，2006

7）江川新一，砂村眞琴，松野正紀ほか：全国集計による長期生存膵管癌の実態．消画像 **8**：413―419, 2006

8）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

9）Oettle H, Post S, Neuhaus P et al：Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. JAMA **297**：267―277, 2007

10）Gastrointestinal Tumor Study Group：Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas：comparison of combined-modality therapy（chemotherapy plus radiotherapy）to chemotherapy alone. J Natl Cancer Inst **80**：751―755, 1988

11）Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ et al：Combined 5-fluorouracil and Supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet **2**：865―867, 1969

12）Milas L, Fujii T, Hunter N et al：Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine. Cancer Res **59**：107―114, 1999

13）Blackstock AW, Bernard SA, Richards F et al：Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol **17**：2208―2212, 1999

14）McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I et al：Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol **19**：4202―4208, 2001

15) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al：Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer：a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol **25**：1960—1966, 2007
16) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al：A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. Oncology **69**：421—427, 2005
17) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T et al：Phase II trial of oral S-1 combined with gecitabine in metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer **94**：1575—1579, 2006

Improved Patients Outcomes by Chemotherapy mainly with Gemcitabine for Resected and Unresected Pancreatic Cancer

Jiro Ohuchida, Kazuo Chijiiwa, Naoya Imamura, Motoaki Nagano,
Masahide Hiyoshi, Kazuhiro Ohtani, Masahiro Kai and Kazuhiro Kondo
Department of Surgical Oncology and Regulation of Organ Function, Miyazaki University School of Medicine

Chemotherapy with gemcitabine（GEM）has improved the survival of patients with pancreatic cancer. We studied the efficacy of adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy, mainly with GEM, in those with resected and unresected pancreatic cancer. Of 140 patients with pancreatic cancer from January 1992 to December 2006, 41 underwent surgical resection and 99 did not. Of the 41 undergoing resection, 8 with distant organ metastasis or macroscopic residual tumor and one with carcinoma in situ were excluded, giving us 32 resected and 99 non resected subjects for this study. These two groups were subdivided based on adjuvant therapy and overall and disease-free survival were compared between groups. In the resected group, the overall and disease-free survival rates 3 years after surgical resection were significantly better in patients undergoing postoperative adjuvant therapy than in these who did not（47% vs. 19% and 48% vs. 20%）. Overall survival at one year in unresected cases with adjuvant therapy was significantly better than without adjuvant therapy（26% vs. 6%）. No significant difference in survival was observed between chemotherapy alone and chemoradiotherapy in the non resected group. These results suggest that adjuvant therapy after complete resection for pancreatic cancer and for unresected advanced pancreatic cancer is useful in improving the outcome.

Key words：adjuvant therapy, chemotherapy, pancreatic cancer

〔Jpn J Gastroenterol Surg 41：717—722, 2008〕

Reprint requests：Kazuo Chijiiwa　Department of Surgical Oncology and Regulation of Organ Function, Miyazaki University School of Medicine
5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki, 889-1692 JAPAN

Accepted：November 28, 2007

©2008 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　Journal Web Site：http://www.jsgs.or.jp/journal/