

原 著

当科における Stage IVb 膵癌の治療成績

宮本英典, 栗田信浩, 三宅秀則, 藤井正彦, 佐々木克哉,
高木敏秀, 鷹村和人, 森根裕二, 居村 暁, 田代征記

徳島大学医学部器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野

(平成15年1月14日受付)

(平成15年1月29日受理)

膵癌は発見時にはすでに高度進行例が多く予後不良な疾患である。1994年3月から2002年2月までの間に、当科で経験した Stage IVb 膵癌49例を対象とし、これらの症例の生存期間を、患者因子として年齢、性別、腫瘍因子として肝転移、腹膜播種、遠隔転移、治療因子として全身化学療法、術中照射を含む放射線療法、肝転移巣への治療、外科的切除に分けて検討し Stage IVb 膵癌の治療方針について考察した。1年生存率は0%で、50%生存期間は150日だった。予後規定因子は腫瘍因子として肝転移、腹膜播種、治療因子として肝転移巣への治療だった。Somatostatin analog を使った全身化学療法は予後を改善しなかった。肝転移のある症例では、肝転移巣への治療のみが予後規定因子だった。Stage IVb 膵癌の治療方針としては、肝転移のない症例には gemcitabine や 5FU を使った全身化学療法を、肝転移のある症例には肝動注療法など肝転移巣への積極的な加療が予後改善によいと考えられた。

浸潤性膵管癌は極めて予後不良な疾患のひとつとされている。膵癌と診断された段階で切除可能な症例は、全体の10~15%で、切除できた場合の術後平均生存期間は10ヶ月で5年生存率は17~24%である¹⁾。局所進行や遠隔転移のある症例での平均生存期間は175日で、1年生存率は13.5%である²⁾。今回我々は治癒切除が不可能な Stage IVb 膵癌症例の予後規定因子について検討し、その治療法について考察した。

対象と方法

対象は1994年3月から2002年2月までの間に、当科で経験した膵癌65症例のうち、Stage IVb 49症例である。これらの症例の生存期間を、患者因子として年齢、性別、

腫瘍因子として肝転移、腹膜播種、遠隔転移、治療因子として全身化学療法、術中照射を含む放射線療法、肝転移巣への治療、外科的切除に分けて検討した。年齢は36歳から81歳(平均62.5歳)、男女比は27:22であった。開腹術症例では肝転移、腹膜播種を術中に確認し、非開腹術症例では画像診断で確認した。遠隔転移も画像診断で確認した。全身化学療法は、5FU を中心としたもの(5FU200~500mg/day p.o.、あるいは5FU200~350mg/day p.o.+ CDDP 5~10mg/week d.i.v.)と、Kikutsuji ら³⁾の報告をもとにした somatostatin analog を中心としたもの(sandstatin100μg/day + tamoxifen20mg/day)に分けて行った。放射線療法は、術中照射(24~25Gy)を9例に、術後体外照射(50~50.4Gy)を6例に行った。両者の併用例は1例だった。原発巣を外科的切除した症例は13例だった。術式別では、膵頭十二指腸切除術1例、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術3例、膵全摘術1例、膵体尾部切除術8例だった。統計学的検討は、累積生存率を Kaplan-Meier 法で算出した。検定は単変量解析に Logrank test を、多変量解析に Cox's proportional hazards model を用いた。いずれも $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

結 果

手術的進行度別では、当科で経験した65症例のうち Stage I 0例(0%)、Stage II 1例(1.5%)、Stage III 3例(4.6%)、Stage IVa 12例(18.5%)、Stage IVb 49例(75.4%)と Stage IVb 症例が全体の4分の3を占めていた(表1)。

(1) 累積生存率

Stage IVb 膵癌49例の1年生存率は0%で、50%生存期間は150日だった。Stage IVa までの膵癌16例の1年生存率38%、50%生存期間は307日と比較すると有意に短かった(図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を行ったが有意な予後規定因子はなかった(表2)。

(2) 予後規定因子

全49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を行った。腫瘍因子の肝転移、腹膜播種は有意な予後不良因子だった。治療因子の肝転移巣への治療が予後改善因子だった。しかし、今回の検討では全身化学療法は予後不良因子となった(表2)。当科では Stage IVb 膵癌に対しても積極的に原発巣の外科的切除を試みてきたところ、50%生存期間は切除群で154日、非切除群で122日

表1 当科で紹介された膵癌患者の Stage 別分類 (1994.3~2002.2)

Stage	No. of patients (%)
I	0 (0.0)
II	1 (1.5)
III	3 (4.6)
IVa	12 (18.5)
IVb	49 (75.4)

(p=0.6 : Logrank test) であり、Stage IVb 症例では原発巣の切除を行っても有意な生存期間の延長は得られなかった(図2)。

(3) 肝転移のある症例の検討

Stage IVb 49例の内、肝転移巣のある症例は31例だった。肝転移巣に対し肝動注、マイクロ波凝固術、ラジオ派焼灼術、肝部分切除等の加療を行った治療群(n=7)と非治療群(n=24)での生存期間について検討した。患者因子(年齢、性別)、全身化学療法は予後規定因子にならなかったが、肝転移巣への治療は単変量・多変量解析ともに予後規定因子となった(表3)。

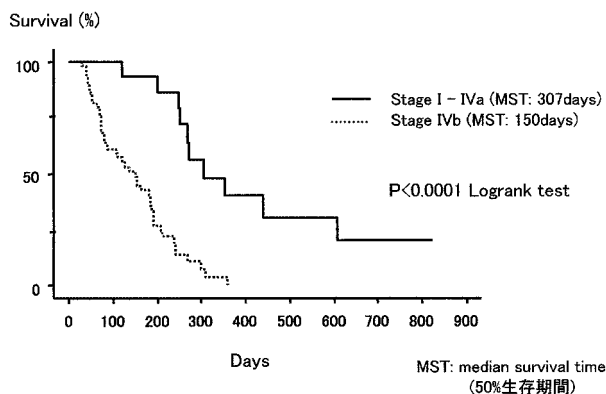


図1 Stage IVb と Stage I - IVa で分けた生存曲線の比較

表2 Stage IVb 膵癌の予後解析

	n	Univariate		Multivariate		
		Logrank	relative risk	95%CI	p	
年齢	< 63	26	0.1732	0.808	0.370 - 1.765	0.593
	> = 63	23				
性別	男	27	0.9308	0.586	0.242 - 1.417	0.2353
	女	22				
肝転移	+	31	0.172	0.397	0.160 - 0.984	0.0461
	-	18				
腹膜播種	+	10	0.4893	0.337	0.121 - 0.939	0.0375
	-	38				
遠隔転移	+	4	0.8258	0.518	0.100 - 2.680	0.4326
	-	45				
放射線療法	+	15	0.2064	1.797	0.716 - 4.507	0.2116
	-	34				
全身化学療法	+	32	0.4547	0.375	0.145 - 0.968	0.0427
	-	17				
外科的切除	+	13	0.4424	1.131	0.475 - 2.693	0.7809
	-	36				
肝転移巣への加療	+	7	0.1847	4.466	1.37 - 14.481	0.0127
	-	42				

(4) Somatostatin analog の効果の検討

Somatostatin analog を投与した症例は、無治療の症例と比較して50%生存期間の延長がなかった。さらに5FUを中心とした化学療法を行った症例と比較すると50%生存期間が有意に短縮していた($p < 0.05$: Logrank test)(図3)

考 察

膵癌の早期診断は難しく、多くの症例は治癒切除不可能である。当科で経験した膵癌65例中、49例はStage IVbだった。膵癌の予後を改善するには、診断技術の向上により早期の膵癌を発見すること、現時点で多数を占めるStage IVb 症例の治療法が重要になってくると思われる。

今回の検討で、当科で経験したStage IVb 症例の1年生存率は0%で、50%生存期間は150日と、生存率が低かった。この原因として2つ考えられた。1つは、当科では1995年4月から1997年11月まで somatostatin analog

を中心とした全身化学療法を行ってきたことであった。Somatostatin analog を投与した症例は、今回の検討で無治療の症例と比較して50%生存期間の延長がなく、さらに5FUを中心とした全身化学療法を行った症例と比較すると50%生存期間が有意に短縮していた。Canobbioら⁴やFriessら⁵やRadererら⁶も somatostatin analog の生存期間への有効性はなかったと報告している。このため、1997年12月以降、somatostatin analog の投与は行わず、5FUを中心とした全身化学療法を行ってきた。最近、Burrissら⁷が進行膵癌に対するgemcitabine 投与が5FUと比較して症状緩和と生存期間延長で有効だと報告した。このことから、現在ではgemcitabine を中心とした全身化学療法も行っている。もう1つの原因として、肝転移に対する動注などの治療が不十分だったことがあげられる。Hommaら⁸は切除不能進行膵癌に対する肝動注療法の有効性を示しており、今回の検討でも肝転移巣への治療は予後の改善に有効であることが判明した。しかし、肝転移を有する症例は31例あったのに対し、加療したのは7例であった。このこ

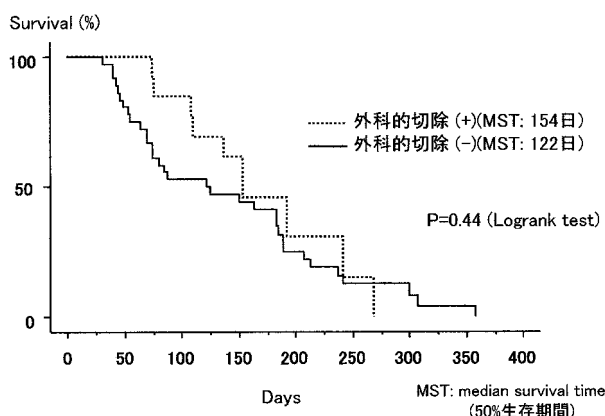


図2 膵切除の有無で分けた Stage IVb 膵癌患者の生存曲線の比較

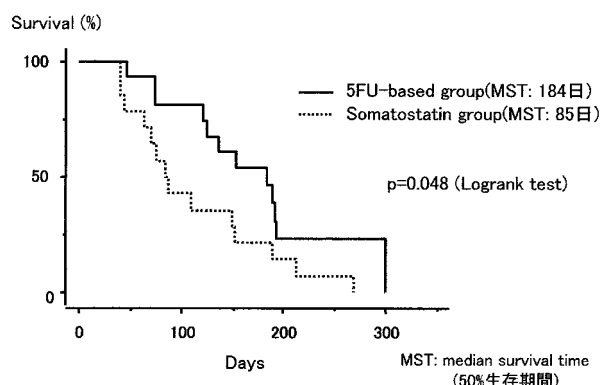


図3 全身化学療法を行った Stage IVb 膵癌患者の投薬別生存曲線の比較

表3 肝転移のある Stage IVb 膵癌の予後解析

		n	Univariate Logrank	Multivariate		
				relative risk	95%CI	p
年齢	< 63	18	0.0855	0.422	0.159 - 1.123	0.0841
	> = 63	13				
性別	M	17	0.9438	1.088	0.437 - 2.707	0.8567
	F	14				
全身化学療法	+	23	0.8482	0.573	0.212 - 1.547	0.2718
	-	8				
肝転移巣への加療	+	7	0.0253	4.09	1.256 - 13.318	0.0194
	-	24				

とから，肝転移のある症例に対しては，胃十二指腸動脈と右胃動脈を coiling し，総肝動脈内に動注用カテーテル先を留置した肝動注療法を積極的に行っている。

今回 Stage IVb 症例に対し膵切除を13例に，消化管吻合術を18例に行った。その内の7例と2例に術中照射を行ったが，予後改善効果はなかった。根治度 A/B 症例に対しては，放射線補助療法が局所再発の頻度を下げ，また，局所再発するまでの期間を有意に延長している⁹⁾。しかし，根治度 C 症例では照射療法を併用しても有意な治療効果は得られておらず，予後改善を目的とした放射線補助療法を行う場合は，組織学的癌遺残のないことが前提とされている⁹⁾。このことから，Stage IVb 症例に対する放射線補助療法は，根治度を上げ生存期間の延長を目的とするものではなく，疼痛緩和などの QOL 向上を目的に行うものであると考えられた。

進行膵癌に対する化学療法はいまだに確立されていないが，治療成績の向上のために様々な試みがなされている。今後，化学療法の中心となるであろう gemcitabine との biochemical modulation は，epirubicin，5FU，cisplatin，taxane，interferon- α を用いた trial が報告されている¹⁰⁻¹²⁾。また，膵癌を含む epithelial cancer の約 1/3 に発現しているといわれている epidermal growth factor receptor (EGFR) を標的とした monoclonal antibody (C225) と gemcitabine を併用する Phase III trial も現在行われている¹³⁾。

今回得られた結果を元に，現在当科では，Stage IVb 膵癌に対して，肝転移のない症例には gemcitabine や 5FU を中心とした化学療法を，肝転移のある症例には肝動注療法を積極的に行っており，今後も Stage IVb 膵癌症例の治療成績の向上に努めたいと思っている。

結 語

1. Stage IVb 膵癌の予後規定因子は腫瘍因子として肝転移，腹膜播種，治療因子として肝転移巣への治療であった。
2. 肝転移のある症例では，全身化学療法の予後改善効果はなく，肝転移巣への治療が有効であった。
3. Stage IVb 膵癌の全身化学療法として somatostatin analog を使うことでの予後改善効果はなかった。

文 献

- 1) Neoptolemos, J.P., Dunn, J.A., Stocken, D.D., Almond, J., *et al* : Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer : a randomised controlled trial. *Lancet* ,358 : 1576-1585 ,2001
- 2) 三浦靖彦，上田倫夫，窪田徹，遠藤格 他：進展様式からみた切除不能進行膵癌の治療成績．*日消外会誌* ,35 : 467-472 ,2002
- 3) Kikutsuji, T., Harada, M., Tashiro, S., Ii, S., *et al* : Expression of somatostatin receptor subtypes and growth inhibition in human exocrine pancreatic cancers. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* ,7 : 496-503 ,2000
- 4) Canobbio, L., Boccardo, F., Cannata, D., Gallotti, P., *et al* : Treatment of advanced pancreatic carcinoma with the somatostatin analogue BIM 23014. *Cancer* ,69 : 648-650 ,1992
- 5) Friess, H., Buchler, M., Beglinger, C., Weber, A., *et al* : Low-dose octreotide treatment is not effective in patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreas* ,8 : 540-545 ,1993
- 6) Raderer, M., Hamilton, G., Kurtaran, A., Valencak, J., *et al* : Treatment of advanced pancreatic cancer with the long-acting somatostatin analogue lanreotide : *in vitro* and *in vivo* results. *Br. J. Cancer* ,79 : 535-537 ,1999
- 7) Burris, H.A. 3rd, Moore, M.J., Anderson, J., Green, M. R., *et al* : Improvements in survival and clinical benefit with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* ,15 : 2403-2413 ,1997
- 8) Homma, H., Doi, T., Mezawa, S., Takada, K., *et al* : A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. *Cancer* ,89 : 303-313 ,2000
- 9) 土井隆一郎，藤本康二，和田道彦，今村正之：膵癌術後補助療法．*癌と化学療法* ,29 : 370-375 ,2002
- 10) 岡田周一：切除不能膵癌に対する放射線・化学療法．*癌と化学療法* ,29 : 376-382 ,2002
- 11) Nukui, Y., Vincent, J.P., William, T.L. : Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy improves survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic

- adenocarcinoma. *Am. J. Surg.*, 179 : 367-371, 2000
- 12) Wagener, D.J.T., Wilis, J.A., Kok, T.C., Planting, A., *et al* : Results of a randomized phase II study of cisplatin plus 5-fluorouracil versus cisplatin plus 5-fluorouracil with α -interferon in metastatic pancreatic cancer : a TORCH gastrointestinal tract cancer group trial. *Eur. J. Cancer*, 38 : 648-653, 2002
- 13) Mendelsohn, J. : The epidermal growth factor receptor as a target for cancer therapy. *Endocrine-Related Cancer*, 8 : 3-9, 2001

Evaluation and treatment of Stage IVb pancreatic cancer

Hidenori Miyamoto, Nobuhiro Kurita, Hidenori Miyake, Masahiko Fujii, Katsuya Sasaki, Toshihide Takagi, Kazuhito Takamura, Yuuji Morine, Satoru Imura and Seiki Tashiro

Department of Digestive and Pediatric Surgery, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Pancreatic cancer is often detected in a far advanced stage and the prognosis is still extremely poor. A clinicopathological study was made on 49 patients with Stage IVb pancreatic cancer treated at our department from March 1994 to February 2002. In this study, patient factors (age and gender), tumor factors (hepatic metastasis, peritoneal dissemination, and distant metastasis), and treatment factors (systemic chemotherapy, intra- and post-operative radiotherapy, some treatments to hepatic metastasis, and surgical resection) were examined, and the survival was evaluated statistically. Overall mean survival was 150 days and the 1-year survival rate was 0%. With multivariate analysis, prognostic factors were hepatic metastasis, peritoneal dissemination and some treatments to hepatic metastasis. In advanced pancreatic cancer with hepatic metastasis, the prognostic factor was just some treatments to hepatic metastasis. Systemic chemotherapy with somatostatin analog was ineffective. At present we use either gemcitabine or 5FU in systemic chemotherapy for Stage IVb pancreatic cancers without hepatic metastasis, and conduct hepatic arterial infusion therapy for those with hepatic metastasis.

Key words : Stage IVb pancreatic cancer, prognostic factor, hepatic metastasis, treatment, somatostatin analog