

13 - 23 胆膵がんに対する術中放射線療法の有効性評価に関する多施設共同研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 木下 平

研究成果の要旨

本研究の成果については、以下に述べるごときである。胆膵がんに対する術中放射線療法の意義を多施設共同研究として評価することを目的として、実行可能な研究を検討した結果、唯一膵がん治癒切除後の補助療法としての術中放射線療法の有効性を評価する臨床試験が可能であるという結論に達した。多施設共同第3相比較試験のプロトコールを作成し症例の集積を開始した。プロトコールの骨子は膵がん治癒切除例を手術単独と術中照射群の2群に割付け、primary endpointは生存期間、secondary endpointは2年局所再発率で評価するもので、合計130例を3年で集積、2年追跡、計5年の研究期間を設定した。平成14年5月に第1例を登録、平成14年9月に参加施設すべての倫理審査が終了、さらに参加施設を拡大、現在（平成17年3月1日）までに89例の登録例を集積中である。術中照射例で1例、術後縫合不全から腹腔内出血を来した手術死亡例があった。術中照射に特異的な合併症ではなく、頻度も許容範囲であるため症例集積を継続中である。その他重篤な合併症の報告はなく、現在のペースで症例が集積されれば約1年半で目標症例数に達する見込みである。90症例を集積した時点で中間解析を行う予定である。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
木 下 平	国立がんセンター東病院 部長	胆膵がんに対する術中放射線療法の有効性評価に関する多施設共同研究
木 村 理	山形大学医学部消化器・一般外科学分野 教授	胆膵がん治癒切除例に対する予防的術中照射の晩期障害に関する研究
坂 本 裕 彦	埼玉県立がんセンター 副部長	切除不能胆膵がんに対する術中照射を含む放射線治療のquality of lifeに関する研究
上 坂 克 彦	静岡県立静岡がんセンター 部長	胆膵がん治癒切除例に対する予防的術中照射の効果に関する研究
清 水 泰 博	愛知県がんセンター 医長	切除不能胆膵がんに対する術中照射を含む放射線治療の延命効果に関する研究
砂 田 祥 司	独立行政法人国立病院機構呉医療センター 医長	膵癌切除症例に対する術中照射療法の検討
足 立 英 輔	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 医師	膵癌に関する術中照射の検討

総括研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、胆膵がんにおける術中放射線療法の意義を多施設共同研究で評価することである。実行可能な研究を検討した結果、唯一膵がん治癒切除後の補助療法としての術中放射線療法の意義を多施設共同研究で検討することを目的とした。

2 研究成果

本年度の成果は、目的に示した治癒切除膵がんに対する術中照射療法の有効性評価のための多施設共同第3相比較試験への症例集積である。平成14年5月に第1例を登録、平成14年9月に参加施設すべての倫理審査が終了、さらに参加施設を拡大、現在(平成17年3月1日)までに89例の本登録例を集積中である。前年度までの登録症例数は、仮登録例で54例、今年度は55例目から登録が始まったが、平成17年3月1日時点での仮登録例は115例と1年間で61例の登録があった。これは前年度を遙かに上回る集積ペースであり、新規に参加施設を増やした結果が大きいと考える。115例中26例は開腹手術時に術前診断で診断できなかった非治癒因子が見つかった症例で、非治癒因子の内容は動脈浸潤(A3):7例、術中洗浄細胞診陽性(CY1):6例、腹膜播種(P1):8例、肝転移(H):例(重複あり)であった。89例の本登録例の割付け状況は、術中照射群、45例に対し手術単独群44例で、前層別因子でもほぼ均等に割付けられていた。この89症例中切除標本の病理検査で通常型の浸潤性膵癌でなかった症例が5症例あり、その内訳は膵島細胞癌、膵腺房細胞癌、膵炎、非浸潤性膵管内乳頭腺癌、未分化癌がそれぞれ1例ずつであった。未分化癌に関しては腺癌への分化を示す成分がないか再検討予定である。術中照射例で1例、術後縫合不全から腹腔内出血を来した手術死亡例があった。術中照射に特異的な合併症ではなく、頻度も許容範囲であるため(1.1%)、効果安全性評価委員会には諮らず症例集積を継続中である。その他重篤な合併症の報告はなく、安全性には問題ないと考えている。班会議では本登録症例全例の照射野(非照射例では仮想の照射野)の術中写真を全員の目で検討している。Secondary endpointである局所コントロール率にかかわる照射野内再発の有無はこの研究の根幹をなす重要なデータであるので、再発症例の再発形式の検討は班会議で全例に対し行い結果を集積中である。組織学的に

ineligible と考えられる症例を除外し、本登録例が90例に達した時点で中間解析を行う予定である。

現在の登録ペースで行けば1年ないし1年半で症例の集積を終了できると考えている。

3 倫理面への配慮

倫理面への配慮については、このプロトコールは参加各施設の倫理審査終了後に登録を開始しており、説明文書に基づく十分な説明を行い、同意を確認する手続きが踏まれており問題はないと考える。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Kosugi, C., Kinoshita, T., Neele Tract Implantation of Hepatocellular Carcinoma and Pancreatic Carcinoma after Ultrasound-guided Percutaneous Puncture: Clinical and Pathologic Characteristics and the Treatment of Needle Tract Implantation World J. Surg. 28:29-32, 2004.
2. Aoyagi, Y., Kinoshita, T., Overexpression of TGF- β by infiltrated granulocytes correlates with the expression of collagen mRNA in pancreatic cancer. British Journal of Cancer, 91:1316-1326, 2004.
3. Takahashi, H., Kinoshita, T., Biologically different subgroups of invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas: Dpc4 Status According to the Ratio of Intraductal Carcinoma Components. Clinical Cancer Research, 10:3772-3779, 2004.
4. Watanabe, I., Kinoshita, T., Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer, Pancreas, 28(2):160-165, 2004.
5. Yamao, K., Shimizu, Y., Pancreaticobiliary Maljunction in Monozygotic Twins - A Case Report. Hepato-Gastroenterology, 51:675-678, 2004.
6. Shimizu, Y., Implantation Metastasis along the percutaneous transhepatic biliary drainage sinus tract. Hepato-Gastroenterology, 51:365-367, 2004.
7. Matsumoto, K., Shimizu, Y., Cdx2 expression in pancreatic tumours: Relationship with prognosis of invasive ductal carcinomas. Oncology Reports, 12:1239-1243, 2004.

8. Kimura, W., Surgical anatomy of arteries running transversely in the pancreas. Hepato-Gastroenterology, 51:973-979, 2004.
9. Kimura, W., Spleen preserving distal pancreatectomy for Intra-ductal Papillary-Mucinous Tumor (IPMT). Hepato-Gastroenterology, 51:86-90, 2004.
10. Moriya, T., Kimura, W. et al., Total papillectomy for borderline malignant tumor of papilla of Vater. Hepatogastroenterology, 51(57):859-861, 2004.
11. Hirai, I., Kimura, W. et al., Intra-and postoperative radiation therapy for an alpha-fetoprotein-producing pancreatic carcinoma. J Hepato-Pancreato-Biliary Surgery, 10:239-244, 2004.
12. 水谷雅臣、木村 理、3大合併症で理解する消化器外科の術後合併症 膵臓癌手術後の3大合併症(1) 合併症その1 膵液瘻 (2) 合併症その2 腹腔内出血 (3) 合併症その3 腹腔内腫瘍(解説、消化器外科ナーシング、9(9):935-939、2004.
13. 木村 理、膵嚢胞性疾患の問題点、膵臓、49:274-279、2004.

書籍

1. 上坂克彦、多職種チームのための周術期マニュアル
2、メジカルフレンド社、肝・胆・膵癌、東京、2004.

日本語論文

1. 木下 平、胆道癌に対する膵頭十二指腸切除における膵空腸吻合術、消化器外科、27(9):1387-1391、2004.
2. 徳山泰治、清水泰博、腎癌の胆嚢転移の1症例、胆道、18:520-524、2004.
3. 山雄健次、清水泰博、膵粘液性嚢胞腫瘍(MCT)新しい理解、肝胆膵、49:589-594、2004.
4. 網倉克己、坂本裕彦、消化器末期癌患者の癌性疼痛に対するリドカイン持続注入法の効果、日消外会誌、37(2):117-122、2004.
5. 上坂克彦、高度進行胆嚢癌に対する積極的切除療法の意義、外科治療、90(4):805-806、2004.
6. 上坂克彦、膵空腸吻合時の大網被覆による血管保護法、手術、58(8):1267-1271、2004.
7. 上坂克彦、高齢者の癌治療戦略と癌看護 高齢者の肝癌に対する治療戦略、がん看護、9(2):128-131、2004.
8. 上坂克彦、肝管空腸吻合部縫合不全、消化器外科、27:1131-1136、2004.
9. 森谷敏幸、木村 理、【IPMT 由来浸潤癌と通常型膵管癌の違い】術前診断に苦慮した通常型膵管癌併存 IPMT の1例、消化器画像、6(1):65-70、2004.
10. 木村 理、肝胆膵領域におけるエビデンスは? 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)に対する十二指腸温存膵頭切除術の問題点、胆と膵、25(4):229-232、2004.
11. 平井一郎、木村 理、治療の動向 膵臓疾患の外科