

17-16 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 中郡聡夫

研究成果の要旨

研究成果は以下に述べるごとくである。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の無作為比較試験により科学的に評価することである。そこで、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。2006年3月31日の時点で、仮登録例175例、本登録126例に達している。現在のペースで症例が集積されれば半年から1年以内に目標症例数に達する見込みである。

2005年3月までの仮登録例121例を対象として中間解析を行った。121例中本登録例は93例(77%)、そのうち8例(7%)が切除標本の病理検査の結果通常型膵管がんではなく、残る85例を解析対象とした。割付状況は層別因子である腫瘍サイズ・部位ともに均等であり、85例全体の1年生存率66.2%、2年生存率38.1%であった。重篤な合併症は照射例で縫合不全から腹腔内出血を来した症例が1例あったが、術中照射に特異的な合併症ではなく、頻度も許容範囲内であると判断された。その他に重篤な合併症は認めていないことより、安全に試験が遂行されていることが確認された。各群におけるイベント(死亡)数には差が認められず、2群の生存曲線にも大きな差を認めない状況で、プロトコールの続行に問題はないことが提示された。

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
中 郡 聡 夫	国立がんセンター東病院 医長	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中央病院 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

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の無作為比較試験により科学的に評価することである。従来の胆膵がんに対する術中照射の研究の大部分は単施設によるものであり、照射野の設定や照射エネルギー量も一定でないことから、現在までに術中照射の有効性を示す科学的根拠（エビデンス）は得られていない。

2 研究方法

本年度の研究方法は、多施設共同の無作為比較試験の症例を集積したことと、中間解析を行ったことである。この試験には2006年3月31日までに175例が仮登録された。これまでの状況から、仮登録例の約23%が術前画像診断できなかつた非治癒因子のため本登録されず、7%の組織型が通常型膵管がんと違うため解析から除外される可能性がある。そのため目標の130症例を集積するためには186症例の仮登録が必要である。症例集積のペースは良好であるので、今後半年から1年間で症例集積を完了できる見込みである。

3 研究成果

本年度の成果は、多施設共同の無作為比較試験の症例を集積したことである。施行中のプロトコールの概要は、術前画像診断で治癒切除可能と考えられる浸潤性膵管がん症例を仮登録し、治療法（手術+術中放射線療法 v s 手術単独）決定後、手術を行い治癒切除可能例（本登録例）に割り付けられた治療を行うものである。目標症例数は両群合わせ130例、症例集積を3年、追跡2年、計5年の研究期間を予定した。2006年3月31日の時点で、仮登録例175例、本登録126例に達した。

2005年10月に、2005年3月までの仮登録例121例を対象として中間解析を行った。中間解析は臨床的な作業にかかわっていない班長協力者である東京都老人総合研究所の水野正一先生に依頼した。121例中本登録例は93例（77%）、そのうち8例（7%）が切除標本の病理検査の結果通常型膵管がんではなく、残る85例を解析対象とした。割付状況は層別因子である腫瘍サイズ・部位ともに均等であり、85例全体の1年生存率66.2%、2年生存率38.1%であった。重篤な合併症は照射例で縫合不全から腹腔内出血を来した症例が1例あったが、術中照射に特異的な合併症ではなく、頻度も許容範囲内であると判断された。その他に重篤な合併症は認めていないこと

より、安全に試験が遂行されていることが確認された。各群におけるイベント（死亡）数には差が認められず、2群の生存曲線にも大きな差を認めない状況で、プロトコールの続行に問題はないことが提示された。

現在、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。

4 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. Ishii, H., Nakagohri, T., Treatment Cost of Pancreatic Cancer in Japan: Analysis of the Difference after the Introduction of Gemcitabine. *Jpn J Clin Oncol*, 34:526-30, 2005.
2. Hasebe, T., Nakagohri, T., Histological characteristics of tumor cells and stromal cells in vessels and lymph nodes are important prognostic parameters of extrahepatic bile duct carcinoma: A prospective study. *Hum Pathol*, 36(6):655-64, 2005.
3. Tanizawa, Y., Nakagohri, T., Clinical significance of fluorine-18-2-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Pancreas*, 31:2-3, 2005.
4. Moriya, T., Kimura, W., et al., Biological Similarities and Differences Between Pancreatic Intraepithelial Neoplasias and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *International Journal of Gastrointestinal Cancer*, 35(2): 111-9, 2005.
5. Hirai, I., Kimura, W., et al., The significance of intraoperative Doppler ultrasonography in evaluating hepatic arterial flow when assessing the indications for the Appleby procedure for pancreatic body cancer. *J Hepatobiliary Pancreat*

- Surg, 12:55-60, 2005.
6. Maeda, A., Uesaka, K., et al., Omental flap in pancreaoduodenectomy for protection of splanchnic vessels. World Journal of Surgery, 29:1122-6, 2005.
 7. Shimizu, Y., Late Complication in Patients Undergoing Pancreatic Resection with Intraoperative Radiotherapy-Gastrointestinal Bleeding with Occlusion of the Portal System. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 20:1235-40, 2005.
 8. Shimizu, Y., Small carcinoma of the pancreas is curable, New computed tomography finding, pathological study and postoperative results from a single institute. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 20:1591-4, 2005.
 9. Imaoka, H., Shimizu, Y., Pancreatic Endocrine Neoplasm Can Mimic Serous Cystadenoma. International Journal of Gastrointestinal Cancer, 35:217-20, 2005.
 9. 今泉俊秀, 進行膵癌外科手術の現況と将来消化器画像, 7(5):627-35, 2005.
 10. 今泉俊秀, 膵癌に対する外科手術療法 medicina 4(8):1431-3, 2005.
 11. 伊在井淳子, 上坂克彦, 他 可動性を有した膵頭部の一例, 膵臓, 20:114-8, 2005.
 12. 清水泰博, 小膵癌 (TS1) の手術成績, 外科治療, 93:337-8, 2005.
 13. 徳山泰治, 清水泰博, 術後3年無再発生存中の大動脈周囲リンパ節転移陽性進行胆嚢癌の1例, 日消外科会誌, 38:667-72, 2005.
 14. 山雄健次, 清水泰博, 急速に増大した膵管内乳頭粘液性腺腫術後の残膵に発生した低分化型膵癌の1例, 膵臓, 20:110-3, 2005.
 15. 井坂利史, 清水泰博, 門脈および主膵管内に進展を示した退形成性膵肝癌 (破骨細胞型巨細胞癌) の1例, 日本消化器病学会誌, 102:736-40, 2005.
 16. 山雄健次, 清水泰博, 粘液産生膵癌からIPMT, 医学のあゆみ, 214:235-9, 2005.

日本語論文

1. 中郡聡夫, 胆道癌に対する仮想内視鏡と3次元胆管画像, 臨床消化器内科, 20(7):971-5, 2005.
2. 中郡聡夫, がん手術のICを目的とした手術アニメーション「OpeAnime」の開発と使用経験, 臨床外科, 60(9):1105-8, 2005.
3. 中郡聡夫, バーチャル内視鏡, 総合臨床, 54(9):2448-52, 2005.
4. 山本 隆, 木村 理, 胆嚢癌の診断と治療; 最近も進歩 胆嚢癌のハイリスクグループ, 消化器外科, 28(10), 1463-8, 2005.
5. 木村 理, 胆・膵疾患の診断をめぐって 粘液嚢胞性腫瘍 (MCN) と膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN), 日本医師会雑誌, 133(3), 373-7, 2005.
6. 平井一郎, 木村 理, 膵体尾部切除術, 手術, 59(6), 928-32, 2005.
7. 宮川秀一, 木村 理, 肝門部胆管癌治療: 現状の評価と今後の課題 胆道癌取扱い規約に基づく胆道癌登録症例の集計—肝門部胆管癌を中心に—, 肝胆膵, 50(3), 415-25, 2005.
8. 木村 理, 腹部救急疾患: 診断と治療の流れ III. 肝・胆・膵・門脈 5. 膵外傷, 外科, 67(9), 1063-8, 2005.