

胆道癌切除例に対する補助免疫化学療法

——新潟地区多施設共同研究による検討——

新潟胆道癌補助免疫化学療法研究会

日本歯科大学附属医科病院外科

吉 田 奎 介

新潟大学医学部第一病理学教室

渡 辺 英 伸

新潟大学医学部第一外科

塚田 一博・白井 良夫・伊賀 芳朗

黒崎 功・杉本不二雄

Adjuvant Chemotherapy for Cancer of the

Biliary Tract after Radical Surgery

——Niigata Study Group of Adjuvant Immunochemotherapy
for Primary Biliary Cancer——

Keisuke YOSHIDA

*Department of Surgery, Nippon Dental
University School of Dentistry at Niigata*

Hidenobu WATANABE

*The First Department of Pathology,
Niigata University School of Medicine*

Kazuhiro TSUKADA, Yoshio SHIRAI, Yoshiro IGA,
Isao KUROSAKI and Fujio SUGIMOTO

*The First Department of Surgery,
Niigata University School of Medicine*

Adjuvant chemotherapy for primary biliary cancer after radical surgery.

Effectiveness of adjuvant chemo-immunotherapy after radical surgery using Mitomycin

Reprint request to: Keisuke YOSHIDA,
Department of Surgery, Nippon Dental
University School of Dentistry at
Niigata Hamauracho 1-8, Niigata
City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市浜浦町1-8
日本歯科大学新潟歯学部外科学教室
吉田 奎 介

C, 5-Fluorouracil and OK 432 was studied in 85 patients with primary biliary cancer. Post-operative survival rates were compared between those patients who had adjuvant therapy and those who had no adjuvant therapy. Twenty-four patients were excluded from the comparison. Pathologic examination revealed that 16 patients had pT1 lesions (early carcinoma) in which any adjuvant therapy was not indicated and that resection was absolutely noncurative in 3 patients. Six patients were withdrawn because of early postoperative complications (4) and side effects of the drugs (2).

Survival rates were compared based on the stage of the disease in both groups with gallbladder cancer and bile duct cancer. In both groups, no significant beneficial effect on survival was obtained even though it seemed slightly better in those patients with advanced bile duct cancer (stage III and IV).

The results remained inconclusive because of the small number of patients. However, it seemed essential to develop more effective regimen of the drugs for primary biliary cancer in the future trial and, on the other hand, maintain careful consideration for safety of the therapy.

Key words: cancer of the biliary tract, adjuvant chemotherapy, cancer of the gallbladder, cancer of the bile duct.

胆道癌, 補助化学療法, 胆嚢癌, 胆管癌

進行した胆嚢癌は容易に肝門の重要血管さらに肝内に進展し, 外科治療に限界がある事から, 治療成績の向上には何らかの補助療法, 特に補助化学療法の役割が期待されている¹⁾²⁾. しかし, 補助化学療法の有効性を検討するには1施設当たり経験症例数が限られ, かつ胆道癌の切除術自体が大きな侵襲であるため, 従来まとまった前向き研究はなされてこなかった. 我々は1979年に富永³⁾によって新潟県が日本における, また世界的にみても胆道癌の最多発地域である事が指摘されて以来, 県内の各外科施設と協力して特に胆嚢癌の診断と治療の成績向上に努力して来たが, 比較的症例の多いことと, すでに良好な共同研究態勢が構築されている利点を活かし, 胆道癌根治切除後の補助化学療法の検討を試みた. 未だ集積症例数が少なく確定的な結論には至らないが, 現在までの成績を報告し今後の問題点を考察したい.

対象と方法

新潟胆道癌補助免疫化学療法研究会として本研究に参加した各施設を表1に示した. 対象症例は胆嚢癌ならびに胆管癌で肉眼的に治療切除出来たものとし, 80歳以上の高齢者や手術時血清総ビリルビン濃度 10 mg/dl を越す高度黄疸例, その他肝, 腎機能障害, 全身状態不良などを示すものは除外した. また手術のみで再発の可能

性が殆どない早期癌症例および, 術後病理学的検索にて絶対非治療切除と判定された症例についても今回の検討対象から除外した.

手術方針は以下のように設定した. 即ち, 癌が周囲臓器に直接浸潤せず胆嚢に局限し, リンパ節転移が高度でないものについて, 胆嚢を肝床部と肝外胆管を含めて en bloc に切除し, 肝十二指腸間膜内および腹腔動脈と上腸間膜動脈根部にいたる範囲のリンパ節を郭清する (87年以後はさらに大動脈リンパ節の郭清もルーチンとした) 標準的拡大胆摘術を基本とし, 肝床部から直接肝に浸潤するとき, あるいは肝門部に浸潤するときは拡大肝右葉切除を, 直接浸潤またはリンパ節転移が臍頭十二指腸領域に及ぶときは臍頭十二指腸切除を付加することとした.

1986年に開始した第一次研究における補助療法の投与法を図1に示した. 抗癌剤として Mitomycin C (以下 MMC) と 5-Fluoro uracil (以下 5-FU) の併用, および免疫賦活剤として OK-432 (ピシパニール注) 投与の効果を, 補助治療無しの群との比較で検討することとし, 補助療法群と非補助療法群の割付は封筒法で行った.

1988年末の仮集計の段階で一次研究登録例のなかに, 登録後組織学的検査で癌が否定された症例や術後早期の合併症のため脱落する症例が見られた. 1989年からの

厚生連村上総合病院（村山裕一）	燕労災病院（小柳隆介）
県立新発田病院（武藤経一）	県立吉田病院（吉岡一典）
新潟臨港総合病院（浅井正典）	済生会三条病院（高桑一喜）
済生会新潟総合病院（相場哲朗）	厚生連三条総合病院（金原英雄）
新潟市民病院（斉藤英樹）	南部郷総合病院（鰐淵 勉）
田代消化器科病院（斉藤建吉）	厚生連枳尾郷病院（中村 忠）
新潟南病院（山崎英博）	立川総合病院（大溪秀夫）
県立がんセンター新潟病院（加藤 清）	厚生連中央総合病院（新国恵也）
日本歯科大学附属医科病院（川合千尋）	長岡赤十字病院（神谷岳太郎）
聖園病院（奈良井省吾）	厚生連刈羽郡総合病院（関矢忠愛）
信楽園病院（清水武昭）	厚生連魚沼病院（高橋修一）
亀田第一病院（大坂道敏）	県立小出病院（金子一郎）
水原郷病院（興沼建朗）	厚生連上越総合病院（本間憲治）
白根健生病院（福田 稔）	厚生連頸南病院（山岸良夫）
県立加茂病院（藤巻宏夫）	新潟大学第一外科（吉田奎介）

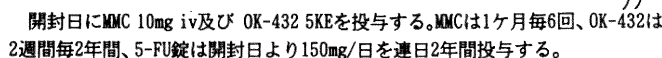
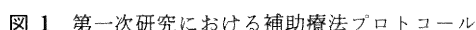


図 2 第二次研究における補助療法プロトコール (A群) B群は1カ月以後 5-FU 内服のみを継続

表2 検 討 症 例

	全登録症例	除外例	検討症例
胆嚢癌			
補助治療群	32	13	19
対照群	23	8	15
胆管癌			
補助治療群	20	6	14
対照群	14	2	12
合 計	89	29	60

除 外 例

	非癌	早期死亡	早期中止	早期癌	絶対非治療切除
胆嚢癌	3	2	1	15	0
胆管癌	1	2	1	1	3
合 計	4	4	2	16	3

二次研究では図2の如く、術当日のMMCおよびOK-432投与開始、第7病日からの5-FU投与開始は第一次の補助療法群と同様であるが、登録は病理診断が確定する術後第28日目に行うよう変更された。第二次研究では非補助療法群はなくなり、登録後は5-FU内服とOK-432皮注の継続にMMC 10mg間歇投与を加えるA群と、5-FU内服のみを継続するB群に分別されることとなった。なお第一次、第二次研究ともに5-FU内服は原則として術後2年目まで継続することとしたが、ここでは最低6ヶ月まで規定通りの服薬が行われたものを補助療法群として検討に加えた。OK-432の適応が薬効再評価の結果制限されたため第二次研究は1991年までで中断され、第一次、第二次研究の前向き研究に必要な集計症例が得られていない。今回はprospective randomized studyとしてではなく、第一次研究における補助療法群と第二次研究におけるA、B両群を含めて補助療法群とし、第一次研究に非補助療法群を対照群として術後生存率の比較を行った。術後生存率はKaplan-Meier法で算出し、生存率の有意差検定はgeneralized Wilcoxon法で行った。

結 果

全登録症例は胆嚢癌55例、胆管癌34例の合計89例であったが、表2のような理由で29例が除外され、補助療法群として胆嚢癌19例、胆管癌14例、対照群として胆嚢癌15例と胆管癌12例が予後検討の対象となった。それぞれのstage別内訳を表3に示した。胆道癌の進展度分類は胆道癌取り扱い規約によった。胆嚢癌の治療群で非治

表3 検 討 症 例

	補助治療群	対 照 群
胆嚢癌		
症例数	19	15
男女比 (m/f)	5/14	3/12
平均年齢	64.0±9.6	64.2±7.2
stage I	3	5
II	5	5
III	5	2
IV	7	3
胆管癌		
症例数	14	12
男女比 (m/f)	10/4	7/5
平均年齢	62.7±7.7	65.8±7.1
stage I	3	3
II	6	1
III	2	5
IV	3	3

表4 副 作 用

	胆嚢癌	胆管癌	全 体	対照群
骨髄抑制				
WBC<2,000	0/30	0/19	0/49	0/33
platlet<7.5万	1/30	0/19	1/49	0/33
消化器症状				
食思不振	9/30	3/19	12/49	12/33
悪心	6/30	2/19	8/49	6/33
下痢	4/30	4/19	8/49	5/33
皮膚症状				
色素沈着	0/30	0/19	0/49	
発疹	0/30	1/19	1/49	
副作用による中止例	1	1	2	

療群よりもstageの進んだものが多い傾向、胆管癌では逆に治療群にstageの早い症例の多い傾向があるが、有意差はなかった。

1) 副作用と安全性

副作用が検討できた49例では、骨髄抑制として白血球数2,000/mm³以下の低下は見られず、血小板7.5万以下が1例のみであった。消化器症状としては食思不振、悪心、下痢などが主であったが、これらは対照群にも高率にみられ、補助療法が副作用のため中止されたのは強い食思不振の2例のみであった(表4)。

全登録症例に見られた主な術後合併症を表 5 に示した。4 例の合併症に関連する入院死亡例があったが、補助療法群、対照群それぞれ 2 例で、かつ合併症発症時に

表 5 術後合併症

	補助治療群 n=32	対 照 群 n=23
胆嚢癌		
急性腎不全	1 (1)	
術後出血→MOF		1 (1)
腹腔内膿瘍	3	
	補助治療群 n=20	対 照 群 n=14
胆管癌		
術後ショック	1	
消化管出血	1 (1)	
急性腎不全		1 (1)
腹腔内膿瘍	1	

() : 早期死亡例

は術当日の MMC 以外は投与されておらず、補助療法が特に合併症や死亡率を高めたとは考えられなかった。

2) 長期予後

補助治療群と対照群の術後生存曲線 (Kaplan-Meier 法) を図 3 に示した。胆嚢癌では対照群の予後がむしろ良好な傾向を示し、胆管癌ではほとんど差が認められなかった。

そこで進行度に基づいて、stage I と II を 1 グループに III と IV をもう 1 グループとして比較を行った (図 4, 5)。胆嚢癌では stage I and II では補助治療のあるなしで差がなく、stage III and IV では補助治療群の予後がむしろ悪い傾向を示し、一方胆管癌では stage III and IV で補助治療群の予後が良い傾向を示した。しかし、いずれの場合も有意差は認められなかった。

手術の治癒度に基づいた検討でも、胆嚢癌では治癒切除群 (相対治癒切除を含む) および相対非治癒切除群のいずれにおいても補助療法群の予後が対照群を下回っており、一方、胆管癌治癒切除群では補助療法群の予後が良い傾向を示した。一般化 Wilcoxon 検定では有意差

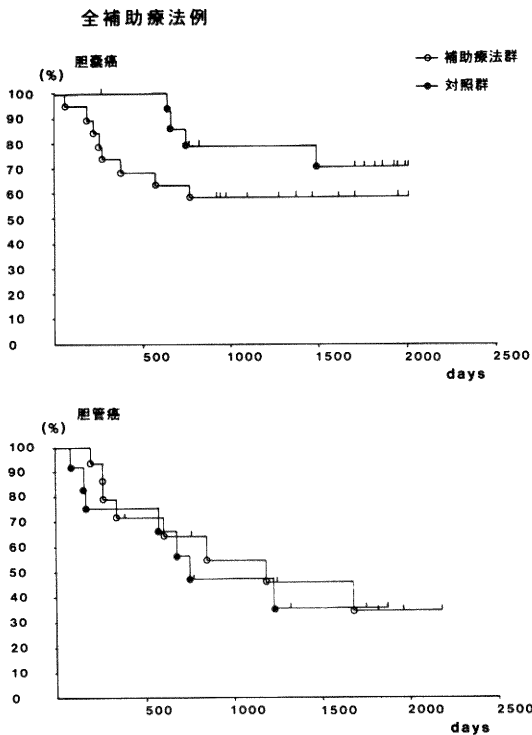


図 3 術後累積生存率 Kaplan-Meier 法

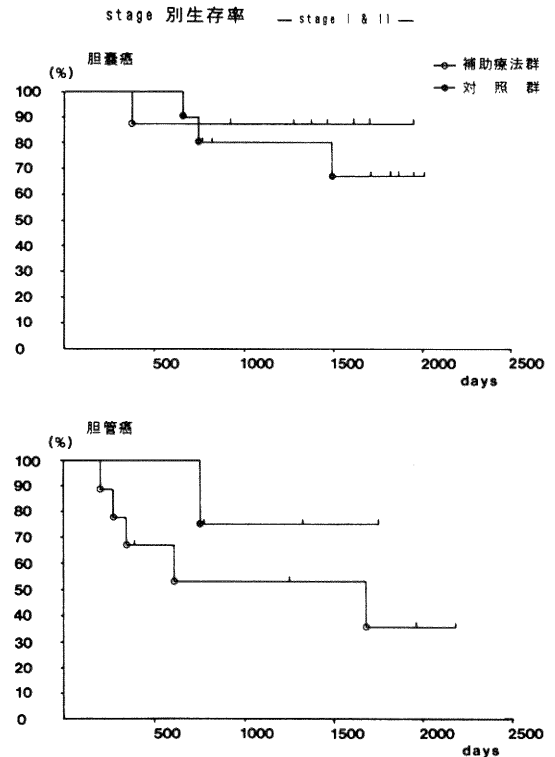


図 4 術後累積生存率 Kaplan-Meier 法

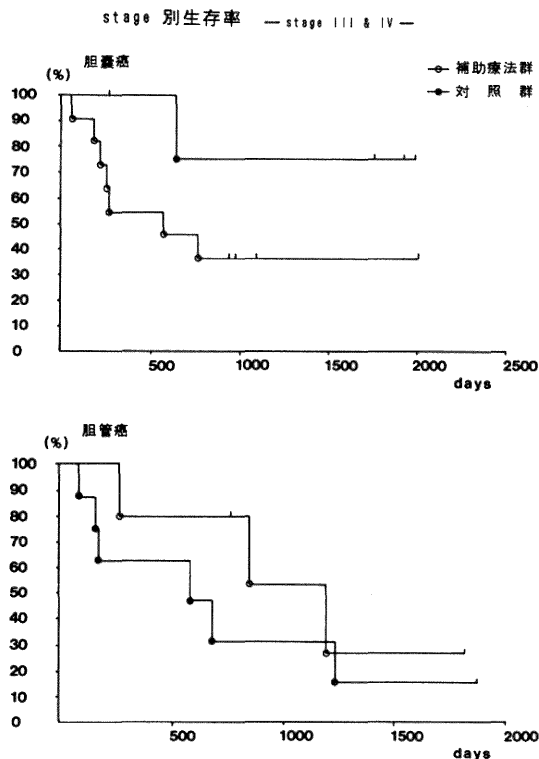


図5 術後累積生存率 Kaplan-Meier 法

はなかった。

考 察

消化器癌の中でも胆道癌の予後が不良な事は良く知られている。本邦の集計成績から見ても、1970年代の症例を中心とする宮崎⁴⁾の報告では、切除率42%、切除例の5生率11%と極めて予後不良であり、その後約10年を経た水本⁵⁾の集計では、画像診断法の発達や拡大手術の進歩を背景に切除率、生存率ともに向上が認められるものの、全外科入院例の5生率はなお20%強にとどまっている。胆嚢癌多発地域での治療担当者として、県下の各病院参加の共同研究体制のもとに、多数の症例を持ち寄って胆嚢癌の病理学的特徴を検討し、早期診断と治療指針の策定に努力してきた。最も重点を置いた研究課題は病巣の進展に対応した手術法の選択基準である。図6は前述の手術方針に従って1992年3月までに根治的手術が施行された胆嚢癌91例の術後生存曲線を癌の壁深達度別に示したものである。深達度はUICCのTNM分類に従ってpt grade (病理学的壁深達度)で示してある。pt2すなわち粘膜下層浸潤癌で未だ周囲臓器に浸潤しないものまでの予後は良好であるが、pt3(漿膜露出または一つの隣接臓器に浸潤)の5生率は41.8%と低下し、pt4では5生例0と予後不良であった。

再発死亡が確認された30症例中、再発時の画像により再発部位が同定された26例の再発様式は、肝門部再発が

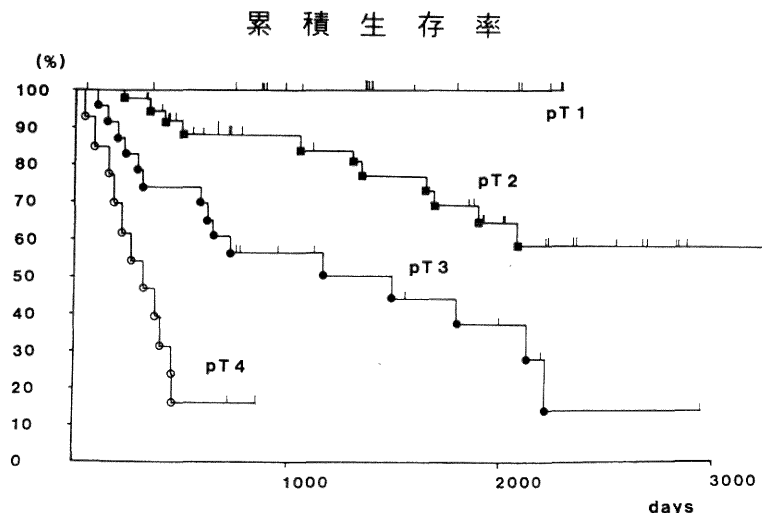


図6 壁深達 (pT 分類) からみた胆嚢癌根治手術例の術後累積生存率

11例と最も多く、これを癌の進展様式からみると肝門部で肝十二指腸間膜内に進展する肝門型と、肝門浸潤のほかに肝床浸潤、膵頭十二指腸浸潤のどれかを合併する広範型における肝門再発（局所再発）が最も大きな問題であった。

局所再発の最大の要因は肝門部の解剖学的条件からくる切除断端の癌遺残であり、進行胆嚢癌に対する外科的治療には限界があることが明らかとなったため、術後補助化学療法の役割を検討すべく本研究を計画した。胆道癌の根治手術自体に術後合併症の危険が大きいため、従来術後補助化学療法の検討は殆どなされておらず、文献上に散見される報告もほとんどが少数の retrospective study¹⁾⁶⁾⁻⁹⁾で、その結果も明確な結論に至っていないのが現状である。まず安全性の確認が必要と考えられ、第一次研究では薬剤投与量は控え目に、かつ補助化学療法群と対照群を封筒法で分別する無作為の前向き研究が設定された。この研究では補助療法の安全性がほぼ確認され、OK-432 併用の意義も認められた¹⁰⁾が、研究への登録が手術当日であるため、術後の病理検索で癌が否定される症例が出現し問題となった。そこで登録を病理診断が確定し、術後合併症の危険も減少する術後第28病日とする第二次研究に進むこととなった。ここでは5-FUの長期間服単独群と、これにOK-432 併用下にMMCの間歇投与を加える群との比較が計画されたがOK-432の薬効再評価の結果症例集積が困難となり、残念ながら無作為の比較研究は未だ達成されていない。しかし、一定の投与方式による多数の胆道癌切除後補助化学療法の報告は少なく、非常に貴重な成績と考えられるため、ここに無処置の対照群と補助化学療法群全体との対比の形で提示した。

まず、術後補助化学療法の安全性については、副作用や脱落症例の頻度からみて、本研究のMMC・5-FU投与量では問題がないものと考えられた。しかし、術前より閉塞性黄疸など肝障害をともなうことが少なくなく、その上に肝切除や胆道再建が行われる胆道癌根治手術には術後合併症の頻度が高く、それによる在院死亡例も認められている。本研究での補助療法が合併症や早期死亡につながっていないとはいえ、今後同様の研究を設定する場合にも慎重な態度が要求されよう。手術だけでも食思不振や下痢などの消化器症状の頻度が高いことも改めて確認された。

補助化学療法の効果判定には多数の症例に基づく前向き比較研究が不可欠とされている。本研究は未だ症例数が少なく十分な層別検討が出来ていないものの、現段階

では少なくとも胆嚢癌に関しては期待した生存率改善効果は得られなかった。胆管癌においてはstageⅢ以上の進行癌で、かつ治癒切除が出来た症例の予後が若干良好な傾向を示した。これらの成績は予定された無作為比較研究とはいえず、さらに症例を追加して種々の条件を加味した層別検討を行わなければならない。現時点での結論は当然差し控えなければならないが、今後の研究の方向を検討する上でいくつかの重要な示唆が得られたと考える。

第一に、今後補助療法の有効性を追求する上で、無処置対照群との対比が不可欠なことである。今回の成績では無処置群をしのぐ補助療法の効果は認められず、異なる治療法間の比較研究は砂上の楼閣の可能性がある。第二に、補助療法の有効性を追求するためにより強力な薬剤または投与法を検討しようとする場合、本研究の対照群に見られた術後愁訴や術後合併症の頻度を十分に考慮する必要がある。切除不能例や再発例を対象に有効な抗癌剤療法の探求を進め、その上で改めて術後補助化学療法の検討を行う方がむしろ近道と言えそうである。この点で、切除不能胆嚢癌においてFAM療法が生存期間延長の傾向を示したとするHarveyらの報告¹¹⁾や高田ら¹²⁾の多施設共同研究の成績が注目される。高田らの共同研究は現在も継続されており、その発展に期待したい。

ま と め

胆嚢癌手術成績を向上させる目的で術後補助免疫化学療法の効果を新潟県内の多施設共同研究として検討した。

MMC、5-FU、OK-432 併用（一部でOK-432 非併用）の補助化学療法群（胆嚢癌19例、胆管癌15例）と非補助療法対照群（胆嚢癌15例、胆管癌12例）の予後を比較した結果、胆嚢癌、胆管癌の両者で補助療法の明らかな有効性は認められなかった。集積症例数が不足なため無作為前向き比較研究としては未完成であり、結論には至らないが、今後症例の積み重ねにより本研究の完成を目指すとともに、今回の教訓に鑑みて、胆道癌に対しより有効かつ安全性の高い抗癌剤療法の開発を進めて行きたいと考える。

おわりに本研究への平成2年度有壬基金医学研究助成に対し深い感謝の意を表します。また終始ご指導頂いた当時の医学部第一外科教室武藤輝一教授ならびに公衆衛生学教室山本正治教授に厚く感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Splinter, T.A., Obertop, H., Kok, T.C. and Jeeke, I.J.: Adjuvant chemotherapy after resection of adenocarcinoma of the periampullary region and the head of the pancreas. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **115**: 200~202, 1989.
- 2) 水本龍二, 小倉嘉文, 小坂 篤, 楠田 司: 胆道癌の集学的治療. 外科治療, **57**: 475~482, 1987.
- 3) Tominaga, S., Kuroishi, T., Ogawa, H. and Shimizu, H.: Epidemiologic aspects of biliary tract cancer in Japan. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* **53**: 25~34, 1979.
- 4) 宮崎逸夫, 氷川宅和: わが国における胆嚢癌治療の現況—アンケート集計結果から. 胆と膵, **4**: 1171~1176, 1983.
- 5) 水本龍二, 小倉嘉文, 松田信介, 楠田 司, 田岡大樹, 金田 真, 矢嶋幸浩, 田端正己: 胆道癌の治療成績—進行癌に対する拡大手術を中心として (アンケート集計結果から). 胆と膵, **11**: 869~882, 1990.
- 6) Treadwell, T.A. and Hardin, W.J.: Primary carcinoma of the gallbladder. The role of adjuvant therapy in its treatment. *Am. J. Surg.* **132**: 703~706, 1976.
- 7) Oswalt, C.E. and Cruz, Jr., A.B.: Effectiveness of chemotherapy in addition to surgery in treating carcinoma of the gallbladder. *Rev. Surg.* **34**: 436~438, 1977.
- 8) Morrow, C.E., Sutherland, E.R., Florack, G., Eisenberg, M.M. and Grage, T.B.: Primary gallbladder carcinoma: Significance of subserosal lesions and results of aggressive surgical treatment and adjuvant chemotherapy. *Surgery*, **94**: 709~713, 1983.
- 9) 宮崎逸夫, 上野桂一, 氷川宅和: 胆道癌の治療方針. 外科治療, **61** (増): 305~308, 1980.
- 10) 伊賀芳朗, 吉田奎介, 杉本不二夫, 白井良夫, 塚田一博, 武藤輝一, 山本正治: 胆道癌切除例に対する 5-FU, MMC, OK 432 による術後補助免疫化学療法—新潟地区における共同研究による Prospective randomized trial. *Biotherapy*, **4**: 1787~1793, 1990.
- 11) Harvey, J.H., Smith, F.P. and Schein, P.S.: 5-fluorouracil, Mitomycin, and doxorubicin (FAM) in carcinoma of the biliary tract. *J. Clin. Oncol.* **2**: 1245~1248, 1984.
- 12) 高田忠敬, 加藤紘之, 佐々木睦男, 松代 陸, 山内英生, 梶原哲郎, 渡辺五朗, 花上 仁, 吉田奎介, 清水武昭, 二村雄次, 宮川秀一, 山口晃弘, 氷川宅和, 嶋田 紘, 木下博明, 琴浦義尚, 白川和豊, 中山和道, 迫田晃郎, 竜 崇正: 非切除膵癌, 胆道癌に対する Modified FAM (5Fluorouracil (5FU)+Adriamycin+Mitomycin C) 療法と 5-FU 単独療法との無作為比較試験. 癌と化学療法, **19**: 1295~1301, 1992.