

先進的医療……

膵臓がんに対する術前化学放射線療法 術後局所再発と遠隔転移の制御を目指して

石川 治 大阪府立成人病センター外科・名誉院長

これまでの背景

(a) 手術単独治療の限界

「通常型膵臓がん（以下膵臓がんと略）を完全治癒させるためには、外科的切除が唯一の手段―不可欠―です。しかし、未だに早期・治癒可能な時期の膵臓がんを発見することはきわめて困難な状況です。画像（主にCT）検査を行えば、すでに遠隔臓器（肝臓、肺、腹膜など）に転移していたり、膵周囲組織を広範かつ高度に浸潤しており、全体では約70%の症例が切除不能（UR）です。残り30%のうち、

近傍の主要血管（腹腔・総肝・上腸間膜動脈、門脈）の浸潤がなければ切除可能（R）です（NCCNのガイドライン）。それ以外の症例の中で、限局性の門脈浸潤があっても合併切除（血行再建が必須）が可能な症例と、動脈壁周囲の神経叢に浸潤があっても剥離可能な症例はRとURの境界群（BR）と分類されます。以上の分類はあくまでも術前の画像診断によるものですから、実際に切除される例は術者や読影者の経験によってかなり影響されます。

このようにして、R全例と一部

のBR例が切除術の対象となっており、**「切除（手術）可能」**は必ずしも**「治癒可能」**を意味しないことが重要な問題です。たとえ切除できても、しばしば術後早期から遠隔転移や局所（切除部位周辺）再発するからです。これまでの集計では、術後の5年生存率は10〜20%でした。この原因は、手術前から潜在性の遠隔転移が存在していたり、術中肉眼で検出できないような微小がん巣が局所に遺残したからです。現在では手術単独治療の限界は明らかになっております。

(b) 術後化学放射線治療の問題点

そこで、術後の遠隔転移を予防するため、多種・多様な全身化学療法が術後に試行されてきました。また、局所再発の予防を目指した術中〜術後放射線治療も工夫されてきました。これらによって、再発・死亡までの期間を若干延長させたという報告はありますが、残念ながら術後5年生存率の著明向上には至っていません。

私は、術後には十分な抗がん治療を完遂し難いことが主たる原因だと考えています。すなわち、膵臓がんの手術は7〜9時間にわたる



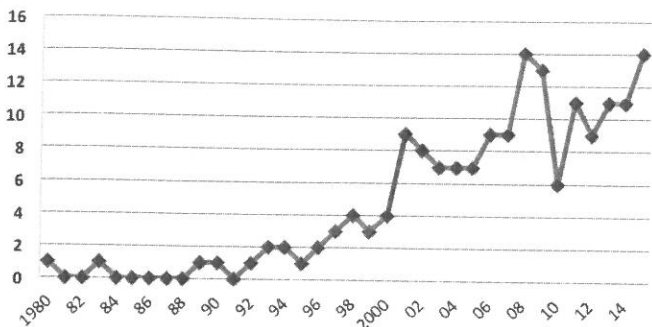


図1 膵がん術前治療に関する原著英文論文の年次報告数 (総論や症例報告を含まない)。大半の報告が化学療法と放射線治療を併用していた

長時間・高侵襲なもので、術後患者さんの体力消耗度は相当なものです。そのような時期に化学放射線治療を行えば、容易に副作用が出ます。また、膵臓の切離断端から膵液が漏出しやすいので、しばしば感染や出血といった重篤な合併症を続発します。軽度なものも含めると1/4〜1/2の頻度です。一旦副作用や合併症の兆候が出たら強力な化学放射線治療を中断・断念せざるを得ません。せっかく大きな手術を乗り越えても、その後の併用治療が不十分であれば、企図した抗がん効果を発揮でき

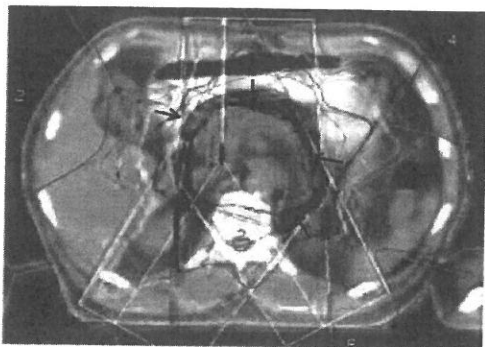


図2 術前化学放射線治療における照射野 (大阪府立成人病センター)。この症例では5方向からビームを照射しており、矢印で囲んだ最内側領域 (膵頭部がんと再発好発領域) に最大線量が集中するように設定

きなくなります。1980年代からは、手術単独治療や術後化学放射線併用治療に代わって、術前化学放射線治療が注目され始めました (図1)。それは、①体力を消耗していない (副作用が出ない) 術前期間のほうが術後期間よりも、強力な化学放射線治療を完遂しやすい (完遂率の向上)、②術前に膵がんが縮小すれば、手術時切除線にがん細胞が遺残したり、撒布する確率を低下できる (局所制御効果)、③治療開始時には明らかではなかった潜在的な遠隔転移が術前治療期間中に明らかとなれば、不必要な手術

術前化学放射線治療の安全性と組織効果

を回避できる (手術適格症例の厳選)、などの利点が期待されたからです。当初は手術操作がやりにくくなって、術後合併症が増えるのではないかと危惧されました。そこで、照射野・法について、以下のような工夫がなされました。胃・腸 (被曝に弱い) に高線量を当てない一方、膵がんおよびその周囲を取り巻くがん再発好発領域 (大動脈や腹腔・上腸間膜動脈

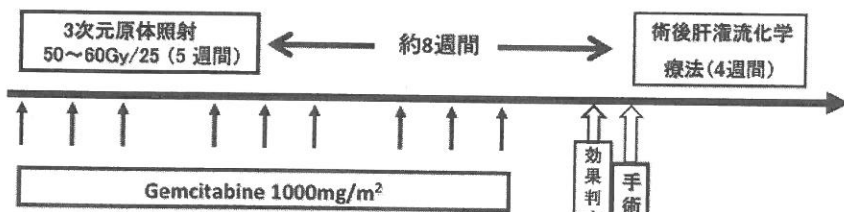


図3 ゲムシタビン併用術前化学放射線治療スケジュール 大阪府立成人病センターのプロトコール

周囲の結合組織) に対して高線量を集中させるようなデザインです。多方向 (5〜6門) から照射すれば、ビームの交差する領域だけに最高線量が照射できます。一方、それ以外の領域には低線量しか照射されません (3次元原体照射) (図2)。その結果、術前に強力な化学放射線治療後に手術をしても、術後合併症は増えませんでした。それどころか、術後の膵液漏出が減少したのです。切離断端には高線量が照射されたため、そこで産生される膵液量が減少したためでしょう。最近では、照射法の工夫 (たとえば呼吸運動に伴う膵臓の動きに同調させる、照射線量に濃淡をつける、1回当たりの線量を増やすなど) や粒子線照射も導入されています。1990年代末から、膵がんに対する感受性の強いゲムシタビン塩酸塩 (ゲムシタビン) という抗がん剤が開発されました。この抗がん剤は放射線の効果を増強 (増感効果) させる作用もあるので、放射線治療との併用に有利です。図1でもわかるように、2000年頃から術前治療 (主に化学放射線治療) の英文報告が急増したのは、ゲムシタビンの併用効果が評価されたからです。その他、抗がん剤の5

FU（またはTSI、放射線増感能あり）、シスプラチン、パクリタキセルなども放射線治療と併用されています（図3）。現時点では、どの薬剤を、どれぐらいの量で、いつどのように組み合わせれば最良の結果が得られるかはわかっていません。

効果判定

(a) 治療中および手術直後における評価

術前化学放射線治療を施行中または後に、血中腫瘍マーカー（CA19-9など）がしばしば減少し、正常値に復する例があります。また、CTなどの画像診断で比較すると、明らかに浸潤が軽減することもあります。このようにして、手術不能例（UR）や境界（BR）例が手術可能（R）例に変化することはありますが、R例がUR例に変化することは少ないようです。われわれの施設では、R+BR（一部）例の80%強が実際に手術できました。ただし、術前治療にどのようながん（進行度）を対象としていたか（R・BR・URの比率）とか、術前治療内容・期間によっても、切除率は大いに影響されます（施設間格差が大きい）。

手術後、切除組織を顕微鏡で観察してみると、膵がん細胞が多かれ少なかれ死滅・変成し、線維組織に置き換わっています。ちなみに、約5%の症例ががん細胞の完全消失を呈していました。次に、術前化学放射線治療を施行せずに即切除された（以前の）組織標本と比べてみると、リンパ節転移（n）や切除縁でのがん細胞の残度（RvO）が顕著に低下しています。たとえば、私達の施設ではnの陽性率は70%から15%へ、RvOの率は12%から3%に減少していました。術前治療前に門脈壁へのがん浸潤があっても、手術時には浸潤が消失していたり、腫瘍動脈周囲神経叢に高度変成したがん細胞もしばしば見られます。

(b) 長期遠隔成績から見た評価

術前化学放射線治療を行えば、行わなかった場合（即手術）に比べてどれぐらい術後生存期間（または率）が改善されたかについて、より科学的なデータを知りたいところでは、しかし、これまで無作為化比較試験の報告はありません。ところが、2000年米国から衝撃的な報告がありました。膵外浸潤陽性の膵がんに対して化学

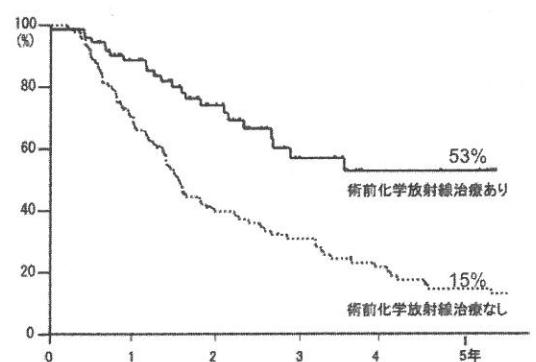


図4 膵外浸潤陽性・R例における切除後生存率（大阪成人病センター）
術前化学放射線治療施行例は非施行例（即手術例）に比べて成績が良好であった

です。術前化学放射線治療後に手術をすれば、局所再発が著明に減少したという報告が相次いでいます。すなわち、手術時の局所がん遺残リスクが減少したということです。その反面、遠隔再発（肝、肺、骨、腹膜など）を十分制御できていないことが明らかになりました。特に、主要動脈あるいは周囲神経叢にがん浸潤していたようなBR症例では、遠隔再発が死因の大半を占めています。すでに潜在的な遠隔転移を伴っていたためと考えるべきでしょう。

未解決課題と今後の対策

以上より、膵がんの術前化学放射線治療において、今後解決しなければならぬ問題点が浮き彫りになってきました。

(a) これまでの報告では、術前治療による組織学的効果【上記の効果判定(a)を参照】の良好な例や、腫瘍マーカーが減少・正常化した例ほど、術後の長期遠隔成績が比較的良好でした。しかし、問題は術前治療をしてみないと感受性・

効果を予測できないことです。今後は、術前化学放射線治療法を始める前から、(薬剤、放射線量別の)感受性・効果(副作用も含む)を予知できれば、無駄な治療を回避でき、より効果的な治療法を選別できます。このためには、治療前に採取した血液や生検組織を用いた研究が喫緊の課題です。

(b) 遠隔転移再発を制御するために(特にBR例、将来はUR例に対しても)・・・化学放射線治療だけでなく、導入化学療法、化学放射線治療と手術の間に延長・継続すべき治療法、術後併用療法などの組み合わせなどが試行中です(図5)。その際、従来の抗がん剤だけでなく、抗体(分子標的)治療薬、免疫治療薬にも期待が持たれます。

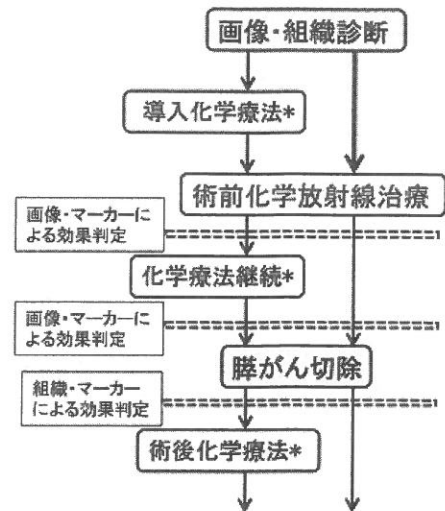


図5 遠隔転移対策に重点を置いた治療体系の提唱
 術前化学放射線だけでなく、導入化学療法やその治療効果を見ながら術前継続・術後化学療法などを考慮する(*:従前の抗がん剤以外に、抗体治療薬や免疫治療も含む)

(c) 今後、より強力かつ効果的な術前化学療法が開発されれば、より多くの症例において膵がん細胞の完全壊死が期待できます。そうなれば、手術をしなくても完治する症例が出現するでしょう。その場合、がん細胞の完全消失を精確かつ術前に判定できるような検査法の開発が必要です。

おわりに

術前化学放射線治療では、多数診療科(内視鏡および画像診断科、外科、化学療法科、放射線治療科、病理診断科など)の協力体制が不可欠です。組織横断的な連携を緊密に構築していけば、未解決課題が一つずつ解決でき、さらなる成績の向上が期待できるでしょう。

「がん難民」をつくらないために 標準治療+ 統合医療でがんを克つ VOL.101~103

「がん難民」をつくらないために 標準治療+

2016.11 VOL.101

統合医療でがんを克つ

あきらめないがん治療
 進行がん・難治性がんはどう立ち向かうか

がん難民を救済させる標準治療の発展的欠陥
 手術・放射線・化学療法
 最新医療的アプローチでがんを克つ
 分子標的薬・免疫療法
 大腸癌での免疫療法をがん・免疫がんが物陰に隠れる治療
 合併症・副作用
 身体に優しい「免疫がんワクチン」療法
 抗がん剤・手術・放射線療法

「がん難民」をつくらないために 標準治療+

2016.12 VOL.102

統合医療でがんを克つ

がんに対する統合医療のスタンス

がんの総合治療とは、標準治療を中心に補助療法を組み合わせる治療である
 標準治療(手術・放射線・化学療法)を軸とする
 総合治療の目的は、あきらめることなく最高のQOLを求めることである
 がん治療における統合医療の進むべき道 標準治療をいかに支えるか、あるいは代替的な統合医療を目指す
 がん治療の未来
 どんなやり方でも、それぞれの専門家をうまく統合して治療を目指す。これが統合医療である

「がん難民」をつくらないために 標準治療+

2017.1 VOL.103

統合医療でがんを克つ

がんの免疫療法

がんの免疫療法とは、免疫細胞の働きを高め、がん細胞を攻撃させる治療法である
 がん細胞の増殖を抑えるか、免疫細胞の働きを高めるか、免疫細胞の働きを高めるか
 がん細胞の増殖を抑えるか、免疫細胞の働きを高めるか
 がん細胞の増殖を抑えるか、免疫細胞の働きを高めるか
 がん細胞の増殖を抑えるか、免疫細胞の働きを高めるか

特集 あきらめないがん治療 特集 がんに対する統合医療のスタンス 特集 がんの免疫療法

編集協力: 点滴療法研究会・血液クレンジング普及会・バイオレゾナンス医学会 定価 925 円 (税別)

書店にてお求めください。 送料無料 株式会社クリピュア 〒220-0041 神奈川県横浜市西区戸部本町45番4号 髭内ビル2階 FAX:045-317-0400 TEL:045-317-0388