HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	A study of the new preoperative prognostic scoring system to predict prognosis in patients with locally advanced pancreatic body cancer who undergo distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection
Author(s)	三浦, 巧
Description	配架番号：2234
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12130号
Issue Date	2016-03-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12130
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61667
Type	doctoral thesis
File Information	Takumi_Miura.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文

A study of the new preoperative prognostic scoring system to predict prognosis in patients with locally advanced pancreatic body cancer who undergo distal pancreatectomy with *en bloc* celiac axis resection

（腹腔動脈合併尾側膵切除が適応となる局所進行膵体部癌症例における術前因子を用いた予後予測システムの研究）

2016 年 3 月

北 海 道 大 学

三 浦　　巧

Takumi Miura

学 位 論 文

A study of the new preoperative prognostic scoring system to predict prognosis in patients with locally advanced pancreatic body cancer who undergo distal pancreatectomy with *en bloc* celiac axis resection

（腹腔動脈合併尾側膵切除が適応となる局所進行膵体部癌症例における術前因子を用いた予後予測システムの研究）

2016 年 3 月

北海道大学

三浦　巧

Takumi Miura

目　　次

発表論文目録および学会発表目録　・・・・・・・・・　1頁

緒言　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　3頁

略語表　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　5頁

膵癌に対する外科治療戦略の現状　・・・・・・・・・　6頁

局所進行膵体部癌に対する Distal Pancreatectomy with en bloc Celiac Axis Resection (DP-CAR)について　・・・・・　7頁

対象および検討方法　・・・・・・・・・・・・・・・　13頁

結果　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　16頁

考察　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　27頁

総括および結論　・・・・・・・・・・・・・・・・・　31頁

謝辞　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　33頁

引用文献　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　34頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Takumi Miura, Satoshi Hirano, Toru Nakamura, Eiichi Tanaka, Toshiaki Shichinohe, Takahiro Tsuchikawa, Kentaro Kato, Joe Matsumoto, Satoshi Kondo

A new preoperative prognostic scoring system to predict prognosis in patients with locally advanced pancreatic body cancer who undergo distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection: a retrospective cohort study.

Surgery. 155, 457-467 (2014)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 三浦 巧, 平野 聡, 川村 武史, 斉藤 博紀, 中山 智英, 加藤 健太郎, 川崎 亮輔, 松本 譲, 土川 貴裕, 七戸 俊明, 田中 栄一, 近藤 哲
   演題名：腹腔動脈合併尾側膵切除(DP-CAR)を施行した局所進行膵体部癌症例における予後規定因子の検討
   学会名：第 110 回日本外科学会定期学術集会, 2010 年 4 月, 名古屋

2. 三浦 巧, 平野 聡, 川村 武史, 斉藤 博紀, 中山 智英, 加藤 健太郎, 川崎 亮輔, 松本 譲, 土川 貴裕, 七戸 俊明, 田中 栄一, 近藤 哲
   演題名：局所進行膵体部癌に対する腹腔動脈合併膵尾側切除(DP-CAR)
   学会名：第 22 回日本肝胆膵外科学会学術集会, 2010 年 5 月, 仙台

3. Takumi Miura, Satoshi Hirano, Joe Matsumoto, Kentarou Kato, Takahiro Tsuchikawa, Toshiaki Shichinohe, Eiichi Tanaka, Satoshi Kondo
   演題名：Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic body cancer undergoing Distal Pancreatectomy with *en-bloc* Celiac Axis Resection (DP-CAR)
   学会名：Joint Meeting of the 14th Meeting of the International Association of Pancreatology (IAP) and the 41st Annual Meeting of the

Japan Pancreas Society (JPS), July 2010, Fukuoka,

4. 三浦 巧, 平野 聡, 川村 武史, 斉藤 博紀, 中山 智英, 加藤 健太郎, 松本 譲, 土川 貴裕, 七戸 俊明, 田中 栄一, 近藤 哲
演題名：局所進行膵体部癌に対する腹腔動脈合併尾側膵切除（DP-CAR）における術前因子による予後予測
学会名：第 111 回日本外科学会定期学術集会, 2011 年 5 月, 東京

5. 三浦 巧, 中村 透, 市之川 正臣, 那須 裕也, 倉島 庸, 海老原 裕磨, 村上 壮一, 田本 英司, 土川 貴裕, 岡村 圭祐, 七戸 俊明, 平野 聡
演題名：腹腔動脈合併尾側膵切除（DP-CAR）が適応となる局所進行膵体部癌症例の術前予後予測システム構築と適正性評価
学会名：第 106 回日本臨床外科学会北海道支部例会学会賞選考演題, 2014 年 11 月, 札幌

緒言

原発性膵腫瘍は上皮性腫瘍と非上皮性腫瘍に大別され、その多くは上皮性腫瘍である。上皮性腫瘍はさらに内分泌系腫瘍と外分泌系腫瘍に分けられる。膵癌は上皮性外分泌系腫瘍に属する原発性悪性腫瘍であり、生物学的悪性度が極めて高く、予後不良な難治性癌の一つである。近年、本邦における膵癌の罹患者数および死亡数は増加の一途をたどっており、2013 年にはついに年間死亡者数が 3 万人を超え、悪性腫瘍による部位別死亡者数の第 4 位を占めるまでに至った [1]。また、日本膵臓学会が 1981 年から行っている膵癌登録の報告によると、この 30 年間で膵癌症例全体の 5 年生存率は約 2 倍に改善しているものの 20%には及ばず [2]、胃癌や大腸癌などの他の消化器癌のそれと比較してもはるかに低い。この要因は、診断時、すでに癌遺残のない根治切除が不可能な高度進行状態となっていることが多く、切除率が 15-20%[3-7] と極めて低いということにある。近年のめざましい診断技術の向上や検診の普及などにより、多くの他癌腫では早期診断が可能となっているにも関わらず、膵癌においては解剖学的特徴の影響もあり、いまだに早期発見は困難な状況である。特に膵体部癌は自覚症状に乏しく、また、解剖学的に主要な血管に近接しており、直接浸潤もしくは動脈周囲の神経叢に浸潤しやすいため容易に局所進行状態となる。浸潤を受ける動脈は腹腔動脈から総肝動脈・脾動脈分岐部であり、たとえ切除を行っても癌が遺残しやすいことから、同部位は critical zone であるとされている [8]。最近では化学療法や放射線治療などの非手術療法の進歩により、予後改善の可能性が高まりつつあるものの、根治をもたらす治療とは言い難く、依然として外科的切除が根治的治療の根幹をなすことに変わりはない。たとえ診断時、すでに局所進行膵癌であっても外科的に組織学的癌遺残のない切除（R0 切除）が施行できれば、長期生存が得られる可能性がある [9-11]。北海道大学病院消化器外科 II ではこれまで、局所進行膵体部癌に対して R0 切除を追求した拡大手術である腹腔動脈合併尾側膵切除術（distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection：DP-CAR）を世界に先駆けて確立し、1998 年以降、一貫して厳密な手術適応のもと本術式を施行してきた。高度の進行癌であっても腫瘍の局所制御を極限まで追求した本術式を適応することで、既存の治療成績を凌駕する結果を報告することができた [12,13]。しかしその一方で、不幸にも術後早期に肝臓を中心とした再発をきたす症例も多数みられ、期待した手術成績が得られないことも明らかになった。これら術後早期の再発は術前に既に存在していた

潜在的転移と考えられ、早期再発をきたす予後不良症例を術前に予測し、いかに適正な治療方法を選択するかが課題であった。そこで、世界で最多のDP-CAR症例を有する北海道大学病院消化器外科IIの臨床データベースを解析することで、術前因子によって予後を予測できるシステムを構築することを目指した。

従って、本研究の目的はDP-CARが適応となる局所進行膵体部癌症例の術前因子のみで予後予測可能なスコアリングシステムを構築することである。すなわち、当科で行ったDP-CAR症例の手術成績を後方視的に検討し、それらの臨床データの中から独立した予後規定因子の解析を行い、そこから術前に評価可能な因子の抽出を行った。さらに、抽出したそれらの因子を用いて予後予測可能なスコアリングシステムを開発した。本システムにより、これまでDP-CARが適応と考えられていた局所進行膵体部癌の中から、真の適応症例を選択できる可能性がある。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

Alb	Albumin
BMI	Body mass index
CA19-9	Carbohydrate antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonic antigen
CI	Confidence interval
CT	Computed tomography
CRP	C reactive protein
DSS	Disease specific survival
DP-CAR	Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection
GPS	Glasgow Prognostic Score
Hb	Hemoglobin
IVR	Interventional radiology
MST	Median survival time
N	Node
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NA	Not available
PD	Pancreaticoduodenectomy
Plt	Platelet
P/L ratio	Platelet-lymphocyte ratio
PPS	Preoperative Prognostic Score
QOL	Quality of life
RCT	Randomized control trial
SIR	Systemic Inflammatory Response
SD	Stable disease
T	Tumor
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UICC	Union Internationalis Contra Cancrum

膵癌に対する外科治療戦略の現状

現在においても膵癌に対する根治的治療は外科切除であることに異論はない。手術術式は膵頭部癌では膵頭十二指腸切除、膵体尾部癌では尾側膵切除が選択されるが、膵癌患者の切除率は 15-20%[3-7] と極めて低率である。その理由として近年の各種診断法の進歩にも関わらず未だ通常型膵癌の早期発見は容易でないことが挙げられる。実際、発見時には既に 40%が進行癌で、さらに 40%が遠隔転移を有しており、切除可能例はそれ以外となる [2]。外科的切除が不可能であれば化学療法もしくは化学放射線療法が治療として選択されるが、現在、最もその効果が期待される gemcitabine と nab-paclitaxel 併用療法でも遠隔転移例に用いた場合の MST(median survival time)は 8.5 ヵ月である [14]。

局所進行膵癌とは、癌浸潤が隣接する血管や膵外神経叢に及ぶが他臓器に遠隔転移を認めない進行癌である。1973 年に Fortner が膵頭十二指腸切除に門脈や主要動脈、あるいは両者を合併切除し、リンパ節、神経叢を *en bloc* に切除する Regional pancreatectomy を報告 [15] して以来、局所進行膵癌であっても外科的切除により根治切除として組織学的に癌遺残のない R0 切除が施行できれば長期生存が得られる可能性があるとして、外科医は膵癌に対する拡大あるいは広範囲切除にその精力を傾けてきた [9-11]。

膵癌に対する R0 切除においては、本癌腫に特有な膵外神経周囲浸潤、あるいはその進展の結果としての動脈浸潤をいかに切除するかが最も重要な点である。膵外神経叢浸潤の進展方向は、腫瘍の部位（膵頭部または膵体部）で異なる。すなわち、膵頭部癌の進展方向は膵後面の膵実質を貫いて門脈背側の膵鉤部から上腸間膜動脈に向う膵頭神経叢第Ⅱ部を介して上腸間膜動脈神経叢へ至る。従って、これを完全に切除するためには上腸間膜動脈の合併切除及び再建が必要となるが、その侵襲度の高さから通常の症例には施行されていない。一方、膵体部癌は近接する腹腔動脈およびその分岐部である総肝動脈、脾動脈それぞれの動脈周囲神経叢に浸潤を来し易い。さらには、腹腔動脈周囲神経叢を介して腹腔神経叢や腹腔神経節に癌が膵外神経叢進展する場合も多くみられる。このような進展に対して R0 切除を行うためには腹腔動脈幹の合併切除を伴う尾側膵切除が必要となる。この場合、腹腔動脈を合併切除するが、上腸間膜動脈を温存することで膵頭アーケードを介した胃十二指腸動脈への側副血行路が存在するため動脈の再建は不要である。従って、局所進行膵癌に対する R0 切除を考えるとき、体（尾）部癌は膵頭

部癌に比べ、神経叢・動脈浸潤に対して動脈合併切除を行い得る点で有利と言える。

腹腔動脈、総肝動脈、上腸間膜動脈などの主要動脈の合併切除に関しては最近でもいくつか少数例の報告[16,17]があるが、動脈合併切除を伴う術式は生存率向上に寄与せず、高い合併症率が懸念されるため施行するべきでないとの報告[16]や、逆に動脈合併切除例であっても長期生存が得られる可能性があるため、慎重に適応を決定して施行すべきという報告[17]もあり、未だ見解は一定していない。しかし、2000 年代初頭から報告されるようになったいくつかの high volume center からの RCT の結果をみると、膵頭部癌に限れば広範囲リンパ節郭清・神経叢郭清を伴う拡大手術により、術後成績の改善が見込めないことが判明した[18-20]。その後、本邦で行われた全国多施設共同試験からも、これを支持する結果が得られたため[21]、膵頭部癌に対しては動脈合併切除を含め、拡大手術そのものが行われなくなっているのが現状である、米国はもとより、近年、世界中で汎用されている。NCCN Guidelines Version 2. 2015 でも、総肝動脈、腹腔動脈などの主要動脈浸潤例や上腸間膜動脈に 180 度を超えて接する腫瘍は切除不能と分類している[22]。

病変を膵体部癌に限った場合でも発見時にはすでに腹腔動脈や総肝動脈、あるいは上腸間膜動脈に浸潤していることも多く、切除率は全体の 20%以下[23]とされている。しかし、腹腔動脈系血管と上腸間膜動脈系血管が膵頭部でアーケードを形成している解剖学的優位性を生かし、腹腔動脈を含め、腹腔神経節や後腹膜組織を *en bloc* に切除する腹腔動脈合併尾側膵切除(DP-CAR)は、従来法では切除不能の症例に対しても R0 切除を行い得る点で膵頭部癌に比較して長期生存を得られる可能性があると考えられてきた[9-13]。実際に、膵体部癌では膵頭部癌と異なり、拡大切除と標準手術を比較する RCT は行われていないため、DP-CAR はその成果を大いに期待され、北海道大学消化器外科Ⅱを筆頭にこれまで症例が蓄積されてきた。

局所進行膵体部癌に対する Distal Pancreatectomy with en bloc Celiac Axis Resection (DP-CAR)について

I.　術式の特徴

DP-CAR は腹腔動脈・脾動脈根部・総肝動脈あるいはその周囲の神経叢浸潤や動脈そのものに浸潤が疑われる局所進行膵体部癌に対して、腹腔動脈お

よびその周囲組織を *en bloc* に切除する術式で、北海道大学病院消化器外科II では 1998 年から世界に先駆けて定型化し多数の症例集積を行ってきた。標準的な尾側膵切除術は、脾動脈をその根部で結紮切離し、門脈上で膵を切離して脾臓を含めて尾側膵を切除する術式である（図 1)。しかし、上述した局所進行膵体部癌においては、動脈や周囲神経叢、あるいは後腹膜臓器の郭清が不十分となり、この術式を適応すると癌遺残となるため非切除と判定される。DP-CAR による切除は、これら局所過進展により非切除とされていた症例に対しても切除可能とする術式である。具体的には腹腔動脈を含めて総肝動脈、左胃動脈、脾臓、腹腔神経叢、腹腔神経節、左腎前面の Gerota 筋膜、左副腎、横隔膜脚の一部、横行結腸間膜を一括して切除するため、多くの局所高度進行膵体部癌でも R0 切除が可能となる [12,13]（図 2, 図 3)。本術式の原点である Appleby 手術 [24] は進行胃癌に対して行われる拡大手術であり、腹腔動脈を根部で切離し、門脈より左の膵体尾部、脾臓、胃を *en bloc* に切除する術式である。この Appleby 手術を進行膵体部癌に対して応用した術式が、1976 年に二村らによって初めて報告 [25] されたが、DP-CAR は Appleby 手術と異なり、全胃を温存することで全消化管が温存され、その連続性も保たれることから、術後の栄養状態を良好に保つことが可能となる [26]。

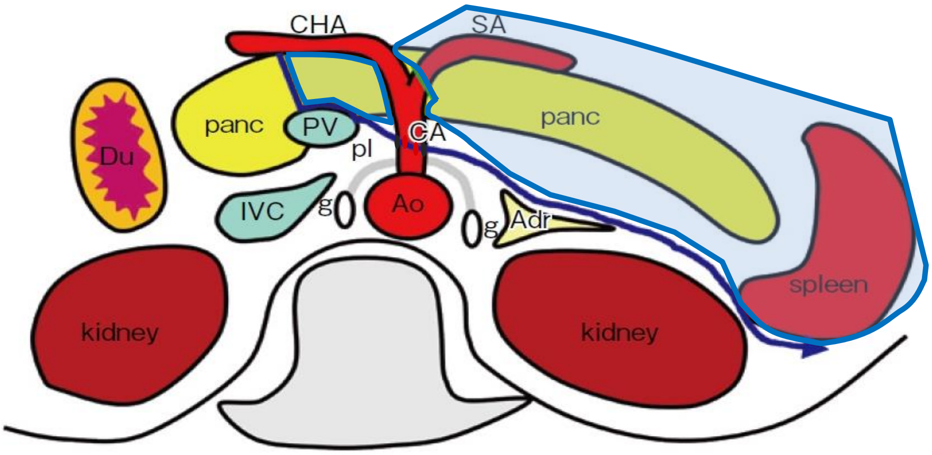

図 1. 標準的尾側膵切除の切離範囲：腹腔動脈は温存し、脾動脈を切離する。
Ao: aorta, CA: celiac artery, SA: splenic artery, CHA: common hepatic artery, g: ganglia, pl: plexus, Adr: adrenal grand, panc: pancreas, PV: portal vein, IVC: inferior vena cava, Du: duodenum

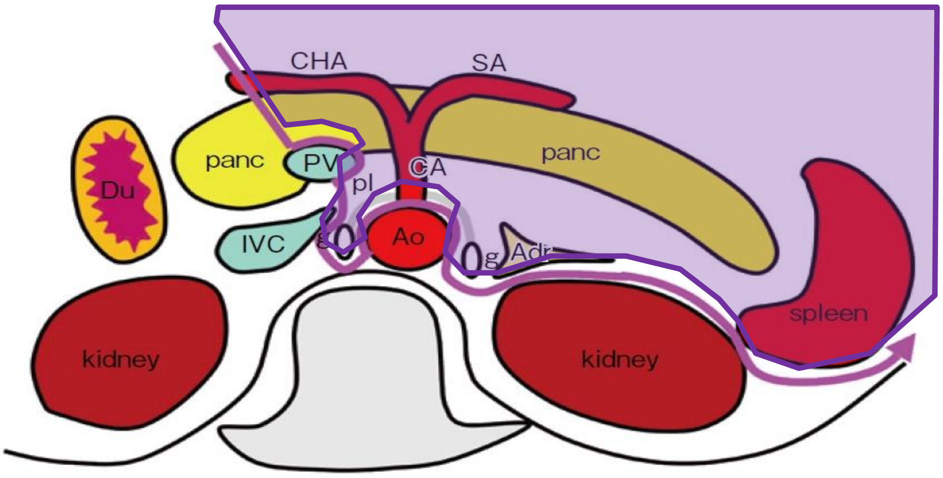

図 2. DP-CAR の切離範囲：脾動脈と総肝動脈は腹腔動脈とともに切除され、さらに可能な限りの後腹膜組織を一括切除する。

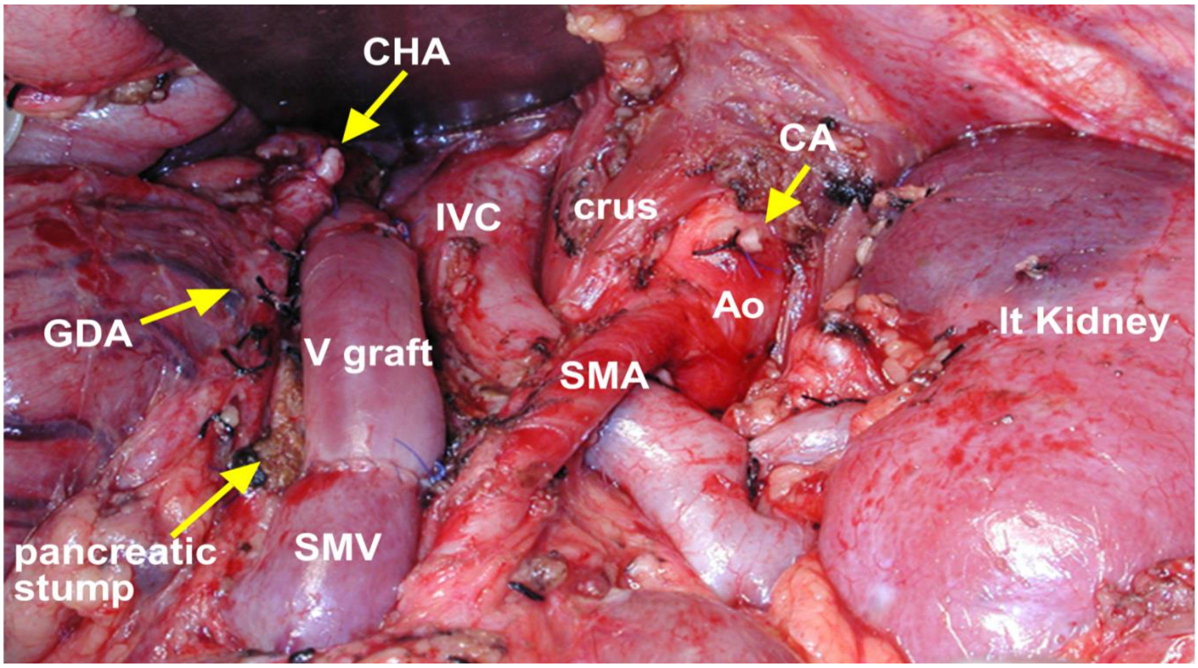

図 3. 術中写真(DP-CAR, 切除後)：腹腔動脈を含めて総肝動脈、左胃動脈、脾臓、腹腔神経叢、腹腔神経節、左腎前面の Gerota 筋膜、左副腎、横隔膜脚の一部、横行結腸間膜を合併切除し、膵周囲の後腹膜臓器によって癌巣を包み込むように切除することで、癌遺残のない切除が可能になる。

GDA: gastroduodenal artery, CHA: common hepatic artery, V graft: vein graft, SMV: superior mesenteric vein, SMA: superior mesenteric artery, IVC: inferior vena cava, crus: crus of the diaphragm, Ao: aorta, CA: celiac artery, lt kidney: left kidney

本術式を施行した場合の血行動態は、腹腔動脈を合併切除後、上腸間膜動脈から下膵十二指腸動脈、膵頭アーケードを介した側副血行路が早期に発達し、胃や肝胆道系の血流はこの血行により担保されることになり、動脈再建は必要としない。ただし、胃の動脈血流は膵頭アーケードから右胃大網動脈に流入する側副血行と食道からの壁内血流のみとなるため、特に噴門側は虚血による障害（ischemic gastropathy）を発症しやすい[27]。そこで、胆道を含めた虚血障害を予防する目的で、術前に IVR の手法を用いてあらかじめ総肝動脈と左胃動脈をコイル塞栓して血流変更を行い、膵頭アーケードを介した側副血行路を十分発達させてから DP-CAR を行っている[28]（図 4)。

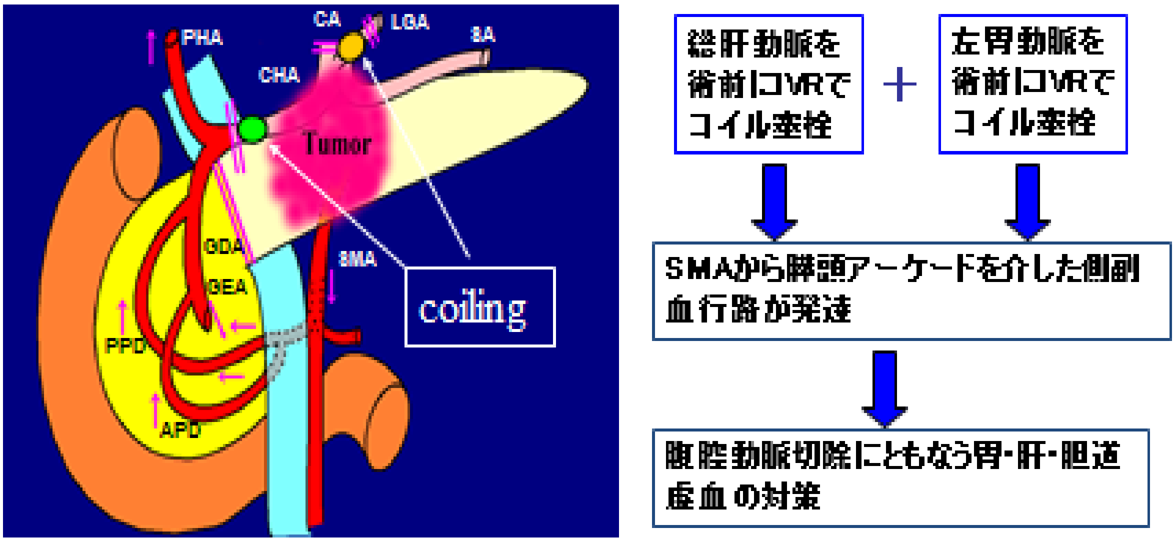

図 4. 虚血性合併症への対策 ―術前血流改変―

LGA: left gastric artery, PHA: proper hepatic artery, GEA: gastroepiploic artery, APD: anterior pancreaticoduodenal artery, PPD: posterior pancreaticoduodenal artery

II.　手術適応

DP-CAR の適応は遠隔転移や腹膜播種がなく、脾動脈根部、総肝動脈、あるいは腹腔動脈それぞれの神経叢や動脈に浸潤が疑われる膵体部癌である。ただし、胃十二指腸動脈と膵頭アーケードが温存可能な症例に限られる。また、切除対象臓器ではない上腸間膜動脈の神経叢浸潤は、癌巣に切り込まずに切除するための安全域として、浸潤が半周以下の症例のみを適応としてい

る。病変が胃・結腸・小腸など周囲他臓器へ浸潤を呈する場合でも合併切除により R0 切除が可能であれば切除適応とした。さらに、門脈浸潤を疑う症例では主に術前の CT にてその程度を把握し、術中所見で浸潤が疑わしい場合は門脈合併切除を積極的に行ってきた。

III.　これまでの成績

北海道大学病院消化器外科 II では、高度の局所進展により、従来の術式では切除不能と診断されてきた局所進行膵体部癌に対して、手術適応や術式を定型化して DP-CAR を施行することで、良好な術後成績とともに癌性疼痛の術後即時消失など、術後の良好な QOL に関しても報告を行ってきた[12,13,26,29]。1998 年 5 月から 2005 年 9 月に北海道大学病院消化器外 II において DP-CAR を施行した 23 例の検討では、術後 1 年、5 年の累積生存率はそれぞれ 71%、42%であり、MST は 21 ヶ月であった。これらの R0 切除率は 91%であったが、肝転移を中心とした術後再発を来し、期待した予後が得られない症例が存在した[13]。このような症例は、術前の各種画像所見では診断不能であった潜在性の転移を有した症例と考えられた。現在のところ、術前治療の有用なプロトコールや真の適応例は未だ不明であるが、少なくとも術後の予後が不良と予測される症例は本術式の適応から除外し、化学療法などの非手術治療の適応を検討するべきであると考える。

IV.　本研究の概要

以上より、局所進行膵体部癌症例のうち適正な DP-CAR の手術適応を決定するために、術前因子によって予後を予測できるシステムを構築することが必要と考えるに至った。本研究では、一貫した手術適応の下に prospective に症例の蓄積を行い、世界で最も多くの DP-CAR 症例を有する北海道大学病院消化器外科Ⅱの臨床データを用い、全症例の予後として disease specific survival(DSS)を解析し、独立した予後規定因子を解析し、術前に評価可能な因子の抽出を行い、それらの因子を用いて予後予測のためのスコアリングシステムを構築した。

本研究の結果、スコアリングシステムで予測された予後良好群は他群と強い有意差を認め、既存の Stage 別の生存曲線では得られない情報を得ることができた。この結果は、術前の予後予測で予後良好が予想された症例に対しては、積極的に手術治療（DP-CAR）を検討し、予後不良が予測された症例に対しては、化学療法などの非手術療法の適応を考慮する指標になると考え

た。本研究のように、局所進行膵体部癌に対して DP-CAR を行った症例を詳細に検討し、予後予測システムを開発した報告は他にない。このことは、局所進行膵体部癌に対する DP-CAR を含めた治療体系の確立に寄与する貴重な研究成果であることはもちろん、今後、進行膵癌全体の治療戦略に影響を与え得る新たな知見と考えられた。

対象および検討方法

I.　対象症例（表 1）

1998 年 5 月から 2008 年 12 月までに、局所進行膵体部癌に対して、北海道大学病院消化器外科 II において DP-CAR を施行した連続 50 症例を対象とした。

男性：女性＝26：24、年齢は中央値 64（48-85）歳。対象患者全例から術前にインフォームドコンセントを得た。

II.　手術成績

門脈合併切除を 50 例中 32 例に併施した。他臓器合併切除（胃、結腸、十二指腸、小腸）は 12 例に行った。R0 切除は 46 例（92%）に施行できた。手術時間の中央値は 454(306-1037)分、出血量の中央値は 940(420-15970) ml で、術中輸血は 9 例に施行した。術後合併症は 50 例中 27 例に認め、膵液瘻が 20 例と最多であった。胃の血流障害に起因する虚血性胃症(ischemic gastropathy）を 6 例に認めた。在院死症例は、胃合併切除部の縫合不全に起因する他臓器不全と心筋梗塞の 2 例だった。術後在院期間の中央値は 39（17-208）日であった。

III.　術後病理診断

TNM 分類（UICC 第 7 版, 2009）[30] にしたがって分類した。病理学的に腹腔動脈周囲神経叢に癌浸潤を認めた症例は、腹腔動脈への直接浸潤と同等の進展と考え、T4 に分類した。Stage IIA：15 例、IIB：18 例、III：15 例、IV：2 例であり、Stage I は認めなかった。腫瘍径の中央値は 4.0（1.2-10.0) cm であった。

IV.　術後観察期間および術後療法

観察期間の中央値は 45.3（13.4-137.6）ヶ月であった。2006 年以前は再発例に対して化学療法を施行したが、2006 年以降は原則として全例に gemcitabine または S-1 による術後補助化学療法を施行した。

表 1.　50 症例の内訳

Characteristics	Value
Patients	
Age (median) [range]	64 [48-85] years
Gender (male/female)	26/24
Perioperative data	
Operative time (median) [range]	454 [306-1037] minutes
Blood loss (median) [range]	940 [420-15970] ml
Mortality (in-hospital death)	2 (4%)
Morbidity	27 (54%)
Postoperative hospital stay (median) [range]	39 [17-208] days
Concomitant resection	
Portal vein	32 (64%)
Other organ	12 (24%)
(Stomach, colon, jejunum, etc)	
Residual tumor status	
R0	46 (92%)
R1	4 (8%)
R2	0 (0%)
UICC(7th, 2009) pathological Stage	
IIA	15 (30%)
IIB	18 (36%)
III	15 (30%)
IV	2 (4%)
Histopathologic type	
Well	5 (10%)
Moderate	35 (70%)
Poor	8 (16%)
Adenosquamous	2 (4%)
Postoperative chemotherapy	
Adjuvant (since 2006)	23 (46%)
After recurrence	13 (26%)
None	14 (28%)

V. 研究の手法

最初に全症例の生存分析を行い、生存率を解析した。続いて、臨床データのうち患者因子、治療因子、腫瘍因子などを用いて統計学的解析を行い、予後規定因子を検討した。単変量解析を行うにあたり年齢、血液検査データ、腫瘍径、時間などの連続変数は Logrank 検定で最も有意差を認めた値を cut off 値に設定し、名義変数化して解析を行った。多変量解析の結果、得られた独立した予後規定因子の中で、術前に評価可能な因子を用いて予後予測が可能なスコアリングシステムの構築を試みた。また、スコアリングシステムで用いた術前予後予測因子の相関関係を検討するために、単変量解析で抽出したすべての因子との関連を解析した。

VI. 統計学的解析方法

生存分析はイベントを原病死に限定した disease specific survival: DSS を Kaplan-Meier 法を用いて分析し、各因子において Logrank 検定で単変量解析を行い、p 値<0.05 の場合を有意に生存に寄与する因子として抽出した。単変量解析で有意差を認めた因子を用いて、Cox 比例ハザードモデルを使用して多変量解析を行い、独立した予後規定因子を検討した。2 因子間の相関を検討する際は、カイ二乗検定またはフィッシャーの直接確率法で検討した。各因子の相関の程度はファイ係数を用いて検討した。統計学的解析には統計ソフト（StatView Ver. 5.0, North Carolina, USA）を使用した。

結果

I.　　術後生存率と無再発生存期間

50 症例の DSS は、1 年、3 年、5 年でそれぞれ 80.7%、32.3%、24.3%であり、MST は 24.7 ヶ月であった（図 5)。

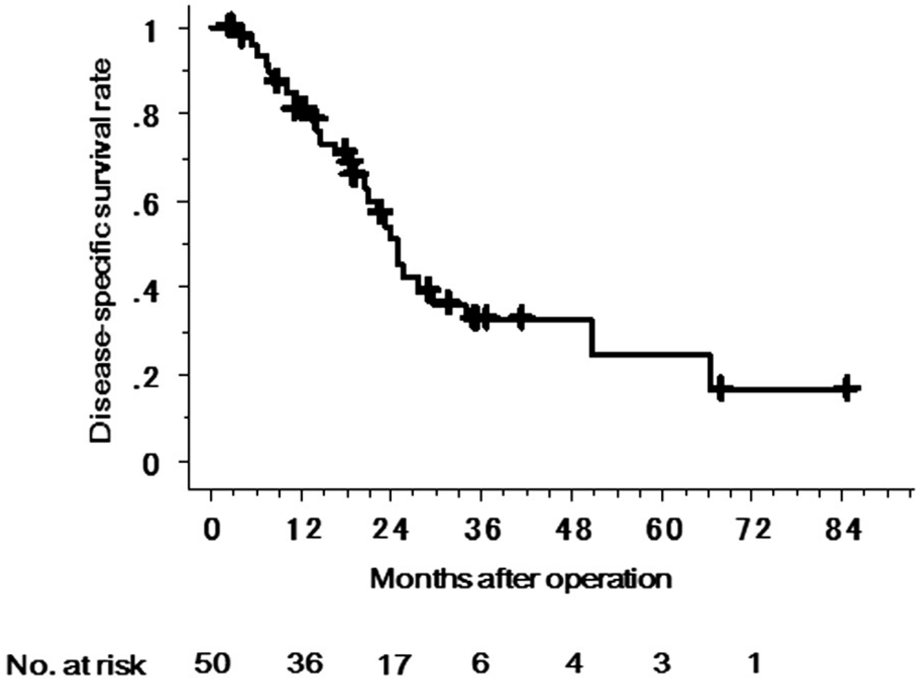

図 5. DP-CAR を施行した 50 症例の DSS

1 年, 3 年, 5 年生存率は, 80.7%, 32.3%, 24.3%, MST は 24.7 ヶ月であった。

TNM 分類の Stage 別の DSS は Stage IIA 症例（15 例）では 1 年、3 年、5 年でそれぞれ 85.7%、55.1%、36.7%、MST は 50.6 ヶ月であった。Stage IIB 症例（18 例）では 1 年、3 年でそれぞれ 81.9%、25.5%、MST は 23.3 ヶ月であった。Stage III と IV を合わせた 17 症例では、1 年、3 年、5 年でそれぞれ 75.0%、21.4%、0%であり、MST は 22.3 ヶ月であった。Stage 別に予後を比較検討したが、各 Stage 間で予後に有意差は認めなかった。（図 6）

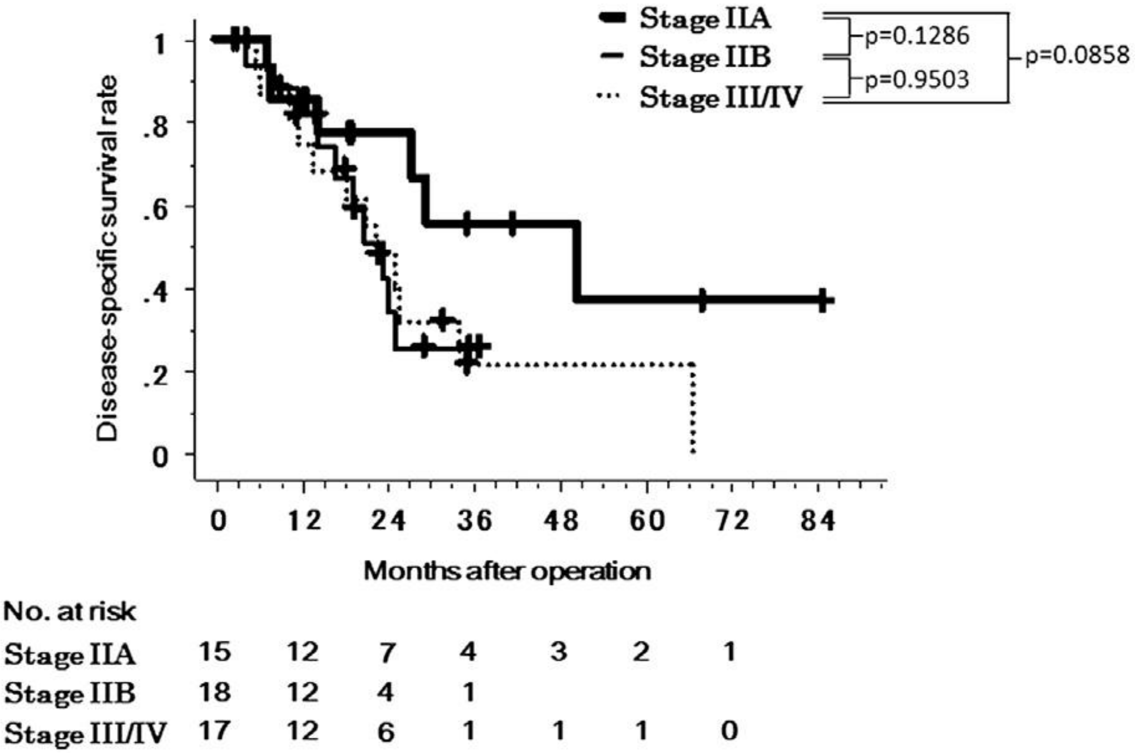

図 6. DP-CAR を施行した 50 症例の TNM 分類（UICC）の Stage 別 DSS
各 Stage で予後に有意差は認めなかった。

術後無再発生存期間の中央値は 8.9（1.5-43.6）ヶ月で、術後再発部位は肝再発が 16 例と多く、局所再発は 7 例、遠隔再発は 6 例、腹膜播種が 4 例だった。肝再発症例の再発までの期間の中央値は 4.9（1.5-15.1）ヶ月で、腹膜再発は 6.4（3.7-10.8）ヶ月、遠隔再発は 9.3（7.5-31.2）ヶ月、局所再発 12.8（10.6-43.6）ヶ月と比較して再発までの期間が短かった。

II.　予後規定因子の検討

臨床データを患者因子、治療因子、腫瘍因子の 3 つに分類し、これらのうち、患者因子（性別、年齢、体重、BMI、喫煙歴、飲酒歴、基礎疾患、糖尿病、術前癌性疼痛、術前血小板数、術前アルブミン値、術前 CRP 値、術前 GPS[31-33]、術前ヘモグロビン値、術前総タンパク値）、治療因子（手術時間、術中出血量、術中輸血、門脈合併切除、術後在院日数、術後合併症、術後補助化学療法）、腫瘍因子（腫瘍径、T 因子（UICC 分類）、N 因子（UICC 分類）、進行度（UICC Stage）、組織型、膵前方浸潤、膵後方浸潤、門脈浸潤、動脈

浸潤、膵外神経叢浸潤、他臓器浸潤、リンパ管侵襲、脈管侵襲、術前 CA19-9 値、術前 CEA 値)、の 37 因子を用いて単変量解析を行った。その結果、性別（男性)、術前血小板数（15 万/μl 未満)、術前 CRP 値（0.4mg/dl 以上)、手術時間（454 分以上)、術中出血量（940ml 以上)、術中輸血、術後在院日数（39 日以上)、術後補助化学療法、腫瘍径（4.0cm 以上)、病理学的膵外神経叢浸潤、病理学的他臓器浸潤、術前 CA19-9 値（300U/ml 以上）の 12 因子が予後規定因子として抽出された。（表２）

表 2.　37 因子の単変量解析結果

Factors	N.	Survival rate (%) 1 yr	3 yr	5 yr	MST (months)	P value
Patient factors						
Gender						0.001*
Male	26	69.4	NA	NA	20.4	
Female	24	91.7	51.7	38.8	50.6	
Age (years)						0.519
≤64	26	88.1	23.2	23.2	24.9	
>64	24	72.0	49.8	29.0	23.2	
Preoperative body weight (kg)						0.512
≤56	24	83.1	35.8	35.8	23.3	
>56	26	78.4	38.0	14.0	24.7	
Preoperative body mass index						0.227
≤22	24	82.9	40.2	40.2	24.0	
>22	26	78.4	26.9	13.5	24.7	
Smoking history						0.736
Yes	19	78.3	27.9	NA	24.0	
No	31	82.1	35.0	26.2	24.9	
Drinking history						0.337
Yes	13	82.5	NA	NA	18.9	
No	37	80.0	34.7	26.0	24.9	
Underlying disease						0.836
Yes	38	82.7	31.2	23.4	24.0	
No	12	75.0	34.3	NA	29.5	

Diabetic mellitus						0.812
Yes	20	85.0	28.3	21.2	23.2	
No	30	77.3	36.1	NA	24.9	
Preoperative cancer pain						0.382
Yes	23	72.9	30.5	30.5	24.9	
No	27	87.8	39.6	26.4	24.0	
Preoperative Platelet counts ($\times 10^9$/L)						0.0003*
<150	12	58.3	0	0	14.4	
≥150	38	88.5	44.1	22.0	27.4	
Preoperative Albumin (g/dl)						0.978
<3.5	2	100	0	0	27.4	
≥3.5	48	81.9	34.1	25.6	24.7	
Preoperative CRP (mg/dl)						0.025*
<0.4	43	89.6	36.4	27.3	24.9	
≥0.4	7	42.9	NA	NA	7.7	
Glasgow Prognostic Score (GPS)						0.102
0	43	87.5	34.4	25.8	24.7	
1, 2	7	38.1	NA	NA	11.4	
Preoperative Hb (g/dl)						0.089
<13.4	31	75.5	38.2	25.5	24.9	
≥13.4	19	88.9	23.6	23.6	24.0	
Preoperative Total Protein (g/dl)						0.166
<6.5	7	71.4	17.9	0	24.0	
≥6.5	43	82.3	35.0	35.0	24.9	
Treatment related factors						
Operative time (minutes)						<0.0001*
≤454	25	95.8	63.1	42.0	50.6	
>454	25	65.3	5.2	5.2	16.3	
Intraoperative blood loss (ml)						0.0005*
≤940	26	91.8	50.7	33.8	50.6	
>940	24	68.3	12.3	12.3	18.3	

Operative transfusion						0.010*
Yes	9	37.5	12.5	12.5	10.2	
No	41	89.7	36.5	24.3	32.7	
Portal vein resection						0.195
Yes	32	76.5	22.6	22.6	24.7	
No	18	88.2	49.0	32.7	22.3	
Postoperative hospital stay (days)						0.021*
≤39	25	91.8	44.0	44.0	29.5	
>39	25	68.3	18.3	9.2	18.3	
Postoperative complication						0.237
Yes	27	75.1	28.9	19.3	21.0	
No	23	86.5	34.6	34.6	25.4	
Adjuvant chemotherapy						0.044*
Yes	23	91.1	41.8	NA	29.5	
No	27	71.0	24.3	18.3	19.3	
Tumor factors						
Tumor size (cm)						<0.0001*
≤4.0	27	100	60.7	40.5	50.6	
>4.0	23	57.3	5.5	5.5	14.4	
T factor (UICC)						0.404
T3	34	84.3	36.1	24.1	24.9	
T4	16	73.3	23.0	23.0	24.7	
Lymph node metastasis						0.099
Yes	36	79.7	26.6	13.3	23.2	
No	14	83.3	49.4	49.4	29.5	
Pathological Stage (UICC)						0.190
IIA	15	85.7	55.1	36.7	50.6	
IIB	18	81.9	25.5	NA	23.2	
III, IV	17	75.0	21.4	0.0	22.3	
Histologic type						NA
well	5	100	100	100	NA	
moderate	36	88.0	36.4	24.3	27.4	
poor	8	42.9	0	0	10.2	

adeosquamous	2	50.0	0	0	4.2	
Anterior serosal invasion						0.855
Yes	47	81.7	32.5	24.3	24.7	
No	3	66.7	NA	NA	NA	
Retroperitoneal invasion						NA
Yes	47	79.4	27.6	18.4	24.0	
No	3	100	100	100	NA	
Portal vein invasion						0.090
Yes	33	74.3	22.2	22.2	23.2	
No	17	93.8	52.7	35.2	50.6	
Arterial invasion						0.209
Yes	14	67.1	11.7	11.7	24.7	
No	36	85.6	40.3	26.8	24.0	
Extrapancreatic perineural invasion						0.011*
Yes	37	76.8	20.0	20.0	21.0	
No	13	91.7	68.8	45.8	50.6	
Other organ invasion						0.004*
Yes	10	40.0	0	0	11.3	
No	40	92.0	39.8	29.8	25.4	
Lymph vessel invasion						0.147
Yes	33	83.9	24.0	12.0	24.0	
No	17	74.3	55.1	55.1	NA	
Venous invasion						0.514
Yes	45	80.9	31.2	20.8	24.7	
No	5	80.0	53.3	53.3	NA	
Preoperative CA19-9 (U/ml)						0.0002*
≤300	34	87.4	49.3	24.7	34.0	
>300	16	66.7	NA	NA	16.3	
Preoperative CEA (ng/ml)						0.961
≤6.5	31	83.3	27.7	20.4	24.7	
>6.5	17	74.5	46.3	NA	20.4	

*Statistically significant

単変量解析で抽出された 12 因子を用いて多変量解析を行った結果、術中出血量（940ml 以上)、術前 CA19-9 値（300U/ml 以上)、術前血小板数（15 万/μl 未満)、術前 CRP 値（0.4mg/dl 以上）の 4 因子が独立した予後規定因子として判明した。(表 3)

<u>表 3.　多変量解析結果</u>

Factors	Hazard Ratio	95% CI	P value
Gender (male)	1.305	0.401 - 4.248	0.6589
Preoperative platelet counts (<150×109/L)	7.433	1.876 - 29.453	0.0043*
Preoperative CRP (≥0.4 mg/dl)	7.064	2.068 - 24.124	0.0018*
Operative time (≥454 minutes)	0.218	0.030 - 1.592	0.1333
Operative blood loss (≥940 ml)	25.179	4.384 - 144.626	0.0003*
Intraoperative transfusion (＋)	0.921	0.207 - 4.102	0.9139
Postoperative hospital stay (≥39 days)	2.938	0.915 - 9.432	0.0701
Adjuvant chemotherapy (－)	2.326	0.742 - 7.292	0.1474
Tumor size (≥4.0 cm)	1.253	0.321 - 4.894	0.7456
Extrapancreatic perineural invasion (＋)	4.053	0.910 - 18.052	0.0663
Other organ invasion (＋)	1.719	0.540 - 5.468	0.3590
Preoperative CA19-9 (≥300 U/ml)	8.197	1.870 - 39.932	0.0053*

*Statistically significant

III.　術前予後予測システムの構築

多変量解析で得られた独立した予後規定因子のうち、術前に評価可能な、術前 CA19-9 値（300U/ml 以上）、術前血小板数（15 万/μl 未満）、術前 CRP 値（0.4mg/dl 以上）の 3 因子を用いて、術前に予後を予測するスコアリングシステムの作成を試みた。多変量解析の結果、3 因子とも hazard ratio がほぼ等しいため、スコアリングの際に傾斜配分は設定せずにスコアリングした。すなわち、術前 CA19-9 値は 300U/ml を cut off 値とし、CA19-9≧300U/ml で 1 点、CA19-9＜300U/ml で 0 点、術前血小板数は 15 万/μl を cut off 値とし、Plt＜15 万/μl で 1 点、Plt≧15 万/μl で 0 点、術前 CRP 値は 0.4mg/dl を cut off 値とし、CRP≧0.4mg/dl で 1 点、CRP＜0.4mg/dl で 0 点とし、合計点数を PPS(Preoperative Prognostic Score) 0〜PPS 3 としてスコアリングした。(表 4)

表 4. 術前予後予測スコアリングシステム

Factors	Points
Preoperative platelet counts (×109 /L)	
≥150	0
<150	1
Preoperative CRP (mg/dl)	
<0.4	0
≥0.4	1
Preoperative CA19-9 (U/ml)	
<300	0
≥300	1

スコアリングの結果、PPS 0 が 25 例、PPS 1 が 16 例、PPS 2 が 8 例、PPS 3 が 1 例だった。PPS 3 は 1 例のみだったため、PPS 2 と 3 を合わせて検討した。 Kaplan-Meier 法を用いて予後を比較検討した結果、PPS 0 群の DSS は 1 年、3 年、5 年でそれぞれ 95.7%、65.4%, 49.1%で MST も 50.6 ヶ月に達した。PPS 1 群の DSS は 1 年で 86.7%、MST は 22.3 ヶ月だった。一方 PPS 2, 3 群の DSS は 1 年、3 年、5 年でそれぞれ 33.3%、0%、0%で MST は 7.7 ヶ月と、PPS 2, 3 群は明らかに予後不良だった。また、PPS 0 群、PPS 1 群、PPS 2,3 群それぞれの群間で Loglank 検定を行った結果、PPS 0 群と PPS 1 群では p=0.0017、PPS 0 群と PPS 2,3 群では p<0.0001、PPS 1 群と PPS 2,3 群では p=0.0021 であり、各群間で有意な差を認めた（図 7、表 5）。

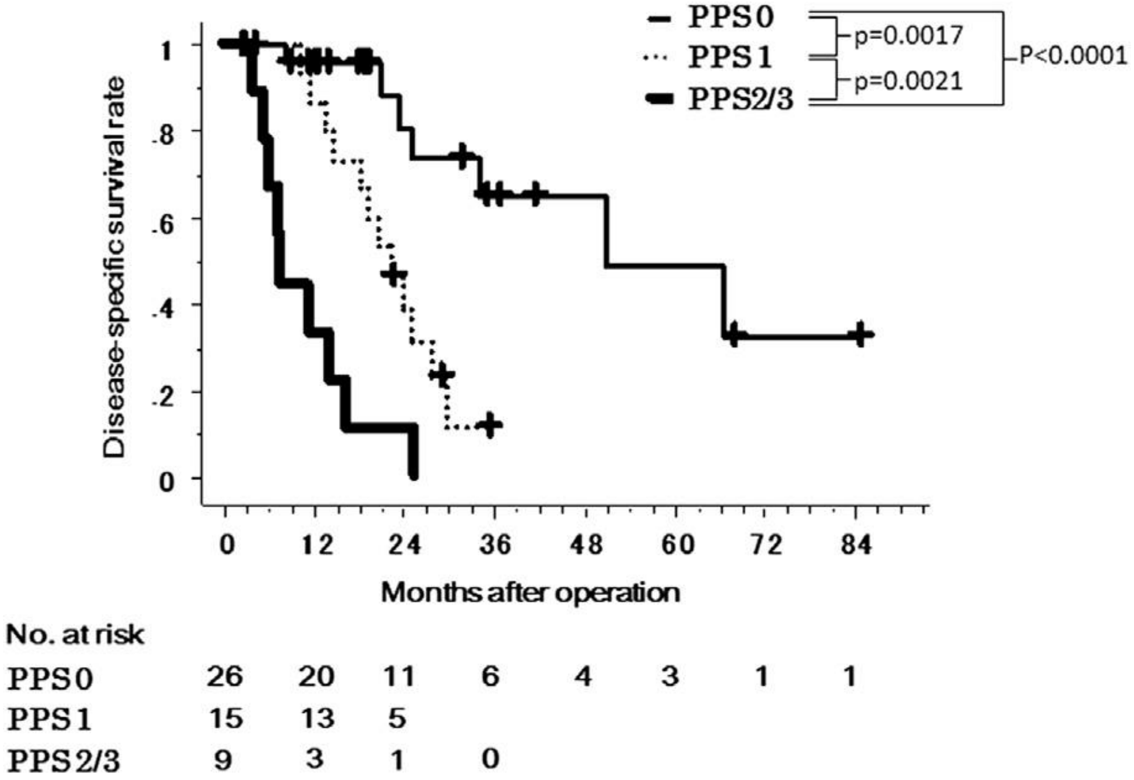

図 7. PPS で分類した DSS

PPS 3 は 1 例のみだったため、PPS 2 と PPS 3 を合わせた。PPS で分類した予後は各群間で強い有意差を認めた。

表 5. PPS で分類した生存率と MST

		Survival rate (%)			
PPS	No.	1 yr	3 yr	5 yr	MST (months)
0	26	95.7	65.4	49.1	50.6
1	15	86.7	NA	NA	22.3
2/3**	9	33.3	0	0	7.7

** PPS 3 は 1 例のみだったため、PPS 2 と PPS 3 を合わせて検討した

IV.　スコアリングシステムに用いた術前予後予測因子の相関関係

スコアリングシステムで用いた3因子と他の因子との相関関係を検討するために、カイ二乗検定またはフィッシャーの直接確率法により単変量解析で抽出した他の因子との関連を解析した。術前 CA19-9 値（300U/ml 以上）は、相関を示すファイ係数が 0.30～0.38 にとどまるものの、病理学的リンパ節転移（p=0.043）、病理学的他臓器浸潤（p=0.034）、病理学的腫瘍径（p=0.008）と相関を認めた。術前血小板数（15 万/μl 未満）は、同じくファイ係数が 0.23～0.52 とばらつきがあるが、手術時間（p=0.008）、術中輸血（p=0.04）、病理学的動脈浸潤（p=0.001）、病理学的門脈系への浸潤(p=0.039)と相関を認めた。さらに、病理学的動脈浸潤症例 14 例中、13 例(92.9%)に脾動脈浸潤を認め、病理学的門脈系への浸潤症例 33 例中、30 例(90.9%)に脾静脈浸潤を認めた。また、術前血小板数が 15 万/μl 未満の症例は、術前 CT で脾腫を認めた症例と相関を認めた（p=0.0083、ファイ係数：0.41）。術前 CRP 値は、ファイ係数が 0.3～0.41 にとどまるが、基礎疾患の有無（p=0.036）、術前貧血の有無（p=0.035）、術前 Alb 値（p=0.033, cut off 値:4.0mg/d）、手術時間（p=0.049）、術中輸血の有無（p=0.016）、病理学的リンパ節転移（p=0.016）と相関を認めた。（表 6）

表 6.　スコアリングに用いた因子と他因子の相関関係

Preoperative CA19-9 (≥300 U/ml)

	P value	phi coefficient
Lymph node metastasis	0.043	0.299
Other organ invasion	0.034	0.303
Tumor size (≥4.0 cm)	0.008	0.380

Preoperative platelet counts (<150×10^9/L)

	P value	phi coefficient
Operative time (≥454 minutes)	0.008	0.416
Intraoperative transfusion	0.040	0.316
Arterial invasion	0.001	0.516
Portal vein invasion	0.039	0.227
splenomegaly	0.0083	0.412

Preoperative CRP (≥0.4 mg/dl)		
	P value	phi coefficient
Underlying disease	0.036	0.339
Preoperative Hb (<13.2 g/dl)	0.035	0.316
Preoperative Albumin (≥4.0 g/dl)	0.033	0.357
Operative time (≥454 minutes)	0.049	0.300
Intraoperative transfusion	0.016	0.409
Lymph node metastasis	0.016	0.409

考察

本研究において、患者因子、治療因子、腫瘍因子を網羅的に検討した結果、DP-CAR 症例における独立した予後規定因子として、術中出血量（940ml 以上）、術前 CA19-9 値（300U/ml 以上）、術前血小板数（15 万/μl 未満）、術前 CRP 値（0.4mg/dl 以上）の 4 因子が抽出された。これら 4 因子のうち、術前に評価可能な因子である、術前 CA19-9 値（300U/ml 以上）、術前血小板数（15 万/μl 未満）、術前 CRP 値（0.4mg/dl 以上）の 3 因子を用いたスコアリングシステムを考案し、DP-CAR が適応となる高度に局所進展した膵体部癌症例の術後の予後を予測できる可能性が示唆された。

膵癌の予後規定因子として諸家から報告[34-38]されている T 因子[34,35]や N 因子[34-37]、門脈浸潤[36,37]などの病理学的因子が本研究では予後規定因子として抽出されなかった。これは、本研究が対象とした症例が腹腔動脈周囲に進展する高度局所進行膵体部癌症例であり、UICC 分類で T3、T4 症例のみに限定される比較的均一化された患者群であるため、病理学的進展度が予後規定因子として抽出されなかった可能性が考えられる。また、病理学的リンパ節転移や病理学的門脈浸潤が予後規定因子として抽出されなかったことは、本術式がそれらの因子に対する治療効果を有したことを現している可能性がある。

多変量解析の結果、独立した予後規定因子として抽出された 4 因子の中で、術前に画像診断で追求できる因子は含まれなかった。膵癌における術前画像診断は CT が簡便で有用であるとされるが[39-41]、リンパ節転移や微小肝転移、腹膜播種などの検出には限界があり[42]、たとえ、予後規定因子として抽出されても、画像診断による正確な術前評価は困難であり、予後予測には適さないと考える。

次に、スコアリングシステムで用いた術前 CA19-9 値（300U/ml 以上）、術前血小板数（15 万/μl 未満）、術前 CRP 値（0.4mg/dl 以上）の 3 つの因子の意義について考察した。

本検討では、術前 CA19-9 値（300U/ml 以上）は、病理学的リンパ節転移（p=0.043）、病理学的他臓器浸潤（p=0.034）、病理学的腫瘍径（p=0.008）と相関があり、術前 CA19-9 値は腫瘍の進展度（病理学的因子）を反映している可能性が考えられた。CA19-9 は消化器癌、特に膵癌、胆嚢癌、胆管癌において高い陽性率を示すことが知られている。膵癌では 80～90%の高い陽性率を示し、術前の CA19-9 値が膵癌における独立した予後規定因子の 1 つ

であったという報告が散見される[34,43-46]。また、膵頭部癌 PD 症例において、独立した予後規定因子の 1 つである術前 CA19-9 値は腫瘍径、切除断端の腫瘍の有無、組織型と相関しており、腫瘍の病理学的因子を反映しているとの報告[45]もあり、術前 CA19-9 値は腫瘍の進展度を反映していることが示唆された。

血小板は腫瘍の血管新生に重要な役割を担っており、腫瘍の進展や転移に関与するとされている[47]。担癌状態では、反応性に血小板数が増加することがあり、このような患者では予後が不良であることが膵癌を含む各種悪性腫瘍で報告されている[48-50]。しかし、多くの文献では術前血小板数の cut off 値を 40 万/μl と設定しているが、cut off 値を 30 万/μl で設定した場合、血小板数の増加は予後不良因子にはならなかったとする報告もある[48]。一方で本研究と同様に術前の血小板数の低下が予後不良因子となる報告[51-53]も散見される。膵管癌に対して尾側膵切除を施行した 30 例の予後因子に関して単変量解析を行い、術前血小板数の正常値以下の低下が予後不良因子の 1 つであるとした報告[53]もある。本検討では、術前血小板数（15 万/μl 未満）は、手術時間（p=0.008）、術中輸血（p=0.04）、病理学的動脈浸潤（p=0.001）、病理学的門脈系への浸潤(p=0.039)との相関を認めた。中でも病理学的門脈系への浸潤症例 33 例のうち 30 例(90.9%)は脾静脈浸潤を認めており、さらに、術前血小板数が 15 万/μl 未満の症例は、術前 CT で脾腫を認めた症例と相関を認めた（p=0.0083）。したがって、今回の検討における術前血小板数の低下の一因として腫瘍の進展により脾静脈の鬱滞が脾機能亢進状態を招来した可能性が考えられる。しかし、脾動脈浸潤が脾機能亢進に関与する機序は現時点では想定が困難である。また、膵癌切除例においてリンパ球数の減少と血小板数の関係に着目して、血小板数-リンパ球数比(P/L ratio）が独立した予後予測因子として抽出された報告[54]もあるが、本検討では術前にリンパ球数を未測定の症例が多く、P/L ratio の検討はできなかった。

近年、Forrest ら[32]が非小細胞肺癌に対する予後スコアとして血清 Alb 値と CRP 値を用いた Inflammation-based Prognostic Score (GPS)を提唱して以来、様々な癌腫においても systemic inflammatory response: SIR と予後との関連が報告[55-58]されている。本検討では、術前 Alb 値は単変量解析でも予後規定因子として抽出されなかったが、術前 CRP 値は独立した予後規定因子として抽出された。術前 CRP 値は、基礎疾患の有無（p=0.036）、術前貧血の有無（p=0.035）、術前 Alb 値（p=0.003, cut off 値:4.0mg/d）、手術時間（p=0.049）、術中輸血の有無（p=0.016）、病理学的リンパ節転移（p=0.016）と相関して

いた。したがって、術前 CRP 値は患者の術前の状態や腫瘍の進展度をある程度反映していることが示唆された。Jamieson ら[55]は、膵頭部癌切除例において術前 CRP 値の上昇（10mg/L 以上）が予後不良因子であり、性別、腫瘍径、血管浸潤、組織型と相関していたと報告しており、術前 CRP 値の上昇と腫瘍進展度との関連性を示唆している。

以上のように、今回 PPS に用いた 3 因子は、腫瘍の進展度、すなわち病理学的進展度や患者の術前状態すなわち SIR をある程度反映していることから、予後を判定する因子として抽出されたことに一定の妥当性を有すると思われる。

実際に PPS 0 症例と PPS 1 以上の症例ではその予後が大きく異なり、後者の症例群は極めて予後が不良であったが、PPS 0 の症例では 5 年生存率 49.1%、MST が 50.6 ヶ月と進行膵癌の術後遠隔成績としては例外的に良好な成績を示した。これらの症例群には DP-CAR による拡大根治的切除が有効に機能したと考えられ、手術治療を積極的に考慮して良いと考えられる。ただし、これまでの標準手術が可能な膵癌症例に対する手術先行治療の成績が極めて不良であった結果を受け、現在、化学（放射線）療法を先行し、その後に根治切除を行うプロトコールに関する臨床試験が多数進行中である。今回の PPS 0 症例においても手術治療先行と非手術治療先行のどちらが最も妥当であるかについては前向きな臨床試験を行う必要がある。

一方、術前診断で DP-CAR によって切除可能と診断しても、PPS 1-3 のスコアであればいわゆる手術先行治療は適さないと判断可能である。特に PPS 2 または 3 の症例群における MST 7.7 ヶ月は、切除不能進行膵癌に対する最新の化学療法における MST は 8.5 ヵ月[14]に比べ明らかに短期であり、切除適応から除外すべき症例群である可能性が極めて高い。また、PPS 1 の症例群では MST は 22 ヶ月であるものの、いまだ 3 年生存例を認めていないことからも DP-CAR の恩恵を十分得ているとは言いがたい。従って、PPS 1 の症例に対しても前述のごとく化学（放射線）療法を先行し、その後に根治切除を行う術前治療の戦略が考慮されるが、前向き臨床試験への参加とその結果を必要とするため容易ではない。

これまで教室では、胃十二指腸動脈や腹腔動脈根部への浸潤、あるいは遠隔転移を有する進行膵体部癌症例で DP-CAR の適応外（切除不能）と診断した症例に対しては、非手術療法として化学（放射線）療法を施行し、ある一定期間 SD (stable disease)以上の治療効果が得られた症例に対して手術療法を行う、いわゆる adjuvant surgery を行い、その良好な予後を報告してきた

[59]。この adjuvant surgery 症例における非手術療法の至適術前治療期間は、当教室からの症例を含めた本邦の全国集計結果からは240日以上と報告[60]されている。したがった、現時点では PPS 1 以上の症例を切除不能進行膵体部癌と規定し、240日以上の術前治療を行った後に奏功例のみを抽出して adjuvant surgery を適応するのが最も妥当な治療戦略と考えている。

本研究ではいくつかの限界もあったことを付記する。第 1 に対象症例数が 50 例で観察期間も 10 年間と限られた後方視的研究であることである。第 2 にこの研究期間中に膵癌に対する新たな化学療法剤が開発され、対象症例における術後補助化学療法に変化を生じたことがあげられる。このように、治療成績は対象症例を集積した時期によって変化を生じるため、治療成績に基づいた予後予測システムは常にその適正性を再検証する必要がある。また、本研究は単一施設での 50 症例の検討であるため、より多数例での検証が望ましい。教室ではこのスコアリングシステムを実臨床で適宜応用し、症例数を重ねて有用性の再検証を行いながら、さらなる適応の厳格化や術式の改良などを進めている。

総括および結論

本研究では以下の新たな知見を得ることができた。

1）局所進行膵体部癌に対して腹腔動脈合併尾側膵切除を施行した 50 症例のデータベースを用い、独立した予後規定因子として 4 因子を抽出した。

2）上記の独立した予後規定因子のうち術前に入手可能な 3 因子、すなわち術前 CA19-9 値（300U/ml 以上）、術前血小板数（15 万/μl 未満）、術前 CRP 値（0.4mg/dl 以上）を用いて、予後予測システム（Preoperative Prognostic Score: PPS）を確立した。

3）PPS に用いた 3 因子は局所進行膵体部癌において腫瘍の進展度や全身性炎症反応（systemic inflammatory response: SIR）を反映しており、予後を判定する因子として一定の妥当性を有した。

本研究によって確立された予後予測システムにおいて最小スコア PPS 0 の症例は 5 年生存率 49.1%、MST が 50.6 ヶ月であり、進行膵癌の予後として他に類をみない好成績である。一方で、PPS 2 または 3 の症例群は本術式をもってしても期待される予後は得られないことは明白である。従って、上記知見は局所進行膵体部癌に動脈合併切除術式を適応すべき症例を術前に判定するための有力な情報をもたらし、今後、進行膵癌全体の治療戦略、治療体系に大きな影響を与え得るものである。

現在、切除可能膵癌を含め、多くの膵癌に化学（放射線）療法後に手術治療を行う術前補助療法の臨床試験が多数行われているが、今後、この PSS を応用し、術前補助療法の有用性の関連を検討すべきであると思われる。すなわち、PPS に応じた至適レジメン、至適術前治療期間を明らかにすることにより、予後良好例に対するさらなる改善効果、難治例に対する生存率の底上げが期待でき、治療の個別化を進める事が可能と考えられる。また、これまで手術不能症例の非手術治療奏功例に対して行ってきた adjuvant surgery の治療戦略に PPS 高値例を当てはめ、PPS の変化や予後の関連を検討することは、PPS が集学的治療における surrogate marker としての応用を見いだし得る可能性を有する。

本研究の課題として、治療成績の経時的変化に合わせていかに PPS の適正性を維持できるかが挙げられる。今後、多様な術前治療のレジメンの適応や PPS が厳格に適応された場合の症例数の制限を考えた場合、症例の十分な蓄積は単一施設では困難であり、多施設共同における再評価が必須である。し

かし、対象術式である腹腔動脈合併尾側膵切除術は比較的高度の技術と周到な周術期管理を要するため、術式の精度や周術期管理の妥当性を他施設で担保することが特に重要課題になると考えられる。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂き、研究の全般にわたり直接ご指導・ご鞭撻を賜りました、北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野 II 前教授 故 近藤 哲 先生、同教授 平野 聡 先生、同助教 中村 透 先生、同特任助教 野路 武寛 先生、同特任助教 浅野 賢道 先生に深く感謝申し上げます。

また、本研究の遂行にあたり、様々な点でご助言やご協力を頂きました、北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野 II の教室員の皆様および事務職員の皆様に厚く御礼を申し上げます。

引用文献

1. 厚生労働省ホームページ. 平成 25 年（2013）人口動態統計（確定数）の概況. http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei13/dl/11_h7.pdf
2. 日本膵臓学会膵癌登録. *膵臓* 22(2003).
3. Conlon, K. C., Klimstra, D. S. & Brennan, M. F. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann. Surg* 223, 273-279(1996)
4. Engelken, F. J. *et al.* Prognostic factors in the palliation of pancreatic cancer. *Eur. J. Surg. Oncol* 29, 368-373(2003)
5. Michelassi, F. *et al.* Experience with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas, and distal common bile duct. *Ann. Surg* 210, 544-554(1989)
6. Shahrudin, M. D. Carcinoma of the pancreas: resection outcome at the University Hospital Kuala Lumpur. *Int. Surg* 82, 269-274(1997)
7. Smith, R. A. *et al.* The platelet-lymphocyte ratio improves the predictive value of serum CA19-9 levels in determining patient selection for staging laparoscopy in suspected periampullary cancer. *Surgery* 143, 658-666(2008)
8. 岡田健二, 山上裕機. 左胃温存腹腔動脈合併膵体尾部切除術の適応と手技. *消化器外科* 38, 31-36(2015)
9. Ozaki, H. *et al.* An aggressive therapeutic approach to carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Cancer* 77, 2240-2245(1996)
10. Mayumi, T. *et al.* Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Int. J. Pancreatol* 22, 15-21(1997)
11. Hishinuma, S., Ogata, Y., Tomikawa, M. & Ozawa, I. Stomach-preserving distal pancreatectomy with combined resection of the celiac artery: radical procedure for locally advanced cancer of the pancreatic body. *J. Gastrointest. Surg* 11, 743-749(2007)
12. Kondo, S. *et al.* Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Langenbeck. Arch. Surg* 388, 101-106(2003)
13. Hirano, S. *et al.* Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann. Surg* 246,

46-51(2007)

14. Von Hoff, D. D. *et al.* Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl. J. Med* 369, 1691-1703(2013)
15. Fortner, J. G. *et al.* Regional resection of cancer of the pancreas; a new surgical approach. *Surgery* 73, 307-320(1973)
16. Stitzenberg, K.B. *et al.* Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann. Surg. Oncol* 15, 1399-1406(2008)
17. Martin, R. C. 2nd. *et al.* Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma: operative and long-term outcomes. *Arch. Surg* 144, 154-159(2009)
18. Yeo, C. J. *et al.* Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma. Part 2. *Ann. Surg* 236, 355-368(2002)
19. Farnell, M. B. *et al.* A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 138, 618-630(2005)
20. Iqbal, N. *et al.* A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients. *Eur. J. Surg. Oncol* 35, 79-86(2009)
21. Nimura, Y. *et al.* Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci* 19, 230-241(2012)
22. NCCN Guidelines Version 2. 2015 Pancreatic Adenocarcinoma. PANC-B, National Comprehensive Cancer Network, Inc. Fort Washington, Pennsylvania, USA
23. Brennan, M. F., Moccia, R. D. & Klimstra, D. Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Ann. Surg* 223, 506–511(1996)
24. Appleby, L. H. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer* 6, 704-707(1953)
25. 二村雄二，服部龍夫． Appleby 術式による進行膵体尾部癌の切除経験．*手術* 15, 885-889(1976)
26. Hirano, S. *et al.* Postoperative bowel function and nutritional status following distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection. *Dig. Surg* 27,

212-216(2010)
27. Kondo, S. *et al.* Ischemic gastropathy after distal pancreatectomy with celiac axis resection. *Surg. Today* 34, 337-340(2004)
28. Kondo, S. *et al.* Preoperative embolization of the common hepatic artery in preparation for radical pancreatectomy for pancreas body cancer. *Hepatogastroenterology* 47, 1447-1449(2000)
29. Kondo, S. *et al.* Radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery, plexus, and ganglions for advanced cancer of the pancreatic body: a preliminary report on perfect pain relief. *JOP* 2, 93-97(2001)
30. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumors. 7th ed. Switzerland: Wiley-Blackwell; 2009.
31. Roxburgh, C. S. & McMillan, D. C. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future. Oncol* 6, 149-163(2010)
32. Forrest, L. M. *et al.* Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 89, 1028-1030(2003)
33. Canna, K. *et al.* Evaluation of a cumulative prognostic score based on the systemic inflammatory response in patients undergoing potentially curative surgery for colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 90, 1707-1709(2004)
34. Lim, J. E., Chien, M. W. & Earle, C. C. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann. Surg* 237, 74-85(2003)
35. Kure, S. *et al.* Analysis of long-term survivors after surgical resection for invasive pancreatic cancer. *HPB* 7, 129-134(2005)
36. Shimada, K., Sakamoto, Y., Sano, T. & Kosuge, T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery* 139, 288-295(2006)
37. Fukuda, S. *et al.* Significance of the depth of portal vein wall invasion after curative resection for pancreatic adenocarcinoma. *Arch. Surg* 142, 172-179(2007)
38. Ueda, M. *et al.* Prognostic factors after resection of pancreatic cancer. *World. J. Surg* 33, 104-110(2009)
39. Soriano, A. *et al.* Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography,

helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am. J. Gastroenterol* 99, 492-501(2004)

40. Karmazanovsky, G., Fedorov, V., Kubyshkin, V. & Kotchatkov, A. Pancreatic head cancer: accuracy of CT in determination of resectability. *Abdom. Imaging* 30, 488-500(2005)
41. Bipat, S. *et al.* Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J. Comput. Assist. Tomogr* 29, 438-45(2005)
42. Roche, C. J. *et al.* CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *AJR. Am. J. Roentgenol* 180, 475-480(2003)
43. Berger, A. C. *et al.* Undetectable preoperative levels of serum CA 19-9 correlate with improved survival for patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol* 11, 644-649(2004)
44. Ferrone, C. R. *et al.* Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol* 24, 2897-2902(2006)
45. Smith, R. A. *et al.* Preoperative CA19-9 levels and lymph node ratio are independent predictors of survival in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Dig. Surg* 25, 226-232(2008)
46. Waraya, M. *et al.* Preoperative serum CA19-9 and dissected peripancreatic tissue margin as determiners of long-term survival in pancreatic cancer. *Ann. Surg. Oncol* 16, 1231-1240(2009)
47. Sierko, E. & Wojtukiewicz, M. Z. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin. Thromb. Hemost* 30, 95-108(2004)
48. Dominguez, I. *et al.* Preoperative platelet count and survival prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *World. J. Surg* 32, 1051-1056(2008)
49. Suzuki, K. *et al.* Platelets counts closely correlate with the disease-free survival interval of pancreatic cancer patients. *Hepatogastroenterology* 51, 847-853(2004)
50. Brown, K. M. *et al.* Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am. J. Surg* 189, 278-282 (2005)
51. Schwarz, R. E. Platelet counts and prognosis of pancreatic cancer. *Lancet* 19,

2158-2159(1999)

52. Schwarz, R. E. & Keny, H. Preoperative platelet count predicts survival after resection of periampullary adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 48, 1493-1498(2001)
53. Goh, B. K. *et al.* Outcome of distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Dig. Surg* 25, 32-38(2008)
54. Smith, R. A. *et al.* Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am. J. Surg* 197, 466-472(2009)
55. Jamieson, N. B. *et al.* Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma head of pancreas. *Br. J. Cancer* 92, 21-23(2005)
56. Glen, P. *et al.* Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable pancreatic cancer. *Pancreatology* 6, 450-453(2006)
57. Ishizuka, M. *et al.* Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. *Ann. Surg* 246, 1047-1051(2007)
58. Sharma, R., Hook, J., Kumar, M. & Gabra, H. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with advanced ovarian cancer. *Eur. J. Cancer* 44, 251-256 (2008)
59. Kato, K. *et al.* Adjuvant surgical therapy for patients with initially-unresectable pancreatic cancer with long-term favorable responses to chemotherapy. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci* 18, 712-716(2011)
60. Satoi, S. *et al.* Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci* 20, 590-600(2013)