

別表7 CQ・ステートメント・明日への提言一覧

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ	エビデンスレベル A(強) B(中) C(弱) D(とても弱い)	投票者数(人)	合意率(%)				推奨なし	明日への提言
						強い推奨	弱い推奨	行わない(弱)	行わない(強)		
<b>1. 診断法 (Diagnosis) (D)</b>											
<b>A. 存在・確定診断 (Detection)(D)</b>											
DD1-1	膵癌を疑った場合、腹部超音波(US)は診断法として推奨されるか？	膵癌の診断のためにUSを行うことを提案する。	弱い	C	39	10	76	10	0	3	膵癌高リスク群においてUSを実施することは有用であるが、CTやMRIと比較して診断能が低いことに留意する必要がある。また、US単独での質的診断や切除適応などの判断には限界があり、他検査を併用しながら総合的に診断を行っていく必要がある。膵管狭窄を認める場合、画像診断で膵腫瘍が指摘されなくてもERCP検査を行うことで上皮内癌の診断に至ることがある。膵管拡張や嚢胞を認める症例に対しては、腫瘍マーカーの測定やその他の画像診断などにより悪性所見が認められなかった場合においてもUSを含めた定期的なフォローアップが望ましい。初回診断時および経過観察時において、他の画像診断と相補的にUSを活用することで膵癌の早期発見につながる可能性がある。
DD1-2	膵癌を疑った場合、造影コンピュータ断層撮影法(CT)は診断法として推奨されるか？	膵癌を疑った場合には、造影CT(MDCTが望ましい)を行うことを推奨する。	強い	B	40	100	0	0	0	0	造影CT(MDCT)は膵癌診断に有用であり、血中膵酵素、腫瘍マーカー、USで膵癌が疑われれば次に行うべき検査として推奨される。しかし小膵癌では腫瘍の描出が困難なこともあり、超音波内視鏡検査(EUS)や超音波内視鏡下穿刺吸引術(EUS-FNA)、時に膵管上皮内癌に対しては内視鏡的逆行性膵管造影検査(ERP)とともに、細胞診や組織診による確定診断を専門施設において行うことが望ましい。
DD1-3	膵癌を疑った場合、腹部MRIは診断法として推奨されるか？	膵癌を疑った場合には、腹部MRIの施行を提案する。	弱い	B	39	10	89	0	0	0	MRIによる膵癌の診断能については、症例対照研究の報告のみであり、前向きに症例を集積し、その有用性を明らかにすること、また撮影方法を限定した検討など必要がある。また、MRIの撮像時間は、技術の進歩により以前と比較して短時間で撮影が可能になったが、CTと比較すると長く、機器の進歩による撮像時間の短縮と更なる画質の向上などが望まれる。
DD1-4	膵癌を疑った場合、EUSは診断法として推奨されるか？	EUSは、他の画像診断と比較すると膵癌をより高感度で検出することができるため、膵癌を疑った場合にEUSを提案する。しかし、侵襲的検査であるため、適応決定は慎重に行う必要がある。	弱い	C	39	3	97	0	0	0	EUSは他の画像診断と比べ、一般臨床において、十分に普及しているとは言い難く、施行可能な施設に限られる。また、EUS診断では術者間での診断能格差が懸念される。最も高解像度の検査であるため、早期診断には有用であるが、他の画像診断に比べ、侵襲的な検査で偶発症(0.3%)が発生するため適応決定は慎重に行う必要がある。
DD2-1	膵癌を疑った場合、次のステップとして内視鏡的逆行性膵管胆管造影(ERCP)は推奨されるか？	他の画像診断で炎症性病変との鑑別が困難な膵管狭窄あるいは早期膵癌の可能性がある膵管狭窄に対してERCPの施行を提案する。	弱い	C	38	8	92	0	0	0	膵癌の予後改善にはより早期に診断することが最も重要である。CT、MRI、EUSなどの画像診断法の進歩により、早期の膵癌が発見される頻度は増えてきている。ERCPは急性膵炎のリスクを伴う検査法であるが、EUS-FNAが施行困難な小病変や膵上皮内癌を病理学的に診断しうる唯一の検査法であり、今後その重要性は高まると考えられる。また、限局性の自己免疫性膵炎の診断においては、常に膵癌との鑑別を念頭に置く必要があり、ERPによる膵管像の詳細な評価は重要である。
DD2-2	膵癌を診断するための次のステップとしてポジトロン断層法(PET)は推奨されるか？	膵癌を診断するための次のステップとしてポジトロン断層法(PET)は行わないことを提案する	弱い	C	39	0	12	71	3	12	他臓器への転移が疑われる場合を含めた膵癌診断におけるPETを行う効果については、ルーチンでのPETの費用対効果が証明されておらず、保険適応の問題も含めて今後の課題と考えられる。

DD3-1	細胞診、組織診は膵癌の確定診断法として推奨されるか？	膵癌診断においては、細胞診、組織診は感度、特異度ともに高く行うことを提案する。	弱い	C	39	41	56	0	0	3	膵癌の適切な治療方針や化学療法の薬物選択には、可能な限り細胞診、組織診を用いた確定診断が望まれる。EUS-FNAとERCP下膵液細胞診を併用することで、それぞれ単独よりも診断能が向上したとの報告もある。診断法の第一選択としては診断能の高さから現状ではEUS-FNAが推奨されるが、腹膜播種のリスクを伴う手技であることにも留意する必要があり、切除予定の症例に対しては、EUS-FNAを行うかどうかについて十分吟味する必要がある。ERCP下膵液細胞診は早期の膵癌に対して高い診断能を有しており、腫瘍のない限局した膵管狭窄や腫瘍の小さい症例には積極的に施行すべき検査法である。出血傾向のある症例や穿刺困難症例に対しても、ERCP下膵液細胞診を考慮してもよいと考えられる。切除不能膵癌では、確実な組織診断による薬物選択が求められるため、診断能の高い経皮生検も選択肢に挙がる。病理組織の採取方法についてどの方法を選択するかについては、施設間や患者の病態を考慮してより安全に確実に施行できる方法を患者、主治医によって選択し、決定するのが望ましい。
DD3-2	腫瘍が認められる場合には、EUS-FNAは病理診断法として推奨されるか？	EUS-FNAの感度、特異度はともに高く、膵癌とその他の膵腫瘍の鑑別に有用であり、膵腫瘍に対する病理診断の目的でEUS-FNAを行うことを提案する。	弱い	B	37	18	78	0	0	3	良悪性の鑑別のみであれば少量の検体での細胞診でも診断可能であるが、組織型を確実に診断するためには十分な組織検体の採取が必須であり、必要に応じて穿刺針や病理診断方法を使い分けことが重要である。そういった意味でも穿刺針の選択に関して統一した見解はないのが現状である。近年、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤等の開発が目立っており、膵癌に対しても一部臨床応用されている。個別の患者に適切な治療を行う時代が来れば、今後EUS-FNAを用いた組織検体採取の必要性が高まっていくものと考えられる。
DD3-3	腫瘍はみられないが膵管の異常所見が認められる場合、ERCPを用いた膵液細胞診は推奨されるか？	腫瘍はみられないが膵管の異常所見が認められる場合、ERCPを用いた膵液細胞診を行うことを提案する。一方で、ERCPに伴う急性膵炎については十分な注意が必要である。	弱い	D	36	6	91	0	0	3	腫瘍のみられない“早期”の膵癌を診断する上で、膵管に異常所見を有する症例に対するSPACEは有用と考えられる。一方で、SPACEに関して今後解決すべき問題も多い。まず、SPACEを行う適応として、どのような膵管所見を有する症例に施行すべきかの検討が必要である。また、ENPDの留置期間に関しては1〜3日、膵液の採取回数は3〜6回とばつぎがみられる。さらに、採取された膵液細胞診の判定方法に関しても、腫瘍を形成する浸潤性膵管癌の細胞診と異なり、上皮内癌ではクロマチンの所見に注目して判定すべきとの報告があるが、一定の見解は得られていない。膵管狭窄例に対してENPDを留置する場合、チューブの先端は狭窄に対してどの部位が至適かの検討も必要である。SPACEが陰性であった場合、その後の経過観察をどうするかについても検討が必要である。SPACE後の急性膵炎に関しては、留置するENPDの径を4Fr.とした場合、5Fr.と比較して膵炎の発症率が低率であったとの報告がみられる。今後、より安全かつ効率的にSPACEを施行するための手技およびデバイスの改良、標準化を目指したエビデンスの構築が求められる。

## B. 病期・Resectability診断 (Staging) (Sg)

DSg1-1	造影MDCTは膵癌の病期診断・resectabilityの評価に推奨されるか？	膵癌の病期診断・resectabilityの評価のため、造影CT (MDCTが望ましい)を行うことを推奨する。	強い	B	35	97	1	0	0	0	膵癌の診断において、造影MDCTは一度の撮像で確定診断と病期診断を同時に評価することが可能であり、検査装置の普及率なども考慮するとゴールドスタンダードであるといえる。ただし評価項目によっては他のmodalityに劣る部分があることや、造影剤による有害事象の懸念もあり、必要に応じて他の診断方法と組み合わせることが重要である。
DSg1-2	腹部MRIは膵癌の病期診断・resectabilityの評価に推奨されるか？	膵癌の病期診断・resectabilityの評価のために、造影MRIの施行を提案する。	弱い	B	39	3	89	3	0	5	腹部MRIの局所進展度診断能は、造影CTと同等であったが、神経叢浸潤(p)などT因子に関連した項目を詳細に検討した報告はなく、造影CTとの比較は不十分である。また、Gd-EOB-DTPAやDWIによるMRIは肝転移診断に有用だが、膵癌に限定した報告は少なく、さらなる検討が必要である。
DSg1-3	EUSは病期診断・Resectabilityの評価に推奨されるか？	EUSは造影CTと比較するとT因子・血管浸潤の診断に優れており、病期診断・Resectabilityの評価を造影CTで確定できない場合、追加することを提案する。	弱い	C	36	6	86	3	0	6	EUSは他の画像診断と比べ、一般臨床において、十分に普及しているとは言いが、可能な施設に限られる。EUS診断では術者間での診断能格差が懸念される。また、他の画像診断に比べ、侵襲的な検査で偶発症 (0.3%) 16) が発生するため適応決定は慎重に行う必要がある。
DSg1-4	PETは膵癌の病期診断に推奨されるか？	遠隔転移の診断にPETはCTより特異度が高いため、遠隔転移が疑われる場合、PETを提案する。	弱い	C	37	5	89	3	0	3	PETは保険収載されているが高額である。遠隔転移が疑われる場合にPETを行うことはコストに見合う効果があると考えられる。PETの費用対効果に関して、PETでの正しい病期診断により手術予定患者で16%、20%の患者の手術を中止でき、手術費用との比較でPETの費用対効果が高いとされているが、ルーチンでのPETの費用対効果については証明されておらず、今後の検討課題と考えられる。
DSg1-5	審査腹腔鏡は膵癌の病期診断・Resectabilityの評価に推奨されるか？	腹腔鏡審査は肝表面の微小肝転移や腹膜転移の評価に有用であり、手術を企図するが腹膜転移など遠隔転移が否定できない場合、腹腔鏡審査を行うことを提案する。	弱い	C	37	3	81	10	0	5	MDCT、MRI、EUS、PET-CTで肝転移や腹膜播種をない診断されても、肝表面の微小肝転移や腹膜転移の評価は困難なことがある。審査腹腔鏡は膵癌病期診断分類、resectabilityの精度向上の有用性が報告されているが、審査腹腔鏡による合併症の問題もある。この観点から手術を企図するが腹膜転移など遠隔転移を否定できないハイリスク症例を選択し、腹腔鏡審査を行うことが望ましい。

Dsg2	<p>膵癌患者の術前に血液生化学的所見を組み合わせた栄養評価や体組成(筋肉量や脂肪量など)の評価を行うことを推奨されるか？</p>	<p>術前の栄養状態や体組成は、膵癌手術患者の長期予後・術後合併症発症の予測に寄与する可能性があり、これらの評価を行うことを提案する。</p>	弱い	C	37	5	92	0	0	3	<p>術前に血液生化学的所見を用いた栄養状態や体組成を評価することは、術後短期および長期予後を予想することに有用である可能性がある。また自らの栄養状態や体組成を把握することにより、それを改善する努力を術前に行うことができる。一方、これらの評価に対し、具体的にどのような行動をすべきかは不明である。個々の文献における患者背景、評価指標、指標のカットオフ値にばらつきがあり、どのような基準で治療法を選択するかについては、今後の研究課題となり得る。</p>
------	---	---	----	---	----	---	----	---	---	---	---

## 2. 治療法 (Treatment)

### 切除可能 (Resectable) 膵癌の治療法 (R)

#### A. 外科的治療法 (Operation) (O)

RO1	<p>膵癌では手術例数の多い施設で外科的治療を受けるのが推奨されるか？</p>	<p>膵癌では手術例数の多い施設での外科的治療を提案する。</p>	弱い	B	39	48	52	0	0	0	<p>Hospital volumeでランダム化比較試験を行うことは現実的でないため、今後は更に大規模な症例での観察研究の蓄積が重要である。nationwideな大規模なデータベースを基盤とした解析を行う場合には、今回のCQIにより合致した「膵癌患者」に限定、かつ「術式別」でSubgroup解析を加えることが望ましい。本邦ではNCDデータベースを用いることで、より詳細・正確な解析が可能になると思われる。既に公表されているリスクカリキュレーターによる調整などの統計学的手法でバイアスを調整し、根拠のあるHospital Volumeの定義が示されることが望ましい。</p> <p>このCQIに対する強いエビデンスを示す今後のさらなる臨床研究が期待される。推奨決定コンセンサス会議においてガイドライン委員から、このCQIに関しての各施設からの結果は全く異なっている要因の一つとして、洗浄細胞診施行・診断方法の相違があるのでは、という意見があげられた。今後、より高いレベルでの医学的根拠による検証が必要であるため、洗浄細胞診の診断方法を統一した上で多施設共同の前向き研究が行われるべきであろう。</p>
RO2	<p>腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対する外科的治療は推奨されるか？</p>	<p>腹腔洗浄細胞診陽性の膵癌に対して外科的治療を行うべきか否かは明らかではない。</p>	推奨なし	D	39	3	5	5	3	84	<p>門脈浸潤の程度に応じた治療戦略の決定のために進行度を統一した症例での門脈切除の有無を比較する前向き研究、RCTが必要とされるが、その試験デザインは倫理的観点からも困難である。</p>
RO3	<p>膵癌に対する門脈合併切除は推奨されるか？</p>	<p>膵癌に対する門脈合併切除は予後を改善するか、明らかではない。R0手術が期待される場合において、門脈合併切除を行うこ</p>	弱い	D	39	30	69	0	0	0	<p>わが国で行われたものも含め5編のRCTで拡大手術は生存率向上に寄与しないことが明らかとなった。膵癌では肉眼根治が得られるような手術を行えばよく、予防的に神経叢郭清や大動脈周囲リンパ節を含む広範囲リンパ節郭清を行う拡大手術の意義はないと思われる。但し、癌を遺残なく切除するために結果的に拡大手術に近いかたちになる場合もあり、このような症例についての手術の意義はさらに検討を重ねる必要がある。</p>
RO4	<p>膵癌に対する予防的拡大リンパ節・神経叢郭清は推奨されるか？</p>	<p>膵癌に対する予防的拡大リンパ節・神経叢郭清は生存率向上に寄与することはなく、行わないことを推奨する。</p>	強い	B	39	0	0	17	82	0	<p>開腹手術に比べ、術中出血量、周術期輸血量、在院日数、無再発生存期間において優れているとの報告を認める。しかしこれらは習熟した施設で行われた観察研究のみに限られており、膵癌に対して妥当な術式か否かは明らかではない。さらに本邦では保険適応になっていない点も注意すべきである。以上より、本邦においては臨床研究として行うべきであって、実臨床では行わないことを提案する。</p>
RO5	<p>膵頭十二指腸切除の適応のある浸潤性膵管癌に対して、腹腔鏡下膵頭十二指腸切除は推奨されるか。</p>	<p>腹腔鏡下膵頭十二指腸切除が、開腹膵頭十二指腸切除術に比べ、術中出血量、周術期輸血量、在院日数、無再発生存期間において優れているとの報告を認める。しかしこれらは低悪性度の病変に対して習熟した施設で行われた観察研究のみに限られており、膵癌に対して妥当な術式か否かは明らかではない。さらに本邦では保険適応になっていない点も注意すべきである。以上より、本邦においては臨床研究として行うべきであって、実臨床では行わないことを提案する。</p>	弱い	D	39	0	0	71	17	10	<p>開腹手術に比べ、術中出血量、周術期輸血量、在院日数、無再発生存期間において優れているとの報告を認める。しかしこれらは習熟した施設で行われたという前提条件があり、10例未満の経験数ではLPDが有意に死亡率が高いという報告もある。今後本邦において膵癌に対するLPDの前向き試験を行い、質の高いエビデンスを構築するべきである。</p>
RO6	<p>膵体尾部切除の適応のある浸潤性膵管癌に対して、腹腔鏡下膵体尾部切除は推奨されるか。</p>	<p>腹腔鏡下膵体尾部切除を行うことを提案する。ただし多臓器浸潤がなく、血管合併切除がない場合に限定し、熟練した施設で行われるべきである。</p>	弱い	C	38	0	78	10	3	8	<p>腹腔鏡下膵体尾部切除は開腹切除と比較して、術中出血量が少なく在院日数が短いという利点がある。しかしながら、腹腔鏡手術に熟練した施設で行われた観察研究のみにとどまっている。今後はわが国でも膵癌のみを対象とした大規模な前向き臨床研究により質の高いエビデンスを構築していくことが求められる。</p>
RO8	<p>膵癌切除後の周術期における栄養療法(経腸栄養療法)は推奨されるか？</p>	<p>膵癌切除後の周術期における栄養療法(経腸栄養療法)を行わないことを弱く推奨(提案する)</p>	弱い	C	39	0	15	55	0	28	<p>膵癌切除後患者に栄養が必要ことは論を待たないが、近年の手術成績の向上により、早期の経口摂取が可能となり、術後経腸栄養療法をルーチンで行わないことを提案する。積極的な周術期の栄養療法がどのような患者に有益であるか、また栄養状態の評価方法の確立やQOL評価、術後脂肪肝や術後補助療法へ与える影響の評価などが、今後の課題と考えられる。</p>
RO9	<p>80歳以上の高齢者膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？</p>	<p>80歳以上の高齢者膵癌に対して外科的治療を行うことを提案する。しかしながら、推奨を行うためのエビデンスに乏しいデータしかなく、今後の研究の結果が待たれる。</p>	非常に弱い	D	38	3	92	0	0	5	<p>80歳以上高齢者膵癌に対して外科的治療は許容されるが、術後補助治療の完遂が予後の改善には重要であり、術後に一定のQOL低下がみられるため、術前の患者選択が重要と考えられる。現時点で、推奨を行うためのエビデンスに乏しいデータしかなく、今後の研究の結果が待たれる。</p>

RO10	膵癌に対するR0切除のための膵全摘は推奨されるか？	膵癌に対するR0切除のための膵全摘は行うことを提案する。	弱い	C	38	23	76	0	0	0	本CQに対する質の高いエビデンスは不足しているが、膵全摘術と非切除を比較するRCTの実施は現実的には困難である。近年の外科手術手技や周術期管理の進歩、新規インスリン製剤及び高力価膵消化酵素剤の開発などにより、膵全摘術後は一定のQOL保持が可能となってきた。しかし、膵癌に対する長期成績は未だ満足すべきものでなく、更なる成績の向上が望まれる。膵全摘術では術後補助療法の施行率が低く、術前治療を中心とした新規集学的治療の開発や、真に膵全摘術の恩恵を受ける適応症例基準の設定などが、今後の課題である。
------	---------------------------	------------------------------	----	---	----	----	----	---	---	---	---

## B. 補助療法 (Adjuvant) (A)

RA1	切除可能膵癌に対して術前補助療法は推奨されるか？	長期予後への効果や周術期への影響が明確に証明されていないため、切除可能膵癌に対する術前補助療法は行わないことを提案する。	弱い	C	39	0	5	87	3	5	切除可能膵癌に対する術前補助療法については、エビデンスレベルの高い臨床試験が無いというのが現状である。そのような中で、切除可能膵癌に対するゲムシタビン塩酸塩とS-1を併用した術前補助療法のランダム化第III相試験が本邦で行われ、既に症例集積が終了している。このような質の高い臨床試験の結果が待たれるところであり、その結果によっては将来的に本CQに対するステートメントが改訂される可能性もある。さらには新規薬剤の登場や放射線照射法の改良、粒子線治療等の出現により術前補助療法の効果や治療期間も変化する可能性がある。それに伴い術前補助療法の臨床的意義が変化する可能性もあり、今後注目すべき課題である。
RA2	膵癌の術後補助化学放射線療法は推奨されるか？	膵癌に対する術後補助化学放射線療法は行わないことを提案する。	弱い	B	41	0	0	100	0	0	RCTの結果から、膵癌に対する術後補助化学放射線療法の有用性は証明されなかった。しかし、多数例の症例対照研究から予後を延長させる可能性が示されていること、ゲムシタビン塩酸塩やエルロチニブ塩酸塩を含む新規抗癌剤による術後補助化学放射線療法の解析が不十分であること、R1切除症例に対し有用である可能性があることから、試験的な位置づけで検討を継続する必要がある。尚、術後補助化学放射線療法の対象は、R0,R1切除症例であり、R2切除症例は癌の遺残として別の対応が必要である。
RA3	膵癌の術後補助化学療法は推奨されるか？	1. 肉眼的根治切除が行われた膵癌に対する術後補助化学療法は、行うことを推奨する。	強い	A	38	95	5	0	0	0	膵癌の術後補助化学療法において、海外で行われているゲムシタビン塩酸塩単独療法とゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法との第III相比較試験の結果が近々明らかになる予定であり、この結果にも注目したい。また、ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン併用療法や FOLFIRINOX療法は、わが国では切除可能膵癌に対しては保険未収載である。今後、これらが切除可能膵癌にも保険収載されることも期待したい。
		2. 術後補助化学療法のレジメンは、S-1単独療法を推奨する。	強い	A	31	87	13	0	0	0	
		3. S-1に対する忍容性が低い患者などでは、ゲムシタビン塩酸塩単独療法を行うことを推奨する。	強い	A	36	78	19	3	0	0	
		4. 海外の第III相試験の結果に基づき、ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン併用療法 (保険未収載) および modified FOLFIRINOX療法 (保険未収載) を行うことを提案する。	弱い	A	36	0	69	8	0	22	

## 切除可能境界 (Borderline Resectable) 膵癌の治療法 (B)

B1	Borderline resectable膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？	Borderline resectable膵癌に対して手術先行ではなく、術前補助療法後に治療効果を再評価し、治癒切除可能か否かの検討を行った後に実施することを提案する。	弱い	C	38	8	89	0	0	3	BR膵癌において手術先行に対して術前治療+手術を施行し得た患者は、生存期間が良好な傾向であった。しかし、BR膵癌であっても、BR-PVとBR-Aでは、その予後は大きく異なるため、術前治療を行った上で、再評価し、治癒切除可能か否かの検討を行った後に手術適応を決定することが重要である。今後の課題として①すべてのBR膵癌に術前治療が必要かという問題 (適応症例の選定)、②化学療法あるいは放射線化学療法の選択、③至適レジメン、④BR-PV膵癌とBR-A膵癌の治療方針などがある。BR膵癌の術前治療において、化学療法単独と放射線治療併用化学療法のどちらが効果的であるかを比較した報告はないが、現在アメリカにおいてALLIANCE trial A021501 (ClinicalTrials.gov: NCT02839343)とヨーロッパにおいてESPAC-5F (ISRCTN89500674)の化学療法単独と放射線治療併用化学療法に関する多施設共同無作為化試験が進行中であり、その結果が待ち望まれる。現在施行中の様々な前向き試験の結果により、より有効なBR膵癌に対する治療法の確立が期待される。
B2	膵癌に対する動脈合併切除は推奨されるか？	1. 腹腔動脈 (DPCAR)は行うことを提案する 2. 肝動脈は行うことを提案する	弱い	C	39	3	92	0	0	5	近年の研究では化学療法との併用 (術前、術後) によって遠隔成績が改善する可能性が指摘されている。今後、術前化学療法を行った症例に限定して前向き登録によって動脈合併切除vs非切除集学的治療群を比較する臨床試験によって明

		3. 上腸間膜動脈は行わないことを提案する			39	0	3	79	15	3	らかにすべき課題である。
B3	BR肺癌に対する術後補助化学療法は推奨されるか？	BR肺癌に対して術後補助化学療法を行うことを弱く推奨(提案)する。	弱い	C	39	8	92	0	0	0	現時点ではBR肺癌に限定して術後補助化学療法の有効性を検証したランダム化比較試験はないため、BR肺癌に術後補助化学療法が有効であるという明確なエビデンスはない。しかし、最近BR肺癌に対する術前および術後補助療法は非常に盛んに行われているので、今後BR肺癌に対する術後補助化学療法に関する報告は増加することが予想される。従って、近い将来にはBR肺癌に対する術後補助化学療法のエビデンスが集積されることが期待される。

### 局所進行切除不能肺癌の治療法(L)

L1	局所進行切除不能肺癌に対して一次治療は何が推奨されるか？	1. 化学放射線療法を行うことを提案する。 2. 化学療法単独を行うことを提案する。	弱い	B	39	46	51	3	0	0	局所進行切除不能肺癌の治療成績は、新規抗がん薬を用いた治療により少しずつ向上してきているが(LR 1, LC 1)、まだ満足いくものではなく、臨床試験での治療開発が望まれる状況である。化学放射線療法の利点としては、化学療法単独に比し、2年生存割合などの中長期的な生存割合の向上を図れることや局所制御による疼痛緩和が期待できることなどがある(LR 4)。一方、化学療法単独の利点は、化学放射線療法に比し有害事象が軽度であり、外来治療が可能なが挙げられる。今後の臨床試験によって両治療法の優劣や位置づけを明らかにすることが重要である。
----	------------------------------	---	----	---	----	----	----	---	---	---	---

### A. 放射線治療(Radiation) (R)

LR1	局所進行切除不能肺癌に対して化学放射線療法は何が推奨されるか？	1. 局所進行切除不能肺癌に対して化学放射線療法を行う場合には、フッ化ピリミジン系抗がん剤の併用を提案する 2. 局所進行切除不能肺癌に対して化学放射線療法を行う場合には、ゲムシタビン塩酸塩との併用を提案する	弱い	C	38	53	47	0	0	0	このCQのエビデンスの元になっている2000~2010年代の前半までの治療に比べ、近年では放射線治療機械の高精度化が進み、3D-CRT(CTを用いた3次元治療計画)により病巣への線量集中と周囲正常組織への被ばく軽減が可能となり、化学療法の強度を落とさずに化学放射線療法が施行可能となってきているため、今後さらなる治療効果の向上が期待される。また、強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy:IMRT)が保険承認され、有用なデータが報告されつつあるが(16-17)、高精度な治療を行うためには呼吸性移動の対策が必須であり、臨床試験ベースで行う事が望ましい。
LR2	局所進行切除不能肺癌に対する放射線治療として、予防的リンパ節領域照射は推奨されるか？	局所進行切除不能肺癌に対する放射線治療では、大動脈周囲リンパ節への予防照射は行わないことを提案する。	弱い	D	31	0	0	100	0	0	高精度放射線治療技術の登場により、肺癌に対しても線量集中性の高い放射線治療が行えるようになった。適切な照射範囲については、リンパ節転移の頻度を根拠にしてCTVを設定した照射範囲別の比較試験を行う必要がある。
LR3	局所進行切除不能肺癌に対して化学放射線療法前の導入化学療法は推奨されるか？	局所進行切除不能肺癌に対し、化学放射線療法前の導入化学療法を行わないことを提案する。	弱い	C	37	0	14	76	3	8	今後のさらなる臨床研究が必要であり、特に導入化学療法のレジメの開発が挙げられる。JCOG1106ではゲムシタビン塩酸塩単独療法が用いられたが、近年普及したFOLFIRINOX療法やゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法などを導入化学療法に用いた際の質の高いエビデンスの集積が待たれる。遠隔転移を有する肺癌治療の主体は全身化学療法であるが、骨転移にともなう症状が顕在化してきた症例に対して放射線療法が有効であることはしばしば経験される。病態に応じてオピオイドやビスフォスフォネートなど薬物療法も組み合わせつつ、放射線治療が可能な施設では積極的に施行することが推奨される。ただし、全身化学療法中である場合は有害事象を避けるために照射野を大きくしすぎないこと、ゲムシタビン塩酸塩を継続している場合は胸部照射との併用は禁忌とされていることなどに注意が必要である。尚、脊髄圧迫症状、切迫骨折などの骨関連事象に関しては、手術による侵襲と骨以外の病勢や予後とのバランスを考慮した場合、単回照射も含めた放射線療法の有用性を十分に予測できる結果は示されてきた。しかし、これまでの研究報告では肺癌症例が殆ど含まれてこなかったことから、肺癌に特化した、さらなる検討が必要と思われる。何れにしても、症状や予後なども含めて総合的に判断し、最適な治療を提供していくことが望まれる。
LR4	痛みなどの局所症状を伴う局所進行切除不能肺癌に対して放射線療法や化学放射線療法は推奨されるか？	疼痛を有する肺癌骨転移に放射線療法を推奨する。	強い	B	39	79	21	0	0	0	

### B. 化学療法(Chemotherapy) (C)

	局所進行切除不能肺癌に対し	1. ゲムシタビン塩酸塩単独療法を行うことを提案する。			36	14	83	3	0	0	局所進行切除不能肺癌に対する一次化学療法は、遠隔転移例に対する場合と
--	---------------	-----------------------------	--	--	----	----	----	---	---	---	------------------------------------

LC1	切除不能膵癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？	2. S-1単独療法を行うことを提案する。 3. FOLFIRINOX療法を行うことを提案する。 4. ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を行うことを提案する。  一次療法不応後の切除不能膵癌に対して二次化学療法を行うことを推奨する。	弱い	C	32 35 34	6 11 21	94 89 79	0 0 0	0 0 0	0 0 0	同様、PSなどの全身状態が良好であれば、FOLFIRINOX療法やゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法が優先的に選択されているのが現状である。今後の臨床データの蓄積や前向き試験により、どのような患者にどの治療を選択すべきかを明らかにしていく必要がある。
LC2 (MC2)	切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？	1. ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後ではフルオロウラシル関連レジメン(FF/MM-398を含む、ただしMM-398は保険未収載)を提案 2. フルオロウラシル関連レジメン後ではゲムシタビン塩酸塩関連レジメンを提案 3. MSI-Hであればペムプロリズマブ(2018年10月の投票時点では保険未承認)を提案	強い	B	33 33 33	24 27 0	73 73 70	0 0 0	0 0 0	3 0 30	膵癌に対する有効な薬剤が複数登場したことから、一次治療における強力な併用療法の開発だけでなく、二次治療、三次治療まで含めた一連の治療選択として最適なレジメンの組み合わせと、新たな薬剤の開発が必要である。
LC3 (MC3)	切除不能膵癌に対する化学療法では、病態進行が明らかとなるまで継続することは推奨されるか？	切除不能膵癌に対する化学療法は、投与継続困難な有害事象の発現または病態が明らかに進行するまでの投与を提案する。	弱い	D	34	44	47	0	0	9	膵癌化学療法の有効性が高くなったとはいえ、病勢制御期間は短く完全奏効割合は依然低い。このような現状では、エビデンスが弱いとはいえ、効果が持続している治療を中断することは難しいと言わざるを得ない。今後、膵癌化学療法の更なる進歩により、完全寛解や長期の病勢制御期間が得られる治療が開発されれば、本CQIに対するランダム化による臨床試験を行う必要がでてくるであろう。そのような化学療法が開発されることを期待したい。

### C. 外科的治療法(Operation) (O)

LO1	初診時切除不能である局所進行癌に対する集学的治療後の原発巣切除は推奨されるか？	初診時切除不能局所進行膵癌に対する集学的治療後の原発巣切除は、治療が奏功し切除可能となった患者に対しては、良好な生存期間や無再発生存期間が得られる可能性があるため、治療の選択肢の一つとして提案する。	弱い	C	36	6	86	6	0	3	現在まで後ろ向き研究しか報告されていない。Conversion surgery術後の合併症率、死亡率は従来の膵切除術と同等の成績であり、切除できた患者では長期予後が期待される。しかしながら、術後早期に再発・死亡を認める患者も一定の割合で存在している。Conversion surgeryの恩恵を享受できる患者を選別するため、最適な集学的治療のレジメン、治療期間、手術適応、術後補助治療の必要性の有無などの臨床的課題を前向きに検証すべきと考えられる。
-----	---	---	----	---	----	---	----	---	---	---	--

### 遠隔転移を有する膵癌の治療法(M)

#### A. 化学療法(Chemotherapy) (C)

MC1	遠隔転移を有する膵癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？	遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法として、 1. FOLFIRINOX療法を行うことを推奨する。 2. ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を行うことを推奨する。 ただし、全身状態や年齢などから上記治療が適さない患者に対しては、 3. ゲムシタビン塩酸塩単剤治療を行うことを提案する。 4. S-1単剤治療を行うことを提案する。	強い	A	34 34 34 34	85 94 0 26	15 6 0 74	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	有害事象が強い一方、生存期間の延長も強い多剤併用療法が複数登場し、患者のPSや合併症などを考慮した薬剤選択が、患者の予後をより改善する可能性がある。今後は、患者年齢や腫瘍のバイオマーカーなど客観的な患者情報に基づいて、最も益と害のバランスの取れた治療法を推奨することが今後の課題である。 なお、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル療法 および FOLFIRINOX(modified FOLFIRINOXを含む)について、どちらを優先すべきか、明らかではないことから、直接比較する臨床試験が必要であり、現在、わが国で比較試験が実施されている。
-----	--------------------------------	---	----	---	----------------------	---------------------	--------------------	------------------	------------------	------------------	---

		5. ゲムシタピン塩酸塩+エルロチニブ併用療法を行うことを提案する。			34	0	76	15	0	9
MC2 (LC2)	切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？	LC2参照				0	0	0	0	0
MC3 (LC3)	切除不能膵癌に対する化学療法では、病態進行が明らかとなるまで継続することは推奨され	LC3参照				0	0	0	0	0

## B. 放射線療法 (Radiation) (R)

						0	0	0	0	0
MR1	疼痛を有する膵癌骨転移に放射線療法は推奨されるか？	疼痛を有する膵癌骨転移に放射線治療を推奨する。	強い	B	38	79	21	0	0	0
		1. 局所再発、所属リンパ節転移に対して放射線療法を行うことを提案する。			39	0	95	0	0	3
MR2	膵癌の術後転移、再発巣に対する放射線療法は推奨されるか？	2. 肺転移に対する放射線療法を行うことを提案する。 3. 肝転移に対する放射線療法を行わないことを提案する。	弱い	D	39	0	85	0	0	15
					39	0	3	85	10	3

遠隔転移を有する膵癌治療の主体は全身化学療法であるが、骨転移にともなう症状が顕在化してきた症例に対して放射線療法が有効であることはしばしば経験される。病態に応じてオビオイドやビスフォスフォネートなど薬物療法も組み合わせつつ、放射線治療が可能な施設では積極的に施行することが推奨される。ただし、全身化学療法中である場合は有害事象を避けるために照射野を大きくしすぎないこと、ゲムシタピン塩酸塩を継続している場合は胸部照射との併用は禁忌とされていることなどに注意が必要である。尚、脊髄圧迫症状、切迫骨折などの骨関連事象に関しては、手術による侵襲と骨以外の病勢や予後とのバランスを考慮した場合、単回照射も含めた放射線療法の有用性を十分に予測できる結果は示されてきた。しかし、これまでの研究報告では膵癌症例が殆ど含まれてこなかったことから、膵癌に特化した、さらなる検討が必要と思われる。何れにしても、症状や予後なども含めて総合的に判断し、最適な治療を提供していくことが望まれる。

今後、放射線療法の適応となる治療部位やオリゴ転移などの対象の明確化と予後延長効果を検証するための前向き臨床試験が必要である。対象の明確化に関して、近年のゲノム解析にて、比較的緩徐な進展形式を示すオリゴ転移型が膵癌の28%に存在することが報告されており、バイオマーカーに基づく局所治療の適応につなげることが期待される。

## C. 外科的治療法 (Operation) (O)

		1. 残膵に関しては行うことを提案する。			36	0	92	3	0	6
MO1	膵癌の術後転移・再発巣に対する外科的切除は推奨されるか？	2. 肺転移に関しては適応を慎重に見極めて行うことを提案する。 3. その他の転移(肝など)に関しては行わないことを提案する。			37	0	97	0	0	3
					39	0	15	59	15	0

適応を厳選すれば転移・再発巣切除で予後延長効果が得られる集団があるが、転移再発臓器、転移個数、手術を企図する場合の前後の化学療法の期間やレジメン、など転移・再発巣の切除適応を決めていくためには解決しなければならない問題も多い。

## 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine) (S)

### A. スtent療法 (Stenting) (St)

SSSt1	切除不能膵癌に対する胆道ドレナージのアプローチは経皮的、内視鏡的経乳頭的、内視鏡的経消化管的のどれがよいか？	切除不能膵癌に対する胆道ドレナージは内視鏡的経乳頭的に行うことを提案する。	弱い	B	37	19	81	0	0	0
	閉塞性黄疸を伴う膵癌のうち術後の患者に対するアプローチ	1. メタリックstentの使用を提案する。			37	5	94	0	0	3

2018年になり膵癌を対象としたEBDとEUS-BDを比較したRCTが報告された(10)。偶発症率、治療効果ともに有意差はなく、ドレナージ後に手術を行った症例もあるが、悪影響はどちらもなかったと述べられており、前向き試験として同等の治療効果との結果であったとしている。ただしEUS-BDがEBDのように普及するためには専用のデバイスと手技の確立が必須である。

閉塞性黄疸を伴う膵癌の術前胆道ドレナージにおいてプラスチックstentとメタリックstentを比較した報告は決して多いとはいえず、本CQIに関しては十分な

SSSt2	何れの患者に対し、ノフメ ティックステントとメタリックステ ントはどちらが推奨されるか？	2. 待術期間が短い場合はプラスチック ステントの使用も提案する。	弱い	C	37	8	94	0	0	0	検討がなされていない。NACを行う症例が増えつつある現状を踏まえれば、待術 期間が長くなる症例が増えることも予想され、その点メタリックステントが有利とい える。しかしながら、術中・術後の合併症などについては不明な点も多く、本Qに 対するエビデンスを構築するためにも多くのRCTによる検討が必要である。
SSSt3-1	閉塞性黄疸を伴う切除不能膵 癌に対する胆道ドレナージにお いてプラスチックステントとメ タリックステントはどちらが推奨 されるか？	メタリックステントの使用を推奨する	強い	A	39	85	13	0	0	0	上述したように疾患ごとに限定した臨床試験での評価、統一された項目での評価 が難しいのが現状である。疾患を限定しなくてもSEMSの有用性は明らかである が、評価するときにはTokyo Criteriaを用いた統一した項目での評価が望ましい。 また、SEMSの偶発症は許容されるとはいえ、更なる低減が望まれる。
SSSt3-2	閉塞性黄疸を伴う切除不能膵 癌に対するメタリックステントは カバー付きとカバー無しではど ちらが推奨されるか？	カバー付きメタリックステントの使用を 提案する。	弱い	B	35	11	89	0	0	0	Covered SEMSを推奨する結論となったが、多くの臨床試験が疾患を限定せずに 行われていること、評価項目が異なるのでMeta-analysisの結果も一定しないこ と、などが問題であった。今後はTokyo criteriaを用いて評価項目を統一し、疾患 を限定した臨床評価が望まれる。また、Covered SEMSの偶発症予防や発症時 の対応の確立が重要であると思われる。
SSSt4	消化管閉塞をきたした切除不 能膵癌に対して外科的胃空腸 吻合術よりも消化管ステント挿 入術が推奨されるか？	外科的胃空腸吻合術と消化管ステント 挿入術の優劣は明らかでなく、患者の 状態や希望、施設の状況に応じて選択 する。	なし	B	35	0	23	0	0	77	外科的胃空腸吻合術と消化管ステント挿入術を比較した臨床研究はこれまでも 報告されているが、対象患者には、膵癌のみならず、胃癌など非膵癌も含まれて いることに注意が必要である。切除不能膵癌に対する抗腫瘍療法の生存期間の 延長が近年報告されているものの、消化管閉塞に対する外科的胃空腸吻合術や 消化管ステント挿入術を行った患者における化学療法の影響については報告が 限られており、本邦から消化管ステント挿入後に化学療法は安全に施行可能で あったとの報告が1編17あるのみである。上述のように生命予後による治療選択 がなされる可能性があることから、この点についてはさらなる検討が必要と考え られる。また胆道閉塞に対して良好な成績が報告されているcovered typeのステ ントは、消化管ステントにおいても開発されている。最近のメタ解析18において は、covered typeとuncovered typeでは有意差がないと報告されている(図1)が、 膵癌の患者は20%しか含まれていないため、膵癌における違いについては検討 の余地があると思われる。また今回検討した胃空腸吻合術についても、以前は 開腹下に行われていたが、近年では腹腔鏡下に低侵襲に行われることも増えて いるのに加えて、臨床研究として超音波内視鏡下にステントを用いて胃空腸吻合 術を行うという報告19も増えており、今後さらなる検討が待たれる。
<b>B. 支持・緩和療法(Supportive &amp; Palliative Medicine except Stenting) (Sp)</b>					0	0	0	0	0	0	
SSp1	膵がん患者・家族の精神心理 的苦痛の軽減を目指した介入 は推奨されるか	進行膵がん患者・家族に対して、治療 早期から緩和ケアチームなど複数の専 門家から構成された多職種チームによ る系統的な支援を実施することを提案 する。	弱い	C	35	14	86	0	0	0	がんの精査・診断から治療を通して、患者・家族の多くは、様々な問題を経験す る。その中心にあるのが精神心理的苦痛であり、がん治療に対処する能力を阻 害し、情緒的、心理的、社会的な性質をもつ不快な経験を指す4)。苦痛は、正常 範囲内の悲しみや恐怖から、日常生活に支障を来すような抑うつや不安、パニッ ク発作、孤独感など広範囲にわたる。加えて、疾病や治療に関する情報に加 え、医療制度の使い方や医療機関の利用など様々な情報不足、社会関係の調 整など多様な情報がからむ課題がある。これらの様々な問題に直面する際 には、単に情報を提供するだけでなく、不安を鎮め安定を取り戻すための情緒的 支援と共に、問題を網羅的に抽出・整理をする、社会的な絆を強化するなどの一 連の支援(疾病教育)が提供されることが重要であり、その支援基盤として多職 種チームの役割が認識されるようになってきた。これらの支援は、進行がんのよ うに複雑な問題を持つ場合には緩和ケアチームのような複数の専門職の連携 による複合的な支援が効果的である。今後、わが国のがん診療連携拠点病院にお いて、がん治療と緩和・支持療法の統合的な支援体制が整備されることが望まれ る。
SSp2	膵癌による上腹部、背部痛の ある患者に非オピオイド鎮痛 薬、オピオイド鎮痛薬、鎮痛補 助薬、神経ブロックは推奨され るか？	1. 非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛 薬による疼痛治療を行うことを推奨す る。 2. 許容できる範囲でオピオイド鎮痛薬 を増量しても十分に鎮痛が得られない 場合には、鎮痛補助薬の併用を提案 する。	強い	B	35	89	11	0	0	0	痛みは膵癌患者の主要な症状であり、進行がんでは80-90%の患者が中等度から 高度の痛みを経験することが報告されている13)。したがって、膵癌患者では、 疼痛緩和が重要な課題となる。膵癌を含めたがん疼痛は、WHO方式がん疼痛治 療法にしたがって適切に複合的な疼痛治療を行えば、70-80%以上の患者で疼痛 緩和が得られると報告されている。膵癌においても、積極的に適切な疼痛治療が 望まれる。



				エビデンス						
SSp	質問	回答	強度	A	B	C	D	0	0	0
		3. 腹腔神経ブロックを選択肢のひとつとして行うことを提案する	弱い	A	35	94	6	0	0	0
SSp3	膵癌術後患者に対して、運動療法を行うことは推奨されるか？	膵癌術後患者に対して、運動療法を行うことを提案する。	弱い	C	35	3	97	0	0	0
SSp4	進行膵癌患者に、アドバンス・ケア・プランニングを行うことは推奨されるか？	進行膵癌患者に、アドバンス・ケア・プランニングを行うことを提案する。	弱い	C	36	0	97	6	0	3
SSp5	FOLFIRINOX療法、GEM+nabPTX療法の末梢神経障害に対して、プレガバリン、デュロキセチンは推奨されるか？	1. FOLFIRINOX療法、GEM+nab-PTX療法の末梢神経障害に対して、デュロキセチンの使用を提案する。	弱い	C	34	0	76	6	0	18
		2. FOLFIRINOX療法、GEM+nab-PTX療法の末梢神経障害に対して、プレガバリンの使用を考慮してもよい。	弱い	D	34	0	62	6	0	32

膵癌術後の運動療法の効果についてはまだ十分に認知されていない。一般化に向けた普及活動が必要である。また、胸腹部手術の術前の専門的な呼吸リハビリテーションや運動療法、いわゆる「Prehabilitation」の術後合併症予防や心肺機能の維持・改善に関する有効性が検証されつつあるので、次回の診療ガイドライン改訂の際には検討をすべきである。

今回同定された文献は全て西洋諸国からのものだった。日本では、患者個人の自律性や自己決定権だけでなく家族も含めた関係性の中での意思決定を重んじる文化や、必ずしも明確に話し合わなくても察し合う文化がある。今後は、日本の文化にあった、患者・家族の個性を重んじたACPの開発と有効性の検証が必要である。また、国や諸学会からACP関連のガイドラインが出されており、全国の自治体でもACPの取り組みが盛んになっていることを鑑みると、膵癌診療の現場においてもACPを普及していくことが望ましいと考えられる。

CIPNIは治療継続の妨げとなることもあり、適切な支持療法の開発が望まれる。しかしながらデュロキセチン、プレガバリンともに日本人におけるエビデンスは不十分であり、これらを含む薬剤の効果を検証するとともにリスク因子解析などもすすめていく必要があると考える。