## 膵癌診療ガイドライン

総論 (Background Knowledge)

# 目次

1.	診	断	2
		リスクファクター	
	1-2.	発見法	8
	1-3.	画像診断	12
	1-4.	病理診断	12
	1-5.	病期分類・resectability 評価	12
2.	外	科的治療法	.16
:	2-1.	切除可能(Resectable)膵癌	.16
:	2-2.	切除可能境界(Borderline Resectable)膵癌	.18
3.	補」	助療法	.19
4.	放	射線療法	.20
5.	化	学療法	.23
6.	ス	テント療法	.30
7.	支:	持緩和療法	34

## 1. 診断

## はじめに

我が国における膵癌死亡数は増加の一途をたどり、国立がん研究センターのがん登録・統計によると 2017 年は 34224 人となり、臓器別では第 4 位となっている ¹。その予後改善には、早期診断が必要不可欠であり、エビデンスに基づく診断ストラテジーが重要な役割を担っている。本ガイドラインでは、膵癌診断ストラテジーを、リスクファクター、発見法、画像・病理診断法、病期・Resectability 診断法に分けて記載する。

### 引用文献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス. 最新がん統計.

https://ganjoho.jp/reg\_stat/statistics/stat/summary.html

## 1-1. リスクファクター

## 1-1-1. 家族歴

## A. 膵癌家族歴、家族性膵癌

膵癌患者で家族歴に膵癌がある割合は 3-8.7%である <sup>1)</sup>。近親者に膵癌患者が多いほど 膵癌の発生リスクは増加し、第一度近親者の膵癌患者数 1 人: 4.5 倍、2 人: 6.4 倍、3 人以上: 32 倍と高く、生涯の膵癌発生割合もそれぞれ 6%、8-12%、40%と高率である <sup>2)</sup>。第一度近親者(親・兄弟姉妹・子)に 2 人以上の膵癌罹患者がいる家系は膵癌の発生リスクが特に高く家族性膵癌家系と定義される。家族性膵癌家系では 50 歳未満発症の膵癌罹患者がいると膵癌の罹患リスクが 9.31 倍と増加し <sup>3)</sup>、第二度近親者以内にも膵癌罹患者が多い。原因として *BRCA1/2、PALB2、CDKN2A、LKB1/STK11、PRSS1、ATM など*の遺伝子変異との関連性が示唆されている <sup>4-11)</sup>。

本邦では日本膵臓学会を中心に、家族性膵癌登録制度による実態調査と症例の集積が 進行中である(コラム1参照)。

#### B. 膵癌以外の家族歴

膵癌患者では近親者に膵癌以外の癌罹患者も多く、胃癌・卵巣癌・大腸癌・肝癌・乳癌・肺癌などが報告されている <sup>1)12)13)</sup>。

## 1-1-2. 遺伝性膵癌症候群

特定の原因遺伝子によって家系内で膵癌が多発する疾患群のことである。遺伝性膵炎のほか、遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)・Peutz-Jeghers 症候群(PJS)・家族性異型多発母斑黒色腫症候群(FAMMM)・家族性大腸腺腫ポリポーシス(FPC)・遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC、Lynch 症候群)などがあり、いずれも常染色体優性遺伝疾患である110。

遺伝性膵炎は同一家系に2世代以上にわたり複数の膵炎患者がいて、若年発症で胆石やアルコールの関与がない膵炎と定義される。膵癌の発生リスクは53-87倍と高く発症年齢も若い<sup>14)15)</sup>。 喫煙歴があると膵癌発症の平均年齢が40歳代と発生リスクが有意に上昇する<sup>3)16)</sup>。2015年に国の指定難病に認定された。

## 1-1-3. 生活習慣病

### A. 糖尿病

メタ解析では2型糖尿病患者における膵癌の発生リスクは1.94倍と高率で、糖尿病発症からの期間により1年未満:5.38倍、1-4年:1.95倍、5-9年:1.49倍、10年以上:1.47倍であり、特に新規発症や急激な増悪後に膵癌が発見される<sup>17)</sup>。喫煙・慢性膵炎も糖尿病患者における膵癌の発生リスクを増加させる。糖尿病治療薬の関与は一致した見解は得られておらず、メタ解析でも有意な影響は認めていない<sup>18)</sup>。

## B. 肥満

メタ解析によると BMI が 5 kg/m² 増加で 1.10 倍、ウエスト周囲 10cm 増加で 1.11 倍、ウエスト・ヒップ比の 0.1 単位の増加で 1.19 倍、膵癌の発生リスクが増加する  $^{19)}$ 。また男性では BMI 35kg/m²以上で 1.49 倍、女性では 40kg/m²以上で 2.76 倍と膵癌の発生リスクが増加し  $^{20)}$ 、コホート研究でも 20 歳代に BMI 30kg/m²以上の男性は BMI 正常集団に比べ 3.5 倍  $^{21)}$ 、ほかのコホート研究でも男性で BMI 30kg/m²以上の場合、BMI 23-24.9 kg/m²と比べて 1.71 倍と増加した  $^{22}$ )。

## 1-1-4. 膵疾患

#### A. 慢性膵炎

メタ解析では慢性膵炎での膵癌の発生リスクは 13.3 倍と高率である <sup>23)</sup>。診断後 2 年 以内は潜在する膵癌によって慢性膵炎と診断されている可能性が否定できないが、本 邦では慢性膵炎と診断後 2 年以上経過した症例の全国調査が行われ、標準化罹患比は 11.8 であり経過観察期間に応じて膵癌の罹患割合が増加していた <sup>24)</sup>。禁酒 <sup>25)</sup>や、膵切 除術・ドレナージを含めた外科的治療 <sup>26)</sup>により膵癌の発生は有意に減少する。

## B. 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)は、膵癌の発癌母地となり得る。形態分類別では主膵管型の方が分枝型より悪性化リスクが高く、病理組織学的には胃型、腸型、膵胆道型、好酸性細胞型の亜分類のなかで膵胆道型が最も管状腺癌の発生が多く5年生存率も不

良である。日本膵臓学会による多施設共同研究によると IPMN 由来浸潤癌は半数が主膵管型で、IPMN に併存した通常型膵管癌は 90.4%が分枝型であった。組織型では IPMN 由来浸潤癌は約 1/3 が粘液癌で、IPMN に併存した通常型膵管癌は全例管状腺癌であった <sup>27)</sup>。分枝型 IPMN における膵癌の合併頻度は 2-10%で、膵癌死亡率は 15.8 倍と高く、特に 70 歳以上では 16.7 倍、女性では 22.5 倍と有意に増加する <sup>28)</sup>。米国での分枝型 IPMN の後ろ向き研究では 10 年間で悪性化 8%、うち 5 年以内の悪性化は 4.3%でそのうち浸潤癌は 2.4%の発生率であったのに対し、5 年以上ではそれぞれ 5.5%、4.4%であった。また IPMN/MCN 国際診療ガイドラインにおける high-risk stigmata、worrisome features を伴わない、いわゆる積極的膵切除術の適応ではない分枝型 IPMNでは、浸潤癌の発生が 18.8 倍と高値であった <sup>29)</sup>。

分枝型 IPMN に関しては、日本膵臓学会・嚢胞性膵腫瘍委員会主導の前向き追跡調査が 行われており、膵癌の発生リスクがより詳細に判明すると期待される。

#### C. 膵嚢胞

CT や MRI で膵嚢胞と診断された場合の膵癌の発生リスクは、膵嚢胞がない人の約3倍である $^{30)31)}$ 。

## 1-1-5. 嗜好

## A. 喫煙

日本人におけるメタ解析では、喫煙による膵癌の発生リスクは 1.68 倍で、一日の喫煙本数や喫煙期間に相関して増加し、禁煙してからの期間が長いほど減少した <sup>32)</sup>。また喫煙は遺伝性膵炎、糖尿病、肥満などの他のリスクファクターによる膵癌のリスクを増加させる <sup>33)</sup>。

## B. 飲酒

大量飲酒者 (エタノール換算 37.5g/日以上) では膵癌の発生リスクが 1.22 倍増加し、中等量以下では有意な増加は認めなかった  $^{34}$ 。

#### 1-1-6. 職業 ほか

職業(塩素化炭化水素の曝露 <sup>35)</sup>)、血液型(非 0 型 <sup>36) 37)</sup>)、ヘリコバクター・ピロリ感染 <sup>38)</sup>や胃潰瘍 <sup>39)</sup>の既往、B 型肝炎ウィルス感染(HBs 抗原陽性者では HBe 抗原陽性・HBV-DNA 高値)などで増加する <sup>40)</sup>。

## 引用文献

1. 清水京子,白鳥敬子. 家族歴,既往歴を中心とした膵癌の危険因子の検討. 消化器 内科 2012;55:70-73.

- 2. Klein AP, Brune KA, Peters GM, et al. Prospective Risk of Pancreatic Cancer in Familial Pancreatic Cancer Kindreds. Cancer Res2004; 64: 2634-8.
- 3. Brune KA, Lau B, Paimisano E, et al. Importance of Age of Onset in Pancreatic Cancer Kindreds. J Nat Cancer Inst 2010; 102: 119-26.
- 4. Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev2007; 16:342-6.
- 5. Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, et al. Exomic Sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. Science2009; 324: 217.
- 6. Slater EP, Langer P, Niemczyk E, et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. Clin Genet2010; 78:490-4.
- 7. Giardiello FM, Brensinger JD; Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. Gastroenterology2000; 119: 1447-53.
- Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. N Engl J Med1995; 333:970-4.
- 9. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. Gut1993; 34:1394-6.
- 10. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of Pancreatic Cancer in Families With Lynch Syndrome. JAMA2009; 302: 1790-5.
- 11. Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial Pancreatic Cancer. Arch Pathol Lab Med2009; 133: 365.
- 12. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. Am J Gastroenterol2007; 102: 2696-707.
- 13. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. Br J Cancer1999; 80: 1830-7.
- 14. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. and the International Hereditary Pancreatitis Study Group. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst1997; 89: 442-6.
- 15. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. Clin Gastroenterol Hepatol2004; 2: 252-61.

- 16. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. Am J Gastroenterol2008; 103: 111-9.
- 17. Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer 2011; 47: 1928-37.
- 18. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-Diabetic Medications and Risk of Pancreatic Cancer in Patients With Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol2013; 108: 510-9.
- 19. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear doseresponse meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol 2012; 23: 843-85.
- 20. Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, et al. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. Am J Epidemiol2008; 167: 586-97.
- 21. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, et al. Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort. Int J Cancer 2007; 120: 2665-71.
- 22. Koyanagi YN, Matsuo K, Ito H, et al. Body-Mass Index and Pancreatic Cancer Incidence: A Pooled Analysis of Nine Population-Based Cohort Studies With More Than 340,000 Japanese Subjects. J Epidemiol2018; 28: 245-52.
- 23. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. Best Pract Res Clin Gastroenterol2010; 24: 349-58.
- 24. 田中雅夫, 上田純二, 大塚隆生, 他. 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 24 年度総括・分担研究報告書, 2013, p166-173.
- 25. 笹平直樹,中井陽介,水野卓,他: 膵発癌関連因子. 肝胆膵 2009; 58: 531-9.
- 26. Ueda J, Tanaka Mm Ohtsuka T, et al. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: A multicenter retrospective analysis. Surgery 2013; 153: 357-64.
- 27. Yamaguchi K, Kanemitus S, Hatori T, et al: Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Derived From IPMN and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Concomitant With IPMN. Pancreas 2011; 40: 571-80.

- 28. Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, et al. Pancreatic ductal adenocarcinomas in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. Pancreas2010; 39: 36-40.
- 29. Pergolini I, Sahara K, Ferrone CR, et al. Long-term risk of pancreatic malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm in a referral center. Gastroenterology2017; 153: 1284-94.
- 30. Chernyak V, Flusberg M, Haramati LB, et al. Incidental pancreatic cystic lesions: is there a relationship with the development of pancreatic adenocarcinoma and all-cause mortality? Radiology 2015; 274: 161-9.
- 31. Tada M, Kawabe T, Arizumi M, et al. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: A prospective study in 197 patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1265-70.
- 32. Matsuo K, Ito H, Wakai K, et al. Cigarette Smoking and Pancreas Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence in the Japanese Population. Jpn J Clin Oncol 2011; 41: 1292-302.
- 33. Luo J, Iwasaki M, Inoue M, et al. Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan The JPHC study. Cancer Causes Control 2007; 18: 603-12.
- 34. Tramacere I, Scottie L, Jenab M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. Int J Cancer2010; 126: 1474-86.
- 35. Ojajaevi A, Partanen T, Ahlbom A, et al. Estimating the relative risk of pancreatic cancer associated with exposure agents in job title data in a hierarchical Bayesian meta-analysis. Scand J Work Environ Health 2007; 33: 325-35.
- 36. Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, et al. ABO blood group and cancer. Eur J Cancer 2010; 46: 3345-50.
- 37. Egawa N, Lin T, Tabata T, et al. ABO blood type, long-standing diabetes, and the risk of pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2013; 19: 2537-42.
- 38. Trikudanathan G, Philip A, Dasanu CA, et al. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. JOP 2011; 12: 26-31.
- 39. Bao Y, Spiegelman D, Li R, et al. History of Peptic Ulcer Disease and Pancreatic Cancer Risk in Men. Gastroenterology 2010; 138: 541-9

40. Iloeje UH, Yang H-I, Jen C-L, et al. Risk of pancreatic cancer in chronic hepatitis B virus infection: data from the REVEAL-HBV cohort study. Liver Int 2010; 30: 423-9.

## 1-2. 発見法

膵癌は特異的な症状に乏しいため、多くが進行膵癌からの報告である。よって、臨床症状は膵癌の早期発見の指標とはならないが、腹痛などの腹部症状を認める場合や糖尿病の新規発症、増悪の場合は膵癌の可能性を考慮し、検査を行うことが望ましい。 膵癌高危険群、腹部超音波(US)で膵管拡張、嚢胞、胆管拡張など間接所見を認める場合や血清膵酵素高値例・腫瘍マーカー陽性例に対しては、造影CT、造影MRI

(MRCP)、超音波内視鏡(EUS)などの画像検査を追加する。膵管に狭窄などの異常を認める症例では、腫瘍は指摘できなくとも内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)による精査が考慮される。膵癌高危険群に対しては血液検査、各種画像検査を定期的に行い、経過観察を行うことにより、早期発見率が向上すると考えられる。

現在、早期膵癌は定義されていないが、腫瘍径が1cm以下の膵癌では80%以上の5年生存率が報告されており<sup>1)</sup>、長期予後が期待出来る膵癌と位置づけられている。1cm以下の小膵癌ではCTではしばしば検出できないことがあり、EUSにより存在が確認することがある。また、腫瘤が認められなくてもERCPによる膵液細胞診により診断に至ることがある。特にStage 0に該当する上皮内癌では、腫瘍の直接的な同定は困難であり、EUSやMRCPでの主膵管の限局的な狭窄、狭窄周囲の嚢胞性病変、造影CTでの限局的な脂肪沈着、膵萎縮などの間接所見を契機に診断されている<sup>2)</sup>。

- 1. 腹痛、腰背部痛、黄疸、体重減少では膵癌を疑い検査を行う。
- 2. 血中膵酵素測定、腫瘍マーカー測定を行う。
- 3. 膵癌スクリーニングのための腹部 US を行う。
- 4. 膵癌の高危険群の場合には定期的な検査を行う。

## 1-2-1. 症状

膵癌の78%が膵頭部に残り22%が体尾部に発生する<sup>3)</sup>。初発症状として、腹痛、黄疸、腰背部痛、体重不良などがある(表 1)<sup>4)</sup>。膵頭部癌は膵体尾部に比べ、黄疸症状を伴うため早期に発見される傾向がある。診断の半年前から25%の患者で腹部違和感の症状を認める<sup>5,6)</sup>。また、糖尿病は膵癌の60-81%に認め、糖尿病診断後2年以内に膵癌と診断されることが多い<sup>7,8)</sup>。糖尿病の増悪を契機に診断された割合は4-5%である<sup>9)</sup>。

1-2-2. 血中膵酵素・腫瘍マーカー

膵型アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ 1、トリプシンなどは膵癌に特異的ではない。膵癌での血清アミラーゼ、エラスターゼ 1 の異常率は 20-50%であり、膵癌による膵管狭窄により膵炎が起こるためと考えられている  $^9$ )。各腫瘍マーカーの膵癌検出感度は CA19-9 が 70-80%、Span-1 が 70-80%、Dupan-2 が 50-60%、CEA が 30-60%、CA50 が 60%、CA242 が 60%と報告されている  $^{4,9}$ )が、進行癌を除くと陽性率は低く、Stage IA 膵癌での CA19-9 の陽性率は 55.6%であり、膵癌の早期診断には有用性は低い  $^{10}$ 0。日本人の 10%に認める Lewis 血液型陰性例では CA19-9 が産生されない。偽陰性を示す症例では CA19-9 の前駆体である Dupan-2 が有用である  $^{11}$ 0。 Dupan-2 の膵癌での陽性率は 50-60%である。2cm 以下における CA19-9、SPan-1、Dupan-2 の陽性率はそれぞれ 53.2%、50.7%、37.2%である  $^{70}$ 0。CA19-9  $\ge 200$  かつ Span-1  $\ge 37$  は膵癌術後の早期再発、リンパ節転移の予測因子となることが報告されている  $^{12}$ 0。よって腫瘍マーカーは早期発見には適さないが、フォローアップ、予後予測、治療効果の予測には有用である。

#### 1-2-3. US

腹部超音波検査は簡便で侵襲のない安全な検査として、外来診療や検診において有用であるが、膵癌診断の感度は 48-89%、特異度 40-91%と対象により、報告格差があり、術者間での診断格差もある <sup>13-16</sup>。1cm 以下の膵癌の描出率は 50%で、3cm 以上になると感度が 95.8%と高値である <sup>14)</sup>。

1-2-4. 膵癌高危険群へのスクリーニング

別項で示された膵癌高危険群に対しては、造影 CT、EUS、造影 MRI (MRCP) などによる精査を行う。

表1 膵癌患者における症状

症状	%
腹痛	78-82
早期膨満感	62
黄疸	56-80
体重減少	66-84
背部痛	48

Sharma C, et al. World J Gastroenterology. 2011;17:867-897より引用改変

## 引用文献

1. Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th Year Anniversary. Pancreas 2012: 41:985-92.

- 2. Hanada K, Okazaki A, Hirano N, et al. Effective screening for early diagnosis of pancreatic cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015; 29: 929-939.
- 3. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, et al. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. J Am Coll Surg. 1999;189:1-7. (コホート)
- 4. Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, et al. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. World J Gastroenterol. 2011;17:867-97 (コホート)
- 5. Tarpila E, Borch K, Kullman E, et al. Pancreatic cancer. Ann Chir Gynaecol. 1986;75:146-150. (コホート)
- 6. Grahm AL, Andrén-Sandberg A. Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. Digestion. 1997;58:542-549. (コホート)
- 7. Permert J, Larsson J, Westermark GT, et al. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. N Engl J Med. 1994;330:313-318. (コホート)
- 8. Schwarts SS, Zeidler A, Moossa AR, et al. A prospective study of glucose tolerance, insulin, C-peptide, and glucagon responses in patients with pancreatic carcinoma. Am J Dig Dis. 1978;23:1107-1114. (コホート)
- 9. 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌登録 2007. 膵臓 2007;22:e1-e427. (横断)
- 10. Liu J1, Gao J, Du Y, et al. Combination of plasma microRNAs with serum CA19-9 for early detection of pancreatic cancer. Int J Cancer. 2012;131:683-91.
- 11. 江川新一、武田和憲、赤田昌典、他. 小膵癌の全国集計の解析. 膵臓 2004;19:781-788.
- 12. Shimizu T, Asakuma M, Tomioka A, et al. Span-1 and CA19-9 as Predictors of Early Recurrence and Lymph Node Metastasis for Patients with Invasive Pancreatic Cancer after Pancreatectomy. Am Surg. 2018 Jan 1;84:109-113.
- 13. Giovannini M, Seitz JF. Endoscopic ultrasonography with a linear-type echoendoscope in the evaluation of 94 patients with pancreatobiliary disease. Endoscopy. 1994;26:579-585.
- 14. Böttger TC, Boddin J, Düber C, et al. Diagnosing and staging of pancreatic carcinoma-what is necessary? Oncology. 1998;55:122-129.
- 15. Rösch T, Lorenz R, Braig C, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. Gastrointest Endosc. 1991;37:347-352.

- 16. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. Pancreas. 1992;7:66-86.
- 17. Dietrich CF, Braden B, Hocke M, et al. Improved characterisation of solitary solid pancreatic tumours using contrast enhanced transabdominal ultrasound. J Cancer Res Clin Oncol. 2008;134:635-643.
- 18. Scarlett CJ, Salisbury EL, Biankin AV, Kench J. Precursor lesions in pancreatic cancer: morphological and molecular pathology. Pathology. 2011;43:183-200.
- 19. Shi C, Fukushima N, Abe T, et al. Sensitive and quantitative detection of KRAS2 gene mutations in pancreatic duct juice differentiates patients with pancreatic cancer from chronic pancreatitis, potential for early detection. Cancer Biol Ther. 2008;7:353-360.
- 20. Yamaguchi Y, Watanabe H, Yrdiran S, et al. Detection of mutations of p53 tumor suppressor gene in pancreatic juice and its application to diagnosis of patients with pancreatic cancer: comparison with K-ras mutation. Clin Cancer Res. 1999;5:1147-53.

## 1-3. 画像診断

膵癌の診断には、US、造影 CT、MRI、超音波内視鏡(EUS)、ERCP、ポジトロン断層法(PET)が用いられる。本ガイドラインでは、エビデンスに基づき各画像診断の特徴を検討している。造影 CT 検査は膵癌診断のために日常診療で最も一般的に使用され、存在診断のみならず質的診断において不可欠な画像検査であるため、造影 CT 検査以外の画像診断検査法を、造影 CT 検査と比較することにより、その特徴・推奨度を述べている。

US は膵癌の拾い上げには有用であるが、膵癌診断の感度、特異度ともに低いため、単独で診断は行わず、引き続き他の画像検査を必要性に応じて行うことが良いと考えられる。MRI および EUS の膵癌診断能は、造影 CT と比較して、同等あるいは優れているため、膵癌診断ストラテジーでは、造影 CT と同様、膵癌を疑った場合に第一に行う検査として位置付ける。ただし、EUS は習熟した施設で実施することを推奨する。ERCP は、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は、引き続き行う膵液細胞診ともに行うことが提案される。PET は、膵癌の確定診断がついていない場合には推奨されない。以上より、膵癌診断ストラテジーでは、まず、造影 CT、MRI、EUS を行い、確定診断できない場合にはERCP を実施することとしている。

## 1-4. 病理診断

膵癌が疑われ切除した症例の中に多くの良性疾患を認めたという報告があるため、画像診断のみでの膵癌確定診断には限界がある。また、切除適応のみならず、化学療法の治療薬選択を含めた治療方針の決定にも、治療前に病理学的診断を得ることは極めて重要である。したがって、可能な限り病理診断を行うことを提案する。細胞診や組織診による病理診断法には EUS 下穿刺吸引生検法 (EUS-FNA)、ERCP 下膵液細胞診、経皮膵腫瘤生検があるが、本ガイドラインでは、特に日常診療で用いられている EUS-FNA および ERCP 下膵液細胞診の推奨度・選択法を述べる。EUS-FNA は、ERCP 下膵液細胞診と比較すると診断精度が高く、偶発症発生率が低いため、膵腫瘤が認められる場合には EUS-FNA が提案される。一方、腫瘤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が提案され、Stage 0 の膵癌には重要な役割を担うが、ERCP 後膵炎の危険性を十分考慮する必要がある。

#### 1-5. 病期分類·resectability評価

病期分類すなわち進展度診断および resectability は膵癌の治療戦略を立てるうえで極めて重要である。膵癌に対するさまざまな治療法が発展してきているが、今なお、外科的治療のみが唯一の根治・治癒の期待できる治療法である。しかし、膵癌は症状が乏しく、診断時にはすでに切除不能であることが多い。このように生物学的悪性度の高い膵癌に対して、手術療法、化学療法、放射線治療、免疫療法あるいはこれらの組み合わせた集学的治療を行う必要がある。

病期分類は本邦では膵癌取扱い規約第7版(2016年7月)10、国際的には、

International Union Against Cancer (UICC) / the American Joint Committee on Cancer (AJCC) が発刊する tumor-node-metastasis (TMN) 分類 <sup>2)</sup>が用いられることが多い。一方、Resectability とは標準手術により肉眼的・組織学的に癌遺残のない手術が可能かという視点で判定するものである。現在、世界中で最も汎用されている全米総合がん情報ネットワーク National Comprehensive Cancer Network (NCCN)において切除判定基準として"resectable (切除可能)"、"borderline resectable (切除境界)"、"unresectable (切除不能)"の3段階に分けられている<sup>3)</sup>。本邦でも、膵癌取扱い規約第7版(2016年7月)において、切除可能性分類(Resectability Classification)が登場し<sup>1)</sup>、NCCNガイドラインと同様、resectability は"resectable (切除可能)"、"borderline resectable (切除可能境界)"、

"unresectable (切除不能)"に分類される。特に切除境界膵癌とは2006年にアメリカのMD Anderson Cancer Centerから初めてその概念が提唱された4。外科的切除を施行しても高率に癌が遺残し(組織学的癌遺残:R1、肉眼的癌遺残:R2)、切除による生存期間延長効果を得ることができない可能性があるものと定義されている。膵周囲には上腸間膜静脈・門脈、上腸間膜動脈、総肝動脈、腹腔動脈などの主要血管が存在するため、これら主要血管に浸潤し、根治切除(R0)が得られない症例も多く存在する。R0が得られない手術は、外科的切除の効果が期待できないため、膵癌の手術適応に対するresectabilityおよび治療戦略は重要である。

病期分類・resectability を正確に診断するためには、膵臓の評価に特化した質の高い適切な画像検査が求められる。resectability に関しては膵周囲の主要血管への浸潤への評価が非常に重要である。膵癌の resectability および局所進展の評価方法として膵癌取扱い規約第7版では MD-CT の撮影条件が記載され、MD-CT に基づいた画像診断指針が提唱されている 1)。しかし、動脈や門脈周囲の脂肪組織濃度の上昇を伴う場合、膵癌による血管浸潤なのか、随伴する膵炎による炎症性変化なのか鑑別診断に苦慮する場合がある。一方、造影 MRI は、血管周囲の soft tissue の描出に優れており、膵癌の局所進展・resectability の評価のために、造影 MDCT および造影 MRI の両方を用いる方が望ましい 5)-7)。さらに空間分解能の高い EUS も血管近傍の解像度に優れ、局所進展の診断に有用である 8).9)。一方、リンパ節転移の評価において、造影 MDCT、EUS の感度・特異度は、血管浸潤の描出能と比較して高くはない。そして PET-

CT 検査に関しても造影 MDCT、EUS の感度・特異度と同等であるため、リンパ節転移の病期分類はいまだ苦慮する場合がある  $^{8\ 10}$ 。しかしながら、リンパ節転移の診断において、EUS-FNA の感度・特異度はともに高いため、EUS で描出が可能なリンパ節に対して EUS-FNA がリンパ節転移の確定診断目的に用いられる場合もある  $^{11}$ )。また遠隔転移の診断において、PET-CT 検査、審査腹腔鏡の特異度は高いため、微小肝転移や腹膜播種の検出において造影 MDCT、造影 MRI、EUS で確定診断が得られない場合、PET-CT あるいは審査腹腔鏡を行うことも重要となる  $^{13}$ )。膵癌の病期分類・resectability には造影 MDCT が中心的役割を担っているが、造影 MRI、EUS、PET-CT など他のモダリティにもそれぞれの利点があり相補的に利用してより正確な病期分類・resectability の診断が求められる。本ガイドラインでは、造影 CT 検査以外の画像診断検査法を、造影 CT 検査と比較することにより、その特徴・推奨度を述べる。さらに、診断精度については、T 因子、N 因子、M 因子を別々に評価し、各画像診断の特徴を検討している。

- 1. 日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約第7版,金原出版,2016
- 2. TMN classification of malignant tumors, 8th edn James D. Brierley MKG, Christian Wittekind (eds).8th ed Wiley-Blackwell New York 2016.
- 3. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, et al. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2017.
- 4. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. <u>Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy</u>. Ann Surg Oncol. 2006 Aug;13(8):1035-46.
- 5. Tamm E, Balachandran A, Bhosale PR, et al. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/ resectability. Radiol Clin N Am 2012; 50: 407-428.
- Arslan A, Buanes T, Geitung JT. Pancreatic carcinoma: MR, MR angiography and dynamic helical CT in the evaluation of vascular invasion. Eur J Radiol 2001; 38: 151-159.
- 7. Lee JK, Kim AY, Kim PN, et al. Prediction of vascular involvement and resectability by multidetector-row CT versus MR imaging with MR angiography in patients who underwent surgery for resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. Eur J Radiol 2010; 73: 310-316.

- 8. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. JOP 2013; 14: 484-97
- 9. Shrikhande SV, Barreto SG, Goel M, et al. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature, HPB (Oxford). 2012;14:658-68
- 10. Wang Z, Chen JQ, Liu JL, et al. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2013 Aug 7;19(29):4808-17
- 11. Kurita A, Kodama Y, Nakamoto Y, et al. Impact of EUS-FNA for preoperative para-aortic lymph node staging in patients with pancreatobiliary cancer. Gastrointest Endosc. 2016 Sep;84(3):467-475
- 12. Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;7:CD009323.

## 2. 外科的治療法

## 2-1. 切除可能 (Resectable) 膵癌

2016 年版膵癌診療ガイドラインでクリニカルクエスチョン (CQ) に含まれていた 3 つの CQ に関してはいずれも一定のコンセンサスが得られていると思われる。そのため 今回のガイドラインでは CQ から除外し、本総論で概説する。

切除可能膵癌(R 膵癌)に対しては、患者の状態が問題なければ外科的切除療法を行うのが標準的治療とされている。過去に行われた一部進行した例を含む RCT や切除可能癌に対する非切除群と比較した後ろ向き研究でも、非手術療法に比べて外科的治療の方が、明らかに生存率が高いことが示されている <sup>1,2</sup>。

膵頭部癌に対しては、以前は 2/3 の胃切除を伴う膵頭十二指腸切除術 (PD) が広く行われてきたが、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (PPPD) は PD よりも手術時間が短く、出血量は少ないと複数の RCT およびメタアナリシスで報告された。また臓器機能温存の考えより、最近は PPPD あるいは亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 (SSPPD) を行う施設が多く、安全性や長期成績も問題ない。なお、PPPD と SSPPD のいずれが優れているかに関してはほぼ同等の結果が得られている 3.4。

予防的バイパス術は、合併症発症により抗がん剤投与を中止せざるを得なくなる症例があることや、十二指腸および胆道へのステント留置術といった内視鏡的インターベンション技術が向上してきたことなどより、 余り行われなくなってきている。

しかし全身状態が比較的良い時期に行えば合併症が少なく行っても良いという報告もあり<sup>5</sup>、患者、施設の状況によっては予防的バイパス術が選択されても良いと思われる。

なお、今回の版では、borderline resectable (BR)膵癌に対する外科治療の項目は、新たに設けられた BR 膵癌の大項目へ移動した。そして、高齢者に対する外科治療 (RO9)、膵全摘 (RO10) に関する CQ を新設した。

- 1. Doi R, Imamura M, Hosotani R, et al. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. Surg Today 2008;38:1021-8.
- 2. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. Ann Surg 2007;246:173-80.
- 3. Kawai M, Tani M, Hirono S, et al. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. Ann Surg 2011;253:495-501.

- 4. Matsumoto I, Shinzeki M, Asari S, et al. A prospective randomized comparison between pylorus— and subtotal stomach-preserving pancreatoduodenectomy on postoperative delayed gastric emptying occurrence and long-term nutritional status. J Surg Oncol 2014;109:690-6.
- 5. Miyasaka Y, Ohtsuka T, Velasquez. VV, Mori Y, Nakata K, Nakamura M. Surgical management of the cases with both biliary and duodenal obstruction. Gastrointest Interv 2018;7:74-7.

## 2-2. 切除可能境界(Borderline Resectable)膵癌

Borderline resectable 膵癌 (BR 膵癌) とは、標準的手術を施行しても高率に癌が遺残し切除による生存期間延長効果を得ることが困難である切除可能性分類上の一分画であり、上腸間膜動脈 (SMA)・腹腔動脈(CA)・総肝動脈(CHA)の動脈系因子、および門脈(PV)・上腸間膜静脈 (SMV) の門脈系因子との関係で定義されている。

以前より SMA や PV/SMV に接する膵癌は、resectable と unresectable のどちらかにも分類できない両者の境界に位置するものとして "borderline resectable"や marginally resectable"と表現されてきたが、その定義は曖昧であった。2006 年、米国の M. D. Anderson Cancer Center のグループは BR 膵癌を定義して、1. 腹腔動脈への浸潤を伴わない再建可能な範囲での肝動脈へ浸潤、2. SMA への 180 度以下の接触 3. 再建可能な範囲にとどまる PV/SMV への浸潤、のいずれかを伴うものとした<sup>2</sup>。

以後 NCCN ガイドラインにも BR 膵癌の定義が記載されるようになり、2015 版以降では頭部と体尾部で別々に定義されるようになった。ところで、現行の NCCN ガイドラインでは「腹腔動脈への浸潤が 180 度以上ではあるものの大動脈への浸潤がなく、かつ、胃十二指腸動脈への浸潤がない modified Appleby 手術が可能な膵体尾部癌」も BR 膵癌に含まれるとしているが、「ガイドラインのメンバーの一部は本クライテリアを満たす膵体尾部癌を unresectable 膵癌と考えている」という注釈も加えられている。

本邦では2016年の『膵癌取り扱い規約』(第7版)で初めて明記され、門脈系因子で規定される BR 膵癌を BR-PV、動脈系因子で規定される BR 膵癌を BR-A とした。本規約では PV/SMV への浸潤範囲は十二指腸下縁をこえないとされており、また、病変の首座が規定されていない。これらの点は NCCN ガイドラインと若干異なっている。

本邦の膵癌ガイドラインでは、2013年度版が初めてBR 膵癌に関するCQを記載した。 そして2016年度版まではBR 膵癌に関するCQは resectable(R) 膵癌の大項目に含まれていたが、本版からは独立した大項目となっている。 改ページ

#### (引用文献)

- 1. Mehta VK, Fisher G, Ford JA, et al. Preoperative chemoradiation for marginally resectable adenocarcinoma of the pancreas. J Gastrointest Surg 2001;5:27-35.

  2. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. Ann Surg Oncol 2006;13:1035-46.
- 3. 日本膵臓学会 編. 膵癌取扱い規約第7版. 東京, 金原出版. 2016

## 3. 補助療法

2016 年版膵癌診療ガイドラインでは、補助療法には4つのクリニカルクエスチョン (CQ) が設定されていた。この中で、「切除可能膵癌に対する術前補助療法」、「術後補助化学放射線療法」、「術後補助化学療法」の3つのCQについては、今回の版では、

「切除可能 (resectable) 膵癌の治療法」内の「補助療法」の項で、RA1~3 として新たなエビデンスを加えて改訂した。しかし、CQ「切除可能膵癌に対して術中放射線療法は推奨されるか?」については、「行わないことを推奨する」ことですでにコンセンサスが得られていると考えられる。そこで、今回の版では CQ からはずし、本項で概説する。

切除可能膵癌に対する術中放射線療法(intraoperative radiotherapy; IORT)の効果に関する第 III 相比較試験は、わが国で行われた 1 つがあるのみである <sup>1)</sup>。この試験では、IORT 群 74 例と手術単独群 70 例を比較し、2 群間で全生存率および局所再発率に有意差が見られず、IORT の有用性は証明されなかった。本試験では、今日標準的に行われている術後補助化学療法は施行されていないが、この試験以外に多施設共同の RCT は存在せず、また RCT を含むメタアナリシスもない。こうした背景のもと、切除可能膵癌に対する IORT は推奨されないことは、わが国では広く受け入れられ、また実臨床ではすでに行われていないものと考えられる。

なお、今回の版では「切除可能境界(borderline resectable)膵癌の治療法」の項が新設され、その中に「B3 BR 膵癌に対する術後補助化学療法は推奨されるか?」という CQ が新設されている。

1. Kinoshita T, UesakaK, Shimizu Y, et al. Effect of adjuvant intra-operative radiation therapy after curative resection in pancreatic cancer patients: Results of a randomized study of 11 institutions in Japan. J Clin Oncol 2009; 27: 15s (abstr 4622).

## 4. 放射線療法

## 膵癌治療における放射線療法の位置づけ

遠隔転移のない、切除不能局所進行膵癌に対する局所治療として、放射線療法は古く より用いられてきた。日本で行われたランダム化比較試験において、フルオロウラシル 併用化学放射線療法が無治療群に比し有意に生存期間が良好であったことが報告され ている¹。化学放射線療法と放射線療法単独との比較については、過去に3つのランダ ム化比較試験が報告されており 2-4)、2つの試験で化学放射線療法群の生存期間が放射 線単独群に比し有意に良好であった(L1)。これらの結果から、当ガイドラインでは第 1版(2006年版)より、化学放射線療法が標準治療として推奨されている。一方、2000 年代に入り、ゲムシタビン塩酸塩や S-1 といった新規薬剤が保険収載され、局所進行膵 癌を含む切除不能進行膵癌に対して、効果と安全性を示す多くの臨床結果が確認された。 化学放射線療法と化学療法単独との比較においては、過去に4つのランダム化比較試験 が行われているが、2 編の報告で化学放射線療法群の生存期間が有意に長く、1 編では 同等、1編は化学療法単独群のほうが良好な結果であった(L1)。尚、1980年代に行わ れた2つの試験においては、フルオロウラシルをベースとする化学療法薬が用いられて いたのに対し、2000 年以降に行われた2つの試験からはゲムシタビン塩酸塩が導入さ れた。いずれにしても、これらは相反する結果を示しており、その優劣については現時 点で一定のコンセンサスが得られていない(L1、LR1)。以上の経緯より、当ガイドライ ンでは、第2版(2006 年版)より、化学放射線療法と化学療法単独の両者がグレード B として推奨され、さらに、どちらも実地臨床として広く浸透し、安全性への評価も蓄積 されてきたことから、第3版以降、両者が一次治療として強く推奨されている(第3版: グレードA、第4版:推奨の強さ1)。

## 切除不能膵癌に対する化学放射線療法

2000 年代に入り、ゲムシタビン塩酸塩や S-1 といった新規薬剤が保険収載されたことで、これらの薬剤との同時併用化学放射線療法について、効果と安全性を確認するための多くの臨床試験が実施された。大規模な比較試験はないものの新規薬剤との併用で、全生存期間の中央値が 12 か月を超えるものが多く見られ、2~3年を超える長期生存例も散見されるようになった (LR1)。さらに、ほぼ同時期の放射線治療における大きな変化として、2 次元照射から 3 次元照射への移行が進み、CT 像をもとにした 3 次元治療

計画が日常臨床に取り入れられるようになった。2 次元治療計画では、透視画像にて同 定可能な骨構造や腎臓の位置をメルクマールとして、消化管を広く含むような照射野が 作成されていたのに対し、3次元治療計画では、周囲臓器への線量を低減し、腫瘍病変 へより集中的に放射線を照射することが可能となった。前述の1980年代から2000年初 頭に行われた臨床試験では、化学放射線療法群における放射線療法の上乗せ効果が十分 に得られなかった要因として、消化管等への有害事象がしばしば指摘されてきたが、こ れらの試験が行われた時代には、まだ多くの施設で2次元治療が行われていたことに留 意する必要がある。また、予防的リンパ節照射に対する考え方も変化し、近年では肉眼 的病変のみをターゲットとして、さらに小さい照射野がとられる傾向にある(LR2)。こ のように、細胞毒性の強い薬剤との併用を安全に行えるようになった背景には、放射線 療法における照射方法の変化が大きく影響しているものと思われる。 当ガイドラインの 第4版(2016年版)までは、局所進行切除不能膵癌に対して放射線療法を行う場合、「3 次元治療計画を行い、腫瘍に対する正確な照射と正常臓器への線量低減を図ることを推 奨する」との記載が求められていたが、すでに3次元治療計画は実施臨床の場に十分に 浸透したと判断し、今版ではステートメントから削除することとなった。線量分割につ いて、3次元原体照射を用いて通常分割照射を行う際には、1回線量1.8-2.0 Gy、総線 量 50.4-54 Gy で行うことを推奨する。尚、探索的な段階であるが、強度変調放射線治 療(IMRT)を用いた線量増加や粒子線治療も期待されるところである(コラム:膵癌に 対する高精度放射線治療)。

## (引用文献)

- 1. Shinchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53:146-150.
- 2. Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine-or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2017; 116:1264-1270.
- 3. Oberic L, Viret F, Baey C, et al. Docetaxel-and5-FU-concurrent radiotherapy

- in patients presenting unresectable locally advanced pancreatic cancer: a FNCLCC-ACCORD/0201 randomized phase II trial's pre-planned analysis and case report of a 5.5-year disease-free survival. Radiat Oncol 2011; 6:124.
- 4. Cohen SJ, Dobelbower R Jr, Lipsitz S, et al; Eastern Cooperative Oncology Group. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: EasternCooperative Oncology Group study E8282. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:1345-1350.
- 5. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil—an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 1985;3:373-378.
- 6. Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. J Natl Cancer Inst 1988;80:751-755.
- 7. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. Ann Oncol 2008;19:1592-1599.
- 8. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2011; 29:4105-4112.

### 5. 化学療法

## 膵癌治療における化学療法の位置付け

がんに対する治療は、切除手術、放射線療法などの局所療法と化学療法の全身治療に 分けられる。化学療法は一般的に治癒を求めるものではなく、延命と症状緩和が目的に 行われる。膵癌の治療としては、切除が唯一治癒の期待できる治療であるが、切除可能 例は 20-30%程度とされ、根治切除後も再発が極めて多いのが現状である。膵癌治療に おいて、化学療法は切除不能および切除後の再発例に対して標準治療として行われてい る。

## 切除不能進行膵癌における化学療法の有用性

化学療法は通常遠隔転移や広範囲の局所浸潤など切除不能進行例に適応される。そのため、化学療法の有用性は best supportive care (BSC)との比較試験による延命効果の確認が必要である。切除不能膵癌患者を対象とした化学療法とBSCとの比較について、2本のメタアナリシスが報告され、いずれも化学療法による生存期間の延長が認められている(表 1) 1,2 。したがって、切除不能進行膵癌患者に対し化学療法は基本的に推奨される治療法として認識されている。

#### 切除不能進行膵癌に対する標準化学療法

1970 年代から 1990 年代にかけて化学療法と BSC との比較試験が行われたが、フルオロウラシルをベースとしたレジメンがほとんどであった。FAM (フルオロウラシル+ドキソルビシン塩酸塩+マイトマイシン C), FEM (フルオロウラシル+エピルビシン塩酸塩+マイトマイシン C) などが主に用いられたが、毒性が強く、益と不利益のバランスから標準治療として用いられていなかった。

1990年代後半、Burris らによりフルオロウラシルとの比較試験においてゲムシタビン塩酸塩による臨床症状の改善と生存期間の延長が証明された(表 2)<sup>3)</sup>。ゲムシタビン塩酸塩とフルオロウラシルベースの比較試験は他に Cantore らによる比較試験が報告され<sup>4)</sup>、Sultana らによりこれら二つの試験のメタアナリシスが行われている。その結果、ゲムシタビン塩酸塩による生存期間の有意な延長は認められなかったとされたが<sup>2)</sup>、Cantore らの比較試験では、フルオロウラシル群の治療として動注療法が用いられていた。したがって、評価可能なゲムシタビン塩酸塩とフルオロウラシルの比較試験は

Burris らの試験のみであり、この結果から、ゲムシタビン塩酸塩単剤療法が切除不能 進行膵癌に対する標準治療として用いられてきた。

一方、ゲムシタビン塩酸塩単剤療法が標準治療となって以降、ゲムシタビン塩酸塩ベースの併用療法とゲムシタビン塩酸塩単剤療法との比較試験が多数行われている。これらのメタアナリシスも行われ、ゲムシタビン塩酸塩ベース併用療法で有意な生存期間の延長が報告されている<sup>2)</sup>。しかし、試験ごとにみると有意差が確認された治療法はゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法のみであり、益と不利益のバランスからゲムシタビン塩酸塩単剤療法が切除不能進行膵癌に対する標準治療として認識され、広く用いられてきた。

## 切除不能局所進行と遠隔転移

切除不能膵癌は、遠隔転移はないが局所浸潤による切除不能(切除不能局所進行)と遠隔転移とに分けられる。Burris らのゲムシタビン塩酸塩とフルオロウラシルの比較試験も含め、膵癌の化学療法は局所進行例と遠隔転移例を合わせて臨床試験が行われてきた。しかし、臨床試験によっては局所進行例と遠隔転移例で結果が異なっていたことから、切除不能例の 70-80%を占める遠隔転移例のみを対象とした比較試験が行われることが多くなってきた。最近の FOLFIRINOX 療法 (オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩、フルオロウラシル、(レボ) ホリナートカルシウム併用療法) やゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法の第Ⅲ相試験も遠隔転移例のみで実施されている。また、局所進行例では化学放射線療法も治療の選択肢となることも別々の治療開発が必要とされる理由となっている。

以上から、最近の臨床試験では、膵癌の化学療法では切除不能局所進行と遠隔転移を 分けて治療開発が行われる傾向がある。したがって、両者はエビデンスも異なるため、 膵癌診療ガイドラインの化学療法は 2019 年版でも両者を分けて検討された。

## 引用文献

- 1) Fung MC, Takayama S, Ishiguro H, et al. Chemotherapy for advanced or metastatic pancreatic cancer: analysis of 43 randomized trials in 3 decades (1974-2002). Gan To Kagaku Ryoho 2003;30:1101-1111. [Article in Japanese]
- 2) Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2007;25:2607-2615.
- 3) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-2413.
- 4) Cantore M, Fiorentini G, Luppi G, et al. Gemcitabine versus FLEC regimen given intra-arterially to patients with unresectable pancreatic cancer: a prospective, randomized phase III trial of the Italian Society for Integrated Locoregional Therapy in Oncology. J Chemother 2004;16:589-594.

表 1. 切除不能進行膵癌に対する化学療法と Best supportive care (BSC)のメタアナリシス

	治療	対象	試験数	患者数	全生存期間に関する ハザード比
Fung et al. (2003) 1)	化学療法 vs. BSC	局所進行+ 遠隔転移	9	696	0.53 (95% CI: 0.44-0.63)
Sultana et al. (2007) 2)	化学療法 vs. BSC	局所進行+ 遠隔転移	6	385	0.64 (95% CI: 0.42-0.98)

表 2. 切除不能進行膵癌に対するゲムシタビン塩酸塩とフルオロウラシルのランダム化 比較試験  $^{3)}$ 

	ゲムシタビン塩酸 塩	フルオロウラシル	p値
N	63	63	
臨床症状の改善	23. 8%	4.8%	0. 0022
全生存期間中央値	5.65 ヵ月	4.41 ヵ月	0. 0025
無增悪生存期間中央 値	2.33 ヵ月	0.92 ヵ月	0.0002
奏効割合	5. 4%	0%	_

表 1. 切除不能進行膵癌に対する化学療法と Best supportive care (BSC)のメタアナリシス

	治療	対象	試験数	患者数	全生存期間に関する ハザード比
Fung et al. (2003) 1)	Chemotherapy vs. BSC	局所進行+ 遠隔転移	9	696	0.53 (95% CI: 0.44-0.63)
Sultana et al. (2007) 2)	Chemotherapy vs. BSC	局所進行+ 遠隔転移	6	385	0.64 (95% CI: 0.42-0.98)

表 2. 切除不能進行膵癌に対するゲムシタビンとフルオロウラシルのランダム化比較試 験  $^{3)}$ 

	ゲムシタビン	フルオロウラシル	p値
n	63	63	
臨床症状の改善	23. 8%	4.8%	0. 0022
全生存期間中央値	5.65 カ月	4.41 ヵ月	0. 0025
無增悪生存期間中央 値	2.33 ヵ月	0.92 ヵ月	0. 0002
奏効割合	5. 4%	0%	_

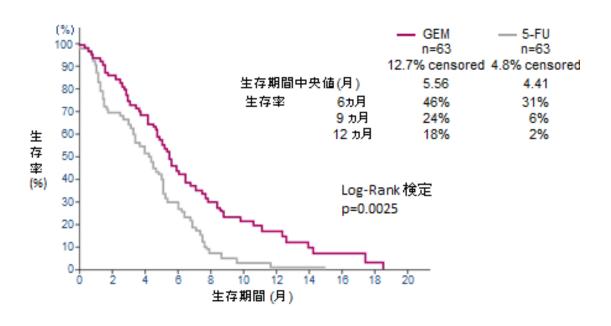


図 1. ゲムシタビン (GEM) とフルオロウラシル (5-FU) によるランダム化比較試験の生存曲線  $^{3)}$ 

## 6. ステント療法

#### はじめに

膵癌は特に閉塞性黄疸を有する場合、多くは胆道ドレナージによる減黄が必要となる。その意義として、予後改善効果、皮膚掻痒感などの自覚症状や quality of life の改善効果が報告されている 1)2)。従来から開腹による外科的ドレナージと、経皮的 (PTBD) および内視鏡的胆道アプローチ (EBD) を含む非外科的ドレナージが施行されているが、前者は長期開存が期待できるものの、治療の侵襲、合併症、費用対効果、ステント性能や内視鏡治療技術の急速な進歩などの観点から、現在では圧倒的に後者が選択されている。

一方、切除不能膵癌の約20%に十二指腸閉塞を来すとされ、従来はこの病態に対して外科的胃空腸吻合術が施行されてきたが、1990年前半からは十二指腸ステント挿入術の安全性と有効性が報告されている3)。以下、今回のガイドラインで検討されたclinical questionに関する知見を概説する。

## 1. 切除不能膵癌に対する胆道ドレナージのアプローチルート

切除不能膵癌に限定した検討は少数であり、膵癌を含む悪性胆道閉塞全体を対象とした成績が多い。1980年代まで主流であったPTBDに加えて、侵襲度の観点からステントを用いたEBDの技術が急速に進歩、普及し現在は標準的な治療として位置づけられているが4)、一定の確率で急性膵炎が発生する。一方、近年、超音波内視鏡(EUS)を用いた内視鏡的経消化管的アプローチ(EUS-BD)の報告が増加している5)。EUS-BDは十二指腸乳頭を経由しないため、EBDで懸念される急性膵炎が発生しない利点を有するが、専用デバイスや手技が確立されているとは言えず、偶発症が多いなどの問題点がある。近年は切除不能膵癌のみを対象とする胆道ドレナージ法の前向き報告もみられており6)、それぞれに特徴を有するPTBD、EBD、EUS-BDをどのように位置づけるかについて、治療効果、費用対効果、合併症など様々な観点からの検討が必要である。

#### 2. 閉塞性黄疸を伴う術前膵癌に対する胆道ドレナージ

従来から欧米では、術前胆道ドレナージの必要性を疑問視される傾向が見られたが、2010年に膵頭部癌に対する術前胆道ドレナージの多施設の前向き研究が報告され、プラスティックステント (PS)を用いた EBD は、短期の手技関連合併症を増加させるため好ましくないと結論づけられた 7)。さらにその後のメタアナリシスの結果からも、術前胆道ドレナージは直接手術した群との比較で合併症の発生率、死亡率に有意差が見られなかったと報告されている 8)。これに対して、国内では黄疸を有する膵癌の場合、待術期間が欧米より長い傾向にあること、EBD とともに細胞診や生検による病理組織学的

診断を重視していること、麻酔科医の了解を得るのが難しいことなどから直接手術は一般的ではない 9)。また、近年の集学的治療法の進歩により、減黄ののち術前補助療法を行う症例が増加しており、数ヶ月の待術期間内に補助療法の支障となる黄疸、胆管炎を確実に回避することが求められている。EBD の場合、PS もしくはメタリックステント(SEMS)が選択されるが、前者は待機中のステント閉塞が比較的高率で、交換を必要とする場合があり、近年はカバー付き SEMS (cSEMS) の有用性が報告されている 10)。

## 3. 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

従来、閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対する EBD では、症例の予後とステントの開存期間を考慮して PS と MS が用いられてきた。 PS は、安価で胆管内への挿入が容易であるが、期待される開存期間は 3-4 ヶ月程度と短期間であり、逸脱や閉塞に伴う交換に伴う医療費を考慮して MS を選択する施設が増加している。

また MS には、カバー無し SEMS (uSEMS) と腫瘍のステント内へ ingrowth を防止することを期待した cSEMS がある。悪性遠位胆管閉塞の場合、長い開存期間が期待できる観点11)から cSEMS が選択される場合が増加しているが、膵癌のみを対象とした検討は少数12)で、海外の多施設共同研究では uSEMS と cSEMS の成績に有意差がないとする報告もみられる13)。 cSEMS は閉塞などが発生した場合に抜去が可能であるが、逆に逸脱も多いことが特徴である。今後、化学放射線療法のさらなる発展により、長期間ステント治療を要する患者の増加が予想され、PS、uSEMS、cSEMS の特徴を十分理解した上で、病態に応じた使い分けが求められる。また閉塞、逸脱などのトラブルが少ないステント自体の製品改良が求められる。

## 4. 消化管閉塞をきたした切除不能膵癌に対する治療法の選択

従来の十二指腸ステント挿入術と外科的胃空腸吻合術の後ろ向きの比較検討では、 手技成功率、食事摂取可能率はほぼ同等で、迅速な消化管閉塞症状の改善、経口摂取開始までの時間および入院期間の短縮、死亡率の低下、コストの削減効果などが前者で優位である一方で、逸脱、閉塞、腸管壁損傷などの問題が報告されている 14-15)。膵癌診療ガイドライン 2013 年版では前向き試験の結果を受けて 16)、比較的長期の予後が期待できる患者では外科的胃空腸吻合術を、長期の予後が期待できない患者では十二指腸ステント挿入術を提案する内容となったが、2016 年版では両者の優劣は明らかではないと記載された。手技成功率、臨床的成功率、偶発症、入院期間、閉塞症状の再発、コスト、化学療法の併用などの観点から、両者の選択に関して多角的な検討が求められる。

## 参考文献

1) Sarr MG, Cameron JL Surgical management of unresectable carcinoma of the

pancreas Surgery 1982: 91: 123-133.

- 2) Ballimger AB, McHugh M, Catnach SM, et al. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. Gut 1994: 35: 467-470.
- 3) Andtbacka RH., Evans DB, Pisters PW. Surgical and endoscopic palliation for pancreatic cancer. Minerva Chir 2004: 59: 123-126.
- 4) Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al. Randomized trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. Lancet 1987: 2: 57-62.
- 5) Lee TH, Choi JH, Park DH, et al Efficacies of endoscopic ultrasound-guided transmural and percutaneous drainage for malignant distal biliary obstruction Clin Gastroenterol Hepatol: 1011-1019.
- 6) Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, et al. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos). Gastrointest Endosc 2018: 88: 9-17.
- 7) Gaag NA, Rauws EA, Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. N Eng J Med 2010: 362: 129-137.
- 8) Umeda J, Itoi T. Current status of preoperative biliary drainage. J Gastroenterol 2015: 50: 940-954.
- 9) 長谷部 修. 内視鏡的胆道ドレナージ. 胆道 2017: 31: 39-48.
- 10) Sasahira N, Hamada T, Togawa O, et al. Multicenter study of endoscopic preoperative
- biliary drainage for malignant distal biliary obstruction. World J Gastroenterol. 2016:
- 22:3793-802.
- 11) Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, et al. A prospective randomized study of covered
- verus uncovered diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. Gut 2004: 53: 729-734.
- 12) Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, et al. Covered self-expandable metal stents with an
- antimigration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by
- pancreatic carcinoma: a randomized multicenter trial. Am J Gastroenterol 2013: 108: 1713-1722.

- 13) Kullman E, Frozanpor F, Soderlund C, et al. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized multicenter study. Gastrointest Endosc 2010: 72: 915-923.
- 14) Wong YT, Brams DM, Munson L, et al. Gastric outlet obstruction secondary to pancreatic cacer: surgical vs endoscopic palliation. Surg Endosc 2002: 16: 310-312.
- 15) Maetani I, Tada T, Ukita T, et al. Comparison of duodenal stent placement with surgical gastrojejunostomy for palliation in patients with duodenal obstructions caused by pancreaticobiliary malignancies. Endoscopy 2004: 36: 73-78.
- 16) Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, et al. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. Gastrointest Endosc 2010: 71:490-9.

## 7. 支持緩和療法

## 支持緩和療法とは

平成30年3月に発表された「がん対策推進基本計画」」において、「支持療法」とは「が んそのものによる症状やがん治療に伴う副作用・合併症・後遺症による症状を軽減させ るための予防、治療及びケアのこと」と定義されている。また「緩和ケア」については 「がんその他の特定の疾病に罹患した者に係る身体的若しくは精神的な苦痛又は社会 生活上の不安を緩和することによりその療養生活の質の維持向上を図ることを主たる 目的とする治療、看護その他の行為をいう」とがん対策基本法の定義を引用し、「緩和 ケアとは、身体的・精神心理的・社会的苦痛等の「全人的な苦痛」への対応(全人的な ケア) を診断時から行うことを通じて、患者とその家族の QOL の向上を目標とするもの である」と説明している。このように、「支持療法」「緩和ケア」のいずれもが、手術療 法、放射線療法、薬物療法及び免疫療法などのいわゆる抗がん治療実施のいかんに関わ らず、患者や家族の QOL の維持・向上を目指して行われるあらゆる治療やケアを包含し ており、前者が抗がん治療実施中、後者が抗がん治療終了後の治療やケアに対して用い られる傾向があるものの、両者の定義はオーバーラップしている部分も大きく、各々を 厳格に区別せずに用いられることも多い。そのため本ガイドラインでは両者を包括して 「支持緩和療法」とし、ステント療法とそれ以外の支持緩和療法に分けて章立てするこ ととした。

## 進行膵癌患者に対する診断早期からの支持緩和療法

膵癌は一般的に進行が速く予後が不良であること、多様な症状が出現しうることから、診断時から症状緩和や QOL 向上をめざした多職種アプローチが必要になることが多い。 膵癌を含む進行癌患者を対象に、診断後早期から通常ケアに加えて専門的緩和ケア (Early palliative care: EPC) を行うか、通常ケアのみを行うかを比較したランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) がこれまでに複数件行われている。 進行膵癌患者 207 名を対象にした RCT では、EPC 群で 3 か月後の患者の生活の質 (QOL) が有意に高いことが示された <sup>2)</sup> 。消化器癌患者を含む進行癌患者 461 名を対象とした RCT では、EPC 群で 3-4 か月後の QOL の向上、4 か月後の症状軽減、3,4 か月後のケアへの満足度の向上などがみとめられた <sup>3)</sup>。また、膵癌患者を含む進行癌患者 350 名を対象とした RCT では、EPC 群で有意に 6 か月後の QOL 改善・抑うつ減少が見られ、より治療医と患者自身の希望について話し合うことができたことが示された <sup>4)</sup>。 EPC 群では全過程を通じて、症状緩和、病状理解・コーピングの支援、ACP や治療の意思決定、今後の療養場所の相談などが行われた。しかし、消化器癌のみを対象にしたサブ解析では、3 か月後・6 か月後の QOL や抑うつの程度に群間差は見られなかった。

膵癌患者を含む進行癌患者における EPC のランダム化比較試験 7 件を対象とした系統

的レビューでは、EPC群で有意にQOLが向上し、症状が軽快したことが示されている $^5$ )。このように、進行膵癌患者に対しては、診断後早期からの支持緩和療法が推奨されている。2018年にアップデートされた American Society of Clinical Oncology (ASCO)の転移性膵癌診療ガイドラインにおいても、可能な限り診断後早期から(初診時からが望ましい)、症状や心理的状態、ソーシャルサポートなど包括的な評価を行うこと、専門的緩和ケアの紹介を検討することが強く推奨されている $^6$ )。

## 「膵癌診療ガイドライン」における支持緩和療法

前述の「がん対策推進基本計画」<sup>1)</sup>において、「支持療法の研究開発は十分でなく、このため、支持療法に関する診療ガイドラインも少なく、標準的治療が確立していない状況である」と述べられており、さらに「緩和ケアチーム等の質の向上が求められているが、緩和ケアの質を書面のみで評価することには限界があることが指摘されており、また、評価のための指標や質の良否を判断する基準が必ずしも確立されていない状況にある」とされ、支持緩和療法に関する実態の把握や、それを踏まえた研究の推進、適切な診療の実施に向けた取組がいまだ不十分であることが述べられている。すなわち、支持緩和療法には多種多様な治療やケアが含まれ、その重要性が指摘されているにもかかわらず、その有効性や安全性に対するエビデンスが十分に確立していないものが大部分であるのが実情である。しかし、そのような中にあっても膵癌診療において特に重要と考えられる臨床的疑問に対して、比較的高いエビデンスレベルの報告があると考えられ、ある程度の推奨を示すことができると予想される課題を本ガイドラインで取り上げることとした。支持緩和療法に関しては、関連学会において各種のガイドラインやガイダンスが最近整備されつつあり、本ガイドラインに取り上げていない臨床的疑問に関してはこれらを参照することを推奨する。

- 日本緩和医療学会 7)
- 日本がんサポーティブケア学会<sup>8)</sup>
- 日本臨床腫瘍学会<sup>9)</sup>
- 日本癌治療学会 10) 等

#### 引用文献

1. 厚 生 労 働 省 ホ ー ム ペ ー ジ . https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000183313.html.

2. Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M et al. Systematic versus on-demand early palliative care: A randomised clinical trial assessing quality of care and treatment aggressiveness near the end of life. Eur J Cancer 69; 110-118: 2016.

- 3. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. Lancet 383; 1721-1730: 2014.
- 4. Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A et al. Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol 35; 834-841: 2017.
- 5. Haun MW, Estel S, Rucker G et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. Cochrane Database Syst Rev 6; CD011129: 2017.
- 6. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 36; 2545-2556: 2018.
- 7. 日本緩和医療学会ホームページ. https://www.jspm.ne.jp/guidelines/.
- 8. 日本がんサポーティブケア学会ホームページ. http://jascc.jp/about/publications/.
- 9. 日本臨床腫瘍学会ホームページ. http://www.jsmo.or.jp/about/kanko.html.
- 10. 日本癌治療学会ホームページ. http://www.jsco-cpg.jp/.