

膵癌診療ガイドライン
各論 (CQ 解説文)

目次

1. 診断法 (DIAGNOSIS) (D)	5
A. 存在・確定診断 (DETECTION) (D)	5
DD1 膵癌を疑った場合の検査法	6
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?	6
DD1-2 膵癌を疑った場合、造影コンピューター断層撮影法 (CT) は診断法として推奨されるか?	9
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?	12
DD1-4 膵癌を疑った場合、EUS は診断法として推奨されるか?	18
DD2 膵癌を診断するための次のステップ	23
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?	23
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?	27
DD3 確定診断	30
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?	30
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?	34
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?	37
B. 病期・RESECTABILITY 診断 (STAGING) (Sg)	42
DSg1-1 造影 MDCT は膵癌の病期診断・resectability の評価に推奨されるか?	43
DSg1-2 腹部 MRI は膵癌の病期診断・resectability の評価に推奨されるか?	49
DSg1-3 EUS は病期診断・Resectability の評価に推奨されるか?	55
DSg1-4 PET は膵癌の病期診断に推奨されるか?	59
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?	62
DSg2 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?	66
2. 治療法 (TREATMENT)	70
切除可能 (RESECTABLE) 膵癌の治療法 (R)	70
A. 外科的治療法 (Operation) (O)	70
R01 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?	71
R02 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?	74
R03 膵癌に対する門脈合併切除は推奨されるか?	77
R04 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?	80
R05 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。	85
R06 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。	

.....	87
R07 膵癌の切除後長期にわたる定期的な経過観察は推奨されるか？.....	90
R08 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？.....	95
R09 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？.....	99
R010 膵癌に対する R0 切除のための膵全摘は推奨されるか？.....	104
B. 補助療法 (Adjuvant) (A)	109
RA1 切除可能膵癌に対して術前補助療法は推奨されるか？.....	110
RA2 膵癌の術後補助化学放射線療法は推奨されるか？.....	115
RA3 膵癌の術後補助化学療法は推奨されるか？.....	121
切除可能境界 (BORDERLINE RESECTABLE) 膵癌の治療法 (B)	128
B1 Borderline resectable 膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？.....	129
B2 膵癌に対する動脈合併切除は推奨されるか？.....	136
B3 BR 膵癌に対する術後補助化学療法は推奨されるか？.....	142
局所進行切除不能膵癌の治療法 (L)	144
L1 局所進行切除不能膵癌に対して一次治療は何が推奨されるか？.....	145
A. 放射線治療 (Radiation) (R)	150
LR1 局所進行切除不能膵癌に対して化学放射線療法は何が推奨されるか？.....	151
LR2 局所進行切除不能膵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？.....	157
LR3 局所進行切除不能膵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？.....	161
LR4 痛みなどの局所症状を伴う局所進行切除不能膵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？.....	165
B. 化学療法 (Chemotherapy) (C)	169
LC1 局所進行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？.....	170
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？.....	175
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？.....	181
C. 外科的治療法 (Operation) (O)	185
L01 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？.....	186
遠隔転移を有する膵癌の治療法 (M)	189
A. 化学療法 (Chemotherapy) (C)	189
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？.....	190
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？.....	195
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 奨されるか？.....	196

B. 放射線療法 (Radiation) (R)	197
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？	198
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？	202
C. 外科的治療法 (Operation) (O)	206
M01 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？	207
支持・緩和療法 (SUPPORTIVE & PALLIATIVE MEDICINE) (S)	212
A. スtent療法 (Stenting) (St)	212
SSst1 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のか？	213
SSst2 閉塞性黄疸を伴う膵癌のうち術前の患者に対してプラスチックstentとメタリックstentはどちらが推奨されるか？	216
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stentとメタリックstentはどちらが推奨されるか？	220
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stentはカバー付きとカバー無しではどちらが推奨されるか？	223
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stent挿入術が推奨されるか？	226
B. 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine except Stenting) (Sp) ...	231
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？	232
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？	235
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？	239
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？	241
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？	245

1. 診断法 (Diagnosis) (D)
- A. 存在・確定診断 (Detection) (D)

DD1 膵癌を疑った場合の検査法

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？

ステートメント

膵癌の診断のために US を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

膵癌の診断において US を CT および MRI と比較したメタアナリシスでは、US による膵癌の診断能は感度 76%、特異度 75%と報告されている¹⁾。CT および MRI と比較して感度、特異度ともに診断能は劣るものの、US は簡便でかつ侵襲のない安全な検査法であり、外来や検診にて行うのに適している（表 1）。一方、膵癌の切除適応決定における US の診断能はとくに特異度が低いため、CT、MRI、EUS、ERCP および PET などのその他の画像検査を必要性に応じて行うのが良いと考えられる（表 1）。

日本消化器がん検診学会全国集計委員会による平成 26 年度の報告では、肝胆膵スクリーニングにおける検診 US での有所見率は 0.55%であり、有所見者の 1.16%に癌を認めている²⁾。全体からすると癌の検出率は極めて低いものの、検診が発見契機となった膵癌 76 例のうち 35 例(46%)に外科切除が施行されており、検診 US が膵癌の早期発見に貢献している可能性がある。US 所見のうち、主膵管拡張と嚢胞が膵癌発症のリスク因子として挙げられている³⁾。膵癌発症のハザード比は膵管拡張の無い場合と比較し膵体部の主膵管径 2.5 mm 以上で 6.38 倍、嚢胞が無い場合と比較し 5 mm 以上の嚢胞の存在下では 6.23 倍となり、主膵管拡張と嚢胞の両方が混在する場合は 27.5 倍にまで上昇することが報告されている（表 2）³⁾。同報告の主膵管拡張と嚢胞の両方のリスク因子をもつ患者群に対する US を用いたフォローアップデータによると、5 年間の累積膵癌発生率は 5.62%であった。この検討では 1058 例のうち 12 例で膵癌が指摘されたが、そのうちの 6 例(50%)が stage 0 あるいは stage I での状態で発見された。このように、US は経過観察例を含め膵癌早期発見のためのスクリーニング検査として有用であることが示唆される。一方で、膵癌の可能性を強く疑った場合は、たとえ US にて膵腫瘍が指摘されなくても存在診断のため EUS を含めた他の画像診断も実施することが肝要である。

US の欠点として、観察範囲が狭いことや皮下脂肪や骨、空気の影響を受けることが挙げられる。また、症例によっては膵尾部など観察困難な部位も存在する。CT や MRI などと比較し、検査者間での知識や技能の違いによる診断能にばらつきも懸念される。現在本邦において保険未収載ではあるが、超音波造影剤を用いた造影 US が研究レベルで施行可能となっており、最近の報告では膵癌診断における造影 US の診断能は感度 90%、特異度 88%であった⁴⁾。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
10%	76%	10%	0%	3%

表 1. US、CT、MRI による膵癌の存在診断および切除可能性の診断能¹⁾

膵癌の診断		
	感度（95%信頼区間）	特異度（95%信頼区間）
US	76%（69-82）	75%（51-89）
CT	91%（86-94）	85%（76-91）
MRI	84%（78-89）	82%（67-92）
切除可能性の診断		
	感度	特異度
US	83%（68-91）	63%（45-79）
CT	81%（76-85）	76%（61-86）
MRI	82%（69-91）	82%（63-87）

（文献 1 より引用改変）

表 2. 膵癌発生に関する COX 比例ハザードモデルによる多変量解析³⁾

	ハザード比	95%信頼区間	P 値
主膵管径 $\geq 2.5\text{mm}$	6.38	1.86-20.91	0.003
嚢胞径 $\geq 5\text{mm}$	6.23	1.37-29.67	0.018
主膵管径 $\geq 2.5\text{mm}$ かつ 嚢胞径 $\geq 5\text{mm}$	27.5	3.27-227.55	0.002

（文献 3 より引用改変）

明日への提言

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。

引用文献

1. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. [J Comput Assist Tomogr.](#) 2005; 29:438-45. (メタ)
2. 日本消化器がん検診学会全国集計委員会. 委員会報告. 平成 26 年度消化器がん検診全国集計(http://www.jsgcs.or.jp/files/uploads/iinkai_h26.pdf). (横断)
3. Tanaka S, Nakao M, Ioka T, et al. Slight dilatation of the main pancreatic duct and presence of pancreatic cysts as predictive signs of pancreatic cancer: a prospective study. *Radiology.* 2010; 254: 965-72. (コホート)
4. Lin LZ, Li F, Liu Y, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound for differential diagnosis of pancreatic mass lesions: a meta-analysis. *Med Ultrason* 2016; 18: 163-9. (メタ)

DD1-2 膵癌を疑った場合、造影コンピューター断層撮影法(CT)は診断法として推奨されるか？

<ステートメント>

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。

[推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

<解説>

膵癌を疑った場合、コンピューター断層撮影法(Computed Tomography: CT)は診断法として推奨されるかを検討した。膵癌診療において、画像検査はいかに迅速に腫瘤を描出（存在診断能）し、膵癌か否かを診断（質的診断）できるかが重要である。その中でも CT は病変の大きさ、位置や広がりが見えらるばかりでなく、造影剤を用いた場合、その造影効果により病変の血流動態が把握できることから、存在診断のみならず質的診断において欠くことのできない画像検査となることが期待される。

検討した 15 件の文献数のうちケースシリーズが 10 件^{1, 2, 6, 9-15)}、ケースコントロールが 5 件^{3-5, 7, 8)}で、メタアナリシスやシステマティックレビューはなかった。CT 機器は年代によってその精度や撮像法の違いがあること、患者選択や比較、研究デザインにおいてばらつきがみられたものの、造影 CT 検査は、ケースコントロールでは 95.1%(174/183)^{1, 2, 6, 9-15)}、ケースシリーズでは 90.2%(552/612)^{3-5, 7, 8)}で診断（存在・質的）に有用であった。小腫瘍ではスライス幅に隠れて検出できないことがあると報告^{1, 2, 4, 5, 9, 13)}されているが、診断装置の発達により、小さいスライス幅での撮像が可能となり、特に造影 multi detector row CT(MDCT)では、より詳細な撮像が可能となっている。特に MPR 像を組み合わせることで膵癌の存在診断のみならず血管浸潤などの進展度診断に関しても有用であると報告^{6, 7, 10, 14)}されている。また熟練した読影者ほど膵癌診断能を向上させることや膵管拡張などの間接所見を見極めることで膵癌診断に寄与したという文献もみられた。

文献をまとめると CT の膵癌診断能は、感度 94.1-97%、特異度 80-83%、正診率 90.4-96%^{3, 8, 10, 11, 13, 14, 15)}と高く、小膵癌においても感度 77%、特異度 100%⁹⁾と報告されており、膵癌を疑った場合には造影 CT(MDCT)を行うことが推奨される。また Perfusion CT や Dual Energy CT など新たな撮像法が出てきており、膵癌と腫瘤形成膵炎の質的鑑別に有用であるとの報告があり、今後の進展も期待できる。今回、これらの撮像法の違いによる検討は行わなかった。

X 線被爆や造影剤（ヨード）アレルギーがみられることがあるが、今回の文献では報告されておらず、検討はしなかった。なお造影剤を使用しない単純 CT の単独使用は、膵癌の診断には適さない。造影 CT が禁忌とされる症例では、別のモダリティ(MRI、EUS、PET 等)による評価が推奨される。造影 CT が禁忌とされるのは重篤な甲状腺疾患を有す

る場合で、原則禁忌となるのは、ヨード造影剤アレルギー、腎機能障害 eGFR 値 30ml/分未満、薬その他の重篤なアレルギー歴、重篤な心疾患、妊娠、気管支喘息を有する場合である。またビグアナイド系糖尿病薬を内服している場合には、ヨード造影により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので検査前はビグアナイド系糖尿病薬の投与を一時的に中止し、造影剤投与後 48 時間はビグアナイド系糖尿病薬の投与を再開しない。造影 CT 後は、造影剤の排泄を促すため水分制限のない場合は、いつもより多くの水分補給をするよう指導することも重要である。なお造影 CT 検査を行う際には、検査前に検査の必要性和副作用についての説明をした上で承諾書をとっておくことが必要である。

<委員会投票結果>

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
100%	0%	0%	0%	0%

<明日への提言>

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瘤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。

<文献>

- 1) Scialpi M, Cagini L, Pierotti L, et al. Detection of small (≤ 2 cm) pancreatic adenocarcinoma and surrounding parenchyma: correlations between enhancement patterns at triphasic MDCT and histologic features. BMC Gastroenterol. 2014;40:16. (ケースシリーズ)
- 2) 金子 真紀, 真口 宏介, 高橋 邦幸ら. MDCT、DWI、EUS による小膵癌の診断. 膵臓. 2011; 26:37-42. (ケースシリーズ)
- 3) Yamada Y, Mori H, Matsumoto S, et al. Pancreatic adenocarcinoma versus chronic pancreatitis: differentiation with triple-phase helical CT. Abdom Imaging. 2010;35:163-171. (ケースコントロール)
- 4) Ahn SS, Kim MJ, Choi JY, et al. Indicative findings of pancreatic cancer in prediagnostic CT. Eur Radiol. 2009;19:2448-2455. (ケースコントロール)
- 5) Ishigami K, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Diagnostic value of the delayed phase image for iso-attenuating pancreatic carcinomas in the pancreatic

- parenchymal phase on multidetector computed tomography. Eur J Radiol. 2009;69:139-146. (ケースコントロール)
- 6) Ichikawa T, Erturk SM, Sou H, et al. MDCT of pancreatic adenocarcinoma: optimal imaging phases and multiplanar reformatted imaging. AJR Am J Roentgenol. 2006;187:1513-1520. (ケースシリーズ)
- 7) Imbriaco M, Megibow AJ, Ragozzino A, et al. Value of the single-phase technique in MDCT assessment of pancreatic tumors. AJR Am J Roentgenol. 2005;184:1111-1117. (ケースコントロール)
- 8) Gangi S, Fletcher JG, Nathan MA, et al. Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. AJR Am J Roentgenol. 2004;182:897-903. (ケースコントロール)
- 9) Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. AJR Am J Roentgenol. 2004;182:619-623. (ケースシリーズ)
- 10) Catalano C, Laghi A, Fraioli F, et al. Pancreatic carcinoma: the role of high-resolution multislice spiral CT in the diagnosis and assessment of resectability. Eur Radiol. 2003;13:149-156. (ケースシリーズ)
- 11) Laghi A, Iannaccone R, Catalano C, et al. Multislice spiral computed tomography in diagnosis and staging of pancreatic carcinoma: preliminary experience. Dig Liver Dis. 2002;34:732-738. (ケースシリーズ)
- 12) Keogan MT, McDermott VG, Paulson EK, et al. Pancreatic malignancy: effect of dual-phase helical CT in tumor detection and vascular opacification. Radiology. 1997;205:513-518. (ケースシリーズ)
- 13) Andersen HB, Effersoe H, Tjalve E, et al. CT for assessment of pancreatic and periampullary cancer. Acta Radiol. 1993;34:569-572. (ケースシリーズ)
- 14) Freeny PC, Traverso LW, Ryan JA. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. Am J Surg. 1993;165:600-606. (ケースシリーズ)
- 15) Honda H, Kusumoto S, Nishikawa K, et al. Limitation of CT in diagnosis of pancreatic cancer. Radiat Med. 1991;9:61-67. (ケースシリーズ)

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？

ステートメント

膵癌を疑った場合には、腹部 MRI の施行を提案する。

[推奨の強さ：弱い エビデンスの確実性（強さ）：B]

解説

腹部 MRI は、3 テスラの高い磁力を用いて精密な画像を得ることが可能になり⁽¹⁾
⁽²⁾、膵癌の画像診断における有用性が報告されている。膵癌の診断能を比較した画像診断のメタ解析によると、造影 CT の感度は 89%(95% CI, 82-94%)、特異度は 90%(95%CI, 80-95%)であるのに対し、腹部 MRI の感度は 89%(95% CI, 81-91%)、特異度は 89%(95%CI, 74-95%)と両者の診断能はほぼ同等であった⁽³⁾⁻⁽¹⁰⁾。

MRI には、T1 強調像、T2 強調像、ガドリウム造影剤を用いた造影 MRI の他に、拡散強調像(diffusion weighted image :DWI)や magnetic resonance cholangiopancreatography(MRCP)などの撮像法がある。DWI は水分子の拡散を画像化する方法であり、多くの悪性腫瘍では拡散が低下することを用いて腫瘍を検出することが出来る。Park らは、膵癌の診断において、通常の MRI の感度が 75-76%であるのに対し、DWI を加えることで感度が 96-98%に上昇すると報告し、膵癌診断における DWI の有用性を報告した⁽¹¹⁾。Wu らは、膵癌の診断における DWI と PET/CT の診断能を比較したメタ解析において、DWI の感度は 85%(95% CI, 74-92%)、特異度は 91%(95%CI, 71-98%)であるのに対し、PET/CT の感度は 87%(95% CI, 82-91%)、特異度は 83%(95%CI, 71-91%)と両者の診断能はほぼ同等であることを報告した⁽¹²⁾ (図 1)。

また、膵癌は膵管に影響を及ぼすことが多いことから、MRCP はその診断に有用である^{(13) (14)} (図 2)。MRCP と ERCP の比較試験では、膵癌の診断における感度と特異度に有意差を認めないこと⁽¹⁵⁾、また、MRCP 単独の検討においても膵癌の診断における感度は 95%、特異度は 82%と高く⁽¹⁶⁾、MRCP は ERCP と同等の診断能を有していた。

肝細胞に特異的に取り込まれる gadolinium ethoxybenzyl diethlenetriamine pentaacetic acid(Gd-EOB-DTPA:Primovist®)は、ダイナミックスタディによる血流動態の評価に加え、肝細胞造影相における転移性肝腫瘍の検出を可能にした⁽¹⁷⁾ (図 1)。MRI は、体内金属がある症例や腎不全症例に対する施行は制限されるが、CT と比較して X 線被爆がないこと、造影剤のアレルギーが少ないことなどから、膵癌診断において広く用いられることが期待される。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
10%	89%	0%	0%	0%

明日への提言

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。

[引用文献]

- 1) Shin SS, Armao DM, Burke LM, Kim HJ, Skrzynia C, Otey CA, Semelka RC. Comparison of the incidence of pancreatic abnormalities between high risk and control patients: prospective pilot study with 3 Tesla MR imaging. J Magn Reson Imaging. 2011;33:1080-5.
- 2) Fusari M, Maurea S, Imbriaco M, Mollica C, Avitabile G, Soscia F, Camera L, Salvatore M. Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. Radiol Med. 2010 Apr;115(3):453-66.
- 3) Treadwell JR¹, Zafar HM, Mitchell MD, Tipton K, Teitelbaum U, Jue J. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. Pancreas. 2016;45:789-95. (メタ)
- 4) Rao SX, Zeng MS, Cheng WZ, Yao XZ, Jin DY, Ji Y. Small solid tumors (< or = 2 cm) of the pancreas: relative accuracy and differentiation of CT and MR imaging. Hepatogastroenterology. 2011;58:996-1001.
- 5) Takakura K, Sumiyama K, Munakata K, Ashida H, Arihiro S, Kakutani H, Tajiri H. Clinical usefulness of diffusion-weighted MR imaging for detection of pancreatic cancer: comparison with enhanced multidetector-row CT. Abdom Imaging. 2011;36:457-62.
- 6) Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, Sou H, Muhi A, Kimura K, Sano K, Araki T. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. Radiology. 2011;260:446-53.

- 7) Koelblinger C, Ba-Ssalamah A, Goetzinger P, Puchner S, Weber M, Sahora K, Scharitzer M, Plank C, Schima W. Gadobenate dimeglumine-enhanced 3.0-T MR imaging versus multiphasic 64-detector row CT: prospective evaluation in patients suspected of having pancreatic cancer. *Radiology*. 2011;259:757-66.
- 8) Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA, Rinta-Kiikka I, Alanen K, Borra RJ, Puolakkainen PA, Nuutila P, Ovaska JT. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2009;250:957-63.
- 9) Mehmet Erturk S, Ichikawa T, Sou H, Saitou R, Tsukamoto T, Motosugi U, Araki T. Pancreatic adenocarcinoma: MDCT versus MRI in the detection and assessment of locoregional extension. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30:583-90.
- 10) Rieber A, Tomczak R, Nüssle K, Klaus H, Brambs HJ. MRI with mangafodipir trisodium in the detection of pancreatic tumours: comparison with helical CT. *Br J Radiol*. 2000;73:1165-9.
- 11) Park MJ, Kim YK, Choi SY, Rhim H, Lee WJ, Choi D. Preoperative detection of small pancreatic carcinoma: value of adding diffusion-weighted imaging to conventional MR imaging for improving confidence level. *Radiology*. 2014;273:433-43.
- 12) Wu LM, Hu JN, Hua J, Liu MJ, Chen J, Xu JR. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared with fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for pancreatic malignancy: a meta-analysis using a hierarchical regression model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1027-35.
- 13) Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet*. 2000;356:190-3.
- 14) Lopez Hänninen E, Amthauer H, Hosten N, Ricke J, Böhmig M, Langrehr J, Hintze R, Neuhaus P, Wiedenmann B, Rosewicz S, Felix R. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology*. 2002;224:34-41.
- 15) Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography

and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet*. 2000 15;356:190-3.

16) Lopez Hänninen E, Amthauer H, Hosten N, Ricke J, Böhmig M, Langrehr J, Hintze R, Neuhaus P, Wiedenmann B, Rosewicz S, Felix R. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography.

Radiology. 2002;224:34-41.

17) Vogl TJ, Kümmel S, Hammerstingl R, Schellenbeck M, Schumacher G, Balzer T, Schwarz W, Müller PK, Bechstein WO, Mack MG, Söllner O, Felix R. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology*. 1996;200:59-67.

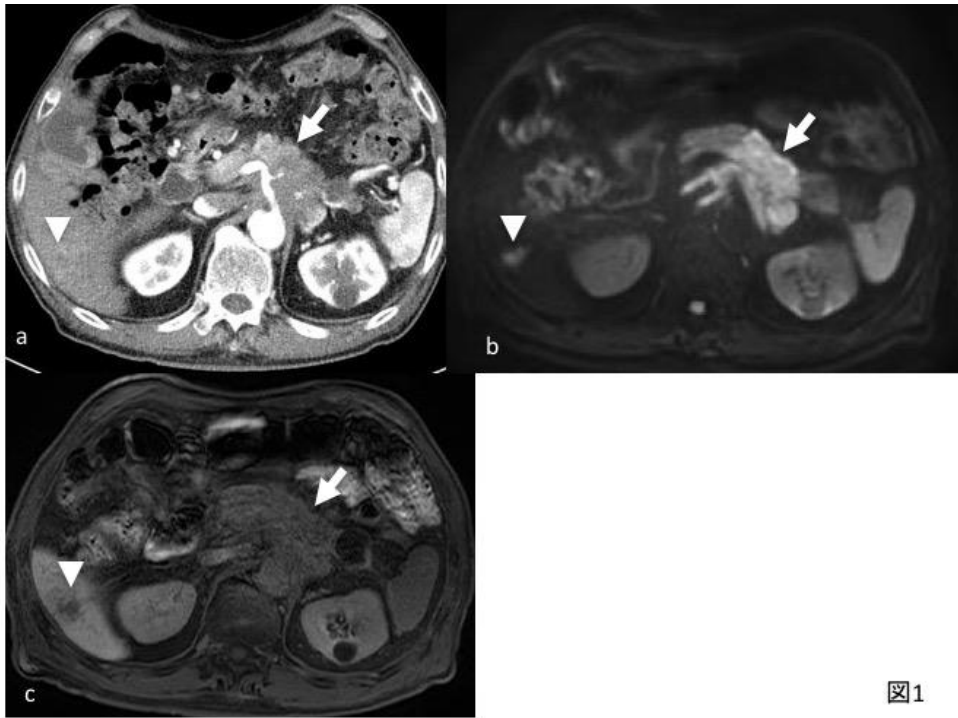


图1

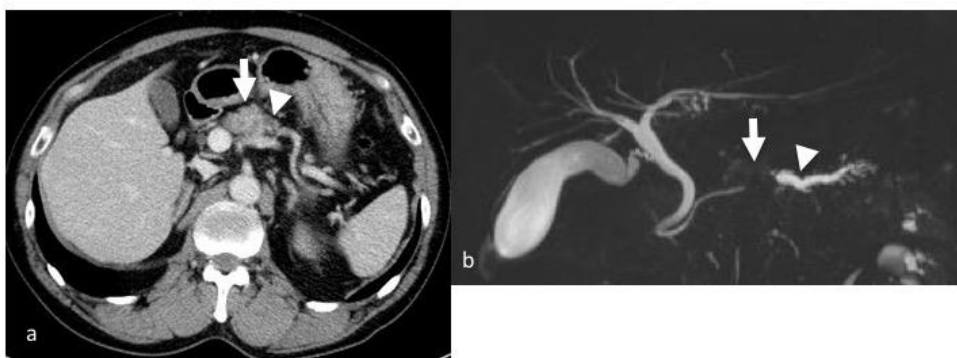


图2

[図の説明]

図 1. 膵体部癌 肝転移

a. 造影 CT 早期相

膵体部に腫瘍が認められ、腹腔動脈への浸潤を認める（矢印）。肝 S6 に AP shunt が疑われるが明らかではない（矢頭）。

b. 拡散強調

膵体部の腫瘍は拡散の低下を呈する（矢印）。肝 S6 に拡散の低下を呈する腫瘤を認める（矢頭）。

c. EOB 肝細胞相

肝 S6 の肝転移が明瞭に描出されている（矢頭）。

図 2. 膵体部癌

a. 造影 CT 早期相

膵体部に腫瘤を認めるが（矢印）、尾側膵管の拡張も認められる（矢頭）が膵管全体を把握することは困難である。

b. MRCP

膵体部の腫瘤部で膵管が途絶し（矢印）、尾側膵管が拡張している状態が明瞭に描出されている（矢頭）。

DD1-4 膵癌を疑った場合、EUS は診断法として推奨されるか？

ステートメント

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。

【推奨の強さ：弱い、エビデンス確実性：C（弱）】

解説

EUS は管腔内走査することにより、超音波探触子を膵臓に近接し固定することができるため、高い空間分解能を有しており膵臓の画像診断において、有用な検査と考えられる。EUS による存在診断能は、97.7%（96.9-100%）であり、CT（87.6%（86-89.2%））と比較すると有意に高感度に腫瘍を検出することができる¹⁻⁶。また EUS による膵癌の質的診断能は、正診率 89.6%（82.6-96%）であり、CT（85.1%（81.3-89%））と比較すると優れている^{6,7}。一方、EUS による 2cm 以下の膵癌の存在診断能は、94.4%であり、CT（50%）と比較すると高感度に検出することができ、小膵癌の検出にも有用である⁵。また、CT で膵腫瘍を指摘できなかった際の EUS での存在診断能に関するメタ解析で Receiver operating characteristic curve（ROC）曲線下面積は 0.8（0.52-0.89）と優れた診断能を有する⁸。無症状の膵癌高危険群（家族性膵癌家系、遺伝性膵癌）に対して、MRI、CT、EUS にてフォローを行った際の EUS での膵臓の異常所見の検出率は 42%であり、CT、MRI においては 11%、33%であり、高危険群のサーベイランスにおいての有用性も示されている⁹。また、同様に膵癌高危険群である IPMN の経過観察においても、EUS による併存膵癌診断の感度、特異度はそれぞれ 100%、100%であり、腹部エコー（39%、99%）、CT（56%、100%）、MRI（50%、100%）と比較すると EUS が有意に優れていることが示されている¹⁰。

また、EUS にて、他の画像で指摘できない小病変を認めた場合には、造影ハーモニック法^{7, 11-15}、エラストグラフィ¹⁶⁻²⁰による画像エンハンスメントにより、他の腫瘍性病変との鑑別診断が行え、診断精度が向上する。造影ハーモニック EUS では、膵癌は周辺と比較すると乏血性病変として認められ、膵癌診断能に関するメタ解析にて感度 93%、特異度 88%、ROC 曲線下面積 0.97 と有用性が報告されている²¹。CT と造影ハーモニック EUS を比較した研究で、2cm 以下の小膵癌の診断能において、造影 CT（感度：70.6%、特異度：91.9%）に比較し、造影ハーモニック EUS（感度：91.2%、特異度：94.4%）が有意に優れていることが示されている¹⁴。このことより、特に 2cm 以下の小膵癌の鑑別診断では CT よりも造影ハーモニックが優れている。また、EUS-FNA における偽陰性を補完できる可能性がある¹⁴。ただし、一方で造影ハーモニック EUS の評価に関して、術者の経験に大きく依存することが問題となっている。この問題点を解決する方法とし

て、造影ハーモニック EUS 所見の定量化も行われている⁷⁾。造影ハーモニック EUS では CT や MRI において造影剤アレルギーや腎機能障害にてヨード系造影剤が使用できない場合にも使用可能である。しかしながら、現在のところ超音波造影剤は膵癌に対しては保険収載されていない。一方、エラストグラフィでは膵癌は硬い病変として描出され、膵癌診断能に関するメタ解析²²⁾にて、感度 99%、特異度 76%、ROC 曲線下面積 0.823 と報告されている。

以上より、EUS は、他の画像よりも高い膵癌の存在診断能および質的診断能を有しており、特に小膵癌の診断に重要な役割を担っている。

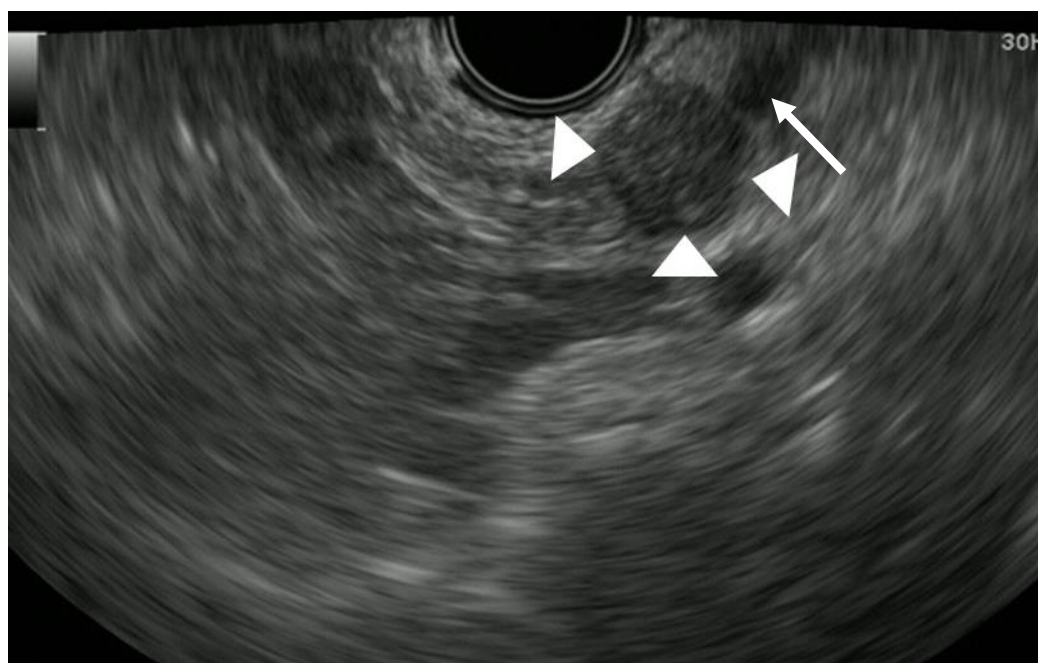


図1 膵癌の EUS 像

膵体部に 9mm 大の低エコー腫瘍（矢頭）、尾側膵管の拡張（矢印）を認める。同病変は造影 CT では指摘されていない。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
3 %	97 %	0 %	0 %	0 %

明日への提言

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、施行可能な施設が限られる。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%）²³⁾が発生するため適応決定は慎重に行う必要がある。

引用文献

1. Yasuda K, Mukai H, Nakajima M, et al. [Staging of pancreatic carcinoma by endoscopic ultrasonography](#). Endoscopy. 1993;25:151-5. (コホート)
2. Akahoshi K, Chijiwa Y, Nakano I, et al. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopic ultrasound. Br J Radiol. 1998;71:492-6. (コホート)
3. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. Ann Intern Med. 2004; 141: 753-63. (コホート)
4. Kitano M, Kudo M, Maekawa K, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. Gut. 2004;53:854-9. (コホート)
5. Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, et al. Utility of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for diagnosis of small pancreatic carcinomas. Ultrasound Med Biol. 2008;34:525-32. (コホート)
6. Jemaa Y, Houissa F, Trabelsi S, et al. Endoscopic ultrasonography versus helical CT in diagnosis and staging of pancreatic cancer. Tunis Med. 2008;86:346-9. (コホート)
7. Matsubara H, Itoh A, Kawashima H, et al. Dynamic quantitative evaluation of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic diseases. Pancreas. 2011;40:1073-9.
8. Krishna SG, Rao BB, Ugbarugba E, et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound for detection of pancreatic malignancy following an indeterminate multidetector CT scan: a systemic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2017;31:4558-4567. (メタ)
9. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. Gastroenterology. 2012;142:796-804. (ケースコントロール)
10. Kamata K, Kitano M, Kudo M, et al. Value of EUS in early detection of pancreatic ductal adenocarcinomas in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. Endoscopy. 2014;46:22-9. (ケースコントロール)
11. Napoleon B, Alvarez-Sanchez MV, Gincoul R, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot

- study. *Endoscopy*. 2010;42:564-70. (コホート)
12. Fusaroli P, Spada A, Mancino MG, et al. Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:629-34. (コホート)
 13. Imazu H, Kanazawa K, Mori N, et al. Novel quantitative perfusion analysis with contrast-enhanced harmonic EUS for differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic carcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:853-60. (ケースコントロール)
 14. Kitano M, Kudo M, Yamao K, et al. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:303-10. (コホート)
 15. Gincul R, Palazzo M, Pujol B, et al. Contrast-harmonic endoscopic ultrasound for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: a prospective multicenter trial. *Endoscopy*. 2014;46:373-9. (コホート)
 16. Giovannini M, Thomas B, Erwan B, et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1587-93. (コホート)
 17. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, et al. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology*. 2010;139:1172-80.
 18. Itokawa F, Itoi T, Sofuni A, et al. EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *J Gastroenterol*. 2011;46:843-53. (コホート)
 19. Săftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study. *Endoscopy*. 2011;43:596-603. (コホート)
 20. Dawwas MF, Taha H, Leeds JS, et al. Diagnostic accuracy of quantitative EUS elastography for discriminating malignant from benign solid pancreatic masses: a prospective, single-center study. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:953-61. (コホート)
 21. He XK, Ding Y, Sun LM. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound for differential diagnosis of pancreatic cancer: an updated meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:66392-66401. (メタ)
 22. Li X, Xu W, Shi J, et al. Endoscopic ultrasound elastography for differentiating between pancreatic adenocarcinoma and inflammatory masses:

- a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(37):6284-91. (メタ)
23. Mortensen MB, Frstrup C, Holm FS, et al. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 2005;37:146-53. (コホート)

DD2 膵癌を診断するための次のステップ

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？

ステートメント

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のある膵管狭窄に対して ERCP の施行を提案する。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

CT、MRI、EUS などの画像検査法が進歩し、病理学的診断法として EUS-FNA が広く普及しつつある現在においては、膵癌の診断目的に ERCP を行う機会は減少してきている。しかしながら、膵管像の評価により治療方針が大きく変わりうる限局性自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP) や腫瘍形成性膵炎との鑑別や膵管像の評価に引き続いて行う膵液細胞診によつてのみ診断可能な膵上皮内癌の診断においては、ERP の重要性は非常に高い。膵癌の大部分は膵管上皮から発生する浸潤性膵管癌であるため、ほとんどの症例でなんらかの膵管像の変化が認められる。膵癌の典型的な内視鏡的逆行性膵管造影 (endoscopic retrograde pancreatography; ERP) 像は、主膵管の狭窄・閉塞と尾側膵管の拡張、狭窄部の分枝描出不良である (図 1)。ERP 像の評価による膵癌の診断成績は、ケースシリーズ研究では感度 70~91%¹⁻³⁾、1 編あるメタアナリシスでは統合感度 57.9%、統合特異度 90.6%と報告されている⁴⁾。膵管像を詳細に評価することは膵癌の診断に有用であるが、ERCP には高い侵襲性と急性膵炎を中心とした偶発症の発生という問題点もある。コホート研究による診断的 ERCP による急性膵炎の発生率は 0.7~11.8%⁵⁻⁸⁾、膵癌に限定した ERCP 後膵炎の発生率は 3.6~11.5%と報告されている^{9, 10)}。

AIP の診断において重要な ERP 所見は、全膵管長の 3 分の 1 以上を占める長い狭細像、狭細部より上流膵管の拡張なし (<5mm)、多発狭細像、主膵管狭細部からの分枝の派生である¹¹⁾。また、狭細部長 ≥ 3 cm、狭細部からの分枝の派生、狭細部より上流膵管の拡張が乏しい点が、膵癌と比較して AIP で有意に高頻度に認められる所見であり、膵癌との鑑別診断に有用と報告されている^{12, 13)}。MRCP は簡便かつ安全に膵管像の評価が可能な検査法であるが、限局性 AIP や腫瘍形成性膵炎と膵癌の鑑別において重要な狭窄部からの分枝膵管の派生を MRCP で評価することは不可能であり、AIP や腫瘍形成性膵炎の診断には ERP が必要である。

早期の膵癌 (Stage 0、I A) の中には CT、MRI、EUS では腫瘍として捉えることができず、EUS-FNA による検体採取が困難な症例も存在する。特に Stage 0 の上皮内癌については、限局性の主膵管狭窄が唯一の所見ということも多く、ERP による膵管像の詳細な評価と引き続いて行う膵液細胞診が診断には極めて重要である。バルーンカテーテル

を用いた ERP による分枝膵管を含めた膵管像の詳細な評価が小膵癌の診断に有用であるとの報告がある³⁾。また、膵上皮内癌の診断における内視鏡的経鼻膵管ドレナージ (endoscopic naso-pancreatic drainage; ENPD) カテーテルを用いた複数回の膵液細胞診の有用性が報告され、感度 72.2～100%と優れた診断成績が報告されている^{9, 14, 15)}。

委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
8%	92%	0%	0%	0%

明日への提言

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す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。

引用文献

1. Ralls PW, Halls J, Renner I, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in pancreatic disease: a reassessment of the specificity of ductal abnormalities in differentiating benign from malignant disease. Radiology 1980; 134: 347-352. (ケースコントロール)
2. Adamek HE, Albert J, Breer H, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography : prospective controlled study. Lancet 2000; 356: 190-193. (コホート)
3. Ikeda S, Maeshiro K, Ryu S, et al. Diagnosis of small pancreatic cancer by endoscopic balloon-catheter spot pancreatography: an analysis of 29 patients. Pancreas 2009; 38: e102-113. (ケースシリーズ)
4. Li H, Hu Z, Chen J, et al. Comparison of ERCP, EUS, and ERCP combined with EUS in diagnosing pancreatic neoplasms: a systematic review and meta-analysis. Tumour Biol 2014; 35: 8867-6674. (メタ)

5. Sherman S, Hawes RH, Rathgeber SW, et al. Post-ERCP pancreatitis: randomized, prospective study comparing a low- and high osmolality contrast agent. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 422-427. (コホート)
6. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 1-10. (コホート)
7. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-434. (コホート)
8. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis; a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 139-147. (コホート)
9. Mikata R, Ishihara T, Tada M, et al. Clinical usefulness repeated pancreatic juice cytology via endoscopic naso-pancreatic drainage tube in patients with pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2013; 48: 866-873. (ケースシリーズ)
10. Kimura H, Ohtsuka T, Matsunaga T, et al. Predictors and diagnostic strategies for early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective study. *Pancreas* 2015; 44: 1148-1154. (ケースシリーズ)
11. Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, et al. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicenter study. *Gut* 2011; 60: 666-670. (コホート)
12. Nishino T, Oyama H, Toki F, et al. Differentiation between autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma based on endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. *J Gastroenterol* 2010; 45: 988-996. (ケースコントロール)
13. Takuma K, Kamisawa T, Tabata T, et al. Utility of pancreatography for diagnosing autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2332-2337. (ケースコントロール)
14. Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma in situ. *Pancreas* 2012; 41: 523-529. (ケースシリーズ)
15. Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatol* 2018; 18: 61-67. (コホート)

図1 膵癌の ERP 像



膵体部に 3cm 長の主膵管狭窄があり、尾側膵管の拡張を認める。狭窄部からの分枝の派生は認められない。

ERP：内視鏡的逆行性膵管造影

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？

ステートメント

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

[推奨の強さ:弱い、エビデンスの確実性(強さ):C (弱)]

解説

膵癌の診断には画像診断が重要で、腹部超音波、CT、MRI、EUS などが施行される。

膵癌の診断において、PET は CT を組み合わせた PET/CT が優れているとされていて、感度は 90%、特異度は 76%と報告されている¹⁾。一方で PET は自己免疫性膵炎などでも陽性となることが知られている²⁾。

膵癌診断における PET と CT の比較に関して 1 編のメタ解析³⁾、3 編の患者集積研究のうち 2 編^{4)、5)} のいずれも PET と CT の診断能に差はないという結論であった。1 編の患者集積研究 (多施設前向き観察研究) では PET は CT に比し相対感度、特異度を改善したとされている⁶⁾。

メタ解析によると、PET の膵癌診断における感度/特異度は、91% (95%CI, 85-94%) / 72% (95%CI, 62-81%) で、CT の感度/特異度は、85% (95%CI, 80-90%) / 55% (95%CI, 44-64%) であった³⁾。また、3 編の患者集積研究では、それぞれ PET の正診率が 93.6%、CT の正診率は 88.6%⁴⁾、PET の感度/特異度が 100%/89%、CT の感度/特異度は 92%/52%⁵⁾、PET の感度/特異度が 92.7%/75.8%、CT の感度/特異度は 88.5%/70.6%⁶⁾ であった。

膵癌の診断において、PET は CT と同等の診断能を有しているものの、CT と比べ優位性は認められていない。腹部超音波、CT、MRI、EUS などの画像診断の次のステップとして PET を行う効果は乏しい。

さらに、PET は膵癌の確定診断がついていない場合には保険適応にはならない点や、放射線被曝が多い点や高額である点からも PET の有用性は低いと考えられる。

ただ、PET は CT と比べて他臓器転移の診断においては特異度が高く有用性が示されていることから、他臓器 (肺、腹膜、骨など) への転移が疑われる場合は、PET を行う効果について個々の患者で検討されるべきである。

明日への提言

膵癌診断において PET は CT と比較して同等の診断能で、優位性は認められなかった。

PET は高額な検査であり被曝の問題、保険適応の問題もある。ただ、PET は一期的に全身をスクリーニングできる検査であり、他臓器への転移が疑われる患者でのルーチンで

PETを行う費用対効果や、造影CTが適応外となる患者(造影剤アレルギー、気管支喘息、腎機能低下など)でのPET診断の有用性についての検討についてはPETの有用性を評価するうえで今後の課題と考えられる。

委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0%	12%	71%	3%	12%

引用文献

- 1) Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, et al. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2014;40:794-804. (メタ)
- 2) Kato K, Nihashi T, Ikeda M, et al. Limited efficacy of (18)F-FDG PET/CT for differentiation between metastasis-free pancreatic cancer and mass-forming pancreatitis. Clin Nucl Med. 2013;38:417-21. (患者集積)
- 3) Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, et al. Imaging Tests for the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma A meta-analysis. Pancreas 2016;45:789-795. (メタ)
- 4) Wang X, Yang F, Jin C, et al. The value of 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography on the pre-operative staging and the management of patients with pancreatic carcinoma. Hepato-Gastroenterology 2014;61:2102-2109. (患者集積)
- 5) Ergul N, Gundogan C, Toprak H, et al. Role of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and management of pancreatic cancer; comparison with multidetector row computed tomography, magnetic resonance imaging and endoscopic ultrasonography. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol 2014;33:159-164. (患者集積)
- 6) Ghaneh P, Hanson R, Titman A, et al. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. Health Technol Assess. 2018 ;22:1-114. (患者集積)

DD3 確定診断

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？

ステートメント

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。

【推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）】

解説文

膵癌と炎症性腫瘍やその他の膵腫瘍との鑑別診断は、治療方針の決定のために極めて重要であるが、画像診断のみで鑑別を行うことは必ずしも容易ではない。実際に画像診断で膵癌が疑われ膵頭十二指腸切除術を行った症例の中で、10.7%は慢性膵炎などの良性疾患だったとの報告もある¹⁾。

膵癌の病理診断法としては、日常診療において EUS-FNA、ERCP 下膵液細胞診、経皮膵腫瘍生検などが行われている。これらのうち EUS-FNA は最も高い感度、特異度を有している検査法であり、診断能に関するメタアナリシスでは pooled sensitivity が 0.85 (95% CI: 0.84-0.86) ~ 0.89 (95% CI: 0.88-0.90)、pooled specificity が 0.958 (95% CI: 0.946-0.967) ~ 0.98 (95% CI: 0.97-0.99) と報告されている²⁻⁵⁾。EUS-FNA は診断能の高さから病理診断法として第一に選択されるべき検査法といえる。また CT や MRI などの画像診断と EUS-FNA を併用することにより、より高い感度と特異度で膵癌を診断できることが報告されている⁶⁻⁷⁾。EUS-FNA の偶発症の頻度に関しては全体で 0-10.5%⁵⁾、腹膜播種の頻度は 2.2%であった⁸⁾。

ERCP 下膵液細胞診は、経乳頭的に得られた膵液検体を用いた病理診断法である。EUS-FNA に比べ膵癌診断の感度は低く、山口らの報告では膵液細胞診で感度 21.3%、擦過細胞診で感度 48.8%であった⁹⁾。その一方で早期の膵癌診断においては高い診断能が報告されている。木村らは早期の膵癌 (stage 0-I) における膵液細胞診の感度は 65%と比較的高いことを報告した¹⁰⁾。また飯星らは ENPD 留置下複数回膵液細胞診 (SPACE) の感度は 100%、特異度 83.3%、正診率 95%と ENPD 留置下複数回膵液細胞診 (SPACE) の有用性を報告している¹¹⁾。南らはさらに膵上皮内癌の診断において膵液細胞診の感度が 76.5%、ENPD 留置下複数回膵液細胞診 (SPACE) を行うことで 84.6%と良好な成績を報告した¹²⁾。ERCP の偶発症としては急性膵炎の頻度が 2.9-6.8%であり^{9,12,13)}、ERCP 施行の際には十分な注意が必要である。

経皮膵腫瘍生検には、組織採取法別に超音波ガイド下や CT ガイド下などの体外式組織採取法がある。超音波ガイド下生検法の感度は 77.9-99.4%、正診率は 81.7-99.4%、CT ガイド下生検法の感度は 78.6-100%、正診率は 82-98.3%と報告されており¹⁴⁻¹⁸⁾、EUS-FNA と同等の高い診断能を有していた。しかし腹膜播種の発生頻度は EUS-FNA で

2.2%、経皮生検で16.3%と経皮生検で有意に頻度が高く⁸⁾、切除が可能な膵癌症例においてはEUS-FNAが推奨される。

委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
41%	56%	0%	0%	3%

<明日への提言>

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¹³⁾。

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、腹膜播種リスクを伴う手技であることにも留意する必要がある、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。

引用文献

1. Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, et al. Pancreaticoduodenectomy(Whipple Resections) in Patients Without Malignancy . The American Journal of Surgical Pathology 2003; 27(1): 110-120. (ケースシリーズ)
2. Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, et al. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. BMC Gastroenterology 2016; 16: 108. (メタ)
3. Hewitt MJ, Mcphail MW, Possamai L, et al. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. Gastrointestinal Endoscopy 2012; 75(2):319-331. (メタ)

4. Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, et al. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass? *Pancreas* 2013; 42: 20-26. (メタ)
5. Chen G, Liu S, Zhao Y, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer : A meta-analysis. *Pancreatology* 2013; 13: 298-304. (メタ)
6. B A Brunson, R Hawes, B Hoffman, et al. Poor' real-life' negative predictive value of cross-sectional imaging in obstructive jaundice. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28(7): 385-390 (ケースシリーズ)
7. Somashekar GK, Li F, Bhattacharya A, et al. Differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from other neoplastic solid pancreatic lesions: a tertiary oncology center. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015; 81(2): 370-379. (ケースシリーズ)
8. Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointestinal endoscopy* 2003; 58(5): 690-695. (横断)
9. Yamaguchi T, Shirai Y, Nakamura N, et al. Usefulness of Brush cytology combined with pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 2012; 41(8): 1225-1229. (ケースシリーズ)
10. Kimura H, Ohtsuka, Matsunaga T, et al. Predictors and diagnostic strategies for early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2015; 44(5): 1148-1154.
11. Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 2012; 41(4): 523-529. (ケースシリーズ)
12. 南 智之、花田 敬士, 平野 巨通, 他. 膵上皮内癌の診断. *膵臓* 2017; 32: 50-55. (ケースシリーズ)
13. Matsumoto K, Takeda Y, Harada K, et al. Effect of pancreatic juice cytology and/or endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for pancreatic tumor. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 29: 223-227. (ケースシリーズ)
14. John David Horwhat, MD, Erik K. Paulson, MD, Kevin McGrath, MD, et al. A randomized comparison of EUS-guided FNA versus CT or US-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions. *Gastrointestinal endoscopy* 2006; 63(7): 966-975. (ランダム)

15. Kahriman G, Ozcan N, Dogan S, et al. Percutaneous ultrasound-guided core needle biopsy of solid pancreatic masses: results in 250 patients. Journal of clinical ultrasound 2016; 44: 470-473. (ケースシリーズ)
16. M.-Y. Hsu, K.-T. PAN, C.-M. Chen, et al. Trans-organ versus trans-mesenteric computed tomography-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of pancreatic masses: Feasibility and safety. Clinical Radiology 2014; 69: 1050-1055. (ケースシリーズ)
17. M.-Y. Hsu, K.-T. PAN, C.-M. Chen, et al. CT-guided percutaneous core-needle biopsy of pancreatic masses: comparison of the standard mesenteric/retroperitoneal versus the trans-organ approaches. Clinical Radiology 2016; 71:507-512. (ケースシリーズ)
18. D' Onofrio M, Robertis RD, Barbi E, et al. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle aspiration of solid pancreatic neoplasms: 10-year experience with more than 2000 cases and a review of the literature. European Radiology 2016; 26: 1801-1807 (ケースシリーズ)

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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

解説

各種画像検査にて膵腫瘍が認められる場合には、それが充実性病変であれば、通常型膵癌であることを念頭に入れ精査を行う必要がある。膵充実性病変は通常型膵癌以外に自己免疫性膵炎などの炎症性膵疾患や膵神経内分泌腫瘍などのその他の膵腫瘍の可能性があるため、治療方針を決定する上でそれらの鑑別診断を行うことが重要となる。EUS-FNA は保険収載された診断手技であり、画像診断のみで鑑別診断困難な膵腫瘍に対する病理診断を可能とする。しかし、EUS-FNA は十分に普及しているとは言い難く、施行可能な施設が限られるという欠点や検査者間での診断能格差が懸念される。また、病理医が EUS-FNA 検体を用いた検鏡に慣れているかどうかに関しても診断能に大きく影響する因子である。

膵癌診断に対する EUS-FNA の診断能に関する 3 本のメタアナリシスの pooled sensitivity は 89-92%、pooled specificity は 96-96.5%、診断オッズ比は 125.2-168.3 であった¹⁻³⁾。このように、報告レベルでは EUS-FNA の感度および特異度はともに高く、膵癌とそれ以外の膵腫瘍の鑑別診断に有用な検査法であると考えられる。しかし、それでも診断感度には限界があり、false positive 症例も少なからず存在する。膵腫瘍に対する EUS-FNA は CT や MRI などによる画像診断が十分なされた上での実施が望ましく、画像診断と相補的に用いられるべき診断手技である。画像診断と EUS-FNA の病理学的診断に discrepancy が認められるケースもある。そのような場合、再度 EUS-FNA を実施するかどうかについては個々の症例で十分に検討した上で判断する必要がある。

EUS-FNA の診断能向上を目的として手技および病理診断方法に関する様々な研究がなされている。穿刺針においても形状や素材に改良が進められている。EUS-FNA で使用する穿刺針のうち、膵癌診断において 22-gauge 針と 25-gauge 針を比較した質の高いメタアナリシスがある⁴⁾。それによると、22-gauge 針では感度 85%、特異度 100%であったのに対し、25-gauge 針では感度 93%、特異度 97%であり、感度において有意差を認めた ($P=0.0003$)。最近では側孔付穿刺針をはじめとする組織診断を目的とした穿刺針の開発により、従来の穿刺針と比較し質の高い組織検体を得ることができるようになった⁵⁾。

6)。

偶発症に関して検討した 15 本の報告を用いたメタアナリシスでは、偶発症発生率は 1.99%(35/1760)であり、内容としては主に腹痛、膵炎、血腫、出血、発熱、腹部不快感が挙げられている³⁾。膵嚢胞性病変に対する EUS-FNA は嚢胞液漏出に伴う嚢胞性病変の腹膜播種が危惧されるため、本邦では原則適応外とされている。したがって、嚢胞を伴う膵腫瘍に対して EUS-FNA を行う際は、嚢胞部を穿刺しないよう注意する必要がある。一方、膵充実性病変においても低頻度ではあるが穿刺経路に Needle tract seeding が生じ得る。15 例の EUS-FNA による Needle tract seeding 症例について纏めた最近の報告では、15 例中 12 例においては膵癌診断に対する EUS-FNA 後に発生しており、発生部位としては胃体上部後壁の頻度が高かった⁷⁾。したがって、膵体尾部腫瘍に対して経胃的なアプローチで EUS-FNA を行う際には Needle tract seeding が起こる可能性について注意が必要である。

画像的に膵癌確定と考えられる病変に対して EUS-FNA を実施するかどうかについては専門家においても意見の別れるところである。但し、治療方針に影響を与える可能性がある場合は EUS-FNA の意義は高くなる。例えば、切除可能例において不必要な手術が回避される可能性がある。逆に、手術の方針が決まっている切除可能膵癌に対しては必ずしも治療前に病理学的な確定診断を得る必要はない。とくに膵体尾部癌では、EUS-FNA を行わないことにより、それに伴う偶発症や Needle tract seeding が起こり得る可能性を回避することができる。一方、切除不能例では適切な薬物治療の選択を目的とした組織診断が必要であるため、EUS-FNA を行うことが強く勧められる。このように、膵癌を疑う症例においては、切除可能例と切除不能例で EUS-FNA 実施に対する推奨の強さが異なる。

抗血栓薬中止困難例、EUS による腫瘍描出不能例、穿刺経路に介在血管が存在する症例などの EUS-FNA 施行不能例は少なからず存在する。EUS-FNA 以外の病理診断法として、ERCP 下膵液細胞診、十二指腸や胆管浸潤部の生検、肝転移巣の生検、胆汁細胞診などがあり、個々の症例に合わせて病理診断方法を上手く使い分けることが重要である。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
18%	78%	0%	0%	3%

明日への提言

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ることが重要である。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

開発が注目されており、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くるものと考えられる。

引用文献

1. Chen J, Yang R, Lu Y, et al. [Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for solid pancreatic lesion: a systematic review.](#) J Cancer Res Clin Oncol. 2012; 138: 1433-41. (メタ)
2. Chen G, Liu S, Zhao Y, et al. [Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer: a meta-analysis.](#) Pancreatology. 2013; 13: 298-304. (メタ)
3. Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, et al. [Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies.](#) BMC Gastroenterol. 2016; 16: 108. (メタ)
4. [Madhoun MF](#), [Wani SB](#), [Rastogi A](#), et al. The diagnostic accuracy of 22-gauge and 25-gauge needles in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: a meta-analysis. [Endoscopy.](#) 2013; 45: 86-92. (メタ)
5. Kamata K, Kitano M, Yasukawa S, et al. [Histologic diagnosis of pancreatic masses using 25-gauge endoscopic ultrasound needles with and without a core trap: a multicenter randomized trial.](#) Endoscopy. 2016; 48: 632-8. (ランダム)
6. Bang JY, Hebert-Magee S, Navaneethan U, et al. [Randomized trial comparing the Franseen and Fork-tip needles for EUS-guided fine-needle biopsy sampling of solid pancreatic mass lesions.](#) Gastrointest Endosc. 2018; 87: 1432-8. (ランダム)
7. Minaga K, Takenaka M, Katanuma A, et al. [Needle Tract Seeding: An Overlooked Rare Complication of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration.](#) Oncology. 2017; 93(Suppl 1): 107-12. (レビュー)

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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

解説

膵癌が疑われる症例において、腹部 CT、腹部 MRI、EUS などの画像診断の結果、腫瘍はみられないが膵管の異常所見（限局的な狭窄、口径不同など）が認められる場合がある。腫瘍を認めないため EUS-FNA による診断は困難であり、このような場合、近年主に国内から ERCP を用いた複数回の膵液細胞診によって悪性の診断が確定し、外科的治療の結果、早期の膵癌と最終診断された症例報告が散見されている¹⁻⁴。多くは Stage 0 膵癌であり、5 年生存率が約 85%と長期予後が期待されている⁵。

Stage 0 膵癌の診断においては、ERCP を用いた膵液細胞診、特に内視鏡的経鼻膵管ドレナージ（endoscopic nasopancreatic drainage；ENPD）を留置した複数回の膵液細胞診は Iiboshi ら⁶により術前診断における有用性が報告されて以降、近年では serial pancreatic-juice aspiration cytologic examination；SPACE と呼称され⁷、有用であった症例が報告されている⁸⁻¹⁰。また、Stage 0 膵癌における膵液細胞診の感度は 72.2-76.5%と報告されており、診断に有用である^{11, 12}。さらに、腫瘍のない膵管狭窄症例に対する SPACE の成績に関しては、感度 82.4%、特異度 100%、正診率 94.9%と高い有用性が示されている¹³。

一方で、膵液細胞診に伴う急性膵炎発症のリスクについての報告は少ないが、腫瘍のない膵管狭窄症例に対する SPACE 施行時の膵炎発症頻度は 6.8%と報告されており¹³、診断的 ERCP 時の膵炎発症頻度と同等と推測されており、SPACE を施行するかどうかの判断は慎重に行う必要がある。患者に対して、診断の確定が可能となる一方で、急性膵炎のリスクがあることを事前に十分説明し、内容を理解の上同意が得られた場合にのみ施行することが必要である。患者が ERCP を希望しない場合は、腹部 CT、腹部 MRI（MRCP）、EUS など侵襲の少ない方法を用いた慎重な経過観察が求められる。

また、SPACE は ERCP の関連手技、および膵液細胞診に豊富な経験を有する胆膵内視鏡医、外科医、放射線科医、細胞診断士、病理医などが在籍し、かつ検査後膵炎が発生した際にも万全の対応が可能な施設でのみ施行すべきである。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
6%	91%	0%	0%	3%

明日への提言

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 回とばらつきがみられる 6) 14)。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 15)、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が低率であったとの報告がみられる 16)。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（図 1）、標準化を目指したエビデンスの構築が求められる。

引用文献

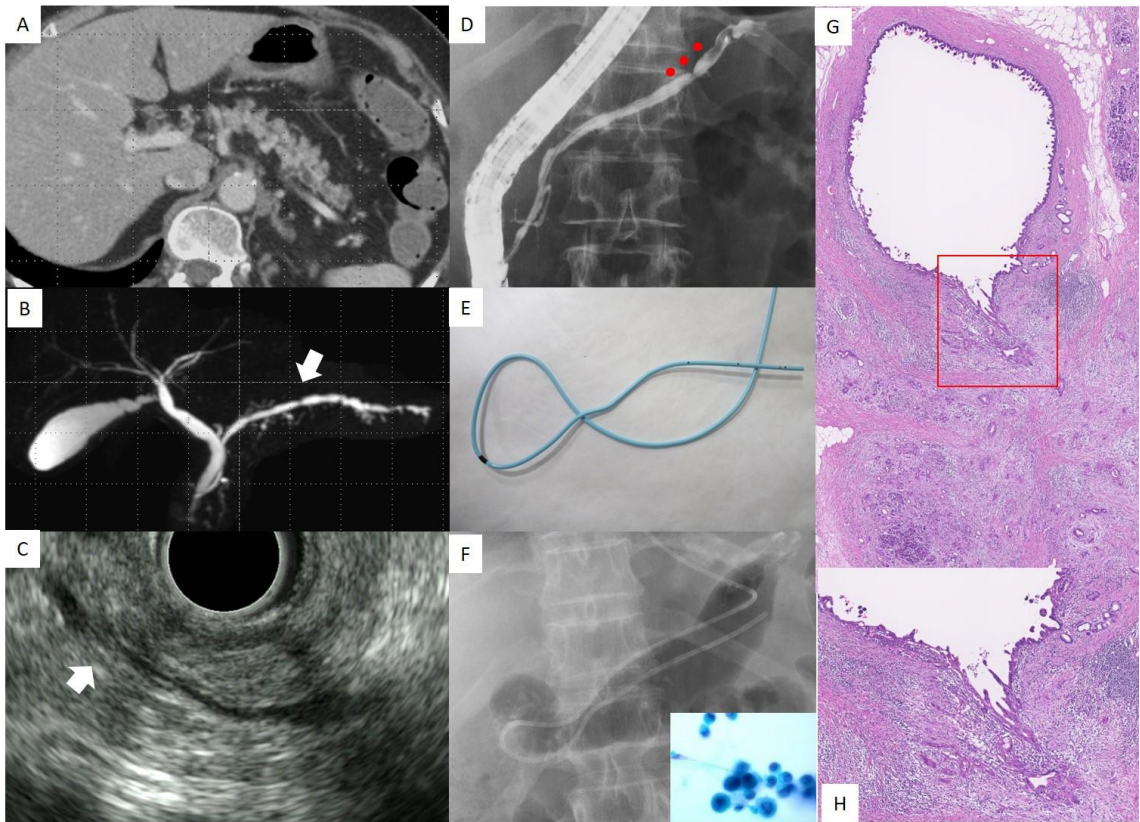
1. 菊山 正隆, 花田 敬士, 植木 敏晴. 膵体部高度脂肪化を CT にて確認した膵上皮内癌の 3 例. 膵臓. 2015;30(4):626-632. (ケースシリーズ)
2. 進藤 浩子, 深澤 光晴, 高野 伸一, 他. 分枝型 IPMN に併存した膵上皮内癌の 1 例. 膵臓. 2014;29(4):742-748. (ケースレポート)
3. 前平 博充, 杉浦 禎一, 金本 秀行, 他. 周囲に線維化領域を形成した膵上皮内癌の 1 例. 膵臓. 2014;29(6):919-925. (ケースレポート)
4. Miyata T, Takenaka M, Omoto S, et al. A case of pancreatic carcinoma in situ diagnosed by repeated pancreatic juice cytology. Oncology 2017; 93 (suppl 1) :98-101 (ケースレポート) .
5. Egawa Shinichi, Toma Hiroki, Ohigashi Hiroaki, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry;

- 30th Year Anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas*. 2012;41(7):985-992 (横断) .
6. Iiboshi T., Hanada K., Fukuda T., et al. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma in situ. *Pancreas*. 2012;41(4):523-529. (横断)
7. Satoh T., Kikuyama M., Kawaguchi S., Kanemoto H., Muro H., Hanada K. Acute pancreatitis-onset carcinoma in situ of the pancreas with focal fat replacement diagnosed using serial pancreatic-juice aspiration cytologic examination (SPACE). *Clin J Gastroenterol*. 2017;10(6):541-545. (ケースレポート)
8. 前平 博充, 杉浦 禎一, 金本 秀行, 他. 周囲に線維化領域を形成した膵上皮内癌の1例. *膵臓*. 2014;29(6):919-925. (ケースレポート)
9. Kato Shin, Zakimi Moriya, Yamada Koki, et al. Efficacy of repeated cytology of pancreatic juice obtained by endoscopic nasopancreatic drainage tube for early diagnosis of pancreatic cancer: a case series including a case of carcinoma in situ. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2015;8(4):240-246. (ケースシリーズ)
10. 大坪 公士郎, 毛利 久継, 山下 要, 他. EUSによる主膵管狭窄と尾側膵管拡張を契機に連続膵液細胞診にて診断された膵内多発癌の1切除例. *日本消化器病学会雑誌*. 2017;114(4):700-709. (ケースレポート)
11. 花田 敬士, 南 智之, 岡崎 彰仁, 他. 【ERCPのエキスパートを目指して】 経乳頭的胆管・膵管生検と細胞診. *消化器内視鏡*. 2017;29(5):847-852. (横断)
12. Kanno A., Masamune A., Hanada K., et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatology*. 2017. (横断)

13. 南 智之, 花田 敬士, 平野 巨通, 他. 【膵癌の早期診断最前線】 膵上皮内癌の診断.
膵臓. 2017;32(1):50-55. (横断)
14. Mikata R, Ishihara T, Tada M, et al. Clinical usefulness of repeated pancreatic juice cytology
via endoscopic naso-pancreatic drainage tube in patients with pancreatic cancer. J Gastroenterol.
2012; 48:866-73. (横断)
15. 佐々木健司, 杉山佳代, 神田真規, 他. 内視鏡的経鼻膵管ドレナージ留置下膵液細胞
診における膵上皮内腫瘍性病変の鑑別. J. Jpn. Soc. Clin. Ctrol 2017: 56: 1-8. (横断)
16. Mouri T, Sasaki T, Serikawa M, et al. A comparison of 4-Fr with 5-Fr endoscopic nasopancreatic
drainage catheters: A randomized controlled trial. J Gastroenterol Hepatol 2016: 31: 1783-1789.
(ランダム)

図 1: 膵管の異常を契機に SPACE により診断された Stage IA 膵癌 (80 才代 女性)

造影 CT (A) では主膵管の軽度拡張を認めるが、明らかな腫瘍性病変は認めない。腹部 MRI (MRCP) (B) では、膵体部主膵管の軽度の狭窄 (白矢印)、口径不同を認める。EUS (C) では、MRCP で指摘された部位に一致して主膵管の狭窄 (白矢印) を認めるが、明らかな腫瘍性病変は認めない。微小な膵癌を疑い、十分な説明と同意ののち、ERCP (D) を施行したところ、MRCP で指摘された部位に狭窄を認め、尾側膵管内に異動する欠損像がみられたため、5Fr. ENPD 用カテーテル (E) (ガドリウスメディカル社製) を膵管内に留置し (F)、SPACE を施行した。その結果、腺癌と診断されたため (F)、膵体尾部切除が施行された。膵体部の狭窄を挟んで (D 赤丸)、主膵管内に進展する 5mm 大の浸潤癌を認めた (G, H)。



- 1. 診断法 (Diagnosis) (D)
- 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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

解説

膵癌と診断された場合、コンピュータ断層法 (Computed Tomography: CT) が病期分類 (TNM 分類) と resectability (切除可能性) の診断法として推奨されるかを検討した。膵癌の病期診断と resectability の判断には局所浸潤 (動脈・門脈・静脈) : T 因子と遠隔転移: N 因子・M 因子の評価が不可欠である。これらの評価法には造影 MDCT・造影 MRI・EUS・PET などがあるが、診断能が高く侵襲性と有害事象が少ないほど推奨される診断法と考えられる。造影 MDCT は検査装置の普及率や客観性の高さなどから、膵癌と診断後の病期診断と resectability の評価方法として最も多用されている検査方法であり、その診断能と侵襲性・有害事象を検討し有用性について評価を行った。

T 因子の診断能に関して、メタアナリシス 4 件 1)-4)、システマティックレビュー 2 件 5)6)、症例集積 7 件 7)-13) の報告を検討した。T 因子は腫瘍径や膵外への局所進展によって判定されるが、このうち特に T 因子の画像評価で重要視されるのは脈管浸潤であり、4 件のメタアナリシスによると造影 MDCT の感度/特異度は 58-85% / 81-97% 1)-4) であった。その脈管浸潤も動脈系・門脈系の別で診断能を評価した報告があり、門脈浸潤に関しての感度/特異度は 52-80% / 76.2-96% 10)-12) であった。ほか、神経叢浸潤に関する報告では感度/特異度は 100% / 83% 13) であった。

また、2 名以上の判読医で判定した場合には、判読医間で診断能の不一致を認めることもあった 1) 7)-9)。

N 因子の診断能に関して、メタアナリシス 1 件 4)、システマティックレビュー 1 件 14)、症例集積 2 件 9) 10) の報告を検討した。メタアナリシス・システマティックレビューの結果では、リンパ節転移に関しての造影 MDCT/CT の感度/特異度は 24-25% / 86-88% で、感度には問題があることが報告されている。

M 因子の診断能に関して、システマティックレビュー 1 件 6)、症例集積 4 件 8) 15)-17)、症例対照 2 件 18) 19) の報告を検討した。転移の最終診断を、転移巣の病理所見をもとに診断した報告と、経時的变化によって診断した報告とがあった。診断能は転移部位によって成績が異なり、転移部位別にみると、感度が良好なのは肺転移で 100% 19) であった。肝転移は感度/特異度は 48.4-60% / 77.8-94.2% 15) 16) 19) であるが、撮像方法によって成績が異なり、経動脈性門脈造影下 CT (CT during arterial portography: CTAP) ・肝動脈造影下 CT (CT during hepatic arteriography: CTHA) を併用すると感

度/特異度は 94.2% / 82.7%と感度が向上した 15)。感度が極めて低かったのは骨転移の診断で 20%であったが、それ以外の遠隔転移に関しては感度・特異度は 57-88% / 42-93.5%と比較的良好な成績であった 6)8)17)-19)。また T 因子と同様に判読医が複数いた場合には判読医間で診断能に不一致を認めることがあった 8)17)。

これら脈管浸潤、リンパ節転移、遠隔転移などの診断によって resectability (切除可能: Resectable、切除可能境界: Borderline resectable、切除不能: Unresectable) は評価されるが、結果として resectability の診断能そのものに関してメタアナリシス 1 件 4)、システマティックレビュー 1 件 6)、症例集積 8 件 7)-10)20-23)の報告を検討した。メタアナリシスとシステマティックレビューでは感度/特異度は 68-90% / 69-89%であり、判読医が複数いた場合には判読医間で診断能に不一致を認めることがあった 7)-9)20)21)。

有害事象に関しては、症例集積 10 件 24)-33)の報告を検討した。造影 MDCT または造影 CT において、対象を膵癌に限定した報告は無かったため、検査全般を対象とした有害事象について検討した。造影剤による有害事象で発現頻度が高いのは即時型の有害事象で、0.6-14.3%に認められた 24)-33)。消化器症状 0.10-1.85% 25)26)・呼吸器症状 0.69% 25)・循環器症状 0.1% 25)などが主であり、いずれもほとんどが軽症であったが 25)26)、0.04-2%では処置・治療を要する重篤な有害事象も発現していた 24)25)27)28)。検査後 1 時間以上経過してから発現する遅発性の有害事象は 0.8-14.3%に認められたが 29)-33)、自然治癒する皮膚症状がほとんどであった。今回の検討では死亡例は認めなかった。

被曝による有害事象に関しては長期的かつ繰り返し撮像した症例の検討しか報告が無く、またコストに関して検討した報告は無かったため、この 2 点については本稿では検討は行わなかった。

委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
97%	3%	0%	0%	0%

明日への提言

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。

引用文献

1. Zhao WY, Luo M, Sun YW, et al. Computed tomography in diagnosing vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 457-64.
2. Zhang Y, Huang J, Chen M, et al. Preoperative vascular evaluation with computed tomography and magnetic resonance imaging for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatology* 2012; 12: 227-33.
3. Li AE, Li BT, McCormick S, et al. Diagnostic Accuracy of Imaging Modalities in the Evaluation of Vascular Invasion in Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *World J Oncol* 2013; 4: 74-82.
4. 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.
5. Yang R, Lu M, Qian X, et al. Diagnostic accuracy of EUS and CT of vascular invasion in pancreatic cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 2077-86.
6. Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, et al. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Pancreas* 2016; 45: 789-95.
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: 310-6.
8. Koelblinger C, Ba-Ssalamah A, Goetzinger P, et al. Gadobenate dimeglumine-enhanced 3.0-T MR imaging versus multiphasic 64-detector row CT: prospective evaluation in patients suspected of having pancreatic cancer. *Radiology* 2011; 259: 757-66.
9. Chen FM, Ni JM, Zhang ZY. Presurgical Evaluation of Pancreatic Cancer: A Comprehensive Imaging Comparison of CT Versus MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206: 526-35.
10. Furukawa H, Uesaka K, Boku N. Treatment decision making in pancreatic adenocarcinoma: multidisciplinary team discussion with multidetector-row computed tomography. *Arch Surg* 2008; 143: 275-80.

11. Teramura K, Noji T, Nakamura T, et al. Preoperative diagnosis of portal vein invasion in pancreatic head cancer: appropriate indications for concomitant portal vein resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 643-649.
12. Marinelli T, Filippone A, Tavano F, et al. A tumour score with multidetector spiral CT for venous infiltration in pancreatic cancer: influence on borderline resectable. *Radiol Med* 2014; 119: 334-42.
13. Mochizuki K, Gabata T, Kozaka K, et al. MDCT findings of extrapancreatic nerve plexus invasion by pancreas head carcinoma: correlation with en bloc pathological specimens and diagnostic accuracy. *Eur Radiol* 2010; 20: 1757-67.
14. Tseng DS, van Santvoort HC, Feghali S, et al. Diagnostic accuracy of CT in assessing extra-regional lymphadenopathy in pancreatic and peri-ampullary cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014; 23: 229-35.
15. Ikuta Y, Takamori H, Ikeda O, et al. Detection of liver metastases secondary to pancreatic cancer: utility of combined helical computed tomography during arterial portography with biphasic computed tomography-assisted hepatic arteriography. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1241-6.
16. Holzapfel K, Reiser-Erkan C, Fingerle AA, et al. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and multidetector-row CT in the detection of liver metastases in patients operated for pancreatic cancer. *Abdom Imaging* 2011; 36: 179-84.
17. Jensen CT, Vicens-Rodriguez RA, Wagner-Bartak NA, et al. Multidetector CT detection of peritoneal metastases: evaluation of sensitivity between standard 2.5 mm axial imaging and maximum-intensity-projection (MIP) reconstructions. *Abdom Imaging* 2015; 40: 2167-72.
18. Eilersen P, Epelboym I, Winner MD, et al. Positron emission tomography (PET) has limited utility in the staging of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1441-4.
19. Matsumoto I, Shirakawa S, Shinzaki M, et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not aid in diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 712-8.
20. Zhang L, Zhang ZY, Ni JM, et al. Prediction of Vascular Invasion Using a 3-Point Scale Computed Tomography Grading System in Pancreatic Ductal

- Adenocarcinoma: Correlation With Surgery. J Comput Assist Tomogr 2017; 41: 394-400.
21. Zamboni GA, Kruskal JB, Vollmer CM, et al. Pancreatic adenocarcinoma: value of multidetector CT angiography in preoperative evaluation. Radiology 2007; 245: 770-8.
 22. Yu Y, Guo M, Han X. Comparison of multi-slice computed tomographic angiography and dual-source computed tomographic angiography in resectability evaluation of pancreatic carcinoma. Cell Biochem Biophys 2014; 70: 1351-6.
 23. Iscanli E, Turkvatan A, Bostanci EB, et al. Assessment of surgical resectability of pancreatic adenocarcinomas with multidetector computed tomography: what are the possibilities and problems?. Turk J Gastroenterol 2014; 25: 416-23.
 24. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, et al. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. AJR Am J Roentgenol 2008; 191: 409-15.
 25. 白子隆志, 加藤雅康, 久保田忍. 他. 当院における造影 CT 検査時のアナフィラキシーの現状と対応. 日救急医学会中部誌 2016; 12: 9-13.
 26. 恵泰憲, 古閑理恵子, 石井美佳. 他. 非イオン性ヨード造影剤イオメロン 350 注およびイオメロン 350 注シリンジ(イオメプロール)の使用成績調査結果. 映像情報 Med 20012; 44: 776-85.
 27. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. Radiology 1990; 175: 621-8.
 28. 藤川大朗, 岡崎真悟, 安田浩司, 他. 造影 CT 検査における非イオン性造影剤の副作用について 副作用報告書からの解析. 旭川厚生病医誌 2012; 22: 58-62.
 29. 宮本裕二, 建井務, 一島茂樹, 他. 非イオン性造影剤による遅発性発疹について. 日本医放会誌 1990; 50: 295-7.
 30. 小林利毅, 岩田美郎, 松山正也, 他. 非イオン性ヨード系造影剤(イオメロン)の CT 検査における遅発性副作用調査 造影剤非使用群を対照とした神奈川地区多施設共同研究. 映像情報 Med 1999; 31: 1071-6.
 31. Hosoya T, Yamaguchi K, Akutsu T, et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors. Radiat Med 2000; 18: 39-45.
 32. Yoshikawa H. Late adverse reactions to nonionic contrast media. Radiolog 1992; 183: 737-40.

33. Loh S, Bagheri S, Katzberg RW, et al. Delayed adverse reaction to contrast-enhanced CT: a prospective single-center study comparison to control group without enhancement. *Radiology* 2010; 255: 764-71.

DSg1-2 腹部 MRI は膵癌の病期診断・resectability の評価に推奨されるか？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：弱い エビデンスの確実性（強さ）：B]

解説

腹部 MRI による膵癌の resectability を評価したメタ解析は 3 編ある⁽¹⁾⁻⁽³⁾。Treadwell らは、症例数が十分でないことから、有用性に関して言及していないが⁽²⁾、Bipat らは、膵癌の resectability 診断において造影 CT の感度は 81% (95%CI, 76-85%)、特異度は 82% (95%CI, 77-87%) であるのに対して、造影 MRI は、感度は 82% (95%CI, 69-91%)、特異度は 78% (95%CI, 63-87%) で、ほぼ同等であると報告した⁽³⁾。

膵癌の局所進展度診断 (T 診断) のうち、血管浸潤の診断能に関するメタ解析によると¹⁾、造影 CT の感度は 71% (95%CI, 64-78%)、特異度は 92% (95%CI, 89-95%) であるのに対して、造影 MRI の感度は 67% (95%CI, 59-74%)、特異度は 94% (95%CI, 91-96%) とほぼ同等であった^{(1), (4)-(11)}。(図 1)

リンパ節転移診断 (N 診断) における MRI の診断能は^{(8) (10) (11)}、造影 CT の感度は 75% (95%CI, 69-80%)、特異度は 75% (95%CI, 65-83%) であるのに対して、MRI の感度は 78% (95%CI, 71-83%)、特異度は 79% (95%CI, 71-86%) とほぼ同等であった。(図 2)

遠隔転移診断 (M 診断) における診断能は^{(10) (11)}、肝転移に限定した場合、造影 CT の感度は 81% (95%CI, 76-86%)、特異度は 87% (95%CI, 81-91%) であるのに対して、MRI の感度は 88% (95%CI, 83-91%)、特異度は 93% (95%CI, 90-95%) と同等であった。(図 3)

近年、肝細胞に特異的に取り込まれる superparamagnetic iron oxide (SPIO: Feridex®, Resovist®)⁽¹²⁾⁻⁽¹⁴⁾ や gadolinium ethoxybenzyl diethlenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA: Primovist®) を用いた造影 MRI により、転移性肝腫瘍の検出感度が向上した。Gd-EOB-DTPA は、ダイナミックスタディによる血流評価と 20 分以降の肝細胞造影相における肝転移の検出が可能で、膵癌の肝転移診断における有用性が期待されている。造影 CT と Gd-EOB-DTPA を用いた造影 MRI の肝転移診断能を検討したメタ解析によると、Gd-EOB-DTPA を用いた造影 MRI の肝転移診断の感度は、造影 CT の感度と比較して 1.29 倍 (95%CI=1.18-1.40, $P<0.001$) 高く、特異度は同等 (RR=0.97, 95%CI=0.91-1.04) であった⁽¹⁵⁾。Ito らは、造影 CT で手術可能と判断した膵癌症例 201 例において Gd-EOB-DTPA を用いた造影 MRI の肝転移検出能を検討したところ、肝転移 13 例 40 病変を新たに発見し、その感度は 77.5%、特異度は 94.7%、正診率は 90.2% と高い診断能を有することを報告した⁽¹⁶⁾。

また、拡散強調像 (diffusion weighted image :DWI) は、腫瘍部分の拡散係数 (apparent diffusion coefficient :ADC) が低下することを利用して、主腫瘍部の診断のみならず

遠隔転移の検出における有用性も期待されている。Halzapfel らは、造影 CT と DWI を用いた膵癌症例の肝転移診断能を比較したところ、造影 CT の感度は 53.3%、特異度は 77.8%であるのに対して、DWI の感度は 86.7%、特異度は 97.5%と DWI の肝転移診断能が高いことを報告した⁽¹⁷⁾。Jeon らも造影 CT で手術可能と判断した膵癌症例に対して DWI を施行したところ、新規の肝転移を発見し得たことから、その有用性を強調している⁽¹⁸⁾。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
3%	89%	3%	0%	5%

明日への提言

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(p1)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。

改ページ

[引用文献]

- 1) Zhang Y, Huang J, Chen M, Jiao LR. Preoperative vascular evaluation with computed tomography and magnetic resonance imaging for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2012;12:227-33. (メタ)
- 2) Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, Tipton K, Teitelbaum U, Jue J. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Pancreas*. 2016;45:789-95. (メタ)
- 3) Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Laméris JS, Stoker J. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29:438-45. (メタ)
- 4) 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;38:151-9. (ケースシリーズ)
- 5) Irie H, Honda H, Aibe H, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Shinozaki K, Yamaguchi K, Shimada M, Masuda K. Efficacy of three-dimensional fast imaging with steady

precession dynamic MR imaging in evaluating pancreatic ductal adenocarcinoma. Clin Imaging. 2001;25:50-6. (ケースシリーズ)

6) Lee JK, Kim AY, Kim PN, Lee MG, Ha HK. 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;73:310-6. (ケースシリーズ)

7) Nishiharu T, Yamashita Y, Abe Y, Mitsuzaki K, Tsuchigame T, Nakayama Y, Takahashi M. Local extension of pancreatic carcinoma: assessment with thin-section helical CT versus with breath-hold fast MR imaging--ROC analysis. Radiology. 1999;212:445-52. (ケースシリーズ)

8) Ramsay D, Marshall M, Song S, Zimmerman M, Edmunds S, Yusoff I, Cullingford G, Fletcher D, Mendelson R. Identification and staging of pancreatic tumours using computed tomography, endoscopic ultrasound and mangafodipir trisodium-enhanced magnetic resonance imaging. Australas Radiol. 2004;48:154-61. (ケースシリーズ)

9) Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Ginès MA, Real MI, Gilabert R, Quintó L, Trilla A, Feu F, Montanyà X, Fernández-Cruz L, Navarro S. 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. 2004;99:492-501. (ケースシリーズ)

10) Schwarz M, Pauls S, Sokiranski R, Brambs HJ, Glasbrenner B, Adler G, Diederichs CG, Reske SN, Möller P, Beger HG. Is a preoperative multidagnostic approach to predict surgical resectability of periampullary tumors still effective? Am J Surg. 2001;182:243-9. (ケースシリーズ)

11) Trede M, Rumstadt B, Wendl K, Gaa J, Tesdal K, Lehmann KJ, Meier-Willerssen HJ, Pescatore P, Schmoll J. Ultrafast magnetic resonance imaging improves the staging of pancreatic tumors. Ann Surg. 1997;226:393-405; discussion 405-7. (ケースシリーズ)

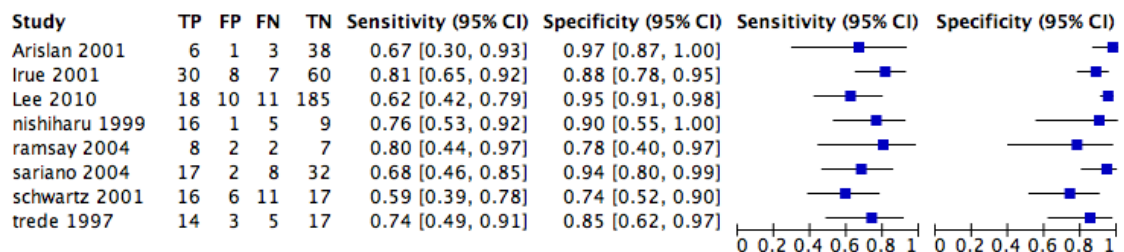
12) Müller RD, Vogel K, Neumann K, Hirche H, Barkhausen J, Stöblen F, Henrich H, Langer R. SPIO-MR imaging versus double-phase spiral CT in detecting malignant lesions of the liver. Acta Radiol. 1999;40:628-35. (ケースシリーズ)

13) Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, Downing S, Wilson D, Lodge JP, Prasad KR, Toogood GJ, Wyatt JL. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. Radiology. 2005;237:170-80. (ケースシリーズ)

- 14) Onishi H, Murakami T, Kim T, Hori M, Iannaccone R, Kuwabara M, Abe H, Nakata S, Osuga K, Tomoda K, Passariello R, Nakamura H. Hepatic metastases: detection with multi-detector row CT, SPIO-enhanced MR imaging, and both techniques combined. *Radiology*. 2006;239:131-8. (ケースシリーズ)
- 15) Vreugdenburg TD, Ma N, Duncan JK, Riitano D, Cameron AL, Maddern GJ. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31:1739-1749. (メタ)
- 16) Ito T, Sugiura T, Okamura Y, Yamamoto Y, Ashida R, Aramaki T, Endo M, Uesaka K. The diagnostic advantage of EOB-MR imaging over CT in the detection of liver metastasis in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2017;17:451-456. (ケースシリーズ)
- 17) Holzapfel K, Reiser-Erkan C, Fingerle AA, Erkan M, Eiber MJ, Rummeny EJ, Friess H, Kleeff J, Gaa J. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and multidetector-row CT in the detection of liver metastases in patients operated for pancreatic cancer. *Abdom Imaging*. 2011;36:179-84. (ケースシリーズ)
- 18) Jeon SK, Lee JM, Joo I, Lee DH, Ahn SJ, Woo H, Lee MS, Jang JY, Han JK. Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT. *Eur Radiol*. doi: 10.1007/s00330-017-5258-1. [Epub ahead of print] (ケースシリーズ)

図 1: 膵臓癌の血管浸潤診断における造影 CT と造影 MRI の感度と特異度

CT



MRI

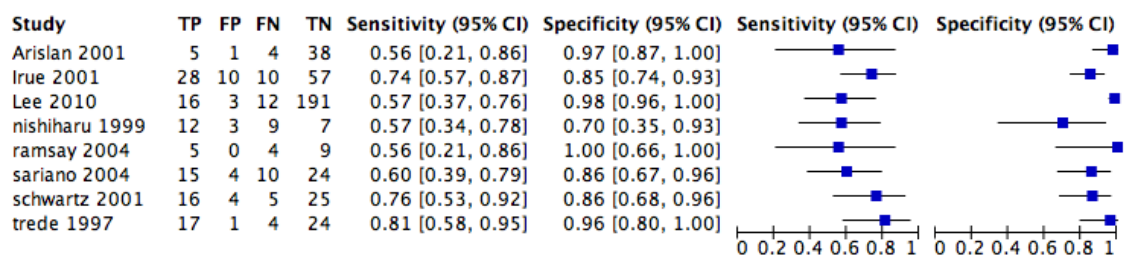
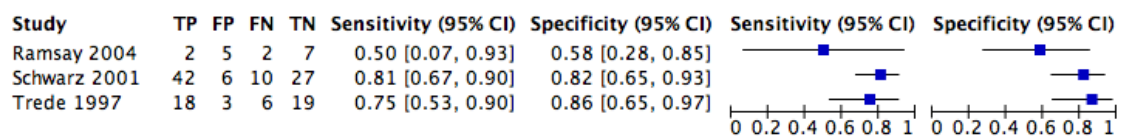


図 2: 膵臓癌のリンパ節転移診断における造影 CT と造影 MRI の感度と特異度

MRI



CT

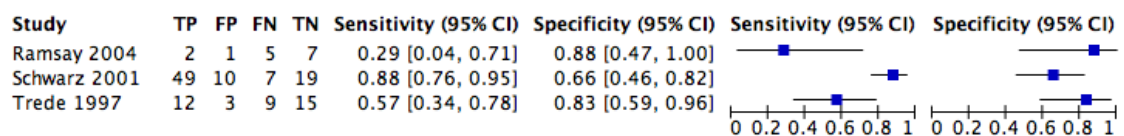
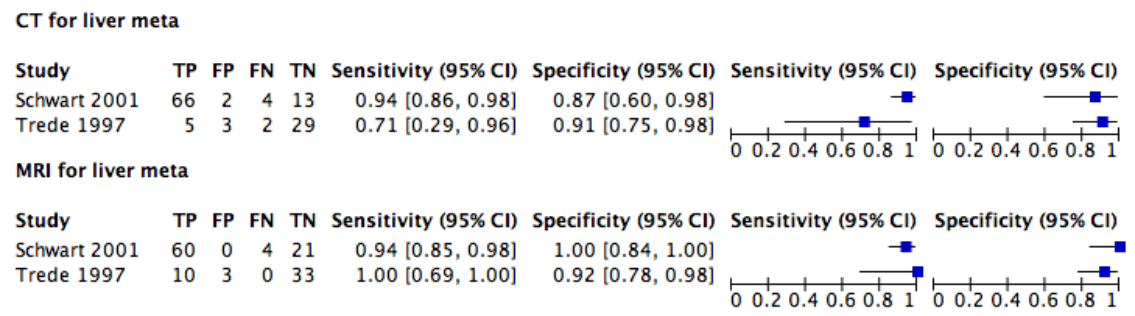


図 3： 膵臓癌の遠隔転移診断における造影 CT と造影 MRI の感度と特異度



DSg1-3 EUS は病期診断・Resectability の評価に推奨されるか？

ステートメント

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。

【推奨の強さ：弱い、エビデンス確実性：C（弱）】

解説

EUS による膵癌の T 因子診断能は、正診率 87%（67-91%）であり、CT（53.1%（41-86%））と比較すると有意に優れている¹⁻³⁾。具体的には、EUS による脈管浸潤診断の感度、特異度はそれぞれ 96%、85%で CT（89%、69%）に比べ優れていることが報告されている⁴⁾。特に門脈浸潤においては、EUS の感度、正診率はそれぞれ 95%、93%で腹部エコー（55%、67%）、CT（65%、74%）に比べ有用性が報告されている⁵⁾。また、造影ハーモニック法を用いることで門脈壁がより鮮明に描出できるため、EUS 単独（83%）に対して、造影を追加（100%）することにより、門脈浸潤診断率が向上したことも報告されている⁶⁾。一方で、上腸間膜動脈浸潤診断における EUS の感度、特異度はそれぞれ 17%、67%で CT（50%、100%）に比べ低いことが報告されている⁷⁾。N 因子に関しては、EUS では球状、低エコー、境界明瞭が転移性リンパ節の典型像である。これら所見を N 因子陽性とした場合、EUS の感度、特異度はそれぞれ 44%、93%で CT（33%、86%）に比べ高いことが報告されている⁶⁾。造影ハーモニック EUS において、転移性リンパ節は内部染色が不均一とした場合、その感度、特異度、正診率はそれぞれ 83%、91%、88%であったと報告されている⁸⁾。また、傍大動脈リンパ節に対する転移診断における EUS-FNA 診断の感度、特異度はそれぞれ 96.7%、100%と報告されている⁹⁾。また、EUS-FNA による腹水、肝転移における悪性度診断の感度は 82-94%と報告されている¹⁰⁻¹³⁾。

N 因子、脈管浸潤、Resectability 診断能を比較したメタアナリシス¹⁵⁾では、N 因子診断能（Receiver operating characteristic curve（ROC）曲線下面積）：CT（51%），EUS（79%）；脈管浸潤診断能（ROC 曲線下面積）：CT（91%），EUS（95%）；Resectability 診断能（ROC 曲線下面積）：CT（90%），EUS（94%）と EUS がすべてにおいて上回っている（表 1）。一方で、消化管と離れたリンパ節・遠隔転移評価には限界があるため、造影 CT に比べ劣る。したがって、EUS 単独による病期診断・Resectability の評価は推奨されず、造影 CT で確定できない場合に EUS 追加を考慮すべきである。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
6 %	86 %	3 %	0 %	6 %

明日への提言

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、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。

表 1

診断項目	N staging		脈管浸潤		Resectability	
	Pooled estimates	95%CI	Pooled estimates	95%CI	Pooled estimates	95%CI
EUS	8 studies; n=281		12 studies; n=441		6 studies; n=250	
Sensitivity	58%	44-70%	86%	70-94%	87%	63-96%
Specificity	85%	73-92%	93%	88-96%	89%	63-97%
PPV	81%	68-89%	88%	82-92%	86%	63-95%
NPV	64%	56-71%	90%	82-94%	88%	75-95%
AUC	79%	75-82%	95%	93-97%	94%	92-96%
CT	8 studies; n=272		12 studies; n=431		6 studies; n=280	
Sensitivity	24%	16-34%	58%	45-69%	90%	77-96%
Specificity	88%	77-94%	95%	89-98%	69%	41-87%
PPV	67%	52-79%	90%	78-95%	72%	53-85%
NPV	51%	43-59%	75%	69-81%	87%	78-93%
AUC	51%	47-56%	91%	88-93%	90%	87-92%

Nawaz H, et al. JOP. 2013 Sep 10;14(5):484-97 より引用改変

引用文献

1. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. Am J Roentgenol. 1998;170:1315-22. (コホート)
2. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. Ann Intern Med. 2004;141:753-63. (コホート)

3. Jemaa Y, Houissa F, Trabelsi S, et al. Endoscopic ultrasonography versus helical CT in diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Tunis Med.* 2008;86:346-9. (コホート)
4. Kulig J, Popiela T, Zaja CA, et al. The value of imaging techniques in the staging of pancreatic cancer. *Surg Endosc.* 2005;19:361-5. (コホート)
5. Sugiyama M, Hagi H, Atomi Y, et al. Diagnosis of portal venous invasion by pancreatobiliary carcinoma: value of endoscopic ultrasonography. *Abdom Imaging.* 1997;22:434-8. (コホート)
6. Imazu H, Uchiyama Y, Matsunaga K, et al: Contrast-enhanced harmonic EUS with a novel ultrasonographic contrast (Sonazoid) in the preoperative T-staging for pancreaticobiliary malignancies. *Scand J Gastroenterol* 45; 732-738: 2010. (コホート)
7. Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, et al. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg.* 1999;86. (コホート)
8. Miyata T, Kitano M, Omoto S, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for assessment of lymph node metastases in pancreatobiliary carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2016;22:3381-91. (コホート)
9. 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;84:467-75. (コホート)
10. 11. Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointest Endosc.* 1999;50:357-61. (コホート)
11. Hollerbach S, Willert J, Topalidis T, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of liver lesions: histological and cytological assessment. *Endoscopy.* 2003;35:743-9. (コホート)
12. TenBerge J, Hoffman BJ, Hawes RH, et al. EUS-guided fine needle aspiration of the liver: indications, yield, and safety based on an international survey of 167 cases. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:859-62. (コホート)

13. DeWitt J, LeBlanc J, McHenry L, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of solid liver lesions: a large single-center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1976-81. (コホート)
15. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, Khalid A, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. *JOP*. 2013;14:484-97 (メタ)
16. Mortensen MB, Frstrup C, Holm FS, et al. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 2005;37:146-53. (コホート)

DSg1-4 PET は膵癌の病期診断に推奨されるか？

ステートメント

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。

[推奨の強さ:弱い、エビデンスの確実性(強さ):C(弱)]

解説

膵癌の病期診断における PET と CT の比較に関して 1 編のメタ解析があり、T staging についてはエビデンスなし、N staging については判定不能(結論なし)、M staging について CT より特異度が高く有用であると結論されている¹⁾。M staging での PET の感度/特異度は 67% (95%CI:47-83%) / 100% (95%CI:95-100%) であった (CT の感度/特異度は 57% (95%CI:36-75%) / 91% (95%CI:81-97%))。また、3 編の患者集積研究では N staging、M staging とともに CT より有効²⁾、M staging について CT より有効だが特異度が低く限定的³⁾、M staging について CT と同等⁴⁾ という結果であった。

また、2 編の review から、N staging について、PET は CT に比べ優位性は認められず⁵⁾、M staging については CT より有効^{5, 6)} とされていて、PET の感度/特異度は 96%/78%、CT の感度/特異度は 91%/56%とされている⁶⁾ が、肝転移については感度がばらつく (22-88%)⁵⁾ とされている。

以上より、膵癌の病期診断において、PET は、M staging については CT に比べ特異度が高く診断能が高く、遠隔転移の診断に有用と考えられる。T staging および N staging については PET の優位性は認められない。

明日への提言

PET は保険収載されているが高額な検査である。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、手術にかかる費用との比較で PET の費用対効果が高いとされている^{7, 8)} 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。

委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行うわないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
5%	89%	3%	0%	3%

引用文献

- 1) Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, et al. Imaging Tests for the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma A meta-analysis. *Pancreas* 2016;45:789-795. (メタ)
- 2) Wang X, Yang F, Jin C, et al. The value of 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography on the pre-operative staging and the management of patients with pancreatic carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 2014;61:2102-2109. (患者集積)
- 3) Einersen P, Epelboym I, Winner MD, et al. Positron emission tomography (PET) has limited utility in the staging of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1441-1444. (患者集積)
- 4) Pappas SG, Christians KK, Tolat PP, et al. Staging chest tomography and positron emission tomography in patients with pancreatic adenocarcinoma: utility or futility? *HPB* 2014;16:70-74. (患者集積)
- 5) Wang XY, Yang F, Jin C, et al. Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*, 2014;20:15580-15589. (レビュー)
- 6) Jha P and Bijan B. PET/CT for pancreatic malignancy: potential and pitfalls. *J Nucl Med Technol* 2015;43:92-97. (レビュー)
- 7) Heinrich S, Goerres GW, Schäfer M, et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg.* 2005;242:235-43. (患者集積)
- 8) Ghaneh P, Hanson R, Titman A, et al. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography

with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. Health Technol Assess. 2018;22:1-114. (患者集積)

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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

MDCT、MRI、EUS、PET-CT で癌の進展範囲が過小評価される可能性があり、その結果、開腹時に遠隔転移が診断され試験開腹となる症例も少なくない。画像では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が、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。

膵癌病期診断における腹腔鏡審査の意義に関する後ろ向きコホート研究5編を表1にまとめる¹⁾⁻⁵⁾。各研究の結論として膵癌に対して審査腹腔鏡における肝表面の微小肝転移や腹膜転移の膵癌存在診断の正診率は画像診断より高く、有用であるとしている。しかし、腹腔鏡審査を施行し、その後の開腹で遠隔転移が診断され切除不能となる頻度が8.8%~18.6%と報告しており、偽陰性例があることにも注意しなければならない。

腹腔鏡審査の有用性を検証するCochraneによる2016年までに報告された試験16編、膵癌または乳頭部癌1146例を対象としたメタアナリシスでは、CT後に切除不能病変と判明する検査前確率の全試験の中央値は41.4%であったと報告している⁵⁾。これは、CTでは切除可能病変であった患者100例中41例が、開腹術時に切除不能病変と診断されることを意味する。膵癌患者のサブグループ解析では、resectabilityの感度が67.9%であった(95%CI 41.1%~86.5%)。CTのみの手術時に切除不能と判明する確率は40%であるのに対して審査腹腔鏡およびCTによって切除可能と診断した後に切除不能と判明する確率は18%であり、CTでは切除可能病変であると診断した膵癌患者100例に対し、審査腹腔鏡を追加することによって21例の試験開腹術を回避できる計算となった。2018年に切除可能膵癌および切除境界膵癌に対する腹腔鏡審査のアウトカムに関する論文15編(2776例)のメタアナリシスが報告されている⁶⁾。術前画像検査で切除可能と診断された1756人のうち、350人(20%;14-38%)が腹腔鏡審査にて切除不能と診断されたとしている。また局所進行膵癌242例では86例(36%)が腹腔鏡審査にて切除不能と診断された。逆に腹腔鏡審査にて切除不能と診断出来なかった率(偽陰性率)は5%(1406例中64例)であった。

各論文での審査腹腔鏡の症例選択にバイアスがあるため、審査腹腔鏡のアウトカムを単純に比較できない。そのような中で、各論文の見解を総評すると、腹腔鏡審査は肝表面の微小肝転移や腹膜転移などの遠隔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で切除率が改善する可能性が高いと考える。29 編の研究より膵癌、下部胆管癌患者 3305 例に施行した審査腹腔鏡のメタアナリシスでは、腹腔鏡審査によって切除率は 61%から 80%に改善したとの解析結果もある⁸⁾。腹腔鏡審査によって不要な開腹手術を回避できれば、術後疼痛の軽減、在院日数の短縮というだけでなく、化学療法などのその後の有効な治療への早期転換が可能になり予後延長効果もあるため切除を企図する局所進行膵癌全例に腹腔鏡審査を推奨する意見もある²⁾。

一方で、審査腹腔鏡による術後合併症の問題もある。審査腹腔鏡のメタアナリシスの結果では、術後合併症は 15 例 (0.4%)、mortality は 1 例 (0.03%) であった⁸⁾。合併症 15 例のうち、開腹を要する出血 20%、ポートサイト感染 20%が最も多く、他に肺炎、膵炎、ポートサイト血腫などを認める。この観点から、審査腹腔鏡による術後合併症の頻度は高くはないものの、審査腹腔鏡の膵癌の病期診断に対する有用性についての検討とともに審査腹腔鏡の適応を決定することも重要な臨床課題である。

手術を企図した膵癌症例において審査腹腔鏡が推奨される潜在性の遠隔転移のハイリスク群の解析したいくつかの論文がある⁹⁾⁻¹¹⁾。2000 年から 2014 年までの期間で“pancreatic cancer”、“staging”のキーワードで検索し 24 編の論文をレビューした結果、CT で切除可能とされた症例の中で CA19-9>150U/ml あるいは腫瘍径 30mm 以上の症例は、潜在的遠隔転移のハイリスク群として腹腔鏡審査を実施すべきと報告している⁹⁾。Fong らは 1001 例の膵癌症例を解析し、男性 (オッズ比 1.8)、切除可能境界膵癌 (オッズ比 2.1)、局所進行膵癌 (オッズ比 7.6)、術前治療なし (オッズ比 2.7)、CA19-9>394U/mL (オッズ比 3.1)、膵体尾部癌 (オッズ比 1.8) の 6 因子を潜在的な遠隔転移のハイリスク因子として予測式を作成した¹⁰⁾。また、Liu らも 235 例の膵癌症例を解析し、年齢 62 歳以上、男性、腫瘍径 40mm 以上、ALT125 以上、CA19-9>385U/mL、膵体尾部癌の 6 因子を潜在的遠隔転移のハイリスク因子として感度 85%、特異度 69%となる予測式を作成した¹¹⁾。

表 1：膵癌病期診断における腹腔鏡審査のアウトカム

著者	年	研究デザイン	対象	症例数	アウトカム	偽陰性率(%)
Peng et al. ¹⁾	2017	後ろ向き研究	切除境界膵癌	75	切除境界膵癌のうち 25%に腹膜播種を診断	腹腔鏡審査後、術前治療実施のため評価できず
Satoi et al. ²⁾	2016	後ろ向き研究	局所進行膵癌	67	19%に腹膜播種、15%に微小肝転移を診断	記載なし

Schnelldorfer et al. ³⁾	2014	後ろ向き研究	stageI-III 膵癌	136	画像診断；2%の遠隔転移を診断 腹腔鏡審査；11%の遠隔転移を診断	12例（8.8%）
Contreras et al. ⁴⁾	2009	後ろ向き研究	切除可能/局所進行膵癌	切除可能膵癌；25 局所進行膵癌；33	腹腔鏡審査にて切除可能膵癌28%および局所進行膵癌33%に遠隔転移を診断	3例（5.3%）
Mayo et al. ⁵⁾	2009	後ろ向き研究	切除可能膵癌	86	27.9%に遠隔転移を診断	16例（18.6%）

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
3 %	81 %	10 %	0 %	5 %

明日への提言

MDCT、MRI、EUS、PET-CT で肝転移や腹膜播種をないと診断されても、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。

引用文献

1. [Peng JS](#), [Mino J](#), [Monteiro R](#), et al. Diagnostic Laparoscopy Prior to Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer Is High Yield: an Analysis of Outcomes and Costs. [J Gastrointest Surg](#). 2017;21:1420-27.
2. [Satoi S](#), [Yanagimoto H](#), [Yamamoto T](#), et al. A clinical role of staging laparoscopy in patients with radiographically defined locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. [World J Surg Oncol](#). 2016;14:14-21.

3. [Schnelldorfer T](#), [Gagnon AI](#), [Birkett RT](#), et al. Staging laparoscopy in pancreatic cancer: a potential role for advanced laparoscopic techniques. [J Am Coll Surg](#). 2014;218:1201-6.
4. [Contreras CM](#), [Stanelle EJ](#), [Mansour J](#), et al. Staging laparoscopy enhances the detection of occult metastases in patients with pancreatic adenocarcinoma. [J Surg Oncol](#). 2009;100:663-9.
5. [Mayo SC](#), [Austin DE](#), [Sheppard BC](#), et al. Evolving preoperative evaluation of patients with pancreatic cancer: does laparoscopy have a role in the current era? [J Am Coll Surg](#). 2009;208:87-95.
6. [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 Jul 6;7:CD009323. doi: 10.1002/14651858.CD009323.pub3.
7. Ta R, O'Connor DB, Sulistijo A, et al. [The Role of Staging Laparoscopy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis](#). Dig Surg. 2018 in press. doi: 10.1159/000488372.
8. [Hariharan D](#), [Constantinides VA](#), [Froeling FE](#), et al. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreaticobiliary cancers--A meta-analysis. [Eur J Surg Oncol](#). 2010 ;36:941-8.
9. De Rosa A, Cameron IC, Gomez D. [Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer](#). HPB (Oxford). 2016;18:13-20.
10. Fong ZV, Alvino DML, Fernández-Del Castillo C, et al. [Reappraisal of Staging Laparoscopy for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Contemporary Analysis of 1001 Patients](#). Ann Surg Oncol. 2017;24:3203-11.
11. Liu X, Fu Y, Chen Q, et al. [Predictors](#) of distant metastasis on exploration in patients with potentially resectable pancreatic cancer. BMC Gastroenterology. 2018;18:168-76.

DSg2 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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

近年、消化器がん領域では、術前の栄養評価や体組成（筋肉量や脂肪量など）の評価が重要視されており、これらが術後の経過に影響を及ぼすことが多くの論文で報告されるようになった[1,2]。

膵癌術前において、栄養状態や体組成を評価する方法として、確立されたものはない。しかし、比較的報告の多いものとして血液生化学的所見を組み合わせた非侵襲的栄養評価法や腹部 CT 画像を用いて大腰筋、骨格筋、内臓脂肪断面積を評価する方法が挙げられる。

膵癌切除症例において、術前における血液生化学的所見を組み合わせた栄養評価や腹部 CT 画像を用いた体組成の評価を行い、これらの術後短期・長期予後への影響を報告している主要な 9 文献を検討した[3-11]。これらの文献では、血液生化学的所見を用いた非侵襲的栄養評価法として、血液中蛋白成分を用いて栄養状態を評価する Glasgow Prognostic Score (GPS)・modified GPS (mGPS)、血液細胞成分を用いて栄養評価する Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)・Platelet-lymphocyte ratio (PLR)、両者を合わせて評価する Prognostic Nutritional Index (PNI) などが用いられていた[1]。また、体組成の評価法として、腹部 CT 画像を用いて第 3 腰椎レベルや臍レベルの大腰筋・骨格筋の断面積を評価する TAMA (Total abdominal muscle area)・PMI (Psoas muscle mass index)・IMAC (Intramuscular adipose tissue content)・Psoas index (PI) や、内臓脂肪断面積を評価する VFA (Visceral fat area) などが用いられていた[2]。

これらの文献報告によると、術前の血液生化学的所見を用いた栄養評価や体組成の評価は、おおむね膵癌切除後の長期予後予測の指標となる可能性があると考えられた[3-9]。術後短期合併症は、報告文献が限定されるものの、膵癌手術患者の手術関連死亡・合併症発症の予測指標となる可能性があることが示唆された[5, 9-11]。術後補助化学療法の投与については、血液生化学的所見を用いた栄養評価・体組成の評価それぞれ 1 文献に記載を認め、前者では指標の良悪が術後補助化学療法の投与割合に影響を及ぼさなかった[5]。一方、体組成の評価に関しては、低 PMI 患者や高 IMAC 患者において術後補助化学療法の投与割合が低く[9]、体組成の状態は膵癌術後補助化学療法

の投与割合に影響を与える可能性があることが示唆された。

本評価の問題点として、以下の3点が挙げられる。1) 抽出された論文は全て後ろ向きの研究であり、各々の指標の良悪で手術適応・術式を変更したという報告はなく、明確な治療指針を示すことはできなかった。2) 個々の文献における患者背景、指標のカットオフ値にばらつきがある。3) 今回抽出した評価法の一部には、予後予測指標となり得なかったという否定的な結果も認められた。

これらの問題点を踏まえ、今後のさらなるデータ集積が必要と考える。

委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
5%	92%	0%	0%	3%

明日への提言

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。

参考

1、血液生化学的所見を組み合わせた栄養評価

- ・modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) [1, 4, 5] :
CRP 値 ≤ 1.0 mg/dL かつ アルブミン値 ≥ 3.5 g/dL、スコア 0
CRP 値 > 1.0 mg/dL または アルブミン値 < 3.5 g/dL、スコア 1
CRP 値 > 1.0 mg/dL かつ アルブミン値 < 3.5 g/dL、スコア 2
- ・Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) [5] : 好中球数 mm^3 / リンパ球数 mm^3
- ・Platelet-lymphocyte ratio (PLR) [5] : 血小板数 μl / リンパ球数 mm^3
- ・Prognostic Nutritional Index (PNI) [5] : $10 \times \text{アルブミン値 g/dL} + 0.005 \times \text{リンパ球数 mm}^3$

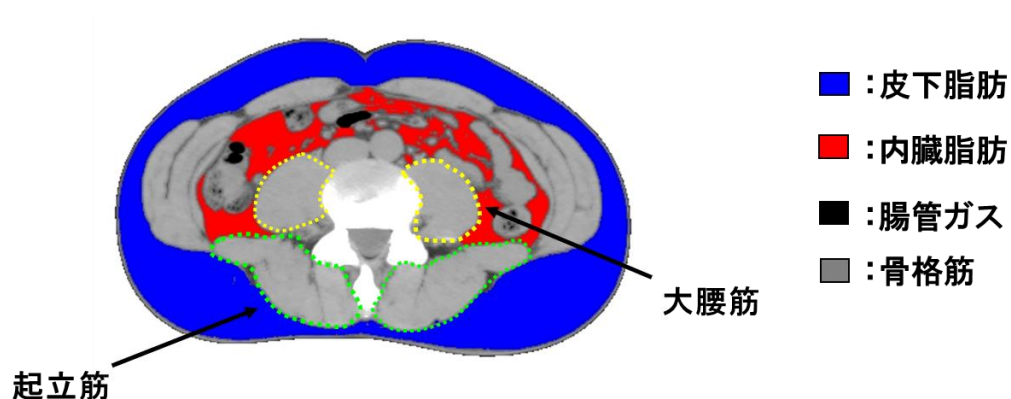
2、体組成（筋肉量や脂肪量など）の評価

- ・TAMA (Total abdominal muscle area) [2, 10, 11] : 全骨格筋断面積 cm^2
- ・PMI (Psoas muscle mass index、腸腰筋指数) [2, 9] : 大腰筋断面積 cm^2 / (身長 m)²
- ・IMAC (Intramuscular adipose tissue content、筋肉内脂肪含有量) [2, 9] : 起立筋

平均 CT 値 / 皮下脂肪平均 CT 値

・ Psoas index (PI) [8] : 左右大腰筋の平均断面積 cm^2 / 椎体 L3 断面積 cm^2

・ VFA (Visceral fat area) [10] : 内臓脂肪面積 cm^2



引用文献

- 1 奥川 喜, 白井 由, McMillan DC, 三木 誓: 【「がん治療と栄養」～最近のトピックス～】 がん治療と栄養評価. 日本静脈経腸栄養学会雑誌 2017;32:829-840.
- 2 海道 利, 濱口 雄, 奥村 晋, 小林 淳, 白井 久, 上本 伸: 【「がん治療と栄養」～最近のトピックス～】 がん治療とサルコペニア. 日本静脈経腸栄養学会雑誌 2017;32:822-828.
- 3 Yamada S, Fujii T, Yabusaki N, Murotani K, Iwata N, Kanda M, Tanaka C, Nakayama G, Sugimoto H, Koike M, Fujiwara M, Kodera Y: Clinical Implication of Inflammation-Based Prognostic Score in Pancreatic Cancer: Glasgow Prognostic Score Is the Most Reliable Parameter. Medicine 2016;95:e3582.
- 4 Asari S, Matsumoto I, Toyama H, Shinzeki M, Goto T, Ishida J, Ajiki T, Fukumoto T, Ku Y: Preoperative independent prognostic factors in patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma following curative resection: the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios. Surgery today 2016;46:583-592.
- 5 Watanabe J, Otani S, Sakamoto T, Arai Y, Hanaki T, Amisaki M, Tokuyasu N, Honjo S, Ikeguchi M: Prognostic indicators based on inflammatory and nutritional factors after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. Surgery today 2016;46:1258-1267.
- 6 Garcea G, Ladwa N, Neal CP, Metcalfe MS, Dennison AR, Berry DP:

Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. *World journal of surgery* 2011;35:868-872.

7 Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A: Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *The British journal of surgery* 2011;98:268-274.

8 Delitto D, Judge SM, George TJ, Jr., Sarosi GA, Thomas RM, Behrns KE, Hughes SJ, Judge AR, Trevino JG: A clinically applicable muscular index predicts long-term survival in resectable pancreatic cancer. *Surgery* 2017;161:930-938.

9 Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Fujimoto Y, Masui T, Mizumoto M, Hammad A, Mori A, Takaori K, Uemoto S: Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer. *Surgery* 2015;157:1088-1098.

10 Pecorelli N, Carrara G, De Cobelli F, Cristel G, Damascelli A, Balzano G, Beretta L, Braga M: Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery. *The British journal of surgery* 2016;103:434-442.

11 Sandini M, Bernasconi DP, Fior D, Molinelli M, Ippolito D, Nespoli L, Caccialanza R, Gianotti L: A high visceral adipose tissue-to-skeletal muscle ratio as a determinant of major complications after pancreatoduodenectomy for cancer. *Nutrition* 2016;32:1231-1237.

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)

R01 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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

解説

本 CQ の重要臨床課題は、外科的治療の施設選択である。膵癌の根治切除術は侵襲が高く、手術関連合併症の発生率も高い。合併症に対する適切な対処がなされない場合に、在院死亡を生じる場合もある。膵切除術は中小規模の施設から大規模施設まで広く行われているが、どのような施設で治療を受けるのが最適かについては定まっていない。手術例数の多い施設が治療施設として最適かどうかを検討した。Pub-MED 及び医中誌で検索し、153 件の該当論文が抽出されたため、全死亡率の低下（重要性 9 点）、在院死亡率の低下（重要性 7 点）、手術関連合併症発生率の低下（重要性 5 点）、在院期間の短縮（重要性 4 点）の各アウトカムに対して、メタ分析を行った¹⁾⁻¹⁵⁾。手術例数の多い施設での手術は全死亡率が有意に低く（統合ハザード比 0.84(0.75-0.95), $p=0.0004$)¹⁾⁻⁵⁾、在院死亡率が有意に低く（統合オッズ比 2.51(2.02-3.12), $p<0.00001$)^{1)-4), 6)-12)}、在院期間が有意に短い（統合オッズ比 2.39(2.24-2.56), $p<0.00001$)^{7)-9), 14), 15)}が、術後合併症発生率に有意差を認めなかった（統合オッズ比 0.80(0.57-1.12), $p=0.19$)^{8), 9)-13)}。文献的には、ランダム化比較試験はなく観察研究のみであるが¹⁾⁻¹⁵⁾、サンプル数 1,000 例以上の研究が複数報告されており^{2)-5), 7), 8), 10), 12), 13), 15)}、データベース研究では 10,000 例を超えるサンプル数の研究も含まれる^{7), 8), 10)}。膵癌に対する外科的治療のみを対象とせず膵切除術全体で比較した研究が多いこと^{2), 4), 5), 7)-15)}、High-volume center の定義が試験により異なることに注意が必要である。また、一部の研究では集約化前後を比較しており⁹⁾、対象年代が異なるためキャリーオーバー効果によるバイアスは無視できない。採用文献はいずれもコホート研究であるが、検討症例数が非常に多い研究が含まれていることを考慮してエビデンスの強さは B とした。いずれのアウトカムでも報告バイアスを示唆する分布の偏りは認められなかったが、症例数多寡の定義は研究によりばらつきがあり統一の基準は認めなかった。手術例数の多い施設では術前待機期間が長い傾向があり、この点は好ましくない効果と考えられるが、全死亡率・在院死亡率の低下による有益性が勝ると考えられる。多くの患者に「手術例数が多い専門施設で治療を受けたい」という大規模施設嗜好があると考えられる一方で、大規模施設で待機時間が長い可能性や医療アクセスが全ての患者に対して均てん化されていない点も無視できない。手術例数の多い施設と少ない施設で「受療し易さ」は異なる可能性があり、大規模施設の受療しにくい点が負の価値として捉えられる可能性がある。膵癌外科的治療は、保険収載されており、手術例数の多寡によらず自費診療部分はない。保険診療の範囲であるものの、周

術期の検査・処置は施設により異なり、また DPC 係数や入院基本料も異なるため、診療費は大規模施設でやや高額となる可能性がある。一方で、大規模施設で在院日数が短いことから、その診療費の差はある程度相殺されると考えられる。本邦の現状で、全ての外科的治療対象膵癌患者が、手術例数の多い施設で手術を受けることは、医療アクセス・待機時間の問題から、臨床適応性が十分とは言えないこと、手術件数が多い施設の定義にばらつきがあるため、強く推奨することは躊躇せざるを得ない。以上から、益と害のバランス評価では手術例数の多い施設での外科的治療が推奨されると考えられるが、患者の価値観・希望のばらつきと臨床適応性を考慮して、「提案する」とした。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
48%	52%	0%	0%	0%

明日への提言

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 CQ 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。

引用文献

1. Ahola R, Siiki A, Vasama K, et al. Effect of centralization on long-term survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. Br J Surg. 2017; 104: 1532-1538
2. van der Geest LG, van Rijssen LB, Molenaar IQ, et al. Volume-outcome relationships in pancreatoduodenectomy for cancer. HPB (Oxford) 2016; 18: 317-24
3. Derogar M, Blomberg J, Sadr-Azodi. Hospital teaching status and volume related to mortality after pancreatic cancer surgery in a national cohort. Br J Surg. 2015; 102: 548-57; discussion 557
4. Lidsky ME, Sun Z, Nussbaum DP, et al. Going the Extra Mile: Improved Survival for Pancreatic Cancer Patients Traveling to High-volume Centers. Ann Surg. 2017; 266: 333-338

5. Coupland VH, Konfortion J, Jack RH, et al. Resection rate, hospital procedure volume and survival in pancreatic cancer patients in England: Population-based study, 2005-2009. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42: 190-6
6. Swan RZ, Niemeyer DJ, Seshadri RM, et al. The impact of regionalization of pancreaticoduodenectomy for pancreatic Cancer in North Carolina since 2004. *Am Surg.* 2014; 80: 561-6
7. Yoshioka R, Yasunaga H, Hasegawa K, et al. Impact of hospital volume on hospital mortality, length of stay and total costs after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2014; 101: 523-9
8. O'Mahoney PRA, Yeo HL, Sedrakyan A, et al. Centralization of pancreatoduodenectomy a decade later: Impact of the volume-outcome relationship. *Surgery.* 2016; 401: 113-20
9. Ansari D, Williamsson C, Tingstedt B, et al. Pancreaticoduodenectomy-the transition from a low- to a high-volume center. *Scand J Gastroenterol.* 2014; 49: 481-4
10. Farges O, Bendersky N, Truant S, et al. The Theory and Practice of Pancreatic Surgery in France. *Ann Surg.* 2017; 266: 797-804
11. Toomey PG, Teta AF, Patel KD, et al. High-volume surgeons vs high-volume hospitals: are best outcomes more due to who or where? *Am J Surg.* 2016; 211: 59-63
12. Enomoto LM, Gusani NJ, Dillon PW, et al. Impact of surgeon and hospital volume on mortality, length of stay, and cost of pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2014; 18: 690-700
13. Swan RZ, Niemeyer DJ, Seshadri RM, et al. The impact of regionalization of pancreaticoduodenectomy for pancreatic Cancer in North Carolina since 2004. *Am Surg.* 2014; 80: 561-566.
14. Schneider EB, Calkins KL, Weiss MJ, et al. Race-based differences in length of stay among patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery.* 2014; 153: 528-37
15. Shi HY, Wang SN, Lee. Temporal trends and volume-outcome associations in periampullary cancer patients: a propensity score-adjusted nationwide population-based study. *Am J Surg.* 2014; 207:512-9

R02 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？

ステートメント

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。

[推奨なし、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

解説

膵癌取り扱い規約（第6版以降）では、膵癌手術における腹腔洗浄細胞診の実施方法が定義されているが、その結果は進行度分類には反映されていない。

前回のガイドライン以降、新たにいくつかの腹腔洗浄細胞診に関する報告がされている。これまで同様に、切除患者において腹腔洗浄細胞診陽性例は陰性例よりも有意に予後が不良であるという報告がある一方で¹⁻⁴⁾、陽性例と陰性例の予後は同等であるという単施設後ろ向き研究の結果も散見される⁵⁻⁹⁾。しかし、腹腔洗浄細胞診陽性膵癌において、切除したものと非切除としたものの比較は後ろ向き研究であっても一切存在しないため、細胞診陽性例を切除すべきか否かの評価は非常に困難であるといえる。なお、非切除患者においても、陽性例と陰性例の予後は有意差を認めるという報告もあれば、同等であるという報告も認められている^{3,10)}。

予後に関する今回のメタアナリシスの結果、腹腔洗浄細胞診陽性の切除例では、腹膜転移再発率が有意に高く、また細胞診陰性例と比較して切除後の予後は有意に不良であったが、非切除膵癌ではほぼ認められない5年以上の生存例も、認められた。しかし前述の通りいずれも後ろ向き研究であり、エビデンスとしては非常に弱いものと判断された。

合併症に関しては、腹腔洗浄細胞診陽性膵癌を切除した場合に術後合併症が増加するか否かを焦点とした報告はなく、益と害のバランスを検討しうるエビデンスは存在しないこととなる。

患者の価値観・希望について記載のある報告は皆無である。しかし、腹腔洗浄細胞診が陽性であっても、原発巣の切除が可能であれば切除をしてもらいたいという、患者の希望を実臨床で実感することは多い。

コスト評価、臨床適応性においては、2018年の現在、国内において試験開腹術（K636）は5550点、膵癌における基本術式であるリンパ節・神経叢郭清などを伴う膵頭十二指腸切除（K703-2）は83810点、リンパ節・神経叢郭清などを伴う膵体尾部切除術（K702-2）は57190点である。これが妥当であるかどうかは、前述の患者の心理においては今後患者の意見を収集して検討する必要がある、また、医療対効果の面においては予後や合併症などを含めて検討する必要がある。また、細胞診陽性例を切除すべきかどうかを判定するためには洗浄細胞診の術中迅速病理検査を行う必要があるが、同検査が不可能である施設も多く、実臨床における適応も困難である可能性がある。

以上より、この CQ に対する前向き研究、無作為化比較試験は皆無であるため、腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対して膵切除を行うべきか、否かは現時点では明らかではない。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
3%	5%	5%	3%	84%

明日への提言

この CQ 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 CQ につい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の多施設共同の前向き研究が行われるべきであろう。

引用文献

1. Abe T, Ohuchida K, Endo S, Ookubo F, Mori Y, Nakata K, Miyasaka Y, Manabe T, Ohtsuka T, Nagai E, Oda Y, Nakamura M. Clinical importance of intraoperative peritoneal cytology in patients with pancreatic cancer. *Surgery* 2017;161:951-958 (ケースシリーズ)
2. Steen W, Blom R, Busch O, Gerhards M, Besselink M, Dijk F, Festen S. Prognostic value of occult tumor cells obtained by peritoneal lavage in patients with resectable pancreatic cancer and no ascites: A systematic review. *J Surg Oncol* 2016;114:743-751 (ケースシリーズ)
3. Ferrone CR, Haas B, Tang L, Coit DG, Fong Y, Brennan MF, Allen PJ. The influence of positive peritoneal cytology on survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1347-1353 (ケースシリーズ)
4. Satoi S, Murakami Y, Motoi F, Uemura K, Kawai M, Kurata M, Sho M, Matsumoto I, Yanagimoto H, Yamamoto T, Mizuma M, Unno M, Hashimoto Y, Hirono S, Yamaue H, Honda G, Nagai M, Nakajima Y, Shinzeki M, Fukumoto T, Kwon AH. Reappraisal of peritoneal washing cytology in 984 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent margin-negative resection. *J Gastrointest Surg* 2015;19:6-14 (ケースシリーズ)

5. Satoi S, Yanagimoto H, Yamamoto T, Toyokawa H, Hirooka S, Yamaki S, Opendro SS, Inoue K8, Michiura T, Ryota H, Matsui Y, Kon M. A clinical role of staging laparoscopy in patients with radiographically defined locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2016;14:14 (ケースシリーズ)
6. Yamada S, Fujii T, Kanda M, Sugimoto H, Nomoto S, Takeda S, Nakao A, Kodera Y. Value of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2013;100:1791-1796 (ケースシリーズ)
7. Yamada S, Takeda S, Fujii T, Nomoto S, Kanazumi N, Sugimoto H, Kasuya H, Kodera Y, Nagasaka T, Morita S, Nakao A. Clinical implications of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic cancer: positive peritoneal cytology may not confer an adverse prognosis. *Ann Surg* 2007;246:254-258 (ケースシリーズ)
8. Yachida S, Fukushima N, Sakamoto M, Matsuno Y, Kosuge T, Hirohashi S. Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2002;89:573-578 (ケースシリーズ)
9. Yoshioka R, Saiura A, Koga R, Arita J, Takemura N, Ono Y, Yamamoto J, Yamaguchi T. The implications of positive peritoneal lavage cytology in potentially resectable pancreatic cancer. *World J Surg* 2012;36:2187-2191 (ケースシリーズ)
10. Clark CJ, Traverso LW. Positive peritoneal lavage cytology is a predictor of worse survival in locally advanced pancreatic cancer. *Am J Surg* 2010;199:657-662 (ケースシリーズ)

R03 膵癌に対する門脈合併切除は推奨されるか？

ステートメント

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とを提案する。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

解説

膵癌に対する門脈合併切除は、門脈浸潤陽性あるいは門脈浸潤が疑われる患者に対して行う場合があるがその意義については十分に確立されていない。門脈合併切除を行うことでR0手術となる膵癌患者には実臨床の現場においては施行されており、生存期間、合併症発生率や在院死亡率などの観点で推奨されうるものかの検討は重要課題と考えられる。

現在までにこのCQに対する前向き研究、RCTは皆無であり、単施設の後向き研究もしくは系統的レビューがあるのみである。そしてその全てが、門脈合併切除施行例と門脈合併切除非施行例との比較であり、門脈浸潤膵癌に対して切除した場合と非切除とした場合の比較検討の報告は無い。

予後に関する文献的検討では、Ravikumarらは後向き研究として、840例の標準膵頭十二指腸切除術（PD）と230例の門脈合併PDの予後は同等であったと報告した¹⁾。また、Nakaoらは単施設の経験として門脈合併PDの予後は非切除例よりも良好であったと報告した²⁾。このように、門脈合併切除の有無で予後は同等との結果や^{1,3,4)}、非切除例と比較して門脈合併PDの予後は良好であるとの結果から^{2,5)}、強いエビデンスは無いなかでの評価であるが門脈合併切除を肯定的と結論する報告が散見される。

合併症に関しては、門脈合併PDはより術後合併症が多いとする報告もあれば⁶⁾、合併症発生頻度は同等とする報告もある^{3-5, 7)}。Chuaらによる1458例の系統的レビューでは、high volume centerにおける血管合併PDの術後合併症、死亡率、生存率は、標準PDと同等であると報告された⁸⁾。

以上の報告はすべて後向き研究であるため、門脈切除群、門脈非切除群、切除不能群の背景因子や進行度が異なっており、純粋な比較と解釈することはできない。

患者の価値観・希望に関しては、生存期間の延長が安全に得られるならば患者はこれを望むと考えられるものの明確なエビデンスは現状では存在しない。

コスト評価については、門脈合併切除を伴う膵癌手術は保険適応範囲内の治療方法であり、特に問題ないものと判断される。臨床適応性については、重要臓器機能が保持されているか、Performance statusが保たれているかなどが考慮されるが今後はこれらについての適応も検証が必要である。

Fortner の regional pancreatectomy の考え⁹⁾以来、“門脈を脾臓の一部と考えると根治性向上を目的に門脈合併切除を行う”（予防的門脈合併切除）という概念があったが、この概念を指示するエビデンスはほとんどなく、現在では、ほとんど行われていない。また、門脈浸潤の程度により進行度や予後も大きく異なり¹⁰⁾、Resectable に分類される場合もあれば Borderline resectable に分類される場合もある。上述の報告は、これらが混在した検討となっており、正確な評価は困難であるといわざるを得ない。

以上より、膵癌に対する門脈合併切除に関する明確なエビデンスは十分ではないといわざるを得ないが、現状では門脈合併切除は比較的安全に行われていると考えられ、これを行うことで R0 切除となる場合には考慮してもよいと考えられる。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
30%	69%	0%	0%	0%

明日への提言

門脈浸潤の程度に応じた治療戦略の決定のためには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。

引用文献

1. Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, Bramhall S, White S, Wigmore S, Imber CJ, Fusai G; UK Vascular Resection in Pancreatic Cancer Study Group. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. J Am Coll Surg 2014;218:401-411 (ケースシリーズ)
2. Nakao A, Kanzaki A, Fujii T, Kodera Y, Yamada S, Sugimoto H, Nomoto S, Nakamura S, Morita S, Takeda S. Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer. Ann Surg 2012;255:103-108 (ケースシリーズ)
3. Fang JZ, Lu CD, Wu SD, Huang J, Zhou J. Portal vein/superior mesenteric vein resection in pancreatic cancer treatment in the elderly. Medicine (Baltimore). 2017;96(27):e7335 (ケースシリーズ)
4. Yu XZ, Li J, Fu DL, Di Y, Yang F, Hao SJ, Jin C. Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer: a meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2014;40(4):371-378 (メタ)

5. Michalski CW, Kong B, Jäger C, Kloe S, Beier B, Braren R, Esposito I, Erkan M, Friess H, Kleeff J. Outcomes of resections for pancreatic adenocarcinoma with suspected venous involvement: a single center experience. *BMC Surg.* 2015;15:100 (ケースシリーズ)
6. Gong Y, Zhang L, He T, Ding J, Zhang H, Chen G, Zhang D, Wu Z, Chen Q, Fan H, Wang Q, Bie P, Wang H. Pancreaticoduodenectomy combined with vascular resection and reconstruction for patients with locally advanced pancreatic cancer: a multicenter, retrospective analysis. *PLoS One* 2013;8:e70340 (ケースシリーズ)
7. Delperio JR, Boher JM, Sauvanet A, Le Treut YP, Sa-Cunha A, Mabrut JY, Chiche L, Turrini O, Bachellier P, Paye F. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(6):1874-1883 (ケースシリーズ)
8. Chua TC, Saxena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1442-1452 (メタ)
9. Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, Turnbull A, Pahnke LD, Shils ME; Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg.* 1977;186(1):42-50 (ケースシリーズ)
10. Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, Nomoto S, Takeda S, Kodera Y, Nakao A. Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer: evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Pancreas* 2013;42:1004-1010 (ケースシリーズ)

R04 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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

解説

膵癌は生物学的悪性度が高く、他の消化器癌に比べその外科治療成績は極めて不良である。しかし、外科的切除のみが根治的治療であり、可能であれば積極的切除が望ましい。本邦では1980年代から90年代にかけて、遠隔転移を認めない膵癌に対しリンパ節や神経叢の拡大郭清（いわゆる拡大手術）が行われ、それにより予後の改善が得られるとの報告が多くなされた[1-4]。一方、欧米諸国でも膵癌に対し積極的な拡大切除を行った報告はあるが、合併症発生率や在院死亡率が高く遠隔成績も不良であったとの報告が多かった[5-7]。このため欧米諸国では、膵癌に対してリンパ節や神経叢郭清を伴わない切除（いわゆる標準手術）が行われるのが一般的となり、手術単独治療の限界が認識されるようになった。しかしこれらの結果の問題点はいずれも randomized controlled trial（RCT）による研究ではないことであった。

1990年代後半より、膵癌に対する標準手術と拡大手術の両者を比較したRCTがイタリアとアメリカで相次いで報告された[8-11]（表）。これらの報告では、いずれにおいても術後生存期間に差はない、という結果であった。しかし、欧米諸国から報告されたRCTにおける拡大郭清の程度は、日本式の徹底したリンパ節・神経叢郭清が必ずしも行われているわけではなかった。そこで、本邦においても欧米式のいわゆる標準手術と日本式の徹底した拡大手術を比較するRCT（厚生労働省がん研究助成金班研究）が行われた[12]（表）。このRCTにおいても両群の生存率に差はなく1年、3年生存率は標準手術群で78.4%、27.5%、拡大手術群で54.0%、18.0%と拡大手術群の方が若干不良であった。さらに韓国から、本邦で行ったRCTと同様のプロトコールによる研究が報告され、結果も本邦のRCTと同様であった[13, 14]（表）。

生存率以外の手術成績は、標準郭清群の方が概ね良好であった。拡大郭清群において、手術時間や出血量は増加し[8, 10-14]、術後半年間の体重減少、食事摂取量の低下、下痢などの症状が多く認められた[11, 12]。一方、これらの症状は、術後1年経過すると、両群で差を認めなくなった[12]。

以上の結果から、RCTにより膵癌に対する拡大郭清を伴う手術を積極的に推奨する根拠はなく、むしろ術後合併症発生を予防する上では行うべきではないと考えられる。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	0%	17%	82%	0%

明日への提言

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。

引用文献

1. Ishikawa, O., et al., *Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head*. Ann Surg, 1988. **208**(2): p. 215-20.
2. Manabe, T., et al., *Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas*. Cancer, 1989. **64**(5): p. 1132-7.
3. Ishikawa, O., et al., *Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein*. Ann Surg, 1992. **215**(3): p. 231-6.
4. Nagakawa, T., et al., *Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma*. Cancer, 1996. **77**(4): p. 640-5.
5. Fortner, J.G., *Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results*. Ann Surg, 1984. **199**(4): p. 418-25.
6. Henne-Bruns, D., et al., *Surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: staging, complications, and survival after regional versus extended lymphadenectomy*. World J Surg, 2000. **24**(5): p. 595-601; discussion 601-2.

7. Capussotti, L., et al., *Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy*. Arch Surg, 2003. **138**(12): p. 1316-22.
8. Pedrazzoli, S., et al., *Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study*. Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg, 1998. **228**(4): p. 508-17.
9. Yeo, C. J., et al., *Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome*. Ann Surg, 1999. **229**(5): p. 613-22; discussion 622-4.
10. Yeo, C. J., et al., *Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality*. Ann Surg, 2002. **236**(3): p. 355-66; discussion 366-8.
11. Farnell, M. B., et al., *A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma*. Surgery, 2005. **138**(4): p. 618-28; discussion 628-30.
12. 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, 2012. **19**(3): p. 230-41.
13. Jang, J. Y., et al., *A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer*. Ann Surg, 2014. **259**(4): p. 656-64.
14. Jang, J. Y., et al., *Long-term outcomes and recurrence patterns of standard versus extended pancreatectomy for pancreatic head cancer: a multicenter prospective randomized controlled study*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2017. **24**(7): p. 426-433.

	イタリア		アメリカ				日本		韓国	
			Johns Hopkins †		Mayo Clinic					
	標準	拡大	標準	拡大	標準	拡大	標準	拡大	標準	拡大
症例数	40	41	146	148	40	39	51	50	83	86
手術時間 (分)	372	397	354	384*	378	450*	426	547*	356	420*
術中輸血量 (U)	1.95	2.07	0.5	0.5	－	－	2.1	2.4	0.1	0.25
PPPD/no n-PPPD	20/20	23/18	125/21	148/0	0/40	0/39	19/32	23/27	62/21	60/26
門脈切除	－	－	4(3%)	4(3%)	9(23%))	8(21%))	24(47%))	24(48%))	17(21%))	23(27%))
リンパ節郭清 个数	13.3	19.8*	17.0	28.5*	15	36*	13.3	40.1*	17.3	33.7*
R0 (%)	73	78	80	95	76	82	94	90	86	91
術後在 院日数	22.7	19.3	11.3	14.3*	13	16	43.8	42.4	19.7	22.8
合併症 率	18(45%))	14(34%))	42(29%))	64(43%))	下痢 8%	下痢 42%*	下痢 0	下痢 48%*	27(33%))	37(43%))
死亡率	2(5%)	2(5%)	6(4%)	3(2%)	0	1(3%)	0	1(2%)	0	2(2.3%))
中間生 存期間 (月)	11.2	16.7	30	28	26	18.8	19.9	13.8	18.8	16.5

Nimura Y. JHBPS 2012;19:230-41. を改訂

† Periapillary carcinoma を含む

*P<0.05 vs. 標準

PPPD, pylorus preserving pancreaticoduodenectomy、non-PPPD, conventional pancreaticoduodenectomy または subtotal stomach preserving pancreaticoduodenectomy

R05 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。

ステートメント

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、周術期輸血率、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。

【推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）】

解説

近年の腹腔鏡下手術の進歩は目覚ましく、腹腔鏡下膵切除は増加しつつある。しかしながら、近年わが国において腹腔鏡下手術の安全性に対して懐疑的な意見もみられる。膵癌に対する腹腔鏡下膵頭十二指腸切除が開腹手術に比べて安全性で劣らないか、Oncological に許容されるか否かは重要な臨床課題と考えられる。

膵癌に特化し、腹腔鏡下膵頭十二指腸切除（LPD）と開腹膵頭十二指腸切除（OPD）を比較した論文4編（米国の National Cancer Data Base を用いたもの(1)(2)、米国の単施設の報告(3)(4)）を採用した。すべて後ろ向き観察研究であり、無作為比較試験やメタアナリシスは存在しなかった。手術の安全性の検討項目として、術後短期死亡率、手術関連合併症発生率、膵液瘻の発生率、術中出血量、在院日数、Oncological な検討項目として全生存期間、無再発生存期間というアウトカムを重要視した。

LPD と OPD で4論文とも術後短期死亡率に有意差は認めなかったが、ただし1論文では10例未満の経験数の施設に限ると LPD の死亡率が有意に高かった(1)。手術関連合併症に関して、Croome らは Delayed gastric emptying が LPD において有意に低率であったが、膵液瘻の発生は LPD と OPD で同等であったと報告している(3)。術中出血量は、2論文において LPD で有意に少なかったと報告されている(3)(4)。すべての報告で LPD は OPD に比べ在院日数の短縮が認められた(1)(2)(3)(4)。全生存期間は記載のある3論文では差を認めていない(2)(3)(4)。ただし Croome らは、無再発生存期間は LPD で有意に延長しており、その理由として LPD では術後補助療法を術後90日以内に開始された症例の比率が高かった点を挙げている。

このように腹腔鏡下手術に熟練した施設で施行されることを前提として、術後短期成績は改善する可能性がある。しかし、先行する海外ですら、いまだ膵癌に対する症例集積は少なく、安全性および遠隔成績に基づく評価は定まっていない。さらに現在本邦で

は膵癌に対する LPD は保険適応となっていない。現時点では、本邦においては臨床研究として行うべきであり、実臨床では行わないことを提案する、とすることが妥当と思われる。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	0%	71%	17%	10%

明日への提言

開腹手術に比べ、術中出血量、周術期輸血率、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。

引用文献

- 1) Sharpe SM, Talamonti MS, Wang CE, et al. Early national experience with laparoscopic pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: A comparison of laparoscopic pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy from the National Cancer Data Base. J Am Coll Surg. 2015; 221: 175-184.
- 2) Kantor O, Talamonti MS, Sharpe S, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma provides short-term oncologic outcomes and long-term overall survival rates similar to those for open pancreaticoduodenectomy. Am J Surg. 2017; 213: 512-5.
- 3) Croome KP, Farnell MB, Que FG, et al. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. Oncologic advantages over open approaches? Ann Surg. 2014; 260: 633-8.
- 4) Stauffer JA, Coppola A, Villacreses D, Mody K, Johnson E, Li Z, Asbun HJ. Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: long-term results at a single institution. Surg Endosc. 2017;31:2233-2241.

R06 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。

ステートメント

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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱い）]

解説

近年の腹腔鏡下手術の進歩は目覚ましく、膵切除においても腹腔鏡下に施行する症例は増加しつつある。腹腔鏡下手術における拡大視効果や、在院日数の短縮、整容性などの利点も多いものと思われる。しかしながら、近年本邦において肝胆膵外科領域において腹腔鏡下手術の安全性を揺るがす社会問題が発生した。膵癌に対する、腹腔鏡下膵体尾部切除が開腹手術に比べて安全性で劣らないか、Oncologicalにも許容されるか否かは、重要な臨床課題と考えられる。

膵癌に特化し、腹腔鏡下膵体尾部切除（LDP）と開腹膵体尾部切除（ODP）を比較した後ろ向き観察研究論文12編（米国National Cancer Database 2編、ACS-NSQIP1編、フランスのnational database1編を含む）およびシステマティックレビュー2編を採用した。無作為化比較試験は存在しなかった。手術の安全性の検討項目として、術後在院死亡率、手術関連合併症発生率、膵液瘻の発生率、術中出血量、在院日数、Oncologicalな検討項目として全生存期間というアウトカムを重要視した。

2016年に12編の論文を集めたRiviereらのsystematic reviewではLDPとODPで術後短期死亡率、重篤術後合併症、術後膵液瘻発生率、再発率に差は認めなかったが、平均在院日数はLDPで有意に短かった。2015年に5編の論文を集めたRicciらのsystematic reviewではLDPで手術時間は有意に長く、術中出血量は有意に少なく、平均在院日数は有意に短かったがR0切除率はLDPとODPで同等であった。米国のNational Cancer Databaseを用いた研究では535例のLDPと1198例のODPが比較され、R0率はLDPが良い傾向を示した（86% vs 80%, $p=0.12$ ）。この報告でも在院日数はLDPで有意に短かった（ 7 ± 5 日 vs 9 ± 6 日, $p<0.0001$ ）が30日死亡率には有意差がなかった。リンパ節郭清個数もLDPで多い傾向を示した（ 15 ± 10 vs 13 ± 9 , $p=0.06$ ）。フランスの2007年～2012年の国内集計データを用いた研究では、LDP347例とODP2406例が集計されており、LDPで平均在院日数が有意に短いことは他の報告と同様だが、特筆すべき点として術後合併症発生率、在院死亡率がLDPで有意に低く、5年生存率もLDPで有意に良好であった点が挙げられる（LDP 50.6%, ODP 37.1%, $p<0.0001$ ）。

今回集計した単施設からの8報告では、術中出血量の記載は7編で認め、3編において

LDP で有意に少なかった。膵液瘻の発生頻度は7編で報告されており、いずれの報告も、LDP, ODP で有意差は認めなかった。単施設からの8編の報告ではすべての報告でLDPにおいて在院日数が有意に短縮しており、在院死亡率には差がみられなかった。また術後補助化学療法の記載のある6編の報告ではLDPとODPで実施率には差がなかった。しかし3編においてLDPのほうが約30日早く術後補助化学療法を開始できたと報告されている。

このようにLDPは腹腔鏡下手術に熟練した施設において実施されることで、術後短期成績に関して有用である可能性がある。ただし多臓器浸潤がある症例や血管合併切除を要する場合には殆ど行われていない（フランスのデータベースではLDP347例中門脈合併切除は2例（0.6%））ため、このような症例には行うべきではない。近年の腹腔鏡下手術における死亡例の報道も踏まえ、LDPかODPの選択にあたっては患者に十分に情報を提供して同意を得るべきと考えられる。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	78%	10%	3%	8%

明日への提言

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。

引用文献

- 1) Adam MA, Choudhury K, Goffredo P. et al: Minimally Invasive Distal Pancreatectomy for Cancer: Short-Term Oncologic Outcomes in 1,733 Patients. World J Surg, 2015;39:2564-72.
- 2) Sharpe SM, Talamonti MS, Wang E, et al: The laparoscopic approach to distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma results in shorter lengths of stay without compromising oncologic outcomes. Am J Surg, 2015;209:557-63.
- 3) Plotkin A, Ceppa EP, Zarzaur BL, et al. Reduced morbidity with minimally invasive distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. HPB (Oxford). 2017;19:279-285.
- 4) Sulpice L, Farges O, Goutte N et al: Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Time for a Randomized Controlled Trial?

Results of an All-inclusive National Observational Study. *Ann Surg*, 2015;262:868-73.

5) Kooby DA, Hawkins WG, Schmidt CM, et al. A multicenter analysis of distal pancreatectomy for adenocarcinoma: is laparoscopic resection appropriate? *J Am Coll Surg*. 2010;210:779-85, 786-7.

6) Magge D, Gooding W, Choudry H, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive and open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg*. 2013;148:525-31.

7) Rehman S, John SK, Lochan R, et al. Oncological feasibility of laparoscopic distal pancreatectomy for adenocarcinoma: a single-institution comparative study. *World J Surg*. 2014;38:476-83.

8) Lee SH, Kang CM, Hwang HK, et al. Minimally invasive RAMPS in well-selected left-sided pancreatic cancer within Yonsei criteria: long-term (>median 3 years) oncologic outcomes. *Surg Endosc*. 2014;28:2848-55.

9) Hu M, Zhao G, Wang F, et al: Laparoscopic versus open distal splenopancreatectomy for the treatment of pancreatic body and tail cancer: a retrospective, mid-term follow-up study at a single academic tertiary care institution. *Surg Endosc*, 2014;28:2584-91.

10) Shin SH, Kim SC, Song KB, et al: A comparative study of laparoscopic vs. open distal pancreatectomy for left-sided ductal adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis. *J Am Coll Surg*, 2015;220:177-85.

11) Stauffer JA, Coppola A, Mody K, Asbun HJ. Laparoscopic Versus Open Distal Pancreatectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *World J Surg*. 2016;40:1477-84.

12) Zhang AB, Wang Y, Hu C, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a single-center experience. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017;18:532-538.

13) Riviere D, Gurusamy KS, Kooby DA, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011391. doi: 10.1002/14651858.CD011391.pub2.

14) Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, et al: Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*, 2015;19:770-81.

R07 膵癌の切除後長期にわたる定期的な経過観察は推奨されるか？

ステートメント

膵癌切除後 5 年以上生存者にも、引き続き長期にわたる定期的な経過観察をおこなうことを提案する。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

解説

膵癌術後再発は、大半が術後 2 年以内に発症するため[1]、術後最初の 2 年間は 3～6 ヶ月ごとに、それ以降は 6～12 ヶ月ごとに最低 5 年間経過観察することが 2016 年版のガイドラインで提案された。術後 5 年間の経過観察は膵癌を除く他癌種でも日常診療として一般的に行われており、今回の改訂ではクリニカル・クエスションの検討外とした。一方、最近では早期診断に関する取り組みや集学的治療法の進歩などにより、術後長期予後が期待出来る患者が増えつつあり、術後 5 年以上の長期経過観察が必要であるかを新たなクリニカル・クエスションとして設定した。

膵癌は依然進行癌が多いものの、最近ではステージ 0 / I の早期診断例も増えてきており、それに伴い 5 年以上の長期生存者の報告例も増加している[2-4]。また進行膵癌でも、切除を含む集学的治療により長期生存が得られるようになりつつある。膵癌の術後長期生存患者において、注目されている重要な問題点の一つが晩期の再発であり、臨床上、いわゆる残膵再発と肺転移再発をしばしば経験する。

いわゆる残膵再発には初回病変の残膵再発と、初回病変とは別の部位に発生する異時性残膵多発癌があり、後者は前者より遅く発症する傾向にあり、術後 5 年目以降に発症するものの多くは異時性多発癌であると考えられている[5]。これらの再発巣が切除可能な場合に、切除を行うことで予後がある程度期待できるとの報告が多いが[6, 7]、一方で切除不能例が報告されないバイアスがあり、長期生存者における晩期再発の正確な発生頻度は不明である。また再発巣を治療可能な状態で診断するための経過観察法も明らかではない。

1. 残膵癌

膵癌主病変の周囲に、前癌病変と考えられている Pancreatic Intraepithelial Neoplasm (PanIN) を認めることは日常の病理診断でしばしば経験されており、膵癌が多発する可能性は以前から指摘されていた[8]。しかし、膵癌の多くは術後早期に再発し、残膵癌が発生する前にほとんどの患者が死亡していた可能性があり、これまで残膵癌を経験する機会は乏しかったと推測される。一方、近年、術後長期生存する患者の増加に伴い、残膵癌を経験する機会が増えてきている。

本邦から報告された、外科的切除により病理診断が確定したステージ 0 / I 膵癌 200 例

を解析した多施設共同研究[2]では、31 例(15.5%) に術後残膵癌を認めたことが報告された。初回病変切除後の残膵癌発生時期についての記載はないものの、術後 10 年全生存率はステージ 0 で 94.7%、ステージ I (TS1a) 93.8%、ステージ I (TS1b) 78.9%と極めて高く、残膵癌発生を念頭においた経過観察が必要であると述べている。また、Ikemoto ら[3]は 30 例のステージ 0 / IA 膵癌切除患者を前向きに追跡し（経過観察期間中央値 53.9 ヶ月）、8 例（26%）の残膵癌が術後 16～85 ヶ月目に発症し、うち 4 例が術後 5 年以上経過してからの発症であったことを報告している。

一方、進行膵癌切除後の 5 年以上長期生存者にも、残膵癌が発症することが報告されている。Matsuda ら[8]は膵癌切除 379 例のうち残膵癌発症 14 例（初回病変ステージ 0 / IA 5 例、IB / IIA / IIB 9 例）を詳細に解析し、残膵癌発症時期が初回手術後 22～160 ヶ月であり、10 例に残膵切除を施行可能であったことを報告した。また残膵癌発生危険因子として、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）の併存が推測され、IPMN 併存膵癌（40 例）切除後の 5 年、10 年残膵癌累積発生率が 16%、47.5%であり、IPMN 非併存膵癌（339 例）切除後 5 年、10 年残膵癌累積発生率の 6.8%、9.9%より有意に高いことを示した[8]。他にも、初回病変切除後 5 年以上が経過した残膵癌切除例の報告が散見されており[4-7]、膵癌術後長期生存者の経過観察が、残膵癌の早期診断、切除による予後向上に寄与している可能性が示唆されている。NCCN ガイドライン[9]でも、膵癌切除後に残膵のみに再発を認める場合、切除を考慮するアルゴリズムが示されている。

残膵癌が初回病変とは別の異時性残膵多発癌であるか、あるいは初回病変の残膵再発であるかの鑑別は、厳密には困難な場合が多い。Gotoh ら[5]は切除標本の遺伝子変異解析や、免疫組織化学染色などの分子生物学的手法を用いることで、ある程度の鑑別が可能であることを報告している。

2. 遠隔転移再発、他臓器癌発症

膵癌術後晩期に発症する遠隔転移再発臓器の中では、肝や腹膜などに比べて肺が多く[6, 10]、非手術療法でも肺転移再発の予後が比較的期待できることが後ろ向き研究で示されている[10-12]。転移数が少ない、いわゆるオリゴ肺転移では切除も検討されており[5, 13]（MO-1 参照）、Kitasato ら[13]の報告では、切除対象となった本邦の膵癌術後肺転移 20 例の診断時期中央値は、原発巣切除後 43 ヶ月（11～163 ヶ月）で、うち 5 例(25%)が原発巣切除術後 5 年以上経過例であった。膵癌切除術長期生存者における他臓器癌発症に関する報告はないが、一般的な発癌年齢である高齢者や、他臓器癌発症リスク因子保有者では、状況に応じた検診やスクリーニングを行っていくことが望ましい。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
-----------------	-----------------	-------------------	-------------------	------

21%	74%	3%	0%	3%
-----	-----	----	----	----

明日への提言

今回、異時性多発癌の術後発症時期が残膵再発癌より遅く、残膵切除後の予後が良好であることを示し、両者の鑑別を行うことの臨床的意義を提起したが、これをいかに再発病変診断時に鑑別するかは、今後の課題の一つである。

また、膵癌の悪性度を鑑みると、5年目以降も6～12ヶ月ごとの経過観察を継続することが望ましいが、患者負担や費用対効果、再発巣の早期診断と早期治療開始により予後延長の期待度、他臓器癌の早期診断への寄与、など今後明らかにしていかなければならない課題は多い。今後の研究の進捗が期待される。

参考文献

1. Egawa S, Toma H, Ohigashi H, Okusaka T, Nakao A, Hatori T, Maguchi H, Yanagisawa A, Tanaka M. [Japan pancreatic cancer registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society.](#) Pancreas. 2012; 41, 985-992. (横断)
2. Kanno A, Masamune A, Hanada K, Maguchi H, Shimizu Y, Ueki T, Hasebe O, Ohtsuka T, Nakamura M, Takenaka M, Kitano M, Kikuyama M, Gabata T, Yoshida K, Sasaki T, Serikawa M, Furukawa T, Yanagisawa A, Shimosegawa T; Japan Study Group on the Early Detection of Pancreatic Cancer (JEDPAC). [Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan.](#) Pancreatology. 2018; 18, 61-67. (横断)
3. Ikemoto J, Hanada K, Minami T, Okazaki A, Abe T, Amano H, Yonehara S. Prospective follow-up study of the recurrence of pancreatic cancer diagnosed at an early stage: The value of endoscopic ultrasonography for early diagnosis of recurrence in the remnant pancreas. Pancreas 2018; 47, 482-488. (ケースシリーズ)
4. Kimura H, Ohtsuka T, Matsunaga T, Watanabe Y, Tamura K, Ideno N, Aso T, Miyazaki T, Osoegawa T, Aishima S, Miyasaka Y, Ueda J, Ushijima Y, Igarashi H, Ito T, Takahata S, Oda Y, Mizumoto K, Tanaka M. [Predictors and diagnostic strategies for early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma: A retrospective study.](#) Pancreas 2015; 44, 1148-1154. (ケースシリーズ)
5. Gotoh Y, Ohtsuka T, Nakamura S, Shindo K, Ohuchida K, Miyasaka Y, Mori Y, Mochidome N, Oda Y, Nakamura M. Genetic assessment of recurrent pancreatic high risk lesions in the remnant pancreas: metachronous multifocal lesion or local recurrence? Surgery. 2018 Nov 26. pii: S0039-6060(18)30740-2. doi: 10.1016/j.surg.2018.10.025. [Epub ahead of print]. (ケースシリーズ)

6. [Thomas RM](#), [Truty MJ](#), [Nogueras-Gonzalez GM](#), [Fleming JB](#), [Vauthey JN](#), [Pisters PW](#), [Lee JE](#), [Rice DC](#), [Hofstetter WL](#), [Wolff RA](#), [Varadhachary GR](#), [Wang H](#), [Katz MH](#). Selective reoperation for locally recurrent or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma following primary pancreatic resection. [J Gastrointest Surg](#). 2012; 16, 1696-1704. (ケースシリーズ)
7. Miyazaki M, Yoshitomi H, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Furukawa K, Takayasiki T, Kuboki S, Okamura D, Suzuki D, Nakajima M. [Repeat pancreatectomy for pancreatic ductal cancer recurrence in the remnant pancreas after initial pancreatectomy: is it worthwhile?](#) Surgery. 2014; 155, 58-66. (ケースシリーズ)
8. Matsuda R, Miyasaka Y, Ohishi Y, Yamamoto T, Saeki K, Mochidome N, Abe A, Ozono K, Shindo K, Ohtsuka T, Kikutake C, Nakamura M, Oda Y. [Concomitant intraductal papillary mucinous neoplasm in pancreatic ductal adenocarcinoma is an independent predictive factor for the occurrence of new cancer in the remnant pancreas.](#) Ann Surg. 2018 Oct 10. doi: 10.1097/SLA.0000000000003060. [Epub ahead of print]. (ケースシリーズ)
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Pancreatic Adenocarcinoma, Version 3; 2017. Available at: <http://www.tri-kobe.org/nccn/guidline/pancreas/English/pancreatic.pdf>. (ガイドライン)
10. Zheng B, Ohuchida K, Yan Z, Okumura T, Ohtsuka T, Nakamura M. [Primary recurrence in the lung is related to favorable prognosis in patients with pancreatic cancer and postoperative recurrence.](#) World J Surg. 2017; 41, 2858-2866. (ケースシリーズ)
11. Lovecek M, Skalicky P, Chudacek J, Szkorupa M, Svebisova H, Lemstrova R, Ehrmann J, Melichar B, Yogeswara T, Klos D, Vrba R, Havlik R, Mohelnikova-Duchonova B. Different clinical presentations of metachronous pulmonary metastases after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: Retrospective study and review of the literature. World J Gastroenterol 2017; 23, 6420-6428. (ケースシリーズ)
12. Kruger S, Haas M, Burger PJ, Ormanns S, Modest DP, Westphalen CB, Michl M, Kleespies A, Angele MK, Hartwig W, Bruns CJ, Niyazi M, Roeder F, Kirchner T, Werner J, Heinemann V, Boeck S. [Isolated pulmonary metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer.](#) Pancreatolgy 2016; 16, 593-598. (ケースシリーズ)
13. Kitasato Y, Nakayama M, Akasu G, Yoshitomi M, Mikagi K, Maruyama Y, Kawahara R, Ishikawa H, Hisaka T, Yasunaga M, Horiuchi H, Saito N, Takamori S, Okabe

Y, Kage M, Kinoshita H, Tanaka H. [Metastatic pulmonary adenocarcinoma 13 years after curative resection for pancreatic cancer: report of a case and review of Japanese literature.](#) JOP; 13, 296-300. (ケースレポート)

R08 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？

ステートメント

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）

〔推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）〕

解説

膵癌患者は高齢者が多く、術前に低栄養、免疫能低下、閉塞性黄疸や胆管炎合併例も存在する。膵頭十二指腸切除術をはじめとする外科手術は難易度が高く、患者にとって高い侵襲を伴う。近年、High volume center における術後死亡率は低率となったが、術後合併症発症率は未だ高率である。周術期における積極的な栄養療法（経腸栄養療法）を行う施設もあるが、栄養療法が有用かどうか、術後合併症低減、予後改善、栄養状態の改善、QOL 改善の点から検討した。

術後合併症低減

膵頭十二指腸切除術例（対象の 82%が膵癌）を対象とした、術後中心静脈栄養（total parental nutrition; TPN）と末梢静脈栄養を比較した RCT は 1 編存在する¹。本試験では TPN 群はむしろ腹腔内膿瘍（ $P=0.01$ ）をはじめ重症合併症（ $P=0.02$ ）の発生率を有意に増加させた。

膵癌、膵頭十二指腸切除術を主な対象とした術後免疫経腸栄養を含む経腸栄養療法と TPN または末梢静脈栄養の 7 つの RCT についてメタアナリシスを行った²⁻⁸。結果を図 1 に示す。全体としては有意水準に達しなかったが、術後経腸栄養療法が合併症を低減しうる傾向を認めた（ $P=0.06$ ）。しかし、近年の研究では差がないという報告が多く、2016 年の多施設 RCT では経腸栄養はむしろ合併症は増加したと報告されている（ $P=0.04$ ）⁸。近年の手術成績の向上により、ほとんどの患者で術後早期に経口摂取が可能となっていることが影響している可能性がある。

術後栄養状態の改善

4 つの RCT で術後栄養状態が評価されていた^{3, 6-8}。3 つの報告では両群間に栄養指標に差を認めなかったが、1 つの報告では術後 BMI、prealbumin 値、transferin 値は経腸栄養群で有意に改善した⁷。術後栄養療法の評価については、評価時期、評価方法・項目が報告により様々で、有効性についての評価は困難であった。

予後

予後に関する記載があったものは RCT では 1 報のみあった¹。術後 TPN と末梢静脈栄養を比較した RCT で両群間に差はなかった。

QOL

周術期の術後栄養療法が QOL に及ぼす影響を検討した報告は認めなかった。

以上、術後合併症発症率についてのメタアナリシスの結果より、膵癌切除後の術後経腸栄養療法を推奨する根拠は認めなかった。栄養状態の改善、予後の改善、QOLの改善についてはエビデンスが不足しており、評価が困難である。

さらに、経腸栄養療法には、コスト負担が生じる。下痢やチューブ留置に関連した合併症が一定頻度生じうる。経腸栄養剤の経口投与は、味の悪さで患者負担が増加したり、経管投与（経鼻チューブ、外瘻チューブ）でも、チューブによる不快感など患者負担は増加すると考えられる。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	15%	55%	0%	28%

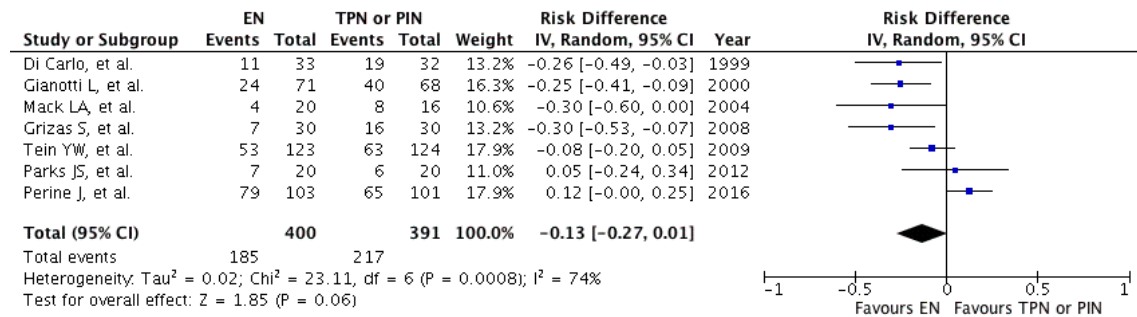
明日への提言

膵癌切除後患者に栄養が必要な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。

引用文献

1. Brennan MF, Pisters PW, Posner M, et al. A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1994; 220(4):436-41; discussion 441-4.
2. Di Carlo V, Gianotti L, Balzano G, et al. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Dig Surg* 1999; 16(4):320-6.
3. Gianotti L, Braga M, Gentilini O, et al. Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 2000; 21(4):344-51.
4. Mack LA, Kaklamanos IG, Livingstone AS, et al. Gastric decompression and enteral feeding through a double-lumen gastrojejunostomy tube improves outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2004; 240(5):845-51.
5. Grizas S, Gulbinas A, Barauskas G, et al. A comparison of the effectiveness of the early enteral and natural nutrition after pancreatoduodenectomy. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44(9):678-86.
6. Tien YW, Yang CY, Wu YM, et al. Enteral nutrition and biliopancreatic diversion effectively minimize impacts of gastroparesis after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(5):929-37.
7. Park JS, Chung HK, Hwang HK, et al. Postoperative nutritional effects of early enteral feeding compared with total parental nutrition in pancreaticoduodenectomy patients: a prospective, randomized study. *J Korean Med Sci* 2012; 27(3):261-7.
8. Perinel J, Mariette C, Dousset B, et al. Early Enteral Versus Total Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Multicenter Controlled Trial (Nutri-DPC). *Ann Surg* 2016; 264(5):731-737.

図1 術後経腸栄養療法の術後合併症発症率に関するメタアナリシス



R09 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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：非常に弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

解説

我が国は世界最速で超高齢化社会を迎え、80 歳以上の膵癌罹患患者数は死亡者数とともに年々増加している。80 歳時の平均余命はおよそ 9-12 年であり、癌の根治的治療により生存期間の延長が期待される。一方で 80 歳代の年齢別死亡確率はおよそ 6%と報告されており、癌治療中に予期せぬイベントが発生する可能性が高い。これらの患者群に根治切除目的の外科治療が有用であるかどうかは重要な臨床課題と考えられる。系統的文献検索の結果、80 歳以上の高齢者膵癌を 25 名以上含む臨床研究として、後ろ向き研究 8 編を抽出した¹⁻⁸（表 1）。無作為化比較試験、システマティックレビューやメタアナリシスは存在しなかった。80 歳以上の高齢者膵癌において、切除による予後が改善する、術後合併症は若年と同等であるというアウトカムを重要視した。高齢者膵癌では他病死による術後死亡率、切除後肺炎が増加し、QOL が低下するというアウトカムを評価した。

80 歳以上高齢者膵癌の生存期間中央値は 12.4-30 か月であり、80 歳未満では 13.0-35.3 か月と報告されている。3 編の論文^{1,2,5}で 80 歳以上の予後は統計学的に有意に不良であったが^{2,5}、5 編の論文^{3,4,6-8}では有意差は確認されなかった。80 歳以上の予後が不良であることを報告した論文^{1,2,5}において、補助化学療法の施行が予後に対する独立した予後予測因子であることが示されている。

また、80 歳以上と 80 歳未満の比較において、Performance status や ASA score の高い患者が多い 80 歳以上における膵切除術後の死亡率は、0-15.5%と報告され¹⁻⁸、1 編⁸（15.5%）を除き、若年者の死亡率（0-9.3%）と統計学的有意差は報告されていない。術後合併症率の比較では²⁻⁷、2 編^{4,6}の論文を除き 4 編^{2,3,5,7}で差がなかったことが報告されている。

術後 QOL の評価としては、在院日数³⁻⁸と自宅への退院率⁸を比較した論文が 6 編存在した。80 歳以上高齢者の在院日数は 3 編の論文で延長しており^{4,6,8}、自宅への退院率は 63%と若年者の 80%程度と比較して有意に低率であった。

Kinoshita らは¹、80 歳以上高齢者膵癌の外科的切除の生存期間は化学療法のそれと同等であるが、切除患者で術後補助化学療法を完遂できた患者では明らかに予後が良好であったため、切除を行う場合には患者選択が重要であることを指摘している。しか

しながら、患者数の少ない後ろ向き研究 1 編のみであり、これからのさらなる検討が必要であると思われる。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
3 %	9 2 %	0 %	0 %	5 %

明日への提言

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。

引用文献

1. Kinoshita S, Sho M, Yanagimoto H, et al. Potential role of surgical resection for pancreatic cancer in the very elderly. *Pancreatology*. 2015;15:240-6.
2. Sho M, Murakami Y, Kawai M, et al. Prognosis after surgical treatment for pancreatic cancer in patients aged 80 years or older: a multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016;23:188-97.
3. Turrini O, Paye F, Bachellier P, et al.; French Surgical Association (AFC). Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: postoperative outcomes and long term results: a study of the French Surgical Association. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:171-8.
4. Melis M, Marcon F, Masi A, et al. The safety of a pancreaticoduodenectomy in patients older than 80 years: risk vs. benefits. *HPB (Oxford)*. 2012;14:583-8.
5. Sugiura T, Okamura Y, Ito T, et al. Impact of Patient Age on the Postoperative Survival in Pancreatic Head Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:3220-8.
6. Khan S, Scwabas G, Lombardo KR, et al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in the very elderly; is it safe and justified? *J Gastrointest Surg*. 2010;14:1826-31.

7. Hatzaras I, Schmidt C, Klemanski D, et al. Pancreatic Resection in the Octogenarian: A Safe Option for Pancreatic Malignancy. *J Am Coll Surg.* 2011; 212: 373-7.
8. Finlayson E, Fan Z, Birkmeyer JD. Outcomes in Octogenarians Undergoing High-Risk Cancer Operation: A National Study. *J Am Coll Surg.* 2007;205:729-34.

表 1. 80 歳以上の高齢者膵癌に関する治療成績

筆頭著者/年	対象	患者数	生存期間中央値(月)	死亡率	合併症率	在院日数	自宅退院率	P value
Kinoshita/2015 ¹	≥80 切除	26	12.4*	0	8*	26	NA	<0.001 vs. <80
	≥8 化学療法	20	11.7	NA	NA	NA	NA	
	<80 切除	314	27.1	NA	NA	NA	NA	
	<80 化学療法	333	11.2	NA	NA	NA	NA	
	切除+補助治療	6	23.4*	NA	NA	NA	NA	0.034 vs. 切除のみ
	切除のみ	20	10.0	NA	NA	NA	NA	
Sho/2016 ²	≥80 切除	99	16.6*	1.0	18†	NA	NA	0.006 vs. <80
	<80 切除	1302	23.2	2.0	23†	NA	NA	
Turrini/2013 ³	≥80 切除	64	30	4.7	56	21.4	NA	
	70-79 切除	288	35.3	2.8	63	22.8	NA	
	<70 切除	580	24	3.3	56	24.9	NA	
Melis/2012 ⁴	≥80 切除	25	17	4.0	68*	20*	NA	<0.05 vs. <80
	<80 切除	175	13	0.6	44	14	NA	
Sugiura/2017 ⁵	≥80 切除	28	14*	0	25	18	NA	<0.001 vs. <70
	70-79 切除	75	20	2.7	28	20	NA	
	<70 切除	124	30	0	25.8	20	NA	
Khan/2010 ⁶	≥80 切除	53	13.5	2.0	51*	13.5*	NA	<0.05 vs. <80
	<80 切除	564	18.9	1.0	37	11	NA	
Hatzaras/2011 ⁷ (18% ; NEC)	≥80 切除	27	21.9	3.7	52	15	NA	
	<80 切除	490	33.3	3.7	59	13.3	NA	
Finlayson/2007 ⁸	≥80 切除	2915	11.3% ‡	15.5*	NA	20.4*	63.3*	<0.001
	70-79 切除	13,478	15.6% ‡	9.3	NA	18.2	80.8	
	65-69 切除	7125	16.4% ‡	6.7	NA	17.4	89.4	

NA, not available; NEC, neuroendocrine carcinoma.

†Clavien-Dindo classification III-V

‡ 5-year survival rate

R010 膵癌に対する R0 切除のための膵全摘は推奨されるか？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

膵癌は外科切除が唯一根治を可能とする治療であるが、根治切除のために膵全摘術を要する患者が存在する。さらに膵切除後治療成績の向上により、膵切除後の残膵癌の報告も増加している。一方、膵全摘術は膵機能の完全な廃絶による重症糖尿病や膵外分泌機能不全などの合併症をきたし、膵部分切除術（膵頭十二指腸切除術/膵体尾部切除術）と比較して顕著に QOL が低下することが危惧される。これら合併症や QOL の低下を危惧するあまり、臨床の現場で膵全摘術が躊躇されることがある。膵全摘術の予後を非切除例との比較において検証した。また、膵全摘術の短期成績、QOL 低下について検証した。

全生存率の改善

膵全摘術と非切除（バイパス手術）を比較した RCT は 1 報のみ存在する。膵全摘術群の 1, 2, 3, 4, 5 年生存率、生存期間中央値はそれぞれ 88.8%, 81.1%, 60.3%, 34.4%, 18.5%, 36 ヶ月で、非切除群では 1, 2 年生存率、生存期間中央値が 45%, 0%, 10 ヶ月であり、膵全摘術群で生存期間が有意に延長した[1]。また、切除が可能な膵癌に対する非切除の成績は 3 年生存率 0%[2]や 1 年生存率 26.8%, 5 年生存率 2.9%, MST8.4M[3]と報告されており、多くの観察研究で膵全摘術は非切除に比較し、予後が改善すると考えられた（1 年生存率 53-67%, 3 年生存率 20-36%, 5 年生存率 12-34%, 生存期間中央値 15-24 ヶ月）[4-9]。

以上の報告は多くが残膵癌も含んでの成績であるが、近年、残膵癌に対する良好な外科切除成績が報告されている（1, 3, 5 年生存率、生存期間中央値はそれぞれ 82%, 49-50%, 41%, 26-32 ヶ月）[10-12]。

無再発生存率の改善

1, 3, 5 無再発生存期間及び無再発期間中央値は 49%, 15%, 5%および 11M と報告されている[9]。

術後短期成績

多くの観察研究で膵全摘術の短期手術成績が膵頭十二指腸切除術との比較で報告されている。TP の手術死亡率は 2.6-9%[7, 8, 13]、術後合併症発生率 31-74%[5, 9, 13-15]と報告され、膵頭十二指腸切除術の術後合併症発生率と差がないと報告されている。

QOL

Billings BJ ら[4]は、1985 年から 2002 に実施した再発のない 27 名の膵全摘術後患者について Short Form-36 (SF-36)と Audit of Diabetes Dependent QOL (ADD QOL)に

よる QOL 調査を行った。調査時期は術後平均 7.5 年であった。SF-36 による評価では、身体的健康度は年齢・性別をマッチさせた健常人の QOL に比べ有意に低下していたが、ADD QOL による評価では、インスリン注射を要する他の糖尿病患者との間に差はなかったと報告している。Belyaev O ら[15]も同様の報告を行っている。2009 年に行った 10 名の膵全摘患者における QOL 評価を SF-36 で行った。術後 3 および 24 ヶ月の身体的健康度、精神的健康度ともに、健常者に比べ大きく低下していたが、インスリン注射を要する他の糖尿病患者の QOL との比較では、同等であったと報告している。また、Wu W ら[16]は、2000 年から 2013 年に膵全摘を行った 36 名に SF-36、ADD QOL による QOL 評価を行い報告している。調査時期は術後中央値で 5.9 年であった。SF-36 による評価では、年齢・性別をマッチさせた健常人の QOL に比べ 8 つの下位尺度のうち、6 つの下位尺度点数が有意に低下しており、身体的健康度、精神的健康度ともに有意に低下したと報告している。ADD QOL による評価では、インスリン注射を要する他の糖尿病患者と比較すると、膵全摘患者では、19 の下位尺度中 5 つのみが有意に低下し、残り 14 尺度では有意差がなかったと報告している。

Epelboym I ら[13]は、1994 年から 2011 年に行った膵全摘患者の術後 QOL を同時期に行った膵頭十二指腸患者の術後 QOL と比較した。年齢、原疾患、糖尿病（術前に糖尿病がない膵全摘後患者と術前に糖尿病がなく術後糖尿病になった膵頭十二指腸切除後患者）をマッチさせた膵全摘後患者 17 名と膵頭十二指腸切除後患者 14 名との QOL を比較した。調査時期は術後中央値で 45 ヶ月であった。評価は European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and in Cancer Pancreas (EORTC QLQ-30 and module EORTC-PAN26) と ADD QOL で行った。両群間の患者背景に差はなく、EORTC QLQ-30 and module EORTC-PAN26 による評価では、両群の QOL に有意差を認めなかった。ADD QOL による評価では、糖尿病に強く影響されと考えられる余暇、旅行などの身体的活動において膵全摘後患者でスコアが低かったが、他の項目では差がなく全体のスコア平均値では有意差を認めなかったと報告している。

以上をまとめると、膵全摘術後長期生存例では、一定の QOL は保たれ、インスリン注射を要する他の糖尿病患者とほぼ同等の QOL であるとの報告が多い。

以上、膵癌に対する R0 切除のための膵全摘は非切除に比べ、予後は改善されと考えられる。合併症発生率は他の膵切除術とほぼ同等で許容されうると考えられる。膵全摘術後長期生存例では、一定の QOL は保たれ、インスリン注射を要する他の糖尿病患者とほぼ同等の QOL である。膵全摘術により、インスリン注射を要する糖尿病となり、QOL は低下するが、予後改善が期待できる。高齢者や PS 不良例では、慎重な適応判断が求められる。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
23%	76%	0%	0%	0%

明日への提言

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。

引用文献

1. Lygidakis NJ, Singh G, Bardaxoglou E et al. Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion. A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 427-433.
2. 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: 1021-1028.
3. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY et al. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 173-180.
4. Billings BJ, Christein JD, Harmsen WS et al. Quality-of-life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1059-1066; discussion 1066-1057.
5. Muller MW, Friess H, Kleeff J et al. Is there still a role for total pancreatectomy? *Ann Surg* 2007; 246: 966-974; discussion 974-965.
6. Schmidt CM, Glant J, Winter JM et al. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2007; 142: 572-578; discussion 578-580.
7. Nathan H, Wolfgang CL, Edil BH et al. Peri-operative mortality and long-term survival after total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a population-based perspective. *J Surg Oncol* 2009; 99: 87-92.
8. Johnston WC, Hoen HM, Cassera MA et al. Total pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: review of the National Cancer Data Base. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 21-28.
9. Satoi S, Murakami Y, Motoi F et al. Reappraisal of Total Pancreatectomy in 45 Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in the Modern Era Using Matched-Pairs Analysis: Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery in Japan. *Pancreas* 2016; 45: 1003-1009.
10. Zhou Y, Song A, Wu L et al. Second pancreatectomy for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma in the remnant pancreas: A pooled analysis. *Pancreatology* 2016; 16: 1124-1128.
11. Suzuki S, Shimoda M, Shimazaki J et al. Clinical Outcome of Resected Remnant Pancreatic Cancer After Resection of the Primary Pancreatic Cancer. *J Invest Surg* 2018; 1-9.

12. Yamada S, Kobayashi A, Nakamori S et al. Resection for recurrent pancreatic cancer in the remnant pancreas after pancreatectomy is clinically promising: Results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *Surgery* 2018; 164: 1049-1056.
13. Epelboym I, Winner M, DiNorcia J et al. Quality of life in patients after total pancreatectomy is comparable with quality of life in patients who undergo a partial pancreatic resection. *J Surg Res* 2014; 187: 189-196.
14. Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL et al. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival. *Ann Surg* 2009; 250: 282-287.
15. Belyaev O, Herzog T, Chromik AM et al. Early and late postoperative changes in the quality of life after pancreatic surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 547-555.
16. Wu W, Dodson R, Makary MA et al. A Contemporary Evaluation of the Cause of Death and Long-Term Quality of Life After Total Pancreatectomy. *World J Surg* 2016; 40: 2513-2518.

2. 治療法 (Treatment)

RESECTBLE 膵癌の治療法 (R)

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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

膵癌は、たとえ切除術を行っても術後再発率が高く予後が不良であるため、切除術に加えて補助療法を併用することが国内外の施設で試みられてきた。様々なパターンの補助療法のうち、術後補助療法が長期予後を改善するということは大規模な臨床試験で既に証明されている一方で、術前補助療法はその臨床的意義が明確ではない。術前補助療法の臨床的意義を評価する際には、長期予後の改善効果を評価することが必要であるのは言うまでもないが、術前補助療法がその後の切除術に悪影響を及ぼすことは無いのかという観点（周術期経過に及ぼす影響）からの評価も必要であり、さらには術前補助療法そのものの有害事象や治療期間の必要性、コストの評価なども加味する必要がある。本CQでは、長期予後および周術期経過という観点から術前補助療法に関するこれまでの報告を検索し、加えて考慮すべき事項もふまえて検討した。

1. 長期予後に関するエビデンス

術前補助療法の長期予後改善効果を評価することを目指して行われた2つのランダム化比較試験（randomized controlled trial）の結果が2015年に相次いで論文報告されたが^{1, 2)}、いずれの報告も症例集積が計画通り進まず途中で試験が中止となったというものであった。このうちGolcherら¹⁾の試験では254名をランダム化する予定であったが、73名が登録されたのみで中断され、またCasadeiら²⁾の試験では片群あたり32名を予定していたものの、術前補助療法施行例は18名、術前補助療法非施行例は20名の登録にとどまり、いずれの試験でも術前補助療法の臨床的意義は明らかにされなかった。また2018年には、第II/III相試験として立案された臨床試験の第II相部分がReniら³⁾より報告された。この第II相部分は主要評価項目が1年後のイベント（再発、死亡等を含む）発生率であり、有意に長期予後が改善したかどうかについての記載はなされていない。本報告は将来の第III相試験に向けたステップの一つになる可能性はあるが、現時点では術前補助療法の予後改善効果を評価するためのエビデンスとしては不十分である。なお、本臨床試験の第II相部分で使用された薬剤を用いた第III相試験は実施されないことが決定している。

Mokdadら⁴⁾はプロペンシティースコアマッチング法を用い、National Cancer Databaseから2000名以上の術前補助療法施行患者と6000名以上の同療法非施行患者

を抽出して比較し、術前補助療法群の予後が有意に良好であったと報告している。しかし本報告は非ランダム化、後方視（retrospective）の解析であり、そのエビデンスレベルは限定的である。さらに、類似した手法で報告された他の論文や、単一施設から報告されたその他の論文では、術前補助療法施行患者と非施行患者の間に有意差が無いとの報告も散見され、非一貫性（inconsistency）が認められる⁵⁻¹³⁾。

2018年のASCO（American Society of Clinical Oncology）総会では、切除可能膵癌および切除可能境界膵癌を対象として術前化学放射線療法の意義を検討するランダム化第III相試験（PREOPANC試験）の結果が発表され、術前療法施行群の方が全生存期間において良好な傾向にあったものの有意差は無かったことが示された¹⁴⁾。ただしこの試験では切除可能境界（Borderline Resectable）膵癌が全患者数の約半数含まれており、切除可能膵癌に対する同療法の意義を明らかにするためのエビデンスとしては不十分である。以上より、現時点では術前補助療法の長期予後に関してエビデンスレベルの高い報告は存在しないと言わざるを得ない。

2. 周術期経過に及ぼす影響に関するエビデンス

術前補助療法の臨床的意義を評価する際には、切除術に対する影響（周術期経過に及ぼす影響）という観点からの評価も重要であることは上に述べたが、その観点に関してもエビデンスレベルの高い報告は無い。上記のReniら³⁾のランダム化比較試験は周術期合併症への影響が評価されておらず、また途中で試験が中止となった上記の2報のランダム化比較試験^{1, 2)}では、その登録患者数の少なさより周術期合併症への評価は困難であった。これらのランダム化試験以外ではエビデンスレベルの高い検討は報告されていないが、術前補助療法を行わずに手術を施行した場合と同等であるという報告、逆に有意差は無いが周術期合併症が増える傾向にあるとの報告、膵液瘻発生率は減少するという報告が見受けられた^{4, 8-13, 15)}。

3. 切除可能膵癌に対する術前補助療法の益と害を加味した現時点での評価

切除可能膵癌に対する術前補助療法は、一般的に数週間以上の期間を要することから、もしその治療効果が乏しい場合には治療期間中に膵癌が進行するのではないかと、患者の不安がつきまとうことは紛れもない事実である。術前補助療法の治療効果を前もって予測するための実践的な方法がない現状では、治療効果が乏しければ治療中に病勢が進行して切除のチャンスを逃す危険性があることを否定し得ず、このことは術前補助療法の短所と言わざるを得ない。ただし、術前治療期間中に本当に長期予後に影響するほど進行するかどうかを証明することは困難であり、またそのような急速進行をきたす症例では切除術がかえって患者に不利益をもたらすという考え方も存在し、むしろ術前補助療法が手術適格性の判断材料になるとの意見もある。しかし、上述の短所に加えて術前補助療法そのものの有害事象やコストも考慮すれば、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（弱く推奨する）のが現時点では妥当であろう。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	5%	87%	3%	5%

明日への提言

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ことが予想され、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、今後も注目すべき課題である。

引用文献

1. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol.* 2015;191: 7-16.
2. Casadei R, Di Marco M, Ricci C, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery Versus Surgery Alone in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Prospective, Randomized, Controlled Trial Which Failed to Achieve Accrual Targets. *J Gastrointest Surg.* 2015;19: 1802-1812.
3. Reni M, Balzano G, Zanon S, et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3: 413-423.
4. Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35: 515-522.

5. de Geus SW, Evans DB, Bliss LA, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgical strategies in resectable pancreatic cancer: A Markov decision analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42: 1552-1560.
6. Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J. Survival impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic cancer: A Prospective Cohort Study involving 18,332 patients from the National Cancer Data Base. *Int J Surg.* 2016;34: 96-102.
7. Ielpo B, Caruso R, Duran H, et al. A comparative study of neoadjuvant treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel versus surgery first for pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol.* 2017;26: 402-410.
8. Fujii T, Satoi S, Yamada S, et al. Clinical benefits of neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreatic head: an observational study using inverse probability of treatment weighting. *J Gastroenterol.* 2017;52: 81-93.
9. Christians KK, Heimler JW, George B, et al. Survival of patients with resectable pancreatic cancer who received neoadjuvant therapy. *Surgery.* 2016;159: 893-900.
10. Okano K, Suto H, Oshima M, et al. A Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant S-1 with Concurrent Hypofractionated Radiotherapy in Patients with Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2017;24: 2777-2784.
11. Sho M, Akahori T, Tanaka T, et al. Importance of resectability status in neoadjuvant treatment for pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22: 563-570.
12. O'Reilly EM, Perelshteyn A, Jarnagin WR, et al. A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2014;260: 142-148.
13. Tzeng CW, Tran Cao HS, Lee JE, et al. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: influence of early metastases and surgical complications on multimodality therapy completion and survival. *J Gastrointest Surg.* 2014;18: 16-24; discussion 24-25.
14. van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled,

multicenter phase III trial. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr LBA4002).

15. Motoi F, Unno M, Takahashi H, et al. Influence of preoperative anti-cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: project study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014;21: 148-158.

RA2 膵癌の術後補助化学放射線療法は推奨されるか？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：弱い エビデンスの確実性（強さ）：B]

解説

術後補助化学放射線療法に関するランダム化比較試験（RCT）は6編⁽¹⁾⁻⁽⁶⁾あり、5-FUをベースとしたRCT5編（Bakkenvold ら⁽¹⁾（n=60）、Kalser ら⁽²⁾（n=52）、Klikenbiji ら⁽³⁾（n=114）、Neoptolemos ら⁽⁴⁾（n=289）、Morak ら⁽⁵⁾（n=120））とゲムシタビン塩酸塩を用いたRCTの1編⁽⁶⁾（n=90）を用いてメタ解析による生命予後を検討した。その結果、手術単独に比べて術後補助化学放射線療法のリスク比（risk ratio(RR)）はRR=1.01（95% CI:0.93-1.10）であり、予後に関する術後補助化学放射線療法の有用性は明らかではなかった。

さらに既存のメタ解析が3編⁽⁷⁾⁻⁽⁹⁾あるが、いずれも術後補助化学放射線療法の有用性が証明されなかった。Stocken ら⁽⁸⁾は、5-FUをベースとした478例⁽³⁾⁽⁴⁾についてメタ解析を行ったが、ハザード比（HR）はHR=1.09（95% CI:0.89~1.32, Pstrat=0.43）であり、術後補助化学放射線療法の有用性を認めなかった。また、生存期間中央値は化学放射線治療群が15.8ヶ月（95%CI:13.9~18.1）、観察群が15.2ヶ月（95% CI:13.1~18.2）、2年および5年生存率はそれぞれ化学放射線治療群が30%と12%、観察群が34%と17%でいずれも有意差を認めなかった。しかし、予後因子別に比較したところ、術後補助化学放射線療法はR0と比較しR1でより有効（p=0.04）であった。以上より、R0切除では術後補助療法として化学放射線治療は推奨されないが、切除断端陽性のR1切除の化学放射線治療の有用性についてはさらなる検討が必要とされた。

オランダから術後補助動注化学放射線療法に関するRCT⁽⁵⁾⁽¹⁰⁾が2編報告された。切除後の膵癌および乳頭部癌患者120例を術後補助動注化学放射線療法群59例と観察群61例に分け、前向きに検討したところ、術後補助動注化学放射線療法群でtime to progressionは延長したが、予後は延長しなかった。

一方、多数例で検討した症例対照研究⁽¹¹⁾⁻⁽¹⁹⁾をまとめてメタ解析を行うと、RR=0.89（95% CI:0.82~0.98）で術後化学放射線療法は予後の改善に有用であり、RCTのメタ解析の結果と解離した。現在、膵癌に対する化学療法を中心であるゲムシタビン塩酸塩を用いた術後補助化学放射線療法のレジメンが検討されているが、RCT1編を含む4編⁽⁶⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾の報告にとどまり、その効果は不明である。また、エルロチニブ塩酸塩を加えた術後化学放射線療法のRTOG0848 studyが第2相試験⁽²³⁾まで終了し、現在第3相試験が進行中である。以上から、新たな化学療法を加えた検討が望まれる。

さらに、Ocuin らは、臍切除後の断端の距離を 1mm 未満と 1mm 以上に分けて術後化学放射線療法の効果を後ろ向きに検討したところ、1mm 未満の治療群で予後の改善が認められたことから、断端の距離が短い症例に治療対象を限定することで、術後補助化学放射線療法の効果が期待できることを報告した⁽²⁴⁾。メタ解析の予後因子別の解析からも R1 切除に対する術後補助化学放射線療法の可能性が示唆されたことから、症例を限定した検討が必要である。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	0%	100%	0%	0%

[明日への提言]

RCT の結果から、臍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。

[引用文献]

- 1) Bakkevold KE, Arnesjø B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater results of a controlled, prospective, randomized multicenter study. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 698-703. (ランダム)
- 2) Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic Cancer. Adjuvant combined radiation and Chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899-903. (ランダム)
- 3) Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative Group. *Ann Surg* 1999; 230: 776-782. (ランダム)
- 4) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez—Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW. A randomized trial chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200-1210. (ランダム)
- 5) Morak MJM, van der Gaast A, Incrocci L, van Dekken H, Hermans JJ, Jeekel J, Pek CJ, Kompanje EJO, Hop WCJ, Kazemier G, van Eijck CHJ. Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer. *Ann Surgery* 2008; 248: 1031-1041. (ランダム)
- 6) Laethem JLV, Hammel P, Mornex F, Azria D, van Tienhoven G, Vergauwe P, Peeters M, Polus M, Praet M, Mauer M, Collette L, Budach V, Lutz M, van Cutsem E, Haustermans K. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: A randomized EORTC-40013-22-12/FFCD-9203/GERCOR Phase II study. *J Clin Oncol* 2010; 20: 4450-4456. (ランダム)
- 7) Khanna A, Walker GR, Livingstone AS, Arheart KL, Rocha—Lima C, Koniaris LG. Is adjuvant 5-FU based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial A meta-analysis of an unanswered question. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 689-697. (メタ)
- 8) Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijl JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Neoptolemos JP, Pancreatic Cancer Meta-

- analysis Group. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trial for pancreatic cancer. Br J Cancer 2005; 92 : 1372-1381. (メタ)
- 9) Xu CP, Xue XJ, Liang N, Xu DG, Liu FJ, Yu XS, Zhang JD. Effect of chemoradiotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy in resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140:549-59. (メタ)
- 10) Morak MJM, Pek CJ, Kompanje EJO, Hop WCJ, Kazemier G, van Eijck CHJ. Quality of Life after adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer. Cancer 2010; 15: 830-836. (ランダム)
- 11) The Gastrointestinal Tumor Study Group. A Multi-intestinal comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally unresectable pancreatic carcinoma. Ann Surg 1979; 189: 205-208. (ケースシリーズ)
- 12) Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Cancer 1987; 59 : 2006-2010. (ケースシリーズ)
- 13) Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, Zahurak ML, Dooley WC, Coleman J, Sauter PK, Pitt HA, Lillemoe KD, Cameron JL. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Postoperative adjuvant improve survival. A prospective, single-institution experience. Ann Surg 1997; 225: 621-636. (ケースシリーズ)
- 14) Smeenk HG, Incrocci L, Kazemier G, van Dekken H, Tran KT, Jeekel J, van Eijck CH. Adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for patients undergoing R-1/R-2 resections for pancreatic cancer. Dig Surg. 2005;22(5):321-8. (ケースシリーズ)
- 15) Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Farnell MB, Nagorney DM, Jatoi A, McWilliams RR, Kim GP, Bhatia S, Iott MJ, Gunderson LL. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). J Clin Oncol. 2008; 26: 3511-3516. (ケースシリーズ)
- 16) [Merchant NB](#), [Rymer J](#), [Koehler EA](#), [Ayers GD](#), [Castellanos J](#), [Kooby DA](#), [Weber SH](#), [Cho CS](#), [Schmidt CM](#), [Nakeeb A](#), [Matos JM](#), [Scoggins CR](#), [Martin RC](#), [Kim HJ](#), [Ahmad SA](#), [Chu CK](#), [McClaine R](#), [Bednarski BK](#), [Staley CA](#), [Sharp K](#), [Parikh AA](#). Adjuvant chemodatiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: Who really benefits? J Am Coll Surg. 2009; 208: 829-838. (ケースシリーズ)

- 17) You DD, Lee HG, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Prognostic factors and adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2009; 13: 1699-1706. (ケースシリーズ)
- 18) Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, Winter JM, Callister MD, Haddock MG, Cameron JL, Pawlik TM, Schulick RD, Wolfgang CL, Laheru DA, Farnell MB, Swartz MJ, Gunderson LL, Miller RC. Adjuvant Chemoradiation for Pancreatic Adenocarcinoma: The Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic Collaborative Study. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 981-990. (ケースシリーズ)
- 19) Yang R, Cheung MC, Byrne MM, Jin X, Montero AJ, Jones C, Koniaris LG. Survival effects of adjuvant chemoradiotherapy after resection for pancreatic carcinoma. *Arch Surg* 2010; 145: 49-56. (ケースシリーズ)
- 20) Abrams RA, Winter KA, Regine WF, Safran H, Hoffman JP, Lustig R, Konski AA, Benson AB, Macdonald JS, Rich TA, Willett CG. Failure to adhere to protocol specified radiation therapy guidelines was associated with decreased survival in RTOG 9704-a phase III trial of adjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy for patients with resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 28. Epub (hand search). (ケースシリーズ)
- 21) Ozkok S, Demirci S, Yalman D, Zeytunlu M, Nart D, Yuzer Y, Coker A, Goker E. Postoperative gemcitabine alone and concurrent with radiation therapy in locally advanced pancreatic carcinoma. *Tumori* 2010; 96: 560-567. (ケースシリーズ)
- 22) Sainato A, Montrone S, Pasqualetti F, Coppola M, Cernusco NLV, Panichi M, Gonnelli A, Vasile E, Morganti R, Falcone A, Boggi U, Paiar F. Adjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine-based) in pancreatic adenocarcinoma: the Pisa University experience. *Tumori.* 2017;103:577-582. (ケースシリーズ)
- 23) Herman JM, Fan KY, Wild AT, Hacker-Prietz A, Wood LD, Blackford AL, Ellsworth S, Zheng L, Le DT, De Jesus-Acosta A, Hidalgo M, Donehower RC, Schulick RD, Edil BH, Choti MA, Hruban RH, Pawlik TM, Cameron JL, Laheru DA, Wolfgang CL. Phase 2 study of erlotinib combined with adjuvant chemoradiation and chemotherapy in patients with resectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:678-85. (非ランダム)
- 24) Ocuin LM, Miller-Ocuin JL, Zenati MS, Vargo JA, Singhi AD, Burton SA, Bahary N, Hogg ME, Zeh HJ 3rd, Zureikat AH. A margin distance analysis of the impact of adjuvant chemoradiation on survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2017;8:696-704. (ケースシリーズ)

図 1: 膵臓癌に対する術後放射線化学療法の RCT を用いたメタ解析

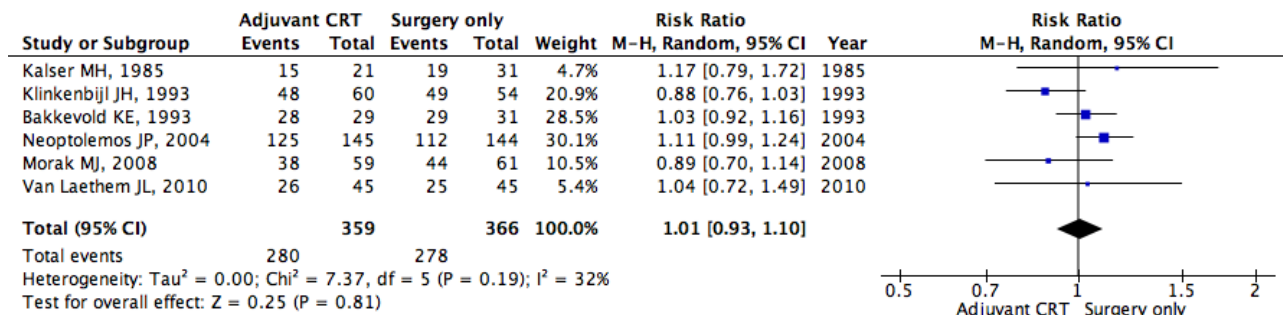
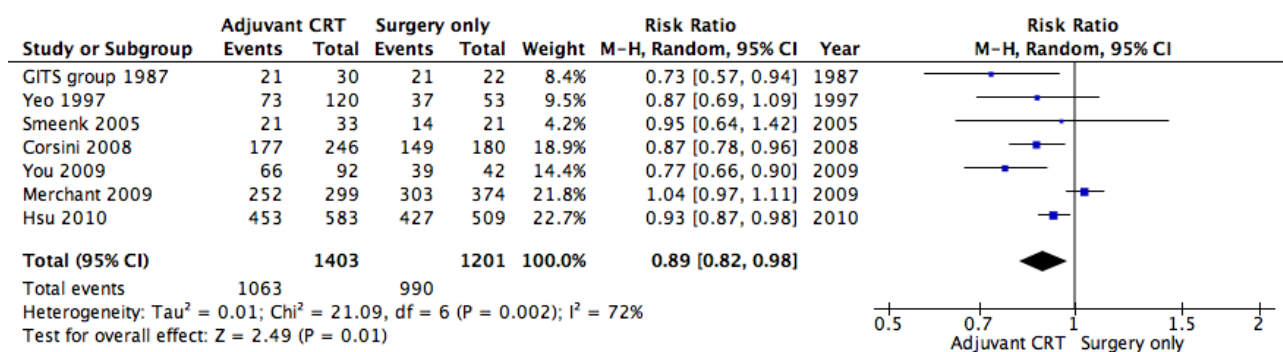


図 2: 膵臓癌に対する術後放射線化学療法の症例対照研究を用いたメタ解析



RA3 膵癌の術後補助化学療法は推奨されるか？

ステートメント

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。
[推奨の強さ：強い エビデンスの確実性（強さ）：A（強）]
2. 術後補助化学療法のレジメンは、S-1 単剤療法を推奨する。
[推奨の強さ：強い エビデンスの確実性（強さ）：A（強）]
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剤療法を行うことを推奨する。
[推奨の強さ：強い エビデンスの確実性（強さ）：A（強）]
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。
[推奨の強さ：弱い エビデンスの確実性（強さ）：A（強）]

解説

1 術後補助化学療法と切除単独との比較検討

術後補助化学療法と切除単独を比較したランダム化比較試験は、主に 1990 年代から欧州およびわが国を中心に行われてきた。ノルウェーで行われた試験では、61 名の根治切除後の患者をフルオロウラシル+ドキシソルビシン塩酸塩+マイトマイシン C (AMF) 療法施行群と切除単独群に無作為に割り付け、AMF 療法施行群の生存期間中央値が切除単独群よりも有意に良好であることを示した¹⁾が、61 名の中に 14 名の乳頭部癌患者を含んでいた点で、研究デザインに課題を含んでいた。わが国で行われた試験では、508 例の膵・胆道癌切除例をフルオロウラシル+マイトマイシン C 療法と切除単独に無作為に割り付けたが、このうち膵癌 158 例のサブグループにおいては、生存に対する補助化学療法の有効性は示されなかった²⁾。また、89 例の膵癌切除例をフルオロウラシル+シスプラチン療法と切除単独に無作為に割り付けたわが国の試験においても、補助化学療法の生存に対する有効性は示されなかった³⁾。

一方ドイツを中心に、膵癌切除後の 354 例をゲムシタビン塩酸塩単剤による補助化学療法群と切除単独群に無作為に割り付けた CONKO-001 試験が行われ、補助化学療法による無再発生存期間の有意な延長が示された⁴⁾。当初は、補助化学療法が生存期間の有意な延長を示すには至らなかった ($p=0.06$) が、その後の長期の追跡調査では、無再発生存期間のみならず、生存期間をも有意に延長させることが報告された⁵⁾。またわが国では、118 例の膵癌切除後の患者をゲムシタビン塩酸塩による補助化学療法群と切除単独群に無作為に割り付けた JSAP-02 試験が行われ、CONKO-001 試験の当初の報告と同様、ゲムシタビン塩酸塩による補助化学療法が無再発生存期間の有意な延長をもたらすことが報告された⁶⁾。

また、CONKO-001 試験⁵⁾と JSAP-02 試験⁶⁾の結果からメタアナリシスを行うと、ゲムシタビン塩酸塩の切除単独に対する全生存におけるハザード比は 0.76 (95%信頼区間: 0.63 - 0.93、 $p=0.006$) であり、この結果からもゲムシタビン塩酸塩による術後補助化学療法は、切除単独に比して有意に全生存を改善させることが示された。(図 1)

2 フルオロウラシル+ホリナートカルシウム併用療法およびゲムシタビン塩酸塩による術後補助化学療法

European Study Group of Pancreatic Cancer (ESPAC)では、膵癌切除後の 289 例を two-by-two factorial design によって化学療法 (フルオロウラシル+ホリナートカルシウム) 群、フルオロウラシル併用放射線療法群、化学放射線療法+化学療法群、切除単独群の 4 群に無作為に割り付け、化学放射線療法を含む 2 群 vs 化学放射線療法を含まない 2 群、化学療法を含む 2 群 vs 化学療法を含まない 2 群において生存期間を比較した (ESPAC-1 試験)。この結果、化学放射線療法を含む 2 群の生存期間は化学放射線療法を含まない 2 群の生存期間よりも劣った ($p=0.05$) が、フルオロウラシルをベースとする化学療法を含む 2 群は、化学療法を含まない 2 群よりも有意に生存期間が良好であった ($p=0.009$) ことが示された⁷⁾。

また、その後 ESPAC は、1088 例の膵癌切除後の患者をフルオロウラシル+ホリナートカルシウムによる補助化学療法群とゲムシタビン塩酸塩による補助化学療法群に無作為に割り付けた ESPAC-3 試験を行い、ゲムシタビン塩酸塩群とフルオロウラシル+ホリナートカルシウム群の間に生存期間の有意な差はなかったが、重篤な有害事象はゲムシタビン塩酸塩群の方がフルオロウラシル+ホリナートカルシウム群よりも有意に少なかったことを報告した⁸⁾。

以上より、術後補助化学療法、特にゲムシタビン塩酸塩を用いた術後補助化学療法は、切除単独に比べて、無再発生存期間および生存期間において有意に良好な成績を示し、またゲムシタビン塩酸塩はフルオロウラシル+ホリナートカルシウムよりも重篤な有害事象が少なかったことから、2012 年までは術後補助化学療法の標準治療はゲムシタビン塩酸塩であると位置づけられた。その後の RCT の関心はゲムシタビン塩酸塩を凌ぐレジメンの開発に移った。

3 S-1 による術後補助化学療法

わが国においては、膵癌術後補助化学療法グループ (JASPAC) が膵癌切除後の補助化学療法におけるゲムシタビン塩酸塩単剤療法と S-1 単剤療法の第 III 相比較試験 (JASPAC 01) を行った。本試験の中間解析の結果は 2013 年に学会報告され、全登録例を 5 年以上経過観察した結果が 2016 年に報告された⁹⁾。本試験では 385 例が登録され、その結果 5 年生存率および生存期間中央値は S-1 群: 44.1%、46.5 カ月、ゲムシタビン塩酸塩群: 24.4%、25.5 カ月、S-1 のゲムシタビン塩酸塩に対する死亡をイベントとするハザード比は 0.57 (95%CI: 0.44-0.72, $p<0.0001$) であり、S-1 はゲムシタビン塩酸塩に比べ膵癌術後の全生存を有意に改善することが示された。Grade 3/4 の有害事

象（5%以上）は、ゲムシタビン塩酸塩群では白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、AST 上昇、食欲不振、疲労、S-1 群では白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、疲労、食欲不振、下痢が認められ、ゲムシタビン塩酸塩群の 2 例に grade 5 の感染症（胆管炎 1 例、肺炎 1 例）を認めた。ゲムシタビン塩酸塩群 42%、S-1 群 28%が完遂前に治療中止しており（ $p=0.0050$ ）、その主な理由は、有害事象（ゲムシタビン塩酸塩群 25%、S-1 群 21%）、再発（それぞれ 13%、5%）であった。

4 ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン併用療法による術後補助化学療法

ESPAC は 730 例の膵癌切除後の患者をゲムシタビン塩酸塩単剤療法とゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン併用療法に無作為に割り付けた ESPAC-4 試験を行った¹⁰⁾。その結果は、生存期間中央値はゲムシタビン塩酸塩群：25.5 カ月、ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン群：28.0 カ月、ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン併用療法のゲムシタビン塩酸塩単剤療法に対する死亡をイベントとするハザード比は 0.82（95%CI：0.68-0.98）であり、ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン併用療法はゲムシタビン塩酸塩単剤療法に比べ膵癌術後の全生存を有意に改善することが示された（ $p=0.032$ ）。治療関連の重篤な有害事象は、ゲムシタビン塩酸塩単剤療法群の 26%の患者に、ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン併用療法群の 24%患者に発現し、両群で有意な差はなかった。

5 Modified FOLFIRINOX 療法による術後補助化学療法

フランスとカナダからは、modified FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン塩酸塩単剤療法を比較した多施設共同無作為化第 III 相試験（PRODIGE 24-ACCORD 24/CCTG PA 6）の結果が報告された¹¹⁾。本試験では、FOLFIRINOX 療法の毒性を考慮し、減量 [ホリナートカルシウム $400\text{mg}/\text{m}^2$ +イリノテカン $180\text{mg}/\text{m}^2$ +オキザリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ （いずれも day 1）+フルオロウラシル $2400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 週毎、12 サイクル]した modified FOLFIRINOX 療法が行われた。2012 年 4 月から 4 年 6 ヶ月間に 493 例が登録された。主要評価項目は無病生存期間で、その中央値は modified FOLFIRINOX 療法群 21.6 ヶ月、療法ゲムシタビン塩酸塩単剤療法群 12.8 ヶ月、 $\text{HR}=0.58$ （95% CI：0.46-0.73、 $p<0.0001$ ）であり、modified FOLFIRINOX 療法群の優越性が示された。また、全生存の中央値は、modified FOLFIRINOX 療法群 54.4 ヶ月、ゲムシタビン塩酸塩単剤療法群 35.0 ヶ月、 $\text{HR}=0.64$ （95% CI：0.48-0.86、 $p=0.003$ ）であった。Grade 3/4 の有害事象は、modified FOLFIRINOX 療法群 75.9%、ゲムシタビン塩酸塩単剤療法群 52.9%で、後者の 1 例が有害事象（間質性肺炎）のため死亡した。Grade 3/4 の血液毒性については、血小板減少がゲムシタビン塩酸塩単剤療法群では modified FOLFIRINOX 療法群より優位に高かった。好中球減少は両群に差がなかったが、G-CSF の使用は modified FOLFIRINOX 療法群で有意に高かった（ $p<0.001$ ）。Grade 3/4 の非血液毒性は、知覚異常、疲労感、末梢神経障害、疲労、嘔吐、腹痛、口内炎において modified FOLFIRINOX 療法群で有意に高く、治療完遂率は modified FOLFIRINOX 療法 66.4%、ゲムシタビン単剤療法群 79.0%（ $p=0.002$ ）であった。

6 まとめ

以上の主たる臨床試験を評価し、主に CONKO-001 試験^{4,5)}と JSAP-02 試験⁶⁾の結果に基づき、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、これを行うことを推奨した。またわが国においては、そのレジメンとして、JASPAC 01 試験⁹⁾および CONKO-001 試験、JSAP-02 試験の結果に基づき、S-1 単剤療法とゲムシタビン塩酸塩単剤療法を推奨した

ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン併用療法¹⁰⁾と modified FOLFIRINOX 療法¹¹⁾は、海外における第 III 相試験において、ゲムシタビン塩酸塩単剤療法と比較して生存期間における優位性を示したが、2019 年 1 月現在、切除可能膵癌に対してはわが国の保険に収載されていない現状を鑑み、本ガイドラインでは行うことを提案する（弱い推奨）にとどめた。

委員会投票結果

1. 術後補助化学療法を行うことを推奨する。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（弱い推奨）	推奨なし
95%	5%	0%	0%	0%

2. 術後補助化学療法のレジメンは、S-1 単剤療法を推奨する。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（弱い推奨）	推奨なし
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剤療法を行うことを推奨する。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（弱い推奨）	推奨なし
78%	19%	3%	0%	0%

4. 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。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（弱い推奨）	推奨なし

		奨)	奨)	
0%	69%	8%	0%	22%

【明日への提言】

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剤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。

【引用文献】

- 1) Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestan B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater - results of a controlled, prospective, randomized multicenter study. Eur J Cancer 1993; 29A: 698-703.
- 2) Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, Nagakawa T, Nakayama T. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder cancer? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. Cancer 2002; 95: 1685-1695.
- 3) Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, Kakizoe T. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 159-165.
- 4) Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Guberlet K, Kettner S, Schmalenberg H, Weing-Kohler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 297: 267-277.
- 5) Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zuelke C, Fahlke J, Arning MB, Sinn M, Hinke A, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer. The CONKO-001 randomized trial. JAMA 2013;

- 310: 1473-1481.
- 6) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, Doi R, Monden M, Hatori T, Tanaka M, Shimada M, Kanemitsu K. A randomized phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer. Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 908-915.
 - 7) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Buchler MW. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200-1210.
 - 8) Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, Padbury R, Moore MJ, Gallinger S, Marieitte C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Olah A, Buttrini G, Doi R, Lind PA, Smith D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Buchler MW. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073-1081.
 - 9) Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sakamoto H, Morinaga S, Kainuma O, Imai K, Sata N, Hishinuma S, Ojima H, Yamaguchi R, Hirano S, Sudo T, Ohashi Y, for the JASPAC 01 Study Group. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 2016; 388(10041): 248-257.
 - 10) Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluy O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthoney A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW, for the European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10073): 1011-1024.
 - 11) Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Abdelghani MB, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Fiore FD, Cripps C, Kavan P, Texereau P,

Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux J-L, Juzyna B, Gourgou S, O' Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, J.-B. Bachet J-B, for the Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2395-406.

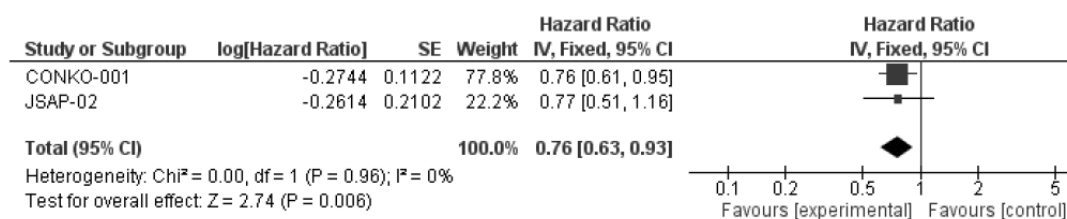


図1 ゲムシタビン塩酸塩による術後補助化学療法に関するメタアナリシス

2. 治療法 (Treatment)

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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

全米総合がん情報ネットワーク National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインにおいて膵癌は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²⁾。本邦においては、膵癌取り扱い規約第7版で切除可能性分類 (Resectability Classification) が登場した³⁾。「切除可能性分類」では局所の浸潤程度と遠隔転移の有無などにより 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。

BR 膵癌とは、腫瘍が門脈や上腸間膜動脈など主要血管に浸潤を認め、手術先行による外科的切除を施行しても高率に癌が遺残し、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。BR 膵癌に対する治療戦略として、術前補助療法による R0 切除率の向上が生存向上に繋がる可能性があり、その効果が注目されている。しかし、BR 膵癌に対して術前補助療法＋外科的治療の予後の向上における有効性はいまだ確立されていない。

BR 膵癌のみに限定した手術先行 vs. 術前治療の比較試験は少なく、後ろ向きコホート研究 5 編³⁾⁻⁸⁾、無作為化比較試験 1 編⁹⁾のみ報告である (表 1)。さらに切除境界膵癌および局所進行膵癌における手術先行 vs. 術前治療の後ろ向きコホート研究が 1 編¹⁰⁾ある (表 1)。記載のあった報告において術前治療によって BR 膵癌の R0 切除率の有意な向上が認められた。予後に関しては、日本膵切研究会アンケート報告において、624 例の BR 膵癌のうち切除例 539 例の解析で、術前治療非施行群 482 例の生存期間中央値が 12.1 ヶ月であるのに対して、術前治療施行群 57 例の生存期間中央値が 23.8 ヶ月と、BR 膵癌の生存率向上に対する術前治療の効果を報告している ($P=0.023$)³⁾。後ろ向きコホート研究 6 編の論文から BR 膵癌に対する術前治療の有効性が示されると考えるが、術前治療のレジメンが各研究でバラツキがあるため、術前治療の効果を単純に比較できない。2018 年に韓国から切除境界膵癌において手術先行に対する術前治療の有効性を検証する多施設共同無作為比較試験が報告された⁹⁾。術前治療のレジメンはジェムシタビン＋放射線照射 54Gy による放射線化学療法であり、58 例が登録され術前治療と手術先行にランダム化された。主要評価項目は 2 年生存率であり、intention-to-treat による結

果は手術先行：26.1%（生存期間中央値 12 ヶ月）に対して術前治療群：40.7%（生存期間中央値 21 ヶ月）と切除境界膵癌に対する術前治療の有効性（ハザード比 1.97、95%信頼区間 1.07-3.62、P=0.028）を報告した。

2010 年代になり、遠隔転移を有する切除不能膵癌においてゲムシタビン単剤療法と比較して有意に生存期間を延長する FOLFIRINOX 療法¹¹⁾とゲムシタビン+ナブパクリタキセル(GnP)療法¹²⁾の二つの有効なレジメンが相次いで報告された。最近では FOLFIRINOX 療法と GnP 療法を BR 膵癌の術前治療として組み入れる臨床試験が行われている。

Petrelli らは切除境界膵癌および局所進行膵癌に対する FOLFIRINOX 療法の術前治療論文 13 編（363 例）のメタ解析を報告している¹³⁾。9 論文が放射線療法併用であった。メタ解析全体の切除率は 43%であり、切除例の R0 率は 91.6%であったが、切除境界膵癌のみでみると、切除率 68.5%、切除例の R0 率は 93%であった。生存期間は 3 編の論文のみでしか報告されていなかったが、切除境界膵癌および局所進行切除不能膵癌の生存期間中央値は 13.7 ヶ月-24.2 ヶ月であった。有害事象については 9 編の論文で利用可能であったが G3/G4 の頻度は 28.7%-75%であったが、術前治療関連死は 0%であった。切除境界膵癌および局所進行膵癌に対する FOLFIRINOX 療法 vs. 手術先行の臨床試験では膵癌診断時からの生存期間中央値が術前治療群では 37.7 ヶ月と手術先行群に（生存期間中央値が 25.1 ヶ月）に比較して予後改善が認められた¹⁰⁾。

GnP 療法としては現時点では、BR 膵癌に対する術前治療の生存に関する報告は、Ielpo らは膵癌 81 例（切除可能膵癌：36 例および BR 膵癌：45 例）のうち BR 膵癌 45 例に術前治療として GnP 療法を行い、その安全性と効果を検討した 1 編⁹⁾のみである（表 3）。この試験では術前治療群の 44%の症例に術前放射線療法が併用されている。術前治療を行った BR 膵癌の切除率は 61.5%であり、BR 膵癌の予後は、手術先行群 19 例の生存期間中央値 13.5 ヶ月に対して術前治療群 26 例では 43.6 ヶ月と術前治療により有意な予後改善を報告している⁸⁾。

BR 膵癌は、門脈浸潤のみ（BR-PV）と動脈浸潤もある（BR-A）に大別されるため、BR-PV 膵癌と BR-A 膵癌の予後の比較を表 2^{4), 6), 14)-16)}に示す。BR-A 膵癌の予後は、BR-PV との予後は同等であるという報告もあるが、大部分は BR-A 膵癌は、BR-PV 膵癌より有意に予後不良である。BR-A 膵癌の切除例の生存期間中央値 10.0 ヶ月-18.1 ヶ月^{4), 6), 14)-16)}であり、切除不能膵癌に対する非手術療法による生存期間中央値 8.5 ヶ月-18.6 ヶ月^{10)-12), 16), 17)}と比較して、必ずしも手術療法が有効とはいえない症例も存在する。膵癌に対する非手術療法の治療効果が大きく改善してきている現在、特に BR-A 膵癌に対しては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。

委員会投票結果

行うことを推奨す	行うことを提案す	行わないことを提	行わないことを推	推奨な
----------	----------	----------	----------	-----

る（強い推奨）	る（弱い推奨）	案する（弱い推奨）	奨する（強い推奨）	し
8 %	8 9 %	0 %	0 %	3 %

明日への提言

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。

引用文献

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for pancreatic cancer, Version2.2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf
2. 日本膵臓学会編. 膵癌取り扱い規約第7版, 金原出版, 2016
3. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definition, management, and role of preoperative therapy. Ann Surg Oncol 2006; 13: 1035-1046.
4. Kato H, Usui M, Isaji S, et al. [Clinical features and treatment outcome of borderline resectable pancreatic head/body cancer: a multi-institutional survey by the Japanese Society of Pancreatic Surgery.](#) J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013;20:601-10.
5. Fujii T, Yamada S, Murotani K, et al. [Inverse Probability of Treatment Weighting Analysis of Upfront Surgery Versus Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Pancreatic Adenocarcinoma with Arterial Abutment.](#) Medicine (Baltimore). 2015;94:e1647.
6. Hirono S, Kawai M, Okada KI, et al. [Treatment Strategy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer With Radiographic Artery Involvement.](#) Pancreas.

2016 ;45:1438-1446.

7. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. [Survival impact of neoadjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy for patients with borderline resectable pancreatic carcinoma with arterial contact.](#) Cancer Chemother Pharmacol. 2017;79:37-47.
8. Ielpo B, Caruso R, Duran H, et al. [A comparative study of neoadjuvant treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel versus surgery first for pancreatic adenocarcinoma.](#) Surg Oncol. 2017;26:402-410
9. Jang JY, Han Y, Lee H, et al. [Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial.](#) Ann Surg. 2018;268:215-22.
10. Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, et al. [Predictors of Resectability and Survival in Patients with Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment with FOLFIRINOX.](#) Ann Surg. 2017. doi: 10.1097/SLA.0000000000002600.
11. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. [FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer.](#) N Engl J Med. 2011;364:1817-1825.
12. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. [Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine.](#) N Engl J Med. 2013;369:1691-1703.
13. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, et al. [FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies.](#) Pancreas. 2015;44:515-521.
14. Murakami Y, Satoi S, Sho M, et al. [National Comprehensive Cancer Network Resectability Status for Pancreatic Carcinoma Predicts Overall Survival.](#) World J Surg. 2015;39:2306-14.
15. Fujii T, Satoi S, Yamada S, et al. [Clinical benefits of neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreatic head: an observational study using inverse probability of treatment weighting.](#) J Gastroenterol. 2017;52:81-93.
16. Yamada S, Fujii T, Takami H, et al. Evaluation and proposal of novel resectability criteria for pancreatic cancer established by the Japan Pancreas Society. [Surgery.](#) 2017;162:784-791.
17. Yoshida K, Iwashita T, Uemura S, et al. [A multicenter prospective phase II study of first-line modified FOLFIRINOX for unresectable advanced pancreatic](#)

[cancer.](#) Oncotarget. 2017;8:111346-111355.

表 1. BR 膵癌に対する手術先行 vs. 術前治療

著者	年	国	試験デザイン	介入	症例数	切除可能性分類	R0 (%)	MST (月) ##	P value
Kato et al. ³⁾	2013	日本	後ろ向き試験	手術先行	482	BR	NA	12.1 ヶ月	0.023
				術前治療	57	BR	NA	23.8 ヶ月	
Fujii et al. ⁴⁾	2015	日本	後ろ向き試験	手術先行	71	BR-A	20 (40%)	13.1 ヶ月&	0.001
				術前治療 (化学放射線療法)	21	BR-A	18 (100%) [#]	29.1 ヶ月&	
Hirono et al. ⁵⁾	2016	日本	後ろ向き試験	手術先行	124	BR-A	64 (62%)	13.7 ヶ月	0.069
				術前治療	46	BR-A	32 (80%) [#]	19.3 ヶ月	
Murakami et al. ⁶⁾	2017	日本	後ろ向き試験	手術先行	25	BR-A	4 (17%)	11.6 ヶ月	0.001
				術前治療 (ゲムシタビン+S-1)	52	BR-A	34 (72%) [#]	27.2 ヶ月	
Ielpo et al. ⁷⁾	2017	スペイン	後ろ向き試験	手術先行	19	BR	NA	13.5 ヶ月	0.001
				術前治療	26	BR	NA	43.6 ヶ月	
				(ゲムシタビン+ナブパクリタキセル)					
Michelakos et al. ¹⁰⁾	2017	USA	後ろ向き試験	手術先行	155	BR/LA	84 (54%)	25.1 ヶ月	<0.001
				術前治療 (FOLFIRINOX 療法)	110	BR/LA	87 (81%) [#]	37.7 ヶ月	
Jang et al. ⁹⁾	2018	韓国	無作為化比較試験	手術先行	23	BR	6 (33%)	12 ヶ月&	0.028
				術前治療 (ゲムシタビン+放射線療法)	27	BR	14 (82%) [#]	21 ヶ月&	

BR: borderline resectable pancreatic cancer、BR-A: borderline resectable with artery involvement、LA: locally advanced pancreatic cancer

*: P<0.05、** : 切除例のみにおける MST

& : ITT 解析 (非切除例も含む)

表 2. BR-PV 膵癌と BR-A 膵癌の予後の比較

著者	年	国	試験デザイン	切除可能性分類	症例数	R0 (%)	MST (月)	P value
Kato et al. ⁴⁾	2013	日本	後ろ向き試験	BR-PV	326	72.6%	14.0 ヶ月	<0.001 [#]
				BR-A	71	55.3%	13.7 ヶ月	
				BR-PV+A	142	(BR-A+ BR-PV+A)	11.0 ヶ月	
Murakami et al. ¹⁴⁾	2017	日本	後ろ向き試験	BR-PV*	145	95 (66%)	17.4 ヶ月	0.001
				BR-A*	56	28 (50%)	11.1 ヶ月	
Hirono et al. ⁶⁾	2016	日本	後ろ向き試験	BR-PV	76	NA	16.4 ヶ月	0.160
				BR-A	143	NA	14.4 ヶ月	
Fujii et al. ¹⁵⁾	2015	日本	後ろ向き試験	BR-PV (手術先行)	102	69 (68%)	20.1 ヶ月 ^{&}	0.044 ^{##}
				BR-PV (術前治療)	27	26 (96%)	28.4 ヶ月 ^{&}	
				BR-A (手術先行)	81	48 (59%)	10.0 ヶ月 ^{&}	0.046 ^{##}
				BR-A (術前治療)	21	17 (71%)	18.1 ヶ月 ^{&}	
Yamada et al. ¹⁶⁾	2017	日本	後ろ向き試験	BR-PV*	55	NA	17.3 ヶ月	有意差なし
				BR-A*	50	NA	14.3 ヶ月	

BR-PV: borderline resectable pancreatic cancer with portal vein involvement、BR-A: borderline resectable with artery involvement

*: 術前治療症例は除外

: BR-PV (n=326) vs. BR-A (n=71)+ BR-PV+A (n=142)

: 手術先行 vs. 術前治療

& : propensity score-match 後の結果

B2 膵癌に対する動脈合併切除は推奨されるか？

ステートメント

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
3. 上腸間膜動脈は行わないことを提案する

[推奨の強さ：非常に弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

膵癌に対する動脈合併切除は1970年代から regional pancreatectomy として試みられてきたが効果と安全性の観点から未だ一般的な術式とはなっていない。BR-A/URLAにおいて剥離断端の癌遺残を回避するという観点からは動脈合併切除が必要となることがあるが、動脈合併切除を行わずに非切除あるいはR2切除で終わることに対する優位性は明らかではない。さらに切除を行う動脈の部位（上腸間膜動脈（SMA）、肝動脈（HA）、腹腔動脈（CA））によって臨床的意義に差があるか否かも明らかではない。

系統的文献検索の結果、動脈合併切除例を10例以上含む症例対照研究15編(1)–(15)、SMA合併切除を多く含む後ろ向き観察研究1編(16)、DPCARを最も多く施行した単施設の後ろ向き観察研究1編(17)、欧州のDPCARの多施設共同研究1編(Klompaker)(18)、システマティックレビュー3編(19)(20)(21)を採用した。無作為化比較試験は存在しなかった。無再発生存期間、全生存率、剥離断端陽性率、術後合併症発生率、および死亡率というアウトカムを重要視した。なお15編の症例対照研究のうち7編はDPCARと通常DPを比較した研究であったが、それ以外の8編は様々な部位の動脈切除が含まれており、切除部位別の成績は記載されていなかった。切除された動脈の部位が記載された論文を集計すると、腹腔動脈(DPCAR)218例、肝動脈104例、上腸間膜動脈42例であり、上腸間膜動脈切除は少数であった(表1)。動脈合併切除の適応は術前画像および術中所見で動脈を巻き込むか接触がある症例に対して行ったという記述が多く、予防的に切除したという研究はみられなかった。

2011年に報告されたMollbergらのシステマティックレビューでは動脈合併切除は動脈非合併切除に比較し1年、3年生存率ともに低かった(19)。3年生存率が記載された10論文について、今回行ったSR統合結果でも3年生存率は動脈合併切除群において有意に低かった。ただし動脈合併切除例の3年、5年生存率は0~28.6%、0~15%であり、切除不能よりは長期生存が得られる可能性がある。DPCARについてのシステマティックレビューでは、統合された1年生存率は65.2%、2年生存率は30.2%、3年生存率は18.7%であった(20)。単施設において最大の症例数の研究では1年、2年、5年生存率は81.1、56.9、32.7%と良好である(17)。また切除不能症例と

DPCAR を比較した 2 編では、有意に DPCAR の全生存率のほうが良好であった (9) (13)。無再発生存期間を評価した論文は 13 論文であった。動脈合併切除の MST は 7~25 か月であった。DPCAR について個々の症例の生存期間が記載された 8 論文 71 症例の Pooled analysis では平均生存期間は 24.12 ヶ月であった (20)。単施設で最大の症例数の研究では全生存期間は 30.9 ヶ月であった (17)。一方、SMA 合併切除を多く含む観察研究 (16) では 12 例に施行され、報告時の最長生存期間は 29 か月、生存期間の中央値は 11 か月であった。これに対して、Suker らによる切除不能膵癌に対する FOLFIRINOX の pooled analysis によれば集計された 315 例の median progression free survival は 15 か月、median overall survival は 24.2 か月であった (22)。

動脈合併切除と動脈非合併切除の R0 切除率が記載された 8 論文のうち、動脈合併切除群の R0 率は 30.8~100% であった。SR の統合結果では動脈合併切除例において剥離面陽性率が有意に高かった。

動脈合併切除群と動脈非合併切除群の術後合併症発生率が記載された 7 論文ではそれぞれ 34.6~92.3% と 23.5~60.3% であった。SR の統合結果では動脈合併切除例で術後合併症発生率が高い傾向が認められた ($p=0.07$)。DPCAR に特化した既報のメタ解析では DPCAR と通常 DP の術後合併症発生率に有意差はなかった (20)。動脈合併切除と動脈非合併切除の術後在院死亡率が記載された 11 論文ではそれぞれ 0~23.8% と 0~5.9% であった。SR の統合結果では動脈合併切除例において術後在院死亡率が高い傾向が認められた ($p=0.05$)。DPCAR に特化した既報のメタ解析では、DPCAR と通常 DP の差は認められなかった (20)。その原因として、DPCAR は動脈再建の必要がないこと、消化管再建がないことが挙げられている。ただし単施設で最大の症例数の研究では在院死亡率は 5% (4/80) であり、熟練した施設であっても通常の DP よりも高率であることは注意を要する (17)。さらに最近の欧州 20 施設における 68 例の DPCAR についての後ろ向き観察研究では手術死亡率 16% と非常に高いので注意が必要である (18)。

膵癌に対する動脈合併切除の術後死亡率の低い施設条件を明らかにした論文はない。ただし動脈合併切除も膵切除の一部であると考えれば、膵切除の在院死亡率の低い施設が相当するかもしれない。Miura らは高難度手術を年間 70 例以上施行している施設では膵頭十二指腸術後の死亡率が低いことを報告している (23)。

以上のように、非切除症例と動脈合併切除を直接比較した前向き研究はないため、動脈切除の意義は未だに明確ではない。近年の局所進行切除不能症例における薬物治療の成績向上により、平均生存期間は動脈合併切除症例と同等である可能性がある。その一方で、動脈合併切除症例では高率とは言えないが 3 年以上の長期生存の可能性がある。注意すべき点として、動脈合併切除は術後合併症発生率と在院死亡率が高い傾向があるため、動脈合併切除を安全に実施できる体制が整っている施設において行うべきであり、危険性と有益性のバランスを患者に十分説明する必要がある。すなわ

ち、切除によって在院死亡する可能性が通常よりも高いことや術後重大合併症によって補助療法が受けられずに早期に再発死亡し、非切除よりもかえって予後を縮めてしまう可能性があることなどを説明し、十分な情報を提供して同意を得るべきと考えられる。

委員会投票結果

1 腹腔動脈（DPCAR）は行うことを提案する

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
3%	92%	0%	0%	5%

2 肝動脈は行うことを提案する

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	87%	0%	0%	13%

3 上腸間膜動脈は行わないことを提案する

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	3%	79%	15%	3%

明日への提言

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(15) (21)。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らかにすべき課題である。

引用文献

- 1) Klempnauer J, Ridder GJ, Bektas H, et al. Extended resections of ductal pancreatic cancer—impact on operative risk and prognosis. *Oncology*. 1996;53:47-53.
- 2) 尾形佳郎、菱沼正一、高橋 伸、ほか 膵癌の治療—血行再建、日本外科学会雑誌 1997 ; 98 : 615-621
- 3) 宮崎 勝、伊藤 博、木村文夫、ほか 腹腔動脈幹-肝動脈系、上腸間膜動脈系合併切除を伴う膵切除術。消化器外科 2003 ; 26 : 1751-1756

- 4) Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, et al. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery*. 2006;139:288-95.
- 5) Wang C, Wu H, Xiong J, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: a single center retrospective study. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:2183-90.
- 6) Stitzenberg KB, Watson JC, Roberts A, et al. Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1399-406.
- 7) Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, et al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery*. 2009;146:869-81.
- 8) Sugiura Y, Horio T, Aiko S, et al. Pancreatectomy for pancreatic cancer with reference to combined resection of the vessels, twenty nine year experience by a single surgeon. *Keio J Med*. 2009;58:103-9.
- 9) Wu X, Tao R, Lei R, et al. Distal pancreatectomy combined with celiac axis resection in treatment of carcinoma of the body/tail of the pancreas: a single-center experience. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1359-66.
- 10) Bockhorn M, Burdelski C, Bogoevski D, et al. Arterial en bloc resection for pancreatic carcinoma. *Br J Surg*. 2011;98:86-92.
- 11) Bachellier P, Rosso E, Lucescu I, et al. Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? A case-matched controlled study. *J Surg Oncol*. 2011;103:75-84.
- 12) Takahashi Y, Kaneoka Y, Maeda A, et al. Distal pancreatectomy with celiac axis resection for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *World J Surg*. 2011;35:2535-42.
- 13) Yamamoto Y, Sakamoto Y, Ban D, et al. Is celiac axis resection justified for T4 pancreatic body cancer? *Surgery*. 2012;151:61-9.
- 14) Okada K, Kawai M, Tani M, et al. Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma: who should undergo distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection? *Surgery*. 2013;153:365-72.
- 15) Peters NA, Javed AA, Cameron JL, et al. Modified Appleby Procedure for Pancreatic Adenocarcinoma: Does Improved Neoadjuvant Therapy Warrant Such an Aggressive Approach? *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3757-3764.

- 16) Amano H, Miura F, Toyota N, et al. Is pancreatectomy with arterial reconstruction a safe and useful procedure for locally advanced pancreatic cancer? J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009 ;16:850-857.
- 17) Nakamura T, Hirano S, Noji T, Distal Pancreatectomy with en Bloc Celiac Axis Resection (Modified Appleby Procedure) for Locally Advanced Pancreatic Body Cancer: A Single-Center Review of 80 Consecutive Patients. Ann Surg Oncol. 2016;23:969-975.
- 18) Klompmaker S, van Hilst J, Gerritsen SL, et al; E-AHPBA DP-CAR study group.
Outcomes After Distal Pancreatectomy with Celiac Axis Resection for Pancreatic Cancer: A Pan-European Retrospective Cohort Study. Ann Surg Oncol. 2018;25:1440-47.
- 19) Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2011;254:882-93.
- 20) Gong H, Ma R, Gong J, et al. Distal Pancreatectomy With En Bloc Celiac Axis Resection for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore), 2016, 95, e3061.
- 21) Klompmaker S, de Rooij T, Korteweg JJ, et al. Systematic review of outcomes after distal pancreatectomy with coeliac axis resection for locally advanced pancreatic cancer. Br J Surg, 2016, 103, 941-8.
- 22) Suker M, Berend R Beumer, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. Lancet Oncol 2016;17:801-810.
- 23) Miura F, Yamamoto M, Gotoh M, et al. Validation of the board certification system for expert surgeons (hepato-biliary-pancreatic field) using the data of the National Clinical Database of Japan: part 2 - Pancreatoduodenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016;23:353-63.

表 1

Author	Year	CA	HA	SMA
Klempnauer	1995	0	9	5
Ogata	1997	5	14	2
Miyazaki	2003	2	9	2
Shimada	2006	12	0	0
Stitzenberg	2008	10	2	0
Boggi	2009	12	12	6
Sugiura	2009	8	10	8
Amano	2009	0	15	12
Wu	2010	11	0	0
Bockhorn	2011	8	18	3
Bachellier	2011	8	15	4
Takahashi	2011	16	0	0
Yamamoto	2012	13	0	0
Okada	2013	16	0	0
Peters	2016	17	0	0
Nakamura	2016	80	0	0
Total		218	104	42

CA ; celiac artery, HA; hepatic artery, SMA; superior mesenteric artery

B3 BR 膵癌に対する術後補助化学療法は推奨されるか？

ステートメント

BR 膵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。

〔推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）〕

解説

BR（切除可能境界）膵癌に対する術後補助化学療法は、有効である可能性が高い。その根拠の一つは、BR 膵癌に対する術後補助化学療法の有効性を示した少数の論文のデータであり、もう一つの根拠は切除できた BR 膵癌は切除可能膵癌とある程度同じと考えられることである。膵癌患者の増加に加えて、診断法の進歩や術前補助療法の導入などにより BR 膵癌の切除例は増加していると考えられ、BR 膵癌に対する術後補助化学療法の意義を明らかにすることは重要である。

今回、BR 膵癌に対する術後補助化学療法の有効性を示した論文として、症例集積研究 1 編¹⁾ と後ろ向きコホート研究 1 編²⁾ の計 2 編を検索しえた。Kato らの日本膵切研究会のアンケート調査による症例集積研究によると、BR 膵癌に対して術後補助療法を行った群の生存率は、術後補助療法を行わなかった群よりも良好であった¹⁾。しかし、術後補助療法を行った群と行わなかった群の患者背景についての記載がないため、必ずしも術後補助療法の効果のみによって生存率が改善したと判断することはできない。というのは、術後補助療法は全身状態の不良な患者や早期に再発した場合には行えないことが多ので、術後補助療法非施行群ではそうした補助療法以外の要因で生存率が不良となる可能性があるからである。また本論文では化学療法に用いられた薬剤についても記載がない。従って BR 膵癌に対する術後補助化学療法の有効性に関して本論文のエビデンスレベルは高いとはいえない。また、Murakami らは後ろ向きコホート研究において BR 膵癌術後にゲムシタビンと S-1 を併用した補助化学療法を行った結果比較的良好な生存率が得られたことを報告している²⁾。しかし、この論文では術後補助化学療法を行わない対照群が設定されていないため、術後補助化学療法を行った群と行わなかった群の生存率が比較されていない。従って本論文の BR 膵癌に対する術後補助化学療法の有効性を示すエビデンスレベルも高いとはいえない。なお上記 2 論文とも、術後補助療法後の有害事象の頻度や QOL に与える影響などは記載されておらず不明である。

BR 膵癌に対する術後補助化学療法が有効であるとするもう一つの根拠は、切除できた BR 膵癌は切除可能膵癌とある程度同じと考えられることである。BR 膵癌は、上腸間膜動脈・総肝動脈・腹腔動脈・上腸間膜静脈・門脈などの大血管に広範囲に接しているため切除不能となる確率の高いものの、切除可能な場合も少なくない。そして結果的に切除できた BR 膵癌は、切除可能膵癌と似た生物学的特性を有すると考えられ

る。そうであれば、切除可能膵癌において明確な科学的根拠を持って有効性が証明されている術後補助化学療法³⁾がBR膵癌においても有効である可能性は高いと考えられる。ただし、BR膵癌の手術は、高頻度に血管合併切除が必要となるなど過大侵襲となる可能性があるため、術後に同程度の化学療法が施行可能か否かは明らかではない。BR膵癌の術後QOLに関してもまとまった報告は極めて少ない。

以上述べたように、BR膵癌に対する術後補助化学療法が有効な可能性は高いと考えられる。しかし、BR膵癌に対する術後補助化学療法の有効性を示したランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高い論文は存在しない。従って、「BR膵癌に対して術後補助化学療法を行うことを強く推奨する」と断言することができないため、ステートメントとしては「BR膵癌に対して術後補助化学療法を行うことを提案（弱く推奨する）」とした。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
8%	92%	0%	0%	0%

明日への展望

現時点ではBR膵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膵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膵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膵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膵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。

引用文献

1. Kato H, Usui M, Isaji S, Nagakawa T, Wada K, Unno M, Nakao A, Miyakawa S, Ohta T. Clinical features and treatment outcome of borderline resectable pancreatic head/body cancer: a multi-institutional survey by the Japanese Society of Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013; 20(6): 601-610.
2. Murakami Y, Uemura K, Hashimoto Y, Kondo N, Nakagawa N, Takahashi S, Shintakuya R, Sueda T. Survival effects of adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy on pancreatic carcinoma stratified by preoperative resectability status. J Surg Oncol. 2016; 113(4): 405-412

3. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sakamoto H, Morinaga S, Kainuma O, Imai K, Sata N, Hishinuma S, Ojima H, Yamaguchi R, Hirano S, Sudo T, Ohashi Y; JASPAC 01 Study Group. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). Lancet. 2016; 388(10041): 248-257

2. 治療法 (Treatment)

局所進行切除不能膵癌の治療法 (L)

L1 局所進行切除不能膵癌に対して一次治療は何が推奨されるか？

ステートメント

- 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。

〔推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）〕

解説

局所進行切除不能膵癌は、原発巣による大血管浸潤にて切除は困難であるが明らかな遠隔転移を認めない病態で、他の癌種に比し、治療後早期から遠隔転移を生じる割合が高い。治療法として、化学放射線療法、化学療法単独、放射線療法単独などがあり、どの治療法が最も優れているかについて検討が進められてきた。これまで局所進行切除不能膵癌を対象とした各治療法に関する 8 つのランダム化比較試験が報告されており（表 1）^{1) -8)}、推奨される一次治療について検討した。

1. 化学放射線療法と放射線療法単独の比較

米国の Moertel らは、局所進行切除不能消化器癌に対してフルオロウラシル併用化学放射線療法と放射線療法単独の二重盲検ランダム化比較試験を施行し、膵癌に対し化学放射線療法の生存期間が有意に良好であった（生存期間中央値：10.4 カ月 vs. 6.3 カ月）¹⁾。その後、米国の Gastrointestinal tumor study group (GITSG) は、フルオロウラシル併用化学放射線療法（40 Gy 群、60 Gy 群）と放射線療法単独のランダム化比較試験を施行し、化学放射線療法の生存期間が有意に良好であった（生存期間中央値：10.6 カ月 vs. 10.1 カ月 vs. 5.7 カ月）²⁾。一方、米国の Eastern cooperative oncology group (ECOG) は、フルオロウラシルとマイトマイシン C 併用化学放射線療法と放射線療法単独のランダム化比較試験を実施し、生存期間の差はなかった（生存期間中央値：8.4 カ月 vs. 7.1 カ月）³⁾。この試験の化学放射線療法はフルオロウラシルとマイトマイシン C による 2 剤併用のために有害事象の発現割合が有意に高く（ $p=0.0002$ ）、これが生存期間の向上に結び付かなかった可能性がある。

以上から、化学放射線療法の生存期間は放射線療法単独に比し有意に良好と考えられる。

2. 化学放射線療法と支持療法の比較

日本の shinchi らは、フルオロウラシル併用化学放射線療法と Best supportive care のランダム化比較試験を施行し、化学放射線療法の生存期間が有意に良好であった（生存期間中央値：13.2 カ月 vs. 6.4 カ月）⁴⁾。有害事象に関して、化学放射線療法の grade3 の割合は 6.3%であった。

3. 化学放射線療法と化学療法単独の比較

米国の ECOG は、フルオロウラシル併用化学放射線療法とフルオロウラシルによる化

学療法単独のランダム化比較試験を施行し、生存期間の差はなかった（生存期間中央値：8.3 カ月 vs. 8.2 カ月）³⁾。この試験では総線量が 40 Gy と少ないという指摘がある。一方、米国の GITSG は、フルオロウラシル併用化学放射線療法とストレプトゾシン*+マイトマイシンC+フルオロウラシルによる化学療法単独のランダム化比較試験を施行し、化学放射線療法の生存期間が有意に良好であった（生存期間中央値：10.5 カ月 vs. 8.0 カ月）⁴⁾。

近年、化学放射線療法とゲムシタビン塩酸塩による化学療法単独の 2 つのランダム化比較試験が報告されている。1 つはフランスの Fédération Francophone de Cancérologie Digestive/Société Francophone de Radiothérapie Oncologique (FFCD/SFRO) がフルオロウラシルとシスプラチン*併用化学放射線療法とゲムシタビン塩酸塩による化学療法単独のランダム化試験を実施し、化学療法単独の生存期間が有意に良好であった（生存期間中央値：8.6 カ月 vs. 13.0 カ月）⁷⁾。有害事象に関して、grade3/4 の割合は一次療法中と維持療法中のどちらも化学放射線療法で有意に高かった（一次療法中：65.5% vs. 40.0%、維持化学療法中：78.1% vs. 40.0%）。この試験の化学放射線療法の生存期間が従来の報告よりも不良な理由として、標準的でないフルオロウラシルとシスプラチンの 2 剤併用であったために有害事象が強く、維持化学療法のゲムシタビン塩酸塩の投与回数と総投与量が有意に低かったことが関係していると考えられている。一方、米国の ECOG はゲムシタビン塩酸塩併用化学放射線療法とゲムシタビン塩酸塩による化学療法単独のランダム化比較試験を実施し、化学放射線療法の生存期間が有意に良好であった（生存期間中央値：11.1 カ月 vs. 9.2 カ月）⁸⁾。有害事象に関して、grade4/5 の割合は化学放射線療法で高かったが（41% vs. 9%）、grade3/4 の割合は両群で差はなかった（77% vs. 79%）。これら 2 つの試験は登録集積が遅く、途中で試験が終了しているため、試験の質に対する疑問が呈されている。以上から、現時点で化学放射線療法と化学療法単独の優位性を結論付けることはできない。

以上の検討から、局所進行切除不能膀胱癌に対しては、1、2 で述べたように放射線療法単独または支持療法との比較からは化学放射線療法が推奨される。また 3 で述べたように化学放射線療法と化学療法単独のランダム化比較試験は相反する結果であり、その優劣について一定のコンセンサスは得られていない。化学放射線療法と化学療法単独は安全性も高く、すでに実地診療として広く浸透している。両治療法の選択は、治療スケジュール、有害事象の内容や発現頻度、期待される中長期的な生存割合、疼痛緩和の違いから患者の価値観・希望によって変わりうる。よって、本 CQ に対する推奨は化学放射線療法、化学療法単独を並列して提案することとした。

*保険未収載の検査・治療

委員会投票結果

1) 化学放射線療法を行うことを提案する。

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
46%	51%	3%	0%	0%

2) 化学療法単独を行うことを提案する。

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
56%	44%	0%	0%	0%

明日への提言

局所進行切除不能膵癌の治療成績は、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。

引用文献

- 1) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet 1969;2:865-867. (ランダム)
- 2) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer 1981;48:1705-1710. (ランダム)
- 3) 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. (ランダム)
- 4) 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. (ランダム)

5) 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: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:1345-1350. (ランダム)

6) Shintchi 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. (ランダム)

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. (ランダム)

8) Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenas 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. (ランダム)

表1 局所進行切除不能膵癌に対するランダム化比較試験

報告者 臨床試験グループ	報告年	化学放射線療法	放射線療法	化学療法	維持化学療法	患者数	生存期間 中央値 (月)	P 値
Moertel ¹⁾	1969	35-40 Gy+5-FU	—	—	—	32	10.4	<0.05
		—	40 Gy	—	—	32	6.3	
Moertel ²⁾ GITSG	1981	40 Gy+5-FU	—	—	5-FU	28	10.6	<0.01
		60 Gy+5-FU	—	—	5-FU	31	10.1	<0.01
		—	60 Gy	—	—	25	5.7	
Klaassen ³⁾ ECOG	1985	40 Gy+5-FU	—	—	5-FU	47	8.3	n. s.
		—	—	5-	5-FU	44	8.2	

				FU				
GITSG ⁴⁾	1988	54 Gy+5-FU —	— —	— SMF	SMF SMF	22 21	10.5 8.0	0.02
Cohen ⁵⁾	2005	59.4Gy+5-FU+MMC	—	—	—	55	8.4	0.16
ECOG		—	59.4 Gy	—	—	49	7.1	
Shinchi ⁶⁾	2002	50.4 Gy+5-FU —	— —	— —	5-FU —	16 15	13.2 6.4	0.0009
Chauffert ⁷⁾	2008	60 Gy+5-FU+CDDP	—	—	GEM	59	8.6	0.03
FFCD/SFRO		—	—	GEM	GEM	60	13.0	
Loehrer ⁸⁾	2011	50.4 Gy+GEM	—	—	GEM	34	11.1	0.017
ECOG		—	—	GEM	GEM	37	9.2	

5-FU：フルオロウラシル

SMF：ストレプトゾシン*, マイトマイシン C, フルオロウラシル

MMC：マイトマイシン C

GEM：ゲムシタビン塩酸塩

CDDP：シスプラチン*

n. s.：有意差なし

2. 治療法 (Treatment)

局所進行切除不能膵癌の治療法 (L)

A. 放射線治療 (Radiation) (R)

LR1 局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法は何が推奨されるか？

ステートメント

- 1) 局所進行切除不能膀胱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) 局所進行切除不能膀胱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

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

局所進行切除不能膀胱癌に対する放射線治療については、化学療法を同時併用することで、放射線治療単独に比べ予後が改善することがメタアナリシスの結果¹⁾で示されている。メタ解析に使用されたランダム化比較試験はいずれも、フルオロウラシルをベースとした化学療法が用いられていることから、フルオロウラシル併用化学放射線療法が標準治療として推奨されてきた。一方、新規の併用薬剤については、カペシタビンやドセタキセル等に関するランダム化第 II 相試験^{2, 3)}が海外で行われたものの、第 III 相試験はなく、本邦において保険収載となっているゲムシタビン塩酸塩、S-1 に関しても、大規模なランダム化試験はおこなわれていない。

ただし、ゲムシタビン塩酸塩（2002 年より保険収載）、S-1（2006 年より保険収載）単剤との同時併用化学放射線療法については、第 I、II 相試験を中心とした研究結果が国内外で数多く報告されている。

ゲムシタビン塩酸塩との併用については、薬剤の投与量を通常量（1,000mg/m²）より下げて（25～60%程度の投与量で週 1 回、または 100 mg/m² 以下の低容量で週 2 回）、45～54Gy（1.8Gy～2.0Gy/1 回、通常分割法）の放射線療法と組み合わせたレジメンが多く報告されており⁴⁻⁹⁾、それらの全生存期間の中央値は 8.2～16.6 ヶ月であった。Grade 3 以上の消化器有害事象は 12.5～57%と報告されているが、その多くは嘔気、食欲不振等であった。

S-1 との併用については、50.4Gy（1.8Gy/1 回、通常分割法）の放射線療法に 80 mg/m²/day の S-1 を同時併用（day1-14, 22-35¹⁰⁻¹¹⁾ または照射日に経口投与¹²⁾）、または 50Gy（1.25Gy/1 回にて 1 日 2 回、加速過分割法）の放射線療法に S-1 を 80 mg/m²/day、day1-21 で投与するレジメン¹³⁾が報告されており、全生存期間の中央値は 12.9～16.8 ヶ月、Grade 3 以上の急性期の消化器有害事象は 2～24%であった（表）。

今回の推奨においては、フッ化ピリミジン系抗がん剤、およびゲムシタビン塩酸塩との同時を提案するが、個々のレジメンでの薬剤の投与量や投与方法、放射線療法の総線量や分割回数など、統一されたものはないが、それでも 2011 年以降に発表された報告に限ると全生存期間の中央値は 12 ヶ月ものを超えるものが多く、特に 2～3 年を超える長期生存例も散見されており、注目すべき点である。これらの Grade 3 以上の晩期有害事象は 10%未満であり許容範囲内と考えられる。

以上より、局所進行切除不能膀胱癌に対する化学放射線療法においては、ある特定のレジメンを推奨する強いエビデンスはないものの、第 I、II 相試験を中心とした症例集積研究の結果から、生存期間と忍容性における有用性を推測し得る、フッ化ピリミジン系抗がん剤、またはゲムシタビン塩酸塩との同時併用療法を提案する。

ただし実臨床では、ゲムシタビン塩酸塩の投与レジメンが施設によって様々である事と消化器および血液毒性が出やすい事、それに比べて S-1 の方が忍容性が高いという意見もあり、2 つのレジメンを同じ推奨レベルで継続するかは今後の検討課題である。

委員会投票結果

- 1) 局所進行切除不能膀胱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

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
53%	47%	0%	0%	0%

- 2) 局所進行切除不能膀胱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

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
33%	65%	3%	0%	0%

明日への提言

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たため、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。

引用文献

- 1) Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *British J Cancer* 2007; 96:1183-90 (メタ解析)
- 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. (ランダム)
- 3) Oberic L, Viret F, Baey C, et al. Docetaxel- and 5-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. (ランダム)
- 4) Blackstock AW, Tepper J, Niedwiecki D, et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: Phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; 34:107-116. (非ランダム)
- 5) Okusaka T, Ito Y, Ueno H, et al. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2004; 91:673-677. (非ランダム)
- 6) Girard N, Mornex F, Bossard N, et al. Estimating optional dose of twice-weekly gemcitabine for concurrent chemoradiotherapy in unresectable pancreatic carcinoma: mature results of GEMRT-01 phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77:1426-1432. (非ランダム)
- 7) Shibuya K, Oya N, Fujii T, et al. Phase II study of radiation therapy combined with weekly low-dose gemcitabine for locally advanced, unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:115-119. (非ランダム)

- 8) Loehrer PJ, 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. (ランダム)
- 9) Cardenes HR, Moore AM, Johnson CS, et al. A phase II study of gemcitabine in combination with radiation therapy in patients with localized, unresectable, pancreatic cancer: a Hoosier Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:460-5. (非ランダム)
- 10) Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. Phase II study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:119-25. (非ランダム)
- 11) Kim HM, Bang S, Park JY, et al. Phase II trial of S-1 and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 535-541. (非ランダム)
- 12) Ikeda M, Ioka T, Ito Y, et al. A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:163-9. (非ランダム)
- 13) Shinchu H, Maemura K, Mataka Y, et al. A phase II study of oral S-1 with concurrent radiotherapy followed by chemotherapy with S-1 alone for locally advanced pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19:152-8. (非ランダム)
- 14) Ducreux M, Giovannini M, Baey C, et al. Radiation plus docetaxel and cisplatin in locally advanced pancreatic carcinoma: a non-comparative randomized phase II trial. *Dig Liver Dis* 2014; 46:950-5. (非ランダム)
- 15) Fiore M, Trodella L, Valeri S, et al. Prospective study of cetuximab and gemcitabine in combination with radiation therapy: feasibility and efficacy in locally advanced pancreatic head cancer. *Radiat Oncol* 2015; 10:255. (非ランダム)
- 16) Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, et al. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 94:755-65. (症例集積)

- 17) Goto Y, Nakamura A, Ashida R, et al. Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol*; 2018 13:118. (症例集積)

表 切除不能局所進行膵癌に対する化学放射線療法の主要な第Ⅱ相試験の結果

報告者(研究グループ/施設)	年	症例数	放射線療法	併用化学療法	生存期間中 央値(月)	1年生存 率(%)	2年生存 率(%)	Grade3以上 急性期消化 管有害事象 (%)	Grade3以上 晩期消化管 有害事象 (%)
Blackscok AW (CALGB, US)	2003	43	50.4Gy/28fr	GEM 40mg/m ² 週2回、毎週	8.2	33	5	28	0
Okusaka T (国立がん センター)	2004	42	50.4Gy/28fr	GEM 250mg/m ² 毎 週	9.5	28	23	57	0
Shibuya K (京都大)	2011	22	54Gy/30fr	GEM 250mg/m ² 毎 週	16.6	74	14	14	9.5
Cardenes HR (Indiana Univ and Bren Simon Cancer Center, US)	2011	28	54Gy/30fr	GEM 600mg/m ² 毎 週	10.3	30	11	12.5	NA
Sudo K (千葉大、 千葉がんセンター)	2010	34	50.4Gy/28fr	S-1 80mg/m ² /day, day1-14, 22- 35	16.8	70.6	NA	24	8.8
Kim HM (Severance Hospital, Korea)	2009	25	50.4Gy/28fr	S-1 80mg/m ² /day, day1-14, 22- 35	12.9	43	NA	20	NA
Shinchi H (鹿児島 大)	2012	50	50Gy/20fr/b id	S-1 80mg/m ² /day, day1-21	14.3	62	27	4	0
Ikeda M (多施設共 同、日本)	2013	61	50.4Gy/28fr	S-1 80mg/m ² /day, 照射日	16.2	72	26	2	NA
Ducreux M (多施設 共同、フランス)	2014	50	54Gy/30fr	DOC 20mg/m ² +CDD P 20mg/m ² 毎 週	9.6	41	NA	51	24
Fiore M (Campus Bio-Medico University, イタリ ア)	2015	21	50.4Gy/28fr	GEM 300mg/m ² +Ce tuximab 400→ 250mg/m ² 毎 週	15.3	66	28	14.3	NA
Hurt CN (多施設共 同、イギリス)	2017	36	50.4Gy/28fr	* Cape 830mg/m ² 毎 日	17.6	63.9	16.7	12	NA
		38	50.4Gy/28fr	* GEM 300mg/m ² 毎 週	14.6	47.4	10.5	34	NA

GEM:塩酸ゲムシタビン、Cape:カベシタビン、DOC:ドセタキセル、bid:1日2回照射(加速過分割照射)、NA: not available

* 12週間のGEM+Capeの導入化学療法後にCape群とGEM群に割り付けられたRandomized第II相試験

LR2 局所進行切除不能膵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？

ステートメント

局所進行切除不能膵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。

[推奨の強さ：非常に弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

解説

局所進行切除不能膵癌に対しては化学放射線療法を行うことが推奨されている。その際の放射線治療の臨床標的体積（clinical target volume：CTV）として、肉眼的腫瘍体積（gross tumor volume：GTV）に局所の顕微鏡的進展のみを加えるだけでなく、腫大のないリンパ節領域（予防的リンパ節領域）を含める必要があるかについて検討した。膵癌 CTV に関するランダム化比較試験は行われておらず、高いエビデンスは存在しない。特に大動脈周囲リンパ節への予防的リンパ節領域を含めた広い照射野の場合は消化器毒性が強くなるという害を重要視して、本 CQ に対する推奨を作成した。

膵癌はリンパ管浸潤や神経周囲浸潤の頻度が高いため、特に欧米では予防的リンパ節領域として Th11 から L3 付近までの傍大動脈リンパ節領域を含んだ照射野で治療が行われてきた。術後化学放射線療法の場合は、いまでも予防的リンパ節領域を含めた広い照射野が用いられることが多い。

しかし局所進行切除不能膵癌に対しては、原発巣自体の制御が困難であり、予防的リンパ節領域まで照射野に含める意義は乏しいとする考え方がある。また切除例の病理組織学的観察の報告では、転移頻度の高いリンパ節は膵周囲に限局していたとするものや¹⁾、リンパ流の流れは傍大動脈リンパ節領域を体軸方向へ進展するよりも膵レベルに留まっていることが多いとするものがある²⁾。そのため特に化学療法を併用する場合は、GTV のみ、または GTV と膵周囲のリンパ節のみに限局した照射法が試みられるようになってきた。

これまでの報告で、予防的リンパ節領域照射を行う方法は 2007 年以前の報告が多く、全生存期間の中央値は 8.2～14.5 ヶ月であった³⁻⁷⁾。併用抗癌剤はフルオロウラシルまたはゲムシタビン塩酸塩が多い。対して予防的リンパ節領域照射を行わない方法での全生存期間の中央値は 11.2～16.8 ヶ月であり、予防的リンパ節領域照射を行う方法と比べ、同等以上の結果が示されている⁸⁻¹³⁾。特に 2011 年以降の報告では 12 ヶ月を超えるものが多く、併用抗がん剤はゲムシタビン塩酸塩または S-1 が多い。

一方、予防的リンパ節領域を含めた広い照射野の場合は照射体積内に含まれる腸管の体積が増え、消化器毒性が強くなるデメリットがある。大動脈周囲リンパ節を予防的リンパ節領域としたゲムシタビン塩酸塩併用化学放射線治療での介入研究 1 件において、

計画標的体積（Planning Target Volume: PTV）が 500 cm³ 以上で Grade3 以上の消化器毒性の頻度が有意に高かった（<500 cm³: 37.5%, ≥500 cm³ 76.9%）と報告している¹⁴⁾。予防照射を行わないゲムシタビン塩酸塩併用化学放射線治療での介入研究 1 件においても、照射範囲が広い方が Grade3 以上の消化器毒性の頻度が有意に高いことが報告されている⁸⁾。

このように少なくとも広い予防的リンパ節領域設定の必要性は、局所制御の面からも有害事象の観点からも薄いことが示唆される。現時点での標準的な CTV は GTV+0.5-1.5cm と考えられ、さらに 0.5-2 cm の呼吸性移動などを加味した PTV マージンを加えることで膵臓近傍のリンパ節（peri-pancreatic nodes）も概ね含まれる。また照射技術的には体幹部定位放射線治療（SBRT）¹⁵⁾ や強度変調放射線治療（IMRT）¹⁶⁾ にて線量の集中性を高める方法も用いられるようになってきた。SBRT では CTV に予防的リンパ節領域を全く含めない照射法、IMRT では転移の頻度が高いリンパ節群を含む照射法が用いられることが多いが、それら照射法や照射範囲の比較については今後の臨床試験による検証が必要である。

以上より、現時点においては、局所進行切除不能膵癌の化学放射線療法時には、放射線治療の線量増加、および化学療法の併用を考慮すると、予防的リンパ節領域照射は推奨されず、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。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	0%	100%	0%	0%

明日への提言

高精度放射線治療技術の登場により、膵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。

引用文献

- 1) Brunner TB, Merkel S, Grabenbauer GG, et al. Definition of elective lymphatic target volume in ductal carcinoma of the pancreatic head based on histopathologic analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62:1021-9. (コホート)
- 2) Nagakawa T, Kobayashi H, Ueno K, et al. Clinical study of lymphatic flow to the paraaortic lymph nodes in carcinoma of the head of the pancreas. Cancer 1994; 73:1155-62. (コホート)

- 3) Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007; 96:1183-90. (メタ)
- 4) Blackstock AW, Tepper J, Niedwiecki D, et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: Phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; 34:107-16. (非ランダム化)
- 5) Okusaka T, Ito Y, Ueno H, et al. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2004; 91:673-7. (非ランダム化)
- 6) Magnino A, Gatti M, Massucco P, et al: Phase II trial of primary radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2005; 68:493-9. (非ランダム化)
- 7) Li CP, Chao Y, Chi KH, et al: Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:98-104. (ランダム化)
- 8) Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, et al. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:801-8. (非ランダム化)
- 9) Brade A, Brierley J, Oza A, et al: Concurrent gemcitabine and radiotherapy with and without neoadjuvant gemcitabine for locally advanced unresectable or resected pancreatic cancer: a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:1027-36. (非ランダム化)
- 10) Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. Phase II study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:119-25. (非ランダム化)
- 11) Kim HM, Bang S, Park JY, et al. Phase II trial of S-1 and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 535-41. (非ランダム化)
- 12) Ikeda M, Ioka T, Ito Y, et al. A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:163-9. (非ランダム化)
- 13) Shinchi H, Maemura K, Mataka Y, et al. A phase II study of oral S-1 with concurrent radiotherapy followed by chemotherapy with S-1 alone for locally

advanced pancreatic cancer. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19:152-8. (非ランダム化)

14) Ito Y, Okusaka T, Kagami Y, et al. Evaluation of acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. Anticancer Res 2006; 26 :3755-9. (コホート)

15) de Geus SWL, Eskander MF, Kasumova GG, et al: Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: A nationwide review. Cancer 2017;123:4158-67. (コホート)

16) Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, et al. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016; 94:755-65. (コホート)

LR3 局所進行切除不能膀胱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？

ステートメント

局所進行切除不能膀胱癌に対し、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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法が行われるが、早期に遠隔転移を生じる症例は少なくない。化学放射線療法前に導入化学療法を施行する目的として、化学放射線療法のメリットを得やすい症例の選別、潜在的な遠隔転移の抑制などがある。一方で、導入化学療法に伴う腫瘍の生物学的な変化により同時化学放射線療法の効果を十分に発揮できない可能性がある。

化学放射線療法前の導入化学療法の有無を比較する唯一のランダム化比較試験である JCOG1106 の結果が報告されている¹⁾。S-1 併用の放射線療法の施行前にゲムシタビン塩酸塩単剤療法を 12 週間投与する導入化学療法群の 2 年全生存率は 18.9%であり、非導入化学療法群の 36.9%と比較し不良であったが、統計学的な有意差は認めなかった。2 年非増悪生存率に関しても、導入化学療法群は 4.2%と、非導入化学療法群の 8.6%と比較し不良であったが、統計学的な有意差はなかった。副作用についても両群で有意差を認めなかった。

一方で、多数の前向きコホート(第Ⅱ相試験)で、導入化学療法により潜在的な遠隔転移例が 3～33%選別でき、全生存期間は 10～19 カ月（中央値）と、比較的良好な成績が得られている²⁻¹⁴⁾。また、多数例を対象とした後ろ向きの検討では、ゲムシタビン塩酸塩を中心とした 3 カ月間の導入化学療法により 29%を占める潜在的な遠隔転移例を選別され、導入化学療法後の化学放射線療法施行例は、化学療法継続例と比較し有意に良好な全生存率が得られている¹⁵⁾。また、化学放射線療法前の導入化学療法の有無を直接比較したものではないが、フランスの Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie（GERCOR）において導入化学療法後に、化学療法群と化学放射線療法群に割り付ける国際共同 RCT である LAP07 の結果が報告されており、両群間で生存率に有意な差は認めなかったとしている¹⁶⁾。

以上より、局所進行切除不能膀胱癌に対する化学放射線療法前の導入化学療法の施行は、複数の前向きコホート研究や後ろ向き研究では一定の治療効果が示唆されるものの、唯一施行されたランダム化比較試験では有効性が示されなかった。現時点では、化学放射線療法前に導入化学療法を施行することで治療成績が改善するエビデンスはなく、導入化学療法の施行を推奨することはできない。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	14%	76%	3%	8%

明日への提言

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剤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。

引用文献

- 1) Ioka T, Fukutomi A, Mizusawa J, et al. Randomized phase II study of S-1 and concurrent radiotherapy with versus without induction chemotherapy of gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer (LAPC): Final analysis of JCOG1106. ESMO, 2016, Abstr 2321. (ランダム)
- 2) Schneider BJ, Ben-Josef E, McGinn CJ, et al. Capecitabine and radiation therapy preceded and followed by combination chemotherapy in advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 1325—30. (非ランダム)
- 3) Mishra G, Butler J, Ho C, et al. Phase II trial of induction gemcitabine/CPT-11 followed by a twice-weekly infusion of gemcitabine and concurrent external beam radiation for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. Am J Clin Oncol 2005; 28: 345—50. (非ランダム)
- 4) Ko AH, Quivey JM, Venook AP, et al. A phase II study of fixed-dose rate gemcitabine plus low-dose cisplatin followed by consolidative chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68: 809—16. (非ランダム)
- 5) Moureau-Zabotto L, Phélip JM, Afchain P, et al. Concomitant administration of weekly oxaliplatin, fluorouracil continuous infusion, and radiotherapy after 2 months of gemcitabine and oxaliplatin induction in patients with locally advanced pancreatic cancer: a Groupe Coordinateur Multidisciplinaire en Oncologie phase II study. J Clin Oncol 2008; 26: 1080—5. (非ランダム)
- 6) Kurt E, Kurt M, Kanat O, et al. Phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus 5-fluorouracil followed by gemcitabine-based concurrent

chemoradiotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Tumori* 2006; 92: 481—6. (非ランダム)

7) Nakachi K, Furuse J, Kinoshita T, et al. A phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus S-1 followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 527—34. (非ランダム)

8) Crane CH, Varadhachary GR, Yordy JS, et al. Phase II trial of cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin followed by chemoradiation with cetuximab for locally advanced (T4) pancreatic adenocarcinoma: correlation of Smad4 (Dpc4) immunostaining with pattern of disease progression. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3037—43. (非ランダム)

9) Ch'ang HJ, Lin YL, Wang HP, et al. Induction chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and 5-fluorouracil/leucovorin followed by concomitant chemoradiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a Taiwan cooperative oncology group phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e749—57. (非ランダム)

10) Marti JL, Hochster HS, Hiotis SP, et al. Phase I/II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3521—31. (非ランダム)

11) Goldstein D, Spry N, Cummins MM, et al; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. The GOFURTO Study: AGITG phase II study of fixed dose rate gemcitabine-oxaliplatin integrated with concomitant 5FU and 3-D conformal radiotherapy for the treatment of localised pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 61—9. (非ランダム)

12) Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e615—22. (コホート)

13) Kim JS, Lim JH, Kim JH, et al. Phase II clinical trial of induction chemotherapy with fixed dose rate gemcitabine and cisplatin followed by concurrent chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70: 381—9. (非ランダム)

14) Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP) : a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 317—26. (非ランダム)

15) Huguet F, André T, Hammel P, et al. Impact of

chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. J Clin Oncol 2007; 25: 326—31. (コホート)

16) Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 Months of gemcitabine with or without erlotinib: The LAP07 randomized clinical trial. JAMA. 2016; 315: 1844-53. (ランダム)

LR4 痛みなどの局所症状を伴う局所進行切除不能膵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？

ステートメント

疼痛を有する膵癌骨転移に放射線療法を推奨する。

[推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

解説

悪性腫瘍による骨転移は 30-70%の癌患者でみられるが、膵癌による骨転移の症例数は他の固形癌に比べると少なく、膵癌症例の中でも割合は 5-20%程度とされる¹⁾。しかしながら、近年膵癌患者数が増加してきたことや、膵癌に対する全身療法の進歩にともなう予後の延長により、骨転移が問題となる症例の増加が予想される。

転移性骨腫瘍に対する放射線治療は腫瘍の根絶を目的とするものではなく、短期間の外照射により症状を緩和する目的で行われ、多くの固形癌において有効性が示されている。骨転移による症状として最も多いのは疼痛であるが、放射線治療は疼痛緩和効果をもつ有力な治療法であり、オピオイドなどの鎮痛剤やビスフォスフォネートによる薬物療法と併用することも可能である。また、放射線治療は疼痛緩和だけでなく原因療法となる利点を有するため、骨転移により誘発される病的骨折や脊髄圧迫の予防、改善も期待される。骨転移による癌性疼痛をはじめとする諸症状に対する、放射線治療の役割および線量や分割方法を検討する。

疼痛緩和に関しての有効率は 75-90%と高く、20 Gy/5 分割、30 Gy/10 分割、35 Gy/14 分割といった複数の方法が有効である^{2), 3), 4), 5), 6)}。最適な線量や分割方法についてはこれまでランダム化比較試験を含む多くの研究が報告されており、米国では Radiation Therapy Oncology Group による多施設共同研究^{7), 8)}の結果から、30 Gy/10 分割の照射が標準とされてきた。一方、欧州を中心に 8 Gy/1 回照射法の有用性が報告され、寛解率、完全寛解率ともに分割照射と差がなかった⁹⁾。また、日常臨床ではあまり用いられていないが、10Gy/1 回照射においても、22.5 Gy/5 回照射とのランダム化比較試験において、疼痛緩和効果と QOL に差がなかった¹⁰⁾。メタアナリシスによると、疼痛緩和効果と線量との関係について、分割回数を増やし多くの線量を照射する方が効果も高く症状緩和期間も長いとする報告があるが³⁾、明らかな関係はみられないとする報告^{5), 11)}もある。ただし、1 回照射と分割照射では前者において同一部位への再照射率が高いこと、両者間の寛解率や完全寛解率に差が見られないことは複数のメタアナリシスで一致している^{9), 11), 12)}。膵癌骨転移症例に限った疼痛緩和効果について 2 つの報告があり、13 症例 18 部位または 33 症例 48 部位の骨転移に対する緩和的放射線治療（いずれも中央値 30 Gy）により、87-92%と高率に疼痛緩和が得られたものの、生存期間中央値は 3.0-3.1 ヶ月と短期予後であったことが報告されている^{6), 13)}。以上より、疼痛緩和に関して

はどの線量分割による放射線治療も有効な選択肢であるが、患者の希望や予後によって、20 Gy/5 分割や 8 Gy/1 回などの少分割による短期照射も考慮できることは、疼痛を有する骨転移患者にとって評価できる点と思われる。

病的骨折に関しては、荷重骨で皮質の 50%以上に破壊がみられるか溶骨病変が 2.5cm 以上の場合にはリスクが高く、予防を目的とした内固定と放射線治療が適応となる²⁾。メタアナリシスによると 1 回照射法と分割照射法では前者で病的骨折率が高くなる傾向^{9), 11), 12)}にあることが報告されているが、骨以外の病勢や予後なども勘案し総合的に判断することが必要である。

骨転移巣の脊柱管への進展にともなう脊髄圧迫症状に関しては、放射線治療単独よりも外科的に転移腫瘍を切除し術後照射を加える方が有効であることが米国の多施設共同研究で報告されている¹⁴⁾が、この研究については症例数が少ないことや放射線治療単独の成績が過去の報告より大きく劣ることなどの問題点が指摘されている¹⁵⁾。実地臨床では手術療法が選択されることは少なく、中等量ステロイドと放射線治療が用いられることが多い。脊髄圧迫症状を伴う膀胱 15 症例に対する治療効果の検討によると、20%の症例で症状改善が得られ、60%の症例では増悪を防ぐことができたと報告されており、膀胱においても有用性があることが強く示唆される¹⁶⁾。線量分割については 1 回照射と分割照射との間で神経症状改善や治療後歩行率に差は無いものの、分割照射の方が照射野内の腫瘍再燃が少ない傾向¹⁷⁾にあることが報告されている。ある程度予後が見込める場合には分割照射が望ましいが、やはり総合的な判断が必要である。

これらの骨転移に対する放射線治療の有害事象は、嘔気など急性期の軽微なものに限られ発生頻度も低いとされている^{9), 11), 12)}。効果および副作用の両面から考えても、患者の QOL を保つ上で優れた治療法であると言える。

委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
79 %	21 %	0 %	0 %	0 %

明日への提言

遠隔転移を有する膀胱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。

引用文献

1. Hatfield DR, Leland FH, Maruyama Y. Skeletal metastases in pancreatic carcinoma: Study by Isotopic bone scanning. *Oncology*.1976;33(1):44-7. (ケースシリーズ)
2. Anderson PR, Coia LR. Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2000;10:191-9. (メタ)
3. Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, et al. Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(1):1-18. (メタ)
4. Rose CM, Kagan AR. The final report of the expert panel for the radiation oncology bone metastasis work group of the American College of Radiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(5):1117-24. (メタ)
5. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD001793. (メタ)
6. Habermehl D, Brecht IC, Debus J, et al. Palliative radiation therapy in patients with metastasized pancreatic cancer - description of a rare patient group. *Eur J Med Res*. 2014;19:24. (ケースシリーズ)
7. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases : final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;50(5):893-9. (ランダム)
8. Biltzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985;55(7):1468-72. (ランダム)
9. Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy--a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15(6):345-52. (メタ)
10. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1997; 45: 109-116. (ランダム)
11. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Cancer Care Ontario Practice Guidelines

- Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(3):594-605. (メタ)
12. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1423-36. (メタ)
 13. 原田 英幸, 西村 哲夫, 鎌田 実他 肝癌膵癌骨転移に対する放射線療法. 癌と化学療法. 2006;33(8):1061-1064. (ケースシリーズ)
 14. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005; 366(9486): 643-8. (ランダム)
 15. Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol.* 2010; 28(22):3597-604. (非ランダム)
 16. Rades D, Huttenlocher S, Schild SE, et al. Metastatic spinal cord compression from pancreatic cancer. *Anticancer Res.* 2014; 34(7): 3727-30. (ケースシリーズ)
 17. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol.* 2005; 23(15): 3366-75. (ケースシリーズ)

2. 治療法 (Treatment)

局所進行切除不能膵癌の治療法 (L)

B. 化学療法 (Chemotherapy) (C)

LC1 局所進行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？

ステートメント

- 1) ゲムシタビン塩酸塩単剤療法を行うことを提案する。
- 2) S-1 単剤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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

膵癌に対する全身化学療法の開発は、従来、切除不能膵癌を対象として進められてきた。すなわち、局所進行切除不能（以下、局所進行）例と遠隔転移例の両者を含む患者集団を切除不能膵癌として臨床試験に登録し、その臨床試験によって延命効果が示された治療法は、局所進行例と遠隔転移例の両者に対する標準治療と位置づけられてきた。近年では、両者を区別した治療開発もすすめられているが、切除不能膵癌の約 25%に過ぎない局所進行例のみを対象としたエビデンスは出しづらく、前述のような治療開発の歴史もあることから、本 CQ に対する文献スクリーニングは、局所進行膵癌のみに限らず、切除不能膵癌や遠隔転移例を対象とした報告も含めて抽出した。

ゲムシタビン塩酸塩単剤療法は、局所進行例を含む切除不能膵癌を対象として行われたランダム化比較試験によりフルオロウラシルを上回る延命効果と症状緩和効果が報告され¹⁾、切除不能膵癌に対する第一選択肢として用いられてきた。わが国で行われた局所進行膵癌に対する第Ⅱ相試験においても従来の化学放射線療法（フルオロウラシル併用）に劣らない成績が報告されたことから²⁾、局所進行膵癌に対する標準治療として位置づけられている。ゲムシタビン塩酸塩の登場以降、本治療法を対照群とするランダム化試験が数多く行われ、その結果、わが国で薬事承認が得られている治療法は5つある（ゲムシタビン塩酸塩＋エルロチニブ塩酸塩併用療法、S-1 単剤療法、ゲムシタビン塩酸塩＋S-1 併用療法、FOLFIRINOX 療法、ゲムシタビン塩酸塩＋ナブパクリタキセル併用療法）。本 CQ では、これら5つの治療法について、ゲムシタビン塩酸塩単剤療法と比較した第Ⅲ相試験のエビデンスをもとに、局所進行膵癌への適用や優劣を検討した。

1. ゲムシタビン塩酸塩＋エルロチニブ塩酸塩併用療法

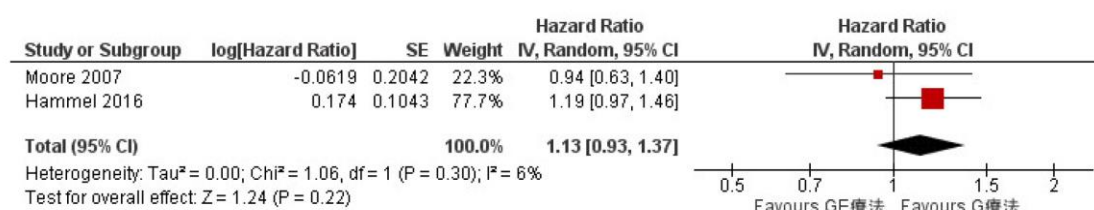
ゲムシタビン塩酸塩＋エルロチニブ塩酸塩併用療法を検討した第Ⅲ相試験は 2 編報告されている。

PA. 3 試験は切除不能膵癌を対象とした第Ⅲ相試験であり、ゲムシタビン塩酸塩＋エルロチニブ塩酸塩併用療法の延命効果はゲムシタビン塩酸塩単剤療法を有意に上回ることが報告された（ハザード比 0.82）³⁾。しかし、本試験に含まれる局所進行例は 24.3%

のみであり、サブグループ解析では局所進行例に対する延命効果は不十分である可能性が示唆されている（ハザード比 0.94）。

LAP07 試験は局所進行膵癌のみを対象とし、導入化学療法後の化学放射線療法の意義を検証した第Ⅲ相試験である⁴⁾。本試験の副次評価項目として、ゲムシタビン塩酸塩単剤療法とエルロチニブ塩酸塩併用療法の生存期間の比較が行われたが、上乗せ効果は認められず、むしろ不良となる傾向が示された（ハザード比 1.19）。

上記 2 試験の局所進行例のみの成績を用いて多変量解析を行ったところ、ゲムシタビン塩酸塩＋エルロチニブ塩酸塩併用療法の延命効果はゲムシタビン塩酸塩単剤療法を上回るとはいえず（ハザード比 1.13）、発熱性好中球減少症などの有害事象の発現頻度も有意に高くなることから、推奨されるレジメンとはいえないと考えられた。



2. S-1 単剤療法

S-1 単剤療法は、切除不能膵癌を対象とした GEST 試験においてゲムシタビン塩酸塩単剤療法との比較が行われ、生存期間における非劣性が示された（ハザード比 0.96）⁵⁾。本試験に含まれる局所進行例は 24.3%であったが、局所進行例のみのサブグループ解析をみても非劣性の傾向は維持されており（ハザード比 0.84）、有害事象の程度もほぼ同等と考えられることから、ゲムシタビン塩酸塩単剤療法と並び推奨されるレジメンである。

3. ゲムシタビン塩酸塩＋S-1 併用療法

ゲムシタビン塩酸塩＋S-1 併用療法は、GEST 試験においてゲムシタビン塩酸塩単剤療法を有意に上回る延命効果は示されなかった（ハザード比 0.88）⁵⁾。しかし、局所進行例は 24%しか含まれておらず、そのサブグループ解析では有望な成績（ハザード比 0.67）も示されていることから、局所進行膵癌に対する有効性は完全に否定されたわけではない。しかし、このような negative study のサブグループ解析の結果からは明確な結論を導き出すことはできず、今後の検討課題とすべきである。現時点では、ゲムシタビン塩酸塩単剤療法を上回る延命効果が得られるかは明らかでなく、血液毒性や消化器毒性などの頻度が有意に高く発現することから、推奨されるレジメンとはいえない。

4. 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）、ゲムシタビン塩酸塩＋ナブパクリタキセル併用

療法

FOLFIRINOX 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は、それぞれ Prodige4-ACCORD11 試験および MPACT 試験の結果^{6,7)}、ゲムシタビン塩酸塩単剤療法と比べ有害事象は高頻度に発現するものの、これに見合った延命効果が得られると判断されている。どちらも遠隔転移例のみを対象とした試験であり、局所進行膵癌に対する評価は十分とはいえないが、遠隔転移例に対して示されたエビデンスを局所進行例にも外挿して使用することは許容されるといった考えもあり、NCCN のガイドラインにおいても局所進行膵癌に対する治療選択肢として挙げられていること、わが国でも保険適用が可能であること、近年、局所進行膵癌に対する有望な成績も報告されつつあることから、局所進行膵癌に対して推奨されるレジメンとすることは許容されることが考えられる。

*注：海外ではホリナートカルシウムが用いられるが、本邦では活性のある L 体のみのレボホリナートカルシウムが保険適用となっている。

以上の検討から、局所進行膵癌に対して推奨されるレジメンは、ゲムシタビン塩酸塩単剤療法、S-1 単剤療法、FOLFIRINOX 療法、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法の 4 つがあげられる。どれも強いエビデンスに基づいたものではなく、ゲムシタビン塩酸塩単剤療法以外のレジメン同士を比較した試験はないため、レジメン間の優劣を判断することは困難である。また、各レジメンによる有害事象の内容や発現頻度、治療方法（利便性）の違いから、治療レジメンの選択は患者の全身状態（PS）や価値観・希望によって変わりうる。よって、本 CQ に対する推奨は上記 4 つのレジメンを並列して提案することとした。

委員会投票結果

ゲムシタビン塩酸塩単剤療法を行うことを提案する。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
14%	83%	3%	0%	0%

S-1 単剤療法を行うことを提案する。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
6%	94%	0%	0%	0%

FOLFIRINOX 療法を行うことを提案する。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし

11%	89%	0%	0%	0%
-----	-----	----	----	----

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。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
21%	79%	0%	0%	0%

明日への提言

局所進行切除不能膀胱癌に対する一次化学療法は、遠隔転移例に対する場合と同様、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。

引用文献

- 1) 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: 2403-13.
- 2) Ishii H, Furuse J, Boku N, et al. Phase II study of gemcitabine chemotherapy alone for locally advanced pancreatic carcinoma: JCOG0506. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40: 573-9.
- 3) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-6.
- 4) Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1844-53.
- 5) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1640-8.
- 6) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.
- 7) von Hoff DD, Ervin T, ArenaFP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-703.

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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

- 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 であればペムブロリズマブ (2018 年 10 月の投票時点では保険未承認) を提案

解説

切除不能膵癌に対する緩和ケア（BSC）と二次化学療法のオキサリプラチン/フルオロウラシル/ホリナートカルシウム併用療法（OFF 療法）のランダム化比較試験（CONK0-003）において、OFF 療法の全生存期間中央値は 4.8 ヶ月であり、BSC の 2.3 ヶ月と比較して有意に良好であった（ハザード比（HR）0.45、 $P=0.008$ ）¹⁾。本試験は予定登録数に達せず途中で中止されたが、進行膵癌に対する二次化学療法が延命効果を有することが示された。

その後、CONK0-003 はフルオロウラシル/ホリナートカルシウム併用療法（FF 療法）と OFF 療法を比較する第 3 相試験として再スタートした。両群 160 例が登録され全生存期間中央値は FF 療法の 3.3 ヶ月に対して OFF 療法は 5.9 ヶ月（HR 0.66、 $P=0.010$ ）と OFF 療法が有意に良好な結果であった²⁾。しかし FF 療法に対して同じくオキサリプラチンを上乗せした FOLFOX6 療法の第 3 相試験（PANCREOX）では、主要評価項目の無増悪生存期間中央値は FOLFOX6 で 3.1 ヶ月、FF 療法で 2.9 ヶ月と両群で差がなく（HR 0.98、 $P=0.91$ ）、さらに副次評価項目の全生存期間中央値が FOLFOX6 で 6.1 ヶ月、FF 療法で 9.9 ヶ月と FOLFOX6 が有意に下回った（HR 1.68、 $P=0.03$ ）³⁾。FF 療法にオキサリプラチンを加えた治療を FF 療法と比較した 2 つの第 3 相試験で全く異なる結果となったため、2 試験によるメタアナリシスを実施した。全生存期間において FF 療法にオキサリプラチンを加えたレジメンの HR は 1.06（95% CI 0.40-2.81）と FF 療法を上回る結果は得られなかった。しかし 2 つのレジメンは必ずしも同一な治療法ではないこと、PANCREOX では両群患者数 128 例に達していなかったことから、オキサリプラチン併用の意義についての結論は得られていない。

イリノテカン塩酸塩のナノリポソーム化製剤である MM-398（nanoliposomal irinotecan、本邦保険未収載）と FF 療法の併用（FF/MM-398）が FF 療法に比べて明らかに延命効果を示した第 3 相試験の結果が公表された⁴⁾。FF 療法と MM-398 の比較では FF 療法の全生存期間中央値 4.2 ヶ月に対して MM-398 は 4.9 ヶ月（HR 0.99、

$P=0.94$)、FF 療法と MM-398/FF の比較では FF 療法の全生存期間中央値 4.2 ヶ月に対し、FF/MM-398 は 6.1 ヶ月 (HR 0.67、 $P=0.012$) であった。本試験は当初 FF 療法と MM-398 単剤を比較する 2 群の試験として開始され、途中で試験デザインが変更され、FF/MM-398 群が追加された。その結果、FF/MM-398 は FF 療法に対して生存期間で延長を認め米国、ヨーロッパ等では承認されている。日本でもランダム化第 2 相試験が実施されたが結果は未発表である。

メタアナリシスの結果や試験デザインの問題は残るものの、FF 療法よりも延命効果に優れた化学療法 (OFF 療法ないし FF/MM-398) があり、BSC との比較は十分ではないがゲムシタビン塩酸塩 後の二次化学療法の延命効果はほぼ確実と考えられる。

わが国ではこれまで S-1 単剤療法が GEM 不応膵癌に対する実質的な暫定的標準治療であった。S-1 を対照として S-1/イリノテカン塩酸塩、S-1/オキサリプラチン、あるいは S-1/ホリナートカルシウムを比較したランダム化第 2 相試験が実施された⁵⁻⁷⁾。S-1/ホリナートカルシウムは第 3 相試験まで進んだが⁸⁾、延命効果を示すことはできなかった。海外ではルキソリチニブリン酸塩錠/カペシタビン併用とカペシタビン、セルメチニブ/MK-2206 併用と mFOLFFOX を比較するランダム化第 2 相試験が実施されたが延命効果を示すことはできなかった^{9,10)}。

以上より、ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後の二次化学療法として、フルオロウラシル関連レジメンを行うことを提案する。具体的には、OFF 療法、S-1 単剤療法が候補となる。MM-398 は生存期間において FF 療法への上乗せ効果が示されたが、本邦では保険未収載である。

フルオロウラシル関連レジメン後の二次化学療法に関する比較試験はないが、一次化学療法として確立している FOLFIRINOX 療法や S-1 単剤療法は、そのもととなるランダム化比較試験において多くの患者が二次化学療法としてゲムシタビン塩酸塩単剤療法を受けている^{11,12)}。FOLFIRINOX 療法や S-1 単剤療法の優れた遠隔成績の一端はゲムシタビン塩酸塩による二次化学療法が担っており、フルオロウラシル関連レジメン後の二次治療では、ゲムシタビン塩酸塩が事実上の標準治療といえる。FOLFIRINOX 療法不応膵癌に対する二次化学療法として、観察研究ではあるがゲムシタビン塩酸塩 /ナブパクリタキセル併用療法の有用性を示唆する論文が出されている¹³⁾。

以上より、フルオロウラシル関連レジメン後の二次化学療法はゲムシタビン塩酸塩を含めたレジメンを行うことを提案する。具体的には、ゲムシタビン塩酸塩単剤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候補となる。

前治療で進行を認めたマイクロサテライト不安定性が高い (MSI-H) 固形腫瘍におけるペムブロリズマブを評価した単群の第 2 相試験では、膵癌を含む 12 の異なる原発臓器の 86 例が登録された。全生存期間中央値は未到達、2 年生存割合は 64%、奏効割合は 58%と極めて高い有効性が報告されている。膵癌 8 例では完全奏効 25%、部分奏効 38%、奏効割合は 63%であった¹⁴⁾。ペムブロリズマブは MSI-H でがん腫を問わず有効性

が示され、米国の承認に続き 2018 年 12 月本邦でも保険適用が承認された（2018 年 10 月の投票時点では保険未承認）。膵癌患者での MSI-H の頻度はそれほど多くないとされているが、MSI-H であれば標準治療の効果が期待できない状況でのペムブロリズマブでの治療を提案する。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
74%	26%	0%	0%	0%

- 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

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
24%	73%	0%	0%	3%

- 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

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
27%	73%	0%	0%	0%

- 3) MSI-H であればペムブロリズマブを提案（2018 年 10 月の投票時、MSI-H 腫瘍に対するペムブロリズマブは本邦未承認）

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	70%	0%	0%	30%

明日への提言

膀胱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。

引用文献

- 1) Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011;47:1676-81.
- 2) Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:2423-9.
- 3) Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016;34:3914-3920.
- 4) Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:545-557.
- 5) Ioka T, Komatsu Y, Mizuno N, et al. Randomised phase II trial of irinotecan plus S-1 in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2017;116:464-471.
- 6) Ohkawa S, Okusaka T, Isayama H, et al. Randomised phase II trial of S-1 plus oxaliplatin vs S-1 in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2015;112:1428-34.
- 7) Ueno M, Okusaka T, Omuro Y, et al. A randomized phase II study of S-1 plus oral leucovorin versus S-1 monotherapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2016;27:502-8.
- 8) Ioka T, Ueno M, Ueno H, et al. TAS-118 (S-1 plus leucovorin) versus S-1 in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a randomised, open-label, phase 3 study (GRAPE trial). *Eur J Cancer* 2018;106:78-88.
- 9) Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, et al. Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Capecitabine in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer for Whom Therapy With Gemcitabine Has Failed. *J Clin Oncol* 2015;33:4039-47.
- 10) Chung V, McDonough S, Philip PA, et al. Effect of Selumetinib and MK-2206 vs Oxaliplatin and Fluorouracil in Patients With Metastatic Pancreatic

- Cancer After Prior Therapy: SWOG S1115 Study Randomized Clinical Trial.
JAMA Oncol 2017;3:516-522.
- 11) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-25.
 - 12) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan: GEST Study. J Clin Oncol 2013;31:1640-8.
 - 13) Portal A, Pernot S, Tougeron D, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGE0 prospective multicentre cohort. Br J Cancer 2015;113:989-95.
 - 14) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357:409-413.

LC3 (MC3) 切除不能膀胱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？

ステートメント

切除不能膀胱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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

解説

一般的に化学療法は長期継続により、蓄積毒性による有害事象が増強する傾向がある。一方、がん種によっては奏効後の維持療法が有効との報告もあり、適切な化学療法継続期間は、投与薬剤やがん種により異なると考えられている。

本 CQ では、切除不能膀胱癌に対する化学療法の治療期間について検証したが、適切な化学療法治療期間を明らかにすることを目的とした研究論文は見られなかった。

我が国で膀胱癌に対して薬事承認されている治療法のランダム化比較試験¹⁻⁵⁾において、FOLFIRINOX 療法の一編に限り有効例では 6 ヶ月での治療中断を許容していたが³⁾、登録されたほとんどの患者で死亡または病態進行まで治療継続されていた。その他のランダム化比較試験においては「病態の進行」や「許容できない毒性の発現」までが治療期間として設定され、ほとんどの患者で化学療法奏効後も治療継続されていた（表 1）。

化学療法の長期継続により、蓄積毒性による有害事象増強が懸念されるが、上記ランダム化比較試験においていずれも有害事象発現時期や有害事象発生割合の増減についての記述はみられなかった。化学療法施行中に継続不能な有害事象が生じれば、治療継続を行わないことは自明である。予後延長の有効性が証明されたランダム化比較試験において、治療中止理由の多くが病態の進行であることから、継続による有害事象増強の害より治療継続の益が上回ると判断できる。

切除不能膀胱癌に対する化学療法は、QOL を維持した予後延長を目的とした治療である。そのため QOL を著しく損なう化学療法を継続することは許容できるものではない。一方、QOL が維持されている範囲での化学療法継続の是非は、患者の治療に対する希望や価値観により異なる。化学療法を中断することで、副作用がなくなることや治療費用の負担軽減を希望する患者がいる一方、治療中断による病勢進行の可能性を危惧し可能な限り治療継続を希望する患者もいる。このように、本 CQ に対する患者の価値観は多様であり、患者の希望や価値観を十分踏まえて判断すべきである。

以上より、切除不能膀胱癌に対する化学療法では、有効性が証明されたランダム化比較試験と同様に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投与することが推奨されるが、化学療法治療期間そのものを検証したエビデンスが非常に弱いことを踏まえ、本 CQ に対する推奨は「弱い推奨」とした。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
44%	47%	0%	0%	9%

明日への提言

膀胱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、膀胱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 CQ 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。

引用文献

- 1) 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;15:2403-13.
- 2) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007 May 20; 25(15): 1960-6.
- 3) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
- 4) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan: GEST Study. *J Clin Oncol* 2013;31:1640-8.
- 5) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703.

表 1

報告者（年）	治療期間の設定	抗がん剤	症例数	治療期間中央値	無増悪生存期間中央値	全生存期間中央値	死亡または病態増悪による治療中止	有害事象による中止
Burris HA, et al ³¹ (1997)	病態の進行、または腫瘍に関連する臨床症状の明らかな悪化を認めるまで	GEM	63	NA	2.33	5.65	NA	NA
		フルオロウラシル	63	NA	0.92	4.41	NA	NA
Moore MJ, et al ³² (2007)	病態の進行、または制御しがたい毒性が発現するまで	GEM	284	NA	3.75	5.91	NA	NA
		GEM+エルロチニブ塩酸塩	285	NA	3.55	6.24	NA	NA
Conroy T, et al ³³ (2011)	病態の進行、許容できない毒性の発現、患者が拒否するまで	GEM	171	6サイクル（1-26）	3.3	6.8	91.20%	6.30%
	病態が安定していれば6ヶ月で治療中断可	FOLFIRINOX	171	10サイクル(1-47)	6.4	11.1	94.60%	3.80%
Ueno H, et al ⁴¹ (2013)	病態の進行、許容できない毒性の発現、患者が拒否するまで	GEM	277	2.6ヶ月	4.1	8.8	72.90%	14.40%
		GEM + S1	280	4.3ヶ月	5.7	10.1	58.90%	27.60%
Von Hoff DD, et al ³⁰ (2013)	病態の進行、許容できない毒性の発現	S1	275	2.6ヶ月	3.8	9.7	76.80%	13.60%
		GEM + ナブパクリタキセル	430	2.8ヶ月(0.1-21.5)	3.7	6.7	61%	18.00%
			431	3.9ヶ月（0.1-21.9）	5.5	8.5	47%	30%

C. 外科的治療法 (Operation) (0)

L01 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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

近年、膵癌に対する新規化学（放射線）療法が開発され、高い奏効率を示すようになってきている。その中で、初回切除不能と診断された局所進行膵癌が、切除可能と判断できるまでに画像上の縮小を示すことが散見されるようになった。それらの患者に根治切除を行うことによって、生存期間が延長することが期待されるが、拡大切除を行うことによる合併症の増加や、早期再発などが懸念される。初回切除不能局所進行膵癌に対し、化学（放射線）療法を行った後、奏功が得られた患者に対して切除（Conversion surgery：CS）を行うことが有用であるかどうかということは、重要な臨床課題と考えられる。

Systematic reviewを行った結果、Conversion surgeryを行った群（CS群）と非切除となった群（non-CS群）の治療成績を比較した論文10編、切除可能膵癌との治療成績を比較した1編を採用した。無作為化比較試験やメタアナリシスは存在しなかった。

切除可能膵癌と比較した1編では、CSを施行し得た患者は、切除可能膵癌の治療成績と同等であった¹⁾。また、非切除となった群と比較した10編では、CSを施行し得た患者は、施行しなかった患者よりも予後が良好であった（CS群 246名：生存期間中央値14.4-39.7ヶ月、non-CS群 615名：生存期間中央値8-20.8ヶ月）²⁻¹¹⁾。CS群の無再発生存期間(DFS)とnon-CS群の無増悪生存期間(PFS)を比較した報告は3編あり^{3,7,9)}、CS群のDFSの成績が良好であった（CS群：10.8-22.5ヶ月、non-CS群：5.9-11.7ヶ月）。CS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った（合併症率：71名/176名=40.3%^{1,2,4,8,9,10)}）、（死亡率：4名/173名=2.3%^{1,3,4,7,8,9,11)}）。

CSにより長期予後が得られる患者がいる一方で、術後合併症や早期に再発・死亡する患者も散見されるため、患者の価値観や希望を考慮して手術適応は十分に討議する必要がある。CSは通常の膵切除術であり、保険診療範囲内の治療であり、合併症率・死亡率ともに通常の膵切除術と同等のため、臨床適応性は問題ないと考えられる。

以上より、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、CSを治療の選択肢の一つとして提案する。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
6%	86%	6%	0%	3%

明日への提言

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。

引用文献

1. Bickenbach KA, Gonen M, Tang LH, et al. Downstaging in pancreatic cancer: a matched analysis of patients resected following systemic treatment of initially locally unresectable disease. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1663-9.
2. Satoi S, Yamaue H, Kato K, 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*. 2013;20:590-600.
3. Habermehl D, Kessel K, Welzel T, et al. Neoadjuvant chemoradiation with Gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol*. 2012;7:28.
4. Opendro SS, Satoi S, Yanagimoto H, et al. Role of adjuvant surgery in initially unresectable pancreatic cancer after long-term chemotherapy or chemoradiation therapy: survival benefit? *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014;21:695-702.
5. Aristu J, Cañón R, Pardo F, et al. Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 2003;26:30-6.
6. Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, et al. Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Am Coll Surg*. 2005;201:359-65.
7. Reni M, Cereda S, Balzano G, et al. Outcome of upfront combination chemotherapy followed by chemoradiation for locally advanced pancreatic

- adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;64:1253-9.
- 8.Nitsche U, Wenzel P, Siveke JT, et al. Resectability After First-Line FOLFIRINOX in Initially Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Single-Center Experience. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S1212-20.
- 9.Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGE0 multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:295-301.
- 10.Sui K, Okabayashi T, Shima Y, et al. Clinical effects of chemoradiotherapy in pursuit of optimal treatment of locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Br J Radiol.* 2017;90(1075) doi:10.1259/bjr.20170165.
- 11.Bednar F, Zenati MS, Steve J, et al. Analysis of Predictors of Resection and Survival in Locally Advanced Stage III Pancreatic Cancer: Does the Nature of Chemotherapy Regimen Influence Outcomes? *Ann Surg Oncol.* 2017;24:1406-1413.

2. 治療法 (Treatment)

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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性（強さ）：A（強）]

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。
- 5) ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ併用療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：A（強）]

解説

転移性膵がんに対して複数の治療選択肢が存在する場合、患者の年齢や体調（PS）などの諸条件により、標準治療の推奨度は変化する。一次治療の選択は日常診療における重要な課題であり、複数の臨床試験の結果を整理し、推奨度を示すよう CQ を設定した。

フランスで行われた第Ⅲ相試験において、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）の生存期間中央値は 11.1 ヶ月であり、対照群であるゲムシタビン塩酸塩療法の生存期間中央値 6.8 ヶ月に対して統計学的有意な延長が得られた（ハザード比 0.57、95%信頼区間 0.45-0.73, $p<0.001$ ）¹⁾。一方、害である発熱性好中球減少と末梢神経感覚性ニューロパチーのリスク比は 1.5 を超えており、有害事象に対する十分な注意が必要である。しかし、グレード 3 以上の疲労は 23.6%と比較的高率に合併したが、対照群のゲムシタビン塩酸塩療法でも 17.8%と高率に合併したため、そのリスク比は統計学的に有意ではなかった。また、間質性肺炎については評価されていなかった。

*注：海外ではホリナートカルシウムが用いられるが、本邦では活性のある L 体のみのレボホリナートカルシウムが保険適用となっている。

日本人に対する FOLFIRINOX 療法の有効性と安全性を確認するために、単アーム第 II 相試験が実施され、36 人に対して FOLFIRINOX 療法が投与された²⁾。生存期間中央値は 10.7 ヶ月で第 III 相試験の結果とほぼ同等であったが、発熱性好中球減少が 22.2%と高率に合併した。

そのため、日本では減薬した FOLFIRINOX 療法の有効性と安全性を評価するため、5FU

急速投与をなくし、イリノテカンの投与量を $150\text{mg}/\text{m}^2$ に減量した modified FOLFIRINOX 療法の単アーム第 II 相試験が、69 名に対して行われた³⁾。発熱性好中球減少の合併率は 8.7%と減少し、その生存期間中央値は 11.2 ヶ月と原法の有効性と遜色ない結果であった。

以上から、やや害が多いものの、生存期間の延長も大きいため、益と害のバランスがとれており、FOLFIRINOX 療法は遠隔転移を伴う膵癌の一次治療として推奨できる。ただし、害がやや多いため、PS 良好な患者への投与が推奨される。

ゲムシタビン塩酸塩＋ナブパクリタキセル療法の生存期間中央値は 8.5 ヶ月であり、対照群であるゲムシタビン塩酸塩療法の生存期間中央値 6.7 ヶ月に対して統計学的有意に生存期間を延長した（ハザード比 0.72、95%信頼区間 0.62-0.83, $p<0.001$ ）⁴⁾。一方、害である間質性肺炎、末梢神経感覚性ニューロパチーおよび疲労のリスク比は 1.5 を超えており、適切な対策が必要である。特に、間質性肺炎はときに重篤化することが知られており、喫煙者や肺気腫を合併するなど間質性肺炎の高危険群への投与は十分な注意が必要である。

日本人に対するゲムシタビン塩酸塩＋ナブパクリタキセル療法の有効性と安全性を確認するために、単アーム第 II 相試験が実施され、34 人に対してゲムシタビン塩酸塩＋ナブパクリタキセル療法が行われた⁵⁾。その生存期間中央値は 13.5 ヶ月で、海外第 III 相試験の結果を大きく上回った。一方で、発熱性好中球減少の合併は 5.9%と FOLFIRINOX 療法と比して低率であった。

以上から、ゲムシタビン塩酸塩＋ナブパクリタキセル療法および FOLFIRINOX 療法（modified FOLFIRINOX を含む）は やや害が多いものの、生存期間の延長も大きいため、益と害のバランスがとれており、遠隔転移を伴う膵癌の一次治療として推奨できる。ただし、害がやや多いため、PS 良好な患者への投与が推奨される。

日本と台湾の二国で実施された切除不能膵癌を対象にした第 III 相試験である GEST 試験では、生存期間におけるゲムシタビン塩酸塩療法に対する S-1 療法の非劣性とゲムシタビン塩酸塩に対するゲムシタビン塩酸塩＋S-1 療法の優越性が検証された⁶⁾。前者については統計学的に証明できたが（ゲムシタビン塩酸塩 8.8 ヶ月 vs. S-1 9.7 ヶ月：ハザード比 0.96、95%信頼区間 0.78-1.18）、後者は証明できなかった（ゲムシタビン塩酸塩 8.8 ヶ月 vs. ゲムシタビン塩酸塩＋S-1 療法 10.1 ヶ月：ハザード比 0.88、95%信頼区間 0.71-1.08, $p=0.15$ ）。したがって、ゲムシタビン塩酸塩＋S-1 療法は、遠隔転移を伴う膵癌の一次治療として推奨できない。一方、S-1 療法で害である間質性肺炎を合併する危険は低いため、間質性肺炎の合併リスクが高いなど、ゲムシタビン塩酸塩のリスクが高い患者については推奨できる。

ゲムシタビン塩酸塩＋エルロチニブ療法の生存期間中央値は 6.5 ヶ月で、対照群であるゲムシタビン塩酸塩療法の生存期間中央値 5.0 ヶ月に対して統計学的有意に生存期間を延長した（ハザード比 0.82、95%信頼区間 0.69-0.99, $p=0.038$ ）⁷⁾が、その益はわ

ずかであり、害である間質性肺炎のリスク比が 1.72 と有意であることを考慮すると、益と害のバランスは取れているとは言えず、ゲムシタビン塩酸塩＋エルロチニブ療法は、遠隔転移を伴う膵癌の一次治療として推奨できない。また、ゲムシタビン塩酸塩＋エルロチニブ療法を投与後に、ニキビ様皮疹を強く認めた患者は生存期間の延長がより強かったが、投与前にその反応を予測できず、やはり一次治療として推奨できる患者は限定される。

ゲムシタビン塩酸塩＋エボフォスファミドの第 III 相試験では、アジア地域では良い傾向を認めたものの、統計学的有意に生存期間を延長することはできなかったため、推奨することはできない⁸⁾。

患者の希望は多様性があり、ばらつくと判断した。すなわち、脱毛などの外見を気にする患者もいれば、嘔吐や食欲不振の強い治療は避けたいという希望もある。医師は、患者の価値観の多様性に気を配る必要がある。

委員会投票結果

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。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
85%	15%	0%	0%	0%

遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法として、

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。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
94%	6%	0%	0%	0%

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。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
35%	65%	0%	0%	0%

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、

4) S-1 単剤治療を行うことを提案する。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし

る（強い推奨）	する（弱い推奨）	案する（弱い推奨）	奨する（強い推奨）	なし
26%	74%	0%	0%	0%

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、

5) ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ併用療法を行うことを提案する。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	76%	15%	0%	9%

明日への提言

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。

引用文献

- 1) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19) 1817-25
- 2) Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, et al. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2014;105(10):1321-6
- 3) Ozaka M, Ishii H, Sato T, et al. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;81(6):1017-23
- 4) von Hoff DD, Ervin T, ArenaFP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691-703
- 5) Ueno H, Ikeda M, Ueno M, et al. Phase I/II study of nab-paclitaxel plus gemcitabine for chemotherapy-naive Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77(3):595-603
- 6) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1640-8
- 7) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 1960-65
- 8) van Cutsem E, Lenz HJ, Furuse J, et al. Evofosfamide (TH-302) in combination with gemcitabine in previously untreated patients with metastatic or locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma: Primary analysis of the randomized, double-blind phase III MAESTRO study. *J Clin Oncol* 2016 34:4_suppl, 193-193

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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

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であればペムブロリズマブ（2018年10月の投票時点では保険未承認）を提案

本CQの解説は前述のLC2を参照。

MC3 (LC3) 切除不能肺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？

ステートメント

切除不能肺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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

本 CQ の解説は前述の LC3 を参照。

2. 治療法 (Treatment)

遠隔転移を有する膵癌の治療法 (M)

B. 放射線療法 (Radiation) (R)

MR1 疼痛を有する腓癌骨転移に放射線療法は推奨されるか？

ステートメント

疼痛を有する腓癌骨転移に放射線治療を推奨する。

[推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

解説

悪性腫瘍による骨転移は 30-70%の癌患者で見られるが、腓癌による骨転移の症例数は他の固形癌に比べると少なく、腓癌症例の中でも割合は 5-20%程度とされる¹⁾。しかしながら、近年腓癌患者数が増加してきたことや、腓癌に対する全身療法の進歩にともなう予後の延長により、骨転移が問題となる症例の増加が予想される。

転移性骨腫瘍に対する放射線治療は腫瘍の根絶を目的とするものではなく、短期間の外照射により症状を緩和する目的で行われ、多くの固形癌において有効性が示されている。骨転移による症状として最も多いのは疼痛であるが、放射線治療は疼痛緩和効果をもつ有力な治療法であり、オピオイドなどの鎮痛剤やビスフォスフォネートによる薬物療法と併用することも可能である。また、放射線治療は疼痛緩和だけでなく原因療法となる利点を有するため、骨転移により誘発される病的骨折や脊髄圧迫の予防、改善も期待される。骨転移による癌性疼痛をはじめとする諸症状に対する、放射線治療の役割および線量や分割方法を検討する。

疼痛緩和に関しての有効率は 75-90%と高く、20 Gy/5 分割、30 Gy/10 分割、35 Gy/14 分割といった複数の方法が有効である^{2), 3), 4), 5), 6)}。最適な線量や分割方法についてはこれまでランダム化比較試験を含む多くの研究が報告されており、米国では Radiation Therapy Oncology Group による多施設共同研究^{7), 8)}の結果から、30 Gy/10 分割の照射が標準とされてきた。一方、欧州を中心に 8 Gy/1 回照射法の有用性が報告され、寛解率、完全寛解率ともに分割照射と差がなかった⁹⁾。また、日常臨床ではあまり用いられていないが、10Gy/1 回照射においても、22.5 Gy/5 回照射とのランダム化比較試験において、疼痛緩和効果と QOL に差がなかった¹⁰⁾。メタアナリシスによると、疼痛緩和効果と線量との関係について、分割回数を増やし多くの線量を照射する方が効果も高く症状緩和期間も長いとする報告があるが³⁾、明らかな関係はみられないとする報告^{5), 11)}もある。ただし、1 回照射と分割照射では前者において同一部位への再照射率が高いこと、両者間の寛解率や完全寛解率に差が見られないことは複数のメタアナリシスで一致している^{9), 11), 12)}。腓癌骨転移症例に限った疼痛緩和効果について 2 つの報告があり、13 症例 18 部位または 33 症例 48 部位の骨転移に対する緩和的放射線治療（いずれも中央値 30 Gy）により、87-92%と高率に疼痛緩和が得られたものの、生存期間中央値は 3.0-3.1 ヶ月と短期予後であったことが報告されている^{6), 13)}。以上より、疼痛緩和に関してはどの線量分割による放射線治療も有効な選択肢であるが、患者の希望や予後によって、

20 Gy/5 分割や 8 Gy/1 回などの少分割による短期照射も考慮できることは、疼痛を有する骨転移患者にとって評価できる点と思われる。

病的骨折に関しては、荷重骨で皮質の 50%以上に破壊がみられるか溶骨病変が 2.5cm 以上の場合にはリスクが高く、予防を目的とした内固定と放射線治療が適応となる²⁾。メタアナリシスによると 1 回照射法と分割照射法では前者で病的骨折率が高くなる傾向^{9), 11), 12)}にあることが報告されているが、骨以外の病勢や予後なども勘案し総合的に判断することが必要である。

骨転移巣の脊柱管への進展にともなう脊髄圧迫症状に関しては、放射線治療単独よりも外科的に転移腫瘍を切除し術後照射を加える方が有効であることが米国の多施設共同研究で報告されている¹⁴⁾が、この研究については症例数が少ないことや放射線治療単独の成績が過去の報告より大きく劣ることなどの問題点が指摘されている¹⁵⁾。実地臨床では手術療法が選択されることは少なく、中等量ステロイドと放射線治療が用いられることが多い。脊髄圧迫症状を伴う膀胱 15 症例に対する治療効果の検討によると、20%の症例で症状改善が得られ、60%の症例では増悪を防ぐことができたと報告されており、膀胱においても有用性があることが強く示唆される¹⁶⁾。線量分割については 1 回照射と分割照射との間で神経症状改善や治療後歩行率に差は無いものの、分割照射の方が照射野内の腫瘍再燃が少ない傾向¹⁷⁾にあることが報告されている。ある程度予後が見込める場合には分割照射が望ましいが、やはり総合的な判断が必要である。

これらの骨転移に対する放射線治療の有害事象は、嘔気など急性期の軽微なものに限られ発生頻度も低いとされている^{9), 11), 12)}。効果および副作用の両面から考えても、患者の QOL を保つ上で優れた治療法であると言える。

委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
79 %	21 %	0 %	0 %	0 %

明日への提言

遠隔転移を有する膀胱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。

引用文献

1. Hatfield DR, Leland FH, Maruyama Y. Skeletal metastases in pancreatic carcinoma: Study by Isotopic bone scanning. *Oncology*.1976;33(1):44-7.
2. Anderson PR, Coia LR. Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2000;10:191-9.
3. Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, et al. Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(1):1-18.
4. Rose CM, Kagan AR. The final report of the expert panel for the radiation oncology bone metastasis work group of the American College of Radiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(5):1117-24.
5. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD001793.
6. Habermehl D, Brecht IC, Debus J, et al. Palliative radiation therapy in patients with metastasized pancreatic cancer - description of a rare patient group. *Eur J Med Res*. 2014;19:24.
7. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases : final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;50(5):893-9.
8. Biltzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985;55(7):1468-72.
9. Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy--a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15(6):345-52.
10. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1997; 45: 109-116
11. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(3):594-605.

12. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1423-36.
13. Harada H, Nishimura T, Kamata M, et al. Radiotherapy for bone metastases from hepatocellular carcinoma and pancreas cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2006; 33(8):1061-4.
14. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2005; 366(9486): 643-8.
15. Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol*. 2010; 28(22):3597-604.
16. Rades D, Huttenlocher S, Schild SE, et al. Metastatic spinal cord compression from pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 2014; 34(7): 3727-30.
17. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol*. 2005; 23(15): 3366-75.

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？

ステートメント

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。
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。

〔推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）〕

解説

膵癌術後転移・再発巣の治療はこれまでは全身薬物療法が主体であったが、薬物治療効果の向上に伴い外科治療や放射線療法などの局所療法を加えた集学的治療により長期生存例が得られるようになってきた。特に転移個数が少ないオリゴ転移では外科切除、放射線療法などの局所治療により再々発がなく、長期の無再発生存が報告されてきている^{1, 2)}。近年、放射線療法の照射方法に関して、高精度放射線治療として従来の脳転移に対する定位放射線照射以外に肺転移、肝転移に対する体幹部定位放射線治療も保険適応として施行可能となっている。本 CQ ではどのような病態に放射線療法の適応があるか、また実際に放射線療法に予後改善効果があるのかについて検討した。文献検索の結果、膵癌を対象とした前向き臨床試験の報告はなく、コホート研究と症例集積研究であり、治療対象を局所再発・所属リンパ節転移、肺転移、肝転移の 3 つに分けて検討した。

1. 局所再発、所属リンパ節転移再発

局所再発や所属リンパ節転移再発例に対する 3 次元原体照射を用いた化学放射線療法の 3 つの報告（18 例、41 例、30 例）では、生存期間中央値が各々 15.9 ヶ月、16.1 ヶ月、17.5 ヶ月と比較的良好な結果であった³⁻⁵⁾。急性期有害事象に関し、Grade3 以上の消化器毒性は 2 つの報告で認めておらず、1 つの報告では Grade1-3 合わせて 54%であった。局所再発に対する体幹部定位放射線治療*の 3 つの報告（18 例、31 例、51 例）では、生存期間中央値は 13.2 ヶ月、16 ヶ月、18 ヶ月であった⁶⁻⁸⁾。急性期有害事象に関し、Grade3 以上の消化器毒性は 5%（腫瘍による閉塞性イレウス）、0%、2%と軽度であった。また、疼痛緩和効果に関して、体幹部定位放射線治療の 2 つの報告にて、1 つが 63%の疼痛緩和割合⁸⁾を示し、もう 1 つが鎮痛剤使用について中止が 58%、50%減量が 31%、20%減量が 9%という結果であった⁷⁾。

2. 肺転移再発

Downs-Canner らは、コホート研究にて、膵癌術後初回再発が肺転移のみであった 41 例のうち、局所治療（手術 5 例、体幹部定位放射線治療 4 例：手術と重複 1 例）を施行

した 8 例（治療前の化学療法施行 62.5%、治療後の化学療法施行 87.5%）の生存期間中央値は 27 ヶ月であった²⁾。診断時からの生存期間中央値は、局所治療が 67.5 ヶ月に対し、化学療法単独（23 例）33.8 ヶ月、無治療（10 例）29.9 ヶ月と局所治療施行にて有意に生存期間が延長していた ($p=0.006$)。

3. 肝転移再発

Mahadevan らは、多施設の登録データから肝転移再発に対して体幹部定位放射線治療を施行した 427 例（膵癌は 20 例）を解析し、原発巣別の生存期間中央値は、大腸癌は 27 ヶ月、乳癌は 21 ヶ月、婦人科腫瘍は 25 ヶ月であり、肺癌 10 ヶ月、消化器癌 15 ヶ月、膵癌 6 ヶ月よりも有意に生存期間が延長していた ($p<0.0001$)⁹⁾。有害事象に関して、Grade3 以上の有害事象は認められなかった。

以上の検討から、局所再発、所属リンパ節転移再発と肺転移再発に対する放射線療法は安全に施行でき、予後改善効果が期待できることから、放射線療法を行うことを提案することとした。一方、肝転移再発に対する放射線療法は安全に施行できるものの、予後改善効果を認めていないため、放射線療法を行わないことを提案することとした。

*保険未収載の検査・治療

委員会投票結果

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。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	95%	0%	0%	3%

2. 肺転移に対する放射線療法を行うことを提案する。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	85%	0%	0%	15%

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。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	3%	85%	10%	3%

明日への提言

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¹⁰⁾、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。

引用文献

1. Thomas RM, Truty MJ, Nogueras-Gonzalez GM, et al. Selective reoperation for locally recurrent or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma following primary pancreatic resection. J Gastrointest Surg 2012; 16: 1696-1704. (症例集積)
2. Downs-Canner S1, Zenati M2, Boone BA, et al. The indolent nature of pulmonary metastases from ductal adenocarcinoma of the pancreas. J Surg Oncol 2015; 112: 80-85. (コホート研究)
3. Wilkowski R, Thoma M, Bruns C, et al. Combined chemoradiotherapy for isolated local recurrence after primary resection of pancreatic cancer. JOP 2006; 7: 34-40. (症例集積)
4. Nakamura A, Itasaka S, Takaori K, et al. Radiotherapy for patients with isolated local recurrence of primary resected pancreatic cancer. Prolonged disease-free interval associated with favorable prognosis. Strahlenther Onkol 2014; 190: 485-490. (症例集積)
5. Habermehl D, Brecht IC, Bergmann F, et al. Chemoradiation in patients with isolated recurrent pancreatic cancer - therapeutic efficacy and probability of re-resection. Radiat Oncol 2013; 8: 27. (症例集積)
6. Gkika E, Adebahr S, Kirste S, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in recurrent or oligometastatic pancreatic cancer: A toxicity review of simultaneous integrated protection (SIP) versus conventional SBRT. Strahlenther Onkol 2017; 193:433-443. (症例集積)
7. Comito T, Cozzi L, Zerbi A, et al. Clinical results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after R0 surgery: A retrospective study. Eur J Surg Oncol 2017; 43: 735-742. (症例集積)
8. Ryan JF, Groot VP, Rosati LM, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Isolated Local Recurrence After Surgical Resection of Pancreatic Ductal

- Adenocarcinoma Appears to be Safe and Effective. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 280-289. (症例集積)
9. Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis - clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiat Oncol* 2018; 13: 26. (症例集積)
10. Yachida S, White CM, Naito Y, et al. Clinical significance of the genetic landscape of pancreatic cancer and implications for identification of potential long-term survivors. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6339-6347. (コホート)

2. 治療法 (Treatment)

遠隔転移を有する膵癌の治療法 (M)

C. 外科的治療法 (Operation) (0)

M01 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？

ステートメント

1. 残膵に関しては行うことを提案する。
[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]
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。
[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]
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。
[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

解説

膵癌診療においても集学的治療により予後延長効果が得られ、術後転移・再発巣に対する切除術の報告も増えてきている。術後転移・再発巣のなかでも臓器により再発時期やその後の予後が異なることが知られており、そのためステートメントは転移・再発臓器別に分けて記述した。再発臓器別では、残膵再発や、転移個数の少ないいわゆるオリゴ肺転移再発での切除例の報告が増えてきているが、多くが症例報告や症例集積研究である[1-7]。また切除による治療効果が得られたもののみ報告される出版バイアスもあり、転移・再発病変の切除による真の治療効果の高いエビデンスはない。転移・再発巣の切除にあたっては手術による重篤な合併症により返ってQOLが低下し、予後を短縮してしまう可能性があることや、2回目以降の手術であることへの体力的な不安から患者が手術を希望しないことも想定され、適応を慎重に決める必要がある。

1. 残膵再発（M0-1を参照）

残膵のみの再発病変は切除により予後延長効果が得られることが報告されており[5, 6]、NCCNガイドライン[7]でも残膵のみの再発であれば外科的切除を考慮するアルゴリズムが示されている。Miyazaki ら[5]は膵癌切除170例の中で残膵のみに再発を認める67例を解析し、残膵切除群(n=11)と非切除群(n=56)の2年と5年生存率がそれぞれ61%と46%、19%と6.2%であり、適応を厳選すれば残膵再発病変に対する残膵切除術に予後延長効果があることを示した。Yamada ら[6]は本邦114例の初回切除後1年以上経過後残膵癌再発例の検討を行い、残膵病変切除を行った90例の術後生存期間中央値が26ヶ月で、非切除24例の14ヶ月より有意に長かったこ

とを示した。特に2回目の手術時に65歳未満で全身状態良好、腫瘍径2cm未満で腭断端より10mm以上離れている場合の予後が良好で、残腭切除のよい適応であると述べている。Gotohら[8]は分子生物学的解析により残腭癌切除12例を初回病変の再発(n=4)と異時性多発癌(n=8)にわけ、初回手術後発症時期が後者で前者より遅く(中央値43ヶ月 vs. 21ヶ月、 $p<0.01$)、残腭切除後5年生存率が後者で前者より高い(80% vs. 0%, $p<0.01$)ことを示した。また初回病変の残腭再発の切除群と非切除群の予後が変わらないため、異時性多発群で切除の意義がある可能性を示したが、初回病変の再発か異時性多発癌をいかに術前に鑑別していくかの課題が残る。

2. 肺転移再発

腭癌術後遠隔転移再発臓器のなかで肺転移再発は発症の時期が他の遠隔転移より遅く、診断後の予後が他臓器遠隔転移よりも良いことが報告されている[9-11]。Zhengら[9]は腭癌術後の主な再発部位別の検討を行っており、初回手術から再発までの期間は肺(術後中央値15ヶ月)が肝(同5ヶ月)、腹膜(同6ヶ月)、遠隔リンパ節(同11ヶ月)より長く、再発診断後の生存期間も肺(中央値20ヶ月)が、肝(同5ヶ月)、腹膜(同7ヶ月)、遠隔リンパ節(同10ヶ月)より長かったことを報告した。Lovecekら[10]は肺単独転移群(n=5)、肺+他臓器転移群(n=15)、肺外他臓器転移群(n=96)に分けて検討し、初回手術から再発診断までの診期間は肺単独転移(中央値35.4ヶ月)が、肺+他臓器転移(同17.3ヶ月)、肺外他臓器転移(同9.5ヶ月)より長く、全生存率も肺単独転移(中央値81.4ヶ月)が、肺+他臓器転移(同23.4ヶ月)、肺外他臓器転移(同16.2ヶ月)より長かったことを報告した。またKrugerら[11]は肺転移診断後の全生存期間が、再発肺転移個数が10個以下(中央値31.3ヶ月)で11個以上(中央値18.7ヶ月)より有意に長かったことを示した($p=0.003$)。

転移個数の少ないいわゆるオリゴ転移では切除術も試みられている[2]。Kitasatoら[2]は本邦からの症例報告20例の腭癌術後肺転移再発をまとめ、初回腭切除術から再発までの期間中央値43ヶ月(11~163ヶ月)、転移個数中央値1(1~4個)、肺転移切除後の累積2年、5年生存率がそれぞれ93%、24%であったことを報告した。Thomasら[1]は腭癌切除700例の予後解析から、術後単発転移再発切除例21例の再発時期が他の405例の再発患者の再発時期より遅く(術後21.7ヶ月 vs. 7.9ヶ月、 $p<0.001$)、肺転移巣切除後の無再発生存期間(not reach, 1~48ヶ月)が肝転移切除(6ヶ月、1~26ヶ月)、局所再発切除(9ヶ月、3~14ヶ月)よりも長かったこと報告した。さらに肺転移巣の複数回切除を行い、初回腭癌切除後5年以上生存例の症例報告もあり[3]、肺に限局した初回手術後晩期発症のオリゴ転移例(3~4個以内)の中から切除例を選択するのが望ましいと思われる。

3. 肝転移再発、その他の再発

肝や腹膜、遠隔リンパ節転移などは原発巣切除後の再発時期が早く、通常は多発転移となるため切除適応はない[1, 9]。また切除を行っても上記のように予後が不良である。肝のオリゴ転移再発の切除で長期生存が得られる場合があるが、ほとんどが症例報告である[3, 12]。

委員会投票結果

1. 残脾に関しては行うことを提案する。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	92%	3%	0%	6%

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。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	97%	0%	0%	3%

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。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	15%	59%	15%	0%

明日への提言

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点も多い。

参考文献

1. [Thomas RM](#), [Truty MJ](#), [Nogueras-Gonzalez GM](#), [Fleming JB](#), [Vauthey JN](#), [Pisters PW](#), [Lee JE](#), [Rice DC](#), [Hofstetter WL](#), [Wolff RA](#), [Varadhachary GR](#), [Wang H](#), [Katz MH](#). Selective reoperation for locally recurrent or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma following primary pancreatic resection. [J Gastrointest Surg](#). 2012; 16, 1696-1704. (ケースシリーズ)

2. Kitasato Y, Nakayama M, Akasu G, Yoshitomi M, Mikagi K, Maruyama Y, Kawahara R, Ishikawa H, Hisaka T, Yasunaga M, Horiuchi H, Saito N, Takamori S, Okabe Y, Kage M, Kinoshita H, Tanaka H. [Metastatic pulmonary adenocarcinoma 13 years after curative resection for pancreatic cancer: report of a case and review of Japanese literature.](#) JOP 2012; 13, 296-300. (ケースレポート)
3. 古瀬純司. 膵癌のオリゴ転移に対する治療. 癌と化学療法 2017; 44, 827-830. (ケースレポート)
4. 日置勝義、後藤田直人、加藤祐一郎、木下敬弘、高橋進一郎、小西大、木下平. 膵癌肝転移に対する過去の切除例と化学療法後切除例の検討. 膵臓 2012; 27, 26-30. (ケースシリーズ)
5. Miyazaki M, Yoshitomi H, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Furukawa K, Takayasiki T, Kuboki S, Okamura D, Suzuki D, Nakajima M. [Repeat pancreatectomy for pancreatic ductal cancer recurrence in the remnant pancreas after initial pancreatectomy: is it worthwhile?](#) Surgery. 2014; 155, 58-66. (ケースシリーズ)
6. Yamada S, Kobayashi A, Nakamori S, Baba H, Yamamoto M, Yamaue H, Fujii T. [Resection for recurrent pancreatic cancer in the remnant pancreas after pancreatectomy is clinically promising: Results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.](#) Surgery. 2018; 164, 1049-1056. (ケースシリーズ)
7. Gotoh Y, Ohtsuka T, Nakamura S, Shindo K, Ohuchida K, Miyasaka Y, Mori Y, Mochidome N, Oda Y, Nakamura M. Genetic assessment of recurrent pancreatic high risk lesions in the remnant pancreas: metachronous multifocal lesion or local recurrence? Surgery. 2018 Nov 26. pii: S0039-6060(18)30740-2. doi: 10.1016/j.surg.2018.10.025. [Epub ahead of print]. (ケースシリーズ)
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Pancreatic Adenocarcinoma, Version 3; 2017. Available at: <http://www.tri-kobe.org/nccn/guidline/pancreas/English/pancreatic.pdf>. (ガイドライン)
9. Zheng B, Ohuchida K, Yan Z, Okumura T, Ohtsuka T, Nakamura M. [Primary recurrence in the lung is related to favorable prognosis in patients with pancreatic cancer and postoperative recurrence.](#) World J Surg. 2017; 41, 2858-2866. (ケースシリーズ)
10. Lovecek M, Skalicky P, Chudacek J, Szkorupa M, Swebisova H, Lemstrova R, Ehrmann J, Melichar B, Yogeswara T, Klos D, Vrba R, Havlik R, Mohelnikova-Duchonova B. Different clinical presentations of metachronous pulmonary metastases after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma:

- Retrospective study and review of the literature. World J Gastroenterol 2017; 23, 6420-6428. (ケースシリーズ)
11. Kruger S, Haas M, Burger PJ, Ormanns S, Modest DP, Westphalen CB, Michl M, Kleespies A, Angele MK, Hartwig W, Bruns CJ, Niyazi M, Roeder F, Kirchner T, Werner J, Heinemann V, Boeck S. [Isolated pulmonary metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer.](#) Pancreatology 2016; 16, 593-598. (ケースシリーズ)
 12. [大道 清彦](#), [坂本 裕彦](#), [高橋 遍](#), [網倉 克己](#), [朝山 雅子](#), [黒住 昌史](#), [田中 洋一](#). 肝切除後3年無再発生存中の膵癌肝転移の1例. 日臨外会誌. 2015; 76, 1494-1498. (ケースレポート)

2. 治療法 (Treatment)

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

A. ステント療法 (Stenting) (St)

SS1 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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：なし 弱い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

解説

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は、化学療法前の減黄目的のみならず、予後や QOL の改善が期待できるため、積極的に行うべきである。これまでの胆道ドレナージのアプローチルートには、経皮経肝胆道ドレナージ（PTBD）および内視鏡的経乳頭胆道ドレナージ（EBD）が主流であったが、近年超音波内視鏡を用いた内視鏡的経消化管的ルートからの超音波内視鏡下胆道ドレナージ（EUS-BD）が数多く報告されている。特に近年、PTBD と EUS-BD との RCT も行われ、後述するように EUS-BD の優位性も示されている。一方で、EUS-BD 手技は未だ確立されているとは言えず、専用デバイスもほとんどないこと、さらに不成功による偶発症は患者 QOL を低下させるのみならず、時に外科的治療に移行しなければならない場合や、極めて稀ではあるものの致死的な報告もなされている事を念頭に置く必要がある。

切除不能膵癌に限定した EBD と PTBD を比較した RCT の報告はないが、悪性胆道閉塞に対する RCT¹⁾において、手技成功率は同等（89% vs 76%）、治療奏効率（減黄率）は EBD が有意に優れており（81% vs 61%, $p=0.017$ ）、偶発症率も EBD に比べ PTBD で高く（19% vs 67%）、30 日以内死亡率も有意に PTBD で高い結果であった（15% vs 33%, $p=0.016$ ）。よって EBD が推奨される。

悪性腫瘍による十二指腸狭窄などが原因で十二指腸主乳頭まで内視鏡の到達が困難な場合、到達が可能でも選択的胆管挿管が困難で EBD が不成功の場合は、代替的治療として PTBD や EUS-BD が選択される。EUS-BD と PTBD を比較した RCT^{2,3)}では、手技成功率（95.5% vs 92.3%）、治療奏効率（91.1% vs 90.7%）と差がなく、偶発症率（10.6% vs 29.6%）は EUS-BD の方が少ない結果であった。後ろ向き観察研究の比較^{4,5,6,7)}でもほぼ同様の結果であり、会議録も含んだ 3 編の RCT と 6 編の後ろ向き観察研究の EUS-BD と PTBD を比較したシステマティックレビューとメタ解析⁸⁾では、手技成功率は同等で（OR, 1.78; 95% CI, 0.69-4.59; $I^2=22\%$ ）、治療奏効率は EUS-BD が優れており（OR, 0.45; 95% CI, 0.23-0.89; $I^2=0\%$ ）、偶発症率も EUS-BD で少ない（OR, 0.23; 95% CI, 0.12-0.47; $I^2=57\%$ ）結果であった。また、reintervention の頻度も EUS-BD で有意に少ないと報告されている。一期的に内瘻化できる EUS-BD は外瘻の PTBD に比べて処置後の疼痛も少なく、チューブ管理も必要ないため患者負担が少ないが、すべての施設で施行が可能という訳ではなく、熟練した内視鏡医が行うべきであり、外科医、放射線科医が勤務

し、迅速かつ十分な対応が可能な一部の施設でのみ施行されるのが望ましいと考える。

一方、EBD と EUS-BD の後ろ向き観察研究での比較⁹⁾を見ると、手技成功率、治療奏効率に差はなく、偶発症率も変らない結果であり、有意差はないものの膵炎の頻度は EUS-BD が低いと報告されている。ただし、EBD を EUS-BD が凌駕する前向き研究は存在せず、EUS-BD が EBD 困難時の代替治療との位置付けは変わらない。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
19%	81%	0%	0%	0%

明日への提言

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。

・参考文献

1. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. Lancet 1987;2:57-62 (ランダム) .
2. Lee TH, Choi JH, Park do H, et al. Similar Efficacies of Endoscopic Ultrasound-guided Transmural and Percutaneous Drainage for Malignant Distal Biliary Obstruction. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:1011-19 (ランダム) .
3. Artifon EL, Aparicio D, Paione JB, et al. Biliary drainage in patients with unresectable, malignant obstruction where ERCP fails: endoscopic ultrasonography-guided choledochoduodenostomy versus percutaneous drainage. J Clin Gastroenterol. 2012;46:768-74 (ランダム) .
4. Sportes A, Camus M, Greget M, et al. Endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy versus percutaneous transhepatic drainage for malignant biliary obstruction after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a retrospective expertise-based study from two centers. Therap Adv Gastroenterol. 2017;10:483-93 (ケースコントロール)

ール) .

5. Sharaiha RZ, Kumta NA, Desai AP, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage: predictors of successful outcome in patients who fail endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc.* 2016;30:5500-5 (ケースコントロール) .
6. Khashab MA, Valeshabad AK, Afghani E, et al. A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. *Dig Dis Sci.* 2015;60:557-65 (ケースコントロール) .
7. Bapaye A, Dubale N, Aher A. Comparison of endosonography-guided vs. percutaneous biliary stenting when papilla is inaccessible for ERCP. *United European Gastroenterol J.* 2013;1:285-93 (ケースコントロール) .
8. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017;85:904-14 (メタ) .
9. Dhir V, Itoi T, Khashab MA, et al. Multicenter comparative evaluation of endoscopic placement of expandable metal stents for malignant distal common bile duct obstruction by ERCP or EUS-guided approach. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:913-23 (ケースコントロール) .
10. 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 (ランダム) .

SSt2 閉塞性黄疸を伴う膵癌のうち術前の患者に対し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？

ステートメント

1. メタリックステントの使用を提案する。
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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

閉塞性黄疸を伴う膵癌患者の術前胆道ドレナージを行う際は、速やかな減黄効果や待術期間中に再処置を必要としないことが重要であり、さらには周術期の合併症に影響を及ぼさないことも重要である。ステントを留置したあと再度処置が必要になる要因としては、ステントの閉塞が一般的であるが、実際にはステントの逸脱や逆行性胆管炎などでも再処置が必要となる場合があり、今回はこれらをまとめて「ステント不全」と定義して検討した。

減黄効果については、Haapamaki¹⁾らが149例の検討で、プラスチックステント群が80% (101/126)、メタリックステント群が61% (14/23)で減黄良好であり両者に差はなかったと報告している (P=0.058)。Decker²⁾らは29例の検討で、プラスチックステント群が67% (12/18)で減黄良好であったのに対し、メタリックステント群では100% (11/11)であったと報告している。術前ドレナージにおけるプラスチックステントとメタリックステントを比較した報告において、減黄効果について言及しているものは少ないが、両者に大きな違いはないものと思われる。

ステント不全については、メタリックステントの有用性を報告するものが多い (表1)。To1³⁾らは前向きコホート研究151例の検討において、プラスチックステント群で30% (31/102)、メタリックステント群で6% (3/49)にステント不全を認めたと報告している (P=0.003)。本研究の待術期間は5週間程度であり、術前化学療法を伴わず直接手術を行う場合において比較的日常生活に近いものと思われる。Crippa⁴⁾らは表1の文献の一部も含まれるメタアナリシスにおいて、プラスチックステント群で14.8% (42/283)、メタリックステント群で3.4% (3/88)と有意にプラスチックステント群でステント不全が多いとしている (P=0.009)。本邦からの多数例の報告として、プラスチックステントのみの成績ではあるが、Sasahira⁵⁾らが多施設の後向き研究で遠位胆管の悪性狭窄に対してプラスチックステントを用いた術前ドレナージの成績を検討している。報告によると133例の膵癌患者にプラスチックステント留置を行い、約1か月の待術期間で51例 (38%)にステント不全を認めており、To1³⁾らの報告とほぼ同等の成績であった。

また、近年 borderline resectable 膵癌に対して術前化学療法（NAC）を一定期間行っただうえで手術を行う症例も増加しており、NAC を行う症例に対して両者を比較した報告も散見される。Tsuboi⁵⁾らは 20 例の胆道ドレナージを行った NAC 症例において、プラスチックステント群で 72.7% (8/11) にステント不全を認めたが、メタリックステント群では認めなかった (0% (0/9)) (P=0.01) としており、さらに、プラスチックステント症例は留置後 60 日で 45%、90 日で 60% にステント不全を認めたと報告している。ステント不全を比較する際の問題点としては待術期間が一定していない点があり、特に、borderline resectable 膵癌で NAC を行う症例については、必然的に留置期間が長くなるためメタリックステントが有利となる。

周術期の合併症については、プラスチックステント群で 5.3-43.6%、メタリックステント群で 6.6-40% であった^{1-3), 6-9)}。合併症の定義が異なるためか報告によって発症率そのものに大きな差があるものの、両群間に差はないとしているものが多い。合併症別に解析した Crippa⁴⁾のメタアナリシスにおいて、膵液漏については、プラスチックステント群が 11.8% (51/432)、メタリックステント群が 5.1% (8/159) であり、プラスチックステント群で有意に多く (P=0.04)、胆汁漏についてはプラスチックステント群が 0.7% (2/269)、メタリックステント群が 0.7% (1/131) と同等であったと報告している。ただし、このメタアナリシスの結果もほとんどが後ろ向き研究のものである。

以上の結果から、エビデンスに関して十分とはいえないがステント不全が少ないという点でメタリックステントの使用を提案する。しかしながら、唯一の RCT において待術期間が 14 日前後であれば、ステント不全においてもプラスチックステントとメタリックステントは同等の成績である。さらに、本邦では様々な理由から術前ドレナージにプラスチックステント使用している施設も少なからず存在すると思われる。これらの点を踏まえ、待術期間が短い場合にはプラスチックステントの使用も提案することとした。一方で、ステント 1 本あたりのコストはプラスチックステントの方が安価であるが、一度でもステント交換目的で入院すると、結果的にはメタリックステントを留置した場合とほぼ同等のコストが必要となる。また、ステント不全を起こすタイミングによっては手術が延期となる可能性もあり、いずれのステントを選択するかは、患者の希望も加味したうえで決定しなければならない。なお、メタリックステントを留置する際は、ステントの遠位端が右肝動脈を圧迫しないよう右肝動脈からある程度の距離をもって乳頭側に位置するよう事前に CT を確認して留置することが重要である。

委員会投票結果

ステートメント 1

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
5%	94%	0%	0%	3%

ステートメント2

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
8%	94%	0%	0%	0%

明日への提言

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ステントとメタリックステントを比較した報告は決して多いとはいえず、本CQに関しては十分な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CQ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。

（表1）待術期間中におけるステント不全の比較

報告者（年）	ステント	症例数	術前化学療法	ステント不全	待術期間
Tol JA et al. ³⁾ (2016)	10Fr PS	102	なし	30%	5.2週
	C-SEMS	49		6%	5.3週
Tsuboi T et al. ⁵⁾ (2016)	7Fr PS	11	あり	72.7%	約84日*
	C-SEMS	9		0%	
Song TJ et al. ⁶⁾ (2016)	10Fr PS	43	なし	16.3%	14.2日
	C-SEMS	43		4.7%	12.3日
Haapamäki C et al. ¹⁾ (2015)	10Fr PS	176	あり or なし	7.4%	あり：110日
	C-SEMS or U-SEMS	29		3.4%	なし：34日
Kubota K et al. ⁷⁾ (2014)	7Fr or 8.5Fr PS	21	あり	86%	102日
	C-SEMS	17		24%	120日
Decker C et al. ²⁾ (2013)	10Fr PS	18	なし	39%	24日
	SEMS	11		0%	17日

PS：プラスチックステント，SEMS：自己拡張型メタリックステント，C-SEMS：covered SEMS，U-SEMS：uncovered SEMS

*：術前化学療法3サイクル(1サイクル21日)＋術前化学療法後待術期間21日

引用文献

1) Haapamäki C, Seppänen H, Udd M, et al. Preoperative biliary decompression preceding pancreaticoduodenectomy with plastic or self-expandable metallic stent. Scand J Surg. 2015; 104: 79-85. (ケースコントロール)

- 2) Decker C, Christein JD, Phadnis MA, et al. Biliary metal stents are superior to plastic stents for preoperative biliary decompression in pancreatic cancer. *Surg Endosc.* 2011; 25: 2364-7. (ケースコントロール)
- 3) Tol JA, van Hooft JE, Timmer R, et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. *Gut.* 2016; 65: 1981-1987. (前向きコホート)
- 4) Crippa S, Cirotchi R, Partelli S, et al. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42: 1278-85. (レビュー)
- 5) 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. (ケースシリーズ)
- 6) Tsuboi T, Sasaki T, Serikawa M, et al. Preoperative Biliary Drainage in Cases of Borderline Resectable Pancreatic Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:7968201. doi: 10.1155/2016/7968201. Epub 2016 Jan 6. (ケースコントロール)
- 7) Song TJ, Lee JH, Lee SS, et al. Metal versus plastic stents for drainage of malignant biliary obstruction before primary surgical resection. *Gastrointest Endosc.* 2016; 84: 814-821. (RCT)
- 8) Kubota K, Sato T, Watanabe S, et al. Covered self-expandable metal stent deployment promises safe neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with borderline resectable pancreatic head cancer. *Dig Endosc.* 2014; 26: 77-86. (ケースコントロール)
- 9) Cavell LK, Allen PJ, Vinoya C, et al. Biliary self-expandable metal stents do not adversely affect pancreaticoduodenectomy. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 1168-73. (ケースコントロール)

SSt3-1 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？

ステートメント

メタリックステントの使用を推奨する

[推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性（強さ）：A（強）]

解説

胆管ステントの評価を行う時に重要なのは開存性である。膵癌に限らず、非切除の悪性胆道閉塞ではステントの開存性によって患者 QOL や化学療法継続の可否などが影響を受け、閉塞に伴う胆管炎は緊急の入院や内視鏡治療を要し、致死的なこともある。現在ステントの開存性に関しては、標準的な評価方法がなく、ステント閉塞や機能不全など論文ごとに異なる評価方法が用いられており、Meta-analysis も困難な状況である。Tokyo criteria ではステントの開存性は胆管閉塞状態の再発（Recurrent biliary obstruction：RBO）が起きるまでの期間をTime to RBO（TRBO）として評価することが提案されている。RBOはステント閉塞と逸脱により定義されており、今後の普及が待たれる(1)。開存性と同様に重要なのが RBO 以外の偶発症であり、膵炎や胆嚢炎などが主なものである。

Plastic stent(PS)とSelf-expandable metallic stent (SEMS)の比較を行う上で、文献の検索を行い、2本のSystematic reviewと5本のRCTを採用し、systematic reviewを行った。これらのエビデンスを評価していくうえで困難であったのは、対象群が閉塞部位によって設定されており、疾患で設定している論文は少ないということである。今回採用した5本のRCTでは、膵癌に対象を限定したものは1本だけである(2)。その他の4本は膵癌が多くを占めるが、その比率はばらばらである(3-6)。また、2本のSystematic reviewも同様であった(7, 8)。

益と害のバランスを考えて推奨を決めるにあたって、Time to RBO（TRBO）、RBOの頻度と種類、RBO以外の偶発症で膵炎、胆嚢炎の頻度、コストに関して検討した。TRBOに関しては膵癌のみを対象とした試験は1本しかないが、5本のRCT全てと2本のSystematic reviewでSEMSの方が有意に長いという結果であった。RBOの頻度に関しても、有意にSEMSの方が低いという結果であった。膵炎の頻度は1本のRCTでSEMSの膵炎の頻度が13%と高かったが、全体としては1.3%と1.8%と変わらなかった。また、胆嚢炎の頻度は2.7%と0.4%とSEMSの方が高かった。コストに関しては、PSよりもSEMSの方が高価であるが、閉塞が少なければ入院、再度の手技が避けられるので最終的にはSEMSが優れているとされる。実際に解析しているRCTは1本だけで、SEMSの方が優れていた。

以上より、SEMSの開存性がPSを上回ると判断し、偶発症も許容され则认为られ

る。ステント挿入手技は両者で同等で、ともに保険診療手技であり、SEMSにより患者負担が増加することもない。SEMS 留置は特別な手技ではなくっており、PS が挿入可能であれば挿入も可能と思われる。しかし、施設や患者要因でPS を選択することもあり、許容され则认为られる。また重粒子線治療例では、SEMS は望ましくないと言われている。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
85%	13%	0%	0%	0%

明日への提言

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とはいえ、更なる低減が望まれる。

引用文献

1. Isayama H, Hamada T, Yasuda I, Itoi T, Ryozaawa S, Nakai Y, Kogure H, Koike K. TOKYO criteria 2014 for transpapillary biliary stenting. Dig Endosc. 2015 Jan;27(2):259-64. (レビュー)
2. Isayama H, Yasuda I, Ryozaawa S, Maguchi H, Igarashi Y, Matsuyama Y, Katanuma A, Hasebe O, Irisawa A, Itoi T, Mukai H, Arisaka Y, Okushima K, Uno K, Kida M, Tamada K. Results of a Japanese multicenter, randomized trial of endoscopic stenting for non-resectable pancreatic head cancer (JM-test): Covered Wallstent versus DoubleLayer stent. Dig Endosc. 2011;23(4): 310-5. (ランダム)
3. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. Lancet. 1992; 340:1488-92. (ランダム)
4. Katsinelos P, Paikos D, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Paroutoglou G, Moschos I, Gatopoulou A, Beltsis A, Zavos C, Papaziogas B. Tannenbaum and metal stents in the palliative treatment of malignant distal bile duct obstruction: a comparative study of patency and cost effectiveness. Surg Endosc; 2006: 1587-1593. (ランダム)
5. Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant

- common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2006 Jun;63(7):986-95. (ランダム)
6. Moses PL, Alnaamani KM, Barkun AN, Gordon SR, Mitty RD, Branch MS, Kowalski TE, Martel M, Adam V. Randomized trial in malignant biliary obstruction: plastic vs partially covered metal stents. *World J Gastroenterol.* 2013;19(46):8638-46. (ランダム)
 7. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2): 260-273. (メタアナライシス)
 8. Sawas T, Al Halabi S, Parsi MA, Vargo JJ. Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2015 Aug;82(2):256-267. (メタアナライシス)

SSt3-2 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？

ステートメント

カバー付きメタリックステントの使用を提案する。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

解説

胆管ステント閉塞と逸脱で定義されている、Recurrent biliary obstruction (RBO) がおきると胆管炎や黄疸再発のために緊急入院や胆道ドレナージが必要となり、患者の Quality of life に大きな影響を与える。また膵炎や胆嚢炎など RBO 以外の偶発症も同様である。Self-expandable metallic stent (SEMS) にはカバー付き (Covered SEMS) とカバー無し (Uncovered SEMS) があり、開存性と偶発症につき検討した。Uncovered SEMS の RBO は癌組織の増殖や粘膜過形成が網目を通じて SEMS 内腔で増殖して閉塞してしまう Tumor/tissue ingrowth である。Covered SEMS はこれを防ぐこと目的として開発されている。Tumor/tissue ingrowth の予防により Covered SEMS は胆管壁に固定されないため、挿入後の位置変更や抜去が可能である利点と逸脱しやすいという欠点を併せ持っており、RBO の主要因である。また、胆泥による閉塞はどちらのタイプでも認められるが、Covered SEMS で多い。

Covered SEMS と Uncovered SEMS 比較した論文は数編あるが、膵癌に疾患を限定したものは多くはない。今回は原因疾患を膵癌に限定した RCT を 2 本と、限定していないが疾患で層別化して膵癌に関する解析を行った 1 本を加えて 3 本を評価した (1-3)。Meta-analysis は 3 本出ているが、結果が異なり、これは評価基準が異なるために Meta-analysis が難しいことを表している (4-6)。評価基準を一定とすることを提唱している Tokyo criteria が重要と考えるが、現在までではまだ採用している論文は多くはなく、これを用いた Meta-analysis もまだ行われていない (7)。

膵癌に疾患を限定した解析を行っている 3 本の RCT とともに Covered SEMS の Time to RBO (TRBO) の方が有意に長いという結果であった。Meta-analysis も 3 本報告されており、いずれも対象を膵癌に限ったものではないが、1 本は Covered SEMS の方 TRBO が長く、もう 2 本は差がないという結果であった。これらの結果から、膵癌における Covered SEMS の TRBO は Uncovered SEMS よりも優れていると考えられた。3 本の RCT の結果では、RBO の頻度に関しても、有意に Covered SEMS の方が低い (35.5%、17.2%) という結果であったが、3 本の Meta-analysis では RBO の頻度は扱っていなかった。膵炎の頻度は 1 本の RCT で SEMS の膵炎の頻度が 13% と高かったが、全体としては 1.3% と 1.8% と変わらない頻度であった。しかし、3 本の Meta-analysis では差がなかった。胆嚢炎の頻度は 3.9% と 0.6% と、Covered SEMS に多かったが、3 本の Meta-analysis では差が

なかった。ステント費用に関して、Covered SEMS と Uncovered SEMS ではわずかに Covered SEMS が高い。手技を含めたトータルコストに関して解析している RCT は 2 本だけで、いずれも Covered SEMS の方が低い、有意差があるのは 1 本だけであった。3 本の Meta-analysis ではコストは扱っていなかった。以上より、Covered SEMS の開存性は Uncovered SEMS よりも優れており、偶発症については同等で許容できると考えられた。また、コストも Covered SEMS が優れていた。両者ともに保険適応手技であり、手技的な難易度は同等であり、Covered type は抜去が可能であるので、留置後の位置調整や閉塞時の抜去が可能であるという利点も有している。やり直しがきくので、術者のストレスは少ないと考えられる。以上より Covered SEMS の選択を推奨することとした。しかし、膵癌に疾患を限定しない RCT や Meta-analysis では優位性は証明されていないことと、偶発症が Covered SEMS でわずかに多いことなどを考慮し、弱く推奨することとした。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
11%	89%	0%	0%	0%

明日への提言

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た。

引用文献

1. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Nakai Y, Yamamoto N, Tada M, Yoshida H, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. Gut. 2004; 53(5): 729-34. (ランダム)
2. Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, Konishi H, Yazumi S, Nakai Y, Nishiyama O, Uehara H, Mitoro A, Sanuki T, Takaoka M, Koshitani T, Arisaka Y, Shiba M, Hoki N, Sato H, Sasaki Y, Sato M, Hasegawa K, Kawabata H, Okabe Y, Mukai H. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration 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(11):1713-22. (ランダム)
3. Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. Percutaneous palliation of pancreatic head cancer: randomized comparison of ePTFE/FEP-covered versus uncovered nitinol biliary stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34:352-61. (ランダム)
 4. Saleem A, Leggett CL, Murad MH, Baron TH. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:321-7 e1-3. (メタアナライシス)
 5. Almadi MA, Barkun AN, Martel M. No Benefit of Covered vs Uncovered Self-Expandable Metal Stents in Patients With Malignant Distal Biliary Obstruction: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012. (メタアナライシス)
 6. Li J, Li T, Sun P, Yu Q, Wang K, Chang W, Song Z, Zheng Q. Covered versus Uncovered Self-Expandable Metal Stents for Managing Malignant Distal Biliary Obstruction: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149066. (メタアナライシス)
 7. Isayama H, Hamada T, Yasuda I, Itoi T, Ryozaawa S, Nakai Y, Kogure H, Koike K. TOKYO criteria 2014 for transpapillary biliary stenting. *Dig Endosc*. 2015 Jan;27(2):259-64. (レビュー)

SSt4 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？

ステートメント

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。

[推奨の強さ：なし、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

解説

切除不能膵癌では十二指腸閉塞をきたしやすく、閉塞部位は、膵頭部癌では十二指腸球部から下行脚、膵鉤部癌では下行脚から水平脚、体尾部癌では水平脚に多い。悪性腫瘍による上部消化管閉塞に対しては以前から外科的胃空腸吻合術が行われてきたが、1990年代から消化管ステント挿入術の報告がされ、2000年代からは特に内視鏡を用いた消化管ステント挿入術が行われるようになってきている^{1,2}。今回は、手技および臨床的成功率、偶発症、入院期間、消化管閉塞症状の再発、生存期間、コストについて検討を行った。

膵癌を含む悪性上部消化管閉塞症例における内視鏡的消化管ステント挿入術と胃空腸吻合術では、観察研究では手技成功率が96.5%と99.7%³⁻⁸、臨床的成功率が85.9%と98.2%³⁻¹¹と胃空腸吻合術で優れているという結果であったが、無作為化比較試験¹²⁻¹⁴では手技成功率92.9%と95.0%、臨床的成功率85.7%と77.%と有意な違いは認められなかった。手技に関連した偶発症としては、消化管ステント挿入術では、消化管穿孔、逸脱、貧血などがあり、胃空腸吻合術では胃内容排出遅延などがある。今回の検討では、偶発症率は観察研究では15.0%と25.8%^{3-11,15}、無作為化比較試験¹²⁻¹⁴でも有意差はないものの11.9%と22.5%と胃空腸吻合術で高いという結果であった。一編の無作為化比較試験においては、消化管ステント挿入術において重篤な偶発症が有意に高い、と報告されているが、ステント閉塞を偶発症に含んだ結果であり、これを除くと有意差は認めなかったと記載されている。入院期間については報告により記載法が異なるものの、記載がある報告では、いずれも消化管ステント挿入術で短いという結果であった³⁻¹⁵。消化管閉塞症状の再発については、無作為化比較試験では長期成績の報告が少なく、観察研究においては再発率が21.2%と8.8%と有意に消化管ステント挿入術で高いという結果であった^{6-8,10,11}。生存期間については、結果のばらつきが大きく、一定の傾向もみられなかった。またコストについては、無作為化比較試験の1編¹⁶において、初期医療費・全医療費ともに胃空腸吻合術で高いと報告されている一方で、観察研究においては一定の結果が得られておらず、コストの定義なども一定でないことから、結論は得られなかった。

上記の結果を踏まえて、外科的胃空腸吻合術では侵襲がやや大きい一方で、長期の症

状再発率が低いという報告もあることから、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消化管ステント挿入術を推奨する報告¹⁴もあるものの、現時点では切除不能膵癌による消化管閉塞に対して、いずれかの治療の優劣は明らかではなかった。またいずれの治療も保険診療で行われるものではあるが、施設の状況によっては内視鏡的消化管ステント挿入術の経験が少ないなど、施設の状況に応じた治療選択が行われているのが実際である。したがって、患者の状態や希望、施設の状況に応じた治療法の選択を推奨する。

委員会投票結果

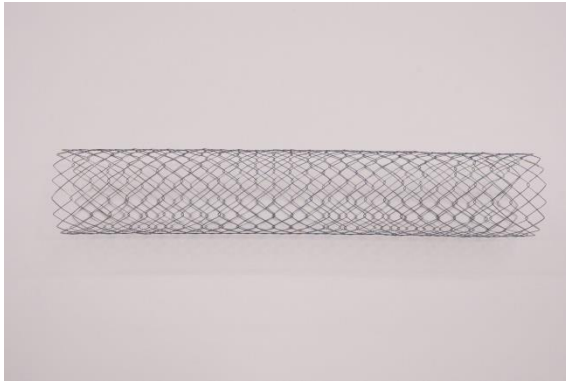
行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	23%	0%	0%	77%

明日への提言

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。

図 1. 上部消化管金属ステント.

A. uncovered stent (Niti-S 胃十二指腸用ステント、 Taewoong Medical 社製)



B. covered stent (Niti-S 胃十二指腸用コンビステント、 Taewoong Medical 社製)



引用文献

1. Adler DG, Baron TH. Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expanding metal stents: experience in 36 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:72-8 (ケースシリーズ).
2. Kaw M, Singh S, Gagneja H. Clinical outcome of simultaneous self-expandable metal stents for palliation of malignant biliary and duodenal obstruction. *Surg Endosc* 2003;17:457-61 (ケースシリーズ).
3. Maetani I, Tada T, Ukita T, Inoue H, Sakai Y, Nagao J. Comparison of duodenal stent placement with surgical gastrojejunostomy for palliation in patients with duodenal obstructions caused by pancreaticobiliary malignancies. *Endoscopy* 2004;36:73-8 (ケースコントロール).
4. Del Piano M, Ballare M, Montino F, et al. Endoscopy or surgery for malignant GI outlet obstruction? *Gastrointest Endosc* 2005;61:421-6 (ケースコントロール).
5. Jeurnink SM, Steyerberg EW, Hof G, van Eijck CH, Kuipers EJ, Siersema PD. Gastrojejunostomy versus stent placement in patients with malignant gastric outlet obstruction: a comparison in 95 patients. *J Surg Oncol* 2007;96:389-96 (ケースコントロール).
6. Khashab M, Alawad AS, Shin EJ, et al. Enteral stenting versus gastrojejunostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2013;27:2068-75 (ケースコントロール).
7. Tsao J, Yoo MW, Song HY, et al. Partially-covered stent placement versus surgical gastrojejunostomy for the palliation of malignant gastroduodenal obstruction secondary to pancreatic cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:2233-40 (ケースコントロール).
8. Yoshida Y, Fukutomi A, Tanaka M, et al. Gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for gastric outlet obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer. *Pancreatol* 2017;17:983-9 (ケースコントロール).
9. Espinel J, Sanz O, Vivas S, et al. Malignant gastrointestinal obstruction: endoscopic stenting versus surgical palliation. *Surg Endosc* 2006;20:1083-7 (ケースコントロール).
10. Chandrasegaram MD, Eslick GD, Mansfield CO, et al. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2012;26:323-9 (ケースコントロール).
11. Roy A, Kim M, Christein J, Varadarajulu S. Stenting versus gastrojejunostomy

- for management of malignant gastric outlet obstruction: comparison of clinical outcomes and costs. *Surg Endosc* 2012;26:3114-9(ケースコントロール).
12. Fiori E, Lamazza A, Volpino P, et al. Palliative management of malignant antro-pyloric strictures. Gastroenterostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res* 2004;24:269-71(ランダム).
13. Mehta S, Hindmarsh A, Cheong E, et al. Prospective randomized trial of laparoscopic gastrojejunostomy versus duodenal stenting for malignant gastric outflow obstruction. *Surg Endosc* 2006;20:239-42(ランダム).
14. 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(ランダム).
15. Wong YT, Brams DM, Munson L, et al. Gastric outlet obstruction secondary to pancreatic cancer: surgical vs endoscopic palliation. *Surg Endosc* 2002;16:310-2(ケースコントロール).
16. Jeurnink SM, Polinder S, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Cost comparison of gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for malignant gastric outlet obstruction. *J Gastroenterol* 2010;45:537-43(ランダム).
17. Kobayashi S, Ueno M, Kameda R, et al. Duodenal stenting followed by systemic chemotherapy for patients with pancreatic cancer and gastric outlet obstruction. *Pancreatology* 2016;16:1085-91(ケースシリーズ).
18. Hamada T, Hakuta R, Takahara N, et al. Covered versus uncovered metal stents for malignant gastric outlet obstruction: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2017;29:259-71(メタ).
19. Khashab MA, Bukhari M, Baron TH, et al. International multicenter comparative trial of endoscopic ultrasonography-guided gastroenterostomy versus surgical gastrojejunostomy for the treatment of malignant gastric outlet obstruction. *Endosc Int Open* 2017;5:E275-E81(ケースコントロール).

2. 治療法 (Treatment)

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

B. 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine except Stenting)
(Sp)

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

ステートメント

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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

本臨床疑問に関して、進行膵がん患者を対象とした治療早期からの定期的な緩和ケアチームによる介入効果を評価した RCT を参照した。

1) 重要臨床課題の確認

がんの治療経過を通して、膵がん患者・家族の多くに精神心理的苦痛を伴う 1, 2)。精神心理的苦痛は、単に抑うつ・不安の精神症状だけではなく、心理社会的苦痛も幅広く含む。精神心理的苦痛は、患者・家族の療養生活の質や、治療のアドヒアランスにも関係するため、適切な対応が求められる 2)。

2) エビデンス評価

精神心理的苦痛が存在する場合には、がん治療に携わる医師のみならず、看護師や精神科医らを含む多職種チームにより、治療とあわせて行われる協働ケアが提案されてきた 2)。ここでは、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を検討したところ、1 件の RCT が該当した。Maltoni らは、進行膵がん患者 207 名を対象に、緩和ケアチームが治療の早期から定期的に面談し、系統立てた介入をがん治療とあわせて提供した場合に、必要時に緩和ケアチームを利用する場合と比べて、介入 4 ヶ月後の QOL の低下が有意に低いことを示した 3)。一方で、抑うつについては一定以上の抑うつを呈する患者は少ない傾向を示したが有意には至らなかった。有意に至らなかった点には、抑うつを検討するにはサンプルサイズが小さかった問題が考えられる。

3) 益と害のバランス評価

益： QOL の改善

害： 精神心理的支援は、患者の嗜好はあるものの、介入自体に有害な事象は想定しにくい。

上記 RCT で、対照となったオンデマンドよりも定期的な介入のほうが効果が上回ったことから利益のほうが大きいと判断する。ASCO のガイドラインにおいても、進行がん患者に対して治療の早期から治療と並行して多職種、特に緩和ケアチームによる支援を推奨している。

4) 患者の価値観希望

精神心理的支援は、治療にあわせて提供されるのが通常であり、ニーズに応じた提供は患者・家族の価値観や希望に一致すると考えられる。

5) コスト評価、臨床適応性

- ・経済的負担： 健康保険の適応
- ・提供体制：一方で、コストと医療資源の問題は推奨上大きい問題である。わが国においては、がん対策推進基本計画により、がん診療連携拠点病院を中心に緩和ケアチームを設置し、その提供体制の整備が進められてきた。しかし、緩和ケアチームの有する知識・技能に施設間に差があることが指摘されている。また、がん診療連携拠点病院以外では緩和ケアチームが設置されていない施設も多い。加えて、がん診療連携拠点病院においても、全ての進行がん患者に同時に介入できるだけの医療資源をもった緩和ケアチームはほとんどない。

上記の点で、エビデンス評価では RCT の結果から、推奨は強くなる傾向にあるが、コストならびに臨床適応性から提案と判断した。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
14%	86%	0%	0%	0%

明日への提言

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、社会関係の調整等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はなく、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。

引用文献

1. Seow H, Barbera L, Sutradhar R, et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 1151-8.
2. Massie MJ, Holland JC: Overview of normal reactions and prevalence of psychiatric disorders. In: Holland JC, Rowland JH, eds.: *Handbook of Psychooncology: Psychological Care of the Patient With Cancer*. New York, NY: Oxford University Press, 1989, pp 273-82.
3. Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M, Schiavon S, Biasini C, Codecà C, Broglio CM, Sansoni E, Bortolussi R, Garetto F, Fioretto L, Cattaneo MT, Giacobino A, Luzzani M13, Luchena G, Alquati S, Quadrini S, Zagonel V, Cavanna L, Ferrari D, Pedrazzoli P, Frassinetti GL, Galiano A, Casadei Gardini A, Monti M, Nanni O; Early Palliative Care Italian Study Group (EPCISG). 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*. 2016;69:110-118.
4. Brennan J: Adjustment to cancer - coping or personal transition? *Psychooncology* 10 (1): 1-18, 2001

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？

ステートメント

- 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。
[推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]
- 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。
[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]
- 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
[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：A（強）]

解説（約 2000 字強）

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
がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版（日本緩和医療学会編）¹⁾を用いて評価した。膵癌による上腹部、背部痛に限定した非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬（以下、オピオイド）、鎮痛補助薬による疼痛治療の効果を評価した無作為化比較試験、前後比較試験はない。膵癌による痛みを含むがん疼痛に対して、WHO 方式がん疼痛治療法が有効であることが複数の観察研究²⁻⁴⁾で示唆されている。

したがって、膵がんによる上腹部の痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬、オピオイドによる疼痛治療は痛みを緩和すると考えられる。

以上より、本ガイドラインでは膵癌による上腹部、背部の痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬、オピオイドによる疼痛治療を行うことを推奨する。ただし、NSAIDs は、消化性潰瘍、腎機能障害、出血傾向がある患者では避ける。

また、痛みで NSAIDs を使用している患者において、プロスタグランジン製剤、プロトンポンプ阻害薬は、NSAIDs 潰瘍を予防することが系統的レビューで示されている⁵⁾。したがって、膵癌による痛みのある患者においても、NSAIDs を投与する場合においては、プロスタグランジン製剤、プロトンポンプ阻害薬のいずれかを使用することを推奨する。

加えて、オピオイドの副作用のために増量できない場合には、オピオイドスイッチングを行う。これについては、3 件の系統的レビュー⁶⁻⁸⁾において、オピオイドの変更は鎮痛効果の改善に有効な手段であることが結論づけられている。以上のことより、オピオイドの副作用のために増量できない場合や、オピオイドの増量では十分な鎮痛が得られない場合には、オピオイドスイッチングを行うことを推奨する。

さらに、膵癌では腫瘍の増大による消化管の通過障害、悪心・嘔吐などの消化器症状をきたすことがある。このような場合には、オピオイドが確実に体内に取り入れられるように、経口剤から非経口剤への投与経路の変更を検討する。具体的には、持続静注・持

続皮下注またはフェンタニル貼付剤、フェンタニル口腔粘膜吸収剤を用いる。

② 鎮痛補助薬による疼痛治療

非オピオイド鎮痛薬、オピオイドで十分な効果が得られない場合に、鎮痛補助薬が用いられている。がん疼痛に対する鎮痛補助薬の知見は限られているものの、非がん疼痛については、比較的豊富な臨床研究により、鎮痛補助薬の有効性が示されている。したがって、オピオイドを増量しても十分な鎮痛効果が得られない場合やオピオイドの耐性を生じた可能性がある患者では、オピオイドとともに鎮痛補助薬の使用を検討することを推奨する。使用にあたっては、専門家に相談し、効果と副作用を十分観察のうえ使用する。

③ 神経ブロック

膵癌による痛みに対して、腹腔神経叢ブロックと薬物療法の鎮痛効果を比較した無作為化比較試験8件を含む系統的レビュー3件^{9,10,11)}がある。Yanらの系統的レビューでは、対象患者は302例でブロック前の痛みのVASは5.0であった。腹腔神経叢ブロックを受けた患者群では、薬物療法を受けた患者群に比較して、痛みのVASの差は、2週間後で-0.3、4週間後で-0.5、8週間後で-0.6であった。オピオイド使用量は治療前平均30 mg/日であったが、薬物療法単独の場合と比較して、2週目で40 mg、4週目で54 mg、8週目で80 mg使用量が少なかった。便秘の発現率が低かったが、その他の副作用には有意差は認められず、生存率にも有意差は認められなかった。QOLに関しては、それぞれの研究で異なる評価方法を用いていたため、共通して評価できなかった。著者らは、腹腔神経叢ブロックには中等度の鎮痛効果があると結論した。

一方、Zhongらの系統的レビューは、405例の対象患者で検討している。それによると腹腔神経叢ブロックを受けた患者群では、薬物療法を受けた患者群と比較して、4週間後では有意な鎮痛効果が認められたものの、8週間後では有意な鎮痛効果は認められなかったとしている。

以上より、腹腔神経叢ブロックは膵癌などによる上腹部の痛みを緩和するとともに、オピオイド使用量を低下させる可能性があると考えられる。また、腹腔神経叢ブロックでは、一過性の低血圧、起立性低血圧、下痢、アルコールによる酩酊、非常にまれに対麻痺を生じることに留意する。

したがって、本ガイドラインでは膵癌による上腹部痛に対して、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。

このほかに膵癌などによる上腹部痛に対して有効と考えられる神経ブロックとして、腹腔神経節ブロック¹²⁾、および硬膜外腔またはくも膜下腔へのオピオイドや局所麻酔薬の持続投与がある。

委員会投票結果【合意率：(後日追加)】

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。

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
89%	11%	0%	0%	0%

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

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
9%	89%	0%	0%	3%

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

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
94%	6%	0%	0%	0%

明日への提言

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、積極的で適切な疼痛治療が望まれる。

引用文献

- 1) がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版：日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会 2014 年 金原出版（ガイドライン）
- 2) Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. Cancer 1987; 59: 850-6. (ケースシリーズ)
- 3) Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. Cancer 1999; 85: 1849-58. (ケースシリーズ)
- 4) Azevedo São Leão Ferreira K1, Kimura M, Jacobsen Teixeira M. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? Support Care Cancer 2006; 14:

1086-93 (メタ)

- 5) Rostom AI, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2002; 4:CD002296 (メタ)
- 6) Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD004847 (メタ)
- 7) Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. Cancer Treat Rev 2006; 32: 304-15 (メタ)
- 8) Dale OI, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. Palliat Med 2011 ; 25: 494-503 (メタ)
- 9) Yan BM, Myers RP. Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 430-8 (メタ)
- 10) Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, McNicol ED, Testoni PA. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011;(3):CD007519 (メタ)
- 11) Zhong W, Yu Z, Zeng JX, Lin Y, Yu T, Min XH, Yuan YH, Chen QK. Celiac plexus block for treatment of pain associated with pancreatic cancer: A meta analysis. Pain Practice 2014;14:43-51 (メタ)
- 12) [Doi S](#), [Yasuda I](#), [Kawakami H](#), [Hayashi T](#), [Hisai H](#), [Irisawa A](#), [Mukai T](#), [Katanuma A](#), [Kubota K](#), [Ohnishi T](#), [Ryozawa S](#), [Hara K](#), [Itoi T](#), [Hanada K](#), [Yamao K](#). Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial. Endoscopy 2013; 45: 362-9 (ランダム)
- 13) Alter CL. Palliative and supportive care of patients with pancreatic cancer. Semin Oncol 1996; 23: 229-40 (レビュー)

SSp3 膀胱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？

ステートメント

膀胱癌術後患者に対して、運動療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

American Cancer Society (ACS) および American College of Sports Medicine (ACSM) のガイドラインや我が国の 2013 年がんのリハビリテーションガイドライン（日本リハビリテーション医学会）においては、いずれも、がん治療中・後の運動を実施する際には特別のリスク管理を要するが、運動の実施は安全であり、体力・筋力・QOL、疲労の改善に有効である、と総括されている。しかし、臨床研究で対象となっているがん種は、乳がん・前立腺がん・血液がんが大部分を占めており、膀胱癌についての運動療法の効果に関してはまだ十分なエビデンスが得られていないのが現状である。

そこで、CQ を「膀胱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？」とし、膀胱癌患者を対象に、術後の運動療法の有用性について検討することとした。

文献検索に関しては、一次スクリーニングにて、膀胱癌患者に対する運動療法に関連のある論文を 8 件抽出し、二次スクリーニングで内容が適切でない文献を除去し、1 件¹⁾を採用した。

Yeo ら¹⁾は、膀胱癌・乳頭部癌術後患者 102 名を対象に、介入群（自宅で専門スタッフの監視なしで行う運動療法）と対照群（通常のケア）に無作為に割付け、介入群では、退院前に医療職がパンフレットで運動療法（早足での散歩、20 分から 40 分へ毎月時間を延長）の内容を指導し、月 1 回の電話でのカウンセリングを実施、運動として毎日の散歩（20 分から 40 分へ徐々に増やす）を 3 か月間行い、運動記録を記載した。

身体機能の改善（重要性 9）に関しては、退院後 3-6 か月時点で、SF36 の下位項目である PCS（身体的側面のスコア）が、介入群で有意に改善したが、筋力、運動耐容能など身体機能の評価はなく、非直線性の問題があることから、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。QOL の改善（重要性 7）に関しては、退院後 3-6 か月時点で SF36 の下位項目である PCS・MCS（精神的側面のスコア）が、介入群で有意に改善がみられたが、1 論文のみの結果であることから、エビデンスの強さは中（B）と判定した。有害事象の頻度の減少（重要性 6）に関しては、退院後 3-6 か月時点で、倦怠感（FACIT で評価）・疼痛（VAS で評価）が介入群で有意に改善したが、1 論文のみの結果であることから、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。一方、有害事象の頻度の増加（害）（重要性 6）に関しては、退院後 3-6 か月時点での有害事象は、介入群と対照群において有意差がなかったが、1 論文のみの結果であり、統計学的解析も行われていないため、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。

以上より、重大なアウトカムに対するエビデンスの強さはB（中）～C（弱）であったことから、全体的なエビデンスの強さはC（弱）とした。

益としては、身体機能（筋力・運動耐容能）、QOLの改善、がん治療による有害事象の頻度の減少が得られ、一方、害として、運動療法による有害事象の頻度は介入と対照群で差を認めなかったことから、益と害のバランスは確実であると判断した。従って、術後の運動療法は害が少なく益が大きい治療であるため、多くの患者が行うことを希望すると考えられ、患者の価値観・希望に関しては、確実性は高く、多様性は低いといえる。がん患者に対してリハビリテーションを実施することで、「がん患者リハビリテーション料」の診療報酬算定が可能であるが入院中の実施が算定の要件であり、退院後の外来での算定ができないため、通院して専門スタッフの指導のもとで行う監視下での運動療法（Supervised-exercise）を医療機関において医療保険で実施することは現在の医療体制では難しい。一方、自宅で専門スタッフの監視なしで行う運動療法（home-based exercise）は、運動療法のための通院は必要なく、患者のコスト負担は少なく実施できる。自宅での運動療法の手引書（パンフレット）を作成し、入院中にリハビリテーション科医やリハビリテーション専門職（理学療法士、作業療法士等）が指導を行う。ただし、自主トレーニング中心なため、月に1回程度の外来通院時に実施状況を確認するなどして、アドヒアランスに注意をする必要がある。

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
3%	97%	0%	0%	0%

明日への提言

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。

引用文献

1) Yeo TP, Burrell SA, Sauter PK, Kennedy EP, Lavu H, Leiby BE, Yeo: A progressive postresection walking program significantly improves fatigue and health-related quality of life in pancreas and periampullary cancer patients. J Am Coll Surg 214: 463-75, 2012.

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？

ステートメント

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。

【推奨の強さ：弱い、ビデンスの確実性（強さ）：C（弱）】

解説文

アドバンス・ケア・プランニング（Advance Care Planning; ACP）とは、意思決定能力を有する個人が、自分の価値観を確認し、重篤な疾患の意味や転帰について十分に考え、今後の治療やケアについての目標や意向を明確にし、これらを家族や医療者と話し合うことができるようにすることである[1]。

進行膵癌を有する 18 歳以上の成人患者に対して、ACP を行うことが、ACP を行わないこと・通常ケアに比べて、患者の意向に一致した終末期ケアの提供、QOL の向上、医師との終末期についての話し合い（End-of-life discussions: EOLd）の実施、治療の意向の表出、終末期の過度な医療の減少に繋がり、生存期間の短縮に繋がらないかどうかを調べるために、系統的レビューを行った。進行膵癌患者のみを対象にした該当研究はなかったため、対象を成人進行癌全体に広げたところ、無作為化比較試験 4 件と観察研究 8 件が同定された。

Epstein らは、腫瘍内科医 38 名、進行固形癌患者 265 名、患者の介護者 194 名を、介入群（医師に対しては模擬患者を用いた個別化コミュニケーション研修、患者に対しては質問促進リスト（Question prompt list: QPL）とコミュニケーション指導）と対照群に割り付ける無作為化比較試験を行った[2]。介入群で EOLd が有意に増加したが、QOL、終末期の過度な医療、生存期間に群間差はみられなかった。本研究の二次解析も行われ、進行固形癌患者 170 名とその介護者において、介入群で予後に関する話題を含む QPL に関連した話し合い（EOLd）が有意に増加した[3]。Clayton らは、緩和ケア医の診察を受ける進行がん患者 174 名を、QPL を用いる群と用いない群に無作為に割り付けたところ、介入群で EOLd が有意に増加した[4]。また、Stein らは、転移癌がん患者 120 名を、介入群（ACP を含むパンフレットを渡し、心理士と面談して終末期における意思決定や計画等を話し合う）と非介入群に割り付ける無作為化比較試験を行った[5]。介入群で死亡前のより早期の段階で do-not-resuscitate（DNR）指示が見られたが、DNR の指示の頻度や Intention-to-treat 解析を行ったところ院内死亡率（終末期の過度な医療）に有意差はなかった。

観察研究としては、転移癌患者と家族を対象に、EOLd があつた群となかつた群のアウトカムを比較した米国の多施設前向きコホート研究が 5 件同定された。患者・家族 322 組において、研究開始前に EOLd があつた群では、なかつた群に比べて、終末期の過

度な医療（死亡前1週間の集中治療室入院、人工呼吸、心肺蘇生、化学療法、経管栄養）が有意に少なかったが、傾向スコアで群間の補正を行ったところ、生存期間に群間差をみとめなかった[6]。人種を問わず転移癌患者 325 名において、EOLd があつた群では意向に一致した終末期ケアを受けた患者が有意に多かった[7]。白人と黒人の転移癌患者では、EOLd があつた群では、意向に一致した終末期ケアが多く、終末期の過度な医療が少なかった[8, 9]。また、白人のみを対象にした場合、EOLd があつた群で生存期間が有意に短かったが、本研究では EOLd の有無で傾向スコアによる補正が行われなかった（Mack）。白人とラテン系米国人の転移癌患者 292 名において、EOLd があつた群では終末期の過度な医療を受けた患者がみられなかった[10]。

Mack らは、転移性肺癌あるいは結腸直腸癌患者 1231 名を対象にした別の前向き観察研究を行った[11]。EOLd があつた群では、なかった群に比べて、終末期の過度な医療が有意に減少した。Zakhour らは、婦人科癌で死亡した患者 136 名を対象に後方視的研究を行った[12]。死亡の 30 日以上前に EOLd（ACP についての話し合いの記載）があつた群は、なかった群に比べて、終末期の過度な医療が有意に少なく、全生存期間に群間差は見られなかった。また、Temel らは、治癒不能な肺癌患者 100 名の腫瘍内科医を対象に、外来受診時に Code status について話すように Email で連絡する（Email prompt）介入を導入した[13]。一年間観察し、導入前の Historical control 100 名と比較したところ、導入後の患者では外来カルテへの Code status の記載が有意に増加した。

以上より、臨床的な益（患者の意向に一致した終末期ケアの提供、医師との終末期についての話し合いの増加、終末期の過度な医療の減少）が示唆されたが、明らかな害（生存期間の短縮）は示されなかった。しなしながら、これらの進行癌患者を対象とした研究では、進行癌患者の数は少なく、また日本人を対象としていないことから、直接性に問題がある。また、介入の異質性が高く、介入者や評価者の盲検化がなされていないあるいは不明などのバイアスがあり、エビデンスレベルは弱いと考えられた。

ACP は患者の価値観や心の準備、希望に基づいて進めていくことが肝要である。ACP に対する患者・家族の意向は、意思決定に対する意向や経験、困難な状況に対する対処方法、病状・予後に対する認識、また病状・治療の状態などにより異なると考えられる。したがって、一律のタイミングで一律の内容の ACP を行うのではなく、個々の患者・家族の価値観や、意向・目標・希望に沿って、いつ・どのように ACP を行っていくか検討することが望ましい。

以上より、進行癌患者に、ACP を行うことを提案する。ACP で行うこと具体例としては、以下が上げられる。患者がこれからの生活や医療を受けるにあたって大切にしていきたいこと、医療者に知っておいてほしいことがあるかを確認する。患者にこれからの治療・ケアについて話し合う心の準備があると考えられれば治療・ケアについて（抗がん治療が限られてきた時に抗がん治療の継続を希望するか・症状緩和を優先するか、予測される余命をどの程度知りたいか、通院が困難になってきた時にどこで過ごしたい

か、人生の最終段階に受けたい医療・受けたくない医療はあるか) の希望・意向・目標について話し合う。医師、看護師、臨床心理士、医療ソーシャルワーカーなど多職種の医療者が協働しながら、患者・家族（あるいは患者の信頼している人）の意向に沿って話し合っていくことが望ましい。

【合意率】

委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0%	97%	6%	0%	3%

明日への提言

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・家族の個別性を重んじた 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、肺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。

引用文献

1. Rietjens JAC, et al. Definition and recommendations for advance care planning: an international consensus supported by the European Association for Palliative Care. *Lancet Oncol* 2017;18:e543-51.
2. Epstein RM, et al. Effect of a patient-centered communication intervention on oncologist-patient communication, quality of life, and health care utilization in advanced cancer. The VOICE randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:92-100.
3. Rodenbach RA, et al. Promoting end-of-life discussions in advanced cancer: Effects of patient coaching and question prompt lists. *J Clin Oncol* 2017;35:842-51.
4. Clayton JM, et al. Randomized controlled trial of a prompt list to help advanced cancer patients and their caregivers to ask questions about prognosis and end-of-life care. *J Clin Oncol* 2007;25:715-23.
5. Stein RA, et al. Randomized controlled trial of a structured intervention to facilitate end-of-life decision making in patients with advanced

- cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3403-10.
6. Wright AA, et al. Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *JAMA* 2008;300:1665-73.
 7. Mack JW, et al. End-of-life discussions, goal attainment, and distress at the end of life: Predictors and outcomes of receipt of care consistent with preferences. *J Clin Oncol* 2010;28:1203-8.
 8. Mack JW, et al. Racial disparities in the outcomes of communication on medical care received near death. *Arch Intern Med* 2010;170:1533-40.
 9. Loggers ET, et al. Racial differences in predictors of intensive end-of-life care in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5559-64.
 10. Loggers ET, et al. Predictors of intensive end-of-life and hospice care in Latino and White advanced cancer patients. *J Palliat Med* 2013;16:1249-54.
 11. Mack JW, et al. Associations between end-of-life discussion characteristics and care received near death: A prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012;30:4387-95.
 12. Zakhour M, et al. Too much, too late: Aggressive measures and the timing of end of life care discussions in women with gynecologic malignancies. *Gynecologic Oncology* 2015;138:383-7.
 13. Temel JS, et al. Electronic prompt to improve outpatient code status documentation for patients with advanced lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:710-15.

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？

ステートメント

- 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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

- 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。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

解説

FOLFIRINOX 療法および GEM+nab-PTX 療法は、局所進行切除不能膵癌に対して一次治療で推奨されている標準化学療法である。これらのレジメンは良好な治療効果が得られる一方で末梢神経障害(chemotherapy-induced peripheral neuropathy：以下 CIPN)の発現が問題となる。先行研究における FOLFIRINOX 療法および GEM+nab-PTX 療法での CIPN の発現率はそれぞれ 75%（国内第Ⅱ相試験）¹⁾、17%（海外第Ⅲ相試験）²⁾（Grade3 以上）と高く、治療効果が得られているにも関わらず、やむを得ず減量や治療中止に至ることもある。本邦ではがん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き 2017 年版³⁾において保険適応外となるがデュロキセチンが「2B（投与することの弱い提案、効果があるという中等度のエビデンス）」として推奨されている。これまでにがん化学療法におけるデュロキセチンや、神経障害性疼痛に適応を有するプレガバリンなどで症状緩和を試みたいいくつかの研究が実施されており、これらを対象に評価を行った。

- ① デュロキセチンに関しては 1 件の RCT（海外）および 1 件のパイロット研究（国内）を用いて評価

をした。この RCT の対象患者はプラチナ系およびタキサン系のレジメンが混在しており、CIPN に伴う痛みのスコアの低下度を主要評価項目としている。全体としてはデュロキセチン投与群では有意に(P=0.03) 低下を認めてはいるが⁴⁾、投与された 88 名のうち 12 名(13.6%) において副作用による服薬中止に至っている。デュロキセチンの主な副作用は悪心、傾眠、下痢などがすでに知られているが、この研究での投与量は初回 30mg/日で開始し、60mg/日に増量後に評価が行われている点も原因のひとつと考えられる。本邦では CIPN に対するデュロキセチンの使用は保険適応外であり、実臨床において CIPN 緩和目的で使用する際に 60mg/日まで増量するケースは極めて希である。そのため低用量かつ日本人における効果については不明である点に注意が必要である。更に

この RCT では層別解析が実施されている。プラチナ系抗がん薬では痛みの低下が統計学的に確認された (MD 1.06: 0.48– 1.63) もの、タキサン系ではその差はより小さかった。 (MD 0.19: -0.61– 0.98)

一方パイロット研究では、タキサン系、オキサリプラチン等の抗がん薬による、しびれと痛みに対してデュロキセチンとビタミン B12 における服用開始 4 週間後の効果を VAS (visual analog scale) で比較している。デュロキセチン群では痛みの低下が 30% を超える割合が有意に高いことが確認されている⁵⁾。ただしこの研究は両群併せて 34 例と少数例の検討であることに加え、対象患者にプレガバリンやオピオイド等しびれや疼痛に効果が得られる薬剤が併用されていることに注意が必要である。

したがって副作用への懸念やタキサン系に対する効果が不十分である可能性はあるが、CIPN に対して RCT ではじめて効果が確認された点や患者からの希望が大きいことも想定し、デュロキセチンの使用を提案することとした。

委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
0%	76%	6%	0%	18%

② プレガバリンに関しては 1 件の後ろ向き観察研究 (国内) および 1 件のパイロット研究 (海外) を用

いて評価した。この観察研究では CIPN 改善目的ですでにプレガバリンの他ビタミン B12、牛車腎気丸、クロナゼパムなどが投与された患者 100 例を対象に検討されている。オキサリプラチン (47 例)、PTX (53 例) を含むレジメンが施行された患者を対象にプレガバリン投与の有無に分け、投与前後の CIPN を CTCAE (ver4.0) で評価している。オキサリプラチンに対しては症状改善が認められた (HR0.556 95%CI: 0.364–0.851) がタキサン系では認められなかった (HR0.656 95%CI: 0.405–1.059)⁶⁾。またパイロット研究ではパクリタキセル投与予定患者 46 例を対象に、治療開始前にプレガバリン群とプラセボ群に分け予防投与を行ったが、症状の改善効果は認められなかった⁷⁾。

よってプレガバリンに関しては少数例の後ろ向き観察研究でオキサリプラチンに対する効果が認められてはいるものの、推奨できるエビデンスとしては非常に弱く使用を考慮してもよいとした。

委員会投票結果

行うことを推奨する	行うことを提案する	行わないことを提案する	行わないことを推奨する	推奨なし
-----------	-----------	-------------	-------------	------

る (強い推奨)	する (弱い推奨)	案する (弱い推奨)	奨する (強い推奨)	なし
0%	62%	6%	0%	32%

明日への提言

CIPN 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。

引用文献

- 1) [Okusaka T](#), [Ikeda M](#), [Fukutomi A](#), [Ioka T](#), [Furuse J](#), [Ohkawa S](#), [Isayama H](#), [Boku N](#). Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. [Cancer Sci](#). 2014; Oct; 105(10): 1321-6.
- 2) [Von Hoff DD](#), [Ervin T](#), [Arena FP](#), [Chiorean EG](#), [Infante J](#), [Moore M](#), [Seay T](#), [Tjuland SA](#), [Ma WW](#), [Saleh MN](#), [Harris M](#), [Reni M](#), [Dowden S](#), [Laheru D](#), [Bahary N](#), [Ramanathan RK](#), [Taberner J](#), [Hidalgo M](#), [Goldstein D](#), [Van Cutsem E](#), [Wei X](#), [Iglesias J](#), [Renschler MF](#). Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. [N Engl J Med](#). 2013 Oct 31;369(18):1691-703.
- 3) がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き 2017 年版 金原出版 2017 (日本がんサポーターブケア学会)
- 4) [Smith EM](#), [Pang H](#), [Cirrincione C](#), [Fleishman S](#), [Paskett ED](#), [Ahles T](#), [Bressler LR](#), [Fadul CE](#), [Knox C](#), [Le-Lindqwister N](#), [Gilman PB](#), [Shapiro CL](#) Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. [JAMA](#). 2013 Apr 3;309(13):1359-67
- 5) [Hirayama Y](#), [Ishitani K](#), [Sato Y](#), [Iyama S](#), [Takada K](#), [Murase K](#), [Kuroda H](#), [Nagamachi Y](#), [Konuma Y](#), [Fujimi A](#), [Sagawa T](#), [Ono K](#), [Horiguchi H](#), [Terui T](#), [Koike K](#), [Kusakabe T](#), [Sato T](#), [Takimoto R](#), [Kobune M](#), [Kato J](#). Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. [Int J Clin Oncol](#). 2015 Oct;20(5):866-71
- 6) [二瓶 哲](#), [佐藤 淳也](#), [柏葉 匡寛](#), [板橋 哲也](#), [工藤 賢三](#), [高橋 勝雄](#), Oxaliplatin および Paclitaxel による末梢神経障害に対する Pregabalin の有効性と安全性の検討, [癌と化学療法](#) 2018 ; 40 (9) : 1189-1193
- 7) [Shinde SS](#), [Seisler D](#), [Soori G](#), [Atherton PJ](#), [Pachman DR](#), [Lafky J](#), [Ruddy KJ](#),

[Loprinzi CL](#). Can pregabalin prevent paclitaxel-associated neuropathy?—An ACCRU pilot trial. [Support Care Cancer](#). 2016 Feb;24(2):547–553