

## 膵癌診療ガイドライン

### 各論 (コラム)

## 目次

コラム：日本膵臓学会の家族性膵癌レジストリ .....	2
コラム：病診連携を生かした膵癌早期診断.....	4
コラム：膵癌に対する高精度放射線治療 .....	6
コラム：ハイパーサーミア .....	8
コラム：膵癌に対する免疫療法.....	10
コラム：臨床試験の必要性 .....	12
コラム：ステントと化学療法、放射線療法.....	14
コラム：悪液質を伴う膵癌患者における栄養支持療法について」 .....	17
コラム：患者向け資材（パンフレット）を情報提供の際に用いることは推奨されるか ....	19
コラム：医療従事者が患者とのコミュニケーション・スキルを身に付けることは推奨されるか .....	21
コラム：患者会と医療関係者はがん医療のアウトカムを改善するために協働することはできるか？ .....	24

コラム：日本膵臓学会の家族性膵癌レジストリ

(「1. 診断法」に挿入 DD1-4 の後)

一対以上の第一度近親者(親子・兄弟姉妹)に膵癌患者のいる家系を家族性膵癌家系と言ひ、家族性膵癌家系に発生した膵癌を家族性膵癌と呼ぶ。膵癌の5~10%は家族性膵癌であり、家族性膵癌家系においては、膵癌発症リスクが有意に高い。そこで、1990年代から欧米では家族性膵癌家系の登録制度(レジストリ)を設けて定期的検診を行い、膵癌早期診断を実現する試みが続けられてきた。わが国では、2013年に日本膵臓学会が全国規模の家族性膵癌レジストリを初めて設立し、2014年に日本膵臓学会家族性膵癌登録制度(略称JFPCR)の運用を開始した。登録対象者は①膵腫瘍患者、②膵腫瘍患者の第一度近親者・第二度近親者または配偶者、③膵癌に関連する遺伝性腫瘍家系・遺伝性膵炎家系の個人である。登録者は、本人の病歴・生活習慣、家族の病歴等に加えて、リスクファクターとされる喫煙、糖尿病、ピロリ菌感染歴などについて回答する。これまで全国8施設でオンライン登録が行われており、89家系、668人が登録されている(2018年12月)。収集したデータは匿名化し、京都大学ゲノム医学センターのサーバーで一元管理している。年一回、登録された家系の連絡担当者に追跡調査用紙を送付、返信にて近況報告(家族内の癌発症者などの情報)を受ける。この追跡調査により疫学的研究を行うと同時に、さまざまな付随研究を計画している。また現在、家族性膵癌レジストリ委員会を中心として膵癌早期診断に向けたスクリーニングに関するエキスパート・コンセンサスについて検討中である(北野雅之班長)。このエキスパート・コンセンサスでは、1) 第一度近親者に2名以上の膵癌患者がいる、2) 膵癌に関連した遺伝子異常をもつ(Peutz-Jeghers症候群など)、3) 第一度近親者に膵癌患者がおり、かつ自身が何らかの膵癌関連遺伝子変異を有する、のいずれかの条件に該当する個人を対象としてスクリーニングを実施することを推奨している。膵の画像診断は、主に膵実質を描出する検査と、主に膵管を描出する検査に大別できる。膵実質を描出する検査として、造影CT、超音波内視鏡、腹部超音波検査、膵管を描出する検査として、MRIが挙げられる。膵実質を描出する検査と膵管を描出する検査の両方を実施することを推奨されている。特に超音波内視鏡は高解像度であるため、高リスク群においては最も重要な検査と考えられている。経過観察の方法としては、造影CT、超音波内視鏡、腹部超音波、MRIのうちのどれか1種類以上を、6ヶ月間隔で実施することが推奨されている。また、膵実質を描出する検査と膵管を描出する検査を交互に実施することが望ましい。なお、造影CT検査では膵実質を詳細に観察できるが、放射線被曝を考慮する必要がある。経過観察で、何らかの画像上の変化が出現した場合には、他の画像検査を含めて精密検査を実施する。血液中の膵酵素、腫瘍マーカー等の変動についても継時的に観察することが望ましい。以上のコンセンサスは限られた専門家の意見を集約したものであり、エビデンスに基づいたものではない。さらに多くの専門家の意見を集約し、また実際に

前向きスクリーニングを実施することで、エビデンスを蓄積していくことが重要と考えられる。

#### 参考文献

1. Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, et al. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World J Gastroenterol.* 2017;23:935-948.
2. Wada K, Takaori K, Traverso L W, et al., Clinical importance of Familial Pancreatic Cancer Registry in Japan: a report from kick-off meeting at International Symposium on Pancreas Cancer 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20:557-66.
3. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64: 2634-2638
4. Canto M I, Goggins M, Hruban R H, et al., Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4: 766-781, 2006.
5. Wada K, Takaori K, Traverso LW. Screening for Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am.* 2015;95:1041-52.
6. Canto M I, Harinck F, Hruban R H, et al., International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut.* 62: 339-347, 2013.

コラム：病診連携を生かした膵癌早期診断

(「1. 診断法」に挿入 DD3-3 の後)

近年、膵癌早期診断を目指して病診連携を生かしたプロジェクトが国内各所で開始されている。その具体的な内容は、①主にガイドラインに記載されている膵癌の危険因子を中核施設から連携施設および医療圏の関係機関に十分に啓発。②連携施設では、危険因子を複数以上有する症例に対して、腹部 US や血液検査等を介入。③膵管拡張や膵嚢胞性病変などの間接所見を認めた場合、医療圏の中核施設に紹介。④中核施設では膵全体を俯瞰する目的で、低侵襲かつ外来で施行可能な腹部 MRI (MRCP) や EUS を行い、異常所見の有無を確認。⑤異常所見の状況に応じて、EUS ガイド下穿刺吸引法 (EUS-FNA) や ERCP の適応を判断。⑥経過観察となった場合は、中核施設と連携施設が協働して施行。であり、以上の①～⑥を基軸として、各地域で診療状況に合わせたプロジェクトが展開されている 1)。

広島県尾道市では、2007 年から上記の取り組みが医師会と行政との協働 (以下尾道方式) で展開されており、早期診断例 (Stage 0, I) の増加、5 年生存率の改善などの成果が現れている 2)。大阪市北部地区では、2013 年から多数の中核施設と医師会が協働でプロジェクトが展開され、外科切除率の向上、微小膵癌症例の増加などの成果が現れており、大都市圏での医療連携構築のモデルケースとなる可能性がある 2)。山梨地区では、2011 年から大学病院と、検診施設が協働し、拾い上げから精査までを円滑に行う連携体制が構築されている。その結果、Stage 0, I 症例の増加、健診発見例の 5 年生存率の改善等の成果が現れており 2)、健診施設と中核施設が協働したモデルケースとなる可能性がある。大阪府岸和田地区では、2014 年からプロジェクトが展開されている。点数化された『膵癌拾い上げのチェックリスト』が作成され、一定の点数以上の症例を精査対象とした。その結果、2014 年 11 月から 2 年間で、244 例の精査対象のうち 28 例が膵癌と診断され、53.6%は Stage I, II であった 3)。岸和田地区の特徴は、『チェックリスト』を通じて専門外の連携施設の医師でも参加しやすい配慮がなされ、今後各地区においてプロジェクトの展開を模索している地域の良いモデルケースとなる可能性がある。

膵癌の予後改善には集学的治療法の発展とともに早期発見は必須である。今後、多くの地区で病診連携を生かしたプロジェクトがさらに展開されることが期待される。

#### 参考文献

- 1) 花田敬士、宮野良隆. 病診連携を基軸とした膵癌早期診断. 日本医事新報 2016: 4832: 41-46.
- 2) 花田敬士、清水晃典、南 智之、他. 膵癌早期発見への取り組み. 地域医療連携システムの構築. 日本消化器病学会雑誌 2018: 115:327-333.
- 3) Sakamoto H, Harada S, Nishioka N, et al. A social program for the early

detection of pancreatic cancer: the Kishiwada Katsuragi Project. *Oncology* 93 (supple 1) 89-97, 2017.

コラム：膵癌に対する高精度放射線治療

(「2. 治療法、局所進行切除不能膵癌の治療 (L)、A. 放射線療法 (R)」に挿入 LR4 の後)

放射線治療の高精度化により、体幹部定位放射線治療 (SBRT; stereotactic body radiotherapy)、強度変調放射線治療 (IMRT; intensity-modulated radiotherapy)、粒子線治療などの新しい照射技術を用いた放射線治療が臨床応用されている。高精度放射線治療の膵癌に対する現状と今後の展望をまとめる。

### 体幹部定位放射線治療：SBRT

体幹部定位放射線治療は、小さな照射範囲で線量を集中的に照射する治療法である。通常照射法では1回 1.8-2 Gy、週 5 回、5-6 週間の分割法が行われるのに対して、体幹部定位放射線治療では1回 6-25 Gy、1-6 回の分割法が用いられる。米国からの後ろ向き調査によると、切除不能局所進行膵癌を対象として、化学療法単独または通常照射法による化学放射線治療に比較して、良好な生存期間中央値 (13.9 ヶ月) であったと報告されている<sup>1)</sup>。有害事象は1回線量が高いと増加する傾向にあり、至適な分割線量、分割回数の決定が今後の課題である。

### 強度変調放射線治療：IMRT

強度変調放射線治療は多方向から強弱をつけた放射線を照射することで、正常組織への線量を最小限に抑えながら、腫瘍により多くの放射線を照射する治療法である。膵癌においては、消化管や腎臓、肝臓への線量低減および原発巣への線量増加を目的として臨床応用されている。線量は1回 1.8-2.4 Gy、総線量 45-60 Gy が用いられ、Grade 3 以上の急性期有害事象の頻度が低減可能と報告されている<sup>2)</sup>。今後は IMRT を用いた線量増加の意義について結果が待たれる。

### 粒子線治療

粒子線治療は、放射線の一つである陽子線や炭素線といった粒子線を用いた治療法であり、一定の深さにおいて急激に高いエネルギーをその部位に与える性質を持つ。このため腫瘍へ高い線量を集中させ、周囲の正常臓器への線量を抑えることが可能となる。更に炭素線 (=重粒子線) は生物学的な効果も高く、X 線に抵抗性の骨肉腫や悪性黒色腫などに対して高い効果が示されている。膵癌も代表的な X 線抵抗性癌と考えられており、重粒子線治療による治療成績の向上が期待されている。

また、粒子線治療では、粒子線を発生させ、放射線療法に必要なエネルギーまで加速するには、X 線を発生させるための数十倍ものエネルギーを得るためのサイクロトロンやシンクロトロンといった特殊 (巨大) な加速施設が必要となる。そのため、施設の建設コストや治療機器のランニングコストがかかることが短所である。

本邦においては切除不能局所進行膵癌を対象に、2003年から炭素線治療による第I/II相臨床試験が開始された。現在は炭素線55.2 Gy(RBE)/12回を用いた治療が先進医療として行われ、生存期間中央値25.1ヶ月、2年生存率53%と良好な成績が報告されている<sup>3)</sup>。

#### 参考文献

- 1) de Geus SWL, Eskander MF, Kasumova GG, et al: Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: A nationwide review. *Cancer* 2017;123:4158-67.
- 2) 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.
- 3) Shinoto M, Terashima K, Suefuji H, et al: A single institutional experience of combined carbon-ion radiotherapy and chemotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2018;129:333-9.

コラム：ハイパーサーミア

(「2. 治療法、局所進行切除不能膀胱癌の治療 (L)、A. 放射線療法 (R)」に挿入 LR4 の後)

### 生物学的な根拠

39～45℃の加温を電磁波により行う温熱療法（ハイパーサーミア）は、本邦では1990年より癌種によらず健康保険適応となり集学的治療の一環としてがん治療に用いられている。

1960年代から始まった基礎研究による多くの生物学的根拠があり、放射線療法や化学療法との併用で増感効果が期待できる<sup>1)</sup>。放射線や抗癌剤によるDNA損傷の修復阻害や、抗癌剤の細胞膜の透過性亢進が得られる。放射線抵抗性の細胞環境や細胞周期に有効性が高い。43℃以上の加温では直接的な殺細胞効果が得られる。生体では腫瘍の方が正常組織より温度上昇しやすい。39～42℃の低めの温度域では、腫瘍内血流量の増加や酸素化が得られる。また、熱ショックタンパク質を介した、がん特異的な免疫賦活が期待される。

### ハイパーサーミアの治療方法

腫瘍の存在する領域を体表面から高周波を用いて加熱する外部加温法が普及している。本邦で多く用いられている誘電型加温装置は一对の柔軟な袋（ボラス）で身体を挟み密着させ、その外側に配置される電極にHF帯の高周波を加える。体の厚みより大きな直径の電極を用いると電極間の電流密度が均一となり体の深部まで加温することができる。ボラス内の液体を循環冷却することで、体表面の過熱・疼痛を抑制し深部の加温効率を高める。1回40～60分程度、週1～2回、放射線療法期間中に総5回程度行うことが多い。タイミングは、放射線照射直後あるいは抗がん剤投与時と同期して施行される。

### ハイパーサーミアの治療効果

普及当初より42℃以上の良好な温度上昇の得やすい乳癌、頭頸部癌、皮膚悪性黒色腫などの表在性腫瘍では、高いエビデンスが得られている<sup>1)</sup>。放射線療法にハイパーサーミアを追加することで、腫瘍完全消失率や局所制御率の有意な改善が複数のランダム化比較試験やそのメタアナリシスで示されている。その後、加温装置の改良がなされ、深在性腫瘍においても40～41℃程度の加温が可能となり、子宮頸癌や直腸癌ではランダム化比較試験で有効性が示されている<sup>1)</sup>。化学療法との併用に関しては、軟部肉腫においてランダム化比較試験が施行され有効性が確認されている。副作用は、低温熱傷による皮下脂肪の硬結・疼痛を生じうるが、多くは一過性である。放射線療法

や化学療法の副作用の増加は、いずれのランダム化比較試験においても認めていない。

問題点としては、不十分な腫瘍内温度上昇にとどまった症例群では、有効性が得られなかったとする報告が多い。また、治療を行っている施設数が少なく、加温の精度管理や良好な加温が可能な症例群の選別の重要性が高い治療法と言える。

### 膵癌に関する臨床試験

膵癌に対するハイパーサーミアは、放射線療法や化学療法との併用に関する第2相試験までの報告にとどまり、ランダム化比較試験の結果は報告されていない<sup>2)</sup>。現在、局所進行膵癌に対して、導入化学療法を施行した後に行われる化学放射線療法にハイパーサーミアを加えるか否かのランダム化比較試験 (HEATPAC study, *ClinicalTrials.gov* (NCT02439593)) が施行されおり、その結果が注目されている。

### 参考文献

- 1) Datta NR, et al: Local hyperthermia combined with radiotherapy and-/or chemotherapy: recent advances and promises for the future. *Cancer Treat Rev.* 2015;41:742-53
- 2) van der Horst A, et al: The clinical benefit of hyperthermia in pancreatic cancer: a systematic review. *Int J Hyperthermia.* 2018;34:969-79

コラム：膵癌に対する免疫療法

(「2. 治療法、遠隔転移を有する膵癌の治療 (M)、A. 化学療法 (C)」に挿入 MC3 の後)

### 免疫療法への期待

生体の免疫系は自己と非自己を識別し、非自己を排除する生体防御システムである。「がん」を非自己として認識し、排除できれば、余計な薬を使うこともなく、理想の治療法と期待されてきた。しかし、免疫系は自己の細胞を攻撃しないための免疫抑制機構も備えており、過剰な活性化を抑え適度な免疫の恒常性が維持されている。

これまで多くのがん免疫療法が試みられてきたが、ほとんどの免疫治療で有効性は得られていなかった。膵癌においても血管新生抑制や細胞増殖抑制を目的としたペプチドワクチンの臨床試験がいくつか行われたが、失敗に終わっている。これらの結果から、膵癌診療ガイドライン 2016 年版では、切除不能膵癌に対する免疫療法は一般臨床として行わないことが提案されている。

一方、免疫抑制機構として、CTLA-4 と PD-1/PD-L1 の免疫チェックポイントのメカニズムが明らかとなり、それぞれの阻害薬ががん免疫療法に登場した。その功績から米テキサス大学ジェームズ・アリソン教授と京都大学本庶佑教授が 2018 年のノーベル医学生理学賞を受賞されたことも記憶に新しい。

### 免疫チェックポイント阻害薬の開発

免疫チェックポイント経路は、大きく cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) および Programmed cell death-1 (PD-1) とそのリガンド (PD-L1) に分けられる。CTLA-4 はがんの免疫を担う細胞傷害性 T 細胞の活性化を抑制する。一方、PD-1/PD-L1 は主に T 細胞ががん細胞を攻撃する部分でブレーキをかけるシステムとして働いている。

CTLA-4 の阻害薬としては、イピリムマブとトレメリムマブが開発され、イピリムマブは黒色腫および腎細胞癌に適応が承認されている。PD-1 阻害薬はニボルマブ、ペムブロリズマブがいち早く開発され、黒色腫や肺癌をはじめとして多くのがん種で使われている。PD-L1 阻害薬もアベルマブ、アテゾリズマブおよびデュルバルマブが非小細胞肺癌などで承認されている。これら以外にも新しい免疫チェックポイント阻害薬が次々と開発されつつある。

### 膵癌における免疫チェックポイント阻害薬

膵癌は PD-L1 の発現が低く、かつリンパ球が少ない腫瘍で、腫瘍特異的変異抗原 (neoantigen) の発現も多くなく、免疫チェックポイント阻害薬が効きにくいがん種とされる。一方、免疫チェックポイント阻害薬の効果とマイクロサテライト不安定性 (MSI) や DNA ミスマッチ修復の欠損 (dMMR) との関連が報告され、がん種に関係なく抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の効果が期待できると報告された。膵癌も MSI-high、dMMR の頻度はそ

れ程多くないものの良好な効果が得られている。

現在、免疫チェックポイント阻害薬はがん薬物療法の大きな柱になっている。さらに免疫チェックポイント阻害薬単独から、分子標的薬、化学療法、放射線療法などとの併用による複合的免疫治療の開発が進められている。膵癌でも有効な免疫療法の確立が期待される。

#### 参考文献

- 1) Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-264
- 2) Teng MW, et al: Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res* 2015;75:2139-2145
- 3) Le DT, et al: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.

コラム：臨床試験の必要性

（「2. 治療法、遠隔転移を有する膵癌の治療（M）、A. 化学療法（C）」に挿入 MC3 の後）

## 臨床試験とは

新しい診断や治療法は有効性と安全性が確認された後、はじめて広く用いることができる。臨床試験は新しい医療手段の総合的な有用性を評価するために行う前向き研究をいう。特に、医薬品や医療機器の場合は国の承認をもって保険適用となり、日常診療で使われることになる。この承認のための臨床試験が「治験」である。

## 臨床試験の種類

臨床試験は目的に応じて第 I 相、第 II 相、第 III 相の 3 段階に分かれる。第 I 相試験では初期の安全性、薬物動態のデータ収集、適切な用法用量の決定を行う。第 II 相試験ではがん腫や病態を特定して有効性と安全性を探索的に評価する。第 III 相試験は新しい治療法の有用性を最終的に評価する検証試験であり、従来の標準治療、あるいはプラセボとのランダム化比較試験となる。

## 臨床試験の倫理規定

臨床試験は倫理的かつ科学的に行う必要がある。医学研究の倫理は「ヘルシンキ宣言」が基本となっている。2014 年、文部科学省と厚生労働省から「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が出された。この倫理指針には、研究者や研究責任者の責務、研究計画の作成、インフォームドコンセント、個人情報保護、重篤な有害事象への対応、研究の信頼性確保など臨床試験に関する指針が詳細に記載されている。

上記の倫理指針はあくまで指針であり、罰則規定がなかったが、2018 年、「臨床研究法」が施行された。医薬品・医療機器の有効性と安全性を評価する臨床試験のうち、未承認・適応外の医薬品等（医療機器を含む）を使用する研究と企業から研究費をもらって行う介入研究は特定臨床研究として手続きを踏むことが求められている。これは法律であり、厳格に遵守する必要がある。

## 臨床試験の位置づけ

医療の進歩は客観的なエビデンスの積み重ねであり、エビデンスは臨床試験によって作られる。新しい治療は常に大きな期待がかけられるが、臨床試験でその有用性が証明されることはむしろ少ないのが現状である。新治療の有用性の確認には、科学的・倫理

的に質の高いランダム化比較試験(第Ⅲ相試験)が求められる。質の高い臨床試験とは、適切な仮説の設定、試験デザイン、実施体制、など多くの手間暇がかかる。そこで有用性が確認されれば、ガイドライン等で広く実施されることが推奨される。逆に、有用性が証明されていない段階では一般の臨床現場で行うことは勧められないことになる。臨床試験での治療はあくまで試験中の治療であり、安全性の懸念とともに、現在の標準治療の機会を逸することになる、ということを理解しておく必要がある。

## 最後に

膀胱癌は依然極めて予後不良のがん腫である。近年、新しい有効な治療法が数多く確立してきたが、まだ十分とはいえない。膀胱癌患者の予後のさらなる改善ため、多くの質の高い臨床試験の実施が期待される。

コラム：ステントと化学療法、放射線療法

（「2. 治療法、支持・緩和療法（S）、A. ステント療法（St）」に挿入 SSSt4 の後）

胆管狭窄に対してのステント留置は必要不可欠である。ステントの種類は、長期開存を期待すべく、細径のプラスチック製よりも太径のメタリック製が選択され、アンカバードステントよりもステント内イングロースが起こりにくいカバードステントが第一選択となっている<sup>1)</sup>。一方でステント留置後の胆管炎や再閉塞などのトラブルにより化学療法中断を余儀なくされる。

膵癌では遠位胆管狭窄が多く、その乳頭部との位置関係上、十二指腸内にステントを出して留置することが多い。数年前に物理的に逆行性胆管炎を予防すべく逆流防止弁付きステントが販売されたが、まだ汎用にはつながっておらず<sup>2)</sup>、また投薬による予防策としてウルソデオキシコール酸や抗生剤の予防的内服の検討もされたが十分な結論が得られていない<sup>3)</sup>。プラスチックステントや、カバード金属ステントでは抜去が可能であるが、ステントの定期交換についてもそのタイミングはコンセンサスが得られておらず、また頻回な入院は患者のQOLを下げる可能性もあり、高価な金属ステントの頻回な交換も含めて考えると、医療コストの面からも必ずしも好ましいことではない。以上のように、現時点ではステントトラブルの完全な予防策はなく、いかにしてこれらを減らせるかが今後も永年の課題となるだろう。より開存期間の長いステント製品や留置法の開発も必要である。

胆管ステント留置後の膵癌患者に対する化学療法の安全性自体に着目した文献や大規模なデータはないが、FOLFIRINOXの国内第2相試験の報告では、胆管ステント留置患者において発熱性好中球減少症の発生率が高いと報告されており<sup>4)</sup>、施行時は注意が必要である。骨髄抑制など副作用に留意しつつ化学療法を行うことが重要である。

一方で、膵癌による十二指腸狭窄に対するステント留置は、従来の外科的胃空腸吻合術よりも低侵襲かつ化学療法の導入までの期間も短いと言われており<sup>5-6)</sup>、普及してきている。化学療法の導入が十二指腸ステント留置後の予後因子であるというretrospectiveな報告もあり<sup>7)</sup>、化学療法併用の有用性も示唆される。ただしカバードステントはアンカバードステントよりも閉塞には強いものの、逸脱のリスクは高いと言われており<sup>8)</sup>、十二指腸ステントの選択には注意が必要である。

放射線療法については、胆管ステント留置患者に対する照射の可否や、治療効果への影響に関する定説はなく、膵癌の放射線治療を扱う臨床試験でも、胆管ステント留置患者は除外基準とはなっていないことが多い。ステント留置部周囲の仮性動脈瘤形成部から

出血をきたした報告があり<sup>9)</sup>、その原因が放射線療法、ステント留置のいずれかは不明であるが、これらを念頭に置いた診療が必要である。

#### 参考文献

- 1) Kitano M, et al. 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.* 108:1713-22, 2013.
- 2) Hamada T, et al. Antireflux Metal Stent as a First-Line Metal Stent for Distal Malignant Biliary Obstruction: A Pilot Study. *Gut Liver.* 11:142-148, 2017.
- 3) Lamarca A, et al. Impact of biliary stent-related events in patients diagnosed with advanced pancreatobiliary tumours receiving palliative chemotherapy *World J Gastroenterol.* 22:6065-6075, 2016.
- 4) Okusaka T, et al. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci.* 105:1321-6, 2014.
- 5) Yoshida Y et al. Gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for gastric outlet obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer. *Pancreatology.* 17:983-989, 2017.
- 6) Uemura S, et al. Endoscopic duodenal stent versus surgical gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction in patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreatology.* S1424-3903: 30082-6, 2018.
- 7) Kobayashi S, et al. Duodenal stenting followed by systemic chemotherapy for patients with pancreatic cancer and gastric outlet obstruction. *Pancreatology.* 16:1085-1091, 2016.
- 8) Hamada T, et al. Covered versus uncovered metal stents for malignant gastric outlet obstruction: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc.* 29:259-271, 2017.
- 9) 森下直紀ら. 進行膵癌に対する陽子線治療後に仮性動脈瘤から胆管メタリックステント内に出血をきたした1例. *日消誌.* 110:2127-2135, 2013.



コラム：悪液質を伴う膵癌患者における栄養支持療法について

（「2. 治療法、支持・緩和療法（S）、B. 支持・緩和療法（Sp）」に挿入 SS2 の後）

膵癌に伴う悪液質（カヘキシア）の状態は従来の栄養支持で改善することは困難とされている。しかし、いくつかの栄養支持療法については、エンドポイントを生存期間の延長ではなく、苦痛の除去や化学療法耐用性の向上、QOL の改善などにおいて、その効果を検討した報告があり、これらがガイドラインとして推奨できるかを検討した。

悪液質には様々な段階があり、少なくとも前悪液質、悪液質、不可逆的悪液質の3段階では、栄養状態の程度だけではなく、栄養に対する代謝反応や生命予後が大きく異なる。したがって、段階別の検討が必要である。さらに、栄養支持療法も投与ルート法、投与エネルギー量の増減、栄養素の組成が異なった栄養剤の使用、特別な栄養成分を強化する方法などさまざまな方法があることあり、対象となる方法を適切に設定する必要もある。そのような背景であるため、設定するクリニカルクエスチョンが栄養支持療法をすることの是非なのか、ある特別な方法の推奨なのか、明確に設定することは困難であった。通常使用される経口栄養剤に n-3 系脂肪酸を加えた栄養支持療法の RCT (Bauer et al, Clinical Nutrition 2005:24, 998-1004) が1本あったが、他に質の高い研究報告は認めなかった。この報告では、n-3 系脂肪酸を加えることで、食事摂取量の増加があり、有害事象はなく、さらにエンドポイントとして設定した体重増加を認めたとしている。しかし、除脂肪体重と QOL（質問票）では対象群と有意差を認めなかった。n-3 系脂肪酸が膵癌において悪液質の進行を遅らせることは 2001 年に Barber らが報告 (Barber et al, Nutr Cancer 2001:40, 118-124) しており、他のいくつかの癌腫においても同様の報告がある。基礎研究において、この n-3 系脂肪酸の作用は AKT 経路の抑制によるものとの報告 (Ding et al. Nutrient 2018:10, E1289) もあり、今後さらに臨床例で質の高い研究で検討されることが期待される。

食事をすることができる、すなわち栄養を摂取することができるということは、一般的な健康の指標となっていることもあり、栄養支持療法に対する患者（家族）の希望は強いと思われるが、逆に患者（家族の）身体的精神的負担を増やす場合もある。さらに通過障害などにより継続が困難となる栄養支持療法もある。通常食事や既に開始されている経腸栄養剤や特定栄養成分の投与を積極的に中止することも現実には考えにくい。アウトカム改善に寄与するエビデンスがない栄養支持療法を新たに導入したり、継続したりすることは患者のメリットにはならないのは当然である。さらにコストに関しても食事は生活費ではあるのだが、食事扱いの介入方法と薬剤としての介入方法によ

って負担が異なる点，さらに材料だけではなく手間がかかる点などが問題点となる．このように，様々な検討事項や問題点のある膵癌の栄養療法については，改めて別個にガイドラインや手引きなどの発行が企画されても良いかもしれない．

コラム：患者向け資材（パンフレット）を情報提供の際に用いることは推奨されるか  
（「2. 治療法、支持・緩和療法（S）、B. 支持・緩和療法（Sp）」に挿入 SSt3 の後）

肺癌患者は、がんの診断時から治療過程を通して重要な意思決定に何度も直面する。治療選択などの重要な面談場面で、患者が自身の目標や価値観、将来の生活への影響を考慮し、納得して意思決定をするためには、必要な情報を収集して理解し、疑問や気がかりを的確に医療者に伝えることが重要となる。

患者の多くは情報が制限されずにあらゆる情報を知りたいと望んでおり（Tattersall et al., J Clin Oncol, 1994）、意思決定に積極的に参加した患者はそうでない患者よりも満足感（Gattelari et al., SocSci Med, 2001）やQOL（Steet et al., Med Decis Making, 1997）が高いことが示されている。しかし一方で、患者は予後や終末期の問題などの繊細な話題を予期せずに話し合うことで困難を感じることも知られている（Arora, Soc Sci Med, 2003）。そのため、患者が事前に準備し、意思決定を支える目的でコミュニケーションを促進するための資材が開発されている。

世界的に最も多く用いられている資材として質問促進パンフレットがある。病状や治療、治療中の生活などに関する質問例をあらかじめ記載したパンフレットである。患者は治療や今後の方針を決める重要な面談の前に、予めパンフレットに目を通し、質問したい項目に印を付けたり、メモを記し、面談時にそれを見ながら、あるいは医師に示しながら話し合う。患者が必要な情報を得て、積極的に意思決定に参加することを評価する指標として患者から医師への質問数が用いられる（Butow et al., Ann Oncol, 1994）。無作為化比較試験の系統的レビューにより患者の不安を増悪させることなく、患者から医師への質問数が増すことが明らかとなっている（Brandes et al., Psychooncology, 2015）。我が国においても難治がんの診断をうけた初診患者を対象に、初回治療に関する説明の際に用いる質問促進パンフレットが開発され有用性が示されている（Shirai et al., Psychooncology, 2013）。

近年では、患者への質問促進パンフレットの配布と使い方の指導と医師への短時間の個別のコミュニケーション技術研修を組み合わせた介入が行われ、音声分析から患者中心のコミュニケーションが増加することが報告されており（Epstein et al., JAMA Oncol, 2017）、臨床実装や普及の観点から注目されている。

このような患者向け資材（パンフレット）を重要な面談時に用いることで、患者の不安を増悪させることなく、患者から医師への質問数や医師の患者中心のコミュニケーション行動が増え、結果として患者の意向に即した治療、療養が実現することが期待され

る。

コラム：医療従事者が患者とのコミュニケーション・スキルを身に付けることは推奨されるか

（「2. 治療法、支持・緩和療法（S）、B. 支持・緩和療法（Sp）」に挿入 SSt3 の後）

肺癌患者の診療にあたる医療従事者は、がんの診断時から終末期まで治療過程を通して患者やその家族とのコミュニケーションが求められる。医療者のコミュニケーションは患者の精神的健康やQOL、医療者への信頼感、情報の理解などに影響を及ぼすことから、がん対策基本法においても医師のコミュニケーション技術の向上が求められている。学習法として、世界的にコミュニケーション・スキル・トレーニング（CST）が行われている。CSTとは、患者や家族との面談中の会話の開始、情報収集、説明、計画、終了の仕方などのコミュニケーション（行動）を構造的、系統的に学習するプログラムであり、悪い知らせの伝え方や意思決定の共有に焦点を当てたワークショップである。CSTは、トレーニングを受けたファシリテーターがいる小グループで、学習者中心のロール・プレイとフィードバックを含むプログラム（ESMO /ASCO Recommendations for a Global Curriculum in Medical Oncology, 2016）であり、スキルを向上させる効果があることが系統的レビューで示されている（Moore et al., Cochrane Systematic Review, 2018）。その有効性の評価には、レベル1として参加者である医師の評価（例：自己効力感や態度の評価）、レベル2として学習効果の評価（例：模擬患者の評価）、レベル3としてコミュニケーション（行動）の評価（例：録画ビデオや録音音声の第三者による評価）、レベル4として患者アウトカムの評価（例：不安や満足感の評価）が用いられる（Kissane, J Clin Oncol, 2012）。CSTは米国臨床腫瘍学会のコンセンサス・ガイドラインにおいても推奨されている（Gilligan et al., J Clin Oncol, 2017）。

我が国においても、がん患者の意向に即した2日間のCSTプログラム（SHARE-CST）が開発され、がん専門医を対象とした無作為化比較試験が行われ、統制群と比して介入群の医師は望ましいコミュニケーション（行動）が多く、自己効力感が高く、患者の抑うつは低く、医師への信頼感が高いことが示されている（Fujimori et al., J Clin Oncol, 2014）。また、看護師を対象とした無作為化比較試験により、介入群の看護師の面接を受けたがん患者の抑うつ・不安が低く、がんに対する前向きさが高いことが示されている（Fukui et al., Cancer, 2008）。SHARE-CST、およびファシリテーター養成講習会は、2007年より厚生労働省委託事業として、2017年より日本サイコオンコロジー学会が主催し、日本緩和医療学会との共催で実施され、普及が進められている。

**肺癌患者の心理的・社会的・経済的問題に対する支援**

（「2. 治療法、支持・緩和療法（S）、B. 支持・緩和療法（Sp）」に挿入 SSt5 の後）

がん患者が直面する心理的・社会的・経済的問題は、“Death”（死への不安・恐怖）、“Dependence”（医療従事者や家族などの他者への依存）、“Disfigurement”（治療や手術による容姿の変貌とそれによる心傷）“Disability”（仕事や役割などの社会的能力の低下）、“Distance”（他者との関係に距離感が生じることによる阻害・崩壊）という“5つのD”として示されている。<sup>1)</sup>

### 1) 心理的・社会的・経済的問題が治療の継続にもたらす影響

かつて、がん患者の苦痛は治療や手術による容姿の変貌といった身体的苦痛やそれによる心傷が上位を占めていた。<sup>2)</sup> 支持療法薬の開発が発展を遂げた今、がん患者が苦痛としてあげる事柄は家族や仕事、社会活動への影響や経済的負担といった事柄が身体的苦痛を上回る状況にある。<sup>3)</sup> また、これらの問題に直面している患者はそうでない患者と比較すると、うつ病発症や緊急受診率に有意に影響していること、約90%が内服のコンプライアンスにネガティブな影響を与えていること<sup>4)</sup>も報告されている。

すなわち患者のQOL維持・向上や治療の安全な完遂の観点から、医療機関における心理的・社会的・経済的支援の提供は、今や必要不可欠ということである。具体的支援は以下のようなものがあげられる。

### 2) 社会資源の活用促進

経済的問題、社会復帰、介護力不足、言語の問題等、実用的な問題に対し、地域の社会資源や、公的社会保障制度の活用を促進し、問題の解決の支援を行う。

### 3) 患者教室・サポートグループを通じた支援

患者教室・サポートグループは、主に多職種から構成される患者教室やセルフケア講習会、茶話会の形式で提供される。対象となる事柄や参加の意義としては、①がんにより生じる身体的変化や心理的反応を知り対処方法を知り、病気への適応を高めること、②生活上の困難に対する実践的な対処方法を他患者から体験的知識として獲得すること、③役割変化に伴う喪失感に対し、他者とのコミュニケーションを通じて自尊心を取り戻すことなどがあげられる。<sup>5)</sup>

### 4) 支援ニーズの把握と医療ソーシャルワーカーへのコンサルテーション

心理的・社会的・経済的問題に対する支援のニーズは、時間的経過や身体状況とともに変化する可能性が高い。医師・看護師らは、がん診断時・退院時等、治療の転帰ごとに患者・家族に支援ニーズの有無を確認することが望ましい。尚、患者・家族が支援を希

望した場合は、医療ソーシャルワーカーが介入することが可能である。医療ソーシャルワーカーは、他職種と協働して患者とその家族の心身の状況把握や意思決定プロセスの特徴とその際のキーパーソン等を評価した上で、問題解決に有用な社会資源の同定と情報提供を行うとともに、動機づけやコミュニケーション支援を通じて問題解決の支援を行う。

## 文献

- 1) Goldberg R , Cullen L . Depression in geriatric cancer patients : guide to assessment and treatment . The Hospice Journal 1986 : 2 :79-98
- 2) Coates.A.et.al : On the receiving end-patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. Eur J Cancer Oncol. 19(2).1983,203-8
- 3) Careile.N.et.a : Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. cancer. 95(1).2002,155-63
- 4) Mellace J.The Financial Burden of Care : Social Work Today,Vol.10 No2.2010,14
- 5) 竹中文良 : がん患者とその家族を対象とする医療相談システム開発のための基礎研究,  
文部省科学研究費補助金研究成果報告書,2001

コラム:患者会と医療関係者はがん医療のアウトカムを改善するために協働することはできるか?

(「2. 治療法、支持・緩和療法 (S)、B. 支持・緩和療法 (Sp)」に挿入 SS5 の後)

#### ■膵癌患者のアンメットニーズ

「がんとの戦い」が 1970 年代初めに米国政府により宣言されたとき、全がん種の平均 5 年生存率はわずか約 50%だった。アメリカの国立がん研究所 (NCI) の研究助成金によるがん研究のおかげで、平均 5 年生存率の平均は現在約 75%となった。しかし“まだ生存率が 50%を下回る”多くの難治性のがんがある。これらのがんは、「致命的な難治性がん (deadly recalcitrant cancers)」と定義された。

NCI による全がん種の生存率は驚異的な数値で、4 人に 3 人はがんになっても生還することを表す。しかし、残念ながら難治性がんの筆頭である膵癌は、依然として一桁の 9%である。この状況から脱出するためには、早期発見に繋がる検査法と転移がんでも抑制できる治療法の開発が求められている。

#### ■アメリカで難治性がん連合 (Deadliest Cancers Coalition (DCC)) の誕生

2017 年の癌の全死亡者数のほぼ半数が、5 年の相対生存率が 50%未満の 7 つの難治性の部位別がん (膵がん、肺がん、肝臓がん、卵巣がん、食道がん、胃がん、脳腫瘍) が原因で亡くなっている。この悲惨な現状を看過できないと 2008 年に「膵臓がんアクションネットワーク (パンキャン)」、「肺がん連合 (Lung Cancer Alliance)」、さらに医療関係者の専門組織などが中心となり「難治性がん連合 (DCC)」が創立され、難治性がん研究法の成立に向けたロビイング活動がスタートした。

#### ■アメリカの難治性がん研究法 (Recalcitrant Cancer Research Act of 2012)

多くの人々によるロビイング活動の訴えにより、2013 年 1 月 2 日バラク・オバマ大統領により、「難治性がん研究法」が署名された。この法律では、NCI に生存率が 50%未満のがんに対処するための科学的枠組みを策定することが求められている。

#### ■日本における政策提言活動

アメリカの難治性がん研究法成立と同じく日本でも、パンキャンジャパン、全国がん患者団体連合会などが中心となりロビイング活動が活発に行われた。時間をかけた活動を通して、2016 年 12 月 9 日可決された「改正がん対策基本法」に「治療法が確立してい

ない難治性がん、患者数が少ない希少がんの研究促進」が盛り込まれた。

また、膵癌患者・家族からの強い要望である「国際標準治療薬の早期承認にむけた活動」も進めている。アメリカ食品医薬品局（FDA）の承認を受けた治療薬に関して、学会や医師と連携して要望書提出などの政策提言活動を進めている。パンキャンジャパンは、ペンブロリズマブに関する要望書を厚生労働省と開発元 MSD 社に提出した。また、膵神経内分泌腫瘍（PNET（ピーネット））に関連した核医薬品や後発品（Ga-Scan、PRRT（ピールアールティ）\*、CAPTEM（キャプテム）\*）の早期承認に関しては、ロビイング活動をはじめ、日本核医学学会、核医学診療推進国民会議、日本神経内分泌腫瘍研究会、横浜市立大学附属病院の小林規俊先生などの医療関係者などとの協力体制を通じた核医薬品の早期承認に取り組んでいる。CAPTEM の承認に関する関係資料の提出では、国立がん研究センターの奥坂拓志先生、森実千種先生、高橋秀明先生、池田公史先生、杏林大学医学部附属病院の古瀬純司先生など、大勢の医療関係者にご支援いただいている。このように患者の声を代表する患者会と医療関係者が協力し、新薬の早期承認を求める要望活動をすることで、膵癌、膵神経内分泌腫瘍のアウトカム改善につながる結果を出すことができる。

\*PRRT：ペプチド受容体放射性核種療法、\*CAPTEM：ペカペシタビン+テモゾロミド療法